

[21] 申请号 200480010904.7

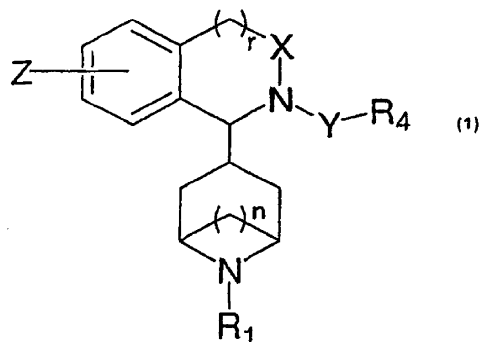
C07D 401/04 (2006. 01)
A61K 31/165 (2006. 01)
C07D 417/14 (2006. 01)
C07D 401/14 (2006. 01)

[11] 公开号 CN 1777596A

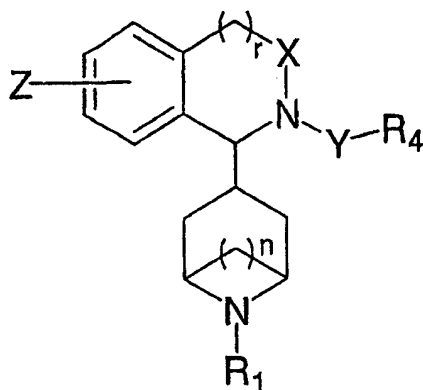
D · A · 伯奈特 强 莉

权利要求书 12 页 说明书 51 页

本发明公开了黑色素聚集激素 (MCH) 的新型拮抗剂化合物, 以及制备这种化合物的方法。 另一方面, 本发明涉及包含这种 MCH 拮抗剂的药用组合物, 以及用它们来治疗肥胖症、代谢紊乱、进食紊乱如高血脂症和糖尿病的方法。 本发明化合物通常具有式 (1) 结构, 其中取代基如本文所定义。



1. 一种由以下结构式代表的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物、异构体或外消旋混合物，



式 1

其中：

X 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、羰基、 $-\text{CHCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；

Y 为 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、
 10 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ ；

Z 为芳基、杂芳基、 R^6 取代的芳基或 R^6 取代的杂芳基；

n 为 0、2 或 3，并且当 n 为 0 时，与氮相邻的两个碳原子间没有连接键；

p 为 1、2 或 3；

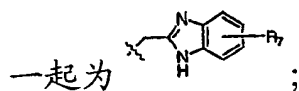
15 q 为 1、2、3、4、5 或 6；

r 为 0 或 1，并且当 r 为 0 时，X 直接与芳环相连；

R^1 为氢、-酰基、-烷基、-环烷基、-被环烷基取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、环烷基烷基、-环烷基环上被 R^{10} 取代的环烷基烷基、杂
 20 环基、芳基、杂芳基或 $-\text{CF}_3$ ；

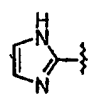
R^2 和 R^3 可以相同或不同，各自独立为氢、烷氧基或烷基；或者 R^2 和 R^3 可以与连接它们的碳原子结合在一起形成 3-7 元环；

R^4 为芳基、杂芳基、 R^7 取代的芳基或 R^7 取代的杂芳基, 或者 $Y-R^4$



R^5 为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、环烷基或杂芳烷基;

R^6 为 1-5 个取代基, 各 R^6 可以相同或不同, 并各自独立选自 -OH、
5 -烷氧基、-OCF₃、-CN、-烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-CONR⁸R⁹、-NR⁸S(O₂)R⁶、
-S(O₂)NR⁸R⁹、-S(O₂)R⁵、-COR⁵、-C(O)OR⁸、-CF₃、-CHO、-C=NOR⁸、

 -(CR⁸R⁸)_qNC(O)R¹¹、-(CR⁸R⁸)_qNS(O₂)R¹² 和 -(CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹, 其
中所述 R⁸ 基团独立选取;

R^7 为 1-5 个取代基, 各 R^7 可以相同或不同, 并各自独立选自氢、
10 -OH、-烷氧基、-OCF₃、-CN、-烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-CONR⁸R⁹、-
NR⁸S(O₂)R⁶、-S(O₂)NR⁸R⁹、-S(O₂)R⁵、-COR⁵、-C(O)OR⁸、-CF₃、-亚
烷基 NR⁸R⁹、-CHO、-C=NOR⁸和-NR⁸C(O)R⁵, 或者两个相邻的 R^7 基
团可以和两个氧原子结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基、-
(CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹、-(CR⁸R⁸)_qNC(O)R¹¹ 和 -(CR⁸R⁸)_qNS(O₂)R¹², 其中所
15 述 R⁸ 基团独立选取;

R^8 为氢或-烷基;

R^9 为氢、-烷基、-芳基或-杂芳基;

R^{10} 为 -OH、-烷氧基、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、-NR⁸S(O₂)R⁵、-
NR⁸C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁵、-NR⁸C(O)OR⁵、-C(O)OH 或 -C(O)OR⁵;

20 R^{11} 为烷基、芳基、烷氧基或-NR⁸R⁹;

并且

R^{12} 为烷基、芳基或-NR⁸R⁹。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 -CH₂、-CHCH₃ 或 -C(CH₃)₂-。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为 -(CR²R³)_pC(O)NH-、-C(O)NH-、
25 -C(O)(CR²R³)_pNH-或 -C(O)C(O)NH-。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为芳基、杂芳基或 R^6 取代的芳

基。

5. 权利要求1的化合物, 其中n为0, 并且在与氮相邻的两个碳原子间没有连接键。

6. 权利要求1的化合物, 其中p为1。

5 7. 权利要求1的化合物, 其中q为1、2或3。

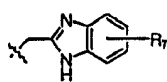
8. 权利要求1的化合物, 其中r为1。

9. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 为氢、-酰基、-烷基、-环烷基、被环烷基取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、环烷基环上被 R^{10} 取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

10 烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

10. 权利要求1的化合物, 其中 R^2 和 R^3 可以相同或不同, 并各自独立为氢、烷氧基或烷基。

11. 权利要求1的化合物, 其中 R^4 为芳基、 R^7 取代的芳基或 R^7

取代的杂芳基, 或者Y- R^4 一起为 .

15 12. 权利要求1的化合物, 其中 R^5 为烷基、芳烷基、环烷基或杂芳烷基。

13. 权利要求1的化合物, 其中 R^6 为1个取代基, 并且独立选自-OH、-烷氧基、-OCF₃、-CN、-烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、-CHO、

20 $-C=NOR^8$ 、 和 $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$, 其中所述 R^8 基团独立选取。

14. 权利要求1的化合物, 其中 R^7 为1-2个取代基, 各 R^7 可以相同或不同, 并且各自独立选自氢、-OH、-烷氧基、-OCF₃、-CN、-烷基、卤素、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、-亚烷基、 NR^8R^9 、-CHO、 $-C=NOR^8$ 和
25 $NR^8C(O)R^5$, 或者两个相邻的 R^7 基团可结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基、 $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$ 、 $-(CR^8R^8)_qNC(O)R^{11}$ 和

$(\text{CR}^8\text{R})_q\text{NS}(\text{O}_2)\text{R}^{12}$, 其中所述 R^8 基团独立选取。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为-烷基。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为氢或-烷基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为-OH、-烷氧基、-C(O)OH
5 或-C(O)OR⁵。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{11} 为烷基、芳基或烷氧基。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{12} 为烷基或芳基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为氰基苯基或吡啶基。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为氰基-3-苯基。

10 22. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为吡啶-3-基。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为吡啶-4-基。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 为 3,5-二氯苯基。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为-烷基、-环烷基、-芳烷基、
-杂芳烷基或-杂环基。

15 26. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为-S(O₂)-。

27. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为-C(R²R³)C(O)NH-。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 为氢、烷基或烷氧基;
n 为 0; 且
r 为 0。

20 29. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 为氢。

30. 权利要求 1 的化合物, 其中

X 为羰基;

Y 为-C(R²R³)C(O)NH-;

R^2 和 R^3 为氢、烷基或烷氧基;

25 n 为 0; 且

r 为 0。

31. 权利要求 30 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 为氢。

32. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为-CH₂-。

33. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为氢、-烷基、-环烷基、被环烷基取代的-烷基、被 R^{10} 取代的-烷基、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^8$;

R^2 和 R^3 为氢、烷基或烷氧基;

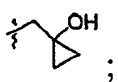
n 为 0;

5 r 为 1; 且

Z 为芳基或 R^6 -取代的芳基。

34. 权利要求 24 的化合物, 其中

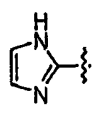
R^1 为氢、甲基、乙基、羟乙基、环戊基、丙基、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、

$-C(O)OC(CH_3)_3$ 、异丙基、环丙基甲基、杂芳基或  ;

10 R^2 和 R^3 为氢;

Z 为 R^6 取代的芳基;

R^6 为 1-5 个取代基, 并且各自独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、

$-CHO$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-COR^5$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 ; 并且

R^7 为两个取代基, 可以相同或不同, 并独立选自卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 。

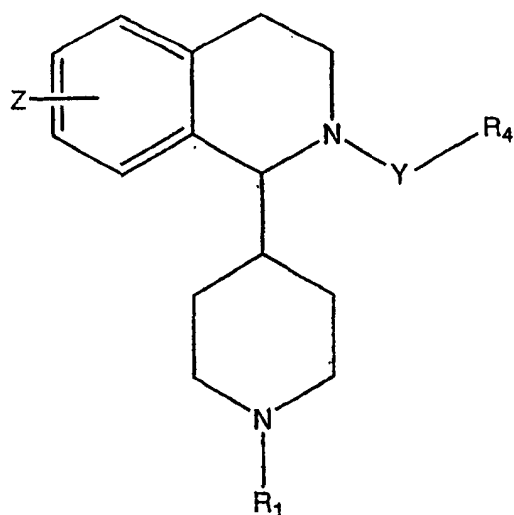
15 35. 权利要求 34 的化合物, 其中 R^6 代表单取代基。

36. 权利要求 35 的化合物, 其中 Z 为单环芳基, 并且 R^6 位于 Z 相对于式 1 所示的芳香族位置的连接点的间位。

37. 权利要求 36 的化合物, 其中 R^6 为 $-CN$ 。

38. 权利要求 37 的化合物, 其中 R^1 为氢、甲基、乙基、羟乙基、
20 环戊基、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、异丙基或环丙基甲基。

39. 具有下列结构式的权利要求 1 的化合物:

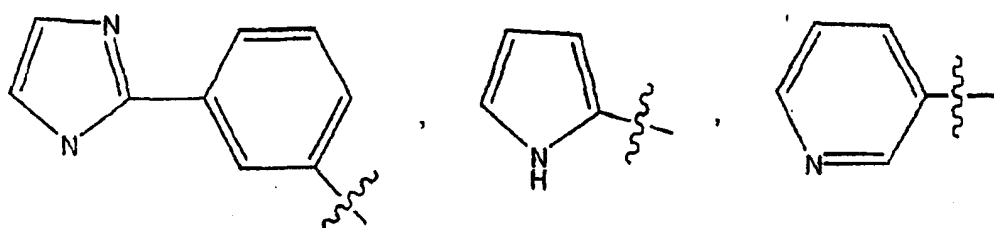
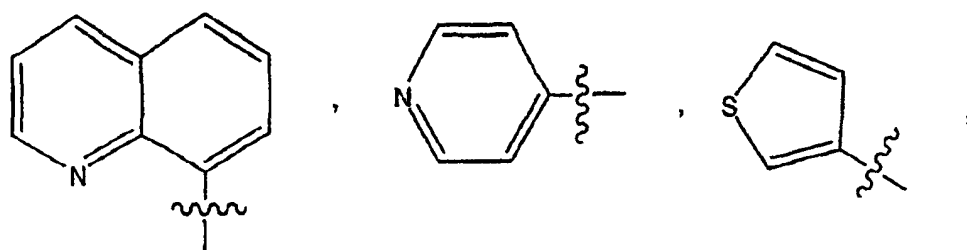


式 2

其中:

Y 为 $-(CR^2R^3)_pC(O)NH-$;

5 Z 为苯基、



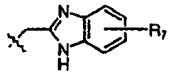
或任何前面所述的被下列取代基取代的基团: 氰基、氟、氯、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲酰基或羧基, 或者 Z 为 2,5-二氯苯基;

10 R^1 为环戊基、甲基、苯甲基、氢、5-羟基-正戊基、环庚基、N-甲基哌啶-4-基、4-氧杂环己基、3-硫杂环戊基、呋喃-3-基甲基、2-甲

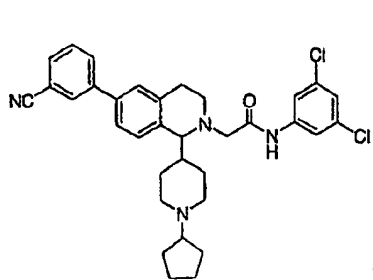
氧基苯甲基、环丙基甲基、环丁基、3-苯基丙基、异丙基、环己基、环戊基羰基、二乙氨基羰基、乙酰基、甲磺酰基、二甲氨基磺酰基、噻唑-2-基甲基或乙基磺酰基；

并且

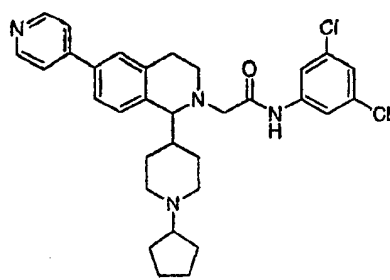
- 5 R^4 为芳基、杂芳基、 R^7 取代的芳基或 R^7 取代的杂芳基，或者 $Y-R^4$

一起为 , 其中 R^7 存在或不存在，如果存在，则独立为氢、氯或氟。

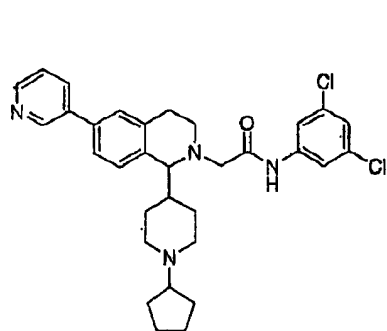
40. 一种化合物，所述化合物选自以下基团：



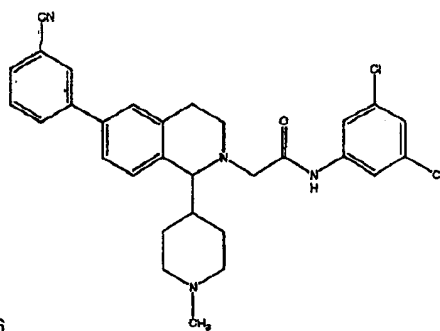
Ex. 1



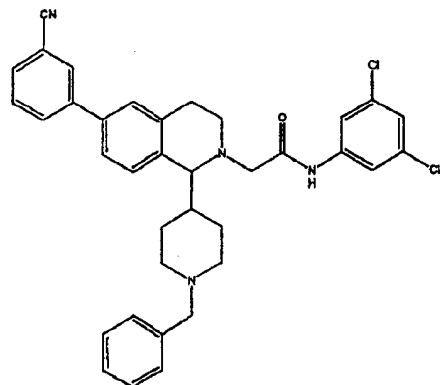
Ex. 12



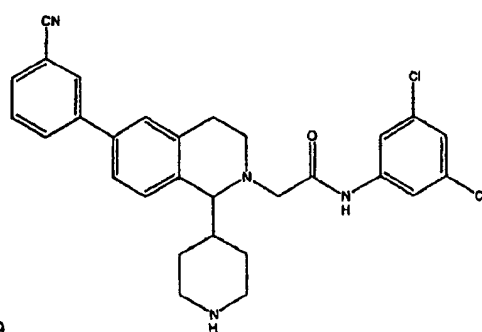
Ex. 16



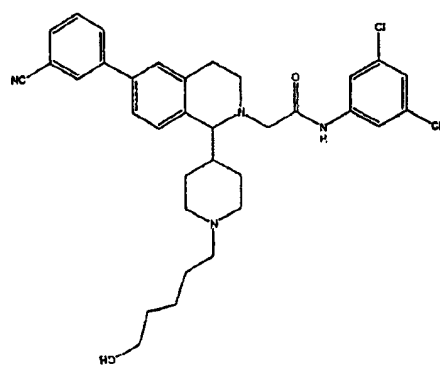
Ex. 17



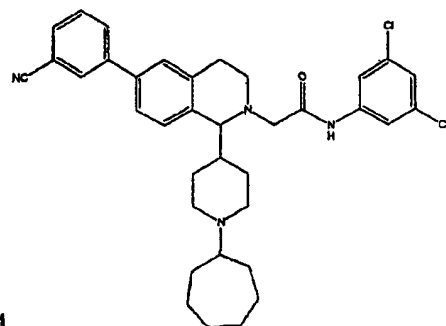
Ex. 19



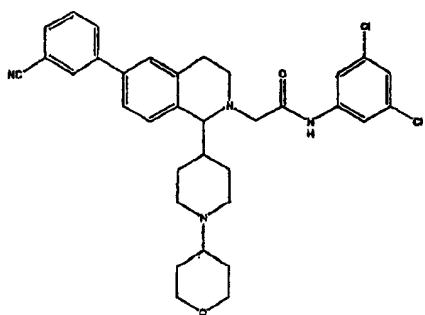
Ex. 20



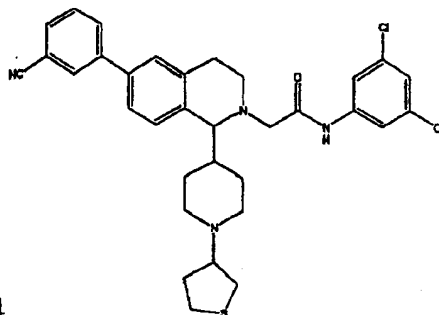
Ex. 21



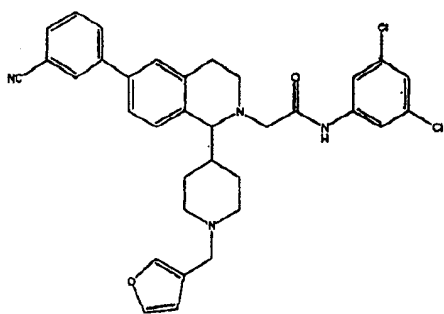
Ex. 22



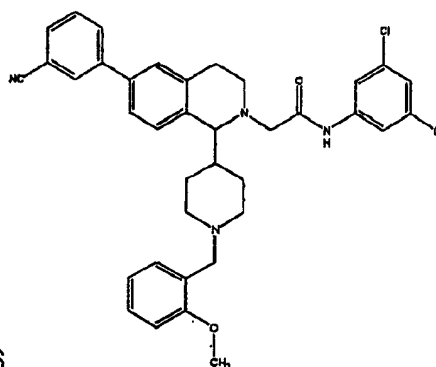
Ex. 24



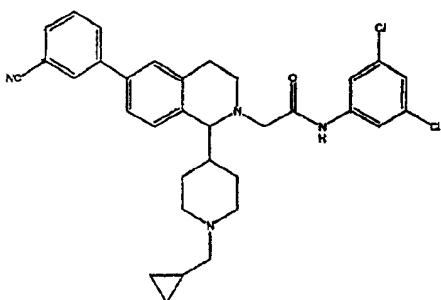
Ex. 25



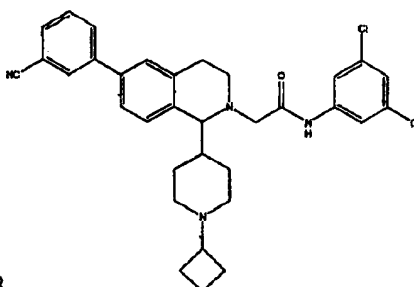
Ex. 26



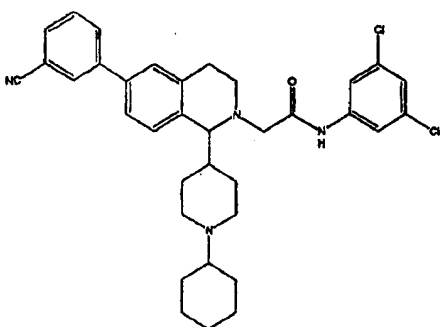
Ex. 27



Ex. 28



Ex. 29



Ex. 32

41. 一种治疗代谢紊乱、饮食紊乱或糖尿病的方法，该方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物。

42. 一种治疗代谢紊乱, 饮食紊乱或糖尿病的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的至少一种权利要求 39 的化合物。

43. 一种治疗代谢紊乱, 饮食紊乱或糖尿病的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的至少一种权利要求 40 的化合物。

44. 权利要求 43 的方法, 其中所述饮食紊乱为多食症。

45. 权利要求 43 的方法, 其中所述代谢紊乱为肥胖症。

46. 一种治疗与肥胖症有关的疾病的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

47. 一种治疗与肥胖症有关的疾病的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 39 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

48. 权利要求 46 的方法, 其中所述与肥胖症有关的疾病是 II 型糖尿病、胰岛素抗性、高血脂症或高血压中的至少一种。

49. 权利要求 47 的方法, 其中所述与肥胖症有关的疾病是 II 型糖尿病、胰岛素抗性、高血脂症或高血压中的至少一种。

50. 一种治疗饮食紊乱的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物:

一定量的第一化合物, 所述第一化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物; 和

第二化合物, 所述第二化合物是选自以下的抗肥胖药和/或食欲抑制剂: β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂;

其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

51. 一种治疗饮食紊乱的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物:

一定量的第一化合物, 所述第一化合物是权利要求 39 的化合物或

所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

第二化合物，所述第二化合物是选自以下的抗肥胖药和/或食欲抑制剂： β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；

其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

5 52. 一种药用组合物，该组合物包含治疗有效量的：

第一化合物，所述第一化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

第二化合物，所述第二化合物是选自以下的抗肥胖药和/或食欲抑制剂： β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；和

10 药学上可接受的载体。

53. 一种药用组合物，该组合物包含治疗有效量的：

第一化合物，所述第一化合物是权利要求 39 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

15 第二化合物，所述第二化合物是选自以下的抗肥胖药和/或食欲抑制剂： β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；和
药学上可接受的载体。

54. 一种药用组合物，该组合物包含治疗有效量的：

第一化合物，所述第一化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

20 第二化合物，所述第二化合物选自醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮、GW-1929、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲和氯磺丙脲；和

25 药学上可接受的载体。

55. 一种药用组合物，该组合物包含治疗有效量的：

第一化合物，所述第一化合物是权利要求 39 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

- 第二化合物，所述第二化合物选自醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮、GW-1929、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲和氯磺丙脲；和
- 5 药学上可接受的载体。

56. 一种药用组合物，该组合物包含与至少一种药学上可接受的载体混合在一起的治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物。

57. 一种药用组合物，该组合物包含与至少一种药学上可接受的载体混合在一起的治疗有效量的至少一种权利要求 39 的化合物。
- 10

58. 一种药用组合物，该组合物包含与至少一种药学上可接受的载体混合在一起的治疗有效量的至少一种权利要求 40 的化合物。

59. 一种制备药用组合物的方法，该方法包括使至少一种权利要求 1 的化合物与至少一种药学上可接受的载体相混合。

60. 一种制备药用组合物的方法，该方法包括使至少一种权利要求 39 的化合物与至少一种药学上可接受的载体相混合。
- 15

**作为选择性 MCH 受体拮抗剂用于治疗肥胖及相关病症的联芳基四
氢异喹啉哌啶**

5

发明领域

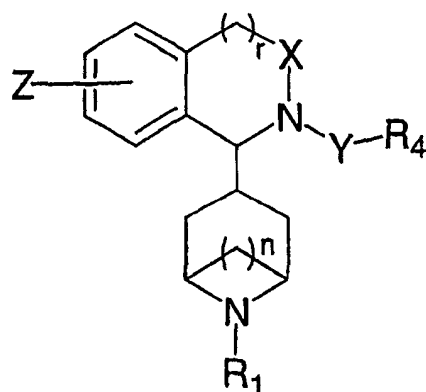
本发明涉及黑色素聚集激素(melanin-concentrating hormone, MCH)拮抗剂以及它们在治疗代谢和饮食障碍的用途、具有 MCH 受体调节活性的新化合物、含有一种或多种此类调节剂的药用组合物、
10 制备这类调节剂的方法以及利用这类调节剂治疗肥胖、糖尿病以及相关疾病的方法。

发明背景

MCH 是一种环肽，十年前首先在硬骨鱼中鉴别出，该化合物似乎能调节颜色变化。最近，由于其可能作为哺乳动物进食行为的调节剂，MCH 已变成人们的研究课题。如 Shimada 等人报道(Nature 第
15 396 卷(1998 年 12 月 17 日)，第 670-673 页)，缺乏 MCH 的小鼠体重下降，且由于饮食过少症(hypophagia)(减少进食)会导致消瘦。鉴于他们的发现，作者建议 MCH 拮抗剂可有效地治疗治疗肥胖。美国专利 5,908,830 公开了治疗糖尿病或肥胖症的联合疗法，该方法涉及服用代谢率提高剂和进食行为改良剂，后者的实例之一为 MCH 拮抗剂。
20

发明概述

25 在一个实施方案中，本发明提供具有 MCH 拮抗剂活性的新化合物。这些化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物、异构体或外消旋混合物由结构式 1 代表：



式 1

其中:

X 为 CH_2 -, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -, 羰基、 $-\text{CHCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -;

5 Y 为 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p$ -, $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p$ -;

Z 为芳基、杂芳基、 R^6 -取代的芳基或 R^6 取代的杂芳基;

n 为 0、2 或 3, 并且当 n 为 0 时, 与氮相邻的两个碳之间没有连接键;

10 p 为 1、2 或 3;

q 为 1、2、3、4、5 或 6;

r 为 0 或 1, 并且当 r 为 0 时, X 与芳环直接相连;

R^1 为氢、酰基、烷基、环烷基、被环烷基取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、
15 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、环烷基烷基、在环烷基环上被 R^{10} 取代的环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-\text{CF}_3$;

R^2 和 R^3 可以相同或不同, 各自独立为氢、烷氧基或烷基; 或者 R^2 和 R^3 可以与连接它们的碳结合在一起形成 3-7 元环;

R^4 为芳基、杂芳基、 R^7 取代的芳基或 R^7 取代的杂芳基, 或者 $\text{Y}-\text{R}^4$

20 一起为 ;

R^5 为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、环烷基或杂芳烷基;

R^6 为 1-5 个取代基, 各 R^6 可以相同或不同, 并各自独立选自 $-\text{OH}$ 、

烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基、卤素、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^8$ 、



$-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NS}(\text{O}_2)\text{R}^{12}$ 和 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中 R^8 基团独立选取；

- 5 R^7 是 1-5 个取代基，各 R^7 可以相同或不同，并各自独立选自氢、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基、卤素、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_3$ 、亚烷基 NR^8R^9 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^8$ 和 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ，或者两个相邻的 R^7 基团可以与两个氧原子结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基、
10 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 和 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_q\text{NS}(\text{O}_2)\text{R}^{12}$ ，其中 R^8 基团独立选取；

R^8 为氢或烷基；

R^9 为氢、烷基、芳基或杂芳基；

- R^{10} 为 $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、
15 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$
 R^{11} 为烷基、芳基、烷氧基或 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ；并且
 R^{12} 为烷基、芳基或 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

- 另外其中所述的芳基、杂芳基、酰基、烷基、环烷基、杂环基、
芳烷基、杂烷基、杂芳烷基、烷氧基以及亚烷基部分可以是未取代
20 的或者任选被本文所述的一个或多个取代基独立取代。

本发明还涉及治疗代谢性疾病(如肥胖症)和饮食紊乱(如多食症)的药用组合物。本发明一方面还涉及治疗肥胖症的药用组合物，其包含肥胖症治疗量的式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体。

25

发明详述

在一个实施方案中，本发明公开了由结构式 1 代表的 MCH 受体

拮抗剂或其药学上或接受的盐或溶剂化物以及异构体或外消旋混合物，其中各部分如上所述。

在一个式1化合物的优选实施方案中，其中X为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

- 5 在另一个优选实施方案中，Y 为 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。

在另一个优选实施方案中，其中Z为芳基、杂芳基或 R^6 -取代的芳基。

- 10 在另一个优选实施方案中，其中n为0，并且没有连接键存在于与氮相邻的两个碳之间。

在另一个优选实施方案中，其中p为1。

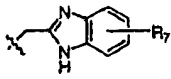
在另一个优选实施方案中，其中q为1、2或3。

在另一个优选实施方案中，其中r为1。

- 15 在另一个优选实施方案中，其中 R^1 为氢、酰基、烷基、环烷基、被环烷基取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、在环烷基环上被 R^{10} 取代的环烷基烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

在另一个优选实施方案中， R^2 和 R^3 可以相同或不同，并独立选自氢、烷氧基或烷基。

- 20 在另一个优选实施方案中，其中 R^4 为芳基、 R^7 -取代的芳基或 R^7

取代的杂芳基，或Y- R^4 一起为 。

在另一个优选实施方案中，其中 R^5 为烷基、芳烷基、环烷基或杂芳烷基。

- 25 在另一个优选实施方案中，其中 R^6 为1个取代基，并且独立选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{烷氧基}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{烷基}$ 、卤素、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、

-C=NOR⁸、和-(CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹，其中 R⁸ 基团独立选取。

在另一个优选实施方案中，其中 R⁷ 为 1 或 2 个取代基，各 R⁷ 可以相同或不同，并且各自独立选自氢、-OH、-烷氧基、-OCF₃、-CN、-烷基、卤素、-NR⁸R⁹、-CONR⁸R⁹、-NR⁸S(O₂)R⁶、-S(O₂)NR⁸R⁹、-S(O₂)R⁵、
5 -COR⁵、-C(O)OR⁸、-CF₃、-亚烷基 NR⁸R⁹、-CHO、-C=NOR⁸ 和 -NR⁸C(O)R⁵，或者两个相邻的 R⁷ 基团可以结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基、-(CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹、-(CR⁸R⁸)_qNC(O)R¹¹ 和 -(CR⁸R⁸)_qNS(O₂)R¹²，其中 R⁸ 基团独立选取。

在另一个优选实施方案中，其中 R⁸ 为-烷基。

10 在另一个优选实施方案中，其中 R⁹ 为氢或烷基。

在另一个优选实施方案中，其中 R¹⁰ 为-OH、-烷氧基、-C(O)OH 或-C(O)OR。

在另一个优选实施方案中，其中 R¹¹ 为烷基、芳基或烷氧基。

在另一个优选实施方案中，其中 R¹² 为烷基或芳基。

15 在上述式 1 另外的优选实施方案中：Z 为氰基苯基或吡啶基，如氰基-3-苯基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。另外的优选实施方案包括式 1 代表的实施方案，其中 R⁴ 为 3,5-二氯苯基。也优选式 1 代表的其中 R¹ 为-烷基、-环烷基、-芳烷基、-杂芳烷基和-杂环基的化合物。

20 另外又优选的式 1 实施方案包括以下化合物，其中：X 为-S(O₂)-, 或 X 为-CH₂-。

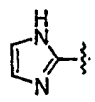
其它优选实施方案为式 1 的以下化合物，其中 Y 为 -C(R²R³)C(O)NH-。其它式 1 化合物的优选实施方案为以下化合物，其中，R² 和 R³ 为氢、烷基或烷氧基；n 为 0；r 为 0；以及其中 R² 和 R³ 为氢的式 1 化合物。

25 优选实施方案另外包括的式 1 代表的实施方案，其中 X 为羰基；Y 为-C(R²R³)C(O)NH-并且 R² 和 R³ 为氢，但或者也可以选自烷基或烷氧基；n 为 0 并且 r 为 0。

优选的化合物还包括以下化合物, 其中, R^1 为氢、-烷基、-环烷基、-被环烷基取代的-烷基、被 R^{10} 取代基的-烷基、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^8$; R^2 和 R^3 为氢、烷基或烷氧基; n 为 0; r 为 1; Z 为芳基或 R^6 -取代的芳基, 并且最优选其中 R^6 代表单个取代基。

- 5 在许多优选方案中, R^4 为 3,5-二氯苯基, 并且 R^1 为氢、甲基、乙基、羟乙基、环戊基、丙基、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $C(O)OC(CH_3)_3$ 、

异丙基、环丙基甲基、杂芳基或 ; R^2 和 R^3 为氢; Z 为 R^6 -取代的芳基; R^6 为 1-5 个取代基, 并且各自独立选自下列基团: 卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、

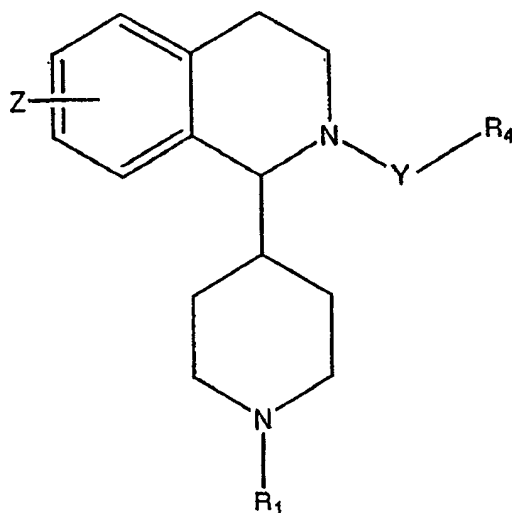
- 10 ; R^7 为两个取代基, 其可以相同或不同, 并且独立选自卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 。

一类优选化合物为: 其中 Z 为在相对于式 1 所示的芳族位置的连接点的间位带有单个 R^6 -取代基的单环芳基。

在另一个优选的化合物中, Z 为单环芳基, 并且 R^6 为 $-CN$ 。

- 15 在又一个优选的化合物中, Z 为单环芳基, R^6 为 $-CN$, 并且 R_1 为氢、甲基、乙基、羟乙基、环戊基、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、异丙基或环丙基甲基。

再一类优选式 1 化合物具有以下结构:

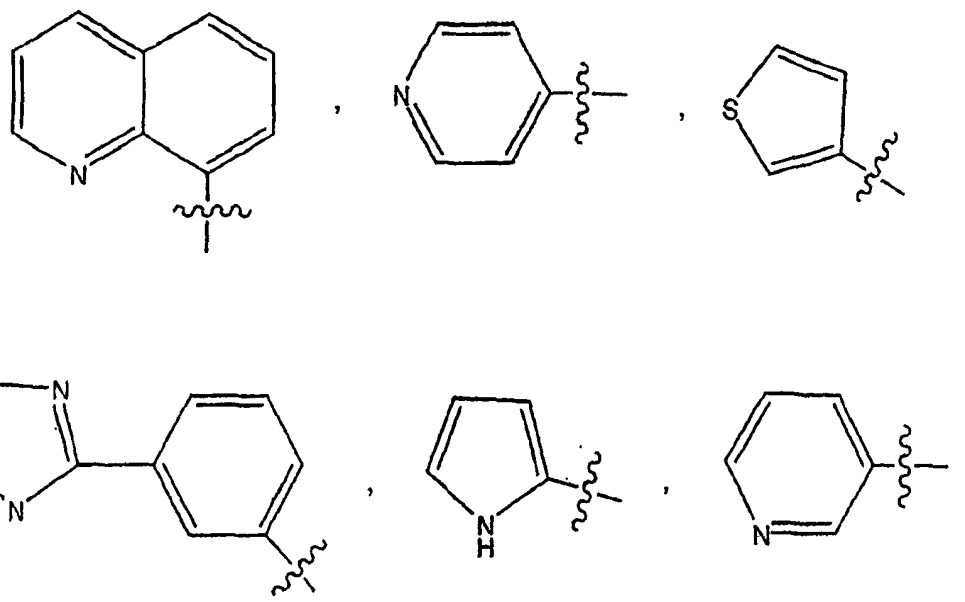


式 2

其中:

Y 为 $-(CR^2R^3)_pC(O)NH$;

Z 为苯基,



5

或者任何被氰基、氟基、氯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲酰基或羧基取代的前述基团, 或者 Z 为 2,5-二氯苯基;

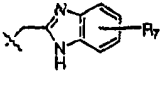
R^1 为环戊基、甲基、苯甲基、氢、5-羟基-正戊基、环庚基、N-甲基哌啶-4-基、4-氧杂环己基、3-硫杂环戊基、呋喃-3-基甲基、2-甲氧基苯甲基、环丙基甲基、环丁基、3-苯基丙基、异丙基、环己基、环戊基羧基、二乙氨基羧基、乙酰基、甲磺酰基、二甲氨基磺酰基、噻唑-2-基甲基或乙基磺酰基;

10

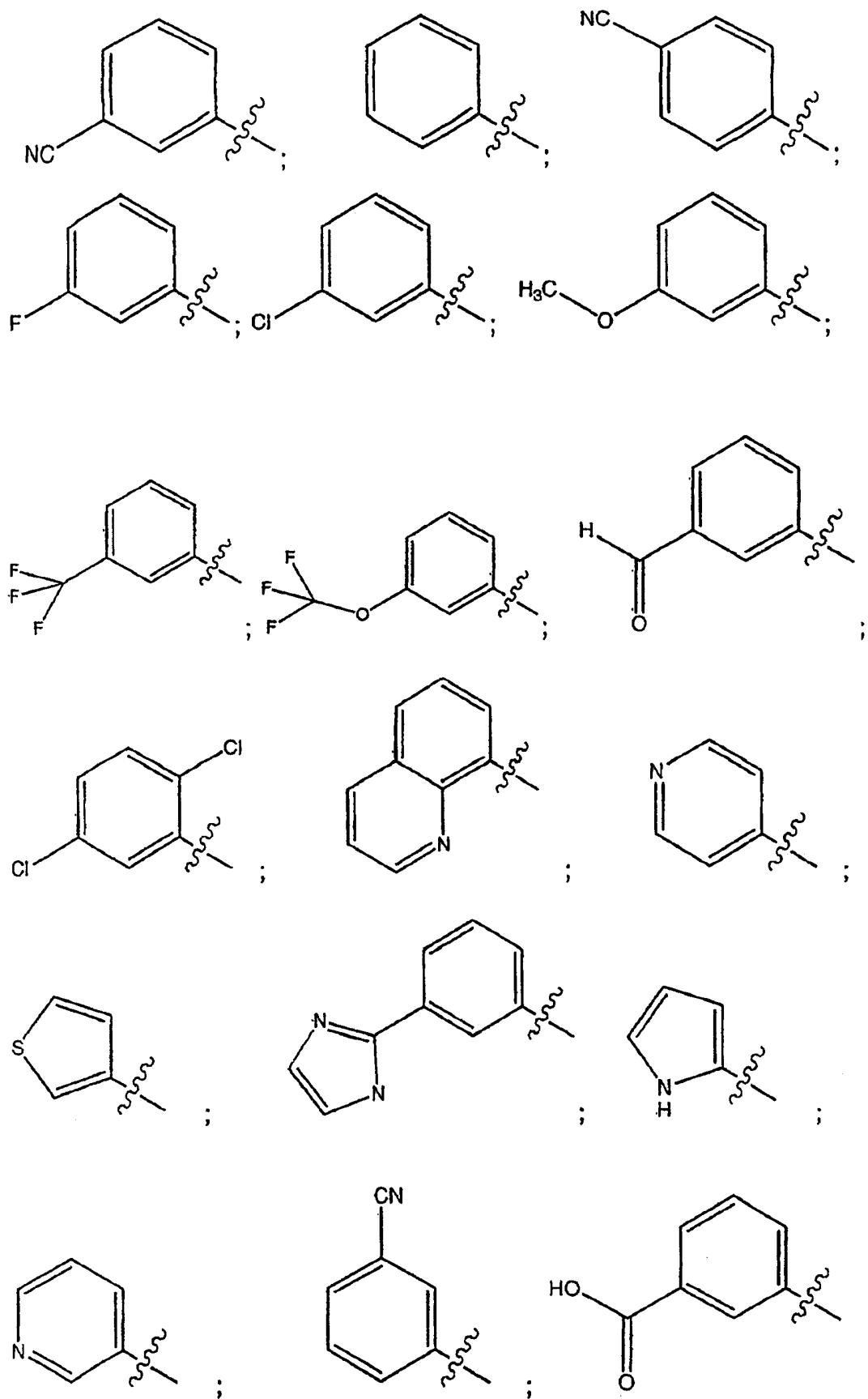
并且

R^4 为芳基、杂芳基、 R^7 -取代的芳基或 R^7 取代的杂芳基, 或者 Y- R^4

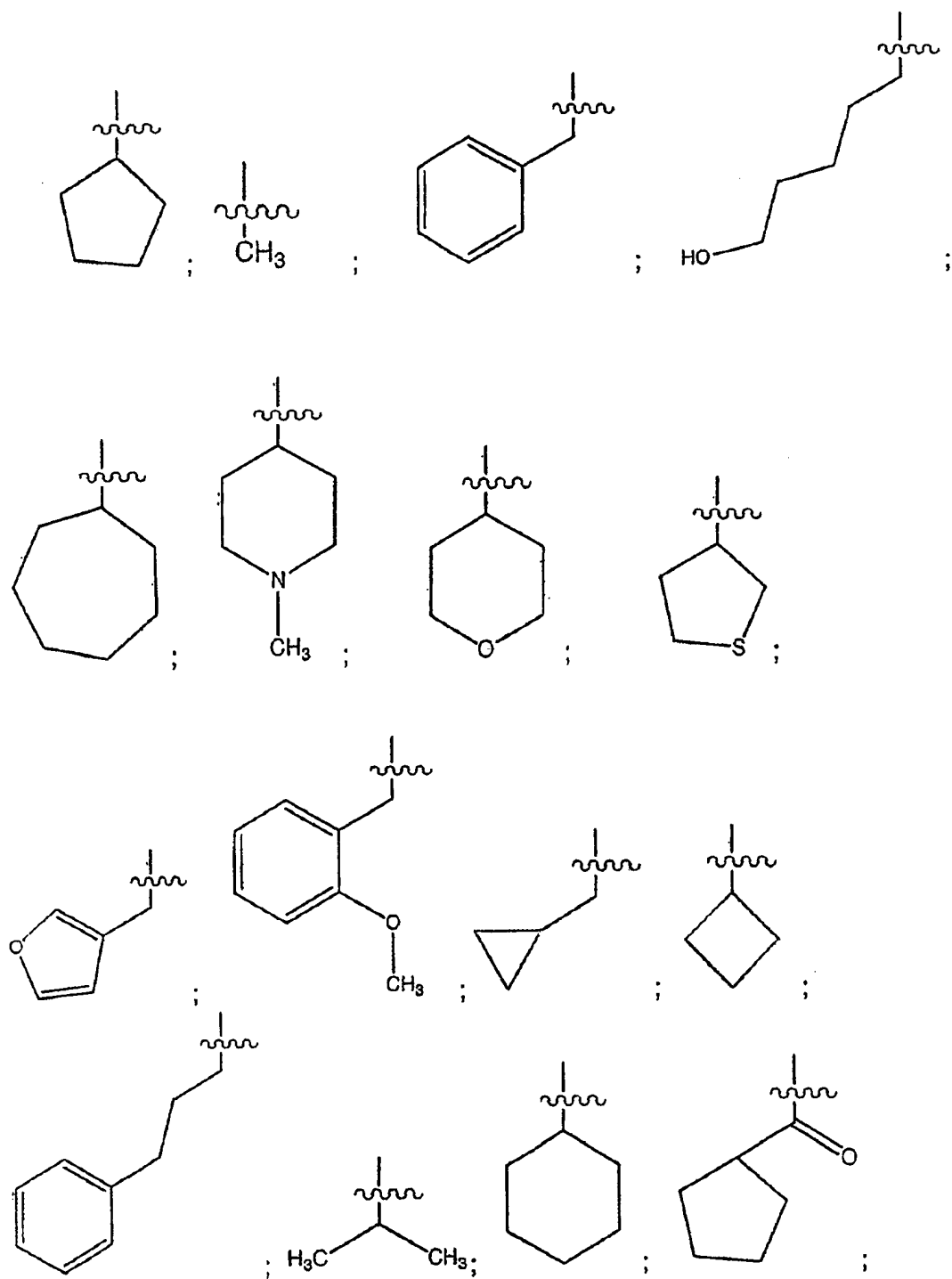
15

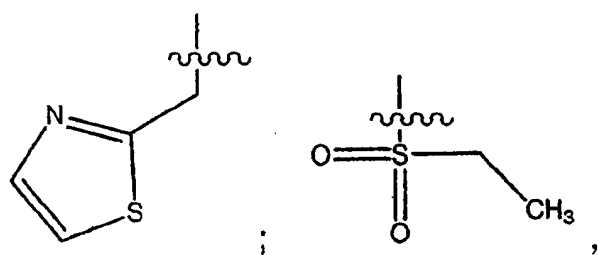
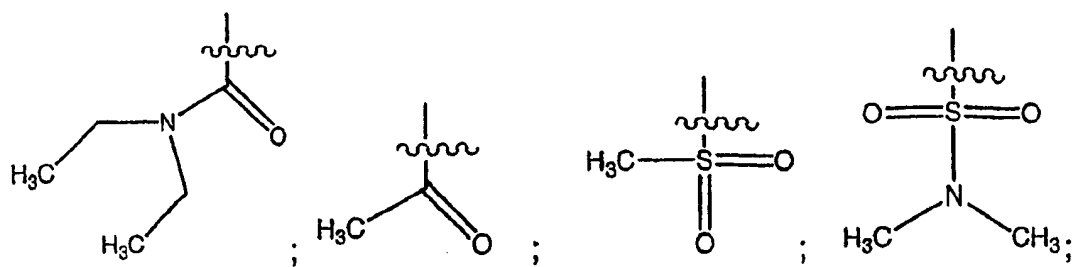
一起为 , 其中 R^7 存在或不存在, 如果存在, 独立选自氢、氯或氟。

Z 适当选自以下基团:

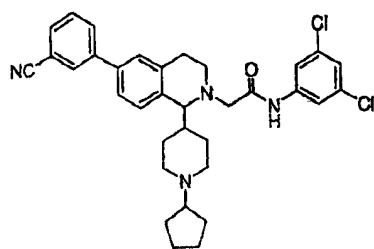


R^1 适当选自以下基团:

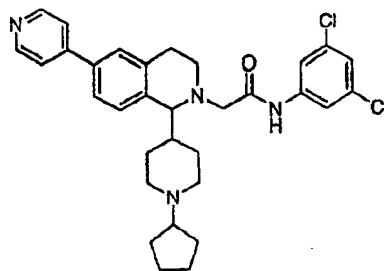




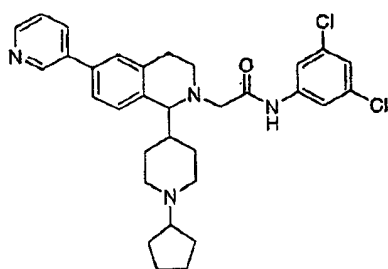
优选的式 1 化合物包括但不限于:



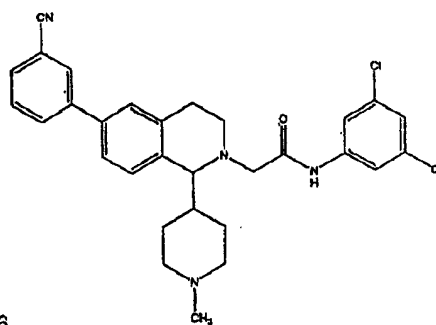
Ex. 1



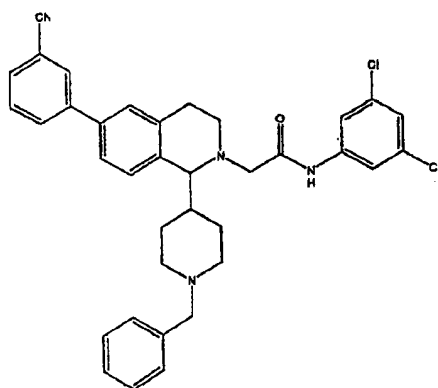
Ex. 12



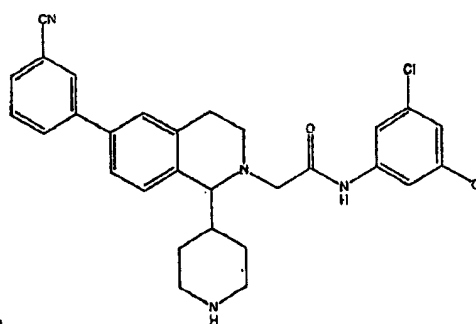
Ex. 16



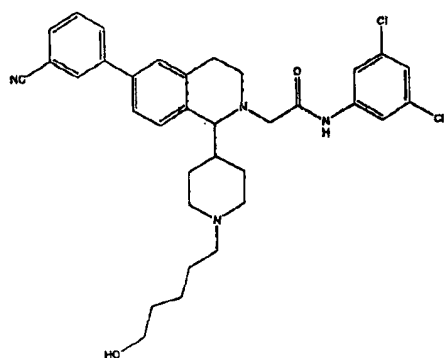
Ex. 17



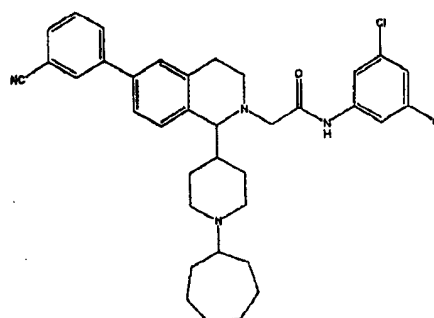
Ex. 19



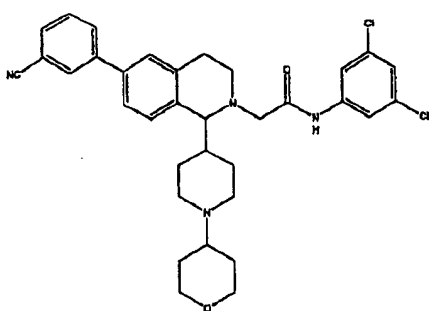
Ex. 20



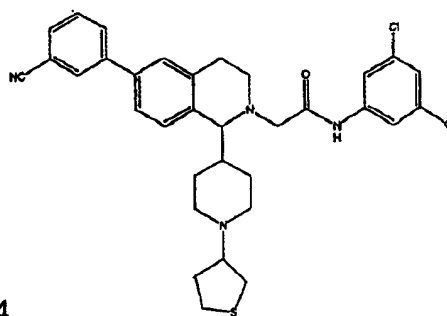
Ex. 21



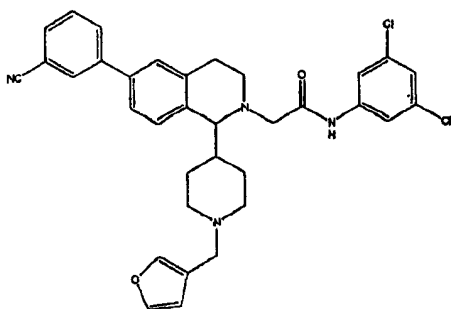
Ex. 22



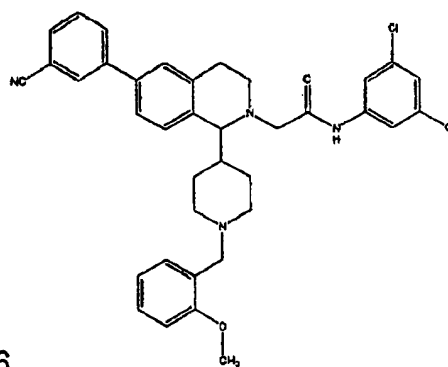
Ex. 24



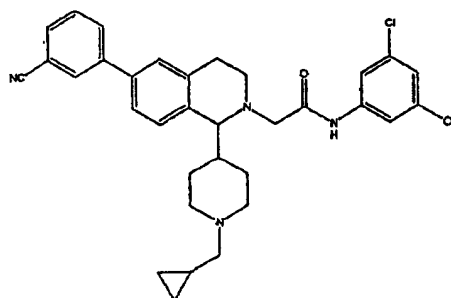
Ex. 25



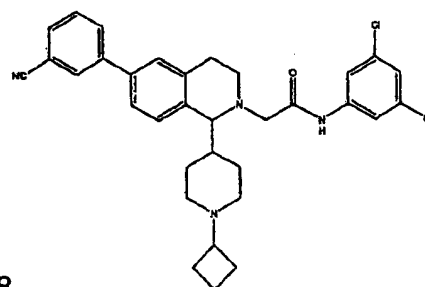
Ex. 26



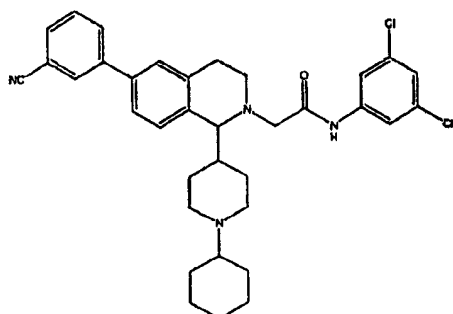
Ex. 27



Ex. 28



Ex. 29



Ex. 32

除非另有说明，下列定义适用于本篇说明书和权利要求书。无论这些术语单独使用或与其它术语合用，这些定义均适用。因此，

“烷基”的定义既适用于“烷基”也适用于“烷氧基”、“环烷基”等的“烷基”部分。

如上所用并贯穿于本说明书中，除非另有说明，应将下列术语理解为具有下列含义：

- 5 “酰基”指 H-C(O)- 、烷基- C(O)- 、烯基- C(O)- 、炔基- C(O)- 、环烷基- C(O)- 、环烯基- C(O)- 或环炔基- C(O)- 基团，其中各种基团已如上所述。与母核相连的键通过所述羰基。优选的酰基含有低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基和环己酰基。
- 10 “烯基”指包含至少一个碳-碳双键，可为直链或支链并在链中包含约 2-15 个碳原子的脂肪烃基。优选的烯基在链中具有约 2-12 个碳原子；更优选在链中具有约 2-6 个碳原子。支链指线性烯基链上连接有一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级烯基”指在链中具有约 2-6 个碳原子的烯基，其可为直链或支链。术语“取代的
- 15 “烯基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的烯基，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、-环烷基、氰基和烷氧基。合适的烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和 3-甲基丁-2-烯基。
- “烷氧基”指烷基-O-基团，其中烷基如前所述。合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。该烷基
- 20 通过醚氧与相邻部分连接。术语“取代的烷氧基”指烷氧基的烷基部分可被一或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。
- 25 “烷氧基羰基”指通过羰基与邻近部分连接的早前定义的烷氧基。烷氧基羰基的非限制性实例包括-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃等。
- “烷基”指可为直链或支链并在链中包含约 1-20 个碳原子的脂肪烃基。优选的烷基在链中包含约 1-12 个碳原子。更优选的烷基在

链中包含约 1-6 个碳原子。支链指线性烷基链上连接有一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级烷基”指在链中具有约 1-6 个碳原子的烷基，其可为直链或支链。术语“取代的烷基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的烷基，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

“烷基芳基”指其中所述烷基和芳基均如前所述的烷基-芳基基团。优选的烷基芳基包含低级烷基。合适的烷基芳基的非限制性实例为甲苯基。连接母核部分的键通过所述芳基。

“亚烷基”指在两个碳原子上一般具有自由价的烷二基基团。非限制性实例包括亚甲基、亚乙基和亚丙基等。术语“取代的亚烷基”指可被一或多个可以相同或不同的取代基取代的亚烷基，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。

“烷基亚磺酰基”指烷基-S(O)-基团。优选的基团为其中烷基为低级烷基的基团。连接母核部分的键通过所述亚磺酰基。

“烷基磺酰基”指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团为其中烷基为低级烷基的基团。连接母核部分的键通过所述磺酰基。

“烷硫基”指其中所述烷基如前所述的烷基-S-基团。合适的烷硫基的非限制性实例包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基和庚硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

“炔基”指包含至少一个碳-碳三键，可为直链或支链并在链中包含约 2-15 个碳原子的脂肪烃基。优选的炔基在链中具有约 2-12 个碳原子；更优选在链中具有约 2-4 个碳原子。支链指线性炔基链上连接有一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级炔基”指在链中具有约 2-6 个碳原子的炔基，其可为直链或支链。合适的炔基的

非限制性实例包括乙炔基、丙炔基和 2-丁炔基。术语“取代的炔基”指可被一或多个可以相同或不同的取代基取代的炔基，各取代基独立选自烷基、芳基和-环烷基。

5 “芳烯基”指其中所述芳基和烯基均如前所述的芳基-烯基基团。优选的芳烯基含有低级烯基。合适的芳烯基的非限制性实例包括 2-苯乙烯基和 2-萘乙烯基。连接母核部分的键通过所述烯基。

“芳烷氧基羰基”指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷氧基羰基的非限制性实例是苄氧基羰基。连接母核部分的键通过所述羰基。

10 “芳烷基”指其中所述芳基和烷基均如前所述的芳基-烷基基团。优选的芳烷基包含低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘甲基(naphthlenylmethyl)。连接母核部分的键通过所述烷基。术语“取代的芳烷基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的芳烷基，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、
15 -N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。

“芳烷硫基”指其中所述芳烷基如前所述的芳烷基-S-基团。合适的芳烷硫基的非限制性实例为苄硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

20 “芳酰基”指其中所述的芳基如前所述的芳基-C(O)-基团。连接母核部分的键通过所述羰基。合适的芳酰基的非限制性实例包括苯甲酰基以及 1-和 2-萘酰基。

25 “芳基”指含有约 6-14 个碳原子的，优选约 6-10 个碳原子的芳族单或多环系统。所述芳基可为未取代的或在环上被一或多个可以相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自烷基、芳基、-OCF₃、-OCO 烷基、-OCO 芳基、-CF₃、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰

基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、-环烷基和杂环基。合适的芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。所述“芳基”还可通过一或多个碳原子与一或多个氧原子组合，如亚甲二氧基、亚乙二氧基等，连接其芳环上两个相邻碳原子而被取代。

“芳氧基”指其中所述芳基为前所述的芳基-O-基团。合适的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。连接母核部分的键通过所述氧。

“芳基亚磺酰基”指芳基-S(O)-基团。连接母核部分的键通过所述亚磺酰基。

“芳基磺酰基”指芳基-S(O₂)-基团。连接母核部分的键通过所述磺酰基。

“芳硫基”指其中芳基如前所述的芳基-S-基团。合适的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

“环烯基”是指含有 3-10 个碳原子，优选约 5-10 个碳原子并含有至少一个碳-碳双键的非芳族单或多环系统。优选的环烯基环包含约 5-7 个环原子。所述环烯基可在环上任选被一个或多个相同或不同的取代基替代环上可利用的氢而被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、环烯基和杂环基。合适的单环环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。合适的多环环烯基的非限制性实例是降冰片烯基。

“环烷基”是指含有约 3-10 个碳原子，优选为约 5-10 个碳原子

的非芳族单或多环系统。优选的环烷基包含约 5-7 个碳原子。所述环烷基可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基替代环上可利用的氢而被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、环亚烷基和杂环基。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1-十氢化萘基、降冰片基、金刚烷基等。

“卤代”指氟代、氯代、溴代或碘代基。优选氟代、氯代或溴代，更优选氟代和氯代。

“卤代烷基”指其中烷基上的一或多个氢原子被如上定义的卤代基替代的如上定义的烷基。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴，更优选氟和氯。

“杂芳基烯基”指其中所述芳基和烯基均如前所述的杂芳基-烯基-基团。优选的杂芳基烯基包含低级烯基。合适的杂芳基烯基的非限制性实例包括 2-(吡啶-3-基)乙烯基和 2-(喹啉-3-基)乙烯基。连接母核部分的键通过所述烯基。

“环烷基烷基”指其中所述环烷基和烷基均如前所述的环烷基-烷基基团。优选的环烷基烷基包含低级烷基。非限制性实例包括环丙基甲基。连接母核部分的键通过所述烷基。所述“环烷基烷基”可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、

烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、-环烷基、环亚烷基和杂环基。

“杂芳烷基”指其中所述杂芳基和烷基均如前所述的杂芳基-烷基-基团。优选的杂芳烷基包括低级烷基。合适的杂芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基、2-(呋喃-3-基)乙基和喹啉-3-基甲基。连接母核部分的键通过所述烷基。所述“杂芳烷基”可任选在环上被一或多个相同或不同取代基替代环上可利用的氢而被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、-环烷基、环烯基和杂环基。

“杂芳基”指含有约 5-14 个环原子，优选约 5-10 个环原子的芳族单环或多环环系统，其中一或多个环原子是除了碳以外的元素，如单独为氮、氧或硫或其组合。优选的杂芳基包含约 5-6 个环原子。所述“杂芳基”可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基替代环上可利用的氢而被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、-环烷基、环烯基和杂环基。杂芳基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别存在至少一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂芳基的氮原子可任选被氧化成相应的 N-氧化物。合

适的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基等。

5 “杂环基”指含有约 3-10 个环原子，优选约 5-10 个环原子的非芳族饱和的单环或多环环系统，其中该环系统中的一或多个原子是除了碳以外的元素，如单独为氮、氧或硫或其组合。在该环系统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基包含约 5-6 个环原子。杂环基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别存在至少一个氮、氧或硫原子作为环原子。所述杂环基可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基替代环上可利用的氢而被适当取代，各取代基独立
10 选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、
15 烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、环烯基和杂环基。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环杂环基的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吡喃基、四氢噻吩基、吗啉基等。

20 “羟烷基”指其中所述烷基如前所述的 HO-烷基基团。优选的羟烷基包含低级烷基。合适的羟烷基的非限制性实例包括羟甲基和 2-羟乙基。

“哺乳动物”指人和其它哺乳动物。

“患者”包括人和其它动物。

25 术语“任选取代的”指任选被特定基团、基或部分取代。需指出的是，在本文正文、方案、实例、结构式以及表中任何带不饱和价的杂原子都被假设为具有一或多个氢原子，以使价饱和。

当任何变量(如芳基、杂环、 R^2 等)在任何组分或式 1 中出现一次

以上时，其在每次出现时的定义独立于其在任何其它情形下的定义。再者，仅当各取代基和/或各变量的组合能产生稳定化合物时，这些组合是允许的。

式 1 的化合物可以以外消旋混合物或对映异构体纯化合物给药。

5 本文所用术语“组合物”是指一种包括包含特定量的特定成分的产品，以及任何由特定量的特定成分的组合直接或间接得到的产品。

本发明还涵盖本发明化合物的溶剂化物。“溶剂化物”指本发明化合物与一或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及多种不同程度的离子化和共价结合，包括氢键。在某些实例中，溶剂化物
10 能够分离，例如当一或多个溶剂分子结合进入晶体固体的晶格中时。

“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子为 H_2O 的溶剂化物。

“有效量”或“治疗有效量”指描述本发明化合物能有效地治疗患有 MCH 介导的疾病或病症的哺乳动物(如人)，因而能产生所需
15 治疗效果的量。

本发明还涵盖本发明化合物的前药和溶剂化物。本文所用术语“前药”是指一个化合物为一个药物的前体，该化合物被应用于受试者后，经过由代谢或化学过程的化学转化后，获得式 1 的化合物
20 或该化合物的盐和/或溶剂化物。有关前药的讨论在 T. Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Volume 14 of the A. C. S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, 编著, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 中有描述，两者通过引用结合到本文中。

25 式 1 化合物形成的盐、溶剂化物和前药也包含在本发明的范围之内。除另有说明，应清楚本发明所提及的式 1 化合物包括其盐、溶剂化物和前药。

本文所用的术语“盐”指与无机和/或有机酸形成的酸式盐以及

与无机和/或有机碱形成的碱式盐。另外，当式 1 化合物既含有碱性部分(例如(但不限于)吡啶或咪唑)，又含有酸性部分(例如(但不限于)羧酸)时，可以形成两性离子(“内盐”)，其也包括在本发明所用的术语“盐”内。虽然也可用其它盐，但优选药学上可接受的(即无毒、生理学上可接受的)盐。式 1 化合物的盐例如可通过在如能使盐沉淀的介质中或在含水介质中，使式 1 化合物与一定量(如等当量)的酸或碱反应，接着冷冻干燥形成。

酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(例如本文提到的)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯基磺酸盐(tosylates))、十一烷酸盐等。另外，讨论了一般认为适合于由碱性药用化合物形成药学上有用的盐的酸，可见如 S. Berge 等, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19 ; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson 等, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 以及 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. 在其网址上)。这些公开的内容通过引用结合到本文中。

示例性的碱式盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐、锂盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、与有机碱(例如有机胺)形成的盐，所述有机碱例如苺星青霉素 G(benzathines)、二环己基胺、哈胺(hydrabamines)(与 N,N-双(脱氢枞酸基(dehydroabietyl)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺，以及与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)

形成的盐。含氮的碱性基团可被试剂季铵化, 所述试剂例如低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基盐(如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(如苄基和苯乙基的溴化物)等。

所有这些酸式盐和碱式盐都是本发明范围内的药学上可接受的盐, 并且认为所有这些酸式盐和碱式盐都等价于相应的本发明的化合物的游离形式。

式 1 化合物及其盐和溶剂化物可以其互变异构形式存在(例如, 作为酰胺或亚氨醚)。所有这些互变异构形式都作为本发明的组成部分。

本发明化合物(包括所述化合物的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等), 如由于不同取代基上的不对称碳原子而可存在的异构体, 包括对映体形式(甚至可在不存在不对称碳原子下存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式, 都包括在本发明的范围之内。本发明化合物的单一立体异构体可以以例如基本无其它异构体的形式存在, 或者可以为混合的, 例如以外消旋形式或与所有其它或者其它所选择的立体异构体混合的形式存在。根据 IUPAC1974 推荐命名法所定义, 本发明的手性中心可具有 S 或 R 构型。术语“盐”、“溶剂化物”等的使用同样适合于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋体的盐和溶剂化物。

式 1 化合物可用作治疗肥胖症的高选择性、高亲和性的黑色素聚集激素(MCH)受体拮抗剂。

本发明另一方面为一种治疗患有 MCH 诱导的疾病或病症的哺乳动物(如人)的方法, 该方法为给予所述哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

优选的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-100mg 的式 1 化合物。特

别优选的剂量为每日每 kg 体重约 0.01-30mg 的式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

5 本发明再一方面涉及治疗肥胖症的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗饮食紊乱和代谢紊乱(如食欲过盛和厌食症)的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

10 本发明另一方面涉及治疗高脂血症的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明又一方面涉及治疗蜂窝织炎和脂肪聚集的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

15 本发明又另一方面涉及治疗 II 型糖尿病的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

20 除本发明化合物对 MCH 亚型的“直接”作用外，还存在一些得益于体重降低的疾病和病症，如胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐性、II 型糖尿病、高血压、高血脂症、心血管疾病、胆结石、某些癌症和睡眠性窒息。

本发明还涉及药用组合物，该组合物包括至少一种式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学可接受的载体。

25 本发明还涉及治疗肥胖症的药用组合物，该组合物包含至少一种式 1 化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学可接受载体。

本发明又一方面，为式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的

盐或溶剂化物以及下列所述的其它化合物。

因此，本发明包括治疗肥胖症的方法，该方法包括给予哺乳动物(如女性或男性人类)：

5 a. 一定量的第一化合物，所述第一化合物为式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

b. 一定量的第二化合物，所述第二化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，如 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂或 NPY 拮抗剂和或任选的药用载体、溶媒或稀释剂，其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

10 本发明的另一方面为一种药盒，包含：

a. 第一单位剂型，其中包含一定量的式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体、溶媒或稀释剂；

15 b. 第二单位剂型，其中包含一定量的抗肥胖药和/或食欲抑制剂，如 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂或 NPY 拮抗剂和药用载体、溶媒或稀释剂；

c. 装所述第一和第二剂型的装置，其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

20 以上联合疗法、联合用药组合物以及联合药盒中优选的抗肥胖药和/或食欲抑制剂(单独或以其任何组合形式使用)是：

25 苯丙醇胺、麻黄素、伪麻黄素、芬特明、肠促胰酶肽-A(以下称为 CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经剂、5-羟色胺能药(如右芬氟拉明或芬氟拉明)、多巴胺激动剂(如溴隐亭)、黑素细胞刺激激素受体激动剂或模拟剂、黑素细胞刺激激素类似物、大麻素受体拮抗剂、黑色素聚集激素拮抗剂、OB 蛋白(以下称为“瘦蛋白”)、瘦蛋白类似物、瘦蛋白受体激动剂、甘丙肽拮抗剂或 GI 脂肪酶抑制剂或降低剂(如奥利司他)。其它食欲抑制剂包括铃蟾肽激动剂、脱氢表雄甾酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂和拮抗剂、

食欲肽受体拮抗剂、尿皮质醇结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂(如毒蜥外泌肽(Exendin))和睫状神经营养因子(如阿索开(Axokine))。

5 本发明另一方面为治疗糖尿病的方法，该方法包括给予哺乳动物(如女性或男性人类)：

a. 一定量的第一化合物，所述第一化合物为式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

10 b. 一定量的第二化合物，所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体(如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲，其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

15 本发明还涉及一种联合用药组合物，其包含治疗有效量的包含以下化合物的组合物：

第一化合物，所述第一化合物为式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

20 第二化合物，所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPA- γ 配体(如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲以及药学上可接受的载体、溶媒或稀释剂；

本发明的另一方面为一种药盒，其包含：

25 a. 第一单位剂型，其中包含一定量的式 1 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体、溶媒或稀释剂；

b. 第二单位剂型，其中包含一定量的醛糖还原酶抑制剂、糖原

磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体(如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲以及药学上可接受的载体、溶媒或稀释剂;

c. 装第一和第二剂型的装置, 其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。

所述药物制剂优选为单位剂量形式。在这种形式中, 可将制剂再分成含有适量活性组分的适宜体积的单位剂量, 如达到所需目的有效量。

根据具体的应用, 单位剂量制剂中活性化合物的量可以变化或可在约 1-100mg, 优选约 1-50mg, 更优选约 1-25mg 内调整。

所用的实际剂量可根据患者的需要以及所治疗疾病的严重程度而变化。具体情况下正确的剂量方案的确定在本领域的技术范围之内。为方便起见, 可将总日剂量分开, 按需要在一日内分次给予。

根据主治医生对诸因素如患者的年龄、疾病和体重以及所治疗症状的严重程度的考虑判断, 可调节本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给予剂量和频率。口服给药的典型推荐的日剂量方案的范围在约 1-300mg/日, 优选 1-50mg/日, 以 2-4 个分剂量给予。

为了从本发明所述的化合物制备药用组合物, 惰性的药学上可接受的载体可采用固体或液体形式。固体形式的制剂包括散剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可由约 5-95% 的活性成分组成。合适的固体载体是本领域熟知的, 如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可作为适于口服给药的固体剂型使用。各种组合物的药学上可接受的载体和制备方法的实例可参见 A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版(1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。可提及的实例有

例如供肠胃外注射的水溶液或水-丙二醇溶液，或者为口服溶液剂、混悬剂和乳剂添加甜味剂和遮光剂。液体形式的制剂也可包括鼻内给药的溶液剂。

5 适于吸入给药的气雾剂可包括可与药学上可接受的载体混合(如惰性压缩气体，如氮气)的溶液或粉末形式的固体。

还包括在临给药前配制成供口服或肠胃外给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这些液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

10 本发明化合物还可经皮传递。该经皮给药的组合物可采用霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，并为此目的，可将其包含在本领域常规的基质或储库类型的经皮贴剂中。

本发明化合物还可通过皮下传递。

所述化合物优选通过口服给药。

15 如以下反应方案、以下制备和实施例中所示，通过本领域技术人员已知的方法，采用液相或固相合成法，可制备式 1 化合物。

合成

在此公开的本发明通过下列制备和实施例说明，但这些制备和实施例不应解释为对所附权利要求书定义的本发明范围的限制。其它的机理途径和类似的结构对本领域技术人员来说是显而易见的。

20 在所给出的 NMR 数据中，¹H 光谱在 Varian VXR-200 (200 MHz, 1 H), Varian Gemini-300 (300 MHz) 或 SL-400 (400 MHz) 上获得，从 Me₄Si 以低的磁场起以 ppm 记录，括号内表示质子数、多重峰数以及单位为赫兹的偶合常数。在给出的 LC/MS 数据中，采用 Applied Biosystems API-100 质谱仪和 Shimadzu SCL-10A LC 柱进行分析，柱：
25 Altech platinum C₁₈, 3 micron, 33mm x 7mm ID; 梯度流: 0 min-10% CH₃CN, 5 min-95% CH₃CN, 7 min- 95% CH₃CN, 7.5 min-10% CH₃CN, 9 min-停止。给出用电喷雾离子化观测到的母离子。

下列缩写贯穿于下述实验过程中：

BBr_3 指三溴硼烷;

$\text{BrCH}_2\text{CONHAr}$ 指 3,5-二氯苯基溴乙酰胺;

CH_3CN 指乙腈;

ES MS 指电喷雾质谱;

5 K_2CO_3 指碳酸钾

MeOH 指甲醇

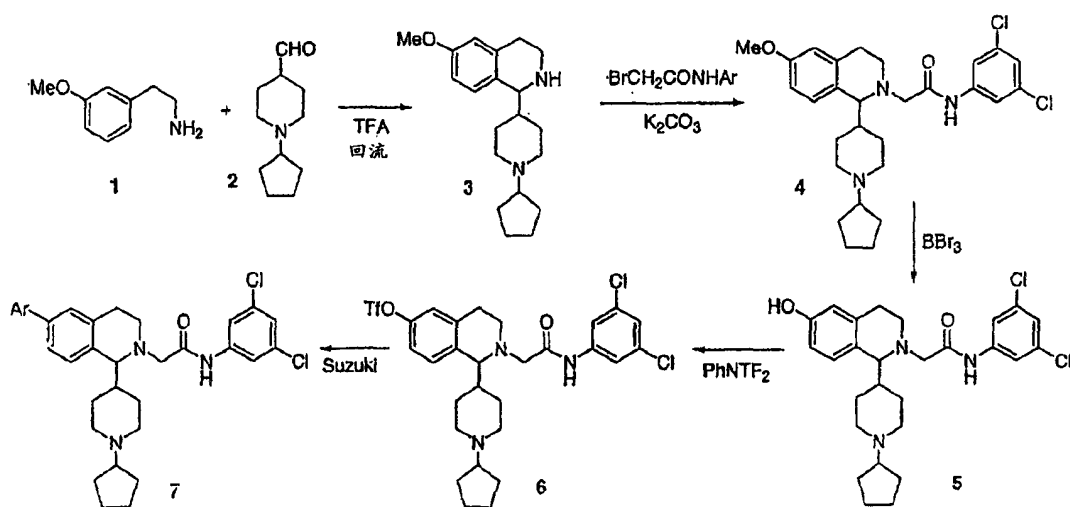
PhNTF_2 指 N-苯基三氟甲基磺酰亚胺

SiO_2 指二氧化硅;

TFA 指三氟乙酸;

10 其它本发明范围内的机理途径和类似的结构对本领域技术人员来说是显而易见的。

方案 1



15

实验程序:

化合物 3: 向 3-甲氧基苯乙胺(0.9 g, 5.5 mmol)和 N-环戊基哌啶
 甲醛(1.0 g, 5.5 mol, 1 当量)混合物中, 于 0°C 加入三氟乙酸(5 mL),
 所得混合物在室温搅拌 1 小时, 将内容物升温到 100°C 加热 4 小时。
 20 将反应混合物倾入碎冰中并用二氯甲烷(2X200 mL)萃取。合并的有
 机相用碳酸氢钠溶液洗涤后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 通过硅

胶柱色谱, 以 5%的甲醇/二氯甲烷为洗脱剂洗脱, 分离得到 0.65 克产物(3)的油状物。ES MS: 计算值 $C_{20}H_{31}N_2O^+ = 315.47$; 实测值=315.1(M+1)⁺。

5 **化合物 4:** 将化合物 3(0.65 g, 2.0 mmol)溶于 10 ml 乙腈中, 并用 0.65 g(1.15 当量)的 2-溴-N-(3,5-二氯苯基)-乙酰胺和 1.0 g(3.6 当量)的 K_2CO_3 处理。将该反应物置于密封试管中于 60°C 加热 3 小时。真空除去溶剂, 通过二氧化硅柱, 以 5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂洗脱, 分离得到 0.7g 化合物 4 的油状物。ES MS: 计算值 $C_{28}H_{37}Cl_2N_3O_2^+ = 516.5$; 实测值=516.1(M+1)⁺。

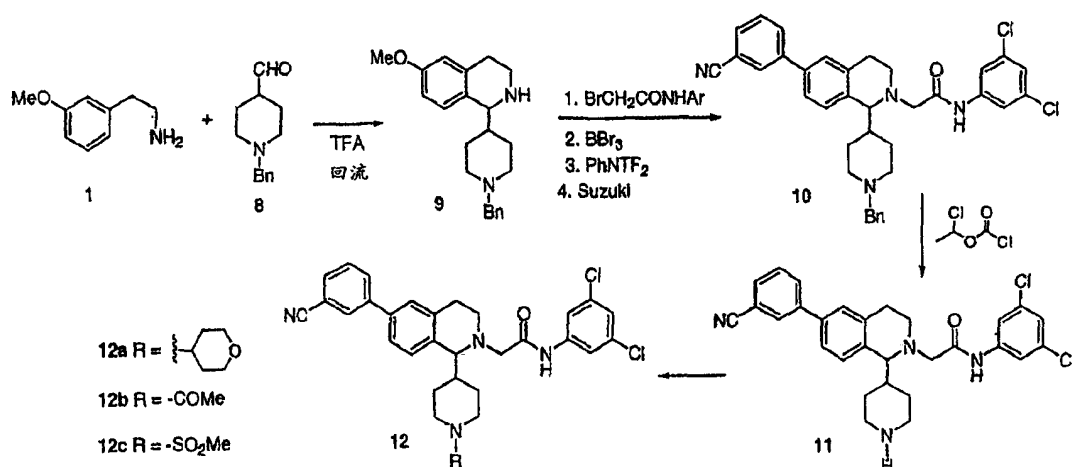
10 **化合物 5:** 在-78°C 向含有化合物 4(0.642 g, 1.24 mmol)的 50ml 二氯甲烷溶液中加入 0.35 mL BBr_3 (3.0 当量), 将反应物于该温度下搅拌 30 分钟。将反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。于室温下加入另外的 0.12 mL BBr_3 并继续搅拌 3 小时。将反应混合物冷却到-78°C 并用 20ml 甲醇猝灭并温热至室温。将混合物加热回流 30 分钟。真
15 空除去溶剂, 通过二氧化硅色谱, 以 10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂洗脱, 分离得到化合物 5(0.4g)的浅褐色固体。ES MS: 计算值 $C_{27}H_{34}Cl_2N_3O_2^+ = 502.48$; 实测值= 502.1(M+1)⁺

20 **化合物 6:** 将苯酚(0.4 g, 0.79 mmol)溶于 100ml 的二氯甲烷中, 加入 5ml 三乙胺得到澄清溶液。将该溶液冷却到-78°C 后, 用 N-苯基三氟甲基磺酰亚胺(2.0 g, 5.5 mmol)处理, 并搅拌 1 小时。将该反应混合物升至室温并搅拌 4 小时。向反应混合物中加入 100ml 水。混合物用乙酸乙酯萃取, 并且依次用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥后真空除去溶剂。所得的三氟甲磺酸盐通过短二氧化硅柱分离, 以 80%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱。ES MS: 计
25 算值 $C_{28}H_{33}Cl_2F_3N_3O_4S^+ = 634.54$; 实测值= 634.1(M+1)⁺。

化合物 7: 将三氟甲磺酸盐 6(0.1 g, 0.157 mmol)溶于 20ml 甲苯/甲醇(1 : 1)中, 用 3-氟基苯基硼酸(0.05 g, 0.34 mol, 2 当量)和碳酸钠溶液(2M 水溶液, 1 mL)处理。反应混合物用氮气脱气 2 分钟, 并且用

四三苯基磷合靶(0.05 g, 12 mol%)处理。将反应物在 90°C 加热 4 小时。固体颗粒通过一个小的硅藻土垫(celite)过滤出, 并用乙酸乙酯洗涤。真空除去溶剂, 通过二氧化硅色谱, 以 5% 甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂洗脱, 分离得到产物 7(0.04g)。ES MS: 计算值 $C_{34}H_{37}Cl_2N_4O^+ = 587.58$; 实测值 = 587.1(M+1)⁺

化合物 11 用类似化学转化合成。用氯甲酸氯乙酯反应除去苯甲基。



化合物 11: 将氯甲酸氯乙酯(0.39 mL, 3 当量)于 0°C 加入到含化合物 10(0.73 g, 1.2 mmol)的二氯甲烷溶液(15ml)中, 并将混合物加热回流 1.5 小时。真空除去溶剂, 所得残余物复溶于甲醇(20 mL)中并加热回流 1 小时。真空除去溶剂, 通过二氧化硅色谱, 以 4-5% 甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂洗脱, 分离得到产物 11(0.047g)。ES MS: 计算值 $C_{29}H_{29}Cl_2N_4O^+ = 519.46$; 实测值 = 519.1(M+1)⁺

还原烷基化、磺酰化以及酰化的通用程序:

1. 还原烷基化

将仲胺 11(0.010 g, 0.019 mmol)溶解于二氯甲烷(无水, 1ml)中, 用三乙酰氧基硼氢化钠(0.057 mmol, 3 当量)和乙醛/丙酮(0.19mol, 10 当量)处理, 室温搅拌过夜。反应混合物用 Amberlyst-15 离子交换树脂(Aldrich, 0.01 g, 20 当量)处理 2 小时。树脂用二氯甲烷、四氢呋喃

和甲醇洗涤3次。然后将树脂用氨水/甲醇溶液(2N, 2ml)处理15分钟(2次)。过滤除去树脂。真空除去所有溶剂得到所需产物。

2. 磺酰化、酰化

5 将仲胺 **11**(0.010g, 0.019mmol)溶于二氯甲烷(无水, 1 ml)中, 用树脂键合(resin-bound)的 DIEA(Argonaut, 0.006g, 10 当量)和乙酰氯/磺酰氯(0.19mmol, 10 当量)处理, 室温搅拌过夜。反应混合物用树脂键合的异氰酸酯(Argonaut, 0.002g, 12 当量)处理2小时。过滤除去树脂。真空除去所有溶剂, 得到所需产物。

10 **化合物 12a:** 将化合物 **11**(0.010 g, 0.019 mmol)溶于二氯甲烷中(无水, 1 ml), 用三乙酰氧基硼氢化钠(0.057 mmol, 3 当量)和四氢吡喃-4-酮(0.19mmol, 10 当量)处理, 于室温搅拌过夜。反应混合物用 Amberlyst-15 离子交换树脂(Aldrich, 0.01 g, 20 当量)处理2小时。分别用二氯甲烷、四氢吡喃和甲醇洗涤树脂3次。然后再用氨水/甲醇(2N, 2ml)处理树脂15分钟(2次)。过滤除去树脂。真空除去所有溶剂, 得到 0.0085g 产物 12a。ES MS: 计算值 $C_{34}H_{37}Cl_2N_4O_2^+ = 603.58$; 实测值 = 603.1(M+1)⁺。

20 **化合物 12 b:** 将化合物 **11**(0.010g, 0.019mmol)溶于二氯甲烷中(无水, 1 ml), 用树脂键合的 DIEA(Argonaut, 0.006g, 10 当量)和乙酰氯(0.19mol, 10 当量)处理, 室温搅拌过夜。反应混合物用树脂键合的异氰酸酯(Argonaut, 0.002g, 12 当量)处理2小时。过滤除去树脂。真空除去所有溶剂, 得到 0.0122g 产物(12b)。ES MS: 计算值 $C_{31}H_{31}Cl_2N_4O_2^+ = 561.5$; 实测值 = 561.1(M+1)⁺。

25 **化合物 12c:** 将化合物 **11**(0.010g, 0.019mmol)溶于二氯甲烷中(无水, 1 ml), 用树脂键合的 DIEA(Argonaut, 0.006g, 10 当量)以及甲基磺酰氯(0.19mmol, 10 当量)处理, 室温搅拌过夜。反应混合物用树脂键合的异氰酸酯(Argonaut, 0.002g, 12 当量)处理2小时。过滤除去树脂。真空除去所有溶剂, 得到 0.0069g 产物 12c。ES MS: 计算值

$C_{30}H_{31}Cl_2N_4O_3S^+ = 597.56$; 实测值 = $597.1(M+1)^+$ 。

MCH 受体结合试验:

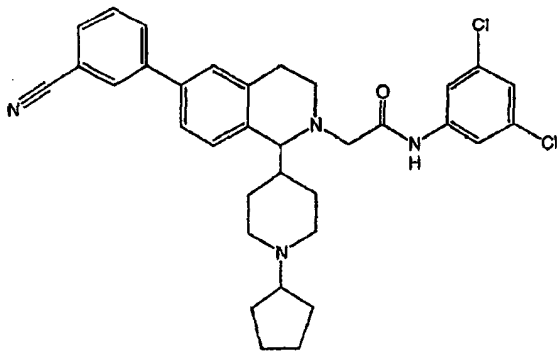
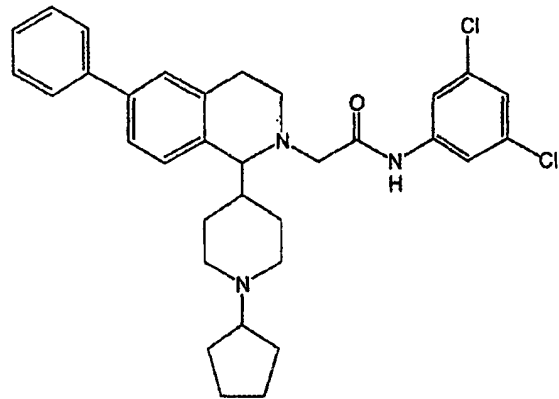
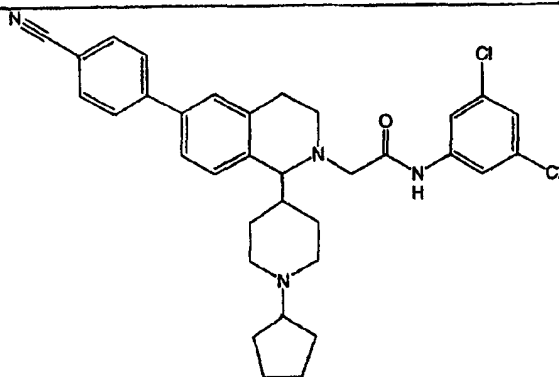
5 通过将细胞用 5mM 的 HEPES 在 4℃ 裂解 15 分钟, 制备表达 MCH 受体的 CHO 细胞的细胞膜。离心细胞裂解物(12.5000 x g, 15 min), 并将沉淀重悬于 5 mM HEPES 中。对于每个 96 孔板(Microlite, Dynex Technologies), 将 1mg 的细胞膜用 10mg 小麦胚芽凝集素 SPA 珠(Amersham)在 4℃ 于体积为 10ml 的结合缓冲液(25 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 10 mM NaCl, 5 mM $MnCl_2$, 0.1% BSA)中孵育 5 分钟。离心分离(1500 x g, 3.5 min)膜/珠混合物, 吸取上清, 将沉淀重悬于 10ml 的结合缓冲液中。重复离心、吸取和重悬步骤。膜/珠混合物(100μl)随后加入到含 50μl 的 500pM [^{125}I]-MCH(NEN)以及 50ml 合适浓度的化合物的 96 孔板中(4X 所需最终浓度)。非特异性的结合是通过在结合反应中包含 1μM 的 MCH 决定。该结合反应在室温孵育 2 小时。

10 用 TOPCOUNT 微量板闪烁计数器(Packard)分析这些板。分析数据, 并用 GraphPad Prim 来确定式 1 化合物的 K_i 值。

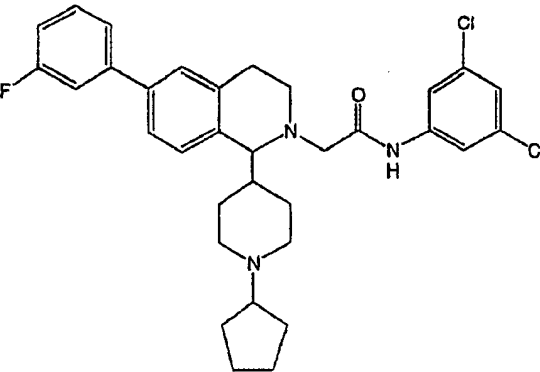
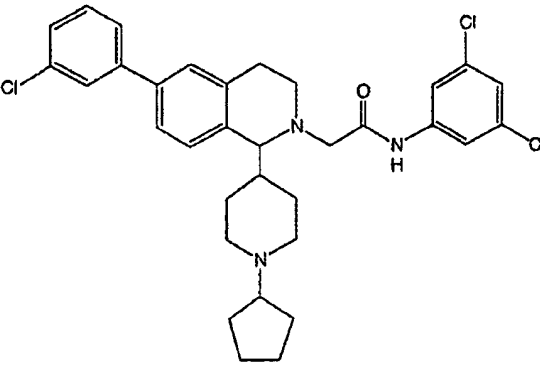
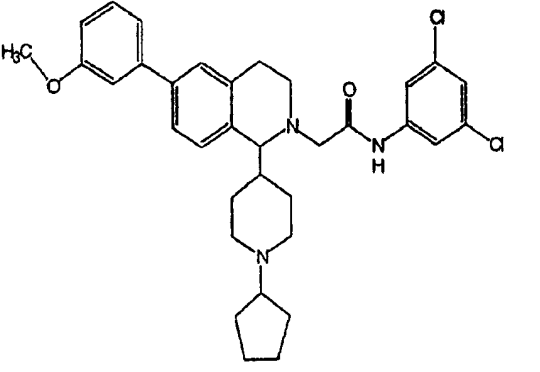
15

根据上述方法, 制备具有表 1 所示结构的式 1 化合物。

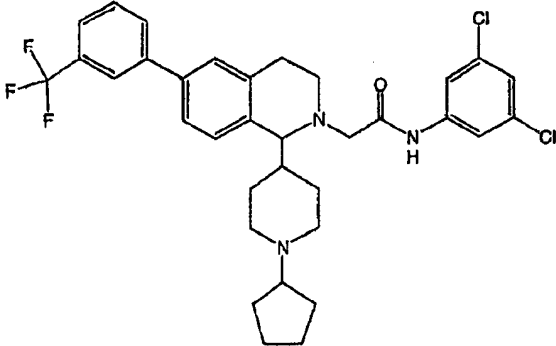
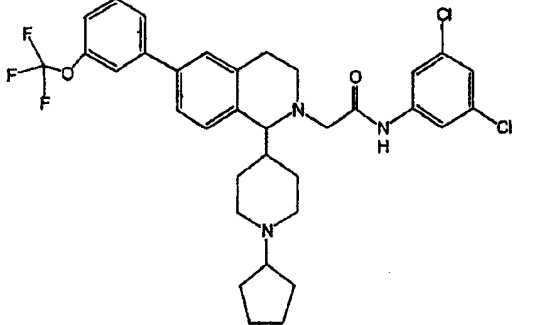
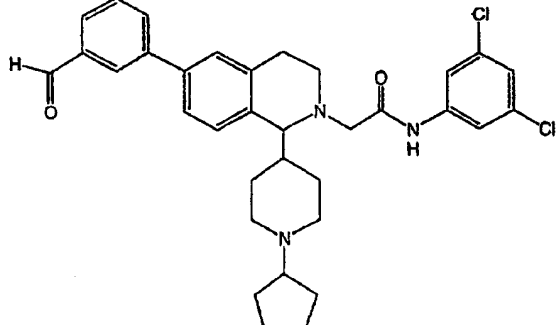
表 1-实施例 1-45

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
1		$C_{34}H_{36}Cl_2N_4O$	587.598	587.1
2		$C_{33}H_{37}Cl_2N_3O$	562.588	562.1
3		$C_{34}H_{37}Cl_2N_4O$	587.598	587.1

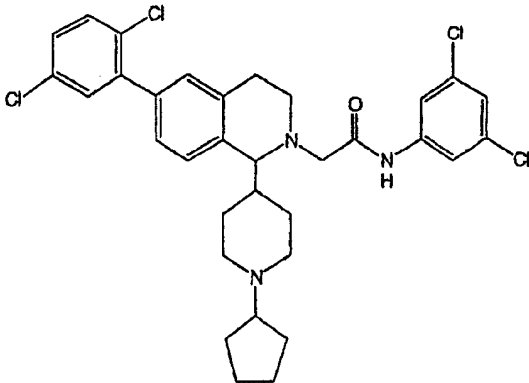
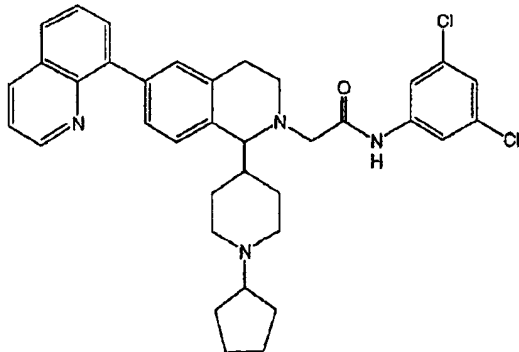
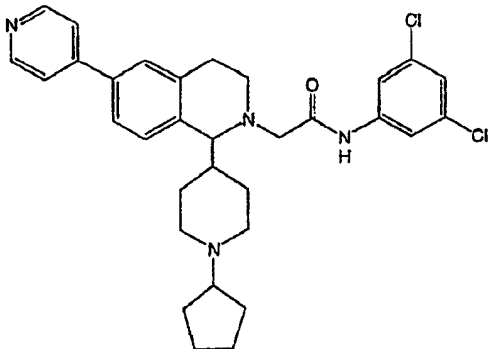
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
4		$C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O$	580.579	580.1
5		$C_{33}H_{35}Cl_3N_3O$	597.033	597.1
6		$C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_2$	592.615	592.1

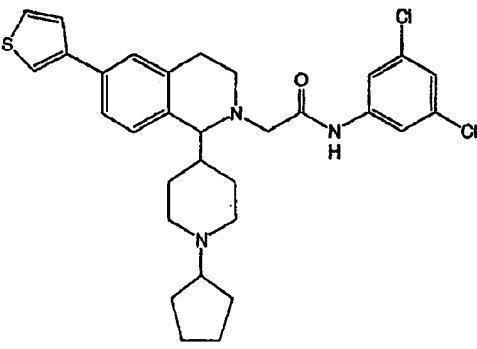
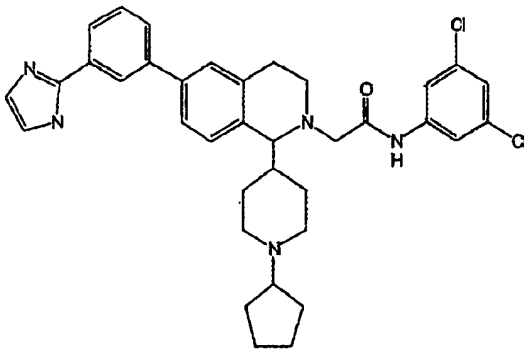
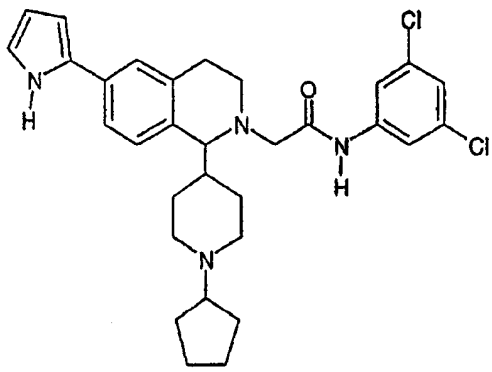
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
7		$C_{34}H_{35}Cl_2F_3N_3O$	630.587	630.1
8		$C_{34}H_{36}Cl_2F_3N_3O_2$	646.586	646.1
9		$C_{34}H_{37}Cl_2N_3O_2$	590.599	590.1

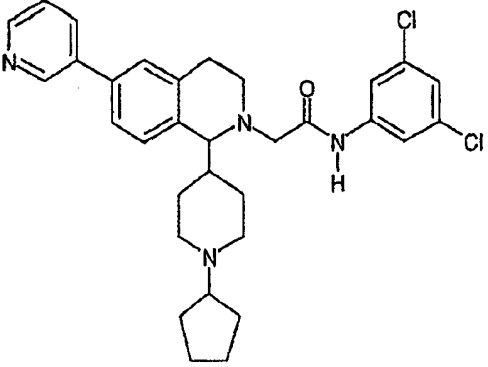
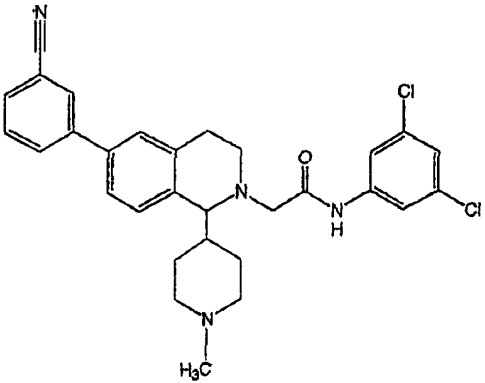
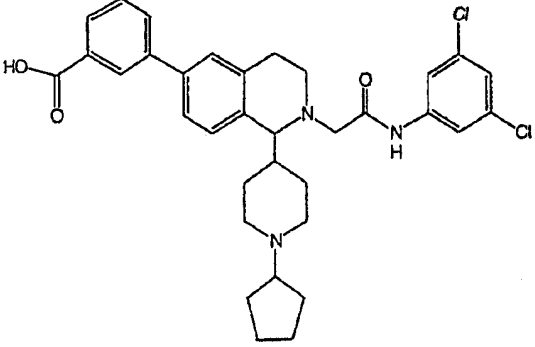
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
10		$C_{33}H_{35}Cl_4N_3O$	631.478	631.1
11		$C_{36}H_{38}Cl_2N_4O$	613.636	613.1
12		$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O$	563.576	563.1

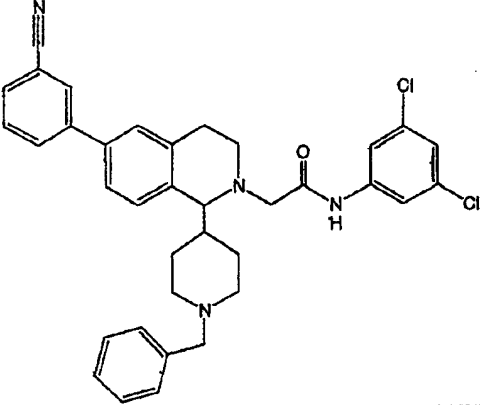
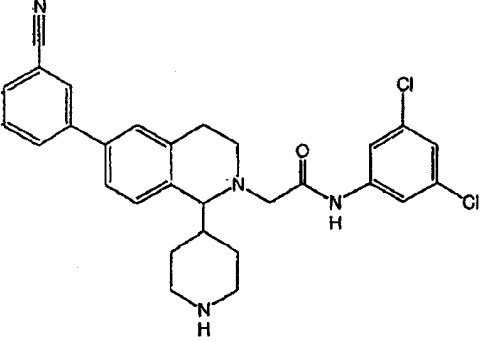
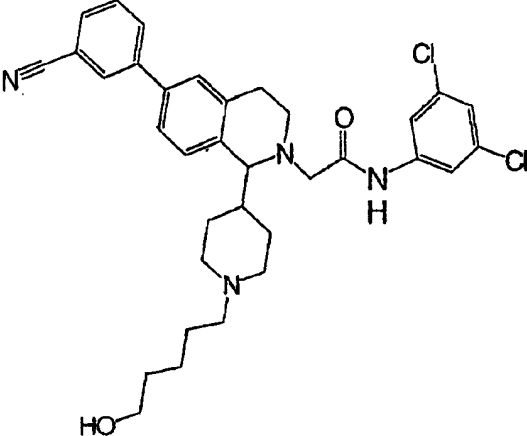
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
13		$C_{31}H_{35}Cl_2N_3OS$	568.614	568.1
14		$C_{36}H_{39}Cl_2N_5O$	628.651	628.1
15		$C_{31}H_{36}Cl_2N_4O$	551.565	551.1

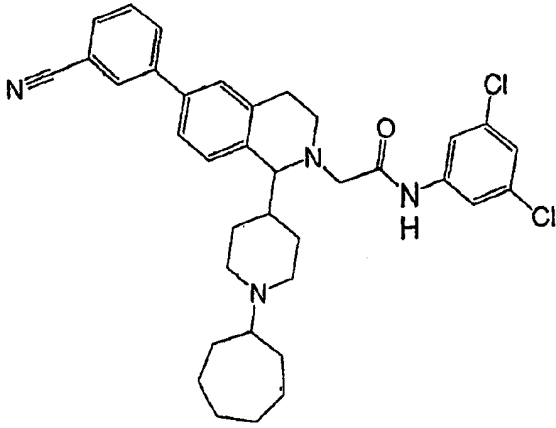
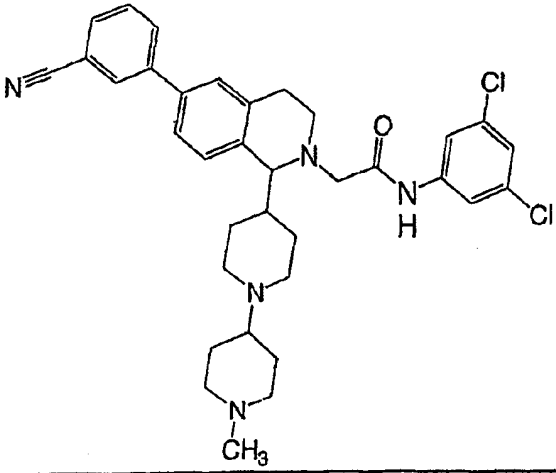
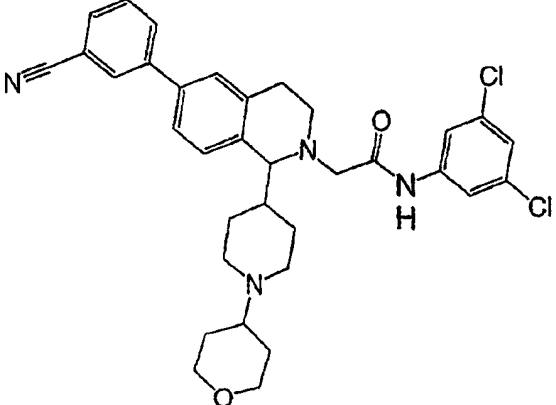
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
16		$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O$	563.576	563.1
17		$C_{30}H_{30}Cl_2N_4O$	533.506	533.1
18		$C_{34}H_{37}Cl_2N_3O_3$	606.598	606.1

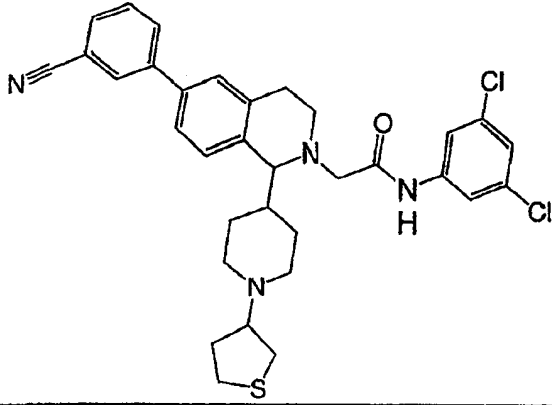
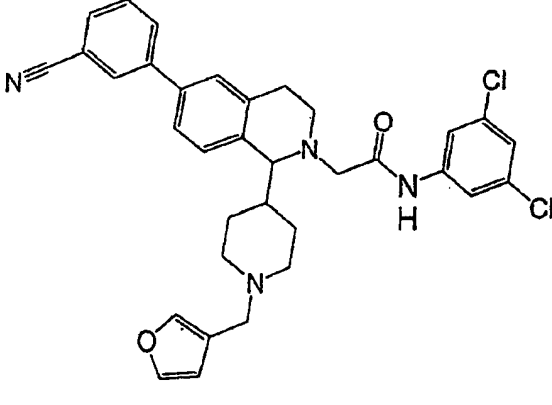
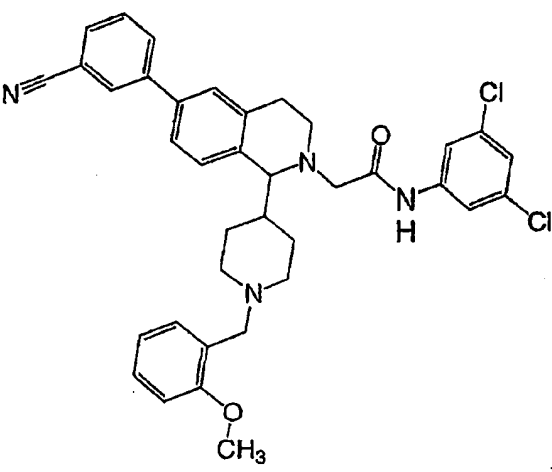
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
19		$C_{36}H_{34}Cl_2N_4O$	609.605	609.1
20		$C_{29}H_{26}Cl_2N_4O$	519.479	519.1
21		$C_{34}H_{38}Cl_2N_4O_2$	605.614	605.1

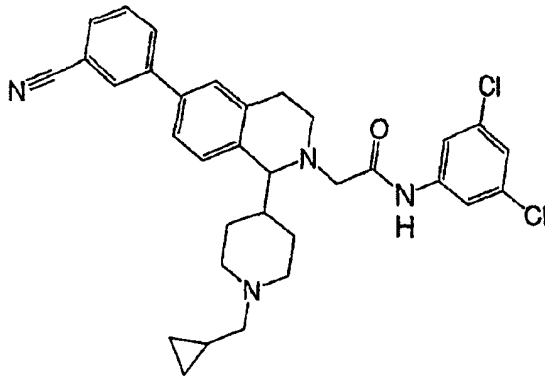
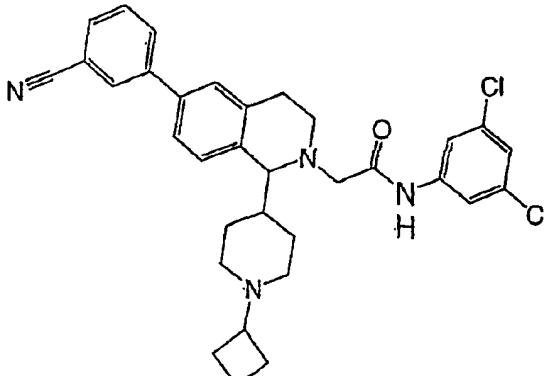
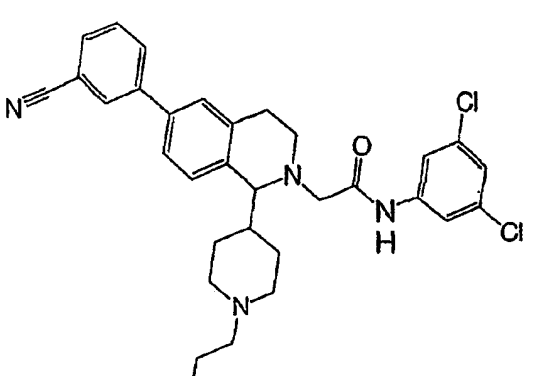
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
22		$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O$	615.652	615.1
23		$C_{35}H_{39}Cl_2N_5O$	616.64	616.1
24		$C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$	603.589	603.1

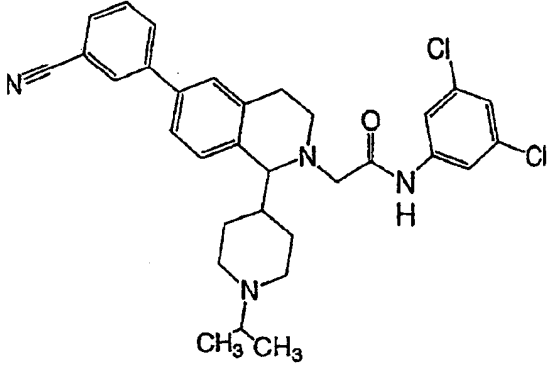
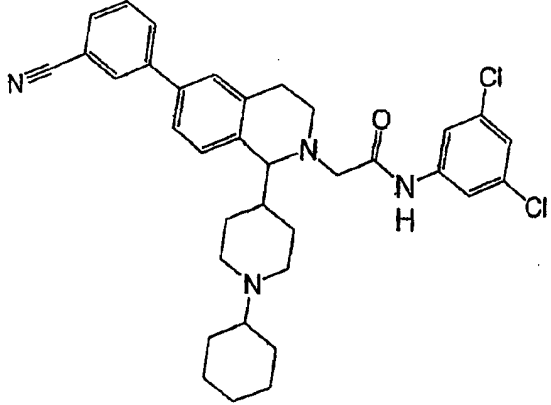
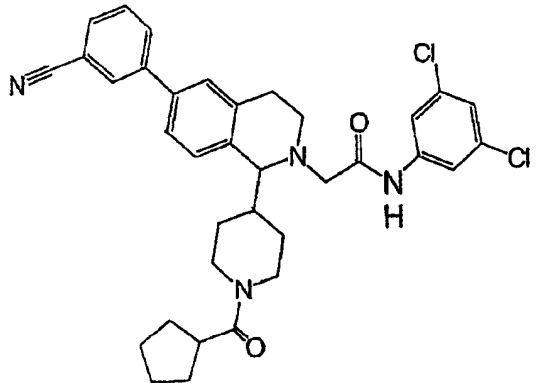
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
25		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4OS$	605.635	605.1
26		$C_{34}H_{32}Cl_2N_4O_2$	599.566	599.1
27		$C_{37}H_{36}Cl_2N_4O_2$	639.631	639.2

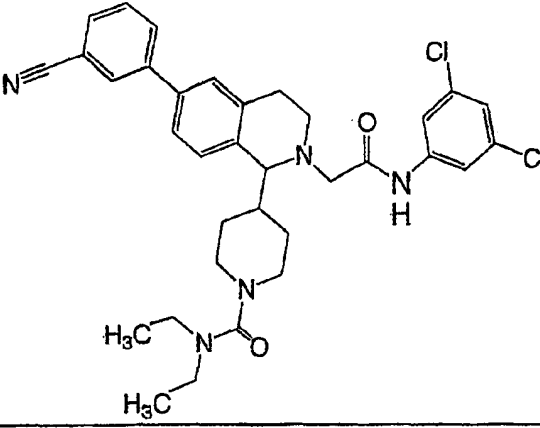
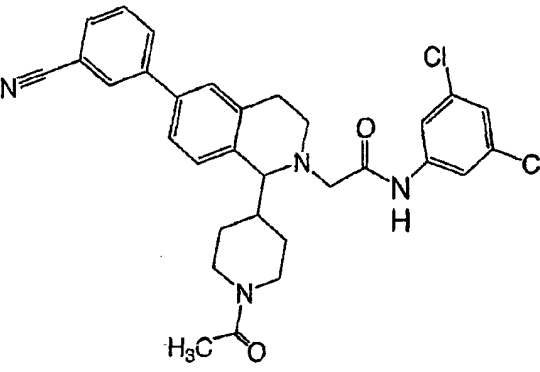
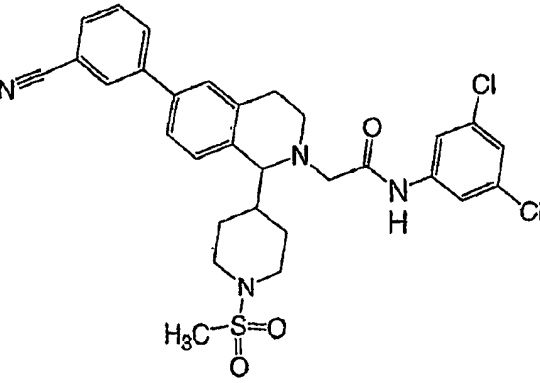
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
28		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4O$	573.571	573.1
29		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4O$	573.571	573.1
30		$C_{38}H_{38}Cl_2N_4O$	637.659	637.2

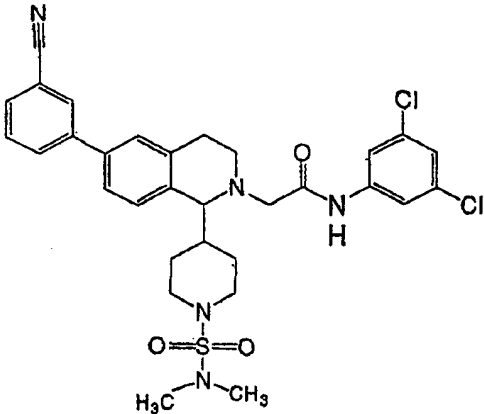
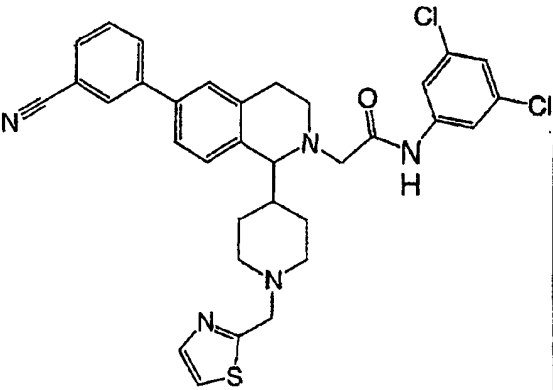
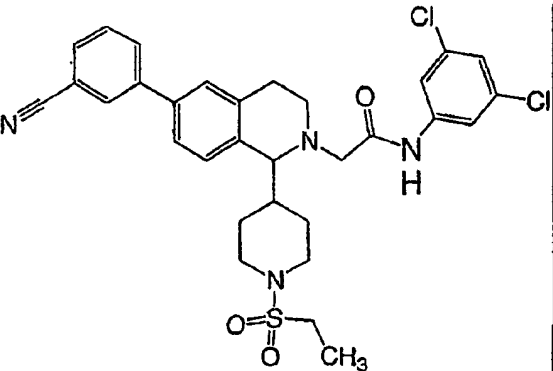
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
31		$C_{32}H_{34}Cl_2N_4O$	561.56	561.1
32		$C_{35}H_{36}Cl_2N_4O$	601.625	601.1
33		$C_{35}H_{36}Cl_2N_4O_2$	615.609	615.1

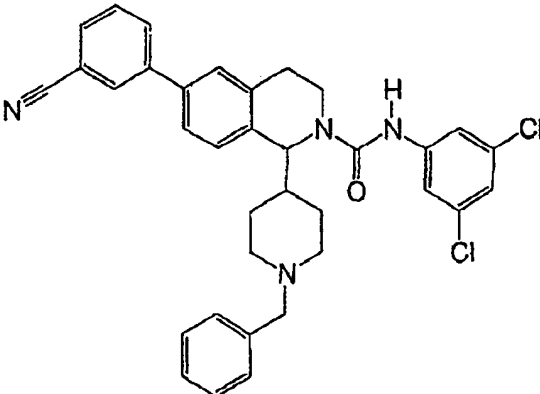
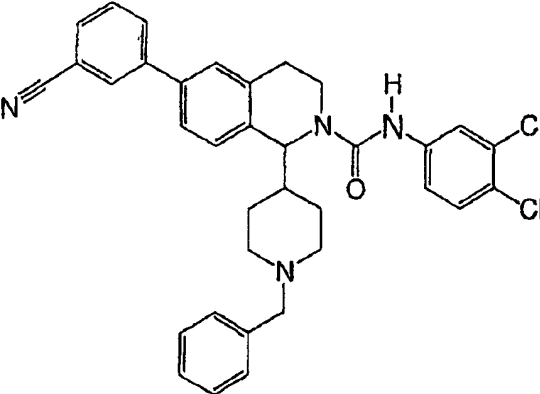
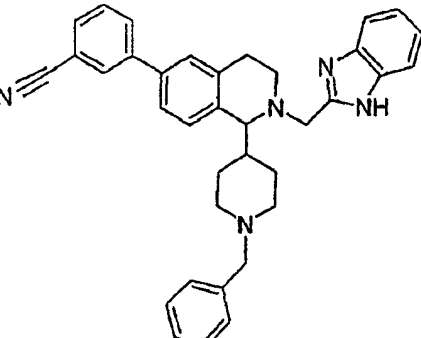
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
34		$C_{34}H_{37}Cl_2N_5O_2$	618.612	618.1
35		$C_{31}H_{30}Cl_2N_4O$	561.516	561.1
36		$C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_3S$	597.569	597.1

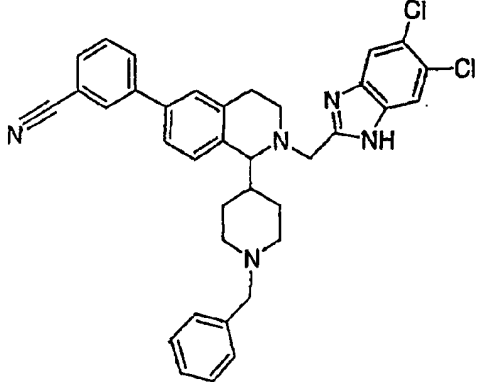
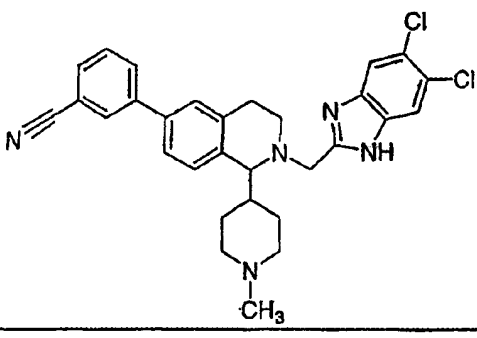
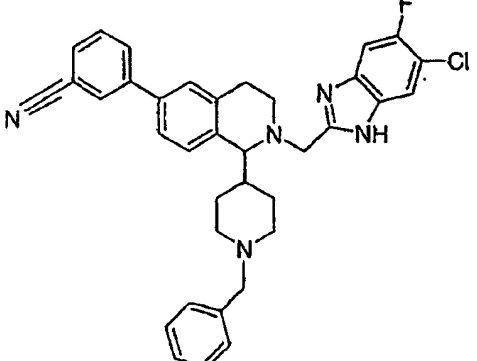
实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
37		$C_{31}H_{33}Cl_2N_5O_3S$	626.61	626.1
38		$C_{33}H_{31}Cl_2N_5OS$	616.618	616.1
39		$C_{31}H_{32}Cl_2N_4O_3S$	611.596	611.1

实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
40		$C_{35}H_{32}Cl_2N_4O$	595.578	595.1
41		$C_{35}H_{32}Cl_2N_4O$	595.578	595.1
42		$C_{36}H_{35}N_5$	537.70	538.1

实施例 1-45(继续)

EX	分子结构	分子式	分子量	Obsd m/z
43		$C_{36}H_{33}Cl_2N_5$	606.59	606.1
44		$C_{30}H_{29}Cl_2N_5$	530.49	530.1
45		$C_{36}H_{33}ClFN_5$	590.13	590.3

式 1 的化合物显示出 MCH 受体拮抗剂活性, 该受体一般与治疗诸如肥胖症和多食症、糖尿病以及饮食紊乱的疾病的药学活性相关。

5 如上所述检测实施例 1-45(结构如表 1 所示)的化合物的 MCH 受体拮抗剂活性。特别优选的化合物的解离常数如表 2 所示。其它化合物的结果如表 3 所示, 在表 3 中, K_i 值为 1-100nM 的化合物被定为“A”, K_i 值大于 100nM 而小于 500nM 的化合物被定为“B”,

Ki 值大于 500nM 的化合物被定为 “C”。

表 2-MCH 受体活性

(优选化合物)

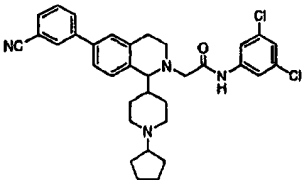
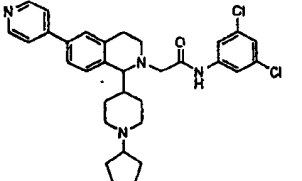
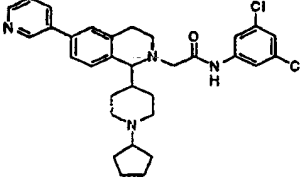
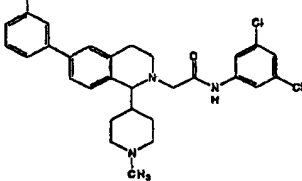
实施例	分子结构	平均 Ki MCH
1		11.2
12		24
16		23
17		22

表 2-MCH 受体活性(继续)

(优选化合物)

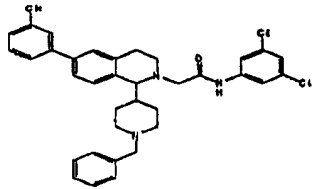
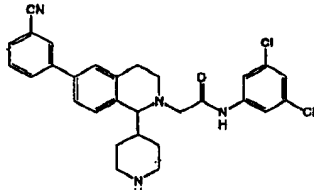
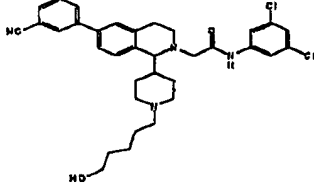
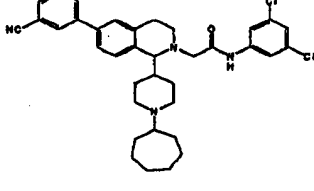
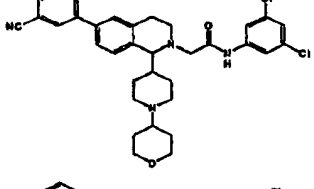
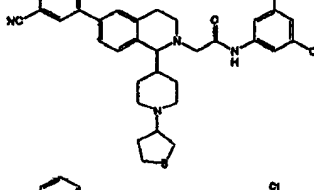
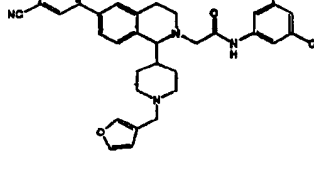
实施例	分子结构	平均 Ki MCH
19		23
20		26
21		6.8
22		10
24		6.4
25		7
26		14

表 3-MCH 受体拮抗剂活性

实施例的 化合物	平均 MCH Ki
2	B
3	B
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	C
13	B
14	A
15	B
18	C
19	A
23	A
30	A
31	A
33	C
34	B
35	C
36	C
37	B
38	B
39	C
40	C
41	C
42	B
43	A
44	B
45	A