

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480019719.4

[51] Int. Cl.

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 207/36 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 16 日

[11] 公开号 CN 1820003A

[22] 申请日 2004.7.8

[21] 申请号 200480019719.4

[30] 优先权

[32] 2003.7.11 [33] GB [31] 0316237.7

[86] 国际申请 PCT/SE2004/001115 2004.7.8

[87] 国际公布 WO2005/005416 英 2005.1.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.10

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P·霍尔姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

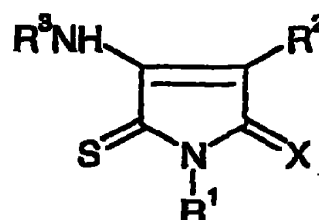
权利要求书 6 页 说明书 39 页

[54] 发明名称

用作肝脏 X 受体调节剂的吡咯-2,5-二硫酮
衍生物

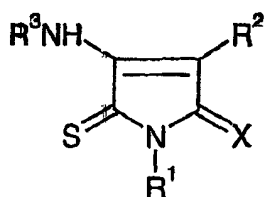
[57] 摘要

本发明涉及某些新的式(I)化合物、制备该化合物的方法、它们在核激素受体肝脏 X 受体(LXR) α (NR1H3) 和/或 β (NR1H2) 调节和治疗和/或预防临床症状,包括心血管疾病,例如动脉粥样硬化、炎性疾病、早老性痴呆、无论是否与耐胰岛素相关的脂质症状(血脂异常)、II 型糖尿病和代谢综合症的其它表现形式中的应用、涉及其治疗用途的方法和含有它们的药物组合物。



I

1. 式 I 化合物:



式I

其中:

- 5 R^1 选自苯基 (1-4C) 烷基, 其中苯基任选被 (1-4C) 烷氧基羰基或式 NR^aR^b 基团取代, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H 或 (1-4C) 烷基; 杂芳基 (1-4C) 烷基, 其中杂芳基任选被 (1-4C) 烷基或式 NR^aR^b 基团取代, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H 或 (1-4C) 烷基; 或 (1-6C) 烷基, 其任选被一个或多个如下基团取代: 氟、(1-4C) 烷氧基羰基、(1-3C) 烷硫基或任选被一个或多个
- 10 个氟取代的 (1-3C) 烷氧基;

R^2 是苯基;

- R^3 选自苯基、吡啶基或苯并咪唑基, 每个任选被如下一个或多个如下基团取代: (1-3C) 链烷酰基、任选被一个或多个氟取代的 (1-4C) 烷氧基、(1-3C) 烷硫基、或式 NR^aR^b 基团, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H、(1-3C) 烷基或 (1-3C) 链烷酰基或 R^a 和 R^b 与它们相连的氮原子一起表示吗啉代;
- 15

X 是 O 或 S,

或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 O。
- 20 3. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 S。
4. 上述任一权利要求的化合物, 其中 R^1 选自甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲氧基乙基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、4-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基。
5. 上述任一权利要求的化合物, 其中 R^3 是 4-甲氧基苯基、4-二
- 25 氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基。

6. 权利要求 1-3 的任何之一的化合物, 其中 R^1 选自甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、3-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基或;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基;

X 是 O 或 S。

7. 权利要求 1-3 的任何之一的化合物, 其中 R^1 选自乙基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、3-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基;

X 是 O 或 S。

8. 权利要求 1-3 的任何之一的化合物, 其中 R^1 选自甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基;

X 是 O 或 S。

9. 权利要求 1-3 的任何之一的化合物, 其中 R^1 选自 2-甲氧基乙基或 6-氨基-3-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基或 4-二氟甲氧基苯基;

X 是 O 或 S。

10. 化合物, 其选自如下一个或多个:

1-(2-甲氧基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二硫酮;

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2, 5-二硫酮;

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2, 5-二硫酮 ;

1-丁基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮;

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮;

1-苄基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮;

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮;

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 ;

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮;

1-乙基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 ;

1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮;

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-{[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基}-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 ;

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基}-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

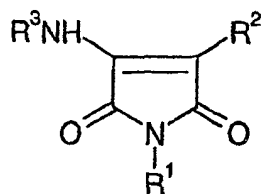
1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮和

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物。

11. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物的制备方法:

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是如权利要求 1 中所定义的,其包括使式 II 化合物:



其中 R^2 和 R^3 是如权利要求 1 中所定义的, 与硫化试剂, 例如 Lawesson 试剂, 任选在惰性有机液体, 例如芳香烃, 例如甲苯存在下在 0°C - 200°C 的温度下反应的步骤。

12. 药物制剂, 其含有与可药用的辅料、稀释剂和/或载体混合的权利要求 1-10 的任何之一的化合物。

13. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在治疗中的用途。

14. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于调节核激素受体 $\text{LXR}\alpha$ 和/或 β 的药物中的用途。

15. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防心血管疾病的药物中的用途。

16. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防动脉粥样硬化的药物中的用途。

17. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防高胆固醇血的药物中的用途。

18. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的药物中的用途。

19. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要降低肠内胆固醇吸收有关的症状的药物中的用途。

20. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

21. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

22. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防炎症性症状的药物中的用途。

23. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防早老性痴呆的药物中的用途。

24. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防动脉硬化症的药物中的用途。

25. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防 II 型糖尿病的药物中的用途。

26. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要改善 HDL 功能有关的症状的药物中的用途。

27. 权利要求 1-10 的任何之一的化合物在生产用于治疗 and/或预防无论是否与胰岛素耐量有关的脂质疾病(血脂异常)的药物中的用途。

28. 治疗和/或预防无论是否与胰岛素耐量有关的脂质疾病(血脂异常)的方法, 其包括向需要的哺乳动物给药权利要求 1-10 的任何之一的化合物。

29. 治疗和/或预防心血管疾病的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

30. 治疗和/或预防动脉粥样硬化的方法, 其包括向需要的哺乳动物给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一的式 I 化合物。

31. 治疗和/或预防高胆固醇血的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

32. 治疗和/或预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

33. 治疗和/或预防与需要降低肠内胆固醇吸收有关的症状的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

34. 治疗和/或预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

35. 治疗和/或预防与需要改善降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的方法, 其包括向需要该治疗的哺乳动物, 包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

36. 治疗和/或预防炎性症状的方法，其包括向需要该治疗的哺乳动物，包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

37. 治疗和/或预防早老性痴呆的方法，其包括向需要该治疗的哺乳动物，包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

38. 治疗和/或预防动脉硬化症的方法，其包括向需要该治疗的哺乳动物，包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

39. 治疗和/或预防 II 型糖尿病的方法，其包括向需要该治疗的哺乳动物，包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

40. 治疗和/或预防与需要改善 HDL 功能有关的症状的方法，其包括向需要该治疗的哺乳动物，包括人给药有效量的权利要求 1-10 的任何之一定义的化合物。

41. 用于治疗 and/或预防与需要调节核激素受体 LXR α 和/或 β 有关的症状的药物制剂，其含有与可药用的辅料、稀释剂或载体混合的用作活性成分的权利要求 1-10 的任何之一的化合物。

42. 药物组合物，其含有权利要求 1-10 的任何之一的化合物，并与其它治疗药物混合，所述其它治疗药物用于治疗与动脉粥样硬化的发展和进程有关的症状或疾病，例如高血压、血脂异常、高血脂、高胆固醇血、II 型糖尿病、炎症、肥胖以及与需要改善逆向胆固醇运输和/或降低肠内胆固醇吸收有关的症状。

用作肝脏 X 受体调节剂的吡咯-2, 5-二硫酮衍生物

技术领域

本发明涉及某些新的, 取代的 5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮和 1H-吡咯-2, 5-二硫酮衍生物、制备该化合物的方法、它们在核激素受体肝脏 X 受体 (LXR) α (NR1H3) 和/或 β (NR1H2) 调节和治疗和/或预防临床症状, 包括心血管疾病, 例如动脉粥样硬化、炎症疾病、早老性痴呆、无论是否与耐胰岛素相关的脂质症状 (血脂异常)、II 型糖尿病和代谢综合症的其它表现形式中的应用、其治疗用途的方法和含有它们的药物组合物。

背景技术

表现为各种血脂异常的胆固醇和脂肪酸动态平衡异常是动脉粥样硬化和因而心血管疾病 (CVD) 的原因, 该疾病是工业化国家的主要健康问题, 在发展中国家中的成年中达到同样流行。大多数研究显示他汀类药物 (statins) 降低低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇 25-30%, 冠状动脉事件的相对风险降低约 30%。尽管该有益效果是明显的, 达到 70% 的治疗人群仍保持未变化的风险。这鼓励了热切的研究以确定脂质代谢的其它正常异常, 如果有效治疗可改善现有 CVD 治疗的结果。

核激素受体 LXR α 和 β 采用氧甾醇作为天然配体, 它们显示用作对目标基因的胆固醇敏感剂, 它们对由巨噬细胞, 如 ATP 结合盒样运输因子 A1 (ABCA1) 和 apoE, 以及基因产物, 如胆固醇酯转移酶蛋白质 (CETP) 和磷脂运输蛋白质 (PLTP) 中胆固醇的流出是需要的, 这些对在逆向胆固醇运输中高密度脂蛋白 (HDL) 的功能是需要的。此外, LXR 向上调节肝脏和巨噬细胞中的脂蛋白脂肪酶, 该功能可刺激脂肪酸摄入和非常低密度脂蛋白 (VLDL) 重塑。在肝脏中, LXR 配体似乎刺激胆固醇的肝胆管分泌, 一种由 ABCG5 和 ABCG8 控制的途径。相同的胆固醇运输因子用来降低在肠细胞中的胆固醇吸收, 从而影响总人体胆固醇平衡。LXR 刺激的这些效果可解释其在动物模型中观察到的明显抗动脉粥样硬化性质。

近来报道了合成 LXR 配体 GW3965 (Glaxo) 和 T-0901317 (Tularik) 增加脂肪喂养的肥胖小鼠的葡萄糖耐量, 这认为是降低的肝糖质新生

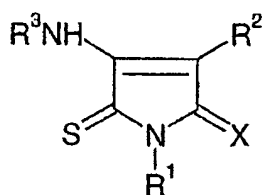
和脂肪细胞中增加的葡萄糖摄入的结果, Lafitte BA 等, (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29; 100(9): 5419-24)。LXR 活化过程通过在肝脏和脂肪组织中葡萄糖代谢的同等调节改善葡萄糖耐量。

W000/21927 公开了吡咯-2, 5-二酮, 它们是 GSK-3 抑制剂, 要求保护用于治疗痴呆, 例如早老性痴呆、狂躁抑郁和糖尿病的用途, 没有建议这些化合物具有作为 LXR 调节剂的活性。

用于本文的术语“LXR 调节剂”是指小分子, 它调节 LXR α 和/或 LXR β 的生物活性, 更具体地, 该 LXR 调节剂提高或者抑制 LXR 的生物活性。如果该调节剂部分或全部提高 LXR 的生物活性, 则它分别是部分或完全的 LXR 激动剂。本发明的目的是提供 LXR 调节剂, 本发明的另一目的是提供是 LXR 激动剂的 LXR 调节剂化合物。

发明描述

根据本发明的第一方面, 其提供了式 I 化合物:



式I

其中:

R^1 选自苯基 (1-4C) 烷基, 其中苯基任选被 (1-4C) 烷氧基羰基或式 NR^aR^b 基团取代, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H 或 (1-4C) 烷基; 杂芳基 (1-4C) 烷基, 其中杂芳基任选被 (1-4C) 烷基或式 NR^aR^b 基团取代, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H 或 (1-4C) 烷基; 或 (1-6C) 烷基, 其任选被一个或多个如下基团取代: 氟、(1-4C) 烷氧基羰基、(1-3C) 烷硫基或任选被一个或多个氟取代的 (1-3C) 烷氧基;

R^2 是苯基;

R^3 选自苯基、吡啶基或苯并咪唑基, 每个任选被如下一个或多个如下基团取代: (1-3C) 链烷酰基、任选被一个或多个氟取代的 (1-4C) 烷氧基、(1-3C) 烷硫基、或式 NR^aR^b 基团, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H、(1-3C) 烷基或 (1-3C) 链烷酰基或 R^a 和 R^b 和与它们相连的氮原子一起表示吗啉代;

X 是 O 或 S,

或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物。

术语杂芳基是指吡啶基、呋喃基或异噻唑基, 每个任选被一个或多个如下基团取代: (1-4C) 烷基或式 NR^aR^b 基团, 其中 R^a 和 R^b 分别表示 H 或 (1-4C) 烷基。

在式 I 化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 的其它数值如下, 应理解如果需要该数值可用于上下文定义的任何定义、权利要求或实施方案。

在第一组式 I 化合物中, X 是 O。

在第二组式 I 化合物中, X 是 S。

在第三组式 I 化合物中

R^1 选自甲基、乙基、丙基、丁基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、2-甲氧基乙基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基;

X 是 O 或 S。

在第四组式 I 化合物中,

R^1 选自甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、3-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基或;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基;

X 是 O 或 S。

在第五组式 I 化合物中,

R^1 选自乙基、2, 2, 2-三氟乙基、苄基、3-吡啶基甲基或 6-氨基-3-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基或 4-吗啉代苯基;

X 是 O 或 S。

在第六组式 I 化合物中,

R^1 选自甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基;

R^2 是苯基;

R^3 选自 4-甲氧基苯基;

X 是 O 或 S。

在第七组式 I 化合物中，

R¹ 选自 2-甲氧基乙基或 6-氨基-3-吡啶基甲基；

R² 是苯基；

R³ 选自 4-甲氧基苯基或 4-二氟甲氧基苯基；

X 是 O 或 S。

式 I 化合物具有作为药物的活性，式 I 化合物尤其是 LXR 激动剂。

本发明具体提供化合物选自如下：

1-(2-甲氧基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

1-丁基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

1-苄基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

1-乙基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮；

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-{[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基}-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮；

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基}-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮和

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

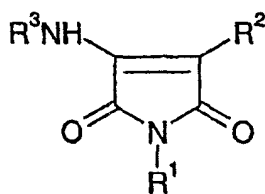
或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物。

本发明的某些化合物可存在互变异构体，应理解本发明包含所有这类互变异构体。

制备方法

本发明的化合物可如下所示制备，然而，本发明并不限制于这些方法。化合物还可如现有技术中结构相关的化合物所述制备。反应可根据标准方法或如实验部分所述进行。

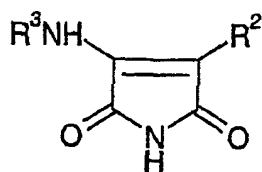
式 I 化合物可通过使式 II 化合物：



II

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是如上定义的，与硫化试剂，例如 Lawesson 试剂，任选在惰性有机液体，例如芳香烃，例如甲苯存在下在 0°C - 200°C 的温度下反应制备。其中 X 是 O 的式 I 化合物可用近似摩尔当量的硫化试剂

制备。其中 X 是 S 的式 I 化合物可用近似两摩尔当量的硫化试剂制备。
式 II 化合物可通过使式 III 化合物:



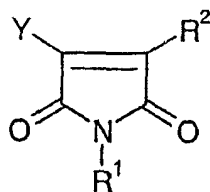
III

其中 R^2 和 R^3 是如上定义的, 与式 IV 化合物:



其中 R^1 是如上定义的, 在偶氮二羧酸二烷基酯, 例如偶氮二羧酸二乙酯和磷, 例如三苯基磷存在下, 任选在惰性有机液体, 例如醚, 例如四氢呋喃存在下在 0°C - 200°C 的温度下反应制备。

式 II 化合物还可通过使式 V 化合物:



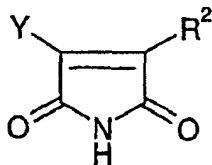
V

其中 R^1 和 R^2 是如上定义的, Y 是离去基团, 例如卤素, 例如 Cl、Br 或 I, 与式 VI 化合物:



其中 R^3 是如上定义的, 任选在惰性有机液体, 例如二甲基甲酰胺存在下和任选在碱, 例如碳酸钾存在下在 0°C - 250°C 的温度下反应制备。

式 III 化合物可通过使式 VII 化合物:



VII

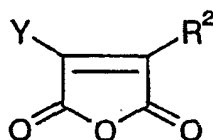
其中 R^2 是如上定义的, Y 是离去基团, 例如卤素, 例如 Cl、Br 或 I, 与式 VI 化合物:



其中 R^3 是如上定义的, 任选在惰性有机液体, 例如二甲基甲酰胺存在下和任选在碱, 例如三乙胺存在下在 0°C – 250°C 的温度下反应制备。

式 IV 和 VI 化合物是商业上可获得的或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

式 V 化合物可通过使式 VIII 化合物:



VIII

其中 R^2 是如上定义的, Y 是离去基团, 例如卤素, 例如 Cl、Br 或 I, 与式 IX 化合物:



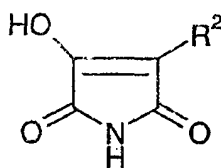
其中 R^1 是如上定义的, 任选在有机液体, 例如冰醋酸存在下在 0°C – 200°C 的温度下反应制备。

式 V 化合物还可通过使式 VII 化合物与式 XII 化合物:



其中 R^1 是如上定义的, L 是离去基团, 例如卤素, 例如 Br, 在惰性有机液体, 例如二甲基甲酰胺存在下和任选在碱, 例如碳酸钾存在下在 -78°C – 200°C 的温度下反应制备。

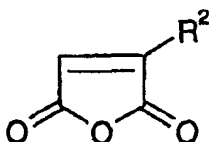
式 VII 化合物可通过使式 X 化合物:



X

其中 R^2 是如上定义的, 与卤化试剂, 例如草酰氯任选在惰性有机液体, 例如二氯甲烷和任选在催化量二甲基甲酰胺存在下在 0°C – 200°C 的温度下反应制备。

式 VIII 化合物可通过使式 XI 化合物:



XI

其中 R^2 是如上定义的，与卤化试剂，例如磺酰氯任选在惰性有机液体，例如二氯甲烷和任选在碱，例如吡啶存在下在 0°C – 200°C 的温度下反应制备。

式 IX、X、XI 和 XII 化合物是商业上可获得的或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

式 III 和 V 化合物是在式 I 化合物制备过程有关的中间体，被认为是新的，在本文作为在制备式 I 化合物中的中间体要求保护。

本发明的化合物可用常规技术由其反应混合物中分离。

本领域技术人员将理解，为得到以其它的和在某些情况下更方便的方式得到本发明的化合物，上述提到的单独的方法步骤可以不同顺序进行和/或单独的反应可在总体路程中的不同阶段进行(即化学转变可依据与上述特定反应相关的不同中间体进行)。

表述“惰性有机液体”是指溶剂，它不与原料、试剂、中间体或产物以不利地影响所需产物收率的方式反应。

药物制剂

本发明的化合物通常将经过口服、肠胃外、静脉内、肌内、皮下或以其它可注射方式、颊、直肠、鞘内、经皮和/或鼻途径和/或经吸入以含有活性成份或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物的药物制剂形式以可药用的剂型给药。根据所治疗的症状和患者和给药途径，组合物可以不同剂量给药。

在人体治疗处理中，本发明化合物合适的日剂量是约 0.0001 – 100mg/kg 体重，优选 0.01 – 10mg/kg 体重。

口服制剂尤其优选片剂或胶囊，它们可用本领域技术人员已知的方法配制以提供 0.7mg – 700mg ，例如 1mg 、 3mg 、 5mg 、 10mg 、 25mg 、 50mg 、 100mg 和 250mg 的活性化合物剂量。

根据本发明的另一方面，其提供药物制剂，其包括与可药用的辅料、稀释剂和/或载体混合的任何本发明的化合物或其可药用的衍生

物。

药理学性质

式 I 化合物用于正常化胆固醇动态平衡、降低肠内胆固醇吸收、改善逆向胆固醇运输、改善 HDL 功能、增加 HDL-胆固醇含量、降低 LDL-胆固醇含量、降低含 apoB 脂蛋白的胆固醇含量、刺激胆固醇由脉管细胞的流出和/或降低脉管细胞的炎性响应。由于这些性质，式 I 化合物被预期具有抗动脉粥样硬化性质。

式 I 化合物用于在哺乳动物，尤其是人体中预防或治疗心血管疾病。式 I 化合物用于在哺乳动物，尤其是人体中预防或治疗动脉粥样硬化。心血管疾病包括，但不限于，与动脉粥样硬化有关的症状、动脉硬化、高胆固醇血和其它种类的增加心血管疾病风险的血脂异常。式 I 化合物尤其用于在哺乳动物，尤其是人体中治疗或预防心血管疾病，尤其是包含动脉粥样硬化和高胆固醇血的疾病。

式 I 化合物还用于在用临床症状证实的患有动脉粥样硬化疾病的患者中预防脂质在组织沉积，例如动脉粥样硬化斑或黄瘤中的积聚或由组织沉积除去脂质，所述临床症状包括绞痛、跛行、bruits，一种患有心肌梗塞或短暂局部缺血发作的疾病或由血管造影、超声波扫描或 MRI 诊断的疾病。

式 I 化合物还用于预防或降低发展为动脉粥样硬化的风险以及用于在其变得临床明显时停止或延缓动脉粥样硬化疾病的进程，其包括根据需要向有发展为动脉粥样硬化风险或已患有动脉粥样硬化疾病的哺乳动物，包括人体给药预防或治疗有效量的式 I 化合物。

动脉粥样硬化包括脉管疾病和症状，它们被在相关医学领域实践的临床医生所认识和理解。动脉粥样硬化心血管疾病，包括再狭窄后的血管再形成过程、冠心病(也称为冠状动脉疾病或局部缺血性心脏病)、脑血管疾病，包括多梗塞痴呆和末梢血管疾病，包括勃起功能障碍是动脉粥样硬化的全部临床表现，因此包含在术语“动脉粥样硬化”和“动脉粥样硬化疾病”中。

式 I 化合物还用于预防和/或治疗与动脉粥样硬化有关的临床症状，例如内在或引起的高胆固醇血以及内在或引起的对胰岛素降低的敏感性(耐胰岛素综合症，也称为代谢综合症)和相关代谢症状。这些临床症状包括，但不限于全面肥胖、腹部肥胖、动脉高血压、高胰岛

素血、高血糖、II型糖尿病和显示耐胰岛素特征的血脂异常。该血脂异常，还称为导致动脉粥样硬化的脂蛋白轮廓，是以适度升高的非酯化脂肪酸、升高的VLDL甘油三酯富集微粒、高ApoB含量、在小、密集、LDL微粒、显型B存在下与低apoAI含量相关的低HDL含量。

式I化合物被预期用于治疗具有结合或混合高脂血和血脂异常的患者，尤其是低HDL含量，有或没有代谢综合症的其它表现。

由于其抗血脂异常和抗炎性性质式I化合物的治疗被预期降低与动脉粥样硬化有关的心血管发病率和死亡率。心血管疾病症状包括各种内在器官的巨血管病，引起心肌梗塞、充血性心力衰竭、脑血管疾病和低末端末梢动脉不足。式I化合物的胰岛素敏感效果还被预期预防或延缓由代谢综合症和怀孕糖尿病发展的II型糖尿病。因此，被预期在糖尿病中延缓与慢性高血糖有关的长期并发症的发展，例如导致肾病的巨血管病、视网膜损伤和末梢脉管疾病。

式I化合物还用于预防或治疗炎性和神经变性疾病或神经学疾病。因此，本发明还提供在CNS中预防或治疗炎症的方法和预防或治疗以神经变性、神经细胞损伤或削弱的可塑性或CNS中的炎症为特征的神经变性疾病或症状。以神经细胞变性和炎性为特征的神经变性疾病或症状包括，但不限于，中风、早老性痴呆、额颞痴呆(taupathies)、末梢神经病、帕金森病、雷维小体痴呆、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化和多发性硬化。

式I化合物用于预防或治疗炎性症状或疾病，这些疾病或症状将包括，但不限于，动脉粥样硬化疾病，例如心绞痛和心肌梗塞以及炎性肠疾病或症状，例如Crohn's病、溃疡性结肠炎和末梢直肠炎。式I化合物还可用于肺的其它炎性症状，包括哮喘、成人呼吸窘迫综合症、慢性阻塞性肺病和肺支气管炎。

此外，式I化合物还用于治疗各种心血管系统外的症状，无论是否与胰岛素耐量有关，如多囊卵巢综合症、肥胖和癌症。

本发明提供治疗和/预防血脂异常、胰岛素耐量综合症和/或代谢症状(如上定义)的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药式I化合物。

本发明提供治疗和/预防II型糖尿病的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式I化合物。

本发明提供治疗和/预防心血管疾病的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防动脉粥样硬化的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防高胆固醇血的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防与需要降低肠内胆固醇吸收有关的症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防与需要降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防炎症性症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防早老性痴呆的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防动脉硬化的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防与需要改善 HDL 功能有关的疾病的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

本发明提供治疗和/预防高血脂症状的方法，其包括向需要的哺乳动物(尤其是人)给药有效量的式 I 化合物。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物作为药物的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗和/或预防血脂异常症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗和/或预

防胰岛素耐量和/或代谢症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防心血管疾病的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防动脉粥样硬化的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防主胆固醇血的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要降低肠胆固醇吸收有关的症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防炎症症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防早老性痴呆的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防动脉硬化的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防 II 型糖尿病的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防与需要改善 HDL 功能有关的症状的药物中的用途。

在本发明的其它方面，其提供式 I 化合物在生产用于治疗 and/或预防高血脂症状的药物中的用途。

结合治疗

本发明的化合物可与用于治疗与动脉粥样硬化的发展和进程有关的症状，例如高血压、高血脂、血脂异常、糖尿病、炎症和肥胖的治疗药物结合。本发明的化合物可与其它降低 LDL: HDL 比率的治疗药物或导致 LDL-胆固醇循环含量降低的药物结合。在糖尿病患者中，本发

明的化合物还可与用于治疗与巨血管病有关的并发症的治疗药物结合。

在本发明的另一方面中，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与胆固醇生物合成抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。合成的胆固醇生物合成抑制剂包括 HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂和角鲨烯环氧酶抑制剂。合适的角鲨烯合成抑制剂是 squalstatin 1，合适的角鲨烯环氧酶抑制剂是 NB-598。

在本发明的这一方面中，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。合成的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药是本领域已知的他汀类。具体的他汀选自阿托伐他汀、氟伐他汀、pitavastatin、洛伐他汀、美伐他汀、nicostatin、nivastatin、普伐他汀和辛伐他汀，或其可药用的盐、尤其是钠或钙盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。具体的他汀是阿托伐他汀或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。更具体的他汀是阿托伐他汀钙盐，然而尤其优选的他汀是洛伐他汀或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，尤其优选的他汀是洛伐他汀钙盐。

在申请中，术语“胆固醇生物合成抑制剂”还包括 HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂和角鲨烯环氧酶抑制剂的化学改性物质，例如酯、前药和代谢物，无论是活化或失活的。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物或与回肠胆汁酸运输系统抑制剂 (IBAT 抑制剂) 或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。

具有 IBAT 抑制活性的合适化合物已被描述，参见例如在 W093/16055、W0 94/18183、W0 94/18184、W096/05188、W0 96/08484、W0 96/16051、W0 97/33882、W098/07449、W098/03818、W098/38182、W0 99/32478、W0 99/35135、W0 98/40375、W0 99/35153、W099/64409、W0 99/64410、W0 00/01687、W000/47568、W000/61568、W0 00/62810、W001/68906、DE19825804、W000/38725、W0 00/38726、W000/38727、W000/38728、W0 00/38729、W001/68906、W001/66533、W0 02/32428、

W002/50051、EP 864582、EP 489 423、EP 549 967、EP 573848、EP624593、EP624594、EP624595 和 EP624596 中描述的化合物，这些专利申请的内容列为本文参考文献。

具有 IBAT 抑制活性的其它合适化合物在 WO 94/24087、W098/56757、WO 00/20392、W000/20393、WO 00/20410、WO 00/20437、WO 01/34570、W000/35889、W001/68637、W002/08211、W003/020710、W003/022825、WO 03/022830、W003/022286、W003/091232、WO 03/106482、JP 10072371、US 5070103、EP251315、EP417725、EP869121、EP 1 070 703 和 EP 597 107 中描述，这些专利申请的内容列为本文参考文献。适用于本发明的具体种类的 IBAT 抑制剂是苯并硫杂康丫因，WO 00/ 01687、W096/08484 和 W097/33882 的权利要求书，尤其是权利要求 1 描述的化合物列为本文参考文献。其它合适种类的 IBAT 抑制剂是 1, 2-苯并硫杂康丫因、1, 4-苯并硫杂康丫因和 1, 5-苯并硫杂康丫因，其它合适种类的 IBAT 抑制剂是 1, 2, 5-苯并硫杂二康丫因。

一种尤其合适的具有 IBAT 抑制活性的化合物是 (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-1, 1-二氧化-5-苯基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 4-苯并硫杂康丫因-8-基-D-吡喃葡萄糖糖醛酸 (EP864582)，具有 IBAT 抑制活性的其它合适化合物是 S-8921 (EP597107)。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与胆固醇吸收拮抗剂或其可药用的、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药，例如吡丁啉酮，例如 ezetrol (zetia, ezetimibe) 和在 US 5, 767, 115 中描述的物质，其列为本文参考文献。具有胆固醇吸收拮抗剂活性的合适化合物已被描述，参见例如在 WO 02/50027、WO 02/66464、WO 04/005247、WO 04/000803、W004/000804 和 W004/000805 中描述的化合物，列为本文参考文献。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与胆汁酸螯合剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药，合适的胆汁酸螯合剂包括消胆胺、cholestipol 和 cosevelam 盐酸盐。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与过氧化物酶体增殖剂活化受体 (PPAR) 调节剂结合给

药。PPAR 调节剂包括,但不限于 PPAR α 和/或 γ 和/或 δ 激动剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。合适的 PPAR α 和/或 γ 和/或 δ 激动剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药是现有技术中已知的。这些包括 W001/12187、W001/12612、W0 99/62870、W0 99/62872、W0 99/ 628 71、W0 98/57941、W001/40170、W004/000790、W0 04/000295、W004/ 000294、W0 03/051822、W0 03/051821、W0 02/096863、W0 03/051826、W002/085844、W001/40172、Jmed Chem,1996,39,665、Expert Opinion on Therapeutic Patents,10(5),623-634(尤其是在第 634 页中列出的专利申请中描述的化合物)和 Jmed Chem,2000,43,527 中描述的化合物,均列为本文参考文献。PPAR α 和/或 γ 和/或 δ 激动剂尤其是指 muraglitazar (BMS298585)、rivoglitazone (CS-011)、netoglitazone (MCC-555)、balaglitazone (DRF-2593, NN-2344)、氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、gemfibrozil、环丙贝特、吡格列酮、罗格列酮、AVE-0847、AVE-8134、CLX-0921、DRF-10945、DRF-4832、LY-518674、LY-818、LY-929, 641597、GW-590735、GW-677954、GW-501516、MBX-102、ONO-5129、P-101、R-483 (BM131258)、TAK-559 或 TAK-654。PPAR α 和/或 γ 和/或 δ 激动剂尤其是指 tesaglitazar ((S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲磺酰基-氧基苯基} 乙氧基)苯基]丙酸和其可药用的盐。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与丙酮酸酶脱氢酶激酶 (PDK) 抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药或核受体,例如 retenoid X 受体 (PXR) 的调节剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与胆固醇酸酯转移蛋白质 (CETP) 抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药,例如在 W0 00/38725,第 7 页 22 行至第 10 页第 17 行中提到和描述的化合物结合给药,所述专利公开列为本文参考文献。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与微粒体转移蛋白质 (MTP) 抑制剂或其可药用的盐、溶

剂化物、盐的溶剂化物或前药,例如 implipatide 和在 WO 03/004020、WO 03/002533、W002/083658 和 WO 00/242291 中描述的物质结合给药,这些专利申请的内容列为本文参考文献,或与在 Science, 282, 751-54, 1998 中描述的物质结合给药,其列为本文参考文献。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与烟酸衍生物或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药,包括缓释和结合产物,例如烟酸(尼亚新)、阿昔莫司、尼可呋糖、NIASPAN[®]和戊四烟酯结合给药。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与酰基辅酶 A: 胆固醇 O-酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药,例如 CS-505、eflucimibe (F-12511) 和 SMP-797 结合给药。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与核受体,例如 farnesoid X 受体 (FXR) 的调节剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与植物甾醇类化合物或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药,例如 stanols 结合给药。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与其它用于治疗代谢综合症或 II 型糖尿病和其相关并发症的治疗药物结合给药,这些包括双胍药物,例如甲福明二甲双胍、苯乙双胍和丁二胍、胰岛素(合成胰岛素类似物、糖精)和口服抗高血压(这些分成膳食葡萄糖调节剂和 α 葡萄糖苷酶抑制剂)。A-葡萄糖苷酶抑制剂的实例是阿卡波糖或伏格列波糖或米格列醇,膳食葡萄糖调节剂是瑞格列奈或 nateglinide。

在本发明的另一方面,式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与磺酰脲,例如格列美脲、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、氯 propamide、甲糖宁、乙酰苯磺酰环己脲、格列吡脲、氯磺丁脲、格列波脲、格列派特、格列塞唑、格列丁唑、格列己脲、格列嘧啶、格列平脲、苯磺丁脲 tolcyclamide 和妥拉磺脲结合给药。优选的磺酰脲是格列美脲或格列本脲,更优选的磺酰脲是格

列美脲。因此，本发明包括与一种、两种或多种在本段落描述的现有治疗药物结合给药本发明的化合物。用于治疗 II 型糖尿病和其相关并发症的其它现有治疗药物的剂量是本领域已知的，被管理机构，例如 FDA 证实用途，这些可在 FDA 公布的 Orange Book 中找到，此外，由于结合产生的效果，可使用较小剂量。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与抗高血压化合物，例如血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、adrenergic 阻断剂、 α adrenergic 阻断剂、 β adrenergic 阻断剂、混合 α/β adrenergic 阻断剂、adrenergic 刺激物、钙通道阻断剂、AT-1 阻断剂、促尿食盐排泄、利尿或血管扩张剂或其可药用的盐、溶剂化物，盐的溶剂化物或前药结合给药。可与式 I 化合物结合使用的具体的 ACE 抑制剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，包括活性代谢物包括，但不限于如下化合物：阿拉普利、alatriopril、ancovenin、贝那普利、贝那普利盐酸盐、贝那普利拉、苯甲酰基卡托普利、卡托普利、卡托普利-半胱氨酸、卡托普利-谷胱甘肽、西罗普利、西拉普利、西拉普利拉、地拉普利、地拉普利-二酸、依那普利、依那普利拉、enalapril、epicaptopril、foroxymithine、fosfenopril、fosenopril、fosenopril 钠、福辛普利、福辛普利钠、福辛普利拉、福辛普利酸、hemorphin-4、咪达普利、吲哚普利、吲哚普利拉、赖诺普利、lyciumin A、lyciumin B、莫昔普利、莫昔普利拉、muracein A、muracein B、muracein C、喷托普利、培哚普利、培哚普利拉、pivalopril、匹伐普利、喹那普利、喹那普利盐酸盐、喹那普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、螺普利盐酸盐、螺普利拉、spiropril、spiropril 盐酸盐、替莫普利、替莫普利盐酸盐、替普罗肽、群多普利、群多普利拉、佐芬普利和佐芬普利拉。用于本发明的优选 ACE 抑制剂是雷米普利、雷米普利拉、赖诺普利、依那普利和依那普利拉。用于本发明的更优选 ACE 抑制剂是雷米普利和雷米普利拉。用于与本发明的式 I 化合物结合使用的优选的血管紧张素 II 受体拮抗剂、其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药包括，但不限于，化合物：坎地沙坦、坎地沙坦 cilexetil、氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦和依普罗沙坦。用于本发明的尤其优选的血管紧张素 II 受体拮抗剂或其可药

用的衍生物是坎地沙坦和坎地沙坦 cilexetil。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与抗肥胖化合物或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，例如胰腺脂肪酶抑制剂，奥利司他 (EP 129,748) 或食欲 (过饱) 控制物质，例如西布曲明 (GB 2,184,122 和 US 4,929,629)、大麻素 I (CB1) 拮抗剂或逆转激动剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，例如 rimonabant (EP656354) 和在 W001/70700 中描述或黑色素浓缩激素 (MCH) 拮抗剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，例如如 W004/004726 中所述的物质结合给药。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与消炎药物，例如糖肾上腺皮质激素、非甾族消炎药物 (NSAID) 或肠内消炎药物或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药结合给药。合适的糖肾上腺皮质激素将包括，但不限于，倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙、氢化可的松、可的松和布地缩松。合适的非甾族消炎药物将包括，但不限于吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬以及乙酰水杨酸。合适的肠内消炎药物将包括，但不限于氨基水杨酸，例如柳氮磺吡啶、美沙拉秦、奥沙拉秦和巴柳氮。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物可与胆碱脂酶抑制剂或 N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA) 受体拮抗剂或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药，例如多奈哌齐、rivastigmin 或加兰他敏或美金刚结合给药。

因此，在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防代谢疾病的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

因此，在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防血脂异常的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防代谢疾病的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防胰岛素耐量综合症的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

因此，在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防 II 型糖尿病和其并发症的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

因此，在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防高脂血症的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防心血管的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防动脉粥样硬化症的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防高胆固醇血的方法，其包括向所述动物给药有效

量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防与需要降低肠内胆固醇吸收有关的症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防与需要降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防炎症性症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防早老性痴呆的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防动脉硬化的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

在本发明的附加特征中，其提供在需要该治疗的温血动物，例如人体中治疗和/或预防与需要改善 HDL 功能有关的症状的方法，其包括向所述动物给药有效量的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独给药有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

根据本发明的其它方面，其提供药物组合物，其含有与可药用的稀释剂或载体混合的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，和在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

根据本发明的其它方面，其提供成套工具，其含有式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物，和在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

根据本发明的其它方面，其提供成套工具，其含有：

a) 以第一单位剂量形式的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物；

b) 以第二单位剂量形式的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药；和

c) 用于容纳所述第一和第二剂量形式的容器装置。

根据本发明的其它方面，其提供成套工具，其含有：

a) 以第一单位剂量形式的与可药用的稀释剂或载体混合的式 I 化合物，或其可药用的盐或溶剂化物、或盐的溶剂化物；

b) 以第二单位剂量形式的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药；和

c) 用于容纳所述第一和第二剂量形式的容器装置。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防代谢疾病的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防血脂异常的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防代谢综合症或 II 型糖尿病和其相关并发症的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防高血脂症的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防心血管疾病的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防动脉粥样硬化症的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗和/或预防高胆固醇血的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防与需要改善逆向胆固醇运输有关的症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防与需要降低肠内胆固醇吸收有关的症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防与需要增加 HDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防与需要降低 LDL-胆固醇含量有关的症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防炎症性症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防早老性痴呆的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防动脉硬化症的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物和结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药在生产在温血动物，例如人体中用于治疗 and/或预防与需要改善 HDL 功能有关的症状的药物中的用途。

根据本发明的其它方面，其提供结合治疗方法，其包括向在需要该治疗的温血动物，例如人体给药任选与可药用的稀释剂或载体一起的有效量的式 I 化合物或其可药用的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物，并同时、依次或单独地给药任选与可药用的稀释剂或载体一起的有效量的在结合部分描述的其它化合物的一种或其可药用的盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。

实施例

缩写

DMF	N, N'-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HPLC	高性能液相色谱
NMR	核磁共振
THF	四氢呋喃
UV	紫外
h	小时
min	分钟
rt	室温
br	宽
bs	宽单峰
bt	宽三峰
d	双重峰
dd	双重双重峰
m	多重峰
q	四重峰

s 单峰
t 三重峰

一般实验方法

快速柱色谱法采用常相硅胶 60 (0.040-0.063mm, Merck) 或 IST Isololute® SPE 柱常相硅胶。纯化过程在带有 UV 触发的馏分收集器的 Gilson 制备性 HPLC 系统进行, 配备 ACE C8 5 μ m 250mm x 20mm 柱, 或用 Waters 制备性 HPLC 系统, 配备 ACE C8 5 μ m 250mm x 50mm 柱或 ACE C8 5 μ m 250mm x 20mm 柱。¹H NMR 光谱用 Varian Unity Plus, 400MHz 测量, 在 9.3 T 操作, 配备带有内部 X-圈的 5mm 可转换探针, 在 300K 下, 使用的溶液为 CDCl₃ [残余 CHCl₃ (δ_{H} 7.23ppm) 作内标] 或 DMSO-d₆ [残余 DMSO (δ_{H} 2.50ppm) 作内标]。化学位移以 ppm 表示。微波炉加热在 Personal Chemistry, Uppsala, Sweden 的 Smith Creator 中用单一节点加热进行。Lawesson 试剂是 2, 4-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 2, 4-二硫杂 diphosphetane-2, 4-二硫化物。

原料和中间体的合成

3-氯-4-苯基呋喃-2, 5-二酮

向苯基马来酸酐 (5.74mmol, 1.0 g) 在磺酰氯 (6.0mL) 中的冰冷却溶液中滴加吡啶 (11.4mmol, 0.9 g, 反应混合物在 0℃ 搅拌 60 分钟, 随后在 75℃ 加热 20 分钟。将反应混合物冷却到室温, 真空除去磺酰氯。粗残余物悬浮在甲苯 (10mL) 中, 回流 10 分钟, 随后过滤热混合物。浓缩滤液得到 1.15 g (96%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H)。

3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二酮

将 3-氯-4-苯基呋喃-2, 5-二酮 (0.20mmol, 42mg) 和 2-甲氧基乙胺 (0.20mmol, 15mg) 在冰醋酸 (1mL) 中的微波反应器中在 120℃ 加热 2 分钟。冷却后, 减压蒸发溶剂, 粗产物无需纯化而使用。

1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二酮

将 3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二酮 (0.20mmol, 53mg) 和 4-甲氧基苯胺 (0.48mmol, 59mg) 溶解在 DMF (1mL) 中, 混合物在微波反应器在 150℃ 加热 5 分钟。冷却后, 反应混合物用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN $\rightarrow$ 100% CH₃CN) 纯化得到

15mg (21%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 (bs, 1H), 7.13–7.04 (m, 3H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.61–6.50 (m, 4H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H)。

3-氯-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-氯-4-苯基吡喃-2,5-二酮 (1.00mmol, 209mg) 和 3-(氨基甲基)吡啶 (1.00mmol, 26mg) 在冰醋酸 (4mL) 中的溶液在微波反应器中在 120℃ 下加热 10 分钟。冷却后，减压蒸发溶剂，粗产物无需纯化而使用。

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮

向 3-氯-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.50mmol, 149mg) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入 4-甲氧基苯胺 (1.10mmol, 135mg)。混合物在微波反应器中在 150℃ 下加热 5 分钟，冷却后，反应混合物用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 77mg (40%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J₁=4.7 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.26 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=4.7 Hz, 1H), 7.15–7.05 (m, 3H), 6.98–6.94 (m, 2H), 6.62–6.50 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.50mmol, 147mg)、4-羟基甲基吡啶 (0.75mmol, 82mg)、偶氮二羧酸二乙酯 (0.75mmol, 131mg) 和三苯基膦 (0.75mmol, 197mg) 在无水 THF (2mL) 中的混合物在微波反应器中在 120℃ 加热 5 分钟。冷却后，反应混合物用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 56mg (29%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (bs, 2H), 7.35–7.29 (m, br, 2H), 7.25 (s, br, 1H), 7.17–7.06 (m, 3H), 7.01–6.96 (m, 2H), 6.63–6.53 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

1-丁基-3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

向 3-氯-4-苯基吡喃-2,5-二酮 (24.0mmol, 5.0 g) 在冰醋酸 (60mL) 中的溶液中在 10 分钟内滴加丁胺 (24.0mmol, 1.75 g), 反应混合物回流 60 分钟。将反应混合物浓缩, 在水和乙酸乙酯间分配, 有机层用无水硫酸钠干燥。在除去溶剂后, 残余油用预填充的 SiO₂ 柱 (2x70 g) 纯化, 用庚烷 (300mL)、庚烷: EtOAc (95: 5, 450mL), 和最终庚烷: EtOAc (9: 1, 450mL) 洗脱得到 2.67 g (42%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.90 (m, 2H) 7.51-7.45 (m, 3H), 3.63 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H) 1.41-1.30 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

向 1-丁基-3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (10.1mmol, 2.7 g) 在无水 EtOH (30mL) 中的溶液一次加入 p-甲氧基苯胺 (20.2mmol, 2.49 g), 混合物回流 4 小时。将混合物冷却到室温, 过滤出沉淀, 用冰冷却的 EtOH 洗涤几次, 固体产物最后用氯化钙干燥得到 2.37 g (80%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.18 (bs, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

3-羟基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

根据文献方法制备: C.S.Rooney 等; J. Med. Chem., Vol. 26 (1983) pp 700-714。

3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

在氮气气氛下, 向 3-羟基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (25.0 g, 0.13mol) 在二氯甲烷 (600mL) 中的悬浮液中加入 DMF (36mL)。将悬浮液冷却到冰温, 用草酰氯 (40.0 g, 0.32mol) 处理。反应混合物随后回流过夜, 在冷却到室温后, 加入硅胶, 反应混合物蒸发至干, 进行快速色谱法 (己烷: EtOAc 80: 20)。用二氯甲烷研制, 过滤和干燥得到 17.6 g (64%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (bs, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H)。

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

向 3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (4.84mmol, 1.0 g) 在无水

DMF (5mL) 中的溶液中加入 4-甲氧基苯胺 (4.87mmol, 600mg), 反应混合物进行微波加热, 单节点 150℃, 15 分钟, 随后在 150℃, 10 分钟。蒸发溶剂, 粗水合物在二氯甲烷和水间分配。有机相用无水硫酸钠干燥, 残余物用 SiO₂ (庚烷: EtOAc 3: 1 → 2: 1) 纯化得到 457mg (32%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.09–6.99 (m, 3H), 6.87–6.83 (m, 2H), 6.65–6.60 (m, 2H), 6.52–6.47 (m, 2H) 3.58 (s, 3H)。

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮

在密封反应容器中制备 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (2.11mmol, 620mg)、偶氮二羧酸二乙酯 (2.11mmol, 367mg) 和三苯基膦 (2.11 mmol, 553mg) 在无水 THF (2mL) 中的溶液, 加入 2,2,2-三氟乙醇 (2.11mmol, 211 mg)。混合物在 40℃ 搅拌 19 小时, 加入乙腈直至部分三苯基氧化膦沉淀。过滤反应混合物, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 260mg (33%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (bs, 1H), 7.18–7.06 (m, 3H), 7.01–6.96 (m, 2H), 6.64–6.52 (m, 4H), 4.23 (q, J=8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.17mmol, 50mg)、苄醇 (0.17mmol, 18mg)、偶氮二羧酸二乙酯 (0.17mmol, 30mg) 和三苯基膦 (0.17mmol, 45mg) 在无水 THF (1mL) 中的混合物在微波反应器中在 150℃ 加热 6 分钟。冷却后, 反应混合物用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 32mg (49%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.42 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 7.17 (bs, 1H), 7.14–7.05 (m, 3H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.61–6.51 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.17mmol, 50mg)、甲醇 (0.17mmol, 5mg)、偶氮二羧酸二乙酯 (0.17mmol, 30mg) 和三苯基膦 (0.17 mmol, 45mg) 在无水 THF (1mL) 中的混合物在微波反应器中在 150℃ 加热 6 分钟。冷却后, 反应混合物用

HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 34mg (65%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, br, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)。

3-氯-1-乙基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (3.00mmol, 623mg)、乙基碘 (3.30mmol, 515mg) 和碳酸钾 (3.30mmol, 456mg) 在乙腈 (10mL) 中的混合物回流 3.5 小时。混合物蒸发至干, 残余物溶解在乙酸乙酯中, 用 1M 碳酸钾溶液和盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压蒸发得到 587mg (83%) 所需产物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 3.68 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将 3-氯-1-乙基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (1.34mmol, 315mg), 4-甲氧基苯胺 (1.47mmol, 181mg) 和三乙胺 (147mmol, 149mg) 溶解在乙腈 (4mL) 中。混合物在微波反应器中在 150 °C 加热直至完全反应。冷却后, 浓缩反应混合物, 过滤。用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 310mg (72%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (bs, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.63-6.55 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

[5-(溴甲基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁基酯

根据文献方法制备: W00066557 Linschoten, M. 等, AstraZeneca AB, Nov. 9, 2000。

{5-[(3-氯-2,5-二氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁基酯

在氮气气氛下将 3-氯-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (1.55 g, 7.47mmol) 溶解在 DMF (25mL) 中, 在冰浴中冷却。加入 [5-(溴甲基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁基酯 (2.14 g, 7.47mmol), 随后加入无水碳酸钾 (1.03 g, 7.47mmol)。混合物搅拌 1.5 小时, 随后移去冰浴, 混合物再搅拌 2 小时, 随后用 1% HCl 中和。加入水 (100mL), 混合物用二氯甲烷 (50mL x 3) 提取, 合并提取物, 用水 (100mL x 2) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。粗产物 (3.41 g) 用于下一步骤, 无需进一步

纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.71 (s, 2H) 和 1.52 (s, 9H)。

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将{5-[(3-氯-2,5-二氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁基酯(0.70 g, 1.7mmol)和 4-(二氟甲氧基)苯胺(0.54 g, 3.4mmol)在 DMF (4mL)中的混合物在 150℃加热 8 分钟。蒸发溶剂,残余物用预填充的 SiO₂ 柱(Isolute® SI, 10g/70mL)纯化,用 CH₂Cl₂, 随后 CH₃OH/CH₂Cl₂(1: 99, 2: 98, 随后 5: 95)作洗脱液得到 0.4g (54%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (bs, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.91 (d, J=8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9 Hz, 2H), 6.63 (d, J=9 Hz, 2H), 6.33 (t, J=74 Hz, 1H) 和 4.60 (s, 2H)。

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮

将{5-[(3-氯-2,5-二氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁基酯(0.85 g, 2.06mmol)和 4-吗啉苯胺(0.73 g, 4.12mmol)在 DMF (4mL)中的混合物微波反应器中在 150℃加热 10 分钟。用制备性 HPLC (C18, 50x250mm, 60% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 40% CH₃CN → 100% CH₃CN)纯化得到 0.39g (42%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (bs, 1H), 7.55 (dd, J=8.2Hz, 1H), 7.28-7.23 (br, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, J=8.2 Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 4H), 6.44 (d, J=8Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.62-4.53 (br, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H) 和 3.01-2.98 (m, 4H)。

实施例

实施例 1

1-(2-甲氧基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮(0.071mmol, 25mg)和 Lawesson's 试剂(0.071mmol, 29mg)在甲苯(2.5mL)中的混合物在微波反应器中在 140℃加热 15 分钟。减

压蒸发溶剂，残余物重新溶解在 THF 中，用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 16mg (61%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (bs, 1H), 7.13–6.96 (m, 5H), 6.65–6.60 (m, 2H), 6.56–6.51 (m, 2H), 4.16 (t, J=5.9, 2H), 3.72 (t, J=5.9, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

实施例 2

1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 1-(2-甲氧基乙基)-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.071mmol, 25mg) 和 Lawesson 试剂 (0.14mmol, 58mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 180℃ 加热 60 分钟。减压蒸发溶剂，残余物重新溶解在 THF 中，用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 14mg (37%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, br, 1H), 7.13–6.93 (m, 5H), 6.64–6.57 (m, 2H), 6.48–6.42 (m, 2H), 4.58 (t, J=6.2, 2H), 3.75 (t, J=6.2, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)。

实施例 3

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.065mmol, 25mg) 和 Lawesson 试剂 (0.065mmol, 26mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 140℃ 加热 15 分钟。减压蒸发溶剂，残余物重新溶解在 THF 中，用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 19mg (73%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (bs, 1H), 8.53 (d, br, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.14–7.03 (m, 3H), 7.00–6.95 (m, 2H), 6.63–6.59 (m, 2H), 6.55–6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

实施例 4

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡

咯-2,5-二酮(0.065mmol, 25mg)和 Lawesson 试剂(0.14mmol, 58mg)在甲苯(2.5mL)中的混合物在微波反应器中在 180℃加热 60 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC(95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN →100% CH₃CN)纯化得到 23mg(85%)标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.74(d, br, 1H), 8.53-8.50(m, 1H), 7.81-7.76(m, 1H), 7.41(s, br, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.13-7.02(m, 3H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.63-6.57(m, 2H), 6.48-6.42(m, 2H), 5.59(s, 2H), 3.67(s, 3H)。

实施例 5

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮(0.073mmol, 28mg)和 Lawesson 试剂(0.073mmol, 29mg)在甲苯(2.5mL)中的混合物在微波反应器中在 140℃加热 15 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC(95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN →100% CH₃CN)纯化得到 9mg(31%)标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.57(s, br, 2H), 7.76(s, br, 1H), 7.32(d, br, 2H), 7.14-7.05(m, 3H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.65-6.60(m, 2H), 6.56-6.51(m, 2H), 5.11(s, 2H), 3.69(s, 3H)。

实施例 6

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮(0.073mmol, 28mg)和 Lawesson 试剂(0.14mmol, 59mg)在甲苯(2.5mL)中的混合物在微波反应器中在 180℃加热 60 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC(95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN →100% CH₃CN)纯化得到 4mg(13%)标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.55(dd, J1=6.1 Hz, J2=4.4 Hz, 2H), 7.41(s, br, 1H), 7.28(dd, J1=6.1 Hz, J2=4.4 Hz, 2H), 7.14-7.03(m, 3H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.65-6.59(m, 2H), 6.49-6.43(m, 2H), 5.58(s, 2H), 3.67(s, 3H)。

实施例 7

1-丁基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.12mmol, 42mg) 和 Lawesson 试剂 (0.14mmol, 58mg) 在甲苯 (1.7mL) 中的混合物在微波反应器中在 120℃ 加热 5 分钟。减压蒸发溶剂, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 28mg (64%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, br, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.51-6.46 (m, 4H), 3.94 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

实施例 8

1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 1-丁基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.12mmol, 42mg) 和 Lawesson 试剂 (0.26mmol, 107mg) 在甲苯中的混合物在微波反应器中在 160℃ 下加热 25 分钟。减压蒸发溶剂, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 28mg (61%) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, br, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.7 Hz, 3H)。

实施例 9

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.053mmol, 20mg) 和 Lawesson 试剂 (0.053mmol, 21mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在 140℃ 加热 15 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 12mg (58 %) 标题化合物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, br, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 2H), 4.59 (q, J=8.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H)。

实施例 10

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.053mmol, 20mg) 和 Lawesson 试剂 (0.11mmol, 43mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 180℃ 加热 60 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 11mg (51%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, br, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.64-6.59 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 2H), 5.08 (q, J=8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H)。

实施例 11

1-苄基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.075mmol, 29mg) 和 Lawesson 试剂 (0.075mmol, 31mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 140℃ 加热 15 分钟。减压除去溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 15mg (50%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, br, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.14-7.04 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.64-6.59 (m, 2H), 6.56-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

实施例 12

1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 1-苄基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.075mmol, 29mg) 和 Lawesson 试剂 (0.15mmol, 61mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在生活用品中在 180℃ 加热 60 分钟。减压除去溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 18mg (57%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40 (s, br, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.48-6.42 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

实施例 13

4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.088mmol, 27mg) 和 Lawesson 试剂 (0.088mmol, 35mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 140℃ 加热 15 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5%CH₃CN → 100%CH₃CN) 纯化得到 20mg (70%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, br, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)。

实施例 14

3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.088mmol, 27mg) 和 Lawesson 试剂 (0.17mmol, 71mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 180℃ 加热 60 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5%CH₃CN → 100%CH₃CN) 纯化得到 26mg (87%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, br, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.48-6.42 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。

实施例 15

1-乙基-4-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.40mmol, 128mg) 和 Lawesson 试剂 (0.40mmol, 161mg) 在甲苯 (2.0mL) 中的混合物在微波反应器中在 160℃ 加热 15 分钟。减压蒸发溶剂残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 95mg (71%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, br, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 2H), 4.01 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

实施例 16

1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 1-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (0.09mmol, 29mg) 和 Lawesson 试剂 (0.18mmol, 73mg) 在甲苯 (2.5mL) 中的混合物在微波反应器中在 180℃ 加热 60 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物重新溶解在 THF 中, 用 HPLC (95% 0.1M 乙酸铵缓冲液: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) 纯化得到 15mg (48%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, br, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.47-6.42 (m, 2H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

实施例 17

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-[[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮

将 1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (128mg, 0.29mmol) 和 Lawesson 试剂 (119mg, 0.29mmol) 在甲苯 (4mL) 中的混合物在微波反应器中在 150℃ 加热 35 分钟。混合物蒸发至干, 残余物用柱 (Isolute® FLASH SI, 70 g/150mL) 进行色谱法, 用 CH₂Cl₂, 随后用 CH₃OH/CH₂Cl₂ (2: 98, 随后 4: 96) 作洗脱液, 得到混合物。混合物在柱 (Isolute® SI, 5g/25 mL) 重新进行色谱法, 用 CH₂Cl₂, 随后用 CH₃CN/CH₂Cl₂ (10: 90, 随后 20: 80) 作洗脱液, 得到 51mg (38%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J=2 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 2 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.33 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H) 和 4.46 (bs, 2H)。

实施例 18

1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二硫酮

将 1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2,5-二酮 (128mg, 0.29mmol) 和 Lawesson 试剂 (119mg, 0.29mmol) 在甲苯 (4mL) 中的混合物在微波反应器中在 150℃ 加热 35 分钟。混合物蒸发至干, 残余物用柱 (Isolute® FLASH SI, 70

g/150mL) 进行色谱法, 用 CH_2Cl_2 , 随后用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2: 98, 随后 4: 96) 作洗脱液, 得到油状混合物。油在柱 (Isolute® SI, 5g/25 mL) 重新进行色谱法, 用 CH_2Cl_2 , 随后用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10: 90, 随后 20: 80) 作洗脱液, 得到两个产物。其中之一进一步用柱色谱法 (Isolute® SI 1g/6mL, 用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10: 90) 洗脱) 纯化得到 5mg (4%) 标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.5$, 2 Hz, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.13–7.03 (m, 3H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.68–6.62 (m, 4H), 6.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H) 和 4.41 (bs, 2H)。

实施例 19

1-[(6-氨基吡啶-3-基) 甲基]-4-[(4-吗啉-4-基苯基) 氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1, 5-二氢-2H-吡咯-2-酮

在氮气气氛下, 将 1-[(6-氨基吡啶-3-基) 甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基) 氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二酮 (130mg, 0.28mmol) 和 Lawesson 试剂 (115mg, 0.28 mmol) 在甲苯 (50mL) 中的混合物回流 3 天, 随后蒸发至干。残余物用柱 (Isolute® FLASH SI, 50 g/150mL) 进行色谱法, 用 CH_2Cl_2 , 随后用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2: 98, 随后 4: 96) 作洗脱液, 得到混合物。混合物在柱 (Isolute® SI, 20g/70 mL) 重新进行色谱法, 用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20: 80, 随后 50: 50) 作洗脱液, 得到 47mg (35%) 标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.09–7.03 (m, 3H), 6.97–6.94 (m, 2H), 6.58–6.49 (m, 4H), 6.42 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H) 3.81–3.78 (m, 4H) 和 2.99–2.97 (m, 4H)。

实施例 20

1-[(6-氨基吡啶-3-基) 甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基) 氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二硫酮

将 1-[(6-氨基吡啶-3-基) 甲基]-3-[(4-吗啉-4-基苯基) 氨基]-4-苯基-1H-吡咯-2, 5-二酮 (140mg, 0.31mmol) 和 Lawesson 试剂 (249mg, 0.61mmol) 在甲苯 (4.5 mL) 中的混合物在微波反应器中在 150 °C 加热 20 分钟, 随后蒸发至干。残余物用柱 (Isolute® FLASH SI, 50 g/150mL) 进行色谱法, 用 CH_2Cl_2 , 随后用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2: 98, 随后 4: 96) 作洗脱液, 得到含有 1-[(6-氨基吡啶-3-基) 甲基]-4-[(4-吗啉-4-

基苯基)氨基]-3-苯基-5-硫氧代-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮和痕量所需产物的混合物。混合物用在甲苯(4mL)中的 Lawesson 试剂(30mg)处理,在微波反应器中在 160℃加热 30 分钟,随后蒸发至干。残余物用柱(Isolute® FLASH SI, 20 g/70mL)进行色谱法,用 CH₂Cl₂,随后用 CH₃OH/ CH₂Cl₂(2: 98,随后 4: 96)作洗脱液,得到 4mg 产物。它在柱(Isolute® FLASH SI, 20 g/70mL)上重新进行色谱法,用 CH₂Cl₂和用 CH₃CN/ CH₂Cl₂(25: 75,随后 50: 50)作洗脱液得到 3mg 产物。它再次用柱(Isolute® SI, 1g/6 mL)重新进行色谱法,用 CH₂Cl₂,随后用 CH₃OH/ CH₂Cl₂(1: 99)作洗脱液,得到 2mg (1%)标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.25(d, J= 2 Hz, 1H), 7.63(dd, J= 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44(bs, 1H), 7.10-7.01(m, 3H), 6.95-6.92(m, 2H), 6.57-6.53(m, 2H), 6.44-6.41(m, 3H), 5.44(s, 2H), 4.44(bs, 2H) 3.81-3.78(m, 4H)和 2.99-2.96(m, 4H)。

生物活性

共激活剂添补试验

在大肠杆菌中用重组技术制备人体 LXRα(氨基酸 205-447)和 LXRβ(氨基酸 216-461)的配体结合域(LBD)。作为合成肽制备人体类固醇受体辅助激活剂-1(SRC-1)的片段。用与铕(Eu³⁺)偶联的抗-6His 抗体识别在 LXR-LBD 上的 His-标签,用偶联于链霉亲和素的别藻蓝素(APC)识别生物素标记 SRC-1。结合于 LXRα 或 LXRβ 的激动剂提高 LXR 对 SRC-1 的亲合力,从而使 Eu³⁺和 APC 密切接近。Eu³⁺在 337 nm 激活,在 620 nm 发射光,在密切接近时,该发射光激活 APC 以在 665 nm 发射光。

带有在 DMSO 中的化合物的稀释板进一步在缓冲液{20mM[三(hydroxy 甲基)氨基甲烷]pH 7.5、0.125% CHAPS{3-[(3-氯酰氨基丙基)二甲基氨基]-1-丙烷磺酸酯}、2mM DTT(二硫苏糖醇)和 0.05% BSA(牛血清白蛋白)}稀释以降低 DMSO 浓度,0.5μl-13.5μl。向其中加入 6μl 试验混合物,板(384-孔 V-槽板)在室温下培养 60-80 分钟,试验混合物有如下最终浓度: LXRα 混合物: 0.06μg/mL Eu-标记的抗-6x His Ab, 1.15μg/mL 链霉亲和素 APC, 30 nM SRC-1 肽 和 0.9μg/mL 在缓冲液中的 LXRα 和 LXRβ 混合物: 0.06μg/mL Eu-标记的抗-6x His Ab, 1.15μg/mL 链霉亲和素 APC, 90 nM SRC-1 肽和在缓冲液中的 0.2

$\mu\text{g/mL}$ LXR β 。时间分辨荧光读数用 Wallac Victor 阅读器在 665 nm, 随后在 615 nm 进行。LXR 配体, 50 μM 的 22-R 羟基胆固醇用作 100% 对照。

反式激活试验

表达载体通过在框架中插入人体 LXR α (氨基酸 205-447) 和 LXR β (氨基酸 216-461) 的配体结合域 cDNA(互补 DNA) 制备, 插入点 3' 于在真核表达因子 pSG5(Stratagene) 中的酵母 GAL4 转录因子 DNA 结合域和多瘤病毒的 T-抗原的核定位信号。得到的表达载体 pSGGAL-LXR α 和 pSGGAL-LXR β 与含有最小 SV40 启动子和 UAS GAL4 识别位的 5 个复制的 pGL3 荧光素酶质粒一起用于共转染实验。2.5 μg pSGGAL-LXR α 或 β 与在含有约 4-9milj. U2/OS 骨肉瘤细胞的 0.95mL 冰冷却 PBS 中的 25 μg pGL3 5xUAS 和 22.5 μg pBluscript 混合。在冰上培养 5 分钟后, 细胞/DNA 混合物在 0.4 cm 试管中用 BioRad 电穿孔仪 960 μF , 230 V 电穿孔, 在完全 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培养基 (Gibco 31966-021) 中稀释到 0.32milj 细胞/mL。收集至少两个电穿孔过程的细胞以避免不同电穿孔间的差异。将 25 μL 稀释的, 电穿孔细胞接种在 384-孔板 (0.8×10^4 细胞/孔), 使细胞在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5%CO₂ 细胞培养器中粘附 2 小时。带有在 DMSO 中的化合物的稀释板进一步在含有 10% FBS(胎牛血清), 1% PEST(青霉素链霉素), 20mM Hepes, 2mM L-谷氨酸盐和 0.36%葡萄糖 (2.5 μL -97.5 μL) 的 DMEM w/o 苯酚红 (Gibco 11880-028) 中稀释以降低 DMSO 浓度。将 7 μL 此溶液加入在 384 孔板中的电穿孔细胞中, 在细胞培养器中持续培养 48 小时, 随后加入 32 μL /孔 LucLite 荧光素酶基质溶解细胞。荧光素酶活性在室温下培养 15 分钟后在 Wallac Victor 阅读器中用 "Luminescence 384 protocol" 测量。将 1 μM 的 LXR 配体, Tularik T0901317 用作 100%对照。

在共激活剂添补试验和/或受体基因试验中, 式 I 化合物对 LXR α 和/或 β 具有低于 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 EC₅₀。例如实施例 7 和 18 的化合物在共激活剂添补试验中分别有 0.09 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.14 $\mu\text{mol/L}$ 的 EC₅₀。

此外, 本发明的化合物显示改善的物理和/或化学和/或 DMPK(药物代谢和药物动力学)性质, 例如它们显示在体内的改善的代谢稳定剂和/或显示在体内有利的药理学效果。化合物还具有前途的毒物学曲线。