

[51] Int. Cl⁷

A61P 3/00

C07D401/14

C07D413/14

C07D407/14

C07 D401/04

C07D417/14

A61K 31/53



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03806990.3

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642599A

[22] 申请日 2003.2.17 [21] 申请号 03806990.3

〔30〕 優先権

[32] 2002. 2.27 [33] US [31] 60/365,358

[86] 国际申请 PCT/IB2003/000573 2003.2.17

[87] 国际公布 WO2003/072197 英 2003.9.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.24

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 D·A·佩里 H·J·小哈伍德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 顾颂邈

A61K 31/535 A61K 31/44 A61K 31/495

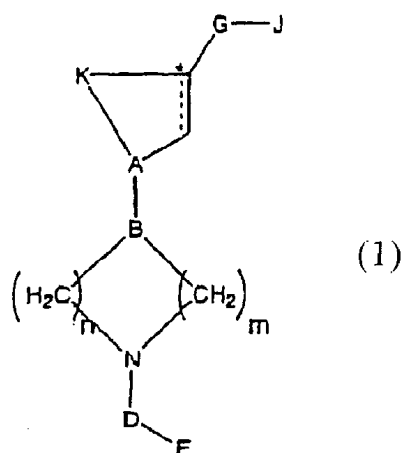
A61K 31/54 A61K 31/47

权利要求书 17 页 说明书 149 页

[54] 发明名称 ACC 抑制剂

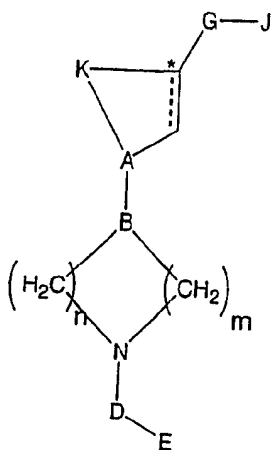
[57] 摘要

式(1)的乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂, 包含该化合物的药物组合物, 以及该化合物治疗例如代谢综合征包括动脉粥样硬化、糖尿病和肥胖症的应用。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物，其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；



式I

其中，A-B 是 N-CH 或 CH-N；

K 是 $(CH_2)_r$ ，其中 r 是 2、3 或 4；

当 A-B 是 N-CH 时，m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3；或当 A-B 是 CH-N 时，m 和 n 各自独立地是 2 或 3；

虚线表示存在任选的双键；

D 是羰基或磺酰基；

E 或者是

a.) 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环，独立地，每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或者是

b.) 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环，独立地，每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，所述的两个稠和的环与第三个部分饱和的、完全不饱和的或完全饱和的 5 至

7元环稠和,所述的第三个环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;或者是

c.) 包含一个由两个稠和的完全不饱和的5至7元环组成的二环的四环,独立地,每一个所述环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,所述的二环与两个完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的5至7元单环稠和,独立地,每一个所述环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,或所述的二环与第二个由两个稠和的完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的5至7元环组成的二环稠和,独立地,每一个所述环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;或者是

d.) 包含一个完全不饱和的5至7元环的 teraryl 环,所述的环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,所述的环独立地被一个完全不饱和的5至7元环二取代,以形成非稠和的 teraryl 环体系,每一个所述的取代环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,

其中,所述的E二-、三-或四环或 teraryl 环在每一个用于形成二-、三-或四环或 teraryl 环的环上任选独立被卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-或三取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷硫基取代基也任选地独立地被氯、溴、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或1到9个氟单-、二-或三取代;以及

其中,所述的E二-、三-或四环或 teraryl 环任选被部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环R¹⁰单取代,或被二环R¹¹单取代,所述R¹¹由两个稠和的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3到8元环组成,独立地,每一个所述环任选含有1至4个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,所述的R¹⁰和R¹¹环任选被另外桥接,并且所述的R¹⁰和R¹¹环任选

通过完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 1 至 4 元直链或支链碳链相连接, 其中, 碳可以任选被 1 或 2 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子取代, 条件是所述 E 二环含有至少一个取代基并且与 D 键合的 E 二环原子是碳;

其中, 所述的 R^{10} 和 R^{11} 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基羰基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或 1 到 9 个氟单-、二-或三取代;

G 是羰基、磺酰基或 CR^7R^8 ;

其中, R^7 和 R^8 各自独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_2-C_6) 炔基或 5 至 7 元部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个选自氧、硫和氮的杂原子的环;

J 是 OR^1 、 NR^2R^3 或 $CR^4R^5R^6$;

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 链烯基或 (C_3-C_{10}) 炔基取代基, 其中, 所述的碳可以任选被 1 个或 2 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子取代, 其中, 所述的硫任选被氧单-或二-取代, 所述的碳任选被氧单取代, 所述的氮任选被氧双取代, 所述的碳任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基羰基单-、二-或三-取代;

并且所述的链任选被 Q^1 单取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子 3 到 8 元环, 或是由两个稠和的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的二环, 独立地, 所述的二环任选含有 1 到 3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的单环或二环任选被 (C_1-C_3) 亚烷基另外地

桥接, 其中, 所述(C₁-C₃)亚烷基碳任选被 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子取代;

其中, 所述 Q 和 Q1 环各自独立地任选地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷氧羰基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R²和 R³可以和与它们相连的氮原子一起形成部分饱和的、完全饱和的和完全不饱和的、任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环, 或形成由两个稠和的、桥接的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的二环, 独立地, 所述的二环任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子, 或形成由三个稠和的、桥接的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的三环, 独立地, 所述的三环任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR²R³ 环任选独立地被 R¹⁵、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选地被 1 到 9 个氟取代;

其中, R¹⁵ 是被 H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基取代的羰

基、氨基甲酰基、磺酰基或氨基磺酰基，其中，所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氧、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代，或者 R¹⁵羰基、氨基甲酰基、磺酰基或氨基磺酰连接的取代基是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选通过(C₁-C₆)烷基连接并任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环，其中，所述的环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代；

其中，所述的 NR²R³ 环任选被部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环取代，或被由两个稠和的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3到6元环组成的二环取代，独立地，所述二环任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，所述单环或二环任选被另外地桥接，所述的环任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其中，所述(C₁-C₆)烷基和所述环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₂-C₆)链烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代；

其中，R⁴、R⁵和R⁶独立地是H、卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基，或者R⁴和R⁵一起形成部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3到8元环，所述环任选含有一到三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其中，所述(C₁-C₆)烷基和所述环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₂-C₆)链烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代；

条件是1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'-(1-氧杂-2, 3-二氮杂-环五[a]萘-5-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'-

(5-二甲氨基-萘-1-磺酰基)-[1,4'] 双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'(9,10,10-三氧代-9, 10-二氢-硫代噻吨-3-羰基)-[1-4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺和1'-(2-氧代-2H-苯并吡喃-3-羰基)-[1-4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺不包括在内。

2. 权利要求 1 中所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

A-B 是 CH-N;

D 是羰基;

G 是羰基, 并且与它相连的星号碳具有 R 立体化学;

m 和 n 各自是 1 或 2;

r 是 3;

虚线不存在;

E 或者是

a. 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一环任选含有 1 至 4 个氮原子; 或者是

b. 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的两个稠和的环与第三个部分饱和的、完全不饱和的或完全饱和的 5 至 7 元环稠和, 所述第三个环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子; 或者是

c. 包含一个完全不饱和的 5 至 7 元环的非稠和的 teraryl 环体系, 所述环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述环独立地被完全不饱和的 5 至 7 元环二取代以形成非稠和的 teraryl 环体系, 每一所述的取代环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,

其中, 所述 E 二-或三环或 teraryl 环在每一个用于形成二-或三环或 teraryl 环的环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中，所述 E 二-或三环或 teraryl 环任选被部分饱和的，完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R^{10} 单取代；

其中，所述 R^{10} 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基羰基单-、二-或三-取代，其中，所述 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代；

J 是 NR^2R^3

其中， R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环，任选含有 1 个其它的独立地选自氧、硫和氮的杂原子，所述环任选和 (C_1-C_3) 烷基桥接，所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

其中，所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-、三-或四-取代，其中，所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代，并且所述 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代；

或其中， R^2 和 R^3 彼此独立地是 H、Q 或 (C_1-C_6) 烷基，其中，所述 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或 Q^1 单-、二-或三-取代；

其中，Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选独立地含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 7 元环；

其中，所述 Q 和 Q^1 环各自独立，任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_3-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基单-、二-、三-或四-取代，其中，所述 (C_1-C_6) 烷

基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

3. 权利要求 2 中所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

E 是通过中间环连接的三环，其由两个稠和的完全不饱和的六元环组成，独立地，每一个所述环任选含有一个氮原子，所述两个稠和的环与第三个部分饱和的或完全不饱和的六元环稠和，所述第三个环任选含有 1 个氮杂原子；或者

E 是包含一个完全不饱和的六元环的 teraryl 环，所述的环任选含有 1 个氮杂原子，所述的环独立地被一个完全不饱和的六元环二取代以形成非稠和的 teraryl 环系统，每一个所述的取代环任选含有 1 个氮杂原子，

其中，所述的 E 环在每一个用来形成三环或 teraryl 环的环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代；并且

J 是 NR²R³

其中，R²和 R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环；

其中，所述的 NR²R³ 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氧、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代，所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代；

或者其中，R²和 R³各自独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基，其中，所述(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹单-、二-或三-取代；

其中，Q 和 Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 3 到 7 元环；

其中, 所述的 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氧、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

4. 权利要求 3 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

E 是包含一个完全不饱和的六元环的 teraryl 环, 所述的环任选含有 1 个氮杂原子, 所述的环独立地被完全不饱和的六元环二取代, 以形成非稠和的 teraryl 环系统, 每一所述的取代环任选含有 1 个氮杂原子; 并且

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 环被一个完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的六元环 R^{10} 单取代;

其中, 所述的 R^{10} 环在每一环上任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代;

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、氧、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被氧、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或者其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_6) 烷基, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被卤素或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q¹ 环各自独立, 任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

5. 权利要求 2 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一所述环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代;

J 是 NR²R³

其中, R² 和 R³ 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 至 7 元环, 并且所述环任选与(C₁-C₃)烷基桥接, 所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR²R³ 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R² 和 R³ 各自独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、(C₁-C₄)

烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹ 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q¹ 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q¹ 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

6. 权利要求 1 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

A-B 是 CH-N;

D 是羰基;

G 是羰基, 并且它连接的星号碳具有 R 立体化学;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在; 并且

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代。

7. 权利要求 6 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 到 6 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 到 2 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 到 6 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代。

8. 权利要求 7 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

E 是由两个稠和的完全不饱和的 6 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 6 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环在每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代。

9. 权利要求 1 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

A-B 是 CH-N;

D 是羰基;

G 是羰基, 并且它连接的星号碳具有 R 立体化学;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在; 并且

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 至 7 元环, 并且所述环任选与 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基桥接, 所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基任选独立地被氯、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧羰基、或单-N-或二-N, N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 链烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

10. 权利要求 9 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元

环;

其中,所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-、三-或四-取代,其中,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基任选独立地被氯、羟基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其中,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选独立地被卤素、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧羰基、或单-N-或二-N, N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 3 到 7 元环;

其中,所述的 Q 和 Q^1 环各自独立,任选独立地被卤素、羟基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代,其中,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

11. 权利要求 10 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中
J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中,所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-或二-取代,其中,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基任选独立地被氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

12. 权利要求 11 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中
J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其中,所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选独立地被卤素或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是完全饱和的或完全不饱和的、任选含

有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q^1 各自独立, 任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

13. 权利要求 1 中所述的化合物或其药学可接受的盐, 其中

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中, 所述的 E 环的每一环上任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R^{10} 单取代;

其中, 所述的 R^{10} 环任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代;

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 至 7 元环, 所述环任选和 (C_1-C_3) 烷基桥接, 所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代, 并且所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_6) 烷基, 其中, 所述

的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹ 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q¹ 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q¹ 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

14. 具有下列名称的化合物:

(3R)-蒽-9-基-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二异丙酰胺;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(2, 2, 2-三氟乙基)-酰胺;

(3R)-[7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环己基-异丙酰胺;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环己基-乙酰胺;

(3R)-蒽-9-基-[3-(6-氟-2-甲基-3, 4-二氢-2H-喹啉-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环丁酰胺;

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-4-[1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸二甲酰胺;

(顺式)-(1'S, 3'R)-蒽-9-基-{4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-基}-甲酮;

(3R)-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-基]-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基)-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(中位-3, 5-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(3R, 5R-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

蒽-9-基-[3-(吗啉-4-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(3S, 5S-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-{3-[3- (吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基]-氮杂环丁烷-1-基}-甲酮;

或所述化合物的药学可接受的盐。

15. 包含权利要求 1 的化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药物可接受的盐, 以及药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

ACC 抑制剂

发明背景

本发明涉及乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂, 包含该抑制剂的药物组合物以及该抑制剂治疗哺乳动物包括人的例如代谢综合征、糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和心血管疾病的应用。

代谢综合征(又名胰岛素抗性综合征, 综合征 X)是一种常见的临床疾病, 它被定义为出现增高的胰岛素浓度并伴随有其它疾病包括中心性肥胖、高脂血症和血脂异常、高血糖、高血压和不时的高尿酸血症以及肾功能紊乱。

很多人认为代谢综合征是 2 型糖尿病、男性样肥胖症、血脂异常和高血压常见的基本缺陷, 它导致这些疾病集聚。该综合征具有特殊的重要性, 因为它是 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的前兆, 在两类人群中都是心血管疾病的主要死因。

据估计, 仅在美国就有超过 1 亿人遭受着某种形式的代谢综合征。

最近的研究提出, 反常的脂肪酸代谢可能是代谢综合征的核心。乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)在脂肪酸生物合成中催化限速反应。丙二酰 CoA——ACC 催化反应的产物——通过对棕榈酰肉碱转移酶 1 (CPT-1)的反馈抑制作用来抑制线粒体脂肪酸的氧化, 因此在控制肝脏和骨骼肌的碳水化合物和脂肪酸利用的转化中, 以及在调节肝脏、骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性中起着重要作用。丙二酰 CoA 也在控制胰腺分泌胰岛素中发挥着重要作用。

因此, 除了抑制脂肪酸合成之外, 通过 ACC 抑制剂降低丙二酰 CoA 水平也可能提供增加脂肪酸利用度的机制, 该机制可能减少肝脏富 TG 脂蛋白的分泌(VLDL)、改变胰腺分泌胰岛素、并且提高肝脏、骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性。

而且,通过增加脂肪酸利用度和预防脂肪酸从头合成的增加,长期服用 ACC-I 也能耗尽采取低脂饮食的肥胖患者肝脏和脂肪组织的 TG 储存,导致选择性的身体脂肪减少。

因此,能有效治疗而且同时治疗与代谢综合征有关的多个危险因子的耐受良好的药剂将对于预防和治疗与肥胖症、高血压、糖尿病和动脉粥样硬化有关的心血管疾病具有重要影响。

在哺乳动物中,ACC 存在有两种组织特异的同工酶,肝脏、脂肪和胰腺特异的同工酶(ACC1)以及肌肉特异的同工酶(ACC2)。抑制任何一种同工酶都能有利地影响与代谢综合征有关的异常。然而,优选地,ACC 抑制剂能同时抑制酶的两种异构形式。

动脉粥样硬化——一种动脉疾病——被认为是美国和西欧的主要死因。病理改变继发导致动脉粥样硬化和闭塞性心脏病是公知的。这一顺序的最早阶段是颈总动脉、冠状动脉和脑动脉以及大动脉中“脂肪纹”的形成。由于主要在平滑肌细胞和动脉和大动脉的内膜层的巨噬细胞中发现的脂肪沉积的出现,这些损害是黄颜色的。而且,推断在脂肪纹中发现的大部分胆固醇依次引起由装满了脂质和环绕着细胞外脂质、胶原质、弹性蛋白和蛋白聚糖的聚集的内膜平滑肌细胞组成的“纤维斑”的发生。这些细胞加上基质形成了纤维帽,它包括了更深的细胞碎片和更多的细胞外脂质的堆积。这些脂质起初是游离的和酯化了的胆固醇。纤维斑缓慢形成,很可能马上钙化并坏死,并进而导致“复杂的损害”,这说明了标志着更严重的动脉粥样硬化的动脉闭塞和内壁血栓和动脉肌痉挛的倾向。

流行病学证据强有力地证明了高脂血症是引起动脉粥样硬化性心血管疾病(CVD)的主要危险因子。近年来,医学专家重新强调了降低血浆胆固醇水平,尤其是低密度脂蛋白胆固醇,是预防 CVD 的关键。已经知道,“正常”的上限比迄今预期的要低得多。结果是,多数西方人已经意识到正处于很大的危险之中。其它的独立危险因子包括葡萄糖不耐受、左心室肥大、高血压以及男性性别。心血管疾病在糖尿病患者中特别流行,至少部分由于这部分人群中多个独立危险因子的存在。因此,

在普通人群、尤其是在糖尿病患者中高脂血症的成功治疗具有特别的医学重要性。

在西方世界，2型糖尿病是严重和流行的疾病，在美国，连同五百万假定的未确诊的2型糖尿病，它大概影响着一千三百万人，以及另一千四百万受损的葡萄糖耐受。

研究表明，到2010年美国的2型糖尿病发病率将增加到超过两千五百万，到2025年世界范围内将超过3亿人。在1997年，在美国与2型糖尿病有关的年度直接医疗花费是四百四十亿美元，主要是与高血糖症相关的并发症，如视网膜病、肾病、外周神经病以及心血管、外周血管和脑血管疾病的花费。尽管2型糖尿病的起因还没有确定，但已经确定了它是一种以肌肉、脂肪和肝脏中的胰岛素作用多重缺陷、以及胰腺胰岛素分泌缺陷为特征的多基因疾病。然而，每种缺陷对2型糖尿病病因学的相对重要性还不明确。

尽管早就发现了胰岛素而且后来广泛用于糖尿病的治疗，但磺酰脲、双胍和噻唑烷二酮如曲格列酮、罗格列酮以及吡格列酮作为口服降血糖药的随后发现和应用使得糖尿病的治疗有所改善。胰岛素的使用通常要求每天多剂量。胰岛素的适当剂量的确定要求经常测量尿糖或血糖。胰岛素过量给药会引起低血糖症、血浆葡萄糖异常以至昏迷、甚至死亡。II型糖尿病的治疗通常由饮食、锻炼、口服降血糖药如噻唑烷二酮组成，在更严重的情况下还包括胰岛素。然而，临床可利用的降血糖药有副作用，这限制了它们的应用。对于I型糖尿病来说，胰岛素通常是主要的治疗方案。

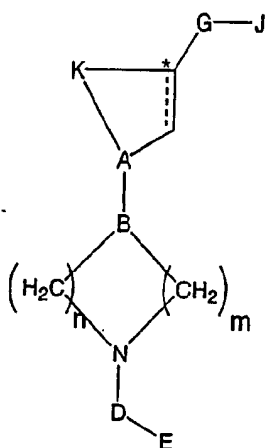
肥胖症是导致死亡率增加和2型糖尿病、高血压和血脂异常发生的主要健康威胁。在美国，它是可预防的死亡的又一个主要原因，每年导致300,000多人死亡。在美国，超过50%的成年人超重，大约1/4人口被认为肥胖（BMI大于或等于30）。此外，在过去十年，肥胖症在美国的流行增加了大约50%。肥胖症在大多数西欧国家成年人中的流行是10%-25%。而大部分肥胖症发生在工业化世界，尤其是美国和欧洲，在日本，肥胖症的流行也在增加。肥胖症发生的增加促使WHO将肥胖

症看作是重要疾病。近来上市的两抗肥胖症药，奥利司他(奥利司他/Roche)和西布曲明(Reductil/BASF)仅显示中等效果(奥利司他)，而且还有安全/副作用考虑(分别是奥利司他——胃肠反应、西布曲明——高血压)，因此限制了它们的应用。

因此，尽管已存在各种抗动脉粥样硬化、肥胖症和糖尿病疗法，但在这一技术领域仍然需要不断的探索替代疗法。

发明概述

本发明涉及式 I 化合物、



式 I

其前药或所述化合物或其前药的药学可接受的盐。

其中，A-B 是 N-CH 或 CH-N；

K 是 $(CH_2)_r$ ，其中 r 是 2、3 或 4；

当 A-B 是 N-CH 时，m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3；当 A-B 是 CH-N 时，m 和 n 各自独立地是 2 或 3；

虚线表示存在任选的双键；

D 是羰基或磺酰基;

E 或者是

a.) 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子; 或者是

b.) 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环, 独立地, 每一个环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的两个稠和的环与第三个部分饱和的、完全不饱和的或完全饱和的 5 至 7 元环稠和, 所述的第三个环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子; 或者是

c.) 包含一个由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环的四环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的二环与两个完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元单环稠和, 独立地, 每一个环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 或所述的二环与第二个由两个稠和的完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环稠和, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子; 或者是

d.) 包含一个完全不饱和的 5 至 7 元环的 teraryl 环, 所述的环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的环独立地被一个完全不饱和的 5 至 7 元环二取代, 以形成非稠和的 teraryl 环体系, 每一个所述的取代环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,

其中, 所述的 E 二-、三-或四环或 teraryl 环在每一个用于形成二-、三-或四环或 teraryl 环的环上任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-或三取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷硫基取代基也任选地独立地被氟、溴、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 1 到 9 个氟单

-、二-或三取代; 以及

其中, 所述的 E 二-、三-或四环或 teraryl 环任选被部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环 R^{10} 单取代, 或被二环 R^{11} 单取代, 所述 R^{11} 由两个稠和的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 8 元环组成, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 至 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的 R^{10} 和 R^{11} 环任选被另外桥接, 并且所述的 R^{10} 和 R^{11} 环任选通过完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 1 至 4 元直链或支链碳链相连接, 其中, 碳可以任选被 1 或 2 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子取代, 条件是所述 E 二环含有至少一个取代基并且与 D 键合的 E 二环原子是碳;

其中, 所述的 R^{10} 和 R^{11} 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基羰基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或 1 到 9 个氟单-、二-或三取代;

G 是羰基、磺酰基或 CR^7R^8 ;

其中, R^7 和 R^8 各自独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_2-C_6) 炔基或 5 至 7 元部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个选自氧、硫和氮的杂原子的环;

J 是 OR^1 、 NR^2R^3 或 $CR^4R^5R^6$;

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 链烯基或 (C_3-C_{10}) 炔基取代基, 其中, 所述的碳可以任选被 1 个或 2 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子取代, 其中, 所述的硫任选被氧单-或二-取代, 所述的碳任选被氧单取代, 所述的氮任选被氧单取代, 所述的碳任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基或单-N-或

二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-或三-取代;

并且所述的链任选被 Q¹ 单取代;

其中, Q 和 Q¹ 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子 3 到 8 元环, 或是由两个稠和的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的二环, 独立地, 所述的二环任选含有 1 到 3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述的单环或二环任选被(C₁-C₃)亚烷基另外地桥接, 其中, 所述(C₁-C₃)亚烷基碳任选被 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子取代;

其中, 所述 Q 和 Q¹ 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷氧羰基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R² 和 R³ 可以和与它们相连的氮原子一起形成部分饱和的、完全饱和的和完全不饱和的、任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环, 或形成由两个稠和的、桥接的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的二环, 独立地, 所述的二环任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子, 或形成由三个稠和的、桥接的或螺环的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 3 到 6 元环组成的三环, 独立地, 所述的三环任选含有 1 到 3 个另外的独立选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR²R³ 环任选独立地被 R¹⁵、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)

烷基氨基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选地被1到9个氟取代;

其中, R¹⁵是被H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基取代的羰基、氨基甲酰基、磺酰基或氨磺酰, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选地独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氧、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 或者R¹⁵羰基、氨基甲酰基、磺酰基或氨磺酰连接的取代基是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选通过(C₁-C₆)烷基连接并任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环, 其中, 所述的环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代;

其中, 所述的NR²R³环任选被部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环取代, 或被由两个稠和的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3到6元环组成的二环取代, 独立地, 所述二环任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 所述单环或二环任选被另外地桥接, 所述的环任选含有1到3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 其中, 所述(C₁-C₆)烷基和所述环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₂-C₆)链烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代;

其中, R⁴、R⁵和R⁶独立地是H、卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基, 或者R⁴和R⁵一起形成部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的3到8元环,

所述环任选含有一到三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,其中,所述(C₁-C₆)烷基和所述环任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、(C₂-C₆)链烯基、(C₃-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧基、单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代;

条件是 1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'-(1-氧杂-2, 3-二氮杂-环五[a]萘-5-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'-(5-二甲氨基-萘-1-磺酰基)-[1,4'] 双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺、1'(9,10,10-三氧代-9, 10-二氢-硫代噻吨-3-羰基)-[1-4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺和 1'-(2-氧代-2H-苯并吡喃-3-羰基)- [1-4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺不包括在内。

优选的一组化合物称为 A 组,包括具有上述式 I 的那些化合物或其药学上可接受的盐,其中,

A-B 是 CH-N;

D 是羰基;

G 是羰基,与它相连的星号碳具有 R 立体化学;

m 和 n 各自是 1 或 2;

r 是 3;

虚线是不存在;

E 或者是

a. 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环,独立地,每一个所述环任选含有 1 至 4 个氮原子;或者是

b. 由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环,独立地,每一环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,所述的两个稠和的环与第三个部分饱和的、完全不饱和的或完全饱和的 5 至 7 元环稠和,所述第三个环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;或者是

c. 包含一个完全不饱和的 5 至 7 元环的非稠和的 teraryl 环体系,所述环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,所述环独立

地被完全不饱和的 5 至 7 元环二取代以形成非稠和的 teraryl 环体系，每一所述的取代环任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，

其中，所述 E 二-或三环或 teraryl 环在每一个用于形成二-或三环或 teraryl 环的环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代，其中，所述(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代；并且

其中，所述 E 二-或三环或 teraryl 环任选被部分饱和的，完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R¹⁰ 单取代；

其中，所述 R¹⁰ 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基羰基单-、二-或三-取代，其中，所述(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代；

J 是 NR²R³

其中，R² 和 R³ 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环，任选含有 1 个其它的独立地选自氧、硫和氮的杂原子，所述环任选和(C₁-C₃)烷基桥接，所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

其中，所述的 NR²R³ 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代，并且所述(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代；

或其中，R² 和 R³ 彼此独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基，其中，所述(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹ 单-、二-

-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选独立地含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 7 元环;

其中, 所述 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_3-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 A 组化合物中优选的一组化合物称为 B 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是通过中间环连接的三环, 其由两个稠和的完全不饱和的六元环组成, 独立地, 每一个所述环任选含有一个氮原子, 所述两个稠和的环与第三个部分饱和的或完全不饱和的六元环稠和, 所述第三个环任选含有 1 个氮杂原子; 或者

E 是包含一个完全不饱和的六元环的 teraryl 环, 所述的环任选含有 1 个氮杂原子, 所述的环独立地被一个完全不饱和的六元环二取代以形成非稠和的 teraryl 环系统, 每一个所述的取代环任选含有 1 个氮杂原子,

其中, 所述的 E 环在每一个用来形成三环或 teraryl 环的环上任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷

基取代基任选独立地被氟、羟基、氧、(C₁-C₆)烷基氧基单-、二-或三-取代,所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代;

或者其中,R²和R³各自独立地是H、Q或(C₁-C₆)烷基,其中,(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基或Q¹单-、二-或三-取代;

其中,Q和Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1个独立地选自氧和氮的杂原子的3到7元环;

其中,所述的Q和Q¹环各自独立,任选独立地被卤素、羟基、氧、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代。

在B组化合物中优选的一组化合物称为C组,包括那些化合物或其药学可接受的盐,其中,

E是包含一个完全不饱和的六元环的teraryl环,所述的环任选含有1个氮杂原子,所述的环独立地被完全不饱和的六元环二取代,以形成非稠和的teraryl环系统,每一所述的取代环任选含有1个氮杂原子;并且

其中,所述的E环在每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代;并且

其中,所述的E环被一个完全不饱和的、任选含有1个独立地选自氧和氮的杂原子的六元环R¹⁰单取代;

其中,所述的R¹⁰环在每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代

J是NR²R³

其中,R²和R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有1个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的5到6元环;

其中,所述的NR²R³环任选独立地被卤素、氧、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)

烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氧、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或者其中, R²和 R³各自独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素或 Q¹单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q¹各自独立地是完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q¹环各自独立, 任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 A 组化合物中优选的一组化合物称为 D 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R¹⁰单取代;

其中, 所述的 R¹⁰环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代;

J 是 NR²R³

其中, R²和 R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 至 7 元环, 并且所述环任选与(C₁-C₃)烷基桥接, 所述桥键任选含有 1 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧羰基、或单-N-或二-N, N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、氧、羧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 链烯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 D 组化合物中优选的一组化合物称为 E 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 到 6 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 到 2 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基单-或二-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 到 6 元环 R^{10} 单取代;

其中, 所述的 R^{10} 环任选独立地被卤素、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代;

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基任选独立地被氯、羟基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选独立地被卤素、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧羰基、或单-N-或二-N, N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 3 到 7 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氧、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 E 组化合物中优选的一组化合物称为 F 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是由两个稠和的完全不饱和的 6 元环组成的二环, 独立地, 每一环任选含有 1 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 6 元环 R^{10} 单取代;

其中, 所述的 R^{10} 环在每一环上任选独立地被卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、氧、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被氧、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 F 组化合物中优选的一组化合物称为 G 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是由两个稠和的完全不饱和的 6 元环组成的二环, 独立地, 每一环任选含有 1 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 6 元环 R^{10} 单取代;

其中, 所述的 R^{10} 环的每一环任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代;

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_6) 烷基, 其中, 所述 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被卤素或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q^1 环各自独立, 任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代, 其中, 所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

一组优选的化合物被称为 H 组, 包含具有上述式 I 的那些化合物或其药学可接受的盐, 其中

A-B 是 CH-N;

D 是羰基;

G 是羰基, 并且它连接的星号碳具有 R 立体化学;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线是不存在; 并且

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环, 独立地, 每一环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 7 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代。

在 H 组化合物中优选的化合物称为 I 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 到 6 元环组成的二环, 独立地, 每一个所述环任选含有 1 到 2 个氮原子;

其中, 所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或 1 到 9 个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的 E 二环被一个完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 到 6 元环 R¹⁰ 单取代;

其中, 所述的 R¹⁰ 环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)

烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-、二-或三-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或1到9个氟单-、二-或三-取代。

在I组化合物中优选的一组化合物称为J组,包括那些化合物或其药学可接受的盐,其中,

E是由两个稠和的完全不饱和的6元环组成的二环,独立地,每一个所述环任选含有1个氮原子;

其中,所述的E环在每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代;并且

其中,所述的E二环被一个完全不饱和的、任选含有1个独立地选自氧和氮的杂原子的6元环R¹⁰单取代;

其中,所述的R¹⁰环的每一环上任选独立地被卤素、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-或二-取代,其中,所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素单-、二-或三-取代。

优选的一组化合物称为K组,包含具有上述式I的那些化合物或其药学可接受的盐,其中

A-B是CH-N;

D是羰基;

G是羰基,并且它连接的星号碳具有R立体化学;

m和n各自是2;

r是3;

虚线不存在;并且

J是NR²R³

其中,R²和R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有1个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的5至7元环,并且所述环任选与(C₁-C₃)烷基桥接,所述桥键任选含有1个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中,所述的NR²R³环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、

羧基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氯、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R²和 R³各自独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 到 2 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 3 到 8 元环;

其中, 所述的 Q 和 Q¹环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羧基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 K 组化合物中优选的一组化合物称为 L 组, 包括那些化合物或其药学可接受的盐, 其中,

J 是 NR²R³

其中, R²和 R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中, 所述的 NR²R³环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氯、羟基、氧、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代;

或其中, R²和 R³各自独立地是 H、Q 或(C₁-C₆)烷基, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或 Q¹单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 3 到 7 元环;

其中,所述的 Q 和 Q^1 环各自独立,任选独立地被卤素、羟基、氧、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代,其中,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 L 组化合物中优选的一组化合物称为 M 组,包括那些化合物或其药学可接受的盐,其中,

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有 1 个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中,所述的 NR^2R^3 环任选独立地被卤素、氧、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代,其中,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基任选独立地被氧、 (C_1-C_6) 烷氧基单-、二-或三-取代,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

在 L 组化合物中优选的一组化合物称为 N 组,包括那些化合物或其药学可接受的盐,其中,

J 是 NR^2R^3

其中, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、Q 或 (C_1-C_6) 烷基,其中,所述的 (C_1-C_6) 烷基任选独立地被卤素或 Q^1 单-、二-或三-取代;

其中, Q 和 Q^1 各自独立地是完全饱和的或完全不饱和的、任选含有 1 个独立地选自氧和氮的杂原子的 5 到 6 元环;

其中,所述的 Q 和 Q^1 各自独立,任选独立地被卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基单-或二-取代,其中,所述的 (C_1-C_6) 烷基取代基也任选被 1 到 9 个氟取代。

一组优选的化合物称为 O 组,包含具有上述式 I 的那些化合物或其药学可接受的盐,其中

E 是由两个稠和的完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环,独立地,每一环任选含有 1 至 4 个氮原子;

其中,所述的 E 环在每一环上任选独立地被卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、或单-N-或二-N, N- (C_1-C_6) 烷基氮

基单-或二-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或1到9个氟单-、二-或三-取代; 并且

其中, 所述的E二环被一个完全不饱和的、任选含有1到2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的5至7元环R¹⁰单取代;

其中, 所述的R¹⁰环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基单-、二-或三-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或1到9个氟单-、二-或三-取代;

J是NR²R³

其中, R²和R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有1个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的5至7元环, 所述环任选和(C₁-C₃)烷基桥接, 所述桥键任选含有1个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

其中, 所述的NR²R³环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羰基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氨基、氰基、氧、羰基、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代;

或其中, R²和R³各自独立地是H、Q或(C₁-C₆)烷基, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或Q¹单-、二-或三-取代;

其中, Q和Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1到2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的3到8元环;

其中, 所述的Q和Q¹环各自独立, 任选独立地被卤素、羟基、氨基、氰基、氧、羰基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基单-、二-、三-或四-取代, 其中, 所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代。

在O组化合物中优选的一组化合物称为P组, 包括那些化合物或

其药学可接受的盐，其中，

E是由两个稠和的完全不饱和的5到6元环组成的二环，独立地，每一环任选含有1到2个氮原子；

其中，所述的E环的每一环上任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-或二-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或1到9个氟单-、二-或三-取代；并且

其中，所述的E二环被一个完全不饱和的、任选含有1到2个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的5到6元环R¹⁰单取代；

其中，所述的R¹⁰环任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₄)烷硫基单-、二-或三-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基取代基也任选独立地被卤素、羟基或1到9个氟单-、二-或三-取代；

J是NR²R³

其中，R²和R³可以和它们连接的氮原子一起形成部分饱和的或完全饱和的、任选含有1个其它的独立地选自氧和氮的杂原子的5到6元环；

其中，所述的NR²R³环任选独立地被卤素、羟基、氨基、氧、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-、三-或四-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基取代基任选独立地被氟、羟基、氧、(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代，所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代；

或其中，R²和R³各自独立地是H、Q或(C₁-C₆)烷基，其中，所述的(C₁-C₆)烷基任选独立地被卤素、羟基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₆)烷氧羰基、或单-N-或二-N, N-(C₁-C₆)烷基氨基或Q¹单-、二-或三-取代；

其中，Q和Q¹各自独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的、任选含有1个独立地选自氧和氮的杂原子的3到7元环；

其中，所述的Q和Q¹环各自独立，任选独立地被卤素、羟基、氧、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基单-、二-或三-取代，其中，所述的(C₁-C₆)烷基取代基也任选被1到9个氟取代。

一组优选的化合物基团称为 Q 组, 包含具有上述式 I 的那些化合物, 其中

a. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是吗啉代; 或者

b. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是二-N,N 异丙氨基; 或者

c. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 2,2,2,-三氟乙氨基; 或者

d. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-基; 并且

J 是吗啉代; 或者

e. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 N-环己基、N-异丙氨基; 或者

f. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 N-环己基、N-乙氨基; 或者

g. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 6-氟-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基; 或者

h. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒽基; 并且

J 是 N-环丁氨基; 或者

i. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 2, 6-二苯基-吡啶-4-基; 并且

J 是吗啉代; 或者

j. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒽基; 并且

J 是 4-二甲氨基羰基哌嗪并; 或者

k. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 CH-N;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是吗啉代; 或者

i. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 2,6-二苯基-吡啶-4-基; 并且

J 是 2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基; 或者

m. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 3,5-二甲基吗啉代; 或者

n. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒎基; 并且

J 是 3,5-二甲基吗啉代; 或者

o. D 是羰基;

G 是磺酰基;

m 和 n 各自是 2;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒽基; 并且

J 是吗啉代; 或者

p. D 是羰基;

G 是羰基;

m 和 n 各自是 1;

r 是 3;

虚线不存在;

A-B 是 N-CH;

E 是 9-蒽基; 并且

J 是吗啉代;

或所述化合物的药学可接受的盐。

一组优选的化合物是下列化合物:

(3R)-蒽-9-基-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二异丙酰胺;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(2, 2, 2-三氟乙基)-酰胺;

(3R)-[7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环己基-异丙酰胺;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环己基-乙酰胺;

(3R)-蒽-9-基-[3-(6-氟-2-甲基-3, 4-二氢-2H-喹啉-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环丁酰胺;

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-4-[1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸二甲酰

胺;

(顺式)-(1'S, 3'R)-蒽-9-基-{4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-基}-甲酮;

(3R)-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-基]-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基)-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(中位-3, 5-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(3R, 5R-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

蒽-9-基-[3-(吗啉-4-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-[3-(3S, 5S-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮;

(3R)-蒽-9-基-{3-[3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基]-氮杂环丁烷-1-基}-甲酮;

或所述化合物的药学可接受的盐。

本发明的另一方面涉及治疗哺乳动物(包括人类)肥胖症、超重、高甘油三酯血症、高脂血症、低 α 脂蛋白血症、代谢综合征、糖尿病(尤其是II型)、高胰岛素血症、受损的葡萄糖耐受、胰岛素抗性、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、高胆固醇血症、中风、卵巢多囊病、脑血管疾病或充血性心力衰竭的方法,包括给所述哺乳动物服用治疗有效量的式I化合物、所述化合物的前药、或所述化合物或前药的药学可接受的盐。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用肥胖症治疗量的式I化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐,治疗哺乳动物(包括人类)肥胖症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给哺乳动物服用治疗有效量的式I化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐,使哺乳动物(包括人类)体重减轻的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用超重

治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）超重的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用高甘油三酯血症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）高甘油三酯血症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用高脂血症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）高脂血症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用低 α 脂蛋白血症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）低 α 脂蛋白血症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用代谢综合征治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）代谢综合征的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用糖尿病治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）糖尿病（I 型或尤其是 II 型）的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用高胰岛素血症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）高胰岛素血症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用受损的葡萄糖耐受疾病治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）受损的葡萄糖耐受疾病的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用胰岛素抵抗治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）胰岛素抗性的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用糖尿

病并发症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）糖尿病并发症（如神经病、肾病、视网膜病或白内障）的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用动脉粥样硬化治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）动脉粥样硬化的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用高血压治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）高血压的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用冠心病治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）冠心病的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用高胆固醇血症治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）高胆固醇血症的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用治疗有效量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）中风的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用治疗有效量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）卵巢多囊病的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用治疗有效量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）脑血管疾病的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用充血性心力衰竭治疗量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，治疗哺乳动物（包括人类）充血性心力衰竭的方法。

本发明的另一方面还涉及通过给有治疗需求的哺乳动物服用治疗有效量的 1'-(萹-9-羰基)-[1,4']双呋喃基-3-羧酸二乙酰胺或所述化合物

的药学可接受的盐，治疗哺乳动物肥胖症、超重、高甘油三酯血症、高脂血症、低 α 脂蛋白血症、代谢综合征、糖尿病、高胰岛素血症、受损的葡萄糖耐受、胰岛素抗性、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、高胆固醇血症、中风、卵巢多囊病、脑血管疾病或充血性心力衰竭的方法。

本发明的另一方面是药物组合物，其包含 1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺或所述化合物的药学可接受的盐以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

优选的剂量是大约 0.001 到大约 100 mg/kg/天的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐。尤其优选的剂量是大约 0.01 到大约 10 mg/kg/天的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐。

本发明也涉及药物组合物，其包含式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。组合物优选包括治疗有效量的式 I 化合物。

本发明也涉及用于治疗哺乳动物（包括人类）肥胖症、超重、高甘油三酯血症、高脂血症、低 α 脂蛋白血症、综合征 X、糖尿病（尤其是 II 型）、高胰岛素血症、受损的葡萄糖耐受、胰岛素抗性、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、高胆固醇血症、中风、卵巢多囊病、脑血管疾病或充血性心力衰竭的药物组合物，其包括治疗有效量的式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐以及药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

本发明也涉及药物联用组合物，包括治疗有效量的组合物，其包括：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；

第二种化合物，所述的第二种化合物是抗动脉粥样硬化剂如脂肪酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HMG-CoA 合酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、HMG-CoA 合酶基因表达抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)/Apo B 分泌抑制剂、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑

制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、联合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、贝特类(fibrate)、烟酸、PPAR激动剂、离子交换树脂、抗氧化剂、酰基 CoA:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂、胆汁酸螯合剂、抗血小板剂、抗血栓剂或雌激素受体调节剂；和/或任选地

药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

在第二种化合物中优选的是 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 CETP 抑制剂。

尤其优选的 HMG-CoA 还原酶抑制剂是洛伐他汀、罗素他汀(rosuvastatin)、伊伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀(及其半钙盐)或 rivastatin 或其药学可接受的盐。

本发明的另一方面是治疗哺乳动物动脉粥样硬化的方法，包括给患有动脉粥样硬化的哺乳动物服用：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；以及

第二种化合物，所述的第二种化合物是抗动脉粥样硬化剂如脂肪酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HMG-CoA 合酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、HMG-CoA 合酶基因表达抑制剂、MTP/Apo B 分泌抑制剂、CETP 抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、联合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、贝特类(fibrate)、烟酸、PPAR 激动剂、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT 抑制剂、胆汁酸螯合剂、抗血小板剂、抗血栓剂或雌激素受体调节剂，

其中，第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

上述方法优选的是，其中，第二种化合物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 CETP 抑制剂。

上述方法尤其优选的是，其中，HMG-CoA 还原酶抑制剂是洛伐他汀、罗素他汀、伊伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀

或 **rivastatin** 或其药学可接受的盐。

本发明的另一方面是在哺乳动物中达到治疗效果的药盒，其已经写成如下指定的(a)和(b)活性成分联合给药的处方，每一活性成分构成所述药盒的一部分，包括联合：

a. 第一个单位剂量形式的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；

b. 第二个单位剂量形式的第二种化合物，所述的第二种化合物是抗动脉粥样硬化剂如脂肪酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HMG-CoA 合酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、HMG-CoA 合酶基因表达抑制剂、MTP/Apo B 分泌抑制剂、CETP 抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、联合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、贝特类(fibrate)、烟酸、PPAR 激动剂、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT 抑制剂、胆汁酸螯合剂、抗血小板剂、抗血栓剂或雌激素受体调节剂；以及

c. 活性成分(a)和(b)达到期望治疗效果的给药说明书，其中，第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

尤其优选的 HMG-CoA 还原酶抑制剂是洛伐他汀、罗素他汀、伊伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀（及其半钙盐）或 **rivastatin** 或其药学可接受的盐。

本发明也涉及药物联用组合物，包括治疗有效量的组合物，其包括：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；

第二种化合物，所述的第二种化合物是糖尿病治疗剂如醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、糖原分解抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、胰岛素类似物、insulintropin、磺酰脲、磺脲类似物、双胍、咪唑啉、胰岛素促分泌剂、利诺格列、glitazones、葡萄糖苷酶抑制剂、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯、伏格

列波糖、卡格列波糖、 β -激动剂、磷酸二酯酶抑制剂(如 PDE5 或 PDE11)、钒酸盐、钒复合物(如那格列钒[®])、过氧化钒复合物、支链淀粉拮抗剂、淀粉酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、糖原异生作用抑制剂、生长激素抑制素类似物、抗脂肪分解剂、烟酸、阿昔莫司、pramlintide (SymlinTM)、那格列奈、AMP-激活蛋白激酶激活剂、PPAR δ 激动剂、抗争 (duel) PPAR α 或 PPAR δ 激动剂、蛋白激酶 C-B 抑制剂、PTP1B 抑制剂、糖原合酶激酶-3 抑制剂、GLP-1 激动剂或溶解的鸟苷酸环化酶 (sGc) 激活剂; 和/或任选地

药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

第二种化合物中优选的是氯磺丙脲、格列本脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、美各里替尼、二甲双胍、苯乙双胍、丁福明、咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、依法克生、氟洛克生、环格列酮、吡格列酮、恩格列酮、达格列酮、氯莫克舍或乙莫克舍。

尤其优选的第二种化合物是格列本脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、二甲双胍或吡格列酮。

本发明的另一方面是治疗哺乳动物糖尿病的方法, 包括给患有糖尿病的哺乳动物服用:

第一种化合物, 所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐; 以及

第二种化合物, 所述的第二种化合物是糖尿病治疗剂如醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、糖原分解抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、胰岛素类似物、insulinotropin、磺脲及类似物、双胍、咪唑啉、胰岛素促分泌剂、利诺格列、glitazones、葡萄糖苷酶抑制剂、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯、伏格列波糖、卡格列波糖、 β -激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、钒酸盐、钒复合物(如那格列钒)、过氧化钒复合物、支链淀粉拮抗剂、胰高血糖素拮抗剂、糖原异生作用抑制剂、生长激素抑制素类似物、抗脂肪分解剂、烟酸、阿昔莫司、pramlintide (SymlinTM)、AMP-激活蛋白激酶激活剂、PPAR δ 激

动剂、抗爭 PPAR α 或 PPAR δ 激动剂、蛋白激酶 C-B 抑制剂、PTP1B 抑制剂、糖原合酶激酶-3 抑制剂、GLP-1 激动剂、溶解的鸟苷酸环化酶 (sGc) 激活剂或那格列奈, 其中, 第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

上述方法中优选的是, 其中, 第二种化合物是氯磺丙脲、格列本脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、美各里替尼、二甲双胍、苯乙双胍、丁福明、咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、依法克生、氟洛克生、环格列酮、吡格列酮、恩格列酮、达格列酮、氯莫克舍或乙莫克舍。

上述方法中尤其优选的是, 其中, 第二种化合物是格列本脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、二甲双胍或吡格列酮。

本发明的另一方面是在哺乳动物中达到治疗效果的药盒, 其已经写成如下指定的(a)和(b)活性成分联合给药的处方, 每一活性成分构成所述药盒的一部分, 包括联合:

a. 第一个单位剂量形式的第一种化合物, 所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐, 以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂;

b. 第二个单位剂量形式的第二种化合物, 所述的第二种化合物是糖尿病治疗剂如醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、糖原分解抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、胰岛素类似物、insulintropin、磺脲及类似物、双胍、咪唑啉、胰岛素促分泌剂、利诺格列、glitazones、葡萄糖苷酶抑制剂、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯、伏格列波糖、卡格列波糖、 β -激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、钒酸盐、钒复合物(如那格列钒[®])、过氧化钒复合物、支链淀粉拮抗剂、胰高血糖素拮抗剂、糖原异生作用抑制剂、生长激素抑制素类似物、抗脂肪分解剂、烟酸、阿昔莫司、pramlintide (SymlinTM)、那格列奈、AMP-激活蛋白激酶激活剂、PPAR δ 激动剂、抗爭 PPAR α 或 PPAR δ 激动剂、蛋白激酶 C-B 抑制剂、PTP1B 抑制剂、糖原合酶激酶-3 抑制剂、GLP-1 激动剂、溶解的鸟苷酸环化酶(sGc)激活剂以及药学可接受的赋

形剂、稀释剂或载体；以及

c. 活性成分(a)和(b)达到期望治疗效果的给药说明书，其中，第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

优选的第二种化合物是氯磺丙脲、格列本脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、美各里替尼、二甲双胍、苯乙双胍、丁福明、咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、依法克生、氟洛克生、环格列酮、吡格列酮、恩格列酮、达格列酮、氯莫克舍或乙莫克舍。

尤其优选的第二种化合物是格列本脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、二甲双胍或吡格列酮。

本发明也涉及药物联用组合物，包括治疗有效量的组合物，其包括：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；

第二种化合物，所述的第二种化合物是肥胖症治疗剂，如苯基氨基丙醇、麻黄碱、伪麻黄碱、芬特明、神经肽 Y 拮抗剂、 β -肾上腺素受体激动剂、缩胆囊素-A 激动剂、单胺再摄取抑制剂、拟交感神经药、5-羟色胺调节剂、多巴胺激动剂、黑皮质素 (melanocortin) 受体调节剂、大麻素受体拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、瘦素 (leptin)、瘦素 (leptin) 类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂、磷酸酶 1B 抑制剂、韩蛙皮素激动剂、脱氢表雄酮或其类似物、甲状腺素、拟甲状腺药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体调节剂、食欲肽 (orexin) 受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、饮食行为调节剂、纤毛神经营养因子、神经激肽受体拮抗剂、去甲肾上腺素转移调节剂或多巴胺转移调节剂；和/或任选地药物赋形剂稀释剂或载体。

在第二种化合物中优选的是奥利司他、西布曲明或溴隐亭。

本发明的另一方面是治疗哺乳动物肥胖症的方法，包括给患有肥胖症的哺乳动物服用：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述

化合物或所述前药的药学可接受的盐;

第二种化合物,所述的第二种化合物是肥胖症治疗剂,如苯基氨基丙醇、麻黄碱、伪麻黄碱、芬特明、神经肽 Y 拮抗剂、 β -肾上腺素受体激动剂、缩胆囊素-A 激动剂、单胺再摄取抑制剂、拟交感神经药、5-羟色胺调节剂、多巴胺激动剂、黑皮质素受体调节剂、大麻素受体拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂、磷酸酶 1B 抑制剂、韩蛙皮素激动剂、脱氢表雄酮或其类似物、甲状腺素、拟甲状腺药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体调节剂、食欲肽受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、饮食行为调节剂、纤毛神经营养因子、神经激肽受体拮抗剂、去甲肾上腺素转移调节剂或多巴胺转移调节剂;其中,第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

上述方法中优选的是,其中,第二种化合物是奥利司他、西布曲明或溴隐亭。

本发明的另一方面是在哺乳动物中达到治疗效果的药盒,其已经写成如下指定的(a)和(b)活性成分联合给药的处方,每一活性成分构成所述药盒的一部分,包括联合:

a. 第一个单位剂量形式的第一种化合物,所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐,以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂;

b. 第二个单位剂量形式的第二种化合物,所述的第二种化合物是肥胖症治疗剂,如苯基氨基丙醇、麻黄碱、伪麻黄碱、芬特明、神经肽 Y 拮抗剂、 β -肾上腺素受体激动剂、缩胆囊素-A 激动剂、单胺再摄取抑制剂、拟交感神经药、5-羟色胺调节剂、多巴胺激动剂、黑皮质素受体调节剂、大麻素受体拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂、磷酸酶 1B 抑制剂、韩蛙皮素激动剂、脱氢表雄酮或其类似物、甲状腺素、拟甲状腺药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体调节剂、食欲肽受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、饮食

行为调节剂、纤毛神经营养因子、神经激肽受体拮抗剂、去甲肾上腺素转移调节剂或多巴胺转移调节剂；或药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。以及

c. 活性成分(a)和(b)达到期望治疗效果的给药说明书，其中，第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

优选的第二种化合物是奥利司他、西布曲明或溴隐亭。

本发明也涉及药物联用组合物，包括治疗有效量的组合物，其包括：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；

第二种化合物，所述的第二种化合物是心血管药；和/或任选地药物赋形剂、稀释剂或载体。

优选的抗高血压药是钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或利尿剂。

本发明的另一方面是治疗哺乳动物心血管疾病/症状的方法，包括给哺乳动物服用：

第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐；

第二种化合物，所述的第二种化合物是心血管药，其中，第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

优选的抗高血压药是钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或利尿剂。

本发明的另一方面是在哺乳动物中达到治疗效果的药盒，其已经写成如下指定的(a)和(b)活性成分联合给药的处方，每一活性成分构成所述药盒的一部分，包括联合：

a. 第一个单位剂量形式的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药、或所述化合物或所述前药的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；

b. 第二个单位剂量形式的第二种化合物，所述的第二种化合物是心血管药以及药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体；以及

c. 活性成分(a)和(b)达到期望治疗效果的给药说明书,其中,第一种化合物和第二种化合物的量导致治疗效果。

优选的抗高血压药是钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或利尿剂。

此处所用的术语“治疗(treating)”、“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”包括预防性(如预防药)和减轻性治疗。

“药学可接受”指的是载体、稀释剂、赋形剂、和/或盐必需与制剂的其它组分相容,对其受体无害。

代谢综合征(也称为X综合征或胰岛素抗性综合征),指的是一种常见的临床疾病,它被定义为出现增高的胰岛素浓度并伴随有其它疾病包括中心性肥胖、高脂血症、血脂异常、高血糖、高血压和潜在的高尿酸血症以及肾功能紊乱。

术语“前药”指的是药物前体化合物,其给药后通过某些化学物理过程(如接触生理pH或通过酶的作用,前药被转化成需要的药物形式)而在体内释放药物。前药通过分解释放相应的游离酸,这种可水解的酯形成的式I化合物的残基包括但并不限于含有羧基部分的那些化合物,其中,游离氢被(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₇)烷酰氧基甲基、含有4到9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、含有5到10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、含有3到6个碳原子的烷氧羰基氧甲基、含有4到7个碳原子的1-(烷氧羰基氧)乙基、含有5到8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧羰基氧)乙基、含有3到9个碳原子的N-(烷氧羰基)氨基甲基、含有4到10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-2-苯并(c)呋喃酮基、4-巴豆酸内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷氨基(C₂-C₃)烷基(如β-二甲氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、以及哌啶子基、吡咯烷子基或吗啉代(C₂-C₃)烷基取代。

下面段落描述了相对于此处包含的普通环的典型的环。

典型的5到6元芳香杂环包括苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、pyridiazinyl、嘧啶基和吡嗪基。

典型的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 到 8 元杂环包括环戊基、环己基、环庚基、环辛基和苯基。更具体的 5 元环包括 2H-吡咯基、3H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2-二硫杂环戊二烯基、1,3-二硫杂环戊二烯基、3H-1,2-氧杂硫醇基 (oxathioly)、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3,4-氧杂三唑基、1,2,3,5-氧杂三唑基、3H-1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,3,4-二噁唑基、5H-1,2,5-氧杂噻唑基和 1,3-oxathioly。

进一步典型的 6 元环包括 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,2-二噁烯基、1,3-二噁烯基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三噻烷基、4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、1,4-噁嗪基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、1,2,5-氧杂噻嗪基、1,4-噁嗪基、邻-异噁嗪基、对-异噁嗪基、1,2,5-氧杂噻嗪基、1,2,6-氧杂噻嗪基、1,4,2-氧杂噻嗪基以及 1,3,5,2-氧杂噻嗪基。

更典型的 7 元环包括氮杂环庚烯基 (azepinyl)、氧杂环庚烯基 (oxapinyl) 和硫杂环庚烯基 (thiepinyl)。

更典型的 8 元环包括环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。

典型的二环由两个稠和的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 或 6 元环组成，独立地，任选含有 1 至 4 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子，包括中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、二氢吲哚基、环戊(b)吡啶基、吡喃并(3,4-b)吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并(c)噻吩基、1H-吲唑基、吲哚噁嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、蝶啶基、7-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、茛基、异茛基、萘基、萘满基、

萘烷基、2H-1-苯并吡喃基、吡啶并(3,4-b)-吡啶、吡啶并(3,2-b)-吡啶、吡啶并(4,3-b)-吡啶、2H-1,3-苯并噁唑基、2H-1,4-苯并噁唑基、1H-2,3-苯并噁唑基、4H-3,1-苯并噁唑基、2H-1,2-苯并噁唑基以及4H-1,4-苯并噁唑基。

亚烷基指的是从每个末端碳上去除了一个碳原子的饱和的烃(直链或支链)。这种基团的实例是(假定指定的长度包括了特殊的例子)亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基。

卤素指的是氯、溴、碘或氟。

烷基指的是直链饱和烃或支链饱和烃。这种基团的实例是(假定指定的长度包括了特殊的例子)甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、异己基、庚基和辛基。

烷氧基指的是烷基与氧连接的直链饱和烷基或支链饱和烷基。这种烷氧基的实例是(假定指定的长度包括了特殊的例子)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基和辛氧基。

此处所用的术语单-N-或二-N, N-(C₁-C_x)烷基指的是(C₁-C_x)烷基部分,独立地,当它是二-N, N-(C₁-C_x)烷基...时(x是整数)。

可以理解的是,如果碳环或杂环部分可以被键合或通过不同的环原子连接到指定的底物而没有表示特定的连接部位,那么所有可能的部位都是可以的,无论通过碳原子或是通过例如三价氮原子。例如,术语“吡啶基”指的是2-、3-或4-吡啶基,术语“噻吩基”指的是2-或3-噻吩基,等等。

术语“药物可接受的盐”指的是无毒的阴离子盐,包括阴离子如(但并不限于)氯、溴、碘、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐和4-甲苯-磺酸盐。这个术语也指无毒的阳离子盐,如(但并不限于)钠、钾、钙、镁、铵或质子化的苺星(benzathine)(N, N'-双苺基乙二胺)、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基

-葡糖胺)、苺明(benethamine)(N-苺基苺乙胺)、哌嗪或氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)。

此处所用的术语“反应惰性的溶液”和“惰性溶液”指的是不和起始原料、试剂、中间体或产物相互反应的溶液或其混合物,这种反应不利地影响着所需要的产物的生成。

普通技术化学家会意识到,本发明的某些化合物将包含一个或多个具有特定的立体化学或几何学结构的原子,导致立体异构体和几何异构体。所有的这些异构体及其混合物都包括在本发明中。本发明化合物的水合物和溶剂化物也被包括在内。

本发明的主题也包括同位素标记的化合物,它在结构上与此处公开的那些化合物是一样的,但其中的一个或多个原子被原子质量或原子质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或原子质量数的原子所取代。可以包含在本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,分别地,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。包含上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物、其前药、以及所述化合物和所述前药的药物可接受的盐也在本发明的范围之内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如掺入了放射活性的同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,在药物和/或底物的组织分布分析中是有用的。因为制备和检测容易,特别优选氚标记的(也就是 ^3H)和碳-14标记的(也就是 ^{14}C)的同位素。此外,用重同位素如氘(也就是 ^2H)的替换由于较好的代谢稳定性,可以提供某些治疗便利,例如延长体内半衰期或降低所需剂量,因此,在某些情况下是优选的。本发明的同位素标记的化合物及其前药可以用已知的或文献报道过的方法,通过容易获得的同位素标记的反应物取代非同位素标记反应物来制备。

此处引用的所有专利和专利申请被结合在此作为参考。

DTT指的是1,4-二硫苏糖醇。DMSO指的是二甲基亚砷。EDTA指的是乙二胺四乙酸。

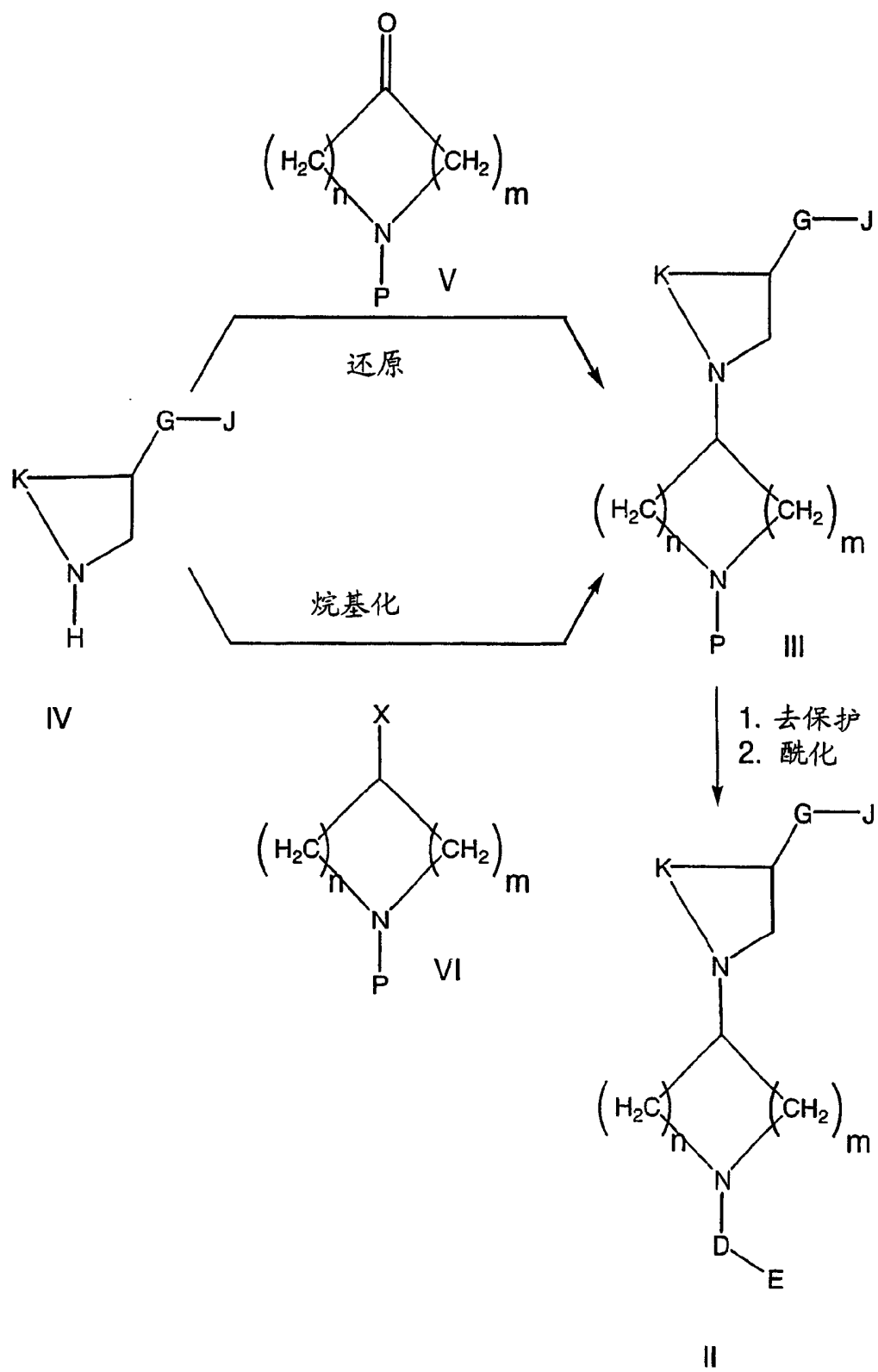
本发明的其它特征和优势相对于本说明书和描述了发明的附带的

权利要求来说是显而易见的。

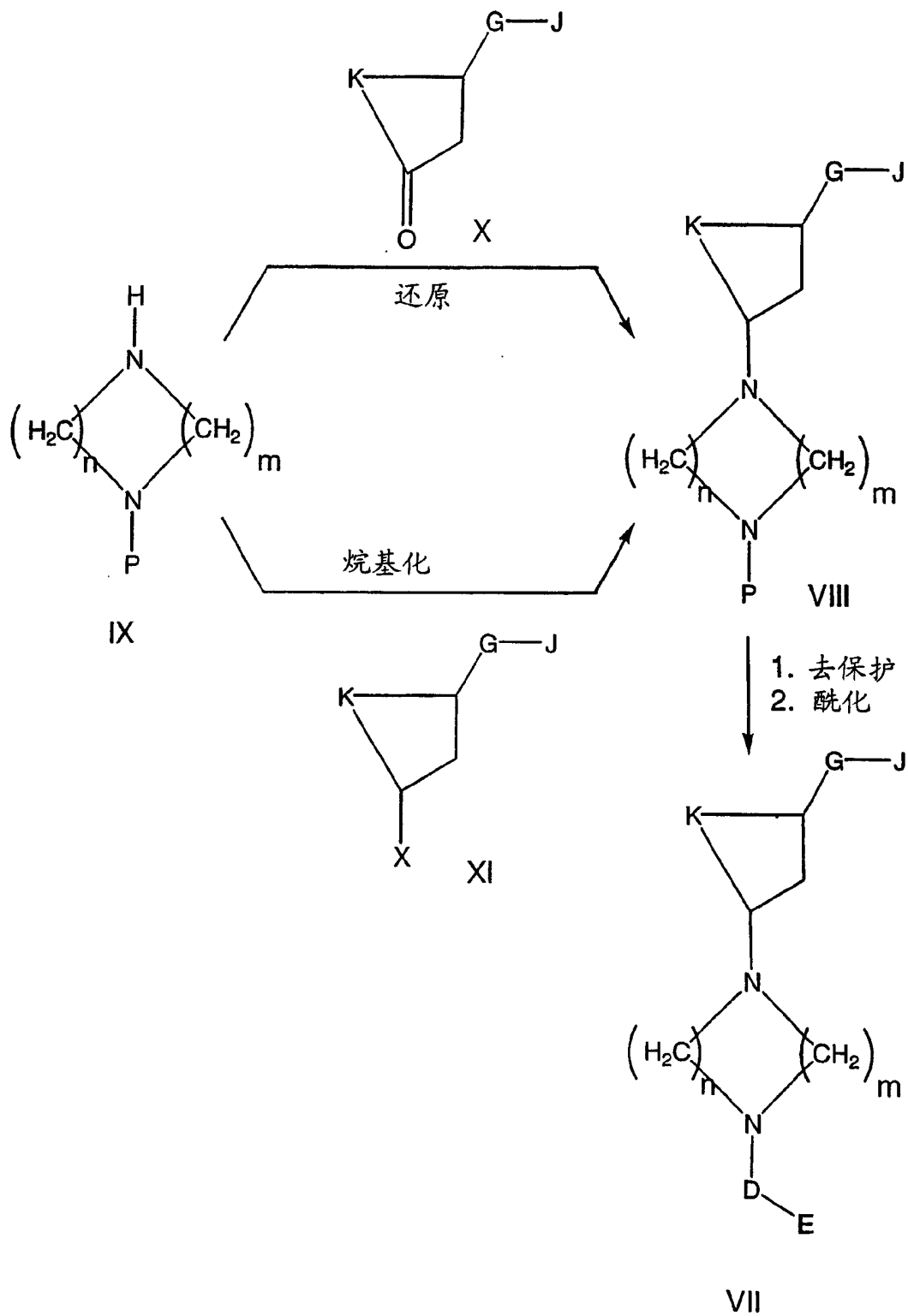
发明详述

一般地，本发明的化合物可以用包括了和化学领域的已知方法相类似的操作的方法来制备，尤其是按照包含在此的描述来制备。制备本发明化合物的某些方法作为本发明的其它特征，通过下列反应流程图进行举例说明。其它方法在实验部分描述。

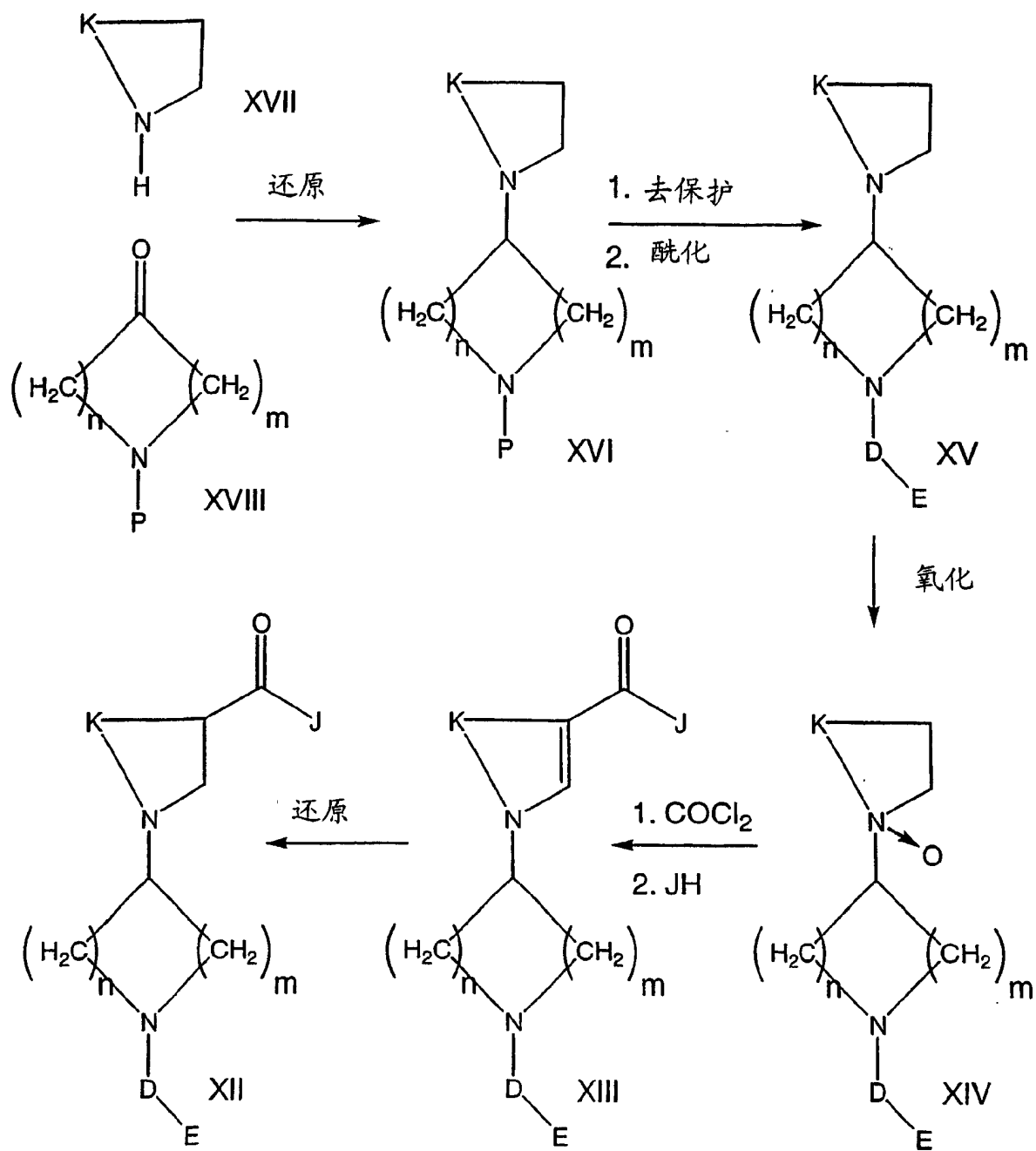
流程图 1



流程图 2



流程图 3



此处描述的反应流程图试图提供一种在给出的众多实施例的制备中所采用的方法学的一般性描述。然而，从实施例部分给出的详细描述来看，所采用的制备方式比此处描述的一般性方法范围显然要宽。特别需要注意的是，根据这些流程图制备的化合物可以被修饰以在本发明的范围之内提供更多新的实施例。例如，酯官能团可以使用本领域技术人员熟知的方法进行反应，以提供其它的酯、酰胺、甲醇或酮。

首先要强调的是，在制备式 I 化合物时需要注意，用于制备此处描述的化合物的某些制备方法可能需要保护末端官能团（如式 I 前体中的一级胺、二级胺和羧基）。这种保护的必要性会随着末端官能团的性质和制备方法的条件而改变。本领域技术人员很容易确定这种保护的必要性。这种保护/去保护方法的使用也是本领域的常规技术。保护基及其用途的一般性描述请参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

例如，在反应流程图 I 和 II 中，某些式 I 化合物包含了一级胺或羧酸官能团，如果不被保护，它们在分子的其它部位可能会干扰反应。因此，这些官能团应该被适当的在后续步骤中可以去除的保护基所保护。胺和羧酸的合适的保护基包括那些通常在肽合成中使用的保护基（如用于胺和低级烷基的 N-叔丁氧羰基、苄氧羰基和 9-苄基亚甲氧羰基，或用于羧酸的苄基酯），它们在所述的反应条件下通常没有化学活性，通常可以被去除而不会化学地改变式 I 化合物中的其它官能团。

根据反应流程图 1，所需的式 I 化合物（其中 A-B 是 N-CH，D、E、G、J、K、m 和 n 如上所述，用虚线表示的键是不存在（记为式 II 化合物）可以通过去除保护基 P 从相应的式 III 化合物制备。如果保护基是苄基(Bn)、二苯甲基（二苯基甲基）或苄氧羰基(Z)，可选择地，在反应惰性的溶剂如甲醇、乙醇或乙酸中、在催化剂如吸附在碳上的钨或铈的作用下、在氢气压大约为 15 到 50 p. s. i. 下、经过大约 2 到 24 小时通过氢化作用去除，或者在回流的甲醇中使用甲酸铵、在催化剂如吸附在碳上的钨的存在下、在反应惰性的溶剂如甲醇或乙醇中、在介于大约 0

℃到 80℃、通常大约 25℃到 60℃的温度下通过转移氢化作用去除。可选择地，保护基（如苄氧羰基）可以在溴化氢的作用下、在乙酸中、介于大约 0℃到 60℃的温度、通常室温下、经过大约 1 到 24 小时被去除。择一地，苄基或二苄甲基可以在氯甲酸 1-氯乙酯的作用下、在反应惰性的溶剂如 1,2-二氯乙烷中、在介于大约 25℃到 60℃的温度下、通常是在回流条件下、接着用甲醇加热去除。

可选择地，苄基或二苄基甲基可以在氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯的作用下，在反应惰性的溶剂如乙腈中，在介于大约 25℃到 60℃的温度、通常室温下、接着用锌在乙醇中加热去除。如果保护基是叔丁氧基羰基 (BOC)，可以在三氟乙酸的作用下、在溶剂例如亚甲基氯中、在介于大约 0℃到 30℃的温度下、通常室温下、经过大约 10 分钟到 3 小时来去除。可选择地，BOC 基团可以用氯化氢处理、在反应惰性的溶剂如乙酸乙酯、乙醚或二噁烷中、在介于大约 -78℃到 25℃的温度下、经过大约 10 分钟到 24 小时来去除。很多其它合适的保护基以及它们的去除方法描述在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1991 中。

去除保护基以后，胺可以和适当的酰基氯、酰酐或磺酰氯、在包含适当的碱如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺的适当的反应惰性的溶剂如亚甲基氯或氯仿中、在大约 25℃到 60℃的温度下、通常室温下结合来提供所需的式 II 的产物。可选择地，胺可以和羧酸在适当的偶合剂如苯并三氮杂-1-基氧三(二甲胺基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(EDCI)、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪 (benzotriazin) -4(3H)-酮(DEPBT)或 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)的作用下，在适当的碱如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺的存在下，在适当的反应惰性的溶剂如亚甲基氯或氯仿中，在大约 25℃到 60℃的温度下、通常室温下结合来提供所需的式 II 的产物。

所需的式 III 化合物（其中 D、E、G、J、K、m 和 n 如上所述，P 是已知的胺保护基）可以通过还原偶合式 IV 的胺（其中 G、J 和 K 如

上所述)和式 V 的酮(其中 P、n 和 m 如上所述),使用硼氢化物型还原剂如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酸基硼氢化钠,在大约 0℃到 50℃的温度下、通常室温下经过大约 1 小时到 24 小时来提供所需的式 III 产物。特别适合的条件被 R. J. Mattson 等人描述在 *Journal of Organic Chemistry*, 1989,55, 2552 中,其中,在乙醇中加入氰基硼氢化钠之前,用四异丙醇钛预处理胺和酮的混合物大约 1 小时来协助进行还原烷基化作用。在这些条件下,当 G-K 代表酯官能团时,倾向于使酯进行一定程度的酯交换反应来生产异丙酯。通常这不会不利地影响后继步骤的结果。当 K 是乙氧基时,四异丙醇钛可以用四乙醇钛代替以避免这一问题。在某些情况下,保护基 P 可以有利地是基团 D-E,在这种情况下,还原烷基化作用直接提供了所需的式 II 化合物。当 K 不缺少时,优选式 IV 化合物的 R 对映异构体。

在流程图 1 的另一方面,所需的式 III 化合物(其中, D、E、G、J、K、m 和 n 如上所述, P 是已知的胺保护基)可以从式 IV 的胺(其中 G、J 和 K 如上所述)和式 VI 化合物(其中 m 和 n 如上所述, P 是适当的胺保护基(优选苄基或二苯甲基), X 代表离去基团,例如但不限于甲烷磺酰基、对甲苯磺酰基或溴)来制备。式 IV 和 VI 化合物在反应惰性的溶剂如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中、大约 25℃到 140℃的温度下、通常大约 110℃下、经过大约 1 到 24 小时混合来提供所需的式 III 产物。

当 n 不等于 m 时,式 II 和 III 化合物通常制备成非对映异构体混合物。

根据反应流程图 2,所需的式 I 化合物(其中, A-B 是 CH-N, D、E、G、J、K、m 和 n 如上所述,用虚线表示的键是不存在)(记为式 VII 化合物)可以从相应的式 VIII 化合物通过去除保护基 P,接着如上所述酰化,从式 III 化合物制备式 II 化合物来制备。

所需的式 VIII 化合物(其中 G、J、K、m 和 n 如上所述, P 是已知的胺保护基)可以通过使用类似于从式 IV 和 V 化合物制备式 III 化合物时所用的方法,将式 IX 的胺(其中 m 和 n 如上所述)和式 X 的酮

(其中 G、J 和 K 如上所述)还原偶合来制备。在某些情况下,保护基 P 可以有利地是基团 D-E,在这种情况下,还原烷基化作用直接提供了所需的式 VII 化合物。

在流程图 2 的另一方面,所需的式 VIII 化合物(其中 G、J、K、m 和 n 如上所述,P 是已知的胺保护基)可以通过使用类似于从式 IV 和 VI 化合物制备式 III 化合物时使用的方法,从式 IX 的胺(其中 m、n 和 P 如上所述)和式 X 的酮(其中 G、J 和 K 如上所述)来制备。在某些情况下,保护基 P 可以有利地是基团 D-E,在这种情况下,反应直接提供了所需的式 VII 化合物。

式 VII 和 VIII 化合物通常被制备成非对映异构体混合物。

根据反应流程图 3,所需的式 I 化合物(其中 A-B 是 N-CH, G 是 CO, D、E、m、n 和 K 如上所述, J 是 OR^1 或 NR^2R^3 , 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所述,虚线表示的键不存在)(记为式 XIII 化合物)可以从相应的式 XIV 化合物,通过与碳酰氯(光气)在反应惰性的溶剂如二氯甲烷中、在碱如 N,N-二异丙基乙基胺的存在下、大约 -78°C 下、经过 1 到 3 小时、通常 2 小时、在加入适当的亲核试剂 JH 之前短暂的升温到室温的条件下反应,来制备所需的式 XIII 化合物。

所需的式 XII 化合物(其中 D、E、J、m、n 和 K 如上所述)可以从相应的式 XIII 化合物通过在反应惰性的溶剂如甲醇、乙醇或乙酸中、与催化剂如吸附在碳上的钨、在氢压等于 15 到 50 p. s. i. 下、经过大约 2 到 72 小时的催化氢化来制备。可选择地,这样的化合物可以使用甲酸铵、在回流的甲醇中、在催化剂如吸附在碳上的钨的存在下、在反应惰性的溶剂如甲醇或乙醇中、大约 0°C 到大约 80°C 的温度下、通常大约 25°C 到大约 60°C 的温度下通过转移氢化作用,来制备所需的式 XII 化合物。当 m 不等于 n 时,式 XII 通常是以非对映异构体的混合物形式获得的,所有的这些非对映异构体都在本发明的范围之内。

所需的式 XIV 化合物(其中 D、E、m、n 和 K 如上所述)可以从相应的式 XV 化合物通过和适当的氧化剂如 metachlorperbenzoic acid、在反应惰性的溶剂如二氯甲烷中、在大约 -78°C 到大约 25°C 的温度下进

行氧化来制备所需的式 XIV 化合物。

所需的式 XV 化合物（其中 D、E、m、n 和 K 如上所述）可以从相应的式 XVI 化合物通过类似于所述的从式 III 化合物制备式 II 化合物时所用的去保护和酰化的方法来制备。所需的式 XVI 化合物（其中 m、n 和 K 如上所述，P 是适当的胺保护基）可以从相应的式 XVII 的环胺和式 XVIII 化合物的酮，通过类似于所述的从式 IV 和 V 化合物制备式 III 化合物时使用的方法来制备。在某些情况下，保护基 P 可以有利地是基团 D-E，在这种情况下，反应直接提供了所需的式 XV 化合物。

式 I 化合物的前药可以用本领域技术人员熟知的类似方法来制备。具体过程描述如下。

本发明的前药（其中式 I 的羧酸中的羧基被酯取代）可以通过将羧酸和适当的烷基卤化物结合、在碱如碳酸钾的存在下、在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中、在大约 0℃ 到 100℃ 的温度下、经过大约 1 到 24 小时来制备。可选择地，酸和适当的作为溶剂的醇在催化量的酸如浓硫酸的存在下、在大约 20℃ 到 100℃ 的温度下、优选在回流条件下、经过大约 1 小时到 24 小时进行结合。另一个方法是酸和化学计量数量的醇在催化量的酸的存在下、在惰性溶剂如甲苯或四氢呋喃中反应，同时去除物理（如 Dean-Stark trap）或化学（如分子筛）方法产生的水。

本发明的前药（其中醇官能团已经被衍生成醚）可以通过将醇和适当的烷基溴或烷基氯、在碱如碳酸钾的存在下、在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中、在大约 0℃ 到 100℃ 的温度下、经过大约 1 到 24 小时的结合来制备。烷酰氨基甲基醚可以通过将醇与二-(烷酰氨基)甲烷在催化量的酸的存在下、在惰性溶剂如四氢呋喃中、根据 US 4,997,984 中描述的方法进行反应来制备。可选择地，这些化合物可以用 Hoffman 等人在 J. Org. Chem. 1994, 59,3530 中描述的方法来制备。

苷可以通过将醇和糖在惰性溶剂如甲苯中，在酸的存在下进行反应来制备。通常地，如上所述在反应中形成的水要除去。可选择的方法是醇和适当的被保护的糖基卤化物在碱的存在下进行反应，接着去保护。

N-(1-羟基烷基)酰胺和 N-(1-羟基-1-(烷氧羰基)甲基)酰胺可以通过

将母体酰胺与适当的醛在中性或碱性条件下（如乙醇钠的乙醇溶液）在 25℃ 到 70℃ 的温度下进行反应来制备。N-烷氧基甲基或 N-1-(烷氧基)烷基衍生物可以将 N-未取代的化合物和必需的烷基卤在碱的存在下、在惰性溶剂中进行反应来获得。

本发明的化合物也可以用于和其它药剂联合治疗此处描述的、上下文描述的疾病/症状。在联合治疗中，本发明的化合物和其它药物制剂通过常规的方法对哺乳动物（如人类、雄性或雌性）给药。任何抗动脉粥样硬化剂可以被用作本发明联合方面的第二种化合物。这些药剂包括在上面发明概述和下文描述的抗动脉粥样硬化剂（和特效药）。例如，它们可以用于和胆固醇合成抑制剂、贝特类(fibrate)s、烟酸、大蒜提取物、离子交换树脂、抗氧化剂和胆酸螯合剂联合。

任何胆固醇吸收抑制剂可以被用作本发明联用方面的第二种化合物。术语胆固醇吸收抑制指的是化合物阻止肠腔中包含的胆固醇进入肠细胞和/或从肠细胞进入血流的能力。本领域技术人员根据标准试验（如 *J. Lipid Res.* (1993) 34: 377-395）很容易确定这种胆固醇吸收抑制活性。胆固醇吸收抑制剂对于本领域技术人员是熟知的，被描述在例如 PCT WO94/00480 中。

任何 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以被用作本发明联用方面的第二种化合物。术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂指的是抑制 HMG-CoA 还原酶催化的羟基甲基戊二酰基-辅酶 A 生物转化成甲瓦龙酸的化合物。本领域技术人员根据标准试验（如 *Meth. Enzymol.* 1981; 71: 455-509 和其中引用的文献）很容易确定这种抑制。下面描述和引用各种这些化合物，然而其它的 HMG-CoA 还原酶抑制剂对于本领域技术人员是熟知的。美国专利号 4,231,938 公开了曲霉属微生物培养以后分离出的某些化合物，如洛伐他汀。美国专利号 4,444,784 也公开了上述化合物的合成衍生物，如辛伐他汀。美国专利号 4,739,073 也公开了某些取代的吲哚，如氟伐他汀。美国专利号 4,346,227 也公开了 ML-236B 衍生物如普伐他汀。EP-491226A 也公开了某些吡啶基二羟基庚烯酸如瑞伐他汀（rivastatin）。另外，美国专利号 5,273,995 公开了某些 6-[2-(取代的-

吡咯-1-基)烷基]吡喃-2-酮如阿伐他汀及其半钙盐(Lipitor®)。其它的 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括罗素他汀、itavostatin 和色伐他汀。

任何 MTP/Apo B 分泌物(微粒体甘油三酯转运蛋白和/或载脂蛋白 B 分泌物) 抑制剂可以被用作本发明联用方面的第二种化合物。术语 MTP/Apo B 分泌物抑制剂指的是抑制甘油三酯、胆甾烯基酯和磷脂分泌的化合物。本领域技术人员根据标准试验(如 Wetterau, J. R. 1992; Science 258: 999)很容易确定这种抑制作用。本领域技术人员熟知各种这些化合物, 包括那些在 WO 96/40640 和 WO 98/23593 中公开的。

任何 HMG-CoA 合酶抑制剂(或 HMG-CoA 合酶基因表达抑制剂) 可以被用作本发明联用方面的第二种化合物。术语 HMG-CoA 合酶抑制剂指的是抑制 HMG-CoA 合酶催化的乙酰辅酶 A 和乙酰乙酰辅酶 A 生物合成为羟基甲基戊二酰基-辅酶 A 的化合物。本领域技术人员根据标准试验(如 Meth Enzymol. 1975; 35: 155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110: 19-26 以及那里面引用的文献)很容易确定这种抑制作用。下面描述和引用各种这些化合物, 然而其它 HMG-CoA 合酶抑制剂对本领域技术人员来说也是熟知的, 在美国专利号 5,120,729 中公开了某些 β -内酰胺衍生物。美国专利号 5,064,856 公开了通过培养微生物(MF5253)制备的某些螺环内酯衍生物。美国专利号 4,847,271 公开了某些氧杂环丁烷化合物, 如 11-(3-羟基甲基-4-氧代-2-氧杂环丁烷基)-3,5,7-三甲基-2,4-十一碳二烯酸衍生物。

降低 HMG-CoA 还原酶基因表达的任何化合物可以被用作本发明联用方面的第二种化合物。这些化合物可以是阻断或降低 DNA 转录的 HMG-CoA 还原酶转录抑制剂, 或是抑制或降低编码 HMG-CoA 还原酶的 mRNA 转录成蛋白质的转录抑制剂。这些化合物可以直接影响转录或转译, 也可以在胆固醇生物合成阶段被一种或多种酶生物转化为具有上述活性的化合物, 也可以导致具有上述活性的异戊二烯代谢物的聚集。本领域技术人员根据标准试验(如 Meth. Enzymol. 1985; 110: 9-19)很容易确定这种调节。HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂对本领域技术人员来说是熟知的, 如美国专利号 5,041,432 公开了某些 15-取代的羊毛

甾醇衍生物。其它抑制 HMG-CoA 还原酶合成的氧化的甾醇被 E.I. Mercer 论述(Prog. Lip. Res. 1993 ; 32: 357-416)。

任何具有 CETP 抑制剂活性的化合物可以在本发明的联合治疗方面被用作第二种化合物。术语 CETP 抑制剂指的是抑制介导各种胆甾烯基酯和三甘油酯从 HDL 转运到 LDL 和 VLDL 的胆甾烯基酯转移蛋白(CETP)的化合物。本领域技术人员根据标准试验(如专利 U.S. 6,140,343)很容易确定这种 CETP 抑制活性。本领域技术人员熟知各种 CETP 抑制剂,例如那些公开在通常称为美国专利号 6,140,343 和通常称为美国专利申请 09/391,152 中的化合物。美国专利号 5,512,548 公开了某些具有 CETP 抑制剂活性的多肽衍生物,而某些 CETP-抑制的玫瑰菌素衍生物和含有磷酸盐的胆甾烯基酯类似物被分别公开在 J. Antibiot.,49 (8): 815-816 (1996)和 Bioorg. Med. Chem. Lett. ; 6: 1951-1954 (1996)中。

任何角鲨烯合成酶抑制剂可以被用作本发明的第二种化合物。术语“角鲨烯合成酶抑制剂”指的是抑制由角鲨烯合成酶催化的 2 分子焦磷酸法尼酯缩合形成角鲨烯的化合物。本领域技术人员根据标准试验(如 Meth.Enzymol. 1969; 15: 393-454、Meth. Enzymol. 1985; 110: 359-373 以及其中引用的文献)很容易确定这种抑制作用。本领域技术人员熟知各种这些化合物,例如美国专利号 5,026,554 公开了微生物 MF5465(ATCC 74011)的发酵产品包括 zaragozic acid。其它角鲨烯合成酶抑制剂的总结也已被汇编(Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4)。

任何角鲨烯环氧酶抑制剂可以被用作本发明的第二种化合物。术语“角鲨烯环氧酶抑制剂”指的是抑制由角鲨烯环氧酶催化的角鲨烯和分子氧生物转化成角鲨烯-2,3-环氧化物的化合物。本领域技术人员根据标准试验(例如 Biochim. Biophys. Acta 1984; 794: 466-471)很容易确定这种抑制。本领域技术人员熟知各种这些化合物,例如美国专利 No. 5,011,859 和 5,064,864 公开了角鲨烯的某些氟类似物。PCT 公开号 WO 9312069 A 公开了某些氨基醇衍生物。美国专利 No. 5,051,534 公开了某些环丙基氧-角鲨烯衍生物。

任何角鲨烯环化酶抑制剂可以被用作本发明的第二种化合物。术语“角鲨烯环化酶抑制剂”指的是抑制由角鲨烯环化酶催化的角鲨烯-2,3-环氧化物生物转化成羊毛甾醇的化合物。本领域技术人员根据标准试验（例如 FEBS Lett. 1989 ; 244: 347-350）很容易确定这种抑制。角鲨烯环化酶抑制剂对本领域技术人员来说是熟知的，例如 PCT 公开号 W09410150 和法国专利公开号 2697250 公开了角鲨烯环化酶抑制剂。

任何联用的角鲨烯环氧化酶/角鲨烯环化酶抑制剂可以被用作本发明联用方面的第二个组分。术语“联用的角鲨烯环氧化酶/角鲨烯环化酶抑制剂”指的是抑制经角鲨烯-2,3-环氧化物中间体的角鲨烯生物转化成羊毛甾醇的化合物。在某些试验中，区分角鲨烯环氧化酶抑制剂和角鲨烯环化酶抑制剂是不可能的。然而，这些试验是本领域技术人员所公认的。因此，本领域技术人员根据上述角鲨烯环化酶或角鲨烯环氧化酶抑制剂的标准试验（例如 FEBS Lett. 1989 ; 244: 347-350）很容易确定联合的角鲨烯环氧化酶/角鲨烯环化酶抑制剂的抑制作用。本领域技术人员熟知各种角鲨烯环氧化酶/角鲨烯环化酶抑制剂，例如美国专利号 5,084,461 和 5,278,171 公开了某些 azadecalin 衍生物。欧洲公开号 468,434 公开了某些哌啶基醚和硫代醚衍生物如 2-(1-哌啶基)戊基异戊基亚砷和 2-(1-哌啶基)乙基乙基硫化物。PCT 公开号 WO 9401404 公开了某些酰基-哌啶如 1- (1-氧代戊基-5-苯基硫代)-4-(2-羟基-1-甲基)-乙基)哌啶。美国专利号 5,102,915 公开了某些环丙基氧-角鲨烯衍生物。

任何 ACAT 抑制剂可以被用作本发明联合治疗方面的第二种化合物。术语“ACAT 抑制剂”指的是抑制由酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶催化的饮食胆固醇的细胞内酯化作用的化合物。本领域技术人员根据标准试验、例如 Heider 等人在 Journal of Lipid Research., 24: 1127 (1983) 中描述的方法很容易确定这种抑制作用。本领域技术人员熟知各种这些化合物，例如美国专利号 5,510,379 公开了某些羧基磺酸盐，而 WO 96/26948 和 WO 96/10559 公开了具有 ACAT 抑制活性的尿素衍生物。

任何 PPAR 激动剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。术语“激动剂”指的是激活哺乳动物、尤其是人类的过氧化物酶体增殖

激活剂受体活性的物质。因此认为，这些化合物通过激活 PPAR 受体，刺激参与脂肪酸氧化的关键基因的转录，也刺激参与高密度脂蛋白 (HDL) 聚集（为了增加 HDL 胆固醇）的关键基因的转录。优选的激动剂是 PPAR- α 激动剂和合适的 PPAR- α 激动剂是例如非诺贝特。其它具体的化合物包括那些公开在 2001 年 2 月 15 日申请的通常称为美国临时申请序列号 60/269,057 中的化合物以及 2001 年 2 月 15 日申请的通常称为美国临时申请序列号 60/269,058 中的化合物。

任何抗血小板剂和抗血栓剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。合适的抗血小板剂和抗血栓剂包括例如 tPA、uPA、华法令、水蛭素和其它凝血酶抑制剂、肝素和凝血活酶激活因子抑制剂。

任何雌激素受体调节剂、雌激素激动剂或雌激素拮抗剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。这种化合物已知能介导脂质水平。合适的雌激素受体调节剂、雌激素激动剂或雌激素拮抗剂包括公开在国际专利申请公开号 WO96/21656 和美国专利号 5,552,412 中的化合物。优选的这类化合物包括雷洛昔芬、lasofoxifene、(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-醇及其药学可接受的盐。

任何脂肪酶抑制剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。脂肪酶抑制剂是抑制饮食甘油三酯代谢裂解成游离脂肪酸和单酸甘油脂的化合物。在通常的生理条件下、脂肪分解作用通过两个步骤来进行，包括脂肪酶激活的丝氨酸部分的酰化。这导致脂肪酸-脂肪酶半缩醛中间体的生成、然后裂解释放甘油二酯。接着进一步脱酰作用、脂肪酶-脂肪酸中间体被分解、产生游离脂肪酶、单酸甘油酯和脂肪酸。生成的游离脂肪酸和单酸甘油酯被掺入胆汁酸-磷脂微胶粒中，它随后在小肠细胞刷状缘水平被吸收。微胶粒最后作为乳糜微滴进入外周循环。本领域技术人员根据标准试验（例如 Methods Enzymol. 286 : 190-231）很容易确定这种脂肪酶的抑制活性。

任何胰脂肪酶抑制剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。胰脂肪酶介导脂肪酸从甘油三酯的 1-碳和 3-碳部位代谢分解。摄取的脂肪的最初代谢部位是在十二指肠和邻近的空肠中，通过胰脂肪酶，

其通常分泌比必需量多得多的量来破坏上端小肠中的脂肪。因为胰脂肪酶是饮食甘油三酯吸收所必需的主要的酶。本领域技术人员根据标准试验（例如 *Methods Enzymol.* 286: 190-231）很容易确定这种胰脂肪酶抑制活性。

任何胃脂肪酶抑制剂可以被用作本发明的联合方面的第二种化合物。胃脂肪酶是免疫学独特的脂肪酶，它负责大约 10 到 40% 饮食脂肪的消化。胃脂肪酶根据机械刺激、食物的摄取、脂肪膳食的存在或交感神经药而被分泌。摄取的脂肪的胃脂肪分解作用在引发肠内胰脂肪酶活性所必需的脂肪酸的供应中具有生理学重要性，对于各种与胰腺机能不全有关的生理和病理条件下的脂肪吸收也是很重要的。参见例如 C. K. Abrams 等人, *Gastroenterology*, 92, 125(1987)。本领域技术人员根据标准试验（例如 *Methods Enzymol.* 286: 190-231）很容易确定这种胃脂肪酶抑制活性。

本领域技术人员熟知各种脂肪酶抑制剂。优选的胃脂肪酶和/或胰脂肪酶抑制剂是那些选自泥泊司他汀 (lipstatin)、四氢泥泊司他汀 (奥利司他)、valilactone、esterastin、ebelactone A 和 ebelactone B 的抑制剂。尤其优选化合物四氢泥泊司他汀。脂肪酶抑制剂，N-3-三氟甲基苯基-N'-3-氯-4'-三氟甲基苯基脲和各种其它有关的尿素衍生物公开在美国专利号 4,405,644 中。脂肪酶抑制剂 esteracin 公开在美国专利号 4,189,438 和 4,242,453 中。脂肪酶抑制剂环-O,O'-[(1,6-己烷二基)-二-(亚氨基羰基)]二脲和其它各种有关的二(亚氨基羰基)]二脲可以用 Petersen 等人在 *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949) 中描述的方法来制备。

各种胰脂肪酶抑制剂将描述如下。胰脂肪酶抑制剂泥泊司他汀、(2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-甲酰胺-4-甲基-戊酰氧]-2-己基-3-羟基-7,10-十六烷酸内酯、以及四氢泥泊司他汀 (奥利司他)、(2S,3S,5S)-5-[(S)-2-甲酰胺-4-甲基-戊酰氧]-2-己基-3-羟基-十六烷 1,3 酸内酯、和各种取代的 N-甲酰亮氨酸衍生物及其立体异构体、被公开在美国专利号 4,598,089 中。例如，四氢泥泊司他汀象例如美国专利号 5,274,143、5,420,305、5,540,917 和 5,643,874 中所描述的那样制备。胰脂肪酶抑制

剂, FL-386、1-[4-(2-甲基丙基)环己基]-2-[(苯基磺酰基)氧]-乙酮和各种其它有关的取代的磺酸盐衍生物、被公开在美国专利号 4,452,813 中。胰脂肪酶抑制剂, WAY-121898、4-苯氧基苯基-4-甲基哌啶-1-基-羧酸酯、和各种氨基甲酸酯和其它有关的药可接受的盐, 被公开在美国专利号 5,512,565、5,391,571 和 5,602,151 中。胰脂肪酶抑制剂 valilactone 及其由放线菌株 MG147-CF2 的微生物培养的制备方法被 Kitahara 等人公开在 J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987) 中。胰脂肪酶抑制剂 ebelactone A 和 ebelactone B 及其用放线菌株 MG7-G1 的微生物培养的制备方法被 Umezawa 等人公开在 J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980) 中。Ebelactone A 和 B 在抑制单酸甘油酯形成中的应用被公开在 1996 年 6 月 4 日公开的日本 Kokai 08-143457 中。

其它上市的用于高脂血症、包括高胆固醇血症以及有助于帮助预防或治疗动脉粥样硬化的化合物包括胆汁酸螯合剂如 Welchol[®]、Colestid[®]、LoCholest[®] 和 Questran[®], fibric acid 衍生物、如 Atromid[®]、Lopin[®] 和 Tricor[®]。

糖尿病可以通过给患有糖尿病 (尤其是 II 型)、胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐受等等, 或任何糖尿病并发症如神经病、肾病、视网膜病或白内障的患者服用治疗有效量的式 I 化合物联合其它能用于治疗糖尿病的药剂 (如胰岛素) 进行治疗。这些药剂包括在上面的发明概述和此处以下描述的抗糖尿病类药 (和特效药)。

任何磷酸化酶抑制剂可以被用作与式 I 化合物联合的第二种化合物。术语“糖原磷酸化酶抑制剂”指的是抑制由糖原磷酸化酶催化的糖原生物转化为葡萄糖-1-磷酸酯的化合物。本领域技术人员根据标准试验 (例如 J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938) 很容易确定这种糖原磷酸化酶抑制活性。本领域技术人员熟知糖原磷酸化酶抑制剂包括那些在 WO 96/39384 和 WO 96/39385 中描述的化合物。

任何醛糖还原酶抑制剂可以被用于和式 I 化合物联合。术语“醛糖还原酶抑制剂”指的是抑制由醛糖还原酶催化的葡萄糖生物转化成山梨糖醇的化合物。本领域技术人员根据标准试验 (例如 J.

Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control") 很容易确定这种醛糖还原酶抑制。本领域技术人员熟知各种醛糖还原酶抑制剂如唑泊司他、依帕司他、泊那司他、折那司他和法地司他。

任何山梨糖醇脱氢酶抑制剂可以被用于和式 I 化合物联合。术语“山梨糖醇脱氢酶抑制剂”指的是抑制由山梨糖醇脱氢酶催化的山梨糖醇生物转化成果糖的化合物。本领域技术人员根据标准试验（例如 *Analyt. Biochem* (2000) 280 : 329-331）很容易确定这种山梨糖醇脱氢酶抑制剂的活性。各种山梨糖醇脱氢酶抑制剂是已知的，例如美国专利号 5,728,704 和 5,866,578 公开了通过抑制山梨糖醇脱氢酶治疗或预防糖尿病并发症的化合物和方法。其它 SDI 包括那些在国际专利申请公开号 WO00/59510 中公开的化合物。尤其优选的 SDI 是 1R-(4-(4-(4,6-二甲基)-[1,3,5] 三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基)-乙醇。

任何葡萄糖苷酶抑制剂可以被用于和式 I 化合物联合。葡萄糖苷酶抑制剂抑制苷水解酶如淀粉酶或麦芽糖酶催化的复杂的糖酶水解成生物可利用的单糖如葡萄糖。葡萄糖苷酶的快速代谢作用、尤其是摄取了高水平糖以后的快速代谢作用会导致营养性高血糖症，它在肥胖患者或糖尿病患者中导致胰岛素分泌增强、脂肪合成增强和脂肪降解减少。这种高血糖症以后，由于存在的胰岛素水平增加，常常会发生低血糖症。另外，残留在胃里的食糜促进胃液的产生，它会启动或支持胃炎或十二指肠溃疡的发展。因此，已知葡萄糖苷酶抑制剂能促进糖经由胃的通过，并抑制葡萄糖从肠内的吸收。此外，糖转化成脂肪组织的脂质以及接着食物脂肪掺入脂肪组织沉积被因此而减少或延缓，伴随着减少或预防由此产生的有害的异常。本领域技术人员根据标准试验（例如 *Biochemistry* (1969) 8:4214）很容易确定这种葡萄糖苷酶的抑制活性。

通常优选的葡萄糖苷酶抑制剂包括淀粉酶抑制剂。淀粉酶抑制剂是抑制淀粉或糖原酶降解成麦芽糖的葡萄糖苷酶抑制剂。本领域技术人员根据标准试验（例如 *Methods Enzymol.* (1955) 1: 149）很容易确定这种淀粉酶的抑制活性。这种酶降解在降低生物可利用的糖包括葡萄糖和

麦芽糖的量、以及伴随的由此产生的有害状态中是有利的。

本领域技术人员熟知各种葡萄糖苷酶抑制剂，实例提供如下。优选的葡萄糖苷酶抑制剂是那些选自阿卡波糖、adiposine、伏格列波糖、米格列醇、乙格列酯、卡格列波糖、tendamistate、trestatin、帕地霉素-Q和salbostatin的抑制剂。葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖和其它有关的各种氨基糖衍生物被分别公开在美国专利号 4,062,950 和 4,174,439 中。葡萄糖苷酶抑制剂 adiposine 被公开在美国专利号 4,254,256 中。葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖、3,4-二脱氧-4-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]-2-C-(羟基甲基)-D-表-肌醇和其它有关的各种 N-取代的伪-氨基糖被公开在美国专利号 4,701,559 中。葡萄糖苷酶抑制剂米格列醇、(2R,3R,4R,5S)-1-(2-羟基乙基)-2-(羟甲基)-3,4,5-吡啶三醇和其它有关的各种 3,4,5-三羟基吡啶被公开在美国专利号 4,639,436 中。葡萄糖苷酶抑制剂乙格列酯、乙基[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟甲基)吡啶子基]乙氧基]-苯甲酸酯和其它有关的各种衍生物及其药学可接受的酸加成盐被公开在美国专利号 5,192,772 中。葡萄糖苷酶抑制剂 MDL- 25637、2,6-二脱氧-7-O- β -D-吡喃葡萄糖-基-2,6-亚氨基-D-甘油-L-葡萄糖-庚醇和其它有关的各种高二糖及其药学可接受的酸加成盐被公开在美国专利号 4,634,765 中。葡萄糖苷酶抑制剂卡格列波糖、甲基 6-脱氧-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟基甲基)吡啶子基]- α -D-吡喃葡萄糖苷倍半水合物、和其它有关的脱氧-nojirimycin 衍生物、其各种药学可接受的盐及其制备的合成法被公开在美国专利号 5,157,116 和 5,504,078 中。糖苷酶抑制剂、salbostatin 和其它有关的各种伪糖被公开在美国专利号 5,091,524 中。

任何淀粉酶抑制剂可以被用于和式 I 化合物联合。本领域技术人员熟知各种淀粉酶抑制剂。淀粉酶抑制剂淀粉酶抑肽和其它有关的各种环肽被公开在美国专利号 4,451,455 中。淀粉酶抑制剂 AI-3688 和其它有关的各种环多肽被公开在美国专利号 4,623,714 中。淀粉酶抑制剂 trestatin (由 trestatin A、trestatin B 和 trestatin C 组成) 和其它有关的各种含海藻糖的氨基糖被公开在美国专利号 4,273,765 中。

任何 PDE5 或 PDE11 抑制剂可以被用作本发明联合给药的第二种化合物。尤其优选 PDE5 抑制剂被用作本发明的第二种化合物。合适的 PDE5 抑制剂包括公开在 EP-A-0463756 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在 EP-A-0526004 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在已出版的国际专利申请 WO 93/06104 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在国际专利申请公开号 W093/07149 中的同质异构的吡唑[3,4-d]嘧啶-4-酮，公开在国际专利申请公开号 W093/12095 中的喹唑啉-4-酮，公开在国际专利申请公开号 W094/05661 中的吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮，公开在国际专利申请公开号 W094/00453 中的嘌呤-6-酮，公开在国际专利申请公开号 W098/49166 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在国际专利申请公开号 W099/54333 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在 EP-A-0995751 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-4-酮，公开在国际专利申请公开号 WO00/24745 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在 EP-A-0995750 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-4-酮，公开在国际专利申请公开号 W095/19978 中的化合物，公开在国际专利申请公开号 W099/24433 中的化合物，公开在国际专利申请公开号 W001/27112 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在国际专利申请公开号 W001/27113 中的吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮，公开在 EP-A-1092718 中的化合物，公开在 EP-A-1092719 中的化合物，公开在国际专利申请公开号 W093/07124 中的化合物。

用在本发明联合给药中的第二种化合物的优选的 PDE5 抑制剂包括：5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非)也称为 1- [[3- (6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪(参见 EP-A-0463756)、5-(2-乙氧基-5-吗啉代乙酰基苯基)-1-甲基-3-正-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 EP-A-0526004)、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见 W098/49166)、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见

W099/54333)、6-苯并[1,3]二氧-5-基-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(希爱力)、(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、也称为3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺酰基]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧代)吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见W099/54333)、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、也称为1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪(参见W001/27113, 实施例8)、5-[2-异-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见W001/27113、实施例15)、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见W001/27113、实施例66)、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见W001/27112、实施例124)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(参见W001/27112、实施例132)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351)、也就是已公开的国际申请W095/19978的实施例78和95的化合物、也是实施例1、3、7和8的化合物、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)、也称为1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基哌嗪、也就是已公开的国际申请W099/24433的实施例20、19、337和336的化合物、W093/07124中的实施例11的化合物(EISAI)、Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257中的化合物3和14。

任何AMP-激活的蛋白激酶激活剂可以被用作本发明的联合给药的第二种化合物。合适的激活剂是例如5-氨基-4-咪唑酰胺核糖核苷。

任何 PPAR- γ 激动剂可以被用作本发明的联合给药的第二种化合物。合适的 PPAR- γ 激动剂包括 Avandia 或 Actos。

任何双功能 PPAR- α /PPAR- γ 激动剂可以被用作本发明的联合给药的第二种化合物。合适的双功能激动剂包括 farglitazar。

其它可以被用作本发明的联合给药的第二种化合物的抗糖尿病药包括蛋白激酶 C- β 抑制剂、PTP1B 抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、糖原合酶激酶-3 (GSK-3) 抑制剂、GLP-1 激动剂或可溶的鸟苷酸环化酶(sGC) 激活剂。

式 I 化合物可以和抗肥胖症药一起联合使用。任何抗肥胖症药可以被用作这种联合给药的第二种药物，下面以及发明概述部分将给出实施例。本领域技术人员根据标准试验（如下详述）很容易确定这种抗肥胖症活性。

任何拟甲状腺药可以和式 I 化合物联合作为第二种药物。本领域技术人员根据标准试验（例如 Atherosclerosis (1996) 126: 53-63）很容易确定这种拟甲状腺活性。本领域技术人员熟知各种拟甲状腺药，例如公开在美国专利号 4,766,121、4,826,876、4,910,305、5,061,798、5,284,971、5,401,772、5,654,468 和 5,569,674 中的化合物。其它抗肥胖症药包括西布曲明（它可以根据美国专利号 4,929,629 描述的方法制备）和溴隐亭（它可以根据美国专利号 3,752,814 和 3,752,888 描述的方法制备）。

任何黑皮质素受体激动剂、黑皮质素受体调节剂或黑皮质素受体增强剂可以被用作本发明联合用药的第二种化合物。合适的黑皮质素受体激动剂、调节剂或增强剂包括 melanotan II 以及国际专利申请公开号 W099/64002、W000/74679、W099/55679、W001/05401、W000/58361、W001/14879、W001/13112 和 W099/54358 中公开的化合物。

任何 5-羟色胺受体激动剂、拮抗剂或调节剂可以被用作本发明联合用药的第二种化合物。特别优选使用 5HT1A 激动剂、拮抗剂或调节剂。合适的激动剂、拮抗剂或调节剂包括 5HT2A、5HT2C、5HT3 和 5HT6 受体，包括那些公开在国际专利申请公开号 W099/02159、W000/02550 和 W000/28993 中的化合物。

任何神经激肽受体(NK)拮抗剂可以被用作本发明联合用药的第二种化合物。合适的NK受体拮抗剂包括那些公开在国际专利申请公开号WO99/64008中的化合物。

任何去甲肾上腺素或多巴胺运输剂调节剂可以被用作本发明联合用药的第二种化合物。合适的这种调节剂包括安非他酮。

任何 β -肾上腺素激动剂可以被用作本发明联合用药方面的第二种化合物。 β -肾上腺素药可以分成 β_1 、 β_2 和 β_3 亚型。 β -受体激动剂促进腺嘌呤环化酶的激活。 β_1 -受体激活剂促使心率增加。 β_2 -受体激活剂包括平滑肌组织舒张,它会导致血压降低和骨骼肌颤动发作。已知 β_3 -受体激活剂能刺激脂肪分解作用,它是脂肪组织甘油三酯分解成甘油和脂肪酸。 β_3 -受体激活剂也能刺激代谢率,从而增加能量支出。本领域技术人员根据标准试验很容易确定这种活性。几种化合物被如下描述和引用,然而本领域技术人员也知道其它 β -肾上腺素激动剂。国际专利申请公开号WO 96/35671(它公开的内容被在此引用作为参考)公开了一些化合物,例如取代的氨基吡啶、它是 β -肾上腺素激动剂。国际专利申请公开号93/16189(它公开的内容被在此引用作为参考)公开了选择性 β_3 受体激动剂和调节饮食行为的化合物联用治疗肥胖症的用途。

任何NPY受体拮抗剂可以被用作本发明联合用药方面的第二种化合物。术语“NPY受体拮抗剂”指的是与NPY受体结缔和在那些受体上抑制神经肽Y活性的化合物,因此在治疗与神经肽Y有关的疾病例如饮食障碍、包括肥胖症中是有用的。本领域技术人员根据标准试验(例如公开在国际专利申请公开号WO 99/0770中的那些)很容易确定这种抑制活性。另外,下面描述和引用的化合物是NPY受体拮抗剂,然而本领域技术人员也知道其它NPY受体拮抗剂。WO99/07703(它公开的内容被在此引用作为参考)公开了某些4-氨基吡咯(3,2-d)嘧啶作为神经肽Y受体拮抗剂。WO 96/14307、WO 96/40660、WO 98/03492、WO 98/03494、WO 98/03493、WO 96/14307、WO 96/40660(它公开的内容被在此引用作为参考)公开了其它化合物,例如取代的苯胺衍生

物，它被用作神经肽 Y 特异配体。

其它抗肥胖症药包括苯基氨基丙醇、麻黄碱、伪麻黄碱、缩胆囊素-A (以下称为 CCK-A) 激动剂、单胺再摄取抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经药、多巴胺激动剂(如溴隐亭)、黑素细胞-刺激激素受体激动剂或类似物、黑素细胞-刺激激素类似物、大麻素受体拮抗剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、OB 蛋白(以下称为"瘦素")、瘦素类似物、 α 甘丙肽拮抗剂或 G1 脂肪酶抑制剂或减弱剂(如奥利司他)。其它抗肥胖症药包括磷酸酶 1B 抑制剂、韩蛙皮素激动剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体调节剂、食欲肽受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 (促胰岛素) 激动剂或二肽基蛋白酶 IV(DPP-IV) 抑制剂。特别优选的单胺再摄取抑制剂是西布曲明，它可以按照美国专利号 4,929,629 公开的方法制备，它公开的内容被在此引用作为参考。特别优选的多巴胺激动剂是溴隐亭，它可以按照美国专利号 3,752,814 和 3,752,888 公开的方法制备，它公开的内容被在此引用作为参考。其它优选的食欲抑制药是芬特明，它可以按照美国专利号 2,408,345 公开的方法制备，它公开的内容被在此引用作为参考。

式 I 化合物也可以和其它心血管药(如抗高血压药)联用。任何心血管药可以在联合用药中被用作第二种药物，在发明概述和下面将提供具体实施例。本领域技术人员根据标准试验(例如血压测量法)很容易确定这种心血管活性。

任何 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物可以被用作本发明联合用药的第二种化合物。此处可用的合适的 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括国际专利申请公开号 WO99/30697 中公开的 α -肾上腺素能受体阻断剂。选择性 α_1 -肾上腺素能受体、 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂和非选择性肾上腺素能受体阻断剂可以被用作本发明的第二种 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物。合适的 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂包括酚妥拉明、酚妥拉明甲磺酸盐、曲唑酮、阿夫唑嗪、吲哚拉明、萘哌地尔、坦洛新、达唑嗪、酚苄明、咪唑克生、efaraxan、育亨宾、萝芙木碱、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪和哌唑嗪。合适的 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂包括那

些公开在美国专利号 6,037,346 中的化合物、dibenarnine、妥拉唑林、曲马唑啉和 dibenarnine。用作本发明联合用药的第二种化合物的合适的 α -肾上腺素能受体也被公开在美国专利号 4,188,390、4,026,894、3,511,836、4,315,007、3,527,761、3,997,666、2,503,059、4,703,063、3,381,009、4,252,721 和 2,599,000 中。其它合适的 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂包括可乐定、罂粟碱、罂粟碱盐酸盐,各个任选在 cariotonic 药,例如但并不限于 pirxamine 的存在下一起给药。

任何一氧化二氮供体(NO-供体或 NO-激动剂)化合物可以被用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的 NO-供体化合物包括有机硝酸盐,如单-、二-或三-硝酸盐;有机硝酸盐酯,如二硝酸甘油酯(也称为硝酸甘油)、5-单硝酸异山梨醇、二硝酸异山梨醇、四硝酸戊四醇酯、赤藓醇四硝酸酯、硝酸戊酯、diazonium diolate (NONO 酯)和 1,5-戊烷二硝酸酯;硝普钠(SNP);林西多明吗多明;S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP);S-亚硝基-N-谷胱甘肽(SNO-GLU);N-羟基-L-精氨酸;林西多明;烟酸林西多明;(SIN-1) S-亚硝基-N-半胱氨酸;L-精氨酸;人参;zizphi fructus;吗多明;以及亚硝基酯 maxisylyte 衍生物,如 NMI-678-11 和 NMI-937 (国际专利申请公开号 WO00/12075)。

任何钾通道开放剂或调节剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。此处所用的合适的钾通道开放剂/调节剂包括尼可地尔、cromokalim、左色满卡林、左克罗卡林、吡那地尔、cliazoxide、米诺地尔、charybdotoxin、格列本脲、4-氨基吡啶以及氯化钡(BaCl_2)。

任何血管扩张剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。此处所用的合适的血管扩张剂包括 nimodipine、吡那地尔、环扁桃酯、异克舒令、chloroprumazine、卤素羟哌丁苯和曲唑酮。

任何麦角碱可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的麦角碱包括那些公开在美国专利号 6,037,346 中的化合物、醋氢麦角胺、溴麦角林、溴麦角脲、氟麦角林、delorgotril、地舒勒近、麦角新碱马来酸酯、酒石酸麦角胺、乙舒麦角、麦角腓、麦角二乙胺、美舒麦角、甲麦角林、metergotamine、尼麦角林、培高利特、普罗麦角、丙麦角脲

和特麦角脲。

任何血管紧张素受体拮抗剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的血管紧张素受体拮抗剂包括氯沙坦、candesartan、依普沙坦、依贝沙坦和缬沙坦。

任何 NO-合酶底物可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的 NO-合酶底物尤其包括 L-精氨酸。

任何钙通道阻断剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的钙通道阻断剂包括氨氯地平 and 氨氯地平苯磺酸盐(也称为 Norvasc®)。特殊的抗高血压药的实施例包括钙通道阻断剂, 如 Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, ProcardiaXL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®和 Plendil®。

任何血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE 抑制剂) 可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的 ACE 抑制剂包括但不限于阿拉普利、它可以用美国专利号 4,248,883 中公开的方法制备; 贝那普利、它可以用美国专利号 4,410,520 中公开的方法制备; 卡托普利、它可以用美国专利号 4,046,889 和 4,105,776 中公开的方法制备; 西罗普利、它可以用美国专利号 4,452,790 中公开的方法制备; 地拉普利、它可以用美国专利号 4,385,051 中公开的方法制备; 依那普利、它可以用美国专利号 4,374,829 中公开的方法制备; 福辛普利、它可以用美国专利号 4,337,201 中公开的方法制备; imadapril、它可以用美国专利号 4,508,727 中公开的方法制备; 赖诺普利、它可以用美国专利号 4,555,502 中公开的方法制备; moveltopril、它可以用比利时专利号 893,553 中公开的方法制备; 培哚普利、它可以用美国专利号 4,508,729 中公开的方法制备; 喹那普利、它可以用美国专利号 4,344,949 中公开的方法制备; 雷米普利、它可以用美国专利号 4,587,258 中公开的方法制备; 螺普利、它可以用美国专利号 4,470,972 中公开的方法制备; 替莫普利、它可以用美国专利号 4,699,905 中公开的方法制备; 以及群多普利、它可以用美国专利号 4,933,361 中公开的方法制备。

任何血管紧张素转化酶和中性肽链内切酶的联合抑制剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的联合抑制剂是例如奥马曲拉。

任何乙酰胆碱酯酶抑制剂可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的乙酰胆碱酯酶抑制剂是例如 donezipil。

任何激素替代疗法(HRT)药可以用作本发明联合给药的第二种化合物。合适的 HRT 药包括 Premarin、Cenestin、Oestrofeminal、Equin、Estrace、Estrofem、Elleste Solo、Estring、Eastraderm TTS、Eastraderm Matrix、Dermestril、Premphase、Preempro、Prempak、Premique、Estratest、Estratest HS 和 Tibolone。

上述式 I 化合物和联合药物的起始原料和反应物也是很容易得到的，本领域技术人员可以使用常规的有机合成方法很容易合成出来。例如，此处所用的很多化合物涉及或衍生自有很大科学利益和商业价值的化合物，因此，很多这样的化合物是可商购的，或在文献中报道过的，或从其它通常可利用的物质通过文献报道过的方法很容易制备的。

本发明的一些式 I 化合物或在它们合成过程中的中间体有不对称碳原子，因此是对映异构体或非对映异构体。非对映异构体混合物可以基于它们的物理化学差异，用本身已知的方法从它们各自的非对映异构体中拆分出来，例如，用色谱法和/或分馏结晶。对映异构体可以用例如手性 HPLC 法来拆分，或通过和适当的光学活性化合物（如醇）反应，将对映异构混合物转变成非对映异构混合物，拆分非对映异构体并将各个非对映异构体转变（如水解）成相应的纯对映异构体。式 I 化合物或在它们合成中的中间体的包含酸部分或碱部分的对映异构混合物可以通过和光学纯的手性碱或酸（例如 1-苯基-乙基胺或酒石酸）形成非对映异构的盐，并通过分馏结晶，接着中和以去除盐来拆分成它们的组分纯对映异构体。所有的这些异构体，包括非对映异构体、对映异构体及其混合物都认为是本发明的一部分。本发明的一些化合物是阻转异构体（例如取代的联芳基），也被认为是本发明的一部分。

更特别地，本发明的式 I 化合物可以从对映异构富集的形式中获得，通过将最终化合物或中间体的外消旋物溶解在它合成（优选最终化合

物)使用的色谱(优选高效液相色谱[HPLC])的不对称树脂(优选 Chiralcel[®]AD 或 OD [从 Chiral Technologies、Exton、Pennsylvania 获得])上,用由包含 0 到 50%的异丙醇(优选 2 到 20 %)和 0 到 5%烷基胺(优选 0.1%的二乙胺)的烃(优选庚烷或己烷)组成的流动相洗脱。包含各部分的产品的浓缩提供了所需的原料。

本发明的一些式 I 化合物是酸性的,它们和药学可接受的阳离子形成了盐。本发明大部分式 I 化合物是碱性的,它们和药学可接受的阴离子形成了盐。所有的这些盐都在本发明范围内,它们可以用常规方法例如按照化学计量比例,在水、非水或适当的部分水介质中稠和酸部分和碱部分来制备。通过过滤、非溶剂沉淀、接着过滤、蒸发溶剂,或者在水溶剂中、通过适当的冻干来还原盐。通过溶解在适当的溶剂如乙醇、己烷或水/乙醇混合物中,化合物可以以晶体形式获得。

本领域技术人员公认此处的某些化合物可以以几种互变异构形式存在。所有的这些互变异构形式被认为是本发明的一部分。例如式 I 化合物的所有烯醇-酮式都包括在本发明中。

另外,当本发明的式 I 化合物形成了水化物或溶剂化物,它们也在本发明的范围之内。

本发明的式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐都适合于作为抑制哺乳动物、尤其是人类的乙酰 CoA 羧化酶(ACC)活性的药物的治疗应用。因此,相信本发明的化合物通过抑制 ACC 活性和降低丙二酰 CoA 水平能提高脂肪酸在氧化组织如骨骼肌和肝脏中的利用度,还能抑制脂肪生成组织如肝脏和脂肪组织中脂肪酸再合成。结果导致了组织甘油三酯储备的损耗,最后导致身体组织包括肝脏、骨骼肌和脂肪组织胰岛素敏感性的提高、肝脏 VLDL 分泌减少,胰腺胰岛素分泌的调整。此外,相信通过提高脂肪酸的利用度,通过抑制脂肪酸再合成的增加,ACC-抑制剂的长期给药耗竭遭受低脂肪饮食的肥胖病人的肝脏和脂肪组织甘油三酯储备,导致选择性的体内脂肪损失。因此 ACC 抑制剂很好地影响了大量疾病症状,包括哺乳动物(包括人)的代谢综合征(X 综合征或胰岛素抵抗综合征)、糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化、高

血压以及冠心病。

本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐（以及联用药物——“第二种化合物”）用作治疗哺乳动物（例如人类、雄性或雌性）上述疾病/症状的药物，通过常规试验和下面描述的体外和体内试验中本发明化合物的活性得到了证明。体内试验（经本领域技术人员适当调整）可以用于确定其它胰岛素敏感化药、抗高胰岛素血症药、抗糖尿病药、抗肥胖症药、抗脂质异常药、抗动脉粥样硬化药以及本发明的化合物的活性。下面叙述的联用方案对于证明此处描述的药物（如本发明化合物）联用的有效性是有用的。这些试验也提供了为何本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药（或此处描述的其它药物）的盐可以彼此相比、具有其它已知化合物的活性的方法。这些比较的结果对于确定哺乳动物包括人的治疗这些疾病的剂量水平是有用的。

下列方案当然可以被本领域技术人员改变。

ACC1 和 ACC2 活性的直接抑制

本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的 ACC 抑制活性可以用基于标准操作的方法来证明。例如 ACC1 和 ACC2 活性的直接抑制以及这种抑制的特异性可以使用从哺乳动物肝脏获得的 ACC1 样品以及从哺乳动物骨骼肌获得的 ACC2 样品来证明。

[1] ACC1 和 ACC2 样品。基于例如 Thampy 和 Wakil (J.Biol. Chem. 260: 6318-6323; 1985)描述的标准操作，ACC1 可以从大鼠肝脏获得，ACC2 可以从大鼠骨骼肌获得。体重 150-200g 的雄性 CD 大鼠被禁食 2 天，然后喂食高蔗糖食物(AIN-76A 啮齿动物食物，Cat # D10001，Research Diets Inc., New Brunswick, NJ) 3 天，然后用 CO₂ 窒息处死。取出肝脏（用于 ACC1 标本）和骨骼肌组织（用于 ACC2 标本），用冰冷的磷酸盐缓冲盐水(PBS)冲洗，在 5 倍的均质化缓冲液（50mM 磷酸钾，pH 7.5，10 mM EDTA，10 mM 2-巯基乙醇，2mM 苄脒，0.2mM 苯甲磺酰基氟(PMSF)，亮肽素、抑肽酶和抗胰蛋白酶各 5mg/L）中、在韦林氏搅拌器里、于 4℃均质化 1 分钟。所有的后继操作都在 4℃下

进行。通过添加 50% PEG 溶液,并在 20,000 × g 离心分离 15 分钟,均浆被制成含 3% 聚乙二醇(PEG)。通过添加 50% PEG 溶液,并搅拌 5 分钟,最后的上清液被调节至含 5% PEG。在 20,000 × g 离心分离 20 分钟,收集颗粒(含 ACC 活性),用冰冷的二次蒸馏 H₂O 冲洗以除去过量的 PEG,用均质化缓冲液再悬浮至四分之一原始均浆体积。边搅拌边缓缓加入硫酸铵(200 g/升)。45 分钟以后在 20,000 × g 离心分离 30 分钟收集酶,将其再悬浮于 10 ml 50 mM HEPES、pH7.5、0.1 mM DTT、1.0 mM EDTA 和 10% 甘油中,在 G-25 柱(2.5cm × 50cm) (Pharmacia Piscataway 新泽西)上除去盐分,用相同的缓冲液平衡。去除了盐分的酶样品在 -70℃ 下以可分量保存。使用前,冷冻的 ACC1 或 ACC2 可分量被解冻、用包含 50 mM HEPES、pH7.5、10 mM MgCl₂、10 mM 柠檬酸三钾、2.0 mM 二硫苏糖醇(DTT)和 0.75mg/ml 游离脂肪酸硼烷血清白蛋白(BSA)的缓冲液稀释到 500 μg/ml,在 37℃ 预培养 30 分钟。

[2] ACC 抑制的测定。除了同工酶来源以外,测定 ACC1 抑制和 ACC2 抑制的方法是相同的。为了 ACC 活性的测定和 ACC 抑制的评价,试验化合物被溶解在二甲亚砜(DMSO)中,1 μL 等分试样被放在 0.5 ml 聚丙烯试管中。对照试管只包含 1 μL DMSO。在 37℃ 的恒温水浴中温育试管。所有的试验试管都添加 139 μL 包含 50mM HEPES、pH7.5、2.0 mM MgCl₂、2.0 mM 柠檬酸三钾、2 mM DTT、0.75 mg/ml BSA、25 μM 乙酰 CoA、4.0mM ATP 和 12.5mM KH[¹⁴C]O₃ (2×10⁶ cpm)的底物缓冲液。然后加入 10 μL 如上所述事先温育好的 ACC 部分来启动反应。7 分钟以后,加入 50 μL 6N HCl 终止反应,150 μL 反应混合物等分试样被转移到玻璃闪烁小瓶中,在 90℃ 蒸发 1 小时至干燥。然后冷却干燥的小瓶,加入 0.5 ml 水和 5.5 ml 贝克曼 Readisafe 液体闪烁液,用液体闪烁计数器测量放射性。在加入 ACC 之前加入了 HCl 的试管作为空白。

[3] ACC1 抑制相对 ACC2 抑制的特异性。抑制 ACC1 相对抑制 ACC2 的化合物的特异性可以通过比较抑制一个等分试样的 ACC1 的

50%活性所需的试验化合物的浓度和抑制一个等分试样的 ACC2 的 50%活性所需的相同化合物的浓度来确定。

培养细胞中 ACC 抑制的测量

本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的 ACC 抑制活性可以在培养的人细胞中通过使用基于标准操作的方法来证实。例如，由于 ACC 催化脂肪酸生物合成中的第一个限速步骤，这些化合物的体内活性可以通过测量本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐抑制来源于培养的哺乳动物肝细胞或培养的人 Hep-G2 细胞系(ATCC HB 8065)的肝细胞瘤细胞中的放射标记的乙酸酯的放射标记的脂肪酸形成的能力来证实。从合成（如肝脏和脂肪组织）或不合成（如骨骼肌）脂肪酸的组织中分离的细胞中的丙二酰 CoA 产物的直接评估也可以用于确定从那些组织分离的细胞中的 ACC 抑制作用。

[1] 培养细胞中脂肪酸合成抑制的测量。通过测量[2-¹⁴C]乙酸酯掺入如上所述用于评价甾醇合成的(Harwood 等人 Biochem. Pharmacol. 53: 839-864,1997 ; Petras 等人 J. Lipid Res. 40: 24-38,1999)、经过了下列修饰以允许脂肪酸合成测量的、本质上可皂化的脂质来评价培养的哺乳动物肝细胞或培养的人 Hep-G2 细胞系的肝细胞瘤细胞中脂肪酸的合成。例如，在 T-75 烧瓶中生长并经上述胰岛素处理而释放的 Hep-G2 细胞(Harwood 等人, Biochem. Pharmacol. 53: 839-864,1997; Petras 等人, J. Lipid Res. 40: 24-38,1999)被接种在密度为 1.2×10^5 细胞/井的 24 个孔平板内，并在 1.0 mL 补充的杜尔贝科最低必需培养基(DMEM)培养基(DMEM 培养基包含 10% 热灭活的胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺、40 μ g/mL 庆大霉素)中、在 37℃、5% CO₂ 培养器内保持 7 天，在第 3 天、第 5 天更换培养基。这时，培养物达到了 80-90%融稠和保持了 >90%细胞生存(Trypan 蓝染排除)。在第 8 天，去除培养基并更换新鲜的包含 1% DMSO $\pm$ 试验化合物的培养基。加入化合物以后，立即加入 25 μ L 包含 4 μ Ci [2-¹⁴C]乙酸酯(56 mCi/mmol)的培养基到每一个孵育孔中。然后用帕拉胶膜密封以避免蒸发，在 37℃轻轻摇晃，孵育细胞

6 小时。孵育以后, 在每一孔中加入 5N KOH 的 MeOH 溶液使样品皂化, 接着先在 70℃ 孵育 2 小时, 然后室温通宵孵育。混合物被转移到玻璃圆锥管里, 用 4.5 ml 己烷提取三次以去除非皂化的脂质(如胆固醇、后-角鲨烯胆固醇前体和其它非皂化的脂质)。加入 0.5 ml 12M HCl 将剩余的水相(含脂肪酸钠盐)酸化到 $\text{pH} < 2$ 。最终混合物被转移到玻璃圆锥管里, 并用 4.5 ml 己烷提取三次。聚集的有机部分(含质子化了的脂肪酸)在氮气下干燥, 重新悬浮于 50 μL 氯仿: 甲醇=1:1(v/v)的溶液中, 再加入到硅胶 60C TLC 板的 $1 \times 20 \text{ cm}$ 的道上。含非放射性脂肪酸的道被包含在选择性 TLC 板上作为分离标记。用己烷: 乙醚: 乙酸(70: 30: 2)展开 TLC 板, 空气干燥, 显像, 使用报告放射性峰位置和积分峰面积的 Berthold 线性放射性分析器(Berthold, Gaithersburg, MD, USA)来分析放射性脂肪酸。试验化合物对脂肪酸合成的抑制可以表示成在 37℃ 孵育 6 小时期间, 减少 50% 掺入到可皂化的脂质中的 $\text{dpm}[2\text{-}^{14}\text{C}]$ 乙酸酯所需的浓度。

[2] 培养的细胞中丙二酰 CoA 产物抑制的测量。在纯化的脂肪酸合成酶和放射标记的乙酸酯的存在下, 通过化学计量转换成放射标记的棕榈酸酯, 对从合成(如肝脏和脂肪组织)或不合成(如骨骼肌)脂肪酸的组织中分离的细胞中的丙二酰 CoA 产物的直接评估, 如上所述(McGarry 等人 J. Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978)也可以用于确定从那些组织分离的细胞中的 ACC 抑制作用。当涉及整个组织时, 方法如下所列, 本领域技术人员很容易使方法适应培养的细胞。

实验动物 ACC 抑制的急性体内评估

本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的 ACC 抑制活性可以使用基于标准操作的方法, 通过评价它们抑制肝脂肪酸产生和刺激整个身体脂肪酸氧化的能力来被体内地证实。例如, 由于 ACC 催化脂肪酸生物合成的第一个限速步骤, 可以通过测量本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐抑制被治疗哺乳动物的肝脏中放射标记的乙酸酯形成放射标记的脂肪酸来证明这些化合物的体内

活性。

合成（如肝脏和脂肪组织）或不合成（如骨骼肌）脂肪酸的组织中来源于放射标记的乙酸酯的放射标记的丙二酰 CoA 产物的直接评估，也能用于确定那些组织中的 ACC 抑制。由于作为 ACC 抑制结果的降低的丙二酰 CoA 水平减缓了丙二酰 CoA 介导的、催化线粒体脂肪酸氧化的限速反应的肉毒碱-棕榈酰转移酶 1 (CPT1) 的反馈抑制，象通过降低被治疗动物的呼吸商所作的评价那样，本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的体内活性可以通过测量它们提高作为能源的脂肪酸的利用度的能力来证实。

[1] 实验动物的脂肪酸合成抑制的测量。[2-¹⁴C] 乙酸酯掺入动物(如 CD1 小鼠、C57BV6J-ob/ob 小鼠、Sprague Dawley 大鼠(购自 Charles River Boston、MA 或 Jackson Labs Bar Harbor, 缅因州))肝脏的可皂化的脂质中可以被测量，如上所述对肝甾醇合成的评估(Harwood 等人 Biochem. Pharmacol, 40: 1281-1293, 1990 ; Harwood 等人 Biochem. Pharmacol. 53: 839- 864, 1997), 进行下列修饰以评估脂肪酸合成。例如, 对 Sprague Dawley 大鼠每 40 g 体重给药 0.1 ml 赋形剂(例如水或 0.5% 甲基纤维素水溶液) ± 试验药物的口服药丸。化合物给药四分之一个小时以后, 动物接受 0.5 ml [2-¹⁴C] 乙酸酯(64 μCi/ml ; 57 mCi/mmol) 的腹膜内注射。放射标记给药四分之一个小时以后, 用 CO₂ 窒息处死动物, 取出两片 0.75g 肝脏薄片, 于 70℃ 在 1.5ml 2.5M NaOH 中皂化 120 分钟。皂化以后, 2.5 ml 纯 EtOH 被加到每一样品中, 混和溶液并通宵保持。然后在每一样品中加入 4.8 ml 石油醚, 混合物先被剧烈振荡 2 分钟, 然后在 bench-top Sorvall 里于 1000 × g 离心分离 5 分钟。得到的包含不可皂化脂质(如胆固醇、后-角鲨烯胆固醇前体和其它不可皂化的脂质)的石油醚层被去除并丢弃。剩下的水层(含脂肪酸钠盐)用 0.6ml 12M HCl 酸化至 pH < 2, 用 4.8 ml 石油醚萃取两次。聚集的有机部分(含质子化了的脂肪酸)被转移到液体闪烁小瓶中, 在氮气下干燥, 溶于 7 ml 水溶胶液体闪烁液中, 用液体闪烁计数器评估放射性。试验化合物对脂肪酸合成的抑制被表示成在放射标记的乙酸酯注射和 CO₂ 窒息的 1 小时

间隔内, 减少 50% 掺入到可皂化的脂质中的 dpm[2-¹⁴C]乙酸酯所需的浓度。

[2] 实验动物的丙二酰 CoA 产物抑制的测量。在纯化的脂肪酸合成酶和放射标记的乙酰 CoA 的存在下, 通过化学计量转换成放射标记的棕榈酸酯, 从对合成(如肝脏和脂肪组织)或不合成(如骨骼肌)脂肪酸的组织中丙二酰 CoA 产物的直接评估, 如上所述(McGarry 等人 J.Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978)也可以用于确定那些组织中的 ACC 抑制作用。如上述[1]实验动物脂肪酸合成抑制作用的测量所述, 动物用赋形剂 ± 试验化合物处理。简单地说, 试验在带塞的玻璃试管中重复进行两次。反应混合物包括 1.025ml 200mM 磷酸钾缓冲液(pH = 7.0)、2.5 mM 二硫苏糖醇、2.0 mM EDTA、0.2 mM NADPH、1mg/ml 不含脂肪酸的牛血清白蛋白、4.4 uM [3H]乙酰 CoA (~ 150,000 dpm/nmol)和适量的丙二酰 CoA 标准或试验组织提取物。组织提取物从组织(如肝脏和骨骼肌)中制备, CO₂ 窒息后 10 秒钟内冷冻夹住组织, 开始先在液氮下将组织研磨成粉, 然后用 5 ml 6%(w/v)的 HClO₄ 提取 1 g 粉末化的组织, 用 KOH 中和提取物至 pH 6.0, 离心分离以除去颗粒残渣。加入 25 mU 纯化的脂肪酸合成酶启动反应。37℃ 孵育 45 分钟以后, 加入 25 uL 70%(w/v)的 HClO₄ 终止反应, 然后在每一试管中加入 1 ml EtOH、再加入 5 ml 石油醚来提取初生的棕榈酸酯。剧烈混和 30 秒后离心以使相分离, 石油醚相被转移到又一个包含 2 ml 水的玻璃试管中, 振荡, 再离心分离, 2.0 ml 石油醚相被转移到液体闪烁小瓶中, 干燥, 加入 10 ml 水溶胶液体闪烁液以后在液体闪烁计数器中评价放射性。既不包含丙二酰 CoA 也不包含肝脏萃取物的空白被包含在每一系列的测定中, 从所有的值中扣除。试验化合物对丙二酰 CoA 产物的抑制被表示成在 37℃ 孵育 45 分钟期间, 减少 50% dpm[2-¹⁴C]乙酰 CoA 掺入到棕榈酸酯中所需的浓度。

[3] 大鼠脂肪酸氧化刺激的测量。本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的 ACC 抑制活性也可以用基于标准操作的方法, 通过体内评价 ACC 抑制以增加脂肪酸利用度的能力来进一步证

实。例如，从碳水化合物的氧化变化到脂肪酸的氧化期间，或从脂肪酸合成变化到氧化期间，存在呼吸商(RQ) ($= \text{CO}_2 \text{ 产生} / \text{O}_2 \text{ 消耗}$) 的降低。因为脂肪酸比碳水化合物(如葡萄糖)处于更降低的状态，每产生一个 CO_2 会有更多的氧气消耗，因此 RQ 降低。如果动物仅利用碳水化合物， $\text{RQ} = 1.0$ ，然而，动物仅利用脂肪酸， $\text{RQ} = 0.7$ 。因此，动物(包括人和共生的动物)的 RQ 是所利用燃料类型的间接量度。间接测热法是相关领域技术人员常用的测量动物包括人的 RQ 的方法。

本领域技术人员知道降低的 RQ 和从碳水化合物氧化到脂肪酸氧化的伴随的燃料利用度的变化可能降低身体脂肪储备，对于治疗例如肥胖症、代谢综合征和糖尿病是有用的。

本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐产生 RQ 反应减少的能力可以根据下列方案得到证明。体内筛查被用来评价 ACC 抑制剂化合物的效力，用作整个身体氧气消耗、 CO_2 产生和 RQ 的效力端点测量。该方案包括给 Sprague Dawley 大鼠服用单剂量化合物。体重范围大约 350-400 g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠在研究开始之前在标准实验室条件下饲养。

在测试化合物的那一天，使用切断电路和间接热量计(Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204)来测量氧气消耗和 RQ。在每一个实验之前，用 N_2 气和气体混合物(大约 0.5% CO_2 、大约 20.5 % O_2 、大约 79 % N_2)校准 Oxymax 气体传感器。从饲养笼中取出实验大鼠并记录它们的体重。大鼠被放在 Oxymax 密封舱里($43 \times 43 \times 10 \text{ cm}$) (每舱一只大鼠)，将舱放在活动监视器里，通过舱的空气流速被设定在大约 1.6 L/分。Oxymax 软件基于通过舱的空气流速和内外舱门氧气含量的差别来计算大鼠氧气消耗(mL/kg/h)。活动监视器有 15 个红外线光束，每个轴线之间分开大约 1 英寸的距离，当两个连续的光束被切断时记录流动活性，结果以计数形式记录。

大约每 10 分钟测量基线氧气消耗、RQ 和流动活性，持续大约 1 到 3.5 小时。获得基线数据以后，打开舱，用口服强饲法给药一个剂量的试验化合物和赋形剂。试验化合物被溶解在包含大约 0.5 % 甲基纤维

素的水溶液的赋形剂或其它赋形剂中。剂量体积大约是 1 ml。给药后，大鼠又被放回 Oxyman 舱里，关上舱盖，每 10 分钟测量一次，持续大约 3 到 6 小时。通过给药前（不包括前 5 个值和流动活性超过 100 计数的时间段获得的值）的基线平均值来划分给药后（不包括在流动活性超过 100 计数的时间段获得的值）的平均值，计算每一只大鼠的 RQ 响应试验化合物或赋形剂的变化，用 RQ 的 % 变化来表示数据。

实验动物的亚慢性和慢性效力

本发明的化合物作为高胰岛素血症逆转剂、胰岛素敏感剂、抗肥胖症药和抗动脉粥样硬化剂很容易适合临床应用。这种活性可以通过降低胰岛素水平、减弱升高和/或加速降低响应口服葡萄糖刺激的胰岛素和葡萄糖的水平、减轻体重和/或减少身体组成（如减少身体脂肪的百分含量）、减少脂质在血管壁上的沉积的试验化合物的量相对于不含试验化合物的对照赋形剂在哺乳动物，例如给予试验化合物之前和给予试验化合物期间用食物、高蔗糖食物或高脂肪食物喂养 3-8 周的 Sprague Dawley 大鼠或雄性 ob/ob 小鼠或胆固醇喂养的兔子中的量来确定。

由于血液胰岛素的浓度和促进血管细胞生长以及增加的肾钠潴留有关（除了其它作用如葡萄糖利用度的增加以外），这些作用已知是高血压的原因，本发明化合物通过低胰岛素血症作用的优点来预防、阻止和/或使高血压退行。

[1] 在大鼠和小鼠中抗糖尿病效力的亚慢性评估。本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的抗糖尿病效力可以使用基于标准操作的方法，通过评价它们的抗高胰岛素血症效力和胰岛素敏感效力得到证明。例如，这些化合物的抗高胰岛素血症效力和胰岛素敏感效力可以在试验化合物给药之前或给药期间随意喂养标准啮齿动物食物(AIN-76A 啮齿动物食物；Cat #D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ)、高蔗糖食物(Cat#D12451, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ)或高脂肪食物 3-4 周的 Sprague Dawley 大鼠中得到证明，或在随意喂养标准啮齿动物食物的 4-8 周龄雄性 C57BL/6J-ob/ob

小鼠(获得自 Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)中得到证明。使用 S. D.、B.I. D.或 T.I. D.剂量计划或通过使用粉碎了的上述食物喂食,通过口服强饲法用水或者用 0.25%甲基纤维素水溶液给药,用试验化合物处理动物 1 到 8 周。

对于评价式 I 化合物抗高胰岛素血症效力的研究,从未麻醉的大鼠的尾静脉、或未麻醉的小鼠的后眼窝窦、或从大鼠或小鼠的腔静脉收集血液,放到 0.5 ml 血清分离管中。新鲜收集的样品于室温下 $10,000 \times g$ 离心分离两分钟,血清上清液在 -80°C 保存直到分析的时候。使用购自 Binax, 南波特兰, ME 的 Equate[®] RIA INSULIN 药盒(如厂商所说明的双抗体方法)确定血清胰岛素浓度。变分的交互分析系数 $\leq 10\%$ 。通过对试验化合物组和赋形剂处理的对照组之间的平均血清胰岛素浓度的统计学分析(不成对 t-检验)来确定试验化合物的血清胰岛素降低活性。

对于评价试验化合物胰岛素敏感效力的研究,在研究期间的不同时间,口服或腹膜内给予绝食的动物 1.0 g/kg 体重的葡萄糖药丸,在葡萄糖给药后 2 小时内的不同时间,从未麻醉的大鼠的尾静脉或未麻醉的小鼠的后眼窝窦收集血液,放到 0.5 ml 血清分离管中。新鲜收集的样品于室温下 $10,000 \times g$ 离心分离两分钟,血清上清液在 -80°C 保存直到分析的时候。使用上述 Equate[®] RIA INSULIN 药盒确定血清胰岛素浓度。使用 Abbott VP[™](Abbott 实验室,诊断学系,欧文, TX)和 VP Super System[®] 自动分析器(Abbott 实验室,欧文, TX),或通过 Abbott Spectrum CCX[™](Abbott 实验室,欧文, TX),使用 A-Gent[™]Glucose-UV 试验试剂系统(Abbott 实验室,欧文, TX)(Richterich 和 Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101: 860 (1971)的方法的改良)来确定血清葡萄糖的浓度。通过对试验化合物组和赋形剂处理的对照组之间的胰岛素和葡萄糖峰浓度的平均差异以及分别达到峰水平以后胰岛素和葡萄糖从血浆中的清除速率的统计学分析(不成对 t-检验)来确定试验化合物的血清胰岛素敏感活性。

对于评价试验化合物脂质降低效力的研究,在研究期间的不同时间或处死实验动物(CO_2 窒息)的时候,从未麻醉的大鼠的尾静脉、或未

麻醉的小鼠的后眼窝窦、或从大鼠或小鼠的腔静脉收集血液,放到 0.5 ml 血清分离管中。新鲜收集的样品于室温下 $10,000 \times g$ 离心分离两分钟,血清上清液在 -80°C 保存直到分析的时候。使用 Abbott VPTM 和 VP Super System[®] 自动分析器(Abbott 实验室,欧文, TX)、或 Abbott Spectrum CCXTM (Abbott 实验室,欧文, TX),使用 A-GentTM 甘油三酯试验试剂系统(Abbott 实验室,诊断学系,欧文, TX) (脂肪酶-偶联的酶方法, Sampson 等人 Clinical Chemistry 21 : 1983 (1975)的改良方法)确定血清甘油三酯。使用 Abbott VPTM 和 VP Super System[®] 自动分析器(Abbott 实验室,欧文, TX)、和 A-GentTM 胆固醇试验试剂系统(胆固醇酯酶-偶联的酶方法; Allain 等人 Clinical Chemistry 20 : 470 (1974) 的改良方法),使用 100 和 300 mg/dl 标准品来确定血清总胆固醇水平。使用适用于 Abbott VPTM 和 VP Super System[®] 自动分析器(Abbott 实验室,欧文, TX)、或 Abbott Spectrum CCXTM (Abbott 实验室,欧文, TX)的、购自 Amano International Enzyme Co., Inc.的试剂盒来确定血清游离脂肪酸的浓度。通过对试验化合物组和赋形剂处理的对照组之间的平均血清甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸浓度的统计学分析(不成对 t-检验)来确定试验化合物的血清甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸降低活性。

[2]大鼠和小鼠中的抗肥胖症效力的亚慢性评估。本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的抗肥胖症效力可以通过评价它们产生体重减轻、身体脂肪百分含量减少和血浆瘦素水平降低的效力来证明。

例如,试验化合物对体重减轻、身体脂肪百分含量减少和血浆瘦素水平降低的效力可以在给予试验化合物之前和期间随意喂养了 3-4 周标准啮齿动物食物、高蔗糖食物(AIN- 76A 啮齿动物食物; Cat # D10001, Research Diets Inc., 新不伦瑞克德, NJ)或高脂肪食物(Cat # D12451, Research Diets Inc., 新不伦瑞克德, NJ)的 Sprague Dawley 大鼠中得到证明,或在随意喂养标准啮齿动物食物的 4-8 周龄的雄性 C57BL/6J-ob/ob 小鼠(获得自 Jackson Laboratory, 巴港, ME)中得到证明。使用 S. D.、B.I. D.或 T.I. D.剂量计划或通过使用粉碎了的上述食物

喂食,通过口服强饲法用水或者用 0.25%甲基纤维素水溶液给药,用试验化合物处理动物 1 到 8 周。

通过对比试验化合物处理前后的总体重可以很容易地评估总体重流失。为了评估体重流失和身体组成的改变(如身体脂肪百分含量的改变和瘦体重比胖体重的比例),治疗动物和对照动物被轻度麻醉,用装备有“区域高分辨率扫描”软件的双能量 X 射线吸收仪(DEXA, QDR-1000/W, Hologic Inc., 沃尔瑟姆, MA)扫描。调节扫描场面积以适应待评估的动物的大小。分辨率是 0.0254×0.0127 cm, 扫描速度是 7.25 mm/秒。通过对试验化合物组和赋形剂处理的对照组之间的平均总体重、身体脂肪百分含量以及胖体重比瘦体重的比例的统计学分析(不成对 t-检验)来确定试验化合物降低总体重、身体脂肪百分含量以及胖体重比瘦体重的比例的活性。

血浆瘦素水平的改变和身体脂肪百分含量的改变大致平行,因此是评估抗肥胖症效力的有用标志物。为了评价血浆瘦素水平响应试验化合物的处理的改变,在研究期间的不同时间或处死动物(CO_2 窒息)的时候,从未麻醉的大鼠的尾静脉、或未麻醉的小鼠的后眼窝窦、或从大鼠或小鼠的腔静脉收集血液,放到 0.5 ml 血清分离管中。新鲜收集的样品于室温下 $10,000 \times g$ 离心分离两分钟,血清上清液在 -80°C 保存直到分析的时候。使用购自 LINCO, St Charles, MO 的 LINCO 小鼠瘦素 RIA 药盒(Cat # RL-83K; 如厂商所说明的双抗体法)确定血浆瘦素浓度。用通过对试验化合物组和赋形剂处理的对照组之间的平均血浆瘦素浓度的统计学分析(不成对 t-检验)来确定试验化合物降低血浆瘦素的活性。

[3] 兔子的抗动脉粥样硬化效力的慢性评估。为了证明本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的抗动脉粥样硬化的效力,可以通过降低兔子大动脉内脂质沉积所需的试验化合物的量来确定它们的抗动脉粥样硬化作用。用含 0.2%胆固醇和 10% 椰子油的食物喂养雄性新西兰白兔 4 天(每天喂一次)。从兔子耳缘静脉取血,从这些样品中确定血浆总胆固醇的值。然后将兔子分配到治疗组,每一组的总血浆胆固醇浓度、HDL 胆固醇浓度、和/或甘油三酯浓度具有相近的平

均 $\pm$ SD。分好组后, 试验化合物作为食物混和物或在一小片明胶基质的糖膏上每日剂量给药。对照兔子只接受剂量给药的赋形剂, 也是食物或明胶糖膏形式。在整个研究过程中, 连同试验化合物给药一起持续给予胆固醇/椰子油食物。在研究过程的任何时候通过从耳缘静脉获得的血液可以确定血浆胆固醇和/或甘油三酯的值。3-5个月以后, 处死兔子, 将大动脉从胸弓移动到髂支动脉处。清除大动脉的动脉外膜、纵向切开, 然后用 Holman 等人描述的苏丹 IV 染色(Lab. Invest. 1958, 7, 42-47)。使用 Optimas 图象分析系统(Image Processing Systems), 用密度测定法来表示被染色表面积的百分比。接受化合物组与对照组兔子相比较, 被染色表面积的百分数减少了, 说明了降低了的脂质沉积。

可以通过任何全身和/或局部传输化合物的方法进行本发明化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的给药。这些方法包括口服途径、胃肠外、十二指肠内途径等。一般地, 本发明的化合物口服给药, 但也可以采用胃肠外给药(如静脉内、肌肉内、皮下或脊髓内), 例如, 当口服给药不合适或患者不能吞咽药物时。

一般来说, 本发明化合物所用的量要足以达到需要的治疗效果。

一般来说, 本发明式 I 化合物、它们的前药以及这些化合物和前药的盐的有效剂量是大约 0.001 到大约 100 mg/kg/天, 优选大约 0.01 到大约 10 mg/kg/天。

与 ACC 抑制剂协同使用的联合药物的所用剂量要对治疗的适应证有效。可以通过如上面引用的以及此处提供的那些标准试验来确定该剂量。联合药物可以同时给药, 也可以按任何顺序顺序给药。

例如, HMG-CoA 还原酶抑制剂的有效剂量通常是大约 0.01 到大约 100 mg/kg/天。

本发明的化合物通常以包含至少一种本发明化合物、连同药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物的形式给药。因此, 本发明的化合物可以单独给药, 也可以以任何常规的口服、胃肠外、直肠或透皮剂量形式给药。

对于口服给药来说, 药物组合物可以是溶液、悬浮液、片剂、药丸、

胶囊和粉末等形式。包含各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钠和磷酸钙的片剂连同各种崩解剂如淀粉优选马铃薯或木薯淀粉和某些复合硅酸盐一起，加上粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶是可以使用的。另外，润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉对于制备片剂通常是很有用的。同样类型的固体成分也可以在软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中用作填充剂。其中优选的原料包括乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)，以及高分子量的聚乙二醇。优选的制剂是油溶液或油悬浮液，如橄榄油、MiglyolTM或 CapmulTM，或软明胶胶囊。也可以加入抗氧化剂以预防长期的适当降解。当口服给药需要水悬浮液和/或酞剂时，本发明的化合物可以和各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和各种类似的混和来结合。

对于胃肠外给药，可以采用芝麻油或花生油溶液或丙二醇水溶液，以及相应的水溶性盐的灭菌水溶液。如果需要的话，这种水溶液可以被适当地缓冲，液体稀释剂首先被足量的盐水或葡萄糖等张。这些水溶液尤其适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射。其中，所采用的灭菌水介质都很容易用本领域技术人员熟知的标准技术获得。

对于透皮给药（例如局部的），制备稀释灭菌的水溶液或部分水溶液（通常是大约 0.1%到 5%浓度），或者和上述胃肠外溶液类似。

含有确定量活性成分的各种药物组合物的制备方法是已知的，或对本领域技术人员来说，在现有技术的启发下是显而易见的。至于制备药物组合物的方法实例，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 19th Edition (1995)。

本发明的药物组合物可以包含 0.1%-95%的本发明化合物，优选 1%-70%。无论如何，待给药的组合物或制剂都会包含治疗待治疗患者的疾病/症状如动脉粥样硬化有效量的本发明化合物。

由于本发明有一个方面涉及可以分别给药的活性成分联用，来治疗此处描述的疾病/症状，本发明也涉及药盒形式的联用的分离药物组合物。药盒包括两个单独的药物成分：式 I 化合物、其前药或该化合物或前药的盐，以及上述第二种化合物。药盒包含了容纳单独成分的方法，

例如包含容器、分开的瓶子或分开的箔。通常药盒包含单独组分的给药说明书。当单独的组分优选以不同的剂量形式（如口服和胃肠外）分别给药时、以不同的剂量间隔分别给药时或者当处方医师需要联合的个别组分的滴定时，药盒形式是特别优选的。

这种药盒的一个实例是所谓的水泡眼。在包装工业中，水泡眼是熟知的，并被广泛用于药物单位剂量形式（片剂、胶囊等）的包装。透明塑料罩通常由一片覆盖有金属箔的相对硬的材料、优选由透明塑料材料组成。凹陷处具有待包装的片剂或胶囊的大小或形状。接下来，片剂或胶囊被放在凹陷处，相对硬的材料薄片对着塑性金属箔的一面（和说明书相反的那一面）被密封，中间行成了凹陷。结果片剂或胶囊被密封在塑性金属箔和薄片之间的凹陷处。优选地，薄片的长度为可以用手在凹陷处施加压力，由此在薄片的凹陷位置形成开口，使片剂或胶囊可以从水泡眼中取出来。通过那个开口，片剂或胶囊可以被取出来。

可能想要在药盒上提供记忆帮助，例如以片剂或胶囊旁边的数字的形式，数字与详细说明的片剂或胶囊将被服用的计划的天数相一致。这种记忆帮助的另一个实例是印刷在卡片上的日历，例如下面的“第一周，星期一、星期二、……等等……第二周，星期一、星期二、……”等等。记忆帮助的其它变化是很显然的。“每日剂量”可以是在特定的日子里将被服用的单个片剂或胶囊或者数个药丸或胶囊。本发明化合物的每日剂量也可以由一个片剂或胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量可以由数个片剂或胶囊组成，反之亦然。记忆帮助应该反映出这一点。

在本发明的另一个具体实例中，提供计划分配每日剂量的药剂师按照他们预期使用的顺序一次一个人。优选地，药剂师装配有记忆帮助，以更方便的适应这种计划。这种记忆帮助的一个例子是机械计数器，它指示已经分配好的每日剂量的数目。这种记忆帮助的另一个例子是装有液晶读出器或听得见的提示信号的电池驱动的微型芯片存储器，例如，它读出已经服用过的最后一个每日剂量剂量的日期和/或当要服用下一次剂量时提醒人们。

单独或彼此联合或与其它化合物联合的本发明的化合物以常用制

剂的形式给药。下列制剂实施例只是说明性的，并不想要限制本发明的范围。

在下面的制剂中，“活性成分”指的是本发明的化合物，或本发明的适当联合物。

制剂 1：明胶胶囊

使用下列成分制备硬明胶胶囊：

成分	数量(mg/胶囊)
活性成分	0.25-100
淀粉，NF	0-650
可流动的淀粉粉末	0-50
流动性 350 厘沱的硅氧烷	0-15

使用下列成分制备片剂：

制剂 2：片剂

成分	数量(mg/片)
活性成分	0.25-100
微晶纤维素	200-650
热解法二氧化硅	10-650
硬脂酸	5-15

混和各组分，压缩成片。

可选择地，每片包含 0.25-100 mg 活性成分的一片剂如下制备：

制剂 3: 片剂

成分	数量(mg/片)
活性成分	0.25-100
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮 (10%水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1

活性成分、淀粉和纤维素过 45 号网眼美国筛，彻底混和。聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混和，然后过 14 号网眼美国筛。这样制备的颗粒在 50 °C-60 °C 干燥并过 18 号网眼美国筛。羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉先过 60 号网眼美国筛，再加到颗粒中，混和后在压片机上压片以生产片剂。

每 5ml 剂量中包含 0.25-100 mg 活性成分的悬浮液如下制备:

制剂 4: 悬浮液

成分	数量(mg/5 ml)
活性成分	0.25-100 mg
羧甲基纤维素钠	50 mg
糖浆	1.25 mg
苯甲酸溶液	0.10 mL
调味剂	q.v.
着色剂	q.v.
纯净水加至	5 ml

活性成分过 45 号网眼美国筛，与羧甲基纤维素钠和糖浆混和以形成均匀的糊。苯甲酸溶液、调味剂和着色剂用一些水稀释，搅拌。然后加入足量的水得到所需的体积。

制备包含下列成分的气雾剂溶液:

制剂 5: 气雾剂

成分	数量(%重量)
活性成分	0.25
乙醇	25.75
推进剂 22 (氯二氟甲烷)	70.00

活性成分和乙醇混和, 混合物加到一部分推进剂 22 中, 冷却到 30 °C, 转移到填充装置中。然后将所需量装到不锈钢容器中, 并用剩余的推进剂稀释。然后装上和容器相匹配的阀单位。

如下制备栓剂:

制剂 6: 栓剂

成分	数量(mg/栓)
活性成分	250
饱和脂肪酸甘油酯	2,000

活性成分过 60 号网眼美国筛, 悬浮在已经用最小必需热量加热融化了的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标准的 2 g 大小的栓剂模具中并冷却。

如下制备静脉内制剂:

制剂 7: 静脉内溶液

成分	数量
溶于 1% 乙醇的活性成分	20 mg
Intralipid™ 乳剂	1,000 mL

上述成分的溶液以每分钟大约 1 mL 的速度对患者静脉内给药。

如下制备软明胶胶囊:

制剂 8: 含油的软明胶胶囊制剂

成分	数量(mg/胶囊)
活性成分	10-500
橄榄油或 Miglyol™ 油	500-1000

上述活性成分也可以是联用药物。

一般实验方法

在室温下, 在 Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, CA)、 Bruker AM-300 光谱仪(Bruker Co., 比尔里卡, MA)、 Varian Unity 400 或 Bruker DRX500 (Bruker Co., 比尔里卡, MA)上记录 NMR 谱。化学位移被表示成相对于外标(四甲基硅烷)的每百万的份数(δ)。峰形记录如下: s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰, 前缀 br 表示加宽的信号。通过(1) 交互阳离子和阴离子模式的大气压力化学电离(APCI), 使用 Fisons Platform II 光谱仪或 Micromass MZD 光谱仪(Micromass, Manchester, UK), 或者(2) 交互阳离子和阴离子模式的电子喷雾电离, 使用带有 Gilson LC-MS 连接(Gilson Instruments, 米德尔顿, WI)的 Micromass MZD 光谱仪(Micromass, 曼彻斯特, UK)来获得质谱。当含氯的离子或含溴的离子的强度被记录时, 观察到了预期的强度比(含 ^{35}Cl 的离子/含 ^{37}Cl 的离子大约是 3: 1, 含 ^{79}Br 的离子/含 ^{81}Br 的离子是 1: 1), 只给出了较低质量离子的位置。通常发现, 式 I 化合物以酰胺旋转异构体的混合物的形式存在, 它引起较复杂的 NMR 谱。在这种情况下, 下面记录的 NMR 谱可能是不完全的, 只提供了已被明确定义了的信号。

用 Baker 硅胶(40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.)或硅胶 60(40-63 μm) (EM Sciences, Gibbstown, N. J.)进行柱色谱法。用 Flash 40 柱(Biotage, Dyar Corp., Charlottesville, VA)进行闪式色谱法(flash chromatography)。用 Chromatron (型号 7924T, Harrison Research, Palo Alto, CA)进行径向展开色谱法。除非特别说明, 试剂都是从商业渠

道获得。Aldrich 化学制品公司(密尔沃基, WI)提供的二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯和二氯甲烷是无水级的。术语“浓缩的”和“蒸发的”指的是在水浴温度低于 45℃的旋转蒸发器上, 在 5-200 mm 汞柱压力下去除溶剂。缩写“min”和“h”分别表示“分钟”和“小时”。

中间体 1

(3R)-[1,4']双哌啶基-3,1'-二羧酸 1'-叔丁酯 3-乙酯

在氮气下将四异丙醇钛(1.25 eq, 23mL)加到叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(12.40 g, 62.2mmol)和(R)-乙基 3-哌啶甲酸酯(1.05 eq, 65.3 mmol, 10.27 g)的混合物中。形成了粘稠、澄明的金黄色溶液。1 小时后加入氰基硼氢化钠(0.7eq, 2.74 g)的无水乙醇溶液(65 mL)。发生放热反应, 出现了气体挥发。在室温下通宵搅拌溶液, 然后缓慢加水(13mL), 连同其它必要的乙醇, 让搅拌继续进行。搅拌混合物 30 分钟, 然后用带大衬垫的 Celite®过滤, 用乙醇冲洗。蒸发滤出液直至干燥, 加入甲苯, 再次蒸发直至干燥。在 150 g 硅胶的色谱上用 5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 纯化残余物。合并包含产物的部分, 蒸发至干燥, 放置后得到变成半固体的一种油。产物溶解在二氯甲烷里, 用稀氢氧化钠溶液冲洗, 去除含钛的杂质, 通经无水硫酸钠干燥, 蒸发得到 21.14 g 无色油状的标题化合物(含少量来自酯交换反应的异丙酯)。

MS: 341.3 [M+H]⁺实测值

¹H-NMR(CDCl₃) δ 4.12 (brs, 2H), 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.98-2.89 (m, 1 H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1 H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

中间体 2

(3R)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯二盐酸盐

在氮气下将[1,4']双哌啶基-3,1'-二羧酸 1'-叔丁酯 3-乙酯(21.14 g、包含一些异丙酯)溶于乙酸乙酯(80 mL), 冷却到-78℃, 通入氯化氢几分

钟，直至溶液饱和。将溶液升温至室温，考虑到气体挥发，在含水的洗气瓶中收集气体。3 小时后，在干燥的氮气流中蒸发溶液至干燥，得到标题化合物的白色固体。

MS: 241.3 $[M+H]^+$ 实测值

中间体 3

蒽-9-羧基氯

将蒽-9-羧酸(用乙醇重结晶, 12.05 g, 54.3 mmol)悬浮在氯仿(60 mL, Aldrich, 戊烯稳定化)和亚硫酸氯(12 mL)的混合物中，在回流条件下加热直到获得澄清溶液(大约 30 分钟)。减压蒸馏去除溶剂，将剩余的热油溶解在甲苯(20 mL)中，加入己烷(100 mL)。冷却到室温后过滤收集结晶产物，然后在高真空中氮气流下干燥，以得到标题化合物的黄色固体(7.69 g, 59%)。在这一部分中提到的非商购的羧酸如下制备。如果需要，可以用上述亚硫酸氯将它们转变成相应的羧基氯。

中间体 4

9-菲酸 (phenanthroic acid)

将 9-溴菲(7.78 mmol, 2.0 g)、镁屑(18.5 mmol, 0.45 g)和碘结晶加到无水四氢呋喃 (10 mL)中。回流加热混合物 1 小时，然后冷却。在无水四氢呋喃下将混合物轻轻倒入干冰小丸混合物中。剧烈反应发生，形成了白色沉淀。在缓缓的氮气流中通宵蒸发混合物，然后用 2M 盐酸搅拌残余物。过滤收集固体，用乙醇重结晶得到标题化合物(1.09 g, 63%)。

MS: 221.2 $[M-H]^-$

中间体 5

2-吡啶-4-基-6-三氟甲基-喹啉-4-羧酸

将 4-三氟甲基苯胺(0.088 mol, 11.05 mL)的二氯甲烷溶液(300 mL)加到装有搅拌子、温度计和 2 个漏斗的三颈瓶中。溶液冷却到-70℃，将次氯酸叔丁酯(0.088 mol, 9.95 mL)的二氯甲烷溶液(20 mL)在 30 分钟

内逐滴加入，温度保持在 -60°C 。在 -70°C 搅拌混合物 1 小时，将甲基硫烷基乙酸甲酯(0.088 mol, 9.52 mL)的二氯甲烷溶液(20 mL)在 30 分钟内逐滴加入，温度保持在 -65°C 。在 -70°C 搅拌反应混合物 1 小时。在混合物升温至室温前，在 -70°C 逐滴加入三乙胺(0.088 mol, 12.3 mL)，持续搅拌 30 分钟。1 小时后在室温下真空蒸发二氯甲烷，将乙醚(200 mL)加到残余物中，接着加水(150 mL)。分离乙醚层，加入 1 N 盐酸(50 mL)，在室温下搅拌混合物 16 小时。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，真空去除溶剂。在硅胶色谱上用二氯甲烷、19: 1 二氯甲烷-乙酸乙酯和 9: 1 二氯甲烷-乙酸乙酯依次洗脱纯化残余物，得到 3-甲基硫烷基-5-三氟甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮的黄色固体(12.9 g, 59%)。

将 N-氯琥珀酰亚胺(1.5 eq, 4.87 g, 36.46 mmol)加到 3-甲基硫烷基-5-三氟甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮(6 g, 24.29 mmol)的氯仿溶液里(100 mL)。室温搅拌 2 小时以后，用带衬垫的 Celite® 过滤去除沉淀物，真空去除溶剂。残余物溶解在四氢呋喃(30 mL)中，并加到由红色的氧化汞(II) (1.0 eq, 5.26 g, 24.29 mmol)溶解在加入了三氟化硼醚化物(1.0 eq, 2.99 mL)的四氢呋喃 (80 mL)和水(20 mL)的混合物制备的溶液中。室温下通宵搅拌溶液，然后用带衬垫的 Celite® 过滤，用四氢呋喃冲洗。用二氯甲烷萃取溶液(4 × 100 mL)，合并的有机层通经无水硫酸钠过滤，真空去除溶剂。在硅胶色谱上用 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱，纯化残余物，得到 5-三氟甲基-1 H-吲哚-2, 3-二酮(2.79 g, 53%)的黄色固体。将 1 M 氢氧化钠(15 mL)加到含有 5-三氟甲基-1 H-吲哚-2,3-二酮(0.93 mmol, 200 mg)的乙醇(30 mL)溶液中，搅拌混合物 30 分钟。加入 4-乙酰基吡啶(1.02 mmol, 0.072 mL)，回流加热溶液 16 小时。冷却后用二乙醚萃取混合物，有机层通经无水硫酸钠干燥，真空去除溶剂。在 4 mm 硅胶转子 (rotor) 色谱上用 9: 1 二氯甲烷-甲醇洗脱，纯化残余物，得到标题化合物(300 mg, 100%)。

用商购的苯胺或靛红并使用类似的方法制备下列羧酸：

中间体 6:

7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-羧酸

中间体 7:

2-(4-氯-苯基)-6-氟-喹啉-4-羧酸

中间体 8:

2-(4-氯-苯基)-6-三氟甲氧基-喹啉-4-羧酸

中间体 9:

2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-羧酸

中间体 10:

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-6-氟-喹啉-4-羧酸

中间体 11:

2-(2,6-二氟-苯基)-6-氟-喹啉-4-羧酸

中间体 12:

3-甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸 (合成自靛红和苯基·乙基酮)

中间体 13:

6-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-羧酸

将 4-三氟甲基苯胺(0.015 mmol, 1.88 mL)、丙酮酸(1.0 eq, 0.015 mmol, 2.04 mL) 和 4-三氟甲基苯甲醛溶解在乙酸中(10 mL)。小心加入浓硫酸(10 mL) (发热) 并搅拌 30 分钟。加入氯仿(50 mL)和水(50 mL), 接着加入氢氧化铵直到溶液对 pH 试纸呈碱性。分层, 用氯仿萃取水溶液 (3 × 50 mL)。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 真空蒸发溶剂。用 95%乙醇重结晶纯化固体残余物, 得到标题化合物的黄色固体(580 mg, 10%)。

实施例 1

(3R)-1'-(苊-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯

将苊-9-羰基氯(62.2mmol)悬浮在无水二氯甲烷(30 mL)里, 以保持温和回流的速度用移液管缓慢加到[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯二盐酸盐(62.2mmol)和三乙胺(4 eq., 35 mL)的无水二氯甲烷(50 mL)溶液里。在室温下通宵搅拌悬浮液, 然后在含有氢氧化钠(0.19 mol, 7.6 g)的冰水中振荡。分离二氯甲烷层, 用二氯甲烷萃取水层。用水洗涤合并的二氯甲烷溶液, 用无水硫酸钠干燥, 用少量二甲苯稀释, 蒸发干燥得到标题化合物(含少量相应的异丙酯)的灰黄色粘性泡沫(30.8 g)。

MS: 445.4 $[M+H]^+$ (乙酯)和 459.4 $[M+H]^+$ (异丙酯)实测值

R_F 0.29 (19: 1 二氯甲烷-甲醇)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.44 (s, 1 H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1 H), 7.60-7.40 (m, 4H), 5.17 (brd, 1H, J = 13.2 Hz), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.20 (dm, 1 H, J = 13.5 Hz), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.87 (tm, 1 H, J = 13.0 Hz), 2.80-2.67 (m, 1 H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1 H), 2.21-2.11 (m, 1 H), 2.11-2.03 (m, 1 H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 3H)。

实施例 2

(3R)-1'-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-羰基]-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯

从(3R)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯二盐酸盐, 用和上述相似的方法、使用 2,6-双-(4-氯-苯基)-异烟酸(P. Blumbergs 等人 J. Med. Chem. 1972, 15, 808.)获得标题化合物。

MS: 566.0 $[M+H]^+$

实施例 3

(3R)-1'-[2,6-二苯基-吡啶-4-羰基]-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯

从(3R)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯二盐酸盐,用和上述相似的方法、使用 2,6-二苯基-异烟酸(它是根据 P. Blumbergs 等人 J. Med. Chem. 1972, 15, 808 所描述的类似方法制备的)获得标题化合物。

MS: 498.1 [M+H]⁺

实施例 4

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸

将(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯(包含少量相应的异丙酯)(10 g, 大约 22mmol)溶解在加热的二噁烷(50 mL)中,加入 2 N 盐酸(50 mL)。在 110℃加热澄清的黄色溶液(轻微回流),立刻出现了略带桃红色的红色。165 分钟以后,溶液冷却到室温。通宵放置,二噁烷蒸发,油状固体沉淀出来。用二氯甲烷洗涤混合物,从水层分离出不溶性的油,并将其溶解在二噁烷-水混合物(100 mL)中,加入二甲苯(100 mL),最后在高真空条件下蒸发混合物至干燥,得到标题化合物的黄色泡沫,不用进一步的纯化,其将用于下列步骤。

R_F 0.50 (7: 3 二氯甲烷-甲醇)

MS: 417.3 [M+H]⁺

实施例 5

(3R)-蒽-9-基-[3-(吗啉-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

如上制备的(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸粗品(大约 22 mmol)在氯仿(75mL, Aldrich, 戊烯稳定化的)和亚硫酸氯(10 mL, 0.137mmol)混合物中加热回流,直到所有的固体都溶解。用甲苯稀释混合物,真空蒸发至干燥,加入无水二氯甲烷(40 mL)。加入吗啉(21mmol, 1.81 mL)和三乙胺(62 mmol, 8.7 mL)的无水二氯甲烷(40 mL)溶液,室温搅拌溶液 16 小时。用冰冷的 0.1 M 氢氧化钠溶液洗涤混合物,经无水硫酸钠干燥,用甲苯稀释,蒸发至干燥。在 240 g 硅胶色谱上用 4%-7%-10%的甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,纯化残余物,得到标题化合物的淡黄色的玻璃样泡沫。

R_F 0.25 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 486.4[M+H]⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.43 (s, 1 H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.84-7.76 (m, 1 H), 7.54-7.38 (m, 4H), 5.20 (dm, 1 H, J =13.4 Hz), 3.67-3.50 (m, 6H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.15 (dm, 1 H, J = 13.4 Hz), 3.04-2.77 (m, 4H), 2.66 (tm, 1 H, J = 10.9 Hz), 2.48 (tm, 1 H, J = 11.2 Hz), 2.36 (t, 1 H, J = 10.9 Hz), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.61- 1.38 (m, 3H), 1.35-1.16 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.57, 168.26, 168.24, 130.99, 130.85, 130.63, 130.61, 128.45, 127.44, 127.33, 127.20, 126.52, 126.48, 125.40, 125.37, 125.33, 124.69, 124.67, 124.51, 66.68, 66.58, 62.22, 52.17, 52.05, 49.18, 49.06, 46.16, 45.68, 41.67, 40.93, 40.89, 39.35, 39.31, 29.11, 28.84, 28.26, 28.04, 27.77, 25.07.

中间体 14

4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将(3R)-1'-[2,6-二苯基-吡啶-4-羰基]-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酯(1.96 g, 3.94mmol)溶解在四氢呋喃(20 mL)中,加入氢氧化锂一水合物(3 eq, 0.5 g)的水溶液(10 mL)。室温搅拌两相混合物 16 小时。薄层色谱(19: 1 二氯甲烷-甲醇)显示没有剩余的起始原料存在。加入 2M 盐酸(6 mL)调节 pH 到约 5, 加入大约 2×体积的二甲苯, 蒸发混合物得到灰白色的油。它进一步在高真空下简单干燥, 然后悬浮在不含乙醇的氯仿中(约 30 mL), 加入亚硫酸氯(5 mL), 回流加热混合物, 将挥发的气体导入洗气瓶。30 分钟以后, 再加入另一个可分量的亚硫酸氯(5 mL)和氯仿(20 mL), 继续回流。所有的固体都溶解以后(约 2 小时), 真空蒸发溶剂。加入无水二氯甲烷, 接着加入 1-哌嗪羧酸叔丁酯(1.1 eq, 810 mg) 和 N,N-二异丙基乙基胺(5 eq, 3.4 mL)的无水二氯甲烷(10 mL)溶液混合物。室温搅拌浑浊的混合物 16 小时, 然后用 0.1 M 氢氧化钠溶液洗涤,

用二氯甲烷($\times 3$)萃取水层。经无水硫酸钠干燥合并的有机层,真空蒸发至干燥。用 100 g 硅胶/5% 甲醇-二氯甲烷纯化残余物,得到标题化合物 (1.78 g, 71 %).

R_F 0.39 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 638.3 $[M+H]^+$

^1H -NMR($CDCl_3$) δ 8.13 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz), 7.62 (s, 2H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.81 (brd, 1 H, $J = 12.9$ Hz), 3.78 (brd, 1 H, $J = 12.9$ Hz), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.49-3.31 (m, 7H), 3.04 (brt, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.56 (brt, 1 H, $J = 11.2$ Hz), 2.42 (brt, 1 H, $J = 10.8$ Hz) 2.18 (brt, 1H, $J=10.8$ Hz), 1.98 (brd, 1 H, $J= 12.4$ Hz), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

实施例 6

(3R)-蕙-9-基-[3-吗啉-4-羰基]-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮盐酸盐

将游离碱溶解在二氯甲烷(10 mL)、乙酸乙酯(30 mL)和乙醚(30 mL)的混合物中转化成它的盐酸盐。溶液在氮气下冷却到 $-78^\circ C$,加入新鲜制备的氯化氢的二乙醚溶液,直到沉淀作用完成。加入必需的二乙醚和己烷(1:1)混合物,以保持悬浮液稳定。在氮气正压下过滤收集固体,高真空干燥得到标题化合物 5.35 g (53%基于(3R)-[1,4']双哌啶基-3,1'-二羧酸 1'-叔丁酯 3-乙酯, 5 步)。

中间体 15

(3R)-哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯

将二叔丁基二碳酸酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (1 eq, 120 mmol, 26.32 g) 加到搅拌的(3R)-乙基 3-哌啶甲酸酯(120 mmol, 18.96 g)的饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)的悬浮液里。用 20 mL 乙酸乙酯洗涤二叔丁基二碳酸酯到混合物中。在 $10-15^\circ C$ 水浴中搅拌混合物。加入 2M 氢氧化钠溶液使混合物的 pH 保持在 pH 9-10(pH 试纸)。加入总共大约 20 mL 的 2N 氢氧化钠。形成了白色结晶沉淀。90 分钟后滤除沉淀物,用少量水

洗涤，用乙酸乙酯萃取两相混合物。用水和稀盐酸洗涤有机层，通经无水硫酸钠干燥有机层，真空蒸发得到无色的油。将氢氧化锂一水合物(2 eq, 10.2 g)的水(250 mL)溶液加到油溶液中，加入四氢呋喃(100 mL)。大约 1 小时以后，溶液变澄清。室温搅拌混合物 16 小时，然后真空蒸发四氢呋喃。加入浓盐酸直到溶液呈强酸性。过滤收集白色结晶固体，用水冲洗，高真空干燥，得到标题化合物(26.16 g, 95%)。

中间体 16

(3R)-吗啉-4-基-哌啶-3-基-甲酮

将(3R)-哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯(2.64 g, 11.5mmol)、苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, 1.1 eq., 5.61 g)和 1-羟基苯并三唑水化物(0.1 eq., 180mg)在氮气下溶解在无水二氯甲烷(30 mL)中，加入吗啉(1.1 eq., 1.11 mL)，接着加入三乙胺(3 eq., 4.82 mL)。溶液简单回流，然后室温搅拌 16 小时。用 0.2M 氢氧化钠溶液 (×2)洗涤溶液，经无水硫酸钠干燥，真空去除溶剂。残余物溶解在无水甲苯中，真空再次去除溶剂。在硅胶色谱上用 5%到 10%的甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱，纯化产物。产物溶解在乙酸乙酯(30 mL)中，在-78℃用氯化氢饱和，然后室温搅拌 1 小时。在干燥的氮气流中蒸发溶剂。固体残余物溶解在氢氧化钠(1 g)的水溶液中(约 5 mL)。加入二甲苯，真空去除溶剂。用二氯甲烷萃取残余物，通过 Celite®过滤有机溶液，真空蒸发溶剂，得到标题化合物的无色的油(2.25 g, 100%)，其冷藏结晶。

MS: 199.2 [M+H]⁺

中间体 17

(3R)-[1,4']双哌啶基-3-基-吗啉-4-基-甲酮二盐酸盐

(3R)-吗啉-4-基-哌啶-3-基-甲酮(2.25 g, 11.4mmol)和叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(1 eq., 2.27 g)在类似于上述制备中间体 1 的条件下反应，得到(3R)-3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-羧酸叔丁酯(3.00 g, 69%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 4.29-3.94 (brs, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.61-3.

54 (m, 2H), 3.51- 3.46 (m, 2H), 2.86 (brd, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.15 (brt, 1 H, $J = 11.6$ Hz), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

用类似于上述制备中间体 2 的方法去除叔丁基氨基甲酰基, 得到标题化合物的灰白色固体(3.05 g)。

中间体 18

哌啶-3-羧酸苄酯

从外消旋的乙基 3-哌啶甲酸酯, 用完全类似于上述制备中间体 15 的路线制备哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯。在氮气下、 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 加热苯甲醛 甲苯磺酰脲(0.5 g, 1.82mmol)和苄基三乙基氯化铵 (100 mg)在甲苯(50 mL)和氢氧化钠溶液 (14% w/v, 50 mL)中的悬浮液 1.25 小时。在冰中冷却混合物, 然后转移到分液漏斗中, 去除下面的层, 用冰水洗涤粉红色的有机层($\times 2$), 然后经无水硫酸钠简单干燥。将苄基重氮甲烷溶液加到哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯(1.82 mmol, 420 mg)的二氯甲烷(20 mL)悬浮溶液中。粉红色立即消失。用 0.1 M 氢氧化钠($\times 2$)振荡反应混合物, 经无水硫酸钠干燥, 蒸发至成油。在硅胶色谱上用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化, 得到哌啶-1,3-二羧酸 3-苄酯 1-叔丁酯(580 mg, 100%)。将该原料溶解在乙酸乙酯(约 50 mL)中, 在氮气中冷却到 -78°C , 通入氯化氢几分钟。溶液升温至室温, 然后在氮气流中通宵蒸发(挥发的气体通入水洗气瓶中)。固体残余物被溶解在水中, 加入少量的 0.1 M 盐酸, 用二氯甲烷($\times 3$)萃取。加入 2 N 氢氧化钠直到浑浊持续 ($\text{pH} > 13$), 然后用二氯甲烷($\times 3$)萃取混合物。有机相经无水硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到标题化合物(287 mg, 72%)。

MS: 220.3[M+H]⁺

中间体 19

[1,4']双哌啶基-3-羧酸苄基/异丙基酯

哌啶-3-羧酸苄酯(287 mg, 1.31mmol)、叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯

(1 eq., 261 mg)和异丙醇钛(IV) (1.25 eq, 1.64 mmol, 485 μ l)的混合物在室温下搅拌 1 小时。加入氰基硼氢化钠(0.7 eq, 0.92 mmol, 58 mg)的无水乙醇(3 mL)溶液。室温搅拌 24 小时以后, 加水(0.5 mL)生成白色沉淀。用 Celite[®]过滤悬浮液, 用乙醇冲洗, 蒸发溶剂得到几乎无色的油。HPLC/MS 显示, 产物包含大量的由异丙醇钛(IV)诱导的酯交换反应获得的异丙酯。在硅胶色谱上用每 100 mL 里包含 2 滴浓氢氧化铵的 2% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 纯化产物。苄酯(88.4 mg, 16.8%)首先被洗脱, 接着是包含更多极性的异丙酯(146.3 mg, 27.8%)的部分。用与上述哌啶-3-羧酸苄酯相同的方法对这两个化合物去保护, 得到标题化合物的盐酸盐。

中间体 20

1-(1-叔丁氧羰基-氮杂环丁烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯

甲磺酸 1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-基酯(A. G. Anderson, Jr.和 R. Lok, J. Org.Chem., 1972, 37, 3953) (2.22 g, 7mmol)和 3-哌啶甲酸酯乙酯(1.0 g, 6.37mmol)溶解在二甲基甲酰胺(3 mL)里, 在 110℃加热 1 小时。混合物冷却到室温, 用水洗脱, 用二氯甲烷(3 × 15 mL)萃取。萃取物过无水硫酸镁干燥, 真空去除溶剂, 得到不纯的 1-(1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯 (2.91 g)的样品。

R_F 0.45 (1: 1 乙酸乙酯:己烷)

不用进一步纯化, 将该原料溶解在 1,2-二氯乙烷(30 mL)中, 加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (0.91 mL, 8.44mmol)。回流加热混合物 2 小时, 真空去除溶剂。加入甲醇(50 mL), 回流加热溶液 1 小时。真空去除溶剂得到黑色的油, 其溶解在二氯甲烷(10 mL)和三乙胺(3 eq., 3.21 mL, 23mmol)混合物里。10 分钟以后, 把烧瓶放在冰浴中, 5 分钟后加入二叔丁基二碳酸酯(2 eq., 15.34 mmol, 3.35 g)的二氯甲烷(10 mL)溶液。移走冷却浴, 混合物升温到室温。加水, 分离水层, 用二氯甲烷 (× 3)萃取。过无水硫酸镁干燥合并的有机层, 真空去除溶剂。在硅胶色谱上用 1: 1 乙酸乙酯-己烷洗脱, 纯化残余物, 得到 1-(1-叔丁氧羰基-氮杂环丁

烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(620 mg, 26%)。

R_F 0.40 (1: 1 乙酸乙酯:己烷)

中间体 21

(3R)-1-(1-叔丁氧羰基-氮杂环丁烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯

用极其类似于制备中间体 20 时所用的方法, 采用 R-乙基 3-哌啶甲酸酯制备标题化合物。

实施例 7

(3R)-苄-9-基-{3-[3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基]}-氮杂环丁烷-1-基}-甲酮

将氢氧化锂一水合物(3 eq, 4mmol, 2.87 g)的水溶液(69 mL)加到(3R)-1-(1-叔氧基羰基-氮杂环丁烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(22.8mmol, 7.1 g)的四氢呋喃(120 mL)溶液中。室温搅拌混合物至所有的酯都被水解, 用薄层色谱(10%甲醇/二氯甲烷)检测进程。3 小时以后, 加入 2N 盐酸(2 eq, 22.8 mL, 45.6mmol)调节混合物至 pH8, 真空去除溶剂得到一种油。加入甲苯, 真空(3 ×)蒸发除水, 在高真空下进一步干燥残余物得到(3R)-1-(1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-基)-哌啶-3-羧酸的锂盐的白色固体(10.8 g)。

一部分该原料(5 g, 10.5mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(4 eq, 42 mmol, 7.3 mL)和 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4 (3H)-酮(2 eq, 21 mmol, 6.3 g)被悬浮在二氯甲烷(100 mL)中, 加入二甲基甲酰胺得到一个均一溶液(约 10 mL)。室温搅拌溶液 1 小时, 其中有白色沉淀行成。加入吗啉(1 eq, 10.5 mmol, 915 μL), 室温搅拌混合物 10 分钟, 用二氯甲烷稀释混合物, 用水洗涤(× 2)。用饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色的油。用闪式色谱纯化(2.5 %-10% 甲醇/二氯甲烷)得到(3R)-3-[3-(吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的黄色粘性的油(3.3 g, 89 %)。

R_F 0.48 (10% 甲醇/二氯甲烷)。

从该化合物, 用和上述制备中间体 2 类似的方法, 在实施例 1 的制备之后制备标题化合物。

R_F 0.46 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)。

MS: 458.4[M+H]⁺

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.47 (s, 1 H), 8.07-7.97 (m, 4H), 7.56-7.45 (m, 4H), 4.49 (t, 1 H, J = 10.0 Hz), 4.31-4.17 (m, 1H), 3.74-3.33 (m, 10 H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.92-2.81 (s, 1 H), 2.80-2.57 (s, 1 H), 2.56-2.44 (s, 1 H), 2.17-1.93 (s, 1 H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1 H), 1.54-1.3 (m, 2H)。

从(3R)-或外消旋的 1'- (萸-9-羧基)- [1, 4']双哌啶基-3-羧酸以及胺(商购, 除了特别指出)用和上述制备实施例 5 类似的方法制备下列中间体和实施例:

中间体 22

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

R_F 0.30 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 472.3[M+H]⁺

实施例 8

1'-(萸-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸酰胺

R_F 0.25 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 416.5 [M+H]⁺

实施例 9

1'-(萸-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙酰胺

R_F 0.31 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 444.5 [M+H]⁺

实施例 10

1'-(苾-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二丙酰胺

RF 0.43 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 500.4 [M+H]⁺

实施例 11

苾-9-基-[3-(吡咯烷-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.34 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 470.4 [M+H]⁺

实施例 12

苾-9-基-[3-(哌啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.38 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 484.4 [M+H]⁺

实施例 13

(3R)-1'-(苾-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二甲酰胺

R_F 0.27 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 444.3[M+H]⁺

实施例 14

(3R)-1'-(苾-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸叔丁酰胺

R_F 0.34 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 472.3[M+H]⁺

实施例 15

(3R)-1'-(苾-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙基-甲基-酰胺

R_F 0.28 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 458.4[M+H]⁺

实施例 16

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二异丙酰胺

R_F 0.34 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 500.5[M+H]⁺

实施例 17

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

R_F 0.41 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 498.2[M+H]⁺

实施例 18

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸甲酰胺

R_F 0.22 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 430.3 [M+H]⁺

实施例 19

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二异丁酰胺

MS: 528.8 [M+H]⁺

实施例 20

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸双-(2-甲氧基-乙基)-酰胺

MS: 532.2 [M+H]⁺

实施例 21

蒽-9-基-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]甲酮

MS: 514.1 [M+H]⁺

实施例 22

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺

R_F 0.38 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 486.0 [M+H]⁺

实施例 23

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二环己酰胺

MS: 580.3 [M+H]⁺

实施例 24

1-[1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]-吡咯烷-2-羧酸酰胺

MS: 513.2 [M+H]⁺

实施例 25

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸叔丁基-甲酰胺

MS: 487.1 [M+H]⁺

实施例 26

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(3,5-二氟苯基)-酰胺

MS: 528.1 [M+H]⁺

实施例 27

蒽-9-基-[3-(硫代吗啉-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 502.1 [M+H]⁺

实施例 28

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(4-三氟甲基苯基)-酰胺

MS: 560.1 [M+H]⁺

实施例 29

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二苯酰胺

MS: 568.1[M+H]⁺

实施例 30

蒽-9-基-[3-(2-甲基-2,3-二氢-吡啶-1-羰基)-[1,4']双吡啶基-1'-基]-
甲酮

MS: 532.1[M+H]⁺

实施例 31

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羧酸双环[2.2.1]庚-2-基酰胺

MS: 510.2 [M+H]⁺

实施例 32

1-[1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羰基]-吡啶-2-羧酸乙酯

MS: 556.2[M+H]⁺

实施例 33

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺

MS: 534.2 [M+H]⁺

实施例 34

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羧酸(2-氰基-乙基)-环戊酰胺

MS: 537.3[M+H]⁺

实施例 35

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羧酸(2-氰基-乙基)-环丙酰胺

MS: 509.2 [M+H]⁺

实施例 36

1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双吡啶基-3-羧酸(3-乙酰氨基-苯基)-酰胺

MS: 549.2[M+H]⁺

实施例 37

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸金刚烷-1-基酰胺

MS: 550.3 [M+H]⁺

实施例 38

蒽-9-基-[3-(3, 6-二氢-2H-吡啶-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 482.2[M+H]⁺

实施例 39

蒽-9-基-[3-(2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 546.2[M+H]⁺

实施例 40

[1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-基]-(十二氢-吡啶-9-基)-甲酮

MS: 578.4[M+H]⁺

实施例 41

N-{1-[1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺

MS: 528.9 [M+H]⁺

实施例 42

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-
酰胺

MS: 524.2[M+H]⁺

实施例 43

1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基-叔丁酰胺MS: 562.3 [M+H]⁺实施例 444-{[1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-甲基-氨基}-苯甲酸甲酯MS: 564.2 [M+H]⁺实施例 451'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(4-乙酰氨基-苯基)-酰胺MS: 549.0[M+H]⁺实施例 461'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(2-乙氧基-苯基)-酰胺MS: 536.2 [M+H]⁺实施例 471'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸乙基-邻-甲苯基-酰胺MS: 534.3[M+H]⁺实施例 481'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-酰胺MS: 555.3 [M+H]⁺实施例 491'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环丙酰胺MS: 456.0 [M+H]⁺实施例 50

1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基-(2-二甲氨基-乙基)-酰胺
MS: 577.3[M+H]⁺

实施例 51

萸-9-基-[3-(5-硝基-2, 3-二氢-吡啶-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-
甲酮

MS: 563.0[M+H]⁺

实施例 52

1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(2,4, 6-三甲基-苯基)-酰胺
MS: 534.2[M+H]⁺

实施例 53

1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苯基酰胺
MS: 492.2[M+H]⁺

实施例 54

1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸异噁唑-3-基酰胺
MS: 483.2[M+H]⁺

实施例 55

1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸异丙基-苯基-酰胺
MS: 534.3[M+H]⁺

实施例 56

萸-9-基-[3-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮
MS: 532.3[M+H]⁺

实施例 57

蔥-9-基-[3-(3,5-二甲基-哌嗪-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 513.3[M+H]⁺

实施例 58

蔥-9-基-[3-(2,3-二甲基-2,3-二氢-吡啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 546.3 [M+H]⁺

实施例 59

1'-(蔥-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)-酰胺

MS: 514.3[M+H]⁺

实施例 60

1'-(蔥-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(3,4-二氯-苄基)-乙酰胺

MS: 602.3[M+H]⁺

实施例 61

1'-(蔥-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸甲基-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-酰胺

MS: 513.3[M+H]⁺

实施例 62

蔥-9-基-[3-(2,5-二氢-吡咯-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 468.3 [M+H]⁺

实施例 63

1'-(蔥-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸乙基-苯基-酰胺

MS: 520.3[M+H]⁺

实施例 64

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(1-乙炔基-环己基)-酰胺
MS: 522.3[[M+H]⁺

实施例 65

1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(3-氯-4-氟-苯基)-酰胺
MS: 544.2 [M+H]⁺

实施例 66

蒽-9-基-3-(2-吡啶-3-基-吡咯烷-1-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮
MS: 547.3 [M+H]⁺

实施例 67

蒽-9-基-[3-(八氢-喹啉-1-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮
MS: 538.3[M+H]⁺

实施例 68

蒽-9-基-[3-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮
MS: 514.3[M+H]⁺

实施例 69

蒽-9-基-[3-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮
MS: 532.3[M+H]⁺

实施例 70

蒽-9-基-[3-(1,3,3-三甲基-6-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-6-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 552.4 [M+H]⁺

实施例 71

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺

MS: 527.3 [M+H]⁺

实施例 72

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙酰胺

MS: 564.3[M+H]⁺

实施例 73

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(1-苯基-乙基)-酰胺

MS: 520.3[M+H]⁺

实施例 74

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺

MS: 546.3[M+H]⁺

实施例 75

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺

MS: 524.3 [M+H]⁺

实施例 76

1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸叔丁基-(2-氰基-乙基)-酰胺

MS: 525.3[M+H]⁺

实施例 77

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基-异丙酰胺

MS: 548.4 [M+H]⁺

实施例 78

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺

MS: 520.3 [M+H]⁺

实施例 79

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸环己基-异丙酰胺

MS: 540.4 [M+H]⁺

实施例 80

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(1,1-二甲基-丙基)-酰胺

MS: 486.3[M+H]⁺

实施例 81

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸环己基-乙基-酰胺

MS: 526.4 [M+H]⁺

实施例 82

(3R)-蒽-9-基-[3-(6-氟-2-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧基)-[1,4']双哌啶基)-1'-基]-甲酮

MS: 564.3[M+H]⁺

实施例 83

(3R)-蒽-9-基-[3-(2-乙基-哌嗪-1-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 513.4[M+H]⁺

实施例 84

(3R)-1'-(蒽-9-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸烯丙基-环己基-酰胺

MS: 538.4 [M+H]⁺

实施例 85

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(4-二乙基氨基-1-甲基-丁基)-酰胺

MS: 557.4 [M+H]⁺

实施例 86

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺

MS: 513.3[M+H]⁺

实施例 87

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸 丁-3-炔基-苯基-酰胺

MS: 545.3 [M+H]⁺

实施例 88

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苯基-吡啶-2-基-酰胺

MS: 569.3[M+H]⁺

实施例 89

(3R)-萸-9-基-[3-(2, 6-二甲基-哌嗪-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 513.4 [M+H]⁺

实施例 90

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二苄基酰胺

MS: 596.4[M+H]⁺

实施例 91

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二烯丙基酰胺

MS: 496.4 [M+H]⁺

实施例 92

(3R)-蒽-9-基-[3-(2-乙基-哌啶-1-羰基)-[1,4']哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 512.4 [M+H]⁺

实施例 93

(3R)-蒽-9-基-[3-(2,3-二氢-吡啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 518.3[M+H]⁺

实施例 94

(3R)-蒽-9-基-[3-(2-甲基-哌啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 498.4[M+H]⁺

实施例 95

(3R)-蒽-9-基-[3-(3-甲基-哌啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 498.4[M+H]⁺

实施例 96

(3R)-蒽-9-基-[3-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 498.4[M+H]⁺

实施例 97

(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸(3-硝基-苯基)-酰胺

MS: 537.2[M+H]⁺

实施例 98

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(1, 1, 3, 3-四甲基-丁基)-
酰胺

MS: 528.4 [M+H]⁺

实施例 99

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸双-氰甲基-酰胺

MS: 494.2 [M+H]⁺

实施例 100

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸环丁酰胺

MS: 470.3 [M+H]⁺

实施例 101

(3R)-萸-9-基-{3-[2-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-羧基]-[1, 4']双哌啶基-1'-
基}-甲酮

MS: 528.4 [M+H]⁺

实施例 102

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸乙基-苯基-酰胺

MS: 520.3 [M+H]⁺

实施例 103

(3R)-1'-(萸-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸(1-苯基-乙基)-酰胺

MS: 520.3 [M+H]⁺

实施例 104

(3R)-萸-9-基-[3-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-
甲酮

MS: 532.3 [M+H]⁺

实施例 105

(3R)-4-[1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸乙酯

R_F 0.33 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 557.5 [M+H]⁺

实施例 106

(3R)-4-[1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-甲醛

R_F 0.29 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 513.4 [M+H]⁺

实施例 107

(3R)-蒽-9-基-{3-[4-(呋喃-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-[1,4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

R_F 0.33 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 579.4 [M+H]⁺

实施例 108

(3R)-4-[1'-(蒽-9-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

R_F 0.22 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 585.5 [M+H]⁺

实施例 109

(3R)-蒽-9-基-[3-(中位(meso)-3,5-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从中位-3,5-二甲基吗啉制备标题化合物(D. Enders 等人 Synthesis, 1994, 66).

MS: 514.4 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1 H), 8.00-7.74 (m, 4H), 7.55-7.41 (m, 4H), 5.21 (dm, 1 H, $J = 13.3$ Hz), 4.38 (m, 1 H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.97-3.79 (m, 1 H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 1 H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.26-3.20 (dm, 1 H, $J = 13.3$ Hz), 3.04-2.77 (m, 4H), 2.77-2.57 (m, 1 H), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.31 (tm, 1 H, $J = 10.4$ Hz), 2.13 (tm, 2H, $J = 9.1$ Hz), 1.81-1.64 (m, 3H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 6H)。

实施例 110

(3R)-萸-9-基-[3-(3R, 5R-二甲基-吗啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从(R, R)-3,5-二甲基吗啉制备标题化合物, 其是按照 D. Enders 等人 Synthesis, 1994, 66 描述的类似的方法制备。

MS: 514.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.02-7.74 (m, 4H), 7.53-7.39 (m, 4H), 5.19 (brd, 1 H, $J = 15.0$ Hz), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.20 (dm, 1 H, $J = 13.7$ Hz), 3.03-2.80 (m, 4H), 2.71-2.58 (m, 1 H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.36-1.27 (m, 3H)。

实施例 111

(3R)-萸-9-基-[3-(3, 3-二甲基-吗啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从 3, 3-二甲基吗啉制备标题化合物, 其是从 2-甲基-2-氨基-丙醇和乙醇醛二聚物用和 D. Enders 等人 Synthesis, 1994, 66 描述的类似的方法制备的。

MS: 514.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (s, 1 H), 8.05-7.77 (m, 4H), 7.57-7.43 (m, 4H), 5.27 (brd, 1 H, $J = 12.9$ Hz), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.53-3.36 (m, 2H),

3.37-3.30 (m, 2H), 3.23 (dm, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.06-2.83 (m, 5H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 6H), 1.40-1.36 (m, 6H), 1.32-1.30 (m, 1 H).

实施例 112

(3R)-葱-9-基-[3-(3S, 5S-二甲基-吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从(S, S)-3,5-二甲基吗啉(D. Enders 等人 Synthesis, 1994, 66)制备标题化合物。

MS: 514.5 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1 H), 8.05-7.77 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 4H), 5.23 (brd, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.16 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.72 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.39-2.22 (m, 1 H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 6H), 1.31- 1.18 (m, 1H).

实施例 113

(3R)-4-[1'-(葱-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

MS: 513.5 [M+H]⁺

实施例 114

(3R)-葱-9-基-[3-(2, 3, 5, 6-四甲基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 541.5[M+H]⁺

下列实施例是从(3R)-1'-[2, 6-二-(4-氯-苯基)-吡啶-4-羰基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸乙酯和商购的胺, 用和上述类似的方法制备的:

实施例 115

(3R)-1'-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-羰基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸叔
丁氧基-酰胺

R_F 0.77 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 609.0 [M+H]⁺

实施例 116

(3R)-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-[2, 6-双-(4-氯-
苯基)-吡啶-4-基]-甲酮

R_F 0.69 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 577.0 [M+H]⁺

实施例 117

(3R)-1'-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-羰基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸甲
基-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺

R_F 0.09 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 650.0 [M+H]⁺

实施例 118

(3R)-[2, 6-二-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-[3-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-[1, 4']
双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.42 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 621.0 [M+H]⁺

实施例 119

(3R)-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-[3-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-羰
基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.22 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 634.2 [M+H]⁺

实施例 120

(3R)-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']
双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.22 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 620.1 [M+H]⁺

实施例 121

(3R)-{1'-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-羰基]-[1, 4']双哌啶基-3-基}-(1,
4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5]十-8-基)-甲酮

R_F 0.38 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 663.2 [M+H]⁺

实施例 122

(3R)-[2, 6-二-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-[3-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-羰
基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.10 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 674.1 [M+H]⁺

下列实施例是从(3R)-1'-[2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸乙酯和商购的胺，采用和上述类似的方法制备的：

实施例 123

(3R)-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-基]-(2-氧杂-5-
氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基)-甲酮

MS: 551.5 [M+H]⁺

实施例 124

(3R)-1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸双-(2, 2,
2-三氟-乙基)-酰胺

MS: 633.3[M+H]⁺

实施例 125

(3R)-5-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯

MS: 650.5[M+H]⁺

实施例 126

(3R)-1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸甲氧基-甲胺

MS: 513.4 [M+H]⁺

中间体 23

[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

3-二乙氨基甲酰基-[1, 4']双哌啶基-1'-羧酸叔丁酯是从叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯和 N,N-二乙基 3-哌啶甲酰胺, 用和上述制备中间体 1 类似的方法制备的(48%产率)。该化合物(3.5 g, 9.52mmol)用氯化氢的乙酸乙酯(90 mL)溶液, 和所描述的中间体 2 的方法一样脱保护。盐酸盐溶解在水里 (20 mL), 加入 6M 氢氧化钠溶液将 pH 调节至 13-14。用二氯甲烷(×3)萃取混合物, 有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 真空蒸发至干燥, 得到标题化合物(1.9 g, 76%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.33 (q, 2H, J=7Hz); 3.31 (q, 2H, J=7Hz); 3.17 (dm, 2H, J=12.5Hz); 2.89 (m, 2H); 2.71 (m, 1 H); 2.60 (tm, 2H, J=12.4Hz); 2.42 (t, 2H, J=11 Hz); 2.19 (m, 1 H); 1.83 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.65-1.41 (m, 4H); 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.07 (t, 3H, J=7.05Hz)

MS: 268.4 [M+H]⁺

下列实施例是从[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺, 用和实施例 1 中描述的类似方法, 使用商购的(除非特别说明)酰氯制备的, 或用能转变

成相应的酰氯的羧酸，用和中间体 3 描述的类似方法制备的。

实施例 127

1'-(吡啶-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

R_F 0.32 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 473.3[M+H]⁺

实施例 128

1'-(菲-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

R_F 0.25 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 472.4 [M+H]⁺

实施例 129

1'-(1, 2, 3, 4-四氢-吡啶-9-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

R_F 0.40 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 477.4[M+H]⁺

实施例 130

1'-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

R_F 0.34 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 466.3[M+H]⁺

实施例 131

1'-[6-氯-2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-羧基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

实施例 132

(3R)-1'-[7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-羧基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 581.0[M+H]⁺

实施例 133

(3R)-1'-(2-吡啶-4-基-6-三氟甲基-喹啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 568.1[M+H]⁺

实施例 134

1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

从 2, 6-二苯基异烟酸制备标题化合物, 其是用 P.Blumbergs 等人 J. Med. Chem. 1972, 15, 808 所描述的类似的方法得到的。

MS: 525.3[M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20-8.13 (m, 4H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.74 (dm, 1H, J = 13.1 Hz), 3.74 (brd, 1H, J = 13.3 Hz), 3.45-3.24 (m, 5H), 3.14 (brt, 1H, J = 12.1 Hz), 2.98-2.70 (m, 4H), 2.62 (brt, 1H, J = 11.2 Hz), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 3H), 1.66-1.37 (m, 4H), 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.07 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

实施例 135

(3R)-1'-(苾-9-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

苾-9-磺酰氯是根据 B. E. Bauer 在美国专利 5030631 中描述的方法制备的。(3R)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺(0.76mmol)和磺酰氯在和上述制备实施例 1 类似的条件下反应得到标题化合物(216.3mg, 56%)。

R_F 0.46 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 508.2[M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 4H), 5.17 (brd, 1H, J = 13.2 Hz), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.20 (dm, 1H, J = 13.5 Hz), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.87 (tm, 1H, J = 13.0 Hz),

2.80-2.67 (m, 1 H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1 H), 2.21-2.11 (m, 1 H), 2.11-2.03 (m, 1 H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 3H)。

下列实施例是从[1, 4']双哌啶基-3-基-吗啉-4-基-甲酮用和上述制备实施例 1 类似的方法制备的。

实施例 136

(3R)-[7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']
双哌啶基-1'-基]-甲酮

R_F 0.36 (19: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 595.1[M+H]⁺

实施例 137

(3R)-[2-(4-氯-苯基)-6-甲基-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌
啶基-1'-基]-甲酮

MS: 562.3[M+H]⁺

实施例 138

(3R)-[4, 6-双-(4-氯-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']
双哌啶基-1'-基]-甲酮

标题化合物是从 4, 6-双-(4-氯-苯基)-[1, 3, 5]三嗪-2-羧酸制备的, 它
是用 J. S. Gillespie 等人 J. Heterocyclic Chem., 1971, 8, 723 描述的类似
方法获得的。

R_F 0.24 (19: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 609.0 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57-8.50 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 4H), 4.80
(bd, 1 H, J = 13.0 Hz), 3.71-3.51 (m, 7H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.08 (tm, 1
H, J = 12.2 Hz), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H),

2.50-2.37 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1 H), 2.00-1.91 (m, 1 H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.72-1.38 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 172.76, 171.28, 170.22, 163.58, 139.74, 133.35, 130.54, 129.11, 66.93, 66.82, 62.34, 52.47, 52.20, 49.46, 49.14, 46.49, 45.93, 41.90, 41.38, 39.66, 39.62, 28.44, 28.15, 28.04, 27.92, 27.64, 25.39.

实施例 139

(3R)-[2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-6-氟-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 667.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 140

(3R)-[2-(2, 6-二氟-苯基)-6-氟-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 567.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 141

(3R)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-(3-苯基-萘-1-基)-甲酮

标题化合物是从 3-苯基-萘-1-羧酸制备的, 其是根据 G. Giardina 等人 J. Med Chem., 1997, 40, 1794 描述的方法获得的。

MS: 512.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 142

(3R)-(3-甲基-2-苯基-喹啉-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

标题化合物是从 3-甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸制备的, 它是根据 K. Lackey 和 D. D. Sternbach Synthesis, 1993, 993 描述的方法获得的。

MS: 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 143

(3R)-(5, 7-二甲基-2-苯基-喹啉-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1-基]-甲酮

MS: 541.3 [M+H]⁺

实施例 144

1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基酯

用上述实施例 1 描述的类似方法, 使[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基酯盐酸盐和蒽-9-羰基氯反应, 得到标题化合物。

R_F 0.42 (19: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 507.5[M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1 H), 8.04-7.78 (m, 4H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 5H), 5.18 (brd, 1 H, J= 13.1 Hz), 5.12-5.07 (m, 2H), 3.18 (dm, 1H, J = 13.1 Hz), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.86 (tm, 1 H, J = 13 Hz), 2.78-2.66 (m, 1 H), 2.62-2.53 (m, 1 H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.98- 1.86 (m, 1 H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 1 H)。

实施例 145 和 146

1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸异丙酯和 1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸

将所描述的获得的[1, 4']双哌啶基-3-羧酸苄基和异丙基酯的混合物 (164.3mg)溶解在甲醇(20 mL)中, 加入 10%的吸附在碳上的钨。在大气压下、氢气中搅拌悬浮液 48 小时。过滤除去催化剂, 真空蒸发溶剂, 在硅胶色谱上用 2.5% to 40%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱纯化混合物, 先得到 1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸异丙酯(实施例 145, 18.1 mg), 接着得到 1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸 (实施例 146, 87.3mg)。

R_F 0.55 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 459.5 [M+H]⁺ (实施例 145)

R_F 0.50 (7: 3 二氯甲烷-甲醇)

MS: 417.3[M+H]⁺ (实施例 146)

实施例 147

葱-9-基-[3-(吗啉-4-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从五氯化磷(17.82 g, 0.112 mol)和吡啶-3-磺酸(12.36 g, 77.7mmol), 根据 P. Breant 等人 Synthesis, 1983, 822 描述的方法制备吡啶-3-磺酰氯。将无水甲苯(20 mL)加到产物中, 将该溶液在冰水浴中缓缓地加到甲苯(100 mL)、三乙胺(4 eq, 43 mL)和吗啉 (1.5 eq, 10.3 mL)的混合物中。搅拌这一混合物 16 小时, 然后和饱和 K₂CO₃ 溶液一起振荡, 经无水硫酸钠干燥, 蒸发得到微黄色的褐色固体。用甲醇研碎得到 4-(吡啶-3-磺酰基)-吗啉的淡黄色固体(14.29 g, 81 %)。

在 60℃、50 psi 氢气下, 4-(吡啶-3-磺酰基)-吗啉(25 mmol, 5.7 g)与氧化铂(IV) (500 mg)在乙醇(50 mL)中振荡 16 小时。还原不完全, 因此过滤去除催化剂, 真空蒸发溶剂, 加热将残余物溶解在水(50 mL)和乙酸(10 mL)混合物中。加入氧化铂(IV) (1 g), 在 50 psi, 60℃下, 氢化作用继续进行 70 小时。过滤去除催化剂, 真空蒸发溶剂, 得到橙色的胶质, 它被再次溶解在水中, 用二氯甲烷 (×3)萃取溶液(pH4-5)。真空蒸发水层至小体积, 加入, 4 M 氢氧化钠溶液使其呈强碱性。加入二甲苯, 真空去除溶剂。用二氯甲烷和无水硫酸钠搅拌残余物, 用 Celite® 过滤去除固体, 真空蒸发滤液, 得到 4-(哌啶-3-磺酰基)-吗啉, 其呈腊状橙色固体(1.3 g, 22%)。

4-(哌啶-3-磺酰基)-吗啉(710 mg, 3.03mmol)、叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(1 eq, 605 mg)和 Ti(OⁱPr)₄ (1.25 eq, 1.12 mL)的混合物在氮气中室温搅拌 1 小时。加入氰基硼氢化钠(0.7 eq, 133 mg)的无水乙醇(3 mL)溶液, 通宵搅拌澄清溶液。加入水(0.6 mL), 接着加入足量乙醇, 使搅拌继续。用 Celite® 过滤粘稠的悬浮液, 用乙醇冲洗, 蒸发滤液成浑浊的

油，它被再次溶解在二氯甲烷/乙醇中，加入几滴水，用 Celite® 过滤混合物。用甲苯稀释滤液，真空蒸发，在硅胶色谱上用 2.5% 甲醇-二氯甲烷洗脱，纯化残余物，合并需要的部分，真空蒸发，硅胶色谱上的残余物用 2.5 % 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到 3-(吗啉-4-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-羧酸叔丁酯 (520 mg, 41 %)。

R_F 0.18 (19: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 418.4. 4 $[M+H]^+$

和上述制备实施例 1 相类似，通过脱保护和酰化反应转化 3-(吗啉-4-磺酰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-羧酸叔丁酯，得到标题化合物 (240 mg, 72%)。

R_F 0.30 (19:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 522.4 $[M+H]^+$

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 1 H), 7.85-7.75 (m, 1 H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.21 (brd, 1 H, $J = 12.9$ Hz), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.3-3.28 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.99 (brt, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.6-2.5 (m, 1 H), 2.4-2.3 (m, 1 H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.88-1.8 (m, 1 H), 1.7-1.6 (m, 1 H), 1.5-1.4 (m, 2H)。

实施例 148

1'-[6-氯-2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-羧基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

将 1-羟基苯并三唑水合物 (0.42 mmol, 56mg) 加到 [1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺 (0.38 mmol, 115mg) 和 6-氯-2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-羧酸 (0.417 mmol, 133mg) 的无水二氯甲烷溶液中。室温搅拌溶液 16 小时，然后加入 2M 氢氧化钠 (25 mL)。分离水层，用乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，真空蒸发至干燥。在硅胶转子上用 1 to 5% 甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱层析，得到标题化合物 (63mg, 29%)。

MS: 567.2[M+H]⁺

使用商购（除非特别说明）羧酸，用类似的方法制备下列实施例：

实施例 149

1'-(2-苯基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 499.3[M+H]⁺

实施例 150

1'-(6, 8-二氯-2-苯基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 567.1[M+H]⁺

实施例 151

1'-(蒽-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 472.3 [M+H]⁺

实施例 152

1'-(6-溴-2-吡啶-3-基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 580.1[M+H]⁺

实施例 153

1'-(苯并[f]喹啉-5-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 473.3 [M+H]⁺

实施例 154

1'-[6-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-羧基]-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 635.2 [M+H]⁺

实施例 155

(3R)-1'-(2-吡啶-4-基-7-三氟甲基-喹啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 568.0 [M+H]⁺

实施例 156

(3R)-1'-(3,3''-二甲基-[1,1';3',1'']三联苯(terphenyl)-2'-羰基)-[1,4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 552.2 [M+H]⁺

使用商购的羧酸 (除非特别说明)和 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(EDC1)作为耦联剂,从[1,4']双哌啶基-3-基-吗啉-4-基-甲酮,采用和实施例 148 类似的方法制备下列实施例:

实施例 157

(3R)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-[1,1';3',1'']三联苯-5'-基-甲酮

MS: 539.2 [M+H]⁺

实施例 158

(3R)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-(3-苯基-异喹啉-1-基)-甲酮

从 3-苯基-异喹啉-1-羧酸制备标题化合物,它是用 G. Giardina 等人 J. Med Chem., 1997, 40, 1794 描述的方法获得的。

MS: 513.1[M+H]⁺

实施例 159

(3R)-(5-氯-1,3-二苯基-1H-吡唑-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 562.1[M+H]⁺

实施例 160

(3R)-[3-(吗啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-[6-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-甲酮

在(3R)-[1, 4']双哌啶基-3-基-吗啉-4-基-甲酮(0.314 mmol, 100mg 和 6-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-羧酸(0.346 mmol, 133mg)的无水二氯甲烷溶液中加入 1-羟基苯并三唑水合物(0.157 mmol, 21 mg), 接着加入二异丙基乙基胺(0.942 mmol, 0.163 mL), 然后加入苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, 0.942mmol, 417mg)。室温搅拌溶液 16 小时, 用二氯甲烷稀释, 用 1 M 氢氧化钾溶液冲洗。分离水层, 用二氯甲烷 (2 × 25 mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 然后真空蒸发至干燥。残余物再次溶解在甲苯中, 真空蒸发干燥, 在 1 mm 硅胶转子上层析, 用 0 to 10% 甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱。通过沉淀盐酸盐(象上述实施例 6 那样)、用 1 M 氢氧化钾溶液研制、过滤, 用水冲洗, 从残余的六甲基磷酰胺中进行最后纯化得到标题化合物(46mg, 23%)。

MS: 567.2[M+H]⁺

从(3R)-[1, 4']双哌啶基-3-基-吗啉-4-基-甲酮, 使用商购的羧酸 (除非特别说明), 通过类似的方法制备下列实施例:

实施例 161

(3R)-[3-(吗啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-[7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-甲酮

MS: 649.2 [M+H]⁺

实施例 162

(3R)-[2-(4-氯-苯基)-6-氟-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶

基-1'-基]-甲酮MS: 565.0[M+H]⁺实施例 163(3R)-[2-(4-氯-苯基)-6-三氟甲氧基-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮MS: 631.1[M+H]⁺实施例 164(3R)-[7-氯-2-(4-氯-苯基)-6-氟-喹啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮MS: 599.1[M+H]⁺实施例 165(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮MS: 539.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15-8.09 (m, 4H), 7.62 (s, 2H), 7.52-7.40 (m, 6H), 4.81 (dm, 1H, J = 12.7 Hz), 3.78 (dm, 1H, J = 13.1 Hz) 3.68-3.44 (m, 8H), 3.03 (tm, 1H, J = 12.4 Hz), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.78 (tm, 1 H, J = 12.5 Hz), 2.42 (tm, 1 H, J = 10.8 Hz), 2.18 (tm, 2H, J = 11.2 Hz), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.68-1.36 (m, 4H)ppm.

实施例 166(3R)-[2, 6-双-(4-氯-苯基)-吡啶-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从 2, 6-双-(4-氯-苯基)-异烟酸制备标题化合物, 它是根据 P.Blumbergs 等人 J. Med. Chem.1972, 15, 808 描述的方法获得的。

MS: 607.0[M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (dm, 4H, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (s, 2H), 7.47 (dm, 4H, $J = 8.5$ Hz), 4.87-4.75 (m, 1 H), 3.81-3.71 (m, 1 H), 3.70-3.42 (m, 8H), 3.06 (brt, 1 H, $J = 14.3$ Hz), 2.96-2.84 (m, 1 H), 2.79 (brt, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 1 H), 2.28-2.09 (m, 1 H), 2.06-1.88 (m, 1 H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.49-1.18 (m, 4H).

实施例 167

(3R)-[6-氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从 6-氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-羧酸制备标题化合物, 它是用和 G. Giardina 等人 J. Med Chem., 1997, 40, 1794 描述的类似方法获得的。

R_F 0.44 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 582.0[M+H]⁺

实施例 168

(3R)-[6,7-二氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从 6,7-二氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-羧酸制备标题化合物, 它是用和 G. Giardina 等人 J. Med Chem., 1997, 40, 1794 描述的类似方法获得的。

MS: 615.9 [M+H]⁺

实施例 169

(3R)-[5,6-二氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-基]-[3-(吗啉-4-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从 5,6-二氯-2-(4-氯-苯基)-喹唑啉-4-羧酸制备标题化合物, 它是用 G. Giardina 等人 J. Med Chem., 1997, 40, 1794 描述的类似方法获得的。

MS: 618.1[M+H]⁺

从[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺, 使用商购的羧酸 (除非特别说明), 用制备实施例 160 类似的方法制备下列实施例:

实施例 170

1'-(2-吡啶-3-基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 500.1[M+H]⁺

实施例 171

1'-(2-吡啶-2-基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 500.1[M+H]⁺

实施例 172

1'-(6-溴-2-吡啶-4-基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 578.1[M+H]⁺

实施例 173

1'-(6-甲基-2-吡啶-4-基-喹啉-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

MS: 514.3[M+H]⁺

实施例 174

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(哌嗪-1-羧基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

将(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.78 g, 2.79mmol)溶解在乙酸乙酯 (25 mL)中, 在氮气下冷却到-78℃。通入氯化氢几分钟, 观察到白色沉淀形成, 它又立即溶解。当溶液被氯化氢饱和, 升温到室温, 1 小时后在干燥的氮气流中蒸发溶剂, 将挥发的气体通入装水的洗气瓶中。剩下微黄色的松散粉末(2.02 g, > 100% 是按照三氯化物计算的)。它被再次溶解在水里, 加

入 2M 氢氧化钠碱化(至 pH 13.5), 用二氯甲烷($\times 3$)萃取。经无水硫酸钠干燥有机层, 蒸发至干燥得到标题化合物的粉末状泡沫(1.37 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17-8.11 (m, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.82 (brd, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 3.85-3.72 (m, 1 H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.04 (brt, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 2.90 (brt, 2H, $J = 8.3$ Hz), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 1 H), 2.62-2.52 (brt, 1 H), 2.41 (brt, 1 H, $J = 10.6$ Hz), 2.18 (brt, 1 H, $J = 10.6$ Hz), 2.02-1.92 (m, 1 H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.69-1.35 (m, 4H)。

实施例 175

(3R)- π -9-基-[3-(哌嗪-1-羰基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

从(3R)-4-[1'-(π -9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 用类似的方法制备标题化合物。

MS: 485.4[M+H] $^+$

实施例 176

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(吗啉-4-羰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮 (0.507 mmol, 272mg)被溶解在无水二氯甲烷和 N,N-二异丙基乙基胺(2 eq.180 μ l)中, 接着加入 N-吗啉羰基氯(1 eq. 60 μ l)。3 小时后, 加入有一个可分量的 N-吗啉羰基氯(40 μ l), 室温搅拌混合物 66 小时。用 0.1 M 氢氧化钠溶液洗涤溶液, 经无水硫酸钠干燥, 用甲苯稀释, 蒸发至干燥。在硅胶色谱上用 2.5%到 10%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化产物, 得到标题化合物(270mg, 82%)。

RF 0.35 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 651.2[M+H] $^+$

这些反应条件同样适合于这种哌嗪和其他类的酰化剂和烷化剂的

反应。根据这一方案，从(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮制备下列化合物：

实施例 177

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-磺酸二甲酰胺

MS: 645.2[M+H]⁺

实施例 178

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸二甲酰胺

MS: 609.3[M+H]⁺

实施例 179

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸二乙酰胺

MS: 637.3[M+H]⁺

实施例 180

(3R)-{3-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-甲酮

MS: 676.2[M+H]⁺

实施例 181

(3R)-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-甲酮

MS: 606.3 [M+H]⁺

实施例 182

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(4-乙烷磺酰基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']
双哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 630.2 [M+H]⁺

实施例 183

(3R)-1-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌
嗪-1-基}-2-甲基-丙-1-酮

MS: 608.3 [M+H]⁺

实施例 184

(3R)-({4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌
嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸乙酯

MS: 667.3 [M+H]⁺

实施例 185

(3R)-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪
-1-基}-乙酸

MS: 596.3 [M+H]⁺

实施例 186

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双
哌啶基-1'-基]-甲酮

MS: 616.2 [M+H]⁺

实施例 187

(3R)-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪
-1-基}-氧代-乙酸乙酯

MS: 638.3 [M+H]⁺

实施例 188

(3R)-1-{4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]哌
嗪-1-基}-2,2-二甲基-丙-1-酮

MS: 622.3 [M+H]⁺

实施例 189

(3R)-1-{4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]哌
嗪-1-基}-3-甲基-丁-1-酮

MS: 622.3 [M+H]⁺

实施例 190

(3R)-(2,6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(呋喃-2-羧基)-哌嗪-1-羧基]-[1,
4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 632.2[M+H]⁺

实施例 191

(3R)-1-{4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]哌
嗪-1-基}-丙-1-酮

MS: 594.2 [M+H]⁺

实施例 192

(3R)-4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]-哌嗪
-1-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺

MS: 675.3 [M+H]⁺

实施例 193

(3R)-4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]-哌嗪
-1-羧酸异丙酰胺

MS: 623.3[M+H]⁺

实施例 194

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(三氟-甲磺酰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 670.2[M+H]⁺

实施例 195

(3R)-[3-(4-环丁烷羰基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-甲酮

MS: 620.3[M+H]⁺

实施例 196

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(噻吩-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 648.2[M+H]⁺

实施例 197

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 644.2[M+H]⁺

实施例 198

(3R)-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-基}-乙酸乙酯

MS: 624.2 [M+H]⁺

实施例 199

(3R)-[3-(4-苯甲酰基-哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-甲酮

MS: 642.3[M+H]⁺

实施例 200

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸苄基酰胺

MS: 671.3[M+H]⁺

实施例 201

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 596.2[M+H]⁺

实施例 202

(3R)-乙酸 2-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-基}-2-氧代-乙酯

MS: 638.3 [M+H]⁺

实施例 203

(3R)-{4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羰基}-氨基甲酸乙酯

MS: 653.2 [M+H]⁺

实施例 204

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-{3-[4-(异噁唑-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

MS: 633.3 [M+H]⁺

实施例 205

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌啶

-1-羧酸吡啶-3-基酰胺MS: 658.2 [M+H]⁺实施例 206(3R)-1-{4-[1'-(2,6-二苯基-吡啶-4-羧基)-[1,4']双哌啶基-3-羧基]-哌
嗪-1-基}-乙酮R_F 0.25 (9:1 二氯甲烷-甲醇)MS: 580.0[M+H]⁺

从(3R)-苈-9-基-[3-(哌嗪-1-羧基)-[1,4']双哌啶基-1'-基]-甲酮和商购试剂，用上述实施例 176 中描述的方法制备下列化合物：

实施例 207(3R)-苈-9-基-{3-[4-(吗啉-4-羧基)-哌嗪-1-羧基]-[1,4']双哌啶基-1'-
基}-甲酮R_F 0.36 (9:1 二氯甲烷-甲醇)MS: 598.5 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1 H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.90-7.80 (m, 1 H), 7.55-7.4 (m, 4H), 5.20 (brd, 1H, J = 13.1 Hz), 3.71-3.63 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.40-3.15 (m, 7H), 3.04-2.96 (m, 1 H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.70 (brt, 1 H, J = 10.8 Hz), 2.50 (brt, 1 H, J = 10.9 Hz), 2.37 (brt, 1H, J = 10.9 Hz), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.60-1.35 (m, 4H).

实施例 208(3R)-苈-9-基-{3-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-羧基]-[1,4']双哌啶基
-1'-基}-甲酮R_F 0.41 (9:1 二氯甲烷-甲醇)MS: 591.5[M+H]⁺

实施例 209

(3R)-4-[1'-(萸-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-磺酸二甲酰胺

R_F 0.40 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 592.5[M+H]⁺

实施例 210

(3R)-萸-9-基-{3-[4-(吡咯烷-1-羰基)-哌嗪-1-羰基]-[1, 4']双哌啶基-1'-基}-甲酮

R_F 0.32 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 582.5 [M+H]⁺

实施例 211

(3R)-4-[1'-(萸-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸二甲酰胺

R_F 0.35 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 556.5 [M+H]⁺

实施例 212

(3R)-4-[1'-(2, 6-二苯基-吡啶-4-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸酰胺

(3R)-(2, 6-二苯基-吡啶-4-基)-[3-(哌嗪-1-羰基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮 (21.4 mg, 0.040mmol)和氰酸钠(0.060 mmol, 3.9 mg)在水-二噁烷-正丙醇溶液中, 于 100℃加热。2 小时后加入另一个等分试样的氰酸钠(4 mg), 继续加热 1 小时, 然后室温搅拌溶液 42 小时。真空去除溶剂, 在硅胶色谱上用 5%至 10%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化产物, 得到标题化合物(9.3 mg, 40%)。

RF 0.21 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 581.5 [M+H]⁺

实施例 213

(3R)-1-[1-(萸-9-羰基)-吡咯烷-3-基]-哌啶-3-羧酸乙酯

根据上述中间体 1 的方法, 进行 1-苄基-吡咯烷-3-酮和(3R)-乙基 3-哌啶甲酸酯的还原氯化, 得到(3R)-1-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(含少量的异丙酯)的黄色油 (1.23 g, 39%)。

将乙酯和异丙酯的混合物(1.23 g)溶解在无水乙醇中(约 50 mL), 加入稀盐酸(2N, 4 mL)和 10%吸附在碳上的钨 (120 mg)。在 Parr 混和器中, 在氢气(48 psi)下振荡悬浮液 16 小时。只发生了少量还原, 因此滤除催化剂, 真空去除溶剂。残余物溶解在冰醋酸中, 加入氧化铂(IV)(100 mg)。在 60℃、50 psi 氢气下通宵振荡悬浮液。真空蒸发溶剂, 残余物溶解在二氯甲烷/甲醇中。通过 Celite®过滤催化剂。再次蒸发溶剂, 残余物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配(×3)。水层用 14%氢氧化钠碱化, 再用乙酸乙酯提取。经无水硫酸钠干燥有机层, 真空去除溶剂。在硅胶色谱上用 5%-10%-40%-甲醇-二氯甲烷洗脱, 纯化产物, 得到(3R)-1-吡咯烷-3-基-哌啶-3-羧酸乙酯(36.9 mg)。

这个胺与萸-9-羰基氯(中间体 3)通过上述制备实施例 1 的类似方法反应, 得到标题化合物(70.1 mg, 100%)。

R_F 0.70 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 431.3 [M+H]⁺

实施例 214

(3R)-1-[1-(萸-9-羰基)-吡咯烷-3-基]-哌啶-3-羧酸二乙酰胺

(3R)-1-[1-(萸-9-羰基)-吡咯烷-3-基]-哌啶-3-羧酸乙酯(53.2 mg)与 2N 盐酸(含有一些二噁烷, 以形成澄清溶液)加热回流。真空蒸发水, 将甲苯加到残余物中, 真空(×2)去除以干燥产物。在含有 0.3mL 亚硫酸氯的氯仿中加热回流残余物, 直到所有的固体都溶解(大约 15 min), 然后蒸发溶剂至干燥。残余物溶解在无水二氯甲烷 (5mL)中, 加入二乙

胺(100 μ L)。1 小时后真空蒸发溶剂，残余物溶解在二氯甲烷中，用稀氢氧化钠洗涤，经无水硫酸钠干燥并蒸发。在硅胶色谱上用 1%-2.5%-5% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱，纯化产物，得到标题化合物的非对映异构体混合物(46.2 mg, 82%)。

RF 0.35 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 458.4[M+H]⁺

样品是非对映异构体混合物。

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 173.20, 172.95, 168.96, 168.86, 131.23, 128.70, 128.66, 128.62, 127.78, 127.37, 127.23, 127.14, 126.88, 126.79, 125.73, 125.56, 125.53, 125.43, 124.87, 124.73, 124.69, 124.53, 64.68, 64.61, 63.77, 63.64, 55.93, 55.30, 54.49, 54.33, 53.07, 52.44, 51.77, 51.48, 51.34, 50.09, 50.03, 46.60, 46.57, 44.54, 42.03, 41.82, 41.75, 41.58, 40.03, 40.12, 39.86, 39.69, 39.57, 39.40, 39.29, 30.36, 30.15, 28.88, 28.76, 28.00, 27.95, 27.69, 27.52, 25.05, 24.90, 24.67, 15.20, 15.07, 15.01, 14.75, 13.22, 13.13, 13.10, 12.98。

实施例 215

1'-(蒽-9-羰基)-5, 6, 1', 2', 3', 4', 5', 6'-八氢-4-H-[1, 4']二吡啶基-3-羧酸二乙酰胺

从 4-吡啶子基吡啶和蒽-9-羰基氯(中间体 3)用和上述制备实施例 127 类似的方法制备蒽-9-基-[1, 4']双吡啶基-1'-基-甲酮的淡黄色粉末。

MS: 373.3[M+H]⁺

R_F 0.20 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

在氮气，-78℃下将间氯过苯甲酸(Aldrich, 57-83%, 106mg)的二氯甲烷 (2.3 mL)溶液加到蒽-9-基-[1, 4']双吡啶基-1'-基-甲酮 (135-5 mg, 0.36mmol)的二氯甲烷 (10 mL)溶液中。将溶液升温到室温，用薄层色谱(9: 1 二氯甲烷-甲醇)完成反应。用二氯甲烷稀释溶液，用稀氢氧化钠洗涤，经无水硫酸钠干燥，蒸发至干燥。将残余物再次溶解在少量二氯甲烷中，加入甲苯，真空去除溶剂至干燥，得到蒽-9-基-(1-氧代-[1, 4']

双哌啶基-1'-基)-甲酮的灰黄色粉末。

MS: 389.3 [M+H]⁺

R_F 0.55 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

在氮气下, 将 N,N-二异丙基乙基胺(3eq., 51 μL)加到 蒽-9-基-(1-氧代-[1, 4']双哌啶基-1'-基)-甲酮(38mg, 0.098mmol)的无水二氯甲烷(0.5 mL)溶液中。冷却到-78℃, 加入碳酸氯(1.93 M 甲苯溶液, 5 eq., 0.49 mmol, 250 μL)。变成褐色。在-78℃搅拌溶液 2 小时, 然后在再次冷却到-78℃之前升温至室温 15 分钟。加入二乙胺(6.8 eq., 0.67 mmol, 70 μL), 溶液升温至室温, 用二氯甲烷稀释, 然后用 0.1 M 氢氧化钠溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥溶液, 蒸发得到黑色的油。在硅胶色谱上用 1% 至 10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化该原料, 得到标题化合物的油(15.5mg)。

R_F 0.50 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 470.3 [M+H]⁺

实施例 216

1'-(1,2,3,4-四氢-蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺

将 1'-(蒽-9-羰基)-5, 6, 1', 2', 3', 4', 5', 6'-八氢-4H-[1, 4']二吡啶基-3-羧酸二乙酰胺(0.033 mmol, 15.5 mg)溶解在甲醇(约 20mL)中, 加入 10% 吸附在碳上的钨(10%w/w) (30 mg), 在室温下、Parr 混和器中、氢气(45 psi)中振荡悬浮液 42 小时。滤除催化剂, 蒸发溶剂, 在硅胶色谱上用 1%- 5% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化残余物, 得到标题化合物(5.3 mg, 34%)。

R_F 0.53 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 389.3 [M+H]⁺

实施例 217

1-[1-(蒽-9-羰基)-哌啶-4-基]-氮杂庚环 (azepane) -3-羧酸二乙酰胺
在室温下搅拌叔丁基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(10 mmol, 1.99mmol),

氮杂庚环(10 mmol, 990 mg)和异丙醇钛(12.5 mmol, 3.7 mL)混合物 50 分钟。加入氰基硼氢化钠(7mmol, 440 mg)的无水乙醇(10 mL)溶液, 在室温下、氮气中搅拌溶液 24 小时。加入水(2 mL), 通过 Celite®过滤去除沉淀, 用乙醇冲洗。真空去除溶剂, 在硅胶色谱上用 5%-10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化残余物, 得到 4-氮杂庚环-1-基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(726mg, 26%)。

MS: 389.3[M+H]⁺

R_F 0.38 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

在-78℃, 将间氯过苯甲酸(2 mmol, 610 mg)的二氯甲烷(10 mL, 过少量无水硫酸钠)溶液加入 4-氮杂庚环-1-基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(545 mg, 1.93mmol)的二氯甲烷溶液中(10 mL)。出现白色沉淀, 溶液升温到室温时它被再次溶解成溶液。

用饱和碳酸氢钠溶液和少量 2N 氢氧化钠洗涤溶液, 经无水硫酸钠干燥, 真空蒸发。在硅胶色谱上用 10%至 20% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 纯化残余物, 得到油状的 4-(1-氧代-氮杂庚环-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 它用己烷研制得到白色的易碎粉末(483 mg, 84%)。

R_F 0.25 (4: 1 二氯甲烷-甲醇)

将此 N-氧化物(263 mg, 0.88mmol)被溶解在无水二氯甲烷(5 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺(4 eq, 615 μL)。溶液被冷却到-78℃, 加入碳酰氯(1.93M, 3 eq, 1.37 mL)。黄色的溶液升温, 在 0℃变成红色。立即将混合物冷却到-78℃, 加入二乙胺(5 eq., 460 μL)。将混合物升温至室温, 用碳酸氢钠/氢氧化钠混和溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空蒸发, 在硅胶色谱上用 1%-2.5%-5%-10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化残余物, 得到 4-(6-二乙基氨基甲酰基-2,3,4,5-四氢-氮杂环庚烯-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(30 mg, 9%)。

MS: 380.3 [M+H]⁺

RF 0.34 (丙酮-己烷 1: 1)

将 4-(6-二乙氨基甲酰基-2, 3,4, 5-四氢-氮杂环庚烯-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(30 mg, 0.079mmol)溶解在甲醇(20 mL)中, 加入 10%吸附在碳

上的钨(10% w/w) (约 30 mg)。在氢气环境(50 psi)下振荡混合物 3 小时。通过 Celite® 过滤去除催化剂, 真空蒸发溶剂。将残余物在氮气中溶解在乙酸乙酯 (10 mL) 里, 冷却到 -78℃, 通入氯化氢几分钟。将溶液升温至室温, 然后在氮气流中通宵蒸发至干燥。将残余物溶解在无水二氯甲烷 (4 mL) 里, 加入 N,N-二异丙基乙基胺(5 eq, 70 mL), 接着加入 葱-9-羰基氯(中间体 3, 0.088mmol)的二氯甲烷 (0.175 mL) 悬浮液。薄层色谱(9:1 二氯甲烷-甲醇)显示, 在 R_f 0.40 处有新的 UV 点。30 分钟后, 用碳酸氢钠/氢氧化钠混和溶液洗涤溶液, 蒸发, 在硅胶色谱上用 1%-2.5%-5%-10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化残余物得到标题化合物 (20.4 mg, 53%)。

RF 0.40 (9:1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 486.3[M+H]⁺

实施例 218

1-[1-(葱-9-羰基)-哌啶-4-基]-吡咯烷-3-羧酸二乙酰胺

在室温下, 在 1-苄基-5-氧代-吡咯烷-3-羧酸甲酯(30mmol, 7 g)的无水四氢呋喃溶液(40ml)中加入硼烷-四氢呋喃溶液(1 M, 50 mmol, 50 mL)。当气体挥发减弱的时候, 回流加热溶液 75 分钟, 然后在室温下搅拌 16 小时。逐滴(大约 5 mL)加入盐酸(6M), 真空去除溶剂前室温搅拌混合物 1 小时。然后用稀盐酸萃取二氯甲烷溶液(×3), 合并萃取物, 加入氢氧化钠使其呈碱性, 用二氯甲烷萃取(×3)。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥, 真空去除溶剂。在硅胶色谱上用 5% 甲醇-二氯甲烷洗脱纯化产物, 得到 1-苄基-吡咯烷-3-羧酸甲酯(200mg, 3%)

MS: 220.2 [M+H]⁺

R_F 0.38 (19:1 二氯甲烷-甲醇)

1-苄基-吡咯烷-3-羧酸甲酯(109.6 mg, 0.5mmol)的 2N 盐酸(3 mL)和二噁烷(1 mL)溶液加热到 80-90℃ 1 小时。真空蒸发溶剂, 残余物再次溶解在二噁烷/甲醇/甲苯中, 并真空干燥。然后在含有过量亚硫酰氯的氯仿中回流加热残余物 1 小时, 然后真空蒸发溶剂。将残余物溶解在无水

二氯甲烷(5 mL)中并加入二乙胺(300 μ L)。20 分钟后蒸发溶剂, 残余物溶解在二氯甲烷中, 用稀氢氧化钠洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空蒸发。该原料被溶解在无水乙腈(2 mL)中, 室温下加入 2, 2, 2-三氯乙基氯甲酸酯(1.1 eq, 76 μ L)。1.5 小时后加入另一个等分试样的氯甲酸酯(0.52eq., 36 μ L)。30 分钟后, 薄层色谱(5%甲醇-二氯甲烷)显示反应仍然没有完成, 因此加入另一个等分试样的氯甲酸酯(0.52 eq., 36 μ L)和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.2 eq., 20 μ L)。1 小时后, 用二氯甲烷稀释反应物, 用稀氢氧化钠洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空蒸发。在硅胶色谱上用 40: 1 二氯甲烷-甲醇洗脱纯化残余物, 得到 3-二乙基氨基甲酰基-吡咯烷-1-羧酸 2, 2, 2-三氯-乙酯(102.2 mg, 60%)

MS: 345.2 [M+H]⁺

R_F 0.33 (40: 1 二氯甲烷-甲醇)

将该原料溶解在无水乙醇(5 mL)中, 加入锌粉(用稀盐酸新鲜洗涤, 并在氮气下干燥, 20 eq, 390 mg)。回流加热悬浮液 1 小时, 通过 Celite® 过滤去除固体, 真空蒸发溶剂, 得到吡咯烷-3-羧酸二乙胺纯品(75.1 mg, >100%)。使用一系列类似于制备实施例 1 时所用的反应继续转化该化合物得到标题化合物。

MS: 458.2[M+H]⁺

R_F 0.33 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.44 (s, 1 H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 4H), 5.17 (brd, 1 H, J = 13.2 Hz), 4.17- 4.04 (m, 2H), 3.20 (dm, 1 H, J = 13.5 Hz), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.87 (tm, 1 H, J = 13.0 Hz), 2.80-2.67 (m, 1 H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1 H), 2.21-2.11 (m, 1 H), 2.11-2.03 (m, 1 H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 3H)。

实施例 219 和 220

(反式)-(1'R, 3'R)-莨-9-基-{4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-基}-甲酮和(顺式)-(1'S, 3'R)-莨-9-基-{4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-

基}-甲酮

根据 R. D. Allan 等人在 Aust. J.Chem., 1981,34, 2231 中描述的方法制备(1R)-3-氧代-环己烷羧酸。(1R)-3-氧代-环己烷羧酸(1 eq, 2.52 g, 18.1mmol)、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT, H. Li 等人 OrganicLetters, 1999, 1, 91) (1.05 eq, 19.0 mmol, 5.68 g)和 N,N-二异丙基乙基胺(15eq, 27.1 mmol, 4.7 mL)的无水二氯甲烷(70 mL)溶液在室温下搅拌 75 分钟。加入吗啉(1.2eq, 21.72 mmol, 1.9 mL), 室温下搅拌该溶液 16 小时。真空浓缩混合物得到油, 它在硅胶闪式色谱上用 2.5% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化, 得到(3R)-3-(吗啉-4-羰基)-环己酮(2.05 g, 54%)。

MS: 212.4 [M+H]⁺

在哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.05 eq, 0.99mmol, 185 mg)和溶解在无水无水乙腈(2 mL)的(3R)-3-(吗啉-4-羰基)-环己酮(1 eq, 0.95 mmol, 200 mg)中加入氰基硼氢化钠(0.54 eq, 0.51 mmol, 32 mg)的乙腈溶液(2 mL)。将冰醋酸加到混合物中, 直到湿 pH 试纸指示 pH 约为 4。室温搅拌混合物 4 小时, 然后真空浓缩至白色泡沫。在硅胶闪式色谱上用 1%-2.5%-5%-10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱该原料得到顺式-和反式-(3R)-4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 55%)。

在硅胶色谱上用 60%乙酸乙酯/30%己烷/10%三乙胺洗脱, 分离异构体, 得到(反式)-(1'R, 3'R)-4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 mg, R_F 0.5)和(顺式)-(1'S, 3'R)-4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(50 mg, R_F 0.4)。

MS: 382.6[M+H]⁺ (两个化合物都是)

用类似于上述制备中间体 2 和实施例 1 的方法脱保护和酰化反应物, 独立地转化(3R)-4-[3-(吗啉-4-羰基)-环己基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的两个异构体, 得到标题化合物。

实施例 219:

R_F 0.42 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 486.4[M+H]⁺

实施例 220:

R_F 0.39 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 486.4[M+H]⁺

实施例 221

蒽-9-基-[3-(1-乙基-1-羟基-丙基)-[1, 4']双哌啶基-1'-基]-甲酮

在氮气下, 在(3R)-1'-(蒽-9-羰基)-[1, 4']双哌啶基-3-羧酸二乙酰胺(中间体 22, 22.2 mg, 47 μmol)无水四氢呋喃溶液(0.5 mL)中加入乙基溴化镁(1 M 四氢呋喃溶液, 2.1 eq., 0.1 mL)溶液。将溶液升温至室温, 30 分钟后再次加入乙基溴化镁(1 M 四氢呋喃溶液, 4.2 eq., 0.2 mL)。在用甲醇淬灭前, 在室温下搅拌混合物 16 小时。用二氯甲烷稀释混合物, 用氢氧化钠和碳酸氢钠的混和溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空蒸发去除溶剂。在硅胶色谱上用 1%-10% 甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化粗产物, 得到标题化合物 (3.2 mg, 15%)。

R_F 0.31 (9: 1 二氯甲烷-甲醇)

MS: 459.3[M+H]⁺