

[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 200780025077.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 15 日

[11] 公开号 CN 101484441A

[22] 申请日 2007.7.5

[21] 申请号 200780025077.2

[30] 优先权

[32] 2006.7.6 [33] US [31] 60/819,278

[86] 国际申请 PCT/US2007/015670 2007.7.5

[87] 国际公布 WO2008/005569 英 2008.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.31

[71] 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 罗伯特·M·琼斯 于尔格·莱曼
埃米·旭婷·汪

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
代理人 孟 锐

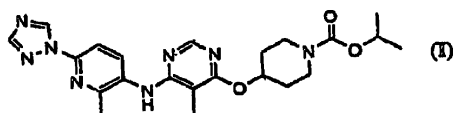
权利要求书 2 页 说明书 31 页 附图 1 页

[54] 发明名称

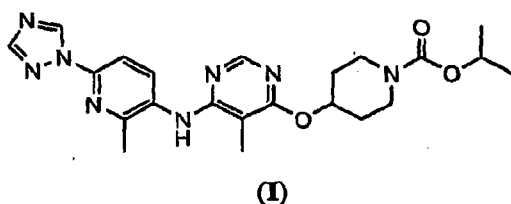
代谢调节剂和与其有关的病症的治疗

[57] 摘要

本发明涉及作为葡萄糖代谢调节剂的 4 - [5 - 甲氧基 - 6 - (2 - 甲基 - 6 - [1, 2, 4] 三唑 - 1 - 基 - 吡啶 - 3 - 基氨基) - 嘧啶 - 4 - 基氧基] - 哌啶 - 1 - 甲酸异丙酯、其医药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。因此, 本发明的化合物可用于治疗代谢相关病症和其并发症, 诸如糖尿病和肥胖症。



1. 一种化合物，其选自式(I)化合物：



(I)

和其医药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。

2. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1 所述的化合物和医药学上可接受的载剂。
3. 一种治疗个体的代谢相关病症的方法，所述方法包含对需要该种治疗的所述个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。
4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症选自由 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常和 X 综合征组成的群组。
5. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为 II 型糖尿病。
6. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为高血糖症。
7. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为高脂血症。
8. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为高甘油三酯血症。
9. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为 I 型糖尿病。
10. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为血脂异常。
11. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述代谢相关病症为 X 综合征。
12. 根据权利要求 3 至 11 中任一权利要求所述的方法，其中所述个体为哺乳动物。
13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。
14. 一种治疗个体的肥胖症的方法，所述方法包含对需要治疗的所述个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。
15. 一种降低个体的食物摄取的方法，所述方法包含对有此需要的所述个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。
16. 一种诱发个体饱食感的方法，所述方法包含对有此需要的所述个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。
17. 一种控制或降低个体的体重增加的方法，所述方法包含对有此需要的所述个体投与

治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或根据权利要求 2 所述的医药组合物。

18. 根据权利要求 15 至 17 中任一权利要求所述的方法，其中所述个体为哺乳动物。
19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。
20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述人类具有约 18.5 至约 45 的体质指数。
21. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述人类具有约 25 至约 45 的体质指数。
22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述人类具有约 30 至约 45 的体质指数。
23. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述人类具有约 35 至约 45 的体质指数。
24. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制造供治疗代谢相关病症的药物。
25. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制造供治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常或 X 综合征的药物。
26. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制造供降低个体的食物摄取的药物。
27. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制造供诱发个体饱食感的药物。
28. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制造供控制或降低个体的体重增加的药物。
29. 根据权利要求 26 至 28 中任一权利要求所述的用途，其中所述个体为哺乳动物。
30. 根据权利要求 29 所述的用途，其中所述哺乳动物为人类。
31. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述人类具有约 18.5 至约 45 的体质指数。
32. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述人类具有约 25 至约 45 的体质指数。
33. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述人类具有约 30 至约 45 的体质指数。
34. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述人类具有约 35 至约 45 的体质指数。
35. 根据权利要求 1 所述的化合物，其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。
36. 根据权利要求 1 所述的化合物，其用于通过疗法治疗人体或动物体的代谢相关病症的方法中。
37. 一种制造医药组合物的方法，所述方法包含混合根据权利要求 1 所述的化合物与药学上可接受的载剂。

代谢调节剂和与其有关的病症的治疗

技术领域

本发明涉及作为葡萄糖代谢调节剂的 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯和其医药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。因此，本发明的化合物可用于治疗代谢相关病症和其并发症，诸如糖尿病和肥胖症。

背景技术

糖尿病是在世界范围内影响 1 亿多人的严重疾病。在美国，有 1200 万以上的糖尿病患者，其中每年有 600,000 例新诊断病例。

糖尿病为特征在于导致血糖升高的异常葡萄糖稳态的病症群的诊断术语。存在多种类型的糖尿病，但两种最常见者为 I 型糖尿病（也被称作胰岛素依赖型糖尿病或 IDDM）和 II 型糖尿病（也被称作非胰岛素依赖型糖尿病或 NIDDM）。

不同类型糖尿病的病因不尽相同；然而，每位糖尿病患者具有两个相同点：肝脏过度产生葡萄糖和几乎不能或不能将葡萄糖自血液中移出至细胞中，在细胞中葡萄糖转变为身体的主要燃料。

不患有糖尿病的人依赖于胰岛素（一种胰腺中产生的激素）将葡萄糖自血液中移出至身体细胞中。然而，患有糖尿病的人不产生胰岛素或不能有效使用其所产生的胰岛素；因此，不能将葡萄糖移至细胞中。葡萄糖在血液中积聚而产生称作高血糖症的病状，且随时间推移会造成严重的健康问题。

糖尿病为具有相关代谢、血管和神经组分的综合征。代谢综合征的特征一般为高血糖症，其包含由不存在胰岛素分泌或胰岛素分泌显著减少和/或无效胰岛素作用所引起的碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢的改变。血管综合征由导致心血管、视网膜和肾并发症的血管异常组成。周边和自主神经系统异常也为糖尿病综合征的部分。

约 5%至 10%的糖尿病患者患有 IDDM。这些个体不产生胰岛素且因此必须注射胰岛素以保持其血糖含量正常。IDDM 的特征为由胰腺的胰岛素产生 β 细胞的破坏所造成的较低或不可检测水平的内源性胰岛素产生，此为最易于区别 IDDM 与 NIDDM 的特征。IDDM（曾称作幼年发病型糖尿病）对青年人和老年人的影响相同。

约 90%至 95%的糖尿病患者患有 II 型糖尿病（或 NIDDM）。NIDDM 患者产生胰岛

素,但其体内的细胞具胰岛素抵抗:细胞不能正确响应激素而造成葡萄糖在血液中积聚。NIDDM 的特征在于内源性胰岛素产生与胰岛素需求之间的相对不平衡从而导致血糖含量升高。与 IDDM 相比,在 NIDDM 中通常存在一些内源性胰岛素产生;许多 NIDDM 患者具有正常或甚至升高的血液胰岛素含量,而其它 NIDDM 患者具有不足的胰岛素产生(R.罗特温(Rotwein, R.)等人,新英格兰医学杂志(*N. Engl. J. Med.*), 308, 65-71(1983))。大多数经诊断患有 NIDDM 的人年龄为 30 岁或 30 岁以上,且所有新病例中有半数年龄为 55 岁和 55 岁以上。与白种人和亚洲人相比, NIDDM 在北美土著人、美国黑人、拉丁美洲人和西班牙人中更为常见。另外,发病可能具有隐匿性或甚至在临床上不明显,从而造成诊断困难。

NIDDM 的原发病原病变仍未明晰。许多研究已表明周边组织的原发胰岛素抵抗为初始事件。遗传流行病学研究已支持此观点。类似地,已证明胰岛素分泌异常为 NIDDM 的原发缺陷。这两种现象可能都是疾病过程的重要促成因素(D.L.里莫因(Rimoin, D. L.)等人,爱默瑞和里莫因的医学遗传学的原理与实践(*Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*), 第 3 版, 1:1401-1402 (1996))。

许多 NIDDM 患者具有久坐生活方式且肥胖:其体重超过对于其身高和体格所推荐的体重约 20%。此外,肥胖症的特征为高胰岛素血症和胰岛素抵抗(一种 NIDDM 共有的特征)、高血压和动脉粥样硬化。

肥胖症和糖尿病是工业化社会中最常见的人类健康问题。在工业化国家中,三分之一的人口超重至少 20%。在美国,肥胖人群百分比已自 20 世纪 70 年代末期的 25%增加至 20 世纪 90 年代初期的 33%。肥胖症为 NIDDM 的最重要危险因素之一。肥胖症的定义不同,但一般来说,体重超过对于其身高和体格所推荐的体重至少 20%的个体被视为肥胖。在超重 30%的个体中患 NIDDM 的危险增加三倍,且四分之三的 NIDDM 患者超重。

由热量摄取与能量消耗之间的不平衡所引起的肥胖症在实验动物和人类中都与胰岛素抵抗和糖尿病高度相关。然而,肥胖症-糖尿病综合征所涉及的分子机制尚未明晰。在肥胖症的早期发展中,增加的胰岛素分泌平衡胰岛素抵抗且保护患者免于患上高血糖症(勒-斯唐福(Le Stunff)等人,糖尿病(*Diabetes*) 43, 696-702 (1989))。然而,在数十年后,在约 20%的肥胖群体中, β 细胞功能恶化且非胰岛素依赖型糖尿病发病(P.彼德森(Pederson, P.)糖尿病代谢研究(*Diab. Metab. Rev.*) 5, 505-509(1989)和 F.L.布兰凯蒂(Brancati, F. L.)等人,内科学文献(*Arch. Intern. Med.*) 159, 957-963 (1999))。由于肥胖症在现代社会中的高普遍性,因此其已成为 NIDDM 的主要危险因素(J.O.希尔

(Hill, J. O.) 等人, 科学 (*Science*) 280, 1371-1374(1998))。然而, 使一部分患者易于响应脂肪积聚而改变胰岛素分泌的因素仍然未知。

将某人归类为超重还是肥胖通常是基于其体质指数 (BMI) 来确定, BMI 是由体重 (kg) 除以身高平方 (m^2) 来计算。因此, BMI 的单位为 kg/m^2 且可能计算出在生命的每十年中与最小死亡率相关的 BMI 范围。超重定义为 BMI 在 $25\text{-}30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 范围内, 且肥胖症定义为 BMI 大于 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (参看下表)。此定义存在的问题在于其未考虑肌肉相对于脂肪 (脂肪组织) 的体质比例。为解释此问题, 肥胖症也可基于体脂含量来定义: 在男性和女性中分别为大于 25% 和 30%。

根据体质指数 (BMI) 的体重分级

BMI	分级
<18.5	偏瘦
18.5-24.9	正常
25.0-29.9	超重
30.0-34.9	肥胖 (I级)
35.0-39.9	肥胖 (II级)
>40	极度肥胖 (III级)

随着 BMI 增大, 不依赖于其它危险因素的由多种原因引起死亡的危险增加。伴随肥胖症的最常见疾病为心血管疾病 (尤其是高血压)、糖尿病 (肥胖症加剧糖尿病的发展)、胆囊疾病 (尤其是癌症) 和生殖疾病。研究已展示甚至体重的适度降低可对应于冠心病发病危险的显著降低。

肥胖症同样显著增加心血管疾病发病的危险。冠状动脉功能不全、动脉粥样硬化疾病和心功能不全是由肥胖症诱发的最主要的心血管并发症。据估计如果全部人口都具有理想体重, 那么冠状动脉功能不全的危险会降低 25% 且心功能不全的危险和脑血管意外的危险会降低 35%。在超重 30% 的年龄小于 50 岁的个体中, 冠心病的发病率加倍。糖尿病患者面临寿命缩短 30%。在 45 岁之后, 患有糖尿病的人比没有糖尿病的人更易患上严重心脏病的可能性是约三倍且更易患上中风的可能性高达五倍。这些发现强调 NIDDM 的危险因素与冠心病之间的相互联系和预防这些病状的综合方法的潜在价值 (I. J. 佩里 (Perry, I. J.) 等人, 英国医学杂志 (*BMJ*) 310, 560-564 (1995))。

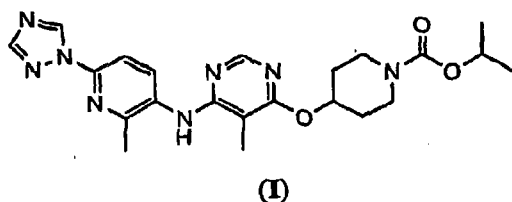
糖尿病也与肾病、眼病和神经系统问题的发病有关。当肾的“过滤机制”受损时, 发生肾病 (也称作肾病变), 且蛋白质过量渗入尿中且最终发生肾衰竭。糖尿病也是对眼后视网膜造成损害的主要原因且增加白内障和青光眼的危险。最后, 糖尿病与尤其是

腿和足中的神经损伤相关，神经损伤干扰感觉疼痛的能力且造成严重感染。总的来说，糖尿病并发症是国民死亡的主要原因之一。

发明内容

本发明涉及与 GPCR（本文中称作 **RUP3**）结合且调节其活性的化合物和其用途。如本文中所使用的术语 **RUP3** 包括以基因库（GeneBank）收录号 AY288416 所示的人类序列、天然存在的等位基因变异体、哺乳动物直系同源序列和其重组突变体。PCT 申请案第 WO2005/007647 号中所示的 Seq.ID.No:1 的核苷酸序列和 Seq.ID.No:2 的相应氨基酸序列提供用于筛选和测试本发明的化合物的优选人类 **RUP3**。

本发明的一方面涉及如式(I)所示的化合物 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯：



和其医药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。

本发明的一方面涉及包含本发明的化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

本发明的一方面涉及治疗个体的代谢相关病症的方法，其包含对需要所述治疗的个体投与治疗有效量的本发明的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及治疗个体的肥胖症的方法，其包含对需要所述治疗的个体投与治疗有效量的本发明的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及降低个体的食物摄取的方法，其包含对有此需要的个体投与治疗有效量的本发明的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及诱发个体饱食感的方法，其包含对有此需要的个体投与治疗有效量的本发明的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及控制或降低个体体重增加的方法，其包含对有此需要的个体投与治疗有效量的本发明的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及调节个体的 **RUP3** 受体的方法，其包含使所述受体与本发明的化合物接触。在一些实施例中，所述化合物为 **RUP3** 受体的激动剂。

本发明的一些实施例包括调节 **RUP3** 受体以治疗代谢相关病症的方法。

本发明的一些实施例包括调节个体的 **RUP3** 受体的方法，其包含使所述受体与本发明的化合物接触，其中 **RUP3** 受体的调节降低个体的食物摄取。

本发明的一些实施例包括调节个体的 **RUP3** 受体的方法，其包含使所述受体与本发明的化合物接触，其中 **RUP3** 受体的调节诱发个体的饱食感。

本发明的一些实施例包括调节个体的 **RUP3** 受体的方法，其包含使所述受体与本发明的化合物接触，其中 **RUP3** 受体的调节控制或降低个体的体重增加。

本发明的一方面涉及本发明的化合物用于制造供治疗代谢相关病症的药物的用途。

本发明的一方面涉及本发明的化合物用于制造供降低个体食物摄取的药物的用途。

本发明的一方面涉及本发明的化合物用于制造供诱发个体饱食感的药物的用途。

本发明的一方面涉及本发明的化合物用于制造供控制或降低个体体重增加的药物的用途。

本发明的一方面涉及用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中的本发明的化合物。

本发明的一方面涉及用于通过疗法治疗人体或动物体的代谢相关病症的方法中的本发明的化合物。

在一些实施例中，所述个体为哺乳动物。在一些实施例中，所述哺乳动物为人类。

本发明的一些实施例涉及其中人类具有约 18.5 至约 45 的体质指数。在一些实施例中，人类具有约 25 至约 45 的体质指数。在一些实施例中，人类具有约 30 至约 45 的体质指数。在一些实施例中，人类具有约 35 至约 45 的体质指数。

在一些实施例中，代谢相关病症为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常或 X 综合征。在一些实施例中，代谢相关病症为 II 型糖尿病。在一些实施例中，代谢相关病症为高血糖症。在一些实施例中，代谢相关病症为高脂血症。在一些实施例中，代谢相关病症为高甘油三酯血症。在一些实施例中，代谢相关病症为 I 型糖尿病。在一些实施例中，代谢相关病症为血脂异常。在一些实施例中，代谢相关病症为 X 综合征。

本发明的一方面涉及制备医药组合物的方法，其包含将本发明的化合物与医药学上可接受的载剂混合。

申请人保留自本发明的任何实施例中排除任何一种或一种以上化合物的权利。申请人另外保留自本发明的任何实施例中排除任何疾病、病状或病症的权利。

附图说明

图 1 展示与不同的 **RUP3** 化合物相比，4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡

啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯(即式(I)化合物)的剂量递增药物动力学 AUC 对剂量的曲线, 细节参看实例 5。

具体实施方式

除非另外指出, 否则本文中使用的术语详细描述本发明。

激动剂意谓与受体相互作用并活化受体(诸如 **RUP3** 受体)且引发所述受体的生理学或药理学反应特征的部分。举例来说, 所述部分在与受体结合后活化细胞内反应, 或增强 GTP 与膜的结合。

组合物意谓包含至少两种化合物或两种组分的物质; 举例来说且不限于此, 医药组合物为包含本发明的化合物和医药学上可接受的载剂的组合物。

接触意谓在活体外系统或活体内系统中将所指示部分聚集在一起。因此, 使 **RUP3** 受体与本发明的化合物“接触”包括将本发明的化合物投与具有 **RUP3** 受体的个体(例如人类), 以及例如将本发明的化合物引入包含含有 **RUP3** 受体的细胞制剂或更纯制剂的样品中。

如本文中所使用的**需要治疗**是指护理人员(例如在人类的情况下为医师、护士、护理专业人员等; 在包括非人哺乳动物的动物的情况下为兽医)判断个体或动物需要治疗或将受益于治疗。此判断是根据多种因素作出, 所述因素在护理人员专业知识的范围内, 但包括了解个体由于可由本发明的化合物治疗的疾病、病状或病症而生病或将会生病。术语“治疗”也替代地指示“预防”。因此, 一般来说, “需要治疗”是指护理人员判断个体已经生病, 因此, 本发明的化合物是用于减轻、抑制或改善疾病、病状或病症。此外, 所述短语也替代地指示护理人员判断个体将会生病。在此情形中, 本发明的化合物是以保护性或预防性方式使用。

如本文中所使用的**个体**是指任何动物, 在一实施例中为脊椎动物, 在另一实施例中为哺乳动物(非灵长类动物与灵长类动物), 且实例包括(但不限于)牛、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、犬、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、其它啮齿动物、猴等等。在另一实施例中, 个体为人类, 且在某些实施例中, 人类为婴儿、儿童、青少年或成人。在另一实施例中, 患者处于罹患代谢相关疾病或病症的危险中。处于危险中的患者包括(但不限于)具有代谢相关疾病或病症遗传病史的患者, 或身体健康状态使其处于代谢相关疾病或病症危险中的患者。在另一实施例中, 护理人员或在护理人员指导下工作的人员已确定患者患有代谢相关疾病或病症。

与术语“反应”相关的**抑制**意谓与不存在某化合物的情况相比, 在存在所述化合物

的情况下反应受到减弱或预防。

如本文中所使用的术语**调节**是指特定活性、功能或分子的量、质量、反应或作用的增加或降低。

医药组合物意谓包含至少一种本发明的化合物和至少一种医药学上可接受的赋形剂/载剂的组合物。所属领域的技术人员应了解并理解适于制备所述组合物的技术。

如本文中所使用的**治疗有效量**是指由研究人员、兽医、医生或其它临床医师探寻的在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物或医学反应的活性化合物或医药组合物的量，所述反应包括一种或一种以上下列反应：

(1) 预防疾病：例如预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示疾病的病理或症状的个体的疾病、病状或病症，

(2) 抑制疾病：例如抑制正经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症（即，阻止病理和/或症状的进一步发展），和

(3) 改善疾病：例如改善正经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症（即，逆转/减少病理和/或症状）。

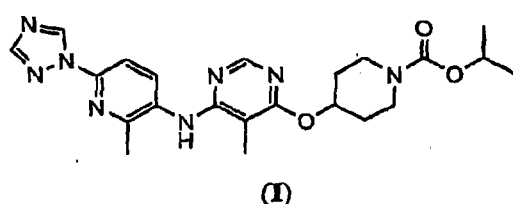
本发明的化合物

如式(I)中所示的化合物 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯为 **RUP3** 受体的强效激动剂且能够降低 oGTT 模型中的血糖。此外，4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯还展示线性剂量递增药物动力学。

化合物 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯还显示关于细胞色素 P450 酶的改良特征。

因此，本发明提供 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯和治疗 **RUP3** 受体相关病症（例如代谢相关病症和其并发症，诸如糖尿病和肥胖症）的方法。

本发明的一方面涉及如式(I)所示的化合物 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯：



和其医药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。

适应症和治疗方法

除本文中揭示的本发明的化合物的前述有益用途之外，本发明的化合物还可用于治疗其它疾病。不加限制地，这些疾病包括以下疾病。

II 型糖尿病中最显著的病理为其目标组织处的胰岛素信号转导异常(“胰岛素抵抗”)和胰腺的胰岛素产生细胞不能响应于高血糖信号以分泌适当程度的胰岛素。目前用以治疗后者的疗法包括用于引起释放内源性胰岛素储存物的 β 细胞 ATP 敏感性钾通道的抑制剂，或投与外源性胰岛素。这些疗法都不能实现血糖含量的精确正常化且都带来诱发低血糖症的危险。基于这些原因，对研发以葡萄糖依赖性作用方式发挥作用的药物(即葡萄糖信号转导增强剂)给予强烈关注。以此方式发挥作用的生理学信号转导系统已经充分表征且包括肠肽 GLP1、GIP 和 PACAP。这些激素经由其同源 G-蛋白偶合受体发挥作用以刺激胰腺 β 细胞中 cAMP 的产生。在空腹或餐前状态期间，增加的 cAMP 似乎不能导致胰岛素释放的刺激作用。然而，cAMP 信号转导的一系列生物化学目标(包括 ATP 敏感性钾通道、电压敏感性钾通道和胞吐机制)是经一定方式修饰而使针对餐后葡萄糖刺激的胰岛素分泌反应显著增强。因此，新颖的类似作用的 β 细胞 GPCR(包括 RUP3)的激动剂也会刺激内源性胰岛素的释放且因此促进 II 型糖尿病中的血糖量正常。

也已确定(例如由于 GLP1 刺激作用)增加的 cAMP 促进 β 细胞增殖，抑制 β 细胞死亡且因此提高胰岛质量。预期这种对于 β 细胞质量的正面作用对 II 型糖尿病(其中胰岛素产生不足)与 I 型糖尿病(其中 β 细胞受不当自体免疫反应破坏)都有益。

一些 β 细胞 GPCR(包括 RUP3)也存在于下丘脑中，其于彼处调节饥饿、饱食感，降低食物摄取，从而控制或降低体重和能量消耗。因此，由于这些受体在下丘脑回路内的作用，其激动剂或反向激动剂可减轻饥饿，促进饱食感且因此调节体重。

也已充分确定代谢疾病对其它生理系统施加负面影响。因此，通常有多种疾病状态(例如“X 综合征”中的 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常、肥胖症或心血管疾病)或明确继发于糖尿病出现后的继发疾病(例如肾病、周边神经病)共同发展。因此，预期糖尿病病状的有效治疗将继而有益于所述互相关联的疾病状态。

在本发明的一些实施例中，代谢相关病症为高脂血症、1 型糖尿病、2 型糖尿病、特发性 1 型糖尿病(1b 型)、成人隐匿性自体免疫糖尿病(LADA)、早期发作型 2 型糖尿病(EOD)、幼年发作型非典型糖尿病(YOAD)、青少年成年发作型糖尿病(MODY)、营养不良相关糖尿病、妊娠性糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后再狭窄、周

边血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞（例如坏死和细胞凋亡）、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐受性异常（IGT）病状、空腹血浆葡萄糖异常病状、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、肥胖症、骨质疏松症、高血压、充血性心脏衰竭、左心室肥大、周边动脉疾病、糖尿病性视网膜病、黄斑退化、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、冠心病、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢异常、葡萄糖耐受性异常病状、空腹血浆葡萄糖异常病状、肥胖症、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性异常。

医药组合物和盐

本发明的另一方面涉及医药组合物，其包含式(I)的 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯、其医药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和一种或一种以上医药学上可接受的载剂。本发明的一些实施例涉及包含 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

本发明的一些实施例包括一种制备医药组合物的方法，其包含将 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯或其医药学上可接受的盐与医药学上可接受的载剂混合。

调配物可通过任何适合方法制备，通常是通过以所需比例将活性化合物与液体或细粉状固体载剂或两者均匀混合，且随后需要时使所得混合物形成所需形状。

可在用于口服投药的片剂和胶囊中使用常规赋形剂，诸如粘结剂、填充剂、可接受的湿润剂、制锭润滑剂和崩解剂。用于口服投药的液体制剂可为溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆等形式。或者，口服制剂可为可在使用前用水或另一适合液体媒剂重配的干粉形式。可将诸如悬浮剂或乳化剂、非水性媒剂（包括可食用油）、防腐剂和调味剂和着色剂的其它添加剂加入到液体制剂中。非经肠剂型可通过将本发明的化合物溶解于适合液体媒剂中且将溶液过滤除菌、其后填充至适当小瓶或安瓿中并进行密封来制备。这些方法仅为所属领域中众所周知的用于制备剂型的众多适当方法中的少数实例。

可使用所属领域的技术人员众所周知的技术将本发明的化合物调配成医药组合物。除本文中所提及的载剂之外，其它适合的医药学上可接受的载剂已为所属领域中所熟知；例如参看雷明顿（Remington），药学的理论和实践（*The Science and Practice of Pharmacy*），第20版，2000，利平科特威廉姆斯-威尔金斯出版社（Lippincott Williams &

Wilkins) (编者: A.R.杰纳罗 (Gennaro, A. R.) 等人)。

尽管有可能本发明的化合物可于另一用途中以原化学品或纯化学品形式投药用于治疗中, 但优选以另外包含医药学上可接受的载剂的医药调配物或组合物形式来提供化合物或活性成分。

本发明因此进一步提供包含本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或衍生物以及一种或一种以上其医药学上可接受的载剂和/或预防性成分的医药调配物。在与调配物的其它成分相容的意义上, 载剂必须为“可接受的”且不应对其接受者过度有害。

医药调配物包括适用于经口、经直肠、经鼻、局部(包括经颊和舌下)、经阴道或非经肠(包括肌肉内、皮下和静脉内)投药或呈适用于经由吸入、吹入或透皮贴剂投药的形式医药调配物。透皮贴剂是通过以具有最小药物降解的有效方式提供药物以供吸收而以受控速率来分配药物。透皮贴剂通常包含不可渗透的衬底层、单一压敏性粘结剂和具有释药衬膜的可移除保护层。所属领域的技术人员应了解并理解基于技术人员的需要适用于制造所需有效透皮贴剂的技术。

本发明的化合物以及常规佐剂、载剂或稀释剂因此可置于医药调配物形式和其单位剂型中, 且此形式可以全部用于口服用途的固体(诸如片剂或填充胶囊)或液体(诸如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充液体的胶囊)的形式、用于经直肠投药的栓剂形式或用于非经肠(包括皮下)用途的无菌注射溶液的形式使用。所述医药组合物和其单位剂型可包含常规比例的常规成分, 其中含有或不含其它活性化合物或成分, 且所述单位剂型可含有与欲使用的预期日剂量范围相当的任何适合有效量的活性成分。

对于口服投药来说, 医药组合物可为例如片剂、胶囊、悬浮液或液体形式。医药组合物优选是制成含有特定量的活性成分的剂量单元形式。所述剂量单元的实例为胶囊、片剂、散剂、颗粒或悬浮液, 其中含有常规添加剂, 诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉; 粘结剂, 诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶; 崩解剂, 诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠; 和润滑剂, 诸如滑石粉或硬脂酸镁。活性成分也可以组合物形式注射投与, 其中可使用例如生理盐水、右旋糖或水作为适合的医药学上可接受的载剂。

当使用本发明的化合物时, 剂量可在广泛范围内变化, 且按照惯例和如医师所知, 在各个别情况下对其进行调节以适应个别状况。剂量视例如欲治疗的疾病的性质和严重性、患者状况、所使用的化合物或进行治疗或预防的疾病状态为急性还是慢性或者除本发明的化合物之外是否投与其它活性化合物而定。举例来说, 本发明的剂量包括(但不限于)约 0.001 mg 至约 5000 mg、约 0.001 mg 至约 2500 mg、约 0.001 mg 至约 1000 mg、

0.001 mg 至约 500 mg、0.001 mg 至约 250 mg、约 0.001 mg 至 100 mg、约 0.001 mg 至约 50 mg 和约 0.001 mg 至约 25 mg。所需剂量可便利地以单次剂量或以适当间隔投与的分次剂量的形式（例如每日两次、三次、四次或四次以上子剂量）来提供。子剂量本身可进一步分为例如多次松散间隔的不连续投药。视个体而定且如果患者的医师或护理人员认为适当，可能需要向上或向下偏离本文中所述剂量。

用于治疗所需的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐的量不仅随所选的特定盐，而且也随投药途径、欲治疗病状的性质和患者的年龄和状况而改变，且最终由主治医师或临床医师来判断。一般来说，所属领域的技术人员了解如何将于一模型系统（通常为动物模型）中所获得的活体内数据外推至另一系统（诸如人类）。动物模型通常包括（但不限于）下文实例 1 中所述的啮齿动物糖尿病模型（以及所属领域中已知的其它动物模型，诸如里德（Reed）和斯克里布纳（Scribner）在糖尿病、肥胖症和代谢（*Diabetes, Obesity and Metabolism*），1, 1999, 75-86 中所报导的动物模型）。在一些情况下，这些外推可仅基于与另一系统（诸如哺乳动物，优选为人类）相比个别模型中的动物体重，然而，更通常的情况是这些外推并不简单基于体重，而是纳入多种因素。代表性因素包括（但不限于）患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学状况；疾病的严重性；投药途径；药理学考虑，诸如所使用的特定化合物的活性、功效、药物动力学和毒理学曲线；是否利用药物递送系统；进行治疗或预防的疾病状态为急性还是慢性；或除本发明的化合物之外是否作为药物组合的部分投与其它活性化合物。根据上文所引述的多种因素来选择以本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病状的给药方案。因此，所使用的实际给药方案可广泛改变且因此可偏离优选给药方案，且所属领域的技术人员应了解可测试这些典型范围之外的剂量和给药方案，且适当时可用于本发明的方法中。

本发明的化合物可以多种口服和非经肠剂型投与。所属领域的技术人员清楚了解以下剂型可包含本发明的化合物或本发明的化合物的医药学上可接受的盐作为活性组分。

关于自本发明的化合物来制备医药组合物，适合的医药学上可接受的载剂的选择可为固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁胶剂、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一种或一种以上还可充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂或囊封材料的物质。

在散剂中，载剂为与细粉状活性组分混合的细粉状固体。

在片剂中，以适合比例将活性组分与具有必要粘结能力的载剂混合且压制为所需形状和尺寸。

散剂和片剂可含有不同百分比量的活性化合物。散剂或片剂中的代表性量可含有

0.5%至约 90%的本发明的化合物；然而，所属领域的技术人员了解何时必需在此范围之外的量。适用于散剂和片剂的载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等等。术语“制备”打算包括用作为载剂的囊封材料调配活性化合物从而提供胶囊，其中活性组分（含有或不含载剂）由载剂包围且因此与其结合。类似地，包括扁胶剂和含片。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁胶剂和含片可用作适于口服投药的固体形式。

为制备栓剂，首先将低熔点蜡（诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物）熔融且通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。随后将熔融均质混合物倾入适宜尺寸的模具中，使其冷却且从而固化。

适用于经阴道投药的调配物可以子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式来提供，其除活性成分之外还含有诸如所属领域中已知适当的载剂。

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如水溶液或水-丙二醇溶液。举例来说，非经肠注射液体制剂可调配为于聚乙二醇水溶液中的溶液。可注射制剂（例如无菌可注射水性或油性悬浮液）可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可用于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如为于 1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液（Ringer's solution）和等张氯化钠溶液。另外，无菌、不挥发性油通常也用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何无刺激的不挥发性油。另外，诸如油酸的脂肪酸也可用于制备可注射剂。

本发明的化合物因此可经调配用于非经肠投药（例如通过注射，例如推注或持续输注）且可以安瓿、预填充注射器、小体积输注瓶的单位剂型提供或以添加有防腐剂的多剂量容器提供。医药组合物可采取诸如存于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式，且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的调配剂。或者，活性成分可为通过无菌固体的无菌分离或通过自溶液冻干而获得的粉末形式，其用于在使用前用适合媒剂（例如无菌无热原水）重配。

适用于口服使用的水性调配物可通过将活性组分溶解或悬浮于水中且按需要加入适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

适用于口服使用的水性悬浮液可通过将细粉状活性组分分散于含有粘性物质（诸如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它众所周知的悬浮剂）的水中来制得。

还包括打算在即将使用前转化为液体形式制剂用于口服投药的固体形式制剂。所述

液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分之外，这些制剂还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等等。

对于表皮局部投药来说，可将本发明的化合物调配为软膏、乳膏或洗剂，或调配为透皮贴剂。

软膏和乳膏可例如通过加入适合的增稠剂和/或胶凝剂用水性或油性基质来调配。洗剂可用水性或油性基质来调配且通常还含有一种或一种以上乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适用于在口中局部投药的调配物包括：含片，其包含存于调味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶）中的活性剂；锭剂，其包含存于惰性基质（诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶）中的活性成分；和漱口水，其包含存于适合液体载剂中的活性成分。

溶液或悬浮液可通过常规方式（例如使用滴瓶、滴管或喷雾器）直接施用于鼻腔。所述调配物可以单剂量或多剂量形式提供。在滴瓶或滴管的后一种情况下，这可通过患者投与适当、预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾器的情况下，这可例如借助于计量雾化喷雾泵来实现。

也可借助于气溶胶调配物来实现呼吸道投药，其中活性成分提供于具有适合推进剂的加压包装中。如果本发明的化合物或包含其的医药组合物是以气溶胶（例如经鼻气溶胶）形式或通过吸入投与，那么这可例如使用喷雾器、雾化器、泵雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器来进行。以气溶胶形式投与的本发明化合物的医药形式可通过所属领域的技术人员众所周知的方法来制备。关于其制备，可使用例如本发明的化合物于水、水/醇混合物或适合生理盐水溶液中的溶液或分散液，其中可利用以下常用添加剂：例如苯醇或其它适合防腐剂、用于增加生物利用度的吸收增强剂、增溶剂、分散剂和其它药剂，且适当时常用推进剂包括例如二氧化碳、CFC（诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷）等等。气溶胶也可适宜地含有诸如卵磷脂等表面活性剂。药物的剂量可通过提供计量阀来控制。

在打算投与呼吸道的调配物（包括鼻内调配物）中，化合物通常应具有例如约 10 微米或更小的小粒径。所述粒径可通过所属领域中已知的方法，例如通过微粉化来获得。需要时，可使用适合于提供活性成分缓释的调配物。

或者，活性成分可以干粉形式来提供，例如化合物于适合粉末基质（诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物，诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮（PVP））中的粉末混合物形式。粉末载剂应适宜地于鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以单位剂型提供，例如提供于（例如）明胶胶囊或药囊或泡罩包装中，粉末可借助于吸入器自其投药。

医药制剂优选为单位剂型。在所述形式中，制剂可再分为含有适当量活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制剂，所述包装含有离散量的制剂，诸如封装片剂、胶囊和位于小瓶或安瓿中的散剂。单位剂型本身也可作为胶囊、片剂、扁胶剂或含片，或其也可作为包装形式的适当数目的任何这些剂型。

用于口服投药的片剂或胶囊和用于静脉内投药的液体为优选组合物。

本发明的化合物可视情况以医药学上可接受的盐的形式存在，其包括由医药学上可接受的无毒酸（包括无机酸和有机酸）制备的医药学上可接受的酸加成盐。

酸加成盐可作为化合物合成的直接产物而获得。或者，可将游离碱溶解于含有适当酸的适合溶剂中，且通过蒸发溶剂或以其它方式将盐与溶剂分离来分离盐。可使用所属领域的技术人员已知的方法使本发明的化合物与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

本发明的一些实施例包括一种制备用于“组合疗法”的医药组合物的方法，其包含将至少一种本发明的化合物与至少一种如本文中所述的医药剂以及医药学上可接受的载剂混合。

在一些实施例中，所述医药剂选自以下组成的群组：磺酰脲（sulfonylurea）、美格替奈（meglitinide）、双胍（biguanide）、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化体增殖物活化受体- γ （即 PPAR- γ ）激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物（例如贝特类（fibrates），包括非诺贝特（fenofibrate）、苯扎贝特（bezafibrate）、吉非罗齐（gemfibrozil）、氯贝特（clofibrate）等等；胆汁酸隔离剂，包括考来烯胺（cholestyramine）、考来替泊（colestipol）等等；和烟酸（niacin）、抗血小板剂（例如阿司匹林（aspirin）；和二磷酸腺苷受体拮抗剂，包括氯吡格雷（clopidogrel）、噻氯匹定（ticlopidine）等等）、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素（adiponectin）。

应注意，当使用 **RUP3** 受体调节剂作为医药组合物中的活性成分时，这些物质并非仅打算用于人类，而是也可用于其它非人类哺乳动物。实际上，动物保健领域中的最新进展表明已考虑使用诸如 **RUP3** 受体调节剂的活性剂来治疗家畜（例如猫和犬）的肥胖症，和在无明显疾病或病症的其它家畜（例如食源动物，诸如牛、鸡、鱼等）中使用 **RUP3** 受体调节剂。容易相信所属领域的技术人员对所述化合物于所述情形中的效用有所了解。

组合疗法

在本发明的上下文中，可利用如本文中所述的化合物或其医药组合物来调节如本文中所述的 **RUP3** 受体介导的疾病、病状和/或病症的活性。调节 **RUP3** 受体介导的疾病的

活性的实例包括治疗代谢相关病症。代谢相关病症包括（但不限于）高脂血症、1型糖尿病、2型糖尿病和其相关病状，诸如（但不限于）冠心病、缺血性中风、血管成形术后再狭窄、周边血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞（例如坏死和细胞凋亡）、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐受性异常（IGT）病状、空腹血浆葡萄糖异常病状、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、肥胖症、骨质疏松症、高血压、充血性心脏衰竭、左心室肥大、周边动脉疾病、糖尿病性视网膜病、黄斑退化、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、冠心病、心绞痛、血栓症、动脉粥样硬化、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢异常、葡萄糖耐受性异常病状、空腹血浆葡萄糖异常病状、肥胖症、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性异常。在一些实施例中，代谢相关病症包括I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常和X综合征。调节**RUP3**受体介导的疾病的活性的其它实例包括通过降低食物摄取、诱发饱食感（即发胀感）、控制体重增加、降低体重和/或影响代谢以使得接受者减轻体重和/或保持体重来治疗肥胖症和/或超重。

尽管本发明的化合物可作为单独活性医药剂投与（即单药疗法），但其也可与其它医药剂组合使用（即组合疗法）以治疗本文中所述的疾病/病状/病症。因此，本发明的另一方面包括治疗代谢相关病症（包括与体重相关的病症，诸如肥胖症）的方法，其包含以组合方式对需要预防和/或治疗的个体投与治疗有效量的本发明的化合物与一种或一种以上如本文中所述的其它医药剂。

可与本发明的化合物组合使用的适合医药剂包括抗肥胖剂，诸如载脂蛋白B分泌/微粒体甘油三酯转移蛋白（apo-B/MTP）抑制剂、MCR-4激动剂、胆囊收缩素-A（CCK-A）激动剂、血清素和去甲肾上腺素再吸收抑制剂（例如西布曲明（sibutramine））、拟交感神经剂、 β_3 肾上腺素受体激动剂、多巴胺（dopamine）激动剂（例如溴隐亭（bromocriptine））、黑素细胞刺激激素受体类似物、大麻素1受体拮抗剂[例如SR141716：N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺]、黑色素聚集激素拮抗剂、瘦素（OB蛋白）、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽（galanin）拮抗剂、脂肪酶抑制剂（诸如四氢利泼斯汀（tetrahydrolipstatin），即奥利司他（Orlistat））、厌食剂（诸如蛙皮素激动剂）、神经肽-Y拮抗剂、拟甲状腺素剂、去氢表雄固酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、食欲素（orexin）受体拮抗剂、尿皮质素（urocortin）

结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状神经营养因子（诸如可自雷杰纳荣制药公司（Regeneron Pharmaceuticals, Inc.）（纽约州达里镇（Tarrytown, NY））和宝洁公司（Procter & Gamble Company）（俄亥俄州辛辛那提（Cincinnati, OH））购得的 Axokine™）、人类刺豚鼠相关蛋白（AGRP）、饥饿激素（ghrelin）受体拮抗剂、组织胺 3 受体拮抗剂或反向激动剂、神经调节肽（neuromedin）U 受体激动剂、去甲肾上腺素能厌食剂（例如芬特明（phentermine）、马明啉（mazindol）等等）和食欲抑制剂（例如安非他酮（bupropion））。

所属领域的技术人员众所周知或根据本揭示内容将轻易地了解其它抗肥胖剂（包括下文列出的药剂）。

在一些实施例中，抗肥胖剂选自由奥利司他、西布曲明、溴隐亭、麻黄素（ephedrine）、瘦素和伪麻黄素（pseudoephedrine）组成的群组。在另一实施例中，本发明的化合物和组合疗法是与锻炼和/或合理饮食结合投与。

应了解本发明的化合物与其它抗肥胖剂、厌食剂、食欲抑制剂和相关药剂的组合疗法的范围并不限于上文列出的那些，而是原则上包括与可用于治疗超重和肥胖个体的任何医药剂或医药组合物的任何组合。

应了解本发明的化合物与其它医药剂的组合疗法的范围并不限于在本文（上文或下文）中列出的那些，而是原则上包括与可用于治疗与代谢相关病症有关的疾病、病状或病症的任何医药剂或医药组合物的任何组合。

本发明的一些实施例包括治疗如本文中所述的疾病、病症、病状或其并发症的方法，其包含以组合方式对需要所述治疗的个体投与治疗有效量或治疗有效剂量的本发明化合物与至少一种选自由以下组成的群组的医药剂：磺酰脲（例如格列本脲（glyburide）、格列吡嗪（glipizide）、格列美脲（glimepiride）和所属领域中已知的其它磺酰脲）、美格替奈（例如瑞格列奈（repaglinide）、那格列奈（nateglinide）和所属领域中已知的其它美格替奈）、双胍（例如双胍包括苯乙双胍（phenformin）、二甲双胍（metformin）、丁福明（buformin）和所属领域中已知的双胍）、 α -葡萄糖苷酶抑制剂[例如阿卡波糖（acarbose）、N-(1,3-二羟基-2-丙基)维列胺（valiolamine）（通用名称：伏格列波糖（voglibose））、米格列醇（miglitol）和所属领域中已知的 α -葡萄糖苷酶抑制剂]、过氧化体增殖物活化受体- γ （即 PPAR- γ ）激动剂（例如罗格列酮（rosiglitazone）、吡格列酮（pioglitazone）、特格列扎（tesaglitazar）、蔡格列酮（netoglitazone）、GW-409544、GW-501516 和所属领域中已知的 PPAR- γ 激动剂）、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂（例如罗苏伐他汀（rosuvastatin）、普伐他汀（pravastatin）和其钠盐、辛

伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、罗苏伐他汀、匹伐他汀 (pitavastatin)、百时美施贵宝 (BMS) 的“超级他汀 (superstatin)”和所属领域中已知的 HMG-CoA 还原酶抑制剂)、降胆固醇药物 (例如贝特类, 包括苯扎贝特、苜氯贝特 (beclobrate)、比尼贝特 (binifibrate)、环丙贝特 (ciprofibrate)、克利贝特 (clinofibrate)、氯贝特 (clofibrate)、氯贝酸 (clofibric acid)、依托贝特 (etofibrate)、非诺贝特 (fenofibrate)、吉非罗齐 (gemfibrozil)、尼可贝特 (nicofibrate)、吡贝特 (pirifibrate)、氯烟贝特 (ronifibrate)、双贝特 (simfibrate)、益多酯 (theofibrate) 和所属领域中已知的贝特类; 胆汁酸隔离剂, 包括考来烯胺、考来替泊等等; 和烟酸)、抗血小板剂 (例如阿司匹林; 和二磷酸腺苷受体拮抗剂, 包括氯吡格雷、噻氯匹定等等)、血管紧张素转化酶抑制剂 (例如卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、阿拉普利 (alacepril)、地拉普利 (delapril)、雷米普利 (ramipril)、赖诺普利 (lisinopril)、咪达普利 (imidapril)、贝那普利 (benazepril)、西罗普利 (ceronapril)、西拉普利 (cilazapril)、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、莫维普利 (moveltopril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril)、群多普利 (trandolapril) 和所属领域中已知的血管紧张素转化酶抑制剂)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 [例如氯沙坦 (losartan) (和其钾盐形式)、所属领域中已知的血管紧张素 II 受体拮抗剂]、脂联素、角鲨烯合成抑制剂 {例如 (S)- α -[双[2,2-二甲基-1-氧代丙氧基]甲氧基]氧磷基]-3-苯氧基苯丁烷磺酸单钾盐 (BMS-188494) 和所属领域中已知的角鲨烯合成抑制剂} 等等。在一些实施例中, 本发明的方法包括独立投与本发明的化合物与所述医药剂。在其它实施例中, 将本发明的化合物与所述医药剂一起投与。

可与本发明的化合物结合使用的适合医药剂包括 (但不限于) 胰淀素 (amylin) 激动剂 (例如普兰林肽 (pramlintide))、胰岛素促分泌素 (例如 GLP-1 激动剂、艾生丁-4 (exendin-4)、胰岛素促生肽 (insulinotropin) (NN2211)); 二肽基肽酶抑制剂 (例如 NVP-DPP-728)、酰基 CoA 胆固醇乙酰基转移酶抑制剂 (例如依泽替米贝 (ezetimibe)、依氟米贝 (eflucimibe) 和类似化合物)、胆固醇吸收抑制剂 (例如依泽替米贝、帕马昔 (pamaqueside) 和类似化合物)、胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (例如 CP-529414、JTT-705、CETi-1 和类似化合物)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂 (例如英普派特 (implitapide) 和类似化合物)、胆固醇调节剂 (例如 NO-1886 和类似化合物)、胆汁酸调节剂 (例如 GT103-279 和类似化合物)、胰岛素信号转导路径调节剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTPase) 的类似抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸盐酰胺基转移酶 (GFAT) 的非小分子模拟化合物

和抑制剂、影响失调肝葡萄糖产生的化合物、葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）的类似抑制剂、果糖-1,6-双磷酸酶（F-1,6-BPase）的抑制剂、糖原磷酸化酶（GP）抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（PEPCK）抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶（PDHK）抑制剂、胰岛素敏感性增强剂、胰岛素分泌增强剂、胃排空抑制剂、 α_2 -肾上腺素能拮抗剂和类视色素 X 受体（RXR）激动剂。

根据本发明，可通过将个别活性组分、本发明的化合物和医药剂一起或独立地与如上文所述的生理学上可接受的载剂、赋形剂、粘结剂、稀释剂等混合，且将混合物作为医药组合物口服或非口服投与来使用所述组合。当本发明的化合物或本发明化合物的混合物是以与另一活性化合物的组合疗法形式投与时，可将治疗剂调配为个别医药组合物同时或在不同时刻提供，或可以单一组合物形式提供治疗剂。

其它效用

本发明的另一目的涉及放射性标记化合物，其不仅可用于放射成像，而且可用于在活体外与活体内检定中定位和定量组织样品（包括人类）中的 **RUP3** 受体且通过放射性标记化合物的抑制性结合来鉴别 **RUP3** 受体配体。本发明的另一目的为研发包含所述放射性标记化合物的新颖 **RUP3** 受体检定。

本发明涵盖经同位素标记的式(I)化合物、其医药学上可接受的盐。“经同位素标记”或“放射性标记”的化合物为等同于本文中所揭示的化合物，但一个或一个以上原子经原子质量或质量数不同于自然界中通常可见（即天然存在）的原子质量或质量数的原子置换或取代的化合物。可并入本发明的化合物中的适合放射性核素包括（但不限于） ^2H （也将氘写作 D）、 ^3H （也将氚写作 T）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。并入本发明的放射性标记化合物中的放射性核素将视所述放射性标记化合物的特定应用而定。举例来说，对于活体外 **RUP3** 受体标记和竞争检定来说，并有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 的化合物通常最为适用。对于放射成像应用来说， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常最为适用。

应了解“放射性标记”或“标记”化合物为已并有至少一种放射性核素的本发明的化合物；在一些实施例中，放射性核素选自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 组成的群组。

某些经同位素标记的本发明的化合物可用于化合物和/或底物组织分布检定。在一些实施例中，放射性核素 ^3H 和/或 ^{14}C 同位素可用于这些研究中。此外，经诸如氘（即 ^2H ）的较重同位素取代可提供由于更大代谢稳定性而产生的某些治疗优点（例如增加的活体内半衰期或降低的剂量需求）且因此在一些情况下可能是优选的。经同位素标记的本发

明的化合物通常可通过遵循与上文流程中和下文实例中所揭示的程序类似的程序，通过以经同位素标记的试剂替代未经同位素标记的试剂来制备。在下文中论述其它适用的合成方法。此外，应了解本发明的化合物中所表示的所有原子可为所述原子最常存在的同位素或较稀有的放射性同位素或非放射性同位素。

将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法适用于本发明的化合物且在所属领域中众所周知。这些合成方法可用于中间物或最终化合物，例如如下将放射性水平的氚并入本发明的化合物中：

A. 氚气催化还原—此程序通常产生高比放射性产物且需要经卤化或不饱和前体。

B. 硼氢^[3H]化钠还原—此程序相对低廉且需要含有可还原官能团（诸如醛、酮、内酯、酯等等）的前体。

C. 氢^[3H]化锂铝还原—此程序提供具有几乎理论比放射性的产物。其也需要含有可还原官能团（诸如醛、酮、内酯、酯等等）的前体。

D. 氚气暴露标记—此程序包括在存在适合催化剂的情况下使含有可交换质子的前体暴露于氚气中。

E. 使用碘甲烷^[3H]进行 N-甲基化—此程序通常用以通过用高比放射性碘甲烷(^{3H})处理适当前体来制备 O-甲基或 N-甲基(^{3H})产物。此方法通常容许较高比放射性，诸如约 70-90 Ci/mmol。

经放射性标记的本发明的 **RUP3** 受体化合物可用于筛检检定中以鉴别/评估化合物。大体来说，可评估新合成或新鉴别的化合物（即测试化合物）降低本发明的“放射性标记化合物”与 **RUP3** 受体结合的能力。因此，测试化合物与本发明的“放射性标记化合物”竞争结合 **RUP3** 受体的能力是直接与其结合亲和力有关。

经标记的本发明化合物与 **RUP3** 受体结合。在一实施例中，经标记化合物具有小于约 500 μM 的 IC_{50} ，在另一实施例中，经标记化合物具有小于约 100 μM 的 IC_{50} ，在另一实施例中，经标记化合物具有小于约 10 μM 的 IC_{50} ，在另一实施例中，经标记化合物具有小于约 1 μM 的 IC_{50} ，在另一实施例中，经标记抑制剂具有小于约 0.1 μM 的 IC_{50} ，在另一实施例中，经标记抑制剂具有小于约 0.01 μM 的 IC_{50} ，且在另一实施例中，经标记抑制剂具有小于约 0.001 μM 的 IC_{50} 。

应了解，本发明的方法的步骤不需实施任何特定次数或以任何特定顺序实施。在审查本发明的以下实例后，所属领域的技术人员将清楚了解本发明的其它目的、优点和新颖特征，所述实例打算为说明性的且并不打算为限制性的。

实例

实例 1: RUP3 激动剂对大鼠的葡萄糖稳态的活体内作用

一般程序-口服葡萄糖耐受性测试 (oGTT)

使体重约 350-375 g 的雄性斯普雷格多利 (Sprague Dawley) 大鼠 (哈兰 (Harlan), 圣地亚哥 (San Diego), 加利福尼亚州 (CA)) 禁食 16 小时且随机分组 (n=6) 以接受 0.3 mg/kg、3 mg/kg 或 30 mg/kg 的 **RUP3** 激动剂。经由管饲针口服递送化合物 (口服, 体积为 2 mL/kg)。测试开始时, 使用血糖仪 (罗康全优越型 (Accu-Chek Advantage), 罗氏诊断产品 (Roche Diagnostics)) 评估血糖含量, 且对大鼠投与媒剂 (20%羟丙基- β -环糊精) 或测试化合物。在投与测试化合物后 30 分钟, 再次评估血糖含量, 且对大鼠口服投与 3 g/kg 剂量的右旋糖。随后在此时刻后 30 分钟、60 分钟和 120 分钟进行血糖测量。**RUP3** 激动剂 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯[式(I)]展示出治疗组中 6 只动物平均为 60%的平均葡萄糖偏移抑制作用百分比。这证实 **RUP3** 激动剂 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯在经葡萄糖激发后降低血糖。

实例 2: 受体结合检定

除本文中所述的方法之外, 另一评估测试化合物的方法是通过测定其与 **RUP3** 受体的结合亲和力。此类型的检定通常需要 **RUP3** 受体的经放射性标记的配体。在不使用 **RUP3** 受体的已知配体和其放射性标记的情况下, 可将式(I)化合物用放射性同位素标记且用于评估测试化合物与 **RUP3** 受体的亲和力的检定中。

经放射性标记的式(I)的 **RUP3** 化合物可用于筛检检定中以鉴别/评估化合物。大体来说, 可评估新合成或新鉴别的化合物 (即测试化合物) 降低 “经放射性标记的式(I)化合物” 与 **RUP3** 受体结合的能力。因此, 测试化合物与 “经放射性标记的式(I)化合物” 或经放射性标记的 **RUP3** 配体竞争结合 **RUP3** 受体的能力是直接与测试化合物与 **RUP3** 受体的结合亲和力有关。

用于测定 RUP3 的受体结合的检定方案:

A. RUP3 受体制备

使经 10 μ g 人类 **RUP3** 受体和 60 μ l 脂质体转染试剂 (Lipofectamine) (每 15-cm 培养皿) 瞬间转染的 293 细胞 (人类肾, ATCC) 于培养皿中伴随培养基改变生长 24 小时 (75%融合) 且用每培养皿 10 ml Hepes-EDTA 缓冲液 (20 mM Hepes+10 mM EDTA, pH 7.4) 移除。随后将细胞于贝克曼库尔特 (Beckman Coulter) 离心机中在 17,000 rpm (JA-25.50 转子) 下离心 20 分钟。随后, 将离心块再悬浮于 20 mM Hepes+1 mM EDTA (pH 7.4) 中且用 50 mL 杜恩斯 (Dounce) 均质器均质化且再次离心。在移除上清液后,

将离心块储存于-80℃下直到用于结合检定。当用于检定中时，将膜于冰上解冻达20分钟且随后加入10 mL 培育缓冲液（20 mM Hepes、1 mM MgCl₂、100 mM NaCl, pH 7.4）。随后将膜涡旋以使粗膜离心块再悬浮且用布林克曼 PT-3100 柏里群（Brinkmann PT-3100 Polytron）均质器在设置6下均质化15秒钟。使用BRL 布拉德福德（Bradford）蛋白检定测定膜蛋白浓度。

B. 结合检定

关于总结合，将总体积为50 μl 的经适当稀释的膜（于含有50 mM Tris HCl（pH 7.4）、10 mM MgCl₂和1 mM EDTA 的检定缓冲液中稀释；5-50 μg 蛋白质）加入到96孔聚丙烯微量滴定板中，接着加入100 μl 检定缓冲液和50 μl 经放射性标记的RUP3配体。关于非特异性结合，加入50 μl 而非100 μl 检定缓冲液，且在加入50 μl 经放射性标记的RUP3配体之前另外加入50 μl 的10 μM 冷RUP3。随后在室温下将培养板培育60-120分钟。通过经由具有布兰戴尔（Brandell）96孔板采集器的微孔板装置GF/C 纯化过滤型（Microplate Devices GF/C Unifilter）滤板过滤检定板，接着用含有0.9% NaCl 的冷50 mM Tris HCl（pH 7.4）洗涤来终止结合反应。随后，将滤板底部密封，将50 μl 奥普提闪烁液（Optiphase Supermix）加入到各孔中，将板顶部密封，且于曲勒克斯（Trilux MicroBeta）闪烁计数器中对板计数。对于化合物竞争研究来说，并非加入100 μl 检定缓冲液，而是将100 μl 经适当稀释的测试化合物加入到适当孔中，接着加入50 μl 经放射性标记的RUP3配体。

C. 计算

最初在1 μM 和0.1 μM 下且随后在使得中间剂量可对放射性-RUP3配体结合产生约50%抑制作用（即IC₅₀）的所选浓度范围内检定测试化合物。在无测试化合物存在的情况下的特异性结合（B₀）为总结合（B_T）减去非特异性结合（NSB）的差，且特异性结合（在存在测试化合物的情况下）（B）类似地为置换结合（B_D）减去非特异性结合（NSB）的差。IC₅₀是由抑制反应曲线（B/B₀%对测试化合物浓度的分对数-对数曲线图）测得。

K_i是由程与普鲁斯托弗转换（Cheng and Prustoff transformation）算得：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

其中[L]为检定中所使用的经放射性标记的RUP3配体的浓度且K_D为在相同结合条件下独立测定的经放射性标记的RUP3配体的解离常数。

实例 3:

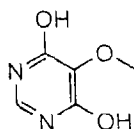
以下实例进一步说明本发明的化合物和其合成。提供以下实例以进一步说明本发明，而不是将本发明局限于这些实例的细节。本文中描述的化合物是根据CS ChemDraw

Ultra 7.0.1 版命名。在某些情况下，使用常用名称且应了解所属领域的技术人员将认可这些常用名称。

化学：质子核磁共振 (^1H NMR) 图谱是于装备有 4 核可自动切换探针和 z-梯度场的瓦里安汞 (Varian Mercury) Vx-400 上或装备有 QNP (四核探针 (Quad Nucleus Probe)) 或 BBI (宽带反向 (Broad Band Inverse)) 探针和 z-梯度场的布鲁克阿旺斯-400 (Bruker Avance-400) 上记录。化学位移以百万分率 (ppm) 表示，其中使用残余溶剂信号作为参考。NMR 缩写使用如下：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br=宽峰。使用爱姆雷 (Emrys) 合成仪 (伯森纳化学公司 (Personal Chemistry)) 进行微波照射。薄层色谱 (TLC) 是于硅胶 60 F₂₅₄ (默克 (Merck)) 上进行，制备型薄层色谱 (prep TLC) 是于 PK6F 硅胶 60A 1 mm 板 (沃特曼 (Whatman)) 上进行，且柱色谱是使用基赛尔胶 (Kieselgel) 60, 0.063-0.200 mm (默克 (Merck)) 于硅胶柱上进行。蒸发是在真空中于布氏 (Büchi) 旋转蒸发器上进行。在钯过滤期间使用硅藻土 (Celite) 545®。

LCMS 规格：1) PC: HPLC 泵：LC-10AD VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc.); HPLC 系统控制器：SCL-10A VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc); UV 检测器：SPD-10A VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc); 自动取样器：CTC HTS, PAL, 利普科技公司 (Leap Scientific); 质谱仪：具有涡轮离子喷雾源的 API 150EX, AB/MDS Sciex; 软件：Analyst 1.2。2) Mac: HPLC 泵：LC-8A VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc); HPLC 系统控制器：SCL-10A VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc); UV 检测器：SPD-10A VP, 日本岛津公司 (Shimadzu Inc); 自动取样器：215 液体处理器 (Liquid Handler), 吉尔森公司 (Gilson Inc); 质谱仪：具有涡轮离子喷雾源的 API 150EX, AB/MDS Sciex; 软件：Masschrom 1.5.2。

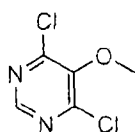
实例 3.1：5-甲氧基嘧啶-4,6-二醇的制备



将装备有机械搅拌器和回流冷凝器的 2 升三颈圆底烧瓶在 100°C 下干燥且在 N₂ 下冷却到 25°C。加入甲醇 (260 mL)，接着加入甲醇钠于甲醇中的溶液 (25 重量%，670 mL, 3.10 mol)。将所得溶液冷却到 0°C。一次性加入甲氧基丙二酸二甲酯 (151 g, 0.930 mol)，接着加入乙酸甲脒 (100 g, 0.96 mol)。保持温度低于 10°C。随后在 0°C 下将所得悬浮液搅拌 30 分钟，且回流 1 小时。将所得悬浮液冷却到 0°C 且经 30 分钟以浓 HCl (250 mL)

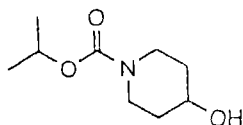
中止反应,在此期间保持温度低于 10℃。在 5℃下持续搅拌 30 分钟。随后过滤悬浮液。将滤饼再悬浮于水 (1000 mL) 中且回流直到获得接近澄清的溶液。趁热过滤溶液。将滤液冷却到 0-5℃且搅拌 1 小时。通过过滤收集固体沉淀物,将其以冷甲醇 (500 mL) 洗涤,且在 50℃下于真空烘箱中干燥 1 小时以得到呈白色固体状的标题化合物 (96.2 g, 73%产率)。C₅H₆N₂O₃ 的计算准确质量: 142.0, LCMS m/z =143.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 11.75 (br s, 2 H)。

实例 3.2: 4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶的制备



将 5-甲氧基嘧啶-4,6-二醇 (96.0 g, 676 mmol) 和三乙胺 (95.0 mL, 680 mmol) 于无水甲苯 (1.2 L) 中的悬浮液加热至 100-105℃, 且经 30 分钟加入 POCl₃ (140 mL, 1.5 mol) 于无水甲苯 (200 mL) 中的溶液。将混合物回流 1 小时且冷却到周围温度。倾析甲苯层且加入冰。分离深色较重层, 再加入冰, 且以甲苯 (2×200 mL) 萃取混合物。合并甲苯萃取物, 且丢弃水层。随后将有机萃取物以饱和 NaHCO₃ (2×300 mL)、盐水 (400 mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥且浓缩以得到呈白色固体状的标题化合物 (103.4 g, 86%产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.00 (s, 3 H), 8.55 (s, 1 H)。

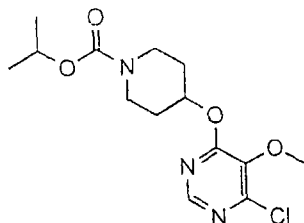
实例 3.3: 4-羟基-哌啶-1-甲酸异丙酯的制备



在 N₂ 下将 4-羟基哌啶 (70.3 g, 695 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (105 mL, 600 mmol) 于二氯甲烷 (1.0 L) 中的经机械搅拌的溶液冷却到 10℃。经 2 小时逐滴加入氯甲酸异丙酯溶液 (于甲苯中 1.0 M, 580 mL, 580 mmol), 同时将温度保持在 10℃-15℃。将反应混合物再搅拌 2 小时且随后以 1 N HCl (1.2 L) 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机萃取物, 且在减压下移除溶剂以得到呈浅黄色油状的标题化合物 (90.3 g, 83%产率)。C₉H₁₇NO₃ 的计算准确质量: 187.1, 实验值: LCMS m/z =188.2 (M+H⁺), 210.3 (M+Na⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, J =6.3 Hz, 6 H), 1.47 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 3.86 (m, 3 H),

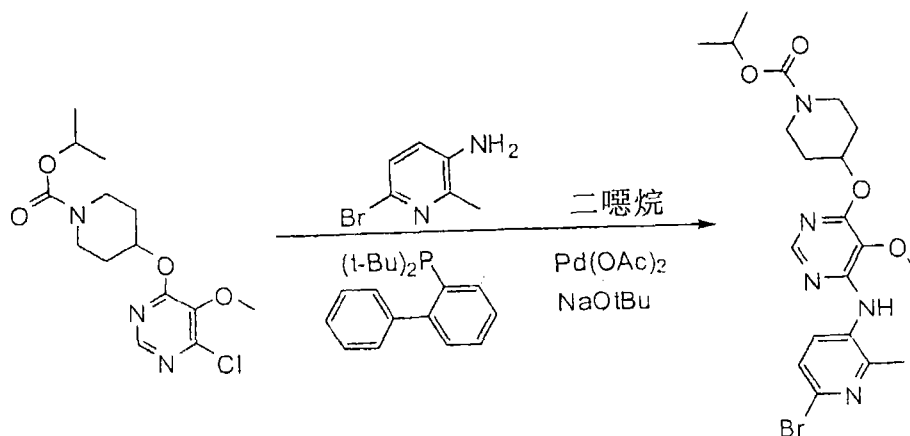
4.90 (m, 1 H)。

实例 3.4: 4-(6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-甲酸异丙酯的制备



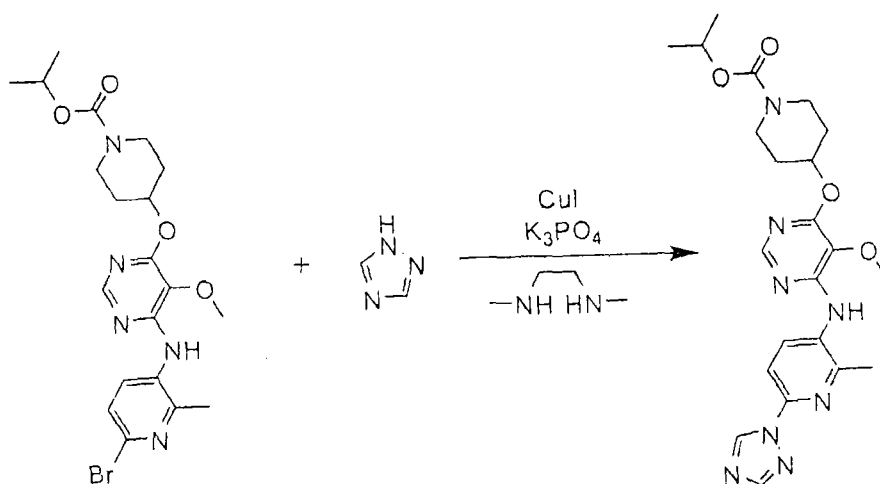
于 N_2 下将 4-羟基-哌啶-1-甲酸异丙酯 (71.0 g, 380 mmol) 和 4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶 (71.6 g, 400 mmol) 于无水 THF (1 L) 中的溶液冷却到 5°C 。经 1 小时逐滴加入叔丁醇钾溶液 (于 THF 中 1.0 M, 380 mL, 380 mmol)。在加入过程中保持反应温度低于 10°C 。将反应混合物在 $5-10^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 以饱和 NH_4Cl (200 mL) 中止反应, 且用乙醚 (1 L) 和水 (1 L) 稀释。分离水相且丢弃。将有机萃取物以盐水 (800 mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥且随后浓缩。将残余物溶解于己烷 (400 mL) 中且经硅藻土过滤以移除少量棕色固体。自滤液移除溶剂以得到淡琥珀色油状物, 其逐渐结晶而得到呈淡琥珀色固体状的标题化合物 (130 g, 98.6% 产率)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的计算准确质量: 329.1, 实验值: LCMS $m/z=330.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.95 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H)。

实例 3.5: 4-[6-(6-溴-2-甲基-吡啶-3-基氨基)-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯的制备



将 4-(6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-甲酸异丙酯 (712 mg, 2.20 mmol)、6-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (445 mg, 2.40 mmol)、乙酸钡 (25 mg, 0.11 mmol)、2-(二-叔丁基磷基)联苯 (65 mg, 0.22 mmol) 和叔丁醇钠 (315 mg, 3.30 mmol) 于二噁烷 (15 mL) 中的混合物在微波照射下在 120℃ 下加热 2 小时。通过 HPLC 纯化混合物以得到呈油状的标题化合物 (TFA 盐, 104 mg, 8% 产率)。C₂₀H₂₆BrN₅O₄ 的计算准确质量: 479.1, 实验值: LCMS m/z =480.0 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, 6 H), 1.84-1.87 (m, 2 H), 2.02-2.08 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.40-3.47 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.77-3.82 (m, 2 H), 4.93-4.97 (m, 1 H), 5.41-5.43 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.91-7.93 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.70 (s br, 1 H)。

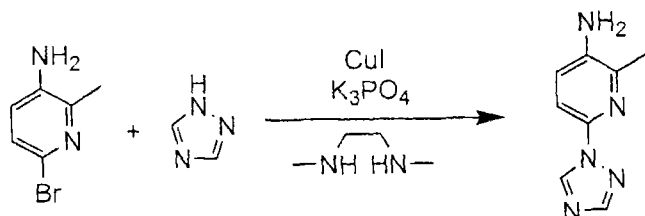
实例 3.6: 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯的制备 (方法 1)



将 4-[6-(6-溴-2-甲基-吡啶-3-基氨基)-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯 (496 mg, 1.03 mmol)、1H-1,2,4-三唑 (59 mg, 0.86 mmol)、碘化铜(I) (8.2 mg, 0.040 mmol)、磷酸钾 (384 mg, 1.80 mmol) 和 N¹,N²-二甲基乙-1,2-二胺 (0.02 ml, 0.17 mmol) 于 DMF (4 mL) 中的混合物在 150℃ 下加热 2 小时。通过 HPLC 纯化混合物。合并所收集的洗提部分且以二氯甲烷/1 M NaOH 萃取。将有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤且浓缩。使残余物自乙醇再结晶以得到呈固体状的标题化合物 (58 mg, 14%)。C₂₂H₂₈N₈O₄ 的计算准确质量: 468.2, 实验值: LCMS m/z =469.5 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J=6.32 Hz, 6 H), 1.82-1.85 (m, 2 H), 2.02-2.06 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.38-3.45 (m, 2 H), 3.79-3.80 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.95 (七重峰, J=6.32 Hz, 1H), 5.37-5.39 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.63 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 9.12 (s,

1 H)。

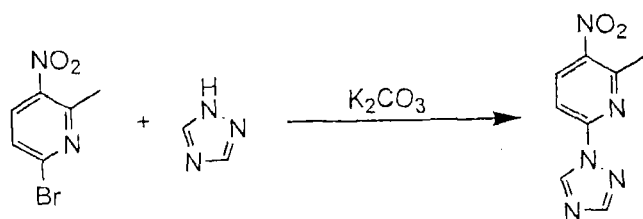
实例 3.7: 2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基胺的制备 (方法 1)



将 6-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (20.4 g, 109 mmol)、1H-1,2,4-三唑 (6.28 g, 91.0 mmol)、碘化铜(I) (866 mg, 4.55 mmol)、磷酸钾 (40.5 g, 191 mmol) 和 *N*¹,*N*²-二甲基乙-1,2-二胺 (1.96 ml, 18.2 mmol) 于 DMF (200 mL) 中的混合物在 110℃ 下加热 66 小时。以乙酸乙酯/H₂O 萃取混合物 6 次。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤且浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯 (1:1 至 0:1, v/v) 的硅胶柱层析来纯化残余物。将所收集的洗提部分浓缩且通过自乙醇再结晶而进一步纯化以得到呈棕色固体状的标题化合物 (8.72 g, 54%)。C₈H₉N₅ 的计算准确质量: 175.1, 实验值: LCMS *m/z*=176.3 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1 H)。

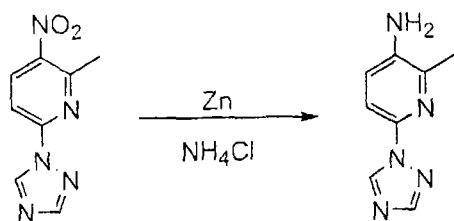
实例 3.8: 2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基胺的制备 (方法 2)

步骤 A: 2-甲基-3-硝基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶的制备



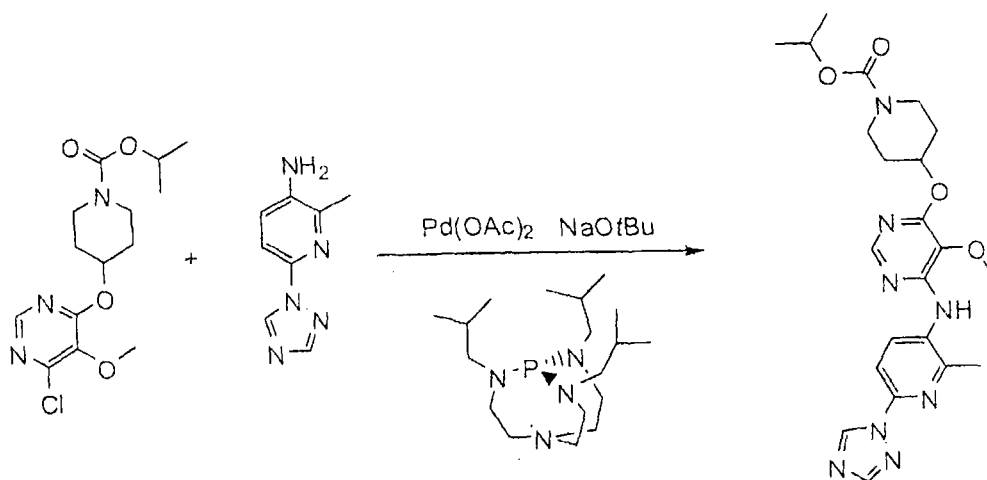
在室温下将 6-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (5.0 g, 23 mmol)、1H-1,2,4-三唑 (1.6 g, 23 mmol) 和碳酸钾 (3.2 g, 23 mmol) 于 DMSO (10 mL) 中的混合物搅拌 17 小时。将反应混合物倾入冰水 (1 L) 中且搅拌直到所有冰都融化。过滤冰冷溶液得到呈深紫色固体状的标题化合物 (3.4 g, 72%)。C₈H₇N₅O₂ 的计算准确质量: 205.1, 实验值: LCMS *m/z*=206.2 (M+H⁺)。

步骤 B: 2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基胺的制备



在 0℃下经由加料漏斗向锌粉（6.80 g，104 mmol）与 2 M 氯化铵水溶液（52 mL）的悬浮液中逐滴加入于乙酸乙酯（70 mL）中的 2-甲基-3-硝基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶（4.30 g，20.8 mmol）。在室温下搅拌混合物 17 小时且经由硅藻土过滤。随后以乙酸乙酯萃取滤液。分离有机相，经 MgSO₄ 干燥，过滤且浓缩。使残余物自乙醇再结晶以得到呈棕色固体状的标题化合物（一定产率）。C₈H₉N₅ 的计算准确质量：175.1，实验值：LCMS m/z =176.3 (M+H⁺): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3 H), 5.39 (s, 2H), 7.14 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), S.16 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

实例 3.9: 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯的制备（方法 2）



在 90℃下将 4-(6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-甲酸异丙酯（13.7 g，41.5 mmol）、2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基胺（8.10 g，46.2 mmol）、乙酸钯（97.7 mg，0.435 mmol）、2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷（309 μl，0.870 mmol）和叔丁醇钠（10.0 g，104 mmol）于二噁烷（200 mL）中的混合物加热 2 小时。将粗混合物以乙酸乙酯/H₂O 萃取且以盐水洗涤。经 MgSO₄ 干燥有机层，过滤且浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯（1:1，v/v）的硅胶柱层析来纯化残余物。将所收集的洗提部分

浓缩且通过自乙醇再结晶而进一步纯化以得到呈白色固体状的标题化合物 (9.60 g, 46%)。C₂₂H₂₈N₈O₄ 的计算准确质量: 468.2, 实验值: LCMS m/z =469.5 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J =6.32 Hz, 6 H), 1.82-1.85 (m, 2 H), 2.02-2.06 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.38-3.45 (m, 2 H), 3.79-3.80 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.95(七重峰, J =6.32 Hz, 1 H), 5.37-5.39 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.76 (d, J =8.34 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.63 (d, J =8.34 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H)。

实例 4: 黑素细胞中的 RUP3 剂量反应的方案

将黑素细胞维持于如由 M.N.普腾扎 (Potenza, M. N.) 和 M.R.列纳 (Lerner, M. R.) 于色素细胞研究 (Pigment Cell Research), 第 5 卷, 372-378, 1992 中所报导的培养物中且使用电穿孔用 **RUP3** 表达载体 (pCMV) 转染。在电穿孔之后, 将经转染细胞接种于 96 孔板中用于检定。随后使细胞生长 48 小时以自电穿孔程序恢复且获得最大受体表达量。

在检定当天, 以含有 10 nM 褪黑激素的无血清缓冲液替换细胞上的生长培养基。褪黑激素经由黑素细胞中的内源性 Gi 偶合 GPCR 发挥作用以降低细胞内 cAMP 含量。回应于 cAMP 含量降低, 黑素细胞使其色素转移到细胞中心。此举的净效应为如在 600-650 nm 下所测量, 孔中细胞单层的吸光度读数显著降低。

在褪黑激素中培育 1 小时后, 细胞变成色素完全聚集。此时收集基线吸光度读数。随后将连续稀释的测试化合物加入到培养板中, 且刺激 **RUP3** 的化合物引起细胞内 cAMP 含量增加。回应于这些增加的 cAMP 含量, 黑素细胞使其色素转移回细胞周边。1 小时后, 受刺激的细胞呈色素完全分散。处于分散状态的细胞单层吸收多得多的 600 nm-650 nm 范围内的光。与基线读数相比所测得的吸光度增加使得可定量受体刺激程度和绘制剂量-反应曲线。

如式(I)所示的化合物 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯为众多不同物种的 **RUP3** 受体的强效激动剂, EC₅₀=2 nM (人类)、4 nM (犬)、57 nM (小鼠) 和 81 nM (大鼠)。

实例 5: 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯的大鼠剂量范围 PK 研究

动物、化合物调配物、给药和血样采集:

雄性 SD 大鼠 (250-300 g) 是购自查尔斯河实验室 (Charles River Laboratory); 在接收之后, 将动物置于亮暗循环中 (6:30 am-6:30 pm 光照)。使其每日随意获取水和 4 片食物 (普瑞纳饲料鼠科动物饮食 (Purina Meals Rodent Diet), 产品号 5001)。

化合物调配物是如下制备：以 0.667 mg/mL 的浓度在 20%羟丙基-β-环糊精中制备静脉内（IV）注射调配物。以 0.3 mg/Kg、3 mg/Kg 和 30 mg/Kg 的浓度在 0.5%羟丙基甲基纤维素中制备口服（PO）调配物。静脉内注射的给药体积为 3 mL/Kg 且口服投药的给药体积为 10 mL/Kg。各剂量组都使用 4 只大鼠。静脉内注射剂量为 2 mg/kg 且口服剂量分别为 3 mg/Kg、30 mg/Kg 或 300 mg/Kg。

在生活阶段（in-life phase）之前，使所有大鼠（每组 4 只大鼠，个别圈养）禁食整夜。在第二天早晨，大鼠于 8 am（静脉内）和 9 am（口服）开始接受静脉内（经由尾静脉注射）注射或管饲剂量的化合物。随后，在 0.085 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 24 小时（静脉内）或 0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 24 小时（口服）时对各大鼠眼眶采血以采集血样用于 PK 分析。

经由眼眶采血将血样采集入含有 EDTA 的管中，每次 0.25 mL 血液。将这些样品置于冰上且在 2 小时内 4℃ 下通过以 3,000 rpm 离心 30 分钟来制备血浆。将 100 μL 血浆转移至 96 管盒中用于 PK 分析。

样品分析：

血浆样品如下制备。将 200 微升含有乙腈的内标加入到 100 μL 血浆中以使蛋白质沉淀。将样品在 3000 g 下离心 5 分钟且移除上清液以供通过 LC-MS-MS 进行分析。通过将已知体积的标准储备溶液（50%甲醇，50% H₂O）直接加入到空白血浆中来制备校准标准物和质量对照样品且将其与所采集的血浆样品作相同处理。校准标准物通常是在 2.0 ng/mL 至 10 μg/mL 的范围内制备，其中对于定量使用线性回归。这些样品制备步骤是使用液体处理工作台（托姆泰克夸达 96（Tomtec Quadra 96））以 96 孔格式自动进行。使用多个反应或用于检测各候选药物的特征性离子的所选离子监测来进行反相 LC-MS-MS 分析，且所使用的内标为普萘洛尔（propranolol）（对于阳离子来说）或氯霉素（chloramphenicol）（对于阴离子来说）。

数据解释：

基于个别动物的血浆浓度-时间曲线使用文诺林专业版 3.1（WinNonlin Pro version 3.1）以非房室模型分析计算结果。血浆含量是如上文所述来测定且根据下式比较口服与静脉内的浓度对时间曲线下面积（AUC 是使用直到最终可测得浓度的线性梯形法则来计算且随后外推至无限大）以测定生物利用度 %（%F）：剂量（静脉内）×AUC（口服）/剂量（口服）×AUC（静脉内）。

在个别动物和分析方法中可存在显著差异且所述差异由 %CV 证明。AUMC 为 AUC

的第一统计矩且用以计算平均停留时间 ($MRT=AUMC/AUC$), 其为化合物在动物体内的平均时间。 C_{max} 表示所观测的最大浓度, T_{max} 为达到所述最大浓度的时间且 $T_{1/2}$ 为在存在足够消除期数据点 (除 C_{max} 外最终期中存在至少三个数据点) 的情况下使用对数浓度对时间曲线的斜率算得的化合物在血浆中的最终半衰期。全身清除率 ($CL=剂量(静脉内)/AUC(静脉内)$) 为每单位时间化合物自其中完全移除的流体 (含有化合物) 的体积。稳态分布体积 ($V_{ss}=CL \times MRT$) 为在稳态下药物自血浆分布至组织中的程度。

RUP3 激动剂 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯展示出基本上呈线性的剂量递增药物动力学, 参看图 1。

与图 1 中所示的各化合物相关的数值数据可见于下表中。

剂量递增药物动力学 AUC 对剂量

化合物	24小时AUC (hr $\times$ μ g/mL)					
	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	300 mg	1000 mg
A	-	2.59	9.93	133.37	96.97	377.45
B	2.12	-	5.99	-	11.03	-
C	14.91	-	65.91	-	418.53	-
D	5.6	-	29.38	-	54.69	-
E	4.73	-	55.9	-	515.32	-
F	0.51	-	6.77	-	12.19	-
G	1.66	-	6.47	-	33.85	-
式(I)化合物	3.59	-	79.82	-	285.99	-

图 1 中还展示化合物 A[即 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯], 其描述于 PCT/US2004/022417 中所见的种类中; 化合物 B[即(2-氟-4-甲烷磺酰基-苯基)-{6-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-5-甲基-嘧啶-4-基}-胺], 其描述于 PCT/US2004/022327 中所见的种类中; 化合物 C[即 4-[6-(6-甲烷磺酰基-2-甲基-吡啶-3-基氨基)-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯], 其描述于 PCT/US2006/000567 中所见的种类中; 化合物 D[即 4-[6-(6-甲烷磺酰基-4-甲基-吡啶-3-基氨基)-5-甲氧基-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯], 其描述于 PCT/US2006/000567 中所见的种类中; 化合物 E[即 4-[6-(6-甲烷磺酰基-2-甲基-吡啶-3-基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯], 其描述于 PCT/US2004/022327 中所见的种类中; 化合物 F, 其描述于 PCT/US2004/001267 中所见的种类中; 和化合物 G[即{6-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧基]-5-甲氧基-嘧啶-4-基}-(6-甲烷磺酰基-2-甲基-吡啶-3-基)-胺], 其描述于 PCT/US2006/000567 中所见的种类中。

尽管 **RUP3** 激动剂都可适用于作为治疗如本文中所述的多种代谢相关病症的治疗剂，但由于多种原因，显示线性剂量递增药物动力学性质的化合物（诸如 4-[5-甲氧基-6-(2-甲基-6-[1,2,4]三唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-哌啶-1-甲酸异丙酯）尤其有益。举例来说，具有线性暴露对剂量关系的化合物具有以下益处：

在投与不同剂量时或在经由不同投药途径或以单一或多个剂量提供药物时，药物动力学参数更易预测。当剂量轻微增加时，患者服药过量的可能性较小。

这些化合物具有较好吸收且可能具有增强的口服生物利用度。由于数种可能的原因，包括药物浓度接近药物在胃肠道或供吸收的可饱和输送系统中的溶解度极限，具有非线性的药物可能具有降低的口服生物利用度。

在临床前药物研发中，当以较高剂量给药时，这些化合物将能够实现高暴露量。

所属领域的技术人员应了解可在不悖离本发明的精神的情况下对本文中提出的说明性实例作出各种修改、添加、取代和变更，且因此认为其在本发明的范围内。所有上文所参考的文件（包括（但不限于）印刷出版物和临时和正式专利申请案）都以引用的方式全部并入本文中。

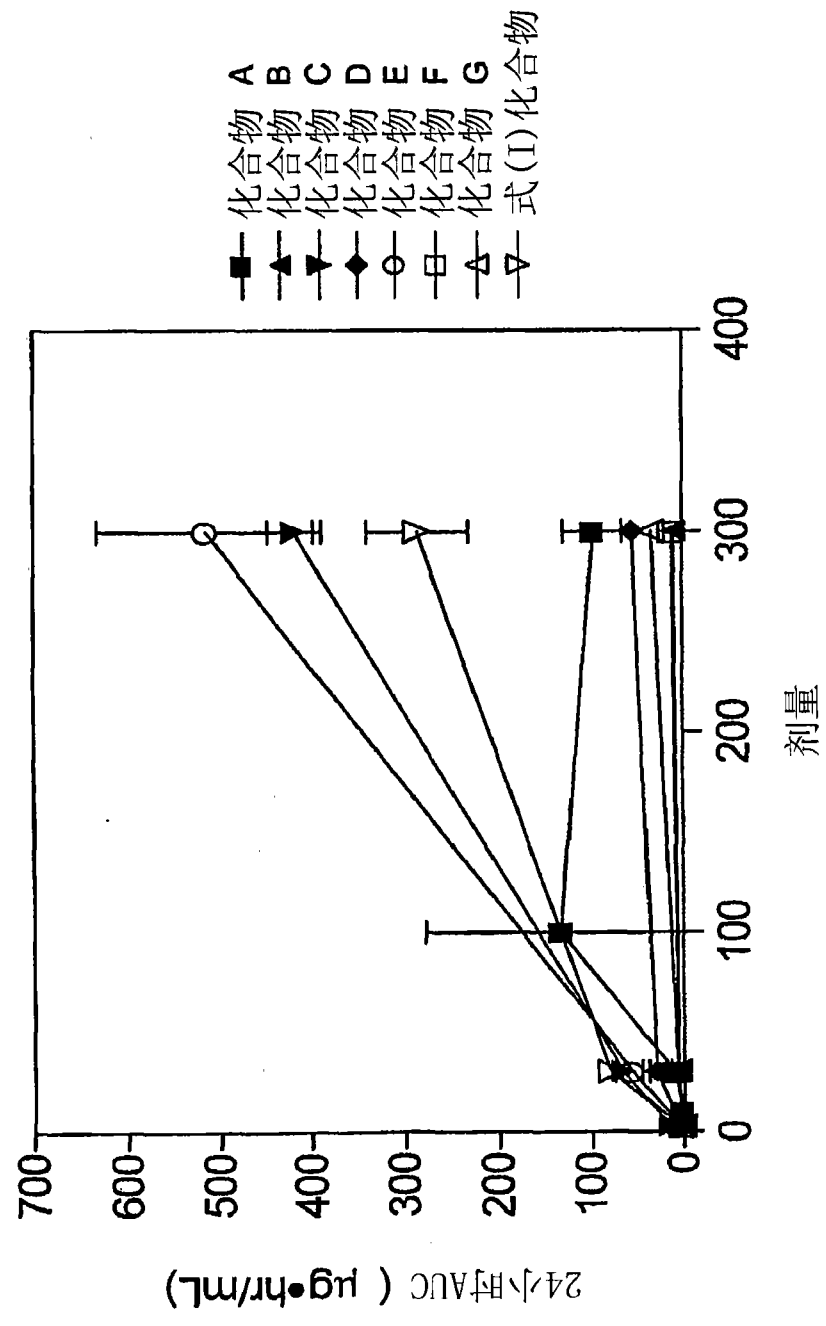


图1