

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03815343.2

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 403/08 (2006.01)  
C07D 473/00 (2006.01)  
C07D 405/08 (2006.01)  
A61K 31/41 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 100427486C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/435 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.26 [21] 申请号 03815343.2

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 28 [33] JP [31] 190978/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/008161 2003.6.26

[87] 国际公布 WO2004/002986 英 2004.1.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.28

[73] 专利权人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 大岳宪一 守谷实 荻野悦夫

松田健司 长江义和 金谷章生  
深见竹广

[56] 参考文献

WO 0248152A2 2002.6.20

WO 0027845A 2000.5.18

WO 0114376A1 2001.3.1

审查员 王晓东

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责  
任公司

代理人 杨青 樊卫民

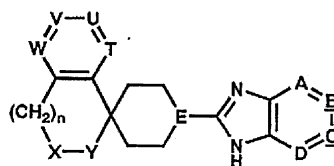
权利要求书 5 页 说明书 101 页

[54] 发明名称

新型的苯并咪唑衍生物

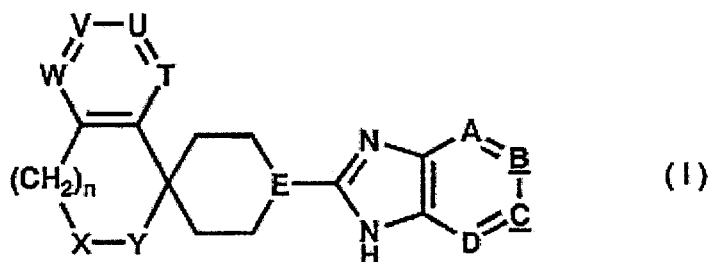
[57] 摘要

通式(I)的化合物: (其中 A, B, C 和 D 独立地为氮或者任选取代的次甲基; E 是氮, 次甲基或者羟基取代的次甲基; n 是 0 或 1; T, U, V 和 W 独立地为氮或者任选取代的次甲基; X 是 -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- 或 -CO-; Y 是 -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O-, 或 -N(R<sup>8</sup>)-, 条件是, 当 E 是氮, n 是 0, X 是 -CO-, 且 Y 是 -O- 时, 这样的化合物(I)不包括在内), 可用作治疗各种神经肽 Y(NPY) 相关疾病的药剂。



(1)

1. 式(I)的化合物或其盐:



其中B和D为次甲基, 所述次甲基任选被选自卤素、羟基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧羰基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代, 且A和C是氮;

Ar<sup>1</sup>是苯基、呋喃基、吡啶基或吡咯基, 其任何一个均任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代;

E是次甲基或者羟基取代的次甲基;

n是0;

Q<sup>1</sup>是单键, 氧或者-N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>合起来形成C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基, 该亚烷基可以插入氧;

R<sup>3</sup>是氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

T, V和W为次甲基, 所述次甲基任选被选自卤素和羟基的取代基取代, 且U是氮;

X是-CO-;

Y是-O-。

2. 如权利要求1的化合物, 其中, T, V和W均为未取代的次甲基。

3. 如权利要求1的化合物, 其中, T, V和W中的一个是具有选自卤素和羟基的取代基的次甲基。

4. 如权利要求1的化合物, 其中, T, V和W中的一个是具有选自氟和羟基的取代基的次甲基。

5. 如权利要求1-4中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代的苯基。

6. 如权利要求1-4中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代的呋喃基、吡啶基或吲哚基。

7. 如权利要求6的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代的吡啶基。

8. 如权利要求1的化合物,其选自:

反-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基嘌呤,

反-2-(3-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基嘌呤,

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤,

反-2-(2,4-二氟苯基)-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[7-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟-2-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-6-羟基-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-

环己烷]-4'-基]嘌呤，

反-2-(4-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤，

反-2-(4-氟-3-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤，和

顺-2-(4-氟苯基)-8-[4'-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤。

9. 权利要求1的化合物，其为：

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤。

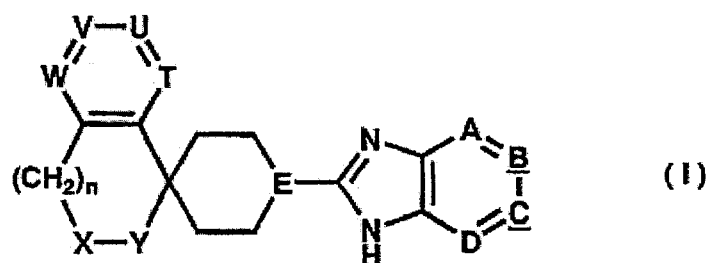
10. 权利要求1的化合物，其为：

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤。

11. 权利要求1的化合物，其为：

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤。

12. 一种神经肽Y受体拮抗剂，其包含式(I)的化合物或其盐作为活性成分：



其中B和D为次甲基，所述次甲基任选被选自卤素、羟基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧羰基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代，且A和C是氮；

Ar<sup>1</sup>是苯基、呋喃基、吡啶基或咪唑基，其任何一个均任选被选自

卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代；

E是次甲基或者羟基取代的次甲基；

n是0；

Q<sup>1</sup>是单键，氧或者-N(R<sup>3</sup>)-；

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>合起来形成C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基，该亚烷基可以插入氧；

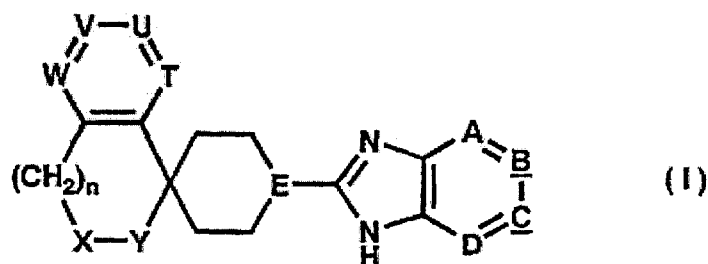
R<sup>3</sup>是氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

T, V和W为次甲基，所述次甲基任选被选自卤素和羟基的取代基取代，且U是氮；

X是-CO-；

Y是-O-。

13. 一种用于治疗食欲过盛、肥胖或糖尿病的药剂，其包含式(I)的化合物或其盐作为活性成分：



其中B和D为次甲基，所述次甲基任选被选自卤素、羟基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧羰基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代，且A和C是氮；

Ar<sup>1</sup>是苯基、呋喃基、吡啶基或吲哚基，其任何一个均任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代；

E是次甲基或者羟基取代的次甲基；

n是0；

Q<sup>1</sup>是单键，氧或者-N(R<sup>3</sup>)-；

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>合起来形成C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基，该亚烷基可以插入氧；

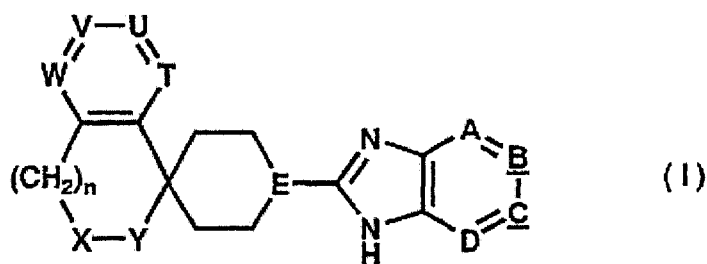
R<sup>3</sup>是氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

T, V和W为次甲基, 所述次甲基任选被选自卤素和羟基的取代基取代, 且U是氮;

X是-CO-;

Y是-O-。

14. 式(I)的化合物或其盐在制备用于治疗食欲过盛、肥胖或糖尿病的药物中的应用:



其中B和D为次甲基, 所述次甲基任选被选自卤素、羟基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧羰基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代, 且A和C是氮;

Ar<sup>1</sup>是苯基、呋喃基、吡啶基或咪唑基, 其任何一个均任选被选自卤素、羟基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代;

E是次甲基或者羟基取代的次甲基;

n是0;

Q<sup>1</sup>是单键, 氧或者-N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>合起来形成C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基, 该亚烷基可以插入氧;

R<sup>3</sup>是氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

T, V和W为次甲基, 所述次甲基任选被选自卤素和羟基的取代基取代, 且U是氮;

X是-CO-;

Y是-O-。

## 新型的苯并咪唑衍生物

### 技术领域

本发明用于药物领域。更详细地，本发明的新型苯并咪唑衍生物具有作为神经肽Y受体拮抗体的作用，并且可用作治疗各种类型心血管病症、中枢神经系统病症、新陈代谢病等的试剂。

### 背景技术

神经肽Y(以下简称NPY)，一种由36种氨基酸组成的肽，最初是由Tatemoto等人在1982年从猪脑中分离出来的(NATURE, 296卷, 659页(1982))。NPY广泛分布在中枢神经系统和周围神经系统中，并且作为最丰富的肽中的一种，在神经系统中起着各种各样的作用。即，NPY在中枢神经系统中起开胃物质的作用，会通过调节各种激素的分泌或者调节神经系统的作用而明显促进脂肪的积聚。众所周知，连续脑内室性(intracerebroventricular)施用NPY时将会因此而诱发肥胖症和胰岛素抵抗 (INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, 19卷, 517页(1995); Endocrinology, 133卷, 1753页(1993))。人们也周知，NPY具有中枢性作用，如忧郁症，焦虑，精神分裂症，疼痛，痴呆，生理节奏控制等(DRUGS, 52卷, 371页(1996); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 18卷, 3014页(1998))。此外，在外围中，NPY与去甲肾上腺素同时存在于交感神经末端，并与交感神经系统的紧张有关。众所周知，NPY的外周施用会导致血管收缩，并增强其他血管收缩物质如去甲肾上腺素的活性 (BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 95卷, 419页(1988))。也有报道说，NPY可以参与由于交感神经刺激而导致的心脏肥大的发生 (PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, 97卷, 1595页(2000))。

另一方面，据报导，NPY也涉及性激素和生长激素的分泌功能，

性行为 and 生殖功能, 胃肠运动性, 支气管收缩, 发炎和嗜酒(LIFE SCIENCE, 55卷, 551页(1994); THE JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, 101卷, S345页(1998); NATURE, 396卷, 366页(1998))。

由于NPY结合到NPY受体上, 因此NPY具有各种药理学作用, 其中一部分NPY受体上也结合了其他的NPY相关肽, 包括肽YY和胰多肽。众所周知, NPY的这些药理学作用是通过至少5个受体的作用介导的, 其中在这些受体之间或者具有或者不具有协同的相互作用(TRENDS IN NEUROSCIENCE, 20卷, 294页(1997))。

据报导, 由NPY Y1受体介导的中枢性作用包括显著的开胃作用(ENDOCRINOLOGY, 137卷, 3177页(1996); ENDOCRINOLOGY, 141卷, 1011页(2000))。此外, 有报道说, NPY Y1受体与焦虑和疼痛有关(NATURE, 259卷, 528页(1993); BRAIN RESEARCH, 859卷, 361页(2000))。另外, 也有报道在神经末梢区域中由强劲的血管收缩作用介导的加压效应(FEBS LETTERS, 362卷, 192页(1995); NATURE MEDICINE, 4卷, 722页(1998))。

众所周知, 由NPY Y2受体介导的作用包括对各种神经递质在交感神经末梢释放的抑制作用(BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 102卷, 41页(1991); SYNAPSE, 2卷, 299页(1988))。在神经末梢区域, NPY Y2直接或者通过控制各种神经递质的释放而导致血管或者输精管收缩(THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 261卷, 863页(1992); BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 100卷, 190页(1990))。对于脂肪组织中脂解作用的抑制也是已知的(ENDOCRINOLOGY, 131卷, 1970页(1992))。另外有报导对于胃肠道中离子分泌的抑制(BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 101卷, 247页(1990))。另一方面, 对中枢神经系统功能如记忆、焦虑等

的影响也是已知的。(BRAIN RESEARCH, 503卷, 73页(1989); PEPTIDES, 19卷, 359页(1998))。

据报导, NPY Y3受体主要存在于脑干和心脏中, 并且与血压和心率的调节有关(THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 258卷, 633页(1991); PEPTIDES, 11卷, 545页(1990))。人们也公知, NPY Y3与肾上腺中儿茶酚胺分泌的控制有关(THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 244卷, 468页(1988); LIFE SCIENCE, 50卷, PL7页(1992))。

NPY Y4受体尤其对于胰多肽具有高亲合性。至于NPY Y4的药理学作用, 已有报导的是对胰腺外分泌和胃肠运动性的抑制(GASTROENTEROLOGY, 85卷, 1411页(1983))。进一步地, 据报导, NPY能增强中枢神经系统中性激素的分泌(ENDOCRINOLOGY, 140卷, 5171页(1999))。

至于由NPY Y5受体介导的作用, 较为突出的是包括开胃作用的脂肪积聚作用(NATURE, 382卷, 168页(1996); AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 277卷, R1428页(1999))。也有报道说, NPY Y5受体会介导某些CNS作用, 如发作和癫痫, 或者是疼痛和吗啡戒断症状, 以及生理节奏的控制(NATURE MEDICINE, 3卷, 761页(1997); PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, 96卷, 13518页(1999); THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 284卷, 633页(1998); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 21卷, 5367页(2001))。另外, 关于神经末梢区域的多尿作用和hypoglycemic作用也有报导(BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 120卷, 1335页(1998); ENDOCRINOLOGY, 139卷, 3018页(1998))。也有报导, 交感神经的亢进 (accentuation) 可导致 NPY 增进心脏肥大 (PROCEEDING

NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, 97卷, 1595页(2000))。

当NPY结合到中枢或者周围神经系统的NPY受体上时显示出NPY的作用。因此, NPY的作用可以通过阻断其与NPY受体的结合而得以阻止。为此, 预计能拮抗NPY结合到NPY受体上的物质可以用于预防或者治疗各种与NPY有关的疾病, 例如心血管病如心绞痛, 急性或者充血性心力衰竭, 心肌梗死, 高血压, 肾病, 电解质失常, 血管痉挛, 动脉粥样硬化等; 中枢神经系统病症如食欲过盛, 忧郁症, 焦虑, 发作, 癫痫, 痴呆, 疼痛, 酒精中毒, 药物戒除, 生理节奏病症, 精神分裂症, 记忆损伤, 睡眠障碍, 认知力损伤等; 新陈代谢病如肥胖症, 糖尿病, 激素异常, 痛风, 脂肪肝等; 生殖或繁殖障碍如不育症, 提前分娩, 性功能障碍等; 胃肠病症, 呼吸病症, 炎症性疾病或者青光眼等。(TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE, 15卷, 153页(1994); LIFE SCIENCE, 55卷, 551页(1994); DRUGS, 52卷, 371页(1996); THE JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, 101卷, S345页(1998); NATURE, 396卷, 366页(1998); THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 284卷, 633页(1998); TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE, 20卷, 104页(1999); PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, 97卷, 1595页(2000); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 21卷, 5367页(2001); PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 65卷, 397页(1995))。

根据本发明人的研究, 最近发现, 某些NPY受体拮抗体可用于预防或者治疗高胆固醇血, 高脂质血和动脉硬化(国际申请公布号WO 99/27965)。

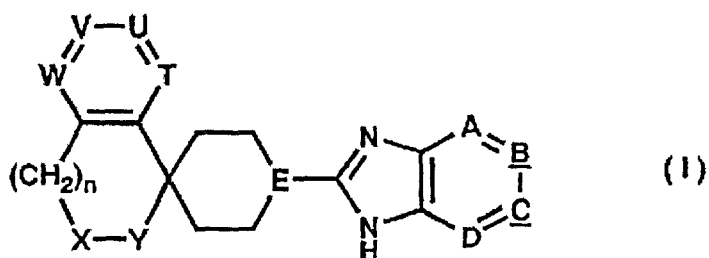
国际申请公布号WO 00/27845和WO 01/14376公开了各种羧酰胺衍生物, 并提到所述衍生物具有优良的NPY受体拮抗活性。国际申请公布号WO 02/48152公开了各种螺(异苯并咪唑-1,4'-哌啶)-3-酮衍生

物，并提到所述衍生物具有调节NPY结合到NPY5受体上的作用。但是，上述国际公布中没有一种描述了本发明的化合物。

### 发明公开

本发明的目的是提供新型的显示NPY拮抗活性的药物。

本发明人已经发现，通式(I)的化合物：



(其中A, B, C和D独立地为次甲基或者氮，所述次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代，且A, B, C和D中至少有一个是所述次甲基基团；

Ar<sup>1</sup>是芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素、硝基、羟基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基-低级烷基、环状低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级烷酰基氨基和-Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>的取代基取代；

Ar<sup>2</sup>是芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基-低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、低级烷酰基和芳基的取代基取代；

E是氮，次甲基或者羟基取代的次甲基(即被羟基取代的次甲基)；

n是0或者1；

Q<sup>1</sup>和Q<sup>2</sup>独立地是单键，氧，羰基或者-N(R<sup>3</sup>)-；

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氢或者低级烷基，或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>合起来形成低级亚烷基，该亚烷基可以插入氧、硫或者亚氨基；

$R^3$ 是氢或者低级烷基；

$R^4$ 是低级烷基，芳烷基或者芳基；

$R^5$ 和 $R^8$ 独立地为氢，低级烷基，芳烷基或者芳基；

$R^6$ 和 $R^7$ 独立地为氢，羟基，低级烷基，芳烷基或者芳基；

T, U, V和W独立地为次甲基或者氮，所述次甲基任选被选自卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、和卤代低级烷氧基的取代基取代，且T, U, V和W中的至少两个是所述次甲基基团；

X是 $-N(SO_2R^4)-$ ， $-N(COR^5)-$ 或 $-CO-$ ；

Y是 $-C(R^6)(R^7)-$ ， $-O-$ 或者 $-N(R^8)-$ ，条件是当E是氮，n是0，X是 $-CO-$ 而Y是 $-O-$ 时，这样的化合物(I)不包括在内)，

其尤其对NPY Y5受体显示出NPY拮抗活性，并且显示出优良的药物代谢动力学如输送到脑或者输送到脑脊髓液中等，从而完成了本发明。

本发明的化合物(I)尤其对NPY Y5受体显示出NPY拮抗作用，并且显示优良的药物代谢动力学，如输送到脑或者输送到脑脊髓液中等。同样，本发明的化合物(I)可用作为治疗各种NPY相关疾病的药剂，例如，心血管病如心绞痛，急性或者充血性心力衰竭，心肌梗死，高血压，肾病，电解质失常，血管痉挛，动脉硬化等；中枢神经系统病症如食欲过盛，忧郁症，焦虑，发作，癫痫，痴呆，疼痛，酒精中毒，药物戒除，生理节奏病症，精神分裂症，记忆损伤，睡眠障碍，认知力损伤等；新陈代谢病如肥胖症，糖尿病，激素异常，高胆甾醇血，高脂质血，痛风，脂肪肝等；生殖或繁殖障碍如不育症，提前分娩，性功能障碍等；胃肠病症，呼吸病症，炎症性疾病或者青光眼等，以及例如动脉粥样硬化，性腺机能减退，雄激素过多症，多囊卵巢综合症，多毛症，胃肠运动性病症，与肥胖症有关的胃-食管回流，肥胖通气不足症(匹克威克综合征)，睡眠呼吸暂停，炎症，脉管系统的系统性炎症，骨关节炎，胰岛素抵抗，支气管收缩，嗜酒，代谢综合症，阿尔茨海默氏病，心脏肥大，左心室肥厚，高甘油三酯血症，低HDL胆甾醇，心血管病如冠心病(CHD)，脑血管疾病，中风，外周血管疾

病，猝死，胆囊疾病，癌症(乳房、子宫内膜、结肠)，气喘，高尿酸血症，育龄妇女生育损伤，腰痛，或者增加的麻醉剂风险等。

本发明的化合物(I)尤其可用作治疗食欲过盛、肥胖症、糖尿病等的试剂。

本发明涉及由通式(I)表示的化合物或者其盐，和其制备方法以及其用途。

以下定义用于本说明书的术语意义，并对本发明进行更详细的描述。

“卤素”是指氟，氯，溴和碘。

“低级烷基”是指直链或支链 $C_1-C_6$ 烷基，其实例是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，己基，异己基等。

“卤代低级烷基”是指在可取代的任意位置上，用相同或不同的一个、两个或更多个，优选1-3个所述卤素取代的所述低级烷基，其实例是氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，2-氟乙基，1,2-二氟乙基，氯甲基，2-氯乙基，1,2-二氯乙基，溴甲基，碘甲基等。

“低级烷氧基”是指 $C_1-C_6$ 直链-或支链烷氧基，其实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基等。

“卤代低级烷氧基”是指被相同或不同的一个、两个或更多个，优选1-3个所述卤素在可取代的任意位置上取代的所述低级烷氧基，其实例是氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、1,2-二

氟乙氧基、氯甲氧基、2-氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、溴甲氧基、碘甲氧基等。

“低级烷氧羰基”是指含有所述低级烷氧基的烷氧羰基，即， $C_2$ — $C_7$ 烷氧羰基，其实例是甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

“低级烷基磺酰基”是指 $C_1$ — $C_6$ 的直链-或支链烷基磺酰基，其实例是甲磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、仲-丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、己基磺酰基、异己基磺酰基等。

“低级烷基磺酰氧基”是指 $C_1$ — $C_6$ 的直链-或支链烷基磺酰氧基，其实例是甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基、丁基磺酰氧基、仲丁基磺酰氧基、异丁基磺酰氧基、叔丁基磺酰氧基、戊基磺酰氧基、异戊基磺酰氧基、己基磺酰氧基、异己基磺酰氧基等。

“羟基低级烷基”是指被一个、两个或更多个，优选一个或两个羟基在可取代的任意位置上取代的所述低级烷基，其实例是羟甲基，2-羟乙基，1-羟基-1-甲基乙基，1,2-二羟乙基，3-羟丙基等。

“环低级烷基”是指 $C_3$ — $C_6$ 环烷基，其实例是环丙基，环丁基，环戊基，环己基等。

“低级烯基”是指 $C_2$ — $C_6$ 的直链-或支链烯基，其实例是乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，异丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，1-丁烯基，1-甲基-2-丙烯基，1-甲基-1-丙烯基，1-乙基-1-乙烯基，2-甲基-2-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，3-甲基-2-丁烯基，4-戊烯基等。

“低级烷硫基”是指 $C_1-C_6$ 的直链-或支链烷硫基，其实例是甲硫基，乙硫基，丙硫基，异丙硫基，丁硫基，仲-丁硫基，异丁硫基，叔丁硫基，戊硫基，异戊硫基，己硫基，异己硫基等。

“低级烷酰基”是指含有所述低级烷基的烷酰基，即 $C_2-C_7$ 烷酰基，其实例是乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，特戊酰基等。

“低级烷酰氨基”是指被所述低级烷酰基单取代的氨基，其实例是乙酰氨基，丙酰氨基，丁酰氨基，异丁酰氨基，戊酰氨基，异戊酰氨基，特戊酰氨基等。

“芳基”是指苯基，萘基等。

“杂芳基”是指含有一个、两个或更多个，优选1-3个相同或不同地选自氧、氮和硫的杂原子的5-或6-元单环杂芳基；或者稠合环状杂芳基，其中所述单环杂芳基与所述芳基稠合或者与相同或者不同的所述单环杂芳基彼此稠合，其实例是吡咯基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，四唑基，噁二唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，1,2,4-三嗪基，1,3,5-三嗪基，吲哚基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，苯并异噁唑基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，吲唑基，嘌呤基，喹啉基，异喹啉基，酞嗪基，萘啶基，喹喔啉基，喹唑啉基，噌啉基(cinnolinyl)，蝶啶基，吡啶并[3,2-b]吡啶基等。

“低级烷基氨基”是指被所述低级烷基单取代的氨基，其实例是甲氨基，乙氨基，丙氨基，异丙氨基，丁氨基，仲丁氨基，叔丁氨基等。

“二低级烷基氨基”是指被相同或者不同的所述低级烷基二取代

的氨基，其实例是二甲氨基，二乙基氨基，乙基甲基氨基，二丙氨基，甲基丙基氨基，二异丙氨基等。

“可以被氧、硫或亚氨基插入的低级亚烷基”是指不插入或者在所述亚烷基链可以插入的任选位置上插入一个、两个或更多个，优选一个氧、硫或亚氨基的C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基，其实例是亚乙基，三亚甲基，四亚甲基，五亚甲基，2-氧杂四亚甲基，2-氧杂五亚甲基，3-氧杂五亚甲基，2-硫杂四亚甲基，2-硫杂五亚甲基，3-硫杂五亚甲基，2-氮杂四亚甲基，2-氮杂五亚甲基，3-氮杂五亚甲基等。

“芳烷基”是指被一个、两个或更多个，优选一个所述芳基在可取代的任意位置上取代的所述低级烷基，其实例是苄基，1-苯乙基，苯乙基，1-萘甲基，2-萘甲基等。

当化合物具有羧基时，式(I)化合物的酯是指，例如，可作药用的所述羧基的常见酯，其实例是带有低级烷基的酯(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基，环丙基，环丁基，环戊基)，带有芳烷基的酯(例如苄基，苯乙基)，带有低级烯基的酯(例如烯丙基，2-丁烯基)，带有低级烷氧基-低级烷基的酯(例如甲氧基甲基，2-甲氧基乙基，2-乙氧基乙基)，带有低级烷酰氧基-低级烷基的酯(例如乙酰氧基甲基，特戊酰氧基甲基，1-特戊酰氧基乙基)，带有低级烷氧羰基-低级烷基的酯(例如甲氧基羰基甲基，异丙氧基羰基甲基)，带有羧基-低级烷基的酯(例如羧甲基)，带有低级烷氧基羰氧基-低级烷基的酯(例如1-(乙氧基羰氧基)乙基，1-(环己氧基羰氧基)乙基)，带有氨基甲酰氧基-低级烷基形成的酯(例如氨基甲酰氧基甲基)，带有酞基的酯，带有(5-取代的-2-氧代-1,3-二氧-4-基)甲基的酯(例如(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧-4-基)甲基)等。

式(I)化合物的盐是指可作药用的通用盐，其实例是，当化合物含有羧基时，为所述羧基的碱加成盐，或者当化合物具有氨基或者碱性

杂环基时，为所述氨基或碱性杂环基的酸加成盐等。

所述碱加成盐包括碱金属盐(例如钠，钾)；碱土金属盐(例如钙，镁)；铵盐；有机胺盐(例如三甲胺，三乙胺，二环己胺，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，普鲁卡因，N,N'-二苄基乙二胺)等。

所述酸加成盐包括无机酸盐(例如盐酸，硫酸，硝酸，磷酸，高氯酸)，有机酸盐(例如马来酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，抗坏血酸，三氟乙酸)，磺酸盐(如甲烷磺酸，羟乙磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸)等。

由式(I)表示的化合物的N-氧化物衍生物意思是指，式(I)化合物中存在的任一个或一个以上的氮原子被氧化形成N-氧化物，这种N-氧化物衍生物包括，例如，当式(I)中T、U、V或/和W是氮的情况下，氮原子被氧化的化合物。

“治疗剂”是指用于治疗和/或预防各种疾病的药物。

为了更具体地公开上述本发明通式(I)的化合物，以下通过优选实施方案来更详细地解释式(I)中使用的各种符号。

A, B, C和D独立地为次甲基或者氮，所述次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代，且A, B, C和D中至少有一个是所述次甲基基团；

“任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>的取代基取代的次甲基”是指未取代的次甲基或者具有取代基的次甲基，其中所述取代基可以选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级

烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、 $-N(R^1)R^2$ 和 $-Q^1-Ar^1$ 。

作为所述取代基的卤素优选包括氟，氯等。

作为所述取代基的低级烷基优选包括甲基，乙基等。

作为所述取代基的卤代低级烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为所述取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为所述取代基的卤代低级烷氧基优选包括二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

作为所述取代基的低级烷氧羰基优选包括甲氧羰基，乙氧羰基等。

作为所述取代基的低级烷基磺酰基优选包括甲磺酰基，乙基磺酰基等。

作为所述取代基的低级烷基磺酰氧基优选包括甲基磺酰氧基，乙基磺酰氧基等。

在作为所述取代基的式 $-N(R^1)R^2$ 的基团中， $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为氢或低级烷基，或者 $R^1$ 和 $R^2$ 合起来形成可以被氧、硫或亚氨基插入的低级亚烷基。

作为 $R^1$ 或 $R^2$ 的低级烷基优选包括甲基、乙基、丙基等。

由 $R^1$ 和 $R^2$ 合起来形成的“可以被氧、硫或者亚氨基插入的低级亚烷基”优选包括五亚甲基，3-氧杂五亚甲基等，并且它与紧临的氮一起形成哌啶基、吗啉代等。

$R^1$ 和 $R^2$ 的优选实施方案包括， $R^1$ 或 $R^2$ 至少有一个是低级烷基的情况，或者 $R^1$ 和 $R^2$ 合起来形成可以被氧、硫或亚氨基插入的低级亚烷基的情况。

因此，式- $N(R^1)R^2$ 的基团包括，例如，氨基，甲氨基，乙氨基，丙氨基，二甲氨基，二乙基氨基，乙基甲基氨基，1-氮杂环丁烷基，1-吡咯烷基，哌啶基，吗啉代，硫代吗啉代，1-哌嗪基等，其中，优选的是甲氨基，二甲氨基，哌啶基，吗啉代等。

在作为所述取代基的式- $Q^1-Ar^1$ 的基团中， $Ar^1$ 是芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素、硝基、羟基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基-低级烷基、环状低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级烷酰基氨基和- $Q^2-Ar^2$ 的取代基取代； $Q^1$ 是单键，氧，羰基或者- $N(R^3)-$ 。

“芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素、硝基、羟基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基-低级烷基、环状低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级烷酰基氨基和- $Q^2-Ar^2$ 的取代基取代”，是指未取代的所述芳基或所述杂芳基，或者在可取代的任意位置上具有取代基的所述芳基或所述取代基，其中所述取代基可以是一个、两个或更多个，优选为一个或两个相同或者不同地选自以下所述的成员：卤素、硝基、羟基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基-低级烷基、环状低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级

烷酰基氨基和-Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>。

作为所述取代基的卤素优选包括氟，氯，溴等。

作为所述取代基的低级烷基优选包括甲基，乙基，丙基，异丙基等。

作为所述取代基的卤代低级烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为所述取代基的羟基-低级烷基优选包括羟甲基，2-羟乙基，1-羟基-1-甲基乙基等。

作为所述取代基的环低级烷基优选包括环丙基，环丁基等。

作为所述取代基的低级烯基优选包括乙烯基，1-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基等。

作为所述取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为所述取代基的卤代低级烷氧基优选包括氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

作为所述取代基的低级烷硫基优选包括甲硫基，乙硫基等。

作为所述取代基的低级烷基磺酰基优选包括甲磺酰基，乙基磺酰基，丙基磺酰基等。

作为所述取代基的低级烷酰基优选包括乙酰基，丙酰基等。

作为所述取代基的低级烷氧羰基优选包括甲氧羰基，乙氧羰基等。

作为所述取代基的低级烷酰基氨基优选包括乙酰氨基，丙酰氨基等。

在作为所述取代基的式-Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>的基团中，Ar<sup>2</sup>是芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素，氰基，低级烷基，卤代低级烷基，羟基-低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤代低级烷氧基，低级烷基氨基，二低级烷基氨基，低级烷酰基和芳基的取代基取代；Q<sup>2</sup>是单键，氧，羰基或者-N(R<sup>3</sup>)-。

“芳基或者杂芳基，其任何一个均任选被选自卤素，氰基，低级烷基，卤代低级烷基，羟基-低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤代低级烷氧基，低级烷基氨基，二低级烷基氨基，低级烷酰基和芳基取代”，是指未取代的所述芳基或所述杂芳基，或者在可取代的任意位置上具有取代基的所述芳基或所述杂芳基，其中所述取代基可以是一个、两个或更多个，优选一个或两个相同或者不同地选自以下所述的成员：卤素，氰基，低级烷基，卤代低级烷基，羟基-低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤代低级烷氧基，低级烷基氨基，二低级烷基氨基，低级烷酰基和芳基。

作为所述取代基的卤素优选包括氟，氯等。

作为所述取代基的低级烷基优选包括甲基、乙基、异丙基等。

作为所述取代基的卤代低级烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为所述取代基的羟基-低级烷基优选包括羟甲基，2-羟乙基，1-

羟基-1-甲乙基等。

作为所述取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为所述取代基的卤代低级烷氧基优选包括氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

作为所述取代基的低级烷氨基优选包括甲氨基，乙氨基等。

作为所述取代基的二低级烷氨基优选包括二甲氨基，二乙基氨基等。

作为所述取代基的低级烷酰基优选包括乙酰基，丙酰基等。

作为所述取代基的芳基优选包括苯基等。

$Ar^2$ 的取代基优选包括卤素，氰基，低级烷基，卤代低级烷基，羟基-低级烷基，羟基，卤代低级烷氧基等。

作为 $Ar^2$ 的芳基优选包括苯基等，作为 $Ar^2$ 的杂芳基优选包括吡啶基，喹啉基等。

在作为 $Q^1$ 和 $Q^2$ 的式-N( $R^3$ )-的基团中， $R^3$ 是氢或者低级烷基。

$R^3$ 优选包括氢，甲基，乙基等。

$Q^2$ 优选包括单键等。

$Ar^1$ 的取代基优选包括卤素，羟基，低级烷基，卤代低级烷基，低级烯基，低级烷氧基，低级烷酰基， $-Q^2-Ar^2$ 等，更优选为卤素，羟

基，卤代低级烷基，低级烷氧基等。

作为Ar<sup>1</sup>的芳基优选包括苯基等，作为Ar<sup>1</sup>的杂芳基优选包括咪唑基，呋喃基，噻吩基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,4-噁二唑基，1,3,4-噁二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，苯并呋喃基，喹啉基等，更优选吡啶基，喹啉基等，最优选吡啶基等。

因此，Ar<sup>1</sup>包括，例如，苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2,3-二氟苯基，2,4-二氟苯基，2,6-二氟苯基，3,5-二氟苯基，2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，2-溴苯基，3-溴苯基，4-溴苯基，2-氯-4-氟苯基，2-氯-5-氟苯基，2-氯-6-氟苯基，2-溴-4-氟苯基，2-溴-5-氟苯基，2-甲基苯基，3-甲基苯基，4-甲基苯基，5-氟-2-甲基苯基，3-氟甲基苯基，2-三氟甲基苯基，3-三氟甲基苯基，4-三氟甲基苯基，2-甲氧苯基，3-甲氧苯基，4-甲氧苯基，5-氟-2-甲氧苯基，3-氟甲氧基苯基，2-二氟甲氧基苯基，3-二氟甲氧基苯基，2-羟基-4-氟苯基，2-羟甲基苯基，3-羟甲基苯基，3-羟苯基，4-羟苯基，2-咪唑基，2-呋喃基，2-噻吩基，1,2,4-噁二唑-5-基，1,3,4-噁二唑-2-基，1,2,4-噻二唑-5-基，1,3,4-噻二唑-2-基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-氟-5-吡啶基，3-氟-6-吡啶基，2-嘧啶基，4-苯并[b]呋喃基，5-苯并[b]呋喃基，7-苯并[b]呋喃基，2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基，5-喹啉基，6-喹啉基，8-喹啉基等。优选地，Ar<sup>1</sup>包括苯基，2-氟苯基，4-氟苯基，2,4-二氟苯基，2,5-二氟苯基，2-氯-4-氟苯基，2-氯-5-氟苯基，2-三氟甲基苯基，2-二氟甲氧基苯基，3-二氟甲氧基苯基，3-羟苯基，4-羟苯基，2-吡啶基，2-氟-5-吡啶基，3-氟-6-吡啶基，7-苯并[b]呋喃基，2-喹啉基，3-喹啉基等。

Q<sup>1</sup>优选包括单键，氧，-N(R<sup>3</sup>)-等，更优选单键等。

作为A，B，C或者D的次甲基，其取代基优选包括卤素，卤代低级烷基，低级烷氧羰基，-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>，-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>等，更优选-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>等。

A、B、C和D的优选实施方案包括，例如，其中A和D是相同或者不同的未取代的次甲基或者氮，且B和C中的一个是具有 $-Q^1-Ar^1$ 的次甲基，另一个是未取代的次甲基或者氮的情况，更优选为A是未取代的次甲基，B和/或D是氮，C是具有 $-Q^1-Ar^1$ 的次甲基的情况。

E是次甲基，羟基取代的次甲基或者氮，优选次甲基。

n是0或者1，优选0。

T，U，V和W独立地为次甲基或者氮，所述次甲基任选被选自卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、和卤代低级烷氧基的取代基取代，且T，U，V和W中的至少两个是所述次甲基基团。

“任选被选自卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基取代的次甲基”是指未取代的次甲基或者具有取代基的次甲基，其中所述取代基可以选自卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基。

作为所述取代基的卤素优选包括氟，氯等。

作为所述取代基的低级烷基优选包括甲基，乙基等。

作为所述取代基的卤代低级烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为所述取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为所述取代基的卤代低级烷氧基优选包括氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

所述取代基优选包括卤素，低级烷基，羟基，低级烷氧基等，更优选卤素等。

T、U、V和W的优选实施方案包括，例如，T、U、V和W独立地为任选具有所述取代基的次甲基的情况，其中所述取代基优选为卤素，低级烷基，羟基和低级烷氧基，更优选为卤素；或者T、U、V和W中的一个为氮的情况，优选为T、U、V和W中的一个为氮，另外有一个是具有所述取代基的次甲基的情况，其中所述取代基优选为卤素，低级烷基，羟基和低级烷氧基，更优选卤素；或者是T、U、V和W中的一个为氮，其余的均为未取代的次甲基的情况。

X是 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)-$ ， $-\text{N}(\text{COR}^5)-$ 或 $-\text{CO}-$ 。Y是 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ ， $-\text{O}-$ 或者 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 。R<sup>4</sup>是低级烷基，芳烷基或者芳基。R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>独立地为氢，低级烷基，芳烷基或者芳基。R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>独立地为氢，羟基，低级烷基，芳烷基或者芳基。

作为R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>或者R<sup>8</sup>的低级烷基，彼此独立地优选包括甲基，乙基，丙基等。

作为R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>或者R<sup>8</sup>的芳烷基彼此独立地优选包括苄基等。

作为R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>或者R<sup>8</sup>的芳基彼此独立地优选包括苯基等。

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>优选包括，例如，低级烷基等。

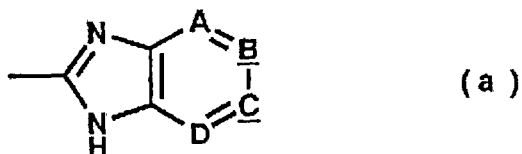
R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>的优选实施方案包括，例如R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>均为氢的情况。

R<sup>8</sup>优选包括，例如，氢，低级烷基等，更优选氢等。

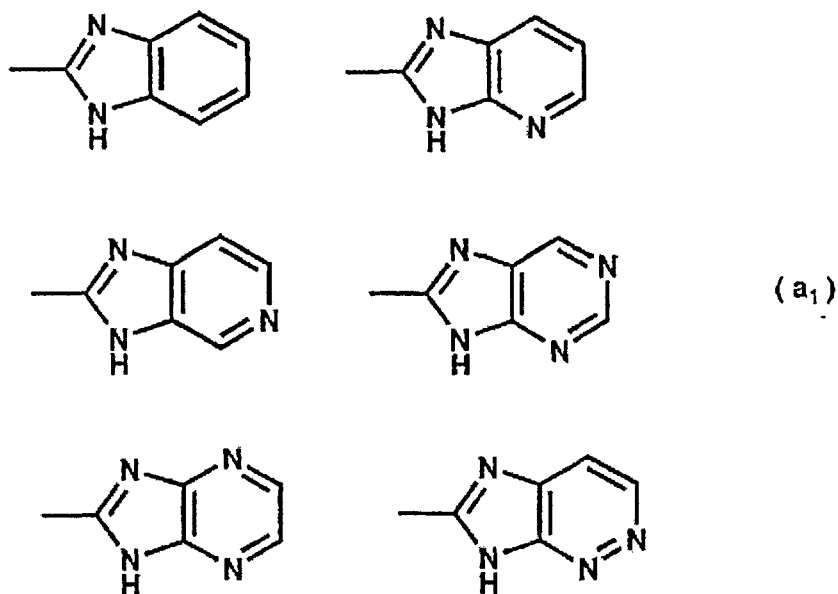
n、X和Y的优选实施方案包括，例如，n是0，X是-N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-或-N(COR<sup>5</sup>)-，优选-N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-，且Y是-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-的情况；或者n是0或1，优选0，X是-CO-，且Y是-O-或-N(R<sup>8</sup>)-，优选-O-的情况。在后一情况下，更优选X是-CO-，Y是-O-或者-NH-，进一步优选为X是-CO-，Y是-O-。

本发明不包括其中同时具有以下选择的式(I)化合物：E是氮，n是0，X是-CO-，Y是-O-。

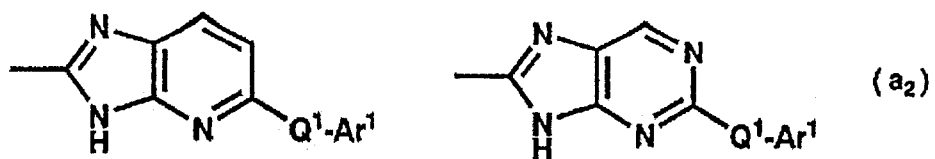
更详细地，在式(I)中式(a)的基团：



包括式(a1)的基团：

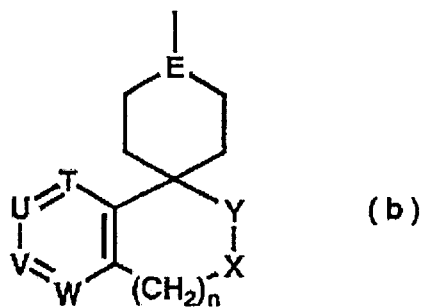


其中，在式(a1)中，次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>等的取代基取代，更优选为式(a2)的基团：

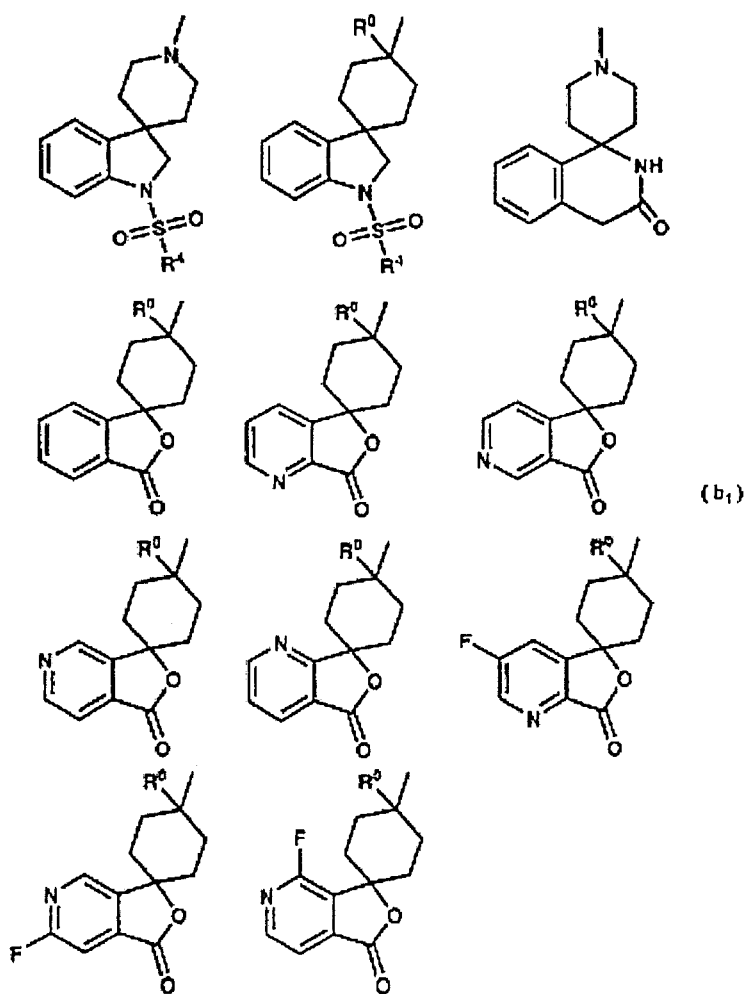


(其中Ar<sup>1</sup>和Q<sup>1</sup>具有上述意义)等。

此外，在式(I)中式(b)的基团：

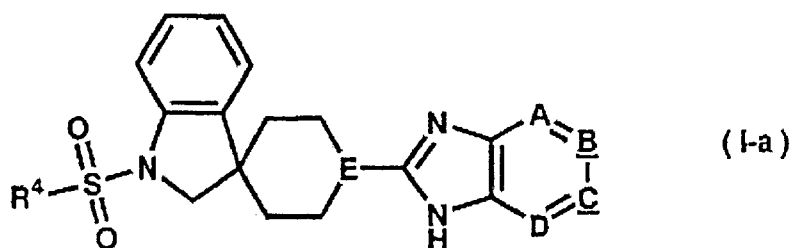


包括式(b1)的基团：



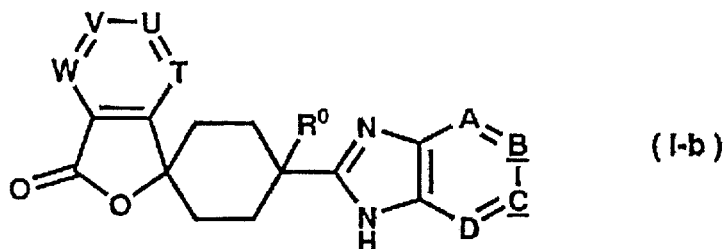
(其中R<sup>0</sup>是氢或者羟基；R<sup>4</sup>具有上述意义)等。

优选的式(I)化合物是，例如，式(I-a)的化合物：



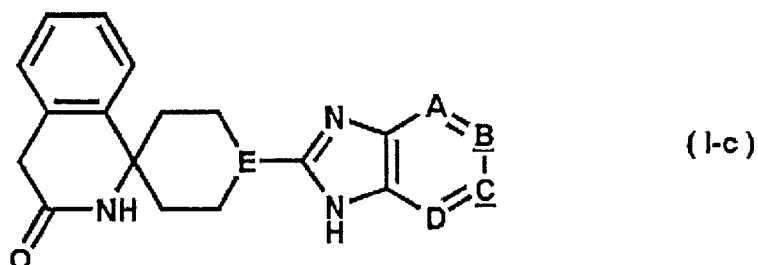
(其中A, B, C, D, E和R<sup>4</sup>具有上述意义)；

式(I-b)的化合物：



(其中A, B, C, D, R<sup>0</sup>, T, U, V和W具有上述意义)；

式(I-c)的化合物：



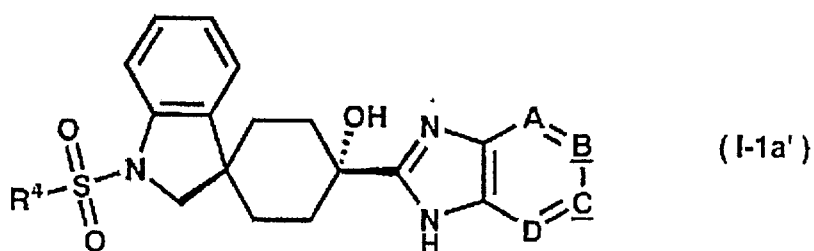
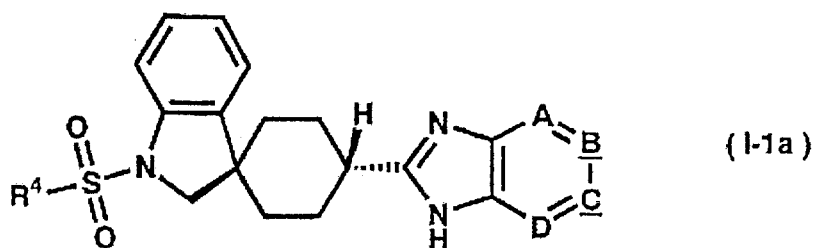
(其中A, B, C, D和E具有上述意义)；等等。

在式(I)、式(I-a)、式(I-b)或者式(I-c)的化合物当中, 优选的化合物是, 例如以下化合物, 其中A, B, C和D是上述优选实施方案, Ar<sup>1</sup>是苯基或者杂芳基, 更优选苯基, 其任何一个均任选被选自卤素、硝基、羟基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、环低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级烷酰基氨基和-Q<sup>2</sup>Ar<sup>2</sup>的取代基取代, R<sup>0</sup>是氢。

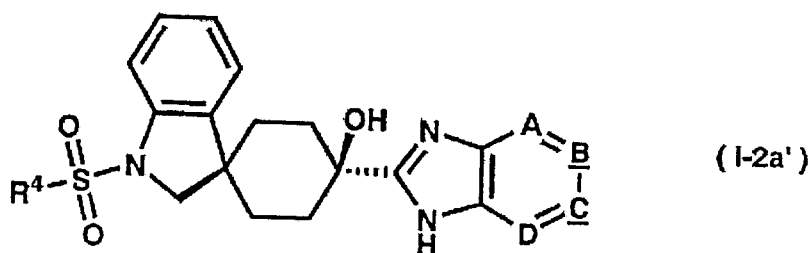
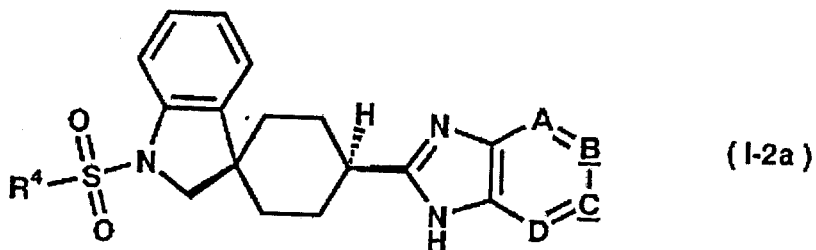
进一步地, 在式(I-b)的化合物当中, 优选的化合物是, 例如, 其中所有的T、U、V和W均是未取代的次甲基的化合物; 或者是其中T、U、V和W中的一个氮, 优选T、U、V和W中的一个氮, 其余所有是未取代的次甲基或者其余的有一个是带有氟或氯的次甲基的化合物。

根据取代基的形式, 本发明的化合物可以包括立体异构体如光学异构体, 非对映异构体和几何异构体, 或者互变异构体。本发明的化合物包括全部的立体异构体, 互变异构体和它们的混合物。

例如, 式(I-a)的化合物包括立体异构体, 如式(I-1a)或者(I-1a')的反式化合物:

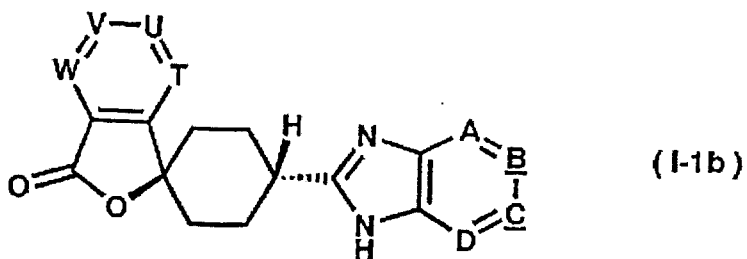


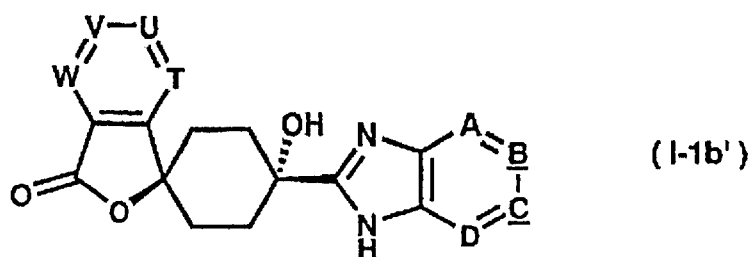
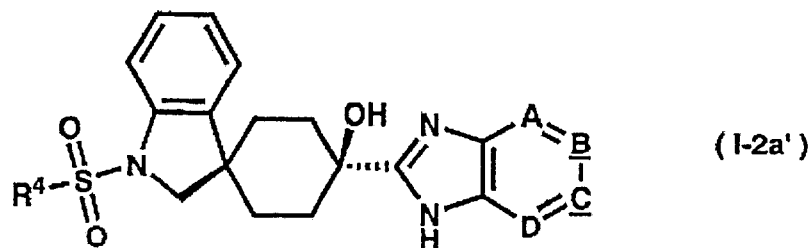
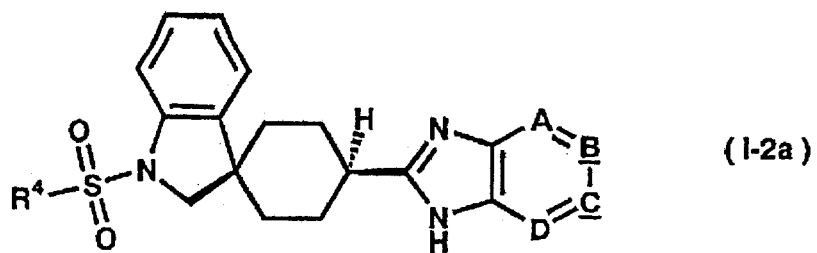
以及式(I-2a)或(I-2a')的顺式化合物:



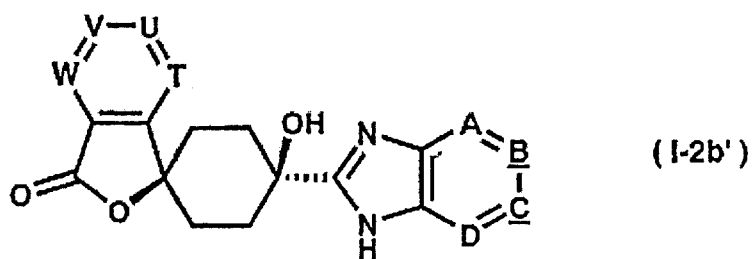
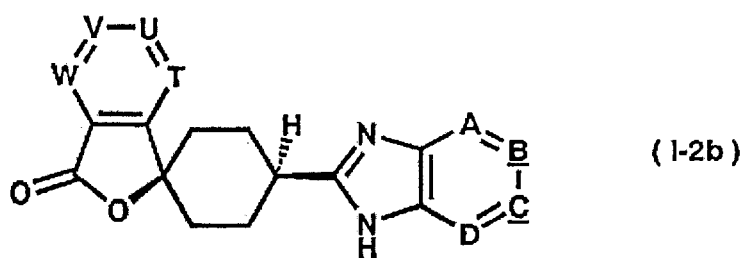
, 优选式(I-1a)和(I-2a')的化合物。

式(I-b)的化合物包括立体异构体, 如式(I-1b)或者(I-1b')的反式化合物:



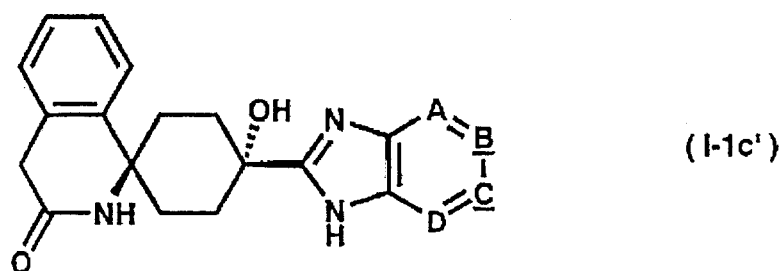
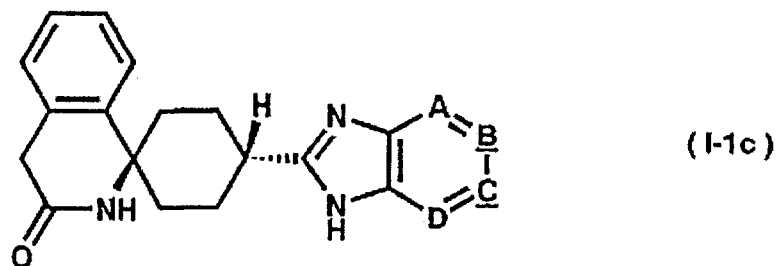


以及式(I-2b)或(I-2b')的顺式化合物:

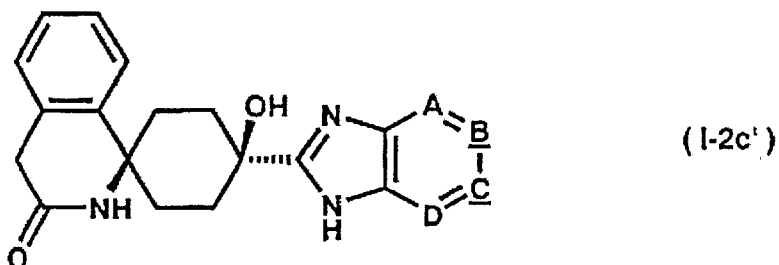
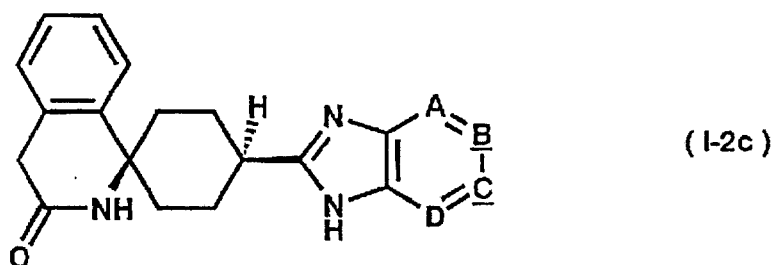


, 优选式(I-1b)和(I-2b')的化合物。

其中E是次甲基的式(I-c)的化合物，包括式(I-1c)或者(I-1c')的立体异构体，例如其反式化合物：



以及式(I-2c)或(I-2c')的顺式化合物：



，优选式(I-1c)和(I-2c')的化合物。

同样包括在本发明范围内的还有本发明化合物的多晶型物，水合物和溶剂化物。

本发明在其范围内也包括本发明化合物的前药。一般说来，这种前药是可以很容易地在体内转化成所需化合物的本发明化合物的官能衍生物。因此，在根据本发明用于各种疾病的治疗方法中，术语“给药”应该不仅包括施用此处公开的化合物，而且包括施用那些当施于患者时能在体内转化为指定化合物的化合物。选择和制备适当前药衍生物的常规方法参见，例如“前药的设计”一书，H. Bundgaard编著，Elsevier(1985)，其全文引入本说明书中作为参考。这些化合物的代谢产物包括，在将本发明的化合物引入到生物环境下时产生的活性化合物，它们包括在本发明的范围之内。

具体的式(I)化合物是，例如，

2-[1-甲基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基]-5-氯苯并咪唑，

5,6-二氯-2-[1-甲基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基]苯并咪唑，

5-氯-2-[1-乙基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基]苯并咪唑，

反-5-氯-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-6-(三氟甲基)苯并咪唑，

反-5-(4-氟苯基)-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]苯并咪唑，

反-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-5-苯基苯并咪唑，

反-5-(3-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-苯并咪唑，

反-5-(4-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-苯并咪唑，

反-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-5-(2-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶，

反-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-6-(2-吡啶基)咪唑并[4,5-b]吡啶，

反-5-(2-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-b]吡啶,

反-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-6-苯基咪唑并[4,5-c]吡啶,

反-6-(2-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-c]吡啶,

反-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-5-苯基咪唑并[4,5-b]吡啶,

反-5-(4-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-b]吡啶,

反-6-(4-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-c]吡啶,

反-2-(2-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(3-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(2-甲氧基苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(4-甲氧基苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(2-甲基苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-(2-三氟甲基苯基)嘌呤,

反-2-(2-氯-4-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(2-羟甲基苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(2-呋喃基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基] 嘌呤,

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-(2-噻吩基) 嘌呤,

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-(2-吡咯基) 嘌呤,

反-2-(3-氟吡啶-6-基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基] 嘌呤,

反-2-(2-氯吡啶-6-基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基] 嘌呤,

反-2-(2-氟苯氧基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基] 嘌呤,

反-2-(2,6-二氟苯氧基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基] 嘌呤,

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-(1-哌啶基) 嘌呤,

反-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基 嘌呤,

反-2-(2-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(3-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(2-氯苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(3-氯苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(4-氯苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基] 嘌呤,

反-2-(2-氯-4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-甲氧基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2-甲基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2-二氟甲氧基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(3-二氟甲氧基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(2-三氟甲基苯基)嘌呤,

反-2-(2,4-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2-溴-4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氯-2-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(3-喹啉基)嘌呤,

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基嘌呤,

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤,

反-2-(2,4-二氟苯基)-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[7-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

5,6-二氯-2-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]苯并咪唑,

2-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]-5-苯基苯并咪唑,

8-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]-2-苯基嘌呤,

8-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤,

8-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]-2-(4-氟苯基)嘌呤,

反-8-[3',4'-二氢-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(2'H)-异喹啉]-4-基]-2-苯基嘌呤,

反-2-[3',4'-二氢-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(2'H)-异喹啉]-4-基]-5-苯基苯并咪唑,

反-8-[3',4'-二氢-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(2'H)-异喹啉]-4-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤,

反-8-[3',4'-二氢-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(2'H)-异喹啉]-4-基]-2-(4-氟苯基)嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[7-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤-6-氧化物,

反-2-(4-氟-2-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-6-羟基-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(4-氟-3-羟基苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-

环己烷]-4'-基]嘌呤,

顺-2-(4-氟苯基)-8-[4'-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤等。

在这些化合物当中, 优选的化合物是, 例如,

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-苯基嘌呤,

反-2-(2-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤,

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤,

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-(2-氟苯基)嘌呤,

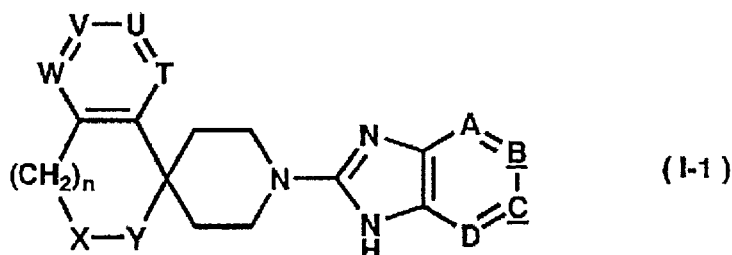
反-5-(2-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-b]吡啶等。

以下阐明用于制备本发明化合物的方法。

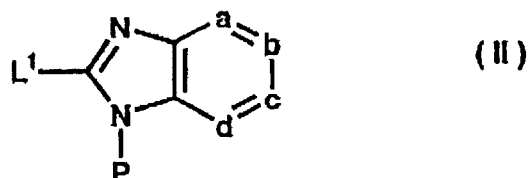
本发明的化合物(I)可以, 例如通过以下制备方法或者通过实施例中所示的方法合成, 但是这些实施方案并不旨在限定制备本发明化合物(I)的方法。

### 生产工艺1

式(I-1)的化合物或者其N-氧化物衍生物:



(其中A, B, C, D, n, T, U, V, W, X和Y各自具有如上定义  
的相同意义可以通过使式(II)的化合物:



(其中, a, b, c和d独立地为次甲基或者氮, 所述次甲基任选被选自以下所述的取代基取代: 卤素, 氰基, 低级烷基, 卤代低级烷基, 低级烷氧基, 卤代低级烷氧基, 低级烷氧羰基, 低级烷基磺酰基, 低级烷基磺酰氧基,  $-N(R^{1P})R^{2P}$ ,  $-Q^{1P}-Ar^{1P}$ 和任选受保护的羟基, 且a, b, c和d中至少有一个是所述次甲基;

$Ar^{1P}$ 是芳基或者杂芳基, 其任何一个均任选被选自以下的取代基取代: 卤素、硝基、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、低级烷酰基氨基,  $-Q^{2P}-Ar^{2P}$ , 任选受保护的羟基, 任选受保护的羟基低级烷基, 和任选受保护的羧基;

$Ar^{2P}$ 是芳基或者杂芳基, 其任何一个均任选被选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、低级烷酰基, 芳基, 任选受保护的羟基低级烷基和任选受保护的羟基;

$L^1$ 是离去基团;

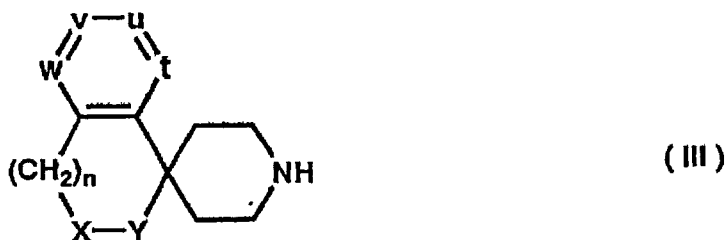
P是亚氨基保护基;

$Q^{1P}$ 和 $Q^{2P}$ 独立地为单键, 氧, 任选受保护的羰基或者 $-N(R^3)-$ ;

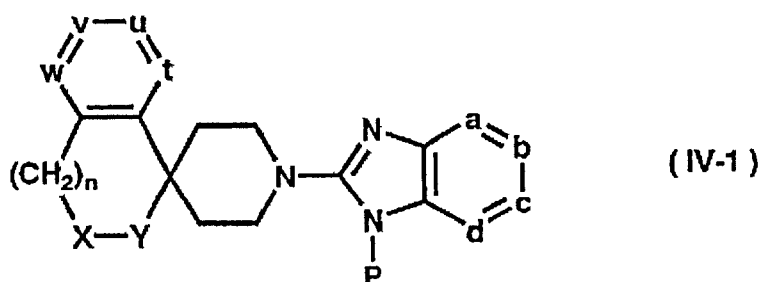
$R^{1P}$ 和 $R^{2P}$ 独立地为氨基保护基, 亚氨基保护基, 氢或者低级烷基, 或者 $R^{1P}$ 和 $R^{2P}$ 合起来形成可以被氧、硫或任选受保护的亚氨基插入的低级亚烷基;

$R^3$ 具有如上定义的相同的意义)

与式(III)的化合物:



(其中n, X和Y各自具有如上定义的相同的意义, 条件是不包括n是0, X是-CO-且Y是-O-时的式(III)化合物)或其盐反应, 形成式(IV-1)的化合物:



(其中a, b, c, d, n, P, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的相同的意义), 并任选除去保护基和/或将化合物(IV-1)的氮原子氧化而得以制备。

由L<sup>1</sup>表示的离去基团包括, 例如, 卤素(如氯, 溴, 碘), 有机磺酰基(如甲烷磺酰基, 乙烷磺酰基, 苯磺酰基), 有机磺酰氧基(如甲烷磺酰氧基, 三氟甲烷磺酰氧基, 对-甲苯磺酰氧基)等。

本发明的方法涉及制备E是氮的式(I)化合物, 即式(I-1)化合物的方法。

在上述反应中, 当反应物带有不参与反应的氨基、亚氨基、羟基、羧基、羰基等时, 反应可以在用氨基-或者亚氨基-保护基、羟基保护基、羧基保护基、或者羰基保护基将氨基、亚氨基、羟基、羧基、羰基保护起来之后进行, 接着在反应结束后去保护。

对于“氨基-或者亚氨基-保护基”没有特别的限定，只要它具有这种保护功能即可。可以使用，例如，芳烷基(如苄基，对甲氧基苄基，3,4-二甲氧基苄基，邻硝基苄基，对硝基苄基，二苯甲基，三苯甲基)；低级烷酰基(如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，特戊酰基)；苯甲酰基；芳基烷酰基(如苯乙酰基，苯氧基乙酰基)；低级烷氧羰基(如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，叔丁氧基羰基)；芳烷氧基羰基(如苄氧基羰基，对硝基苄氧基羰基，苯乙氧基羰基)；低级烷基甲硅烷基(如三甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基)；四氢吡喃基；三甲基甲硅烷基乙氧基甲基；低级烷基磺酰基(如甲基磺酰基，乙基磺酰基)；芳基磺酰基(如苯磺酰基，甲苯磺酰基)等，其中，特别优选的是乙酰基，苯甲酰基，叔丁氧基羰基，三甲基甲硅烷基乙氧基甲基，甲基磺酰基等。

对于“羟基-保护基”没有特别的限定，只要它具有这种保护羟基的功能即可。可以使用，例如低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，叔丁基)；低级烷基甲硅烷基(如三甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基)；低级烷氧基甲基(如甲氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基)；四氢吡喃基；三甲基甲硅烷基乙氧基甲基；芳烷基(如苄基，对-甲氧基苄基，2,3-二甲氧基苄基，邻硝基苄基，对硝基苄基，三苯甲基)；以及酰基(如甲酰基，乙酰基)，其中，特别优选的是甲基，甲氧基甲基，四氢吡喃基，三苯甲基，三甲基甲硅烷基乙氧基甲基，叔丁基二甲基甲硅烷基，乙酰基等。

对于“羧基-保护基”没有特别的限定，只要它具有这种保护羧基的功能即可。可以使用，例如低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，叔丁基)；卤代低级烷基(如2,2,2-三氯乙基)；低级烯基(如2-丙烯基)；芳烷基(如苄基，对甲氧基苄基，对硝基苄基，二苯甲基，三苯甲基)等，其中，特别优选的是甲基，乙基，叔丁基，2-丙烯基，苄基，对甲氧基苄基，或者二苯甲基等。

对于“羰基-保护基”没有特别的限定，只要它具有这种保护羰基的功能即可。可以使用，例如，缩醛或者缩酮，如乙二醇缩酮，3-亚甲基缩酮，和二甲基缩酮等。

进行式(II)化合物和式(III)化合物之间的反应时，通常相对于1摩尔的化合物(II)使用过量摩尔当量，优选1.5摩尔当量的化合物(III)。

反应通常在惰性溶剂中进行。这种溶剂的优选实例是二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，二氧六环，二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮，二甲基亚砷等，或者其混合物等。

反应优选在碱如有机碱(例如三乙胺，二异丙基乙胺，吡啶，4-二甲基氨基吡啶)、无机碱(例如碳酸氢钠，碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，氢氧化钠，氢氧化钾)等的存在下进行。

碱以等摩尔量或者过量摩尔量使用，优选相对于1摩尔式(II)的化合物来说，使用1-5摩尔的碱。

反应温度通常是0°C-200°C，优选20°C-150°C。

反应时间通常是5分钟-7天，优选30分钟-24小时。

在反应结束后，进行常见的处理以获得式(IV-1)化合物的粗产物。所得式(IV-1)的化合物，在根据常见的方法进行纯化或者在不纯化的情况下，任选地脱除氨基、羟基、羧基、羰基等的保护基，从而可以制得式(I-1)的化合物。

尽管用于脱除所述保护基的方法取决于保护基的种类、希望的化合物(I-1)的稳定性等，但是，在进行脱保护时，通过例如，使用酸或碱的溶剂分解而进行实施，即，一种使用例如0.01摩尔到大量过量的

酸，优选三氟乙酸、甲酸、盐酸等，或者等摩尔量到大量过量的碱，优选氢氧化钾、氢氧化钙等的方法；使用金属氢化物络合物的化学还原；或者使用钨-碳催化剂、瑞尼-镍催化剂等的催化还原；等，参见，例如文献中描述的方法(有机合成中的保护基, T. W. Greene, John Wiley & Sons, (1981))或者其类似的方法。

氮原子的氧化可以通过使用氧化剂(例如间-氯过苯甲酸，双环氧乙烷，高碘酸钠和过氧化氢)进行。通式(IV-1)的化合物与氧化剂之间反应的实施方法通常为：以1摩尔的化合物(IV-1)计，采用0.5摩尔至过量摩尔量，优选为1摩尔至5摩尔的氧化剂来进行。

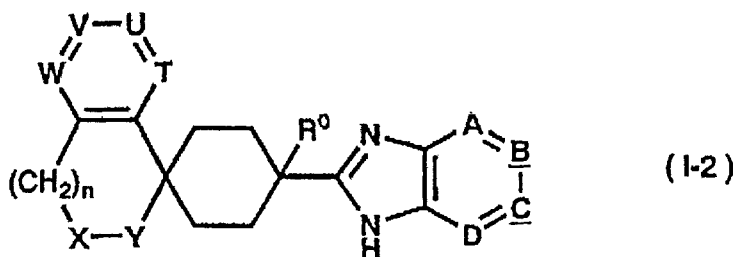
反应通常在合适的溶剂中进行，这种溶剂取决于用于反应的氧化剂。优选的溶剂的实例包括，用于间-氯过苯甲酸的二氯甲烷和氯仿，和用于双环氧乙烷的丙酮和水。

反应温度通常是 $-50^{\circ}\text{C}$ — $100^{\circ}\text{C}$ ，优选 $-20^{\circ}\text{C}$ — $50^{\circ}\text{C}$ 。

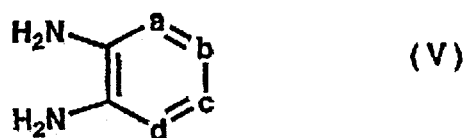
反应时间通常是15分钟—7天，优选30分钟—24小时。

## 生产工艺2

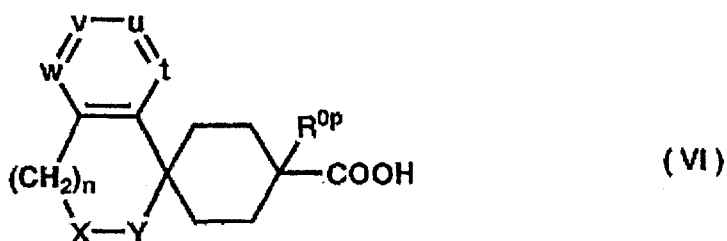
式(I-2)的化合物或者其N-氧化物衍生物：



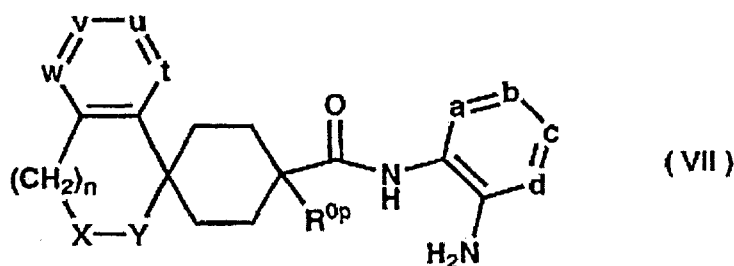
(其中A, B, C, D, n, R<sup>0</sup>, T, U, V, W, X和Y各自具有如上定义的同意义)可以通过使式(V)的化合物：



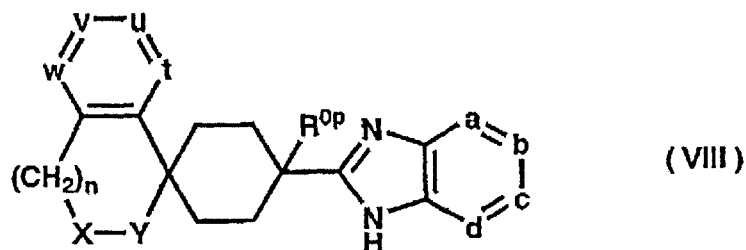
(其中, a, b, c和d各自具有如上定义的相同的意义)或其盐与式(VI)的化合物:



(其中R<sup>Op</sup>是氢或者任选受保护的羟基; n, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的相同的意义)或其盐反应, 形成式(VII)的化合物:



其中a, b, c, d, n, R<sup>Op</sup>, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的同意义), 随后将化合物(VII)进行分子内脱水闭环作用, 得到式(VIII)的化合物:



(其中a, b, c, d, n, R<sup>OP</sup>, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的相同的意义), 并任选除去保护基和/或将化合物(VIII)的氮原子氧化而得以制备。

本发明的方法涉及制备其中E是次甲基或者羟基取代的次甲基的式(I)化合物, 即式(I-2)化合物的方法。

式(V)的化合物与式(VI)的羧酸之间反应的实施方法通常为: 相对于1摩尔式(V)的化合物, 采用0.5摩尔至过量摩尔量, 优选为1摩尔至1.5摩尔的羧酸(VI)进行。

反应通常在惰性溶剂中进行。这种溶剂的优选实例是二氯甲烷, 氯仿, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 吡啶等, 和其混合物等。

上述反应优选在缩合剂的存在下进行, 包括例如, N,N'-二环己基碳二亚胺, N,N'-二异丙基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 苯并三唑-1-基氧一三(二甲氨基) 磷六氟磷酸酯, 苯并三唑-1-基氧一三(吡咯啉) 磷六氟磷酸酯, 溴代三(二甲氨基) 磷六氟磷酸酯, 二苯基磷叠氮化物, 1,1'-羰二咪唑等。

这种缩合剂通常的用量可以是, 相对于1摩尔的式(VI)化合物, 使用1摩尔至过量摩尔量, 优选1至1.5摩尔。

反应温度通常是-50°C到100°C, 优选-20°C到50°C。

反应时间通常是30分钟-7天, 优选1-24小时。

所述羧酸的活化衍生物可以代替式(VI)的羧酸与式(V)的化合物反应, 从而可以制得式(I-2)的化合物。

式(VI)羧酸的这种活化衍生物的实例是酰卤，混合酸酐，活性酯，活性酰胺等。

式(VI)羧酸的酰卤可以通过使式(VI)的羧酸与卤化剂以通用的方式反应制得。使用的卤化剂包括，例如，亚硫酸氯，三氯化磷，五氯化磷，三氯氧磷，三溴化磷，草酰氯，碳酰氯等。

式(VI)羧酸的混合酸酐可以通过使式(VI)的羧酸与氯碳酸烷基酯(如氯碳酸乙酯)、脂族羧酸氯化物(如特戊酰氯)等根据常规方法反应制得。

式(VI)羧酸的活性酯可以通过使式(VI)的羧酸与N-羟基化合物(如N-羟基丁二酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基苯并三唑)；酚化合物(如4-硝基酚、2,4-二硝基酚、2,4,5-三氯苯酚、五氯苯酚)等在缩合剂(如N,N'-二环己基-碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)的存在下，根据常规的方法反应制得。

式(VI)羧酸的活性酰胺可以通过使式(VI)的羧酸与1,1'-羰二咪唑、1,1'-羰基双(2-甲基咪唑)等根据常规的方法反应制得。

式(V)的化合物与式(VI)羧酸的反应活性衍生物之间反应的实施方法通常为：相对于1摩尔的式(V)化合物，采用0.5摩尔至过量摩尔量，优选为1摩尔至1.5摩尔的羧酸(VI)的反应活性衍生物。

反应通常在惰性溶剂中进行。这种惰性溶剂的优选实例是二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，二甲基甲酰胺，吡啶等，和其混合物等。

上述反应可以在没有碱的情况下进行，但是优选在碱的存在下进行以促进反应顺利完成。

所述碱包括有机碱(如三乙胺, 二异丙基乙胺, 吡啶, 4-二甲基氨基吡啶), 或者无机碱(如氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠)。

优选相对于1摩尔的式(V)化合物计, 使用1摩尔—过量摩尔量的所述碱。当碱是液体时, 这种碱也可以用作溶剂。

反应温度通常是-50℃到100℃, 优选-20℃到50℃。

反应时间通常是5分钟—7天, 优选30分钟—24小时。

在反应结束后, 进行常见的处理以获得式(VII)化合物的粗产物。所得式(VII)的化合物可以在有或者没有根据通用的方式进行纯化的情况下, 进行任意的分子内闭环缩合。

用于由化合物(VII)制备式(VIII)化合物的分子内闭环缩合通常在惰性溶剂或者没有任何溶剂的存在下进行。

这种惰性溶剂的优选实例是乙醇, 丙醇, 丁醇, 戊醇, 1,4-二氧六环, 乙二醇二甲醚, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷, 苯, 甲苯, 二甲苯, 吡啶等, 和其混合物等。

反应温度通常是室温到所用溶剂的沸点, 优选80℃到190℃。

反应时间通常是5小时—7天, 优选12小时—3天。

上述闭环作用可以在脱水剂或者催化量的路易斯酸的存在下进行。脱水剂包括, 例如氟化铯, 三氯氧磷, 五氯化磷, 聚磷酸, 亚硫酸氯等。作为路易斯酸, 可以列举三氟甲烷磺酸铟, 三氟甲烷磺酸铋,

三氟甲烷磺酸镧，镧系元素的三氟甲烷磺酸盐等。闭环作用优选在没有任何溶剂、或者在诸如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯等溶剂或其混合物的存在下进行。

脱水剂的使用量通常是，相对于以1摩尔式(VII)的化合物，采用1摩尔至过量摩尔量，优选2—10摩尔，路易斯酸的用量为10—200摩尔%，优选10—100摩尔%。

一般说来，反应温度优选为从室温到所用溶剂的沸点。

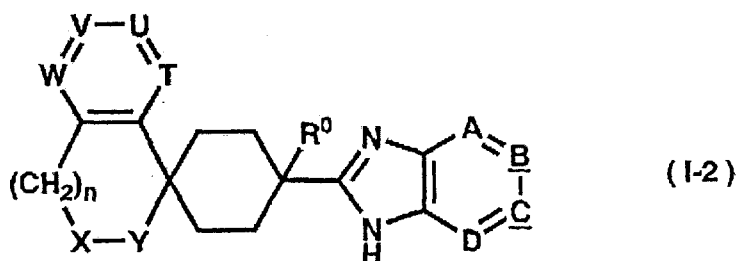
反应时间通常是1小时—7天，优选5小时—3天。

式(I-2)的化合物可以通过，在反应结束后，当产品具有保护基时在脱除所述保护基之后按惯例处理反应混合物来制备，或者当不存在保护基时，通过直接按惯例处理所述混合物来制备。

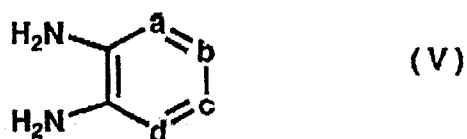
保护基的脱除，氮原子的氧化和后处理可以根据上述生产工艺1中所述的方法进行。

### 生产工艺3

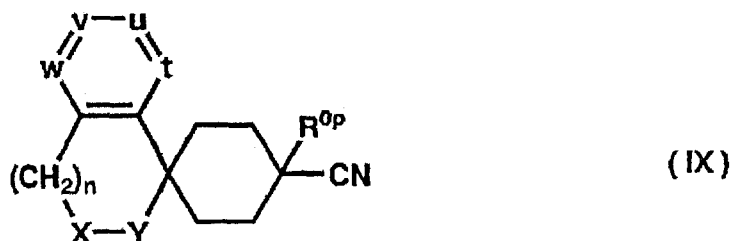
式(I-2)的化合物或者其N-氧化物衍生物：



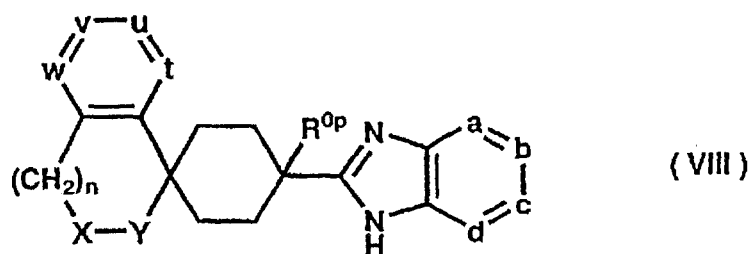
(其中A, B, C, D, n, R<sup>0</sup>, T, U, V, W, X和Y各自具有如上定义的同意义)可以通过使式(V)的化合物：



(其中, a, b, c和d各自具有如上定义的相同的意义)或其盐与式(IX)的化合物:



(其中n, t, R<sup>Op</sup>, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的同意义)或其盐反应, 得到式(VIII)的化合物:



(其中a, b, c, d, n, R<sup>Op</sup>, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的相同的意义), 并任选除去保护基和/或将化合物(VIII)的氮原子氧化而得以制备。

本发明的方法涉及制备其中E是次甲基或者羟基取代的次甲基的式(I)化合物, 即式(I-2)化合物的方法。

式(V)化合物和式(IX)化合物之间反应的实施方案通常为, 相对于1摩尔的式(V)化合物, 使用0.5-5摩尔, 优选为0.7-3摩尔的式(IX)化

合物。

反应通常在没有溶剂的情况下或者在惰性溶剂中进行。惰性溶剂的优选实例是苯，甲苯，二甲苯，二氯甲烷，氯仿，己烷等，和其混合物等。

反应温度通常是-20℃到所用溶剂的沸点，优选20℃到200℃。

反应时间通常是30分钟—7天，优选3小时—3天。

上述反应优选在路易斯酸如氯化锌，四氯化钛，三氟甲烷磺酸钪，三氟甲烷磺酸镱，三氟甲烷磺酸镧等的存在下进行。

路易斯酸的用量是以每摩尔式(V)的化合物计10—200摩尔%，优选20—100摩尔%。

当反应在路易斯酸的存在下进行，优选不使用任何溶剂进行反应，或者在诸如二氯甲烷，氯仿，苯，甲苯，二甲苯等的溶剂或者其混合物等的存在下进行反应。

一般说来，反应温度为0℃到所用溶剂的沸点，优选室温到150℃。

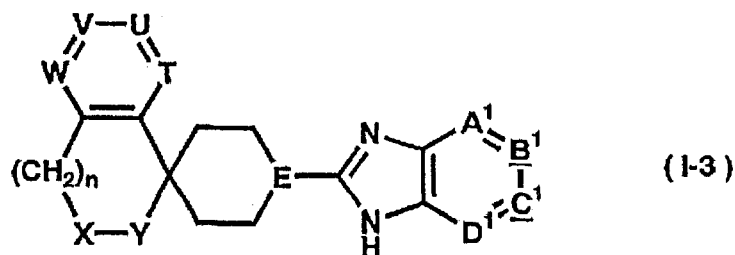
反应时间通常是1小时—7天，优选12小时—3天。

式(I-2)的化合物可以通过，在反应结束后，当产品具有保护基时在脱除所述保护基之后按惯例处理反应混合物来制备，或者当不存在保护基时，通过直接按惯例处理所述混合物来制备。

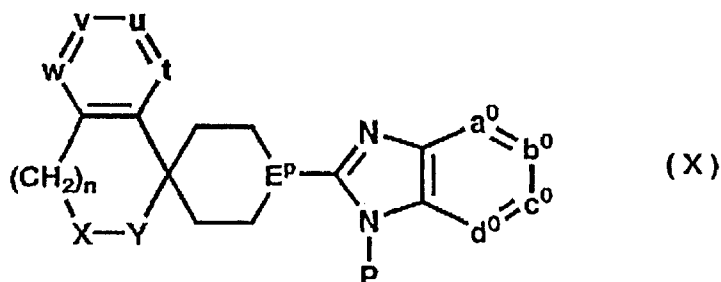
保护基的脱除，氮原子的氧化和后处理可以根据上述生产工艺1中所述的方法进行。

生产工艺4

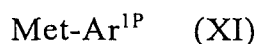
式(I-3)的化合物或者其N-氧化物衍生物:



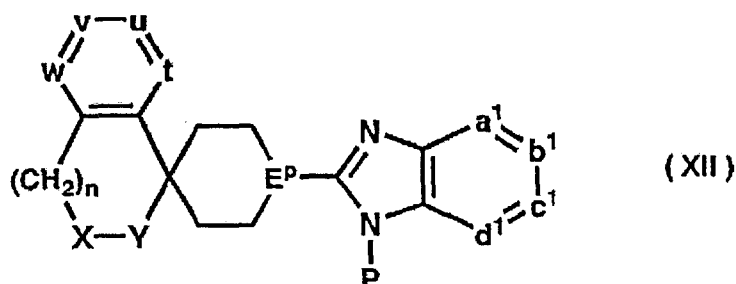
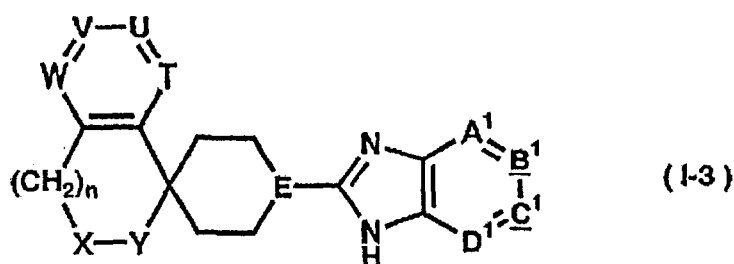
(其中A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, C<sup>1</sup>和D<sup>1</sup>独立地为次甲基或者氮, 所述次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>和-Ar<sup>1</sup>的取代基取代, 且A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, C<sup>1</sup>和D<sup>1</sup>中至少有一个是具有由-Ar<sup>1</sup>表示的基团的所述次甲基; Ar<sup>1</sup>, E, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, T, U, V, W, X和Y各自具有如上定义的同同意义)可以通过使式(X)的化合物:



(其中a<sup>0</sup>, b<sup>0</sup>, c<sup>0</sup>和d<sup>0</sup>独立地为次甲基或者氮, 所述次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、-N(R<sup>1P</sup>)R<sup>2P</sup>和任选受保护的羟基的取代基取代, 且a<sup>0</sup>, b<sup>0</sup>, c<sup>0</sup>和d<sup>0</sup>中至少有一个是带有卤素或者三氟甲烷磺酰氧基的所述次甲基基团; E<sup>P</sup>是氮, 次甲基或者被任选受保护的羟基取代的次甲基; n, P, R<sup>1P</sup>, R<sup>2P</sup>, t, u, v, w, X和Y各自具有如上定义的相同的意义)与式(XI)的化合物在催化剂的存在下反应:



(其中, Met是常见的有机金属原子, Ar<sup>1P</sup>具有如上定义的相同的意义), 形成式(XII)的化合物:



(其中 $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$ 和 $d^1$ 独立地为次甲基或者氮, 所述次甲基任选被选自卤素、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰氧基、 $-N(R^{1P})R^{2P}$ ,  $-Ar^{1P}$ 和任选受保护的羟基的取代基取代, 且 $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$ 和 $d^1$ 中至少有一个是具有由 $-Ar^{1P}$ 表示的基团的所述次甲基; 且 $Ar^{1P}$ ,  $E^P$ ,  $n$ ,  $P$ ,  $R^{1P}$ ,  $R^{2P}$ ,  $t$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $X$ 和 $Y$ 各自具有如上定义的相同的意义), 并任选除去保护基和/或将化合物(XII)的氮原子氧化而得以制备。

本发明的方法涉及制备式(I)化合物(其中A, B, C和D中至少有一个是具有由 $-Ar^1$ 表示的基团的次甲基), 即式(I-3)的化合物的方法。

由Met表示的常见的有机金属原子是那些通常用于交联反应的有机金属原子, 其包括, 例如, 锂, 硼, 硅, 镁, 铝, 锌, 锡等, 其中优选硼, 锌, 和锡。作为实际使用这些金属原子的具体实施方案, 硼以硼酸或者硼酸酯等的形式使用, 锌以氯化锌、溴化锌或者碘化锌等的形式使用, 而锡则以三低级烷基锡等的形式使用。

式(X)化合物和式(XI)化合物之间反应的实施方案通常为, 相对于

1摩尔的式(X)化合物，使用0.5—5摩尔，优选0.7—3摩尔的式(XI)化合物。

用于该反应的催化剂包括通常用于交联反应的过渡金属，如铜、镍、钯等。更确切地说，这种催化剂的优选实例是四(三苯基膦)钯(0)，乙酸钯(II)，双(三苯基膦)氯化钯(II)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)等。

反应通常在惰性溶剂中进行。这种惰性溶剂的优选实例是水，苯，甲苯，二甲苯，二氯甲烷，氯仿，乙二醇二甲醚，四氢呋喃，二氧六环，二甲基甲酰胺等，或者其混合物等。

反应温度通常是室温到所用溶剂的沸点，优选20°C到200°C。

反应时间通常是30分钟—7天，优选3小时—2天。

上述反应优选在碱如无机碱(如氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸氢钠，碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯)或有机碱(如三乙胺，二异丙胺)等的存在下进行。

碱的用量通常是，相对于1摩尔的式(X)化合物，采用0.5—5摩尔，优选0.7—3摩尔的所述碱。

式(I-3)的化合物可以通过，在反应结束后，当产品具有保护基时在脱除所述保护基之后按惯例处理反应混合物来制备，或者当不存在保护基时，通过直接按惯例处理所述混合物来制备。

保护基的脱除，氮原子的氧化和后处理可以根据上述生产工艺1中所述的方法进行。

式(I-1)、(I-2)或者(I-3)的化合物可以很容易地通过通用的分离方法分离和纯化, 这种方法的实例是溶剂萃取, 重结晶, 柱层析, 制备性薄层层析法等。

这些化合物可以通过常规的方法转化为可作药用的盐或酯, 相反, 盐或酯到游离化合物的转化也可以根据通用的方法进行。

式(II)、(III)、(V)、(VI)、(IX)和(XI)的化合物是市售的, 或者可以根据常见的方法或者与其类似的方法、或者通过实施例和参考文献实施例中所示的方法, 任选将其组合使用而制备得到。

式(III)、(V)、(VI)和(IX)化合物的盐是指通用盐, 例如, 当化合物具有羧基时是指加成到羧基上的碱加成盐, 或者当化合物具有氨基或者碱性杂环基等时, 是指加成到氨基或者碱性杂环基上的酸加成盐。

上述碱加成盐包括碱金属盐(例如钠, 钾); 碱土金属盐(例如钙, 镁); 铵或有机胺盐(例如三甲胺, 三乙胺, 二环己胺, 乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 普鲁卡因, N,N'-二苄基乙二胺)等。

上述酸加成盐包括无机酸盐(例如盐酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸, 高氯酸), 有机酸盐(例如马来酸, 富马酸, 酒石酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 三氟乙酸), 磺酸盐(例如甲磺酸, 羟乙磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸)等。

本发明化合物作为药物的应用以下药理学试验来证明。

#### 药理学试验 1(NPY 结合抑制试验)

将编码人 NPY Y5 受体的序列(参照国际专利申请 WO96/16542 号公报)克隆到表达载体 pcDNA3、pRc/RSV(Invitrogen Inc.制)和 pCI-neo(Promega Inc.制)中。通过阳离子脂质法(Proceedings of the National

Academy of Sciences of the United States of America, 84 卷, 7413 页 (1987))将这样得到的表达载体转染到宿主细胞 COS-7、CHO 和 LM(tk-)(American Type Culture Collection)中, 得到 NPY Y5 受体表达细胞。

从表达 NPY Y5 受体的细胞制备的膜试样与试验化合物和 $[^{125}\text{I}]$ 肽 YY(NEN 制, 20,000cpm)一起, 在分析缓冲液(25mM Tris 缓冲液, pH7.4, 含有 10mM 氯化镁、1mM 苯基甲磺酰氟、0.1%杆菌肽和 0.5%牛血清白蛋白)中在 25°C下温育 2 小时, 然后滤过玻璃过滤器 GF/C 并用含有 0.3%BSA 的 5mM Tris 缓冲液(pH7.4)洗涤。测定了玻璃过滤器上的滤饼的放射活性。在 1 $\mu\text{M}$  肽 YY 的存在下测定非特异结合, 并测定了试验化合物对于特异肽 YY 结合的 50%抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )(Endocrinology, 131 卷, 2090 页(1992))。结果如表 1 所示。

表 1: NPY 受体结合抑制

化合物	$\text{IC}_{50}$ (nM)
实施例 6	2.2
实施例 8	1.8
实施例 13	2.9
实施例 17	2.7
实施例 20	2.3
实施例 27	0.72

如上所述, 本发明的化合物强有力地抑制肽 YY(NPY 类似物)与 NPY Y5 受体的结合。

#### 药理学试验2(对D-Trp<sup>34</sup> NPY-诱发的摄食行为的拮抗效应)

将慢性引导管(26 gauge, 长11 mm)向触插入到用氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉(单纯腹膜内施用74和11毫克/公斤)的雄性SD大鼠(7-8周大, 200-300克)的第三脑室中, 并用牙用树脂固定。引导管的顶部位于前

凶点后2.2mm，离中线上的头盖骨表面有8毫米深。在约1周的恢复期后，将D-Trp<sup>34</sup> NPY(1微克/0.4微升/头，含有0.05%牛血清清蛋白的合成脑脊髓液)注入到第三脑室中。在D-Trp<sup>34</sup> NPY给药之前2小时，把悬浮在0.5%甲基纤维素水溶液中的试验化合物经口给药，并且在D-Trp<sup>34</sup> NPY给药后2小时时，测定食物消耗。

结果表明，10毫克/公斤本发明的化合物可显著抑制由施用于第三脑室中的D-Trp<sup>34</sup> NPY(NPY同系物)诱发的食物消耗增加。

### 药理学试验3(药物代谢动力学试验)

在雄性SD大鼠(7-10周大，200-400克)禁食过夜后，将试验化合物经口或者静脉内给药。在预定时间点，使用肝素化毛细管从尾部静脉收集约100微升血液。将血液离心(4℃，6,000 r.p.m.，10分钟)，收集血浆，向其中加入3倍量的含有内标的乙醇。搅拌混合物，然后使之在-20℃静置20分钟，然后离心分离(4℃，10,000r.p.m.，10分钟)。通过LC/MS/MS分析上清液，使用相对校准曲线测定血浆中试验化合物的浓度。

结果表明，实施例6化合物的生物利用度是78%，在血液中的半衰期是3.0小时。

### 药理学试验4(脑/脑脊髓液输送试验)

对雄性SD大鼠(7-10周大，200-400克)经口或者静脉内给以试验化合物，并在预定时间使用肝素处理过的注射器从用乙醚麻醉的所述大鼠腹主动脉处收集全部血液。然后，切开头皮，将牙用30G针插入到颈椎之间，并将其进一步插入蛛网膜下腔(cavum subarachnoideale)中。用1毫升注射器，通过连接到所述牙用30G针上的管收集到50-100微升脑脊髓液之后，提取脑髓。将血样离心(4℃，6,000 r.p.m.，10分钟)，收集血浆，向其中加入3倍量的含有内标的乙醇，并搅拌混合物。在加入2毫升水之后，将脑髓样品均化，取出等分量的匀浆，向其中加

入3倍量含有内标的乙醇并搅拌。在加入3倍量含内标的乙醇后，对脑脊髓液进行搅拌。使这样得到的样品在-20℃静置20分钟，然后离心分离(4℃，12,000g，10分钟)。通过LC/MS/MS分析上清液，使用相对校准曲线测定血浆、脑髓、和脑脊髓液中试验化合物的浓度。

结果表明，脑、脑脊髓液和血浆中实施例 6 化合物的浓度，在口服(10 毫克/公斤)2 小时后分别为 1.10 纳摩尔/克、0.033 $\mu$ M 和 2.77 $\mu$ M。

式(I)的化合物可以经口给药或肠胃外给药，并且通过制成合适的给用形式，可以作为用于各种疾病的治疗试剂给药，这些疾病包括，例如，心血管病如心绞痛，急性或者充血性心力衰竭，心肌梗死，高血压，肾病，电解质失常，血管痉挛，动脉硬化等；中枢神经系统病症如食欲过盛，忧郁症，焦虑，发作，癫痫，痴呆，疼痛，酒精中毒，药物戒除，生理节奏病症，精神分裂症，记忆损伤，睡眠障碍，认知力损伤等；新陈代谢病如肥胖症，糖尿病，激素异常，高胆甾醇血，高脂质血，痛风，脂肪肝等；生殖或繁殖障碍如不育症，提前分娩，性功能障碍等；胃肠病症，呼吸病症，炎症性疾病或者青光眼等，以及例如动脉粥样硬化，性腺机能减退，雄激素过多症，多囊卵巢综合症，多毛症，胃肠运动性病症，与肥胖症有关的胃-食管回流，肥胖通气不足症(匹克威克综合征)，睡眠呼吸暂停，炎症，脉管系统的系统性炎症，骨关节炎，胰岛素抵抗，支气管收缩，嗜酒，代谢综合症，阿尔茨海默氏病，心脏肥大，左心室肥厚，高甘油三酯血症，低 HDL 胆甾醇，心血管病如冠心病(CHD)，脑血管疾病，中风，外周血管疾病，猝死，胆囊疾病，癌症(乳房、子宫内膜、结肠)，气喘，高尿酸血症，育龄妇女生育损伤，腰痛，或者增加的麻醉剂风险等。在临床应用中，本发明的化合物可以在根据其给药形式与可作药用的添加剂一起做成适合的制剂后给药。至于这样的添加剂，可以使用通常用于药物制剂领域中的那些，例如，明胶、乳糖、蔗糖、氧化钛、淀粉、结晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、玉米淀粉、微晶蜡、白矿脂、偏硅酸铝酸镁、无水磷酸钙、柠檬酸、柠檬酸三钠、羟丙基

纤维素、山梨糖醇、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、多山梨醇酯、蔗糖脂肪酸酯、聚氧化乙烯、氢化蓖麻油、聚乙烯基吡咯烷酮、硬脂酸镁、轻质硅酸酐、滑石、植物油、苜醇、阿拉伯树胶、丙二醇、聚烷撑二醇、环糊精或羟丙基环糊精等。

带有所述添加剂的混合物可以形成的制剂形式为，固体制剂(例如，片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、栓剂)；或液体制剂(例如，糖浆、酏剂、注射剂)。这样的制剂可以根据药物制剂领域公知的技术进行调制。液体制剂可以是在使用时溶解或悬浮在水或其它合适的介质中的制剂形式。特别是注射剂时，如果需要其可以溶解或悬浮在生理盐水或葡萄糖溶液中，并任选与缓冲液或防腐剂一起。

当本发明的化合物在临床上应用时，其给药量及给药次数根据患者的性别、年龄、体重、症状的程度及期望的治疗效果的种类和范围等而不同，但例如一般在经口给药时，成人每一日以 0.01~100mg/kg、优选 0.03~1mg/kg 的剂量同时或分开给药；当肠胃外给药时，以 0.001~10mg/kg、优选 0.01~0.1mg/kg 的剂量同时或分开给药。

通常的内科医生、兽医或临床医生可以容易地确定预防、抑制或阻止疾病进展所需的药物有效量并开出处方。

所有的所述制剂可以含有 1.0~100 重量%、优选 1.0~60 重量%本发明的化合物，并且也可以含有其它治疗有效的化合物。

本发明的化合物可以与其它用于治疗代谢障碍和/或摄食障碍的药剂一起使用。在治疗过程中，这样的组合中的单一组分可以在不同的时间分别给药或者以分割或单一组合形式同时给药。因此，本发明应理解为包括所有这样的同时或分割给药的方案，术语“给药”也应这样理解。本发明的化合物与用于治疗代谢障碍和/或摄食障碍的其它药剂的组合范围原则上包括用于治疗代谢障碍和/或摄食障碍的任意药

物组合物的任何组合。

糖尿病是由多种因素引起的，其最简单的特征是在禁食状态下血浆葡萄糖的水平增加(高血糖)。糖尿病有两种形式普遍被认可：1型糖尿病，或者是依赖于胰岛素的糖尿病(IDDM)，其中患者产生极少或不产生胰岛素，即控制葡萄糖利用的激素，和2型糖尿病，或者说不依赖于胰岛素的糖尿病(NIDDM)，其中患者产生胰岛素，甚至显示出血胰岛素增多(在与非糖尿病患者比较时，血浆胰岛素水平相同或甚至更高)，但同时又显示高血糖。1型糖尿病典型地通过注射外源胰岛素来治疗。但是，2型糖尿病患者往往产生“胰岛素抵抗”，这会削弱胰岛素促进主要的胰岛素敏感组织，即肌肉、肝脏和脂肪组织中葡萄糖和脂类代谢的作用。耐胰岛素但还不是糖尿病患者的患者具有增加的胰岛素水平，这种增加的胰岛素水平可补偿他们的胰岛素抵抗，这样的话，血清葡萄糖水平就不会增加。对于NIDDM患者来说，其血浆胰岛素水平甚至在增加的情况下也不足以克服其明显的胰岛素抵抗，从而导致产生高血糖。

胰岛素抵抗主要应归因于还未被完全了解的受体结合缺陷。对于胰岛素的抵抗将导致葡萄糖摄取活化不充分，削弱葡萄糖的氧化和糖原在肌肉中的储存，使胰岛素对脂肪组织中脂解作用的抑制不充分，并使肝脏产生和分泌葡萄糖的能力不充分。

糖尿病患者中存在的持续的或者无控制的高血糖与发病率增加和过早死亡有关。2型糖尿病患者产生心血管并发症，如，动脉粥样硬化，冠心病，中风，外周血管疾病，高血压，肾病，神经病和视网膜病的风险会增加。

非胰岛素依赖型糖尿病也与心脏肥大，尤其是左心室肥厚有关(Devereux, R.B., *Circulation*, 101: 2271-2276(2000))。心脏肥大，如左心室肥厚，起因于心室对慢性压力或者容积负荷过重的反应。左心

室肥厚(LVH)的特征在于,左侧心室壁变厚,包括左心室质量增加和左心室壁厚增加,并且被定义为,对于男性来说,左心室质量指数超过 $131\text{g}/\text{m}^2$ 体表面积,对于女性来说超过 $100\text{g}/\text{m}^2$ 体表面积(Savage等人, The Framingham Study, *Circulation*, 75(1 Pt 2): 26-33(1987))。

左心室肥厚独立地与心血管疾病,如充血性心力衰竭,局部缺血心脏病,心血管死亡和全因死亡,猝死,以及中风的发生率的增加有关。左心室肥厚的退化与心血管风险的减少相关联。也已经发现,左心室肥厚病情发展的患者中,其病情的发生率大于左心室肥厚退化的患者。

当前对于肥大的治疗包括非药理学干预,如减轻重量,限制钠,有氧体育活动也可以降低左心室的质量(Ghali, J.K.等人, *American Journal of Geriatric Cardiology*, 6: 38-49(1997))。

许多已经具有胰岛素抵抗但是还没有发展成2型糖尿病的患者也有产生代谢综合症的风险,这种代谢综合症也称为综合症X,胰岛素抵抗综合症,或者多种代谢综合症。在葡萄糖耐量受损发生之前的5-10年时间里,涉及到很多的激素不平衡,其导致内脏脂肪质量增大,导致产生高血压、胰岛素抵抗、和高脂质血(Bjornstop, P., *Current Topics in Diabetes Research*, 编辑: Belfore, F., Bergman, R.N., 和Molinath, G.M., *Front Diabetes, Basel, Karger*, 12:182-192(1993))。类似地,代谢综合症的特征在于胰岛素抵抗,同时还有腹部肥胖症、血胰岛素增多、高血压、低HDL和高VLDL。尽管代谢综合症各种成分之间的因果关系还待证实,但看起来胰岛素抵抗起着很重要的作用(Requen, G.M.等人, *N. Eng. J. Med.* 334: 374-381(1996); Despres, J-P.,等人 *N. Engl. J. Med.* 334: 952-957(1996); Wajchenberg, B.L., 等人, *Diabetes/Metabolism Rev.* 10: 19-29(1994))。代谢综合症患者,不管他们是否产生显性糖尿病病症,他们至少存在增加的产生上列心血管并发症的风险。也已有发现左心室肥厚和代谢综合症之间的关联性(Marcus, R.等人, *Circulation*,

90:928-936(1994); Lind, L.等人, J Hypertens. 13: 433-38(1995); Paolisso, G.等人, Am J Hypertens., 10: 1250-1256(1997)。

糖尿病可用各种治疗剂治疗, 包括胰岛素敏化剂, 如PPAR $\gamma$ 激动剂如glitazones; 双胍; 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂; 二肽基肽酶IV抑制剂; 胰岛素; 胰岛素模拟物; 磺酰脲; meglitinides;  $\alpha$ -糖苷水解酶抑制剂; 以及 $\alpha$ -淀粉酶抑制剂。

通过施用磺酰脲(如甲苯磺丁脲和格列甲脲)或者meglitinides来增加胰岛素的血浆水平, 将促进胰腺 $\beta$ -细胞分泌出更多的胰岛素, 和/或当磺酰脲或者meglitinides变得不起作用时, 通过注射胰岛素, 可以导致胰岛素浓度高得足以刺激耐胰岛素的组织。但是, 可能会产生很危险的低血浆葡萄糖水平, 并且可能会由于甚至更高的血浆胰岛素水平而导致胰岛素抵抗增加。双胍会增加胰岛素的敏感性, 在一定程度上矫正高血糖。二甲双胍单疗法常用于治疗同时也有肥胖和/或脂质异常的2型糖尿病患者。对于二甲双胍缺少适当的反应时, 往往随后要用磺酰脲、噻唑烷二酮、胰岛素、或者麦芽糖酶抑制剂进行治疗。然而, 两种双胍、苯乙双胍和二甲双胍也可能分别会诱发乳酸性酸中毒和恶心/腹泻。麦芽糖酶抑制剂, 如阿卡波糖, 通过延迟葡萄糖在肠中的吸收而起作用。 $\alpha$ -淀粉酶抑制剂抑制淀粉或者糖原酶催降解为麦芽糖, 这也会降低可生物利用的糖的量。

glitazones, 亦称噻唑烷二酮(即5-苄基噻唑烷-2,4-二酮), 是近年来描述的一类有可能以一种新型作用方式用于改善许多2型糖尿病症状的化合物。这些试剂在若干2型糖尿病的动物模型中, 基本上会增加肌肉、肝脏和脂肪组织中胰岛素的敏感性, 导致增加的葡萄糖血浆水平部分或者全部得到矫正, 而不发生低血糖现象。目前市场上出售的glitazones是 $\gamma$ 亚型过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)的激动剂。PPAR- $\gamma$ 激动作用普遍被认为是观察到用glitazones改善胰岛素敏化的原因。正在研制的用于治疗2型糖尿病和/或脂质异常的更新的PPAR激动

剂是一种或多种PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 亚型的激动剂。

但是，用PPAR $\gamma$ 激动剂来治疗糖尿病已经与心脏肥大、或者心脏重量的增加相关联。近来对于Avandia(rosiglitazone马来酸盐)，一种PPAR $\gamma$ 激动剂的标记检测表明，患者可能会经历与液体聚集和与体积有关的现象，如浮肿和充血性心力衰竭。涉及到PPAR $\gamma$ 激动剂的心脏肥大的治疗通常是通过取消PPAR的治疗来进行的。

治疗2型糖尿病典型地也包括体育活动，重量控制和限制饮食。虽然体育活动和减少卡路里的饮食摄入量将显著改善糖尿病状况，但是由于牢固树立的固定的生活方式和过量的食物消耗，尤其是含高饱和脂肪量的食品的消耗，使得用这一治疗的顺应性非常差。但是，减轻重量和增加运动对于大多数有糖尿病的人来说很困难。

异常的葡萄糖体内平衡也直接或间接与肥胖症、高血压以及脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢的改变相关。肥胖症会增加胰岛素抵抗的可能性，并且这种胰岛素抵抗增加的可能性将随体重的增加而增加。因此，在糖尿病的临床处理和治疗的临床中，治疗控制葡萄糖体内平衡、脂类代谢、肥胖症和高血压是极其重要的。

肥胖症，又可以定义为体重超过理想体重的20%以上，是西方社会对于健康的主要考虑因素。据估计，在美国约有九千七百万成年人超重或者肥胖。肥胖症是正能量平衡的结果，是由热量摄入与能量消耗比例的增加造成的。人们对于控制食物摄入和体重平衡的分子级因素还不完全了解。[B. Staels等人, *J. Biol. Chem.* 270(27), 15958(1995); F. Lonquist等人, *Nature Medicine*, 1(9), 950(1995)]。尽管对于导致肥胖症的遗传和/或环境因素还没有充分了解，但是有若干遗传因素已经得以确定。

流行病学研究已经表明，超重和肥胖的增加程度是预期寿命缩短

的重要预示。肥胖症导致许多健康问题或者使之恶化，既独立于其他疾病同时又与其他疾病相关连。与肥胖症有关的医学问题可能是很严重的并且危急到生命，包括2型糖尿病，高血压，血浆胰岛素浓度增加，胰岛素抵抗，脂质异常，血脂质过多，子宫内膜、乳房、前列腺、肾和结肠癌，骨关节炎；呼吸性并发症，如梗阻性睡眠呼吸暂停，胆石，动脉硬化，心脏病，心脏节律异常，心室节律异常 (Kopelman, P.G., *Nature*, 404, 635-643(2000))。肥胖症也与代谢综合症、心脏肥大尤其是左心室肥大、早亡有关，并且会明显增加死亡以及中风、心肌梗死、充血性心力衰竭、冠心病、和猝死的发病率。

腹部肥胖症已经与高得多的冠状动脉病风险联系在一起，并且具有三种主要的危险因素：高血压，成人期开始的糖尿病，和血液中高水平的脂肪(脂质)。减少重量会显著降低这些风险。腹部肥胖症另外还与葡萄糖耐受不良、血胰岛素增多、高甘油三酯血症、及其他与代谢综合症(综合症X)有关的病症，如高血压增加、高密度脂蛋白 (HDL)水平降低和极低密度脂蛋白(VLDL)水平增加密切相关(Montague等人, *Diabetes*, 2000, 49: 883-888)。

肥胖症和与肥胖症有关的病症，如糖尿病，往往是通过促使患者通过减少其食物摄入或者通过增加其运动量来增加他们的能量输出，从而减轻体重来治疗的。已经表明，持续减轻5%—10%的体重会改善与肥胖症有关的并存病症如糖尿病的发病率，并且可以使与肥胖症有关的病症如糖尿病、左心室肥大、骨关节炎、以及肺部和心脏功能障碍好转。

用于治疗肥胖症的减肥药物包括orlistat (Davidson, M.H.等人 (1999), *JAMA*, 281: 235-42), dexfenfluramine (Guy Grand, B.等人, (1989), *Lancet*, 2: 1142-5), sibutramine (Bray, G.A.等人, (1999), *Obes. Res. & :189-98*)和苯丁胺(Douglas, A.等人, (1983), *Int. J. Obes.*, 7: 591-5)。然而，这些药物和抗肥胖药剂的副作用可能会限制它们的使

用。Dexfenfluramine就由于被怀疑会发生心脏瓣膜病而退出市场；orlistat由于胃肠副作用而受到限制；而sibutramine的使用也由于其心血管副作用而受到限制，对于sibutramine已经有死亡报道，并从意大利市场撤出。

这里使用的术语“糖尿病”，既包括依赖于胰岛素的糖尿病(即，IDDM，亦称1型糖尿病)，也包括不依赖于胰岛素的糖尿病(即，NIDDM，亦称2型糖尿病)。1型糖尿病，或者是依赖于胰岛素的糖尿病，是绝对缺乏胰岛素，一种调节葡萄糖利用的激素的结果。而2型糖尿病，或者是不依赖于胰岛素的糖尿病(即，非胰岛素依赖型糖尿病)，往往是面临着正常、或甚至增加的胰岛素浓度，但仿佛是组织不能适当地对胰岛素做出响应的结果。大多数2型糖尿病患者也很肥胖。本发明的组合物可同时用于治疗1型和2型糖尿病。该组合物尤其可有效地用于治疗2型糖尿病。本发明的组合物也可用于治疗 and/或预防妊娠期糖尿病。

糖尿病的治疗是指施用本发明的化合物或其组合以治疗糖尿病。一种治疗结果是在葡萄糖水平增加的受试者中降低葡萄糖水平。另一种治疗结果是在胰岛素水平增加的受试者中降低胰岛素水平。另一种治疗结果是在血浆甘油三酯增加的受试者中降低血浆甘油三酯。另一种治疗结果是在具有高LDL胆固醇水平的受试者中降低LDL胆固醇。另一种治疗结果是在具有低HDL胆固醇水平的受试者中增加HDL胆固醇。另一种治疗结果是增加胰岛素敏感性。另一种治疗结果是在葡萄糖耐受不良的受试者中提高葡萄糖耐量。又一种治疗结果是在胰岛素抵抗增加或者胰岛素水平增加的受试者中降低胰岛素抵抗。

预防糖尿病是指施用本发明的化合物或者其组合以在需要预防糖尿病的受试者中预防糖尿病的疾病。

这里使用的术语“高血压”包括病因没有完全明了的特发或者原发高血压，或者其中高血压是由一种以上的病因，如同时由心脏和血管方面的变化引起的高血压；以及病因已知的继发性高血压。继发性高血压的病因包括，但是不局限于肥胖症；肾病；激素失调；使用某些药物，如口服避孕药、皮质甾类、环孢菌素等。术语“高血压”包括其中收缩和舒张压水平两者都升高的高血压，和其中只有收缩压升高到大于或等于140毫米汞柱而舒张压低于90毫米汞柱的单纯收缩期高血压。一种治疗结果是降低高血压受试者的血压。

脂质异常或者脂类代谢失调，包括各种具有以下特征的状况：即，一种或多种脂质(即胆甾醇和甘油三酯)，和/或载脂蛋白(即，载脂蛋白A，B，C和E)，和/或脂蛋白(即，由脂质和使脂质在血液中循环的载脂蛋白形成的大分子络合物，如LDL、VLDL和IDL)浓度异常。血脂质过多与异常高水平的脂质、LDL和VLDL胆甾醇、和/或甘油三酯有关。

术语“代谢综合症”，亦称综合症X的定义参见the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III)。E.S. Ford等, JAMA, 287(3), 2002年1月16日, 356-359页。简要地说，如果一个人具有以下三种或以上的症状，则认为这人具有代谢综合症：腹部肥胖症，高甘油三酯血症，低HDL胆甾醇，高血压，和高空腹血糖。在ATP-III中对这些症状的标准进行了定义。

这里使用的术语“左心室肥大(LVH)”，包括已经根据左心室质量指数(LVMI=左心室质量(克)/体表面积(平方米))和相对室壁厚度(RWT=2x后壁厚/左心室末梢舒张直径)确定的三种模式的左心室肥大。同心LVH的典型示例为左心室质量指数144和相对室壁厚度0.52；偏心LVH的典型示例为左心室质量指数136和相对室壁厚度0.38；同心左心室重塑的典型示例为LVMI为93，相对室壁厚度为0.49。正常的

LVMI典型地是85，正常的RWT大约是0.36。具有同心左心室(LV)重塑的患者所具有的心血管风险在具有正常左心室结构的人与具有左心室肥大的患者之间。

对于治疗糖尿病同时将心脏肥大，或者说是左心室肥大减到最小的一种治疗结果可能是降低心室质量。对于治疗糖尿病同时将心脏肥大，或者说是左心室肥大减到最小的另一个治疗结果可能是降低心室质量的增长率。对于治疗糖尿病同时将心脏肥大，或者说是左心室肥大减到最小的另一个治疗结果可能是降低心室壁厚。对于治疗糖尿病同时将心脏肥大，或者说是左心室肥大减到最小的另一个治疗结果可能是降低心室壁厚的增长速率。

这里使用的术语“肥胖症”是指其中存在体脂肪过量的状况。肥胖症的可操作性定义是以身体质量指数(BMI)为基准的，它计算为每平方米高度的体重值( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。“肥胖症”或者是指其他方面健康的受试者的体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的状况，或者是指具有至少一种并发症的患者其BMI大于或等于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的状况。“肥胖受试者”或者是指体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的其他方面健康的受试者，或者是指BMI大于或等于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的具有至少一种并发症的受试者。“处于肥胖症危险之中的受试者”或者是指其BMI为 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 到低于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的其他方面健康的受试者，或者是指其BMI为 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 到低于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的具有至少一种并发症的受试者。

在体重指数(BMI)较低的亚洲人中，与肥胖症有关的风险在不断增加。在亚洲国家，包括日本，“肥胖症”是指，具有至少一种需要通过减轻重量或者可通过减轻重量而改善的肥胖症-诱发的或者与肥胖症有关的并发症的受试者，其BMI大于或等于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的状况。在亚洲国家，包括日本，“肥胖症受试者”是指，其BMI大于或等于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ ，具有至少一种需要通过减轻重量或者可通过减轻重量而改善的肥胖症-诱发的或者与肥胖症有关的并发症的受试者。在亚太地区，“处于肥

“肥胖症危险之中的受试者”是指BMI大于 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 到低于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的受试者。

这里使用的术语“肥胖症”意味着包含上述所有的肥胖症定义。

肥胖症诱发的或者与肥胖症有关的并发症包括，但是不局限于，糖尿病，非胰岛素依赖型2型糖尿病，与肥胖症有关的糖尿病，葡萄糖耐量受损，空腹血糖受损，胰岛素抵抗综合症，脂质异常，高血压，与肥胖症有关的高血压，血尿酸过多，痛风，冠状动脉病，心肌梗死，心绞痛，睡眠呼吸暂停综合征，匹克威克综合征，脂肪肝；脑梗死，脑血栓形成，暂时性缺血发作，整形外科病症，关节炎畸型，腰痛，月经病和不育症。特别是，并发症包括：高血压，血脂质过多，脂质异常，葡萄糖耐受不良，心血管疾病，睡眠呼吸暂停，糖尿病，及其他与肥胖症有关的状况。

治疗肥胖症和与肥胖症有关的病症是指施用本发明的化合物或者其组合以便降低或者保持肥胖患者的身体重量。一种治疗结果是，相对于在施用本发明的化合物或者其组合之前受试者当时的体重而言，可以降低肥胖患者的体重。另一种治疗结果是可以预防由于限定饮食、运动、或者药物疗法预先减少的体重的反弹。另一种治疗结果是可以降低与肥胖症有关的疾病的发生和/或降低其严重程度。治疗可能会适当地导致受试者食物或者热量的摄入降低，包括总的食物摄入减少，饮食的特定组分如碳水化合物或者脂肪摄入降低；和/或抑制其营养吸收；和/或抑制代谢率的降低；以及对于需要减肥的患者来说减轻重量。治疗也可能导致代谢率发生改变，如代谢率增加，而不是代谢率降低受到抑制，或者除了代谢率降低受到抑制之外还会有代谢率增加；和/或使通常由重量减轻所致的代谢抵抗减至最小。

预防肥胖症和与肥胖症有关的病症是指施用本发明的化合物或者其组合以便使处于肥胖症危险之中的受试者保持身体重量。一种预防

结果是，相对于在施用本发明的化合物或者其组合之前受试者当时的体重而言，可以降低处于肥胖症危险之中的受试者的体重。另一种预防结果是可以预防由于限定饮食、运动、或者药物治疗预先减少的体重的恢复。另一种预防结果是，如果对处于肥胖症危险之中的受试者在发生肥胖症之前给药治疗，则会防止肥胖症的发生。另一种预防结果是，如果对处于肥胖症危险之中的受试者在发生肥胖症之前给药治疗，则会降低发生与肥胖症有关的病症的发生和/或降低其严重程度。此外，如果在已经肥胖的受试者当中开始治疗，则这种治疗可能会防止与肥胖症有关的病症的发生、发展或者防止其严重化，这种病症例如，但不限于，动脉硬化，2型糖尿病，多囊卵巢疾病，心血管疾病，骨关节炎，皮肤病，高血压，胰岛素抵抗，高胆固醇血症，高甘油三酯血症，和胆石病。

这里使用的术语“动脉粥样硬化”包含血管疾病和被相关医学领域的医生所认可和推断的状况。动脉粥样硬化心血管疾病，冠心病(亦称冠状动脉病或者缺血性心脏病)，脑血管疾病和末梢血管疾病均是动脉粥样硬化的临床表现，因此都包含在术语“动脉粥样硬化”和“动脉粥样硬化疾病”的定义范围内。“由治疗有效量的抗肥胖症药剂与治疗有效量的抗糖尿病药剂组成的组合”可以有助于预防或者降低发生、或者复发可能存在的冠心病、脑血管病或者间歇性跛行综合症的风险。冠心病旨在包括CHD死亡，心肌梗死(即心脏病发作)，和冠状再血管化过程。脑血管事件旨在包括缺血性或者出血中风(亦称脑血管意外)和暂时性缺血性发作。间歇性跛行综合症是末梢血管疾病的一种临床表现。这里使用的术语“动脉粥样硬化疾病”旨在包含冠心病，脑血管病，和间歇性跛行综合症。预计，先前已经经历过一种或多种非致命的动脉粥样硬化疾病的人有可能会复发这种现象。

昼夜节律影响着种种生理参数：休息与活动，醒睡周期，体温，激素水平节律，普通生理学中的振荡等。当这些参数不能与日常时钟同步时，就会发生生理节奏的不平衡，从而可能影响到生理学、许多

任务的执行和一个人的感情幸福。本发明可用于，例如，预防或者治疗与昼夜节律性有关的状况以及与穿越时区旅行和具有轮班工作日程有关的心理和身体病症。

在另一个实施方案中，本发明提供一种在哺乳动物中预防或者治疗生理节奏失调的方法，所述生理节奏失调包括时区变化(乘喷气式飞机的时差效应)综合症，轮班作业睡眠障碍，睡眠时相延迟综合症，睡眠时相提前综合症，和非24小时睡-醒周期障碍，该方法包括给哺乳动物施用有效量的NPY Y5受体拮抗剂。

在另一个实施方案中，本发明提供一种在具有醒睡周期变化的受试者中缩短再校准(re-entrainment)时间(恢复到正常昼夜节律的校准运转；与周围的亮-暗周期同步)的方法，其包括给所述受试者施用适当量的NPY Y5拮抗剂。

在另一个实施方案中，本发明提供一种在旅行者，尤其是哺乳动物中缓和时差效应影响的方法，其包括给旅行者施用增加警戒量的NPY Y5拮抗剂。该实施方案的目的在于，当穿越若干时区时，帮助身体对睡眠和饮食模式的改变进行生理性调节。

在另一个更优选的实施方案中，本发明提供一种重新调节受试者体内生物钟的方法，以使其与患者的现行活动/睡眠循环相匹配。例如，从白班到夜班变化的轮班工人或者反之亦然，该方法包括给受试者施用适当量的NPY Y5拮抗剂。

本发明进一步涉及使用NPY Y5拮抗剂来提高或者改善睡眠质量以及预防和治疗哺乳动物的睡眠障碍和睡眠紊乱。特别是，本发明提供一种用于通过增加睡眠效率和加强睡眠保养而提高或者改善睡眠质量的方法。另外，本发明提供一种预防和/或治疗哺乳动物睡眠障碍和睡眠紊乱的方法，其包括施用NPY Y5拮抗剂。本发明进一步提供一种

用于提高或者改善睡眠质量以及增加睡眠效率和睡眠保养的药物组合。本发明可用于治疗睡眠障碍，包括刚刚开始和一直存在的睡眠失调(失眠)(“DIMS”)，这种失眠可能缘于，因精神疾病导致的精神生理因素(特别与焦虑有关的精神因素)，药物和酒精的使用以及滥用(特别是在戒除阶段)，儿童期DIMS发病、夜间肌阵挛和多动腿以及在变老过程中出现的非特异性的REM紊乱。

本发明对于受试者提供的以下结果可能与睡眠质量的提高有关：由受试者睡眠的时间除以受试者试图睡着的时间计算出来的值的增加；睡眠潜伏期(入睡需要花费的时间)的减少；睡眠过程中觉醒次数的减少；在初次睡眠启动后醒着花费的时间的减少；睡眠总量的增加；REM睡眠的量和百分比的增加；REM睡眠的持续时间和出现REM睡眠的增加；REM睡眠断裂的减少；慢波(3或4级)睡眠的量和百分比的增加；第2阶段睡眠的量和百分比的增加；觉醒次数，特别是早晨觉醒次数的减少；日间警觉的增加和睡眠保养的增加。可以由本发明提供的第二种结果包括认知功能提高和记忆力增加。“用于提高睡眠质量的方法”是指在受试者中产生可以与睡眠质量提高相关联的结果的方法，所述结果包括但不限于，与如上定义的睡眠质量的提高相关联的结果。

本发明可进一步用于预防和治疗睡眠障碍以及睡眠紊乱，包括与如下有关的睡眠问题：失眠，睡眠过度，睡眠呼吸暂停，嗜眠发作，夜间肌阵挛，REM睡眠打断，乘喷气式飞机的时差效应，轮班工人的睡眠紊乱，死因不明(dysomnias)，夜惊，夜间进食综合症，与忧郁症或者与感情/情绪失调有关的失眠，与睡眠有关的功能障碍(深眠状态)，以及梦游和遗尿，还有伴随着衰老的睡眠障碍。睡眠障碍和睡眠紊乱的普遍特征是，开始或者保持睡眠困难或者难以得到安宁或足够睡眠。

另外，某些药物也可能由于副作用而导致REM睡眠减少，本发明

也可以用来矫正那些类型的睡眠障碍。本发明也将有益于治疗诸如 fibromyalgia 的综合症，这种综合症显示为无恢复睡眠和肌肉疼痛或者睡眠呼吸暂停，与睡眠过程中的呼吸障碍有关。对于本领域技术人员来说将很清楚，本发明并不仅仅局限于睡眠障碍和睡眠紊乱，而是还适用于由睡眠质量降低产生的各式各样的状况。

本发明也涉及这些状况的治疗和预防，并且借助于 NPY Y5 拮抗剂、其组合、和其组合物，用于制造可用于治疗或者预防这些状况的药物。

在本发明中，优选的受试哺乳动物是人。尽管本发明既适用于老人也适用于年轻人，但可以发现，更适合于上了年纪的人。进一步地，尽管本发明可以用来提高健康人的睡眠，但它尤其对提高患睡眠障碍或者睡眠紊乱病的人的睡眠质量有好处。

本发明的组合物可以与其他同样可用于治疗、预防、或者控制以下病症的药物结合使用：如高血压，与肥胖症有关的高血压，与高血压有关的病症，心脏肥大，左心室肥大，和代谢综合症，肥胖症和与肥胖症有关的病症，对于这些病症，可以使用含有所述化合物的组合物。因而其他的这种药物可通过通常的使用途径和使用量，与本发明组合物同时或者顺序给药。当本发明的组合物与一种或多种其他的药物同时使用时，优选的是单元剂型的含有其他这种药物和本发明组合物的药物组合物。但是，结合治疗也包括将本发明的组合物和一种或多种其他的药物在不同的交叠时间给药的疗法。同时预计，当与一种或多种其他的活性成分组合使用时，本发明的组合物和其他活性成分的使用剂量可能比各自单独使用时的剂量低。相应地，本发明的药物组合物包括那些，除了本发明的组合物之外还包含有一种或多种其他活性成分的药物组合物。

可以与本发明的组合物结合给药，并且或可独立给药、或可置于

同一药物组合物中的其他活性成分的实例，包括但不限于：

(a)抗糖尿病药剂，比如

(i)PPAR $\gamma$  激动剂如 glitazones(如 ciglitazone ; darglitazone ; englitazone ; isaglitazone(MCC-555) ; pioglitazone ; rosiglitazone ; troglitazone; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD等), 和GW-0207, LG-100641, 和LY-300512等;

(ii)双胍类, 如丁二胍; 二甲双胍; 和苯乙双胍等;

(iii)蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂;

(iv)磺酰脲, 如醋磺己脲; 氯磺丙脲; 氯磺丙脲; 优降糖; 格列甲嗪; 优降糖; glimepiride; 格列齐特; 格列戊脲; 格列喹酮; 格列索脲; 妥拉磺脲; 和甲苯磺丁脲等;

(v)meglitinides如repaglinide, 和nateglinide等;

(vi) $\alpha$ -糖苷水解酶抑制剂, 如阿卡波糖; 脂解素; camiglibose; emigliatate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; 和MOR14等;

(vii) $\alpha$ -淀粉酶抑制剂, 如tendamistat, trestatin, 和AI-3688等;

(viii)胰岛素secretagogues, 如linoglriride; 和A-4166等;

(ix)脂肪酸氧化抑制剂, 如clomoxir, 和etomoxir等;

(x)A2拮抗剂, 如midaglizole; isaglidole; derigidole; idazoxan; earoxan; 和fluparoxan等;

(xi)胰岛素或胰岛素模拟物, 如biota, LP-100, novarapid, 胰岛素激动剂, insulin lispro, 甘精胰岛素, 胰岛素锌混悬液(中效和长效的); 赖脯胰岛素, GLP-1(73-7)(胰岛素调理素); 和GLP-1(7-36)-NH<sub>2</sub>等;

(xii)非噻唑烷二酮, 如JT-501, 和farglitazar(GW-2570/GI-262579)等;

(xiii)PPAR $\alpha/\gamma$ 双重拮抗剂, 如MK-0767, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, 和SB219994等;

(xiv)其他的胰岛素敏化药物; 和

(xv)VPAC2受体激动剂;

(b)降低脂质的药剂，如

(i)胆汁酸多价螯合剂如，消胆胺，colesevelem，考来替泊(colestipol)，交联葡聚糖的二烷基氨基衍生物；Colestid®；LoCholest®；和Questran®等；

(ii)HMG-CoA还原酶抑制剂，如atorvastatin，itavastatin，fluvastatin，lovastatin，pravastatin，rivastatin，rosuvastatin，simvastatin，和ZD-4522等；

(iii)HMG-CoA合酶抑制剂；

(iv)胆甾醇吸收抑制剂，如stanol酯， $\beta$ -谷甾醇，植物甾醇或如tiqueside；和azetidiones如ezetimibe等；

(v)酰基辅酶A-胆甾醇转酰酶(ACAT)抑制剂，如avasimibe，eflucimibe，KY505，SMP797等；

(vi) CETP抑制剂，如JTT705，torcetrapib，CP532，632，BAY63-2149，SC591，SC795等；

(vii)鲨烯合成酶抑制剂；

(viii)抗氧化剂，如丙丁酚等；

(ix)PPAR $\alpha$ 激动剂，如苯氯贝特(beclofibrate)，苯扎贝特(benzafibrate)，环丙贝特，冠心平，依托贝特(etofibrate)，非诺贝特(fenofibrate)，gemcabene，和二甲苯氧庚酸，GW7647，BM170744，LY518674；及其他苯氧酸衍生物，如Atromid，Lopid和Tricor等；

(x)FXR受体调节剂，如GW4064，SR103912等；

(xi)LXR受体，如GW3965，T9013137，和XTCO179628等；

(xii)脂蛋白合成抑制剂，如烟酸；

(xiii)肾素血管紧张素体系抑制剂；

(xiv)PPAR $\delta$ 部分激动剂；

(xv)胆汁酸再吸收抑制剂，如BARI1453，SC435，PHA384640，S8921，AZD7706等；

(xvi)PPAR $\delta$ 激动剂，如GW501516，和GW590735等；

(xvii)甘油三酯合成抑制剂；

(xviii)微粒体的甘油三酯转运(MTTP)抑制剂，如inplitapide，

LAB687, 和CP346086等;

(xix)转录作用调节剂;

(xx)角鲨烯环氧酶抑制剂;

(xxi)低密度脂蛋白(LDL)受体诱导剂;

(xxii)血小板凝集抑制剂;

(xxiii)5-LO或者FLAP抑制剂; 和

(xiv)烟酸受体激动剂; 和

(c)抗高血压药剂, 如

(i)利尿剂, 如噻嗪类, 包括氯噻酮, 氯噻嗪, 双氯磺酰胺, 双氢氟噻嗪, 吲达帕胺(indapamide)和氢氯噻嗪; 环利尿剂, 如丁尿胺, 利尿酸, 呋喃苯胺酸, 和torsemide; 钾离子保留剂, 如氨氯吡脒, 和氨苯喋啶; 以及醛甾酮拮抗剂, 如螺内酯, epi renone等;

(ii) $\beta$ -类肾上腺素阻断剂, 如醋丁洛尔(acebutolol), 氨酰心安(atenolol), 倍他索洛尔(betaxolol), 贝凡洛尔(bevantolol), 比索洛尔(bisoprolol), 波吲洛尔(bopindolol), 卡替洛尔(carteolol), 卡维地洛(carvedilol), 塞利洛尔(celiprolol), 艾司洛尔(esmolol), 茚诺洛尔(indenolol), 美多洛尔(metoprolol), 萘羟心安(nadolol), 奈必洛尔(nebivolol), 喷布洛尔(penbutolol), 心得静(pindolol), 萘异丙促胺(propranolol), 甲磺胺心定(sotalol), tertatolol, 替利洛尔(tilisolol)和噻吗洛尔(timolol)等;

(iii)钙通道阻断剂, 如氨氯地平(amlodipine), 阿雷地平(aranidipine), 阿折地平(azelnidipine), 巴尼地平(barnidipine), 贝尼地平(benidipine), 苜普地平(bepidil), cinaldipine, 氯维地平(clevidipine), 地尔硫卓(diltiazem), 依福地平(efonidipine), 非洛地平(felodipine), 戈洛帕米(gallopamil), 依拉地平(isradipine), 拉西地平(lacidipine), lemildipine, 乐卡地平(lercanidipine), 尼卡地平(nicardipine), 心痛定, 尼伐地平(nilvadipine), nimodipine, 尼索地平(nisoldipine), 尼群地平(nitrendipine), 马尼地平(manidipine), 普拉地平(pranidipine), 和异搏定(verapamil)等;

(iv)血管紧张肽转化酶(ACE)抑制剂, 如benazepril; 甲硫丙脯酸;

cilazapril; delapril; enalapril; fosinopril; imidapril; losinopril; moexipril; quinapril; quinaprilat; ramipril; perindopril; perindropril; quanipril; spirapril; tenocapril; trandolapril, 和zofenopril等;

(v)中性肽链内断酶抑制剂, 如omapatrilat, cadoxatril和ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030等;

(vi)内皮素拮抗剂, 如tezosentan, A308165, 和YM62899等;

(vii)血管扩张剂, 如胍苯哒嗪, 可乐宁, 长压定, 和烟醇等;

(viii)血管紧张素II受体拮抗剂, 如candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, prazosartan, tasesartan, telmisartan, valsartan, 和EXP-3137, FI6828K, 以及RNH6270等;

(viv) $\alpha/\beta$ 类肾上腺素阻断剂, 如nipradilol, arotinolol和amosulalol等;

(x) $\alpha$ -1阻断剂, 如terazosin, 呱胺甲尿啶, 哌唑嗪, bunazosin, 三甲氧唑啉, doxazosin, naftopidil, 吡啶哌胺, WHIP164, 和XEN010等;

(xi) $\alpha$ -2激动剂, 如lofexidine, tiamenidine, moxonidine, rilmenidine 和guanobenz等; 和

(xii)醛甾酮抑制剂等; 和

(d)抗肥胖症药剂, 如

(i)5HT(血清素)转运器抑制剂, 如腮腺炎, 氟苯氧丙胺, 芬氟拉明, fluvoxamine, sertraline, 和丙咪嗪;

(ii)NE(去甲肾上腺素)转运器抑制剂, 如GW320659, despiramine, talsupram, 和nomifensine;

(iii)CB-1(cannabinoid-1受体)拮抗剂/反向激动剂, 如rimonabant(Sanofi Synthelabo), SR-147778(Sanofi Synthelabo), BAY65-2520(Bayer), 和SLV319(Solvay), 以及以下美国专利5,532,237、4,973,587、5,013,837、5,081,122、5,112,820、5,292,736、5,624,941、6,028,084, 和WO96/33159、WO98/33765、W098/43636、W098/43635、WO01/09120、WO01/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、WO00/10967、WO00/10968、W097/29079、W099/02499、WO01/58869、

WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、和WO03/007887；以及EPO申请EP-658546中公开的那些；

(iv)ghrelin拮抗剂，如在WO01/87335，和WO02/08250中公开的那些；

(v)H3(组胺H3)拮抗剂/反向激动剂，如thioperamide，3-(1H-咪唑-4-基)丙基的N-(4-戊烯基)氨基甲酸酯，clobenpropit，iodophenpropit，imoproxifan，GT2394(Gliatech)，和A331440，以及在WO02/15905中公开的那些；还有O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯(Kiec-Kononowicz，K.等人，Pharmazie，55：349-55(2000))，含哌啶的组胺H3-受体拮抗剂(Lazewska，D.等人，Pharmazie，56：927-32(2001))，二苯甲酮衍生物和有关的化合物(Sasse，A.等人，Arch. Pharm. (Weinheim) 334：45-52(2001))，取代的N-苯基氨基甲酸酯(Reidemeister，S.等人，Pharmazie，55：83-6(2000))，和proxifan衍生物(Sasse，A.等人，J. Med. Chem.，43：3335-43(2000))；

(vi)黑色素浓集激素1受体(MCH1R)拮抗剂，如T-226296(Takeda)，SNP-7941(Synaptic)，和以下专利中公开的那些：WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027、和日本专利申请JP13226269；

(vii)MCH2R(黑色素浓集激素2受体)激动剂/拮抗剂；

(viii)NPY1(神经肽Y Y1)拮抗剂，如BIBP3226，2-[1-(5-氯-3-异丙氧基羰基氨基苯基)乙氨基]-6-[2-(5-乙基-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]-4-吗啉代吡啶，BIBO3304，LY-357897，CP-671906，和GI-264879A；和以下专利中公开的那些：US 6,001,836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173、和WO01/89528；

(ix)NPY 5(神经肽YY5)拮抗剂，如L-152,804，GW-569180A，GW-594884A，GW-587081X，GW-548118X；FR235,208；FR226928，FR240662，FR252384；1229U91，GI-264879A，CGP71683A，LY-

377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104, 和H409/22; 和以下文献中公开的那些化合物: 美国专利6,140,354、6,191,160、6,258,837、6,313,298、6,337,332、6,329,395、和6,340,683; 美国专利6,326,375; 6,329,395; 6,337,332; 6,335,345; 欧洲专利EP-01010691, EP-01044970; 和PCT国际专利公布号WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO01/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648和WO02/094789; 以及文献Norman等人, J. Med. Chem. 43: 4288-4312(2000);

(x)瘦素, 如重组人瘦素(PEG-OB, Hoffman La Roche)和重组甲硫氨酰基人瘦素(Amgen);

(xi)瘦素衍生物, 如以下专利中公开的那些: US5,552,524; 5,552,523; 5,552,522; 5,521,283; 和PCT国际公布号WO96/23513; WO96/23514; WO96/23515; WO96/23516; WO96/23517; WO96/23518; WO96/23519; 和WO96/23520;

(xii)阿片拮抗剂, 如nalmefene(Revex), 3-甲氧基纳曲酮, 纳洛酮, 和纳曲酮(naltrexone); 和在WO00/21509中公开的那些;

(xiii)食欲素拮抗剂, 如SB-334867-A; 和以下专利中公开的那些: WO01/96302、WO01/68609、WO02/51232、WO02/51838、和WO03/023561;

(xiv)BRS3(盘舌蟾素受体亚型3)激动剂;

(xv)CCK-A(缩胆囊肽-A)激动剂, 如AR-R15849, GI181771, JMV-180, A-71378, A-71623和SR146131, 以及在US5,739,106中公开的那些;

(xvi)CNTF(睫状神经营养因子), 如GI-181771(Glaxo-Smith Kline); SR146131(Sanofi Synthelabo); butabindide; 和PD170,292;

PD149164(Pfizer);

(xvii)CNTF 衍生物, 如 axokine(Regeneron); 和 WO94/09134、WO98/22128、WO99/43813中公开的那些;

(xviii)GHS(生长激素促分泌受体)激动剂, 如NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692, 429和L-163,255, 和以下专利中公开的那些: US6358951, US专利申请2002/049196和2002/022637; WO01/56592, WO02/32888;

(xix)5HT<sub>2c</sub>(血清素受体2c)激动剂, 如BVT933, DPCA37215, IK264; PNU22394; WAY161503, R-1065, 和YM348; 以及以下专利中公开的那些: US3,914,250; WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152; WO02/51844、WO02/40456、和WO02/40457;

(xx)Mc3r(黑皮素3受体)激动剂;

(xxi)Mc4r(黑皮素4受体)激动剂, 如CHIR86036(Chiron); ME-10142, ME-10145(Melacure),和以下专利中公开的那些: WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949、和WO03/009847;

(xxii)单胺再摄取抑制剂, 如sibutratmine (Meridia®/Reductile®)和其盐, 和以下专利中公开的那些化合物: US4,746,680、4,806,570、和5,436,272, 和US专利出版物2002/0006964, 以及WO01/27068和WO01/62341;

(xxiii)血清素再摄取抑制剂, 如右芬氟拉明(dexfenfluramine), 氟苯氧丙胺, 和以下专利中公开的那些: US6,365,633, WO01/27060, 和WO01/162341;

(xxiv)GLP-1(胰高血糖素样肽1)激动剂;

(xxv)Topiramate(Topimax®);

(xxvi)phytopharm化合物57(CP644, 673);

(xxvii)ACC2(乙酰辅酶A羧化酶-2)抑制剂;

(xxviii) $\beta$ -3( $\beta$  肾上腺素能受体 3) 激动剂, 如 AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW427353, Trecadrine, Zeneca D7114, 和SR59119A, 以及以下专利中公开的那些: US专利申请5,705,515、US5,451677; 和WO01/74782与WO02/32897;

(xxix)DGAT 1(二酯酰甘油转移酶1)抑制剂;

(xxx)DGAT 2(二酯酰甘油转移酶2)抑制剂;

(xxxi)FAS(脂肪酸合酶)抑制剂, 如浅蓝菌素和C75;

(xxxii)PDE(磷酸二酯酶)抑制剂, 如茶碱, 己酮可可碱, 敏喘宁, sildenafil, 氨利酮, milrinone, cilostamide, rolipram, 和cilomilast;

(xxxii)甲状腺激素B激动剂, 如KB-2611(KaroBioBMS), 和WO02/15845以及日本专利申请JP2000256190中公开的那些;

(xxxiii)UCP-1(未偶联的蛋白质1)、2、或者3活化剂, 如植烷酸, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢化-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB), 和视黄酸; 和在WO99/00123中公开的那些;

(xxxiv)酰基雌激素, 如油酰基雌甾酮, 其在以下文献中公开: del Mar-Grasa, M.等人, Obesity Research, 9: 202-9(2001);

(xxxv)糖皮质激素拮抗剂;

(xxxvi) $11\beta$  HSD-1( $11\beta$ 羟基类固醇脱氢酶1型)抑制剂, 如BVT3498, BVT2733, 和在WO01/90091, WO01/90090, WO01/90092中公开的化合物;

(xxxvii)SCD-1(硬脂酰-辅酶A脱氢酶-1)抑制剂;

(xxxviii)二肽基肽酶IV(DP-IV)抑制剂, 如异亮氨酸thiazolidide, 缬氨酸pyrrolidide, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL225, TMC-2A/2B/2C, FE999011, P9310/K364, VIP0177, SDZ274-444; 和以下专利中公开的化合物: WO03/004498, WO03/004496, EP1258476, WO02/083128, WO02/062764, WO03/000250, WO03/002530, WO03/002531, WO03/002553, WO03/002593, WO03/000180, 和

WO03/000181;

(xxxviii)脂肪酶抑制剂, 如tetrahydrolipstatin (orlistat/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, teasaponin, 和diethylumbelliferyl phosphate, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esteracin, ebelactone A, ebelactone B, 和RHC80267, 和以下专利中公开的那些: WO01/77094、和US4,598,089、4,452,813、5,512,565、5,391,571、5,602,151、4,405,644、4,189,438、和4,242,453;

(xxxix)脂肪酸转运器抑制剂;

(xxxx)二羧酸酯转运器抑制剂;

(xxxxi)葡萄糖转运器抑制剂;

(xxxxii)磷酸酯转运器抑制剂;

(xxxxiii)黑皮素激动剂, 如MelanotanII或者以下专利中描述的那些: WO99/64002和WO00/746799;

(xxxxiv)黑色素浓集激素拮抗剂;

(xxxxv)加拉宁拮抗剂;

(xxxxvi)CCK激动剂;

(xxxxvii)促肾上腺皮质激素释放激素激动剂; 和

(xxxxviii)磷酸二酯酶-3B(PDE3B)抑制剂; 等。

上述组合不仅包括本发明的组合物与一种其他活性化合物的组合, 也包括与两种或多种其他活性化合物的组合。非限制性的实例包括, 本发明的组合物与一种、两种或多种选自降脂药和抗高血压药剂的活性化合物的组合。本发明的组合物与一种、两种或多种选自降脂药、和抗糖尿病药剂的组合可用于治疗、控制或者预防代谢综合症。特别是, 除了包含抗糖尿病药剂和/或降脂药之外, 还包含抗肥胖症药剂、抗高血压药剂的组合物将可用于协同地治疗、控制或者预防代谢综合症。

## 实施例

提供以下实施例和参考实施例来更具体地说明本发明, 但是它们

无论如何不应该被认为是对本发明的限定。

质谱是使用QuattroII(Micromass Ltd.的产品)通过电子喷雾离子化(ESI)法测定的。

除非另有说明，在本说明书中公开的熔点没有经过校准。

### 实施例1

5,6-二氯-2-[1-甲基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基]苯并咪唑的制备

(1)2,5,6-三氯-N-四氢吡喃苯并咪唑的制备

向2,5,6-三氯苯并咪唑(2.07克, 9.33毫摩尔)的四氢吡喃(20毫升)溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(2.55毫升, 28.0毫摩尔)和樟脑磺酸(216毫克, 0.93毫摩尔)。混合物在室温下搅拌3小时, 通过加入0.1M氢氧化钠水溶液将反应混合物中和, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(C-300, 己烷:乙酸乙酯=4:1), 得到标题化合物(487毫克, 9%)。

(2)5,6-二氯-2-[1-甲基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基]苯并咪唑的制备

向2,5,6-三氯-N-四氢吡喃苯并咪唑(213毫克, 0.70毫摩尔)和1-甲基磺酰基螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]盐酸盐(168毫克, 0.56毫摩尔)的二氧六环(10毫升)溶液中加入碳酸铯(562毫克, 0.47毫摩尔)。混合物在密封管中在150℃搅拌14小时, 然后冷却。加入水之后, 反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。所得残余物溶于甲醇(10毫升)中, 向其中加入樟脑磺酸(100毫克, 0.70毫摩尔), 然后在室温下搅拌12小时。反应混合物经真空浓缩, 残余物用0.1M的氢氧化钠水溶液中和, 然后用氯仿萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。在向残余物中加入乙酸乙酯时形成沉淀, 其通过过滤收集, 并干燥, 得到标题化合物(86毫克, 34%)。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.73-1.79 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.18-3.30 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.20-7.32 (5H, m); 质谱 (ESI): 452 (M+H)

根据实施例1中描述的步骤制备以下化合物。

#### 实施例2:

2-[1-甲基磺酰基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基]-5-氯苯并咪唑

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.72-1.80 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.12-3.28 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 6.85-7.30 (7H, m), 11.51 (1H, s); 质谱 (ESI): 418 (M+H)

#### 实施例3:

8-[3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4'-哌啶]-1'-基]-2-苯基嘌呤

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.87 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 2.15 (2H, m), 3.62 (4H, m), 4.20 (2H, brd,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 7.24 (3H, m), 7.43 (4H, m), 8.31 (1H, t,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 8.36 (2H, dd,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, brs); 质谱(ESI): 411 (M+H)

#### 实施例4:

反-5-甲氧基羰基-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]苯并咪唑的制备

(1)反-N-[2-氨基-5-甲氧基羰基-苯基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酰胺

向反-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酸(20毫克, 0.081毫摩尔)和3,4-二氨基苯甲酸甲酯(20毫克, 0.12毫摩尔)的吡啶(1毫升)溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(25毫克, 0.13毫摩尔)。混合物在氮气气氛中在室温下搅拌1小时, 然后浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液之后, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯-己烷洗涤, 干燥, 得到标题化合物(30.4毫克, 95%)。

(2)反-5-甲氧基羰基-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]苯并咪唑的制备

向反-N-[2-氨基-5-甲氧基羰基-苯基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酰胺(27.7毫克, 0.070毫摩尔)的二甲苯(2毫升)溶液中加入催化量的对甲苯磺酸一水合物。混合物回流加热3小时, 冷却到室温, 然后真空浓缩。残余物通过制备级薄层层析法纯化(氯仿:甲醇=20:1), 得到标题化合物(20毫克, 75%)。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.78-2.55 (8H, m), 3.25-3.44 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.51-7.58 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=1.0\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $8.6\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s); 质谱 (ESI) : 377 (M+H)

根据实施例4中描述的步骤制备以下化合物。

实施例5:

反-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-5-苯基苯并咪唑

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-2.02 (2H, m), 2.16-2.68 (6H, m), 3.30-3.44 (1H, m), 7.20-7.90 (9H, m), 8.85 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, s); 质谱 (ESI) : 396 (M+H)

实施例6:

反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-苯基嘌呤的制备

(1)反-N-[4-氨基-2-苯基-5-嘧啶基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酰胺的制备

在 $0^\circ\text{C}$ 下, 向反-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酸(190毫克, 0.77毫摩尔)和2-苯基-4,5-二氨基嘧啶(130毫克, 0.70毫摩尔)的吡啶(3.5毫升)溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(25毫克, 0.13毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中在室温下搅拌10小

时，然后浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液之后，混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥，然后浓缩。残余物通过硅胶柱层析法纯化(氯仿:甲醇=10:1)，得到标题化合物(212毫克，73%)。

#### (2)反-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-苯基嘌呤的制备

向反-N-[4-氨基-2-苯基-5-嘧啶基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酰胺(100毫克，0.24毫摩尔)的吡啶(3.5毫升)溶液中加入三氯化磷(0.027毫升，0.28毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中于50℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却到室温，然后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释，混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，然后真空浓缩。所得残余物通过制备级薄层层析法纯化(氯仿:甲醇=10:1)，得到标题化合物(87毫克，91%)。

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.90 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 7.40-7.70 (6H, m), 7.89 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.40-8.50 (2H, m), 9.21 (1H, s); 质谱 (ESI) : 397 (M+H)

根据实施例6中描述的步骤制备以下化合物。

#### 实施例7:

顺-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-2-苯基嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.80-2.00 (2H, m), 2.05-2.45 (6H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.65 (4H, m), 7.65-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.42-8.55 (2H, m), 9.16 (1H, s); 质谱(ESI) : 397 (M+H)

#### 实施例8:

反-2-(2-氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.60-1.90 (2H, m), 2.05-2.35 (6H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 7.20-7.75 (6H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, t,

J=6.0 Hz), 9.28 (1H, s); 质谱 (ESI) : 415 (M+H)

实施例9:

反-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40-1.90 (2H, m), 2.00-2.55 (6H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 6.70 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.20-7.75 (5H, m), 7.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.55-8.70 (1H, m), 9.25 (1H, s); 质谱 (ESI) : 463 (M+H)

实施例10:

反-2-(2,6-二氟苯基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.88 (2H, m), 2.21-3.03 (6H, m), 3.41-3.52 (1H, br), 7.25 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.80 (5H, m), 7.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.18 (1H, s); 质谱 (ESI) : 433 (M+H)

实施例11:

反-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.50-1.90 (2H, m), 2.15-2.40 (4H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 7.47-7.65 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.35-8.50 (2H, m), 8.85 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.95 (1H, s), 9.23 (1H, s); 质谱 (ESI) : 398 (M+H)

实施例12:

反-2-(3-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.88-2.56 (8H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.1 Hz, 10.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.87 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.15 (1H, s), 9.19 (1H, s); 质谱 (ESI) : 416 (M+H)

实施例13:

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-

#### 4'-基]嘌呤

(1)反-N-[4-氨基-2-(4-氟苯基)-5-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-羧酰胺的制备

在0℃下，向反-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-羧酸(4.96克，20.0毫摩尔)和2-(4-氟苯基)-4,5-二氨基嘧啶(3.7克，18.1毫摩尔)的吡啶(60毫升)溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.5克，23.5毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中在室温下搅拌4小时，向其中加入水(500毫升)和乙酸乙酯(120毫升)。所得沉淀通过过滤收集，并干燥，得到无色固体的标题化合物(3.97克，51%)。滤液用乙酸乙酯萃取，萃取液经无水硫酸镁干燥，然后浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯中，搅拌一会儿，滤出，并干燥，进一步得到另一批标题化合物(3.13克，39%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.30 (6H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 6.82 (2H, brs), 7.25 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.25-8.35 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.11 (1H, s), 9.23 (1H, s); 质谱 (ESI) : 434 (M+H)

(2)反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤的制备

在0℃下，向反-N-[4-氨基-2-(4-氟苯基)-5-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-羧酰胺(6.89克，15.9毫摩尔)的吡啶(100毫升)溶液中加入三氯化磷(2.3毫升，24.6毫摩尔)。在氮保护气氛中在50℃搅拌16小时之后，将反应混合物冷却到室温，然后真空浓缩。向残余物中加入冰-水，将混合物搅拌一会儿，然后用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥，并真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析法纯化(C-300，氯仿:四氢呋喃=4:1)，得到无色固体(3.0克，45%)的标题化合物(以下简称化合物13)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.44-2.58 (8H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 7.19 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.46 (2H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, s), 9.18 (1H, s); 质谱(ESI) : 416 (M+H)

## (3)化合物13的晶体(A型)的制备

将四氢呋喃(1.5升)加入到上述步骤(2)得到的化合物(5.0克)中。混合物通过回流加热溶解，将其浓缩直到溶剂的体积减少到约30毫升。将溶液冷却到室温，沉淀出的在搅拌时形成的晶体通过过滤收集，得到化合物13的无色晶体(A型，4.1克)。

熔点285°C-288°C(Yanagimoto Seisakusho, MP-S3)。

粉末X射线衍射

2θ	Intensity(cps)
8.0	242
11.1	342
11.5	273
12.6	397
14.9	1497
16.0	808
16.2	728
17.7	1435
18.2	430
18.5	208
19.9	482
22.3	1103
22.6	1187
22.9	802
23.6	365
25.2	837
25.7	223
27.5	1585
27.9	178
28.2	202
28.7	362
29.6	165
30.2	538
33.8	163
34.1	185
35.5	153
36.6	135
41.5	147
41.6	153
45.3	178

上述粉末X射线衍射数据是使用自动X射线设备RINT-Ultima+system (2kW) (Rigaku跨国公司)测量的。按如下所述进行分析：

X射线源：Cu

管电压/管电流：40kV/30mA

单色仪：自动单色仪

测向器：大角度测向器

扫描步骤：0.02度  
扫描速度：2.00度/分钟  
发散狭缝：1度  
散射狭缝：1度  
接收狭缝：0.15毫米  
测定温度：5°C-40°C

#### (4)化合物13的晶体(B型)的制备

将上述步骤(3)得到的晶体(A型，4.6克)加入到四氢呋喃(1.5升)中，并通过回流加热使混合物溶解。然后将溶液冷却到0°C，向其中加入马来酸(1.33克)的乙醇(10毫升)溶液。溶剂经真空浓缩之后，残余物用乙酸乙酯洗涤，得到化合物13的马来酸酯(6.0克)。

将马来酸酯(6.0克)悬浮在水(300毫升)中，悬浮液在室温下剧烈搅拌9小时。所得沉淀通过过滤收集，得到化合物13的无色晶体(B型，4.4克)。

熔点246°C-252°C(Yanagimoto Seisakusho, MP-S3)。

粉末X射线衍射

$2\theta$	Intensity(cps)
9.5	447
10.8	1197
13.8	243
14.1	438
14.4	413
15.0	1408
16.0	457
16.1	528
16.9	795
17.2	1550
17.7	285
19.4	332
19.7	403
20.2	755
22.4	367
22.6	473
23.1	613
23.2	520
24.9	245
26.1	2600
26.5	695
27.1	527
27.8	657
28.3	488
28.8	457
29.8	438
30.3	350
31.7	250
32.0	333
48.8	277

上述X射线衍射数据是在与实施例13(3)相同的条件下测定的，不同之处是管电流转变为40mA。

#### (5)化合物13的晶体(C型)的制备

将上述步骤(3)得到的化合物13的晶体(A型，680毫克)悬浮在水(35毫升)中。悬浮液在回流加热的同时搅拌15小时，所得沉淀通过过滤收集，得到化合物13的无色晶体(C型，650毫克)。

熔点267°C-270°C(Mettler hotstage FP 82)。

粉末X射线衍射

$2\theta$	Intensity(cps)
9.7	652
11.6	328
12.6	375
13.3	907
14.2	638
15.5	692
15.9	787
18.3	3808
18.7	1475
18.9	798
19.5	337
19.8	927
20.2	1453
21.2	705
23.9	733
24.7	4958
25.3	400
25.6	1140
25.9	538
26.6	390
27.1	668
27.3	375
28.3	2590
28.7	2395
29.9	805
31.4	927
32.2	363
34.0	393
41.1	378
43.7	330

上述X射线衍射数据是在与实施例13(3)相同的条件下测定的。

(6)化合物13的晶体(C型)的制备  
(方法(5)的备选方案)

(6-1)将2-丙醇(20毫升)和1N氢氧化钾水溶液(2.6毫升)在0℃连续加入到化合物13(1.0克)中,随后在相同的温度下搅拌30分钟。向反应溶液中滴加0.15N的盐酸(20毫升)之后,所得沉淀通过过滤收集,然后干燥,得到无色固体(740毫克)。

(6-2)将以上得到的固体(380毫克)悬浮在1N盐酸(10毫升)中,把悬浮液在室温下搅拌12小时。所得沉淀通过过滤收集,得到化合物13的无色晶体(C型, 290毫克)。

根据实施例6中描述的步骤制备以下化合物。

实施例14:

反-2-(2-氟苯基)-8-[3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.60-1.90 (2H, m), 2.10-2.50 (6H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.45-7.63 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 9.28 (1H, s); 质谱 (ESI): 416 (M+H)

实施例15:

反-2-(2,4-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.58-2.60 (8H, m), 3.10-3.80 (1H, m), 6.84-7.14 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 9.20 (1H, s); 质谱 (ESI): 434 (M+H)

实施例16:

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.80-2.60 (8H, m), 2.96-3.48 (1H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 8.38-8.54 (2H, m), 8.84 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 9.07 (2H, s), 9.10 (2H, s); 质谱 (ESI): 416 (M+H)

实施例17:

反-2-(2,5-二氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤的制备

(1)以与实施例13相同的方式, 使用反-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-羧酸(24.0克, 97.1毫摩尔)和2-(2,5-二氟苯基)-4,5-二氨基嘧啶(19.4克, 87毫摩尔)进行反应, 得到无色固体(11.3克, 30%)的标题化合物(以下简称化合物17)。

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.83-2.02 (8H, m), 3.38-3.49

(1H, br), 7.31-7.48 (2H, m), 7.78-7.92 (2H, m), 8.88 (1H, d, J=4.9Hz), 9.19 (2H, s); 质谱 (ESI): 434 (M+H)

### (2)化合物17的晶体(A型)的制备

将乙醇(390毫升)加入到上述步骤(1)得到的化合物17(3.9克)中。混合物通过回流加热得以溶解，将其浓缩直到溶剂的体积减少到120毫升。把溶液冷却到室温，并搅拌12小时。所得沉淀通过过滤收集，得到化合物17的无色晶体(A型，3.6克)。

熔点265°C-270°C(Mettler hot stage FP 82)。

### 粉末X射线衍射

2 $\theta$	Intensity(cps)
9.1	387
14.3	448
15.2	155
16.6	1155
17.2	263
18.0	1147
18.3	315
18.8	933
19.1	1002
19.3	1582
19.7	628
21.0	287
21.8	583
22.3	303
22.9	997
23.7	407
24.2	428
24.6	518
24.8	802
25.3	368
26.0	270
27.7	278
28.4	365
29.1	245
29.6	243
31.0	393
33.3	235
33.7	175
36.7	192
38.2	162

上述粉末X射线衍射数据是用与实施例13(3)相同的方式测定的。

### (3)化合物17的晶体(B型)的制备

将2-丙醇(10毫升)和1N氢氧化钾水溶液(1.2毫升)在0°C连续加入到

化合物17(500毫克)中,随后搅拌30分钟。滴加0.15N盐酸(10毫升)之后,混合物进一步搅拌30分钟。所得沉淀通过过滤收集,得到化合物17的无色晶体(B型,390毫克)。

熔点223°C-227°C(Mettler hot stage FP82)。

粉末X射线衍射

2θ	Intensity(cps)
10.2	103
11.5	292
12.6	708
13.3	105
14.8	202
15.5	153
16.4	137
16.9	110
18.2	212
18.9	92
19.0	122
19.3	82
19.4	80
20.1	247
20.2	213
21.5	113
23.3	282
25.3	57
25.9	368
26.3	75
26.9	102
27.2	203
27.6	338
27.9	83
28.1	68
30.4	70
31.6	55
32.0	70
33.2	58

上述粉末X射线衍射数据是在与实施例13(3)相同的条件下测定的。

根据实施例6中描述的步骤制备以下化合物。

实施例18:

反-2-(5-氯-2-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并咪喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.70-1.95 (2H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 7.10-7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.78 (1H, d,

J=5.1Hz), 8.10-8.25 (1H, m), 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 8.93 (1H, s), 9.27 (1H, s); 质谱 (ESI): 450 (M+H)

实施例19:

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-苯基嘌呤

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.28 (4H, m), 2.29-2.45 (2H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=3.3Hz), 8.44 (2H, dd, J=7.8Hz, J=1.8Hz), 8.82 (1H, s), 9.12 (1H, s); 质谱 (ESI) : 416 (M+H)

实施例20:

反-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]-2-2-氟苯基嘌呤

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.90-2.70 (8H, m), 3.08-3.60 (1H, m), 7.24-7.42 (2H, m), 7.42-7.60 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.00-8.14 (1H, m), 8.80 (1H, s), 9.13 (1H, s);质谱 (ESI) : 434 (M+H)

实施例21:

反-2-(2,4-二氟苯基)-8-[5-氟-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.90-2.06 (2H, m), 2.06-2.60 (6H, m), 3.16-3.50 (1H, m), 7.14-7.30 (1H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.02-8.18 (1H, m), 8.79 (1H, s), 9.12 (1H, s); 质谱 (ESI) : 459 (M+H)

实施例22:

反-2-氯-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.73-1.82 (2H, m), 1.96-2.20 (4H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 3.14-3.32 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.76-7.87 (3H, m), 8.82 (1H, s); 质谱 (ESI): 355, 357 (M+H)

实施例23:

反-2-(6-氟吡啶-2-基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

(1)反-2-氯-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-7-(2-

### 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)嘌呤的制备

向反-2-氯-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤(205毫克, 0.49毫摩尔)的二甲基甲酰胺(5毫升)溶液中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.12毫升, 0.59毫摩尔)和60%的氢化钠(30毫克, 0.75毫摩尔)。将混合物在50℃搅拌3天, 冷却到室温, 并用乙酸乙酯和水稀释。有机层连续用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(C-300, 己烷:乙酸乙酯=3:2), 得到标题化合物(115毫克, 41%)。

### (2)反-2-(6-氟吡啶-2-基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤的制备

向反-2-氯-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-7-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)嘌呤(100毫克, 0.21毫摩尔)的甲苯(2毫升)溶液中加入6-氟-2-三甲基甲锡烷基吡啶(80毫克, 0.21毫摩尔)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钡(II)(17毫克, 0.02毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中在120℃回流搅拌15小时。在反应溶液冷却到室温后, 用乙酸乙酯和水将其稀释。有机层连续用水然后饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(C-300, 己烷:乙酸乙酯=2:3), 得到标题化合物(67毫克, 59%)。

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.67-1.95 (2H, m), 2.15-2.36 (6H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.42-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, q,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 9.23 (1H, s), 12.4 (1H, brs); 质谱 (ESI) : 416 (M+H)

根据实施例23中描述的方法制备以下化合物。

### 实施例24:

反-2-(2-呋喃基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.73-1.85 (2H, m), 2.25-2.47 (6H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.43-7.55

(2H, m), 7.60-7.68 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=7.6Hz), 9.16 (1H, s), 11.17 (1H, s);  
质谱 (ESI) : 387 (M+H)

实施例25:

反-2-(吡啶-5-基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.82 (2H, m), 2.05-2.35 (6H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=2.5Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, d, J=5.0Hz), 8.24 (1H, d, J=8.5Hz), 8.69 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=5.0Hz), 9.00 (1H, s), 9.17 (1H, s); 质谱 (ESI) : 437 (M+H)

实施例26:

反-6-(4-氟苯基)-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶的制备

(1)2-氨基-5-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶的制备

向2-氨基-5-溴-3-硝基吡啶(2.2克, 10.1毫摩尔)的乙二醇二甲醚(20毫升)悬浮液中加入4-氟苯基硼酸(4.83克, 13.1毫摩尔)、四(三苯基膦)钯(580毫克, 0.50毫摩尔)和2N碳酸钠水溶液(10毫升)。混合物在氮保护气氛中在80℃搅拌9小时。反应混合物冷却到室温后,用乙酸乙酯将其稀释,得到沉淀,通过过滤收集,用乙酸乙酯洗涤,然后干燥,得到标题化合物(1.76克, 76%)。

(2)2,3-二氨基-5-(4-氟苯基)吡啶的制备

将2-氨基-5-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶(200毫克, 0.86毫摩尔)悬浮在甲醇(5毫升)、乙酸乙酯(5毫升)、四氢呋喃(5毫升)和三乙胺(2毫升)的混合物中。加入10%的钯/碳(100毫克)之后,混合物在氢气气氛中在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物过滤,滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(C-300, 氯仿:甲醇=50:1),得到白色固体的标题化合物(76毫克, 44%)。

(3)反-N-[2-氨基-5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-酰胺的制备

向2,3-二氨基-5-(4-氟苯基)吡啶(76毫克, 0.37毫摩尔)和反-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酸(92毫克, 0.37毫摩尔)的吡啶(1毫升)溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(86毫克, 0.45毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中在室温下搅拌28小时, 然后真空浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液之后, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯进一步洗涤, 干燥后, 得到标题化合物(132毫克, 82%)。

(4)反-6-(4-氟苯基)-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶的制备

向反-N-[2-氨基-5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酰胺(130毫克, 0.30毫摩尔)的吡啶(4毫升)溶液中加入三氯氧化磷(0.15毫升, 1.5毫摩尔)。混合物在50℃下搅拌16小时。在反应混合物冷却到室温后, 将其真空浓缩。向残余物中加入氨水, 并用氯仿萃取混合物。有机层经无水硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物通过制备级薄层层析法纯化(氯仿:甲醇=10:1), 得到标题化合物(32毫克, 32%)。

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.75-2.09 (2H, m), 2.23-2.75 (6H, m), 3.63 (1H, brs), 7.00-7.69 (7H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, brs), 8.53 (1H, brs), 13.2-13.6 (1H, br); 质谱 (ESI): 414 (M+H)

实施例27:

反-5-(2-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-b]吡啶

(1)以与实施例13相同的方式, 用反-3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-羧酸(13.1g, 53毫摩尔)和2,3-二氨基-6-(2-氟苯基)吡啶(10.8克, 53毫摩尔)进行操作, 得到无色固体(7.4克, 34%)的标题化合物(以下简称化合物27)。

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.70-2.80 (8H, m), 2.80-3.68 (1H, m), 7.20-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.76-8.02 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, s);

质谱 (ESI) : 415 (M+H)

(2)化合物27的晶体(A型)的制备

将乙酸乙酯(2.0升)加入到上述步骤(1)得到的化合物27(6.1克)中。混合物通过回流加热得以溶解，将其浓缩直到溶剂的体积减少到30毫升。把溶液冷却到室温，并剧烈搅拌。所得沉淀通过过滤收集，得到化合物17的无色晶体(A型，5.7克)。

熔点242°C-244°C(BUCHI Melting Point B-545)。

粉末X射线衍射

2θ	Intensity(cps)
8.0	1092
12.1	390
12.3	328
13.9	1273
15.2	312
15.4	320
16.2	937
17.4	537
18.3	177
19.4	303
20.2	288
20.3	355
20.9	760
21.3	580
21.8	690
22.5	167
23.4	193
24.4	552
25.3	258
25.9	165
26.0	167
26.5	458
26.6	527
27.0	472
27.9	222
28.1	217
28.9	168
29.1	190
29.3	215
29.6	213

上述粉末X射线衍射数据是在与实施例13(3)相同的条件下测定的。

(3)化合物17的晶体(B型)的制备

将上述步骤得到的化合物27的无色晶体(A型，20毫克)悬浮在水(2毫升)中。悬浮液在回流加热的同时搅拌12小时，所得沉淀通过过滤收集，得到化合物27的无色晶体(B型，19毫克)。

熔点255°C-256°C(BUCHI Melting Point B-545)。

粉末X射线衍射

$2\theta$	Intensity(cps)
8.2	255
9.7	767
11.5	1162
12.8	358
13.2	323
14.4	250
14.9	330
15.3	797
16.5	490
18.1	2052
19.5	1180
20.0	1012
21.0	1552
23.1	475
23.4	652
24.4	2197
25.1	357
25.3	262
25.9	770
27.2	553
27.6	810
28.0	773
28.2	920
28.6	250
29.0	525
30.4	318
32.9	243
34.9	252
37.0	255
44.5	247

上述粉末X射线衍射数据是用与实施例13(3)相同的方式测定的。

根据实施例26中描述的方法制备以下化合物。

实施例28:

反-6-(2-氟苯基)-2-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]咪唑并[4,5-c]吡啶

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-2.70 (8H, m), 2.70-3.60 (1H, m), 7.20-7.48 (3H, m), 7.48-8.12 (2H, m), 7.85 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, s), 9.16 (1H, s); 质谱(ESI) : 415 (M+H)

实施例29:

反-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-5-苯基咪唑并

## [4,5-b]吡嗪

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-2.70 (8H, m), 3.22-3.60 (1H, m), 7.20-8.20 (9H, m), 8.70-9.00 (1H, m); 质谱 (ESI) : 397 (M+H)

## 实施例30:

反-2-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]-6-苯基咪唑并[4,5-b]吡嗪

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.80 (6H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 7.40-8.00 (7H, m), 8.10-8.40 (3H, m); 质谱 (ESI) : 397 (M+H)

## 实施例31:

反-2-(2-氯苯氧基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.73-1.87 (2H, m), 2.04-2.25 (4H, m), 2.29-2.41 (2H, m), 3.25-3.50 (1H, m), 7.24-7.45 (4H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.64-7.80 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 13.28 (1H, brs); 质谱(ESI) : 431 (M+H)

## 实施例32:

反-2-(2,6-二氟苯氧基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.84 (2H, m), 2.03-2.25 (4H, m), 2.31-2.41 (2H, m), 3.23-3.49 (1H, m), 7.26-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.65-7.80 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, s), 13.38 (1H, brs); 质谱(ESI) : 449 (M+H)

## 实施例33:

反-2-吗啉代-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.86 (2H, m), 2.05-2.23 (4H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 3.21-3.42 (1H, m), 3.65-3.74 (8H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, s), 12.72 (1H, brs); 质谱 (ESI) : 406 (M+H)

## 实施例34:

反-2-(N-甲基苯胺基)-8-[3'-氧代螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.71-1.87 (2H, m), 2.02-2.22 (4H, m), 2.23-2.38 (2H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 3.51 (3H, s), 7.14-7.23 (1H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.60 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 12.81 (1H, brs); 质谱 (ESI) : 426 (M+H)

实施例35:

反-2-(4-氟苯基)-8-[7-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 2.22-2.50 (2H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 3.42-3.70 (1H, m), 6.62 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.12-7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.40-8.58 (2H, m), 8.98 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

实施例36:

反-2-(4-氟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤-6-氧化物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-2.02 (2H, m), 2.02-2.28 (4H, m), 2.28-2.62 (2H, m), 3.02-3.60 (1H, m), 7.32 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.32 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.42-8.54 (2H, m), 8.84 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.18 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

实施例37:

反-2-(4-氟-2-羟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.94-2.10 (2H, m), 2.22-2.58 (6H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 6.62-6.78 (2H, m), 7.82-7.90 (1H, m), 8.50-8.62 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, s), 9.09 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

实施例38:

反-2-(4-氟苯基)-6-羟基-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.94-2.10 (2H, m), 2.22-2.46 (6H, m), 3.22-3.40 (1H, m), 7.29 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.08-8.18 (2H, m), 8.83 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

实施例39:

反-2-(4-羟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.94-2.10 (2H, m), 2.26-2.58 (6H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.35 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, s), 9.13 (1H, s); 质谱 (ESI): 414 (M+H)

实施例40:

反-2-(4-氟-3-羟苯基)-8-[3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-2.70 (8H, m), 3.00-3.54 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.80-8.00 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.06 (1H, s), 9.16 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

实施例41:

顺-2-(4-氟苯基)-8-[4'-羟基-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-基]嘌呤

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.94-3.42 (8H, m), 7.10-7.26 (2H, m), 7.80-7.98 (1H, m), 8.20-8.40 (2H, m), 8.80-8.96 (1H, m), 9.01 (1H, s), 9.09 (1H, s); 质谱 (ESI): 432 (M+H)

参考实施例1: 2-苯基-4,5-二氨基嘧啶的制备

将根据the Journal of Chemical Society(C), 1408-1412(1969)中描述的方法制备的2-苯基-4-氯-5-硝基-6-氨基嘧啶(367毫克, 1.46毫摩尔)悬浮在甲醇(3毫升)、乙酸乙酯(2毫升)和三乙胺(0.21毫升)的混合物中。加入10%的钨/碳(40毫克)之后, 混合物在氢气气氛中在室温下搅拌2小时, 然后过滤。滤液经真空浓缩, 并通过硅胶柱层析法纯化(C-300, 氯仿:甲醇=50:1), 得到棕色固体的标题化合物(175毫克, 64%)。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.35-7.47 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m); 质谱 (ESI) : 187 (M+H)

参考实施例2: 2-苯基-4,5-二氨基嘧啶的制备

向根据 the Journal of American Chemical Society, 78, 1434-1437(1956)描述的方法制备的2-苯基-5-硝基嘧啶(50.1克, 250毫摩尔)的二甲基亚砷(1升)溶液中加入三甲基胺基胍碘化物(106克)和叔丁醇钾(61.5克)。混合物在室温下搅拌2.5小时, 然后加入到1N盐酸中。所得沉淀通过过滤收集, 得到化合物, 将该化合物溶于甲醇(700毫升)中。向溶液中加入10%的钯/碳(8克)之后, 将混合物在氢气气氛中在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 滤液真空浓缩, 得到棕色固体的标题化合物(25.9克, 86%)。

参考实施例3:

2-苯基-4,5-二氨基嘧啶的制备

将氯化锌(136毫克)、叔丁氧基钾(505毫克)和邻甲基羟胺单盐酸盐(125毫克)连续加入到根据 the Journal of American Chemical Society, 78, 1434-1437(1956)描述的方法制备的2-苯基-5-硝基嘧啶(201毫克, 1.00毫摩尔)的二甲基亚砷(5毫升)溶液中。混合物在室温下搅拌40分钟, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用5%的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸钠水溶液干燥, 并真空浓缩。将残余物溶于甲醇(8毫升)中, 向其中加入10%的钯/碳(50毫克)。混合物在氢气气氛中在室温下搅拌一小时, 然后过滤。滤液真空浓缩, 得到棕色固体的标题化合物(148毫克, 80%)。

参考实施例4:

2,3-二氨基-6-(2-氟苯基)吡啶的制备

(1)6-氨基-2-溴-5-硝基吡啶的制备

向市售的2,6-二氯-5-硝基吡啶(20.0克, 95.3毫摩尔)的乙醇(300毫升)溶液中加入氨水(60毫升), 混合物在室温下搅拌10小时。将所得沉淀过滤, 用乙醇洗涤, 真空干燥, 得到6-氨基-2-氯-5-硝基吡啶(13.8克,

83%)。将这样得到的化合物悬浮在含30%溴化氢的乙酸溶液中(130毫升)。悬浮液在100℃搅拌26小时,冷却到室温,然后真空浓缩。所得残余物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,然后真空浓缩。这样得到的残余物用乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物(14.93克,86%)。

#### (2)2,3-二氨基-6-(2-氟苯基)吡啶的制备

向6-氨基-2-溴-5-硝基吡啶(2.0克,9.2毫摩尔)和2-氟苯基硼酸(2.57克,18毫摩尔)的乙二醇二甲醚(60毫升)溶液中加入2M的碳酸钠溶液水溶液(18毫升)和四(三苯基膦)钯(0)(106毫克,0.092毫摩尔)。混合物在氮保护气氛中在105℃搅拌16小时。在反应混合物冷却到室温后,将其用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并真空浓缩。把残余物溶于乙酸乙酯(30毫升)和甲醇(30毫升)的混合物中。向该溶液中加入10%的钯/碳(200毫克),并将混合物在氢气气氛中在室温下搅拌14小时。通过过滤脱除钯催化剂之后,将滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析法纯化(氯仿:甲醇=30:1),得到红棕色油状的标题化合物(1.87克,100%)。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 6.89-6.96 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m); 质谱 (ESI) : 204 (M+H)

参考实施例5:

#### 4,5-二氨基-2-(4-氟苯基)嘧啶的制备

##### (1)2-(4-氟苯基)-4,6-二羟基-5-硝基嘧啶的制备

在0℃下,将欧洲专利136976A中描述的4,6-二羟基-2-(4-氟苯基)嘧啶(11克,53毫摩尔)逐渐加入到发烟硝酸(100毫升)中。把反应温度升高到室温,并将混合物搅拌15小时。将反应混合物倾入到冰-水(150毫升)上,然后在0℃下用碳酸钠中和。得到的沉淀通过过滤收集并干燥,得到固体目标化合物(9.2克,68%)。

##### (2)4,6-二氯-2-(4-氟苯基)-5-硝基嘧啶的制备

将三氯氧磷(17毫升)和N,N-二甲基苯胺(4.21毫升)加入到2-(4-氟苯基)-4,6-二羟基-5-硝基嘧啶(8.2克, 32.6毫摩尔)中。混合物回流加热3小时, 冷却到室温, 并真空浓缩, 得到残余物, 向其中加入冰-水。所得沉淀通过过滤收集, 用水洗涤, 然后干燥, 得到目标化合物, 固体(9.0克, 96%)。

### (3)4-氨基-6-氯-2-(4-氟苯基)-5-硝基嘧啶的制备

在-50℃下, 将28%的氨水(3.1毫升)加入到4,6-二氯-2-(4-氟苯基)-5-硝基嘧啶(5.0克, 17.4毫摩尔)的四氢呋喃(50毫升)溶液中, 直到原料消失。在相同的温度下向反应溶液中加入3N盐酸(5毫升)之后, 提高反应温度, 然后将混合物真空浓缩。把水加入到残余物中, 所得悬浮液经过过滤, 然后干燥, 得到固体目标化合物 (4.05克, 87%)。

### (4)4,5-二氨基-2-(4-氟苯基)嘧啶的制备

将4-氨基-6-氯-2-(4-氟苯基)-5-硝基嘧啶(15.3克, 57毫摩尔)溶于甲醇(200毫升)和乙酸乙酯(100毫升)的混合物中, 在向其中加入10%的钯/碳(2.88克)和三乙胺(12毫升)之后, 将混合物在氢气流中搅拌18小时。将反应混合物过滤, 滤液真空浓缩, 得到残余物, 向其中加入水。混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层液经无水硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(C-300, 氯仿:甲醇=20:1), 得到棕色固体的标题化合物(7.16克, 68%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 4.83 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.10-7.23 (2H,m), 7.64 (1H, s), 8.11-8.22 (2H, m); 质谱 (ESI) : 205 (M+H)  
参考实施例6:

### 4,5-二氨基-2-(2,5-二氟苯基)-嘧啶的制备

将与参考实施例5相同的方式进行操作, 由3,5-二羟基-2-(2,5-二氟苯基)嘧啶(125克)得到黄色固体的标题化合物(59.7克)。

质谱(ESI): 223(M+H)

### 制剂实施例1

将20.0克实施例6的化合物，417克乳糖，80克结晶纤维素和80克偏 $\alpha$ -淀粉用V-锥形混合器混合在一起。向混合物中加入3.0克硬脂酸镁，并全体混合。混合后的粉末通过常规工序压缩成3000个片剂，使得每一片的重量为150毫克，直径为7.0毫米。

每一片剂的含量(150毫克)

实施例1的化合物	5.0毫克
乳糖	104.25毫克
结晶纤维素	20.0毫克
偏 $\alpha$ -淀粉	20.0毫克
硬脂酸镁	0.75毫克

制剂实施例2

将10.8克羟丙基纤维素2910和2.1克聚乙二醇6000溶于172.5克纯水中。将2.1克二氧化钛分散于溶液中，以得到涂层液体。在2,500个根据制剂实施例1独立制备的片剂上，使用HICOATER-MINI进行喷雾涂覆，涂上涂层液体，以得到重量为155毫克的薄膜包衣片。

每一片剂的含量(155毫克)

制剂实施例1制备的片剂	150毫克
羟丙基纤维素2910	3.6毫克
聚乙二醇6000	0.7毫克
二氧化钛	0.7毫克

工业实用性

本发明的化合物(I)显示出NPY拮抗作用，其显示优良的药物代谢动力学，如可输送到脑部或者输送到脑脊髓液中等，并且非常安全。因此，本发明的化合物(I)可用作治疗各种与NPY相关疾病的试剂，例如，心血管病如心绞痛，急性或者充血性心力衰竭，心肌梗死，高血压，肾病，电解质失常，血管痉挛，动脉硬化等；中枢神经系统病症

如食欲过盛，忧郁症，焦虑，发作，癫痫，痴呆，疼痛，酒精中毒，药物戒除，生理节奏病症，精神分裂症，记忆损伤，睡眠障碍，认知力损伤等；新陈代谢病如肥胖症，糖尿病，激素异常，高胆甾醇血，高脂质血，痛风，脂肪肝等；生殖或繁殖障碍如不育症，提前分娩，性功能障碍等；胃肠病症，呼吸病症，炎症性疾病或者青光眼等，以及例如动脉粥样硬化，性腺机能减退，雄激素过多症，多囊卵巢综合症，多毛症，胃肠运动性病症，与肥胖症有关的胃-食管回流，肥胖通气不足症(匹克威克综合征)，睡眠呼吸暂停，炎症，脉管系统的系统性炎症，骨关节炎，胰岛素抵抗，支气管收缩，嗜酒，代谢综合症，阿尔茨海默氏病，心脏肥大，左心室肥厚，高甘油三酯血症，低HDL胆甾醇，心血管病如冠心病(CHD)，脑血管疾病，中风，外周血管疾病，猝死，胆囊疾病，癌症(乳房、子宫内膜、结肠)，气喘，高尿酸血症，育龄妇女生育损伤，腰痛，或者增加的麻醉剂风险等。