

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/16

C07D401/06

A61K 31/445

A61P 3/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812195.6

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1656070A

[22] 申请日 2003.4.16 [21] 申请号 03812195.6

[30] 优先权

[32] 2002.4.30 [33] US [31] 60/376,585

[86] 国际申请 PCT/US2003/011536 2003.4.16

[87] 国际公布 WO2003/093234 英 2003.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.29

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 F·H·埃伯蒂诺 X·刘

M·G·索林斯基 J·A·沃斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

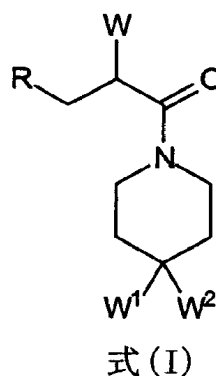
代理人 徐 迅

权利要求书 24 页 说明书 67 页

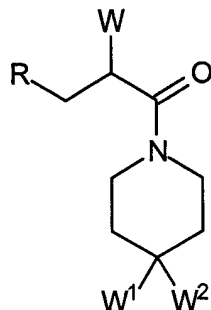
[54] 发明名称 黑皮素受体配体

[57] 摘要

本发明涉及包含 4-取代哌啶环的化合物, 该哌啶环连接着取代或未取代的烃基环。该化合物包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐, 该化合物具有下式(I): 其中优选地, R 为取代的芳基, W 为具有下式的侧链单元: -L-QL 为连接单元, Q 优选地为环状烃基单元; W¹ 优选地为碳环单元并且 W² 为包含杂原子的单元。



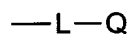
1. 化合物，包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 为取代或未取代的烃基单元，其选自：

- a) 非芳族碳环；
- b) 芳族碳环；
- c) 非芳族杂环；和
- d) 芳族杂环；

W 为具有下式的侧单元：

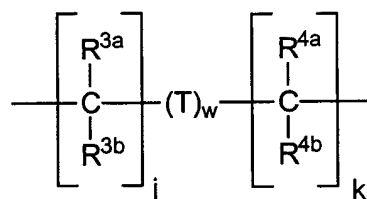


其中 Q 为氢或取代或未取代的单元，其选自：

- i) C_1-C_{22} 的直链或支链的烷基；
- ii) C_2-C_{22} 的直链或支链的链烯基；
- iii) C_2-C_{22} 的直链或支链的炔基；
- iv) C_3-C_{13} 的芳族杂环；
- v) C_3-C_8 的非芳族碳环；
- vi) C_6-C_{14} 的芳族碳环；
- vii) C_1-C_7 的非芳族杂环；
- viii) C_3-C_{13} 的芳族杂环；
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$ ；
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$ ；和
- xxi) $-SO_2R^9$ ；

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 的直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2R^9$ ，以及它们的组合； R^9 为 C_1-C_4 的烷基或苯基；下标 m 为 0、1 或 2；

L 为具有下式的连接基团：



T 选自下述基团：

- i) $-NR^6S(O)_2-$;
- ii) $-S(O)_2NR^6-$ ；和
- iii) 它们的组合；

下标 w 为 0 或 1；

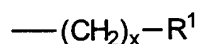
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自：

- i) 氢；
- ii) C_1-C_4 的直链、支链和环状的烷基；
- iii) $-N(R^6)_2$ ；
- iv) $-NR^6C(Y)R^6$ ；
- v) R^{3a} 和 R^{3b} ，或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元；和
- vi) 它们的组合；

Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^6$ 、 $=NOH$ ，以及它们的组合；下标 j 为 0 至 3；

下标 k 为 0 至 3；

W^1 为具有下式的侧链单元：

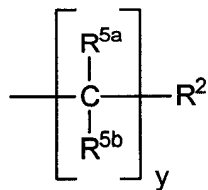


R^1 为：

- i) 氢；
- ii) C_3-C_8 的取代或未取代的非芳族碳环；
- iii) C_6-C_{14} 的取代或未取代的芳族碳环；
- iv) C_1-C_7 的取代或未取代的非芳族杂环；或
- v) C_3-C_{13} 的取代或未取代的芳族杂环；

下标 x 为 0 至 10;

W^2 为具有下式的侧链单元:



R^2 为:

- i) 氢;
- ii) C_3-C_8 的非芳族碳环;
- iii) C_6-C_{14} 的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的非芳族杂环;
- v) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- vi) $-C(Y)R^6$;
- vii) $-C(Y)_2R^6$;
- viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- ix) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- x) $-CN$;
- xi) $-CNO$;
- xii) $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2$;
- xiii) $-N(R^6)_2$;
- xiv) $-NR^6CN$;
- xv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- xvi) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;
- xvii) $-NHN(R^6)_2$;
- xviii) $-NHOR^6$;
- xix) $-NCS$;
- xx) $-NO_2$;
- xxi) $-OR^6$;
- xxii) $-OCN$;
- xxiii) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
- xxiv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$, 以及它们的组合;

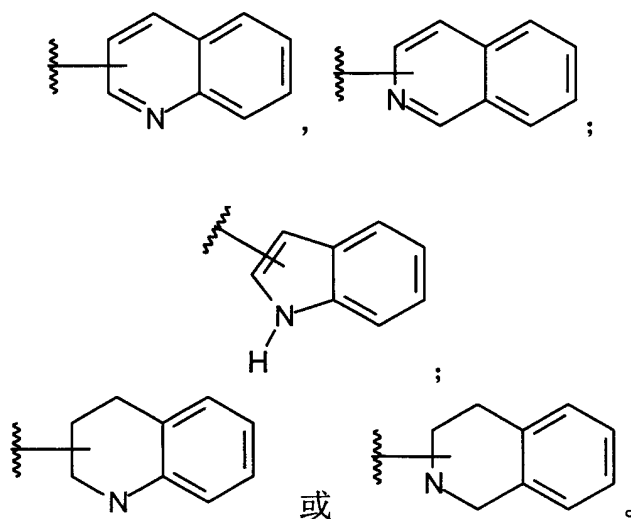
- xxv) $-\text{SCN}$;
 xxvi) $-\text{SO}_3\text{M}$;
 xxvii) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
 xxviii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
 xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
 xxx) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
 xxxi) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
 xxxii) 以及它们的组合;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自为氢, 或 R^{5a} 和 R^{5b} 可合起来形成羰基单元; Y 与上面相同;
 R^6 为氢、 C_1 - C_4 的直链、支链或环状的烷基、 C_2 - C_4 的直链链烯基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$, 以及它们的组合; M 为氢或成盐阳离子;

下标 y 为 0 至 10。

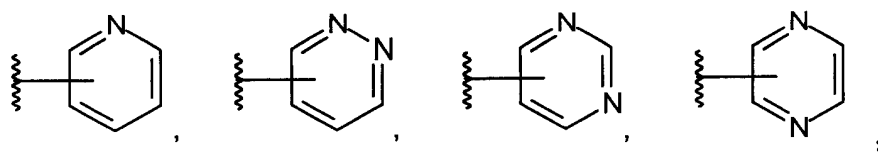
2. 如权利要求 1 所述的合物, 其中 R 为取代或未取代的芳基单元, 所述芳基单元选自苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-羟基苯基、4-甲基苯基、1-萘基、2-萘基、萘-1-基甲基、萘-2-基甲基、1-羟基萘-2-基甲基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡咯基和吡啶基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 为取代或未取代的包含一个氮原子的稠环杂环, 所述杂环选自



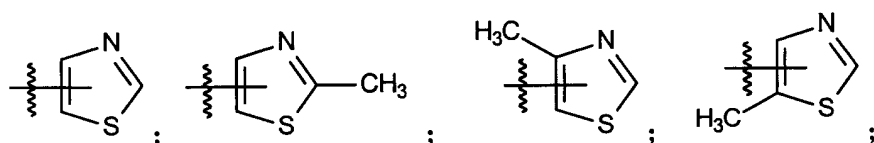
4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 为取代或未取代的包含两个氮原子的稠环杂环, 所述杂环选自:

A) 具有下式的 6 元环:

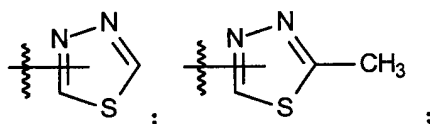


B) 具有下式的 5 元环:

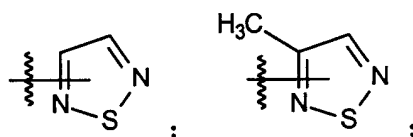
i) 具有下式的噻唑基、2-甲基噻唑基、4-甲基噻唑基、5-甲基噻唑基:



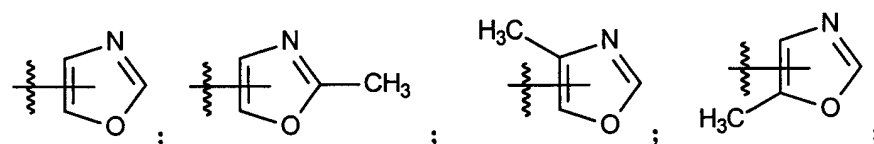
ii) 具有下式的 1,3,4-噻二唑基、2-甲基-1,3,4-噻二唑基:



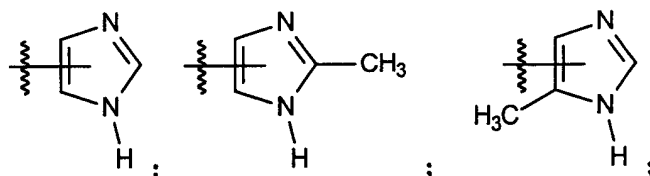
iii) 具有下式的 1,2,5-噻二唑基、3-甲基-1,2,5-噻二唑基:



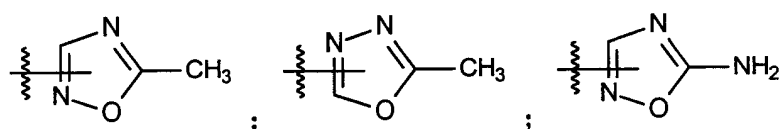
iv) 具有下式的噁唑基、2-甲基噁唑基、4-甲基噁唑基、5-甲基噁唑基:



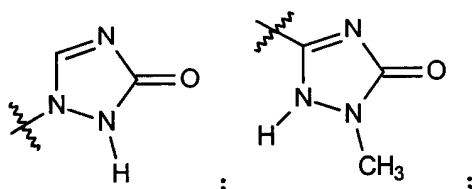
v) 具有下式的咪唑基、2-甲基咪唑基、5-甲基咪唑基:



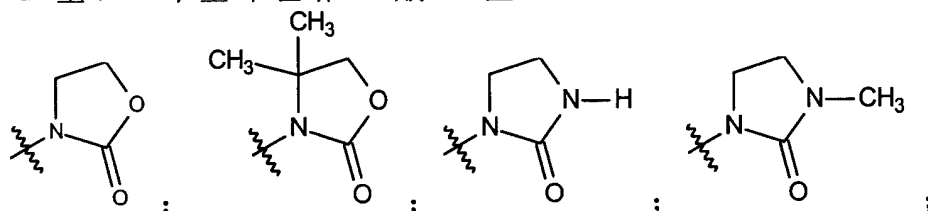
vi) 具有下式的 5-甲基-1,2,4-噁二唑基、2-甲基-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基:



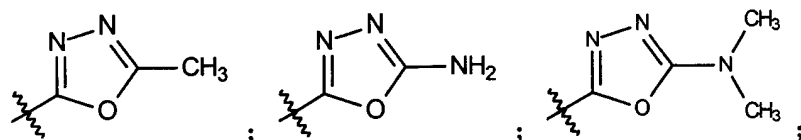
vii) 具有下式的 1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-1-基、2-甲基-1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-5-基:



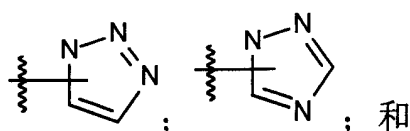
viii) 具有下式的噁唑烷-2-酮-3-基、4,4-二甲基噁唑烷-2-酮-3-基、咪唑啉-2-酮-1-基、1-甲基咪唑啉-2-酮-1-基:



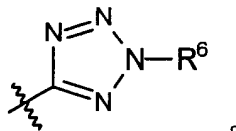
ix) 具有下式的 2-甲基-1,3,4-噁二唑基、2-氨基-1,3,4-噁二唑基、2-(N,N-二甲氨基)-1,3,4-噁二唑基:



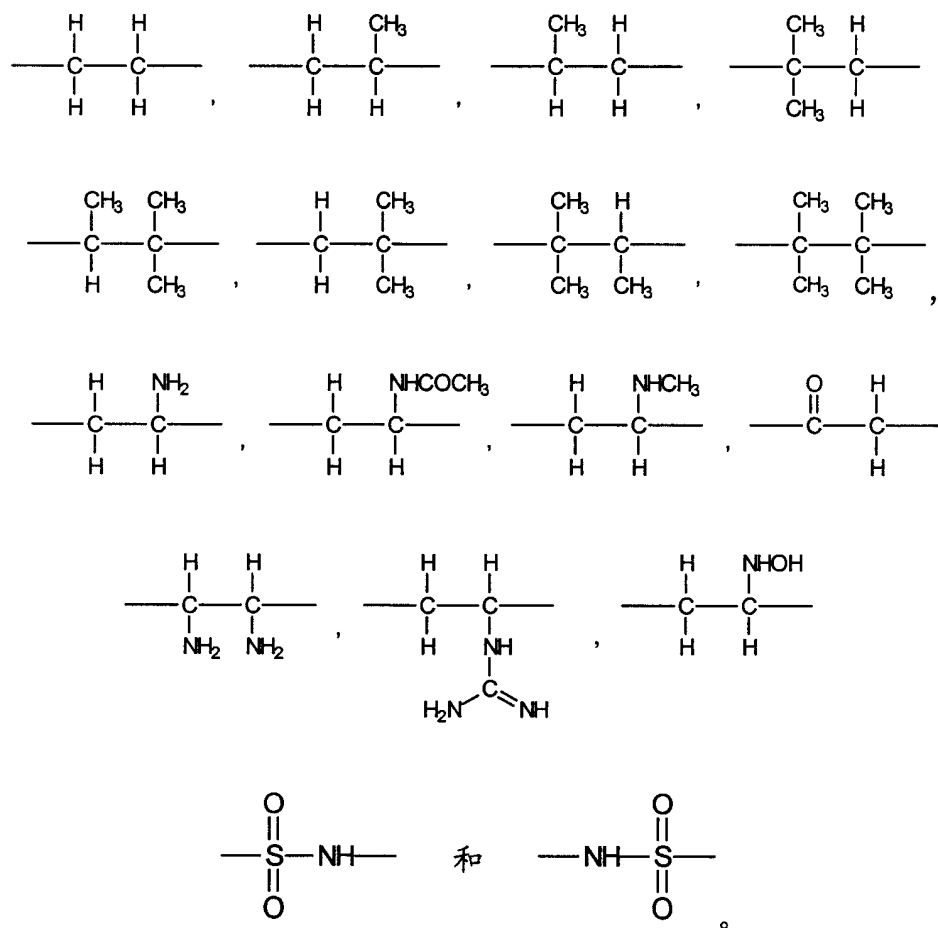
x) 具有下式的三唑:



xi) 具有下式的四唑:



5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物, 其中 L 为连接单元, 其选自:

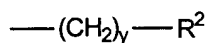


6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其中 W¹ 为具有下式的单元:



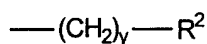
R¹ 单元为取代和未取代的碳环, 所述碳环选自环丙基、环戊基、环己基、2-亚甲基环戊基、环庚基、噻吩-2-基、哌啶-4-基、吡啶-2-基和吗啉-4-基。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物, 其中 W^2 具有下式:



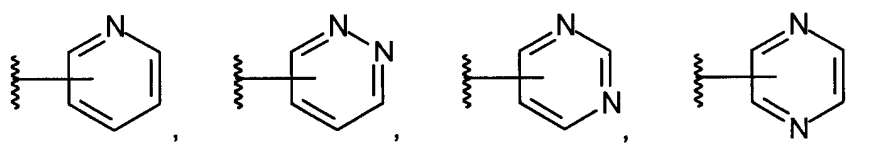
其中下标 y 为 1 至 3; R^2 为酯, 其选自 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$, 或者为酰胺, 其选自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 和 $-NHC(O)-CH_2CH_2CH_3$; R^6 为 C_1-C_4 的直链、支链或环状的烷基或链烯基。

8. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物, 其中 W^2 具有下式:



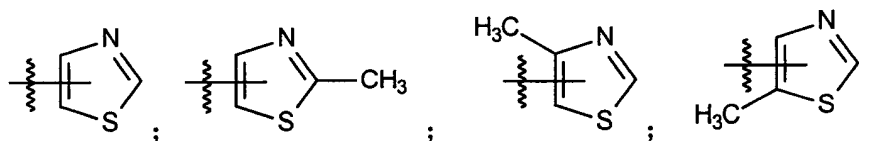
下标 y 为 1 至 3; R^2 单元为取代或未取代的包含两个氮原子的稠环杂环, 所述杂环选自:

A) 具有下式的 6 元环:

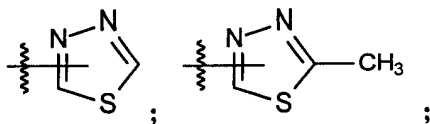


B) 具有下式的 5 元环:

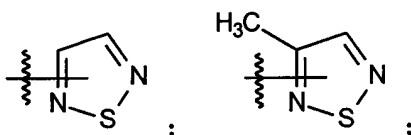
i) 具有下式的噻唑基、2-甲基噻唑基、4-甲基噻唑基、5-甲基噻唑基:



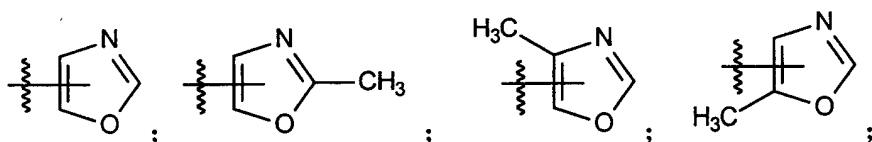
ii) 具有下式的 1,3,4-噻二唑基、2-甲基-1,3,4-噻二唑基:



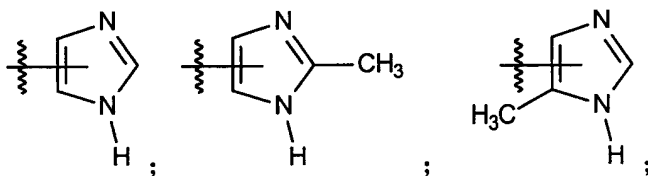
iii) 具有下式的 1,2,5-噻二唑基、3-甲基-1,2,5-噻二唑基:



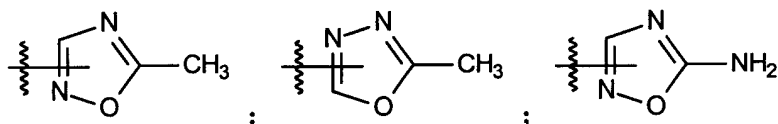
iv) 具有下式的噁唑基、2-甲基噁唑基、4-甲基噁唑基、5-甲基噁唑基:



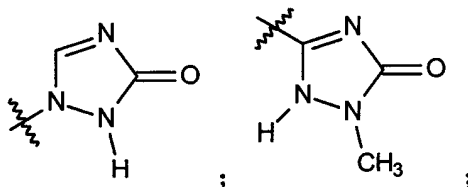
v) 具有下式的咪唑基、2-甲基咪唑基、5-甲基咪唑基:



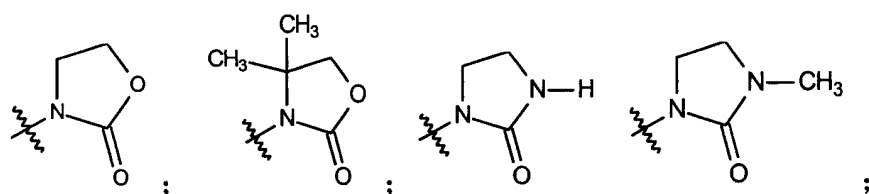
vi) 具有下式的 5-甲基-1,2,4-噁二唑基、2-甲基-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基:



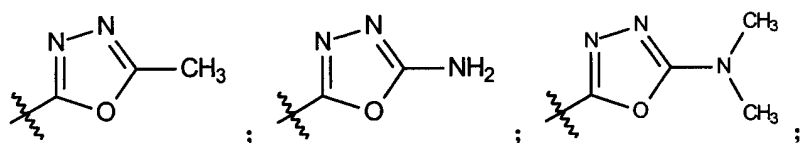
vii) 具有下式的 1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-1-基、2-甲基-1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-5-基:



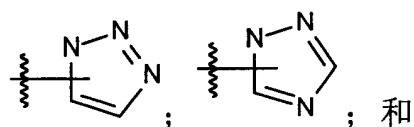
viii) 具有下式的噁唑烷-2-酮-3-基、4,4-二甲基噁唑烷-2-酮-3-基、咪唑啉-2-酮-1-基、1-甲基咪唑啉-2-酮-1-基:



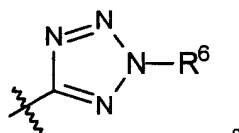
ix) 具有下式的 2-甲基-1,3,4-噁二唑基、2-氨基-1,3,4-噁二唑基、2-(N,N-二甲氨基)-1,3,4-噁二唑基:



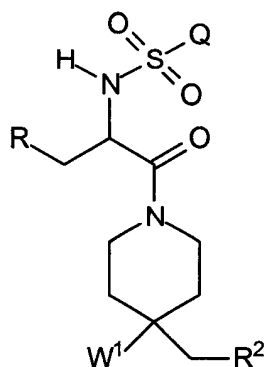
x) 具有下式的三唑:



xi) 具有下式的四唑:

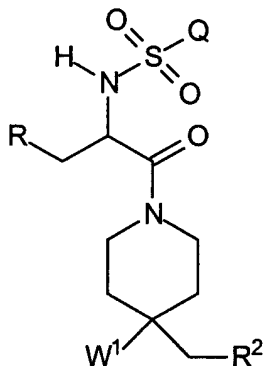


9. 化合物, 包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



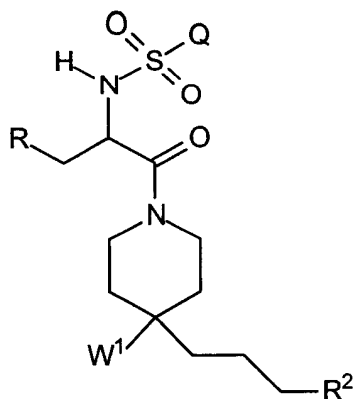
其中 R 为 4-氟苯基或 4-氯苯基；R² 为 [1, 2, 4] 三唑-1-基、2H-四唑-5-基、咪唑-1-基、-NHC(=NH)NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(=NCH₃)NH₂ 或 -NHC(=NCN)NHNO₂；W¹ 为环己基、环丙基、环丙基甲基、环戊基、环戊酮-2-基和环庚基；Q 为甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、苯基或萘-2-基。

10. 化合物，包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



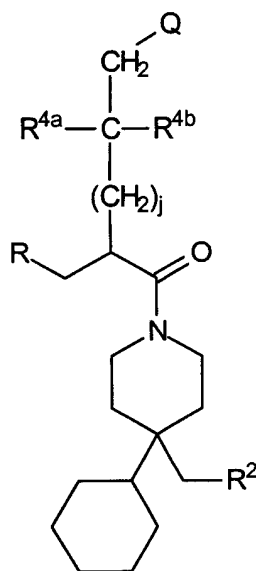
其中 R 为 4-氟苯基或 4-氯苯基；R² 为 [1, 2, 4] 三唑-1-基、2H-四唑-5-基、咪唑-1-基、-NHC(=NH)NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(=NCH₃)NH₂ 或 -NHC(=NCN)NHNO₂；W¹ 为哌啶-1-基、苯基、吡啶-4-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、吡嗪-1-基和吡喃-4-基；Q 为甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、苯基或萘-2-基。

11. 化合物，包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 为 4-氟苯基或 4-氯苯基； R^2 为 [1, 2, 4] 三唑-1-基、2H-四唑-5-基、咪唑-1-基、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$ ； W^1 为环己基、环丙基、环丙基甲基、环戊基、环戊酮-2-基和环庚基；Q 为甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、苯基或萘-2-基。

12. 化合物，包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 为 4-氟苯基或 4-氯苯基； R^2 为 [1, 2, 4] 三唑-1-基、2H-四唑-5-基、咪唑-1-基、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$ ； R^{4a} 为氢或甲基； R^{4b} 为氢、甲基、氨基、甲氨基、乙酰氨基；Q 为苯基、4-羟基苯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、咪唑基和三唑基，下标 j 为 0、1 或 2。

13. 化合物及其盐，所述化合物及其盐选自：

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺; 和

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺。

14. 化合物及其盐, 所述化合物及其盐选自:

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺; 和

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-(4-环己基-4-咪唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺。

15. 化合物及其盐, 所述化合物及其盐选自:

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-[1, 2, 4]三唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-[1, 2, 4]三唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4'-[1, 2, 4]三唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4'-[1, 2, 4]三唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-咪唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-咪唑-1-基甲基-[1, 4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4'-咪唑-1-基甲基-[1,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4'-咪唑-1-基甲基-[1,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(1'-乙酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(1'-乙酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(1'-乙酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(1'-乙酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

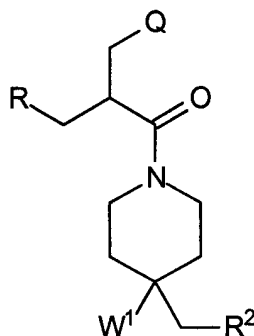
N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(1'-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(S)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(1'-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺;

N-[1-(R)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(1'-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺; 和

N-[1-(S)-(4-氟苄基)-2-氧代-2-(1'-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[4,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺。

16. 化合物, 包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐, 所述化合物具有下式:



其中 R 为 4-氟苯基或 4-氯苯基； R^2 为 [1, 2, 4] 三唑-1-基、2H-四唑-5-基、咪唑-1-基、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$ ； W^1 为环己基、哌啶-4-基、哌啶-1-基、吡喃-2-基、吡喃-4-基或取代的哌啶-4-基；

Q 选自：

vii) $\text{C}_1\text{-C}_7$ 的非芳族杂环；

viii) $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ 的芳族杂环；

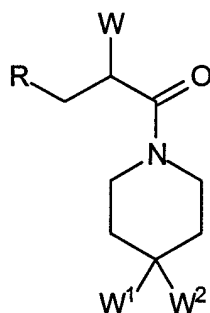
xix) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^8$ ；或

xx) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的直链、支链或环状的烷基； $-\text{OH}$ ； $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ，以及它们的组合； R^9 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的烷基或苯基；下标 m 为 0、1 或 2。

17. 组合物，所述组合物包括：

A) 有效量的一种或多种黑皮素受体配体，所述配体具有所有的对映体和非对映体形式及其可药用的盐，所述配体具有下式：



其中 R 为取代或未取代的烃基单元，其选自：

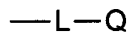
a) 非芳族碳环；

b) 芳族碳环；

c) 非芳族杂环；和

d) 芳族杂环;

W 为具有下式的侧单元:

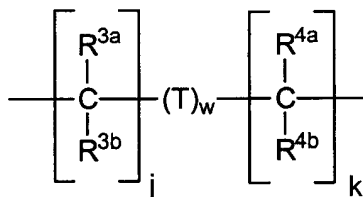


其中 Q 为氢或取代或未取代的单元, 其选自:

- i) C_1-C_{22} 的直链或支链的烷基;
- ii) C_2-C_{22} 的直链或支链的链烯基;
- iii) C_2-C_{22} 的直链或支链的炔基;
- iv) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- v) C_3-C_8 的非芳族碳环;
- vi) C_6-C_{14} 的芳族碳环;
- vii) C_1-C_7 的非芳族杂环;
- viii) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; 和
- xxi) $-SO_2R^9$;

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 的直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2R^9$, 以及它们的组合; R^9 为 C_1-C_4 的烷基或苯基; 下标 m 为 0、1 或 2;

L 为具有下式的连接基团:



T 选自下述基团:

- i) $-NR^6S(O)_2-$;
- ii) $-S(O)_2NR^6-$; 和
- iii) 它们的组合;

下标 w 为 0 或 1;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自:

- i) 氢;

ii) C_1-C_4 的直链、支链和环状的烷基;

iii) $-N(R^6)_2$;

iv) $-NR^6C(Y)R^6$;

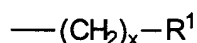
v) R^{3a} 和 R^{3b} , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元; 和

vi) 它们的组合;

Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^6$ 、 $=NOH$, 以及它们的组合; 下标 j 为 0 至 3;

下标 k 为 0 至 3;

W^1 为具有下式的侧链单元:



R^1 为:

i) 氢;

ii) C_3-C_8 的取代或未取代的非芳族碳环;

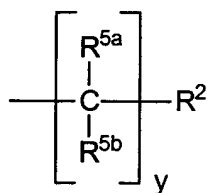
iii) C_6-C_{14} 的取代或未取代的芳族碳环;

iv) C_1-C_7 的取代或未取代的非芳族杂环; 或

v) C_3-C_{13} 的取代或未取代的芳族杂环;

下标 x 为 0 至 10;

W^2 为具有下式的侧链单元:



R^2 为:

i) 氢;

ii) C_3-C_8 的非芳族碳环;

iii) C_6-C_{14} 的芳族碳环;

iv) C_1-C_7 的非芳族杂环;

v) C_3-C_{13} 的芳族杂环;

vi) $-C(Y)R^6$;

vii) $-C(Y)_2R^6$;

viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;

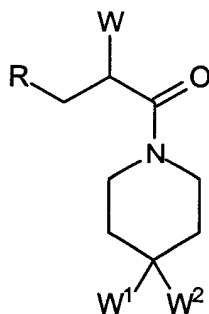
- ix) $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^6\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- x) $-\text{CN}$;
- xi) $-\text{CNO}$;
- xii) $-\text{[C(R}^7)_2]\text{C(R}^7)_2$;
- xiii) $-\text{N(R}^6)_2$;
- xiv) $-\text{NR}^6\text{CN}$;
- xv) $-\text{NR}^6\text{C(Y)R}^6$;
- xvi) $-\text{NR}^6\text{C(Y)N(R}^6)_2$;
- xvii) $-\text{NHN(R}^6)_2$;
- xviii) $-\text{NHOR}^6$;
- xix) $-\text{NCS}$;
- xx) $-\text{NO}_2$;
- xxi) $-\text{OR}^6$;
- xxii) $-\text{OCN}$;
- xxiii) $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$;
- xxiv) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ ，以及它们的组合；
- xxv) $-\text{SCN}$;
- xxvi) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- xxvii) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
- xxviii) $-\text{SO}_2\text{N(R}^6)_2$;
- xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
- xxx) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)\text{R}^6$;
- xxxi) $-\text{[C(R}^6)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
- xxxii) 以及它们的组合；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自为氢，或 R^{5a} 和 R^{5b} 可合起来形成羰基单元；Y 与上面相同； R^6 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的直链、支链或环状的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 的直链链烯基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ ，以及它们的组合；M 为氢或成盐阳离子；

下标 y 为 0 至 10；和

B) 一种或多种可药用的赋形剂。

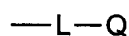
18. 用于控制人或高等哺乳动物体重增加的方法，所述方法包括给所述人或高等哺乳动物施用有效量的一种或多种黑皮素受体配体的步骤，所述配体具有所有的对映体和非对映体形式及其可药用的盐，所述配体具有下式：



其中 R 为取代或未取代的烃基单元，其选自：

- a) 非芳族碳环；
- b) 芳族碳环；
- c) 非芳族杂环； 和
- d) 芳族杂环；

W 为具有下式的侧单元：

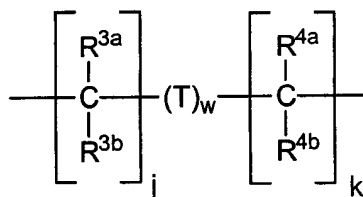


其中 Q 为氢或取代或未取代的单元，其选自：

- i) C_1-C_{22} 的直链或支链的烷基；
- ii) C_2-C_{22} 的直链或支链的链烯基；
- iii) C_2-C_{22} 的直链或支链的炔基；
- iv) C_3-C_{13} 的芳族杂环；
- v) C_3-C_8 的非芳族碳环；
- vi) C_6-C_{14} 的芳族碳环；
- vii) C_1-C_7 的非芳族杂环；
- viii) C_3-C_{13} 的芳族杂环；
- xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$ ；
- xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$ ； 和
- xxi) $-SO_2R^9$ ；

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 的直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2R^9$ ，以及它们的组合； R^9 为 C_1-C_4 的烷基或苯基；下标 m 为 0、1 或 2；

L 为具有下式的连接基团：



T 选自下述基团:

- i) $\text{---NR}^6\text{S(O)}_2\text{---}$;
- ii) $\text{---S(O)}_2\text{NR}^6\text{---}$; 和
- iii) 它们的组合;

下标 w 为 0 或 1;

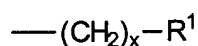
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自:

- i) 氢;
- ii) $\text{C}_1\text{---C}_4$ 的直链、支链和环状的烷基;
- iii) $\text{---N(R}^6)_2\text{---}$;
- iv) $\text{---NR}^6\text{C(Y)R}^6\text{---}$;
- v) R^{3a} 和 R^{3b} , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元; 和
- vi) 它们的组合;

Y 为 ---O--- 、 ---S--- 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^6$ 、 $=\text{NOH}$, 以及它们的组合; 下标 j 为 0 至 3;

下标 k 为 0 至 3;

W^1 为具有下式的侧链单元:

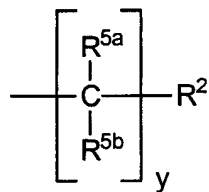


R^1 为:

- i) 氢;
- ii) $\text{C}_3\text{---C}_8$ 的取代或未取代的非芳族碳环;
- iii) $\text{C}_6\text{---C}_{14}$ 的取代或未取代的芳族碳环;
- iv) $\text{C}_1\text{---C}_7$ 的取代或未取代的非芳族杂环; 或
- v) $\text{C}_3\text{---C}_{13}$ 的取代或未取代的芳族杂环;

下标 x 为 0 至 10;

W^2 为具有下式的侧链单元:



R^2 为:

- i) 氢;
- ii) C_3-C_8 的非芳族碳环;
- iii) C_6-C_{14} 的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的非芳族杂环;
- v) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- vi) $-C(Y)R^6$;
- vii) $-C(Y)_2R^6$;
- viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- ix) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- x) $-CN$;
- xi) $-CNO$;
- xii) $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2$;
- xiii) $-N(R^6)_2$;
- xiv) $-NR^6CN$;
- xv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- xvi) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;
- xvii) $-NHN(R^6)_2$;
- xviii) $-NHR^6$;
- xix) $-NCS$;
- xx) $-NO_2$;
- xxi) $-OR^6$;
- xxii) $-OCN$;
- xxiii) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
- xxiv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$, 以及它们的组合;
- xxv) $-SCN$;
- xxvi) $-SO_3M$;
- xxvii) $-OSO_3M$;

xxviii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

xxix) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;

xxx) $-\text{[C(R}^6\text{)}_2\text{]}_n\text{P(O)(OR}^6\text{)R}^6$;

xxxi) $-\text{[C(R}^6\text{)}_2\text{]}_n\text{P(O)(OR}^6\text{)}_2$;

xxxii) 以及它们的组合;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自为氢, 或 R^{5a} 和 R^{5b} 可合起来形成羰基单元; Y 与上面相同;

R^6 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的直链、支链或环状的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 的直链链烯基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$, 以及它们的组合; M 为氢或成盐阳离子;

下标 y 为 0 至 10。

黑皮素受体配体

发明领域

本发明涉及黑皮素(MC)受体配体,该配体具有4-取代的哌啶环,以提供增强的活性。相对于其它黑皮素受体(尤其是MC-1受体),这些配体优选地对MC-3和/或MC-4受体具有选择性,并适用于药物组合物 and 治疗方法。

发明背景

黑皮素肽(黑皮素类)为动物和人体中的天然肽激素,它们与MC受体结合并刺激MC受体。黑皮素肽的实施例包括 α -MSH(黑素细胞刺激激素)、 β -MSH、 γ -MSH、ACTH(促肾上腺皮质激素)以及它们的肽片段。已知MSH主要能够调节外周色素沉着,而ACTH已知可诱导类固醇生成。黑皮素肽也可调节许多其它的生理效应。据报道,它们可影响动机、学习、记忆、行为、炎症、体温、疼觉、血压、心率、血管紧张度、尿钠排泄、脑血流量、神经生长与修复、胎盘发育、醛甾酮合成与释放、甲状腺素释放、精子发生、卵巢重量、催乳激素和FSH分泌、妇女子宫出血、皮脂和信息素分泌、性活动、阴茎勃起、血糖含量、子宫内胎儿生长、食物促动行为以及其它与分娩有关的事件。

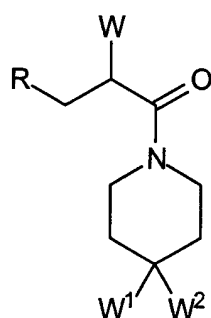
MC-4和MC-3受体均位于下丘脑,据信这里为涉及调节摄食行为的脑部位。在对啮齿动物进行脑内室和外周注射后,对于MC-3/MC-4受体具有选择性的化合物显示出可改变食物摄取。具体地讲,激动剂显示可减少食物摄取,而拮抗剂显示可增加食物摄取。MC-4和MC-3受体的作用已被定义为控制哺乳动物的体重调节。据信,MC-3受体影响摄食效率以及养料供给在脂肪中的分配,而MC-4受体调节食物摄取和可能的能量消耗。因此,这些受体亚型似乎可以通过独特的和补充的途径减少体重。因此,与仅对MC-3或MC-4受体有选择性的那些化合物相比,同时刺激MC-3和MC-4受体的化合物可能具有较大的重量减轻效果。

体重疾病(如肥胖、厌食和恶病质)被广泛认为是严重的公共健康问题,并需要能治疗这些疾病的化合物和药物组合物。

本申请人发现了一类化合物，它们对 MC-4 和/或 MC-3 受体亚型具有出人意料的高度亲合力，并且典型地对这些 MC 受体比其它黑皮素受体亚型、特别是 MC-1 亚型具有选择性。

发明概述

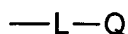
本发明涉及令人惊奇地发现，即某些 4,4-二取代的哌啶可有效地用作黑皮素受体配体。该化合物包括所有的对映和非对映形式及其可药用的盐，该化合物具有下式：



其中 R 为取代或未取代的烃基单元，其选自：

- a) 非芳族碳环；
- b) 芳族碳环；
- c) 非芳族杂环；和
- d) 芳族杂环；

W 为具有下式的侧单元：



其中 Q 为氢或取代或未取代的单元，其选自：

- i) C_1-C_{22} 的直链或支链的烷基；
- ii) C_2-C_{22} 的直链或支链的链烯基；
- iii) C_2-C_{22} 的直链或支链的炔基；
- iv) C_3-C_{13} 的芳族杂环；
- v) C_3-C_8 的非芳族碳环；
- vi) C_6-C_{14} 的芳族碳环；
- vii) C_1-C_7 的非芳族杂环；

viii) C_3-C_{13} 的芳族杂环;

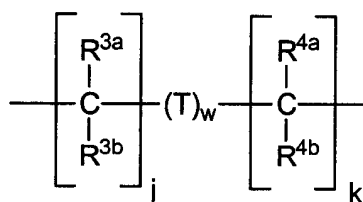
xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;

xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; 和

xxi) $-SO_2R^9$;

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 的直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2R^9$, 以及它们的组合; R^9 为 C_1-C_4 的烷基或苯基; 下标 m 为 0、1 或 2;

L 为具有下式的连接基团:



T 选自下述基团:

i) $-NR^6S(O)_2-$;

ii) $-S(O)_2NR^6-$; 和

iii) 它们的组合;

下标 w 为 0 或 1;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自:

i) 氢;

ii) C_1-C_4 的直链、支链和环状的烷基;

iii) $-N(R^6)_2$;

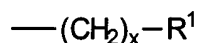
iv) $-NR^6C(Y)R^6$;

v) R^{3a} 和 R^{3b} , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元; 和

vi) 它们的组合;

Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^6$ 、 $=NOH$, 以及它们的组合; 下标 j 为 0 至 3;
下标 k 为 0 至 3;

W^1 为具有下式的侧链单元:



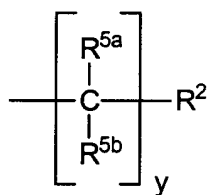
R^1 为:

i) 氢;

- ii) C_3-C_8 的取代或未取代的非芳族碳环;
- iii) C_6-C_{14} 的取代或未取代的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的取代或未取代的非芳族杂环; 或
- v) C_3-C_{13} 的取代或未取代的芳族碳环;

下标 x 为 0 至 10;

W^2 为具有下式的侧链单元:



R^2 为:

- i) 氢;
- ii) C_3-C_8 的非芳族碳环;
- iii) C_6-C_{14} 的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的非芳族杂环;
- v) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- vi) $-C(Y)R^6$;
- vii) $-C(Y)_2R^6$;
- viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- ix) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- x) $-CN$;
- xi) $-CNO$;
- xii) $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2$;
- xiii) $-N(R^6)_2$;
- xiv) $-NR^6CN$;
- xv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- xvi) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;
- xvii) $-NHN(R^6)_2$;
- xviii) $-NHR^6$;
- xix) $-NCS$;
- xx) $-NO_2$;

- xxi) $-OR^6$;
- xxii) $-OCN$;
- xxiii) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
- xxiv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$, 以及它们的组合;
- xxv) $-SCN$;
- xxvi) $-SO_3M$;
- xxvii) $-OSO_3M$;
- xxviii) $-SO_2N(R^6)_2$;
- xxix) $-SO_2R^6$;
- xxx) $-[C(R^6)_2]_n P(O)(OR^6)R^6$;
- xxxi) $-[C(R^6)_2]_n P(O)(OR^6)_2$;
- xxxii) 以及它们的组合;

R^{5a} 和 R^{5b} 各自为氢, 或者 R^{5a} 和 R^{5b} 可合起来形成羰基单元; Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^6$ 、 $=NOH$, 以及它们的组合; R^6 为氢、 C_1-C_4 的直链、支链或环状的烷基、 C_2-C_4 的直链链烯基、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$, 以及它们的组合; M 为氢或成盐阳离子;

下标 y 为 0 至 10。

对于本领域普通技术人员来说, 通过阅读下列详述和所附的权利要求书, 本发明的这些和其它目的、特征和优点将变得显而易见。除非另外指明, 本文中所述的所有百分数、比率和比例均按重量计。除非另外指明, 本文所述的温度均以摄氏度($^{\circ}C$) 计。

发明详述

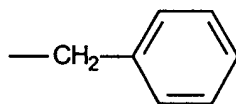
本发明涉及黑皮素(MC)受体配体。黑皮素(MC)类肽调节很多生理效应。合成肽和肽模拟物具有不同程度的选择性和结合性, 它们可以调节天然 MC 配体的相互作用。本发明涉及对 MC4 受体具有选择性的配体, 或同时对 MC4 和 MC3 受体具有选择性的配体, 同时能最小化在 MC1、MC2 和 MC5 受体上的相互作用。

为了本发明之目的, 本文所用术语“烃基”是指包括碳原子和氢原子的任何有机单元或部分。被包括在术语烃基中的为本发明如下所述的杂环。各种未取代的非杂环烃基单元的实施例包括戊基、3-乙基辛基、1,3-二甲基苯基、环己基、顺式-3-己基、7,7-二甲基双环[2.2.1]-庚烷-1-基和萘-2-基。

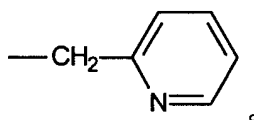
被包括在“烃基”定义中的为芳香的(芳基)和非芳香的碳环,其非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己烷、环己烯基、环庚烷基、双环-[0.1.1]-丁烷基、双环-[0.1.2]-戊基、双环-[0.1.3]-己烷基(侧柏烷基)、双环-[0.2.2]-己烷基、双环-[0.1.4]-庚烷基(薏烷基)、双环-[2.2.1]-庚烷基(降冰片基)、双环-[0.2.4]-辛烷基(石竹烯基)、螺戊烷基、二环戊烷螺基、十氢萘基、苯基、苄基、萘基、茛基、2H-茛基、奥基、菲基、蒽基、芴基、茈烯基、1,2,3,4-四氢萘基等。

此外,在“烃基”的定义中,包括了术语“杂环”。术语“杂环”同时包括了芳族(杂芳基)和非芳族杂环,其非限制性实施例包括:吡咯基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡唑基、2H-咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、顺式(s)-三嗪基、4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、吗啉基、氮杂基、氧杂基、4H-1,2-二氮杂基、茛基、2H-茛基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲哚基、苯并噁唑基、2H-1-苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、2H-1,4-苯并噁嗪基、吡咯烷基、吡咯啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基、苯并咪唑基,等等,其中每一个都可以为取代或未取代的。

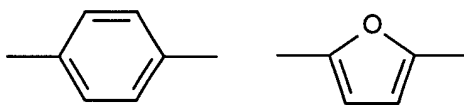
被术语“亚烷基芳基”定义的单元的实施例为具有下式的苄基单元:



而被术语“亚烷基杂芳基”定义的单元的实施例为具有下式的 2-吡啶甲基单元:



术语“亚芳基”和“杂亚芳基”是指可用作连接基团一部分的芳基和杂芳基单元,例如,具有下式的单元:



其分别代表亚芳基和杂亚芳基。

术语“取代的”用于整个说明书。在本文中术语“取代的”是指包括部分或单元，其能置换烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。取代的也可包括置换两相邻碳原子上的氢原子以形成新的部分或单元。例如，需要单个氢原子置换的取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子的置换包括羰基、肟基等。从相邻碳原子的两个氢原子置换包括环氧基等。三个氢原子置换包括氰基等。环氧单元是需要相邻碳上氢原子置换的取代单元的实施例。术语“取代的”被用于本说明书全文，表示烃基部分尤其是芳族环、烷基链可具有一个或多个被取代基置换的氢原子。当部分被描述为“取代的”时，任何数目的氢原子可被置换。例如，4-羟基苯基为“取代的芳族碳环”，(N,N-二甲基-5-氨基)辛基为“取代的 C₈ 烷基单元”，3-胍丙基为“取代的 C₃ 烷基单元”，和 2-羧基吡啶基为“取代的杂芳基单元”。

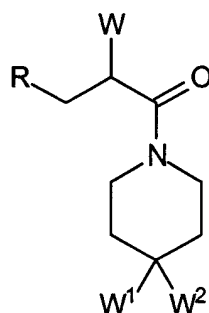
当烃基单元被称作是“取代的”时，下列为用作替换氢原子的单元的非限制性实施例。非限制性实施例包括：

- i) $-[C(R^6)_2]_p(CH=CH)_qR^6$ ；其中 p 为 0 至 12；q 为 0 至 12；
- ii) $-C(Y)R^6$ ；
- iii) $-C(Y)_2R^6$ ；
- iv) $-C(Y)CH=CH_2$ ；
- v) $-C(Y)N(R^6)_2$ ；
- vi) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$ ；
- vii) $-CN$ ；
- viii) $-CNO$ ；
- ix) $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ ；
- x) $-N(R^6)_2$ ；
- xi) $-NR^6CN$ ；
- xii) $-NR^6C(Y)R^6$ ；
- xiii) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$ ；
- xiv) $-NHN(R^6)_2$ ；
- xv) $-NHOR^6$ ；

- xvi) $-\text{NCS}$;
- xvii) $-\text{NO}_2$;
- xviii) $-\text{OR}^6$;
- xix) $-\text{OCN}$;
- xx) $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$;
- xxi) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 及其组合;
- xxii) $-\text{SCN}$;
- xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;
- xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;
- xxvii) $-\text{[C(R}^7)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)\text{R}^6$;
- xxviii) $-\text{[C(R}^7)_2]_n\text{P(O)(OR}^6)_2$;
- xxix) 以及它们的组合;

其中 R^6 为氢、 C_1 - C_4 的直链、支链或环状的烷基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ ，以及它们的组合； R^7 为氢或卤素，以及它们的组合； M 为氢或成盐阳离子； Y 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^6$ 、 $=\text{NOH}$ ，以及它们的组合。适合的成盐阳离子包括钠、锂、钾、钙、镁、铵等。亚烷基芳基单元的非限制性实施例包括苄基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基。

本发明的化合物包括其所有对映体和非对映体形式及其可药用的盐，所述化合物具有的核心骨架由下式表示：



其中 R 为取代或未取代的烃基单元，其选自：

- a) 非芳族碳环;
- b) 芳族碳环;
- c) 非芳族杂环;

d) 芳族杂环。

R 单元的第一个方面涉及取代和未取代的芳基单元，其中 R 单元为取代或未取代的苯基、苄基、萘基和萘-2-基甲基。

这个方面的第一个迭代包括选自下列的 R 单元：苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-羟基苯基和 4-甲基苯基。这个方面的一个在增强 MC-4 活性方面尤其有效的实施例为 4-氯苯基，特别是当其与包含碳环(例如环己基)的 W^1 单元相联接时。

这个方面的第二个迭代包括选自下列的 R 单元：1-萘基、2-萘基、萘-1-基甲基、萘-2-基甲基和 1-羟基萘-2-基甲基。

R 单元的第二个迭代涉及涉及取代和未取代的杂芳基单元，其中 R 单元包括取代或未取代的喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。

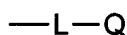
这个方面的第一个迭代包括的 R 单元为 1,2,3,4-四氢异喹啉基和 1,2,3,4-四氢喹啉基。

这个方面的第二个迭代包括的 R 单元为 6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉基和 6-羟基-1,2,3,4-四氢喹啉基。

R 的另一个方面涉及包含 C_1 - C_4 烷基单元的苯环，其非限制性实施例包括 4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基，以及含有烷基的苯环，特别为 2-甲基-4-异丙基苯环。

R 的另一个方面还涉及取代或未取代的杂芳基环，其选自噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡咯基和吡啶基。

W 为具有下式的侧单元：



其中 Q 为氢或取代或未取代的单元，其选自：

- i) C_1 - C_{22} 的直链或支链的烷基；
- ii) C_2 - C_{22} 的直链或支链的链烯基；
- iii) C_2 - C_{22} 的直链或支链的炔基；
- iv) C_3 - C_{13} 的芳族杂环；
- v) C_3 - C_8 的非芳族碳环；
- vi) C_6 - C_{14} 的芳族碳环；
- vii) C_1 - C_7 的非芳族杂环；

viii) C_3-C_{13} 的芳族杂环;

xix) $-(CH_2)_mCO_2R^8$;

xx) $-(CH_2)_mC(O)N(R^8)_2$; 和

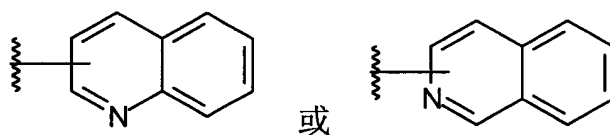
xxi) $-SO_2R^9$;

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2R^9$, 以及它们的组合; R^9 为取代的或未取代的 C_1-C_4 的烷基或苯基; 下标 m 为 0、1 或 2, 一个 R^9 的迭代涉及选自甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基的单元。另一个迭代包括卤代烷基, 特别为三氟甲基。

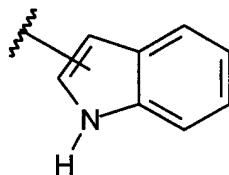
典型地, 包括 Q 的环的数目为 1 至 3。本文所述的方面包括取代和未取代的单环, 特别是吡啶、吡嗪、吡咯烷、咪唑等等, 以及稠环单元, 特别是喹啉、异喹啉、吲哚等等。 Q 各方面的实施例在下文中进一步描述。包括 Q 的所有单元可以为被上文所述单元取代的, 或者为未取代的。

Q 单元的第一个方面涉及取代或未取代的包含 5 至 12 个碳原子的稠环杂环单元。

Q 单元第一个方面的一个迭代涉及取代或未取代的包含一个氮原子的稠环杂环, 其第一个实施方案涉及具有下式的喹啉或异喹啉环:



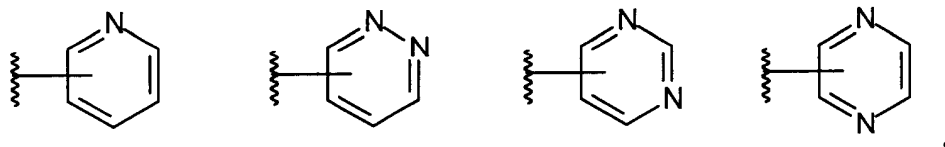
第二个实施方案涉及具有下式的单元:



且第三个实施方案涉及具有下式的四氢喹啉和四氢异喹啉环:



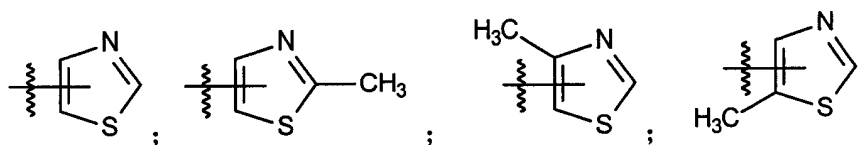
本发明的第二个方面所涉及的 Q 单元包括含氮原子的六元环，该六元环还可任选地包含第二个氮原子或其它杂原子，例如具有下式的杂芳环：



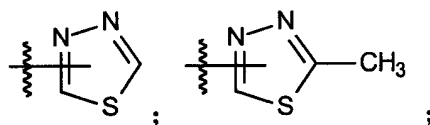
在这个方面中，其它单元包括：吗啉基、哌啶基、三嗪基，等等。

本发明 Q 单元的第三个方面涉及包含氮原子的 5 元杂环。Q 第三个方面的第一个迭代涉及选自下列的杂环：

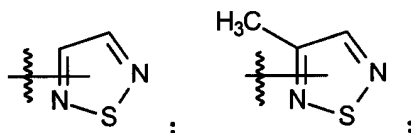
i) 具有下式的噻唑基、2-甲基噻唑基、4-甲基噻唑基、5-甲基噻唑基：



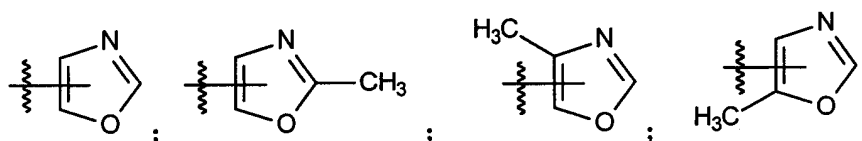
ii) 具有下式的 1,3,4-噻二唑基、2-甲基-1,3,4-噻二唑基：



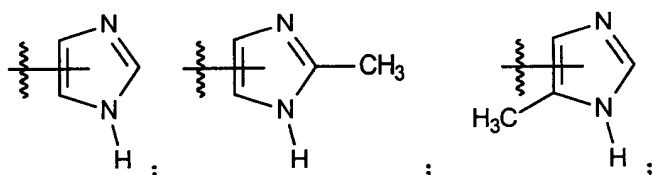
iii) 具有下式的 1,2,5-噻二唑基、3-甲基-1,2,5-噻二唑基：



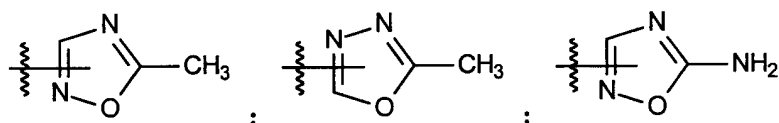
iv) 具有下式的噁唑基、2-甲基噁唑基、4-甲基噁唑基、5-甲基噁唑基：



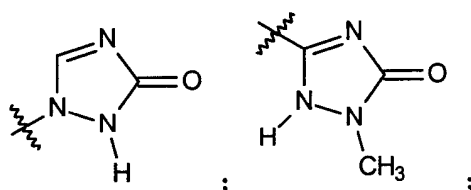
v) 具有下式的咪唑基、2-甲基咪唑基、5-甲基咪唑基：



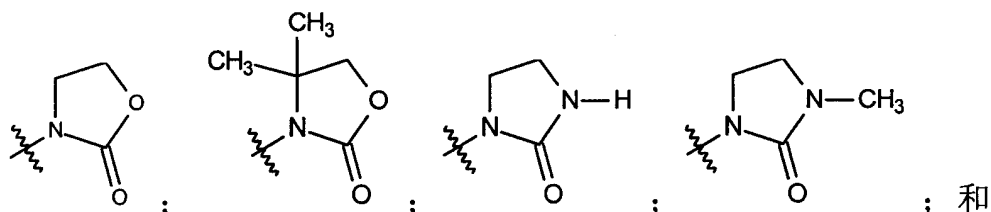
vi) 具有下式的 5-甲基-1,2,4-噁二唑基、2-甲基-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基:



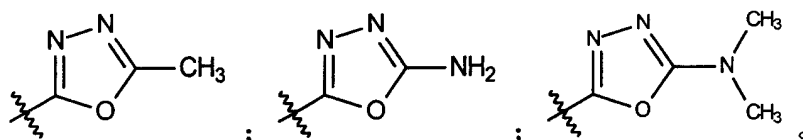
vii) 具有下式的 1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-1-基、2-甲基-1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-5-基:



viii) 具有下式的 噁唑烷-2-酮-3-基、4,4-二甲基噁唑烷-2-酮-3-基、咪唑啉-2-酮-1-基、1-甲基咪唑啉-2-酮-1-基:

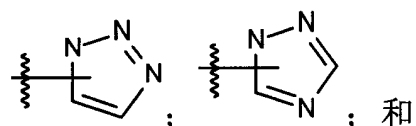


ix) 具有下式的 2-甲基-1,3,4-噁二唑基、2-氨基-1,3,4-噁二唑基、2-(N,N-二甲氨基)-1,3,4-噁二唑基:

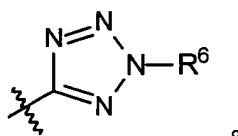


这个方面的第二个迭代涉及的 R^2 单元选自：

i) 具有下式的三唑：



ii) 具有下式的四唑：



Q 的其它方面还涉及具有下式的单元：

i) $-(CH_2)_m CO_2 R^8$ ；或

ii) $-(CH_2)_m C(O)N(R^8)_2$ ；

每个 R^8 为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 的直链、支链或环状的烷基、 $-OH$ 、 $-SO_2 R^9$ ，以及它们的组合； R^9 为 C_1 - C_4 的烷基或苯基；下标 m 为 0、1 或 2。

该方面的第一个迭代涉及的 Q 单元为羧酸。

该方面的第二个迭代涉及的 Q 单元为酰胺，其非限制性实施例包括

i) $C(O)NHCH_3$ ；

ii) $-C(O)NHCH_2CH_3$ ；

iii) $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ ；

iv) $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ ；

v) $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

vi) $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ ；

vii) $-C(O)NH_2$ ；

viii) $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$ ；

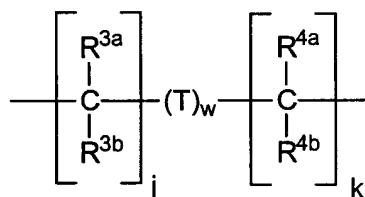
xix) $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ；和

xx) $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$ 。

该方面的第三个迭代涉及的 Q 单元为取代的 C_1 - C_6 的直链、支链或环状的烷基；其非限制性实施例包括：

- i) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$;
- ii) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CNH}_2(\text{CH}_3)_2$;
- iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$; 和
- iv) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$;

L 为具有下式的连接基团:



其中 T 选自:

- i) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2-$;
- ii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6-$; 和
- iii) 它们的组合。

下标 w 为 0 或 1。

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自:

- i) 氢;
- ii) C_1 - C_4 的直链、支链和环状的烷基;
- iii) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- iv) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{R}^6$;
- v) R^{3a} 和 R^{3b} , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元; 和
- vi) 它们的组合;

Y 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^6$ 、 $=\text{NOH}$, 以及它们的组合。 R^6 为氢、 C_1 - C_4 的直链、支链或环状的烷基、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$, 以及它们的组合;

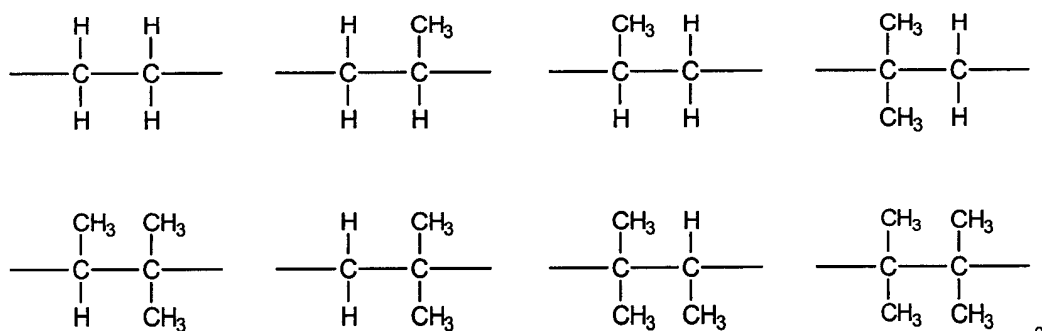
下标 j 为 0 至 3, 且下标 k 为 0 至 3。

L 的第一个方面涉及连接基团, 其中下标 w 等于 0, 且下标 j 和 k 各等于 1。

该方面涉及 R^{3a} 和 R^{3b} , 以及 R^{4a} 和 R^{4b} 单元, 这些单元独立地选自:

- i) 氢;
- ii) 甲基; 和
- iii) 它们的组合;

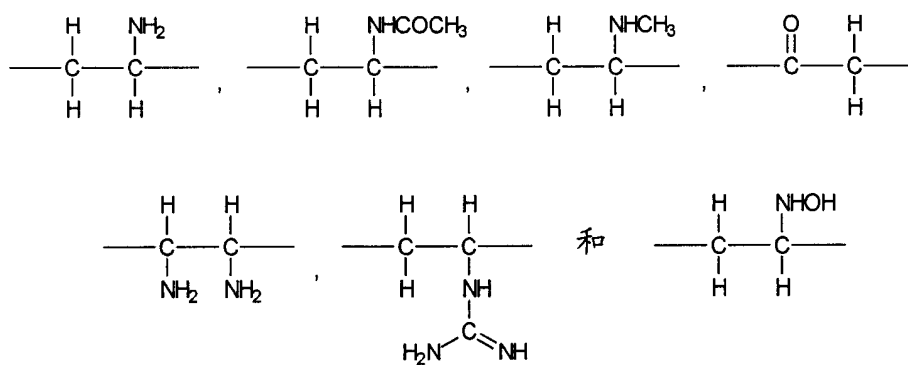
其中该方面的迭代涉及连接基团为亚烷基单元, 其非限制性实施例具有下式:



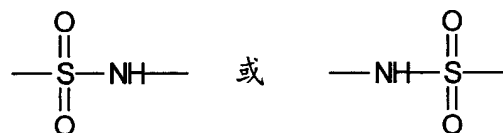
连接基团的另一方面涉及包含至少一个具有下式单元的单元:

- i) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- ii) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{Y})\text{R}^6$; 或
- iii) R^{3a} 和 R^{3b} , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元;

具有下式的迭代的非限制性实施例:

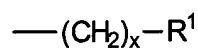


连接单元的另一方面涉及的 L 单元包括这样的单元: 其中下标 j 和 k 各等于 0, 下标 w 为 1, 且 T 为具有下式的单元:



所述单元涉及依照本发明的化合物的类别 I。

W^1 为具有下式的侧链单元:



R^1 为:

- i) 氢;
- ii) C_3-C_8 的取代或未取代的非芳族碳环;
- iii) C_6-C_{14} 的取代或未取代的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的取代或未取代的非芳族杂环; 或
- v) C_3-C_{13} 的取代或未取代的芳族杂环;

下标 x 为 0 至 10。

W^1 的第一个方面涉及具有下式的单元:

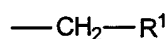
具有下式:



其中下标 x 为 0。这个方面的第一个实施方案涉及的 R^1 单元为取代或未取代的碳环, 其选自环丙基、环戊基、环己基、2-亚甲基环戊基和环庚基。

这个方面的第二个实施方案涉及的 R^1 单元为芳族或非芳族杂环, 其选自噻吩-2-基、哌啶-4-基、吡啶-2-基和吗啉-4-基。

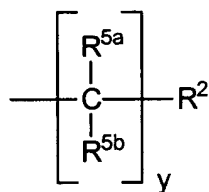
W^1 的第二个方面涉及具有下式的单元:



其中下标 x 为 1。这个方面的第一个实施方案涉及的 R^1 单元为取代和未取代的碳环, 其选自环丙基、环戊基、环己基、2-亚甲基环戊基和环庚基。

这个方面的第二个实施方案涉及的 R^1 单元为芳族或非芳族杂环, 其选自噻吩-2-基、哌啶-4-基、吡啶-2-基和吗啉-4-基。

W^2 为具有下式的侧链单元:



R^2 为:

- i) 氢;
- ii) C_3-C_8 的非芳族碳环;

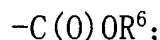
- iii) C_6-C_{14} 的芳族碳环;
- iv) C_1-C_7 的非芳族杂环;
- v) C_3-C_{13} 的芳族杂环;
- vi) $-C(Y)R^6$;
- vii) $-C(Y)_2R^6$;
- viii) $-C(Y)N(R^6)_2$;
- ix) $-C(Y)NR^6N(R^6)_2$;
- x) $-CN$;
- xi) $-CNO$;
- xii) $-[C(R^7)_2]C(R^7)_2$;
- xiii) $-N(R^6)_2$;
- xiv) $-NR^6CN$;
- xv) $-NR^6C(Y)R^6$;
- xvi) $-NR^6C(Y)N(R^6)_2$;
- xvii) $-NHN(R^6)_2$;
- xviii) $-NHR^6$;
- xix) $-NCS$;
- xx) $-NO_2$;
- xxi) $-OR^6$;
- xxii) $-OCN$;
- xxiii) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
- xxiv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$, 以及它们的组合;
- xxv) $-SCN$;
- xxvi) $-SO_3M$;
- xxvii) $-OSO_3M$;
- xxviii) $-SO_2N(R^6)_2$;
- xxix) $-SO_2R^6$;
- xxx) $-[C(R^6)_2]_nP(O)(OR^6)R^6$;
- xxxi) $-[C(R^6)_2]_nP(O)(OR^6)_2$;
- xxxii) 以及它们的组合;

每对 R^{5a} 和 R^{5b} 或者都为氢, 从而形成亚甲基单元 $-(CH_2)-$, 或者 R^{5a} 和 R^{5b} 可合起来形成羰基单元; Y 与上面相同; R^6 为氢、 C_1-C_4 的直链、支链或环状

的烷基、 C_2-C_4 的直链链烯基、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ，以及它们的组合；M 为氢或成盐阳离子。

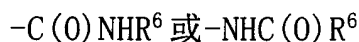
下标 y 为 0 至 10。

本发明的一个方面涉及的 W^2 单元为短链烷基或链烯基（低级烃基）酯， R^2 具有下式：



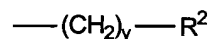
在一个迭代中， R^6 为 C_1-C_4 的直链、支链或环状的烷基或链烯基。非限制性实施例包括 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ ，等等。

本发明的另一个方面涉及的 R^2 单元为短链取代或未取代的酰胺，其具有下式：



在一个迭代中， R^6 为 C_1-C_4 的直链、支链或环状的烷基或链烯基。非限制性实施例包括 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$ ，等等。

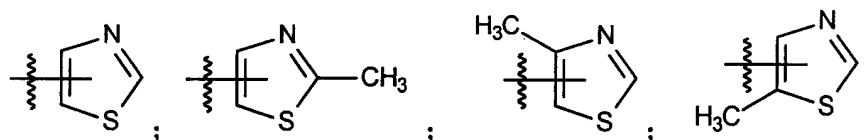
本发明的另一个方面同样涉及 W^2 单元，包括具有下式的单元：



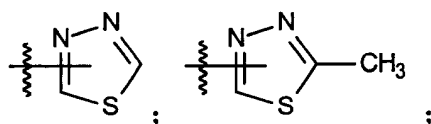
其中下标 y 为 1 至 3。

这个方面的第一个迭代涉及的 R^2 单元为杂环，其选自：

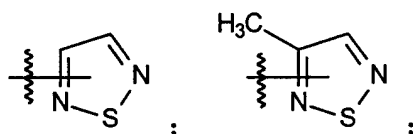
i) 具有下式的噻唑基、2-甲基噻唑基、4-甲基噻唑基、5-甲基噻唑基：



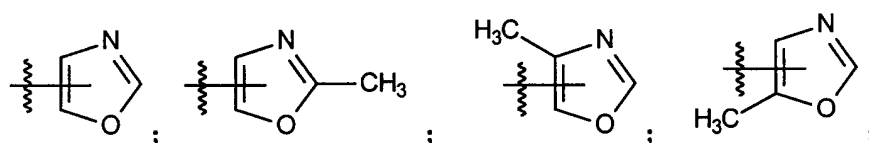
ii) 具有下式的 1,3,4-噻二唑基、2-甲基-1,3,4-噻二唑基:



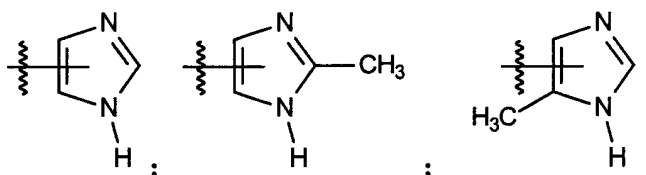
iii) 具有下式的 1,2,5-噻二唑基、3-甲基-1,2,5-噻二唑基:



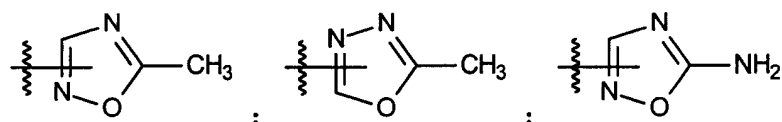
iv) 具有下式的噁唑基、2-甲基噁唑基、4-甲基噁唑基、5-甲基噁唑基:



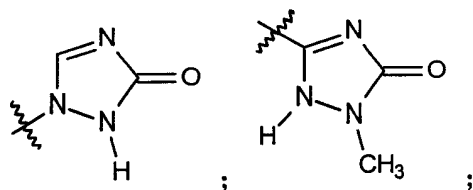
v) 具有下式的咪唑基、2-甲基咪唑基、5-甲基咪唑基:



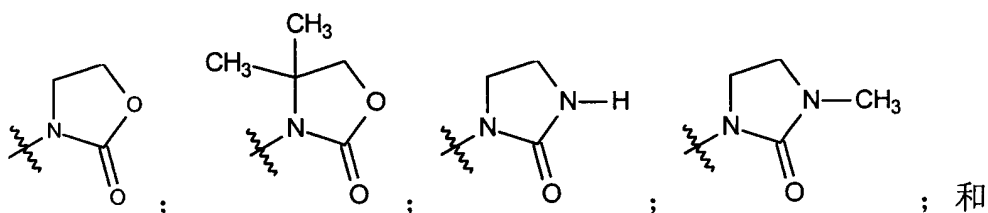
vi) 具有下式的 5-甲基-1,2,4-噁二唑基、2-甲基-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基:



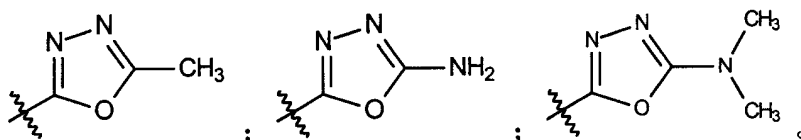
vii) 具有下式的 1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-1-基、2-甲基-1,2-二氢[1,2,4]三唑-3-酮-5-基:



viii) 具有下式的噁唑烷-2-酮-3-基、4,4-二甲基噁唑烷-2-酮-3-基、咪唑啉-2-酮-1-基、1-甲基咪唑啉-2-酮-1-基:

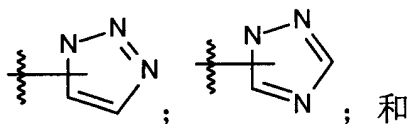


ix) 具有下式的 2-甲基-1,3,4-噁二唑基、2-氨基-1,3,4-噁二唑基、2-(N,N-二甲氨基)-1,3,4-噁二唑基:

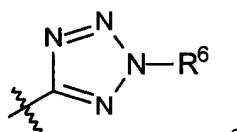


这个方面的第二个迭代涉及的 R^2 单元选自:

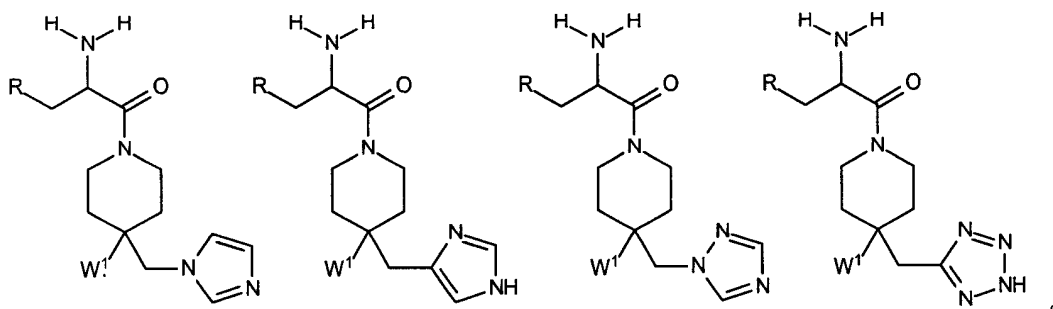
i) 具有下式的三唑:



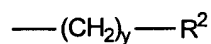
ii) 具有下式的四唑:



包含这方面杂环的骨架的非限制性实施例包括:



本发明的另一个方面涉及的 W^2 单元具有下式：



下标 y 为 1、2 或 3，且 R^2 选自：

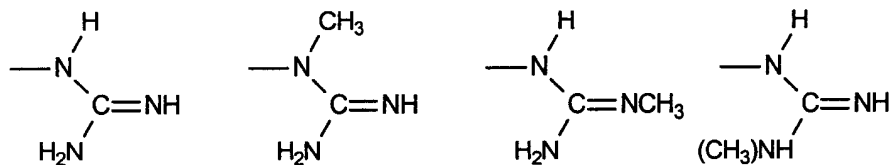
- a) $-C(O)N(R^7)_2$;
- b) $-C(O)NR^7N(R^7)_2$;
- c) $-NR^7C(O)N(R^7)_2$; 和
- d) $-NR^7C(=NR^7)N(R^7)_2$;

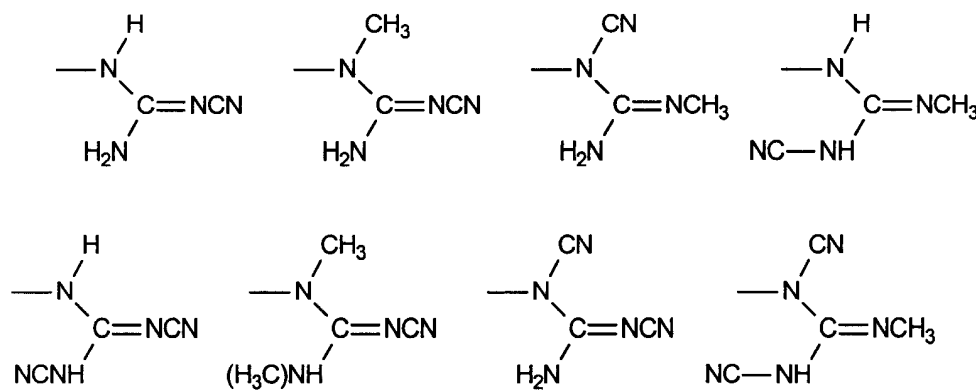
R^4 为氢、甲基，以及它们的组合； R^7 为氢、甲基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ，以及它们的组合。

包括这方面的 W^2 单元的非限制性实施例具有下式：

- a) $-(CH_2)_yNHC(O)NH_2$;
- b) $-(CH_2)_yNHC(=NH)NH_2$;
- c) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHCN$;
- d) $-(CH_2)_yNHC(=NNO_2)NHCN$;
- e) $-(CH_2)_yNHC(=NCH_3)NHNO_2$;
- f) $-(CH_2)_yNHC(=NCN)NHNO_2$; 和
- g) $-(CH_2)_yNHC(=NCN)NH_2$;

其中 y 为 1、2 或 3。第一个迭代包括 W^2 单元，其中 y 等于 3 且 R^2 具有下式：



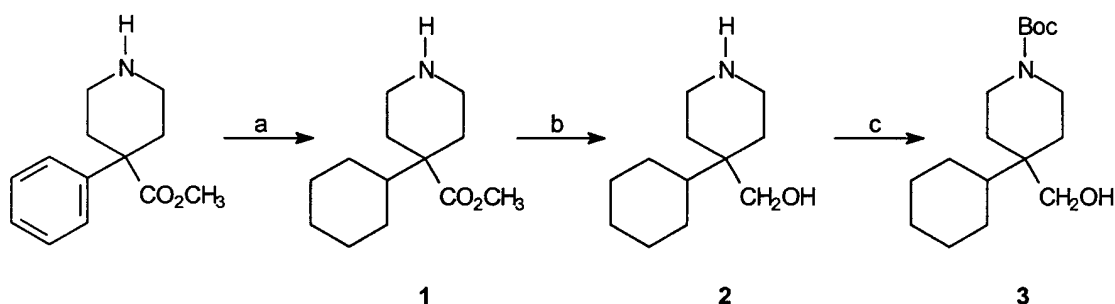


R^2 的另一个方面包括取代或未取代的 6 元杂环, 其选自吡喃基、1,4-二氧六环基、吗啉基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基、三嗪基、1,4-噻烷基和硫代吗啉基。

制备黑皮素受体配体

下列前体可用于制备本发明的黑皮素受体配体。

用于制备黑皮素受体配体的第一个前体涉及羟基加合物: 4-环己基-4-羟甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 可通过下述方案制备。



试剂和条件: (a) H_2 :ptO₂; (b) LAH; (c) (Boc)₂O

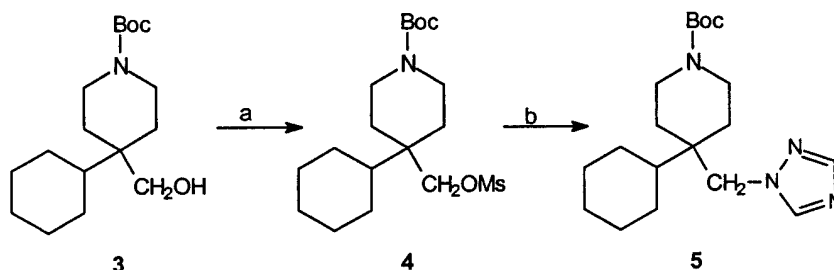
制备 4-环己基哌啶-4-羧酸乙酯 (1): 向 4-苯基哌啶-4-羧酸乙酯 (56 g, 248 mmol) 的 EtOH (700 mL) 溶液中, 加入氧化铂 (IV) (10.2 g, 45 mmol) 和浓盐酸。用氮气吹洗烧瓶, 并在设置 40 psig (275.8 kPa) 的 Parr 氢化装置上摇动 18 小时。取出烧瓶, 并加入额外的 PtO₂ (2 g, 8.8 mmol), 并在 40 psig (275.8 kPa) 下再继续氢化 6 小时。过滤反应液以除去催化剂, 并在真空下浓缩滤液以得到残余物, 该残余物分配于饱和 NaHCO₃ 和二氯甲烷之间。移出有机相, 并用二氯甲烷洗涤水相数次。合并有机层, 干燥并在真空下浓缩, 以接近定量的收率得到所需的蜡状固体产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90–1.45 (m,

6H), 1.25-1.32 (t, 3H), 1.55-1.85 (m, 7H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.10 (宽 s, 1H); MS (ESI) m/z 240, ($M+H^+$)。

制备(4-环己基哌啶-4-基)-甲醇 (2): 向冷却的(-5°C)氢化铝锂(900 mL, 0.90moles, 1.0M 溶液于 THF 中)溶液中加入四氢呋喃(2000 mL)和 4-环己基-哌啶-4-羧酸乙酯, 1, (59.5 g, 249 mmol)。在 -5°C 和 $+3^{\circ}\text{C}$ 之间搅拌所得溶液 1 小时, 然后使其升至室温, 并再搅拌 66 小时。然后, 再将反应冷至 0°C , 并小心地用饱和氯化铵 (100 mL) 终止反应。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后加入乙酸乙酯: 甲醇: 三乙基胺(87:10:3)(500 mL)。然后在室温下搅拌该悬浮液 20 分钟, 并通过一层硅藻土过滤。将该固体再次悬浮于 THF:EtOAc(1:1)(2000 mL)中, 室温下搅拌 1 小时, 并将该悬浮液再次通过一层硅藻土过滤。合并滤液并在真空下浓缩, 以得到 53.6 g 所需化合物与 4-环己基哌啶-4-甲醛的混合物。可直接使用该粗混合物, 而无需进一步纯化。

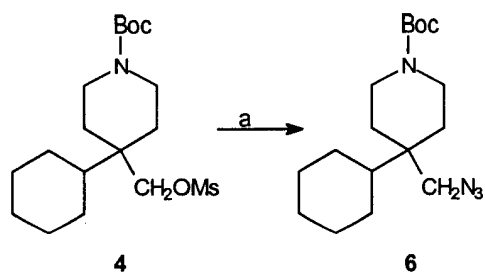
制备 4-环己基-4-羟甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3): 0°C 时, 搅拌下, 将二叔丁基碳酸氢钠(79 g, 362 mmol)加入到(4-环己基哌啶-4-基)甲醇, 2, (53.6 g)和三乙基胺(180 mL)的 MeOH(1600 mL)溶液中。将所得溶液升至室温, 并再搅拌 4 小时。在真空下浓缩该溶液, 并用乙酸乙酯/己烷(3:2)作为洗脱剂, 通过层析法纯化, 以得到 35.8 g(48% 收率)所需的白色固体状产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.32 (m, 5H), 1.35-1.60 (m, 14H), 1.65-1.88 (m, 5H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 2H); MS (ESI) m/z 298, ($M+H^+$)。

从中间体化合物 3 出发, 可获得用于制备黑皮素受体配体的一系列其它前体。甲磺酸盐 4 可被用于引入各种 4-位取代的哌啶, 例如三唑 5:



试剂和条件: (a) MsCl , Et_3N ; (b) 三唑化钠, DMF

或叠氮化物 6, 其可被用于引入各种官能团, 如下文进一步所述。



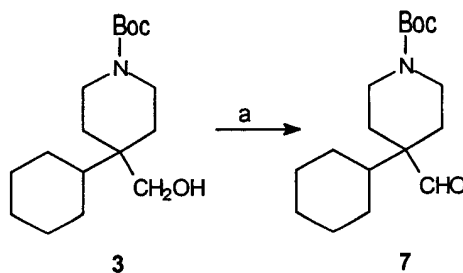
试剂和条件：(a) NaN_3 , DMF

制备 4-环己基-4-甲磺酰氧甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4)：0℃时，搅拌下，将甲磺酰氯(1.8 mL, 23.0 mmol)加入到4-环己基-4-羟甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 3, (3.42 g, 11.48 mmol)和三乙基胺(4.8 mL, 2.8 mmol)的二氯甲烷 (30 mL)溶液中。然后，将反应溶液升至室温并搅拌1小时。用饱和的 NaHCO_3 溶液结束反应，并用二氯甲烷(50 mL)萃取所得混合物两次。合并有机层，干燥，过滤并在真空下浓缩，以定量的收率得到所需的产物。该物质无需纯化即可用于下一步骤。

制备 4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5)：向 4-环己基-4-甲磺酰氧甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(39 g, 103.8 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)溶液中加入三唑化钠(38 g, 415.2 mmol)。将所得溶液在 100℃下加热 24 小时，然后冷却至室温。减压下除去溶剂，并用二氧化硅纯化粗产物(乙酸乙酯：己烷(80:20))，以得到 28.7 g(79.7% 收率)所需的无色固体状化合物。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.95–1.90 (m, 15H), 1.46 (s, 9H), 3.45–3.55 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 349, ($\text{M}+\text{H}^+$), 371 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

制备 4-环己基-4-叠氮甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6)：向 4-环己基-4-甲磺酰氧甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 4, (2.42 g, 6.73 mmol)的 DMF(25 mL)溶液中加入叠氮化钠(1.32 g, 20.2 mmol)，并在 100℃下将混合物加热搅拌过夜。将反应冷却，然后用水终止反应。用 EtOAc(30 mL)萃取所得溶液，干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到棕色油状粗产物，其用己烷/乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂，在硅胶上通过层析法纯化，以 76% 的收率(1.91 g)得到所需的无色油状产物。

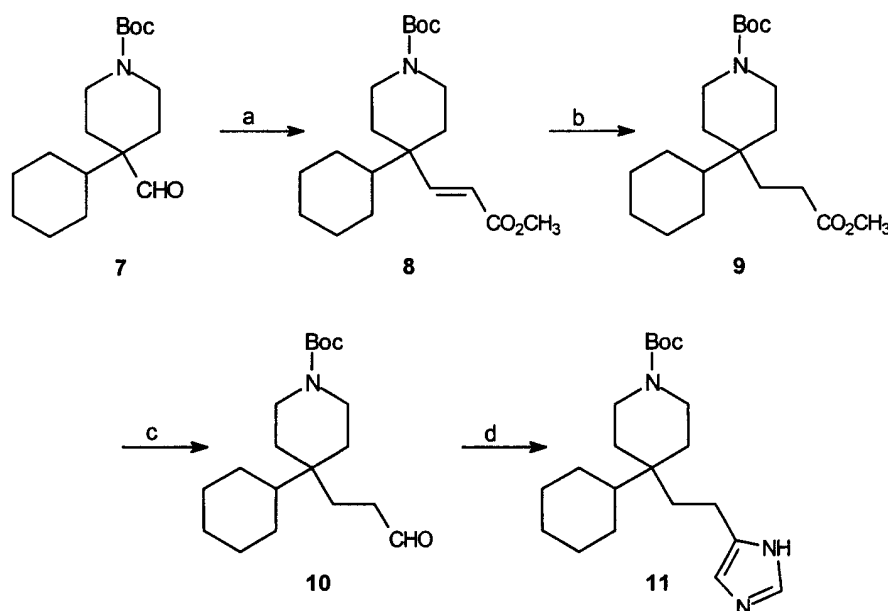
中间体醛 7 可用于制备各种 W^2 单元。



试剂和条件：(a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{NRuO}_4$ ；4-甲基吗啉-N-氧化物；3 Å 分子筛；室温，1 小时。

制备 4-环己基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7)：在氩保护气氛和室温下，向混合 4-环己基-4-羟甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯，**3**，(1.0 g, 3.36 mmol)、4-甲基吗啉-N-氧化物(0.54 g, 4.64 mmol)和分子筛(0.5 g)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入过钌酸四丙铵盐(35.5 mg)。将该混合物搅拌 30 分钟至 1 小时，之后，将溶液通过一层二氧化硅过滤，并在真空下除去溶剂，以得到所需的无色油状产物，该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ESI) m/z 318, ($M+\text{Na}^+$)。

下列为可由醛 **7** 制备的官能团和官能团前体的非限制性实施例。



试剂和条件：(a) $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, DBU, CH_3CN ；室温，1 小时。(b) H_2 ; Pd/C, MeOH；室温，2 小时。(c) DIBAL, CH_2Cl_2 ；室温，40 分钟。(d) TosMIC, NaCN, EtOH；室温，3 小时。

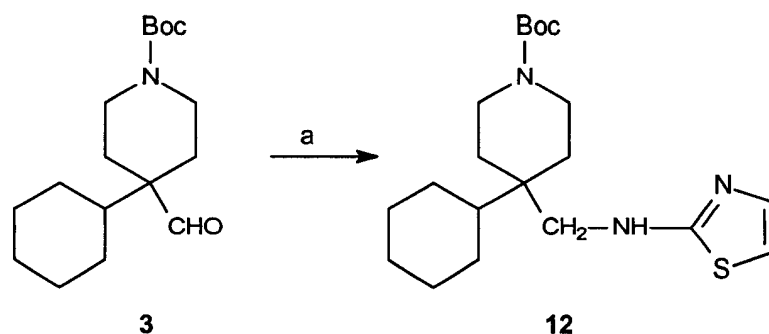
制备 4-环己基-4-(2-甲酯乙烯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (8): 在氩保护气氛和室温下, 向磷酸基乙酸三甲酯(1.41 mL, 8.72 mmole)、氯化锂(477 mg, 11.3 mmole)和 1,8-二氮双环[4.3.0]十一-7-烯(DBU)(1.55 mL, 11.3 mmole)的无水乙腈(25 mL)溶液中加入 4-环己基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 7, (2.58 mg, 8.72 mmole)。将该混合物搅拌 1 小时, 然后减压下除去溶剂。粗产物用二氧化硅纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 15: 1, R_f = 0.78), 以得到 2.64 g(86% 收率)所需化合物。

制备 4-环己基-4-(2-甲酯乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (9): 在氩保护气氛下, 向 4-环己基-4-(2-甲酯乙烯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 8, (2.64 g, 7.5 mmole)的甲醇(30 mL)溶液中加入 10% 碳载钯(120 mg)。用氢气吹洗混合物, 然后在常压下氢气氛围中, 搅拌 2 小时。将反应混合物通过一薄层硅藻土过滤, 并减压下浓缩滤液。粗产物用二氧化硅纯化, 以得到 2.57 g(97% 收率)所需化合物。

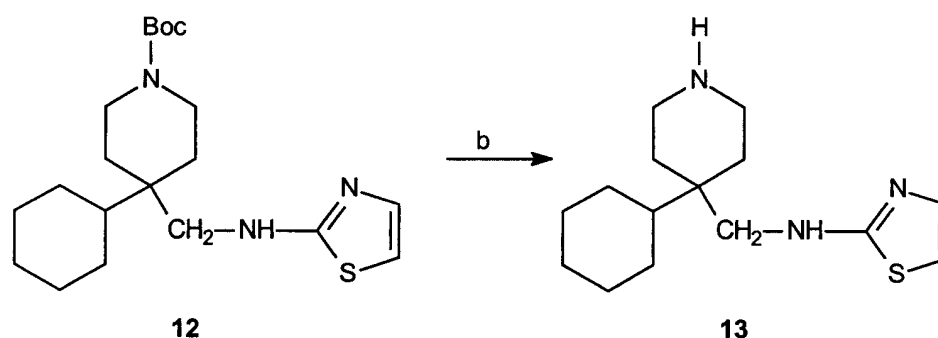
制备 4-环己基-4-(3-氧代丙基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10): 向冷却了的(-78°C) 4-环己基-4-(2-甲酯乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 9, (1.0 g, 2.833 mmol)的 40 mL 无水二氯甲烷溶液中加入二异丁基氢化铝(5.75 mL, 1M, 5.75 mmol)。该反应在室温下搅拌 40 分钟后, 加入甲醇(3 mL)和水(20 mL)终止反应。将反应混合物升至室温, 分出有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以得到 915 mg(>99% 收率)无色油状所需化合物。

制备 4-环己基-4-[2-(3H-咪唑-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (11): 室温下, 用甲苯磺酰基甲基异脒(tosMIC)(176 mg, 0.93 mmole)和氰化钠(6 mg)处理 4-环己基-4-(3-氧代丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 10, (300 mg, 0.93)的乙醇(10 mL)溶液 3 小时。减压下除去溶剂, 并加入氨的甲醇溶液(2M, 10 mL)。该混合物在封管中搅拌过夜。然后, 减压下浓缩该反应混合物, 并用氯仿提取残余物, 用碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 并浓缩得到红色的油。残余物用二氧化硅纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, R_f = 0.58), 以得到 141 mg(42% 收率)所需产物。

下列方案使用用于制备其它类似物中间体和前体的中间体 3。



试剂和条件：(a) (i) 2-氨基噻唑，甲苯；回流 18 小时；(ii) $\text{HB}(\text{AcO})_3$ ，室温，3 小时。

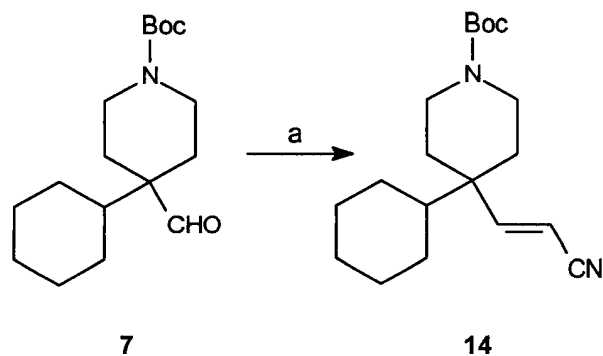


试剂和条件：(b) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ ；室温，1 小时。

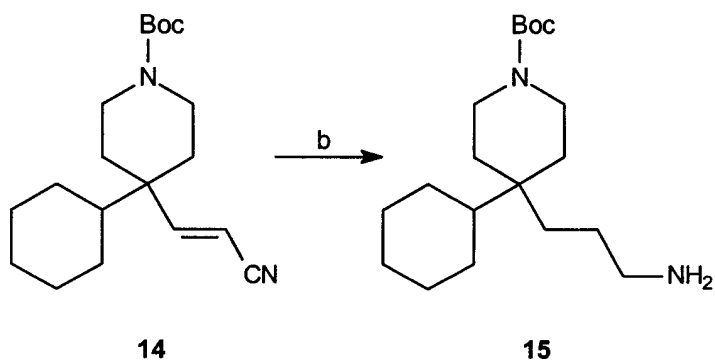
制备 4-环己基-4-(噻唑-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12)：将 4-环己基-4-甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯，**3**，(296 mg, 1.0 mmol) 和 2-氨基噻唑(103 mg, 1.0 mmol) 溶于甲苯(15 mL)中，并使用 Dean-Stark 装置使该混合物回流过夜。然后，冷却该溶液至室温，并加入三乙酰氧基硼氢化钠。将该反应在室温搅拌 3 小时，然后用乙酸乙酯稀释。用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤反应混合物。减压下除去溶剂，并通过制备型 HPLC 纯化残余物，以得到 312 mg (82% 收率) 所需化合物。MS (ESI) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}^+$)

制备(4-环己基哌啶-4-基甲基)-噻唑-2-基胺 (13)：将三氟乙酸：二氯甲烷：水(1:1:0.1, 7 mL)的即用型溶液加入到 4-环己基-4-(噻唑-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯，**12**，(312 mg, 0.82 mmol)中，并搅拌反应混合物 0.5 至 1.0 小时。然后减压下浓缩该混合物，并分配于碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。分出有机相，并在减压下除去溶剂。粗残余物用制备型 HPLC 纯化，以得到 220 mg (96% 收率) 所需产物，为三氟乙酸盐。

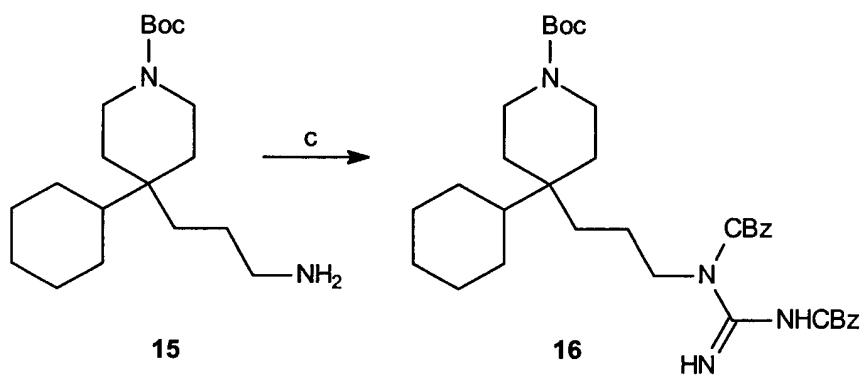
下列方案使用用于制备其它中间体和前体的中间体 7。



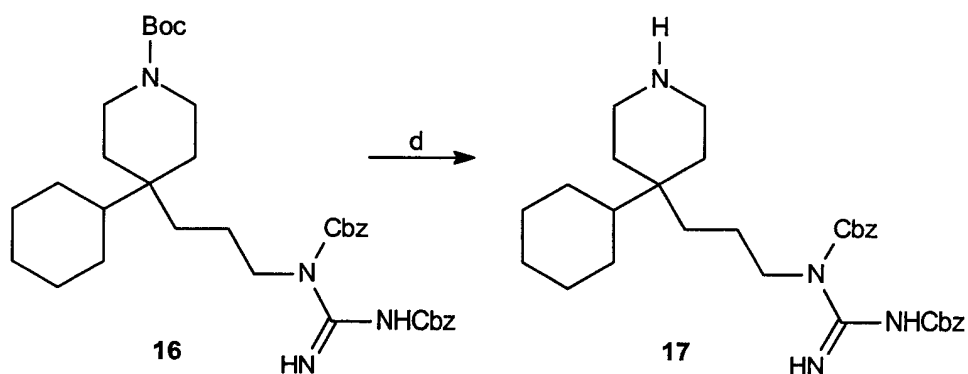
试剂和条件: (a) 乙腈基膦酸二甲酯, LiCl, DBU; 室温, 1 小时。



试剂和条件: (b) H_2 , NH_3 , Raney Ni; 室温, 6 小时。



试剂和条件: (c) $HgCl_2$, $CbzNHC(SCH_3)=NCbz$, TEA, DMF; 室温, 1 小时。



试剂和条件: (d) TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O ; 室温, 1 小时。

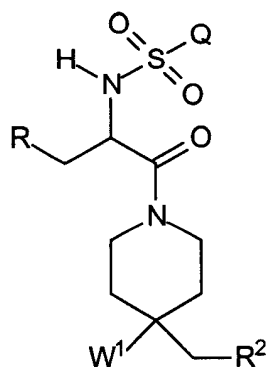
制备 4-(2-氰乙烯基)-4-环己基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14): 在氩保护气氛和室温下, 向乙腈基膦酸二甲酯(0.78 mL, 4.02 mmol)、LiCl(184 mg, 4.02 mmol)和 DBU(0.55 mL, 4.02 mmol)的无水乙腈(25 mL)溶液中加入 4-环己基-4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯, **7**, (992 mg, 3.35 mmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 并在真空下除去溶剂。所得粗产物以二氯甲烷/甲醇(15:1)作为洗脱剂, 通过硅胶纯化, 以定量的收率得到所需产物。

制备 4-(3-氨丙基)-4-环己基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15): 向 4-(2-氰乙烯基)-4-环己基哌啶-1-羧酸叔丁酯, **14**, (800 mg, 2.35 mmol)的 MeOH(33 mL)溶液中加入氨水(16 mL)和 Raney Ni(50 mg)。用氮气从反应混合物中除去气体, 用氢气吹洗该混合物, 并在氢气氛(45 psi (310 kPa))和室温下, 在标准氢化装置上摇动 6 小时。过滤反应液以除去催化剂, 并在真空下除去溶剂, 以定量的收率得到所需的无色粘稠油状产物。

制备 4-环己基-4-(3-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (16): 搅拌下, 将氯化汞(II)(401 mg, 0.48 mmol)加入到 4-(3-氨丙基)-4-环己基哌啶-1-羧酸叔丁酯, **15**, (425 mg, 1.23 mmole)、1,3-双(苯酰氧基羰基)-2-甲基-2-假硫代脲(441 mg, 1.23 mmol)和三乙基胺(0.62 mL, 5.64 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液中。将反应混合物搅拌 1.0 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过一层硅藻土过滤。减压下浓缩滤液, 并用二氧化硅纯化该残余物(二氯甲烷/丙酮, 3:1), 以得到 629 mg(78% 收率)所需无色固体状化合物。

制备 N-[3-(4-环己基哌啶-4-基)丙基]-二苄氧羰基胍 (17): 将三氟乙酸: 二氯甲烷: 水(1:1:0.1, 11 mL)的即用型溶液加入到 4-环己基-4-(3-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, **16**, (300 mg, 0.46 mmole)中, 并搅拌反应混合物 0.5 至 1.0 小时。然后减压下浓缩该混合物, 并分配于碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。分出有机相, 并在减压下浓缩该有机相。粗产物用制备型 HPLC 纯化, 以得到 254 mg(>99% 收率)所需化合物。

依照本发明的类别 I 黑皮素受体配体的第一个方面包含 4-环己基哌啶, 其具有下式表示的通用骨架:



其中 W^1 包含碳环, R、 R^2 和 Q 在下文表 I 中定义。

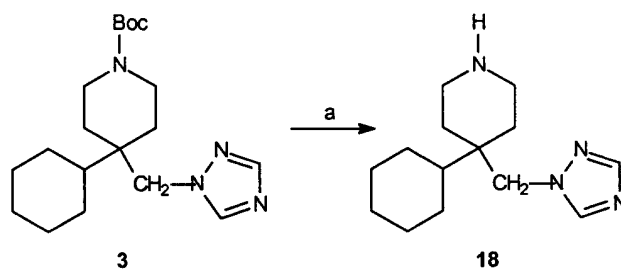
表 1

编号	R	R^2	W^1	Q
1	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	甲基
2	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	乙基
3	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	丙基
4	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	异丙基
5	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	丁基
6	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	异丁基
7	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	叔丁基
8	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	三氟甲基
9	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	苯基
10	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	萘-2-基
11	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	甲基
12	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	乙基
13	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	丙基
14	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	异丙基
15	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	丁基
16	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	异丁基
17	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	叔丁基
18	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	三氟甲基
19	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	苯基
20	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	4-甲基苯基

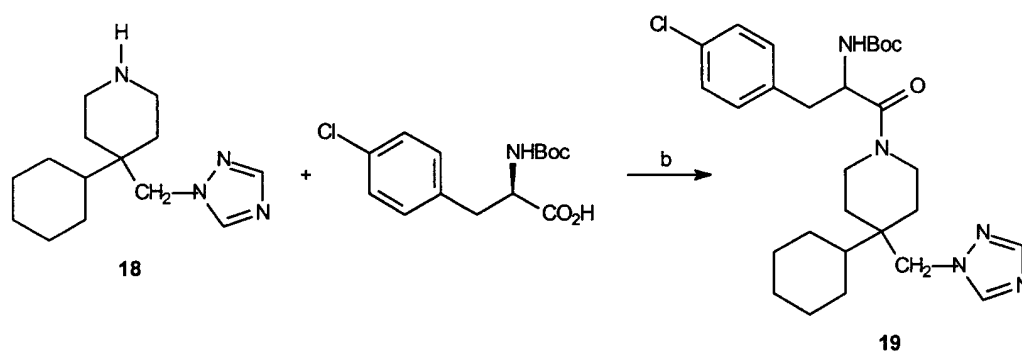
21	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	甲基
22	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	乙基
23	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	丙基
24	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	异丙基
25	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	丁基
26	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	异丁基
27	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	叔丁基
28	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	三氟甲基
29	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	苯基
30	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	蔡-2-基
31	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	甲基
32	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	乙基
33	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	丙基
34	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	异丙基
35	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	丁基
36	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	异丁基
37	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	叔丁基
38	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	三氟甲基
39	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	苯基
40	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	蔡-2-基
41	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	甲基
42	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	乙基
43	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	丙基
44	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	异丙基
45	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	丁基
46	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	异丁基
47	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	叔丁基
48	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	三氟甲基
49	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	苯基
50	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	蔡-2-基
51	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	甲基
52	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	乙基

53	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	丙基
54	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	异丙基
55	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	丁基
56	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	异丁基
57	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	叔丁基
58	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	三氟甲基
59	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	苯基
60	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	萘-2-基

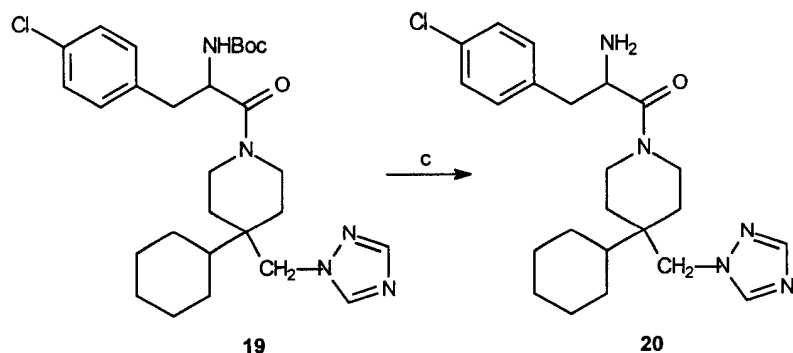
下列为用于制备类别 I 第一方面黑皮素受体配体的方案。仅为了说明性目的而不是作为限制，该实施例使用的 R 等于 4-氯苯基，R² 等于 [1, 2, 4] 三唑-1-基，W¹ 等于环己基，且 Q 等于甲基。



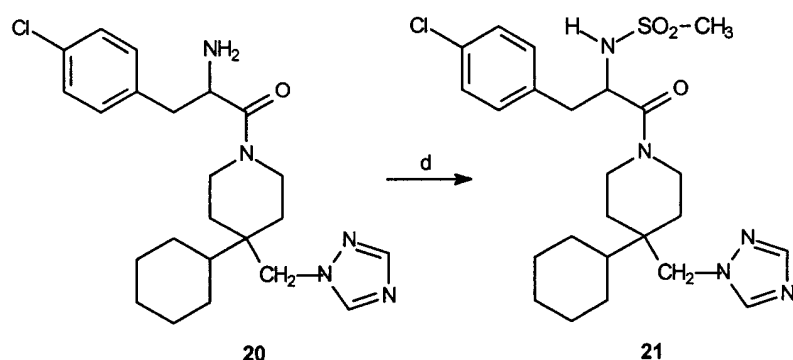
试剂和条件：(a) TFA/CH₂Cl₂/H₂O；室温，1 小时。



试剂和条件：(b) HOBt, NMM, EDCI, DMF；室温，6 小时。



试剂和条件: (c) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; 室温, 1 小时。



试剂和条件: (d) CH₃SO₂Cl, TEA, THF; 0°C 至室温, 18 小时。

实施例 1

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺 (21)

制备 4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶 (18): 向三氟乙酸/二氯甲烷/水(1:1:0.1, 10 mL)的溶液中加入 4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯, **3**, (3.5 g, 10 mmol), 加入上文步骤中所获得的残余物, 并且将反应混合物搅拌 30 至 60 分钟。然后, 在真空下浓缩反应液, 并分配于 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯之间。在真空下浓缩有机相, 并通过 HPLC 用硅胶纯化粗产物, 以得到所需产物。

制备 1-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯 (19): 向 4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶, 18, (2.16 g, 8.74 mmol)、(R)-2-N-(叔丁氧羰基)-氨基-3-(4-氯)苄基-丙酸 [Boc-D-Ph(p-Cl)-OH] (2.65 g, 9.18 mmol)、1-羟基-苯并三唑 (2.36 g, 17.5 mmol)、N-甲基吗啉 (35.0 mmol, 3.83 mL) 的 DMF (30 mL) 溶液中分批加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (2.16 g, 11.4 mmol)。将反应物搅拌 6 小时, 其后加入 NH_4Cl 水溶液终止反应。用乙酸乙酯萃取反应混合物, 并干燥合并的有机层。在真空下浓缩, 并用硅胶纯化所得粗产物, 以得到所需产物。

制备 2-氨基-3-(4-氯苄基)-1-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)丙-1-酮 (20): 将三氟乙酸/二氯甲烷/水 (1:1:0.1, 5 mL) 的溶液加入到 1-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯, 19, (3.5 g, 6.65 mmol) 中, 并且将反应混合物搅拌 30 至 60 分钟。然后, 在真空下浓缩反应液, 并分配于 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯之间。在真空下浓缩有机相, 并通过 HPLC 用硅胶纯化粗产物, 以得到所需产物。

制备 N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺 (21): 0°C 下, 向 2-(R)-氨基-3-(4-氯苄基)-1-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)丙-1-酮, 20, (400 mg, 0.93 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入三乙基胺 (0.78 mL, 5.58 mmol) 和甲基磺酰氯 (0.09 mL, 1.11 mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌过夜, 并减压除去溶剂。粗残余物用制备型 HPLC 纯化, 以得到 314.5 mg (54% 收率) 所需产物, 为三氟乙酸盐。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.80-1.92 (m, 15H), 2.78-3.08 (m, 5H), 3.30-3.90 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 8.00-8.08 (m, 1H), 8.52 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) ppm 27.75, 27.79, 27.85, 27.96, 28.55, 31.08, 31.76, 39.31, 39.41, 40.16, 40.49, 41.89, 42.96, 43.82, 52.61, 53.28, 54.62, 55.29, 130.08, 130.22, 132.81, 132.92, 134.40, 134.58, 136.86, 137.04, 146.62, 151.80, 151.94, 172.50。(存在旋转异构体); ^{19}F NMR (282MHz, CD_3OD) ppm 85.60, 92.52。MS (ESI) m/z 508, ($\text{M}+\text{H}^+$)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{ClS}$ 0.30 TFA 的分析计算值: C, 54.49; H, 6.37; N, 12.91。检测值: C, 54.46; H, 5.93; N, 11.97。

其它可适合置换环己基的 W^1 单元包括环丙基、环丙甲基、环戊基、环戊酮-2-基和环庚基。

可通过该方法制备的类别 I 其它类似物的非限制性实施例包括：

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]乙基磺酰胺；

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]丙基磺酰胺；

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]异丙基磺酰胺；

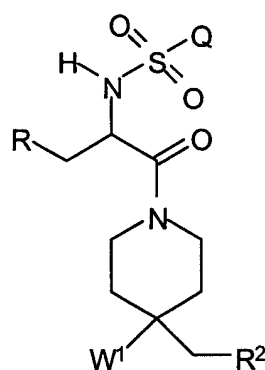
N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]三氟甲基磺酰胺；

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]苯基磺酰胺；

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-(4-甲基苯基)磺酰胺；和

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]萘-2-基磺酰胺。

依照本发明的类别 I 黑皮素受体配体的第二个方面包含 4-环己基哌啶，其具有下式表示的通用骨架：



其中 W^1 包含杂环，R、 R^2 和 Q 在下文表 II 中定义。

表 II

编号	R	R^2	W^1	Q
61	4-氯苄基	[1,2,4]三唑-1-基	哌啶-1-基	甲基
62	4-氯苄基	[1,2,4]三唑-1-基	哌啶-1-基	乙基

63	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	丙基
64	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	异丙基
65	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	丁基
66	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	异丁基
67	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	叔丁基
68	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	三氟甲基
69	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	苯基
70	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-1-基	4-甲基苯基
71	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	甲基
72	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	乙基
73	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	丙基
74	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	异丙基
75	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	丁基
76	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	异丁基
77	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	叔丁基
78	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	三氟甲基
79	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	苯基
80	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-1-基	4-甲基苯基
81	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	甲基
82	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	乙基
83	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	丙基
84	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	异丙基
85	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	丁基
86	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	异丁基
87	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	叔丁基
88	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	三氟甲基
89	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	苯基
90	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	哌啶-1-基	萘-2-基
91	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	甲基
92	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	乙基
93	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	丙基
94	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	异丙基

95	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	丁基
96	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	异丁基
97	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	叔丁基
98	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	三氟甲基
99	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	苯基
100	4-氯苯基	-NHC(O)NH ₂	哌啶-1-基	萘-2-基
101	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	甲基
102	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	乙基
103	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	丙基
104	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	异丙基
105	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	丁基
106	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	异丁基
107	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	叔丁基
108	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	三氟甲基
109	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	苯基
110	4-氯苯基	-NHC(=NCH ₃)NH ₂	哌啶-1-基	萘-2-基
111	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	甲基
112	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	乙基
113	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	丙基
114	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	异丙基
115	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	丁基
116	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	异丁基
117	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	叔丁基
118	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	三氟甲基
119	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	苯基
120	4-氯苯基	-NHC(=NCN)NHNO ₂	哌啶-1-基	萘-2-基

下列为用于制备类别 I 第一方面黑皮素受体配体的方案。仅为了说明性目的而不是作为限制，该实施例使用的 R 等于 4-氯苯基，R² 等于 [1, 2, 4] 三唑-1-基，W¹ 等于哌啶-4-基，且 Q 等于甲基。

NC(=O)C12CCCCCN1C3CCCCC3N2 >> OCC12CCCCCN1C3CCCCC3N2

22

试剂和条件: (a) Na, 丙醇; 回流 72 小时。

试剂和条件: (b) HOBT, NMM, EDCI, DMF, DIPEA; 0°C 至室温, 18 小时。

试剂和条件: (c) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, TEA, CH_2Cl_2 ; 0°C 至室温, 18 小时。

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **25** to compound **26**. Compound **25** is a quaternary ammonium salt. It features a 4-chlorophenyl group, a (methylsulfonyl)amino group, and a 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-5-ylmethyl group. Compound **26** is the corresponding tertiary amine where the quaternary ammonium group has been removed. The reaction is labeled 'd'.

试剂和条件: (d) [1, 2, 4]三唑化钠, DMF; 55°C, 18 小时。

实施例 2

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[1,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺 (26)

制备 [1,4']二哌啶基-4'-基甲醇 (22)：在一个配备搅拌子、回流冷凝器和橡胶塞的三颈圆底烧瓶中，放入[1,4']二哌啶基-4'-羧酸酰胺(5.01 g, 23.7 mmol)的 140 mL 无水 1-丙醇溶液，并将该溶液加热至回流。分批加入金属钠(~9.276 g, 403.4 mmol)(在己烷中漂洗以除去矿物油)。一旦金属钠完全溶解，将该混合物搅拌至下周。将该混合物冷却至室温，并在减压下除去溶剂。加入蒸馏水，并用氯仿萃取该溶液。合并有机层，用硫酸钠干燥，过滤，在减压下除去溶剂，以得到 4.4 g 所需产物，该产物无需进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 1.48-1.60 (m, 8H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 6H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.56 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 199 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

制备 [1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4'-羟基甲基-[1,4']-二哌啶基-1'-基)-2-氧代乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (23)：在一个配备搅拌子的圆底烧瓶中，装入[1,4']二哌啶基-4'-基甲醇，**22**，(2.2 g, 11.1 mmol, 1.0 当量)、2-(R)-叔丁氧羰基氨基-3-(4-氯苄基)丙酸(3.648 g, 12.2 mmol)、1-羟基苯并三唑(2.552 g, 18.9 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(3.71 g, 18.9 mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)溶液。将该混合物冷至 0°C，并加入 N,N-二异丙基乙胺(4.1 mL, 37.7 mmol)。移去冰浴，并将反应混合物搅拌过夜。减压下浓缩该混合物，并用制备型 HPLC 纯化，以得到 2.83 g (43% 收率)所需产物，为三氟乙酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 0.85-2.13 (m, 19H), 2.65-3.82 (m, 8H), 3.90-4.10 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 480 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

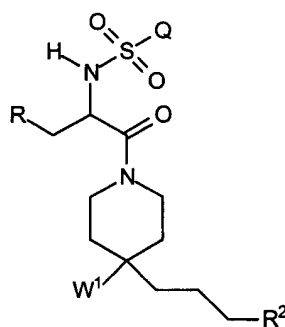
制备 3-[3-(4-氯苄基)-2-R-甲磺酰胺基丙酰基]-3-氮杂-7-氮杂-二螺[5.0.5.1]十三烷氯化物 (25)：向冷却的(0°C)[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4'-羟基甲基-[1,4']二哌啶基-1'-基)-2-氧代乙基]-氨基甲酸叔丁酯，**23**，(500 mg, 0.84 mmol, 1.0 当量)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入三乙基胺(0.24 mL, 1.7 mmol)和甲磺酰氯(0.13 mL, 1.7 mmol)。移除冰浴，并将溶液升温至室温，并继续搅拌过夜。第二天早上加入水，并用二氯甲烷萃取该反应混合物。合并有机层，用硫酸钠干燥，过滤，并在减压下除去溶剂。所得粗产物是所需产物和 3-[2-(R)-叔丁氧羰基氨基-3-(4-氯苄基)丙酰基]-3-氮杂-7-氮杂-二

螺[5.0.5.1]十三烷氯化物 24 的混合物。用制备型 HPLC 分离该粗产物, 以得到 121.6 mg (30% 收率) 所需产物和 231.9 mg (56% 收率) 主要的副产物, **24**。所需产物: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 1.48–2.18 (m, 10H), 2.72–3.63 (m, 13H), 3.97 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.28–7.42 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}^+$)。副产物, **24**: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 1.32–2.15 (m, 19H), 2.86–3.72 (m, 10H), 3.95 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.23–7.48 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

制备 N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-氧代-2-(4'-[1,2,4]三唑-1-基甲基-[1,4']二哌啶基-1'-基)乙基]甲基磺酰胺 (26): 向 3-[3-(4-氯苄基)-2-R-甲磺酰胺基-丙酰基]-3-氮杂-7-氮杂-二螺[5.0.5.1]十三烷氯化物, **25**, (121.6 mg, 0.26 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 溶液中加入 1,2,4-三唑化钠衍生物 (91.0 mg, 1.0 mmol)。将该溶液加热至 55°C, 并搅拌过夜。第二天早上将该溶液冷却至室温, 在减压下除去溶剂, 并用制备型 HPLC 纯化粗产物, 以得到 81.9 mg (43% 收率) 所需化合物, 为双三氟乙酸盐。 ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 1.17–2.35 (m, 10H), 2.79–4.00 (m, 11H), 4.20 (m, 1H), 4.47–4.74 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 7.25–7.46 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 509 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 15.50, 22.88, 25.16, 25.34, 29.10, 29.82, 38.64, 39.18, 39.68, 41.55, 41.63, 42.19, 42.53, 54.39, 54.60, 66.89, 68.54, 129.69, 129.88, 132.37, 132.69, 132.80, 133.97, 134.09, 136.58, 136.75, 147.44, 153.07, 153.53, 153.66, 162.35, 162.60, 171.95。

在类别 II 类似物的方面 2 中, 适用于 W^1 的其它单元包括: 苯基、吡啶-4-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、吡嗪-1-基、吡喃-4-基, 等等。

依照本发明的类别 I 黑皮素受体配体的第三个方面包含 4-环己基哌啶, 其具有下式表示的通用骨架:



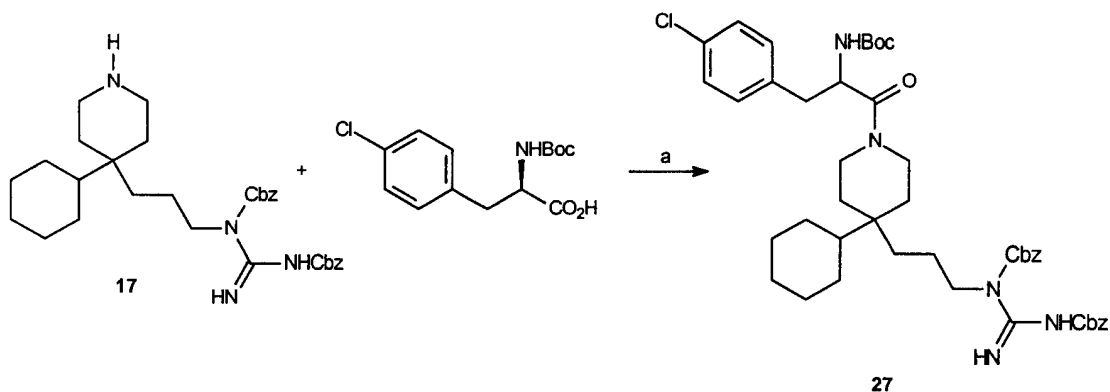
其中 W^1 包含杂环, R、 R^2 和 Q 在下文表 III 中定义。

表 III

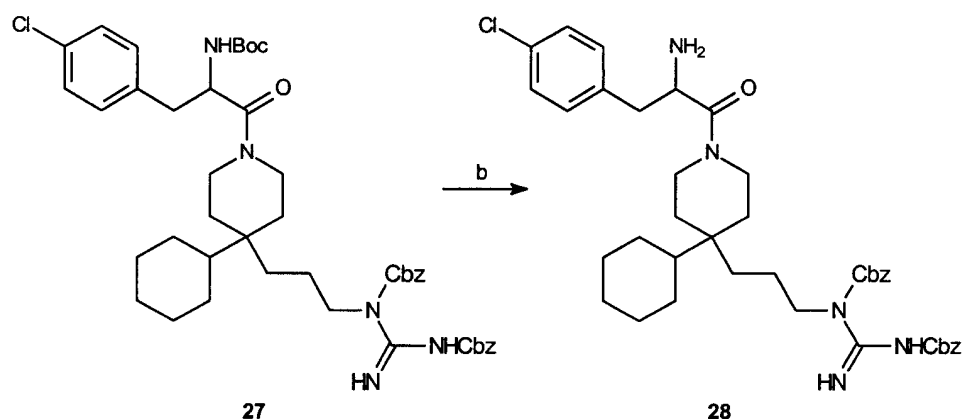
编号	R	R ²	W ¹	Q
121	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	甲基
122	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	乙基
123	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	丙基
124	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	异丙基
125	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	丁基
126	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	异丁基
127	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	叔丁基
128	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	三氟甲基
129	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	苯基
130	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	环己基	4-甲基苯基
131	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	甲基
132	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	乙基
133	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	丙基
134	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	异丙基
135	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	丁基
136	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	异丁基
137	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	叔丁基
138	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	三氟甲基
139	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	苯基
140	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	4-甲基苯基
141	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	甲基
142	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	乙基
143	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	丙基
144	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	异丙基
145	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	丁基
146	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	异丁基
147	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	叔丁基
148	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	三氟甲基
149	4-氯苯基	-NHC(=NH)NH ₂	环己基	苯基

150	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	环己基	萘-2-基
151	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	甲基
152	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	乙基
153	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	丙基
154	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	异丙基
155	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	丁基
156	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	异丁基
157	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	叔丁基
158	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	三氟甲基
159	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	苯基
160	4-氯苯基	$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$	环己基	萘-2-基
161	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	甲基
162	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	乙基
163	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	丙基
164	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	异丙基
165	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	丁基
166	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	异丁基
167	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	叔丁基
168	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	三氟甲基
169	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	苯基
170	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCH}_3)\text{NH}_2$	环己基	萘-2-基
171	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	甲基
172	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	乙基
173	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	丙基
174	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	异丙基
175	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	丁基
176	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	异丁基
177	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	叔丁基
178	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	三氟甲基
179	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	苯基
180	4-氯苯基	$-\text{NHC}(=\text{NCN})\text{NHNO}_2$	环己基	萘-2-基

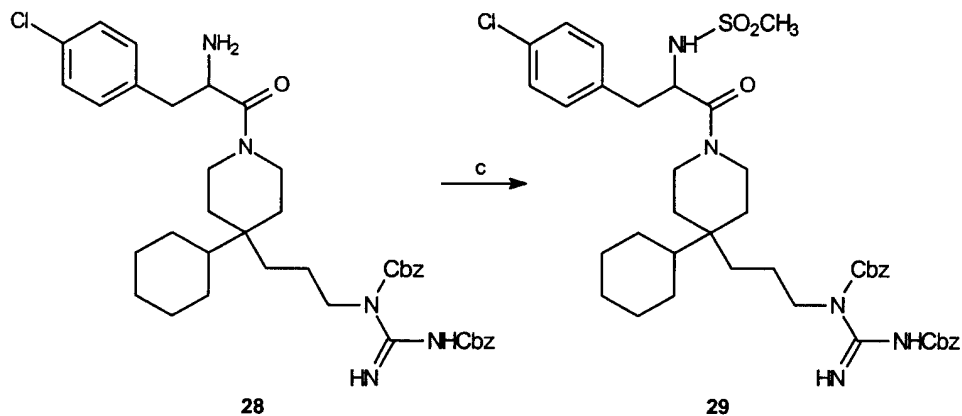
下列为用于制备类别 I 第三方面黑皮素受体配体的方案。仅为了说明性目的而不是作为限制，该实施例使用的 R 等于 4-氯苯基，R² 等于胍基，W¹ 等于环己基，且 Q 等于甲基。下文的方法以中间体 17 为起点。



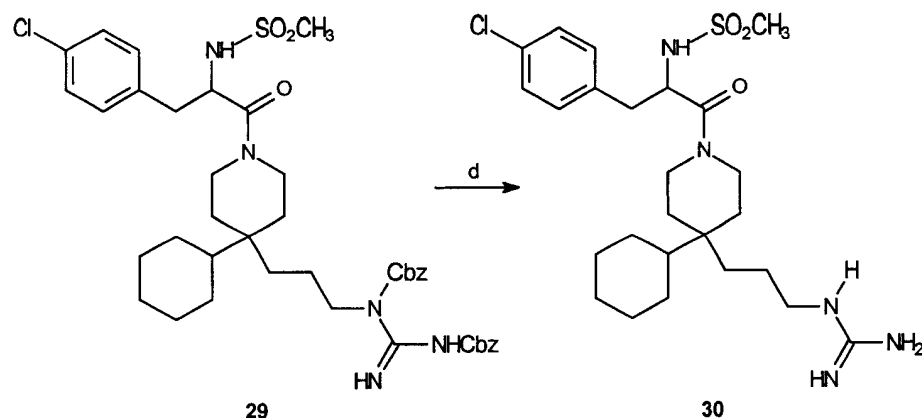
试剂和条件：(a) HOBt, NMM, EDCI, DMF; 室温, 6 小时。



试剂和条件：(b) TFA/CH₂Cl₂/H₂O; 室温, 1 小时。



试剂和条件：(c) CH₃SO₂Cl, TEA, THF; 0°C 至室温, 6 小时。



试剂和条件: (d) H_2 , 10% Pd/C , MeOH ; 室温, 2 小时。

实施例 3

N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-胍丙基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺 (30)

制备 {1-(4-氯苄基)-2-[4-环己基-4-(4-N',N''-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯 (27): 向 N-[3-(4-环己基-哌啶-4-基)-丙基]-二苄氧羰基胍, **17**, (4.67 g, 8.74 mmol)、(R)-2-N-(叔丁氧羰基)氨基-3-(4-氯)苄基丙酸[Boc-D-Ph(p-Cl)-OH] (2.65 g, 9.18 mmol)、1-羟基-苯并三唑 (2.36 g, 17.5 mmol)、N-甲基吗啉 (35.0 mmol, 3.83 mL) 的 DMF (30 mL) 溶液中分批加入 1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (2.16 g, 11.4 mmol)。将反应物搅拌 6 小时, 其后加入 NH_4Cl 水溶液终止反应。用乙酸乙酯萃取反应混合物, 并干燥合并的有机层, 在真空下浓缩, 并用硅胶纯化所得粗产物, 以得到所需产物。

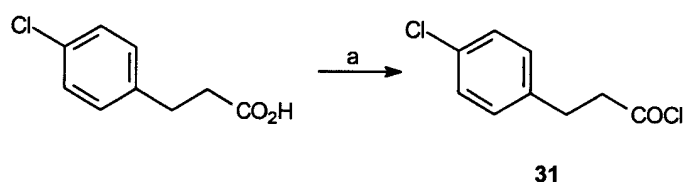
制备 2-氨基-3-(4-氯苄基)-1-[4-环己基-4-(N',N''-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-基]-丙-1-酮 (28): 将三氟乙酸: 二氯甲烷: 水 (1:1:0.1, 5 mL) 的溶液加入到 {1-(4-氯苄基)-2-[4-环己基-4-(4-N',N''-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯, **27**, (5.43 g, 6.65 mmol) 中, 并将反应混合物搅拌 30 至 60 分钟。然后, 在真空下浓缩反应液, 并分配于 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯之间。在真空下浓缩有机相, 并通过 HPLC 用硅胶纯化粗产物, 以得到所需产物。

制备 N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-[4-环己基-4-(N',N''-二苄氧羰基胍丙基)哌啶-1-基]-2-氧代乙基]甲基磺酰胺 (29): 0°C 下, 向 2-(R)-氨基-3-(4-氯苄基)-1-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基)甲基哌啶-1-基)丙-1-酮, **28**, (666 mg, 0.93 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入三乙基胺 (0.78 mL, 5.58 mmol) 和甲基磺酰氯 (0.09 mL, 1.11 mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌过夜, 并减压除去溶剂。粗产物用制备型 HPLC 纯化, 以得到所需化合物。

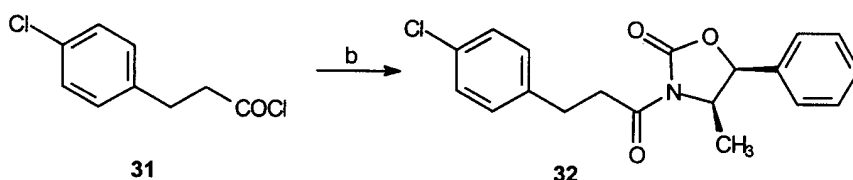
制备 N-[1-(R)-(4-氯苄基)-2-(4-环己基-4-胍丙基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]甲基磺酰胺 (30)：在氩保护气氛下，向 N-{1-(R)-(4-氯苄基)-2-[4-环己基-4-(N',N''-二苄氧羰基胍丙基]哌啶-1-基)-2-氧代乙基}甲基磺酰胺，**29**，(100 mg) 的甲醇(3 mL)溶液中加入 10% 的碳载钯(12 mg)。用氢气流吹洗混合物，然后在常压下氢气气氛中，搅拌 2 小时。然后，将反应混合物通过一薄层硅藻土过滤，并在减压下浓缩滤液。粗产物用制备型 HPLC 纯化，以得到所需化合物，为三氟乙酸盐。

下列前体可用于制备包含本发明类别 II 的黑皮素受体配体。这些前体可以和用于制备包含上文所述类别 I 的 4,4-二取代哌啶骨架的前体相结合。

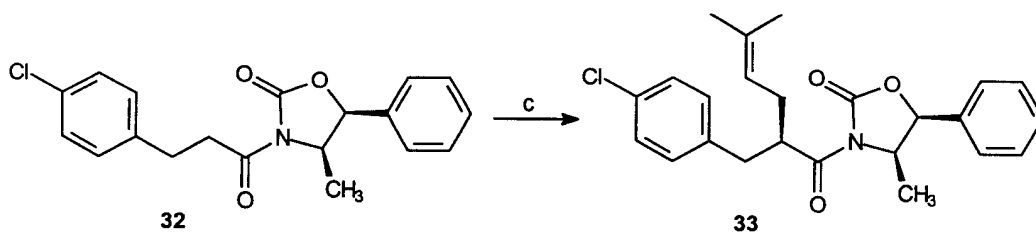
用于制备黑皮素受体配体的第一个前体涉及 3-(4-氯苄基)丙酸衍生物，该衍生物可通过下述方案获得。



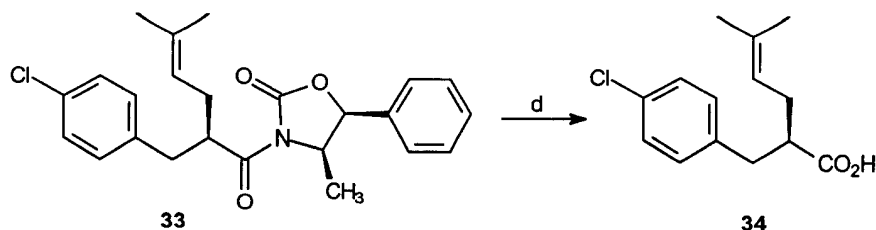
试剂和条件：(a) SOCl₂，苯；回流，24 小时。



试剂和条件：(b) 4-甲基-5-苯基噁唑烷-2-酮，n-BuLi，THF；-78°C 至室温，2 小时。



试剂和条件：(c) NaBTMSA，4-溴-2-甲基-2-丁烯，THF；-78°C 至室温，18 小时。



试剂和条件: (d) LiOH/30% H₂O₂, THF; 0°C, 1 小时。

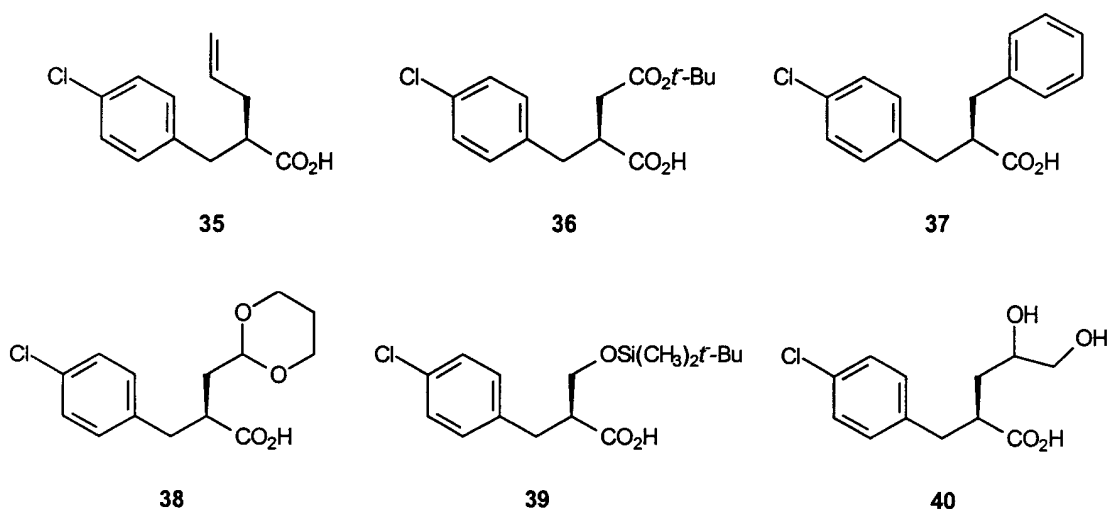
制备 3-(4-氯苯基)丙酰氯 (31): 向 3-(4-氯苯基)丙酸(1.5 g, 8.15 mmol) 的苯(50 mL)溶液中加入亚硫酸氯(1.18 mL, 16.3 mmol)。将所得溶液加热回流 24 小时, 然后冷却至室温。减压下除去溶剂, 以得到 1.45 g(88% 收率)所需无色油状化合物。粗产物无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ 3.01 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.9Hz, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H)。

制备 3-[3-(4-氯苯基)-丙酰基]-4-R-甲基-5-S-苯基噁唑烷-2-酮 (32): 向冷却的(-78°C)4-甲基-5-苯基噁唑烷-2-酮, **31**, (600 mg, 3.39 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中加入正丁基锂(2.5 mL, 1.6M 溶液于己烷中, 4.07 mmol)。在-78°C 下, 搅拌所得溶液 90 分钟, 然后缓慢加入 3-(4-氯苯基)丙酰氯(894 mg, 4.41 mmol)。将该溶液温热至室温 30 分钟, 然后减压下除去溶剂。用二氧化硅纯化粗产物(20:80 乙酸乙酯:己烷, R_f ~ 0.3), 以得到 1.07 g(92% 收率)所需无色固体状化合物。¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ 0.91 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.01 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.18-3.40 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.67 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.18-7.48 (m, 9H)。MS (ESI)m/z 344 (M+H⁺)

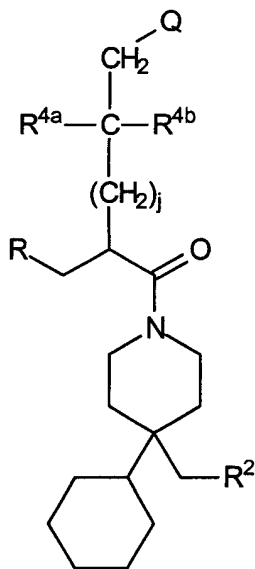
制备 3-[2-S-(4-氯苄基)-5-甲基-己-4-烯酰基]-4-R-甲基-5-S-苯基噁唑烷-2-酮 (33): 向冷却的(-78°C)3-[3-(4-氯苯基)丙酰基]-4-甲基-5-苯基噁唑烷-2-酮, **32**, (500 mg, 1.46 mmol)的 THF(15 mL)溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基钠(1.75 mL, 1.0M 溶液于 THF 中, 1.75 mmol)。在-78°C 下搅拌所得溶液, 然后缓慢加入 4-溴-2-甲基-2-丁烯(0.20 mL, 1.75 mmol)。所得溶液在室温搅拌过夜, 并减压除去溶剂。粗残余物用制备型 HPLC 纯化, 以得到 213 mg(36% 收率)所需无色油状化合物。¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ 0.83 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.20-2.55 (m, 2H), 2.77-3.10 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.55-4.68 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 1H), 5.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 9H)。MS (ESI)m/z 412 (M+H⁺)

制备(S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-己-4-烯酸 (34): 0 °C 下, 向冷却的 3-[2-S-(4-氯苄基)-5-甲基-己-4-烯酰基]-4-R-甲基-5-S-苯基噁唑烷-2-酮, 33, (1 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入 LiOH/30% H₂O₂ (各为 1.5 mmol) 的混合物。将该反应搅拌 1 小时, 然后用 1N HCl (pH~2) 终止该反应。除去溶剂, 并用二氧化硅纯化该产物, 以得到所需白色固体状产物。

通过使用上述方法及其改进, 还适宜制备下列前体 35 - 40。



依照本发明的类别 II 黑皮素受体配体的第一个方面包含 4-环己基哌啶, 其具有用下式表示的通用骨架:



其中 R、R²、R^{4a}、R^{4b}、Q 和下标 j 在下文表 IV 中定义。

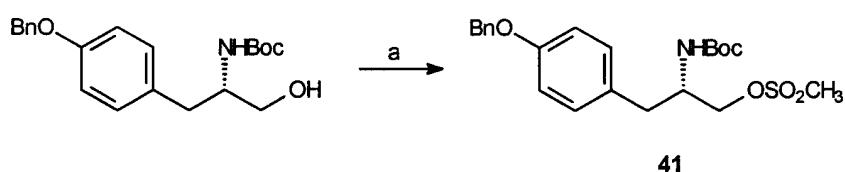
表 IV

编号	R	R ²	R ^{4a}	R ^{4b}	j	Q
181	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	H	1	苯基
182	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-CH ₃	1	苯基
183	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NH ₂	1	苯基
184	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	苯基
185	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
186	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	H	1	苯基
187	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	苯基
188	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	苯基
189	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	苯基
190	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
191	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	H	1	4-OH-苯基
192	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-CH ₃	1	4-OH-苯基
193	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NH ₂	1	4-OH-苯基
194	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
195	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
196	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	H	1	4-OH-苯基
197	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-苯基
198	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-苯基
199	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
200	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
201	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	H	1	苯基
202	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-CH ₃	1	苯基
203	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NH ₂	1	苯基
204	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	苯基
205	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
206	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	H	1	苯基
207	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	苯基
208	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	苯基
209	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	苯基
210	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
211	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	H	1	4-OH-苯基

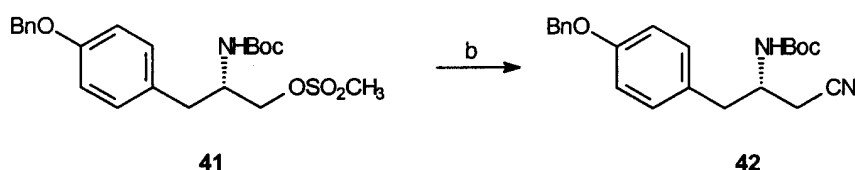
212	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-CH ₃	1	4-OH-苯基
213	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NH ₂	1	4-OH-苯基
214	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
215	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
216	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	H	1	4-OH-苯基
217	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-苯基
218	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-苯基
219	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
220	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
221	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	H	1	苯基
222	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-CH ₃	1	苯基
223	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NH ₂	1	苯基
224	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	苯基
225	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
226	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	H	1	苯基
227	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	苯基
228	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	苯基
229	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	苯基
230	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
231	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	H	1	4-OH-苯基
232	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-CH ₃	1	4-OH-苯基
233	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NH ₂	1	4-OH-苯基
234	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
235	4-氟苯基	咪唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
236	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	H	1	4-OH-苯基
237	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-苯基
238	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-苯基
239	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
240	4-氟苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
241	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	H	1	苯基
242	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-CH ₃	1	苯基
243	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NH ₂	1	苯基

244	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	苯基
245	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
246	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	H	1	苯基
247	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	苯基
248	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	苯基
249	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	苯基
250	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	苯基
251	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	H	1	4-OH-苯基
252	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-CH ₃	1	4-OH-苯基
253	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NH ₂	1	4-OH-苯基
254	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
255	4-氯苯基	咪唑-1-基	H	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基
256	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	H	1	4-OH-苯基
257	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-CH ₃	1	4-OH-苯基
258	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NH ₂	1	4-OH-苯基
259	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHCH ₃	1	4-OH-苯基
260	4-氯苯基	咪唑-1-基	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	1	4-OH-苯基

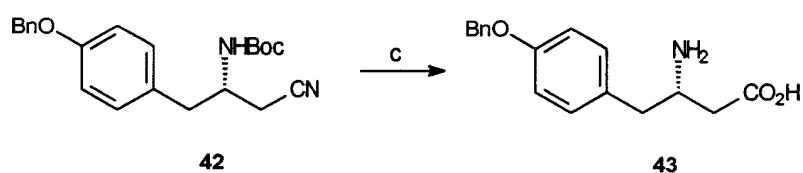
下列为用于制备类别 II 第一方面黑皮素受体配体的方案。仅为了说明性目的而不是作为限制，该实施例使用的 R 等于 4-氟苯基，R² 等于 [1, 2, 4] 三唑-1-基，W¹ 等于环己基，且 Q 等于 4-羟基苯基。下文中的方法将中间体 18 用于收敛步骤，其中 4,4-取代的哌啶与最终化合物骨架的余下部分反应。



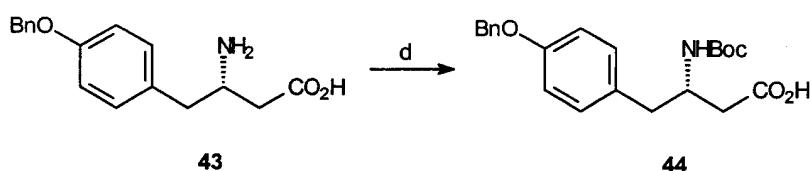
试剂和条件: (c) CH₃SO₂Cl, TEA, CH₂Cl₂; 0°C 至室温, 3 小时。



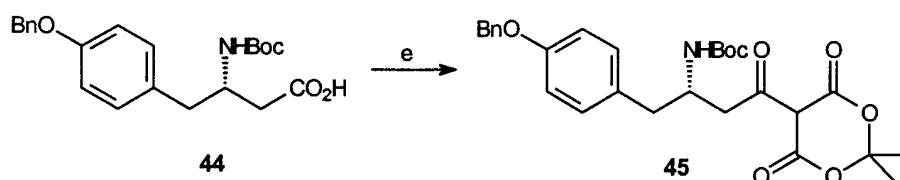
试剂和条件: (b) NaCN, DMF; 60°C, 18 小时。



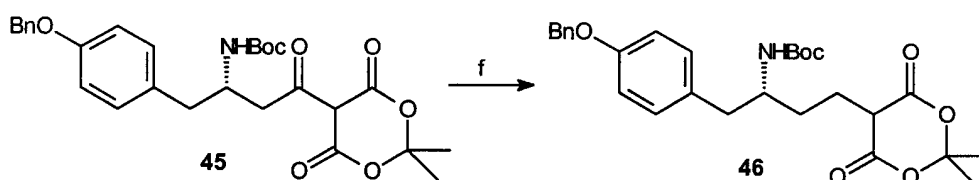
试剂和条件: (c) i) NaOH, MeOH/H₂O; ii) H₂O₂, H₂O; 95°C.



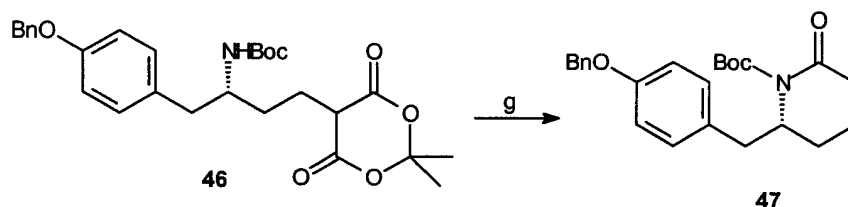
试剂和条件: (d) (Boc)₂O, TEA, 二氧六环/H₂O; 0°C, 18 小时。



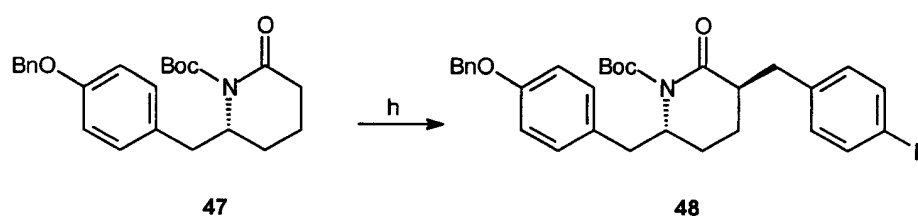
试剂和条件: (e) 2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂; -1°C 至室温, 18 小时。



试剂和条件: (f) 2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂; -1°C 至室温, 18 小时。

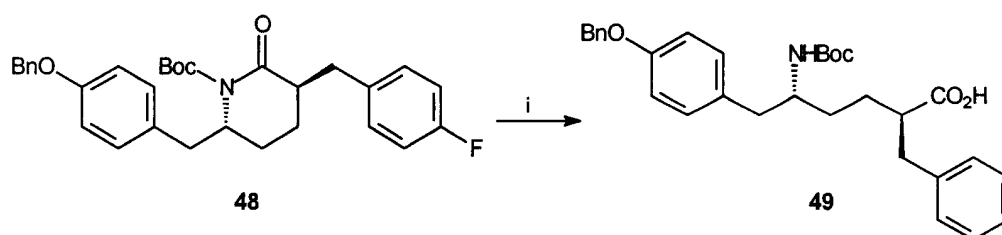


试剂和条件: (g) (BOC)₂O, DMAP, 二甲苯; 60°C, 2 小时。

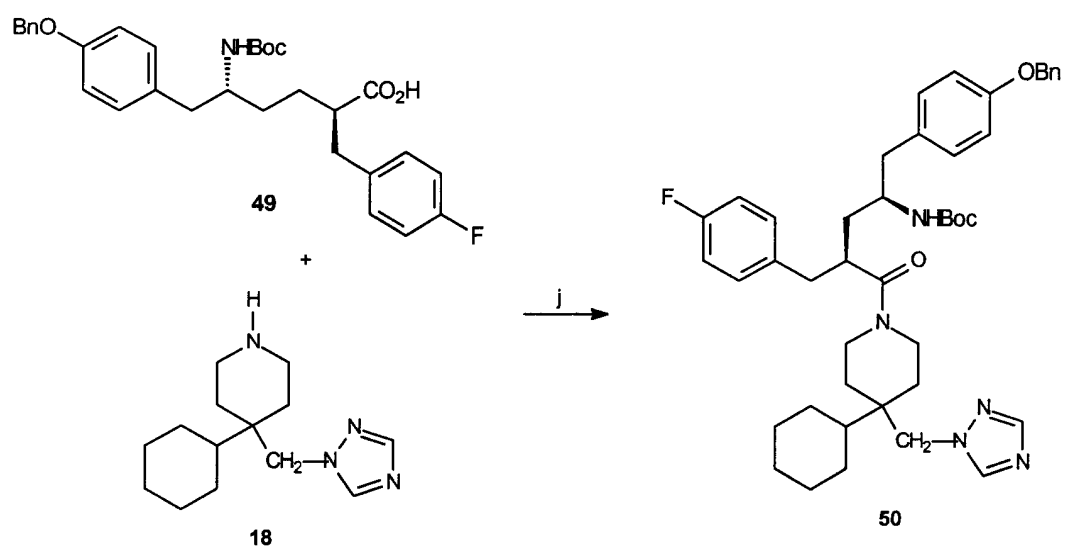


试剂和条件: (h) I) NaBTMSA 甘醇二甲醚, THF;

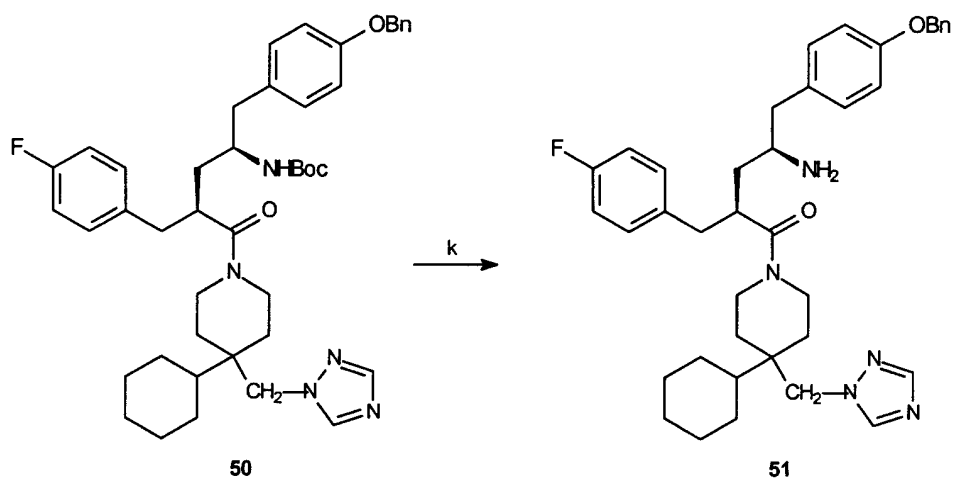
ii) 4-氟苄溴; -70°C 至 0°C , 然后 -70°C , 1 小时。



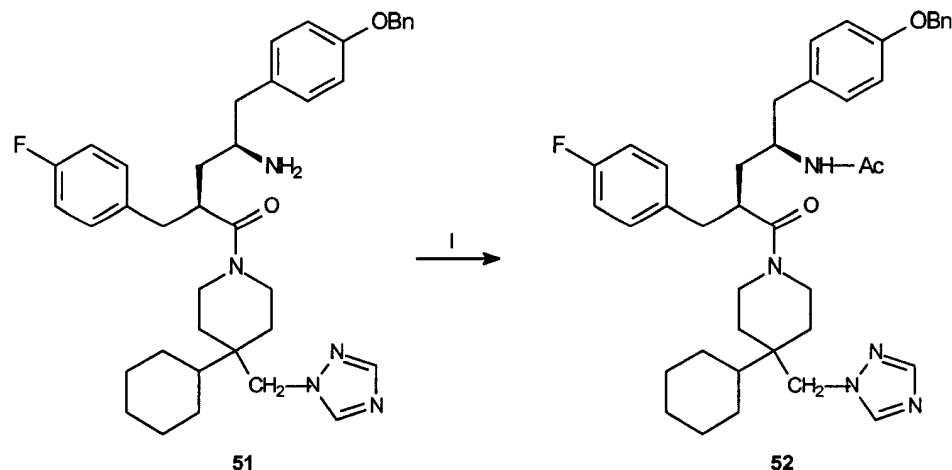
试剂和条件: (i) LiOH H_2O_2 , THF, DMAP, CH_2Cl_2 ; -3°C 至室温, 18 小时。



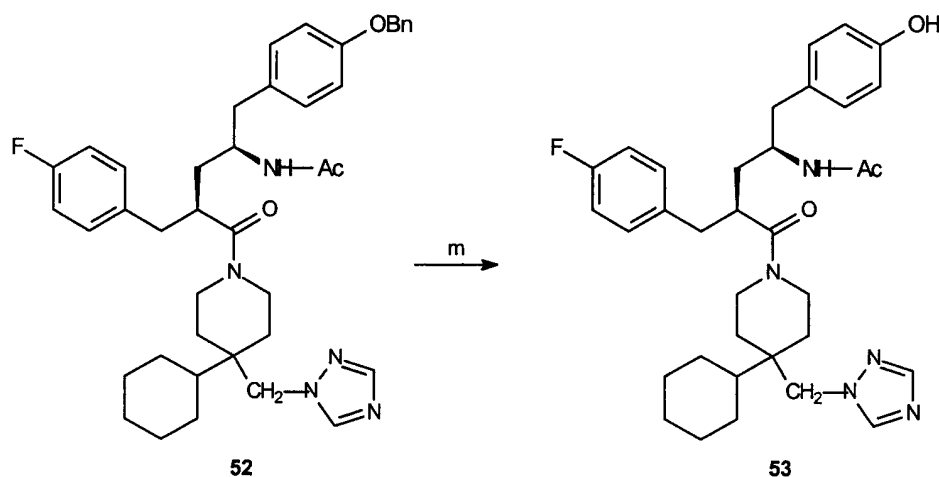
试剂和条件: (j) HOBt , NMM, EDCI, DMF, DIPEA; 0°C 至室温, 18 小时。



试剂和条件: (k) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. 室温, 1 小时。



试剂和条件: (1) Ac_2O , MeOH TEA; 0°C 至室温, 1 小时。



试剂和条件: (m) H_2 , Pd/C, EtOH; 室温, 2 小时。

实施例 4

N-[5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-1-S-(4-羟基苄基)-5-氧代戊基]-乙酰胺 (53)

制备甲磺酸 3-(4-苄氧基苯基)-2-S 叔丁氧羰基氨基丙酯(41): 向冷却的 (0°C) [2-(4-苄氧基苯基)-1-S-羟甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯 (102.3 g, 286.2 mmol)、三乙基胺 (126 mL, 90.4 mmol) 的二氯甲烷 (2000 mL) 溶液中, 1 小时内分三次加入甲磺酸酐 (55.4 g, 31.8 mmol)。加完后, 0°C 下将所得溶液搅拌 30 分钟, 然后在 90 分钟内, 使其升至室温。将该溶液再次冷却至 0°C , 并用冰冷的 1N 盐酸水溶液 (1996 mL) 终止反应, 然后在 0°C 下剧烈搅拌 15 分钟。移出水层, 并用二氯甲烷 (500 mL) 萃取水层。用盐水 (500 mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并减压浓缩, 以得到粘稠的浆液, 该浆液用己烷 (300 mL) 稀释。通过过滤, 收集形成的所得固体, 用己烷 (50 mL) 洗涤,

并真空干燥至恒重，以得到 119.6 g (96% 收率)所需化合物，该化合物无需进一步纯化即可使用。

制备 [1-(4-苄氧基苄基)-2-氰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (42)：向甲磺酸 3-(4-苄氧基-苄基)-2-S-叔丁氧羰基氨基丙酯，**41**，(119.5 g, 274.5 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(1020 mL)溶液中加入氰化钠(30.0 g, 612 mmol)。将所得悬浮液在 60°C 下加热 18 小时，然后冷却至室温。用水(4400 mL)稀释反应，并用乙酸乙酯(3 x 2400 mL)萃取。依次用水(2 x 2000 mL)和饱和氯化钠水溶液(2000 mL)洗涤合并的有机萃取物。分出有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩。粗产物用二氧化硅(2:3 乙酸乙酯/己烷)纯化，以得到 75.1 g (77.7% 收率)所需固体状化合物。

制备 3-S-氨基-4-(4-苄氧基苄基)丁酸 (43)：将[1-(4-苄氧基苄基)-2-氰乙基]氨基甲酸叔丁酯，**42**，(52.0 g, 142 mmol)的甲醇(1500 mL)悬浮液加热至 45°C，然后加入水(156 mL)和 50% 的氢氧化钠水溶液(312 mL, 5960 mmol)。将所得溶液在 75°C 下加热 5 小时，然后冷却至室温。减压除去甲醇，并用水(1200 mL)稀释残余物，然后加热至 90°C。然后，在 40 分钟内加入过氧化氢(87 mL, 50% 重量的溶液于水中, 1500 mmol)，并将所得溶液在 95°C 下再加热 18 小时。加入额外的过氧化氢(40 mL 690 mmol)，并将该混合物加热回流 5 小时，然后冷却至 40°C。将反应混合物倒在冰(8000 mL)上，然后用冰冷的 2M 硫酸酸化至 pH 值为 2.1。将所得悬浮液剧烈搅拌 15 分钟，并通过过滤收集所得固体。用水(2 x 500 mL)洗涤该固体，并真空干燥至恒重。粗产物无需进一步纯化即可使用。

制备 4-(4-苄氧基苄基)-3-S-叔丁氧羰基氨基丁酸 (44)：向 3-S-氨基-4-(4-苄氧基苄基)丁酸，**43**，(40.47 g, 142 mmol)的 1,4-二氧六环(1500 mL)溶液中加入三乙基胺(108.8 mL, 780.6 mmol)、水(1500 mL)和碳酸氢钠(23.6 g, 281 mmol)。将所得悬浮液室温下搅拌 2 小时，以得到完全的溶液。然后，将该溶液冷却至 0°C，并在 30 分钟内，滴加二叔丁基碳酸氢钠(53.3 g, 244 mmol)的 1,4-二氧六环(300 mL)溶液。加完后，0°C 下将所得溶液搅拌 1 小时，然后使其升至室温，搅拌 18 小时。减压下除去有机溶剂，并将水层分配于水(1000 mL)和乙酸乙酯(1000 mL)之间。将混合物冷却至 0°C，然后通过缓慢加入 1M 硫酸氢钾(~760 mL)水溶液，将混合物酸化至 pH 值为 2.1。移出水层，并用乙酸乙酯((2 x 500 mL))萃取水层。用饱和氯化钠水溶液(2 x 750 mL)洗涤合并的有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩得到残余物，然后用醚(400

mL)粉化该残余物。用己烷(400 mL)稀释该混合物,并减压浓缩至粘稠浆液。通过过滤,收集所得固体,用己烷(2 x 100 mL)洗涤,并真空干燥至恒重,以得到 49.2 g(90% 收率)所需化合物,该化合物无需进一步纯化即可使用。

制备[1-S-(4-苄氧基苄基)-3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-[1,3]二氧六环-5-基)-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯 (45): 向冷却的(-1°C)4-(4-苄氧基苄基)-3-S-叔丁氧羰基氨基丁酸, **44**, (96.4 g, 251 mmol)的二氯甲烷(2500 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(45.8 g, 375 mmol)、2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(39.9 g, 277 mmol)和 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(72.5 g, 378 mmol)。将所得溶液在-1°C 下搅拌 90 分钟,然后升至室温过夜。用二氯甲烷(1000 mL)稀释反应,冷却至 0°C,依次用冰冷的 1M 硫酸氢钾(3 x 700 mL)、水(1000 mL)和饱和氯化钠水溶液(1000 mL)洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层,过滤并减压浓缩,得到黄色残余物。将残余物溶解于 1:1 的二氯甲烷/醚(300 mL)混合物中,用己烷(150 mL)稀释,然后减压浓缩,得到粘稠的浆液。通过过滤,收集所得固体,用乙醚(100 mL)洗涤,并真空干燥至恒重,以得到 120.0 g(94% 收率)所需化合物,该化合物无需进一步纯化即可使用。

制备[1-R-(4-苄氧基苄基)-3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-[1,3]二氧六环-5-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯 (46): 向冷却的(0°C)[1-S-(4-苄氧基苄基)-3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-[1,3]二氧六环-5-基)-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯, **45**, (120.9 g, 236.3 mmol)的二氯甲烷(2300 mL)溶液中,在 45 分钟内分批加入乙酸(150 mL, 2620 mmol)和硼氢化钠(35.9 g, 949 mmol)。加完后,0°C 下将该混合物搅拌 90 分钟,然后升至室温过夜。通过缓慢加入水(1000 mL)终止该反应,然后移出水层,并用二氯甲烷(2 x 750 mL)萃取。依次用水(2 x 1000 mL)和饱和氯化钠水溶液(3 x 1000 mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩。通过层析法,在硅胶上纯化粗产物(二氯甲烷-二氯甲烷:乙酸乙酯 3:1 - 2:1)。收集纯馏分,并减压浓缩,得到残余物。该残余物用二氯甲烷(400 mL)粉化,然后在 0°C 下浓缩,得到粘稠的浆液。通过过滤,收集固体,用 1:1 的乙醚:己烷(2 x 75 mL)洗涤,然后真空干燥至恒重,以得到 46.8 g(50% 收率)所需化合物。

制备 2-R-(4-苄氧基苄基)-6-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (47): 将[1-R-(4-苄氧基苄基)-3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-[1,3]二氧六环-5-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯, **46**, (38.5 g, 77.4 mmol)的二甲苯(750 mL)悬浮液加热回流 2 小

时，以形成完全的溶液，然后冷却至 60°C。加入二叔丁基碳酸氢钠(11.5 g, 52.7 mmol)和 4-(二甲氨基)吡啶(4.0 g, 33 mmol)，并将所得溶液在 60°C 下搅拌 2 小时，然后冷却至 3°C。依次用冰冷的 1M 硫酸氢钾(230 mL)、水(200 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)和饱和氯化钠水溶液(100 mL)洗涤该溶液。用无水硫酸钠干燥有机层，过滤，然后减压浓缩，得到浅黄色残余物。通过层析法，在硅胶上纯化粗产物(二氯甲烷:乙酸乙酯 4:1-3:1)，收集纯馏分，并减压浓缩。将残余物溶解于乙醚(200 mL)中，并用己烷(100 mL)稀释所得溶液，然后 0°C 下真空浓缩，得到粘稠的浆液。通过过滤，收集固体，用含有 5% 乙醚的己烷(100 mL)漂洗，然后真空干燥至恒重，以得到 26.5 g(87% 收率)所需化合物。¹H NMR (500MHz) 1.52 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 4H)。¹³C NMR (125MHz) 17.11, 24.69, 28.19, 34.53, 39.14, 57.40, 70.23, 83.06, 115.18, 127.56, 128.07, 128.70, 130.29, 130.40, 137.20, 152.98, 157.80, 171.62。MS (ESI)m/z 418 (M+Na⁺)。C₂₄H₂₉NO₄ 的分析计算值: C, 72.89; H, 7.39; N, 3.54。检测值: C, 72.97; H, 7.44; N, 3.53。

制备 6-R-(4-苄氧基苄基)-3-R-(4-氟苄基)-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (48): 向冷却的(-70°C) 2-R-(4-苄氧基苄基)-6-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯, 47, (12.0 g, 30.3 mmol) 的 THF(240 mL) 和乙二醇二甲醚(240 mL) 溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基钠(33 mL, 1M 溶液于 THF 中, 33 mmol)。将所得溶液升至 0°C, 保持 30 分钟, 然后冷却至-70°C, 并加入 4-氟苄溴(5.2 g, 27.5 mmol)。将所得溶液在-70°C 下搅拌 40 分钟, 然后用饱和氯化铵水溶液(200 mL) 终止反应。减压下除去有机溶剂, 并用乙酸乙酯(1000 mL) 萃取余下的水层。分出有机层, 并用水(200 mL) 和饱和氯化钠水溶液(200 mL) 洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤并减压浓缩。粗产物用二氧化硅纯化, 以得到 11.5 g (38%) 无色固体状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ 1.35-1.93 (m, 4H), 1.63 (s, 9H), 2.35-3.10 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.85-7.50 (m, 13H)。

制备 2-R-苄基-6-(4-苄氧基苄基)-5-R-叔丁氧羰基氨基-己酸 (49): 向冷却的(-3°C) 6-R-(4-苄氧基苄基)-3-R-(4-氟苄基)-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯, 48, (11.5 g, 22.9 mmol) 的 THF(150 mL) 溶液中缓慢加入一水合氢氧化

锂(3.7 g, 88 mmol), 以便将反应温度保持在 -3°C 和 $+3^{\circ}\text{C}$ 之间。将所得反应混合物在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后在 5 分钟内加入 30% 的过氧化氢水溶液(12 mL)。将所得溶液在室温搅拌 1 小时, 然后搅拌 18 小时。减压下除去有机溶剂, 并将剩余残余物分配于二氯甲烷(1000 mL)和水(400 mL)之间。然后加入硫酸氢钾(200 mL, 1M 溶液), 分出有机层, 并用 10% 的硫酸氢钠水溶液(2 x 500 mL)、水(500 mL)和饱和氯化钠水溶液(500 mL)洗涤。分出有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 以得到 10.8 g (91%) 无色固体状标题化合物。 ^1H NMR (DMSO 300MHz) δ 1.10-1.75 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.42-2.90 (m, 5H), 3.30-3.70 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.90-7.55 (m, 13H)。 ^{13}C NMR (DMSO 75MHz) ppm 28.65, 28.95, 32.51, 37.68, 47.27, 52.12, 69.84, 77.96, 128.29, 128.42, 129.09, 130.73, 131.17, 131.28, 132.13, 136.40, 137.98, 156.04, 157.36, 159.91, 163.12, 176.84。

MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}+\text{H}^+$)

制备 [1-S-(4-苄氧基苄基)-5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-5-氧代戊基]氨基甲酸叔丁酯 (50): 向 6-(4-苄氧基苄基)-5-S-叔丁氧羰基氨基-2-R-(4-氟苄基)己酸, **49**, (110 mg, 0.21 mmol)、4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶 18(50 mg, 0.20 mmol)、1-羟基苯并三唑(54 mg, 0.40 mmol)、4-甲基吗啉(88 $\square$ 1、0.80 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)溶液中加入 1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳化二亚胺(50 mg, 0.26 mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后加入氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取反应, 并分出有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 纯化, 以得到 111 mg(74% 收率)所需化合物。MS (ESI) m/z 752, ($\text{M}+\text{H}^+$)。

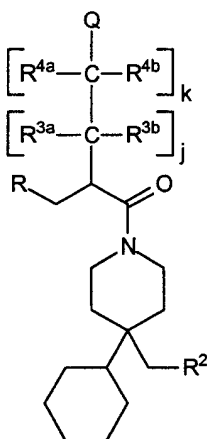
制备 5-S-氨基-6-(4-苄氧基苄基)-1-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-R-(4-氟苄基)己-1-酮 (51): 将三氟乙酸: 二氯甲烷: 水(1:1:0.1, 6 mL)的即用型溶液加入到[1-S-(4-苄氧基苄基)-5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-5-氧代戊基]氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.13 mmol)中, 并将反应混合物搅拌 0.5 至 1.0 小时。减压下浓缩该混合物, 然后分配于乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间。分出有机层, 并减压浓缩。粗原料无需进一步纯化即可使用。

制备 N-[1-S-(4-苄氧基苄基)-5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-5-氧代戊基]乙酰胺 (52): 向冷却的(0°C)5-S-氨基-6-(4-苄氧基苄基)-1-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-

R-(4-氟苄基)-己-1-酮, **51**, 和三乙基胺(54 μ L, 0.39 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中滴加乙酸酐(39 μ L, 0.41 mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。减压除去过量的三乙基胺、乙酸酐和溶剂。粗产物直接用于下一步骤。MS (ESI)m/z 694, (M+H⁺)。

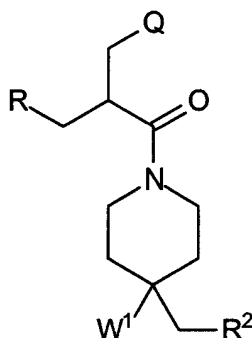
制备 N-[5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-1-S-(4-羟基苄基)-5-氧代戊基]乙酰胺 (**53**): 在氩保护气氛下, 向 N-[1-S-(4-苄氧基苄基)-5-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-4-R-(4-氟苄基)-5-氧代戊基]乙酰胺, **52**, (100 mg)的乙醇(4 mL)溶液中加入 10% 的碳载钯(120 mg)。用氢气吹洗混合物, 然后在常压下氢气氛围中, 搅拌 2 小时。然后, 将反应混合物通过一薄层硅藻土过滤, 并在减压下浓缩滤液。粗残余物用制备型 HPLC 纯化, 以得到 170 mg 所需产物, 为三氟乙酸盐。MS (ESI)m/z 604, (M+H⁺)。

类别 II 的第二方面涉及具有下式的化合物:



其中或者 R^{3a} 和 R^{3b}, 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 可合起来形成羰基单元。下列为特别指出的包括类别 II 类似物第二方面的化合物的实施例的非限制性实施例。

其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为氢、j 等于 1、k 等于 0 的化合物, 所述化合物具有下式:



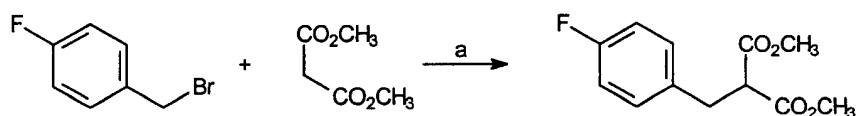
其中 R、R² 和 Q 定义于本文下表 V 中。

表 V

编号	R	R ²	W ¹	Q
261	4-氯苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CO ₂ H
262	4-氯苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONH ₂
263	4-氯苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONHCH ₃
264	4-氯苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
265	4-氯苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
266	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CO ₂ H
267	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONH ₂
268	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONHCH ₃
269	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
270	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
271	4-氯苯基	咪唑-1-基	环己基	-CO ₂ H
272	4-氯苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONH ₂
273	4-氯苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONHCH ₃
274	4-氯苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
275	4-氯苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
276	4-氟苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CO ₂ H
277	4-氟苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONH ₂
278	4-氟苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONHCH ₃
279	4-氟苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
280	4-氟苯基	[1, 2, 4] 三唑-1-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
281	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CO ₂ H
282	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONH ₂
283	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONHCH ₃
284	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
285	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
286	4-氟苯基	咪唑-1-基	环己基	-CO ₂ H
287	4-氟苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONH ₂

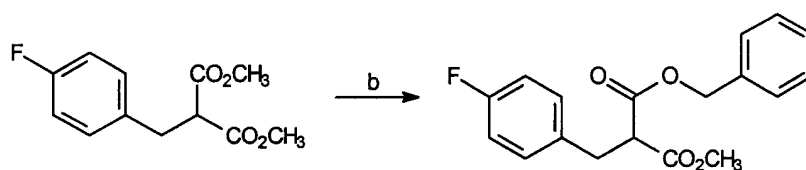
288	4-氟苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONHCH ₃
289	4-氟苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONH(CH ₃) ₂
290	4-氟苯基	咪唑-1-基	环己基	-CONHSO ₂ CH ₃
291	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
292	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
293	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
294	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂
295	4-氯苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
296	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
297	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
298	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
299	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂
300	4-氯苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
301	4-氯苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
302	4-氯苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
303	4-氯苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
304	4-氯苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂
305	4-氯苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
306	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
307	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
308	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
309	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂
310	4-氟苯基	[1, 2, 4]三唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
311	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
312	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
313	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
314	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂
315	4-氟苯基	2H-四唑-5-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
316	4-氟苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CO ₂ H
317	4-氟苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH ₂
318	4-氟苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHCH ₃
319	4-氟苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONH(CH ₃) ₂

320	4-氟苯基	咪唑-1-基	哌啶-4-基	-CONHSO ₂ CH ₃
-----	-------	--------	--------	--------------------------------------



54

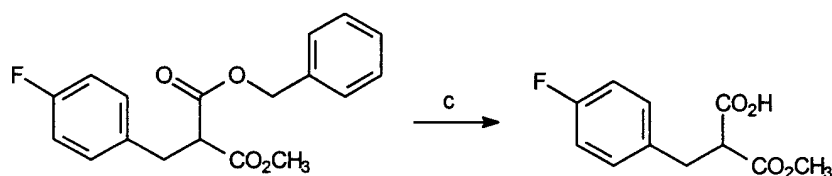
试剂和条件: (a) Na, MeOH; 回流 2 小时。



54

55

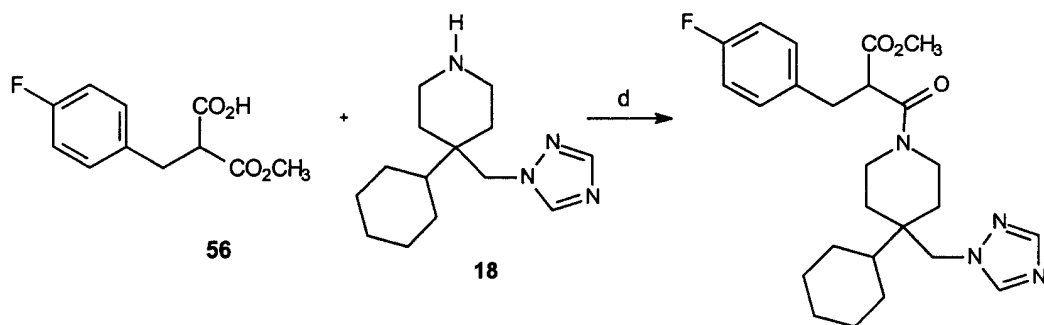
试剂和条件: (b) 脂肪酶, 苄醇; 40°C, 18 小时。



55

56

试剂和条件: (c) 5% pd/C, 己烷/甲苯; 室温。

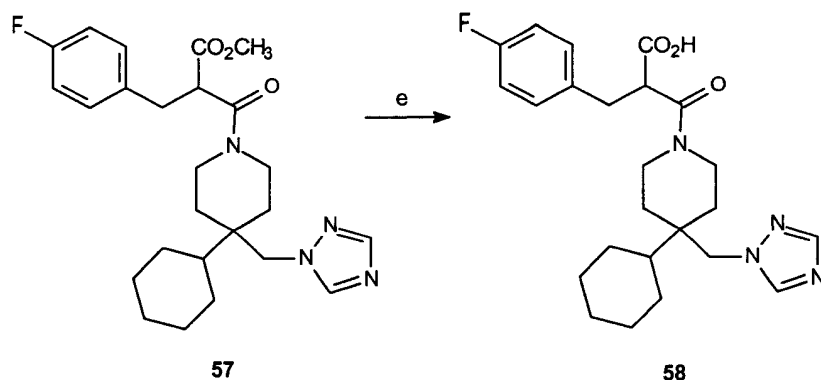


56

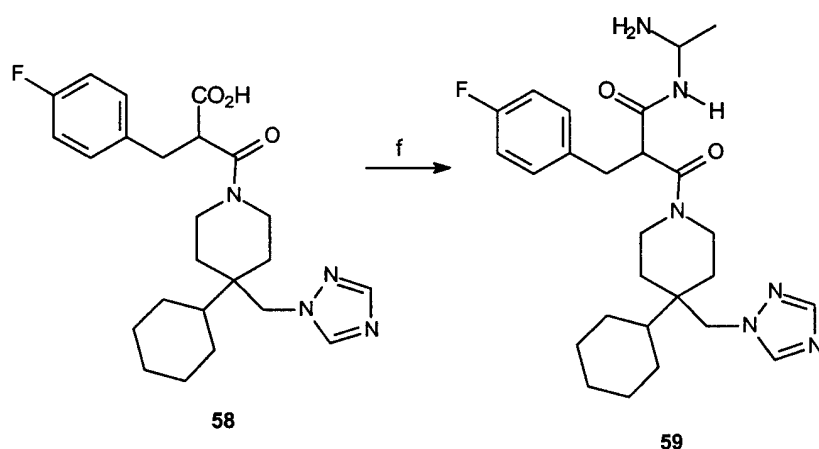
18

57

试剂和条件: (d) HOBT, NMM, EDCI; 室温, 18 小时。



试剂和条件：(e) LiOH, THF/H₂O; 室温, 18 小时。



试剂和条件：(f) 1,1-乙二胺, EDCI, NMM, HOBT; 室温, 12 小时。

实施例 5

N-(1-氨基乙基)-3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酰胺 (59)

制备 2-(4-氟苄基)丙二酸二甲酯 (54)：向无水甲醇(250 mL)溶液中分片加入金属钠(2.875 g, 0.125mol)，直到没有气体放出。滴加丙二酸二甲酯(16.5 g, 0.125mol)，并搅拌该混合物 30 分钟。滴加 4-氟苄溴(23.8 g, 0.126mol)，并使该反应回流 2 小时。真空下除去大部分溶剂，并加入 HCl 水溶液。用 CHCl₃ 萃取溶液，干燥，真空下除去溶剂。减压蒸出粗产物，得到所需化合物，该化合物无需进一步纯化即可使用。

制备 2-(4-氟苄基)丙二酸苄酯甲酯 (55)：将脂肪酶(4.0 g)加入到 2-(4-氟苄基)丙二酸二甲酯，54，(1.0, 4.7 mmol)和苄醇(2.9 mL)的己烷(30 mL)溶液中。将该悬浮液在 40°C 和 200 rpm 下摇动。18 小时后，将该反应过滤，真空下除去溶剂，并用二氧化硅纯化粗产物，以得到所需产物，该产物无需进一步纯化即可使用。

制备 2-(4-氟苄基)丙二酸单甲酯 (56): 将 5% pd/C(64 mg)加入到 2-(4-氟苄基)丙二酸苄酯甲酯, **55**, (126 mg, 0.4 mmol)的 1:1 己烷/甲苯(20 mL)溶液中。在室温下进行氢化,直到原料消耗掉。过滤除去催化剂,并在真空下除去溶剂,以得到所需产物,该产物无需进一步纯化即可使用。

制备 3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酸甲酯 (57): 向 2-(4-氟苄基)丙二酸单甲酯, **56**, (47.5 mg, 0.21 mmol)、4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶, **18**, (50 mg, 0.20 mmol)、1-羟基苯并三唑(54 mg, 0.40 mmol)、4-甲基吗啉(88 μ L, 0.80 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(50 mg, 0.26 mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后加入氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取反应,并分出有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 纯化,以得到所需化合物。

制备 3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酸 (58): 室温下,向 3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酸甲酯, **57**, (456 mg, 1 mmol)的 THF/H₂O (2:1)溶液中加入 LiOH(1.5 当量)。将该反应在室温下搅拌,直到原料消耗掉。真空下除去溶剂,并用反相型 HPLC 纯化残余物,以得到所需产物。

制备 N-(1-氨基乙基)-3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酰胺 (59): 向 3-(4-环己基-4-[1,2,4]三唑-1-基甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苄基)-3-氧代丙酸, **58**, (442 mg, 1 mmol)和 1,1-乙二胺(60 mg, 1 mmol)的混合物中加入 1-羟基苯并三唑(48.5 mg, 1.1 mmol)和 4-甲基吗啉(176 μ L, 1.6 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)溶液。然后加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(200 mg, 1.04 mmol),将反应在室温下搅拌 12 小时,然后倒入到水/CH₂Cl₂的混合物中。分出有机层,干燥并浓缩,以得到粗产物,该粗产物用反相型 HPLC 纯化,以得到所需产物。

对于类别 II 化合物,其它适宜的 R² 单元包括-NHC(=NH)NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(=NCH₃)NH₂ 或-NHC(=NCN)NHNO₂。其它适宜的 Q 单元包括喹啉基、异喹啉基、吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、咪唑基和三唑基。对于类别 II 的第一方面,下标 j 可以为 0、1 或 2。

配方

本发明还涉及包括依照本发明的黑皮素受体配体的组合物或制剂。一般来讲,本发明的组合物包括:

- a) 一种或多种有效量的依照本发明的黑皮素受体配体；和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

本发明组合物典型地以单位剂型提供。对于本发明来说，术语“单位剂型”在本发明中定义为包括有效量的一种或多种黑皮素受体配体。在一个实施方案中，本发明的组合物包含为约 1 mg 至约 750 mg 的一种或多种黑皮素受体配体，而在其它实施方案中，该组合物分别包含为约 3 mg 至约 500 mg，或为约 5 mg 至约 300 mg 的一种或多种黑皮素受体配体。

对于本发明的目的，术语“赋形剂”和“载体”遍及本发明的描述中并可互换使用，并且所述术语在本文中是指“能用于实施配制安全有效的药物组合物的成分”。

配制人员将会理解，赋形剂主要用于递送安全、稳定和官能化的药物，它们不仅作为总递送赋形剂的一部分，也是用于使受体有效吸收活性成分的工具。赋形剂可以作为惰性填充剂而简单直接地发挥作用，或者如本发明使用的，赋形剂可以为部分的 pH 稳定系统或包衣，以保证成分安全地递送至胃。配制人员也可利用如下事实，即本发明的化合物具有改进的细胞效力、药动学性质以及改进的口服生物利用度。

可以用作可药用赋形剂或其组分的物质的非限制性实施例包括：糖，特别是乳糖、葡萄糖和蔗糖、山梨醇、甘露糖醇；淀粉，特别是玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素及其衍生物，特别是羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；植物油、丙二醇、甘油和聚乙二醇；琼脂；藻酸；润湿剂和润滑剂，特别是月桂基硫酸钠；着色剂；调味剂；片剂，稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；以及缓冲剂。

标准药物配制，(Easton, pa.) 最新版和“Peptide and Protein Drug Delivery” (Marcel Dekker, NY, 1991)。用于制备本发明组合物的剂型或与下文所述使用方法相容的剂型描述于下列文献中，所有文献均引入本文以供参考：“Modern Pharmaceuticals”，第 9 章和第 10 章，(Banker & Rhodes 编辑，1979)；Lieberman 等人的“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” (1981)；和 Ansel 的“Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms”，第 2 版(1976)。

本发明还涉及化合物的形式，其在正常人或高等哺乳动物的生理学条件下可释放本发明所述的化合物。这方面的一个迭代包括本发明所述类似物的可药用的

盐。为了与递送模式、赋形剂等相容的目的，配制人员可选择本类似物的一种成盐形式而不选另一种，因为该化合物自身为能缓和本发明所述的疾病过程的活性物质种类。

与这个方面相关的为本发明类似物的各种前体或“前药”形式。需要将本发明的化合物配制成这样的化学物质：其自身不是本发明所述的黑皮素受体，但当它们被递送至人或高等哺乳动物体内时，它们却是本类似物的形式，能通过身体正常功能(特别是存在于胃、血清中的酶)的催化而发生化学反应，所述化学反应可释放母体类似物。或可供选择地，在发生将黑皮素受体配体释放为其活性形式的变化之前，所述“前药”形式可穿过血液/脑屏障。术语“前药”涉及这些物质种类，其在体内被转化为活性药物。

使用方法

本发明还涉及控制一种或多种黑皮素受体(MC-3 或 MC-4)调节或黑皮素受体调控的哺乳动物疾病或状况的方法，所述方法包括给人或高等哺乳动物施用有效量的组合物的步骤，所述组合物包括一种或多种依照本发明的黑皮素受体配体。

因为本发明的黑皮素受体配体能以一定的方式递送，以到达多于一个的控制位点，所以它们可以同时调节多于一种的疾病状态。由可刺激 MC-3 或 MC-4 受体的拮抗剂或激动剂所导致的疾病的非限制性实施例包括，肥胖和其它体重病症，特别是厌食和恶病质。因此，使用本发明的黑皮素受体配体可影响各种由体重失调所引起的疾病、病状、病症或综合症，特别是胰岛素抵抗力、葡萄糖不耐症、类型-2 糖尿病、冠状动脉疾病、血压上升、高血压、血脂异常、癌(如子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢癌、乳房癌、前列腺癌、胆囊癌、结肠癌)、月经紊乱、多毛症、不育不孕、胆囊疾病、限制性肺疾病、睡眠窒息、痛风、骨关节炎和其它血栓栓子疾病。

MC-3 和 MC-4 受体配体在治疗与行为、记忆(包括学习)、心血管功能、炎症、脓毒症、心源性休克和低血容量性休克、性功能障碍、阴茎勃起、肌肉萎缩、神经生长与修复、子宫内胎儿生长等有关疾病上也是有效的。

虽然本发明的黑皮素受体配体为离散的化学个体，但递送方法或使用方法与其它适宜的给药系统相结合。例如，适用于本发明化合物的药物递送技术是将该化合物与能够被转运通过生物屏障的活性分子共轭(参见例如 Zlokovic, B.V. 的“Pharmaceutical Research”，第 12 卷，第 1395-1406 页 (1995))。具体实施例构成了本发明化合物与胰岛素片段的偶合，从而实

现透过血脑屏障运输(Fukuta, m. 等人的 “Pharmaceutical Res.”, 第 11 卷, 第 1681-1688 页 (1994))。对适用于本发明化合物的药物递送技术的总体回顾, 可参见 Zlokovic, B. V. 的 “Pharmaceutical Res.”, 第 12 卷, 第 1395-1406 页 (1995) 和 Pardridge, WM 的 “Pharmacol. Toxicol.”, 第 71 卷, 第 3-10 页 (1992)。

方法

可对本发明的化合物进行功效评估, 例如细胞因子抑制常数 K_i 的测量可通过任何配制人员选用的方法获得 IC_{50} 值。

合适的检测方法的非限制性实施例包括:

i) 紫外可见光基质酶检测, 描述于 L. Al Reiter 的 “Int. J. Peptide Protein Res.”, 第 43 期, 第 87-96 页 (1994)。

ii) 荧光基质酶检测, 描述于 Thornberry 等人的 “Nature”, 第 356 期, 第 768-774 页 (1992)。

iii) PBMC 细胞检测, 描述于 2001 年 3 月 20 日公布的 Batchelor 等人的美国专利 6, 204, 261 B1。

iv) 第二信使元素(如 cAMP)的总结, 描述于 Chen 等人的 “Anal Biochem”, 第 226 期, 第 349-54 页 (1995)。

上述所有文献均引入本文以供参考。

可使用本领域已知的各种方法评估机能活性(体外预先筛分)。例如, 第二信使的量度, 如上面引用 (iv) 所述的 cAMP, 可通过 Cytosensor Microphysiometer 技术(Boyfield 等人 1996)来评估, 或通过单独使用本发明的化合物, 或将本发明的化合物与天然或合成的 MSH-肽相组合使用来评估。

与其它黑皮素受体相比, 本发明化合物优先(即选择性地)与 MC-4 和/或 MC-3 相互影响。当对人或其它动物施用该化合物时, 选择性尤为重要, 这可以将许多与其给药有关的副作用减到最少。在本文中, 化合物的 MC-3/MC-4 选择性定义为: 化合物对 MC-1 受体的 EC_{50} 值 (“ EC_{50} -MC-1”) 与化合物对 MC-3/MC-4 受体的 EC_{50} 值 (EC_{50} -MC-3) / (EC_{50} -MC-4) 的比例, EC_{50} 值的测定如上所述。公式如下:

$$\text{MC-3 选择性} = [EC_{50}\text{-MC-1}] / [EC_{50}\text{-MC-3}]$$

$$\text{MC-4 选择性} = [EC_{50}\text{-MC-1}] / [EC_{50}\text{-MC-4}]$$

对本发明来说，当上述“MC-3-选择性”比率为至少约 10 时，本文中受体配体(类似物)定义为“选择 MC-3 受体”。在其它处理、方法或组合物中，该值为至少约 100，而对于本发明的其它实施方案，该选择性为至少约 500。

当上述“MC-3-选择性”比率为至少约 10 时，本文中的化合物定义为“选择 MC-4 受体”。在其它处理、方法或组合物中，该值为至少约 100，而对于本发明的其它实施方案，该选择性为至少约 500。