



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 15 092 T2** 2006.03.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 347 982 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 15 092.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/47863**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 270 536.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/048152**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 491/10** (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

254990 P 12.12.2000 US

(73) Patentinhaber:

**Neurogen Corp., Branford, Conn., US; Pfizer Inc.,
New York, N.Y., US**

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BAKTHAVATCHALAM, Rajagopal, Branford, US;
BLUM, A., Charles, Westbrook, US; BRIELMANN,
L., Harry, Guilford, US; DARROW, William, James,
Wallingford, US; DE LOMBAERT, Stephane,
Madison, US; HUTCHISON, Alan, Madison, US;
TRAN, Jennifer, Guilford, US; ZHENG, Xiaozhang,
Branford, US; ELLIOTT, Louis, Richard, East
Lyme, US; HAMMOND, Marlys, Salem, US**

(54) Bezeichnung: **SPIRO[ISOBENZOFURAN-1,4'-PIPERIDIN]-3-ONE UND 3H-SPIROISOBENZOFURAN-1,4'-PIPERI-
DINE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft allgemein substituierte Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-one und 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidine, die Modulatoren von Neuropeptid-Y₅-Rezeptoren (NPY₅) aus Säugetieren sind, und die Verwendung derartiger Verbindungen zur Behandlung verschiedener physiologischer Störungen, die mit der NPY₅-Rezeptoraktivierung zusammenhängen, wie Essstörungen, psychiatrische Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung derartiger Verbindungen als Sonden zur Detektion und Lokalisierung von NPY₅-Rezeptoren.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Das Neuropeptid Y (NPY) ist ein Peptid mit 36 Aminosäuren, welches verschiedene Wirkungen in Menschen und anderen Säugern vermittelt. Es ist unter Säugerspezies stark konserviert und gehört einer großen Familie von Peptiden an, die u. a. das Peptid YY (PYY) und das pankreatische Peptid (PP) einschließt. NPY ist das im Säugerhirn am meisten vorkommende Peptid, und es ist ebenfalls in sympathischen Neuronen vorhanden. Außerdem wurden NPY-haltige Fasern in peripheren Geweben, wie um die Arterien im Herzen, im Atmungstrakt, im gastrointestinalen Trakt und im geschlechtsurinären Trakt gefunden.

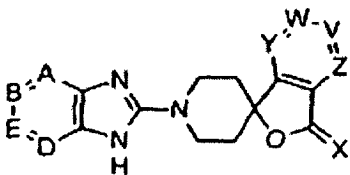
[0003] Die zentrale Injektion von NPY ruft eine Vielzahl physiologischer Antworten, wie eine Hungerstimulation, Erhöhung der Fetteinlagerung, Erhöhung des Blutzuckers und des Insulins, Angstverhalten, Verminderung der lokomotorischen Aktivität, Hormonfreisetzung, Erhöhung des Blutdrucks, Verminderung der Körpertemperatur und eine Katalepsie, hervor. Im Herz-Kreislauf-System scheint NPY an der Regulation des koronaren Tonus beteiligt zu sein. Diese Wirkungen werden selektiv von verschiedenen NPY-Rezeptoren vermittelt, die derzeit die Subtypen Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ und Y₆ sowie den hypothetischen Subtyp Y_{1-ähnlich} einschließen (s. bspw. Wahlestedt und Reis (1993) Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33: 309; Gehlert und Hipskind (1995) Curr. Pharm. Design, 1: 295; Michel et al. (1998) Pharmacol. Rev. 50: 143).

[0004] Der Y₅-Rezeptorsubtyp (z. B. U.S.-Patent Nr. 5,602,024) scheint an der Appetitregulation, einschließlich der Modulation der Nahrungsaufnahme und des Energieaufwands, beteiligt zu sein. Des Weiteren legen Untersuchungen bei zu Anfällen neigenden Mäusen nahe, dass der NPY₅-Rezeptor eine anti-epileptische Aktivität bei der Bekämpfung limbischer Anfälle aufweisen könnte. NPY₅-ähnliche Rezeptoren wurden ebenfalls zur Linderung von Morphin-Abhängigkeitssymptomen, zur Diurese- und Natriurese-Verstärkung, zur Verminderung des Blutzuckers, zur Inhibition der Sekretion des luteinisierenden Hormons und zur Verminderung der Acetylcholin-Freisetzung im Ileum vorgeschlagen.

[0005] Es wurden für die meisten der NPY-Rezeptorsubtypen selektive Peptidagonisten und -antagonisten identifiziert. Peptide weisen jedoch allgemein schwerwiegende Nachteile bei der therapeutischen Verwendung auf, die eine schlechte metabolische Stabilität, geringe orale Bioverfügbarkeit und schlechte Hirnpermeabilität einschließen. Bis jetzt wurden wenige Nicht-Peptidantagonisten offenbart. WO 01/14376 beschreibt gewisse Spiro-NPY-Rezeptorantagonisten, jedoch sind zusätzliche Antagonisten mit verbesserten Eigenschaften als therapeutische Agentien zur Behandlung physiologischer Störungen, die mit der NPY₅-Rezeptoraktivierung zusammenhängen, wie Ernährungsstörungen (z. B. Fettleibigkeit und Bulimie), psychiatrische Störungen, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen (wie Bluthochdruck), erforderlich. Die vorliegende Erfindung erfüllt diesen Bedarf und stellt weitere zugehörige Vorteile bereit.

Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Die vorliegende Erfindung stellt NPY₅-Rezeptormodulatoren bereit, welche die NPY-Bindung an den NPY₅-Rezeptor inhibieren oder verstärken. Derartige Modulatoren umfassen allgemein ein substituiertes Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on oder ein 3'-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidin, das durch die folgende Formel gekennzeichnet ist (oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Pro-Pharmakon davon):



Formel I

[0007] In der Formel I ist X Sauerstoff oder H₂, A, D, V, W, Y und Z sind jeweils unabhängig voneinander CR₁, B ist N oder CR₂, und E ist N oder CR₃. R₁ ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂, -COOH und Gruppen der Formel L-R_A-Q-G ausgewählt. In der Formel L-R_A-Q-G ist L eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_BS(O)_n oder -S(O)_nNR_B-. n ist bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt. R_A ist (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkenyl, (C₃-C₈)Cycloalkinyl oder (C₃-C₈)Heterocycloalkyl, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind. Q ist eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_B-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_BS(O)_n oder -S(O)_nNR_B-. R_B ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl und (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl ausgewählt. G ist (i) Wasserstoff oder (ii) (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₈)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -NH(C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)₂, NHC(=O)(C₁-C₈)alkyl, -N(C₁-C₈)alkylC(=O)(alkyl), -NHS(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_sNH(C₁-C₈)alkyl und -S(O)_sN((C₁-C₈)alkyl)₂ ausgewählt sind, wobei s 0, 1 oder 2 ist.

[0008] In bestimmten Ausführungsformen ist R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₃-C₆)Cycloalkenyl, (C₂-C₆)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkinyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, Halo(C₁-C₆)alkoxy, Mono- und Di(C₁-C₆)alkylamino, Amino(C₁-C₆)alkyl und Mono- und Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl ausgewählt.

[0009] R₂ und R₃ sind bei jedem Auftreten unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂, -COOH und Gruppen der Formel T-R_C-U-M ausgewählt. In der Formel T-R_C-U-M ist T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_D-, -C(=O)NHR_D-, -NHR_DC(=O)-, -NR_DS(O)_n oder -S(O)_nNR_D-. n ist bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt. R_C ist (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jede(s) ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind. U ist eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_D-, -NR_D-, -C(=O)NHR_D-, -NHR_DC(=O)-, -NR_DS(O)_n oder -S(O)_nNR_D-. R_D ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl und (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl ausgewählt. M ist (i) Wasserstoff oder (ii) (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₈)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -NH(C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)₂, -NHC(=O)(C₁-C₈)alkyl, -N(C₁-C₈)alkylC(=O)(alkyl), -NHS(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_sNH(C₁-C₈)alkyl und -S(O)_sN((C₁-C₈)alkyl)₂ ausgewählt sind, wobei s 0, 1 oder 2 ist.

[0010] In bestimmten Ausführungsformen sind R₂ und R₃ unabhängig voneinander aus (i) Wasserstoff und Halogen und (ii) T-R_C ausgewählt, wobei T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O- oder S(O)₂- ist, und R_C (C₁-C₆)Alkyl oder ein 5- bis 5-gliedriger carbocyclischer oder heterocyclischer Ring ist, von denen jedes/jeder ggf. wie vorstehend substituiert ist.

[0011] In bestimmten Ausführungsformen entfalten vorliegend bereitgestellte substituierte Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one oder 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidine eine K_i von 1 Mikromolar oder weniger, 100 Nanomolar oder weniger oder 10 Nanomolar oder weniger in einem NPY5-Rezeptorligandenbindungstest. Der Ligand (z. B. NPY oder PYY) kann in derartigen Tests radiomarkiert sein.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt weiter NPY5-Rezeptormodulatoren bereit, die eine wie vorstehend beschriebene Verbindung in Assoziation mit (d. h. verknüpft oder kombiniert mit) zusätzlichen Komponenten wie einen Wirkstoff, eine Targeting-Einheit oder einen Träger umfasst.

[0013] Unter weiteren Gesichtspunkten stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung oder einen Modulator, wie vorstehend beschrieben, in Kombination mit einem physiologisch verträglichen Träger oder Hilfsstoff bzw. Vehikel umfassen. In bestimmten Ausführungsformen kann eine vorliegend bereitgestellte pharmazeutische Zusammensetzung außerdem ein oder mehrere zusätzliche wirksame Mittel (d. h. Wirkstoffe) umfassen. Vorliegend bereitgestellte pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise als injizierbares Fluid, Aerosol, Creme, Gel, Tablette, Kapsel, Sirup oder Trans-

dermalpflaster formuliert werden.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt unter anderen Gesichtspunkten außerdem Verfahren zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung oder (Funktions-)Störung, die mit der NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängt, bereit, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung oder eines Modulators, wie vorstehend beschrieben, an einen Patienten mit einem Bedarf nach einer derartigen Behandlung. Derartige Erkrankungen und Störungen schließen beispielsweise Essstörungen (z. B. Fettleibigkeit und Bulimie), psychiatrische Störungen, kardiovaskuläre Störungen und Diabetes ein. Die Verbindung oder der Modulator können oral oder über andere Wege, wie intranasal, intravenös oder topisch, verabreicht werden. In bestimmten Ausführungsformen ist der Patient ein Mensch.

[0015] Unter weiteren Gesichtspunkten stellt die vorliegende Erfindung wie vorstehend beschriebene Verbindungen bereit, wobei die Verbindungen radiomarkiert sind.

[0016] Unter anderen Gesichtspunkten werden Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins oder der Abwesenheit von NPY5-Rezeptoren in einer Probe bereitgestellt, umfassend die Schritte: (a) In-Kontakt-Bringen einer Probe mit einem Mittel bzw. Agens, das eine wie vorstehend beschriebene Verbindung umfasst, unter Bedingungen, welche die Bindung des Agens bzw. Mittels an den NPY5-Rezeptor erlauben, und (b) Detektieren einer Menge bzw. eines Gehalts des an den NPY5-Rezeptor gebundenen Agens bzw. Mittels. In bestimmten Ausführungsformen ist das Mittel bzw. Agens eine radiomarkierte Verbindung und der Schritt der Detektion umfasst die Schritte: (i) Trennen des ungebundenen Mittels bzw. Agens vom gebundenen Mittel bzw. Agens und (ii) Detektieren der Gegenwart oder Abwesenheit von gebundenem Mittel bzw. Agens in der Probe. Die Detektion kann beispielsweise unter Verwendung einer Autoradiographie erreicht werden.

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt unter anderen Gesichtspunkten außerdem Verfahren zur Modulation der Bindung von NPY an den NPY5-Rezeptor bereit. Bestimmte derartige Verfahren werden in vitro durchgeführt und umfassen das In-Kontakt-Bringen des NPY5-Rezeptors mit einer Verbindung oder einem Modulator, wie vorstehend beschrieben, unter Bedingungen und in einer Menge, die ausreicht, um die NPY-Bindung an den NPY5-Rezeptor in nachweisbarer Weise zu modulieren. Andere derartige Verfahren können in vivo durchgeführt werden und umfassen das In-Kontakt-Bringen von Zellen, die den NPY5-Rezeptor exprimieren, mit einer Verbindung oder einem Modulator, wie vorstehend beschrieben, in einer Menge, die ausreicht, um die NPY-Bindung an Zellen, die einen klonierten NPY5-Rezeptor exprimieren, in vitro zu modulieren. Die Modulation der NPY-Bindung kann beispielsweise unter Verwendung eines wie vorliegend offenbarten Ligandenbindungstests bestimmt werden.

[0018] Es werden weiterhin Verfahren zur Modulation der Bindung von NPY an den NPY5-Rezeptor in einem Patienten bereitgestellt, umfassend das Verabreichen einer Verbindung oder eines Modulators, wie vorstehend beschrieben, an einen Patienten (d. h. einen Menschen oder ein nicht-humanes Tier). Patienten können beispielsweise Begleittiere wie Hunde einschließen.

[0019] In bestimmten Ausführungsformen der obigen Verfahren ist die Modulation eine Inhibition und/oder ist der NPY5-Rezeptor ein humaner NPY5-Rezeptor.

[0020] Unter weiteren Gesichtspunkten stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Modulation der Signalweiterleitungsaktivität des NPY5-Rezeptors bereit, umfassend das In-Kontakt-Bringen eines NPY5-Rezeptors entweder in vivo oder in vitro mit einer ausreichenden Menge eines NPY5-Rezeptormodulators unter Bedingungen, die zur Bindung von NPY an den NPY5-Rezeptor geeignet sind.

[0021] Ebenfalls werden gemäß der vorliegenden Erfindung verpackte pharmazeutische Präparate bereitgestellt, die (a) eine wie vorstehend beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung in einem Behälter und (b) Anweisungen zur Verwendung der Zusammensetzung zur Behandlung eines Patienten, der an einer mit der NPY5-Rezeptoraktivierung verbundenen Erkrankung oder Störung leidet, umfassen. Derartige Störungen schließen beispielsweise Essstörungen, psychiatrische Störungen, kardiovaskuläre Störungen (wie Bluthochdruck) und Diabetes ein.

[0022] Diese und andere Gesichtspunkte der vorliegenden Erfindung werden mit Bezug auf die folgende detaillierte Beschreibung ersichtlich.

Beschreibung im Einzelnen

[0023] Wie vorstehend erwähnt, stellt die vorliegende Erfindung NPY5-Rezeptormodulatoren bereit, die NPY5-Rezeptorligandenmoleküle geringer Größe umfassen, welche substituierte Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one oder 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidine sind. Derartige Modulatoren können zur Inhibition oder Verstärkung der NPY-Bindung an den NPY5-Rezeptor in verschiedenen Zusammenhängen, die nachstehend näher diskutiert werden, in vitro oder in vivo verwendet werden.

Definitionen

[0024] Vor einer detaillierten Beschreibung der Erfindung erscheint es hilfreich, Definitionen bestimmter vorliegend zu verwendender Ausdrücke anzugeben. Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden allgemein unter Verwendung der Standard-Nomenklatur beschrieben. Bei Verbindungen mit asymmetrischen Zentren wird darauf hingewiesen, dass sämtliche optischen Isomere und Gemische davon eingeschlossen sind. Des Weiteren sind Verbindungen mit Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen, die in Z- und E-Formen auftreten können, mit sämtlichen isomeren Formen der Verbindungen in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Wenn eine Verbindung in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, ist die Erfindung nicht auf beliebige spezifische Tautomere beschränkt, sondern schließt sämtliche tautomeren Formen ein. Vorliegend werden bestimmte Verbindungen unter Verwendung einer allgemeinen Formel beschrieben, die Variable enthält.

[0025] Wenn nicht anders angegeben, ist jede Variable in einer derartigen Formel unabhängig von anderen Variablen definiert.

[0026] Vorliegend bezieht sich „C₁-C₈-Alkyl“ auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, 2-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl und 3-Methylpentyl. Ein C₁-C₈-Alkylsubstituent kann an ein Atom innerhalb eines interessierenden Moleküls über jeden beliebigen chemisch geeigneten Teil der C₁-C₈-Alkylgruppe gebunden sein. Bevorzugte Alkylgruppen sind C₁-C₆-Alkylgruppen, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl. Besonders bevorzugt sind C₁-C₃-Alkylgruppen. In ähnlicher Weise bezieht sich „C₂-C₈-Alkenyl“ auf geradkettige oder verzweigte Alkengruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei C₂-C₆-Gruppen bevorzugt und C₂-C₄-Alkenylgruppen besonders bevorzugt sind. In einer Alkenylgruppe liegen ein oder mehrere ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen vor, die an jeder beliebigen stabilen Stelle entlang der Kette (z. B. Ethenyl, Allyl und Isopropenyl) auftreten kann/können. „C₂-C₈-Alkynyl“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei C₂-C₆-Gruppen bevorzugt und C₂-C₄-Alkynylgruppen besonders bevorzugt sind. In einer Alkynylgruppe können eine oder mehrere ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen vorliegen, die an jeder beliebigen stabilen Stelle entlang der Kette (z. B. Ethinyl und Propargyl) auftreten kann können. Eine „stabile Stelle“ ist eine Bindung, die, wenn sie ungesättigt ist, in einer chemisch stabilen Verbindung resultiert (d. h. eine Verbindung, die isoliert, charakterisiert und hinsichtlich einer biologischen Aktivität getestet werden kann).

[0027] „C₃-C₁₀-Cycloalkyl“ bedeutet Alkylgruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein mono-, bi- oder polycyclisches Ringsystem wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Norbornyl bilden. „C₃-C₈-Cycloalkyl“-Gruppen, in denen 3 bis 8 Kohlenstoffatome einen einzelnen Ring bilden, sind in bestimmten Ausführungsformen bevorzugt, und C₅-C₆-Cycloalkylringe sind besonders bevorzugt. In ähnlicher Weise bezieht sich „Cycloalkenyl“ oder „C₃-C₁₀-Cycloalkenyl“ auf Kohlenwasserstoffgruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein mono-, bi- oder polycyclisches Ringsystem bilden und ein oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthalten, die an einer beliebigen stabilen Stelle in dem Ring (z. B. Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl) auftreten kann/können. „Cycloalkynyl“ oder „C₃-C₁₀-Cycloalkynyl“ bezieht sich auf Kohlenwasserstoffgruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein mono-, bi- oder polycyclisches Ringsystem bilden und ein oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen enthalten, die an einer beliebigen stabilen Stelle in dem Ring auftreten kann/können.

[0028] Der Ausdruck „(Cycloalkyl)alkyl“ oder „(C₃-C₁₀)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl“ bezieht sich auf einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, der außerdem an ein mono-, bi- oder polycyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen angefügt ist (z. B. Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl und Cycloheptylmethyl).

[0029] „C₂-C₈-Alkanoyl“ bezieht sich auf eine Acylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen in einer linearen, verzweigten oder Cycloalkylanordnung. C₂-C₆-Alkanoylgruppen sind bevorzugt, wobei C₂-C₄-Alkanoylgruppen besonders bevorzugt sind.

[0030] „C₂-C₈-Alkanon" bezieht sich auf einen Ketonsubstituenten mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen in einer geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Anordnung. C₂-C₆-Alkanongruppen sind bevorzugt, wobei C₂-C₄-Alkanongruppen besonders bevorzugt sind.

[0031] In der vorliegenden Erfindung bedeutet „C₁-C₈-Alkoxy" eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die über eine Sauerstoffbrücke angefügt ist. C₁-C₈-Alkoxygruppen schließen beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, Isopentoxy, Neopentoxy, Hexoxy, 2-Hexoxy und 3-Methylpentoxy ein. C₁-C₆-Alkoxygruppen sind im Allgemeinen bevorzugt, wobei C₁-C₄-Alkoxygruppen, insbesondere Ethoxy und Methoxy, besonders bevorzugt sind. In ähnlicher Weise bezieht sich „C₁-C₈-Alkylthio" auf eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die über eine Schwefelbrücke angefügt ist. „C₃-C₁₀-Aryloxy" bezieht sich auf Arylgruppen mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die über eine Sauerstoffbrücke angefügt sind (z. B. Phenoxy).

[0032] Der Ausdruck „C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl" bezieht sich auf eine Alkoxygruppe, die über ein Carbonyl verknüpft ist. Mit anderen Worten weist eine Alkoxy-carbonylgruppe die allgemeine Struktur-C(=O)-O-Alkyl auf. C₁-C₆-Alkoxy-carbonylgruppen sind im Allgemeinen bevorzugt, wobei C₁-C₄-Alkoxy-carbonylgruppen besonders bevorzugt sind.

[0033] „C₁-C₈-Alkanoyloxy" bezieht sich vorliegend auf eine Alkanoylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke verknüpft ist. Mit anderen Worten, weist eine Alkanoyloxygruppe die allgemeine Struktur-O-C(=O)-Alkyl auf. C₁-C₆-Alkanoyloxygruppen sind im Allgemeinen bevorzugt, wobei C₁-C₄-Alkanoyloxygruppen besonders bevorzugt sind.

[0034] Der Ausdruck „C₁-C₈-Carbonat" bezieht sich auf eine über eine Sauerstoffbrücke verknüpfte Alkoxy-carbonylgruppe. Mit anderen Worten, weist eine Carbonatgruppe die allgemeine Struktur -O-C(=O)-O-Alkyl auf. C₁-C₆-Carbonatgruppen sind im Allgemeinen bevorzugt, wobei C₁-C₄-Carbonatgruppen besonders bevorzugt sind.

[0035] In ähnlicher Weise bezieht sich „C₂-C₈-Alkylether" auf einen Ethersubstituenten mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, die derart angeordnet ist, dass sich mindestens 1 Kohlenstoffatom auf beiden Seiten des Sauerstoffatoms befindet. C₂-C₆-Ethergruppen sind bevorzugt, wobei C₂-C₄-Ethergruppen besonders bevorzugt sind.

[0036] Der Ausdruck „Halogen" schließt Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Ein „Haloalkyl" kann eine verzweigte oder geradkettige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe sein, die mit 1 oder mehreren Halogenatomen substituiert ist. „Halo(C₁-C₈)alkyl"-Gruppen enthalten 1 bis 8 Kohlenstoffatome, „Halo(C₁-C₆)alkyl"-Gruppen enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Beispiele von Haloalkylgruppen schließen Mono-, Di- oder Trifluormethyl, Mono-, Di- oder Trichlormethyl, Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Pentafluorethyl und Mono-, Di-, Tri-, Tetra- oder Pentachlorethyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Typische Haloalkylgruppen sind Trifluormethyl und Difluormethyl. Vorzugsweise enthalten die vorliegend offenbarten Verbindungen nicht mehr als 5 und mehr bevorzugt nicht mehr als 3 Haloalkylgruppen. Der Ausdruck „Haloalkoxy" bezieht sich auf eine wie vorstehend definierte Haloalkylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke angefügt ist. „Halo(C₁-C₈)alkoxy"-Gruppen enthalten 1 bis 8 Kohlenstoffatome.

[0037] Der Ausdruck „Hydroxy(C₁-C₈)alkyl" (oder „Hydroxy(C₁-C₆)alkyl") bezieht sich auf aliphatische Gruppen mit 1 bis 8 (oder 1 bis 6) Kohlenstoffatomen, die außerdem mindestens eine Hydroxylgruppe an der Kohlenstoffhauptkette und/oder an einer Seitenkette umfassen. Hydroxy(C₁-C₈)alkylgruppen schließen beispielsweise 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl und 2-Hydroxypropyl ein.

[0038] Der Ausdruck „C₁-C₈-Carbamat" bezieht sich vorliegend auf eine Gruppe mit der allgemeinen Struktur-N-C(=O)-O-Alkyl. C₁-C₆-Alkylgruppen sind im Allgemeinen bevorzugt, wobei C₁-C₄-Alkylgruppen besonders bevorzugt sind.

[0039] Jede beliebige der obigen Gruppen kann selbstverständlich durch beliebige der vorstehend angeführten Gruppen weiter substituiert sein, mit der Maßgabe, dass eine stabile Verbindung resultiert. Geeignete Substituenten schließen beispielsweise Halogene, Cyano, Nitro, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylthio, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di(C₁-C₈)Alkylamino, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₀-C₃)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, Halo(C₁-C₈)alkoxy, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, -COOH, -CONH₂, Mono- oder Di-(C₁-C₈)alkylcarboxamido, -SO₂NH₂ und Mono- oder Di(C₁-C₈)alkylsulfonamido ein. Die nachstehend beschriebenen carbocyclischen und heterocyclischen Gruppen können ebenfalls als Substituenten verwendet werden. Vorzugsweise sind die vorstehenden Gruppen mit 0 bis 5 unabhängig ausgewählten Substituenten,

mehr bevorzugt mit 0 bis 3 unabhängig ausgewählten Substituenten substituiert.

[0040] Ein „Heteroatom“ ist vorliegend Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff.

[0041] Eine „carbocyclische Gruppe“ umfasst mindestens einen vollständig aus Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gebildeten Ring. Eine derartige Gruppe weist im Allgemeinen 1 bis 3 fusionierte oder angehängte Ringe, vorzugsweise einen Ring oder zwei fusionierte Ringe, auf. Typischerweise enthält jeder Ring 3 bis 10 Ringatome bzw. Ringglieder, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatome. Soweit nicht anders angegeben, kann ein derartiger Ring aromatisch oder nicht-aromatisch sein. Repräsentative Beispiele von carbocyclischen Gruppen sind Cycloalkylgruppen (z. B. Cyclopentan und Cyclohexan), Cycloalkene und Cycloalkine sowie aromatische Gruppen wie Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Phenoxyl, Benzoxyl und Phenylethanonyl. In einer carbocyclischen Gruppe vorliegende Kohlenstoffatome können selbstverständlich weiter mit einer Vielzahl von Ringsubstituenten wie Wasserstoff, einem Halogenatom, Cyano, Nitro, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylthio, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di(C₁-C₈)alkylamino, (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₀-C₃)alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, Halo(C₁-C₈)alkoxy, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, -COOH, -CONH₂, Mono- oder Di-(C₁-C₈)alkylcarboxamido, -SO₂NH₂ und Mono- oder Di(C₁-C₈)alkylsulfonamido verbunden sein.

[0042] Eine „heterocyclische Gruppe“ umfasst mindestens einen Ring, in welchem mindestens ein Ringatom ein Heteroatom (d. h. N, O oder S) ist, und der Rest der Ringatome Kohlenstoffatome sind. Vorzugsweise umfasst eine heterocyclische Gruppe 1 bis 4 Heteroatome. In bestimmten Ausführungsformen sind 1 oder 2 Heteroatome bevorzugt. Eine heterocyclische Gruppe weist im Allgemeinen 1 bis 3 fusionierte oder angehängte Ringe, vorzugsweise einen Ring oder zwei fusionierte Ringe auf. Typischerweise enthält jeder Ring 3 bis 10 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatome, und kann ggf. mit 1 bis 5 Substituenten, wie Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylthio, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di(C₁-C₈)Alkylamino, Halo(C₁-C₈)alkyl, Halo(C₁-C₈)alkoxy, Hydroxy(C₁-C₈)alkyl, Hydroxy(C₁-C₈)alkoxy, C₂-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, -COOH, -SO₂NH₂, Mono- oder Dialkylsulfonamido, -C(O)NH₂ oder Mono- oder Di(C₁-C₈)Alkylcarboxymido substituiert sein. Soweit nicht anders angegeben, kann eine heterocyclische Gruppe aromatisch oder nicht-aromatisch sein. Wie bei einer carbocyclischen Gruppe können Atome in einem heterocyclischen Ring weiter mit einer Vielzahl von Ringsubstituenten substituiert sein.

[0043] Ein heterocyclischer Ring kann mit einer angehängten Gruppe an einem beliebigen Heteroatom oder Kohlenstoffatom verbunden sein, das in einer stabilen Struktur resultiert. Die vorliegend beschriebenen heterocyclischen Ringe können an einem Kohlenstoffatom oder einem Stickstoffatom substituiert sein, falls die resultierende Verbindung stabil ist. Ein Stickstoff im Heterozyklus kann ggf. quaternisiert sein. Falls die Anzahl von S- und O-Atomen im Heterozyklus 1 übersteigt, sind diese Heteroatome vorzugsweise nicht zueinander benachbart. Mehr bevorzugt ist die Gesamtzahl von S- und O-Atomen im Heterozyklus nicht größer als 1.

[0044] Beispiele heterocyclischer Gruppen schließen Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzotetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Carbazolyl, NH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, Dithiazinyl, Dihydrofurotetrahydrofuran, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Indazolyl, Indolenyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, Isobenzofuranlyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxanthiyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranlyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazol, Pyridoimidazol, Pyridothiazol, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl und Xanthenyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Man erkennt, dass beliebige derartige heterocyclische Gruppen mit ein oder mehreren Substituenten, wie vorstehend beschrieben, substituiert sein können.

[0045] Bevorzugte heterocyclische Gruppen schließen beispielsweise Pyridyl, Pyrimidinyl (z. B. Pyrimidin-2-yl), Pyridinyl (Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl und Pyridin-4-yl), Morpholinyl (z. B. Morpholin-4-yl), Piperidinyl (z. B. Piperidin-1-yl), Pyrrolidinyl (z. B. Pyrrolidin-1-yl), Tetrazolyl, Triazinyl, Thienyl, Coumarinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Thiazolyl, Benzothiadiazolyl, Triazolyl, Pyrazinyl, Furyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, Indanyl und substituierte Derivate der Vorstehenden wie Methyltetrahydropyran-2-yl und 2-Hydroxyindan-1-yl ein.

[0046] Ein „Heterocycloalkyl“ bedeutet vorliegend eine nicht-aromatische heterocyclische Gruppe mit 3 bis 10

Kohlenstoffatomen und mindestens einem Heteroatom. Bevorzugte Heterocycloalkyle sind (C₃-C₈)-Heterocycloalkyle wie Piperidin und Pyrrolidin.

[0047] Vorliegend bezieht sich ein „Substituent“ auf eine molekulare Einheit, die mit einem Atom innerhalb eines interessierenden Moleküls kovalent verbunden ist. Ein „Ringsubstituent“ kann beispielsweise eine Einheit wie ein Halogen, eine Alkylgruppe, eine Haloalkylgruppe oder eine andere vorliegend diskutierte Gruppe sein, das/die kovalent mit einem Atom (vorzugsweise einem Kohlenstoff- oder Stickstoffatom), das ein Ringmitglied ist, verbunden ist. Der Ausdruck „Substitution“ bezieht sich auf das Ersetzen eines Wasserstoffatoms in einer molekularen Struktur durch einen wie vorstehend beschriebenen Substituenten derart, dass die Wertigkeit des jeweiligen Atoms nicht überschritten wird und dass eine chemisch stabile Verbindung (d. h. eine Verbindung, die isoliert, charakterisiert und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet werden kann) aus der Substitution hervorgeht. Wenn ein Substituent eine Keto-Einheit (d. h. = O) ist, werden zwei Wasserstoffe an dem Atom ersetzt. Keto-Substituenten sind in aromatischen Einheiten nicht enthalten. In Gruppen, die „ggf. substituiert“ sind, sind unsubstituiert oder sie sind an einer oder mehreren verfügbaren Position(en) typischerweise 1, 2, 3 oder 4 Positionen, durch eine oder mehrere vorliegend offenbarte Gruppe(n) (die gleich oder verschieden sein können), die nicht Wasserstoff sind, substituiert.

[0048] Der Ausdruck „NPY-Rezeptor“ bezieht sich auf ein Protein, das eine beliebige NPY-Rezeptor-Polypeptidsequenz umfasst, wobei Säuger- und insbesondere humane und Sequenzen aus Affen allgemein bevorzugt sind. „NPY5-Rezeptor“ bezieht sich auf ein Protein, das eine Sequenz eines NPY-Rezeptors vom Subtyp Y₅ umfasst, wie diejenigen, die im U.S.-Patent Nr. 5,602,024 und vorliegend beschrieben sind. Ein NPY- oder NPY5-Rezeptor kann vollständig aus einer natürlicherweise vorkommenden Sequenz bestehen, oder er kann zusätzliche Bestandteile (z. B. eine N-terminale Leadersequenz) umfassen, die die Befähigung des Rezeptors zur Bindung seiner Liganden nicht wesentlich inhibiert (d. h. mindestens 50% der Bindungsaffinität des Rezeptors gegenüber NPY und/oder PYY bleibt erhalten). Beispielsweise wird ein wie vorliegend beschriebener chimärer NPY5-/NPY1-Rezeptor als NPY5-Rezeptor betrachtet. In ähnlicher Weise können verkürzte bzw. trunkierte NPY-Rezeptorsequenzen oder Aminosäure-Deletionen/Substitutionen, -Additionen oder -Modifikationen enthaltende Sequenzen mit der Maßgabe verwendet werden, dass sich die NPY-Rezeptorbindungseigenschaften nicht wesentlich verschlechtern (d. h. mindestens 50% der endogenen Ligandenbindungsaffinität bleibt erhalten). Die Bindungsaffinität eines NPY-Kandidatenrezeptors für einen Liganden kann unter Verwendung eines wie vorliegend offenbarten Standardbindungstests bewertet werden.

[0049] Ein „NPY5-Rezeptormodulator“, vorliegend auch als „Modulator“ bezeichnet, ist eine Verbindung, welche die Ligandenbindung an den NPY5-Rezeptor moduliert (d. h. erhöht oder vermindert). Mit anderen Worten kann ein Modulator ein NPY5-Rezeptorantagonist oder -agonist sein. Modulatoren umfassen eine Verbindung, die ein substituiertes Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on oder 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidin mit einer den NPY5-Rezeptor modulierenden Aktivität bzw. Wirksamkeit ist. Ein Modulator kann vollständig aus einer derartigen Verbindung bestehen, oder er kann außerdem eine oder mehrere zusätzliche Einheiten mit der Maßgabe umfassen, dass die modulierende Aktivität der wirksamen Verbindung nicht wesentlich herabgesetzt wird (d. h. die Befähigung zur Erhöhung oder Verminderung der Ligandenbindung an den NPY5-Rezeptor gemäß Bestimmung unter Verwendung eines vorliegend offenbarten Bindungstests ist nicht um mehr als 50% herabgesetzt). Derartige zusätzliche Einheiten schließen beispielsweise Targeting-Einheiten, andere wirksame Mittel und Träger ein, von denen jedes bzw. jeder mit der wirksamen Verbindung über eine Vielzahl von Standardtechniken, einschließlich direkte Kondensation, oder über bi- oder multifunktionale Linker verknüpft sein kann. In einer anderen Ausführungsform können derartige zusätzliche Einheiten mit der wirksamen Verbindung ohne kovalente Verknüpfung kombiniert werden. Ein Modulator bindet „spezifisch“ an den NPY5-Rezeptor, falls er an den humanen NPY5-Rezeptor (Gesamtbindung minus unspezifische Bindung) mit einer K_i bindet, die 10mal, vorzugsweise 100mal und mehr bevorzugt 1000mal kleiner ist als die K_i, die für die Modulatorbindung an andere NPY-Rezeptoren wie NPY1 gemessen wird. Ein Modulator bindet mit „hoher Affinität“, falls die K_i gegenüber einem NPY-Rezeptor kleiner als 1 Mikromolar, vorzugsweise kleiner als 100 Nanomolar oder 10 Nanomolar ist. Bindungstests zur Messung der K_i können beispielsweise unter Verwendung des vorliegend im Beispiel 676 offenbarten in vitro Bindungstests mit dem humanen NPY5 durchgeführt werden. Die Ligandenbindung an den NPY1-Rezeptor kann in derartigen Tests unter Verwendung bekannter Techniken, wie beispielsweise durch die Verwendung der Thomae-Verbindung, wie vorliegend beschrieben, inhibiert werden. Man erkennt, dass entweder NPY oder PYY als Ligand in Bindungstests verwendet werden kann.

[0050] Eine „Targeting-Einheit“ bedeutet vorliegend eine Substanz (z. B. eine Verbindung oder eine Zelle), welche die lokale Konzentration eines Modulators in der Umgebung bzw. Nähe eines Zielorts in einem Patienten erhöht. Im Fachgebiet ist eine große Vielzahl von Targeting-Einheiten bzw. zielrichtenden Einheiten, einschließlich Antikörpern und Fragmenten davon, Rezeptoren, Liganden und anderen Molekülen, welche an Zel-

len in oder nahe bei einem Zielgewebe binden, bekannt.

[0051] Ein „Träger“, eine „Trägergruppe“ oder ein „Trägermolekül“ ist eine Substanz, die mit einer wirksamen Verbindung vor der Verabreichung an einen Patienten im Allgemeinen zur Steuerung der Stabilität oder Bioverfügbarkeit der Verbindung assoziiert werden kann. Träger zur Verwendung in derartigen Formulierungen sind im Allgemeinen biokompatibel und können auch bioabbaubar sein. Träger schließen beispielsweise monovalente oder multivalente Moleküle wie Serumalbumin (z. B. humanes oder aus Rind), Ovalbumin, Peptide, Polylysin und Polysaccharide wie Aminodextran und Polyamidoamine ein. Träger schließen auch feste Trägermaterialien wie Kügelchen und Mikropartikel, umfassend beispielsweise Polylactat, Polyglycolat, Poly(lactid-co-glycolid), Polyacrylat, Latex, Stärke, Zellulose oder Dextran ein. Ein Träger kann die Verbindungen in einer Vielzahl bzw. Mehrzahl von Wegen, einschließlich kovalenter Bindung, entweder direkt oder über eine Linker- bzw. Verknüpfungsgruppe, nicht-kovalente Wechselwirkung oder Beimengung, tragen.

[0052] Eine Einheit ist mit einer aktiven Verbindung „assoziiert“, wenn die Einheit mit der wirksamen Verbindung (kovalent oder nicht-kovalent) verknüpft oder vereinigt ist.

[0053] Ein „Linker“ bzw. eine „Verknüpfungsgruppe“ bezieht sich vorliegend auf ein beliebiges Molekül, das keine Verbindung umfasst, welche die NPY-Bindung an einen NPY5-Rezeptor moduliert und die mit mindestens zwei chemischen Einheiten kovalent verknüpft werden kann. Linker können verwendet werden, um eine andere Einheit mit einer Verbindung, welche die NPY-Bindung an einen NPY5-Rezeptor moduliert, zu verknüpfen. Im Allgemeinen ist ein Linker bifunktional oder multifunktional (z. B. eine verzweigte Struktur). Es ist im Fachgebiet eine Vielzahl von Linkern bekannt, die in einen NPY-Rezeptormodulator unter Verwendung beliebiger geeigneter Verfahren, die für einen Fachmann ersichtlich sind, eingebaut werden können.

[0054] Ein „Pro-Pharmakon“ ist eine Verbindung, welche die strukturellen Erfordernisse der vorliegend offenbarten Verbindungen nicht vollständig erfüllt, jedoch in vivo nach der Verabreichung an einen Patienten modifiziert wird, um eine wirksame Verbindung der vorliegenden Erfindung zu erzeugen. Beispielsweise kann ein Pro-Pharmakon ein acyliertes Derivat einer vorliegend offenbarten Verbindung sein. Pro-Pharmaka bzw. Pro-Wirkstoffe schließen Verbindungen ein, bei denen Hydroxy-, Amin- oder Sulfhydrylgruppen mit einer beliebigen Gruppe verbunden sind, die bei Verabreichung an einen Säuger zur Bildung einer freien Hydroxyl-, Amino- bzw. Sulfhydrylgruppe gespalten wird. Beispiele von Pro-Pharmaka schließen Acetat-, Formiat- und Benzoat-Derivate von alkohol- und aminfunktionalen Gruppen in den vorliegend offenbarten Verbindungen ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

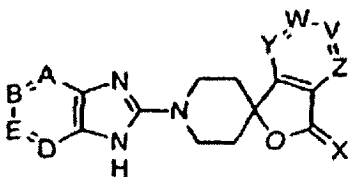
[0055] Ein „Patient“ ist ein beliebiges Individuum, das mit einem vorliegend offenbarten NPY5-Rezeptormodulator behandelt wird. Patienten schließen Menschen sowie andere Tiere, wie Begleittiere und Vieh, ein. Patienten können an einem Zustand leiden, der mit einer unerwünschten NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängt, oder sie können von einem derartigen Zustand frei sein (d. h. die Behandlung kann prophylaktisch erfolgen).

NPY5-REZEPTORMODULATOREN

[0056] Wie vorstehend erwähnt, stellt die vorliegende Erfindung Neuropeptid- Y_5 (NPY5)-Rezeptormodulatoren (d. h. Mittel, welche sowohl die Ligandenbindung an NPY5 als auch die vom NPY5-Rezeptor vermittelte Signaltransduktion in nachweisbarer Weise modulieren) bereit. Derartige Modulatoren können für NPY5 spezifisch sein (d. h. sie modulieren die Ligandenbindung an andere NPY-Rezeptoren nicht in nachweisbarer Weise), oder sie können auch die Ligandenbindung an einen oder mehrere weitere NPY-Rezeptor(en), wie NPY1, inhibieren oder verstärken. NPY5-Rezeptormodulatoren können zur Modulation der NPY-Bindung an NPY5 in vivo, insbesondere in der Behandlung von Ernährungsstörungen (z. B. Fettleibigkeit und Bulimie), psychiatrischen Störungen, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen in Menschen, Haustieren und Nutztieren, verwendet werden. Modulatoren können auch in einer Vielzahl von In-vitro-Tests wie Tests zur Rezeptoraktivität, als Sonden zur Detektion und Lokalisierung von NPY5-Rezeptoren und als Standard in Tests der NPY-Bindung und von NPY-vermittelten zellulären Funktionen verwendet werden.

[0057] Die vorliegend bereitgestellten NPY5-Rezeptormodulatoren umfassen wirksame Verbindungen, die substituierte Derivate von Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on oder 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidin sind, welche die Bindung von Liganden an den NPY5-Rezeptor bei nanomolaren, vorzugsweise bei subnanomolaren Konzentrationen nachweisbar modulieren. Bestimmte wirksame Verbindungen binden spezifisch und/oder mit hoher Affinität an den NPY5-Rezeptor. Wirksame Verbindungen können Rezeptoragonisten und -antagonisten einschließen.

[0058] Die vorliegende Erfindung beruht zum Teil auf der Erkenntnis, dass kleine Moleküle, welche unter die Formel I fallen (sowie pharmazeutisch verträgliche Salze und Pro-Pharmaka davon), die NPY5-Bindung an den NPY5-Rezeptor modulieren.



Formel I

[0059] In der Formel I ist X Sauerstoff oder H₂, A, D, W, V, Y und Z sind unabhängig voneinander CR₁, B ist N oder CR₂ und E ist N oder CR₃. Vorzugsweise sind mindestens zwei von W, V, Y und Z (insbesondere Y und Z) CH, wobei die Verbleibenden CR₁ sind. In bestimmten Ausführungsformen sind W, V, Y und Z alle CH. A und D sind vorzugsweise unabhängig voneinander aus CH und C-Halogen ausgewählt. In einer anderen Ausführungsform sind A und D vorzugsweise CR₁, B ist vorzugsweise CR₂, und E ist vorzugsweise CR₃.

[0060] R₁ ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂ und -COOH und Gruppen der Formel L-R_A-Q-G ausgewählt. In L-R_A-Q-G ist L eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_BS(O)_n- oder -S(O)_nNR_B-. n ist bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt. R_A ist (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkenyl, (C₃-C₈)Cycloalkynyl oder (C₃-C₈)Heterocycloalkyl, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind. Vorzugsweise ist R_A (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl oder (C₅-C₇)Heterocycloalkyl, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind.

[0061] In der Formel L-R_A-Q-G ist Q eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_B-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_B-, -NR_BS(=)_n- oder -S(O)_nNR_B-. Vorzugsweise ist Q eine Bindung, -O- oder -NR_B-. R_B ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₁-C₈)Alkyl und (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl (vorzugsweise Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl oder (C₅-C₇)Cycloalkyl) ausgewählt. G ist Wasserstoff oder (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₁-C₈)Alkyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jede(s) ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₈)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -NH(C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)₂, -NHC(=O)(C₁-C₈)alkyl, -N(C₁-C₈)alkylC(=O)(alkyl), -NHS(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)(NH(C₁-C₈)alkyl und -S(O)_s(N((C₁-C₈)alkyl)₂ ausgewählt sind, wobei s 0, 1 oder 2 ist. Vorzugsweise ist G (i) Wasserstoff oder (ii) (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₇)Heterocycloalkyl, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halogen, Amino, Cyano und Nitro ausgewählt sind. Mehr bevorzugt ist G Wasserstoff.

[0062] R₁ ist vorzugsweise bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)Alkoxy, substituiert mit Amino oder Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylamino, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₃-C₇)Cycloalkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₃-C₇)Cycloalkynyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, Halo(C₁-C₆)alkoxy, Mono- und Di(C₁-C₆)alkylamino, Amino(C₁-C₆)alkyl und Mono- und Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl ausgewählt. Besonders bevorzugte R₁-Gruppen schließen Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkyl und Halo(C₁-C₆)alkoxy, insbesondere Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und halogenierte Derivate der vorstehenden wie Trifluormethyl, Trifluormethoxy und Difluormethoxy ein.

[0063] In der Formel I sind R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂ und -COOH und Gruppen der Formel T-R_C-U-M ausgewählt. In der Formel T-R_C-U-M ist T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_D-, -C(=O)NHR_D-, -NHR_DC(=O)-, -NR_DS(O)_n- oder -S(O)_nNR_D-, wobei n 0, 1 oder 2 ist. Vorzugsweise ist T -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_n- oder -NR_D-. R_C ist (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl

ausgewählt sind. n ist bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt. Bevorzugte R_C -Gruppen schließen Phenyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, und Morpholinyl ein, von denen jedes mit 0 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) Alkyl, Halo (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy und Halo (C_1-C_6) alkoxy ausgewählt sind.

[0064] Zwei Substituenten von R_C können zur Bildung eines cyclischen Substituenten verknüpft sein. Beispielsweise können zwei Alkoxy-Substituenten zur Bildung eines 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rings (d. h. eines Dioxalan- oder Dioxan-Rings) verbunden sein. Von derartigen R_A -Gruppen weist eine die Struktur



auf.

[0065] U (in der Formel $T-R_C-U-M$) ist eine Bindung, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-C(=O)O-$, $-S(O)_n-$, $-CHR_D-$, $-NR_D-$, $-C(=O)NHR_D-$, $-NHR_DC(=O)-$, $-NR_DS(O)_n-$ oder $-S(O)_nNR_D-$, vorzugsweise eine Bindung, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_n-$, $-CHR_D-$ oder $-NR_D-$ und mehr bevorzugt eine Bindung, $-C(=O)-$, $-CHR_D-$ oder $-NR_D-$. R_D ist bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C_1-C_8) Alkyl, (C_3-C_8) Cycloalkyl, (C_3-C_8) Cycloalkyl, (C_1-C_8) Alkyl und (C_1-C_6) Alkyl (C_3-C_8) cycloalkyl ausgewählt (vorzugsweise ist jedes R_D unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl oder (C_5-C_7) Cycloalkyl).

[0066] M ist Wasserstoff oder (C_1-C_8) Alkyl, (C_2-C_8) Alkenyl, (C_1-C_8) Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_8) Alkyl, Halo (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) Alkoxy, $-NH(C_1-C_8)$ alkyl, $-N((C_1-C_8)alkyl)_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-N(C_1-C_8)alkylC(=O)(alkyl)$, $-NHS(O)_s(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_s(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_sNH(C_1-C_8)alkyl$ und $-S(O)_sN((C_1-C_8)alkyl)_2$, wobei s 0, 1 oder 2 ist, ausgewählt sind. Bevorzugte M -Gruppen sind (i) Wasserstoff und (ii) (C_1-C_6) Alkyl, (C_2-C_6) Alkenyl, (C_2-C_6) Alkynyl und 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppen, von denen jede(s) ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) Alkyl, Halo (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) Alkoxy, Halo (C_1-C_6) alkoxy $NH(C_1-C_6)alkyl$ und $N((C_1-C_6)alkyl)_2$ ausgewählt sind.

[0067] Bevorzugte R_2 - und R_3 -Gruppen sind: (i) Wasserstoff und Halogen und (ii) (C_1-C_6) Alkyl, (C_5-C_7) Cycloalkyl, (C_1-C_6) Alkenyl, (C_1-C_6) Alkynyl, (C_5-C_7) Cycloalkyl $(C_1-C_6)alkyl$, (C_5-C_7) Heterocycloalkyl, (C_6-C_7) Heterocycloalkyl $(C_1-C_6)alkyl$ und 3- bis 10-gliedrige carbocyclische und heterocyclische Gruppen, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) Alkyl, Halo $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) Alkoxy, $-NH(C_1-C_6)alkyl$, $-N((C_1-C_6)alkyl)_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-N(C_1-C_8)alkylC(=O)$, $-NHS(O)_s(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_s(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_sNH(C_1-C_6)alkyl$, $-S(O)_sN((C_1-C_6)alkyl)_2$ (wobei s 0, 1 oder 2 ist) und 3- bis 10-gliedrigen carbocyclischen und heterocyclischen Gruppen ausgewählt sind. Repräsentative Beispiele substituiert und nicht-substituierter carbocyclischer und heterocyclischer Gruppen schließen Benzhydryl, Phenyl, Pyridyl (z. B. 4-Pyridyl oder 3-Pyridyl), Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl ein, von denen jedes mit 0 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) Alkyl, Halo $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) Alkoxy und Halo $(C_1-C_6)alkoxy$ ausgewählt sind. Substituierte Gruppen schließen beispielsweise 2-Alkyl-4-pyridyl und 2-Alkyl-3-pyridyl ein. Besonders bevorzugte R_2 - und R_3 -Gruppen sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano und $T-R_C$ ausgewählt, wobei T eine Bindung, $-O-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$ oder $-S(O)_2-$ ist und R_C (C_1-C_6) Alkyl oder ein 5- oder 6-gliedriger carbocyclischer oder heterocyclischer Ring ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxyl, Halogen, Cyano, (C_1-C_6) Alkyl und Halo $(C_1-C_6)alkyl$ ausgewählt sind. Derartige R_2 - und R_3 -Gruppen schließen beispielsweise Benzoyl, Phenoxy, Benzyloxy und substituierte Derivate davon ein.

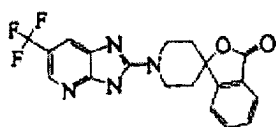
[0068] Vorzugsweise sind R_2 und R_3 bei jedem Auftreten unabhängig voneinander aus: (i) Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluorsulfonyl, Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Haloalkyl und $-COOH$ und (ii) Benzoyl, Benzhydryl, Phenoxy, Benzyloxy, Phenyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl ausgewählt, von denen jedes mit 0 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) Alkyl, Halo $(C_1-C_6)alkyl$, (C_1-C_6) Alkoxy und Halo $(C_1-C_6)alkoxy$ ausgewählt sind. Mehr bevorzugt sind R_2 und R_3 un-

abhängig voneinander aus (i) Wasserstoff, Halogen und Cyano und (ii) (C₁-C₆)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzoyl ausgewählt, wobei jedes ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind. In bestimmten besonderen bevorzugten Ausführungsformen ist mindestens eines von R₂ und R₃ aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt.

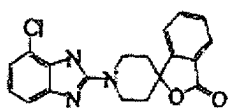
[0069] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen ist R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt, ist eines von R₂ oder R₃ aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt und das andere von R₂ oder R₃ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und (C₁-C₆)Alkyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)Alkanoyloxy, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)Carbamat, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzoyl ausgewählt, von denen jedes ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind.

[0070] Es ist ersichtlich, dass Kombinationen von R₁-, R₂- und R₃-Substituenten nur dann erlaubt sind, falls derartige Kombinationen in stabilen Verbindungen resultieren. Wie vorstehend erwähnt, bedeutet eine stabile Verbindung oder stabile Struktur eine Verbindung, die ausreichend widerstandsfähig ist, um eine Isolierung, Charakterisierung und das Testen hinsichtlich einer biologischen Aktivität zu überstehen.

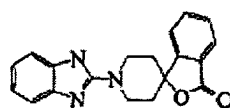
[0071] Repräsentative Verbindungen der Formel I schließen (1) 1'-(6-Trifluormethyl-3-H-imidazol[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (2) 1'-(7-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (3) 1'-(1H-Benzimidazol-2-yl)-piro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (4) 1'-(5-n-Propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (5) 1'-(5-Cyano-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (6) 1'-(5-Acetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (7) 1'-(5-Carboxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-methylester, (8) 1'-(5-Pyrazin-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (9) 1'-(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (10) 1'-(5-Trifluormethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (11) 1'-(5-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (12) 1'-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (13) 1'-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (14) 1'-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (15) 6-Brom-7-Chlor-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on; isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-3H-imidazol'-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on;4,5-b]pyridin, (16) 1'-(5-Fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (17) 1'-(5-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (18) 1'-(5-Methylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (19) 1'-(5-Oxazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (20) 1'-(5,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (21) 1'-(5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (22) 1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (23) 1'-(5,7-Dichlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (24) 1'-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (25) 1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (26) 1'-(5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on, (27) 1'-(5-Ethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on und (28) 5-Chlor-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-3H-imidazo[4,5-b]pyridin ein, sind aber nicht darauf beschränkt, diese repräsentativen Verbindungen werden durch die folgenden Strukturen dargestellt:



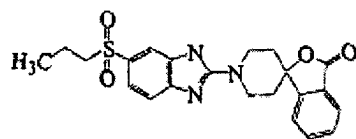
(1)



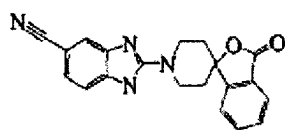
(2)



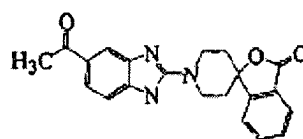
(3)



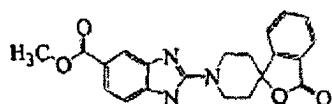
(4)



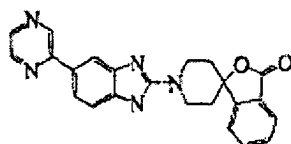
(5)



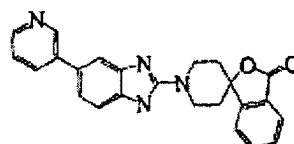
(6)



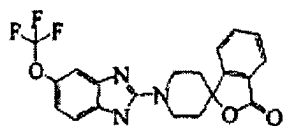
(7)



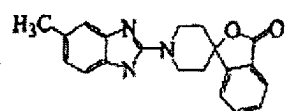
(8)



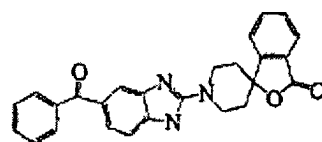
(9)



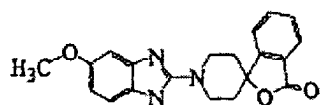
(10)



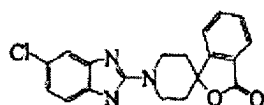
(11)



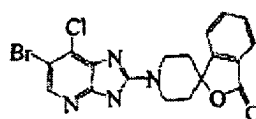
(12)



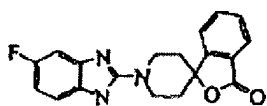
(13)



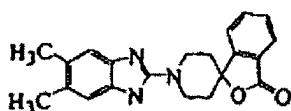
(14)



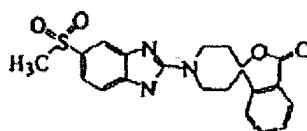
(15)



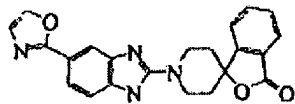
(16)



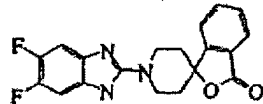
(17)



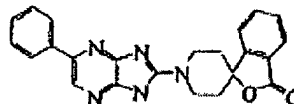
(18)



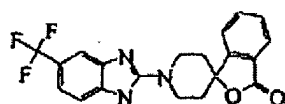
(19)



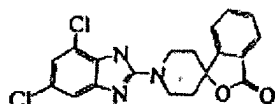
(20)



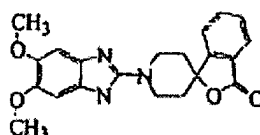
(21)



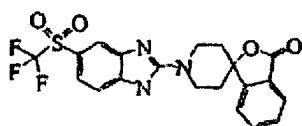
(22)



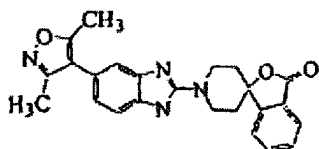
(23)



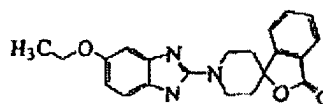
(24)



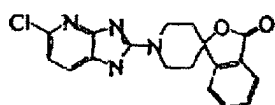
(25)



(26)

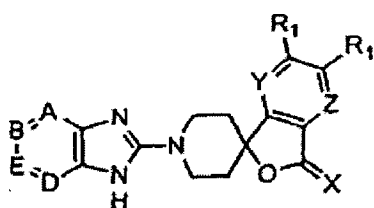


(27)



(28)

[0072] In bestimmten Ausführungsformen fallen die vorliegend offenbarten Verbindungen unter die Formeln Ia, wobei jede variable Position wie vorstehend beschrieben



Formel Ia

[0073] In bestimmten besonders bevorzugten Ausführungsformen sind A, D, Y und Z der Formeln Ia alle CR₁, ist B CR₂ und E CR₃, mehr bevorzugt sind Y und Z beide CH und A und D sind CR₁, wobei R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Methyl und Ethyl ausgewählt ist.

[0074] Ein Fachmann erkennt, dass die vorstehend spezifisch angegebenen Verbindungen nur repräsentative Beispiele von vorliegend bereitgestellten Verbindungen sind und den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung nicht einschränken. Des Weiteren können sämtliche Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wie vorstehend erwähnt, als freie Base oder als ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder Pro-Pharmakon vorliegen.

[0075] Substituierte Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one und 3H-Spiroisobenzofuran-1,4'-piperidine, wie vorliegend offenbart, ändern (modulieren) nachweisbar, wie unter Verwendung von in vitro NPY5-Rezeptorligandenbindungstests und/oder Signaltransduktionstests bestimmt, die NPY-Bindung an den NPY5-Rezep-

tor. Vorliegende Bezugnahmen auf einen „NPY5-Rezeptorligandenbindungstest“ beziehen sich auf das im Beispiel 676 bereitgestellte Protokoll. Kurz beschrieben, kann ein Kompetitionstest durchgeführt werden, in welchem eine NPY5-Rezeptorpräparation mit (z. B. ^{125}I) markiertem NPY und nicht-markierter Testverbindung inkubiert wird. In den vorliegend offenbarten Tests ist der verwendete NPY5-Rezeptor vorzugsweise ein NPY5-Rezeptor eines Säugetiers, mehr bevorzugt ein NPY5-Rezeptor aus Mensch oder Affe. Der Rezeptor kann rekombinant oder natürlich exprimiert werden, und er kann eine native Sequenz oder eine modifizierte (z. B. verkürzte und/oder mit einer nicht-nativen N-terminalen Sequenz fusionierte) Sequenz umfassen. Die NPY5-Rezeptorpräparation kann beispielsweise eine Membranpräparation aus Sf9-Zellen oder Zellen des Bowes'schen Melanoms sein, die den humanen NPY5-Rezeptor oder einen humanen chimären NPY5/NPY1-Rezeptor exprimieren.

[0076] Die Inkubation mit einer Verbindung, welche die NPY-Bindung an den NPY5-Rezeptor nachweisbar moduliert, ergibt eine Verminderung oder Erhöhung der Menge der an die NPY5-Rezeptorpräparation gebundenen Markierung im Vergleich zur Menge der Markierung, die in Abwesenheit der Verbindung gebunden ist. Vorzugsweise weist eine derartige Verbindung eine K_i gegenüber einem NPY5-Rezeptor von weniger als 1 Mikromolar, mehr bevorzugt weniger als 500 nM, 100 nM, 20 nM oder 10 nM in einem Test auf, der wie im Beispiel 676 beschrieben durchgeführt wird. Allgemein bevorzugte Verbindungen sind NPY5-Rezeptorantagonisten und vermindern die NPY5-Aktivität (gemessen durch Calcium-Mobilisierung, wie im Beispiel 677 beschrieben) um mindestens 20%, vorzugsweise um mindestens 50% und am meisten bevorzugt um mindestens 80%. Bei bestimmten Anwendungen vermindern bevorzugte Verbindungen auch die Nahrungsaufnahme und die Gewichtszunahme in einem oder mehreren Tiermodellen, wie Nahrungsentzug-Modellen (wie beispielsweise in der veröffentlichten PCT-Anmeldung PCT/US00/26887 beschrieben) und dem wie in Beispiel 678 beschriebenen pankreatischen Polypeptidantagonismus-Modell.

[0077] Falls erwünscht, können die vorliegend offenbarten Verbindungen hinsichtlich bestimmter pharmakologischer Eigenschaften evaluiert werden, welche die orale Bioverfügbarkeit, die Serumprotein-Bindung und die Halbwertszeit in vitro und in vivo einschließen, aber nicht darauf beschränkt sind. Des Weiteren kann bei Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von ZNS-Störungen ein Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke wünschenswert sein, während bei Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung peripherer Funktionsstörungen niedrige Gehalte im Gehirn bevorzugt sein können. Zur Bestimmung dieser Eigenschaften und zur Identifizierung überlegener Verbindungen für eine bestimmte Anwendung können Routinetests verwendet werden, die im Fachgebiet bekannt sind. Beispielsweise schließen Tests zur Vorhersage der Bioverfügbarkeit den Transport über humane intestinale Zelleinzelschichten, einschließlich Caco-2-Zell-Einzelschichten, ein. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke einer Verbindung im Menschen kann anhand der Hirnspiegel der Verbindung in Labortieren, denen die Verbindung intravenös verabreicht wurde, vorhergesagt werden. Die Serumproteinbindung kann anhand von Albumin-Bindungstests vorhergesagt werden. Die Halbwertszeit der Verbindung ist umgekehrt proportional zur Dosisfrequenz einer Verbindung und kann anhand von Tests der mikrosomalen Halbwertszeit vorhergesagt werden. Im Lichte der vorliegenden Offenbarung kann ein Fachmann Routinetechniken verwenden, um eine Verbindung auszuwählen, welche die optimalen Eigenschaften für einen bestimmten Zweck aufweist.

[0078] Wie vorstehend erwähnt, können vorliegend bereitgestellte NPY5-Rezeptormodulatoren zusätzlich zu einer wirksamen Verbindung der Formel I eine oder mehrere zusätzliche damit assoziierte Einheiten umfassen. Derartige Einheiten können mit der Verbindung direkt (d. h. über eine Bindung) oder über einen Linker verknüpft sein, oder sie können nicht-kovalent verknüpft oder mit der Verbindung vereinigt werden. Derartige zusätzliche Einheiten können beispielsweise verwendet werden, um die Abgabe, die Zielrichtung oder die Detektion der Verbindung zu erleichtern. Beispielsweise können vorliegend offenbarte Verbindungen in ausreichender Weise auf eine erwünschte Stelle bzw. einen erwünschten Ort in vivo gerichtet sein. Es kann jedoch für bestimmte Anwendungen von Vorteil sein, eine zusätzliche Zielrichtungs- bzw. Targeting-Einheit beizufügen, um die Zielrichtung bzw. das Targeting auf ein oder mehrere spezifische Gewebe zu erleichtern. Bevorzugte Zielrichtungseinheiten schließen diejenigen ein, welche sich auf die mit der NPY5-Aktivität zusammenhängenden Hirnregionen richten.

[0079] Bei bestimmten Ausführungsformen kann es vorteilhaft sein, auch oder alternativ dazu mit einem Modulator einen Wirkstoff zu assoziieren. Vorliegend bezieht sich der Ausdruck „Wirkstoff“ auf ein beliebiges bioaktives Mittel, das zur Verabreichung an einen Säuger zur Prävention oder Behandlung eines anderen nicht-erwünschten Zustands vorgesehen ist. Wirkstoffe schließen Hormone, Wachstumsfaktoren, Proteine, Peptide und andere Verbindungen ein. Beispielsweise können Modulatoren zur Behandlung von Essstörungen, insbesondere Fettleibigkeit und Bulimia nervosa, ein Mittel wie Sibutramin, Dexenfluramin, Leptin, ein Wachstums-hormon-Sekretagogue, einen Melanocortin-Agonisten, einen beta-3-Agonisten, einen 5HT-2-Agonisten, einen

Orexin-Antagonisten, einen Antagonisten des Melanin-konzentrierenden Hormons, einen Galanin-Antagonisten, einen CCK-Agonisten, einen GLP-1-Agonisten, einen Corticotropin-Freisetzungshormon-Agonisten oder einen NPY₁-Antagonisten umfassen. Einheiten, welche die Detektion bzw. den Nachweis erleichtern, schließen Radionuklide, lumineszierende Gruppen, fluoreszierende Gruppen und Enzyme ein, die sämtlich mit einer Verbindung über Standardverfahren assoziiert sein können.

[0080] Für Detektionszwecke können, wie nachstehend im Einzelnen diskutiert, vorliegend bereitgestellte Verbindungen isotopisch oder radiomarkiert werden. Derartige Verbindungen sind mit den vorstehend angegebenen identisch, außer der Tatsache, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom mit einer atomaren Masse oder Massenzahl ersetzt wird/werden, die sich von der üblicherweise in der Natur zu findenden atomaren Masse oder Massenzahl unterscheidet. Beispiele von Isotopen, die in vorliegend bereitgestellte Verbindungen eingebaut werden können, schließen Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff Sauerstoff Phosphor Fluor und Chlor wie ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F und ³⁶Cl ein. Außerdem kann eine Substitution mit schweren Isotopen wie Deuterium (d. h. ²H) gewisse therapeutische Vorteile mit sich bringen, die aus einer größeren metabolischen Stabilität (z. B. eine erhöhte in vivo Halbwertszeit oder verminderte Dosiserfordernisse) resultieren und daher unter bestimmten Umständen bevorzugt sein können.

[0081] Andere Einheiten, die mit einer wirksamen Verbindung assoziiert sein können, schließen Träger ein. Derartige Substanzen können die Bioverfügbarkeit oder Stabilität der Verbindung modulieren. Repräsentative Träger schließen beispielsweise Moleküle wie Albumin, Polylysin, Polyamidoamine, Peptide, Proteine, Polystyrol, Polyacrylamid, Lipide, Ceramide und Biotin, feste Trägermaterialien wie Kügelchen und Mikropartikel, umfassend beispielsweise Polylactat, Polyglycolat, Poly(lactid-co-glycolid), Polyacrylat, Latex, Stärke, Cellulose oder Dextran, ein.

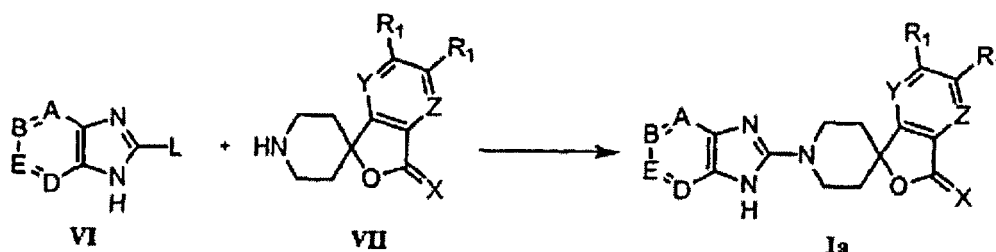
Herstellung von NPY5-Rezeptormodulatoren

[0082] Substituierte Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one und 3H-Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidine können allgemein unter Verwendung von Standardsyntheseverfahren, die einem Fachmann der organischen Synthese bekannt sind, hergestellt werden. Beispielhafte Verfahren werden nachstehend und in den Beispielen 1–674 beschrieben. Derartige Verfahren können mit anderen bekannten synthetischen Verfahren und deren Varianten (z. B. Modifikation von Ausgangsmaterialien), die einem Fachmann ersichtlich sind, kombiniert werden, um sämtliche vorliegend offenbarte Verbindungen herzustellen.

[0083] Beispielsweise kann ein Syntheseweg verwendet werden, der zu einem derjenigen, die in einem der Schemata 1 bis 7 (unten) gezeigt ist, ähnlich ist. Bei bestimmten dieser Schemata kann eine Base, ein inertes Lösungsmittel und/oder organometallischer Katalysator verwendet werden. Basen in den Schemata 1, 4 und 7 schließen Alkalimetallhydride (vorzugsweise Natriumhydrid), Alkalimetallalkoxide (1–6 Kohlenstoffatome) (vorzugsweise Natriummethoxid, Natriumethoxid oder Natrium-tert-butoxid), Erdalkalimetallhydride, Alkalimetalldialkylamide (vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid), Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallbicarbonate, Alkalimetall-bis-(trialkylsilyl)amide (vorzugsweise Lithium- oder Natrium-(trimethylsilyl)amid), Trialkylamine (vorzugsweise N,N-Diisopropyl-N-ethylamin oder Triethylamin), Arylamine (vorzugsweise 4-Dimethylanilin) und heteroaromatische Amine (vorzugsweise Pyridin) ein, sind aber nicht darauf beschränkt. In den Schemata 2, 3, 5 und 6 schließen geeignete Basen beispielsweise Alkalimetallalkoxide (1–6 Kohlenstoffatome) (vorzugsweise Natriummethoxid, Natriumethoxid oder Natrium-tert-butoxid), Alkalimetallcarbonate (vorzugsweise Natriumcarbonat) oder -bicarbonate, Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallphosphate und Trialkylamine (vorzugsweise N,N-Diisopropyl-N-ethylamin oder Triethylamin) ein.

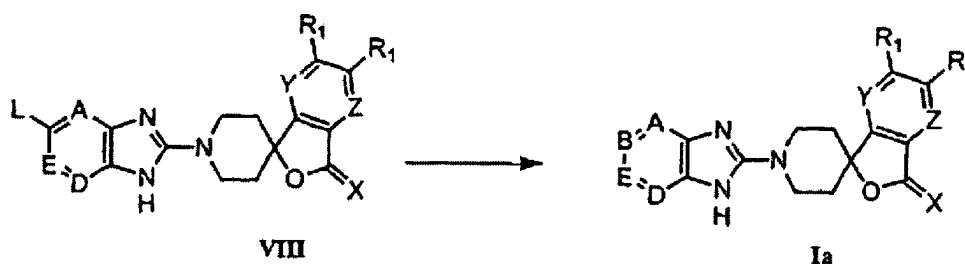
[0084] Inerte Lösungsmittel, die in den Schemata 1, 4 und 7 verwendet werden können, schließen Alkylalkohole (1–8 Kohlenstoffatome; vorzugsweise Methanol, Ethanol oder tert-Butanol), niedere Alkannitrile (1–6 Kohlenstoffatome; vorzugsweise Acetonitril), Dialkylether (vorzugsweise Diethylether), cyclische Ether (vorzugsweise Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan), N,N-Dialkylformamide (vorzugsweise Dimethylformamid), N,N-Dialkylacetamide (vorzugsweise Dimethylacetamid), cyclische Amide (vorzugsweise N-Methylpyrrolidin-2-on), Dialkylsulfoxide (vorzugsweise Dimethylsulfoxid), aromatische Kohlenwasserstoffe (vorzugsweise Benzol oder Toluol) und Haloalkane (1–10 Kohlenstoffatome und 1–10 Halogene) (vorzugsweise Dichlormethan) ein, sind aber nicht darauf beschränkt. In den Schemata 2, 3, 5 und 6 schließen geeignete inerte Lösungsmittel niedere Alkannitrile (1–6 Kohlenstoffatome; vorzugsweise Acetonitril), Wasser, Dialkylether (vorzugsweise Diethylether), cyclische Ether (vorzugsweise Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan), N,N-Dialkylformamide (vorzugsweise Dimethylformamid), N,N-Dialkylacetamide (vorzugsweise Dimethylacetamid), cyclische Amide (vorzugsweise N-Methylpyrrolidin-2-on), Dialkylsulfoxide (vorzugsweise Dimethylsulfoxid) und aromatische Kohlenwasserstoffe (vorzugsweise Benzol oder Toluol) ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0085] Organometallische Katalysatoren, die in den Schemata 2, 3, 5 und 6 verwendet werden können, schließen beispielsweise Palladiumphosfin-Komplexe (wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), Palladiumhalogenide oder -alkanoate wie $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Nickel-Komplexe (wie $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) ein.



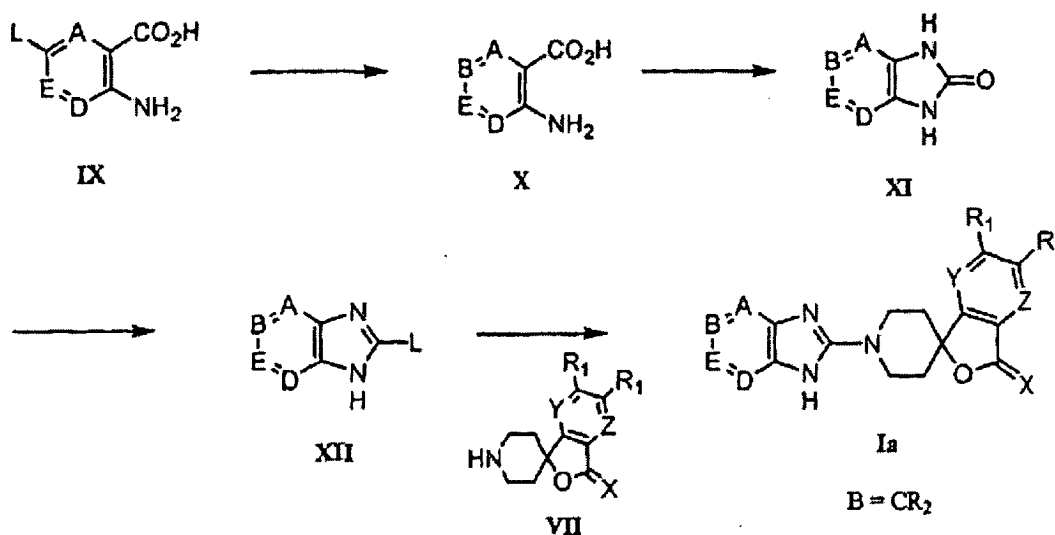
SCHEMA 1

[0086] Wie in Schema 1 dargestellt, können Verbindungen der Formel Ia aus Zwischenverbindungen der Formel VI hergestellt werden, wobei L eine Fluchtgruppe, wie Halogen (vorzugsweise Chlor oder Brom), Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy oder Haloalkansulfonyloxy ist, und A, B, E und D wie vorstehend definiert sind. Verbindungen der Formel VI reagieren mit einem Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on oder einem 3H-Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] der Formel VII (Parham et al. (1976) J. Org. Chem. 41: 2628–2633), wobei X, Z und R_1 wie vorstehend definiert sind, in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Reaktionsbedingungen, die von -78°C bis 250°C reichen, um Verbindungen der Formel Ia) zu erzeugen. Bevorzugte Reaktionstemperaturen reichen von 0°C bis 140°C .



SCHEMA 2

[0087] In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen der Formel Ia, wie im Schema 2 dargestellt, wobei B CR_2 ist und R_2 wie vorstehend definiert ist, ausgehend von einem Zwischenprodukt der Formel VIII erhalten werden, wobei B C–L ist, und L ein Halogen (vorzugsweise Brom oder Iod) oder Haloalkansulfonyloxy (vorzugsweise Trifluormethylsulfonyloxy) ist, und A, E und D wie vorstehend definiert sind. Verbindungen der Formel VIII reagieren mit einer Verbindung der Formel R_2M (wobei M ein Alkalimetall, ZnCl , ZnBr , MgBr , MgCl , MgI , CeCl_2 , CeBr_2 , Kupferhalogenide, $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{O-Niederalkyl})_2$ oder $\text{Sn}(\text{Niederalkyl})_3$ ist) in Gegenwart oder Abwesenheit eines organometallischen Katalysators in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen, die von -100°C bis 200°C reichen, um Verbindungen der Formel Ia zu ergeben. Ein Fachmann erkennt, dass die R_2M -Reagenzien in situ erzeugt werden können. Andere Substitutionsmuster am Aryl-Ring können mit dem gleichen Protokoll erhalten werden, wenn A, E oder D C–L, wie vorstehend definiert, sind.



SCHEMA 3

[0088] In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen der Formel Ia, wie in Schema 3 dargestellt, wobei B CR₂, wie vorstehend definiert, ist, ausgehend von Zwischenprodukten der Formel IX erhalten werden, wobei L ein Halogen (vorzugsweise Brom oder Iod) oder Haloalkansulfonyloxy (vorzugsweise Trifluormethylsulfonyloxy) ist, und A, E und D wie vorstehend definiert sind. Verbindungen der Formel IX reagieren mit einer Verbindung der Formel R₂M (wobei M ein Alkalimetall, ZnCl, ZnBr, MgBr, MgCl, MgI, CeCl₂, CeBr₂, Kupferhalogenide, B(OH)₂, B(O-Niederalkyl)₂ oder Sn(Niederalkyl)₃ ist) in Gegenwart oder Abwesenheit eines organometallischen Katalysators in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von -100°C bis 200°C, um Verbindungen der Formel X zu ergeben, wobei B CR₂ ist. Ein Fachmann erkennt, dass die R₂M-Reagenzien in situ erzeugt werden können. Andere Substitutionsmuster am Aryl-Ring können gemäß dem gleichen Protokoll erhalten werden, wenn A, E oder D C-L, wie vorstehend definiert, sind.

[0089] Verbindungen der Formel X können mit Diphenylphosphorylazid in Dioxan in Gegenwart von Triethylamin behandelt werden, um Verbindungen der Formel XI herzustellen. Verbindungen der Formel XI können dann mit einem Chlorierungsmittel wie Phosphoroxidchlorid in Gegenwart von Trialkylammoniumchlorid, vorzugsweise Trimethylammoniumchlorid, in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels zur Herstellung von Verbindungen der Formel XII aktiviert werden. Verbindungen der Formel XII reagieren mit einem Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on oder einem 3H-Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin der Formel VII unter Bedingungen, die denen ähneln, die für Verbindungen der Formel VI in Schema 1 beschrieben sind, um Verbindungen der Formel Ia herzustellen.

[0090] Unter bestimmten Umständen können Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, so dass die Verbindungen in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren können. Diese Verbindungen können beispielsweise Racemate oder optisch aktive Formen sein. Wie vorstehend erwähnt, sind alle Stereoisomere in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Nichtsdestotrotz kann es wünschenswert sein, einzelne Enantiomere (d. h. optisch aktive Formen) zu erhalten. Standardverfahren zur Herstellung einzelner Enantiomere schließen asymmetrische Synthesen und Auflösung der Racemate ein. Die Auflösung der Racemate kann beispielsweise durch übliche Verfahren wie Kristallisierung in Gegenwart eines Auflösungsmittels oder einer Chromatographie, beispielsweise unter Verwendung einer chiralen HPLC-Säule, erreicht werden.

[0091] Wie vorstehend erwähnt, schließt die vorliegende Erfindung pharmazeutisch verträgliche Salze der vorliegend beschriebenen Verbindungen ein. Wie vorliegend verwendet, ist ein „pharmazeutisch verträgliches Salz“ ein Säure- oder Basen-Salz, das allgemein im Fachgebiet als zur Verwendung in Kontakt mit den Geweben von Menschen oder Tieren ohne übermäßige Toxizität, Reizung, allergischer Reaktion oder Problemen oder Komplikationen angesehen wird. Derartige Salze schließen Mineral- und organische Säuresalze von Basisresten wie Aminen sowie Alkali- oder organische Salze von Säureresten wie Carbonsäuren ein. Spezifische pharmazeutische Salze schließen Salze von Säuren wie Salzsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Malinsäure, Glycolsäure, Fumarsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Sulfanilsäure, Ameisensäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethylsulfonsäure, Salpetersäure, Benzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Sterinsäure, Salicylsäure, Glutaminsäure,

Ascorbinsäure, Pamoasäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Propionsäure, Hydroxymaleinsäure, Iodwasserstoffsäure, Phenylessigsäure, Alkansäuren wie Essigsäure, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, wobei n 0 bis 4 ist, und ähnliche ein, sind aber nicht darauf beschränkt. In ähnlicher Weise schließen pharmazeutisch verträgliche Kationen Natrium, Kalium, Calcium, Aluminium, Lithium und Ammonium ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Ein Fachmann erkennt weitere pharmazeutisch verträgliche Salze für die vorliegend bereitgestellten Verbindungen, einschließlich diejenigen, die in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, PA, Seite 1418 (1985), angegeben sind. Demgemäß ist die vorliegende Offenbarung so zu verstehen, dass sämtliche pharmazeutisch verträglichen Salze der spezifisch genannten Verbindungen eingeschlossen sind.

[0092] Es ist eine breite Vielzahl synthetischer Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch verträglichen Salzen verfügbar. Im Allgemeinen kann ein pharmazeutisch verträgliches Salz aus einer Ausgangsverbindung, die eine basische oder saure Gruppe bzw. Einheit enthält, durch jedes beliebige übliche chemische Verfahren synthetisiert werden. Kurz beschrieben, können derartige Salze durch Umsetzen der freien Säure- oder Base-Formen dieser Verbindungen mit einer stöchiometrischen Menge der geeigneten Base oder Säure in Wasser oder in einem organischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch dieser zwei hergestellt werden. Im Allgemeinen sind nicht-wässrige Medien wie Ether, Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol oder Acetonitril bevorzugt.

[0093] Die vorliegende Erfindung schließt ebenfalls Pro-Pharmaka der Verbindungen der Formeln I–III ein, die modifiziert werden können (entweder durch Routineverarbeitung bzw. -manipulation oder in vivo), um einen unter die Formeln I–III fallenden Wirkstoff zu erzeugen. Derartige Pro-Pharmaka können hergestellt werden, indem funktionelle Gruppen, die in den Verbindungen vorliegen, derart modifiziert werden, dass die Modifikationen in die Ausgangsverbindungen gespalten werden. Pro-Pharmaka schließen Verbindungen ein, in denen Hydroxy-, Amin- oder Sulfhydryl-Gruppen mit einer beliebigen Gruppe verbunden sind, die sich bei Verabreichung an einen Säuger spalten, um eine freie Hydroxyl-, Amino- bzw. Sulfhydryl-Gruppe zu ergeben. Beispiele von Pro-Pharmaka schließen Acetat-, Formiat- und Benzoat-Derivate von Alkohol- und Amin-funktionellen Gruppen in den vorliegend bereitgestellten Verbindungen ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Bevorzugte Pro-Pharmaka schließen acylierte Derivate ein. Ein Fachmann kennt verschiedene synthetische Verfahren, die zur Herstellung von Pro-Pharmaka der vorliegend offenbarten Verbindungen verwendet werden können.

[0094] Es können zusätzliche Einheiten mit einer Verbindung unter Verwendung beliebiger geeigneter Verfahren assoziiert werden. Eine kovalente Verknüpfung kann allgemein unter Verwendung geeigneter funktioneller Gruppen (z. B. Hydroxy-, Carboxy-, Sulfhydryl- oder Aminogruppen) der Verbindung und der anzufügenden Einheit erreicht werden. Beispielsweise kann eine nukleophile Gruppe, wie eine Amino- oder Sulfhydrylgruppe, an einer zur Reaktion mit einer carbonylhaltigen Gruppe, wie einem Anhydrid oder einem Säurehalogenid, oder mit einer Alkylgruppe, die eine gute Fluchtgruppe enthält (z. B. ein Halogenid) an der anderen Einheit befähigt sein. Die Verwendung bifunktionaler, multifunktionaler und/oder spaltbarer Linker kann ebenfalls bei bestimmten Anwendungen wünschenswert sein. Derartige Linker sind im Fachgebiet bekannt. Mit Trägern assoziierte Verbindungen können kovalent verknüpft sein, oder eine derartige Assoziation schließt keine kovalente Wechselwirkung ein, sondern wird vorzugsweise durch Vermischen erreicht.

[0095] Verbindungen können radiomarkiert werden, indem ihre Synthese unter Verwendung von Vorläufern durchgeführt wird, die mindestens ein Atom umfassen, das ein Radioisotop ist (d. h. ein isotopisch markiertes Reagenz ersetzt ein nicht-isotopisch markiertes Reagenz). Es sind viele Radioisotope leicht verfügbar, welche Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Iod, Fluor und Chlor wie ^{14}C , ^3H , ^{35}S oder ^{125}I einschließen. Die Synthese radiomarkierter Verbindungen kann bequem über einen Radioisotop-Hersteller, der in der Auftragssynthese radiomarkierter Sondenverbindungen spezialisiert ist, wie Amersham Corporation, Arlington Heights, IL, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Andover, MA, SRI International, Menlo Park, CA, Wizard Laboratories, West Sacramento, CA, ChemSyn Laboratories, Lexena, KS, American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO, und Moravek Biochemicals Inc., Brea, CA, durchgeführt werden. Tritium-markierte Verbindungen werden ebenfalls in geeigneter Weise katalytisch über einen Platin-katalysierten Austausch in tritierter Essigsäure, Säure-katalysiertem Austausch in tritierter Trifluoressigsäure oder heterogen-katalysiertem Austausch mit Tritiumgas hergestellt. Derartige Herstellungen können ebenfalls mittels Auftragsradiomarkierung durch beliebige der vorstehend aufgeführten Hersteller unter Verwendung der Verbindung als Substrat durchgeführt werden. Des Weiteren können bestimmte Vorläufer einem Tritium-Halogen-Austausch mit Tritiumgas, einer Tritiumgas-Reduktion ungesättigter Bindungen oder einer Reduktion unter Verwendung von Natriumbortritid, je nach Eignung, unterworfen werden.

[0096] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die NPY5-Rezeptormodulatoren zusammen mit mindestens einem physiologisch verträglichen Träger oder Hilfsstoff bzw. Vehikel umfassen. Derartige Zusammensetzungen können beispielsweise Wasser, Puffer (z. B. neutrale gepufferte Salzlösung oder Phosphatgepufferte Salzlösung), Ethanol, Mineralöl, Pflanzenöl, Dimethylsulfoxyd, Kohlenhydrate (z. B. Glucose, Mannose, Sucrose oder Dextrane), Mannit, Proteine, Adjuvantien, Polypeptide oder Aminosäuren wie Glycin, Antioxidationsmittel, Chelatbildner wie EDTA oder Glutathion und/oder Konservierungsmittel umfassen. Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen sind zur oralen Verabreichung an Menschen oder andere Tiere (z. B. Begleittiere wie Hunde) formuliert.

[0097] Falls erwünscht, können auch andere wirksame Bestandteile enthalten sein. Beispielsweise können Zusammensetzungen, die zur Behandlung von Essstörungen, insbesondere Fettleibigkeit und Bulimie, vorgesehen sind, des Weiteren ein Mittel wie Sibutramin, Dexenfluramin, Leptin, ein Wachstumshormon-Sekretagogue, einen Melanocortin-Agonisten, einen beta-3-Agonisten, einen 5HT-2-Agonisten, einen Orexin-Antagonisten, einen Antagonisten des Melanin-konzentrierenden Hormons, einen Galanin-Antagonisten, einen CCK-Agonisten, einen GLP-1-Agonisten und/oder einen Agonisten des Corticotropin-freisetzenden Hormons oder einen NPY₁-Antagonisten umfassen.

[0098] Pharmazeutische Zusammensetzungen können für jede beliebige Art und Weise der Verabreichung, einschließlich beispielsweise topischer, oraler, nasaler, rektaler oder parenteraler Verabreichung, formuliert werden. Der Ausdruck parenteral schließt gemäß vorliegender Verwendung subkutane Injektionen, intradermale, intravaskuläre (z. B. intravenöse), intramuskuläre, spinale, intrakraniale, intrathekale, intraperitoneale Injektion oder ähnliche Injektionen oder Infusionstechniken ein. In bestimmten Ausführungsformen sind Zusammensetzungen in einer zur oralen Anwendung geeigneten Form bevorzugt. Derartige Formen schließen beispielsweise Tabletten, Pastillen, Bonbons, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln oder Sirupe oder Elixiere ein. In anderen Ausführungsformen wiederum können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Lyophilisat formuliert werden.

[0099] Zur oralen Anwendung vorgesehene Zusammensetzungen können weiter ein oder mehrere Komponenten wie Süßstoffe, Aromastoffe, Farbmittel und Konservierungsmittel enthalten, um ansprechende und genießbare Präparate bereitzustellen. Tabletten enthalten den/die wirksamen Bestandteile) im Gemisch mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Derartige Hilfsstoffe schließen beispielsweise inerte Verdünnungsmittel (z. B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat), Granulierungs- und Zerfallshilfsmittel (z. B. Weizenstärke oder Alginsäure), Bindemittel (z. B. Stärke, Gelatine oder Akazienhonig) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum) ein. Die Tabletten können unbeschichtet sein, oder sie können durch bekannte Techniken beschichtet sein, um den Zerfall und die Absorption im Verdauungstrakt zu verzögern und dadurch eine anhaltende Wirkung über eine längere Zeitspanne bereitzustellen. Beispielsweise kann ein Zeitverzögerungsmaterial wie Glycerinmonostearat oder Glycerindistearat verwendet werden.

[0100] Formulierungen zur oralen Anwendung können auch als harte Gelatinekapseln, in denen der wirksame Bestandteil mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kolin) vermischt ist, oder als weiche Gelatinekapseln, in denen der wirksame Bestandteil mit Wasser oder einem öligen Medium (z. B. Erdnussöl, flüssiges Paraffin oder Olivenöl) gemischt ist, vorliegen.

[0101] Wässrige Suspensionen enthalten die wirksamen Materialien im Gemisch mit Hilfsstoffen, die zur Herstellung wässriger Suspensionen geeignet sind. Derartige Hilfsstoffe sind Suspensionsmittel (z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Hydropropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaziengummi) und Dispersions- oder Benetzungsmittel (z. B. natürlich vorkommende Phosphatide wie Lecithin, Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren wie Polyoxyethylenstearat, Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langkettigen aliphatischen Alkoholen wie Heptadecaethylenoxycetanol, Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit partiellen Estern, die von Fettsäuren und einem Hexit abgeleitet sind, wie Polyoxyethylensorbitmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit partiellen Estern, die von Fettsäuren und Hexitanhydriden abgeleitet sind, wie Polyethylensorbitanmonooleat). Wässrige Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, beispielsweise Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Farbmittel, ein oder mehrere Aromen und/oder ein oder mehrere Süßstoffe wie Sucrose oder Saccharin, enthalten.

[0102] Ölige Suspensionen können durch Suspensieren der wirksamen Bestandteile in einem Pflanzenöl (z.

B. Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl) oder in einem Mineralöl, wie flüssigem Paraffin, formuliert werden. Die öligen Suspensionen können auch ein Verdickungsmittel wie Bienenwachs, festes Paraffin oder Cetylalkohol, enthalten. Es können Süßstoffe, wie die vorstehend genannten, und/oder Aromen zugegeben werden, um genießbare orale Präparate bereitzustellen. Derartige Suspensionen können durch Zugabe eines Antioxidationsmittels wie Ascorbinsäure haltbar gemacht werden.

[0103] Zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignete dispergierbare Pulver und Granulate enthalten den wirksamen Bestandteil im Gemisch mit einem Dispersions- oder Benetzungsmittel, Suspensionsmittel und/oder einem oder mehreren Konservierungsmitteln. Geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind beispielsweise diejenigen, die bereits vorstehend genannt sind. Weitere Hilfsstoffe wie Süß-, Aroma- und/oder Farbstoffe können ebenfalls vorhanden sein.

[0104] Pharmazeutische Zusammensetzungen können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl (z. B. Olivenöl oder gereinigtes Erdnussöl) oder ein Mineralöl (z. B. flüssiges Paraffin) oder Gemische davon sein. Geeignete Emulgatoren können natürlich vorkommende Gummis (z. B. Akaziengummi oder Traganthgummi), natürlich vorkommende Phosphatide (z. B. Sojabohne, Lecithin und Ester oder partielle Ester, die von Fettsäuren und Hexit abgeleitet sind), Anhydride (z. B. Sorbitanmonooleat) und Kondensationsprodukte von partiellen Estern, die von Fettsäuren und Hexit abgeleitet sind, mit Ethylenoxid (z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat) sein. Die Emulsionen können auch Süßstoffe und/oder Aromen enthalten.

[0105] Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen, wie Glycerin, Propylenglycol, Sorbit oder Sucrose formuliert werden. Derartige Formulierungen können auch ein oder mehrere Reizlinderungsmittel, Konservierungsmittel, Aromen und/oder Farbstoffe umfassen.

[0106] Eine pharmazeutische Zusammensetzung kann als sterile injizierbare wässrige oder fetthaltige Suspension hergestellt werden. Der Modulator kann in Abhängigkeit vom verwendeten Vehikel und der verwendeten Konzentration entweder im Vehikel suspensiert oder gelöst sein. Eine derartige Zusammensetzung kann gemäß dem Stand der Technik unter Verwendung geeigneter Dispersions-, Benetzungsmittel und/oder Suspensionsmittel, wie den vorstehend genannten, formuliert werden. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, 1,3-Butandiol, Ringer'sche Lösung und isotone Kochsalzlösung. Des Weiteren können sterile Fettöle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet werden. Zu diesem Zweck kann ein beliebiges farbloses Fettöl, einschließlich synthetische Mono- oder Diglyceride, verwendet werden. Außerdem finden Fettsäuren wie Oleinsäure in der Herstellung injizierbarer Zusammensetzungen Verwendung, und Adjuvantien, wie Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und/oder Puffermittel können ebenfalls in dem Vehikel gelöst werden.

[0107] Modulatoren können ebenfalls in Form von Zäpfchen (z. B. zur rektalen Verabreichung) hergestellt werden. Derartige Zusammensetzungen können durch Mischen des Wirkstoffs mit einem geeigneten nicht-reizenden Hilfsstoff, der ein Feststoff bei normalen Temperaturen jedoch bei der Rektaltemperatur flüssig ist und daher im Rektum zur Freisetzung des Wirkstoffs schmilzt, hergestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe schließen beispielsweise Kakaobutter und Polyethylenglycole ein.

[0108] Zur Verabreichung an nicht-menschliche Tiere kann die Zusammensetzung auch dem Tierfutter oder -trinkwasser beigegeben werden. Es kann geeignet sein, Tierfutter- und -trinkwasserzusammensetzungen derart zu formulieren, dass das Tier eine geeignete Menge der Zusammensetzung zusammen mit seiner Nahrung aufnimmt. Es kann ebenfalls geeignet sein, die Zusammensetzung als Vormischung zur Zugabe zur Nahrung oder zum Trinkwasser bereitzustellen.

[0109] Pharmazeutische Zusammensetzungen können als Formulierungen zur anhaltenden Freisetzung formuliert werden (d. h. eine Formulierung wie eine Kapsel, die eine langsame Freisetzung des Modulators nach der Verabreichung bewirkt). Derartige Formulierungen können allgemein unter Verwendung bekannter Technologien hergestellt werden und beispielsweise oral, rektal oder durch subkutane Implantation oder durch Implantation am erwünschten Zielort verabreicht werden. Träger zur Verwendung in derartigen Formulierungen sind biokompatibel und können auch bioabbaubar sein. Vorzugsweise stellt die Formulierung eine vergleichsweise konstante Rate der Modulatorfreisetzung bereit. Die Menge des in einer Formulierung zur anhaltenden Freisetzung enthaltenen Modulators hängt vom Ort der Implantation, der Rate und erwarteten Dauer der Freisetzung und der Natur des zu behandelnden oder vorzubeugenden Leidens ab.

[0110] Modulatoren liegen allgemein in einer pharmazeutischen Zusammensetzung in einer therapeutisch

wirksamen Menge vor. Eine therapeutisch wirksame Menge ist eine Menge, die in einem wahrnehmbaren Vorteil für den Patienten wie einer verstärkten Heilung einer Erkrankung oder Störung, die mit einer pathogenen NPY5-Rezeptoraktivierung, wie vorliegend beschrieben, assoziiert ist, resultiert. Eine bevorzugte Konzentration ist eine solche, die ausreicht, um die Bindung des Liganden (z. B. NPY und/oder PYY) an den NPY5-Rezeptor in vitro zu inhibieren. Zusammensetzungen, die Dosisgehalte im Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 140 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag bereitstellen, sind bevorzugt (etwa 0,5 bis etwa 7 g pro menschlichem Patienten pro Tag). Die Menge des wirksamen Bestandteils, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um ein einzelnes Dosisformat herzustellen, hängt vom behandelten Wirt und dem jeweiligen Verabreichungsweg ab: Einheitsdosisformate enthalten im Allgemeinen etwa 1 mg bis etwa 500 mg eines wirksamen Bestandteils. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die optimale Dosis für einen bestimmten Patienten von einer Mehrzahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität der spezifisch verwendeten Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, Geschlecht und Ernährung des Patienten, der Zeit und dem Weg der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, jedweder gleichzeitiger Behandlung wie eine Wirkstoffkombination und dem Typ und der Schwere der jeweiligen behandelten Krankheit, ab. Optimale Dosen können durch Routinetests und Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, festgelegt werden.

[0111] Pharmazeutische Zusammensetzungen können zur Behandlung von auf eine NPY5-Rezeptormodulation ansprechenden Störungen (z. B. Behandlung von Essstörungen wie Fettleibigkeit oder Bulimie, psychiatrischen Störungen, kardiovaskulären Störungen wie Bluthochdruck oder Diabetes) verpackt werden. Verpackte pharmazeutische Zusammensetzungen schließen im Allgemeinen einen Behälter ein, der eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines NPY5-Rezeptormodulators, wie vorliegend beschrieben, und Anweisungen (z. B. Etikett) enthält, die angeben, dass die enthaltene Zusammensetzung zur Behandlung einer mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung in dem Patienten zusammenhängenden Störung zu verwenden ist.

Anwendungsverfahren

[0112] Unter bestimmten Gesichtspunkten stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Inhibition der Entwicklung einer Erkrankung oder Störung bereit, die mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängt. Mit anderen Worten können vorliegend bereitgestellte therapeutische Verfahren dazu verwendet werden, eine existierende Erkrankung oder Störung zu behandeln oder dazu verwendet werden, den Beginn einer derartigen Erkrankung in einem Patienten zu verhindern oder zu verzögern, der keine nachweisbare Erkrankung oder Störung aufweist, die mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängt. Wie vorliegend verwendet, ist eine Erkrankung oder Störung „mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung assoziiert“, wenn sie durch eine unangemessene Stimulierung des NPY5-Rezeptors ohne Ansehung der tatsächlich lokal vorhandenen NPY-Menge gekennzeichnet ist. Derartige Leiden schließen beispielsweise Essstörungen (wie Fettleibigkeit, Anorexie, Bulimie und metabolische Störungen), mit dem zentralen Nervensystem in Beziehung stehende Erkrankungen (wie psychiatrische Störungen), mit einer abnormen Hormonfreisetzung in Zusammenhang stehende Erkrankungen (wie Diabetes) und kardiovaskuläre Störungen ein. Mit dem zentralen Nervensystem in Verbindung stehende Erkrankungen schließen Zerebralinfarkt, Neurodegenerationen, Epilepsie, Schlaganfall und mit einem Schlaganfall in Beziehung stehende Leiden, zerebrale Vasospasmen und Blutungen, Depression, Angstzustände, Schizophrenie und Demenz sowie mit Schmerz oder Nociception in Beziehung stehende Leiden ein. Mit einer abnormen Hormonfreisetzung in Beziehung stehende Erkrankungen schließen Leiden ein, die mit einer abnormen Freisetzung von luteinisierendem Hormon, Wachstumshormon, Insulin und Prolactin zusammenhängen. Kardiovaskuläre Störungen schließen beliebige Störungen oder Erkrankungen ein, die das Herz, die Blutgefäße oder das renale System betreffen, wie Bluthochdruck, Vasospasmen, Herzversagen, Schock, Bluthochdruck aufgrund kardialer Hypertrophie, Angina, Myocardinfarkt, plötzlicher Herztod, Herzrhythmusstörungen, periphere Gefäßerkrankung und abnorme Nierenzustände wie beeinträchtigter Fluidstrom, abnormaler Massentransport oder Nierenversagen, ein. Andere Erkrankungen oder Störungen, die mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängen bzw. damit assoziiert sind, schließen mit einer erhöhten sympathischen Nervenaktivität zusammenhängende Leiden (z. B. während oder nach koronarer Arterienchirurgie und Operationen und chirurgischen Eingriffen im Verdauungstrakt), Erkrankungen, die mit einer abnormen Verdauungstraktmotilität und -sekretion in Beziehung stehen (wie unterschiedliche Formen von Ileus, urinärer Inkontinenz und Morbus Crohn), Erkrankungen, die mit sexueller Dysfunktion und Zeugungsstörungen in Beziehung stehen, Leiden oder Störungen, die mit Entzündungen zusammenhängen, und Atemwegserkrankungen wie Asthma und mit Asthma zusammenhängende Leiden und Bronchokonstriktion ein. Die vorstehenden Leiden bzw. Zustände können unter Verwendung von im Fachgebiet festgelegten Kriterien diagnostiziert und beobachtet werden. Patienten können Menschen, domestizierte Begleittiere (Haustiere wie Hunde) und Nutztiere mit Dosen und wie vorstehend beschriebenen Behandlungsschemata einschließen.

[0113] Die Dosisfrequenz kann in Abhängigkeit von der verwendeten Verbindung und der jeweiligen zu be-

handelnden oder vorzubeugenden Erkrankung veränderlich sein. Im Allgemeinen ist ein Dosisschema mit 4 × täglich oder weniger zur Behandlung der meisten Erkrankungen bzw. Störungen bevorzugt. Zur Behandlung von Essstörungen, einschließlich Fettleibigkeit, ist ein Dosisschema mit 1 oder 2 × täglich besonders bevorzugt. Zur Behandlung von Impotenz ist eine Einzeldosis, welche die wirksamen Konzentrationen schnell erreicht, wünschenswert. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass spezifische Dosisgehalte für einen beliebigen bestimmten Patienten von einer Mehrzahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität der spezifischen Verbindung, die verwendet wird, des Alters, des Körpergewichts, des Allgemeinzustands, des Geschlechts, der Ernährung, der Zeit der Verabreichung, des Verabreichungswegs und der Ausscheidungsrate, einer Wirkstoffkombination und der Schwere der jeweiligen zu therapierenden Erkrankung, abhängt. Im Allgemeinen ist die Verwendung der minimalen Dosis, die zur Bereitstellung einer wirksamen Therapie ausreichend ist, bevorzugt. Die Patienten können allgemein zur Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit unter Verwendung von Tests, die für den zu behandelnden oder vorzubeugenden Zustand geeignet sind, und die einem Fachmann bekannt sind, überwacht werden.

[0114] Unter einzelnen Gesichtspunkten stellt die vorliegende Erfindung verschiedene In-vitro-Anwendungen der vorliegend bereitgestellten Verbindungen bereit. Beispielsweise können derartige Verbindungen als Sonden zur Detektion und Lokalisierung von NPY5-Rezeptoren in Proben wie Gewebeschnitten, als Positivkontrollen in Tests für die Rezeptoraktivität, als Standards und Reagenzien zur Bestimmung der Befähigung einer Kandidatenverbindung zur Bindung an den NPY5-Rezeptor oder als Radiotracer für die Positronemissionstomographie(PET)-Bildgebung oder für die computergestützte Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT) verwendet werden. Derartige Tests können zur Charakterisierung von NPY5-Rezeptoren in lebenden Subjekten verwendet werden.

[0115] In Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins oder der Abwesenheit des NPY5-Rezeptors in einer Probe kann eine Probe mit einer wie vorliegend bereitgestellten Verbindung unter Bedingungen inkubiert werden, welche die Bindung der Verbindung an den NPY5-Rezeptor erlauben. Dann wird die Menge der an den NPY5-Rezeptor gebundenen Verbindung detektiert. Beispielsweise kann eine Verbindung unter Verwendung einer beliebigen der Vielzahl bekannter Techniken markiert werden (z. B., wie vorliegend beschrieben, mit einem Radionuklid wie Tritium) und mit der Probe (die beispielsweise eine Präparation von Kulturzellen, ein Gewebepräparat oder eine Fraktion davon sein kann) inkubiert werden. Eine geeignete Inkubationszeit kann allgemein durch Testen des über eine Zeitspanne auftretenden Bindungsspiegels bestimmt werden. Nach der Inkubation wird die ungebundene Verbindung entfernt und die gebundene Verbindung unter Verwendung eines beliebigen Verfahrens für die verwendete Markierung (z. B. Autoradiographie oder Szintillationszählung bei radiomarkierten Verbindungen, spektroskopische Methoden können zur Detektion von Farbstoffen, lumineszierenden Gruppen und fluoreszierenden Gruppen verwendet werden) detektiert. Detektionstests, einschließlich Rezeptorautoradiographie (Rezeptorkartierung) von NPY5-Rezeptoren in Kulturzellen oder Gewebeproben, können wie von Kuhar in den Abschnitten 8.1.1 bis 8.1.9 in Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York, beschrieben, durchgeführt werden.

[0116] Vorliegend offenbarte Modulatoren können auch in einer Vielzahl bekannter Zellkultur- und Zelltrennungsverfahren verwendet werden. Beispielsweise können Modulatoren mit der inneren Oberfläche von Gewebekulturplatten oder anderen Zellkulturträgern zur Verwendung bei der Immobilisierung von NPY5-exprimierenden Zellen zum Screening, Testen und Züchtung in Kultur verknüpft werden. Eine derartige Verknüpfung kann durch eine beliebige geeignete Technik, wie den vorstehend beschriebenen Verfahren, sowie anderen Standardtechniken erfolgen. Modulatoren können dazu verwendet werden, die Zellidentifizierung und -sortierung in vitro zu erleichtern, was die Selektion von Zellen, die NPY5 exprimieren, erlaubt. Vorzugsweise ist der/sind die Modulatoren) zur Verwendung in derartigen Verfahren wie vorliegend beschrieben markiert. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein mit einem fluoreszierenden Marker wie Fluorescein verknüpfter Modulator mit den Zellen in Kontakt gebracht, die dann durch eine Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (FACS) analysiert werden.

[0117] Unter anderen Gesichtspunkten werden Verfahren zur Modulierung der Bindung eines NPY5-Rezeptorliganden (wie NPY oder PYY) an den NPY5-Rezeptor in vitro oder in vivo bereitgestellt, welche das In-Kontakt-Bringen einer ausreichenden Menge des NPY5-Rezeptors mit einem vorliegend bereitgestellten Modulator unter Bedingungen umfassen, die zur Bindung von NPY5 an den Rezeptor geeignet sind. Vorzugsweise wird in derartigen Verfahren die NPY- und/oder PYY-Bindung an den Rezeptor durch den Modulator inhibiert. Der NPY5-Rezeptor kann in Lösung, in einer Kultur- oder isolierten Zellpräparation oder in einem Patienten vorliegen. Im Allgemeinen sollte die Menge der mit dem Rezeptor in vivo in Kontakt gebrachten Verbindung ausreichen, um die NPY-Bindung an den NPY5-Rezeptor in vitro beispielsweise in einem wie im Beispiel 676 beschriebenen Ligandenbindungstest zu modulieren. NPY₅-Rezeptoren, die zur Bestimmung der Bindung in

in vitro verwendet werden, können aus einer Mehrzahl von Quellen, beispielsweise aus Rattenhirn-Präparaten oder aus Zellen, die klonierte humane NPY₅-Rezeptoren exprimieren, erhalten werden.

[0118] Vorliegend werden ebenfalls Verfahren zur Modulierung der Signalweiterleitungsaktivität des NPY₅-Rezeptors durch In-Kontakt-Bringen eines wie vorstehend beschriebenen NPY₅-Rezeptors entweder in vivo oder in vitro mit einer ausreichenden Menge eines NPY₅-Rezeptormodulators unter Bedingungen, die zur Bindung von NPY an den NPY₅-Rezeptor geeignet sind, bereitgestellt. Der NPY₅-Rezeptor kann in Lösung, in einer Kultur- oder isolierten Zellpräparation oder in einem Patienten vorliegen. Im Allgemeinen kann die Menge eines Modulators, die ausreicht, um die Signalweiterleitungsaktivität des NPY₅-Rezeptors zu ändern, über einen NPY₅-Rezeptorsignaltranskriptionstest bzw. -signalübertragungstest bzw. -signalweiterleitungstest, wie dem in Beispiel 677 beschriebenen Test, bestimmt werden.

[0119] Die folgenden Beispiele werden zur Veranschaulichung und nicht zur Einschränkung der vorliegenden Erfindung bereitgestellt. Wenn nicht anders angegeben, sind sämtliche Reagenzien und Lösungsmittel von im Handel erhältlicher Standardgüte und werden ohne weitere Reinigung verwendet.

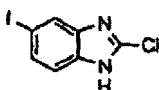
BEISPIELE

Beispiel 1

1'-(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

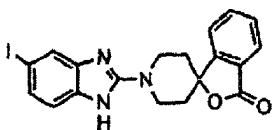
[0120] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

A. 2-Chlor-5-iod-1H-benzimidazol



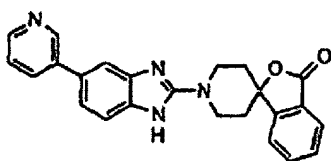
[0121] Erhitzen einer Lösung von 5-Iod-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (6,50 g, 25,0 mmol; Feitelson et al. (1952) J. Chem. Soc. 2389) und Tetramethylammoniumchlorid (1,37 g, 12,5 mmol) auf 100°C in POCl₃ (10 ml) für 18 Stunden. Nach dem Abkühlen Entfernen des überschüssigen POCl₃ in vacuo, und Verreiben des Rückstands mit Eiswasser (200 ml). Nach dem Rühren für 30 Minuten Filtration des Präzipitats, um 2-Chlor-5-iod-1H-benzimidazol als grauen Feststoff zu erhalten.

B. 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



[0122] Erhitzen einer Lösung von 2-Chlor-5-iod-1H-benzimidazol (3,0 g, 10,7 mmol) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (2,63 g, 12,9 mmol) in trockenem NMP (15 ml) bei 100°C für 14 Stunden. Gießen des abgekühlten Gemischs in Wasser (50 ml) und zweimaliges Extrahieren mit EtOAc (50 ml). Waschen der vereinigten Extrakte mit Salzlösung (30 ml), Trocknen und Verdampfen in vacuo. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (50% EtOAc-Hexan), um 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als beigen Feststoff zu erhalten.

C. 1'-(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



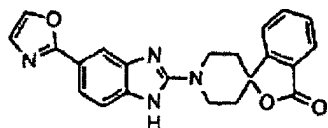
[0123] Zugabe von Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0) (0,01 g, 0,01 mmol) zu 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,10 g, 0,22 mmol) in Ethylenglycoldimethylether (2 ml). Zu

dieser Lösung werden Pyridin-3-boronsäure (0,06 g, 0,45 mmol) und wässriges Natriumcarbonat (1 M, 1 ml) zugegeben und die Reaktion bei 80°C für 2 Stunden erhitzt. Extraktion des Produkts mit EtOAc (20 ml). Waschen der vereinigten Extrakte mit Salzlösung (20 ml), Trocknen über Natriumsulfat und Konzentrieren in vacuo. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH-CH₂Cl₂), um 1'-(5-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 2

1'-(5-Oxazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid

[0124] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Oxazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

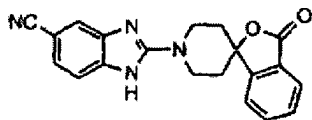


[0125] Zugabe einer Lösung von Oxazol (0,5 ml, 7,24 mmol) in deoxygeniertem THF (50 ml) bei -78°C zu 1,6 M n-Butyllithium in Hexan (5 ml, 7,96 mmol). Nach dem Rühren für 30 Minuten Zugabe von 1 m Zinkchlorid in Et₂O (22 ml, 21,7 mmol) und Erwärmen des Reaktionsgemischs auf 0°C für 2 Stunden. Zu dem Reaktionsgemisch wird zuerst eine Lösung von 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (3,2 g, 7,18 mmol), dann der Palladium-Katalysator zugegeben, der durch Behandlung einer Suspension von (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,25 g, 0,36 mmol) in deoxygeniertem THF (50 ml) mit 1,6. M n-Butyllithium in Hexan (0,45 ml, 0,72 mmol) hergestellt wird. Erhitzen des Reaktionsgemischs für 20 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wird das Gemisch mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Wasser (50 ml) und gesättigtem wässrigen NaCl (50 ml) gewaschen. Trocknen des organischen Teils über Na₂SO₄, Filtrieren und Konzentrieren. Reinigen durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH-CH₂Cl₂), um 1'-(5-Oxazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 3

1'-(5-Cyano-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

[0126] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Cyano-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

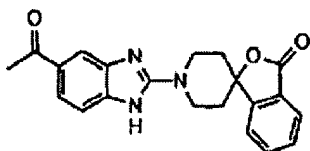


[0127] Zugabe von Zinkcyanid (0,01 g, 0,13 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,018 g, 0,02 mmol) zu einer Lösung von 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,1 g, 0,22 mmol) in NMP (2 ml). Erhitzen des Reaktionsgemischs bei 130°C für 19 Stunden. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur, Verdünnen des Gemischs mit EtOAc (20 ml) und Waschen mit Wasser (20 ml) und gesättigtem wässrigen NaCl (20 ml). Trocknen der organischen Fraktion über Na₂SO₄, Filtrieren und Konzentrieren. Reinigung durch präparative DC (80% EtOAc-Hexan), um 1'-(5-Cyano-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 4

1'-(5-Acetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

[0128] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Acetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.



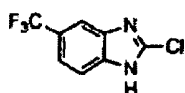
[0129] Zugabe von 1-Ethoxyvinyltri-N-butylzinn (0,49 g, 1,35 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid (0,05 g) zu einer Lösung von 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,12 g, 0,27 mmol) in Dioxan (5 ml). Erhitzen des Reaktionsgemischs für 12 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur konzentrieren des Reaktionsgemischs in vacuo und Zugabe einer Lösung von 10% HCl (2 ml) in THF (5 ml). Nach dem Rühren für 30 Minuten Verdünnen der Lösung mit EtOAc (30 ml) und Waschen mit gesättigtem NaHCO_3 (30 ml) und gesättigtem wässrigen NaCl (30 ml). Trocknen der organischen Fraktion über Na_2SO_4 , Filtrieren und Konzentrieren. Reinigen über präparative DC (10% MeOH- CH_2Cl_2), um 1'-(5-Acetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als gelben Feststoff zu erhalten.

Beispiel 5

1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid

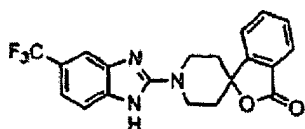
[0130] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid.

A. 2-Chlor-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol



[0131] Erhitzen von 5-Trifluormethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (17 g; Meanwell et al. (1995) J. Org. Chem. 60(6): 1565–1582) für 14 Stunden in POCl_3 (200 ml) unter Rückfluss. Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo, dann vorsichtiges Neutralisieren mit gesättigtem NaHCO_3 und Extraktion mit EtOAc. Trocknen über Na_2SO_4 , Konzentrieren unter Vakuum und Reinigen durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 2-Chlor-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol zu erhalten.

B. 1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid



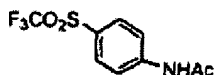
[0132] Rühren von 2-Chlor-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol (7 g) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (12,9 g) in Dimethylacetamid (75 ml) bei 120°C für 14 Stunden. Kühlen des Gemischs und Trennen zwischen EtOAc und halb-gesättigtem NaHCO_3 , einige Male Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren in vacuo. Kristallisieren in EtOAc/EtOH, um einen weißen Feststoff zu erhalten. Reinigen der Mutterflüssigkeit durch Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um zusätzlichen Feststoff zu erhalten. Lösen der vereinigten Feststoffe in EtOAc und Behandeln mit gesättigtem EtOAc/HCl. Sammeln des 1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorids.

Beispiel 6

1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid

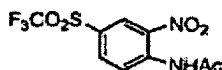
[0133] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-hydrochlorid.

A. N-(4-Trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid



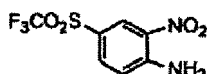
[0134] Erhitzen von 4-Trifluormethylsulfonylphenylamin (5 g) und Ac₂O (2,2 ml) für 1,5 Stunden in HOAc (20 ml). Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo, dann Kristallisieren des Rückstands aus EtOAc/EtOH, um N-(4-Trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid zu erhalten.

B. N-(2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid



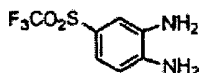
[0135] Vorsichtige Zugabe von N-(4-trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid (5 g) zu eisgekühlter rauchender HNO₃ (30 ml) und Rühren für 6 Stunden bei Umgebungstemperatur. Gießen des Gemischs auf Eiswasser (500 ml) und Sammeln des Niederschlags. Reinigung durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um N-(2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid zu erhalten.

C. 2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenylamin



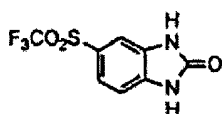
[0136] Erhitzen von N-(2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenyl)acetamid (600 mg) für 40 Minuten in konzentrierter HCl (15 ml) und Wasser (5 ml) unter Rückfluss. Abkühlen des Gemischs auf Raumtemperatur und Sammeln des Niederschlags, um 2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenylamin zu erhalten.

D. 4-Trifluormethylsulfonylbenzol-1,2-diamin



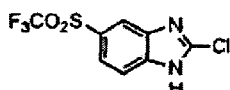
[0137] Lösen von 2-Nitro-4-trifluormethylsulfonylphenylamin (530 mg) in EtOH (50 ml) und hydrieren über Pd/C (10%) für 6 Stunden. Filtrieren des Gemischs und Konzentrieren des Filtrats in vacuo, um 4-Trifluormethylsulfonylbenzol-1,2-diamin zu erhalten.

E. 5-Trifluormethylsulfonyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on



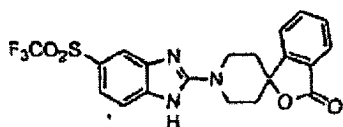
[0138] Erhitzen von 4-Trifluormethylsulfonylbenzol-1,2-diamin (420 mg) und CDI (284 mg) für 16 Stunden in CH₃CN (30 ml) unter Rückfluss. Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo. Reinigung durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 5-Trifluormethylsulfonyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on zu erhalten.

F. 2-Chlor-5-trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol



[0139] Erhitzen von 5-Trifluormethylsulfonyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (380 mg) für 8 Stunden in POCl₃ (10 ml). Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo, dann vorsichtiges Neutralisieren mit gesättigtem NaHCO₃ und Extraktion mit EtOAc. Trocknen über Na₂SO₄, Konzentrieren unter Vakuum und Reinigung durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 2-Chlor-5-trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol zu erhalten.

G. 1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



[0140] Rühren von 2-Chlor-5-trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol (185 mg) und G. Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (263 mg) in Dimethylacetamid (6 ml) bei 195°C für 1 Stunde. Abkühlen des Gemischs und Aufteilen zwischen EtOAc und halb-gesättigtem NaHCO₃, einige Male Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren in vacuo.

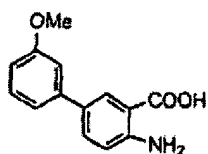
[0141] Reinigung des Rückstands durch Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on zu erhalten.

Beispiel 7

1'-(5-(3-Methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

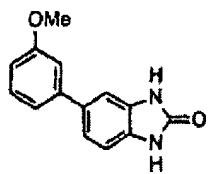
[0142] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-(3-Methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

A. 5-(3-Methoxyphenyl)-2-aminobenzoessäure



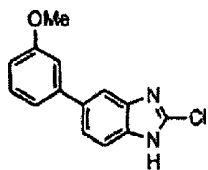
[0143] Zu einer Lösung von 5-Iod-2-aminobenzoessäure (2,6 g; 10 mmol) in Ethylenglycoldimethylether (DME, 20 ml) wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (150 mg) unter Argon gegeben. Nachdem sich der Katalysator vollständig gelöst hat, wird nach und nach 3-Methoxybenzylboronsäure (1,65 g; 11 mmol) und Natriumcarbonat (1 M in Wasser, 30 ml) zugegeben. Erhitzen des Gemischs bei 80° C für 1 Stunde. Abkühlen des Reaktionsgemischs, dann Waschen mit 50% EtOAc in Hexan. Filtrieren der wässrigen Schicht über eine dünne Lage Celit, um Palladiumruß zu entfernen und vorsichtiges Gießen des Filtrats in kalte 3 N-Salzsäure (25 ml) unter Rühren. Sammeln des Niederschlags durch Filtration und Lufttrocknen, um 5-(3-Methoxyphenyl)-2-aminobenzoessäure als weißen Feststoff zu erhalten.

B. 5-(3-Methoxyphenyl)benzimidazolidin-2-on



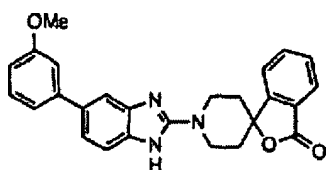
[0144] Zu einer Suspension von 5-(3-Methoxyphenyl)-2-aminobenzoessäure (2,0 g) in 1,4-Dioxan (20 ml) wird N-Methylpyrrolidinon (NMP, 5 ml) und Triethylamin (1,4 ml), gefolgt von Diphenylphosphorazid (DPPA, 2,5 g) gegeben. Nach dem Rühren bei Umgebungstemperatur für 30 Minuten Erhitzen des Gemischs auf 100°C für 2 Stunden, bis die Gasentwicklung vollständig aufhört. Kühlen des Gemischs auf Umgebungstemperatur und Konzentrieren in vacuo. Lösen des Rückstands in MeOH und Stehenlassen für 18 Stunden. Filtrieren des Niederschlags und Lufttrocknung, um 5-(3-Methoxyphenyl)benzimidazolidin-2-on als schwach-gelben Feststoff zu erhalten.

C. 2-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)benzimidazol



[0145] Erhitzen eines Gemischs von 5-(3-Methoxyphenyl)benzimidazolidin-2-on (1,4 g) und Tetramethylammoniumchlorid (ca. 2 g) in Phosphoroxidchlorid bei 100°C für 8 Stunden. Nach dem Abkühlen Konzentrieren des Gemischs in vacuo, Verreiben mit Wasser und Neutralisieren mit Ammoniumhydroxid. Sammeln des Niederschlags und Lufttrocknung, um 2-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)benzimidazol zu erhalten.

D. 1'-(5-(3-Methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



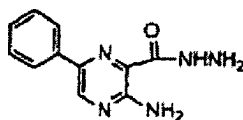
[0146] Rühren von 2-Chlor-5-(3-methoxyphenyl)benzimidazol (185 mg) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (263 mg) in Dimethylacetamid (6 ml) bei 195°C für 1 Stunde. Abkühlen des Gemischs und Aufteilung zwischen EtOAc und halb-gesättigtem NaHCO₃, einige Male Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren in vacuo. Reinigen des Rückstands durch Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 1'-(5-(3-Methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on zu erhalten.

Beispiel 8

1'-(5-Phenol-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

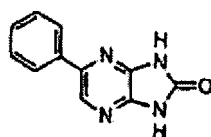
[0147] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

A. 2-Amino-5-phenyl-nikotinsäurehydrazid



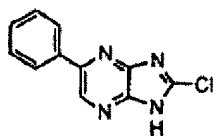
[0148] Erhitzen von 3-Amino-6-phenyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1,0 g; Thompson (1988) J. Org. Chem. 53: 2052) in Hydrazinmonohydrat (10 ml) für 2 Stunden. Abkühlen auf Raumtemperatur und Sammeln des 2-Amino-5-phenyl-nikotinsäurehydrazids als weißen Feststoff.

B. 5-Phenyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-on



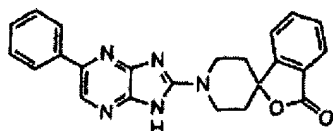
[0149] Abkühlen eines Gemischs von 2-Amino-5-phenylnikotinsäurehydrazid (229 mg, 1,0 mmol) in 2 N HCl (5 ml) auf 10°C und Zugabe von Natriumnitrid (138 mg, 2,0 mmol). Rühren bei 60°C für 20 Minuten, dann Abkühlen auf Raumtemperatur. Basifizieren des Gemischs mit 1 M NaOH (10 ml) und Sammeln des 5-Phenyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-ons als weißen Feststoff.

C. 2-Chlor-5-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin



[0150] Erhitzen einer Lösung von 5-Phenyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-on (200 mg) in Phosphoroxidchlorid (10 ml) für 18 Stunden. Nach dem Abkühlen Entfernen des überschüssigen POCl_3 in vacuo und Verreiben des Rückstands mit Eiswasser (200 ml). Nach dem Rühren für 30 Minuten Abfiltrieren des Niederschlags, um 2-Chlor-5-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin als grauen Feststoff zu erhalten.

D. 1'-(5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin-3-on



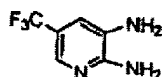
[0151] Rühren von 2-Chlor-5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin (231 mg, 1 mmol) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (406 mg, 2 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) bei 120°C für 14 Stunden. Abkühlen des Gemischs und Aufteilen zwischen EtOAc und halb-gesättigtem NaHCO_3 , mehrmaliges Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren in vacuo. Reinigung über Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 1'-(5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als braunen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 9

1'-(6-Trifluormethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

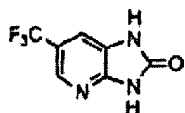
[0152] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(6-Trifluormethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.

A. 5-Trifluormethylpyridin-2,3-diamin



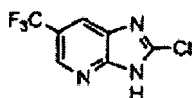
[0153] Zugabe von 10% Pd/C (0,5 g) zu einer Lösung von 3-Nitro-5-(trifluormethyl)pyridin-2-amin (1,0 g, 4,83 mmol) in Ethanol (10 ml). Hydrieren des Gemischs bei einem Druck von 50 psi für 5 Stunden. Filtrieren des Gemischs über Celite, Verdampfen bis zur Trockne unter reduziertem Druck, um 5-Trifluormethylpyridin-2,3-diamin zu erhalten.

B. 6-Trifluormethyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on



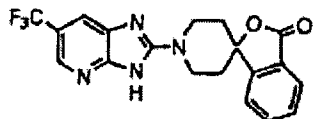
[0154] Zugabe von 1,1'-Carbonyldiimidazol (1,0 g, 6,17 mmol) zu einer Lösung von 5-Trifluormethylpyridin-2,3-diamin (0,90 g, 5,08 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) und Rühren bei Raumtemperatur für 18 Stunden. Erhitzen der Lösung unter Rückfluss für 2 Stunden und Filtrieren des Niederschlags, um 6-Trifluormethyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on zu erhalten.

C. 2-Chlor-6-trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin



[0155] Erhitzen einer Lösung von 6-Trifluormethyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,6 g, 2,95 mmol) und Tetramethylammoniumchlorid (0,3 g) auf 110°C in Phosphoroxidchlorid (10 ml) für 10 Stunden. Nach dem Abkühlen entfernen des überschüssigen POCl₃ in vacuo und dann Neutralisieren mit gesättigtem NaHCO₃, Extraktion mit EtOAc. Trocknen über Na₂SO₄, Konzentrieren unter Vakuum, um 2-Chlor-6-trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin zu erhalten.

D. 1'-(6-Trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on



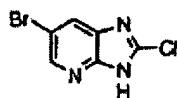
[0156] Erhitzen einer Lösung von 2-Chlor-6-trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin (0,1 g, 0,45 mmol) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,2 g, 0,90 mmol) in trockenem NMP (5 ml) bei 100°C für 10 Stunden. Gießen des abgekühlten Gemischs in Wasser (20 ml) und zweimaliges Extrahieren mit EtOAc (20 ml). Waschen der vereinigten Extrakte mit Salzlösung (20 ml), Trocknen und Verdampfen in vacuo. Reinigung durch präparative DC (4% MeOH-CH₂Cl₂), um 1'-(6-Trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als gelben Feststoff zu erhalten.

Beispiel 10

6-Brom-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

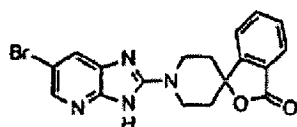
[0157] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 6-Brom-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid.

A. 6-Brom-2-chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin



[0158] Erhitzen von 6-Brom-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]-2-on (5 g) für 14 Stunden in POCl₃ (50 ml) unter Rückfluss. Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo, dann vorsichtiges Neutralisieren mit gesättigtem NaHCO₃ und Extraktion mit EtOAc. Trocknen über Na₂SO₄, Konzentrieren unter Vakuum und Reinigen durch Flash-Chromatographie (1:1 Hexane/EtOAc), um 6-Brom-2-chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin zu erhalten.

B. 6-Brom-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin



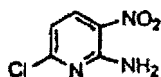
[0159] Rühren von 2-Chlor-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol (3 g) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (5,8 g) in Dimethylacetamid (50 ml) bei 120°C für 14 Stunden. Abkühlen des Gemischs und Aufteilung zwischen EtOAc und halb-gesättigtem NaHCO₃, mehrmaliges Waschen mit Wasser, Trocknen und Konzentrieren in vacuo. Kristallisation aus EtOAc/EtOH, um einen weißen Feststoff zu erhalten. Lösen des Feststoffs in EtOAc und Behandlung mit gesättigtem EtOAc/HCl. Sammeln des 6-Brom-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorids.

Beispiel 11

1'-(5-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on)

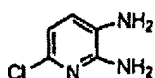
[0160] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentativen Verbindung 1'-(5-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on).

A. 6-Chlor-3-nitropyridin-2-yl-amin



[0161] Zugabe von Natriumcarbonat (14 g, 130 mmol) und 2 M NH_3 in EtOH (20 ml) zu einer Lösung von 2,6-Dichlor-3-nitropyridin (10 g, 51,8 mmol) in Ethanol (115 ml). Erhitzen des Gemischs bei 70°C für 5 Stunden. Nach dem Abkühlen Entfernen des überschüssigen Ethanols in vacuo und Verreiben des Rückstands mit Wasser. Nach dem Rühren für 15 Minuten filtrieren des Präzipitats, um 6-Chlor-3-nitropyridin-2-yl-amin zu erhalten.

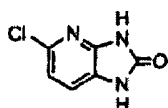
B. 6-Chlor-pyridin-2,3-diamin



[0162] Zugabe von Zink (4,0 g) zu einer Lösung von 6-Chlor-3-nitropyridin-2-yl-amin (1,0 g, 5,76 mmol) in Essigsäure (1,5 ml) und Methanol (40 ml). Rühren des resultierenden Gemischs bei Raumtemperatur für 18 Stunden und Filtration über eine Lage Celite.

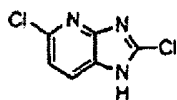
[0163] Verdampfen des Filtrats bis zur Trockne unter reduziertem Druck. Behandeln des resultierenden Rückstands mit 1 N wässrigem NaOH und Extraktion mit EtOAc. Waschen des EtOAc-Extrakts mit Wasser und gesättigtem wässrigem NaCl. Abtrennen der organischen Schicht, Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (50% EtOAc-Hexan), um 6-Chlor-pyridin-2,3-diamin zu erhalten.

C. 5-Chlor-1,3-dihydro-imidazol[4,5-b]pyridin-2-on



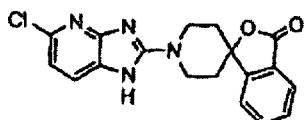
[0164] Zugabe von 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,1 g, 0,70 mmol) zu einer Lösung von 6-Chlor-pyridin-2,3-diamin (0,1 g, 0,70 mmol) in CH_3CN (3 ml) und Erhitzen bei 60°C für 18 Stunden. Abkühlen auf Umgebungstemperatur und Filtration des Niederschlags, um 5-Chlor-1,3-dihydro-imidazol[4,5-b]pyridin-2-on zu erhalten.

D. 2,5-Dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin



[0165] Erhitzen einer Lösung von 5-Chlor-1,3-dihydro-imidazol[4,5-b]pyridin-2-on (0,07 g, 0,42 mmol) und Tetramethylammoniumchlorid (0,1 g) auf 115°C in Phosphoroxidchlorid (10 ml) für 10 Stunden. Nach dem Abkühlen Entfernen des überschüssigen POCl_3 in vacuo und dann Neutralisierung mit gesättigtem NaHCO_3 und Extraktion mit EtOAc. Trocknen über Na_2SO_4 , Konzentration unter Vakuum, um 2,5-Dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin zu erhalten.

E. 1'-(5-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

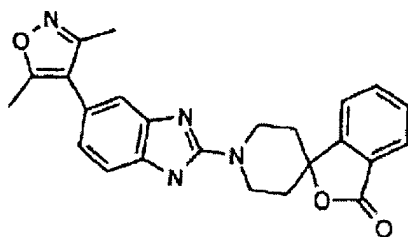


[0166] Erhitzen einer Lösung von 2,5-Dichlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (0,07 g, 0,37 mmol) und Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,15 g, 0,74 mmol) in trockenen NMP (3 ml) bei 100°C für 14 Stunden. Gießen des abgekühlten Gemischs in Wasser (10 ml) und zweimaliges Extrahieren mit EtOAc (10 ml). Waschen der vereinigten Extrakte mit Salzlösung (10 ml), Trocknen und Verdampfen in vacuo. Reinigung durch präparative DC (5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um 1'-(5-Chlor-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on als weißen Feststoff zu erhalten.

Beispiel 21

1'-(5-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on

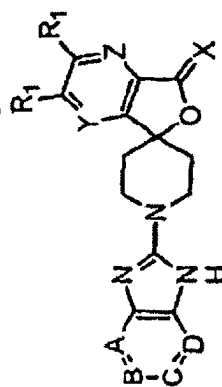
[0167] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung der repräsentative Verbindung 1'-(5-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on.



[0168] Es wird das Verfahren gemäß C. in Beispiel 1 unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,04 g, 0,034 mmol), 1'-(5-Iod-1H-benzimidazol-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on (0,05 g, 0,112 mmol), 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure (0,03 g, 0,229 mmol), wässrigem Natriumcarbonat (1 M, 0,5 ml) und Ethylenglycoldimethylether (5 ml) durchgeführt. Erwärmen des Reaktionsgemischs bei 80°C für 24 Stunden. Reinigung über eine Kieselsäuregel-Präp-Platte von J. T.-Baker (5 × 20 cm) unter Verwendung von 10% Methanol/CH₂Cl₂, um 1'-(5-(3,5-Dimethyl-isoxazol)-1H-benzimidazol-2-yl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on zu erhalten. Massenspek.: M + 1 = 415 (AP⁺).

[0169] Die Herstellung der vorliegend bereitgestellten Verbindungen durch die vorstehend genannten Verfahren wird weiter durch die folgenden Beispiele, die in der Tabelle 1 beschrieben sind, veranschaulicht, die nicht derart zu verstehen sind, dass sie den Schutzbereich auf die in ihnen beschriebenen spezifischen Verfahren und Verbindungen beschränken. Allgemein verwendete Abkürzungen sind: Ph ist Phenyl, Meist Methyl, Et ist Ethyl, nPr oder Pr ist n-Propyl, iPr ist Isopropyl, tBu ist tert-Butyl, cPent ist Cyclopentyl, cHex is Cyclohexyl und EX bedeutet Beispiel.

TABELLE I



EX	A	B	C	D	X	Y	Z	R ₁
22	C-H	C-[1,2,4]oxadiazol-3-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
23	C-H	C-[1,2,4]oxadiazol-3-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
24	C-H	C-[1,2,4]oxadiazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
25	C-H	C-[1,2,4]oxadiazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
26	C-H	C-[1,3,4]oxadiazol-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
27	C-H	C-[1,3,4]oxadiazol-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
28	C-H	C-2-Me-oxazol-4-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
29	C-H	C-2-Me-oxazol-4-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
30	C-H	C-2-Me-oxazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
31	C-H	C-2-Me-oxazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
32	C-H	C-2-Me-pyrimidin-4-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
33	C-H	C-2-Me-pyrimidin-4-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
34	C-H	C-2-Me-pyrimidin-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
35	C-H	C-2-Me-pyrimidin-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
36	C-H	C-2-Me-thiazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
37	C-H	C-2-Me-thiazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
38	C-H	C-3-Me-[1,2,4]oxadiazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
39	C-H	C-3-Me-[1,2,4]oxadiazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
40	C-H	C-3-Me-isoxazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H

41	C-H	C-3-Me-isoxazol-5-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
42	C-H	C-4-Me-oxazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
43	C-H	C-4-Me-oxazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
44	C-H	C-4-Me-thiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
45	C-H	C-4-Me-thiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
46	C-H	C-5-Me-[1,2,4]oxadiazol-3-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
47	C-H	C-5-Me-[1,2,4]oxadiazol-3-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
48	C-H	C-5-Me-[1,3,4]oxadiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
49	C-H	C-5-Me-[1,3,4]oxadiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
50	C-H	C-5-Me-isoxazol-3-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
51	C-H	C-5-Me-isoxazol-3-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
52	C-H	C-5-Me-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
53	C-H	C-5-Me-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
54	C-H	C-6-Me-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
55	C-H	C-6-Me-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
56	C-H	C-Br	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
57	C-H	C-Br	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
58	C-Cl	C-Br	C-Cl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
59	C-Cl	C-Br	C-Cl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
60	C-H	C-C=O-Et	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
61	C-H	C-C=O-Et	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
62	C-H	C-C=O-iPr	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
63	C-H	C-C=O-iPr	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
64	C-H	C-C=O-Me	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
65	C-H	C-C=O-Me	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
66	C-H	C-C=O-nPr	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
67	C-H	C-C=O-nPr	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
68	C-H	C-C=O-Ph	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H

69	C-H	C-C=O-Ph	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
70	C-H	C-C=O-tBu	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
71	C-H	C-C=O-tBu	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
72	C-H	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
73	C-H	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
74	C-H	C-CF ₃	C-F	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
75	C-H	C-CF ₃	C-F	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
76	C-H	C-CF ₃	C-H	C-H	N	O	C-H	C-H	C-H	H
77	C-H	C-CF ₃	C-H	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
78	N	C-CF ₃	C-H	C-H	N	O	C-H	C-H	C-H	H
79	N	C-CF ₃	C-H	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
80	C-H	C-CF ₃	N	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
81	C-H	C-CF ₃	N	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
82	N	C-CF ₃	N	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
83	N	C-CF ₃	N	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
84	C-H	C-cHex	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
85	C-H	C-cHex	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
86	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
87	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
88	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C-Cl	O	C-H	C-H	C-H	H
89	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C-Cl	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
90	C-H	C-Cl	C-H	C-H	N	O	C-H	C-H	C-H	H
91	C-H	C-Cl	C-H	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
92	N	C-Cl	C-H	C-H	N	O	C-H	C-H	C-H	H
93	N	C-Cl	C-H	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
94	C-H	C-CN	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H

95	C-H	C-CN	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
96	C-H	C-CN	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
97	C-H	C-CN	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
98	N	C-CN	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
99	N	C-CN	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
100	C-H	C-CO ₂ Me	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
102	C-H	C-CO ₂ Me	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
102	C-H	C-CONEt ₂	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
103	C-H	C-CONEt ₂	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
104	C-H	C-CONHMe	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
105	C-H	C-CONHMe	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
106	C-H	C-CONMe ₂	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
107	C-H	C-CONMe ₂	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
108	C-H	C-cPent	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
109	C-H	C-cPent	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
110	C-H	C-Et	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
111	C-H	C-Et	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
112	C-H	C-F	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
113	C-H	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
114	C-H	C-F	C-F	C-F	C-H	O	C-H	C-H	H
115	C-H	C-F	C-F	C-F	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
116	C-H	C-F	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
117	C-H	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
118	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
119	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
120	C-Cl	C-H	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
121	C-Cl	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H

122	C-H	C-H		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
123	C-H	C-H		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
124	C-Cl	C-H		C-H	C-Cl	O	C-H	C-H	H
125	C-Cl	C-H		C-H	C-Cl	CH ₂	C-H	C-H	H
126	C-H	C-iPr		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
127	C-H	C-iPr		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
128	C-H	C-isoxazol-3-yl		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
129	C-H	C-isoxazol-3-yl		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
130	C-H	C-isoxazol-5-yl		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
131	C-H	C-isoxazol-5-yl		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
132	C-H	C-Me		C-Me	C-H	O	C-H	C-H	H
133	C-H	C-Me		C-Me	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
134	C-H	C-Me		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
135	C-H	C-Me		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
136	C-H	C-OCF ₃		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
137	C-H	C-OCF ₃		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
138	C-H	C-OCF ₃		C-H	N	O	C-H	C-H	H
139	C-H	C-OCF ₃		C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
140	N	C-OCF ₃		C-H	N	O	C-H	C-H	H
141	N	C-OCF ₃		C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
142	C-H	C-OCF ₃		N	C-H	O	C-H	C-H	H
142	C-H	C-OCF ₃		N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
144	C-H	C-OCF ₂		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
145	C-H	C-OCF ₂		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
146	C-H	C-OEt		C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
147	C-H	C-OEt		C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H

148	C-H	C-OEt	C-F	C-H	O	C-H	C-H	H
149	C-H	C-OEt	C-F	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
150	C-H	C-OEt	C-H	N	O	C-H	C-H	H
151	C-H	C-OEt	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
152	N	C-OEt	C-H	N	O	C-H	C-H	H
153	N	C-OEt	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
154	C-H	C-OEt	N	C-H	O	C-H	C-H	H
155	C-H	C-OEt	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
156	C-H	C-OMe	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
157	C-H	C-OMe	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
158	C-H	C-OMe	C-OMe	C-H	O	C-H	C-H	H
159	C-H	C-OMe	C-OMe	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
160	C-H	C-oxazol-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
161	C-H	C-oxazol-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
162	C-H	C-oxazol-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
163	C-H	C-oxazol-2-yl	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
164	N	C-oxazol-2-yl	C-H	N	O	C-H	C-H	H
165	N	C-oxazol-2-yl	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
166	C-H	C-oxazol-2-yl	C-H	N	O	C-H	C-H	H
167	C-H	C-oxazol-2-yl	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
168	N	C-oxazol-2-yl	N	C-H	O	C-H	C-H	H
169	N	C-oxazol-2-yl	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
170	C-H	C-oxazol-4-yl	N	C-H	O	C-H	C-H	H
171	C-H	C-oxazol-4-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
172	C-H	C-oxazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
173	C-H	C-oxazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
174	C-H	C-Ph	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
175	C-H	C-Ph	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H

176	C-H	C-Ph	C-H	N	O	C-H	C-H	H
177	C-H	C-Ph	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
178	C-H	C-Ph	N	C-H	O	C-H	C-H	H
179	C-H	C-Ph	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
180	N	C-Ph	C-H	N	O	C-H	C-H	H
181	N	C-Ph	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
182	N	C-Ph	N	C-H	O	C-H	C-H	H
183	N	C-Ph	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
184	C-H	C-(2-F-Ph)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
185	C-H	C-(2-F-Ph)	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
186	C-H	C-(4-F-Ph)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
187	C-H	C-(4-F-Ph)	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
188	C-H	C-(3-CN-Ph)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
189	C-H	C-(3-CN-Ph)	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
190	C-H	C-(2-MeO-Ph)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
191	C-H	C-(2-MeO-Ph)	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
192	C-H	C-(4-MeO-Ph)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
193	C-H	C-(4-MeO-Ph)	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
194	C-H	C-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
195	C-H	C-pyrazin-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
196	C-H	C-pyridin-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
197	C-H	C-pyridin-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
198	C-H	C-pyridin-3-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
199	C-H	C-pyridin-3-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
200	C-H	C-pyridin-3-yl	C-H	N	O	C-H	C-H	H
201	C-H	C-pyridin-3-yl	C-H	N	CH ₂	C-H	C-H	H
202	N	C-pyridin-3-yl	C-H	N	O	C-H	C-H	H
203	C-H	C-pyridin-3-yl	N	C-H	O	C-H	C-H	H

204	C-H	C-pyridin-3-yl	N	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
205	N	C-pyridin-3-yl	C-H	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
206	C-H	C-pyridin-4-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
207	C-H	C-pyridin-4-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
208	C-H	C-pyrimidin-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
209	C-H	C-pyrimidin-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
210	C-H	C-pyrimidin-4-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
211	C-H	C-pyrimidin-4-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
212	C-H	C-pyrimidin-5-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
213	C-H	C-pyrimidin-5-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
214	C-H	C-SO ₂ CF ₃	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
215	C-H	C-SO ₂ CF ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
216	C-H	C-SO ₂ Et	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
217	C-H	C-SO ₂ Et	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
218	C-H	C-SO ₂ iPr	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
219	C-H	C-SO ₂ iPr	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
220	C-H	C-SO ₂ Me	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
221	C-H	C-SO ₂ Me	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
222	C-H	C-SO ₂ Pr	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
223	C-H	C-SO ₂ Pr	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
224	C-H	C-SO ₂ Pr	C-H	N	C-H	O	C-H	C-H	H
225	C-H	C-SO ₂ Pr	C-H	N	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
226	C-H	C-tBu	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
227	C-H	C-tBu	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H
228	C-H	C-thiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	O	C-H	C-H	H
229	C-H	C-thiazol-2-yl	C-H	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	H

230	C-H	C-thiazol-5-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
231	C-H	C-thiazol-5-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
232	C-H	C-thiophen-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
233	C-H	C-thiophen-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
234	C-H	C-thiophen-3-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
235	C-H	C-thiophen-3-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
236	C-H	C-triazol-2-yl	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H
237	C-H	C-triazol-2-yl	C-H	C-H	CH ₂	C-H	C-H	C-H	H
238	C-H	C-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)	C-H	C-H	O	C-H	C-H	C-H	H

Beispiel 675

Herstellung von NPY5-Rezeptorchimären

[0170] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung eines repräsentativen NPY5-Rezeptors zur Verwendung in den vorliegend beschriebenen Tests:

A. Für NPY-Rezeptoren codierende DNA-Klone

[0171] Der humane Y5-Rezeptor wurde ausgehend von genomischer DNA unter der Verwendung eines 5'-Primers TTTTGGTTGCTGACAAATGTC (SEQ ID NO: 1) und einem 3'-Primer CCTTGGTAAACAGTGAG-AATTATTAC (SEQ ID NO: 2) kloniert. Das PCR-Produkt vollständiger Länge wurde zunächst in den Vektor pCR 2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) kloniert und dann in pBluescript SK Minus (pBSSKM, Stratagene, La Jolla, CA) subkloniert. Dieser wurde mit pNN32 bezeichnet.

[0172] Die Basen 197 bis 1433 des Y1-Rezeptors (Genbank-Zugriffsnummer M88461, SEQ ID NO: 3) wurden in pBSSKM subkloniert und mit pNN22 bezeichnet. Es wurde ein pBSSKM-Klon hergestellt, der für eine 5'-verkürzte Form des Y5-Rezeptors codiert, in welchem das 5'-Ende der codierenden Region bis zur NcoI-Schnittstelle deletiert war. Dieser wurde mit pNN39 bezeichnet.

B. Rezeptor-Chimären

hNPY5ΔY1IC3 (SEQ ID NO: 5)

[0173] Für die IC-Schleife-3-Chimäre wurde pNN39 mit PstI (bei etwa den Resten 748–753 der humanen Y5-Rezeptorsequenz (SEQ ID NO: 6) befindlich) und BglII (befindlich etwa bei den Resten 1130–1135 der humanen Y5-Rezeptorsequenz) verdaut, wodurch die Basen 753 bis 1130 entfernt wurden.

[0174] Der Teil der IC-Schleife-3 mit den Basen 903–964 (TACGCCTAAAAAGGAGAAACAACATGATGGACAAGATGAGAGACAATAAGTACAGGTCCAGT; SEQ ID NO 8) des humanen Y5-Rezeptors, welche den Aminosäuren 236–256 (IRLKRRNNMMDKMRDNKYRSS; SEQ ID NO: 9) der Aminosäuresequenz des humanen Y5-Rezeptors entsprechen, wurde unter Verwendung des HY1L3S-Sense-Oligos (SEQ ID NO: 10) und des HY1L3AS-Antisense-Oligos (SEQ ID NO: 11) in Y5 eingefügt. Ein Reaktionsgemisch, das die zwei Oligos enthielt, wurde auf 100°C erhitzt und langsam zur Anlagerung der Oligos abgekühlt. Das doppelsträngige Anlagerungsprodukt wurde dann in den mit PstI-BglII-verdauten pNN39 ligiert, um das Plasmid pNN100 zu erhalten. Das pNN100-Insert wurde dann in das vollständige humane Y5-Gen (pNN32) in die Cel2-Schnittstelle wieder eingeführt, und das resultierende Plasmid wurde mit pNN42 bezeichnet.

(2) hNPY5ΔY1CT (SEQ ID NO: 12)

[0175] Um den C-Terminus von Y1 an Y5 anzufügen, wurde an jedes Gen eine EcoRI-Schnittstelle angefügt. Bei Y1 wurden die Basen 1173 bis 1178 (ACTTCC) des humanen Y1-Rezeptors (SEQ ID NO: 3) mutiert, um eine EcoRI-Schnittstelle über eine PCR mit dem Vorwärtsprimer HY1R1 (SEQ ID NO: 13) bis zu einem T3-Rückwärtsprimer (von der Mehrfachklonierungsstelle – „MCS“ – von pBSSKM startend) zu erzeugen. Der 3'-Schwanz von Y1 wurde dann durch Verdau mit EcoRI und Xba (wobei das letztere Enzym den Y1-3'-Schwanz in der MCS von pBSSKM ausschneidet) isoliert.

[0176] Bei Y5 wurden die Basen 1338 bis 1343 (GGATTA) des humanen Y5-Rezeptors unter Verwendung des PCR-Rückwärtsprimers HY5R1 (SEQ ID NO: 14) mutiert. Dieser Primer wurde mit einem Vorwärtsprimer, der den Basen 527 bis 551 (GCTACTGTCTGGACACTAGGTTTTG; SEQ ID NO: 15) des humanen Y5-Rezeptors entspricht, gepaart, und es wurde eine PCR mit der codierenden Sequenz von humanem Y5 als Matrice durchgeführt. Die resultierende PCR-Bande wurde mit PstI bis zur eingeführten EcoRI-Schnittstelle geschnitten.

[0177] Dann wurde pNN39 von PstI bis Xba aus der MCS von pBSSKM geöffnet, und das mutierte Y5-Segment von PstI bis EcoRI wurde mit dem Y1-3'-Fragment von EcoRI bis Xba aus der MCS zur Bereitstellung einer Dreiwegsligation gemischt. Das resultierende mutierte Genfragment wurde dann in das vollständige Y5-Gen in die Bgl2-Schnittstelle eingeführt.

(3) hNPY5ΔY1IC3/ΔY1CT (SEQ ID NO: 16)

[0178] Der IC-Schleife-3 + CT-Schwanz-Austausch wurde durch Kombinieren der vorstehenden zwei mutierten Gene in der folgenden Art und Weise erreicht. Der vollständige hY5 (pNN32) wurde mit Cel2 (etwa bei den Resten 619–625 des humanen Y5-Rezeptors befindlich) und Xba in der Vektor-MCS verdaut. Das pNN42-Schleife-3-Mutationsfragment von CelII bis BglII wurde mit dem pNN43-CT-Mutationsfragment von BglII bis Xba aus der MCS kombiniert, was pNN44 ergibt. pNN44 codiert einen chimären humanen

NPY₅/NPY₁-NPY-Rezeptor, der aus den N-terminalen Aminosäuren 1–442 des humanen NPY₅-Rezeptors und den C-terminalen Aminosäuren 328–384 des humanen NPY₁-Rezeptors besteht. Die Aminosäuresequenz dieses chimären Rezeptors, der vorliegend mit hNPY5ΔY11C3/ΔY1CT bezeichnet wird, ist in SEQ ID NO: 17 gezeigt.

[0179] Dann wurde pNN44 mit KpnI und XbaI verdaut und in den im Handel erhältlichen Expressionsvektor pBacPAK9 (Clontech, Palo Alto, CA) zur Expression in Sf9-Zellen subkloniert.

C. Baculovirus-Präparationen

[0180] Der baculovirale Expressionsvektor wurde zusammen mit BACULOGOLD DNA (BD Pharmingen, San Diego, CA) in Sf9-Zellen cotransfiziert. Der Sf9-Zellkulturüberstand wurde 3 Tage nach der Transfektion gewonnen. Der die rekombinanten Viren enthaltende Überstand wurde seriell in Hink'schem TNM-FH-Insektenmedium (JRH Biosciences, Kansas City), ergänzt durch die Grace'schen Salze und mit 4,1 mM L-Gln, 3,3 g/l LAH, 3,3 g/l ultrafiltriertem Yeastolat und 10% Hitze-inaktiviertem fötalen Kälberserum (nachstehend mit „Insektenmedium“ bezeichnet), verdünnt und hinsichtlich rekombinanter Plaques Plaque-getestet. Nach 4 Tagen wurden die rekombinanten Plaques detektiert und in 1 ml Insektenmedium für die Amplifikation überführt. Jedes Volumen von 1 ml rekombinantem Baculovirus (bei der Passage 0) wurde zur Infektion eines 2×10^6 Sf9-Zellen in 5 ml Insektenmedium enthaltenden getrennten T25-Kolbens verwendet. Nach 5 Tagen Inkubation bei 27°C wurde das überstehende Medium von jeder der T25-Infektionen zur Beimpfung der Passage 1 gesammelt. Zwei der sieben rekombinanten baculoviralen Klone wurden dann für eine zweite Amplifikationsrunde ausgewählt, wobei 1 ml Passage-1-Stammlösung verwendet wurde, um 1×10^8 -Zellen in 100 ml Insektenmedium, geteilt in 2 T175-Kolben, zu infizieren. 48 Stunden nach der Infektion wurde das Passage-2-Medium aus jeder 100 ml-Präparation gesammelt und zur Titerbestimmung Plaque-getestet. Die Zellpellets aus der zweiten Amplifikationsrunde wurden durch Affinitätsbindung, wie nachstehend beschrieben, getestet, um die Expression des rekombinanten Rezeptors zu verifizieren. Dann wurde eine dritte Amplifikationsrunde unter Verwendung eines M.O.I. von 0,1 begonnen, um 1 Liter Sf9-Zellen zu infizieren. 48 Stunden nach der Infektion wurde das überstehende Medium gewonnen, um eine baculovirale Passage-3-Stammlösung zu erhalten, und das Zellpellet wurde hinsichtlich der Affinitätsbindung getestet. Der Titer der baculoviralen Passage-3-Stammlösung wurde durch den Plaquetest bestimmt, und es wurde ein M.O.I.- und Inkubationszeitverlaufsexperiment durchgeführt, um die Bedingungen für eine optimale Rezeptorexpression zu bestimmen. Die Ergebnisse des Rezeptoroptimierungsexperiments zeigen, dass ein M.O.I. von 0,1 und eine Inkubationszeit von 72 Stunden ideale Infektionsparameter waren, um eine optimale Y5-Rezeptorexpression in Infektionskulturen von Sf9-Zellen in 1 Liter zu erreichen.

[0181] In der logarithmischen Phase befindliche Sf9-Zellen, die mit einem rekombinanten Baculovirus infiziert waren, der den vorstehend mit hNPY5ΔY11C3/ΔY1CT bezeichneten humanen chimären NPY₅/NPY₁-NPY-Rezeptor codiert, wurden in Insektenmedium bei 27°C kultiviert. 72 Stunden nach der Infektion wurde eine Probe der Zellsuspension hinsichtlich der Vitalität durch Trypan-Blau-Farbausschluss analysiert, und die verbleibenden Sf9-Zellen wurden durch Zentrifugation (3000 UpM/10 min/4°C) gewonnen.

Beispiel 676

Test zur NPY5-Rezeptorbindungsaktivität

[0182] Dieses Beispiel veranschaulicht die Messung der Bindungsaktivität für repräsentative Verbindungen.

[0183] Die wie im Beispiel 675 beschriebenen, Baculovirus-infizierten Sf9-Zellen, die den rekombinanten humanen chimären NPY5/NPY1-Rezeptor exprimieren, werden bei 42 bis 48 Stunden gewonnen, wobei nach dieser Zeit Fraktionen von 500 ml Zellsuspension durch Zentrifugation pelletiert werden. Jedes Pellet wird in 30 ml Homogenisierungspuffer (10 mM HEPES, 250 mM Sucrose, 0,5 µg/ml Leupeptin, 3 µg/ml Aprotinin, 200 µM PMSF und 2,5 mM EDTA, pH 7,4) resuspendiert und unter Verwendung eines POLYTRON-Homogenisierungsgeräts (Einstellung 5 für 30 Sekunden) homogenisiert. Das Homogenat wird bei 4°C für 10 Minuten bei $536 \times g$ zentrifugiert, um die Zellkerne zu pelletieren. Der die isolierten Membranen enthaltende Überstand wird in ein sauberes Zentrifugenröhrchen abgegossen, im gleichen Puffer bei $48.000 \times g$ für 30 Minuten bei 4°C zentrifugiert und in 30 ml Homogenisierungspuffer resuspendiert. Dieser Schritt der Zentrifugation und Resuspension wird zweimal wiederholt. Das Endpellet wird in eiskaltem Dulbecco's PBS, enthaltend 5 mM EDTA, resuspendiert und in gefrorenen Aliquots bei –80°C gelagert. Die Proteinkonzentration der resultierenden Membranpräparation (P2-Präparation) wird unter Verwendung des Proteintests nach Bradford (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) gemessen. Anhand dieser Messung ergibt eine Zellkultur von 1 l 50–75 mg Gesamt-

membranprotein.

[0184] Gereinigte P2-Membranen werden aufgetaut, zentrifugiert und mit PBS durch Dounce-Homogenisierung (enger Stempel) in Bindungspuffer (50 mM Tris(HCl), 5 mM KCl, 120 mM NaCl, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 0,1% Rinderserumalbumin (BSA), pH 7,4) resuspendiert. Zur Kompetitionsanalyse werden Membranen (550 μg) in Polypropylen-Röhrchen, enthaltend 0,050 mM [^{125}I] PYY (aus Schwein) und 2 μl Testverbindung in DMSO (1 μM –4 μM Endkonzentration), gegeben. Für Sättigungsbindungsanalysen werden Membranen (5–50 μg) in Polypropylenröhrchen, enthaltend 0,010–0,500 nM [^{125}I] PYY (aus Schwein); New England Nuclear Corp., Boston, MA), gegeben. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 1 μM NPY (human; American Peptide Co., Sunnyvale, CA) bestimmt und macht weniger als 10% der Gesamtbindung aus. Nach einer Inkubation von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch schnelle Vakuumfiltration beendet. Die Proben werden über zuvor (vor der Verwendung in 1,0% Polyethylenimin für 2 Stunden) eingeweichte GF/C WHATMAN-Filter filtriert und zweimal mit 5 ml kaltem Bindungspuffer ohne BSA gewaschen. Eine verbleibende gebundene Radioaktivität wird durch Gammazählung gemessen. Die K_i und der Hill-Koeffizient („nH“) werden durch Anpassung der Hill-Gleichung an die gemessenen Werte mit Hilfe der SIGMAPLOT-Software (SPSS Inc., Chicago) bestimmt. Die Bindungsaffinität für die vorliegend bereitgestellten Verbindungen, ausgedrückt als K_i -Wert, liegt im Bereich von etwa 0,1 Nanomolar bis etwa 10 Mikromolar. Die aktivsten dieser Verbindungen weisen eine K_i von weniger als 100 Nanomolar auf.

Beispiel 677

Calcium-Mobilisierungstest zur Bestimmung der NPY5-Rezeptormodulation

[0185] Dieses Beispiel veranschaulicht einen repräsentativen Test zur Bestimmung der Wirkung von Verbindungen auf die NPY5-Rezeptorsignaltransduktion.

[0186] Stabil mit einem Expressionsvektor, der den chimären NNPY5/NPY1-Rezeptor codiert, transfizierte Bowes-Melanomzellen werden bei einer Dichte von 26.000 Zellen/Vertiefung in FALCON-Platten mit 96 Vertiefungen, schwarzen Wänden und klarem Boden (#3904, BECTON-DICKINSON, Franklin Lakes, NJ) ausplatziert und ungefähr für 24 Stunden bis zur Konfluenz wachengelassen. Das Kulturmedium wird aus der Platte mit 96 Vertiefungen entfernt, und in jede Vertiefung wird Calcium-empfindlicher Farbstoff Fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, OR) gegeben (Farbstofflösung: 1 mg FLUO-3 AM, 440 μl DMSO und 440 μl 20% Pluronic-säure in DMSO, 1:2 verdünnt, 50 μl verdünnte Lösung pro Vertiefung). Die Platten werden mit einer Aluminiumfolie bedeckt und bei 37°C für 1 bis 2 Stunden inkubiert. Nach der Inkubation wird die Farbstofflösung aus den Platten entfernt, die Zellen einmal in 100 μl KRH-Puffer (0,05 mM KCl, 0,115 M NaCl, 9,6 mM NaH_2PO_4 , 0,01 mM MgSO_4 , 25 mM HEPES, pH 7,4) zur Entfernung von überschüssigem Farbstoff gewaschen. Nach dem Waschen werden 80 μl KRH-Puffer mit Carbachol/Thomae (KRH-Puffer, enthaltend 1 mM Carbachol, 10 Mikromolar BIBP 3226 (Sigma RBI, St. Louis, MO)) in jede Vertiefung gegeben. Die Testplatten werden im Dunkeln für 20 Minuten inkubiert.

[0187] Zur Messung der Befähigung einer Testverbindung zur Wirkung als Antagonist der Antwort auf NPY von Zellen, die den NPY5-Rezeptor exprimieren, wird zunächst der EC_{50} -Wert von NPY bestimmt. Es werden zusätzliche 20 μl KRH/Thomae-Puffer und 1 μl DMSO in jede Vertiefung mit Zellen gegeben, die wie vorstehend hergestellt wurden. Durch das FLIPR-Instrument werden automatisch 100 μl humanes NPY in KRH/Thomae-Puffer in jede Vertiefung gegeben. Es wird eine 8-Punkt-Konzentrationsantwortkurve, mit NPY-Endkonzentrationen von 1 nM bis 3 μM verwendet, um den EC_{50} -Wert von NPY zu bestimmen.

[0188] Testverbindungen werden in 1 μl DMSO, verdünnt in 20 μl KRH-Puffer mit Carbachol/Thomae, gelöst und zu den wie vorstehend hergestellten Zellen gegeben. Die Platten mit 96 Vertiefungen, welche die hergestellten Zellen und Testverbindungen enthalten, werden im Dunkeln bei Raumtemperatur für 0,5 bis 6 Stunden inkubiert. Es ist wichtig, dass die Inkubation nicht für mehr als 6 Stunden durchgeführt wird. Direkt vor der Bestimmung der Fluoreszenzantwort werden durch das FLIPR-Instrument automatisch 100 μl humanes NPY, verdünnt in KRH/Thomae-Puffer, bis auf $2 \times \text{EC}_{50}$ in jede Vertiefung der Platte mit 96 Vertiefungen bis zu einem Probenendvolumen von 200 μl und einer NPY-Endkonzentration von EC_{50} gegeben. Die Endkonzentration der Testverbindungen in den Testvertiefungen beträgt zwischen 1 μM und 5 μM . Typischerweise zeigen Zellen, die einem EC_{50} von NPY ausgesetzt werden, eine Fluoreszenzantwort von etwa 10.000 relativen Fluoreszenzeinheiten. Antagonisten des NPY5-Rezeptors zeigen eine Antwort, die deutlich geringer ist als bei den Kontrollzellen, so dass p-Wert von $\leq 0,05$ resultiert, was durch den parametrischen Test der statistischen Signifikanz gemessen wird. Typischerweise vermindern Antagonisten des NPY5-Rezeptors die Fluoreszenzantwort im Vergleich zu Kontrollzellen um etwa 20%, vorzugsweise um etwa 50% und am meisten bevorzugt um mindes-

tens 80% im Vergleich zur passenden Kontrolle.

Beispiel 678

Antagonismus der durch das pankreatische Rinderpolypeptid induzierten Nahrungsaufnahme

[0189] Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung repräsentativer Verbindungen zur Verminderung der Nahrungsaufnahme.

[0190] Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Alter von 7 Wochen werden unter kontrollierter Temperatur ($23 \pm 3^\circ\text{C}$), Luftfeuchtigkeit ($55 \pm 15\%$) und Hell-Dunkel-Zyklen (7:00–19:00 Licht an) gehalten. Die Ratten werden einzeln unter Zugang zu Nahrung und Wasser ad libidum gehalten.

[0191] Die Ratten werden mit Natriumpentobarbital (50 mg/kg, i. p.) betäubt. Es wird eine permanente Führungskanüle aus rostfreiem Stahl zur intrazerebroventrikulären (ICV)-Injektion (Dicke 21, 10 mm lang) stereotaktisch in den rechten lateralen Ventrikel implantiert. Die verwendeten stereotaktischen Koordinaten sind wie folgt: 0,9 mm posterior und 1,2 mm lateral zum Bregma und 0,5 mm ventral zur Hirnoberfläche.

[0192] Die Tiere dürfen sich für mindestens 6 Tage postoperativ vor dem Start des Fütterungsexperiments erholen. Am Tag vor dem Experiment werden die Tiere zum Schein behandelt und erhalten eine Scheininjektion, und es wird die nächtliche Nahrungsaufnahme gemessen. Ratten, die mehr als 15 g in der Nacht vor dem Experiment fressen, werden für das BPP-Fütterungsantagonismusexperiment verwendet.

[0193] Testverbindungen werden in 0,5% Methylcellulose suspendiert und oral durch eine Schlundsonde verabreicht. Die Verabreichung der Testverbindungen beginnt üblicherweise um 10:00. Das Dosisvolumen beträgt etwa 5 ml/kg. Eine Stunde nach der Verabreichung der Testverbindung wird pankreatisches Rinderpolypeptid (engl. bovine pancreatic polypeptide, BPP) (Rinder-PP $5 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}/1 \text{ min}$) ICV über einen Injektionsapparat aus rostfreiem Stahl (Dicke 26), der durch einen Polyethylenschlauch mit einer 50 μl Mikrospritze von Hamilton verbunden ist, injiziert. Rinder-PP wird in 10 mM PBS, enthaltend 0,05% BSA, gelöst. Zwei Stunden nach der Injektion wird die Nahrungsaufnahme bei jeder Ratte gemessen.

[0194] Testverbindungen, welche die Nahrungsaufnahme 2 Stunden nach der Injektion im Vergleich zur Nahrungsaufnahme bei Kontrolltieren (Tiere, denen Rinder-PP, aber keine Testverbindung injiziert wird) vermindern, werden als Testverbindungen identifiziert, die als Antagonist der durch Rinder-PP injizierten Nahrungsaufnahme wirken.

Beispiel 679

Nahrungsentzugsmodell

[0195] Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung repräsentativer NPY5-Modulatoren zur Verminderung der Nahrungsaufnahme in einem Nahrungsentzugsmodell.

[0196] Es wurden experimentell unbehandelte und erfahrene männliche Sprague-Dawley-Ratten (Sasco, St. Louis, MO) mit einem Gewicht von 210 bis 300 g am Beginn des Experiments verwendet. Tiere werden zu dritt in Hängerkäfigen aus rostfreiem Stahl bei kontrollierter Temperatur ($22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) und Luftfeuchtigkeit (40–70% RH) in einem Tierhaus mit einem Tag-Nacht-Zyklus von 12:12 Stunden gehalten. Nahrung (Standardrattenfutter, PMI Feeds Inc., #5012) und Wasser sind ad libitum verfügbar.

[0197] Während der Haltung der Tiere in metabolischen Käfigen von Nalgene (Modell #650-0100) werden die Verbrauchsdaten gesammelt. Jeder Käfig besteht aus Bauteilen aus klarem Polymethylpenten (PMP), Polycarbonat (PC) oder rostfreiem Stahl (SS). Sämtliche Teile können zur schnellen und genauen Datenaufnahme und zur Säuberung auseinander genommen werden. Der gesamte zylindrische Käfig aus Kunststoff und SS ruht auf einer Basis aus SS und enthält ein Tier.

[0198] Das Tier befindet sich in dem runden oberen Kammernaufbau (PC) (2 cm hoch und 20 cm im Durchmesser) und bewegt sich auf einem Boden aus SS. Es sind zwei Bauteile an der oberen Kammer angebracht. Das erste Bauteil besteht aus einer Fütterungskammer aus SS (10 cm lang, 5 cm hoch und 5 cm breit) mit einem Fütterungseinschub, der am Boden angebracht ist. Der Fütterungseinschub enthält zwei Fächer: ein Nahrungslagerungsfach mit einer Kapazität von ungefähr 50 g pulverförmigem Rattenfutter und einem Nah-

rungsverlustfach. Das Tier gelangt zu dem pulverförmigen Futter über eine Öffnung im SS-Boden der Fütterungskammer. Der Boden der Fütterungskammer erlaubt keinen Zugang zur Nahrung, die in das Verlustfach gefallen ist. Das zweite Bauteil umfasst einen Wasserflaschenträger, eine PC-Wasserflasche (Kapazität 100 ml) und ein mit Messeinheiten versehenes Wasserverlustsammelröhrchen. Der Wasserflaschenträger trichtert jegliches verschüttetes Wasser in das Wasserverlustsammelröhrchen.

[0199] Die untere Kammer besteht aus einem PMP-Trennkonus, einem PMP-Sammeltrichter, einem PMP-Fluid(Urin)-Sammelröhrchen und einem PMP-Feststoff(Kot)-Sammelröhrchen. Der Trennkonus ist am oberen Ende des Sammeltrichters angebracht, der wiederum am Boden der oberen Kammer angebracht ist. Der Urin läuft aus dem Trennkonus auf die Wände des Sammeltrichters und in das Urinsammelröhrchen. Der Trennkonus trennt ebenfalls den Kot und trichtert ihn in das Kotsammelröhrchen. Der Nahrungsverbrauch, der Wasserverbrauch und das Körpergewicht werden mit einer tragbaren erweiterten Skala nach Ohaus ($\pm 0,1$ g Genauigkeit) gemessen.

[0200] Vor dem Tag der Testung wurden die Tiere an den Testapparat gewöhnt, indem jedes Tier in einen metabolischen Käfig für 1 Stunde gesetzt wurde. Am Tag des Experiments wurden die Tiere, denen die Nahrung während der vorhergehenden Nacht entzogen wurde, gewogen und in Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte unter Verwendung eines Quasi-Zufallsverfahrens unter Verwendung der Körpergewichte, um sicherzustellen, dass die Behandlungsgruppen ähnliche Körpergewichte aufwiesen. Den Tieren wurde dann entweder Vehikel (0,5% Methylcellulose, MC) oder NPY5-Modulator verabreicht. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Nahrungseinschub mit pulverisiertem Futter befüllt, die Wasserflasche befüllt, und die leeren Urin- und Kotsammelröhrchen wurden gewogen. 2 Stunden nach der Modulatorbehandlung wurde jedes Tier gewogen und in einen metabolischen Käfig gesetzt. Nach einer einstündigen Testsitzung wurden die Tiere entfernt und das Körpergewicht ermittelt. Dann wurden die Nahrungs- und Wasserbehälter gewogen und die Daten aufgenommen.

[0201] NPY5-Modulatoren (in 0,5% MC suspendiert) oder 0,5% MC werden oral (PO) unter Verwendung einer mit einer 3- oder 5-ml-Spritze verbundenen Schlundsonde bei einem Volumen von 10 ml/kg verabreicht. Jeder Modulator wurde als homogene Suspension durch Rühren und Ultraschall für mindestens 1 Stunde vor der Dosierung bereitgestellt.

[0202] Die Mittelwerte und Standardabweichungen (SEM) des Nahrungsverbrauchs, des Wasserverbrauchs und der Körpergewichtsänderung wurden dargestellt. Es wurde eine Einwegvarianzanalyse unter Verwendung von Systat (5.2.1) verwendet, um Gruppendifferenzen zu ermitteln. Ein signifikanter Effekt wurde derart definiert, dass ein p-Wert von $< 0,05$ vorliegt.

[0203] Es werden die folgenden Parameter definiert: Die Körpergewichtsänderung ist die Differenz zwischen dem Körpergewicht des Tiers unmittelbar vor dem Einsetzen in den metabolischen Käfig und seinem Körpergewicht am Ende der einstündigen Testsitzung. Der Nahrungsverbrauch ist die Differenz des Gewichts des Nahrungseinschubs vor dem Test und dem Gewicht nach der einstündigen Testsitzung. Der Wasserverbrauch ist die Differenz des Gewichts der Wasserflasche vor dem Test und dem Gewicht nach der einstündigen Testsitzung. Die wirksamsten Verbindungen der Erfindung vermindern signifikant die Nahrungsaufnahme und die Körpergewichtszunahme.

Beschreibung des Sequenzprotokolls

[0204] SEQ ID NO: 1 ist ein 5'-Primer für den humanen NPY5-Rezeptor.

[0205] SEQ ID NO: 2 ist ein 3'-Primer für den humanen NPY5-Rezeptor.

[0206] SEQ ID NO: 3 ist der humane NPY1-Rezeptor.

[0207] SEQ ID NO: 4 ist die NPY1-Aminosäuresequenz.

[0208] SEQ ID NO: 5 ist die mit hNPY5 Δ Y1IC3 bezeichnete chimäre DNA-Sequenz.

[0209] SEQ ID NO: 6 ist die Nukleotidsequenz des humanen NPY5-Rezeptors.

[0210] SEQ ID NO: 7 ist die Aminosäuresequenz des humanen NPY5-Rezeptors.

- [0211] SEQ ID NO: 8 sind die Nukleotide 903–964 des humanen NPY5-Rezeptors.
- [0212] SEQ ID NO: 9 sind die Aminosäuren 236–256 des humanen NPY5-Rezeptors.
- [0213] SEQ ID NO: 10 ist das HY1L3S-Sense-Oligo.
- [0214] SEQ ID NO: 11 ist das HY1L3AS-Antisense-Oligo.
- [0215] SEQ ID NO: 12 ist die mit hNPY5 Δ Y1CT bezeichnete chimäre DNA-Sequenz.
- [0216] SEQ ID NO: 13 ist der Primer HY1R1.
- [0217] SEQ ID NO: 14 ist der Primer HYSR1.
- [0218] SEQ ID NO: 15 ist der Vorwärtsprimer, der den Basen 527–551 des humanen Y5-Rezeptors entspricht.
- [0219] SEQ ID NO: 16 ist die mit hNPY5 Δ Y1IC3/ Δ Y1CT bezeichnete chimäre DNA-Sequenz.
- [0220] SEQ ID NO: 17 ist die Aminosäuresequenz des chimären Rezeptors hNPY5 Δ Y1IC3/ Δ Y1 CT.
- [0221] Aus der vorhergehenden Beschreibung ist ersichtlich, dass, obwohl spezifische Ausführungsformen der Erfindung vorliegend zum Zwecke der Veranschaulichung beschrieben worden sind, verschiedene Modifikationen bewerkstelligt werden können, ohne den Schutzbereich der Erfindung zu verlassen. Demgemäß ist die Erfindung außer durch die beigefügten Ansprüche nicht beschränkt.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Bakthavatchalam, Rajagopal
 Blum, Charles A
 Brielmann, Harry L
 Darrow, James W
 De Lombaert, Stephane
 Hutchison, Alan
 Tran, Jennifer
 Zheng, Xiaozhang
 Elliott, Richard L
 Hammond, Marlys

<120> Spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one und 3H-spiroisobenzofuran-1,4'-piperidine

<130> N00.2001

<150> US 60/254,990
 <151> 2000-12-12

<160> 17

<170> PatentIn Version 3.1

<210> 1
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> 5'-PRIMER HUMANER NPY5-REZEPTOR

<400> 1
ttttggttgc tgacaaatgt c 21

<210> 2
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> 3'-PRIMER HUMANER NPY5-REZEPTOR

<400> 2
ccttggtaaa cagtgagaat tattac 26

<210> 3
 <211> 1605
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 3
ccttctttaa tgaagcagga gcgaaaaaga caaatccaa agaggattgt tcagttcaag 60
ggaatgaaga attcagaata attttggtaa atggattcca atatggggaa taagaataag 120

```

ctgaacagtt gacctgcttt gaagaaacat actgtccatt tgtctaaaat aatctataac 180
aaccnaacca atcaaaatga attcaacatt attttcccag gttgaaaatc attcagtcga 240
ctctaatttc tcagagaaga atgcccagct tctggctttt gaaaatgatg attgtcatct 300
gcccttggcc atgatattta ccttagctct tgcttatgga gctgtgatca ttcttggtgt 360
ctctggaaac ctggcccttga tcataatcat cttgaaacaa aaggagatga gaantgttac 420
caacatectg attgtgaacc ttctctctc agacttgctt gttgccatca tgtgtctccc 480
ctttacattt gtctacacat taatggacca ctgggtcttt ggtgaggcga tgtgtaagtt 540
gaatectttt gtgcaatgtg tttcaatcac tgtgtccatt ttctctctgg ttctcattgc 600
tgtggaacga catcagctga taatcaaccc tcgagggtgg agaccaaata atagacatgc 660
ttatgtaggt attgctgtga tttgggtcct tgctgtggct tcttctttgc ctttctgat 720
ctaccaagta atgactgatg agcogttcca aaatgtaaca cttgatgcgt acaaagacaa 780
atacgtgtgc ttgatcaat ttccatcgga ctctcatagg ttgtcttata ccactctcct 840
cttggtgctg cagtattttg gtccactttg ttttatattt atttgcact tcaagatata 900
tatagccta aaaaggagaa acaacatgat ggacaagatg agagacaata agtacaggtc 960
cagtgaacc aaaagaatca atatcatgct gctctccatt gtggtagcat ttgcagtctg 1020
ctggctccct cttaccatct ttaacactgt gtttgattgg aatcatcaga tcattgctac 1080
ctgcaaccac aatctgttat tctgctctg ccacctcaca gcaatgatat ccacttgtgt 1140
caaccccata ttttatgggt tcctgaacaa aaacttccag agagacttgc agttcttctt 1200
caacttttgt gatttcgggt ctggggatga tgattatgaa acaatagcca tgtccacgat 1260
gcacacagat gtttccaaaa cttctttgaa gcaagcaagc ccagtgcgt ttaaaaaaat 1320
caacaacaat gatgataatg aaaaaatctg aaactactta tagcctatgg tcccggatga 1380
catctgttta aaaacaagca caacctgcaa catactttga ttacctgttc tcccaaggaa 1440
tggggttgaa atcatttgaa aatgactaag attttcttgt cttgcttttt actgcttttg 1500
ttgtagttgt cataattaca tttggaacaa aagggtgtggg ctttgggggc ttctggaaat 1560
agttttgacc agacatcttt gaagtgcctt ttgtgaattt accag 1605

```

<210> 4
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Met Asn Ser Thr Leu Phe Ser Gln Val Glu Asn His Ser Val His Ser
 1 5 10 15
 Asn Phe Ser Glu Lys Asn Ala Gln Leu Leu Ala Phe Glu Asn Asp Asp
 20 25 30
 Cys His Leu Pro Leu Ala Met Ile Phe Thr Leu Ala Leu Ala Tyr Gly
 35 40 45
 Ala Val Ile Ile Leu Gly Val Ser Gly Asn Leu Ala Leu Ile Ile Ile
 50 55 60
 Ile Leu Lys Gln Lys Glu Met Arg Asn Val Thr Asn Ile Leu Ile Val
 65 70 75 80
 Asn Leu Ser Phe Ser Asp Leu Leu Val Ala Ile Met Cys Leu Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Val Tyr Thr Leu Met Asp His Trp Val Phe Gly Glu Ala Met
 100 105 110
 Cys Lys Leu Asn Pro Phe Val Gln Cys Val Ser Ile Thr Val Ser Ile
 115 120 125

Phe Ser Leu Val Leu Ile Ala Val Glu Arg His Gln Leu Ile Ile Asn
 130 135 140
 Pro Arg Gly Trp Arg Pro Asn Asn Arg His Ala Tyr Val Gly Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Ile Trp Val Leu Ala Val Ala Ser Ser Leu Pro Phe Leu Ile Tyr
 165 170 175
 Gln Val Met Thr Asp Glu Pro Phe Gln Asn Val Thr Leu Asp Ala Tyr
 180 185 190
 Lys Asp Lys Tyr Val Cys Phe Asp Gln Phe Pro Ser Asp Ser His Arg
 195 200 205
 Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Leu Leu Val Leu Gln Tyr Phe Gly Pro Leu
 210 215 220
 Cys Phe Ile Phe Ile Cys Tyr Phe Lys Ile Tyr Ile Arg Leu Lys Arg
 225 230 235 240
 Arg Asn Asn Met Met Asp Lys Met Arg Asp Asn Lys Tyr Arg Ser Ser
 245 250 255
 Glu Thr Lys Arg Ile Asn Ile Met Leu Leu Ser Ile Val Val Ala Phe
 260 265 270
 Ala Val Cys Trp Leu Pro Leu Thr Ile Phe Asn Thr Val Phe Asp Trp
 " 275 280 285
 Asn His Gln Ile Ile Ala Thr Cys Asn His Asn Leu Leu Phe Leu Leu
 290 295 300
 Cys His Leu Thr Ala Met Ile Ser Thr Cys Val Asn Pro Ile Phe Tyr
 305 310 315 320
 Gly Phe Leu Asn Lys Asn Phe Gln Arg Asp Leu Gln Phe Phe Phe Asn
 325 330 335
 Phe Cys Asp Phe Arg Ser Arg Asp Asp Asp Tyr Glu Thr Ile Ala Met
 340 345 350
 Ser Thr Met His Thr Asp Val Ser Lys Thr Ser Leu Lys Gln Ala Ser
 355 360 365
 Pro Val Ala Phe Lys Lys Ile Asn Asn Asn Asp Asp Asn Glu Lys Ile
 370 375 380

<210> 5
 <211> 1069
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Y5/Y1-CHIMÄRE

<400> 5

ttttggttgc	tgacaaatgt	ctttttatcc	caagcaggac	tataaatatgg	atttagagct	60
cgacgagtat	tataacaaga	cacttgccac	agagaataat	actgctgcca	ctcggaattc	120
tgatttccca	gtctgggatg	actataaaag	cagtgtagat	gacttacagt	atcttctgat	180
tgggtctctat	acatttgtaa	gtcttcttgg	ctttatgggg	aatctactta	ttttaatggc	240
tctcatgaaa	aagcgtaatc	agaagactac	ggtaaacttc	ctcataggca	atctggcctt	300
ttctgatatc	ttggttgtgc	tgttttgctc	acctttcaca	ctgacgtctg	tcttgctgga	360
tcagtggatg	tttggc aaag	tcattgtgcc	tattatgcct	tttcttcaat	gtgtgtcagt	420
tttggtttca	actttaattt	taatatcaat	tgccattgtc	aggtatcata	tgataaaaca	480
tcccatatct	aataatttaa	cagcaaacca	tggctacttt	ctgatagcta	ctgtctggac	540
actaggtttt	gccatctgtt	ctcccccttc	agtgtttcac	agtcttgtgg	aacttcaaga	600
aacatttggg	tcagcattgc	tgagcagcag	gtattttatgt	gttgagtcac	ggccatctga	660
ttcatacaga	attgccttta	ctatctcttt	attgctagtt	cagtatatcc	tgcccttagt	720
ttgtcttact	gtaagtcata	caagtgtctg	catagcccta	aaaaggagaa	acaacatgat	780
ggacaagatg	agagacaata	agtacagggt	cagtagatct	cgaagtgttt	tctacagact	840
gaccatactg	atattagtat	ttgtctgttag	ttggatgcc	ctacaccttt	tccatgtggt	900
aactgatttt	aatgacaatc	ttatttcaaa	taggcatttc	aagttggtgt	attgcatttg	960
tcatttgttg	ggcatgatgt	cctgttgtct	taatccaatt	ctatatgggt	ttcttaataa	1020
tgggattaaa	gtgattttag	tgtcccttat	acactgtctt	catatgtaa		1069

<210> 6
 <211> 1406
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 6

ttttggttgc	tgacaaatgt	ctttttatcc	caagcaggac	tataaatatgg	atttagagct	60
cgacgagtat	tataacaaga	cacttgccac	agagaataat	actgctgcca	ctcggaattc	120
tgatttccca	gtctgggatg	actataaaag	cagtgtagat	gacttacagt	atcttctgat	180
tgggtctctat	acatttgtaa	gtcttcttgg	ctttatgggg	aatctactta	ttttaatggc	240
tctcatgaaa	aagcgtaatc	agaagactac	ggtaaacttc	ctcataggca	atctggcctt	300
ttctgatatc	ttggttgtgc	tgttttgctc	acctttcaca	ctgacgtctg	tcttgctgga	360
tcagtggatg	tttggc aaag	tcattgtgcc	tattatgcct	tttcttcaat	gtgtgtcagt	420
tttggtttca	actttaattt	taatatcaat	tgccattgtc	aggtatcata	tgataaaaca	480
tcccatatct	aataatttaa	cagcaaacca	tggctacttt	ctgatagcta	ctgtctggac	540
actaggtttt	gccatctgtt	ctcccccttc	agtgtttcac	agtcttgtgg	aacttcaaga	600
aacatttggg	tcagcattgc	tgagcagcag	gtattttatgt	gttgagtcac	ggccatctga	660
ttcatacaga	attgccttta	ctatctcttt	attgctagtt	cagtatatcc	tgcccttagt	720
ttgtcttact	gtaagtcata	caagtgtctg	cagaagtata	agctgtggat	tgtccaacaa	780
agaaaacaga	cttgaagaaa	atgagatgat	caacttaact	cttcatccat	ccaaaaagag	840
tgggcctcag	gtgaaactct	ctggcagcca	taaatggagt	tattcattca	tcaaaaaaca	900
cagaagaaga	tatagcaaga	agacagcatg	tgtgttacct	gctccagaaa	gaccttctca	960
agagaaccac	tccagaatac	ttccagaaaa	ctttggctct	gtaagaagtc	agctctcttc	1020
atccagtaag	ttcataccag	gggtccccac	ttgctttgag	ataaaacctg	aagaaaattc	1080
agatgttcat	gaattgagag	taaaacgttc	tgttacaaga	ataaaaaaga	gatctcgaag	1140
tgttttctac	agactgacca	tactgatatt	agtatttgc	gttagttgga	tgccactaca	1200
ccttttccat	gtggttaactg	attttaatga	caatcttatt	tcaaataggc	atttcaagtt	1260
ggtgtattgc	atttgtcatt	tgttgggcac	gatgtcctgt	tgtcttaatc	caattctata	1320
tgggtttctt	aataatggga	ttaaagctga	tttagtgtcc	cttatacact	gtcttcatat	1380
gtaataattc	tcactgttta	ccaagg				1406

<210> 7
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400>

7

```

Met Ser Phe Tyr Ser Lys Gln Asp Tyr Asn Met Asp Leu Glu Leu Asp
1          5          10          15

Glu Tyr Tyr Asn Lys Thr Leu Ala Thr Glu Asn Asn Thr Ala Ala Thr
20          25          30

Arg Asn Ser Asp Phe Pro Val Trp Asp Asp Tyr Lys Ser Ser Val Asp
35          40          45

Asp Leu Gln Tyr Phe Leu Ile Gly Leu Tyr Thr Phe Val Ser Leu Leu
50          55          60

Gly Phe Met Gly Asn Leu Leu Ile Leu Met Ala Leu Met Lys Lys Arg
65          70          75          80

Asn Gln Lys Thr Thr Val Asn Phe Leu Ile Gly Asn Leu Ala Phe Ser
85          90          95

Asp Ile Leu Val Val Leu Phe Cys Ser Pro Phe Thr Leu Thr Ser Val
100         105         110

Leu Leu Asp Gln Trp Met Phe Gly Lys Val Met Cys His Ile Met Pro
115         120         125

Phe Leu Gln Cys Val Ser Val Leu Val Ser Thr Leu Ile Leu Ile Ser
130         135         140

Ile Ala Ile Val Arg Tyr His Met Ile Lys His Pro Ile Ser Asn Asn
145         150         155         160

Leu Thr Ala Asn His Gly Tyr Phe Leu Ile Ala Thr Val Trp Thr Leu
165         170         175

Gly Phe Ala Ile Cys Ser Pro Leu Pro Val Phe His Ser Leu Val Glu
180         185         190

Leu Gln Glu Thr Phe Gly Ser Ala Leu Leu Ser Ser Arg Tyr Leu Cys
195         200         205

Val Glu Ser Trp Pro Ser Asp Ser Tyr Arg Ile Ala Phe Thr Ile Ser
210         215         220

Leu Leu Leu Val Gln Tyr Ile Leu Pro Leu Val Cys Leu Thr Val Ser
225         230         235         240

His Thr Ser Val Cys Arg Ser Ile Ser Cys Gly Leu Ser Asn Lys Glu
245         250         255

Asn Arg Leu Glu Glu Asn Glu Met Ile Asn Leu Thr Leu His Pro Ser
260         265         270

Lys Lys Ser Gly Pro Gln Val Lys Leu Ser Gly Ser His Lys Trp Ser
275         280         285

```

Tyr Ser Phe Ile Lys Lys His Arg Arg Arg Tyr Ser Lys Lys Thr Ala
 290 295 300
 Cys Val Leu Pro Ala Pro Glu Arg Pro Ser Gln Glu Asn His Ser Arg
 305 310 315 320
 Ile Leu Pro Glu Asn Phe Gly Ser Val Arg Ser Gln Leu Ser Ser Ser
 325 330 335
 Ser Lys Phe Ile Pro Gly Val Pro Thr Cys Phe Glu Ile Lys Pro Glu
 340 345 350
 Glu Asn Ser Asp Val His Glu Leu Arg Val Lys Arg Ser Val Thr Arg
 355 360 365
 Ile Lys Lys Arg Ser Arg Ser Val Phe Tyr Arg Leu Thr Ile Leu Ile
 370 375 380
 Leu Val Phe Ala Val Ser Trp Met Pro Leu His Leu Phe His Val Val
 385 390 395 400
 Thr Asp Phe Asn Asp Asn Leu Ile Ser Asn Arg His Phe Lys Leu Val
 405 410 415
 Tyr Cys Ile Cys His Leu Leu Gly Met Met Ser Cys Cys Leu Asn Pro
 420 425 430
 Ile Leu Tyr Gly Phe Leu Asn Asn Gly Ile Lys Ala Asp Leu Val Ser
 435 440 445
 Leu Ile His Cys Leu His Met
 450 455

<210> 8
 <211> 62
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> HUMANER NPY5 NUKLEOTIDE 903-964

<400> 8
 tacgcctaaa aaggagaaac aacatgatgg acaagatgag agacaataag tacaggtcca 60
 gt 62

<210> 9
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> HUMANER NPY5 AMINOSÄUREN 236-256

<400> 9
 Ile Arg Leu Lys Arg Arg Asn Asn Met Met Asp Lys Met Arg Asp Asn
 1 5 10 15
 Lys Tyr Arg Ser Ser
 20

<210> 10
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> CHIMÄRER Y1/Y5 PRIMER

<400> 10
tacgcctaaa aaggagaaac aacatgatgg acaagatgag agacaataag tacagggtcca 60
gta 63

<210> 11
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> CHEMERER Y1/Y5 PRIMER

<400> 11
gatctactgg acctgtactt attgtctctc atcttgtcca tcatgttggt tctccttttt 60
aggcgtatgc a 71

<210> 12
 <211> 1500
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Y1/Y5-CHIMÄRE

<400> 12
atgtcttttt attccaagca ggactataat atggatttag agctcgacga gtattataac 60
aagacacttg ccacagagaa taatactgct gccactcgga attctgattt cccagtctgg 120
gatgactata aaagcagtgt agatgactta cagtattttc tgattgggct ctatacattt 180
gtaagtcttc ttggctttat ggggaatcta cttattttta tggctctcat gaaaaagcgt 240
aatcagaaga ctacggtaaa cttctcata ggcaatctgg ctttctctga tatcttggtt 300
gtgctgtttt gtcacacctt cacactgacg tctgtcttgc tggatcagtg gatgtttggc 360
aaagtcatgt gccatattat gccttttctt caatgtgtgt cagttttggg ttcaacttta 420
attttaatat caattgccat tgtcagggtat catatgataa aacatcccat atctaataat 480
ttaacagcaa accatggcta ctttctgata gctactgtct ggacactagg ttttgccatc 540
tggtctcccc ttccagtgtt tcacagtctt gtggaacttc aagaaacatt tggttcagca 600
ttgctgagca gcaggatatt atgtgttgag tcatggccat ctgattcata cagaattgcc 660
tttactatct ctttattgct agttcagtat attctgccct tagtttgtct tactgtaagt 720
catacaagtg tctgcagaag tataagctgt ggattgtcca acaaagaaaa cagacttgaa 780
gaaaatgaga tgatcaactt aactcttcat ccattcaaaa agagtgggcc tcagggtgaa 840
ctctctggca gccataaatg gagttattca ttcatcaaaa aacacagaag aagatatagc 900
aagaagacag catgtgtgtt acctgctcca gaaagacctt ctcaagagaa ccactccaga 960
atacttccag aaaacttttg ctctgtaaga agtcagctct cttcatccag taagtccata 1020
ccaggggtcc ccacttgctt tgagataaaa cctgaagaaa attcagatgt tcatgaattg 1080
agagtaaaac gttctgttac aagaataaaa aagagatctc gaagtgtttt ctacagactg 1140
accatactga tattagtatt tgctgttagt tggatgccac tacacctttt ccattgtggt 1200
actgatttta atgacaatct tatttcaaat aggcatttca agttgggtga ttgcatttgt 1260
catttgttgg gcattgtgct ctgttgcctt aatccaattc tatatgggtt tcttaataat 1320
ggaattcaga gagacttgca gttcttcttc aacttttgtg atttccggtc tcgggatgat 1380
gattatgaaa caatagccat gtccacgatg cacacagatg ttcccaaac ttctttgaag 1440
caagcaagcc cagtcgcatt taaaaaatc aacaacaatg atgataatga aaaaatctga 1500

<210> 13
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> R1-MUTAGENESEPRIMER

<400> 13
gaacaaaaga attcagagag acttgcagtt c 31

<210> 14
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> R1-MUTAGENESEPRIMER

<400> 14
cagcttgaat tccattatta agaaaccc 28

<210> 15
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> HUMANER NPY5-PRIMER

<400> 15
gctactgtct ggacactagg ttttg 25

<210> 16
 <211> 1201
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Y5/Y1-CHIMÄRE

<400> 16

```

ttttggttgc tgacaaatgt ctttttattc caagcaggac tataatatgg atttagagct 60
cgacgagtat tataacaaga cacttgccac agagaataat actgctgcca ctcggaattc 120
tgatttccca gtctgggatg actataaaag cagtgtagat gacttacagt attttctgat 180
tgggctctat acatttgtaa gtcttcttgg ctttatggg aatctactta ttttaatggc 240
tctcatgaaa aagcgtaatc agaagactac ggtaaacttc ctcataggca atctggcctt 300
ttctgatata ttggttgtgc tgttttgctc acctttcaca ctgacgtctg tcttgctgga 360
tcagtggatg tttggcaaag tcatgtgcca tattatgcct tttcttcaat gtgtgtcagt 420
tttgggttca actttaattt taatatcaat tgccattgtc aggtatcata tgataaaaca 480
tcccatatct aataatttaa cagcaaacca tggctacttt ctgatagcta ctgtctggac 540
actaggtttt gccatctgtt ctccccttcc agtgtttcac agtcttgtgg aacttcaaga 600
aacatttggt tcagcattgc tgagcagcag gtatttatgt gttgagtcac ggccatctga 660
ttcatacaga attgccttta ctatctcttt attgctagtt cagtatatcc tgcccttagt 720
ttgtcttact gtaagtcata caagtgtctg catacgccta aaaaggagaa acaacatgat 780
ggacaagatg agagacaata agtacaggtc cagtagatct cgaagtgttt tctacagact 840
gaccatactg atattagtat ttgctgttag ttggatgcca ctacaccttt tccatgtggt 900
aactgatatt aatgacaatc ttatttcaaa taggcatttc aagttggtgt attgcatttg 960
tcatttggtg ggcagatgtt cctgttgcct taatccaatt ctatatgggt ttcttaataa 1020
tggaattcag agagacttgc agttcttctt caacttttgt gatttccggg ctcgggatga 1080
tgattatgaa acaatagecca tgtccacgat gcacacagat gtttccaaaa cttctttgaa 1140
gcaagcaagc ccagtcgcat ttaaaaaaat caacaacaat gatgataatg aaaaaatctg 1200
a 1201

```

<210> 17
 <211> 394
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

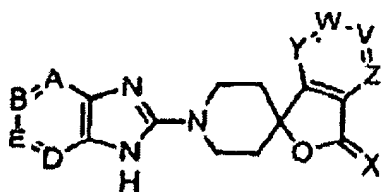
<220>
 <223> Y5/Y1-CHIMÄRE

<400> 17
 Met Ser Phe Tyr Ser Lys Gln Asp Tyr Asn Met Asp Leu Glu Leu Asp
 1 5 10 15
 Glu Tyr Tyr Asn Lys Thr Leu Ala Thr Glu Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 20 25 30
 Arg Asn Ser Asp Phe Pro Val Trp Asp Asp Tyr Lys Ser Ser Val Asp
 35 40 45
 Asp Leu Gln Tyr Phe Leu Ile Gly Leu Tyr Thr Phe Val Ser Leu Leu
 50 55 60
 Gly Phe Met Gly Asn Leu Leu Ile Leu Met Ala Leu Met Lys Lys Arg
 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Thr Thr Val Asn Phe Leu Ile Gly Asn Leu Ala Phe Ser
 85 90 95
 Asp Ile Leu Val Val Leu Phe Cys Ser Pro Phe Thr Leu Thr Ser Val
 100 105 110
 Leu Leu Asp Gln Trp Met Phe Gly Lys Val Met Cys His Ile Met Pro
 115 120 125

Phe Leu Gln Cys Val Ser Val Leu Val Ser Thr Leu Ile Leu Ile Ser
 130 135 140
 Ile Ala Ile Val Arg Tyr His Met Ile Lys His Pro Ile Ser Asn Asn
 145 150 155 160
 Leu Thr Ala Asn His Gly Tyr Phe Leu Ile Ala Thr Val Trp Thr Leu
 165 170 175
 Gly Phe Ala Ile Cys Ser Pro Leu Pro Val Phe His Ser Leu Val Glu
 180 185 190
 Leu Gln Glu Thr Phe Gly Ser Ala Leu Leu Ser Ser Arg Tyr Leu Cys
 195 200 205
 Val Glu Ser Trp Pro Ser Asp Ser Tyr Arg Ile Ala Phe Thr Ile Ser
 210 215 220
 Leu Leu Leu Val Gln Tyr Ile Leu Pro Leu Val Cys Leu Thr Val Ser
 225 230 235 240
 His Thr Ser Val Cys Ile Arg Leu Lys Arg Arg Asn Asn Met Met Asp
 245 250 255
 Lys Met Arg Asp Asn Lys Tyr Arg Ser Ser Arg Ser Arg Ser Val Phe
 260 265 270
 Tyr Arg Leu Thr Ile Leu Ile Leu Val Phe Ala Val Ser Trp Met Pro
 275 280 285
 Leu His Leu Phe His Val Val Thr Asp Phe Asn Asp Asn Leu Ile Ser
 290 295 300
 Asn Arg His Phe Lys Leu Val Tyr Cys Ile Cys His Leu Leu Gly Met
 305 310 315 320
 Met Ser Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Gly Phe Leu Asn Asn Gly
 325 330 335
 Ile Gln Arg Asp Leu Gln Phe Phe Phe Asn Phe Cys Asp Phe Arg Ser
 340 345 350
 Arg Asp Asp Asp Tyr Glu Thr Ile Ala Met Ser Thr Met His Thr Asp
 355 360 365
 Val Ser Lys Thr Ser Leu Lys Gln Ala Ser Pro Val Ala Phe Lys Lys
 370 375 380
 Ile Asn Asn Asn Asp Asp Asn Glu Lys Ile
 385 390

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



Formel I

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Pro-Pharmakon davon, wobei: X Sauerstoff oder H₂ ist, A, D, V, W, Y und Z unabhängig voneinander CR₁ sind

B N oder CR₂ ist,

E N oder CR₃ ist,

R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus

(i) Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂ und -COOH und

(ii) L-R_A-Q-G ausgewählt ist, wobei

L eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_BS(O)_n- oder -S(O)_nNR_B- ist, n bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt ist,

R_A (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkenyl, (C₃-C₈)Cycloalkynyl oder (C₃-C₈)Heterocycloalkyl ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind,

Q eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_B-, -NR_B-, -C(=O)NHR_B-, -NHR_BC(=O)-, -NR_BS(O)_n- oder -S(O)_nNR_B- ist,

R_B bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl und (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl ausgewählt ist und

G Wasserstoff oder

(C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₈)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -NH(C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)₂, -NHC(=O)(C₁-C₈)alkyl, -N(C₁-C₈)alkylC(=O)(alkyl), -NHS(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_sNH(C₁-C₈)alkyl und -S(O)_sN((C₁-C₈)alkyl)₂, wobei s 0, 1 oder 2 ist, ausgewählt sind,

R₂ und R₃ bei jedem Auftreten unabhängig voneinander aus

(i) Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, -C(=O)NH₂ und -COOH und

(ii) T-R_C-U-M ausgewählt sind, wobei

T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -NR_D-, -C(=O)NHR_D-, -NHR_DC(=O)-, -NR_DS(O)_n- oder -S(O)_nNR_D- ist,

n bei jedem Auftreten unabhängig aus 0, 1 oder 2 ausgewählt ist,

R_C (C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind,

U eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_D-, -NR_D-, -C(=O)NHR_D-, -NHR_DC(=O)-, -NR_DS(O)_n- oder -S(O)_nNR_D- ist,

R_D bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl, (C₃-C₈)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl und (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₈)cycloalkyl ausgewählt ist und

M Wasserstoff oder

(C₁-C₈)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₈)Alkyl, Halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)Alkoxy, -NH(C₁-C₈)alkyl, -N((C₁-C₈)alkyl)₂, -NHC(=O)(C₁-C₈)alkyl, -N(C₁-C₈)alkylC(=O)(alkyl), -NHS(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_s(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_sNH(C₁-C₈)alkyl und -S(O)_sN((C₁-C₈)alkyl)₂, wobei s 0, 1 oder 2 ist, ausgewählt sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y und Z beide CH sind, und V und W beide CR₁ sind.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei V, W, Y und Z alle CH sind.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei A und D jeweils unabhängig voneinander aus CH und C-Halogen ausgewählt sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei A und D beide CR₁ sind, B CR₂ ist, und E CR₃ ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)Alkoxy, substituiert mit Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)alkylamino oder (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₃-C₇)Cycloalkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₃-C₇)Cycloalkynyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, Halo(C₁-C₆)alkoxy, Mono- und Di-(C₁-C₆)alkylamino, Amino(C₁-C₆)alkyl und Mono- und Di-(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl ausgewählt ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei

T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_n- oder -NR_D- ist,

U eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_n-, -CHR_D- oder -NR_D- ist, und

M Wasserstoff oder

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische

Gruppe ist, von denen jedes) ggf. unabhängig voneinander mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, -NH(C₁-C₆)alkyl und -N((C₁-C₆)alkyl)₂ ausgewählt sind.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und Difluormethoxy ausgewählt ist.

9. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₂ und R₃ unabhängig voneinander aus

(i) Wasserstoff und Halogen und

(ii) T-T_C ausgewählt sind, wobei T eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O- oder -S(O)₂- ist, und R_C (C₁-C₆)Alkyl oder ein 5- bis 6-gliedriger carbocyclischer oder heterocyclischer Ring ist, von denen jedes/jeder ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxyl, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)Alkyl und Halo(C₁-C₆)alkyl ausgewählt sind.

10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q eine Bindung, -O- oder -NR_B- ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei G Wasserstoff oder (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl oder (C₅-C₇)Heterocycloalkyl ist, von denen jedes ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, (C₁-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halogen, Amino, Cyano und Nitro ausgewählt sind.

12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R_D bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl und (C₅-C₇)Cycloalkyl ausgewählt ist,

U eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -CHR_D- oder -NR_D- ist, und

M Wasserstoff oder

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl oder eine 3- bis 10-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Gruppe ist, von denen jede(s) ggf. mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind.

13. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

L eine Bindung, -O-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O- oder -NR_B- ist,

R_B Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl oder (C₃-C₈)Cycloalkyl ist,

Q eine Bindung ist, und

G Wasserstoff ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_C aus Phenyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperadinyl, Piperazinyl und Morpholinyl ausgewählt ist, von denen jedes mit 0 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind.

15. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₂ und R₃ bei jedem Auftreten unabhängig voneinander aus

(i) Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluorsulfonyl, Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Haloalkyl und -COOH und

(ii) Benzoyl, Benzhydryl, Phenoxy, Benzyloxy, Phenyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl ausgewählt sind, von denen jedes mit 0 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, Amino, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind.

16. Verbindung nach Anspruch 6, wobei

R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt ist,

R₂ aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt ist, und

R₃ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und (C₁-C₆)Alkyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)Alkanoyloxy, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)Carbamat, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzoyl ausgewählt ist, von denen jedes

ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind.

17. Verbindung nach Anspruch 6, wobei

R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt ist,

R₂ aus Hydroxy, Halogen, Cyano und (C₁-C₆)Alkyl, (C₅-C₇)Cycloalkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)Alkanoyloxy, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)Carbamat, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzoyloxy und Benzoyl ausgewählt ist, wobei jedes ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt sind, und

R₃ aus Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy und Halo(C₁-C₆)alkoxy ausgewählt ist.

18. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

V, W, Y und Z alle CR₁ sind und R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl und (C₁-C₆)Alkoxy ausgewählt ist,

A und D CR₁ sind, wobei R₁ bei jedem Auftreten unabhängig aus Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)Alkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl und (C₁-C₆)Alkoxy ausgewählt ist, und B und E CR₂ bzw. CR₃ sind, wobei R₂ und R₃ unabhängig voneinander aus

(i) Wasserstoff, Halogen und Cyano und

(ii) (C₁-C₆)Alkyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, Halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxy, Halo(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)Alkanoyl, (C₁-C₆)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)Alkylsulfonyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Triazolyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzoyloxy und Benzoyl ausgewählt sind, wobei jedes ggf. mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus Halogen und (C₁-C₆)Alkyl ausgewählt sind.

19. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung aus

1'-(6-Trifluormethyl-3-H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(7-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(1H-Benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-n-Propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Cyano-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Acetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Carboxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-methylester,
 1'-(5'-Pyrazin-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5'-Pyridin-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Trifluormethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 6-Brom-7-Chlor-2-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-3H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 1'-(5-Fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Methylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Oxazol-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Trifluormethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5,7-Dichlor-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Trifluormethylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 1'-(5-Ethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on,
 5-Chlor-2-(spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on-3H-imidazo[4,5-b]pyridin und
 1'-(6-Iod-1H-chinazolin-4-on-2-yl)-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on ausgewählt ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung eine K_i von 1 Mikromolar oder weniger in einem

NPY5-Rezeptorligandenbindungstest aufweist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung eine K_i von 100 Nanomolar oder weniger in einem NPY5-Rezeptorligandenbindungstest aufweist.

22. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung eine K_i von 10 Nanomolar oder weniger in einem NPY5-Rezeptorligandenbindungstest aufweist.

23. NPY5-Rezeptormodulator, der eine Verbindung nach Anspruch 1 umfasst.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem physiologisch verträglichen Träger oder Hilfsstoff.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 24, wobei die Zusammensetzung als injizierbares Fluid, Aerosol, Creme, Gel, Tablette, Kapsel, Sirup oder transdermales Pflaster formuliert ist.

26. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer mit einer NPY5-Rezeptoraktivierung zusammenhängenden Erkrankung oder Störung.

27. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Essstörung, einer psychiatrischen Störung, einer kardiovaskulären Störung oder Diabetes.

28. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Medikaments, wobei das Medikament zur oralen Verabreichung formuliert ist.

29. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Medikaments, wobei das Medikament zur intranasalen, intravenösen oder topischen Verabreichung formuliert ist.

30. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung radiomarkiert ist.

31. Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins oder der Abwesenheit eines NPY5-Rezeptors in einer Probe, umfassend die Schritte:

- (a) In-Kontakt-Bringen einer Probe mit einem Mittel, das eine Verbindung nach Anspruch 1 umfasst, unter Bedingungen, welche die Bindung des Mittels an den NPY5-Rezeptor erlauben und
- (b) Detektieren einer an den NPY5-Rezeptor gebundenen Menge des Mittels, und davon ausgehend Bestimmen des Vorhandenseins oder der Abwesenheit des NPY5-Rezeptors in der Probe.

32. Verfahren nach Anspruch 31, wobei das Mittel eine radiomarkierte Verbindung ist, und wobei der Schritt der Detektion die Schritte

- (i) Trennen des ungebundenen Mittels vom gebundenen Mittel und
- (ii) Detektieren der Gegenwart oder Abwesenheit von gebundenem Mittel in der Probe umfasst.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei der Schritt der Detektion unter Verwendung der Radiographie erreicht wird.

34. Verfahren zur Modulation der Bindung von NPY an den NPY5-Rezeptor in vitro, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen des NPY5-Rezeptors mit einer Verbindung nach Anspruch 1 unter Bedingungen und in einer Menge umfasst, die ausreichen, um die NPY-Bindung an den NPY5-Rezeptor nachweisbar zu modulieren.

35. Verfahren zur Modulation der Bindung von NPY an den NPY5-Rezeptor in vitro, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen von den NPY5-Rezeptor exprimierenden Zellen mit einer Verbindung nach Anspruch 1 in einer Menge umfasst, die ausreicht, um die NPY-Bindung an Zellen, die einen klonierten NPY5-Rezeptor in vitro exprimieren, zu modulieren.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen