

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580012513.3

[51] Int. Cl.

C07D 277/52 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/42 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 11 日

[11] 公开号 CN 1946703A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.20

[21] 申请号 200580012513.3

[30] 优先权

[32] 2004. 4. 20 [33] US [31] 60/563,882

[86] 国际申请 PCT/US2005/013386 2005.4.20

[87] 国际公布 WO2005/103022 英 2005.11.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.20

[71] 申请人 特兰斯泰克制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 阿德南·M·M·米加利

巴普·R·加德丹 加桑·卡巴贾

戈文丹·苏布拉马尼安 朱纪群

约翰·丹克瓦尔特

穆尔蒂·N·阿里米利

罗伯特·C·安德鲁斯

塞缪尔·维克托里 田野

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 杨 青 樊卫民

权利要求书 37 页 说明书 158 页

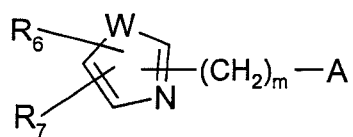
[54] 发明名称

取代的噻唑和嘧啶衍生物作为黑素细胞皮质
激素受体调节剂

[57] 摘要

本发明提供了分子式(I)的取代噻唑和嘧啶衍生物及其制备方法, 包含分子式(I)化合物在内的医药组合物, 以及可用于治疗人类或动物疾病的方法。本发明化合物有助于抑制 AgRP 对于黑素细胞皮质激素受体的作用, 因此可用于包括肥胖相关病症在内的可能对黑素细胞皮质激素受体的调节产生应答的疾病的处理、治疗、控制或辅助治疗。

1. 分子式 I 化合物,

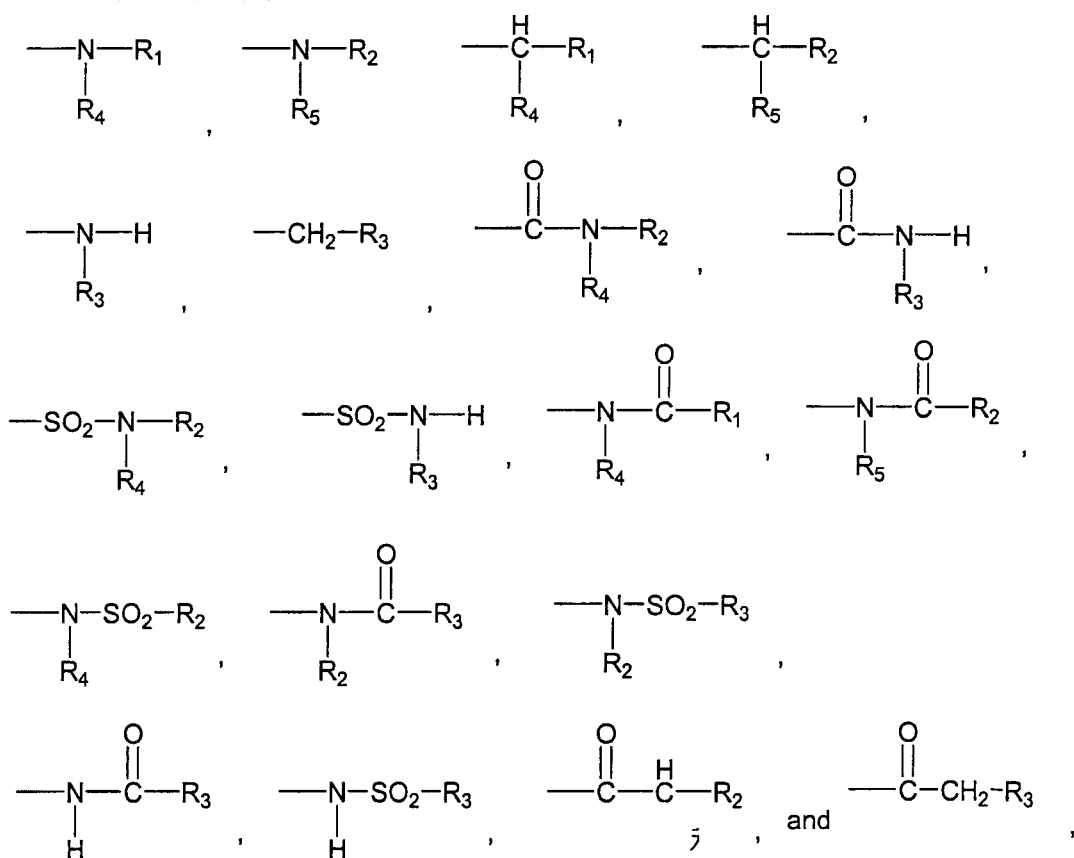


(I)

其中

m 是 0、1 或 2;

A 选自下列基团



-K;

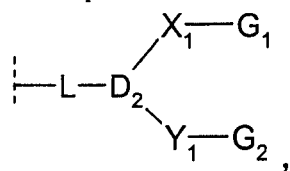
R₁ 选自下列基团:

-L-D₁-G₁;

-L-D₁-烷基;

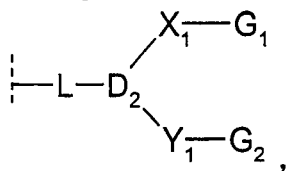
-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基;
 -L-D₁-烷撑-G₁;
 -L-D₁-杂亚芳香基-G₁;
 -L-D₁-环烷撑-G₁;
 -L-D₁-杂环亚基-G₁; 和



R₂ 选自下列基团:

-L-D₁-G₁;
 -L-D₁-烷基;
 -L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基;
 -L-D₁-烷撑-G₁;
 -L-D₁-杂亚芳香基-G₁;
 -L-D₁-环烷撑-G₁;
 -L-D₁-杂环亚基-G₁;



-L-D₁-亚芳香基-G₁;
-L-D₁-亚芳香基-烷撑-G₁;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷撑-G₁;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-G₁;

R₃ 选自下列基团:

-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-烷撑-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基; 和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₄ 选自下列基团:

-氢;
-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-烷撑-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-芳香基; 和

-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₅ 为 -环烷基、-异芳香基或 -烷撑-异芳香基;

R₆ 和 R₇ 从以下基团中独立选择:

-氢;

-卤素;

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-芳香基;

-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

-L-D₂-(芳香基)₂; 和

-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

其中 R₆ 和 R₇ 至少有一个不是氢; 或者

R₆ 和 R₇ 可以结合在一起形成稠合碳环、稠合芳香基、稠合异芳香基、稠合环烷芳香基、稠合芳香基环烷基、稠合异环烷芳香基、稠合芳香基异烷基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合异环烷异芳香基或稠合异芳香基环烷基环的一部分, 其中环可以被以下基团取代 1-8 次。

-卤素;

-硝基;

-L-D₁-G₁

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

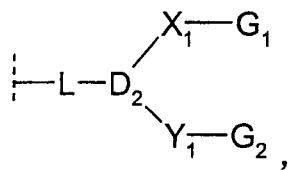
-L-D₁-烷撑-芳香基;

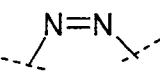
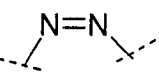
-L-D₁-烷撑-G₁;

-L-D₁-杂亚芳香基-G₁;

-L-D₁-环烷撑-G₁;

-L-D₁-杂环亚基-G₁; 和



W 为 S、 或  ;

其中

R₂₀ 为

-氢;

-卤素;

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

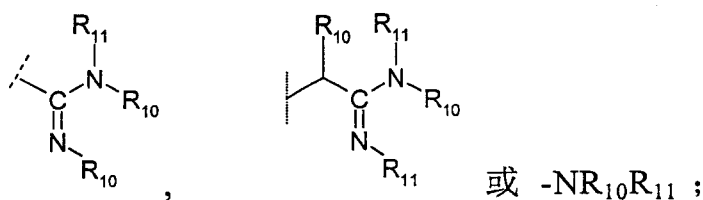
-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
 -L-D₁-烷撑-芳香基；
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基；
 -L-D₂-(芳香基)₂；或
 -L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂；

K 是环烷基、异环基、芳香基、异芳香基、稠合环烷芳香基、芳香基环烷基、稠杂环芳香基、稠合芳香基异环基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠杂环异芳香基或稠合异芳异环基，其中 K 可以被卤素、硝基和 R₂ 基团取代 1-3 次；

G1 选自下列基团：-CN、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O-烷基)(OH)、-CO₂H、-CO₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-亚芳香基-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷基、-S(O)₂NHC(O)-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-异芳香基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基、酸式电子等排体、



G2 选自下列基团：

-氢；
 -烷撑；
 -L-D₁-H；
 -L-D₁-烷基；
 -L-D₁-芳香基；
 -L-D₁-异芳香基；

-L-D₁-环烷基；
 -L-D₁-杂环基；
 -L-D₁-亚芳香基-烷基；
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
 -L-D₁-烷撑-芳香基；和
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基；

L 是直接键、烷撑、亚烯基、亚炔基或亚芳香基；

D₁ 选自下列基团：直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₈)-、-C(O)-、-CON(R₈)-、
 -CON(R₉)SO₂-、
 -N(R₉)C(O)-、-N(R₉)CON(R₈)-、-N(R₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₈)-、
 -N(R₈)SO₂-、-SO₂N(R₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-
 或 -N(R₈)SO₂N(R₉)-、-N=N- 和 -N(R₈)-N(R₉)-；

D₂ 是氮原子、烷撑或烯炔基；

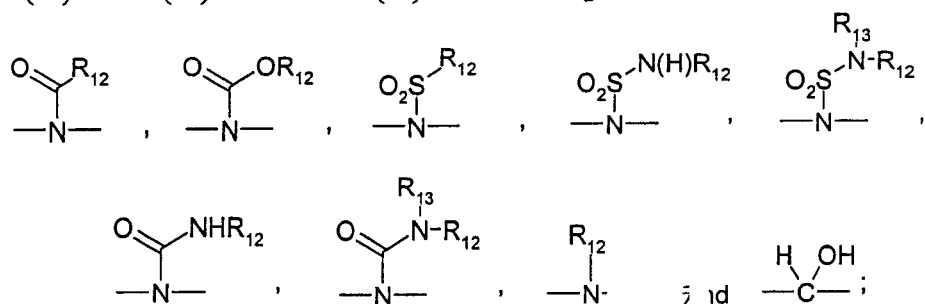
X₁ 和 Y₁ 从以下基团中独立选择：直接键、烷撑、亚芳香基、异亚芳香基、环烷撑、杂环亚基、亚芳香基-烷撑、烷撑-亚芳香基-烷撑和烷撑-芳香基；

R₈ 和 R₉ 从以下基团中独立选择：-氢、-烷基、-芳香基、-亚芳香基-烷基、-烷撑-芳香基和 -烷撑-亚芳香基-烷基；

R₁₀ 和 R₁₁ 从以下基团中独立选择：氢、-烷基、-L-D₁-烷基、-L-D₁-芳香基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳香基、-SO₂-烷基、和 -SO₂-芳香基，或

R₁₀ 和 R₁₁ 可结合在一起形成一个环，该环的结构式为 -(CH₂)_m-J-(CH₂)_n，氮原子与它相联，R₁₀ 和 R₁₁ 与氮原子相联，其中 m 和 n 是 0、1、2 或 3，J 从包含下面各项的基团中选择：-CH₂-、-O-、
 -S-、-S(O₂)-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、

-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-、



R₁₂ 和 R₁₃ 从包含氢、芳香基、烷基和烷撑-芳香基的基团中独立选择；

和

其中，芳香基、异芳香基、杂环基、环烷基和/或 R₁ - R₁₃ 的烷基基团，以及 R₂₀、G₁、G₂、L、X₁、Y₁ 可以被包含以下各项的取代基团取代 1-4 次，

-H；
 卤素；
 羟基；
 氰基；
 氨基甲酰；
 -B-烷基；
 -B-全卤化烷基；
 -B-环烷基；
 -B-杂环基；
 -B-芳香基；
 -B-异芳香基；
 -B-烷撑-异芳香基；
 -B-烷撑-芳香基；
 -B-亚芳香基-烷基；
 -B-全卤化烷基；
 -B-环烷撑-T-R₁₄；
 -B-烷撑-N-R₁₄R₁₅；

-B-环烷撑-烷基；和

-B-烷撑-环烷基；

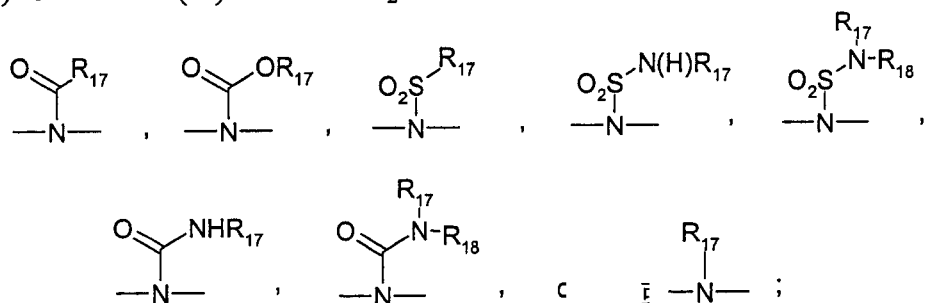
其中

B 和 T 从以下基团中独立选择：直接键、烷撑、-CH₂-、-O-、-N(H)-、-S-、SO₂-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-NHSO₂NH、-O-S(O)₂- 和 -O-C(O)-；

其中

R₁₄ 和 R₁₅ 从以下基团中独立选择：氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基；或者

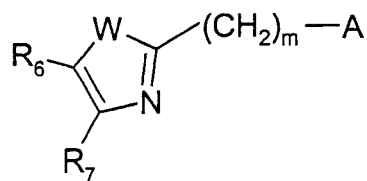
R₁₄ 和 R₁₅ 可结合在一起形成一个环，该环的结构式为 -(CH₂)_q-J-(CH₂)_r-，氮原子与它相联，R₁₄ 和 R₁₅ 与氮原子相联，其中 q 和 r 分别等于 1、2、3 或 4；J 可以是直接键、-CH₂-、-O-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-



R₁₇ 和 R₁₈ 从以下基团中独立选择：氢、环烷基、杂环基、芳香基、异芳香基、烷基、-烷撑-异芳香基或 -烷撑-芳香基；

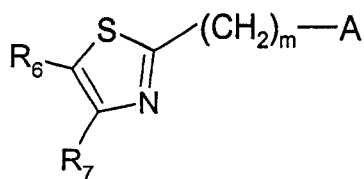
或药学上可接受的盐、药物前体或溶剂化物。

2. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，具有分子式 (Ia)



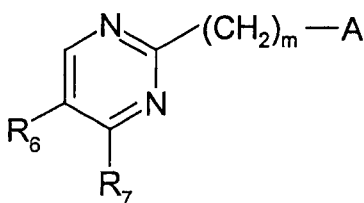
(Ia)。

3. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 具有分子式 (Ib)



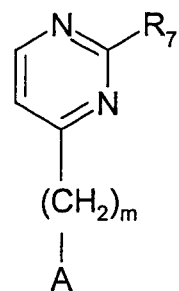
(Ib)。

4. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 具有分子式 (Ic)



(Ic)。

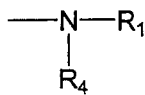
5. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 具有分子式 (Id)



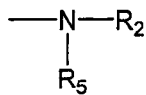
(Id)。

6. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 其中

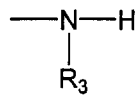
A 选自下列基团:



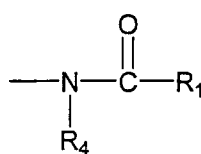
,



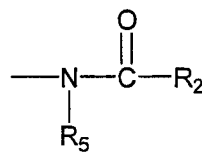
,



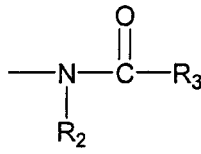
,



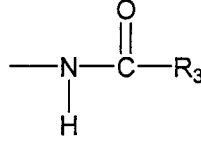
,



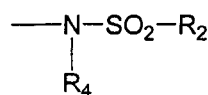
,



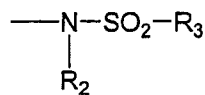
,



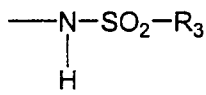
,



,



,



。

7. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 其中 R_6 选自下列基团:
氢、卤素、烷基和苯基。

8. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 其中 R_6 选自下列基团:
卤素、烷基和苯基。

9. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 其中
 R_7 选自下列基团:

- L- D_1 -烷基;
- L- D_1 -芳香基;
- L- D_1 -环烷基;
- L- D_1 -杂环基;
- L- D_1 -亚芳香基-烷基;
- L- D_1 -烷撑-亚芳香基-烷基;
- L- D_1 -烷撑-芳香基;
- L- D_1 -亚芳香基-芳香基;
- L- D_2 -(芳香基)₂; 和
- L- D_2 -(亚芳香基-烷基)₂;

其中

L 是直接键、 C_{1-6} 烷撑或苯撑;

D_1 选自下列基团: 直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$
和 $-O-C(O)-$ 。

10. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 其中
 R_7 选自下列基团:

- L- D_1 -烷基;
- L- D_1 -芳香基;
- L- D_1 -环烷基;
- L- D_1 -杂环基;
- L- D_1 -亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；

-L-D₁-烷撑-芳香基；和

-L-D₁-亚芳香基-芳香基；

-L-D₂-(芳香基)₂；和

-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂；

其中

L 是直接键、C₁₋₆ 烷撑或苯撑；

D₁ 选自下列基团：直接键、-CH₂-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O-
和 -O-C(O)-

其中，R₇ 和 L 中的芳香基、杂环基、环烷基和/或烷基基团可以被包含以下各项的基团取代 1-4 次

-H；

卤素；

羟基；

氰基；

-B-烷基；

-B-全卤化烷基；

-B-环烷基；

-B-杂环基；

-B-芳香基；

-B-异芳香基；

-B-烷撑-异芳香基；

-B-烷撑-芳香基；

-B-亚芳香基-烷基；

-B-全卤化烷基；

-B-环烷撑-T-R₁₄；

-B-环烷撑-烷基；和

-B-烷撑-环烷基；

其中

B 和 T 从以下基团中独立选择：直接键、烷撑、-CH₂- 和 -O-；

其中

R₁₄ 选自下列基团：氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基。

11. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，其中

R₇ 选自下列基团：

-L-D₁-烷基；

-L-D₁-苯基；

-L-D₁-C₅₋₈ 环烷基；

-L-D₁-四氢吡喃基；

-L-D₁-苯撑-烷基；

-L-D₁-烷撑-苯撑-烷基；

-L-D₁-烷撑-苯基；

-L-D₁-苯撑-苯基；

-L-D₂-(苯基)₂； 和

-L-D₂-(苯撑-烷基)₂；

其中

L 是直接键、C₁₋₆ 烷撑或苯撑；

D₁ 选自下列基团：直接键、-CH₂-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O- 和 -O-C(O)-

其中，R₇ 和 L 中的芳香基、环烷基和/或烷基基团可以被包含以下各项的基团取代 1-4 次

-H；

卤素；

羟基；

氰基；

-B-烷基；

-B-全卤化烷基；

-B-环烷基；

-B-芳香基；

其中

B 选自下列基团：直接键、烷撑、 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-$ 。

12. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，其中

R_6 选自下列基团：氢、卤素、烷基和苯基，且

R_7 选自下列基团：苯基、苯甲氧基-苯基、4-联苯-3-基、4-联苯-4-基、溴-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、环己基甲氧基-苯基、环己基氧基-苯基、二-对-甲苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、苯乙氧基-苯基、苯氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁基-苯基、三氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、二羟基-苯基、双-三氟甲基-苯基、二-叔丁基-羟基-苯基、苯甲酰-苯基、氯-甲基-苯基、(3-苯基-丙氧基)-苯基、(甲基-环己基氧基)-苯基、(叔丁基-环己基氧基)-苯基和(四氢比喃-4-基氧基)-苯基。

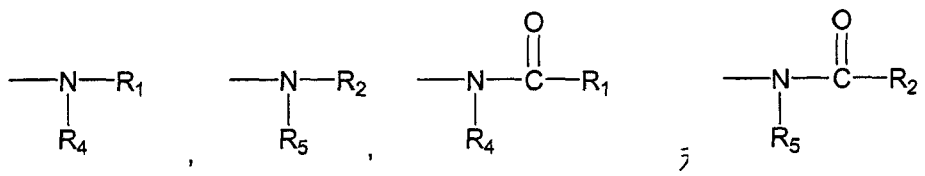
13. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，其中

R_6 选自下列基团：氢、卤素、烷基和苯基，且

R_7 选自下列基团：(叔丁基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、萘-1-基、萘-2-基、5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基和 4-二苯甲基。

14. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，其中

A 选自下列基团：



其中

R_1 选自下列基团：

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁； 和

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁；

R₂ 选自下列基团:

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁;
-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁;
-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-G₁;
-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-C₁₋₃-烷撑-G₁; 和
-L-D₁-苯撑-G₁;

R₄ 选自下列基团:

氢;
-L-D₁-苯基;
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基;
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基;
-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;
-L-D₁-噻吩基; 和
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基;

R₅ 选自下列基团:

-C₃₋₈ 环烷基;
-噻吩基; 和
-C₁₋₄-烷撑-噻吩基。

15. 权利要求 14 中的分子式 (I) 化合物, 其中

R₁ 选自下列基团:

-(CH₂)_n-G₁; 和
-C₅₋₇ 环烷撑-G₁;

R₂ 选自下列基团:

-苯撑-G₁; 和
-(CH₂)_n-苯撑-G₁

n 为 1、2、3 或 4；且

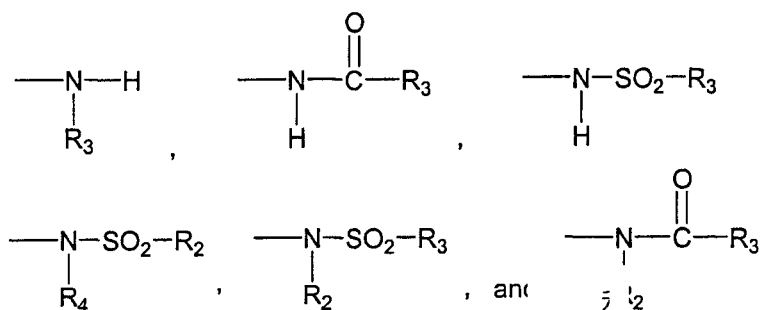
G₁ 选自下列基团：-SO₃H、-CO₂H、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-苯基、-C(O)NHS(O)₂-苯撑-烷基、-C(O)NHS(O)₂-吡啶基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基和酸式电子等排体。

16. 权利要求 14 中的分子式 (I) 化合物，其中

R₄ 选自下列基团：氢、异丙基、3-甲基-丁基、环己基甲基、环戊基、苯基、叔丁-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基。

17. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物，其中

A 选自下列基团：



其中

R₂ 选自下列基团：

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁；
 -L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁；
 -L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-G₁；
 -L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-C₁₋₃-烷撑-G₁； 和
 -L-D₁-苯撑-G₁；

R₃ 选自下列基团：

-L-D₁-苯基；
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基；
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈环烷基；
-L-D₁-C₃₋₈环烷基；
-L-D₁-噻吩基；和
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基；

R₄ 选自下列基团：

氢；
-L-D₁-苯基；
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基；
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈环烷基；
-L-D₁-C₃₋₈环烷基；
-L-D₁-噻吩基；和
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基。

18. 权利要求 17 中的分子式 (I) 化合物，其中

R₂ 选自下列基团：

-(CH₂)_n-G₁；
-C₅₋₇环烷撑-G₁；
-苯撑-G₁；和
-(CH₂)_n-苯撑-G₁；

n 为 1、2、3 或 4；且

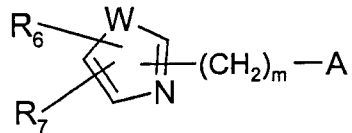
G₁ 选自下列基团：-SO₃H、-CO₂H、-C(O)NHS(O)₂-烷基、
-C(O)NHS(O)₂-苯基、-C(O)NHS(O)₂-苯撑-烷基、-C(O)NHS(O)₂-吡啶基、
-NHC(O)NH-SO₂-烷基和酸式电子等排体。

19. 权利要求 17 中的分子式 (I) 化合物，其中

R_3 选自下列基团：异丙基、3-甲基-丁基、环己基甲基、环戊基、苯基、叔丁-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基；且

R_4 选自下列基团：氢、异丙基、3-甲基-丁基、环己基甲基、环戊基、苯基、叔丁-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基。

20. 分子式 (I) 化合物，

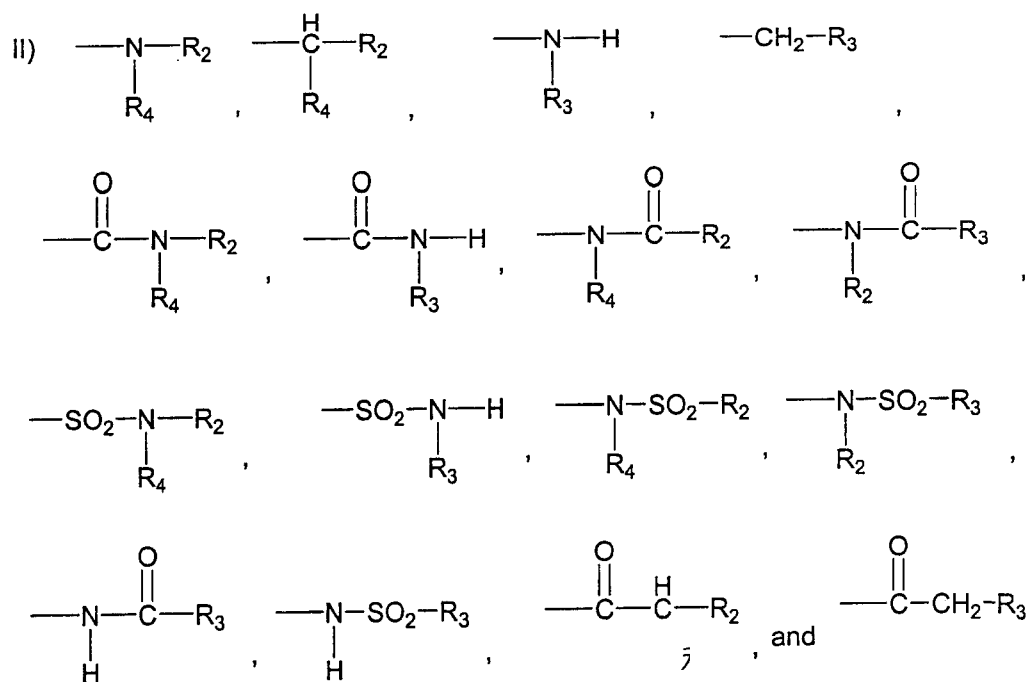


(I)

其中

m 是 0、1 或 2；

A 选自下列基团



R₂ 选自下列基团:

-L-D₁-G₁;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

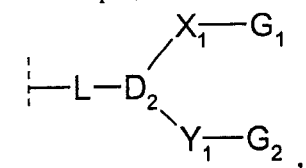
-L-D₁-烷撑-芳香基;

-L-D₁-烷撑-G₁;

-L-D₁-杂亚芳香基-G₁;

-L-D₁-环烷撑-G₁;

-L-D₁-杂环亚基-G₁;



-L-D₁-亚芳香基-G₁;

-L-D₁-亚芳香基-烷撑-G₁;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷撑-G₁;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-G₁;

R₃ 选自下列基团:

-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-烷撑-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基; 和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₄ 选自下列基团:

-氢;
-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-烷撑-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-芳香基；和

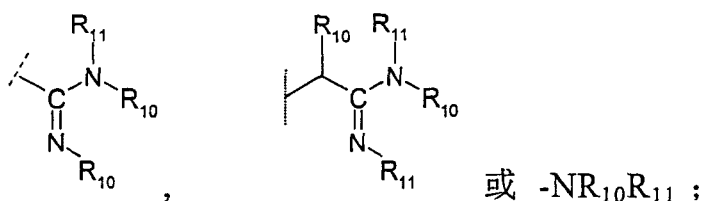
-L-D₁-亚芳香基-芳香基；

R₆ 选自下列基团：氢、卤素、烷基和苯基；

R₇ 选自下列基团：苯基、苄氧基-苯基、4-联苯-3-基、4-联苯-4-基、溴基-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、环己基甲氧基-苯基、甲基环己基氧基-苯基、二对甲-苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、苯乙氧基-苯基、苄氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁基-苯基、三氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、二羟基-苯基、双三氟甲基-苯基、二叔丁基-羟基-苯基、苯甲酰-苯基、氯-甲基-苯基、(3-苯基-丙氧基)-苯基、(甲基-环己氧基)-苯基、(叔丁基-环己基氧基)-苯基、(四氢吡喃-4-基氧基)-苯基、(叔丁基-苯基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、萘-1-基、萘-2-基、5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基和 4-二苯甲基；

W 是 -S-；

G₁ 选自下列基团：-CN、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O-烷基)(OH)、-CO₂H、-CO₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-亚芳香基-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷基、-S(O)₂NHC(O)-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-异芳香基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基、酸式电子等排体、



G₂ 选自下列基团:

-氢;
-烷撑;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基; 和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

L 是直接键、烷撑、亚烯基、亚炔基或亚芳香基;

D₁ 选自下列基团:直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₈)-、-C(O)-、-CON(R₈)-、
-CON(R₉)SO₂-、
-N(R₉)C(O)-、-N(R₉)CON(R₈)-、-N(R₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₈)-、
-N(R₈)SO₂-、-SO₂N(R₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-
或 -N(R₈)SO₂N(R₉)-、-N=N- 和 -N(R₈)-N(R₉)-;

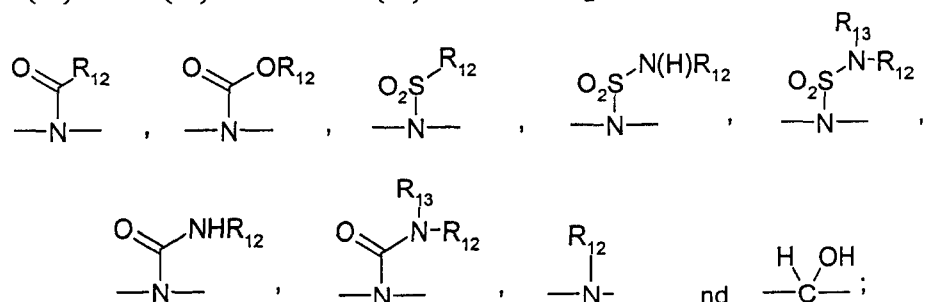
D₂ 是氮原子、烷炔基或烯炔基;

X₁ 和 Y₁ 从以下基团中独立选择:直接键、烷撑、亚芳香基、异亚芳香基、环烷撑、异环亚基、亚芳香基-烷撑、烷撑-亚芳香基-烷撑和烷撑-芳香基;

R₈ 和 R₉ 从以下基团中独立选择: -氢、-烷基、-芳香基、-亚芳香基-烷基、-烷撑-芳香基和 -烷撑-亚芳香基-烷基;

R_{10} 和 R_{11} 从以下基团中独立选择: 氢、-烷基、-L-D₁-烷基、-L-D₁-芳香基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳香基、-SO₂-烷基、和 -SO₂-芳香基, 或

R_{10} 和 R_{11} 可结合在一起形成一个环, 该环的结构式为 $-(CH_2)_m-J-(CH_2)_n$, 氮原子与它相联, R_{10} 和 R_{11} 与氮原子相联, 其中 m 和 n 是 0、1、2 或 3, J 从包含下面各项的基团中选择: $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、



R_{12} 和 R_{13} 从包含氢、芳香基、烷基和烷撑-芳香基的基团中独立选择;

和

其中, R_2 - R_6 和 R_8 - R_{13} 、 G_1 、 G_2 、 L 、 X_1 、 Y_1 上的芳香基、异芳香基、杂环基、环烷基和/或烷基基团可以被包含以下各项的取代基团取代 1-4 次,

-H;

卤素;

羟基;

氰基;

氨基甲酰;

-B-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷基;

-B-杂环基;

-B-芳香基;

-B-异芳香基；
 -B-烷撑-异芳香基；
 -B-烷撑-芳香基；
 -B-亚芳香基-烷基；
 -B-全卤化烷基；
 -B-环烷撑-T-R₁₄；
 -B-烷撑-N-R₁₄R₁₅；
 -B-环烷撑-烷基；和
 -B-烷撑-环烷基；

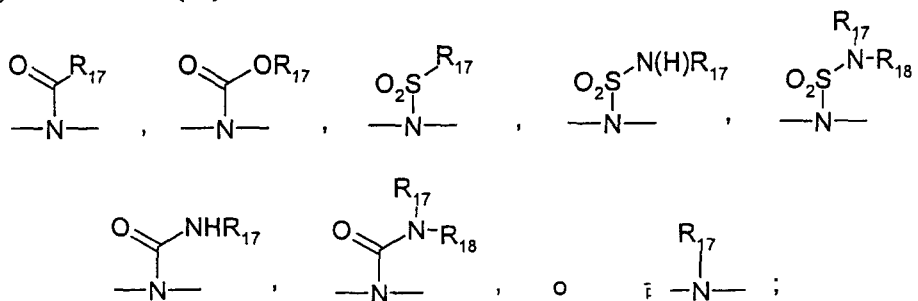
其中

B 和 T 从以下基团中独立选择：直接键、烷撑、-CH₂-、-O-、-N(H)-、
 -S-、SO₂-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、
 -C(O)-O-、-NHSO₂NH-、-O-S(O)₂- 和 -O-C(O)-；

其中

R₁₄ 和 R₁₅ 从以下基团中独立选择：氢、异芳香基、环烷基、杂
 环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香
 基；或者

R₁₄ 和 R₁₅ 可结合在一起形成一个环，该环的结构式为
 -(CH₂)_q-J-(CH₂)_r-，氮原子与它相联，R₁₄ 和 R₁₅ 与氮原子相联，其中 q
 和 r 分别等于 1、2、3 或 4；J 可以是直接键、-CH₂-、-O-、-S-、-S(O₂)-、
 -C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、
 -C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-、



R₁₇ 和 R₁₈ 从以下基团中独立选择：氢、环烷基、杂环基、芳香
 基、异芳香基、烷基、-烷撑-异芳香基或 -烷撑-芳香基；

或药学上可接受的盐、药物前体或溶剂化物。

21. 权利要求 20 中的分子式 (I) 化合物, 其中

R₇ 选自下列基团: 苯基、溴基-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、二对甲-苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁-苯基、三氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、二羟基-苯基、双-三氟甲基-苯基、双叔丁-羟基-苯基、氯-甲基-苯基、(叔丁-苯基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、萘-1-基、萘-2-基和 5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基。

22. 权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物, 包括:

- 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸
 - 3-{(4-氯-苯基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基] 氨基}-丙酸;
 - 3-[(4-联苯-4-基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基氨基]-丙酸;
 - 3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸;
 - 3-(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸;
 - 2-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸;
 - 3-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸;
 - 4-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸;
 - 3-({环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基-甲基}-苯甲酸;
 - 2-({环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基-甲基}-苯甲酸;
 - 3-({4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-噻吩-2-基甲基-氨基)-丙酸; 或
 - 4-{{环戊基-(4,5-联苯-噻唑-2-基)-氨基}-甲基}-苯甲酸, 或
- 药学上可接受的盐、药物前体或溶剂化物。

23. 包含权利要求 1 中的分子式 (I) 化合物的医药组合物, 或其药用盐、溶剂化物或前药。

24. 权利要求 23 中的医药组合物, 其中分子式 (I) 化合物为酸盐或钠盐的形式。

25. 另具有一种或多种药物载体、赋形剂或稀释剂的权利要求 23 中的医药组合物。

26. 权利要求 23 中的医药组合物, 包含有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物, 与适于药用的载体以及一种或多种降血糖制剂相结合。

27. 权利要求 26 中的医药组合物, 其中降血糖制剂选自胰岛素或拟胰岛素、双胍、PTP-1B 抑制剂、PPAR- γ 激动剂、磺酰脲、其它任何胰岛素促分泌素和 α -糖苷酶抑制剂。

28. 权利要求 23 中的医药组合物, 包含有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物, 该化合物与适于药用的载体及以下任一种试剂相结合: HMG Co-A 还原酶抑制剂、胆汁酸螯合剂、贝特类、降胆固醇制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、CETP 抑制剂和其它抗高血脂制剂。

29. 权利要求 23 中的医药组合物, 包含有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物, 该化合物与适于药用的载体以及调节产热、脂解、肠胃运动、脂肪吸收和饱感的制剂中的一种或多种相结合。

30. 权利要求 23 中的医药组合物, 包含有效剂量的分子式 (I) 化合物, 该化合物与药物载体, 以及从调节高血压的制剂组中选出的的一种或多种制剂相结合的。

31. 权利要求 23 中的医药组合物，包含有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，该化合物与药物载体，以及选自以下种类的一种或多种制剂相结合：抗肥胖剂、摄食行为调整剂、 α -MSH、拟 α -MSH 或 α -MSH 衍生肽、MC-4R 激动剂或部分激动剂、MC-3R 激动剂、葡糖激酶激活剂、PPAR- δ 激动剂、PPAR- α /PPAR- γ 激动剂、PPAR- α /PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂、PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂和有助于治疗男性和/或女性性功能障碍的制剂。

32. 权利要求 23 中的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够抑制 AgRP 对于黑素细胞皮质激素受体的作用。

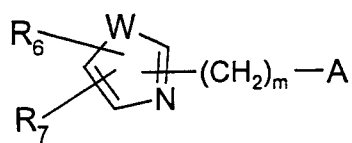
33. 权利要求 23 中的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够治疗下列病症之一：贪食症、肥胖病、血脂异常、胆固醇性胆结石、癌症、月经异常、不育、多囊卵巢、骨关节炎和睡眠呼吸暂停。

34. 权利要求 23 中的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够治疗下列病症之一：调节食欲和摄食、血脂异常、高甘油三酯血症、X 综合症、II 型糖尿病、动脉粥样硬化性疾病，例如心脏衰竭、高脂血症、高胆固醇血症、HDL 水平低、高血压、心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病。

35. 权利要求 23 中的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够治疗下列生理病症之一：调节胰岛素敏感性、炎症反应、血浆甘油三酯、HDL、LDL 及胆固醇水平等。

36. 权利要求 23 中的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够治疗女性性功能障碍、男性性功能障碍和勃起障碍。

37. 治疗方法包括：让受试者使用分子式 (I) 化合物，

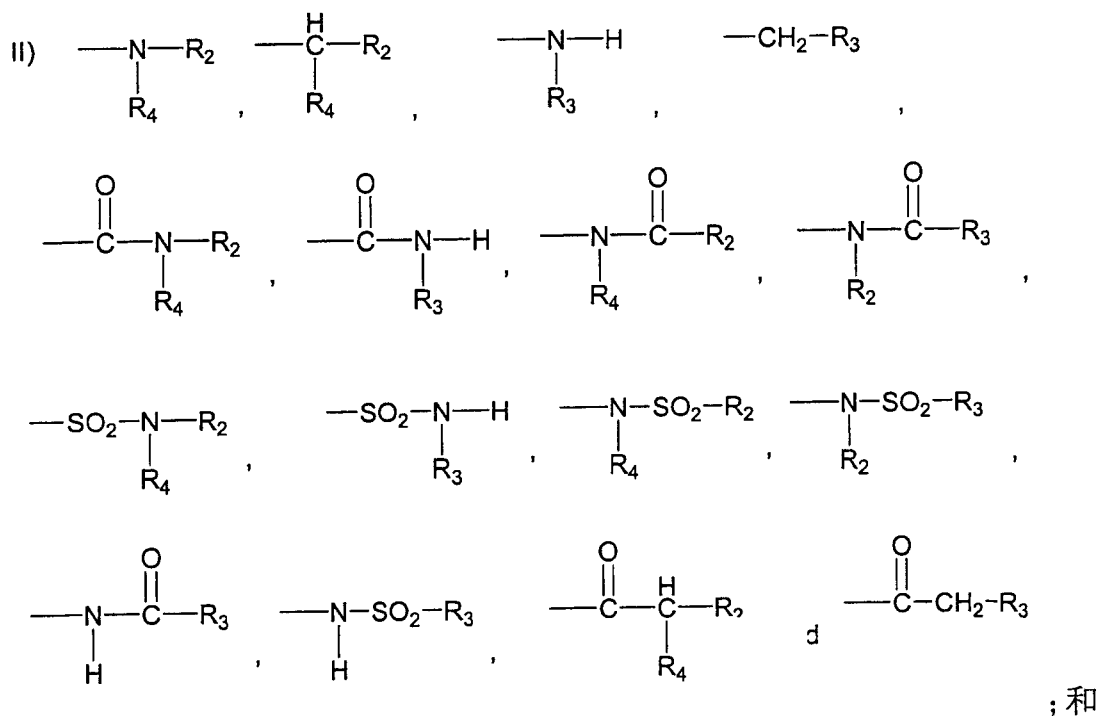


(I)

其中

m 是 0、1 或 2;

A 选自下组基团:



III) -K;

R₂ 选自下列基团:-L-D₁-G₁;-L-D₁-烷基;-L-D₁-芳香基;-L-D₁-异芳香基;-L-D₁-环烷基;-L-D₁-杂环基;-L-D₁-亚芳香基-烷基;-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

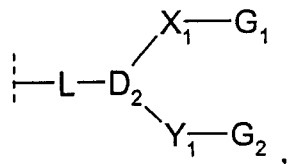
-L-D₁-烷撑-芳香基；

-L-D₁-烷撑-G₁；

-L-D₁-杂亚芳香基-G₁；

-L-D₁-环烷撑-G₁；

-L-D₁-杂环亚基-G₁；



-L-D₁-亚芳香基-G₁；

-L-D₁-亚芳香基-烷撑-G₁；

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷撑-G₁； 和

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-G₁；

R₃ 选自下列基团：

-烷基；

-L-D₁-H；

-L-D₁-烷基；

-L-D₁-芳香基；

-L-D₁-异芳香基；

-L-D₁-烷撑-异芳香基；

-L-D₁-环烷基；

-L-D₁-杂环基；

-L-D₁-亚芳香基-烷基；

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；

-L-D₁-烷撑-芳香基； 和

-L-D₁-亚芳香基-芳香基；

R₄ 选自下列基团：

-H；

-烷基；

-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-烷撑-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基; 和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₆ 和 R₇ 从以下基团中独立选择:

-氢;
-卤素;
-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基;
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;
-L-D₂-(芳香基)₂; 和
-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

其中 R₆ 和 R₇ 至少有一个不是氢; 或者

R₆ 和 R₇ 可以结合在一起形成稠合碳环、稠合芳香基、稠合异芳

香基、稠合环烷芳香基、稠合芳香基环烷基、稠合异环烷芳香基、稠合芳香基异烷基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合异环烷异芳香基或稠合异芳香基环烷基环的一部分，其中环可以被以下基团取代 1-8 次：

-卤素；

-硝基

-L-D₁-G₁

-L-D₁-烷基；

-L-D₁-芳香基；

-L-D₁-异芳香基；

-L-D₁-环烷基；

-L-D₁-杂环基；

-L-D₁-亚芳香基-烷基；

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；

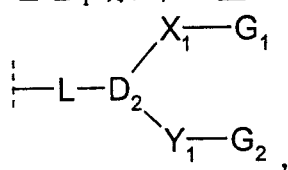
-L-D₁-烷撑-芳香基；

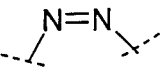
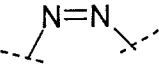
-L-D₁-烷撑-G₁；

-L-D₁-杂亚芳香基-G₁；

-L-D₁-环烷撑-G₁；

-L-D₁-杂环亚基-G₁；和



W 为 S、 或  ；

其中

R₂₀ 为

-H；

-卤素；

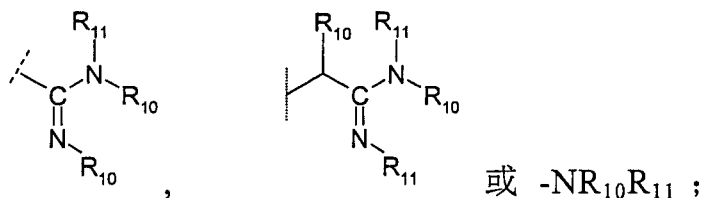
-烷基；

-L-D₁-H；

-L-D₁-烷基;
 -L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基;
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;
 -L-D₂-(芳香基)₂; 或
 -L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

K 是环烷基、异环基、芳香基、异芳香基、稠合环烷芳香基、芳香基环烷基、稠杂环芳香基、稠合芳香基异环基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠杂环异芳香基或稠合异芳异环基, 其中 K 可以被卤素、硝基和 R₂ 基团取代 1-3 次;

G₁ 选自下列基团: -CN、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O-烷基)(OH)、-CO₂H、-CO₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-亚芳香基-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷基、-S(O)₂NHC(O)-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-异芳香基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基、酸式电子等排体



G₂ 选自下列基团:

氢

-烷撑;
 -L-D₁-H;
 -L-D₁-烷基;
 -L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基; 和
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;

L 是直接键、烷撑、亚烯基、亚炔基或亚芳香基;

D₁ 选自下列基团:直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₈)-、-C(O)-、-CON(R₈)-、
 -CON(R₉)SO₂-、
 -N(R₉)C(O)-、-N(R₉)CON(R₈)-、-N(R₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₈)-、
 -N(R₈)SO₂-、-SO₂N(R₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-
 或 -N(R₈)SO₂N(R₉)-、-N=N- 和 -N(R₈)-N(R₉)-;

D₂ 是氮原子、烷炔基或烯炔基;

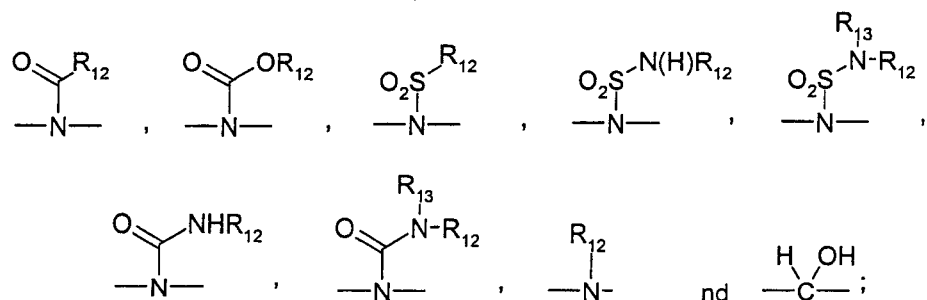
X₁ 和 Y₁ 从以下基团中独立选择:直接键、烷撑、亚芳香基、异
 亚芳香基、环烷撑、异环亚基、亚芳香基-烷撑、烷撑-亚芳香基-烷撑
 和烷撑-芳香基;

R₈ 和 R₉ 从以下基团中独立选择: -氢、-烷基、-芳香基、-亚芳
 香基-烷基、-烷撑-芳香基和 -烷撑-亚芳香基-烷基;

R₁₀ 和 R₁₁ 从以下基团中独立选择: 氢、-烷基、-L-D₁-烷基、-L-D₁-

芳香基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳香基、-SO₂-烷基、和 -SO₂-芳香基，

R₁₀ 和 R₁₁ 可结合在一起形成一个环，该环的结构式为 -(CH₂)_m-J-(CH₂)_n，氮原子与它相联，R₁₀ 和 R₁₁ 与氮原子相联，其中 m 和 n 是 0、1、2 或 3，J 从包含下面各项的基团中选择：-CH₂-、-O-、-S-、-S(O₂)-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-、



R₁₂ 和 R₁₃ 从包含氢、芳香基、烷基和烷撑-芳香基的基团中独立选择；

和

其中，芳香基、异芳香基、杂环基、环烷基和/或 R₂ - R₁₃ 的烷基基团，以及 R₂₀、G₁、G₂、L、X₁、Y₁ 可以被包含以下各项的取代基团取代 1-4 次，

-H；

卤素；

羟基；

氰基；

氨基甲酰；

-B-烷基；

-B-全卤化烷基；

-B-环烷基；

-B-杂环基；

-B-芳香基；

-B-异芳香基；

-B-烷撑-异芳香基；

-B-烷撑-芳香基；

-B-亚芳香基-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷撑-T-R₁₄;

-B-烷撑-N-R₁₄R₁₅;

-B-环烷撑-烷基; 和

-B-烷撑-环烷基;

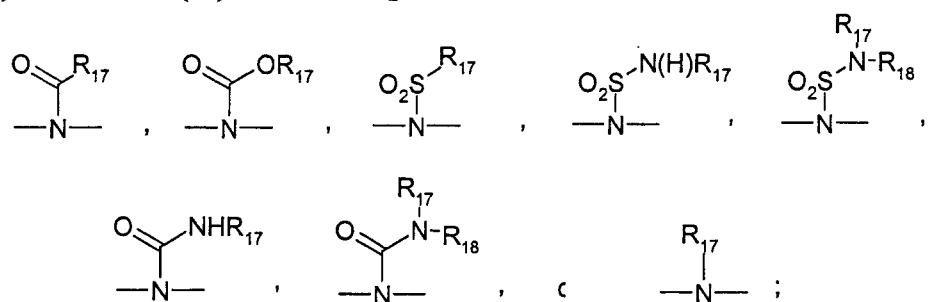
其中

B 和 T 从以下基团中独立选择: 直接键、烷撑、-CH₂-、-O-、-N(H)-、-S-、SO₂-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-NHSO₂NH-、-O-S(O)₂- 和 -O-C(O)-;

其中

R₁₄ 和 R₁₅ 从以下基团中独立选择: 氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基; 或者

R₁₄ 和 R₁₅ 可结合在一起形成一个环, 该环的结构式为 -(CH₂)_q-J-(CH₂)_r-, 氮原子与它相联, R₁₄ 和 R₁₅ 与氮原子相联, 其中 q 和 r 分别等于 1、2、3 或 4; J 可以是直接键、-CH₂-、-O-、-S-、-S(O₂)-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-、



R₁₇ 和 R₁₈ 从以下基团中独立选择: 氢、环烷基、杂环基、芳香基、异芳香基、烷基、-烷撑-异芳香基或 -烷撑-芳香基;
或药学上可接受的盐、药物前体或溶剂化物。

38. 肥胖相关病症的治疗方法, 该方法包含权利要求 37 中的方法, 其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量。

39. 权利要求 38 中的方法，其中肥胖相关病症包括：血脂异常、高甘油三酯血症、高血压、糖尿病、X 综合症、动脉粥样硬化疾病、心脏血管疾病、脑血管疾病、周围血管疾病、胆固醇性胆结石、癌症、月经不调、不育、多囊卵巢、骨关节炎和睡眠呼吸暂停等。

40. 肥胖相关病症的治疗方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物与一种或多种降血糖制剂结合使用。

41. 肥胖相关病症的治疗方法，该方法包含专利权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物与一种或多种调节消化和/或新陈代谢的制剂结合使用。

42. 权利要求 41 中的方法，其中调节消化和/或新陈代谢的制剂从调节产热、脂解、肠胃运动、脂肪吸收和饱感的制剂中选择。

43. 肥胖相关病症的治疗方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物和从 HMG CoA 还原抑制剂、胆汁酸结合剂、纤维酸衍生物和高血压调节剂组成的制剂组中选出的一种或多种联合使用。

44. 肥胖相关病症的治疗方法，该方法包含专利权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量，病症从包含下面各项的组中选择：女性性功能障碍、男性性功能障碍和勃起功能障碍。

45. 治疗方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量，并且该化合物与从包含下列各项的组中选择的一种或多种制剂联合使用：抗肥胖剂、摄食行为调整剂、 α -MSH、拟 α -MSH 或 α -MSH 衍生肽、MC-4R 激动剂或部分激动剂、

MC-3R 激动剂、葡糖激酶激活剂、PPAR- δ 激动剂、PPAR- α /PPAR- γ 激动剂、PPAR- α /PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂、PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂，以及有助于治疗男性和/或女性性功能障碍的制剂。

46. 治疗方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量，其中有效治疗剂量指足够让受试者减轻体重的剂量。

47. 治疗方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量，其中有效治疗剂量指能够防止受试者增加体重的剂量。

48. 调节黑素细胞皮质激素受体的方法，该方法包含权利要求 37 中的方法，其中分子式 (I) 化合物的使用剂量为有效治疗剂量。

49. 权利要求 48 中的方法，其中有效治疗剂量是能够增强受治疗者体内结合到黑素细胞皮质激素受体的激动剂的下游效应的剂量。

50. 权利要求 48 中的方法，其中分子式 (I) 化合物抑制 AgRP 对于 MC-4R 的作用。

51. 权利要求 48 中的方法，其中分子式 (I) 化合物抑制 AgRP 对于 MC-3R 的作用。

取代的噻唑和嘧啶衍生物作为黑素细胞皮质激素受体调节剂

相关申请声明

本申请根据《美国法典》第 35 卷第 119 条 (35 USC 119) 之规定，就序列号为 60/563,882 的美国临时专利申请要求优先权，该临时申请的提交日期为 2004 年 4 月 20 日，标题为“Substituted Heteroaryl Derivatives As Therapeutic Agents (作为治疗剂的取代异芳香基衍生物)”，全文引入作为参考。

发明领域

该发明涉及取代异芳香基衍生物、合成物及应用这类化合物和合成物治疗疾病的方法。取代异芳香基衍生物和合成物可用于那些可能对黑素细胞皮质激素受体的调节产生应答的疾病的处理、治疗、控制或辅助治疗。

发明背景

通过整合外周激素信号（例如瘦素和胰岛素）与下丘脑区（包括弓状核、内侧基底核和室旁核）产生的中枢信号可实现体重和能量消耗内环境稳定的神经内分泌调节 (Woods S.C., et al., 1998, "Signals that regulate food intake and energy homeostasis", Science, 280:1378 –1383; Flier J.S., et al., 1998, "Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways", Cell, 92:437– 440)。

在神经内分泌调节通路中，弓状核中的黑素细胞皮质激素系统具有非常重要的作用。在这些下丘脑区已经发现了黑素细胞皮质激素受体 (MC-R)。含有促阿片黑素细胞皮质素原 (POMC) 的神经元投射至弓状核，提供多种神经肽类神经递质来刺激这些受体。MC-R 属于 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 超家族，此类受体含有 7 次跨膜结构。MC-R

具有一个与其它 GPCR 不同的特点, 即 MC-R 的内源性拮抗剂/反相激动剂已被发现。

对于刺蛋白 (agouti protein) 的研究为 MC-R 内源性拮抗剂/反相激动剂的存在提供了明显的依据, 这种蛋白通过与 MC-R 结合来发挥作用, 其机理为针对天然配体 α -MSH 的竞争性拮抗作用, (Bultman SJ, et al.1992 "Molecular characterization of the mouse agouti locus", Cell, 71:1195–1204; Lu, D., et al., 1994, "Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor", Nature, 371:799 –802; Brash G., 1999 "From the agouti protein to POMC—100 years of fat blonde mice", Nat. Med., 5:984 –985)。Agouti 相关肽 (AgRP) 是一种刺蛋白的同源物, 可特异性地与 MC-R 亚型 (MC-3R 和 MC-4R) 结合, 拮抗 MC-4R 但不拮抗 MC-R1, AgRP 的发现进一步说明中枢 MC-R 参与了体重调控。 (Ollmann, M.M., et al., 1997, "Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein", Science, 278:135–138)。

人们已经发现五个亚型的 MC-R (MC-1R - MC-5R)。多种 POMC 肽都是这些受体的激动剂, 这些肽在活性上具有重叠 (Adan Rah, et al., 1994, "Differential effects of melanocortin peptides on neural melanocortin receptors", Mol Pharmacol., 46:1182–1190)。MC-1R 主要位于外周神经系统。ACTH 是 MC-2R 的内源性激动剂, 但对于其它 MC-R 亚型没有太大的活性 (Schioth HB, et al., 1997, "The melanocortin 1, 3, 4 or 5 receptors do not have a binding epitope for ACTH beyond the sequence of α -MSH", Endocrinology, 155:73–78)。MC-3R、MC-4 和 MC-5 主要位于中枢神经系统 (CNS), 在下丘脑区域 (如弓状核和室旁核) 密度很高 (Mountjoy K.G., et al., 1994, "Localization of the melanocortin-4 receptor (MC-4R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain", Mol Endocrinol., 8:1298 –1308)。多方面的证据表明, 下丘脑中的 MC-4R 和 MC-3R 在控制

进食和能量平衡中起着重要作用。在 A^y 小鼠体内异位表达 Agouti 肽会导致致死性综合征，其特点是显著的肥胖以及糖尿病和肿瘤的发生 (Lu, D., et al., 1994, "Agouti protein is an antagonist of the melanocyte stimulating-hormone receptor", *Nature*, 371:799 –802)。过量表达 AgRP 的转基因小鼠可发生肥胖，这提示阻断 MC-3R 或 MC-4R 是肥胖的原因。进一步的测定结果显示，MC-4R 基因敲除的小鼠与 AgRP 过量表达的小鼠具有相似的表现型 (Brash, G., 1999 "From the agouti protein to POMC—100 years of fat blonde mice", *Nat Med.*, 5:984 –985; Huszar, D., et al., 1997 "Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice", *Cell*, 88:131–141)，这进一步证实了 MC-4R 是体重调节通路上的一个重要组成部分，而 MC-3R 似乎更多地参与能量的调节。黑素细胞皮质激素合成不足可以在人类和基因突变的小鼠中造成肥胖 (Krude, H., et al., 1998, "Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans", *Nat Genet.*, 19:155–157; Yaswen L, et al., 1999, "Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral mela-nocortin", *Nat. Med.*, 5:1066 –1070)。此外，在肥胖动物模型中，应用 α MSH 样激动剂进行治疗可使动物的体重减轻 (Benoit S.C., et al., 2000, "A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences", *J Neurosci.*, 20:3442–3448)。

在人类中，MC-4R 的突变已在肥胖病人中得到确认，这些突变与配体结合及信号通路受损之间的关系也已得到证明 (Hinney, A., et al., 1999, "Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84:1483–1486; Gu, W., et al., 1999, "Identification and functional analysis of novel human melanocortin-4 receptor variants", *Diabetes*, 48:635– 639; Krude, H., et al., 1998, "Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair

pigmentation caused by POMC mutations in humans", Nat Genet., 19:155-157)。

体重调节异常（比如在肥胖病人中）与生理和心理方面的紊乱有关。因此，找到可以调节中枢黑素细胞皮质激素系统的药物，进而治疗相关的医学病症，正是人们所期望的。我们特在此报告能调节 MC-R/AgRP/ α MSH 系统的化合物。

发明概要

本发明可以提供取代异芳香基衍生物和化合物，该类物质可调节 AgRP（Agouti 相关蛋白）与黑素细胞皮质激素受体的功能性相互作用。本发明提供了具有如下所示分子式 (I) 化合物，可以作为一个实施例。本发明提供了分子式 (I) 化合物的制备方法，这是第二个实施例。本发明提供了包含分子式 (I) 化合物的医药组合物，这是另一个实施例。在又一个实施例中，本发明提供了治疗的方法，其中包括：让受试者使用分子式 (I) 化合物。

本发明中的化合物可用作 AgRP 与黑素细胞皮质激素受体之间相互作用的调节物，因此，这类化合物可用于那些可能对一种或多种黑素细胞皮质激素受体的调节产生应答的疾病或病症的处理、治疗、控制和辅助治疗。这些疾病和病症可包括贪食症和肥胖病，涵盖相关的血脂异常和其它与肥胖和超重有关的并发症，比如胆固醇性胆结石、癌症（如结肠、直肠、前列腺、乳房、卵巢、子宫内膜、子宫颈、胆囊和胆管的癌症）、月经异常、不育、多囊卵巢、骨关节炎和睡眠呼吸暂停，本发明中的化合物还有一系列与此相关的其它用途，比如调节食欲和摄食、血脂异常、高甘油三酯血症、X 综合征、II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）、动脉粥样硬化性疾病，例如心脏衰竭、高脂血症、高胆固醇血症、HDL 水平低、高血压、心血管疾病（包括动脉粥样硬化、冠心病、冠状动脉疾病和高血压）、脑血管疾病和外周血管疾病。本发明中的化合物也可用于治疗诸如与胰岛素敏感性、

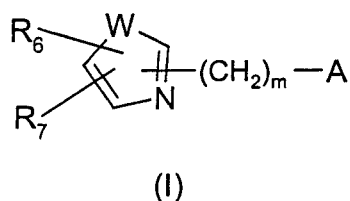
炎症反应、血浆甘油三酯、HDL、LDL 及胆固醇水平等调节相关的生理疾病。本发明中的化合物还可用于治疗女性性功能障碍、男性性功能障碍和勃起障碍。

详细说明

本发明实施例包括取代异芳香基衍生物、合成物和使用方法。本发明可通过多种方式实施。

首先，本发明提供了取代异芳香基衍生物，它可以作为 AgRP 与黑素细胞皮质激素受体相互作用的抑制剂，可用于处理和与治疗与肥胖和肥胖相关症有关的疾病和病症。

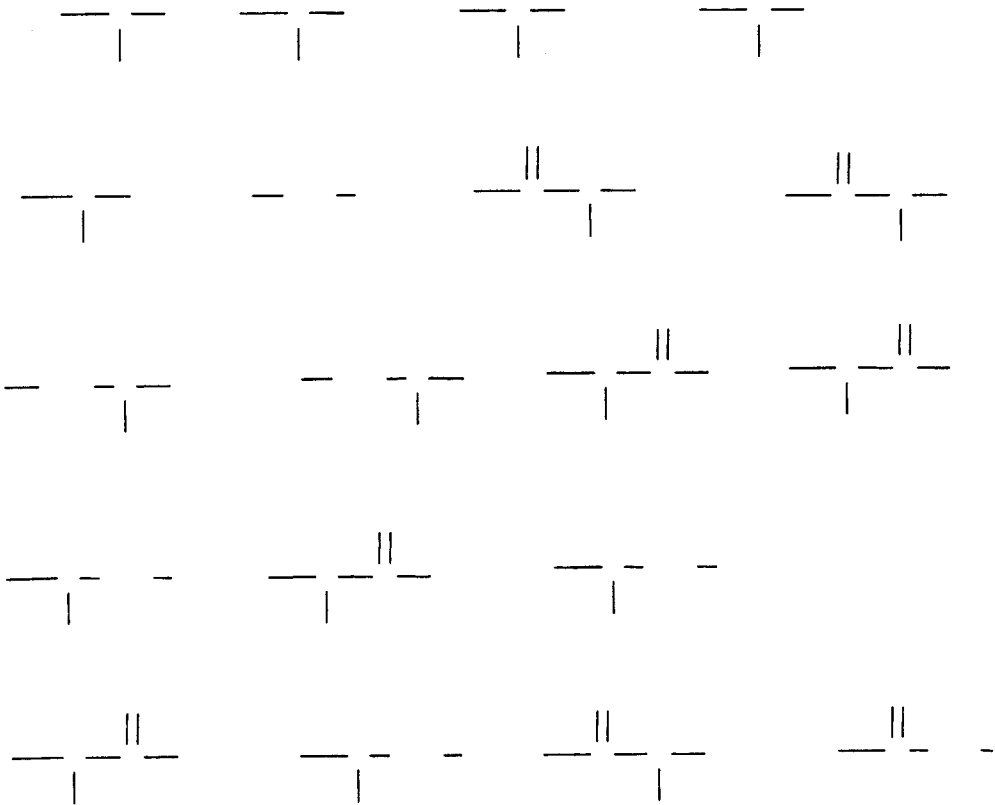
另一方面，本发明可以提供分子式 (I) 化合物。



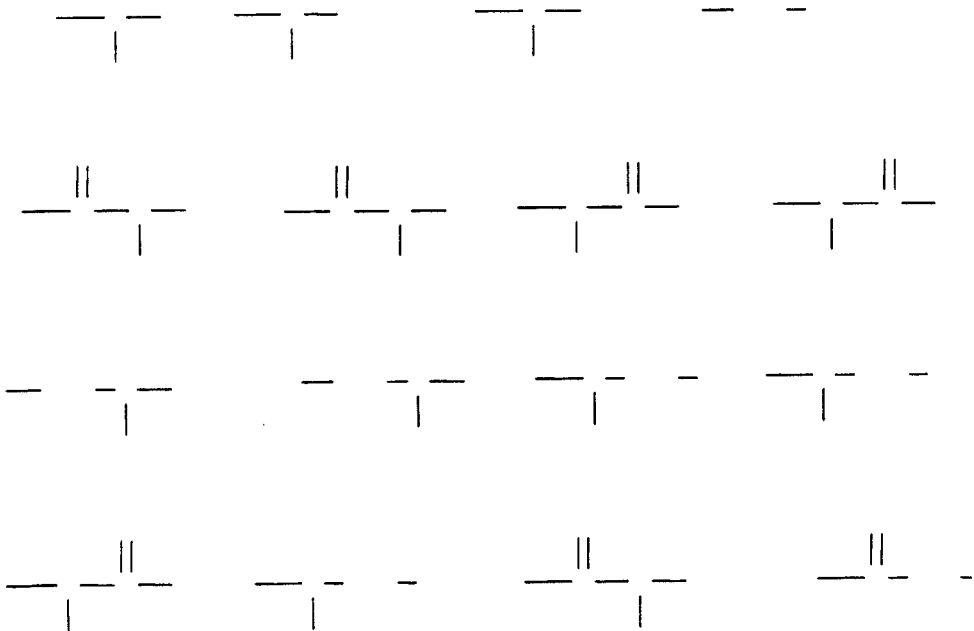
其中

m 是 0、1 或 2；

A 选自下列基团：



;



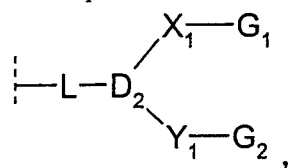
;

和

III) -K;

R_1 选自下列基团:

$-L-D_1-G_1$;
 $-L-D_1$ -烷基;
 $-L-D_1$ -芳香基;
 $-L-D_1$ -异芳香基;
 $-L-D_1$ -环烷基;
 $-L-D_1$ -杂环基;
 $-L-D_1$ -亚芳香基-烷基;
 $-L-D_1$ -烷撑-亚芳香基-烷基;
 $-L-D_1$ -烷撑-芳香基;
 $-L-D_1$ -烷撑- G_1 ;
 $-L-D_1$ -杂亚芳香基- G_1 ;
 $-L-D_1$ -环烷撑- G_1 ;
 $-L-D_1$ -杂环亚基- G_1 ; 和

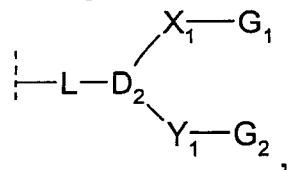


R_2 选自下列基团:

$-L-D_1-G_1$;
 $-L-D_1$ -烷基;
 $-L-D_1$ -芳香基;
 $-L-D_1$ -异芳香基;
 $-L-D_1$ -环烷基;
 $-L-D_1$ -杂环基;
 $-L-D_1$ -亚芳香基-烷基;
 $-L-D_1$ -烷撑-亚芳香基-烷基;
 $-L-D_1$ -烷撑-芳香基;
 $-L-D_1$ -烷撑- G_1 ;
 $-L-D_1$ -杂亚芳香基- G_1 ;

-L-D₁-环烷撑-G₁;

-L-D₁-杂环亚基-G₁;



-L-D₁-亚芳香基-G₁;

-L-D₁-亚芳香基-烷撑-G₁;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷撑-G₁; 和

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-G₁;

R₃ 选自下列基团:

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-烷撑-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-芳香基; 和

-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₄ 选自下列基团:

-H;

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基; 和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₅ 为环烷基、异芳香基或 -烷撑-异芳香基;

R₆ 和 R₇ 从以下基团中独立选择:

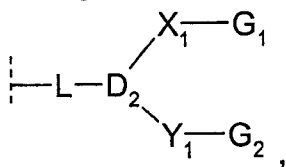
-H;
-卤素;
-烷基;
-L-D₁-H;
-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-异芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基;
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;
-L-D₂-(芳香基)₂; 和
-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

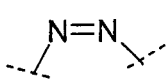
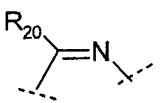
其中 R₆ 和 R₇ 至少有一个不是氢; 或者

R₆ 和 R₇ 可以结合在一起形成稠合碳环、稠合芳香基、稠合异芳香基、稠合环烷芳香基、稠合芳香基环烷基、稠合异环烷芳香基、稠合芳香基异烷基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合异

环烷异芳香基或稠合异芳香基环烷基环的一部分，其中环可以被以下基团取代 1-8 次。

- 卤素；
- 硝基；
- L-D₁-G₁；
- L-D₁-烷基；
- L-D₁-芳香基；
- L-D₁-异芳香基；
- L-D₁-环烷基；
- L-D₁-杂环基；
- L-D₁-亚芳香基-烷基；
- L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
- L-D₁-烷撑-芳香基；
- L-D₁-烷撑-G₁；
- L-D₁-杂亚芳香基-G₁；
- L-D₁-环烷撑-G₁；
- L-D₁-杂环亚基-G₁； 和



W 为 S、 或 ；

其中

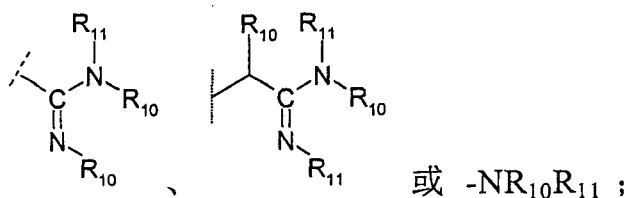
R₂₀ 为

- H；
- 卤素；
- 烷基；
- L-D₁-H；
- L-D₁-烷基；
- L-D₁-芳香基；

-L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基;
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;
 -L-D₂-(芳香基)₂; 或
 -L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

K 是环烷基、杂环基、芳香基、异芳香基、稠合环烷芳香基、芳香基环烷基、稠合杂环芳香基、稠合芳香基杂环基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合杂环异芳香基或稠合异芳异环基, 其中 K 可以被包含卤素、硝基和 R₂ 基团取代 1-3 次;

G₁ 选自下列基团: -CN、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O-烷基)(OH)、-CO₂H、-CO₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-亚芳香基-烷基、-S(O)₂NHC(O)-烷基、-S(O)₂NHC(O)-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-异芳香基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基、酸式电子等排体、



G₂ 选自下列基团:

-H;
 -烷撑;

-L-D₁-H;
 -L-D₁-烷基;
 -L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基; 和
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;

L 是直接键、烷撑、亚烯基、亚炔基或亚芳香基;

D₁ 选自下列基团: 直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₈)-、-C(O)-、-CON(R₈)-、
 -CON(R₉)SO₂-、
 -N(R₉)C(O)-、-N(R₉)CON(R₈)-、-N(R₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₈)-、
 -N(R₈)SO₂-、-SO₂N(R₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-
 或 -N(R₈)SO₂N(R₉)-、-N=N-、和 -N(R₈)-N(R₉)-;

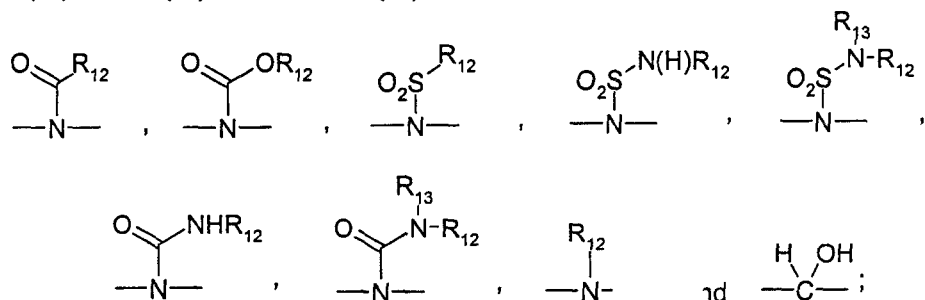
D₂ 是氮原子、烷炔基或烯炔基;

X₁ 和 Y₁ 从以下基团中独立选择: 直接键、烷撑、亚芳香基、异
 亚芳香基、环烷撑、杂环亚基、亚芳香基-烷撑、烷撑-亚芳香基-烷撑
 和烷撑-芳香基;

R₈ 和 R₉ 从以下基团中独立选择: -氢、-烷基、-芳香基、-亚芳
 香基-烷基、-烷撑-芳香基和 -烷撑-亚芳香基-烷基;

R₁₀ 和 R₁₁ 从以下基团中独立选择: 氢、-烷基、-L-D₁-烷基、-L-D₁-
 芳香基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳香基、-SO₂-烷基、和 -SO₂-芳香基, 或

R_{10} 和 R_{11} 可结合在一起形成一个环, 该环的结构式为 $-(CH_2)_m-J-(CH_2)_n$, 氮原子与它相联, R_{10} 和 R_{11} 与氮原子相联, 其中 m 和 n 是 0、1、2 或 3, J 从包含下面各项的基团中选择: $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、



R_{12} 和 R_{13} 从包含氢、芳香基、烷基和烷撑-芳香基的基团中独立选择;

并且

其中, 芳香基、异芳香基、杂环基、环烷基和/或 $R_1 - R_{13}$ 的烷基基团, 以及 R_{20} 、 G_1 、 G_2 、 L 、 X_1 、 Y_1 可以被包含以下各项的取代基团取代 1-4 次,

-H;

卤素;

羟基;

氰基;

氨基甲酰;

-B-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷基;

-B-杂环基;

-B-芳香基;

-B-异芳香基;

-B-烷撑-异芳香基;

-B-烷撑-芳香基;

-B-亚芳香基-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷撑-T- R_{14} ;

-B-烷撑-N- $R_{14}R_{15}$;

-B-环烷撑-烷基; 和

-B-烷撑-环烷基;

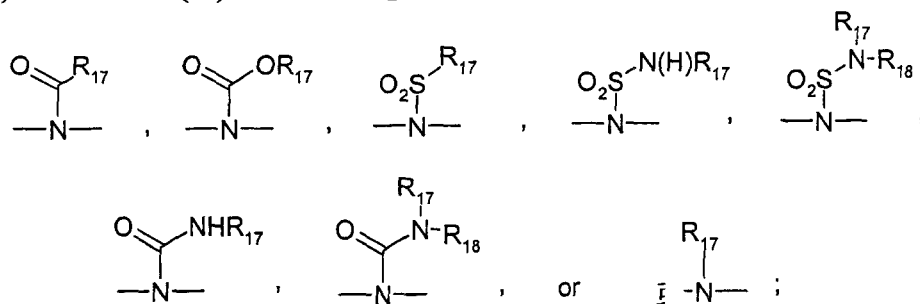
其中

B 和 T 从以下基团中独立选择: 直接键、烷撑、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2- 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

其中

R_{14} 和 R_{15} 从以下基团中独立选择: 氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基; 或者

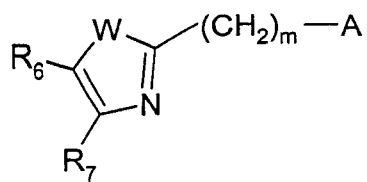
R_{14} and R_{15} 可结合在一起形成一个环, 该环的结构式为 $-(\text{CH}_2)_q-\text{J}-(\text{CH}_2)_r-$, 氮原子与它相联, R_{14} 和 R_{15} 与氮原子相联, 其中 q 和 r 分别等于 1、2、3 或 4; J 可以是直接键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、



R_{17} 和 R_{18} 从以下基团中独立选择: 氢、环烷基、杂环基、芳香基、异芳香基、烷基、-烷撑-异芳香基或 -烷撑-芳香基;

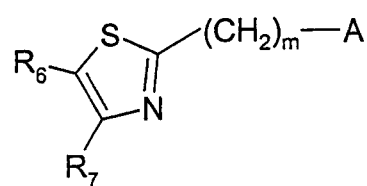
或药学上可接受的盐、药物前体或溶剂化物。

在分子式 (I) 化合物的一个实施例中, 分子 (I) 具有分子式 (Ia)



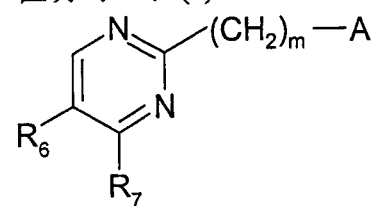
(Ia).

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, 分子 (I) 具有分子式 (Ib)



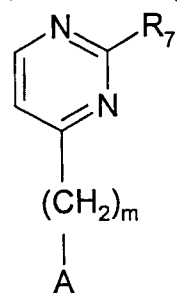
(Ib).

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, 分子 (I) 具有分子式 (Ic)



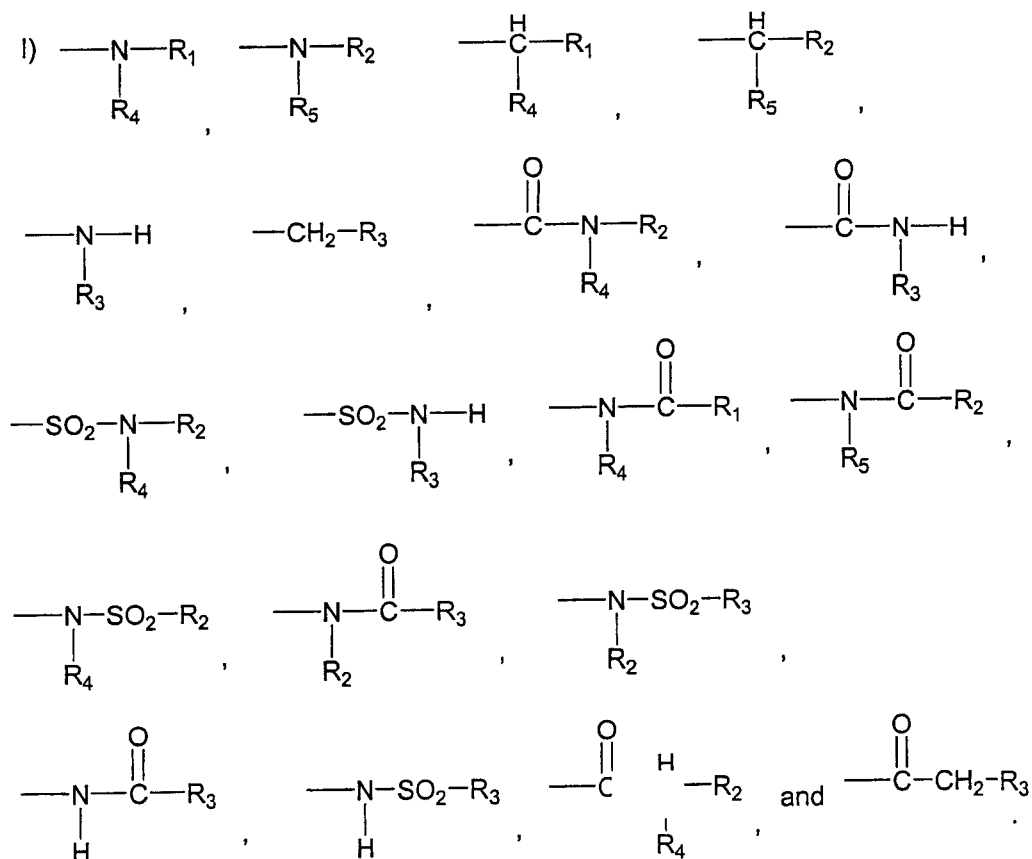
(Ic).

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, 分子 (I) 具有分子式 (Id)

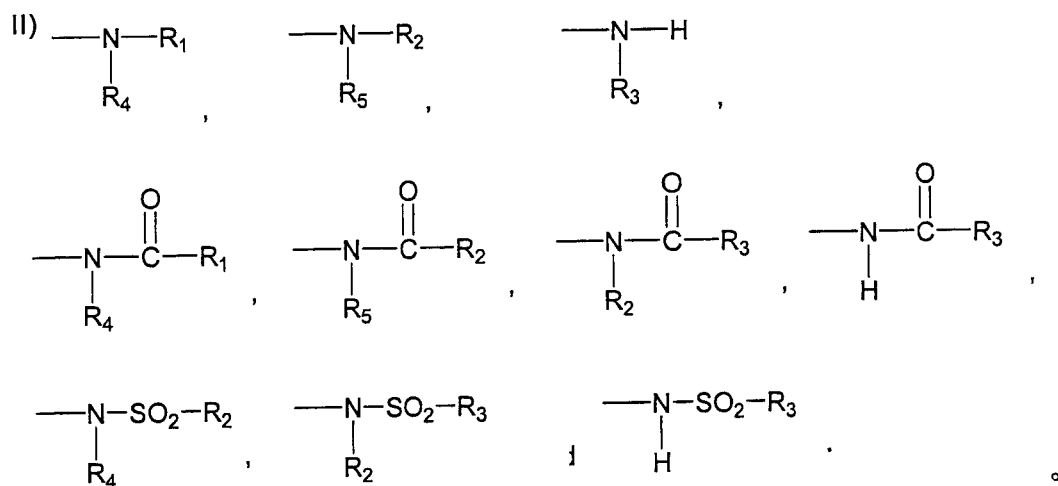


(Id).

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, A 选自下列基团



在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, A 选自下列基团:



在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R_6 选自下列基团: 氢、卤素、烷基和苯基。在另一实施例中, R_6 从包含卤素、烷基和苯基的基团中选择。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R_7 选自下列基团:

-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-芳香基;
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;
-L-D₂-(芳香基)₂; 和
-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

其中

L 是直接键、C₁₋₆ 烷撑或苯撑;

D₁ 选自下列基团: 直接键、-CH₂-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O- 和 -O-C(O)-。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R₇ 选自下列基团:

-L-D₁-烷基;
-L-D₁-芳香基;
-L-D₁-环烷基;
-L-D₁-杂环基;
-L-D₁-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
-L-D₁-烷撑-亚芳香基;
-L-D₁-亚芳香基-芳香基;
-L-D₂-(芳香基)₂; 和
-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

其中

L 是直接键、C₁₋₆ 烷撑或苯撑;

D₁ 选自下列基团: 直接键、-CH₂-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O- 和 -O-C(O)-。

其中, R_7 和 L 中的芳香基、异环烷基、环烷基和/或烷基基团可以被以下基团取代 1-4 次

-H;
卤素;
羟基;
氰基;
-B-烷基;
-B-全卤化烷基;
-B-环烷基;
-B-杂环基;
-B-芳香基;
-B-异芳香基;
-B-烷撑-异芳香基;
-B-烷撑-芳香基;
-B-亚芳香基-烷基;
-B-全卤化烷基;
-B-环烷撑-T- R_{14} ;
-B-环烷撑-烷基; 和
-B-烷撑-环烷基;

其中

B 和 T 从下列基团中独立选择: 直接键、烷撑、 $-CH_2-$ 和 $-O-$;

其中

R_{14} 选自下列基团: 氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R_7 选自下列基团:

-L- D_1 -烷基;
-L- D_1 -苯基;
-L- D_1 - C_5 - $_8$ 环烷基;
-L- D_1 -四氢吡喃基;

-L-D₁-苯撑-烷基;
-L-D₁-烷撑-苯撑-烷基;
-L-D₁-烷撑-苯基;
-L-D₁-苯撑-苯基;
-L-D₂-(苯基)₂; 和
-L-D₂-(苯撑-烷基)₂;

其中

L 是直接键、C₁₋₆ 烷撑或苯撑;

D₁ 选自下列基团: 直接键、-CH₂-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O- 和 -O-C(O)-。

其中, R₇ 和 L 中的芳香基、环烷基和/或烷基基团可以被下列基团取代 1-4 次:

-H;
卤素;
羟基;
氰基;
-B-烷基;
-B-全卤化烷基;
-B-环烷基;
-B-芳香基;

其中

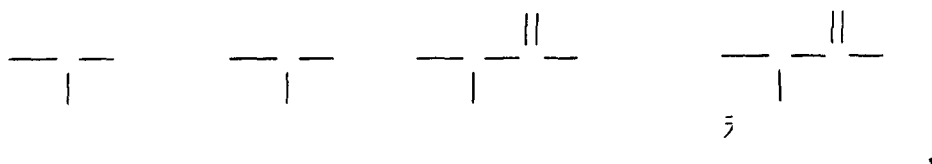
B 选自下列基团: 直接键、烷撑、-CH₂- 和 -O-。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R₆ 选自下列基团: 氢、卤素、烷基和苯基; 而 R₇ 选自下列基团: 苯基、苯甲氧基-苯基、4-联苯-3-基、4-联苯-4-基、溴-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、环己基甲氧基-苯基、环己基氧基-苯基、二-对-甲苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、苯乙氧基-苯基、苯氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁基-苯基、三氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、

二羟基-苯基、双-三氟甲基-苯基、二-叔丁基-羟基-苯基、苯甲酰-苯基、氯-甲基-苯基、(3-苯基-丙氧基)-苯基、(甲基-环己基氧基)-苯基、(叔丁基-环己基氧基)-苯基和(四氢比喃-4-基氧基)-苯基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, R_6 选自下列基团: 氢、卤素、烷基和苯基; 而 R_7 选自下列基团: (叔丁基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、萘-1-基、萘-2-基、5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基和 4-二苯甲基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, A 选自下列基团:



其中

R_1 选自下列基团:

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁; 和

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁;

R_2 选自下列基团:

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁;

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁;

-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-G₁;

-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-C₁₋₃-烷撑-G₁; 和

-L-D₁-苯撑-G₁;

R_4 选自下列基团:

氢;

-L-D₁-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-噻吩基; 和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基；和

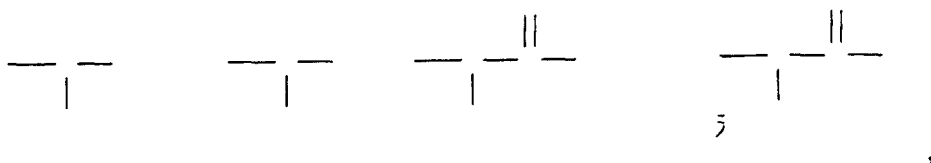
R₅ 选自下列基团：

-C₃₋₈ 环烷基；

-噻吩基；和

-C₁₋₄-烷撑-噻吩基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中，A 选自下列基团：



其中

R₁ 选自下列基团：

-(CH₂)_n-G₁；和

-C₅₋₇ 环烷撑-G₁；

R₂ 选自下列基团：

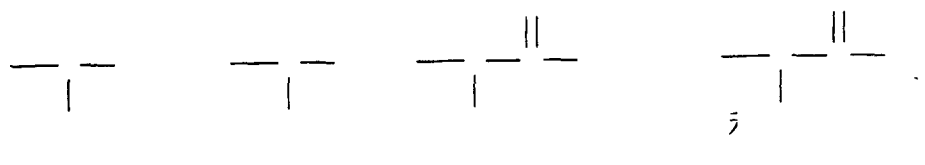
-苯基-G₁；和

-(CH₂)_n-苯基-G₁；

n 为 1、2、3 或 4；且

G₁ 选自下列基团：-SO₃H、-CO₂H、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-苯基、-C(O)NHS(O)₂-苯撑-烷基、-C(O)NHS(O)₂-吡啶基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基和酸式电子等排体。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中，A 选自下列基团：



其中

R₁ 选自下列基团：

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁；和

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁；

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-噻吩基; 和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基;

R₄ 选自下列基团:

氢;

-L-D₁-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基;

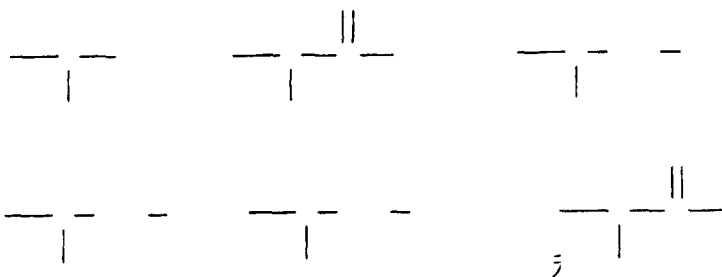
-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-噻吩基; 和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基; 和

G₁ 选自下列基团: -SO₃H、-CO₂H、-C(O)NHS(O)₂-烷基、
-C(O)NHS(O)₂-苯基、-C(O)NHS(O)₂-苯撑-烷基、-C(O)NHS(O)₂-吡啶基、
-NHC(O)NH-SO₂-烷基和酸式电子等排体。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, A 选自下列基团:



其中

R₂ 选自下列基团:

-L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁;

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁;

-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯基-G₁;

-L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-C₁₋₃-烷撑-G₁; 和

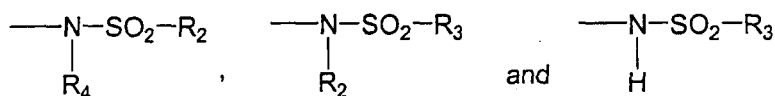
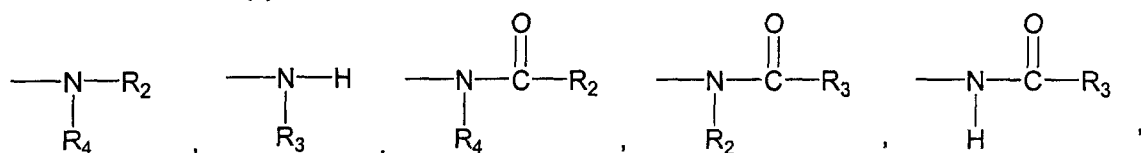
-L-D₁-苯撑-G₁;

R₃ 选自下列基团: 异丙基、3-甲基-丁基、环己基、苯基、叔丁基
-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、

甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2-基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2-基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基；且

R_4 选自下列基团：氢、异丙基、3-甲基-丁基、环己基、苯基、叔丁基-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2-基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2-基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中，A 选自下列基团：



其中

R_2 选自下列基团：

- L-D₁-C₁₋₅-烷撑-G₁；
- L-D₁-C₃₋₈ 环烷撑-G₁；
- L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯基-G₁；
- L-D₁-C₁₋₃-烷撑-苯撑-C₁₋₃-烷撑-G₁； 和
- L-D₁-苯撑-G₁；

R_3 选自下列基团：

- L-D₁-苯基；
- L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基；
- L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基；
- L-D₁-C₃₋₈ 环烷基；
- L-D₁-噻吩基； 和
- L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基； 和

R_4 选自下列基团：

氢；

-L-D₁-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基;

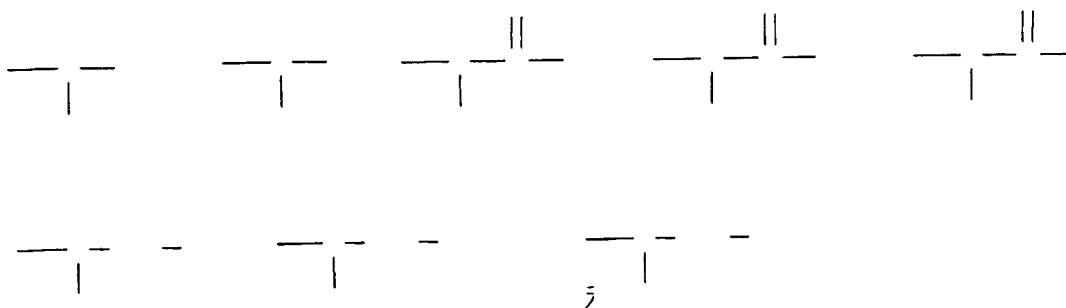
-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-噻吩基； 和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中，A 选自下列基团：



其中

R₂ 选自下列基团:

$$-(\text{CH}_2)_n-\text{G}_1;$$

-C₅₋₇ 环烷撑-G₁;

-苯撑-G₁;

$$-(\text{CH}_2)_n\text{-苯撑-G}_1; \text{ 且}$$

其中 n 为 1、2、3 或 4;

R₃ 选自下列基团:

-L-D₁-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基;

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基;

-L-D₁-噻吩基；和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基;

R₄ 选自下列基团:

氢；

-L-D₁-苯基；

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-苯基；

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-C₃₋₈ 环烷基；

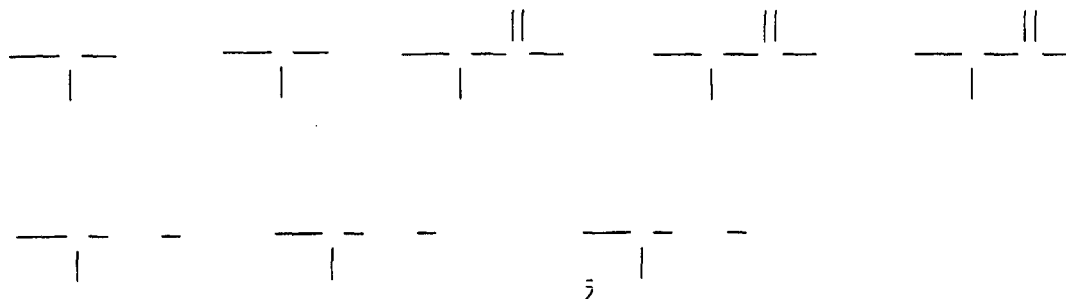
-L-D₁-C₃₋₈ 环烷基；

-L-D₁-噻吩基；和

-L-D₁-C₁₋₄-烷撑-噻吩基；和

G₁ 选自下列基团：-SO₃H、-CO₂H、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-苯基、-C(O)NHS(O)₂-苯撑-烷基、-C(O)NHS(O)₂-吡啶基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基和酸式电子等排体。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中，A 选自下列基团：



其中

R₂ 选自下列基团：

-(CH₂)_n-G₁；

-C₅₋₇ 环烷撑-G₁；

-苯撑-G₁；和

-(CH₂)_n-苯撑-G₁；

其中 n 为 1、2、3 或 4；

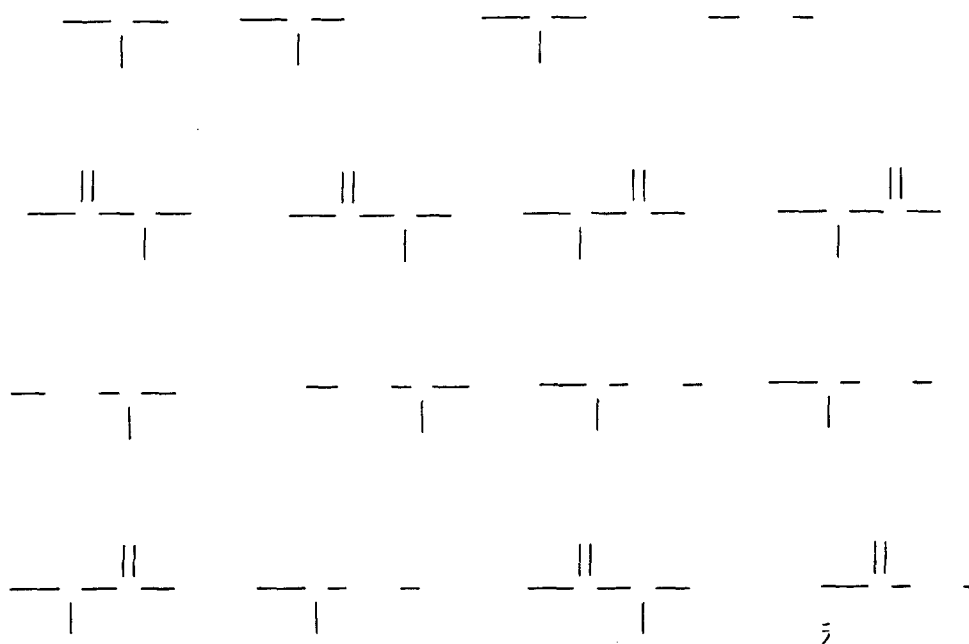
R₃ 选自下列基团：异丙基、3-甲基-丁基、环己基甲基、环戊基、苯基、叔丁-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苯基、噻吩基、噻吩-2-基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2-基-甲基、环丁基甲基和环己基

甲基;

R_4 选自下列基团: 氢、异丙基、3-甲基-丁基、环己基甲基、环戊基、苯基、叔丁-苯基、氰基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基-苯基、4-联苯、3-联苯、甲氧苯基、羟苯基、氯苯基、二氯苯基、二甲氧基-苯基、苯甲基、甲氧苄基、三氟甲氧基-苄基、噻吩基、噻吩-2-基-甲基、3-噻吩-2-基-丙基、2-噻吩-2-基-乙基、呋喃-2-基-甲基、环丁基甲基和环己基甲基; 且

G_1 选自下列基团: $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ -苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ -苯撑-烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ -吡啶基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2$ -烷基和酸式电子等排体。

在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, A 选自下列基团



R_6 选自下列基团: 氢、卤素、烷基或苯基; 且

R_7 选自下列基团: 苯基、苄氧基-苯基、4-联苯-3-基、4-联苯-4-基、溴基-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、环己基甲氧基-苯基、甲基环己基氧基-苯基、二对甲-苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、苯乙氧基-苯基、苄氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁基-丁基-苯基、三

氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、二羟基-苯基、双三氟甲基-苯基、二叔丁基-羟基-苯基、苯甲酰-苯基、氯-甲基-苯基、(3-苯基-丙氧基)-苯基、(甲基-环己氧基)-苯基、(叔丁基-环己基氧基)-苯基、(四氢吡喃-4-基氧基)-苯基、(叔丁基-苯基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、蔡-1-基、蔡-2-基、5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-蔡-2-基和 4-二苯甲基。在进一步的实施例中， R_7 选自下列基团：苯基、溴基-苯基、氯-甲基-苯基、氯-苯基、氰基-苯基、二对甲-苯基甲基、甲氧基-苯基、乙氧基-苯基、异丁氧基-苯基、三氟甲氧基-苯基、甲基苯基、异丁基-苯基、异丙基-苯基、叔丁-苯基、三氟甲基-苯基、二氯-苯基、二氟-苯基、二甲基-苯基、二氟-苯基、二羟基-苯基、双-三氟甲基-苯基、双叔丁-羟基-苯基、氯-甲基-苯基、(叔丁-苯基)-苯基-甲基、双-(氯-氟-苯基)-甲基、双-(氟-苯基)-甲基、双-(三氟甲基-苯基)-甲基、蔡-1-基、蔡-2-基和 5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-蔡-2-基。

对于分子式 (I) 化合物，应该将所描述的各种功能团视为与具有连字号的功能团相连接。换句话说，对于 $-C_{1-6}$ 烷基芳香基，应该知道连接点为烷基基团，苯甲基就是一个例子。对于诸如 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳香基的基团来说，连接点是羰基碳。

如果一个可变基团多次出现在任何取代基团中（如 R_{10} ）或多个取代基团中（如 L 、 D_1 等），该可变基团每次出现所采取的形式之间互不影响。同样，只允许能产生稳定化合物的取代基和可变结构的组合。从取代基绘入环系统内的线条表明所示的键可能连接环上的任何一个可取代碳原子。如果是多环系统，其含义为该键仅连接相邻的环上的任何适当的碳原子。

本发明的范围还包括以上分子式 (I) 所示的化合物的各个对映异构体及其全部或部分外消旋混合物。本发明同样涵盖以上分子式所示化合物的各个对映异构体，这些异构体存在于与其非对映异构体（其

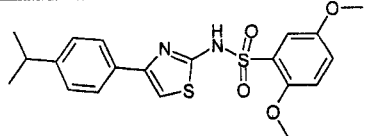
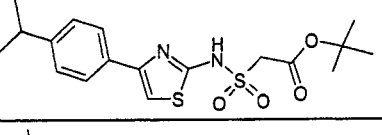
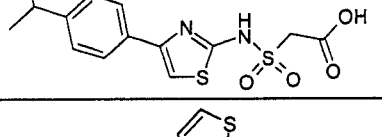
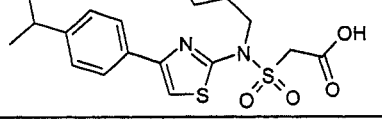
中一个或多个立构中心发生了颠倒)组成的混合物中。

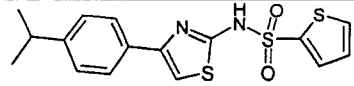
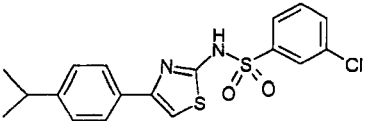
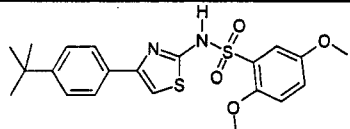
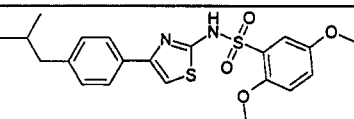
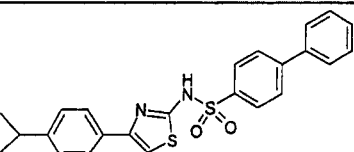
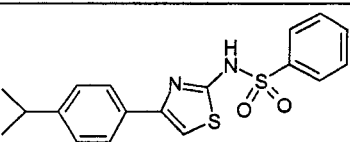
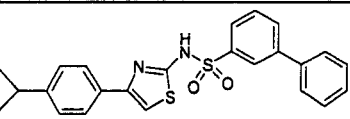
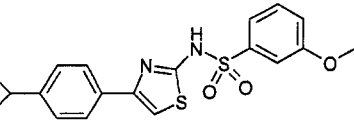
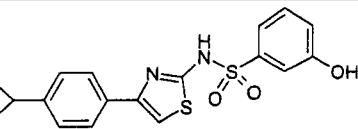
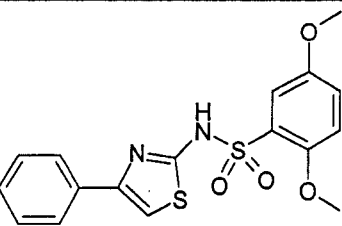
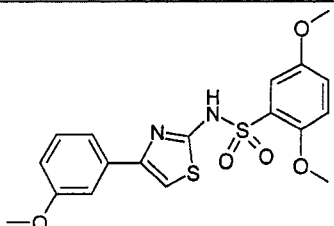
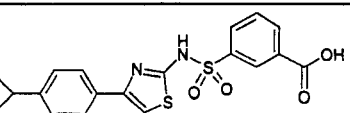
另一方面,本发明提供了医学上可接受的分子式 (I) 化合物的盐、前药或溶剂化物。在一个实施例中,前药包括分子式 (I) 化合物的可生物水解酯或可生物水解氨基化合物。

以下表 1 按名称列出了具有潜在有益生物活性的分子式 (I) 化合物或其盐。使用表 I 列出的有代表性的分子式 (I) 化合物,通过下文描述的试验,证实了分子式 (I) 化合物具有抑制 AgRP 与 MC-4R 相互作用的功能。试验显示,分子式 (I) 化合物增加了 cAMP 的生成量,降低了荧光偏振,该化合物的半最大效应 (EC50) 浓度小于 15 μ M,非常有效。

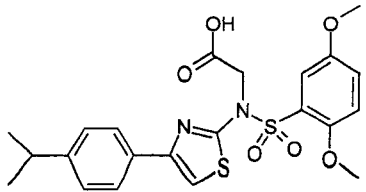
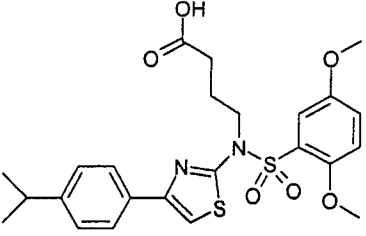
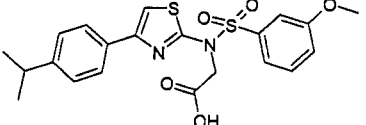
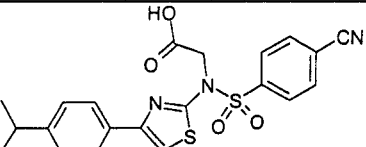
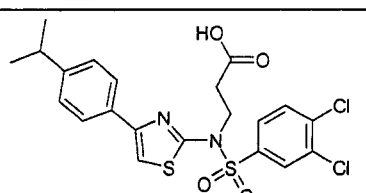
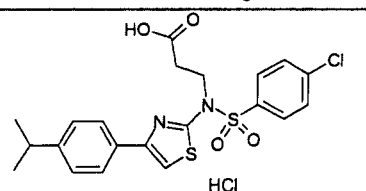
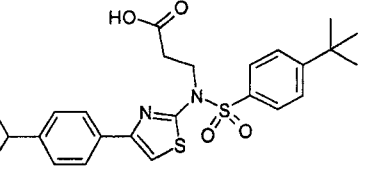
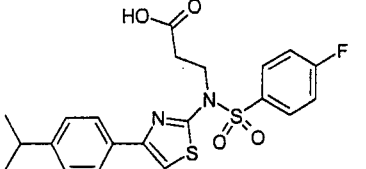
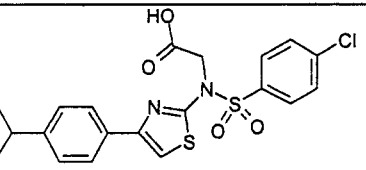
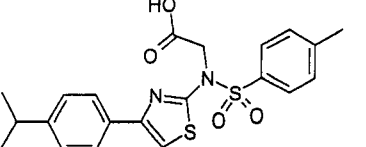
抑制 AgRP 和黑素细胞皮质激素受体之间功能性相互作用的化合物对于治疗可能对黑素细胞皮质激素受体的调节产生应答的疾病或病症有潜在的作用。因而本发明分子式 (I) 化合物对于治疗肥胖症及相关疾病可能有潜在用途。本发明的化合物同样可能用于防止体重的增加。

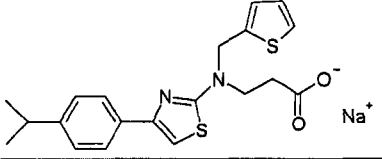
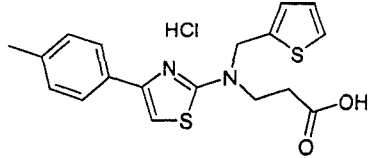
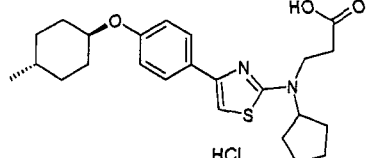
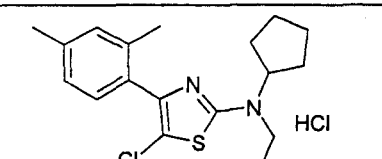
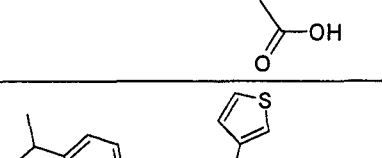
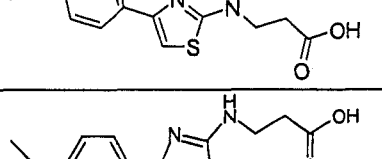
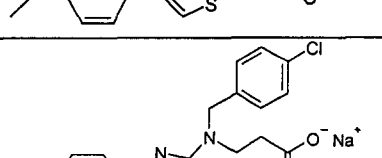
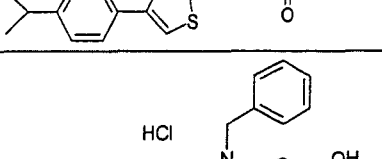
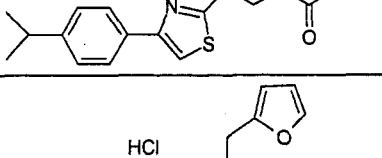
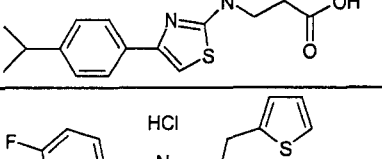
表 1

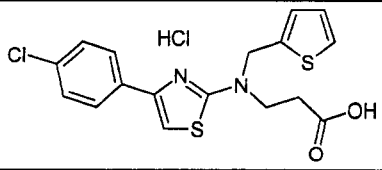
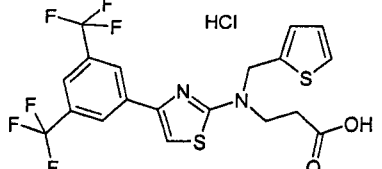
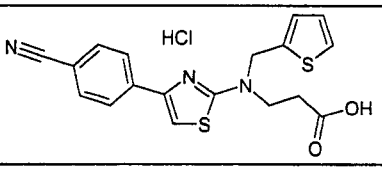
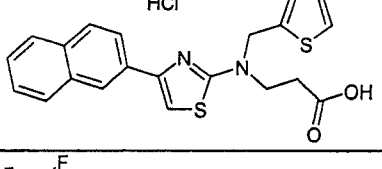
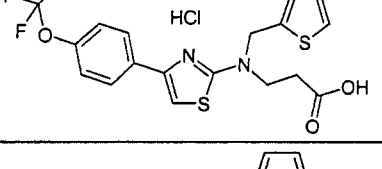
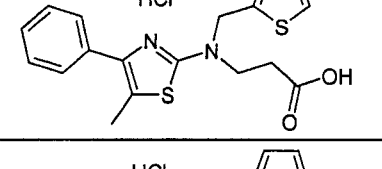
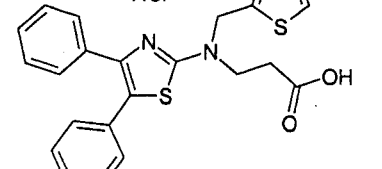
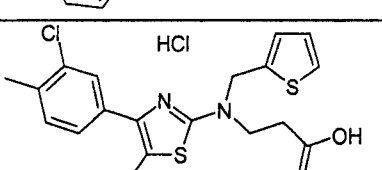
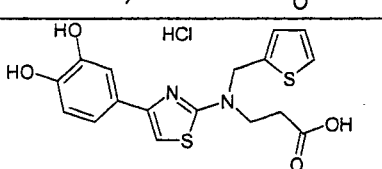
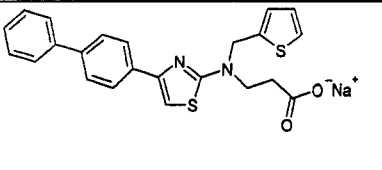
样本	结构	名称
1		N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺
2		[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨磺酰]-乙酸叔丁酯
3		[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨磺酰]-乙酸
4		{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨磺酰}-乙酸

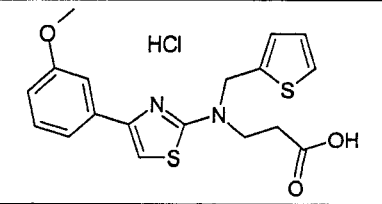
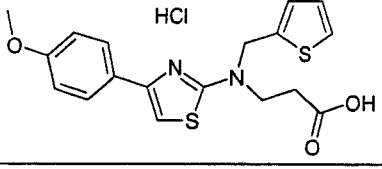
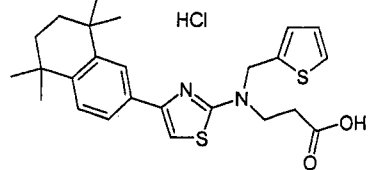
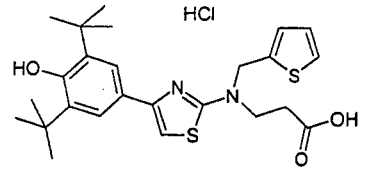
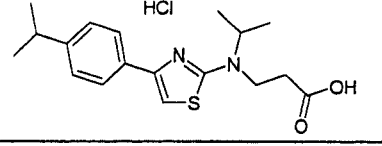
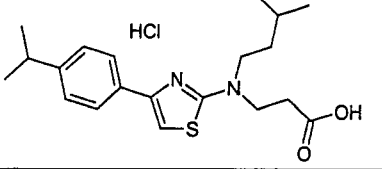
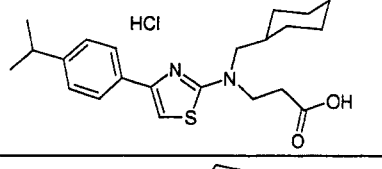
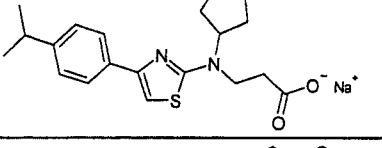
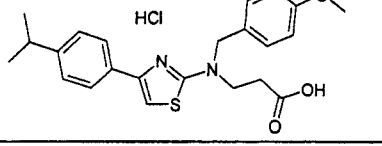
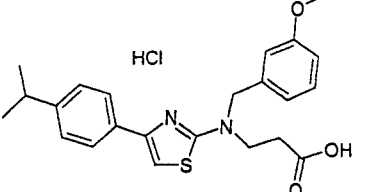
5		噻吩-2-磺酸[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺
6		3-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
7		N-[4-(4-叔丁基-苯基)-噻唑-2-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺
8		N-[4-(4-异丁基-苯基)-噻唑-2-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺
9		联苯-4-磺酸[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-酰胺
10		N-[4-(4-异丙基-苯)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
11		联苯-3-磺酸[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-酰胺
12		N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-3-甲氧基-苯磺酰胺
13		3-羟基-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
14		2,5-二甲氧基-N-(4-苯-噻唑-2-基)-苯磺酰胺
15		2,5-二甲氧基-N-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
16		3-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基磺酰]-苯甲酸

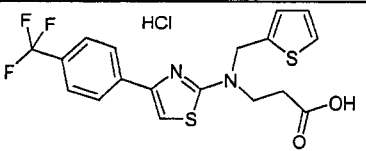
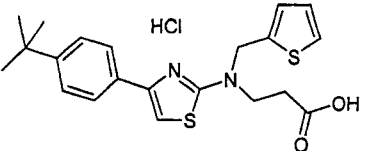
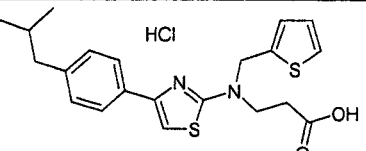
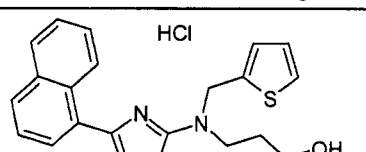
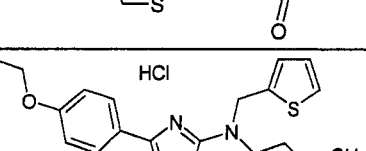
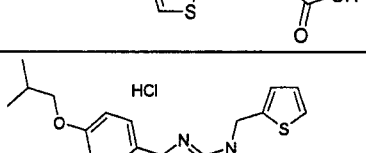
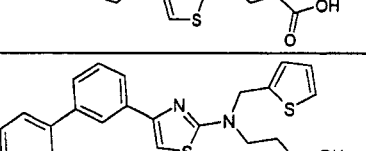
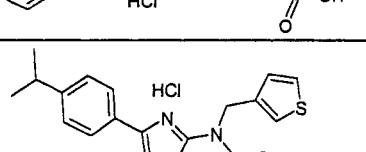
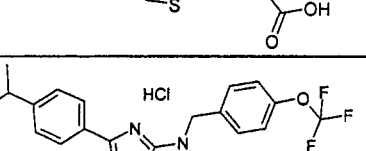
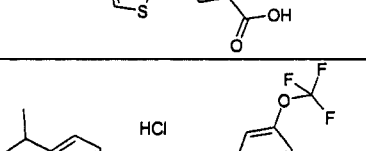
17		4-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
18		4-{(2, 5-二甲氧基-苯磺酰)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-氨基}-丁酸
18		4-氟-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
19		2,4-二氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
20		3,4-二氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
21		4-叔丁基-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
22		4-氰-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-苯磺酰胺
23		N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺
24		4-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基磺酰]-苯甲酸

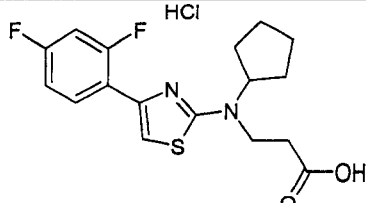
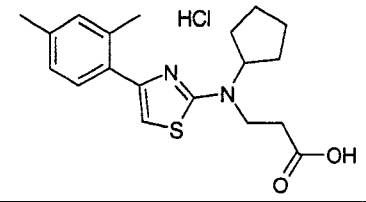
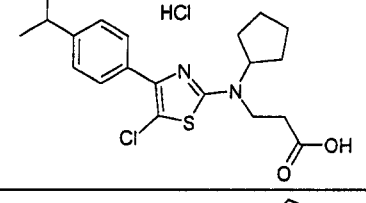
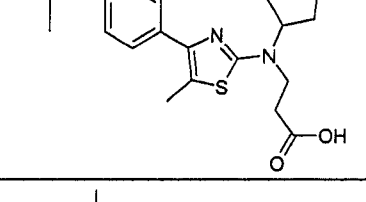
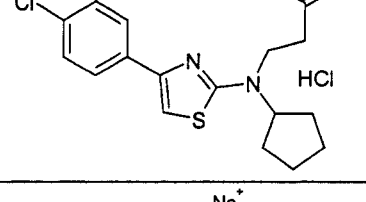
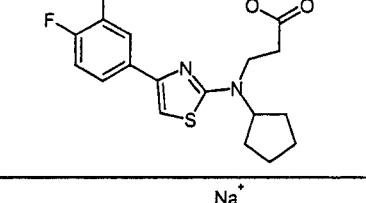
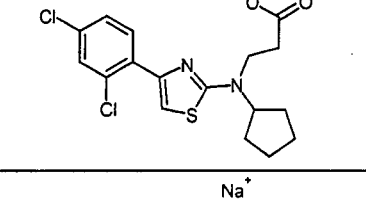
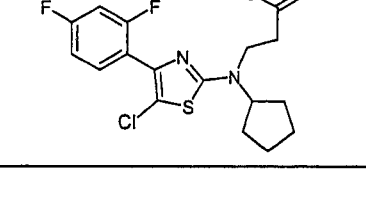
25		{(2,5-二甲氧基-苯磺酰)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸
26		4-{(2,5-二甲氧基-苯磺酰)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丁酸
27		[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(3-甲氧基-苯磺酰基)-氨基]-乙酸
28		{(4-氰-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸
29		3-{(3,4-二氯-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸
30		3-{(4-氯-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸
31		3-{(4-叔丁基-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸
32		3-{(4-氟-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸
33		{(4-氯-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸
34		[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-乙酸

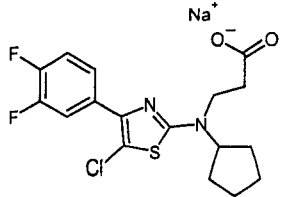
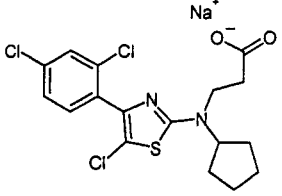
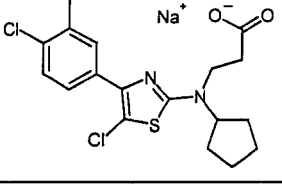
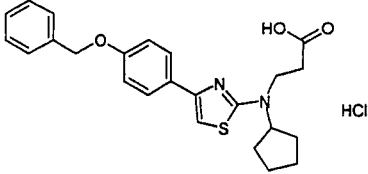
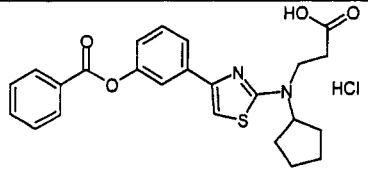
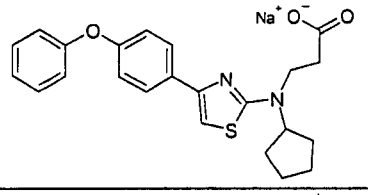
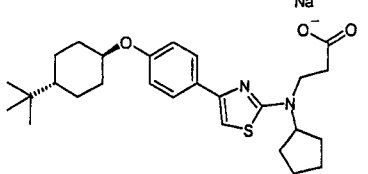
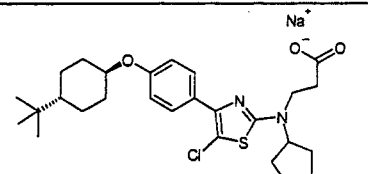
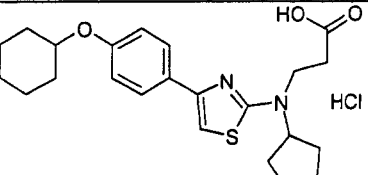
35		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸钠
36		3-[噻吩-2-基甲基-(4-p-甲苯基-噻唑-2-基)-氨基]-丙酸氯化氢
37		3-(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸氯化氢
38		3-{[5-氯-4(2,4-二甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
39		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-3-基-氨基}-丙酸
40		3-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-丙酸
41		3-{(4-氯-苯甲基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸钠
42		3-{苯甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
43		3-{呋喃-2-基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
44		3-{[4-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢

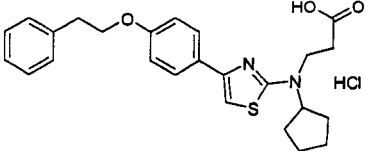
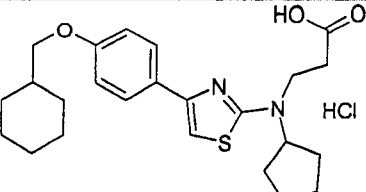
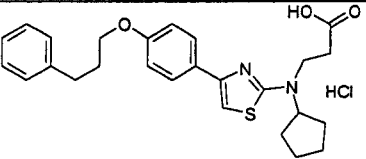
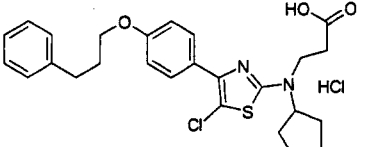
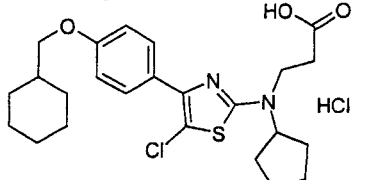
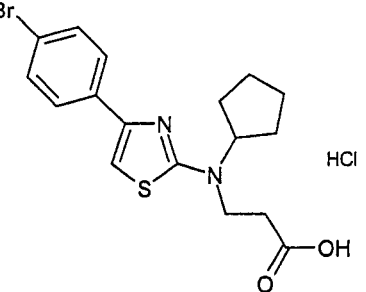
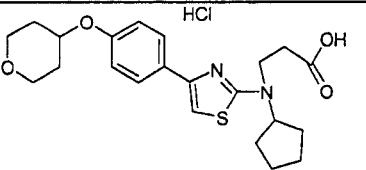
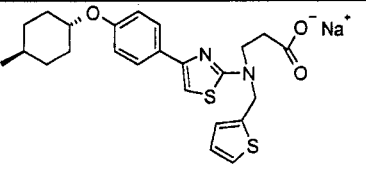
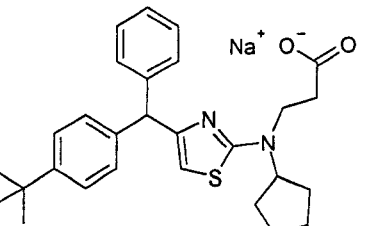
45		3-{[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
46		3-{[4-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
47		3-{[4-(4-氰基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
48		3-[(4-萘-2-基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
49		3-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]氨基}-丙酸氯化氢
50		3-[(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
51		3-[(4,5-联苯-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
52		3-{[4-(3-氯-4-甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
53		3-{[4-(3,4-二羟基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
54		3-[(4-联苯-4-基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸钠

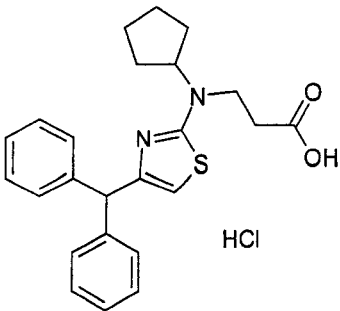
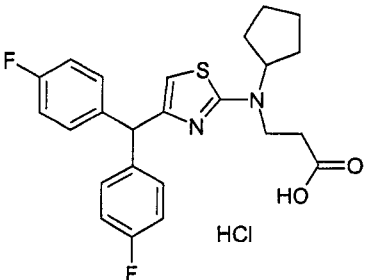
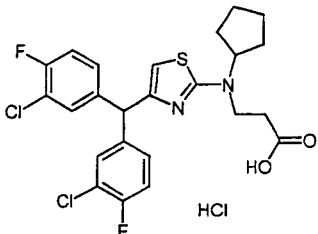
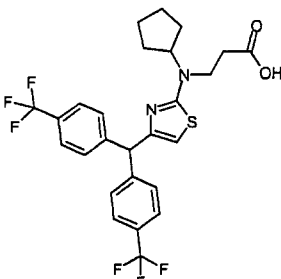
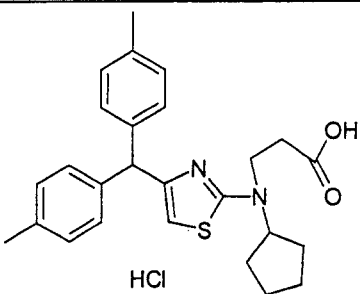
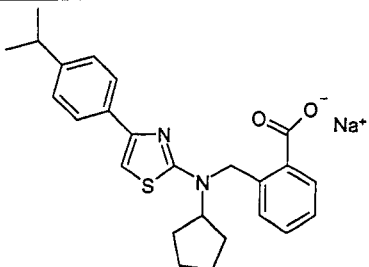
55		3-{{[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
56		3-{{[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
57		3-{{[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
58		3-{{[4-(3,5-二-叔丁基-4-羟基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
59		3-{{异丙基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
60		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(3-甲基-丁基)-氨基]-丙酸氯化氢
61		3-{{环己基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
62		3-{{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸钠
63		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(4-甲氧基-苯甲基)-氨基]-丙酸氯化氢
64		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(3-甲氧基-苯甲基)-氨基]-丙酸氯化氢

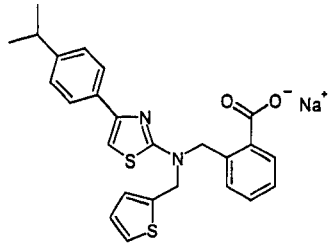
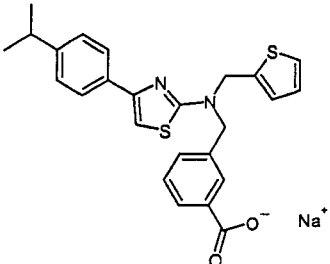
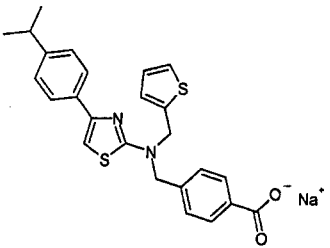
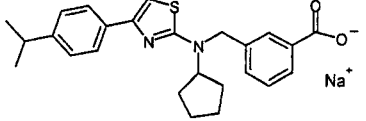
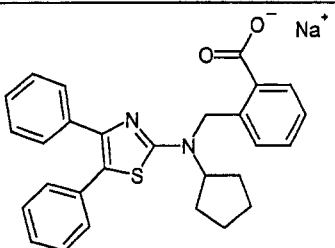
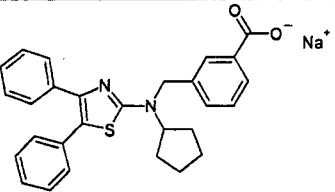
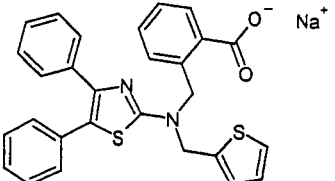
65		3-{{噻吩-2-基甲基-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
66		3-{{[4-(4-叔丁基-苯基)-噻唑-2-基]噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
67		3-{{[4-(4-异丁基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
68		3-[(4-萘-1-基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
69		3-{{[4-(4-乙氧基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
70		3-{{[4-(4-异丁氧基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
71		3-[(4-联苯-3-基-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
72		3-{{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-3-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
73		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-丙酸氯化氢
74		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-丙酸氯化氢

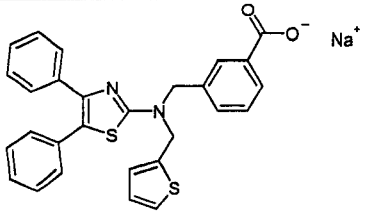
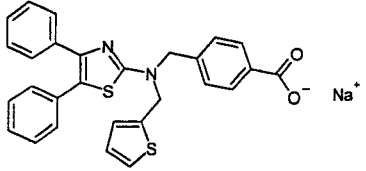
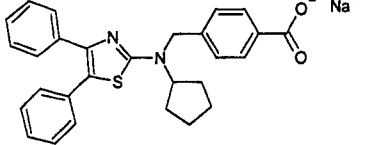
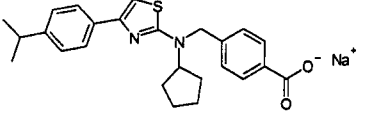
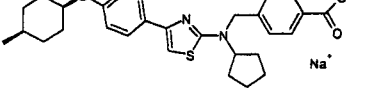
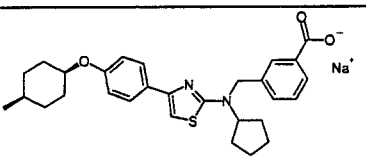
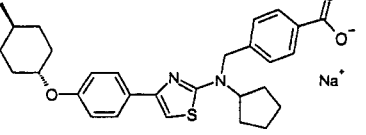
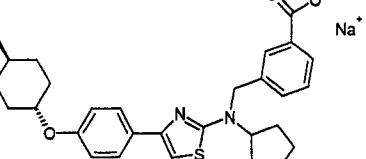
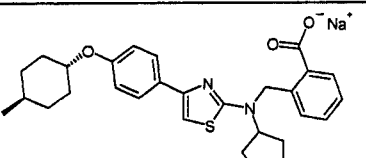
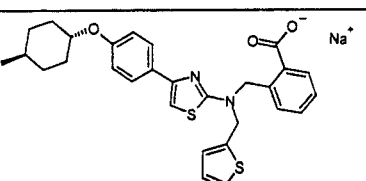
75		3-{环戊基-[4-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
76		3-{环戊基-[4-(2,4-二甲基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
77		3-{[5-氯-4-(4-异丙基-苯)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
78		3-{环戊基-[4-(4-异丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
79		3-{[4-(4-氯-3-甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
80		3-{环戊基-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸钠
81		3-{环戊基-[4-(2,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸钠
82		3-{[5-氯-4-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸钠

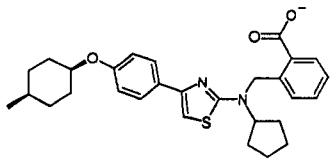
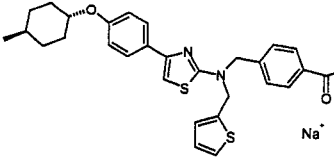
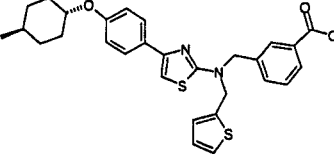
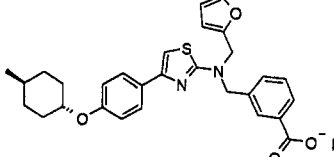
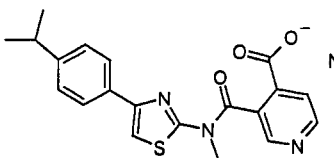
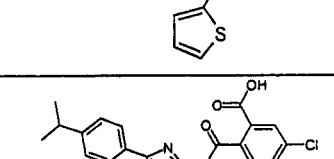
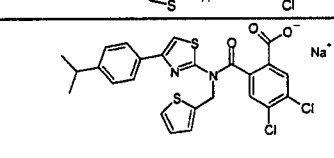
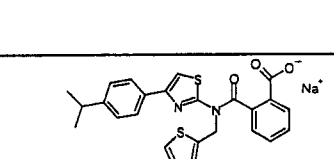
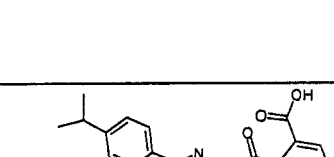
83		3-{[5-氯-4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸钠
84		3-{[5-氯-4-(2,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸钠
85		3-{[5-氯-4-(4-氯-3-甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸钠
86		3-{[4-(4-苄氧基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
87		苯甲酸 3-{2-[(2-羧基-乙基)-环戊基-氨基]-噻唑-4-基}-苯酯氯化氢
88		3-{环戊基-[4-(4-苄氧基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸钠
89		3-({4-[4-(反式-4-叔丁基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸钠
90		3-({4-[4-(反式-4-叔丁基-环己氧基)-苯基]-5-氯-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸钠
91		3-{[4-(4-环己氧基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢

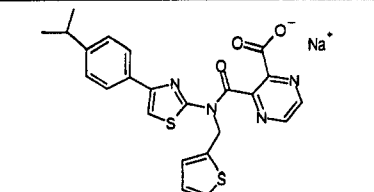
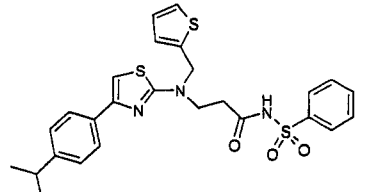
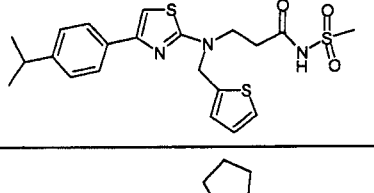
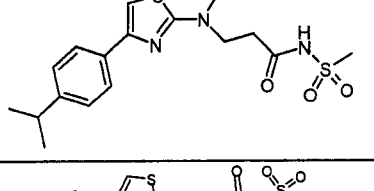
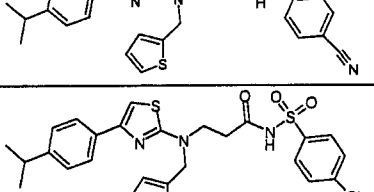
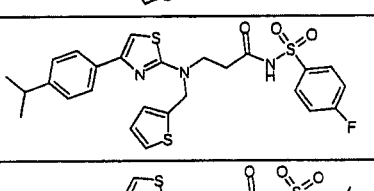
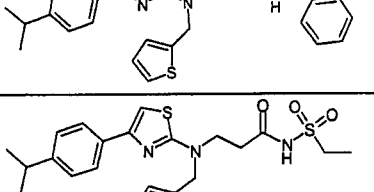
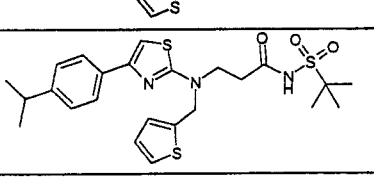
92		3-{{环戊基-[4-(4-苯乙氧基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸氯化氢
93		3-{{[4-(4-环己基甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
94		3-(环戊烷-{{4-[4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸氯化氢
95		3-({5-氯-4-[4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸氯化氢
96		3-{{[5-氯-4-(4-环己基甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
97		3-{{[4-(4-溴-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸氯化氢
98		3-(环戊基-{{4-[4-(四氢-吡喃-4-基羟基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸氯化氢
99		3-({4-[4-(反式-4-甲基-环己基氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-噻吩-2-基甲基-氨基)-丙酸钠
100		3-({4-[(4-叔丁基-苯基)-苯基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸钠

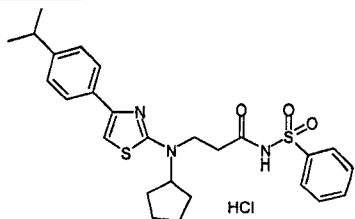
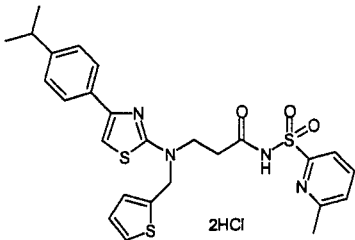
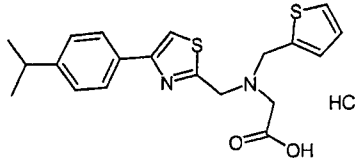
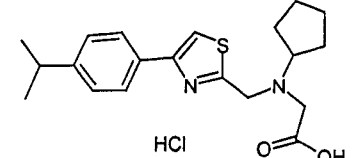
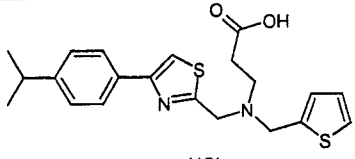
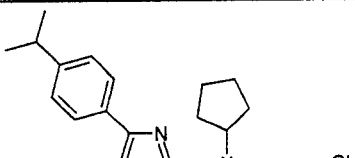
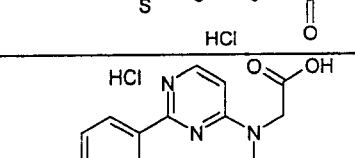
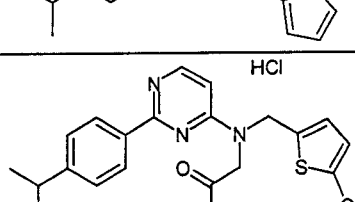
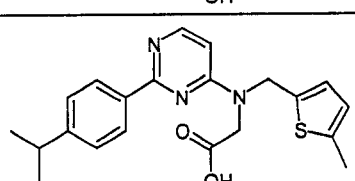
101		3-[(4-二苯甲基-噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸氯化氢
102		3-({4-[双-(4-氟-苯基)-甲基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸氯化氢
103		3-({4-[双-(3-氯-4-氟-苯基)-甲基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸氯化氢
104		3-({4-[双-(4-三氟甲基-苯基)-甲基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸
105		3-[环戊基-(4-二-对甲苯基甲基-噻唑-2-基)-氨基]-丙酸氯化氢
106		2-({环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸钠

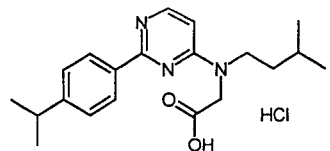
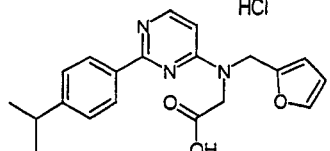
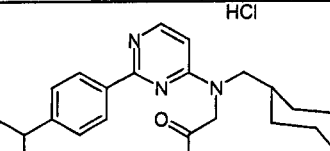
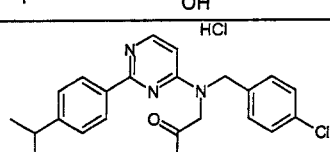
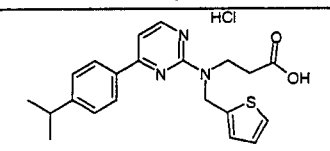
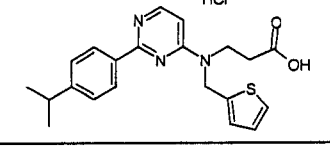
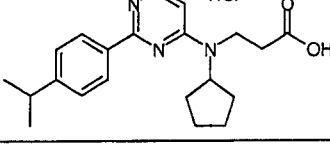
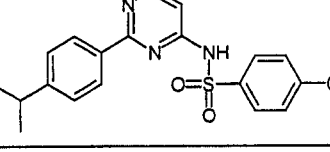
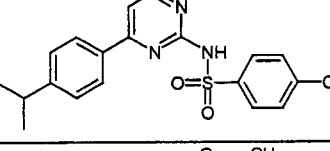
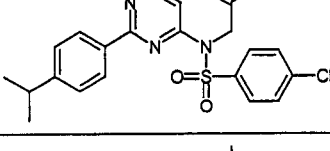
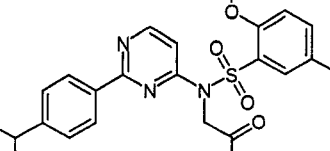
107		2-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸钠
108		3-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸钠
109		4-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸钠
110		3-([环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基]-甲基)-苯甲酸钠
111		2-([环戊基-(4,5-联苯-噻唑-2-基)-氨基]-甲基)-苯甲酸钠
112		3-([环戊基-(4,5-联苯-噻唑-2-基)-氨基]-甲基)-苯甲酸钠
113		2-([(4,5-联苯-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-甲基)-苯甲酸钠

114		3-[[[(4,5-联苯-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸钠
115		4-[[[(4,5-联苯-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸钠
116		4-[[环戊基-(4,5-联苯-噻唑-2-基)-氨基]-甲基]-苯甲酸钠
117		4-[(环戊基-{4-[4-异丙基苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
118		4-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
119		3-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
120		4-[(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
121		3-[(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
122		2-[(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
123		2-[[{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-噻吩-2-基甲基-氨基]-苯甲酸钠

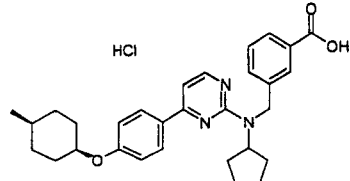
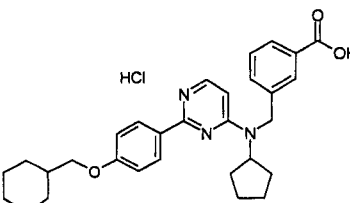
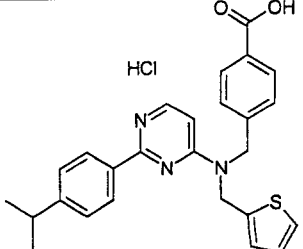
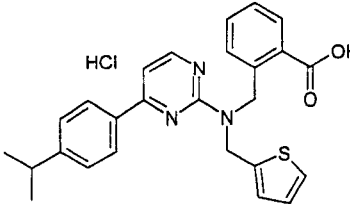
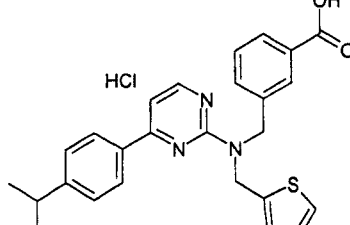
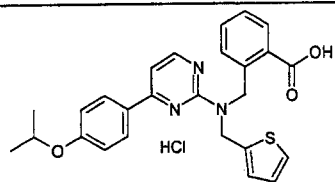
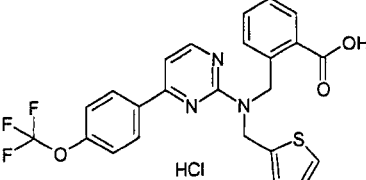
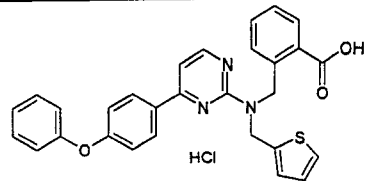
124		2-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
125		4-[(4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-苯甲酸钠
126		3-[(4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-苯甲酸钠
127		3-[(呋喃-2-基甲基-{4-[反式-4-(4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠
128		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰}-异烟酸钠
129		4,5-二氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-邻氨基甲酰苯甲酸
130		4,5-二氯-2-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰}-苯甲酸钠
131		2-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰}-苯甲酸钠
132		4-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰}-烟酸

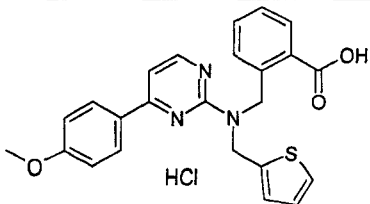
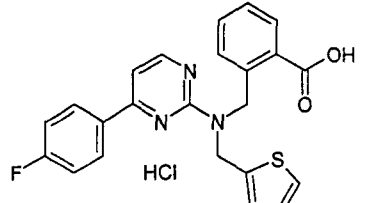
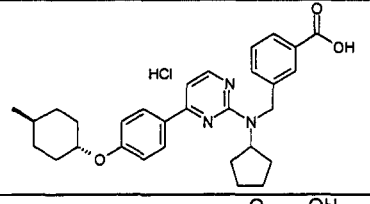
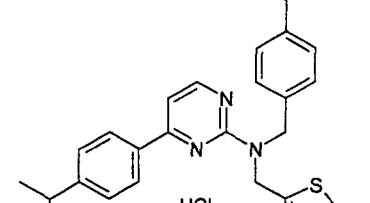
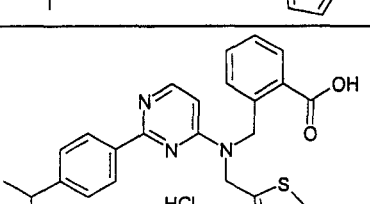
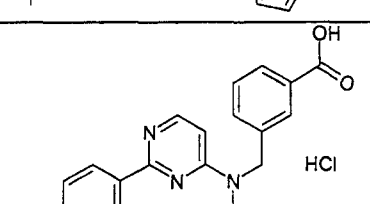
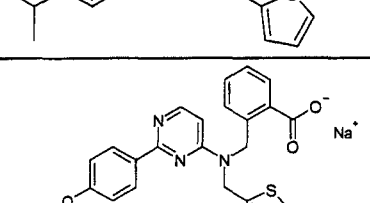
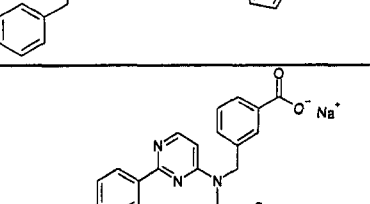
133		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰-吡嗪-2-羧酸钠
134		N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺
135		N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-甲基磺酰胺
136		N-(3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酰)-甲基磺酰胺
137		4-氰基-N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺
138		4-氯-N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺
139		4-氟-N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺
140		N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-2-甲基-苯磺酰胺
141		乙磺酸 (3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)胺
142		2-甲基-丙基-2-磺酸 (3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-胺

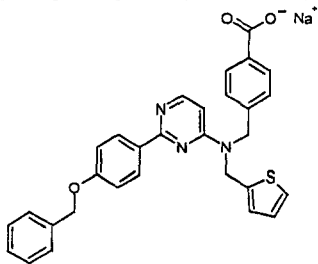
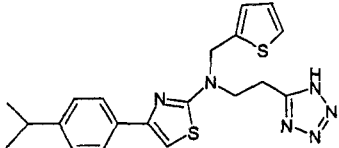
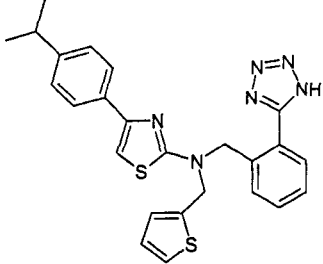
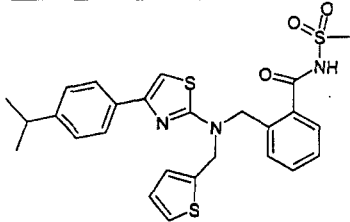
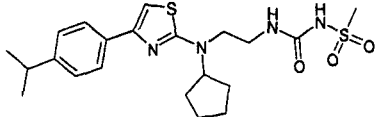
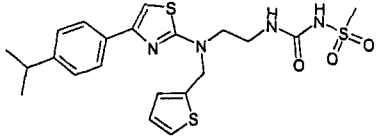
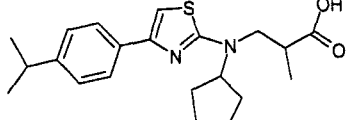
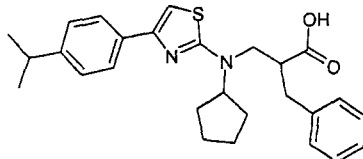
143		N-(3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺氯化氢
144		6-甲基-嘧啶-2-磺酸 (3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-胺二氯化氢
145		{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸氯化氢
146		{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-氨基}-乙酸氯化氢
147		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
148		3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-氨基}-丙酸氯化氢
149		{[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸氯化氢
150		{(5-氯-噻吩-2-基甲基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸氯化氢
151		[[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-[5-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-乙酸

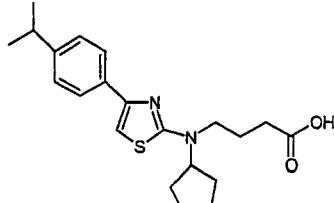
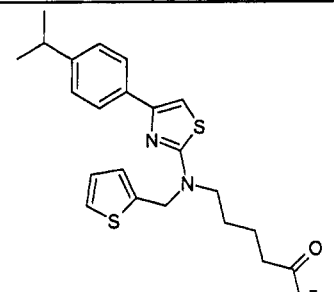
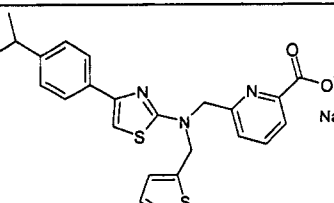
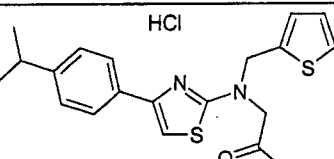
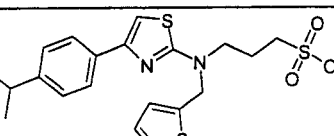
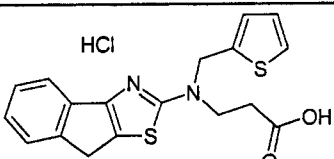
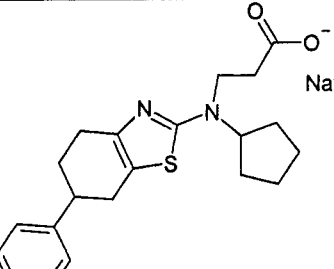
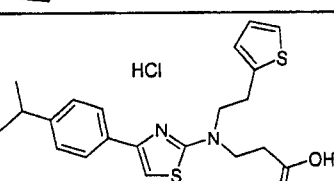
152		[[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-(3-甲基-丁基)-氨基]-乙酸氯化氢
153		{呋喃-2-基甲基-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸氯化氢
154		{环己基甲基-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸氯化氢
155		{(4-氯-苯甲基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸氯化氢
156		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
157		3-{[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸氯化氢
158		3-(环戊基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-丙酸氯化氢
159		4-氯-N-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺
160		4-氯-N-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺
161		{(4-氯-苯磺酰)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸
162		{(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸

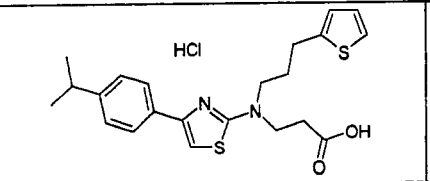
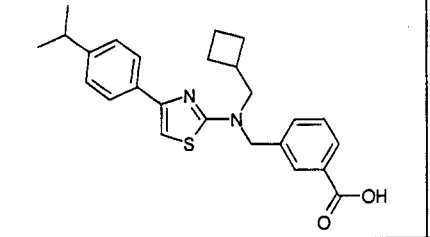
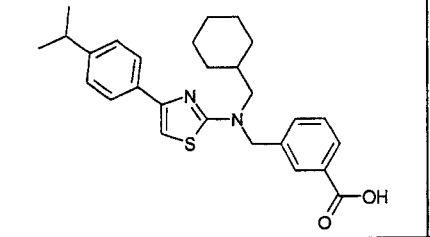
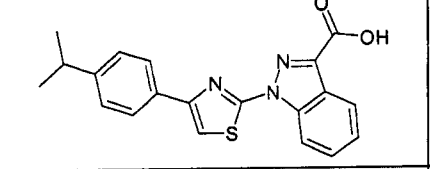
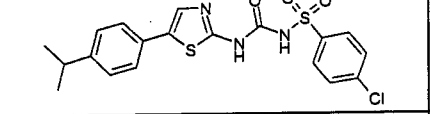
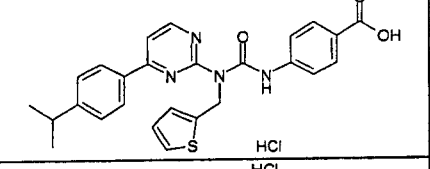
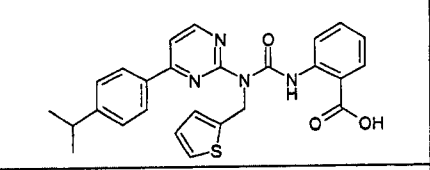
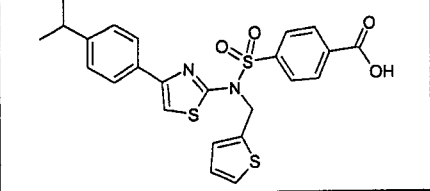
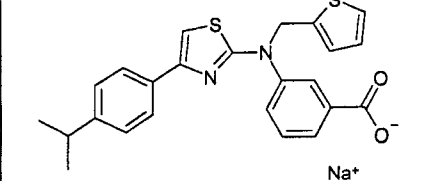
163		N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-2,5-二甲基-苯磺酰胺
164		N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-2,5-二甲氧基-N-甲基-苯磺酰胺
165		3-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺
166		3,4-二氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺
167		4-叔丁基-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺
168		N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺
169		{{(4-氯-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-氨基}-乙酸
170		辛烷-1-磺酸 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺
171		4-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-N-(1H-四唑-5-基甲基)-苯磺酰胺

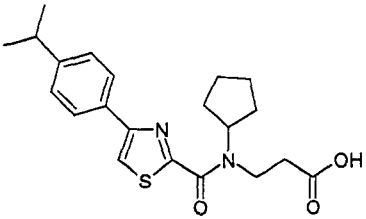
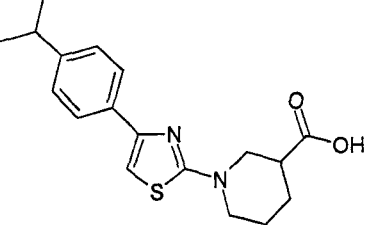
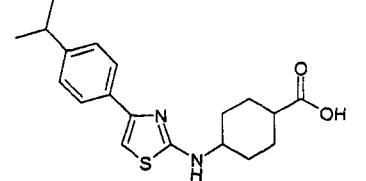
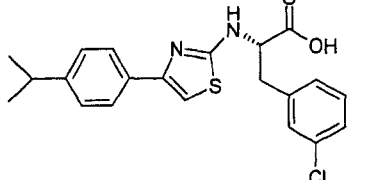
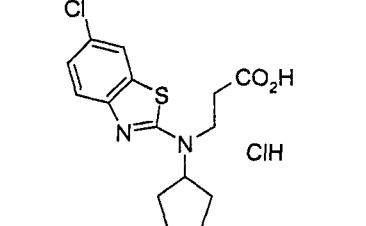
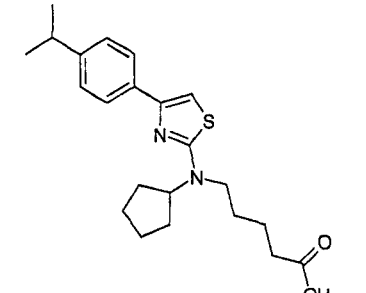
172		3-[(环戊基-4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-嘧啶-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸氯化氢
173		3-({[2-(4-环己氧基甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
174		4-({[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
175		2-({[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
176		3-({[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
177		2-({[4-(4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
178		2-({[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
179		2-({[4-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢

180		2-({[4-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
181		2-({[4-(4-氟-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
182		3-[(环戊基-4-氧基-4-(4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基)-嘧啶-2-基)-氨基]-甲基]-苯甲酸氯化氢
183		4-({[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
184		2-({[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
185		3-({[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢
186		2-({[2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸钠
187		3-({[2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸钠

188		4-({[2-(4-苄氧基-苯基)-咪唑-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸钠
189		[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-噻吩-2-基甲基-胺
190		[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-[2-(1H-四唑-5-基)-苯甲基]-噻吩-2-基甲基-胺
191		N-[2-({[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酰]-甲基磺酰胺
192		N-[(2-{[4-(4-异丙基-苯基)-1,3-噻唑-2-基](环戊基)氨基}乙基)氨基]甲基磺酰胺
193		N-[(2-{[4-(4-异丙基-苯基)-1,3-噻唑-2-基]-(2-噻吩甲基)氨基}乙基)氨基]甲基磺酰胺
194		3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-2-甲基-丙酸
195		2-苯甲基-3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸

196		4-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丁酸
197		5-{{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-戊酸钠
198		6-({[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-嘧啶-2-羧酸钠
199		{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸氯化氢
200		3-{{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙烷-1-磺酸
201		3-[(8H-茛酚[1,2-d]噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢
202		3-[环戊基-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-氨基]-丙酸钠
203		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-氨基]-丙酸氯化氢

204		3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-[3-噻吩-2-基-丙基)-氨基]-丙酸氯化氢
205		3-({环丁基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸
206		3-({环己基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸
207		1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-羧酸
208		1-(4-氯-苯磺酰)-3-[5-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-脲
209		4-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸氯化氢
210		2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸氯化氢
211		4-{[4-(4-异丙基-苯基)噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺磺酰}-苯甲酸
212		3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-苯甲酸钠

213		3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羰基]-氨基}-丙酸
214		1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶-3-羧酸
215		4-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-环己烷羧酸
216		3-(3-氯-苯基)-2-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-丙酸
217		3-[(6-氯-苯并噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸氯化氢
218		5-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-戊酸

加氢后，表 1 列出的化学结构中的杂环原子（如氧和氮）的不完整化合价被视为完整。

另一方面，本发明包括包含分子式 (I) 化合物和一种或多种医学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的医药组合物。

本文使用的术语“低级”指含有 1-6 个碳原子的基团。

本文使用的术语“烃基”指有 1-10 个碳原子的直链烃或支链烃。术语“烷撑”指有 1-10 个碳原子的二价直链烃基或二价支链烃基。术语“次烃基”指含有 1-10 个碳原子的三价直链或支链烃基。烃基、烷撑和次烷基组可被下列基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、氢硫基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基氧基、烷基或芳基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基、烷基，或芳基、硝基、氰基、卤素，或低级全氟烃基，允许多取代。此类“烷基”、“烷撑”或“次烷基”可以包含一个或多个 O、S、S(O) 或 S(O)₂ 原子。本文中，“烷基”的例子包括但不限于甲基、n-丁基、t-丁基、n-戊基、异丁基和异丙基等。本文中，“烷撑”的例子包括但不限于亚甲基、亚乙基等。本文中，“次烷基”的例子包括但不限于次甲基、1,1,2-次乙基等。本文中，“次烷基”的例子包括但不限于次甲基、1,1,2-次乙基等。

本文使用的术语“烯基”指含有 2-10 个碳原子和至少一个碳 - 碳双键 (C=C) 的烃基。术语“亚烯基”指含有 2-10 个碳原子和一个或多个碳 - 碳双键 (C=C) 的二价直链或支链烃基。本文使用的术语“次烯基”指含有 2-10 个碳原子和至少一个碳 - 碳双键 (C=C) 的三价烃自由基。烯基、亚烯基和次烯基组可被下列基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基氧基、烷基或芳基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基、烷基或芳基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许多取代。此类“烯基”、“亚烯基”或“次烯基”可以包含一个或多个 O、S、S(O) 或 S(O)₂ 原子。本文中，“亚烯基”的例子包括但不限于乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基等。本文中，“次烯基”的例子包括但不限于 1,1,3-丙烯

-1,1,2-三基、乙烯-1,1,2-三基等。

本文使用的术语“炔基”指含有 2-10 个碳原子和至少一个碳碳三键 ($C\equiv C$) 的烃基。术语“亚炔基”指含有 2-10 个碳原子和一个或多个碳碳三键 ($C\equiv C$) 的二价直链或支链烃基。炔基、和亚炔基组可被下列基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基；被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰、被烷基任意取代的氨基磺酰基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基氧基、烷基或芳基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基、烷基或芳基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许多取代。此类“炔基”可包含一个或多个 O、S、S(O) 或 S(O)₂ 原子。本文中，“亚炔基”的例子包括但不限于乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等。

本文使用的“环烷基”指不饱和度等于或大于一，含有 3-12 个碳原子的脂环烃组。术语“环烷撑”指含有 3-12 个碳原子且不饱和度等于或大于一的非芳香族脂环二价烃基。环烷基和环烷撑团可被下列基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许多取代。“环烷基”的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等。本文中，“环烷撑”的例子包括但不限于环丙基-1,1-二基、环丙基-1,2-二基、环丁基-1,2-二基、环戊基-1,3-二基、环己基-1,4-二基、环庚基-1,4-二基或环辛基-1,5-二基等。

本文使用的术语“杂环”或术语“杂环基”指三至十二元杂环。术语“杂环亚基”指三至十二元杂环双自由基。杂环 (heterocyclic) 或杂环基 (heterocyclyl) 基团的不饱和度可以等于或大于一，而且必须包含杂原子取代基 S、SO、SO₂、O 或 N 中的一个或多个，可以被以下

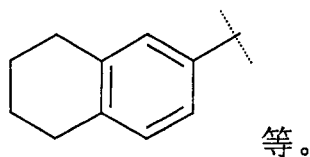
基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许多取代。此类杂环基或杂环亚基可以任意和一个或多个其它“杂环基”环或环烷基环稠合。“杂环”的例子包括但不限于四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,3-二恶烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、哌嗪等等。“杂环亚基”的例子包括但不限于四氢呋喃-2,5-二基、吗啉-2,3-二基、吡喃-2,4-二基、1,4-二恶烷-2,3-二基、1,3-二恶烷-2,4-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-1,4-二基、吡咯烷-1,3-二基、吗啉-2,4-二基、哌嗪-1,4-二基等。

本文使用的术语“芳基”指与一个或多个被任意取代的苯环稠合的苯环或被任意取代的苯环系统。术语“亚芳基”指苯环双自由基或指与一个或多个被任意取代的苯环稠合的苯环系统双自由基。芳基或亚芳基团可被以下基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基氧硫基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰、被烷基任意取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酸基、芳酰基氧基、杂芳酰基氧基、烷氧羰基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基氧基、烷基、或芳基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基、烷基、或芳基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许多取代。芳基的例子包括但不限于苯基、2-萘基、1-萘基、1-蒎基等。“亚芳基”的例子包括但不限于苯-1,4-二基、萘-1,8-二基等。

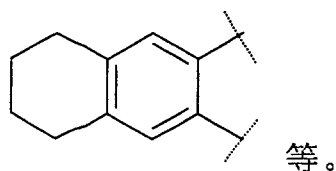
本文使用的术语“杂芳基”指五至七元芳环或指多环杂芳环，包含一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中 N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫是允许的杂芳香取代基。术语“杂亚芳基”指五至七元芳环双自由基或指多环杂芳环双自由基，包含一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中 N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫是允许的杂芳香取代物。杂芳基或杂亚芳基可被以下基团任意取代：低级烃基、低级烷氧基、低级烷基

硫基、低级烷基次磺酰基、低级烷基磺酰基、氧基、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰、被烷基任意取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酸基、芳酰基氧基、杂芳酰基氧基、烷氧羰基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基氧基、烷基、或芳基、被烷氧基任意取代的甲硅烷基、烷基、或芳基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烃基，允许进行多种程度的取代。多环芳环系统中的一个或多个环可以包含一个或多个杂原子。本文中，“异芳基”的例子有呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、恶唑、异恶唑、恶二唑、噻重氮、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚和吲唑等。本文中，“杂亚芳基”的例子有呋喃-2,5-二基、噻吩-2,4-二基、1,3,4-恶二唑-2,5-二基、1,3,4-噻重氮-2,5-二基、1,3-噻唑-2,4-二基、1,3-噻唑-2,5-二基、吡啶-2,4-二基、吡啶-2,3-二基、吡啶-2,5-二基、嘧啶-2,4-二基、喹啉-2,3-二基等。

本文使用的术语“稠合环烷芳基”指和芳基稠合的一个或多个环烷基，芳基和环烷基共用两个原子，其中进行取代的点位于芳基团上。本文中，“稠合环烷芳基”的例子包括 5-茚满基、5,6,7,8-四氢化-2-萘基、

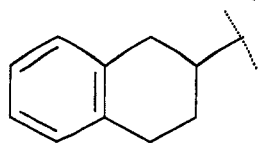


本文使用的术语“稠合环烷基亚芳基”指一种稠合的环烷基芳基，其中芳基为二价。例子包括



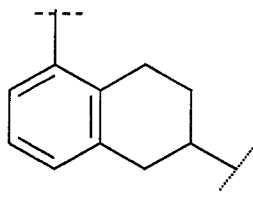
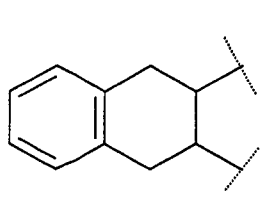
本文使用的术语“稠合芳基环烷基”指和环烷基团稠合的一个或多个芳基团，环烷基和芳基团共用两个原子，并且其中进行取代的点

位于环烷基团上。“稠合芳基环烷基”的例子包括 1-茛满基、2-茛满基、9-茛基、1-(1,2,3,4-四氢萘基)、



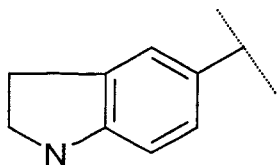
等。

本文使用的术语“稠合芳基环烷撑”指稠合的芳基环烷基，其中环烷基为二价。例子包括 9,1-亚茛基，



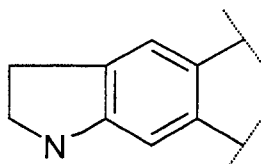
等。

本文使用的术语“稠合杂环芳基”指和芳基稠合的一个或多个杂环基，芳基和杂环基共用两个原子，并且其中进行取代的点位于芳基上。本文中，“稠合杂环芳基”的例子包括 3,4-亚甲二羟-1-苯基、



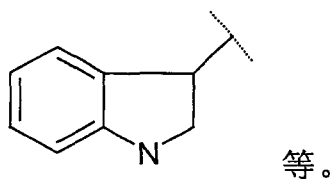
等。

本文使用的术语“稠合杂环基亚芳基”指一种稠合的杂环芳基，其中芳基组为二价。例子包括

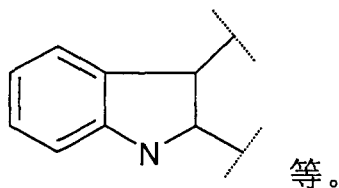


等。

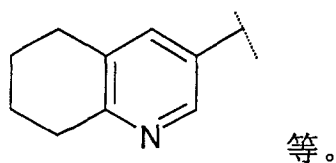
本文使用的术语“稠合芳基异环基”指合稠合异环基团的一个或多个芳基团，异环基和芳基团共用两个原子，并且其中进行取代的点位于异环基团上。本文中，“稠合芳基异环基”的例子包括 2-(1,3-苯并二氧基)、



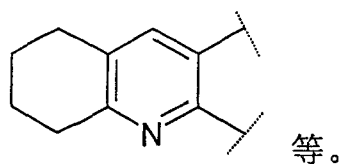
本文使用的术语“稠合芳基杂环亚基”指一种稠合的芳基杂环基，其中杂环基团为二价。例子包括



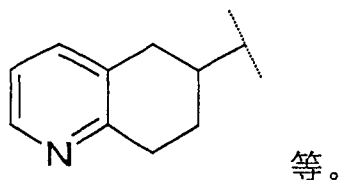
本文使用的术语“稠合环烷异芳基”指稠合杂芳基团的一个或多个环烷基，杂芳基和环烷基团共用两个原子，且其中进行取代的点位于杂芳基团上。本文中，“稠合环烷异芳基”的例子包括 5-氮杂-6-茛满基、



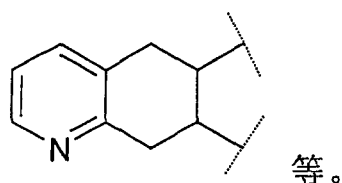
本文使用的术语“稠合环烷基杂亚芳基”指一种稠合的环烷基杂芳基，其中杂芳基团为二价。例子包括



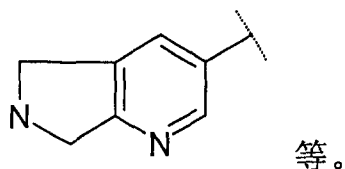
本文使用的术语“稠合杂芳基环烷基”指与环烷基团稠合的一个或多个杂芳基团，环烷基和杂芳基团共用两个原子，并且其中进行取代的点位于环烷基团上。本文中，“稠合杂芳基环烷基”的例子包括 5-氮杂-1-茛满基、



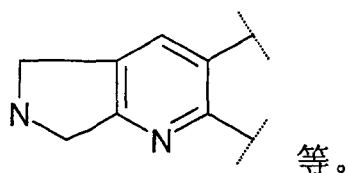
本文使用的术语“稠合杂芳基环烷撑”指一种稠合的杂芳基环烷基，其中环烷基团为二价。例子包括



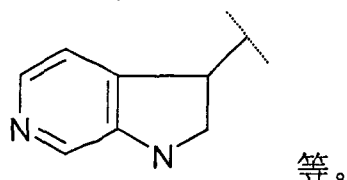
本文使用的术语“稠合杂环异芳基”指与杂芳基团稠合的一个或多个杂环基团，杂芳基和杂环基团共用两个原子，并且其中进行取代的点位于杂芳基团上。本文中，“稠合杂环异芳基”的例子包括 1,2,3,4-四氢化-β-咔啉-8-基、



本文使用的术语“稠合杂环基杂亚芳基”指一种稠合的杂环基杂芳基，其中杂芳基团为二价。例子包括

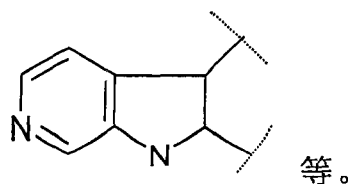


本文使用的术语“稠合杂芳基杂环基”指与杂环基团稠合的一个或多个杂芳基团，杂环基和杂芳基团共用两个原子，并且其中进行取代的点位于杂环基团上。本文中，“稠合杂芳基杂环基”的例子包括 -5-氮杂-2,3-二氢苯并呋喃-2-基、



本文使用的术语“稠合杂芳基杂环亚基”指一种稠合的杂芳基杂环基，其中杂环基团为二价。

例子包括



本文使用的术语“酸式电子等排体”指在生理 pH 条件下电离产生净负电荷的取代基团。此类“酸式电子等排体”包括但不限于 1) 杂芳基组，例如但不限于异恶唑-3-醇-5-基、1H-四唑-5-基或 2H-四唑-5-基；2) 杂环基组，例如但不限于四氢咪唑-2,4-二酮-5-基、四氢咪唑-2,4-二酮-1-基、1,3-四氢噻唑-2,4-二酮-5-基、5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基、1,2,5-噻重氮立定-3-酮-1,1-二氧化物-4-基、1,2-5-噻重氮立定-3-酮-1,1-二氧化物-5-基、在 2 和/或 4 位置有取代基的 1,2,5-噻重氮立定-3-酮-1,1-二氧化物-5-基；以及 -N-酰基-烷基氨磺酰。

本文使用的术语“直接键”对可变的结构进行了部分规定，指视为“直接键”的可变结构两侧取代基（前面与后面）的直接连接。若将两个或多个连续可变结构指定为“直接键”，则被指定为“直接键”的这样两个或多个连续的结构两侧（前面和后面）的取代基直接连接。

本文使用的术语“烷氧基”指 R_aO- 基团，其中 R_a 是烷基。

本文使用的术语“烯基氧基”指 R_aO- 基团，其中 R_a 是烯基。

本文使用的术语“炔基氧基”指 R_aO- 基团，其中 R_a 是炔基。

本文使用的术语“烷基硫基”指 R_aS- 基团，其中 R_a 是烷基。

本文使用的术语“烯基硫基”指 R_aS- 基团，其中 R_a 是烯基。

本文使用的术语“炔基硫基”指 R_aS- 基团，其中 R_a 是炔基。

本文使用的术语“烷基氧硫基”指 $R_aS(O)-$ 基团, 其中 R_a 是烷基。

本文使用的术语“烯基氧硫基”指 $R_aS(O)-$ 基团, 其中 R_a 是烯基。

本文使用的术语“炔基氧硫基”指 $R_aS(O)-$ 基团, 其中 R_a 是炔基。

本文使用的术语“烷基磺酰基”指 R_aSO_2- 基团, 其中 R_a 是烷基。

本文使用的术语“烯基磺酰基”指 R_aSO_2- 基团, 其中 R_a 是烯基。

本文使用的术语“炔基磺酰基”指 R_aSO_2- 基团, 其中 R_a 是炔基。

本文使用的术语“酰基”指 $R_aC(O)-$ 基团, 其中 R_a 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或异环基。

本文使用的术语“芳酰基”指 $R_aC(O)-$ 基团, 其中 R_a 是芳基。

本文使用的术语“杂芳酰基”指 $R_aC(O)-$ 基团, 其中 R_a 是杂芳基。

本文使用的术语“烷氧羰基”指 $R_aOC(O)-$ 基团, 其中 R_a 是烷基。

本文使用的术语“酰氧基”指 $R_aC(O)O-$ 基团, 其中 R_a 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文使用的术语“芳酰基氧基”指 $R_aC(O)O-$ 基团, 其中 R_a 是芳基。

本文使用的术语“杂芳酰基氧基”指 $R_aC(O)O-$ 基团, 其中 R_a 是异芳基。

本文使用的术语“任意”表示随后描述的事件可能发生也可能不发生, 并且包括发生和不发生的事件。

本文使用的术语“取代 (substituted)”指使用提到的一个或多个取代基进行的取代, 在没有其它说明的情况下允许多取代。

本文使用的术语“包含”可指用 O、S、SO、SO₂、N 或 N-烷基中任意一种或多种对以上定义的烷基、烯基、炔基或环烷基等取代基在任意位置进行链上取代, 举例来说, 包括 -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

只要术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根中的任意一个出现在取代基(如芳基烷氧基芳氧基)的名称中, 则认为以上对“烷基”和“芳基”的限制对其适用。C 原子的指定数量(如 C₁₋₁₀)单独指烷基、烯基或炔基或环状烷基部分中的 C 原子数或指以术语“烃基”为前缀词根的更大取代基的烃基部分的 C 原子数。

本文使用的术语“氧基”指取代基 =O。

本文使用的术语“卤素”包括碘、溴、氯和氟。

本文使用的术语“氢硫基”指取代基 $-\text{SH}$ 。

本文使用的术语“羧基”指取代基 $-\text{COOH}$ 。

本文使用的术语“氰基”指取代基 $-\text{CN}$ 。

本文使用的术语“氨基磺酰基”指取代基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

本文使用的术语“氨基甲酰基”指取代基 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

本文使用的术语“硫基”指取代基 $-\text{S}-$ 。

本文使用的术语“氧硫基”指取代基 $-\text{S}(\text{O})-$ 。

本文使用的术语“磺酰基”指取代基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

本文使用的术语“氨磺酰”指取代基 $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{S}}}(\text{O})_2-$ 。

本文使用的术语“溶剂化物”是由溶质（本发明分子式 (I) 化合物）和溶剂组成的可变化学计量复合物。用于本发明的此类溶剂不能影响溶质的生物活性。举例来说，溶剂可以是水、乙醇或乙酸。

本文使用的术语“可生物水解的氨基化合物”是原料药（本发明中，分子式 (I) 化合物）的一种酯，该酯 a) 不影响原药的生物活性，但会在体内赋予原药以有利属性，如反应的持续性、作用起始等，或 b) 无明显生物活性，但在受试者体内容易转化为活性成份。举例来说，优点在于，可生物水解酯可以口服并从消化道开始被吸引，并可在血浆中转化成分子式 (I) 化合物。诸如此类的许多例子在业内已经为人所知，举例来说，包括低级烷基酯（如 C_{1-4} ）、低级酰氧基烷基酯、低级烷氧基酰氧基烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆

碱酯。

本文使用的术语“可生物水解的氨基化合物”是原料药（本发明中，分子式 (I) 化合物）的一种酯，该酯 a) 不影响原药的生物活性，但会在体内赋予原药以有利属性，如反应的持续性、起始作用等，或 b) 无明显生物活性，但在受试者体内容易转化为活性成份。举例来说，优点在于，可生物水解酯可以口服并从消化道开始被吸引，并可在血浆中转化成分子式 (I) 化合物。诸如此类的许多例子在业内已经为人所知，举例来说，包括低级烷基氨基化合物、 α -氨基酰胺、烷氧基酰胺和烷基氨基烷基碳酰胺。

本文中使用的术语“前药”包括生物可降解的氨基化合物和生物可降解酯，也包含 a) 分子式 (I) 化合物在其中具有此类前药的可生物水解功能的化合物，比如，由在 R_1 和 R_2 的羧基形成的内酰胺，和 b) 一个给定功能基团能发生生物氧化或还原，从而产生分子式 (I) 的药物成分的化合物。这些功能基团的例子包括但不限于 1,4-二氢嘧啶、N-烷基羰基-1,4-二氢嘧啶、1,4-环己二烯、叔丁基等。

术语“女性性功能障碍”是指女性在性唤起、欲望、接收或者性高潮中的失败或者障碍，它们和女性某个或全部性器官的紊乱和异常相关。这些紊乱和异常可以自然发生或者由疾病或对疾病的治疗造成，比如，癌症和对癌症的手术治疗，特别乳腺癌和宫颈癌。

术语“男性性障碍”是指男性性功能的丧失或者障碍，它包括阳痿，勃起障碍或性欲丧失。

术语“勃起障碍”指男性在勃起与/或者其后的性功能方面的失败。术语“勃起障碍”指男性在勃起或其后的性功能方面的失败。可能导致“勃起障碍”的因素有但不限于心血管疾病、衰老、手术治疗（特别是对于男性泌尿生殖系统的器官比如前列腺的治疗），或者涉及神

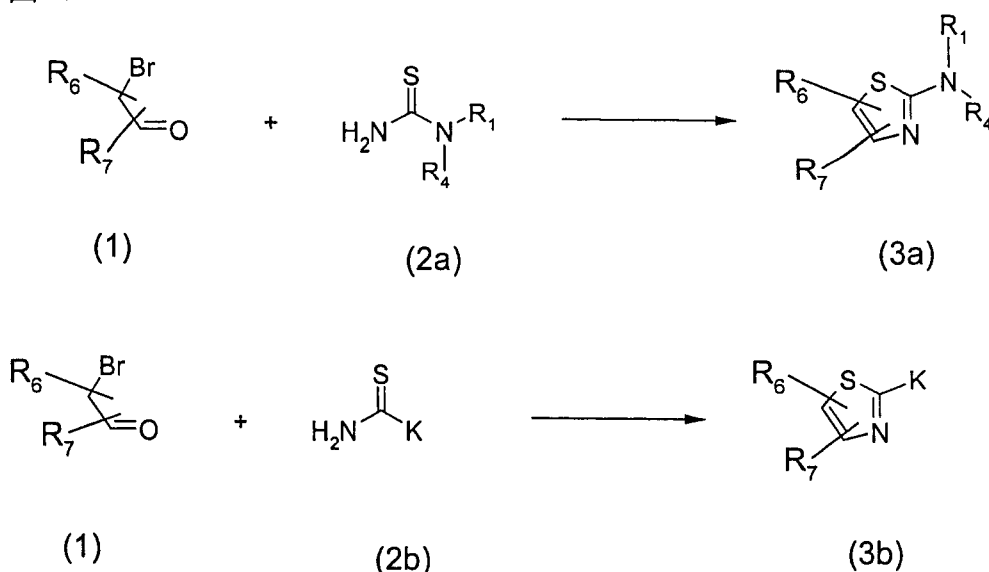
经递质或生物胺不平衡的疾病，或者与中央神经系统有关的疾病，比如抑郁。

连同制备分子式 (I) 化合物的方法，本发明还提供了合成可以制备分子式 (I) 化合物的中间体的方法。除非另有说明，可变基团指的是分子式 (I) 的基团。

图 1 说明分子式 (3a) 和 (3b) 化合物的合成。噻唑环的形成可通过以下途径完成：在诸如但不限于 MeOH 的溶剂中，在 25 °C 至 70 °C 的温度下，使 α -溴酮和 (1) 和硫脲衍生物 (2a) 进行化合，获得 (3a)。中间体 (2a) 可以通过以下途径合成：在诸如 DCM 的溶剂中，用异氰酸盐比如 FMOC-N=C=S 处理胺 R_1R_4NH 。可用哌啶处理 FMOC 硫脲中间体，去除 FMOC 基团，获得 (2a)。或者，可以用有碱性 N-H 基团的中间体 K-H 与试剂 FMOC-N=C=S 反应来获得异硫氰酸盐衍生物，可以通过类似的途径使其脱保护，获得 (2b)。此外，可以在诸如甲苯的溶剂中，在 80 °C 至 110 °C 的温度下，用诸如 Lawessons 试剂的硫代试剂处理中间体 K-C(O)-NH₂，获得中间体 (2b)。与此类似，用 (1) 处理 (2b)，获得 (3b)。

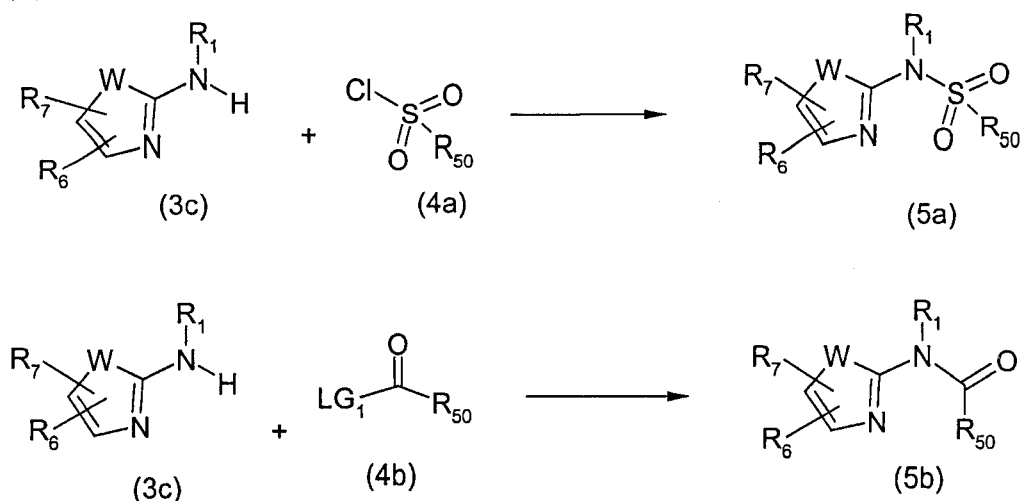
R_6 和 R_7 可以结合，构成异环或环烷系统，在那样种情况下，相关 α -溴酮的作用是作为合成噻唑 (3a) 和 (3b) 的合适的中间体。

图 1



在一个实施例（图 2）中，其中化合物 (3a) 的 R_4 是 H，异芳基胺 (3c) 的氮原子可以在有 NaH 的条件下被磺酰氯 (4a) 磺酰化，反应在合适的溶剂（比如 THF 和 DMF）中，在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行，获得所需化合物 (5a)。或者，可以在诸如 DCM 的合适溶剂中，在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下，并有类似吡啶或 TEA 的碱及催化数量的 DMAP 存在的条件下，用 (4a) 处理 (3c)，获得磺胺化合物 (5a)。与此类似，可以在诸如 EDC 的偶联剂存在的条件下，在诸如 DMF、THF 或 DCM 的溶剂中，使 (3c) 和化合物 (4b) 偶联，(4b) 中 LG_1 为 OH，获得氨基化合物 (5b)。其中 LG_1 为 Cl，可以在 NaH 存在的条件下，在诸如 THF 或 DMF 的合适溶剂中，在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下，用 (4b) 处理 (3c)，获得所需化合物 (5b)。或者，可以在诸如 DCM 的合适溶剂中，在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下，并有类似吡啶或 TEA 的碱及催化数量的 DMAP 存在的条件下，用 (4b) 处理 (3c)，获得化合物 (5b)。图 2 中， R_{50} 是诸如但不限于芳基、烷基或烷撑-芳基的基团（如为分子式 I 对它们进行的定义）。 R_{50} 还可以是其它基团，其中，联合基团 $-S(O)_2-R_{50}$ 或 $-C(O)-R_{50}$ 满足就分子式 (I) 对 R_4 所做的规定。

图 2



在另一实施例(图 3)中,异芳基胺 (6) 的胺基可以被卤素酯 (7) 烷基化,其中 (6) 和 (7) 用诸如碳酸钾的碱处理,反应在诸如 DMF 的溶剂中,在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行,获得中间体 (7)。羧化物保护基团可以在适当条件下除去,比如,如果 PG_2 是叔丁基,用诸如 TFA 或无水盐酸的酸处理 (8),反应在二氧杂环己烷中,在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行,获得酸 (9)。Z₁ 在这种情况下是一个诸如但不限于烷撑或者烷撑-亚芳基的基团。

图 3

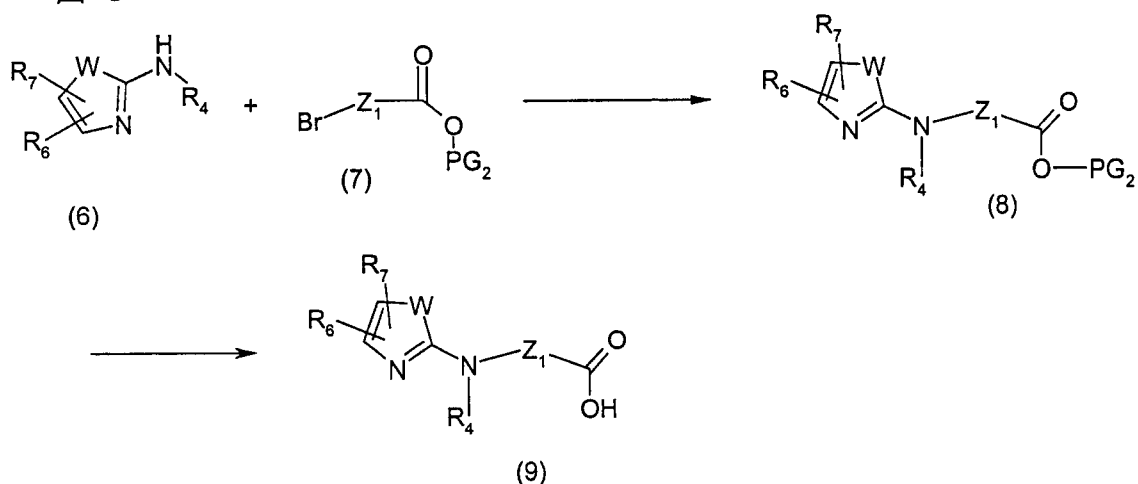
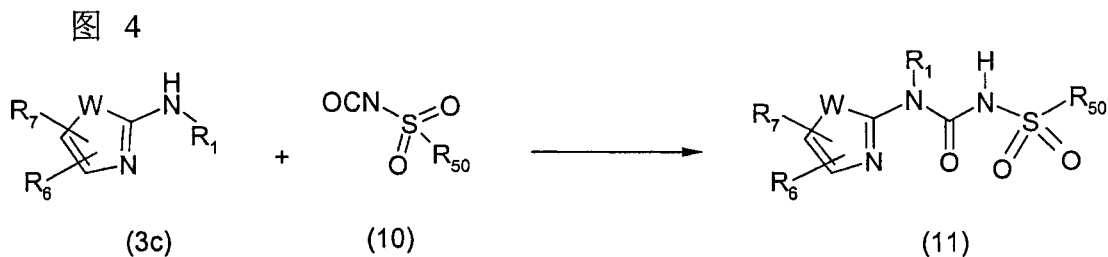


图 4 中, 异芳基胺 (3c) 可以通过与硫代异氰酸酯 (10) 反应转化为相应的脲 (11), 反应在诸如 THF 或 DCM 的溶剂中, 在 0 °C 至 100 °C 的温度下进行。试剂 (9) 可以通过在诸如 THF 的溶剂中用试剂 R_{50} -SO₂Cl 来处理氰酸钠或者氰酸钾来获得。本图中, R_{50} 的定义可与图 2 和 3 相同。



在另一个实施例 (图 5) 中, 可以通过在诸如 NaCNBH₃ 或 NaBH(OAc)₃ 的还原试剂存在的条件下, 用醛 (12) 处理 (13) 获得二级胺 (14), 反应在诸如 THF 或 DCM 或乙酸的溶剂中进行, 可以加入或不加 HCl 或 AcOH 之类的酸。如前所述, 得到的二级胺 (14) 可以和 FMOC-NCS 发生缩合反应, 用 Et₂NH 或哌啶去除 FMOC 基团后, 得到硫脲衍生物 (15)。氨基噻唑 (16) 的合成可以按照图 1 的方法进行, 通过硫脲与溴酮的缩合反应以及羧基保护基团 PG₂ 的去除, 获得 (16)。本图中, R_{51} 是一个诸如取代或未取代的烷基、芳基、环烷基、异芳香基、烷撑-芳香基或烷撑-异芳香基的基团。

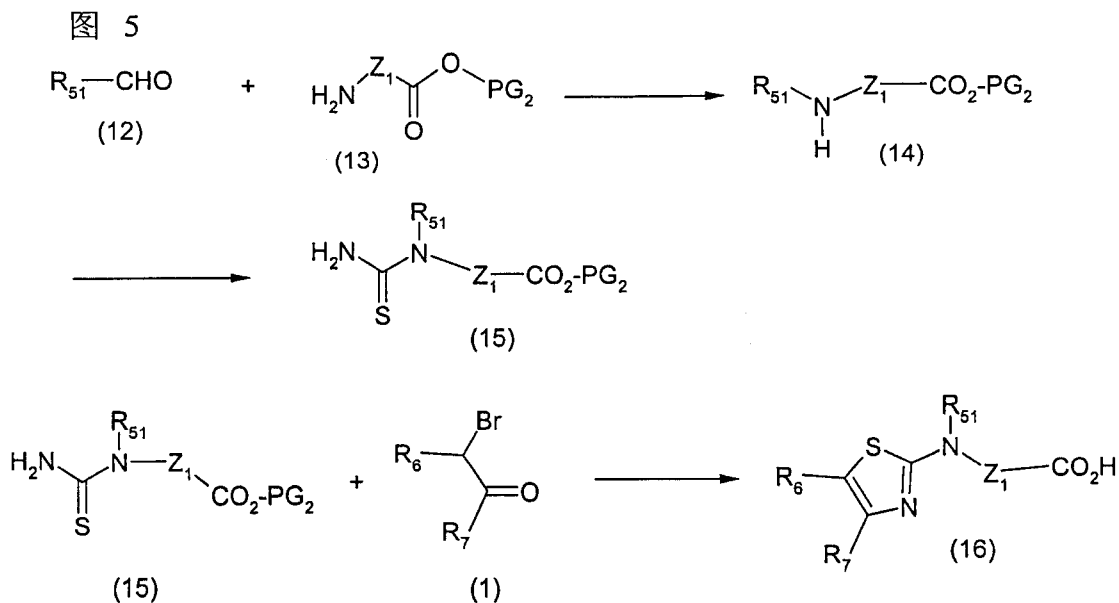


图 6 中, 采用一种修改过的途径可以合成 N-烷基衍生物 (22)。其中, 异芳基胺 (17) 在诸如 EDC 或 TFFH 的偶联剂存在的条件下, 在诸如 NMM 或 DIEA 之类的碱存在或不存在时, 在诸如 DMF、THF 或 DCM 的溶剂中, 可以被羧酸 (18) 酰化, 获得 (19)。可以用 BH_3 -THF 还原该氨基化合物, 得到二级胺 (20)。最后, 可以通过先用 NaH 处理, 随后与被保护的羧基烷基卤化物反应, 实现异芳基胺 (20) 和 (21) 的 N-烷基化。可以通过前述方法 (其中 PG_2 为叔丁基) 去除 PG_2 保护基团。如果 PG_2 是低级烃基, 例如但不限于甲基或乙基, 在诸如甲醇和/或 THF 的有机溶剂存在或不存在的条件下, 用 LiOH 或 NaOH 水溶液进行处理, 然后适度中和, 获得羧酸 (22)。本图中 R_{51} 的定义与前文相同。

图 6

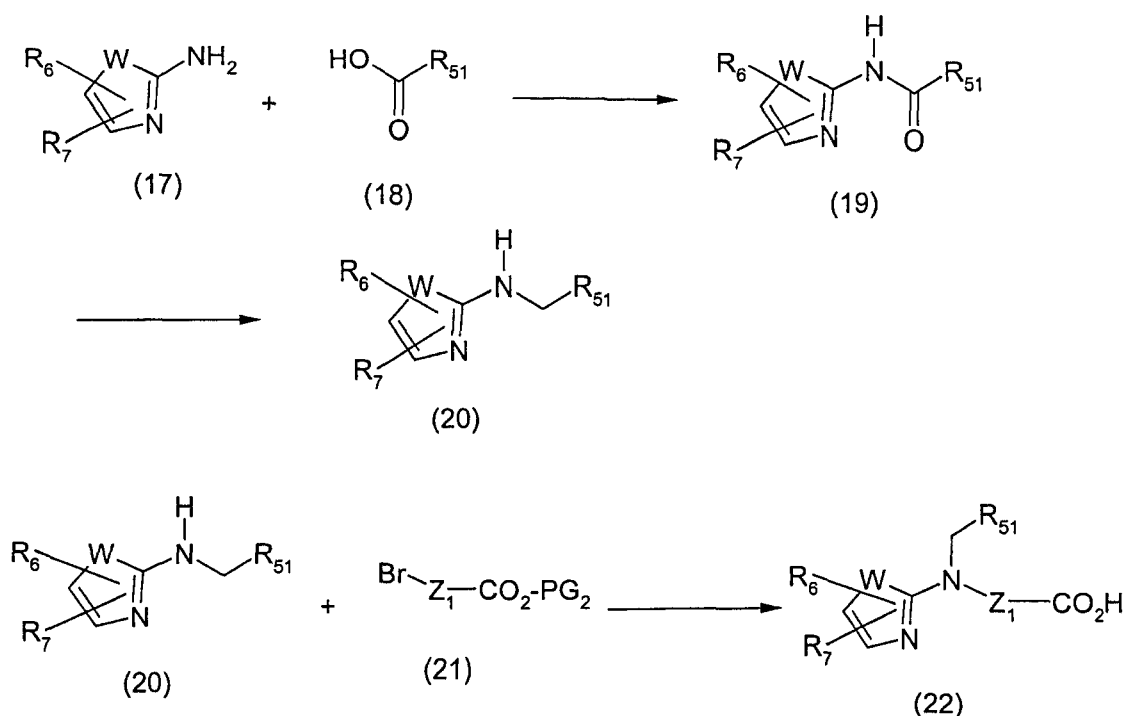


图 7 中, 可以用试剂 (24) 处理异芳香或芳香邻-巯基胺 (23), 反应在诸如 DMF 或 THF 的溶剂中进行, 温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 获得稠合的噻唑部分 (25)。试剂 (24) 可以通过如下途径合成: 在诸如 THF 或二恶烷的溶剂中, 在有或者无诸如氢化钠或者三乙胺的碱的情况下, 在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 使胺 $\text{R}_2\text{-NH}_2$ 和 CS_2 缩合, 随后用碘代甲烷猝熄。可以在上图描述的化学反应中采用噻唑 (25) 来获得分子式 (I) 化合物, 例如可以利用图 6 描述的化学反应获得化合物 (26)。图 7 中, R_{52} 和 R_{53} 代表可选取代基 (如就分子式 (I) 化合物的芳香环所进行的描述)。Ar 代表可选的取代芳香基或杂芳环系统, 如苯基、吡啶基、嘧啶等。

胺苯噻唑, 比如化合物 (26) 也可以由一种相应的卤素苯噻唑和一种合适的胺反应得到。反应利用金属催化剂, 例如但不限于 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 配以合适的配体, 比如但不限于 xantphos、BINAP 或 dppf。本反应也可以使用碱, 例如但不限于 Cs_2CO_3 , 反应温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, 在诸如 THF、二恶烷或甲苯的溶剂中进行。得到的酯基团可以用酸 (比

如在二恶烷中的用 HCl) 或在碱性条件下 (例如使用 NaOH) 水解来获得化合物 (26)。

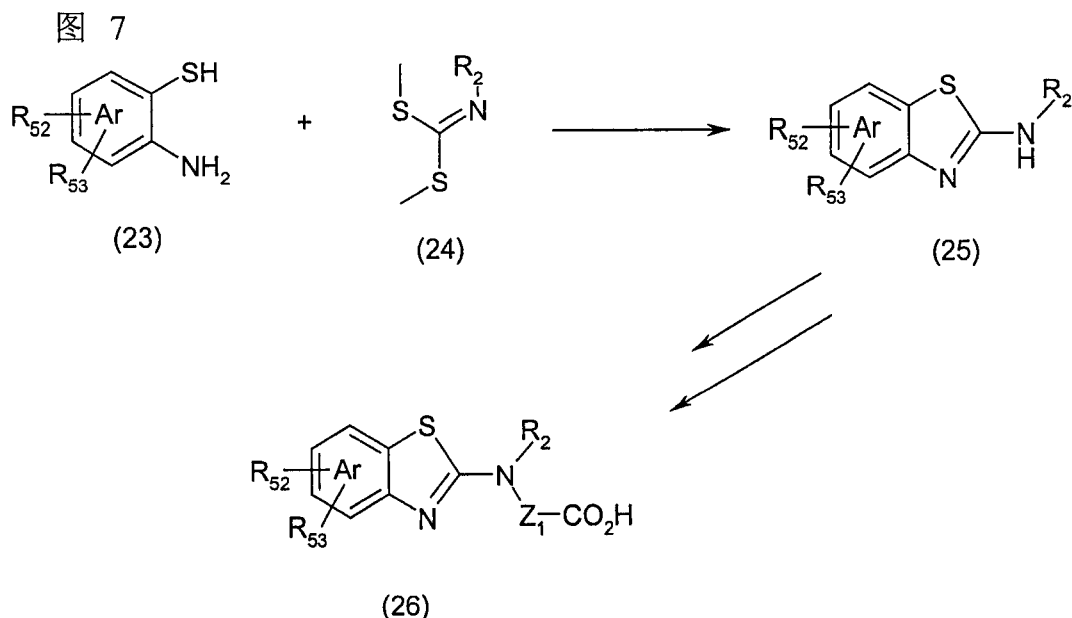


图 8 中, 温度为 -20°C 到 110°C 时, LG_2 和 LG_3 为溴化物、氯化物、或碘化物的中间体 (27) 可以和胺 (28) 在 THF 或 DMF 之类的溶剂中进行反应, 得到可能的产物 (29) 和 (30)。可能获得 (29) 和 (30) 的混合产物, 或者其中一种产物显著多于另一种, 这取决于 (29) 中可变基团的性质, 以及 R_{54} 和 R_1 的性质。 R_{54} 可以定义为可变基团之一 R_4 , 或 R_{54} 也可以是保护基团 PG_3 , 最好是能使 (30) 中的氮亲核且呈碱性的保护基团; 例如, 苄基或取代苄基, 如 4-甲氧苄基或 2,4-二甲氧苄基。通过类似于上图中的步骤, 产物 (29) 和 (30) 可转换为 (31) 和 (32)。例如, (31) 或 (32) 中的卤素基团 LG_2 和 LG_3 可以用芳基取代, 方法是在 THF 和 DME 之类的溶剂中, 在金属催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在的条件下向 (29) 或 (30) 加入硼酸或 $\text{R}_{55}\text{-B}(\text{OH})_2$, 温度为 25°C 至 110°C 或 120°C - 170°C (微波照射下)。换一种途径, 也可对产物 (29) 或 (30) 进行脱保护, 其中 R_{54} 为 PG_3 , PG_3 为取代苄基基团, 如 4-甲氧苄基, 采用强酸如 TFA 处理可获得脱保护的异芳基胺 (31), 其中 R_1 基团为 H。 R_1 基团为 H 的化合物 (31) 可以根据以上各图进行取代, 获得 R_1 基团与分子式 (I) 中的描

述相一致的化合物。

图 8

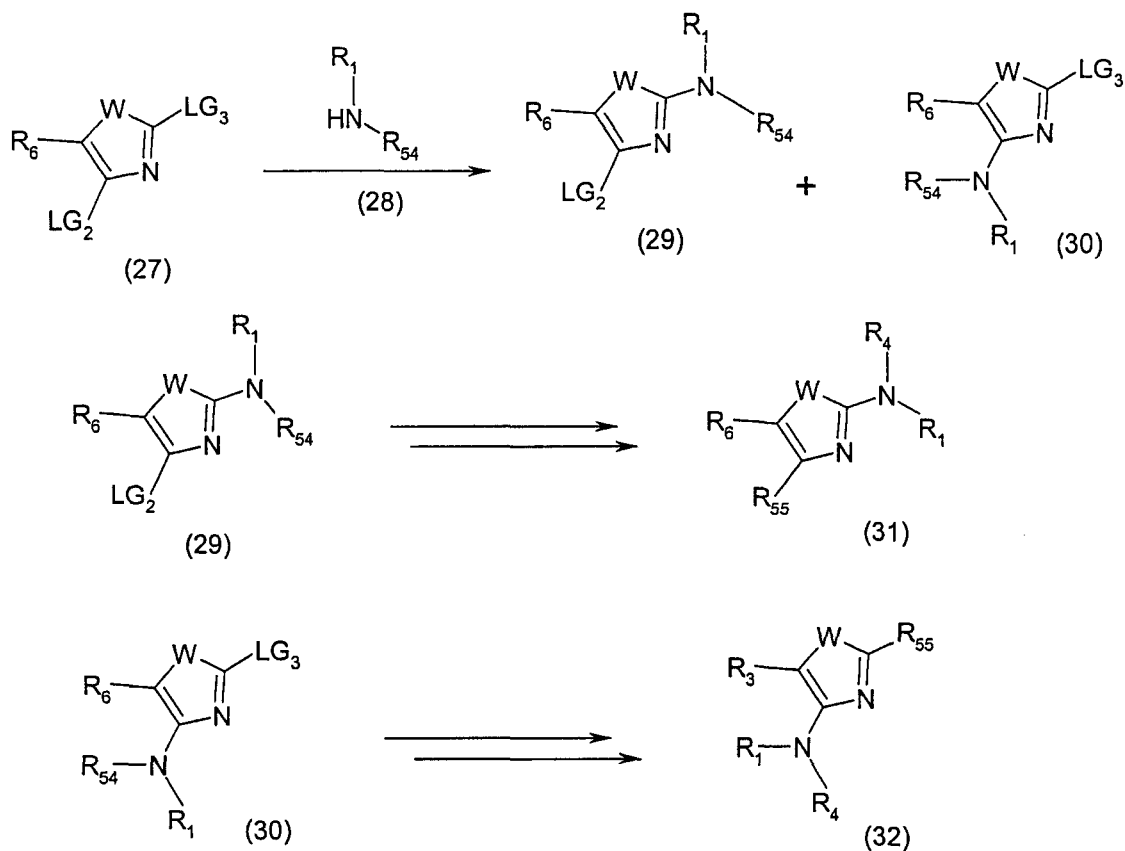
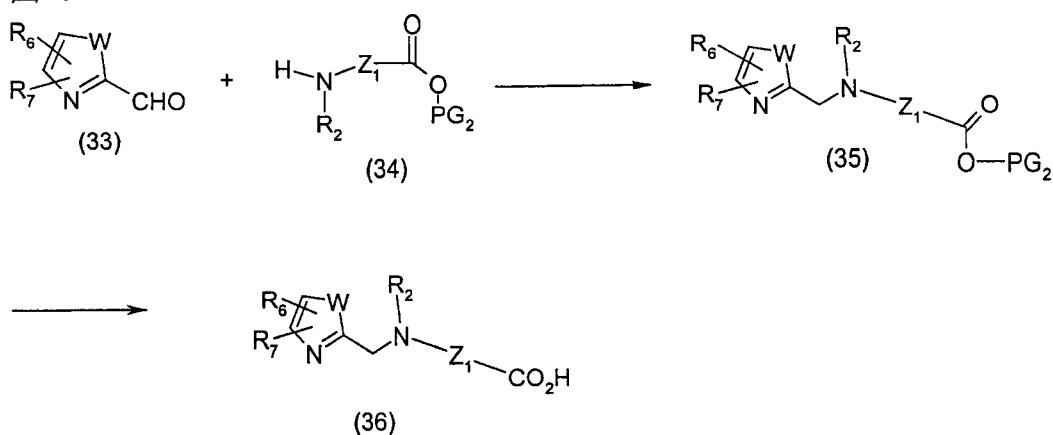


图 9 对结构式 36 所示化合物的合成方法进行概述。W 处为 S 的醛类化合物 (33) 可通过一个多步程序合成, 起始程序是乙基硫草酸乙酯和 α -溴酮进行缩合反应, 该反应可以在包括但不限于 MeOH 的溶剂中进行。通过一个两步的方法可以将酯基团还原为醛, 但是, 此类化合物也可通过一种单步还原法得到。二步法需要首先使用包括但不限于 LAH 或 $LiBH_4$ 的还原剂实现到醇的还原, 随后用包括但不限于重铬酸吡啶或吡啶氯铬酸盐的试剂在 DCM 中进行氧化, 得到醛 (33)。酯基团同样可以转化为醛, 方法是使用有限摩尔量的二异丁基氢化铝, 在乙醚之类的溶剂中, 在 $-78^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 的温度下进行反应。按照类似图 5 的操作, 可以实现 (33) 和胺的还原性胺化反应, 在类似但不限于 DCM 的溶剂中, 使醛 (33) 结合诸如但不限于 (34) 的胺, 得到 (35)。保护基团 PG_2 (在此例中为叔丁基之类的基团) 的去

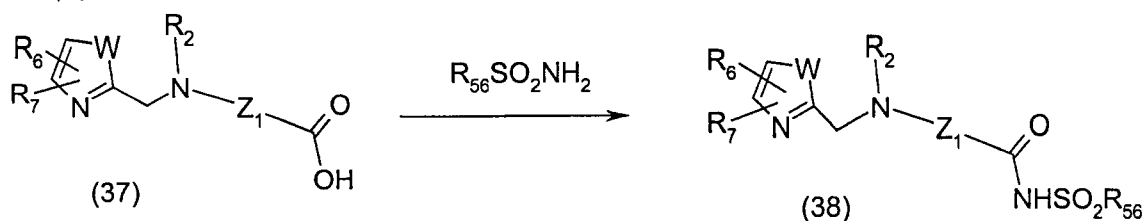
除, 可以通过用 TFA 或无水 HCl 处理 (35) 来实现, 获得 (36)。

图 9

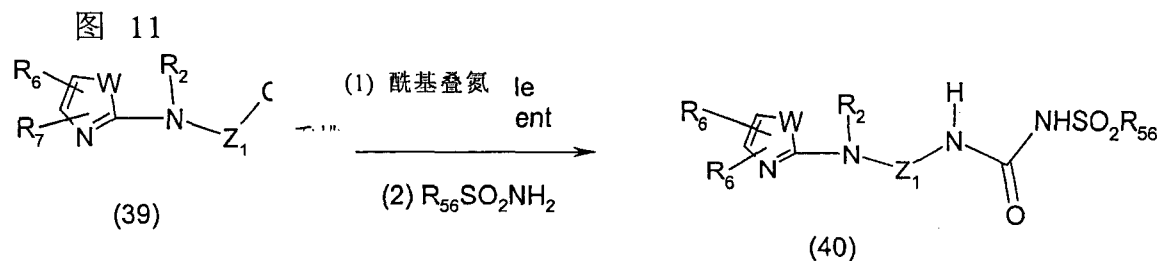


酰基磺酰胺 (图 10) 可从诸如 (37) 的羧酸制备, 方法是使用诸如但不限于 CDI 或 EDC 的试剂在诸如但不限于 THF 或 DMF 的溶剂中活化上述羧酸。活化的羧酸中间体用磺酰胺 ($R_{56}SO_2NH_2$) 在诸如但不限于 DBU 或 DIEA 的碱存在的条件下进行处理, 获得所需的酰基磺酰胺化合物 (38)。 R_{56} 可以是诸如但不限于烷基、芳香基或烷撑-芳香基的基。

图 10

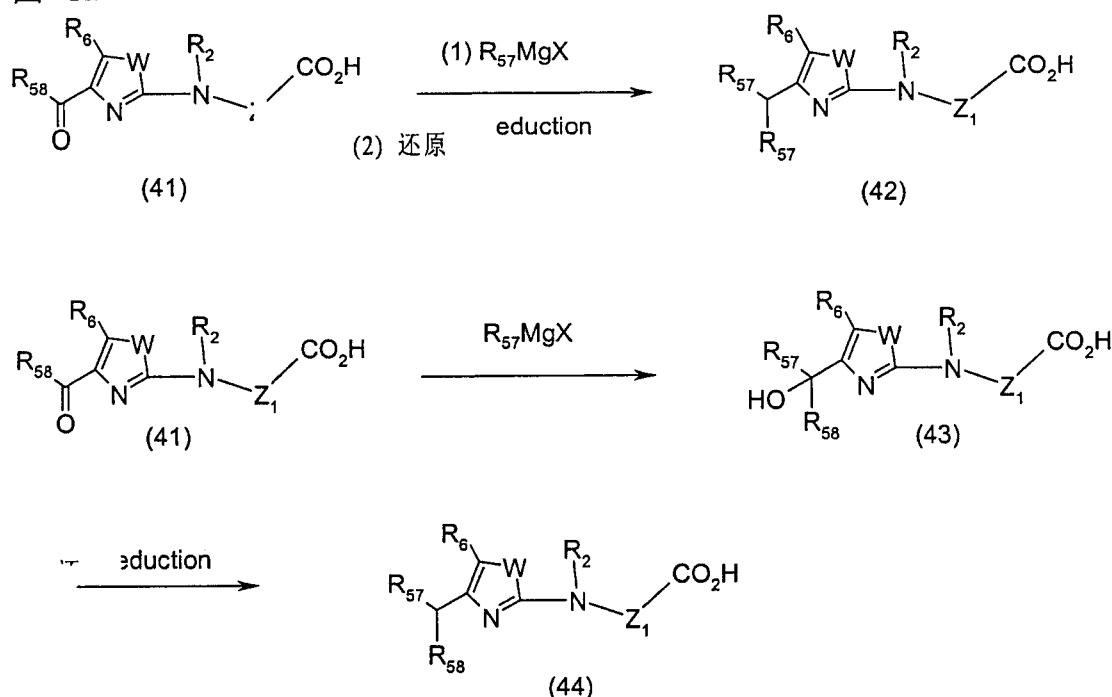


N-亚磺酰脲可利用酰基叠氮重排从 (39) 之类的羧酸衍生物制备而来 (图 11), 此(39) 重排反应使用诸如但不限于叠氮磷酸二苯酯的试剂, 在于 $-20^{\circ}C$ 至 $25^{\circ}C$ 诸如三乙胺的弱碱存在时, 随后由 $25^{\circ}C$ 加热到 $100^{\circ}C$, 随后用磺酰胺 ($R_{56}SO_2NH_2$) 酰胺化, 获得 N-亚磺酰脲 (40)。 R_{56} 可以是诸如但不限于烷基、芳香基或烷撑-芳香基的基团。



二苯甲基衍生物(图 12)可用诸如但不限于噻唑环合 ($W = S$) 的方法制备,采用乙基溴化丙酮酸盐或 3-溴-1-苯基-丙烷-1,2-二酮和硫脲或硫代酰胺(图 1 所示),在类似但不限于 MeOH 的溶剂中进行反应。如采用乙基溴化丙酮酸盐,则 R_{58} 为 $-OC_2H_5$,并用至少 2 摩尔当量的诸如但不限于有机卤化金属试剂 $R_{57}MgX$ (X 为 Br、Cl 或 I) 的有机金属试剂,在诸如但不限于乙醚或 THF 的溶剂中反应,获得二苯基甲醇中间体。在诸如 TFA 或 TFA/DCM 混合物的溶剂中,在 $-20^\circ C$ 至 $25^\circ C$ 的温度下,使用诸如三乙基硅烷的试剂进行还原反应,获得 (42)。换一种途径, R_{58} 为芳香基或异芳基的 (41) 可以用一摩尔当量的诸如有机镁卤化试剂 $R_{57}MgX$ (X 为 Br、Cl 或 I) 的试剂在诸如乙醚或 THF 的溶剂中处理,获得二苯基甲醇加合物 (43)。可按上述方法还原这种中间产物,获得 (44)。在该图中, R_{57} 可为诸如但不限于芳香基或异芳香基的基团。

图 12



在以上各图中,“PG₁”代表氨基保护基团。本文所使用的术语“氨基保护基团”指氨基基团的取代基,通常用于在进行化合物上其它功能团的反应时,阻断或保护氨基功能。此类氨基保护基团的例子包括甲酸基团、三苯甲游基、苯二(甲)酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基和碘乙酰基、氨基甲酸酯型阻断基团(在此所用的 PG₁ 基团)如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-氟苄氧羰基、4-氯苄氧羰基、3-氯苄氧羰基、2-氯苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、3-溴苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氰基苄氧羰基、2-(4-联苯基)异-丙氧基羰基、1,1-二苯醚-1-基氧羰基、1,1-联苯丙-1-基氧羰基、2-苯基丙-2-基氧羰基、2-(对-甲苯甲酰)丙-2-基氧羰基、环戊醛基氧羰基、1-甲基环戊醛基氧羰基、环己醛基氧羰基、1-甲基环己醛基氧羰基、2-甲基环己醛基氧羰基、2-(4-甲苯甲酰磺酰基)乙氧羰基、2-(甲基磺酰基)乙氧羰基、2-(三苯基磷基)乙氧羰基、9-苄基甲氧羰基(“Fmoc”)、叔-丁氧羰基(“Boc”)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、烯丙基氧羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙基-1-乙烯氧羰基、5-苯异恶草酰基甲氧羰基、4-乙酸氧苄基氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸基氧)苄基氧

羰基、异冰片基氧羰基、1-哌啶基氧羰基等等；苯甲酰甲基磺酰基、2-(硝基)苯磺酰基、二苯基氧化膦基团和类似的氨基保护基团。只要衍生的氨基在分子式 (I) 化合物上其它位置上反应的条件下稳定，且在需要的时候可以去除保护而不破坏分子其它部位，则所采用的氨基保护基不是关键性的。首选的氨基保护基是烯丙氧基羰基、叔丁氧羰基、9-芴基甲氧羰基和三苯甲基。以上术语还包含用于头孢菌素、青霉素和肽的类似氨基保护基。关于以上术语所涉及基团的更多例子，请参阅 J. W. Barton 的著作 "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2, 和 T. W. Greene 的著作 "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7。相关术语“保护氨基 (protected amino)”定义为用以上所讨论的氨基保护基取代的氨基。

在以上各图中，“PG₂”代表羧基保护基团。本文所使用的术语“羧基保护基团”指羧基基团的取代基，通常用于在进行化合物上其它功能团的反应时，阻断或保护羧基功能。此类醇保护基的例子包括 2-四氢吡喃基、二乙氧乙基、三苯甲基、甲基、乙基、烯丙基、三甲基硅烷基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙基、苄基和三烷基甲硅烷基，例如三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、苯基二甲基硅烷基、三异丙基甲硅烷基和 1,1,2-三甲基-1-丙基二甲基硅基。只要衍生的醇基团在这些分子式的化合物上其它位置上反应的条件下稳定，且在需要的时候可以去除保护而不破坏分子其它部位，则所选用的羧基保护基不是关键性的。关于以上术语所涉及基团的更多例子，请参阅 J. W. Barton 的著作 "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 和 T. W. Greene 的著作 "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981。相关术语“保护羧基 (protected carboxyl)”定义为用以上所讨论的羧基保护基取代的羧基。

本发明的化合物可用于治疗贪食症和肥胖（包括相关的血脂异常

和其它与肥胖和超重有关的并发症），比如胆固醇性胆结石、癌症（如结肠、直肠、前列腺、乳房、卵巢、子宫内膜、子宫颈、胆囊和胆管的癌症）、月经异常、不育、多囊卵巢、骨关节炎和睡眠呼吸暂停，本发明中的化合物还有一系列与此相关的其它用途，比如调节食欲和摄食、血脂异常、高甘油三酯血症、X 综合征、II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）、动脉粥样硬化性疾病，例如心脏衰竭、高脂血症、高胆固醇血症、HDL 水平低、高血压、心血管疾病（包括动脉粥样硬化、冠心病、冠状动脉疾病和高血压）、脑血管疾病和外周血管疾病。本发明中的化合物也可用于治疗诸如与胰岛素敏感性、炎症反应、血浆甘油三酯、HDL、LDL 及胆固醇水平等调节相关的生理疾病。本发明中的化合物还可用于治疗女性性功能障碍、男性性功能障碍和勃起障碍。可以通过调节 AgRP 对于黑素细胞皮质激素受体的功能性相互作用来治疗这些病症。

因而在另一方面，本发明提供了医药组合物和治疗方法。

在一个实施例中，包含本发明分子式 (I) 化合物的医药组合物可以采用适于口服的形式，例如，作为药片、片剂、锭剂、水溶剂或油悬剂、分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、或糖浆或西也剂。用于口服的组合物可以根据任何已知的方法制备，且此类组合物可以包含以下一种或多种制剂：甜味剂、调味剂、调色剂、保鲜剂，以便改善药物的外形和口感。片剂包含的有效活性成份可与药学上可接受的、适于制造片剂的无毒赋形剂混合。这些赋形剂可以是，惰性稀释剂，比如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、钙磷酸盐或钠磷酸盐；制粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、凝胶或阿拉伯树胶以及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以无包衣，也可以用已知的技术包衣，以便延缓在胃肠道的分解和吸收，从而长时间保持作用。例如，使用单硬酯酸甘油或二硬酯酸甘油之类的延时材料。也可以使用美国专利权号码 (U.S. Patent No) 为 4,356,108；4,166,452 和 4,265,874 的专利案（本文作为参考引用）所描述的技术

对它们进行包衣，得到控制释放的治疗渗透片剂。

在另一个实施例中，口服剂型可以采用硬胶囊的形式，有效成分与惰性固体稀释剂混合，例如，碳酸钙、磷酸钙或高岭土，也可以采用软胶囊的形式，有效成分与水或油介质混合，例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

在另一实施例中，组合物可以包括水悬浮液。水悬浮液可包含与适于制作水悬浮液的赋形剂相混合的活性化合物。这些赋形剂是悬浮剂，例如甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂可以是天然的磷脂例如卵磷脂或氧化亚烷基与脂肪酸的缩合物，例如聚氧乙烯硬脂酸盐，或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合物，例如，十七烯氧-十六醇或氧化乙烯与来自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合物（比如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或氧化乙烯与来自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合物，比如聚氧乙山梨醇酐单油酸酯。水悬浮液还可以包含一种或多种调色剂，一种或多种调味剂，以及一种或多种甜味剂，比如蔗糖或糖精。

同样，油悬浮剂可以通过使有效成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液体石蜡）中形成。油悬浮剂可包含增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加以上列出的甜味剂以及调味剂以提高口服制剂的口感。这些组合物可通过添加抗氧化剂（如抗坏血酸）保存。

适于加水配制水悬浮液的分散粉末和颗粒，可以为混合物中的活性化合物提供分散剂或润湿剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。上文所述制剂，即为合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的范例。也可以加入其它赋形剂，例如甜味剂、调味剂、调色剂。

本发明的医药组合物也可以采用水基乳剂的形式。油相可以是植

物油（例如橄榄油或花生油）或矿物油（例如液体石蜡）或二者混合。适当的乳化剂可以是天然的胶（例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶）、天然磷脂（例如大豆、卵磷脂、或来自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯（例如山梨糖醇酐单油酸酯）和上述偏酯与乙烯氧化物的缩合物（例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯）。乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。

在另一实施例中，本发明的组合物可以包括糖浆和西也剂。糖浆和西也剂可以使用甜味剂（比如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖）制备。此类方剂还可包含缓和剂、防腐剂和调味剂及调色剂。此医药组合物还可以采用无菌可注射水溶液或油悬液的形式。该悬液可以根据已知的方法，使用上述合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂制备。无菌注射药品还可以是无菌注射溶液或悬液，使用无毒的，可接受的用于肠道外给药的稀释剂或溶剂，例如作为 1,3-丁二醇的溶液。可以采用的（可接受的）载体和溶液包括水、Ringer 溶液、等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油可以作为方便的溶剂或悬浮介质。因此，使用合成甘油单酯或甘油二酯就可以采用任何温和性固定油。此外，脂肪酸（比如油酸）在注射液的制备过程中亦可发挥作用。

本发明组合物也可以采用栓剂的形式直肠给药。要制备这些组合物，可以使药物与适当的非刺激性赋形剂混合，后者在普通温度下为固体，但在直肠温度下为液体，因此会在直肠熔化，从而释放药物。此类物质包括可可油和聚乙烯甘油等。

在另一个实施例中，可以在局部使用包含本发明化合物的乳剂、油膏、凝胶剂，悬浮液。就本申请而言，局部应用包括洗口药和漱口药。

在另一实施例中，本发明化合物还可通过脂质体递药系统（例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体）服用。脂质体可由多种磷脂（例如胆固醇、硬脂胺或卵磷脂）形成。

本发明同样提供了发明的前药。

本发明化合物的药学上可接受的盐（其结构中含有碱性或酸性基团）亦在本发明范围以内。“药学上可接受的盐（pharmaceutically acceptable salts）”指的是本发明化合物的无毒盐，通常通过使自由基和适当的有机或无机酸或适当的有机或无机碱反应制备。具有代表性的盐包括：醋酸盐、苯磺酸盐、安息香酸盐、重碳酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙酯、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酚酸盐、海巴明、氢溴酸盐、氢氯酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、硝酸甲酯、甲基硫酸盐、马来酸单钾、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、双羟萘酸盐（恩布酸盐）、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾、水杨酸盐、钠、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、氯茶碱盐、对甲苯磺酸盐、三乙基碘、三甲基铵和戊酸盐。酸性取代物（诸如-COOH）存在时，可形成铵、吗啉化合物、钠、钾、钡和钙盐等等，作为各种剂型使用。碱性基团存在时，诸如氨基或碱性杂环芳基自由基（如氮苯基）、酸式盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟醋酸盐、三氯醋酸盐、醋酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、扁桃酸盐、安息香酸盐、肉桂酸盐、甲基磺酸盐、乙基磺酸盐、苦味酸盐等，包括 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) p. 1-19 上列出的与医学上可接受的盐相关的酸），在一个实施例中，本发明提供了包含 (I) 化合物的酸式盐酸盐的医药制剂。

非药学上可接受的其它盐在制备本发明化合物时可能有用，此类

盐构成了本发明的另一方面内容。

此外，一些本发明化合物可与水或普通有机溶剂形成溶剂化物。此类溶剂化物同样包括在本发明的范围内。

因此在进一步的实施例中，本发明提供了医药组合物，该组合物包含本发明化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

在另一实施例中，本发明提供有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物（或其药学上可接受的盐）在其中与适于药用的载体以及一种或多种降血糖制剂相结合的医药组合物。降血糖制剂包括但不限于胰岛素或拟胰岛素、双胍（如二甲双胍或丁双胍）、PTP-1B 抑制剂、PPAR- γ 激动剂、磺酰脲（如醋磺己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列甲脲、叠氮缩水甘油），或其它任何胰岛素促分泌素（例如，瑞格列奈和那格列奈），或 α -糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖、伏格列波糖或米格列醇），或 β_3 -肾上腺素受体激动剂。

在另一实施例中，本发明提供有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物（或其药学上可接受的盐或酯）在其中与适于药用的载体以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂（他汀类）、胆汁酸螯合剂、贝特类（如非诺贝特）、降胆固醇制剂、胆固醇吸收抑制剂（如 ACAT 抑制剂）、胆汁酸转运抑制剂、CETP 抑制剂，或其它改善受试者脂质谱的抗高血脂制剂相结合的医药组合物。

在另一实施例中，本发明提供有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物（或其药学上可接受的盐或酯）在其中与适于药用的载体以及从调节产热、脂解、肠运动、脂肪吸收和饱感的制剂组中选出的一种或多种制剂相结合的医药组合物。

在另一实施例中，本发明提供有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物（或其药学上可接受的盐或酯）在其中与适于药用的载体以及从调节高血压（如血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制药）、 β -阻断剂、钙通道阻滞药中选出的一种或多种制剂相结合的医药组合物。

在另一实施例中，本发明提供有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物（或其药学上可接受的盐或酯）在其中与适于药用的载体以及诸如（但不限于）以下制剂中的一种或多种相结合的医药组合物：抗肥胖剂（如芬氟拉明、右氟拉明、西布曲明、奥利司他或 β_3 肾上腺素受体激动剂）；摄食行为调整剂（如神经肽 Y 受体拮抗剂，包括拮抗神经肽 Y5 受体的制剂）； α -MSH、拟 α -MSH 或 α -MSH 衍生肽；MC-4R 激动剂或部分激动剂（如，但不限于美国专利 No. 6,350,760 中公开的制剂）；MC-3R 激动剂；葡糖激酶激活剂；PPAR- δ 激动剂；PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；PPAR- α /PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂；PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂；以及有助于治疗男性和/或女性性功能障碍的制剂，如 V 型磷酸二酯酶抑制剂（如西地那非或 tadalafil）、多巴胺激动剂，或 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂。

在另一实施例中，本发明提供了包含分子式 (I) 化合物的医药组合物，其中分子式 (I) 化合物的剂量足够抑制 AgRP 对于黑素细胞皮质激素受体的作用。在一个实施例中，黑素细胞皮质激素受体是 MC-4R。在另一个实施例中，黑素细胞皮质激素受体是 MC-3R。

本文使用的术语“治疗”指治疗患者所患的特定病症，包括从缓解多数情况下由该病症引起的某种症状到彻底治疗该种病症或预防病发的全部治疗方法。例如，就肥胖病而言，成功的治疗方法可包括缓解症状或阻止病情加重，以体重减轻或食物和能量摄入量的减少来衡量。I 型或 II 型糖尿病的治疗可包括缓解症状或阻止病情加重，通过（例如）胰岛素过多的受试者或高血糖受试者体内血清葡萄糖或胰岛素水平的降低来衡量。

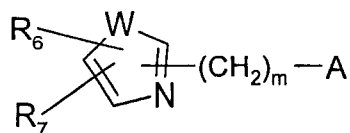
术语“有效医药剂量”表示能够引起研究人员或医生所寻求的，组织、动物或人体的生物学或医学反应的药品剂量或医药制剂剂量。有效医药剂量包括可以抑制（可通过下文描述的试验或本行业专业人员所知或所准备的其它试验来检测）AgRP 对于黑素细胞皮质激素受体的作用的分子式 (I) 化合物的剂量，有效医药剂量能作为有效治疗剂量。

术语“有效治疗剂量”表示能够引起所寻求的受试者治疗反应的药品或医药制剂剂量。例如，有效治疗剂量包括可缓解黑素细胞皮质激素受体病症症状的剂量、可以防止受治疗者增加体重的剂量以及可以使受治疗者减轻体重的剂量。

可用本文提供的方法治疗的黑素细胞皮质激素受体病症或黑素细胞皮质激素受体介导的疾病包括但不限于任何涉及黑素细胞皮质激素受体的生物学病症或疾病，或加强病症或疾病状态中有缺陷的生化过程的对于黑素细胞皮质激素受体的抑制。可以影响有效治疗剂量的因素包括受试者的身高和体重、治疗剂被生物降解的能力、治疗剂的活性以及其生物利用度。

本文使用的术语“受试者”包括哺乳动物类受试者，例如但不限于人类。在一个实施例中，受试者患有一种或多种前述疾病、疾病状态或病症，或者面临此种危险。与此相应，就本发明治疗方法而言，本方法同样包括对哺乳动物受试者进行预防性治疗或在诊断此类疾病、疾病状态或病症发作之前进行治疗的方法。

另一方面，本发明提供了一种治疗方法，该方法让受试者使用分子式 (I) 化合物。

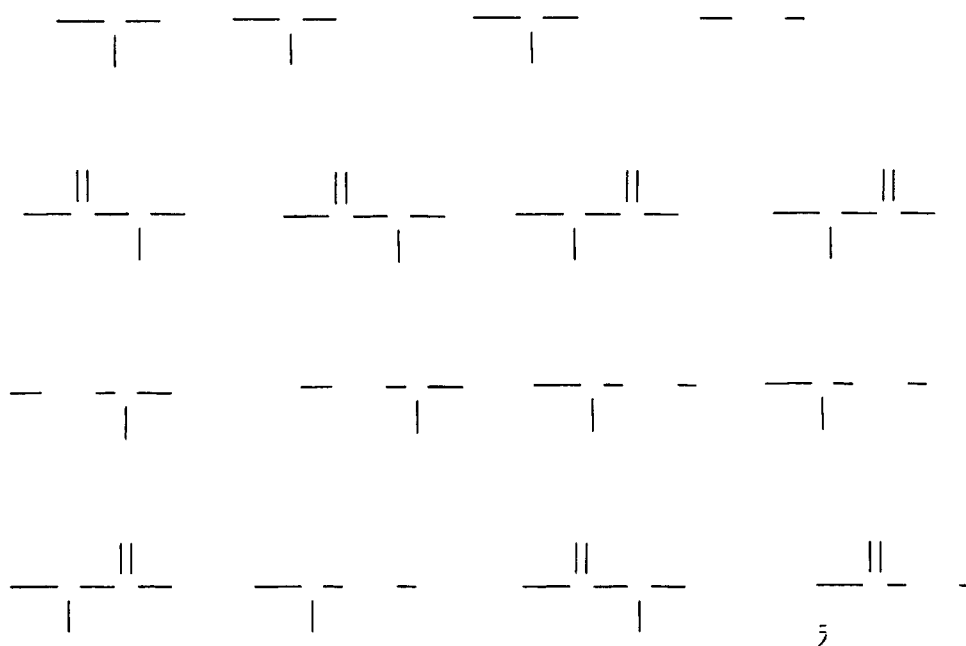


(I)

其中

m 等于 0、1 或 2;

A 选自下列基团:



; 和

III) -K;

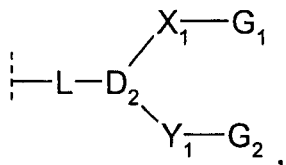
R₂ 选自下列基团:-L-D₁-G₁;-L-D₁-烷基;-L-D₁-芳香基;-L-D₁-异芳香基;-L-D₁-环烷基;-L-D₁-杂环基;-L-D₁-亚芳香基-烷基;-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;-L-D₁-烷撑-芳香基;

-L-D₁-烷撑-G₁;

-L-D₁-杂亚芳香基-G₁;

-L-D₁-环烷撑-G₁;

-L-D₁-杂环亚基-G₁;



-L-D₁-亚芳香基-G₁;

-L-D₁-亚芳香基-烷撑-G₁;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷撑-G₁; 和

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-G₁;

R₃ 选自下列基团:

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;

-L-D₁-芳香基;

-L-D₁-异芳香基;

-L-D₁-烷撑-异芳香基;

-L-D₁-环烷基;

-L-D₁-杂环基;

-L-D₁-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;

-L-D₁-烷撑-芳香基; 和

-L-D₁-亚芳香基-芳香基;

R₄ 选自下列基团:

-H;

-烷基;

-L-D₁-H;

-L-D₁-烷基；
-L-D₁-芳香基；
-L-D₁-异芳香基；
-L-D₁-烷撑-异芳香基；
-L-D₁-环烷基；
-L-D₁-杂环基；
-L-D₁-亚芳香基-烷基；
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
-L-D₁-烷撑-芳香基；和
-L-D₁-亚芳香基-芳香基；

R₆ 和 R₇ 选自下列基团：

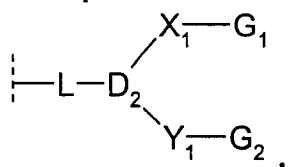
-H；
-卤素；
-烷基；
-L-D₁-H；
-L-D₁-烷基；
-L-D₁-芳香基；
-L-D₁-异芳香基；
-L-D₁-环烷基；
-L-D₁-杂环基；
-L-D₁-亚芳香基-烷基；
-L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
-L-D₁-烷撑-芳香基；
-L-D₁-亚芳香基-芳香基；
-L-D₂-(芳香基)₂；和
-L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂；

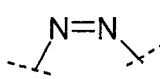
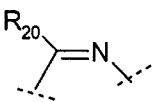
其中 R₆ 和 R₇ 至少有一个不是氢；或者

R₆ 和 R₇ 可以结合在一起形成稠合碳环、稠合芳香基、稠合异芳香基、稠合环烷芳香基、稠合芳香基环烷基、稠合异环烷芳香基、稠

合芳香基异烷基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合异环烷异芳香基或稠合异芳香基环烷基环的一部分，其中环可以被以下基团取代 1-8 次。

- 卤素；
- 硝基；
- L-D₁-G₁；
- L-D₁-烷基；
- L-D₁-芳香基；
- L-D₁-异芳香基；
- L-D₁-环烷基；
- L-D₁-杂环基；
- L-D₁-亚芳香基-烷基；
- L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基；
- L-D₁-烷撑-芳香基；
- L-D₁-烷撑-G₁；
- L-D₁-杂亚芳香基-G₁；
- L-D₁-环烷撑-G₁；
- L-D₁-杂环亚基-G₁； 和



W 为 S、 或  ;

其中

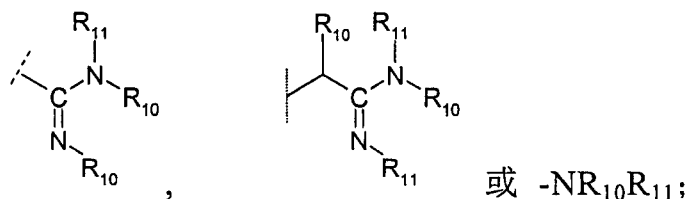
R₂₀ 为

- H；
- 卤素；
- 烷基；
- L-D₁-H；
- L-D₁-烷基；

-L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基;
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;
 -L-D₂-(芳香基)₂; 或
 -L-D₂-(亚芳香基-烷基)₂;

K 是环烷基、异环基、芳香基、异芳香基、稠合环烷芳香基、芳香基环烷基、稠合杂环芳香基、稠合芳香基异环基、稠合环烷异芳香基、稠合异芳香基环烷基、稠合杂环异芳香基或稠合异芳异环基，其中 K 可以被卤素、硝基和 R₂ 基团取代 1-3 次；

G₁ 选自下列基团：-CN、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O-烷基)(OH)、-CO₂H、-CO₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-烷基、-C(O)NHS(O)₂-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-异芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-芳香基、-C(O)NHS(O)₂-烷撑-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷基、-S(O)₂NHC(O)-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-异芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-芳香基、-S(O)₂NHC(O)-烷撑-异芳香基、-NHC(O)NH-SO₂-烷基、酸式电子等排体、



G₂ 选自下列基团：

-H;
 -烷撑;
 -L-D₁-H;

-L-D₁-烷基;
 -L-D₁-芳香基;
 -L-D₁-异芳香基;
 -L-D₁-环烷基;
 -L-D₁-杂环基;
 -L-D₁-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-亚芳香基-烷基;
 -L-D₁-烷撑-芳香基; 和
 -L-D₁-亚芳香基-芳香基;

L 是直接键、烷撑、亚烯基、亚炔基或亚芳香基;

D₁ 选自下列基团:直接键、-CH₂-、-O-、-N(R₈)-、-C(O)-、-CON(R₈)-、
 -CON(R₉)SO₂-、
 -N(R₉)C(O)-、-N(R₉)CON(R₈)-、-N(R₈)C(O)O-、-OC(O)N(R₈)-、
 -N(R₈)SO₂-、-SO₂N(R₈)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-
 或 -N(R₈)SO₂N(R₉)-、-N=N- 和 -N(R₈)-N(R₉)-;

D₂ 是氮原子、烷炔基或烯炔基;

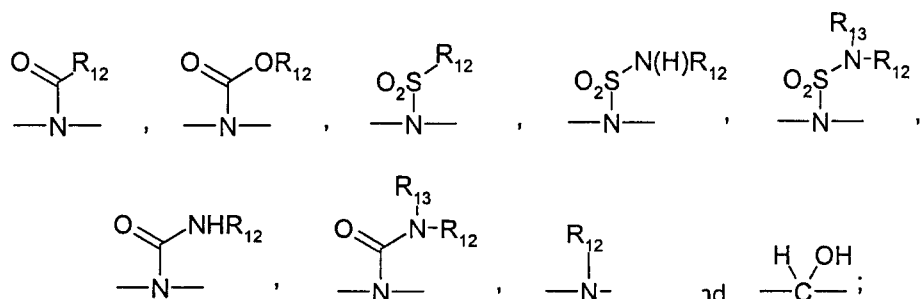
X₁ 和 Y₁ 从下列基团中独立选择:直接键、烷撑、亚芳香基、异
 亚芳香基、环烷撑、杂环亚基、亚芳香基-烷撑、烷撑-亚芳香基-烷撑
 和烷撑-芳香基;

R₈ 和 R₉ 从以下基团中独立选择: -氢、-烷基、-芳香基、-亚芳
 香基-烷基、-亚烷基-芳香基和 -亚烷基-亚芳香基-烷基;

R₁₀ 和 R₁₁ 从以下基团中独立选择: 氢、-烷基、-L-D₁-烷基、-L-D₁-
 芳香基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳香基、-SO₂-烷基、和 -SO₂-芳香基,

R₁₀ 和 R₁₁ 可结合在一起形成一个环, 该环的结构式为

$-(CH_2)_m-J-(CH_2)_n$, 氮原子与它相联, R_{10} 和 R_{11} 与氮原子相联, 其中 m 和 n 是 0、1、2 或 3, J 选自下列基团: $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、



R_{12} 和 R_{13} 选自氢、芳香基、烷基和烷撑-芳香基;

且

其中, $R_2 - R_{13}$ 以及 R_{20} 、 G_1 、 G_2 、 L 、 X_1 、 Y_1 中的芳香基、异芳香基、杂环烷基、环烷基和/或烷基基团可以被以下基团取代 1-4 次,

-H;

卤素;

羟基;

氰基;

氨基甲酰;

-B-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷基;

-B-杂环基;

-B-芳香基;

-B-异芳香基;

-B-烷撑-异芳香基;

-B-烷撑-芳香基;

-B-亚芳香基-烷基;

-B-全卤化烷基;

-B-环烷撑-T- R_{14} ;

-B-烷撑-N- $R_{14}R_{15}$;

-B-环烷撑-烷基；和

-B-烷撑-环烷基；

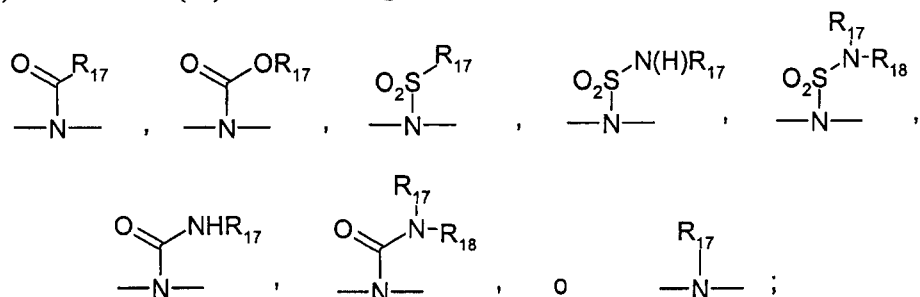
其中

B 和 T 从以下基团中独立选择：直接键、烷撑、-CH₂-、-O-、-N(H)-、-S-、SO₂-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-NHSO₂NH-、-O-S(O)₂- 和 -O-C(O)-；

其中

R₁₄ 和 R₁₅ 从以下基团中独立选择：氢、异芳香基、环烷基、杂环基、芳香基、烷基、-烷撑-芳香基、-烷撑-异芳香基和 -烷撑-O-芳香基；或者

R₁₄ 和 R₁₅ 可结合在一起形成一个环，该环的结构式为 -(CH₂)_q-J-(CH₂)_r-，氮原子与它相联，R₁₄ 和 R₁₅ 与氮原子相联，其中 q 和 r 分别等于 1、2、3 或 4；J 可以是直接键、-CH₂-、-O-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO₂-、-SO₂N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO₂NH-、



R₁₇ 和 R₁₈ 从以下基团中独立选择：氢、环烷基、杂环基、芳香基、异芳香基、烷基、-烷撑-异芳香基或 -烷撑-芳香基；

其中，结构式 (I) 化合物可以是单晶型或多晶型、非晶型、单一对映异构体、消旋混合物、单一立体异构体、立体异构体混合物、单一非对映异构体、非对映异构体混合物、溶剂化物、医学上可接受的盐、溶剂化物、前药、其生物可降解的酯或氨基化合物。

在另一个实施例中，本发明提供了肥胖相关疾病的一种治疗方法，包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。在另一个实施例中，肥胖相关疾病包括以下疾病：血脂异常、高甘油三酯血症、

高血压、糖尿病、X 综合症、动脉粥样硬化疾病、心脏血管疾病、脑血管疾病、周围血管疾病、胆固醇性胆结石、癌症、月经不调、不育、多囊肿巢、骨关节炎和睡眠呼吸暂停等。

在另一个实施例中，本发明提供了一种疾病治疗方法，包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，其中疾病包括女性性功能障碍、男性性功能障碍和勃起功能障碍。

分子式 (I) 化合物可与用于治疗、预防、改善和/或抑制疾病（分子式 (I) 化合物对其有效）的一种或多种治疗药物联用，此类治疗药物的使用方法可与分子式 (I) 相同或不同。分子式 (I) 化合物与其它治疗药物联用时，组合药物可包含分子式 (I) 化合物和该治疗药物。如果作为不同的药剂，则分子式 (I) 化合物和一种或多种其它治疗药物可以同时一起服用或在不同时间分别服用（相继）。

在另一个实施例中，本发明提供了肥胖相关疾病的一种治疗方法，包括：让受试者结合一种或多种降血糖药物，使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。

在另一个实施例中，本发明提供了肥胖相关疾病的一种治疗方法，包括：让受试者结合一种或多种调节消化和/或代谢的药物，使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。调节消化和/或代谢的药物包括但不限于调节产热、脂解、肠胃运动、脂肪吸收和饱感的药物。

在另一个实施例中，本发明提供了肥胖相关疾病的一种治疗方法，包括：使受试者结合 HMG CoA 还原酶抑制剂、胆酸结合药物、纤维酸衍生物和控制高血压的药物中的一种或多种，使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。

在又一个实施例中，本发明提供了治疗的方法，其中包括：让受

试者结合以下药物中的一种或多种，使用有效治疗剂量分子式 (I) 化合物：抗肥胖剂（如芬氟拉明、右氟拉明、西布曲明、奥利司他或 $\beta 3$ 肾上腺素受体激动剂）；摄食行为调整剂（如神经肽 Y 受体拮抗剂，包括拮抗神经肽 Y5 受体的制剂）； α -MSH、拟 α -MSH 或 α -MSH 衍生肽；MC-4R 激动剂或部分激动剂（如，但不限于美国专利 No. 6,350,760 中公开的制剂）；MC-3R 激动剂；葡糖激酶激活剂；PPAR- δ 激动剂；PPAR- α /PPAR- γ 激动剂；PPAR- α /PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂；PPAR- γ /PPAR- δ 激动剂；以及有助于治疗男性和/或女性性功能障碍的制剂，如 V 型磷酸二酯酶抑制剂（如西地那非或 tendamifil）、多巴胺激动剂，或 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂。

在又一个实施例中，本发明提供了治疗的方法，其中包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，其中所说的有效治疗剂量足以使受试者体重降低。在另一个实施例中，本发明提供了一种防止体重增加的方法，包括：让受试者使用足以防止体重增加的有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。

在又一个实施例中，本发明提供了调节黑素细胞皮质受体的方法，其中包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物。在又一个实施例中，本发明提供了调节黑素细胞皮质受体的方法，其中包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，其中有效治疗剂量指能够增强在受试者体内结合黑素细胞皮质受体的激动剂的下游效应的数量。

在又一个实施例中，本发明提供了调节黑素细胞皮质受体的方法，其中包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，其中分子式 (I) 化合物抑制 AgRP 对于 MC-4R 的作用。在又一个实施例中，本发明提供了调节黑素细胞皮质受体的方法，其中包括：让受试者使用有效治疗剂量的分子式 (I) 化合物，其中分子式 (I) 化合物抑制 AgRP 对于 MC-3R 的作用。

通常，分子式 (I) 化合物的剂量水平可根据接受治疗的受试者的体重计算（约 0.003 至 500 mg/kg）。在一个实施例中，分子式 (I) 化合物的剂量可以在每天每公斤体重 0.003 至 200 mg 之间。在一个实施例中，分子式 (I) 化合物的剂量可以在每天每公斤体重 0.1 至 100mg 之间。根据受试者及具体的使用方法，与载体物质组合（得到单一剂量）的活性成份的量有所不同。例如，用于人的口服药剂可以包含 1 毫克至 2 克分子式 (I) 化合物，以及适宜量的载体物质，后者可占总组合物的百分之五至百分之九十五。剂量单位一般可以包含约 5mg 至 500mg 的活性成份。医生可以根据接受治疗者的具体临床病，决定具体剂量。因此应该明白，特定病人的具体剂量水平取决于众多因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、用药时间、用药途径、排泄率、药品组合和所治疗疾病的严重程度。

例

以下是对本发明化合物的制备方法所采用的一般程序的描述。

一般实验

LC-MS 数据通过使用 MUXTM 系统的梯度洗脱获得，该系统对四个 Waters 1525 二元 HPLC 泵进行操作，配备有 Mux-UV 2488 多通道 UV-Vis 探测器（记录波长为 215 和 254 nm）以及一个使用 Sepax GP-C18 4.6x50 mm 色谱柱的 Leap Technologies HTS PAL 自动采样器。运行从 25% B（97.5% 乙腈、2.5% 水、0.05% TFA）和 75% A（97.5% 水，2.5% 乙腈，0.05% TFA）至 100% B 的梯度洗脱三分钟。系统通过一个电喷雾电离接口与 Waters Micromass ZQ 质谱仪连接。所有 MS 数据均在正模式下获得，除非另有说明。1H NMR 数据在 Varian 400 MHz 分光计上获得。

以下是这些例子中使用的缩写：

APCI	=	大气压化学电离
BOC	=	叔丁氧基羰基
BOP	=	(1-三唑苯甲羧基)三(二甲氨基)磷六氟磷酸
CDI	=	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺
d	=	天
DIAD	=	偶氮二甲酸二异丙酯
DBU	=	1,8-二氮杂环[5.4.0] 十一碳烯-7
DCC	=	二环己基碳二亚胺
DCE	=	二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DIC	=	二异丙基碳二亚胺
DIEA	=	二异丙基乙胺
DMA	=	N, N-二甲乙酰胺
DMAP	=	二甲基氨基嘧啶
DME	=	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	=	N, N-二甲基酰胺
DMPU	=	1,3-二甲基丙烯脲
DMSO	=	二甲基亚砷
Et	=	乙基
iPr	=	异丙基
Ph	=	苯基
Bn	=	苄基
Me	=	甲基
tBu	=	叔丁基
Pr	=	丙基
Bu	=	丁基
iBu	=	异丁基
EDC	=	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺氯化氢
EDTA	=	乙二胺四乙酸
ELISA	=	酶联免疫吸附测定

ESI	=	电喷射离子化
ether	=	乙醚
EtOAc	=	乙酸乙酯
FBS	=	胎牛血清
g	=	克
h	=	小时
HBTU	=	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基溴胺六氟磷酸
HMPA	=	六甲基磷酸三胺
HOBt	=	1-羟基苯并三唑
Hz	=	赫兹
i.v.	=	静脉注射
kD	=	千道尔顿
L	=	升
LAH	=	氢化铝锂
LDA	=	二异丙胺锂
LPS	=	脂多糖
M	=	摩尔
m/z	=	质荷比
mbar	=	毫巴
MeOH	=	甲醇
mg	=	毫克
min	=	分
mL	=	毫升
mM	=	毫摩尔
mmol	=	毫摩尔
mol	=	摩尔
mp	=	熔点
MS	=	质谱分析法
N	=	正常
NBS	=	N-溴代琥珀酰亚胺

NCS	=	N-氯代琥珀酰亚胺
NMM	=	N-甲基吗啉, 4-甲基吗啉
NMP	=	N-甲基吡咯(烷)酮
NMR	=	核磁共振分光检定法
p.o.	=	口服
PS-carbodiimide	=	N-环己基碳二亚胺-N'-丙基氧甲基聚苯乙烯
PBS	=	磷酸盐缓冲盐水
PMA	=	豆蔻酸-佛波醇-乙酸酯
ppm	=	百万分之
psi	=	磅/平方英寸
R _f	=	相对 TLC 迁移率
rt	=	室温
s.c.	=	皮下的
SPA	=	闪烁迫近分析法
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟醋酸
TFFH	=	氟代-N,N,N'',N''-四甲亚胺甲基氨六氟磷酸
THF	=	四氢呋喃
THP	=	四氢吡喃基
TLC	=	薄层色谱
TMSBr	=	三甲基溴硅烷, 三甲基溴硅烷
T _r	=	保留时间

一般程序 A

在 0°C 下, 向酮(如 1-苯基-乙酮、1-苯基-丙酮、1,2-联苯乙酮或 1-(4-异丙基苯基)-乙酮)的甲醇溶液(1.0 当量)加入三溴吡咯烷酮氢(PyHBr₃)(1.1 当量)。将反应物缓慢加热至室温, 并在室温下搅拌 2 小时, 同时用 TLC 监测温度。用碳酸氢钠/乙酸乙酯(1:1)冷溶液浓缩并分离反应物。用 Na₂SO₄ 干燥有机相并使其浓缩, 然后通过硅胶床过滤, 以此获得 α-溴酮。

一般程序 B

在 a-溴酮（通过购买获得或通过程序 A 制备，1.0 当量）的甲醇溶液中加入硫脲或 1,1-二烷基硫脲（1.1 当量），将反应物加热至 60 °C 并保持 30 分钟。用碳酸氢钠/乙酸乙酯（1:1）冷溶液浓缩并分离反应物。用乙酸乙酯洗涤水层（3 次 x 15 mL），用盐水洗涤合并有机层、用 Na₂SO₄ 干燥，然后浓缩。用硅胶色谱法纯化未经过进一步处理的剩余物，得到 2-氨基噻唑衍生物。上述反应条件也可改为 THF（60 °C，1 小时）或 NMP（室温，2-15 小时）。

一般程序 C

方法 C1：将一份噻唑-2-基胺（1.0 eq）和磺酰氯（1.1 eq）溶于 THF，在 0 °C 加入 NaH（1.5 eq，60% 矿物油悬浮液）。加入 NaH 后，将反应温度升至室温并在室温下搅拌 4 小时。以盐水猝熄反应。用乙酸乙酯（3 x 15 mL）萃取反应混合物，用 Na₂SO₄ 干燥合并有机层并使其浓缩。用硅胶色谱法纯化未经进一步处理的剩余物，以获得所需的磺胺类化合物。

方法 C2：在 DCM 中，让噻唑-2-基胺（1.0 eq）、磺酰氯（1.3 eq）和吡啶（3.0 eq）进行反应。在室温下搅拌 16 小时，然后将反应混合物加入硅胶柱。用快速色谱（乙酸乙酯/正己烷）进行纯化，得到磺胺化合物。

方法 C3：在 DCM 中，让噻唑-2-基胺（1.0 eq）、磺酰氯（1.2 eq）、三乙胺（2.0 eq）和 DMAP（0.1 eq）进行反应。在 0 °C 下搅拌 4 小时，然后加入饱和的 NaHCO₃ 溶液。用乙酸乙酯（1 x 10 mL）萃取混合物。用 Na₂SO₄ 干燥乙酸乙酯层。用快速色谱（硅胶，乙酸乙酯/正己烷）进行纯化，得到磺胺化合物。

方法 C4：在 DCM 中，让噻唑-2-基胺（1.0 eq）、磺酰氯（1.2 eq）、

三乙胺 (2.0 eq) 和 DMAP (0.1 eq) 进行反应。在 CEM Exploer PLS™ 微波仪中, 将得到的反应混合物加热至 100°C 并持续 30 分钟。冷却至室温后, 加入饱和的 NaHCO_3 溶液。用 DCM (2 x 4 mL) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并有机层并使其浓缩。使用硅胶色谱 (硅胶、乙酸乙酯/正己烷) 进行纯化, 获得磺胺化合物。

一般程序 D

搅拌醛/酮 (1.0 当量) 和胺 (1.0 当量) 的 DCM 溶液混合物 5 分钟, 滴加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.2 当量) 并搅拌直到反应完成。用 DCM 和饱和的 NaHCO_3 水溶液分离反应混合物。再次用 DCM (1 x 15 mL) 萃取水层。用 K_2CO_3 干燥合并有机层提取物。蒸干溶剂, 将粗品溶于 THF (20 mL) 中并加入氯甲酸苄甲酯异硫氰酸盐 (0.9 当量)。室温下搅拌 0.5 – 15 小时。TLC 显示反应完成后, 加入二乙胺, 在室温下继续搅拌 1-2 小时。蒸干溶剂, 用硅胶床过滤粗品剩余物, 获得所需的 1,1-烷基硫脲。

一般程序 E

在 -40°C 下, 将 1 M BBr_3 溶液 (3.0 当量) 加入苯甲醚或苄氧羰基化合物 (1.0 当量) 的 DCM 溶液中。在该温度下搅拌反应混合物 5 分钟, 然后缓慢将温度升高至室温。用少量甲醇猝熄反应。用色谱法 (硅胶) 对产品进行纯化。

一般程序 F

对磺胺或胺杂环化合物 (1.0 当量)、溴化物 (2.0 当量)、碳酸钾 (3.0 当量) 和 DMF (或某些情况下 THF) 的混合物进行 60°C 油浴加热, 直到 TLC 或 LCMS 指示反应完成。用乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 (水) 溶液分离反应混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层。用色谱法 (硅胶) 对产品进行纯化。

一般程序 G

方法 G1: 将 4 N HCl 的二恶烷溶液加入叔丁氧基羰基保护的胺和/或叔丁酯溶液。振荡或搅拌, 直到 TLC 或 LCMS 指示反应完成。蒸干挥发物。在己烷或乙醚中研磨剩余固体, 进行纯化。

方法 G2: 在化合物的二氯甲烷溶液中加入 4 N HCl 的二恶烷溶液 (约 5 当量)。在环境温度下搅拌反应混合物 1h。蒸干混合物。加入少量二氯甲烷, 然后在真空中蒸干混合物; 重复该步骤 2 次。在己烷或乙醚中研磨剩余固体, 进行纯化。收集固体, 进行真空干燥, 获得 HCl 盐。

一般程序 H

在 120°C 油浴中加热腈 (1.0 当量)、叠氮化钠 (13.2 当量)、氯化铵 (13.2 当量) 和 DMF 的混合物, 并持续 1 小时。用乙酸乙酯和水分离反应混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层。用色谱法 (硅胶) 对产品进行纯化。

一般程序 I

对腈 (1.0 当量)、1N NaOH (水溶液) 和乙醇的混合物进行回流, 直到 TLC 或 LCMS 指示反应完成。用乙醚和水对反应混合物进行浓缩和分离。用 10% HCl (水) 溶液对水层进行酸化, 然后用乙醚 (1 x 30 mL) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层。蒸干溶剂。在己烷中研磨剩余固体, 进行纯化。

一般程序 J

将 1 N NaOH (水) 溶液 (1.0 当量) 加入碳酸 (1.0 当量) 的 THF (1 mL) 和甲醇 (1 mL) 溶液。蒸干挥发物, 高真空干燥剩余物。在己烷或乙醚中研磨剩余固体, 进行纯化。

一般程序 K

在室温下, 在无水 THF 中搅拌噻唑羧酸 (1.0 当量) 和 CDI (3.0

当量)。20 小时后,加入预先制备的相应的磺胺(2.0 当量)和 DBU (1.5 当量)的 THF 溶液,在室温下搅拌混合物。通过 LCMS 监测产物的形成。反应完成后,除去挥发物,用乙酸乙酯和 10 % 柠檬酸分离剩余物。用柠檬酸、盐水洗涤有机层。用 MgSO_4 干燥溶液,过滤,浓缩。使用硅胶柱色谱纯化粗产品。

一般程序 L

将乙醇(1.5 当量)溶解于 DMF (0.5 M) 中,分次适量加入 NaH (1.1 当量, 60% 矿物油悬浮液)。对产生的浆状物进行 20-40 分钟声波处理,直到耗尽所有的 NaH。向得到的紫色溶液中加入 4'-氟苯乙酮(1.0 当量),并在 60°C 下搅拌 2-3 小时。加入水和饱和柠檬酸猝熄反应。用甲基叔丁基醚(MTBE, $3 \times 20\text{mL}$)萃取水层。用水($4 \times 15\text{mL}$)和盐水洗涤合并有机层。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。用硅胶柱(梯度,正己烷 $\rightarrow$ 4% 乙酸乙酯-正己烷)纯化粗品剩余物,得到所需的乙醚衍生物。某些情况下可以使用 NMP。此外,如果使用的是伯醇,就可以不进行声波处理。在此类情况下,去质子化过程可在室温下进行 10-20 分钟。

一般程序 M

将氨基噻唑(1.0 当量)溶于 MeCN (4 mL, 0.1 M),加入 N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)(1.05 当量)。升高反应温度至 70°C 并保持 2 小时,直到 TLC 分析表明反应完成。将反应混合物冷却至室温。加入饱和 NaHCO_3 和盐水。用乙酸乙酯($3 \times 15\text{mL}$)萃取水层,用 MgSO_4 进行干燥。用硅胶(5% 乙酸乙酯-正己烷)过滤剩余物。

一般程序 N

将酯(1.0 当量)溶于 THF (3 mL),冷至 -78°C 。滴加芳香基格氏试剂(3.0 当量),缓慢加热,用 2-3 小时将温度升至 0°C 。加入饱和氯化铵猝熄反应,用乙酸乙酯($3 \times 15\text{mL}$)萃取。用 MgSO_4 干燥合并有机层,过滤并浓缩。使用硅胶色谱(梯度,正己烷 $\rightarrow$ 3% 乙酸

乙酯-正己烷)纯化剩余物。

一般程序 O

将 TFA (2 mL) 加入乙醇 (1.0 当量)。将其冷至 0°C, 然后立即加入 Et₃SiH (2.0 当量), 将混合物加热至室温, 搅拌 2 小时。除去挥发物, 加入 NaOH (1.0 当量) 水溶液。用 CH₂Cl₂ (3x15 mL) 萃取混合物, 用 MgSO₄ 干燥合并有机层, 过滤并浓缩。用硅胶色谱 (梯度, 正己烷 -> 1/1 乙酸乙酯-正己烷) 纯化剩余物。

一般程序 P

方法 P1: 在 0°C 下, 向 2,4-二氯嘧啶 (1.0 当量) 的 THF 溶液加入苄胺 (1.1 当量)。移开冰水浴, 在室温下搅拌反应物 3 小时, 然后加入碳酸钠水溶液。用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取水层, 用硫酸钠干燥合并乙酸乙酯萃取物并对其进行浓缩。用硅胶色谱法纯化粗品固体, 获得两种异构体, 比例约为 3:1。

方法 P2: 向 2,4-二氯嘧啶 (1 当量) 的 DMF 或 THF 溶液中加入胺 (1.5 当量) 和 DIEA (3.0 当量)。在室温下搅拌, 直至反应完成 (TLC 或 LCMS)。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。用乙酸乙酯 (3 x 5 mL) 萃取水层, 用硫酸钠干燥合并有机层萃取物, 并对其进行浓缩。使用硅胶色谱法纯化粗品固体。

一般程序 Q

方法 Q1: 依次将硼酸 (1.5 当量)、氯化吡啶 (1.0 当量) 和四(三苯基膦)合钯 (相对于硼酸为 5 mol%) 依次加入脱气的二甲氧基乙烯 (2 mL) 中, 再向该混合物中加入脱气碳酸钠溶液 (2.0 当量)。在 80°C 下, 在氮气环境中搅拌所得的反应混合物 12 小时。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯 (15 mL)。用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。用硅胶柱纯化粗品, 获得交联化合物。

方法 Q2: 将硼酸 (1.5 当量)、氯化吡啶 (1.0 当量) 和四(三苯基磷)合钨 (相对于硼酸为 5 mol%) 依次加入脱气的二甲氧基乙烯 (2 mL) 中, 再向该混合物中加入脱气碳酸钠溶液 (2.0 当量)。用 CEM Exploer PLS™ 微波仪加热所得的反应混合物至 150°C, 并保持 30 分钟。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯 (5 mL)。用盐水洗涤反应混合物, 用硫酸钠进行干燥并使其浓缩。用硅胶色谱纯化粗品, 得到耦合化合物。

一般程序 R

在 2,4-二甲氧苯甲基衍生物 (1.0 当量) 中, 加入 20% TFA 的 DCM (10 mL) 溶液, 在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应物, 用 DCM 和碳酸钠溶液对其进行分离。浑浊的 DCM 层经过浓缩, 加到硅胶柱并用 20% 乙酸乙酯的 DCM 溶液洗脱, 得到氨基化合物。

一般程序 S

方法 S1: 在 0°C 下, 在 N-烷基或 N-磺酰基氨基嘧啶 (1.1 当量) 和烷基溴 (1.0 当量) 中, 加入 NaH (60 % 悬浮液, 1.5 当量)。移开冰水浴, 在室温下搅拌至反应完成。加入少量甲醇猝熄反应。然后加入盐水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL)。用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取盐水层, 用硫酸钠干燥合并乙酸乙酯萃取物并对其进行浓缩。用硅胶柱纯化所得到的剩余物, 获得烷化物。

方法 S2: 在室温下, 向 N-烷氨基化物 (1.0 当量) 和烷基溴 (1.5 当量) 加入 NaH (60 % 悬浮液, 2.0 当量)。在室温下搅拌直至反应完成。加入少量甲醇猝熄反应。然后加入盐水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL)。用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取盐水层, 用硫酸钠干燥合并乙酸乙酯萃取物并对其进行浓缩。用硅胶柱纯化所得到的剩余物, 获得烷化物。

一般程序 T

在酯 (1.0 当量) 的 THF 溶液中, 加入 LiOH 或 NaOH (5.0 当量) 的 H₂O-MeOH (1:1) 溶液。在室温下搅拌直至反应完成。蒸干溶剂, 用 DCM 和水分离剩余物。用 10% HCl (水) 溶液将水层调整至大约 pH7, 然后用 DCM (3 x 2 mL) 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥合并有机层并浓缩。

样本 1

按照一般程序 A, 用 1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (0.66 mL, 3.92 mmol) 和三溴吡咯(烷)酮 (2.1 g, 4.31 mmol) 制备 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (0.95 g)。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (0.5 g, 2.07 mmol)、硫脲 (173 mg, 2.28 mmol) 和 MeOH (10 mL) 制备 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺 (0.41 g)。LCMS m/z: 219 (M+1)⁺。

按照一般程序 C (方法 1), 用 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺 (50 mg, 0.23 mmol)、2,5-二甲氧基苯磺酰氯 (59 mg, 0.25 mmol)、NaH (14 mg, 60%, 0.34 mmol) 和 THF (1 mL) 制备 N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2,5-二甲氧基苯磺酰胺 (62 mg)。LCMS m/z: 419 (M+1)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27 (d, 6H); 2.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 10.2 (brs, 1H)。

样本 2

在叔丁醇 (0.3 mL) 的 THF (3 mL) 溶液中, 加入 2-氯磺酰基乙酰氯 (0.1 mL, 1.0 mmol), 在室温下放置 1h。除去挥发物后, 得到 氯磺酰基-醋酸叔丁基酯 (230 mg)。粗品无需进一步纯化。

按照一般程序 C (方法 2), 用 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺、

氯磺酰-乙酸叔丁酯和 DMAP (10 mol%) 进行反应制备 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-磺胺]-乙酸叔丁酯。LCMS m/z : 398 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27 (d, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.95 (m, 1H); 4.06 (s, 2H); 6.48 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.39 (d, 2H); 10.5 (brs, 1H)。

样本 3

按照一般程序 G1, 用 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基磺酰基]-乙酸叔丁酯和 4M HCl 的二恶烷溶液制备 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基磺酰基]-乙酸。LCMS m/z : 342 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.22 (d, 6H); 2.92 (m, 1H); 4.04 (s, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.66 (d, 2H); 12.98 (s); 13.2 (s)。

样本 4

按照一般程序 D, 用 2-氨基-噻吩 (0.1 mL, 0.97 mmol)、氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (300 mg, 1.1 mmol) 和二乙胺 (0.5 mL) 制备 噻吩-2-基-甲基-硫脲 (146 mg)。LC-MS m/z : 173 ($M+1$)⁺。

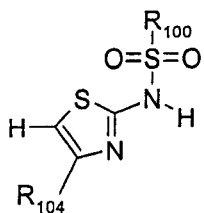
按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (72 mg, 0.3 mmol)、噻吩-2-基-甲基-硫脲 (57 mg, 0.33 mmol) 制备 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基-甲基-胺 (85 mg)。LC-MS (m/z): 315 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 C (方法 2), 用 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基-甲基-胺和氯磺酰基-乙酸叔丁基酯制备 {[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基-甲基-磺酰基}-乙酸叔丁酯。LCMS m/z : 494 ($M+1$)⁺。

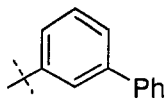
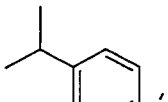
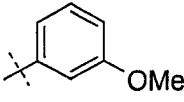
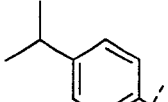
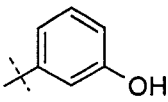
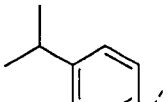
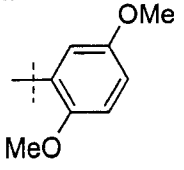
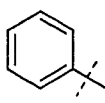
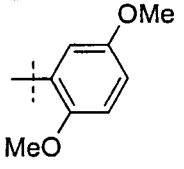
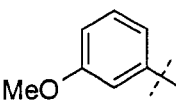
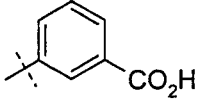
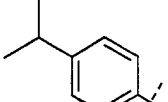
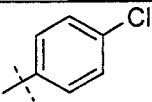
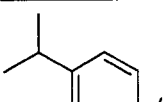
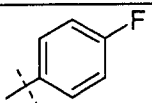
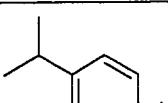
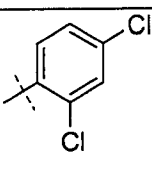
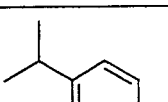
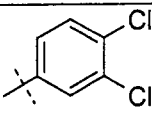
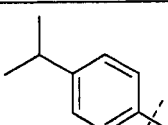
按照一般程序 G1, 用 4M HCl 处理上述酯, 得到 {[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基-甲基-磺酰基}-乙酸。LCMS m/z : 438

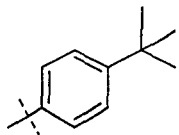
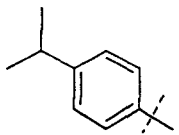
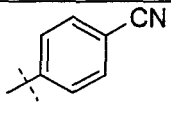
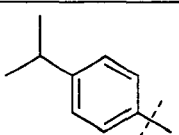
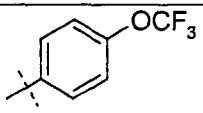
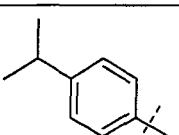
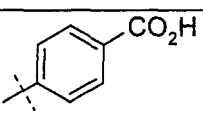
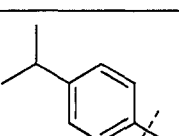
$(M+1)^+$ 。

用制备样本 1-3 及上述相关方案的类似方法,可以合成以下化合物。除了用于制备样本 1-3 的方法外,按照一般程序 E 对甲基乙醚进行去甲基处理,从样本 12 可以制得样本 13 的化合物。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₄	LCMS m/z (M+1) ⁺
5			365
6			393
7			433
8			433
9			435
10			359

11			435
12			389
13			375
14			377
15			407
16			403
17			394
18			378
19			428
20			428

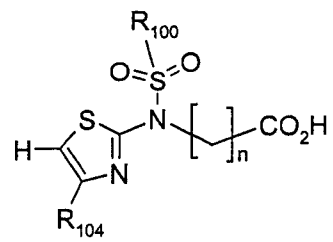
21			416
22			385
23			444
24			404

样本 25

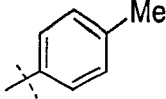
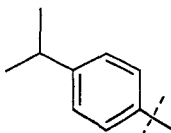
按照一般程序 F, 用 N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺 (126 mg, 0.3 mmol)、叔丁基溴乙酸酯 (90.4 μ L, 98%, 0.6 mmol)、碳酸钾 (124 mg, 0.9 mmol) 和 DMF (1 mL) 制备 {(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸叔丁酯。纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 1:4) 得到产品化合物 (111 mg, 0.208 mmol)。LCMS m/z: 533 (M+1)⁺。

按照一般程序 G1, 用 {(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸叔丁酯 (96.8 mg, 0.182 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液和 4 N HCl 的二恶烷溶液 (2.5 mL) 制备 {(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸, 然后在正己烷中研磨得到 {(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.64 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.09-7.26 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.92 (sept, 1H), 1.25 (d, 6H); LCMS m/z: 477 (M+1)⁺。

用制备样本 25 及上述相关方案的类似方法，可以合成以下化合物。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₄	n	LCMS m/z (M+1) ⁺
26			3	505
27			1	448
28			1	443
29			2	500
30			2	466
31			2	488
32			2	450
33			1	452

34			1	502
----	---	---	---	-----

样本 35

按照一般程序 D, 用噻吩-2-甲醛 (477 μL , 98%, 5 mmol)、3-氨基-丙腈 (373 μL , 99%, 5 mmol)、1 M 乙酸的 DCE (6 mL) 溶液、DCE (9 mL) 和三乙氧基硼氢化钠 (1.31 g, 97%, 6 mmol) 制备 3-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-丙腈。粗品无需进一步纯化。LCMS m/z : 167 ($M+1$)⁺。

将 3-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-丙腈 (由上一步制得) 和氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (1.48 g, 5 mmol) 溶于 THF (8 mL)。搅拌混合物 35 分钟, 然后加入二乙胺 (2 mL)。继续搅拌反应物 2 小时。生成的硫脲用正己烷处理后, 无需进一步纯化。LCMS m/z : 226 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (5 mmol)、1-(2-氰基-乙基)-1-噻吩-2-基乙基-硫脲 (由上一步制得) 和 MeOH (15 mL) 制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙腈。用快速色谱 (乙酸乙酯/正己烷 1:7, 1:4) 进行纯化, 得到丙腈 (1.013 g, 2.76 mmol)。LCMS m/z : 368 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 I, 用 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙腈 (368 mg, 1 mmol)、1 N NaOH 溶液 (4 mL) 和乙醇 (2 mL) 制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸。回流混合物 15 小时。在正己烷中研磨得到 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸。LCMS m/z : 387 ($M+1$)⁺。按照一般程序 J, 用 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸 (93.8 mg, 0.243 mmol)、1 N NaOH 溶液 (0.243 mL)、THF (1 mL) 和甲醇 (1 mL) 制备其钠盐。在正己烷中研磨得到 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸钠。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.78-7.81 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.13-7.14 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.70 (dd, 2H), 2.91 (sept, 1H), 2.56-2.59 (m, 2H), 1.26 (d, 6H); LCMS m/z : 387 ($\text{M}+1$) $^+$.

样本 36

按照一般程序 D, 用噻吩-2-甲醛 (0.466 mL, 5 mmol)、beta-丙氨酸叔丁基酯盐酸盐 (905 mg, 5 mmol)、三乙氧基硼氢化钠 (1.27 g, 6 mmol)、氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (1.4 g, 95.3%, 5 mmol) 和二乙胺 (2 mL) 制备 3-(1-噻吩-2-基甲基-硫脲基)-丙酸叔丁酯 (750 mg)。LCMS m/z : 301 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-甲基)-乙酮 (21 mg, 0.1 mmol)、3-(1-噻吩-2-基甲基-硫脲基)-丙酸叔丁酯 (30 mg, 0.1 mmol) 制备 3-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-对-甲基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸叔丁酯 (37 mg, 89%)。LCMS m/z : 416 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

按照一般程序 G1, 用 3-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-甲基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸叔丁酯 (37 mg, 0.089 mmol) 和 4 N HCl 的二恶烷 (1.0 mL) 溶液制备 3-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-对-甲基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸盐盐酸盐 (35 mg)。LCMS m/z : 360 ($\text{M}+1$) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.4 (s, 3H), 3.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.5-7.8 (Ar-H, 8H)。

样本 37

按照一般程序 L, 用超声法让反式-4-甲基-环己醇 (4.0 g, 35.03 mmol)、4'-氟苯乙酮 (166.1 mg, 1.202 mmol)、DMF (60 mL) 和 NaH (1.33 g, 33.3 mmol, 60% 悬浮于矿物油中) 进行反应。完全溶解后, 用硅胶色谱 (梯度, 正己烷 $\rightarrow$ 4% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化剩余物, 得

到所需的酯 (2.86 g)。

按照一般程序 A, 用上述苯乙酮衍生物 (2.30 g, 9.91 mmol)、氢化三溴代吡啶 (5.2 g, 10.48 mmol) 和甲醇 (70 mL) 进行反应。完全溶解后, 生成无需进一步纯化的 2-溴酮。

按照一般程序 B, 让 2-溴-1-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-乙酮 (764 mg, 3.44 mmol)、3-(1-环戊基-硫脒基)-丙酸叔丁酯 (935 mg, 2.46 mmol) 和 NMP (6 mL) 进行反应。在室温下搅拌反应物一整夜。完全溶解后, 用硅胶色谱 (梯度, 正己烷 $\rightarrow$ 3% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化粗品, 得到 3-(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸叔丁酯 (1.05 g)。

按照一般程序 G1, 让上述酯 (94.6 mg, 0.195 mmol) 和 4M HCl 的二恶烷 (3 mL) 溶液进行反应, 以获得 3-(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-丙酸的盐酸盐 (77.5 mg), LCMS m/z : 430 ($M+1$)⁺。

样本 38

按照一般程序 D, 用环戊酮、beta-丙氨酸叔丁酯盐酸盐、三乙氧基硼氢化钠、氯甲酸苄酯异硫氰酸盐和二乙胺制备 3-(1-环戊基-硫脒基)-丙酸叔丁酯。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮 (216 mg, 0.952 mmol)、3-(1-环戊基-硫脒基)-丙酸叔丁酯 (520 mg, 1.911 mmol) 和甲醇 (6 mL) 制备 3-[[5-氯-4-(2,4-二甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基]-丙酸叔丁酯。完全溶解后, 用硅胶色谱 (梯度, 正己烷 $\rightarrow$ 5% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化剩余物, 得到噻唑酯 (330 mg)。

按照一般程序 M, 让上述酯 (135.4 mg, 0.339 mmol)、NCS (46.7

mg, 0.349 mmol) 和 MeCN (4 mL) 进行反应。完全溶解后, 用硅胶色谱(梯度, 正己烷 $\rightarrow$ 5% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化氯化噻唑, 得到 3-{[5-氯-4-(2,4-二甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸叔丁酯 (134.4 mg)。

按照一般程序 G1, 让上述酯 (134 mg, 0.308 mmol) 和 4M HCl 的二恶烷 (2 mL) 溶液进行反应, 得到 3-{[5-氯-4-(2,4-二甲基-苯基)-噻唑-2-基]-环戊基-氨基}-丙酸的盐酸盐 (113.5 mg, 89%), LCMS m/z : 380 ($M+1$)⁺。

样本 39

按照一般程序 D, 用 3-氨基-丙酸叔丁酯 (570 mg, 3.13 mmol) 和 Fmoc-NCS (968 mg) 制备 3-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-丙酸叔丁基酯, 以生成 Fmoc 保护的 3-硫脲基-丙酸叔丁基酯 (1.3 g)。然后用乙二胺 (2 mL) 除去 Fmoc 保护基。

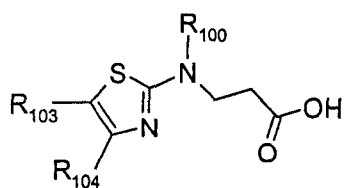
按照一般程序 B, 让上述硫脲与 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮进行反应, 得到 3-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-丙酸叔丁酯 (850 mg)。LCMS m/z : 348 ($M+1$)⁺。

用上述制得的 2-氨基噻唑酯 (200 mg, 0.577 mmol)、Cu(OAc)₂ (208mg, 1.154 mmol)、噻吩-3-硼酸 (110 mg, 0.866 mmol) 和 4 Å 的粉末分子筛 (200 mg) 进行反应合成 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-3-基-氨基}-丙酸叔丁酯。用二氯甲烷 (5 mL) 和三乙胺 (0.42 mL, 2.886 mmol) 稀释反应混合物。在室温下, 搅拌非均相的反应混合物 24 小时, 然后过滤生成的浆液, 并用快速色谱(洗脱液: 20% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 进行有机过滤以分离产品。得到产品 16 mg。LCMS m/z : 430 ($M+1$)⁺。

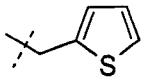
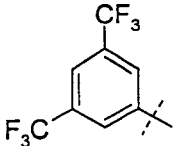
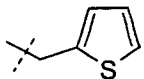
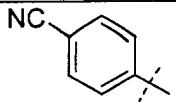
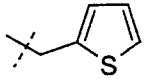
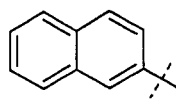
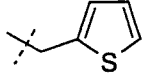
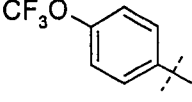
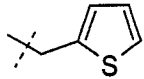
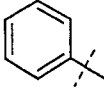
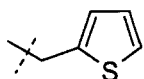
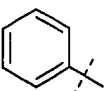
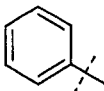
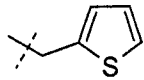
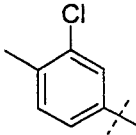
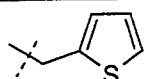
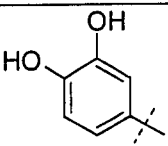
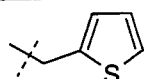
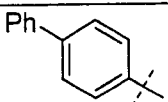
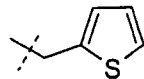
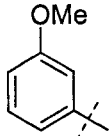
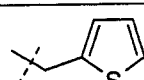
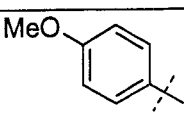
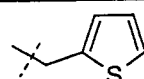
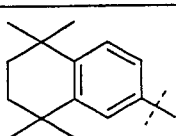
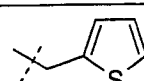
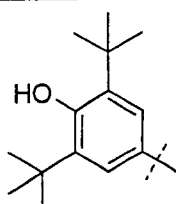
按照一般程序 G1, 用上述酯制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-

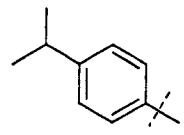
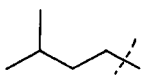
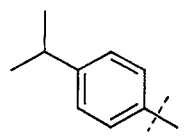
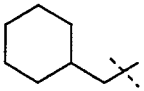
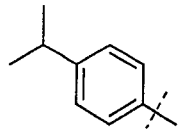
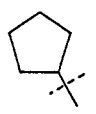
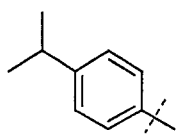
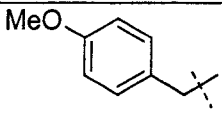
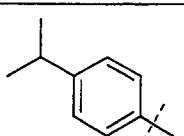
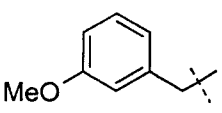
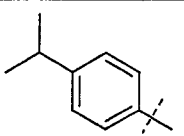
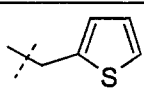
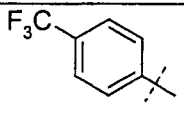
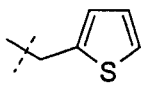
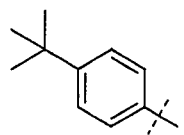
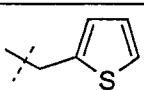
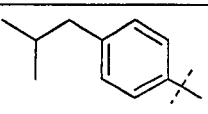
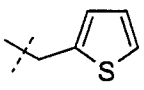
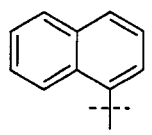
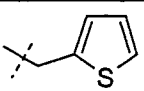
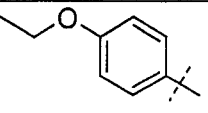
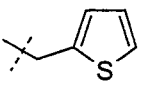
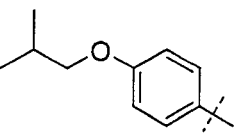
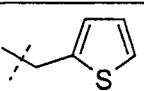
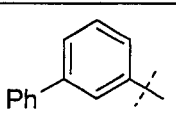
基]-噻吩-3-基-氨基}-丙酸。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.22 (d, 6H); 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 1H); 3.81 (brs, 1H); 4.16 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (m, 3H); 7.67 (m, 2H); 7.77 (m, 2H)。

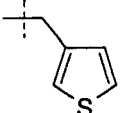
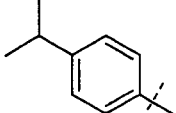
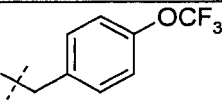
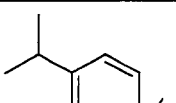
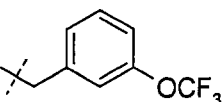
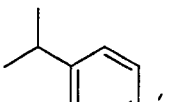
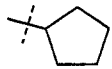
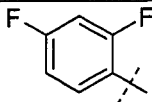
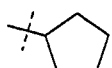
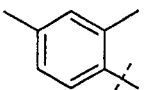
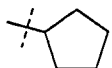
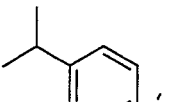
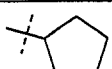
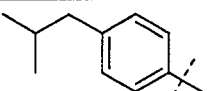
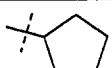
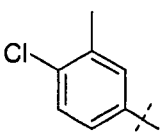
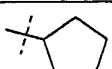
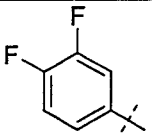
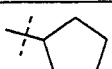
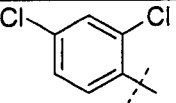
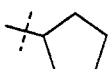
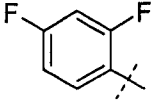
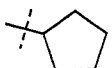
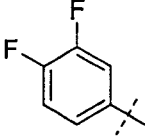
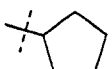
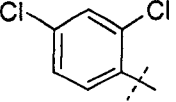
用制备样本 35-39 及上述相关方案的类似方法,可以合成以下化合物。按照一般程序 G1 制备盐酸盐。按照一般程序 J 制备钠盐。制备下表中的所有其它化合物均得到中性羧酸。

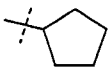
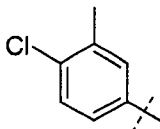
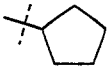
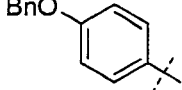
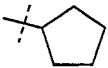
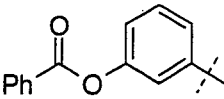
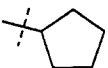
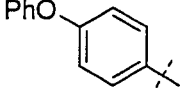
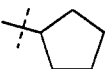
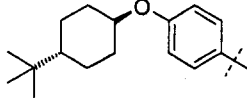
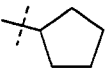
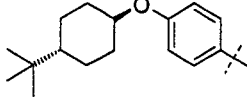
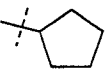
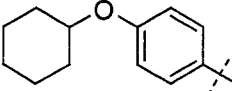
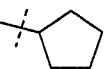
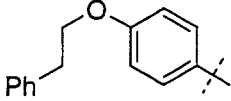
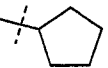
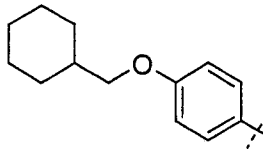
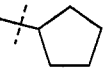
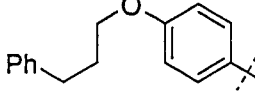
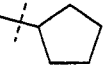
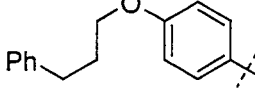
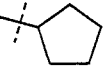
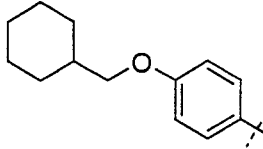
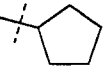
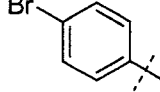
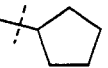
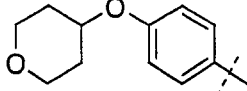


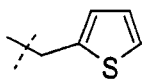
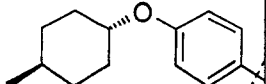
示例	R ₁₀₀	R ₁₀₃	R ₁₀₄	盐形式	LCMS m/z (M+1) ⁺
40	H	H			291
41		H		Na	415
42		H		HCl	381
43		H		HCl	371
44		H		HCl	364
45		H		HCl	380

46		H		HCl	482
47		H		HCl	371
48		H		HCl	396
49		H		HCl	430
50		Me		HCl	360
51				HCl	422
52		Me		HCl	408
53		H		HCl	378
54		H		Na	422
55		H		HCl	376
56		H		HCl	376
57		H		HCl	456
58		H		HCl	474

59		H			334
60		H		HCl	362
61		H		HCl	388
62		H		Na	360
63		H			412
64		H			412
65		H		HCl	414
66		H		HCl	402
67		H		HCl	402
68		H		HCl	396
69		H		HCl	390
70		H		HCl	418
71		H		HCl	422

72		H		HCl	388
73		H		HCl	466
74		H		HCl	466
75		H		HCl	354
76		H		HCl	346
77		Cl		HCl	394
78		Me		HCl	388
79		H		HCl	366
80		H		Na	354
81		H		Na	386
82		Cl		Na	388
83		Cl		Na	388
84		Cl		Na	420

85		Cl		Na	400
86		H		HCl	424
87		H		HCl	438
88		H		Na	410
89		H		Na	471
90		Cl		Na	506
91		H		HCl	416
92		H		HCl	438
93		H		HCl	430
94		H		HCl	452
95		Cl		HCl	486
96		Cl		HCl	464
97		H		HCl	397
98		H		HCl	418

99		H		Na	458
----	---	---	--	----	-----

样本 100

在 1-苯基-丙烷-1,2-二酮 (1.72 g, 0.0116 mol) 的 DCE (5 mL) 溶液中加入 Br₂ (1.87g, 0.0169 mol)。搅拌反应混合物 75 分钟。除去挥发物后得到 3-溴-1-苯基-丙烷-1,2-二酮 3.21 g。按照一般程序 B, 在室温下让溴酮粗品 (0.1046 mol) 与 3-(1-环戊基-噻唑基)-丙酸叔丁基酯 (7.00 g, 0.031 mol) 的 NMP (50 mL) 溶液进行反应。用硅胶色谱法 (梯度, 正己烷 → 8% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化反应产物, 得到 3-[(4-苯甲酰-噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸叔丁基酯 (4.0 g)。

按照一般程序 G1, 让上述叔丁酯 (78.8 mg, 0.197 mmol) 与 4M HCl 的二恶烷 (2 mL) 溶液进行反应, 得到 3-[(4-苯甲酰-噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸 (60.7 mg)。

按照一般程序 N, 让上述酮酸 (40 mg, 0.105 mmol)、4-叔丁基苯基溴化镁 (0.384 mmol) 和 THF (3 mL) 进行反应。水解后, 用硅胶色谱法 (梯度, CH₂Cl₂ → 2% 甲醇-CH₂Cl₂) 纯化剩余物, 得到所需的 3-({4-[(4-叔丁基-苯基)-羟基-苯基-甲基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸 (24 mg)。

按照一般程序 O, 让乙醇 (24 mg, 0.0502 mmol)、TFA (1.0 mL) 和 Et₃SiH (0.10 mL) 进行反应。完全溶解后, 用硅胶色谱 (梯度, CH₂Cl₂ → 2% 甲醇-CH₂Cl₂) 纯化剩余物。按照一般程序 J 制备钠盐, 以得到 3-({4-[(4-叔丁基-苯基)-苯基-甲基]-噻唑-2-基}-环戊基-氨基)-丙酸钠 (10.3 mg)。LCMS m/z: 464 (M+1)。

样本 101

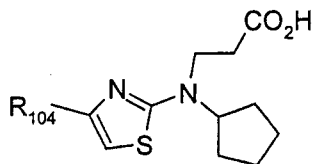
按照一般程序 B, 让溴丙酮酸乙基酯 (0.13 mL, 0.932 mmol)、

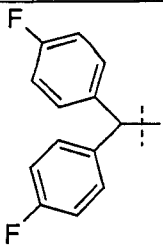
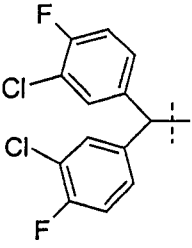
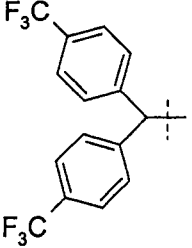
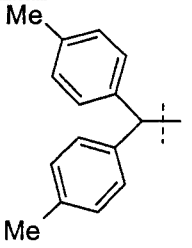
3-(1-环戊基-硫脒基)-丙酸叔丁基酯 (243 mg, 0.893 mmol) 在 THF (3 mL) 中进行反应。用硅胶色谱 (梯度, 正己烷->10% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化反应产物, 得到 2-[环戊基-(2-乙氧基羰基-乙基)-氨基]-噻唑-4-羧酸叔丁酯 (208 mg)。

按照一般程序 N 制备 3-{环戊基-[4-(羟基-联苯-甲基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸叔丁基酯。在 -78°C 下, 让二酯 (185 mg, 0.503 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液与苯基溴化镁 (1.53 mmol) 进行反应。完全溶解后, 用硅胶色谱法 (梯度, 正己烷->3% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化剩余物, 得到所需的 3° 醇 (131 mg)。

按照一般程序 O, 让上述醇 (131 mg, 0.274 mmol)、TFA (2.0 mL) 和 Et_3SiH (0.23 mL) 进行反应。完全溶解后, 用硅胶色谱 (梯度, 正己烷->1/1 乙酸乙酯-正己烷) 纯化剩余物。浓缩并在正己烷中研磨后, 得到 3-[(4-二苯甲基-噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸 (45 mg, 40%)。LCMS m/z : 408 ($\text{M}+1$)⁺。也可按照一般程序 G2, 通过添加 4 M HCl 的二恶烷溶液制得盐酸盐。

用制备样本 100-101 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。按照一般程序 G1 制备盐酸盐。制备下表中的所有其它化合物均得到中性羧酸。



样本	R ₁₀₄	盐形式	LCMS m/z (M+1) ⁺
102		HCl	444
103		HCl	512
104			544
105		HCl	436

样本 106

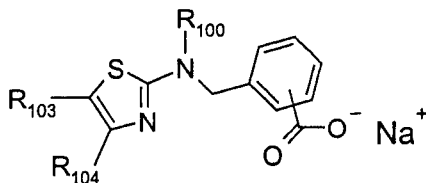
按文献报道的制备方法, 由 2-甲基苯甲酯通过 α -溴化 (NBS、苯甲酸酐、CCl₄, 80°C) 制备 2-溴甲基-苯甲酸甲基酯 (Dvornikovs, V.; Smithrud, D. B.; J. Org. Chem.; 2002, 67, 2160 - 2167)。

按照一般程序 D, 用环戊胺 (2.4 g, 28 mmol) 和氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (5.6 g, 20 mmol) 制备环戊基-硫脲。纯化 (硅胶, 乙酸异酯/正己烷 1:1, 100%) 后得到白色固体产品 (1.6 g)。LCMS m/z: 145 (M+1)⁺。

按照程序 B, 用环戊基-硫脲 (1.6g, 10.7 mmol) 和 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (2.6g, 10.7 mmol) 制备环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺。纯化 (硅胶, 乙酸异酯/正己烷 5:95) 后得到产品 (2.9 g)。LCMS m/z : 287 (M+1)⁺。

按照一般程序 S2, 用环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺 (80mg, 0.28 mmol)、2-溴甲基-苯甲酸甲酯 (68 mg, 0.33 mmol) 和 NaH (34 mg, 60%, 0.84 mmol) 制备 2-({环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸 (19 mg)。纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 5:95) 后得到酯, 然后按照一般程序 T 将其水解。按程序 J 制备 2-({环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸钠。LCMS m/z : 422 (M+1)⁺。

用制备样本 106 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。样本 108-110、112 和 114-117 中使用的原料 3- 或 4-溴甲基苯甲酸甲酯可通过购买获得。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₃	R ₁₀₄	酸的位置	LCMS m/z (M+1) ⁺
107		H		2	450
108		H		3	450
109		H		4	450

110		H		3	422
111		Ph	Ph	2	456
112		Ph	Ph	3	456
113		Ph	Ph	2	484
114		Ph	Ph	3	484
115		Ph	Ph	4	484
116		Ph	Ph	4	456
117		H		4	422

样本 118

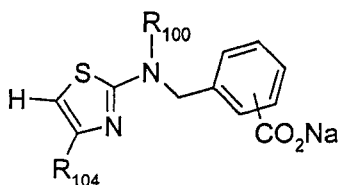
按照一般程序 D, 用环戊胺 (935mg, 11.0 mmol)、4-甲酸基甲基苯甲酸酯 (1.64g, 10.0 mmol) 和氯甲酸苄基酯异硫氰酸盐 (9mmol) 制备 4-[(1-环戊基-硫脲基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (550 mg) 化合物。纯化: (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 1:1)。LCMS m/z : 293.0 ($M+1$)⁺。

按一般程序 L, 让顺式-4-甲基-环己醇 (3.28 g, 28.7 mmol)、NaH (1.09 g, 27.3 mmol, 60% 悬浮于矿物油) 和 DMF (50 mL) 进行反应和超声处理。在混合物中加入 4'-氟苯乙酮 (2.18 mL, 17.8 mmol) 并加热。完全溶解后, 用硅胶柱 (梯度, 正己烷 → 2% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化粗品剩余物, 得到 1-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-乙酮 (976 mg)。

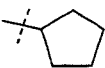
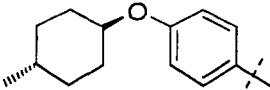
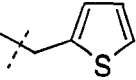
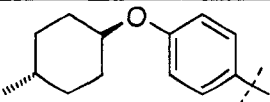
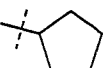
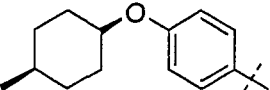
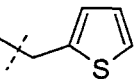
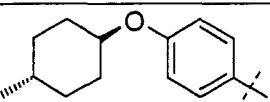
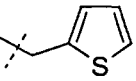
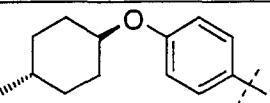
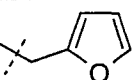
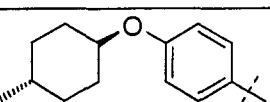
按照程序 A, 用 1-[4-(4-甲基-环己氧基)-苯基]-乙酮 (464 mg, 2.0 mmol) 和氢化三溴代吡啶 (701 mg, 2.2 mmol) 制备 2-溴-1-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-乙酮 (650 mg)。

按照程序 B, 用 4-[(1-环戊基-硫脲基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.5 mmol) 和 2-溴-1-[4-(4-甲基-环己基)-苯基]-乙酮 (0.5 mmol) 制备 4-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸 (90 mg)。纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 5:95) 后得到酯, 然后按程序 T 将其水解。按照程序 J 制备 4-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-噻唑-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸钠。LCMS m/z : 492 ($M+1$)⁺。

用制备样本 118 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。按文献报道的制备方法, 由 2-甲基苯甲酯通过 α -溴化 (NBS、苯甲酸酐、 CCl_4 , 80°C) 制备样本 122-124 中使用的原料 2-溴甲基-苯甲酸甲基酯 (Dvornikovs, V.; Smithrud, D. B.; J. Org. Chem.; 2002, 67, 2160 - 2167)。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₄	酸的位置	LCMS m/z ($M+1$) ⁺
119			3	492
120			4	492
121			3	492

122			2	492
123			2	520
124			2	492
125			4	520
126			3	520
127			3	504

样本 128

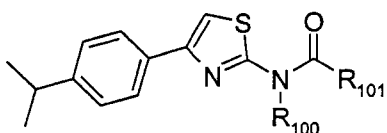
回流吡啶-3,4-二羧酸 4-甲酯 (100 mg) 和亚硫酰氯 (75 μ l) 的氯仿 (5 ml) 溶液 3 小时, 制备 3-氯羰基-异烟酸甲酯。冷却至室温后蒸干挥发物, 在高真空下干燥剩余物得到产品 (100 mg)。

通过加入 3-氯羰基-异烟酸甲酯, 加入 (4-(异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (80 mg, 0.43 mmol)、TEA (300 μ L) 和 DMAP (10 mg) 的 THF (3mL) 溶液制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰}-异烟酸 (20 mg)。反应 7 小时后, 用乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (10 mL) 分离, 用盐水 (10ml) 洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。剩余的油用 (10-40-%) 乙酸乙酯的正己烷溶液进行柱色谱洗脱以便纯化得到酯 (30 mg), 然后按照一般程序 T 将其水解。按照程序 J 制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-羰基}-异烟酸钠。LCMS m/z : 465 ($M+1$)⁺。

样本 129

将 (4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (44 mg, 0.22 mmol) 和 4,5-二氯-2,3-苯二甲酸酐 (44.0 mg, 0.2 mmol) 的乙腈 (3.0ml) 溶液加热 (40°C) 2.0 小时, 制备 4,5-二氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-邻苯二甲酸 (20 mg)。在高真空下除去挥发物, 剩余物用 5% 甲醇的 DCM 溶液进行柱色谱洗脱以便纯化。LCMS m/z : 436 (M+1)⁺。

用制备样本 128 和 129 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。



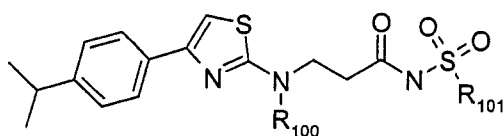
样本	R ₁₀₀	R ₁₀₁	LCMS m/z (M+1) ⁺
130			533
131			450
132			465
133			466

样本 134

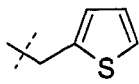
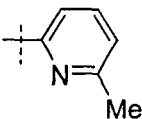
按照程序 K, 用 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸 (按样本 35 所示方法制备) (50 mg, 0.125 mmol)、CDI

(62mg, 0.39 mmol)、DBU (30 μ l, 0.2 mmol) 和苯磺酰胺 (41 mg, 0.26 mmol) 制备 N-(3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酰)-苯磺酰胺。纯化 (硅胶, 乙酸异酯/正己烷 1:4) 得到产品 (10 mg)。LCMS m/z: 527 (M+1)⁺。

用制备样本 134 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。按照一般程序 G2, 制备下表中的样本 143-144 均得到盐酸盐。制备样本 144 得到是二盐酸盐。制备样本 135-142 得到中性化合物。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₁	LCMS m/z (M+1) ⁺
135		Me	465
136		Me	437
137			552
138			561
139			545
140			541
141		Et	479
142		t-Bu	507
143		Ph	499

144			542
-----	---	---	-----

样本 145

在叔丁基溴乙酸酯 (1.45 mL, 10 mmol) 中, 加入 2-氨基-噻吩 (1.13 g, 10.0 mmol) 和 DIEA (2.0 ml) 的 THF (20 mL) 溶液。将混合物加热至室温 (4 小时), 用乙醚 (100 ml) 进行稀释, 并用水 (20 ml) 与盐水 (20 ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸干。产品用 10-25% 乙酸乙酯/正己烷进行柱色谱洗脱, 以便纯化得到 [(噻吩-2-基甲基)-氨基]-乙酸叔丁基酯 (1.2 g)。LCMS m/z : 229 ($M+1$)⁺。

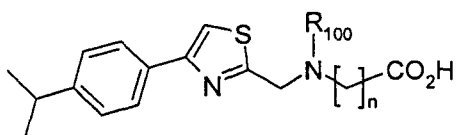
将硫代草氨酸乙酯 (2.1 g, 15.8 mmol) 和 2-溴-4'-异丙基苯乙酮 (3.8 g, 15.8 mmol) 的乙醇 (10 mL) 溶液的混合物加热至 60 °C 并保持 15 小时。冷却至室温后蒸干乙醇, 用饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯分离剩余物, 有盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用 5% 乙酸乙酯的正己烷溶液进行快速色谱洗脱, 以便纯化得到酯 (3.0 g)。

在含该酯的 THF (15 mL) 冷却 (0°C) 溶液中加入氢化锂铝 (205 mg, 5.5 mmol), 反应 3 小时后加入 NaOH (1.0 M, 1.0ml), 继续搅拌 1.0 小时以得到白色沉淀, 过滤除去沉淀, 用乙醚 (50 ml) 稀释滤液, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到相应的醇。LCMS m/z : 235 ($M+1$)⁺。

然后将该醇的粗品溶于 DCM (5ml), 加入 PCC (1.8 g) 的悬浮液和 C 盐 (3.6g) 的 DCM (20ml) 溶液, 继续搅拌 3 小时。用乙醚 (100 mL) 稀释反应混合物, 然后用硅胶过滤, 真空浓缩滤液得到无需进一步纯化的 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-甲醛 (650 mg)。LCMS m/z : 232 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 D, 让 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-甲醛 (100 mg, 0.43 mmol) 和 ((噻吩-2-基甲基)-氨基)-乙酸叔丁基酯 (196mg, 0.86mmol) 进行反应。纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 5:95) 后得到酯 (100 mg), 然后按一般程序 G1 将其水解, 得到 {[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基甲基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸的盐酸盐。LCMS m/z : 389 ($M+1$)⁺。

用制备样本 145 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。



示例	R ₁₀₀	n	LCMS m/z (M+1) ⁺
146		1	361
147		2	401
148		2	375

样本 149

按照一般程序 P (方法 1), 由 2,4-二氯嘧啶 (150mg, 1mmol) 和噻吩-2-基-甲胺 (1.1 mmol) 制得位置异构体氨基嘧啶。(2-氯-嘧啶-4-基)-噻吩-2-基甲基-胺的收率为 60 % (135mg)。LCMS (m/z): 227 ($M+1$)⁺。(4-氯-嘧啶-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺的收率为 15% (34mg)。LCMS (m/z): 227 ($M+1$)⁺。

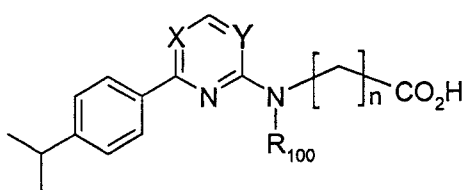
按照一般程序 Q1, 用 (2-氯-嘧啶-4-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (130mg, 0.58mmol) 和 4-异丙基苯基硼酸 (140mg, 0.86mmol) 制

备 [2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (142mg)。LCMS m/z : 311 (M+1)⁺。按照一般程序 Q1, 用 (4-氯-嘧啶-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺和 4-异丙基苯基硼酸制备 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-胺。

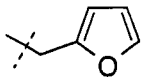
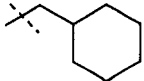
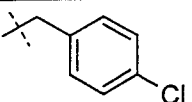
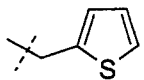
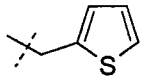
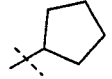
按照一般程序 F, 用 [2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (135 mg, 0.44 mmol) 和溴乙酸叔丁基酯的 THF 溶液制备 {[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸叔丁基酯 (149 mg)。LCMS m/z : 425 (M+1)⁺。

按照一般程序 G1, 用 {[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸叔丁基酯 (130 mg, 0.35 mmol) 制备 {[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙酸 (120 mg)。LCMS m/z : 369 (M+1)⁺。

用制备样本 149 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。分离样本 150 和 152-158 得到盐酸盐。制备样本 151 得到中性化合物。



示例	R ₁₀₀	X	Y	n	LCMS m/z (M+1) ⁺
150		N	CH	1	403
151		N	CH	1	383
152		N	CH	1	343

153		N	CH	1	353
154		N	CH	1	369
155		N	CH	1	397
156		CH	N	2	383
157		N	CH	2	383
158		N	CH	2	354

嘧啶-4-基胺和嘧啶-2-基胺的制备方法

按照一般程序 P (方法 1), 用 2,4-二氯嘧啶 (300 mg, 2 mmol) 和 2,4-二甲氧基苄胺 (0.33mL, 2.2 mmol) 制备位置异构体 (2-氯-嘧啶-4-基)-(2,4-二甲氧基-苄甲基)-胺和 (4-氯-嘧啶-2-基)-(2,4-二甲氧基-苄甲基)-胺。得到 (2-氯-嘧啶-4-基)-(2,4-二甲氧基-苄甲基)-胺 (347 mg)。LCMS m/z: 281 (M+1)⁺。得到 (4-氯-嘧啶-2-基)-(2,4-二甲氧基-苄甲基)-胺 (100 mg)。LCMS m/z: 281 (M+1)⁺。

按照一般程序 Q1, 用 Suzuki 交链法从 (2-氯-嘧啶-4-基)-(2,4-二甲氧基-苄甲基)-胺 (340 mg, 1.22 mmol) 和 4-异丙基苯基硼酸 (300 mg, 1.83 mmol) 制备 (2,4-二甲氧基-苄甲基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-胺 (323 mg)。LCMS m/z: 365 (M+1)⁺。

按照一般程序 R, 用 (2,4-二甲氧基-苄甲基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-胺 (310 mg, 0.85 mmol) 制备 2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基胺 (155 mg)。LCMS m/z: 214 (M+1)⁺。

样本 159

按照一般程序 C2, 用 2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基胺 (150 mg,

0.7 mmol) 和 4-氯代苯磺酰氯 (163 mg, 0.78 mmol) 制备 4-氯-N-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺 (240 mg)。LCMS m/z: 389 (M+1)⁺。

样本 160

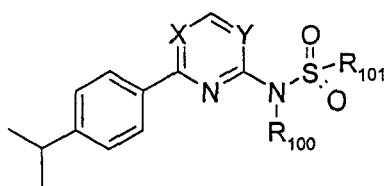
按照上述一般程序 P、Q1、R 和 C-2, 用 (4-氯-嘧啶-2-基)-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-胺 (100 mg, 0.36 mmol)、4-异丙基硼酸和 4-氯代苯磺酰氯制备 4-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺 (69 mg)。LCMS m/z: 389 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (d, 6H), 3.0 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.2 (s, 1H)。

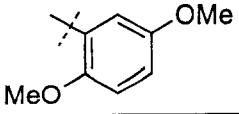
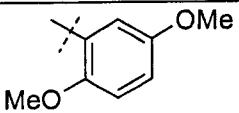
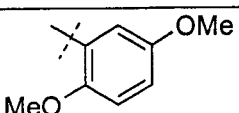
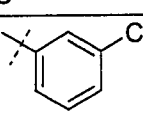
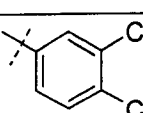
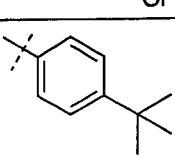
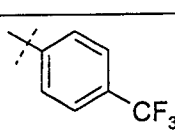
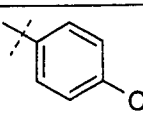
样本 161

按照一般程序 S (方法 1), 用 4-氯-N-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺 (100 mg, 0.26 mmol) (按样本 158 所示方法制备) 和溴乙酸叔丁酯制备 {(4-氯-苯磺酰基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸叔丁基酯 (97 mg)。LCMS m/z: 503 (M+1)⁺。

按照一般程序 G1, 用 {(4-氯-苯磺酰基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸叔丁基酯 (90 mg, 0.18 mmol) 制备 {(4-氯-苯磺酰基)-[2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-乙酸 (80 mg)。LCMS m/z: 447 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.2 (d, 6H), 2.98 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.2-8.6 (Ar-H, 10H)。

用制备样本 159-161 及上述相关方案的类似方法, 可以合成以下化合物。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₁	X	Y	LCMS m/z (M+1) ⁺
162	CH ₂ CO ₂ H		N	CH	473
163	H		CH	N	415
164	Me		CH	N	428
165	H		CH	N	389
166	H		CH	N	423
167	H		CH	N	411
168	H		CH	N	423
169	CH ₂ CO ₂ H		CH	N	447
170	H	n-C ₈ H ₁₇	CH	N	391

样本 171

按照一般程序 S (方法 1), 由 4-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺通过溴乙腈进行 N-烷基化反应制备 4-氯-N-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-N-(1H-四唑-5-基甲基)-苯磺酰胺, 然后按照一般程序 H 形成四唑结构。LCMS m/z: 471 (M+1)⁺。

样本 172

按照程序 P, 方法 P2, 用 THF 作为溶剂, 用 2,4-二氯嘧啶(1.0g, 6.7mmol)、环戊胺(860 mg, 10.1 mmol)和 DIEA(3.5 mL, 20.2 mmol)合成 (2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-胺和 (4-氯-嘧啶-2-基)-环戊基-胺。粗品

用 DCM/乙酸乙酯 (9:1) 进行硅胶色谱洗脱以便纯化得到 (2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-胺 (598 mg), LCMS m/z : 199 ($M+1$)⁺, 和 (4-氯-嘧啶-2-基)-环戊基-胺 (285 mg), LCMS m/z : 199 ($M+1$)⁺。

如一般程序 Q (方法 Q1) 所述, 用 (4-氯-嘧啶-2-基)-环戊基-胺 (100 mg, 0.51 mmol) 与 (4-苄氧基苯基)硼酸 (173 mg, 0.76 mmol)、四(三苯基磷基)钯 (44 mg, 0.04 mmol) 和 2 N 碳酸钠 (1.01 mmol, 0.51 mL) 溶液进行反应, 得到 108 mg (62%) 的 [4-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-环戊基-胺。用正己烷/乙酸乙酯 (先用 4:1, 然后用 1:1) 进行硅胶色谱洗脱以执行纯化。LCMS m/z : 346 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 S (方法 S2), 用 [4-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-环戊基-胺 (108 mg, 0.313 mmol) 与甲基-3-(溴甲基)苯甲酸酯 (107 mg, 0.47 mmol) 和 NaH (60 % 悬浮, 25 mg, 0.626 mmol) 进行反应。用正己烷/乙酸乙酯 (4:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化, 得到 3-([4-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-环戊基-胺)-甲基-苯甲酸甲酯 133 mg。LCMS m/z : 495 ($M+1$)⁺。

在 3-([4-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-环戊基-胺)-甲基-苯甲酸甲酯 (127 mg, 0.26 mmol) 的甲醇-DCM 溶液 (4:1, 4 mL) 中, 加入 10% Pd/C (28 mg), 在室温和氢气 (气球) 条件下搅拌反应混合物 2 小时。用 C 盐垫过滤混合物, 然后浓缩。获得的 3-([环戊基-[4-(4-羟基-苯基)-嘧啶-2-基]-氨基]-甲基)-苯甲酸甲酯无需进一步纯化。LCMS m/z : 405 ($M+1$)⁺。

在 3-([环戊基-[4-(4-羟基-苯基)-嘧啶-2-基]-氨基]-甲基)-苯甲酸甲酯 (44 mg, 0.11 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中, 加入反式-4-甲基-环己醇 (12.5 mg, 0.11 mmol) 和三苯基磷化氢 (27 mg, 0.11 mmol)。将混合物在冰浴中冷却 5 分钟, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 21.5 μ L, 0.11 mmol)。在室温下搅拌溶液直至反应完成。

加入水，用乙酸乙酯 (3 x 2 mL) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥和浓缩乙酸乙酯层。用正己烷/乙酸乙酯 (先用 9:1，然后用 4:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化，得到 16 mg (30%) 的 3-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-嘧啶-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯。LCMS m/z : 501 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 T，水解本产品。然后按照一般程序 G2，将生成的 3-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-嘧啶-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸转化为相应的盐酸盐，得到 3-[(环戊基-{4-[4-(顺式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-嘧啶-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸氯化氢 (16 mg, 94%)。LCMS (m/z): 487 ($M+1$)⁺。

样本 173

如一般程序 Q (方法 Q2) 所述，用 (2-氯-嘧啶-4-基)-环戊胺 (100mg, 0.51 mmol) 与 (4-苄氧基苯基)硼酸 (173 mg, 0.76 mmol)、四(三苯基磷基)钯 (44 mg, 0.04 mmol) 和 2 N 碳酸钠 (1.01 mmol, 0.51 mL) 溶液进行反应，得到 164 mg [2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-胺。用正己烷/乙酸乙酯 (先用 4:1，然后用 1:1) 进行硅胶色谱洗脱以执行纯化。LCMS m/z : 346 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 S (方法 S2)，用 [2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-胺 (164 mg, 0.475 mmol) 与甲基-3-(溴甲基)苯甲酸酯 (163 mg, 0.71 mmol) 和 NaH (60 % 悬浮, 38 mg, 0.95 mmol) 进行反应。用正己烷/乙酸乙酯 (先用 4:1，然后用 2:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化，得到 3-([2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 116 mg。LCMS m/z : 495 ($M+1$)⁺。

在 3-([2-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 (116 mg, 0.235 mmol) 的甲醇-DCM 溶液 (4:1, 4 mL) 中，加入 10% Pd/C (25 mg)，在室温和氢气 (气球) 条件下搅拌反应混合

物 2 小时。用 C 盐垫过滤混合物，然后浓缩。获得的 3-({环戊基-[2-(4-羟基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯无需进一步纯化。LCMS m/z : 405 ($M+1$)⁺。

在 3-({环戊基-[2-(4-羟基-苯基)-嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 (23 mg, 0.057 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中，加入 (溴甲基)环己烷 (11 mg, 0.063 mmol)、K₂CO₃ (36 mg, 0.26 mmol) 和溴代四丁铵 (0.4 mg, 0.003 mmol)。在 CEM Exploer PLS™ 微波仪中将反应混合物加热至 100 °C，并保持 30 分钟。冷至室温后过滤反应混合物，然后用丙酮 (4 mL) 洗涤剩余物。浓缩溶液，然后用正己烷/乙酸乙酯 (先用 4:1，然后用 2:1) 进行硅胶色谱洗脱以纯化粗品固体，得到 3-({[2-(4-环己基甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 22 mg。LCMS m/z : 501 ($M+1$)⁺。

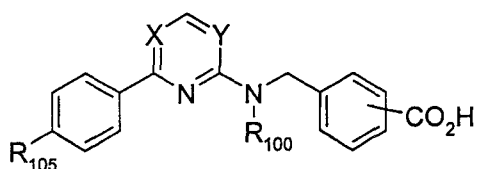
按照一般程序 T，水解本产品。然后按照一般程序 G2，将生成的 3-({[2-(4-环己基甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基}-甲基)-苯甲酸转化为相应的盐酸盐，得到 3-({[2-(4-环己基甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基}-甲基)-苯甲酸氯化氢 (22 mg)。LCMS m/z : 487 ($M+1$)⁺。

样本 174

按照一般程序 S (方法 S2)，用 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (50 mg, 0.16 mmol) (按样本 149 所示方法制备) 和甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (55 mg, 0.24 mmol) 和 NaH (60% 悬浮, 13 mg, 0.32 mmol) 进行反应。用正己烷/乙酸乙酯 (4:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化，得到 4-({[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 42 mg。LCMS m/z : 459 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 T，水解本酯。然后按照一般程序 G2 将水解产物转化成相应的盐酸盐。LCMS m/z : 445 ($M+1$)⁺。

用制备样本 174 及上述相关方案的类似方法,可以合成以下化合物。按照一般程序 G2, 制备下表中的样本 175-181 均得到盐酸盐形式。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₅	X	Y	酸的位置	LCMS m/z (M+1) ⁺
175		iPr	CH	N	2	445
176		iPr	CH	N	3	445
177		OiPr	CH	N	2	461
178		OCF ₃	CH	N	2	487
179		OPh	CH	N	2	495
180		OMe	CH	N	2	433
181		F	CH	N	2	421

样本 182

在 3-({环戊基-[4-(4-羟基-苯基)-嘧啶-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 (39 mg, 0.10 mmol) (按样本 172 所示方法制备) 的 THF (2 mL) 溶液中, 加入顺式-4-甲基-环己醇 (11 mg, 0.10 mmol) 和三苯基磷化氢 (25 mg, 0.10 mmol)。将混合物在冰浴中冷却 5 分钟, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 19.1 μ L, 0.10 mmol)。在室温下搅拌溶液直至反应完成。加入水, 用乙酸乙酯 (3 x 2 mL) 萃取混合物。用

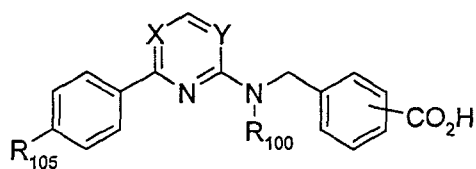
Na_2SO_4 干燥和浓缩乙酸乙酯层。用正己烷/乙酸乙酯（先用 9:1，然后用 4:1）进行硅胶色谱洗脱以进行纯化，得到 16 mg 的 3-[(环戊基-{4-[4-(反式-4-甲基-环己氧基)-苯基]-嘧啶-2-基}-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯。LCMS m/z : 501 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 T，水解本酯。然后按照一般程序 G2 将水解产物转化成相应的盐酸盐 (16 mg)。LCMS m/z : 487 ($M+1$)⁺。

样本 183

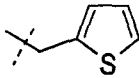
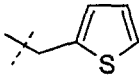
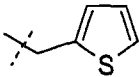
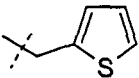
按照一般程序 S（方法 S2），用 [2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (50 mg, 0.16 mmol)（按样本 149 所示方法制备）和甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (55 mg, 0.24 mmol) 和 NaH (60% 悬浮, 13 mg, 0.32 mmol) 进行反应。用正己烷/乙酸乙酯 (4:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化，得到 4-([2-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 25 mg。LCMS m/z : 459 ($M+1$)⁺。

用制备样本 183 及上述相关方案的类似方法，可以合成以下化合物。按照一般程序 G2，制备下表中的样本 184-188 均得到盐酸盐形式。



样本	R ₁₀₀	R ₁₀₅	X	Y	酸的位置	LCMS m/z ($M+1$) ⁺
184		iPr	N	CH	2	445

按照一般程序 J，制备样本 187 和 188 得到钠盐。

185		iPr	N	CH	3	445
186		OBn	N	CH	2	509
187		OBn	N	CH	3	509
188		OBn	N	CH	4	509

样本 189

按照一般程序 H, 用 3-{{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙腈 (278 mg, 0.756 mmol)、叠氮化钠 (657 mg, 99%, 10 mmol)、氯化铵 (535 mg, 10 mmol) 和 DMF (3 mL) 制备 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-噻吩-2-基甲基-胺。使用快速色谱法 (乙酸乙酯/正己烷 1:1, 0.5% v/v 乙酸) 提纯后得到产品化合物 (110 g, 0.268 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.75-7.77 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.95 (sept, 1H), 1.28 (d, 6H); LCMS m/z : 411 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

样本 190

在室温下, 通过搅拌 (4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (100mg, 0.31 mmol)、NaH (26 mg, 60%, 0.62 mmol) 和 2-溴甲基苯基腈 (72mg, 0.372 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液制备 2-({[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-甲基)-苯基腈。反应 3 小时后, 在高真空下浓缩反应混合物。粗品无需纯化。

按照一般程序 H, 用相应的腈 (130 mg, 0.31 mmol)、氯化铵 (3.1 mmol) 和叠氮化钠 (3.1 mmol) 制备 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-[2-(1H-四唑-5-基)-苯甲基]-噻吩-2-基甲基-胺 (6.0 mg)。纯化(硅胶,

甲醇/DCM 3:97) 得到产品。LCMS m/z : 474 (M+1)⁺。

样本 191

按照程序 K, 用 2-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基-苯甲酸 (200 mg, 0.44 mmol)、CDI (215 mg, 0.133 mmol)、DBU (102 μ l, 0.66 mmol) 和甲基磺酰胺 (90 mg, 0.888 mmol) 制备 N-[2-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基]-苯甲基]-甲基磺酰胺。纯化(硅胶, 甲醇/DCM 3:97)后得到产品 (100 mg)。LCMS m/z : 527 (M+1)⁺。

样本 192

将 3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸 (100mg, 0.28 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (70 μ l, 0.25 mmol) 和 DIEA (150 μ l) 的混合物在 CH₃CN 中加热至 60°C 并保持 1 小时。冷却至室温后, 加入甲基磺酰胺 (50 mg, 0.52 mmol) 并搅拌反应混合物。反应 16 小时后, 在高真空下浓缩反应混合物。用硅胶柱 (乙酸乙酯/正己烷 1:1) 纯化粗品剩余物, 得到 1-(2-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙基)-3-甲基磺酰基-脲 (25 mg)。LCMS m/z : 452 (M+1)⁺。

样本 193

将 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙酸 (50mg, 0.14 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (50 μ L, 0.18 mmol) 和 DIEA (100 μ L) 的混合物在 CH₃CN 中加热至 60°C 并保持 1 小时。冷却至室温后, 加入甲基磺酰胺 (30 mg, 0.32 mmol) 并搅拌反应混合物。反应 16 小时后, 在高真空下浓缩反应混合物。用硅胶柱 (乙酸乙酯/正己烷 1:1) 纯化粗品剩余物, 得到 (2-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-乙基)3-甲基磺酰基-脲 (15 mg)。LCMS m/z : 480 (M+1)⁺。

样本 194

在 -78°C 下, 将 LDA (1.5 ml, 2.0 M THF 溶液) 加入 3-(环戊基-(4-(4-异丙基-苯基)-2-基)-氨基)-丙酸甲酯 (373.0mg, 1.0 mmol) 的 THF 溶液。反应 30 分钟后, 加入甲基碘 (75 μl , 1.2 mmol)。反应 90 分钟后, 移开冷浴并将反应物的温度升至室温。用氯化铵溶液猝熄反应, 并用乙醚 (1X50 ml) 萃取。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。用硅胶柱纯化剩余油得到酯 (150 mg)。按照一般程序 T, 将该酯水解成所需化合物, 得到 3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-2-甲基-丙酸 (150 mg)。LCMS m/z : 374 ($M+1$)⁺。

样本 195

在 -78°C 下, 将 LDA (1.0 ml, 2.0 M THF 溶液) 加入 3-(环戊基-(4-(4-异丙基-苯基)-2-基)-氨基)-丙酸甲酯 (250.0mg, 0.67 mmol) 的 THF 溶液。反应 30 分钟后, 加入苄基溴 (120 μL , 1.0 mmol)。反应 90 分钟后, 移开冷浴并将反应物的温度升至室温, 用氯化铵溶液猝熄反应并用乙醚 (1X50 ml) 萃取, 用 MgSO_4 干燥有机层, 在高真空下过滤并浓缩。用硅胶柱纯化剩余油得到酯 (50 mg)。按照一般程序 T, 将该酯水解成所需化合物, 得到 2-苯甲基-3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丙酸 (40 mg), LCMS m/z : 450 ($M+1$)⁺。

样本 196

按照一般程序 B, 用 4-(1-环戊基-硫脲基)-丁酸甲酯 (70 mg, 0.3 mmol) 和 2-溴-4'-异丙基苯乙酮 (80.0 mg, 0.3 mmol) 制备 4-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-丁酸。纯化 (硅胶柱、乙酸乙酯/正己烷 5:95) 后得到酯, 然后按照一般程序 T 将其水解。LCMS m/z : 374 ($M+1$)⁺。

样本 197

在 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (150.0 mg, 0.5 mmol) 和 5-溴代戊酸甲酯 (215 μL , 0.15 mmol) 的 THF 溶液中加入 NaH (60 mg, 60%, 0.15 mmol), 将生成的混合物加热至 60°C

并保持 5 小时,冷却至室温后加入甲醇 (2.0ml)。加入 NaOH (2.0 ml, 1.0 M), 并在室温下搅拌 15 小时。逐滴加入 HCl 至 pH 7.0。用乙酸乙酯 (2X20ml) 萃取该酸,用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤,浓缩并用硅胶柱纯化。按照程序 J 制备钠盐,得到 5-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-戊酸钠 (110 mg)。LCMS m/z: 416 (M+1)⁺。

样本 198

将 6-甲基-嘧啶-2-羧酸乙酯 (1.65g, 10 mmol)、NBS (1.77g, 10 mmol) 和过氧化苯甲酰 (100 mg) 的四氯化碳 (20ml) 溶液混合物回流 14 小时。冷却至室温后,用二乙醚和水 (120ml, 4:1) 分离反应混合物,用水 (2X20 ml)、盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩得到无需进一步纯化的 6-溴甲基-嘧啶-2-羧酸乙酯 (2.4 g)。LCMS m/z: 245 (M+1)⁺。

按照一般程序 S2, 用 (4-(-异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (62mg, 0.20 mmol)、6-溴甲基-嘧啶-2-羧酸乙酯 (60 mg, 0.24 mmol) 和 NaH (34 mg, 60%, 0.84 mmol) 制备 6-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-嘧啶-2-羧酸乙酯。纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 1:4) 得到酯, 然后按照一般程序 T 将其水解。按程序 J 制备 6-([4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基)-甲基)-嘧啶-2-羧酸钠。LCMS m/z: 451 (M+1)⁺。

样本 199

在 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (80 mg, 0.25 mmol) 和溴代乙酸叔丁基酯 (41 μL , 0.28 mmol) 的 THF 溶液中加入 NaH (15 mg, 60%, 0.38 mmol), 然后将生成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。用盐水淬息反应, 然后用乙酸乙酯 (3 X 5 mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的乙酸乙酯萃取物, 浓缩并用硅胶柱纯化, 得到 2-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸叔丁基酯

(75 mg)。LCMS m/z : 430 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 G1, 用 2-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸叔丁基酯 (66 mg, 0.155 mmol) 和 4 N HCl 的二恶烷 (1.0 mL) 溶液制备 2-{噻吩-2-基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-乙酸氯化氢 (63 mg)。LCMS m/z : 474 ($M+1$)⁺。

样本 200

按照一般程序 S2, 用 (4-(-异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (54mg, 0.17 mmol)、2,2-二氧化-[1,2]-氧硫杂环戊烷 (26.0 mg, 0.2 mmol) 和 NaH (20 mg, 60%, 0.5 mmol) 制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-丙烷-1-磺酸。反应 2 小时后, 蒸干溶剂, 用正己烷 (2X5ml) 洗涤剩余物, 然后用乙酸乙酯和水进行分离。将水层调至 pH 6, 然后用乙酸乙酯 (2X10 mL) 进行萃取。用 Na₂SO₄ 干燥合并有机层, 过滤并浓缩得到产品 (40 mg)。LCMS m/z : 437 ($M+1$)⁺。

样本 201

按照一般程序 B, 用 2-溴茚-1-酮 (22 mg, 0.1 mmol) 和 3-(1-噻吩-2-基甲基-硫脒基)-丙酸叔丁基酯 (30 mg, 0.1 mmol) 制备 3-[(8H-茚苯[1,2-d]噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸叔丁基酯 (35mg)。LCMS m/z : 414 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 G1, 用 3-[(8H-茚苯[1,2-d]噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸叔丁基酯 (35 mg, 0.085 mmol) 和 4 N HCl 的二恶烷 (1.0 mL) 溶液制备 3-[(8H-茚苯[1,2-d]噻唑-2-基)-噻吩-2-基甲基-氨基]-丙酸氯化氢 (32 mg)。LCMS m/z : 358 ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2.8 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.9 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H)。

样本 202

将 4-苯基环己酮 (401 mg, 2.30 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL), 然后加入 CuBr_2 (509 mg, 2.29 mmol)。在 40°C 下搅拌反应混合物 3 小时, 然后在室温下搅拌一整夜。加入乙酸乙酯 (15 mL) 和正己烷 (15 mL), 然后依次用水 (4x20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤有机层。用 MgSO_4 干燥溶液, 过滤并浓缩。粗品 (顺反异构体的混合物) 无需进一步纯化。

按照一般程序 B, 让 2-溴-4-苯基环己酮 (2.30 mmol) 和 3-(1-环戊基-硫脲基)-丙酸叔丁基酯 (257 mg, 0.945 mmol) 进行反应 (13 mL THF, 40°C , 15 小时)。完全溶解后, 用硅胶色谱法 (梯度, 正己烷 $\rightarrow$ 10% 乙酸乙酯-正己烷) 纯化粗品, 得到 3-[环戊基-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-氨基]-丙酸叔丁基酯 (398 mg)。将该酯溶于 CH_2Cl_2 (2 mL), 然后加入 TFA (2 mL)。在室温下搅拌反应混合物, 直至 TLC 指示原料消耗完毕。除去挥发物后将剩余物溶于甲醇。加入 NaOH 溶液 (0.90 mmol), 然后加入半饱和 NaCl (20 mL)。用 CH_2Cl_2 (3x15 mL) 萃取水层, 用 MgSO_4 干燥得到 3-[环戊基-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-氨基]-丙酸。按照一般程序 J 制备钠盐, 并用正己烷进行研磨得到 3-[环戊基-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-氨基]-丙酸钠 (336 mg)。LCMS m/z : 372 ($M+1$)⁺。

样本 203

在 0°C 下, 在氟代-N,N,N'',N''-四甲基亚胺甲基胺六氟磷酸 (TFFH) (290 mg, 1.1 mmol) 和噻吩-2-乙酸 (156 mg, 1 mmol) 的混合物中, 加入二异丙基乙胺 (0.35 mL, 2 mmol), 并在相同温度下搅拌 20 分钟, 然后加入 2-氨基噻唑 (261 mg, 1.2 mmol)。将反应混合物的温度升至室温, 并继续搅拌 12 小时。浓缩混合物, 并用硅胶柱纯化得到 N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺 (273 mg)。LCMS m/z : 344 ($M+1$)⁺。

在 N-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺 (270 mg, 0.79 mmol) 中, 加入二硼烷的 THF (1.6 mL, 1M, 1.58 mmol) 溶液。在室温下搅拌混合物 2 小时。加入饱和的 NaHCO_3 溶液, 然后用乙酸乙酯 (3 X 5 mL) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的乙酸乙酯层, 浓缩并用硅胶柱纯化, 得到 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-胺 (103 mg)。LCMS m/z: 330 ($\text{M}+1$)⁺。

在 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-胺 (100 mg, 0.3 mmol) 和溴代丙酸乙酯 (42 μL , 0.33 mmol) 的 THF 溶液中, 加入 NaH (18 mg, 60%, 0.45 mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 过量的 NaH 用盐水进行反应, 并用乙酸乙酯 (3 X 5 mL) 进行萃取。用硫酸钠干燥合并的乙酸乙酯层, 浓缩并用硅胶柱纯化, 得到 3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-氨基]-丙酸乙酯 (98 mg)。LCMS m/z: 430 ($\text{M}+1$)⁺。

在 3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-氨基]-丙酸乙酯 (95 mg, 0.22 mmol) 中, 加入 LiOH (3 mL; 2N LiOH-甲醇-THF = 1:1:4), 在室温下搅拌 4 小时, 然后用 1N HCl 进行酸化。加入盐水, 然后用 DCM (3 X 10 mL) 萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的萃取液, 浓缩并用硅胶柱纯化, 得到 3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(2-噻吩-2-基-乙基)-氨基]-丙酸盐 (58 mg)。LCMS m/z: 402 ($\text{M}+1$)⁺。

样本 204

按照样本 202 中所述的程序, 用 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基-胺 (261 g, 1.2 mmol)、噻吩-2-丙酸 (165 mg, 1 mmol)、TFFH (290 mg, 1.1 mmol)、二异丙基乙胺 (0.35 mL, 2 mmol)、二硼烷的 THF (1.6 mL, 1M, 1.6 mmol) 溶液、NaH (18 mg, 60%, 0.45 mmol)、溴代丙酸乙酯 (42 μL , 0.33 mmol) 和 LiOH (3 mL, 2N LiOH-MeOH-THF 1:1:4 水溶液) 制备 3-[[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-(3-噻吩-2-基-丙

基)-氨基]-丙酸盐酸盐 (50 mg)。其盐酸盐按上述实验用 1N HCl 制备。
LCMS m/z: 416 (M+1)⁺。

样本 205

在 CH₂Cl₂ 和过量嘧啶存在下, 用环丁烷羰基氯 (60 μL, 0.52 mmol, 1.25 当量) 对 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺 (90 mg, 0.41 mmol) 进行酰基化反应。用 NH₄Cl 猝熄反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取, 并用 MgSO₄ 干燥。用硅胶色谱法 (10% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化, 得到环丁烷羧酸 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺 95 mg (80%)。

将噻唑胺 (95 mg, 0.32 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中, 冷却至 0°C, 并用 1.0 mL 硼烷处理 (1M THF, 3 当量)。在室温下搅拌反应物 24 小时。用甲醇处理过量的硼烷后, 浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯溶解, 然后用饱和 NaHCO₃ 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层。用硅胶色谱 (0 - 5% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化, 得到环丁基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺 28 mg。

按照一般程序 S2, 用 NaH (5 mg, 1.8 当量) 和 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (27 mg, 1.8 当量) 对上述 N-烷基氨基噻唑进行烷基化反应。纯化后得到 3-({环丁基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 18.5 mg。

按照一般程序 T 对上述苯甲酯进行水解, 得到 3-({环丁基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸 12 mg。LCMS m/z: 422 (M + 1)⁺。

样本 206

在 CH₂Cl₂ 和过量嘧啶存在下, 用环丁烷羰基氯 (85 μL, 0.57 mmol, 1.25 当量) 对 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺 (100 mg, 0.46

mmol) 进行酰基化反应。用 NH_4Cl 猝熄反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取, 并用 MgSO_4 干燥。用硅胶色谱法 (10% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化, 得到环己烷羧酸 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺 123 mg。

将噻唑胺 (95 mg, 0.37 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中, 冷却至 0°C , 并用 1.3 mL 硼烷处理 (1 M THF, 3 当量)。在室温下搅拌反应物 24 小时。用甲醇处理过量的硼烷后, 浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯溶解, 然后用饱和 NaHCO_3 洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层。用硅胶色谱法 (0-5% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化, 得到环己基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-胺 40 mg。

按照一般程序 S2, 用 NaH (7 mg, 1.8 当量) 和 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (34 mg, 1.8 当量) 对上述 N-烷基氨基噻唑进行烷基化反应。纯化后得到 3-({环己基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯 39 mg。

按照一般程序 T 对上述苯甲酯进行水解, 得到 3-({环己基甲基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-甲基)-苯甲酸 19 mg。LCMS m/z : 450 ($M + 1$)⁺。

样本 207

在 1H-吡啶-3-羧酸 (162 mg, 1 mmol) 的甲醇溶液中, 加入 4N HCl 的二恶烷 (2 mL) 溶液, 在室温下搅拌混合物 24 小时。蒸干挥发物后, 用 NaHCO_3 溶液和乙酸乙酯分离混合物。用乙酸乙酯 (2 X 15 mL) 萃取水相, 然后用硫酸钠干燥有机层。除去挥发物, 然后用硅胶过滤剩余物, 得到 1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (123 mg)。LCMS m/z : 177 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 D, 用 1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (120 mg, 0.69 mmol)、氯甲酸苄基异硫氰酸盐 (213 mg, 0.76 mmol) 和二乙胺 (0.5 mL) 制备 1-氨基硫羰基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (113 mg)。LCMS m/z : 236

(M+1)⁺。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-异丙基)-乙酮 (110 mg, 0.46 mmol) 和 1-氨基硫羰基-1H-吡唑-3-羧酸甲基酯 (110 mg, 0.46 mmol) 制备 1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-羧酸甲基酯 (150 mg)。LCMS m/z: 379 (M+1)⁺。

在 1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-羧酸甲基酯 (150 mg, 0.22 mmol) 中, 加入 LiOH (5 mL; 2N LiOH-甲醇-THF = 1:1:4), 在室温下搅拌 4 小时, 然后用 1N HCl 进行酸化。加入盐水, 然后用 DCM (3 X 15 ml) 萃取水溶液。用 Na₂SO₄ 干燥合并的萃取液, 浓缩并用硅胶柱纯化, 得到 1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-羧酸盐 (48 mg)。LCMS m/z: 365 (M+1)⁺。

样本 208

在 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基胺 (50 mg, 0.23 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中, 加入 4-氯代苯磺酰异氰酸酯 (36 μ L, 0.25 mmol)。用硅胶色谱法纯化后, 得到 N-(4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基)-N'-(4-氯-苯磺酰基)脲 (85 mg)。LCMS m/z: 437 (M+1)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27 (d, 6H); 2.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 2H)。

样本 209

按照一般程序 P(方法 P1), 用 2,4-二氯嘧啶 (7.5 g, 50.34 mmol) 和噻吩-2-基-甲基胺 (6.25 g, 55.22 mmol) 制备 (2-氯-嘧啶-4-基)-噻吩-2-基甲基-胺和 (4-氯-嘧啶-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺。用硅胶色谱 (DCM/乙酸乙酯, 先用 9:1 然后用 3:1) 进行纯化, 得到 (2-氯-嘧啶-4-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (6.58 g)。LCMS m/z: 227 (M+1)⁺; 和 (4-氯-嘧啶-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (1.55 g)。LCMS m/z: 227 (M+1)⁺。

按照一般程序 Q (方法 Q1), 用 (4-氯-嘧啶-2-基)-噻吩-2-基甲基-胺 (750 mg, 3.32mmol)、4-异丙基苯基硼酸 (817 mg, 4.98 mmol)、四(三苯基膦基)钯 (288 mg, 0.25 mmol) 和 2 N 碳酸钠 (6.64 mmol, 3.32 mL) 溶液制备 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (1.02 g, 99%)。用 DCM/乙酸乙酯 (先用 9:1, 然后用 4:1) 进行硅胶色谱洗脱以执行纯化。LCMS m/z : 311 ($M+1$)⁺。

在 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (50 mg, 0.16 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (33 μ L, 0.24 mmol) 和 4-(乙氧基羰基)苯基异氰酸酯 (34 mg, 0.18 mmol)。在 CEM Exploer PLS™ 微波仪中, 将得到的反应混合物加热至 100°C 并持续 30 分钟。冷却至室温后, 蒸干溶剂。用正己烷/乙酸乙酯 (9:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化, 得到 4-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸乙酯 11 mg。LCMS m/z : 502 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 T 水解本产品, 得到 4-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸。然后按照一般程序 G2, 将该酸转化为其相应的盐酸盐, 得到 4-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸氯化氢 (10 mg)。LCMS m/z : 474 ($M+1$)⁺。

样本 210

在 [4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (50 mg, 0.16 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (33 μ L, 0.24 mmol) 和 2-异氰基苯甲酸甲酯 (32 mg, 0.18 mmol)。在 CEM Exploer PLS™ 微波仪中, 将得到的反应混合物加热至 100°C 并持续 30 分钟。冷却至室温后, 蒸干溶剂。用正己烷/乙酸乙酯 (9:1) 进行硅胶色谱洗脱以进行纯化, 得到 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸甲酯 2 mg。LCMS m/z : 488 ($M+1$)⁺。

按照一般程序 T 水解本产品, 得到 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-嘧啶

-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸。然后按照一般程序 G2, 将该酸转化为其相应的盐酸盐, 得到 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-3-噻吩-2-基甲基-脲基}-苯甲酸氯化氢 (1.4 mg)。LCMS m/z : 474 ($M+1$)⁺。

样本 211

在 DCM (2 mL) 中, 让 [4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺 (50 mg, 0.16 mmol)、4-(氯磺酰基)苯甲酸 (53 mg, 0.24 mmol)、三乙胺 (45 μ L, 0.32 mmol) 和 DMAP (2 mg, 0.016 mmol) 进行反应。在 CEM Exploer PLS™ 微波仪中, 将得到的反应混合物加热至 100°C 并持续 30 分钟。冷却至室温后, 加入饱和的 NaHCO₃ 溶液 (5 mL)。用 DCM (2 x 4 mL) 萃取混合物。用 Na₂SO₄ 干燥合并有机层并使其浓缩。用 DCM/甲醇 (9:1) 进行硅胶色谱洗脱以纯化粗品, 得到 4-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-磺酰基}-苯甲酸。LCMS m/z : 500 ($M+1$)⁺。

样本 212

按照一般程序 D, 让 3-氨基-苯甲酸甲酯 (455 mg, 3.0 mmol)、噻吩甲醛 (290 μ L, 3.15 mmol) 和三乙氧基硼氢化钠 (765 mg, 3.6 mmol) 进行反应。纯化后, 将 189 mg 的粗品 3-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯 (0.75 mmol) 用 1 当量的 Fmoc-NCS 进行处理, 得到 3-(1-噻吩-2-基甲基-硫脲基)-苯甲酸甲酯 206 mg。

按照一般程序 B, 用 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (80 mg, 0.32 mmol) 浓缩 1-烷基-1-芳香基硫脲 (100 mg, 0.32 mmol), 纯化后得到 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-苯甲酸甲酯 51 mg。

按照一般程序 T 水解该酯, 用柱色谱 (25% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化后得到 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-苯甲酸 (18 mg)。

按照一般程序 J, 用 3.0 mg 相应的酸制备 3-{[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-氨基}-苯甲酸钠盐 3.1 mg。LCMS m/z: 436 (M+1)⁺。

样本 213

按照一般程序 T, 用相应的乙基酯 (170 mg, 按样本 145 所示的方法制备) 制备 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羧酸 (50 mg)。

回流 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羧酸 (50 mg) 和草酰氯 (300 μ l) 的氯仿 (5 mL) 溶液, 制备 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羰基氯。反应 3 小时后, 蒸干挥发物, 然后在高真空下干燥剩余物, 得到酸性氯化物 (50 mg)。

在室温下, 让 4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羰基氯 (50 mg)、3-环戊基氨基-丙酸叔丁基酯 (60mg)、TEA (200 μ l) 和 DMAP (20 mg) 的 THF 溶液进行反应。反应 4 小时后, 用乙酸乙酯和水 (50 ml, 4:1) 分离反应混合物, 用盐水洗涤乙酸乙酯层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用硅胶柱 (乙酸乙酯/正己烷 5:95) 纯化剩余物, 得到酯 (50 mg), 然后按照一般程序 G1 将其水解, 得到 3-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-羰基]-氨基}-丙酸。LCMS m/z: 388 (M+1)⁺。

样本 214

按照一般程序 D, 用哌啶-3-羧酸乙酯 (315 mg, 2.0 mmol) 和氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (562 mg, 2.0 mmol) 制备 1-氨基硫羰基-哌啶-3-羧酸乙酯 (400 mg)。纯化: (硅胶, 乙酸乙酯/正己烷 1:1)。LCMS m/z: 217.0 (M+1)⁺

将上述 1-氨基硫羰基-哌啶-3-羧基乙酯 (200 mg, 0.925 mmol) 和 2-溴-4'-异丙基苯乙酮 (220 mg, 0.925 mmol) 的乙醇 (5 ml) 溶液混合

物加热至 60°C 并保持 2 小时。浓缩反应物，然后用乙醚和碳酸钠 (1:1) 进行分离。用 MgSO_4 干燥有机相，在高真空下过滤并浓缩。纯化（硅胶，乙酸乙酯/正己烷 5:95）粗品剩余物，得到酯 (100 mg)，按照一般程序 T 将其水解得到 1-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶-3-羧酸 (90 mg)。LCMS m/z : 332 ($M+1$)⁺。

样本 215

按照一般程序 D，用 4-氨基-环己烷羧酸甲酯 (500 mg, 11.0 mmol) 和氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (730 mg) 制备 4-硫脲基-环己烷羧酸甲酯 (150 mg) 化合物。纯化：（硅胶，乙酸乙酯/正己烷 1:1）。LCMS m/z : 217.0 ($M+1$)⁺。

将上述 4-硫脲基-环己烷羧酸甲酯 (150 mg, 0.7 mmol) 和 2-溴-4'-异丙基苯乙酮 (100 mg, 0.4 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液混合物加热至 60°C 并保持 2 小时。浓缩反应物，然后用乙醚和碳酸钠 (1:1) 进行分离。用 MgSO_4 干燥有机相，在高真空下过滤并浓缩。纯化（硅胶，乙酸乙酯/正己烷 5:95）粗品剩余物，得到酯 (120 mg)，按照一般程序 T 将其水解得到 4-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-环己烷羧酸 (110 mg)。LCMS m/z : 345 ($M+1$)⁺。

样本 216

按一般程序 D，使用 (S)-2-氨基-3-(3-氯-苯基)-丙酸 (399 mg, 2 mmol)、氯甲酸苄酯异硫氰酸盐 (590 mg, 2 mmol) 和 DMF (6 mL) 制备 (S)-3-(3-氯-苯基)-2-硫脲基-丙酸。让剩余物与 DCM (8 mL) 和二乙胺 (2 mL) 进行反应。LCMS m/z : 259 ($M+1$)⁺。

按一般程序 B，使用 2-溴-1-(4-异丙基-苯基)-乙酮 (2 mmol)、(S)-3-(3-氯-苯基)-2-硫脲基-丙酸和甲醇 (10 mL) 制备 (S)-3-(3-氯-苯基)-2-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基氨基]-丙酸。用快速色谱（乙酸乙酯/正己烷 1:2、1:1，0.5% v/v 乙酸）纯化后得到产品 (545 mg)。LCMS

m/z: 401 (M+1)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.45 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.92 (sept, 1H), 1.27 (d, 6H)。

样本 217

在二恶烷 (6 mL) 中, 让 2,6-二氯-苯并噻唑 (160 mg, 0.784 mmol)、3-环戊基氨基-丙酸叔丁酯 (349 mg, 1.638 mmol)、Pd₂(dba)₃ (55.0 mg, 0.06 mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(联苯膦基)咕吨 (71.1 mg, 0.123 mmol) 和 Cs₂CO₃ (670 mg, 2.055 mmol) 进行反应。将反应混合物加热至 85°C (油浴温度) 并维持 15 小时。将反应物冷却至室温, 然后加入水溶液 NH₄Cl。用乙酸乙酯 (4X15 mL) 萃取本产品, 然后用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。用硅胶柱色谱 (2% 乙酸乙酯-乙烷) 纯化剩余物, 得到产品 66 mg。将该酯 (66 mg) 溶于二恶烷 (3 mL), 然后加入 4M HCl, 并按照一般程序 G1 指定的方法在室温下搅动反应物一整夜, 得到 3-[(6-氯-苯并噻唑-2-基)-环戊基-氨基]-丙酸的盐酸盐 (66 mg)。LCMS m/z: 326。

样本 218

按照一般方法 S2, 使用环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基 (75mg, 0.27 mmol) (按样本 106 所示方法制备)、5-溴戊酸甲酯 (150 mg, 0.76 mmol) 和 NaH (40 mg, 60% 油溶液, 1.0 mmol) 制备 5-{环戊基-[4-(4-异丙基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基}-戊酸 (6.0 mg)。纯化 (硅胶柱、乙酸乙酯/正己烷 5:95) 后得到酯, 然后按照一般程序 T 将其水解。LCMS m/z: 387

同时得到该化合物的多种盐的形式。例如, 按照一般程序 G1 或 G2, 将同时得到样本 35、41、54、62、88 和 100 (均为钠盐) 的相应盐酸盐。样本 37 为盐酸盐形式, 但使用一般程序 J 将同时得到钠盐。

生物学分析

下列方法解释了测定分子式 (I) 化合物调节能力的技术, 该技术用于测定分子式 (I) 化合物在功能上对 AgRP 与黑素细胞皮质激素受体的结合进行调节的能力。以下例子特别描述的技术, 就是用于测定在 MC-4R 激动剂 (如 α -MSH) 的影响下, 分子式 (I) 化合物调节 AgRP 与 MC-4R 的结合的能力。

细胞培养与维护

在高浓度葡萄糖培养基 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中培养稳定表达人类 MC-4R 受体 (请参阅美国专利 No. 5,622,860 和相关申请, 本文引用了其中内容) 的 HEK293 细胞, 该培养基具有 4500 mg 葡萄糖/L、L-谷氨酸盐、 NaHCO_3 、盐酸吡哆醇、10 mM HEPES (pH 7.4)、0.1 mM NEAA (非必需氨基酸培养基) (GIBCO Cat#11140-050)、10% 胎牛血清和 700 $\mu\text{g/mL}$ G418。在 T-225 烧瓶内培养细胞, 温度为 37°C, 并控制 CO_2 和湿度。

待测化合物的使用以及 cAMP 的测定

测定当日, 用不含钙和镁的磷酸盐缓冲生理盐水 (PBS) 冲洗细胞两次, 然后用 10 mL PBS 培养, 直至细胞与烧瓶分离。对分离出的细胞进行离心处理, 离心力为 240 g, 时间 5 分钟。使沉淀细胞重新悬浮在分析缓冲液 (Earle 平衡盐溶液 (Sigma E3024), 补充 10 mM HEPES (pH 7.4)、1 mM MgCl_2 、0.5 mM IBMX 和蛋白酶抑制剂混合物 (Roche 公司生产, 1 整片/75 mL 缓冲液)) 中, 其中含有 cAMP 的抗体 (Perkin Elmer FP cAMPfire 试剂盒 FPA203002KT)。

活性测定

通过多组份分析来测定化合物对 AgRP 活性的抑制或增强作用, 该测定包括待测化合物、AgRP (人类, Pheonix Pharma 生产, 产品编号 003-53)、表达 MC-4R 的细胞和 α -MSH (Bachem, 产品编号 H-1075)。用分析缓冲液稀释待测化合物、AgRP 和 α -MSH。将待测

化合物和 AgRP 混合成最终浓度的四倍,然后在室温下培养 30 分钟。先将 5 μ L 测试化合物/AgRP 溶液加入 384 孔反应板的每个孔中,接着向孔中加入 10 μ L 细胞 (20,000 细胞/孔),在 37°C 下培养 15 分钟,然后加入 5 μ L α MSH。在 37°C 下,再用 α MSH 刺激细胞 30 分钟。

停止刺激细胞,添加 20 μ L 含有 Alexa Fluor 594-cAMP (Perkin Elmer FP cAMPfire 试剂盒 FPA203002KT) 的分析缓冲液溶解细胞,然后在室温下培养一小时。使用荧光偏振法测定细胞内的 cAMP 浓度。用 Envision (Perkin Elmer) 测定荧光偏振。每个数据点测定三次,编制格式为:三次测定平均值 $\pm$ 三次测定平均值的误差。使用 GraphPad Prism 中的 S 型曲线,采用非线性曲线算法对数据进行拟合。

表 1 中本发明分子式 (I) 化合物抑制 MC-4R 和 AgRP 的功能性相互作用。在本测定中,cAMP 生成量的增加以及荧光偏振的降低都表明了抑制作用的存在。在本测定中,该类化合物的半最大效应浓度 (EC50) 小于 15 μ M,非常有效。

对照试验 1

一项对照实验在没有 AgRP 和 α MSH 的情况下,对待测化合物对细胞的直接效果(以下称“基础活性”)进行了测定。简单地说,将含有 10 μ l 待测化合物和 cAMP 抗体以及 10 μ l 细胞 (20,000 细胞/孔)的分析缓冲液加入 384 孔反应板的每个孔中,然后在 37°C 培养 30 分钟。通过加入 20 μ l 含有 Alexa Fluor 594-cAMP 的检测缓冲液终止反应。使用 Envision 测定荧光偏振读数。每个数据点测定三次,记录为:三次测定平均值 $\pm$ 三次测定平均值的误差。使用 GraphPad Prism 中的 S 型曲线,采用非线性曲线算法对数据进行拟合。在本测定中,本发明化合物表现出的对于 MC-4R 的基础活性非常低。

对照试验 2

还测定了待测化合物对 α MSH 活性的加强作用。在含 5 μ L 试验物质溶液的分析缓冲液中加入 10 μ L 细胞 (20,000 细胞/孔) 并混合, 然后在 37°C 培养 15 分钟, 然后加入 5 μ L μ MSH 溶液。在 37°C 下再用 α MSH 刺激细胞 30 分钟。加入 20 μ L 检测缓冲液终止反应。使用 Envision 测定荧光偏振读数。每个数据点测定三次, 记录为: 三次测定平均值 $\pm$ 三次测定平均值的误差。使用 GraphPad Prism 中的 S 型曲线, 采用非线性曲线算法对数据进行拟合。本试验中, 表 1 中分子式 (I) 化合物表现出的对于 α MSH 的 MC-4R 活性的影响很小。

虽然本文已借助实施例对本发明进行了描述和说明, 但本领域的技术人员仍希望在不偏离本发明的精神和范围的前提下, 能对本文所涉及的诸多方面进行各种更改、修饰和替换。例如, 由于接受黑素细胞皮质激素受体 - 介导疾病治疗的哺乳动物的反应性各有不同, 因此除本文中设定的有效剂量外, 其它的有效剂量亦可能适用。同样地, 观察到的特定药理反应的差异, 可能对应并且取决于选择的特定活性化合物, 或是否存在现有的药物载体, 以及使用的剂型和给药方式, 根据本发明的对象和具体实践, 我们对结果中出现的此类变化和差异进行了考虑。