

[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 200680045984.9

[51] Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008年12月17日

[11] 公开号 CN 101326166A

[22] 申请日 2006.12.8

[21] 申请号 200680045984.9

[30] 优先权

[32] 2005.12.9 [33] EP [31] 05111882.6

[86] 国际申请 PCT/EP2006/069482 2006.12.8

[87] 国际公布 WO2007/065948 英 2007.6.14

[85] 进入国家阶段日期 2008.6.6

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 J·安特尔 U·肖恩

H·沃尔戴克 M·沃尔

M·菲恩格斯 D·赖歇

P-C·格雷戈里

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 顾颂邈

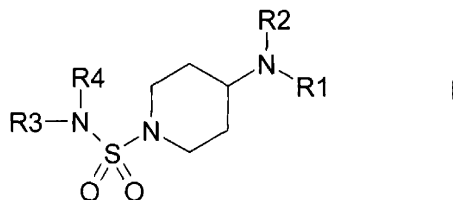
权利要求书 23 页 说明书 51 页

[54] 发明名称

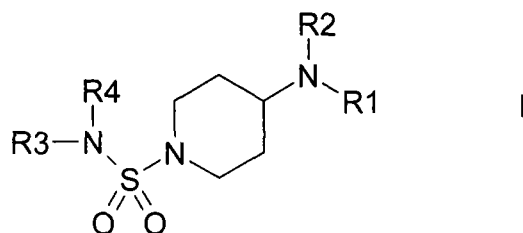
预防或治疗肥胖和相关病症的新的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺

[57] 摘要

本发明涉及新的通式 I 的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺及其生理学可接受的酸加成盐，涉及包含它们的药物组合物，它们的制备方法，及其用于治疗肥胖及其并发和/或继发疾病和/或相关病症的应用。



1. 式 I 化合物,



其中, R1 选自: H; 烷基; 环烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的芳基; 亚烷基芳基; 亚烷基亚芳基烷基; 亚烷基亚芳基卤素; 亚烷基亚芳氧基烷基; 亚烷基亚芳基二烷基胺; 杂芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的亚烷基杂芳基;

其中, R2 选自: 环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基; 取代或未取代的亚烷基芳基, 但不被呋喃或呋喃基取代; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 杂芳基; CO-烷基; CO-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的 CO-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-亚烷基芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-杂芳基; CO-O-烷基; CO-O-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-O-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-O-亚烷基芳基; CO-O-杂芳基; CO-NH-烷基; CO-NH-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-杂芳基; SO₂-NH₂; SO₂-烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 SO₂-芳基;

或者; 其中, R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的 5 或 6 元环; 其可任选含有 1 或 2 个双键; 其也可被烷基, 卤代烷基, 被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基, 和/或杂芳基取代; 其也可包含羰基; 也可与芳

基稠合；

其中，R3和R4独立选自：H，烷基，环烷基，包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基；包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子，且任选被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的环烷基；芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的杂芳基；亚烷基芳基；或者其中，R3和R4一起形成可任选包含1到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基，或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃和CN取代的芳基取代；

和它们的生理学可接受的酸加成盐。

2. 根据权利要求1的化合物，其中，R1选自：H；烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；芳基；亚烷基芳基；杂芳基；被卤素取代或未取代的亚烷基杂芳基；其中，R2选自：环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的芳基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被呋喃或呋喃基取代；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；CO-烷基；CO-环烷基；CO-亚烷基芳基；CO-杂芳基；CO-O-烷基；CO-O-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-O-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-O-亚烷基芳基；CO-O-杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；或者；其中，R1和R2一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的5或6元环；其可任选包含1或2个双键；且其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；其中，R3和R4独立选自：H、烷基、环烷基；或者其中，R3和R4一起形成可任选包含1到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基取代。

3. 根据任一权利要求1或2的化合物，其中，R1选自：H、烷

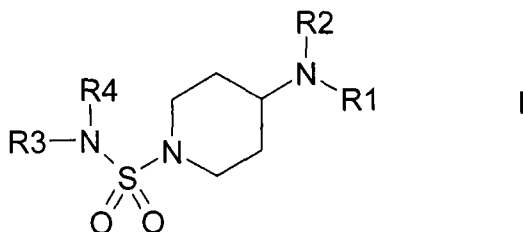
基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；芳基；亚烷基芳基；杂芳基；被卤素取代的亚烷基杂芳基；其中，R₂选自：亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；CO-烷基；CO-环烷基；CO-亚烷基芳基；CO-杂芳基；CO-NH-亚烷基芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；或者；其中，R₁和R₂一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的5或6元环；其可任选包含1或2个双键；其也可被烷基，卤代烷基，未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；其中，R₃和R₄独立选自：H、烷基、环烷基；或者其中，R₃和R₄一起形成选自吡咯烷基、哌啶基-对-苯基、哌嗪基-对-苯基和吗啉代的环。

4. 根据权利要求1到3任一项的化合物，条件是如果R₂不含CO基团，那么R₁只能是H。

5. 根据权利要求1到4任一项的化合物，其中R₃和R₄都是H。

6. 药物组合物，包含

(a) 药理学有效量的式I化合物，



其中，R₁选自：H；烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的芳基；亚烷基芳基；亚烷基亚芳基烷基；亚烷基亚芳基卤素；亚烷基亚芳基烷氧基；亚烷基亚芳基二烷基胺；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、

CN、CF₃取代或未取代的亚烷基杂芳基；

其中，R₂选自：环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被呋喃或呋喃基取代；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；杂芳基；CO-烷基；CO-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的CO-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-亚烷基芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-杂芳基；CO-O-烷基；CO-O-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-O-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-O-亚烷基芳基；CO-O-杂芳基；CO-NH-烷基；CO-NH-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；SO₂-烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的SO₂-芳基；

或者；其中，R₁和R₂一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的5或6元环；其可含有1或2个双键；其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；

其中，R₃和R₄独立选自：H，烷基，环烷基，包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基；包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子，且被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的环烷基；芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的芳基；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的杂芳基；亚烷基芳基；或者其中，R₃和R₄一起形成可任选包含1到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基，或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃和CN取代的芳基取代；它们的生理学可接受的酸加成盐；和

(b) 常规的药学可接受的赋形剂和/或载体。

7. 根据权利要求6的组合物，其中，R₁选自：H；烷基；环烷

基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；芳基；亚烷基芳基；杂芳基；被卤素取代或未取代的亚烷基杂芳基；其中，R2选自：环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的芳基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被呋喃或呋喃基取代；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；CO-烷基；CO-环烷基；CO-亚烷基芳基；CO-杂芳基；CO-O-烷基；CO-O-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-O-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-O-亚烷基芳基；CO-O-杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；或者；其中，R1和R2一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的5或6元环，其可任选包含1或2个双键；其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；其中，R3和R4独立选自：H、烷基、环烷基；或者其中，R3和R4一起形成可任选包含1到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基取代。

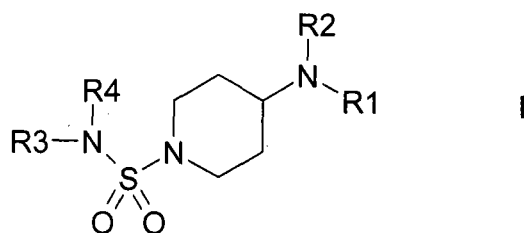
8. 根据任一权利要求6或7的组合物，其中，R1选自：烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；芳基；亚烷基芳基；杂芳基；被卤素取代的亚烷基杂芳基；其中，R2选自：亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；CO-烷基；CO-环烷基；CO-亚烷基芳基；CO-杂芳基；CO-NH-亚烷基芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；或者；其中，R1和R2一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的5或6元环；其可任选包含1或2个双键；其也可被烷基，卤代烷基，未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；其中，R3和R4独立选自：H、烷基、环烷基；或者其中，R3和R4一起形成选自吡咯烷基、哌啶基-对-苯基、哌嗪

基-对-苯基和吗啉代的环。

9. 根据权利要求6到8任一项的组合物,条件是如果R2不含CO基团,那么R1只能是H。

10. 根据权利要求6到9任一项的组合物,其中,R3和R4都是H。

11. 制备式I化合物的方法,



其中,R1选自:H;烷基;环烷基;亚烷基烷氧基;亚烷基环烷基;被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的芳基;亚烷基芳基;亚烷基亚芳基烷基;亚烷基亚芳基卤素;亚烷基亚芳氧基烷基;亚烷基亚芳基二烷基胺;杂芳基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的亚烷基杂芳基;

其中,R2选自:环烷基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基;取代或未取代的亚烷基芳基,但不被咪喃或咪喃基取代;亚烷基烷氧基;亚烷基环烷基;杂芳基;CO-烷基;CO-环烷基;被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的CO-芳基;被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-亚烷基芳基;被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-杂芳基;CO-O-烷基;CO-O-环烷基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-O-芳基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-O-亚烷基芳基;CO-O-杂芳基;CO-NH-烷基;CO-NH-环烷基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基;被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-NH-亚烷基芳基;CO-NH-杂芳基;SO₂-NH₂;SO₂-烷基;被烷基、烷氧基、卤素、

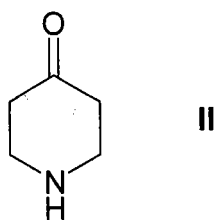
CF₃、CN 取代或未取代的 SO₂-芳基；

或者；其中，R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的 5 或 6 元环；其可任选含有 1 或 2 个双键；其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；

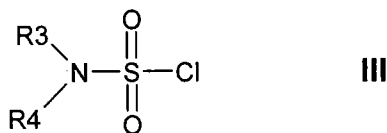
其中，R3 和 R4 独立选自：H，烷基，环烷基，包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基；包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子，且被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的环烷基；芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的芳基；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的杂芳基；亚烷基芳基；或者其中，R3 和 R4 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的 5 或 6 元环，其也可被芳基，或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN 取代的芳基取代；和它们的生理学可接受的酸加成盐，

其特征在于

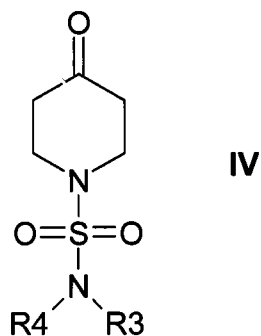
a) 其中 R3 和 R4 不都是 H 的式 I 化合物是如下制备的：通过将式 II 化合物



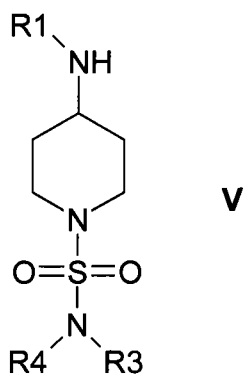
与式 III 的氮磺酰氯反应



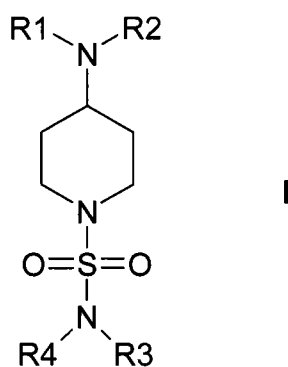
得到式 IV 化合物



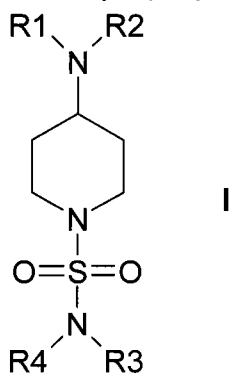
其中，然后将式 IV 化合物与胺 H_2NR_1 反应，得到式 V 化合物



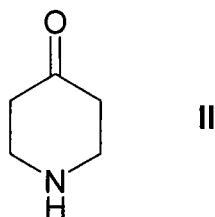
其中，将式 V 化合物进一步与 R_2X 反应得到式 I 化合物，其中，X 选自 Cl、Br 和 I，



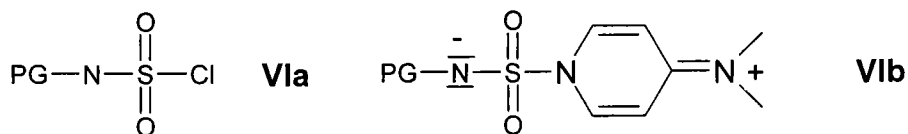
b) 其中 R3 和 R4 不都是 H 的式 I 化合物是如下制备的：通过将式 IV 化合物与胺 HNR_1R_2 反应，得到式 I 化合物



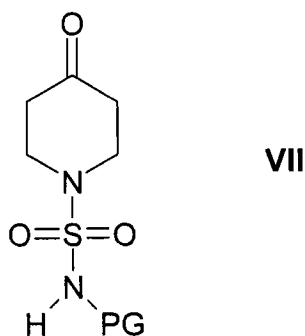
c) 其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物是如下制备的: 通过将式 II 化合物



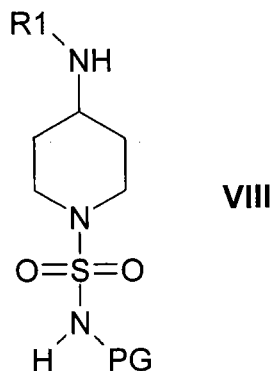
与被保护基 PG, 优选叔丁氧羰基保护的式 VIa 氨磺酰氯反应, 或与式 VIb 试剂反应,



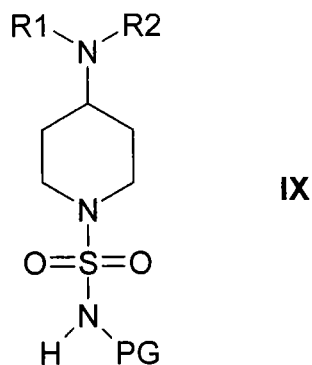
得到式 VII 化合物



其中, 然后将式 VII 化合物与胺 H₂NR₁ 反应, 得到式 VIII 化合物

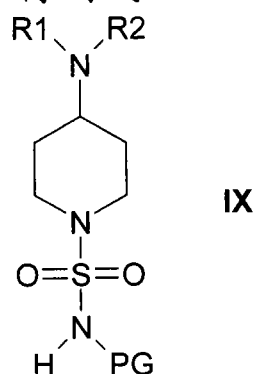


其中, 进一步将式 VIII 化合物与 R₂X 反应得到式 IX 化合物, 其中, X 选自 Cl、Br 和 I



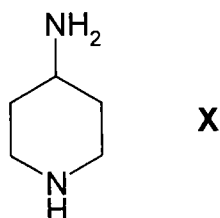
接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物；

d) 其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物是如下制备的：通过将式 VII 化合物与胺 HNR₁R₂ 反应得到式 IX 化合物

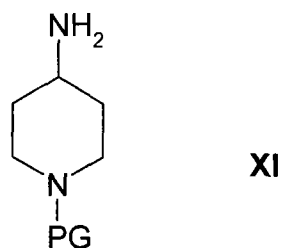


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物；

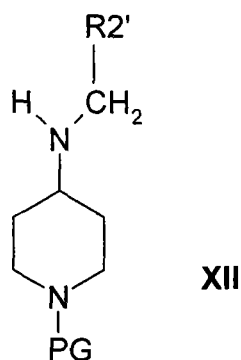
e) 其中 R2 包含亚甲基间隔基团 CH₂ 的式 I 化合物是如下制备的：通过将式 X 化合物



与保护试剂 PG 反应，得到式 XI 化合物



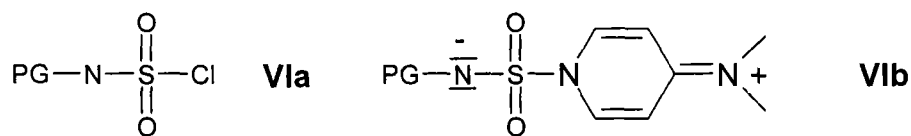
其中,然后将式 XI 化合物与醛 $R2'-CHO$ 反应,得到式 XII 化合物,



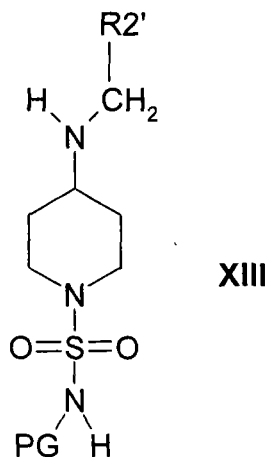
其中, $R2'$ 选自: 烷基; 环烷基; 取代或未取代的亚烷基芳基, 但不被呋喃或呋喃基取代; 亚烷基烷氧基; 和亚烷基环烷基;

其中,然后将式 XII 化合物的保护基 PG 裂解除去,和其中,然后将未受保护的化合物与氨磺酰氯 $ClSO_2-NH_2$ 反应得到式 I 化合物;

其中 $R2$ 包含亚甲基间隔基团 CH_2 的式 I 化合物如下制备,通过将式 XII 化合物的保护基 PG 裂解除去,然后将其中未受保护的化合物与式 VIa 的被保护基 PG, 优选叔丁氧羰基保护的氨磺酰氯反应,或与式 VIb 的试剂反应,

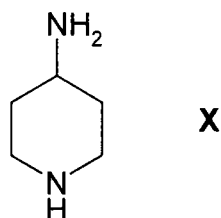


得到式 XIII 化合物

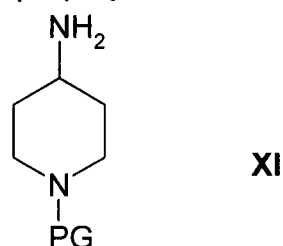


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物；

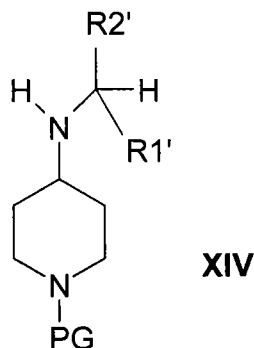
f) 其中 R2 包含亚甲基间隔基团 CH₂ 的式 I 化合物是如下制备的：通过将式 X 化合物



与保护试剂 PG 反应，得到式 XI 化合物



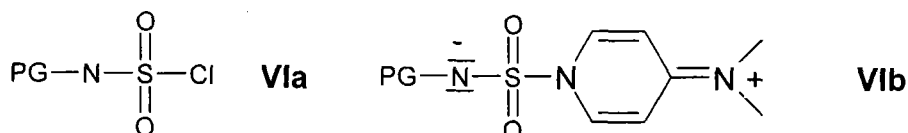
其中，然后将式 XI 化合物与酮 R2' -COR1' 反应，得到式 XIV 化合物，



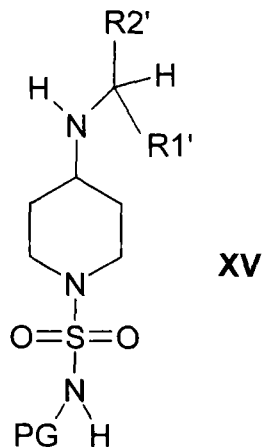
其中，R1' 选自：烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；亚烷基芳基；亚烷基亚芳基烷基；亚烷基亚芳基卤素；亚烷基亚芳氧基烷基、亚烷基亚芳基二烷基胺；和被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的亚烷基杂芳基；

其中，R2' 选自：烷基；环烷基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被咪喃或咪喃基取代；亚烷基烷氧基；和亚烷基环烷基；

其中，然后将式 XIV 化合物的保护基 PG 裂解除去，和其中，然后将未受保护的化合物与式 VIa 的被保护基 PG，优选叔丁氧羰基保护的氨磺酰氯反应，或与式 VIb 试剂反应，

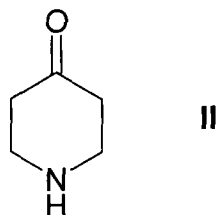


得到式 XV 化合物

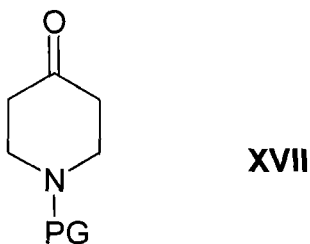


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物，

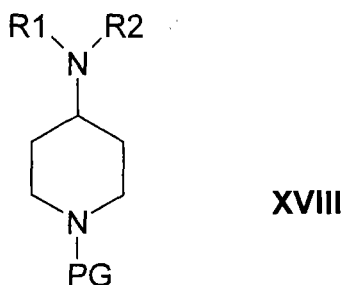
g) 式 I 化合物是如下制备的：通过将式 II 化合物



与保护试剂 PG 反应，得到式 XVII 化合物

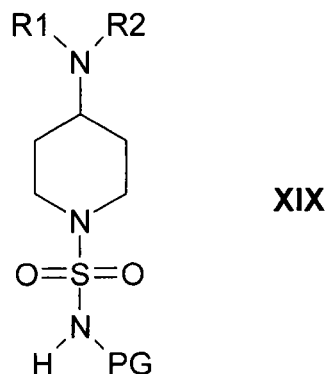


其中，然后将式 XVII 化合物与胺 NHR_1R_2 反应，得到式 XVIII 化合物，



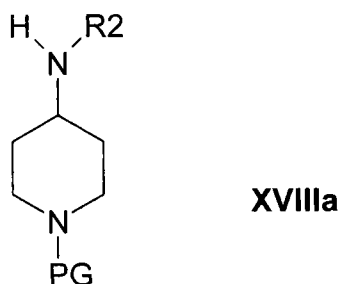
其中，然后将式 XVIII 化合物的保护基 PG 裂解除去，和其中，然

后将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物，或者与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或者与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XIX 化合物

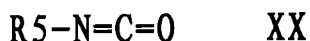


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物；

h) 式 I 化合物是如下制备的：通过将其中 R1 是 H 的式 VXIIIa 化合物

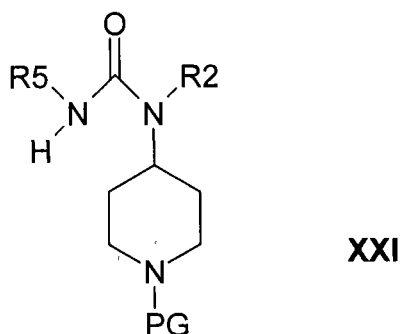


与式 XX 化合物反应



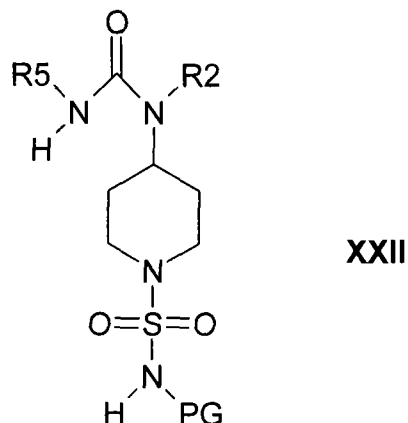
其中，R5 选自：烷基；环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的亚烷基芳基；和杂芳基；

得到式 XXI 化合物



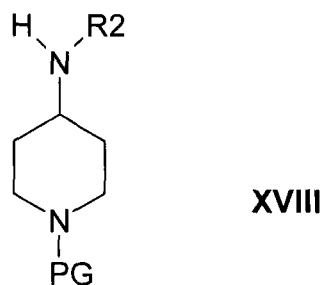
其中，然后裂解除去式 XXI 化合物的保护基 PG，其中，然后将未

受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物, 或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物, 或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXII 化合物

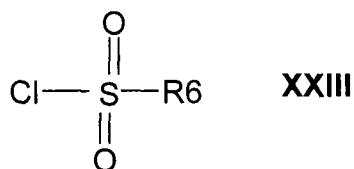


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG, 得到式 I 化合物;

i) 式 I 化合物是如下制备的: 通过将其中 R1 是 H 的式 VXIIIa 化合物

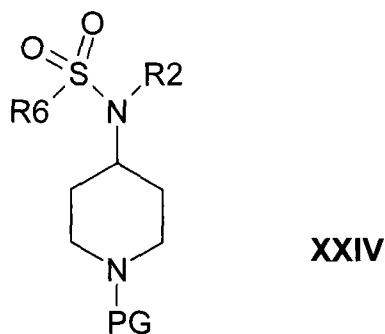


与式 XXIII 化合物反应



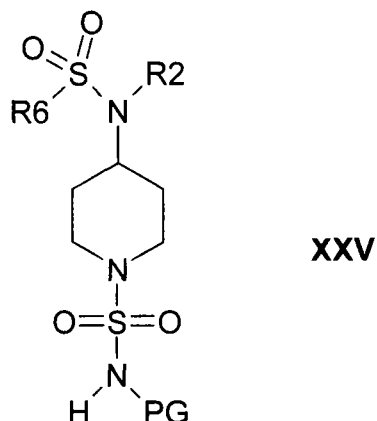
其中, R6 选自: 烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的芳基;

得到式 XXIV 化合物



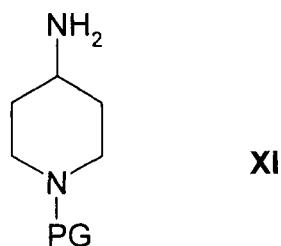
其中, 然后裂解除去式 XXIV 化合物的保护基 PG, 和其中, 然后

将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物，或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXV 化合物

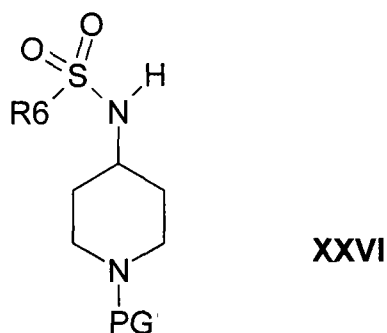


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物，

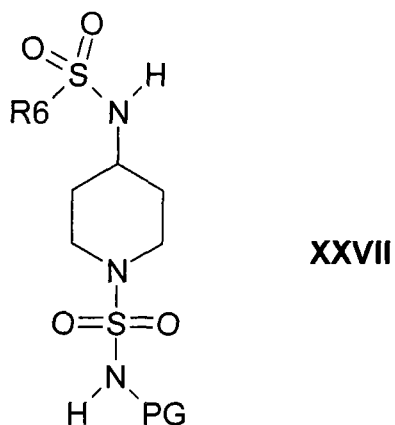
j) 式 I 化合物是如下制备的：通过将式 XI 化合物



与式 XXIII 化合物反应得到式 XXVI 化合物

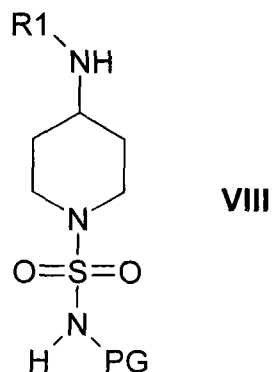


其中，然后裂解除去式 XXVI 化合物的保护基 PG，和其中，然后将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物，或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXVII 化合物

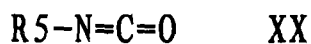


接着从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物，

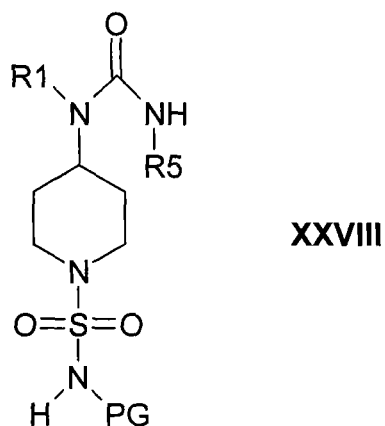
k) 式 I 化合物是如下制备的：通过将式 VIII 化合物



与式 XX 化合物反应

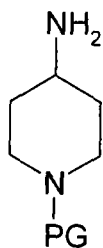


得到式 XXVIII 化合物



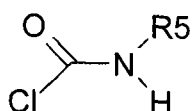
其中，然后裂解除去式 XXVIII 化合物的保护基 PG 得到式 I 化合物

l) 式 I 化合物是如下制备的：通过将式 XI 化合物



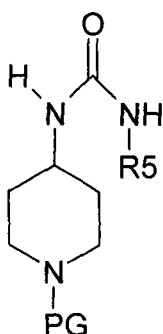
XI

与式 XXIX 化合物反应



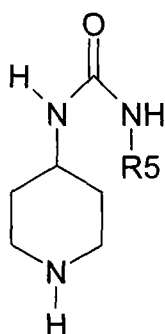
XXIX

得到式 XXX 化合物



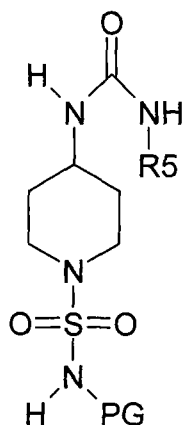
XXX

其中，然后裂解除去式 XXX 化合物的保护基 PG 得到式 XXXI 化合物



XXXI

和其中，然后将式 XXXI 化合物与式 III 的氨磺酰氯反应得到式 I 化合物，或者与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXXII 化合物



XXXII

和其中,然后裂解除去式 XXXII 化合物的保护基 PG 得到式 I 化合物;

并且如果需要的话,将所得式 I 的游离碱转变为它们的生理学可接受的酸加成盐,或者式 I 化合物的酸加成盐转变为式 I 的游离碱。

12. 根据权利要求 11 的方法,其中,R1 选自: H; 烷基; 环烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 芳基; 亚烷基芳基; 杂芳基; 被卤素取代或未取代的亚烷基杂芳基; 其中, R2 选自: 环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的芳基; 取代或未取代的亚烷基芳基,但不被呋喃或呋喃基取代; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; CO-烷基; CO-环烷基; CO-亚烷基芳基; CO-杂芳基; CO-O-烷基; CO-O-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-O-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的 CO-O-亚烷基芳基; CO-O-杂芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-杂芳基; SO₂-NH₂; 或者; 其中, R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的 5 或 6 元环; 和其可任选包含 1 或 2 个双键; 其也可被烷基, 卤代烷基, 被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基, 和/或杂芳基取代; 其也可包含羰基; 其也可与芳基稠合; 其中, R3 和 R4 独立选自: H、烷基、环烷基; 或者其中, R3 和 R4 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的 5 或 6 元环, 其也可被芳基取代。

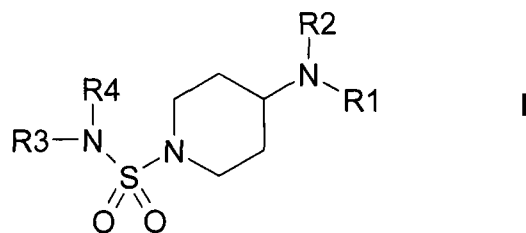
13. 根据任一权利要求 11 或 12 的方法, 其中, R1 选自: 烷基; 环烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 芳基; 亚烷基芳基; 杂芳基; 被卤素取代的亚烷基杂芳基; 其中, R2 选自: 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; CO-烷基; CO-环烷基; CO-亚烷基芳基; CO-杂芳基; CO-NH-亚烷基芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-

杂芳基； $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ；或者；其中， R_1 和 R_2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的 5 或 6 元环；其可任选包含 1 或 2 个双键；其也可被烷基，卤代烷基，未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、 CN 、 CF_3 取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；其中， R_3 和 R_4 独立选自： H 、烷基、环烷基；或者其中， R_3 和 R_4 一起形成选自吡咯烷基、哌啶基-对-苯基、哌嗪基-对-苯基和吗啉代的环。

14. 根据权利要求 11 到 13 任一项的方法，条件是如果 R_2 不含 CO 基团，那么 R_1 只能是 H 。

15. 根据权利要求 11 到 14 任一项的方法，其中， R_3 和 R_4 都是 H 。

16. 式 I 化合物和它们的生理学可接受的酸加成盐用于制备预防和/或治疗和/或防止哺乳动物和人的青光眼、癫痫、双相性精神障碍、偏头痛、神经病性疼痛、肥胖、II 型糖尿病、代谢综合征、酒精依赖和/或癌症及其并发和/或继发疾病或病症的药物的应用，



其中， R_1 选自： H ；烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、 CN 取代或未取代的芳基；亚烷基芳基；亚烷基亚芳基烷基；亚烷基亚芳基卤素；亚烷基亚芳基烷氧基烷基；亚烷基亚芳基二烷基胺；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、 CN 、 CF_3 取代或未取代的亚烷基杂芳基；

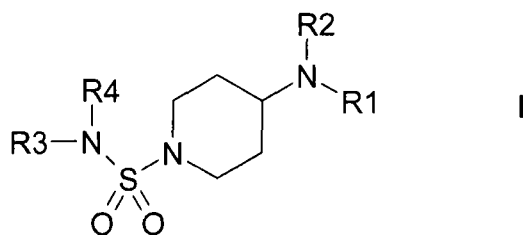
其中， R_2 选自：环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、 CN 、 CF_3 取代或未取代的芳基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被咪喃或咪喃基

取代；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；杂芳基；CO-烷基；CO-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的CO-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-亚烷基芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的CO-杂芳基；CO-O-烷基；CO-O-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-O-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-O-亚烷基芳基；CO-O-杂芳基；CO-NH-烷基；CO-NH-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；SO₂-烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的SO₂-芳基；

或者；其中，R1和R2一起形成可任选包含1到2个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的5或6元环；其可任选含有1或2个双键；其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；其也可与芳基稠合；

其中，R3和R4独立选自：H，烷基，环烷基，包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基；包含1个或多个选自氮和/或氧的杂原子，且被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的环烷基；芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的芳基；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的杂芳基；亚烷基芳基；或者其中，R3和R4一起形成可任选包含1个到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基，或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃和CN取代的芳基取代。

17. 治疗或预防哺乳动物和人的青光眼、癫痫、双相性精神障碍、偏头痛、神经病性疼痛、肥胖、II型糖尿病、代谢综合征和/或癌症及其并发和/或继发疾病或病症的方法，包括给有此需求的个体施用治疗有效量的式I化合物，



其中，R1 选自：H；烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的芳基；亚烷基芳基；亚烷基亚芳基烷基；亚烷基亚芳基卤素；亚烷基亚芳氧基烷基；亚烷基亚芳基二烷基胺；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的亚烷基杂芳基；

其中，R2 选自：环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被呋喃或呋喃基取代；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；杂芳基；CO-烷基；CO-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的 CO-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-亚烷基芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-杂芳基；CO-O-烷基；CO-O-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-O-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-O-亚烷基芳基；CO-O-杂芳基；CO-NH-烷基；CO-NH-环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-NH-芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-NH-亚烷基芳基；CO-NH-杂芳基；SO₂-NH₂；SO₂-烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 SO₂-芳基；

或者；其中，R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的 5 或 6 元环；其可任选含有 1 或 2 个双键；其也可被烷基，卤代烷基，被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基，和/或杂芳基取代；其也可包含羰基；也可与芳基稠合；

其中，R3 和 R4 独立选自：H，烷基，环烷基，包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基；包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子，且被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的环烷基；芳基；被烷

基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代的芳基；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN取代或未取代的杂芳基；亚烷基芳基；或者其中，R3和R4一起形成可任选包含1个到2个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的5或6元环，其也可被芳基，或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃和CN取代的芳基取代；

和它们的生理学可接受的酸加成盐。

预防或治疗肥胖和相关病症的新的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺

本发明涉及新的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺及其生理学可接受的酸加成盐，涉及包含它们的药物组合物，其制备方法，及其用于治疗肥胖和相关病症的用途。

WO 03/088908 公开了在哌啶环上具有特定取代模式的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺。WO 03/088908 中的化合物大多用于治疗心律不齐、 I_{Kur} -相关病症、胃肠道障碍、糖尿病、认知障碍和相关病症。

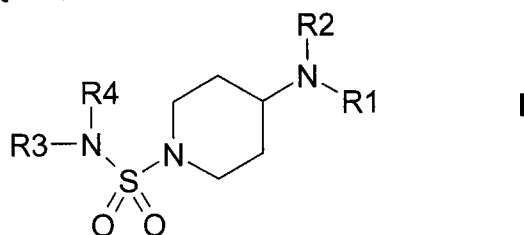
US2004/0167185 描述了治疗和预防癌症领域中的几种 N-氨磺酰基-哌啶酰胺。

开发适合于通过抑制哺乳动物和人碳酸酐酶而抑制脂肪形成来治疗和/或预防肥胖的化合物的方法从文件 WO 02/07821 中可以获知。

本发明的目的是提供用于治疗 and/或预防肥胖及其并发和/或继发疾病或病症的新药物，它非常有效且可以以简单方式获得。

现已令人惊奇地发现了某些新的 N-氨磺酰基-哌啶酰胺和它们生理学可接受的酸加成盐适合于治疗和/或预防肥胖及其并发和/或继发疾病或病症。

本发明涉及通式 I 化合物，



其中，R1 选自：H；烷基；环烷基；亚烷基烷氧基；亚烷基环烷基；被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、CN 取代或未取代的芳基；亚烷基芳基；亚烷基亚芳基烷基；亚烷基亚芳基卤素；亚烷基亚芳氧基烷基；亚烷基亚芳基二烷基胺；杂芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、 CF_3 取代或未取代的亚烷基杂芳基；

其中, R2 选自: 环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的芳基; 取代或未取代的亚烷基芳基, 但不被呋喃或呋喃基取代; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 杂芳基; CO-烷基; CO-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的 CO-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-亚烷基芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 CO-杂芳基; CO-O-烷基; CO-O-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-O-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-O-亚烷基芳基; CO-O-杂芳基; CO-NH-烷基; CO-NH-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-杂芳基; SO₂-NH₂; SO₂-烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的 SO₂-芳基;

或者; 其中, R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的另外的杂原子的 5 或 6 元环; 其可含有 1 或 2 个双键; 其也可被烷基, 卤代烷基, 未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃ 取代的芳基, 和/或杂芳基取代; 其也可包含羰基; 其也可与芳基稠合;

其中, R3 和 R4 独立选自: H, 烷基, 环烷基, 包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子的环烷基; 包含 1 个或多个选自氮和/或氧的杂原子, 且任选被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的环烷基; 芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代的芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的杂芳基; 亚烷基芳基; 或者其中, R3 和 R4 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的 5 或 6 元环, 其也可被芳基, 或被烷基、烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN 取代的芳基取代;

和它们的生理学可接受的酸加成盐。

通式 I 化合物适用于治疗和/或预防哺乳动物和人的青光眼、癫痫、双相性精神障碍、偏头痛、神经性疼痛、肥胖、II 型糖尿病、代谢综合征、酒精依赖和/或癌症及其并发和/或继发性疾病或病症。

更特别地,在通式 I 化合物中, R1 选自: H; 烷基; 环烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 芳基; 亚烷基芳基; 杂芳基; 被卤素取代或未取代的亚烷基杂芳基; R2 选自: 环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的芳基; 取代或未取代的亚烷基芳基,但不被呋喃或呋喃基取代; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; CO-烷基; CO-环烷基; CO-亚烷基芳基; CO-杂芳基; CO-O-烷基; CO-O-环烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-O-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的 CO-O-亚烷基芳基; CO-O-杂芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-杂芳基; SO₂-NH₂; 或者; R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的 5 或 6 元环; 其可任选包含 1 或 2 个双键; 其也可被烷基, 卤代烷基, 未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的芳基, 和/或杂芳基取代; 其也可包含羰基; 其也可与芳基稠合; R3 和 R4 独立选自: H、烷基、环烷基; 或者 R3 和 R4 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮和/或氧原子的杂原子的 5 或 6 元环, 并且其也可被芳基取代。

更加特别地,在通式 I 化合物中, R1 选自: H, 烷基; 环烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 芳基; 亚烷基芳基; 杂芳基; 被卤素取代的亚烷基杂芳基; R2 选自: 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; CO-烷基; CO-环烷基; CO-亚烷基芳基; CO-杂芳基; CO-NH-亚烷基芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-芳基; 被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代的 CO-NH-亚烷基芳基; CO-NH-杂芳基; SO₂-NH₂; 或者; R1 和 R2 一起形成可任选包含 1 到 2 个独立选自氮、氧和/或硫的杂原子的 5 或 6 元环; 其可任选包含 1 或 2 个双键; 其也可被烷基, 卤代烷基, 未被取代或被烷基、烷氧基、羟基、卤素、CN、CF₃取代的芳基, 和/或杂芳基取代; 并且其也可包含羰基; 并且其也可与芳基稠合; R3 和 R4 独立选自: H、烷基、环烷基; 或者 R3 和 R4 一起形成选自吡咯烷基、哌啶基-对-苯基、哌嗪基-对-苯基和吗啉代的环。

在本发明特别优选的实施方案中，如果 R2 不包含 CO 基团，那么 R1 仅是 H。

在本发明另一个特别优选的实施方案中，R3 和 R4 都是 H。

在式 I 化合物中或在本发明范围内所述的其它化合物中，取代基是或包含烷基、环烷基、亚烷基、烷氧基，这些取代基各自是直链或支链，且具有 1 到 8 个，优选 1 到 6 个，更优选 1 到 4 个碳原子。合适的取代基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

当式 I 化合物中的取代基代表卤素时，氟、氯、溴或碘是适合的。优选氯和溴。

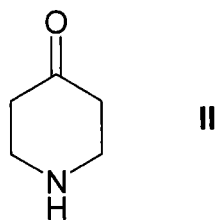
当式 I 化合物中的取代基代表芳基时，其意指基于取代模式的具有足量氢原子的单芳环系。然而，稠环系和螺旋芳基环系也包括在该定义中。合适的芳基取代基是苯基、1H-茚、9H-茚、萘、蒽和菲。

当式 I 化合物中的取代基代表杂芳基时，芳环系指的是芳环系中的一个或多个碳原子被选自氧和/或氮和/或硫的杂原子取代。合适的杂芳基是吡咯、咪唑、噻吩、吡啶、吡啶、异吡啶、苯并咪唑、苯并噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、四唑、噻二唑、吡啶、吡喃、噻喃、喹啉、异喹啉、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。

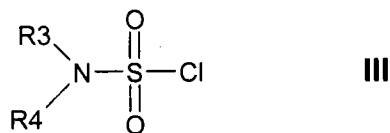
通式 I 化合物的生理学相容的酸加成盐是它们与无机酸，例如硫酸、磷酸或氢卤酸，优选盐酸，或与有机酸，例如低级脂肪一元羧酸，二元羧酸或三元羧酸如马来酸、富马酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸，或与磺酸，例如低级烷烃磺酸如甲磺酸或三氟甲磺酸，或任选在苯环上被卤素或低级烷基取代的苯磺酸，如对甲苯磺酸反应形成的常规盐。优选通式 I 化合物的盐酸盐。

其中 R3 和 R4 不都是 H 的式 I 化合物及其生理学可接受的酸加成

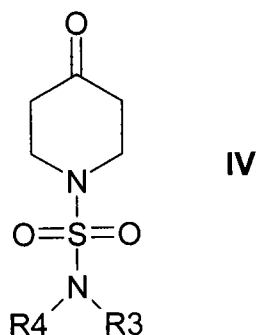
盐可以如下制备：通过将式 II 化合物



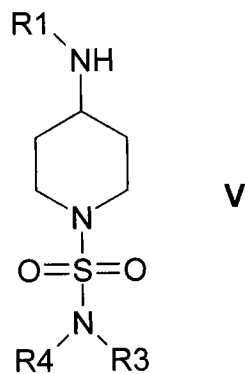
与式 III 氨磺酰基氯反应，



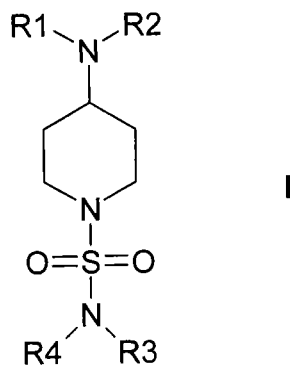
得到式 IV 化合物



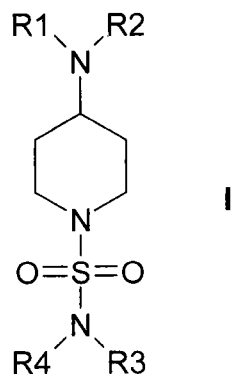
然后将式 IV 化合物与胺 H_2NR_1 反应得到式 V 化合物



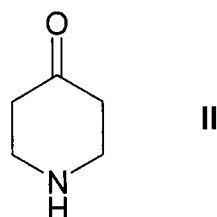
将式 V 化合物进一步与 R_2X 反应得到式 I 化合物，其中 X 选自 Cl、Br 和 I



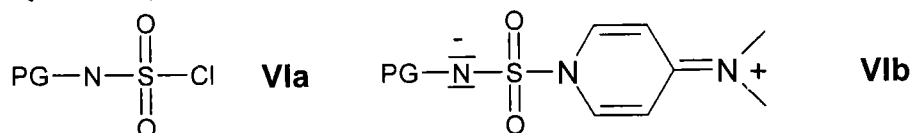
可选择地，其中 R3 和 R4 不都是 H 的式 I 化合物可以如下制备：
通过将式 IV 化合物与胺 HNR₁R₂ 反应，得到式 I 化合物



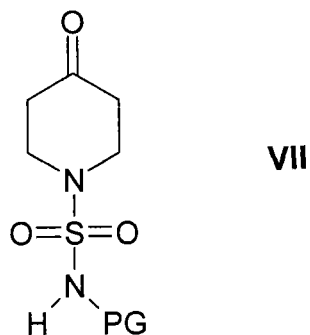
其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物可以如下制备：通过将式 II 化合物



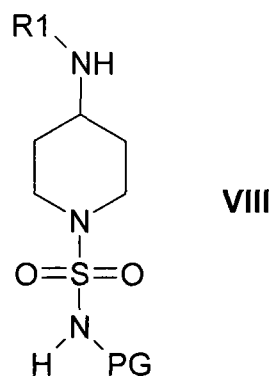
与被保护基 PG、优选叔丁氧羰基或苄基保护的式 VIa 氯磺酰氯反应，或与式 VIb 的试剂反应，



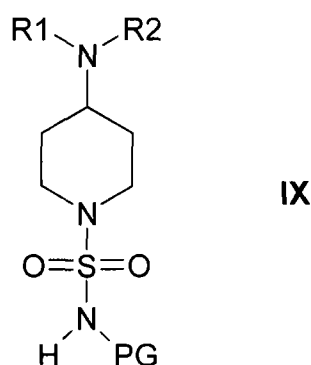
得到式 VII 化合物



然后将式 VII 化合物与胺 H₂NR₁ 反应得到式 VIII 化合物

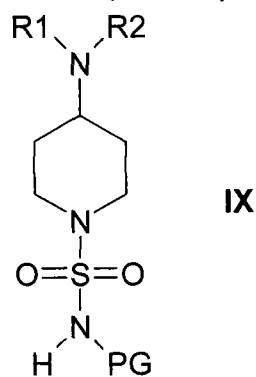


进一步将式 VIII 化合物与 R2X 反应得到式 IX 化合物，其中 X 选自 Cl、Br 和 I



接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

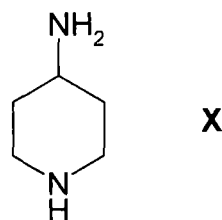
可选择地，其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物可以如下制备：通过将式 VII 化合物与胺 HNR1R2 反应，得到式 IX 化合物



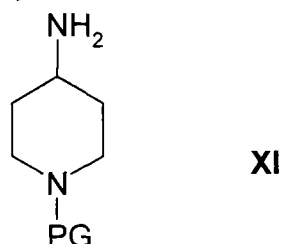
接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么

可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

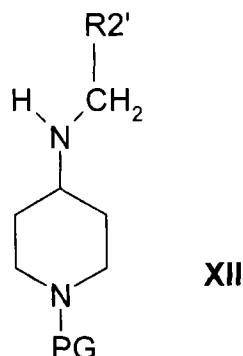
其中 R2 包含亚甲基间隔基团 CH₂ 的式 I 化合物可以如下制备：通过将式 X 化合物



与保护试剂 PG 反应，得到式 XI 化合物



然后将式 XI 化合物与醛 R2'-CHO 反应，得到式 XII 化合物，

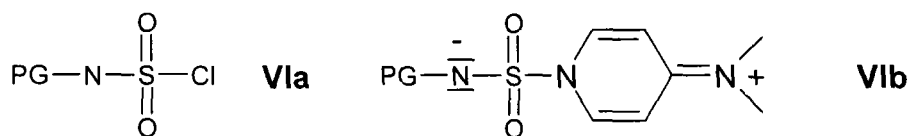


其中，R2' 选自：烷基；环烷基；取代或未取代的亚烷基芳基，但不被呋喃或呋喃基取代；亚烷基烷氧基；和亚烷基环烷基；

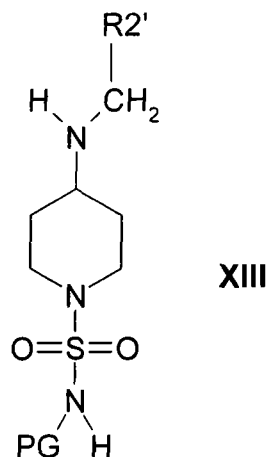
然后，在适当条件下将式 XII 化合物的保护基 PG 裂解除去，然后将未受保护的化合物与氨磺酰氯 ClSO₂-NH₂ 反应，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

可选择地，其中 R2 包含亚甲基间隔基团 CH₂ 的式 I 化合物可以如下制备：通过在适当条件下将式 XII 化合物的保护基 PG 裂解除去，然后将未受保护的化合物与被保护基 PG、优选叔丁氧羰基或苄基保护的

式 VIa 氨磺酰氯反应, 或与式 VIb 试剂反应,

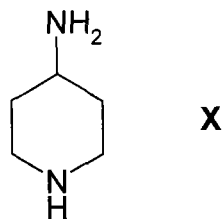


得到式 XIII 化合物

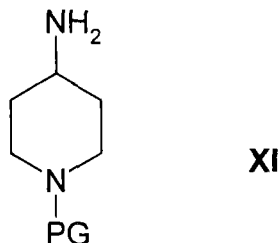


接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG, 得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基, 那么可以在酸性条件下除去 PG, 优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基, 那么可以通过氢化除去 PG, 优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

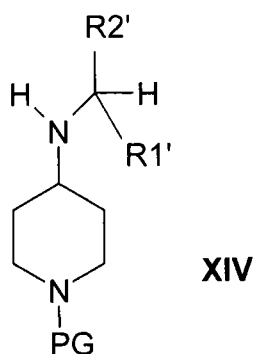
在另一个可替代的方案中, 其中 R2 包含亚甲基间隔基团 CH₂ 的式 I 化合物可以如下制备: 通过将式 X 化合物



与保护试剂 PG 反应, 得到式 XI 化合物



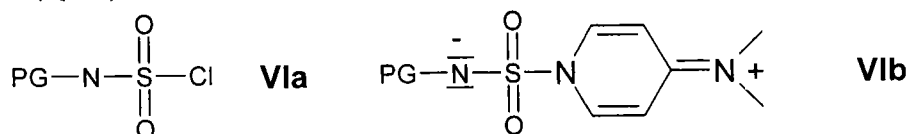
然后将式 XI 化合物与酮 R2' -COR1' 反应, 得到式 XIV 化合物,



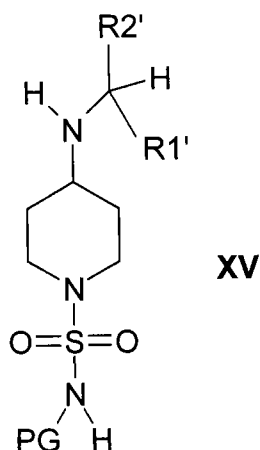
其中, R1'选自: 烷基; 亚烷基烷氧基; 亚烷基环烷基; 亚烷基芳基; 亚烷基亚芳基烷基; 亚烷基亚芳基卤素; 亚烷基亚芳氧基烷基, 亚烷基亚芳基二烷基胺; 和被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃取代或未取代的亚烷基杂芳基;

其中, R2'选自: 烷基; 环烷基; 取代或未取代的亚烷基芳基, 但不被咪喃或咪喃基取代; 亚烷基烷氧基; 和亚烷基环烷基;

然后在适当条件下将式 XIV 化合物的保护基 PG 裂解除去, 然后将未受保护的化合物与被保护基 PG、优选叔丁氧羰基或苄基保护的式 VIa 氨磺酰氯反应, 或与式 VIb 试剂反应,

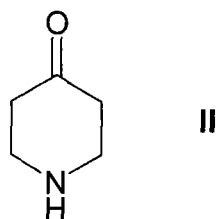


得到式 XV 化合物

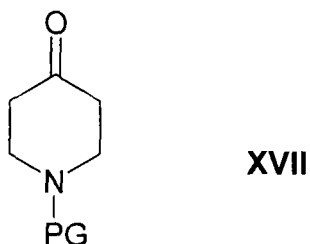


接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG, 得到其中 R3 和 R4 都是 H 的式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基, 那么可以在酸性条件下除去 PG, 优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基, 那么可以通过氢化除去 PG, 优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

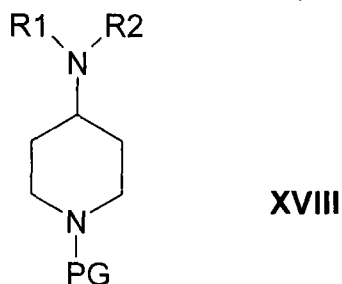
式 I 化合物也可以如下制备：通过将式 II 化合物



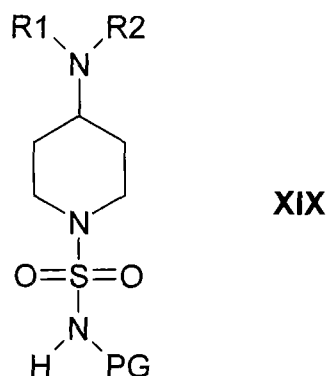
与保护试剂 PG 反应，得到式 XVII 化合物



然后将式 XVII 化合物与胺 NHR_1R_2 反应，得到式 XVIII 化合物，

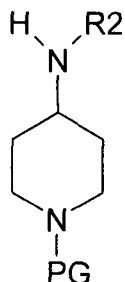


然后在适当条件下将式 XVIII 化合物的保护基 PG 裂解除去，然后将未受保护的化合物与磺酰胺 (sulfamide) 反应得到式 I 化合物，或者与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或者与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XIX 化合物



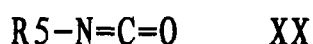
接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

在另一实施方案中，式 I 化合物是如下制备的：通过将其中 R1 是 H 的式 VXIIIa 化合物

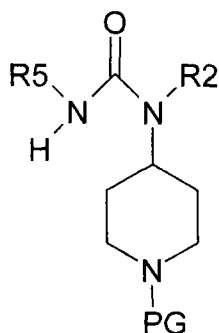


XVIIIa

与式 XX 化合物反应

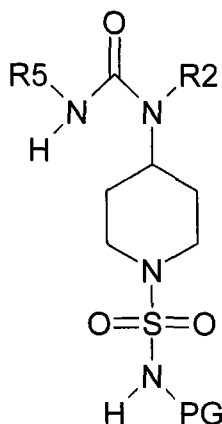


其中，R5 选自：烷基；环烷基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代的芳基；被烷基、烷氧基、卤素、CN、CF₃ 取代或未取代的亚烷基芳基；得到式 XXI 化合物



XXI

然后在适当条件下除去式 XXI 化合物的保护基 PG，然后将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物，或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXII 化合物

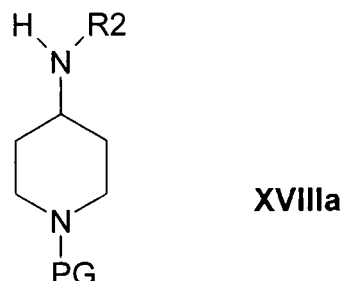


XXII

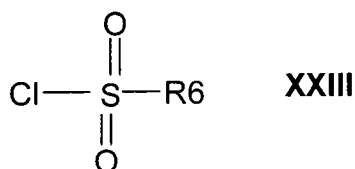
接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去

PG, 优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基, 那么可以通过氢化除去 PG, 优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

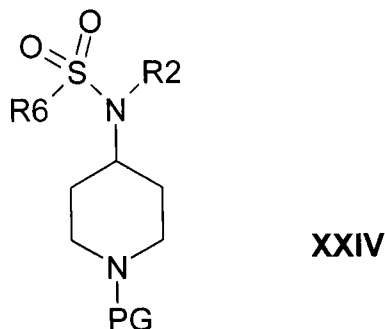
式 I 化合物也可以择一地如下制备: 通过将其中 R1 是 H 的式 VXIIIa 化合物



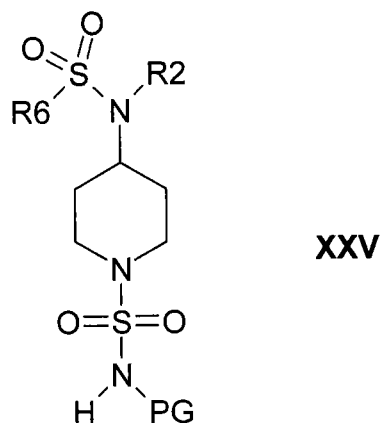
与式 XXIII 化合物反应



其中, R6 选自: 烷基; 被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、CN 取代或未取代的芳基; 得到式 XXIV 化合物

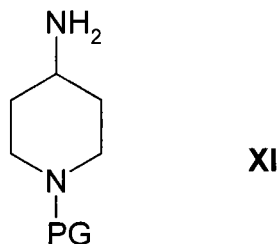


然后在适当条件下裂解除去式 XXIV 化合物的保护基 PG, 然后将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物, 或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物, 或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXV 化合物

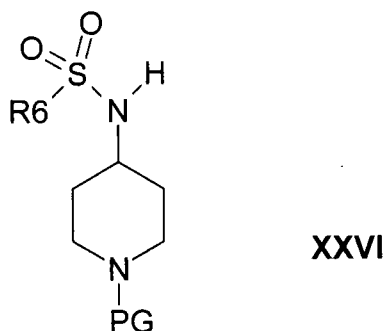


接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

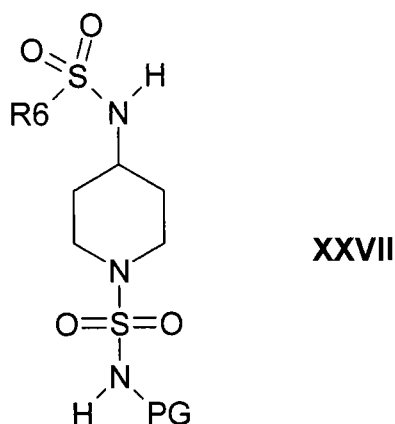
在本发明的另一实施方案中，式 I 化合物可以如下制备：通过将式 XI 化合物



与式 XXIII 化合物反应，得到式 XXVI 化合物



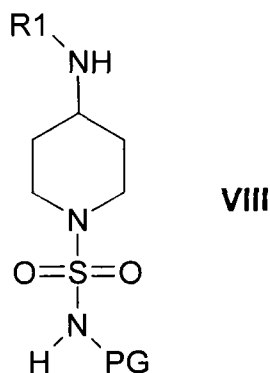
然后在适当条件下裂解除去式 XXVI 化合物的保护基 PG，然后将未受保护的化合物与磺酰胺反应得到式 I 化合物，或与式 III 化合物反应得到式 I 化合物，或与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXVII 化合物



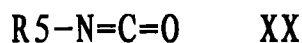
接着在适当条件下从所得的中间产物中裂解除去保护基 PG，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去

PG, 优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基, 那么可以通过氢化除去 PG, 优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

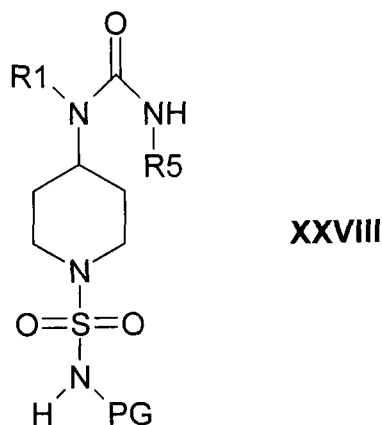
在本发明的另一实施方案中, 式 I 化合物可以如下制备: 通过将式 VIII 化合物



与式 XX 化合物反应

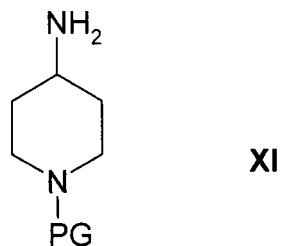


得到式 XXVIII 化合物

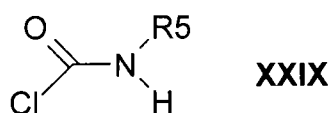


然后在适当条件下裂解除去式 XXVIII 化合物的保护基 PG, 得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基, 那么可以在酸性条件下除去 PG, 优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基, 那么可以通过氢化除去 PG, 优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

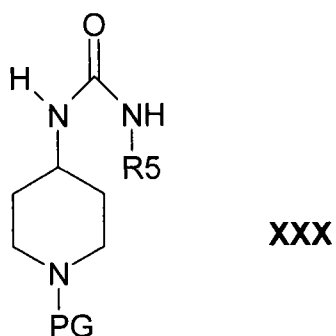
在本发明的另一实施方案中, 式 I 化合物可以如下制备: 通过将式 XI 化合物



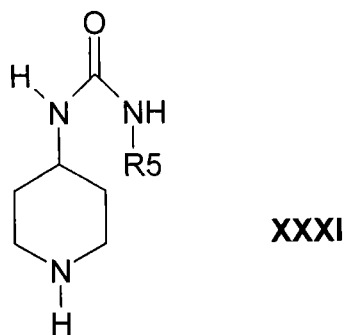
与式 XXIX 化合物反应



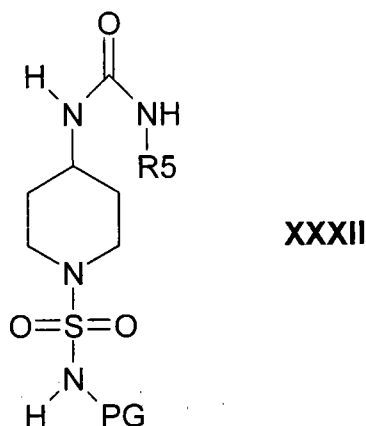
得到式 XXX 化合物



然后在适当条件下裂解除去式 XXX 化合物的保护基 PG，得到式 XXXI 化合物



进一步地，然后将式 XXXI 化合物与式 III 氨磺酰氯反应得到式 I 化合物，或者然后将式 XXXI 化合物与式 VIa 或 VIb 化合物反应得到式 XXXII 化合物



然后在适当条件下裂解除去式 XXXII 化合物的保护基 PG，得到式 I 化合物。如果保护基是叔丁氧羰基，那么可以在酸性条件下除去 PG，优选在氯化氢的存在下。如果保护基是苄基，那么可以通过氢化除去 PG，优选在氢和催化剂如 Pd 的存在下。

如果需要的话，可以将不依赖于 R3 和 R4 上的取代模式的所得式 I 化合物的游离碱转变为它们生理学可接受的酸加成盐，或者，可以将不依赖于 R3 和 R4 上的取代模式的所得式 I 化合物的酸加成盐转变为式 I 的游离碱。

另一方面，本发明也涉及治疗或预防哺乳动物和人的青光眼、癫痫、双相性精神障碍、偏头痛、神经病性疼痛、肥胖、II 型糖尿病、代谢综合征、酒精依赖和/或癌症及其并发和/或继发疾病或病症的方法，包括给有此需求的个体施用治疗有效量的式 I 化合物或其生理学相容的酸加成盐。

本发明的肥胖打算包括引起体重增加的任何体脂的增加，包括作为优选方式的肥胖的医学定义，但不限于此。因此本发明也涉及非医学的体重减轻，例如美容性的体重减轻，并包括大体上改善身体外观。而且，术语“肥胖”也打算包括药物诱导的肥胖和/或少年肥胖。

本发明的哺乳动物和人的肥胖并发疾病及其并发和/或继发疾病或病症尤其包括代谢综合征和/或 X 综合征和心血管疾病。

用于本申请的术语“代谢综合征”打算涵盖复杂的临床现象——除了向心性肥胖之外，主要包括高血压，尤其是高动脉压；胰岛素抵抗，尤其是 II 型糖尿病；葡萄糖不耐受；异常脂蛋白血症，尤其是高甘油

三酸酯血症，伴随与低 HDL-胆固醇发生的异常脂蛋白血症，和高尿酸血症，其可以导致痛风。根据来自美国心脏病协会的信息，代谢综合征与胰岛素抵抗紧密相连。一些人是遗传诱发的胰岛素抵抗。后天因素，例如身体脂肪过量和身体不活动可以在这些人中引发胰岛素抵抗和代谢综合征。大部分胰岛素抵抗的人有向心性肥胖。胰岛素抵抗和代谢危险因素之间在分子水平上的生物学机理还没有完全明了，似乎很复杂。一组具有发展成代谢综合征风险的人是那些患有糖尿病的人，他们的胰岛素作用有缺陷且不能在他们的血液中维持适当的葡萄糖水平。另一组人主要是血压高的那些人，他们没有糖尿病和胰岛素抵抗，但他们通过分泌大量胰岛素来补偿。该病症被称为高胰岛素血症。第三组是心脏病发作的幸存者，不像高血压患者，他们具有高胰岛素血症而没有异常的葡萄糖水平。代谢综合征在诸如美国等较高发达国家中变得日益普遍，在美国，估计有大约 20-25% 的美国成年人患有代谢综合征。不存在公认的用于诊断代谢综合征的标准。

由全美胆固醇教育计划 (NCEP) 专家组对成人高血胆固醇检测、评价和治疗的第三份报告 (成人治疗组 III) (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) 提出的标准是最流行的和广泛使用的。根据 ATP III 标准，代谢综合征由下列组成中的三个或更多的存在来确定：

- 以腰围测量为标准的向心性肥胖 (男性-大于 40 英寸；女性-大于 35 英寸)。
- 空腹血液甘油三酯大于或等于 150 mg/dL。
- 血液 HDL 胆固醇 (男性-低于 40 mg/dL；女性-低于 50 mg/dL)
- 血压大于或等于 130/85 mmHg。
- 空腹葡萄糖大于或等于 110 mg/dL。

术语“X 综合征”与术语“代谢综合征”紧密相关，通常认为命名的是相同的疾病或病症。然而，根据美国心脏病协会的信息，术语

“X 综合征”也指心脏病症，其中胸痛和心电图变化意味着存在缺血性心脏病，但却没有冠心病的血管造影结果。患有心脏 X 综合征的患者有时也有脂质异常。

术语“心血管疾病”与肥胖联用时通常被理解为是指冠心病，其可以导致心力衰竭、脑血管疾病，其可例如伴随着中风的风险增加，和外周闭塞性动脉疾病。

由于它们固有的性质，也预期通式 I 化合物或它们的生理学相容的酸加成盐对于与肥胖无关的糖尿病病症或疾病的治疗有用。这些糖尿病病症或疾病包括例如 II 型糖尿病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性微血管病或糖尿病性大血管病变。

其它的肥胖并发和/或继发疾病可为诸如胆石形成等胆囊疾病、睡眠呼吸暂停综合征、诸如骨关节炎等整形外科并发症以及心理社会性病征。

通式 I 化合物被进一步认为作为抗惊厥剂在哺乳动物和人的癫痫的预防或治疗中是有用的。

本发明的通式 I 化合物是哺乳动物碳酸酐酶抑制剂，尤其是 II 和/或 V 亚型人碳酸酐酶同功酶(= hCA II 和/或 hCA V)。

药理学试验方法

在药理学试验方法中引用的实施例序号对应于下述制备实施例。

1. 人碳酸酐酶同功酶 II (hCA II) 的体外抑制

通过使用自动取样器(CyBiWell[®])用重蒸馏水稀释 96 孔微量培养板中的通式 I 试验化合物。从不同稀释板中用移液装置(Tecan Genesis[®])将多份 20 μ l 等份试样转移至 96 孔黑色测定板中。第二步，加入 148 μ l 磷酸氢二钾缓冲液(20 mM, pH 7.4)，第三步，将 20 μ l 酶溶液(溶于磷酸氢二钾缓冲液中的 1 μ M 源自红细胞的人碳酸酐酶 II(Sigma-Aldrich))在室温下培养 60 分钟，在预培养期结束时(FLU-1)读取荧光信号(Tecan Ultra[®] 荧光阅读器；激发波长：280 nm；发射波长：465 nm)。预培养期过后，加入 20 μ l 丹磺酰胺(dansylamide)水

溶液(溶于盐酸中的 1 mM 丹磺酰胺(Sigma-Aldrich)), 在 37℃下, 在 60 分钟内每 10 分钟读取一次荧光信号。为了计算, 使用在 60 分钟时间点(FLU-2)的荧光数据。分析混合物的总体积为 208 μl。碳酸酐酶 II 的最终浓度是 10^{-7} M/L, 丹磺酰胺的最终浓度是 2.25×10^{-6} , 化合物的最终浓度从 10^{-8} M/L 到 10^{-5} M/L。作为化合物溶剂的 DMSO 的最终浓度是 0.1 mM。各个微量培养板还包括不含化合物和酶的空白对照, 不含化合物和依索唑胺的对照(最终浓度 5×10^{-8} M/L)。所有数据反映出一个测量结果。通过下式计算, 数据表示为%抑制:

$$\% \text{ 抑制} = 100 \left(\frac{(1 - (\text{FLU-2}_{\text{cpd}} - \text{FLU-2}_{\text{空白}} - \text{FLU-1}_{\text{cpd}} + \text{FLU-1}_{\text{空白}}))}{(\text{FLU-2}_{\text{对照}} - \text{FLU-2}_{\text{空白}} - \text{FLU-1}_{\text{对照}} - \text{FLU-1}_{\text{空白}})} \right)$$

通过使用 Prism 4 软件, 各个化合物的%抑制数据和各自的最终浓度用于 IC_{50} 的计算。通过应用用于非线性回归(曲线拟合)的 Prism 算法来计算浓度作用图: 具有可变斜率和约束的 S 形剂量响应: 最大值: 100, 最小值: 0。

在该试验模型中, 列于下表 1 中通式 I 试验物质显示出了下面给出的 IC_{50} 值:

表 1: 试验物质的体外 hCA II 抑制作用

实施例序号	IC_{50} [μM]
9	7, 2
10	7, 3
11	6, 5
28	6, 6

2. 小鼠急性体内食物摄入试验

该研究在雄性或雌性 C57B1/6 小鼠中进行(n=8-12 每组)。将小鼠保持在颠倒的 12/12h 光/暗循环(22: 00 时光照)中。它们可随意进食(高热量膳食)和饮水。每日测量食物摄入和耗水量。将通式 I 试验化合物混悬于 1% 甲基纤维素水溶液和 2% (v/v) 泊洛沙姆 188 (Lutrol F68[®]) 中, 通过口服管饲法以 100 mg/kg/天的剂量给药。在 7.00-9.00 h 施用一半剂量; 在 15.00-15.30 h 施用剩余的一半剂量。

在上述试验模型中，与下表 2 给出的对照相比较，试验物质引起了动物 24 小时食物摄入百分数的降低。

表 2: 试验物质对食物摄入的影响

实施例序号	食物摄取 [相对于对照的%]
1	83
17	84
19	93
26	63

本发明进一步提供了包含药理学有效量的通式 I 化合物或其生理学相容的酸加成盐和进一步包含常规的药学可接受的赋形剂和/或载体的药物组合物或药物。

适当的药学可接受的赋形剂和/或载体是本领域公知的，包括药用级淀粉、甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖(或其它糖)、碳酸镁、明胶、油、乙醇、清洁剂、乳化剂或水(优选无菌的)。该组合物可为组合物的混合制剂，或者可为用于同时、分别或顺序使用(包括给药)的联合制剂。用于前述适应症的本发明化合物或它们的生理学相容的酸加成盐可通过任何常规方法给药，例如口服(包括吸入)、胃肠外、粘膜(例如颊、舌下、鼻腔)、直肠或经皮给药，并且这些组合物相应地适合于以上给药方法。对于口服给药，化合物可以制成液体或固体，例如溶液剂、糖浆剂、混悬剂或乳剂、片剂、胶囊和锭剂。液体制剂通常包括化合物或生理学可接受的盐在适当的水性或非水性液体载体例如水、乙醇、甘油、聚乙二醇或油中形成的混悬剂或溶液剂。

该制剂还可包含助悬剂、防腐剂、调味剂或着色剂。可以使用任何合适的常规用于制备固体制剂的药学载体制备组合物的片剂形式。这些载体的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖和微晶纤维素。可以使用常规包囊方法制备组合物的胶囊形式。例如，可以使用标准载

体制备包含该活性成分的粉末、颗粒或小球，然后将其填入硬明胶胶囊；可选择地，可以通过使用任何适当的药学载体制备分散剂或混悬剂，例如树胶水溶液、纤维素、硅酸盐或油，然后将分散剂或混悬剂填入软明胶胶囊。因为要经过消化道，所以用于口服给药的组合物可被设计成抗降解来保护活性成分，例如在片剂或胶囊上的制剂外部包衣。典型的胃肠外组合物包括化合物或生理学相容的酸加成盐溶于无菌水性或非水性载体或胃肠外可接受的油中形成的溶液剂或混悬剂，例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。可选择地，溶液可以冻干，然后在给药前用适当的溶剂将其还原。用于鼻腔或口服给药的组合物可方便地被制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和散剂。

气雾剂制剂通常包括有效成分溶于生理学可接受的水性或非水性溶剂中形成的溶液剂或细微混悬剂，通常在密闭容器中以无菌形式的单剂量或多剂量数量存在，其可以采用药筒的形式或用雾化装置再注满使用。可选择地，密闭容器可为单个配药装置，例如单次剂量鼻腔吸入器或装有计量阀的气雾剂分配器，其目的是一旦容器中的内容物耗尽就抛弃。当剂型包含气雾剂分配器时，其就包含药学可接受的抛射剂。气雾剂剂型还可以采用泵式喷雾器的形式。适合于颊或舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂，其中的活性成分与载体例如糖和阿拉伯胶、西黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。用于直肠或阴道给药的组合物方便地是栓剂（包含常规的栓剂基质例如可可豆脂）、阴道栓剂、阴道片剂、泡沫剂或灌肠剂的形式。适合于经皮给药的组合物包括软膏、凝胶剂、贴剂和包括粉末注射剂在内的注射剂。方便地，该组合物是单位剂型例如片剂、胶囊或安瓿。本发明的药物组合物在预防和/或治疗肥胖、肥胖的并发和/或继发性疾病；其它医疗体重减轻和非医疗相关的体重减轻；和/或糖尿病病症或疾病中是有用的。

本发明的化合物和它们生理学相容的酸加成盐通常以药物组合物给药，由于本文公开的化合物的存在，因此这是本发明重要的和新颖的实施方案。在本发明的实施方案中，提供了包含一种或多种容器的药物包装或试剂盒，其中的容器装有一种或多种本发明药物组合物的

成分。与该容器联合的可以是各种书写材料例如使用说明书，或者政府机构管制的药物产品的制造、使用或销售规定的通告形式，该通告反映了该机构批准制造、使用或销售用于人或兽类给药。

本发明的另一方面提供了如上所述药物组合物的制备方法。制备可以通过本领域公知的标准技术完成，包括将本发明的化合物与药学可接受的赋形剂和/或载体联合。该组合物可是任何形式，包括片剂、液体、胶囊和粉末剂或食品产品形式，例如功能性食品。在最后一种情况下，食品产品本身可用作药学可接受的载体。

该化合物或组合物优选给有此需求的患者且以足以预防和/或治疗病况、病症或疾病症状的量施用。对于本发明的所有方面，特别是医疗方面，化合物或组合物的施用有给药方案，该方案将最终由主治医师决定，且要考虑诸如所使用的化合物、动物类型、年龄、体重、症状的严重性、给药方法、副作用和/或其它禁忌症的因素。具体定义的剂量范围可以通过带有完全监视患者病情好转和恢复的标准设计临床试验确定。这些试验可使用低百分比的动物最大耐受剂量的升高剂量方案作为人的起始剂量。本发明生理学可接受的化合物将正常地以日给药方案(成年患者)施用，例如口服1 mg到2000 mg的剂量，优选30 mg到1000 mg，例如10到250 mg或者静脉注射、皮下或肌肉剂量为0.1 mg到100 mg，优选0.1 mg到50 mg，例如1到25 mg的通式I化合物或其生理学可接受的盐作为游离碱，该化合物每天给药1到4次。本发明使用的化合物还可以对儿童或青少年给药，这些病例中的个体给药方案将需要由医师特别地调整，通常包含比对成人给药更低的剂量。

合适地，该化合物将在连续的治疗周期内施用，例如至少一周，但通常是几周到几个月的较长时期。本发明还提供了美容方法(非治疗性的)，用于维持给定的体重，或用于美容性的体重减轻，该方法包括施用本发明其它方面的化合物，优选与药学可接受的载体或稀释剂联合。

该化合物或组合物优选给有此需求或者迫切希望的个体施用，且

以足以维持给定体重或用于美容性体重减轻的量给予。

另一方面，通式 I 化合物和它们的生理学相容的酸加成盐可与一种或多种活性剂(作为药物联合组合物)方便地联合给予，这些活性剂选自抗糖尿病剂；减肥药或食欲调节剂；心血管活性剂，尤其是抗高血压药；利尿剂；改变脂质水平的活性剂，尤其是脂质降低剂；和用于治疗 and/或预防糖尿病引起的或糖尿病相关的并发症的活性成分。

合适的抗糖尿病药包括例如胰岛素、淀粉不溶素、GLP-1 和 GLP-2 衍生物，例如，WO 98/08871 中公开的那些和口服有效的降血糖活性成分。口服有效的降血糖活性成分优选包括磺脲类，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列波脲(glibomuride)或格列齐特；双胍类，例如二甲双胍；氯茴苯酸类，例如瑞格列奈； β 3 肾上腺素能激动剂；噁二唑烷二酮类；葡萄糖苷酶抑制剂，例如 α -葡萄糖苷酶抑制剂，如米格列醇或阿卡波糖；高血糖素受体拮抗剂，GLP-1 激动剂，钾通道开放剂如二氮嗪或 WO 97/26265 或 WO 99/03861 中公开的那些；CB-1 (大麻素-1 受体)拮抗剂/反相激动剂；胰岛素致敏物质，如噁二唑烷二酮类，如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或 WO 97/41097 中公开的那些化合物，尤其是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噁唑啉基)甲氧基]苯-1]甲基]-2,4-噁二唑烷二酮；胰岛素受体激酶活化剂；参与刺激糖异生和/或糖原分解的肝脏酶抑制剂，例如糖原磷酸化酶抑制剂；和葡萄糖吸收和葡萄糖排泄调节剂。

合适的抗肥胖药或食欲调节剂包括一种或多种 5-HT (5-羟色胺)转运抑制剂，NE(去甲肾上腺素)转运抑制剂、CB-1 (大麻素-1 受体)拮抗剂/反相激动剂、ghrelin 抗体、ghrelin 拮抗剂、H3 (组胺 H3)拮抗剂/反相激动剂、MCH1R (黑色素浓缩激素 1R)拮抗剂、MCH2R (黑色素浓缩激素 2R)激动剂/拮抗剂、NPY1 (神经肽 Y Y1)拮抗剂、NPY2 (神经肽 Y Y2)激动剂、NPY5 (神经肽 Y Y5)拮抗剂、来普汀(leptin)、来普汀衍生物、阿片样物质拮抗剂、阿立新拮抗剂、BRS3 (蛙皮素受体亚型 3)激动剂、CCK-A (缩胆囊素-A)激动剂、CNTF (睫状节神经细胞

营养因子)、CNTF 衍生物、GHS (生长激素促分泌受体)激动剂、SHT2c (5-羟色胺受体 2c)激动剂、Mc3r (黑皮质素 3 受体)激动剂、Mc4r (黑皮质素 4 受体)激动剂、单胺再摄取抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、GLP-1 (胰高血糖素样肽 1)激动剂、托吡酯、植物药物化合物 57、ACC2 (乙酰辅酶 A 羧化酶-2)抑制剂、 β 3 肾上腺素能激动剂、DGAT1 (二酰基甘油酰基转移酶 1)抑制剂、DGAT2 (二酰基甘油酰基转移酶 2)抑制剂、FAS (脂肪酸合酶)抑制剂、PDE (磷酸二酯酶)抑制剂、甲状腺激素 B 激动剂、UCP-1 (解偶联蛋白 1)、2 或 3 活化剂、酰基雌激素、糖皮质激素拮抗剂、11 HSD-1 (11- β 羟基类固醇脱氢酶 1 型)抑制剂、SCD-1 (硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶-1)抑制剂、二肽基肽酶 IV (DP-IV)抑制剂、脂肪酶抑制剂、脂肪酸转运抑制剂、二羧酸盐转运抑制剂、葡萄糖转运抑制剂、磷酸盐转运抑制剂及其药学可接受的盐和酯。

合适的食欲调节剂(食欲抑制剂)包括西布曲明或西布曲明单和二去甲活性代谢物;苯氟拉明或右芬氟拉明;马引哌、安非拉酮或芬特明;来普汀或修饰的来普汀;右旋苯丙胺和苯丙胺。

合适的脂肪酶抑制剂包括奥利司他、panclicins、自微生物体分离出的脂肪酶抑制剂,如 lipstatin (源自毒三素链霉菌)、ebelactone B (源自 *Streptomyces aburaviensis*)、这些化合物的合成衍生物;2-氧代-4H-3,1-苯丙噁嗪-4-酮衍生物如 Alizyme's ATL-962 或结构相关的化合物;2-氨基-4H-3,1-苯丙噁嗪-4-酮衍生物或已知具有脂肪酶抑制活性的植物提取物,例如高良姜提取物或从该提取物分离出的化合物如 3-甲基醚高良姜黄素(源自高良姜);

合适的 CB₁-大麻素拮抗剂包括利莫那班、SLV319、SR147778 和 CP-945598。

合适的心血管活性剂包括血管紧张素 II 受体拮抗剂,例如阿比沙坦、苜基氯沙坦、坎地沙坦、依利沙坦、恩布沙坦、enoltasosartan、依普沙坦、fonsartan、福拉沙坦、甘氨酸氯沙坦、依贝沙坦、isoteoline、氯沙坦、米法沙坦、奥美沙坦、opomisartan、pratosartan、利匹沙坦、沙普立沙坦、沙拉新、sarmesin、他索沙坦、

替米沙坦、缬沙坦、佐拉沙坦; Kissei KRH-94、Lusofarmaco LR-B/057、Lusofarmaco LR-B/081、Lusofarmaco LR B/087、Searle SC-52458、Sankyo CS-866、Takeda TAK-536、Uriach UR-7247、A-81282、A-81988、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、GA-0056、E-4177、EMD-66397、EMD-73495、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、L-158809、L-158978、L-159282、L-159689、L-159874、L-161177、L-162154、L-162234、L-162441、L-163007、L-163017、LY-235656、LY-285434、LY-301875、LY-302289、LY-315995、ME-3221、PD-123177、PD-123319、PD-150304、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、S-8307、S-8308、SL-91.0102、U-96849、U-97018、UP-269-6、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、WK-1360、X-6803、XH-148、XR-510、YM-358、YM-31472、ZD-6888、ZD-7155和ZD-8731或其任何生理学相容的盐、溶剂化物、前药或酯; daglutril; 非选择性 α -肾上腺素受体拮抗剂, 例如妥拉唑林或酚苄明; 选择性 α -肾上腺素受体拮抗剂, 例如多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪或乌拉地尔; β -肾上腺素受体拮抗剂, 例如醋丁洛尔、阿普洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、布拉洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、塞利洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔; α -和 β -肾上腺素受体混合拮抗剂, 例如卡维地洛或拉贝洛尔; 神经节阻断剂, 例如利舍平或胍乙啶; α 2-肾上腺素受体激动剂(包括中枢作用 α 2-肾上腺素受体激动剂), 例如可乐定、胍法辛、胍那苄、甲基多巴和莫索尼定; 肾素-抑制剂, 例如alskiren; ACE-抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、喹那

普利、培哌普利、雷米普利、螺普利或群多普利；混合的或选择性内皮素受体拮抗剂，例如阿曲生坦、波生坦、clazosentan、达卢生坦、sitaxsentan、替唑生坦、BMS-193884 或 J-104132；直接血管扩张剂，例如二氮嗪、双胍屈嗪、胍屈嗪或米诺地尔；混合的 ACE/NEP-抑制剂，例如奥马曲拉；ECE-抑制剂，例如 FR-901533；PD-069185；CGS-26303；CGS-34043；CGS-35066；CGS-30084；CGS-35066；SM-19712；Ro0677447；选择性 NEP-抑制剂；后叶加压素拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂，例如依普利酮或螺内酯；血管紧张素疫苗；和乌洛腾生 II 受体拮抗剂。

合适的利尿剂包括噻嗪类利尿剂，例如阿尔噻嗪、贝美噻嗪、苄氟噻嗪、苄氢氟噻嗪、苄噻嗪、布噻嗪、氟噻嗪、环噻嗪、氢氟噻嗪、氢氟噻嗪、甲氟噻嗪、对氟噻嗪、泊利噻嗪、四氟噻嗪、三氟噻嗪；噻嗪类似物利尿剂，例如氟米非那胺、氟噻酮、氟非那胺、氟帕胺、氟索隆、芬喹唑、吲达帕胺、美夫西特、美托拉宗、喹乙宗、曲帕胺、希帕胺；髓祥利尿剂，例如阿佐塞米、布美他尼、呋塞米、吡咯他尼、托塞米；留钾 (potassium sparing) 利尿剂，例如阿米洛利、烯羧丙酸钾、螺内酯、氨苯蝶啶，或任何前述利尿剂的任意生理学相容的互变异构体、盐、溶剂化物、前药或酯。

合适的改变脂质水平的活性剂包括改变脂质代谢的化合物，例如抗血脂过多的活性成分和抗类脂活性成分，如 HMGCoA 还原酶抑制剂，例如阿托伐他汀、贝伐他汀 (berivastatin)、西立伐他汀、克伐他汀、氟伐他汀、格仑伐地汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀或其任意生理学相容的盐、溶剂化物、前药或酯；胆固醇转运/胆固醇吸收抑制剂；胆汁酸再摄取抑制剂或微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP) 抑制剂；减少食物摄取的化合物，PPAR (=过氧化物酶体增生物激活受体) 和 RXR 激动剂以及作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性剂；fibrates，例如苯扎贝特、环丙贝特、氟贝丁酯、非诺贝特或吉非贝齐；考来烯胺、考来替泊、普罗布考、依泽替米贝和右旋甲状腺素；HMGCoA 合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、酰

基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂、胆固醇脂转移蛋白 (CETP) 抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR α 激动剂、FXR 受体调节剂、LXR 受体激动剂、脂蛋白合成抑制剂、肾素血管紧张素系统抑制剂、微粒体甘油三酯转运抑制剂、胆汁酸再摄取抑制剂、PEAR8 激动剂、甘油三酯合成抑制剂、转录调节子、鲨烯环氧化酶抑制剂、低密度脂蛋白受体诱导物、血小板聚集抑制因子、5-LO 或 FLAP 抑制剂、PPAR δ 部分激动剂、以及烟酸或烟酸受体激动剂及其药学可接受的盐和酯。

可适用于与本发明通式 I 化合物联合使用的其它活性剂可选自：CART 激动剂、H3 拮抗剂、TNF 激动剂、CRF 激动剂、CRF BP 拮抗剂、urocortin 激动剂、 β 3-激动剂、MSH (促黑色素细胞激素) 激动剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、混合的 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、5HT 调节剂、MAO 抑制剂、促生长激素神经肽拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH 激动剂、解偶联蛋白 2 或 3 调节剂、来普汀激动剂、多巴胺激动剂 (溴隐亭、doprexin)、RXR 调节剂、hCNTF 激动剂和 TR- β -激动剂。

本发明优选的药物联用组合物包括至少一种通式 I 化合物和至少一种双胍的联合；至少一种通式 I 化合物和至少一种 fibric acid 的联合；至少一种通式 I 化合物和至少一种 HMGCoA 还原酶抑制剂的联合；以及至少一种通式 I 化合物和至少一种胰岛素致敏物质的联合。

优选的与一种或多种上述活性剂联合使用的通式 I 化合物是 4-苯基-哌嗪-1-磺酰胺；4-(2-氯-苯基)-哌嗪-1-磺酰胺；4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰胺；4-吡啶-4-基-哌嗪-1-磺酰胺；4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-磺酰胺；4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-磺酰胺；4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-磺酰胺和/或 4-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰胺。

二甲双胍是与至少一种通式 I 化合物联用的优选的双胍。

与至少一种通式 I 化合物联合使用的优选的 fibric acids 是苯扎贝特、环丙贝特、氯贝丁酯、非诺贝特和/或吉非贝齐。最优选非诺贝

特。

与至少一种通式 I 化合物联合使用的优选的 HMGCoA 还原酶抑制剂是阿托伐他汀、贝伐他汀、西立伐他汀、克伐他汀、氟伐他汀、格仑伐地汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀或其任何生理学相容的盐、溶剂化物、前药或酯。最优选辛伐他汀、洛伐他汀和/或普伐他汀。

与至少一种通式 I 化合物联合使用的优选的胰岛素致敏物质是噻唑烷二酮类，尤其是曲格列酮、环格列酮、吡格列酮和/或罗格列酮。最优选罗格列酮和吡格列酮。

本发明更优选的联用是 4-苯基-哌嗪-1-磺酰胺与二甲双胍；4-苯基-哌嗪-1-磺酰胺与非诺贝特；4-苯基-哌嗪-1-磺酰胺与辛伐他汀和 4-苯基-哌嗪-1-磺酰胺与罗格列酮的联用。

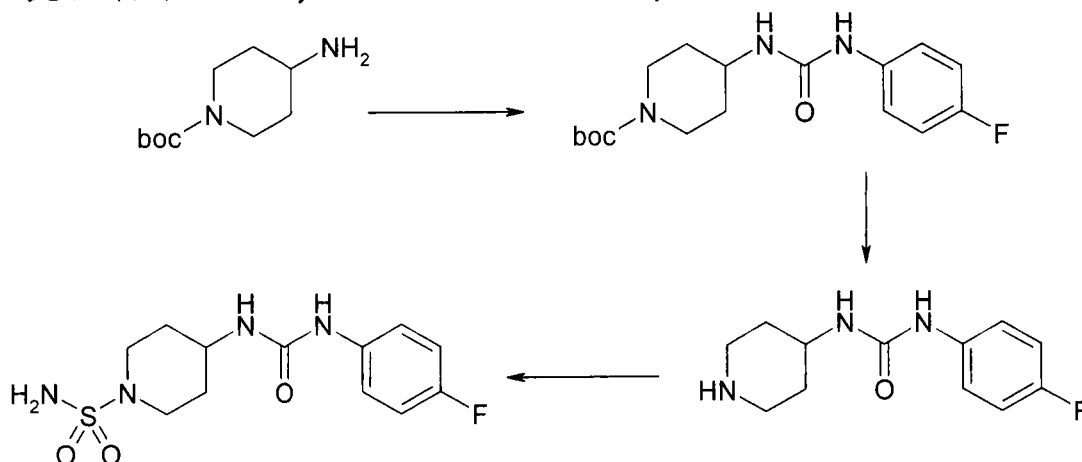
在上述药物联用组合物和本发明的药物联用组合物的一个实施方案中，通式 I 化合物可以获得且与不同活性剂一起给药，例如在一个联用单位剂型如在一个片剂或一个胶囊中，即物理联合。在该联用单位剂型中，通式 I 化合物和不同活性剂可以彼此分开，例如通过所述片剂的不同层，例如通过使用本领域已知的情性中间层；或通过所述胶囊内的不同隔室。相应的活性剂或它们的药学可接受的盐也可以是它们的水合物形式使用或包括用于结晶的其它溶剂化物。单位剂型可是固定的联合。单位剂型、尤其是通式 I 化合物和一种或多种不同活性剂的固定联合是该实施方案优选的替代方案。

在另一个实施方案中，通式 I 化合物和不同活性剂可以获得且以两个或多个分离单位剂型给药，例如以两个或多个片剂或胶囊，片剂或胶囊物理上是彼此分开的。这两个或多个分离的单位剂型可以同时或分步(分别)给药，例如按任何次序顺序地一个接着一个。因此，通式 I 化合物和不同活性剂可以在一天内以任何次序同时给药或在不同时间给药，通常由医生处方来确定最佳给药方案。

下列实施例旨在进一步解释本发明，而不是限制其范围。

实施例 1:

脲-类似物 (R1 = H, R2 = CO-NH-C₆H₄F; boc = 叔丁氧羰基)



1.1 在氮气氛下, 向 0.7 g 1-氟-4-异氰酸根合苯的 25 ml 二氯甲烷的冰冷溶液中逐滴加入 1.0 g 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯的 25 ml 二氯甲烷溶液。在 0℃ 下搅拌该混合物 10 min., 然后在室温下搅拌 16 hrs。用水稀释反应混合物, 然后用饱和 NaCl 水溶液洗涤。分层后用硫酸钠干燥有机层, 减压蒸发, 得到 1.6 g 4-[[[(4 氟苯基)-氨基]-羰基]氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

¹H NMR (δ ppm, 400 MHz): 7.37 [2H], 7.04 [2H], 8.34 [1H, NH], 6.13 [1H, NH], 1.40 [9H]。

1.2 将 1.6 g 4-[[[(4 氟苯基)氨基]羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于 50 ml 二氯甲烷。将该溶液冷却至 0℃, 然后加入 2.3 ml 三氟乙酸。室温下搅拌 40 hrs 以后, 减压蒸发反应混合物, 用甲苯处理 2 次。真空干燥以后, 得到 2.4 g 1-(4-氟苯基)-3-哌啶-4-基-脲的三氟乙酸盐。

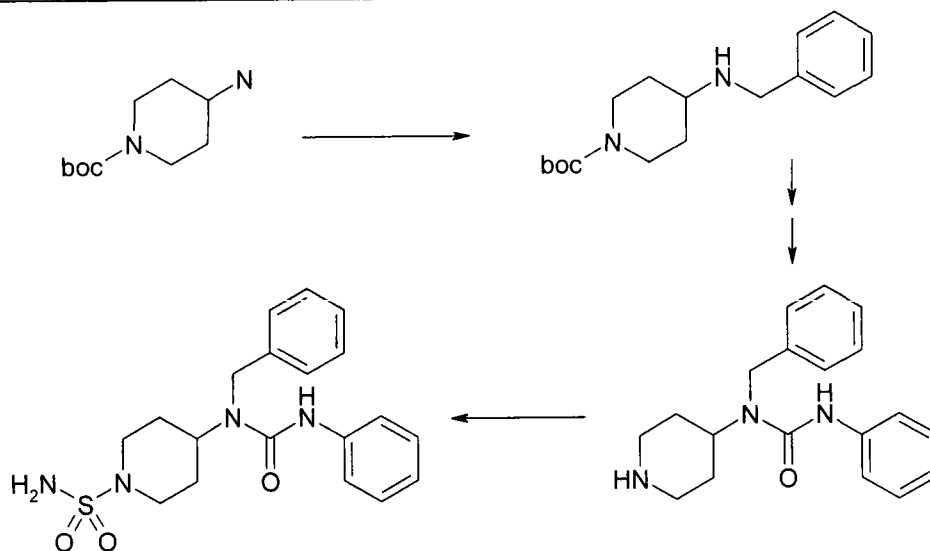
¹H NMR (δ ppm, 400 MHz): 7.39 [2H], 7.05 [2H], 8.51 [1H, NH], 6.56 [1H, NH]。

1.3 将 2.4 g 1-(4-氟苯基)-3-哌啶-4-基-脲-三氟乙酸-盐、7 ml 三乙胺和 1.17 g 磺酰胺溶于 70 ml 二噁烷, 回流(130℃) 5 hrs。减压除去溶剂以后, 用二氯甲烷/甲醇的 9: 1 混合物作为洗脱液通过快

速色谱法纯化粗产物。得到 1.0 g 4-[[[(4 氟苯基)氨基]-羰基]氨基]哌啶-1-磺酰胺，熔点 219.6-221.2℃。

实施例 2:

脲-类似物 (R1 = CH₂C₆H₅, R2 = CO-NH-C₆H₅; boc = 叔丁氧羰基)



2.1 将 2.6 g 乙酸钠、5.0 g 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯、2.0 ml 乙酸和 2.1 ml 苯甲醛在 200 ml THF 中混合，并在室温下搅拌 4 hrs。加入 8.8 g 三乙酸基硼氢化钠以后，搅拌混合物 20 hrs。然后减压除去溶剂，并将剩余物溶于甲基-叔丁基醚和水的混合物中。用 NaOH 将水层调节成碱性，并用甲基-叔丁基醚萃取 2 次。用 30 ml 0.1 N HCl 洗涤合并的有机层 3 次，用 50 ml 0.1 N HCl 洗涤 5 次。然后合并水层，并用 NaOH 调节成碱性，接着用甲基-叔丁基醚萃取 2 次。用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层，用硫酸钠干燥，然后真空蒸发。得到 4.9 g 4-(苄氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的油状产物。

¹H NMR (δ ppm, 400 MHz): 3.82 [s, 2H], 4.01 [2H], 2.81 [2H], 2.67 [1H], 1.86 [2H], 1.30 [2H], 1.45 [s, 9H]。

2.2 在冰冷却下，向 0.187 ml 异氰酸苯酯的 25 ml 二氯甲烷溶液中逐滴加入 0.5 g 4-(苄氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的 20 ml 二氯甲烷

溶液。室温搅拌 5 hrs 以后，用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤反应混合物 3 次。分离有机层，用硫酸钠干燥，并真空蒸发。在冰箱中从乙酸乙酯/正己烷中结晶出粗产物，得到 0.55 g 4-[(苯胺基羰基)(苄基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 4.61 [1H], 4.46 [s, 2H], 4.21 [2H], 2.83 [2H], 2.67 [1H], 1.83 [2H], 1.56 [2H], 1.44 [s, 9H]。

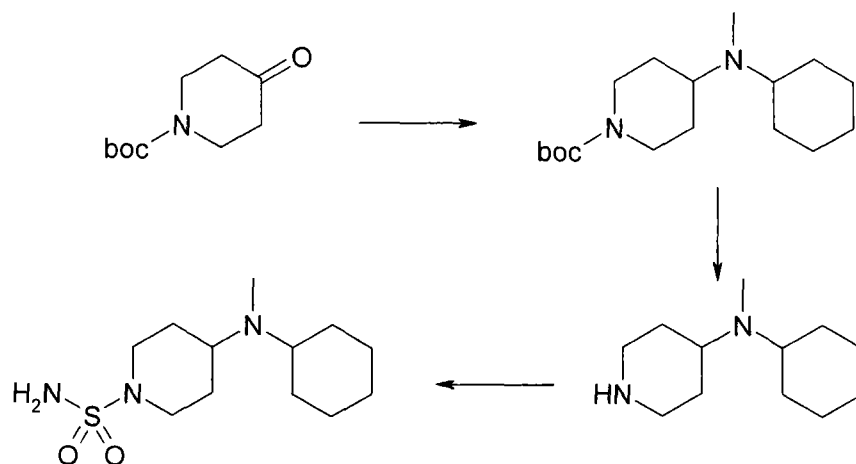
2.3 在冰冷条件下将 0.94 ml 三氟乙酸加到 0.5 g 4-[(苯胺基-羰基)(苄基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的 50 ml 二氯甲烷溶液中。室温搅拌 16 hrs 以后，减压蒸发反应混合物，并将剩余物吸收在甲基-叔丁基醚和水的混合物中。加入 NaOH 溶液将水层调节成碱性，并用甲基-叔丁基醚萃取 3 次。用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的甲基-叔丁基醚层，用硫酸钠干燥，然后真空蒸发，得到 0.23 g 1-苄基-3-苯基-1-哌啶-4 基-脲。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 4.52 [1H], 4.52 [s, 2H], 3.13 [2H], 2.75 [2H], 1.84 [2H], 1.59 [2H]。

2.4 将 0.2 g 1-苄基-3-苯基-1-哌啶-4 基-脲和 0.075 g 磺酰胺溶于 50 ml 二噁烷，并回流 5 hrs。然后真空浓缩反应混合物，并将剩余物溶于水。搅拌 3 小时以后，过滤分离剩余物，并用甲基-叔丁基醚搅拌剩余物。过滤并真空干燥，得到 0.23 g 粗产物，使用二氯甲烷/甲醇 (19: 1) 作为洗脱液通过快速色谱法纯化该粗产物。分离出 50 mg 纯的 4-[(苯胺基羰基)-(苄基)氨基]哌啶-1-磺酰胺 (熔点: 188-189 °C)。

实施例 3:

取代的酰胺 (R1 = CH₃; R2 = C₆H₁₁; boc = 叔丁氧羰基)



3.1 将 2.0 g 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯、1.23 g 乙酸钠、0.98 ml 乙酸和 1.56 ml N-甲基环己胺溶于 100 ml THF，并在室温下搅拌 1 小时。然后加入 4.25 g 三乙酸基硼氢化钠，在室温下搅拌反应混合物 18 小时。减压浓缩反应混合物，将剩余物吸收在水和甲基-叔丁基醚的混合物中。将水层调节成碱性，并用甲基-叔丁基醚萃取 2 次。最后，用 0.1 N HCl 洗涤有机层 2 次，合并水层，通过加入 NaOH 溶液使其成为碱性 (pH 10)。用甲基-叔丁基醚萃取 (2 次) 以后，用硫酸钠干燥有机层，并真空蒸发。分离出 1.3 g 油状的 4-[环己基-(甲基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯，不经进一步纯化就直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 4.12 [2H], 2.69 [2H], 2.63 [1H], 2.50 [1H], 2.23 [s, 3H], 1.45 [s, 9H]。

3.2 将 1.25 g 4-[环己基(甲基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于 100 ml 二氯甲烷，用 3.0 ml 三氟乙酸处理，并在室温下保持 2 天。然后减压浓缩反应混合物，将剩余物吸收在水和甲基-叔丁基醚的混合物中。用氯化钠饱和水层，并用甲基-叔丁基醚萃取水层 3 次。用硫酸钠干燥有机层，真空除去溶剂，得到 0.8 g N-环己基-N-甲基哌啶-4-胺，它不经进一步纯化就直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 3.12 [2H], 2.60 [1H], 2.59 [2H], 2.53 [1H], 2.26 [s, 3H]。

3.3 将 0.8 g N-环己基-N-甲基哌啶-4-胺和 0.47 g 磺酰胺溶于

70 ml 二噁烷，并回流 3 小时。然后减压浓缩反应混合物，将剩余物吸收在水和甲基-叔丁基醚的混合物中。用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层，用硫酸钠干燥，然后真空蒸发，得到 0.7 g 4-[环己基(甲基)氨基]哌啶-1-磺酰胺。

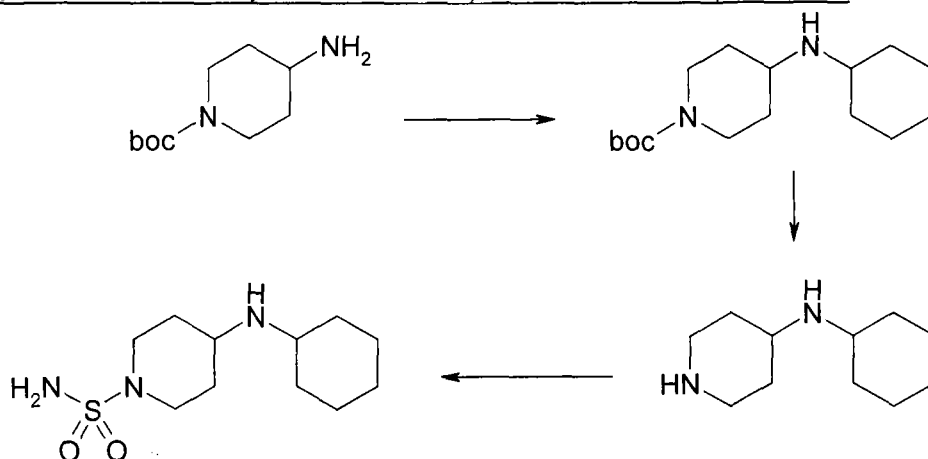
$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 6.66 [s, 2H], 3.44 [2H], 2.52 [2H], 2.48 [1H], 2.48 [1H], 2.15 [s, 3H].

用 HCl 的异丙醇溶液处理胺，形成盐酸盐，随后蒸发溶剂。测定熔点为 240 - 242 °C。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 6.86 [2H], 3.34 [2H], 3.32 [s, 3H].

实施例 4:

取代的酰胺 ($\text{R1} = \text{H}$; $\text{R2} = \text{C}_6\text{H}_{11}$; boc = 叔丁氧羰基)



4.1 将 1.23 g 乙酸钠、2.4 g 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯、1.0 ml 乙酸和 1.0 g 环己酮混合在 150 ml THF 中，并在室温下搅拌 3 hrs。然后加入 4.25 g 三乙酸基硼氢化钠，室温搅拌反应混合物 16 hrs。减压浓缩反应混合物以后，将剩余物吸收在甲基-叔丁基醚和水的混合物中，用碳酸钠将其调节成碱性，至 pH 9。用 0.1N HCl 洗涤有机层 4 次。然后用 NaOH 将水层调节成碱性，并用甲基-叔丁基醚萃取水层 2 次。用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层，用硫酸钠干燥，然后减压蒸发，得到 2.4 g 油状的 4-(环己基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 4.03 [2H], 2.78 [2H], 2.74 [1H], 2.56 [1H], 1.83 [4H], 1.73 [2H], 1.45 [9H].

4.2 将 2.3 g 4-(环己基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯溶于 100 ml 二氯甲烷, 并在冰冷条件下用 6.3 ml 三氟乙酸处理。室温搅拌 16 hrs 以后, 减压浓缩反应混合物。将剩余物吸收在水和甲基-叔丁基醚的混合物中。用氢氧化钠将水层调节成碱性, 并用甲基-叔丁基醚萃取 5 次。然后用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。分离出 1.15 g 油状的 N-环己基-哌啶-4-胺, 它不经进一步纯化就直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 3.08 [2H], 2.68 [1H], 2.60 [2H], 2.58 [1H], 1.85 [4H], 1.72 [2H].

4.3 将 1.1 g N-环己基-哌啶-4-胺和 0.7 g 磺酰胺溶于 100 ml 二噁烷, 并回流 5 小时。然后减压除去溶剂, 并将所得的剩余物吸收在水和二氯甲烷的混合物中。用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 然后真空蒸发, 得到 0.8 g 4-(环己基氨基)哌啶-1-磺酰胺。

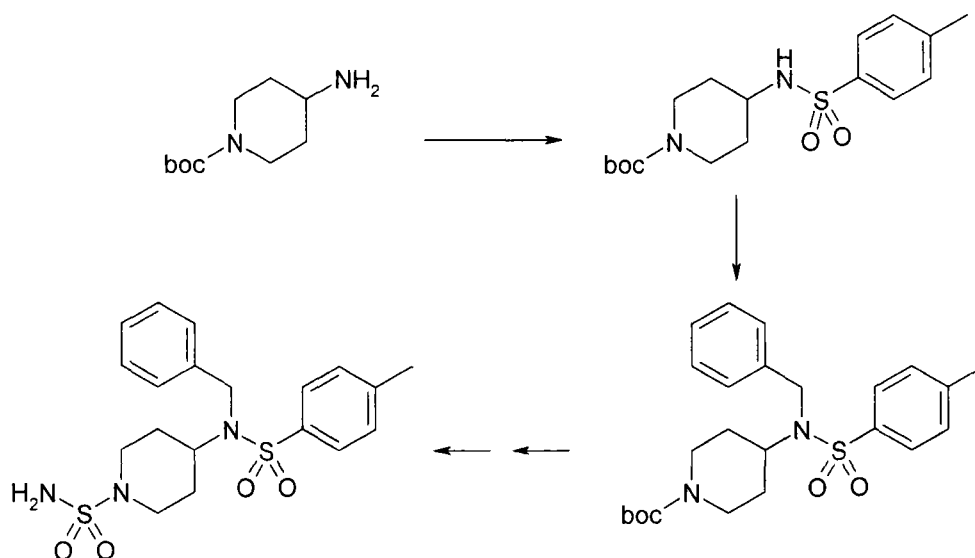
$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 6.83 [2H], 3.36 [2H], 2.59 [1H], 2.57 [2H], 2.48 [1H], 1.79 [4H].

用 HCl 的异丙醇溶液处理胺, 形成盐酸盐, 随后蒸发溶剂。测定熔点高于 240°C。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 6.83 [2H], 3.53 [2H], 3.25 [1H], 3.08 [1H], 2.56 [2H], 2.10 [2H].

实施例 5:

磺酰胺 (R1 = CH₂C₆H₅; R2 = SO₂C₆H₄CH₃; boc = 叔丁氧羰基)



5.1 将 1.5 g 4-氨基吡啶-1-甲酸叔丁酯和 1.13 ml 三乙胺溶于 20 ml 二氯甲烷。在冰冷条件下，在氮气氛下向该混合物中加入 1.57 g 对甲苯磺酰氯的 15 ml 二氯甲烷溶液。然后在室温下搅拌反应混合物 2 天。用水、碳酸氢钠溶液、水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤之后，用硫酸钠干燥有机层，真空蒸发，得到真空干燥后的 2.6 g 4-[[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]吡啶-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 7.70 [2H], 7.67 [d, 1H], 7.39 [2H], 3.70 [2H], 3.13 [1H], 2.75 [1H], 2.39 [s, 3H], 1.36 [s, 9H].

5.2 在冰冷却和氮气氛下，向 1.3 g 4-[[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]吡啶-1-甲酸叔丁酯的 40 ml DMF 溶液中加入 0.62 g 叔丁醇钾。30 min 以后逐滴加入 0.69 g 苄基溴的 5 ml DMF 溶液。在室温下搅拌该混合物 20 小时。进行后处理 (For workup)，减压除去溶剂，将剩余物吸收到甲基-叔丁基醚中。用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤该溶液，用硫酸钠干燥，最后真空浓缩。用正己烷和乙酸乙酯的混合物 (9: 1) 作为洗脱液，通过快速色谱法纯化粗产物。除了回收 0.69 g 原料以外，分离出 0.51 g 4-{苄基 [(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}吡啶-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 7.76 [2H], 7.41 [2H], 7.38 [2H], 7.33 [2H], 7.25 [1H], 4.39 [s, 2H], 3.86 [1H], 3.80 [2H], 2.63

[2H], 2.41 [s, 3H], 1.31 [s, 9H]。

5.3 将 0.5 g 4-{苄基[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}哌啶-1-甲酸叔丁酯和 0.86 ml 三氟乙酸溶于 15 ml 二氯甲烷, 并在室温下搅拌 60 小时。用二氯甲烷稀释混合物, 并用 0.1 N 氢氧化钠溶液搅拌。然后分离有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发, 得到 0.36 g *N*-苄基-4-甲基-*N*-哌啶-4-基苯磺酰胺。

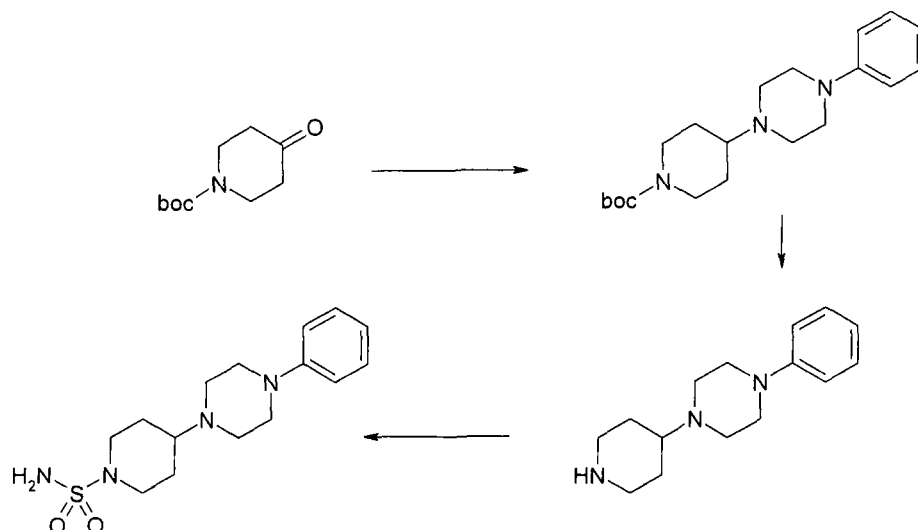
¹H NMR (δ ppm, 400 MHz): 7.74 [2H], 7.40 [2H], 7.39 [2H], 7.34 [2H], 7.25 [1H], 4.40 [s, 2H], 3.69 [1H], 2.77 [2H], 2.40 [s, 3H], 2.31 [2H]。

5.4 将 0.36 g *N*-苄基-4-甲基-*N*-哌啶-4-基苯磺酰胺和 0.12 g 磺酰胺在 5 ml 二噁烷中回流 8 小时。真空浓缩反应混合物, 将剩余物吸收到甲基-叔丁基醚中, 然后用水、碳酸钠溶液、水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤。用硫酸钠干燥以后, 真空蒸发有机层, 得到 0.4 g 4-{苄基[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}哌啶-1-磺酰胺。

¹H NMR (δ ppm, 400 MHz): 7.78 [2H], 7.41 [2H], 7.40 [2H], 7.35 [2H], 7.27 [1H], 6.67 [s, 2H], 4.42 [s, 2H], 3.70 [1H], 3.35 [2H], 2.43 [2H], 2.41 [s, 3H]。

实施例 6:

磺酰胺 (R1 和 R2 构成苯基-取代的哌嗪系统, boc = 叔丁氧羰基)



6.1 将 2.0 g 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯、1.23 g 乙酸钠、0.98 ml 乙酸和 1.83 ml 1-苯基哌嗪混合在 150 ml THF 中，并在室温下搅拌 2 小时。然后加入 4.25 g 三乙酸基硼氢化钠，并再搅拌 16 小时。进行后处理，真空浓缩反应混合物，并将剩余物吸收到甲基-叔丁基醚和水中。通过加入碳酸钠溶液将该混合物调节成碱性 (pH = 10)。然后用 0.1 N HCl 洗涤有机层 6 次，通过加入稀氢氧化钠溶液将水层 (合并的第 3、4 和 5 部分) 调节成碱性。用甲基-叔丁基醚萃取以后，用水和用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层，用硫酸钠干燥，然后真空浓缩。分离出 2.0 g 4-(4-苯基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 7.26 [2H], 6.93 [2H], 6.85 [1H], 4.15 [2H], 3.20 [2H], 2.73 [2H], 2.72 [2H], 2.42 [1H], 1.46 [s, 9H]。

6.2 将 1.9 g 4-(4-苯基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 4.25 ml 三氟乙酸溶于 100 ml 二氯甲烷，并搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物，并将剩余物吸收到甲基-叔丁基醚和水中。用氢氧化钠溶液碱化以后，用甲基-叔丁基醚萃取水层。然后过滤分离出水层中的沉淀物，用水洗涤，在 50°C 下真空干燥，得到 0.67 g 1-苯基-4-哌啶-4-基哌嗪。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz): 7.25 [2H], 6.93 [2H], 6.85 [1H],

3.21 [2H], 3.16 [2H], 2.73 [2H], 2.61 [2H], 2.38 [1H]。

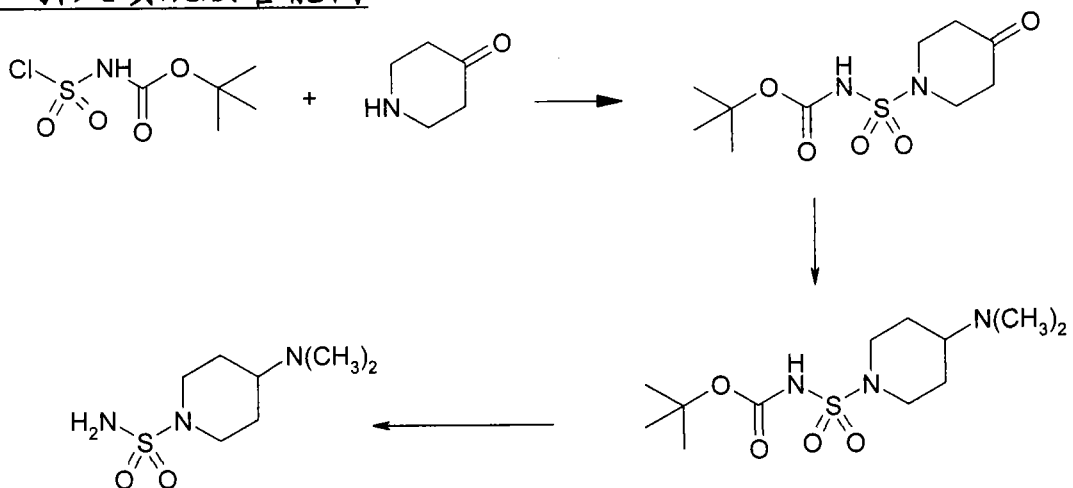
6.3 将 0.65 g 1-苯基-4-哌啶-4-基哌嗪和 0.30 g 磺酰胺溶于 50 ml 二噁烷，并回流 3 小时。减压浓缩反应混合物。当剩余物被水吸收时，沉淀就开始了，继续搅拌 1 小时该过程才完成。过滤后，在二氯甲烷的存在下搅拌沉淀物 1 小时，再次过滤，并在 50℃ 下真空干燥。分离出 0.68 g 4-(4-苯基哌嗪-1-基)哌啶-1-磺酰胺。

^1H NMR (δ ppm, 400 MHz): 7.20 [2H], 6.92 [2H], 6.76 [1H], 6.69 [s, 2H], 3.50 [2H], 3.11 [2H], 2.64 [2H], 2.54 [2H], 2.31 [1H]。

通过用 HCl/异丙醇溶液处理，将该化合物转变成相应的 HCl 盐。重结晶得到 0.52 g 产物，熔点 222-227℃。

实施例 7:

择一引入磺酰胺官能团



7.1 用 30 分钟时间，向 4.36 ml 异氰酸氯磺酰酯的 50 ml 二氯甲烷的冰冷溶液中逐滴加入 4.8 ml 叔丁醇的 50 ml 二氯甲烷溶液。在冷却条件下进一步搅拌 30 分钟以后，将该混合物逐滴加到 7.68 g 4-哌啶酮水合物 HCl 盐和 14.6 ml 三乙胺的 100 ml 二氯甲烷溶液中。在冷却条件下搅拌 45 分钟后，使反应混合物回至室温，并搅拌 16 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物，用 0.1 N HCl 洗涤 3 次 (60 ml 每次)，

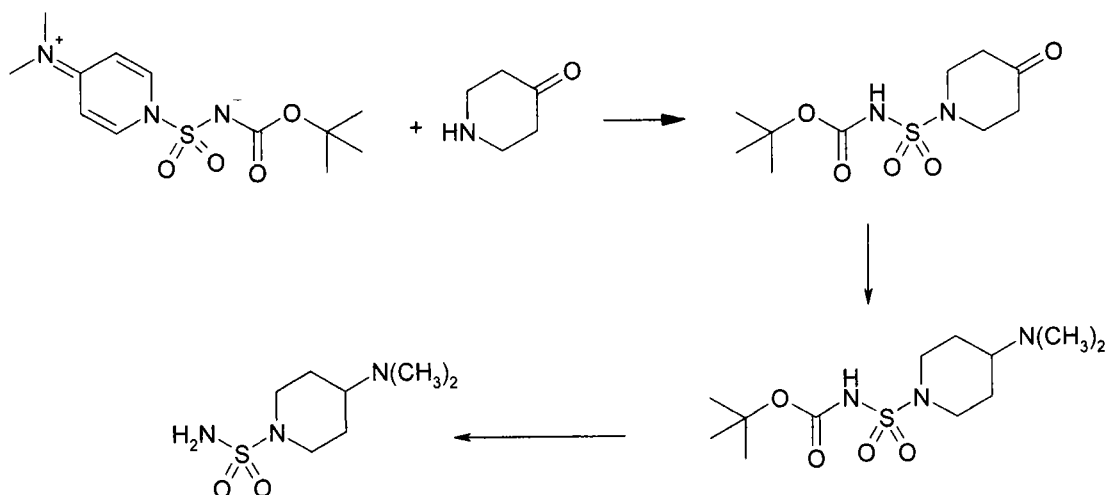
和用饱和 NaCl 水溶液洗涤。用硫酸钠干燥后，真空浓缩有机层，得到 7.2 g 粗产物。用二氯甲烷/甲醇混合物 (9: 1) 作为洗脱液，经过快速色谱法纯化，得到 6.0 g [(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, DMSO- d_6): $^1\text{H-NMR}$: 3.56 [t, 4H], 2.44 [t, 4H], 1.42 [s, 9H]。

与以上实施例 1 到 6 中的任何一个相同，进行进一步的反应步骤。

实施例 8:

择一引入磺酰胺官能团



8.1 用 15 分钟时间，在冰冷却条件下，向 2.6 ml 叔丁醇的 20 ml 二氯甲烷溶液中逐滴加入 2.4 ml 异氰酸氯磺酰酯。搅拌 15 分钟以后，加入 6.9 g 4-二甲基-氨基吡啶。除去冰冷条件，在室温下搅拌反应混合物 1 小时，这时白色沉淀物形成。用 130 ml 二氯甲烷稀释混合物，并用水洗涤数次，最后用饱和 NaCl 水溶液洗涤。用硫酸钠干燥以后，真空浓缩有机层，得到 6.4 g 结晶反应物 (叔丁氧羰基) {[4-(二甲基 iminio)吡啶-1(4H)-基]磺酰基}azanide。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 8.46 [d, 2H], 6.98 [d, 2H], 3.23 [s, 6H], 1.26 [s, 9H]。

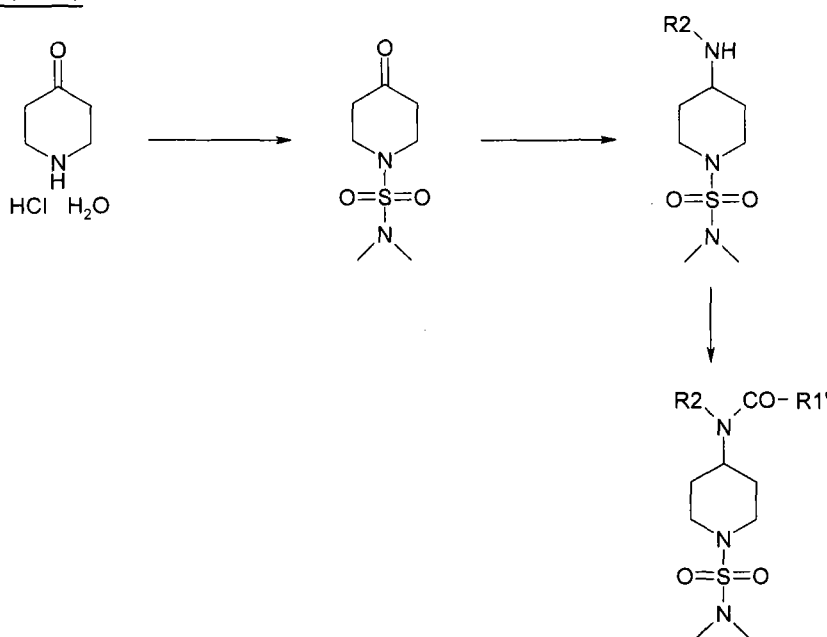
8.2 将 0.5 g (叔丁氧羰基) {[4-(二甲基 iminio)吡啶-1(4*H*)-基]磺酰基}azanide、0.26 g 4-哌啶酮水合物 HCl-盐和 0.205 g 4-二甲氨基吡啶溶于 50 ml 二噁烷, 并在 50℃ 下加热 4 小时。真空浓缩反应混合物, 并将剩余物吸收到二氯甲烷中。用稀硫酸氢钾溶液洗涤 2 次以后, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到 0.23 [(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]-氨基甲酸叔丁酯。用二氯甲烷萃取合并的水层, 又得到 0.07 g 产物。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 3.74 [t, 4H], 2.58 [t, 4H], 1.49 [s, 9H]。

与以上实施例 1 到 6 中的任何一个相同, 进行进一步的反应步骤。

实施例 9:

取代的磺酰胺



9.1 将 10 g (65 mmol) 哌啶酮盐酸盐和 7.7 ml (1.1 eq, 71.6 mmol) 二甲基氨基磺酰氯溶于丙酮/水的混合物 (1: 1, 400 ml) 中。加入 20 ml (2.2 eq, 143 mmol) 三乙胺, 并在室温下搅拌该反应 4 天。然后蒸发溶剂, 并将剩余物溶于乙酸乙酯。然后用水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到期望的磺酰胺的白色固体 (12.55 g, 95%)

产率)。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 2.49 (t, 4H, $J = 6.24$ Hz), 2.79 (s, 6H), 3.53 (t, 4H, $J = 6.12$ Hz)。

9.2 将 0.35 g (1.7 mmol) 步骤 9.1 得到的磺酰胺溶于 10 ml 二氯乙烷, 接着溶于 1.05 eq (1.78 mmol) 戊胺和 1.5 eq (2.55 mmol) 三乙酸基硼氢化钠。室温搅拌反应过夜, 然后用 1M NaOH 洗涤。用乙醚萃取水层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层, 然后用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。将粗产物装载到 0.5 g 聚合物-支持的甲苯磺酸上。用 MeOH, 然后用 2M NH_3 的 MeOH 溶液洗涤树脂, 回收纯的胺。

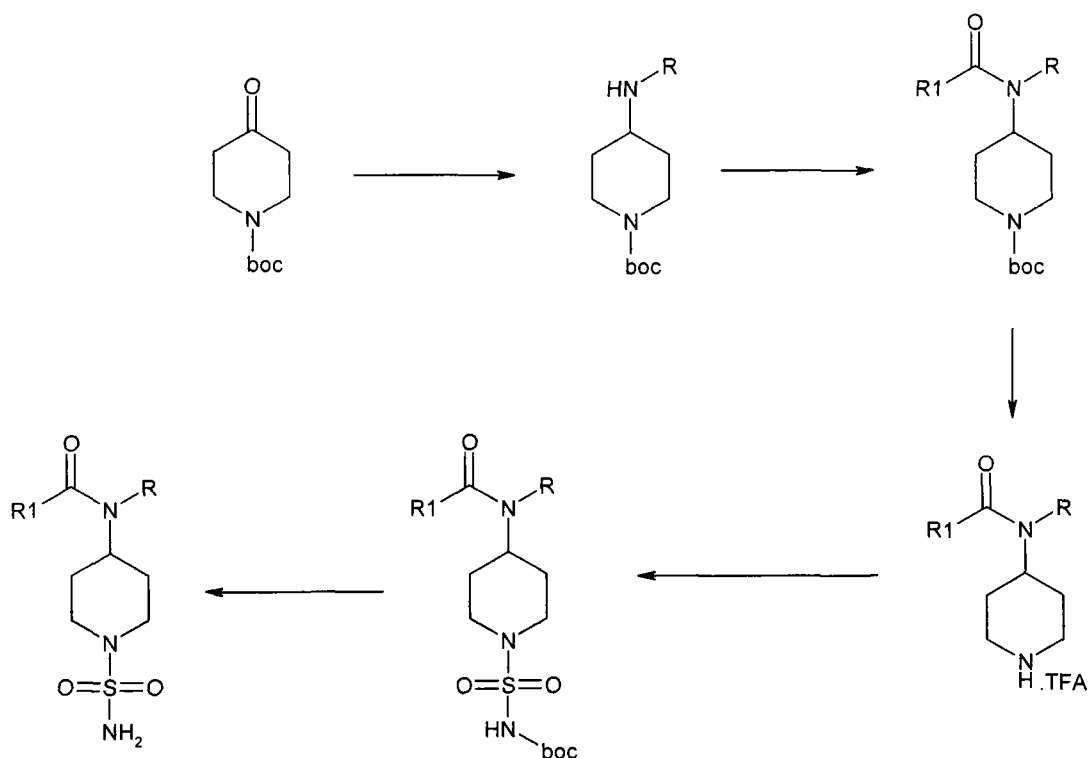
$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 0.69 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.20 (m, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.42 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2.60 (s, 6H), 2.65 (td, 2H, $J = 2, 13$ Hz), 3.43 (2H, td, $J = 3, 13$ Hz)。

$^{13}\text{C NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 14.0, 22.6, 29.6, 30.1, 32.3, 38.2, 45.2, 46.9, 54.3。

9.3 将 0.036 mmol 步骤 9.2 得到的胺溶于 1 ml 二氯甲烷, 并与 1.5 eq, 0.054 mmol 乙酰氯和 0.054 mmol (1.5 eq, 15 mg) 聚合物-支持的三乙胺混合。在 0.054 mmol (1.5 eq, 26 mg) 氨甲基化聚苯乙烯加到反应混合物中以前, 混合物室温振荡反应 3 天。然后再振荡 1 天。滤除树脂, 用二氯乙烷冲洗, 真空蒸发溶剂, 回收期望的磺酰胺 (sulfamamides)。

实施例 10:

取代的磺酰胺 (boc = 叔丁氧羰基)



10.1 将 0.35 g (17.57 mmol) 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于 100 ml 二氯乙烷中，接着加入 1.05 eq (18.44 mmol) 胺和 1.5 eq. (26.36 mmol) 三乙酸基硼氢化钠。室温搅拌反应过夜。然后用 1M NaOH 洗涤反应混合物，用乙醚萃取水层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层，然后用硫酸镁干燥，真空除去溶剂得到所需的纯的胺取代的哌啶。

10.2 将 18 mmol 步骤 10.1 得到的胺取代的哌啶溶于 120 ml 二氯甲烷中，并与 19.8 mmol (1.1 eq.) 酰氯和 27 mmol (3.76 ml, 1.5 eq.) 三乙胺混合。室温搅拌反应 3 天。然后用饱和 NaCl 水溶液使反应混合淬灭，用二氯甲烷萃取水层。用硫酸镁干燥合并的有机层，真空蒸发溶剂。用 40-50% 乙酸乙酯/庚烷洗脱，通过快速色谱法纯化粗化合物，得到期望的羰基取代的哌啶。

10.3 将 12.21 mmol 步骤 10.2 得到的羰基取代的哌啶溶于 20% 三氟乙酸的 45 ml 二氯甲烷溶液中。搅拌反应 1 小时。真空蒸发溶剂，以定量产率得到期望的羰基取代的哌啶的三氟乙酸盐。该化合物不进

行进一步纯化，在下一步骤中以粗产品使用。

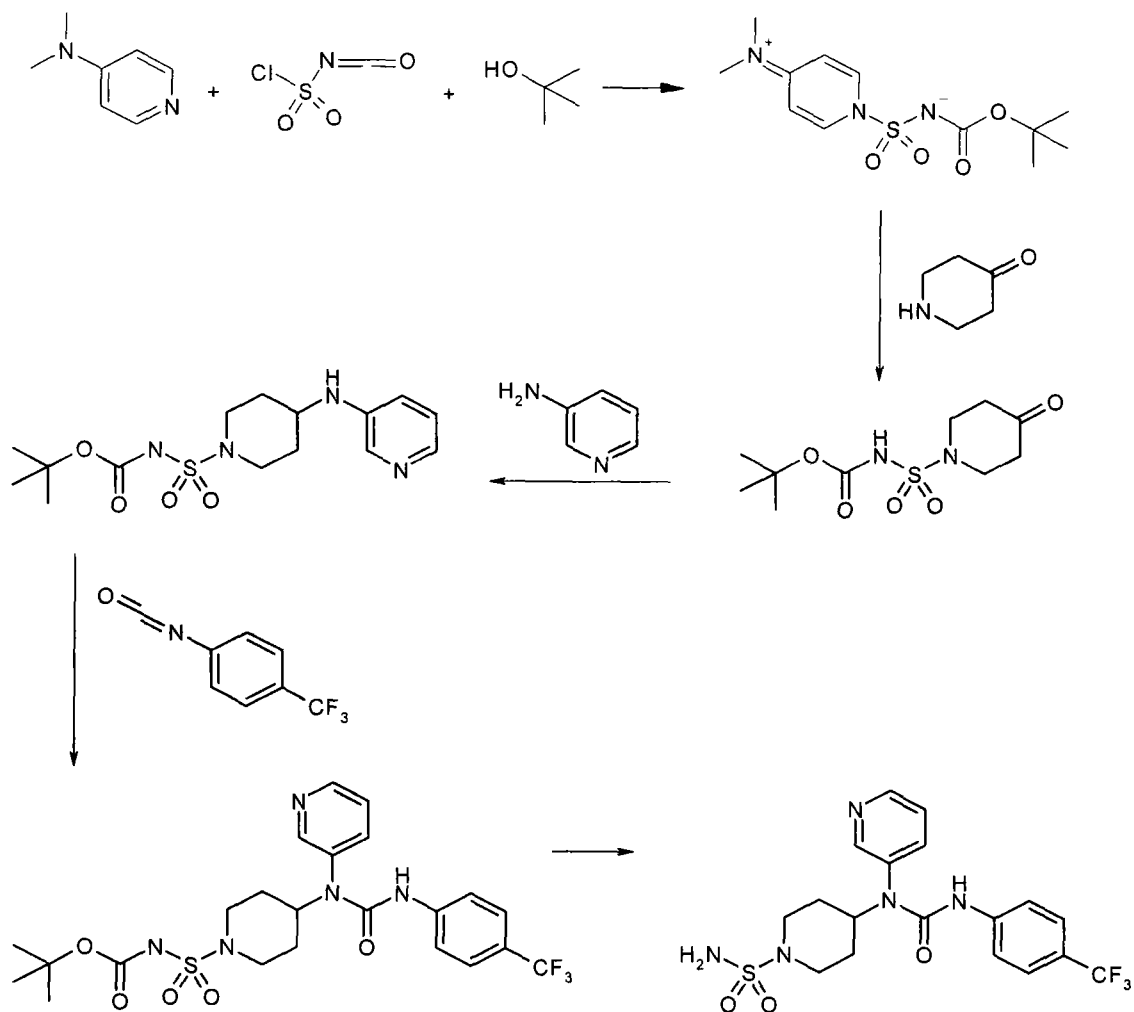
10.4 将 0.84 mmol 步骤 10.3 得到的羰基取代的哌啶的三氟乙酸盐溶于 20 ml 二氯乙烷中，将 9.51 mmol (3 g) 与聚合物结合的碳酸四烷基铵加入到该混合物中。在滤除树脂之前搅拌反应 1 天，并用二氯甲烷冲洗。除去溶剂得到羰基取代的哌啶的游离碱性胺。

在 0°C 下，将 1.68 mmol (2 eq.) 叔丁醇缓慢加入到 1.68 mmol (2 eq., 0.145 ml) 异氰酸氯磺酰酯的 10 ml 二氯甲烷溶液中。在其冷却到 0°C 以前，将反应加热至室温 1 小时。将 0.47 ml (3.36 mmol; 4 eq.) 三乙胺加入到该反应中，接着加入以上步骤 10.4 得到的游离碱性胺的 5 ml 二氯甲烷溶液。加热反应到室温，搅拌过夜。用 1N HCl 洗涤反应混合物，用硫酸镁干燥有机层，真空蒸发溶剂。用 50% 乙酸乙酯/庚烷洗脱，通过快速色谱法纯化粗化合物，得到 boc-保护的磺酰胺的白色固体 (0.185 g, 55% 产率)。

10.5 将 0.12 mmol 步骤 10.4 得到的 boc-保护的磺酰胺溶于 20% TFA 的 1 ml 二氯甲烷溶液中，搅拌反应 2 小时。然后真空蒸发溶剂，以定量产率得到白色固体——期望的最终产物的三氟乙酸盐 (42 mg)。

实施例 11:

杂芳基-取代的磺酰胺 (boc = 叔丁氧羰基)



11.1 在冰块冷却下 (5°C), 在 90 分钟内向 26 mL 叔丁醇的 200 mL 二氯甲烷溶液中逐滴加入 24 mL 异氰酸氯磺酰酯。搅拌 60 分钟以后, 分成多次加入 69 g 4-二甲氨基吡啶。除去冰冷条件, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 这时形成了白色沉淀物。用 200 mL 二氯甲烷稀释混合物, 并用 500 mL 水洗涤混合物。然后加入 1.1 L 二氯甲烷, 用水 (0.5 L 每次) 洗涤所得的溶液 4 次, 最后用盐水洗涤。用硫酸钠干燥以后, 真空浓缩有机层得到 76.5 g 结晶反应物 (叔丁氧羰基) {[4-(二甲氨基 iminio) 吡啶-1(4*H*)-基]磺酰基}azanide, 其熔点为 $180-181^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 8.46 [d, 2], 6.98 [d, 2], 3.23 [s, 6], 1.26 [s, 9]

11.2 将 50 g (叔丁氧羰基) {[4-(二甲氨基 iminio) 吡啶-1(4*H*)-基]

磺酰基}azanide、30.6 g 4-哌啶酮水合物 HCl 盐和 24.3 g 4-二甲氨基吡啶溶于 1.5 L 二噁烷，并在 55℃ 下加热 16 小时。真空浓缩反应混合物，将剩余物吸收到二氯甲烷中。用稀硫酸氢钾溶液洗涤 3 次以后，用盐水洗涤有机层，并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得到 32.8 g [(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]-氨基甲酸叔丁酯，其熔点为 107-109℃。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 3.74 [t, 4], 2.58 [t, 4], 1.49 [s, 9]。

11.3 将 14 g [(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]氨基甲酸叔丁酯溶于 600 mL THF 中，并加入 5.7 g 3-氨基吡啶和 6.2 g 乙酸钠。向该混合物中加入 4.9 mL 乙酸和 7.4 mL 原钛酸四异丙酯，然后在室温下搅拌反应混合物 5 小时。然后分成多次加入 21.3 g 四乙酸基硼氢化钠，并在室温下搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物，将剩余物吸收到二氯甲烷和水的混合物中。水层和一些固体分离，并用二氯甲烷搅拌。为了更好的分离，离心 (4000 rpm) 处理合并的有机层。用盐水洗涤有机层，并用硫酸钠干燥，减压蒸发后得到 20 g 亮绿色的油。从 MTB-E (100 mL) 中结晶，得到 8.34 g 纯的 {[4-(吡啶-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基}氨基甲酸叔丁酯，其熔点为 170℃ (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d_6): 10.92 [s, br, 1], 8.00 [d, 1], 7.76 [dd, 1], 7.11 [dd, 1], 7.02 [dd, 1], 3.62 [m, 2], 3.42 [m, 1], 2.99 [m, 2], 1.97 [m, 2], 1.44 [s, 9], 1.38 [m, 2]。

11.4 将 28.6 g {[4-(吡啶-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基}氨基甲酸叔丁酯几乎完全溶于 1.5 L 二氯甲烷中，然后加入 15 g 4-(三氟甲基)-苯基异氰酸酯。在 40℃ 下搅拌该反应混合物 24 h。过滤反应混合物 (分离出 0.9 g 原料) 并真空浓缩。在 500 mL MTB-E 和 500 mL 水的混合物中搅拌该剩余物 1 小时，这时产物开始沉淀出来。过滤分离固体，用 MTB-E 和水洗涤，然后在 60℃ 下真空干燥。分离出 41.4 g {[4-(吡

啉-3-基 {[4-(三氟甲基)苯基]-氨基甲酰基}氨基)-啉-1-基]磺酰基}氨基甲酸叔丁酯，其熔点为 145℃ (起泡)。

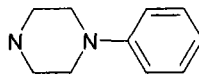
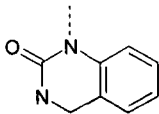
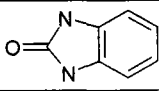
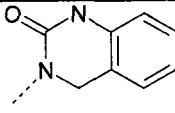
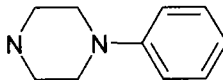
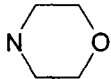
$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d_6): 10.88 [s, br, 1], 8.61 [d, 1], 8.45 [dd, 1], 8.11 [s, 1], 7.70 [dd, 1], 7.61 [d, 2], 7.55 [d, 2], 7.50 [dd, 1], 4.43 [m, 2], 3.67 [m, 1], 2.95 [m, 2], 1.92 [m, 2], 1.36 [s, 9], 1.22 [m, 2]。

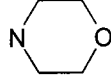

11.5 向 1.3 g {[4-(吡啉-3-基 {[4-(三氟甲基)苯基]-氨基甲酰基}氨基)-啉-1-基]磺酰基}氨基甲酸叔丁酯的 100 mL 二氯甲烷溶液中加入 1.8 mL 三氟乙酸。室温搅拌该混合物 30 小时。然后真空浓缩反应混合物，并将所得的油状剩余物吸收到 MTB-E 中，这时产物开始结晶。2 小时后过滤分离固体，然后减压干燥。用 MTB-E 和水的混合物搅拌所得的剩余物。除去一些不溶性产物 (0.13 g) 以后，分离出有机层，用水和碳酸氢钠溶液洗涤，这时产物沉淀出来。合并的结晶物 4-(吡啉-3-基 {[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}-氨基)啉-1-磺酰胺的产率是 0.57 g，其熔点为 188 -191℃。

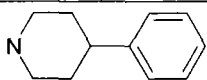
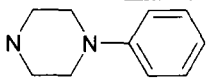
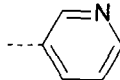
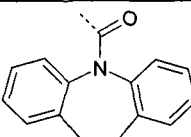
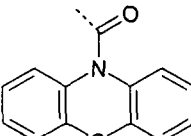
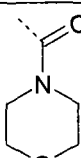
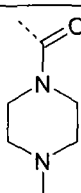
$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 [d, 1], 8.47 [dd, 1], 8.14 [s, 1], 7.71 [dd, 1], 7.62 [d, 2], 7.55 [d, 2], 7.52 [dd, 1], 4.36 [m, 2], 3.50 [m, 1], 2.62 [m, 2], 1.93 [m, 2], 1.26 [m, 2]。

根据上述实施例 1 到 8 中的任何一个，已经以极好的产率合成了下列化合物。

表 3: 通式 I 的其它化合物

化合物序号	实施例序号	R1	R2	R3	R4
1	1	H	CO-NH-C ₆ H ₄ F	H	H
2	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
3	3	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	H
4	4	H	C ₆ H ₁₁	H	H
5	5	CH ₂ C ₆ H ₅	SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	H	H
6	6			H	H
7	7	CH ₃	CH ₃	H	H
8	8	CH ₃	CH ₃	H	H
9	1			H	H
10	1			H	H
11	1			H	H
12	2	H	CO-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	H	H
13	2	H	CO-tert.-C ₄ H ₉	H	H
14	3	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H
15	3	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	H
16	3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	H	H
17	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-F	H	H
18	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-O H	H	H
19	2	H	C ₆ H ₅	H	H
20	2	H	C ₆ H ₁₁	H	H
21	6			H	H
22	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -3-F	H	H
23	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-C F ₃	H	H
24	3	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	H	H
25	6			H	H
26	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₁₁	H	H
27	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₁₃	H	H
28	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
29	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
30	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-O	H	H

化合物序号	实施例序号	R1	R2	R3	R4
			CH ₃		
31	2	H	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	H	H
32	3	C ₆ H ₁₁	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
33	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-3-C ₅ H ₄ N	H	H
34	2	H		H	H
35	2	H	CO-NH CO-NH-C ₆ H ₄ -4-OCF ₃	H	H
36	3	C ₆ H ₁₁	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
37	6			H	H
38	9	(CH ₂) ₂ OCH ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
39	9	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
40	9	(CH ₂) ₄ CH ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
41	9	CH ₂ C ₆ H ₁₁	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
42	9	CH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
43	9	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
44	9	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
45	9	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
46	9	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-Cl	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
47	9	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-N(C ₂ H ₅) ₂	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
48	9	CH ₂ -4-C ₅ H ₄ N	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
49	9	CH ₂ -3-C ₅ H ₄ N	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
50	10	CH ₃	COC ₆ H ₅	H	H
51	10	CH ₃	CO(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	H
52	10	CH ₂ C ₆ H ₁₁	COC ₆ H ₅	H	H
53	10	CH ₂ C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	H	H
54	10	CH ₂ C ₆ H ₁₁	COC ₅ H ₉	H	H
55	10	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CON ₅ H ₄ N	H	H
56	10	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	COC ₆ H ₅	H	H
57	10	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	COC ₆ H ₁₁	H	H
58	10	CH ₂ C ₆ H ₅	COC ₅ H ₉	H	H
59	10	CH ₂ C ₅ H ₅ N	COC ₅ H ₉	H	H
60	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
61	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	C3H5
62	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	C6H11
63	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	CH3
64	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		

化合物序号	实施例序号	R1	R2	R3	R4
65	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
66	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₆ H ₁₁
67	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
68	11		CONH(C ₆ H ₄ -4-CF ₃)	H	H
69	11	H	CON(C ₆ H ₅) ₂	H	H
70	11	H	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	H
71	11	H		H	H
72	11	H		H	H
73	11	H		H	H
74	11	S(O) ₂ NH ₂		H	H

实施例 I:

包含实施例 6 的化合物 I 的胶囊

实施例 6 的化合物 I

70 mg

玉米淀粉

60 mg

乳糖

250 mg

乙酸乙酯 (= EA)

适量

用 EA 将活性成分、玉米淀粉和乳糖处理成均质的糊状混合物。研磨该糊状物，将所得的颗粒放在适合的托盘上，并在 45℃ 下干燥，以除去溶剂。将干颗粒通过粉碎机，并在混合机中与其它下列辅料一起混和：

滑石	5 mg
硬脂酸镁	5 mg
玉米淀粉	10 mg

然后灌装入 400 mg 胶囊 (=0 号胶囊)。