



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102245583 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200980149072. X

A61K 31/41 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 01

A61P 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

08170435. 5 2008. 12. 02 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/066159 2009. 12. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02010/063724 EN 2010. 06. 10

(71) 申请人 心脏林克斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 D·萨尔托尔 A·舍尔哈格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 卢曼 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 257/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 12 页

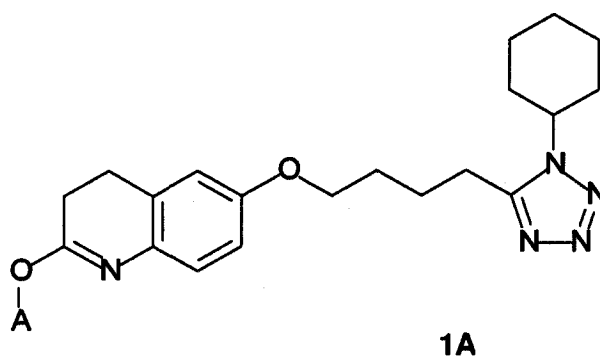
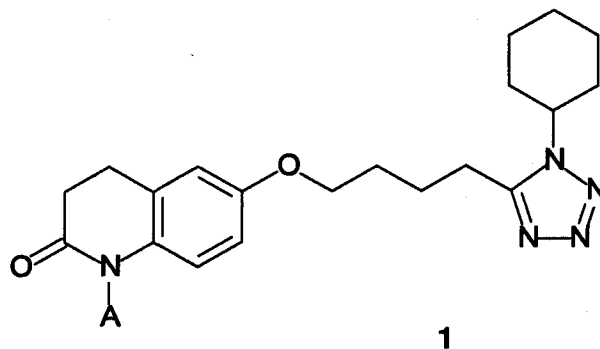
(54) 发明名称

用于治疗血管和代谢疾病的西洛他唑的硝酸酯衍生物

(57) 摘要

本发明涉及西洛他唑的硝酸酯衍生物。它们在血管和代谢疾病的治疗中与西洛他唑相比具有优异的性质和临床优点。

1. 式 1 或 1A 的化合物



其中 A 是

- (C = O)_a-(CH₂)_b-O-NO₂ ;
- (C = O)-(CH₂OCH₂)_cCH₂-O-NO₂ ;
- (CH₂CH₂O)_cCH₂CH₂-O-NO₂ ;或
- (C = O)_a-(CH₂)_d-CH[(CH₂)_e-O-NO₂]₂ ;
- (C = O)-NR¹-(CH₂)_b-O-NO₂ ;
- (C = O)-O-(CH₂)_b-O-NO₂ ;
- CH₂O-(C = O)-NR¹-(CH₂)_b-O-NO₂ ;
- CH₂O-(C = O)-O-(CH₂)_b-O-NO₂ ;或
- CH₂O-(C = O)-(CH₂)_b-O-NO₂ ;且

a 是 0 或 1 ;

b 是 1 至 10 ;

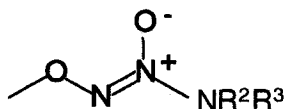
c 是 1、2 或 3 ;

d 是 0、1 或 2 ;

e 是 1 至 4 ;且

R¹ 是 H、C₁₋₄-烷基或 -CH₂O-(C = O)-NH-(CH₂)_b-O-NO₂ ;和

其中 -O-NO₂ 被下式替代的此类化合物



其中 R² 和 R³ 都是乙基或 2-氨基乙基, 或 NR²R³ 一起代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或 4-甲基哌嗪。

2. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$; $-(CH_2CH_2O)_cCH_2CH_2-O-NO_2$; 或 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 。

3. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 或 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 且

a 是 0 或 1; b 是 1 至 6; d 是 0、1 或 2; 且 e 是 1 或 2。

4. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 或 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 且

a 是 1; b 是 2、3、4 或 5; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2。

5. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 且

a 是 1; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2。

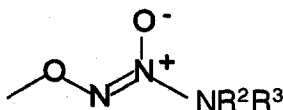
6. 根据权利要求 1 的式 1 或 1A 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 或 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$;

a 是 0 或 1; b 是 1 至 10; d 是 0、1 或 2; e 是 1 至 4;

R^1 是 H、 C_{1-4} -烷基或 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$; 和

其中 $-O-NO_2$ 被下式替代的此类化合物



其中 R^2 和 R^3 都是乙基或 2-氨基乙基, 或 NR^2R^3 一起代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或 4-甲基哌嗪。

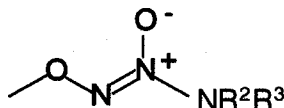
7. 根据权利要求 1 的式 1 或 1A 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 或 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$;

a 是 0 或 1; b 是 1 至 6; d 是 0、1 或 2; e 是 1 或 2;

R^1 是 H、甲基或 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$; 和

其中 $-O-NO_2$ 被下式替代的此类化合物



其中 R^2 和 R^3 都是乙基, 或 NR^2R^3 一起代表吡咯烷。

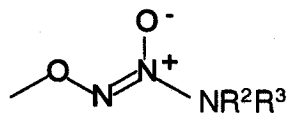
8. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 或 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$;

a 是 1; b 是 2、3、4 或 5; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2;

R^1 是 H 或 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$; 和

其中 $-O-NO_2$ 被下式替代的此类化合物



其中 NR^2R^3 一起代表吡咯烷。

9. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)-CH_2-CH[CH_2-O-NO_2]_2$ 。

10. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-(C=O)-CH_2-CH_2-CH_2-O-NO_2$ 。

11. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中,

A 是 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_2-O-NO_2$ 。

12. 根据权利要求 1 的式 1 的化合物, 其中, A 是 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_2-O-NO_2$ 且 R^1 是 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_2-O-NO_2$ 。

13. 包含根据权利要求 1 至 12 任一项的化合物的药物组合物。

14. 用于治疗血管和代谢疾病的根据权利要求 1 至 12 任一项的化合物。

15. 血管和代谢疾病的治疗方法, 包括以有效对抗所述疾病的量向需要这种治疗的温血动物施用根据权利要求 1 至 12 任一项的化合物。

用于治疗血管和代谢疾病的西洛他唑的硝酸酯衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗血管和代谢疾病的西洛他唑的硝酸酯衍生物。

背景技术

[0002] 血管和代谢疾病是除癌症外西方世界的主要死因。尽管治疗血管和代谢疾病的许多不同方式是已知的,但仍需要改进的药物。生活方式改变和药物治疗可降低和延迟与这些疾病相关的发病率和死亡率。经证实降低血管疾病发病和死亡风险的治疗通常已表明改善受损的血管功能或延迟 / 预防由高血压、动脉粥样硬化或其它经典的代谢风险因素造成的血管机能障碍的进展。此类治疗的实例是钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、血管紧张素酶转换抑制剂或血管紧张素 (angiotension) 受体拮抗剂。

[0003] 在遭受例如心绞痛的动脉粥样硬化患者中,既定的标准治疗之一涉及用有机硝酸酯,尤其是硝酸酯,如三硝酸甘油酯 (硝化甘油)、二硝酸异山梨酯或四硝酸季戊四醇酯治疗,它们都充当冠状血管扩张药并改善症状和运动耐量。大多数有机硝酸酯 (例如单硝酸酯和三硝酸酯) 是具有相对较短半衰期的速效药物并具有典型缺点,即患者逐渐产生硝酸酯耐药性,意味着在慢性治疗和每日三次给药方案过程中损失一部分药效。

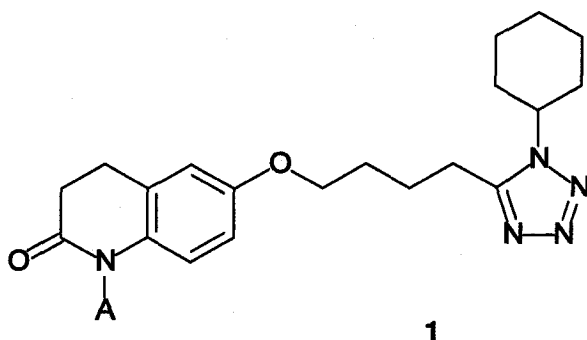
[0004] 在一般由高血压和动脉粥样硬化造成并在临床上伴随着间歇性跛行的外周动脉疾病 (PAD) 的情况下,具有血管舒张性质的化合物已表明改善症状和行走。用于治疗 PAD 患者的两种既定的许可化合物是西洛他唑 (磷酸二酯酶 III 抑制剂) 和己酮可可碱。西洛他唑 (美国专利 4,277,479) 充当直接动脉血管扩张剂。除其报道的血管扩张剂和抗血小板作用外,西洛他唑已被提出对血浆脂蛋白具有有益作用,从而提高血浆高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白。

[0005] 在 WO 00/61357 中大致描述了药物的硝酸酯。二醇二氮烯鎓 (Diazeniumdiolate) 衍生物最近已被确定为硝酸酯的替代品,其在生理条件下释放两个 NO 分子。L. Fang 等人, J. Med. Chem. 51,7666-7669 (2008) 描述了他克林的二醇二氮烯鎓衍生物。

发明内容

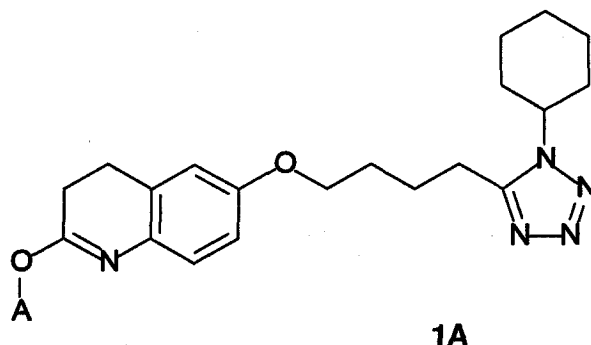
[0006] 本发明涉及下式的化合物

[0007]



[0008] 或相应的氧 - 亚胺衍生物

[0009]



[0010] 其中 A 是

[0011] $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0012] $-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$;[0013] $-(CH_2CH_2O)_cCH_2CH_2-O-NO_2$;[0014] $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$;[0015] $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0016] $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0017] $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$;或[0018] $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0019] $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$;

[0020] a 是 0 或 1 ;

[0021] b 是 1 至 10 ;

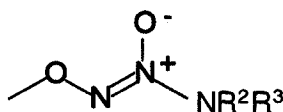
[0022] c 是 1、2 或 3 ;

[0023] d 是 0、1 或 2 ;

[0024] e 是 1 至 4 ;

[0025] R^1 是 H、 C_{1-4} -烷基或 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0026] 以及其中 $-O-NO_2$ 被下式替代的此类化合物

[0027]

[0028] 其中 R^2 和 R^3 都是乙基或 2-氨基乙基, 或 NR^2R^3 一起代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或 4-甲基哌嗪。

[0029] 此外, 本发明涉及包含如上定义的化合物的药物组合物、涉及用于治疗血管和代谢疾病的如上定义的化合物、和涉及使用如上定义的化合物和药物组合物治疗血管和代谢疾病的方法。

[0030] 本发明的化合物代表可用于治疗血管和代谢疾病, 例如, 动脉粥样硬化 (特别与高血压相关联)、以及高眼压症和肺动脉高压、心力衰竭, 特别是心脏病发作后的慢性心力衰竭 (心肌梗死)、中风、心绞痛、脑血管病、冠状动脉病、左心室功能障碍和肥大、以及外周动脉疾病 (PAD), 特别是间歇性跛行的药物。本发明的化合物与西洛他唑 (式 1, A = 氢) 相比具有优异的血管舒张性质。

具体实施方式

[0031] A 为氢的式 1 的化合物以西洛他唑为名获知。A 为氢的式 1A 的化合物是西洛他唑的互变异构形式,其中酰胺官能团以氧-亚胺官能团形式存在(酮-烯醇互变异构)。当在式 1A 的化合物中 A 不同于氢时,该氧-亚胺官能团无法恢复成酰胺官能团并形成互变异构平衡。这种式 1A 的化合物代表式 1 的相应化合物的稳定的区域异构体。

[0032] C_{1-4} -烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,优选甲基、乙基或正丙基,特别是甲基。

[0033] A 具有所示含义的式 1 和 1A 的化合物可用于治疗血管和代谢疾病。

[0034] 所考虑的血管病是例如,高血压和动脉粥样硬化和典型的相关继发疾病和它们的相应并发症,特别是高眼压症和肺动脉高压、慢性心力衰竭、心脏病发作后的心力衰竭(心肌梗死)、笼统而言脑缺血和具体而言短暂性脑缺血发作(TIAs)、长期神经缺损(PRIND)、中风(缺血性和非缺血性)、慢性脑血管病、稳定性和不稳定性心绞痛、冠状动脉病、心机能障碍,尤其是左和右心室功能障碍和肥大、所有阶段的外周动脉疾病(PAD),尤其包括微血管和大血管功能异常,如神经病、内皮功能障碍、足冷、伤口愈合不良、缺血性溃疡和坏死、严重肢体缺血、间歇性跛行、与外周动脉疾病相关的慢性或间歇性疼痛综合征、多神经病、慢性和急性炎性血管病。此外,考虑外周血管介入术,如球囊血管成形术和/或支架术后的并发症、门静脉高压、慢性炎性血管病、具有血管并发症的混合结缔组织病的治疗和预防;Morbus Raynaud 或 Morbus Osler 患者的血管并发症的治疗;糖尿病的典型微血管和大血管并发症、血小板功能异常,如提高的血小板粘附和所造成的高凝性以及通常与如上所述的血管病相伴的病症的治疗。

[0035] 所考虑的代谢疾病是例如,1 和 2 型糖尿病、糖耐量减低、所有血脂障碍,如高胆固醇血症、高甘油三酯血症、单独或与其它血脂障碍结合的高密度脂蛋白异常、载脂蛋白 A1 或脂蛋白的其它亚级分的异常、和造成血管并发症和/或受损血小板功能的其它代谢疾病。

[0036] 可以通过本领域中公知的方法制造式 1 和 1A 的化合物。优选根据本领域中公知的标准程序分别用进一步带有一个或两个溴、氯或碘原子的酰化化合物或烷基化化合物来处理西洛他唑,即 A 为氢的式 1 的化合物。在优选合成的最后一个步骤中,通过在偶极非质子溶剂中在强碱存在下分别与硝酸银或与二醇二氮烯鎓反应来将该溴、氯或碘替换成硝酸酯或二醇二氮烯鎓官能团。在另一合成中,该酰化或烷基化化合物带有一个或两个羟基官能团或保护的羟基官能团。这些羟基官能团随后用硝酸转化成硝酸酯。第三合成程序涉及用相应的预形成的反应性硝酰基烷基或硝酰基酰基衍生物,例如 4-硝酰基丁酸五氟酚酯来烷基化或酰化。可以直接用相应的高反应性氯化物引入 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 基团,在该反应性氯化物中的 R^1 是氢的情况下,这同时产生其中 A 是

[0037] $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 且 R^1 是另一

[0038] $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 基团的化合物。类似地制备含

[0039] $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$ 或 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 官能团的相应化合物。

[0040] 优选的是式 1 的化合物,其中, A 是 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-(CH_2OCH_2)$

$c\text{CH}_2\text{-O-NO}_2$; $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-NO}_2$; 或 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; 且 a 、 b 、 c 、 d 和 e 具有所示含义。

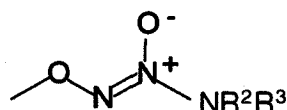
[0041] 更优选的是式 1 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$ 或 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; 且 a 是 0 或 1; b 是 1 至 6; d 是 0、1 或 2; 且 e 是 1 或 2。

[0042] 再更优选的是式 1 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$ 或 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; 且 a 是 1; b 是 2、3、4 或 5; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2。

[0043] 再更优选的是式 1 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; 且 a 是 1; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2。

[0044] 进一步优选的是式 1 或 1A 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-O-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; 或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-(CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; a 是 0 或 1; b 是 1 至 10; d 是 0、1 或 2; e 是 1 至 4; R^1 是 H、 C_{1-4} -烷基或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; 和其中 $-\text{O-NO}_2$ 被下式替代的此类化合物

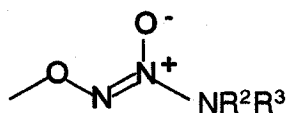
[0045]



[0046] 其中 R^2 和 R^3 都是乙基或 2-氨基乙基, 或 NR^2R^3 一起代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或 4-甲基哌嗪。

[0047] 进一步优选的是式 1 或 1A 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-O-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; 或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-(CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; a 是 0 或 1; b 是 1 至 6; d 是 0、1 或 2; e 是 1 或 2; R^1 是 H、甲基或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; 和其中 $-\text{O-NO}_2$ 被下式替代的此类化合物

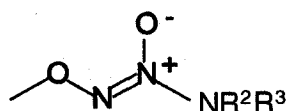
[0048]



[0049] 其中 R^2 和 R^3 都是乙基, 或 NR^2R^3 一起代表吡咯烷。

[0050] 再进一步优选的是式 1 的化合物, 其中, A 是 $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; $-(\text{C}=\text{O})_a-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}[(\text{CH}_2)_e\text{-O-NO}_2]_2$; 或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; a 是 1; b 是 2、3、4 或 5; d 是 0 或 1; 且 e 是 1 或 2; R^1 是 H 或 $-\text{CH}_2\text{O-}(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}(\text{CH}_2)_b\text{-O-NO}_2$; 和其中 $-\text{O-NO}_2$ 被下式替代的此类化合物

[0051]



[0052] 其中 NR^2R^3 一起代表吡咯烷。

[0053] 最优选的是实施例的化合物。

[0054] 本发明还涉及包含式 1 或 1A 的化合物作为活性成分并尤其可用于治疗上文提到

的疾病的药物组合物。用于向温血动物（尤其是人类）肠道内给药，如经鼻、口腔、直肠或尤其口服给药，和用于胃肠道外给药，如静脉、肌肉或皮下给药的组合物尤其优选。该组合物包含单独或优选与可药用载体一起的活性成分。活性成分的剂量取决于要治疗的疾病和物种、其年龄、体重和个体状况、个体药物动力学数据和给药模式。

[0055] 本发明尤其涉及包含式 1 或 1A 的化合物和至少一种可药用载体的药物组合物。

[0056] 本发明还涉及用在人或动物体的预防性或尤其治疗性管理方法、特别是治疗血管和代谢疾病尤其是上文提到的那些疾病的方法中的药物组合物。

[0057] 本发明还涉及包含式 1 或 1A 的化合物作为活性组分（活性成分）的药物制剂的制备方法和式 1 或 1A 的化合物用于该制备方法的用途。

[0058] 以对所述疾病具有预防或尤其治疗活性的量包含式 1 或 1A 的新型化合物作为活性成分的用于温血动物（尤其是人类）的血管和代谢疾病的预防性或尤其治疗性管理的药物组合物同样优选。

[0059] 该药物组合物包含大约 1% 至大约 95% 活性成分，单剂量给药形式在优选实施方案中包含大约 20% 至大约 90% 活性成分，非单剂量类型的形式在优选实施方案中包含大约 5% 至大约 20% 活性成分。单位剂型是例如，包衣和未包衣的片剂、安瓿、小瓶、栓剂或胶囊。其它剂型是例如，油膏、霜、糊剂、泡沫、酏剂、唇膏、滴剂、喷雾剂、分散体等。实例是含有大约 0.001 克至大约 1.0 克活性成分的胶囊。

[0060] 本发明的药物组合物以本身已知的方式制备，例如通过常规混合、造粒、包衣、溶解或冻干法。

[0061] 优选使用活性成分的溶液，以及混悬液或分散体，尤其是等渗水溶液、分散体或混悬液，其例如在包含单独或与载体，例如甘露醇一起的活性成分的冻干组合物的情况下可以在使用前配制。该药物组合物可以灭菌和 / 或可包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和 / 或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂并以本身已知的方式制备，例如通过常规溶解和冻干法的方法。所述溶液或混悬液可包含增粘剂，典型为羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙基吡咯烷酮或明胶，或增溶剂，例如 Tween 80®（聚氧乙烯(20) 山梨醇酐单油酸酯）。

[0062] 油混悬液包含注射用途的常规的植物、合成或半合成油作为油组分。关于这一点，具体可提到含有具有 8 至 22 个、尤其是 12 至 22 个碳原子的长链脂肪酸作为酸组分的液体脂肪酸酯。这些脂肪酸酯的醇组分具有最多 6 个碳原子并且是一价或多价的（例如一价、二价或三价的）醇，尤其是甘醇和甘油。作为脂肪酸酯的混合物，植物油，如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油和花生油尤其可用。

[0063] 通常在无菌条件下进行可注射制剂的制造，如灌装到安瓿或小瓶中，并密封该容器。

[0064] 合适的载体尤其是填料，如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇、纤维素制品和 / 或磷酸钙，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘合剂，如淀粉，例如玉米、小麦、大米或马铃薯淀粉、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙基吡咯烷酮；和 / 或，如果需要的崩解剂，如上述淀粉，以及羧甲基淀粉、交联聚乙基吡咯烷酮、海藻酸或其盐，如海藻酸钠。其它赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和 / 或聚乙二醇或其衍生物。

[0065] 可以尤其使用可包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛的浓缩糖溶液或在合适的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液,或为了制备肠溶衣的合适的纤维素制品如乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液为片剂芯提供合适的、任选肠溶的包衣。可以将染料或颜料添加到片剂或片剂包衣中,例如用于标识用途或用于指示活性成分的不同剂量。

[0066] 用于口服给药的药物组合物还包括由明胶构成的硬胶囊,以及由明胶和增塑剂,如甘油或山梨糖醇构成的软密封胶囊。该硬胶囊可含有颗粒形式的活性成分,例如与填料,如玉米淀粉,粘合剂和 / 或助流剂,如滑石或硬脂酸镁,和任选稳定剂混合。在软胶囊中,优选将该活性成分溶解或混悬在合适的液体赋形剂中,如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇或乙二醇的脂肪酸酯或丙二醇的脂肪酸酯中,也可以向其中加入稳定剂和洗涤剂,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类型。

[0067] 适合直肠给药的药物组合物是例如,由活性成分和栓剂基质的组合构成的栓剂。合适的栓剂基质是例如,天然或合成甘油三酯、链烷烃、聚乙二醇或更高级的链烷醇。

[0068] 对于胃肠道外给药,水溶性形式例如水溶性盐形式的活性成分的水溶液,或含有增粘物质例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和 / 或葡聚糖,以及如果需要的稳定剂的水性注射混悬液尤其合适。任选与赋形剂一起的该活性成分也可以为冻干产物形式并可以在胃肠道外给药之前通过添加合适的溶剂来制成溶液。

[0069] 例如用于胃肠道外给药的溶液也可以以输液剂形式使用。

[0070] 优选防腐剂是例如抗氧化剂,如抗坏血酸或杀微生物剂,如山梨酸或苯甲酸。

[0071] 本发明还涉及血管和代谢疾病的治疗方法,包括以有效对抗所述疾病的量向需要这种治疗的温血动物施用式 1 或 1A 的化合物,其中基团和符号具有如上文在式 1 和 1A 中对式 1 和 1A 定义的含义。式 1 或 1A 的化合物可以就这样或尤其以药物组合物形式,预防性或治疗性地优选以有效对抗所述疾病的量施用于需要这种治疗的温血动物(例如人类)。在体重大约 70 公斤的个体的情况下,每日施用剂量为大约 0.001 克至大约 5 克,优选大约 0.25 克至大约 1.5 克本发明的化合物。

[0072] 本发明还尤其涉及式 1 或 1A 的化合物就这样或以含至少一种可药用载体的药物制剂形式用于血管和代谢疾病,特别是外周动脉疾病的治疗以及预防性管理的用途。

[0073] 上面描述了在每种情况下要使用的优选剂量、组合物和药物制剂(药物)的制备。

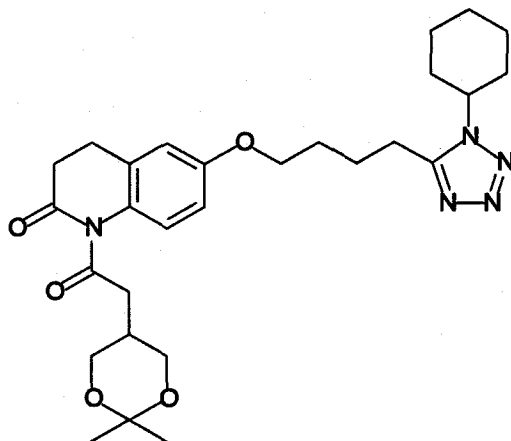
[0074] 此外,本发明提供代谢疾病的治疗方法,包括以有效对抗所述疾病的量向需要这种治疗的温血动物施用式 1 或 1A 的化合物,其中基团和符号具有如上定义的含义。

[0075] 下列实施例用于举例说明本发明,而不限本发明的范围。

[0076] 实施例

[0077] 实施例 1: 2-{2-(6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1H-基)-2-氧代乙基}-丙烷-1,3-二基丙酮二缩酮(2)

[0078]

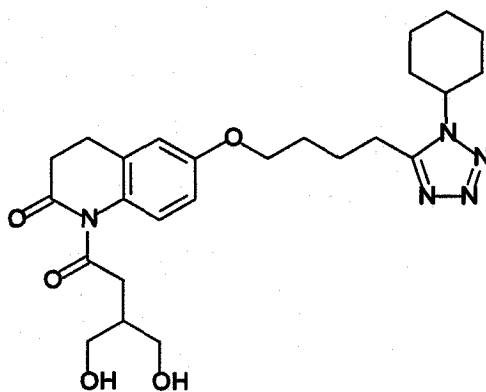
**2**

[0079] 将等量的 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (西洛他唑, 式 1, A = H, 554 毫克, 1.5 毫摩尔)、4-羟基-(3-羟基甲基)-丁酸二甲基缩酮 (261 毫克, 1.5 毫摩尔)、二环己基碳二亚胺 (DCC, 309 毫克, 1.5 毫摩尔) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 183 毫克, 1.5 毫摩尔) 在 5 毫升 CH_2Cl_2 中在室温下搅拌 3 天。滤除二环己基脲, 蒸发液体并通过色谱法提纯 (二氯甲烷 / 二异丙基酮 97.5 : 2.5)。以 67% 收率获得标题化合物 2。

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 9 : 1) : δ 1.27-1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.72-2.06 (m, 12H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.05 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.71 (dd, $J = 7.2, 11.8\text{Hz}$, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.8, 8.7$, 1H), 6.82 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$, 1H).

[0081] 实施例 2 : 1-[4-羟基-3-(羟甲基)丁酰基]-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (3)

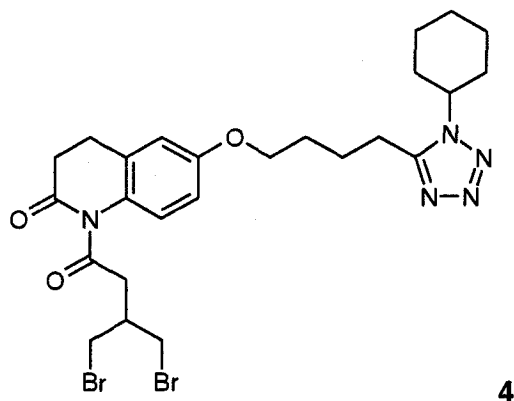
[0082]

**3**

[0083] 在室温下搅拌 5 毫摩尔 2-{2-(6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1H-基)-2-氧代乙基}-丙烷-1,3-二基丙酮二缩酮 (2, 实施例 1) 和 0.10 克 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 试剂在 20 毫升 CHCl_3 中的混合物。通过 TLC 监测该反应。在完成缩酮裂解后, 过滤该混合物, 减压浓缩滤液。通过快速色谱法提纯该产物。

[0084] 实施例 3 : 1-[4-溴-3-(溴甲基)丁酰基]-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (4)

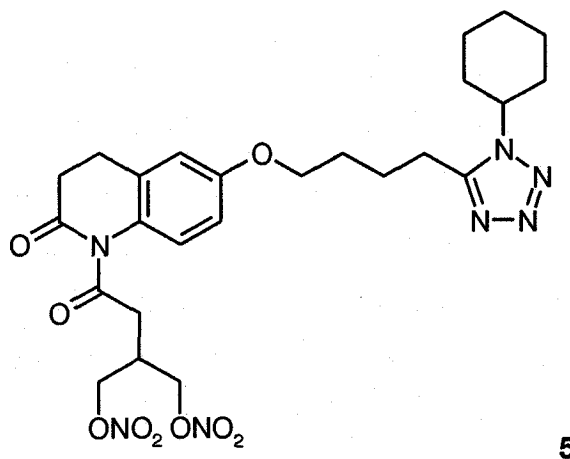
[0085]



[0086] 在 0℃和在氮气下,向 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(西洛他唑,1, A = H, 2.0 克, 3.50 毫摩尔)、N, N-二甲基氨基吡啶(0.043 克, 0.35 毫摩尔)和三乙胺(0.5 毫升, 0.35 毫摩尔)在 THF(100 毫升)中的溶液中缓慢加入 4-溴-3-(溴甲基)丁酰基氯(0.97 克, 3.50 毫摩尔)在 THF(5 毫升)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。随后使其在乙酸乙酯和磷酸盐缓冲剂(pH = 3)之间分配并用乙酸乙酯(3×25 毫升)萃取。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。粗材料通过快速色谱法提纯(CH₂Cl₂/丙酮 7 : 3)。

[0087] 实施例 4: 2-{2-[6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1H-基]-2-氧代乙基}-丙烷-1,3-二基二硝酸酯 (5)

[0088]



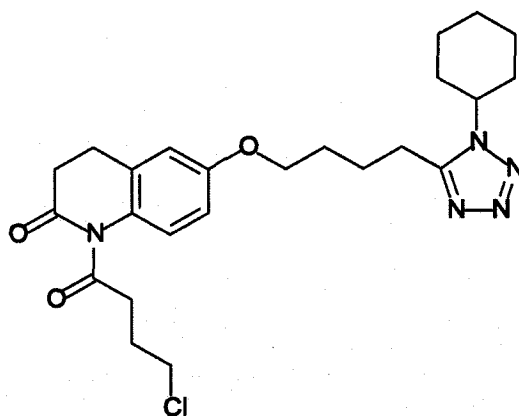
[0089] 将 1-[4-溴-3-(溴甲基)丁酰基]-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(4, 1.5 克, 2.5 毫摩尔, 实施例 3)溶解在 CH₃CN(30 毫升)中,并在暗处和在氮气下加入 AgNO₃(0.93 克, 5.5 毫摩尔)。该混合物在 85℃下搅拌 24 小时。随后将其冷却并倾倒入磷酸盐缓冲液(pH = 3)中。加入固体氯化钠并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机相用磷酸盐缓冲液(pH = 3, 1x25 毫升)、盐水(3x50 毫升)洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。粗材料通过快速色谱法提纯(CH₂Cl₂/丙酮 8 : 2),提供粗制化合物,将其溶解在 H₂O/CH₃CN 中并冻干以提供所需二硝酸酯。

[0090] 或者,由相应的二醇 3(实施例 2)以下列方式制备该化合物:将 1-[4-羟基-3-(羟基甲基)丁酰基]-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

(23.7 克, 0.049 摩尔) 在 -10°C 下缓慢添加到 15 克 HNO_3 (100%, 0.24 摩尔) 中。将所得混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 向其中加入 15 克冰, 并在室温下继续搅拌 2 小时直至棕色气体 (NO_x) 消失。将该混合物冷却至 5°C , 小心加入 2-丁醇。在 0°C 下用 15.6 克 NaHCO_3 将该混合物中和至 $\text{pH} = 6$ 。在相分离后, 该有机相用 MgSO_4 干燥。所得粗制混合物如上提纯以提供所需二硝酸酯。

[0091] 实施例 5 : 1-(4-氯丁酰基)-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (6)

[0092]



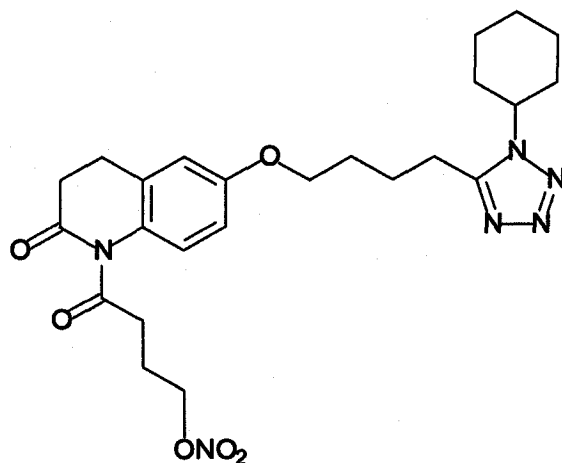
6

[0093] 在室温下向 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (西洛他唑, 1, A = H, 15.00 克, 40.6 毫摩尔)、吡啶 (6.42 克, 81.2 毫摩尔) 和 4-二甲基-氨基吡啶 (DMAP, 6.45 克, 52.8 毫摩尔) 在 135 毫升氯仿中的溶液中缓慢加入 4-氯丁酰基氯 (7.45 克, 52.8 毫摩尔)。将该混合物在 70°C 下搅拌 20 小时。该反应混合物用 1000 毫升 CH_2Cl_2 稀释, 并用 1N HCl 、饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。残留物通过快速色谱法提纯 (硅胶, CH_2Cl_2 /叔丁基甲基醚 90 : 10), 从而以 42% 收率提供标题化合物。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.25-1.48 (m, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 10H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.21 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.05 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.17 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 2.9$, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.9, 8.8$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$, 1H).

[0095] 实施例 6 : 1-(4-硝酰基丁酰基)-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (7)

[0096]

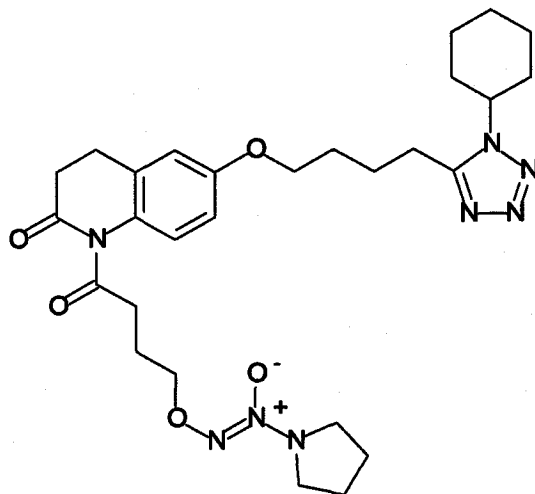


7

[0097] 将 1-(4-氯丁酰基)-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (6, 实施例 5, 1.0 克, 2.1 毫摩尔) 溶解在 CH_3CN (50 毫升) 中, 并在暗处和在氮气下加入 AgNO_3 (0.53 克, 3.15 毫摩尔)。将该混合物在 75°C 下搅拌 12 小时。随后将其冷却并倾倒入磷酸盐缓冲液 ($\text{pH} = 3$) 中。加入固体氯化钠并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机相用磷酸盐缓冲液 ($\text{pH} = 3$, 1x25 毫升)、盐水 (3x50 毫升) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗材料通过快速色谱法提纯 (CH_2Cl_2 /丙酮 8 : 2), 提供所需二硝酸酯。

[0098] 实施例 7 : 1-[4-(6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-2(1H)-氧代-3,4-二氢喹啉-1H-基)-4-氧代丁-1-基氧基]-2-吡咯烷二氮烯-2-氧化物 (8)

[0099]



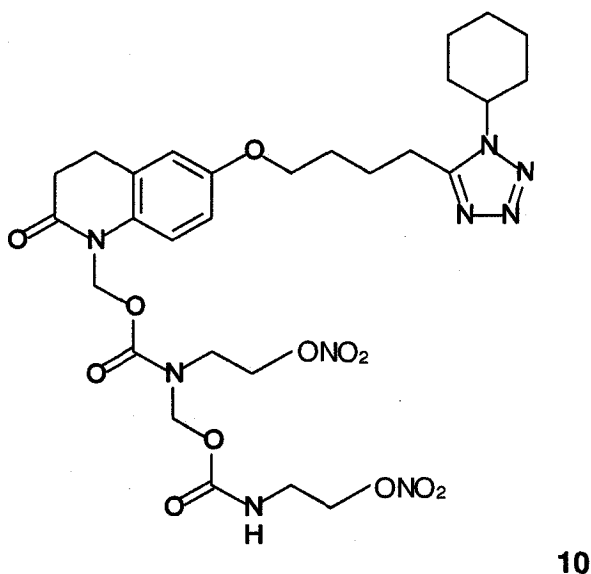
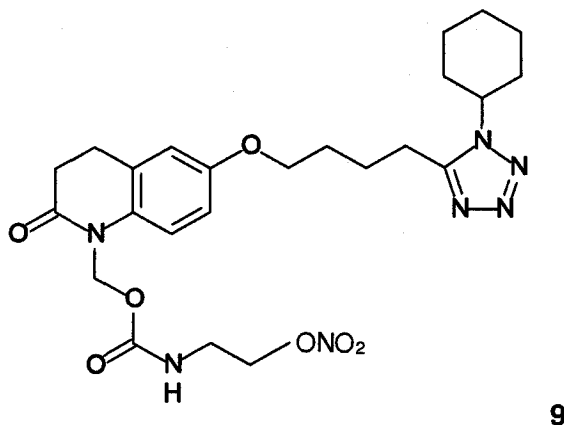
8

[0100] 将 1-(4-氯丁酰基)-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]]3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (6, 实施例 5, 1.0 克, 2.1 毫摩尔) 溶解在 CH_3CN (50 毫升) 中并用 1.5 当量吡咯烷基二醇二氮烯^钠 (0.48 克, 3.15 毫摩尔) 处理。将该反应混合物在室温下搅拌 2 天, 直至原材料如 TLC 所示完全消耗。随后浓缩该混合物并将残留物溶解在 50 毫升乙酸乙酯中。有机溶液用水 (3x50 毫升) 洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。在除去溶剂后, 粗产物通过硅胶色谱法提纯, 用乙酸乙酯和己烷的溶剂混合物洗脱。获得无色浆状的产物。

[0101] 实施例 8 : 1-(2-硝酰基乙基氨基羧氧基甲基)-6-[4-(1-环己基-1H-四

唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(9)和1-[N-(2-硝酰基乙基)-N-(2-硝酰基乙基-氨基羰氧基甲基)-氨基羰氧基甲基]-6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(10)

[0102]



[0103] 在室温下在氩气氛下向 6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(西洛他唑, 1, A = H, 1.00 克, 2.71 毫摩尔) 在无水的 THF (12 毫升) 中的溶液中加入 NaH (60% 在矿物油中, 0.217 克, 5.41 毫摩尔)。将反应混合物加热至回流 30 分钟, 随后冷却至 0°C。在 0°C 下逐滴添加 2-(硝酰基)乙基氨基甲酸氯甲酯 (1.075 克, 5.41 毫摩尔, 可以在 0°C 下以 80% 收率由在 CH₂Cl₂ 中的 2-硝酰基-乙基硝酸铵和氯甲酸氯甲酯获得) 在 THF (1.3 毫升) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用水 (5 毫升) 小心猝灭, 并在旋转蒸发器上除去 THF。用 CH₂Cl₂ (3x50 毫升) 萃取所得水性混合物。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 在真空下除去溶剂以留下黄色油。粗产物通过柱色谱法提纯 (硅胶, 庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 9), 从而以 19% 收率提供无色油状的标题化合物 9。

[0104] ¹H NMR (CDCl₃) : δ 6.95 (d, J = 10, 1H), 6.7-6.6 (m, 2H), 5.8 (br s, 2H), 5.4 (t, J = 7, 1H), 4.5 (t, J = 7, 2H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.9 (t, J = 7, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 4H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 11H), 1.4-1.2 (m, 3H).

[0105] ^{13}C NMR(CDCl_3) δ :171.3, 155.8, 155.5, 153.9, 132.9, 128.1, 116.6, 114.9, 113.4, 72.1, 68.4, 67.9, 58.0, 38.8, 33.3, 32.2, 28.9, 25.9, 25.7, 25.2, 24.3, 23.4. LCMS : 554 (M+Na).

[0106] 作为副产物,以 5% 收率获得带有两个硝酰基乙基氨基羰氧基甲基官能团的化合物 10 :

[0107] ^1H NMR(由于氨基甲酸酯旋转异构体,宽峰, CDCl_3) : δ 6.95 (1H), 6.7-6.6 (2H), 5.8 (2H), 5.4-5.1 (3H), 4.6-4.4 (4H), 4.1-4.0 (1H), 3.9 (2H), 3.8-3.6 (2H), 3.5-3.45 (2H), 2.9-2.7 (4H), 2.6-2.5 (2H), 2.0-1.6 (11H), 1.4-1.2 (3H).

[0108] ^{13}C NMR(CDCl_3) : δ 171.0, 156.1, 155.5, 154.8, 153.9, 132.6, 128.0, 116.3, 114.5, 113.2, 73.2, 72.0, 70.0, 69.5, 67.7, 57.8, 45.5, 38.6, 33.1, 32.0, 28.9, 25.7, 25.5, 25.0, 24.1, 23.2. LCMS :716 (M+Na).