

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

A61K 31/4468

A61P 3/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03820627.7

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678608A

[22] 申请日 2003.6.30 [21] 申请号 03820627.7

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 2 [33] US [31] 60/393,327

[86] 国际申请 PCT/US2003/020489 2003.6.30

[87] 国际公布 WO2004/005262 英 2004.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.28

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·W·斯坦福德 Y·吴

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

权利要求书 5 页 说明书 31 页

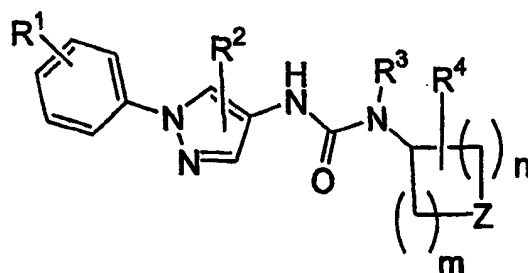
[54] 发明名称 新的神经肽 YY5 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明公开了新的为 NPY Y5 受体拮抗剂的化合物和制备这些化合物的方法。在另一实施方案中,本发明公开了包含这样的 NPY Y5 受体拮抗剂的药用组合物以及用这些药用组合物治疗肥胖症、代谢紊乱、饮食障碍如高血脂和糖尿病的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种由下面的结构式所代表的化合物



I

5 或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

m 为 1 到 3 的整数;

n 为 1 到 3 的整数;

m 和 n 的值可以相同或不同;

- 10 R^1 是 0 到 5 个可以相同或不同的取代基, 各自独立为 -OH、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、-CN、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶ 其中两个 R⁵ 部分可以相同或不同、-NC(O)OR⁷、-C(O)OR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、芳基或杂芳基;

- 15 R^2 是 0 到 2 个可以相同或不同的取代基, 各自独立为 -OH、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、-CN、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶ 其中两个 R⁵ 部分可以相同或不同、-NC(O)OR⁷、-C(O)OR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、芳基或杂芳基;

 R^3 是氢或烷基;

- 20 R^4 是 0 到 6 个可以相同或不同的取代基, 各自独立为烷基、烷氧基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤代烷基或 -OH;

R^5 和 R^6 可以相同或不同, 各自独立为氢、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤代烷基或环烷基;

R^7 是烷基或环烷基;

Z 是 NR^8 或 CR^3R^9 ;

R^8 是氢、烷基、环烷基、由环烷基取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$

5 或 $-C(O)OR^{10}$;

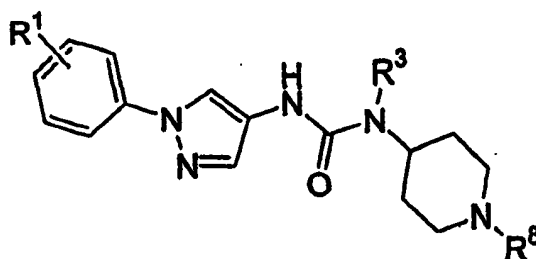
R^9 是氢、烷基、 $-OH$ 、烷氧基、 $-NR^5R^{11}$ 、芳基或杂芳基; 或 R^3 和 R^9 可连接在一起并与它们相连的碳原子形成 3 到 7 元环;

R^{10} 是烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

和

10 R^{11} 是氢、烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

2. 具有式 II 的权利要求 1 的化合物:



式 II

或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

15 R^1 是 2 个可以相同或不同的卤素取代基;

R^3 是烷基;

和

R^8 是 $-SO_2R^{10}$ 或 $-C(O)R^{11}$ 。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为卤素。

20 4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是两个取代基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中每个 R^1 均为氟。

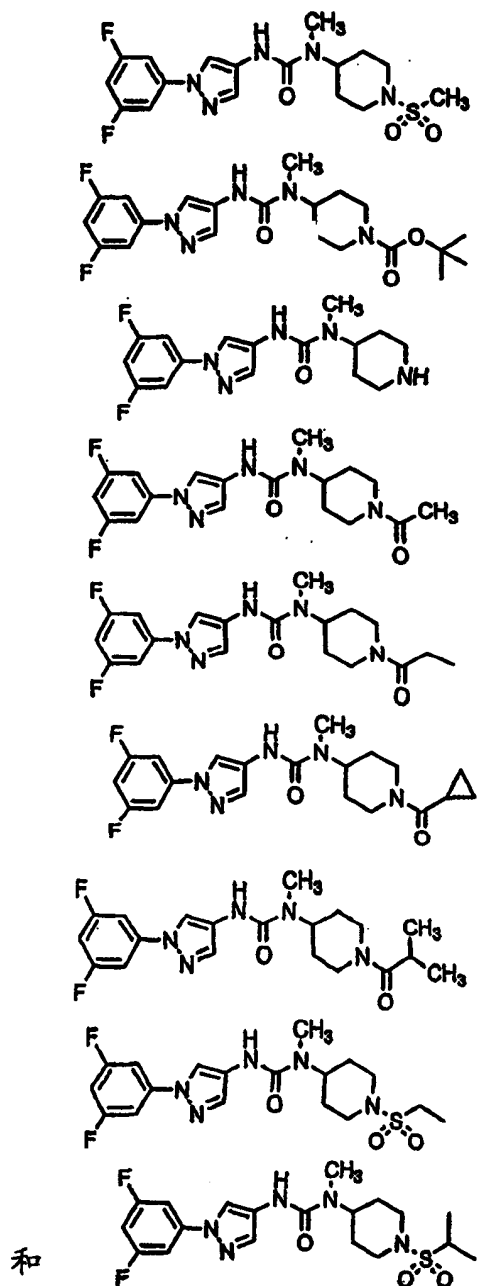
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是两个取代基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中每个 R^2 均为氢。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是烷基。

25 9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^3 是甲基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 是 2 和 n 是 2。
11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 是氢。
12. 权利要求 11 的化合物, 其中 Z 是 ZR^8 。
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 是 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、
 5 氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。
14. 权利要求 1 的化合物, 它选自:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

15. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

16. 一种治疗代谢紊乱、饮食障碍或糖尿病的方法，它包括给予
5 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 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

17. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的至少一种权利要求 14 的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

18. 一种治疗代谢紊乱、饮食障碍或糖尿病的方法，它包括给予
10 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 14 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。

19. 权利要求 16 的方法，其中所述饮食障碍是过食症。

20. 权利要求 16 的方法，其中所述代谢紊乱是肥胖症。

21. 一种治疗与肥胖相关的疾病的方法，它包括给予需要这种治
15 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合物。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述的与肥胖相关的疾病是 II 型糖尿病、胰岛素抗性、高血脂症和高血压。

23. 一种药用组合物，它包含治疗有效量的：

20 第一化合物，所述第一化合物为权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物；

第二化合物，所述第二化合物为选自以下的抗-肥胖药和/或食欲抑制剂： β_3 激动剂、拟甲状腺素药、食欲抑制剂和不同于第一化合物的 NPY 拮抗剂；和

25 药学上可接受的载体。

24. 一种治疗饮食紊乱的方法，它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合物;

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、拟甲状腺素药、食欲抑制剂和不同于第一类化合物的 NPY 拮抗剂;

5 其中, 一定量的第一化合物和第二化合物产生治疗作用。

25. 一种药用组合物, 它包括治疗有效量的:

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合物;

10 第二化合物, 所述第二化合物选自醛糖还原酶抑制剂、肝糖磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂、二肽蛋白酶抑制剂、胰岛素、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮、GW-1929、磺酰脲、glipazide、格列本脲和氯磺丙脲; 和

药学上可接受的载体。

15 26. 一种制备药用组合物的方法, 所述药用组合物包含至少一种权利要求 14 的化合物与至少一种药学上可接受的载体的组合。

新的神经肽 Y Y5 受体拮抗剂

5

相关专利的交叉参考

本申请要求 2002 年 7 月 2 日递交的美国临时申请 60/393,327 的权益。

发明领域

10

本发明涉及用于治疗代谢和饮食紊乱的神经肽 Y Y5 受体拮抗剂、包含它们的药用组合物以及将它们用于治疗的方法

发明背景

15

神经肽 Y (NPY)是一种含 36 个氨基酸的神经肽,它广泛分布于中枢和外周神经系统。NPY 是胰腺多肽家族中的一员,该家族也包括肽 YY 和胰腺多肽 (Wahlestedt, C., 和 Reis, D., Ann. Rev. Toxicol., 32,309, 1993)。NPY 是通过激活至少六个受体亚型(命名为 Y1、Y2、Y3、Y4、Y5 和 Y6)来产生其生理效应的 (Gehlert, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 218, 7,1998; Michel, M. et al., Pharmacol. Rev., 50,143, 1998)。对动物中枢给予 NPY 可显著增加动物的食物摄取量并减少体能的消耗 (Stanley, B. 和 Leibowitz, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3940, 1985; Billington et al., Am J. Physiol., 260, R321,1991)。可以相信,这些作用至少部分是由 NPY Y5 受体亚型的激活介导的。NPY Y5 受体亚型的分离和鉴定已有报导(Gerald, C. et al., Nature, 1996, 382, 168; Gerald, C. et al. WO 96/16542)。另外,也有报导 (Gerald, C. et al., Nature, 1996,382, 168; Hwa, J. et al., Am. J. Physiol., 277 (46), R1428, 1999), 通过给予大鼠 Y5-选择性激动剂[D-Trp32] NPY 从而激活 NPY Y5 受体,可刺激大鼠进食和减少能量消耗。

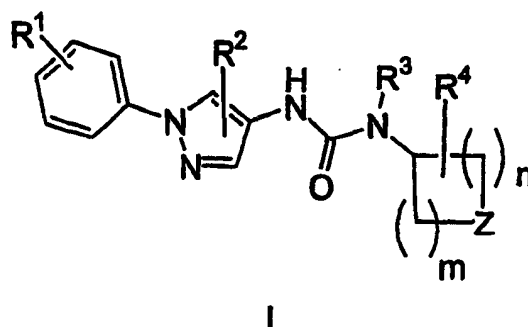
25

PCT 专利申请 WO 00/27845 描述了一类化合物，其特征是螺-二氢吡啶，指明这类化合物是选择性神经肽 Y Y5 受体拮抗剂，用于治疗肥胖及其相关的并发症。被认为具有治疗活性的脲衍生物描述于美国专利号 4,623,662 (抗动脉粥样硬化药物)和 4,405,644 (脂类代谢疾病的治疗)中。

美国临时专利序列号 60/232,255 描述了一类经取代的脲神经肽 Y Y5 受体拮抗剂。

发明概述

在一个实施方案中，本发明提供具有 NPY Y5 受体拮抗剂活性的新化合物。这些化合物由结构式 I 表示：



或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

m 为 1 到 3 的整数；

n 为 1 到 3 的整数；

m 和 n 的值可能相同或不同；

R¹ 是 0 到 5 个相同或不同的取代基，各自独立为 -OH、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、-CN、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶ (其中两个 R⁵ 部分可能相同或不同)、-NC(O)OR⁷、-C(O)OR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、芳基或杂芳基；

R² 是 0 到 2 个相同或不同的取代基，各自独立为 -OH、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、-CN、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶ (其

中两个 R^5 部分可能相同或不同)、 $-NC(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、芳基或杂芳基；

R^3 是氢或烷基；

5 R^4 是 0 到 6 个相同或不同的取代基，各自独立为：烷基、烷氧基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤代烷基或 $-OH$ ；

R^5 和 R^6 可以相同或不同，各自独立为：氢、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤代烷基或环烷基；

R^7 是烷基或环烷基；

Z 是 NR^8 或 CR^3R^9 ；

10 R^8 是氢、烷基、环烷基、环烷基取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$ 或 $-C(O)OR^{10}$ ；

R^9 是氢、烷基、 $-OH$ 、烷氧基、 $-NR^5R^{11}$ 、芳基或杂芳基；或 R^3 和 R^9 可连接在一起并与它们连接的碳原子形成 3 至 7 元环；

15 R^{10} 是烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

和

R^{11} 是氢、烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

20 本发明也涉及用于治疗代谢紊乱(如肥胖症)和饮食障碍(如过食症)的药用组合物。在一个方面，本发明也涉及治疗肥胖症的药用组合物，它包括治疗肥胖有效量的式 I 化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物和药学上可接受的载体。

发明详述

25 本发明涉及结构式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中不同的取代基同上所述。

式 I 化合物可以作为外消旋混合物或对映体纯的化合物给药。

一组优选的化合物是其中 R^1 为卤素的式 I 化合物。

一组更优选的式 I 化合物是其中 R^1 是两个取代基，且均为氟原

子的化合物。

另一组优选的式 I 化合物是其中 R^2 是 2 个取代基的化合物。

另一组优选的化合物是其中 R^2 是 0 个取代基的化合物。

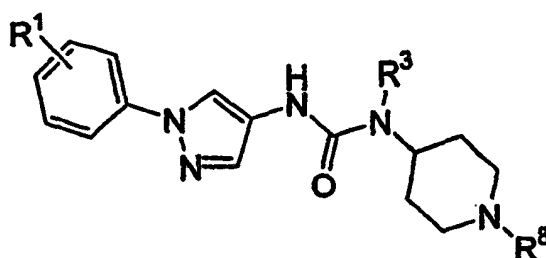
另一组优选的化合物是其中 R^3 是烷基的式 I 化合物。

5 另一组优选的化合物是其中 R^3 是甲基的化合物。

另一组优选的化合物是其中 m 是 2, n 是 2, R^4 是卤素, 且 Z 是 NR^8 的式 I 化合物。

10 另一组优选的化合物是其中 R^8 是以下基团的式 I 化合物: -
 SO_2CH_3 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、氢、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)$ 环丙
 基、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 或 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 。

另一组优选的化合物是式 II 化合物:



式 II

或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

15 R^1 是 2 个可能相同或不同的卤素取代基;

R^3 是烷基;

和

R^8 是 $-SO_2R^{10}$ 或 $-C(O)R^{11}$ 。

一系列优选的化合物列在下面的表 1 中。

20 式 I 化合物可用作高选择性、高亲和力的 NPY Y5 受体拮抗剂,
 用于治疗肥胖症。

除另作说明外, 如下的定义应用于本发明的说明书和权利要求
 书全文中。所定义的术语不论是单独使用还是与其他术语联合使用,
 其定义都是适用的。因此, “烷基”的定义适用于“烷基”, 也适
 25 用于“烷氧基”、“烷基氨基”等的“烷基”部分。

如上文使用的, 及整个说明书中使用的下列术语, 除非特别指明, 否则均理解为如下所给出的含义:

“患者”包括动物和人。

“哺乳动物”指人和其他哺乳类动物。

5 “烷基”指脂肪族烃基, 其可以为直链或支链, 且在该链上包含约 1 到约 20 个碳原子。优选的烷基在其链中含有约 1 到约 12 个碳原子。更优选的烷基在其链中含有约 1 到约 6 个碳原子。支链的意思是指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基, 连接在直链烷基链上。“低级烷基”是指其链中含有 1 到约 6 个碳原子的烷基,
10 其可以为直链或支链的。术语“取代烷基”指烷基可被一个或多个相同或不同的取代基取代, 每个取代基独立选自卤代基、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例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

15 “链烯基”指包括至少一个碳碳双键的脂肪族烃基, 其可以是直链或支链, 在链中有约 2 到约 15 个碳原子。优选的链烯基在链中含有约 2 到约 12 个碳原子; 更优选链烯基在链中含有约 2 到约 6 个碳原子; 支链的意思是指一个或多个如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接在线性烯基链上。“低级链烯基”是指链中含有约 2 到约 6
20 个碳原子的链烯基, 其可以是直链或支链的。术语“取代的链烯基”指链烯基可被一个或多个可以相同或不同的取代基取代, 每个取代基团独立选自卤代基、烷基、芳基、环烷基、氰基和烷氧基。合适的链烯基的非限制性例子包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和 3-甲基-2-丁烯基。

25 “炔基”指含有至少一个碳碳叁键的脂肪族烃基, 其可以是直链或支链, 在链中有约 2 到约 15 个碳原子。优选的炔基在链中含有约 2 到约 12 个碳原子; 更优选炔基在链中含有约 2 到约 4 个碳原子; 支链的意思是指一个或多个如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接在

线性炔基链上。“低级炔基”是指链中含有约2到约6个碳原子的炔基，其可以是直链或支链的。合适的炔基的非限制性例子包括乙炔基、丙炔基和2-丁炔基。术语“取代炔基”是指炔基可被一个或多个可以相同或不同的取代基取代，每个取代基团独立选自烷基、芳基和环烷基。

“芳基”是指含有约6到约14个碳原子，优选含有约6到约10个碳原子的芳族单环或多环系。芳基可以是未取代的，或在其环上被一个或多个可以相同或不同的取代基取代，每个取代基独立选自烷基、芳基、 OCF_3 、 OCO 烷基、 OCO 芳基、 CF_3 、杂芳基、芳烷基、烷芳基、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、卤代基、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。“芳基”也可以以这样的形式被取代，即芳环上的两个相邻碳原子通过一个或多个碳原子和一个或多个氧原子的组合(如亚甲二氧基和，亚乙基二氧基)而被连接。

“杂芳环”指含有约5到约14个环原子，优选约5到约10个环原子的芳族单环或多环系，其中一个或多个环原子是非碳元素，如单一的氮、氧或硫，或它们的组合。优选的杂芳环含有约5到约6个环原子。“杂芳环”通过置换环上的可利用的氢原子可被一个或多个相同或不同的取代基任选取代，这些取代基可独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、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、卤代基、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、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、环烯基和杂环烷基。杂芳基词根前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别存在至少一个氮原子、氧原子或硫原子作为环原子。杂芳基的氮原子可任选被氧化为相应的N-氧化物。合适的芳杂基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基等。

“芳烷基”是指芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基同前面所定义。优选的芳烷基包含低级烷基基团。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。芳烷基通过烷基与母体部分相连。

“烷芳基”是指烷基-芳基-基团，其中烷基和芳基同前面所定义。优选的烷芳基包含低级烷基基团。合适的烷芳基的非限制性实例是甲苯基。烷芳基通过芳基与母体部分相连。

“环烷基”是指包含约3到约10个碳原子，优选约5到约10个碳原子的非芳族单环或多环系。优选的环烷基环含有约5到约7个环原子。环烷基可通过置换环上的可利用的氢原子而被一个或多个相同或不同的取代基任选取代，这些取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、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、卤代基、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。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1-十氢萘基、降冰片基、金刚烷基等。

“卤代基”是指氟代基、氯代基、溴代基、碘代基。优选是氟代基、氯代基或溴代基，更优选是氟代基和氯代基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴，更优选氟和

氯。

“卤代烷基”是指如上所述的烷基，其中烷基上的一个或多个氢原子被上述定义的卤代基取代。

5 “环烯基”是指包含约3到约10个碳原子，优选约5到约10个碳原子的至少含一个碳碳双键的非芳族单环或多环系。优选的环烯基环含有约5到约7个环原子。环烯基可通过置换环上的可利用的氢原子而被一个或多个相同或不同的取代基任选取代，这些取代基可独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、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、卤代基、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、杂芳烷硫基、环烷基，环烯基和杂环烷基。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。

10

15

“杂环烷基”是指包含约3到约10个环原子，优选约5到约10个环原子的非芳族饱和单环或多环系，其中环系中的一个或多个原子是非碳元素，如仅为氮、氧或硫，或它们的组合。环系中没有相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有约5到约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原子、氧原子或硫原子作为环原子。杂环基可通过置换环上的可利用的氢原子而被一个或多个相同或不同的取代基任选取代，这些取代基可独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、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、卤代基、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

20

25

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。杂环基中的氮原子或硫原子可任选被氧化为相应的 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。

- 5 “芳烯基”是指芳基-链烯基-基团，其中的芳基和链烯基同前所定义。优选的芳烯基含有低级链烯基基团。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。芳烯基通过其链烯基连接于母体部分。

- 10 “杂芳烷基”是指杂芳基-烷基-基团，其中的杂芳基和烷基同前所定义。优选的杂芳烷基含有低级烷基基团。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。杂芳烷基通过其烷基连接于母体部分。

- 15 “杂芳烯基”是指杂芳基-链烯基-基团，其中杂芳基和链烯基同上述所定义。优选的杂芳烯基含有低级链烯基。合适的杂芳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。杂芳烯基通过其链烯基连接于母体部分。

“羟烷基”是指 HO-烷基-基团，其中烷基同上述所定义。优选的羟烷基含有低级烷基。合适的羟烷基的非限制性实例包括羟甲基和 2-羟乙基。

- 20 “酰基”是指 H-C(O)-、烷基-C(O)-、链烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、环烯基-C(O)-、或环炔基-C(O)-基团，其中各种基团同上述所定义。酰基通过其羰基与母体部分连接。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、丙酰基、2-甲基丙酰基和环己酰基。

- 25 “芳酰基”是指芳基-C(O)-基团，其中芳基基团同上述所定义。芳酰基通过其羰基连接于母体部分。合适的芳酰基的非限制性实例包括苯甲酰基和 1-和 2-萘甲酰基。

“烷氧基”是指烷基-O-基团，其中烷基基团同上述所定义。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。烷基通过醚氧原子连接在相邻的基团上。

“芳氧基”是指芳基-O-基团，其中芳基基团同上述所定义。合适的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。芳氧基通过醚氧原子连接于母体部分。

“烷硫基”是指烷基-S-基团，其中烷基基团同上述所定义。合适的烷硫基的非限制性实例包括甲硫基、乙硫基、异-丙硫基和庚烷基。烷硫基通过硫原子连接于母体部分。

“芳硫基”是指芳基-S-基团，其中芳基基团同上述所定义。合适的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。芳硫基通过硫原子连接于母体部分。

“芳烷基”是指芳烷基-S-基团，其中芳烷基基团同上述所定义。合适的芳烷基的非限制性实例是苄硫基。芳烷基通过硫原子连接于母体部分。

“烷氧基羰基”是指上述定义的烷氧基通过羰基与邻近基团相连的基团。烷氧基羰基的非限制性实例包括-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃等。

“芳氧基羰基”是指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。芳氧基羰基通过羰基连接于母体部分。

“芳烷基羰基”是指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷基羰基的非限制性实例为苄氧基羰基。芳烷基羰基通过羰基连接于母体部分。

“烷基磺酰基”是指烷基-S(O₂)-基团，优选的烷基磺酰基是其烷基为低级烷基的基团。烷基磺酰基通过其磺酰基连接于母体部分。

“烷基亚磺酰基”是指烷基-S(O)-基团。优选的烷基亚磺酰基是其烷基为低级烷基的基团。烷基亚磺酰基通过其亚磺酰基连接于母体部分。

“芳基磺酰基”是指芳基-S(O₂)-基团。芳基磺酰基通过其磺酰基连接于母体部分。

“芳基亚磺酰基”是指芳基-S(O)-基团。芳基亚磺酰基通过其亚磺酰基连接于母体部分。

5 术语“任选取代的”是指被特定的基团、自由基或部分结构任选取代。

这里所用到的术语“组合物”是包含特定量的特定组分的产品，以及任何直接或间接地由特定量的特定组分的组合得到的产品。

10 在此，也构思本发明中化合物的溶剂合物。“溶剂合物”是指本发明化合物与一种或多种溶剂分子形成的物理缔合物。该物理缔合物含有不同程度的离子键和共价键键合，包括氢键。在某些情况下，溶剂合物应是可分离的，例如当一种或多种溶剂分子包埋在晶体的晶格中的情况。“溶剂合物”既包括溶液形式的溶剂合物，也包括可分离溶剂合物。合适的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是一种其中溶剂分子为H₂O的溶剂合物。

“有效量”或“治疗有效量”是描述一定剂量的具有有效治疗患有由YY5介导的疾病或病症的哺乳动物(如人)作用的本发明化合物，所以，应能产生所要求的治疗作用。

20 式I化合物形成的盐也包含在本发明的范围里。除另有说明外，在本发明中提及的式I化合物应理解为包括其盐的形式。在此所用的术语“盐”指本发明化合物与无机和/或有机酸形成的酸式盐(acidic salts)，也包括与无机和/或有机碱形成的碱式盐(basic salts)。另外，当式I化合物既含有碱性部分如(但不限于)吡啶或咪唑，也含有酸性部分如(但不限于)羧酸时，会形成两性盐(“内盐”)，这也包含在本发明所用术语“盐”所指的范围内。虽然其它盐也是可用的，但药

25 学上可接受的(例如无毒和生理学上可接受的)盐是优选的。例如，式I化合物的盐可通过式I化合物与一定量如等当量的酸或碱在盐可沉

淀的介质中反应生成,或是在含水介质中反应生成,然后再冷冻干燥。

典型的酸加成盐包括醋酸盐、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(benzenesulfonates)、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(digluconates)、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、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-亚萘基磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐(pectinates)、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(如本文中所提及的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯基磺酸盐)、十一烷酸盐等。另外,已有文献对一些酸作了讨论,这些酸通常被认为适合于与碱性药用化合物形成药学上有用的盐,例如参见: S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 及 *the Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. 见其网页)。这些公开的内容通过引用结合到本文中。

典型的碱加成盐包括铵盐、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(如有机胺)形成的盐如苺星青霉素 G、二环己基胺、海巴明类(与 N, N-二(脱氢枞酸基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叔丁基胺,以及与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。碱性含氮基团可用试剂如低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(如葵基、十二烷基、十四烷基、十八烷基酰氯、溴和碘)、芳烷基卤化物(如苺基溴和苺乙基溴)及其它卤化物季铵化。

所有酸加成盐和碱加成盐均指药学上可接受的盐，而所有酸和碱均在本发明范围内，且所有酸加成盐和碱加成盐被认为是和与其相应的本发明目标化合物的游离形式相当的。

5 式 I 化合物、其盐和其溶剂合物可能存在它们的互变异构体形式(如酰氨基和亚氨基醚)，本文构思的所有的这些互变异构体形式作为本发明的一部分。

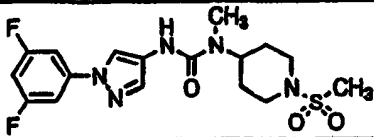
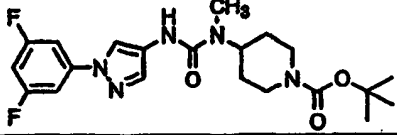
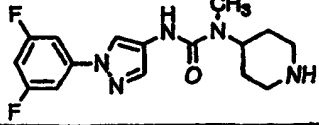
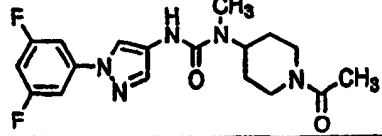
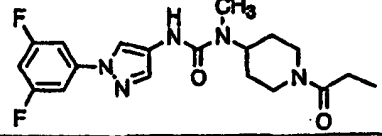
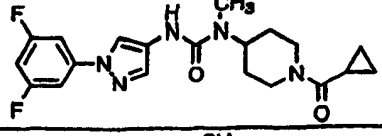
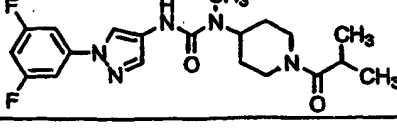
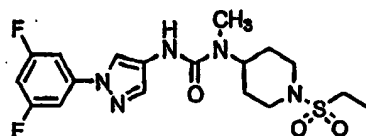
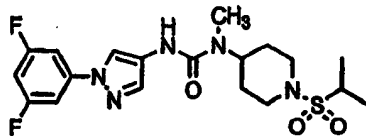
10 本发明化合物(包含所述化合物的盐和溶剂合物)的所有立体异构体(如几何异构体、光学异构体等)，如那些在各种取代基上因为含有不对称碳原子而存在的立体异构体，包括对映体形式(甚至没有不对称碳存在下也可能出现)、旋转异构体、阻转异构体和非对映异构体，也包含在本发明的范围内。本发明化合物的单个立体异构体形式可以是例如基本不含有其它异构体，或是作为外消旋体，或是与其它所有异构体混合，或是与被选择的异构体混合。本发明化合物的手性中心可具有 S 构型或 R 构型，其定义是根据 IUPAC 1974 年所推荐的。术语“盐”、“溶剂合物”等的应用同样适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋体。

15 式 I 化合物，其可用为高选择性、高亲和力的 NPY Y5 受体拮抗剂，可以与其它化合物(包括也为 NPY Y5 受体拮抗剂的其它“不同的”化合物)联合应用。术语“不同的”被使用时，是指那些在化学结构上不同于式 I 化合物的其他化合物。

20 任一可变换基团(如芳基、杂环、 R^2 等)在任一组成或式 I 中出现的次数多于一时，其每次出现时的定义独立于其它各次出现的定义，且取代基和/或可变换基团的组合只有在这种组合会产生稳定化合物的情况时才是允许的。

25 一组优选的化合物为下表 1 中所列的化合物：

表 1









和 

以及它们的药学上可接受的盐或溶剂合物。

- 5 本发明的另一方面涉及一种通过给予治疗哺乳动物有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物，来治疗患有经 NPY Y5 受体拮抗剂介导疾病或病症的哺乳动物(如人)的方法。

式 I 化合物的有用剂量为约每天 0.001 到 100mg/kg 体重。式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物的优选剂量为约每天 0.01 到 25mg/kg 体重。

5 本发明的另一方面涉及一种治疗肥胖症的方法，该方法包括给予需要这样治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗饮食和代谢失常疾病(如过食症和厌食症)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 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物。

10 本发明的另一方面涉及一种治疗高血脂症的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物。

15 本发明的另一方面涉及一种治疗浮肉(cellulite)和脂肪积累的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗 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 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物。

20 本发明化合物除对 NPY Y5 受体的“直接”作用外，还有一些疾病如胰岛素抗性、葡萄糖耐受性减弱、II 型糖尿病、高血压、高血脂、心血管疾病、胆结石、某些癌症和睡眠性窒息等的疾病或病症可从降低体重中得益。

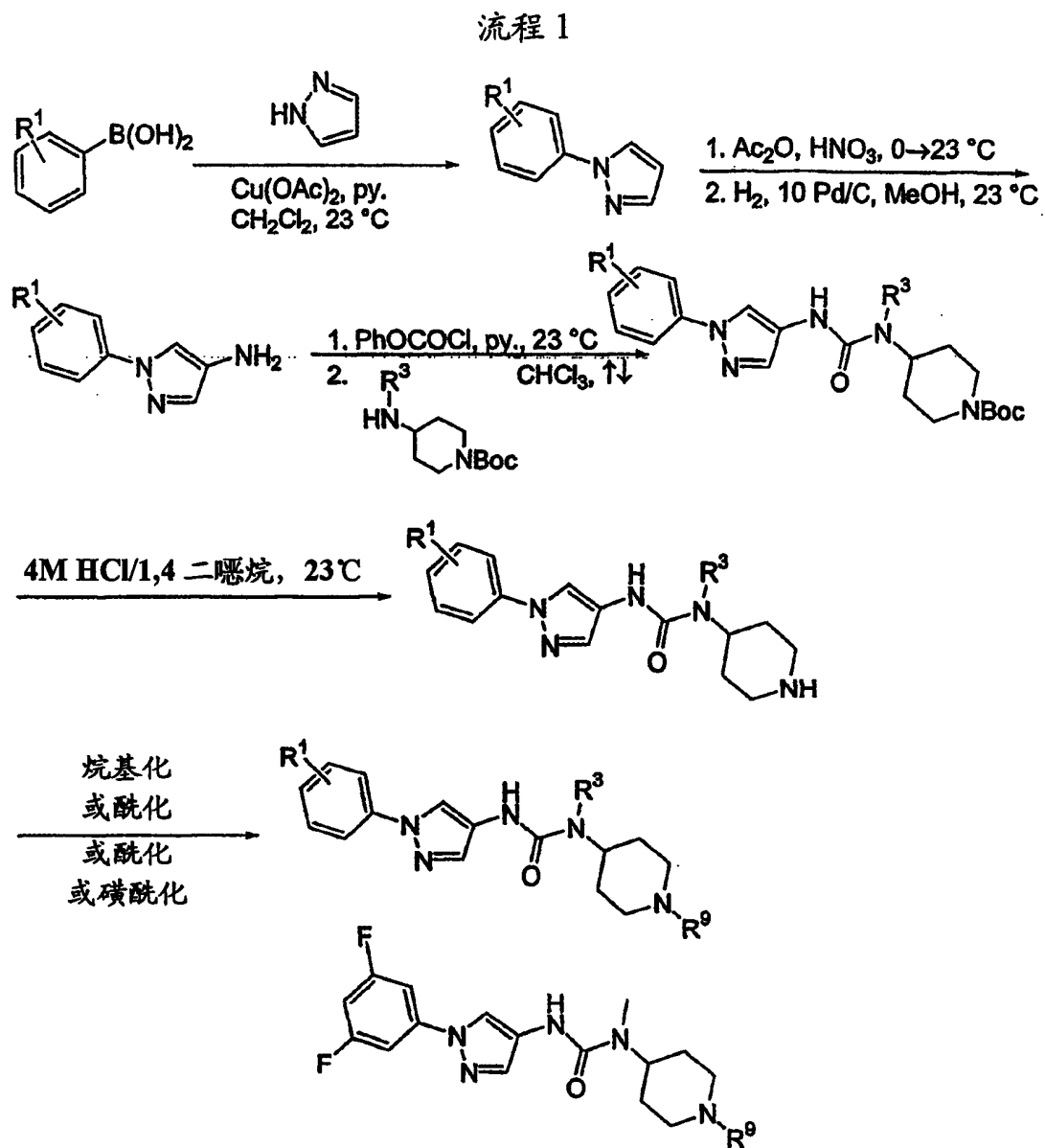
本发明也涉及包括至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物和至少一种药学上可接受的载体的药用组合物。

25 本发明也涉及用于治疗肥胖症的药用组合物，该组合物包括治疗肥胖症有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物和至少一种药学上可接受的载体。

可通过本领域技术人员熟知的方法，用示于下面的反应流程、

制备方法和实施例中的溶液相或固相合成的方法制备式 I 化合物。

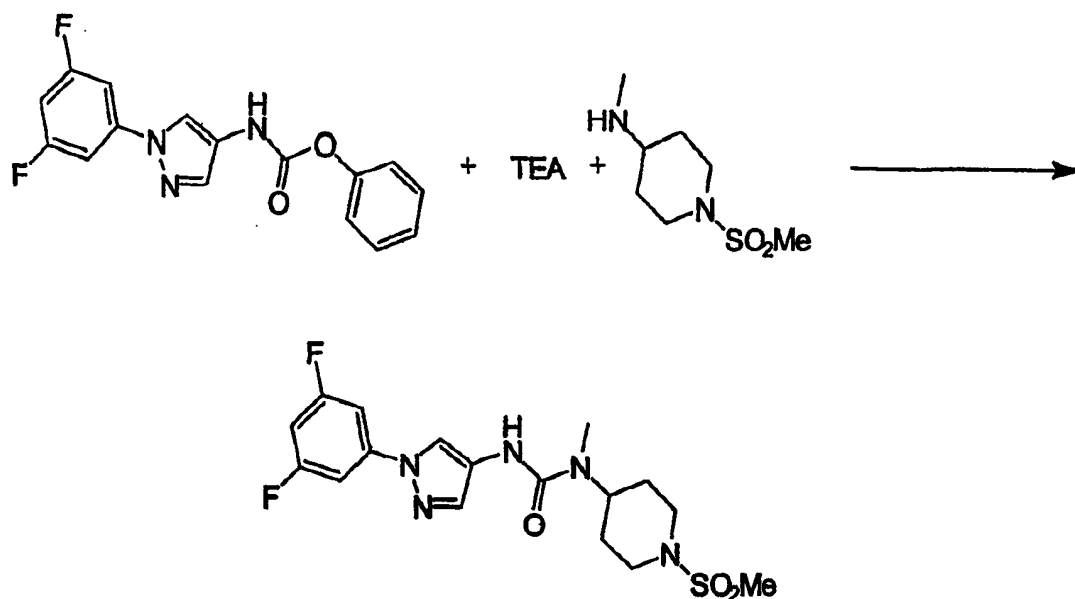
通过如下的流程 I 可制备式 I 化合物：



5

通过流程 II 可制备式 I 化合物(其中 R^8 是 SO_2Me),

流程 II



式 I 化合物的组合库(combinatorial libraries)也可采用上述流程所示的固相化学方法制备。

- 5 在本发明范围内的可供选择的合乎机理的路线和类似结构显然是本领域技术人员熟知的。

起始原料用熟知的方法和/或在制备中描述的方法来制备。

式 I 化合物可具有 NPY Y5 受体拮抗活性，该活性与治疗饮食障碍如肥胖症、过食症和糖尿病的药理活性相关。

- 10 式 I 化合物在 NPY Y5 受体拮抗剂活性测试实验中显示药理活性，这些化合物在药用治疗剂量时是无毒的。

cAMP 试验

- 15 表达 Y5 受体亚型的 HEK-293 细胞在 5% CO₂ 的湿润环境下，在添加了 10% FCS (ICN)、1%青霉素-链霉素和 200μg/ml 的 Geneticin® (GibcoBRL # 11811-031)的 Dulbecco's 改良 Eagle's 培养基(Gibco-BRL)维持。在试验前两天，将细胞用细胞裂解液(1×；非酶类的[Sigma #C-5914])从 T-175 组织培养瓶上解离下来，然后以每孔 15000 到 20000 个细胞的密度接种到 96 孔平底组织培养板中。约 48 小时后，用 Hank's

平衡盐溶液(HBSS)清洗细胞单层, 然后每孔加入含有 1 mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤([IBMX] Sigma #1-587)的约 150 μ L 的测试缓冲液(添加了 4 mM 氯化镁、10 mM HEPES、0.2% BSA [HH]的 HBSS), 在 37 $^{\circ}$ C 下, 加入或不加本发明的拮抗剂化合物, 进行预培养。20 分钟后, 5 去掉 1 mM IBMX-HH 的测试缓冲液($\pm$ 拮抗剂化合物), 并代之以含 1.5 μ M(CHO 细胞)或 5 μ M(HEK-293 细胞)佛司可林(forskolin) (Sigma #F-6886)和含或不含一种浓度的本发明拮抗剂化合物的不同浓度的 NPY 的测试缓冲液, 10 分钟后, 去掉培养基, 用 75 μ L 乙醇处理细胞单层。将组织培养板在平台式振荡器上震荡 15 分钟, 之后将板移至温浴中以蒸发乙醇。待所有孔完全挥干后, 用 250 μ L 的 FlashPlate[®] (闪烁板)测试缓冲液将细胞残留物再溶解。每孔的 cAMP 量用 [¹²⁵I]-cAMP FlashPlate[®] 闪烁板药剂盒(NEN #SMP-001), 并按照厂家提供的方案来测定。试验数据用每毫升 pmol cAMP 或用与对照组的百分比来表示。所有的数据点测定三次, 且用非线性(S 型曲线(sigmoidal)) 10 回归方程(GraphPad Prism[™])计算 EC₅₀ 值 (nM)。用如下公式计算拮抗剂化合物的 K_B 值:

$$K_B = [B] / (1 - \{[A'] / [A]\})$$

式中

[A] 是有拮抗剂存在时激动剂(NPY)的 EC₅₀、
20 [A'] 是没有拮抗剂存在时激动剂(NPY)的 EC₅₀、
和
[B] 是拮抗剂的浓度。

NPY 受体结合试验

25 CHO 细胞表达人 NPY Y5 受体。结合试验是在含有 50 mM HEPES、pH7.2, 2.5 mM 氯化钙、1 mM 氯化镁以及 0.1% 含 5-10 μ g 膜蛋白和 0.1 nM ¹²⁵I-肽 YY 的 BSA, 总体积为 200 μ L 的测试液中进行。非特异性结合在 1 μ M 的 NPY 存在下测定。反应混合物在室温

下孵育 90 分钟, 然后用经 0.5% 的聚乙二醇预先浸泡的 Millipore (微孔) MAFC 玻璃纤维过滤板过滤。用磷酸缓冲盐水洗涤滤液, 并用 Packard TopCount (微定量盘式) 闪烁计数器测定其放射性。

对本发明化合物而言, 观察到其神经肽 Y5 受体结合活性的范围从约 0.2nM 到约 500nM。优选本发明化合物具有约 0.2 到 250nM 的活性范围, 更优选具有约 0.2 到 100nM 的活性范围, 而最优选具有约 0.2 到 10nM 的活性范围。

本发明的另一方面是式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物和如下所述的其他化合物的联合用药。

本发明的一个方面是一种治疗肥胖症的方法, 该方法包括给予哺乳动物(如女性或男性病人)

a. 一定量的至少一种第一化合物, 所述第一化合物是指式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物; 和

b. 一定量的至少一种第二化合物, 所述第二化合物是指至少一种抗-肥胖药和/或食欲抑制剂, 如 β_3 激动剂、拟甲状腺素药、食欲抑制剂或不同于第一化合物的 NPY 拮抗剂。其中, 一定量的第一化合物和第二化合物能产生治疗作用。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物和如下所述的其他化合物的联合用药。

本发明也涉及一种药物联合的组合物, 它包括:

治疗有效量的组合物, 该组合物包含:

至少一种第一化合物, 所述第一化合物是指式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物,

至少一种第二化合物, 所述第二化合物是指至少一种抗-肥胖药和/或食欲抑制剂, 如 β_3 激动剂、拟甲状腺素药、食欲抑制剂或不同于第一化合物的 NPY 拮抗剂; 和/或任选的药用载体、介质或稀释剂。

本发明的另一方面涉及药剂盒, 该药剂盒包含

a. 在第一单位剂型中的一定量的式 I 化合物或其药学上可接受

的盐或其溶剂合物和药学上可接受的载体、介质或稀释剂;

b. 在第二单位剂型中的一定量的抗-肥胖药和/或食欲抑制剂, 如 β_3 激动剂、拟甲状腺素药、食欲抑制剂或不同于式 I 化合物的 NPY 拮抗剂和药学上可接受的载体、介质或稀释剂; 和

- 5 c. 含有所述第一和第二剂型的装置, 其中一定量的第一化合物和第二化合物产生治疗作用。

在上述的联合用药方法, 联合用药组合物和联合药剂盒中, 优选的抗-肥胖药和/或食欲抑制剂(单独使用或以其任何联合形式使用)有:

- 10 苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、芬特明、缩胆囊素-A(以下标作 CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经药、5-羟色胺能药(如右芬氟拉明(dexfenfluramine)或芬氟拉明)、多巴胺激动剂(如溴麦角环肽)、黑素细胞-刺激激素受体激动剂或模拟物、黑素细胞-刺激激素类似物、大麻类受体拮抗剂、黑色素聚集激素拮抗剂、
- 15 OB 蛋白(以下称为"瘦素")、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂或 GI 脂肪酶抑制剂或减少剂如(奥利司他)。其它食欲抑制剂包括蛙皮素激动剂, 脱氢异雄甾酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂和拮抗剂、食欲素(orexin)受体拮抗剂, 尾加压素(urocortin)结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂如 Exendin 和纤毛向
- 20 神经因子如阿索开(Axokine)。

本发明的另一方面涉及治疗糖尿病的方法, 该方法包括给予哺乳动物(如女性或男性病人)

a. 一定量的第一化合物, 所述第一化合物是式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物; 和

- 25 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、肝糖磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂、二肽蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物可利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖(acarbose)、PPAR- γ 配体如

曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929、磺脲、glipazide、格列本脲或氯磺丙脲，其中一定量的第一化合物和第二化合物产生治疗作用。

本发明也涉及一种具有药物联合的组合物，该组合物包括：

5 治疗有效量的组合物，该组合物包含

 第一化合物，所述第一化合物是式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物，

 第二化合物，所述第二化合物是醛糖还原酶抑制剂、肝糖磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂、
10 二肽蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物可利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体如曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929、磺脲、glipazide、格列本脲或氯磺丙脲；和任选的药用载体、介质或稀释剂。

 本发明的另一方面涉及药剂盒，该药剂盒包含

15 a. 在第一单位剂型中的一定量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂合物和药学上可接受的载体、介质或稀释剂；

 b. 在第二单位剂型中的一定量的以下药物：醛糖还原酶抑制剂、肝糖磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂、二肽蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物可利用的胰岛素
20 制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体如曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929、磺脲、glipazide、格列本脲或氯磺丙脲和药学上可接受的载体、介质或稀释剂；和

 c. 含有第一和第二剂型的装置，其中一定量的第一化合物和第二化合物产生治疗作用。

25 在由本发明所述化合物制备药用组合物时，惰性的、药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可由约 5% 到 95% 的式 I 化合物组成。合适的固相载体为本领域所熟知的，如碳酸镁、硬

脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊可用作适于口服给药的固体剂型。药学上可接受的载体和对于各种组合物的制备方法的例子可在 A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 5 中发现。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可以提及的例子是用于制备非肠道注射剂或作为口服溶液, 悬浮液和乳液的甜味剂和遮光剂而添加的水或水-丙二醇溶液。液体形式的制剂也可包括鼻腔给药溶液。

10 适于吸入的气雾形式的制剂可包括液体或固体粉剂, 它们可以是与药学上可接受的载体(例如惰性压缩气体如氮气)的组合形式。

固体形式制剂也包括这样的固体制剂, 其在使用前短时间内可转化为口服或非肠道给药的液体制剂形式。这样的液体剂型包括溶液、悬浮液和乳液。

15 本发明化合物也可经透皮给予。透皮组合物可以采用乳膏、洗剂、气雾剂和/或乳液的形式, 且可包含在基质型或贮库型的透皮贴片中(为本领域用于此目的传统方法)。

本发明化合物也可经皮下给予。

本发明化合物优选口服给药。

20 优选的药用制剂采用单位剂型。对于这样的制剂形式, 可将所述制剂分成含有适量的, 例如能达到所需目的有效量的活性组分的合适大小的单位剂量。

单位剂量的制剂中, 活性化合物的量可根据具体应用的情况, 在约 1 mg 到约 1000 mg, 优选约 1 mg 到约 50 mg, 更优选约 1 mg 到 25 25 mg 的范围内变化或调整。

根据患者的需求和治疗病症的轻重情况, 实际使用的剂量可以变化。具体情况下, 适当剂量方案的确定在本领域的技术人员的能力范围内。为方便起见, 总的日剂量根据需要可以在一天内分几次

给药。

按照临床主治医生考虑患者的年龄、病情、体重以及所治疗病症的轻重程度等因素做出的判断,对本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量和给药频率进行调整。

- 5 一般推荐口服给药的日剂量方案是每天约 1mg 到约 300mg, 优选每天约 1mg 到约 50mg, 分两次到四次给药。

用如下的制备和实施例举例说明本文公开的发明, 这些制备和实施例不应限制本公开的范围。作为可供选择的合乎机理的路线和类似结构应是本领域技术人员熟知的。

- 10 所示的 NMR 数据中, ^1H 谱是在 Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)、Varian Gemini-300 (300 MHz)或 XL-400 (400 MHz)上测试的, 其值作为 ppm 下场报告, 以四甲基硅烷(Me_4Si)为内标, 同时标注质子数、峰的多重性以及偶合常数(以赫兹为单位, 标明在括号中)。所示的 LC/MS 数据中, 用 Applied Biosystems API-100 质谱仪和 Shimadzu
15 (岛津)的 SCL-10A 色谱仪; LC(液相色谱)柱: (Altech platinum C18, 3 微米, $33\text{mm} \times 7\text{mm ID}$; 洗脱梯度流速: 0 分钟-10% CH_3CN , 5 分钟-95% CH_3CN , 7 分钟- 95% CH_3CN , 7.5 分钟-10% CH_3CN , 9 分钟-停止)。结果给出保留时间和测得的母离子。

对下面括弧里的组分、溶剂和试剂, 可能会引用其缩写形式:

- 20 TLC (薄层色谱);
 三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$);
 THF (四氢呋喃);
 DME (1,2-甲氧基乙烷);
 EtOAc (乙酸乙酯);
25 Et_3N (三乙胺);
 MeOH (甲醇);
 TEA (三乙胺);
 CH_3NH_2 (甲胺);

CH₃CN (乙腈);

Na₂SO₄ (硫酸钠);

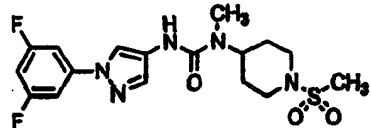
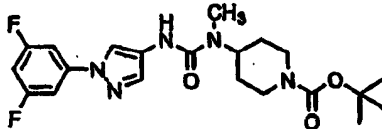
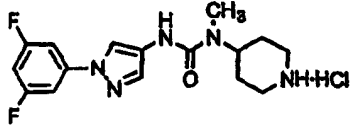
NaHCO₃ (碳酸氢钠);

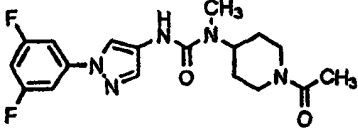
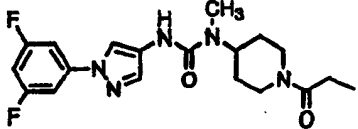
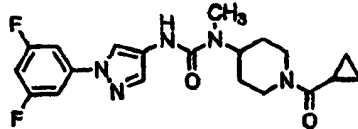
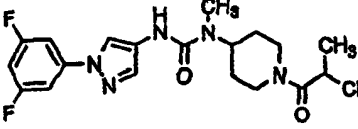
CH₂Cl₂ (二氯甲烷);

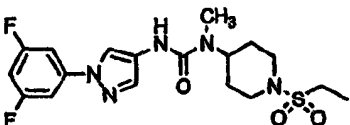
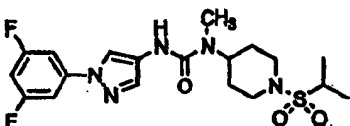
5 和 Boc (叔丁氧基羰基)。

实验详述

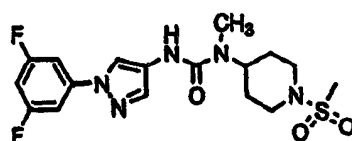
本发明化合物对人神经肽 YY5 的受体亚型(hY5)具有以下的亲和力和 NMR 和质谱图:

分子结构 受体结合亲和力	¹ H NMR	MS (M+H)
 Y5 Ki = 2.4 nM	(CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79 (m, 5H), 1.80 (m, 4H).	414
 Y5 Ki = 1.8 nM	(CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.25 (s, br, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).	436
 Y5 Ki = 276 nM	(CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 4H).	336

 Y5 Ki = 1.6 nM	(CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.76 (d, br, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (d, br, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.62 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 4H).	378
 Y5 Ki = 0.96 nM	(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.78 (s, br, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (s, br, 1H), 3.15 (s, br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (s, br, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H).	392
 Y5 Ki = 1.2 nM	(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.78 (s, br, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.38 (s, br, 1H), 3.12 (s, br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (s, br, 1H), 2.90-1.50 (m, 5H), 0.98 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).	404
 Y5 Ki = 0.70 nM	(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.90 (d, br, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.05 (d, br, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.13 (m, 6H).	406

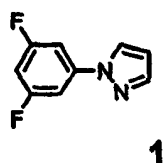
 Y5 Ki = 0.89 nM	(CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.95 (d, br, 2H), 3.02-2.85 (m, 7H), 1.77 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).	428
 Y5 Ki = 1.7 nM	(CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.95 (d, br, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.33 (m, 6H).	442

实验1 合成:



5

步骤1 1的合成

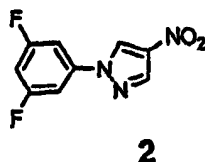


将吡唑(5.00 g, 73.4 mmol)、3,5-二氟苯基硼酸(11.60 g, 73.4 mmol)、无水醋酸铜(13.33 g, 73.4 mmol)、无水吡啶(12.0 ml, 146.8 mmol)和无水二氯甲烷(30 ml)加到圆底烧瓶里形成混合物。在室温下, 搅拌该混合物两天半, 然后加入冷水(~200 ml)。混合物用二氯甲烷(3 × 200 ml)萃取, 经硫酸钠干燥。用快速柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯=100: 0→6: 1, 体积/体积)将浓缩的残留物分离, 得到浅黄色固体 1 (2.90 g, 22%)。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.89 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.50 (m, 1H). MS m/e 181 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

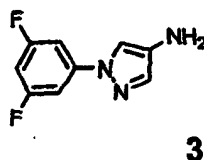
步骤 2. 2 的合成



5 将化合物 1 (2.90 g, 16.1 mmol) 和醋酸酐 (10.0 ml) 加到圆底烧瓶里形成混合物, 将混合物冷却至 0℃, 接下来缓慢加入含有发烟硝酸 (1.2 ml) 的醋酸酐 (5.0 ml)。将反应混合物温热至室温, 搅拌 5 小时, 再加入含有发烟硝酸 (1.2 ml) 的醋酸酐 (5.0 ml), 再搅拌混合液 17 个小时, 之后将有机层用经硫酸钠干燥, 浓缩得 2 (3.10 g, 86%), 使用时不进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.89 (m, 1H).

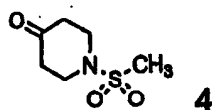
15 步骤 3. 3 的合成



20 将化合物 2 (3.10 g, 13.8 mmol)、10% Pd/C (0.6 g) 和甲醇 (100 ml) 加到圆底烧瓶里形成混合物。在室温、通氢气条件下, 将混合物搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤, 浓缩。用快速柱色谱法 (己烷 → 3% 乙酸乙酯/己烷, v/v) 分离残留物, 得到浅棕色固体 3 (2.10 g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.65 (m, 1H). MS m/e 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

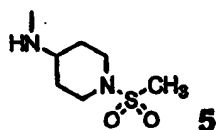
步骤 4. 4 的合成



将 4-哌啶酮水合物盐酸盐(40.00 g, 0.260 mol)和 THF (320 ml)加到圆底烧瓶里形成溶液, 室温下搅拌该溶液, 向其中缓慢加入
 5 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (31.0 ml, 0.402 mol)和 15%的氢氧化钠水溶液(156 ml), 保持温度在 26-32℃。加入后, 在室温下, 搅拌反应混合物两小时, 再转移到分液漏斗中。收集有机层, 水层用 THF (2 × 250ml)萃取, 合并的有机层经硫酸钠干燥。过滤后, 浓缩的残留物用己烷洗涤, 得到白色固体 4 (46.00 g, 99.7%)。

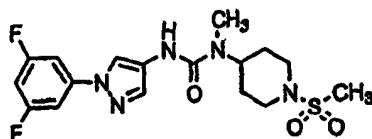
10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.59 (t, J=6.00 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (t, J=5.6 Hz, 4H).

步骤 5. 5 的合成



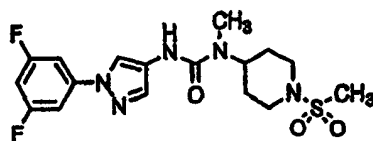
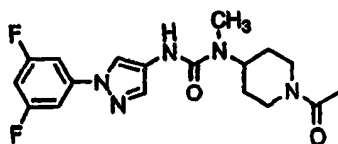
将化合物 4 (40.00 g, 0.226 mol)、乙腈(240 ml)和 40% CH_3NH_2 (20.4 ml, 0.263 mol)加到圆底烧瓶里, 室温下, 搅拌反应混合液一小
 15 时。向另一圆底烧瓶里加入三乙酸硼氢化钠(60.00 g, 0.283 mol)和 120 ml 的乙腈, 在-10℃下, 搅拌该溶液, 并通过加料漏斗极其缓慢地向其中加入上述溶液, 滴加完毕后, 将反应物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至小体积, 向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液(282
 20 ml)。得到的溶液用二氯甲烷(3×500ml)萃取, 然后用甲苯萃取, 直至在萃取液中没有残留物剩余为止。合并的有机层经硫酸钠干燥。过滤后, 真空浓缩该溶液, 得到白色固体 5 (29.00 g, 62.9%)。

^1H
 NMR (CDCl_3) δ 3.66 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). MS m/e 193 ($\text{M}+\text{H}^+$)

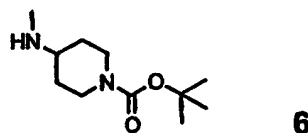
步骤 6. 合成:

将化合物 3 (100 mg, 0.513 mmol)和无水吡啶(2 ml)加到圆底烧瓶里形成混合物。在室温、氩气下,搅拌该混合物,将氯甲酸苯基酯(96 mg, 0.615 mmol)缓慢加入该混合物中。然后,在室温下将混合物搅拌过夜,蒸发。所得残留物不再进一步纯化,直接用于下一步骤。

用氯仿 (4 ml)溶解上一步骤所得的残留物。然后加入化合物 5 (118 mg, 0.614 mmol)和三乙胺(156 mg, 1.54 mmol)。将反应混合物回流过夜,然后冷却至室温,并倾入水中。然后溶液用二氯甲烷(3 × 20 ml)萃取,并经硫酸钠干燥,用制备型 TLC(甲醇 : 二氯甲烷=1 : 20, v/v)分离浓缩的残留物,得到淡白色(pale)固体产物(150 mg, 71 %)。

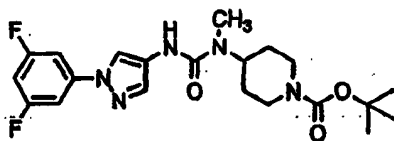
实验 2.

的合成

步骤 1. 6 的合成:

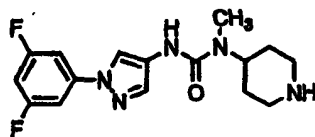
6

采用与实验 1 中步骤 5 相同的方法,由 4-氧代-1-哌啶甲酸叔丁基酯和甲胺合成化合物 6。

步骤 2.

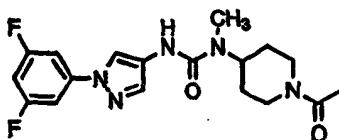
的合成

5 采用与实验 1 中步骤 6 相同的方法，由化合物 3 和 6 合成上述化合物。

步骤 3.

的合成

10 将上面的化合物(1.85 g, 4.25 mmol)和 4M 的氯化氢/1,4-二氧六环(30ml)加到圆底烧瓶里形成混合物，在室温下，搅拌混合物五小时，真空浓缩得到定量产率的产物，为盐酸盐。

步骤 4.

的合成

15 将上面的化合物(50.0 mg, 0.134 mmol)、三乙胺(45.3 mg, 0.448 mmol)和无水二氯甲烷(2 ml)加到圆底烧瓶里形成混合物，在室温下搅拌该混合物。加入醋酸酐(15.0 mg, 0.146 mmol)。然后在室温下搅拌该混合物过夜，经制备型 TLC(甲醇：二氯甲烷=1:20, v/v)分离，
20 直接得到为白色固体的下面的化合物(48.4 mg, 收率 96%)。

用与上述的相同的方法合成下面的化合物:

