

[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 200380105735.0

[51] Int. Cl.

C07D 209/10 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 409/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006年1月25日

[11] 公开号 CN 1726190A

[22] 申请日 2003.12.9

[21] 申请号 200380105735.0

[30] 优先权

[32] 2002.12.10 [33] US [31] 60/432,107

[86] 国际申请 PCT/US2003/039126 2003.12.9

[87] 国际公布 WO2004/052855 英 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.10

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 李·道尔顿·詹宁斯

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有限  
责任公司  
代理人 孙皓晨

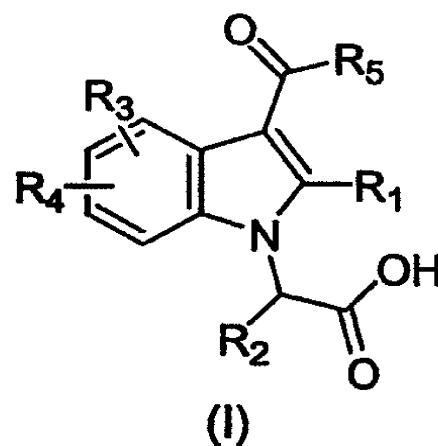
权利要求书 6 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

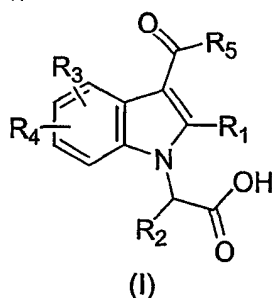
作为纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的抑制剂的取代 3-羰基-1H-吲哚-1-基乙酸衍生物

[57] 摘要

本发明提供式(I)的取代的 3-羰基-1H-吲哚-1-基乙酸衍生物, 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 如文中的定义, 该衍生物用作纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的抑制剂, 用于治疗由血纤紊乱引起的疾病如深静脉血栓形成和冠状动脉心脏病, 和肺纤维化。



## 1. 式(I)的化合物:



其中,

- 5  $R_1$  是氢、 $C_2-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基或  $C_1-C_3$  全氟代烷基, 其中烷基或环烷基可以任选被卤素、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  取代;

- 10  $R_2$  是氢、 $C_1-C_8$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基、噻吩基、 $CH_2$ -噻吩基、呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、咪唑基、 $CH_2$ -咪唑基、苯基、苄基或  $CH_2$ -萘基, 其中, 烷基以及环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苄基和萘基的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  全氟烷基、 $O-C_1-C_3$  全氟烷基、 $S-C_1-C_3$  全氟烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  的基团取代;

- 15  $R_3$  是氢、卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_3$  全氟烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基、 $-NH_2$  或  $-NO_2$ ;

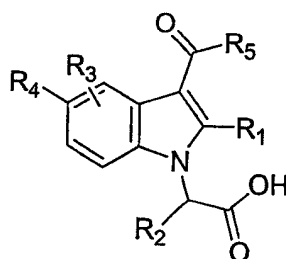
$R_4$  是  $C_3-C_8$  烷基、 $C_3-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基, 其中, 烷基以及环烷基、噻

吩基、呋喃基、噁唑基、苄基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
5 -OH、-NH<sub>2</sub> 或 -NO<sub>2</sub> 的基团取代；

R<sub>5</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、吡啶基、-CH<sub>2</sub>-吡啶基、噻吩基、CH<sub>2</sub>-噻吩基、呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、噁唑基、CH<sub>2</sub>-噁唑基、苄基、苜基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基、CH<sub>2</sub>-萘基、9*H*-苈-1-基、9*H*-苈-4-基、9*H*-苈-9-基、  
10 9-苈酮-1-基、9-苈酮-2-基、9-苈酮-4-基、CH<sub>2</sub>-9*H*-苈-9-基，其中，烷基以及环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、苄基、苜基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、萘基、苈基和苈酮的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、苄氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、  
15 -COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub> 或 -NO<sub>2</sub> 的基团取代，其中苄氧基可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基的基团取代；和

R<sub>6</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基或苄基；或其药学上可接受的盐或酯形式。

20 2. 根据权利要求 1 的化合物，为式(II)化合物



(II)

其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如权利要求 1 的定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R_4$  为噻吩基、呋喃基、  
 咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-  
 5 基或萘基，其中，噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并呋喃基、苯  
 并噻吩基和萘基的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、  
 $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、-O- $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、-S- $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧  
 基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、  
 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub> 的基团取代；或其药学上可接受的盐  
 10 或酯形式形式。

4. 根据权利要求 1—3 任一项的化合物，其中  $R_4$  是任选被 1—3  
 个独立地选自以下基团所取代的苯基：卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  全氟  
 烷基、-O- $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、-S- $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、  
 -CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 15 -OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub>；或其药学上可接受的盐或酯形式。

5. 根据权利要求 1—4 任一项的化合物，其中  $R_3$  是氢；或其药  
 学上可接受的盐或酯形式。

6. 根据权利要求 1—5 任一项的化合物，其中  $R_1$  是氢；或其药  
 学上可接受的盐或酯形式。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中  $R_2$  是氢; 或其药  
学上可接受的盐或酯形式。

8. 根据权利要求 1-7 任一项的化合物, 其中  $R_3$  是噻吩基、呋  
喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]  
5 二噁-5-基或萘基, 其中, 噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并呋喃  
基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被 1-3 个独立地选自卤素、 $C_1-C_3$   
烷基、 $C_1-C_3$  全氟烷基、 $-O-C_1-C_3$  全氟烷基、 $-S-C_1-C_3$  全氟烷基、 $C_1-C_3$   
烷氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_6$ 、  
10  $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  的基团取代; 或其药  
学上可接受的盐或酯形式。

9. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为: [3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-  
氯苯基)-1*H*-吡啶-1-基]乙酸、[3-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-5-(4-甲基苯  
基)-1*H*-吡啶-1-基]乙酸或[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-甲基苯基)-1*H*-吡啶  
-1 基]乙酸; 或它们的药  
学上可接受的盐或酯形式。

15 10. 一种抑制哺乳动物纤溶酶原激活物抑制剂类型 1 的方法, 该  
方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1-9 任  
一项的化合物。

11. 一种药物组合物, 该组合物包含权利要求 1-9 任一项的化合  
物和药  
学上可接受的载体。

20 12. 一种治疗哺乳动物血栓形成和溶血纤损伤的方法, 该方法包  
括给需要此治疗的哺乳动物施用药  
学有效量的权利要求 1-9 任一项的  
化合物。

13. 权利要求 12 的方法，其中血栓形成或溶血纤损伤与动脉粥样硬化斑块形成、静脉和动脉血栓形成、心肌缺血、心房纤维性颤动、深静脉血栓形成、凝血综合症、肺纤维化、脑血栓形成、外科手术的血栓栓塞并发症或末梢动脉阻塞有关。

5        14. 一种治疗哺乳动物末梢动脉疾病的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

15. 一种治疗哺乳动物的与心房纤维性颤动有关或由其引起的中风的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

10       16. 一种治疗哺乳动物深静脉血栓形成的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

17. 一种治疗哺乳动物心肌缺血的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

15       18. 一种治疗哺乳动物的由非胰岛素依赖性糖尿病引起的心血管疾病的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

19. 一种治疗哺乳动物动脉粥样硬化斑块形成的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的  
20 化合物。

20. 一种治疗哺乳动物慢性阻塞性肺病的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合

物。

21. 一种治疗哺乳动物肾纤维化的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

5 22. 一种治疗哺乳动物多囊卵巢综合症的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

23. 一种治疗哺乳动物阿尔茨海默氏病的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

10 24. 一种治疗哺乳动物癌症的方法，该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用药学有效量的权利要求 1-9 任一项的化合物。

作为纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的抑制剂的取代

5 3-羰基-1*H*-吲哚-1-基乙酸衍生物

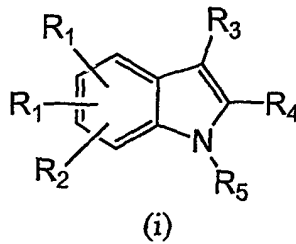
本发明涉及取代的 3-羰基-1*H*-吲哚-1-基乙酸衍生物,作为纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的抑制剂和作为治疗组合物,用于治疗由血  
10 纤紊乱引起的疾病如深静脉血栓形成和冠状动脉心脏病,和肺纤维  
化。

#### 背景技术

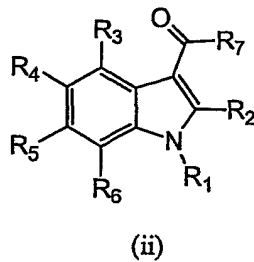
纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)是纤溶酶原-纤维蛋白溶酶系统的主要调节成分。PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶型纤  
15 溶酶原激活物(uPA)最重要的生理抑制剂。动物试验(Krishnamurti, *Blood*, 69,798 (1987); Reilly, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11,1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigations*, 92,2756 (1993))  
和临床研究(Rocha, *Fibrinolysis*, 8,294, 1994; Aznar, *Haemostasis* 24,243 (1994))证实升高的 PAI-1 血浆水平与血栓形成有关。PAI-1 活  
20 性的抗体中和作用导致内源性血栓溶解和再灌注的启动 (Biemond, *Circulation*, 91,1175 (1995); Levi, *Circulation* 85,305, (1992)。升高的 PAI-1 水平也会导致妇科疾病例如多囊性卵巢综合症(Nordt, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85,4, 1563 (2000) ) 和由于雌激素缺乏导致的骨质流失(Daci, *Journal of Bone and Mineral*

*Research*, 15,8, 1510 (2000))。因此，抑制 PAI-1 的药物可以用来治疗由于溶血纤紊乱引起的疾病，如深静脉血栓形成、冠状动脉心脏病、肺纤维化、多囊性卵巢综合症等。

WO 99/43654 和 WO 99/43651 描述了用于防止炎症疾病的磷脂酶抑制剂的式 i 吲哚衍生物。



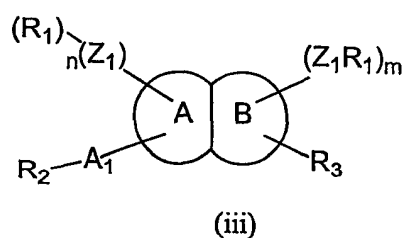
WO 2000/44743 揭示了式 ii 的 TGF- $\beta$  产生抑制剂:



其中， $R_1$  和  $R_2$  独立为氢、任选取代的烷基、酰基、任选取代的芳基或芳香杂环基，和

$R_7$  是任选取代的环氨基或氮杂双环烷基氨基。

WO 97/48697 描述了包括吲哚、2,3-二氢-1H-吲哚和苯并咪唑在内的式(iii)的取代氮杂双环化合物，用于治疗通过施与肿瘤坏死因子抑制剂而改良的病症:



其中 A 是五元氮杂环；

B 是六元氮杂环或任选取代的苯环；

Z<sub>1</sub> 是化学键、O、S 或 NH；

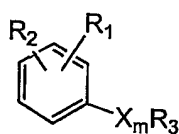
5 A<sub>1</sub> 是化学键、1-6 碳的烷基、2-6 碳的亚烯基或 2-6 碳的亚炔基；

R<sub>1</sub> 是氢或任选取代的 2-6 碳的烷基、低级烯基或低级炔基；

R<sub>2</sub> 是氢、烯基、烷基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、烷基硫代、芳基、芳基烷氧基、芳基烷基亚硫酰基、芳基烷基磺酰基、芳基烷基硫代、芳氧基、芳基亚硫酰基、芳基磺酰基、芳基硫代、-CN、环烯  
10 基、环烯氧基、环烷基、环烷氧基、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、-OH、-SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-C(O)R<sub>5</sub>、-C(O)C(O)R<sub>5</sub>、-O(C=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-C(O)OR<sub>5</sub> 或 -O(C=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>， 和

R<sub>3</sub> 是羧酰胺、酰基、取代的烯基、取代的烷基、酰胺基、肟基、炔基、酮甲基、氨基烷基、磺酰甲基、亚硫酰甲基、CF<sub>2</sub>OR、烷基氨  
15 基、烷氧基、烷基硫烷基、亚硫酰基、酰氧基、磺酰基、OCF<sub>2</sub>R、偶氮基、氨基磺酰基、磺酰氨基或氨基草酰基。

US 5612360 描述了作为血管紧张素 II 抑制剂的式(iv)四唑基苯基-取代杂环。



(iv)

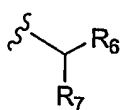
其中：R<sub>1</sub> 是-COOH、-S(O)<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> 或 5-四唑基；

R<sub>2</sub> 是 H、-OH、-OAc、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；

5 R<sub>3</sub> 是取代的苯并咪唑、吡唑或



R<sub>4</sub> 是

R<sub>4</sub>

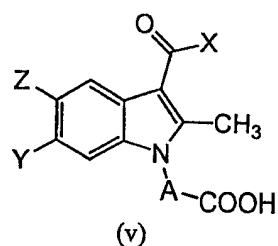
R<sub>6</sub> 可以是(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sub>1</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)或 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 三氟烷基)，

10 其中 p 为 0、1、2、3 或 4。

R<sub>7</sub> 是烷基、三氟烷基、烯基或 C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> 三氟烯基；

R<sub>11</sub> 是氢、1-4 碳的烷基、卤素或(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 苯基；X 是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO-、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-；和 m 是 0 或 1，  
其中，m 是 0 或 1 并且 n 是 1、2 或 3。

15 FR 2054450 描述了作为消炎药的式 (v) 羧甲基吡唑：



其中: A 是直链烷基;

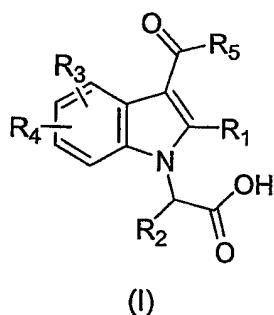
X 是苯基, 任选被氯、烷氧基、烷基硫代或烷基磺酰基取代;

Y 是烷基; 和

5 Z 是氢或烷氧基。

## 发明简述

本发明涉及式(I)的化合物



10 其中,

R<sub>1</sub> 是氢、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟代烷基, 其中, 烷基或环烷基可以任选被卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub> 取代;

R<sub>2</sub> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、噻吩基、  
 15 CH<sub>2</sub>-噻吩基、呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、咪唑基、CH<sub>2</sub>-咪唑基、苯基、苄基或 CH<sub>2</sub>-萘基, 其中, 烷基以及环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、

苯基、苄基和萘基的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub> 的基团取代；

- 5        R<sub>3</sub> 是氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基，优选-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub>；

- R<sub>4</sub> 是 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基，其中，烷基以及环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被 1—3 个选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub> 的基团取代；
- 10

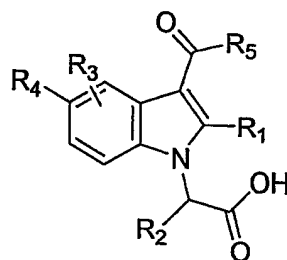
- 15        R<sub>5</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、吡啶基、-CH<sub>2</sub>-吡啶基、噻吩基、CH<sub>2</sub>-噻吩基、呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、咪唑基、CH<sub>2</sub>-咪唑基、苯基、苄基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基、CH<sub>2</sub>-萘基、9*H*-苈-1-基、9*H*-苈-4-基、9*H*-苈-9-基、9-苈酮-1-基、9-苈酮-2-基、9-苈酮-4-基、CH<sub>2</sub>-9*H*-苈-9-基，其中，烷基以及环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苄基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、萘基、苈基和苈酮的环可以任选被 1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>
- 20

全氟烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、苯氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>的基团取代，其中苯氧基可以任选被1-3个选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>全氟烷基的基团取代；和

- 5        R<sub>6</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或苄基；或其药学上可接受的盐或酯形式。

### 发明详述

本发明优选的化合物为式(II)的那些化合物



(II)

10

其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>定义如上。

本发明优选的化合物为式(I)或(II)的那些化合物，其中R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>和R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>如上定义，和

- 15        R<sub>4</sub>为噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基或萘基，其中，噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被1-3个选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>全氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>全氟烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>的基

团取代；或其药学上可接受的盐或酯形式形式。特别优选的化合物是那些其中 R<sub>4</sub> 是任选被 1—3 个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
5 -OH、-NH<sub>2</sub> 或-NO<sub>2</sub> 的基团取代的苯基，或其药学上可接受的盐或酯形式。

优选 R<sub>3</sub> 是氢。优选 R<sub>1</sub> 是氢。优选 R<sub>2</sub> 是氢。

优选 R<sub>5</sub> 是噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、  
苯并[b]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基或萘基，其中，噻吩基、呋喃  
10 基、咪唑基、苯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被  
1—3 个独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟  
烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-COOH、  
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>  
或-NO<sub>2</sub> 的基团取代。

15 本发明的特定化合物包括：

[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡啶-1 基]乙酸；

[3-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1-基]乙酸；和

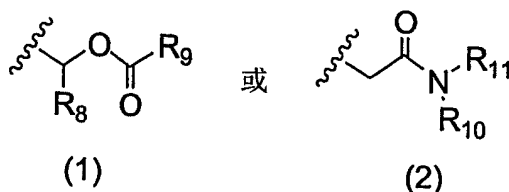
[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1 基]乙酸，

或它们的药学上可接受的盐或酯形式。

20 本文中化合物的优选的盐形式包括，但不限于钠盐和钾盐。这些  
化合物其他有用的盐形式包括那些与本领域已知的药学上可接受的  
无机和有机碱所形成的盐。使用无机碱制得的盐形式包括治疗上可接

受的碱金属或碱土金属例如钠、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，例如苄胺、单-、二-和三烷基胺，优选那些具有 1-6 个碳原子、更优选具有 1-3 个碳原子的烷基的胺，例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、单-、二-和三乙醇胺。也可使用最多含 6 个碳原子的亚烷基二胺，例如己二胺；最多含有 6 个碳原子的环状饱和或不饱和的碱，包括吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪和它们的 N-烷基和 N-羟基烷基衍生物，例如 N-甲基-吗啉和 N-(2-羟乙基)-哌啶或吡啶。也可形成季铵盐例如四烷基形式(如四甲基形式)、烷基-链烷醇形式(如甲基-三乙醇或三甲基-单乙醇形式)，以及环状铵盐形式如 N-甲基吡啶鎓、N-甲基-N-(2-羟乙基)-吗啉鎓、N,N-二-甲基-吗啉鎓、N-甲基-N-(2-羟乙基)-吗啉鎓或 N,N-二甲基-哌啶鎓盐形式。这些盐形式可以使用式 I 的酸性化合物和本领域已知的方法制备。

本发明化合物的酯形式包括具有 1-6 个碳原子的直链烷基酯或含有 3 或 6 个碳原子的支链烷基酯，包括甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基丙基和 1,1-二甲基乙基酯。本发明所使用的其它酯包括式-COOR<sub>7</sub>的酯，其中 R<sub>7</sub>选自下式：



其中，R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> 独立选自氢、1-10 个碳原子的烷基、6-12 个碳原子的芳基、6-12 个碳原子的芳基烷基；杂芳基或烷基杂芳基，

其中所述杂芳基环通过 1-6 个碳原子的烷基链连接。

本文化合物优选酯的形式包括、但不限于  $C_1$ - $C_6$  烷基酯、 $C_3$ - $C_6$  支链烷基酯、苄基酯等。

本文使用的术语烷基、烯基和炔基包括直链和支链的链。优选，  
5  $C_1$ - $C_3$  全氟烷基取代基是  $-CF_3$ ； $-O-C_1$ - $C_3$  全氟烷基取代基是  $OCF_3$ ；和  
 $-S-C_1$ - $C_3$  全氟烷基取代基是  $-SCF_3$ 。

本文使用的“芳基”是指具有 6-14 个碳原子的不饱和的芳香族碳  
环基团，该基团具有单环(例如苯基)或多缩合(稠合)环(例如萘基或蒽  
基)。优选的芳基包括苯基、萘基等。本文使用的“杂芳基”是指其中  
10 至少一个环(如果存在一个以上的环)具有 1 到 6 个碳原子和 1-4 个选自  
氧、氮和硫的杂原子的单环或双环芳香基团。这样的杂芳基可具有单  
环，例如吡啶基、吡咯基或呋喃基，或多缩合环，例如吲哚基、中氮  
茛基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基  
和呋喃基。

15 除非本文对芳基或杂芳基的定义另有限定，所述基团可以任选被  
1-5 个选自以下的取代基取代：酰氧基、羟基、酰基、1-6 个碳原子的  
烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的  
炔基、取代的烷基、取代的烷氧基、取代的烯基、取代的炔基、氨基、  
被一个或两个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、  
20 叠氮基、氰基、卤基、硝基、具有 1-6 个碳原子的硫代烷氧基、具有  
1-6 个碳原子的取代的硫代烷氧基以及三卤代甲基。以上提及的烷基、  
烯基、炔基、硫代烷氧基和烷氧基上的取代基包括卤素、CN、OH 和

氨基。本文中芳基上优选的取代基包括烷基、烷氧基、卤素、氰基、硝基、三卤代甲基以及硫代烷氧基。

本发明的化合物是丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 的抑制剂，因此用于在哺乳动物、优选人体中治疗、抑制、防止或预防那些涉及 PAI-1 的产生和/或作用的过程。因此，本发明化合物用于治疗或预防非胰岛素依赖型糖尿病和由所述病症引起的心血管疾病，预防与冠状动脉和脑血管疾病有关的血栓形成性疾病。这些化合物也用于抑制涉及血栓形成和前血栓形成状况的疾病进程，所述血栓形成前状况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、心房纤维性颤动、深静脉血栓形成、凝血综合症、肺纤维化、大脑血栓形成、外科手术(例如关节置换术)的血栓栓塞并发症以及末梢动脉闭塞。这些化合物可用于治疗与心房纤维性颤动有关的或由心房纤维性颤动引起的中风。

本发明的化合物也用于治疗与细胞外基质蓄积有关的疾病，包括但不限于肾纤维变性、慢性堵塞性肺疾病、多囊性卵巢综合症、再狭窄、肾血管疾病以及器官移植排斥。

本发明化合物也可用于治疗恶性肿瘤以及与新血管生成有关的疾病(例如糖尿病性视网膜病)。

本发明化合物也可以在涉及血管开放，包括血管手术、血管移植和斯滕特(stent)固定模开放、器官、组织和细胞植入法和移植术的过程或方法的同时和以后使用。

本发明化合物也可以用于治疗炎症性疾病、败血症休克以及与感

染有关的血管损害。

本发明化合物也可以用于处理在透析、血液贮藏过程中，在液相、特别是在活体外血小板聚集中所使用的血液和血液制品。本发明化合物还可在手术的血液化学分析过程中被加入到人血浆中以测定其溶血纤溶解能力。

本发明化合物也可以与促凝血酶原激酶原剂、纤溶剂和抗凝剂联合使用。

本发明化合物也可以用于治疗癌症包括但不限于乳腺和卵巢癌，并作为转移癌症鉴定的造影剂。

10 本发明的化合物也可以用于治疗阿尔茨海默氏病。所述方法以采用 PAI-1 抑制遭受或罹患阿尔茨海默氏病的哺乳动物、特别是人体内的纤溶酶原激活物为特征。所述方法也使遭受或罹患阿尔茨海默氏病的哺乳动物、特别是人体内纤溶酶浓度的水平提高或正常的方法为特征。

15 本发明的化合物也可用于通过控制基质细胞增生和增加细胞外基质蛋白治疗伴有骨髓外化生的骨髓纤维变性。

本发明的化合物也可以与含有蛋白酶抑制剂的高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)相结合，用于治疗接受此治疗的感染 HIV-1 病人的溶血纤溶解损害和血凝过快的疾病。

20 本发明的化合物也可以用于治疗糖尿病性肾病和与肾病有关的肾透析。

本发明的化合物也可以用于治疗癌症、败血症、肥胖症、抗胰岛

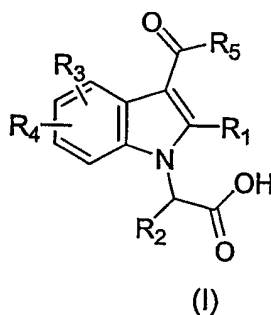
素性、增生性疾病例如牛皮癣、增强凝血自身稳定、脑血管疾病、微血管疾病、高血压、痴呆、骨质疏松症、关节炎、哮喘、心力衰竭、心律失常、心绞痛；以及作为激素替代剂，治疗、预防或逆转动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病、骨质疏松症、骨质减少的进程；减少炎症表现、减少 C-反应蛋白，或者预防或治疗低级血管炎症、中风、痴呆、冠心病、初期和继发性预防心肌梗死、稳定性和不稳定性心绞痛，早期预防冠状动脉疾病，继发性预防心血管疾病、末梢血管疾病、末梢动脉疾病、急性血管综合症；减少以下危险：经受心肌换血管术手术、患有微血管疾病例如肾病、神经病、视网膜病以及肾病综合症、高血压、1型和2型糖尿病和有关的疾病、高血糖、血胰岛素过多、恶性损害、早期恶性损害、胃肠道恶性肿瘤、脂肉瘤和上皮瘤、增生性疾病例如牛皮癣，增强凝血自身稳定和/或增强内皮功能，以及所有形式的脑血管疾病。

本发明化合物也可局部施用以愈合伤口，预防疤痕形成。

所述治疗、抑制、防止或预防哺乳动物体内每一种病症或本文所列疾病的方法是本发明的一部分。每一种方法包括给予需要治疗的哺乳动物药学上或治疗上有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯形式。

文中描述的每种方法包括给予需要治疗的哺乳动物药学有效量的本发明化合物或其可接受的盐或酯。应该理解，该化合物的药学有效量至少是对提供改善那些症状或所述疾病基础成因或者抑制或减轻疾病症状发作所必需的最少量。

因此本发明进一步包括一种抑制哺乳动物纤溶酶原激活物抑制剂类型 1 (PAI-1) 的方法, 该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用药学有效量的式(I)化合物:



5 其中,

$R_1$  是氢、 $C_2$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $-CH_2$ - $C_3$ - $C_6$  环烷基或  $C_1$ - $C_3$  全氟烷基, 其中, 烷基和环烷基可以任选被卤素、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $-OH$ 、 $NH_2$  或  $-NO_2$  取代;

$R_2$  是氢、 $C_1$ - $C_8$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $-CH_2$ - $C_3$ - $C_6$  环烷基、噻吩基、  
 10  $CH_2$ -噻吩基、呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、咪唑基、 $CH_2$ -咪唑基、苯基、苄基、 $CH_2$ -萘基, 其中, 烷基以及环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苄基和萘基的环可以任选被 1-3 个选自卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、 $O$ - $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、 $S$ - $C_1$ - $C_3$  全氟烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、  
 15  $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  的基团取代;

$R_3$  是氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  全氟烷基, 优选  $-CF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $-CH_2$ - $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $-NH_2$  或  $-NO_2$ ;

$R_4$  是  $C_3$ - $C_8$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  烯基、 $C_3$ - $C_6$  炔基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $-CH_2$ - $C_3$ - $C_6$  环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]

- 噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基，其中，烷基以及环烷基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和萘基的环可以任选被 1—3 个选自卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  全氟烷基、 $-O-C_1-C_3$  全氟烷基、 $S-C_1-C_3$  全氟烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、
- 5  $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  的基团取代；
- $R_5$  是  $C_1-C_8$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基、吡啶基、 $-CH_2-$ 吡啶基、噻吩基、 $CH_2-$ 噻吩基、呋喃基、 $CH_2-$ 呋喃基、咪唑基、 $CH_2-$ 咪唑基、苯基、苄基、苯并[*b*]呋喃-2-基、苯并[*b*]噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁-5-基、萘基、 $CH_2-$ 萘基、*9H*-苈-1-基、*9H*-苈-4-基、*9H*-苈-9-基、
- 10 *9*-苈酮-1-基、*9*-苈酮-2-基、*9*-苈酮-4-基、 $CH_2-9H$ -苈-9-基，其中，烷基以及环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯基、苄基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、萘基、苈基和苈酮的环可以任选被 1—3 个选自卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_1-C_3$  全氟烷基、 $-O-C_1-C_3$  全氟烷基、 $-S-C_1-C_3$  全氟烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、苯氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、
- 15  $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)_2R_6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $-NO_2$  的基团取代，其中苯氧基可以任选被 1—3 个选自卤素、 $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  全氟烷基的基团取代；和

$R_6$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $-CH_2-C_3-C_6$  环烷基或苄基；或其药学上可接受的盐或酯形式

20

## 发明方法

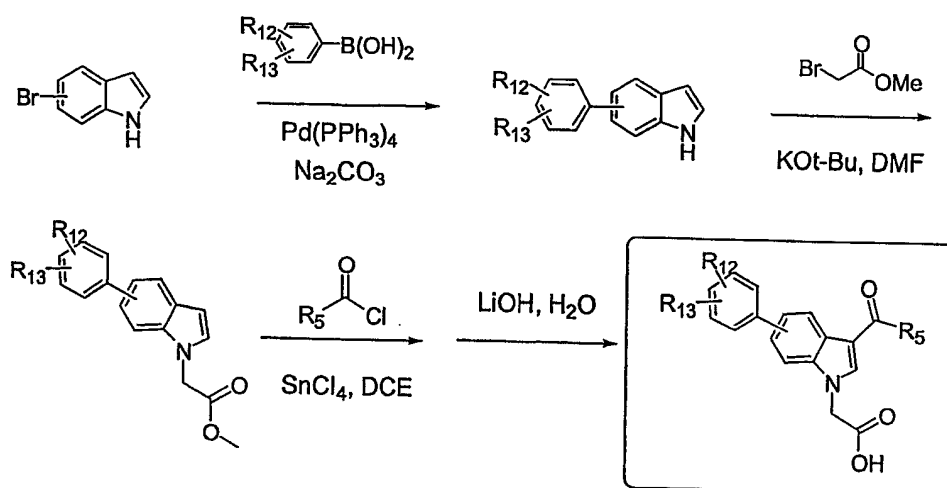
本发明化合物可以根据本领域技术人员应了解的以下反应路线

或其改进，使用易于获得的原料、试剂和常规合成方法容易地制备。也可以使用这些方法步骤的不同变化，这些变化对于药物化学家来说本身是已知的并属于他们的制备技术范围内。在以下反应线路图中， $R_1$ - $R_6$ 选自上述定义的基团。 $R_{12}$ 和 $R_{13}$ 分别独立地选自氢、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 全氟烷基，优选- $CF_3$ 、- $O$ - $C_1$ - $C_3$ 全氟烷基，优选- $OCF_3$ 、- $S$ - $C_1$ - $C_3$ 全氟烷基，优选- $SCF_3$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、- $OCHF_2$ 、- $C(O)CH_3$ 、- $C(O)NH_2$ 、- $S(O)_2CH_3$ 、- $OH$ 、- $NH_2$ 或- $NO_2$ ；

#### 方法 A

在方法 A 中，在诸如  $Pd(PPh_3)_4$  的钯催化剂、诸如  $Na_2CO_3$  或  $NaHCO_3$  的碱存在下，在溶剂例如水、二氧六环、THF、甲苯、甲醇或乙醇，或者包含两种或多种上述溶剂的混合溶剂中，苯环上被溴、碘或三氟甲磺酸酯取代的吲哚在 50-110°C 下与芳基硼酸进行交叉偶联。苯、咪喃、噻吩、苯并[b]噻吩和亚萘基的硼酸衍生物在文献中有所描述而且多种可市售购得。在诸如  $NaH$  或  $KOt-Bu$  的碱存在下，在诸如 THF 或 DMF 的惰性溶剂中，使用溴乙酸甲酯使所得的芳基取代吲哚在氮上进行烷基化。在诸如二氯甲烷(DCM)或二氯乙烷(DCE)的溶剂中，在诸如  $SnCl_4$  的路易斯酸存在下，在 -40°C 至 +25°C 下，所得的芳基吲哚-1-基乙酸甲酯在 C-3 位置被酰氯所酰基化。该甲酯可以用碱水解，并且通过色谱或 HPLC 纯化，得到 1*H*-吲哚-1 基乙酸化合物。

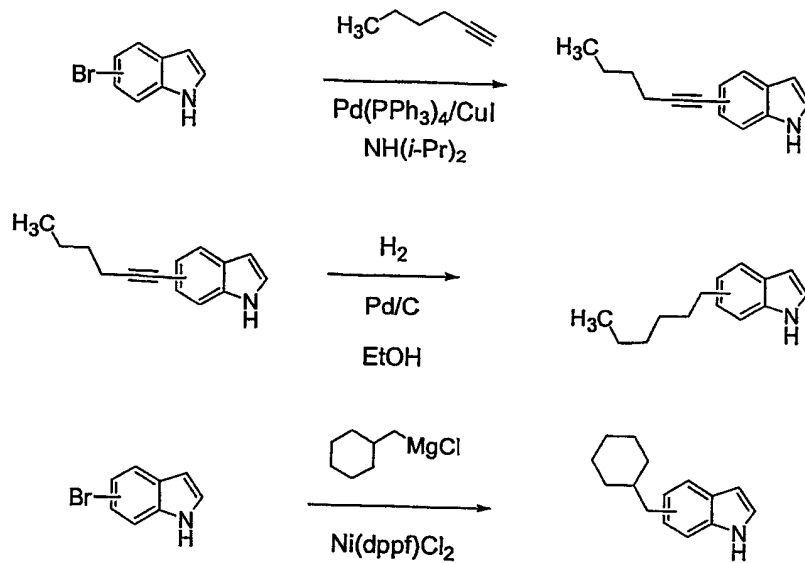
#### 20 方法 A



### 方法 B

带有烷基、烯基和炔基取代基的吲哚也可以从苯环上被溴、碘或三氟甲磺酸酯取代的吲哚与端炔通过钯催化的偶联反应而制得。该反应可在使用了例如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  的钯催化剂、例如  $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$  或  $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$  的碱、有或没有诸如  $\text{CuI}$  或  $\text{CuBr}$  的铜盐，在例如  $\text{MeCN}$  或甲苯的惰性溶剂中进行。通过催化氢化，可将得到的炔基吲哚还原成烯基吲哚或烷基吲哚。被烷基、环烷基和苄基取代的吲哚可通过镍催化的偶联反应，从相同的取代吲哚而制得。该反应使用烷基镁偶联配体例如  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{MgCl}$ 、 $\text{PhCH}_2\text{MgCl}$  或  $\text{PhCMe}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$ ，以及镍催化剂例如  $\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ( $\text{dppf} = 1,1'$ -双(二苯基膦基)二茂铁)，从而得到了相应的取代吲哚。然后如方法 A 中描述的方法对这些吲哚进一步精制，得到所期望的吲哚-1-基乙酸。

### 方法 B



本发明还提供了包含单独的文中描述的式 I 的取代 1*H*-吲哚-1-基乙酸衍生物或其与赋形剂（即，没有药理作用的药学上可接受的物质和药学上可接受的载体）混合的药用组合物。本发明化合物的药
   
 5 或治疗有效量是指，可以充分抑制需治疗的哺乳动物中严重的蛋白酶抑制剂 PAI-1 从而对 PAI-1 提供充分抑制的化合物用量。

所使用的精确剂量，取决于包括宿主、是兽用药物还是人用药物、所治疗病症的性质和严重程度、给药方法以及所使用的特殊活性剂的各种因素。可以通过任何常规途径给予所述化合物，特别是经肠给药，
   
 10 优选以片剂或胶囊形式口服给药。所给予的化合物可以是游离的或适当的药学上可接受的盐形式，可用作药物使用，特别是用于预防或治疗动脉粥样硬化和后遗症(心绞痛、心肌梗死、心律失常、心力衰竭、肾衰竭、中风、末梢动脉堵塞和有关的疾病)。这些方法将减慢所述疾病的发展速度并帮助身体恢复到正常的方面。

15 本领域已知的任何合适载体都可以用于制备所述药物组合物。在

所述组合物中，载体可以是固体、液体或固体和液体的混合物。固体组合物包括散剂、片剂和胶囊。固体载体可以是一种或多种可以作为调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂的物质。在散剂中，所述载体是精细粉碎的固体，它与精细粉碎的活性成分相混合。在片剂中，活性成分与具有必需的粘合特性载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和大小。合适的固体载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。成囊材料也可以与本发明的化合物一起使用，术语“组合物”是指包括活性组分与成囊材料作为配方，有或没有其他载体。在本发明的抗-粥样动脉硬化药物的传输中也可以使用囊剂。

无菌液体组合物包括溶液、悬浮液、乳液、浆剂和酏剂。本发明的化合物可溶于或悬浮在药学上可接受的载体中，例如无菌水、无菌有机溶剂或两者的混合物中。优选的液体载体是一种适合胃肠外注射的载体。当化合物充分可溶时，它们可直接溶于使用或不使用合适的有机溶剂例如丙二醇或聚乙二醇的生理盐水中。如果需要，精细粉碎化合物的分散体可在淀粉溶液或羧甲基纤维素钠水溶液中，或合适的油例如花生油中进行配制。为无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物，可以通过肌内、腹膜内或皮下注射使用。在许多情况下，可以使用液体组合物形式代替优选的固体口服给药方法。

优选配制所述化合物的单位剂型进行标准给药。这样，在医生的指导下，可以将组合物容易地细分成较下的剂量。例如，可以将单位

剂量配制成包装散剂、管形瓶或安瓿，并优选为胶囊或片剂形式。根据病人的具体需要，在这些组合物的单位剂型中的本发明活性化合物可以以大约 1 克到 15 或更多的量存在，每天给药一次或多次。活性化合物的日剂量可以根据给药途径、患者的体重、年龄和性别、疾病状态的严重程度以及通过对血液追踪分析和患者恢复的速度所显示出的对治疗的反应而作变化。开始使用大约 1 克的最小日剂量的治疗方案，分析 PAI-1 的血液水平和患者症状的减轻情况，可以确定是否需要较大的剂量。基于以下提供的数据，为人用和兽用所设计的日剂量为约 25-约 200 mg/kg/天，更经常地为大约 50-约 100 mg/kg /天。

10 通过下面的实验方法，确定本发明化合物抑制纤溶酶激活物抑制剂-1 的能力。

#### 对 PAI-1 抑制作用的初步筛选

将试验化合物以终浓度为 10 mM 溶于 DMSO 中，然后在生理缓冲液中稀释 100 X。通过把试验化合物(1-100  $\mu$ m 终浓度，最大 DMSO 浓度为 0.2 %)加入到包含 140 nM 重组人纤溶酶原激活物抑制剂-1(*Molecular Innovations, Royal Oak, MI*)的 pH 为 6.6 的缓冲液中来启动抑制测试。然后在室温下培育 1 小时，加入 70 nM 重组人组织纤溶酶原激活物(tPA)，并将试验化合物、PAI-1 和 tPA 的混合物继续培育 30 分钟。第二次培育后，加入为 tPA 显色底物的 Spectrozyme-tPA (*American Diagnostica, Greenwich, CT*)，并在 0 和 60 分钟时读取 405 nm 处的吸光度。在试验化合物和 PAI-1 存在时，相关的 PAI-1 抑制

作用相当于残余的 tPA 活性。对照试验包括 PAI-1 对 tPA 在所使用摩尔比例(2:1)下的完全抑制作用, 并且单独的试验化合物对 tPA 没有任何效果。

#### 5 测定抑制 PAI-1 的 $IC_{50}$ 的试验

本试验是基于 tPA 和活性 PAI-1 之间的非-SDS 可分离相互作用。首先, 用人 tPA ( $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ )涂布试验平板。将试验化合物以 10 mM 的浓度溶解在 DMSO 中, 然后用生理缓冲液(pH 7.5)稀释成终浓度为 1-50  $\mu\text{M}$ 。然后, 在室温下将试验化合物与人 PAI-1 ( $50 \text{ ng/ml}$ )培育 15 分钟。用 0.05% Tween 20 和 0.1% BSA 的溶液洗涤 tPA 涂布的平板, 然后用 3% BSA 溶液封阻平板。然后, 将试验化合物/PAI-1 溶液的一等份试样加入到 tPA 涂布的平板中, 在室温下培育 1 小时并洗涤。通过加入一等份抗人 PAI-1 的 33B8 单克隆抗体的 1:1000 稀释液, 并在室温下培育平板 1 小时(*Molecular Innovations, Royal Oak, MI*)来评估与平板结合的活性 PAI-1。再次洗涤该平板, 并加入在山羊血清中稀释至 1:50,000 的山羊抗小鼠 IgG-碱性磷酸酶偶联物溶液。将平板在室温下培育 30 分钟, 洗涤并加入碱性磷酸酶底物的溶液。将平板在室温下培育 45 分钟, 并在  $OD_{405\text{nm}}$  处测定显色。使用在试验化合物各不相同的浓度下结合到 tPA 的 PAI-1 的量来确定  $IC_{50}$ 。使用对数最佳拟合方程式分析结果。从在 0-100  $\text{ng/ml}$  范围内的标准曲线确定的人 PAI-1 的试验灵敏度为 5  $\text{ng/ml}$ 。

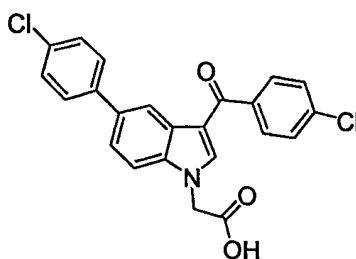
抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 的本发明化合物概括在表 1 中。

表 1. 实施例 1-3 的纤溶酶原激活物抑制剂-1 的抑制作用

实施例	%抑制 @ 25 $\mu$ M
1	47
2	45
3	46

实施例 1:

[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡啶-1-基]乙酸



5

步骤 1:

将搅拌的 6.35 g (60mmol)  $K_2CO_3$ 、2.94 g (15 mmol) 5-溴吡啶、  
2.50 g (16mmol) 4-氯苯基硼酸 0.48 g (0.42mmol) 四三苯基磷钨的浆  
液加热回流 2 1/2 小时。冷却反应混合物，然后倒入 200 ml 水中并用  
10 EtOAc 萃取。分离有机层，在  $MgSO_4$  上干燥，并浓缩。将残留物在  
硅胶上进行色谱层析，得到 1.39 g 5-(4-氯苯基)吡啶，为白色固体。

步骤 2:

向 0.68 g (3.0mmol) 5-(4-氯苯基)吡啶在 20ml 无水 DMF 的溶液  
中加入 3.1ml 1.0M  $KOt-Bu$  在 THF 中的溶液。在室温搅拌溶液 15 分  
15 钟，然后加入 0.29 ml (3.1mmol) 溴乙酸甲酯。在室温搅拌溶液过夜。  
真空浓缩溶液，将残留物溶于少量 EtOAc。用水洗涤溶液一次，用移  
液管将有机相从水相中移出，直接加入进行色谱分析的硅胶柱，用

15-25% EtOAc-己烷洗脱。得到 0.485 g 固体的[5-(4-氯-苯基)-吡啶-1-基]-乙酸甲酯。

步骤 3:

向 0.485 g (1.61mmol)步骤 2 的产物和 0.24ml (1.9mmol) 4-氯苯甲酰氯在 10ml 二氯乙烷的溶液(在冰中冷却到 0°C)中加入 1.9ml 1.0M SnCl<sub>4</sub> 在 DCM 中的溶液。移去冰浴, 在室温搅拌反应过夜。在搅拌下将溶液注入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中, 并用 EtOAc 萃取该溶液。将有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩。残留物在硅胶上进行色谱分析, 用 20-40% EtOAc-己烷洗脱, 与二乙醚研磨从中得到固体, 为 0.30 g 无色晶体的[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-氯苯基)-吡啶-1-基]-乙酸甲酯。

步骤 4:

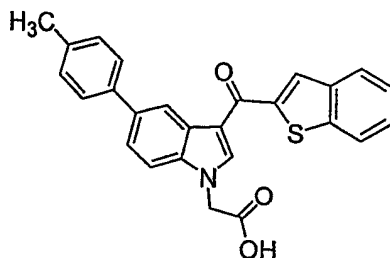
向 0.30 g (0.68mmol)步骤 3 的产物在 5 ml THF 的溶液中加入 0.11 g (2.72mmol)氢氧化锂水合物在 5 ml 水中的溶液。在室温下搅拌该溶液过夜, 用 4ml 1N HCL 溶液酸化, 用水稀释, 用二氯甲烷和 EtOAc 各萃取一次。浓缩合并的有机萃取液, 将残余物用 RP-HPLC 纯化, 得到 0.106 g 实施例 1 标题化合物: mp 255-257°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 5.20 (s, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.71 (m, 4H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H) 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.16 (s,1H), 8.52 (s, 1H); MS: *m/z* (ESI) 422 (M-H); 分析计算(C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) C, H, N。

通过与制备实施例 1 化合物所用的相同方法来制备实施例 2 和 3 的化合物, 使用 5-溴吡啶、4-甲基苯硼酸、苯并[b]噻吩-2-酰氯和 4-

氯苯甲酰氯，并用半制备的 RP-HPLC<sup>1</sup> 纯化。

实施例 2:

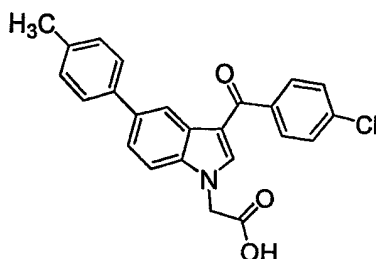
[3-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1-基]-乙酸



5 MS:  $m/z$  (ESI) 426 (M+H); LCMS<sup>2</sup> 停留时间: 2.15 分钟。

实施例 3:

[3-(4-氯苯甲酰基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1-基]-乙酸



MS:  $m/z$  (ESI) 426 (M+H); LCMS<sup>2</sup> 停留时间: 1.85 分钟。

10

注意:

1. 半制备 RP-HPLC 条件:

带有 Unipoint Software 的 Gilson 半制备 HPLC 体系

柱 : Phenomenex C18 Luna 21.6 mm × 60 mm, 5 $\mu$ M; 溶剂 A: 水  
15 (0.02% TFA 缓冲液); 溶剂 B: 乙腈 (0.02 % TFA 缓冲液); 溶剂梯  
度: 时间 0: 5% B; 2.5 分钟: 5% B; 7 分钟: 95% B; 保持 95% B 5  
分钟。

流速: 22.5mL/分钟

产物峰基于 UV 吸收进行收集并浓缩。

2. 分析 LCMS 条件:

带有 ChemStation Software 的 Hewlett Packard 1100 MSD

5 柱: 在 23 °C 时 YMC ODS-AM 2.0 mm × 50 mm 的 5 $\mu$  柱

溶剂 A: 水 (0.02% TFA 缓冲液)

溶剂 B: 乙腈 (0.02 % TFA 缓冲液)

梯度: 时间 0: 5% B; 0.3 分钟: 5% B; 3.0 分钟: 90% B; 保持  
95% B 2 分钟。

10 流速 1.5 mL/分钟

检测: 254 nm DAD; API-ES 扫描方式正向 150-700; 碎片仪 70  
mV。