

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015202.1

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月13日

[11] 公开号 CN 101432285A

[22] 申请日 2007.4.25

[21] 申请号 200780015202.1

[30] 优先权

[32] 2006.4.26 [33] IB [31] PCT/IB2006/051300

[86] 国际申请 PCT/IB2007/051522 2007.4.25

[87] 国际公布 WO2007/122591 英 2007.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.27

[71] 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

[72] 发明人 汗默德·艾萨维 克里斯托弗·博斯

马库斯·古德

拉尔夫·科贝尔施泰因

蒂埃里·西弗朗

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司

代理人 章社杲 李丙林

权利要求书 8 页 说明书 65 页

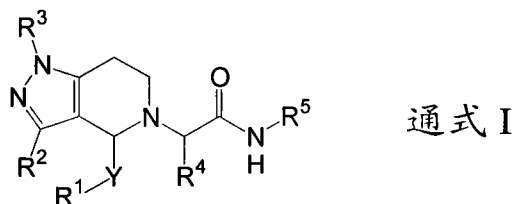
[54] 发明名称

作为食欲素受体拮抗剂的吡唑并 - 四氢吡啶
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新型吡唑并 - 四氢吡啶化合物及其
作为食欲素受体拮抗剂的用途。

1. 通式 I 的化合物



其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团, 其中该苯基基团可被单, 双或三取代, 其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基, 卤素和三氟甲基;

R^2 代表 (C_{1-4}) 烷基;

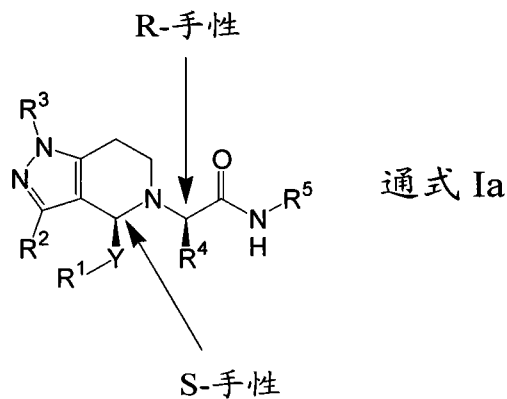
R^3 代表 (C_{1-4}) 烷基;

R^4 代表苯基基团, 其中该苯基基团未被取代或独立地被单, 双或三取代, 其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基和卤素;

R^5 代表 (C_{1-4}) 烷基;

及其光学纯对映体, 对映体的混合物如外消旋体, 非对映体, 非对映体的混合物, 非对应体外消旋体, 非对映体外消旋体的混合物, 或内消旋形式及其药学可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的通式 Ia 的化合物, 其具有如下所示的手性



3. 如权利要求 1-2 任意一项所述的化合物，其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团，其中该苯基基团可被单，双或三取代，其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基，卤素和三氟甲基；

R^2 代表 (C_{1-4}) 烷基；

R^3 代表 (C_{1-4}) 烷基；

R^4 代表苯基基团；

R^5 代表 (C_{1-4}) 烷基。

4. 如权利要求 1-3 任意一项所述的化合物，其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团，其中该苯基基团可被单，双或三取代，其中该取代基独立地选自甲基，乙基，氟，氯和三氟甲基；

R^2 代表甲基；

R^3 代表乙基；

R^4 代表苯基基团；

R⁵ 代表甲基。

5. 如权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其选自如下组合:

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-p-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[4-(2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(4-异丙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,3-二氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1,3-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-m-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-o-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-丁基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-苯甲基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

N-甲基-2-{3-甲基-1-苯乙基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺;

N-甲基-2-{3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

- 2-{4-[2-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺; 以及
- 2-{4-[2-(3,5-Bis-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(2,3-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(2,6-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

6. 如权利要求 1-5 任意一项所述的化合物, 其选自如下组合:
- 2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺; 以及
- 2-{1-乙基-4-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
- 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;
7. 用作药物的权利要求 1-6 任意一项所述的化合物。
8. 如权利要求 1-6 任意一项所述的化合物在制备用于预防或治疗疾病的药物中的用途, 所述疾病选自如下组合: 情绪不良, 情绪, 精神和焦虑性障碍; 糖尿病和食欲, 口味, 进食或饮水失调; 下丘脑疾病; 扰乱的生物和昼夜节律; 伴有如神经系统紊乱, 神经性疼痛和不宁腿综合征等疾病的睡眠障碍; 与精神紊乱有关的失眠; 睡眠呼吸暂停; 嗜睡症; 特发性失眠; 异睡症; 良性前列腺增生症; 健康人群及精神和神经紊乱中的所有

痴呆和认知功能障碍; 以及其它有关一般食欲系统功能障碍的疾病。

作为食欲素受体拮抗剂的吡唑并-四氢吡啶衍生物

技术领域

本发明涉及式(I)和/或(Ia)的新型化合物及其作为药物的用途。本发明还涉及相关方面,包括该化合物的制备方法,包含一种或多种式(I)和/或(Ia)的化合物的药物组合物,特别是它们作为食欲素受体拮抗剂的用途。

背景技术

食欲素(食欲素 A 或 OX-A 以及食欲素 B 或 OX-B)是由两个研究组在 1998 年发现的新型神经肽,食欲素 A 是一种 33 氨基酸肽,而食欲素 B 是一种 28 氨基酸肽(Sakurai T.等人., Cell, 1998, 92, 573-585)。食欲素由外侧下丘脑的分离神经元生成,并结合至 G-蛋白-偶合的受体(OX₁ 和 OX₂ 受体)。食欲素-1 受体(OX₁)对 OX-A 具有选择性,而食欲素-2 受体(OX₂)能够结合 OX-A 和 OX-B。据发现食欲素能刺激大鼠体内的食物消耗,从而提示了这些肽作为调节取食行为的中枢反馈机制的介质的生理作用(Sakurai T.等人., Cell, 1998, 92, 573-585)。另一方面,另有观察发现食欲素调节睡眠和觉醒的状态,从而为嗜睡症以及失眠和其他睡眠障碍提供了潜在的新型治疗方法(Chemelli R.M. 等人, Cell, 1999, 98, 437-451)。

食欲素受体发现于哺乳动物的脑部,并可能对例如情绪不良,情绪,精神和焦虑性障碍;糖尿病和食欲,口味,进食或饮水失调;下丘脑疾病;打乱的生物和昼夜节律;伴有如神经系统紊乱,神经

性疼痛和不宁腿综合征等疾病的睡眠障碍；与精神紊乱有关的失眠；睡眠呼吸暂停；嗜睡症；特发性失眠；异睡症；良性前列腺增生症；健康人群及精神和神经紊乱中的所有痴呆和认知功能障碍；以及其它有关一般食欲系统功能障碍的疾病有众多的病理学影响。

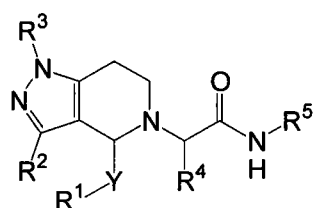
发明内容

本发明提供了取代的吡咯并[1,2-a]吡嗪和 5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪衍生物，其为人食欲素受体（特别是 OX_2 受体）的拮抗剂。这些化合物在例如进食失调，饮水失调，睡眠障碍，或在精神和神经紊乱中的认知功能障碍的治疗中具有特别的潜在用途。

到目前为止，已知一些低分子量化合物具有特异性拮抗 OX_1 或 OX_2 ，或者同时拮抗两种受体的潜力。在 WO01/85693 中，万有制药（Banyu Pharmaceuticals）医药主张了对 N-酰基四氢异喹啉衍生物的权利。Actelion 制药有限公司（Actelion Pharmaceuticals Ltd.）披露了新型苯并氮杂衍生物(WO02/051838)和 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物(WO01/68609, WO2004/085403)等其他食欲素受体拮抗剂。

此外，有报导(Chimia, 2003, 57, 5, 270-275)披露了液相化学在以 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物作为潜在食欲素受体拮抗剂的最佳化合物设计中的用途。

本发明的第一方面由通式(I)的化合物组成



通式 I

其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团, 其中该苯基基团可被单, 双或三取代, 其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基, 卤素和三氟甲基;

R^2 代表 (C_{1-4}) 烷基;

R^3 代表 (C_{1-4}) 烷基;

R^4 代表苯基基团, 其中该苯基基团未被取代或独立地被单, 双或三取代, 其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基, 卤素;

R^5 代表 (C_{1-4}) 烷基。

通式 I 和/或 Ia (见下文) 的化合物包含一个或多个不对称碳原子, 并可制备为光学纯对映体, 对映体的混合物如外消旋体, 非对映体, 非对映体的混合物, 非对映体外消旋体, 非对映体外消旋体的混合物或内消旋体形式。

该通式 I 和/或 Ia (见下文) 的化合物还包括其药学可接受的盐。

本说明书中术语“卤素”指氟, 氯, 溴或碘, 并优选氟或氯。在本发明进一步优选的实施方式中, 术语“卤素”指氟。

单独或结合使用的术语“ (C_{1-4}) 烷基”指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基基团。 (C_{1-4}) 烷基基团的范例包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基或叔丁基; 类似地术语“ (C_{2-4}) 烷基”

指具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烷基基团；术语“(C₁₋₂)烷基”指甲基或乙基基团。 优选甲基和乙基。

对于取代基 R² 或 R⁵，术语“(C₁₋₄)烷基”优选指甲基。

对于取代基 R³，术语“(C₁₋₄)烷基”优选指甲基，乙基或丁基。

单独或结合使用的术语“酰基”指苯基或萘基基团。 优选苯基基团。 该酰基基团还可被独立地单，双或三取代，其中该取代基独立地选自(C₁₋₄)烷基，(C₁₋₄)烷氧基，卤素，氟基，三氟甲基，三氟甲氧基，NR⁸R⁹，N(R⁸)C(O)R⁹和 C(O)NR⁸R⁹。 优选的取代基独立地选自(C₁₋₄)烷基，卤素和三氟甲基。 范例为三氟甲基-苯基(例如 4-三氟甲基-苯基)，氟-苯基 (2-氟-苯基，3-氟-苯基和 4-氟-苯基)，甲基-苯基 (例如 2-甲基-苯基，3-甲基-苯基，4-甲基-苯基)，二甲基-苯基 (例如 2,3-二甲基-苯基，2,4-二甲基-苯基)，二甲氧基-苯基 (例如 2,5-二甲氧基-苯基，2,4-二甲氧基-苯基)，氟-甲氧基-苯基 (例如 3-氟-4-甲氧基-苯基)，二氟-苯基 (例如 2,4-二氟-苯基)，二氟-苯基 (例如 3,4- 二氟-苯基)。

R¹ 优选被甲基，乙基，异丙基，三氟甲基，氟，氯或甲氧基所取代。 R¹ 更优选地被甲基，乙基，三氟甲基，氟或氯所取代。 所述基团优选为酰基基团的取代基。

对于取代基 R⁴，术语“酰基”优选地指苯基。

词组药学可接受的盐包括与对生物体无毒的无机酸或有机酸 (例如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磺胺酸，磷酸，硝酸，亚磷酸，亚硝酸，柠檬酸，甲酸，乙酸，草酸，马来酸，乳酸，酒石酸，富马酸，苯甲酸，扁桃酸，桂皮酸，双羟萘酸，硬脂酸，谷氨酸，天门冬氨酸，甲磺酸，乙酸，乙二磺酸，磷甲酸，水杨酸，琥珀酸，

三氟乙酸等)的盐,或者当式(I)和/或(Ia)的化合物的性质为酸性时,与无机碱(如碱基或碱土基,例如氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙等)的盐。对于药学可接受的盐的其它范例,可特别参考"Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217。

成盐基团是具有碱性或酸性属性的基团。具有至少一个碱性基团(例如,未形成肽键的氨基,仲氨基基团,或是吡啶基基团)的化合物可与无机酸等形成酸加成盐。当存在多个碱性基团时,可形成单-或多-酸加成盐。

具有如羧基基团或酚羟基基团等酸性基团的化合物可形成金属或铵盐,例如碱金属或碱土金属盐类,如钠,钾,镁或钙盐,或是具有氨或适合的有机胺的铵盐,如三烷基胺类,例如三乙基胺或三-(2-羟乙基)胺,或是杂环碱基,例如 *N*-乙基-哌啶或 *N,N'*-二甲基哌嗪。也有可能为盐的混合物。

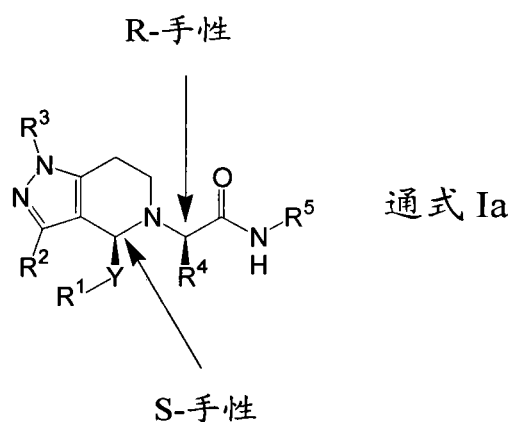
同时具有酸性和碱性基团的化合物可形成内盐/两性离子。

为进行分离或纯化,以及对于表示中间体的化合物,也可采用药学可接受的盐,例如苦味酸盐。然而,仅药学可接受的,无毒性的盐可用于治疗用途,因此优选这些盐。

本发明包含所有这些形式。混合物可通过已知的方法,例如,通过柱层析,薄层色谱(TLC),高效液相色谱(HPLC)或结晶进行分离。

本发明还包括通式 I 和/或 Ia 的化合物的溶剂化复合物。该溶剂化物可在生产过程中生成,或者可单独生成,例如,由于通式(I)和/或(Ia)的初始无水化合物的吸湿特性而生成。

上文特别提及的该化合物包含两个手性中心。更优选的显示该手性的立体异构体如下图所示（参见通式 Ia）：



本发明进一步的实施方式为式 I 和/或 Ia 的化合物，其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团，其中该苯基基团可被单，双或三取代，其中该取代基独立地选自 (C_{1-4}) 烷基，卤素和三氟甲基；

R^2 代表 (C_{1-4}) 烷基；

R^3 代表 (C_{1-4}) 烷基；

R^4 代表苯基基团；

R^5 代表 (C_{1-4}) 烷基。

本发明进一步的实施方式为式 I 和/或 Ia 的化合物，其中

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

R^1 代表 1,3-苯并间二氧杂环戊烯或苯基基团，其中该苯基基团可被单，双或三取代，其中该取代基独立地选自甲基，乙基，氟，氯和三氟甲基；

R^2 代表甲基；

R^3 代表乙基；

R^4 代表苯基基团；

R^5 代表甲基；

特别优选的化合物列举如下：

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-{1-乙基-4-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-{4-[2-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-p-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-{1-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[4-(2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(4-异丙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,3-二氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1,3-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-m-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-o-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-丁基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-苯甲基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

N-甲基-2-{3-甲基-1-苯乙基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺;

N-甲基-2-{3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,5-Bis-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,5-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,3-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,4-Di 氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,6-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

在该组化合物中，特别优选的化合物为：

2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{1-乙基-4-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,5-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-{4-[2-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺;

该种通式 I 和/或 Ia 的化合物可用于治疗和/或预防此处所述的疾病。

在一个实施方式中,本发明涉及治疗和/或预防此处所述的疾病的方法,所述方法包括向对象施用药学活性量的通式 I 和/或 Ia 的化合物。

本发明的另一方面涉及包含式 I 和/或 Ia 的化合物及药学可接受载体物质的药物组合物。这些药物组合物可用于治疗或预防上述疾病。该药物组合物可用于肠内,肠胃外或局部施用。它们可以通过,例如,口服(例如,片剂,包衣片,丸剂,硬和软明胶胶囊,溶液,乳剂或悬浮液的形式),鼻内(例如,以鼻部喷雾的形式),直肠(例如,以栓剂的形式),肠胃外(例如,以注射溶液或输注溶液的形式),或局部(例如,以软膏,乳膏或油的形式)进行施用。

本发明还涉及通式 I 和/或 Ia 的化合物在制备用于治疗 and/或预防上述疾病的药物组合物中的应用。

该药物组合物可以本领域任意技术人员熟知的方式(例如参见 Mark Gibson, Editor, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science)进行生产,其包括将所述的通式 I 和/或 Ia 的化合物及其药学可接受的盐,可选地联合其它有治疗价值的物质,连同适用的,无毒的,惰性的,治疗相容性固体或液体载体材料以及根据需要选用的常用药物佐剂制成盖仑制剂形式。

通式 I 和/或 Ia 的化合物或上述药物组合物还可与一种或多种其它具有治疗作用的物质联合使用。

本发明还涉及通式 I 和/或 Ia 的化合物的前药，其可在体内转化为通式 I 和/或 Ia 的化合物。因此，在提及通式 I 和/或 Ia 的化合物时，应理解为还提及适当的通式 I 和/或 Ia 的化合物的前药。

上述化合物对至少一种饮食素受体的 IC_{50} 低于 150nM，该值通过实验章节所述的 FLIPR（荧光成像阅读仪）法测定。优选的化合物同时对 OX_1 和 OX_2 受体具有活性。

式(I)和/或(Ia)的化合物在制备用于预防或治疗疾病的药物中的用途，所述疾病选自如下组合：情绪不良，情绪，精神和焦虑性障碍；糖尿病和食欲，口味，进食或饮水失调；下丘脑疾病；扰乱的生物和昼夜节律；伴有如神经系统紊乱，神经性疼痛和不宁腿综合征等疾病的睡眠障碍；与精神紊乱有关的失眠；睡眠呼吸暂停；嗜睡症；特发性失眠；异睡症；良性前列腺增生症；健康人群及精神和神经紊乱中的所有痴呆和认知功能障碍；以及其它有关一般食欲系统功能障碍的疾病。

式(I)和/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自进食和/或饮水失调，各种类型的睡眠障碍，健康人群以及精神和神经紊乱中的各类认知功能障碍的疾病或紊乱。进食失调可定义为包括代谢障碍；错调食欲控制；强迫性肥胖；催吐贪食症(emeto-bulimia)或神经性厌食症。病理改变食物摄入量可能造成的干扰的食欲（对食物的吸引或厌恶）；改变能量平衡（摄入与消耗）；对食物品质的扰乱的感知（高脂肪或碳水化合物，高适口性）；扰乱的食物可利用性（无限制的节食或缺失）或破坏水平衡。饮水失调包括精神紊乱中的烦渴以及所有其他类型的液体摄入量过多。

睡眠障碍包括各类失眠症，嗜睡症以及其它过度嗜睡障碍，睡眠相关的张力失常；不宁腿综合征；睡眠型呼吸暂停；时差综合征；

倒班工作综合症，睡眠时相后移或提前综合征或者与精神紊乱相关的失眠症。失眠症定义为包括与老化有关的睡眠障碍；慢性失眠的间歇治疗；情景短暂失眠（新的环境，噪音）或因压力；悲伤；疼痛或疾病而短期失眠。

认知功能障碍包括正常，健康，青年，成年或老龄人群中短暂或长期的发生的，同时还在精神，神经系统，心血管和免疫系统疾病中短暂或长期发生的各类注意力，学习和记忆功能的缺陷。

本发明的式 I 和/或 Ia 的化合物可参照本文所述的，特别是在实验部分描述的步骤进行制备。

该种通式(I)和/或(Ia)的化合物可用于能够预防或治疗选自以下组合的疾病的药剂的制备：心境恶劣障碍，包括抑郁症和循环性精神病，情感性神经症，各类躁狂抑郁症，精神错乱，精神障碍，精神分裂症，紧张性精神分裂症，幻觉妄想，调整紊乱和各种病态人格群；分裂情感性疾患；焦虑障碍包括广泛性焦虑症，强迫症强迫症，创伤后应激障碍，恐慌发作，各类恐怖性焦虑和回避；分离焦虑；所有的精神活性物质使用，滥用，寻求和恢复；各类心理或生理成瘾，分离性障碍（包括多重人格综合症和心因性遗忘）；性和生殖功能障碍；心理障碍和成瘾；耐受麻醉药品或麻醉品戒断；增加的麻醉风险，麻醉剂响应；下丘脑-肾上腺功能紊乱；不安生物和昼夜节律；与包括神经性疼痛和不安腿综合症的中枢神经系统疾病等疾病有关的睡眠障碍；睡眠呼吸暂停；嗜睡症；慢性疲劳综合症；与精神病有关的失眠；各类特发性失眠和深眠状态；睡眠—觉醒节律障碍，包括时差；所有健康人群和精神紊乱中的痴呆和认知功能障碍；老化引起心理功能障碍；各类失忆症；严重的智力迟钝；运动障碍和肌肉疾病；肌肉痉挛，震颤，运动失调；自发和药物引起的运动障碍；神经退行性疾病，包括 Huntington, Creutzfeld-Jacob,

Alzheimer 症和 Tourette 综合症; 肌萎缩侧索硬化症, Parkinson 病; Cushing 综合症; 外伤性病变; 脊髓损伤; 头部外伤; 围产期缺氧; 听力损失; 耳鸣; 脱髓鞘疾病; 脊髓和颅神经疾病; 眼损害; 视网膜病变; 癫痫; 癫痫发作; 失神发作, 复杂部分性和全身发作; Lennox-Gastaut 综合症; 偏头痛和头痛; 疼痛障碍; 麻醉和镇痛; 增强或夸大对疼痛的敏感性, 如过敏, 灼痛, 并痛; 急性疼痛; 烧伤疼痛; 非典型面部疼痛; 神经性疼痛; 背部疼痛; 复杂性区域疼痛综合症 I 和 II; 关节炎疼痛; 运动损伤疼痛; 牙齿疼痛; 疼痛有关的感染如艾滋病毒; 化疗后疼痛; 卒中后疼痛; 手术后疼痛; 神经痛, 骨关节炎; 与例如肠易激综合症等内脏痛相关的症状; 饮食失调; 糖尿病; 毒性和代谢异常疾病, 包括脑缺氧, 治疗糖尿病周围神经病变和酗酒; 食欲, 口味, 进食, 或饮水障碍; 躯体形式障碍, 包括疑病症; 呕吐/恶心, 呕吐, 胃的运动障碍; 胃溃疡; Kallman 综合症(嗅觉丧失症); 糖耐量受损; 肠动力性运动障碍; 下丘脑疾病; 垂体疾病; 高热症状, 发热, 惊厥, 特发性增长不足; 侏儒症; 巨人症, 肢端肥大症; 嗜碱性粒细胞腺瘤; 催乳素瘤; 高泌乳素血症, 脑肿瘤, 腺瘤; 良性前列腺增生症, 前列腺癌, 子宫内膜, 乳腺癌, 结肠癌; 各类睾丸功能障碍, 生育控制; 生殖激素异常; 潮热; 下丘脑性腺机能减退, 心功能或闭经; 膀胱尿失禁哮喘; 过敏; 各类皮炎, 痤疮和囊肿, 皮脂腺功能紊乱; 心血管疾病, 心脏病和肺病的疾病, 急性和充血性心力衰竭; 低血压; 高血压; 血脂障碍, 高脂血症, 胰岛素抵抗; 尿潴留; 骨质疏松症; 心绞痛; 心肌梗死; 心律不齐, 冠状动脉疾病, 左心室肥大; 缺血性或出血性中风; 各类脑血管疾病, 包括蛛网膜下腔出血, 缺血性和出血性中风和血管性痴呆; 慢性肾功能衰竭和其他肾脏疾病, 痛风, 肾脏肿瘤; 尿失禁; 以及其它与一般食欲素系统功能紊乱有关的疾病。

通式(I)和/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自各类睡眠障碍,压力有关的综合症,精神活性物质的使用和滥用,健康人群及精神和神经系统紊乱中的认知功能障碍,进食或饮水失调的疾病或紊乱。进食失调可定义为包括代谢障碍;错调食欲控制;强迫性肥胖;催吐贪食症(emeto-bulimia)或神经性厌食症。病理改变食物摄入量可能造成的干扰的食欲(对食物的吸引或厌恶);改变能量平衡(摄入与消耗);对食物品质的扰乱的感知(高脂肪或碳水化合物,高适口性);扰乱的食物可利用性(无限制的节食或缺失)或破坏水平衡。饮水失调包括精神紊乱中的烦渴以及所有其他类型的液体摄入量过多。睡眠障碍包括各类异态睡眠,失眠症,嗜睡症以及其它过度嗜睡障碍,睡眠相关的张力失常;不宁腿综合征;睡眠型呼吸暂停;时差综合征;倒班工作综合症,睡眠时相后移或提前综合征或者与精神紊乱相关的失眠症。失眠症定义为包括与老化有关的睡眠障碍;慢性失眠的间歇治疗;情景短暂失眠(新的环境,噪音)或因压力;悲伤;疼痛或疾病而短期失眠。失眠还包括压力有关的综合症,包括创伤后应激障碍以及其他类型和亚型的焦虑症,如广泛性焦虑症,强制性障碍,惊恐发作和各类恐惧焦虑和回避;精神活性物质使用,滥用,寻求和恢复被定义为各类心理或生理成瘾及其相关耐受性和依赖性部分。认知功能障碍包括正常,健康,青年,成年或老龄人群中短暂或长期的发生的,同时还在精神,神经系统,心血管和免疫系统疾病中短暂或长期发生的各类注意力,学习和记忆功能的缺陷。

在本发明更进一步优选的实施方式中,通式(I)和/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自以下组合的疾病或紊乱:睡眠障碍,包括各类异态睡眠,失眠症,嗜睡症以及其它过度嗜睡障碍,睡眠相关的张力失常;不宁腿综合征;睡眠型呼吸暂停;时差综合症;倒班工

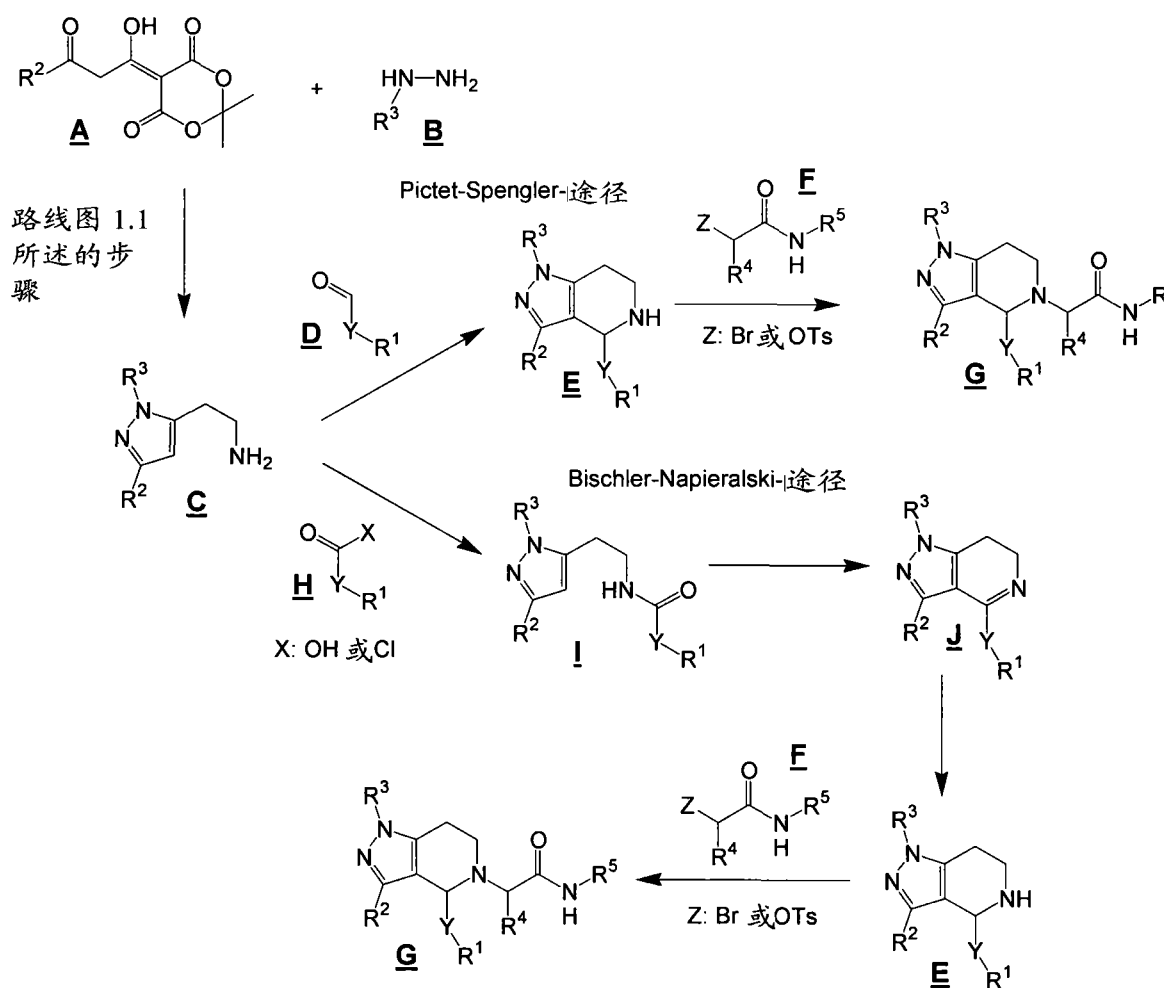
作综合症，睡眠时相后移或提前综合症或者与精神紊乱相关的失眠症。

在本发明的另一优选的实施方式中，通式(I)和/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自以下组合的疾病或紊乱：认知功能障碍，包括正常，健康，青年，成年或老龄人群中短暂或长期的发生的，同时还在精神，神经系统，心血管和免疫系统疾病中短暂或长期发生的各类注意力，学习和记忆功能的缺陷。

在本发明的另一优选的实施方式中，通式(I)/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自以下组合的疾病或紊乱：进食失调，包括代谢障碍；错调食欲控制；强迫性肥胖；催吐贪食症(emeto-bulimia)或神经性厌食症。

在本发明的另一优选的实施方式中，通式(I)/或(Ia)的化合物特别适用于治疗选自以下组合的疾病或紊乱：精神活性物质的使用和滥用，包括各类心理或生理成瘾及其相关耐受性和依赖性部分。

通式(I)/或(Ia)的化合物的一般制备方法:

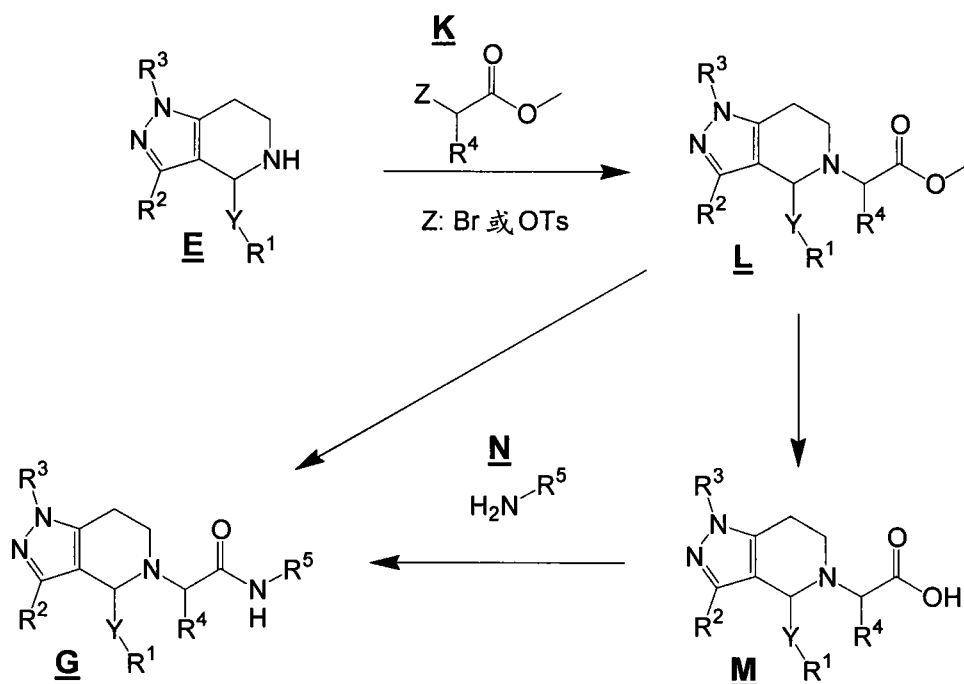


R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 Y 如上述通式所定义, X 代表 OH 或 Cl, Z 代表 Br 或 OTs; 中间体 **E** 的制备实施例描述于 WO05/118548。

中间体 **A** 与不对称的肼 **B** 通过 6 步顺序 (见实验部分) 反应以区域选择性的方式得到 2,5-二-取代的吡唑-3-基-乙胺 **C**。对于 Y 在最终化合物中代表 -CH₂-CH₂- 的情况, 中间体 **C** 与醛衍生的 **D** 在 *Pictet-Spengler* 条件和微波辐射下反应得到前体 **E**, 其可通过化合物 **F** 进行 N-烷基化得到最终的食欲素受体拮抗剂 **G**。对于 Y 在最终化合物 **G** 中代表 -CH₂- 或 -CH₂-O- 的情况, 中间体 **C** 与羧酸衍生物在酰胺键形成条件下反应得到酰胺-中间体 **I**, 其可在

Bischler-Napieralski 条件下转化为环状亚胺 **J**，然后通过亚胺还原得到胺前体 **E**。通过用衍生物 **F** 进行 N-烷基化，可获得最终的食欲素受体拮抗剂 **G**。（*Bischler-Napieralski* 途径同样适用于制备 Y 代表 -CH₂-CH₂- 的化合物；*Pictet-Spengler* 途径不适用于制备 Y 代表 -CH₂- 或 -CH₂-O- 的化合物，因为包含这些结构特征的醛中间体 **D** 的稳定性不足以在 *Pictet-Spengler* 反应的条件下通过目标途径制备中间体 **E**）。

式 **A**, **B**, **D**, **F** 和 **H** 的化合物或者已上市销售，或者可通过本领域已知的方法合成。



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 Y 如上述通式所定义, X 代表 OH 或 Cl, Z 代表 Br 或 OTs; 一般的方法还可参见 WO00/168609 和 WO02/051838 以及 WO04/085403。

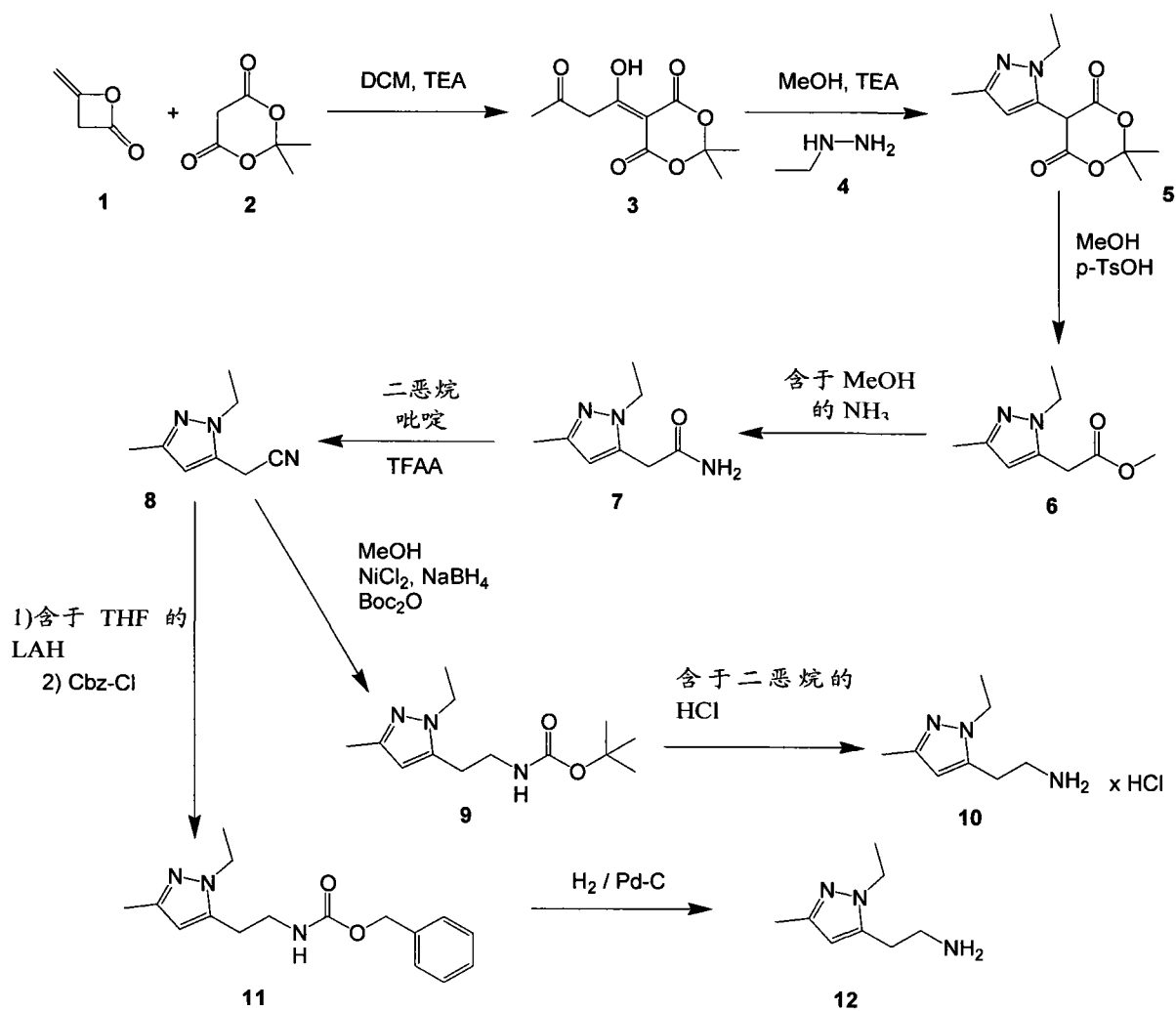
在略微不同的途径中, 中间体 **E** 与酯衍生物 **K** (而非酰胺衍生物 **F**) 反应得到中间体 **L**, 其既可通过与具有胺衍生物 **N** 的酯反应

直接转化为最终化合物 **G**，也可以先被水解至酸中间体 **M**，然后与胺 **N** 反应得到最终化合物 **G**。

式 **N** 和 **K** 的化合物或者已上市销售，或者可通过本领域已知的方法合成。

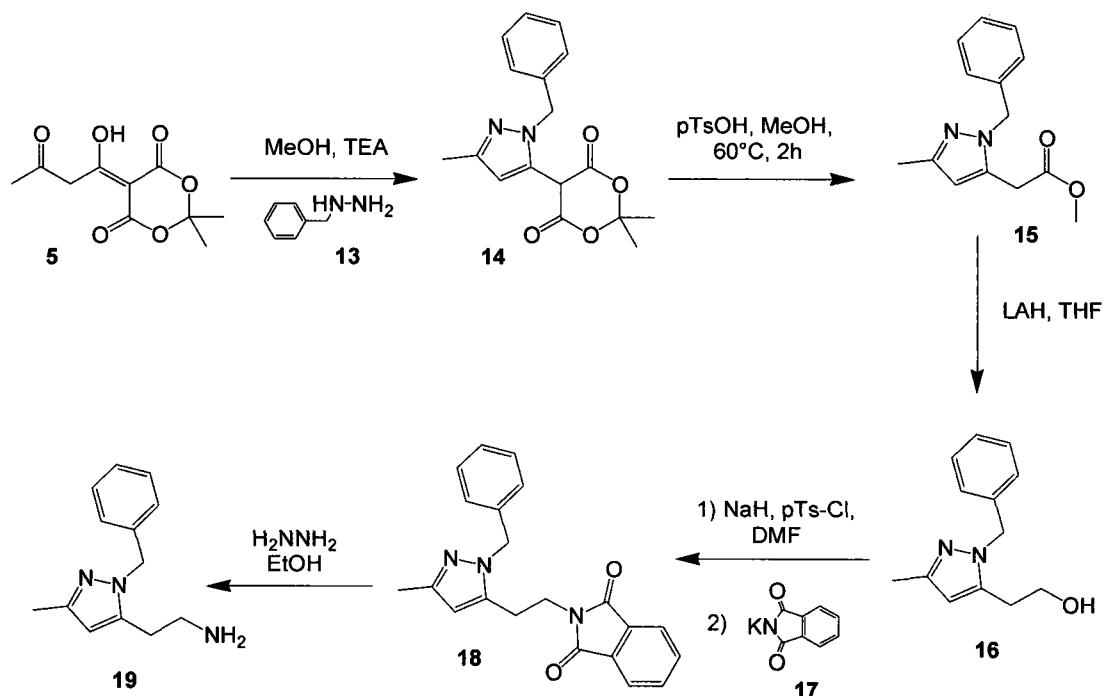
总体而言，所有的化学转化均可参照文献或下文描述的步骤以公知的标准方法进行。

通式 I 和/或 Ia 的化合物的制备:

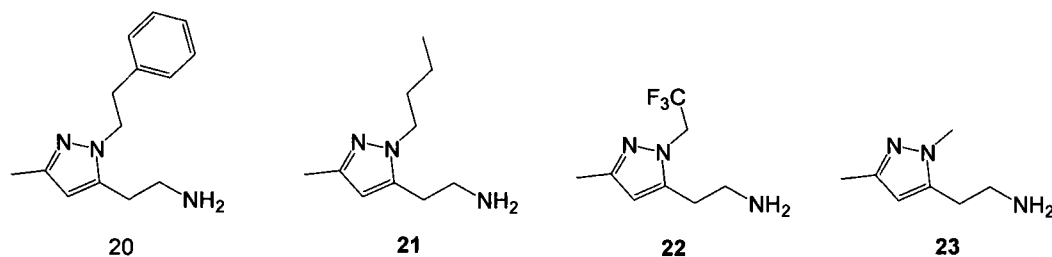


路线 1.1: 吡唑前体的合成

吡唑-3-基-乙胺-衍生物的制备起始于在 TEA 等碱(在酸激发中间体 **3** 后添加)存在的 DCM 等溶剂中双烯酮(**1**)和 Meldrum 酸(**2**)的偶合。化合物 **3** 与适当的胍衍生物(例如, 乙基胍(**4**))在 TEA 等碱存在的甲醇等溶剂中的反应可导致吡唑衍生物 **5** 的形成。酸性条件(通过, 例如, 含于甲醇的 p-TsOH)下的水解导致甲酯 **6** 的形成, 其可通过在甲醇铵(7M)中搅拌 20 小时有效转化为伯酰胺 **7**。**7** 可通过与 TFAA 在吡啶存在下的二恶烷中的脱水反应实现制备脘 **8**。可通过硼氢化钠和催化量的将脘 **8** 还原为 Boc 保护的吡唑-3-基-乙胺-衍生物 **9**。



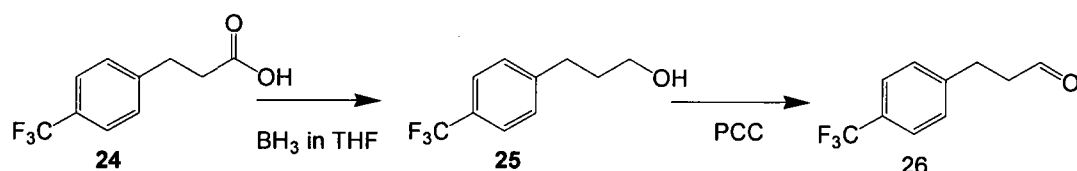
以下的化合物通过相同的顺序进行制备:



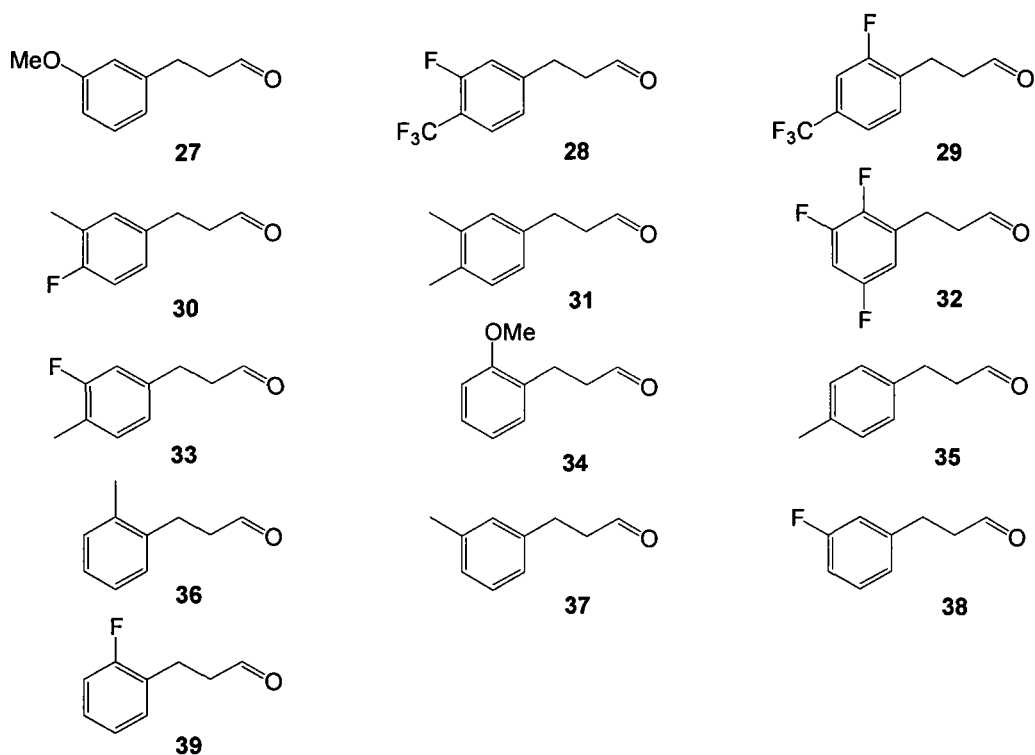
路线 1.2: 2-取代的 5-甲基-吡啶-3-基-乙胺的制备

镍(II)-氯化物含于 Boc_2O 存在下的甲醇中。自由胺盐酸盐可以含于二恶烷的 4M HCl 通过标准方法脱保护，并在将其悬浮于二乙醚，过滤并干燥后得到白色粉末状的 10。为了获得自由胺 12，可通过 LAH 将腈前体 8 还原至胺中间体。参照“Corey 法”激发后，将粗产物溶解于二乙醚/THF 的混合物，然后添加碱水溶液（例如，1M 重碳酸钠）和苯甲基氯甲酸酯以得到 Cbz 保护的胺 11，其可通过柱层析纯化，并在纯化后通过氢解作用脱保护得到目标化合物 12。不管是化合物 10 还是化合物 12 均依赖于后续目标转化进行制备。

路线 1.2 总结了进一步区域选择性不对称的取代的吡唑-3-基-乙胺的制备。该合成再次起始于由前体 **5** 和不对称肼衍生物（例如，苯甲基肼 **13**）通过区域选择性缩合得到吡唑中间体 **14**，后者在水解/去羧化后得到酯 **15**。以 LAH 还原酯 **15** 得到醇 **16**，其在 DMF 中以氢化钠去质子化后被转化为甲苯磺酸盐中间体，然后添加邻苯二甲酰亚胺钾（Gabriel 合成）得到胺前体 **18**。肼裂解该邻苯二甲酰亚胺后形成 2-苯甲基取代的吡唑-3-基-乙胺衍生物 **19**。化合物 **20** 至 **23** 参照相同的转化顺序进行制备。

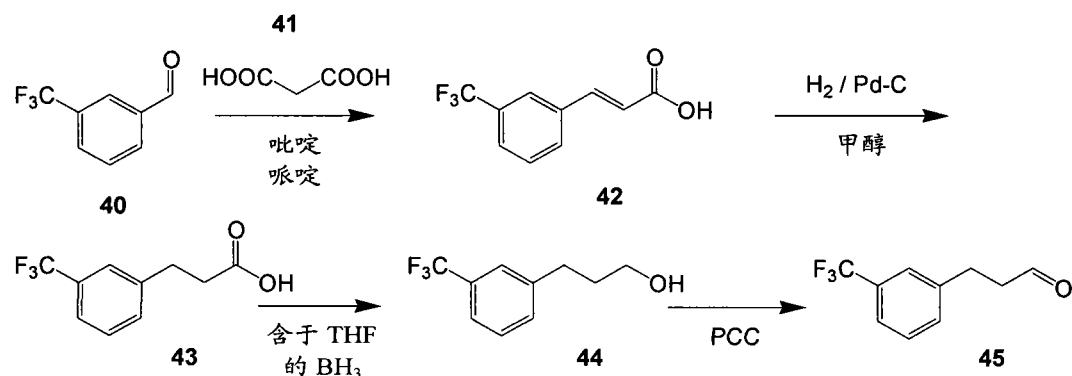


下列苯基-丙醛衍生物可参照该 2 步法进行制备：

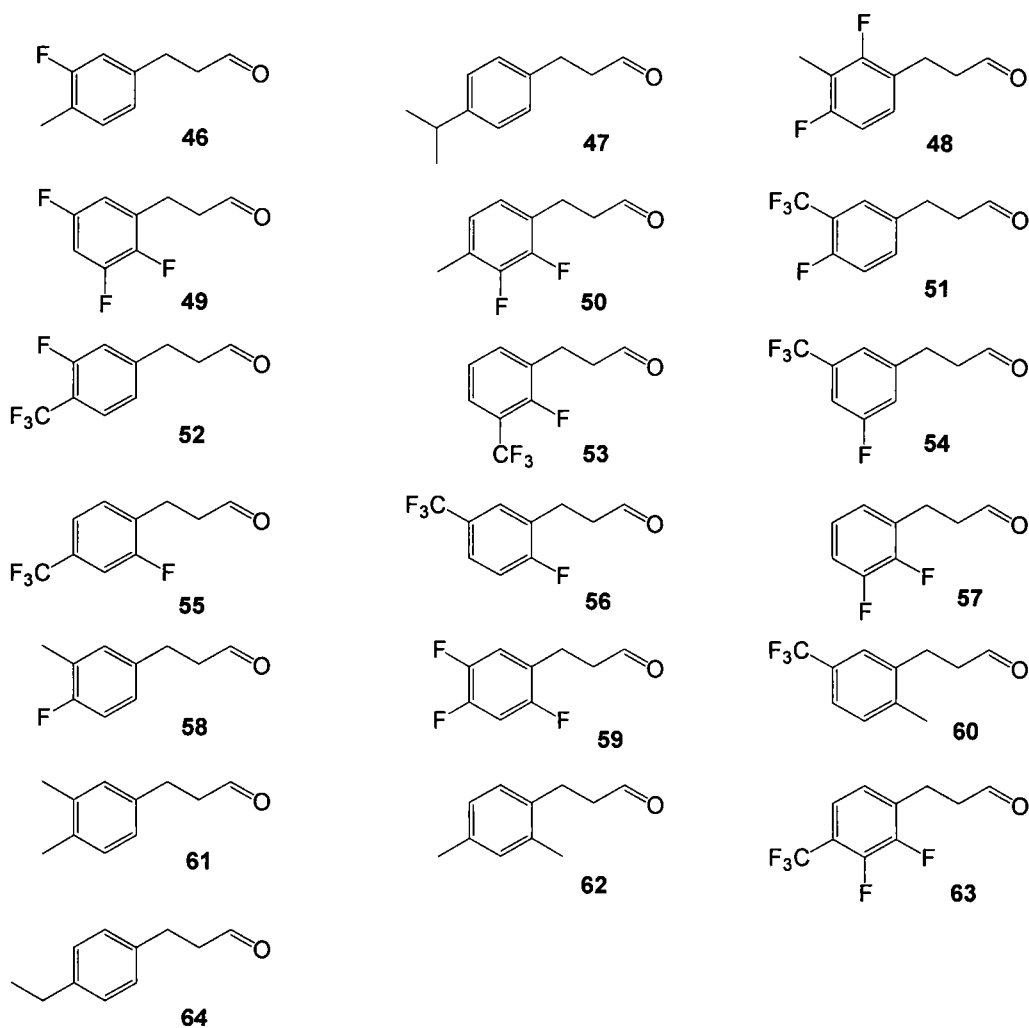


路线 2: 取代的 3-苯基-丙醛前体的制备

当氯化肉桂酸衍生物可从市场购得时, 3-苯基-丙醛可通过路线 2 所示的两步顺序进行制备; 将 4-三氟甲基-氯化肉桂酸(**24**)在 THF(1M)中参照标准方法以硼烷还原为 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烷-1-醇(**25**)。醛 **26** 可在 DCM 中参照 Corey 等人开发的标准方法以 PCC 氧化。取代的 3-苯基-丙醛 **27** 至 **39** 可通过完全相同的方法合成。由于 3-苯丙醇化合物的稳定性较差, 它们通常在后续的 *Pictet-Spengler*-反应前新鲜制备。



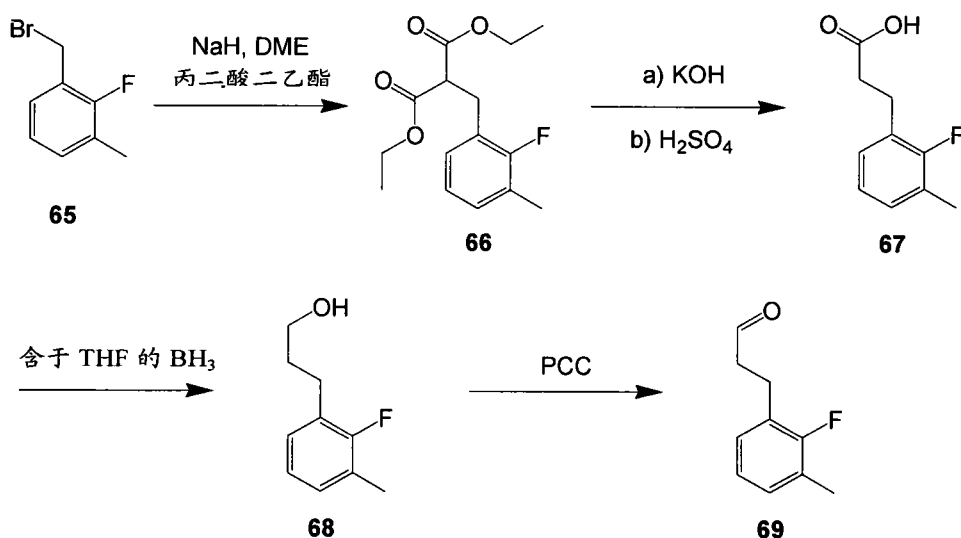
以下的化合物通过相同的顺序进行制备:



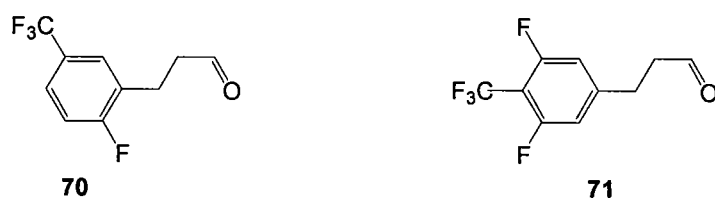
路线 3: 取代的苯基-丙醛的制备

当肉桂酸和氢化肉桂酸均非现有时, 该苯基丙醛衍生物可参照路线 3 所示的步骤进行制备, 例如可起始于 3-三氟甲基-苯甲醛 40

与丙二酸(41)在哌啶的存在下于吡啶中 *Knoevenagel* 缩合, 酸激发后得到肉桂酸衍生物 42。在标准条件下 (1 bar H₂; Pd-C 10%; 甲醇; 室温; 3h) 进行催化加氢作用得到氢化肉桂酸化合物 43。随后以含于 THF 的 BH₃ 还原该酸功能团得到醇 44, 然后以 PCC 氧化得到目标醛 45。化合物 46 至 64 可参照相同的合成顺序进行制备。

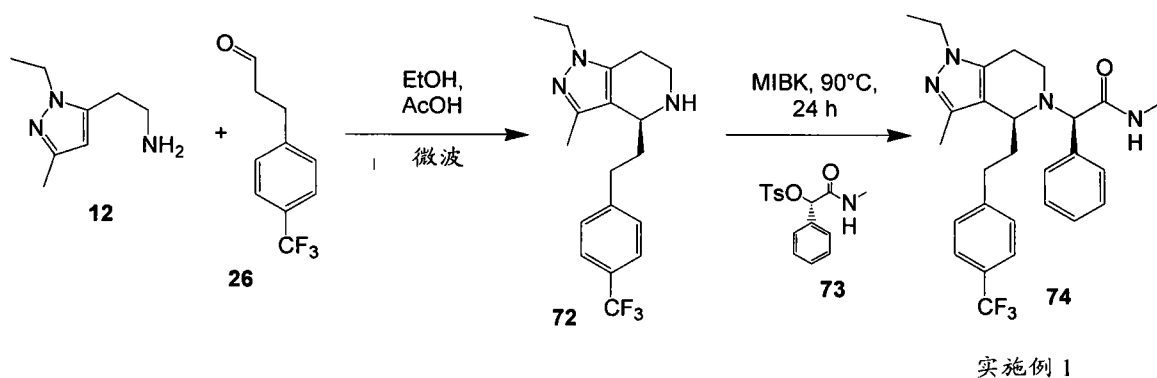


以下的化合物通过相同的顺序进行制备:



路线 4: 进一步取代的苯基-丙醛的制备

路线 4 显示了制备取代的苯基丙醛的替代途径。将 2-氟-3-甲基苯甲基溴化物(65)与丙二酸二乙酯反应得到中间体 66。在碱性条件下酯水解, 然后在酸性条件下去羧化得到氢化肉桂酸中间体 67。随后以硼烷还原 (→醇 68) 和 PCC 氧化得到预期的取代苯基-丙醛 69。化合物 70 和 71 可参照相同的合成顺序进行制备。



路线 5: 最终化合物的合成 (例如, 实施例 1)

路线 5 总结了用于制备 4-“苯乙基”-取代的范例的顺序。例如吡唑-乙胺衍生物 **12** 可与苯基-丙醛 **26** 在 2 当量乙酸的存在下的乙醇中于微波炉内反应 6 分钟 (100 Watt; 130°C, 14 bar), 从而在 HPLC 纯化后得到仲胺中间体 **72**。S_N2 与甲苯磺酸盐 **73** (描述于 WO 2005/118548) 在甲基-异-丁基-酮中惰性条件下 90°C 反应 24 小时得到最终化合物 **74** (实施例 1)。实施例 2 至 42 可参照路线 5 所述的顺序进行制备。

具体实施方式

下列实施例阐述了本发明，但不限制其范围。所有的温度均以℃表示。

缩写（如此处所用）

aq.	水溶液
Boc	二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺
ELSD	蒸发光散射检测
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HPLC	高效液相色谱
HV	高真空
LAH	氢铝化锂
LC-MS	液相色谱-质谱
min	分钟
MS	质谱
PBS	磷酸盐缓冲液
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧-三-四氢吡咯-磷六氟磷酸盐

PCC	氯铬酸吡啶
p-TsOH	对甲苯磺酸
rt	室温
sat.	饱和
TBTU	<i>O</i> -苄并三唑-1-基- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒四氟硼酸酯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
t_R	保留时间
UV	紫外光
Vis	可见光

一般方法和实施例:

HPLC 条件:

分析: Zorbax 59 SB 水相柱, 4.6 x 50 mm, 购自 Agilent Technologies。流动相: A: 乙腈; B: H₂O + 0.5% TFA。梯度: 在 2 分钟 90% B → 5% B。流速: 1 mL/min。检测: UV/Vis + MS。

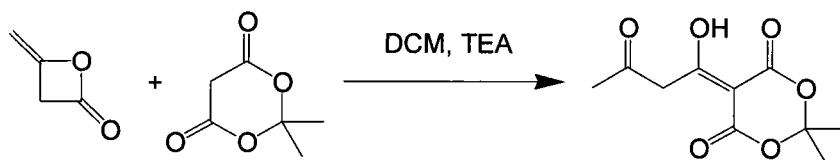
制备: Zorbax SB 水相柱, 20 x 500 mm, 购自 Agilent Technologies。流动相: A: 乙腈; B: H₂O + 0.05% 氢氧化铵(25%

aq.)。梯度：在6分钟80% B → 10% B。流速：40 mL/min。检测：UV + MS 或 UV + ELSD。

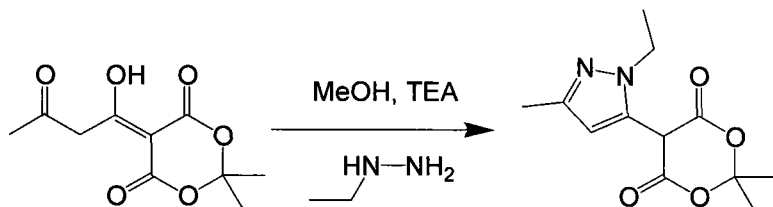
手性，分析：Regis Whelk 柱，10 μ m。流动相 A: EtOH + 0.05% Et₃N。流动相 B: 己烷。等度条件，通常 60% B，时间 40 min，1 mL/min。等度混合物可随化合物而变化。

手性，制备：同分析条件，但采用 Regis Whelk 01 柱，50x250 mm，流速 100 mL/min。

前体和中间体的制备:

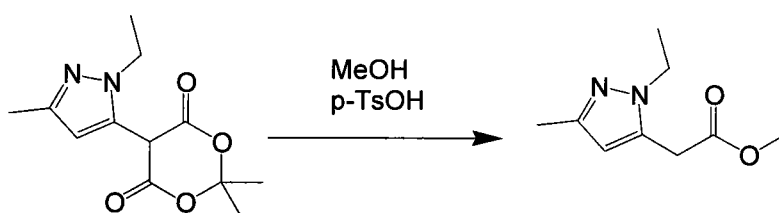


在惰性气氛中，将meldrum酸(50 g, 347 mmol)溶解于DCM (300 ml)，并添加TEA (35.1 g, 347 mmol)。将所得混合物冷却至0 $^{\circ}$ C，然后逐滴添加双烯酮(35 g, 416.3 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时，再次冷却至0 $^{\circ}$ C，然后缓慢添加1 M 盐酸溶液(700 ml)。分层，使用硫酸镁干燥有机层，过滤并减压浓缩得到79.36 g (定量产率)的橙色固体状的产物5-(1-羟基-3-氧代-亚丁基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮。LC-MS: $t_R = 0.55$ min; $[M+H]^+ =$ 无电离。

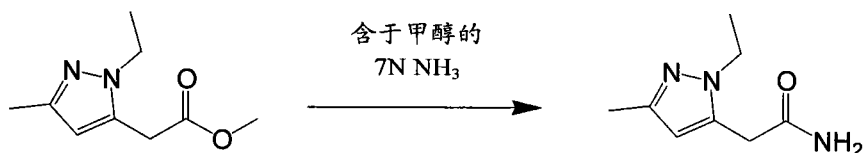


将5-(1-羟基-3-氧代-亚丁基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮(10 g, 44 mmol)溶解于无水甲醇(140 ml)并冷却至0 $^{\circ}$ C，然后在滴液

漏斗的辅助下于 15 分钟内逐滴加入含于无水甲醇(60 ml)的乙基胍草酸盐(7.24 g, 48.2 mmol)和 TEA (9.75 g, 96.4 mmol)。添加完成后, 将混合物缓慢升温至 60°C, 并继续搅拌 90 分钟。将反应混合物减压浓缩至干燥, 并在 HV 下进一步干燥 15 分钟以得到 11.5 g (定量产率) 橙色油状的产物 5-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮, 其可不经纯化而直接用于下一步。LC-MS: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ =$ 无电离。

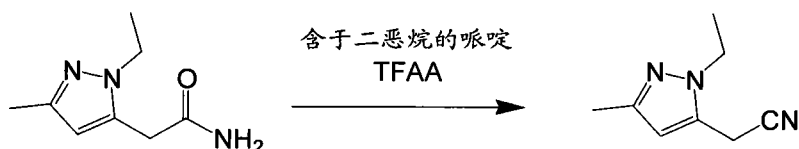


将 5-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮 (11.05 g, 43.8 mmol) 溶解于无水甲醇(125 ml), 然后添加 p-TsOH x H₂O (36.68 g, 192.85 mmol)。将所得反应混合物加热至 60°C, 持续 75 分钟, 冷却至 0°C, 然后在 20 分钟内逐滴加入三乙胺 (26.85 ml, 192.9 mmol)。减压浓缩所得混合物。将残留物投入 DCM (200 ml), 并以水洗涤(2 x 75 ml), 以硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。快速层析(硅胶, DCM/甲醇= 30/1)粗产物以获得 5.56 g(70%) 的(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酸甲酯。LC-MS: $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 183.18$ 。

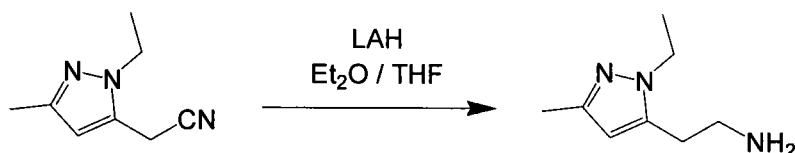


将(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酸甲酯(4.64 g, 25.46 mmol)溶于含于甲醇的 7N 氨中(100 ml, 700 mmol NH₃)。将反应混合物室温搅拌 20h。减压去除溶剂以得到 4.25 g (定量产率) 的 2-(2-乙基

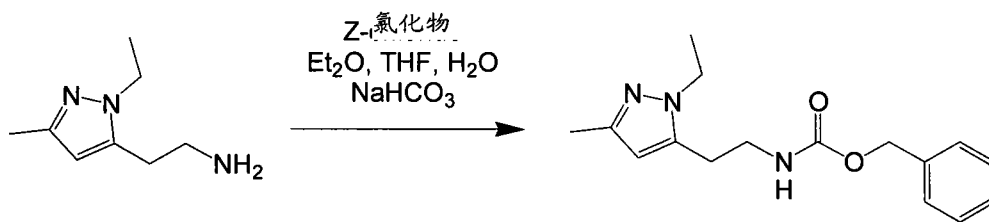
-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺。LC-MS: $t_R = 0.33 \text{ min}$; $[M+H]^+ =$ 无电离。



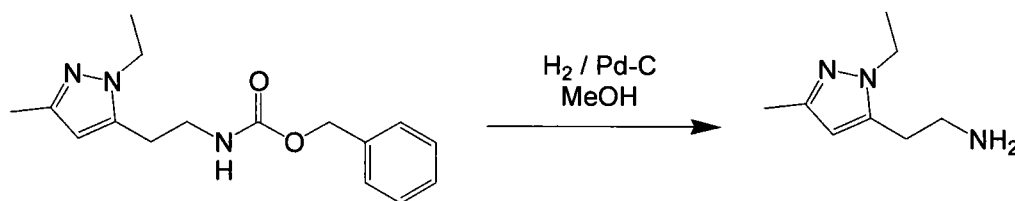
将 2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺 (2.0 g, 11.96 mmol) 溶于二恶烷 (180 ml), 然后添加吡啶(1.89 g, 23.9 mmol)。将所得溶液冷却至 0°C , 并逐滴添加 TFAA (2.76 g, 13.16 mmol)。然后将悬浮液缓慢升温至室温, 并继续搅拌至总计 4 小时。减压去除挥发物, 将残留物溶解于 DCM (150 ml), 用水洗涤(2 x 100 ml), 以硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。快速层析(硅胶; DCM/甲醇= 40/1)后得到 1.58 g (88%)的(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙腈。LC-MS: $t_R = 0.65 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 150.18$ 。



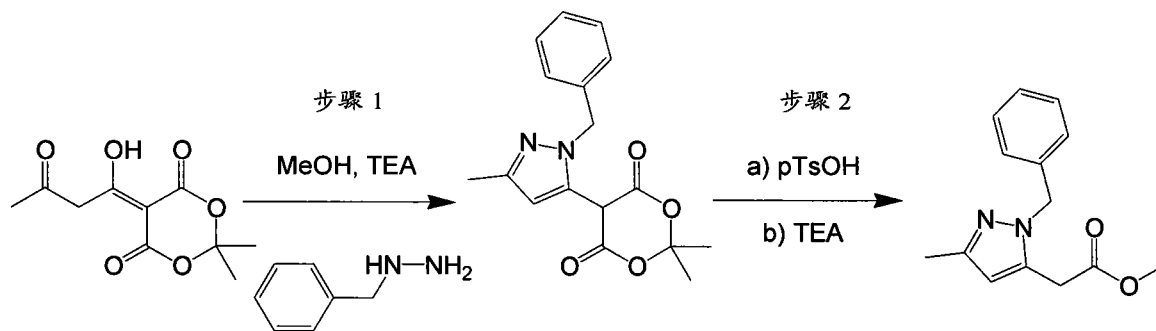
将 LAH (806 mg, 21.22 mmol)在 0°C 下惰性气氛中悬浮于无水二乙醚 (105 ml)。在 0°C 下于 11 分钟内逐滴添加溶解于二乙醚 (10 ml)的(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙腈 (1.58 g, 10.6 mmol), 然后添加无水 THF (115 ml)。继续搅拌 2.5 小时, 然后小心添加水(0.8 ml), 15% 氢氧化钠水溶液(0.8 ml)和水(2.4 ml)。继续在室温下搅拌 10 分钟。过滤混合物, 以二乙醚洗涤滤饼, 并减压浓缩滤出液。将粗品 2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺进一步转化为 Z-保护的胺, 并不经纯化用于下一步。LC-MS: $t_R = 0.2 \text{ min}$ (宽峰); $[M+H]^+ =$ 无电离。



在 0°C 下将粗品伯胺 2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺 (理论数量: 1.62 g, 10.6 mmol) 溶解于二乙醚(115 ml), THF (115 ml) 和水(55 ml), 然后添加重碳酸钠(2.22 g, 26.5 mmol), 并逐滴添加苯甲基氯甲酸酯(1.99 g, 11.7 mmol)。继续搅拌 30 分钟。分层并以二乙醚(55 ml)萃取水层。合并有机层并以硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。快速层析 (DCM/甲醇= 50/1) 纯化得到 881 mg(29%) 的[2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苯甲酯。LC-MS: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.24$ 。



将[2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苯甲酯(818 mg, 2.85 mmol)溶解于甲醇(8 ml), 并添加至 Pd-C (10%, 163 mg) 的甲醇悬浮液(8 ml)中, 在氢气气氛(1 bar)下继续室温搅拌 45 分钟。以硅藻土垫过滤该反应混合物, 减压浓缩滤出液以获得 408 mg (93.7%) 的 2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺。LC-MS: $t_R = 0.20 \text{ min}$, 宽峰; $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 无电离。

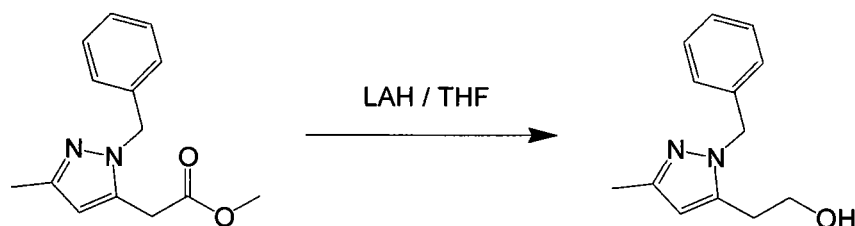


步骤 1:

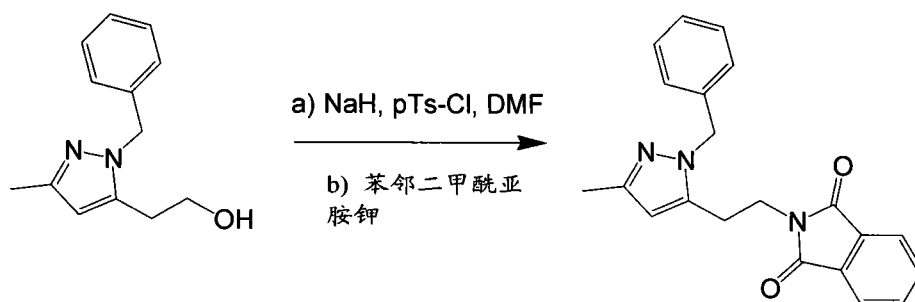
将 5-(1-羟基-3-氧代-亚丁基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮 (1 g, 4.4 mmol) 溶解于无水甲醇 (8.1 ml) 并冷却至 0℃, 然后加入含于无水甲醇 (6 ml) 的苯甲基肼二盐酸化物 (885 mg, 4.4 mmol) 和 TEA (979 mg, 9.7 mmol)。将反应混合物加热至 60℃, 持续 2 小时。以 LC-MS 检测产物。进行步骤 2 前无需进行激发。LC-MS: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 315.4$ 。

步骤 2:

向步骤 1 中获得的 5-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-4,6-二酮溶液添加 pTsOH (3.74 g, 19.4 mmol), 在 60℃ 下继续搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 并逐滴添加 TEA (1.96 g, 19.4 mmol)。继续搅拌 15 分钟。减压浓缩该混合物, 将残留物投入 DCM (30 ml), 用水洗涤 (2 x 15 ml), 以硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩得到 1.03 g (96%) 的 (2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酸甲酯, 其可不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 245.16$ 。

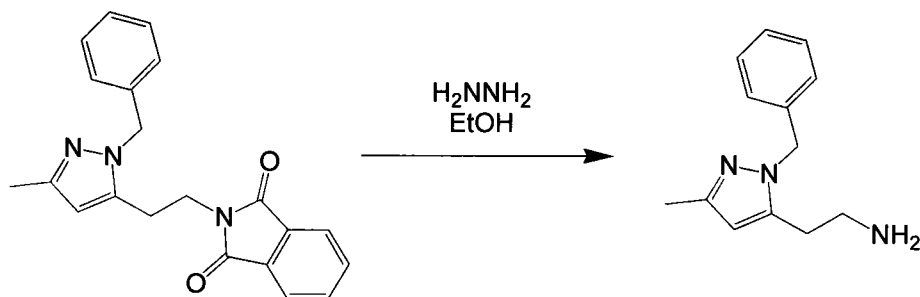


将 LAH (250 mg, 6.6 mmol) 在惰性气氛下悬浮于 THF (18 ml), 并冷却至 0°C, 然后逐滴添加(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酸甲酯(1.07 g, 4.4 mmol)的 THF 溶液(4 ml)。室温下继续搅拌 2 小时。在 0°C 下顺序添加水(0.25 ml), 15% NaOH 水溶液(0.25 ml)和水(0.75 ml)。继续搅拌数小时, 然后添加硫酸钠并过滤。减压浓缩滤出液以得到 850 mg (89%) 的 2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙醇, 其可不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 217.15$ 。



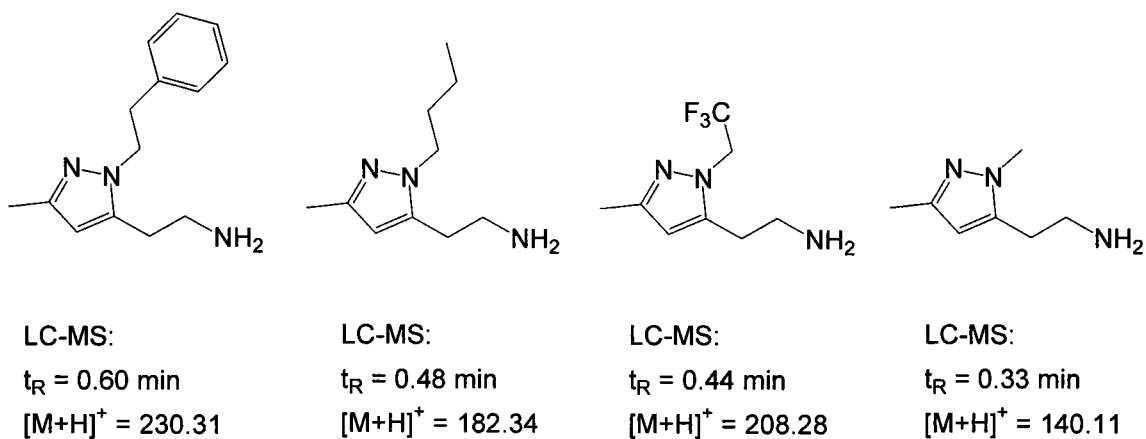
将 2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙醇 (848 mg, 3.92 mmol) 溶于 DMF (21 ml), 并冷却至 -20°C, 然后添加氢化钠(218 mg, 5.02 mmol)。继续在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物再次冷却至 -20°C, 并添加甲苯-4-磺酰氯(pTs-Cl, 966 mg, 5.02 mmol)。取走冷却浴, 继续室温搅拌 2 小时, 50°C 下搅拌 30 分钟, 然后添加邻苯二甲酰亚胺钾(1.7 g, 9.2 mmol)。在 50°C 下继续搅拌 2 小时。将反应混合物过滤, 并减压浓缩滤出液。将残留物投入 DCM (30 ml), 再次过滤, 并用水(30 ml)洗涤滤出液。进行相分离。以硫酸镁干燥有机相, 过滤并减压浓缩。以制备 HPLC 纯化粗产品以得到 80 mg

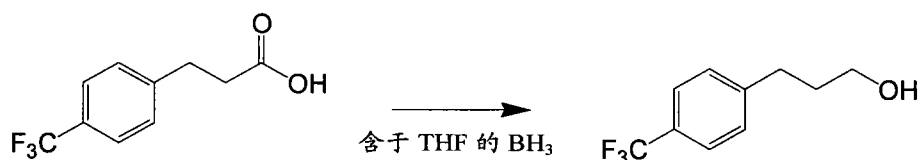
(6%)的 2-[2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-异吲哚-1,3-二酮。 LC-MS: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 346.31$ 。



将 2-[2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-异吲哚-1,3-二酮 (80 mg, 0.233 mmol) 溶解于乙醇 (2 ml), 然后添加 1M 肼的甲醇溶液 (0.34 ml, 0.34 mmol)。在 $90^\circ C$ 下搅拌反应混合物 16 小时, 冷却至室温, 添加 DCM (3 ml), 并过滤该悬浮液。减压浓缩滤出液以得到 40 mg (80%) 的 2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺。 LC-MS: $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+ = 216.38$ 。

参照上述 2-(2-苯甲基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺的制备方法, 可制备下列四种衍生物:



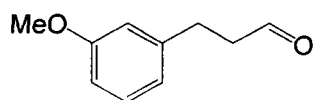


在惰性气氛下将 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸 (10 g, 45.8 mmol) 溶解于无水 THF (250 ml), 并冷却至 0℃, 然后添加 1 M 硼烷的 THF 溶液(69 ml, 69 mmol)。继续在 0℃下搅拌 1 小时, 在室温下搅拌 16 小时, 然后缓慢添加甲醇(100 ml)和水(100 ml)。减压蒸发有机溶剂。以 DCM (3 x 100 ml)萃取剩余的水相, 用盐水(100 ml)洗涤合并的有机层, 以硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。以快速层析(硅胶, DCM/甲醇= 9/1)纯化粗残留物得到 9.25 g (99%)的 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烷-1-醇。LC-MS: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$ = 无电离。

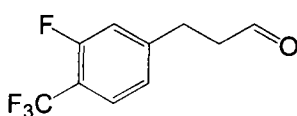


在惰性气氛中, 将 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烷-1-醇(1.02 g, 5 mmol)溶解于 DCM (10 ml), 并缓慢添加无水 DCM (15 ml)中的 PCC (1.61 g, 7.5 mmol)悬浮液。室温下继续搅拌 4 小时。向反应混合物加入无水庚烷(10 ml), 然后以硅胶垫(15 g)过滤。蒸发滤出液, 得到 850 mg 的 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醛。LC-MS: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+$ = 无电离。

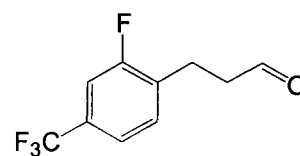
参照上述 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醛的制备方法，可制备下列取代的 3-苯基-丙醛衍生物：



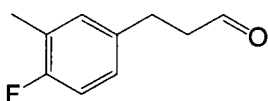
$t_R = 0.82$
 $[M+H]^+$ = 无电离



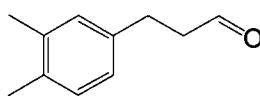
$t_R = 0.95$
 $[M+H]^+$ = 无电离



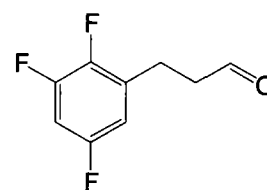
$t_R = 0.97$
 $[M+H]^+$ = 无电离



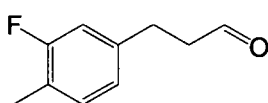
$t_R = 0.91$
 $[M+H]^+$ = 无电离



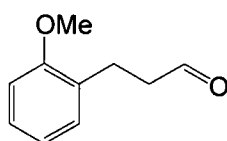
$t_R = 0.94$
 $[M+H]^+$ = 无电离



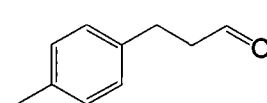
$t_R = 0.88$
 $[M+H]^+$ = 无电离



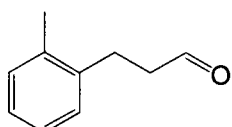
$t_R = 0.92$
 $[M+H]^+$ = 无电离



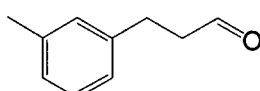
$t_R = 0.85$
 $[M+H]^+$ = 无电离



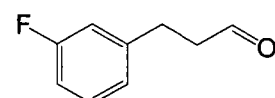
$t_R = 0.89$
 $[M+H]^+$ = 无电离



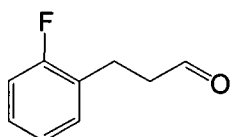
$t_R = 0.88$
 $[M+H]^+$ = 无电离



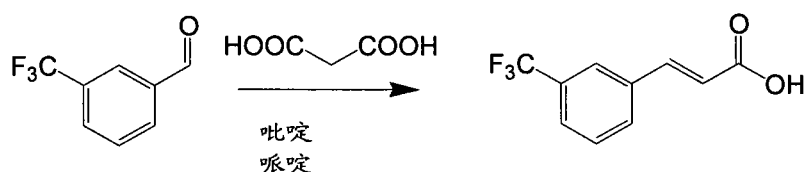
$t_R = 0.84$
 $[M+H]^+$ = 无电离



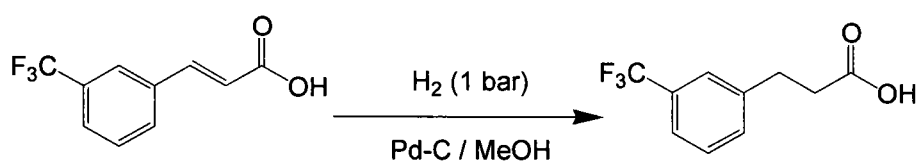
$t_R = 0.85$
 $[M+H]^+$ = 无电离



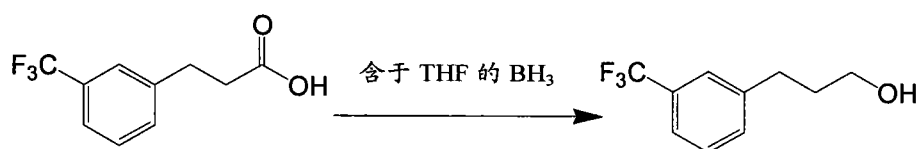
$t_R = 0.84$
 $[M+H]^+$ = 无电离



在惰性气氛中，将 3-(三氟甲基)苯甲醛 (13.26 g, 76.15 mmol) 溶解于吡啶 (58 ml)，并添加丙二酸 (15 g, 145 mmol)，将混合物升温至 50°C，然后缓慢添加（在 5 分钟内）哌啶 (5.8 ml, 58.6 mmol)。将所得悬浮液升温至 75°C，继续搅拌 3.5 小时。将反应混合物冷却至 0°C，并注入浓盐酸 (12 M, 32 ml) 的冰水溶液 (400 ml)。滤出沉淀产物并在 HV 下干燥以得到 14.21 g (68%) 的 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酸。 LC-MS: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ =$ 无电离。



在惰性气氛中，将 Pd-C (10%, 2.84 g) 悬浮于甲醇 (130 ml)，然后添加 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酸 (14.21 g, 65.7 mmol) 溶液。将反应混合物置于氢气 (1 bar) 气氛下，并剧烈搅拌 2.5 小时。以硅藻土垫过滤反应混合物，并减压浓缩以得到 12.39 g (86%) 的 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸。 LC-MS: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ =$ 无电离。



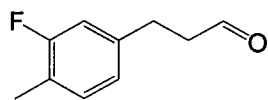
将 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸 (12.4 g, 57 mmol) 在惰性气氛下溶解于 THF (160 ml)，并冷却至 0°C，然后缓慢添加含于 THF 的硼

烷(85 ml, 85 mmol)。在 0℃下继续搅拌 1 小时,并在室温下搅拌 24 小时。将混合物冷却至 0℃,并小心添加甲醇(100 ml)和水(100 ml)。减压去除有机溶剂。以 DCM (3 x 100 ml)萃取残留的水层。以盐水洗涤合并的有机层,以硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。以快速层析(硅胶, DCM/甲醇= 9/1)纯化粗残留物得到 10.97 g (94%)的 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烷-1-醇。LC-MS: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$ = 无电离。

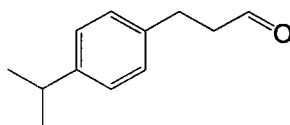


参照上述由 PCC 氧化制备 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醛的方法,可由 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烷-1-醇 (300 mg, 1.5 mmol)获得 132 mg (44%)的 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醛 {LC-MS: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$ = 无电离}。

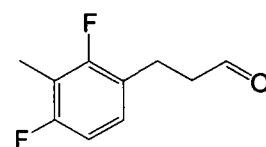
参照上述 3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醛的制备方法,可制备下列取代的 3-苯基-丙醛衍生物:



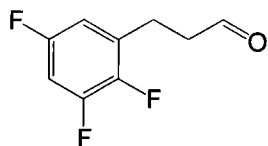
$t_R = 0.86$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



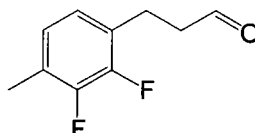
$t_R = 0.98$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



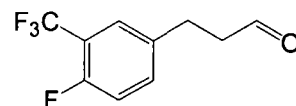
$t_R = 0.93$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



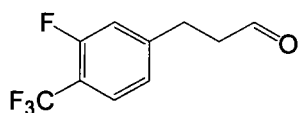
$t_R = 0.88$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



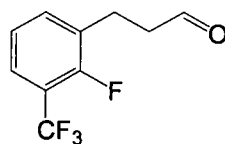
$t_R = 0.93$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



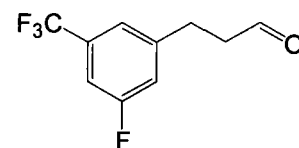
$t_R = 0.96$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



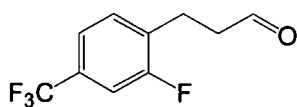
$t_R = 0.95$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



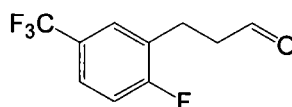
$t_R = 0.94$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



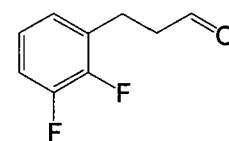
$t_R = 0.96$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



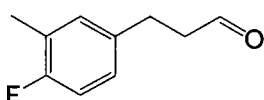
$t_R = 0.96$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



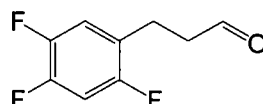
$t_R = 0.95$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



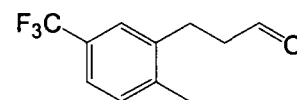
$t_R = 0.87$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



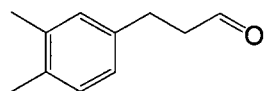
$t_R = 0.86$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



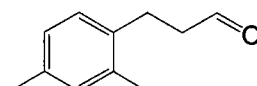
$t_R = 0.88$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



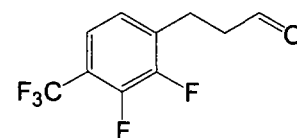
$t_R = 0.97$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



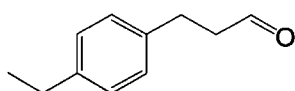
$t_R = 0.94$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



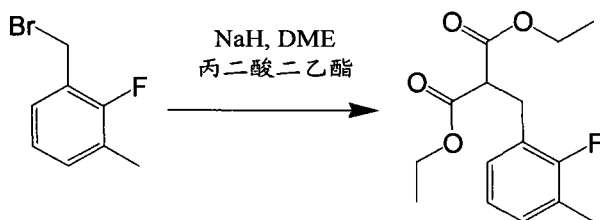
$t_R = 0.93$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



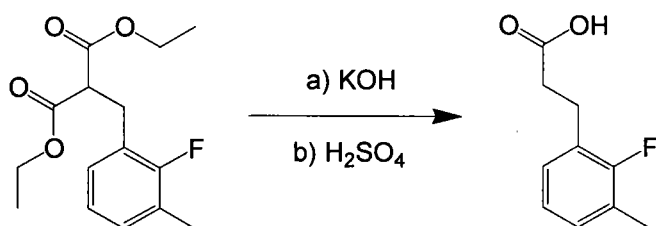
$t_R = 1.01$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



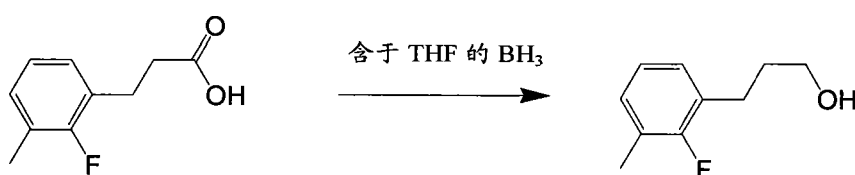
$t_R = 0.95$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



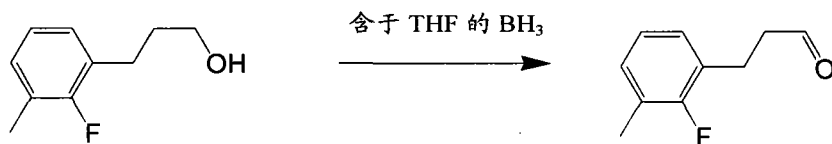
向二甲氧基乙烷(3 ml)中的氢化钠(215 mg, 4.92 mmol)悬浮液在惰性气氛和室温下逐滴添加丙二酸二乙酯(868 mg, 5.42 mmol)的二甲氧基乙烷(2 ml)溶液。继续搅拌 1 小时, 然后添加 2-氟-3-甲基-苯甲基溴(1 g, 4.92 mmol)的二甲氧基乙烷溶液(15 ml)。将反应混合物回流 90 分钟, 再次冷却至室温, 然后小心添加水(5 ml)。减压去除二甲氧基乙烷, 添加 DCM (100 ml), 并用水(100 ml)洗涤该有机层, 以硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。快速层析(硅胶, DCM/甲醇= 4/1)粗产物以获得 973 mg(70%) 的 2-(2-氟-3-甲基-苯甲基)-丙二酸二乙酯。LC-MS: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 283.22$ 。



将氢氧化钾(387 mg, 6.9 mmol)溶解于水(8 ml)中, 然后添加 2-(2-氟-3-甲基-苯甲基)-丙二酸二乙酯(973 mg, 3.44 mmol)。将混合物回流 5 小时, 然后减压去除乙醇。向残留水溶液添加浓硫酸(0.59 ml), 并继续回流 18 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 滤走沉淀产物, 以水洗涤, 并高真空干燥得到 433 mg (69%) 的 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙酸。LC-MS: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 183.20$ 。

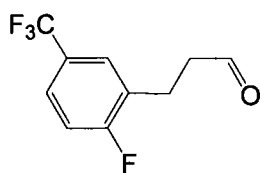


参照上述方法，以含于 THF 的硼烷还原 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙酸 (2.39 g, 13.12 mmol) 得到 1.82 g (82.5%) 的 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙烷-1-醇。 LC-MS: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ =$ 无电离。

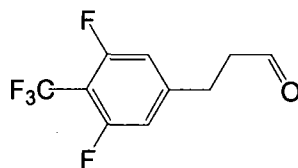


参照上述方法，以含于 DCM 的 PCC 氧化 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙烷-1-醇 (300 mg, 1.78 mmol) 得到 178 mg (60%) 的 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙醛。 LC-MS: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ =$ 无电离。

参照上述 3-(2-氟-3-甲基-苯基)-丙醛的制备方法，可制备下列取代的 3-苯基-丙醛衍生物：



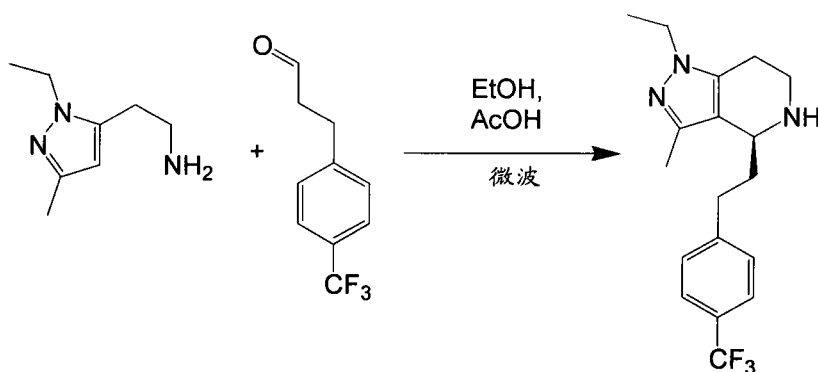
LC-MS:
 $t_R = 0.95$
 $[M+H]^+ =$ 无电离



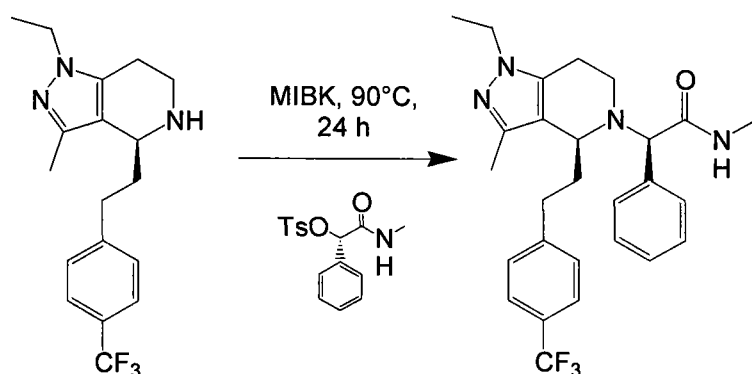
LC-MS:
 $t_R = 1.02$
 $[M+H]^+ =$ 无电离

最终化合物的制备:

实施例 1: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



将 2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙胺 (148 mg, 0.97 mmol) 溶解于乙醇(3 ml), 添加乙酸(116.5 mg, 1.94 mmol), 然后添加 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙醛 (197 mg, 0.97 mmol)。将混合物密封并置于微波炉内(100 Watts; 130°C, 14 bar, 6 分钟)。减压去除溶剂, 并通过制备 HPLC 纯化残留物以得到 113 mg (34.5%) 的 1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶。LC-MS: $t_R = 0.75$ min; $[M+H]^+ = 338.22$ 。

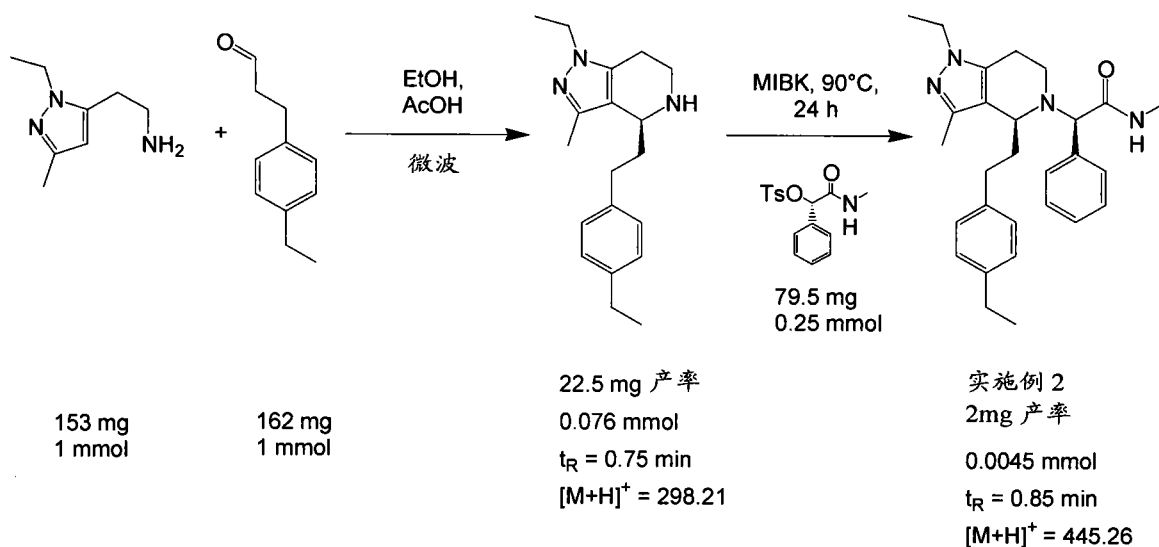


实施例 1

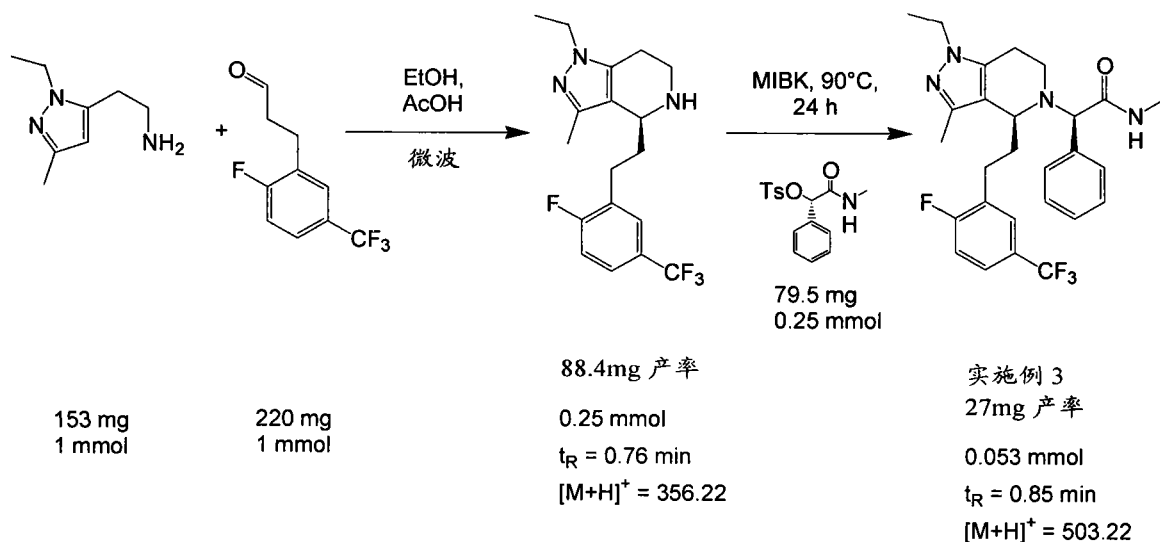
在惰性气氛下，将 1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(51 mg, 0.15 mmol)溶解于 3-甲基-2-丁基-酮(MIBK) (1 ml)，然后添加 DIPEA (21.3 mg, 0.165 mmol)和甲苯-4-磺酸 甲基氨基甲酰-苯基-甲酯(71.8 mg, 0.225 mmol)。将反应混合物加热至 90°C，持续 24 小时，真空浓缩并通过制备 HPLC 纯化粗产物 以得到 70 mg (95%)的 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺。 LC-MS: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 485.28$ 。

下述实施例 2 至 9 可参照上述实施例 1 的制备方法进行制备:

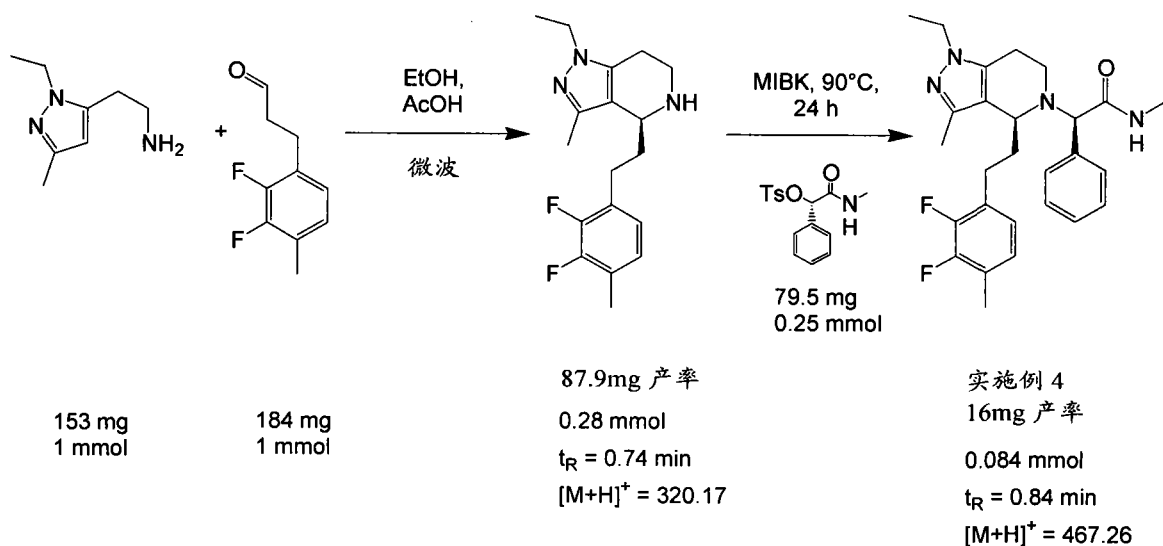
实施例 2: 2-{1-乙基-4-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



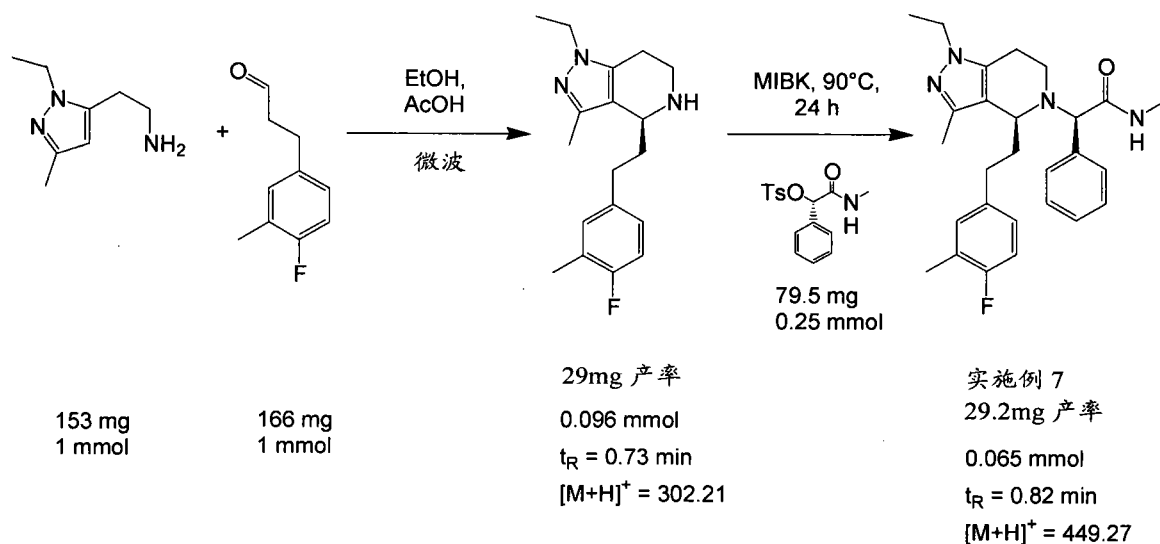
实施例 3: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



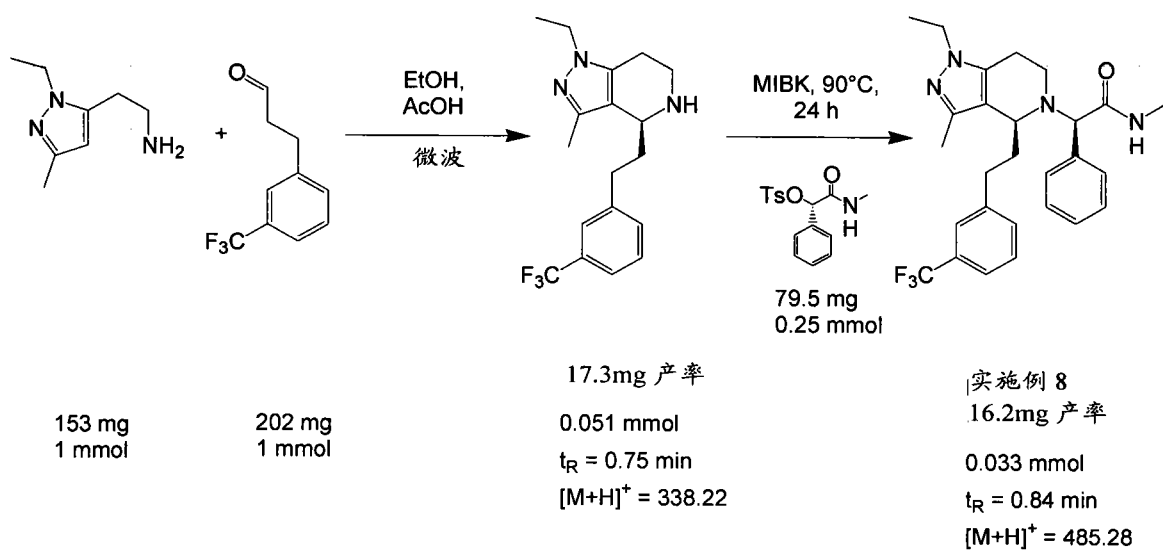
实施例 4: 2-{4-[2-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺 :



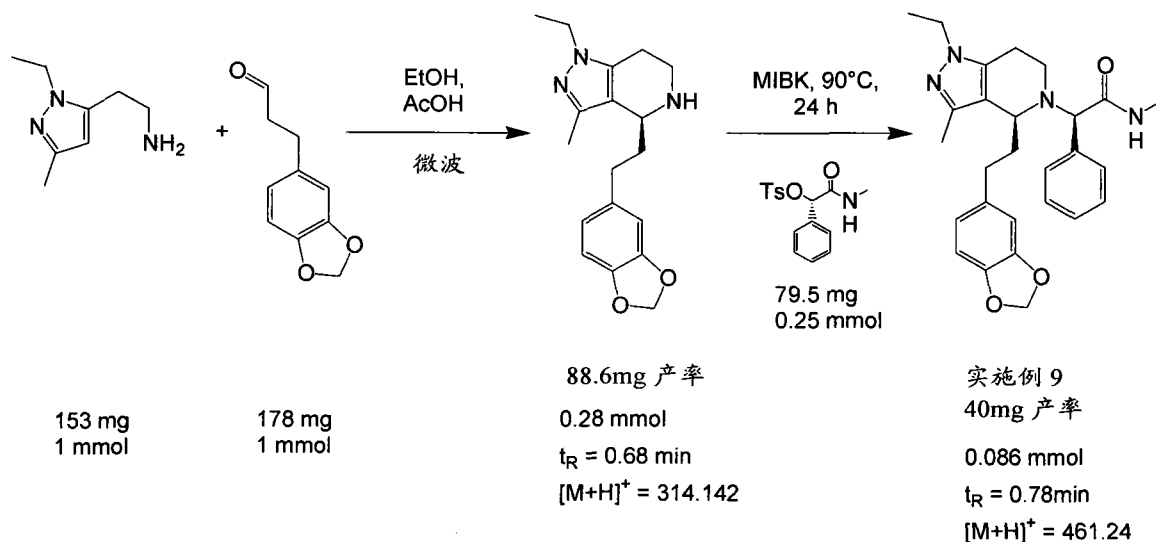
实施例 5: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 8: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:

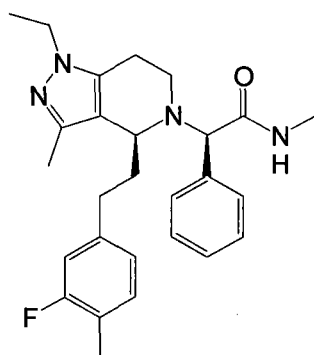


实施例 9: 2-[4-(2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



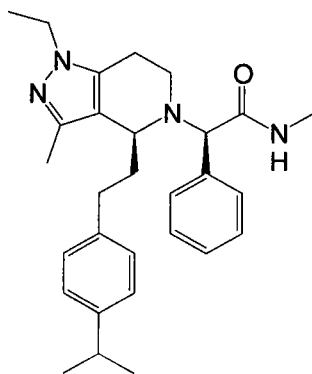
参照上述顺序可制备下列实施例:

实施例 10: 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



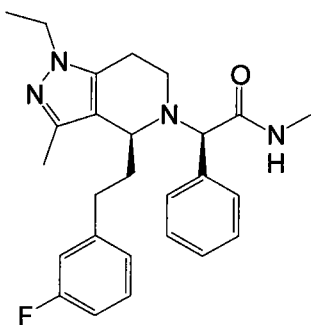
实施例 10
29.6mg 产率
 $t_R = 0.83 \text{ min}$
 $[M+H]^+ = 449.27$

实施例 11: 2-{1-乙基-4-[2-(4-异丙基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



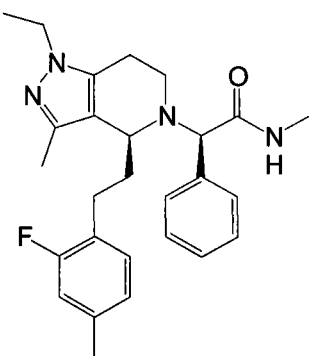
实施例 11
39.9mg 产率
-
 $t_R = 0.86\text{min}$
 $[M+H]^+ = 459.29$

实施例 12: 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



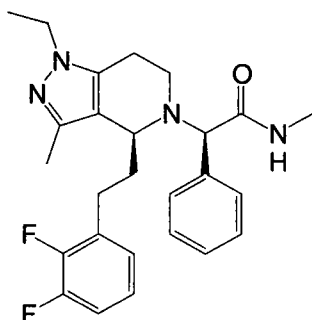
实施例 12
38.4mg 产率
-
 $t_R = 0.82\text{min}$
 $[M+H]^+ = 435.36$

实施例 13: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



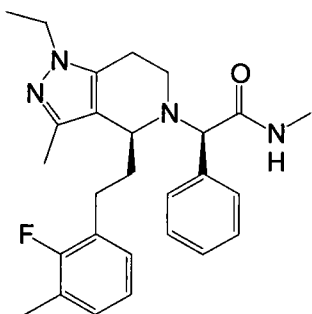
实施例 13
20.4mg 产率
-
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 449.25$

实施例 14: 2-{4-[2-(2,3-二氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



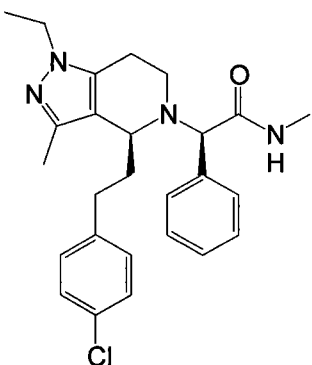
实施例 14
63.1mg 产率
 $t_R = 0.81\text{min}$
 $[M+H]^+ = 453.25$

实施例 15: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



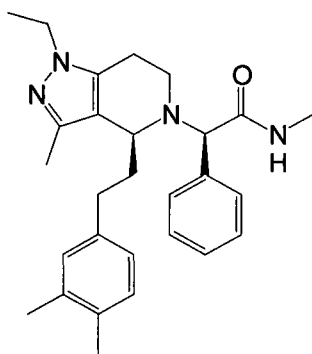
实施例 15
68.3mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 449.27$

实施例 16: 2-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



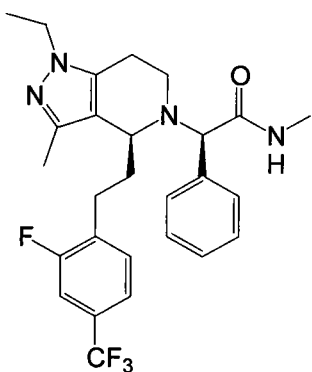
实施例 16
13.9mg 产率
 $t_R = 0.82\text{min}$
 $[M+H]^+ = 451.25$

实施例 17: 2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



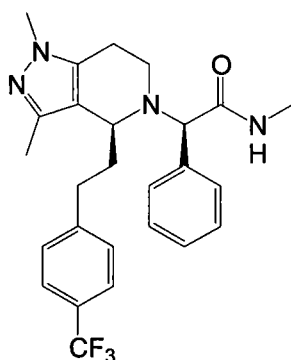
实施例 17
51.1mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 445.29$

实施例 18: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



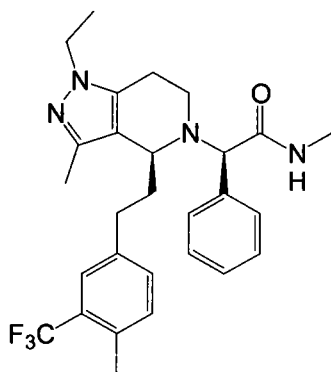
实施例 18
62.7mg 产率
 $t_R = 0.84\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.27$

实施例 19: 2-{1,3-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



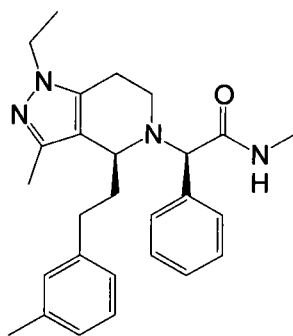
实施例 19
123mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 471.40$

实施例 20: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



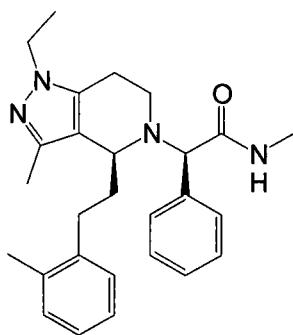
实施例 20
69mg 产率
 $t_R = 0.86\text{min}$
 $[M+H]^+ = 499.24$

实施例 21: 2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-m-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



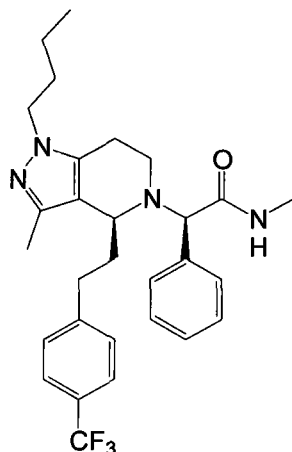
实施例 21
11.6mg 产率
 $t_R = 0.81\text{min}$
 $[M+H]^+ = 431.31$

实施例 22: 2-[1-乙基-3-甲基-4-(2-o-甲苯基-乙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



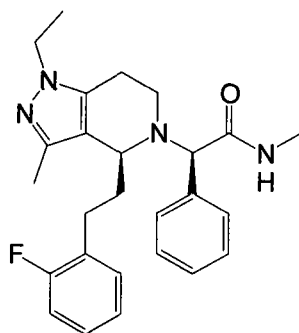
实施例 22
40.4mg 产率
 $t_R = 0.82\text{min}$
 $[M+H]^+ = 431.42$

实施例 23: 2-[1-丁基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



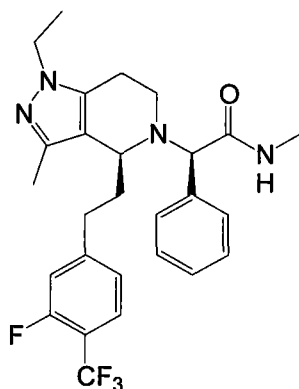
实施例 23
40.4mg 产率
- -
 $t_R = 0.91\text{min}$
 $[M+H]^+ = 513.53$

实施例 24: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



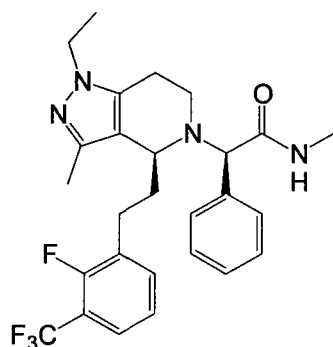
实施例 24
17.4mg 产率
 $t_R = 0.81\text{min}$
 $[M+H]^+ = 435.23$

实施例 25: 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



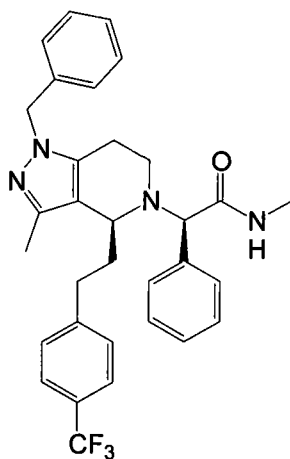
实施例 25
72.3mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.25$

实施例 26: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



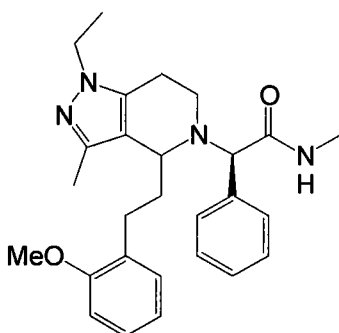
实施例 26
11.8mg 产率
 $t_R = 0.86\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.2$

实施例 27: 2-{1-苯甲基-3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



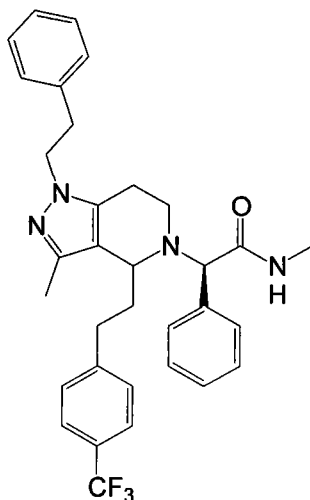
实施例 27
11.4mg 产率
 $t_R = 0.93\text{min}$
 $[M+H]^+ = 547.48$

实施例 28: 2-{1-乙基-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



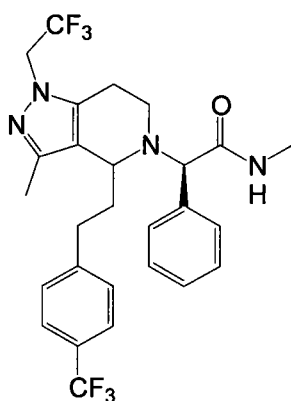
实施例 28
38.5mg 产率
 $t_R = 0.80\text{min}$
 $[M+H]^+ = 447.32$

实施例 29: N-甲基-2-{3-甲基-1-苯乙基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺:



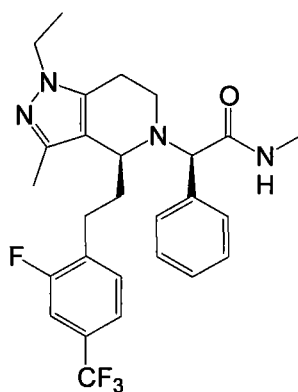
实施例 29
20.8mg 产率
 $t_R = 0.94\text{min}$
 $[M+H]^+ = 561.49$

实施例 30: N-甲基-2-{3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-2-苯基-乙酰胺:



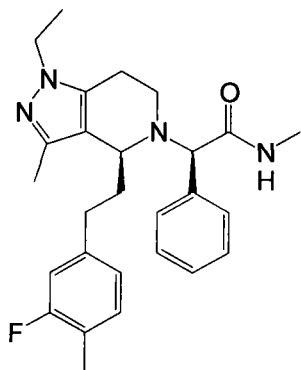
实施例 30
7mg 产率
 $t_R = 0.92\text{min}$
 $[M+H]^+ = 539.41$

实施例 31: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



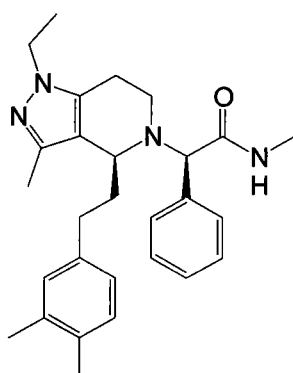
实施例 31
42mg 产率
 $t_R = 0.87\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.39$

实施例 32: 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



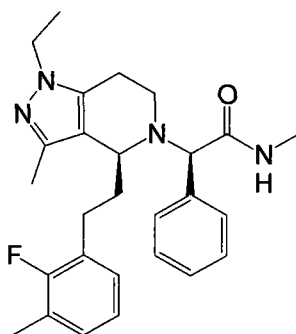
实施例 32
33mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 449.41$

实施例 33: 2-{4-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



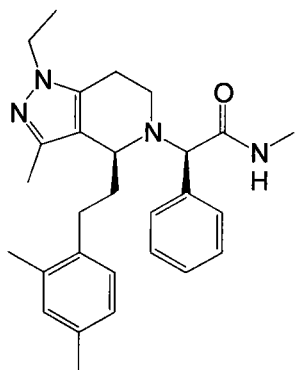
实施例 33
28mg 产率
 $t_R = 0.84\text{min}$
 $[M+H]^+ = 445.44$

实施例 34: 2-{1-乙基-4-[2-(2-氟-3-甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



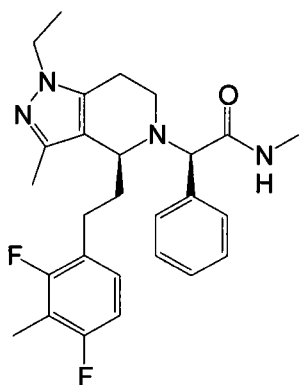
实施例 34
26mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 449.43$

实施例 35: 2-{4-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



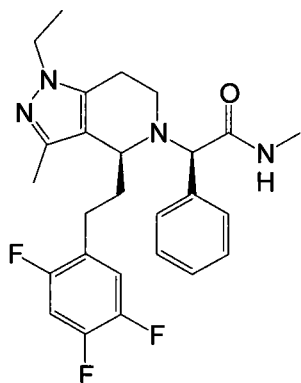
实施例 35
124mg 产率
 $t_R = 0.84\text{min}$
 $[M+H]^+ = 445.47$

实施例 36: 2-{4-[2-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



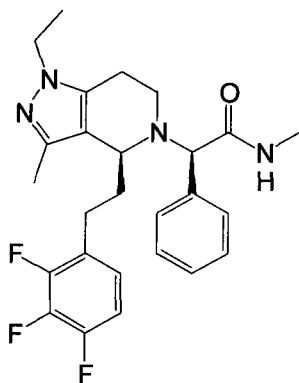
实施例 36
41mg 产率
 $t_R = 0.85\text{min}$
 $[M+H]^+ = 467.44$

实施例 37: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



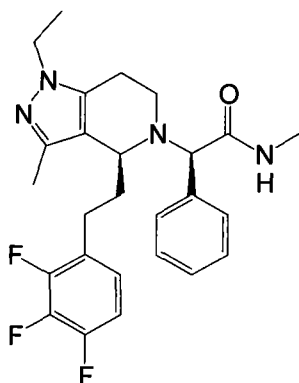
实施例 37
76mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 471.43$

实施例 38: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



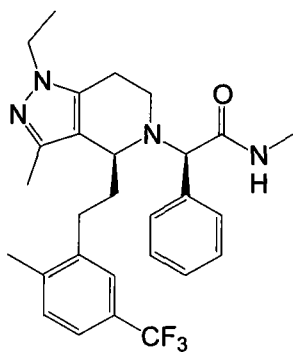
实施例 38
51mg 产率
 $t_R = 0.83\text{min}$
 $[M+H]^+ = 471.43$

实施例 39: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



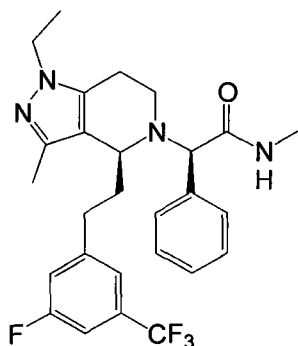
实施例 39
24mg 产率
 $t_R = 0.86\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.38$

实施例 40: 2-{1-乙基-3-甲基-4-[2-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



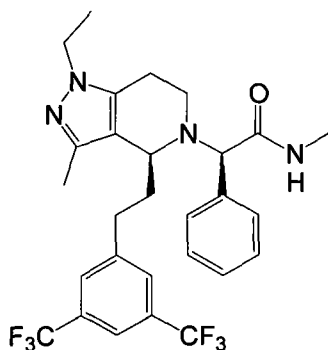
实施例 40
70mg 产率
 $t_R = 0.80\text{min}$
 $[M+H]^+ = 499.43$

实施例 41: 2-{1-乙基-4-[2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



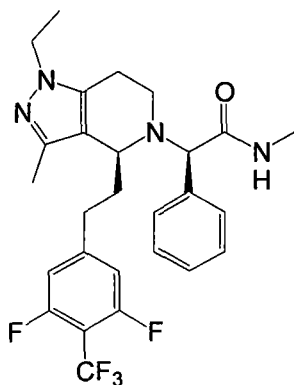
实施例 41
83mg 产率
 $t_R = 0.87\text{min}$
 $[M+H]^+ = 503.41$

实施例 42: 2-{4-[2-(3,5-Bis-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



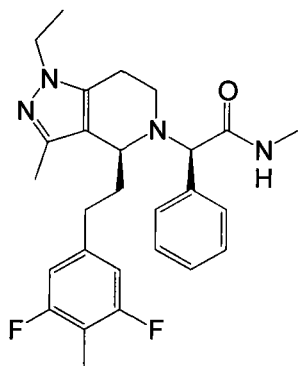
实施例 42
75mg 产率
 $t_R = 0.91\text{min}$
 $[M+H]^+ = 553.38$

实施例 43: 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 43
99mg 产率
 $t_R = 0.90\text{min}$
 $[M+H]^+ = 521.24$

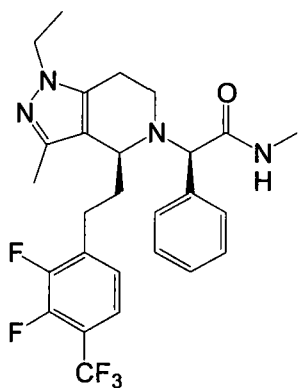
实施例 44: 2-{4-[2-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 44
71.7mg 产率

$t_R = 0.86 \text{ min}$
 $[M+H]^+ = 467.29$

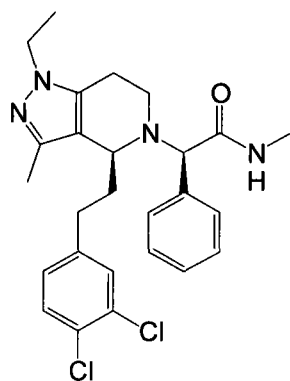
实施例 45: 2-{4-[2-(2,3-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 45
125mg 产率

$t_R = 0.89 \text{ min}$
 $[M+H]^+ = 521.53$

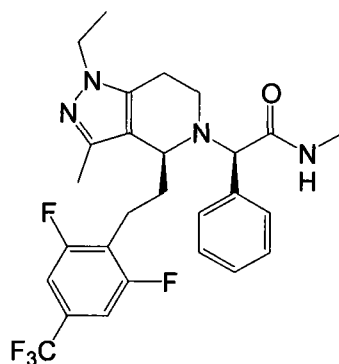
实施例 46: 2-{4-[2-(3,4-Di 氟-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 46
800mg 产率

$t_R = 0.86 \text{ min}$
 $[M+H]^+ = 485.52$

实施例 47: 2-{4-[2-(2,6-二氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1-乙基-3-甲基-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺:



实施例 47
10mg 产率

$t_R = 0.91 \text{ min}$
 $[M+H]^+ = 521.23$

生物测定

体外测定

式(I)和/或(Ia)的化合物的食欲素受体拮抗剂活性可通过如下的实验方法进行测定。

实验方法:

• 胞内钙离子测定

分别将表达人食欲素-1受体和人食欲素-2受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞培养生长于含 300 $\mu\text{g/ml}$ G418, 100 U/ml 青霉素, 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素和 10% 灭活的胎牛血清(FCS)的培养基(具有 L-谷氨酰胺的 Ham F-12)。将细胞以 80'000 细胞/微孔接种至 96-孔黑色底部洁净的无菌平板(Costar)上, 该平板曾以含于 Hank 平衡盐溶液(HBSS)的 1%软明胶预涂覆。所有的试剂购自 Gibco BRL。接种的平板在 37°C 下 5% CO_2 中孵育过夜。

将作为激动剂的人食欲素-A 在甲醇:水(1:1)中配制为 1mM 的储备溶液, 在含有 0.1% 牛血清白蛋白(BSA)和 2mM HEPES 的 HBSS 中稀释为终浓度 10nM 以供测定。

拮抗剂配制为 10mM 的 DMSO 储备溶液, 然后在 96-孔板中稀释, 首先以 DMSO 稀释, 然后以含有 0.1% 牛血清白蛋白(BSA)和 2mM HEPES 的 HBSS 稀释。

在测定当日, 向各个微孔添加装载培养基 100 μl (含 1% FCS, 2mM HEPES, 5mM 丙磺舒(Sigma), 和 3 μM 荧光钙离子指示剂 fluo-3 AM (1mM 储备溶液含于具有 10% 普朗尼克酸的 DMSO) (Molecular Probes)的 HBSS)。

将 96 孔板在 37°C 下 5% CO_2 中孵育 60 分钟。然后吸出该装载溶液并以含 2.5 mM 丙磺舒, 0.1% BSA, 2 mM HEPES 的 200 μl HBSS 洗涤 3 次。在各微孔中剩余 100 μl 相同的缓冲液。

在荧光成像平板读取器(FLIPR, Molecular Devices)中, 向该平板添加体积为 50 μl 的拮抗剂, 孵育 20 分钟并最终添加 100 μl 激动剂。以 1 秒的间隔检测各微孔的荧光, 并将荧光峰的高度与用缓冲液替代拮抗剂时 10nM 食欲素-A 所诱导的荧光峰的高度相比较。

检测各种拮抗剂的 IC_{50} 值(抑制 50% 的激动响应所需的化合物的浓度)。化合物针对 OX_1 和 OX_2 受体的拮抗活性均在纳摩尔范围内。表 1 显示了选定的化合物。

表 1:

实施例编号	IC_{50} OX_1 / nM	IC_{50} OX_2 / nM
实施例 3	49	3
实施例 6	75	4
实施例 31	52	8
实施例 32	49	2
实施例 33	20	4
实施例 35	131	7