

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580035590.0

[51] Int. Cl.

C07D 277/24 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 101044127A

[22] 申请日 2005.8.22

[21] 申请号 200580035590.0

[30] 优先权

[32] 2004.8.23 [33] US [31] 60/603,739

[86] 国际申请 PCT/US2005/029824 2005.8.22

[87] 国际公布 WO2006/023866 英 2006.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.18

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·J·柯芒斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

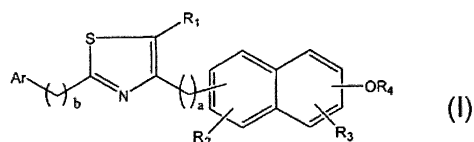
权利要求书 7 页 说明书 40 页

[54] 发明名称

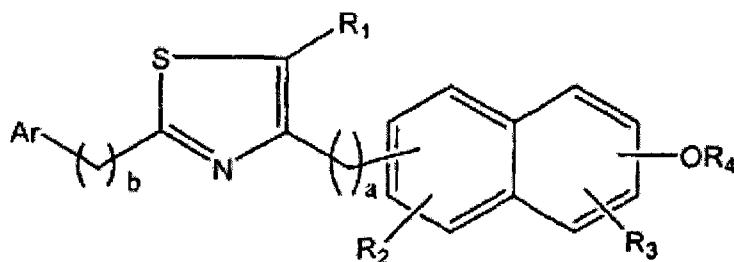
用作纤溶酶原激活剂抑制剂 - 1 的噻唑基 - 萘基
羧酸

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 的噻唑基 - 萘基羧酸以及使用
它们调节 PAI - 1 表达和治疗 PAI - 1 相关障碍的方
法。



1. 式 1 化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式:



式 1

其中:

Ar 为芳基或杂芳基;

R₁ 为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-芳基、-(CH₂)_p-CO-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-(C₁-C₆)烷基、C₂-C₇ 链烯基、C₂-C₇ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、卤素或 C₁-C₃ 全氟烷氧基;

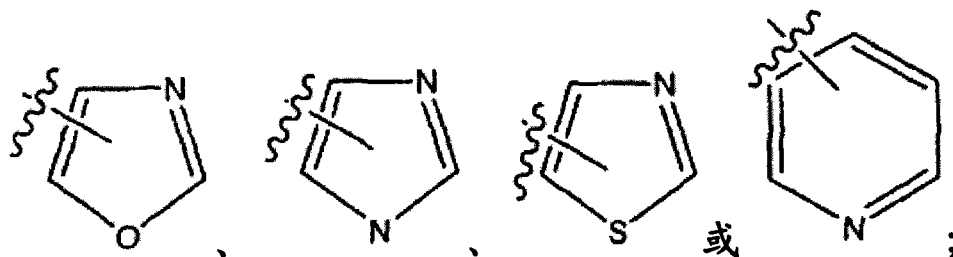
R₂ 和 R₃ 独立为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、卤素、C₁-C₆ 烷氧基、烷氧基芳基、硝基、羧基(C₁-C₆ 烷基)、脲、氨基甲酸酯或 C₃-C₈ 环烷基;

R₄ 为 -CH(R₆)(CH₂)_nR₅、-C(CH₃)₂R₆、-CH(R₅)(CH₂)_nR₆、-CH(R₅)C₆H₄R₆、-CH(R₅)C₆H₃(CO₂H)₂、CH(R₅)C₆H₂(CO₂H)₃ 或酸模拟物;

R₅ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、芳烷基、C₃-C₈ 环烷基或-(CH₂)_n(R₇);

R₆ 为 CO₂H、四唑或 PO₃H;

R₇ 为



n 为 0-6;

p 为 0-3;

b 为 0-6; 且

a 为 0-6, 条件是当 b 为 1-6 时, Ar 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基或茚基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中在 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义中所述 C_1 - C_{12} 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基, 并且所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。

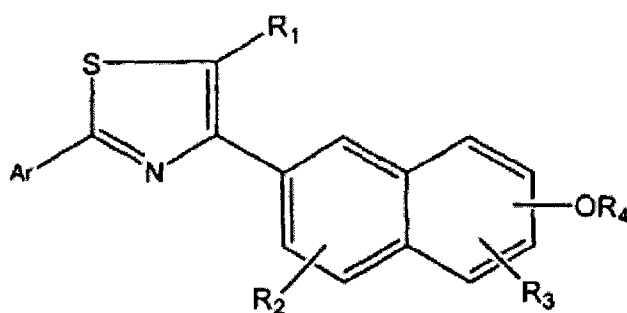
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 $-(CH_2)_p$ -苯基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 和 R_3 独立为氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、苯基- $-(CH_2)_p$ -、卤素或 C_1 - C_3 全氟烷基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R_4 为 $-CHR_5CO_2H$ 、 $-CH_2$ -四唑、 $-CH(R_5)C_6H_4CO_2H$ 或酸模拟物。

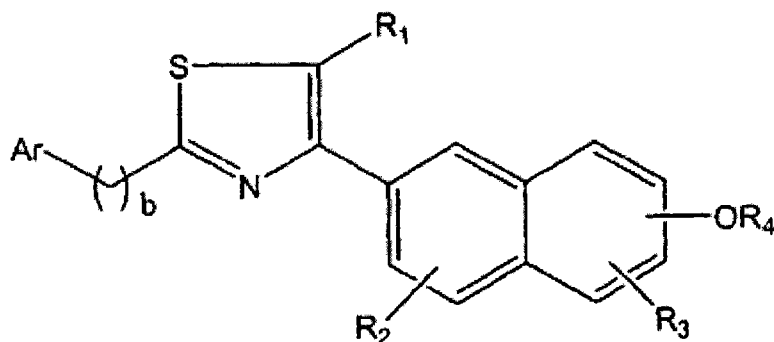
6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 R_5 为氢、未取代的苄基或被 1-3 个选自下列的基团取代的苄基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基, 其中 p 为 0-3。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式, 其具有式 2:



式 2

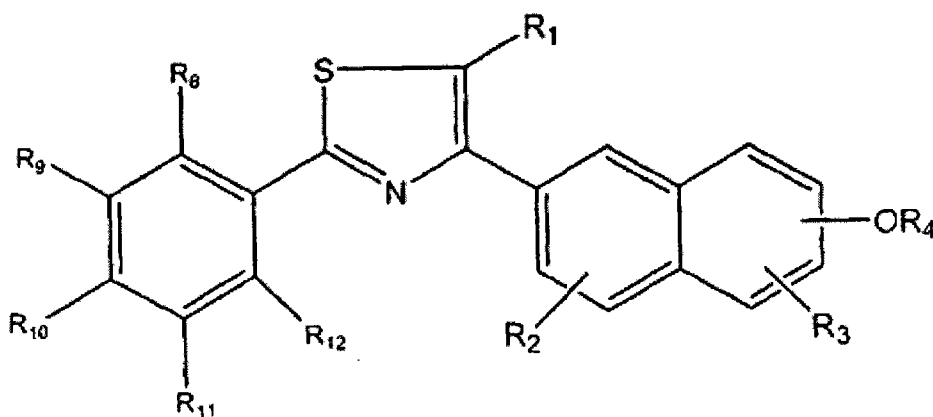
8. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式, 其具有式 3:



式 3

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物, 其中 Ar 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基。

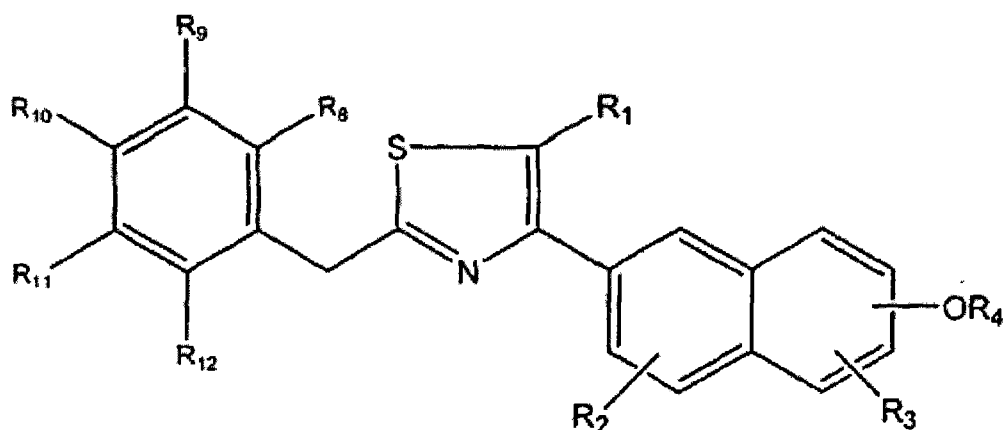
10. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式, 其具有式 5:



式 5

其中 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 $-(\text{CH}_2)_p$ -苯基或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p$ -苯基。

11. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式, 其具有式 6:



式 6

其中 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 $-(CH_2)_p$ -苯基或 $-O(CH_2)_p$ -苯基。

12. 权利要求 10 或 11 的化合物，其中所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基，或所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。

13. 权利要求 1 - 12 中任一项的化合物，其中 R_1 为氢。

14. 权利要求 1 - 13 中任一项的化合物，其中 R_4 为 $-CHR_5CO_2H$ 、 $-CH_2$ -四唑、 $-CH(R_5)C_6H_4CO_2H$ 。

15. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或酯形式，它们是 3-苯基-2-{{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸}；2-{{[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}-3-苯基丙酸}；{{[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸}；5-({[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)-1*H*-四唑；5-({[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)-1*H*-四唑。

16. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或酯形式，它们是 2-{{[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}-3-苯基丙酸}；({[6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基]氧基}乙酸}；4-({[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)苯甲酸。

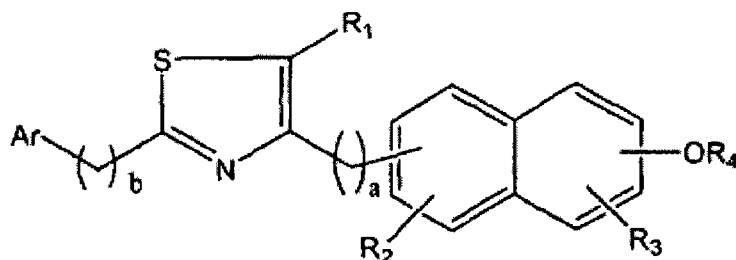
17. 方法，该方法包括将权利要求 1 - 16 中任一项的化合物施用于个体。

18. 权利要求 17 的方法，该方法还包括确定个体的 PAI-1 活性的水平。

19. 权利要求 18 的方法,其中所述确定是在施用所述化合物前进行的。

20. 权利要求 18 的方法,其中所述确定是在施用所述化合物后进行的。

21. 调节 PAI-1 活性的方法,该方法包括确定需要 PAI-1 调节的个体并给所述个体施用有效量的式 1 化合物或其溶剂化物、水合物或其药学上可接受的盐或酯形式:



式 1

其中:

Ar 为芳基或杂芳基;

R₁ 为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-芳基、-(CH₂)_p-CO-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-(C₁-C₆)烷基、C₂-C₇ 链烯基、C₂-C₇ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、卤素或 C₁-C₃ 全氟烷氧基;

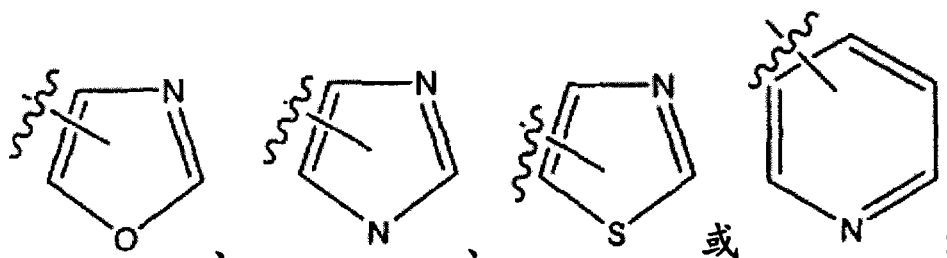
R₂ 和 R₃ 独立为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、卤素、C₁-C₆ 烷氧基、芳烷基、烷氧基芳基、硝基、羧基(C₁-C₆ 烷基)、脲、氨基甲酸酯或 C₃-C₈ 环烷基;

R₄ 为 -CH(R₆)(CH₂)_nR₅、-C(CH₃)₂R₆、-CH(R₅)(CH₂)_nR₆、-CH(R₅)C₆H₄R₆、-CH(R₅)C₆H₃(CO₂H)₂、CH(R₅)C₆H₂(CO₂H)₃ 或酸模拟物;

R₅ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、芳烷基、C₃-C₈ 环烷基或-(CH₂)_n(R₇);

R₆ 为 CO₂H、四唑或 PO₃H;

R₇ 为



n 为 0-6;

p 为 0-3;

b 为 0-6; 且

a 为 0-6。

22. 权利要求 21 的方法, 其中在 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义中所述 C_1 - C_{12} 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基, 并且所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。

23. 权利要求 21 或 22 的方法, 其中 Ar 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基。

24. 权利要求 21-23 中任一项的方法, 其中 Ar 为未取代的苯基或被 1-3 个选自下列的基团取代的苯基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 $-(CH_2)_p$ -苯基或 $-O(CH_2)_p$ -苯基。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基, 或所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。

26. 权利要求 21 的方法, 其中:

Ar 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基;

R_1 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 $-(CH_2)_p$ -苯基;

R_2 和 R_3 独立为氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、苯基- $-(CH_2)_p$ -、卤素或 C_1 - C_3 全氟烷基;

R_4 为 $-CHR_5CO_2H$ 、 $-CH_2$ -四唑、 $-CH(R_5)C_6H_4CO_2H$ 或酸模拟物; 且

R_5 为氢或苄基;

或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式。

27. 治疗下列疾病的方法: 纤溶系统损伤、血栓形成、心房纤维性颤动、肺纤维化、心肌缺血、中风、手术的血栓栓塞并发症、心血管疾病、动脉粥样硬化斑块形成、慢性阻塞性肺部疾病、肾纤维化、阿尔茨海默病、癌症、糖尿病或多囊卵巢综合征, 所述方法包括给需要该治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1-16 或者 21-26 任一项中所定义的式 1 化合物。

28. 权利要求 21-27 中任一项的方法, 其中治疗有效量为约 25 mg/kg 至约 200 mg/kg。

29. 权利要求 27 的方法, 其中血栓形成选自静脉血栓形成、动脉血栓

形成、脑血栓形成和深静脉血栓形成。

30. 权利要求 27 的方法，其中心血管疾病是由个体的非胰岛素依赖型糖尿病引起的。

31. 药物组合物，该药物组合物包括权利要求 1-16 或 21-26 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或酯形式以及药学上可接受的赋形剂或载体。

32. 权利要求 1-16 或 21-26 中任一项所定义的化合物在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途：纤溶系统损伤、血栓形成、心房纤维性颤动、肺纤维化、手术的血栓栓塞并发症、中风、心肌缺血、动脉粥样硬化斑块形成、心血管疾病、慢性阻塞性肺部疾病、多囊卵巢综合征、糖尿病、阿尔茨海默病、癌症或肾纤维化。

33. 权利要求 32 的用途，其中血栓形成选自静脉血栓形成、动脉血栓形成、脑血栓形成和深静脉血栓形成。

34. 权利要求 32 的用途，其中心血管疾病是由非胰岛素依赖型糖尿病引起的。

用作纤溶酶原激活剂抑制剂-1的噻唑基-萘基酸

相关申请的交叉参考

本申请要求于2004年8月23日提交的临时申请序列号60/603,739的优先权,其全部内容并入本文作为参考。

发明背景

本发明主要涉及噻唑基-萘基酸以及使用它们的方法。

丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 是纤溶系统的主要抑制剂之一。纤溶系统包括酶原纤溶酶原,通过两种组织类型的纤溶酶原激活剂(*t*-PA 或 *u*-PA)之一将其转化为活性酶(纤溶酶)。PAI-1 为 *t*-PA 和 *u*-PA 的主要的生理学抑制剂。在纤溶系统中纤溶酶的主要功能之一是在血管损伤部位水解纤维蛋白。但是,纤溶系统不仅负责自循环中除去纤维蛋白,而且也参与多种其它生物学过程,包括排卵、胚胎发生、内膜增生、血管生成、肿瘤发生和动脉粥样硬化。

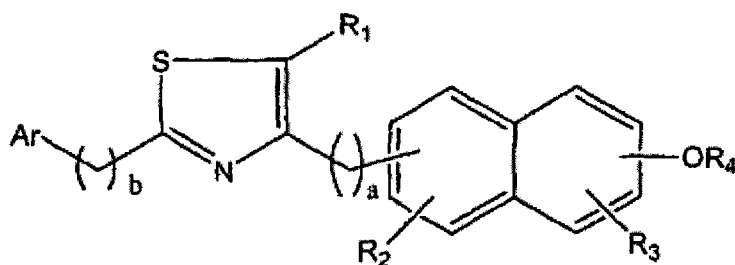
PAI-1 的水平提高与多种疾病和病症有关,包括那些与纤溶系统损伤有关的疾病和病症。例如,PAI-1 的水平提高与血栓形成疾病有关,例如以血栓的形成作为特征的疾病,该血栓的形成阻碍了血管内血液在局部的流动或者分离和栓塞了血液向下的流动(Krishnamurti, *Blood*, 69, 798(1987); Reilly, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 1276(1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2756(1993), Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294, 1994; Aznar, *Haemostasis* 24, 243(1994))。PAI-1 活性的抗体中和导致内源性血栓溶解和再灌注的提高(Biemon, *Circulation*, 91, 1175(1995); Levi, *Circulation* 85, 305,(1992))。PAI-1 的水平升高也与下列疾病有关:例如多囊卵巢综合征(Nordt, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563(2000))、雌激素缺乏诱导的骨丢失(Daci, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 8, 1510(2000))、囊性纤维化、糖尿病、慢性牙周炎、

淋巴瘤、与细胞外基质积聚有关的疾病、与新血管生成有关的恶性和疾病、炎性疾病、与感染有关的血管损伤以及与 *uPA* 水平升高有关的疾病(例如乳癌或卵巢癌)。

综上所述,人们仍然需要 PAI-1 活性的抑制剂以及例如在治疗与 PAI-1 水平升高有关的障碍中使用它们来调节 PAI-1 表达或活性的方法。

发明概述

一方面,本发明涉及下式的噻唑基-萘基酸或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式:



式 1

其中:

Ar 为芳基或杂芳基;

R_1 为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳(C_{1-6})烷基、 $-(CH_2)_p$ -杂芳基、 $-(CH_2)_p$ -CO-芳基、 $-(CH_2)_p$ -CO-杂芳基、 $-(CH_2)_p$ -CO- (C_1-C_6) 烷基、 C_2 - C_7 链烯基、 C_2 - C_7 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、卤素、 C_1 - C_3 全氟烷基或 C_1 - C_3 全氟烷氧基;

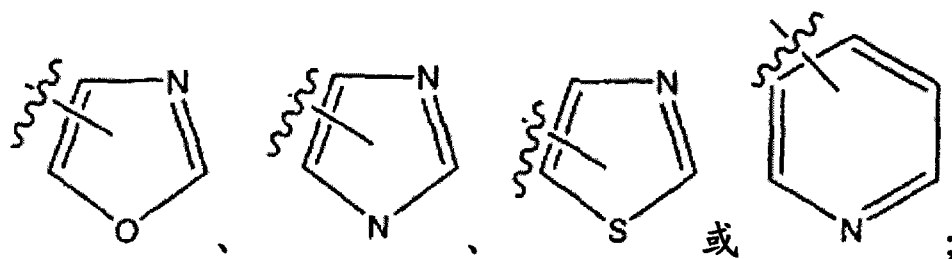
R_2 和 R_3 独立为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳(C_{1-6})烷基、 $-(CH_2)_p$ -杂芳基、卤素、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_3 全氟烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、烷氧基芳基、硝基、羧基(C_1 - C_6 烷基)、脲、氨基甲酸酯或 C_3 - C_8 环烷基;

R_4 为 $-\text{CH}(R_6)(\text{CH}_2)_nR_5$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2R_6$ 、 $-\text{CH}(R_5)(\text{CH}_2)_nR_6$ 、 $-\text{CH}(R_5)\text{C}_6\text{H}_4R_6$ 、 $-\text{CH}(R_5)\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $\text{CH}(R_5)\text{C}_6\text{H}_2(\text{CO}_2\text{H})_3$ 或酸模拟物;

R_5 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、芳烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n(R_7)$;

R_6 为 CO_2H 、四唑或 PO_3H ;

R_7 为



n 为 0-6;

p 为 0-3;

b 为 0-6; 且

a 为 0-6。

另外, 本发明提供了使用噻唑基-萘基酸例如调节 PAI-1 表达和/或活性的方法。在某些方法中, 将治疗有效量的一种或多种本发明化合物施用于个体以治疗 PAI-1 相关障碍。代表性的方法是那些涉及在个体(例如与纤溶系统损伤有关的个体)中抑制 PAI-1 活性的方法。在某些实施方案中, 将一种或多种本发明化合物施用于个体以治疗下列疾病: 血栓形成(例如静脉血栓形成、动脉血栓形成、脑血栓形成和深静脉血栓形成)、心房纤维性颤动、肺纤维化、手术的血栓栓塞并发症、心血管疾病(例如心肌缺血)、动脉粥样硬化斑块形成、慢性阻塞性肺部疾病、肾纤维化、多囊卵巢综合征、阿尔茨海默病或癌症。

发明详述

A. 一般性综述

本发明提供了抑制 PAI-1 活性的化合物、制备此类化合物的方法、含有此类化合物的药物组合物以及在例如医学治疗中使用此类化合物的方法。优选的化合物具有用于预防和/或抑制多种疾病和障碍(包括那些涉及 PAI-1 的产生和/或作用的疾病和障碍)的特性。这些疾病和障碍包括由纤溶系统损伤引起的障碍, 包括但不限于: 血栓形成、冠心病、肾纤维化、动脉粥样硬化斑块形成、肺部疾病、心肌缺血、心房纤维性颤动、凝血综合征、手术的血栓栓塞并发症、外周动脉闭塞和肺纤维化。其它的障碍包括但不限于多囊卵巢综合征、阿尔茨海默病和癌症。

本文所用术语“烷基”和“亚烷基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用, 均是指取代的或未取代的脂族烃链, 区别在于烷基在性质

上为单价(即末端)而亚烷基为二价并通常作为连接基。除非另外特别说明,两者均包括但不限于含有1至约12个碳原子、优选1至约6个碳原子的直链和支链。例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基均包含在术语“烷基”中。在“烷基”定义中特别包括那些任选被取代的脂族烃链。因此,本文中所述的烷基是指未取代的或取代的基团。代表性的任选的取代基包括但不限于卤素、-CN、羟基、氧代(=O)、酰氧基、烷氧基、氨基、被一个或两个含有1-6个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、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和三卤甲基。优选的取代基包括卤素、-CN、-OH、氧代(=O)和氨基。

在本文的定义中所使用的碳原子数目是指碳主链和碳支链,但不包括取代基(例如烷氧基取代基等)的碳原子数目。

本文中所用术语“链烯基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用,均是指取代的或未取代的脂族烃链并且包括但不限于具有2个至约10个碳原子(除非另外特别说明)并含有至少一个双键的直链和支链。链烯基优选具有1个或2个双键。链烯基优选具有约2个至约7个碳原子。此类链烯基可以以E或Z构型存在并且本发明化合物包括上述两种构型。在“链烯基”的定义中特别包括那些任选被取代的脂族烃链。因此,本文所述链烯基是指未取代的或取代的基团。代表性的任选的取代基包括但不限于卤素、-CN、羟基、酰氧基、烷氧基、氨基、被一个或两个含有1-6个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、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和三卤甲基。杂原子,例如与链烯基连接的O或S,不能与形成双键的碳原子相连。优选的取代基包括卤素、-CN、-OH和氨基。

本文中所用术语“炔基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用,均是指取代的或未取代的脂族烃链并且包括但不限于具有2个至约10个碳原子(除非另外特别说明)并含有至少一个三键的直链和支链。炔基优选具有约2个至约7个碳原子。在某些实施方案中,炔基可以含有多于1个三键,在此情况下,炔基必须含有至少4个碳原子。在“炔基”的定义

中特别包括那些任选被取代的脂族烃链。因此，本文所述炔基是指未取代的或取代的基团。代表性的任选的取代基包括但不限于卤素、-CN、羟基、酰氧基、烷氧基、氨基、被一个或两个含有1-6个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、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和三卤甲基。优选的取代基包括卤素、-CN、-OH和氨基。杂原子，例如与炔基连接的O或S，不能与形成三键的碳原子相连。

本文中所用术语“环烷基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用，均是指取代的或未取代的脂环族烃基，其含有3个至约20个碳原子(除非另外特别说明)，优选3个至约8个碳原子，更优选3个至约6个碳原子。“环烷基”定义中特别包括那些任选取代的脂环族烃基。因此，本文所述的环烷基是指未取代的或取代的基团。代表性的任选的取代基包括但不限于卤素、-CN、羟基、氧代(=O)、酰氧基、烷氧基、氨基、被一个或两个含有1-6个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、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和三卤甲基。

本文中所用术语“芳基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用，均被定义为取代的或未取代的芳族烃环基团，其含有5个至约50个碳原子(除非另外特别说明)，优选约6个至约14个碳原子，更优选约6个至约12个碳原子。“芳基”可以为单环或多稠合环。术语“芳基”包括但不限于苯基、 α -萘基、 β -萘基、联苯基、蒽基、四氢萘基、茚基、2,3-二氢茚基、亚联苯基和茈基。“芳基”定义中特别包括那些任选被取代的芳族基团。因此，本文所述的芳基(例如苯基、萘基和茚基)是指未取代的或取代的基团。在本发明的代表性的实施方案中，“芳基”任选被1-5个选自下列基团的取代基所取代：酰氧基、羟基、酰基、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、具有2-6个碳原子的链烯基、具有2-6个碳原子的炔基、 C_3-C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_6$ 环烷基、卤素、 C_1-C_3 全氟烷基、 C_1-C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基、 $-O(CH_2)_p$ -苯基、氨基、被一个或两个含有1-6个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氨基、

氰基、卤素、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和三卤甲基。例如“芳基”可以任选被 1-3 个选自下列的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 C_3-C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_6$ 环烷基、卤素、 C_1-C_3 全氟烷基、 C_1-C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基。在这些实施方案中， $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基中的苯基可任选被例如 1-3 个选自下列的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基、苯基、卤素、三氟甲基或三氟甲氧基。P 为 0-3 的整数。优选的芳基包括苯基和萘基。所述芳基上的优选的取代基包括 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氰基、硝基、三卤甲基和 C_1-C_6 硫代烷氧基。

本文中所用术语“杂芳基”无论是单独使用或是作为其它基团的部分使用，均被定义为取代的或未取代的芳族杂环体系，杂芳基可以含有例如约 3 个至约 50 个碳原子(除非另外特别说明)，优选约 4 个至约 10 个碳原子。在某些实施方案中，杂芳基为具有约 4 个至约 14 个环原子并含有碳原子和 1、2、3 或 4 个氧、氮或硫杂原子的芳族杂环体系。代表性的杂芳基为呋喃、噻吩、吡咯、氮杂吡咯、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、N-甲基咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、吡咯、N-甲基吡咯、吡唑、N-甲基吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异噁唑、苯并咪唑、N-甲基苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、吡唑、喹唑啉、喹啉和异喹啉。二环芳族杂芳基包括与下列环系稠合的苯基、吡啶、嘧啶或 pyridazine 环：(a)具有一个氮原子的 6 元芳族(不饱和的)杂环；(b)具有两个氮原子的 5 或 6 元芳族(不饱和的)杂环；(c)具有一个氮原子以及一个氧原子或一个硫原子的 5 元芳族(不饱和的)杂环；或(d)具有一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 元芳族(不饱和的)杂环。“杂芳基”定义中特别包括那些任选被取代的芳族基团。因此，本文所述的杂芳基(例如呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡唑基和噁唑基)是指未取代的或取代的基团。在本发明的代表性的实施方案中，“杂芳基”任选被 1-5 个选自下列基团的取代基所取代：酰氧基、羟基、酰基、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳

原子的烷氧基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、取代的烷基、取代的烷氧基、取代的链烯基、取代的炔基、 C_3-C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_6$ 环烷基、 C_1-C_3 全氟烷基、 C_1-C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基、 $-O(CH_2)_p$ -苯基、氨基、被一个或两个含有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基、氨酰基、酰氨基、叠氨基、氰基、卤素、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和三卤甲基。在本发明的某些实施方案中，“杂芳基”基团可任选被 1-3 个选自下列的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 C_3-C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_6$ 环烷基、卤素、 C_1-C_3 全氟烷基、 C_1-C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基。在这些实施方案中， $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基中的苯基可任选被 1-3 个选自下列的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、苯基、卤素、三氟甲基或三氟甲氧基。P 为 0-3 的整数。本发明优选的杂芳基包括取代的和未取代的呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基和噁唑基。

本文所用术语“烷氧基”是指基团 R_a-O- ，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。本文所用术语“硫代烷氧基”是指基团 $-O-R_a-S$ ，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。“烷氧基”和“硫代烷氧基”定义中特别包括那些任选被取代的基团。烷氧基和硫代烷氧基上的优选的取代基包括卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 和氨基。

本文所用术语“烷氧基芳基”是指基团 R_a-O -芳基-，其中 R_a 为如上文所定义的烷基并且芳基如上文所定义。

术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指基团 $-R_a-R_b$ ，其中 R_a 为如上文所定义的亚烷基，其被 R_b (芳基)所取代。优选的芳烷基包括 C_{6-14} 芳(C_{1-6})烷基。本发明的芳烷基任选被取代。例如，在优选的实施方案中，本发明的苄基任选被 1-3 个选自下列的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 C_3-C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_6$ 环烷基、卤素、 C_1-C_3 全氟烷基、 C_1-C_3 全氟烷氧基、 $-(CH_2)_p$ -苯基和 $-O(CH_2)_p$ -苯基。芳烷基的实例包括但不限于苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基等。

本文中所用术语“全氟烷基”无论是单独使用或是作为其它基团的部

分使用，均是指具有 1-6 个碳原子以及两个或多个氟原子的饱和的脂族烃，其包括但不限于直链或支链，例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 。

术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘。

本文所用术语“脲”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 独立为氢、如本文中所定义的烷基、芳基或环烷基。

本文中所用术语“氨基甲酸酯”是指基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 独立为氢、如本文中所定义的烷基、芳基或环烷基。

术语“酰基”是指式 $\text{RC}(\text{O})-$ 基团，其中 R 为氢、如本文中所定义的烷基、芳基或环烷基。适当的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基等。

术语“酰氧基”是指式 $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$ 基团，其中 R 为氢、如本文中所定义的烷基、芳基或环烷基。适当的酰氧基包括 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}-$ 、苯甲酰氧基等。

术语“酰氨基”是指式 $\text{RC}(\text{O})\text{NH}-$ 基团，其中 R 为氢、如本文中所定义的烷基、芳基或环烷基。

术语“氨酰基”是指式 $-(\text{R})_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 基团，其中 R 为前面所述的亚烷基。

术语“治疗”或“处理”是指任何成功改善损害、病理或病症的标志，包括任何客观或主观的参数，例如消除；缓解；症状减轻或使得患者对损害、病理或病症更耐受；降低变性或衰退的速度；使得最终的变性虚弱较轻；或改善个体身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数；包括身体检查、神经学检查和/或精神病学评估的结果。“PAI-1 相关障碍的治疗”或“PAI-1 相关障碍的处理”包括预防个体的症状发作，所述的个体可能易患 PAI-1 相关障碍但还没有经历或表现出障碍的症状(预防治疗)；抑制障碍的症状(减慢或阻止其发展)；减轻障碍的症状或副作用(包括治标的治疗)和/或减轻障碍的症状(引起消退)。因此，术语“治疗”包括给个体施用本发明化合物或药物以预防或延迟、缓解或者阻止或抑制与 PAI-1 相关障碍有关的症状或病症的发展。有经验的医师将知道如何使用标准方法以确定患者是否患有与 PAI-1 的水平和/或活性的提高相关的疾

病,例如,通过检查患者并确定患者是否患有已知的与 PAI-1 的水平或活性的提高相关的疾病,或者通过对怀疑患有 PAI-1 相关疾病的个体的血浆或组织中 PAI-1 水平进行分析,并对怀疑患有 PAI-1 相关疾病的个体的血浆或组织中 PAI-1 水平与健康个体的血浆或组织中 PAI-1 水平进行比较。可以采用本领域已知的用于检测核酸和蛋白的方法测定个体的 PAI-1 水平,例如,PCR、RNA 印迹和 DNA 印迹、斑点印迹、核酸阵列、蛋白质印迹、免疫测定(例如免疫沉淀)、ELISA、蛋白质组学测定等。PAI-1 水平的提高是疾病的标志。

在健康个体中,发现血浆中 PAI-1 的水平较低(例如约 5-26 ng/mL),但在许多疾病中它显著提高,所述疾病包括:例如动脉粥样硬化(Schneiderman J.等人, *Proc Natl Acad Sci* 89: 6998-7002, 1992)、深静脉血栓形成(Juhan-Vague I 等人, *Thromb Haemost* 57: 67-72, 1987)和非胰岛素依赖型糖尿病(Juhan-Vague I 等人, *Thromb Haemost* 78: 565-660, 1997)。PAI-1 稳定动脉和静脉血栓,分别促进了心肌梗塞后冠状动脉闭塞(Hamsten A 等人, *Lancet* 2:3-9, 1987)和矫形手术的术后恢复时静脉血栓形成(Siemens HJ 等人, *J Clin Anesthesia* 11 : 622-629, 1999)。例如在绝经后的女性中血浆 PAI-1 也有所提高,并且可能在此类人群中增加心血管疾病的发病率(Koh K 等人, *N Engl J Med* 336: 683-690, 1997)。

术语“PAI-1 相关障碍或疾病”是指与 PAI-1 表达或活性的增加或增强有关或者与基因编码 PAI-1 的表达或活性的增加或增强有关的任何疾病或病症。此类活性或表达的增加的实例包括:蛋白质的活性或基因编码蛋白质的表达增加到超过正常个体的水平;在正常个体中无法正常检测到的蛋白质的活性或基因编码蛋白质的表达存在于器官、组织或细胞内(即蛋白质的空间分布或基因编码蛋白质的表达产生了改变);当蛋白质的活性或基因编码蛋白质的表达在器官、组织或细胞内存在的时间较在正常个体中长时,蛋白质的活性或基因编码蛋白质的表达增加(即蛋白质的活性或基因编码蛋白质的表达的持续时间增加)。正常个体为没有患 PAI-1 相关障碍或疾病的个体。在本发明的某些实施方案中,PAI-1 相关障碍与高血糖症无关。与高血糖症无关的 PAI-1 相关障碍并非由例如血液中葡萄糖水平的提高引

起的。

术语“药学上可接受的赋形剂”是指用于制备药物组合物的赋形剂，它们通常是安全、无毒和适当的，并且包括能够为兽医使用和人类药用可接受的赋形剂。此类赋形剂可以是固体、液体、半固体，或者在气雾剂组合物的情况中可以是气体。

“药学上可接受的盐和酯”是指药学上可接受的并具有预期的药理学性质的盐和酯。此类盐包括例如化合物中存在酸性质子能够与无机或有机碱反应形成的盐。适当的无机盐包括例如那些与碱金属或碱土金属(例如钠和钾、镁、钙和铝)形成的盐。适当的有机盐包括例如那些与有机碱(例如胺碱，如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等)形成的盐。药学上可接受的盐也可以包括酸加成盐，它们是由母体化合物中的胺部分与无机酸(例如盐酸和氢溴酸)和有机酸(例如乙酸、柠檬酸、马来酸以及烷-和芳烃-磺酸如甲磺酸和苯磺酸)反应而形成的。药学上可接受的酯包括由化合物中存在的羧基、磺酰氧基和膦酰氧基形成的酯，例如 C₁₋₆ 烷基酯。当存在两个酸性基团时，药学上可接受的盐或酯可以是单酸单盐或酯或者二盐或酯；类似地，当存在两个以上酸性基团时，此类基团中的某些或全部可以盐化或酯化。本发明命名的化合物可以以未盐化或未酯化的形式存在，或者以盐化和/或酯化的形式存在，并且此类化合物的命名旨在包括原(未盐化并且未酯化)化合物及其药学上可接受的盐和酯。同样，本发明命名的某些化合物可以以一种以上的立体异构形式存在，此类化合物的命名旨在包括所有的单一立体异构体和所有的此类立体异构体的混合物(无论是外消旋体或其它的)。

与表达或活性有关的术语“抑制剂”、“激活剂”和“调节剂”分别指抑制、激活或调节分子。本发明抑制剂是抑制 PAI-1 表达或与之结合的组合物，或者部分或全部阻断刺激、减少、防止、延迟激活，钝化、脱敏或下调 PAI-1 的活性的组合物。含有 PAI-1 的样本或试验可以采用本发明组合物处理并与不含本发明组合物的对照样本比较。对照样本(没有用本发明组合物处理)可以设定为相对活性值为 100%。在某些实施方案中，当相对于对照的活性值约为 80%或更低，任选 50%或 25%、10%、5%或 1%

时，达到 PAI-1 的抑制。

当指组合物、载体、稀释剂和试剂时，术语“药学上可接受的”、“生理学上可耐受的”及其他表述形式可以互换使用并代表能够施用于人类而不产生不需要的生理作用的物质，所述不需要的生理作用例如恶心、眩晕、反胃等，当其达到一定程度后可能会阻止化合物的施用。

“治疗有效量”或“药学上有效量”是指当施用于个体治疗疾病时足以有效治疗该疾病的量。

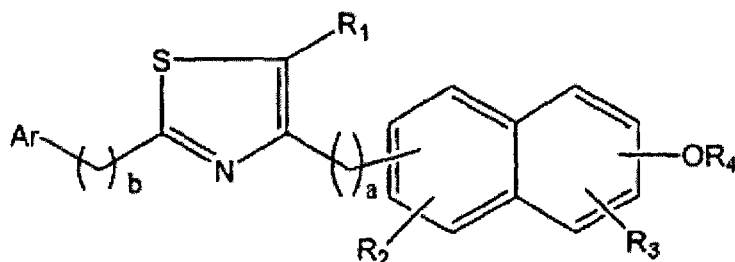
除非指明，术语“个体”或“患者”可以交换使用并且指哺乳动物(例如人类患者和非人类灵长类)以及实验动物(例如兔、大鼠和小鼠及其它动物)。因此，本文所用术语“个体”或“患者”是指可以给其施用本发明化合物的任何哺乳动物患者或个体。在本发明代表性的实施方案中，为辨别接受本发明方法治疗的个体患者，采用公认的筛选方法以确定与目标或疑似疾病或病症有关的危险因素或者确定个体的现有疾病或病症的状态。这些筛选方法包括例如常规方案以确定可能与目标或疑似疾病或病症有关的危险因素。这些和其它常规方法使得临床医师可以选择需要采用本发明的方法和制剂治疗的患者。在本发明的某些实施方案中，采用本发明方法治疗的个体没有高血糖症和/或高血糖症引起的疾病。确定个体是否患有高血糖症的方法在本领域中是已知的并且包括例如进行血液中葡萄糖水平测定的葡萄糖实验。可用于测定血液中葡萄糖水平是否过高的两种代表性的试验包括检测禁食过夜后血液中葡萄糖的量的试验和检测饮用大量葡萄糖后机体对过量的糖处理能力的试验。典型地，禁食糖水平(禁食过夜后糖水平)为约 64 至约 110 mg/dL 的个体没有高血糖症，而禁食糖水平高于 110 mg/dL 的个体血糖水平较高。如果至少两次检测到高于约 140 mg/dL 的值则典型地表示该个体患有糖尿病。

当任何变量在任何构成或任何结构式中出现一次以上时，每次出现时其定义都独立于其它出现时的定义。取代基和/或变量的组合仅在此类组合产生稳定的化合物时是允许的。

B. 噻唑基-萘基酸

如上所述，本发明化合物包括那些下式化合物或其溶剂化物、水合物

或药学上可接受的盐或酯形式:



式 1

其中:

Ar 为芳基或杂芳基;

R₁ 为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-芳基、-(CH₂)_p-CO-杂芳基、-(CH₂)_p-CO-(C₁-C₆)烷基、C₂-C₇ 链烯基、C₂-C₇ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、卤素或 C₁-C₃ 全氟烷氧基;

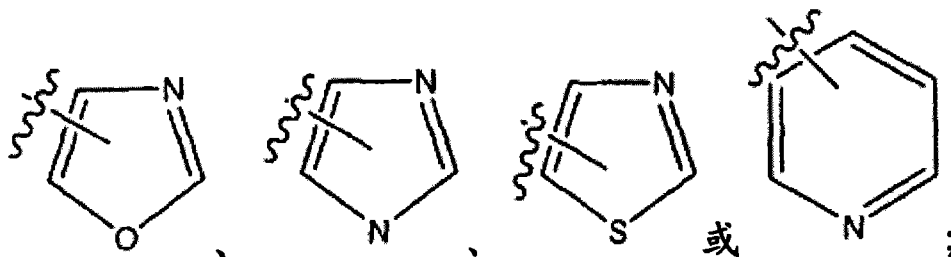
R₂ 和 R₃ 独立为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳(C₁₋₆)烷基、-(CH₂)_p-杂芳基、卤素、C₁-C₆ 烷氧基、烷氧基芳基、硝基、羧基(C₁-C₆ 烷基)、脲、氨基甲酸酯或 C₃-C₈ 环烷基;

R₄ 为 -CH(R₆)(CH₂)_nR₅、-C(CH₃)₂R₆、-CH(R₅)(CH₂)_nR₆、-CH(R₅)C₆H₄R₆、-CH(R₅)C₆H₃(CO₂H)₂、CH(R₅)C₆H₂(CO₂H)₃ 或酸模拟物;

R₅ 为氢、C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基、芳烷基、C₃-C₈ 环烷基或-(CH₂)_n(R₇);

R₆ 为 CO₂H、四唑或 PO₃H;

R₇ 为



n 为 0-6;

p 为 0-3;

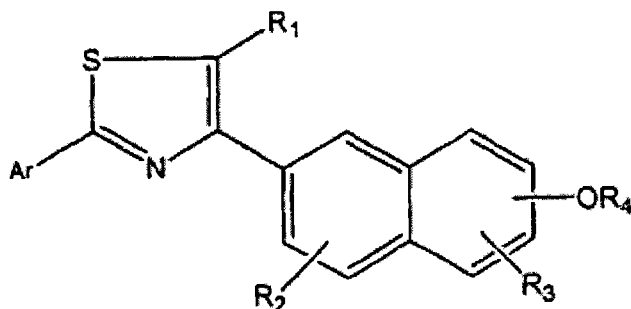
b 为 0-6; 且

a 为 0-6.

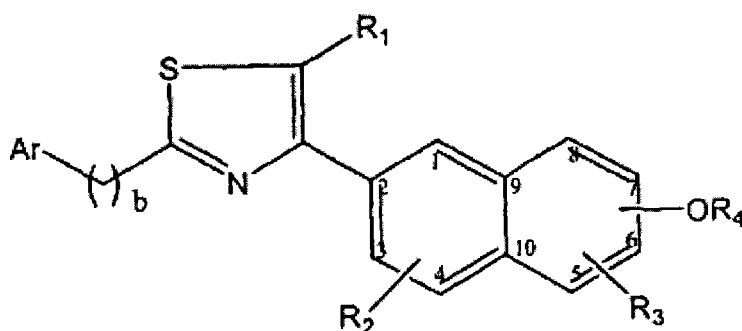
在某些实施方案中, 当 b 为 1-6 时, Ar 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基或茚基。

在某些实施方案中, R_1 、 R_2 或 R_3 的定义中所述 C_1 - C_{12} 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基并且所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。

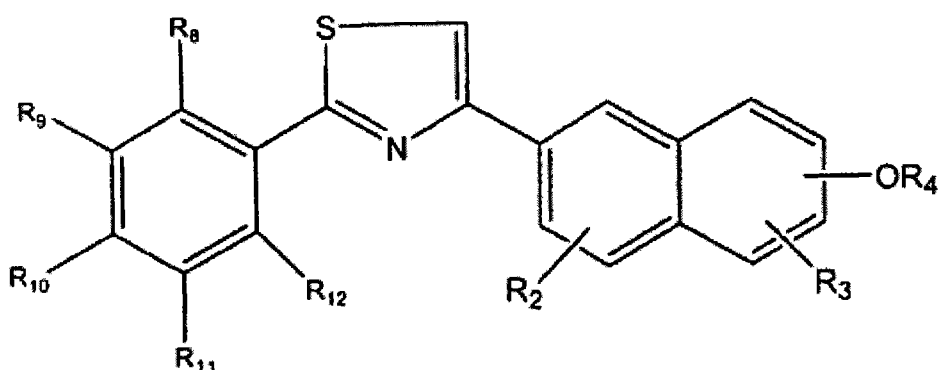
噻唑基-萘基酸包括下列化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式:



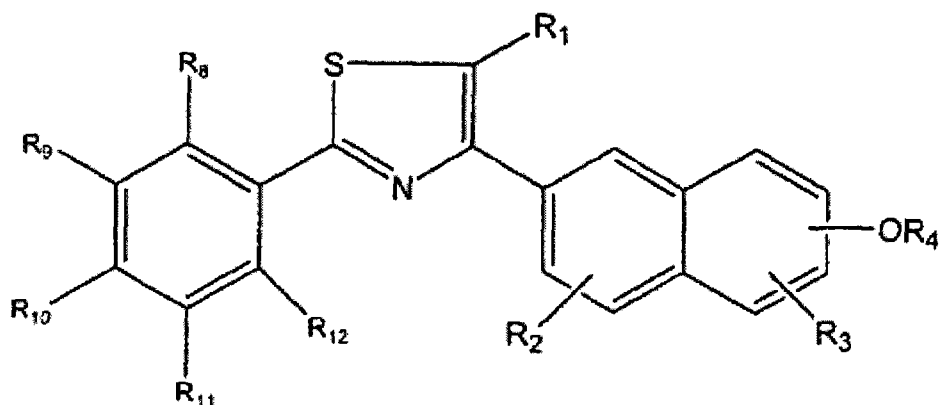
式 2



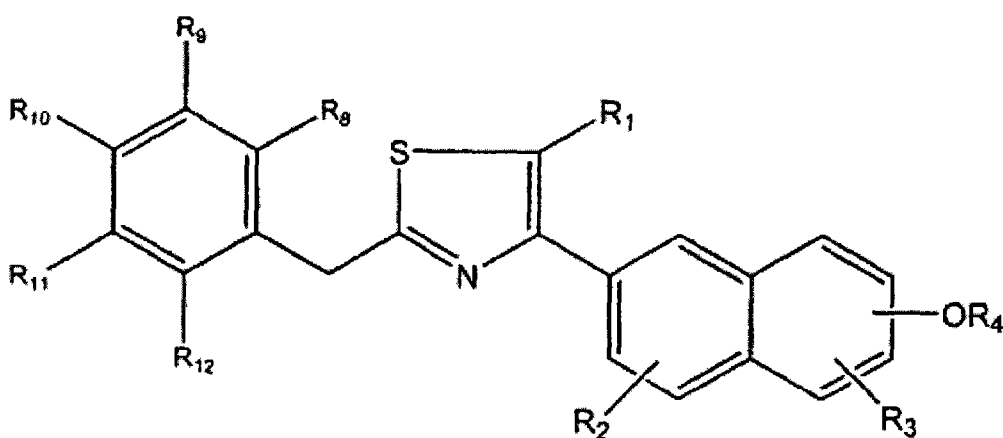
式 3



式 4



式 5



式 6

其中 Ar、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、b、n 和 p 如上文所定义， R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 $-(CH_2)_p$ -苯基或 $-O(CH_2)_p$ -苯基。在某些实施方案中， C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 全氟烷基，或者所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 全氟烷氧基。在某些代表性的化合物中， R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立为氢或卤素。

式 1-3 的代表性的化合物包括那些其中芳基为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡啶基、噁唑基或茚基的化合物。

式 1-6 的代表性的化合物也包括其中基团定义如下的那些化合物或其溶剂化物、水合物或药学上可接受的盐或酯形式：

R_1 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 全氟烷基、卤素或 $-(CH_2)_p$ -苯基；

R_2 和 R_3 独立为氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基- $-(CH_2)_p$ -、卤素或 C_1 - C_3 全氟烷

基;

R_4 为 $-\text{CHR}_5\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2$ -四唑或酸模拟物;

R_5 为氢或任选取代的苄基;

Ar 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基, 或者 Ar 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基或茚基。

式 1-6 的代表性的化合物包括那些其中定义为如下一个或多个的(例如所有的)化合物:

R_1 为氢或卤素;

R_2 和 R_3 独立为氢或卤素;

R_4 为 $-\text{CHR}_5\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2$ -四唑;

R_5 为氢或任选取代的苄基; 以及

Ar 为未取代的苯基或被 1-3 个选自下列的基团取代的苯基: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ - C_3 - C_6 环烷基、卤素、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_3 全氟烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -苯基和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p$ -苯基。

在某些实施方案中, 当 b 为 1-6 时, Ar 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基或茚基, 当 b 为 0 时, Ar 为呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基。

本发明化合物也包括式 1-6 的前药和立体异构体。

在本发明的某些实施方案中, R_1 为氢、卤素、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_3 全氟烷基或 $-(\text{CH}_2)_p$ -苯基, 其中苯环任选被下列基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、三氟甲基或三氟甲氧基。在本发明的某些实施方案中, R_1 为氢或卤素。例如, 在某些实施方案中, R_1 为氢或溴。

在本发明的某些化合物中, R_2 和 R_3 独立为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、卤素、 C_1 - C_3 全氟烷基或 $-(\text{CH}_2)_p$ -苯基, 其中苯环任选被下列基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、三氟甲基或三氟甲氧基。在本发明的某些实施方案中, R_2 为氢且 R_3 为氢或卤素。例如 R_3 为氢或溴。

在某些化合物中, R_4 为 $-\text{CHR}_5\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2$ -四唑、 $-\text{CH}(\text{R}_5)\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}(\text{R}_5)\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{H})_2$ 或酸模拟物。在某些实施方案中, R_4 为未取代的

CH₂COOH、取代的 CH₂COOH、-CH₂-四唑或-CH(R₅)C₆H₄CO₂H。在某些实施方案中，例如 R₄ 为未取代的 CH₂COOH、其中亚甲基被苄基取代的 CH₂COOH、-CH₂-四唑或-CH(R₅)C₆H₄CO₂H。

在本发明某些化合物中，R₅ 的苯基或苄基任选被 1-3 个选自下列的基团取代：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基、C₃-C₆ 环烷基、-(CH₂)_p-C₃-C₆ 环烷基、卤素、C₁-C₃ 全氟烷基、C₁-C₃ 全氟烷氧基、-(CH₂)_p-苯基和-O(CH₂)_p-苯基。

在某些化合物中，Ar 为取代的或未取代的苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吡唑基、噁唑基或茚基。在某些实施方案中，Ar 为取代的或未取代的苯基。

在本发明的某些化合物中，取代基 OR₄ 位于噻唑环的 6 位(应用的编号系统参见式 3)。

本发明代表性的噻唑基-萘基酸包括但不限于下列化合物：3-苯基-2-{{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸或其药学上可接受的盐或酯形式；5-({[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)-1H-四唑或其药学上可接受的盐或酯形式；2-{{[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}-3-苯基丙酸或其药学上可接受的盐或酯形式；{{[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸或其药学上可接受的盐或酯形式；5-({[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)-1H-四唑或其药学上可接受的盐或酯形式；{{[6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基]氧基}乙酸或其药学上可接受的盐或酯形式；2-{{[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}-3-苯基丙酸或其药学上可接受的盐或酯形式以及 4-({[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}甲基)苯甲酸或其药学上可接受的盐或酯形式。

本发明也提供含有本发明噻唑基-萘基酸的组合物，它包括那些式 1-6 的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的溶剂化物、水合物、盐或酯形式以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。此类组合物包括用于治疗或控制与 PAI-1 活性增加有关的疾病状态或病症的药物组合物。在某些实施方案中，组合物含有一种或多种噻唑基-萘基酸的混合物。

某些式 1-6 化合物含有立体形成碳原子或其它手性元素并且因此能

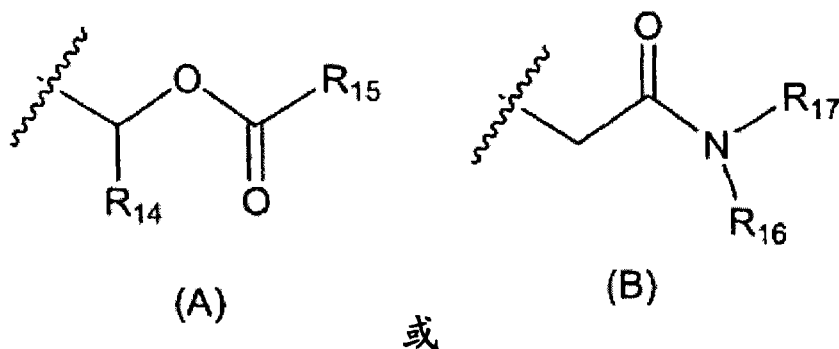
够产生立体异构体,包括对映异构体和非对映异构体。本发明包括式1-6的所有立体异构体以及立体异构体的混合物。在本申请中,如果没有指明不对称中心的绝对构型,则产物的名称旨在包括单独的立体异构体以及立体异构体的混合物。

如果优选对映异构体,在某些实施方案中,可以提供基本上不含相应于对映异构体的对映异构体。因此,基本上不含相应的对映异构体的对映异构体是指通过分离技术分离或分开的或者制备不含相应的对映异构体的化合物。本文所用“基本上不含”是指化合物由显著较高比例的一种对映异构体组成。在优选的实施方案中,化合物由至少约90%(重量)的优选对映异构体组成。在本发明的其它实施方案中,化合物由至少约99%(重量)的优选对映异构体组成。优选的对映异构体可以通过本领域技术人员已知的任何方法自外消旋混合物中分离,所述方法包括高效液相色谱(HPLC)法以及手性盐的形成和结晶,或者优选的对映异构体可以通过本文中所述的方法制备。用于制备优选的对映异构体的方法描述于下列文献,例如 Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, *Tetrahedron* 33:2725(1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) 和 Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

本文中化合物的代表性的盐形式包括但不限于钠盐和钾盐。这些化合物的其它代表性的盐形式包括但不限于那些与本领域中已知的药学上可接受的无机或有机碱或酸形成的盐。当本发明化合物含有碱性基团时,所述酸包括:例如乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸以及类似已知的可接受的酸。采用无机碱制备的盐形式包括治疗上可接受的碱金属或碱土金属(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,优选那些烷基具有1-6个碳原子的胺,更优选那些烷基具有1-3个碳原子的胺,例如甲胺、

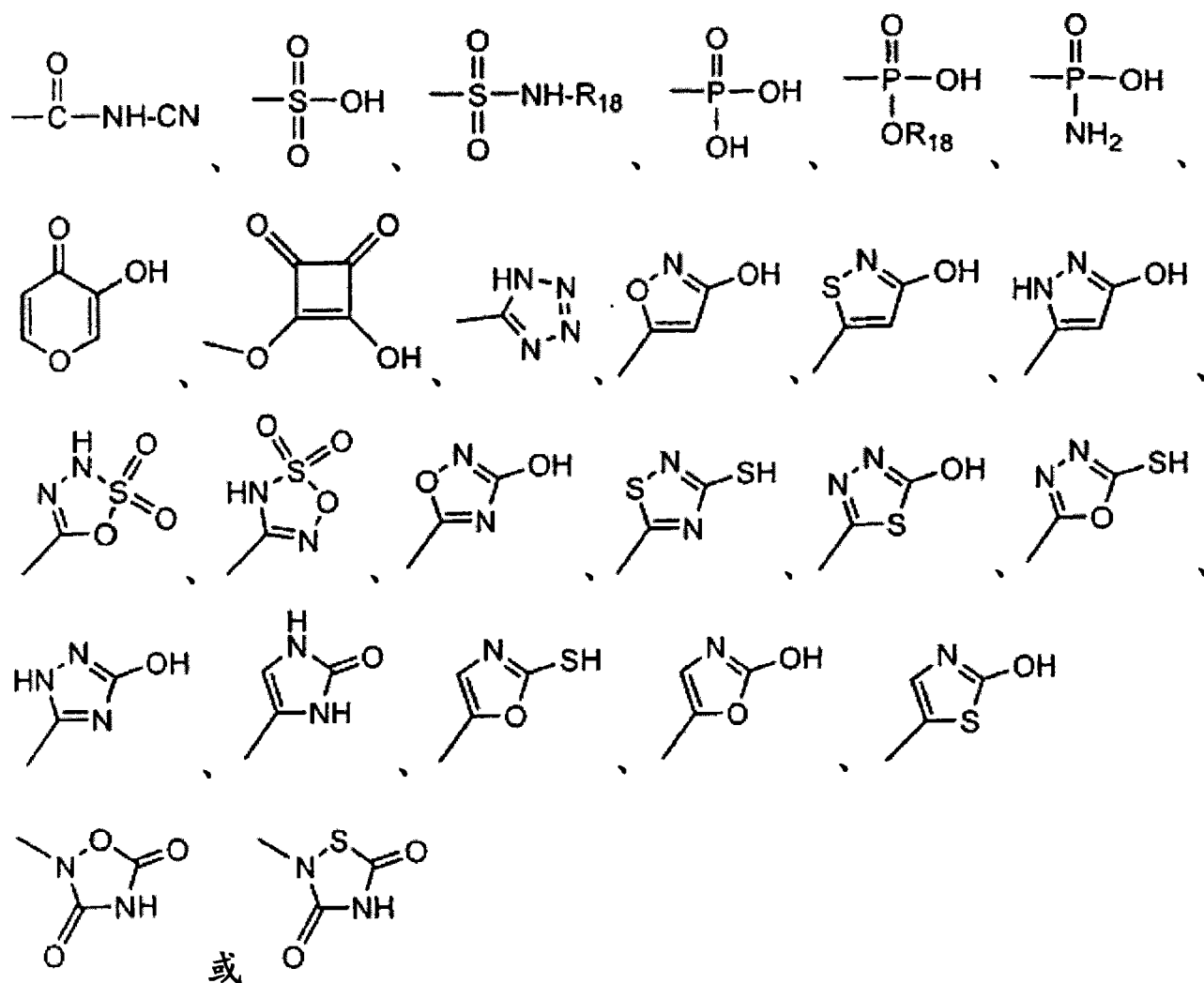
二甲基胺、三甲基胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、单、二-和三乙醇胺。代表性的盐也包括含有至多 6 个碳原子的亚烷基二胺，例如六亚甲基二胺；含有至多 6 个碳原子的环状饱和或不饱和的碱包括吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪以及它们的 N-烷基和 N-羟基烷基衍生物，例如 N-甲基-吗啉和 N-(2-羟基乙基)-哌啶或吡啶。也可以形成季盐，例如四烷基形式，如四甲基形式；烷基-烷醇形式，如甲基-三乙醇或三甲基-单乙醇形式；以及环状铵盐形式，如 N-甲基吡啶鎓、N-甲基-N-(2-羟基乙基)-吗啉鎓、N,N-二-甲基吗啉鎓、N-甲基-N-(2-羟基乙基)-吗啉鎓或 N,N-二甲基-哌啶鎓盐形式。这些盐形式可以采用式 1-6 的酸性化合物和本领域已知的方法制备。

本发明化合物的代表性的酯形式包括但不限于含有 1-6 个碳原子的直链烷基酯或含有 1-6 个碳原子的支链烷基酯，包括甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯、2-甲基丙基酯和 1,1-二甲基乙基酯；环烷基酯；烷基芳基酯；苄基酯等。其它代表性的酯包括但不限于那些其中 R_{13} 选自下式的式 -COOR₁₃ 的酯：



其中 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 独立选自氢、具有 1-10 个碳原子的烷基、具有 6-12 个碳原子的芳基、具有 6-12 个碳原子的芳烷基、其中杂芳基环被具有 1-6 个碳原子的烷基链连接的杂芳基或烷基杂芳基。

本发明的酸和酸模拟物被定义为质子或氢给予基团。本发明的代表性的酸模拟物或衍生物包括本领域中已知的可药用的羧酸和酸模拟物或衍生物，例如 R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press(1992)及其它文献中所描述的那些。代表性的酸模拟物或衍生物包括但不限于四唑、特富酸或下式基团：



其中 R_{18} 为 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{--C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 环烷基、 $\text{—CH}_2\text{—}(\text{C}_3\text{--C}_6$ 环烷基)、 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 环烯基、 $\text{—CH}_2\text{—}(\text{C}_3\text{--C}_6$ 环烯基)、任选取代的芳基或杂芳基或任选取代的-芳基($\text{C}_1\text{--C}_6$)烷基或-杂芳基($\text{C}_1\text{--C}_6$)烷基, 其中芳基和杂芳基如本文所定义。

本发明优选的化合物抑制 PAI-1 活性。因此, 所述化合物可用于治疗(包括预防、抑制和/或改善)个体的 PAI-1 相关障碍, 包括例如治疗非胰岛素依赖型糖尿病, 治疗心血管疾病以及治疗与冠状动脉和脑血管疾病有关的血栓形成疾病。采用本发明的方法, 专业医师将知道如何给患有与 PAI-1 活性或表达增加有关的任何疾病(例如糖尿病或心血管疾病)的个体施用本发明化合物(包括式 1-6 所代表的那些化合物), 从而有效地治疗所述疾病。

在一个代表性的实施方案中, 将本发明化合物施用于个体以治疗涉及血栓形成和前血栓形成状态的疾病过程, 包括但不限于动脉粥样硬化斑块

的形成、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、凝血综合征、肺血栓形成、脑血栓形成、手术(例如关节或髋置换)的血栓栓塞并发症和外周动脉栓塞。

个体的与 PAI-1 活性或表达增加有关的任何疾病或病症可以采用本发明化合物治疗。代表性的疾病和病症包括中风，例如与心房纤维性颤动有关或由心房纤维性颤动引起的中风；与细胞外基质积聚有关的疾病，包括但不限于肾纤维化、慢性阻塞性肺部疾病、多囊卵巢综合征、再狭窄、肾血管疾病和器官移植排斥反应；与新血管生成有关的疾病，包括但不限于糖尿病性视网膜病变；阿尔茨海默病，例如通过增加个体纤溶酶浓度水平或使其正常化而治疗；具有骨髓外化生的骨髓纤维化，例如通过调节基质细胞增生和调节细胞外基质蛋白质的增加而治疗。

本发明化合物可用于治疗例如糖尿病性肾病和与肾病有关的肾透析；恶性或癌症，包括但不限于白血病、乳腺癌和卵巢癌；肿瘤，包括但不限于脂肪瘤和上皮细胞瘤；败血症；肥胖；胰岛素抗性；增生性疾病，包括但不限于银屑病；与异常凝血自稳有关的病症；低级血管炎症；脑血管疾病；高血压；痴呆；骨质疏松症；关节炎；哮喘；心力衰竭；心律不齐；绞痛，包括但不限于心绞痛；动脉粥样硬化和后遗症；肾衰竭；多发性硬化；骨质疏松症；骨质减少；痴呆；外周血管疾病；外周动脉疾病；急性血管综合征；微血管疾病，包括但不限于肾病、神经病、视网膜病变和肾病综合征；高血压；I型和II型糖尿病及相关疾病；高血糖症；高胰岛素血症；恶性损害；恶化前损害；胃肠道恶性；冠心病，包括但不限于心肌梗塞的原发性和继发性预防，稳定性和不稳定性绞痛，冠心病的原发性预防和心血管病的继发性预防；以及炎症性疾病，包括但不限于脓毒性休克和与感染有关的血管损伤。

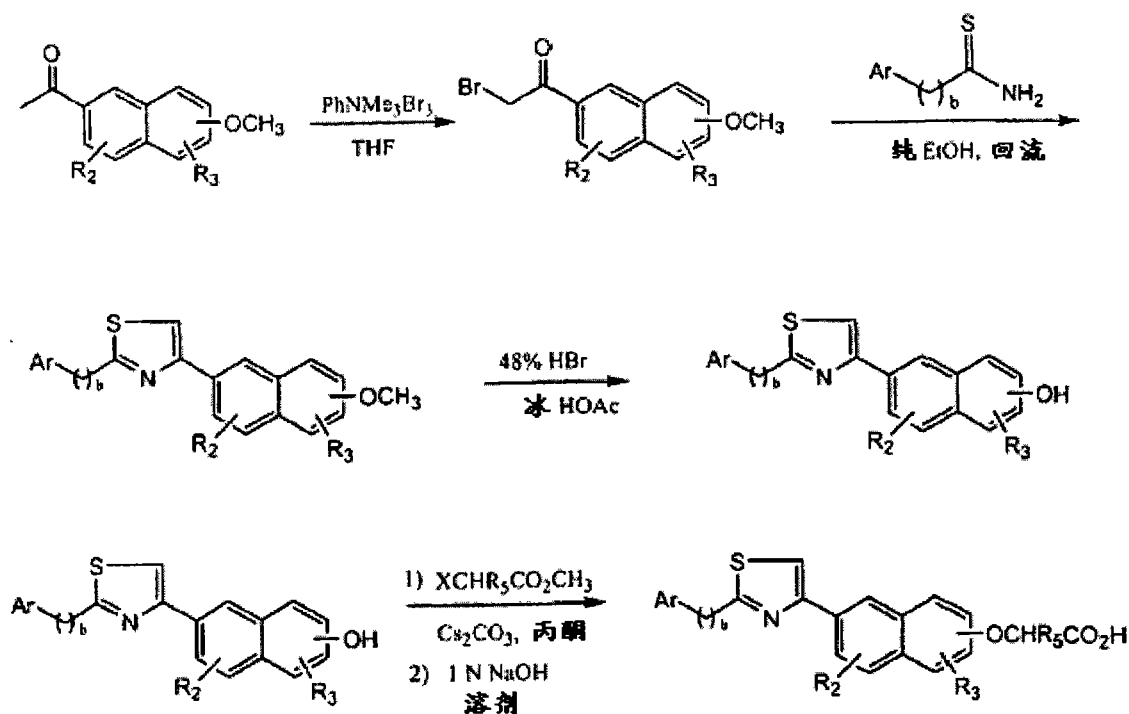
本发明化合物也可以与第二种治疗药物组合施用于个体，所述药物包括但不限于 prothrombolytic、纤溶剂和抗凝剂，或者与其它治疗方法组合应用，例如用于治疗 HIV-I 感染患者的由纤溶损伤和高凝固性导致的疾病的含有蛋白酶抑制剂的高效抗逆转录病毒治疗(HAART)。在某些实施方案中，本发明化合物可以和/或与下列涉及维持血管开放的方法联合施用：包

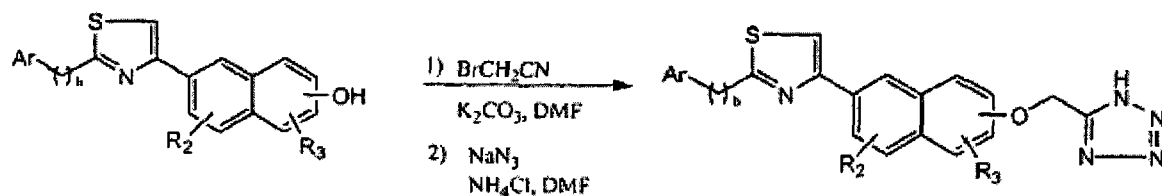
括但不限于血管手术, 血管移植和支架开放, 器官、组织和细胞植入和移植。本发明化合物也可以用于处理在透析中使用的血液和血液制品、液相中血液的储存、特别是离体血小板聚积。本发明化合物也可以作为激素替代药物施用于个体, 或者用于减少炎症标志物或 C-反应蛋白。可以施用所述化合物以促进凝血自稳、促进内皮功能或者局部用于创伤愈合(例如防止瘢痕形成)。本发明化合物可以施用于个体以降低心肌血管再生过程中的风险。在医院中为测定人血浆纤溶能力而进行的血液化学分析中也可以将本发明化合物加入至人血浆中。在某些实施方案中, 本发明化合物可以作为成像试剂用于确定转移性癌症。

C. 合成综述

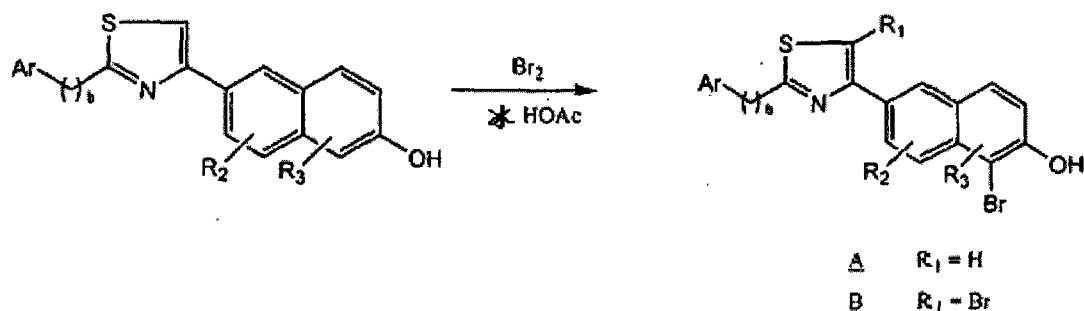
本发明化合物可以由有机合成领域技术人员采用容易得到的试剂和原料通过常规方法制备。本发明代表性的化合物可以采用下列合成流程制备。技术人员将知道如何利用这些方法步骤的变通方法, 这些方法本身是本领域众所周知的。在下列反应流程中, 取代基选自上面所定义的那些基团。

流程图 1

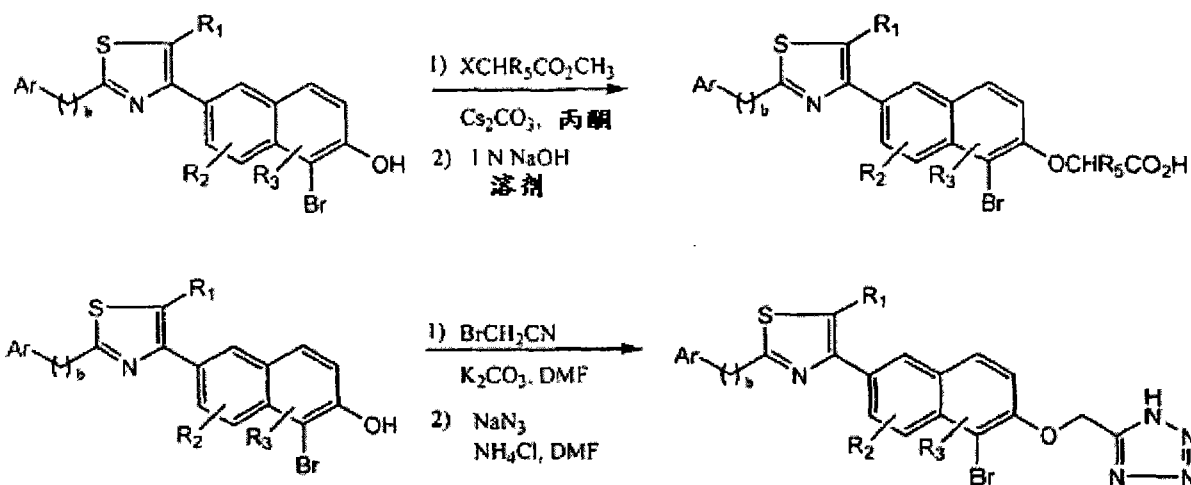




流程图 2



$\text{R}_1 = \text{H}$ 或 Br



D. 药物组合物

本发明提供了作为药物的噻唑基-萘基酸。在优选的实施方案中，将本发明化合物配制成药物，例如通过抑制个体的 PAI-1 活性来治疗疾病，例如那些与 PAI-1 活性增加有关的疾病。

通常，本发明化合物可以作为药物组合物通过本领域已知的施用治疗药物的任何方法施用，包括口服、口腔、局部、全身(例如透皮、鼻内或通过栓剂)或非肠道(例如，肌内、皮下或静脉内注射)。组合物可以为下列形式：片剂、丸剂、胶囊剂、半固体制剂、散剂、缓释制剂、溶液剂、混悬

剂、乳剂、糖浆剂、酏剂、气雾剂或其它适当的组合物；并含有至少一种本发明化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂组合。适当的赋形剂是本领域普通技术人员所熟知的，赋形剂以及配制组合物的方法均可以在标准参考文献中发现：Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985。适当的液体载体(特别是注射溶液剂的载体)包括水、盐水溶液、葡萄糖水溶液和二元醇。在本发明的某些实施方案中，适合用于实施本发明的噻唑基-萘基酸将单独施用或与至少一种本发明其它化合物联合施用。适合用于实施本发明的噻唑基-萘基酸也可以与至少一种用于待治疗疾病的其它常规治疗药物一起施用。

本发明的水性混悬剂可以含有噻唑基-萘基酸与适用于制备水性混悬剂的赋形剂混合。此类赋形剂可以包括例如助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；以及分散剂或润湿剂，例如天然存在的磷脂(例如，卵磷脂)，烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如，heptadecaethylene oxycetanol)，环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如，聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如，聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。水性混悬剂也可以含有一种或多种防腐剂，例如乙基或正丙基对羟基苯甲酸酯；一种或多种着色剂；一种或多种矫味剂以及一种或多种甜味剂(例如蔗糖、阿司帕坦或糖精)。制剂可以调节为等渗浓度。

油混悬剂可以通过将噻唑基-萘基酸混悬于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰油)或矿物油(例如液体石蜡)或者这些油的混合物中来配制。油混悬剂可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂以提供适口的口服制剂，所述的甜味剂例如甘油、山梨醇或蔗糖。这些制剂可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸加以保存。注射用油载体的实例参见 Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997。本发明的药物制剂也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是如上所述的植物油或矿物油或它们的混合物。适当的乳化剂包括天然存在的胶(例如阿拉伯胶和黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例

如脱水山梨醇单油酸酯)以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。乳剂也可以含有甜味剂和矫味剂,例如在糖浆剂和酏剂中。此类制剂也可以含有缓和剂、防腐剂或着色剂。

可以将选择的化合物单独或与其它适当的组分组合制成气雾剂(即它们可以被“喷为雾状”)通过吸入施用。可以将气雾剂置入加压的可接受的抛射剂中,例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮等。

适用于非肠道施用(例如通过关节内(在关节中)、静脉内、肌内、真皮内、腹膜内和皮下途径施用)的制剂包括:水和非水、等渗无菌注射溶液剂,它们可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预期的受体血液等渗的溶质;以及水和非水无菌混悬剂,它们可以含有助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。在这些可接受的载体和溶剂中,可以使用的为水和林格溶液(等渗氯化钠溶液)。另外,通常采用无菌固定油作为溶剂和混悬介质。为此,任何温和的固定油均可以采用,包括合成的单-或二甘油酯。另外,脂肪酸(例如油酸)同样可以用于可注射的制剂中。这些溶液剂为无菌的并且通常不含不需要的物质。如果化合物具有足够的可溶性,它们可以直接溶于正常的生理盐水中,可以使用或不使用适当的有机溶剂(例如丙二醇或聚乙二醇)。微粉化的化合物的分散体可以在淀粉或羧甲基纤维素钠水溶液中制备,或者在适当的油(如花生油)中制备。这些制剂可以通过常规、众所周知的灭菌技术进行灭菌。制剂可以含有药学上可接受的辅助物质以满足接近生理学条件的要求,例如 pH 调节剂和缓冲剂、毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。在这些制剂中噻唑基-萘基酸的浓度可以在较大的范围内变化并且主要基于液体体积、粘度、体重等进行选择,应与选择的特定施用方式和患者的需求一致。对于静脉内施用,制剂可以是无菌可注射的制剂,例如无菌可注射水或油混悬剂。该混悬剂可以根据已知的技术采用适当的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射的制剂也可以为在无毒、非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液剂或混悬剂,例如 1,3-丁二醇的溶液。优选的制剂可以存在于单位剂量或多剂量的密封容器,例如安瓿和小瓶中。

注射溶液剂和混悬剂可以自无菌粉末、颗粒和上述片剂制备。

适用于实施本发明的化合物可以口服施用。组合物中本发明化合物的量可以在较大范围内变化，其取决于组合物的种类、单位剂量的大小、赋形剂的种类及其它本领域普通技术人员众所周知的因素。通常，最终的组合物可以含有例如 0.000001%重量(%w)至 10%w 的化合物，优选 0.00001%w 至 1%w，其余为赋形剂。

用于口服施用的药物制剂可以采用本领域中众所周知的药学上可接受的载体以适合于口服施用的剂量制备。此类载体使得药物制剂能够以单位剂型配制，如片剂、丸剂、散剂、糖锭剂、胶囊剂、液体制剂、锭剂、凝胶剂、糖浆剂、浆剂、混悬剂等适合患者摄取的形式。适用于口服施用的制剂可以包括(a)液体溶液剂，例如混悬于稀释剂(例如水、盐水或 PEG 400)中的有效量的包装的核酸；(b)胶囊剂、香囊剂或片剂，每种均含有预定量的为液体、固体、颗粒或胶体的活性成分；(c)在适当液体中的混悬剂；以及(d)适当的乳剂。

用于口服的药物制剂可以通过将本发明化合物与固体赋形剂组合而获得，任选将得到的混合物研磨并将颗粒混合物加工处理，如果需要，然后加入适当的另外的化合物以得到片剂或或糖锭剂片芯。适当的固体赋形剂为碳水化合物或蛋白质填充剂并且包括但不限于糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；来自玉米、小麦、大米、马铃薯或其它植物的淀粉；纤维素，例如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；和胶，包括阿拉伯胶和黄蓍胶；以及蛋白质类，例如明胶和胶原。如果需要，可以加入崩解剂或增溶剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐(例如海藻酸钠)。片剂形式可以包含下列中的一种或多种：乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、明胶、胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸及其它赋形剂、着色剂、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、矫味剂、染料、崩解剂和药学上可相容的载体。锭剂形式可以包含在矫味剂(例如蔗糖)中的活性成分，以及在惰性基质(例如明胶和甘油)中含有活性成分的锭剂，或者除了含有活性成分还含有本领域中已知的载体的蔗糖和阿拉伯胶乳剂、凝胶剂等。

本发明化合物也可以以用于直肠施用药物的栓剂的形式施用。这些制剂可以通过将药物与适当的非刺激性赋形剂混合进行制备，所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体，所以它们可以在直肠内融化以释放药物。此类物质为可可油和聚乙二醇。

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

本发明化合物可以以缓释或控释剂型施用(例如，采用缓释生物溶蚀释放系统)，包括储库式注射剂、渗透泵(例如 Alza 生产的 Alzet 植入剂)、丸剂、透皮和经皮(包括电转运)贴剂等，对于以预定速度的长效施用，优选以适于精确剂量的单独施用的单位剂型。组合物将典型地包括常规的药用载体或赋形剂以及本发明化合物。另外，这些组合物可以包括其它活性成分、载体、辅助剂等。

本发明化合物可以通过局部途径透皮传递，制成涂药棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂、胶冻、涂剂、散剂和气雾剂。

包囊材料也可以与本发明化合物一起应用并且术语“组合物”旨在包括活性成分与包囊材料组合制成制剂，可以含有或不含有其它载体。例如，本发明化合物也可以作为微球在体内缓慢释放进行传递。在一个实施方案中，微球可以通过皮内注射药物施用，该药物在皮下缓慢释放(参见 Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995); 作为可生物降解和可注射的凝胶制剂施用(参见，例如 Gao, *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); 或者作为用于口服施用的微球施用(参见，例如 Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)。透皮和皮内途径都可以在数周或数月内提供恒定的传递。扁囊剂也可以用于传递本发明化合物，例如抗动脉粥样硬化药物。

在另一个实施方案中，本发明化合物可以通过采用脂质体(其可以与细胞膜融合或者被内吞)进行传递，即通过应用配体和脂质体的连接，或者通过配体直接与寡核苷酸连接，其与细胞表面膜蛋白受体结合而产生内吞作

用。通过使用脂质体，特别是其中脂质体表面携带有靶细胞特异性配体或者优选涉及特定的器官时，可以将化合物集中传递到体内靶细胞(参见，例如 Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。

在另一些情况中，优选的制剂可以是在例如 1 mM-50 mM 组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇(pH 4.5-5.5)中的冻干粉末，在使用前与缓冲液组合。

除噻唑基-萘基酸外，本发明药物组合物可以任选含有至少一种用于治疗与 PAI-1 活性增加有关的疾病或病症的其它治疗药物。

药物组合物通常配制为无菌、基本等渗的并完全符合 U.S. Food and Drug Administration 的所有 Good Manufacturing Practice(GMP)规范。

E. 剂量方案确定

为了治疗的需要，本文公开的组合物或化合物可以以单次大剂量(bolus)传递施用于个体，通过长期持续传递(例如持续的透皮、粘膜或静脉内的传递)施用于个体，或以重复施用的方案施用于个体(例如每小时、每天或每周一次重复施用方案)。本发明的药物制剂可以例如每天一次或多次、每周 3 次或者每周一次施用。在本发明的代表性的实施方案中，本发明的药物制剂每天口服施用一次或两次。

在本文中，生物活性药物的治疗有效剂量可以包括在较长的治疗周期内重复的剂量，该剂量将在临床上产生缓解与 PAI-1 活性增加有关的一种或多种症状或可察觉的病症的显著结果。本文中有有效剂量的确定典型地基于人类临床试验前的动物模型研究，并且该剂量的确定是通过确定显著降低个体目标外在症状或病症的发生或严重程度的有效剂量和施用方案来指导的。为此，适当的模型包括例如鼠科动物、大鼠、猪、猫、非人灵长类以及其它本领域中已知的可接受的动物模型个体。另外，可以采用体外模型(例如免疫和组织病理学试验)确定有效剂量。采用此类模型，典型地只需要普通的计算和调整就可以确定治疗有效量的生物活性药物施用的适当的浓度和剂量(例如产生期望的响应的鼻内施用有效量、透皮施用有效量、

静脉内施用有效量或者肌内施用有效量)。在另外的实施方案中,生物活性药物的“有效量”或“治疗有效剂量”将仅仅抑制或增强与如上所述的疾病或病症有关的一种或多种选定的生物学活性,用于治疗或诊断的目的。

生物活性药物的实际剂量当然根据以下因素而变化:例如个体的外在和特殊情况的程度(例如个体的年龄、体重、健康情况、症状的程度、敏感性因素等),施用的时间和途径,以及同时施用的其它药物或治疗。剂量方案可以调整以提供最佳的预防或治疗响应。本文中的“治疗有效剂量”是指施用其可以产生作用的剂量。更特别的是,本发明的化合物的治疗有效剂量优选缓解与 PAI-1 活性增加有关的疾病的症状、并发症或生化指标。确切的剂量应取决于治疗的目的并且本领域技术人员可以通过已知的技术加以确定(参见,例如 Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms*(Vol. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding* 和 Pickar, 1999, *Dosage Calculations*)。治疗有效剂量也是在临床治疗期间活性药物的治疗有益作用超过任何毒性或有害的副作用的剂量。另外需要注意的是,对于每一个特定的个体,特定的剂量方案应该历经一段时间根据个体需要和施用或监督化合物施用的医师的职业判断而加以评估和调整。

在本发明的代表性的实施方案中,为标准给药方案制备化合物的单位剂型。为此,组合物可以在医师的指导下容易地细分为更小的剂量。例如,单位剂量可以由包装的粉末、小瓶或安瓿制成,并且优选以胶囊剂或片剂的形式。根据患者的特殊需要,对于每日单次或多次施用,组合物的这些单位剂型中的活性化合物的量可以为例如约 1 g 至约 15 g 或更多。开始时的治疗方案采用最小的日剂量约为 1 g,可以应用 PAI-1 的血液水平和患者症状减轻的分析来确定是否需要更大或更小的剂量。本发明化合物可以以口服剂量例如约 0.1 mg/kg/天至约 1,000 mg/kg/天有效施用。优选的施用为约 10 mg/kg/天至约 600 mg/kg/天,更优选约 25 mg/kg/天至约 200 mg/kg/天,甚至更优选约 50 mg/kg/天至约 100 mg/kg/天。在某些实施方案中,提供的日剂量为约 1 mg/kg 至约 250 mg/kg。

本发明化合物也可以为溶剂化物,特别是水合物。在化合物或者含有

化合物的组合物的制备过程中可以发生水合作用, 或者由于化合物的吸湿性, 随着时间的推移也可以发生水合作用。

在某些实施方案中, 本发明涉及式 1-6 化合物的前药。本文所用术语“前药”是指在体内通过代谢的方式(例如通过水解)转化为式 1-6 化合物的化合物。多种形式的前药在本领域中是已知的, 例如那些在下列文献中讨论的: Bundgaard,(ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier(1985); Widder 等人 (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen 等人 (ed). “Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191(1991), Bundgaard 等人, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq.(1988); 以及 Higuchi 和 Stella(eds.)*Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society(1975)。

F. 药盒

含有本发明化合物的药物剂型可以置于适当的容器中并标明用于治疗 PAI-1 相关障碍, 例如白血病。另外, 另一种含有至少一种用于治疗 PAI-1 相关障碍的其它治疗药物也可以置于容器中并标明用于治疗上述疾病。对于含有噻唑基-萘基酸的药物的施用, 此类标记应包括例如关于施用的量、频率和方法的说明书。类似地, 对于容器中提供多种药物的施用, 此类标记将包括例如关于每一剂型的施用的量、频率和方法的说明书。

实施例

实施例 1: 3-苯基-2-{{6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基}氧基}丙酸的合成

步骤 1: 2-溴-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙酮

于氮气、室温下, 历经约 2 小时将苯基三甲基三溴化铵(9.45 g, 25.1 mmol)分批加至 1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙酮(5.05 g, 25.2 mmol)的 50 mL 无水 THF 溶液中。加入完成后, 将反应物于室温下搅拌 0.5 小时, 然后加入 250 mL 的冷水。通过过滤收集出现的固体, 用 50 mL 水洗涤并减压干燥, 得到 6.66 g 棕褐色固体。固体自异丙醇中重结晶, 得到为棕色固体的 2-溴

-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙酮(4.07 g, 58%), mp 109-112°C. $C_{13}H_{11}BrO_2$ 的元素分析计算值: C, 55.94; H, 3.97; N, 0.00. 实测值: C, 56.03; H, 3.94; N, 0.00.

步骤 2: 4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-苯基-1,3-噻唑

在氮气中, 于约 70°C, 将硫代苯甲酰胺(447 mg, 3.26 mmol)加至前面步骤中制备的(2-溴-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙酮(906 mg, 3.25 mmol)的 25 mL 无水乙醇的溶液中。加入完成后, 将反应物回流 2 小时。通过过滤收集固体, 用无水乙醇洗涤并减压干燥, 得到为白色固体的 4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-苯基-1,3-噻唑(909 mg, 88%), mp 191-193°C. $C_{20}H_{15}NOS$ 的元素分析计算值: C, 75.68; H, 4.76; N, 4.41. 实测值: C, 75.37; H, 4.65; N, 4.31.

步骤 3: 6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚

在氮气中, 将前面步骤中制备的 4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-苯基-1,3-噻唑(804 mg, 2.53 mmol)在 50 mL 冰 HOAc 和 25 mL 48% HBr 中的溶液于 120°C 搅拌 3 小时。减压除去溶剂并将残留物在 10% 甲醇-二氯甲烷和 5% NaHCO₃ 之间分配。(注意: 通过过滤收集不溶于两层的固体并以目标产物的盐酸盐保存)。分离水层并用 10% 甲醇-二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到为棕色固体的 6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(650 mg, 85%), mp 194-197°C. $C_{19}H_{13}NOS$ 的元素分析计算值: C, 75.22; H, 4.32; N, 4.62. 实测值: C, 74.22; H, 4.12; N, 4.43.

步骤 4: 2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯

于室温下, 向 2-羟基-3-苯基-丙酸(10.0 g, 60 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中吹入氯化氢 15 分钟。密封容器, 然后将其于室温下搅拌过夜。通过加入 5% NaHCO₃ 使反应物碱化, 然后减压浓缩以除去甲醇。残留物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和的 NaCl 萃取, 干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到为黄色油状物的 2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯(9.7 g, 90%), MS m/z 180 [M]⁺. $C_{10}H_{12}O_3$ 的元素分析计算值: C, 66.65; H, 6.71; N, 0.00. 实测值: C, 66.52; H, 6.86; N, 0.29.

步骤 5: 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯

在氮气中,于干冰-丙酮温度下,将三乙胺(931 μ L, 6.68 mmol)加至前面步骤中制备的 2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯(1.00 g, 5.57 mmol)的 20 mL 氯仿(99.9%;无乙醇存在)溶液中。然后,历经 15 分钟滴加三氟甲磺酸酐(1.03 mL, 6.13 mmol)。移除冷浴并将反应物于室温下搅拌过夜。反应物用 1 N HCl、5%NaHCO₃ 萃取,干燥(MgSO₄),过滤并减压除去溶剂,得到 1.53 g 棕色油状物。将该油状物在 100 g 硅胶(230-400 目)上纯化,采用 3:1 的二氯甲烷:己烷作为洗脱剂,得到为澄清油状物的 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯(1.106 g, 64%)。C₁₁H₁₁F₃O₅S 的元素分析计算值: C, 42.31; H, 3.55; N, 0.00。实测值: C, 42.15; H, 3.35; N, 0.14。

步骤 6: 3-苯基-2-{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸甲酯

在氮气中,将步骤 3 中制备的 6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(247 mg, 0.814 mmol)、前面步骤中制备的 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯(387 mg, 1.24 mmol)和碳酸铯(532 mg, 1.63 mmol)在 20 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 17 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄),过滤并减压除去溶剂,得到 449 mg 棕色油状物。将该油状物在 300 g 硅胶(230-400 目)上纯化,采用 1:1 至 3:2 的二氯甲烷:己烷为洗脱剂,得到为白色泡沫状物的 3-苯基-2-{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸甲酯(333 mg, 88%), MS(ESI)m/z 466 [M+H]⁺。C₂₉H₂₃NO₃S 的元素分析计算值: C, 74.82; H, 4.98; N, 3.01。实测值: C, 74.46; H, 4.96; N, 2.81。

步骤 7: 3-苯基-2-{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸

在氮气中,将前面步骤中制备的 3-苯基-2-{[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}丙酸甲酯(260 mg, 0.559 mmol)和 1 N NaOH(839 μ L, 0.839 mmol)在 40 mL THF 和 10 mL 水中的混合物回流 3.5 小时,然后于室温下放置过夜。TLC 检测原料有剩余。加入另外的 559 μ L(0.559 mmol)1 N NaOH,然后将混合物回流 3 小时。通过加入 2 mL 的 1 N HCl 将反应物酸化,然后减压浓缩以除去 THF。将出现的胶状物溶于二氯甲烷并减压浓缩混合物。通过过滤收集出现的固体,用水洗涤并减压干燥,得到为黄色固体的标题化合物(234 mg, 92%), mp 154-160°C。C₂₈H₂₁NO₃S + 0.2 H₂O

的元素分析计算值: C, 73.89; H, 4.74; N, 3.08。实测值: C, 72.55; H, 4.99; N, 2.67。

实施例 2: 5-([6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1*H*-四唑的合成

步骤 1: {[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙腈

在氮气中, 将实施例 1 步骤 3 中制备的 6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(300 mg, 0.990 mmol)、溴乙腈(83 μ L, 1.19 mmol)和碳酸钾(684 mg, 4.95 mmol)在 15 mL DMF 中的混合物于室温下搅拌 21 小时。TLC 检测, 某些原料有剩余。加入另外的 34 μ L(0.488 mmol)溴乙腈并且将反应物于室温下搅拌三天。将反应物于乙酸乙酯和水之间分配。通过加入饱和的氯化钠分离形成的乳浊液。分离有机层, 用水萃取多次, 干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到 311 mg 棕色固体。将该固体在 250 g 硅胶(230-400 目)上纯化, 采用 1:1 至 3:2 的二氯甲烷:己烷作为洗脱剂, 得到为白色固体的 {[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙腈(256 mg, 76%), mp 113-117°C。C₂₁H₁₄N₂OS 的元素分析计算值: C, 73.66; H, 4.12; N, 8.18。实测值: C, 72.83; H, 4.18; N, 8.03。

步骤 2: 5-([6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1*H*-四唑

在氮气中, 将前面步骤中制备的 {[6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙腈(204 mg, 0.596 mmol)、叠氮化钠(119 mg, 1.82 mmol)和氯化铵(98 mg, 1.82 mmol)在 10 mL DMF 中的混合物于 100°C 搅拌 5 小时。将反应物在 10% 甲醇-二氯甲烷和 1 N HCl 之间分配。分离有机层, 用水萃取三次, 干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到为白色固体的标题化合物(87 mg, 37%), mp 226-228°C。C₂₁H₁₅N₅OS + 0.23 H₂O 的元素分析计算值: C, 64.74; H, 4.00; N, 17.98。实测值: C, 63.46; H, 4.08; N, 16.95。

实施例 3: 2-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)-3-苯基丙酸的合成

步骤 1: 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚

在氮气中, 于室温下, 历经约 7 小时将溴(547 μ L, 10.7 mmol)的 250 mL 冰 HOAc 溶液滴加至实施例 1 步骤 3 中制备的 6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-

萘酚(3.24 g, 10.7 mmol)的 600 mL 冰 HOAc 溶液中。加入完成后, 将反应物于室温下搅拌过夜。通过过滤收集固体, 用冰 HOAc 洗涤并减压干燥, 得到 4.74 g 的黄色固体。将该固体溶于 500 mL 的 20% 甲醇-二氯甲烷中并用 5% NaHCO₃ 中和。分离水层并用 20% 甲醇-二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到 3.99 g 棕褐色固体。将该固体在 1 kg 硅胶(230-400 目)上纯化, 采用 3:1 的己烷:二氯甲烷至 3:1 的二氯甲烷:己烷作为洗脱剂, 得到为棕褐色固体的 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(1.74 g, 43%), mp 176-183°C。C₁₉H₁₂BrNOS 的元素分析计算值: C, 59.70; H, 3.16; N, 3.66。实测值: C, 59.16; H, 3.12; N, 3.48。

步骤 2: 2-[[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯

在氮气中, 将前面步骤中制备的 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(303 mg, 0.792 mmol)、实施例 1 步骤 5 中制备的 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯(378 mg, 1.21 mmol)和碳酸铯(517 mg, 1.59 mmol)在 25 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 18 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到 514 mg 浅黄色油状物。将该油状物在 300 g 硅胶(230-400 目)上纯化, 采用 3:2 至 1:1 的己烷:二氯甲烷作为洗脱剂, 得到为类白色固体的 2-[[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯(372 mg, 86%), mp 96-101°C。C₂₉H₂₂BrNO₃S 的元素分析计算值: C, 63.97; H, 4.07; N, 2.57。实测值: C, 63.87; H, 4.01; N, 2.44。

步骤 3: 2-[[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

在氮气中, 将前面步骤中制备的 2-[[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯(197 mg, 0.363 mmol)和 1 N NaOH(544 μL, 0.544 mmol)在 20 mL THF、20 mL 甲醇和 10 mL 水中的混合物回流 3 小时。过滤反应物, 通过加入 2 mL 的 1 N HCl 酸化, 然后减压浓缩。通过过滤收集固体, 用水洗涤并减压干燥, 得到为白色固体的标题化合物(178 mg, 92%), mp 220-224°C。C₂₈H₂₀BrNO₃S + 0.18 H₂O 的元素分析计算值:

C, 63.02; H, 3.85; N, 2.62。实测值: C, 63.13; H, 3.70; N, 2.54。

实施例 4: {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸的合成

步骤 1: {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯

在氮气中,将实施例 3 步骤 1 中制备的 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(356 mg, 0.931 mmol)、溴乙酸甲酯(106 μ L, 1.12 mmol)和碳酸铯(457 mg, 1.40 mmol)在 25 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 19 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取多次。将合并的有机萃取液干燥(MgSO_4), 过滤并减压除去溶剂, 得到为类白色固体的 {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯(401 mg, 95%), mp 156-159°C。C₂₂H₁₆BrNO₃S 的元素分析计算值: C, 58.16; H, 3.55; N, 3.08。实测值: C, 57.87; H, 3.43; N, 2.94。

步骤 2: {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸

在氮气中,将前面步骤中制备的 {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙酸甲酯(217 mg, 0.477 mmol)和 1 N NaOH(716 μ L, 0.716 mmol)在 20 mL THF、20 mL 甲醇和 10 mL 水中的混合物回流 2.25 小时。过滤反应物, 通过加入 3 mL 的 1 N HCl 酸化, 然后减压浓缩。通过过滤收集形成的固体, 用水洗涤并减压干燥, 得到为白色固体的标题化合物(195 mg, 92%), mp 222-230°C。C₂₁H₁₄BrNO₃S + 0.15 H₂O 的元素分析计算值: C, 56.94; H, 3.25; N, 3.16。实测值: C, 57.19; H, 3.18; N, 3.04。

实施例 5: 5-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1H-四唑的合成

步骤 1: {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙腈

在氮气中,将实施例 3 步骤 1 中制备的 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(351 mg, 0.918 mmol)、溴乙腈(77 μ L, 1.11 mmol)和碳酸铯(1.505 g, 4.62 mmol)在 25 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 19 小时(过夜)。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO_4), 过滤并减压除去溶剂, 得到为浅棕褐色固体的 {[1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}乙腈(382 mg, 99%), mp 157-160°C。C₂₁H₁₃BrN₂OS 的元素分析计算值:

C, 59.87; H, 3.11 ; N, 6.65。实测值: C, 59.56; H, 3.28; N, 6.56。

步骤 2: 5-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)-1*H*-四唑在氮气中, 将前面步骤中制备的([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)乙腈(277 mg, 0.658 mmol)、叠氮化钠(128 mg, 1.96 mmol)和氯化铵(110 mg, 2.05 mmol)在 15 mL DMF 中的混合物于 100℃搅拌 4 小时。过滤反应物, 然后向滤液中加入 5 mL 的 1 N HCl, 随后加入 20 mL 水。通过过滤收集出现的固体, 用水洗涤并减压干燥, 得到为类白色固体的标题化合物(276 mg, 82%), mp 227-231℃。C₂₁H₁₄BrN₅OS + 0.48 C₃H₇NO + 0.47 H₂O 的元素分析计算值: C, 53.07; H, 3.63; N, 15.11。实测值: C, 53.08; H, 3.61; N, 14.91。

实施例 6: ([6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基]氧基)乙酸的合成

步骤 1: 2-(2,6-二氯苄基)-4-(6-甲氧基-2-萘基)-1,3-噻唑

在氮气中, 将实施例 1 步骤 1 中制备的(2-溴-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙酮(500 mg, 1.79 mmol)在 25 mL 无水乙醇中的混悬液加热至回流温度。此时, 所有的固体全部溶解。在回流温度下, 加入 2-(2,6-二氯苄基)乙硫代酰胺(395 mg, 1.79 mmol)并将反应物回流 3 小时。冷却至室温后, 通过过滤收集固体, 用无水乙醇洗涤并减压干燥, 得到 575 mg 类白色固体。将该固体溶于 20% 甲醇-二氯甲烷。加入过量的 5% NaHCO₃ 将胺盐转化为游离碱。分离水层并用 20% 甲醇-二氯甲烷萃取三次。将合并的有机萃取液干燥 (MgSO₄), 过滤并减压除去溶剂, 得到为浅棕褐色固体的 2-(2,6-二氯苄基)-4-(6-甲氧基-2-萘基)-1,3-噻唑(432 mg, 60%), mp 136-138℃。C₂₁H₁₅Cl₂NOS 的元素分析计算值: C, 62.29; H, 3.76; N, 3.45。实测值: C, 62.28; H, 3.67; N, 3.35。

步骤 2: 6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘酚

在氮气中, 将前面步骤中制备的 2-(2,6-二氯苄基)-4-(6-甲氧基-2-萘基)-1,3-噻唑(390 mg, 0.975 mmol)在 50 mL 冰 HOAc 和 25 mL 48% HBr 中的溶液于 120℃搅拌 3.5 小时, 然后于室温下放置过夜。将反应物减压浓缩。残留物溶于 20% 甲醇-二氯甲烷中, 加入过量的 5% NaHCO₃ 中和。分离水

层并用 20% 甲醇-二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO_4)，过滤并减压除去溶剂，得到为棕色固体的 6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘酚(303 mg, 80%)，mp 191-193°C。C₂₀H₁₃Cl₂NOS 的元素分析计算值：C, 62.19; H, 3.39; N, 3.63。实测值：C, 61.31; H, 3.30; N, 3.42。

步骤 3: ({6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基}氧基)乙酸甲酯

在氮气中，将前面步骤中制备的 6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘酚(269 mg, 0.696 mmol)、溴乙酸甲酯(79 μL , 0.835 mmol)和碳酸铯(341 mg, 1.05 mmol)在 25 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 4 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO_4)，过滤并减压除去溶剂，得到 298 mg 棕褐色固体。将该固体用己烷研磨多次，然后减压干燥，得到为棕褐色固体的({6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基}氧基)乙酸甲酯(298 mg, 93%)，mp 174-177°C。C₂₃H₁₇Cl₂NO₃S 的元素分析计算值：C, 60.27; H, 3.74; N, 3.06。实测值：C, 59.03; H, 3.70; N, 2.88。

步骤 4: ({6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基}氧基)乙酸

在氮气中，将前面步骤中制备的({6-[2-(2,6-二氯苄基)-1,3-噻唑-4-基]-2-萘基}氧基)乙酸甲酯(205 mg, 0.447 mmol)和 1 N NaOH(671 μL , 0.671 mmol)在 20 mL THF、20 mL 甲醇和 10 mL 水中的混合物回流 2.5 小时。过滤反应物，通过加入 3 mL 的 1 N HCl 酸化，然后减压浓缩以除去 THF 和甲醇。通过过滤收集出现的固体，用水洗涤并减压干燥，得到为类白色固体的标题化合物(150 mg, 74%)，mp 205-207°C。C₂₂H₁₅Cl₂NO₃S + 0.30 H₂O 的元素分析计算值：C, 58.75; H, 3.50; N, 3.11。实测值：C, 59.09; H, 3.58; N, 2.92。

实施例 7: 2-{{[1-溴-6-(5-溴-2-苄基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基}-3-苄基丙酸的合成

步骤 1: 1-溴-6-(5-溴-2-苄基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚

在氮气中，于室温下，历经约 7 小时将溴(547 μL , 10.7 mmol)的 250 mL 冰 HOAc 溶液滴加至实施例 1 步骤 3 中制备的 6-(2-苄基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(3.24 g, 10.7 mmol)的 600 mL 冰 HOAc 溶液中。加入完成后，将反应

物于室温下搅拌过夜。通过过滤收集固体，用冰 HOAc 洗涤并减压干燥，得到 4.74 g 的黄色固体。将该固体溶于 500 mL 的 20% 甲醇-二氯甲烷中并用 5% NaHCO₃ 中和。分离水层并用 20% 甲醇-二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄)，过滤并减压除去溶剂，得到 3.99 g 浅棕褐色固体。将该固体在 1 kg 硅胶(230-400 目)上纯化，采用 3:1 的己烷:二氯甲烷至 3:1 的二氯甲烷:己烷作为洗脱剂，得到为类白色固体的 1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(178 mg, 4%)，mp 198-200°C。C₁₉H₁₁Br₂NOS 的元素分析计算值：C, 49.48；H, 2.40；N, 3.04。实测值：C, 49.83；H, 2.36；N, 2.81。

步骤 2: 2-[[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯

在氮气中，将前面步骤中制备的 1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(132 mg, 0.286 mmol)、实施例 1 步骤 5 中制备的 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯(136 mg, 0.435 mmol)和碳酸铯(188 mg, 0.577 mmol)在 15 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 19.5 小时。TLC 检测，原料有剩余。加入另外 43.8 mg(0.140 mmol)的 3-苯基-2-三氟甲磺酰基氧基-丙酸甲酯并且将反应物于室温下搅拌 6 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄)，过滤并减压除去溶剂，得到 235 mg 黄色油状物。将该油状物在硅胶(230-400 目)上纯化，采用 3:2 的己烷:二氯甲烷作为洗脱剂，得到为黄色泡沫状物的 2-[[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯(125 mg, 70%)，MS(ESI)m/z 622/624/626 [M+H]⁺。C₂₉H₂₁Br₂NO₃S 的元素分析计算值：C, 55.88；H, 3.40；N, 2.25。实测值：C, 56.33；H, 3.33；N, 2.14。

步骤 3: 2-[[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸

在氮气中，将前面步骤中制备的 2-[[1-溴-6-(5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基]-3-苯基丙酸甲酯(134 mg, 0.215 mmol)和 1 N NaOH(323 μL, 0.323 mmol)在 10 mL THF、10 mL 甲醇和 5 mL 水中的混合物回流 2

小时。过滤反应物，用 1 N HCl 酸化，然后减压浓缩以除去 THF 和甲醇。通过过滤收集出现的固体，用水洗涤并减压干燥，得到为黄色固体的标题化合物(68 mg, 52%)，mp 221-223°C。C₂₈H₁₉Br₂NO₃S 的元素分析计算值：C, 55.19; H, 3.14; N, 2.30。实测值：C, 56.17; H, 3.45; N, 2.05。

实施例 8: 4-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)苯甲酸的合成

步骤 1: 4-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)苯甲酸甲酯

在氮气中，将实施例 3 步骤 1 中制备的 1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘酚(0.43 g, 1.12 mmol)、4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(259.7 mg, 1.13 mmol)和碳酸铯(551.9 mg, 1.69 mmol)在 25 mL 丙酮中的混合物于室温下搅拌 18 小时。将反应物减压浓缩以除去丙酮。将反应物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液干燥(MgSO₄)，过滤并减压除去溶剂，得到 514.0 mg 黄色固体。将该固体在 300 g 硅胶(230-400 目)上纯化，采用 2:1 的己烷:二氯甲烷至 3:2 的二氯甲烷:己烷为洗脱剂，得到为白色固体的 4-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)苯甲酸甲酯(423.7 mg, 71%)，mp 173-175°C。C₂₈H₂₀BrNO₃S 的元素分析计算值：C, 63.40; H, 3.80; N, 2.64。实测值：C, 62.99; H, 4.15; N, 2.50。

步骤 2: 4-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)苯甲酸

将前面步骤中制备的 4-([1-溴-6-(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)-2-萘基]氧基)甲基)苯甲酸甲酯(214.8 mg, 0.405 mmol)和 1 N NaOH(608 μL, 0.608 mmol)在 40 mL THF、40 mL 甲醇和 10 mL 水中的混合物回流 24 小时。TLC 检测，原料有剩余。加入另外 608 μL(0.608 mmol)的 1 N NaOH 并且将混合物回流 24 小时。冷却至室温后，过滤反应物，加入 5 mL 的 1 N HCl 酸化，然后减压浓缩以除去 THF 和甲醇。通过过滤收集出现的固体，用水洗涤并减压干燥，得到为白色固体的标题化合物(152.9 mg, 73%)，mp 268-270°C。C₂₇H₁₈BrNO₃S · 0.20 H₂O 的元素分析计算值：C, 62.36; H, 3.57; N, 2.69。实测值：C, 62.38; H, 3.54; N, 2.62。

实施例 9: PAI-1 抑制的初级筛选

将试验化合物溶于 DMSO, 使最终浓度为 10 mM, 然后在生理缓冲液中稀释 100 倍。通过加入试验化合物(1-100 μ M 的最终浓度, 最大 DMSO 浓度为 0.2%)的 pH 6.6 的缓冲液来开始抑制试验, 该缓冲液中含有 140 nM 重组人纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1; *Molecular Innovations, Royal Oak, MI*)。于室温下培养 1 小时后, 加入 70 nM 的重组人组织纤溶酶原激活剂(tPA), 将试验化合物、PAI-1 和 tPA 的组合再培养 30 分钟。第二次培养后, 加入 Spectrozyme-tPA(*American Diagnostica, Greenwich, CT*)(tPA 的产色底物), 于 0 和 60 分钟时在 405 nm 处读取吸收度。相对 PAI-1 抑制等于在试验化合物和 PAI-1 存在下残留的 tPA 活性。对照处理包括在所应用的摩尔比(2:1)时并且不存在试验化合物对单独的 tPA 的作用的条件下 PAI-1 对 tPA 的完全抑制。

实施例 10: 确定 PAI-1 抑制的 IC₅₀ 的试验

该试验基于 tPA 和活性 PAI-1 之间的非-SDS 可解离的相互作用。试验板在开始时用人 tPA(10 μ g/mL)包被。将本发明试验化合物溶于 DMSO, 浓度为 10 mM, 然后用生理缓冲液(pH 7.5)稀释至最终浓度为 1-50 μ M。将试验化合物与人 PAI-1(50 ng/mL)一起于室温下培养 15 分钟。用 0.05% Tween 20 和 0.1% BSA 的溶液洗涤 tPA-包被的板, 然后将所述板用 3% BSA 溶液封闭。随后将等分量的噻唑基-萘基酸/PAI-1 溶液加至 tPA-包被的板中, 于室温下培养 1 小时并且洗涤。通过加入等分量的抗人 PAI-1 的 33B8 单克隆抗体的 1:1000 稀释液并且将该板于室温下培养 1 小时测定与板结合的活性 PAI-1(*Molecular Innovations, Royal Oak, MI*)。再次洗涤该板, 加入山羊抗-鼠 IgG-碱性磷酸酶结合物在山羊血清中的 1:50,000 稀释液。将该板于室温下培养 30 分钟, 洗涤, 加入碱性磷酸酶底物的溶液。将该板于室温下培养 45 分钟, 于 OD_{405nm} 测定显色。在不同浓度的试验化合物中与 tPA 结合的活性 PAI-1 的量用于测定 IC₅₀。采用对数最佳拟合方程对结果进行分析。试验的灵敏度为 5 ng/mL 的人 PAI-1, 其是从范围为 0-100 ng/mL 的标准曲线确定的。

本发明化合物抑制纤溶酶原激活剂抑制剂-1 的活性如表 1 所示:

表 1

实施例	IC ₅₀ (抗体) ^a μM	%抑制	
		25 μM	10 μM
1	26.2	62	4
2	34.3	59	6
3		49	1
4	20.26	68	40
5		64	42
6		43	21
7		71	20
8		49	38

a. 通过上述的抗体试验测定 IC₅₀。

尽管为了更清楚地理解本发明，前面以示例的方式对本发明进行了详细的描述，但是对技术人员而言显而易见的是某些改变和修改也包含在本申请权利要求的范围内，并且无需过多的试验就可以实施本发明，这些示例旨在用于说明本发明而并不构成对本发明范围的限制。

上面所引述的所有出版物和专利文献以其全部内容并入本申请的说明书中作为参考，如同它们被单独公开一样。