

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021941.8

[43] 公开日 2006年9月6日

[11] 公开号 CN 1829516A

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480021941.8

[30] 优先权

[32] 2003.7.30 [33] ES [31] P200301813

[86] 国际申请 PCT/EP2004/008517 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/013990 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.27

[71] 申请人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 A·托伦斯霍韦尔 J·马斯普里奥

A·多达尔朱拉斯

M·A·费萨斯埃斯卡桑尼

H·H·布施曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

权利要求书7页 说明书25页

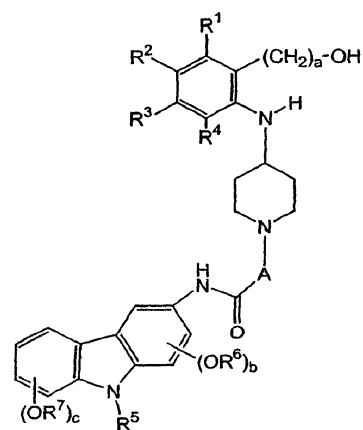
[54] 发明名称

作为神经肽 Y5 (NPY5) 配体用于肥胖的治疗的
2 - '4 - (2 - 羟基甲基 - 苯基氨基) - 哌啶 -
1 - 基 - N - (9H - 咪唑 - 3 - 基) - 乙酰胺
衍生物和有关化合物

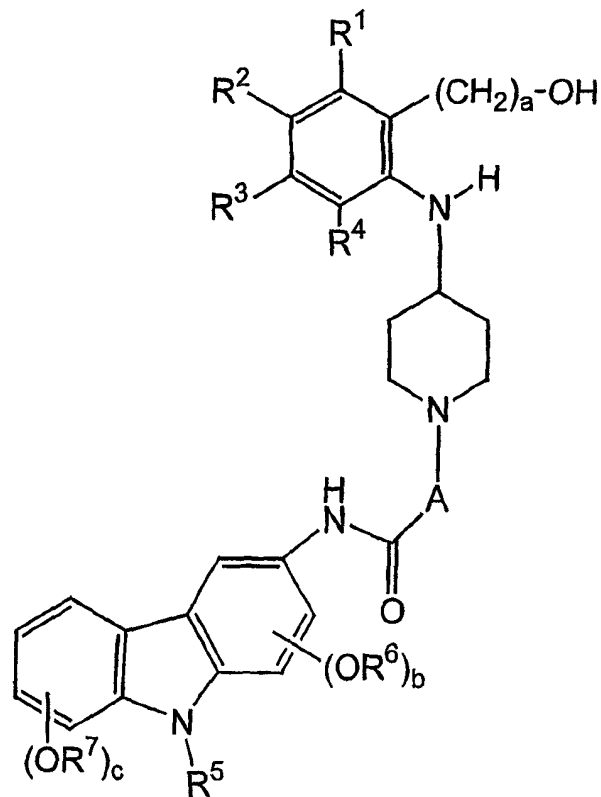
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物,其制备方法,含有这些化合物的药物以及它们制备用于治疗人体或动物的药物的应用。取代基如权利要求1定义。

(I)



1. 通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物,



(I)

5 其中

a表示0, 1, 2, 3或4,

b表示0, 1, 2或3,

c表示0, 1, 2, 3或4,

- 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 各自独立选自氢; 卤素; $-CN$; $-NO_2$; $-OR^8$; 直链或支链、饱和或不饱和的任选至少一取代脂族基团; 饱和或不饱和、任选至少一取代、任选含有至少一个杂原子作为环成员的脂环族基团, 其可以经亚烷基键合; 或任选至少一取代的芳基-或杂芳基基团, 其可以经亚烷基键合和/或其可以与任选至少一取代的、饱和或不饱和单-或双环环系缩合,
- 15 R^5 表示氢, 直链或支链, 饱和或不饱和的任选至少一取代脂族基团, 或饱和或不饱和的任选至少一取代脂环族基团,

R^6 , R^7 和 R^8 , 相同或不同, 各自表示氢或前药-部分,

A表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基团,

任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或分别是盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

2. 权利要求1的化合物, 其特征在于 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 分别独立选自: F; Cl; Br; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^8$; 直链或支链, 饱和或不饱和的、任选至少一取代的 C_{1-6} -脂族基团; 饱和或不饱和、任选至少一取代的、

10 任选地至少一种杂原子作为环成员的 C_{3-8} -脂环族基团, 其可以经 C_{1-3} -亚烷基键合; 或任选至少一取代的芳基-或杂芳基, C_{1-3} 亚烷基键合和/或可以与任选至少一取代的饱和或不饱和单-或双环环系缩合,

R^5 表示氢, 直链或支链, 饱和或不饱和的任选至少一取代 C_{1-6} -脂族基团, 或饱和或不饱和, 任选至少一取代 C_{3-8} -脂环族基团,

15 R^6 , R^7 和 R^8 相同或不同, 各自表示氢或前药-部分,

A表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

3. 权利要求1或2的化合物, 其特征在于 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 分别独立选自: H; F; Cl; Br; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^8$; 直链或支链的、任选至少一取代的 C_{1-4} -烷基, 饱和的、任选地至少一取代的、任选地含有至少

20 一个杂原子作为环成员的 C_5 -或 C_6 -脂环族基团, 其可以经任选至少一取代的 C_1 -或 C_2 -亚烷基的键合;

优选 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 分别独立选自: H; F; Cl; Br; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; OR^8 ; 环戊基和环己基, 更优选 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 分别独立选自H; F; Cl; Br, CH_3 和OR。

25 4. 权利要求1-3的化合物, 其特征在于 R^5 表示H或直链或支链 C_{1-6} 烷基, 优选 R^5 表示H或烷基, 该文件选自甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丙基, 异丙基, 仲丁基和叔丁基。

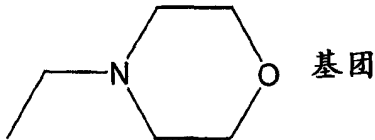
5. 权利要求1-4的化合物, 其特征在于 R^6 , R^7 和 R^8 相同或不同, 各自表示H或前药-部分, 该前药部分选自

30 直链或支链 C_{1-3} -烷基,

$\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$, 其中 R^9 表示直链或支链 C_{1-4} -烷基,

$-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 表示直链或支链 C_{1-5} -烷基,

- (C=O)-NH-R¹¹, 其中R¹¹表示苯基, 其被直链或支链C₁₋₃烷基一取代,
 - (C=O)-R¹², 其中R¹²表示苯基, 其被-O-(C=O)-C₁₋₃-烷基一取代,
 -CH₂-N(C₁₋₄-烷基)₂或

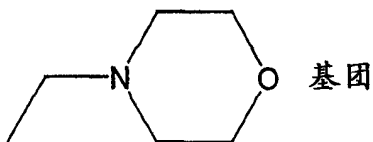


5

6. 权利要求5的化合物, 其特征在于R⁶, R⁷和R⁸相同或不同, 各自表示H或前药一部分, 该前药部分选自直链或支链烷基, 选自甲基, 乙基, 正丙基和异丙基, P(=O)(OR⁹)₂, 其中R⁹表示甲基或乙基,

- 10 - (C=O)-O-R¹⁰, 其中R¹⁰表示选自甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丙基, 异丙基, 仲丁基和叔丁基的烷基,
 - (C=O)-NH-R¹¹, 其中R¹¹表示苯基, 其被甲基或乙基一取代,
 - (C=O)-R¹², 其中R¹²表示苯基, 其被-O-(C=O)-C₁₋₃-烷基在邻位上或被
 -CH₂-N(C₁₋₄-烷基)₂在间或对位上或被

15



在间或对位上一取代。

7. 权利要求1-6任一项的化合物, 其特征在于R⁶, R⁷和R⁸各自表示氢。

- 20 8. 权利要求1-7任一项的化合物, 其特征在于A表示-CH₂-。

9. 权利要求1-8任一项的化合物, 其特征在于a表示1, 2或3, 优选1或2, 更优选1。

10. 权利要求1-9任一项的化合物, 其特征在于b表示0, 1或2, 优选0或1。

- 25 11. 权利要求1-10任一项的化合物, 其特征在于c表示0, 1或2, 优选0或1。

12. 权利要求1-11任一项的化合物, 其特征在于至少一个取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 表示 $-OR^8$ 。

13. 权利要求1-12任一项的化合物, 其特征在于取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的一个或两个表示 $-OR^8$ 。

5 14. 权利要求1-13任一项的化合物, 其特征在于取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的一个或两个表示 $-OR^8$ 并且b和c各自表示0, 公益性取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 之一表示 $-OR^8$ 并且b和c各自表示0。

15. 权利要求1-14任一项的化合物:

10 [1] 2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[2] 2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-yi]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[3] 2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

15 [4] 2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

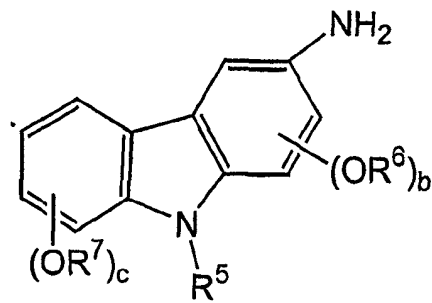
[5] 2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

20 [6] 2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[7] 2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺, 和

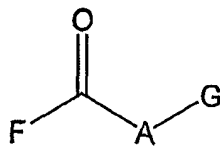
25 [8] 2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺, 任选地是其盐的形式, 优选生理可接受盐, 更优选是其生理可接受酸加成盐的形式, 最优选盐酸盐, 或相应溶剂化物。

16. 制备权利要求1-15的一项或多项所述的1, 4-二取代哌啶化合物的方法, 其特征在于至少一种通式(II)的化合物,



(III)

其中 R^5 、 R^6 和 R^7 ， b 和 c 具有权利要求1-15的一项或多项所述的含义；与至少一种通式(III)的化合物，

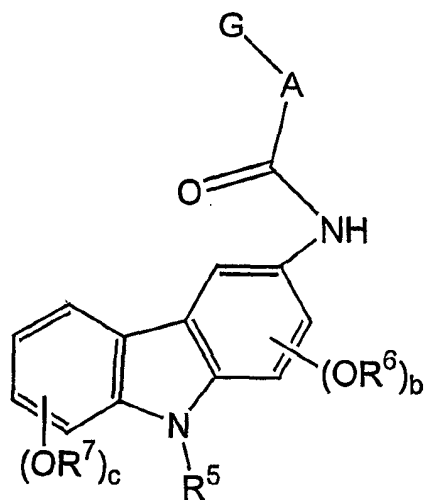


(III)

5

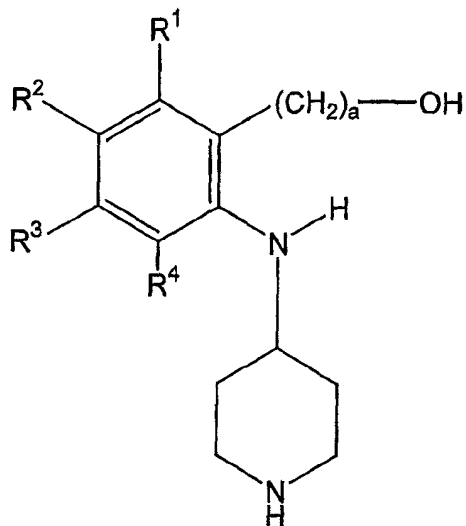
其中 A 具有权利要求1-15的一项或多项所述的含义， F 表示卤素，优选氯，羟基或 O -酰基和 G 表示卤素，优选氯，在适当的反应介质中并且优选在至少一种碱和/或至少一种辅助试剂的存在下反应，并且是由此得到的通式(IV)的化合物

10



(IV),

其中A, G, R⁵, R⁶和R⁷, b和c具有上述定义的含义, 与至少一种通式(V)的哌啶化合物和/或其盐, 优选盐酸盐,



(V),

5

其中R¹-R⁴和a具有权利要求1-15的一项或多项所述的含义, 在适当反应介质中, 任选地在至少一种碱和/或至少一种辅助试剂的存在下反应。

17. 制备权利要求1-15的1, 4-二取代哌啶化合物的生理可接受盐的方法, 其特征在于至少一种通式(I)的化合物与至少一种酸, 优选无机或有机酸, 适宜在适当反应介质的存在下反应。

18. 制备权利要求1-15的1, 4-二取代哌啶化合物的生理可接受盐的方法, 其特征在于至少一种具有酸性基团的通式(I)的化合物与至少一种碱反应, 优选在适当反应介质的存在下反应。

19. 含有至少一种权利要求1-15任一项的1, 4-二取代哌啶化合物和任选一种或多种药学可接受辅剂的药物。

20. 权利要求19的药物, 该药物用于调节食欲, 用于调节体重, 用于预防和/或治疗与食物摄取有关的疾病, 优选选自肥胖, 厌食, 恶病质, 食欲过盛和/或糖尿病(特别是(II)型糖尿病)。

21. 权利要求19的药物, 该药物用于改善认识力(增强认知); 用于预防和/或治疗外周神经系统的疾病; 用于预防和/或治疗中枢神经系统的疾病; 用于预防和/或治疗关节炎; 用于预防和/或治疗癫痫; 用于预防和/或治疗焦虑; 用于预防和/或治疗抑郁; 用于预防和/或治疗认知障碍, 优选记忆障碍; 用于预防和/或治疗心血管疾病; 用于预防和/或治疗疼痛; 用于预防和/或治疗高血压症状; 用于预防和/或治疗炎性疾病; 用于预防和/或治疗免疫疾病; 用于预防和/或治疗恐慌发作和/或用于预防和/或治疗双极性障碍。

22. 至少一种权利要求1-15任一项的1, 4-二取代哌啶化合物用于制备一种药物的应用, 该药物用于调节食欲, 用于调节体重, 用于预防和/或治疗与食物摄取有关的疾病, 优选选自肥胖, 厌食, 恶病质, 食欲过盛和糖尿病(特别是(II)型糖尿病)。

23. 至少一种权利要求1-15任一项的1, 4-二取代哌啶化合物用于制备药物的应用, 该药物用于改善认识力(增强认知); 用于预防和/或治疗外周神经系统的疾病; 用于预防和/或治疗中枢神经系统的疾病; 用于预防和/或治疗关节炎; 用于预防和/或治疗癫痫; 用于预防和/或治疗焦虑; 用于预防和/或治疗抑郁; 用于预防和/或治疗认知障碍, 优选记忆障碍; 用于预防和/或治疗心血管疾病; 用于预防和/或治疗疼痛; 用于预防和/或治疗高血压症状; 用于预防和/或治疗炎性疾病; 用于预防和/或治疗免疫疾病; 用于预防和/或治疗恐慌发作和用于预防和/或治疗双极性障碍。

作为神经肽Y5 (NPY5) 配体用于肥胖的治疗的2- '4-(2-羟
基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基↓-N-(9H-吡
唑-3-基)-乙酰胺衍生物和有关化合物

5

本发明涉及涉及通式 (I) 的1, 4-二取代哌啶化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物及其在制备用于治疗人体和动物的药物中的应用。

神经肽Y (NPY), 首次是从猪脑提取物分离得到的 (Tatemoto等. Nature 1982, 296, 659), 它是属于胰腺多肽家族的36-氨基酸肽, 并且是一种在脑内和中枢神经系统内最丰富的肽。若干研究指出NPY在认知功能调节中, 例如记忆 (Flood J. F. 等 Brain Res. 1987, 421, 280; Redrobe J. P. 等. Brain Res. 1999, 848, 153), 并在焦虑 (Heilig M. 等. Reg. Peptides 1992, 41, 61) 和抑郁 (Heilig M. 等 Eur. J. Pharmacol. 1988, 147, 465) 中发挥重要作用。

此外, NPY还分散在外周洗脱并且某些研究提出它参与高血压 (Michel M. C等 J. Hypertens. 1995, 13, 385), 和镇痛 (Gehlert D. R. Life Sci. 1994, 55, 551) 过程。

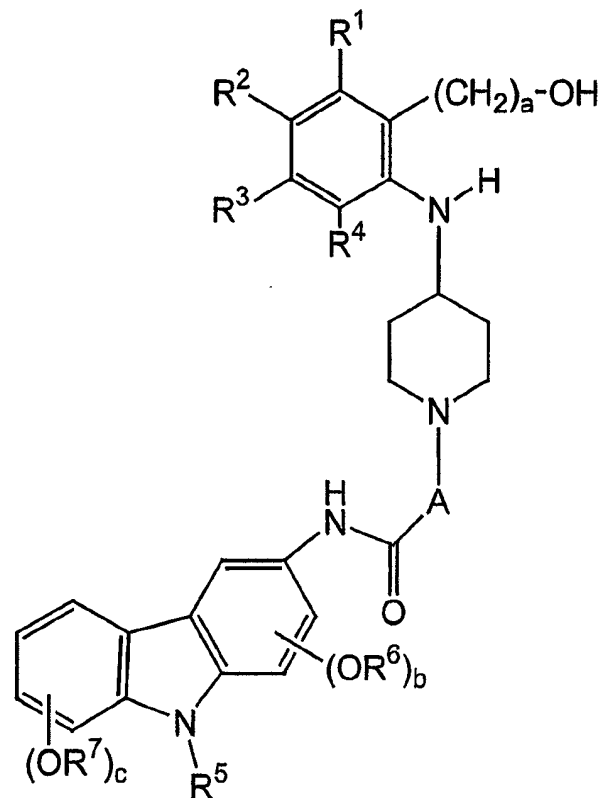
组成NPY结合受体的内源性蛋白质已经被广泛研究。若干种已经被克隆和表达。目前, 称作Y1-Y6的6种受体亚型已经被识别 (Hisplkind P. A. 等. Annu. Rep. Med Chem. 1996, 31, 1; Grundemar L. 等. TIPS Reviews. , 15, 153, 1994)。各个NPY受体亚型一般与不同的生物活性有关。

最新鉴定的受体是Y5 (Hu等. J. Biol. Chem. 1996, 271, 26315)。由于存在大量证据显示Y5受体与其他受体亚型相比具有独特的药理学性质, 人们开始希望Y5受体可以成为治疗食物摄取相关疾病如肥胖的适当靶向。这种看法已经改变并且现在在本领域技术人员的普遍意见是Y5受体一般不适合用于治疗食物摄取相关疾病例如肥胖。这种观念上的变化可能归因于对NPY-5受体具有亲和力的受试化合物在口服时没有活性的事实, 参见Current Opinion in Investigational Drugs 2003, 4, 1198; 糖尿病 Vol. 51, August 2002, 2441和International Journal of 肥胖 2004, 28, 628。

所以，本发明的一个目的是提供特别适合作为药物中的活性物质的新化合物，优选在调节神经肽Y受体的药物中，特别优选神经肽Y5 (NPY5) 受体的，新化合物用于调节食物摄取并用于预防和/或治疗食物摄取相关疾病例如肥胖，厌食，恶病质，食欲过盛或II (非胰岛素依赖性) 糖尿病。

令人惊奇地，已经发现下列的通式 (I) 的1,4-二取代哌啶化合物对神经肽Y受体，特别是对神经肽Y5 (NPY5) 受体具有亲和力。此外，惊奇地发现本发明的化合物具有明显的食欲抑制作用。

所以，本发明的一个方面中涉及通式 (I) 的1,4-二取代哌啶化合物，



其中

15 a表示0, 1, 2, 3或4,

b表示0, 1, 2或3,

c表示0, 1, 2, 3或4,

R¹, R², R³, R⁴各自独立选自氢; 卤素; -CN; -NO₂; -OR⁸; 直链或支链、

饱和或不饱和的任选至少一取代脂族基团；饱和或不饱和、任选至少一取代、任选含有至少一个杂原子作为环成员的脂环族基团，其可以经亚烷基键合；或任选至少一取代的芳基-或杂芳基基团，其可以经亚烷基键合和/或其可以与任选至少一取代的、饱和或不饱和单-或双环环系缩合，

5 R^5 表示氢，直链或支链，饱和或不饱和的任选至少一取代脂族基团，或饱和或不饱和的任选至少一取代脂环族基团，

R^6 ， R^7 和 R^8 ，相同或不同，各自表示氢或前药-部分，

A表示 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 基团，

10 任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物，或分别是盐，优选其生理可接受盐，或相应溶剂化物。

优选上述通式(I)的1,4-二取代吡啶化合物，其中

15 a表示0, 1, 2, 3或4，

b表示0, 1, 2或3，

c表示0, 1, 2, 3或4，

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 各自独立选自H；F；Cl；Br； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^8$ ；直链或支链，饱和或不饱和，任选至少一取代C1-6-脂族基团；饱和或不饱和，

20 任选至少一取代的、任选含有至少一个杂原子作为环成员的 C_{3-8} 脂环族基团，其可以经 C_{1-3} 亚烷基键合；或任选至少一取代的芳基-或杂芳基，它可以经 C_{1-3} 亚烷基键合和/或可以与任选至少一取代的饱和或不饱和单-或双环环系缩合，

25 R^5 表示氢，直链或支链，饱和或不饱和，任选至少一取代的C1-6脂族基团，或饱和或不饱和的任选至少一取代 C_{3-8} 脂环族基团，

R^6 ， R^7 和 R^8 ，相同或不同，各自表示氢或前药-部分，

A表示 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 基团，任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物，或分

30 别是盐，优选其生理可接受盐，或相应溶剂化物。

本发明意义上的前药部分是在体内能够生成通式I的化合物的药学生活性代谢产物的部分。

适当的前药部分、其制备方法、其引入到起始化合物中得到得到上述定义通式I的化合物的方法以及测定体内形成的代谢物的方法是本领域技术人员已知的，例如从Krogsgaard-Larsen的教科书上，Povl, "A textbook of drug design and development" Harwood Academic (ISBN 3-7186-5100-9) 和从Bernard Testa和Joachim B. Mayer, "Hydrolysis in drug and prodrug metabolism: Chemistry, biochemistry and enzymology, Wiley-VCH, 2003, Weinheim (ISBN-3-906390-25-X) 的教科书中。文献内容的相关部分由此引入作为参考并且构成本说明书的一部分。

10 本发明的单-或双环环系是指单-或双环烃环系，其可以是饱和，不饱和或芳族。如果该环系是双环，其不同的环分别可以具有不同的饱和程度，即可以是饱和、不饱和或芳族的。任选地，单-或双环环系的各环可以含有一个或多个杂原子作为环成员，它们可以相同或不同并且可以优选选自：N，O，S和P，更优选选自N，O和S。该单-或双环环系可以优选含有0，1，2或3个选自上述基团的杂原子，优选它含有0或1个选自上述基团的杂原子。

单-或双环环系的环优选为5-或6-员环。

本领域技术人员理解，术语"缩合"是指缩合的环共享一个以上的原子。术语"成环"或"稠合"还可以用于此类的键合。

20 如果一种或多种的残基 R^1 - R^5 表示脂族基团，它被一个或多个取代基取代，除非另外定义，这些取代基各自可以优选选自羟基，卤素，支链或直链 C_{1-4} -烷氧基，支链或直链 C_{1-4} 全氟烷氧基，支链或直链 C_{1-4} -全氟烷基，氨基，羧基，酰氨基，氰基，硝基， $-SO_2NH_2$ ， $-CO-C_{1-4}$ -烷基， $-SO-C_{1-4}$ -烷基， $-SO_2-C_{1-4}$ -烷基， $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -烷基，其中该 C_{1-4} -烷基在各种情况中可以是支链或直链，未取代或至少一取代的苯基或萘基和未取代或至少一取代的呋喃基-，噻吩基-，吡咯基-，咪唑基-，吡唑基-，吡啶基-，嘧啶基-，喹啉基-和异喹啉基，更优选选自羟基，F，Cl，Br，甲氧基，乙氧基， CF_3 和未取代苯基。如果任一这些取代基本身是至少一取代的，则该取代基可以优选选自F，Cl，甲基和甲氧基。

25 优选该取代烷基可以被1，2，3，4或5个，更优选被1，2或3上述取代基取代。

如果一个或多个基团 R^1 - R^5 表示或含有脂环族基团，它被一个或多

个取代基取代, 除非另外定义, 这些取代基分别可以优选选自羟基, 卤素, 支链或直链 C_{1-4} -烷基, 支链或直链 C_{1-4} -烷氧基, 支链或直链 C_{1-4} 全氟烷氧基, 苯氧基, 苯甲酰基, 环己基, 支链或直链 C_{1-4} -全氟烷基, $-NR^A R^B$ 其中 R^A , R^B 分别独立选自H, 支链或直链 C_{1-4} -烷基-基团, $-\text{CH}_2-$
 5 CH_2-OH 和苯基, 羧基, 酰氨基, 氰基, 硝基, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{CO}-\text{OC}_{1-4}$ -烷基, $-\text{SO}-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{SO}_2-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{NH}-\text{SO}_2-C_{1-4}$ -烷基, 其中 C_{1-4} -烷基在各种情况中可以是支链或直链, 未取代或至少一取代的苯基或萘基和未取代或至少一取代的咪唑基-, 噻吩基-, 吡咯基-, 咪唑基-, 吡唑基-, 吡啶基-, 嘧啶基-, 喹啉基-和异喹啉基, 更优选
 10 选自羟基, F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 苯甲酰基, 苯氧基, 环己基, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{OCH}_3$, $-NR^A R^B$ 其中 R^A , R^B 分别独立选自H, 支链或直链 C_{1-4} -烷基-, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 和苯基, 和未取代苯基。如果任一这些取代基本身至少一取代的, 则该取代基可以优选选自F, Cl, 甲基和甲氧基。优选该取代的脂环族基团可以被1, 2, 3, 4或5
 15 个, 更优选被1, 2或3个上述取代基取代。

如果一个或多个基团 R^1-R^4 含有单-或双环环系, 它被一个或多个取代基取代, 除非另外定义, 这些取代基各自可以优选选自羟基, 卤素, 支链或直链 C_{1-4} -烷基, 支链或直链 C_{1-4} -烷氧基, 支链或直链 C_{1-4} -全氟烷氧基, 支链或直链 C_{1-4} -全氟烷基, 氨基, 羧基, 酰氨基, 氰基, 酮
 20 基, 硝基, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{SO}-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{SO}_2-C_{1-4}$ -烷基, $-\text{NH}-\text{SO}_2-C_{1-4}$ -烷基, 其中 C_{1-4} -烷基可以是支链或直链, 未取代或至少一取代的苯基或萘基和未取代或至少一取代咪唑基-, 噻吩基-, 吡咯基-, 咪唑基-, 吡唑基-, 吡啶基-, 嘧啶基-, 喹啉基-和异喹啉基, 更优选选自羟基, F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , 酮基
 25 ($=\text{O}$), 氰基和未取代苯基。如果任一这些取代基本身至少一-取代, 该取代基可以优选选自F, Cl, 甲基和甲氧基。优选该取代的单-或双环环系可以被1, 2, 3, 4或5个, 更优选被1, 2或3的上述取代基取代。

如果一个或多个基团 R^1-R^4 表示或含有芳基, 它被一个或多个取代基取代, 除非另外定义, 这些取代基各自可以优选选自羟基, 卤素, 支
 30 链或直链 C_{1-4} -烷氧基, 支链或直链 C_{1-4} -烷基, 支链或直链 C_{1-4} 全氟烷氧基, 未取代或至少一取代苯氧基, 未取代或至少一取代的苯甲酰基, 环己基, 支链或直链 C_{1-4} -全氟烷基, $\text{NR}^A \text{R}^B$ 其中 R^A , R^B 分别独立选自H, 支

链或直链 C_{1-4} -烷基-, $-CH_2-CH_2-OH$ 和苯基, 羧基, 酰氨基, 氰基, $-C(H)(OH)(\text{苯基})$, $-C(H)(OH)(CH_3)$, 硝基, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -烷基, $-CO-OC_{1-4}$ -烷基, $-SO-C_{1-4}$ -烷基, $-SO_2-C_{1-4}$ -烷基, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -烷基, 其中 C_{1-4} -烷基可以是支链或直链, 未取代或至少一-取代的苯基或萘基
 5 和未取代或至少一-取代的呋喃基-, 噻吩基-, 吡咯基-, 咪唑基-, 吡唑基-, 吡啶基-, 嘧啶基-, 喹啉基-和异喹啉基, 更优选选自羟基, F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 未取代或至少一-取代的苯甲酰基, 未取代或至少一-取代 苯氧基, 环己基, CF_3 , $-C(H)(OH)(\text{苯基})$, $-C(H)(OH)(CH_3)$, $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^A R^B$ 其中
 10 R^A, R^B 分别独立选自H, 支链或直链 C_{1-4} -烷基-, $-CH_2-CH_2-OH$ 和苯基, 和未取代苯基。如果任一这些取代基本身至少一-取代的, 则该取代基可以优选选自F, Cl, 甲基和甲氧基。优选该取代的脂环族基团可以被1, 2, 3, 4或5个, 更优选被1, 2或3个上述取代基取代。

如果一个或多个基团 R^1-R^4 表示或含有杂芳基, 它含有一个或多个
 15 杂原子作为环成员, 除非另外定义, 这些取代基各自可以优选选自羟基, 卤素, 支链或直链 C_{1-4} -烷氧基, 支链或直链 C_{1-4} -烷基, 支链或直链 C_{1-4} 全氟烷氧基, 未取代或至少一-取代的苯氧基, 未取代或至少一-取代的苯甲酰基, 环己基, 支链或直链 C_{1-4} -全氟烷基, $NR^A R^B$ 其中 R^A, R^B 分别独立选自H, 支链或直链 C_{1-4} -烷基-, $-CH_2-CH_2-OH$ 和苯基, 羧基, 酰
 20 氨基, 氰基, $-C(H)(OH)(\text{苯基})$, $-C(H)(OH)(CH_3)$, 硝基, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -烷基, $-CO-OC_{1-4}$ -烷基, $-SO-C_{1-4}$ -烷基, $-SO_2-C_{1-4}$ -烷基, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -烷基, 其中 C_{1-4} -烷基可以是支链或直链, 未取代或至少一-取代的苯基或萘基和未取代或至少一-取代的呋喃基-, 噻吩基-, 吡咯基-, 咪唑基-, 吡唑基-, 吡啶基-, 嘧啶基-, 喹啉基-和异喹啉基, 更
 25 优选选自羟基, F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 未取代或至少一-取代 苯甲酰基, 未取代或至少一-取代 苯氧基, 环己基, CF_3 , $-C(H)(OH)(\text{苯基})$, $-C(H)(OH)(CH_3)$, $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^A R^B$ 其中 R^A, R^B 分别独立选自H, 支链或直链 C_{1-4} -烷基-, $-CH_2-CH_2-OH$ 和苯基, 和未取代苯基。如果任一这些取代基本身至少一-取代的, 则该取代基
 30 可以优选选自F, Cl, 甲基和甲氧基。优选该取代的脂环族基团可以被1, 2, 3, 4或5个, 更优选被1, 2或3个上述取代基取代。

本发明的亚烷基可以优选选自: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 和 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

如果一个或多个基团 $\text{R}^1\text{-R}^5$ 表示或含有脂环基, 它含有一个或多个杂原子作为环成员, 除非另外定义, 各个这些杂原子可以优选选自N, O, S和P, 更优选选自N, O和S。该脂环基可以优选含有0, 1, 2或3个选自上述基团的杂原子, 优选含有选自上述基团的0或1个选自上述基团的杂原子。

如果一个或多个基团 $\text{R}^1\text{-R}^4$ 表示或含有杂芳基, 它含有一个或多个杂原子作为环成员, 除非另外定义, 各个这些杂原子可以优选选自N, O, S和P, 更优选选自N, O和S。该脂环基可以优选含有0, 1, 2或3个选自上述基团的杂原子, 优选含有选自上述基团的1或2个选自上述基团的杂原子。

优选是通式(I)的化合物, 其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 分别独立选自H; F; Cl; Br; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^8$; 直链或支链的任选至少一取代的 C_{1-4} -烷基, 饱和的任选至少一取代、任选地含有至少一个杂原子作为环成员的 C_5 -或 C_6 -脂环族基团, 它可以经任选至少一取代的 C_1 -或 C_2 -亚烷基键合;

更优选 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 分别独立选自H; F; Cl; Br; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; OR^8 ; 环戊基和环己基;

更优选 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 分别独立选自H; F; Cl; Br, CH_3 和 OR^8 和 $\text{R}^5\text{-R}^8$, A, a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或分别是盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物s,。

还优选是通式(I)的化合物, 其中 R^5 表示H或直链或支链 C_{1-6} 烷基,

更优选 R^5 表示H或烷基, 该烷基选自甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基和 $\text{R}^1\text{-R}^4, \text{R}^6\text{-R}^8, \text{A}, \text{a}, \text{b}$ 和 c 具有上述含有, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或分别是其, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式(I)的化合物, 其中 R^6 , R^7 和 R^8 相同或不同, 各自表示H或前药-部分, 选自基团:

直链或支链 C_{1-3} -烷基,

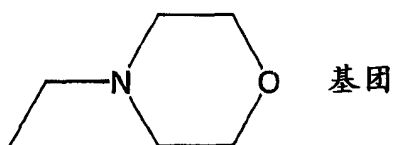
$P(=O)(OR^9)_2$ 基团, 其中 R^9 表示直链或支链 C_{1-4} -烷基,

5 $-(C=O)-O-R^{10}$ 基团, 其中 R^{10} 表示直链或支链 C_{1-5} -烷基,

$-(C=O)-NH-R^{11}$ 基团, 其中 R^{11} 表示苯基, 它是被直链或支链 C_{1-3} 烷基--取代,

$-(C=O)-R^{12}$ 基团, 其中 R^{12} 表示苯基, 它被 $-O-(C=O)-C_{1-3}$ -烷基, $-CH_2-N(C_{1-4}-烷基)_2$ 或下式基团--取代

10



和 R^1-R^5 , A, a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或
15 分别是其盐, 优选生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式(I)的化合物, 其中 R^6 , R^7 和 R^8 相同或不同, 各自表示H或前药-部分选自

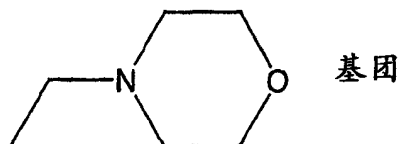
直链或支链 C_{1-3} -烷基,

$P(=O)(OR^9)_2$, 其中 R^9 表示甲基或乙基,

20 $-(C=O)-O-R$, 其中 R^{10} 表示烷基, 选自甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丙基, 异丙基, 仲丁基和叔丁基,

$-(C=O)-NH-R^{11}$, 其中 R^{11} 表示苯基, 它被甲基或乙基--取代,

$-(C=O)-R^{12}$, 其中 R^{12} 表示苯基, 它被 $-O-(C=O)-C_{1-3}$ -烷基在邻位--取代或被 $-CH_2-N(C_{1-4}-烷基)_2$ 在间位或对位取代或被下式基团在间位和对
25 位取代



和 R^1-R^5 , A, a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或
5 分别是其盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式(I)的化合物, 其中 R^6 , R^7 和 R^8 , 各自表示氢和 R^1-R^5 , A, a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或分别是其盐,
10 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式(I)的化合物, 其中A表示 $-CH_2-$ 和 R^1-R^4 , R^5 , R^6-R^8 , a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或盐, 优选其生理可
15 接受盐, 或相应溶剂化物s。

还优选是通式(I)的化合物, 其中a表示1, 2或3, 更优选1或2, 更优选1并且 R^1-R^4 , R^5 , R^6-R^8 , A, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和
20 比例的混和物, 或分别是盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式(I)的化合物, 其中b表示0, 1或2, 更优选0或1和 R^1-R^4 , R^5 , R^5-R^8 , A, a和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物,
25 或盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

也优选是通式(I)的化合物, 其中c表示0, 1或2, 优选0或1和 R^1-R^4 , R^5 , R^6-R^8 , A, a和b具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或

盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

也优选是通式 (I) 的化合物, 其中取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的至少一个表示 $-OR^8$ 并且 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的其他取代基和 R^5 , R^6-R^8 , A, a, b和c具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式 (I) 的化合物, 其中取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的一个或两个表示 $-OR^8$ 并且 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的其余取代基和 R^5 , R^6-R^8 , A, a和b具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

还优选是通式 (I) 的化合物, 其中取代基 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的一个或两个表示 $-OR^8$ 和b和c分别表示0, 更优选 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 之一表示 $-OR^8$ 和b和c分别表示0, 并且在各种情况中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 的其他基团和 R^5 , R^6-R^8 , A和a具有上述含义, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物, 或盐, 优选其生理可接受盐, 或相应溶剂化物。

更优选是通式 (I) 的1, 4-二取代哌啶化合物选自:

[1] 2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[2] 2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[3] 2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

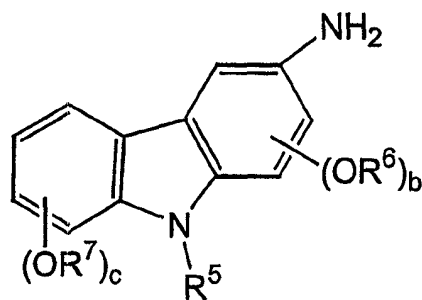
[4] 2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[5] 2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺,

[6] 2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-

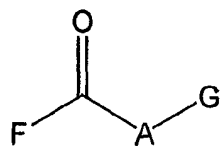
- 9H-咔唑-3-基)-乙酰胺,
 [7] 2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-
 9H-咔唑-3-基)-乙酰胺, 和
 [8] 2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-
 5 9H-咔唑-3-基)-乙酰胺。

在本发明的另一方面中还提供一种制备通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物的方法, 其中至少一种通式(II)的化合物,



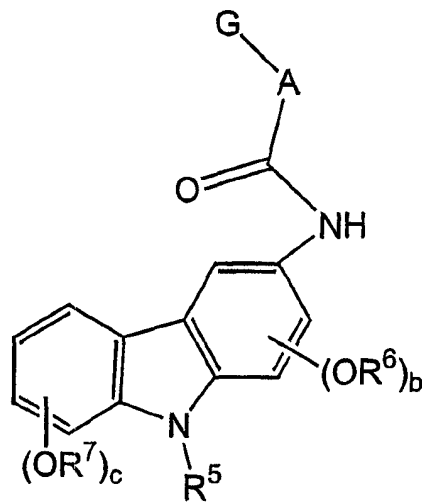
(II),

- 10 其中 R^5 , R^6 和 R^7 , b 和 c 具有上述含义; 与至少一种通式(III)的化合物,



(III)

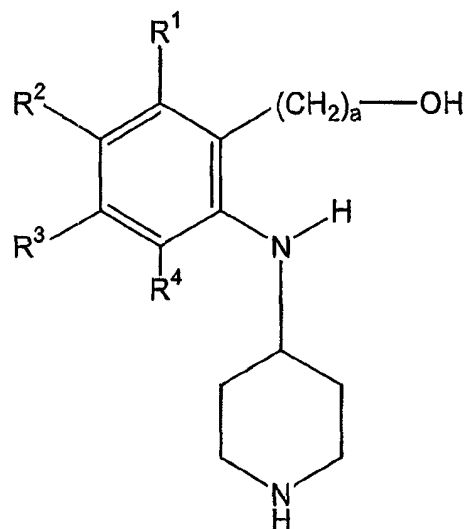
- 其中A具有上述含有, F表示卤素, 优选氯, 羟基或O-酰基和G表示卤素, 优选氯, 在适当的反应介质中并且优选在至少一种碱和/或至少一种辅
 15 剂的存在下反应, 并且反应由此得到的通式(IV)的化合物



(IV),

其中A, G, R⁵, R⁶和R⁷, b和c具有上述含义, 与至少一种通式(V)的哌啶化合物和/或盐, 优选其盐酸盐,

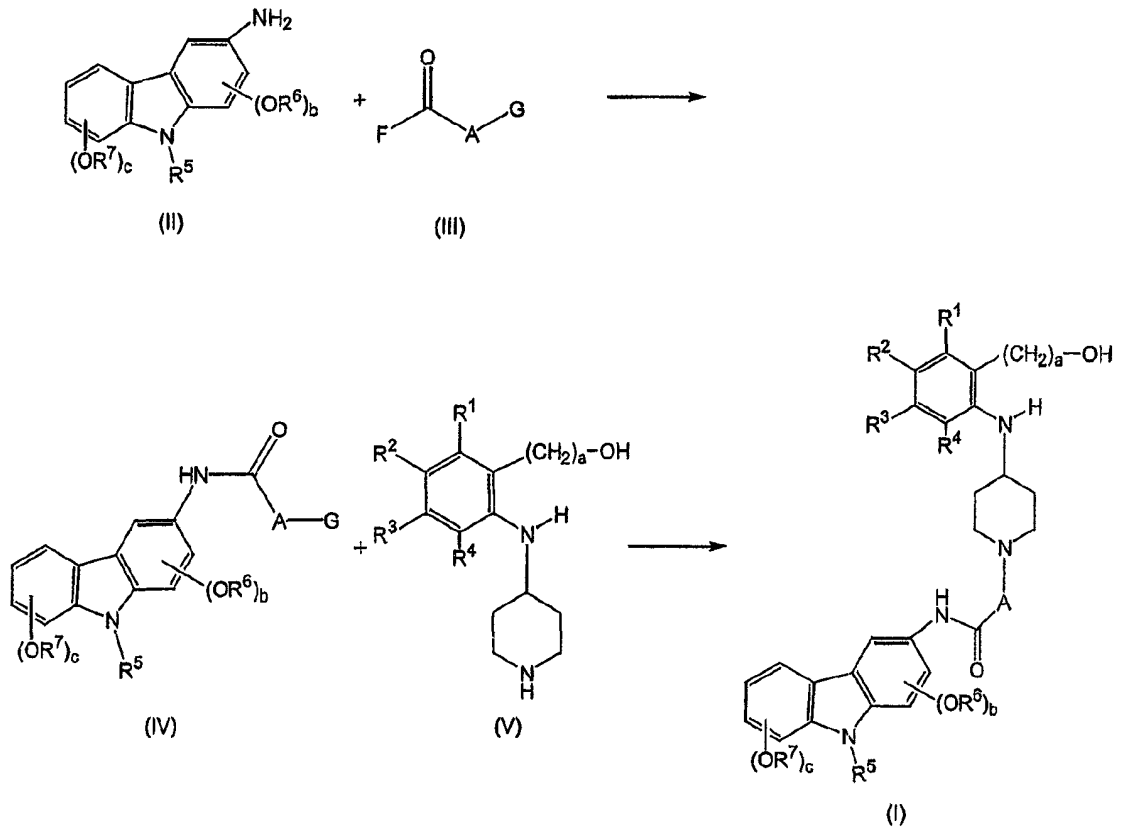
5



(V),

其中R¹-R⁴和具有上述含义, 在适当反应介质中反应, 任选地在至少一种碱和/或至少一种辅剂存在下进行, 得到通式(I)的化合物, 其中R¹-R⁷, A, a, b和c具有上述含义。

10 根据本发明, 该方法可以作为实例提供下列反应路线1来举例说明:
路线1:



其中R¹-R⁷, A, a, b和c具有上述含义。

适当的反应介质是例如有机溶剂，例如醚类，优选乙醚，二恶烷，
 5 四氢呋喃，二甲基二醇醚，或醇类，例如甲醇，乙醇，丙醇，异丙醇，
 丁醇，异丁醇，叔丁醇，或烃类，优选苯，甲苯，二甲苯，己烷，环
 己烷，石油醚，或卤代烃，例如二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二
 氯化碳，三氯乙烯，氯苯或/和其他溶剂，优选包括乙酸乙酯，三乙胺，
 吡啶，二甲基亚砷，二甲基甲酰胺，六甲基磷酰胺，乙腈，丙酮或硝
 10 基甲烷。还可以使用一种或多种上述溶剂的混和物。

本发明方法中可以使用的碱一般是有机或无机碱，优选碱金属氢氧
 化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾，或得自其他金属例如氢氧化钡或不
 同的碳酸盐，优选碳酸钾，碳酸钠，碳酸钙，或醇化物，例如甲醇钠，
 甲醇钾，乙醇钠，甲醇钾，乙醇钾或叔丁醇钾，或有机胺类，优选三
 15 乙胺，二丙级乙基胺或杂环类，例如1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷，
 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯吡啶，二氨基吡啶，二甲基氨基
 吡啶，甲基哌啶或吗啉。也可以使用碱金属及其氢化物，例如钠或其
 氢化物，例如氢化钠。基于上述一种或多种碱的化合物也可以采用。

适当时，上述碱可以在所述方法中用在辅助试剂。其他适宜上述反应的试剂是，例如，脱水试剂如碳二亚胺类，例如二异丙基碳二亚胺，环己基碳二亚胺或N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐，或羰基化合物，例如羰基二咪唑或如异丁基氯甲酸酯或甲磺酰氯的化合物。这些试剂的用量一般相对于1mol相应反应物来说为0.5-0.5mol。这些碱的用量一般相对于1mol相应反应物来说是0.05-0.10mol。

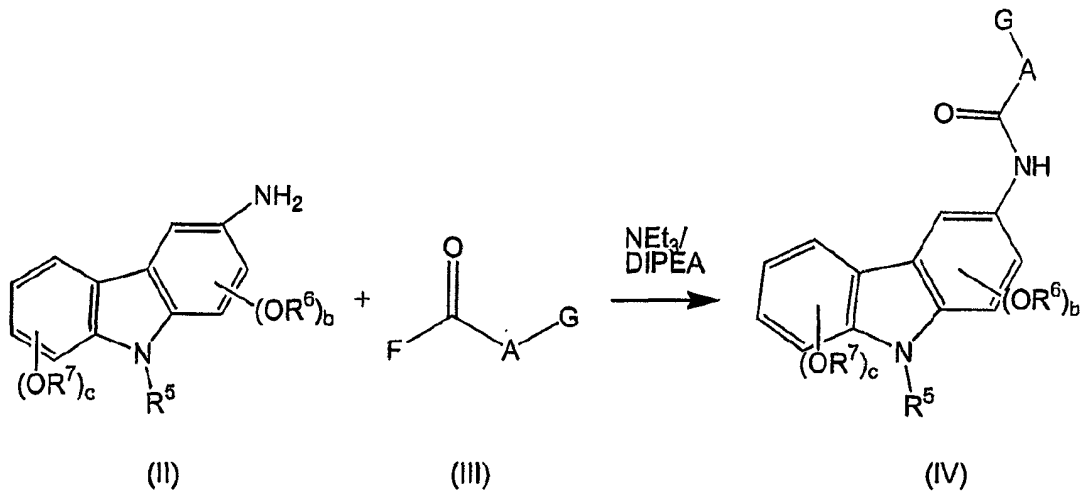
在某些所述合成反应的过程中或者在制备通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物的过程中，试剂的敏感基团的保护可以是必要的和/或理想的。通过文献中所述的方法采用常规保护基可以实现，例如在Protective groups in 有机Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in 有机Chemistry, JohnWiley & Sons, 1991。

通过本领域技术人员熟知的方式可以很方便地脱除保护基。文献内容的各补发在此引入作为参考并且构成本说明书的一部分。

通式(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物或者商购或可以按照本领域技术人员已知的方法制备。通式(IV)和(V)的化合物生成通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物的反应也可以通过本领域技术人员已知的常规方法实现。

通式(IV)的化合物是商购或可以理由本领域技术人员已知的常规方法制备。特别是，通式(II)的化合物可以预氯乙酰氯或通式(III)的各化合物在有机反应介质，优选二氯甲烷和碱，优选三乙胺和/或二异丙基乙基胺的存在下按照路线2反应。

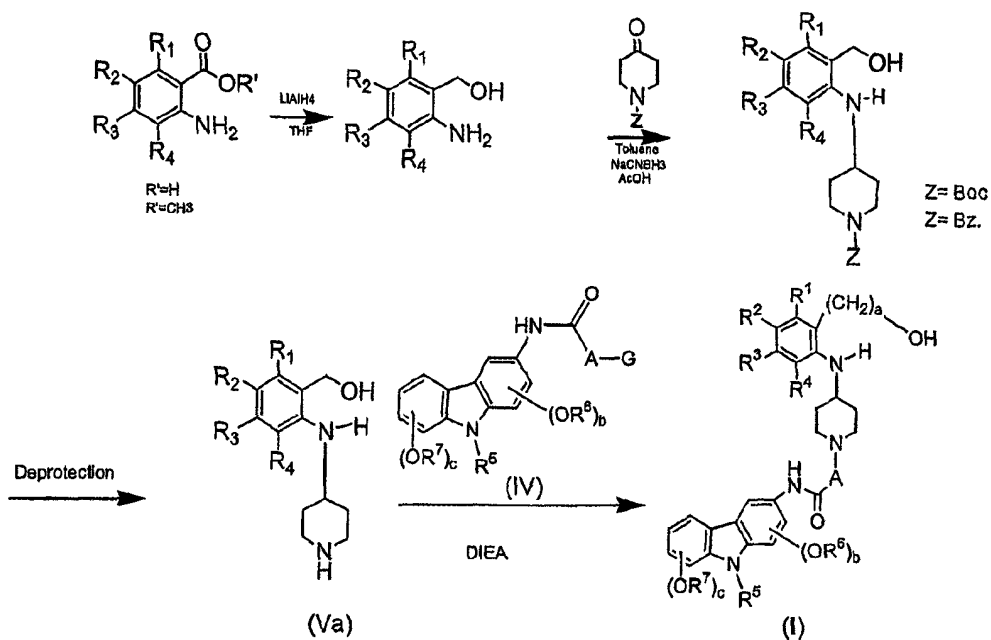
路线2:



DIEA = 二异丙基乙基胺

- 5 其中R¹-R⁴具有上述含义的通式(Va)化合物的制备及其用于制备通式(I)的化合物的应用如下面的路线3举例说明:

路线3



- 10 DIEA = 二异丙基乙基胺, Boc = 叔丁氧基羰基, Bz = 苄氧基羰基

本发明的另一方面还提供一种制备通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物的盐的方法,其中至少一种通式(I)的化合物与无机和/或有机酸,

优选在适当反应介质的存在下反应。适当的反应介质如上所述。适当的无机酸是例如盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸，硝酸，适当的有机酸是例如柠檬酸，马来酸，富马酸，酒石酸，或其衍生物，例如p-甲苯磺酸，甲磺酸或樟脑磺酸。

- 5 本发明的另一发明还提供一种制备通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物的盐的方法，其中至少一种具有至少一个酸性基团的通式(I)化合物与一种或多种适当的碱反应，优选在适当反应介质的存在下进行。适当的碱是例如氢氧化物，碳酸盐或醇化物，它包括适当的阳离子，衍生自碱金属、碱土金属或有机阳离子，例如 $[\text{NH}_n\text{R}'_n]^+$ ，其中n是0, 1, 2, 10 3或4和R表示支链或非支链 C_{1-4} -烷基。

通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物、或相应立体异构体或相应盐的溶剂化物，优选水合物也可以通过本领域技术人员已知标准方法获得。

- 15 如果通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物得到的是立体异构体的混合物的形式，特别是对映异构体或非对映异构体，该混合物可以通过本领域技术人员已知的方法分离，例如色谱法或用手性试剂结晶。

如果需要，通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物或相应立体异构体或相应盐，或相应溶剂化物各自的纯化和分离，可以通过本领域技术人员已知的常规方法进行，例如色谱方法或重结晶。

- 20 通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物、其立体异构体或各自的盐或溶剂化物是毒理学上可接受的，所以适合作为制备药物的药学活性物质。

- 25 令人惊奇地，发现通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物对神经肽Y受体，特别是对神经肽Y5(NPY5)受体具有亲和力。此外，惊奇地发现，如果口服或非肠道给药，本发明的化合物在大鼠中具有显著的食欲抑制作用。特别惊奇地是，如果经口服给药，通式(I)的化合物是药理学活性的。

- 30 所以本发明提供一种含有至少一种通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物的药物，该化合物任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或是其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物，或分别是其生理可接受盐或溶剂化物，并且任选地含有一种或多种药学可接受辅

剂。

此外，本发明还提供一种药物组合物，其含有至少一种通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物，任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或是其至少两种立体异构体、
5 优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物的形式，或分别是其生理可接受盐或溶剂化物，并且任选地含有一种或多种药学可接受辅剂，其不一定配制在药物中。

优选该药物适用于神经肽Y受体，优选神经肽Y5 (NPY5)受体的调节，用于调节食欲，用于调节体重，用于预防和/或治疗与食物摄取有关的疾病，优选选自：肥胖，厌食，恶病质，食欲过盛，糖尿病(特别是(II)型糖尿病)，用于改善认知(增强认知)；作用于预防和/或治疗外周神经系统的疾病；用于预防和/或治疗中枢神经系统的疾病；用于预防和/或治疗关节炎；用于预防和/或治疗癫痫；用于预防和/或治疗焦虑；用于预防和/或治疗抑郁；用于预防和/或治疗认知障碍，更优选
10 记忆障碍；用于预防和/或治疗心血管疾病；用于预防和/或治疗疼痛；用于预防和/或治疗高血压症状；用于预防和/或治疗炎性疾病；用于预防和/或治疗免疫疾病；用于预防和/或治疗恐慌发作；和用于预防和/或治疗双极性障碍。

本发明还提供至少一种通式(I)的1,4-二取代哌啶化合物，任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或是其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物的形式，或分别是其生理可接受盐或溶剂化物，在制备药物中的应用，该药物用于调节神经肽Y受体，优选神经肽Y5 (NPY5)受体，用于调节食欲，用于调节体重，用于预防和/或治疗与食物摄取有关的疾病，优选选自肥胖，厌食，恶病质，食欲过盛，糖尿病(特别是(II)型糖尿病)，用于改善认识力(增强认知)；用于预防和/或治疗外周神经系统的疾病；用于预防和/或治疗中枢神经系统的疾病；用于预防和/或治疗关节炎；用于预防和/或治疗癫痫；用于预防和/或治疗焦虑；用于预防和/或治疗抑郁；用于预防和/或治疗认知
25 障碍，优选记忆障碍；用于预防和/或治疗心血管疾病；用于预防和/或治疗疼痛；用于预防和/或治疗高血压症状；用于预防和/或治疗炎性疾病；用于预防和/或治疗免疫疾病；用于预防和/或治疗恐慌发作；
30

和用于预防和/或治疗双极性障碍。

本发明的药物特别适合于施用给哺乳动物，该药物可以对所有年龄患者给药，儿童、青少年、成年人。药物的组成可以根据给药途径而改变。

5 相应药物组合物和配制的药物的制备可以通过本领域已知的常规方法来完成，例如，根据"Pharmaceutics:The Science of Dosage Forms"，第二版，Aulton, M. E. (ED.Churchill Livingstone, Edinburgh (2002)); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"，第二版，Swarbrick, J. 和Boylan, J. C. (Eds.),
10 Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics"，第四版，Banker G. S.和Rhodes C. T. (Eds.)Marcel Dekker, inc. New York (2002)，和"The Theory和Practice of Industrial Pharmacy"，LachmanL., Lieberman H. 和Kanig J. (Eds.)，Lea & Febiger, Philadelphia (1986)的内容。每篇文献的内容作为参考并且是本申请
15 内容的一部分。

除了至少一种通式(I)的化合物，任选地是其立体异构体之一的形式，优选对映异构体或非对映异构体，其外消旋体或是其至少两种立体异构体、优选对映异构体或非对映异构体的任意混和比例的混和物的形式，或分别是其生理可接受盐或溶剂化物以外，药物组合物以及
20 本发明制备的配制药物含有本领域已知的其他常规辅助物质，优选赋形剂，填充剂，溶剂，稀释剂，染料，包衣剂，骨架成形剂和/或粘合剂。

本领域技术人员还已知，辅助物质及其量的选择取决于所用的给药途径，例如，直肠，静脉内，腹膜内，肌肉内，鼻内，口服，经颊或
25 局部。

适合口服给药的药物是，例如，片剂，包衣片，胶囊或微粒，优选颗粒剂或丸剂，任选地压缩为片剂，填充到胶囊内或悬浮在适当液体中。

30 适合非肠道、局部和吸入给药的药物可以优选选自溶液、混悬液、快速重构干制剂和喷雾剂。

适合口服或经口给药的药物可以以缓释方式释放通式(I)的化合物，这些缓释药物的制备一般是本领域技术人员已知的。

适当的缓释形式以及其制备的材料和方法是本领域已知的,例如根据"改进释放给药技术", Rathbone, J. JI, Hadgraft, J. 和 Roberts, M. S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "药学控释技术手册", Wise, D. L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2000); "控制给药", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S. D. (Ed.), CRD Press, Inc., Boca Raton (1983), 和 Takada, K. 和 Yoshikawa, H., "口服给药", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742 ; Fix, J., "口服给药, 小肠和结肠", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728 的教导。每篇文献内容作为参考并构成本申请内容的一部分。

本发明的药物还可以具有至少一种肠溶包衣, 它根据 pH 而溶解。这种包衣的效果是, 该药物可以穿过胃而不溶解, 并且通式 I 的化合物仅在肠道内释放。肠溶包衣适宜在 5-7.5 的 pH 之间溶解。适合制备肠溶包衣的材料和方法也是本领域已知的。

上述组合物含有优选 1-60 重量% 的一种或多种通式 (I) 的 1, 4-二取代吡啶化合物, 任选地是其立体异构体之一的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 其外消旋体或是其至少两种立体异构体任意混和比例的混和物的形式, 或分别是其生理可接受盐或溶剂化物, 和 40-99 重量% 的适宜药学载体。

人体和动物的日剂量可以根据多种因素变化, 这些因素是以各物种和其他因素为基础, 例如年龄、体重或疾病的程度等。包括人体在内的哺乳动物的日剂量一般为 1mg-5000mg, 优选 1-3000 mg, 更优选 1-2000 mg 的给药物质, 一次或分数次摄取。

药理学方法:

神经肽 Y5 受体结合研究:

用于膜标本和结合的方法类似于 Y. Hu, B. T. Bloomquist 等 In Y. Hu, B. T. Bloomquist 等在 The Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 26315-26319 中所述的改进方法。该文献的内容在此作为引入作为参考并且构成本申请内容的一部分。细胞 C6 用大鼠 Y5 受体转

染。该细胞在标准培养条件下在150cm²皿内培养,理由橡胶刮器和10 ml PBS收获。收集5个圆皿内的细胞并且在2.500g下离心5分钟(4℃)。沉的通过重新悬浮在3ml缓冲液(Tris-HCl 10 mM, pH 7.4)中进行洗涤,理由Potter S均化器匀浆,以600rpm冲击10次且离心48.000 g 20分钟(4℃)。沉的重新悬浮在8ml膜缓冲液(Tris-HCl 25mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1.2mM, CaCl₂ 2,5mM, MgSO₄ 1,2 mM, BSA 0,15mg/ml, 杆菌肽 0.5 mg/ml, pH 7,4)中并且用Potter S重新匀浆,以600rpm冲击10次。培养的蛋白质浓度为40ug/ml。放射性配体是 [¹²⁵I]-PYY(100 pM), 总培养体积为200μl。在25℃下培养2小时后,该反应通过加入5 ml冰冷的缓冲液(Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1.2 mM, pH 7,4)终止且在Harvester Brandell Cell中用滤器(Schleicher & Schuell GF 3362)收获,该滤器用0.5%聚乙烯亚胺预浸泡2小时。滤器用5ml冰冷缓冲液洗涤1次。将滤器至于塑料闪烁瓶内并且加入5ml闪烁鸡尾酒Ecoscint H。放射性的存在量是在Wallac Winspectral 1414计数器中测定。非特异性结合是在1μM de pNPY的存在下测定。所有结合试验一式三份。

行为模型(食物摄取的测定)

在该试验中,可以测定通式(I)的化合物在对于大鼠食物和水摄取的影响。

20 动物:

使用128 male Sprague Dawley大鼠(6周龄,约190 g;得自Charles River, Germany)。大鼠在一定时间达到32。在到达后,将它们每3只圈养在笼内1周,随后转移到单个笼内,笼内含有粉状饲料的喂食器。在一个圈养期间,每天处理大鼠使它们习惯于注射过程。从到达之日起,大鼠保持在0300开始的12/12 L/D光循环下和温度和湿度受控制的室内。

处理组和随机性

到达2周后,将大鼠转移到MANI Feedwin笼并且随机分为4个体重匹配的组。每组8只大鼠。大鼠随意或其粉状饲料(Atromin鼠科饲料, C. Petersen Ringsted)和自来水。此外,每天监测体重。

大鼠接受最多4次注射,各次间隔至少3天。如果在注射时残留作用仍然存在,则向后延迟。所有化合物以三个剂量进行测定:5、30和

60mg/kg。所有化合物通过口饲管口服(p. o.)给药(口饲体积为5-8ml/kg, 通过化合物的溶解度测定)。

组1 载体

组2 试验化合物(I) 5 mg/kg

5 组3 试验化合物(I) 30mg/kg

组4 试验化合物(I) 60mg/kg

试验方法

在转移到MANI Feedwin笼内之前2天, 处理每天处理过程以外, 大鼠每天用口饲给予载体。从第1天至第3天监测基线食物摄取(数字平衡)和舔动次数。注射的首日是第3天。在关闭光线之前(14.30 PM), 用口饲管给大鼠施用试验化合物和载体。在48小时内注射之前每5分钟联机监测食物摄取(数字平衡)和水摄取(记录舔动此时)或者直至药物作用已经消失为止。

15 将具有显著食欲抑制作用的试验化合物(I), 即有效化合物, 在注射后的下列任何时间点1、4、6、12、18、24、48小时再次以随机方式施用给同组的大鼠, 使大鼠不会解释2次相同的剂量。

此外, 对试验化合物进行下列分析:

-在食物摄取的同时施用试验化合物48小时后记录运动活性(连续光束条纹),

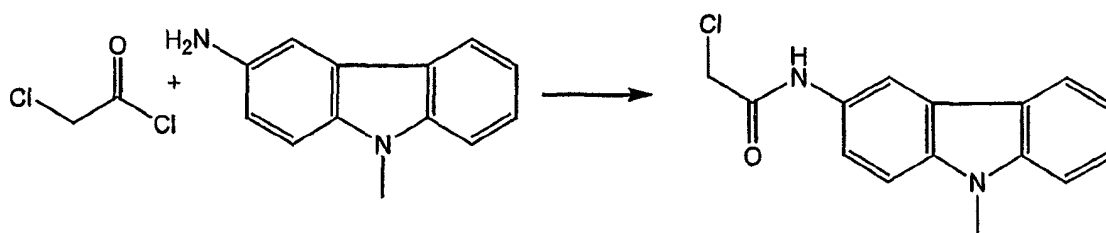
20 -基于试验的食物和舔食数据以5分钟的间隔进行食物微观结构分析。在给药后第一个24小时内分析食物量、进食时间、两次进食之前的间隔和进食次数。

提供下列实施例举例说明本发明, 但它们不限定本发明的范围。

实施例:

25 实施例A:

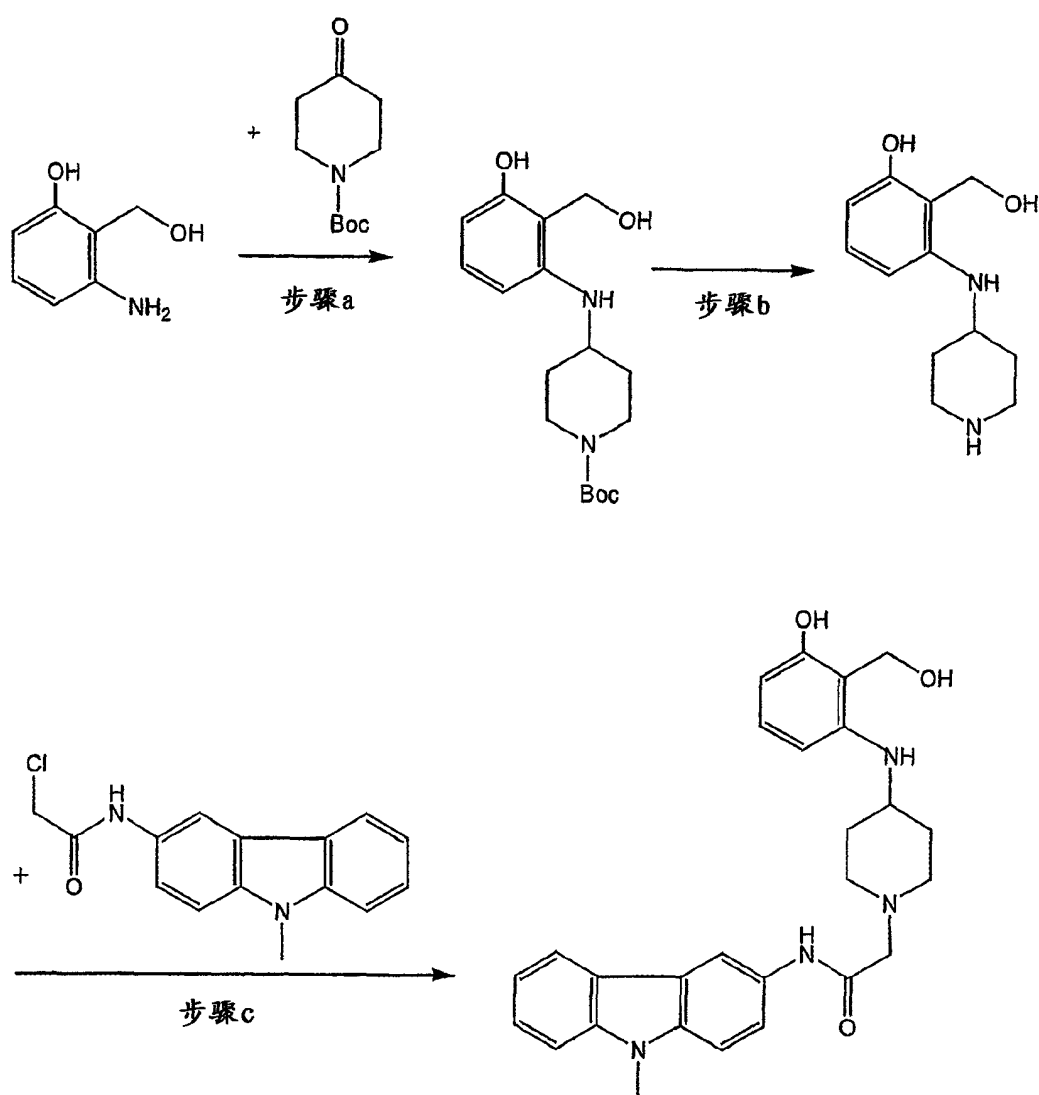
2-氯-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺



将3-氨基-9-甲基-9H-吡唑(10 mmols)、三乙胺(2.07ml, 15 mmols)在25ml干燥二氯甲烷中的溶液冷却至10℃并且逐滴加入氯乙酰氯(10.5 mmols)在10ml干燥二氯甲烷的溶液。室温下将所得混和物持续搅拌1小时过夜。该混合物用2x30 ml的水洗涤, 用硫酸钠干燥和蒸发得到2.5g的2-氯-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺。

实施例1 :

2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-吡啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺



步骤a)

将1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮(0.01mol), 3-氨基-2-羟基甲基-酚(0.011 mol)和乙酸(1.4ml, 0.022 mol)在干燥甲苯(50 mL)中的溶液加热回流, 通过共沸蒸馏方式用Dean-Stark在3小时内除去水。随后, 冷却该混合物并真空下浓缩至半数体积。向所得溶液加入NaBH₃CN(2g, 0.032 mol)和干燥THF(30 mL)。

此后, 缓慢加入乙酸(1 mL, 0.017 mol)并且该反应混合物在室温下搅拌24小时。真空下浓缩该混合物且将残余物溶于乙酸乙酯(75 mL), 用饱和NaHCO₃(4 x 25 mL)和饱和NaCl溶液(25 mL)洗涤, 干燥和蒸发至干。该粗原理用于下步。

步骤b)

将上步a)得到的3.2g的粗原料在40mL 干燥乙酸乙酯中的溶液冷却至0℃。随后加入在乙醚(40 mL)中的5M氯化氢溶液, 所得混和物在0℃下维持4小时。蒸发溶剂且将残余物悬浮在水中且氢氧化钠碱化, 并且用氯仿萃取(3 x 20mL), 合并的有机萃取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥和蒸发。该粗原理经柱色谱通过氯仿: 甲醇 9:1(vol/vol)洗脱来纯化。由此得到1, 3g的黄色固体。

步骤c)

将3-N-(4-氨基-哌啶)-2-羟基甲基-酚(4.70mmol), 2-氯-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺(5mmol)和K₂CO₃(1380 mg, 10mmol)在DMF中(40 mL)的溶液在10℃下搅拌2小时, 随后在室温下过夜。将该反应混合物加入到50 mL水和100 mL乙酸乙酯中, 倾析有机相且用水(3 x 50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 加入在绝对乙醇(1.80 mL)中的2.8M氯化氢溶液, 沉淀出盐酸盐, 将其过滤且用乙酸乙酯洗涤得到化合物2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺, 收率为70%。

下列实施例2-8的化合物已经按照上述实施例1的化合物的方法制备。

实施例2:

2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺

实施例3:

2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺

实施例4:

2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-甲基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺

实施例5:

2-[4-(3-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺

实施例6:

2-[4-(4-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡唑-3-基)-乙酰胺

实施例7:

2-[4-(5-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺

实施例8:

- 5 2-[4-(6-羟基-2-羟基甲基-苯基氨基)-哌啶-1-基]-N-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-乙酰胺。