



(10) 申请公布号 CN 118414329 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 30

(21) 申请号 202280083339.5

(22) 申请日 2022.12.16

(30) 优先权数据

63/265,583 2021.12.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2022/051841 2022.12.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/108292 EN 2023.06.22

(71) 申请人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 J·格林 S·加拉格尔-杜瓦尔

A·勒米尔 F·拉维内尔

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

专利代理师 邵红 何茜

(51) Int. Cl.

C07D 237/04 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

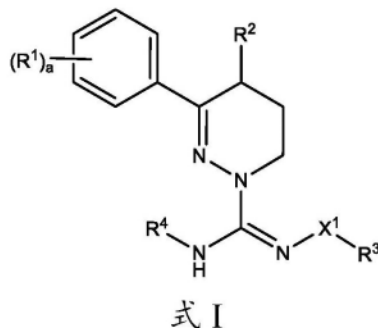
权利要求书10页 说明书46页

(54) 发明名称

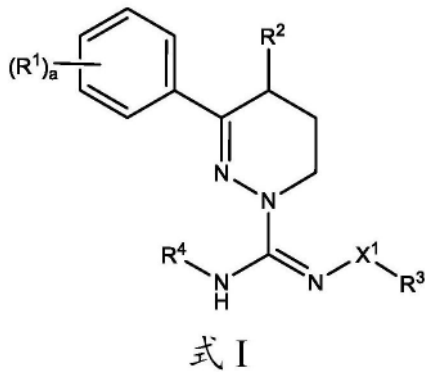
四氢吡嗪类化合物、包含该化合物的组合物及其用途

(57) 摘要

本文件涉及四氢吡嗪化合物、包含该化合物的药物组合物及其在治疗或预防与大麻素CB₁受体相关的疾病和病症中的用途。例如,所述四氢吡嗪化合物或其互变异构形式和/或盐具有式I, 其中R¹至R⁴、X¹和a如本文所限定。



1. 式I化合物:



其中,

R^1 在每次出现时独立地选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的烷氧基、氨基、任选取代的烷基磺酰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的羧基、酰基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的膦酰基、任选取代的亚膦酰基、任选取代的硼酸酯、任选取代的甲硅烷基和亚氨基;

R^2 和 R^3 各自独立地选自任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

R^4 选自 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 和 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$;

R^5 选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

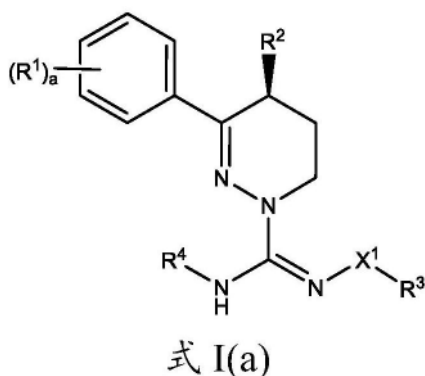
R^6 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者 R^6 与 R^5 及其相邻原子一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基;

X^1 选自 SO_2 和 $C=O$;且

a为0、1、2、3、4或5;

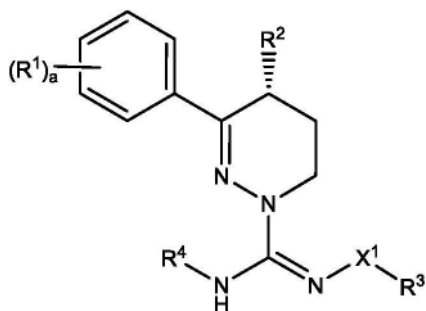
或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式I(a)化合物:



其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和a如权利要求1中所限定。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式I(b)化合物:



式 I(b)

其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和 a 如权利要求1中所限定。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 $-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 或 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$ 。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中 R^4 为 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$ 。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^5 为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{1-6} 烷基氨基或二 C_{1-6} 烷基氨基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中 R^5 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^5 为任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中 R^6 为H。

10. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^6 与 R^5 及其相邻原子一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 X^1 为 SO_2 。

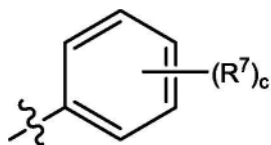
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中 a 为1且 R^1 为卤素。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其中 R^1 为Cl。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中 R^3 为任选取代的 C_{2-6} 烷基。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中 R^3 为任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

16. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^3 具有下式:



其中,

R^7 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

R^8 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基,或者两个 R^8 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

R^9 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳

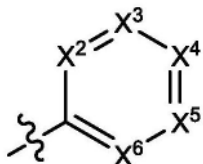
基;且

R^{10} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

c为0、1、2、3、4或5;

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

17. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^3 具有下式:



其中,

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地选自N和 CR^{11} ,其中 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 中最多三个为N;

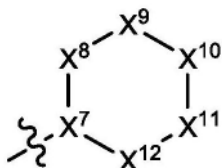
R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;且

c为0、1、2、3、4或5;

其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如权利要求16中所限定;并且

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

18. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^3 具有下式:



其中,

X^7 选自N和 CR^{11} ;

X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 各自独立地选自O、 NR^x 和 $C(R^y)_2$,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 中最多两个为或包含O或N;

R^{11} 如权利要求17中所限定;

R^x 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

R^y 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基,或者两个 R^y 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基;

其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如权利要求16中所限定;并且

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

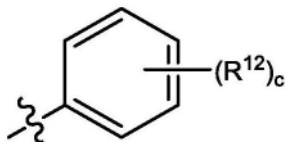
19. 根据权利要求17或18所述的化合物,其中 R^{11} 或 R^y 在至少一次出现时为卤素(例如F或Cl)或卤代 C_{1-6} 烷基(例如氟代 C_{1-3} 烷基)。

20. 根据权利要求17或18所述的化合物,其中 R^{11} 或 R^y 在每次出现时都是氢原子。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^2 为任选取代的 C_{2-6} 烷基。

22. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^2 为任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

23. 根据权利要求22所述的化合物,其中 R^2 具有下式:



其中,

R^{12} 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基,或者两个 R^8 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

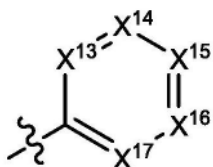
R^{14} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

R^{15} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

c为0、1、2、3、4或5;

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

24. 根据权利要求22所述的化合物,其中 R^2 具有下式:



其中,

X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 各自独立地选自N和 CR^{16} ,其中 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 中最多三个为N;

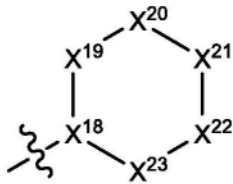
R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;且

c为0、1、2、3、4或5;

其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如权利要求23中所限定;并且

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

25. 根据权利要求22所述的化合物,其中 R^2 具有下式:



其中,

X^{18} 选自N和 CR^{16} ;

X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 各自独立地选自O、 NR^w 和 $C(R^z)_2$,其中 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 中最多两个为或包含O或N;

其中 R^{16} 如权利要求24中所限定;

R^w 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

R^z 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基,或者两个 R^z 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基;

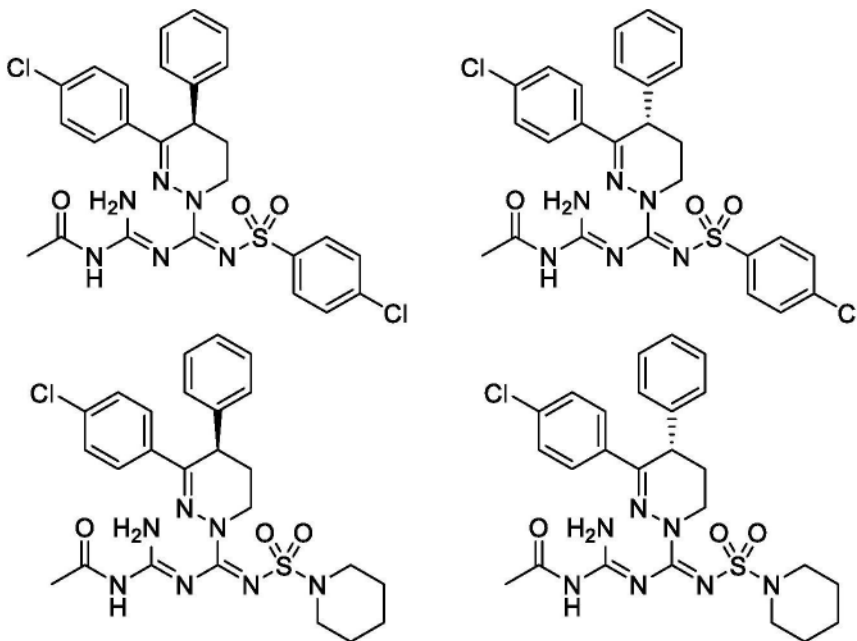
其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如权利要求23中所限定;并且

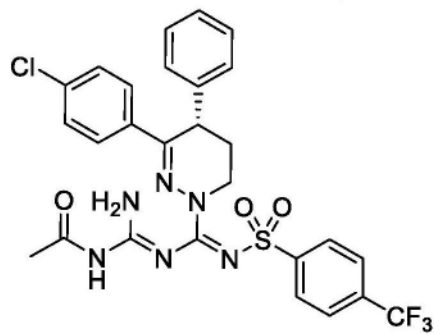
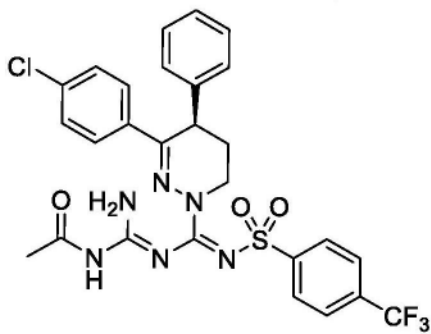
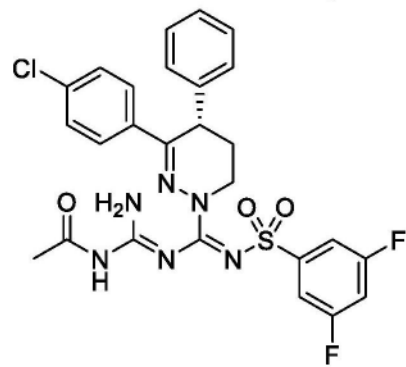
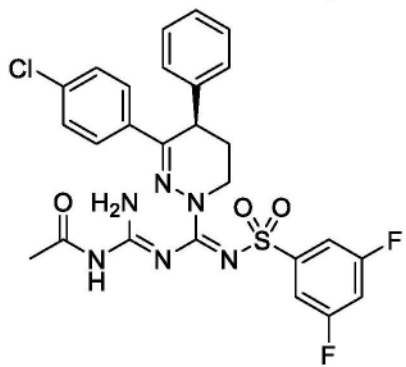
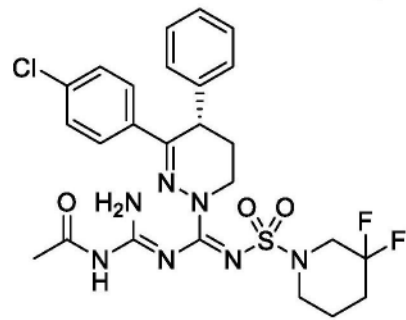
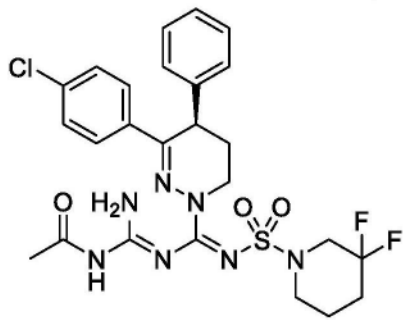
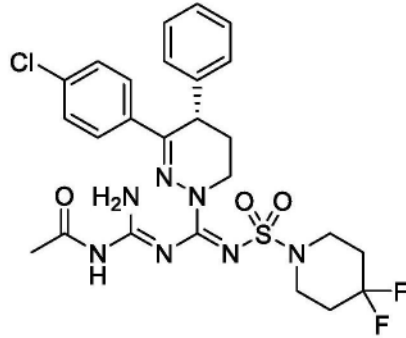
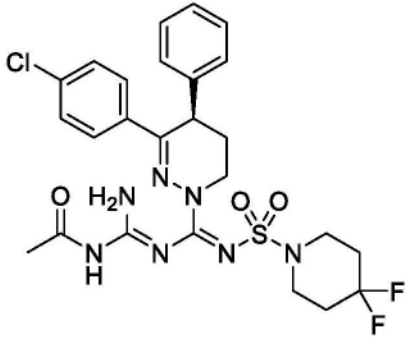
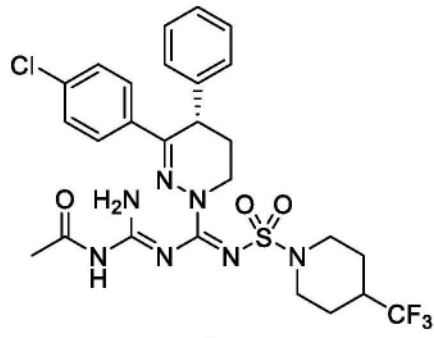
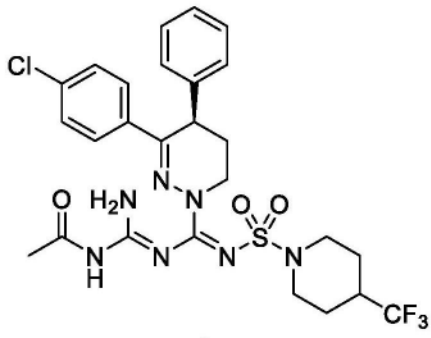
其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

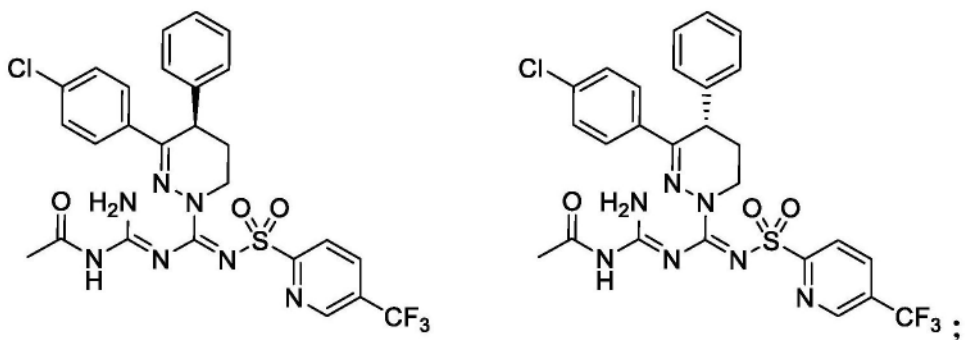
26. 根据权利要求24或25所述的化合物,其中 R^{16} 或 R^z 在每次出现时都是氢原子。

27. 根据权利要求24或25所述的化合物,其中 R^{16} 或 R^z 在至少一次出现时为卤素(例如F或Cl)或卤代 C_{1-6} 烷基(例如氟代 C_{1-3} 烷基)。

28. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

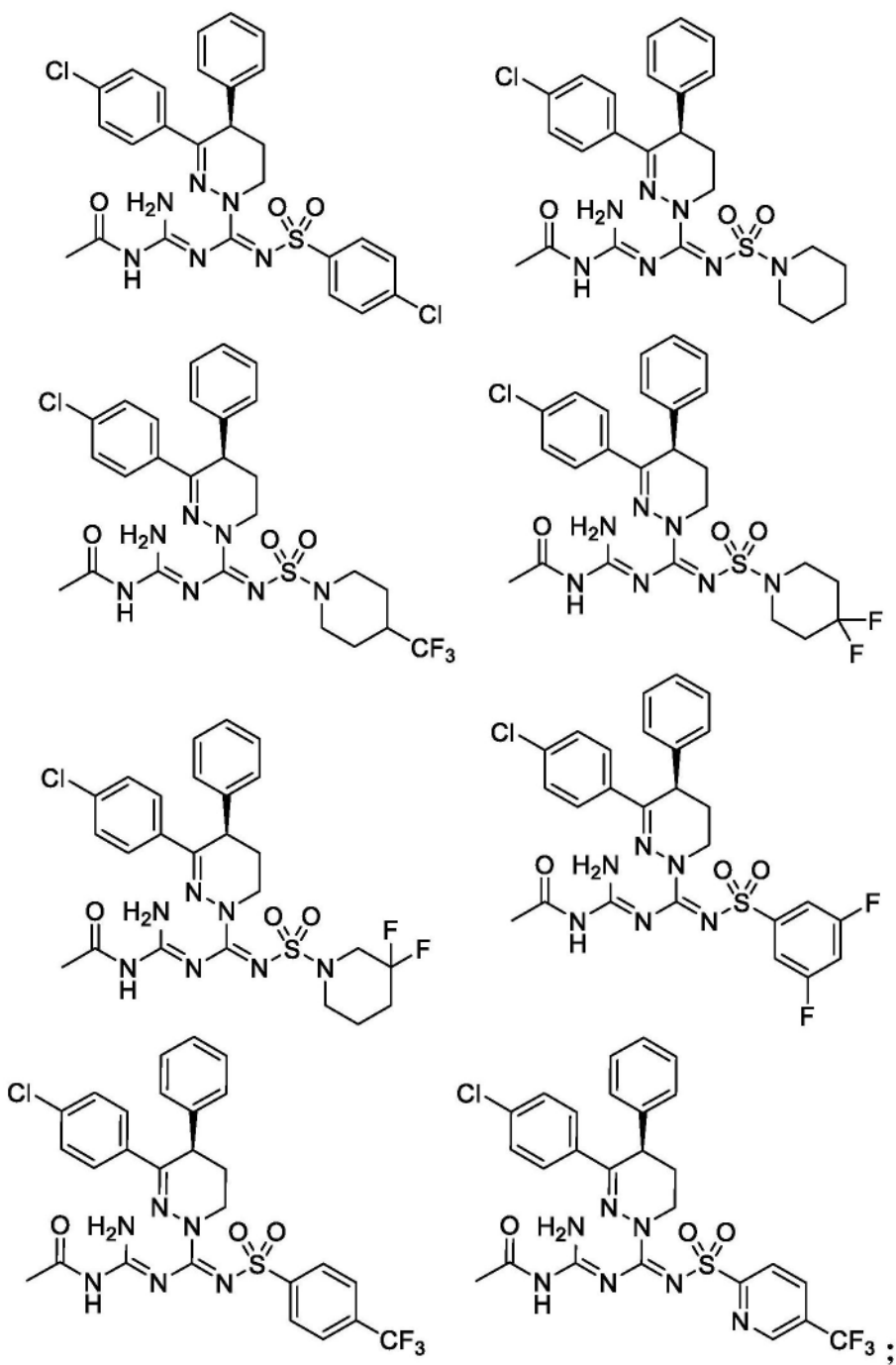






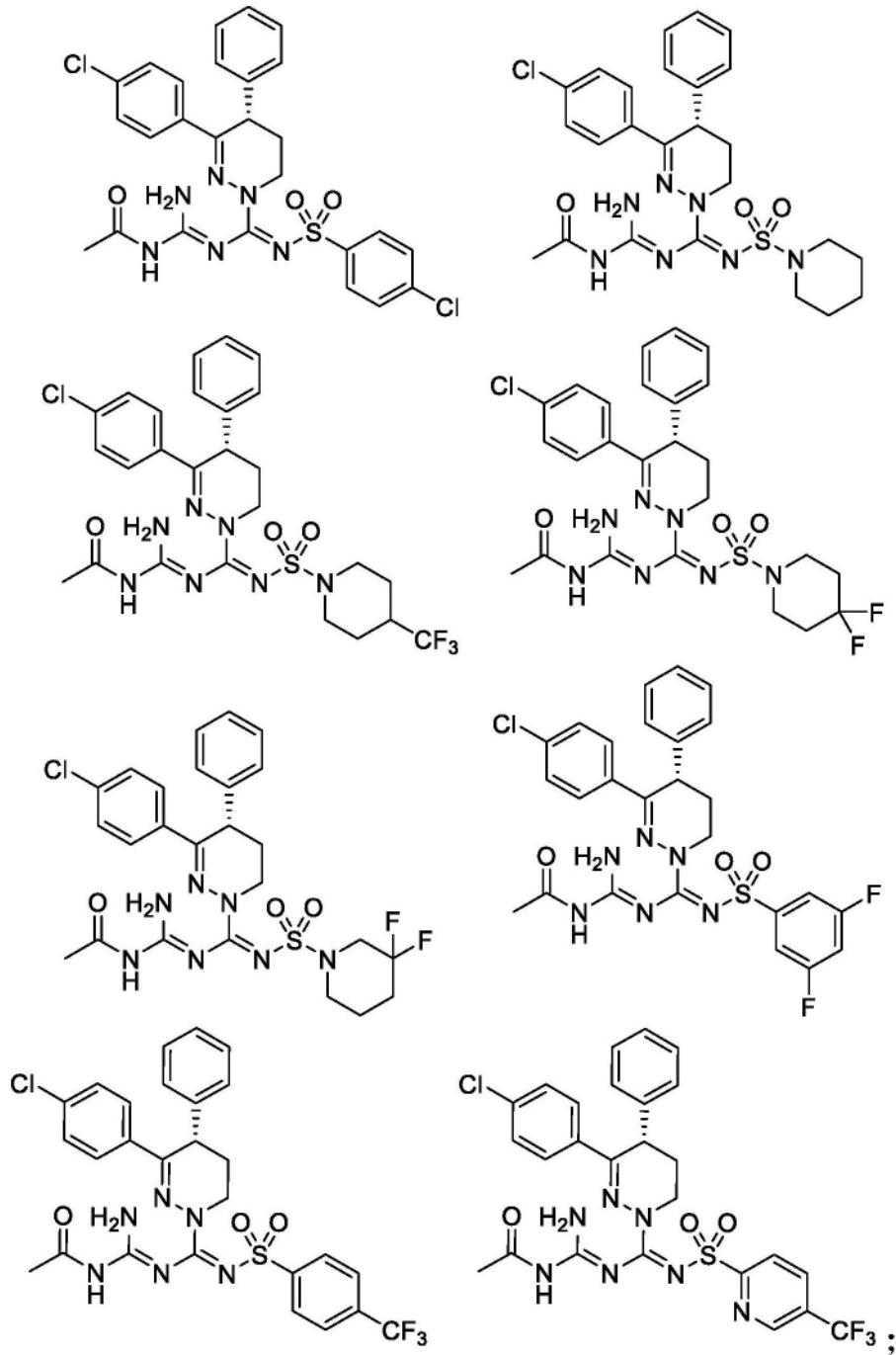
或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物选自:



或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

30. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物选自:



33. 根据权利要求32所述的用途,其中所述与食欲相关的病症或其并发症之一选自Prader-Willi综合征(PWS)、下丘脑性肥胖、阿黑皮素原(POMC)缺乏症(包括POMC肥胖、杂合POMC缺乏性肥胖、POMC表观遗传性病症)、瘦素受体(LepR)缺乏症、Bardet-Biedl(BB)综合征和**Alström**综合征。

34. 根据权利要求32所述的用途,其中所述与葡萄糖调节相关的病症或其并发症之一选自I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、胰腺疾病(由于 β 细胞保护和/或增加的胰岛素产生)以及相关的肾病、神经病变和视网膜病变。

35. 根据权利要求32所述的用途,其中所述纤维化相关病症或其并发症之一选自与间质性肺病相关的进行性纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF)、肝硬化和其他肝纤维化病症(如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎)、纤维化肾病、皮肤纤维化病症(如硬皮病)和慢性肾病。

36. 根据权利要求32所述的用途,其中所述与代谢相关的病症或其并发症之一选自代谢综合征和高脂血症(例如高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇情况下的高甘油三酯血症、LDL和/或总胆固醇和/或VLDL升高和/或载脂蛋白B升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等)。

37. 根据权利要求32所述的用途,其中所述与肥胖相关的病症或其并发症之一选自睡眠呼吸暂停、打鼾、哮喘、肺换气不足综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

38. 根据权利要求32所述的用途,其中所述皮肤和毛发的病症选自脱发(男性型脱发和与代谢综合征相关的脱发)、过度瘢痕形成(瘢痕和瘢痕疙瘩)和硬皮病。

39. 根据权利要求32所述的用途,其中所述与胃肠道相关的病症选自便秘、肠易激综合征和炎性肠综合征,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。

40. 治疗选自与食欲相关的病症或其并发症、与葡萄糖调节相关的病症或其并发症、纤维化相关病症或其并发症、与代谢相关的病症或其并发症、与皮肤和毛发生长和愈合相关的病症、与胃肠道相关的病症、与肥胖相关的病症或其并发症或其组合的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至30中任一项所限定的化合物或如权利要求31所限定的药物组合物。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述与食欲相关的病症或其并发症选自Prader-Willi综合征(PWS)、下丘脑性肥胖、阿黑皮素原(POMC)缺乏症(包括POMC肥胖、杂合POMC缺乏性肥胖、POMC表观遗传性病症)、瘦素受体(LepR)缺乏症、Bardet-Biedl(BB)综合征和**Alström**综合征。

42. 根据权利要求40所述的方法,其中所述与葡萄糖调节相关的病症或其并发症选自I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、胰腺疾病(由于 β 细胞保护和/或增加的胰岛素产生)以及相关的肾病、神经病变和视网膜病变。

43. 根据权利要求40所述的方法,其中所述纤维化相关病症或其并发症选自与间质性肺病相关的进行性纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF)、肝硬化和其他肝纤维化病症(如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎)、纤维化肾病、皮肤纤维化病症(如硬皮病)和慢性肾病。

44. 根据权利要求40所述的方法,其中所述与代谢相关的病症或其并发症选自代谢综

合征和高脂血症(例如高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇情况下的高甘油三酯血症、LDL和/或总胆固醇和/或VLDL升高和/或载脂蛋白B升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等)。

45. 根据权利要求40所述的方法,其中所述与肥胖相关的病症或其并发症选自睡眠呼吸暂停、打鼾、哮喘、肺换气不足综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

46. 根据权利要求40所述的方法,其中所述皮肤和毛发的病症选自脱发(男性型脱发和与代谢综合征相关的脱发)、过度瘢痕形成(瘢痕和瘢痕疙瘩)和硬皮病。

47. 根据权利要求40所述的方法,其中所述与胃肠道相关的病症选自便秘、肠易激综合征和炎性肠综合征,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。

四氢吡嗪类化合物、包含该化合物的组合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据适用法律要求2021年12月17日提交的第63/265,583号美国临时申请的优先权,该临时申请的内容为了所有目的通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及化合物,特别是四氢吡嗪化合物,包含它们的药物组合物,及其在治疗和预防疾病和病症中的用途和使用方法。

背景技术

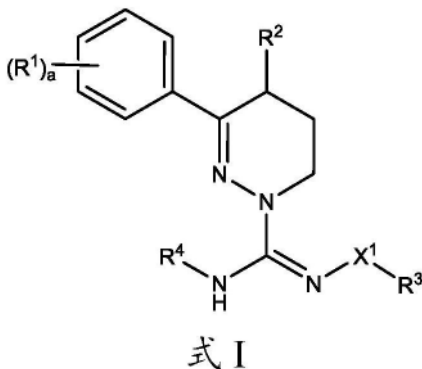
[0004] 众所周知,大麻素CB₁受体的激活会增加食欲,增加脂质的生物合成和储存,抑制胰岛素和瘦素的作用,并促进炎症和纤维化。因此,研究聚焦于开发CB₁受体抑制剂,以用于肥胖症以及与其相关的代谢紊乱(称为代谢综合征)的可能治疗。利莫那班(rimonabant)被证明可有效治疗代谢综合征,但会导致神经精神性(即与CNS相关的)副作用,这导致其退出市场。

[0005] 仍然需要开发针对CB₁受体的替代化合物来治疗或预防与其相关的病症。

发明内容

[0006] 根据一个方面,本技术涉及化合物及其互变异构形式和/或其药学上可接受的盐、它们的药物组合物、其用途以及包括其给药的治疗方法。更具体地,提供了以下实施方案:

[0007] 实施方案1. 式I化合物:



[0009] 其中,

[0010] R¹在每次出现时独立地选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的烷氧基、氨基、任选取代的烷基磺酰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的羧基、酰基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的膦酰基、任选取代的亚膦酰基、任选取代的硼

[0011] 酸酯、任选取代的甲硅烷基和亚氨基;

[0012] R²和R³各自独立地选自任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷

[0013] 基和杂环烷基;

[0014] R^4 选自 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 和 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$;

[0015] R^5 选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任

[0016] 选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0017] R^6 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者 R^6 与 R^5 及其相邻原子

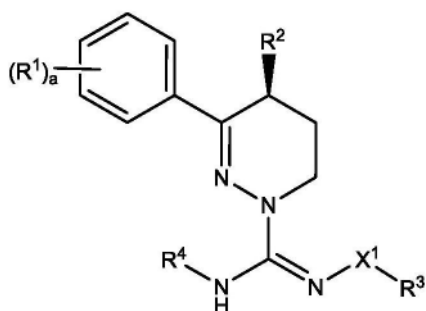
[0018] 一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基;

[0019] X^1 选自 SO_2 和 $C=O$;且

[0020] a为0、1、2、3、4或5;

[0021] 或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0022] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式I(a)化合物:

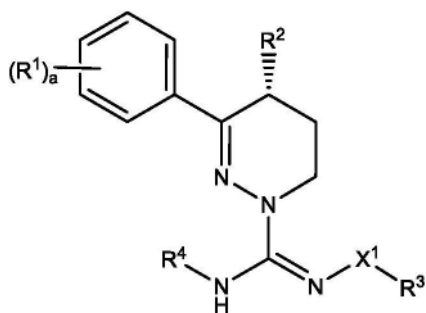


[0023]

式 I(a)

[0024] 其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和 a如实施方案1所限定。

[0025] 实施方案3.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是式I(b)化合物:



[0026]

式 I(b)

[0027] 其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和 a如实施方案1所限定。

[0028] 实施方案4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 $-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 或 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$ 。

[0029] 实施方案5.根据实施方案4所述的化合物,其中 R^4 为 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$ 。

[0030] 实施方案6.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中 R^5 为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{1-6} 烷基氨基或二 C_{1-6} 烷基氨基。

[0031] 实施方案7.根据实施方案6所述的化合物,其中 R^5 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基。

[0032] 实施方案8.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物,其中 R^5 为任选取代的环烷

基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0033] 实施方案9. 根据实施方案1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^6 为H。

[0034] 实施方案10. 根据实施方案1至5中任一项所述的化合物, 其中 R^6 与 R^5 及其相邻原子一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基。

[0035] 实施方案11. 根据实施方案1至10中任一项所述的化合物, 其中 X^1 为 SO_2 。

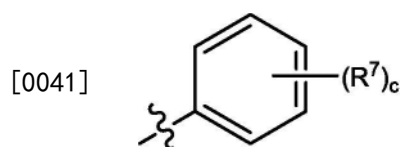
[0036] 实施方案12. 根据实施方案1至11中任一项所述的化合物, 其中a为1且 R^1 为卤素。

[0037] 实施方案13. 根据实施方案12所述的化合物, 其中 R^1 为Cl。

[0038] 实施方案14. 根据实施方案1至13中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为任选取代的 C_{2-6} 烷基。

[0039] 实施方案15. 根据实施方案1至13中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

[0040] 实施方案16. 根据实施方案15所述的化合物, 其中 R^3 具有下式:



[0042] 其中,

[0043] R^7 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、

[0044] $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、

[0045] $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

[0046] R^8 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基, 或者两个 R^8 与

[0047] 它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

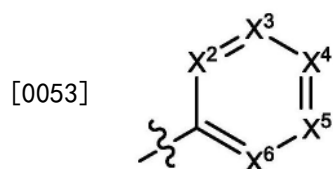
[0048] R^9 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基; 且

[0049] R^{10} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基; 且

[0050] c为0、1、2、3、4或5;

[0051] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0052] 实施方案17. 根据实施方案15所述的化合物, 其中 R^3 具有下式:



[0054] 其中,

[0055] X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地选自N和 CR^{11} , 其中 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 中最多三个为N;

[0056] R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=$

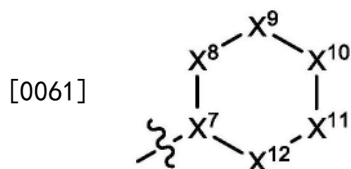
NR^{10} 、 SO_2R^9 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基；且

[0057] c 为0、1、2、3、4或5；

[0058] 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如实施方案16中所限定；并且

[0059] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0060] 实施方案18. 根据实施方案15所述的化合物，其中 R^3 具有下式：



[0062] 其中，

[0063] X^7 选自 N 和 CR^{11} ；

[0064] X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 各自独立地选自 O 、 NR^x 和 $\text{C}(\text{R}^y)_2$ ，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 中最多两个为或包含 O 或 N ；

[0065] R^{11} 如实施方案17中所限定；

[0066] R^x 在每次出现时独立地选自氢、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 SO_2R^9 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基；

[0067] R^y 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^{10})=\text{NR}^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基，或者两个 R^y 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基；

[0068] 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如实施方案16中所限定；并且

[0069] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

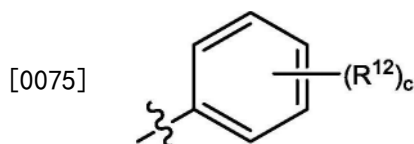
[0070] 实施方案19. 根据实施方案17或18所述的化合物，其中 R^{11} 或 R^y 在至少一次出现时为卤素(例如 F 或 Cl)或卤代 C_{1-6} 烷基(例如氟代 C_{1-3} 烷基)。

[0071] 实施方案20. 根据实施方案17或18所述的化合物，其中 R^{11} 或 R^y 在每次出现时都是氢原子。

[0072] 实施方案21. 根据实施方案1至20中任一项所述的化合物，其中 R^2 为任选取代的 C_{2-6} 烷基。

[0073] 实施方案22. 根据实施方案1至20中任一项所述的化合物，其中 R^2 为任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

[0074] 实施方案23. 根据实施方案22所述的化合物，其中 R^2 具有下式：



[0076] 其中,

[0077] R^{12} 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^{15})=\text{NR}^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

[0078] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基,或者两个 R^8 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

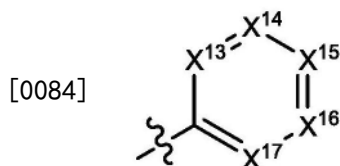
[0079] R^{14} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

[0080] R^{15} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

[0081] c 为0、1、2、3、4或5;

[0082] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0083] 实施方案24. 根据实施方案22所述的化合物,其中 R^2 具有下式:



[0085] 其中,

[0086] X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 各自独立地选自N和 CR^{16} ,其中 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 中最多三个为N;

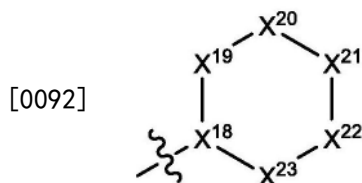
[0087] R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^{15})=\text{NR}^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{B}(\text{OR}^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;且

[0088] c 为0、1、2、3、4或5;

[0089] 其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如实施方案23中所限定;并且

[0090] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

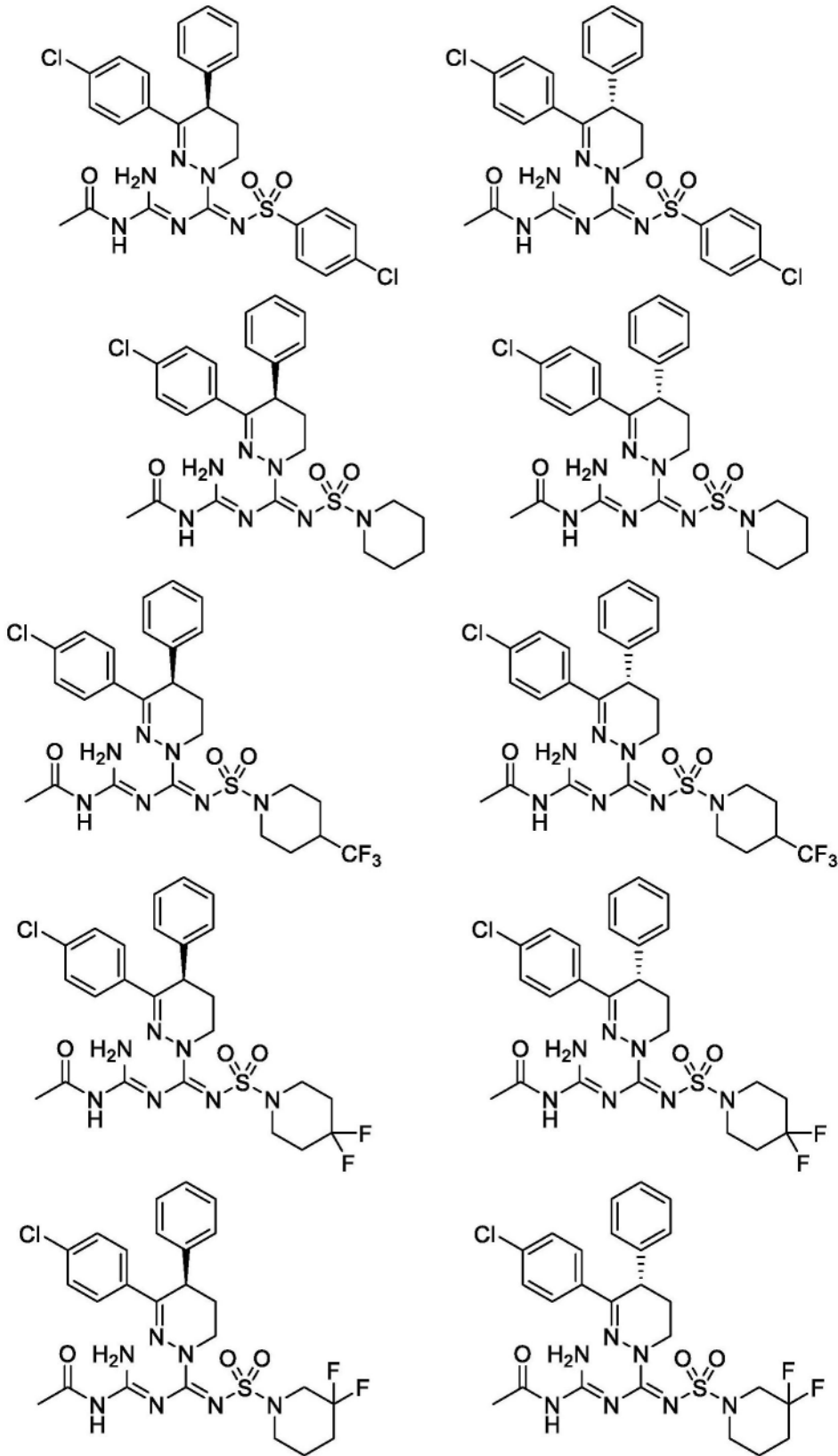
[0091] 实施方案25. 根据实施方案22所述的化合物,其中 R^2 具有下式:

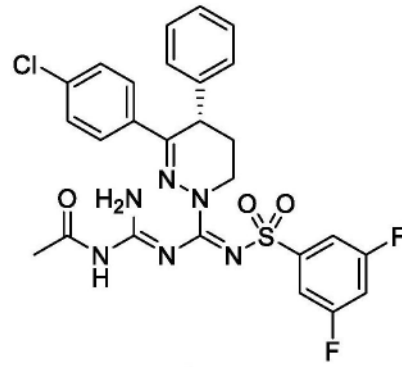
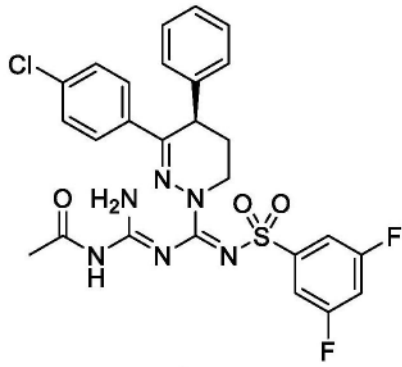


[0093] 其中,

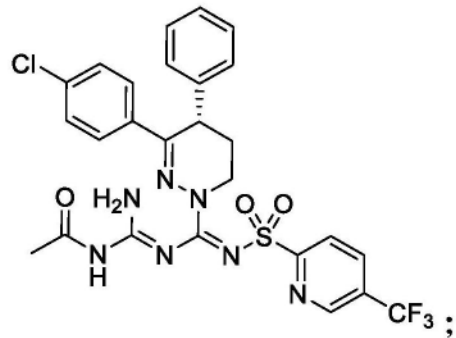
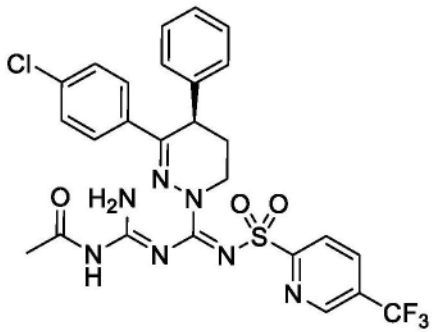
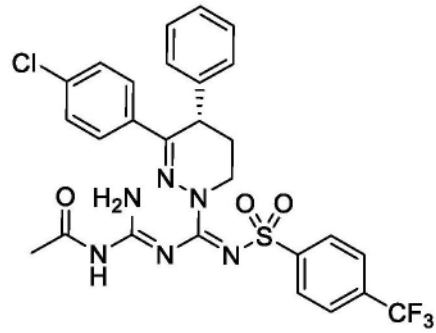
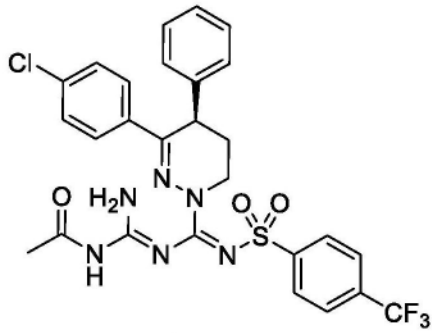
- [0094] X^{18} 选自N和 CR^{16} ;
- [0095] X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 各自独立地选自O、 NR^w 和 $C(R^z)_2$,
- [0096] 其中 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 中最多两个为或包含O或N;
- [0097] 其中 R^{16} 如实施方案24中所限定;
- [0098] R^w 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;
- [0099] R^z 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、
- [0100] $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、
- [0101] $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基,或者两个 R^z 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基;
- [0102] 其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如实施方案23中所限定;并且
- [0103] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。
- [0104] 实施方案26.根据实施方案24或25所述的化合物,其中 R^{16} 或 R^z 在每次出现时都是氢原子。
- [0105] 实施方案27.根据实施方案24或25所述的化合物,其中 R^{16} 或 R^z 在至少一次出现时为卤素(例如F或Cl)或卤代 C_{1-6} 烷基(例如氟代 C_{1-3} 烷基)。
- [0106] 实施方案28.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0107]





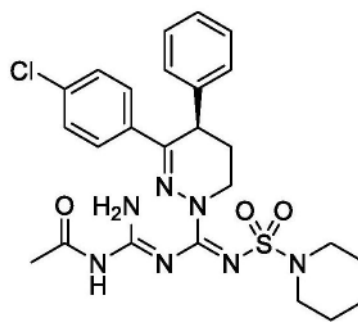
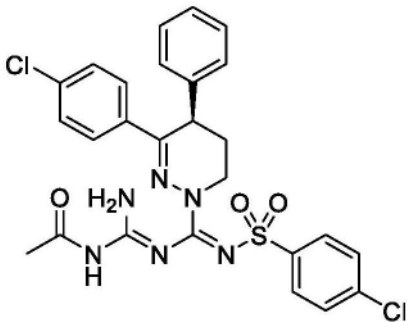
[0108]

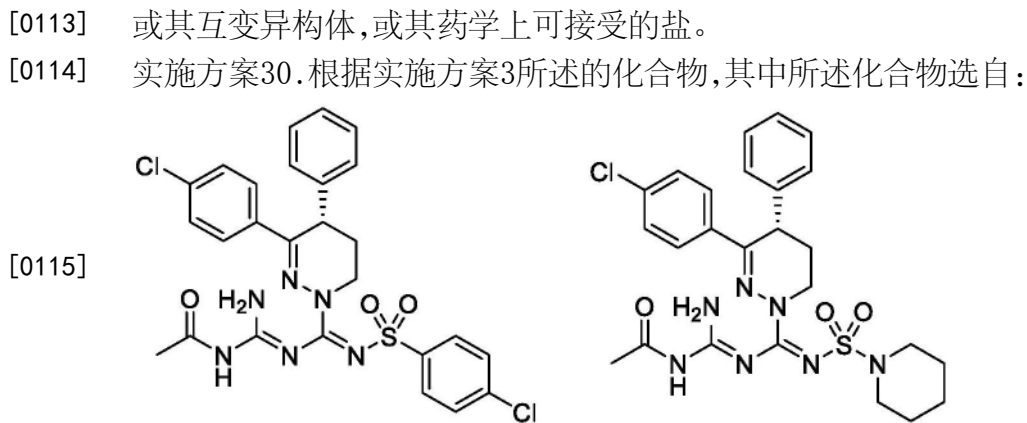
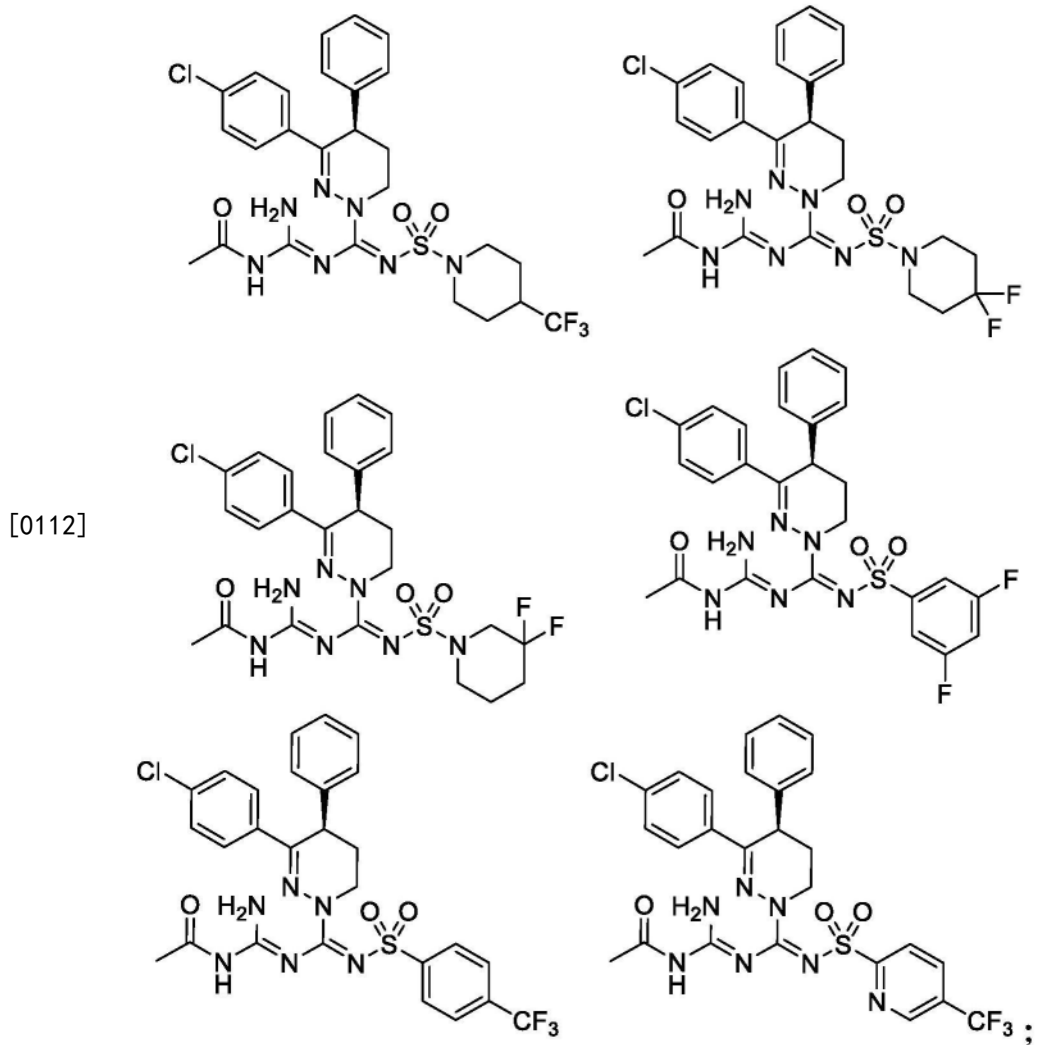


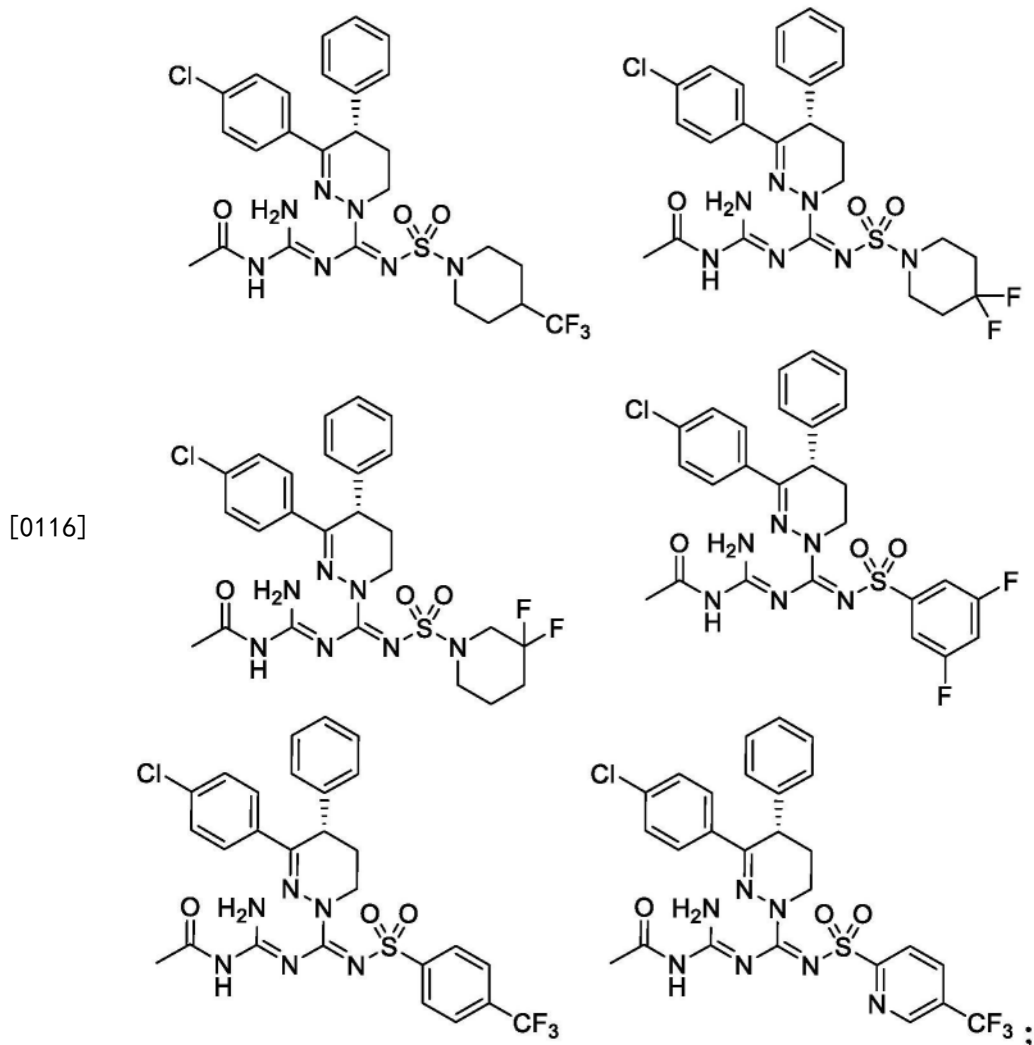
[0109] 或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0110] 实施方案29. 根据实施方案2所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0111]







[0117] 或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0118] 实施方案31. 药物组合物,其包含如实施方案1至30中任一项所限定的化合物,以及药学上可接受的载体、稀释剂或辅料。

[0119] 实施方案32. 如实施方案1至30中任一项所限定的化合物或如实施方案31所限定的药物组合物用于治疗以下病症的用途:与食欲相关的病症或其并发症之一,与葡萄糖调节相关的病症或其并发症之一,纤维化相关病症或其并发症之一,与代谢相关的病症或其并发症之一,与皮肤和毛发生长和愈合相关的病症,与胃肠道相关的病症,与肥胖相关的病症或其并发症之一,或其组合。

[0120] 实施方案33. 根据实施方案32所述的用途,其中所述与食欲相关的病症或其并发症之一选自Prader-Willi综合征 (PWS)、下丘脑性肥胖、阿黑皮素原 (POMC) 缺乏症(包括POMC肥胖、杂合POMC缺乏性肥胖、POMC表观遗传性病征)、瘦素受体 (LepR) 缺乏症、Bardet-Biedl (BB) 综合征和 **Alström** 综合征。

[0121] 实施方案34. 根据实施方案32所述的用途,其中所述与葡萄糖调节相关的病症或其并发症之一选自I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、胰腺疾病(由于 β 细胞保护和/或增加的胰岛素产生)以及相关的肾病、神经病变和视网膜病变。

[0122] 实施方案35. 根据实施方案32所述的用途,其中所述纤维化相关病症或其并发症

之一选自与间质性肺病相关的进行性纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化 (HPS-PF)、肝硬化和其他肝纤维化病症 (如非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎)、纤维化肾病、皮肤纤维化病症 (如硬皮病) 和慢性肾病。

[0123] 实施方案36. 根据实施方案32所述的用途, 其中所述与代谢相关的病症或其并发症之一选自代谢综合征和高脂血症 (例如高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇情况下的高甘油三酯血症、LDL和/或总胆固醇和/或VLDL升高和/或载脂蛋白B升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等)。

[0124] 实施方案37. 根据实施方案32所述的用途, 其中所述与肥胖相关的病症或其并发症之一选自睡眠呼吸暂停、打鼾、哮喘、肺换气不足综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉曲张性溃疡、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇, 以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

[0125] 实施方案38. 根据实施方案32所述的用途, 其中所述皮肤和毛发的病症选自脱发 (男性型脱发和与代谢综合征相关的脱发)、过度瘢痕形成 (瘢痕和瘢痕疙瘩) 和硬皮病。

[0126] 实施方案39. 根据实施方案32所述的用途, 其中所述与胃肠道相关的病症选自便秘、肠易激综合征和炎症肠综合征, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。

[0127] 实施方案40. 治疗选自与食欲相关的病症或其并发症、与葡萄糖调节相关的病症或其并发症、纤维化相关病症或其并发症、与代谢相关的病症或其并发症、与皮肤和毛发生长和愈合相关的病症、与胃肠道相关的病症、与肥胖相关的病症或其并发症或其组合的病症的方法, 其包括向有需要的受试者施用如实施方案1至30中任一项所限定的化合物或如实施方案31所限定的药物组合物。

[0128] 实施方案41. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述与食欲相关的病症或其并发症选自Prader-Willi综合征 (PWS)、下丘脑性肥胖、阿黑皮素原 (POMC) 缺乏症 (包括POMC肥胖、杂合POMC缺乏性肥胖、POMC表观遗传性病症)、瘦素受体 (LepR) 缺乏症、Bardet-Biedl (BB) 综合征和 **Alström** 综合征。

[0129] 实施方案42. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述与葡萄糖调节相关的病症或其并发症选自I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、胰腺疾病 (由于 β 细胞保护和/或增加的胰岛素产生) 以及相关的肾病、神经病变和视网膜病变。

[0130] 实施方案43. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述纤维化相关病症或其并发症选自与间质性肺病相关的进行性纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化 (HPS-PF)、肝硬化和其他肝纤维化病症 (如非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎)、纤维化肾病、皮肤纤维化病症 (如硬皮病) 和慢性肾病。

[0131] 实施方案44. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述与代谢相关的病症或其并发症选自代谢综合征和高脂血症 (例如高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇情况下的高甘油三酯血症、LDL和/或总胆固醇和/或VLDL升高和/或载脂蛋白B升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等)。

[0132] 实施方案45. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述与肥胖相关的病症或其并发症选自睡眠呼吸暂停、打鼾、肥胖哮喘、肺换气不足综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾

病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

[0133] 实施方案46.根据实施方案40所述的方法,其中所述皮肤和毛发的病症选自脱发(男性型脱发和与代谢综合征相关的脱发)、过度瘢痕形成(瘢痕和瘢痕疙瘩)和硬皮病。

[0134] 实施方案47.根据实施方案40所述的方法,其中所述与胃肠道相关的病症选自便秘、肠易激综合征和炎性肠综合征,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。

具体实施方式

[0135] 本文使用的所有技术和科学术语及表述与本技术所属领域的技术人员通常理解的具有相同的定义。然而,下面提供了所使用的一些术语和表述的定义。如果在通过引用并加入本文的出版物、专利和专利申请中术语的定义与本说明书中阐述的定义相反,则以本说明书中的定义为准。本文使用的章节标题仅用于组织编排的目的,而不应解释为限制所公开的主题。

[0136] 本文描述的化学结构是按照常规标准绘制的。另外,当所绘出的原子如碳原子看起来包含不完整的价数时,则假定该价数将由一个或多个氢原子来满足,即使这些氢原子不一定明确绘出。氢原子应当被认为是化合物的一部分。

[0137] 本文使用的术语仅仅是为了描述特定实施方案的目的,而并非旨在限制。应当指出,除非内容中另有明确规定,否则单数形式“一种”、“一个”和“该”还包括复数形式。因此,例如,提到含有“一种化合物”的组合物也涵盖两种或更多种化合物的混合物。还应指出,除非上下文另有明确规定,否则术语“或”通常以包括“和/或”的含义使用。此外,就具体实施方式和/或权利要求书中使用的术语“包括”、“包含”、“具有”或其变化形式而言,这些术语旨在以与术语“包含”类似的方式为包含性的。

[0138] 术语“约”或“大约”意指在本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差范围内,该可接受误差范围将部分取决于该值如何测量或测定,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域中的实践,“约”可指在1个或大于1个标准偏差内。或者,“约”可指给定值的至多20%,优选至多10%,更优选至多5%,以及更优选至多1%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可表示在某个值的一个数量级内,优选5倍以内,更优选2倍以内。在本申请和权利要求书中描述特定值的情况下,除非另有说明,否则应推定术语“约”意指在该特定值的可接受误差范围内。

[0139] 如本文所用的,术语“化合物”、“本文所述的化合物”、“本申请的化合物”、“四氢吡嗪类”、“四氢吡嗪化合物”及等效表述是指本申请中描述的化合物,例如,结构式I、I(a)和I(b)所涵盖的化合物,任选地参考任何适用的实施方案,并且还包括示例性化合物,如化合物1至8、化合物1A至8A和化合物1B至8B,它们的药学上可接受的盐和互变异构形式,以及其溶剂化物、酯和前药(如果适用)。当可能存在两性离子形式时,出于实际目的,可将化合物绘制为其中性形式,但应当理解该化合物也包括其两性离子形式。本文中的实施方案还可以排除这些化合物中的一种或多种。化合物可以通过其化学结构或其化学名称来标识。当化学结构与化学名称发生冲突时,以化学结构为准。

[0140] 除非另有说明,否则本文描绘的结构也旨在包括该结构的所有异构(例如,对映异

构、非对映异构、互变异构和几何(或构象)形式(如适用);例如,每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构、互变异构和几何(或构象)混合物均在本说明书的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物还包括所示化合物的所有可能的互变异构形式(如果有)。该术语还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子的原子质量与自然界中发现的最丰富的原子质量不同。可并入本发明化合物的同位素的实例包括但不限于²H(D)、³H(T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、硫的任一种同位素等。化合物还可以以非溶剂化形式以及包括水合形式在内的溶剂化形式存在。化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本文考虑的用途来说是等同的,并且意在落入本发明的范围内。

[0141] 当特定对映体是优选的时,在一些实施方案中,它可以基本上不含相应对映体的形式提供,也可以是对映体富集的。“对映体富集的”是指化合物由显著更高比例的一种对映体组成。在某些实施方案中,化合物由至少约90%(重量)的优选对映体组成。在其他实施方案中,化合物由至少约95%、98%或99%(重量)的优选对映体组成。优选对映体可以通过本领域技术人员已知的任何方法(包括在手性支持体上的高压液相色谱法(HPLC)或超临界流体色谱法(SFC))或者通过手性盐的形成和结晶从外消旋混合物中分离,或者通过不对称合成来制备。

[0142] 表述“药学上可接受的盐”是指本说明书的化合物的那些盐,它们在合理的医学判断范围内适合与人类和低等动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激、变应性应答等,并且具有合理的受益/风险比。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。这些盐可以在本说明书的化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者可以通过使该化合物的游离碱官能团与合适的有机酸或无机酸反应(酸加成盐)或通过使该化合物的酸性官能团与合适的有机碱或无机碱反应(碱加成盐)来单独制备。

[0143] 术语“溶剂化物”是指一个本发明化合物与一个或多个溶剂分子(包括水和非水溶剂分子)的物理缔合。该物理缔合可包括氢键键合。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。术语“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、半水合物、乙醇化物、半乙醇化物、正丙醇化物、异丙醇化物、1-丁醇化物、2-丁醇化物和其他生理学上可接受的溶剂的溶剂化物,这些溶剂例如是国际协调会议(ICH),工业指南,Q3C杂质:残留溶剂(1997)(International Conference on Harmonization(ICH),Guide for Industry,Q3C Impurities:Residual Solvents(1997))中描述的3类溶剂。因此,本文所述的化合物还包括其溶剂化物中的每一种及其混合物。

[0144] 如本文所用的,表述“药学上可接受的酯”是指通过本说明书的方法形成的化合物的酯,其可以在体内水解,并且包括在人体内容易分解从而留下母体化合物或其盐的那些酯。合适的酯基团包括,例如,衍生自药学上可接受的脂肪族羧酸(特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸,其中每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子)的酯基团。特定酯的实例包括但不限于羟基的甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯,以及酸基的烷基酯。其他酯基团包括磺酸酯或硫酸酯。

[0145] 如本文所用的表述“药学上可接受的前药”是指通过本说明书的方法形成的化合

物的那些前药,它们在合理的医学判断范围内适合与人类和低等动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激、变应性应答等,具有合理的受益/风险比,并且对其预期用途是有效的。如本文所用的术语“前药”是指这样的化合物,其在体内可通过代谢方式(例如通过水解)转化得到由本说明书的通式所描绘的任何化合物。

[0146] 在整个申请中也可以使用缩写,除非另有说明,否则此类缩写旨在具有本领域通常理解的含义。此类缩写的实例包括Me(甲基)、Et(乙基)、Pr(丙基)、i-Pr(异丙基)、Bu(丁基)、t-Bu(叔丁基)、i-Bu(异丁基)、s-Bu(仲丁基)、c-Bu(环丁基)、Ph(苯基)、Bn(苄基)、Bz(苯甲酰基)、CBz或Cbz或Z(苄氧羰基)、Boc或BOC(叔丁氧羰基)以及Su或Suc(琥珀酰亚胺)。

[0147] 烃取代基中的碳原子数可以用前缀“C_x-C_y”或“C_{x-y}”来表示,其中x是该取代基中的最小碳原子数,y是最大碳原子数。然而,当前缀“C_x-C_y”或“C_{x-y}”与根据定义包含一个或多个杂原子的基团(例如杂环烷基、杂芳基等)相关时,x和y分别定义环中的最小原子数和最大原子数,包括碳原子以及杂原子。

[0148] 术语“杂原子”包括除碳和氢之外的原子,例如但不限于氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式、氮的取代形式和碱性氮的任何季铵化形式。

[0149] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基团,其通常含有1至20个碳原子。例如,“C₁₋₈烷基”含有一到八个碳原子。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基、庚基、辛基基团等。

[0150] 如本文所用的术语“烯基”表示含有一个或多个双键且通常含有2至20个碳原子的直链或支链烃基团。例如,“C₂₋₈烯基”含有二到八个碳原子。烯基包括但不限于,例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0151] 如本文所用的术语“炔基”表示含有一个或多个三键且通常含有2至20个碳原子的直链或支链烃基团。例如,“C₂₋₈炔基”含有二到八个碳原子。代表性的炔基包括但不限于,例如,乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0152] 术语“环烷基”、“脂环”、“碳环”和等效表述是指在单环或多环环系中包含饱和或部分不饱和(非芳香族)碳环的基团,该环系包括螺环(共享一个原子)、稠环(共享至少一个键)或桥环(共享两个或更多个键)碳环环系,具有三至十五个环成员。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯-1-基、环戊烯-2-基、环戊烯-3-基、环己基、环己烯-1-基、环己烯-2-基、环己烯-3-基、环庚基、双环[4,3,0]壬基、降冰片基等。术语“环烷基”包括未取代的环烷基和取代的环烷基。术语“C_{3-n}环烷基”是指在环结构中具有3至所示“n”个碳原子的环烷基。除非碳原子数另有指定,否则如本文所用的“低级环烷基”在其环结构中具有至少3个且等于或少于8个碳原子。

[0153] 如本文所用的,术语“杂环烷基”、“杂环基”等可互换使用,是指化学稳定的3至7元单环或7-10元双环杂环烷基部分,其为饱和的或部分不饱和的,并且除了碳原子外还具有一个或多个,优选一至四个如上定义的杂原子。例如,在具有1-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。杂环烷基可以在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,从而产生化学稳定的结构,并且任何环原子都可以任选地被取代。杂环烷基的实例包括但不限于1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢

吡喃基、四氢噻喃基、四氢二噻吩基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻噁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基、3-氮杂双环[4,1,0]庚烷基、喹啉基、奎宁环基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基等。杂环烷基还包括杂环烷基环与一个或多个芳基、杂芳基或环脂环稠合的基团,如吡啶基、3H-吡啶基、色满基、苯并吡喃基、菲啶基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、八氢吡啶基或四氢喹啉基,其中连接基团或连接点位于杂环烷基环上。杂环烷基可以是单环的或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环烷基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选地被取代。术语“C_{3-n}杂环烷基”是指在环结构中具有3至所示“n”个原子(包括碳原子和杂原子)的杂环烷基。

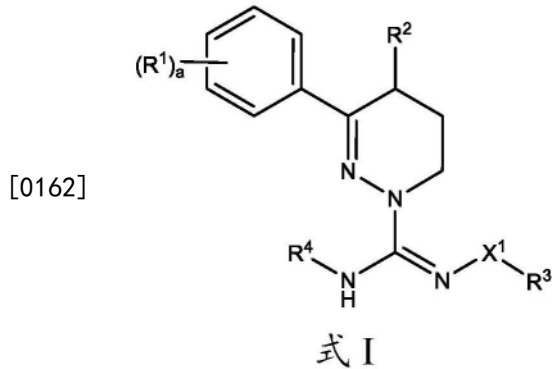
[0154] 如本文所用的,术语“部分不饱和的”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键但不是芳香族的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但无意包括如本文定义的芳基或杂芳基部分。

[0155] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的,如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、“芳氧基”或“芳氧基烷基”中使用的术语“芳基”,是指在单环部分或总共具有6至15个环成员的双环或三环稠合环系中具有 $4n+2$ 个共轭 π (pi)电子的芳香族基团,其中n为1至3的整数,其中该体系中的至少一个环是芳香族的,并且其中该体系中的每个环包含3至7个环成员。术语“芳基”可以与表述“芳基环”互换使用。在本说明书的某些实施方案中,“芳基”是指芳香环或环系,包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基、蒎基等,其可带有一个或多个取代基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基。芳烷基的实例包括但不限于苄基、苯乙基等。在本文中使用时,术语“芳基”的范围内还包括芳香环与一个或多个非芳香环稠合的基团,如茛苕基、茛苕基、邻苯二甲酰亚胺基、萘甲酰亚胺基、茛苕基、菲啶基或四氢萘基等。术语“C_{6-n}芳基”是指在环结构中具有6至所示“n”个原子的芳基。

[0156] 单独使用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”,是指具有 $4n+2$ 个共轭 π (pi)电子的芳香族基团,其中n为1至3的整数(例如具有5至18个环原子,优选5、6或9个环原子;具有6、10或14个在环状阵列中共享的 π 电子);并且除了碳原子外还具有1至5个杂原子。术语“杂原子”如上所定义。杂芳基可以是单环,或者两个或更多个稠环。如本文所用的术语“杂芳基”还包括杂芳香环与一个或多个芳基、环烷基或杂环烷基环稠合的基团。杂芳基的非限制性实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基(例如吡咯并[3,2-b]吡啶基或吡咯并[3,2-c]吡啶基)、吡唑并吡啶基(例如吡唑并[1,5-a]吡啶基)、呋喃并吡啶基、嘌呤基、咪唑并吡嗪基(例如咪唑并[4,5-b]吡嗪基)、喹啉基、异喹啉基、喹诺酮基、异喹诺酮基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、萘啶基和蝶啶基、咪唑基、吡啶基、菲啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或二环的。杂芳基包括任选地

分时,变量的任何定义中对化学基团列表的叙述包括将该变量定义为任何单个基团或所列基团的组合。类似地,本文中对变量的实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或者与任何其他实施方案或其部分组合。因此,以下实施方案单独存在或者在适用时组合存在。

[0161] 本发明化合物具有四氢吡嗪核心结构,其上连接有所限定的取代基。如本文限定的示例性化合物由通式I示出:



[0163] 其中,

[0164] R^1 在每次出现时独立地选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的烷氧基、氨基、任选取代的烷基磺酰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的羧基、酰基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的膦酰基、任选取代的亚膦酰基、任选取代的硼酸酯、任选取代的甲硅烷基和亚氨基;

[0165] R^2 和 R^3 各自独立地选自任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

[0166] R^4 选自 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 和 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$;

[0167] R^5 选自任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

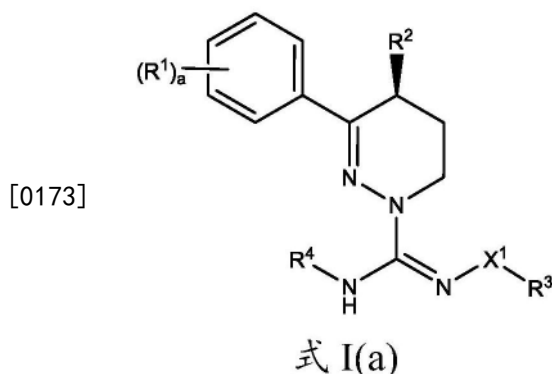
[0168] R^6 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基氨基或二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者 R^6 与 R^5 及其相邻原子一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基;

[0169] X^1 选自 SO_2 和 $C=O$;且

[0170] a为0、1、2、3、4或5;

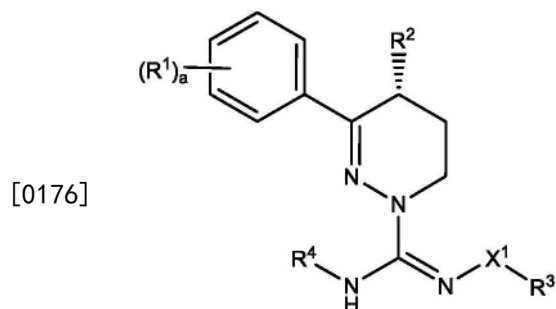
[0171] 或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0172] 在上式中,所述化合物可以富含特定异构体,例如式I(a)的异构体:



[0174] 其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和 a 如先前所限定,或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0175] 在上式中,所述化合物可以富含不同的异构体,例如式I(b)的异构体:



式 I(b)

[0177] 其中 R^1 至 R^4 、 X^1 和 a 如先前所限定,或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0178] 在上式的一些实例中, R^4 为 $-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^6)R^5$ 或 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$,优选地 R^4 为 $-C(=NR^6)NHC(O)R^5$ 。

[0179] R^5 可被限定为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基,或任选取代的 C_{1-6} 烷基氨基或二 C_{1-6} 烷基氨基,例如, R^5 可以是 C_{1-6} 烷基,如甲基、乙基、丙基等(例如甲基)。

[0180] R^5 还可被限定为任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

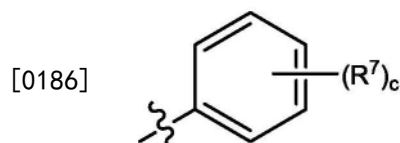
[0181] 在一些化合物中, R^6 为H。在其他化合物中, R^6 可以与 R^5 及其相邻原子一起形成任选取代的杂环烷基或杂芳基。

[0182] 在一些实例中, X^1 可以是 $C=O$ 。在其他实例中, X^1 为 SO_2 。

[0183] 例如,在式I、I(a)和I(b)化合物中, R^1 为卤素原子,例如, R^1 为氯原子。

[0184] 式I、I(a)和I(b)的一些化合物可包含 R^3 基团,该 R^3 基团是任选取代的 C_{2-6} 烷基。在其他化合物中, R^3 可以是任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

[0185] 例如, R^3 可以是下式的官能团:



[0187] 其中,

[0188] R^7 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、

[0189] $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

[0190] R^8 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基,或者两个 R^8 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

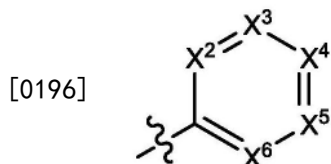
[0191] R^9 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基;且

[0192] R^{10} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基；且

[0193] c 为0、1、2、3、4或5；

[0194] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0195] 或者， R^3 可以是下式的官能团：



[0197] 其中，

[0198] X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地选自N和 CR^{11} ，其中 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 中最多三个为N；

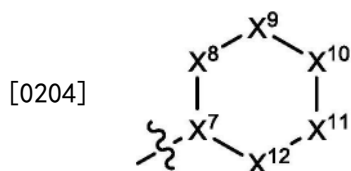
[0199] R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、 $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $(R^8)_2P(O)$ 、 $(R^8)_2P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基；且

[0200] c 为0、1、2、3、4或5；

[0201] 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如本文所限定；并且

[0202] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0203] 另一方面， R^3 还可以是下式的官能团：



[0205] 其中，

[0206] X^7 选自N和 CR^{11} ；

[0207] X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 各自独立地选自O、 NR^x 和 $C(R^y)_2$ ，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 和 X^{12} 中最多两个为或包含O或N；

[0208] R^x 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基；

[0209] R^y 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^9$ 、

[0210] $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(R^{10})=NR^{10}$ 、 SO_2R^9 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})C(O)R^9$ 、

[0211] $N(R^{10})SO_2R^9$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$ 、 $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$ 、 $N(R^8)_2$ 、 $P(O)(R^8)_2$ 、 $P(O)(OR^8)_2$ 、 $B(OR^8)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基，或者两个 R^y 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基；

[0212] 其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 如本文所限定；并且

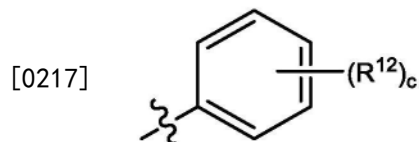
[0213] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取

代。

[0214] 在一些实例中, R^{11} 或 R^y 在至少一次出现时为卤素 (例如 F 或 Cl) 或卤代 C_{1-6} 烷基 (例如氟代 C_{1-3} 烷基)。在其他实例中, R^{11} 或 R^y 在每次出现时都是氢原子。

[0215] 式 I、I (a) 和 I (b) 的一些化合物可包含 R^2 基团, 该 R^2 基团是任选取代的 C_{2-6} 烷基。在其他化合物中, R^2 可以是任选取代的 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{5-7} 杂环烷基。

[0216] 例如, R^2 可以是下式的官能团:



[0218] 其中,

[0219] R^{12} 在每次出现时独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

[0220] R^{13} 在每次出现时独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-10} 杂环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-10} 杂芳基, 或者两个 R^8 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 杂环烷基;

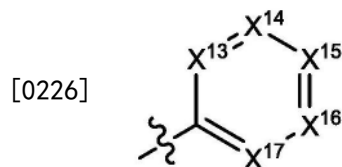
[0221] R^{14} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基; 且

[0222] R^{15} 在每次出现时独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基; 且

[0223] c 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0224] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0225] 在替代方案中, R^2 可以是下式的官能团:



[0227] 其中,

[0228] X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 各自独立地选自 N 和 CR^{16} , 其中 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 和 X^{17} 中最多三个为 N;

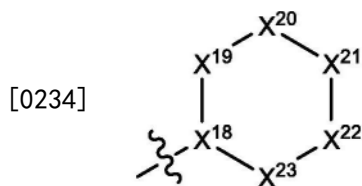
[0229] R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15})=NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基; 且

[0230] c 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0231] 其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如本文所限定; 并且

[0232] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0233] 或者, R^2 可以是下式的官能团:



[0235] 其中,

[0236] X^{18} 选自 N 和 CR^{16} ;

[0237] X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 各自独立地选自 O、 NR^w 和 $C(R^z)_2$, 其中 X^{18} 、 X^{19} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{22} 和 X^{23} 中最多两个为或包含 O 或 N;

[0238] R^w 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基;

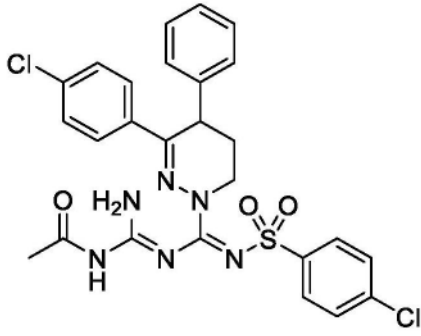
[0239] R^z 在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(R^{15}) = NR^{15}$ 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{14}$ 、 $N(R^{15})SO_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{15})SO_2N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $P(O)(R^{13})_2$ 、 $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $B(OR^{13})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 OC_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-10} 杂环烷基, 或者两个 R^z 与它们的相邻原子一起形成 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 杂环烷基;

[0240] 其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如本文所限定; 并且

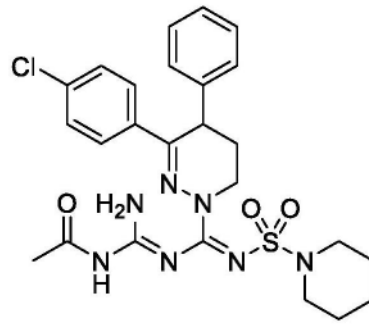
[0241] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地进一步被取代。

[0242] 在一些实例中, R^{16} 或 R^z 在每次出现时都是氢原子。在其他实例中, R^{16} 或 R^z 在至少一次出现时为卤素 (例如 F 或 Cl) 或卤代 C_{1-6} 烷基 (例如氟代 C_{1-3} 烷基)。

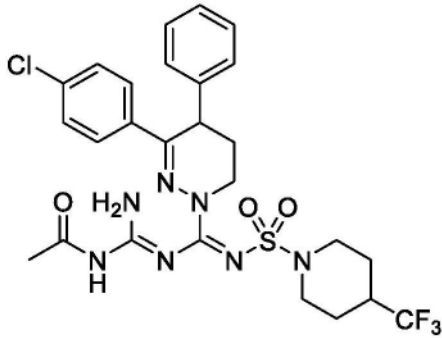
[0243] 式 I 化合物的非限制性实例包括:



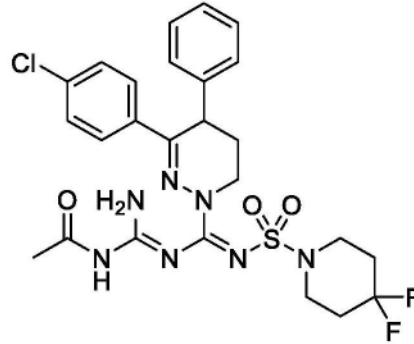
化合物 1



化合物 2

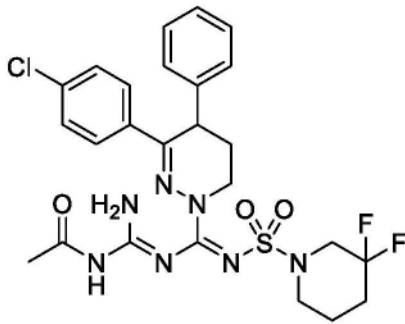


化合物 3

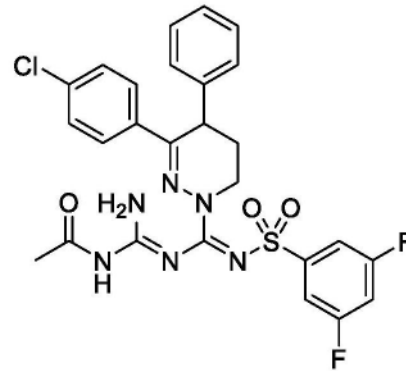


化合物 4

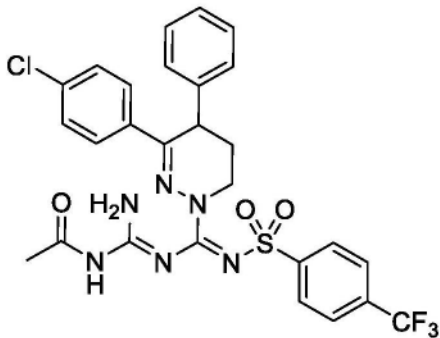
[0244]



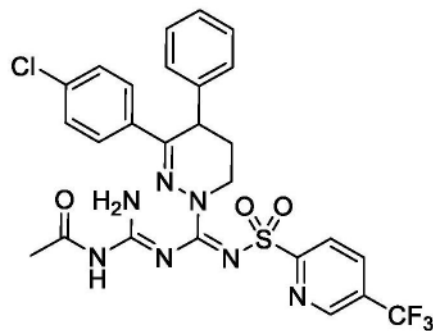
化合物 5



化合物 6

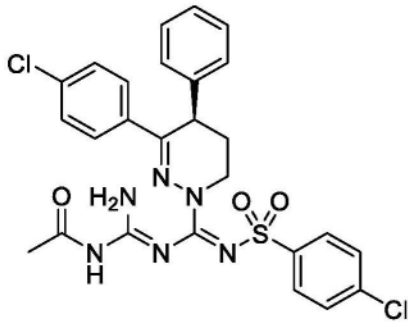


化合物 7

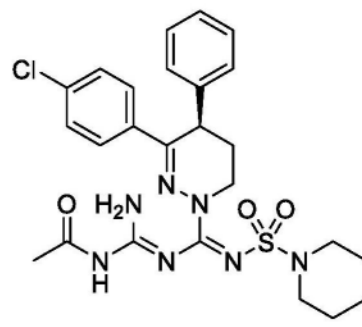


化合物 8

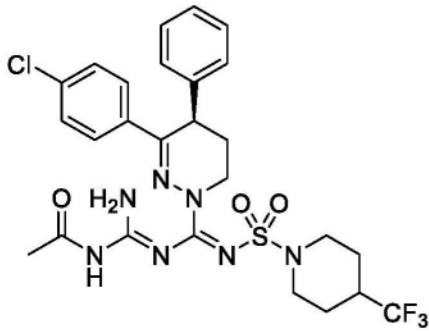
[0245] 或其异构体和/或互变异构体,或其药学上可接受的盐。式I(a)化合物的非限制性实例包括:



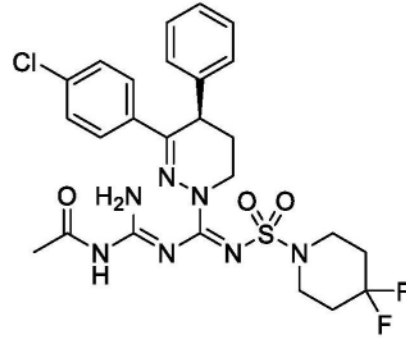
化合物 1A



化合物 2A

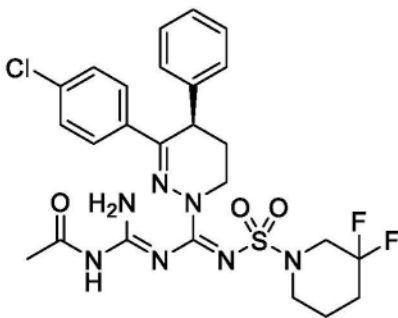


化合物 3A

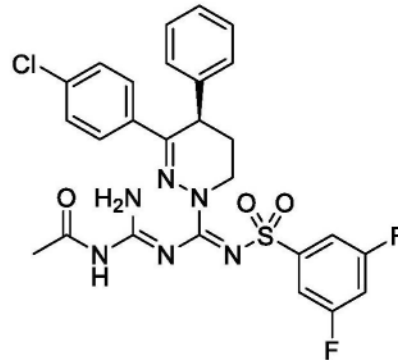


化合物 4A

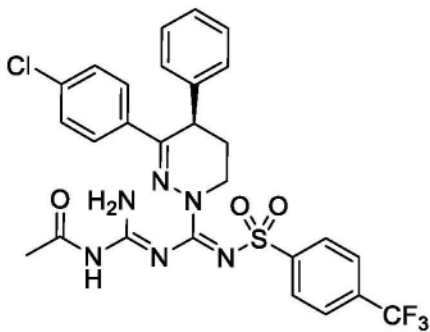
[0246]



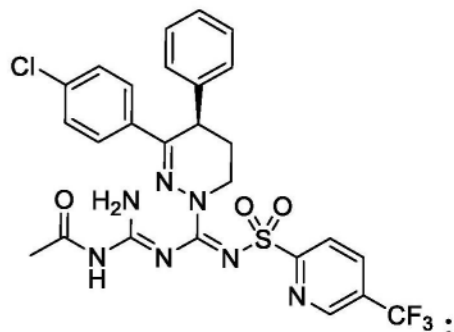
化合物 5A



化合物 6A

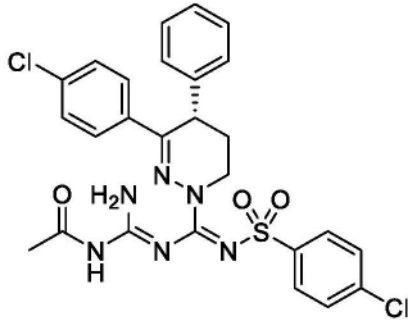


化合物 7A

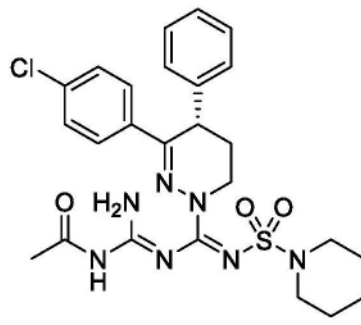


化合物 8A

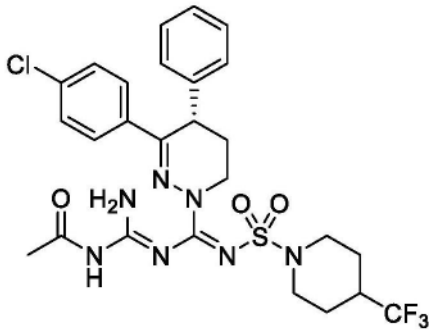
[0247] 或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。式I(b)化合物的非限制性实例包括:



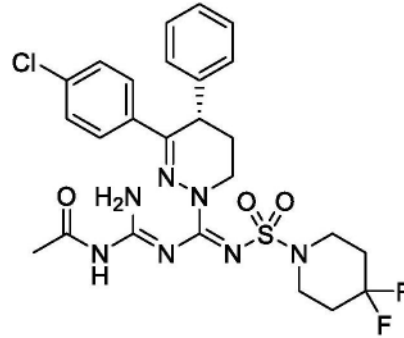
化合物 1B



化合物 2B

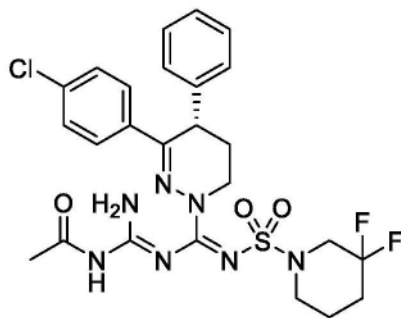


化合物 3B

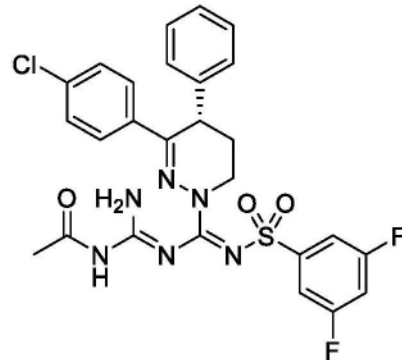


化合物 4B

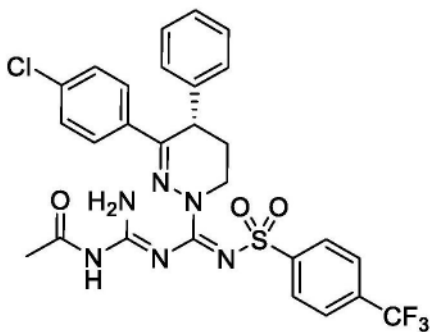
[0248]



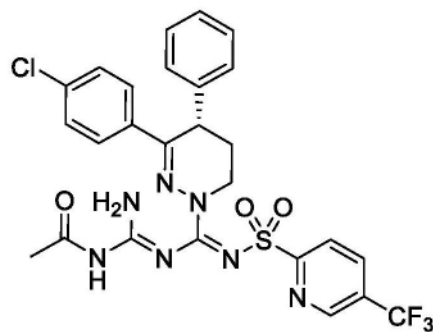
化合物 5B



化合物 6B



化合物 7B



化合物 8B

[0249] 或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0250] 这些化合物可以通过常规化学合成来制备,例如通过下面实施例部分中描述的化学合成来制备。技术人员可以理解,合成本文通式化合物的其他方法对于本领域普通技术人员来说是明显的。另外,可以按照交替的序列或顺序进行各个合成步骤以得到所需化合物。

[0251] 本文限定的化合物可以配制成用于向受试者施用的药物组合物,该化合物通常与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或辅料混合。

[0252] 表述“药学上可接受的载体、稀释剂或辅料”以及等效表述是指不会破坏与之一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、稀释剂或辅料。

[0253] 本文描述的组合物可以经口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊或经由植入式储库施用。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内和病灶内注射或输注技术。其他给药方式还包括皮内给药或透皮给药。

[0254] 例如,用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂和颗粒剂。在优选的替代方案中,该组合物是固体剂型,其包含如本文所述的化合物和至少一种如前段所定义的粘合剂,该粘合剂优选地包含微晶纤维素。

[0255] 可在本公开的口服组合物中使用的药学上可接受的载体、稀释剂或辅料包括但不限于粘合剂、甜味剂、崩解剂、稀释剂、调味剂、包衣剂、防腐剂、润滑剂和/或聚合物。粘合剂的实例包括基于纤维素的物质,如微晶纤维素和羧甲基纤维素,以及其他粘合剂,如阿拉伯胶、明胶、玉米淀粉、黄蓍胶、海藻酸钠或聚乙二醇(PEG)。甜味剂的实例包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、阿斯巴甜或糖精。崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、膨润土、海藻酸或琼脂。稀释剂的实例包括乳糖、山梨醇、甘露醇、右旋糖、高岭土、纤维素、碳酸钙、硅酸钙或磷酸二钙。调味剂包括薄荷油、冬青油、樱桃、橙子或覆盆子调味剂。包衣剂包括丙烯酸和/或甲基丙烯酸和/或它们的酯的聚合物或共聚物、蜡、脂肪醇、玉米醇溶蛋白、虫胶或麸质。合适的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或亚硫酸氢钠。合适的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸钠、氯化钠或滑石。辅料的实例还可包括选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙甲纤维素-乙酸酯-琥珀酸酯(HPMCAS)的聚合物及其混合物。

[0256] 本发明的组合物还可用作软填充胶囊和硬填充胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和壳,如肠溶衣和药物配制领域公知的其他包衣。它们任选地可包含遮光剂,并且还可以属于仅在或优先在肠道的某一部分,任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。该组合物还可以是含有一种或多种如上所述的辅料的微囊化形式。

[0257] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,这些口服组合物还可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、表面活性剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0258] 可注射的制品,例如无菌可注射的水性或油性悬浮液,可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制品还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使

用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何柔和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在可注射剂的制备中使用脂肪酸如油酸。

[0259] 可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤或通过引入可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌。

[0260] 为了延长所提供的化合物的作用,通常期望减慢该化合物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可以通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率取决于其溶解速率,该溶解速率又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将该化合物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现。可注射的贮库(depot)形式通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备。可根据化合物与聚合物之比和所用特定聚合物的性质,控制化合物释放的速率。

[0261] 其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮库型可注射制剂。

[0262] 用于局部或经皮施用本说明书的化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲液在无菌条件下混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被考虑在本说明书的范围内。另外,本说明书还考虑使用透皮贴剂,其具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过聚合物基质或凝胶中分散化合物来控制速率。

[0263] 本文提供的药学上可接受的组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入来施用。这类组合物根据药物制剂领域公知的技术来制备,并可以制备为在盐水中的溶液,其中使用苯醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。

[0264] 可与载体材料组合以产生单一剂型组合物的化合物的量将根据待治疗的患者和具体的给药方式而不同。

[0265] 如本文所用的,术语“有效量”是指将会引发例如研究人员或临床医生所寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物的量。此外,术语“治疗有效量”是指与未接受该量的相应受试者相比,导致疾病、病症或其症状得到治疗、治愈、预防或改善,或疾病或病症的进展速度下降的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0266] 如本文所用的,术语“治疗”和“处理”是指逆转、缓解如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状,延缓其发作,或抑制其进展。在一些实施方案中,可以在已经出现一种或多种症状之后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前对易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。在症状已经消退后也可以继续治疗,例如为了防止或延缓其复发。

[0267] 如本文所用的术语“患者”或“受试者”是指动物,如哺乳动物。因此,受试者可以指,例如,小鼠、大鼠、狗、猫、马、牛、猪、豚鼠、包括人类在内的灵长类动物等。优选地,受试者是人。

[0268] 本发明化合物可用于治疗需要抑制大麻素受体CB₁的疾病和病症。因此,本文涉及本发明化合物用于治疗本文限定的疾病或病症的用途、本发明化合物在制备用于治疗本文限定的疾病或病症的药物中的用途、用于治疗所述疾病或病症的本文限定的化合物,以及治疗本文限定的疾病或病症的方法,包括向有需要的受试者施用本发明化合物之一。此类疾病和病症通常可能与糖尿病和代谢紊乱(例如代谢综合征)有关。优选地,该化合物选择性地靶向周围组织(例如脂肪组织、肝脏、肌肉、肺、肾、巨噬细胞、胰β细胞和胃肠道)中的CB₁受体,而不与或主要不与脑组织中的CB₁受体相互作用,从而避免或减少与CNS相关的副作用。

[0269] 本发明化合物的作用可包括减少食物摄入量、减轻体重、逆转胰岛素和瘦素抵抗、逆转肝脂肪变性(脂肪肝)和改善血脂异常。待治疗的疾病和病症的实例包括肥胖症、糖尿病(I型或II型)、非酒精性和酒精性脂肪性肝病(胰岛素抵抗的风险因素)、肥胖症的共病、糖尿病的共病、Prader-Willi综合征(PWS)、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖症、瘦素受体(LepR)缺乏性肥胖症、POMC杂合缺乏性肥胖症、POMC表观遗传性病症、Bardet-Biedl(BB)综合征、**Alström**综合征、易发展为动脉硬化性心脏病的血脂异常、糖尿病肾病,皮肤、肝脏、肺或肾脏的纤维化和纤维化疾病,如特发性肺纤维化(IPF)、进行性纤维化间质性肺病、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF)、肝硬化、肾纤维化、硬皮病和痛风。另外,皮肤的病症包括减少瘢痕形成(瘢痕、瘢痕疙瘩)和脱发,特别是与男性型脱发和代谢综合征相关的脱发。例如,肥胖的共病选自代谢综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、肺换气不足综合征、睡眠呼吸暂停、打鼾、肥胖哮喘、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。在优选的实施方案中,该疾病或病症包括糖尿病(I型或II型)、肥胖症和非酒精性脂肪性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎)。糖尿病(例如I型)的共病的实例包括糖尿病肾病、慢性肾病、糖尿病视网膜病变以及周围和自主神经病变。

[0270] 待治疗的疾病、病症和状况,包括以上所述,可分为各种类别,而某些状况也可以同时存在于同一给定受试者中。类别的实例包括与食欲相关的病症及其并发症、与葡萄糖调节相关的病症及其并发症、纤维化相关病症及其并发症、与代谢相关的病症及其并发症、与皮肤和毛发生长和愈合相关的病症、与胃肠道相关的病症以及与肥胖相关的病症及其并发症。

[0271] 与食欲相关的病症及其并发症的实例包括但不限于Prader-Willi综合征(PWS)、下丘脑性肥胖、阿黑皮素原(POMC)缺乏症(包括POMC肥胖、杂合POMC缺乏性肥胖、POMC表观遗传性病症)、瘦素受体(LepR)缺乏症、Bardet-Biedl(BB)综合征和**Alström**综合征。

[0272] 与葡萄糖调节相关的病症及其并发症的实例包括但不限于I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、胰腺疾病(由于β细胞保护和/或增加的胰岛素产生)以及相关的肾病、神经病变和视网膜病变。

[0273] 纤维化相关病症及其并发症的实例包括但不限于与间质性肺病相关的进行性纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、Hermansky-Pudlak综合征肺纤维化(HPS-PF)、肝硬化和其他肝纤维化病症(如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎)、纤维化肾病、皮肤纤维化病症(如硬皮病)和慢性肾病。

[0274] 与代谢相关的病症及其并发症的实例包括但不限于代谢综合征和高脂血症(例如高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇情况下的高甘油三酯血症、LDL和/或总胆固醇和/或VLDL升高和/或载脂蛋白B升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等)。

[0275] 与肥胖相关的病症及其并发症的实例包括但不限于睡眠呼吸暂停、打鼾、哮喘、肺换气不足综合征、痴呆、心脏病、高血压、胆囊疾病、胃肠病症、月经不调、退行性关节炎、静脉淤滞性溃疡、冠状动脉疾病、动脉硬化性疾病、假性脑瘤、骨关节炎、高胆固醇,以及肝脏、卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺或胆囊恶性肿瘤发病率升高。

[0276] 皮肤和毛发的病症的实例包括脱发(男性型脱发和与代谢综合征相关的脱发)、过度瘢痕形成(瘢痕和瘢痕疙瘩)、硬皮病等。

[0277] 与胃肠道相关的病症的实例包括便秘、肠易激综合征、炎性肠综合征,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病等。

[0278] 其他病症也可以从本发明的化合物获益,包括肌萎缩病症,包括肌营养不良(如杜氏肌营养不良(DMD))、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、脊髓性肌萎缩等。

[0279] 本发明的固体化合物和组合物还可以在预防或逆转受试者的脂肪组织沉积的方法中使用,预计这有助于降低肥胖症的发病率或严重程度,进而降低相关共病的发病率或严重程度。

[0280] 本说明书提供了治疗受试者的病症(如本文所述)的方法,其包括向被确定为有需要的受试者施用本说明书的化合物或组合物。对需要治疗上述病症的患者的确定完全在本领域技术人员的能力和知识范围内。医学领域知道某些用于确定有发生可通过本发明方法治疗的上述病症的风险的患者的方法,例如家族史,以及受试患者存在与发生该疾病状态相关的风险因素。本领域的临床医生可以通过利用例如临床试验、体格检查、医疗史/家族史和基因检测容易地确定此类候选患者。

[0281] 评估治疗在受试者中的功效的方法包括通过本领域公知的方法确定病症的治疗前症状,然后向该受试者施用治疗有效量的本说明书的化合物。在施用化合物后适当的一段时间(例如,1周、2周、1个月、6个月)后,重新评估该病症的症状。病症的症状和/或生物标志物的调节(例如减少)指示治疗的功效。可在整个治疗过程中定期确定该病症的症状和/或生物标志物。例如,可以每隔几天、几周或几个月检查一次该病症的症状和/或生物标志物,以评估该治疗的进一步功效。该病症的症状和/或生物标志物的减少指示该治疗是有效的。

[0282] 本文提供的药物组合物优选地适合于口服给药。此类制剂可以与食物一起或不与食物一起施用。所述组合物配制成单位剂型,以便于给药和剂量的均匀性。如本文所用的表述“单位剂型”是指适合于待治疗患者的物理上离散的药剂单位。然而,应当理解,本公开的固体分散体和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。

[0283] 单一剂型中可包含的组合物的量将根据待治疗的患者(例如儿童与成人等)和组合物中包含的具体化合物而不同。所提供的组合物可以配制为使得可以向接受这些组合物的患者施用每日总剂量例如为0.01至100mg/kg体重/天或0.01至20mg/kg体重/天的化合物。单剂量组合物可含有这样的量,或者可将每日总剂量分成多个剂型来施用,例如,每天一次、两次或三次。例如,单剂量可包含5至500mg或20至200mg的活性成分。治疗方案可包括每天以单剂量或分成多个剂量向患者施用总量为约10mg至约1000mg的本说明书的化合物。

[0284] 应当理解,化合物的每日总剂量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。例如,用于任何特定患者的具体剂量或治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、治疗医生的判断以及与疾病或病症相关的症状的严重程度。

[0285] 根据待治疗的疾病或病症,附加治疗剂还可以存在于本公开的组合物中或者单独地共同施用。可以与本发明的固体分散体和制剂联合使用的附加治疗剂的非限制性实例包括抗糖尿病剂、降胆固醇剂、抗炎剂、抗微生物剂、基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、细胞因子、生长因子、免疫调节剂、前列腺素或抗血管过度增生化合物。还可以为该治疗补充其他治疗或干预,如手术、放射疗法(例如,伽马辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF))以及用于减轻本发明化合物或共同施用成分的不良反应的药剂。

[0286] 本文中对变量的实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或者与任何其他实施方案或其部分组合。本文中对实施方案的叙述包括该实施方案作为任何单个实施方案或者与任何其他实施方案或其部分组合。

[0287] 实施例

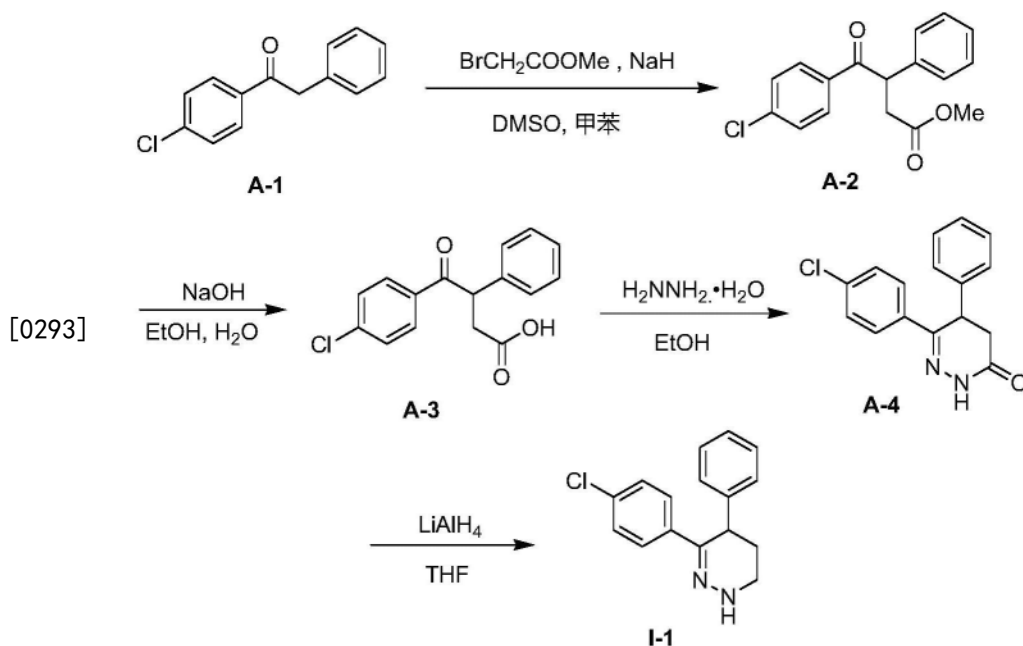
[0288] 以下非限制性实施例是说明性的实施方案,并且不应被解释为进一步限制本发明的范围。参考附图将会更好地理解这些实施例。

[0289] 除非另有说明,否则在本说明书和权利要求书中使用的表示成分的量、反应条件、浓度、性质、稳定性等的所有数字均应理解为在所有情况下均由术语‘约’修饰。至少,每个数值参数应当至少根据所报告的有效数字的数量并应用普通的舍入技术来解释。因此,除非有相反的指示,否则在本说明书和所附权利要求书中提到的数值参数是近似值,其可根据试图获得的性质而变化。尽管阐述宽范围实施方案的数值范围和参数是近似值,但在具体实施例中列出的数值尽可能精确地报告。然而,任何数值本质上都包含由实验、测试测量、统计分析等的差异造成的某些误差。

[0290] 实施例1-中间体I-1的合成

[0291] 方案1说明了用于制备中间体I-1的合成的示例,如下所示。

[0292] 方案1



[0294] 步骤-1:化合物A-2的合成

[0295] 将氢氧化钠(3.5g,86.7mmol,60%纯度,1当量)在二甲基亚砜(45mL)中的混合物加入1-(4-氯苯基)-2-苯基-乙酮A-1(20g,86.7mmol,1当量)在二甲基亚砜(111mL)中的溶液中。然后添加2-溴乙酸甲酯(13.3g,86.7mmol,8.2mL,1当量)在甲苯(68mL)中的溶液,并将混合物在25℃下搅拌16h。将混合物倒入盐酸(1M,200mL)中,并用乙酸乙酯600mL(3×200mL)萃取。然后将有机相用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到残余物。将残余物与石油醚(100mL)一起研磨,得到呈浅黄色固体的产物4-(4-氯苯基)-4-氧代-3-苯基-丁酸甲酯A-2(17.0g)。

[0296] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ =8.08-7.99(m, 2H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.36-7.27(m, 4H), 7.24-7.18(m, 1H), 5.25(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.23(m, 1H), 2.74(m, 1H)。

[0297] 步骤-2:化合物A-3的合成

[0298] 向4-(4-氯苯基)-4-氧代-3-苯基-丁酸甲酯A-2(17g,56.2mmol,1当量)在乙醇(35mL)中的溶液中加入氢氧化钠(22.5g,561.5mmol,10当量)的水(35mL)溶液。然后将混合物在25℃下搅拌2h。乙醇蒸发后,将残余物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)洗涤。然后将水层用6N盐酸(50mL)酸化,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。经硫酸钠干燥并蒸发溶剂后,获得呈浅黄色固体的产物4-(4-氯苯基)-4-氧代-3-苯基-丁酸A-3(13g)。

[0299] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ =12.31(br s, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.53(d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.26(m, 4H), 7.23-7.17(m, 1H), 5.19(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.63(m, 1H)。

[0300] 步骤-3:化合物A-4的合成

[0301] 向4-(4-氯苯基)-4-氧代-3-苯基-丁酸A-3(13g,45.0mmol,1当量)在乙醇(344mL)中的溶液中加入水合肼(90.1mmol,4.5mL,98%纯度,2当量)。然后将混合物在80℃下搅拌16h。将混合物冷却并过滤。将滤饼干燥,得到呈白色固体的3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-咪唑-6-酮A-4(10.1g,粗品)。

[0302] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.22(s, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.44(d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.20-7.16(m, 2H), 4.68(d, J=7.2Hz,

1H), 3.09(m, 1H), 2.47(s, 1H)。

[0303] 步骤-4: 中间体I-1的合成

[0304] 在0°C下向3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡嗪-6-酮A-4(1g, 3.5mmol, 1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入氢化铝锂(400mg, 10.5mmol, 3当量)。然后将混合物在70°C下搅拌1h。过滤该混合物, 并浓缩滤液, 得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯, 5:1)纯化, 得到呈黄色固体的产物3-(4-氯苯基)-4-苯基-1,4,5,6-四氢吡嗪(中间体I-1, 730mg)。

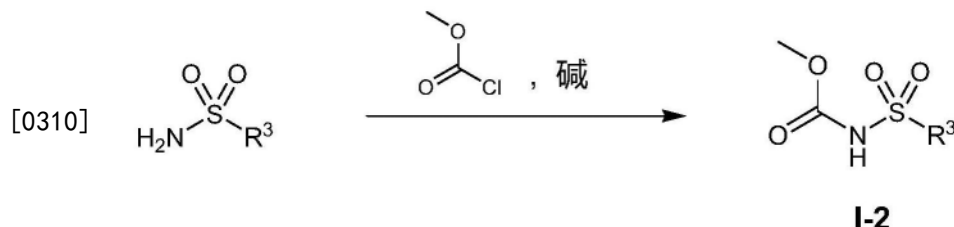
[0305] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =7.67(s, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.32-7.12(m, 7H), 4.15(d, J=4.4Hz, 1H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.19-2.06(m, 1H), 1.87-1.77(m, 1H)。

[0306] 实施例2-中间体I-2的合成

[0307] 如下所述的中间体I-2中的一些可以是可商购获得的, 而其他一些可以通过各种程序制备。方案2至4说明了可用于制备中间体I-2的三种程序。

[0308] (a) 程序1(方案2) :

[0309] 方案2



[0311] i. N-(4-氯苯基)磺酰基氨基甲酸甲酯($R^3=4\text{-Cl-Ph}$)

[0312] 在0°C下向4-氯苯磺酰胺($R^3=4\text{-Cl-Ph}$, 5g, 26.1mmol, 1当量)和碳酸钾(10.4g, 74.9mmol, 2.87当量)在丙酮(35mL)和水(2.3mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(36.53mmol, 2.8mL, 1.4当量)。然后将混合物在25°C下搅拌2小时。然后用1M盐酸(50mL)将pH调节至3, 并用乙酸乙酯90mL(3×30mL)萃取混合物。然后将有机相用盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈白色固体的粗产物N-(4-氯苯基)磺酰基氨基甲酸甲酯I-2($R^3=4\text{-Cl-Ph}$, 5.8g)。

[0313] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =12.61-11.72(m, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 2H), 7.70(d, J=8.8Hz, 2H), 3.58(s, 3H)。

[0314] ii. N-(3,5-二氟苯基)磺酰基氨基甲酸甲酯($R^3=3,5\text{-F}_2\text{-Ph}$)

[0315] 在0°C下向3,5-二氟苯磺酰胺($R^3=3,5\text{-F}_2\text{-Ph}$, 2g, 10.35mmol, 1当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入三乙胺(31.06mmol, 4.3mL, 3当量), 并在0°C下搅拌10min。然后在0°C下向混合物中加入氯甲酸甲酯(1.17g, 12.42mmol, 0.96mL, 1.2当量)。将混合物在0°C下搅拌30min, 然后升温至25°C并搅拌2小时。将混合物用碳酸氢钠水溶液(30mL)稀释, 用二氯甲烷(30mL x3)萃取, 并用盐水(5mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色固体的粗产物N-(3,5-二氟苯基)磺酰基氨基甲酸甲酯I-2($R^3=3,5\text{-F}_2\text{-Ph}$, 4.4g, 粗品)。

[0316] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ =7.52-7.44(m, 2H), 6.92-6.84(m, 1H), 3.58-3.53。

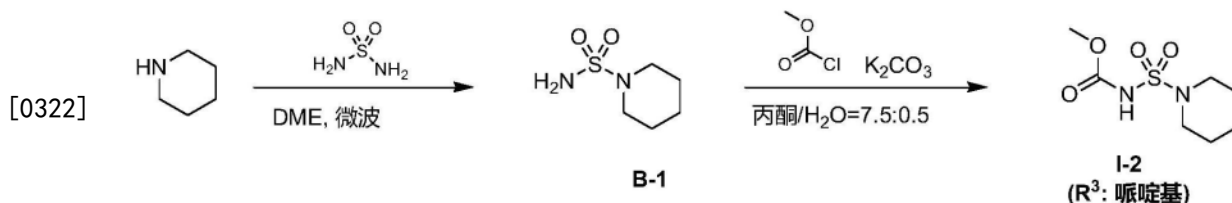
[0317] iii. N-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]磺酰基氨基甲酸甲酯($R^3=5\text{-CF}_3\text{-2-Py}$)

[0318] 在0°C下向5-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺(1g, 4.42mmol, 1当量)和碳酸钾(1.8g, 12.7mmol, 2.87当量)在丙酮(10mL)和水(2mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(585mg, 6.2mmol, 0.5mL, 1.4当量)。然后将混合物在25°C下搅拌2h。将混合物过滤,并将滤液减压浓缩,得到呈浅黄色固体的N-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]磺酰基氨基甲酸甲酯I-2 ($R^3=5\text{-CF}_3\text{-2-Py}$, 1.3g, 粗品)。

[0319] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta=8.96$ (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (s, 3H)。

[0320] (b) 程序2(方案3)

[0321] 方案3



[0323] 步骤1-化合物B-1的合成

[0324] 将哌啶(11.7mmol, 1.2mL, 1当量)和磺酰胺(6.8g, 70.5mmol, 6当量)在二甲氧基乙烷(10mL)中的混合物在微波下于120°C搅拌3h。浓缩该混合物,得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $R_f=0.4$)纯化,得到呈白色固体的产物哌啶-1-磺酰胺B-1(1.3g)。

[0325] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta=6.65$ (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H)。

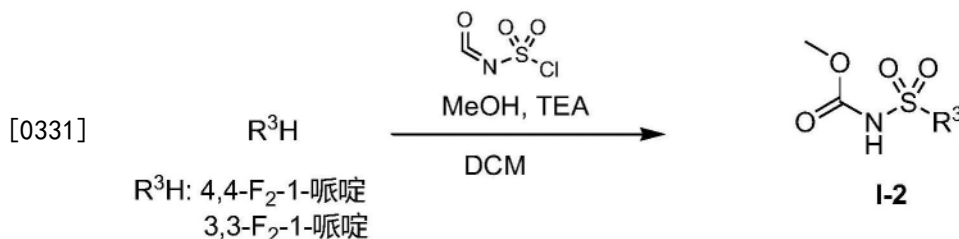
[0326] 步骤2-中间体I-2 (R^3 : N-哌啶基)的合成

[0327] 在0°C下向哌啶-1-磺酰胺B-1(1.3g, 7.9mmol, 1当量)和碳酸钾(3.1g, 22.7mmol, 2.87当量)在丙酮(9.75mL)和水(0.65mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(11.1mmol, 0.86mL, 1.4当量)。然后将混合物在25°C下搅拌2h。然后用1M盐酸(30mL)将pH调节至3,并用乙酸乙酯90mL(3×30mL)萃取混合物。然后将有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈黄色油状物的粗产物N-(1-哌啶基磺酰基)氨基甲酸甲酯(1.8g, 粗品)。

[0328] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta=11.23$ (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 6H)。

[0329] (c) 程序3(方案4)

[0330] 方案4



[0332] i. N-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]氨基甲酸甲酯 ($R^3=4,4\text{-F}_2\text{-1-哌啶基}$)

[0333] 在-10°C和氮气下向N-(氧代亚甲基)氨磺酰氯(也称为异氰酸氯磺酰酯)(18.2mmol, 1.6mL, 1.1当量)在二氯甲烷(16mL)中的溶液中加入甲醇(18.2mmol, 0.7mL, 1.1

当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,将混合物在-10°C下搅拌1h。在-10°C下添加4,4-二氟哌啶(2g,16.5mmol,1当量)和三乙胺(33.0mmol,4.6mL,2当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,将混合物在25°C下搅拌15h。浓缩该混合物,得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈白色固体的产物N-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]氨基甲酸甲酯(1.4g)。

[0334] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.54 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.19-1.99 (m, 4H)。

[0335] ii. N-[(3,3-二氟-1-哌啶基)磺酰基]氨基甲酸甲酯 ($R^3=3,3\text{-F}_2\text{-哌啶基}$)

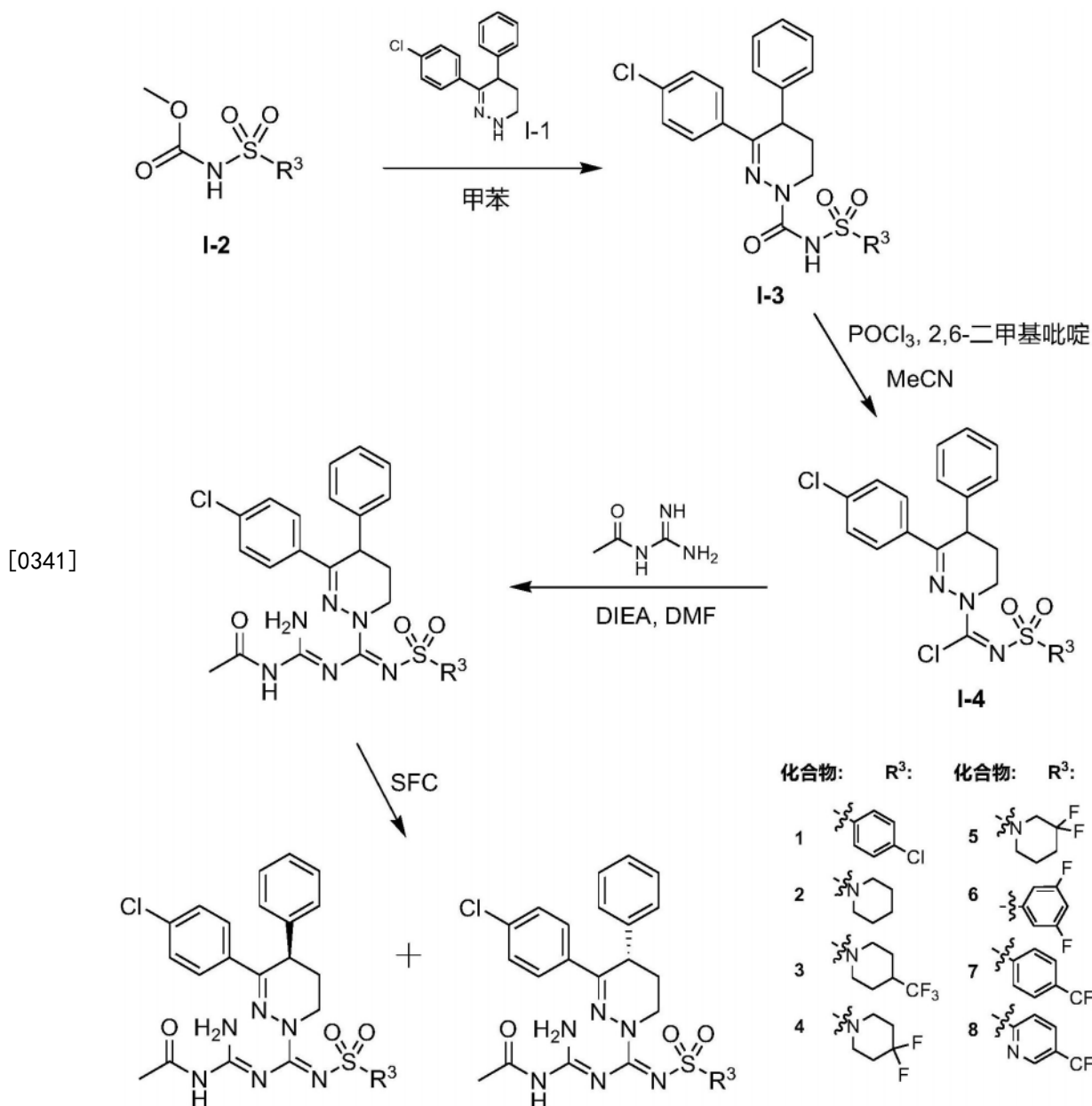
[0336] 在-10°C和氮气下向N-(氧代亚甲基)氨磺酰氯(14.0mmol,1.2mL,1.1当量)在二氯甲烷(16mL)中的溶液中加入甲醇(14.0mmol,0.56mL,1.1当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,将混合物在-10°C下搅拌1h。在-10°C下添加3,3-二氟哌啶(2.00g,12.69mmol,1当量,HCl)和三乙胺(38.1mmol,5.3mL,3当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,将混合物在25°C下搅拌15h。浓缩该混合物,得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色油状物的产物N-[(3,3-二氟-1-哌啶基)磺酰基]氨基甲酸甲酯(1.1g)。

[0337] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.74 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H)。

[0338] 实施例3-化合物1至8的合成和异构体的分离

[0339] 方案5说明了本发明化合物如化合物1至8的一般化学合成及其异构体的分离。应当注意,异构体按照它们在如下所示的手性分离过程中出现的顺序,在下文被编号为异构体1和2。除非另有说明,否则该编号不应被视为承认如本文所述的A或B化合物结构,并且与方案5中指示的立体化学顺序无关。

[0340] 方案5



[0342] (a) 化合物1

[0343] 化合物1 (及其异构体), 其中R³为4-氯苯基, 按照以下程序制备。

[0344] i. 中间体I-3 (R³=4-氯苯基)

[0345] 将中间体I-2 (实施例2 (a) (i), 554.3mg, 2.2mmol, 1.2当量) 和中间体I-1 (实施例1, 500mg, 1.9mmol, 1当量) 在甲苯 (20mL) 中的混合物在120°C下搅拌16h。减压浓缩该混合物, 得到残余物。残余物通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得到呈黄色固体的中间体I-3, 即6-(4-氯苯基)-N-(4-氯苯基)磺酰胺-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺 (800mg)。

[0346] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=11.23 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

[0347] ii. 中间体I-4 ($R^3=4$ -氯苯基)

[0348] 向来自步骤(i)的中间体I-3(400mg, 819.0 μ mol, 1当量)在乙腈(10mL)中的溶液中加入三氯化磷(2.9mmol, 0.27mL, 3.5当量), 并将该混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶(3.3mmol, 0.38mL, 4当量), 并将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌15.5h。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(20mL)中, 并用乙酸乙酯60mL(3 \times 20mL)萃取。然后将有机相用盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈褐色固体的中间体I-4, (2E)-6-(4-氯苯基)-N-(4-氯苯基)磺酰基-5-苯基-4,5-二氢-3H-咪嗪-2-甲醛肟氯化物(400mg, 粗品)。

[0349] iii. 化合物1 ($R^3=4$ -氯苯基) 外消旋物

[0350] 向N-甲脒基乙酰胺(279mg, 2.8mmol, 4当量)和来自步骤(ii)的中间体I-4(350mg, 690.6 μ mol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(3.5mmol, 0.60mL, 5当量)。然后将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2h。混合物通过制备型HPLC(柱: Waters XbridgeTM150x 25mm, 5 μ m; 流动相: [水(10mM碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 49%-79%, 10min)纯化, 然后将级分浓缩以除去乙腈, 并冻干, 得到呈白色固体的外消旋化合物1, 即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-咪嗪-2-基]-N-(4-氯苯基)磺酰基亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺(180mg)。

[0351] iv. 化合物1 ($R^3=4$ -氯苯基) 异构体分离

[0352] 步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱: DAICEL CHIRALPAKTMAD(250mm x 30mm, 10 μ m); 流动相: 在CO₂中的60%异丙醇(0.1%一水合氨), 3; 50min)分离, 得到具有以下性质的化合物1的异构体1和2。

[0353] 异构体1(61mg), 呈白色固体。

[0354] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =10.67(s, 1H), 8.34-7.70(m, 4H), 7.54(d, J=8.4Hz, 4H), 7.33-7.26(m, 4H), 7.25-7.14(m, 3H), 4.38(d, J=3.2Hz, 1H), 4.31-4.22(m, 1H), 3.23-3.12(m, 1H), 2.28-2.18(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.97(m, 1H)。

[0355] LCMS: (ES⁺) m/z=571.1(M+H), R_t=1.004min。

[0356] SFC: ee值>99%, R_t=0.754min。

[0357] 异构体2(51mg), 呈白色固体。

[0358] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =10.66(s, 1H), 8.36-7.72(m, 4H), 7.54(d, J=8.8Hz, 4H), 7.32-7.27(m, 4H), 7.25-7.15(m, 3H), 4.38(d, J=3.2Hz, 1H), 4.30-4.22(m, 1H), 3.23-3.11(m, 1H), 2.30-2.17(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.97(m, 1H)。

[0359] LCMS: (ES⁺) m/z=571.1(M+H), R_t=1.009min。

[0360] SFC: ee值>99%, R_t=1.543min。

[0361] (b) 化合物2

[0362] 化合物2(及其异构体), 其中R³为N-哌啶基, 按照以下程序制备。

[0363] i. 中间体I-3 ($R^3=N$ -哌啶基)

[0364] 将中间体I-2(实施例2(b), 493.4mg, 2.22mmol, 1.2当量)和中间体I-1(实施例1, 500mg, 1.9mmol, 1当量)在甲苯(20mL)中的混合物在120 $^{\circ}$ C下搅拌16h。减压浓缩该混合物, 得到残余物。将残余物与乙醇(10mL)一起研磨, 得到呈黄色固体的中间体I-3, 即6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-(1-哌啶基磺酰基)-4,5-二氢-3H-咪嗪-2-甲酰胺(800mg)。

[0365] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =10.24(s, 1H), 7.85(d, J=8.8Hz, 2H), 7.39(d, J=

8.8Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.48 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.09 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H)。

[0366] ii. 中间体I-4 ($R^3=N$ -哌啶基)

[0367] 向来自步骤(i)的中间体I-3 (400mg, 867.7 μ mol, 1当量)在乙腈(10mL)中的溶液中加入三氯化磷(3.0mmol, 0.28mL, 3.5当量),并将该混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶(3.5mmol, 0.40mL, 4当量),并将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌15.5h。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(20mL)中,并用乙酸乙酯60mL (3 \times 20mL)萃取。然后将有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到呈褐色固体的中间体I-4,即(2E)-6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-(1-哌啶基磺酰基)-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物(450mg,粗品)。

[0368] iii. 化合物2 ($R^3=N$ -哌啶基) 外消旋物

[0369] 向N-甲脒基乙酰胺(337.4mg, 3.3mmol, 4当量)和来自步骤(ii)的中间体I-4 (400mg, 834.3 μ mol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(4.2mmol, 0.73mL, 5当量)。然后将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2h。混合物通过制备型HPLC(柱: Waters XbridgeTM150x 25mm, 5 μ m; 流动相:[水(10mM碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 42%-72%, 9min)纯化,然后将级分浓缩以除去乙腈,并冻干,得到呈白色固体的外消旋化合物2,即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-(1-哌啶基磺酰基)亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺(120mg)。

[0370] iv. 化合物2 ($R^3=N$ -哌啶基) 异构体分离

[0371] 来自步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAKTMAD(250mm x 30mm, 10 μ m); 流动相:在CO₂中的60%异丙醇(0.1%一水合氨), 4.3min, 60min)分离,得到具有以下性质的化合物2的异构体1和2。

[0372] 异构体1 (54mg), 呈白色固体。

[0373] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.84 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 3H), 4.43 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.10-3.02 (m, 4H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.60 (br s, 4H), 1.48 (d, J=4.4Hz, 2H)。

[0374] LCMS: (ES⁺) m/z=544.2 (M+H), R_t=0.992min。

[0375] SFC: ee值>99%, R_t=0.616min。

[0376] 异构体2 (52mg), 呈白色固体。

[0377] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.84 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 3H), 4.43 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.31 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.60 (br s, 4H), 1.48 (d, J=4.4Hz, 2H)。

[0378] LCMS: (ES⁺) m/z=544.2 (M+H), R_t=0.992min。

[0379] SFC: ee值>99%, R_t=2.235min。

[0380] (c) 化合物3

[0381] 化合物3 (及其异构体), 其中R³为N-(4-三氟甲基-1-哌啶基)基团,按照以下程序制备。

[0382] i. 中间体I-3($R^3=4$ -三氟甲基-1-哌啶基)

[0383] 将作为中间体I-3的N-[[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]磺酰基]氨基甲酸甲酯(500mg, 1.7mmol, 1当量)和中间体I-1(实施例1, 560mg, 2.1mmol, 1.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物在120°C下搅拌16h。减压浓缩该混合物, 得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=5:1, $R_f=0.5$)纯化, 得到呈黄色固体的中间体I-3, 即6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-[[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]磺酰基]-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺(840mg)。

[0384] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=10.41$ (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.48 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.86 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.90 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H)。

[0385] ii. 中间体I-4($R^3=4$ -三氟甲基-1-哌啶基)

[0386] 向来自步骤(i)的中间体I-3(400mg, 756.2 μmol , 1当量)在乙腈(10mL)中的溶液中加入三氯化磷(2.6mmol, 0.25mL, 3.5当量), 并将该混合物在25°C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶(3.0mmol, 0.35mL, 4当量), 并将混合物在80°C下搅拌15.5h。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(20mL)中, 并用乙酸乙酯60mL(3 \times 20mL)萃取。然后将有机相用盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈褐色固体的中间体I-4, 即(2E)-6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-[[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]磺酰基]-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物(470mg, 粗品)。

[0387] iii. 化合物3($R^3=4$ -三氟甲基-1-哌啶基)外消旋物

[0388] 向N-甲脒基乙酰胺(347.4mg, 3.4mmol, 4当量)和来自步骤(ii)的中间体I-4(470mg, 858.6 μmol , 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(4.3mmol, 0.75mL, 5当量)。然后将混合物在25°C下搅拌2h。混合物通过制备型HPLC(柱: Waters XbridgeTM150x 25mm, 5 μm ; 流动相: [水(10mM碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 48%-78%, 9min)纯化, 然后将级分浓缩以除去乙腈, 并冻干, 得到呈白色固体的外消旋化合物3, 即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-[[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]磺酰基]亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺(180mg)。

[0389] iv. 化合物3($R^3=4$ -三氟甲基-1-哌啶基)异构体分离

[0390] 来自步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱: DAICEL CHIRALPAKTMAD(250mm x 30mm, 10 μm); 流动相: 在CO₂中的50%异丙醇(0.1%一水合氨), 3.6min, 40min)分离, 得到具有以下性质的化合物3的异构体1和2。

[0391] 异构体1(80mg), 呈白色固体。

[0392] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=10.80$ (s, 1H), 8.35-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.38 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.64 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.83 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.59-1.41 (m, 2H)。

[0393] LCMS: (ES⁺) $m/z=612.1$ (M+H), $R_t=1.049\text{min}$ 。

[0394] SFC: ee值>99%, $R_t=0.537\text{min}$ 。

[0395] 异构体2(75mg), 呈白色固体。

[0396] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=10.86$ (s, 1H), 8.42-7.79 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$,

2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 3H), 4.44 (br d, J=3.2Hz, 1H), 4.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.53-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

[0397] LCMS: (ES⁺) m/z=612.1 (M+H), R_t=1.041min。

[0398] SFC: ee值>99%, R_t=1.134min。

[0399] (d) 化合物4

[0400] 化合物4 (及其异构体), 其中R³为N-(4,4-二氟-1-哌啶基)基团, 按照以下程序制备。

[0401] i. 中间体I-3 (R³=4,4-二氟-1-哌啶基)

[0402] 将中间体I-2 (实施例2 (c) (i), 500mg, 1.9mmol, 1当量) 和中间体I-1 (实施例1, 524.2mg, 1.9mmol, 1.2当量) 在甲苯 (5mL) 中的混合物在120°C下搅拌5h。减压浓缩该混合物, 得到残余物。将残余物与乙醇 (10mL) 一起研磨, 得到呈白色固体的中间体I-3, 即6-(4-氯苯基)-N-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺 (800mg)。

[0403] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.56 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.48 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.10 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 2.23-2.03 (m, 5H), 1.99 (m, 1H)。

[0404] ii. 中间体I-4 (R³=4,4-二氟-1-哌啶基)

[0405] 向来自步骤 (i) 的中间体I-3 (400mg, 804.9μmol, 1当量) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中加入三氯化磷 (2.8mmol, 0.26mL, 3.5当量), 并将该混合物在25°C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶 (3.2mmol, 0.37mL, 4当量), 并将混合物在80°C下搅拌15.5h。将混合物倒入水 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯30mL (3×10mL) 萃取。然后将有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈黄色固体的中间体I-4, 即(2E)-6-(4-氯苯基)-N-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物 (360mg, 粗品)。

[0406] iii. 化合物4 (R³=4,4-二氟-1-哌啶基) 外消旋物

[0407] 向N-甲脒基乙酰胺 (243.3mg, 2.4mmol, 4当量) 和来自步骤 (ii) 的中间体I-4 (310mg, 601.5μmol, 1当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (3.01mmol, 0.52mL, 5当量)。然后将混合物在25°C下搅拌16h。混合物通过制备型HPLC (柱: Waters XbridgeTM 150x 25mm, 5μm; 流动相: [水 (碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 50%-80%, 10min) 纯化, 然后将级分浓缩以除去乙腈, 并冻干, 得到呈黄色固体的外消旋化合物4, 即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺 (170mg)。

[0408] iv. 化合物4 (R³=4,4-二氟-1-哌啶基) 异构体分离

[0409] 来自步骤 (iii) 的外消旋产物通过SFC (柱: DAICEL CHIRALPAKTM AD (250mm x 30mm, 10μm); 流动相: 在CO₂中的45%异丙醇 (0.1%一水合氨), 7.5min, 90min) 分离, 得到具有以下性质的化合物4的异构体1和2。

[0410] 异构体1 (45mg, 99.1%纯度), 呈白色固体。

[0411] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.83 (br s, 1H), 8.52-7.69 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.26-7.17 (m, 3H), 4.39 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.19 (d, J=

13.2Hz, 1H), 3.22 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.12 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 5H)。

[0412] LCMS: (ES⁺) m/z=580.1 (M+H), R_t=1.000min。

[0413] SFC: ee值>99%, R_t=1.793min。

[0414] 异构体2 (40mg, 100%纯度), 呈白色固体。

[0415] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.83 (s, 1H), 8.52-7.72 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.39 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.22 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 5H)。

[0416] LCMS: (ES⁺) m/z=580.1 (M+H), R_t=1.003min。

[0417] SFC: ee值>99%, R_t=2.257min。

[0418] (e) 化合物5

[0419] 化合物5 (及其异构体), 其中R³为N-(3,3-二氟-1-哌啶基)基团, 按照以下程序制备。

[0420] i. 中间体I-3 (R³=3,3-二氟-1-哌啶基)

[0421] 将中间体I-2 (实施例2(c) (ii), 500mg, 1.94mmol, 1当量) 和中间体I-1 (实施例1, 524.2mg, 1.9mmol, 1当量) 在甲苯 (5mL) 中的混合物在120°C下搅拌5h。减压浓缩该混合物, 得到残余物。残余物通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到呈黄色固体的中间体I-3, 即6-(4-氯苯基)-N-[(3,3-二氟-1-哌啶基)磺酰基]-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺 (800mg)。

[0422] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.59 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.49 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.10 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.64 (t, J=11.6Hz, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (d, J=1.6Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H)。

[0423] ii. 中间体I-4 (R³=3,3-二氟-1-哌啶基)

[0424] 向来自步骤(i)的中间体I-3 (400mg, 804.9μmol, 1当量) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中加入三氯化磷 (2.8mmol, 0.26mL, 3.5当量), 并将该混合物在25°C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶 (3.2mmol, 0.37mL, 4当量), 并将混合物在80°C下搅拌15.5h。将混合物倒入水 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯30mL (3×10mL) 萃取。然后将有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈黄色固体的中间体I-4, 即(2E)-6-(4-氯苯基)-N-[(3,3-二氟-1-哌啶基)磺酰基]-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物 (400mg, 粗品)。

[0425] iii. 化合物5 (R³=3,3-二氟-1-哌啶基) 外消旋物

[0426] 向N-甲脒基乙酰胺 (274.5mg, 2.7mmol, 4当量) 和来自步骤(ii)的中间体I-4 (350mg, 679.1μmol, 1当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (3.4mmol, 0.59mL, 5当量)。然后将混合物在25°C下搅拌16h。混合物通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge™150x 25mm, 5μm; 流动相: [水 (碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 48%-78%, 10min) 纯化, 然后将级分浓缩以除去乙腈, 并冻干, 得到呈黄色固体的外消旋化合物5, 即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-[(3,3-二氟-1-哌啶基)磺酰基]亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺 (140mg)。

[0427] iv. 化合物5 ($R^3=3,3$ -二氟-1-哌啶基) 异构体分离

[0428] 来自步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCELTMOD(250mm x 30mm, 10 μ m);流动相:在CO₂中的30%甲醇(0.1%一水合氨),3.0min,50min)分离,得到具有以下性质的化合物5的异构体1和2。

[0429] 异构体1(35mg,99.5%纯度),呈白色固体。

[0430] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=10.83$ (br s,1H),8.58-7.70(m,2H),7.58(d,J=8.8Hz,2H),7.35-7.28(m,4H),7.26-7.17(m,3H),4.39(d,J=3.2Hz,1H),4.26(d,J=13.2Hz,1H),3.28(t,J=12.0Hz,2H),3.19-3.12(m,1H),3.11-3.05(m,2H),2.31-2.21(m,1H),2.16(s,3H),2.04-1.90(m,3H),1.71(br s,2H)。

[0431] LCMS:(ES⁺)m/z=580.1(M+H),R_t=1.008min。

[0432] SFC:ee值>99%,R_t=1.467min。

[0433] 异构体2(48mg,99.2%纯度),呈白色固体。

[0434] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=10.84$ (br s,1H),8.56-7.72(m,2H),7.58(d,J=8.8Hz,2H),7.35-7.28(m,4H),7.26-7.16(m,3H),4.39(d,J=3.2Hz,1H),4.26(d,J=13.2Hz,1H),3.28(t,J=11.6Hz,2H),3.19-3.12(m,1H),3.11-3.03(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.16(s,3H),2.05-1.88(m,3H),1.71(br s,2H)。

[0435] LCMS:(ES⁺)m/z=580.1(M+H),R_t=1.003min。

[0436] SFC:ee值>99%,R_t=1.648min。

[0437] (f) 化合物6

[0438] 化合物6(及其异构体),其中R³为3,5-二氟苯基,按照以下程序制备。

[0439] i. 中间体I-3(R³=3,5-二氟苯基)

[0440] 将中间体I-2(实施例2(a)(ii),510.29mg,2.03mmol,1.1当量)和中间体I-1(实施例1,0.5g,1.85mmol,1当量)在甲苯(5mL)中的混合物在120°C下搅拌12h。将混合物用水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL x 2)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化,得到呈褐色固体的中间体I-3,即6-(4-氯苯基)-N-(3,5-二氟苯基)磺酰基-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺(0.5g)。

[0441] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=9.29$ (s,1H),7.74(d,J=4.2Hz,2H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.36-7.28(m,5H),7.13-7.02(m,4H),4.24-4.18(m,2H),3.08(m,1H),2.18-2.09(m,2H)。

[0442] ii. 中间体I-4(R³=3,5-二氟苯基)

[0443] 向来自步骤(i)的中间体I-3(0.5g,1.02mmol,1当量)在乙腈(5mL)中的溶液中加入三氯化磷(548mg,3.57mmol,0.33mL,3.5当量),并将该混合物在25°C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶(437mg,4.08mmol,0.47mL,4当量),并将混合物在40°C下搅拌2h。将混合物逐滴加入水(10mL)中,并用乙酸乙酯30mL(3x10mL)萃取。有机相然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈褐色固体的中间体I-4,(2E)-6-(4-氯苯基)-N-(3,5-二氟苯基)磺酰基-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺氯化物(0.5g,粗品)。

[0444] iii. 化合物6(R³=3,5-二氟苯基)外消旋物

[0445] 向N-甲基基乙酰胺(89mg,885 μ mol,3当量)和来自步骤(ii)的中间体I-4(150mg,295.1 μ mol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺

(1.48mmol, 0.25mL, 5当量)。然后将混合物在25°C下搅拌12h。将混合物用水(5mL)稀释,用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。将有机层真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(0.1%M氢氧化铵)纯化,然后将级分冻干,得到呈白色固体的外消旋化合物6,即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-(3,5-二氟苯基)磺酰基亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺(50mg)。

[0446] iv. 化合物1(R³=3,5-二氟苯基)异构体分离

[0447] 步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL™OD(250mm x 30mm, 10μm); 流动相:[Neu-MeOH]; B%:40%, 3.5; 35min)分离,得到具有以下性质的化合物6的异构体1和2。

[0448] 异构体1(27mg, 98.8%纯度),呈灰白色固体。

[0449] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ=7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.49(d, J=4.8Hz, 2H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 5H), 4.59(s, 2H), 4.44-4.29(m, 2H), 2.37-2.25(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.09-2.05(m, 1H)。

[0450] ¹⁹F NMR(377MHz, 甲醇-d₄) δ=-110.05(br s, 1F)

[0451] LCMS: (ES⁺) m/z=573.2(M+H), R_t=0.895min。

[0452] SFC: ee值97.88%, R_t=1.445min。

[0453] 异构体2(31mg),呈灰白色固体。

[0454] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ=7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.50-7.49(m, 2H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 7.21-7.14(m, 5H), 4.59(s, 2H), 4.44-4.30(m, 2H), 2.42-2.25(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.09-2.05(m, 1H)。

[0455] ¹⁹F NMR(377MHz, 甲醇-d₄) δ=-110.05(br s, 1F)

[0456] LCMS: (ES⁺) m/z=573.2(M+H), R_t=0.887min。

[0457] SFC: ee值>99%, R_t=1.784min。

[0458] (g) 化合物7

[0459] 化合物7(及其异构体),其中R³为4-三氟甲基苯基,按照以下程序制备。

[0460] i. 中间体I-3(R³=4-三氟甲基苯基)

[0461] 将通过已知方法制备的中间体I-2, N-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基氨基甲酸甲酯(500mg, 1.8mmol, 1当量),和中间体I-1(实施例1, 478mg, 1.8mmol, 1当量)在甲苯(10mL)中的混合物在120°C下搅拌12h。冷却后,减压浓缩该混合物,得到残余物。将残余物与乙醇(10mL)一起研磨,然后过滤,并将滤饼干燥,得到呈浅黄色固体的中间体I-3,即6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺(650mg)。

[0462] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=11.43(br s, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 2H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.26-7.18(m, 1H), 7.13(d, J=7.6Hz, 2H), 4.47(br d, J=3.2Hz, 1H), 3.97(d, J=12.8Hz, 1H), 2.90(dt, J=3.6, 13.2Hz, 1H), 2.12(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H)。

[0463] ii. 中间体I-4(R³=4-三氟甲基苯基)

[0464] 向来自步骤(i)的中间体I-3(400mg, 766.4μmol, 1当量)在乙腈(4mL)中的溶液中加入三氯化磷(2.7mmol, 0.25mL, 3.5当量),并将该混合物在25°C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶(3.07mmol, 0.36mL, 4当量),并将混合物在60°C下搅拌2.5h。将混合物倒入

水(10mL)中,并用乙酸乙酯15mL(3×5mL)萃取。然后将有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到呈褐色固体的中间体I-4,即(2E)-6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物(500mg,粗品)。

[0465] iii. 化合物7($R^3=4$ -三氟甲基苯基)外消旋物

[0466] 向N-甲脒基乙酰胺(337mg, 3.33mmol, 4当量)和来自步骤(ii)的中间体I-4(450mg, 832 μ mol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(4.16mmol, 0.72mL, 5当量)。然后将混合物在25°C下搅拌1h。混合物通过制备型HPLC(柱: Waters XbridgeTM150x 50mm, 10 μ m; 流动相:[水(碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 43%-73%, 11min)纯化。将级分浓缩以除去乙腈并冻干,得到呈黄色固体的外消旋化合物7,即N-[(E)-N'-[(Z)-C-[6-(4-氯苯基)-5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-亚胺甲酰基]甲脒基]乙酰胺(170mg)。

[0467] iv. 化合物7($R^3=4$ -三氟甲基苯基)异构体分离

[0468] 来自步骤(iii)的外消旋产物通过SFC(柱: DAICEL CHIRALCELTMOD(250mm x 30mm, 10 μ m); 流动相: 在CO₂中的40%甲醇(0.1%一水合氨), 3.5min)分离,得到具有以下性质的化合物7的异构体1和2。

[0469] 异构体1(38mg, 99%纯度),呈白色固体。

[0470] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ =8.11(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.25(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18(m, 4H), 4.41(m, 1H), 4.33(d, J=2.8Hz, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.09(m, 1H)。

[0471] LCMS: (ES⁺) m/z=605.2(M+H), R_t=0.995min。

[0472] SFC: ee值>99%, R_t=1.551min。

[0473] 异构体2(38mg, 99.6%纯度),呈白色固体。

[0474] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =8.11(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.25(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18(m, 4H), 4.46-4.36(m, 1H), 4.33(d, J=3.2Hz, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.08(m, 1H)。

[0475] LCMS: (ES⁺) m/z=605.2(M+H), R_t=0.997min。

[0476] SFC: ee值>99%, R_t=1.923min。

[0477] (h) 化合物8

[0478] 化合物8(及其异构体),其中R³为5-(三氟甲基)-2-吡啶基,按照以下程序制备。

[0479] i. 中间体I-3($R^3=5$ -三氟甲基)-2-吡啶基)

[0480] 将中间体I-2(实施例2(a)(iii), 1g, 3.5mmol, 1当量)的混合物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中并添加中间体I-1(实施例1, 953mg, 3.5mmol, 1当量)。将混合物在120°C下搅拌2h。将混合物倒入水(50mL)中,并用乙酸乙酯45mL(3×15mL)萃取。然后将有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯, 1:1)和制备型HPLC(甲酸, 0.1%, 30%-50%乙腈)纯化,得到呈黄色固体的中间体I-3,即6-(4-氯苯基)-5-苯基-N-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]磺酰基]-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲酰胺(520mg)。

[0481] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =12.00(br s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.60(d, J=7.6Hz,

1H), 8.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.47 (br s, 1H), 3.93 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H)。

[0482] ii. 中间体I-4 ($R^3=5$ - (三氟甲基) -2-吡啶基)

[0483] 向来自步骤(i)的中间体I-3 (420mg, 803.2 μ mol, 1当量) 在乙腈 (4.2mL) 中的溶液中加入三氯化磷 (2.8mmol, 0.3mL, 3.5当量), 并将该混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌0.5h。然后添加2,6-二甲基吡啶 (3.2mmol, 0.37mL, 4当量), 并将混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌2.5h。冷却后, 将混合物倒入水 (10mL) 中, 并用乙酸乙酯15mL (3 \times 5mL) 萃取。然后将有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈黄色固体的中间体I-4, (2E) -6- (4-氯苯基) -5-苯基-N-[[5- (三氟甲基) -2-吡啶基] 磺酰基] -4,5-二氢-3H-吡嗪-2-甲醛肟氯化物 (540mg, 粗品)。

[0484] iii. 化合物8 ($R^3=5$ - (三氟甲基) -2-吡啶基) 外消旋物

[0485] 向N-甲脒基乙酰胺 (403mg, 4mmol, 4当量) 和来自步骤(ii)的中间体I-4 (540mg, 997.5 μ mol, 1当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5.4mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (5mmol, 0.87mL, 5当量)。然后将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2h。将混合物倒入水 (50mL) 中。该水性混合物用乙酸乙酯90mL (3 \times 30mL) 萃取。将有机层合并, 用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到残余物。

[0486] 残余物通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 和制备型HPLC (柱: PhenomenexTM Luna C18 150x 25mm, 10 μ m; 流动相: [水 (甲酸) - 乙腈]; B%: 45% - 75%, 10min) 纯化, 然后将级分浓缩以除去乙腈, 并冻干, 得到呈白色固体的外消旋化合物8, 即N-[(NE) -N-[[6- (4-氯苯基) -5-苯基-4,5-二氢-3H-吡嗪-2-基] -[[5- (三氟甲基) -2-吡啶基] 磺酰基氨基] 亚甲基] 甲脒基] 乙酰胺 (95mg)。

[0487] iv. 化合物8 ($R^3=5$ - (三氟甲基) -2-吡啶基) 异构体分离

[0488] 步骤(iii)的外消旋产物通过SFC (柱: DAICEL CHIRALPAKTM OD (250mm x 30mm, 10 μ m); 流动相: 在CO₂中的40% 甲醇 (0.1% 一水合氨), 4.6min) 分离, 得到具有以下性质的化合物8的异构体1和2。

[0489] 异构体1 (20mg, 100% 纯度), 呈白色固体。

[0490] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.48 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 8.24-7.82 (m, 2H), 7.54 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.38-7.14 (m, 8H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H)。

[0491] LCMS: (ES⁺) m/z=606.2 (M+H), R_t=0.950min。

[0492] SFC: ee值>99%, R_t=1.698min。

[0493] 异构体2 (35mg, 100% 纯度), 呈白色固体。

[0494] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =10.48 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.37-7.15 (m, 8H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (m, 1H)。

[0495] LCMS: (ES⁺) m/z=606.2 (M+H), R_t=0.960min。

[0496] SFC: ee值>99%, R_t=2.075min。

[0497] 实施例4-生物学性质

[0498] a) 试验设计

[0499] 第1天:

[0500] 使用聚乙烯亚胺 (PEI) 转染剂,用人CB1或CB1b受体和以下**bioSensAll**[®]测定之一悬浮转染HEK293细胞:GAPL-Gi2或 β -抑制蛋白质膜 (PM) 易位生物传感器 (+GRK2)。转染后立即将细胞直接接种于96孔板中。

[0501] 第4天 (转染后约65小时):

[0502] 在测量BRET信号之前,将细胞与腔肠素 (coelenterazine) (萤光素酶底物) 和不同的测试化合物一起孵育。

[0503] b) *BioSensAll*[®]平台描述。

[0504] 该项目中使用i) $G\alpha$ 质膜 (GAPL) 生物传感器和ii) β -抑制蛋白质膜易位生物传感器。

[0505] i) GAPL传感器用于监测在受体刺激后异源三聚体G蛋白在质膜处的活化。具体而言,这些多分子BRET传感器检测以G蛋白家族选择性方式与活性 $G\alpha$ 亚基相互作用的蛋白质的质膜募集。受体刺激后的G蛋白活化通常导致BRET信号的增加。

[0506] ii) 多分子 β -抑制蛋白膜募集生物传感器允许在GPCR活化后实时时空监测 β -抑制蛋白1和 β -抑制蛋白2。具体而言,这些 β -抑制蛋白传感器被设计用于检测蛋白质向质膜 (β -抑制蛋白PM) 的募集,以及定位到区室,从而导致BRET信号增加。

[0507] c) 细胞培养条件

[0508] HEK293细胞在补充有1%青霉素-链霉素 (Wisent; 目录号450-201-EL) 和2%或10%胎牛血清 (Wisent, 目录号090150) 的Dulbecco改良Eagle培养基 (DMEM) (Wisent; 目录号319-030-CL: 不含丙酮酸钠, 含4.5g/L葡萄糖, 不含L-谷氨酰胺) 中维持。

[0509] d) 转染和细胞接种

[0510] 用hCB1或hCB1b以及以上所列**bioSensAll**[®]测定之一共转染HEK293细胞。对于每种转染条件:

[0511] -转染的DNA的总量保持恒定在每mL待转染的细胞培养物1 μ g;必要时,使用鲑精DNA (Invitrogen, 目录号15632011) 作为“载体”DNA来补充质粒DNA (即生物传感器和接受体);

[0512] -PEI (聚乙烯亚胺25kDa线性, PolyScience, 目录号23966) 与DNA之比 (ug:ug) 固定在3:1。

[0513] 转染如下进行:

[0514] -DNA和PEI首先分别在150mM NaCl中稀释。每管中稀释液的体积对应于待转染的细胞培养体积的5%。

[0515] -一旦DNA和PEI被稀释,就将含PEI的溶液添加到DNA溶液中,并立即将DNA/PEI混合物涡旋5秒。

[0516] -将DNA/PEI混合物在室温下孵育至少20分钟,以允许形成DNA/PEI复合物。

[0517] -在孵育过程中,使HEK293细胞脱附、对其进行计数并重悬于培养基 (上文指定的组成) 中。

[0518] -在孵育期结束时,将DNA/PEI混合物添加至细胞。

[0519] -最终将细胞以每孔30000个细胞的密度分布在96孔板 (白色不透明96孔/微孔板,

Greiner, 目录号655083或CulturPlate-96, 白色不透明96孔微孔板, PerkinElmer, 目录号6005688) 中。

[0520] e) BRET测定

[0521] 在转染后约48小时:

[0522] -使用450-Select TS Biotek洗板器, 吸出培养基并替换为每孔100 μ l Hank平衡盐溶液缓冲液 (HBSS) (Wisent, 目录号319-067CL: 不含酚红; 含碳酸氢钠, 含钙和镁、含HEPES)。该过程总共进行两次 (即, 2次洗涤)。

[0523] -洗涤步骤后, 使用HP D300数字分配器 (Tecan) 将逐渐增加剂量 (12) 的测试化合物 (范围为0-600nM) 注入孔中。三至五分钟后, 向每个96孔板的第2-12列添加EC75的CP-55, 940 (对于GAPL-Gi2测定为0.1nM; 对于 β -抑制蛋白PM易位生物传感器 (+GRK2) 为100nM)。每块板上第1列的8个孔始终为对照保留 (即, 3个未处理的孔、2个注入EC75的CP-55, 940的孔和3个注入EC100的CP-55, 940的孔)。

[0524] -然后将板在湿润气氛中在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下孵育过夜 (16-18小时)。

[0525] -第二天, 按照以下方案进行BRET实验:

[0526] -向每个孔中加入10 μ l的20 μ M e-Coelenterazine Prolume Purple (甲氧基e-CITZ) (Nanolight, 目录号369), 终浓度为2 μ M。

[0527] -将板在轨道摇床上在室温下孵育5min。

[0528] -然后在Synergy NEO读板仪 (BioTek Instruments, Inc., USA; 滤波器: 400nm/70nm、515nm/20nm) 上以0.4秒的积分时间采集BRET读数。

[0529] f) 计算

[0530] 通过计算GFP受体发射的光 (515nm) 与萤光素酶供体发射的光 (400nm) 之比来确定BRET信号。所有BRET比均使用以下方程式进行标准化, 其中对阳性和阴性对照预先设定BRET值。标准化的BRET比被称为通用BRET (uBRET)。

[0531]
$$uBRET = ((BRET比 - A) / (B - A)) * 10000$$

[0532] 其中:

[0533] A = 从阴性对照的转染获得的BRET比

[0534] B = 从阳性对照的转染获得的BRET比

[0535] 使用GraphPad Prism 9中的四参数逻辑非线性回归模型对得到的剂量-响应曲线进行拟合。

[0536] 表1呈现了按实施例3制备的化合物1至8的异构体1和2的体外测定结果。

[0537] 表1-体外测定数据

	化合物	异构体	CB ₁ wt Gi2 EC ₅₀ (nM)	CB ₁ wt βarr2 EC ₅₀ (nM)
[0538]	1	1	430	>30,000
	1	2	1.2	3.3
	2	1	300	23,600
	2	2	0.65	1.5
[0539]	3	1	190	14,100
	3	2	0.64	1.3
	4	1	>30,000	>30,000
	4	2	0.67	1.4
	5	1	150	400
	5	2	0.43	0.72
	6	1	39	380
	6	2	0.68	2.6
	7	1	200	580
	7	2	0.42	2.1
	8	1	>30,000	>30,000
	8	2	1.9	8.5

[0540] 为了比较目的,还制备了在J.H.M.Lange等人,Biorg.Med.Chem.Lett.,19(2009),5675-5678中鉴定为化合物3的外消旋化合物。通过如上文举例说明的SFC分离两种异构体,并在本条件下对这两种异构体进行体外测试。结果表明,最具活性的异构体的Gi2 EC₅₀约为5.1nM,βarr2EC₅₀为28nM,而另一种异构体在两种测定中均无活性。

[0541] 在不脱离本发明的范围的情况下,可以对上述任何实施方案进行大量修改。本文中提及的任何参考文献、专利或科学文献文件均为了所有目的通过引用整体并入本文。