



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103079563 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201180040497. 4

(22) 申请日 2011. 08. 23

(30) 优先权数据

PCT/IB2010/053799 2010. 08. 24 IB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/053693 2011. 08. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/025877 EN 2012. 03. 01

(73) 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 克里斯多夫·博斯

克莉丝汀·普罗奇

约翰·加特菲尔德 马库斯·盖得

比比安·海德曼 蒂埃里·西弗朗

约迪·T·威廉姆斯

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠

(51) Int. Cl.

A61K 31/401(2006. 01)

A61K 31/4025(2006. 01)

A61K 31/535(2006. 01)

A61P 39/00(2006. 01)

A61P 25/30(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 3/00(2006. 01)

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书35页 附图2页

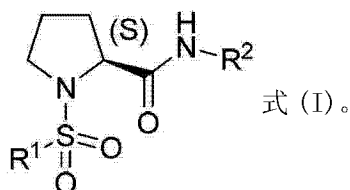
(54) 发明名称

作为食欲素受体拮抗剂的脯氨酸磺酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的 (S)- 脯氨酸磺酰胺化合物或其医药学上可接受的盐, 其中 R^1 及 R^2 如说明书中所述, 其适用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。本发明亦涉及式 (II) 的 (S)- 脯氨酸磺酰胺化合物作为医药品的用途、包含式 (II) 化合物的医药组合物及尤其在预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症中的用

途。



1. 医药组合物,其包含 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺,或其医药学上可接受的盐,及医药学上可接受的载体。

2. 如权利要求 1 所述的医药组合物在制备具有食欲素受体拮抗活性的药物中的用途。

3. (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制造预防或治疗以下疾病的药物:睡眠障碍,其选自睡眠异常或类睡症,所述类睡症选自恶梦症、睡眠惊恐症及梦游症;成瘾症;或情绪障碍。

4. 根据权利要求 3 的 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺的用途,其用于制造治疗选自睡眠异常或类睡症的睡眠障碍的药物,其中所述睡眠异常选自失眠症、呼吸相关睡眠障碍、周期性肢体运动障碍及腿不宁症候群,所述类睡症选自恶梦症、睡眠惊恐症及梦游症。

5. 根据权利要求 3 的 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺的用途,其用于制造治疗失眠症的药物。

6. (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制造治疗焦虑症的药物。

7. 根据权利要求 6 的 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺的用途,其用于制造治疗以下疾病的药物:选自广泛性焦虑症、创伤后压力症、强迫症、恐慌发作、恐惧焦虑症或回避症的焦虑症。

8. 根据权利要求 3 的 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺的用途,其用于制造治疗成瘾症的药物。

作为食欲素受体拮抗剂的脯氨酸磺酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式 (I) 的 (S)-脯氨酸磺酰胺化合物,或其医药学上可接受的盐,及包含此等化合物的医药组合物,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。本发明尤其涉及式 (II) 的 (S)-脯氨酸磺酰胺化合物作为药物的用途、含有一或多种式 (II) 化合物的医药组合物,及此等化合物或医药组合物用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症的用途,尤其用于预防或治疗睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症的用途。本发明亦涉及包括制备该等化合物的方法的相关方面。

背景技术

[0002] 食欲素(食欲素A或OX-A及食欲素B或OX-B)为在1998年由两个研究团体发现的新颖神经肽,食欲素A为33个氨基酸的肽且食欲素B为28个氨基酸的肽[Sakurai T. 等人, Cell, 1998, 92, 573-585]。食欲素是在侧向下视丘的个别神经元中产生且结合于G蛋白偶合受体(OX₁及OX₂受体)。食欲素-1受体(OX₁)对OX-A具有选择性,且食欲素-2受体(OX₂)能够结合OX-A以及OX-B。最初发现食欲素刺激大鼠食物消耗,从而表明此等肽作为调节进食行为的中枢反馈机制中的介体的生理作用[Sakurai T. 等人, Cell, 1998, 92, 573-585]。

[0003] 另一方面,食欲素神经肽及食欲素受体在调节昼夜节律警醒状态中起到基本及重要作用。在脑中,食欲素神经元收集关于内部及外部状态的感觉输入且将短下视丘内轴突突出物以及长突出物发送至许多其它脑区。食欲素纤维及受体在基底前脑、边缘结构及脑干区(与调节觉醒、睡眠及情感反应性相关的区域)中的特定分布表明,食欲素发挥作为行为唤醒的调节剂的基本功能;藉由活化促觉醒细胞放电(wake-promoting cell firing),食欲素有助于协调所有调节昼夜节律活动、能量平衡及情感反应性的脑唤醒系统。此作用开启了医学上解决可能与食欲素激导性功能障碍(orexinergic dysfunctions)有关的众多心理健康病症的巨大治疗机会[例如参看:Tsujino N及Sakurai T, "Orexin/hypocretin:a neuropeptide at the interface of sleep,energy homeostasis,and reward systems.", Pharmacol Rev. 2009, 61:162-176;及Carter ME等人, "The brain hypocretins and their receptors:mediators of allostatic arousal.", Curr Op Pharmacol. 2009, 9:39-45],其描述于以下章节中。

[0004] 观察到食欲素调节睡眠及觉醒状态(Chemelli R.M. 等人, Cell1999, 98, 437-451)。在大鼠脑内输注食欲素会导致增强的行为活动、唤醒、REM延迟发作及维持皮质活化[Kiwaki K等人, Am J Physiol Endocrinol Metab2004, 286(4), E551-559;Piper DC等人, Eur J Neurosci2000, 12(2), 726-730;Samson WK等人, Acta Physiol(Oxf)2010, 198(3), 313-324]。产生食欲素的神经元在觉醒期间具有活性且在睡眠期间降为静止[例如参看Lee MG等人, J Neurosci2005, 25(28), 6716-6720;Mileykovskiy BY等人, Neuron2005, 46(5), 787-798]。若干物种的脑脊髓液中的食欲素-A含量根据昼夜节律而波动;其在活性觉醒阶段期间最高[Desarnaud F等人, Sleep2004, 27(5), 851-856;Kiyashchenko

LI 等人, J Neurosci2002, 22(13), 5282-5286; Salomon RM 等人, Biol Psychiatry2003, 54(2), 96-104; Zeitzer JM 等人, J Neurosci2003, 23(8), 3555-3560]。

[0005] 化合物 (2R)-2-[(1S)-6, 7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 当针对适应症原发性失眠症进行测试时在人类中显示临床功效。在大鼠中, 该化合物已显示降低警觉性, 其特征在于降低活性觉醒与运动; 且显示剂量依赖性增加在 REM 与 NREM 睡眠中所度过的时间 [Brisbare 等人, Nature Medicine2007, 13, 150-155]。

[0006] 另外, 来自活体外及活体内研究的解剖与功能性证据均表明内源食欲素系统与脑的奖励路径的重要正相互作用 [Aston-Jones G 等人, "Stress, eating and the reward system." Brain Res2010, 1314, 74-90; Sharf R 等人, "Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction." Brain Res2010, 1314, 130-138]。食欲素神经元在暴露于奖励相关情境提示时变得经活化 [Harris GC 等人, "A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking." Nature2005, 437(7058), 556-559] 且长期给予滥用药物引起食欲素及 / 或 OXR 表现的长期变化 [Kane JK 等人, "Nicotine up-regulates expression of orexin and its receptors in rat brain." Endocrinology2000, 141(10), 3623-3629; Zhang GC 等人, "Long-lasting up-regulation of orexin receptor type2protein levels in the rat nucleus accumbens after chronic cocaine administration." J Neurochem2007, 103(1), 400-407]。此外, 食欲素不足小鼠显示对吗啡碱降低的条件性位置偏好 (conditioned place preference) 且显示严重程度较小的吗啡碱戒断征兆 [Georgescu D 等人, J Neurosci2003, 23(8), 3106-3111; Narita M 等人, J Neurosci2006, 26(2):398-405]。选择性药理学 OXR-1 阻断会减少提示及压力诱导性古柯碱 (cocaine) 探寻恢复 [Boutrel B 等人, "Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior." Proc Natl Acad Sci2005, 102(52), 19168-19173; Smith RJ 等人, "Orexin/hypocretin signaling at the orexin1receptor regulates cue-elicited cocaine-seeking." Eur J Neurosci2009, 30(3), 493-503; Smith RJ 等人, "Orexin/hypocretin is necessary for context-driven cocaine-seeking." Neuropharmacology2010, 58(1), 179-184]、提示诱导性酒精探寻恢复 [Lawrence AJ 等人, Br J Pharmacol2006, 148(6), 752-759] 及烟碱自给药 [Hollander JA 等人, Proc Natl Acad Sci2008, 105(49), 19480-19485; LeSage MG 等人, Psychopharmacology2010, 209(2), 203-212]。OXR-1 拮抗作用亦削弱安非他命 (amphetamine) 及古柯碱诱导性 CPP 的表现 [Gozzi A 等人, PLoS One2011, 6(1), e16406; Hutcheson DM 等人, Behav Pharmacol2011, 22(2), 173-181], 且降低对安非他命及古柯碱的运动敏化 (locomotor sensitization) 的表现或发展 [Borgland SL 等人, "Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine." Neuron2006, 49(4), 589-601; Quarta D 等人, "The orexin-1receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization." Neurochem Int2010, 56(1), 11-15]。

[0007] 药物减弱成瘾症的效应可在用作动物模型的正常或特定言之敏感哺乳动物中

模型化 [例如参看 Spealman 等人, Pharmacol. Biochem. Behav. 1999, 64, 327-336; 或 T. S. Shippenberg, G. F. Koob, "Recent advances in animal models of drug addiction", Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress; K. L. Davis, D. Charney, J. T. Doyle, C. Nemeroff (编) 2002; 第 97 章, 第 1381-1397 页]。化合物 (2R)-2-[(1S)-6, 7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 在烟碱自给药的大鼠模型中显示药理学活性 [LeSage MG 等人, "Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA." Psychopharmacology 2010, 209(2), 203-212]。另一双重食欲素受体拮抗剂 N-联苯-2-基-1-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基) 硫基] 乙酰基-L-脯胺酰胺抑制针对条件性增强物的烟碱恢复且减少由啮齿动物中重复安非他命给药所诱导的行为 (运动敏化) 及分子 (转录反应) 变化 [Winrow 等人, Neuropharmacology 2009, 58(1), 185-94]。

[0008] 若干汇集的证据系列说明食欲素系统作为急性压力反应的调节剂的直接作用。举例而言, 压力 (亦即心理学压力或身体压力) 与增强的唤醒及警醒相关, 而唤醒及警醒又由食欲素控制 [Sutcliffe, JG 等人, "The hypocretins: setting the arousal threshold." Nat Rev Neurosci 2002, 3(5), 339-349]。食欲素神经元可能涉及协调调节紧张环境中的行为及生理反应 [Y. Kayaba 等人, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2003, 285: R581-593]。下丘泌素 / 食欲素有助于一些但并非所有形式的压力及唤醒的表现 [Furlong T M 等人, "Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal." Eur J Neurosci 2009, 30(8), 1603-1614]。压力反应可引起显著的、通常受时间限制的生理、心理及行为变化, 其可影响食欲、代谢及进食行为 [Chrousos, GP 等人, JAMA 1992, 267(9), 1244-1252]。急性压力反应可包括行为、自主及内分泌学变化, 诸如促进警醒提高、性欲降低、心跳速率及血压增高、或血流复位向以向肌肉、心脏及脑供血 [Majzoub, JA 等人, European Journal of Endocrinology 2006, 155(增刊_1) S71-S76]。

[0009] 化合物 (2R)-2-[(1S)-6, 7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 削弱大鼠对条件性恐惧及新颖性暴露的心血管反应 [Furlong T M 等人, Eur J Neurosci 2009, 30(8), 1603-1614]。其亦在以下条件性恐惧的动物模型中具有活性: 大鼠恐惧增强性惊跳范例 (W02009/0047723), 其涉及以下的情绪状态: 恐惧及焦虑疾病, 诸如焦虑症, 包括恐惧症及创伤后压力症 (post traumatic stress disorder, PTSD)。

[0010] 食欲素系统亦涉及压力相关的食欲 / 奖励探寻行为 (Berridge CW 等人, "Hypocretin/orexin in arousal and stress." Brain Res 2009, 1314, 91-102)。在某些情况下, 对压力的调节效应可与对如此食欲 / 奖励探寻行为的效应互补。举例而言, OX1 选择性食欲素受体拮抗剂能够防止足击压力 (footshock stress) 诱导的古柯碱探寻行为恢复 [Boutrel, B 等人, "Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior." Proc Natl Acad Sci 2005, 102(52), 19168-19173]。另外, 亦已知压力在停止吸毒期间发生的戒断中充当组成部分 (integral part) (Koob, GF 等人, Curr Opin Investig Drugs 2010, 11(1), 63-71)。

[0011] 人类记忆包含具有不同操作原理及不同下伏神经元基质的多个系统。主要区别存在于有意识性、宣告性记忆能力与一组无意识性、非宣告性记忆能力之间。宣告性记忆进一步再分为语意记忆及情节记忆。非宣告性记忆进一步再分为引导学习 (priming learning) 及知觉学习、技能及习惯的程序记忆、相关及非相关学习, 及一些其它学习。尽管语意记忆是指关于世界的常识, 但情节记忆为事件的自传式记忆 (autobiographical memory)。程序记忆是指进行基于技能的操作的能力, 例如运动技能。在涉及不同脑结构、以学习或记忆获取或形成开始并逐渐变化的多段过程期间建立长期记忆。随后, 巩固已学习的物可使记忆稳定。当长期记忆经提取时, 其可返回不稳定状态, 其中可更新、调节或破坏原始内容。随后, 再固结可再次使记忆稳定。在其后阶段, 长期记忆可对破坏具有抗性。长期记忆在概念及解剖学上不同于工作记忆, 后者为暂时记住有限量信息的能力。行为研究已表明人脑是以某些关键时间间隔巩固长期记忆。记忆巩固的初始阶段可在我们接触新观念或学习经历后的最初几分钟内发生。下一个且可能最重要的阶段可存在较长时间段, 诸如在睡眠期间; 实际上, 已表明某些巩固过程具有睡眠依赖性 [R. Stickgold 等人, Sleep-dependent memory consolidation; Nature 2005, 437, 1272-1278]。据信在多种神经及精神病症 (诸如智力迟钝、阿兹海默氏症 (Alzheimer's disease) 或抑郁) 中基本上实现学习及记忆过程。实际上, 记忆丧失或记忆获取损伤为此等疾病的显著特征, 且尚未出现预防此有害过程的有效疗法。

[0012] 已在以化合物 (2R)-2-[(1S)-6, 7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548、W02007/105177) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 处理的大鼠中证明完整宣告性及非宣告性学习及记忆 [H Dietrich, F Jenck, Psychopharmacology 2010, 212, 145-154]。该化合物另外减少类淀粉前驱蛋白转殖基因小鼠在短期睡眠限制后的类淀粉- β ($A\beta$) 以及 $A\beta$ 斑块沉积的脑含量 [JE Kang 等人, "Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle.", Science 2009, 326(5955):1005-1007]。假设 $A\beta$ 在脑细胞外空间中的累积为阿兹海默氏症的发病机制中的关键事件。所谓的一般已知的“类淀粉级联假设 (amyloid cascade hypothesis)”使 $A\beta$ 与阿兹海默氏症相关联, 且因此与表现为学习及记忆损伤的认知功能障碍相关联。

[0013] 如上概述, 食欲素系统调节体内恒定功能, 诸如睡眠-觉醒周期、能量平衡、情绪及奖励 [Tsujino N, Sakurai T "Orexin/Hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system." Pharmacol Rev 2009, 61(2) 162-176]。食欲素亦涉及介导对压力的急性行为性及自律神经系统反应 [Zhang W 等人, "Multiple components of the defense response depend on orexin: evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice." Auton Neurosci 2006, 126-127, 139-145]。包括所有类型的抑郁及双极症在内的情绪障碍的特征在于受干扰的“情绪”及感觉, 以及睡眠问题 (失眠症以及嗜眠)、食欲或体重变化, 及在每日或一次性享受性活动中的愉快减少及兴趣丧失 [Liu X 等人, "Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression." Sleep 2007, 30(1):83-90]。因此, 存在食欲素系统干扰可有助于情绪障碍症状的较强基本原理。例如在人类中有迹象显示抑郁患者显示较钝 CSF 食欲素含

量日变化 [Salomon RM 等人, Biol Psychiatry 2003, 54(2), 96-104]。在抑郁的啮齿动物模型中,亦显示涉及食欲素。例如在大鼠中药理学诱导抑郁行为状态揭示与下视丘食欲素含量提高的相关性 [Feng P 等人, “Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine.” J Psychopharmacol 2008, 22(7):784-791]。小鼠的抑郁长期压力模型亦证明分子食欲素系统干扰与抑郁行为状态的相关性及此等分子变化经抗抑郁剂治疗逆转 [Nollet 等人, “Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of depression.” NeuroPharm 2011, 61(1-2):336-46]。

[0014] 化合物 (2R)-2-[(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 已显示当长期给药时在小鼠抑郁模型中诱导类抗抑郁剂活性 [Nollet 等人, NeuroPharm 2011, 61(1-2):336-46]。

[0015] 已发现食欲素提高摄食量及食欲 [Tsujino, N, Sakurai, T, “Orexin/Hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system.” Pharmacol Rev 2009, 61(2) 162-176]。作为另一环境因素,压力可有助于暴食行为,且引起肥胖症 [Adam, TC 等人, “Stress, eating and the reward system.” Physiol Behav 2007, 91(4) 449-458]。作为人类暴食症的临床上相关模型的动物模型描述于例如 W. Foulds Mathes 等人, “The biology of binge eating”; Appetite 2009, 52, 545-553 中。

[0016] 已显示化合物 (2R)-2-[(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 (W02005/118548) (一种双重食欲素受体拮抗剂) 在暴露于食物气味的经禁食的饥饿大鼠中削弱由食欲素 A 诱导的天然活化 [MJ Prud'homme 等人, “Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb Fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin.” Neuroscience 2009, 162(4), 1287-1298]。

[0017] 许多最近研究已报导,尤其当生物体必须响应于环境中的意外应激物及激发物时,食欲素可在与唤醒相关的若干其它重要功能中起作用 [Tsujino N 及 Sakurai T. Pharmacol Rev. 2009, 61:162-176; Carter ME, Borg JS 及 deLecea L. The brain hypocretins and their receptors: mediators of allostatic arousal, Curr Op Pharmacol. 2009, 9:39-45; C Boss, C Brisbare-Roch, F Jenck, Biomedical Applications of Orexin/Hypocretin Receptor Ligands in Neuroscience, Journal of Medicinal Chemistry 2009, 52:891-903]。食欲素系统与调节情绪、奖励及能量体内恒定的神经网络相互作用以维持适当警醒状态。其功能方面的功能障碍因此可与警醒、唤醒、觉醒或注意力受干扰的许多心理健康病症有关。

[0018] 自 W02004/041807 已知某些吡咯烷磺酰胺食欲素受体拮抗剂,然而此等化合物不携带本发明的脯氨酸磺酰胺衍生物的酰胺部分。某些脯氨酸磺酰胺衍生物是自化学摘要数据库以外消旋形式或以特定 (S)- 构型已知。然而,先前技术中未揭示此等化合物的用途。另外, W02006/022442 揭示作为二氢乳清酸去氢酶 (DHODH) 抑制剂的化合物,涵盖 (R)- 构型化合物 (R)-1-(4-氯苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸-(4-氯-苯基)-酰胺。此外,已知特定化合物为柑橘类水果的质量改良剂: (S)-1-(4-甲苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸-(3,4-二

氯-苯基)-酰胺 (CAS 登记号 77007-21-7); (S)-1-(4-甲基-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸苯基-酰胺 (CAS 登记号 73096-29-4); 及 (S)-1-(4-甲基磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(4-甲基-苯基)-酰胺 (CAS 登记号 73096-28-3) [“Plant regulating compositions for modifying the acid content of citrus fruits.”; Tsuruta, Terayuki 等人, US4,217,130; “Pyrrolidine derivatives”; JP55081857(1980); (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan)]。

发明内容

[0019] 本发明提供脯氨酸磺酰胺化合物, 已惊讶地发现其当呈特定 (S)- 构型时充当人类食欲素受体的有效非肽拮抗剂, 因此在治疗与食欲素系统相关的疾病或病症 (尤其包含睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症) 中具有潜在用途。

[0020] 为作比较, 已测试化合物 (R)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺的药理学活性且发现其抑制人类食欲素受体, 其抑制性显著小于本发明的 (S)- 构型化合物。

[0021] 附图简要说明

[0022] 图 1 展示实例 26 的化合物对吗啡碱诱导性运动敏化的效应。

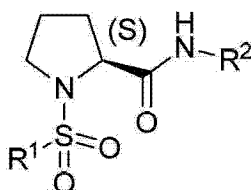
[0023] 图 2 展示实例 26 的化合物对社会压力诱导性体热过高及心动过速的效应。

[0024] 图 3 展示实例 26 的化合物对恐惧增强性惊跳及握力的效应。

具体实施方式

[0025] 1) 本发明的第一方面涉及脯氨酸磺酰胺化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症; 其中该等化合物为式 (I) 化合物,

[0026]



[0027] 式 (I)

[0028] 其中

[0029] • 在手性中心的绝对构型为 (S);

[0030] • R¹ 表示芳基或噻吩基; 其中芳基或噻吩基独立地经单取代、二取代或三取代; 其中取代基独立地选自自由以下组成的群: (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、氰基、卤素、(C₁₋₃) 氟烷基、(C₁₋₃) 氟烷氧基、甲烷磺酰基及乙烯基;

[0031] 其中在 R¹ 表示萘基的情况下, 此萘基可另外未经取代;

[0032] 或 R¹ 表示 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基; 且

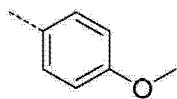
[0033] • R² 表示芳基, 其中芳基未经取代, 或经单取代、二取代或三取代, 其中取代基独立地选自自由以下组成的群: (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、氰基、卤素、(C₁₋₃) 氟烷基、(C₁₋₃) 氟烷氧基、二甲氨基、氰基及 (C₁₋₃) 烷基-硫基-; 或 R² 表示二氢茛基。

[0034] 为避免任何疑问, 若化合物经描述用于预防或治疗某些疾病或病症, 则此等化合

物同样适用于制备供预防或治疗该等疾病或病症的药物。

[0035] 在本专利申请案中,描绘为虚线的键表示所绘制基团的连接点。举例而言,下文绘制的基团

[0036]



[0037] 为 4- 甲氧基 - 苯基。

[0038] 当将复数形式用于化合物、盐、医药组合物、疾病或其类似物时,此形式意欲亦是指单一化合物、盐、疾病或其类似物。

[0039] 每当使用措词“在...之间 (between)”描述数值范围时,应了解所指示范围的端点明确包括于该范围中。举例而言:若温度范围经描述为在 40℃ 与 80℃ 之间,则此是指端点 40℃ 与 80℃ 包括于该范围中;或若变量经定义为在 1 与 4 之间的整数,则此是指变量为整数 1、2、3 或 4。

[0040] 术语“卤素”是指氟、氯或溴。对于表示芳基或噻吩基的基团 R^1 的取代基,该术语特别是指氯或溴。

[0041] 单独或组合使用的术语“烷基”是指含有一至四个碳原子的饱和直链或分支链烷基。术语“(C_{x-y}) 烷基”(x 及 y 各自为整数)是指含有 x 至 y 个碳原子的如先前所定义的烷基。举例而言,(C₁₋₄) 烷基含有一至四个碳原子。(C₁₋₄) 烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基及仲丁基。优选为甲基及乙基。最优选为甲基。对于表示芳基的基团 R^1 的取代基,该术语特别是指 (C₁₋₃) 烷基,尤其指甲基。对于表示芳基的基团 R^2 的取代基,该术语特别是指 (C₁₋₃) 烷基,尤其指甲基或乙基。

[0042] 单独或组合使用的术语“烷氧基”是指烷基 -O- 基团,其中烷基是如先前所定义。术语“(C_{x-y}) 烷氧基”(x 及 y 各自为整数)是指含有 x 至 y 个碳原子的如先前所定义的烷氧基。举例而言,(C₁₋₄) 烷氧基是指式 (C₁₋₄) 烷基 -O- 的基团,其中术语“(C₁₋₄) 烷基”具有先前给出的意义。(C₁₋₄) 烷氧基的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基及叔丁氧基。优选为乙氧基及尤其为甲氧基。

[0043] 术语“氟烷基”是指含有一至三个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一或多个(及可能所有)氢原子已经氟置换。术语“(C_{x-y}) 氟烷基”(x 及 y 各自为整数)是指含有 x 至 y 个碳原子的如先前所定义的氟烷基。举例而言,(C₁₋₃) 氟烷基含有一至三个碳原子,其中一至七个氢原子已经氟置换。氟烷基的代表性实例包括三氟甲基及 2, 2, 2- 三氟乙基。优选为 (C₁) 氟烷基,诸如三氟甲基。

[0044] 术语“氟烷氧基”是指含有一至三个碳原子的如先前所定义的烷氧基,其中一或多个(及可能所有)氢原子已经氟置换。术语“(C_{x-y}) 氟烷氧基”(x 及 y 各自为整数)是指含有 x 至 y 个碳原子的如先前所定义的氟烷氧基。举例而言,(C₁₋₃) 氟烷氧基含有一至三个碳原子,其中一至七个氢原子已经氟置换。氟烷氧基的代表性实例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基及 2, 2, 2- 三氟乙氧基。优选为 (C₁) 氟烷氧基,诸如三氟甲氧基及二氟甲氧基。

[0045] 单独或组合使用的术语“芳基”是指苯基或萘基。优选为苯基。芳基可如明确定义未经取代或经取代。

[0046] 对于取代基 R^1 ,该术语特别是指可如明确定义经取代的苯基。如用于取代基 R^1 的

芳基的特定实例为 5- 溴 - 噻吩 -2- 基、4- 氯 - 苯基、3- 氯 - 苯基、4- 溴 - 苯基、3- 溴 - 苯基、3- 氯 -4- 甲基 - 苯基、2- 溴 -4- 甲基 - 苯基、4- 溴 -2- 甲基 - 苯基、4- 乙烯基 - 苯基、2, 4- 二甲基苯基、3, 4- 二氯 - 苯基、4- 溴 -2- 氯 - 苯基、3- 甲氧基 - 苯基、4- 甲氧基 - 苯基、4- 氯 -2, 5- 二甲基 - 苯基、4- 正丙基 - 苯基、2- 甲氧基 -4- 甲基 - 苯基、2- 甲氧基 -5- 甲基 - 苯基、4- 三氟甲基 - 苯基、4- 甲磺酰基 - 苯基、2, 5- 二甲氧基 - 苯基、3, 4- 二甲氧基 - 苯基、萘 -1- 基、萘 -2- 基、2- 氯 -5- 三氟甲基 - 苯基、2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基及 4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基。

[0047] 对于取代基 R^2 , 该术语特别是指可如明确定义未经取代或经取代的苯基。如用于取代基 R^2 的芳基的特定实例为苯基、3- 氯 - 苯基、3- 溴 - 苯基、3- 甲基 - 苯基、3- 甲硫基 - 苯基、2- 氯 -5- 甲基 - 苯基、4- 氯 -3- 甲基 - 苯基、2- 氟 -5- 甲基 - 苯基、4- 氟 -3- 甲基 - 苯基、3- 乙基 - 苯基、3, 5- 二甲基 - 苯基、3, 4- 二甲基 - 苯基、3, 4- 二氯 - 苯基、3, 5- 二氯 - 苯基、3- 氯 -4- 氟 - 苯基、3, 4- 二氟 - 苯基、3- 甲氧基 - 苯基、3- 氰基 - 苯基、5- 氯 -2- 甲氧基 - 苯基、2- 氯 -5- 甲氧基 - 苯基、3- 乙氧基 - 苯基、3- 二甲氨基 - 苯基、3- 三氟甲基 - 苯基、3, 5- 二甲氧基 - 苯基、1- 萘基、3- 三氟甲氧基 - 苯基及 3, 5- 双三氟甲基 - 苯基。

[0048] 如用于取代基 R^1 的噻吩基 (Thienyl/thiophenyl) 尤其为 2- 噻吩基 (噻吩 -2- 基)。表示噻吩基的 R^1 的优选实例 (其中噻吩基经单取代、二取代或三取代, 其中取代基独立地选自由以下组成的群: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基、甲磺酰基及乙烯基) 为噻吩基经单取代或二取代 (特别经单取代) 的彼等基团; 及尤其取代基独立地选自由 (C_{1-4}) 烷基及卤素组成的群, 尤其取代基为卤素, 特别为溴的彼等基团。特定实例为 5- 溴 - 噻吩 -2- 基。

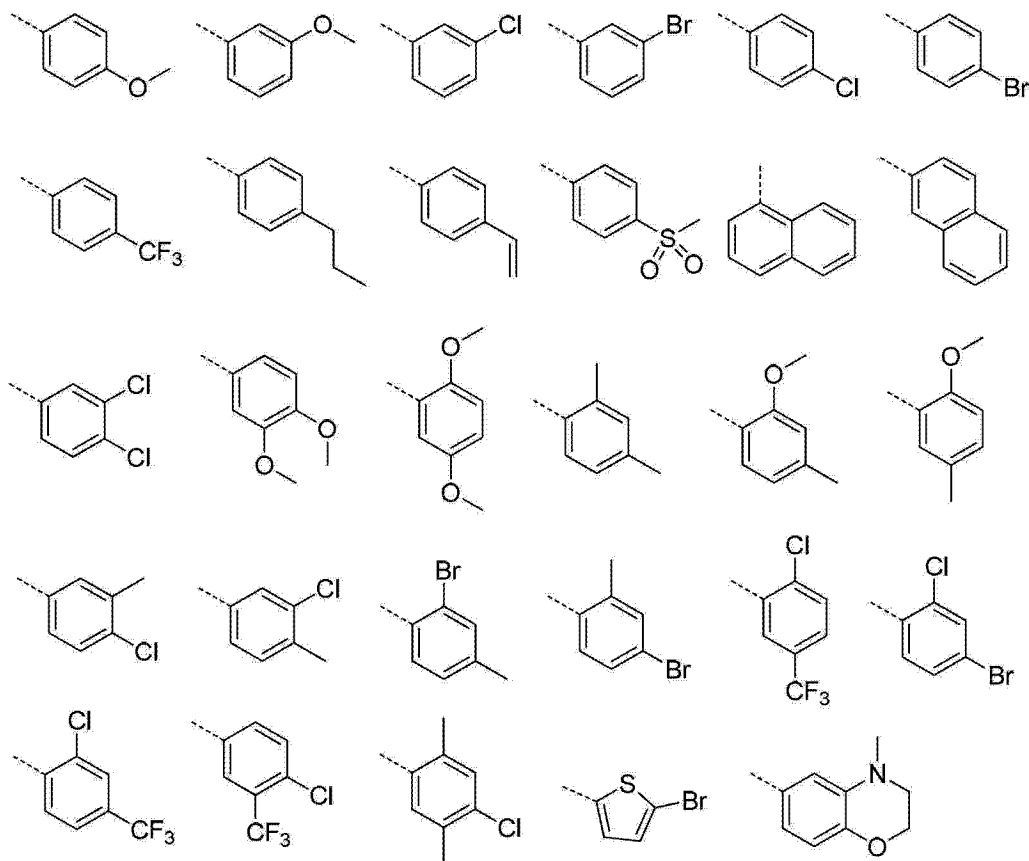
[0049] 术语 “ (C_{x-y}) 烷基 - 硫基” 是指如先前所定义的含有 x 至 y 个碳原子的烷基, 该基团经由硫原子连接至分子的其余部分。举例而言, (C_{1-3}) 烷基 - 硫基含有一至三个碳原子。 (C_{1-3}) 烷基 - 硫基的代表性实例为甲基 - 硫基 (甲硫基, H_3C-S-)。

[0050] 二氢茚基的实例为二氢茚 -5- 基。4- 甲基 -3, 4- 二氢 -2H- 苯并 [1, 4] 噁嗪基的实例为 4- 甲基 -3, 4- 二氢 -2H- 苯并 [1, 4] 噁嗪 -7- 基。

[0051] 下文呈现本发明的其它实施例:

[0052] 2) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症; 其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:

[0053]



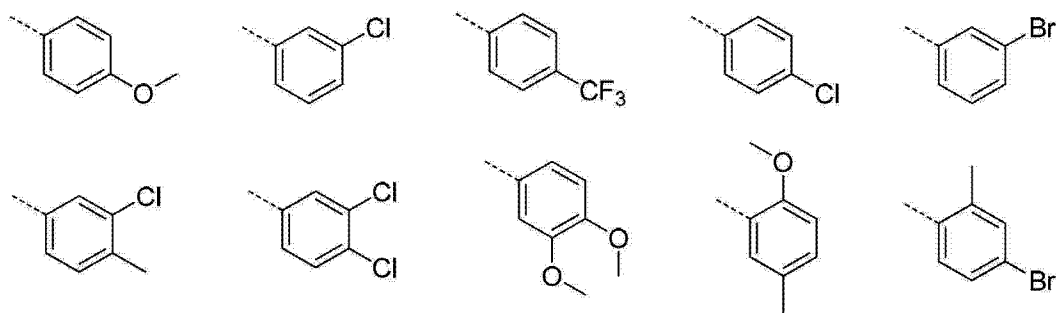
[0054] 3) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症 ; 其中 R^1 表示经单取代、二取代或三取代的芳基, 其中取代基独立地选自由以下组成的群 : (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、 (C_{1-3}) 氟烷基及 (C_{1-3}) 氟烷氧基 (尤其 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素及 (C_{1-3}) 氟烷基)。

[0055] 4) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症; 其中 R^1 表示经单取代或二取代的芳基, 其中取代基独立地选自由以下组成的群: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素及 (C_{1-3}) 氟烷基。

[0056] 5) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症; 其中 R^1 表示选自自由以下组成的群的基团: 5- 溴 - 噻吩 - 2- 基、4- 氯 - 苯基、3- 氯 - 苯基、4- 溴 - 苯基、3- 溴 - 苯基、3- 氯 - 4- 甲基 - 苯基、2- 溴 - 4- 甲基 - 苯基、4- 溴 - 2- 甲基 - 苯基、4- 乙基 - 苯基、2, 4- 二甲基苯基、3, 4- 二氯 - 苯基、4- 溴 - 2- 氯 - 苯基、3- 甲氧基 - 苯基、4- 甲氧基 - 苯基、4- 氯 - 2, 5- 二甲基 - 苯基、4- 正丙基 - 苯基、2- 甲氧基 - 4- 甲基 - 苯基、2- 甲氧基 - 5- 甲基 - 苯基、4- 三氟甲基 - 苯基、4- 甲烷磺酰基 - 苯基、2, 5- 二甲氧基 - 苯基、3, 4- 二甲氧基 - 苯基、萘 - 1- 基、萘 - 2- 基、4- 甲基 - 3, 4- 二氢 - 2H- 苯并 [1, 4] 噁嗪 - 7- 基、2- 氯 - 5- 三氟甲基 - 苯基、2- 氯 - 4- 三氟甲基 - 苯基及 4- 氯 - 3- 三氟甲基 - 苯基。

[0057] 6) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症; 其中 R^1 表示选自自由以下组成的群的基团:

[0058]



[0059] 7) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-氯-4-三氟甲基-苯基及 4-氯-3-三氟甲基-苯基。

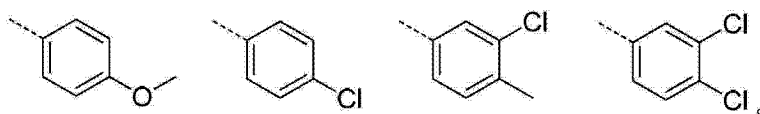
[0060] 8) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基及 3,4-二甲氧基-苯基。

[0061] 9) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基及 3,4-二氯-苯基。

[0062] 10) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基及 3,4-二甲氧基-苯基。

[0063] 11) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示选自由以下组成的群的基团:

[0064]

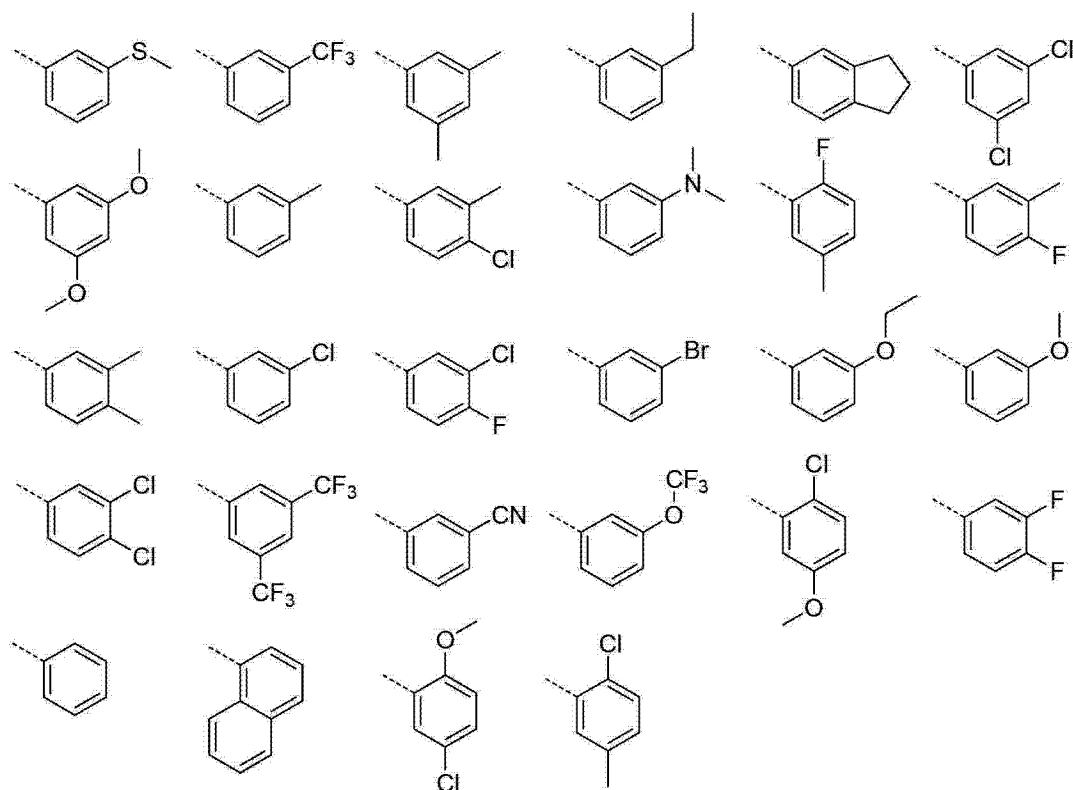


[0065] 12) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 11) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中在 R^1 表示苯基的情况下,此苯基如明确定义经取代,其中至少一个取代基是在苯环的位置 4 经连接(应充分了解,位置 4 表示相对于分子的其余部分与该苯环的连接点的对位)。

[0066] 13) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^1 表示 4-甲氧基-苯基。

[0067] 14) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:

[0068]



[0069] 15) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示未经取代或经单取代、二取代或三取代(尤其未经取代,或经单取代或二取代)的芳基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:(C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素、(C_{1-3}) 氟烷基、(C_{1-3}) 氟烷氧基、二甲氨基、氰基及(C_{1-3}) 烷基-硫基-;或 R^2 表示二氢茚基。

[0070] 16) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示经单取代或二取代的芳基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:(C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素、(C_{1-3}) 氟烷基、(C_{1-3}) 氟烷氧基及(C_{1-3}) 烷基-硫基-;或 R^2 表示二氢茚基。

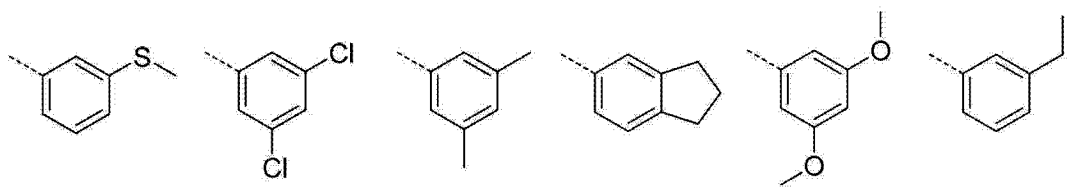
[0071] 17) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 16) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中在 R^2 表示苯基的情况下,此苯基如明确定义经取代,其中至少一个取代基是在苯环的位置 3 或位置 5 经连接(应充分了解,位置 3 及 5 表示相对于分子的其余部分与该苯环的连接点的两个间位)。

[0072] 18) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:苯基、3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、2-氯-5-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,4-二甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3,5-二氯-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3,4-二氟-苯基、3-甲氧基-苯基、3-氰基-苯基、5-氯-2-甲氧基-苯基、2-氯-5-甲氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、3-二甲氨基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、1-萘基、3-三氟甲氧基-苯基、3,5-双三氟甲基-苯基及二氢茚-5-基。

[0073] 19) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基及二氢茚-5-基(尤其 3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基、3,5-二甲氧基-苯基及二氢茚-5-基)。

[0074] 20) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:

[0075]



[0076] 21) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基及 3,5-二甲氧基-苯基。

[0077] 22) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基及 3-乙基-苯基。

[0078] 23) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示选自由以下组成的群的基团:3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基及 3,5-二甲氧基-苯基。

[0079] 24) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 至 13) 中任一者的化合物,或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中 R^2 表示 3,5-二甲基-苯基。

[0080] 25) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症;其中

[0081] R^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-氯-4-三氟甲基-苯基及 4-氯-3-三氟甲基-苯基;且

[0082] R^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基、二氢茚-5-基及 3,5-二甲氧基-苯基。

[0083] 26) 本发明的另一实施例涉及如实施例 1) 的化合物或其医药学上可接受的盐,其

用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症 ;其中该化合物选自自由以下组成的群 :

- [0084] (S)-1-(5- 溴 - 噻吩 -2- 磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0085] (S)-1-(3- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0086] (S)-1-(4- 丙基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0087] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0088] (S)-1-(3- 氯 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0089] (S)-1-(4- 三氟甲基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0090] (S)-1-(4- 氯 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0091] (S)-1-(3, 4- 二甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0092] (S)-1-(3- 溴 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0093] (S)-1-(3- 氯 -4- 甲基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0094] (S)-1-(4- 溴 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0095] (S)-1-(3, 4- 二氯 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0096] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二氯 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0097] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 三氟甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0098] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 氯 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0099] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 溴 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0100] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸间甲苯基酰胺 ;
- [0101] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲氧基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0102] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 二甲氨基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0103] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 4- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0104] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0105] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲氧基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0106] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0107] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 乙氧基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0108] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸二氢茚 -5- 基酰胺 ;
- [0109] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 乙基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0110] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (4- 氟 -3- 甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0111] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (2- 氟 -5- 甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0112] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (4- 氯 -3- 甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0113] (S)-1-(4- 溴 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0114] (S)-1-(萘 -1- 磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0115] (S)-1-(萘 -2- 磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0116] (S)-1-(3, 4- 二甲氧基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0117] (S)-1-(4- 氯 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基)- 酰胺 ;
- [0118] (S)-1-(2- 甲氧基 -5- 甲基 - 苯磺酰基)- 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯

基)-酰胺；

[0119] (S)-1-(4- 甲烷磺酰基 - 苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)-酰胺；

[0120] (S)-1-(2- 氯-4- 三氟甲基 - 苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)-酰胺；

[0121] (S)-1-(4- 氯-3- 三氟甲基 - 苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)-酰胺；

[0122] (S)-1-(3,4- 二氯 - 苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)-酰胺；及

[0123] (S)-1-(4- 溴-2- 甲基 - 苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基)-酰胺。

[0124] 27) 本发明的另一实施例涉及医药组合物,其包含

[0125] • 如实施例 1) 至 26) 中任一者中所定义的式 (I) 化合物,或其医药学上可接受的盐,及

[0126] • 医药学上可接受的载体物质；

[0127] 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。

[0128] 28) 本发明的另一实施例涉及实施例 1) 至 27) 中任一者,其中该等与食欲素系统相关的疾病或病症选自由以下组成的群:睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症(尤其睡眠障碍、焦虑症及成瘾症)。

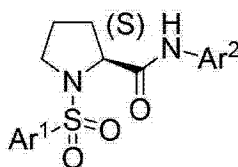
[0129] 在以下实施例中,描述可尤其适用作新颖药物;尤其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症(诸如尤其睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症)的本发明化合物。

[0130] 如下文所定义的一些式 (II) 化合物是在化学摘要数据库中已知[例如 (S)-1-(4- 氯苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸-(3- 甲基 - 苯基)-酰胺 (CAS 登记号:1212485-82-9);(S)-1-(4- 氯苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸-(3,5- 二氯 - 苯基)-酰胺 (CAS 登记号:1212428-50-6);及 (S)-1-(4- 氯苯磺酰基)-吡咯烷-2- 甲酸-(二氢茚-5- 基)-酰胺 (CAS 登记号:1004949-76-1)]。其它化合物是以外消旋形式经 CAS 登记。然而,未知此等式 (II) 化合物的医药用途,尤其未知其作为食欲素受体拮抗剂的用途。

[0131] 29) 因此,本发明进一步涉及如实施例 1) 中所定义的式 (I) 的脯氨酸磺酰胺化合物,或其医药学上可接受的盐;

[0132] 其中该等式 (I) 化合物亦为式 (II) 化合物,

[0133]



[0134] 式 (II)

[0135] 其中

[0136] 在手性中心的绝对构型为 (S) ;

[0137] Ar¹表示在位置 3 或位置 4 经氯、溴、甲氧基或三氟甲基单取代或在位置 3 及 4 经

二取代的苯基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:氯、甲基、甲氧基及三氟甲基;

[0138] Ar^2 表示在位置 3 经氯、溴、甲基、乙基或甲硫基单取代或在位置 3 及 5 经二取代的苯基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:氯、甲基及甲氧基;或 Ar^2 表示二氢茚-5-基;

[0139] 其适用作药物。

[0140] 30) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 的式 (II) 化合物;其中

[0141] Ar^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基及 4-氯-3-三氟甲基-苯基;且

[0142] Ar^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基、二氢茚-5-基及 3,5-二甲氧基-苯基;

[0143] 其适用作药物。

[0144] 31) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 的式 (II) 化合物;其中

[0145] Ar^1 表示在位置 3 或 4 经氯、溴或甲氧基单取代或在位置 3 及 4 经二取代的苯基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:氯、甲基、甲氧基及三氟甲基;且

[0146] Ar^2 表示在位置 3 经氯、溴、甲基、乙基或甲硫基-单取代或在位置 3 及 5 经二取代的苯基,其中取代基独立地选自由以下组成的群:氯、甲基及甲氧基;

[0147] 其适用作药物。

[0148] 32) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 的式 (II) 化合物;其中

[0149] Ar^1 表示选自由以下组成的群的基团:4-氯-苯基、3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基及 4-氯-3-三氟甲基-苯基;且

[0150] Ar^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲基-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基、3,5-二氯-苯基及 3,5-二甲氧基-苯基;

[0151] 其适用作药物。

[0152] 33) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 32) 中任一者的式 (II) 化合物;其中 Ar^1 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基及 4-氯-3-三氟甲基-苯基;

[0153] 其适用作药物。

[0154] 34) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 32) 中任一者的式 (II) 化合物;其中 Ar^1 表示 4-甲氧基-苯基;

[0155] 其适用作药物。

[0156] 35) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 34) 中任一者的式 (II) 化合物;其中 Ar^2 表示选自由以下组成的群的基团:3-氯-苯基、3-溴-苯基、3-甲硫基-苯基、3-乙基-苯基、3,5-二甲基-苯基及 3,5-二甲氧基-苯基;

[0157] 其适用作药物。

[0158] 36) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 34) 中任一者的式 (II) 化合物 ; 其中 Ar^2 表示选自以下组成的群的基团 : 3- 氯 - 苯基、3- 溴 - 苯基、3- 乙基 - 苯基、3, 5- 二甲基 - 苯基及 3, 5- 二甲氧基 - 苯基 ;

[0159] 其适用作药物。

[0160] 37) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 34) 中任一者的式 (II) 化合物 ; 其中 Ar^2 表示 3- 甲基 - 苯基 ;

[0161] 其适用作药物。

[0162] 38) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 34) 中任一者的式 (II) 化合物 ; 其中 Ar^2 表示 3, 5- 二甲基 - 苯基 ;

[0163] 其适用作药物。

[0164] 39) 另一实施例涉及如实施例 29) 的式 (II) 化合物, 其中该式 (II) 化合物选自以下组成的群 :

[0165] (S)-1-(3- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0166] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0167] (S)-1-(3- 氯 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0168] (S)-1-(4- 三氟甲基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0169] (S)-1-(4- 氯 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0170] (S)-1-(3, 4- 二甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0171] (S)-1-(3- 溴 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0172] (S)-1-(3- 氯 -4- 甲基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0173] (S)-1-(4- 溴 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0174] (S)-1-(3, 4- 二氯 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 甲基硫基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0175] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二氯 - 苯基) - 酰胺 ;

[0176] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 氯 - 苯基) - 酰胺 ;

[0177] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 溴 - 苯基) - 酰胺 ;

[0178] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸间甲苯基酰胺 ;

[0179] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0180] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲氧基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0181] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸二氢茚 -5- 基酰胺 ;

[0182] (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3- 乙基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0183] (S)-1-(4- 溴 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0184] (S)-1-(3, 4- 二甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0185] (S)-1-(4- 氯 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0186] (S)-1-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ; 及

[0187] (S)-1-(3, 4- 二氯 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3, 5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺 ;

[0188] 其适用作药物。

[0189] 40) 另一实施例涉及如实施例 29) 的式 (II) 化合物, 其中该式 (II) 化合物为 (S)-1-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基) - 吡咯烷 -2- 甲酸 (3,5- 二甲基 - 苯基) - 酰胺;

[0190] 其适用作药物。

[0191] 41) 本发明的另一实施例涉及医药组合物, 其包含如实施例 29) 至 40) 中任一者中所定义的式 (II) 化合物, 或其医药学上可接受的盐, 及医药学上可接受的载体物质。

[0192] 如实施例 41) 的此等医药组合物尤其适用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症, 诸如尤其睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症。

[0193] 42) 本发明的另一实施例涉及如实施例 41) 的医药组合物, 其中该医药组合物呈锭剂形式。

[0194] 43) 本发明的另一实施例涉及如实施例 41) 的医药组合物, 其中该医药组合物呈胶囊形式。

[0195] 44) 本发明的另一实施例涉及如实施例 41) 至 43) 中任一者的医药组合物, 其中该医药组合物包含一或多种医药学上可接受的载体, 其中该等医药学上可接受的载体包含稀释剂, 诸如二水合磷酸氢钙、部分预胶凝化玉米淀粉、微晶纤维素、甘露糖醇、单水合乳糖或滑石; 润滑剂, 诸如硬脂酸镁; 崩解剂, 诸如交联羧甲基纤维素钠; 助流剂, 诸如二氧化硅; 黏合剂, 诸如聚维酮 (povidone) 或羟丙甲纤维素 (hypromellose); 胶囊物质, 诸如羟丙基甲基纤维素 (羟丙甲纤维素, HPMC); 及 / 或表面活性剂, 诸如月桂基硫酸钠、gelucire® 型表面活性剂 (如 gelucire® 44/14)、labrafil® 型表面活性剂或 labrasol® 型表面活性剂。

[0196] 45) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 40) 中任一者中所定义的式 (II) 化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其适用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。

[0197] 46) 本发明的另一实施例涉及如实施例 29) 至 40) 中任一者中所定义的式 (II) 化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其适用于制备供预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症的药物。

[0198] 47) 本发明的另一实施例涉及如实施例 41) 至 44) 中任一者的医药组合物, 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。

[0199] 48) 本发明的另一实施例涉及实施例 45) 至 47) 中任一者, 其中该等与食欲素系统相关的疾病或病症选自由以下组成的群: 睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症 (尤其睡眠障碍、焦虑症及成瘾症)。

[0200] 49) 本发明的另一实施例涉及实施例 45) 至 47) 中任一者, 其中该等与食欲素系统相关的疾病或病症选自由以下组成的群: 睡眠障碍, 选自由睡眠异常、类睡症、与一般医学病状相关的睡眠障碍及物质诱导性睡眠障碍组成的群; 焦虑症; 及成瘾症。

[0201] 50) 本发明的另一实施例涉及产品或分装部分的套组, 其包含如实施例 29) 至 40) 中任一者中所定义的式 (II) 化合物, 或其医药学上可接受的盐, 与另一医药学活性成分组合; 其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症, 诸如尤其睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症。

[0202] 51) 本发明的另一实施例涉及如实施例 41) 至 44) 中任一者的医药组合物, 其包含如实施例 29) 至 40) 中任一者中所定义的式 (II) 化合物, 或其医药学上可接受的盐, 与另

一医药学活性成分组合；其用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症，诸如尤其睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症。

[0203] 本发明亦包括同位素标记，尤其 ^3H （氚）标记的如实施例 1）至 40）中任一者中所定义的式（I）或（II）化合物，该等化合物是与式（I）化合物相同，但一或多个原子已各自经原子序数相同但原子质量不同于自然界中通常所见原子质量的原子置换。同位素标记，尤其 ^3H （氚）标记的式（I）或（II）化合物及其盐在本发明的范围内。以较重同位素 ^3H （氚）取代氢可产生较大代谢稳定性，从而例如延长活体内半衰期或降低剂量需求，或可降低对细胞色素 P450 酶的抑制性，从而改善例如安全型态。在本发明的一个实施例中，式（I）或（II）化合物未经同位素标记，或其仅经一或多个氚原子标记。在一个子实施例中，式（I）或（II）化合物完全未经同位素标记。同位素标记的式（I）或（II）化合物可类似于下述方法，但使用适合试剂或起始物质的适当同位素变化形式来制备。

[0204] 式（I）化合物可含有一或多个立体对称或不对称中心，诸如一或多个不对称取代的碳原子。式（I）化合物因此可以立体异构体混合物的形式或优选以纯立体异构体形式存在。立体异构体的混合物可以本领域技术人员已知的方式分离。应充分了解，式（I）及（II）化合物在连接 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^2$ 基团的吡咯烷环的手性碳原子处具有绝对构型（S）。

[0205] 适当及适宜时，任何提及的式（I）或（II）化合物均应理解为亦提及此等化合物的医药学上可接受的盐。

[0206] 术语“医药学上可接受的盐”是指无毒无机或有机酸及 / 或碱加成盐。可参看“Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217。

[0207] 式（I）或（II）化合物及其医药学上可接受的盐可用作药物，例如以医药组合物形式用于经肠（诸如尤其经口）或非经肠给药（包括局部施用或吸入）。

[0208] 本发明的另一方面为医药组合物，其包含式（I）或（II）化合物，或其医药学上可接受的盐，及医药学上可接受的赋形剂 / 载体物质。此等组合物尤其适用于预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症。

[0209] 可根据本领域技术人员所熟悉的方式（参看例如 Mark Gibson 编，Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001；Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Philadelphia College of Pharmacy and Science），藉由将所述式（I）化合物及其医药学上可接受的盐，视情况与其它治疗学上有价值的物质组合，连同适合的无毒、惰性、治疗学上兼容固体或液体载体物质及必要时常见医药佐剂一起形成盖伦给药剂型来制备医药组合物。

[0210] 本发明亦涉及一种预防或治疗本文所提及的疾病或病症的方法，其包含给予个体医药学上活性量的式（I）或（II）化合物。

[0211] 在本发明的一个优选实施例中，给药量包含于每日 1mg 与 1000mg 之间，尤其于每日 5mg 与 500mg 之间，更特定言之于每日 25mg 与 400mg 之间，尤其于每日 50mg 与 200mg 之间。

[0212] 为避免任何疑问，若化合物经描述为适用于预防或治疗某些疾病或病症，则此等化合物同样适用于制备供预防或治疗该等疾病或病症的药物。

[0213] 式（I）及（II）化合物适用作尤其供预防或治疗与食欲素系统相关的疾病或病症

的药物。

[0214] 此等与食欲素系统相关的疾病或病症为需要人类食欲素受体拮抗剂的疾病或病症,特别为与食欲素激导性功能障碍相关的心理健康疾病或病症。上述疾病或病症可特定言之定义为包含睡眠障碍、焦虑症、成瘾症、认知功能障碍、情绪障碍或食欲病症。尤其,上述疾病或病症包含睡眠障碍、焦虑症及成瘾症。

[0215] 睡眠障碍包含睡眠异常、类睡症、与一般医学病状相关的睡眠障碍及物质诱导性睡眠障碍。特定言之,睡眠异常包括固有睡眠障碍(尤其失眠症、呼吸相关睡眠障碍、周期性肢体运动障碍及腿不宁症候群)、外因性睡眠障碍,及昼夜节律睡眠障碍。睡眠异常特别包括失眠症、原发性失眠症、特发性失眠症、与抑郁、情感/情绪障碍、衰老、阿兹海默氏症或认知障碍相关的失眠症;REM睡眠中断;呼吸相关睡眠障碍;睡眠呼吸暂停;周期性肢体运动障碍(夜间肌阵挛)、腿不宁症候群、昼夜节律睡眠障碍;换班工作睡眠障碍;及时差症候群。类睡症包括唤醒病症及睡眠-觉醒过渡病症;特别地,类睡症包括恶梦症、睡眠惊恐症及梦游症。与一般医学病状相关的睡眠障碍特定言之为与诸如精神障碍、神经性病症、神经痛及心脏病及肺病的疾病相关的睡眠障碍。物质诱导性睡眠障碍尤其包括亚型失眠症类型、类睡症类型及混合类型,且特别包括由引起REM睡眠减少作为副作用的药物造成的病状。睡眠障碍尤其包括所有类型的失眠症、睡眠相关肌张力障碍;腿不宁症候群;睡眠呼吸暂停;时差症候群;换班工作睡眠障碍、睡眠阶段延迟或提前症候群,或与精神病症相关的失眠症。另外,睡眠障碍进一步包括与以下相关的睡眠障碍:衰老;长期失眠症的间歇治疗;情境性短暂失眠症(新环境、噪声)或由压力、悲痛、疼痛或疾病造成的短期失眠症。

[0216] 焦虑症的特别之处可在于威胁的主要目标或特异性,其介于相当高扩散性(如在广泛性焦虑症中)至局限性(circumscribed)(如在恐惧焦虑症(phobic anxieties,PHOB)或创伤后压力症(PTSD)中所遭遇)的范围内。焦虑症因此可定义为包含广泛性焦虑症(GAD)、强迫症(OCD)、急性压力症、创伤后压力症(PTSD)、恐慌焦虑症(PAD)(包括恐慌发作、恐惧焦虑症(PHOB)、特异性恐惧症、社交恐惧症(社交焦虑症)、回避症(avoidance))、类躯体化症精神障碍,包括臆想病、分离焦虑症、由一般医学病状造成的焦虑症及物质诱导性焦虑症。在一个子实施例中,局限性威胁诱导性焦虑症的特定实例为恐惧焦虑症或创伤后压力症。焦虑症尤其包括广泛性焦虑症、创伤后压力症、强迫症、恐慌发作、恐惧焦虑症及回避症。

[0217] 成瘾症可定义为对一或多种奖励性刺激物,特别对一种奖励性刺激物成瘾。此等奖励性刺激物可为天然或合成来源。此等奖励性刺激物的实例为物质/药物{天然或合成来源;诸如古柯碱、安非他命、鸦片剂[天然或(半)合成来源,诸如吗啡碱或海洛因(heroin)]、大麻、酒精、墨斯卡灵(mescaline)、烟碱及其类似物},该等物质/药物可单独或组合消耗;或其它奖励性刺激物{天然来源(诸如食物、甜食、脂肪或性及其类似物)或合成来源[诸如赌博或因特网/IT(诸如过度赌博,或不当涉及在线社交网络网站(online social networking site)或web记录(blogging)及其类似情况]}。在一个子实施例中,与作用于精神的物质使用、滥用、探寻及恢复相关的成瘾症是定义为所有类型的心理或身体成瘾及其相关耐受性及依赖性组分。物质相关成瘾症尤其包括物质使用病症,诸如物质依赖性、物质上瘾及物质滥用;物质诱导性病症,诸如物质中毒、物质戒断及物质诱导性谵妄。表述“预防或治疗成瘾”(亦即,已经诊断为成瘾或处于成瘾的风险中的患者的预防性

或治愈性治疗)是指减弱成瘾(特别地减少成瘾发作)、削弱其维持、有助于戒断、有助于禁戒(abstinence)或削弱、减少或预防出现成瘾恢复(尤其减少成瘾发作、有助于戒断,或削弱、减少或预防出现成瘾恢复)。

[0218] 食欲病症包含进食障碍及饮用障碍。进食障碍可定义为包含与以下相关的进食障碍:过量食物摄取及与其相关的并发症;厌食症;强迫性进食障碍;肥胖症(由任何原因(无论基因或环境)造成);与肥胖症相关的病症,包括过食(overeating)及在2型(非胰岛素依赖性)糖尿病患者中观察到的肥胖症;贪食症,包括神经性贪食症;恶病质;及暴食症。特定进食障碍包含代谢功能障碍;食欲控制失调;强迫性肥胖症;贪食症或神经性厌食症。在一个子实施例中,进食障碍可定义为尤其包含神经性厌食症、贪食症、恶病质、暴食症或强迫性肥胖症。饮用障碍包括精神病症中的剧渴症及所有其它类型的过量液体摄取。病理上改进的食物摄取可由以下引起:受干扰的食欲(被食物吸引或对其厌恶);能量平衡改变(摄取相对于消耗);受干扰的食物质量感知(高脂肪或碳水化合物、高适口性);受干扰的食物可用性(无限制的膳食或剥夺)或受破坏的水平衡。

[0219] 认知功能障碍包括注意力、学习及尤其记忆功能不足,其在精神、神经、神经退化性、心血管及免疫病症中短暂或长期发生,且亦在正常、健康、年轻、成人或尤其衰老群体中短暂或长期发生。认知功能障碍尤其涉及在已诊断为患有疾病或病症或处于产生该等疾病或病症的风险中的患者中增强或维持记忆,在该等疾病或病症中记忆减退(特别为宣告性或程序性的)为一个症状[特定言之为痴呆,诸如额颞叶型痴呆,或具有路易氏体(Lewy body)的痴呆,或(尤其)阿兹海默氏症]。尤其,术语“预防或治疗认知功能障碍”涉及在具有认知功能障碍临床表现,尤其表现为宣告性记忆不足(与痴呆有关,痴呆诸如为额颞叶型痴呆,或具有路易氏体的痴呆,或(尤其)阿兹海默氏症)的患者中增强或维持记忆。此外,术语“预防或治疗认知功能障碍”亦关于在任何上述患者群体中改良记忆巩固。

[0220] 情绪障碍包括重度抑郁发作、躁狂性发作、混合发作及轻度躁狂性发作;抑郁症包括重度抑郁症、精神抑郁症;躁郁症,包括躁郁症I(bipolar I disorder)、躁郁症II(具有轻度躁狂性发作的复发性重度抑郁发作)、循环情感性精神障碍;情绪障碍,包括由一般医学病状造成的情绪障碍(包括具有抑郁特征、具有类重度抑郁发作、具有躁狂性特征及具有混合特征的亚型)、物质诱导性情绪障碍(包括具有抑郁特征、具有躁狂特征及具有混合特征的亚型)。此等情绪障碍尤其为重度抑郁发作、重度抑郁症、由一般医学病状造成的情绪障碍;及物质诱导性情绪障碍。

[0221] 另外,与食欲素系统相关的其它疾病是选自治疗、控制、改善或减小癫痫症风险,包括不存在癫痫症;治疗或控制疼痛,包括神经痛;治疗或控制帕金森氏病(Parkinson's disease);治疗或控制精神病,包括急性躁狂及躁郁症;治疗或控制中风,特定言之缺血性或出血性中风;阻断催吐反应,亦即恶心及呕吐;治疗或控制激动不安(agitation)(单独或与另一医学病状并发)。

[0222] 在本发明的上下文中,应了解,在诸如压力或恐惧(其中压力可具有社会来源(例如社会压力)或身体来源(例如身体压力),包括由恐惧引起的压力)的某些环境条件促进或促成如先前所定义的任何病症或疾病的情况下,本发明的化合物可尤其适用于治疗此等环境调节的病症或疾病。

[0223] 在其它实施例中,与食欲素系统相关的疾病或病症是选自由以下组成的群:包含

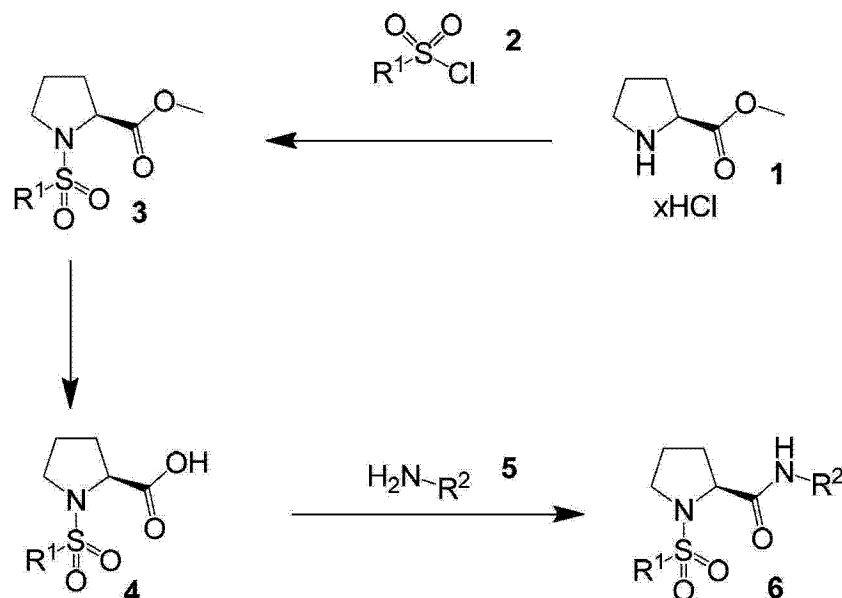
所有类型失眠症的睡眠障碍、睡眠相关肌张力障碍、腿不宁症候群、睡眠呼吸暂停、时差症候群、换班工作症候群、睡眠阶段延迟或提前症候群,或与精神病症相关的失眠症(特别为包含与衰老、长期失眠症的间歇治疗、情境性短暂失眠症(新环境、噪声)或由压力、悲痛、疼痛或疾病造成的短期失眠症相关的睡眠障碍的所有类型失眠症;尤其为原发性失眠症);压力相关症候群,包括创伤后压力症以及其它类型及亚型的焦虑症,诸如广泛性焦虑症、强迫症、恐慌发作及所有类型的恐惧焦虑症及回避症;包含代谢功能障碍的进食障碍;食欲控制失调;强迫性肥胖症;贪食症或神经性厌食症;所有类型的成瘾(尤其作用于精神的物质使用、滥用、探寻及恢复),其包含所有类型的心理或身体成瘾及其相关耐受性及依赖性组分;及包含所有类型的注意力、学习及记忆功能的认知功能障碍,其在正常、健康、年轻、成人或衰老群体中短暂或长期发生,且亦在精神、神经、心血管及免疫病症中短暂或长期发生。

[0224] 此外,在本发明中对于式(I)化合物所述的任何特征(化合物本身、其盐、含有化合物或其盐的组合物、化合物或其盐的用途等)在细节上做必要的修正下均适用于式(II)化合物。

[0225] 制备式(I)或(II)化合物:

[0226] 本发明的另一目标在于一种制备式(I)化合物的方法。本发明的式(I)化合物是根据下文流程中概述的通用反应顺序制备,其中 R^1 及 R^2 是如对于式(I)所定义。可类似地获得式(II)化合物。所得化合物亦可以本身已知的方式转化为医药学上可接受的盐。用于制备式(I)或式(II)的脯氨酸磺酰胺衍生物的起始物质为芳基磺酰氯及苯胺;其均为本领域中所熟知且通常为市售的。

[0227]



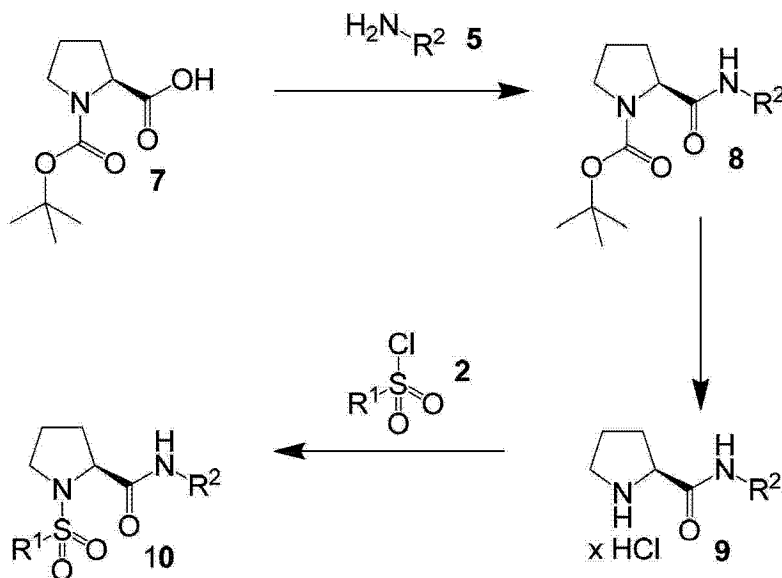
[0228] 流程1:制备式(I)化合物,方法A

[0229] 可如下合成脯氨酸磺酰胺衍生物:使市售L-脯氨酸甲酯盐酸盐(1)在溶剂(如MeCN或DCM)中在碱(诸如DIPEA或N-甲基吗啉)存在下与磺酰氯2在室温下反应,接着进行水性处理及纯化,得到中间物L-脯氨酸磺酰胺甲酯3。可如下达成酯水解:例如将衍生物3溶解于THF/甲醇=1/1中,接着在室温下添加2当量1M NaOH水溶液。粗酸是在水

性处理之后获得且可藉由结晶纯化,得到纯 L-脯氨酸磺酰胺甲酸衍生物 4,将其溶解于溶剂(诸如 DCM)中且以碱(诸如 NEt_3 或 N-甲基吗啉)处理,接着添加活化剂(诸如氯甲酸乙酯)及随后添加 1.2 当量苯胺衍生物 5。最终化合物 6 可在标准水性处理及层析纯化之后获得。

[0230] 或者,式(I)化合物可根据流程2中所示的程序获得。

[0231]



[0232] 流程2:制备式(I)化合物,方法B

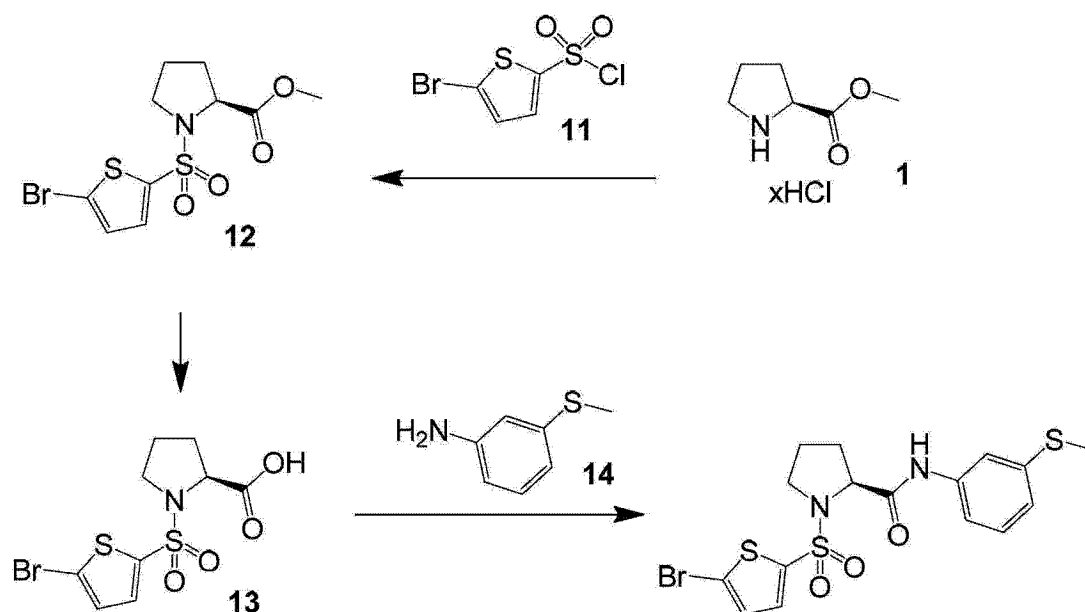
[0233] 式(I)化合物的制备或者可如流程2中所描绘来进行,以 Boc-L-脯氨酸(7)为起始物,将其溶解于溶剂(诸如 DCM 或 MeCN)中,接着添加碱(诸如 NEt_3 或 DIPEA 或 N-甲基吗啉)、活化剂氯甲酸乙酯及苯胺衍生物 5。可在水性处理及层析纯化后分离纯的经 Boc 保护的 L-脯氨酸苯胺 8。在室温下藉由以 4M HCl 的二噁烷(1,4-二氧六环,dioxane)溶液处理化合物 8 来获得化合物 9。藉由使前体 9 在溶剂(诸如 MeCN 或 DCM)中在碱(例如 DIPEA 或 N-甲基吗啉)存在下与磺酰氯 2 在室温下反应,接着水性处理及纯化来制备最终化合物 10。

[0234] 实验部分:

[0235] 缩写(如此处及上述说明书中所用):

[0236]	aq.	水溶液 / 水性
[0237]	BSA	牛血清白蛋白
[0238]	CC	硅胶管柱层析
[0239]	CHO	中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary)
[0240]	DCM	二氯甲烷
[0241]	DIPEA	n-乙基-二异丙胺
[0242]	DMSO	二甲亚砜
[0243]	ether	乙醚
[0244]	EtOAc	乙酸乙酯
[0245]	EtOH	乙醇
[0246]	FCS	胎牛血清

- [0247] FLIPR 荧光成像盘式读取器
- [0248] HBSS 汉克氏平衡盐溶液 (Hank's balanced salt solution)
- [0249] HEPES 4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-乙烷磺酸
- [0250] HPLC 高效液相层析
- [0251] LC 液相层析
- [0252] M 摩尔浓度 [mol L^{-1}]
- [0253] MeCN 乙腈
- [0254] MeOH 甲醇
- [0255] MS 质谱分析
- [0256] N 当量浓度
- [0257] NEt_3 三乙胺
- [0258] rt 室温
- [0259] sat. 饱和
- [0260] TFA 三氟乙酸
- [0261] THF 四氢呋喃
- [0262] UV 紫外线
- [0263] I- 化学
- [0264] 以下实例说明本发明的生物学活性化合物的制备,但完全不限本发明的范围。
- [0265] 所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ 陈述。
- [0266] 如下表征中间物:
- [0267] LC-MS:具有 DAD 及 MS 检测的 Agilent 1100 系列 (MS:Finnigan 单一四极杆);管柱 ($4.6 \times 50\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$):Zorbax SB-AQ、Zorbax Extend C18 或 Waters XBridge C18;条件 (若未另外说明,则使用酸性梯度):
- [0268] 酸性:洗脱剂 A:MeCN,洗脱剂 B:TFA 的水溶液 (0.4mL/L)、5% 至 95%MeCN、流动速率 4.5mL/min ; t_{R} 是以分钟形式给出。
- [0269] 藉由硅胶管柱层析 (CC) 或藉由使用基于 RP-C_{18} 的管柱与 MeCN/ 水梯度及氨添加剂的制备型 HPLC 来纯化化合物。
- [0270] 如下表征最终化合物:
- [0271] 条件及仪器:
- [0272] LC-MS 条件:分析泵:Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS:Waters SQ 检测器, DAD:Acquity UPLC PDA 检测器, ELSD:Acquity UPLC ELSD。管柱:Acquity UPLC BEH C18 $1.7\text{mm} \times 2.1 \times 50\text{mm}$ (来自 Waters), 在 Acquity UPLC Column Manager 中恒温于 50°C 。洗脱剂:A1: $\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{FA}$;B1: $\text{AcCN}+0.05\%\text{FA}$;A2: $\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{TFA}$;B2: $\text{AcCN}+0.05\%\text{TFA}$ 。方法:梯度:2%B98%B, 历经 1.5 分钟。流动速率: 1.2mL/min 。检测:UV214nm 及 ELSD 及 MS, t_{R} 是以分钟形式给出。
- [0273] A. 制备式 (I) 化合物的通用方法:
- [0274] A. 1. 方法 A
- [0275]



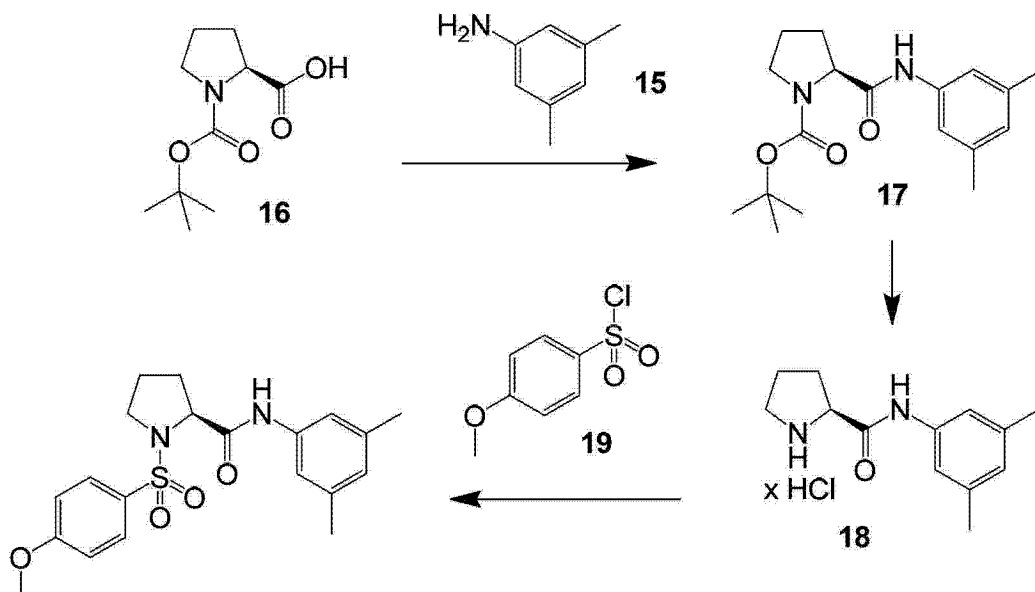
[0276] 步骤1:在室温下将市售L-脯氨酸-甲酯盐酸盐(3.0g;18.1mmol)(1)溶解于DCM(50ml)中,且缓慢添加DIPEA(7.03g;54.3mmol)历经10分钟,接着谨慎添加市售5-溴-噻吩-2-磺酰氯(4.7g;18.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物12小时,接着添加饱和 NH_4Cl 水溶液(100ml)且以DCM($3\times 50\text{ml}$)萃取产物。经 MgSO_4 干燥经合并的有机层,过滤且在减压下浓缩,得到6.35g(98.9%)12,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS: $t_R=0.97$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+=354.19$ 。

[0277] 步骤2:将化合物12(6.35g;17.93mmol)溶解于MeOH(40ml)及THF(43ml)中,接着添加1M NaOH水溶液(37ml;37mmol)。在室温下搅拌反应混合物12小时。在减压下移除有机溶剂。藉由添加2M HCl水溶液将残余水层酸化至pH1至2。以DCM($3\times 50\text{ml}$)萃取产物。经 MgSO_4 干燥经合并的有机层,过滤且在减压下移除溶剂,得到5.67g(93%)呈白色固体状的化合物13。LC-MS: $t_R=0.86$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+=340.08$ 。

[0278] 步骤3:将甲酸13(0.672g;1.95mmol)及市售3-甲基硫苯胺(14,0.25g;1.8mmol)溶解于无水吡啶(15ml)中且冷却至 0°C ,接着添加 POCl_3 (0.303g;1.98mmol)。移除冷却浴且在室温下继续搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于EtOAc(50ml)中且以盐水($3\times 50\text{ml}$)洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层,过滤且在减压下移除溶剂。藉由CC(庚烷/EtOAc=7/3)纯化粗产物,得到0.683g(82.4%)(S)-1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺(实例1)。LC-MS: $t_R=1.06$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+=462.6$ 。

[0279] A.2. 方法B

[0280]



[0281] 步骤1:将市售Boc-L-脯氨酸(16, 2.3g; 10.7mmol)溶解于DCM(20ml)中且冷却至0℃,接着添加NEt₃(1.12g; 11.22mmol)及氯甲酸乙酯(1.22g; 11.22mmol)且最终添加市售3,5-二甲基苯胺(15)(1.36g; 11.22mmol)。在室温下搅拌反应混合物60分钟。添加盐水(50ml)且分离有机层。以DCM(2×30ml)萃取水层。经MgSO₄干燥经合并的有机层,过滤且在减压下移除溶剂,得到4.07g粗2-((3,5-二甲基苯基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸(S)-叔丁酯(17),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS: t_R=0.81分钟; [M+H]⁺=319.11。

[0282] 步骤2:将粗2-((3,5-二甲基苯基)胺甲酰基)吡咯烷-1-甲酸(S)-叔丁酯(17, 4.07g; 10.7mmol)溶解于二噁烷(15ml)中,接着添加4M HCl的二噁烷(60ml)溶液。在室温下继续搅拌30分钟。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙醚中,形成白色沉淀,将其滤出,以乙醚洗涤且在高真空下干燥,得到3.299g(定量产率)呈白色固体状的(S)-N-(3,5-二甲基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(18)。LC-MS: t_R=0.51分钟; [M+H]⁺=219.07。

[0283] 步骤3:在室温下将(S)-N-(3,5-二甲基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(18, 3.299g; 10.7mmol)溶解于MeCN(40ml)中且缓慢添加DIPEA(4.4g; 34mmol)历经10分钟,接着谨慎添加市售4-甲氧基苯磺酰氯(19, 2.8g; 13.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物12小时,接着添加盐水(50ml)且以DCM(3×35ml)萃取产物。经MgSO₄干燥经合并的有机层,过滤且在减压下浓缩,得到3.95g(95%)呈非晶固体状的(S)-N-(3,5-二甲基苯基)-1-((4-甲氧基苯基)磺酰基)-吡咯烷-2-甲酰胺(实例26)。LC-MS: t_R=0.83分钟; [M+H]⁺=389.3。

[0284] B. 实例:

[0285] 下表1中所列的实例化合物已根据上述方法A或B,藉由使用适当市售胺及磺酰氯衍生物作为起始物质来制备。

[0286] 为进一步表征该等化合物,已使用以下程序对各实例化合物测定对两种食欲素受体的拮抗活性:

[0287] 活体外检定:细胞内钙量测:

[0288] 使分别表现人类食欲素-1受体及人类食欲素-2受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞在含有300 μg/ml G418、100U/ml 青霉素(penicillin)、100 μg/ml 链霉素(streptomycin)

及 10% 热不活化胎牛血清 (FCS) 的培养基 (Ham F-12 与 L- 谷氨酰胺) 中生长。将细胞以 20,000 个细胞 / 孔接种于 384 孔黑色透明底无菌盘 (Greiner) 中。在 37℃ 下在 5%CO₂ 中培育经接种的盘隔夜。

[0289] 将作为激动剂的人类食欲素 -A 制备为 MeOH: 水 (1:1) 中的 1mM 储备溶液, 稀释于含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、0.375g/l NaHCO₃ 及 20mM HEPES 的 HBSS 中以便以 3nM 的最终浓度用于检定中。

[0290] 将拮抗剂制备为 DMSO 中的 10mM 储备溶液, 接着稀释于使用 DMSO 的 384 孔盘中, 接着将稀释液转移至含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、0.375g/l NaHCO₃ 及 20mM HEPES 的 HBSS 中。在检定当日, 将 50 μl 染色缓冲液 (含有 1%FCS、20mM HEPES、0.375g/l NaHCO₃、5mM 丙磺舒 (probenecid) (Sigma) 及 3 μM 荧光钙指示剂 fluo-4AM (DMSO 中的 1mM 储备溶液, 含有 10% 泊洛沙姆 (pluronic)) 的 HBSS) 添加至各孔中。在 37℃ 下在 5%CO₂ 中培育 384 孔细胞盘 50 分钟, 接着在室温下平衡 30 分钟, 随后检测。

[0291] 在荧光成像盘式读取器 (FLIPR Tetra, Molecular Devices) 内, 将拮抗剂以 10 微升 / 孔的体积添加至该盘中, 培育 10 分钟或 (明确指示时) 120 分钟且最终添加 10 微升 / 孔激动剂。以 1 秒的时间间隔检测各孔的荧光, 且将各荧光峰高与由 3nM 食欲素 -A 与媒剂 (替代拮抗剂) 诱导的荧光峰高相比较。测定 IC₅₀ 值 (抑制 50% 促效反应所需的化合物浓度) 且可使用盘上参考化合物的所得 IC₅₀ 值来校正。藉由调节吸移速度及细胞分裂方案来达成最佳化条件。计算的 IC₅₀ 值可根据每日细胞检定效能而波动。本领域技术人员已知此类波动。

[0292] 表 1: 实例化合物及表征

[0293]

实例编号	化学名称	LC-MS t _R (分钟); [M+H] ⁺	IC ₅₀ O×1 [nM]	IC ₅₀ O×2 [nM]
1	(S)-1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.86; 461.1	20 ^{*2}	10 ^{*2}
2	(S)-1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-三氟甲氧基-苯基)-酰胺	0.92; 499.1	149	104
3	(S)-1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.81; 407.2	28	8

[0294]

4	(S)-1-(4-丙基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.92; 419.3	91	47
5	(S)-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.83; 447.6	128	27
6	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.80; 407.3	21 ^{*3}	3 ^{*3}
7	(S)-1-(3-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.85; 411.2	8	2
8	(S)-1-(4-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.88; 445.2	63	17
9	(S)-1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.85; 411.2	15	9
10	(S)-1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.77; 437.3	57	3
11	(S)-1-(3-溴-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.86; 455.1	7	2
12	(S)-1-(3-氯-4-甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.89; 425.2	5 ^{*2}	3 ^{*2}

[0295]

13	(S)-1-(4-溴-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.86; 455.2	22	10
14	(S)-1-(3,4-二氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基硫基-苯基)-酰胺	0.90; 445.2	7 ^{*2}	2 ^{*2}
15	(S)-1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸苯基酰胺	0.81; 415.1	333	164
16	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	0.90; 429.2	64 ^{*2}	20 ^{*2}
17	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺	0.84; 429.2	55 ^{*2}	9 ^{*2}
18	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺	0.82; 395.2	83	31
19	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-溴-苯基)-酰胺	0.83; 439.1	79	37
20	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸间甲苯基酰胺	0.78; 375.3	214	17
21	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺	0.74; 391.3	182	47

[0296]

22	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-二甲氨基-苯基)-酰胺	0.66; 404.3	234	19
23	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,4-二甲基-苯基)-酰胺	0.82; 389.3	174	29
24	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸萘-1-基酰胺	0.80; 411.3	269	171
25	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-氟基-苯基)-酰胺	0.73; 386.2	994	98
26	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.83; 389.3	30 ^{*2}	5 ^{*2}
27	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲氧基-苯基)-酰胺	0.76; 421.3	121	16
28	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(2-氯-5-甲基-苯基)-酰胺	0.86; 409.2	305	224
29	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(2-氯-5-甲氧基-苯基)-酰胺	0.83; 425.2	625	128
30	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-双三氟甲基-苯基)-酰胺	0.93; 497.2	86	68

[0297]

31	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-氯-4-氟-苯基)-酰胺	0.82; 413.2	74	34
32	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-乙氧基-苯基)-酰胺	0.79; 405.3	134	38
33	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸二氢茚-5-基酰胺	0.84; 401.3	129 ^{*2}	12 ^{*2}
34	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-乙基-苯基)-酰胺	0.83; 389.3	54 ^{*2}	8 ^{*2}
35	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(5-氯-2-甲氧基-苯基)-酰胺	0.86; 425.2	714	209
36	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,4-二氟-苯基)-酰胺	0.79; 397.2	569	136
37	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(4-氟-3-甲基-苯基)-酰胺	0.80; 393.3	70	28
38	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(2-氟-5-甲基-苯基)-酰胺	0.81; 393.2	304	26
39	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(4-氯-3-甲基-苯基)-酰胺	0.85; 409.2	235	18

[0298]

40	(S)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺	0.88; 429.2	130	58
41	(S)-1-(4-溴-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.89; 437.1	79 ^{*2 #}	49 ^{*2 #}
42	(S)-1-(萘-1-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.90; 409.3	216 [#]	26 [#]
43	(S)-1-(萘-2-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.90; 409.3	73 [#]	25 [#]
44	(S)-1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.80; 419.3	109 [#]	101 [#]
45	(S)-1-(2-甲氧基-4-甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.86; 403.3	166 [#]	168 [#]
46	(S)-1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.88; 393.2	35 ^{*2 #}	32 ^{*2 #}
47	(S)-1-(4-乙烯基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.88; 385.3	189 ^{*5 #}	92 ^{*5 #}
48	(S)-1-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.86; 403.3	43 ^{*2 #}	4 ^{*2 #}

[0299]

49	(S)-1-(4-甲磺酰基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.75; 437.2	16 ^{*2 #}	197 ^{*2 #}
50	(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.92; 461.2	1578 ^{*2 #}	36 ^{*2 #}
51	(S)-1-(2-氯-4-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.93; 461.2	80 [#]	14 [#]
52	(S)-1-(2-溴-4-甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.90; 451.2	89 ^{*2 #}	82 ^{*2 #}
53	(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.95; 461.2	48 ^{*2 #}	19 ^{*2 #}
54	(S)-1-(3,4-二氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.94; 427.2	218 [#]	158 [#]
55	(S)-1-(4-氯-2,5-二甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.96; 421.3	234 ^{*2 #}	171 ^{*2 #}
56	(S)-1-(2,4-二甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.89; 387.3	211 [#]	108 [#]
57	(S)-1-(4-溴-2-甲基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.93; 451.2	62 [#]	22 [#]

[0300]

58	(S)-1-(4-溴-2-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺	0.93; 471.2	179 ^{*2 #}	106 ^{*2 #}
参 考 实 例	(R)-1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3,5-二甲基-苯基)-酰胺 (自相应 D-脯氨酸起始物质类似地制备)	0.84; 388.9	6215 [#]	6044 [#]

[0301] ^{*2}:n=2 个值的几何平均值；^{*3}:n=3 个值的几何平均值；^{*5}n=5 个值的几何平均值

[0302] [#]使用 120 分钟的化合物培育时间测定的 IC₅₀ 值。

[0303] II. 生物检定

[0304] 1) 镇静剂效应：藉由无线电遥测术在 Wistar 大鼠中活体内记录的 EEG、EMG 及行为警觉性指数

[0305] 藉由遥测术，使用具有两对差异导线的 TL11M2-F20-EET 小型无线电遥测植入物 (Data Science Int.) 来量测脑电流描记法 (Electroencephalography, EEG) 及肌电描记法 (Electromyography, EMG) 信号。

[0306] 在以 Ketamin/Xylazin 进行全身麻醉下进行手术植入，以便头侧置放插入颈部肌肉任一侧的一个差异对的 EEG 电极及一对 EMG 导线。手术之后，大鼠在调温腔室中恢复且接受皮下丁丙诺啡 (buprenorphine) 止痛治疗，一日两次，历时 2 日。接着将其个别圈养且使其恢复最少 2 周。此后，将家笼中的大鼠置于通风的声音削弱盒中，处于 12 小时亮 /12 小时暗循环下，以便适应环境，随后开始连续 EEG/EMG 记录。我们在本研究中所用的遥测技术允许在无限限制大鼠移动的记录导线下精确且无压力地获取置于熟悉家笼环境中的大鼠的生物信号。所分析的变量包括警醒及睡眠的四个不同阶段、家笼中的自发性活动及体温。使用以 10 秒相邻出现时间 (contiguous epoch) 直接处理电生物信号的啮齿动物评分软件 (Somnologica Science) 评估睡眠及觉醒阶段。评分是基于 EEG 的频率评估及 EMG 的振幅鉴别及运动活动 (locomotor activity)。使用此等量测结果，该软件测定各出现时间内的所有组分均最佳地表示活动性觉醒 (active waking, AW)、静止性觉醒 (quiet waking, QW)、非 REM 睡眠 (NREM) 或 REM 睡眠 (REM) 的机率。按照 12 小时亮或暗阶段计算 AW、QW、NREM 睡眠及 REM 睡眠中所度过的总时间的百分比。亦计算第一显著 NREM 睡眠及 REM 睡眠发作的发作潜时及彼等发作的持续时间。在基线下量测 AW、QW、NREM 睡眠及 REM 睡眠、家笼活动性及体温历时至少一个总昼夜节律循环 (12 小时晚上、12 小时白天)，随后给予测试化合物。若基线量测值表明动物稳定，则在基线 12 小时白天阶段结束时藉由经口管饲在晚上给予测试化合物或媒剂，随后立即出现大鼠食欲素及活动性的夜间提高。随后记录所有变量历时给予食欲素受体拮抗剂后的 12 小时。

[0307] 已在此检定中测试实例 26 的化合物 (经口剂量：100mg/kg 经口；历经 6 小时分析效应)：结果为：当与媒剂对照组相比时，活动性觉醒时 -26%、家笼活动时 -51%、NREM 睡眠

时 +28%、REM 睡眠时 +69%。

[0308] 2) 对吗啡碱诱导性运动敏化的效应

[0309] 原则：在各种物种（包括啮齿动物）中重复给予精神兴奋药或鸦片剂会引起产生称为敏化的“反向耐受性”。术语敏化是指在重复出现促进上述反应的刺激物（药物给药）后反应（在本文中为运动）提高。据信此等药物的运动刺激效应的敏感性提高（行为敏化）是与精神病理学、神经毒性、成瘾及在滥用精神兴奋药或鸦片剂的人类中产生的上瘾有关 [Vanderschuren LJMJ 等人, Self DW, Staley JK (编) “Behavioral Neuroscience of Drug Addiction”, Current Topics in Behavioral Neurosciences 3 (2009), 179-195]。

[0310] 对滥用药物的运动效应的敏化被认为是反映对此等药剂的奖励性效应的敏化。举例而言，已报导先前药物经历提高动物以后将自给予药物的机率。因此，假定在大鼠中产生的对吗啡碱的奖励性效应的敏化程度可反映人类的药物上瘾及强迫性药物探寻行为恢复的程度。在此模型中有效的化合物可藉由削弱其药物上瘾性（亦即药物“需求”）及藉此降低其以后药物探寻行为复发的可能性而在治疗药物物质成瘾（在本文中：鸦片剂成瘾）方面具有有益效应。

[0311] 方法：以吗啡碱 (10mg/kg, 腹膜内) 注射 16 只雄性史泊格多利大鼠 (Sprague Dawley rat) 且继而立即置于旷野场地 (open field arena) 45 分钟。经由视讯跟踪记录总移动距离 (cm)。重复此程序 4 次直至产生稳固运动敏化为止。在第 5 次注射吗啡碱之前两小时，以 100mg/kg 的剂量经口给予实例 26 的化合物。最终，一日之后，在未接受预处理下以吗啡碱再次注射大鼠作为第 6 次。

[0312] 注射吗啡碱的大鼠产生显著运动敏化 [亦即，在第三次及第四次吗啡碱注射（柱 3 及柱 4）后其总的移动距离显著大于在第一次注射（柱 1）之后]。以实例 26 的化合物预处理可完全消除响应于第 5 次注射吗啡碱（柱 5）的运动敏化。此效应非由以下造成：一日后给予第 6 次吗啡碱注射（柱 6）时敏化的潜在天然存在的时间依赖性降低、在第四次注射时观察到的对含量的运动敏化恢复（图 1：实例 26 的化合物对吗啡碱诱导性运动敏化的效应）。

[0313] 3) 对社会压力诱导性体温过高及心动过速的效应

[0314] 原则：哺乳动物暴露于生理学与心理学压力会导致核心体温及心跳速率提高，其称作压力诱导性体温过高 (SIH) 及压力诱导性心动过速 (SIT)。两种反应均由压力所致的自律神经系统活化造成，且 SIH/SIT 范例具有优良的动物 - 至 - 人类平移特性 (animal-to-human translational property)。啮齿动物 SIH 模型已经历广泛药理学测试且显示出对多种临床上有效抗焦虑药物的作用敏感 [Vinkers CH 等人, European J Pharmacol. 2008, 585, 407-425]。

[0315] 可如在啮齿动物中同样充分在人类中观察到 SIH/SIT 反应，从而提供优良动物至人类平移可能性。尽管 SIH/SIT 反应可由不同种类的压力引起，但使用社会相互作用作为目前研究中大鼠的应激物可表明测试化合物治疗与对情感压力的自律神经系统反应提高相关的人类精神病症的特定潜力。

[0316] 方法：对 12 只雄性 Wistar 大鼠腹膜内植入传输器，其使得经由外部接收器同时记录体温（摄氏度）[图 2A)] 及心跳速率（跳动 / 分钟）[图 2B)]。在暴露于持续一小时的社会相互作用压力之前两小时，以 100mg/kg 实例 26 的化合物经口处理大鼠。柱 1 及柱 2

展示在未暴露于压力下在媒介(vehicle) (1) 或药物 (2) 处理后分别对体温 [图 2A)]、心跳速率 [图 2B)] 的效应;柱 3 及柱 4 展示在媒介 (3) 或药物 (4) 处理后暴露于压力时的效应。

[0317] 在处理第 2 小时期间,实例 26 的化合物显著削弱社会压力诱导性体温过高及心动过速,而未影响基线体温及心跳速率(图 2:实例 26 的化合物对社会压力诱导性体温过高及心动过速的效应)。

[0318] 4) 实例 26 的化合物对恐惧增强性惊跳的效应

[0319] 原则:恐惧增强性惊跳(FPS)范例为条件性恐惧的模型[Fendt M 等人, *Neuroscience Biobehav Rev.* 1999, 23, 743-760]。可训练大鼠以使最初中性、即将成为条件性的刺激物(CS;例如亮)与递减性非条件刺激物(US;例如足击)相关。当在不存在(无 CS)相对于存在 CS 下训练其对短暂(ms)噪声猝发的惊跳反射反应后测试时,大鼠一般在存在 CS(现充当冲击预测物)期间显示较大惊跳幅度。在人类中,可实施类似训练程序且亦可在冲击预测性 CS 存在下引起 FPS 反应。

[0320] 包括 FPS 的条件性恐惧模型特定言之仿真对特定威胁的反应。因此,如 FPS 范例中所揭示的化合物的潜在抗焦虑效应可尤其证明有利于与规定创伤性事件(诸如创伤后压力症)相关的恐惧症或焦虑症。化合物的缓解肌肉痉挛效应(myorelaxant effect)缺乏表明在无 CS 条件下的惊跳反应减少不由异常肌紧张造成。确切言之,由于冲击情形的恐惧减少或微递减性惊跳引发噪声脉冲本身的恐惧减少,化合物可减少彼等惊跳反应。

[0321] 方法:训练雄性 F344 大鼠连续两日(调节阶段)以使亮刺激物与足击相关。次日,测试其对在亮(CS)或暗(无 CS)条件下随机传递的惊跳引发噪声刺激物的反应。在测试之前两小时,以一剂实例 26 的化合物(0、30、100、300mg/kg,经口)处理大鼠。在测试日期间,量测在亮(CS)[图 3A)]及暗条件(无 CS)[图 3B)]下的平均惊跳反应且以电信号(mV)形式记录。在惊跳测试之后,大鼠经历另一前爪握力(g)[图 3C)]测试以控制化合物(以 0、30、100、300mg/kg 经口给药)的潜在缓解肌肉痉挛效应。

[0322] 剂量为 100mg/kg 及 300mg/kg 的实例 26 的化合物显著减小在 CS 下及在无 CS 条件下的恐惧增强性惊跳反应,而未影响握力(图 3:实例 26 的化合物对恐惧增强性惊跳及握力的效应)。

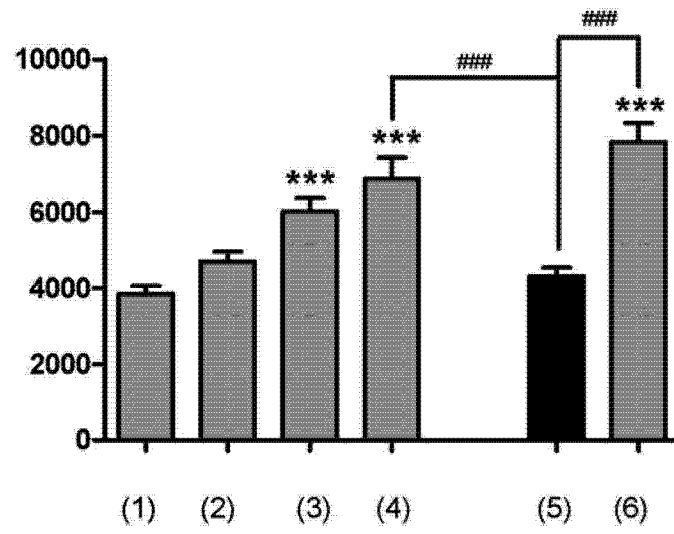


图 1

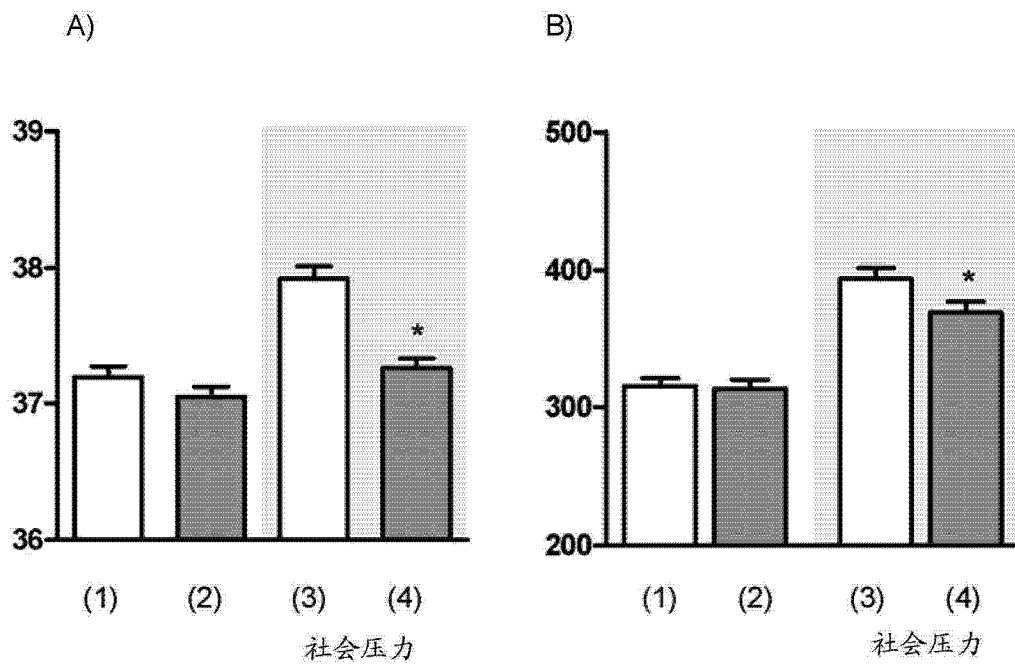


图 2

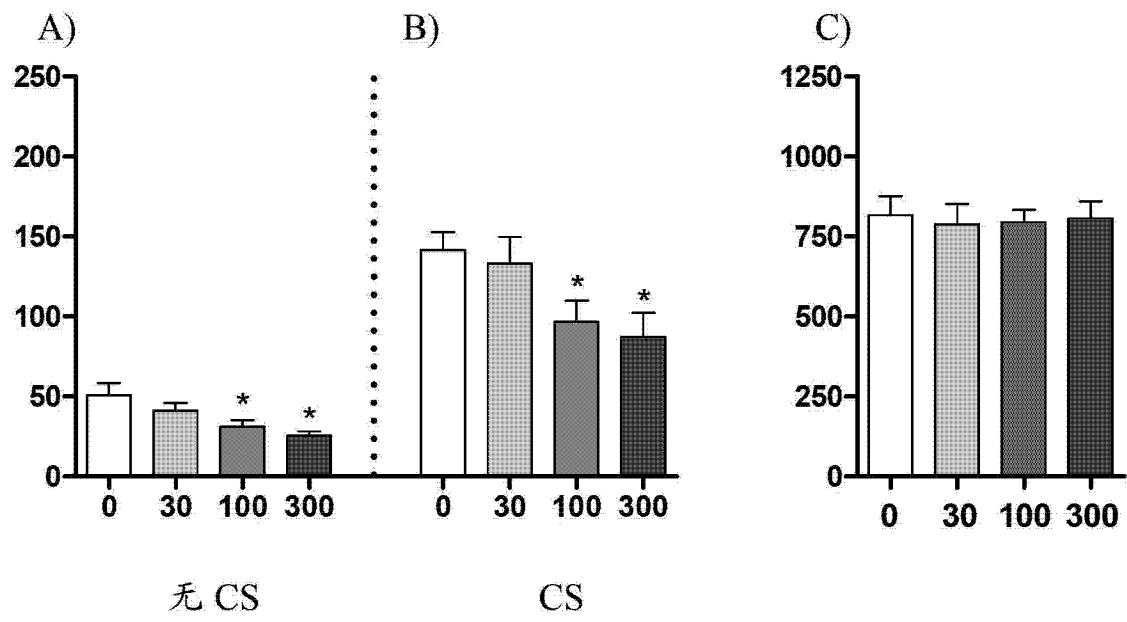


图 3