



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102272103 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 21

(21) 申请号 200980153418. 3

C07D 401/04(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 10. 26

C07D 401/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/14(2006. 01)

61/197789 2008. 10. 30 US

C07D 417/14(2006. 01)

61/180574 2009. 05. 22 US

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

W0 2008/108991 A1 , 2008. 09. 12, 第
15-18, 28-40 页, 权利要求 1.

2011. 06. 30

W0 2009/020642 A1 , 2009. 02. 12, 第

(86) PCT国际申请的申请数据

23-26, 42-77 页, 权利要求 1.

PCT/US2009/061987 2009. 10. 26

审查员 陈曦

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/051236 EN 2010. 05. 06

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J. M. 伯格曼 P. J. 科尔曼

M. C. 马特恩 S. P. 默瑟 T. S. 里格

A. J. 勒克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 刘健

(51) Int. Cl.

C07D 213/81(2006. 01)

权利要求书1页 说明书42页

(54) 发明名称

异烟酰胺食欲素受体拮抗剂

(57) 摘要

本发明涉及异烟酰胺化合物, 其为食欲素受体的拮抗剂, 并且用于治疗或预防与食欲素受体有关的神经性和精神性障碍和疾病。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物和组合物在预防或治疗与食欲素受体有关的这类疾病中的用途。

1. 化合物, 其是 N-[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺;
或其药学上可接受的盐。
2. 药物组合物, 其包含惰性载体和权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

异烟酰胺食欲素受体拮抗剂

背景技术

[0001] 食欲素类化合物 (orexins) (下丘泌素类化合物) 包括两种在下丘脑中产生的神经肽: 食欲素 A (OX-A) (一种 33 个氨基酸的肽) 和食欲素 B (OX-B) (一种 28 个氨基酸的肽) (Sakurai T. 等, Cell, 1998, 92, 573-585)。人们发现食欲素类化合物刺激大鼠中的食物消耗, 表明这些肽作为调节剂在调节摄食行为的中枢反馈机制中发挥生理学作用 (Sakurai T. 等, Cell, 1998, 92, 573-585)。食欲素类化合物调节睡眠和觉醒状态, 这可能为发作性睡眠或失眠症患者开辟了新的治疗途径 (Chemelli R. M. 等, Cell, 1999, 98, 437-451)。还已经表明食欲素类化合物在唤醒、报酬 (reward)、学习和记忆中发挥作用 (Harris, 等, Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577)。两种食欲素受体已经被克隆并在哺乳动物中被表征。它们属于 G-蛋白偶联受体超家族 (Sakurai T. 等, Cell, 1998, 92, 573-585): 食欲素-1 受体 (OX 或 OX1R) 对 OX-A 是选择性的, 而食欲素-2 受体 (OX2 或 OX2R) 能够结合 OX-A 以及 OX-B。假定食欲素类化合物参与的生理学作用被认为是通过作为食欲素受体两个亚型的 OX 1 受体和 OX 2 受体其中之一或二者进行表达的。

发明内容

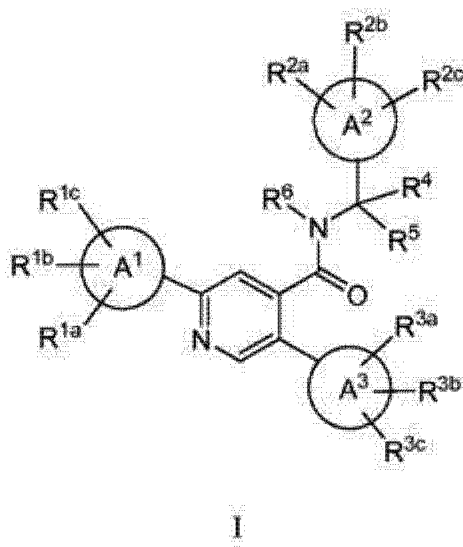
[0002] 发明概述

[0003] 本发明涉及异烟酰胺 (isonicotinamide) 化合物, 其为食欲素受体的拮抗剂, 并且可以用于治疗或预防与食欲素受体有关的神经性和精神性障碍和疾病。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物和组合物在预防或治疗与食欲素受体有关的这类疾病中的用途。

[0004] 发明详述

[0005] 本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐:

[0006]



[0007] 其中:

- [0008] A^1 选自苯基、萘基和杂芳基；
- [0009] A^2 选自苯基、萘基和杂芳基；
- [0010] A^3 选自苯基、萘基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ 和杂环；
- [0011] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 可以不存在，如果 A^1 的化合价不允许这种取代，
- [0012] 并且独立地选自：
- [0013] (1) 氢，
- [0014] (2) 卤素，
- [0015] (3) 羟基，
- [0016] (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中 m 独立地为 0 或 1， n 独立地为 0 或 1（其中如果 m 为 0 或 n 为 0，则存在一条键）并且其中烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0017] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 环烷基，其中环烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0018] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 链烯基，其中链烯基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0019] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中炔基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0020] (8) $-(C=O)_m-O_n-$ 苯基或 $-(C=O)_m-O_n-$ 萘基，其中苯基或萘基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0021] (9) $-(C=O)_m-O_n-$ 杂环，其中杂环是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的，
- [0022] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自：
- [0023] (a) 氢，
- [0024] (b) C_{1-6} 烷基，其是未取代或被 R^{13} 取代的，
- [0025] (c) C_{3-6} 链烯基，其是未取代或被 R^{13} 取代的，
- [0026] (d) C_{3-6} 炔基，其是未取代或被 R^{13} 取代的，
- [0027] (e) C_{3-6} 环烷基，其是未取代或被 R^{13} 取代的，
- [0028] (f) 苯基，其是未取代或被 R^{13} 取代的，和
- [0029] (g) 杂环，其是未取代或被 R^{13} 取代的，
- [0030] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ，
- [0031] (12) $-S(O)_q-R^{12}$ ，其中 q 为 0、1 或 2 并且其中 R^{12} 选自 R^{10} 和 R^{11} 的定义，
- [0032] (13) $-CO_2H$ ，
- [0033] (14) $-CN$ ，和
- [0034] (15) $-NO_2$ ；
- [0035] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 可以不存在，如果 A^2 的化合价不允许这种取代，
- [0036] 并且独立地选自：
- [0037] (1) 氢，
- [0038] (2) 卤素，
- [0039] (3) 羟基，

[0040] (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基,其中烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0041] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 环烷基,其中环烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0042] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 链烯基,其中链烯基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0043] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基,其中炔基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0044] (8) $-(C=O)_m-O_n-$ 苯基或 $-(C=O)_m-O_n-$ 萘基,其中苯基或萘基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0045] (9) $-(C=O)_m-O_n-$ 杂环,其中杂环是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0046] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,

[0047] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

[0048] (12) $-S(O)_q-R^{12}$,

[0049] (13) $-CO_2H$,

[0050] (14) $-CN$, 和

[0051] (15) $-NO_2$;

[0052] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 可以不存在,如果 A^3 的化合价不允许这种取代,

[0053] 并且独立地选自:

[0054] (1) 氢,

[0055] (2) 卤素,

[0056] (3) 羟基,

[0057] (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基,其中烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0058] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 环烷基,其中环烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0059] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 链烯基,其中链烯基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0060] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基,其中炔基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0061] (8) $-(C=O)_m-O_n-$ 苯基或 $-(C=O)_m-O_n-$ 萘基,其中苯基或萘基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0062] (9) $-(C=O)_m-O_n-$ 杂环,其中杂环是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的,

[0063] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,

[0064] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

[0065] (12) $-S(O)_q-R^{12}$,

[0066] (13) $-CO_2H$,

[0067] (14) $-\text{CN}$, 和

[0068] (15) $-\text{NO}_2$;

[0069] R^4 和 R^5 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的, 或者 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳原子一起结合形成 C_{3-6} 环烷基, 其中环烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的;

[0070] R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其是未取代或被一个或多个选自 R^{13} 的取代基取代的;

[0071] R^{13} 选自:

[0072] (1) 卤素,

[0073] (2) 羟基,

[0074] (3) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0075] (4) $-\text{O}_n-(\text{C}_{1-3})$ 全氟代烷基,

[0076] (5) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 其中环烷基是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0077] (6) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, 其中链烯基是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0078] (7) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{C}_{2-4}$ 炔基, 其中炔基是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0079] (8) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-$ 苯基或 $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-$ 萘基, 其中苯基或萘基是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0080] (9) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-$ 杂环, 其中杂环是未取代或被一个或多个选自 R^{14} 的取代基取代的,

[0081] (10) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

[0082] (11) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

[0083] (12) $-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}^{12}$,

[0084] (13) $-\text{CO}_2\text{H}$,

[0085] (14) $-\text{CN}$, 和

[0086] (15) $-\text{NO}_2$;

[0087] R^{14} 选自:

[0088] (1) 羟基,

[0089] (2) 卤素,

[0090] (3) C_{1-6} 烷基,

[0091] (4) $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基,

[0092] (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基,

[0093] (6) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基,

[0094] (7) $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基,

[0095] (8) 苯基,

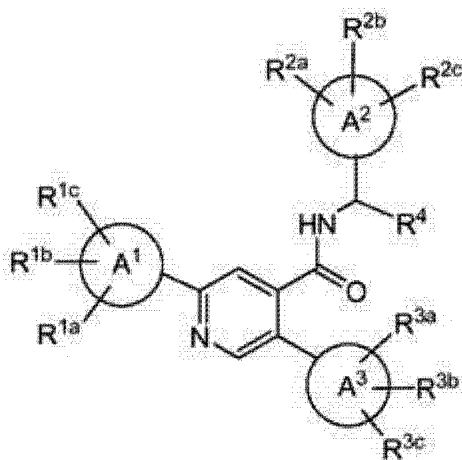
[0096] (9) 杂环,

[0097] (10) $-\text{CO}_2\text{H}$, 和

[0098] (11) $-\text{CN}$ 。

[0099] 本发明的一个实施方案包括式 Ia 化合物或其药学上可接受的盐：

[0100]

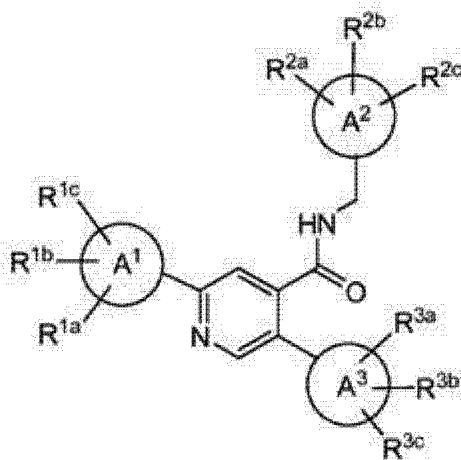


Ia

[0101] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^4 如本文所定义。

[0102] 本发明的一个实施方案包括式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐：

[0103]

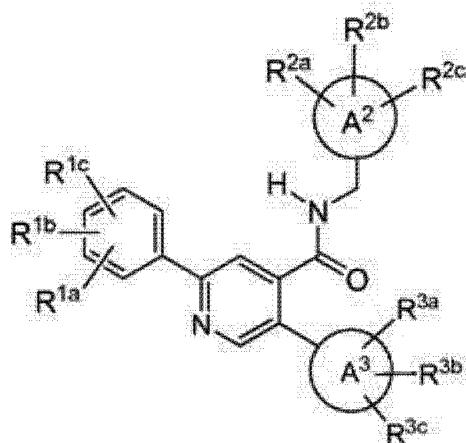


Ib

[0104] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0105] 本发明的一个实施方案包括式 Ic 化合物或其药学上可接受的盐：

[0106]

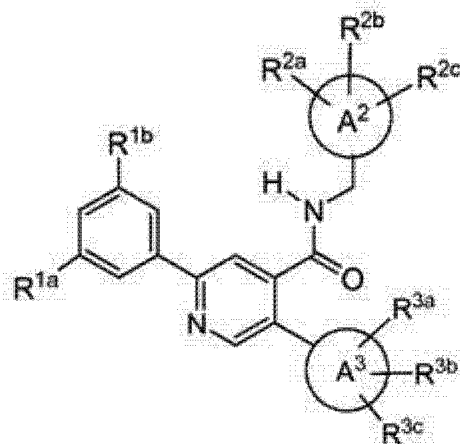


Ic

[0107] 其中 A^2 、 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0108] 本发明的一个实施方案包括式 Ic' 化合物或其药学上可接受的盐：

[0109]

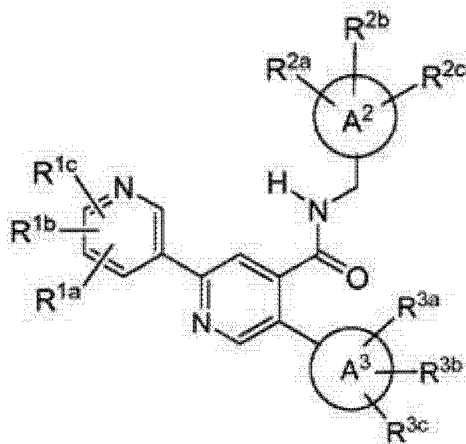


Ic'

[0110] 其中 A^2 、 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0111] 本发明的一个实施方案包括式 Id 化合物或其药学上可接受的盐：

[0112]

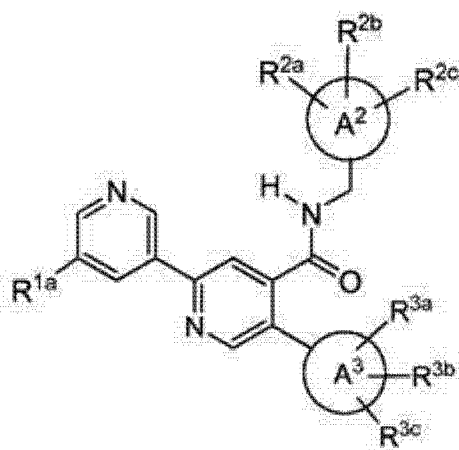


Id

[0113] 其中 A^2 、 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0114] 本发明的一个实施方案包括式 Id' 化合物或其药学上可接受的盐：

[0115]

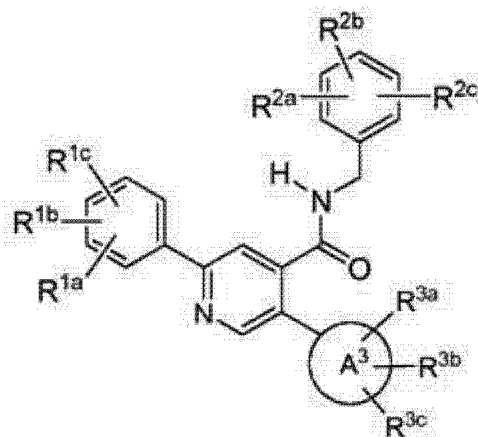


Id'

[0116] 其中 A²、A³、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}和 R^{3c}如本文所定义。

[0117] 本发明的一个实施方案包括式 Ie 化合物或其药学上可接受的盐：

[0118]

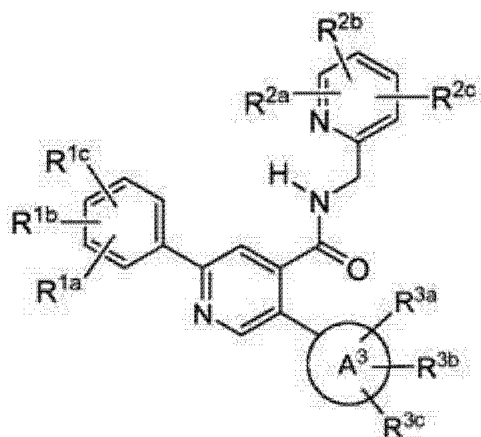


Ie

[0119] 其中 A³、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}和 R^{3c}如本文所定义。

[0120] 本发明的一个实施方案包括式 If 化合物或其药学上可接受的盐：

[0121]

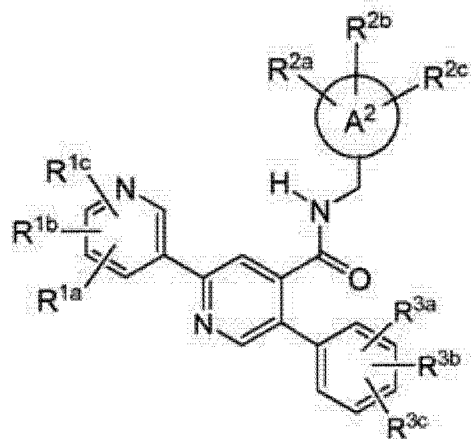


If

[0122] 其中 A^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0123] 本发明的一个实施方案包括式 Ig 化合物或其药学上可接受的盐：

[0124]

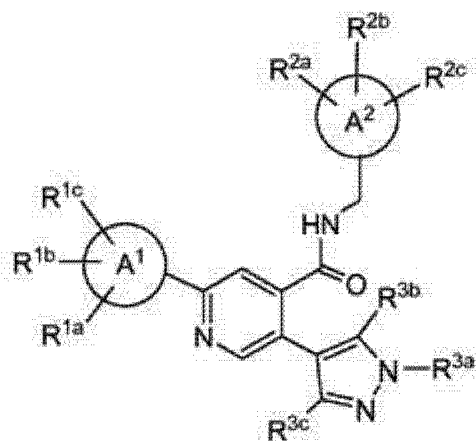


Ig

[0125] 其中 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0126] 本发明的一个实施方案包括式 Ih 化合物或其药学上可接受的盐：

[0127]

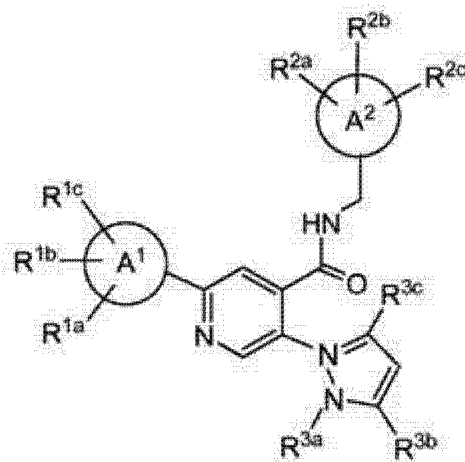


Ii

[0128] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0129] 本发明的一个实施方案包括式 Ii 化合物或其药学上可接受的盐：

[0130]

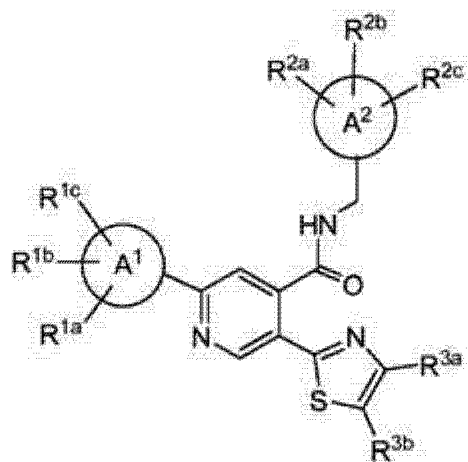


Ij

[0131] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 如本文所定义。

[0132] 本发明的一个实施方案包括式 Ij 化合物或其药学上可接受的盐：

[0133]

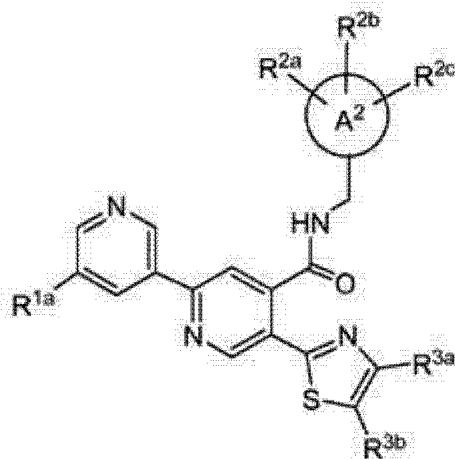


Ij

[0134] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文所定义。

[0135] 本发明的一个实施方案包括式 Ij' 化合物或其药学上可接受的盐：

[0136]

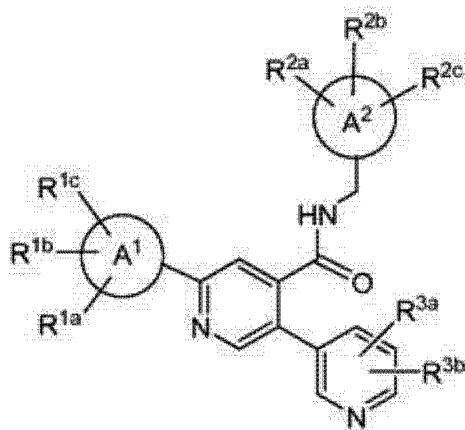


Ij'

[0137] 其中 A^2 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文所定义。

[0138] 本发明的一个实施方案包括式 Ik 化合物或其药学上可接受的盐：

[0139]

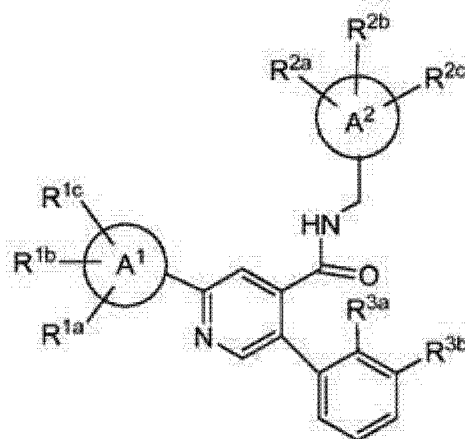


Ik

[0140] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文所定义。

[0141] 本发明的一个实施方案包括式 II 化合物或其药学上可接受的盐：

[0142]

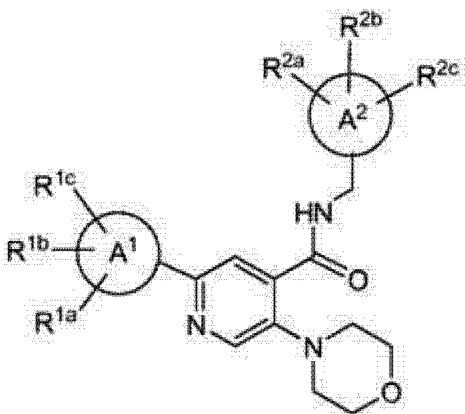


II

[0143] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文所定义。

[0144] 本发明的一个实施方案包括式 Im 化合物或其药学上可接受的盐：

[0145]

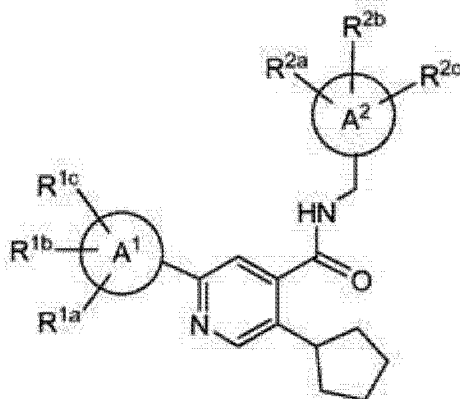


Im

[0146] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 如本文所定义。

[0147] 本发明的一个实施方案包括式 In 化合物或其药学上可接受的盐：

[0148]



In

[0149] 其中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 如本文所定义。

[0150] 本发明的一个实施方案包括其中 A^1 为苯基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^1 为萘基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^1 为杂芳基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^1 为吡啶基的化合物。

[0151] 本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为苯基或吡啶基的化合物。本发明的实施方案包括其中 A^2 为苯基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为萘基的化合物。本发明的实施方案包括其中 A^2 为杂芳基的化合物。本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 A^2 为喹啉基。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为吡啶基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为吡嗪基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为喹啉基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为咪唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为二氢咪唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^2 为苯并咪唑基的化合物。

[0152] 本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吡唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为被甲基取代的吡唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吡啶基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吡啶基的化合物, 所述吡啶基被除氢之外的至少一个取代基取代。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吡啶基的化合物, 所述吡啶基被氟或氯取代。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为 2- 吡啶基或 4- 吡啶基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 不是未取代的 3- 吡啶基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为噻唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为 5- 噻唑基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为噻唑基的化合物, 所述噻唑基被 C_{1-6} 烷基取代。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为苯基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为苯基的化合物, 所述苯基被除氢之外的至少一个取代基取代。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为苯基的化合物, 所述苯基被羟基、甲基氨基羰基或二甲基氨基甲基取代。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为环戊基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吗啉基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 A^3 为吡咯烷基的化合物。本发明

的一个实施方案包括其中 A^3 为氮杂环丁烷基的化合物。

[0153] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地选自:

[0154] (1) 氢,

[0155] (2) 卤素,

[0156] (3) 羟基,

[0157] (4) C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基、苯基或萘基取代的,

[0158] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的,

[0159] (6) 杂芳基, 其中杂芳基选自吡咯基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,

[0160] (7) 苯基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,

[0161] (8) $-O-$ 苯基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的, 和

[0162] (9) $-NH-C_{1-6}$ 烷基, 或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})(C_{1-6} \text{ 烷基})$, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的。

[0163] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地选自:

[0164] (1) 氢,

[0165] (2) 卤素,

[0166] (3) 羟基,

[0167] (4) C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基或萘基取代的, 和

[0168] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的。

[0169] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地选自:

[0170] (1) 氢,

[0171] (2) 卤素, 和

[0172] (3) C_{1-6} 烷基。

[0173] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地选自:

[0174] (1) 氢,

[0175] (2) 氯代,

[0176] (3) 氟代, 和

[0177] (4) 甲基。

[0178] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 A^1 为苯基, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地选自:

[0179] (1) 氢,

[0180] (2) 氯代,

[0181] (3) 氟代, 和

[0182] (4) 甲基。

[0183] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自:

[0184] (1) 氢,

[0185] (2) 卤素,

[0186] (3) 羟基,

[0187] (4) C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基或萘基取代的,

- [0188] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的,
- [0189] (6) 杂芳基, 其中杂芳基选自吡咯基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,
- [0190] (7) 苯基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,
- [0191] (8) $-O-$ 苯基, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的, 和
- [0192] (9) $-NH-C_{1-6}$ 烷基, 或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$, 其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的。
- [0193] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自:
- [0194] (1) 氢,
- [0195] (2) 卤素,
- [0196] (3) 羟基,
- [0197] (4) C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的,
- [0198] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的, 和
- [0199] (6) $-NH-C_{1-6}$ 烷基, 或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$, 其是未取代或被卤素取代的。
- [0200] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自:
- [0201] (1) 氢,
- [0202] (2) 卤素,
- [0203] (3) C_{1-6} 烷基, 其是未取代或被卤素取代的,
- [0204] (4) $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其是未取代或被卤素取代的, 和
- [0205] (5) $-NH-C_{1-6}$ 烷基, 或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$, 其是未取代或被卤素取代的。
- [0206] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自:
- [0207] (1) 氢,
- [0208] (2) 氯代,
- [0209] (3) 氟代,
- [0210] (4) 溴代,
- [0211] (5) 甲氧基,
- [0212] (6) 叔丁氧基,
- [0213] (7) 二氟甲基, 和
- [0214] (8) 三氟甲基,
- [0215] (9) $-N(CH_3)$ 。
- [0216] 本发明的一个实施方案包括化合物, 其中 A^2 为苯基, R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自:
- [0217] (1) 氢,
- [0218] (2) 氯代,
- [0219] (3) 氟代,
- [0220] (4) 溴代,
- [0221] (5) 甲氧基,
- [0222] (6) 叔丁氧基,
- [0223] (7) 二氟甲基, 和

[0224] (8) 三氟甲基,

[0225] (9) $-N(CH_3)$ 。

[0226] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 独立地选自:

[0227] (1) 氢,

[0228] (2) 卤素,

[0229] (3) 羟基,

[0230] (4) C_{1-6} 烷基,其是未取代或被卤素、羟基、苯基或萘基取代的,

[0231] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基,其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的,

[0232] (6) 杂芳基,其中杂芳基选自吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基和嘧啶基,其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,

[0233] (7) 苯基,其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,

[0234] (8) $-O-$ 苯基,其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的,和

[0235] (9) $-NH-C_{1-6}$ 烷基,或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$,其是未取代或被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代的。

[0236] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 独立地选自:

[0237] (1) 氢,

[0238] (2) 卤素,

[0239] (3) 羟基,

[0240] (4) C_{1-6} 烷基,其是未取代或被卤素、羟基或苯基或萘基取代的,和

[0241] (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基,其是未取代或被卤素、羟基或苯基取代的。

[0242] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 独立地选自:

[0243] (1) 氢,

[0244] (2) 卤素,和

[0245] (3) C_{1-6} 烷基。

[0246] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 独立地选自:

[0247] (1) 氢,

[0248] (2) 氯代,

[0249] (3) 氟代,和

[0250] (4) 甲基。

[0251] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 A^3 为吡啶基并且其中 R^{3a} 为卤素,和 R^{3b} 为氢, R^{3c} 为氢。本发明的一个实施方案包括化合物,其中 A^3 为吡啶基并且其中 R^{3a} 为氯代或氟代, R^{3b} 为氢,和 R^{3c} 为氢。

[0252] 本发明的一个实施方案包括化合物,其中 A^3 为吡唑基,并且其中 R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基, R^{3b} 为氢,和 R^{3c} 为氢。本发明的一个实施方案包括化合物,其中 A^3 为吡唑基并且其中 R^{3a} 为甲基, R^{3b} 为氢,和 R^{3c} 为氢。

[0253] 本发明的一个实施方案包括其中 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^4 为氢或甲基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^4 为氢的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基的化合物。本发明的一个实施方案包括

其中 R^5 为氢或甲基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^5 为氢的化合物。

[0254] 本发明的一个实施方案包括其中 R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^6 为 C_{3-6} 环烷基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^6 为氢、甲基或乙基的化合物。本发明的一个实施方案包括其中 R^6 为氢的化合物。

[0255] 本发明的具体实施方案包括选自本文实施例的受试化合物或其药学上可接受的盐的化合物。

[0256] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心，并且因此能够作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体存在。可以存在其它不对称中心，这取决于分子上不同取代基的性质。每个这样的不对称中心将独立地产生两种旋光异构体，所有可能的旋光异构体和非对映异构体以混合物形式，以及作为纯的或部分纯化的化合物都意欲包括在本发明的范围内。本发明意在包括这些化合物的所有这些异构形式。式 I 表示不具有特定立体化学的一类化合物的结构。

[0257] 这些非对映异构体的独立合成或者它们的色谱分离可以如本领域已知的通过适当改进本文公开的方法而实现。它们的绝对立体化学可以通过结晶产物或者如果需要，使用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生的结晶中间体的 x- 射线晶体分析来测定。如果需要，可以分离化合物的外消旋混合物以便分离单独的对映异构体。可以通过本领域公知的方法进行分离，例如将化合物的外消旋混合物与对映体纯的化合物偶合以形成非对映异构体混合物，随后通过例如分级结晶或色谱法的标准方法分离单独的非对映异构体。偶合反应通常是使用对映体纯的酸或碱形成盐。然后通过除去所加入的手性残基，可以将非对映异构体衍生物转化为纯的对映异构体。化合物的外消旋混合物还可以通过色谱方法使用手性固定相直接分离，其方法是本领域公知的。可供选择地，通过立体选择性合成，使用光学纯的起始原料或已知构型的试剂，通过本领域公知的方法得到化合物的任何对映异构体。

[0258] 本领域技术人员可以理解，本文所用的卤素或卤代(halo)意在包括氟代、氯代、溴代和碘代。同样地， C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 被定义为代表(identify)具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳的直链或支链排列的基团，这样 C_{1-6} 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。指定被取代基独立地取代的基团可以被多个这样的取代基独立地取代。本文所用的术语“杂环”包括不饱和和饱和的杂环部分，其中不饱和杂环部分(即“杂芳基”)包括苯并咪唑基、苯并咪唑啉酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并氧杂吡啶、苯并 **噁** 唑基、呋唑基、呋啉基、噻啉基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡嗪基(indolaziny)、吡唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异 **噁** 唑基、萘吡啶基(naphthpyridinyl)、**噁** 二唑基、**噁** 唑基、**噁** 唑啉、异 **噁** 唑啉、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基，及其 N- 氧化物，并且其中饱和的杂环部分包括氮杂环丁烷基、1, 4- 二 **噁** 烷基、六氢氮杂 **草** 基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2- 酮基、吡咯烷基、吗啉基、四氢呋喃基、硫代吗啉基和四氢噻吩基，及其 N- 氧化物。

[0259] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学可接受的无毒碱或酸制备的盐，所述碱或

酸包括无机或有机碱和无机或有机酸。由无机碱衍生得到的盐包括铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、三价锰盐、二价锰、钾、钠、锌等。特别的实施方案包括铵、钙、镁、钾和钠盐。固体形式的盐可以以多于一种的晶体结构存在,还可以是水合物形式。由药学可接受的有机无毒碱衍生得到的盐包括伯、仲和叔胺盐,取代胺(包括天然存在的取代胺)盐,环胺盐,和碱性离子交换树脂盐,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。

[0260] 当本发明化合物是碱性的时,可以由药学可接受的无毒酸包括无机和有机酸制备盐。这样的酸包括醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别的实施方案是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。应当理解,如本文所使用的,提及式 I 化合物是指还包括药学上可接受的盐。

[0261] 举例说明本发明是使用在实施例和本文中所公开的化合物。本发明内的具体化合物包括选自下列实施例中所公开的化合物及其药学上可接受的盐以及其各个对映异构体或非对映异构体的化合物。

[0262] 受试化合物可以用于在需要这种抑制的患者例如哺乳动物中拮抗食欲素受体活性的方法中,该方法包含给予有效量的所述化合物。本发明涉及本文所公开的化合物作为食欲素受体活性拮抗剂的用途。除了灵长类动物尤其是人类以外,各种其它哺乳动物也可以按照本发明的方法进行治疗。本发明涉及用于医学中的本发明化合物或其药学上可接受的盐。本发明还涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在人类和动物中拮抗食欲素受体活性或治疗本文提到的障碍和疾病的药物中的用途。

[0263] 在本方法中治疗的受试者一般为哺乳动物,例如人类、男性或女性。术语“治疗有效量”是指将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的受试化合物的量。应当认识到本领域技术人员可以通过使用有效量的本发明化合物治疗目前患有该障碍的患者或预防性治疗患有该障碍的患者来影响神经性和精神性障碍。如本文所用的,术语“治疗”和“进行治疗”是指所有其中可以减缓、中断、阻止、控制或停止本文所描述的神经性和精神性障碍的发展的过程,但不一定表示所有障碍的症状全部消失,以及所述病症的预防性治疗,尤其是在倾向于患有这种疾病或障碍的患者中。术语化合物的“给药”和/或“给予”应当理解为表示向需要其的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。

[0264] 本文所用的术语“组合物”意在包括包含特定量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接得到的任何产品。与药物组合物有关的这种术语意在包括包含(诸)活性成分和组成载体的(诸)惰性成分的产品,以及由任何两种或多种成分的组合、复合或聚集,或者由一种或多种成分的分解,或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接得到的任何产品。因此,本发明的药物组合物包括通过将本发明的化合物与药学可接受的载体混合而制备的任何组合物。“药学可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者是无害的。

[0265] 按照本发明的化合物作为食欲素受体 OX1R 和 / 或 OX2R 拮抗剂的应用可以通过本领域公知的方法容易地确定,而无需过度的实验,所述方法包括“FLIPR Ca^{2+} 流量分析”(Okumura 等, Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001)。在典型的实验中,本发明化合物的 OX1 和 OX2 受体拮抗活性可以按照以下实验方法测定。对于细胞内钙测定,将表达大鼠食欲素-1 受体或人食欲素-2 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞在 Iscove 氏改进的 DMEM 中培养,所述 DMEM 含有 2 mM L- 谷氨酰胺、0.5 g/ml G418、1% 次黄嘌呤-胸苷补充剂、100 U/ml 青霉素、100 ug/ml 链霉素和 10 % 加热灭活的胎牛血清 (FCS)。将细胞以 20,000 个细胞 / 孔接种在涂有聚-D- 赖氨酸的 Becton-Dickinson 黑色 384- 孔透明底的无菌板中。所有试剂来自 GIBCO-Invitrogen 公司。将接种板在 37°C 和 5% CO_2 下培养过夜。将作为激动剂的 Ala-6, 12 人食欲素-A 制备成在 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 中的 1 mM 储备液,并且以 70pM 的最终浓度稀释于试验缓冲液 (含有 20 mM HEPES、0.1% BSA 和 2.5mM 丙磺舒的 HBSS, pH7.4) 中用于试验。将测试化合物制备成 10 mM 在 DMSO 中的储备液,然后首先用 DMSO 随后以试验缓冲液稀释于 384- 孔板中。试验当天,用 100 μl 试验缓冲液洗涤细胞 3 次,然后在 60 μl 含有 1 μM Fluo-4AM 酯、0.02 % pluronic 酸和 1 % BSA 的试验缓冲液中培养 60 min (37°C, 5% CO_2)。然后吸出载有染料的溶液,使用 100 μl 试验缓冲液洗涤细胞 3 次。每个孔中留下 30 μl 相同的缓冲液。在荧光成像读板仪 (FLIPR, Molecular Devices) 中,以 25 μl 的体积将测试化合物加入到板中,培养 5min,最后加入 25 μl 激动剂。以 1 秒的间隔在 5 分钟内测量每个孔的荧光,将每个荧光峰的高度与用缓冲液代替拮抗剂的 70 pM Ala-6, 12 食欲素-A 引起的荧光峰的高度进行比较。对于每种拮抗剂,测定 IC_{50} 值 (抑制 50% 的激动响应所需的化合物的浓度)。可供选择地,化合物效力可以通过放射配体结合试验 (Bergman 等, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1425-1430 中描述) 评价,其中在由表达 OX1 或 OX2 受体的 CHO 细胞制备的膜中测定抑制常数 (K_i)。通过这些试验可以测定可以用于本发明中的化合物的内在食欲素受体拮抗剂活性。

[0266] 特别地,下列实施例的化合物在上述试验中具有拮抗大鼠食欲素-1 受体和 / 或人食欲素-2 受体的活性,通常具有小于约 50 μM 的 IC_{50} 。本发明中的很多化合物在上述试验中具有拮抗大鼠食欲素-1 受体和 / 或人食欲素-2 受体的活性,具有的 IC_{50} 小于约 100 nM。本发明化合物在放射配体结合试验中也具有活性,通常对于食欲素-1 和 / 或食欲素-2 受体的 $K_i < 100$ nM。其它数据提供于下列实施例中。这种结果是用作食欲素-1 受体和 / 或食欲素-2 受体的拮抗剂的化合物内在活性的体现。一般而言,本领域普通技术人员将会理解,物质会被认为有效地拮抗食欲素受体,如果其具有小于约 50 μM , 优选小于约 100 nM 的 IC_{50} 。本发明还包括在本发明一般范围内的具有作为食欲素-1 受体和 / 或食欲素-2 受体的激动剂活性的化合物。对于其它吡啶基化合物,本发明化合物显示不可意料的性质,例如增加的口服生物利用度、代谢稳定性、降低的代谢酶抑制作用 (例如降低的细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制作用),降低的运载体抑制作用 (例如降低的 p- 糖蛋白 / PGP 抑制作用) 和 / 或对于其它受体 (包括人食欲素-2 受体) 的选择性。

[0267] 食欲素受体已经被认为与宽范围的生物学功能有关。这提示了这些受体在人或其它物种的各种疾病过程中的潜在作用。本发明的化合物可以用于治疗、预防、改善、控制或减少各种与食欲素受体相关的神经性和精神性障碍的风险,所述障碍包括一种或多种如下症状或疾病:睡眠障碍,睡眠混乱,包括提高睡眠质量,改善睡眠质量,增加睡眠效率,增

加睡眠持续 ; 增加由受试者睡眠时间除以受试者尝试睡眠的时间计算所得到的值 ; 改善睡眠开始 ; 减少睡眠等待时间或起始 (进入睡眠所花费的时间) ; 减少进入睡眠的困难 ; 增加睡眠连续性 ; 减少睡眠期间醒来的次数 ; 减少睡眠期间间歇性的醒来 ; 减少夜间觉醒 ; 减少睡眠最初开始以后醒着的时间 ; 增加睡眠的总量 ; 减少睡眠的间断 ; 改变 REM 睡眠周期的定时、频率或持续时间 ; 改变慢波 (即 3 或 4 期) 睡眠周期的时间、频率或持续 ; 增加 2 期睡眠的数量和百分比 ; 促进慢波睡眠 ; 提高睡眠期间 EEG- δ 活性 ; 减少夜间觉醒, 尤其是清晨觉醒 ; 增加日间警觉 ; 减少日间睡意 ; 治疗或减少过度的日间嗜睡 ; 增加对睡眠强度的满意程度 ; 增加睡眠维持 ; 特发性失眠 ; 睡眠问题 ; 失眠, 睡眠过度, 特发性睡眠增多, 再现性睡眠过度, 内在的睡眠过度, 嗜眠发作, 中断性睡眠, 睡眠呼吸暂停, 觉醒, 夜间肌阵挛, REM 睡眠中断, 喷气机综合征, 轮班工人睡眠混乱, 睡眠失调, 夜惊, 与抑郁、情绪 / 情感障碍、阿尔茨海默氏病或认知损伤有关的失眠, 以及梦游和遗尿, 和老年化伴有的睡眠障碍 ; 阿尔茨海默氏日落综合征 ; 与昼夜节律性相关的症状以及与移动穿过时区和轮班工作时间有关的精神和身体的障碍, 作为副作用导致 REM 睡眠减少的药物所产生的症状 ; 纤维肌痛 ; 表现为不可恢复的睡眠和肌肉疼痛或在睡眠期间与呼吸障碍有关的睡眠呼吸暂停的综合征 ; 由睡眠质量下降所导致的症状 ; 增强学习 ; 提高记忆 ; 增加记忆保持 ; 与过度食物摄入有关的摄食障碍和与此相关的并发症, 强制性摄食障碍, 肥胖 (由于任何原因, 无论遗传的或环境的), 肥胖相关的障碍, 暴食, 食欲缺乏, 食欲过盛, 恶病质, 食欲控制失调, 高血压, 糖尿病, 升高的血浆胰岛素浓度和胰岛素耐受度, 血脂障碍, 高脂血症, 子宫内膜、乳房、前列腺和结肠癌, 骨关节炎, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 胆石病, 胆石, 心脏病, 肺病, 心脏节律异常和心律失常, 心肌梗死, 充血性心力衰竭, 冠心病, 急性和充血性心力衰竭, 低血压, 高血压, 尿潴留, 骨质疏松症, 心绞痛, 心肌梗死, 局部缺血性或出血性卒中, 蛛网膜下腔出血, 溃疡, 变态反应, 良性前列腺肥大, 慢性肾衰竭, 肾病, 葡萄糖耐量降低 ; 猝死, 多囊卵巢病, 颅咽管瘤, Prader-Willi 综合征, Frohlich 氏综合征, GH- 缺乏的主体, 正常变异身材矮小, Turner 氏综合征, 以及表现降低的代谢活性或作为总无脂质量百分比的静息能量消耗减小的其它病理学症状, 例如, 患有急性成淋巴细胞白血病的儿童, 代谢综合征, 又称为 X 综合征, 胰岛素抵抗综合征, 生殖激素异常, 性和生殖功能障碍, 例如受损的生育力, 不育症, 男性的性腺机能减退和女性中的多毛症, 与母亲肥胖相关的胎儿缺陷, 胃肠蠕动障碍, 肠能动性运动障碍, 肥胖相关的胃食管逆流, 下丘脑疾病, 脑垂体疾病, 呼吸障碍, 例如肥胖 - 换气不足综合征 (Pickwickian 综合征), 气喘, 心血管障碍, 炎症, 例如脉管结构的全身性炎症, 动脉硬化, 高胆固醇血症, 高尿酸血症, 下腰痛, 胆囊病, 痛风, 肾癌, 增加的麻醉风险, 减少肥胖继发后果的风险, 例如减少左心室肥大的风险 ; 脑中发生异常振荡活动的疾病或障碍, 包括抑郁, 偏头痛, 神经性疼痛, 帕金森氏病, 精神病和精神分裂症, 以及具有异常结合活动的疾病或障碍, 特别是通过丘脑进行的 ; 增强的认知功能, 包括包含所有类型的注意力、学习和记忆功能中的缺陷的认知功能障碍, 所述缺陷短暂或长期发生于正常、健康、青年、成年或老年群体中, 以及还有短暂或长期发生在精神病、神经病、心血管和免疫障碍中 ; 增强记忆 ; 增加记忆保持 ; 增加免疫响应 ; 增加免疫功能 ; 热潮红 ; 盗汗 ; 延长寿命 ; 精神分裂症 ; 由神经系统引起的兴奋 / 松弛节律例如心律控制的与肌肉相关的障碍以及其它心血管系统障碍 ; 与细胞增殖相关的症状例如血管舒张或血管收缩和血压 ; 癌症 ; 心律失常 ; 高血压 ; 充血性心力衰竭 ; 生殖 / 泌尿系统症状 ; 性功能和生育障碍 ; 性功能障碍 ; 性心理功

能障碍；性障碍；肾功能充分；对麻醉剂的响应性；心境障碍，例如抑郁或更具体的抑郁症，例如，单次发作性或复发性的重症型抑郁症和心境恶劣障碍，或者双相型障碍，例如双相 I 型障碍，双相 II 型障碍和循环情感性障碍，由于一般的医学症状引起的情绪障碍，和物质诱导的情绪障碍；情感性神经机能病；抑郁性神经症；焦虑性神经症；焦虑障碍，包括急性应激障碍、广场恐怖症、泛化性焦虑症、强迫观念与行为障碍、惊恐发作、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍、离别焦虑障碍、社交恐怖症、特定恐怖症、物质诱导的焦虑障碍和由于一般医学症状产生的焦虑；急性神经性和精神性障碍，例如心脏旁路手术和移植、中风、局部缺血性发作、脑局部缺血，脊髓外伤，头部外伤，围产期缺氧，心跳停止，血糖过低的神经元损伤之后的大脑功能缺失；亨廷顿氏舞蹈病；亨廷顿氏舞蹈病和图雷特多综合征；库兴综合征 / 疾病；嗜碱性细胞腺瘤；催乳素瘤；高催乳素血症；脑垂体肿瘤 / 腺瘤；下丘脑疾病；炎性肠病；胃排空障碍；胃溃疡；弗勒利希综合征；肾上腺素垂体疾病；脑垂体疾病；肾上腺素垂体机能减退；肾上腺素垂体机能亢进；下丘脑性腺功能减退；Kallman 综合征（嗅觉丧失，嗅觉减退）；机能性或精神性闭经；垂体功能减退；下丘脑性甲状腺功能减退症；下丘脑 - 肾上腺功能障碍；特发性高催乳素血症；生长激素缺乏的下丘脑疾病；原发性的发育不足；侏儒症；巨人症；肢端肥大症；肌萎缩性侧索硬化；多发性硬化；眼睛损伤，视网膜病；认知障碍；原发性和药物诱导的帕金森病；肌肉痉挛和与包括震颤、癫痫、惊厥、疾病发作、癫痫小发作；复杂部分和全身发作等肌肉痉挛相关的障碍；Lennox-Gastaut 综合征；认知障碍，包括痴呆（与阿尔茨海默氏病、局部缺血、外伤、血管问题或中风、HIV 疾病、帕金森病、亨廷顿氏病、皮克氏病、克雅病，围产期缺氧，其它一般的医学症状或物质滥用相关）；谵妄、遗忘症或与年龄相关的认知下降；精神分裂症或精神病包括精神分裂症（偏执狂样的、紊乱的、紧张症的或未分化的），精神分裂症样的障碍，情感分裂性精神障碍，妄想性障碍，短时精神障碍，共有型精神病性精神障碍，由于一般的医学状况导致的精神障碍和物质诱导的精神障碍；分离性障碍包括多重人格综合征和心因性遗忘；物质相关的障碍、物质使用、物质滥用、物质寻求、物质复原、所有类型的心理和身体成瘾以及成瘾行为、报酬 - 相关行为（包括物质诱导的谵妄，持续性痴呆，持续性遗忘症，精神障碍或焦虑障碍；耐受、成瘾性摄食、成瘾性摄食行为、狂饮 / 清除摄食行为、对包括酒精、安非他明类、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、吗啡、烟碱、阿片样物质、苯环利定、镇静药、安眠药或抗焦虑剂的物质的依赖、戒除或复发）；食欲、味觉、进食或饮水障碍；运动障碍，包括运动不能和运动不能强直综合征（包括帕金森病、药物诱导的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征、进行性核上麻痹、多系统性萎缩症、皮质基底核退化症、帕金森综合征 - ALS 痴呆复合病和基底神经节钙化），慢性疲劳综合征，疲劳，包括帕金森氏疲劳，多发性硬化疲劳，由睡眠障碍或昼夜节奏障碍诱导的疲劳，药物诱导的帕金森综合征（例如精神安定剂诱导的帕金森综合征，精神安定剂恶性综合征，精神安定剂诱导的急性张力障碍，精神安定剂诱导的急性静坐不能，精神安定剂诱导的迟发性运动障碍和药物诱导的体位姿势性震颤），Gilles de la Tourette 氏综合征、癫痫症、和运动障碍 [包括震颤（例如休息性震颤、特发性震颤、姿势性震颤和意向性震颤）；舞蹈病（例如 Sydenham 氏舞蹈病，亨廷顿氏病，良性遗传性舞蹈病，神经棘红细胞增多症，症状性舞蹈病，药物诱导的舞蹈病和偏侧颤搐），肌阵挛（包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛），抽搐（包括单一抽搐，复杂抽搐和症状性抽搐），下肢不宁综合征和张力障碍（包括全身性张力障碍例如特发性张力障碍，药物诱导的张力障碍，症状性张力障

碍和发作性张力障碍,和局灶性张力障碍例如眼睑痉挛,口下颌骨张力障碍,痉挛性发音困难,痉挛性斜颈,轴向张力障碍,张力障碍性书写痉挛和偏瘫性张力障碍);神经变性障碍包括疾病分类单元例如去抑制-痴呆-帕金森综合征-肌萎缩复合病;苍白球-脑桥-黑质退化;癫痫症;疾病发作;注意缺陷/多动症(ADHD);品行障碍;偏头痛(包括偏头痛性头痛);头痛;痛觉过敏;疼痛;对疼痛提高或增大的敏感性例如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛;急性疼痛;烧灼疼痛;不典型面痛;神经性疼痛;背痛;复合区域性疼痛综合征 I 和 II;关节炎疼痛;运动损伤疼痛;与例如 HIV 感染相关的疼痛;化疗后疼痛;中风后疼痛;手术后疼痛;神经痛;呕吐、恶心、呕吐;胃运动障碍;胃溃疡;Kallman 氏综合征(嗅觉丧失);哮喘;癌症;与内脏痛相关的病症例如肠易激综合征和咽峡炎;进食障碍;尿失禁;物质耐受,物质戒除(包括,例如鸦片剂,烟碱,香烟产品,酒精,苯并二氮杂䓬类,可卡因,镇静剂,安眠药等的物质);精神病;精神分裂症;焦虑(包括一般性焦虑症,惊恐性障碍和强迫观念与行为障碍);情绪障碍(包括抑郁,躁狂症,双相型障碍);三叉神经痛;听力损失;耳鸣;神经损伤包括眼睛损伤;视网膜病;眼睛的黄斑变性;呕吐;脑水肿;疼痛,包括急性和慢性疼痛状态,严重的疼痛,顽固性疼痛,炎症性疼痛,神经性疼痛,外伤后疼痛,骨和关节疼痛(骨关节炎),复发性运动疼痛,牙齿疼痛,癌症疼痛,肌筋膜疼痛(肌肉损伤,纤维肌痛),围手术期疼痛(普通外科,妇科性的),慢性疼痛,神经性疼痛,外伤后疼痛,三叉神经痛,偏头痛和偏头痛性头痛以及与全身性食欲素系功能障碍相关的其他疾病。

[0268] 因此,在特定的实施方案中本发明提供了在需要其的哺乳动物患者中用于下列的方法:提高睡眠质量;增加睡眠持续;增加 REM 睡眠;增加 2 期睡眠;减少睡眠方式的破裂;治疗失眠症和所有类型的睡眠障碍;治疗或控制与例如神经障碍包括神经性疼痛和下肢不宁综合征的疾病有关的睡眠紊乱;治疗或控制成瘾障碍;治疗或控制精神活性物质的使用和滥用;提高认知;增加记忆保持;治疗或控制肥胖症;治疗或控制糖尿病和食欲、味觉、进食或饮水障碍;治疗或控制下丘脑疾病;治疗或控制抑郁症;治疗、控制、改善或减少癫痫包括失神性癫痫的风险;治疗或控制疼痛,包括神经性疼痛;治疗或控制帕金森病;治疗或控制精神病;治疗或控制情绪恶劣、情绪、精神病和焦虑障碍;治疗或控制抑郁症,包括严重抑郁症和严重抑郁症障碍;治疗或控制双相型障碍;或治疗、控制、改善或减少精神分裂症的风险,该方法包含给予患者治疗有效量的本发明化合物。

[0269] 受试化合物还可以用于预防、治疗、控制、改善或减少本文提及的疾病、障碍和病症的风险的方法中。本发明的组合物中活性成分的剂量可以改变,但是,活性成分的量必须是可以获得适当剂型的量。活性成分可以以将提供最佳药物效力的剂量给予需要这种治疗的患者(动物和人)。所选择的剂量取决于所需的治疗效果、给药途径和治疗持续时间。剂量将会随患者而异,这取决于疾病的性质和严重程度、病人的体重、病人所遵循的特定饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员会认识到的其它因素。通常,以每日 0.0001-10mg/kg 体重的剂量水平向患者,例如人和老年人给药,以获得对食欲素受体的有效拮抗作用。剂量范围通常将为每个患者每天约 0.5mg-1.0g,其可以以单剂或多剂的形式给药。在一个实施方案中,该剂量范围将为每个患者每天约 0.5mg-500mg;在另一个实施方案中,每个患者每天约 0.5mg-200mg;以及在另一个实施方案中,每个患者每天约 5mg-50mg。本发明的药物组合物可以以固体剂量制剂的形式提供,例如包含约 0.5mg-500mg 活性成分,或者包含约 1mg-250mg 活性成分。药物组合物可以以包含约 1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、

100mg、200mg 或 250mg 活性成分的固体剂量制剂的形式提供。对于口服给药,组合物可以含有 1.0-1000 毫克的活性成分,例如 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 和 1000 毫克的活性成分的片剂形式提供,用于根据症状对所治疗的患者的剂量进行调整。所述化合物可以以每天 1-4 次,例如每天一次或两次的服用方法给药。所述化合物可以在睡前给药。例如,所述化合物可以在睡觉前约 1 小时、睡觉前约 30 分钟或睡前立即给药。

[0270] 本发明的化合物可以与一种或多种其它药物联合用于治疗、预防、控制、改善或减少本发明的化合物或其它药物可以对其具有效用的疾病或症状的风险,其中将药物联合在一起比任何一种单独的药物更加安全或更有效。这种其它一种或者多种药物可以通过其通常使用的途径和数量与本发明的化合物同时或者顺序给药。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,所预期的是在单位剂型中含有这种其它药物和本发明化合物的药物组合物。但是,联合疗法也可以包括其中本发明的化合物和一种或多种其它药物以不同的重叠时间表给药的疗法。还应当预期,当与一种或多种其它活性成分联合使用时,本发明的化合物和其它活性成分可以以低于每种单独使用时的剂量使用。因此,本发明的药物组合物包括除含有本发明的化合物外还包含一种或多种其它活性成分的那些。上述联合不仅包括本发明的化合物与一种其它活性化合物的联合,而且包括与两种或多种其他活性化合物的联合。

[0271] 同样地,本发明的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善或减少本发明化合物对其有用的疾病或症状的风险的其它药物联合使用。这种其它药物可以通过其通常使用的途径和数量与本发明的化合物同时或顺序给药。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,所预期的是除本发明的化合物外还含有这种其它药物的药物组合物。因此,本发明的药物组合物包括除含有本发明的化合物外还含有一种或多种其它活性成分的那些。

[0272] 本发明的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。一般而言,将使用每种的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种药剂混合时,本发明的化合物与另一种药剂的重量比一般介于约 1000 : 1—约 1 : 1000,例如约 200 : 1—约 1 : 200。本发明的化合物与其它活性成分的联合通常也在上述范围内,但是在每种情况下,应当使用每种活性成分的有效剂量。在这种联合中,本发明化合物和其它活性剂可以分别或者结合给药。此外,一种成分(element)的给药可以在其它药剂(诸药剂)的给药之前、同时或者之后进行。

[0273] 本发明的化合物可以与本领域已知用于提高睡眠质量以及预防和治疗睡眠障碍和睡眠紊乱的其它化合物联合给药,所述其它化合物包括例如,镇静剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑剂、抗组胺剂、苯并二氮杂䓬类、巴比妥酸盐、环吡咯酮类化合物、GABA 激动剂、5HT-2 拮抗剂包括 5HT-2A 拮抗剂和 5HT-2A/2C 拮抗剂、组胺拮抗剂包括组胺 H3 拮抗剂、组胺 H3 反向激动剂、咪唑并吡啶类化合物、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪色素能剂、其它食欲素拮抗剂、食欲素激动剂、促运动素(prokineticin)激动剂和拮抗剂、吡唑并嘧啶类化合物、T 型钙通道拮抗剂、三唑并吡啶类化合物等,例如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、螺旋萘哌酮、阿普唑仑、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿莫达非尼、APD-125、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、丁氨苯丙酮、丁螺环酮、仲丁巴比妥、布他比妥、卡莫瑞林、卡普脉、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、利眠宁、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌唑酮、氯氮䓬、氯乙

双酯、氯氮平、氯硝西洋、环丙西洋、地昔帕明、环庚吡啶醇、安定、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、EMD-281014、依利色林、艾司唑仑、右佐匹克隆、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝西洋、氟西洋、氟伏沙明、氟西汀、麟西洋、加波沙朵、格鲁米特、哈拉西洋、羟嗪、伊布莫仑、丙咪嗪、茛地普隆、锂、劳拉西洋、氯甲西洋、LY-156735、马普替林、MDL-100907、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲丙氨酯、甲喹酮、甲乙哌酮、咪达氟、咪哒唑仑、莫达非尼、奈法唑酮、NGD-2-73、尼索氨酯、硝西洋、去甲替林、ornotriptyline、奥沙西洋、副醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西洋、异丙嗪、异丙酚、普罗替林、四氟硫安定、ramelteon、瑞氯西洋、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、TAK-375、替马西洋、硫利哒嗪、噻加宾、曲卡唑酯、反苯环丙胺、曲唑酮、三唑仑、曲匹洋、三甲氧苯醋酸胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西洋、文拉法辛、扎来普隆、唑拉西洋、佐匹克隆、唑吡坦，及其盐，及其联合等，或者本发明的化合物可以与使用例如光疗法或电刺激的物理方法联合给药。

[0274] 在另一个实施方案中，受试化合物可以与本领域已知的其它化合物联合使用，分别或者在同一药物组合物中给药，所述其他化合物包括但不限于：胰岛素敏化剂，包括 (i) PPAR γ 拮抗剂例如格列酮类（例如环格列酮；达格列酮；恩格列酮；伊沙列酮 (MMC-555)；吡格列酮；罗格列酮；曲格列酮；tularik；BRL49653；CLX-0921；5-BTZD），GW-0207，LG-100641，和 LY-300512，等）；(iii) 双胍类，例如二甲双胍和苯乙双胍；(b) 胰岛素或胰岛素模拟物，例如 biota，LP-100，novarapid，地特胰岛素，赖脯胰岛素，甘精胰岛素，胰岛素锌混悬液（长效和超长效）；Lys-Pro 胰岛素，GLP-1 (73-7) (insulintropin)；和 GLP-1 (7-36)-NH₂；(c) 磺酰脲类，例如醋酸己脲；氯磺丙脲；特泌胰；格列苯脲；格列吡嗪；优降糖；格列美脲；格列齐特；格列太特；格列喹酮；格列索脲；妥拉磺脲；和甲苯磺丁脲；(d) α -葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖，脂解素，卡格列波糖；乙格列酯；米格列醇；伏格列波糖；普拉米星-Q；salbostatin；CKD-711；MDL-25,637；MDL-73,945；和 MOR 14 等；(e) 胆固醇降低剂，例如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂（阿托伐他汀，伊伐他汀，氟伐他汀，洛伐他汀，普伐他汀，西立伐他汀，罗苏伐他汀，辛伐他汀以及其它他汀类），(ii) 胆酸吸收剂/多价螯合剂，例如考来烯胺，考来替泊，交联右旋糖酐的二烷氨基烷基衍生物；Colestid®；LoCholest® 等，(ii) 烟醇，烟酸或其盐，(iii) 增殖体-激活剂受体 α 激动剂，例如非诺贝酸衍生物（吉非贝齐，氯贝丁酯，非诺贝特和苯扎贝特），(iv) 胆固醇吸收抑制剂，例如甾烷醇酯， β -谷甾醇，甾醇糖苷例如替奎安；和吡丁啉酮类化合物，例如伊泽替米贝等，和（酰基辅酶 A；胆固醇酰基转移酶 (ACAT)）抑制剂，例如阿伐麦布，和甲亚油酰胺，(v) 抗氧化剂，例如普罗布考，(vi) 维生素 E，和 (vii) 拟甲状腺素药；(f) PPAR α 激动剂，例如苯氯贝特，苯扎贝特，环丙贝特，氯贝丁酯，依托贝特，非诺贝特，和吉非贝齐；以及其它纤维酸衍生物，例如 Atromid®；Lopid® 和 Tricor® 等，和如 WO 97/36579 中所描述的 PPAR α 激动剂；(g) PPAR δ 激动剂；例如 W097/28149 中所描述的那些；(h) PPAR α/δ 激动剂；例如 muraglitazar，以及 US 6,414,002 中公开的化合物；(i) 抗肥胖剂，例如 (1) 生长激素促分泌剂，生长激素促分泌剂受体激动剂/拮抗剂，例如 NN703，海沙瑞林，MK-0677，SM-130686，CP-424,391，L-692,429 和 L-163,255；和例如美国专利号 5,536,716、和 6,358,951、美国专利申请号 2002/049196 和 2002/022637，以及 PCT 申请号 WO 01/56592 和 WO 02/32888 中公开的那些；(2) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂；(3) 大麻素受体配体，例如大

麻素 CB₁ 受体拮抗剂或反向激动剂,例如利莫那班, taranabant, AMT-251 和 SR-14778 以及 SR 141716A(Sanofi Synthelabo), SLV-319(Solvay), BAY 65-2520(Bayer); 和美国专利号 5,532,237, 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736, 5,624,941, 6,028,084, PCT 申请号 WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, W000/10967, W000/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, W002/076949, WO 03/007887, WO 04/048317 和 WO 05/000809 中公开的那些;(4) 抗肥胖血清素能药剂,例如苯氟拉明,右芬氟拉明,苯丁胺和西布曲明;(5) β 3- 肾上腺素受体激动剂,例如 AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, 曲卡唑酯, ZenecaD7114, SR 59119A;(6) 胰脂肪酶抑制剂,例如奥利司他 (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, 利普司他汀,四氢利普司他汀,茶皂素,二乙基伞形酮磷酸酯;以及 PCT 申请号 WO 01/77094 中公开的那些;(7) 神经肽 Y1 拮抗剂,例如 BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, 以及美国专利号 6,001,836 和 PCT 专利公开号 WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 和 WO 01/89528 中公开的那些;(8) 神经肽 Y5 拮抗剂,例如 GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A 和 JCF-104, 和美国专利号 6,057,335;6,043,246;6,140,354;6,166,038;6,180,653;6,191,160;6,313,298;6,335,345;6,337,332;6,326,375;6,329,395;6,340,683;6,388,077;6,462,053;6,649,624;和 6,723,847, 欧洲专利号 EP-01010691, 和 EP-01044970; 和 PCT 国际专利公开号 WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768;WO 98/25907;WO 98/25908;WO 98/27063, WO 98/47505;WO 98/40356;WO 99/15516;WO 99/27965;WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376;WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, 和 WO 02/49648;WO 02/094825;WO 03/014083; WO 03/10191;WO 03/092889;WO 04/002986;和 WO 04/031175 中公开的那些;(9) 黑色素-浓缩激素 (MCH) 受体拮抗剂,例如 WO 01/21577 和 WO 01/21169 中公开的那些;(10) 黑色素-浓缩激素 1 受体 (MCH1R) 拮抗剂,例如 T-226296 (Takeda), 和 PCT 专利申请号 WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027 中公开的那些;(11) 黑色素-浓缩激素 2 受体 (MCH2R) 激动剂/拮抗剂;(12) 食欲素受体拮抗剂,例如 SB-334867-A, 和本文专利出版物中公开的那些;(13) 血清素再摄取抑制剂例如氟西汀,帕罗西汀,和舍曲林;(14) 黑皮质素激动剂,例如 Melanotan II;(15) Mc4r (黑皮质素 4 受体) 激动剂,例如 CHIR86036 (Chiron), ME-10142, 和 ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron);PT-141 和 PT-14 (Palatin);(16) 5HT-2 激动剂;(17) 5HT2C (血清素受体 2C) 激动剂,例如 BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, 和美国专利号 3,914,250, 和 PCT 申请号 WO 02/36596, WO 02/48124, WO

02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456, 和 WO 02/40457 中公开的那些; (18) 促生长激素神经肽拮抗剂; (19) CCK 激动剂; (20) CCK-A (胆囊收缩素-A) 激动剂, 例如 AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 和 SR14613, 和美国专利号 5,739,106 中公开的那些; (21) GLP-1 激动剂; (22) 促肾上腺皮质激素-释放激素激动剂; (23) 组胺受体-3 (H3) 调节剂; (24) 组胺受体-3 (H3) 拮抗剂/反向激动剂, 例如噻普酰胺, 3-(1H-咪唑-4-基)丙基 N-(4-戊烯基)氨基甲酸酯, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), 和 0-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]-氨基甲酸酯类; (25) β -羟基类固醇脱氢酶-1 抑制剂 (β -HSD-1); (26) PDE (磷酸二酯酶) 抑制剂, 例如茶碱, 己酮可可碱, 扎普司特, 西地那非, 氨力农, 米力农, 西洛酰胺, 咯利普兰, 和西洛司特; (27) 磷酸二酯酶-3B (PDE3B) 抑制剂; (28) NE (去甲肾上腺素) 转运抑制剂, 例如 GW 320659, despiramine, 他舒普仑, 和诺米芬辛; (29) 胃促生长素受体拮抗剂, 例如 PCT 申请号 WO 01/87335 和 WO 02/08250 中公开的那些; (30) 瘦素, 包括重组人瘦素 (PEG-OB, Hoffman La Roche) 和重组蛋氨酸人瘦素 (Amgen); (31) 瘦素衍生物; (32) BRS3 (铃蟾肽受体亚型 3) 激动剂 例如 [D-Phe6, beta-Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14) 和 [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13) 丙酰胺, 和 Pept. Sci. 2002 Aug;8(8): 461-75 中公开的那些化合物; (33) CNTF (睫状神经营养因子), 例如 GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292 和 PD 149164 (Pfizer); (34) CNTF 衍生物, 例如阿索开 (Regeneron); (35) 单胺再摄取抑制剂, 例如西布曲明; (36) UCP-I (未偶合蛋白质-1), 2, 或 3 活化剂, 例如植烷酸, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸 (TTNPB), 视黄酸; (37) 甲状腺激素 β 激动剂, 例如 KB-2611 (KaroBioBMS); (38) FAS (脂肪酸合成酶) 抑制剂, 例如浅蓝菌素和 C75; (39) DGAT1 (二酰基甘油酰基转移酶 1) 抑制剂; (40) DGAT2 (二酰基甘油酰基转移酶 2) 抑制剂; (41) ACC2 (乙酰基-辅酶 A 羧化酶-2) 抑制剂; (42) 糖皮质激素拮抗剂; (43) 酰基-雌激素类, 例如油酰基-雌酮, 其公开在 del Mar-Grasa, M. 等人, Obesity Research, 9:202-9 (2001) 中; (44) 二肽基肽酶 IV (DP-IV) 抑制剂, 例如异亮氨酸噻唑烷 (thiazolidide), 缬氨酸吡咯烷 (pyrrolidide), NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, 西他列汀; 和 US 6,699,871, WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; 和 WO 03/000181 中公开的化合物; (46) 二羧酸酯转运体抑制剂; (47) 葡萄糖转运体抑制剂; (48) 磷酸酯转运体抑制剂; (49) 二甲双胍 (Glucophage®); 和 (50) 托吡酯 (Topimax®); (50) 肽 YY, PYY 3-36, 肽 YY 类似物, 衍生物, 和片段例如 BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D. A. 等人, Dig. Dis. Sci. 44(3): 643-48 (1999)); (51) 神经肽 Y2 (NPY2) 受体激动剂例如 NPY3-36, N 乙酰基 [Leu(28, 31)]NPY 24-36, TASP-V 和环-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) 神经肽 Y4 (NPY4) 激动剂例如胰腺肽 (PP), 和其它 Y4 激动剂例如 1229U91; (54) 环氧化酶-2 抑制剂例如艾托考昔, 塞来考昔, 伐地考昔, 帕瑞考昔, 鲁米考昔, BMS347070, tiracoxib 或 JTE522, ABT963, CS502 和 GW406381; (55) 神经肽 Y1 (NPY1) 拮抗剂例如 BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) 阿片样物质拮抗剂例如纳美芬 (Revex®), 3-甲氧基纳曲酮, 纳洛酮, 纳

曲酮 ; (57) 11 β HSD-1 (1 型 11- β 羟基类固醇脱氢酶) 抑制剂例如 BVT3498, BVT 2733, 和 WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092, US 6,730,690 和 US 2004-0133011 中公开的那些 ; (58) 阿米雷司 ; (59) 胺非氯醛 ; (60) 安非他明 ; (61) 苄非他明 ; (62) 氯苯丁胺 ; (63) 氯苄苯丙胺 ; (64) 氯苯丁胺酯 ; (65) 氯氨雷司 ; (66) 氯特胺 ; (67) 环己异丙甲胺 ; (68) 右旋苯丙胺 ; (69) 二苯甲哌啶乙醇 ; (70) N- 乙基苯丙胺 ; (71) 苯丁吗酯 ; (72) 非尼雷司 ; (73) 芬普雷司 ; (74) 氟多雷司 ; (75) 氟氨雷司 ; (76) 糠甲苯丙胺 ; (77) 左旋苯丙胺 ; (78) 左芬氟拉明 ; (79) 美芬雷司 ; (80) 甲胺苯丙酮 ; (81) 脱氧麻黄碱 ; (82) 去甲伪麻黄碱 ; (83) 喷托雷司 ; (84) 苯甲曲秦 ; (85) 芬美曲秦 ; (86) 匹西雷司 ; (87) phytopharm57 ; 和 (88) 唑尼沙胺 ; (89) 神经介素 U 及其类似物或衍生物 , (90) 胃泌酸调节素及其类似物或衍生物 , 和 (91) 神经激肽 -1 受体拮抗剂 (NK-1 拮抗剂) 例如 : 美国专利号 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833 和 5,637,699 中公开的化合物。

[0275] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与抗抑郁剂或抗焦虑剂,包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环和仲胺三环类化合物),选择性血清素再摄取抑制剂(SSRIs),单胺氧化酶抑制剂(MAOIs),单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMAs),血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs),促皮质释放因子(CRF)拮抗剂, α -肾上腺素受体拮抗剂,神经激肽-1受体拮抗剂,非典型性抗抑郁剂,苯二氮杂~~䆯~~类化合物,5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂,尤其是5-HT_{1A}部分激动剂,和促皮质释放因子(CRF)拮抗剂结合使用。具体药剂包括:阿米替林,氯米帕明,多虑平,丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平,地昔帕明,马普替林,去甲替林和普罗替林;西酞普兰,度洛西汀,氟西汀,氟伏沙明,帕罗西汀和舍曲林;异卡波胂,苯乙胂,反苯环丙胺和司来吉兰;吗氯贝胺;文拉法新;阿瑞吡坦;丁氨苯丙酮,锂,奈法唑酮,曲唑酮和维洛沙嗪;阿普唑仑,利眠宁,氯硝西泮,氯氮~~䆯~~盐,安定,哈拉西泮,劳拉西泮,奥沙西泮和普拉西泮;丁螺环酮,氟辛克生,吉哌隆和伊沙匹隆,及其药学上可接受的盐。

[0276] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与抗阿尔茨海默氏病剂; β -分泌酶抑制剂; γ -分泌酶抑制剂;生长激素促分泌剂;重组生长激素;HMG-CoA还原酶抑制剂;NSAID's包括布洛芬;维生素E;抗淀粉样蛋白抗体;CB-1受体拮抗剂或CB-1受体反向激动剂;抗生素例如多西环素和利福平;N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,例如美金刚胺;胆碱酯酶抑制剂例如加兰他敏、利凡斯的明、多奈哌齐和他克林;生长激素促分泌剂例如伊布莫仑、甲磺酸伊布莫仑和卡莫瑞林;组胺H₃拮抗剂;AMPA激动剂;PDE IV抑制剂;GABA_A反向激动剂;或神经性烟碱激动剂结合使用。

[0277] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与镇静剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑剂、环吡咯酮类化合物(cyclopyrrolones)、咪唑并吡啶类化合物、吡唑并嘧啶类化合物、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪色素能药剂、苯二氮杂~~䆯~~类化合物、巴比妥酸盐、5HT-2拮抗剂等结合使用,例如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑仑、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、丁氨苯丙酮、丁螺环酮、仲丁巴比妥、布他比妥、卡普胂、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、利眠宁、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌啶酮、氯氮~~䆯~~、氯乙双酯、氯氮平、环丙西泮、地昔帕明、环庚吡啶醇、安定、氯醛比林、双丙戊酸钠、苯海拉明、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝西泮、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、膦西泮、格鲁米特、哈拉西泮、羟嗪、丙咪嗪、锂、劳拉西泮、氯甲西泮、马普替

林、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲丙氨酯、甲喹酮、咪达氟、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索氨酯、硝西泮、去甲替林、奥沙西泮、副醛、帕罗昔汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西泮、异丙嗪、丙泊酚、普罗替林、四氟硫安定、瑞氯西泮、咯利普兰、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、替马西泮、硫利达嗪、曲卡唑酯、反苯环丙胺、曲唑酮、三唑仑、曲匹泮、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西泮、文拉法辛、扎来普隆、唑拉西泮、唑吡坦及其盐,和联合等,或者受试化合物可以与使用例如光疗法或电刺激的物理方法联合给药。

[0278] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与左旋多巴(与或者不与选择性脑外脱羧酶抑制剂例如卡比多巴或苄丝肼),抗胆碱能药例如比哌立登(任选作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(苯海索)盐酸盐,COMT 抑制剂例如恩他卡朋、MOA-B 抑制剂、抗氧化剂、A2a 腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、NMDA 受体拮抗剂、血清素受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂例如阿仑替莫、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索联合使用。

[0279] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与醋奋乃静、阿仑替莫、苯海索、溴隐亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻吨、氯氮平、地西泮、非诺多泮、氟奋乃静、氟哌啶醇、左旋多巴、左旋多巴与苄丝肼、左旋多巴与卡比多巴、麦角乙脲、洛沙平、美索达嗪、吗啉多那(molindolone)、那高利特、奥氮平、培高利特、奋乃静、匹莫齐特、普拉克索、利培酮、舒必利、丁苯那嗪、三己芬迪、硫利达嗪、替沃噻吨或三氟拉嗪联合使用。

[0280] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与选自吩噻嗪、噻吨、杂环二苯并氮杂^葸、丁酰苯、二苯丁哌啶和吲哚酮类安定剂的化合物联合使用。合适的吩噻嗪类的实例包括氯丙嗪、美索达嗪、硫利达嗪、醋奋乃静、氟奋乃静、奋乃静和三氟拉嗪。合适的噻吨类的实例包括氯普噻吨和替沃噻吨。二苯并氮杂^葸的实例是氯氮平。丁酰苯的实例是氟哌啶醇。二苯丁哌啶的实例是匹莫齐特。吲哚酮的实例是吗啉多那(molindolone)。其它安定剂包括洛沙平、舒必利和利培酮。

[0281] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与烟碱激动剂或烟碱受体部分激动剂例如 varenicline,阿片类拮抗剂(例如纳曲酮(包括纳曲酮贮库),安塔布司,和纳美芬),多巴胺能剂(例如阿扑吗啡),ADD/ADHD 剂(例如,哌甲酯盐酸盐(例如 Ritalin® 和 Concerta®),阿托西汀(例如,Strattera®),单胺氧化酶抑制剂(MAOI),苯异丙胺类(例如,Adderall®)和抗肥胖剂,例如 apo-B/MTP 抑制剂、11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(1型 11 β -HSD)抑制剂、肽 YY3-36 或其类似物、MCR-4 激动剂、CCK-A 激动剂、单胺再摄取抑制剂、拟交感神经药、 β 3 肾上腺素能受体激动剂、多巴胺受体激动剂、促黑素细胞激素受体类似物、5-HT_{2c} 受体激动剂、黑色素浓缩激素受体拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、促生长激素神经肽受体拮抗剂、脂肪酶抑制剂、铃蟾肽受体激动剂、神经肽-Y 受体拮抗剂(例如、NPY Y5 受体拮抗剂)、拟甲状腺素药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体拮抗剂、其他食欲素受体拮抗剂、高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状神经营养因子、人刺鼠相关蛋白拮抗剂、胃促生长素受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或反向激动剂、和神经介素 U 受体激动剂,及其药学上可接受的盐联合使用。

[0282] 在另一个实施方案中,受试化合物可以与食欲抑制剂,例如阿米雷司、安非氯醛、安非他明、苄非他明、对氯苯丁胺、氯苄雷司、氯福雷司、氯氮雷司、氯特胺、环己异丙甲胺、右芬氟拉明、右旋苯丙胺、二乙胺苯丙酮、二苯甲哌啶乙醇、N-乙基苯丙胺、芬布酯、芬氟拉

明、非尼雷司、芬普雷司、氟多雷司、氟氨雷司、糠甲苯丙胺、左旋苯丙胺、左芬氟拉明、氯苯咪唑啉、美芬雷司、甲胺苯丙酮、去氧麻黄碱、去甲伪麻黄碱、喷托雷司、苯甲曲秦、芬美曲秦、芬特明、苯丙醇胺、匹西雷司和西布曲明；选择性血清素再摄取抑制剂（SSRI）；卤化安非他明衍生物，包括对氯苯丁胺、氯福雷司、氯特胺、右芬氟拉明、芬氟拉明、匹西雷司和西布曲明；及其药学上可接受的盐联合使用。

[0283] 在另一个实施方案中，受试化合物可以与鸦片样激动剂，脂氧化酶抑制剂，例如5-脂氧化酶抑制剂，环氧合酶抑制剂，例如环氧化酶-2抑制剂，白介素抑制剂，例如白介素-1抑制剂，NMDA拮抗剂，一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂，非甾体抗炎剂，或抑制细胞因子抗炎剂，例如，与例如扑热息痛、阿司匹林、可待因、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西汀、吡罗昔康、甾体止痛剂、舒芬太尼、舒林酸、替尼达普等的化合物联合使用。同样地，受试化合物可以与止痛药；增效剂例如咖啡因，H₂-拮抗剂，二甲基硅油，氢氧化铝或氢氧化镁；解充血剂例如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘唑啉、赛洛唑啉、环己丙甲胺，或者左旋-脱氧-麻黄碱；镇咳药例如可待因、氢可酮、卡拉美芬、咳必清或右美沙芬；利尿剂；以及镇静型或非镇静型抗组胺剂联合给药。

[0284] 本发明的化合物可以通过口腔，肠胃外（例如，肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输液、皮下注射或者植入），通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径进行给药，并且可以单独或者共同配制成合适的单位剂量制剂，其包含适于各种给药途径的常规无毒的药学可接受的载体、助剂和载体。除了对温血动物例如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫、猴子等的治疗外，本发明的化合物可以有效地用于人类。

[0285] 用于本发明的化合物给药的药物组合物可以方便地以剂量单位的形式提供，并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。所有的方法都包括将活性成分与组成一种或多种助剂的载体相结合的步骤。通常，通过将活性成分与液态载体或精细粉碎的固体载体或者两者均匀紧密地结合，然后，如果需要，将产品进行成形制成所需的制剂来制备药物组合物。在药物组合物中，包括以足以对疾病的过程或症状产生所需效果的量的活性目标化合物。本文所用的术语“组合物”意在包括包含特定量的特定成分的产品，以及任何由特定量的特定成分的结合所直接或间接得到的产品。

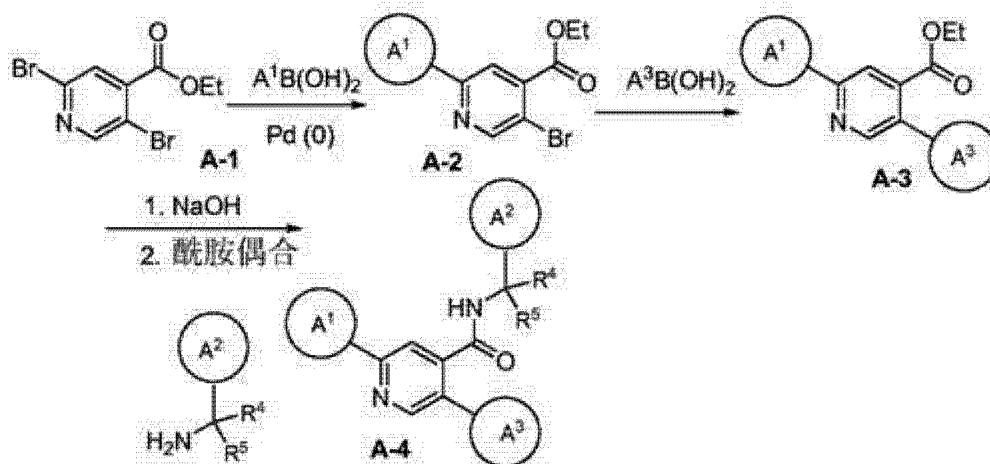
[0286] 用于口服使用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法制备，这种组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂，以便提供药学上美观可口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的药学可接受的无毒的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如，玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉，明胶或阿拉伯胶，以及润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或者它们可以通过已知技术包衣以延迟崩解和在胃肠道中的吸收从而提供较长周期的持续作用。口服使用的组合物也可以作为硬明胶胶囊提供，其中活性成分与惰性固体稀释剂，例如，碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者作为软明胶胶囊提供，其中活性成分与水或油介质，例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。含水悬浮液含有与适于制造含水悬浮液的赋形剂混合的活性物质。含油悬浮液可以通过将活性成分悬浮在合适的油中而配制。还可以使用水包油乳剂。适于通过加入水制备含水悬浮液的可分散性粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂，悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。本发明化合物的药物组合物可以是无菌可注射用的含水

或油悬浮液的形式。本发明的化合物也可以用于直肠给药的栓剂的形式给药。对于局部使用,可以使用含有本发明化合物的乳膏,软膏,凝胶剂,溶液或悬浮液等。本发明的化合物还可以配制用于吸入给药。本发明的化合物也可以通过本领域已知的方法通过透皮贴剂给药。

[0287] 下列方案和实施例中举例说明了制备本发明化合物的一些方法。根据本领域已知的或本文举例说明的方法制备起始原料。本文使用下列缩写:Me:甲基;Et:乙基;t-Bu:叔丁基;Ar:芳基;Ph:苯基;Bn:苄基;Ac:乙酰基;THF:四氢呋喃;DEAD:偶氮二甲酸二乙酯;DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;NMM:N-甲基吗啉;DMSO:二甲基亚砜;EDC:N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺;HOBT:羟基苯并三唑水合物;Boc:叔丁氧基羰基;Et₃N:三乙胺;DCM:二氯甲烷;DCE:二氯乙烷;BSA:牛血清白蛋白;TFA:三氟乙酸;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;MTBE:甲基叔丁基醚;SOCl₂:亚硫酰氯;CDI:羰基二咪唑;PyClu:1-(氯-1-吡咯烷基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐;rt:室温;HPLC:高效液相色谱。本发明的化合物可以以各种方式制备。在一些情况下,最终产品可以被进一步修饰,例如,通过处理取代基。这些处理可以包括,但不限于,本领域技术人员所常规已知的还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应。在一些情况下,可以改变进行上述反应方案的顺序以促进反应或者避免不需要的反应产物。提供下列实施例以便本发明可以被更加全面地理解。这些实施例仅仅是说明性的并且不应被解释为以任何方式限定本发明。

[0288] 反应方案 A

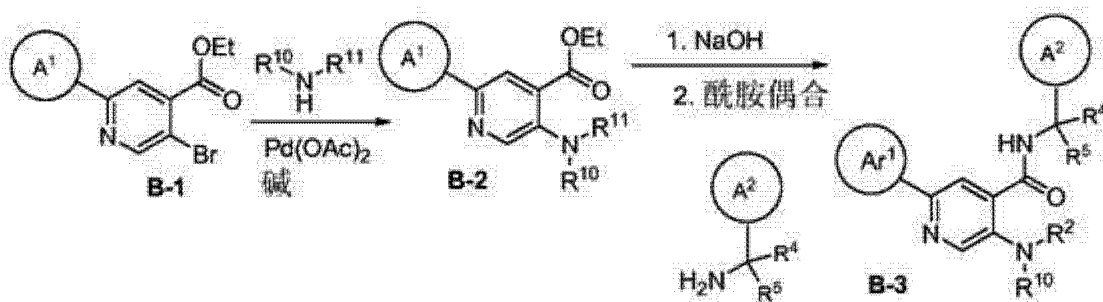
[0289]



[0290] 2,5-二溴异烟酸乙酯 (A-1) 可以在 Suzuki 反应条件下在 2-位选择性反应得到二芳基中间体 A-2。对 A-2 进行第二 Suzuki 反应能够生成 A-3 型的三芳基中间体。可以皂化 A-3 型的三芳基酯然后偶合得到 A-4 型的三芳基异烟酰胺。

[0291] 反应方案 B

[0292]

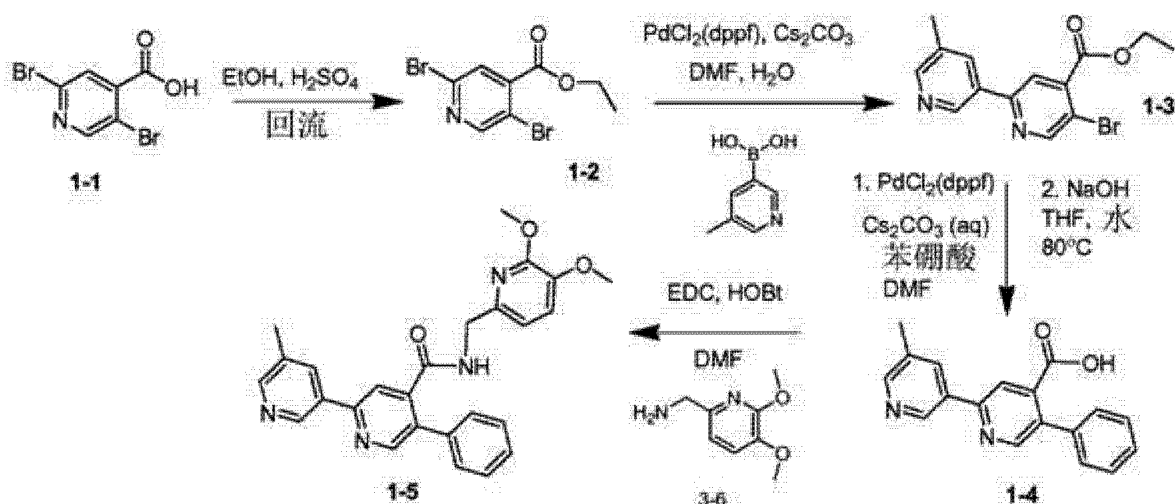


[0293] B-1型的异烟酸二芳基酯可以在 Pd- 催化的氨基化条件下反应生成 B-2型的中间体。化合物例如 B-2可以通过皂化和酰胺偶合进化为最终化合物得到 B-3。

具体实施方式

[0294] 实施例 1

[0295]



[0296] 2,5-二溴异烟酸乙酯 (1-2)

[0297] 将 2,5-二溴异烟酸 (1-1, 5 g, 17.80 mmol) 和硫酸 (1.23 mL, 23.1 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液加热回流过夜。在通过旋转蒸发将乙醇的体积减少至其初始体积的大约 1/4 后,将粗的反应混合物分配在 2M 碳酸钠溶液和 EtOAc 中,分离各层并使用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。通过无水硫酸钠干燥该溶液,过滤并浓缩。通过正相柱色谱法 (0-50%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到产物 (1-2), 为深色的油。ESI+ MS $[M]^+$ $C_8H_7Br_2NO_2$ = 308.0。

[0298] 5-溴 -5'-甲基 -2,3'-联吡啶 -4-甲酸乙酯 (1-3)

[0299] 在 25°C 下向 2,5-二溴异烟酸乙酯 (1-2, 1.5 g, 4.86 mmol) 的脱气二甲基甲酰胺 (24 mL) 溶液中加入 (5-甲基吡啶-3-基) 硼酸 (0.665 g, 4.86 mmol)、PdCl₂dppf (0.355 g, 0.486 mmol)、碳酸铯 (4.75 g, 14.6 mmol) 和水 (0.262 mL, 14.57 mmol)。使用氮气清洗反应烧瓶,密封并在 50°C 下搅拌过夜。将粗的反应混合物分配在水和 EtOAc 中,分离各层,并使用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。通过旋转蒸发除去溶剂,通过正相柱色谱法 (0-50%, EtOAc 在己烷中) 纯化粗产物得到产物 (1-3), 为白色固体。ESI+ MS

$[M]^+ C_{14}H_{13}BrN_2O_2 = 321.0$ 。

[0300] 5'-甲基 -5-苯基 -2,3'-联吡啶 -4-甲酸二盐酸盐 (1-4)

[0301] 在 25℃ 下向 5-溴 -5'-甲基 -2,3'-联吡啶 -4-甲酸乙酯 (1-3, 0.3 g, 0.934 mmol) 的脱气二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中加入苯基硼酸 (0.182 g, 1.5 mmol)、 $PdCl_2dppf$ (0.068 g, 0.093 mmol) 和 4M 碳酸铯水溶液 (0.817 mL, 3.27 mmol)。使用氮气清洗反应烧瓶, 密封并在 65℃ 下搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。需要在 90℃ 下再加热 30 分钟以促使偶合完成。在使反应冷却至室温后, 加入 1N LiOH (0.700 mL) 和水 (1 mL), 将反应加热至 70℃ 保持 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将反应混合物浓缩至干。将粗产物吸收在 DMF/DMSO/CH₃CN/ 水 (5 mL; 2:2:1:0.5) 中, 过滤并通过反相制备色谱法 (5-40%, 乙腈在水中, 含有 0.1% TFA 缓冲液) 纯化。混合干净的级分, 蒸发得到 TFA 盐, 为白色固体。将该物质吸收在最小量的 THF/ 乙腈中, 加入 HCl 饱和的乙醚, 形成白色固体。在离心悬浮液后, 倒出溶剂。再重复 2 次, 一次使用 HCl/ 醚, 然后使用纯的乙醚。在最后的倾倒后, 在高真空下干燥固体得到标题化合物 (1-4), 为 Bis-HCl 盐。ESI+ MS $[M+H]^+ C_{18}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl = 291.1$ 。

[0302] N-[(5,6-二甲氧基吡啶 -2-基) 甲基]-6-(2-氟苯基)-5'-甲基 -3,3'-联吡啶 -5-甲酰胺 (1-5)

[0303] 向冷却至 0℃ 的 5'-甲基 -5-苯基 -2,3'-联吡啶 -4-甲酸二盐酸盐 (1-4, 0.056 g, 0.153 mmol) 的二甲基甲酰胺 (13 mL) 溶液中加入 EDC (0.046 g, 0.24 mmol) 和 HOBT (0.039 g, 0.257 mmol), 随后加入 1-(5,6-二甲氧基吡啶 -2-基) 甲胺 (3-6, 0.035g, 0.206 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.113 mL, 1.028 mmol)。使反应温热至室温并保持 3 小时。使用 DMSO (1 mL) 稀释反应混合物, 过滤并通过反相色谱法 (5 → 65%, 乙腈在水中, 含有 0.1% TFA 缓冲液) 纯化。混合干净的级分, 分配在乙酸乙酯和 2M 碳酸钠中。使用水和盐水洗涤有机层, 通过无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物 (1-5), 为白色固体。

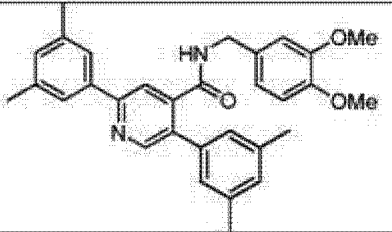
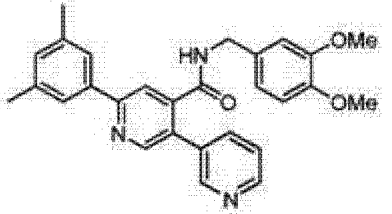
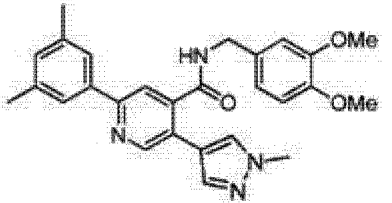
[0304]

1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H) 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 6.59$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 5.37$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). HRMS $[M+H]^+ C_{26}H_{24}N_4O_3$ 计算值 441.1921, 实测值 441.1925.

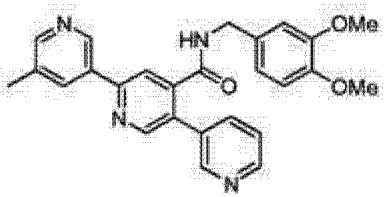
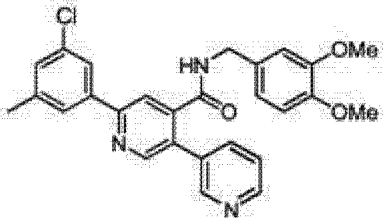
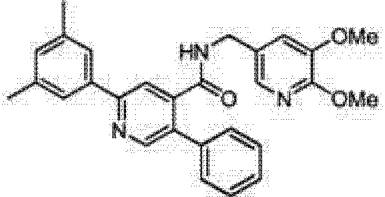
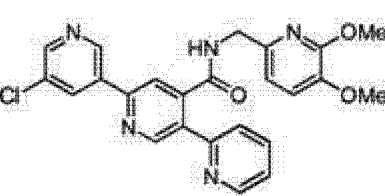
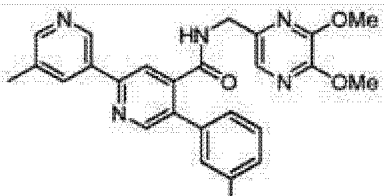
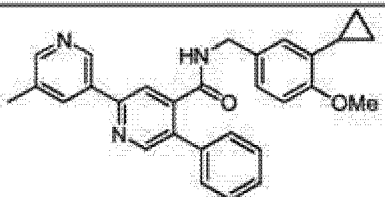
[0305] 表 1

[0306] 使用本文中的方法制备下列化合物, 但是代之以合适的取代试剂, 如反应方案和实施例所述。必需的起始原料是商业可获得的、文献中所描述的或者有机合成领域技术人员无需过度实验而容易合成的。

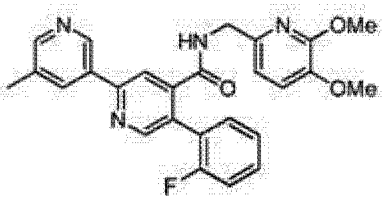
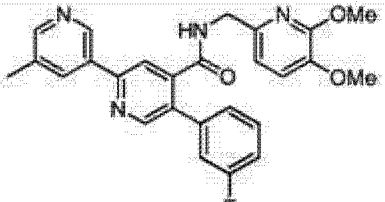
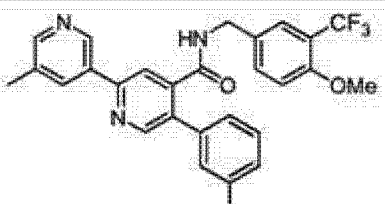
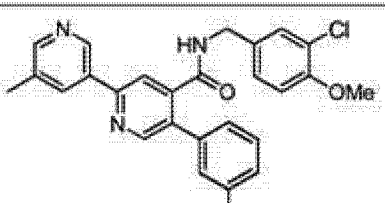
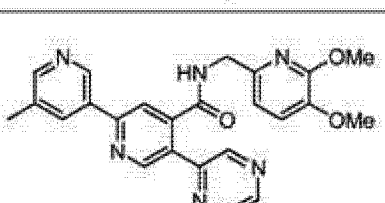
[0307]

化合物	结构	名称	HRMS m/z (M+H)
<u>1-6</u>		<i>N</i> -(3,4-二甲氧基苄基)-2,5-双(3,5-二甲基苯基)异烟酰胺	481.2483 实测值, 481.2486 理论值
<u>1-7</u>		<i>N</i> -(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3,5-二甲基苯基)-3,3'-联吡啶-4-甲酰胺	454.2121 实测值, 454.2125 理论值
<u>1-8</u>		<i>N</i> -(3,4-二甲氧基苄基)-2-(3,5-二甲基苯基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)异烟酰胺	457.2246 实测值, 457.2234 理论值

[0308]

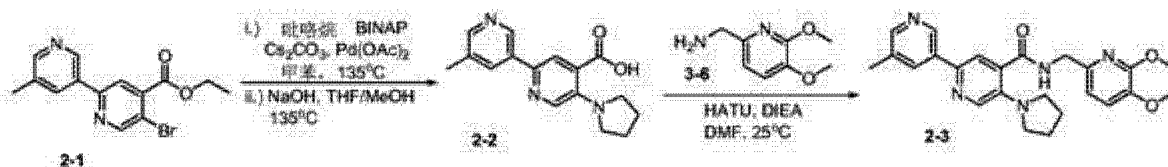
<u>1-9</u>		<i>N</i> -(3,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-3,2':5',3''-三联吡啶-4'-甲酰胺	441.1922 实测值, 441.1921 理论值
<u>1-10</u>		6-(3-氯-5-甲基苯基)- <i>N</i> -(3,4-二甲氧基苄基)-3,3'-联吡啶-4-甲酰胺	474.1575 实测值, 474.1579 理论值
<u>1-11</u>		<i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-(3,5-二甲基苯基)-5-苯基异烟酰胺	454.2121 实测值, 454.2125 理论值
<u>1-12</u>		5'-氯- <i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-2,3':6',3''-三联吡啶-4'-甲酰胺	462.1334 实测值, 462.1327 理论值
<u>1-13</u>		<i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5-(3-氟苯基)-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	460.1788 实测值, 460.1779 理论值
<u>1-14</u>		<i>N</i> -(3-环丙基-4-甲氧基苄基)-5-(3-氟苯基)-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	468.2088 实测值, 468.2082 理论值

[0309]

<u>1-15</u>		<i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5-(2-氟苯基)-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	459.1827 实测值, 459.1827 理论值
<u>1-16</u>		<i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5-(3-氟苯基)-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	459.1831 实测值, 459.1827 理论值
<u>1-17</u>		5-(3-氟苯基)- <i>N</i> -[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	496.1650 实测值, 496.1643 理论值
<u>1-18</u>		<i>N</i> -(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(3-氟苯基)-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	462.1385 实测值, 462.1379 理论值
<u>1-19</u>		<i>N</i> -[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5'-甲基-5-吡啶-2-基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	443.1829 实测值, 443.1826 理论值

[0310] 实施例 2

[0311]



[0312] 5'-甲基-5-(1-吡咯烷基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸 (2-2)

[0313] 在 25℃ 下向 5-溴-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酸乙酯 (2-1, 0.050 g, 0.156 mmol) 的甲苯 (0.31 mL) 溶液中加入吡咯烷 (0.026 mL, 0.311 mmol)、BINAP (0.0096 g, 0.016 mmol), 随后加入 Pd(OAc)₂ (0.0035 g, 0.016 mmol) 和碳酸铯 (0.076 g, 0.234 mmol), 将该系统在微波反应器中在 135℃ 下加热 0.5 h。将该系统分配在饱和的碳酸氢钠水溶液和 EtOAc 中, 使用盐水洗涤并通过硫酸镁干燥。过滤并浓缩, 随后通过正相色谱法

(0 → 100%, EtOAc 在 Hx 中) 纯化得到淡黄色油。在 25℃ 下向在 1:1 THF/MeOH (0.40 mL) 中的这种淡黄色油 (0.026 g, 0.083 mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (0.0125 mL, 0.125 mmol, 10M), 将该系统在微波反应器中在 135℃ 下加热 10 分钟。真空除去溶剂得到标题化合物 (2-2), 为灰色固体。ESI+ MS $C_{16}H_{17}N_3O_2$: 284.2 实测值, 284.1 理论值。

[0314] N-[(5,6-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]-5'-甲基-5-(1-吡咯烷基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺 (2-3)

[0315] 向 5'-甲基-5-(1-吡咯烷基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸 (2-2, 0.026 g, 0.085 mmol) 和 1-(5,6-二甲氧基-2-吡啶基)甲胺 (3-6, 0.017 g, 0.102 mmol) 的 DMF (0.17 mL) 溶液中加入 HATU (0.032 g, 0.085 mmol), 随后加入 DEA (0.074 mL, 0.426 mmol), 并在环境温度下搅拌 1h。将该系统分配在饱和的碳酸氢钠水溶液和 EtOAc 中, 使用盐水洗涤并通过硫酸镁干燥。过滤并浓缩, 随后通过正相色谱法 (0 → 10% MeOH 在 EtOAc 中) 纯化得到标题化合物 (2-3), 为橙红色粉末。

[0316]

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.63 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (m, 4H). HRMS $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_5O_3$ 计算值 434.2187, 实测值 434.2211.

[0317] 表 2

[0318] 使用本文中的方法制备下列化合物, 但是代之以合适的取代试剂, 如反应方案和实施例中所述。必需的起始原料是商业可获得的、文献中所描述的或者有机合成领域技术人员无需过度实验而容易合成的。

[0319]

化合物	结构	名称	HRMS m/z ($M+H$)
2-4		5-氮杂环丁烷-1-基 -N-[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5'-甲基-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	420.2031 实测值, 420.2030 理论值

[0320] 大多数在本文中用作起始物质的苄胺类是商业可获得的。下文是苄胺合成的实施例, 其中苄胺不是商业可获得的。这些实施例仅仅是说明性的并且不应被解释为以任何方式限定本发明。

[0321] 实施例 3

[0322] 2-溴-3-羟基-6-碘代吡啶 (3-2)

[0323] 向 2-溴-3-羟基吡啶 (3-1, 28 g, 161 mmol) 的水 (360 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (44.5 g, 322 mmol) 和 I_2 (40.8 g, 161 mmol)。将该系统在环境温度下搅拌 1.5h, 冷却至 0℃, 然后使用浓 HCl 处理直至固体从溶液 (pH~ 6.0) 中沉淀出。过滤分离固体, 干燥得到标题化合物 (3-2), 为褐色固体。ESI+ MS C_5H_3BrINO : 299.8 实测值, 299.9 理论值。

[0324] 2-溴-3-甲氧基-6-碘代吡啶 (3-3)

[0325] 向 2-溴-3-羟基-6-碘代吡啶 (3-2, 40 g, 133 mmol) 的 DMF (80 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (16.77 g, 121 mmol) 和甲基碘 (29.2 mL, 467 mmol)。将该系统在 $100^\circ C$ 下搅拌 45 分钟, 冷却至室温, 然后使用水 (650 mL) 处理并搅拌 0.5h。过滤分离从溶液中沉淀得到的固体, 干燥得到标题化合物 (3-3), 为浅褐色固体。ESI+ MS C_6H_5BrINO : 313.8 实测值, 313.9 理论值。

[0326] 2,3-二甲氧基-6-碘代吡啶 (3-4)

[0327] 向 2-溴-3-甲氧基-6-碘代吡啶 (3-3, 34 g, 108 mmol) 的 DMF (65 mL) 溶液中加入在甲醇中的甲醇钠 (37 mL, 162 mmol, 4.37M), 并加热至 $100^\circ C$ 。将混合物搅拌 10 分钟并分配于饱和的 $NaHCO_3$ 和 DCM 中。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过在硅胶上梯度洗脱 (0-20%, EtOAc 在己烷中) 纯化粗物质得到标题化合物 (3-4), 为白色粉末。ESI+ MS $[M+H]^+ C_7H_8INO_2$: 265.8 实测值, 266.0 理论值。

[0328] 2,3-二甲氧基-6-氰基吡啶 (3-5)

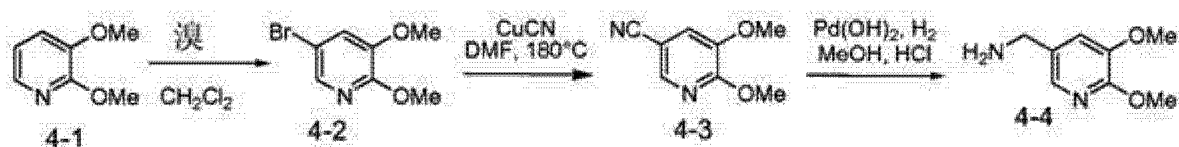
[0329] 向 2,3-二甲氧基-6-碘代吡啶 (3-4, 24.0 g, 91 mmol) 的 DMF (181 mL) 溶液中加入氰化铜 (9.73 g, 109 mmol), 并在微波反应器中加热至 $150^\circ C$ 保持 20 分钟。将混合物分配在饱和的碳酸钠和 EtOAc 中 3 次。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过在硅胶上梯度洗脱纯化粗物质 (0-40%, EtOAc 在己烷中) 生成所需的产物 (3-5), 为灰白色结晶粉末。ESI+ MS $[M+H]^+ C_8H_8N_2O_2$: 165.0 实测值, 165.1 理论值。

[0330] 2,3-二甲氧基-6-氨基甲基吡啶 (3-6)

[0331] 向 2,3-二甲氧基-6-氰基吡啶 (3-5, 5.1g, 31.1 mmol) 的 MeOH (260 mL) 溶液中加入 Pearlman 氏催化剂 (2.18 g, 3.11 mmol, 20wt%) 和浓 HCl (20.0 mL, 249 mmol, 12M)。然后通过气球将该系统在氢气氛下搅拌 1.5h。通过一层硅藻土过滤反应内容物, 真空除去甲醇。然后使用饱和的 Na_2CO_3 碱化粗混合物, 然后使用 4:1 氯仿: 乙醇萃取。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并通过在硅胶上梯度洗脱 (0-12% MeOH (10% NH_4OH) 在 DCM 中) 生成所需的产物 (3-6), 为骨质半固体。ESI+ MS $[M+H]^+ C_8H_{12}N_2O_2$: M-16 ($-NH_2$), 152.06 实测值, 168.2 理论值。

[0332] 实施例 4

[0333]



[0334] 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶 (4-2)

[0335] 在 $0^\circ C$ 下向 2,3-二甲氧基吡啶 (4-1, 2.5 g, 18.0 mmol, 1.0 当量) 的二氯甲烷: 饱和的 $NaHCO_3$ (80 mL: 40 mL) 溶液中加入溴 (0.93 mL, 18.0 mmol, 1.0 当量), 将反应混合物在 $25^\circ C$ 下搅拌 2h。使用固体 Na_2SO_3 (~10 g) 淬灭反应混合物, 使用二氯甲烷 (3 x 100 mL) 萃取水相。通过硫酸镁干燥有机相并浓缩。通过正相色谱法 (0 至 20%, EtOAc 在己烷中, 二氧化硅) 纯化残留物得到所需的产物 (4-2), 浓缩后为油。ESI+ MS $[M+H]^+ C_7H_8NO_2$ 计算值 218.0, 实测值 218.0。

[0336] 5,6-二甲氧基烟碱甲腈 (nicotinonitrile) (4-3)

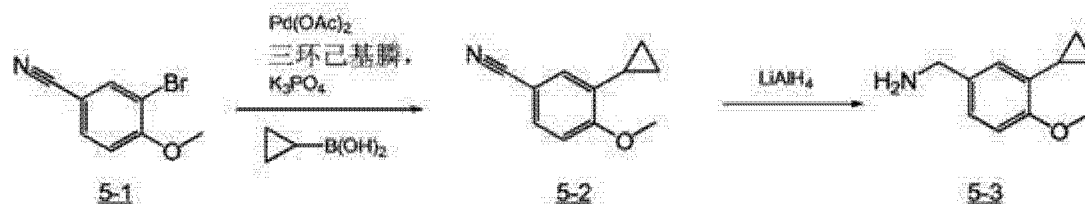
[0337] 向 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶 (4-2, 0.300 g, 1.38 mmol, 1.0 当量) 的二甲基甲酰胺 (3.9 mL) 溶液中加入氰化铜 (I) (0.15 g, 1.65 mmol, 1.2 当量), 将反应混合物在微波反应器中在 180°C 下加热 40 分钟。冷却反应混合物并分配于 EtOAc (50 mL) 和水 (50 mL) 中。使用水 (2 x 30 mL) 和盐水 (1 x 30 mL) 洗涤有机相, 通过硫酸镁干燥并浓缩。通过正相色谱法 (0-40%, EtOAc 在己烷中, 二氧化硅) 纯化残留物得到所需的产物 (4-3), 浓缩后为白色固体。ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_8H_8N_2O_2$ 计算值 165.1, 实测值 165.1。

[0338] 1-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲胺 (4-4)

[0339] 在氮气氛下向 5,6-二甲氧基烟碱甲腈 (4-3, 0.600 g, 3.65 mmol, 1.0 当量) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 Pearlman 氏催化剂 (0.205 g, 0.292 mmol, 0.08 当量, 20 重量百分比) 和浓 HCl (2.44 mL), 将反应置于氢气氛下。2h 后, 将反应置于氮气氛下, 通过硅藻土过滤以除去催化剂。将反应混合物溶解于 EtOAc 中, 通过 $MgSO_4$ 过滤, 浓缩得到高纯度的油状固体 (4-4)。ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_8H_{12}N_2O_2$ 计算值 169.1, 实测值 169.1。

[0340] 实施例 5

[0341]



[0342] 3-环丙基-4-甲氧基苄腈 (5-2)

[0343] 将 3-溴-4-甲氧基苄腈 (5-1, 5.0g, 23.6 mmol, 1.0 eq)、三碱价的 (tribasic) 磷酸钾水溶液 (65.0 mL, 1.27 M, 3.5 eq)、环丙基硼酸 (10.1 g, 118 mmol, 5.0 eq)、 $Pd(OAc)_2$ (0.539 g, 2.36 mmol, 0.1 eq) 和三环己基膦 (0.661 g, 2.36 mmol, 0.1 eq) 的混合物在脱气的甲苯 (103 mL) 中搅拌, 加热至 80°C 保持 3 小时。加入额外量的环丙基硼酸 (1.0g, 1.16 mmol, 0.5 eq), 将溶液在 80°C 下再加热 16 小时以完成反应。冷却反应混合物并分配于盐水和 EtOAc 中。通过硫酸钠干燥有机相, 过滤并浓缩得到橙色的油。通过正相柱色谱法 (0-10%, EtOAc 在己烷中) 纯化油得到产物 (5-2), 为黄色的油。

[0344]

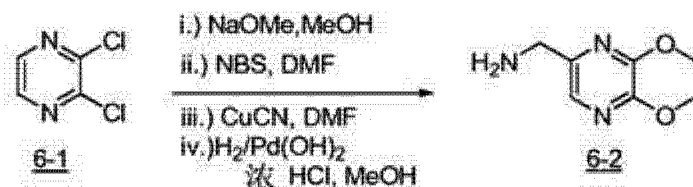
1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (dd, 1H, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.92 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[0345] 1-(3-环丙基-4-甲氧基苄基)甲胺 (5-3)

[0346] 在 0°C 下在氮气氛下, 在 20 分钟内将在乙醚中的氢化铝锂 (17.3 mL, 1.0 M, 17.3 mmol, 3.0 eq) 小心地加入到 3-环丙基-4-甲氧基苄腈 (5-2, 1.0g, 5.77 mmol, 1.0 eq) 的四氢呋喃 (28.9 mL) 溶液中。使得到的深橙色混合物在 0°C 下搅拌 30min, 然后小心地以下列顺序淬灭: 水 (1.0 mL)、15% NaOH 水溶液 (1.0 mL) 和水 (3.0 mL)。将得到的乳状液在室温下搅拌 30min。向混合物中加入几药铲用量的硫酸镁以除去任何的水分。通过一层硫酸钠过滤全部混合物, 使用乙酸乙酯洗涤。浓缩收集的滤液得到产物 (5-3), 为黄色的油。ESI+ MS $[M-16]^+$ $C_{11}H_{15}NO$: 161.1 实测值, 161.2 理论值。

[0347] 实施例 6

[0348]

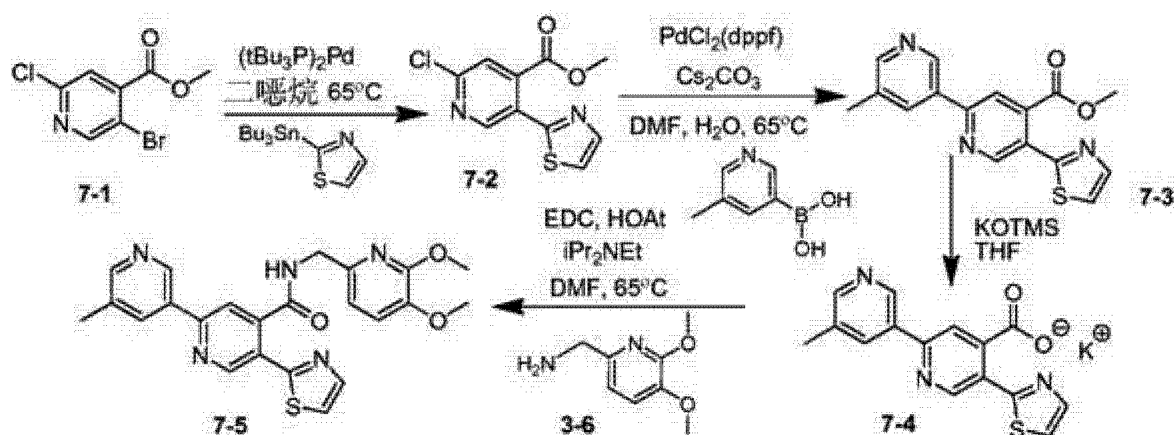


[0349] 2,3-二甲氧基-5-氨基甲基吡嗪 (6-2)

[0350] 向 2,3-二氯吡嗪 (6-1, 3.5 g, 23.5 mmol) 的 MeOH (115 mL) 溶液中加入 NaOMe (15.0 mL, 70.5 mmol), 将系统搅拌过夜。通过中等孔隙度的玻璃漏斗过滤反应内容物, 浓缩, 并分配于 EtOAc 和水中。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到澄清的油。在 0°C 下向在 DMF (17 mL) 中的这种澄清的油 (2.5 g, 17.8 mmol) 中加入 NBS (3.5 g, 19.6 mmol), 将系统搅拌过夜。使用 Na_2SO_3 淬灭系统, 然后倒入冰水中。过滤分离从溶液中沉淀得到的固体, 干燥得到白色固体。向在 DMF (9 mL) 中的这种白色固体 (1 g, 4.5 mmol) 中加入氰化铜 (0.45 g, 5.0 mmol), 并在微波反应器中加热至 185°C 保持 20 分钟。冷却混合物并分配于 EtOAc 和水中。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过在硅胶上梯度洗脱 (0-65%, EtOAc 在己烷中) 纯化粗物质得到白色粉末。向在 MeOH (40 mL) 中的这种白色粉末 (0.740 g, 4.5 mmol) 中加入 Pearlman 氏催化剂 (0.315 g, 0.45 mmol) 和浓 HCl (3.0 mL, 36 mmol)。然后通过气球在氢气氛下将系统搅拌 1.5h。通过一层硅藻土过滤反应内容物, 随后真空除去甲醇。然后将粗混合物溶解于 DCM 中, 使用饱和的 Na_2CO_3 碱化, 然后使用 DCM 萃取数次。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩生成所需的产物 (6-2), 为骨质固体。ESI+ MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: M-16 ($-\text{NH}_2$), 152.82 实测值, 169.2 理论值。

[0351] 实施例 7

[0352]



[0353] 2-氯-5-(1,3-噻唑-2-基)异烟酸甲酯 (7-2)

[0354] 向 100mL 圆底烧瓶中加入双(三叔丁基膦)钯 (0) (204 mg, 0.40 mmol, 0.1 当量)。然后使用氮气冲洗烧瓶并装入 1,4-二噁烷 (20 mL)、5-溴-2-氯异烟酸甲酯 (7-1, 1000 mg, 4.0 mmol, 1 当量) 和 2-(三叔丁基锡烷基)-1,3-噻唑 (1.5 mL, 4.8 mmol, 1.2 当量)。将反应混合物在 65°C 下加热 3 小时, 使用 EtOAc (20 mL) 稀释并通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 通过正相柱色谱法 (0-40%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到标题化合

物 (7-2), 为黄色固体。ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_{10}H_8ClN_2O_2S = 255.0$ 。

[0355] 5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸甲酯 (7-3)

[0356] 将 2-氯-5-(1,3-噻唑-2-基)异烟酸甲酯 (7-2, 6.5 g, 26 mmol, 1 当量)、(5-甲基吡啶-3-基)硼酸 (3.8 g, 28 mmol, 1.1 当量)、碳酸铯 (29 g, 89 mmol, 3.5 当量) 和 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物 (4.2 g 5.1 mmol, 0.2 当量) 悬浮于 DMF (102 mL) 和水 (4.6 mL, 255 mmol, 10 当量) 中。将反应混合物在 65°C 下加热 45 分钟, 使用 EtOAc (200 mL) 稀释并通过硅藻土过滤。使用水 (2 x 200 mL) 洗涤有机层, 通过 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过正相柱色谱法 (40-80%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到标题化合物 (7-3), 为黄褐色固体。ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_{16}H_{14}N_3O_2S = 312.1$ 。

[0357] 5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸钾 (7-4)

[0358] 向 5-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸甲酯 (7-3, 890 mg, 2.9 mmol, 1 当量) 的四氢呋喃 (14.3 mL) 溶液中加入三甲基硅烷醇钾 (640 mg, 5.0 mmol, 1.75 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入乙醚 (15 mL), 过滤沉淀物得到标题化合物 (7-4), 为白色固体。ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_{15}H_{12}N_3O_2S = 298.1$ 。

[0359] N-[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺 (7-5)

[0360] 将 5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酸钾 (7-4, 980 mg, 2.9 mmol, 1 当量)、1-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲胺 (3-6, 490 mg, 2.9 mmol, 1 当量)、EDC (670 mg, 3.5 mmol, 1.2 当量)、1-羟基-7-偶氮苯并三唑 (480 mg, 3.5 mmol, 1.2 当量) 和二异丙基乙胺 (2.0 mL, 12 mmol, 4 当量) 悬浮于 DMF (14.6 mL) 中, 将反应混合物在 65°C 下加热 2 小时。然后将反应混合物分配于 DCM (50 mL) 和水 (50 mL) 中。分离层, 通过 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。通过正相柱色谱法 (0-20% MeOH 在 EtOAc 中) 纯化残留物得到白色固体, 从氯仿/己烷中重结晶得到标题化合物 (7-5), 为结晶固体 (970 mg, 75% 产率)。

[0361]

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.08 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=3.1$ and 1.1 Hz, 1H), 7.78 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=3.3$ and 1.1 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). HRMS (M+H) $C_{23}H_{21}N_5O_3S$ 计算值 448.1438, 实测值 448.1443

[0362] 表 3

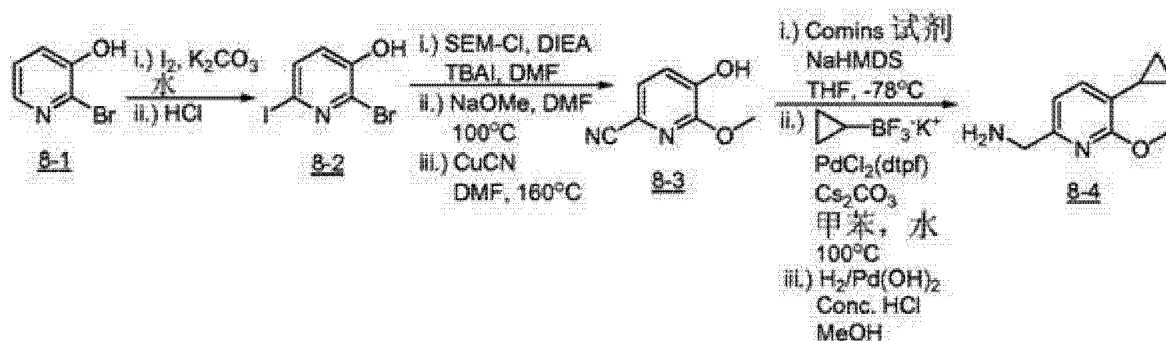
[0363] 使用前述方法制备下列化合物, 但是代之以合适的取代试剂, 如前述反应方案和实施例中所所述。必需的起始原料是商业可获得的、文献中所描述的或者有机合成领域技术人员无需过度实验而容易合成的。

[0364]

化合物	结构	名称	HRMS m/z (M+H)
7-6		5'-氯-N-[(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	468.0912 实测值, 468.0892 理论值
7-7		N-[(5-环丙基-6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5'-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	458.1638 实测值, 458.1645 理论值
7-8		N-(3-氯-4-甲氧基苄基)-5'-甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	465.1139 实测值, 465.1147 理论值
7-9		N-(3-乙基-4-甲氧基苄基)-5'-甲基-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	459.1841 实测值, 459.1849 理论值

[0365] 实施例 8

[0366]



[0367] 2-溴 -3-羟基 -6-碘代吡啶 (8-2)

[0368] 向 2-溴 -3-羟基吡啶 (8-1, 28 g, 161 mmol) 的水 (360 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (22.24 g, 161 mmol) 和 I_2 (20.42 g, 80 mmol)。将系统在环境温度下搅拌 1.5h, 冷却至 0°C , 然后使用浓 HCl 处理直至固体从溶液 ($\text{pH} \sim 6.0$) 中沉淀出。过滤分离固体并干燥得到标题化合物 (8-2), 为褐色固体。ESI+ MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrINO} = 299.8$ 。

[0369] 2-甲氧基 -3-羟基 -6-氰基吡啶 (8-3)

[0370] 向 2-溴 -3-羟基 -6-碘代吡啶 (8-2, 10 g, 33.3 mmol, 1.0 当量) 的 DMF (104

ml) 溶液中加入 TBAI (1.23 g, 3.33 mmol, 0.1 当量)、二异丙基乙胺 (17.5 mL, 100 mmol, 3.0 当量) 和 SEM-Cl (8.87 mL, 50.0 mmol, 1.5 当量)。将系统在环境温度下搅拌 24 小时, 将反应分配于 EtOAc 和饱和的 NaHCO_3 中。使用 NaHCO_3 洗涤有机相并通过 MgSO_4 干燥。浓缩, 通过正相柱色谱法 (0-50%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到淡黄色油。向在 DMF (145 mL) 中的这种淡黄色油中加入 4.37M NaOMe 在 MeOH (6.65 mL, 29.1 mmol, 1.0 当量) 中的溶液, 将系统加热至 100°C 保持 1 小时。系统冷却至环境温度并分配于 EtOAc 和饱和的 NaHCO_3 中。使用盐水洗涤有机相并通过 MgSO_4 干燥。浓缩后, 通过正相柱色谱法纯化残留物 (0-20%, EtOAc 在己烷中) 得到澄清的油。向在 DMF 中 (69 mL) 的这种澄清的油中加入 CuCN (3.71 g, 41.4 mmol, 2.0 当量), 将系统在 160°C 下照射 0.5 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 并分配于 EtOAc 和盐水中。通过 MgSO_4 干燥有机相并浓缩。通过正相柱色谱法 (0-50%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到黄色固体。ESI+ MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 = 151.0$ 。

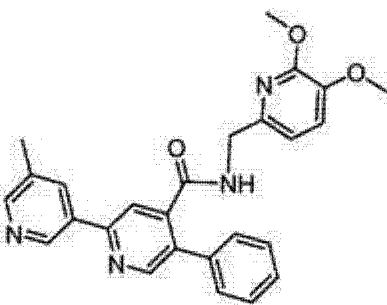
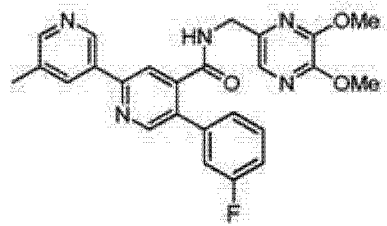
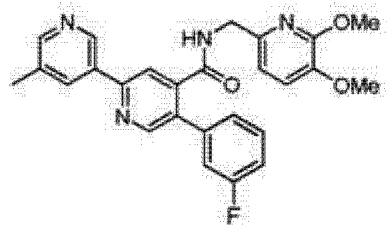
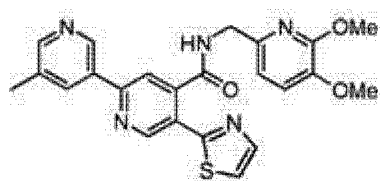
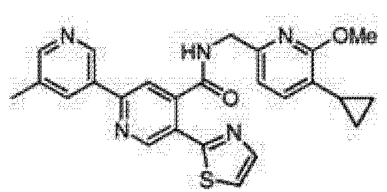
[0371] 1-(5-环丙基 -6-甲氧基吡啶 -2-基) 甲胺 (8-4)

[0372] 在 -78°C 下向 2-甲氧基 -3-羟基 -6-氰基吡啶 (8-3, 0.82 g, 5.43 mmol, 1.0 当量) 的 THF (27 mL) 溶液中加入 2.0M NaHMDS 在 THF (4.07 mL, 8.14 mmol, 1.5 当量) 中的溶液, 随后加入 Comins 试剂 (3.19 g, 8.14 mmol, 1.5 当量), 将系统在 -78°C 下搅拌直至通过薄层色谱法 (1:1 EtOAc 在己烷中用作 TLC 的溶剂系统) 观察到起始物质的消失。将系统分配于 EtOAc 和盐水中, 通过 MgSO_4 干燥。浓缩后, 通过正相柱色谱法 (0-50%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到淡黄色油。向在甲苯 (1.0 mL) 和水 (1.0 mL) 中的这种淡黄色油中加入环丙基三氟硼酸钾盐 (0.11 g, 0.744 mmol, 1.05 当量), 随后加入 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨 (0.03 eq, 0.021 mmol, 13.9 mg) 和 Cs_2CO_3 (0.690 g, 2.13 mmol, 3.0 当量), 将系统在 100°C 下加热 1.5 小时。然后将系统分配于 EtOAc 和盐水中, 通过 MgSO_4 干燥。浓缩后, 通过正相柱色谱法 (0-20%, EtOAc 在己烷中) 纯化残留物得到澄清的油。向在 MeOH (1.72 mL) 中的这种澄清的油中加入 Pearlman 氏催化剂 (0.024 g, 0.03 mmol, 0.1 当量) 和浓 HCl (0.23 mL, 2.76 mmol, 8.0 当量)。然后通过气球在氢气氛下将系统搅拌过夜。通过一层硅藻土过滤反应内容物, 使用饱和的 Na_2CO_3 碱化。然后真空除去甲醇, 然后使用 4:1 氯仿:乙醇萃取混合物。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩生成所需的产物 (8-4), 为黄色的油。ESI+ MS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} = 162.0$ $[\text{M}-16 (-\text{NH}_2)]$ 。

[0373] 表 4

[0374] 下表显示了通过本文的试验所测定的作为食欲素受体拮抗剂的实施例化合物的代表性数据。

[0375]

化合物	结构	OX2R K_i (nM)
<u>1-5</u>		0.72
<u>1-13</u>		4.5
<u>1-16</u>		0.91
<u>7-5</u>		0.95
<u>7-7</u>		0.97

[0376] 虽然已经参考其某些特定的实施方案描述和举例说明了本发明,但是本领域技术人员将会理解各种对方法和方案的修改、变化、改进、替换、删除或添加可以在不偏离本发明的精神和范围的情况下作出。