



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101842013 A

(43) 申请公布日 2010.09.22

(21) 申请号 200880114349.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.11.02

A01N 43/90(2006.01)

(30) 优先权数据

60/984,760 2007.11.02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/082173 2008.11.02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/059264 EN 2009.05.07

(71) 申请人 詹里恩探索公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 约翰·麦克尔罗伊

罗伯特·科尔瓦特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 陶贻丰 郑霞

权利要求书 5 页 说明书 55 页

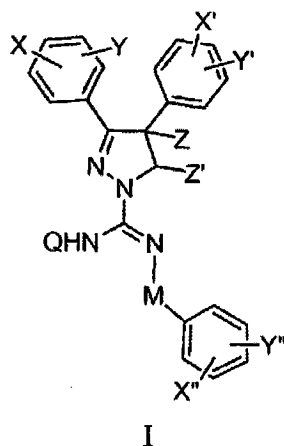
(54) 发明名称

可用于治疗包括肥胖症和糖尿病的代谢疾患  
的大麻素受体拮抗剂 / 逆激动剂

(57) 摘要

本发明提供了用作大麻素受体拮抗剂的新颖  
吡唑及其药物组合物和使用它们治疗肥胖症、糖  
尿病、肝脏疾患和 / 或心脏代谢疾患的方法。

1. 一种式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐：



其中：

X、Y、X'、Y'、X'' 和 Y'' 独立地选自：H、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-6</sub> 烷基、NO<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、OCH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、CONHOH、C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NO)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R 和 SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>；

Z 选自：H、C<sub>1-6</sub> 烷基、OH、O-C<sub>1-6</sub> 烷基、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、OC(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、OCH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NO)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-四唑；

Z' 选自 H、CO<sub>2</sub>R 和 CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

Q 选自：(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(NO)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

前提是当 Q 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 时，则 (a)<sub>m</sub> 不是 0，(b)A 不是 H，或 (c) (a) 和 (b) 两者；

A 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>-环烷基、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-苯基，其中所述苯基被选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 NO<sub>2</sub> 的 0-3 个基团取代；

可选地, Q 是  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  或  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}$ , 且 (a) A 选自  $\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^b$  和  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b_2$ ; (b) R 是  $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ; 或 (c) (a) 和 (b) 两者;

A'' 是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

M 是  $\text{C}=\text{O}$  或  $\text{SO}_2$ ;

R 独立地选自  $\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基和  $\text{C}_{2-6}$  炔基;

$\text{R}^a$  独立地选自  $\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基和  $\text{C}_{2-6}$  炔基,

$\text{R}^b$  独立地选自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基和  $\text{C}_{2-6}$  炔基;

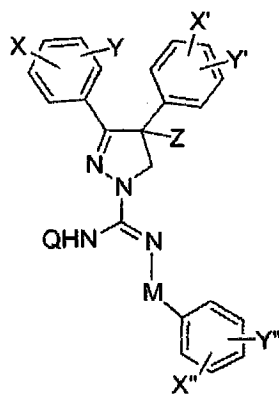
p 选自 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12;

m 选自 0、1、2、3 和 4; 且

n 选自 1、2、3 和 4。

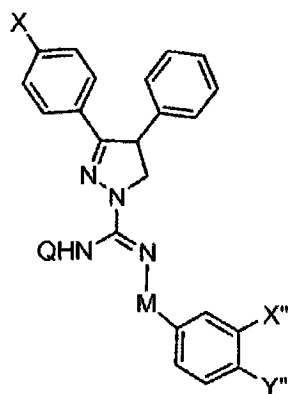
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 M 是  $\text{SO}_2$ 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 Ia 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



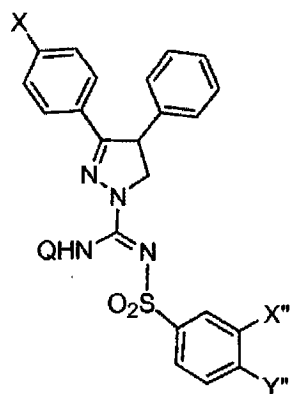
Ia

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 Ib 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



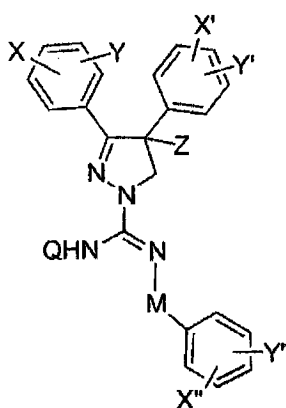
Ib

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 Ic 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



Ic

6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式 Ia 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



Ia

其中:

X、Y、X'、Y'、X'' 和 Y'' 分别选自以下: H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基、NO<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R 和 NR<sub>2</sub>;

Z 选自: H、C<sub>1-4</sub> 烷基、OH、O-C<sub>1-4</sub> 烷基、乙酰氧基和丙酰氧基;

Q 选自: (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>;

前提是当 Q 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 时,则 (a)m 不是 0, (b)A 不是 H, 或 (c) (a) 和 (b) 两者;

A 选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>-环烷基、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-苯基,其中所述苯基被选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 NO<sub>2</sub> 的 0-3 个基团取代;

可选地, Q 是 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R, 且 A 是 OH 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, 或 R 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH 或 CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>;

R 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基;

$R^b$  独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基和  $C_{2-6}$  炔基；

p 选自 2、3、4、5、6、7 和 8；

m 独立地选自 0、1、2 和 3；且

n 独立地选自 1、2 和 3。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中:

Q 选自:  $(CH_2)_nCHA(CH_2)_mC(O)NR_2$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mC(O)NR_2$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mSO_2NR_2$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $C_3-C_6$ -环氨基- $(CH_2)_mCO_2R$ 、 $C_3-C_6$ -环氨基- $(CH_2)_mCONR^a_2$  和  $C_3-C_6$ -环亚烷基- $(CH_2)_mCONR^a_2$ ;

前提是当 Q 是  $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mC(O)NR_2$  时, 则 (a)m 不是 0, (b)A 不是 H, 或 (c) (a) 和 (b) 两者;

可选地, Q 是  $CHA(CH_2)_mC(O)NR_2$  且 A 是 OH 或  $(CH_2)_nCO_2R^b$ , 或 R 是  $(CH_2)_m(CHR^b)_n(CH_2)_mOH$  或  $CH(CH_2OH)_2$ ;

M 是  $SO_2$ ;

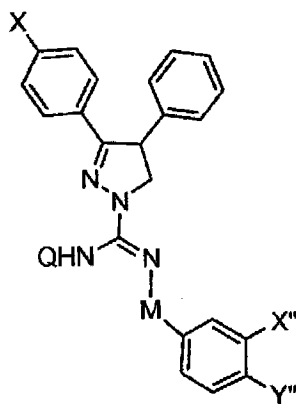
R 独立地选自 H 和  $C_{1-4}$  烷基;

$R^b$  独立地选自 H 和  $C_{1-4}$  烷基;

m 独立地选自 0、1 和 2; 且

n 独立地选自 1 和 2。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 Ib 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



Ib

其中:

X、Y、X'、Y'、X'' 和 Y'' 独立地选自以下: H、 $C_{1-4}$  烷基、卤素、 $CF_3$ 、 $O-C_{1-4}$  烷基、 $NO_2$ 、 $O(CH_2CH_2O)_pR$ 、 $NR^a(CH_2CH_2O)_pR$  和  $NR_2$ ;

Z 选自: H、 $C_{1-4}$  烷基、OH、 $O-C_{1-4}$  烷基、乙酰氧基和丙酰氧基;

Q 选自:  $(CH_2)_nCHA(CH_2)_mC(O)NR_2$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mC(O)NR_2$ 、 $(CH_2)_nCHA(CH_2)_mCO_2R$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mCO_2R$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mSO_2NR_2$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCO_2R$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCO_2R$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCO_2R$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $(CH_2)_mCAA''(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $(CH_2)_mCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONHCHA(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $C_3-C_6$ -环氨基- $(CH_2)_mCO_2R$ 、 $C_3-C_6$ -环氨基- $(CH_2)_mCONR^a_2$ 、 $C_3-C_6$ -环亚烷基- $(CH_2)_mCO_2R$  和  $C_3-C_6$ -环亚烷基- $(CH_2)_mCONR^a_2$ ;

前提是当 Q 是  $(\text{CH}_2)_m\text{CAA}''$   $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  或  $(\text{CH}_2)_m\text{CAA}''$   $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}$  时, 则 (a)<sub>m</sub> 不是 0, (b)A 不是 H, 或 (c) (a) 和 (b) 两者;

A 选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-6}$ -环烷基、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b_2$  和  $(\text{CH}_2)_m$ -苯基, 其中所述苯基被选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 NO<sub>2</sub> 的 0-3 个基团取代;

可选地, Q 是  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  或  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}$ , 且 A 是 OH 或  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^b$ , 或 R 是  $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ;

R 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基;

R<sup>b</sup> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基;

p 选自 2、3、4、5、6、7 和 8;

m 独立地选自 0、1、2 和 3; 且

n 独立地选自 1、2 和 3。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中:

Q 选自:  $(\text{CH}_2)_n\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAA}''$   $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONHCHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^a_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAA}''$   $(\text{CH}_2)_m\text{CONHCHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^a_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONHCHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONHCHA}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^a_2$ 、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基- $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}$ 、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环氨基- $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^a_2$  和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环亚烷基- $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^a_2$ ;

前提是当 Q 是  $(\text{CH}_2)_m\text{CAA}''$   $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  时, 则 (a)<sub>m</sub> 不是 0, (b)A 不是 H, 或 (c) (a) 和 (b) 两者;

可选地, Q 是  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ , 且 A 是 OH 或  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^b$ , 或 R 是  $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ;

M 是 SO<sub>2</sub>;

R 独立地选自 H 和 C<sub>1-4</sub> 烷基;

R<sup>b</sup> 独立地选自 H 和 C<sub>1-4</sub> 烷基;

m 独立地选自 0、1 和 2; 且

n 独立地选自 1 和 2。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物选自表 B 或其立体异构体或药学上可接受的盐。

11. 一种化合物, 所述化合物选自表 A 和表 C 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物, 所述药物组合物包括: 根据权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

13. 如权利要求 1 所述的化合物, 用于治疗。

14. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗肥胖症、肥胖症的共病、糖尿病、血脂障碍、心血管疾病、肝脏疾患及其组合的药物中的用途。

## 可用于治疗包括肥胖症和糖尿病的代谢疾患的大麻素受体拮抗剂 / 逆激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U. S. C. § 119(e), 本申请要求 2007 年 11 月 2 日提交的美国临时专利申请序列第 60/984, 760 号的优先权权益。这一申请的公开内容通过引用并入本文。

### 发明领域

[0003] 本发明提供了大麻素受体拮抗剂 / 逆激动剂及其药物组合物和使用它们治疗肥胖症、糖尿病、肝脏疾患和 / 或心脏代谢疾患 (cardiometabolic disorder) 的方法。本发明还涉及使用吡啶啉治疗肥胖症、糖尿病、肝脏疾患和 / 或心脏代谢疾患的新颖方法。

[0004] 发明背景

[0005] 肥胖症与脂肪组织 (即体脂肪), 特别是位于腹部的脂肪组织的总量的增加有关。肥胖症在美国已经达到流行的程度。近年来肥胖症的患病率在所有种族和民族中已经持续增加。美国疾病控制预防中心和美国国家健康统计中心的最近数据报告 66% 的成年人口超重 (BMI, 25.0-29.9)、31% 肥胖 (BMI, 30-39.9) 且 5% 极度肥胖 (BMI,  $\geq 40.0$ )。在年龄为 6 至 19 岁的儿童中, 32% 超重及 17% 肥胖。这即是 12400 万美国人医学上超重, 且这些中的 4400 万判定为肥胖。肥胖症造成每年超过 300, 000 例死亡, 并且将很快取代吸烟成为美国可预防的死亡的主要原因。肥胖症是直接导致很多种危险的共病 (co-morbidity) 的慢性疾病, 所述共病包括 2 型糖尿病、心脏代谢疾患、肝脏疾患、心血管疾病、炎性疾病、过早老化和一些类型的癌症。2 型糖尿病是一种在成年人和儿童人群中患病率增加的和危害生命的疾患, 目前在美国是死亡的第七位主要原因。由于具有 2 型糖尿病的患者超过 80% 超重, 所以肥胖症是发展 2 型糖尿病的最大的危险因素。日益增加的临床证据表明, 控制 2 型糖尿病最好的办法是减轻体重。

[0006] 用于治疗肥胖症的最受欢迎的非处方药苯丙醇胺和麻黄碱和最受欢迎的处方药芬氟拉明由于安全性问题从市场中撤出。目前批准长期治疗肥胖症的药物分成两类: (a) CNS 食欲抑制剂, 如西布曲明和利莫那班; 和 (b) 肠道脂酶抑制剂, 如奥利司他。CNS 食欲抑制剂通过活化脑内的 '饱食中枢' 和 / 或通过抑制脑内的 '饥饿中枢' 来减少进食行为。肠道脂酶抑制剂减少饮食脂肪从胃肠 (GI) 道的吸收。尽管食欲抑制剂和肠道脂酶抑制剂通过非常不同的机理起作用, 但是它们共有由减少到达体循环的卡路里的量而减少体重的相同总目标。不幸的是, 这些间接治疗产生仅仅中度的初期体重减轻 (与安慰剂比较, 约 5%), 且通常不能维持。治疗一年或两年后, 大多数患者回到或超过他们的起初重量。此外, 大多数批准的抗肥胖症治疗剂产生不希望的和经常危险的副作用, 其能使治疗复杂化且干扰患者的生活质量。

[0007] 与成螺旋上升的肥胖症流行性伴随的治疗有效性的缺乏确定了 '肥胖症治疗' 作为最大且最迫切未满足的医学需要之一的位置。因此, 对改进的治疗或预防肥胖症的药物的开发有实际的且持续的需要。

[0008] 包括大麻素受体 (CB1 和 CB2) 及其内源性配体 (例如花生四烯酸乙醇胺

(anandamide)2-AG)的内源性大麻素系统在控制食物摄取和能量代谢中起显著的作用。CB1受体广泛地表达于脑中,包括皮质、海马、杏仁核、垂体和下丘脑。也已经在很多外周器官和组织(包括甲状腺、肾上腺、生殖器官、脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺和胃肠道)中鉴定了CB1受体。CB2受体几乎专有地位于免疫细胞和血液细胞中[Endocrine Reviews 2006,27,73]。

[0009] 大麻的主要精神活性成分植物源大麻素激动剂  $\Delta^9$ -四氢大麻酚( $\Delta^9$ -THC)结合CB1和CB2受体二者。广泛报道 $\Delta^9$ -THC增加人类和动物的食欲和食物摄取(饮食过量(hyperphagia))。此饮食过量作用在很大程度上被选择性CB1受体阻断剂(即CB1阻断剂)(例如,利莫那班(SR141716A, **Acomplia®**))的预处理阻断,这强烈地支持如下理论:CB1受体活化介导了 $\Delta^9$ -THC的饮食过量作用[Endocrine Reviews 2006,27,73]。

[0010] 在人类中,利莫那班产生了临床上有意义的肥胖患者的体重减轻。肥胖患者还经历了与肥胖症相关的糖尿病和心脏代谢危险因素改善,包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平的增加,甘油三酯、葡萄糖和血红蛋白A1c(HbA1c,累积暴露于葡萄糖的标记物)水平的减少。利莫那班还产生了腹部脂肪沉积的更大程度的减少,所述腹部脂肪沉积是已知的糖尿病和心脏病的危险因素[Science 2006,311,323]。总之,这些肥胖(adiposity)和心脏代谢危险因素的改善产生了代谢综合征的患病率的全面减少[Lancet 2005,365,1389和NEJM 2005,353,2121]。

[0011] 在目前未用其它抗糖尿病药物治疗的2型糖尿病患者中,与安慰剂相比,利莫那班显示显著改进血糖控制和体重,以及其它危险因素诸如HDL和甘油三酯(国际糖尿病联盟世界糖尿病大会,Cape Town,South Africa,2006)。治疗六个月后,HbA1c水平从7.9的基线值显著降低了0.8%,对比安慰剂组中减少了0.3%。这些结果与证实在糖尿病和血脂异常的小鼠、大鼠和犬中的改进的血糖和脂肪控制的临床前研究一致(PharmacologyBiochemistry&Behavior,2006,84,353;American Journal of Physiology,2003,284,R345;American Diabetes Association Annual Meeting(美国糖尿病联盟年会),2007;摘要号0372-OR)。

[0012] 利莫那班对糖尿病和心脏代谢危险因素(如高血压、胰岛素耐受和升高的甘油三酯)的有益作用不能单独由饮食相关的体重减轻来解释。例如,在接受20mg利莫那班的患者中,对甘油三酯、空腹胰岛素和胰岛素耐受的仅约50%的有益作用可由食物摄取减少造成的体重减轻来解释。这些结果表明了CB1拮抗剂对葡萄糖和脂质代谢的直接药理学作用,以及由食欲抑制(hypophagia)介导的体重减轻而对代谢的间接作用[Science 2006,311,323和JAMA 2006,311,323]。总之,这些结果说明,甚至在临床上不超重或肥胖的患者中,CB1拮抗剂可能有效地治疗糖尿病、血脂障碍、心血管疾患(如动脉粥样硬化、高血压)和肝脏疾患(如肝硬化、脂肪肝)。

[0013] CB1受体是哺乳动物脑中最丰富且广泛分布的G蛋白偶联受体之一。认为CB1拮抗剂的食欲抑制性质通过与下丘脑(食物摄取的调节)和中脑区(食物的奖赏效应(rewarding properties))中的CB1受体互相作用来介导。然而,CB1受体更广泛地分布于脑中(例如,新皮质、海马、丘脑、小脑和垂体),且当与下丘脑和中脑区中的靶向的CB1受体互相作用以抑制食欲时,CB1拮抗剂同样可以接近在食欲控制中起很小作用(如果有的话)的非靶向的CB1受体。与非靶向受体结合可经常导致CNS药物的有害副作用[Endocrine Reviews 2006,27:73]。CB1阻断剂利莫那班和泰伦那班(taranabant)产生精神病学副作

用和神经病学副作用。这些副作用包括情绪低落、焦虑、烦躁、失眠、眩晕、头痛、癫痫发作和自杀倾向。

[0014] 这些副作用是剂量相关的,且在利莫那班和泰伦那班最有效的体重减少剂量下表现最显著(JAMA 2006,311,323;Cell Metabolism 2008,7,68)。在相同剂量范围内治疗效果(食欲抑制)和副作用的发生强有力地表明这两种效果是通过同时发生在‘靶向’和‘非靶向’脑区二者中的 CB1 受体的拮抗作用来介导。脑渗透剂 CB1 阻断剂不会选择性地靶向效力脑区中的 CB1 受体,同时忽视副作用脑区中的 CB1 受体。

[0015] CB1 拮抗剂利莫那班对体重、肥胖以及糖尿病和心脏代谢的危险因素(如高血压、胰岛素耐受和血脂)的有益作用不能仅由从 CNS 介导的食欲抑制获得的体重减轻来解释[JAMA 2006,311,323]。约 50%的益处有可能从与已知在代谢中起活性作用的外周组织中的 CB1 受体的相互作用获得。这些外周组织包括脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺和胃肠道。

[0016] 鉴于上述,非常期望发现具有有限的或无 CNS 不良副作用(包括情绪疾患)的有效和高度选择性的 CB1 受体阻断剂。具体地,期望发现优先靶向外周组织(例如脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺和胃肠道)中的 CB1 受体及同时靶向脑中的较少的 CB1 受体的化合物。以这种方式,CB1 阻断剂的外周介导的有益作用应该被保持,而 CNS 副作用应该被减少或消除。这应该提供了开发用于预防或治疗肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾患和 / 或肝脏疾患的高度脑渗透性 CB1 阻断剂的更安全替代品的新机会。

[0017] 发明概述

[0018] 因此,一方面,本发明提供了为 CB1 受体拮抗剂 / 逆激动剂的新颖吡唑啉或其药学上可接受的盐。

[0019] 另一方面,本发明提供了新颖药物组合物,所述药物组合物包含:药学上可接受的载体和治疗有效量的本发明的化合物中的至少一种或其药学上可接受的盐形式。

[0020] 另一方面,本发明提供了用于治疗肥胖症、糖尿病(如胰岛素耐受、葡萄糖耐量不足、I 型糖尿病和 II 型糖尿病)、血脂障碍(如高甘油三酯和低 HDL)、心血管疾患(如动脉粥样硬化和高血压)和 / 或肝脏疾患(如肝硬化和脂肪肝)的新颖方法,所述方法包括:对需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物中的至少一种或其药学上可接受的盐形式。

[0021] 另一方面,本发明提供了用于制备新颖化合物的方法。

[0022] 另一方面,本发明提供了用于治疗的新颖化合物或药学上可接受的盐。

[0023] 另一方面,本发明提供了新颖化合物在制备用于治疗肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾患和 / 或肝脏疾患的药物中的用途。

[0024] 将在下面的详述中变得明显的这些目的和其它目的已经通过发明人的发现来实现,即预料本发明要求保护的化合物或其药学上可接受的盐形式是有效的 CB1 受体阻断剂。

[0025] 发明详述

[0026] 在此引用的所有参考文献通过引用将其整体在此并入本文。

[0027] CB1 阻断剂是中性 CB1 受体拮抗剂和 / 或 CB1 受体逆激动剂。

[0028] 本发明基于以下发现:CB1 受体阻断剂具有对包括肥胖症、糖尿病和血脂障碍的心脏代谢疾患的有益作用,所述作用不仅由从 CNS 介导的食欲抑制获得的体重减轻来解

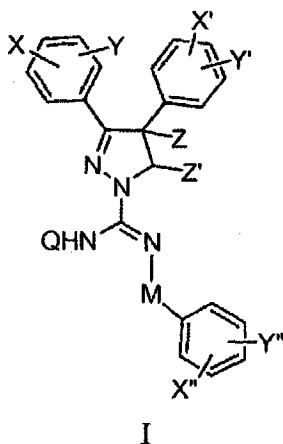
释,并且该作用至少部分地通过与外周 CB1 受体的互相作用来介导。为此目的,本发明提供了设计为优先靶向外周组织(例如脂肪组织、肝脏、肌肉、胰腺和胃肠道)中的 CB1 受体以及脑中的少量 CB1 受体的化合物。用这些类型的化合物,应维持 CB1 阻断剂的外周介导的有益作用,而应减少或消除 CNS 副作用。

[0029] 由于它们没有穿透血脑屏障(BBB)的能力或穿透能力有限,所以已经将本发明的化合物设计成减少 CNS 接触,或通过其参与活性转运系统,因而减少中枢介导的副作用,该副作用是很多减肥药具有的潜在问题。预料外周限制的本发明化合物没有 CNS 作用或具有非常有限的 CNS 作用,包括情绪障碍、癫痫发作和自杀倾向。因此,它们的外周介导的 CB1 拮抗性质应提供具有更高安全性的治疗剂。

[0030] 此外,如果用于治疗肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾患和/或肝脏疾患的药物的最大剂量受 CNS 副作用(例如癫痫发作、抑郁、焦虑、自杀倾向、运动障碍和多动症(hyperactivity))限制,那么将外周限制的基团并入此药物中将相对于体循环中的浓度降低该药物的脑浓度,因此提供增加治疗外周疾患(如肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾患和/或肝脏疾患)所用的剂量的可能性。所述增加的剂量可以提供更大的治疗效力以及更快速起效的治疗作用。

[0031] [1] 在另一实施方案中,本发明提供一种式 I 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐:

[0032]



[0033] 其中:

[0034] X、Y、X'、Y'、X'' 和 Y'' 独立地选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-6</sub> 烷基、NO<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、OCH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH = CHCO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-四唑、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、CONHOH、C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(NOH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>C(H)<sub>2</sub>CH = CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-四唑、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R 和 SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>;

[0035] Z 选自 :H、C<sub>1-6</sub> 烷基、OH、O-C<sub>1-6</sub> 烷基、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、OC(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R、OCH<sub>2</sub>CH=CHCO<sub>2</sub>R、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO(OR)<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(NOH)NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH=CHCONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 四唑；

[0036] Z' 选自 H、CO<sub>2</sub>R 和 CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

[0037] Q 选自 : (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(NOH)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

[0038] 前提是当 Q 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA'' (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 时, 则 (a) m 不是 0, (b) A 不是 H, 或 (c) (a) 和 (b) 两者；

[0039] A 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>- 环烷基、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 苯基, 其中该苯基被选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 NO<sub>2</sub> 的 0-3 个基团取代；

[0040] 可选地, Q 是 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R, 且 (a) A 选自 OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>；(b) R 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH 或 CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>；或 (c) (a) 和 (b) 两者；

[0041] A'' 是 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[0042] M 是 C=O 或 SO<sub>2</sub>；

[0043] R 独立地选自 H、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基；

[0044] R<sup>a</sup> 独立地选自 H、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基；

[0045] R<sup>b</sup> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基；

[0046] p 选自 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12；

[0047] m 选自 0、1、2、3 和 4；且

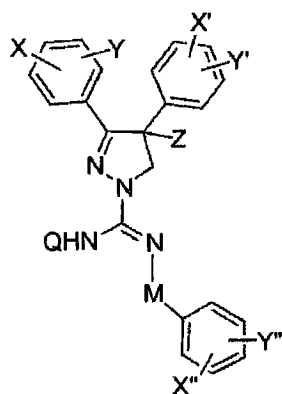
[0048] n 选自 1、2、3 和 4。

[0049] 在另一实施方案中, 本发明提供新颖化合物, 其中：

[0050] M 是 SO<sub>2</sub>。

[0051] [2] 在另一实施方案中, 本发明提供具有式 Ia 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐：

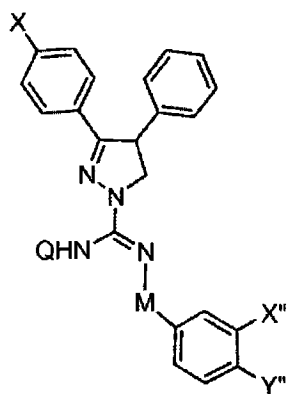
[0052]



Ia

[0053] [3] 在另一实施方案中,本发明提供具有式 Ib 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐:

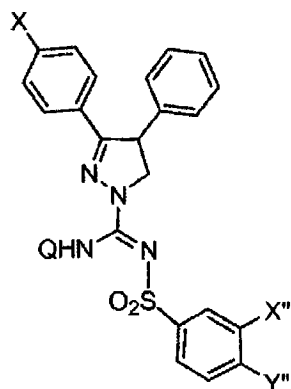
[0054]



Ib

[0055] [4] 在另一实施方案中,本发明提供具有式 Ic 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐:

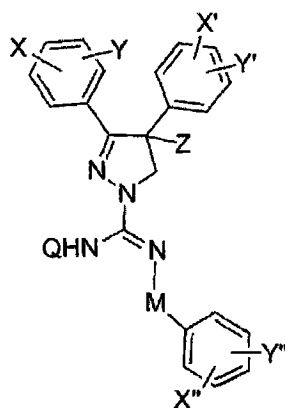
[0056]



Ic

[0057] [5] 在另一实施方案中,本发明提供具有式 Ia 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐:

[0058]



Ia

[0059] 其中：

[0060] X、Y、X'、Y'、X'' 和 Y'' 独立地选自以下：H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基、NO<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R、NR<sup>a</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R 和 NR<sub>2</sub>；

[0061] Z 选自：H、C<sub>1-4</sub> 烷基、OH、O-C<sub>1-4</sub> 烷基、乙酰氧基和丙酰氧基；

[0062] Q 选自：(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

[0063] 前提是当 Q 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R 时，则 (a)m 不是 0，(b)A 不是 H，或 (c)(a) 和 (b) 两者；

[0064] A 选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>- 环烷基、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 苯基，其中该苯基被选自 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、CF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 NO<sub>2</sub> 的 0-3 个基团取代；

[0065] 可选地，Q 是 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 或 CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R，且 A 是 OH 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>，或 R 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH 或 CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>；

[0066] R 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基；

[0067] R<sup>b</sup> 独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基；

[0068] p 选自 2、3、4、5、6、7 和 8；

[0069] m 独立地选自 0、1、2 和 3；且

[0070] n 独立地选自 1、2 和 3。

[0071] [5] 在另一实施方案中，本发明提供具有式 Ia 的新颖化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0072] Q 选自：(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHCHA(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环氨基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub> 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>a</sup><sub>2</sub>；

[0073] 前提是当 Q 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CAA''(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>2</sub> 时，则 (a)m 不是 0，(b)A 不是 H，或 (c)

(a) 和 (b) 两者；

[0074] 可选地, Q 是  $\text{CHA}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$  且 A 是 OH 或  $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^b$ , 或 R 是  $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^b)_n(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ;

[0075] M 是  $\text{SO}_2$ ;

[0076] R 独立地选自 H 和  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

[0077]  $\text{R}^b$  独立地选自 H 和  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

[0078] m 独立地选自 0、1 和 2; 且

[0079] n 独立地选自 1 和 2。

[0080] 在另一实施方案中, 本发明提供新颖的药物组合物, 所述药物组合物包括: 药学上可接受的载体和治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。

[0081] 在另一实施方案中, 本发明提供调节患者 CB1 受体 (如外周 CB1 受体) 活性的新颖方法, 所述方法包括: 向需要其的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。

[0082] 在另一实施方案中, 本发明提供治疗由外周 CB1 受体的不当活化表征的疾病的新的颖方法, 所述方法包括: 向需要其的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。

[0083] 在另一实施方案中, 本发明提供治疗患者的  $\text{CB}_1$  受体介导的疾病的新颖方法, 所述方法包括: 向需要其的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。在一个实例中, 该疾病由外周  $\text{CB}_1$  受体介导。在另一实例中, 被阻断的  $\text{CB}_1$  受体是外周  $\text{CB}_1$  受体。

[0084] 在另一实施方案中, 本发明提供治疗疾病的新颖方法, 包括: 向需要其的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中该疾病选自肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾病、肝脏疾病和其组合。

[0085] 在另一实施方案中, 该糖尿病疾患选自 1 型糖尿病、2 型糖尿病、葡萄糖耐量不足和胰岛素耐受。

[0086] 在另一实施方案中, 该血脂障碍疾患选自不良的血脂水平, 包括升高的 LDL 和甘油三酯水平和降低的 HDL 水平。

[0087] 在另一实施方案中, 该心血管疾病选自动脉粥样硬化、高血压、中风和心脏病发作。

[0088] 在另一实施方案中, 该肝脏疾患选自肝硬化和脂肪肝。

[0089] 在另一实施方案中, 本发明提供治疗肥胖症的共病的新颖方法, 所述方法包括: 向需要其的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。

[0090] 在另一实施方案中, 该共病选自糖尿病、血脂障碍、代谢综合征、痴呆、心血管疾病和肝脏疾患。

[0091] 在另一实施方案中, 该共病选自高血压; 胆囊疾病; 胃肠疾病; 月经失调; 退行性关节炎; 静脉淤血性溃疡; 肺换气不足综合征; 睡眠呼吸暂停; 鼾症; 冠心病; 动脉硬化病; 假性脑瘤; 事故倾向 (accident proneness); 手术危险增加; 骨关节炎; 高胆固醇; 和卵巢、宫颈、子宫、乳腺、前列腺和胆囊的恶性肿瘤的发病率增加。

[0092] 在另一实施方案中, 本发明还提供了通过施用本发明的化合物阻止或逆转哺乳动

物中脂肪组织沉积的方法。通过阻止或逆转脂肪组织的沉积,预料本发明的化合物减少肥胖症的发病率或严重性,因此减少相关共病的发病率或严重性。

[0093] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗中使用的本发明的化合物。

[0094] 在另一实施方案中,本发明提供本发明的化合物在制备用于治疗肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾病、肝脏疾患和其组合的药物中的用途。

[0095] 本发明可以其它具体的形式实施,而不偏离其主旨或本质属性。本发明包括本文所述的本发明的各方面的所有组合。应理解的是,本发明的任何实施方案和所有实施方案可与任何其它实施方案结合采用以描述另外的实施方案。还应理解的是,实施方案的每个单独要素旨在分别地被采用作为其自己独立的实施方案。此外,实施方案的任何要素是指与任何实施方案的任何要素和所有其它要素组合来描述其它的实施方案。

[0096] 定义

[0097] 除非另有说明,否则在存在于本申请的定义中提供的实例是开放式的。它们包括但不限于引用的实例。

[0098] 本文描述的化合物可具有不对称中心、几何中心(例如双键)或具有两者。结构的所有手性形式、非对映异构形式、外消旋形式和所有几何异构形式是预期的,除非特别指明特定的立体化学形式或异构形式。包含不对称取代的原子的本发明化合物可以以旋光活性形式或外消旋形式分离。本领域公知的是如何制备光学活性形式,如通过拆分外消旋形式,通过从光学活性的起始原料合成,或通过使用手性助剂。烯烃的几何异构体、C=N双键或其它类型的双键可存在于本文所述的化合物中,且所有这种稳定的异构体包括在本发明中。特别地,本发明化合物的顺式和反式几何异构体也可存在,且分离成异构体的混合物或单独的异构体形式。用于制备本发明的化合物的所有方法及由此制得的中间体是本发明的部分。也应认为,所示或所述的化合物的所有互变异构体是本发明的部分。

[0099] “烷基”包括具有指定数目碳原子的支链和直链饱和的脂族烃基。C<sub>1-6</sub>烷基例如包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。

[0100] “烯基”包括带有一个或多个不饱和的碳-碳键的指定数目的烃原子的直链或支链构型,如乙烯基和丙烯基,所述碳-碳键可存在于沿所述链的任何稳定点。C<sub>2-6</sub>烯基包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基。

[0101] “炔基”包括带有一个或多个碳-碳三键的指定数目的烃类原子的直链或支链构型,如乙炔基和丙炔基,所述碳-碳键可存在于沿所述链的任何稳定点。C<sub>2-6</sub>炔基包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基。

[0102] “环烷基”包括指定数目的烃原子的饱和环,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。C<sub>3-8</sub>环烷基包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>和C<sub>8</sub>环烷基。

[0103] “环胺”是其中环的一个碳原子已被氮原子替代的烃环。环胺可以是不饱和的、部分饱和的或完全饱和的。环胺也可以是二环、三环和多环。环胺的实例包括吡咯烷和哌啶。

[0104] “卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0105] “平衡离子”用来表示小的带负电荷的物质,如氯化物、溴化物、氢氧化物、乙酸盐和硫酸盐。

[0106] 基团“C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>”表示亚苯基。

[0107] “芳基”是指任何稳定的 6、7、8、9、10、11、12 或 13 元单环、二环或三环，其中如果存在多于一个的环，那么至少一个环是芳香的。芳基的实例包括苄基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基和四氢萘基。

[0108] “杂芳基”是指任何稳定的 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元单环、二环或三环的芳香杂环，且所述杂环由碳原子和独立选自 N、O 和 S 组成的组的 1、2、3 或 4 个杂原子组成。如果所述杂芳基是二环或三环，那么二环或三环的至少一个必须包含杂原子，尽管二环或三环可各自包含一个或多个杂原子。如果所述杂芳基是二环或三环，那么只有一个环必须是芳香的。N 基团可以是 N、NH 或 N- 取代基，这取决于所选择的环以及取代基是否被列举。氮和硫杂原子可以任选地被氧化（例如 S、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 和 N-O）。杂芳环可以在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接，而形成稳定结构。本文所述的杂芳环可以在碳原子或氮原子上被取代，条件是所得的化合物是稳定的。

[0109] 杂芳基的实例包括吡啶基、吡啶基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH- 咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基 (chromenyl)、噌啉基、十氢噌啉基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2, 3-b] 四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑基、1H- 吡啶基、indolenyl、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H- 吡啶基、isatinoyl、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异噌啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、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、噁唑烷基、噁唑基、羟吡啶酮基 (oxindolyl)、噻啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻吩基 (phenoxathieryl)、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基 (pyridinyl)、吡啶基 (pyridyl)、噻啶基、2H- 吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻唑基、4H- 噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四唑基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、1, 2, 3- 噻二唑、1, 2, 4- 噻二唑、1, 2, 5- 噻二唑、1, 3, 4- 噻二唑、噻吩基 (thianthrenyl)、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三嗪基、1, 2, 3- 三唑基、1, 2, 4- 三唑基、1, 2, 5- 三唑基、1, 3, 4- 三唑基和咕吨基。

[0110] “哺乳动物”和“患者”涵盖通常处在医疗护理下的温血哺乳动物（例如人类和驯养动物）。实例包括猫、犬、马、牛和人类，以及仅仅是人类。

[0111] “治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”涵盖哺乳动物的疾病状态的治疗，且包括：(a) 预防疾病状态在哺乳动物中发生，特别当这种哺乳动物易受所述疾病状态感染，但还没有诊断为患病时；(b) 抑制疾病状态，即妨碍它发展；和 / 或 (c) 缓解疾病状态，即导致疾病状态消退直至达到期望终点。

[0112] “药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备它的酸式盐或碱式盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基（如胺）的无机或有机酸式盐；酸性残基（如羧酸）的碱金属的盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒的盐或季铵盐。例如，这种常规的无毒的盐包括但不限于从无机和有机酸得到的盐，所述酸选自 1, 2- 乙二磺酸、2- 乙酰氧基苯甲酸、2- 羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢盐 (bicarbonic)、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰氨基苯

砷酸 (glycollyarsanilic)、己基间苯二酚、海巴明 (hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸 (subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸和甲苯磺酸。

[0113] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水或有机溶剂或两者混合物中反应来制备;通常,非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是有用的。适合的盐的列表参见 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学),第 18 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, 第 1445 页,其公开内容通过引用并入本文。

[0114] “治疗有效量”包括当单独施用或组合施用对治疗肥胖症或本文所列举的另一种适应症有效的本发明化合物的量。“治疗有效量”还包括对治疗期望的适应症有效的要求保护的化合物的组合的量。化合物的组合可以是协同组合。例如,当组合施用的化合物的作用大于以单剂单独施用的化合物的累加作用时,由 Chou 和 Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22 :27-55 所述的协同作用发生。通常,在化合物的亚最佳浓度下,最清楚地验证协同作用。与单独组分相比,协同作用可以是就组合的低细胞毒性、增强的效应或一些其它有益作用而言。

[0115] 肥胖症定义为具有 30 或 30 以上的体重指数 (BMI)。所述指数是个体的体重相对于身高的量度。BMI 通过体重 (以千克为单位) 除以身高 (以米为单位) 的平方来计算。正常和健康的体重定义为具有 20 至 24.9 之间的 BMI。超重定义为具有  $\geq 25$  的 BMI。肥胖症在美国达到流行的地步,有 4400 万肥胖的美国人,并且另外有 8000 万被认为医学上超重。

[0116] 肥胖症是具有一列特征的疾病:由脂肪组织、特别是位于腹部区域的脂肪组织的过度蓄积引起的疾患。希望通过减少他们脂肪组织的量,并因此使他们的总重量减少至其性别和身高的正常范围内来治疗超重和肥胖的患者。以这种方式,共病例如糖尿病和心血管疾病的危险将降低。还希望阻止正常体重的个体蓄积额外的过量脂肪组织,有效地保持他们的体重在  $BMI < 25$ , 且阻止共病的发展。还希望控制肥胖症,有效地阻止超重和肥胖的个体蓄积额外的过量脂肪组织,从而减少进一步加重他们共病的危险。

[0117] 2 型糖尿病或糖尿病 2 型或 (以前称为非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM) 或成年发病的糖尿病) 是主要由胰岛素耐受、胰岛素相对缺乏和高血糖症表征的代谢疾患。世界卫生组织对糖尿病的定义是:带有症状,单一葡萄糖读数升高,或以下两种情况的读数值升高:空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$  (126mg/dl) 或以葡萄糖耐受检测:饭后两小时血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$  (200mg/dl)。2 型糖尿病在发达国家快速增加,有迹象表明这种增加模式近年将在世界的其余地区发生。CDC 已把这种增加表征为流行 (Diabetes, Atlanta:Centres for Disease Control, Atlanta, 第 2007-05-24 号报告)。此外,虽然以前该疾病常见于超过 40 岁的成年人 (与糖尿病 1 型不同),现在越来越多地见于儿童和青少年,这一增加被认为与这一年龄组中肥胖症比例升高有关。

[0118] 胰岛素耐受是指当胰岛素存在时,体细胞不适当地响应。不同于胰岛素依赖性糖尿病 (1 型),胰岛素耐受通常是“受体后的”,表示它是与响应于胰岛素的细胞有关的问题,而不是与胰岛素产生有关的问题。2 型糖尿病目前的病因学 (即,来源) 未明。大

约 90–95% 的所有北美病例是糖尿病 2 型, 大约 20% 的 65 岁以上人群患有糖尿病 2 型 (Nature, 2001, 414, 6865)。糖尿病在全世界影响超过 1.5 亿人, 预测这一数字在 2025 年前会加倍。大约 55% 的 2 型糖尿病是肥胖 – 慢性肥胖症, 导致可发展为糖尿病的胰岛素耐受增加 (Morbidity and Mortality Weekly Report 2008, 53, 1066)。2 型糖尿病通常伴有肥胖症、高血压、胆固醇升高 (混合性高脂血症), 并伴有称为代谢综合征 (还称为综合征 X、Reavan 综合征或 CHAOS) 的疾患。对 2 型糖尿病有几种药物可用, 包括增加组织胰岛素敏感性的二甲双胍、噻唑烷二酮类、干扰一些含有葡萄糖的营养物的吸收的  $\alpha$ - 葡糖苷酶抑制剂, 和必须注射的肽类似物。

[0119] 血脂障碍是血液中存在异常水平的脂质和 / 或脂蛋白。脂质 (脂肪分子) 在蛋白囊中转运, 并且脂质的密度和蛋白类型决定颗粒的结果和其对代谢的影响。脂质和脂蛋白异常在总人群中尤其常见, 且被认为是心血管疾病的高度可改变的风险因素, 因为最临床相关的脂质物质之一胆固醇对动脉粥样硬化的影响。此外, 一些形式可能倾向于发生急性胰腺炎。

[0120] 在西方国家, 大多数血脂障碍是高脂血症; 即通常归因于饮食和生活方式的脂质升高。胰岛素水平持续升高也可导致血脂障碍。最普遍的高脂血症包括: 高胆固醇血症, 特征是胆固醇 (通常是 LDL) 升高; 高甘油三酯血症, 特征是甘油三酯 (TG) 升高; 高脂蛋白血症, 特征是脂蛋白升高; 高乳糜微粒血症, 特征是乳糜微粒升高; 和混合性高脂血症, 特征是 LDL 和甘油三酯升高。还可发生血液中脂质和 / 或脂蛋白的水平异常减少。这些包括低胆固醇血症, 特征是胆固醇 (特别是高密度脂蛋白或 HDL) 降低; 和无  $\beta$  脂蛋白血症, 特征是  $\beta$  脂蛋白降低。

[0121] 血脂障碍有助于发展动脉粥样硬化。原因可能是原发的 (遗传的) 或继发的。诊断是通过测量总胆固醇、TG 和单个脂蛋白的血浆水平。治疗是改变饮食、锻炼和降脂药。脂质水平与心血管风险之间很可能存在线性相关, 所以很多具有“正常”胆固醇水平的人们受益于实现持续较低的水平。正常和异常脂质水平在 Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (专家组对检测、评价和治疗成年人高血胆固醇的第三次报告). National Institutes of Health (国立卫生研究院), National Heart, Lung, and Blood Institute (美国国家心脏, 肺和血液研究所), 2001 中定义。

[0122] 为血脂障碍选择的治疗是改变生活方式, 包括饮食和锻炼。当改变生活方式无效时, 下一步骤是药物。降脂药包括他汀类、烟酸、胆酸螯合剂、贝特类、胆固醇吸收抑制剂和组合治疗 (如烟酸和他汀)。这些药剂具有副作用, 包括潮红和葡萄糖耐受受损 (烟酸)、胃气胀、恶心、痉挛和便秘 (胆酸螯合剂)。胆酸螯合剂还可能增加 TG, 因此它们禁止用于高甘油三酯血症患者。贝特类当与他汀类一起使用时增强肌肉毒性, 并可能增加高 TG 患者的 LDL。

[0123] 药物通过跨过血脑屏障 (BBB) 从体循环进入 CNS。BBB 是通过阻止很多可能有害的物质从体循环进入 CNS 而保护脑的高度特异性‘看门者’。关于 BBB 和化合物跨过它转运所需的物理 – 化学性质已经了解很多。

[0124] 不能跨过 BBB 进入 CNS 或通过转运机理容易消除的药物 (J. Clin. Invest. 1996, 97, 2517) 是文献中已知的, 且具有低 CNS 活性, 这是因为它们没有能力发展药理学作用所

需的脑水平。BBB 具有在 CNS 中蓄积药物之前除去药物的至少一种机理。位于 BBB 的质膜中的 P-糖蛋白 (P-gp) 可通过跨膜易位而影响很多药物的脑渗透和药理学活性。一些药物缺乏在脑中的蓄积可以解释为:它们被位于 BBB 中的 P-gp 从脑中主动除去。例如,临床上用作止泻剂的典型的类阿片药物洛哌丁胺被 P-gp 从脑中主动除去,因此解释了其缺乏鸦片样 CNS 作用。另一个实例是多潘立酮,参与 P-gp 转运的多巴胺受体阻断剂 (J. Clin. Invest. 1996, 97, 2517)。尽管跨过 BBB 的多巴胺受体阻断剂可以用来治疗精神分裂症,但是易于消除的多潘立酮可以用来阻止呕吐,而没有产生不良 CNS 作用的可能。

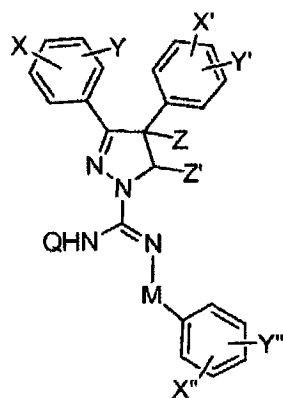
[0125] 除上述化合物以外,在各种类别的治疗剂中已经鉴别具有延缓或阻止 BBB 渗透或有助于参与主动消除过程的结构特性的药剂。这些包括抗组胺药 (Drug Metab. Dispos. 2003, 31, 312)、 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂 (Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, 28, 增刊:21; Br. J. Clin. Pharmacol., 1981, 11, 549)、非-核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI, J. Pharm. Sci., 1999, 88, 950) 和类阿片拮抗剂。已经测试后一组关于它们在胃肠道中的活性。这些可用于治疗哺乳动物的非 CNS 病状、特别是胃肠道的病状的外周选择性类阿片拮抗剂在多个美国专利中描述 [参见 US 5, 260, 542; US 5, 434, 171; US 5, 159, 081 和 US 5, 270, 238]。

[0126] 其它类型的非脑渗透性化合物可以通过形成分子内电荷来制备。因此,与母体分子不同,将甲基添加至药物东莨菪碱或阿托品的叔胺官能团,通过正电荷的存在,防止它们通行跨过 BBB。然而,新分子(甲基-东莨菪碱和甲基-阿托品)保留它们全部的抗胆碱能药理学性质。因此,这些药物也可以用来治疗外周疾病,而没有不良 CNS 作用的问题。季铵化合物甲基纳曲酮也用来预防和/或治疗与类阿片施用相关的类阿片诱导的胃肠副作用 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 300, 118)。

[0127] 大麻素受体阻断剂的抗肥胖症活性可部分被非 CNS 机理介导的发现可有利于本发明的化合物的外周受限,即没有能力跨过 BBB 或跨过 BBB 的能力有限,或通过主动转运系统从脑中容易地消除。可以期望本发明的化合物是外周受限的,其转而导致没有或非常有限的 CNS 作用。提供外周介导的抗肥胖症、抗糖尿病或抗血脂异常特性的化合物应产生更加安全的治疗剂。可以希望,当以治疗有效量施用时,本发明的化合物没有 CNS 作用或具有非常有限的 CNS 作用。也可以希望,CNS 作用的缺乏归因于当以治疗有效量施用时,本发明的化合物具有最低的脑浓度。在本上下文中,最低的脑浓度表示脑浓度太低而不能治疗有效地用于 CNS 适应症的治疗,或太低而不引起显著的或可测量的有害或不希望的副作用,或这两者。

[0128] SLV319(化合物 I,此时 X 和 X'' 是 4-Cl; X'、Y、Y'、Y''、Z 和 Z' 是 H; Q 是 CH<sub>3</sub>; M 是 SO<sub>2</sub>) 是跨过 BBB 并且用于治疗肥胖症的药物。据信 SLV319 经由 CNS 机制作用以治疗肥胖症。如 SLV319 和化合物 AA 的化合物已描述在各种出版物中,包括 J. Med. Chem. 2004, 47(3), 627 和美国专利第 6, 476, 060 号。

[0129]



AA

[0130] 在化合物 AA 中, X、Y、X'、Y'、X''、Y、Z、Z' 或 Q 的一个是能减少或限制化合物 AA 的 CNS 活性的基团。当 X、Y、X'、Y'、X''、Y、Z、Z' 和 Q 的至少一个是相对于 SLV319 限制化合物 AA 跨过 BBB 的能力的基团或能以大于 SLV319 的速率主动地从脑中除去的基团时, 发生这种减少的或限制的 CNS 活性。脑中存在化合物 AA 的量的实例可包括当以相同剂量施用, (a) 比 SLV319 低 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 至 100%; (b) 比 SLV319 低 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 至 100%; 和 (c) 比 SLV319 低 98%、99% 至 100%。

[0131] 预料本发明的化合物是大麻素受体拮抗剂或逆激动剂 (如具有  $< 10 \mu\text{M}$  的活性)。已经检测了代表性化合物并显示为活性的 (如参见表 A、B 和 C)。

[0132] 逆激动剂是不仅阻断内源性激动剂对受体的作用而且显示其自身活性 (这通常与由激动剂显示的活性相反) 的化合物。逆激动剂也有效地针对某些类型的受体 (例如某些组胺受体 / GABA 受体), 所述受体具有内在活性, 而没有配体对它们的互相作用 (也称为 '组成性活性')。

[0133] 治疗肥胖症的大多数方法依赖于通过减少食物摄取 (例如西布曲明) 或通过抑制脂肪吸收 (例如奥利司他) 而显著减少能量摄取。在本发明中, 可以在不显著减少食物摄取下减少脂肪组织。本发明的结果是, 体重减轻来自于本发明的化合物的治疗, 虽然不完全脱离食欲和食物摄取, 但这大大地独立于它们。可以期望, 发生脂肪组织减少, 同时食物摄取被保持、增加或 (a) 低于根据本发明治疗前受治疗者的正常范围 (即其施用前水平) 约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20%; (b) 低于其施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15%; (c) 低于其施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10%; 或 (d) 低于其施用前水平约 1、2、3、4 或 5%。

[0134] 在一些情况下, 脂肪组织的减少可伴有无脂肪的肌肉重量的伴随减少。这在显示身体组织的全身消耗, 包括脂肪组织和无脂肪的肌肉重量, 的癌症患者中特别明显。然而在本发明中, 可以期望体脂肪显著减少而没有无脂肪体重的显著减少。脂肪组织减少来自于本发明的化合物的治疗, 不依赖于无脂肪体重的显著变化。因此, 可以发生脂肪组织减少, 同时无脂肪体重被保持、增加或 (a) 不超过低于根据本发明治疗前受治疗者的正常范围 (即其施用前水平) 约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30%; (b) 不超过低于施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15%; (c) 不超过低于施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10%; 或 (d) 不超

过低于施用前水平约 1、2、3、4 或 5%。

[0135] 在一些情况下,脂肪组织的减少可伴有水分重量的伴随减少。这对于促进脱水的饮食方案特别明显。在本发明中,可以期望体脂肪显著减少而没有水分重量的显著减少。换句话说,脂肪组织减少来自于本发明的化合物的治疗,不依赖于水分重量的显著变化。可以期望,发生脂肪组织减少,同时水分重量被保持、增加或 (a) 不超过低于根据本发明治疗前受治疗者的正常范围(即其施用前水平)约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30%;(b) 不超过低于施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15%;(c) 不超过低于施用前水平约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10%;或 (d) 不超过低于施用前水平约 1、2、3、4 或 5%。

[0136] 目前西布曲明和奥利司他市售用于治疗肥胖症,虽然通过完全不同的作用机理来实现体重减轻。西布曲明抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的神经元重摄取,奥利司他抑制负责破坏摄取的脂肪的消化道脂酶。

[0137] 大麻素受体阻断剂可通过抑制外周大麻素受体来促进体重减轻,此机理完全不同于食欲抑制剂、消化道脂酶抑制剂和类似适应症用的其它药剂(例如 5-羟色胺激动剂、来普汀、脂肪酸合成酶抑制剂和单胺氧化酶(MAO)抑制剂)的机理。预料大麻素受体阻断剂与用于治疗上述的适应症(例如肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾病、肝脏疾患和其组合)的一种或多种其它药剂一起共施用是有益的,例如其通过产生累加效应或协同效应。其它药剂的实例包括食欲抑制剂、脂酶抑制剂和 MAO 抑制剂(例如 MAO-B、和 MAO-A/B 的组合)。因此,本发明提供治疗肥胖症、糖尿病、血脂障碍、心血管疾病和 / 或肝脏疾患和其组合的方法,包括施用治疗有效量的本发明化合物和对治疗期望的适应症有效的第二组份。

[0138] 第二组份的实例包括抗肥胖症剂,其包括但不限于:1) 生长激素促分泌素;2) 生长激素促分泌素受体激动剂 / 拮抗剂;3) 黑皮质素激动剂;4) Mc4r(黑皮质素 4 受体)激动剂;5)  $\beta$ -3 激动剂;7) 5HT<sub>2C</sub>(5-羟色胺受体 2C)激动剂;8) 阿立新拮抗剂;9) 黑色素聚集激素拮抗剂;10) 黑色素聚集激素 1 受体(MCH<sub>1R</sub>)拮抗剂;11) 黑色素聚集激素 2 受体(MCH<sub>2R</sub>)激动剂 / 拮抗剂;12) 甘丙肽拮抗剂;13) CCK 激动剂;14) CCK-A(胆囊收缩素-A)激动剂;16) 促肾上腺皮质激素释放激素激动剂;17) NPY 5 拮抗剂;18) NPY 1 拮抗剂;19) 组胺受体-3(H<sub>3</sub>)调节剂;20) 组胺受体-3(H<sub>3</sub>)阻断剂;21)  $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶-1 抑制剂( $\beta$ -HSD-1);22) PDE(磷酸二酯酶)抑制剂;23) 磷酸二酯酶-3B(PDE3B)抑制剂;24) NE(去甲肾上腺素)转运抑制剂;25) 非选择性 5-羟色胺 / 去甲肾上腺素转运抑制剂,如西布曲明、苯丁胺或芬氟拉明;26) 生长素释放肽拮抗剂;28) 来普汀衍生物;29) BRS3(蛙皮素受体亚型 3)激动剂;30) CNTF(睫状神经营养因子);31) CNTF 衍生物,如阿索开(axokine, Regeneron);32) 单胺重摄取抑制剂;33) UCP-1(解偶联蛋白-1)、2 或 3 活化剂;34) 甲状腺激素  $\beta$  激动剂;35) FAS(脂肪酸合成酶)抑制剂;37) DGAT2(二酰基甘油酰基转移酶 2)抑制剂;38) ACC2(乙酰-CoA 羧化酶-2)抑制剂;39) 糖皮质激素拮抗剂;40) 乙酰-雌激素;41) 脂酶抑制剂,如奥利司他(Xenical®);42) 脂肪酸转运抑制剂;43) 二羧酸转运抑制剂;44) 葡萄糖转运抑制剂;45) 磷酸盐转运抑制剂;46) 5-羟色胺重摄取抑制剂;47) 二甲双胍(Glucophage®);48) 托吡酯(Topimax®);49) 鸦片拮抗剂诸如纳曲酮,50) 非选择性转运抑制剂安非他酮,和 / 或 51) MAO 抑制剂。

[0139] MAO 抑制剂的实例包括吗氯贝胺;溴法罗明;BW A616U;Ro41-1049;RS-2232;SR

95191 ; 哈马林 ; 哈尔满 ; 阿米夫胺 ; BW 1370U87 ; FLA 688 ; FLA 788 ; 二苯美仑 ; 氯吉兰 ; LY 51641 ; MDL 72,394 ; 5-(4- 苄氧基苯基)-3-(2- 氰基乙基)-(3H)-1,3,4- 噁二唑-2- 酮 ; 5-(4- 芳基甲氧基苯基)-2-(2- 氰基乙基) 四唑 ; 拉扎贝胺 ; Ro 16-6491 ; 阿莫噁酮 ; XB308 ; RS-1636 ; RS-1653 ; NW-1015 ; SL 340026 ; L- 司来吉兰 ; 雷沙吉兰 ; 优降宁 ; AGN 1135 ; MDL 72,974 ; MDL 72,145 ; MDL 72,638 ; LY 54761 ; MD 780236 ; MD 240931 ; 二苯美仑 ; 托洛沙酮 ; 西莫沙酮 ; 异丙烟肼 ; 苯乙肼 ; 烟肼酰胺 ; 苯肼 ; 1- 苯基环丙胺 ; 异卡波肼 ; 和苯环丙胺。MAO 抑制剂的其它实例可见于 USPA 2007/0004683 ; USAN 11/445,044 ; USPA2007/0015734 ; 和 USAN 11/424,274。

[0140] 糖尿病疾患的实例包括治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病、葡萄糖耐量不足和胰岛素耐受。

[0141] 可用于治疗糖尿病的第二组份的实例包括 (a) 胰岛素增敏剂, 其包括 (i) PPAR- $\gamma$  激动剂, 如格列酮类 (例如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗格列酮) 和 W097/27857、97/28115、97/28137 和 97/27847 中公开的化合物, 和 (ii) 双胍, 如二甲双胍和苯乙双胍 ; (b) 胰岛素或胰岛素模拟物 ; (c) 磺酰脲类, 如甲苯磺丁脲和格列吡嗪或相关物质 ; (d)  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂 (例如阿卡波糖) ; (e) 降胆固醇剂, 如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、利伐他汀和其它他汀类)、(ii) 螯合剂 (例如考来烯胺、考来替泊和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物)、(iii) 烟醇、烟酸或其盐、(iv) PPAR- $\alpha$  激动剂 (例如非诺贝酸衍生物, 包括吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特和苯扎贝特)、(v) 胆固醇吸收的抑制剂 (例如  $\beta$ - 谷甾醇) 和乙酰 CoA : 胆固醇乙酰转移酶抑制剂 (例如甲亚油酰胺) 和 (vi) 普罗布考 ; (f) PPAR- $\alpha / \gamma$  激动剂 ; (g) 抗肥胖症化合物 (先前描述的) ; (h) 回肠胆酸转运蛋白抑制剂 ; (i) 胰岛素受体活化剂, (j) 二肽基肽酶 IV 或 DPP-4 抑制剂 (西他列汀、维格列汀和其它 DPP-4 抑制剂), (k) 艾塞那肽, (l) 普兰林肽, (m) FBP 酶抑制剂, (n) 胰高血糖素受体拮抗剂, (o) 胰高血糖素样肽 -1, 和 (p) 胰高血糖素样肽 -1 类似物 (利拉鲁肽及其它类似物)。

[0142] 预料本发明的化合物是 CB1 受体阻断剂, 且预料其可用于治疗由 CB1 受体介导的疾病。预料本发明的化合物在 Devane 等人, *Molecular Pharmacology*, 1988, 34, 605-613 描述的实验条件下具有对中枢 / 或外周大麻素受体的体外亲和力。也预料根据本发明的化合物具有对在电刺激的离体器官制品中存在的大麻素受体的亲和力。这些对豚鼠回肠和小鼠输精管的实验可根据 Roselt 等人, *Acta Physiologica Scandinavia* 1975, 94, 142-144 以及根据 Nicolau 等人, *Arch. Int. Pharmacodyn*, 1978, 236, 131-136 来进行。

[0143] CB1 受体亲和力可以使用中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞的膜制品来确定, 在所述细胞中稳定转染了人类大麻素 CB1 受体 (*Biochem J.* 1991, 279, 129-134) 以及作为放射性配体的 [3H]CP-55,940。在孵育新制备的具有 [3H]- 放射性配体的细胞膜制品后, 在有或没有测试化合物的加入下, 结合配体和游离配体的分离通过经玻璃纤维滤器过滤来进行。滤器上的放射性由液体闪烁计数来测量。IC50 值可以由至少三个独立的测量值来确定。

[0144] 制剂和剂量

[0145] 在本发明中, 本发明的化合物可以任何方便的方式来施用 (例如肠内或肠胃外)。施用方法的实例包括口服和经皮。本领域技术人员理解, 施用本发明化合物的途径可以显著地改变。除其它口服施用之外, 持续释放组合物可以是有利的。其它可接受的途径可包

括注射（例如静脉内、肌肉、皮下和腹膜内）；皮下植入；和颊内、舌下、局部、直肠、阴道和鼻内施用。也可以使用生物蚀解、非生物蚀解、可生物降解和不可生物降解的施用系统。口服制剂的实例包括片剂、包衣片、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳剂和悬浮液。

[0146] 如果制备片剂形式的固体组合物，那么主要活性成分可与药学赋形剂混合，所述赋形剂的实例包括二氧化硅、淀粉、乳糖、硬脂酸镁和滑石。片剂可用蔗糖或另一种适当的物质来包衣，或可处理它们以便具有持续的或延缓的活性，并以便连续释放预定量的活性成分。可通过混合活性成分与稀释剂，并将所得的混合物并入软明胶胶囊或硬明胶胶囊来获得明胶胶囊。糖浆或酞剂可包含与增甜剂（通常无卡路里）、防腐剂（例如对羟基苯甲酸甲酯和 / 对羟基苯甲酸丙酯）、调味剂和适当的着色剂结合的活性成分。水可分散的粉末或颗粒可包含与分散剂或润湿剂或与悬浮剂（如聚乙烯吡咯烷酮）以及与增甜剂或矫味剂（taste corrector）混合的活性成分。可使用栓剂来实现直肠施用，所述栓剂以在直肠温度下熔解的粘合剂（例如可可脂和 / 或聚乙二醇）制备。肠胃外施用可使用包含药学上相容的分散剂和 / 或润湿剂（例如丙二醇和 / 或聚乙二醇）的水性悬浮液、等渗盐水溶液或可注射的无菌溶液来实现。活性成分也可以任选地与一种或多种载体或添加剂一起制成微囊或微球。也可以提供活性成分以与环糊精的络合物的形式，所述环糊精例如  $\alpha$ -、 $\beta$ - 或  $\gamma$ - 环糊精、2-羟丙基- $\beta$ - 环糊精和 / 或甲基- $\beta$ - 环糊精。

[0147] 每天施用的本发明化合物的剂量可随个体基础 (individual basis) 而变化，在某种程度上，剂量可通过待治疗的疾病（例如肥胖症、糖尿病和心脏代谢疾患）的严重性来确定。本发明化合物的剂量也随施用的化合物而变化。本发明化合物的剂量的实例包括从约 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、76、80、85、90、95 至 100mg/kg 哺乳动物体重。化合物可以单次剂量或以经一段时间以多次更小的剂量来施用。施用化合物的时间长度按个体基础而变化，且可以持续直至实现期望的结果（即减少体脂肪或阻止体脂肪的增加）。因此，治疗可持续 1 天至数周、数月或甚至数年，这取决于待治疗的受治疗者、期望的结果以及所述受治疗者响应根据本发明的治疗的速度。

[0148] 本发明片剂的可能实例如下。

[0149] 成分 mg/ 片剂

[0150]

[0151]	活性成分	100
[0152]	粉末状乳糖	95
[0153]	白色玉米淀粉	35
[0154]	聚乙烯吡咯烷酮	8
[0155]	羧甲基淀粉钠	10
[0156]	硬脂酸镁	2
[0157]	片重	250

[0158] 本发明胶囊的可能实例如下。

[0159] 成分 mg/ 片剂

[0160]

[0161]	活性成分	50
--------	------	----

[0162]	结晶乳糖	60
[0163]	微晶纤维素	34
[0164]	滑石	5
[0165]	硬脂酸镁	1
[0166]	胶囊填充重量	150

[0167] 在上述胶囊中,所述活性成分具有适合的颗粒大小。结晶乳糖和微晶纤维素互相均匀混合,筛分,且此后掺合滑石和硬脂酸镁。最终将混合物填充至适合大小的硬明胶胶囊。

[0168] 本发明注射剂的可能实例如下。

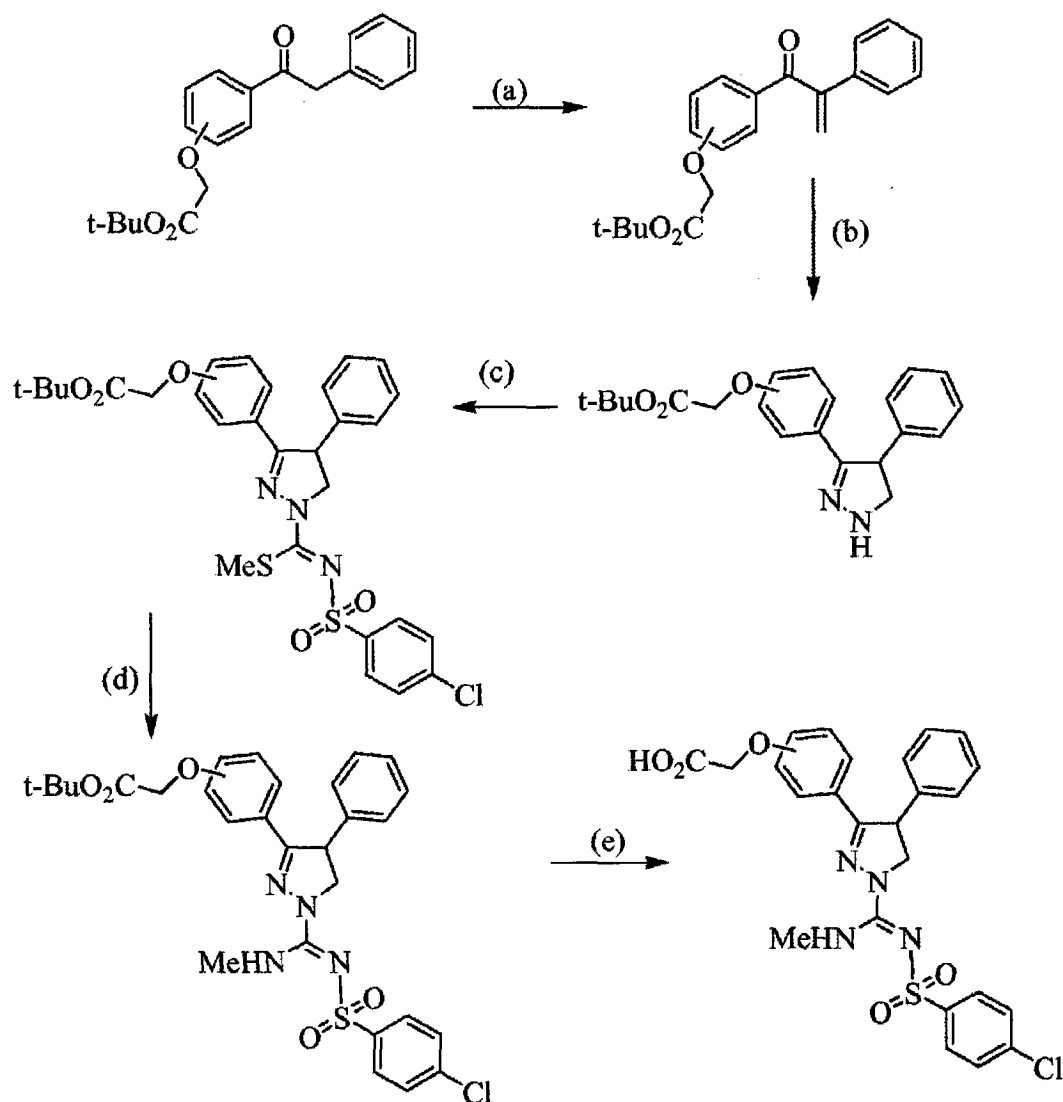
[0169]	成分	mg/ 片剂
[0170]	<hr/>	
[0171]	活性物质	1.0mg
[0172]	1N HCl	20.0 $\mu$ l
[0173]	乙酸	0.5mg
[0174]	NaCl	8.0mg
[0175]	苯酚	10.0mg
[0176]	1N NaOH	适量加至 pH5
[0177]	H <sub>2</sub> O	适量加至 1mL

[0178] 合成

[0179] 本发明的化合物可以以有机合成领域技术人员已知的很多方法来制备(例如参见美国专利第 6,476,060B2 号, J Med Chem 2004, 47, 627)。本发明的化合物可使用下述的方法和合成有机化学领域中已知的合成方法,或通过如本领域技术人员理解的对其的修改来合成。优选的方法包括但不限于下述的那些方法。反应在适合所用的试剂和材料和适于待实现的转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员应理解的是,分子上存在的官能团应与计划的转化一致。有时这需要判断来调整合成步骤的顺序或来选择一种具体过程方案而不是另一种以便获得本发明期望的化合物。也应认识到,本领域中的任何合成途径的计划的另一个主要考虑是慎重选择用于保护存在于本发明所述的化合物中的反应性官能团的保护基团。对熟练技术人员描述很多替代选择的权威性说明是 Greene 和 Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis(有机合成中的保护基), Wiley and Sons, 1991)。本文引用的所有参考文献通过引用将其整体并入本文。

[0180] 方案 1

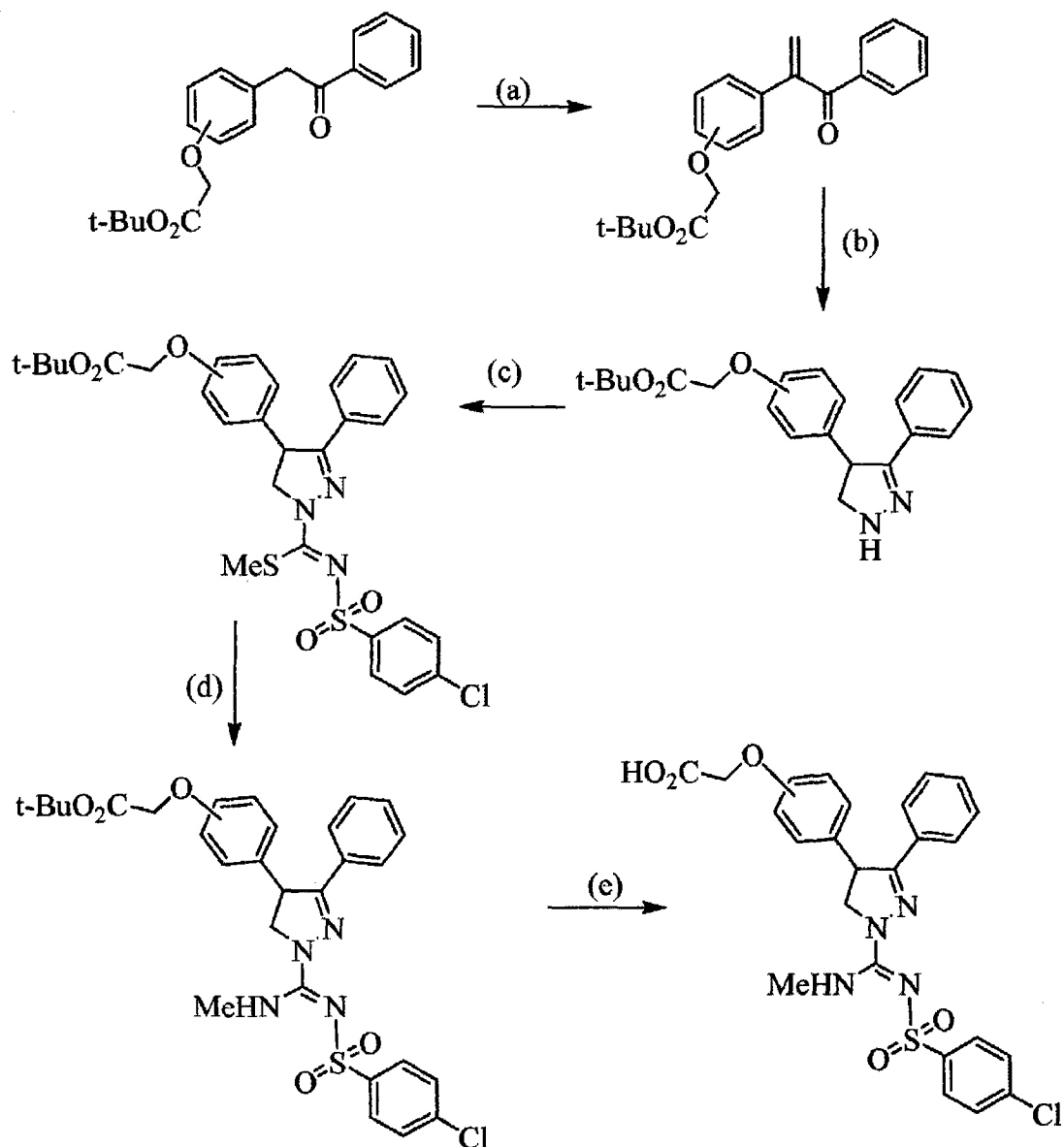
[0181]



[0182] 方案 1 显示如何将可购买获得的 2'-、3'-或 4'-甲氧基-2-苯基乙酰苯经由使用 HBr/HOAc 或 BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的 O-脱甲基,并在回流下用叔丁基溴乙酸酯在碱存在下在含有哌啶的 37% 甲醛水溶液中烷化所得的苯酚制备的 2'-、3'-或 4'-(叔丁氧基甲氧基)-2-苯基乙酰苯转化为相应的烯丙酰苯(步骤 a)。用乙醇中的水合肼处理烯丙酰苯可产生 3,4-二芳基吡唑啉(步骤 b)。二芳基吡唑啉可用从相应的芳基磺酰胺、CS<sub>2</sub> 和 MeI 制备的芳基磺酰基二硫代亚氨碳酸甲酯(参见 J. Med. Chem., 47, 627 (2004); Chem. Ber. 1966, 99, 2885) 在三乙胺存在下在溶剂(如乙腈)中在回流下进一步处理,以产生吡唑-1-羧酰亚氨基硫代酸甲酯(步骤 c)。将这些亚氨基硫醚在室温进一步暴露于甲胺和二氯甲烷的水溶液应获得吡唑啉-1-羧脒(步骤 d)。使用 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 水解该酯应产生羧酸(步骤 e)。

[0183] 方案 2

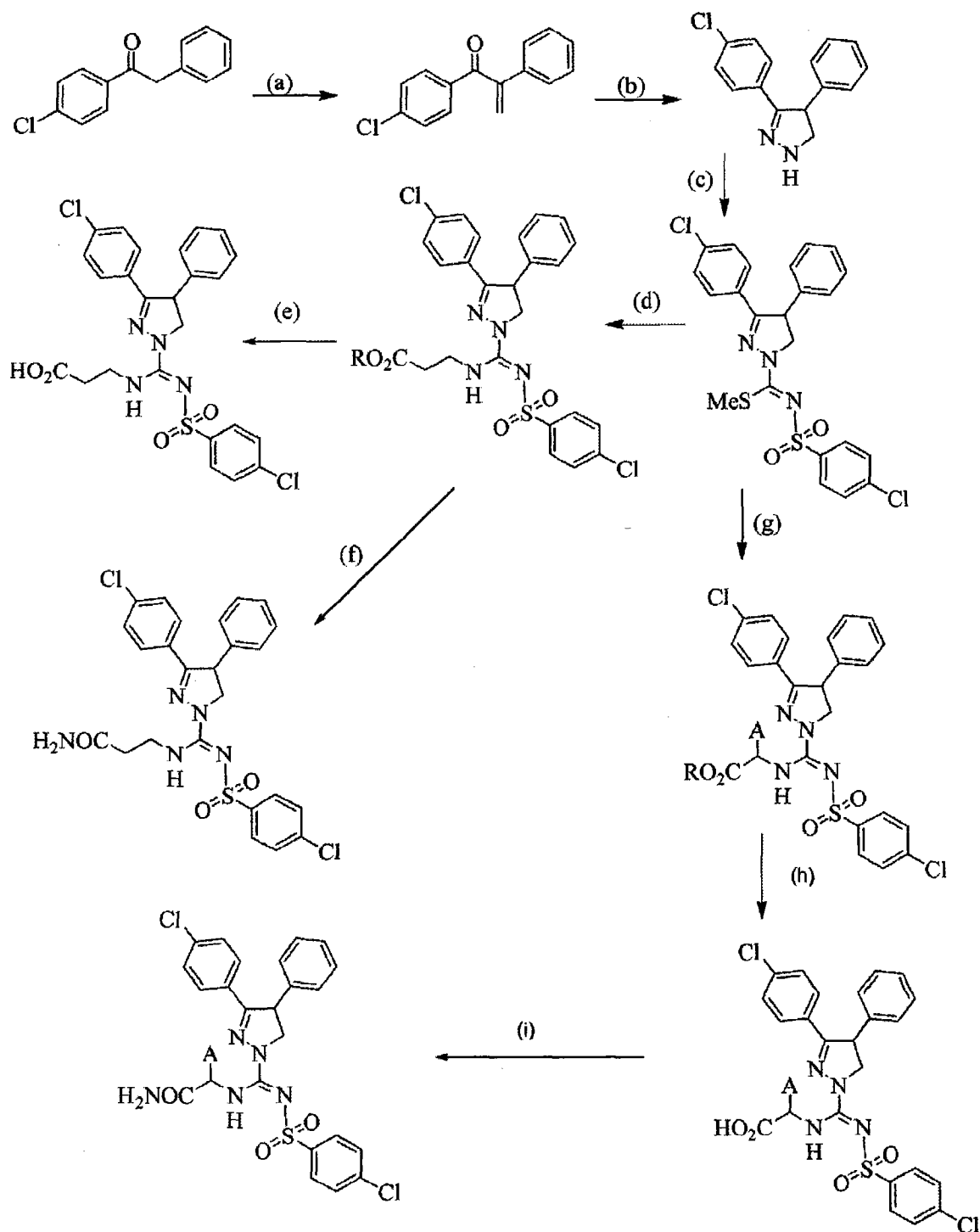
[0184]



[0185] 方案 2 描述 2-(2'-、3'- 或 4'- 碳叔丁氧基甲氧基苯基) 乙酰苯 (与方案 1 相似地制备) 如何应提供相应的烯丙酰苯 (步骤 a)。用乙醇中的水合肼处理烯丙酰苯可产生 3, 4- 二芳基吡唑啉 (步骤 b)。二芳基吡唑啉可用溶剂如乙腈中的芳基磺酰基二硫代亚氨基碳酸甲酯在三乙胺存在下在回流下进一步处理以产生吡唑-1-羧酰亚氨基硫酸甲酯 (步骤 c)。将这些亚氨基硫酸醚在室温进一步暴露于甲胺和二氯甲烷的水溶液应获得吡唑啉-1-羧酰胺 (步骤 d)。使用 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 水解该酯应产生羧酸 (步骤 e)。

[0186] 方案 3

[0187]

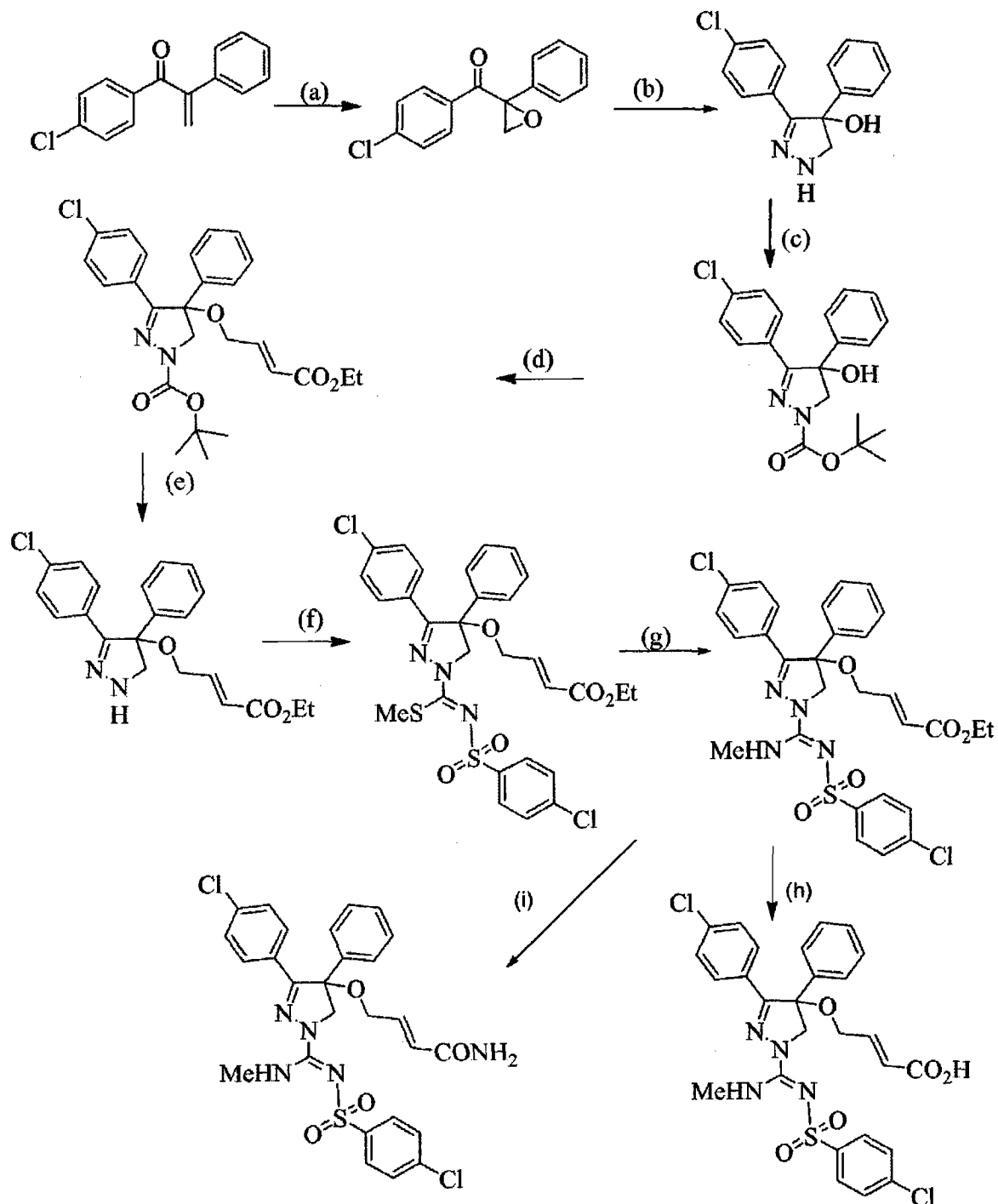


[0188] 方案3显示在回流下含有哌啶和乙酸的37%甲醛水溶液和MeOH中的4'-氯-2-苯基乙酰苯应该发生的转化获得烯丙酰苯(J. Agric. Food Chem. 1979, 27(2), 406)(步骤a)。用乙醇中的水合肼处理烯丙酰苯可产生3,4-二芳基吡唑啉(步骤b)。在三乙胺存在下在回流下可用溶剂如乙腈中的芳基磺酰基二硫代亚氨碳酸甲酯进一步处理二芳基吡唑啉以产生吡唑-1-羧酰亚氨基硫酸酯甲酯(步骤c)。将这些亚氨基硫酸酯进一步暴露于包含三乙胺的乙醇和二氯甲烷中的 $\beta$ -丙氨酸叔丁酯应产生吡唑啉-酯(步骤d)。使用TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>水解该酯应产生羧酸(步骤e)。在约0°C至室温用甲醇中的无水氨处理该酯可获得羧酰氨基化合物(步骤f)。可选地,亚氨基硫酸酯可与其它氨基酸酯偶合以获得加合物(步骤g),

其可水解为羧酸（步骤 h）。使用二氯乙烷中的草酰氯、随后是无水氨，或是吡啶 /THF 中的  $\text{BoC}_2\text{O}$  随后是无水氨，可将这些酸转化为羧酰胺（步骤 i）。

[0189] 方案 4

[0190]

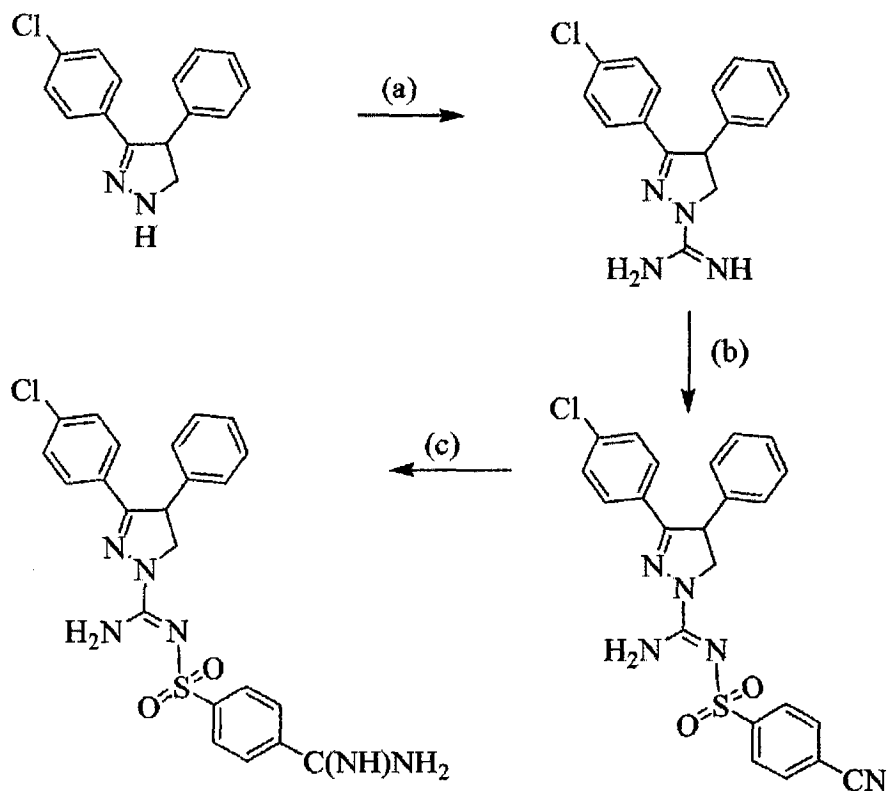


[0191] 方案 4 阐释如何用间氯过苯甲酸氧化二氯甲烷中的 4'-氯-2-苯基烯丙酰苯应产生环氧化物（步骤 a），当其在约 35-40°C 用乙醇溶液中的水合肼处理后可获得 3,4-二芳基吡唑啉醇（步骤 b）。在碱存在下可使用二叔丁基二碳酸酯（t-Boc 酸酐）保护吡唑啉来获得 N-t-BOC-吡唑啉（步骤 c）。随后可用溶剂如 DMF 中的氢化钠将氨基甲酸酯醇去质子化，

随后用 4-溴代巴豆酸乙酯烷化来产生酯 (步骤 d)。除去 t-BOC 基团可用 TFA 处理来实现 (步骤 e)。随后可将吡唑啉与溶剂如乙腈中的芳基磺酰基二硫代亚氨基碳酸甲酯在三乙胺存在下在回流下反应以产生吡唑啉-1-羧酰亚氨基硫代酸甲酯 (步骤 f)。在室温将这些亚氨基硫醚进一步暴露于甲胺和二氯甲烷的水溶液可提供吡唑啉-1-羧脒 (步骤 g), 并使用 THF 水溶液中的 LiOH 水解该酯可产生羧酸 (步骤 h)。通过在 -20°C 至室温用乙醇中的无水氨处理该酯可制备羧酰胺 (步骤 i)。

[0192] 方案 5

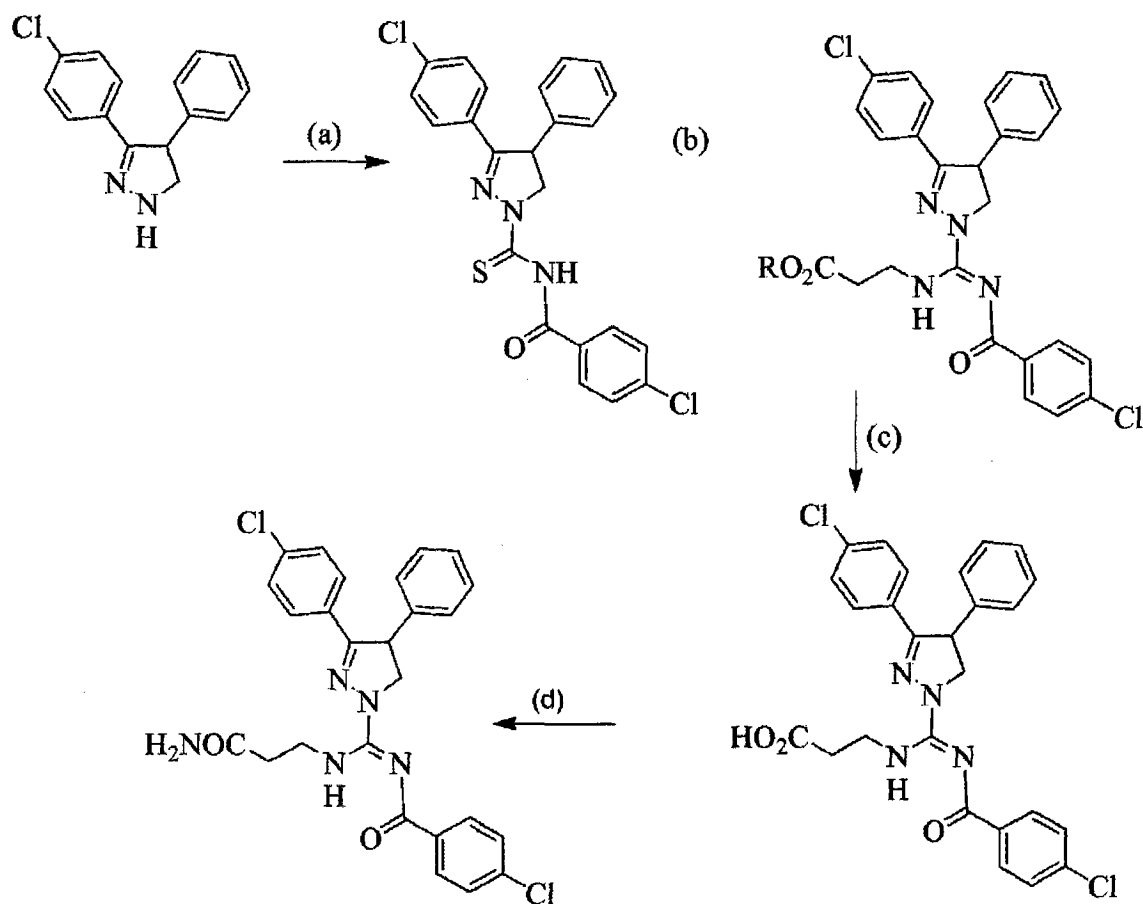
[0193]



[0194] 方案 5 显示如何加热 3,4-二芳基吡唑啉和 S-甲基异硫脲在吡啶中的溶液可形成吡唑啉-1-羧脒 (步骤 a)。在 N,N-二甲基-4-氨基吡啶和三乙胺存在下用乙腈中的 t4-氰基苯磺酰氯处理该脒可获得羧脒-耦合的磺酰胺衍生物 (步骤 b)。可在 0°C 至室温使用 MeOH 中的 HCl (气体), 随后在约 0°C 至室温使用 MeOH 中的碳酸铵或无水氨来实现将该脒转化为苯基羧脒 (步骤 c)。

[0195] 方案 6

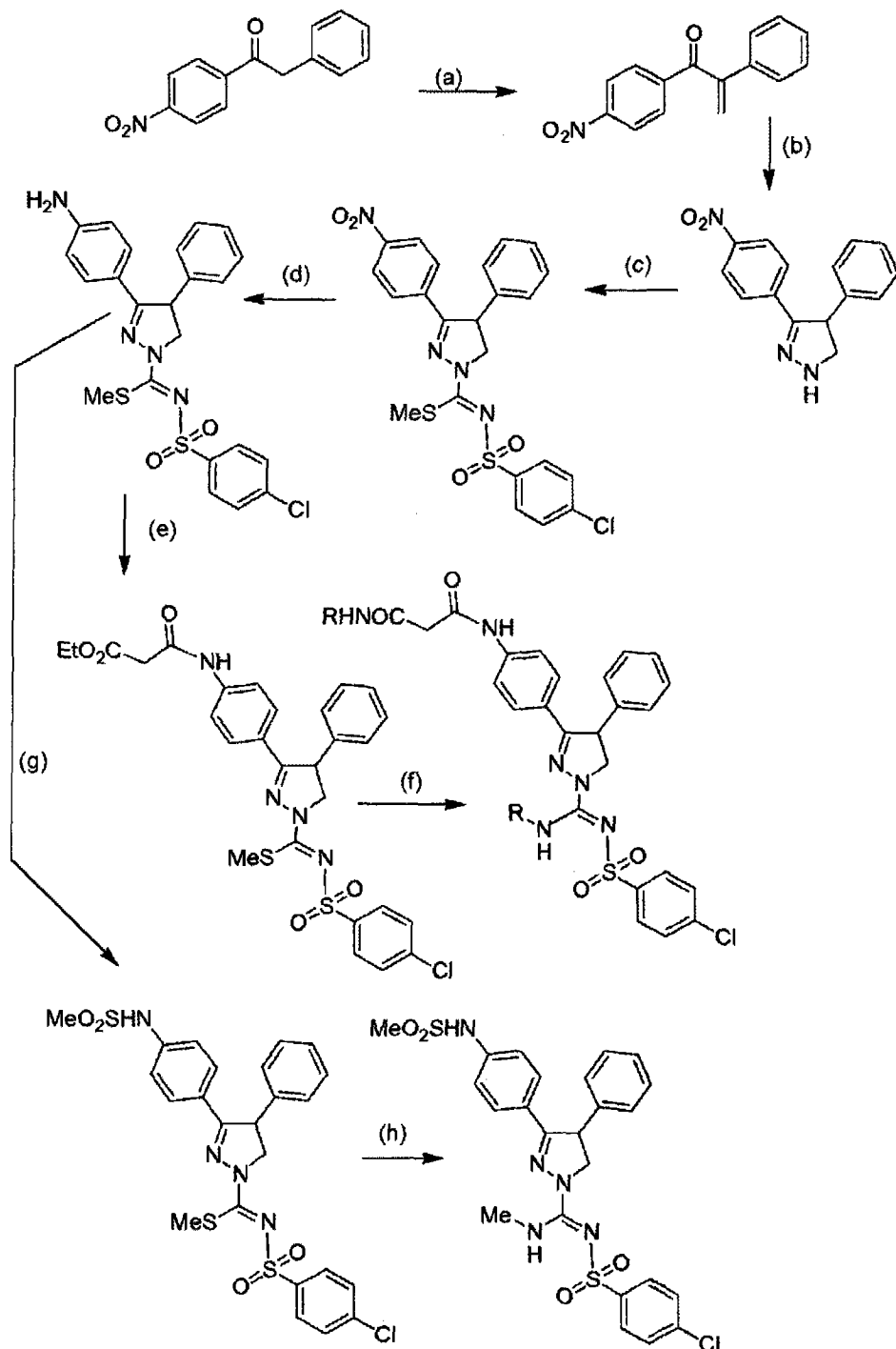
[0196]



[0197] 方案6描述如何在冷却中搅拌下将从4-氯代苯甲酰氯和异氰酸铵制备的4-氯代苯甲酰异硫氰酸酯(参见J Heterocycl. Chem. 1991, 28, 1645)与3,4-二芳基吡唑啉的新制备的无水乙腈溶液反应可获得吡唑啉-加合物(步骤a)。在HgCl<sub>2</sub>存在下用氨基化合物如乙基β-丙氨酸处理该硫代羧酰胺可产生苯甲酰胍(步骤b)。使用THF水溶液中的LiOH水解该酯可产生羧酸(步骤c)。将该酸进一步转化为酰氯,随后用无水氨处理应获得羧酰胺(步骤d)。

[0198] 方案7

[0199]

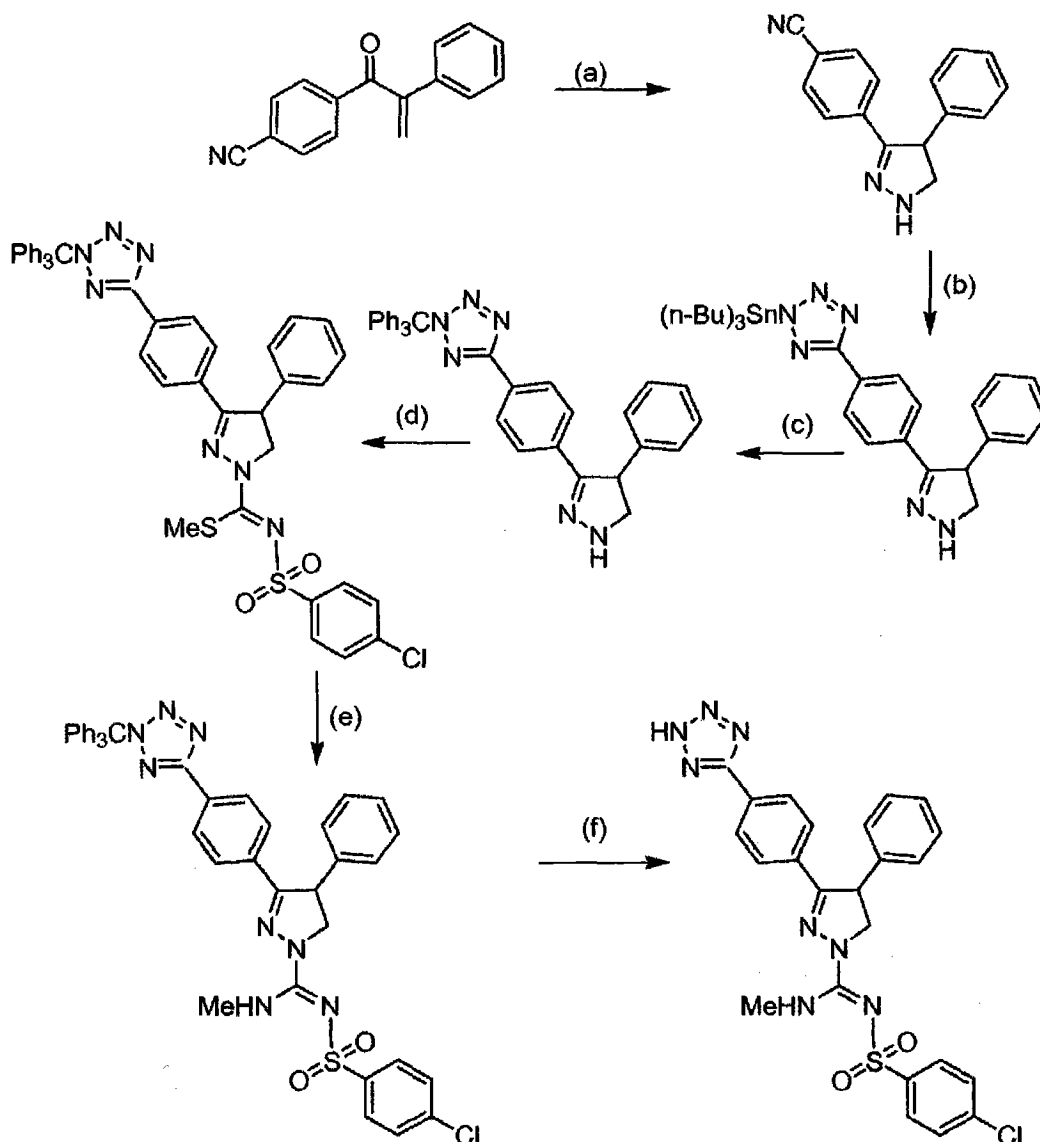


[0200] 方案 7 示意在加热回流后,如何含有哌啶和乙酸的 4'-硝基-2-苯基乙酰苯在 37% 甲醛水溶液和 MeOH 中的溶液的缩合应获得相应的烯丙酰苯 (步骤 a)。用乙醇中的水合肼处理烯丙酰苯可产生 3,4-二芳基吡唑啉 (步骤 b)。吡唑啉随后可与溶剂如乙腈中的芳基磺酰基二硫代亚氨酸碳酸甲酯在三乙胺存在下在回流下反应以产生相应的吡唑-1-羧酰亚氨基硫代酸甲酯 (步骤 c)。可使用碱性水溶液中的连二硫酸钠还原硝基以产生苯胺化合物 (步骤 d)。在碱存在下用乙基丙二酰氯酰化苯胺应产生酰胺 (步骤 e)。在零度至室温用溶剂如甲醇或二氯甲烷中的胺如甲胺或无水氨处理酰氨酯应获得带有末端羧酰氨基的吡唑-1-羧脒 (步骤 f)。可选地,可用甲磺酰氯处理苯胺化合物以获得磺酰胺 (步骤

g), 其在室温在暴露于甲胺和二氯甲烷的水溶液时, 应获得吡唑啉-1-羧脒 (步骤 h)。

[0201] 方案 8

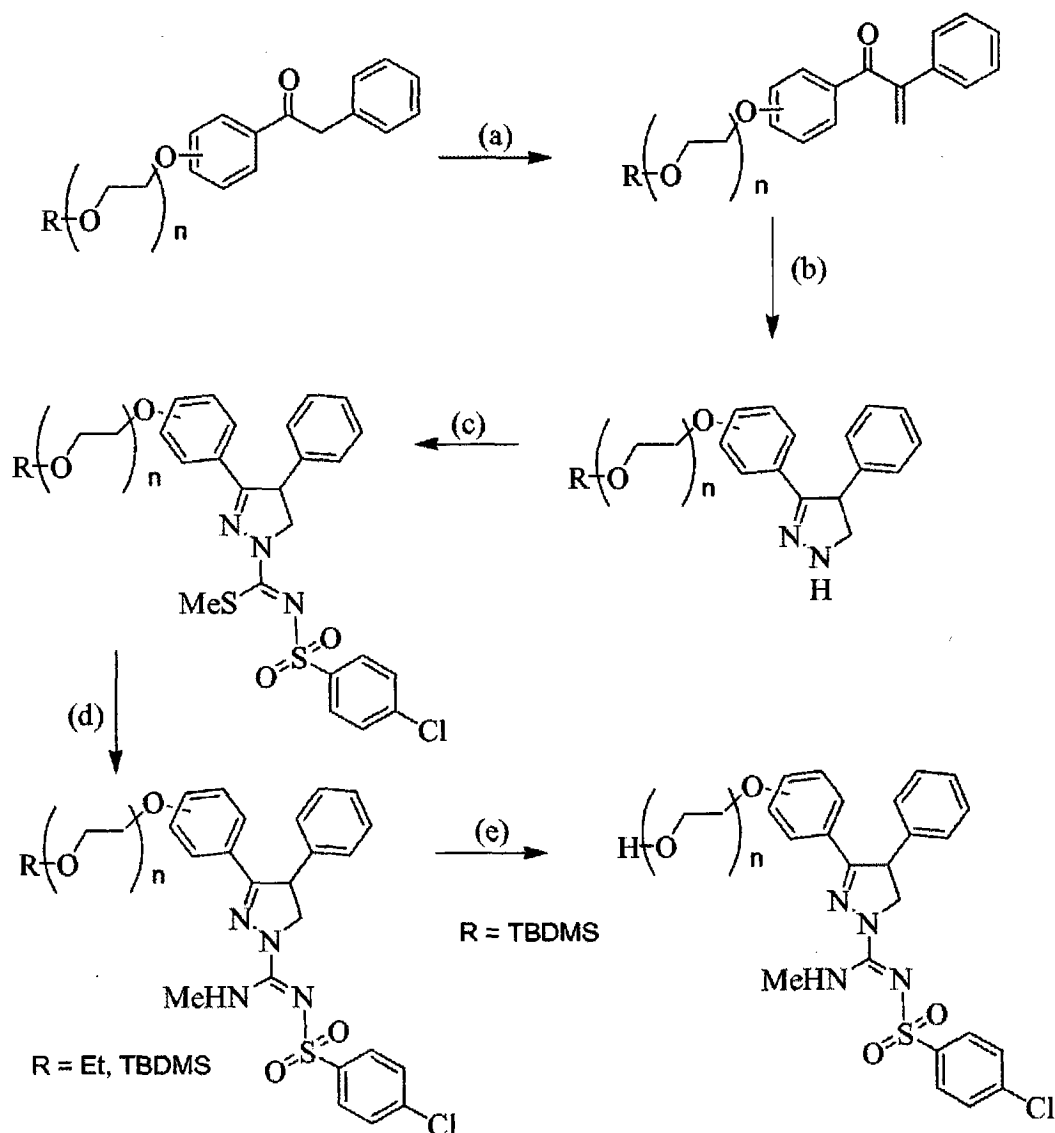
[0202]



[0203] 方案 8 阐述如何用乙醇中的水合肼处理 4'-氰基-2-苯基烯丙酰苯将产生 3,4-二芳基吡唑啉 (步骤 a)。随后在回流的甲苯或二甲苯中吡唑啉可与通过一当量叠氮化钠和一当量三正丁基氯化锡反应方便地原位制备的三正丁基叠氮化锡 (参见 J. Med. Chem. 1991, 56, 2395) 反应以获得三正丁基锡-四唑加合物 (步骤 b)。在室温用一当量氢氧化钠水溶液和一当量三苯甲基氯处理, 可将三正丁基锡-加合物转化为三苯甲基-四唑加合物 (步骤 c)。在溶剂如乙腈中在三乙胺存在下在回流下将该加合物与芳基磺酰基二硫代亚氨基碳酸甲酯反应应产生吡唑-1-羧酰亚氨基硫代酸甲酯 (步骤 d)。在室温用甲胺和二氯甲烷的水溶液处理亚氨基硫醚应获得吡唑-1-羧脒 (步骤 e)。在室温用 THF 中的 TFA 水溶液除去三苯甲基应产生未保护的吡唑 (步骤 f)。

[0204] 方案 9

[0205]

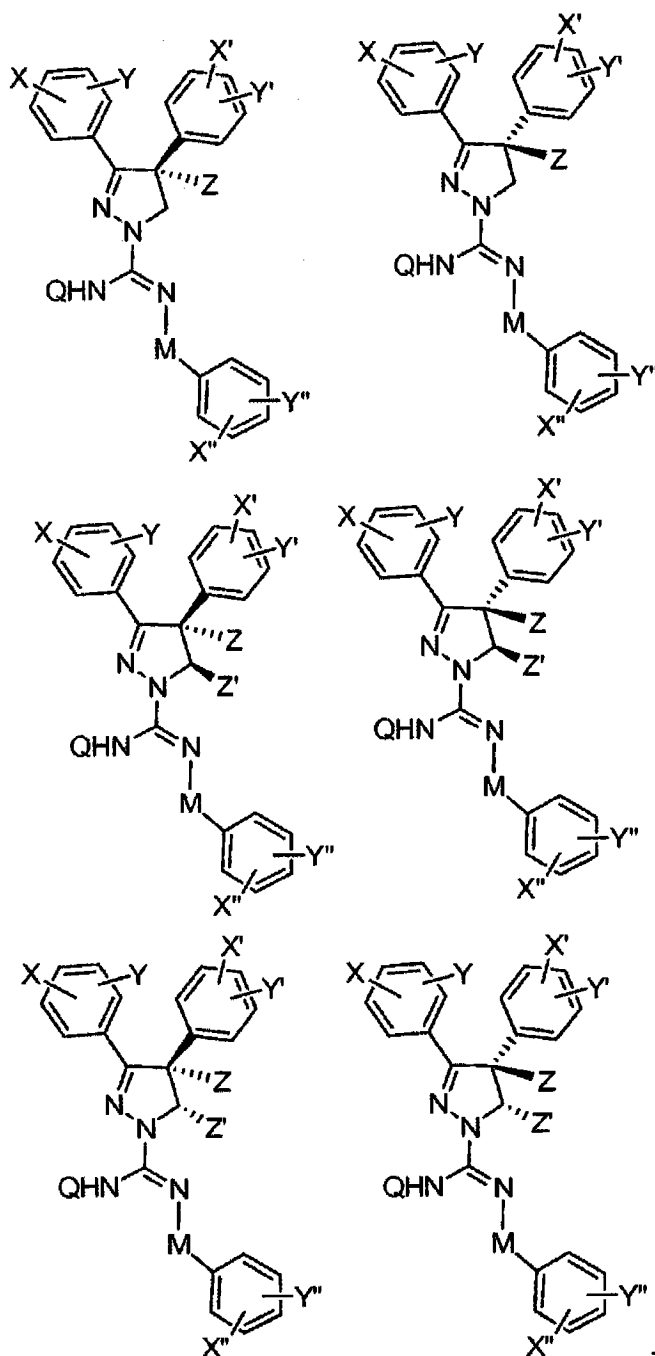


[0206] 方案 9 显示如何转化 2-苯基乙酰苯的 2'-、3'-或 4'-聚乙氧化类似物, 该类似物从可购买获得的 2'-、3'-或 4'-甲氧基-2-苯基乙酰苯, 经由使用 HBr/HOAc 或 BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 来 O-脱甲基, 用如 Nuclear Medicine and Biology, 32, 799 (2005) 中所述制备的烷基-封端或 TBDMS-封端的卤化物烷化所得的苯酚来制备。在回流下在包含哌啶的 37% 甲醛水溶液中处理这些聚醚酮类应获得相应的烯丙酰苯 (步骤 a)。用乙醇中的水合肼处理烯丙酰苯可产生 3,4-二芳基吡啶 (步骤 b)。在溶剂 (如乙腈) 中在三乙胺存在下在回流下可用从相应的芳基磺酰胺、CS<sub>2</sub> 和 MeI 制备的芳基磺酰基二硫代亚氨碳酸甲酯 (参见 J. Med. Chem., 47, 627 (2004); Chem. Ber. 1966, 99, 2885) 进一步处理二芳基吡啶以产生吡啶-1-羧酰亚氨基硫代酸甲酯 (步骤 c)。在室温将这些亚氨基硫醚进一步暴露于甲胺和二氯甲烷的水溶液应获得吡啶-1-羧胺 (步骤 d)。使用 THF 中的无水四丁基氟化铵除去 TBDMS-封端基团应产生羟基-PEG 类似物 (步骤 e)。

[0207] 本发明化合物的一种立体异构体可能是比其对应物更有效的大麻素受体拮抗剂。因此, 立体异构体包括在本发明中。如需要, 可以通过使用手性柱的 HPLC, 或通过使用如在 Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions (拆分剂和光学拆分表) 1972, 308 所述的拆分剂或使用对映体纯的酸和碱的拆分来实现外消旋物质的分离。

本发明的手性化合物也可以使用手性催化剂或手性配体（例如 Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431）或使用不对称合成领域技术人员已知的其它对映和非对映选择性反应和试剂来直接合成。立体异构体的实例包括以下显示的化合物。

[0208]



[0209] 本发明的其它特征在下文描述示例性的实施方案的过程中变得明显，所述示例性的实施方案用于说明本发明，并不是用来限制本发明。

### 实施例

[0210] 表 A、B 和 C 显示使用以下描述的路线合成的本发明化合物的多种实例。

[0211] 以下实施例是用于制备本申请中优选化合物的步骤的代表。

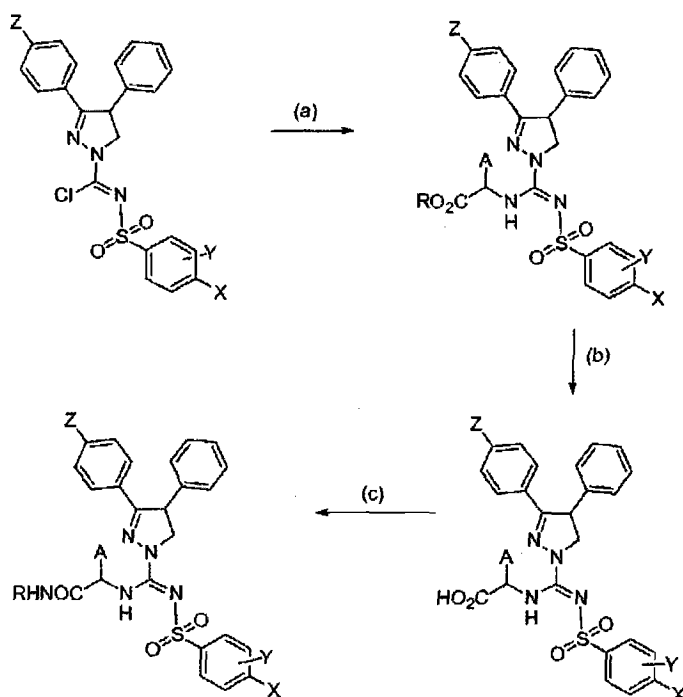
[0212] 缩写：

- [0213] MeOH- 甲醇  
 [0214] DCM- 二氯甲烷  
 [0215] EtOAc- 乙酸乙酯  
 [0216] HCl- 盐酸  
 [0217] PE- 石油醚  
 [0218] NMM-N- 甲基吗啉  
 [0219] IBCF- 异丁基氯甲酸酯  
 [0220] TEA- 三乙胺

[0221] 制备带有 3- 苯基上任选的取代基的二苯基吡唑啉是根据以前描述的步骤来制备 [J. Med. Chem. ,47,627 (2004) ;J. Agric. Food Chem. ,27,406 (1979)]。如前所述地,吡唑啉与从适当取代的磺酰胺和氯甲酸甲酯获得的磺酰化的氨基甲酸甲酯缩合。在加热的氯苯中用五氯化磷氯化产物酰基磺酰胺产生亚氨酰氯,其易于转化为各种氨基酯加合物,如此前所述 [J. MedChem. ,47,627 (2004)]。将这些酯转化为酸、羧酰胺、取代的羧酰胺或二氨基酸变体经由常规方法进行,且这一化学的代表性步骤如下所述。

[0222] 方案 3a

[0223]



[0224] 实施例 1

[0225] 向悬浮在 20mL DCM 中的 10mmole 亚氨酰氯滴加入 12mmol 甘氨酸甲酯盐酸盐和 25mmole TEA 在 50mL DCM 中的冷溶液,加入之后,允许反应混合物升温至室温。搅拌大约一小时后,真空除去溶剂,并加入水 (50mL),并用 EtOAc 萃取混合物。用盐水洗涤合并的萃取物,然后在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。真空除去溶剂后,通过硅胶柱色谱 (PE/EtOAc :2/1) 纯残余物以获得羧脒 (50-80% 产率)。

[0226] 实施例 2

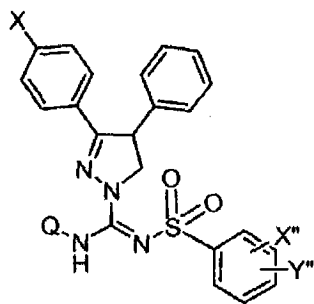
[0227] 在室温搅拌 THF (50mL) 和水 (16mL) 中的氢氧化锂一水合物 (10mmole) 和 5mmole 羧脒酯 5-7 小时。随后通过加入 1N HCl 溶液调整溶液的 pH 到 ~1-2, 并在减压下除去溶剂。将水 (15mL) 加至残余物, 随后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 并在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。通过真空蒸发溶剂获得羧酸产物 (70-95% 产率)。

[0228] 实施例 3

[0229] 将通过实施例 2 所述的步骤从酯获得的羧酸 (1mmol) 在包含 NMM (3mmol) 的 40mL 无水 DCM 中用冰盐浴冷却到约 -15°C。经 5min 的时间滴加 IBCF (1.1mmol) 的无水 DCM (20mL) 溶液, 并在冰盐浴中搅拌 20min 后, 一次性加入无水氨 /THF 溶液, 随后允许反应混合物缓慢升温到室温, 在室温下搅拌 20min。蒸发除去溶剂, 并用 20mL 水稀释残余物, 并用 EtOAc 萃取。用 15mL 1N HCl 溶液和 30mL 盐水洗涤合并的萃取物, 然后在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。过滤溶液并真空除去溶剂后, 通过硅胶色谱纯化残余物以获得羧酰胺加合物 (60-80% 产率)。

[0230] 表 A

[0231]



[0232]

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
1	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 28, 3H, dq, Me 1. 35, 3H, dd, Me 2. 65, 2H, dd, CH <sub>2</sub> 4. 13-4. 18, 3H, m, CH ;OCH <sub>2</sub> 4. 60, 2H, m, CH 5. 20, 1H, m, CH 7. 11-7. 90, 13H, 芳香 H
2	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4-Cl	H	Cl	(CD <sub>3</sub> OD) 1. 3 0. 3H, dd, Me 2. 60, 2H, brd d, CH <sub>2</sub> 4. 06, 1H, m, CH 4. 53, 2H, m, CH 4. 90, 1H, m, CH 7. 17-7. 90, 13H, 芳香 H
3	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3. 77, 3H, s, OMe 4. 11, 1H, m, CH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					4.43, 2H, m, CH <sub>2</sub> 4.53, 1H, t, CH 4.64, 1H, m, CH 7.11-7.90, 13H, 芳香 H
4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4-Cl	H	Cl	(CD <sub>3</sub> OD) 4.08, 1H, m, CH 4.24, 2H, m, CH <sub>2</sub> 4.53, 1H, m, CH 4.90, 1H, m, CH 7.11-7.90, 13H, 芳香 H
5	CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.55, 3H, dd, Me, 3.71, 3H, s, OMe 4.16, 1H, m, CH 4.61, 2H, m, CH 4.94, 1H, m, CH 7.09-7.90, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
6	CH(CHOHCH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 36, 3H, m, Me, 3. 73, 3H, d, OMe 4. 15, 1H, m, CH 4. 42, 1H, m, CH 4. 60, 2H, m, CH 4. 85, 1H, m, CH 7. 09-7. 90, 13H, 芳香 H
7	CH(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 14, 9H, brd s, CH <sub>3</sub> 3. 67, 3. 69, 3H, 2s, OMe 3. 90-4. 95, 4H, 4brd s, CH 7. 22-7. 89, 13H, 芳香 H 8. 30, 1H, brd s, NH

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-OMe	3-O Me	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.77, 3H, s, OMe 3.88, 3.90, 6H, 2s, OMe 4.12, 1H, dd, CH 4.45, 2H, d, CH <sub>2</sub> 4.53, 1H, t, CH 4.62, 1H, m, CH 6.85-7.58, 12H, 芳香 H 7.77, 1H, brd s, NH
10	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-OMe	3-Cl	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.79, 3H, s, OMe 3.93, 3H, s, OMe
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					4.12, 1H, dd, CH 4.44, 2H, d, CH <sub>2</sub> 4.53, 1H, t, CH 4.63, 1H, m, CH 6.92-7.93, 12H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
11	CH(CH <sub>2</sub> OH)CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.76, 3.77, 3H, 2s, OMe 4.10, 3H, m, CH <sub>2</sub> OH, CH 4.52-4.70, 2H, brd m, CH 5.02, 1H, m, CH 7.09-7.88, 13H, 芳香 H 7.93, 1H, brd s, NH
12	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.74, 3H, s, OMe 4.05, 1H, dd, CH 4.11, 2H, d, CH <sub>2</sub> CO 4.42, 2H, d, CH <sub>2</sub> CO 4.49, 1H, t, CH 4.65, 1H, dd, CH 6.77, 1H, t, NH 7.78, 1H, brd s, NH 7.11-7.88, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
13	CH(CH <sub>3</sub> )CONH-CH <sub>2</sub> CO Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 57, 3H, d, CH <sub>3</sub> 3. 71, 3H, s, OMe 3. 93-4. 23, 3H, 重叠 ms, CH <sub>2</sub> , CH 4. 58, 1H, m, CH 4. 49, 1H, t, CH 4. 65, 1H, m, CH 4. 77, 4. 83, 1H, 2t, CH 6. 82, 1H, brd s, NH 7. 09-7. 89, 13H, 芳香 H
14	CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH-C H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 12, 6H, m, CH <sub>3</sub> 2. 37, 1H, brd s, CH 3. 90-4. 23, 3H, brd m, CH <sub>2</sub> , CH 4. 41-4. 80, 3H, brd m, CH <sub>2</sub> , CH 6. 80, 1H, brd s, NH 7. 08-7. 88, 13H, 芳香 H
15	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	4-OMe	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> )

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					3.72, 3H, s, OMe 3.82, 3H, s, OMe 4.08, 1H, dd, CH 4.09, 2H, d, CH <sub>2</sub> CO 4.41, 2H, d, CH <sub>2</sub> CO 4.51, 1H, t, CH 4.63, 1H, dd, CH 6.83, 1H, t, NH 7.79, 1H, brd s, NH 6.88-7.88, 13H, 芳香 H
16	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.99, 1H, m, CH 4.40, 2H, m, CH <sub>2</sub> 4.45, 1H, m, CH 4.65, 1H, m, CH 5.97, 1H, brd s, NH 6.50, 1H, brd s, NH 7.09-7.85, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
16	CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 57, 3H, dd, Me 3. 97/4. 13, 1H, 2m, CH 4. 53, 1H, dq, CHMe 4. 65, 1H, m, CH 4. 73/4. 80, 1H, 2m, CH 5. 62, 1H, brd s, NH 6. 45, 1H, brd s, NH 7. 09-7. 85, 13H, 芳香 H
17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 2. 68, 2H, t, CH <sub>2</sub> 3. 94, 2H, q, CH <sub>2</sub> 4. 05, 1H, m, CH 4. 52, 1H, t, CH 4. 68, 2H, m, CH 5. 57, 1H, brd s, NH 5. 92, 1H, brd s, NH 7. 70, 1H, brd s, NH 7. 10-7. 90, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
18	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.38, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 1.60, 2H, brd m, CH <sub>2</sub> 4.04, 1H, m, CH 4.50, 1H, m, CH 4.67, 1H, m, CH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					5.80, 1H, brd s, NH 6.38, 1H, brd s, NH 7.75, 1H, brd m, NH 7.11-7.90, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
19	$\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CONH}_2$	4-Cl	H	Cl	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 0.90, 0.999H, ds, tBu 3.78, 0.5H, brd s 4.11, 0.5H, brd s 4.40, 1H, m 4.55, 0.5H, m 4.79, 0.5H, brd s 4.92, 0.5H, brd s 5.21, 0.5H, brd s 5.80, 1H, brd s, NH 7.21-7.95, 13H, 芳香 H
20	$\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CONH}_2$	4-Cl	H	Cl	$\text{CD}_3\text{OD}$ 1.02, 6H, m, i-Pr 4.00, 1H, brd m 4.52, 1H, brd m 7.18-7.95, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
21	$\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2-\text{CONHC}$ $\text{H}_3$	4-Cl	H	Cl	$(\text{CDCl}_3)$ 1.05, 6H, d, $\text{CH}_3$ 1.60, 2H, brd m, $\text{CH}_2$ 4.04, 1H, m, CH 4.50, 1H, m, CH 4.67, 1H, m, CH 5.80, 1H, brd s, NH 6.38, 1H, brd s, NH 7.75, 1H, brd m, NH 7.11-7.90, 13H, 芳香 H
22	$\text{CH}(\text{CHOHCH}_3)\text{CONH}_2$	4-Cl	H	Cl	$(\text{CD}_3\text{OD})$ 1.20, 3H, dd, $\text{CH}_3$ 4.00, 1H, brd m, CH 4.34, 1H, m, CH 4.53, 2H, m, CH 7.19-7.91, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
23	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-OMe	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.80, 3H, s, OCH <sub>3</sub> 4.01, 1H, dd, CH 4.37, 2H, d, CH <sub>2</sub> 4.47, 1H, t, CH 4.62, 1H, dd, CH 5.95, 1H, brd s, NH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					6.63, 1H, brd s, NH 6.86-7.85, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
24	CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>	4-OMe	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 1.58, 3H, d, CH <sub>3</sub> 3.83, 3H, s, OCH <sub>3</sub> 4.00, 4.13, 1H, 2dd, CH 4.51, 1H, m, CH 4.62, 1H, m, CH 4.70, 4.82, 1H, 2t, CH 5.52, 1H, brd s, NH 6.48, 1H, brd s, NH 6.90-7.86, 13H, 芳香 H
25	CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>	4-OCH 2-CN	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 1.55, 3H, d, CH <sub>3</sub> 4.00, 4.12, 1H, 2m, CH 4.50, 1H, m, CH 4.65, 1H, m, CH 4.75, 1H, m, CH 4.80, 2H, d, OCH <sub>2</sub> 5.85, 1H, brd s, NH 6.50, 1H, brd s, NH 6.87-7.92, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
26	$C(CH_3)_2CONH_2$	4-Cl	H	Cl	$CDCl_3$ 1. 55, 3H, s, $CH_3$ 1. 56, 3H, s, $CH_3$ 4. 29, 1H, m, CH 4. 72, 2H, m, CH 5. 47, 1H, brd s, NH 6. 13, 1H, brd s, NH 7. 10-7. 84, 13H, 芳香 H
27	$CH_2CH(CH_3)CONH_2$	4-Cl	H	Cl	$CDCl_3$ 1. 25, 3H, dd, $CH_3$ 2. 85, 1H, m, CH 3. 73, 2H, dm, CH 4. 02, 1H, df, CH 4. 54, 1H, t, CH 4. 66, 1H, m, CH 5. 50, 1H, brd s, NH 6. 02, 1H, brd s, NH 7. 10-7. 86, 13H, 芳香 H
28	$CH(CH_3)CONH_2$	4-OMe	4-O Me	Cl	$CDCl_3$ 1. 57, 3H, dd, $CH_3$ 3. 86, 3. 87, 3. 90, 3. 91, 6H, 4s,

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					OMe 4.02, 0.5H, dd, CH 4.50, 1H, dt, CH 4.65, 1H, m, CH 4.75, 4.85, 1H, 2m, CH 5.60, 1H, brd s, NH 6.47, 1H, brd s, NH 6.85-7.60, 12H, 芳香 H
29	CH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>	4-OMe	3-Cl	Cl	CDCl <sub>3</sub> 1.58, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3.92, 3.93, 3H, 2s, OMe 4.00, 4.10, 1H, 2dd, CH 4.50, 1H, dt, CH 4.65, 1H, m, CH 4.73, 4.82, 1H, 2t, CH 5.67, 1H, d, NH 6.43, 1H, brd s, NH 6.91-7.92, 12H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
30	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	OMe	CDCl <sub>3</sub> 3.77, 3H, s, OMe 4.02, 1H, dd, CH 4.38, 2H, q, CH <sub>2</sub> CO 4.45, 1H, t, CH 4.65, 1H, dd, CH 5.63, 1H, brd s, NH 6.28, 1H, brd s, NH 7.70, 1H, t, NH 6.78-7.85, 13H, 芳香 H
31	CH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>	3-OMe	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 1.10, 6H, m, CH <sub>3</sub> 3.79, 3.83, 3H, 2s, OCH <sub>3</sub> 3.99, 4.12, 1H, 2m, CH 4.45, 1H, m, CH 4.57, 1H, dd, CH 4.65, 1H, brd s, CH 5.80, 1H, brd m, NH 6.47, 1H, brd s, NH 7.00-7.52, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
32	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.68, 2H, t, CH <sub>2</sub> 3.94, 2H, q, CH <sub>2</sub> 4.05, 1H, m, CH 4.52, 1H, t, CH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					4.68, 2H, m, CH 5.57, 1H, brd s, NH 5.92, 1H, brd s, NH 7.70, 1H, brd s, NH 7.10-7.90, 13H, 芳香 H

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

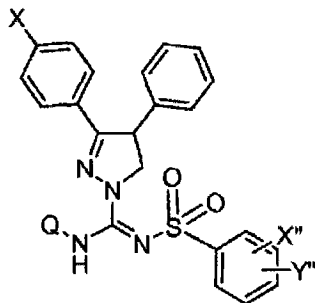
[0237]

[0238]

[0239]

[0240] 表 B

[0241]



[0242]

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 97, 1H, m, CH <sub>2</sub> , 2. 19, 1H, m, CH <sub>2</sub> 3. 78, 2H, m, CH <sub>2</sub> NH 3. 81, 3H, s, OMe 4. 14, 1H, m, CH 4. 34, 1H, m, CH 4. 58, 2H, m, CHOH 4. 66, 1H, m, CH 7. 11-7. 90, 13H, 芳香 H
2	CH(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu)CO <sub>2</sub> Me	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 1. 46, 9H, s, CH <sub>3</sub> 3. 00, 2H, m, CH <sub>2</sub> CO 4. 10-4. 35, 1H, brd m, CH 4. 68, 2H, brd s, CH 7. 11-7. 89, 13H, 芳香 H
3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4-Cl	H	Cl	(CD <sub>3</sub> OD) 1. 47, 1. 48, 6H, 2s, CH <sub>3</sub> 4. 35, 1H, m, CH 4. 67, 1H, t, CH 4. 96, 1H, m, CH 7. 22-7. 88, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
4	$C(CH_3)_2CONH-CH(CH_3)CO_2Me$	4-Cl	H	Cl	( $CDCl_3$ )  1. 56, 1. 57, 6H, 2s, $CH_3$ 3. 55, 3. 63, 3H, 2s, OMe
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					4. 28, 1H, brd s, CH 4. 50, 1H, t, CH 4. 71, 2H, brd s, CH 6. 65, 1H, t, NH 7. 68, 1H, brd s, NH 7. 08-7. 86, 13H, 芳香 H 8. 30, 1H, brd s, NH
5	$CH(CH(CH_3)_2)-CONHC_2H_4OH$	4-OMe	H	Cl	( $CD_3OD$ ) 1. 01, 3H, dd, $CH_3$ 3. 36, 2H, brd m, N- $CH_2$ 3. 57, 2H, m, O- $CH_2$ 3. 82, 3. 83, 3H, 2s, $OCH_3$ 3. 85, 3. 92, 3H, 2m, CH 4. 50, 1H, m, CH 4. 90, 2H, brd m 6. 96-7. 84, 13H, 芳香 H
6	$CH_2CH(OH)CH_2CONH_2$	4-Cl	H	Cl	$CDCl_3$ 2. 48, 2H, m, $CH_2CO$ 3. 68, 1H, m, NCH 3. 82, 1H, m, NCH 4. 03, 1H, 2dd, CH 4. 30, 1H, brd s, OCH 4. 48, 1H, q, CH 4. 66, 1H, m, CH 5. 77, 1H, brd s, NH 6. 39, 1H, brd s, NH 6. 89-7. 84, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
7	CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CONH-CH (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	4-C1	H	C1	CD <sub>3</sub> OD 1. 02, 6H, m, CH <sub>3</sub> 3. 63, 4H, m, CH <sub>2</sub> OH 3. 96, 2H, m, CH 4. 47, 1H, t, CH 4. 90, 2H, brd m 7. 17-7. 90, 13H, 芳香 H
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH) CONH 2	4-C1	H	C1	CDCl <sub>3</sub> 1. 80, 1H, brd s, CH 1. 97, 1H, brd s, CH 3. 75, 1H, brd s, NCH 3. 90, 1H, brd s, NCH 4. 02, 1H, m, CH 4. 30, 1H, brd s, CHO 4. 50, 1H, 2t, CH 4. 67, 1H, brd s, CH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					6. 05, 1H, brd s, NH 7. 01, 1H, brd s, NH 7. 45, 1H, brd s, NH 7. 08-7. 83, 13H, 芳香 H
9	CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CONH-CH (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	4-OMe	H	C1	CD <sub>3</sub> OD 1. 02, 6H, m, CH <sub>3</sub> 3. 60, 4H, m, CH <sub>2</sub> O 4. 83, 3H, 2s, OMe 3. 95, 2H, m, CH 4. 45, 1H, t, CH 4. 90, 2H, brd m 6. 99-7. 90, 13H, 芳香 H

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
10	CH(CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> ) CONH 2	4-Cl	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 2. 77, 1H, brdm, CHCO 3. 10, 1H, brd m, CHCO 3. 99, 4. 11, 1H, 2brd s, CH 4. 55, 1H, brd s, CH 4. 66, 1H, brd s, CH 5. 08, 1H, brd s, CH 6. 20, 1H, brd s, NH 6. 42, 1H, brd s, NH 6. 70, 1H, brd s, NH 7. 48, 1H, brd s, NH 8. 47, 1H, brd s, NH 7. 08-7. 83, 13H, 芳香 H
11	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 3. 93, 1H, dd, CH 4. 02, 2H, dd, CH <sub>2</sub> 4. 41, 1H, d, CH 4. 45, 2H, m, CH <sub>2</sub> 4. 64, 1H, brd s, CH 6. 14, 1H, brd s, NH  7. 61, 1H, brd s, NH 7. 90, 1H, brd s, NH 7. 06-7. 80, 13H, 芳香 H
12	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-OMe	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 3. 75, 1H, s, OCH <sub>3</sub> 3. 94-4. 07, 3H, m, CH <sub>2</sub> , CH 4. 42, 3H, m, CH <sub>2</sub> , CH 4. 45, 2H, m, CH <sub>2</sub> 4. 60, 1H, m, CH 6. 28, 1H, brd s, NH 6. 91, 1H, brd s, NH
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					7.95, 1H, brd s, NH 6.80-7.80, 13H, 芳香 H
13	CH <sub>2</sub> CONH-CH(CHCH <sub>3</sub> OH)CONH <sub>2</sub>	4-OMe	H	C1	CDCl <sub>3</sub> 1.13, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3.75, 1H, s, OCH <sub>3</sub> 3.78, 1H, brd m, CH 3.93, 1H, m, CH 4.30-4.65, 5H, brd 重叠 ms, CH <sub>2</sub> , CH 4.62, 1H, m, CH 4.61, 1H, brd s, CH 6.48, 1H, brd d, NH 7.93, 1H, brd s, NH 7.00, 2H, brd s, NH 6.88-7.75, 13H, 芳香 H
14	CHCH <sub>3</sub> CONH-CH <sub>2</sub> CO NH <sub>2</sub>	4-Cl	H	C1	CDCl <sub>3</sub> 1.56, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3.93, 1H, m, CH 4.10, 2H, 重叠 m, CH 4.50, 1H, 2t, CH 4.68, 1H, m, CH 4.85, 1H, m, CH 5.80, 1H, brd s, NH 6.73, 1H, brd s, NH 7.05-7.82, 13H, 芳香 H

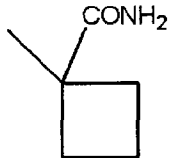
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
15	CHCH <sub>3</sub> CONH-CH <sub>2</sub> CO NH <sub>2</sub>	4-OMe	H	C1	CDCl <sub>3</sub> 1. 56, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3. 79, 3. 80, 3H, 2s, OMe 3. 83-4. 16, 3H, m, CH <sub>2</sub> , CH 4. 45, 4. 53, 1H, 2t, CH 4. 64, 1H, m, CH 4. 83, 1H, m, CH 5. 60, 1H, brd d, NH 6. 60, 1H, brd s, NH 6. 86-7. 82, 13H, 芳香 H
16	CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CONH-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-C1	H	C1	CD <sub>3</sub> OD 1. 04, 6H, dd, CH <sub>3</sub> 2. 30, 1H, brd m, CH 3. 90, 3. 5H, brd m, CH 4. 18, 0. 5H, m, CH 4. 60, 1H, brd m, CH 7. 15-7. 96, 13H, 芳香 H
17	CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CONH-CH	4-C1	H	C1	CD <sub>3</sub> OD

[0243]

[0244]

[0245]

[0246]

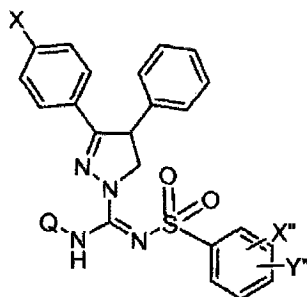
编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
	CH <sub>3</sub> CONH <sub>2</sub>				1.03, 6H, dd, CH <sub>3</sub> 1.32, 3H, m, CH <sub>3</sub> 2.32, 1H, brd m, CH 3.95, 1H, brd m, CH 4.45, 2H, brd m, CH 7.15-7.90, 13H, 芳香 H
18	CHCH <sub>3</sub> CONH-CHCH <sub>2</sub> OHCONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	CD <sub>3</sub> OD 1.48, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3.78, 2H, m, OCH <sub>2</sub> 3.95, 4.09, 1H, 2m, CH 4.40-4.60, 2H, m, CH 4.80-4.95, 2H, brd m, CH 7.18-7.89, 13H, 芳香 H
19	CHCH <sub>3</sub> CONH-CHCH <sub>3</sub> C ONH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	CDCl <sub>3</sub> 1.39, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 1.57, 3H, dd, CH <sub>3</sub> 3.89, 1H, dd, CH 4.15, 1H, m, CH 4.50, 2H, m, CH 4.66, 1H, m, CH 4.85, 1H, m, CH 5.60, 1H, 2brd s, NH 6.47, 6.67, 1H, 2brd s, NH 7.06-7.86, 13H, 芳香 H
20		4-Cl	H	Cl	1.97, 1H, brd s, CH 2.12, 3H, brd s, CH 2.80, 1H, brd s, CH 2.89, 1H, brd s, CH 4.08, 1H, brd m, CH 4.51, 1H, brd m, CH 4.62, 1H, brd s, CH 5.51, 1H, brd s, NH 6.24, 1H, brd s, NH 8.10, 1H, brd s, NH 7.03-7.90, 13H, 芳香 H
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-Cl	H	Cl	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.54, 2H, t, CH <sub>2</sub> 4.03, 1H, dd, CH 4.15, 2H, brd s, CH <sub>2</sub> 4.49, 1H, t, CH 4.68, 2H, , CH 5.36, 2H, s, NH 7.63, 1H, brd s, NH

[0247]

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
					7.09-7.84, 13H, 芳香 H

[0248] 表 C

[0249]



[0250]

编号	Q	Y''	X''	X	NMR ppm
1	Me	4-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	Cl	1.29, 3H, t, Me 3.23, 3H, d, NMe 4.10, 1H, m, CH 4.26, 2H, q, OCH <sub>2</sub> 4.52, 1H, m, CH 4.60, 1H, m, CH 4.62, 2H, s, OCH <sub>2</sub> CO Et 6.89-7.90, m, 13H, 芳香 H
2	Me	4-CONHOH	Cl	Cl	(CD <sub>3</sub> OD) 3.05, 3H, s, NMe 3.95 1H, m, CH 4.44, 1H, t, CH 4.90, 1H, m, CH 7.14-7.94, m, 13H, 芳香 H

[0251] 根据上述教导,本发明的很多改良和变化是可能的。因此应理解的是,在所附的权利要求的范围内,本发明可以不同于本文具体所述的方式实施。