



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102007106 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 200980113158. 7

C07D 401/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 02. 27

C07D 401/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/06 (2006. 01)

61/032, 898 2008. 02. 29 US

A61K 31/551 (2006. 01)

A61P 17/08 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 17/10 (2006. 01)

2010. 10. 14

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 99/48913 A1, 1999. 09. 30, 说明书第

PCT/AU2009/000232 2009. 02. 27

1-89 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 03/013571 A1, 2003. 02. 20, 说明书第

W02009/105825 EN 2009. 09. 03

1-140 页.

(73) 专利权人 麦提卡公司

WO 2008/017852 A1, 2008. 02. 14, 说明书第

地址 澳大利亚维多利亚州

1-94 页.

审查员 邱晓伟

(72) 发明人 M·A·T·布莱斯科维克

P·J·凯西弟

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 田强

(51) Int. Cl.

C07D 243/08 (2006. 01)

权利要求书5页 说明书67页

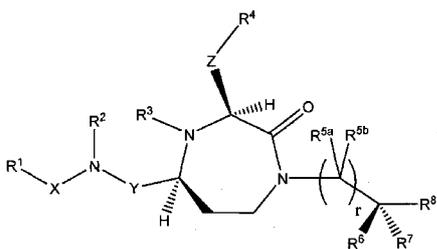
(54) 发明名称

3-取代的-1,4-二氮杂卓-2-酮黑皮质素-5受体拮抗剂

(57) 摘要

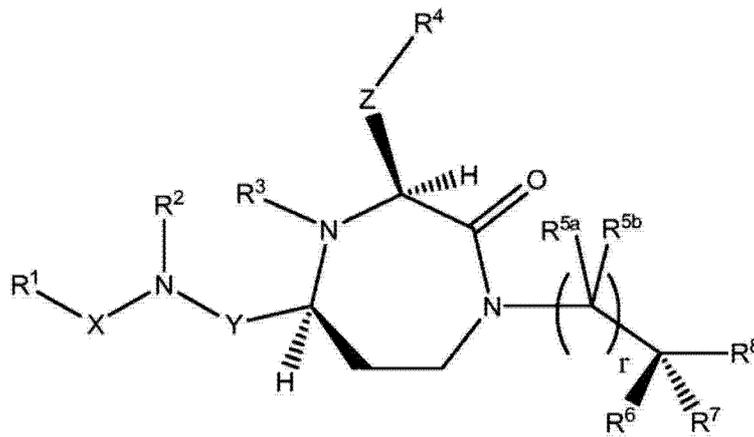
本发明提供了具有化学式 (I) 的化合物, 这些化合物对于调整黑皮质素-5受体 (MC5R) 的生物活性是有用的。本发明的化合物可用于治疗疾病和 / 或病况, 其中 MC5R 的下调是有益的。此类疾病和 / 或病况包括但不限于: 痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、癌症、以及炎性疾病。

CN 102007106 B



化学式 (I)。

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物：



化学式 (I)

其中：

Y 是一种具有化学式 $-(CR^9R^{10})_n-$ 的基团；

X 是 $-C(=O)-$ ；

Z 是一种具有化学式 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 的基团；

R^1 是选自下组，其组成为：可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、以及可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基；

R^2 和 R^3 各自是 H；

R^4 是选自下组，其组成为：H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、可任选地取代的 C-连接的 C_1-C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{20} 、 $SC(=O)R^{20}$ 、 SO_2R^{20} 、 OR^{20} 、 $ONR^{16}R^{17}$ 、 $OCR^{17}R^{18}R^{20}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ 、 $OC(=O)OR^{20}$ 、 $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ 、以及 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自是 H；

R^6 、 R^7 和 R^8 各自是独立地选自下组，其组成为：H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、以及可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基；

R^9 和 R^{10} 各自是 H；

R^{13} 和 R^{14} 各自是 H；

R^{15} 是选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自是独立地选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基，或

R^{16} 和 R^{17} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成了一种可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基基团；

n 是 1；

q 是选自下组的一个整数，该组的组成为：0、1、2、3、4、以及 5；

r 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1、2、3、以及 4；

其中每种可任选的取代基是独立地选自下组，其组成为：F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 、OH、

OCH₃、CF₃、OCF₃、NO₂、NH₂、以及 CN；

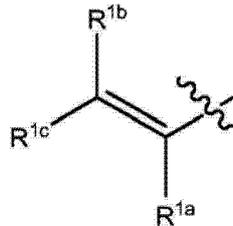
或它们的一种药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R¹ 是可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基。

3. 根据权利要求 2 所述的一种化合物,其中 R¹ 是一种可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基,该芳基选自下组,其组成为:可任选地取代的苯基和可任选地取代的萘基。

4. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R¹ 是可任选地取代的 C₂-C₁₂ 链烯基。

5. 根据权利要求 4 所述的一种化合物,其中 R¹ 是一种可任选地取代的 C₂-C₁₂ 链烯基,该链烯基具有以下化学式:



R^{1a} 是 H；

R^{1b} 是 H；

R^{1c} 是可任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基。

6. 根据权利要求 5 所述的一种化合物,其中 R^{1c} 是可任选地取代的苯基。

7. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 q 是选自下组,其组成为:1、2、3、以及 4。

8. 根据权利要求 7 所述的一种化合物,其中 q 是 1。

9. 根据权利要求 7 所述的一种化合物,其中 q 是 2。

10. 根据权利要求 7 所述的一种化合物,其中 q 是 3。

11. 根据权利要求 7 所述的一种化合物,其中 q 是 4。

12. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R⁴ 是选自下组,其组成为:H、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₂ 烷基、可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基、可任选地取代的 C-连接的 C₁-C₁₈ 杂芳基、C(=O)NR¹⁶R¹⁷、OR²⁰、以及 ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹。

13. 根据权利要求 12 所述的一种化合物,其中 R⁴ 是 C(=O)NR¹⁶R¹⁷。

14. 根据权利要求 13 所述的一种化合物,其中 R¹⁶ 和 R¹⁷ 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成一种可任选地取代的杂环烷基基团,该杂环烷基基团选自下组,其组成为:哌啶-1-基、哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、氮杂环丁-1-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基以及氮杂萘-1-基。

15. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自是独立地选自下组,其组成为:H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

16. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 r 是 1。

17. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R⁷ 是 H。

18. 根据权利要求 1 所述的一种化合物,其中 R⁶ 是选自下组,其组成为:H、甲基、乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、以及可任选地取代的苯基。

19. 根据权利要求 18 所述的一种化合物,其中 R⁶ 是可任选地取代的苯基。

20. 根据权利要求 1、18、或 19 中任一项所述的一种化合物,其中 R⁸ 是选自下组,其组成为: H、甲基、乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基-丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、己基、庚基、辛基、以及可任选地取代的苯基。

21. 根据权利要求 20 所述的一种化合物,其中 R⁸ 是甲基、乙基或苯基。

22. 一种化合物,所述化合物选自下组,其组成为:

N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-3-(2-(胍氧基)乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S, 5S)-3-丁基-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

(E)-N-(((3S, 5S)-3-丁基-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

(E)-N-(((3S, 5S)-3-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

N-(((3S, 5S)-3-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S, 5S)-3-(环己基甲基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

(E)-N-(((3S, 5S)-3-(环己基甲基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)两烯酰胺;

N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S, 5S)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺;

N-(((3S, 5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-2-氧代-1, 4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺;

N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

(E)-N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

(E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-咪唑-4-基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺;

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺;

(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺;

6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺;

(E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺;

N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S,5S)-3-丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;

6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)苄基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S,5S)-3-(3-(丁基(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂

；草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

6-氯-N-(((3S,5S)-3-己基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

6-氯-N-(((3S,5S)-3-(4-羟丁基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

N-(((3S,5S)-3-(2-(苄氧基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺；以及

6-氯-N-(((3S,5S)-3-异丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

或它们的一种药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1所述的一种化合物,其中所述化合物是3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-羟乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;或它的一种药学上可接受的盐。

24. 一种药物组合物,包括根据权利要求1至23中任一项所述的一种化合物、以及一种药学上可接受的载体或赋形剂。

25. 根据权利要求24所述的一种药物组合物,包含选自下组的一种第二治疗活性剂,该组的组成为:类视黄醇类、抗生素类、以及激素。

26. 根据权利要求25所述的一种药物组合物,其中该第二治疗活性剂选自下组,其组成为:异维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀、克林霉素、红霉素、米诺环素、四环素、过氧苯甲酰、屈螺酮、诺孕酯-乙炔雌二醇、以及醋酸环丙孕酮。

3- 取代的 -1,4- 二氮杂卓 -2- 酮黑皮质素 -5 受体拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及黑皮质素 -5 受体拮抗剂的领域。具体而言,本发明涉及 1,4- 二氮杂卓 -2- 酮类以及它们的衍生物的一种家族,它们是黑皮质素 -5 受体的拮抗剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 黑皮质素 -5 受体 (MC5R) 是一种 G- 蛋白偶联受体 (GPCR),它属于黑皮质素受体家族。到目前为止,已经分离并克隆了 5 种黑皮质素受体:MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、以及 MC5R。这些黑皮质素受体参与了多种生理功能,在生理过程中通过改变(即,一种统计学显著的增加或减少)或调整(例如,上调或下调)黑皮质素受体信号传导的活性而提供了用于治疗介入的多个机会。

[0003] 已经发表这些黑皮质素受体、以及它们作为用于治疗靶标的潜在性的综述(Wikberg 2001;Bohm 2006)。这些黑皮质素受体家族成员是通过自然的肽激动剂(如 ACTH 以及衍生自阿黑皮质素原(POMC)的黑色素细胞刺激性激素(α -、 β -、 γ -MSH))进行调节的,并且通过肽拮抗剂例如刺鼠信号蛋白(ASP)以及刺鼠相关肽(AGRP)进行调节的。MC1R 被广泛表达,并且与黑色素细胞中的色素沉着以及与免疫系统中所涉及的许多细胞内的炎症反应相关联。MC2R 不同与其他黑皮质素受体,因为它仅结合 ACTH 而不结合 MSH 配体。它在肾上腺(adrenal gland)中高度表达,并且控制了皮质类固醇的合成。MC3R 发现于脑部、但也在身体的其他地方发现,并且似乎在能量稳态、并且可能在性功能障碍的调节中发挥作用。MC4R 几乎只发现于脑部,还有一些报道它存在于其他地方。它一直与进食控制有力地相关联的,并且还涉及性欲。MC5R 广泛地表达于周围组织中,特别是在外分泌腺中,其中一些受体还表达于脑部。考虑到与这些黑皮质素受体相关联的活性的宽度,令人希望的是当寻找靶向这些受体之一时要选择性地,以便避免与这种家族中的另一个受体的拮抗作用或激动作用相关联的副作用。

[0004] MC5R 已经从多个物种中得到克隆并且表达,包括人类 1993 年(尽管在这篇文章中被称为 MC2)(Chhajlani 1993)、大鼠 1994 年(Griffon 1994)、小鼠 1994 年(Gantz 1994;Labbé1994)和 1995 年(Fathi1 995)、犬(Houseknecht 2003)、恒河猴(Huang 2000)、绵羊(Barrett 1994)、斑马鱼(Ringholm 2002)、金鱼(Cerdá-Reverter 2003)、白斑角鲨(Klovins 2004)、虹鳟(Haitina 2004)、和鸡(Ling 2004),而 MC5R 基因还在猪中被鉴定出(Kim 2000)。已经发表了覆盖人类(Wikberg 2002)、小鼠(Yamada 1997)、恒河猴(Fong 2003)、以及狗(Houseknecht 2003)中的 MC5R 序列的专利。

[0005] 通过多项研究显示 MC5R 已经牵涉到调节皮脂分泌,如在 2006 年所概括(Zhang 2006)。缺乏 MC5R 的小鼠具有减少的皮脂产生,正如通过使水从它们皮毛上脱落的能力的显著降低、以及从它们毛发中分离的一种降低量的皮脂所证明。显著地,这些小鼠在其他方面总体上是健康的,没有可容易见到的异常(外观、行为、生长、肌肉量、脂肪量、繁殖、基础性以及应激诱导性皮质酮、葡萄糖以及胰岛素水平)(Chen 1997)。另外的研究已经鉴定出

信息素的减少,这引起了小鼠之间攻击性行为方面的变化 (Caldwell 2002 ;Morgan 2004a ;Morgan 2004b ;Morgan 2006)。已敲除 MC5R 的 POMC- 衍生的肽天然配体的小鼠显示出一种相似的表现型 (Yaswen1999)。注射 α -MSH 的大鼠具有 30% -37% 的皮脂产生增加率,而去除神经中间叶 (MSH 的来源) 造成皮脂分泌下降 35%,当给予 α -MSH 时这种降低会修复 (Thody1973)。在大鼠中观察到了在 α -MSH 与睾酮之间的一种协同效应,其中睾酮增加了皮脂腺和细胞体积 (据推测是经由增加的增殖)、 α -MSH 增加了真皮脂肪形成、并且该组合增加了皮脂分泌 (Thody 1975a ;Thody 1975b)。

[0006] 细胞水平的人类皮脂细胞已经显示表达 MC5R,经由在显微解剖皮脂腺中检出 MC5R 的转录物 (Thiboutot 2000)、通过免疫染色在人面部的皮脂腺中检出 MC5R (Hatta 2001)、在人类皮脂腺、培养的人类皮脂细胞和大鼠包皮的细胞中检出 MC5R mRNA 和 MC5R (Thiboutot 2000)、并且在皮脂腺内通过用多克隆抗体染色检出作为点状颗粒的 MC5R,看见分化的但无未分化的皮脂细胞 (Zhang 2006)。MC5R mRNA 还在来自野生型小鼠的皮肤的皮脂腺中被检出,但未在 MC5R 敲除小鼠的皮肤切片中检出 (Chen 1997)。用霍乱毒素 (ChT)、牛垂体提取物 (BPE)、 α -MSH 或 NDP-MSH 对人类皮脂细胞进行的处理增加了脂类小滴形成、角鲨烯合成、以及 MC5R 表达 (Zhang 2003 ;Zhang 2006)。尽管 MC1R 和 MC5R 均已经在皮脂细胞中检出,与皮脂细胞分化相关的无血清条件相比,用 NDP-MSH 或 BPE 对原代人类皮脂细胞培养物进行的处理造成人类 MC5R 表达的一种实质性增加。无限增殖性皮脂细胞系 (SZ-95、TSS-1、和 SEB-1) 也显示出 MC5R 表达 (Jeong 2007 ;Smith 2007a ;Phan 2007)。这些研究提示 MC5R 拮抗剂在降低哺乳动物的皮脂分泌方面会是有用的,并且因此在治疗与过量皮脂分泌相关联的病况方面是有用的。

[0007] 具有 MC5R 拮抗剂活性 (138-320nM) 的 1,2,4-噻二唑衍生物家族被发现在人类皮脂细胞培养物中以及在局部施用至移植到免疫缺陷小鼠的人类皮肤上时均降低了皮脂形成 (Eisinger 2003a-d ;2006a, b)。

[0008] 过量的皮脂分泌、或皮脂溢是一种常见的苦恼。皮脂腺存在于身体的大部分,其中在面部、头皮和上躯干大腺体的密集分布 (Simpson and Cunliffe p43. 1)。皮脂分泌是部分地取决于雄激素的,可能部分地由 5α -还原酶将睾酮处理成 5α -DHT (双氢睾酮) 而介导的。皮脂是由脂类的一种物种特异性混合物组成的。在人体中,这是由大约 58% 的甘油酯、26% 蜡酯、12% 角鲨烯、以及 4% 胆固醇 / 胆固醇酯组成的 (Simpson and Cunliffe p43. 5)。角鲨烯的存在几乎是人类皮脂的专一性特征。皮脂的功能并没有得到很好地限定,但是它被认为具有抑制真菌的特性、并且在由表皮损失水分以及表皮的水抵抗性方面发挥作用 (Simpson and Cunliffe p43. 6 ;Danby2005 ;Porter 2001 ;Shuster 1976 ;Kligman 1963)。

[0009] 过量的皮脂分泌已经与寻常痤疮的发展相关联。寻常痤疮是一种常见的疾病,影响到估计世界人口的 80% (在他们生活的某一阶段)。与任何其他疾病相比,人更可能发展痤疮,尽管严重程度变化非常大 (Simpson and Cunliffe p43. 16)。痤疮在 14-19 岁青少年中的流行和严重程度达到峰值,其中大约 35-40% 受影响,但在显著数量的患者 (7-24%) 中它持续超过 25 岁 (Simpson and Cunliffe p43. 15)。在治疗痤疮的患者中,一项研究发现 80% 在 30-40 岁的年龄仍具有症状 (Simpson and Cunliffe p43. 16)。尽管痤疮不是一种威胁寿命的疾病,它可以对患者的生活质量造成严重的影响 (Follador 2006),其中一项严重痤疮患者的研究显示出与更为严重的慢性医学病况 (如哮喘、癫痫、糖尿病、背痛或关节

炎)相类似的影响(Mallon 1999)。

[0010] 据信痤疮的发病机理涉及四个主要因素:(i)增加的皮脂产生(皮脂溢)、(ii)这些毛囊皮脂腺管的高度角质化/阻塞(粉刺产生)、(iii)该管具有痤疮丙酸杆菌的感染,以及(iv)毛囊皮脂腺管的炎症(Simpson and Cunliffe p43.15;Williams 2006)。多项研究已经证明了在增加的皮脂产生与痤疮的存在以及严重程度之间的一种明确的联系(Simpson and Cunliffe p43.17;Youn 2005;Piérard 1987;Harris 1983;Cotterill1981;Thody 1975c;Pochi 1964)。一项2007年的研究发现了在青春期前的儿童中在皮脂排泄物与痤疮的发展之间的一种相关性(Mourelatos 2007)。皮脂是痤疮丙酸杆菌的主要营养物,因此皮脂的减少将会减少随后的细菌感染和炎症应答。

[0011] 雄性性激素显示出在痤疮的发展方面发挥作用,与皮脂的产生具有强相关性(Makrantonaki 2007)。FDA批准了两种口服避孕药剂用于治疗寻常痤疮(Harper2005),并且这些化合物显示出通过降低雄激素介导的皮脂形成而起作用。饮食(Cordain 2005;Smith 2007b)、应激(Zouboulis 2004)和遗传因素(Goulden1999;Bataille 2006)也可能在痤疮方面起作用,也潜在地经由增加的皮脂产物而起作用。

[0012] 针对寻常痤疮的当前治疗主要集中在治疗这种疾病的感染阶段和炎症阶段,其中单独使用或联合使用了大量的局部抗生素(例如,过氧苯甲酰、四环素、红霉素、克林霉素)以及类视黄醇(例如,视黄酸、异维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀)的不同配制品;这些配制品中有一些还具有抗炎作用(Simpson and Cunliffe p43.36-43.38)。这些治疗中多数的效力有限,特别是对于痤疮的严重情况。一个增长的问题是痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)的抗生素-抗性株的发展(Simpson and Cunliffe p43.37,43.46;Williams 2006)。局部类视黄醇和过氧苯甲酰均引起皮肤刺激,并且类视黄醇可以引起光敏性(Williams 2006)。口服疗法包括异维甲酸、抗生素、激素、以及类固醇。在女性中,抗雄激素已经显示出降低皮脂的产生(减低大约40%-80%,尽管没有安慰剂对照组)并且改进了痤疮(Simpson and Cunliffe p43.44;Burke 1984;Goodfellow 1984)。基于激光和紫外线的治疗日益获得接受,并且被认为通过对皮脂腺进行加热、随后降低皮脂的形成而起作用;其中所测量的皮脂形成以及痤疮损害均降低(Jih 2006;Bhardwaj 2005)。在可供用于痤疮的多种疗法中,只有口服异维甲酸和激素疗法通过调节皮脂腺以减少皮脂分泌而发挥作用(Clarke 2007)。

[0013] 最有效的痤疮治疗、口服异维甲酸(13-顺式-视黄酸, RoAccutane, Accutane)于1983年被引入,并且仍然是临床上最有效的抗痤疮疗法。它是仅有的已知具有强亚抑制(sebusuppressive)活性的治疗,在治疗8-12周之后使皮脂排泄物降低高达90%(60-70%,通过2周)(Simpson and Cunliffe p43.47;Jones 1983;Goldstein1982;King 1982)。相比之下,局部类视黄醇没有影响皮脂的产生。口服异维甲酸也是抗炎的,降低了粉刺产生,并且降低了痤疮丙酸杆菌感染。这种作用机制仍是不清楚的,并且异维甲酸的代谢物显示出发挥一种显著的作用。异维甲酸在人类无限增殖化SEB-1皮脂细胞培养物中诱导了凋亡和细胞周期停滞(Nelson 2006)。不幸的是,口服异维甲酸具有严重的副作用;最显著地是,它是一种致畸物并且在美国使用时要求登记程序。FDA已经发布了一项针对在线购买异维甲酸的警告。在治疗过程中,还推荐针对禁食脂质和肝功能进行血液测试(Williams 2006)。异维甲酸已经牵涉(尽管不是实质性的)不良的心理学效应,包括自杀和抑郁(Marqueling 2005)。

[0014] 其他形式的痤疮（如聚合性痤疮或暴发性痤疮）还可以响应于一种皮脂减少剂。皮脂溢、或过量的皮肤油产生经常是与严重性痤疮相关联的。脂溢性皮炎（SD）是一种与头皮、面部、和躯干的皮脂富集区相关联的皮肤病，伴有鳞样、脱屑、红痒的皮肤，影响人口的3% -5%；头皮屑代表这种皮炎的轻度型式，影响人口的15% -20%。在患有帕金森氏病或移动障碍（mood disorder）（面瘫、眶上神经损伤、脊髓灰质炎、脊髓空洞症、四肢麻痹、单侧的加塞氏神经节损伤、以及那些患有HIV/AIDS）的患者中皮脂溢和SD显得更为常见（Plewig 1999）。研究已经显示脂溢性皮炎还与慢性酒精性胰腺炎、乙型肝炎病毒、以及不同的癌症相关联。它在患有遗传性紊乱（如唐氏综合症、家族性良性天疱疮（Hailey-Hailey disease）、以及心-面皮肤综合症的患者中也是常见的（Gupta 2004）。MC5R拮抗剂对于治疗这些适应症可能是有用的。

[0015] 尽管罕见，已经对涉及皮脂腺或皮脂细胞的多种肿瘤进行了说明（例如Ide1999；Mariappan 2004；Kruse 2003）。米尔-多里氏综合症由与一种内在的腺瘤（通常为结肠、乳房、卵巢、或前列腺）相关联的皮脂腺腺瘤组成。防止皮脂细胞分化可能提供用于使肿瘤生长停止的有效治疗。口服异维甲酸已经用于这种目的（Graefe2000）。皮脂增生是皮脂腺的一种良性增生，在皮肤表面（通常为面部）生成带黄色的小丘疹。这种疾病与过量未分化的皮脂细胞增殖相关联，但并不与过量的皮脂形成相关联。异位的皮脂腺（福代斯点）在口中或阴茎体上发现了类似的黄色丘疹。这两者均响应于口服的异维甲酸（isotretinoin）。降低皮脂细胞增殖的一种化合物可以是一种有效治疗。

[0016] α -MSH 在人类中显示抑制免疫力的作用，抑制多种炎症反应，并且MC5R已经牵涉到这些免疫调节活性。MC5R的mRNA被发现高水平地表达于人类CD4+T辅助（Th）细胞中，并且在其他的人类周围血液白细胞中以中等水平表达（Andersen2005）。在小鼠中，MC5R在淋巴样器官中被检出（Labbé、1994），并且MC5R在小鼠前体-B-淋巴细胞的表面被发现，其中它显示出介导JAK2信号传导通路的 α -MSH激活、增强细胞增殖（Buggy 1998）。由 α -MSH对CD25+CD4+调节的T细胞进行的诱导也显示出是经由MC5R的（Taylor 2001）。

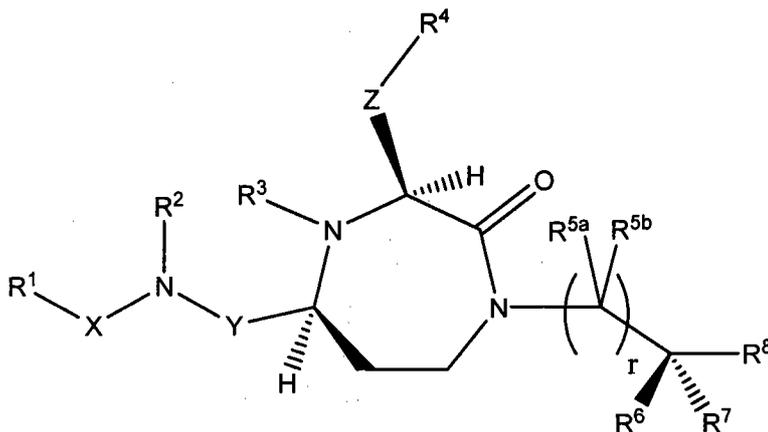
[0017] 出于如以上说说明的原因，应当希望的是提供可用于多个治疗区域的MC5R拮抗剂。生物学信号的治疗性调节包括MC5R介导的细胞事件的调整，尤其包括在MC5R结合与激活或失活分子之前、或其他的调节MC5R活性的药剂的相互作用的抑制或增效作用。这样调节MC5R的一种增加的能力可能促进用于调整皮脂分泌或其他生物过程、以及用于治疗与此类通路相关联的病况（例如按照以上所说明的痤疮）的方法的发展。

[0018] 诸位申请人目前已经鉴定出展示MC5R拮抗剂活性的1,4-二氮杂萘-2-酮的家族，它们应当在治疗MC5R相关的病况方面是有用的。

发明内容

[0019] 本发明提供了具有化学式(I)的化合物：

[0020]



[0021] 化学式 (I)

[0022] 其中：

[0023] Y 是一种具有化学式 $-(CR^9R^{10})_n-$ 的基团；

[0024] X 是选自下组，其组成为： $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_s-$ 、以及 $-S(=O)_2-$ ；

[0025] Z 是一种具有化学式 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 的基团；

[0026] R^1 是选自下组，其组成为： H 、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0027] R^2 和 R^3 各自是独立地选自下组，其组成为： H 、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0028] R^4 是选自下组，其组成为： H 、 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、可任选地取代的 $C-$ 连接的 C_1-C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{20} 、 $SC(=O)R^{20}$ 、 SO_2R^{20} 、 OR^{20} 、 $ONR^{16}R^{17}$ 、 $OCR^{17}R^{18}R^{20}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ 、 $OC(=O)OR^{20}$ 、 $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ 、以及 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ ；

[0029] R^{5a} 和 R^{5b} 各自是独立地选自下组，其组成为： H 、卤素、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 羟烷基、以及 C_1-C_{12} 卤烷基，或

[0030] R^{5a} 和 R^{5b} 中的一个或多个当与 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或多个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种选自下组的部分，该组的组成为：一种可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0031] R^6 、 R^7 和 R^8 各自是独立地选自下组，其组成为： H 、卤素、羟基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_1-C_{10} 杂链烯基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、可任选地

取代的氨基、可任选地取代的羧基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、可任选地取代的硫代基 (thio), 或

[0032] (a) 当与它们所附连的碳原子合在一起时, R^6 、 R^7 和 R^8 中的两个或多个形成了一种选自下组的部分, 该组的组成为: 可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基, 或

[0033] (b) R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或多个当与 R^{5a} 和 R^{5b} 中的一个或多个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种选自下组的部分, 该组的组成为: 一种可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;

[0034] R^9 和 R^{10} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H 以及可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基;

[0035] R^{11} 和 R^{12} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H 以及可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基;

[0036] R^{13} 和 R^{14} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H、卤素、OH、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{12} 卤烷基、 C_1 - C_{12} 羟烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基 (alkyloxy)、以及 C_1 - C_{12} 卤烷氧基 (haloalkyloxy), 或

[0037] 当与它们所附连的碳合在一起时, R^{13} 和 R^{14} 形成了一种 C_3 - C_{12} 环烷基基团, 或

[0038] R^{13} 或 R^{14} 中的一个当与 R^{15} 或 R^{20} 中的一个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种环基团;

[0039] R^{15} 是独立地选自下组, 其组成为: H、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基,

[0040] R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基, 或

[0041] R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、和 R^{20} 中的任何两个当与它们所附连的氮原子合在一起时形成了一种可任选地取代的环基团, 或

[0042] R^{15} 或 R^{20} 当与 R^{13} 或 R^{14} 中的一个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种环基团;

[0043] n 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 1、2、3、以及 4;

[0044] q 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 0、1、2、3、4、以及 5;

[0045] r 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 1、2、3、以及 4;

[0046] s 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 1、2、3、以及 4;

[0047] 或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0048] 本发明还涉及多种药物组合物, 这些药物组合物包含本发明的化合物以及一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

具体实施方式

[0049] 在本说明书中使用了大量熟练的读者 (addressee) 所熟知的术语。尽管如此, 为了清楚的目的, 在此对多个术语进行了定义。

[0050] 如在此所使用的, 术语“未取代的”是指没有取代基或仅有的取代基是氢。

[0051] 如贯穿本说明书所使用的, 术语“可任选地取代的”表示该基团可以或不可以被进

一步取代或稠合（这样就形成了一种缩合的多环系统），具有一个或多个非氢的取代基基团。在某些实施方案中，这些取代基基团是一个或多个独立地选自下组的基团，该组的组成为：卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、卤链烯基、卤炔基、杂烷基、环烷基、环链烯基、杂环烷基、杂环链烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基链烯基、杂环烷基链烯基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷氨基羰基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环链烯氧基、杂环烷氧基、杂环链烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、酰氨基、氨基烷基、芳氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=NOH)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)OR^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ 、 $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$ 、 $NR^aSO_2R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $OC(=O)NR^aR^b$ 、 $OC(=O)R^a$ 、以及酰基，

[0052] 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 各自是独立地选自下组，其组成为： H 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 卤烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环链烯基、 C_1 - C_{12} 杂环烷基、 C_1 - C_{12} 杂环链烯基、 C_6 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{18} 杂芳基、以及酰基，或者 R^a 、 R^b 、 R^c 以及 R^d 中的任意两个或多个当与它们所附连的原子合在一起时形成了一种具有 3 至 12 个环原子的杂环体系。

[0053] 在一个实施方案中，可任选的取代基各自是独立地选自下组，其组成为：卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、卤链烯基、卤炔基、杂烷基、环烷基、环链烯基、杂环烷基、杂环链烯基、芳基、杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环链烯氧基、杂环烷氧基、杂环链烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、杂芳基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、酰氨基、氨基烷基、芳氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、氨基烷基、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、以及酰基。

[0054] 特别适合的可选的取代基的实例包括： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 、以及 CN 。

[0055] 在以下多种取代基的定义中，确定了“该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团”。这旨在预示该术语的使用旨在涵盖以下情况，其中该基团是在该分子的两个其他部分之间的一种连接物、同时其中它是一个末端部分。使用术语烷基作为一个例子，一些公开文件会使用术语“烯炔”用于一种桥联基团，并且因此在这些其他的公开文件中在术语“烷基”（末端基团）与“烯炔”（桥联基团）之间存在着区别。在本申请中，不存在这种区别并且大多数基团可以是一种桥联基团或一种末端基团。

[0056] 几个术语之前带有表明在该部分中所存在的碳原子数目的修饰语。例如，在术语“烷基”前面的修饰语“ C_1 - C_6 ”表明该烷基部分具有从 1 至 6 个碳原子。此外，在术语“杂芳基”前面的修饰语“ C_1 - C_{18} ”表明该杂芳香族环可以具有从 1 至 18 个碳原子作为在这个环系统中原子总数的一部分。

[0057] “酰基”是指一种 $R-C(=O)-$ 基团，其中 R 基团可以是如在此所定义的一种烷基、环烷基、杂环烷基；芳基或杂芳基基团。酰基的实例包括乙酰基和苯甲酰基。该基团可以是

一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0058] “酰氨基”是指一种 $R-C(=O)-NH-$ 基团,其中 R 基团可以是如在此所定义的一种烷基、环烷基、杂环烷基,芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分

[0059] “链烯基”作为一种基团或一种基团的一部分表示含有至少一个碳-碳双键的一种脂肪烃基团,并且它可以是直链或支链的,在正链中优选地具有 2-14 个碳原子、更优选 2-12 个碳原子、最优选 2-6 个碳原子。该基团在正链中可以含有多个双键,并且各自的取向独立地是 E 或 Z。示例性的链烯基基团包括但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、以及壬烯基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0060] “链烯氧基”是指一种链烯基 $-O-$ 基团,其中链烯基是如在此所定义的。优选的链烯氧基基团是 C_1-C_6 链烯氧基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0061] “烷基”作为一种基团或一种基团的一部分是指一种直链或支链的脂肪烃基团,优选一种 C_1-C_{14} 烷基、更优选一种 C_1-C_{10} 烷基、最优选 C_1-C_6 ,除非另有指出。适合的直链和支链的 C_1-C_6 烷基取代基的实例包括:甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-丁基、己基、以及类似基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0062] “烷氨基”包括单烷氨基和二烷氨基,除非有所限定。“单烷氧基”是指一种烷基 $-NH-$ 基团,其中烷基是如在此所定义。“二烷氨基”是指一种 $(\text{烷基})_2N-$ 基团,其中每个烷基可以是相同的或不同的、并且各自是如在此对于烷基所定义的。该烷基基团优选是一种 C_1-C_6 烷基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0063] “烷氨基羰基”是指具有化学式 $(\text{烷基})_x(H)_yNC(=O)-$ 的一种基团,其中 x 是 1 或 2,并且 x+y 之和 = 2。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0064] “烷氧基”是指一种烷基 $-O-$ 基团,其中烷基是如在此所定义。优选地,该烷氧基是一种 C_1-C_6 烷氧基。实例包括但不限于甲氧基和乙氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0065] “烷氧基烷基”是指一种烷氧基-烷基-基团,其中这些烷氧基和烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0066] “烷氧基芳基”(“Alkyloxyary”)是指一种烷氧基-芳基-基团,其中这些烷氧基和芳基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个芳基基团键合到该分子的其余部分。

[0067] “烷氧基羰基”是指一种烷基 $-O-C(=O)-$ 基团,其中烷基是如在此所定义的。该烷基基团优选是一种 C_1-C_6 烷基基团。实例包括但不限于甲氧羰基和乙氧羰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0068] “烷氧基环烷基”是指一种烷氧基-环烷基-基团,其中这些烷氧基和环烷基部分

是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个环烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0069] “烷氧基杂芳基”是指一种烷氧基-杂芳基-基团,其中这些烷氧基和杂芳基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂芳基基团键合到该分子的其余部分。

[0070] “烷氧基杂环烷基”是指一种烷氧基-杂环烷基-基团,其中这些烷氧基和杂环烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂环烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0071] “烷基亚磺酰基”是指一种烷基-S(=O)-基团,其中烷基是如在此所定义的。该烷基基团优选是一种 C₁-C₆ 烷基基团。示例性的烷基亚磺酰基基团包括但不限于甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0072] “烷基磺酰基”是指一种烷基-S(=O)₂-基团,其中烷基是如在此所定义的。该烷基基团优选是一种 C₁-C₆ 烷基基团。实例包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0073] “炔基”作为一种基团或一种基团的一部分是指含有一个碳-碳三键的一种脂肪烃基团,并且它可以是直链或支链的,优选在正链中具有从 2 至 14 个碳原子、更优选 2 至 12 个碳原子、更优选 2 至 6 个碳原子。示例性的结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0074] “炔氧基”是指一种炔基-O-基团,其中炔基是如在此所定义的。优选的炔氧基基团是 C₁-C₆ 炔氧基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0075] “氨基烷基”是指一种 NH₂-烷基-基团,其中该烷基基团是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0076] “氨基磺酰基”是指一种 NH₂-S(=O)₂-基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0077] “芳基”作为一种基团或一种基团的一部分表示 (i) 一种可任选地取代的单环的、或稠合多环的、芳香族的碳环(具有全部是碳的环原子的环结构),优选每个环具有从 5 至 12 个原子。芳基基团的实例包括:苯基、萘基、以及类似物;(ii) 一种可任选地取代的部分饱和的二环的芳香族碳环部分,其中一种苯基以及一种 C₅₋₇ 环烷基或 C₅₋₇ 环链烯基基团被稠合在一起形成了一种环结构,如四氢萘基、茛基或茛满基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。典型地,一种芳基基团是一种 C₆-C₁₈ 芳基基团。

[0078] “芳基链烯基”是指一种芳基-链烯基-基团,其中这些芳基和链烯基是如在此所定义的。示例性的芳基链烯基基团包括苯基烯丙基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0079] “芳烷基”是指一种芳基-烷基-基团,其中这些芳基和烷基是如在此所定义的。优选地,芳烷基基团含有一种 C₁₋₅ 烷基部分。示例性的芳烷基基团包括:苄基、苯乙基、1-萘

甲基和 2- 萘甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0080] “芳基烷氧基”是指一种芳基 - 烷基 -O- 基团,其中这些烷基和芳基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0081] “芳氨基”包括单芳氨基和二芳氨基,除非有所限定。单芳氨基是指具有化学式芳基 NH 的一种基团,其中芳基是如在此所定义的。二芳氨基是指具有化学式 (芳基)₂N 的一种基团,其中每个芳基可以是相同的或不同的,并且各自是如在此对于芳基所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0082] “芳基杂烷基”是指一种芳基 - 杂烷基 - 基团,其中这些芳基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0083] “芳氧基”是指一种芳基 -O- 基团,其中该芳基是如在此所定义的。优选地,该芳氧基是一种 C₆-C₁₈ 芳氧基,更优选一种 C₆-C₁₀ 芳氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0084] “芳基磺酰基”是指一种芳基 -S(=O)₂- 基团,其中该芳基基团是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0085] 一个“键”是在一种化合物或分子的多个原子之间的一种连接物。这种键可以是一种单键、一种双键、或一种三键。

[0086] “环基团”是指饱和的、部分地未饱和的或完全未饱和的单环的、二环的或多环的环系统。环基团的实例包括:环烷基、环链烯基以及芳基。

[0087] “环链烯基”是指一种非芳香族单环的或多环的环系统,含有至少一个碳 - 碳双键并且每个环优选具有从 5 至 10 个碳原子。示例性的单环的环链烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。这种环链烯基基团可以由一个或多个取代基团取代的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0088] “环烷基”是指一种饱和的单环的或稠合的或螺旋的多环的碳环,每个环优选含有从 3 至 9 个碳,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基以及类似物,除非另外说明。它包括单环系统(如环丙基和环己基)、二环系统(如十氢化萘)、以及多环系统(如金刚烷)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0089] “环烷基烷基”是指一种环烷基 - 烷基 - 基团,其中这些环烷基和烷基部分是如在此所定义的。示例性的单环烷基烷基基团包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、以及环庚基甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0090] “环烷基链烯基”是指一种环烷基 - 链烯基 - 基团,其中这些环烷基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0091] “环烷基杂烷基”是指一种环烷基 - 杂烷基 - 基团,其中这些环烷基和杂烷基部分

是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0092] “环烷氧基”是指一种环烷基 -O- 基团,其中该环烷基是如在此所定义的。优选地,该环烷氧基是一种 C_1-C_6 环烷氧基。实例包括但不限于环丙烯氧基和环丁烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0093] “环链烯氧基”是指一种环链烯基 -O- 基团,其中该环链烯基是如在此所定义的。优选地,该环链烯氧基是一种 C_1-C_6 环链烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0094] “卤烷基”是指一种如在此定义的烷基基团,其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子,该卤素原子选自下组,其组成为:氟、氯、溴、以及碘。一种卤烷基基团典型地具有化学式 $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$, 其中 X 各自是独立地选自下组,其组成为:F、Cl、Br、以及 I。在这种类型的基团中, n 典型地是从 1 至 10、更优选从 1 至 6、最优选 1 至 3。m 典型地是 1 至 6、更优选 1 至 3。卤烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、以及三氟甲基。

[0095] “卤链烯基”是指一种如在此所定义的链烯基基团,其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子,该卤素原子独立地选自下组,其组成为:F、Cl、Br、以及 I。

[0096] “卤炔基”是指一种如在此所定义的炔基基团,其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子,该卤素原子独立地选自下组,其组成为:F、Cl、Br、以及 I。

[0097] “卤素”代表氯、氟、溴、或碘。

[0098] “杂烷基”是指一种直链或支链的烷基基团,优选在该链中具有从 2 至 14 个碳、更优选 2 至 10 个碳、它们中的一个或多个已经被替换一种杂原子,该杂原子选自下组,其组成为:S、O、P、以及 N。示例性的杂烷基包括烷基醚类、仲烷基胺类和叔烷基胺类、酰胺类、烷基硫类、以及类似物。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0099] “杂芳基”单独或作为一种基团的一部分是指含有一种芳香环(优选一个 5 或 6 元芳香环)的基团,在该芳香环中具有一个或多个杂原子作为环原子,其中这些环原子的其余部分是碳原子。适合的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的实例包括:噁吩、苯并噁吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁嗪、苯并异噁唑、萘并 [2,3-b] 噁吩、呋喃、异吲哚、氧杂蒽酮(xantholene)、吩噁嗪(phenoxatine)、吡咯、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、四唑、吡啶、异吡啶、1H- 吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、噌啉、咪唑、菲啶、吡啶、吩嗪、噁唑、异噁唑、吩噁嗪、噁唑、异噁唑、呋喃、吩噁嗪、2-、3- 或 4- 吡啶基、2-、3-、4-、5-、或 8- 喹啉基、1-、3-、4-、或 5- 异喹啉基、1-、2-、或 3- 吡啶基、以及 2-、或 3- 噁吩基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0100] “杂芳基烷基”是指一种杂芳基 - 烷基基团,其中这些杂芳基和烷基部分是如在此所定义的。优选的杂芳基烷基基团包含一种低级烷基部分。示例性的杂芳基烷基基团包括吡啶基甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0101] “杂芳基链烯基”是指一种杂芳基 - 链烯基 - 基团,其中这些杂芳基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0102] “杂芳基杂烷基”是指一种杂芳基 - 杂烷基 - 基团,其中这些杂芳基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0103] “杂芳氧基”是指一种杂芳基 -O- 基团,其中该杂芳基是如在此所定义的。优选地,该杂芳氧基是一种 C_1-C_{12} 杂芳氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0104] “杂环”是指饱和的、部分地未饱和的或完全未饱和的单环的、二环的或多环的环系统,包含至少一个选自下组的杂原子作为一种环原子,该组的组成为:氮、硫和氧。杂环部分的实例包括杂环烷基、杂环链烯基、以及杂芳基。

[0105] “杂环链烯基”是指如在此所定义的一种杂环烷基,但是包含至少一个双键。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0106] “杂环烷基”是指一种饱和的单环的、二环的或多环的环,含有至少一个选自下组的杂原子,该组的组成为:氮、硫、氧,在至少一个环中优选从 1 至 3 个杂原子。每个环优选是从 3 至 10 元的,更优选 4 至 7 元的。适合的杂环烷基取代基的实例包括:吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基 (piperazyl)、四氢吡喃基、吗啉代 (morphilino)、1,3- 二氮杂 萘 (diazapane)、1,4- 二氮杂 萘、1,4- 氧杂氮杂 萘 (oxazepane)、以及 1,4- 氧杂硫杂 萘 (oxathiapane)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0107] “杂环烷基烷基”是指一种杂环烷基 - 烷基 - 基团,其中这些杂环烷基和烷基部分是如在此所定义的。示例性的杂环烷基烷基基团包括 (2- 四氢呋喃基) 甲基、(2- 四氢噻吩基) 甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0108] “杂环烷基链烯基”是指一种杂环烷基 - 链烯基 - 基团,其中这些杂环烷基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0109] “杂环烷基杂烷基”是指一种杂环烷基 - 杂烷基 - 基团,其中这些杂环烷基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0110] “杂环烷氧基”是指一种杂环烷基 -O- 基团,其中该杂环烷基是如在此所定义的。优选地,该杂环烷氧基是一种 C_1-C_6 杂环烷氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0111] “杂环链烯氧基”是指一种杂环链烯基 -O- 基团,其中该杂环链烯基是如在此所定义的。优选地,该杂环链烯氧基是一种 C_1-C_6 杂环链烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0112] “羟烷基”是指一种如在此所定义的烷基基团,其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种 OH 基团。一种羟烷基基团典型地具有化学式 $C_nH_{(2n+1-m)}(OH)_m$ 。在这种类型的基团中,n 典型地是从 1 至 10、更优选从 1 至 6、最优选 1 至 3。m 典型地是 1 至 6、更优选 1 至 3。

[0113] 除非另外说明,“低级烷基”作为一种基团是指一种脂肪烃基团,它可以是直链或支链的,在该链中具有 1 至 6 个碳原子,更优选 1 至 4 个碳原子,如甲基、乙基、丙基 (正丙

基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基、或叔丁基)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0114] “亚磺酰基”是指一种 $R-S(=O)-$ 基团,其中 R 基团可以是如在此所定义的 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0115] “亚磺酰基氨基”是指一种 $R-S(=O)-NH-$ 基团,其中 R 基团可以是如在此所定义的 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0116] “磺酰基”是指一种 $R-S(=O)_2-$ 基团,其中 R 基团可以是如在此所定义的 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0117] “磺酰基氨基”是指一种 $R-S(=O)_2-NH-$ 基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0118] 应当理解,包括在具有化学式 (I) 的化合物家族中的是同分异构形式,包括非对映异构体、对映异构体、互变异构体、以及处于“E”或“Z”构型异构体的几何异构体、或 E 与 Z 异构体的一种混合物。还应当理解,一些同分异构形式(如非对应异构体、对映异构体、以及几何异构体)可以通过物理和/或化学方法、并且由在本领域中的普通技术人员进行分离。

[0119] 所披露的实施方案的这些化合物中有一些化合物可能作为单一的立体异构体、消旋体、和/或对映异构体和/或非对应异构体的混合物而存在。所有此类单一的立体异构体、消旋体、以及它们的混合物旨在包括在所说明的和权利要求的主题范围之内。

[0120] 本发明包括具有化学式 (I) 的所有药学上可接受的、同位素标记的化合物,其中一个或多个原子具有与自然界中通常发现的原子量或质量数相同的原子序数、但具有不同的原子量或质量数。

[0121] 适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括:氢的同位素,如 2H 和 3H ;碳的同位素,如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯的同位素,如 ^{36}Cl ;氟的同位素,如 ^{18}F ;碘的同位素,如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮的同位素,如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧的同位素,如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷的同位素,如 ^{32}P ;以及硫的同位素,如 ^{35}S 。

[0122] 某些具有化学式 (I) 的同位素标记的化合物(例如,结合一种放射性同位素的那些化合物)在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。放射性同位素氚(即 3H)和碳-14(即 ^{14}C) 鉴于它们易于结合以及立即可用的检测手段对于这种目的是特别有用的。

[0123] 用更重的同位素例如氘(即 2H) 进行的取代可能提供由于更高的代谢稳定性所产生的某些治疗性优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,并且因此在一些情况下可以是优选的。

[0124] 用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、以及 ^{13}N) 进行的取代在用于检查底物受体占据的正电子断层扫描(PET) 研究中是有用的。

[0125] 具有化学式 (I) 的同位素标记的化合物总体上可以通过本领域内的普通技术人员所已知的常规技术、或使用适当的同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂通过与在所附实例以及制备中所说明的那些相类似的处理进行制备的。

[0126] 额外地,化学式(I)旨在覆盖(当可适用时)这些化合物的溶剂化物形式、连同非溶剂化物形式。因此,每个化学式包括具有所示结构的化合物,包括水合形式、连同非水合形式。

[0127] 术语“药学上可接受的盐类”是指维持以上所鉴定的化合物的令人希望的生物活性的盐类,并且包括药学上可接受的酸加成盐类和碱加成盐类。具有化学式(I)的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐类可以从一种无机酸或从一种有机酸制备的。此类无机酸的实例是盐酸、硫酸、以及磷酸。适当的有机酸可以是选自:脂肪族的、脂环族的、芳香族的、杂环的羧基和磺酸类别的有机酸的,它们的实例是:甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸、芳基磺酸。有关药学上可接受的盐类的额外信息可见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在固体药剂的情况下,本领域中的普通技术人员应当理解的是本发明的化合物、药剂、以及盐类可以按照不同的结晶形式或多晶型形式而存在,所有这些旨在处于本发明以及所限定的化学式的范围之内。

[0128] “药物前体”是指一种化合物,该化合物在一种生物系统内经历转变为具有化学式(I)的化合物,通常通过代谢手段(例如,通过水解、还原反应或氧化反应)。例如,具有化学式(I)的一种化合物的酯药物前体(包含一个羟基基团)可以通过体内水解被转换为这种母体分子。具有化学式(I)的化合物的适当酯类(包含一个羟基基团)是例如乙酸酯类、柠檬酸酯类、乳酸酯类、酒石酸酯类、丙二酸酯类、草酸酯类、水杨酸酯类、丙酸酯类、琥珀酸酯类、富马酸酯类、马来酸酯类、亚甲基-双-β-羟萘甲酸酯、龙胆酸酯(gestisates)、羟乙磺酸酯类、双-对甲苯酰基酒石酸酯类、甲磺酸酯类、乙磺酸酯类、苯磺酸酯类、对甲苯磺酸酯类、环己基氨基磺酸酯类、以及奎尼酸酯类。作为具有化学式(I)的一种化合物的酯药物前体的另一个实例(包含一个羧基基团)可以通过体内水解被转换为这种母体分子。(酯药物前体的实例是由 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987 所说明的那些)。类似地,具有化学式(I)的一种化合物的酰基药物前体(包含一个氨基基团)可以通过体内水解转换为这种母体分子(对于这些以及其他官能团(包括胺类)的许多药物前体的实例说明于 Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007)。

[0129] 正像对于任何一组具有具体效用的结构相关的化合物,具有化学式(I)的这些化合物的变体的某些实施方案在它们的最终用途应用中是特别有用的。

[0130] 在本发明的化合物中, Y 是具有化学式 $-(CR^9R^{10})_n-$ 的一种基团。在本发明的一个实施方案中, n 是 1 并且 Y 是 $-CR^9R^{10}-$ 。在本发明的另一个实施方案中, n 是 2 并且 Y 是 $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$ 。

[0131] 在本发明的化合物的一个实施方案中, R^9 和 R^{10} 各自是独立地选自 H 和 CH_3 。在一个特定的实施方案中, R^9 和 R^{10} 均是 H。因此,在本发明的一个实施方案中, Y 是 $-CH_2-$ 。在本发明的另一个实施方案中, Y 是 $-CH_2CH_2-$ 。在本发明的又一个实施方案中, Y 是 $-C(CH_3)_2-$ 。

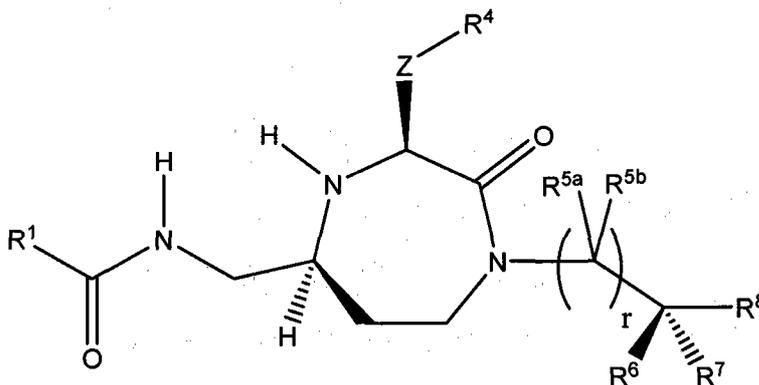
[0132] 在本发明的化合物的一个实施方案中, R^2 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^2 是 H。

[0133] 在本发明的化合物的一个实施方案中, R^3 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^3 是 H。

[0134] 在本发明的化合物的一个实施方案中, X 是选自下组, 其组成为: $-C(=O)-$ 和 $-(CR^{11}R^{12})_s-$ 。在一个特定的实施方案中, X 是 $-C(=O)-$ 。在本发明的一个实施方案中, 其中 X 是 $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s 是 1。在本发明的另一个实施方案中, 其中 X 是 $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s 是 2。在这些实施方案中每个实施方案的一个形式中, R^{11} 和 R^{12} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H 和 C_1-C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 均是 H, 并且 s 是 1, 使得 X 是 $-CH_2-$ 。

[0135] 在本发明的化合物的一个实施方案中, Y 是 CH_2 , R^2 是 H, R^3 是 H, 并且 X 是 $-C(=O)-$ 。这提供了具有化学式 (II) 的化合物。

[0136]



[0137] 化学式 (II)

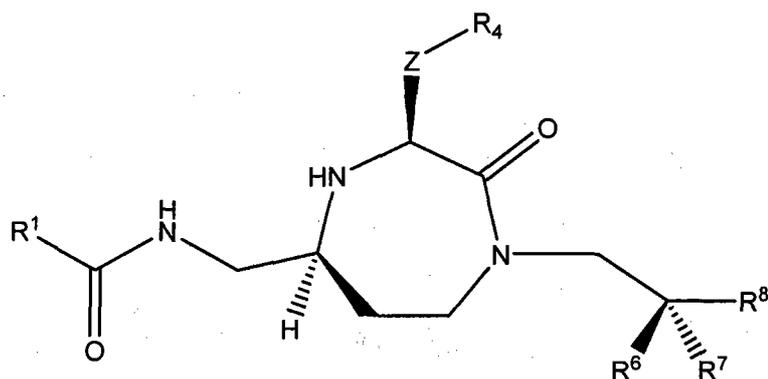
[0138] 其中, R^1 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、Z 以及 r 是如针对化学式 (I) 所定义的。

[0139] 在本发明的化合物以及特别是具有化学式 (I) 和化学式 (II) 的化合物的一个实施方案中, r 是选自下组, 其组成为: 1、2、3、以及 4。在一个特定的实施方案中, r 是 1。在另一个特定的实施方案中, r 是 2。在又一个特定的实施方案中, r 是 3。在一个再另外特定的实施方案中, r 是 4。

[0140] 在本发明的化合物以及特别是具有化学式 (I) 和化学式 (II) 的化合物中的一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 是独立地选自下组, 其组成为: H 和 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自是独立地选自下组, 其组成为: H 和 CH_3 。在一个特定的实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 均是 H。在本发明的又一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个当与 R^6 、 R^7 、以及 R^8 中的至少一个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种可任选地取代的环烷基基团。在一个特定的实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个当与 R^6 、 R^7 、以及 R^8 中的至少一个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种环己基基团。

[0141] 在本发明的化合物的一个实施方案中, Y 是 CH_2 , R^2 是 H, R^3 是 H, R^{5a} 以及 R^{5b} 是 H, X 是 $-C(=O)-$, 并且 r 是 1。这提供了具有化学式 (III) 的化合物。

[0142]



[0143] 化学式 (III)

[0144] 其中, R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 Z 是如针对化学式 (I) 所定义的。

[0145] 在本发明的化合物以及特别是具有化学式 (I)、(II) 以及 (III) 的化合物的一个实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 是 H, 使得 Z 是具有化学式 $-(CH_2)_q-$ 的一种基团, 其中 q 是如在此所定义的。

[0146] 在本发明的化合物的一个实施方案中, q 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 1、2、3、以及 4。在一个特定的实施方案中, q 是 1。在另一个特定的实施方案中, q 是 2, 并且在又一个特定的实施方案中, q 是 3。在又一个特定的实施方案中, q 是 4。这提供了化合物, 其中 Z 分别是 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 以及 $-(CH_2)_4-$ 。

[0147] 在本发明的化合物以及特别是具有化学式 (I)、(II) 以及 (III) 的化合物的一个实施方案中, R^4 是选自下组, 其组成为: H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、可任选地取代的 C-连接的 C_1 - C_{18} 杂芳基、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 OR^{16} 、以及 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 。

[0148] 在一个实施方案中, R^4 是 C^1 - C^{12} 烷基。

[0149] 在另一个实施方案中, R^4 是 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 。

[0150] 在此特定的实施方案中的一个形式中, 其中 R^4 是 $C(=O)NR^{16}R^{17}$, R^{16} 和 R^{17} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成一种可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基基团。在具体的实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成一种可任选地取代的杂环烷基基团, 该杂环烷基基团选自下组, 其组成为: 哌啶-1-基、哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、氮杂环丁-1-基、环己烷、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基以及氮杂茛-1-基。

[0151] 在另一个具体的实施方案中, R^4 是可任选地取代的 C-连接的 C_1 - C_{18} 杂芳基。在另一个具体的实施方案中, R^4 是 C_3 - C_{12} 环烷基。

[0152] 在本发明的化合物的一个实施方案中, R^{16} 是选自下组, 其组成为: H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

[0153] 在本发明的化合物的一个实施方案中, R^{17} 是选自下组, 其组成为: H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

[0154] 在本发明的化合物的一个实施方案中, 并且确切地具有化学式 (I)、(II)、以及

(III) 的化合物的一个实施方案中, R^7 是 H。

[0155] 在本发明的一个实施方案中, 并且确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的实施方案中, R^6 和 R^8 各自是独立地选自下组, 其组成为: H、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0156] 在本发明的一个实施方案中, 并且确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的实施方案中, R^6 和 R^8 各自是独立地选自下组, 其组成为: 可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0157] 在本发明的一个实施方案中, 并且确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的实施方案中, R^6 和 R^8 各自是独立地选自下组, 其组成为: 可任选地取代的 C_2 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0158] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^6 是选自下组, 其组成为: H、甲基、三氟甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙基-丙基、3, 3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基-丁基、异丁基、3, 3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、可任选地取代的苯基以及可任选地取代的 C_1 - C_5 杂芳基。

[0159] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^6 是可任选地取代的苯基或可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0160] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个实施方案中, R^8 是选自下组, 其组成为: H、甲基、三氟甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙基-丙基、3, 3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基-丁基、异丁基、3, 3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、可任选地取代的苯基以及可任选地取代的 C_1 - C_5 杂芳基。

[0161] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^8 是甲基、乙基、苯基或可任选地取代的 C_1 - C_5 杂芳基。

[0162] 在本发明的这些化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时形成了一种选自下组的部分, 该组的组成为: 可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。

[0163] 在本发明的这些化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时形成了一种可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基基团。

[0164] 在本发明的这些化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个具体的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时形成了一种双取代的苯基基团。在一个实施方案中, 这种双取代的苯基基团是一种 2, 4 双取代的苯-1-基基团或一种 3, 5-双取代的苯-1-基基团。种类繁多的取代基可以存在于如以上所定义的

双取代的苯基基团中。特别适合的取代基的实例包括但不限于：F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、NH₂、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及3,5-二甲基-吡啶-1-基。在一个特定的实施方案中，这种双取代的苯基基团是一种二氯苯-1-基基团。

[0165] 在本发明的这些化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个实施方案中，R¹ 是选自下组，其组成为：可任选地取代的 C₂-C₁₂ 链烯基、可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基、以及可任选地取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基。

[0166] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个实施方案中，R¹ 是可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基。这种 C₆-C₁₈ 芳基可以是一种单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中，这种 C₆-C₁₈ 芳基是一种单环的部分。在某些实施方案中，这种 C₆-C₁₈ 芳基是一种二环的部分。

[0167] 在一个特定的实施方案中，R¹ 是一种可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基，这种 C₆-C₁₈ 芳基选自下组，其组成为：可任选地取代的苯基、联苯基、以及可任选地取代的萘基。这些部分可以是未取代的、或可以由一种或多种可任选的取代基取代的。种类繁多的可任选的取代基可以如以上所限定进行使用。特别适当的可任选的取代基的实例包括但不限于：F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、NH₂、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、吡咯-1-基、以及3,5-二甲基-吡啶-1-基。

[0168] 这些取代基可以位于可供用于取代的芳基环周围的任何可替换的位置，这对于熟练的读者而言将是清楚的。适当的可任选地取代的苯基化合物的实例包括但不限于：2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、4-羟基-苯基、4-苯基-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氟-4-氯-苯基、3-甲基-4-氯-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、2-羟基-苯基、3-羟基-苯基、4-羟基-苯基、4-乙氧基-苯基、3-苯氧基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-异丙基-苯基、4-氰基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、4-叔丁基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、以及3,4-亚甲二氧基-苯基。

[0169] 当 R¹ 是可任选地取代的联苯基时，R¹ 附连于该分子的剩余部分的点可以是在相对于第二个苯基环的附着点的 2-、3-、或 4- 位置。这样，该联苯基可以是一种可任选地取代的联苯-2-基、或一种可任选地取代的联苯-3-基、或一种可任选地取代的联苯-4-基。总体上，这种可任选地取代的联苯基是一种可任选地取代的联苯-4-基。这种可任选地取代的联苯基可以在任何适当的位置中被取代。

[0170] 当 R¹ 是可任选地取代的萘基时，R¹ 附连于该分子的剩余部分的点可以是在 1-、或 2 位置。这样，该萘基可以是一种可任选地取代的萘-1-基、或一种可任选地取代的萘-2-基。总体上，这种可任选地取代的萘基是一种可任选地取代的萘-2-基。这种可任选地取代的萘基可以在任何适当的位置中被取代。适当的可任选地取代的萘-2-基的实例包括但不

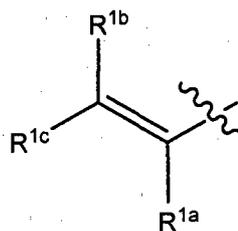
限于：6-氟-萘-2-基、6-溴-萘-2-基、6-氯-萘-2-基、1-甲氧基-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、6-甲氧基-萘-2-基、1-羟基-萘-2-基、以及6-氨基-萘-2-基。

[0171] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个实施方案中， R^1 是可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。这种 C_1 - C_{18} 杂芳基可以是一种单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中，这种 C_1 - C_{18} 杂芳基是一种单环的部分。在某些实施方案中，这种 C_1 - C_{18} 杂芳基是一种二环的部分。适当的杂芳基部分的实例包括但不限于：吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、异喹啉-3-基、喹喔啉-2-基、苯并 [b] 呋喃-2-基、苯并 [b] 噻吩-2-基、苯并 [b] 噻吩-5-基、噻唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并三唑-5-基、呋喃-2-基、苯并 [d] 噻唑-6-基、吡唑-1-基、吡唑-4-基、以及噻吩-2-基。这些还可以如以上所讨论被可任选地取代。

[0172] 在本发明的化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、以及 (III) 的化合物的一个实施方案中， R^1 是一个可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基。这种可任选地取代的链烯基可以包含一个或多个双键，其中这些双键中的每一个是独立地处于 E 或 Z 构型。在本发明的一个实施方案中，这种链烯基包含一个单一的、处于 E 构型的双键。

[0173] 在这种实施方案的一个特定形式中， R^1 是具有以下化学式的一种可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基：

[0174]

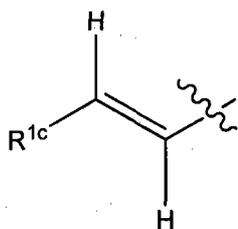


[0175] R^{1a} 是选自下组，其组成为：H、卤素、以及可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基；

[0176] R^{1b} 和 R^{1c} 各自是独立地选自下组，其组成为：H、卤素、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基；

[0177] 在这种实施方案中的一个形式中， R^{1a} 是 H。在这种实施方案中的一个形式中， R^{1b} 是 H。这提供了多种化合物，其中 R^1 具有以下化学式：

[0178]



[0179] 在本发明的这些化合物的一个实施方案中， R^{1c} 是可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基。这种 C_6 - C_{18} 芳基可以是单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中，这种 C_6 - C_{18} 芳基是

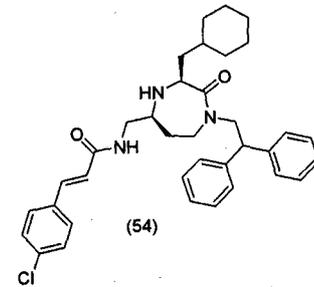
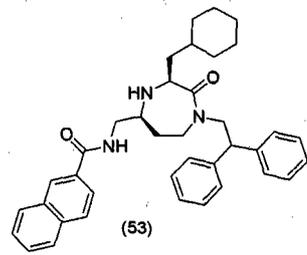
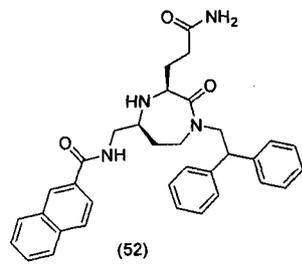
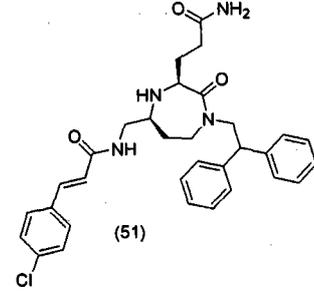
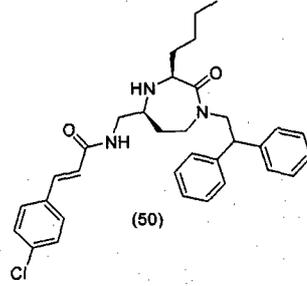
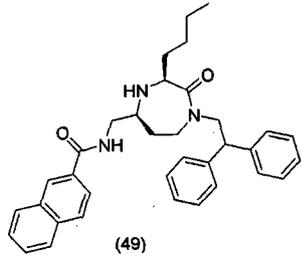
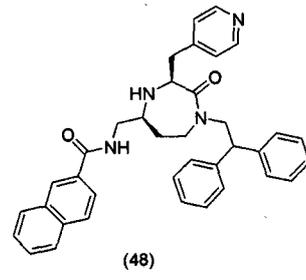
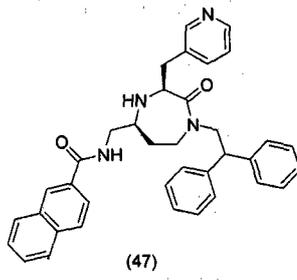
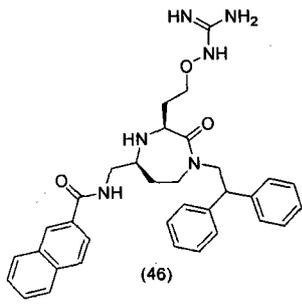
一种单环的部分。在某些实施方案中,这种 C_6-C_{18} 芳基是一种二环的部分。

[0180] 在一个特定的实施方案中, R^{1c} 是一种可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基,这种 C_6-C_{18} 芳基选自下组,其组成为:可任选地取代的苯基以及可任选地取代的萘基。这些部分可以是未取代的、或可以是由一种或多种可任选的取代基取代的。种类繁多的可任选的取代基可以如以上所限定进行使用。特别适当的可任选的取代基的实例包括但不限于:F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及3,5-二甲基-吡啶-1-基。基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及3,5-二甲基-吡啶-1-基。

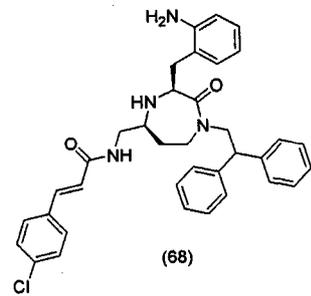
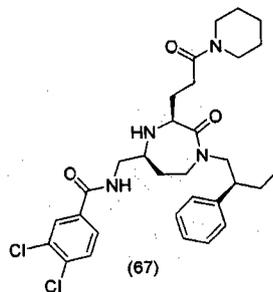
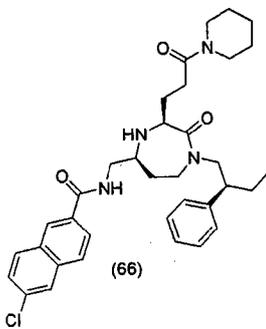
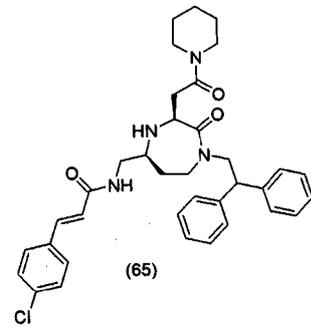
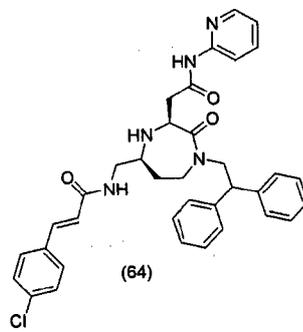
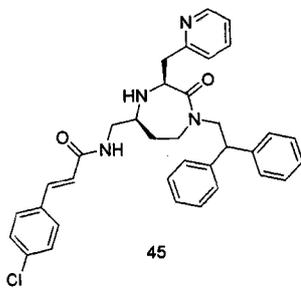
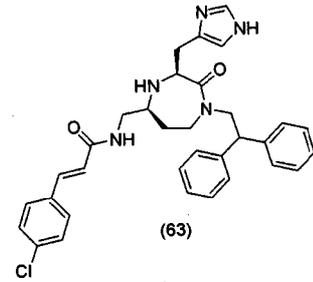
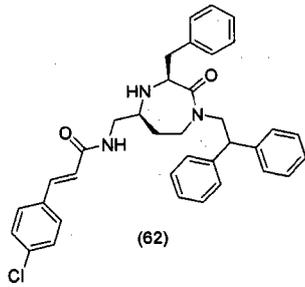
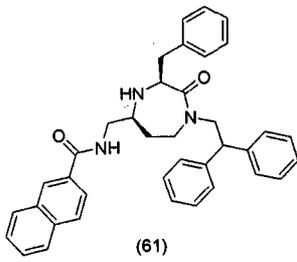
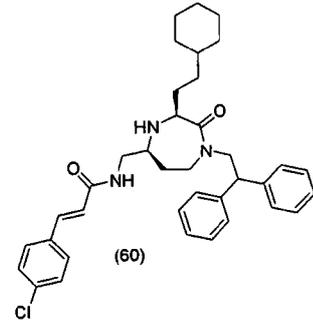
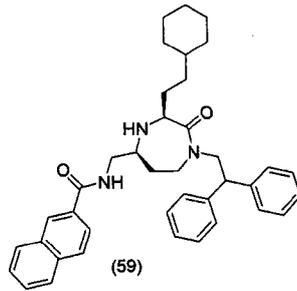
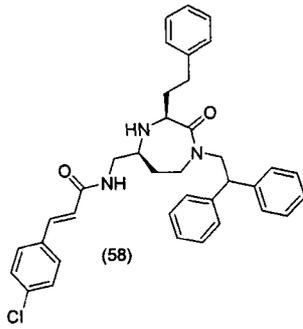
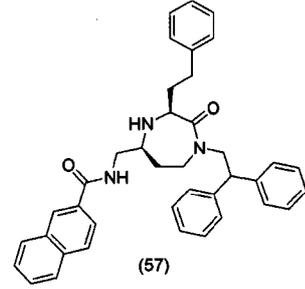
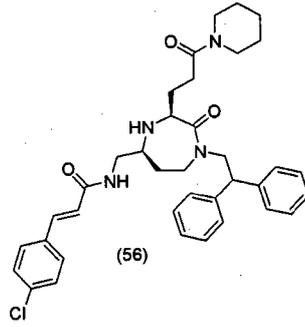
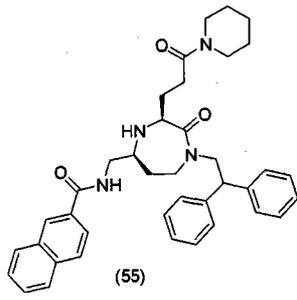
[0181] 这些取代基可以位于可供用于取代的芳基环周围的任何可替换的位置,这对于熟练的读者而言将是清楚的。适当的可任选地取代的苯基化合物的实例包括但不限于:2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、4-羟基-苯基、4-苯基-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氟-4-氯-苯基、3-甲基-4-氯-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、2-羟基-苯基、3-羟基-苯基、4-羟基-苯基、4-乙氧基-苯基、3-苯氧基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-异丙基-苯基、4-氰基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、4-叔丁基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、以及3,4-亚甲二氧基-苯基。

[0182] 本发明的特定的化合物包括以下各项:

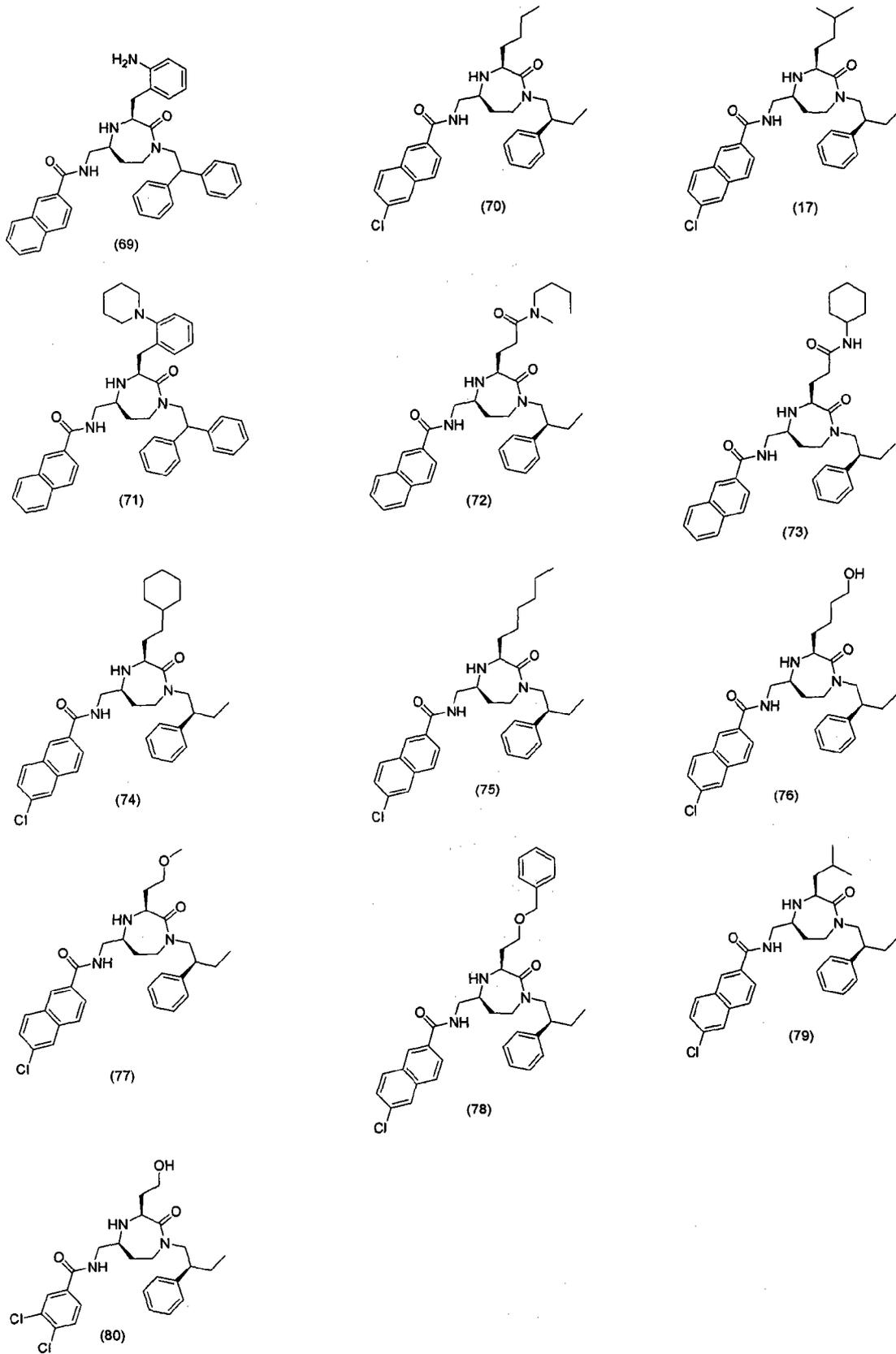
[0183]



[0184]



[0185]



[0186] 或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0187] 为了帮助读者,以上所讨论的本发明的这些化合物的名称如下:

- [0188] (17) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0189] (45) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0190] (46) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(胍氧基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0191] (47) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0192] (48) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0193] (49) N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0194] (50) (E)-N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0195] (51) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0196] (52) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0197] (53) N-(((3S,5S)-3-(环己基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0198] (54) (E)-N-(((3S,5S)-3-(环己基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0199] (55) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0200] (56) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0201] (57) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0202] (58) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0203] (59) N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0204] (60) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0205] (61) N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0206] (62) (E)-N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘

-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

[0207] (63) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-咪唑-4-基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-

[0208] (64) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺

[0209] (65) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺

[0210] (66) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0211] (67) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0212] (68) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

[0213] (69) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0214] (70) N-(((3S,5S)-3-丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

[0215] (71) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)苄基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0216] (72) N-(((3S,5S)-3-(3-(丁基(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0217] (73) N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0218] (74) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0219] (75) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-己基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0220] (76) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(4-羟丁基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0221] (77) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0222] (78) N-(((3S,5S)-3-(2-(苄氧基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

[0223] (79) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0224] (80) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-羟乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0225] 或它们的药学上可接受的盐。

[0226] 工业实用性

[0227] 如之前所提到的,本发明的这些化合物是 MC5R 的拮抗剂,并且因此通过将 MC5R 或它的一个片段或类似物或功能等效物暴露于本发明的一种化合物可以用于调整 MC5R 或它的一个片段或类似物或功能等效物的活性。

[0228] 因此,本发明的这些化合物可以用于治疗以下任何病况,其中对 MC5R 或它的一个片段或类似物或功能等效物的活性进行调整将对该病况产生一种有益的作用。这样,本发明的这些化合物可以在治疗、防止、或控制以下一种病况的方法中进行使用,该病况直接或间接地与哺乳动物体内的 MC5R 或它的一个片段或类似物或功能等效物的活性相关联,其中将本发明的化合物的 MC5R 调制量给予该哺乳动物。与 MC5R 活性相关联的一种病况是过量皮脂分泌以及由此相关的病况。在这种方法的一个实施方案中,该病况是选自下组,其组成为:痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。在一个实施方案中,该痤疮是选自下组,其组成为:寻常痤疮、痤疮、聚合性痤疮、以及暴发性痤疮。在一个特定的实施方案中,该病况是寻常痤疮。

[0229] 例如,MC5R 的下调造成皮脂分泌的减少,并且因此能用于治疗或预防多种病况,其中观察到过量皮脂分泌,如痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。

[0230] 本发明的这些化合物在治疗、防止或控制以下多种病况方面也可以是有用的,这些病况涉及由 MC5R 控制的生物过程,如与炎症相关的疾病。这些化合物还可以用于治疗或防止癌症,如米尔-多里氏综合症或其他皮脂腺癌。

[0231] 由于它们对皮脂分泌的影响,本发明的这些化合物还可以用于以下治疗,其中降低的皮脂分泌是所希望的,如在美容治疗方面。因此,这些化合物可以在减低哺乳动物皮脂分泌的方法中进行使用,该方法包括给予有效量的具有化学式 (I) 的一种化合物。

[0232] 将化学式 (I) 之内的多种化合物给予患者(如人类)可以通过局部进行给药、通过对肠给药可接受的方式中的任何方式(如口服或者直肠给药)、或者通过肠胃外给药(如皮下、肌内、静脉内以及真皮内路径)。注射可以是弹丸注射(bolus)或经由恒量或间断的输注。这种活性化合物典型地是包括在一种药学上可接受的载体或稀释剂中,并且该量值足以向该患者递送一个治疗有效的剂量。

[0233] 在使用本发明的这些组合物过程中,它们能够以使得该化合物生物可供使用的任何形式或方式进行给药。制备配制品的领域内的普通技术人员可以容易地选出这种适当的给药形式和方式,这取决于所选化合物的具体特征、有待治疗的病况、有待治疗的病况的阶段以及其他相关的情况。对于另外的信息,我们推荐读者参阅 Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995)。

[0234] 本发明的这些组合物可以进行单独给药或者以与一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相组合的药物组合物形式进行给药。本发明的这些化合物(尽管自身有效)典型地是以它们药学上可接受的盐类形式进行配制和给药的,因为这些形式典型地是更加稳定的、更容易结晶、并且具有增加的溶解度。

[0235] 然而,这些化合物典型地是以药物组合物的形式进行使用的,这些药物组合物是依赖于所希望的给药方式来进行配置的。这样,在本发明的一个另外的实施方案中提供了一种药物组合物,包括具有化学式 (I) 的一种化合物以及一种药学上可接受的载体、稀释

剂或赋形剂。这些组合物是按照本领域内熟知的方式进行制备的。

[0236] 具有化学式 (I) 的这些化合物可以与一种或多种额外的药物相组合进行使用或给药。本发明的这些化合物可以与一种或多种其他具有药学活性的化合物（如其他抗痤疮治疗剂）相组合进行使用。在一个实施方案中，另一种药学活化剂是选自下组，其组成为：抗生素、类视黄醇、抗雄激素药、以及类固醇。提及非限制性的实例，可以与具有化学式 (I) 的一种化合物相结合、并且以此按照同时进行或依次组合进行给药的其他具有药学活性化合物的实例包括：其他抗痤疮药（如口服使用的类视黄醇（例如，异维甲酸））、局部使用的类视黄醇（例如，异维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀）、口服或局部使用的抗生素（例如，克林霉素、红霉素、米诺环素、四环素、过氧苯甲酰）、或激素疗法（例如，屈螺酮、诺孕酯-乙炔雌二醇、醋酸丙氯孕酮）。如所提及，这些组分能够以同一配制品或以分开的配制品进行给药。若以分开的配制品进行给药，本发明的这些化合物可以与另一种或其他药物依次地或同时进行给药。

[0237] 本发明的一种化合物典型地与这种载体相结合以产生一种适合于有待治疗的具体患者、以及具体给药方式的剂型。例如，旨在用于人类口服给药的一种配制品可以包含从约 0.5mg 至约 5g 的本发明的化合物，该组合物与一种适当并且方便量的载体物质相组合，该载体物质可以从总组合物的约 5% 至约 99.95% 发生变化。代表性的剂型将总体上包含在从约 1mg 至约 500mg 之间的本发明的一种化合物，典型地是 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、或 1000mg。本发明的化合物还可以被配制为用于在以下配制品中进行局部递送，如溶液、软膏、洗剂、凝胶、乳剂、微乳液、或经皮贴剂。例如，这些局部配制品可以包含从 0.005% 至 5%（重量/重量或重量/体积）的本发明的化合物。

[0238] 用于胃肠外注射的本发明的药物组合物包括：药学上可接受的无菌的水性溶液或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液、连同用于在使用之前刚刚重新构成到无菌可注射的溶液或分散体中的无菌粉末。适当的水性以及非水性的载体、稀释剂、溶剂或运载体的实例包括：水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇、以及类似物）、以及它们的适当的混合物、植物油（如橄榄油）、以及可注射的有机酯类（如油酸乙酯）。适当的流动性可以通过以下方式来维持，例如通过使用包衣材料（如卵磷脂）、通过在分散体的情况下维持所要求的粒径、以及通过使用表面活性剂。

[0239] 这些组合物还可以包含佐剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂、以及分散剂。通过包含不同的抗菌剂和抗真菌剂可以确保防止微生物的作用，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚山梨酸、以及类似物。还可能是令人所希望的是包括等渗剂，如糖类、氯化钠、以及类似物。这种可注射的药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收剂（如单硬脂酸铝和明胶）而实现。

[0240] 若希望，并且为了更有效的分布，可以将这些化合物结合到缓慢释放或靶向的递送系统（如聚合物基质、脂质体、以及微球）中。

[0241] 这些可注射的配制品可以通过以下方式进行灭菌，例如通过经由一种阻挡细菌的过滤器进行过滤、或通过将杀菌剂以无菌固体组合物的形式进行整合，这些杀菌剂可以在使用之前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射的介质中。

[0242] 用于口服给药的固体剂型包括：胶囊、片剂、丸剂、粉末、以及颗粒。在此类固体剂型中，该活性化合物与以下物质混合：至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体（如

柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或 a) 填充剂或增充剂(如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、以及硅酸), b) 粘合剂(例如像羧甲基纤维素、藻酸盐(酯)、明胶、聚乙烯吡咯酮、蔗糖、以及阿拉伯胶), c) 保湿剂(如甘油), d) 崩解剂(如碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠), e) 阻滞剂溶液(如石蜡), f) 吸收促进剂(如季铵化合物), g) 润湿剂(例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯), h) 吸收剂(如高岭土和膨润土), 以及 i) 润滑剂(如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、以及它们的混合物)。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 该剂型还可以包括缓冲剂。

[0243] 一种类似型式的固体组合物还可以作为填充物在软填充以及硬填充的明胶胶囊中使用, 使用了诸如乳糖或奶糖(milk sugar)的赋形剂、连同高分子量的聚乙二醇以及类似物。

[0244] 片剂、糖衣片、胶囊、丸剂、以及颗粒这些固体剂型可以用包衣和壳(如在药物配制领域内熟知的肠溶衣以及其他包衣)进行制备。它们可以任选地包含遮光剂, 并且还可以具有一种组合物, 这样它们仅仅或优选地在肠道的某一部分中(可任选地以一种延迟方式)释放这种或这些活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0245] 若希望, 并且为了更有效的分布, 可以将这些化合物结合到缓慢释放或靶向的递送系统(如聚合物基质、脂质体、以及微球)中。

[0246] 这些活性化合物还可以处于微囊化的形式, 在适当时具有以上提及的赋形剂中的一种或多种。

[0247] 用于口服给药的液体剂型包括: 药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆、以及酞剂。除了这些活性化合物之外, 这些液体剂型可以含有本领域内通常使用的惰性稀释剂, 例如像水或其他溶剂、增溶剂以及乳化剂, 如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇脂肪酸酯、以及它们的混合物。

[0248] 除了惰性稀释剂之外, 这些口服的组合物还可以包括佐剂, 如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、增甜剂、调味剂、以及芳香剂。

[0249] 悬浮液除了这些活性化合物之外可能还包含悬浮剂, 例如像乙氧基化的异硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂、以及黄蓍胶、以及它们的混合物。

[0250] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂, 这些栓剂可以通过将本发明的这些化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇、或一种栓剂蜡)混合来进行制备, 它们在室温下是固体但在体温下是液体, 并且因此在直肠或阴道腔中融化并且释放该活性化合物。

[0251] 对于局部给药, 该活化剂可以处于一种软膏、乳剂、悬浮液、洗液、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油的形式。可替代地, 该组合物可以经由一种脂质体、纳米体、核糖体(rivosome)、或营养扩散运载体(nutri-diffuser vehicle)进行递送。可替代地, 一种配制品可以包括一种经皮贴剂或敷料, 例如用一种活性成分以及可任选地一种或多种载体或稀释剂浸渍的绷带。为了以一种经皮贴剂递送系统的形式进行给药, 这种给药剂量贯穿给药方案当然将是连续的而不是间断的。用于产生局部给药的配制品的方法在本领域中

是已知的。

[0252] 用于局部给药的组合物典型地包含一种药学上可接受的载体,它可以是毒理学和药学上可接受的任何运载体。可以在本发明的组合物中使用的典型的药学上可接受的载体包括:水、乙醇、丙酮、异丙醇、硬脂醇、氟利昂、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)、香料、产生凝胶的材料、矿物油、硬脂酸、鲸蜡、脱水山梨糖醇、单油酸酯、聚山梨酸酯、“Tween”、山梨糖醇、甲基纤维素、矿脂、一种矿物油(凡士林油)(它可以是任何基于石油的产物);经修饰或未修饰的植物油,如花生油、麦胚油、亚麻籽油、霍霍巴油、杏仁油、核桃油、棕榈油、阿月浑子油、芝麻油、菜籽油、杜松油、玉米胚芽油、桃核油、罂粟子油、松油、蓖麻油、豆油、红花油、椰子油、榛子油、葡萄子油、鳄梨油、大豆油、甜杏仁油、海棠油(calophyllum oil)、蓖麻油、橄榄油、向日葵油,或动物油,如鲸油、海豹油、步鱼油、比目鱼肝油(halibut liver oil)、鱼肝油、鳕鱼、金枪鱼、海龟油、马蹄、羊足、貂、水獭、旱獭油以及类似物;合成的油类,如硅油(如二甲聚硅氧烷);脂肪酸的烷基和链烯基酯类,如在室温下为固体的肉豆蔻酸、棕榈酸和硬脂酸的异丙酯以及脂肪酸酯;蜡类,如羊毛脂蜡、小烛树蜡、鲸蜡、可可脂、乳木果油(karite butter)、硅蜡、在室温下是固体的氢化油类、蔗糖甘油酯、油酸酯、肉豆蔻酸酯、亚油酸酯、硬脂酸酯、石蜡、蜂蜡、巴西棕榈蜡、地蜡、小烛树蜡、微晶蜡;脂肪醇,如月桂醇、鲸蜡醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕榈醇和油醇;聚氧乙烯化的脂肪醇;以及蜡酯、羊毛脂以及它的衍生物、全氢化角鲨烯以及饱和的酯类、棕榈酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸烷基酯(如肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸丁酯以及肉豆蔻酸癸酯)、硬脂酸己基酯、三酸甘油酯类、辛酸和癸酸的甘油三酯、蓖麻油酸鲸蜡酯、十八烷基辛酸酯(Purcellin 油)、脂肪酸、多元醇、聚醚衍生物类、脂肪酸甘油单酯、聚乙二醇、丙二醇、烷基乙氧基醚磺酸酯、烷基硫酸铵、脂肪酸皂(fatty acid soap)、以及氢化的聚异丁烯、以及蜡和油的混合物。

[0253] 用于局部给药的组合物可以按照多种形式进行配制。然而,这些组合物可以经常采用一种水性或油性的溶液或分散体或乳液、或一种凝胶或乳膏的形式。一种乳液可以是一种水包油的乳液或一种油包水的乳液。

[0254] 油包水或水包油乳液中的油相可以包括例如:a) 烃油,如石蜡或矿物油;b) 蜡,如蜂蜡或石蜡;c) 天然油,如向日葵油、杏仁油、牛油果油或霍霍巴油;d) 硅油,如二甲硅油、环甲基硅酮或鲸蜡基二甲硅油;e) 脂肪酸酯,如棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、马来酸二辛酯、油酸甘油酯以及异壬酸十六十八烷酯(cetostearyl isononanoate);f) 脂肪醇,如鲸蜡醇或硬脂醇以及它们的混合物(例如,鲸蜡硬脂醇);g) 聚丙二醇或聚乙二醇的醚,例如 PPG-14 丁基醚;或 h) 它们的混合物。

[0255] 所使用的乳化剂可以是在本领域中已知的用于油包水或水包油乳液中的任何乳化剂。已知的美容可接受的乳化剂包括:a) 倍半油酸酯,例如像以商品名 Arlace1 83(ICI) 可商购的倍半油酸山梨坦、或聚甘油基-2-倍半油酸酯;b) 天然油的衍生物的乙氧基化酯,例如像以商品名 Arlace1989(ICI) 可商购的氢化蓖麻油的聚乙氧基酯;c) 硅酮乳化剂,例如像以商品名 ABIL WS 08(Th. Goldschmidt AG) 可商购的硅酮多元醇;d) 阴离子乳化剂,如脂肪酸皂,例如硬脂酸钾和脂肪酸硫酸盐,例如以商品名 Dehydag(Henkel) 可商购的鲸蜡硬脂醇硫酸酯钠;e) 乙氧基化的脂肪醇,例如以商品名 Brij(ICI) 可商购的乳化剂;f) 脱水山梨糖醇酯,例如以商品名 Span(ICI) 可商购的乳化剂;g) 乙氧基化的脱水山梨糖醇

酯,例如以商品名 Tween(ICI) 可商购的乳化剂 ;h) 乙氧基化的脂肪酸酯,如乙氧基化的硬脂酸酯,例如以商品名 Myrj(ICI) 可商购的乳化剂 ;i) 乙氧基化的甘油单酯、甘油二酯、以及甘油三酯,例如以商品名 Labrafil (Alfa Chem.) 可商购的乳化剂 ;j) 非离子性的自乳化蜡,例如以商品名 Polawax (Croda) 可商购的蜡 ;k) 乙氧基化的脂肪酸,例如以商品名 Tefose(Alfa Chem.) 可商购的乳化剂 ;l) 甲基葡萄糖酯,如以名称 Tegocare450 (Degussa Goldschmidt) 可商购的聚甘油 -3 甲基葡萄糖二硬脂酸酯 ;或 m) 它们的混合物。

[0256] 用于局部给药的凝胶可以是水性或非水性的。水性凝胶是优选的。该凝胶将包含一种增稠剂或胶凝剂以便对该凝胶给出充分的粘性。多种的增稠剂可以根据该液体载体的性质、以及所要求的粘性来进行使用,并且这些在以下进行了叙述。一种特别适合的增稠物是丙烯酰二甲基牛磺酸(或它们的一种盐)的共聚物、优选该单体与另一种乙烯单体的共聚物。例如,该增稠剂是丙烯酰二甲基牛磺酸与另一种乙烯单体的盐的共聚物。该盐可以是 I 族碱金属的一种盐,但是更优选一种铵盐。适合的共聚物增稠剂的实例是 :i) 丙烯酰二甲基牛磺酸铵 I 乙烯基吡咯烷酮共聚物,即丙烯酰二甲基牛磺酸铵与乙烯基吡咯烷酮(1-乙烯基-2-吡咯烷酮)的一种共聚物。

[0257] 这种组合物可以额外地包括本领域内所熟知的其他皮肤护理活性剂,它们对于辅助皮肤正常发挥功能可以是有效的。一组优选的组合物包括水解的乳蛋白质以调节皮脂产生。

[0258] 这种组合物可以额外地包括本领域内的普通技术人员应当熟知的其他组分,如润肤剂、湿润剂、稳定乳液的盐类、防腐剂、螯合剂、或掩蔽剂(螯合剂)、研磨剂、抗氧化剂、稳定剂、pH 调节剂、表面活性剂、增稠剂、稀释剂、香味剂以及着色剂。

[0259] 这些局部使用的配制品令人希望地是可以包括一种化合物,该化合物增强这种活性成分穿过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透。此类真皮渗透增强剂的实例包括二甲亚砷以及相关的类似物。

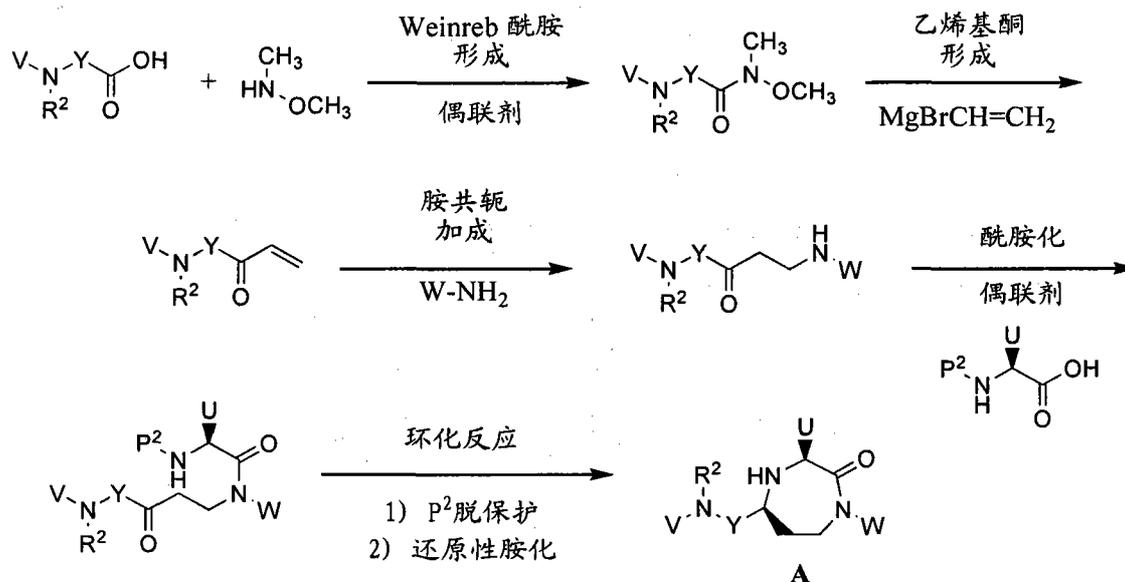
[0260] 本发明化合物的合成

[0261] 权利要求的产物的通用合成路线通过如在方案 1 或 2 中列出所产生的关键性中间产物 A 来进行。

[0262] 在方案 1 中,一种氨基酸衍生物 $V-N(R^2)-Y-CO_2H$ ($V = R^1X$ 或一种胺保护基团 P^1) 经由羧基基团的活化以及用正-甲基甲氧胺进行酰胺化而转变为一种 Weinreb 酰胺。一种乙烯基格氏试剂的加成产生了氨基烷基乙烯基酮,它经历由 $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH_2$ 胺组分进行的共轭加成(为简单起见显示为 WNH_2)。所得的仲胺是在标准的肽偶联条件下被受保护的氨基酸 $P^2-NHCH(U)-CO_2H$ 酰化的,其中 U 代表最终的 ZR^4 侧链(一种受保护的最终侧链 ZR^4-P^3)、或要求化学修饰以形成最终的 ZR^4 侧链的一种前体。 P^2 保护基团的脱保护之后跟随使用标准的还原条件(如 H_2/Pd 催化剂、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、或 $NaBH(OAc)_3$) 对酮进行的分子内还原性胺化,形成了关键性中间产物 A。若 $Y = CH_2$ 或 CH_2CH_2 , A 形成为主导的非对映体。若 $V = R^1X$ 并且 $U = ZR^4$, A 是最终产物。

[0263] 方案 1 :经由分子内的还原性胺化的中间产物 A 的合成

[0264]

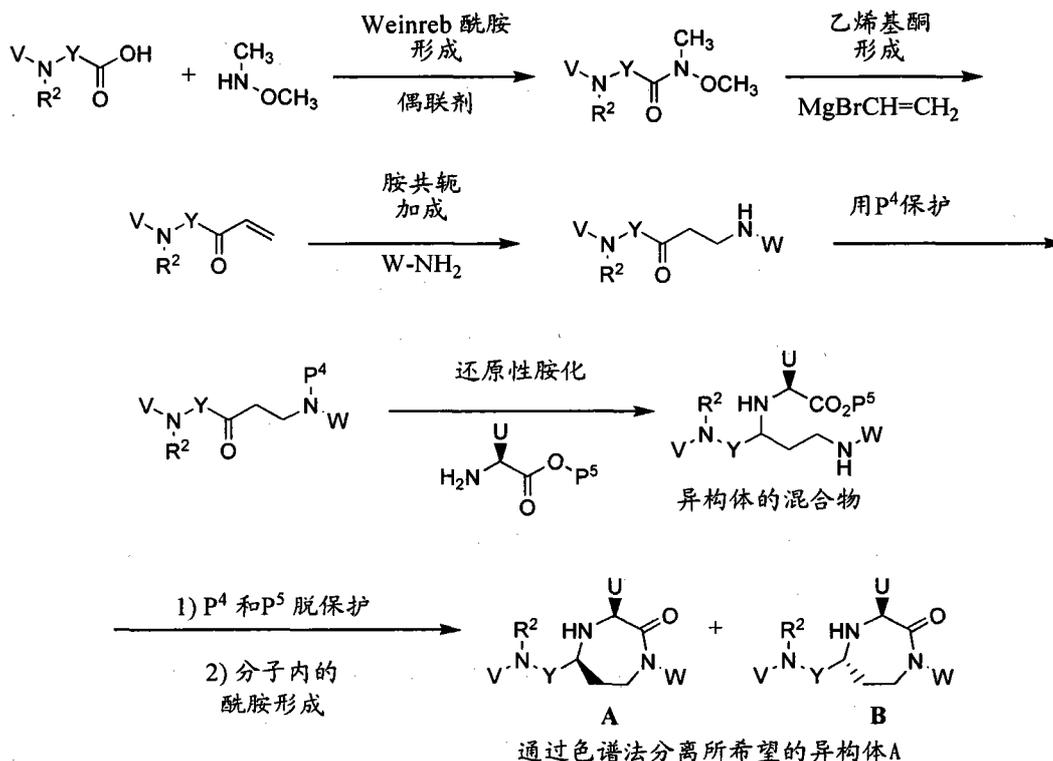


其中 U = ZR⁴、它的一种保护的形式或它的一种前体，
 V = P¹或R¹X，并且 W = R⁶R⁷R⁸C(CR^{5a}R^{5b})_r，
 终产物，条件是 V = R¹X，U = ZR⁴

[0265] 在方案 2 中，所希望的中间产物 A 的一种可替代的路径起始是相同的 Weinreb 酰胺形成、乙烯基格氏加成、以及胺共轭加成。在这一点上，该仲胺受到一种胺保护基团 P⁴ 的保护。然后，将该酮用一种受保护的氨基酯 (H₂NCH(U)-CO₂P⁵) 进行还原性胺化，产生了在整个后续反应步骤中完成的非对应异构体的一种混合物。这种环体系是通过 P⁴ 和 P⁵ 保护基团的脱保护、之后跟随使用标准的肽偶联试剂进行酰胺键形成而产生的。可替代地，P⁴ 保护基团是通过用 P⁵ 保护的酯进行热或碱诱导的环化反应而被移出并且实现环化作用的。这种环化作用产生了两种非对应异构体 A 和 B 的混合物，优选的非对映体 A 可以通过色谱法从其中分离出。

[0266] 方案 2：经由分子间的还原性胺化的中间产物 A 的合成

[0267]

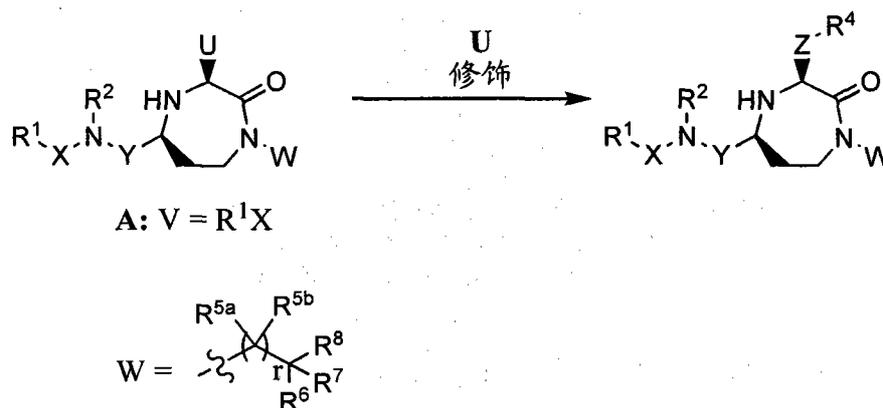


[0268] 关键性中间产物 A 可以是最终产物，条件是 U = ZR⁴ 并且 V = R¹X，但否则被转化为如在方案 3、4 以及 5 中所展示的最终产物。

[0269] 在方案 3 中，其中 V = R¹X，该最终产物是通过 U 侧链的修饰而获得的，例如去除 P³ 保护基团、或去除 P³ 保护基团随后进一步化学修饰。

[0270] 方案 3 : V = R¹X

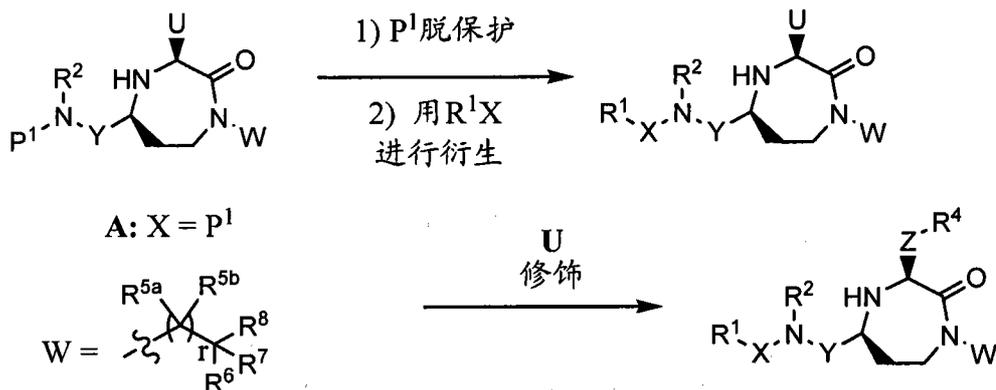
[0271]



[0272] 在方案 4 中，其中 V = P¹，该最终产物是通过去除保护基团 P¹、之后引进 R¹X 取代基而获得的。若 U = ZR⁴，这产生了最终产物。可替代地，U 侧链然后进行了修饰以产生如在方案 3 中的最终的 ZR⁴ 基团。

[0273] 方案 4 : V = P¹

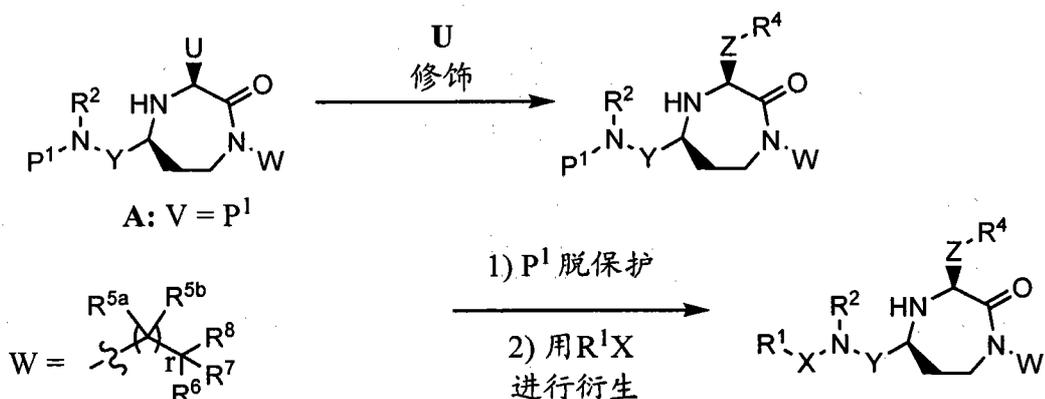
[0274]



[0275] 在方案 5 中, 其中 V = P¹, 该最终产物是通过 U 侧链进行第一次修饰以产生如在方案 3 中的最终的 ZR⁴ 基团而获得的。这之后跟随 P¹ 保护基团的去除, 随后引进 R¹X 取代基。

[0276] 方案 5 : V = P¹

[0277]



[0278] 若希望的话, 还有可能在这些反应顺序过程中修饰 W 取代基。

[0279] 实例

[0280] 以下这些实例旨在展示所披露的实施方案, 并且并非应当被理解为是对其的限制。除了以下所说明的那些之外, 额外的化合物可以使用以下所说明的反应方案 (如 以上所讨论) 或它们适当的变体或变化来进行制备。在以下实例中所说明的所有起始材料是可商购的或由本领域的普通技术人员容易合成的。

[0281] 仪器装备

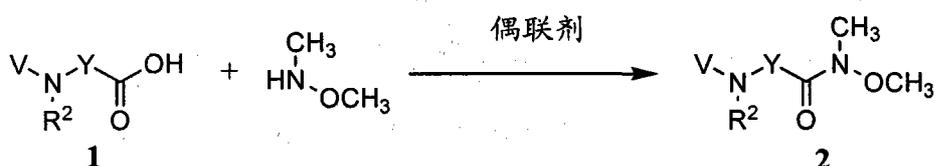
[0282] HPLC 分析是在 Agilent 1100 系列纯化系统上进行的, 该系统配备了一个 Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x2.00mm 分析型 HPLC 柱, 通过紫外线进行峰检测。标准的分析采用了 1mL/min 流速的在水 (溶剂 A) 中的 0.05% 三氟乙酸 (TFA) 以及在 90 : 10 的乙腈 : 水 (溶剂 B) 中的 0.05% TFA, 在 9 分钟内使用了 5% B (初始) 至 95% B 的梯度。质谱是在 Applied Biosystems MDS Sciex API 2000LC/MS/MS 三重四极质谱仪上进行的, 并且是通过离子喷雾质谱分析法 (ISMS) 进行分析的。制备型规模的 HPLC 是在 Waters Delta Prep 3000HPLC 系统上进行的, 通过 UV 进行峰检测 (Waters 模式 486 可调的吸光度检测器), 使用了 Phenomenex Luna 10 μ C5 100A, 250x21.20mm (20mg 规模)、Phenomenex

Luna 15 μ C8(2)100A, 250x30. 00mm(50mg 规模)、或 Phenomenex Luna 15 μ C8(2)100A, 250x50. 00mm(100mg 规模) 的 HPLC 柱。溶剂系统采用了不同梯度的、在水(溶剂 A) 中的 0.05% TFA 以及在 90 : 10 的乙腈:水(溶剂 B) 中的 0.05% TFA。

[0283] 以下实例 1 至 6 提供了可以遵循的通用合成操作, 以便进行在方案 1 至 5 中所说明的转化。为了使用这些操作来制造不同的最终产物, 必要的是改变起始材料上的一个可变基团或者改变这些试剂之一的一个可变基团, 这取决于反应的性质。熟练的读者从阅读这些通用操作中应当清楚怎样改变操作中所使用的起始材料或试剂, 从而产生差异性的终产物。除了取决于这些起始材料以及试剂之外, 还可能必需和 / 或希望的是对所说明的通用操作作出轻微变化, 从而提供最易合成的所希望的最终产物。

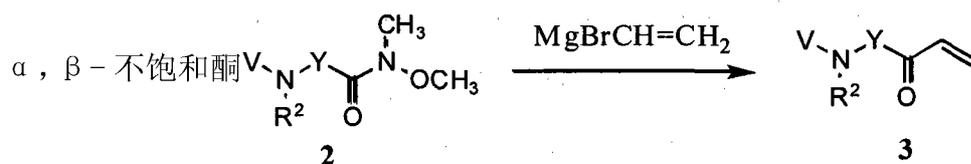
[0284] 实例 1- 通用操作 - Weinreb 酰胺的形成

[0285]



[0286] 将 BOP 试剂 (100mmol) 以及二异丙基乙胺 (DIPEA) (100mmol) 加入到氨基酸 (1) (100mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (100mL) 中的搅拌的溶液中。然后, 在加入 N, O-二甲基盐酸羟胺 (100mmol) 与 DIPEA(100mmol) 的预混合溶液之前将该溶液在室温下搅拌 10 分钟, 随后在室温下搅拌过夜。然后, 通过旋转蒸发将 DCM 去除并且将残余物吸收至乙酸乙酯 (EtOAc) (200mL) 中。然后, 将有机相用 1N HCl (3x100mL)、H₂O (3x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x100mL) 以及盐水 (1x10mL) 进行洗涤。然后, 将有机相干燥 (MgSO₄) 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 (2), 为一种白色固体或一种油。

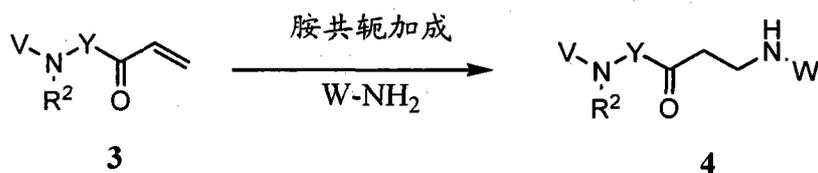
[0287] 实例 2- 通用操作 - 对 Weinreb 酰胺的乙烯基格氏加成以形成具有化学式 (3) 的



[0288] 向 0°C 的在 DCM(10mL) 中的 Weinreb 酰胺 (2) (15mmol) 中加入在 THF(45mL) 中的乙烯基溴化镁 (45mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 并且通过 HPLC 进行监测。然后, 通过将该反应加入到冰与 1M HCl (200mL) 的混合物中来将反应骤冷。将水性混合物用 DCM(3x100mL) 萃取, 并且将有机层合并、并且用 1M HCl (2x200mL) 和 H₂O (3x100mL) 进行洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄) 以提供 α , β -不饱和酮 (3) 的溶液。 α , β -不饱和酮 (3) 可以通过旋转蒸发来分离, 或者它可以未进一步纯化而用在溶液中。如果目的在于在溶液中使用 α , β -不饱和酮 (3), 通过旋转蒸发将体积减小到 100mL 并且保存用于以后的使用。

[0289] 实例 3 通用操作 - 对具有化学式 (3) 的 α , β -不饱和酮进行胺的共轭加成以产生具有化学式 (4) 的化合物

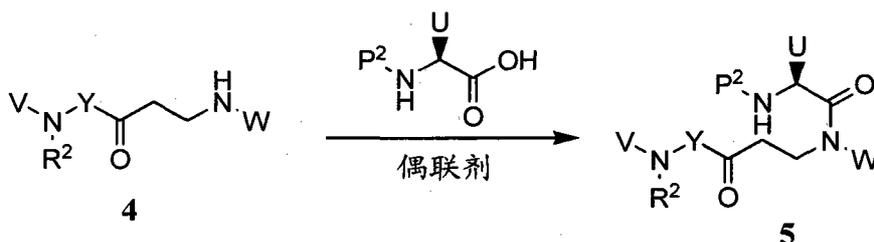
[0290]



[0291] 向在 DCM (10mL) 中的胺 W-NH₂ (7.4mmol) 中加入 α, β -不饱和酮 (3) (5.7mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液。将溶液在室温下搅拌 15 分钟, 或者直到分析表明所有的 (3) 已经被耗尽为止。将化合物 (4) 的溶液未经纯化就立即用于随后的反应中。

[0292] 实例 4 通用操作 - 氨基酮 (4) 的酰化

[0293]

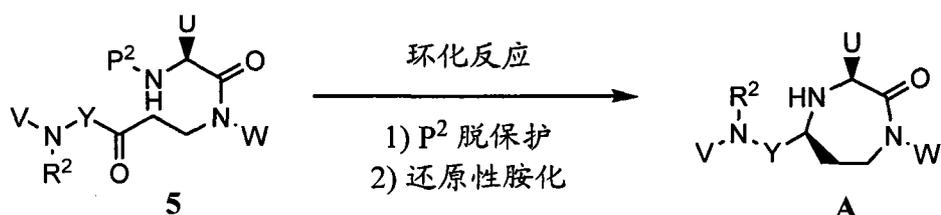


[0294] 将胺酸 P²-NHCH(U)-CO₂H (15mmol) 和 DIC (15mmol) 加入到包含 10mmol 共轭加成化合物 4 的 DCM 的溶液中。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并接着使残余物在硅胶上经受柱色谱法 (使用石油精: EtOAc) 以给出 5。

[0295] 作为一个替代方案, DIC 可以用 HATU (15mmol) 和 DIPEA (15mmol) 来替换。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。将有机层用饱和的碳酸氢钠溶液 ((2x100mL)、饱和的氯化铵溶液 (2x100mL) 以及盐水 (2x100mL) 进行洗涤。将有机相干燥, 并且将溶剂在减压下去除。使残余物在硅胶上经受柱色谱法 (使用石油醚: EtOAc) 以给出 5。

[0296] 实例 5 通用操作 - P² 脱保护和环化反应

[0297]



[0298] 所采用的用于去除 P₂ 保护基团的操作将依据保护基团的准确性质而发生变化。正如由熟练的读者所理解的, 可以使用很多可能的保护基团, 并且本领域熟练的工作者将容易地能够从本领域中已知的操作中确定用于去除任何具体保护基团的一种适当操作。尽管如此, 为了协助读者, 在此提供了用于去除更为常见的保护基团的通用操作。

[0299] P² = Fmoc: 向 DCM (3mL) 中的化合物 5 (2mmol) 中加入二乙胺 (20mmol)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。然后, 通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。然后, 加入 DCM (5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠 (3mmol), 并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (25mL) 过滤、干燥 (MgSO₄), 并且将 DCM 去除以给出环化的产物 A。这可以通过在

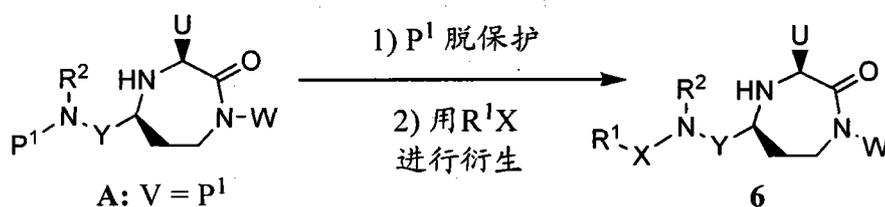
硅胶上的快速色谱法进行纯化,或未经纯化就使用。

[0300] $P^2 = \text{Boc}$:向在 DCM(3mL) 中的化合物 5(2mmol) 中加入 TFA(3mL),并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。然后,通过旋转蒸发将 DCM 和 TFA 去除。然后,加入 DCM(5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠(3mmol),并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液(25mL) 过滤、干燥(MgSO_4),并且将 DCM 去除以给出环化的产物 A。这可以通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化,或未经纯化就使用。

[0301] $P^2 = \text{Cbz}$:将粗制的 5(1mmol) 与 5% Pd/C(200mg) 在 2-丙醇(15mL) 中的混合物在室温下在氢气(30psi) 下摇动 24 小时。然后,将混合物过滤通过 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出一种粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法(100% EtOAc) 进行纯化可以用来给出 A。

[0302] 实例 6 通用操作 - P^1 脱保护以及使用 R^1X 的衍生作用

[0303]



[0304] 所采用的用于去除 P^1 保护基团的操作将依据保护基团的准确性质而发生变化。正如由熟练的读者所理解的,可以使用很多可能的保护基团,并且本领域熟练的工作者将容易地能够从本领域中已知的操作中确定用于去除任何具体保护基团的一种适当操作。尽管如此,为了协助读者,在此提供了用于去除更为常见的保护基团的通用操作。

[0305] 脱保护, $P^1 = \text{Cbz}$:

[0306] 向在甲醇(5mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌过夜。将该反应混合物过滤通过 c 盐,并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出游离胺。这种胺可以未经纯化而用于下一个反应。

[0307] 脱保护, $P^1 = \text{Boc}$:

[0308] 向在 DCM(1mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入 TFA(1mL),并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。通过旋转蒸发将溶剂去除以给出胺 TFA 盐,可以将其未经纯化而用于下一个反应。

[0309] 脱保护, $P^1 = \text{Alloc}$:

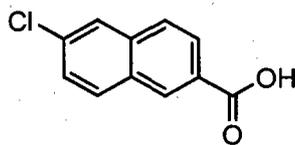
[0310] 向在 DCM(6mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入 1,3-二甲基巴比妥酸(0.2mmol) 以及四三苯基磷钯(10mg)。将该反应抽空,并且在室温下搅拌 1 小时。将 DCM 在减压下去除以给出粗制的游离胺,可以将其未经纯化而用于下一个反应。

[0311] 当 $X = \text{C}(=\text{O})$ 时,使用 R^1X 的衍生作用:

[0312] 向在 DCM(5mL) 中的游离胺(1mmol) 中加入 DIPEA(1mmol)、BOP 试剂(1.5mmol) 以及酸组分 $R^1\text{CO}_2\text{H}$ (1.5mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发以及制备型 HPLC 给出了经纯化的加合物。

[0313] 实例 7- 化合物 76- 氯-2- 萘甲酸的合成

[0314]



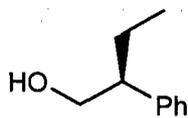
7

[0315] 6-氯-2-萘甲酸

[0316] 将 6-溴-2-萘甲酸 (3.0g, 11.47mmol)、CuCl (11.7g, 114.64mmol) 以及 CuI (2.19g, 11.50mmol) 在脱气的 DMF (45mL) 中的悬浮液在氩下、在黑暗中加热回流 4 小时。在冷却到室温后, 将溶液倒入 H₂O (200mL) 中, 并且将生成的混合物用 EtOAc (2x500mL) 萃取。然后, 将合并的有机层用水 (4x500mL) 随后用盐水 (1x500mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩至干燥。将残余物用 CH₃CN 研磨 (trituated), 并接着将获得的固体从 EtOAc 再次结晶出以给出纯的产物 7 (2.2g, 93%), 为一种灰白色固体。HPLC t_R 6.47 分钟。

[0317] 实例 8- 化合物 8(S)-2-苯基丁醇的合成

[0318]

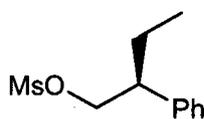


8

[0319] 在 0°C 下, 向硼氢化钠 (2.36g, 62.4mmol) 在 THF (50mL) 中的悬浮液中缓慢加入 (S)-2-苯基丁酸 (4.27g, 26.0mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液。将混合物搅拌直到气体释放停止。然后, 在 0°C 下缓慢加入碘 (6.60g, 26.0mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液。在加入后, 允许将生成的混合物加温到室温并且搅拌 1 小时。然后, 将反应溶液缓慢倒入 1N HCl 溶液 (280mL) 中并且将生成的混合物用 EtOAc (250mL) 稀释。将水层用 EtOAc (150mLx3) 萃取, 并接着将合并的有机层用饱和的 NaHCO₃ (水性)、0.5M Na₂S₂O₃ (水性) 以及盐水洗涤。将有机溶液经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (石油醚: EtOAc 4:1) 进行纯化, 给出了所希望的产物 8, 为一种无色的油 (以定量产率)。HPLC t_R 5.24 分钟。

[0320] 实例 9- 化合物 9(S)-1-甲磺酰基氧基 2-苯基丁烷的合成

[0321]

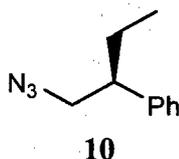


9

[0322] 在 0°C 下, 向醇 8 (3.9g, 26.0mmol) 以及三乙胺 (5.5mL, 39.5mmol) 在 DCM (90mL) 中的混合物中缓慢加入甲磺酰氯 (4.47g, 39.0mmol) 在 DCM (30mL) 中的溶液。在加入后, 允许将生成的混合物加温到室温并且搅拌 2 小时。然后, 将 1N HCl (70mL) 加入到以上混合物中并且将水层用 DCM (1x70mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 9, 为一种无色的油。将此粗产物未进一步纯化而用于下一步骤。HPLC t_R 6.48 分钟。

[0323] 实例 10- 化合物 10(S)-1-叠氮基-2-苯基丁烷的合成

[0324]

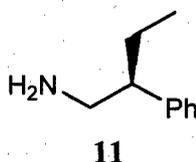


[0325] 将甲磺酸酯 9 (5.93g, 26.0mmol) 以及叠氮化钠 (5.7g, 78.0mmol) 在 DMF (60mL) 中的悬浮液在 85 °C 下加热 3 小时。冷却到室温后, 将混合物用 H₂O (200mL) 稀释并且用 EtOAc (250mL) 萃取。然后, 将有机层用水 (4x150mL) 随后用盐水 (150mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化 (100% 石油醚作为洗脱液), 给出了纯的叠氮化物产物 10 (4.03g, 88%), 为一种无色的油。

[0326] HPLC t_R 7.67 分钟。

[0327] 实例 11- 化合物 11(S)-2-苯基丁胺的合成

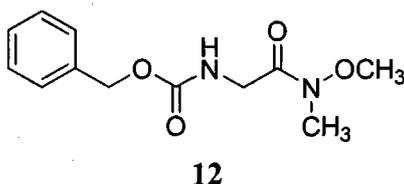
[0328]



[0329] 将叠氮化物 10 (4.0g, 22.8mmol) 以及林德拉催化剂 (1.5g) 在 EtOAc (50mL) 中的混合物在室温下在 H₂ (40psi) 下摇动过夜。然后, 将混合物过滤通过一个 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出粗的胺产物 11 (3.4g, 100%), 为一种浅的带黄色的油。将此粗产物未进一步纯化就用于共轭加成反应。MS (ESI) 150 (M+1); HPLC t_R 1.84 分钟。

[0330] 实例 12- 化合物 12 苄基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯的合成

[0331]

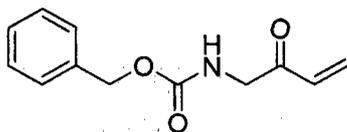


[0332] 苄基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

[0333] 向在 DCM (100mL) 中的 Cbz-甘氨酸 (10g, 47.8mmol, Aldrich) 中加入 BOP 试剂 (21.5g, 48.6mmol) 以及 DIPEA (6.5mL, 46.0mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 N, O-二甲基盐酸羟胺 (4.9g, 50.2mmol) 以及 DIPEA (6.5mL, 46.0mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。将有机相用水 (3x100mL)、饱和的碳酸氢钠溶液 (3x100mL)、水 (3x100mL)、1M 盐酸 (3x100mL)、盐水 (3x100mL) 洗涤。将有机相干燥 (硫酸镁) 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 12, 为一种白色固体 (7.78g, 64%)。

[0334] 实例 13- 化合物 13 苄基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[0335]



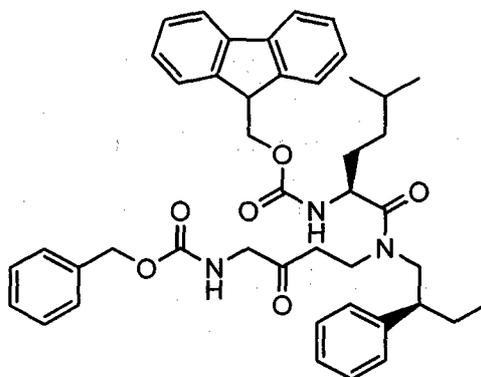
13

[0336] 苄基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[0337] 向 0 °C 的在 DCM(10mL) 中的 Weinreb 酰胺 12(3.89g, 15.42mmol) 中加入在 THF(45mL) 中的乙烯基溴化镁 (45mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 并且通过 HPLC 进行监测。将该反应加入到冰与 1M 盐酸 (200mL) 的混合物中。将水性混合物用 DCM(3x100mL) 萃取, 并且用 1M 盐酸 (2x200mL) 以及水 (3x100mL) 洗涤。将有机相干燥 (硫酸镁), 并且通过旋转蒸发将体积降低到 100mL。将 α , β -不饱和酮 13 储存, 并且未经纯化而用在溶液中。

[0338] 实例 14- 化合物 14(S)-9-苄基甲基 7-[(S)-2-苯基丁基]-2-甲基-15-苯基-6, 10, 13-三氧代-14-噁-7, 12-二氮杂十八烷-5-基氨基甲酸酯的合成

[0339]



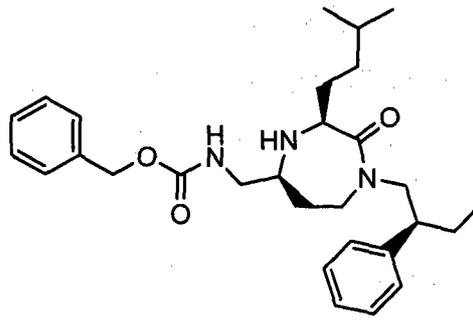
14

[0340] (S)-9-苄基甲基 7-[(S)-2-苯基丁基]-2-甲基-15-苯基-6, 10, 13-三氧代-14-噁-7, 12-二氮杂十八烷-5-基氨基甲酸酯

[0341] 向在 DCM(3mL) 中的 (S)-苯基丁胺 (0.14g, 0.9mmol) 中加入在 DCM(7.5mL) 中的 α , β -不饱和酮 13(0.9mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后, 加入 Fmoc-L-高亮氨酸 (0.4g, 1.09mmol) 以及 DIC(0.18mL, 1.16mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 石油醚: EtOAc(1 : 1 至 0 : 1)) 进行纯化以给出 14(0.54g, 84%)。

[0342] 实例 15- 化合物 15 苄基 ((3S, 5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1, 4-二氮杂萘-5-基) 甲基氨基甲酸酯的合成

[0343]



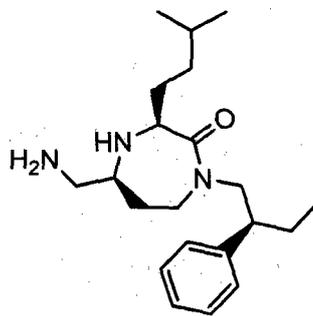
15

[0344] 苄基 ((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基氨基甲酸酯 1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[0345] 向 DCM(3mL) 中的化合物 14(0.54g,0.75mmol) 中加入二乙胺(1.5mL,14.5mmol)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。加入 DCM(5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠(0.2g,0.94mmol), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液(25mL) 洗涤、干燥(硫酸镁), 并且将 DCM 去除以给出环化的产物, 将其通过柱色谱法(硅胶, 石油醚: EtOAc) 进行纯化以给出 0.32g(89%) 的 15。

[0346] 实例 16- 化合物 16(3S,5S)-5-(氨基甲基)-3-异戊基-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[0347]



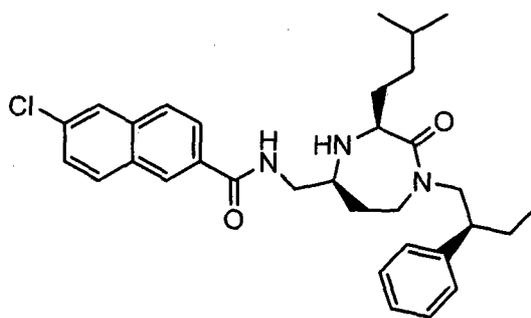
16

[0348] (3S,5S)-5-(氨基甲基)-3-异戊基-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[0349] 向在甲醇(5mL) 中的环化产物 15(0.32g,0.67mmol) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌 1 小时。将反应混合物过滤通过 c 盐, 并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺 16(0.23g,100%), 将其未经纯化而用于下一步骤。

[0350] 实例 17- 化合物 17 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[0351]



17

[0352] 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0353] 向在 DCM(1mL) 中的胺 16(0.12mg, 0.34mmol) 中加入 DIPEA(0.1mL, 0.57mmol)、BOP 试剂(0.16g, 0.36mmol) 以及 6-氯-2-萘甲酸(0.07g, 0.34mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在高真空下去除, 并且将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化以给出 32.0mg(18%) 的 17, 为 TFA 盐。将在 DCM(15mL) 中的 TFA 盐(30mg) 用饱和的碳酸氢钠溶液(15mL) 洗涤。将 DCM 去除, 并且加入 1M HCl(2mL) 以及乙腈(2mL)。通过冷冻干燥将溶剂去除, 给出了 24mg 的 17, 为 HCl 盐。MS(ESI) 534.4(M+1); HPLC t_r 7.64 分钟。

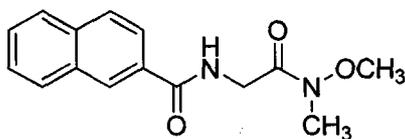
[0354] NMR: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): 8.08-7.75(m, 5H), 7.41(dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.13(m, 5H), 4.05-3.99(m, 2H), 3.64-3.54(m, 2H), 3.29(m, 1H), 3.23-3.12(m, 3H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.04-1.94(m, 2H), 1.69-1.58(m, 3H), 1.51-1.47(m, 1H), 0.90-0.83(m, 3H), 0.81-0.76(m, 9H)。

[0355] NMR: ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz): 167.6, 142.4, 135.5, 133.7, 130.8(2C), 130.6, 128.7(2C), 128.3, 128.0(2C), 127.8, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 125.1, 56.6, 46.7, 46.5, 35.3, 32.2, 29.6, 28.9, 28.0, 26.6, 22.9, 22.6, 22.3, 14.3, 12.1

[0356] UV: $\lambda_{\text{max}} = 235\text{nm}$, $\epsilon = 34100$; $\lambda_2 = 287\text{nm}$, $\epsilon = 5750$

[0357] 实例 18- 化合物 18N-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺的合成

[0358]



18

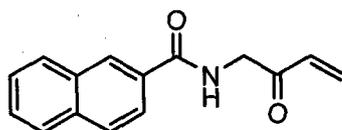
[0359] N-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺

[0360] 向 2-萘甲酸(5.8g, 33.7mmol)、2-氨基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(Gly Weinreb 酰胺; 如在实例 22 的可替换的操作中从 Boc-Gly Weinreb 酰胺 27 而制备)(3.8g, 32.1mmol) 以及 DIPEA(12.0mL, 68.9mmol) 在 DCM(70mL) 中的混合物中在室温下一次性加入 BOP(14.9g, 33.7mmol)。将生成的混合物搅拌 1 小时, 然后加入饱和的 NaHCO_3 水溶液。将有机层用盐水(5x60mL) 和 1N HCl(2x30mL) 洗涤、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 18, 将其未进一步纯化而用于下一个反应。

[0361] 实例 19- 化合物 19N-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺的

合成

[0362]



19

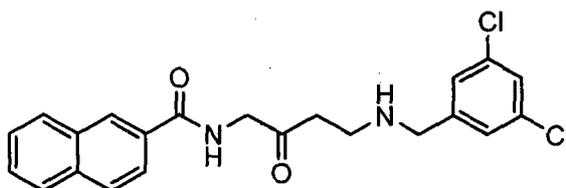
[0363] N-(2-氧代丁-3-烯基)-2-萘甲酰胺

[0364] 在 0℃ 下, 向 18 (3.5g, 12.85mmol) 在干 THF (10mL) 中的溶液中缓慢加入乙烯基溴化镁在 THF (1M, 31mL) 中的溶液。加入之后, 将生成的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后倒入冰的 1N HCl 溶液 (50mL) 中。将水层用 DCM (3x80mL) 萃取, 并且将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗制的 α, β-不饱和酮 19。

[0365] MS (ESI) 240 (M+1); HPLC t_R 5.46 分钟。

[0366] 实例 20- 化合物 20N-(4-(3,5-二氯苄基氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺的合成

[0367]



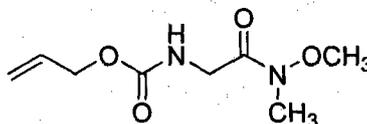
20

[0368] N-(4-(3,5-二氯苄基氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺

[0369] 在室温下, 向 3,5-二氯苄胺 (12mg, 0.068mmol) 在 DCM (0.2mL) 中的溶液中加入 α, β-不饱和酮 19 (13mg, 0.054mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液。将生成的混合物搅拌直到所有的 α, β-不饱和酮已经耗尽为止 (在 1 小时之内), 并接着将其未经纯化而用于酰化/环化反应。MS (ESI) 415 (M+1); HPLC t_R 6.00 分钟。

[0370] 实例 21- 化合物 21 烯丙基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯的合成

[0371]



21

[0372] 烯丙基 2-(甲氧基(甲基)-氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

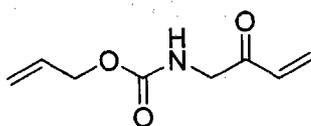
[0373] 向在 DCM (20mL) 中的 Alloc-甘氨酸 (1.45g, 9.1mmol) 中加入 BOP 试剂 (3.3g, 7.46mmol) 以及 DIPEA (1.5mL, 10.7mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 N,O-二甲基盐酸羟胺 (0.8g, 8.2mmol) 以及 DIPEA (1.5mL, 10.7mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。将有机相用水 (3x100mL)、饱和的碳酸氢钠溶液 (3x50mL)、水 (3x50mL)、1M 盐酸 (3x50mL)、盐水 (3x50mL) 洗涤。将有机相干燥 (硫酸镁) 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 21, 为一种白色固体 (0.43g,

23%)。

[0374] 可替代地,将在 DCM(5mL) 以及 TFA(3mL) 中的叔丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯 27 (Boc-Gly Weinreb 酰胺, 1.4g, 6.4mmol) 在室温下搅拌 1 小时。将溶剂在减压下去除,随后加入 DCM(20mL) 然后是 DIPEA 直到碱性为止。将溶液冷却到 0°C 并且加入氯甲酸烯丙酯 (1.4mL, 13.2mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 1M 盐酸中和,并且用 EtOAc 萃取。通过旋转蒸发将 EtOAc 去除,并且将残余物在硅胶上经受柱色谱法(使用石油醚: EtOAc(1:1 至 0:1)),提供了 Weinreb 酰胺 21(0.86g, 66%)。

[0375] 实例 22- 化合物 22 烯丙基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[0376]



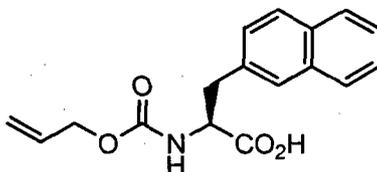
22

[0377] 烯丙基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[0378] 向 0°C 的在 DCM(5mL) 中的 Weinreb 酰胺 21 (0.43g, 2.1mmol) 中加入在 THF(10mL) 中的乙烯基溴化镁 (10mmol)。将该反应搅拌 2 小时,并且通过 HPLC 进行监测。将该反应加入到冰与 1M 盐酸 (100mL) 的混合物中。将水性混合物用 DCM(3x50mL) 萃取,并且用 1M 盐酸 (2x100mL) 以及水 (3x50mL) 洗涤。将有机相干燥(硫酸镁),并且通过旋转蒸发将体积降低到 50mL。将 α , β -不饱和酮 22 储存,并且未进一步纯化而用在溶液中。

[0379] 实例 23- 化合物 23(S)-2-(烯丙氧基羰基氨基)-3-(萘-2-基)丙酸的合成

[0380]



23

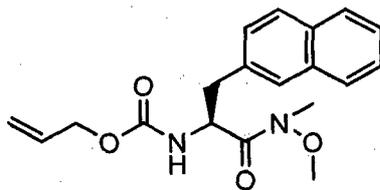
[0381] ((S)-2-(烯丙氧基羰基氨基)-3-(萘-2-基)丙酸

[0382] 在 0°C 下,向 L-3-(2-萘基)丙氨酸盐酸盐 (5.0g, 19.8mmol)、Na₂CO₃ (7.3g, 69.3mmol) 以及 1,4-二噁烷 (30mL) 在 H₂O(50mL) 中的经搅拌的混合物中加入氯甲酸烯丙酯 (2.1mL, 19.8mmol)。将生成的混合物搅拌 16 小时,然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,并且在 0°C 下酸化至 pH 2。将水相用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取,然后将合并的有机相用 H₂O(50mL) 以及盐水 (20mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出 Alloc-2NaI-OH 23,为一种无色的油 (5.8g, 97%),将其未进一步纯化而用于下一步骤。

[0383] HPLC t_r 6.60 分钟。

[0384] 实例 24- 化合物 24(S)-烯丙基 1-(甲氧基(甲基)氨基)-3-(萘-2-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯的合成

[0385]



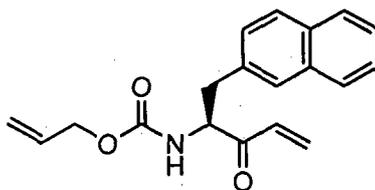
24

[0386] (S)-烯丙基 1-(甲氧基(甲基)氨基)-3-(萘-2-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯

[0387] 在室温下,向酸 23(5.84g, 19.5mmol)、DIPEA(3.7mL, 2.09mmol) 以及 BOP(8.63g, 19.5mmol) 在 DCM(10mL) 中的经搅拌的混合物中加入 N, O-二甲基盐酸羟胺(1.9g, 19.5mmol) 以及 DIPEA(7.3mL, 41.6mmol) 在 DCM(10mL) 中的预混合溶液。继续搅拌 16 小时,将反应混合物用 1N HCl(3x60mL)、H₂O(3x60mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(3x60mL) 以及盐水(60mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥。通过硅胶色谱法进行纯化(使用在石油醚中的 20% EtOAc 作为洗脱液),给出了 Weinreb 酰胺 24(4.83g, 71%), 为一种无色的油。MS(ESI) 343(M+1); HPLC t_R 7.07 分钟。

[0388] 实例 25- 化合物 25(S)-烯丙基 1-(萘-2-基)-3-氧代戊-4-烯-2-基氨基甲酸酯的合成

[0389]



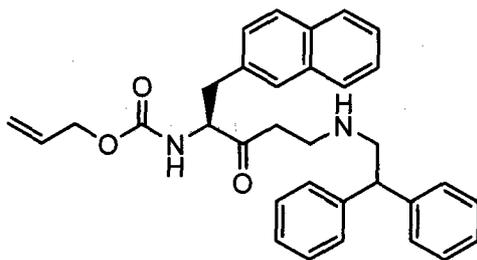
25

[0390] (S)-烯丙基 1-(萘-2-基)-3-氧代戊-4-烯-2-基氨基甲酸酯

[0391] 在 0°C 下,在氮气并带有搅拌下将乙烯基溴化镁在 THF(11.5mL, 1M) 中的溶液一次性加入到 Weinreb 酰胺 24(1.58g, 4.62mmol) 中。允许将生成的混合物搅拌 2 小时,并且将其倒入 1N HCl/冰混合物(50mL) 中。将水性混合物用 DCM(3x20mL) 萃取,将合并的 DCM 萃取液用 1N HCl(50mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(50mL) 以及盐水(20mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥。将溶剂在减压下去除,产生了 α , β -不饱和酮 25(1.14g, 80%), 将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI) 310(M+1); HPLC t_R 7.51 分钟。

[0392] 实例 26- 化合物 26(S)-烯丙基 5-(2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯的合成

[0393]



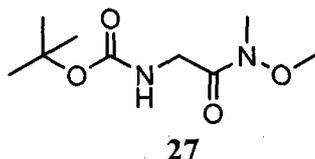
26

[0394] (S)-烯丙基 5-(2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯

[0395] 向 2,2-二苯基乙胺 (0.45g, 2.3mmol) 在 DCM(55mL) 中的经搅拌的溶液中一次性加入乙烯基酮 25 (0.71g, 2.3mmol)。继续搅拌 2 小时, 将反应混合物未经纯化而用于酰化/环化反应。MS(ESI) 507(M+1); HPLC t_R 7.22 分钟。

[0396] 实例 27- 化合物 27 叔丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯 (Boc-Gly Weinreb 酰胺) 的合成

[0397]



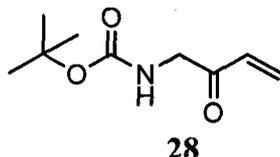
[0398] 叔丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

[0399] 在室温下, 向 Boc-Gly-OH(20g, 114.1mmol)、DIPEA(19.8mL, 114.1mmol) 以及 BOP(50.5g, 114.1mmol) 在 DCM(20mL) 中的经搅拌的混合物中加入 N, O-二甲基盐酸羟胺 (11.2g, 114.1mmol) 以及 DIPEA(19.8mL, 114.1mmol) 在 DCM(20mL) 中的预混合的溶液。将生成的混合物搅拌 16 小时, 然后用 1N HCl (3x120mL)、H₂O (3x120mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x120mL) 以及盐水 (40mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出 27, 为一种白色固体 (20g, 80%), 将其未进一步纯化而用于下一步骤。

[0400] MS(ESI) 219(M+1); HPLC t_R 4.12 分钟。

[0401] 实例 28- 化合物 28 叔丁基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[0402]

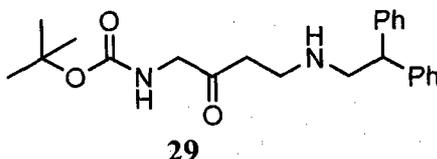


[0403] 叔丁基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[0404] 在 0°C 下, 在氮气并带有搅拌下将乙烯基溴化镁在 THF(184mL, 1M) 中的溶液一次性加入到 Weinreb 酰胺 27 (20g, 91.6mmol) 中。允许生成的混合物搅拌 2 小时, 并且将其倒入 1N HCl/冰混合物 (400mL) 中。将水性混合物用 DCM(5x100mL) 萃取, 将合并的 DCM 萃取物用 1N HCl(2x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (100mL) 以及盐水 (100mL) 洗涤、然后经 MgSO₄ 干燥。将溶剂在减压下去除, 给出酮 28 (12.9g, 76%), 为一种浅黄色的油, 将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI) 186(M+1); HPLC t_R 4.19 分钟。

[0405] 实例 29- 化合物 29 叔丁基 4-(2,2-二苯基乙氨基)-2-氧代丁基氨基甲酸酯的合成

[0406]

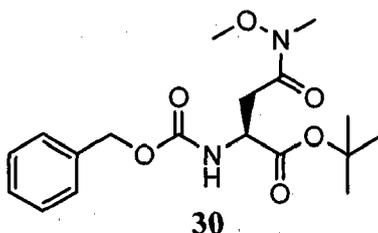


[0407] 叔丁基 4-(2,2-二苯基乙氨基)-2-氧代丁基氨基甲酸酯

[0408] 在室温下,向 2,2-二苯基乙基胺 (0.33g,1.66mmol) 在 DCM(10mL) 中的经搅拌的溶液中加入 α, β -不饱和酮 28(0.31g,1.66mmol)。继续搅拌 2 小时;将 29 的粗制反应混合物未经纯化而用于酰化/环化反应。MS(ESI)383(M+1);HPLC t_R 5.98 分钟

[0409] 实例 30-化合物 30(S)-叔丁基 3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸酯的合成

[0410]

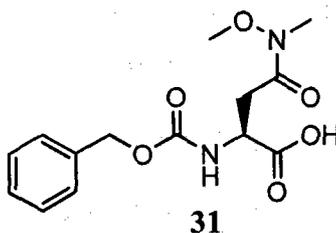


[0411] (S)-叔丁基 3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸酯

[0412] 在室温下,向 Cbz-L-Asp-OtBu DCHA 盐 (10.1g,20.0mmol)、N,0-二甲基羟胺-HCl(5.9g,60.5mmol) 以及 DIPEA(12.0mL,68.9mmol) 在 DCM(150mL) 中的悬浮液中一次性加入 BOP(10.6g,24.0mmol)。将生成的悬浮液搅拌 3 小时,然后加入 H₂O(100mL)。将有机层用 1N HCl(2x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (2x100mL) 以及盐水 (3x100mL) 洗涤,并接着经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (PET 醚/EtOAc 1:2) 进行纯化,给出了 30(6.4g,87%),为一种无色的油。MS(ESI)367(M+1);HPLC t_R 6.87 分钟。

[0413] 实例 31-化合物 31(S)-3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸的合成

[0414]

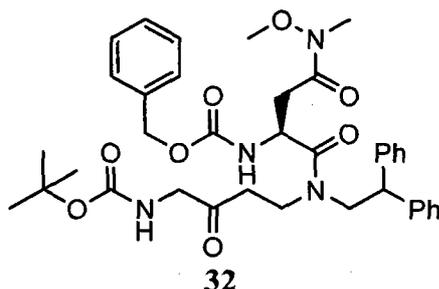


[0415] (S)-3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸

[0416] 将化合物 30(300mg,0.82mmol) 溶解在 TFA/DCM(1:1) 溶液 (2mL) 中,并且将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在减压下去除,并且将残余物再次溶解在 DCM(10mL) 中。将该溶液用 1N HCl(1x10mL) 洗涤,并且将有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤并且在减压下浓缩以给出粗产物 31(235mg,92%),将其未进一步纯化而用于下一反应。MS(ESI)311(M+1);HPLC. t_R 4.96 分钟。

[0417] 实例 32-化合物 32(S)-苄基 8-(2,2-二苯基乙基)-3,16,16-三甲基-4,7,11,14-四氧-2,15-二噁-3,8,13-三氮杂十七烷-6-基氨基甲酸酯的合成

[0418]

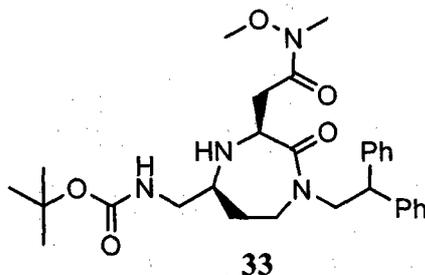


[0419] (S)-苄基 8-(2,2-二苯基乙基)-3,16,16-三甲基-4,7,11,14-四氧-2,15-二噁-3,8,13-三氮杂十七烷-6-基氨基甲酸酯

[0420] 遵循实例 14 的操作,从化合物 29 和 31 制备了化合物 32。MS (ESI) 675 (M+1); HPLC t_R 8.31 分钟。

[0421] 实例 33- 化合物 33 叔丁基 ((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)甲基氨基甲酸酯的合成

[0422]

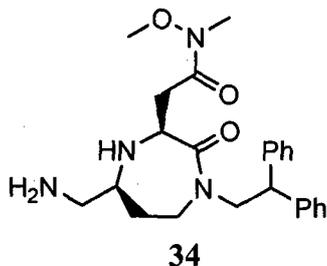


[0423] 叔丁基 ((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)甲基氨基甲酸酯

[0424] 将粗制 32 (350mg) 与 5% Pd/C (200mg) 在 2-丙醇 (15mL) 中的混合物在室温下在氢气 (30psi) 下摇动 24 小时。然后,将混合物过滤通过一个 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (100% 的 EtOAc) 进行纯化,给出了 33 (经 3 步, 175mg, 65%), 为一种白色固体。MS (ESI) 525 (M+1); HPLC t_R 6.24 分钟。

[0425] 实例 34- 化合物 34 2-((2S,7S)-7-(氨基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂^草-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺的合成

[0426]

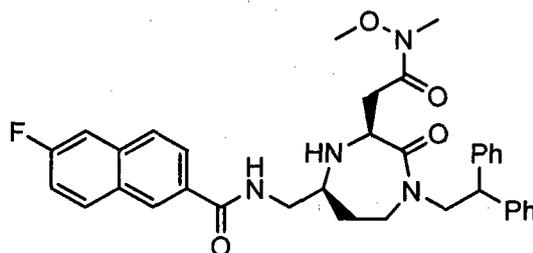


[0427] 2-((2S,7S)-7-(氨基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂^草-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺

[0428] 将化合物 33 (175mg, 0.333mmol) 溶解在 TFA/DCM (1 : 1) 溶液 (1mL) 中, 并且

将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在减压下去除,并且将残余物再次溶解在 EtOAc (20mL) 中。将饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 加入到以上溶液中,并且将水层用 EtOAc (9x20mL) 萃取。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 34 (120mg, 85%), 为一种黄色固体, 将其未进一步纯化而用于下一个反应。MS (ESI) 425 (M+1); HPLC t_R 5.20 分钟。

[0429] **实例 35**- 化合物 35N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成 [0430]

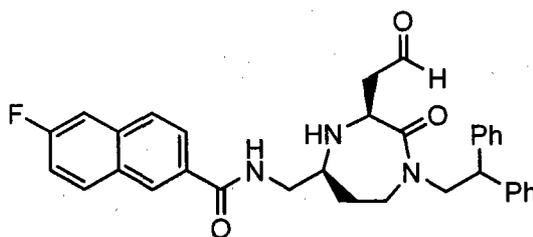


35

[0431] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0432] 在室温下,向 34 (50mg, 0.118mmol) 以及 6-氟-2-萘甲酸 (27mg, 0.142mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中加入 DIC (22 μl, 0.142mmol)。将生成的混合物搅拌 2 小时,然后将溶剂在减压下去除以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化(用石油醚:EtOAc (1:1) 然后是 EtOAc 洗脱),给出了 35 (29mg, 41%), 为一种白色固体。MS (ESI) 597 (M+1); HPLC t_R 6.75 分钟。

[0433] **实例 36**- 化合物 36N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成 [0434]



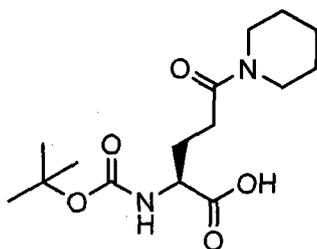
36

[0435] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0436] 在室温下,向 35 (29mg, 0.049mmol) 在干 THF (1mL) 中的溶液中一次性加入 LiAlH(OtBu)₃ (38mg, 0.145mmol), 并且将生成的悬浮液搅拌过夜。然后,将此悬浮液缓慢倒入冷的 (0°C) 0.4M KHSO₄ 水溶液 (2mL, 0.8mmol) 中,并接着将生成的混合物用 EtOAc (3mL) 稀释。将水层用 EtOAc (3x3mL) 萃取,并且将合并的有机层用 1N HCl (3x6mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (1x6mL)、以及盐水 (1x6mL) 洗涤。然后将有机溶液经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出 36 (24mg, 91%)。MS (ESI) 538 (M+1); HPLC t_R 6.41 分钟。

[0437] 实例 37-Boc-L-Glu(哌啶)-OH 37(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸的合成

[0438]



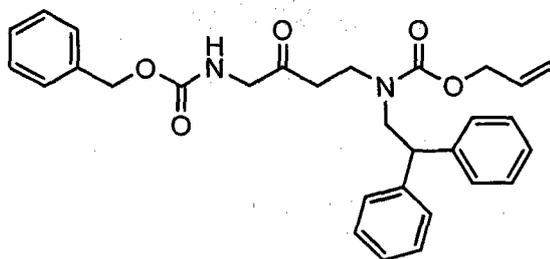
37

[0439] (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸

[0440] 将 HATU(2.5g) 以及 DIPEA(1.5mL) 加入到在 DCM(50mL) 中的 Boc-L-Glu(OH)-OBn(2.0g) 中, 搅拌 10 分钟, 然后加入哌啶(0.7mL), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应用碳酸氢钠(bicarbonate)溶液(2x)、饱和的 NH₄Cl(2x)、盐水(2x)洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且蒸发以给出 2.9g 的 Boc-L-Glu(哌啶)-OBn。将苄基酯(0.6g)溶解在 EtOH(15mL) 与催化性 Pd/C 中, 并且氢化 1 小时、经 c 盐过滤, 并且将 EtOH 通过旋转蒸发进行蒸发以给出 0.51g 的 37。

[0441] 实例 38- 化合物 38 1-苯基-9-(2,2-二苯基乙基)-3,6,10-三氧代-2,11-二噁-4,9-二氮杂十四-13-烯的合成

[0442]



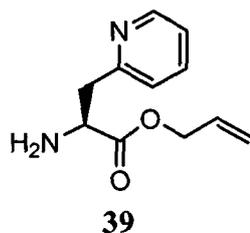
38

[0443] 1-苯基-9-(2,2-二苯基乙基)-3,6,10-三氧代-2,11-二噁-4,9-二氮杂十四-13-烯

[0444] 将 2,2-二苯基乙胺(412mg, 2.09mmol) 加入到 Cbz-乙烯基酮 13(1.9mmol) 在 DCM(40mL) 中的溶液中。5 分钟之后, 加入 Alloc-Cl(0.41mL, 3.80mmol) 以及 DIPEA(0.99mL, 5.70mmol), 并且将反应再搅拌 1 小时。将溶液用饱和的 NaHCO₃ 洗涤并且蒸干以给出一种棕色的油。通过柱色谱法进行纯化(SiO₂ 凝胶、石油醚/EtOAc), 给出了 815mg 的 38。

[0445] 实例 39- 化合物 39(S)-烯丙基 2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酸酯的合成

[0446]

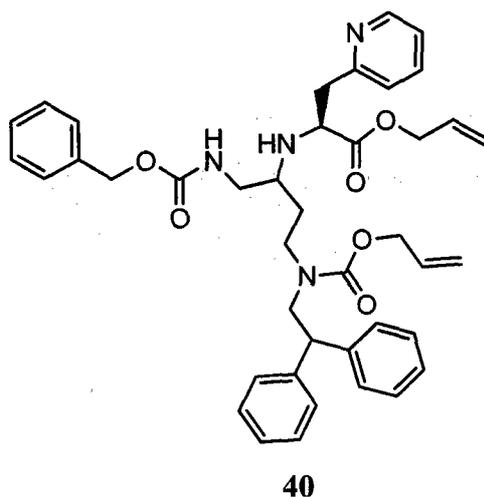


[0447] (S)-烯丙基 2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酸酯

[0448] 向 Boc-L-3-(2-吡啶基)-Ala-OH(810mg, 3.04mmol) 在 DCM(12mL) 中的溶液中加入烯丙醇(0.31mL, 4.56mmol), 随后加入 HATU(1736mg, 4.57mmol) 以及 DIPEA(0.79mL, 4.57mmol)。搅拌 2 小时之后, 将溶液浓缩, 并且将一半的混合物通过柱色谱法(SiO₂ 凝胶, 石油醚/EtOAc) 进行纯化以给出 670mg 的 Boc-L-3-(2-吡啶基)-Ala-O 烯丙基。将该产物的一部分(290mg, 0.95mmol) 溶解在 DCM(3mL) 和 TFA(3mL) 中并且搅拌 5 分钟。将该溶液浓缩、然后加入 DCM, 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤、并且蒸干以给出 39, 为一种无色的油(280mg), 将其未经纯化而用于下一步骤。

[0449] 实例 40- 化合物 40(2S)-烯丙基 2-(9-(2,2-二苯基乙基)-3,10-二氧-1-苯基-2,11-二噁-4,9-二氮杂十四-13-烯-6-基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸酯的合成

[0450]

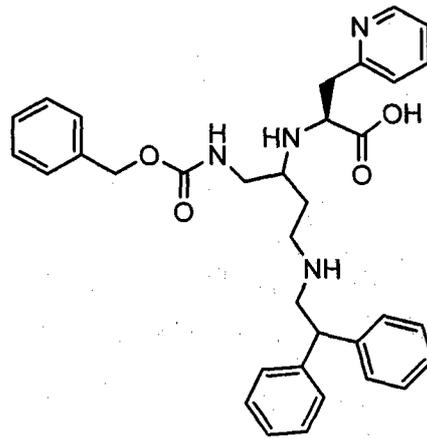


[0451] (2S)-烯丙基 2-(9-(2,2-二苯基乙基)-3,10-二氧-1-苯基-2,11-二噁-4,9-二氮杂十四-13-烯-6-基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸酯

[0452] 将在 DCM(6.7mL) 中的受保护的氨基酮 38(474mg, 0.95mmol)、L-3-(2-吡啶基)-Ala-O 烯丙基 39(0.95mmol) 以及 NaBH(OAc)₃(403mg, 1.90mmol) 搅拌 17 小时。加入饱和的 NaHCO₃, 用 DCM(3x) 进行萃取, 并且将有机萃取液合并、并且用饱和的 NaHCO₃ 以及 H₂O 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、并且蒸干以给出 40(810mg), 为浅黄色的油(为非对映异构体的混合物), 将其未经纯化而用于下一个反应。

[0453] 实例 41- 化合物 41(2S)-2-(1-(苄氧基羰基氨基)-4-(2,2-二苯基乙氨基)丁-2-基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸的合成

[0454]



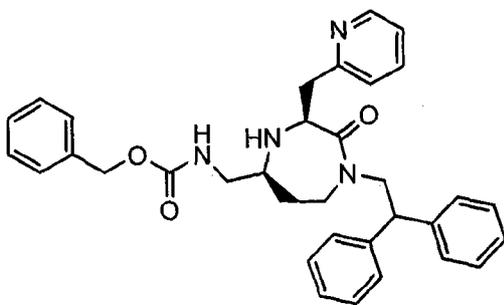
41

[0455] (2S)-2-(1-(苄氧基羰基氨基)-4-(2,2-二苯基乙氨基)丁-2-基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸

[0456] 将 Alloc/烯丙基保护的衍生物 40 (656mg, 0.95mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中, 并且将溶液在真空下脱气。加入 1,3-二甲基巴比妥酸 (296mg, 1.90mmol) 以及催化性 Pd(PPh₃)₄ (220mg, 0.19mmol), 并且将反应搅拌 1 小时以给出脱保护的 41 的溶液, 将其未经纯化而用于下一步骤。

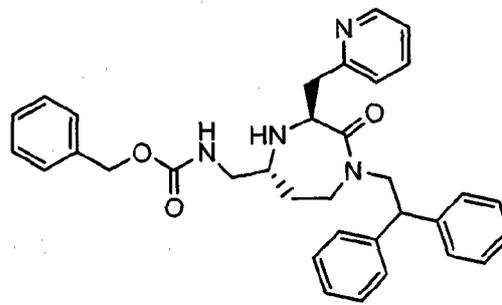
[0457] 实例 42- 化合物 42 和 43: 苄基 ((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基) 甲基氨基甲酸酯和苄基 ((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基) 甲基氨基甲酸酯的合成:

[0458]



42

苄基((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基氨基甲酸酯



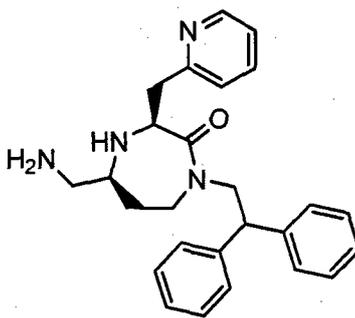
43

苄基((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基氨基甲酸酯

[0459] 向在 DCM (10mL) 中的粗制的脱保护的 41 (0.95mmol) 中加入 HATU (541mg, 1.43mmol), 随后加入 DIPEA (0.50mL, 2.85mmol)。30 分钟之后, 将该溶液洗涤 (饱和的 NaHCO₃、盐水)、干燥 (MgSO₄)、并且蒸发。通过柱色谱法 (SiO₂ 凝胶, 石油醚/EtOAc) 将这两种非对映异构体产物分离以给出 260mg 较早洗脱的 (3S,5S) 异构体 42、以及 175mg 较晚洗脱的 (3S,5R) 异构体 43。

[0460] 实例 43- 化合物 44 (3S,5S)-5-(氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂萘-2-酮的合成

[0461]



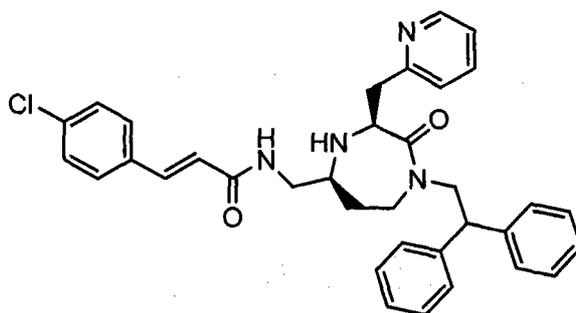
44

[0462] (3S,5S)-5-(氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[0463] 通过将 42 (35mg) 和 Pd/C (50mg) 在 EtOAc/ 甲醇中的悬浮液氢化 (H_2 , 1atm) 过夜, 将优选的非对应异构体 42 的 Cbz 基团去除。将该溶液过滤通过 c 盐并且蒸发以给出 44, 为一种无色的油 (25mg)。

[0464] 实例 44- 化合物 45 (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺的合成

[0465]



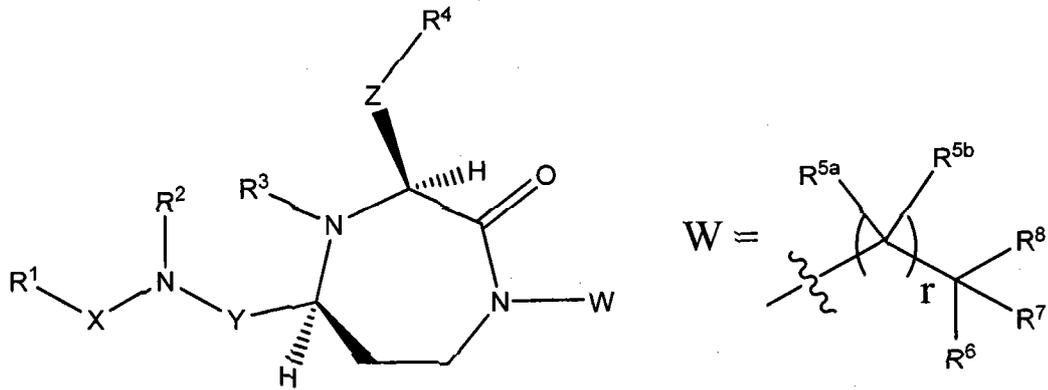
45

[0466] (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

[0467] 向在 DCM 中的粗制的游离胺 44 (25mg, 0.06mmol) 中加入 4-氯肉桂酸 (13mg, 0.07mmol)、DIPEA (25 μ L, 0.14mmol) 以及 BOP (31mg, 0.07mmol)。搅拌过夜之后, 将该溶液洗涤 (饱和的 $NaHCO_3$ 、盐水)、干燥 ($MgSO_4$)、并且在高真空下蒸发, 并且将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化以给出 30mg 的 45。MS (ESI) 579.3 (M+1); HPLC t_R 6.60 分钟。

[0468] 实例 45- 化合物 46-80 的合成。

[0469]



[0470] 如在前面的实例中的,根据方案 1-5 中所鉴定的路线(如在表 2 中总结),用表 1 中所鉴定的取代基制备了化合物 17 和 45-80,其中实验性特性总结在表 3 中。

[0471] 表 1:化合物的身份

[0472]

Cpd.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZR ⁴	W
17	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ <i>i</i> Pr	(S)-2-萘基丁基
45	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-吡啶基)	2,2-二萘基乙基
46	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH) NH ₂	2,2-二萘基乙基
47	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (3-吡啶基)	2,2-二萘基乙基
48	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-吡啶基)	2,2-二萘基乙基
49	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-二萘基乙基
50	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-二萘基乙基
51	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-二萘基乙基
52	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-二萘基乙基
53	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ 环己基	2,2-二萘基乙基
54	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ 环己基	2,2-二萘基乙基
55	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	2,2-二萘基乙基
56	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	2,2-二萘基乙基
57	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-二萘基乙基

[0473]

Cpd.	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZR ⁴	W
58	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
59	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 环己基	2,2-二苯基乙基
60	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 环己基	2,2-二苯基乙基
61	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
62	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
63	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (咪唑-3-基)	2,2-二苯基乙基
64	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-吡啶基)	2,2-二苯基乙基
65	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
66	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
67	3,4-二氯萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
68	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-二苯基乙基
69	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-二苯基乙基
70	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	(S)-2-苯基丁基
71	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(哌啶-1-基)苯基)-	2,2-二苯基乙基
72	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me) _n B _u	(S)-2-苯基丁基
73	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHcHex	(S)-2-苯基丁基
74	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cHex	(S)-2-苯基丁基
75	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-苯基丁基
76	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(S)-2-苯基丁基
77	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-苯基丁基
78	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-苯基丁基
79	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-苯基丁基
80	3,4-二氯萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-苯基丁基

[0474] 表 2:化合物的合成

[0475]

Cpd.	路线至 A	方案 1 : VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
17	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	方案 4	无
45	方案 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-吡啶基)-L-	方案 4	无

[0476]

Cpd.	路线至 A	方案 1 : VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
			Ala-O 烯丙基		
46	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- 刀豆氨酸 (Fmoc)-OH	方案 4	P3 脱保护
47	方案 1	2- 萘 甲 (naphthoic) - Gly-OH	Fmoc-L-3- 吡啶基 Ala-OH	方案 3	无
48	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-4- 吡啶基 Ala-OH	方案 3	无
49	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
50	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
51	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	方案 4	无
52	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	方案 4	无
53	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	方案 4	无
54	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	方案 4	无
55	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1- 哌啶 基)-OH	方案 4	无
56	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1- 哌啶 基)-OH	方案 4	无
57	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	方案 4	无
58	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	方案 4	无
59	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	方案 4	无
60	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	方案 4	无
61	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	方案 4	无
62	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	方案 4	无
63	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)- OH	方案 4	P3 脱保护
64	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)- OH	方案 4	P3 脱保护, 酰胺化
65	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)- OH	方案 4	P3 脱保护, 酰胺化
66	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(哌啶基)- OH	方案 4	无
67	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(哌啶基)- OH	方案 4	无
68	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe- OH	方案 5	硝基氢化
69	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe- OH	方案 4	硝基氢化
70	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
71	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe- OH	方案 5	硝基氢化, 然后用烷基 二溴化物进 行二烷化

[0477]

Cpd.	路线至 A	方案 1 : VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
72	方案 1	2-萘甲-Gly	Boc-L- Gln(Me,nBu)-OH	方案 4	无
73	方案 1	2-萘甲-Gly	Boc-L-Gln(chex)- OH	方案 4	无
74	方案 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoCha-OH	方案 4	无
75	方案 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-2-氨基辛酸	方案 4	无
76	方案 1	Cbz-Gly	Boc-L-5-HO-Nle- OH	方案 4	无
77	方案 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoSer(Me)- OH	方案 4	无
78	方案 1	Alloc-Gly	Boc-L-HoSer(Bzl)- OH	方案 4	无
79	方案 1	Cbz-Gly	Boc-L-Leu-OH	方案 4	无
80	方案 1	Boc-Gly	Cbz-L- Asp[N(Me)OMe]	方案 4	P3 转化成 醛, 然后进行 还原

[0478] 实例 46- 人类 MC5R 放射性配体结合测定

[0479] 通过一种 ¹²⁵I- 标记的 NDP-MSH 受体配体肽的替换对化合物与人类 MC5R (hMC5R) 的结合进行了评估, 这实质上是如在数据表中所说明的, 该数据表由 Perkin Elmer 产生以便伴随它们的冷冻的 hMC5R 膜 (Perkin Elmer 目录号 RBXMC5M400UA)。

[0480] [¹²⁵I]NDP-MSH : 进行内部放射性标记并且通过 HPLC 进行纯化 :

[0481] 将 Na¹²⁵I (0.5mCi, 17.4Ci/mg) 加入到一个用 IODOGEN 预涂覆的 eppendorf 管中的 50 μL 磷酸钠 (50mM, pH 7.4) 中。孵育 10 分钟后, 将含有碘的磷酸盐缓冲液加到在一个单独的 eppendorf 管内的 NDP-MSH (10ul, 1mg/mL) 中。将其再孵育 10 分钟。通过在 Zorbax SB 300 柱上进行 HPLC、使用溶剂 A : 0.05% TFA 以及溶剂 B : 90% 乙腈 0.045% TFA (在 60 分钟内具有一个线性梯度, 0-67% B) 将碘化的 NDP-MSH 纯化。¹²⁵I NDP-MSH 在未标记的起始材料 (48 分钟) 之后在 52 分钟时洗脱出, 并且对其进行计数并且保存在冷冻机中。将其在 48 小时之内使用, 因为放射性衰变以及配体的分解导致了在 72 小时后观察到的显著降低的特异性结合。

[0482] 试剂 :

[0483] 孵育缓冲液 : 25mM HEPES-KOH (pH 7.0)、1.5mM CaCl₂、1mM MgSO₄、0.1M NaCl、1mM 1, 10- 菲咯啉、以及 1Complete™ 蛋白酶抑制剂片剂 / 100mL (Roche, 目录号 1873580)

[0484] Perkin Elmer 冷冻的 hMC5 膜 : 目录号 RBXMC5M400UA, 0.4mL / 小瓶 ; 400 微量测定 / 小瓶, 0.78mg/mL 蛋白质浓度

[0485] 在使用前将冷冻的膜的小瓶立即快速解冻、用结合缓冲液稀释、并且使其涡旋。将再次悬浮的膜保持在冰上直到它们被加到板的孔中。

[0486] 对于每小瓶 400 微量测定的结合科学试验计划 :

[0487] 测定是在 96 孔聚丙烯板上进行的。将膜 (0.78 μg, 40 μL 在孵育缓冲液中的

1 : 40 稀释物) 加到 [125 I]NDP-MSH(0.84nM ;2200Ci/mmol) 以及测试化合物中, 总体积为 140 μ L。将其在 37°C 下孵育 1 小时。用 3mM NDP-MSH 确定了非特异性结合。使用带有 GF/A 滤纸 (Wallac) (预浸在 0.6% 聚乙烯亚胺中) 的 Tomtec 细胞收获机将板过滤, 并且用 1.0mL 冰冷的洗涤缓冲液洗涤 3 次 (不含 1,10- 菲咯啉以及 Complete™ 蛋白酶抑制剂片剂的以上孵育缓冲液)。将这些滤纸在 37°C 的烘箱中干燥、放在一个样品袋中, 并且加入 5mL Betaplatescint (Wallac)。将制备的滤纸在 Microbeta Trilux (Wallac) 内的盒中计数 1 分钟。非特异性结合仅仅低于 5%。数据分析是使用 GraphPad Prism 4、采用对于单一位点模式并且以一个固定的 Hill 系数的竞争性结合来进行的。使用了以下等式: $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(X - \log EC_{50})})$, 其中 $X = \log(\text{浓度})$ 并且 $Y = \text{适合该数据的结合}$ 。

[0488] 实例 47- 所选择的化合物的活性: hMC5R 结合

[0489] 如在实例 46 中在 hMC5R 测定中, 对于本发明的代表性化合物测试了结合, 如在表 3 中列出。将这些化合物作为它们的三氟乙酸盐或盐酸盐、或作为它们的游离碱来进行测试。

[0490] 表 3: 化合物的特性

[0491] $x = < 10 \mu M$; $xx = < 1 \mu M$, $xxx = < 100nM$

[0492]

Cpd.	MS (M + 1)	t_R (分钟)	MC5R放射性配体 IC ₅₀
17	534.3	7.66	xxx
45	579.3	6.60	x
46	579.3	5.83	xx
47	569	5.87	xx
48	569	5.83	x
49	534	7.27	xx
50	544.5	7.42	xx
51	559.4	6.59	xx
52	549.4	6.42	xx
53	574.5	7.69	xx
54	584.5	7.83	xx
55	617.7	7.04	xx
56	627.5	7.11	xxx
57	582	7.44	xx
58	592.4	7.55	xx
59	588.4	8.00	xx
60	598.4	8.15	xx
61	568.1	7.28	xx
62	578.3	7.45	xx
63	568.1	5.91	x
64	622.3	6.49	xx
65	613.4	7.03	xx
66	603.2	7.23	xxx
67	587.2	7.01	x
68	593.3	6.56	xx
69	583.3	6.38	xx
70	520.2	7.40	xx
71	651.3	6.85	x
72	571.1	7.11	xx
73	583.3	6.98	xx
74	574.2	8.16	x
75	548.3	7.86	xxx
76	536.2	6.57	xxx
77	522.4	6.72	xxx
78	598.2	7.49	x
79	520.1	7.36	x
80	492.2	6.16	x

[0493] 实例 48- 使用来自其他物种的 MC5 受体进行 MC5R 放射性配体结合测定

[0494] 还使用表达由其他物种 (小鼠 MC5R 膜来自 Euroscreen ; 犬、恒河猴、食蟹猴 (cyno monkey)、以及豚鼠如在实例 50 和 52 中从 cDNA 文库被克隆和表达) 所克隆的 MC5R 的膜和细胞进行了放射性配体结合测定和 cAMP 测定。如在实例 46) 中的放射性配体测定中测试了来自这些细胞的细胞膜。

[0495] 实例 49- 所选择的化合物的活性 : 其他物种 MC5R

[0496] 对本发明的代表性化合物测试了与来自其他物种的 MC5R 的结合,如在实例 48 中所说明,这些结果列于表 4 中。

[0497] 表 4 :所选择的化合物与来自不同物种的 MC5R 的结合

[0498]

Cpd.	人类 MC5R (膜) IC ₅₀ (nM)	小鼠 MC5R (膜) IC ₅₀ (nM)	恒河猴 MC5R (膜) IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	2300 nM	3760 nM

[0499] 这些结果显示了与其他物种中的 MC5R 相比本发明的这些化合物对于人类 MC5R 的选择性。尽管在其他物种中存在着活性,与人类 MC5R 相比它是显著降低的,它们将不预期在多个物种之间给出高受体同源性。

[0500] 实例 50- 人类 MC1R、MC3R、以及 MC4R 放射性配体结合测定

[0501] 按照实例 46 中的 hMC5R 操作,使用商业性或内部制备的 hMC1R、hMC3R、以及 hMC4R 膜、以及 [¹²⁵I]NDP-MSH 来实施放射性配体结合测定。

[0502] 内部的细胞膜是从经转染的哺乳动物细胞制备的(如在实例 52 中所制备,使用了在质粒载体中含有人类 MC1R、MC3R、或 MC4R 基因的质粒 DNA,该质粒载体具有一种哺乳动物的复制起点):

[0503] 用温 Hanks 缓冲的盐水溶液 (HBSS) 洗涤贴壁细胞。每个烧瓶加入 1mL 的冷 HBSS,并且用橡胶细胞刮棒 (rubber policeman) 将这些细胞刮去。将这些刮去的细胞加到冰上的一根 50mL 管中。然后,用 5mL 冷 HBSS 将这些板漂洗两次,并且将这也加到该管中。在台式离心机中将细胞以 1000x g 离心 5 分钟,并且将上清液滗出。将剩余的细胞小粒重新悬浮于 0.25M 的蔗糖中。将细胞悬液如之前一样再次离心,并且使小粒重新悬浮于 5mL 的包含蛋白酶抑制剂的 0.25M 蔗糖中。通过用 Ika 分散机进行 10 秒脉冲、之后在冰上 30 秒对这些细胞进行均质化。将均质作用和冰孵育重复三次。然后,将混合物以 1260x g 离心 5 分钟。将上清液滗入另一个离心管中,向该离心管加入一种缓冲液(包含 50mM Tris、pH7.4、12.5mM MgCl₂、5mMEGTA 以及蛋白酶抑制剂)以便使体积达到 30mL。将该离心管在 4°C 下以 30,000x g 离心 90 分钟。将所得的小粒重新悬浮于 1mL 的以上缓冲液(还含有 10%甘油)中。膜被等分进入冻存管 (cryovial) 中,在储存于 -80°C 前将它们放在干冰 / 乙醇浴中快速冷冻 (snap-frozen) 直到要求使用为止。

[0504] 实例 51- 所选择的化合物的选择性 :hMCR 结合

[0505] 在 hMC1R、hMC3R、hMC4R、以及 hMC5R 测定中对本发明的代表型化合物测试了结合,如在实例 46 和 50 中所说明,这些结果列于表 5 中。

[0506] 表 5 :所选择的化合物的 hMCR 结合选择性

[0507]

化合物	人类 MC5R IC ₅₀ (nM)	人类 MC1R IC ₅₀ (nM)	人类 MC3R IC ₅₀ (nM)	人类 MC4R IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	>10000 nM	3050 nM	>10000 nM
66	50 nM	>10000 nM	4960 nM	>10000 nM

[0508] 这些结果证明了与人类黑皮质素受体家族的其他成员相比本发明的这些化合物对于人类 MC5R 的选择性。

[0509] 实例 52- 在表达人类 MC5R 的细胞中 cAMP 信号的抑制或刺激

[0510] 哺乳动物细胞系的瞬时转染：

[0511] 将哺乳动物细胞系人胚肾细胞 (HEK 293) 维持在具有 5% 胎牛血清、L- 谷氨酰胺、高葡萄糖、以及抗生素 / 抗霉菌的 Dulbeccos Modified Eagle' s 培养基中 (DMEM)。在转染前当天, 使用胰蛋白酶 / EDTA 对细胞进行传代并且将其接种到 75cm² 烧瓶中, 使得它们在第二天将大约 90% 汇合。第二天, 将细胞培养基用新鲜的含有抗菌素 / 抗霉菌的 DMEM 进行替换。将大约 100 μ l 的转染脂质 Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, USA) 在一个无菌的 15mL 管中稀释于 1.0mL 的血清以及不含抗菌素 / 抗霉菌的 OptiMEM 中, 并且在室温下孵育 5 分钟。孵育后, 将大约 10-20 μ g 的表 达所感兴趣的基因的质粒 DNA (例如: pCMV6-XL4: 智人黑皮质素 5 受体 (Origene Technologies, MD, USA)) 稀释到该转染混合物中, 并且在室温下再孵育 30 分钟。然后将 DNA / 脂质溶液逐滴加到覆盖这些细胞的培养基中, 同时轻轻地摇动烧瓶。转染 24 小时后, 将这些细胞传代并且直接接种到两个 75cm² 的烧瓶并且留置回收。转染 48 小时后, 将细胞收获用于使用细胞解离溶液的测定中。

[0512] 环腺苷酸 [cAMP] 刺激作用测定：

[0513] 将瞬时表达黑皮质素 MC5 受体的 HEK293 细胞以 4×10^6 细胞 / mL 悬浮于刺激作用缓冲液中 (Hanks 缓冲盐水溶液 (HBSS)、0.1% 牛血清白蛋白、蛋白酶抑制剂和 0.5mM 3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤)。在重新悬浮之后将 5 μ l 的细胞、加上如下所说明的这些化合物 / 肽尽可能快地加到一个 384- 孔板的孔中。

[0514] 为了检测拮抗剂的活性, 将不同浓度的测试化合物以四倍浓缩稀释于刺激作用缓冲液中并且将 2.5 μ l 加到含有细胞的孔中。将 2.5 μ l 的所要求的四倍浓度的 NDP-MSH 或 α -MSH 加到包含化合物的所有的孔中。阴性对照孔仅含有两倍浓缩的 NDP-MSH 或 α -MSH, 而没有化合物。

[0515] 为了检测拮抗剂的活性, 将不同浓度的测试化合物以两倍浓缩稀释于刺激作用缓冲液中并且将 5 μ l 加到含有细胞的孔中。阳性对照孔仅含有两倍浓缩的 NDP-MSH 或 α -MSH (而无化合物)。

[0516] 基础水平 (cAMP 的) 对照孔仅含有刺激作用缓冲液 (无激动剂或化合物)。在该板上包括了处于刺激作用缓冲液中的已知浓度的 cAMP (标准), 但没有将细胞加到这些孔中。然后, 在 37°C 下将该板孵育 30 分钟, 伴随轻柔摇动。在孵育之后, 将 10 μ l 的裂解缓冲液 (10% Tween 20、1M HEPES、0.1% BSA、蛋白酶抑制剂、ddH₂O) 加入到所有待测量的孔中。然后, 使用 Alphascreen cAMP 试剂盒 (Perkin Elmer, 美国) 实现了 cAMP 的检测, 简述如下。在低照明条件中制备了 10 μ l 受体珠 / mL 的裂解缓冲液的稀释物。将 5 μ l 经稀释的受体珠加到每个有待测量的孔中, 然后将该板在黑暗在室温下孵育 30 分钟、伴随轻柔的摇动。在低照明条件中, 将供体珠以 10 μ l/mL 的裂解缓冲液进行稀释, 向每毫升裂解缓冲液加入 0.75 μ l 生物素酰化的 cAMP。允许这种混合物在进行该测定之前在室温下 (在黑暗中) 孵育 30 分钟。孵育后, 将 5 μ l/mL 生物素酰化的 cAMP / 供体珠子混合物在低照明条件中加到每个孔中, 并且使该板在黑暗在室温下再孵育一小时。在孵育 1 小时和大约 16 小时后, 将板在 Envision 板检测仪 (Perkin Elmer) 上进行读取。通过使用从以下所说

明的由已知 cAMP 浓度的输出所产生的“标准曲线”来确定这些细胞中的 cAMP 浓度。

[0517] 每个测定板含有一条 10 倍稀释的已知浓度的 cAMP 的“标准曲线”。这是该测定的一个必需部分,因为在板之间存在着高易变性。在配备 Alphascreen 技术的 Envision 多标记微孔板检测仪上读取这些板,并且将这些原始数据输入到 GraphPad Prism 4 软件(GraphPad,USA)中用于分析。使用非-线性回归将一条曲线拟合到已知的浓度上,确切地说使用了一种 S 型剂量响应等式($Y = \text{底部} + (\text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{\log EC_{50} - X}))$),其中该等式方程显示了作为浓度对数的函数的响应。X 是肽/化合物浓度的对数,并且 Y 是这种响应。在这个等式中还考虑了曲线的稳定段、顶部稳定段以及 EC_{50} (有效浓度,50%)。

[0518] 实例 53- 所选择的化合物的活性 :hMC5R

[0519] 对本发明的代表性化合物测试了 hMC5R 的激动作用或拮抗作用,正如在实例 52 中所述,这些结果列在表 6 中。

[0520] 表 6 :由所选择的化合物对 hMC5 的激动作用和拮抗作用

[0521]

化合物	人类MC5R EC_{50} (cAMP, 激动作用) (nM)	人类MC5R IC_{50} (cAMP, 10^{-6} M α -MSH的拮抗作用) (nM)
17	>10000	6000
66	>10000	600

[0522] 参考文献

[0523] Andersen, G. N. ; Hägglund, M. ;Nagaeva, O. ; Frängsmyr, L. ; Petrovska, R. ;Mincheva-Nilsson, L. ;Wikberg, J. E. S. Scand. J. Immunol. 2005, 61, 279-284 " Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in substes of human peripheral blood leukocytes" Barrett, P. ;MacDonald, A. ;Helliwell, R. ;Davidson, G. ;Morgan, P. J. Molec. Endocrin. 1994, 12, 203-213 " Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"

[0524] Bataille, V. ;Snieder, H. ;MacGregor, A. J. ;Sasieni, P. ;Spector, T. D. J. Invest. Dermatol. 2002, 119, 1317-1322 " The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne :A Twin Study of Acne in Women"

[0525] Bhardwaj, S. S. ;Rohrer, T. E. ;Arndt, K. A. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 107-112 " Lasers and light therapy for acne vulgaris"

[0526] Bohm, M. ;Luger, T. A. ;Tobin, D. J. ;Garcia-Borron, J. C. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1966-1975 " Melanocortin Receptor Ligands :New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"

[0527] Buggy, J. J. Biochem J. 1998, 331, 211-216 " Binding of α -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"

[0528] Burke, B. M. ;Cunliffe, W. J. ;Br. J. Dermatol. 1984, 112 124-126 " oral

spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"

[0529] Caldwell, H. K. ; Lepri, J. J. . Chem. Senses 2002, 27, 91-94 " Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice"

[0530] Cerdá-Reverter, J. M. ; Ling, M. K. ; **Schiöth**, H. B. ; Peter, R. E. J. Neurochem. 2003, 1354-1367 " Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish"

[0531] Chen, W. ; Kelly, M. A. ; Opitz-Araya, X. ; Thomas, R. E. ; Low, M. J. ; Cone, R. D. Cell, 1997, 91, 789-798 " Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides"

[0532] Chhajlani, V. ; Muceniece, R. ; Wikberg, J. E. S. BBRC 1993, 195, 866-873 " Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor"

[0533] Clarke, S. B. ; Nelson, A. M. ; George, R. E. ; Thiboutot, D. M. Dermatol. Clin. 2007, 25, 137-146 " Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications" .

[0534] Cordain, L. Sem. Cut. Med Surg. 2005, 24, 84-91 " Implications for the Role of Diet in Acne"

[0535] Cotterill, J. A. ; Cunliffe, W. J. ; Williamson, B. Brit. J. Dermatol. 1971, 85, 93-94 " Severity of Acne and Sebum Excretion Rate"

[0536] Danby, F. W. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 52, 1071-1072 " Why we have sebaceous glands"

[0537] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz, A. B. ; Smith-Swintosky, V. L. ; Zhao, B. W003/040117 15 May 2003a " Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

[0538] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz, A. B. ; Smith-Swintosky, V. L. ; Zhao, B. W003040118A1 15 May 2003b " Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[0539] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz, A. B. ; Smith-Swintosky, V. L. ; Zhao, B. US2003/0162819A1 Aug 28 2003c " Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[0540] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz, A. B. ; Smith-Swintosky, V. L. ; Zhao, B. US2003/0176425A1 Sep 18 2003d " Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

[0541] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz, A. B. ; Smith-Swintosky, V. L. ; Zhao, B. US2006/0030604A1 Feb 9 2006a " Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[0542] Eisinger, M. ; Fitzpatrick, L. J. ; Lee, D. H. ; Pan, K. ; Plata-Salaman, C. ; Reitz,

- A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. US2006/0128772A1 Jun 15 2006b " Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0543] Fathi, Z. ;Iben, L. G. ;Parker, E. M. Neurochemical Res. 1995, 20, 107-113 "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype"
- [0544] Follador, I. ;Campelo, L. Expert Rev. Dermatol. 2006, 1 181-184 "Impact of acne on quality of life"
- [0545] Fong, T. M. ;Van der Ploeg, L. H. T. ;Huang, R. -R. C. US6645738B1 Nov 11 2003 " DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey"
- [0546] Gantz, I. ;Shimoto, Y. ;Konda, Y. ;Miwa, H. ;Dickinson, C. J. ;Yamada, T. BBRC 1994, 200, 1214-1220 " Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor"
- [0547] Goldstein, J. A. ;Socha-Szott, A. ;Thomsen, R. J. ;Pochi, P. E. ;Shalita, A. R. ;Strauss, J. S. Am. J. Dermatol. 1982, 6, 760-765 " Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion"
- [0548] Goodfellow, A. ;Alaghband-Zadeh, J. ;Carter, G. ;Cream, J. J. ;Holland, S. ;Scully, J. ;Wise, P. Brit. J. Dermatol. 1984, 111, 209-214 " Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion"
- [0549] Goulden, V. ;Mcgeown, C. H. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1999, 141, 297-300 " Familial Risk of Adult Acne :A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals"
- [0550] Graefe, T. ;Wollina, U. ;Schulz, H. -J. ;Burgdorf, W. Dermatology 2000, 200, 331-333 "Muir-Torre Syndrome-Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development"
- [0551] Griffon, N. ;Mignon, V. ;Facchinetti, P. ;Diaz, J. ;Schwartz, J. -C. ;Sokoloff, P. BBRC 1994, 200, 1007-1014" Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor"
- [0552] Gupta, A. K. ;Bluhm, R. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004 18 :1 13 "Seborrheic dermatitis"
- [0553] Haitina, T. ;Klovins, J. ;andersson, J. ;Fredriksson, R. ; **Lagerström**, M. C. ; Larhammar, D. ;Larson, E. T. ; **Schiöth**, H. B. Biochem. J. 2004, 380, 475-486 " Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes"
- [0554] Harper, J. C. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 103-106" Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills
- [0555] Harris, H. H. ;Downing, D. T. ;Stewart, M. E. ;Strauss, J. S. J. Am. Acad. Dermatol. 1983, 8, 200-203 " Sustainable rates of sebum secretion in acne patients

and mayched normal controls”

[0556] Hatta, N. ;Dixon, C. ;Ray, A. J. ;Phillips, S. R. ;Cunliffe, W. J. ;Dale, M. ; Todd, C. ;Meggit, S. ;Birch-Machin, M. A. ;Rees, J. L. J. Invest. Dermatol. 2001, 116, 564-570” Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor”

[0557] Houseknecht, K. L. ;Robertson, A. S. ;Xiao, X. US2003/0110518A1 Jun 12 2003” Melanocortin-5 receptor sequences and uses thereof”

[0558] Huang, R. -R. C. ;Singh, G. ;Van der Ploeg, L. H. T. ;Fong, T. M. J. Receptor & Signal Transduction Res. 2000, 20, 47-59 ” Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor”

[0559] Ide, F. ;Shimoyama, T. ;Horie, N. ;Kaneko, T. ;Matsumoto, M. oral Surg. oral Med. oral Pathol. oral Radiol. Endod. 1999, 87, 721-724 ” Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation”

[0560] Jeong, S. K. ;Hwang, S. W. ;Choi, S. Y. ;An, J. M. ;Seo, J. T. ;Zouboulis, C. C. ;Lee, S. H. J. Investigative Dermatol. 2007, 127, pS72 “Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes” (Abstract 431, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

[0561] Jih, M. H. ;Friedman, P. M. ;Goldberg, L. H. ;Robles, M. ;Glaich, A. S. ; Kimyai-Asadi, A. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 55, 80-87 “The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris :Dose-response and 12-month follow-up study”.

[0562] Jones, D. H. ;King, K. ;Miller, A. J. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1983, 108, 333-343” Adose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris”

[0563] Kim, K. S. ;Marklund, S. ;Rothschild, M. F. Animal Genetics 2000, 31, 230-231. ” The porcine melanocortin-5-receptor (MC5R) gene :polymorphisms, linkage and physical mapping”

[0564] King, K. ;Jones, D. H. ;Daltrey, D. C. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1982, 107, 583-590” A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population”

[0565] Kligman, A. M. Brit. J. Dermatol. 1963, 75, 307-319” The uses of sebum”

[0566] Klovinis, J. ;Haitina, T. ;Ringholm, A. ; **Löwgren**, M. ;Fridmanis, D. ; Slaidina, M. ;Stier, S. ; **Schiöth**, H. B. Eur. J. Biochem. 2004, 271, 4320-4331” Cloning of two melanocortin(MC)receptors in spiny dogfish”

[0567] Kruse, R. ;Rütten, A. ;Schweiger, N. ;Jakob, E. ;Mathiak, M. ;Propping, P. ; Mangold, E. ;Bisceglia, M ;Ruzicka, T. J. Invest. Dermatol. 2003, 120, 858-864“Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias”

[0568] Labbé, O. ;Desarnaud, F. ;Eggerickx, D. ;Vassart, G. ;Parmentier, M. Biochem. 1994, 33, 4543-4549” Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tiissues”

- [0569] Ling, M. K. ;Hotta, E. ;Kilianova, Z. ;Haitina, T. ;Ringholm, A. ;Johansson, L. ;Gallo-Payet, N. ;Takeuchi, S. ; **Schiöth**, H. B. Brit. J. Pharmacol. 2004, 143, 626-637 " The melanocortinreceptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides"
- [0570] Makrantonaki, E. ;Zouboulis, C. C. Brit. J. Dermatol. 2007, 156, 428-432 " Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes"
- [0571] Mariappan, M. R. ;Fadare, O. ;Jain, D. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004, 128, 245-246 "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands"
- [0572] Mallon, E. ;Newton, J. N. ;Klassen, A. ;Stewart-Brown, S. L. ;Ryan, T. J. ; Finlay, A. Y. Brit. J. Dermatol. 1999, 140, 672-676 " The quality of life in acne :a comparison with general medical conditions using generic questionnaires"
- [0573] Marqueling A. L. ;Zane, L. T. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 92-102 " Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin :A Systematic Review"
- [0574] Morgan, C. ;Thomas, R. E. ;Ma, W. ;Novotny, M. V. ;Cone, R. D. Chem. Senses 2004a, 29, 111-115 " Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice"
- [0575] Morgan, C. ;Thomas, R. E. ;Cone, R. D. Horm. Behav. 2004b, 45, 58-63 " Melanocortin-5receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice"
- [0576] Morgan, C. ;Cone, R. D. Behaviour Genetics 2006, 36, 291-300" Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression"
- [0577] Mourelatos, K. ;Eady, E. A. ;Cunliffe, W. J. ;Clark, S. M. ;Cove, J. H. Briy. J. Dermatol. 2007, 156, 22-31 "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne"
- [0578] Nelson, A. M. ;Gilliland, K. L. ;Cong, Z. ;Thiboutot, D. M. J. Investigative Dermatol. 2006, 126, 2178-2189 " 13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"
- [0579] Phan, J. ;Kanchanapoomi, M. ;Liu, P. ;Jalian, H. ;Gilliland, K. ;Nelson, A. ;Thiboutot, D. ;Kim, J. J. Investigative Dermatol. 2007, 127, pS126 " P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes " (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)
- [0580] Piérard, G. E. ;Piérard-Franchimont, T. L. Dermatologica 1987, 175, 5-9 "Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients"
- [0581] Plewig G, Jansen T. Seborrhoeic dermatitis. In :Freedberg IM, EisenAZ, Wolff

K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York ;McGraw Hill, 1999 :1482-1489

[0582] Pochi, P. E. ;Strauss, J. S. J. *Invest. Dermatol.* 1964, 43, 383-388 " Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"

[0583] Porter, A. M. W. *J. Royal Soc. Med.* 2001, 94, 236-237 " Why do we have apocrine and sebaceous glands"

[0584] Ringholm, A. ;Fredriksson, R. ;Poliakova, N. ;Yan, Y.-L. ;Postlethwait, J. H. ;Larhammar, D. ; **Schiöth**, H. B. *J. Neurochem.* 2002, 82, 6-18" One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology"

[0585] Smith, K. R. ;Nelson, A. ;Cong, Z. ;Thiboutot, D. J. *Investigative Dermatol.* 2007a, 127, pS68" Iron status affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

[0586] Smith, R. N. ;Mann, N. J. ;Braue, A. ;Makelainen, H. ;Varigos, G. A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007b, 57, 247-256" The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris :A randomized investigator-masked, controlled trial"

[0587] Shuster, S. *Lancet* 1976, 7973, 1328-1329" Biological purpose of acne"

[0588] Simpson, N. B. and Cunliffe, W. J. in *Rooks' Textbook of Dermatology*, 7th Ed 2004 Blackwell Science, Malden Mass, p 43. 1-43. 75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands"

[0589] Taylor, A. ;Namba, K. *Immunology Cell Biol.* 2001, 79, 358-367 " In vitro induction of CD25+CD4+regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (-MSH) "

[0590] Thiboutot, D. ;Sivarajah, A. ;Gilliland, K. ;Cong, Z. ;Clawson, G. J. *Invest. Dermatol.* 2000, 115, 614-619 " The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells"

[0591] Thody, A. J. ;Shuster, S. *Nature* 1973, 245, 207-209" Possible role of MSH in the mammal" Thody, A. J. ;Cooper, M. F. ;Bowden, P. E. ;Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975a, 67, 18P-19P " The sebaceous gland response to-melanocyte-stimulating hormone and testosterone"

[0592] Thody, A. J. ;Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975b, 64, 503-510 " Control of sebaceous gland function in the rat by-melanocyte-stimulating hormone"

[0593] Thody, A. J. ;Goolamali, S. K. ;Burton, J. L. ;Plummer, N. A. ;Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* 1975c, 92, 43-47" Plasma-MSH levels in acne vulgaris"

[0594] Wikberg, J. E. S. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2001, 11, 61-76 " Melanocortin receptors :new opportunities in drug discovery" ;

[0595] Wikberg, J. ;Chhajlani, V. US6448032B1 Sep 10 2002 " Human melanocyte

stimulating hormone receptor polypeptide and DNA”

[0596] Williams, C. ;Layton, A. M. Exp. Rev. Dermatol. 2006,1,429-438” Treatment of Acne :an update”

[0597] Yamada, T. ;Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, ” Genes Encoding Melanocortin Receptors”

[0598] Yaswen, L. ;Diehl, N. ;Brennan, M. B. ;Hochgeschwender, U. Nature Med. 1999,5, 1066-1070” Obesity on the mouse model of proo-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin”

[0599] Youn, S. -W. ;Park, E. -S. ;Lee, D. -H. ;Huh, C. -H. ;Park, K. -C. Brit. J. Dermatol. 2005,153,919-924 ” Does facial sebum secretion really affect the development of acne ? ”

[0600] Zhang, L. ;Anthonavage, M. ;Huang, Q. ;Li, W. -H. ;Eisinger, M. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003,994,154-161” Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis”

[0601] Zhang, L. ;Li, W. -H. ;Anthonavage, M. ;Eisinger, M. Peptides 2006,27, 413-420” Melanocortin-5 receptor :a marker of human sebocyte differentiation”

[0602] Zouboulis, C. C. ; **Böhm**, M. Exp. Dermatol. 2004,13,31-35 ” Neurocrine regulation of sebocytes—a pathogenetic link between stress and acne”

[0603] 在本发明中所说明的具体的实施方案的这些细节不得被作为限制性的解释。无需背离本发明的本质和范围即可以做出不同的等效物和改变,并且应理解的是这类等效实施方案是本发明的部分。