

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480031300.0

[51] Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月29日

[11] 公开号 CN 1871242A

[22] 申请日 2004.10.21

[21] 申请号 200480031300.0

[30] 优先权

[32] 2003.10.23 [33] US [31] 60/513,800

[86] 国际申请 PCT/US2004/034846 2004.10.21

[87] 国际公布 WO2005/042541 英 2005.5.12

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.24

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 K·K·巴威安 A·L·翰德伦

D·L·赫特祖格 C·E·海满

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 李炳爱

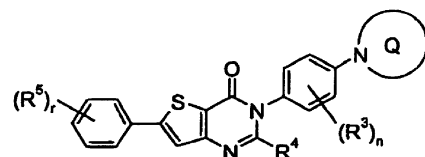
权利要求书 6 页 说明书 37 页

[54] 发明名称

作为 MCH R1 拮抗剂用于治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症和焦虑的 3 - (4 - (氨基苯基)噻吩并嘧啶 -4 - 酮衍生物

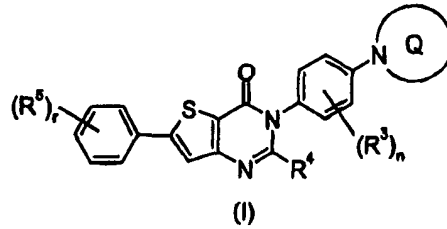
[57] 摘要

本发明涉及新的芳基胺类，其是浓缩黑色素的激素受体 1 (MCH R1) 的拮抗剂，涉及含有它们的药物组合物、它们的制备方法以及它们在医学中用于治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症和/或焦虑的用途。本发明的化合物具有上式。



(I)

1. 式(I)的化合物, 包含:



其药理学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物, 其中:

- 5 环 Q 是 3-7 元杂环或 7-11 元二环杂环, 其中所述的 3-7 元杂环和所述的 7-11 元二环杂环含有所示的氮原子以及任选地含有 1 或 2 个选自 O 和 S 的杂原子, 并且其中所述的杂环和所述的二环杂环中的每一个任选地被至少一种独立地选自苯基、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氧、卤素和 -O(CH₂)_qC(O)R⁶ 的取代基取代 1-4 次, 其中 q
- 10 是 0-2 以及 R⁶ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和芳基;

每个 R³ 独立地选自 C₁₋₆ 直链或支链烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、C₁₋₆ 烷硫基和卤素; 并且 n 是 0-4;

R⁴ 选自氢、C₁₋₆ 直链或支链烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₁₋₃ 烷硫基;

- 15 每个 R⁵ 独立地选自 C₁₋₆ 直链或支链烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、C₁₋₆ 烷硫基和卤素; 并且 r 是 0-5, 条件是当 r 是 0 时, 环 Q 被至少一个选自苯基、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、氧代和卤素的取代基取代 1-4 次。

- 20 2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中环 Q 是 5-6 元杂环或 7-10 元二环杂环, 以及其中所述的杂环和所述的二环杂环任选被至少一个选自 C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、氧、卤素和 -O(CH₂)_qC(O)R⁶ 的取代基取代 1-4 次, 其中 q 是 0-1 以及 R⁶ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或芳基。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中环 Q 是被取代 1 次的 5-元杂环。

- 25 4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中环 Q 是 3-羟基吡咯烷。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 0-2。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中每个 R³ 选自 C₁₋₃ 直链或支链烷基、C₁₋₃ 烷氧基、三卤代甲基、C₁₋₃ 二烷基氨基、氰基、乙酰基、C₁₋₃ 烷

巯基和卤素；以及 n 是 1。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^3 是甲氧基。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^4 选自氢和 C_{1-3} 直链或支链烷基。

5 9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 R^4 是氢。

10. 根据权利要求 1 的化合物，其中每个 R^5 选自 C_{1-3} 直链或支链烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三卤代甲基、 C_{1-3} 二烷基氨基、氰基、乙酰基、 C_{1-3} 烷巯基和卤素；以及 r 是 1 或 2。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R^5 是卤素；以及 r 是 1。

10 12. 根据权利要求 11 的化合物，其中 R^5 是氯。

13. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述的化合物选自

6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

15 6-(4-氯苯基)-3-4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮；和

6-(4-氯苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

20 14. 根据权利要求 13 的化合物，其中所述的化合物是 6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

25 15. 与至少一种选自用于治疗糖尿病的药物、用于治疗高血压的药物和用于治疗动脉硬化的药物联合用药的权利要求 1 的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物。

30 16. 与至少一种用于治疗肥胖症的物质联合用药的权利要求 1 的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物，其中所述的至少一种用于治疗肥胖症的物质选自：(i) 人睫状神经营养因子，(ii) CB-1 拮抗剂或逆激动剂，(iii) 神经递质再摄取抑制剂，(iv) 脂肪酶抑制剂，(v) MC4R 激动剂，(vi) 5-HT_{2c} 激动剂，(vii) ghrelin 受体拮抗剂，(viii) CCK-A 受体激动剂，(ix) NPY Y1 拮抗剂，(x) PYY_{3-36}} 和 (xi) PPAR 活化剂。

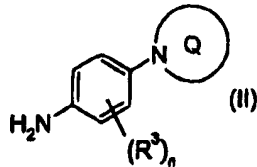
17. 一种在哺乳动物中治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的方法，包括给予所述哺乳动物有效量的权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述的哺乳动物是人。

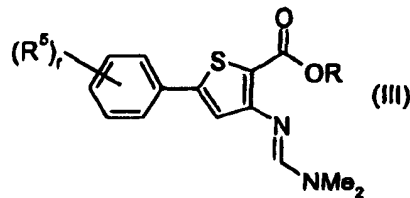
5 19. 一种在哺乳动物中治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的方法，包括给予所述哺乳动物有效量的一种药物组合物，所述的药物组合物包含权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物以及药学上可接受的赋形剂。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述的哺乳动物是人。

10 21. 一种制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法，包括使式 (II) 的苯胺

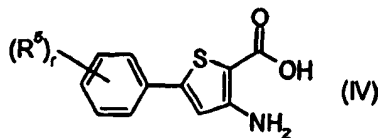


与式 (III) 的化合物

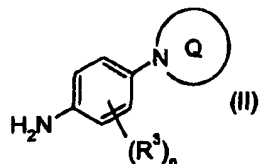


15 在溶剂中在加热下反应；其中环 Q、R³、R⁵、n 和 r 如式 (I) 中所定义，R 是 C₁₋₄ 烷基，以及 R⁴ 是 H。

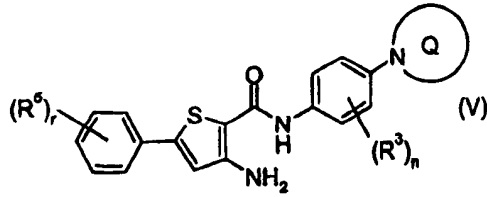
22. 一种制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法，包括使式 (IV) 的氨基酸



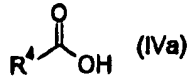
20 与式 (II) 的苯胺



在溶剂中在至少一种偶合剂存在下进行偶合，生成式(V)的化合物

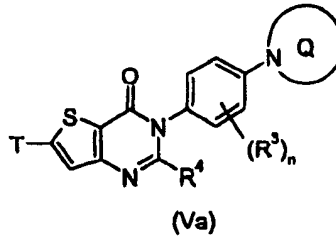


接着用式(IVa)的酸环合所述的式(V)的化合物



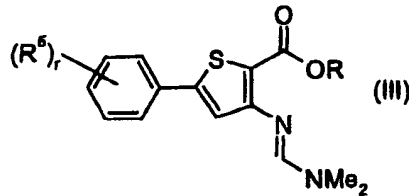
- 5 以形成式(I)的化合物，其中环Q、R³、R⁴、R⁵、n和r如式(I)中所定义。

23. 一种制备权利要求1的A式(I)化合物的方法，包括使式(Va)的化合物



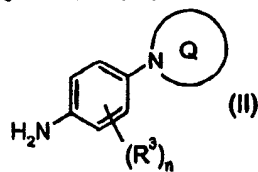
- 10 (i)与硼酸和钯催化剂使用 Suzuki 偶合反应进行反应，或者(ii)与有机锡烷试剂和钯催化剂使用 Stille 偶合反应进行反应，其中环Q、R³、R⁴、n和r如式(I)中所定义，以及T是离去基团。

24. 一种制备权利要求1的式(I)的化合物的方法，其中R⁴是氢，包括使其中R是C₁₋₄烷基的式(III)的氨基酯

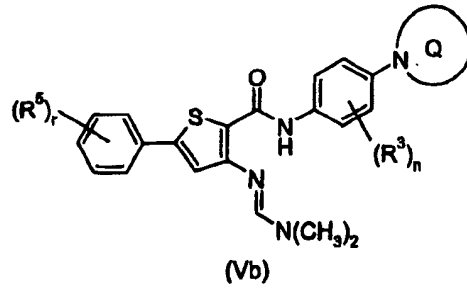


15

与式(II)的苯胺

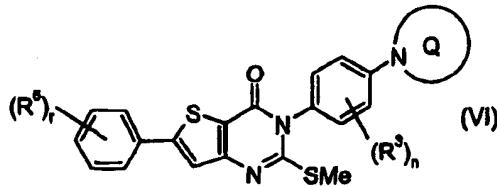


在溶剂中在三甲基铝存在下进行偶合，生成式(Vb)的化合物



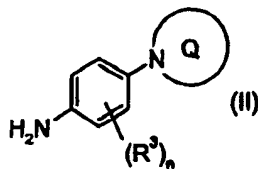
接着环化所述式(Vb)的化合物，形成式(I)的化合物，其中环 Q、 R^3 、 R^5 、 n 和 r 如式(I)中定义。

- 5 25. 一种制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法，其中 R^1 是氢，包括使式(VI)的含硫化合物

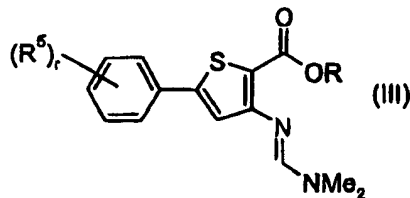


与阮内镍还原剂在溶剂存在下进行反应，其中环 Q、 R^3 、 R^5 、 n 和 r 如式(I)中所定义。

- 10 26. 一种制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法，其中 R^1 是氢，包括将式(II)的胺

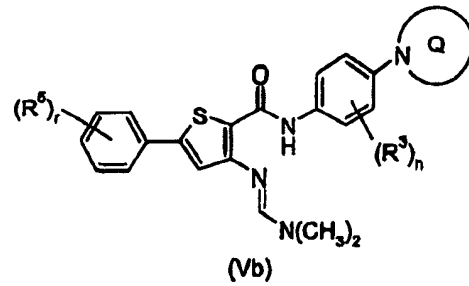


用强碱如六甲基二硅氮烷钠处理，接着与其中 R 是 C_{1-4} 烷基的式(III)的酯，



15

在溶剂如四氢呋喃中反应，生成式(Vb)的化合物



接着环化所述式 (Vb) 的化合物, 生成式 (I) 的化合物, 其中环 Q、 R^3 、 R^5 、 n 和 r 如式 (I) 中所定义以及 R^4 是氢。

27. 式 (I) 的化合物、其盐、溶剂化物或生理衍生物在制备药物中的用途, 尤其是在制备用于治疗哺乳动物、优选人的肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的药物中的用途。

作为 MCH R1 拮抗剂用于治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症和焦虑的 3-(4-氨基苯基)噻吩并咪啶-4-酮衍生物

- 5 本发明涉及新的芳基胺类，其是浓缩黑色素的激素受体 1 (通常简写成 MCH R1、MCH1 和 MCH-1R) 处的拮抗剂，涉及含有它们的药物组合物、它们的制备方法以及它们在治疗中的用途。

发明背景

- 10 在发达国家和欠发达国家的全世界范围内，在流行病的发病比例中，肥胖症的发病率正以惊人的速度上升。肥胖症与许多健康并发症有关，其范围从非致命性虚弱病症如骨关节炎到危急生命的慢性疾病如冠心病、糖尿病和某些癌症。肥胖症的心理创伤范围可以从自尊心下降到临床抑郁症。

- 15 因为吃得太多，肥胖症在一般人群中已经成为一个问题，现在许多个体对减肥、减轻体重和/或保持健康的体重和理想的生活方式非常有兴趣。

- 特别地，显著的证据表明，浓缩黑色素的激素 (MCH) 和 MCH R1 是体重的关键介质。这种证据包括下列：1) MCH 主要由神经元在涉及摄食的下丘脑区域中产生；2) MCH mRNA 对营养信号 (它通过禁食、哺乳和低血糖而增加) 和瘦素 (leptin)-缺乏 (它在 ob/ob 小鼠被增加) 起反应；3) MCH 的慢性中枢灌注 (chronic central infusion) 在小鼠和大鼠中造成食欲过盛和轻度肥胖；4) 过表达 MCH 的转基因小鼠是肥胖的、摄食过量的、胰岛素抗性的并且对引起肥胖的饮食更敏感；5) 不产生 MCH 肽的转基因小鼠是瘦的和食欲下降的，具有相对增加的静息代谢率；6) MCH R1 基因已经删去的转基因小鼠抗高脂饮食引起的肥胖并且比野生型对应物体重轻；以及 7) MCH R1，如 MCH 肽，在下丘脑中被高度表达。

- 30 目前，需要开发 MCH R1 拮抗剂，用于治疗肥胖以及其它有关或相关的疾病和病症。

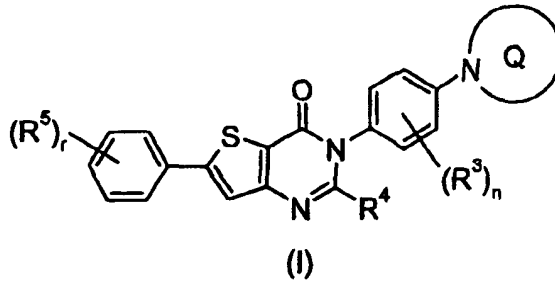
因此，我们现已发现一组新的芳基胺类，其作为在 Nature, Vol. 400, p. 261-265 (1999) 中公开的浓缩黑色素的激素受体 (MCH R1) 拮

抗剂而表现出有用的活性分布。

发明概述

本发明提供式(I)的化合物, 包含:

5



其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物, 其中:

10 环 Q 是 3-7 元杂环或 7-11 元二环杂环, 其中所述的 3-7 元杂环和所述的 7-11 元二环杂环含有所示的氮原子以及任选地含有 1 或 2 个选自 O 和 S 的杂原子, 并且其中所述的杂环和所述的二环杂环任选地被至少一种独立地选自苯基、C₁₋₃烷基、羟基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、氧、卤素和 -O(CH₂)_qC(O)R⁶ 的取代基取代 1-4 次, 其中 q 是 0-2 以及 R⁶ 选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和芳基;

15 每个 R³ 独立地选自 C₁₋₆直链或支链烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃羟烷基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、C₁₋₆烷硫基和卤素; 并且 n 是 0-4;

R⁴ 选自氢、C₁₋₆直链或支链烷基、C₃₋₆环烷基和 C₁₋₃烷硫基;

20 每个 R⁵ 独立地选自 C₁₋₆直链或支链烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、C₁₋₆烷硫基和卤素; 并且 r 是 0-5, 条件是当 r 是 0 时, 环 Q 被至少一种选自苯基、C₁₋₃烷基、羟基、C₁₋₃烷氧基、氧代、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基和卤素的取代基取代 1-4 次。

在一种实施方案中, 本发明提供式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物。

25 在本发明的另一种实施方案中, 本发明提供药物组合物, 其用于治疗(包括预防)一种或多种在此阐述的病症或适应症, 其包含式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物以及药学

上可接受的载体或赋形剂。

在本发明的一种实施方案中,本发明提供一种在哺乳动物中治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物。

在本发明的另一种实施方案中,本发明提供一种在哺乳动物中治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的一种药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

在本发明的另一种实施方案中,本发明提供式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物在制备用于治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症(严重抑郁症和/或双极抑郁症)或焦虑的药物中的用途。在还有另一种实施方案中,本发明提供用于治疗肥胖症、糖尿病、抑郁症(严重抑郁症和/或双极抑郁症)和焦虑的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物。

在本发明的另一种实施方案中,本发明提供制备式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物的方法。

本发明还提供式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或生理衍生物在制备或制造药品中的用途,尤其是用于治疗哺乳动物(优选人)肥胖症、糖尿病、抑郁症或焦虑的药物中的用途。

发明的详细说明

在此所使用的"本发明的化合物"或"式(I)的化合物"是指式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物(例如,前药)。

除非另有说明,在此所使用的术语"烷基"和"亚烷基"是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烃链。在此所使用的"烷基"的实例包括,但不局限于,甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、异丁基、异丙基、叔丁基和己基。在此所使用的"亚烷基"的实例包括,但不局限于,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基和异亚丁基。"烷基"还包括取代的烷基。"亚烷基"还包括取代的亚烷基。烷基和亚烷基可任选地被至少一

个独立地选自羟基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、硫代和氰基的取代基所取代。卤素、C₁₋₃ 烷氧基和羟基是特别优选的。

除非另有说明，在此所使用的术语"环烷基"是指具有 3-8 个碳原子(除非另有说明)并且没有碳-碳双键的非芳香族碳环。"环烷基"的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。"环烷基"还包括取代环烷基。环烷基可任选被至少一个独立地选自羟基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基和烷基的取代基所取代。卤素、羟基和 C₁₋₃ 烷氧基是优选的。

除非另有说明，在此所使用的术语"链烯基"是指含有 2-8 个碳原子以及含有至少一个以及最高达三个碳-碳双键的直链或支链烃链。在此所使用的"链烯基"的例子包括，但不局限于，乙烯基和丙烯基。

"链烯基"还包括取代的链烯基。链烯基可任选地被至少一个独立地选自烷基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷氧基和氰基的取代基所取代。卤素、羟基和 C₁₋₃ 烷氧基是优选的。

除非另有说明，在此所使用的术语"环烯基"是指具有 3-8 个碳原子(除非另有说明)并且最高达 3 个碳-碳双键的非芳香族碳环。"环烯基"的例子包括环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。"环烯基"还包括取代的环烯基。该环可以任选地被至少一个选自氰基、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基(优选 C₁₋₃ 烷氧基)和 C₁₋₃ 烷基(包括卤代烷基)的取代基所取代。

在此所使用的术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘。在这些当中，优选的是氯和氟。

除非另有说明，术语"芳基"(以及"芳香族的")是指具有 6-12 个碳原子以及具有至少一个芳环的单环碳环基团和稠合的二环碳环基团。具体芳基的实例包括，但不局限于，苯基和萘基。"芳基"还包括取代的芳基，尤其是取代的苯基。芳环可以任选地被至少一个独立地选自卤素、烷基(包括卤代烷基)、链烯基、环烷基、环烯基、C₁₋₆ 烷氧基(优选 C₁₋₃ 烷氧基)、羟基、羟烷基、羧基、甲酰胺、磺酰胺、杂芳基(简写成"Het")、咪、氰基和硝基的取代基所取代。本发明优选的芳基包括，但不局限于，苯基和取代的苯基。优选的取代的苯基是被一个或多个卤素基团特别是氯和氟基团取代的苯基。

术语"杂环"和"杂环的"是指由 C 和至少一个选自 N、O 和 S 的其它

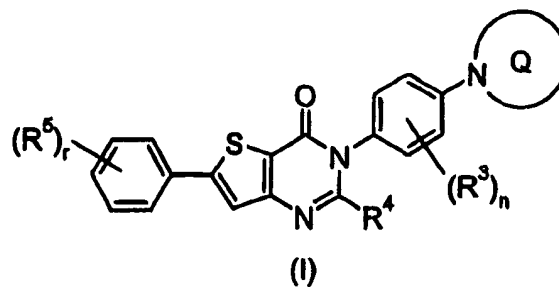
原子组成的环系。杂环可以是如下所定义的杂芳香族的或可以不必是杂芳香族的。换句话说，杂芳香族是杂环，而不是所有的杂环都是杂芳香族的(和/或可以称为杂环基)。

术语"杂芳基"和"杂芳香族的"是指由 C 和至少一个选自 N、O 和 S 的其它原子组成的单环或二环芳香族环系。

在杂环、杂芳基(又名杂芳香族的)和芳基(又名芳香族的)基团中，术语"元"(及其变体，例如"员")是指形成环的碳和杂原子(N、O 和/或 S)的总原子数。因此，6-元杂环的例子是吡啶，6-元杂芳基(又名杂芳香族的)环的例子是吡啶，以及 6-元芳基(又名芳香族的)环的例子是苯。

在此所使用的术语"任选地"是指随后所述的情况可以发生或可以不发生，并且包括发生的和没有发生的情况。

将在下面详细阐述本发明的式(I)化合物。



15

环 Q 是 3-7 元杂环或 7-11 元二环杂环，Q 环的每个 3-7 元杂环和 7-11 元二环杂环含有所示的氮原子以及任选地含有 1 或 2 个选自 O 和 S 的其它杂原子。所述的杂环和所述的双环杂环任选地被至少一个独立地选自苯基、 C_{1-6} 烷基(优选 C_{1-3} 烷基)、羟基、 C_{1-6} 烷氧基(优选 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{1-3} 羟烷基、氧、卤素和 $-O(CH_2)_qC(O)R^6$ 的取代基取代 1-4 次，其中 q 是 0-2。 R^6 选自 C_{1-6} 烷基(优选 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-6} 烷氧基(优选 C_{1-3} 烷氧基)和芳基。

优选地，环 Q 是 5-6 元杂环或 7-10 元二环杂环，其中所述的杂环或所述的双环杂环任选地被至少一个独立地选自 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氧代、卤素和 $-O(CH_2)_qC(O)R^6$ 的取代基取代 1-4 次，其中 q 是 0-1；以及 R^6 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和芳基。更优选地，环 Q 是被取代 1 次的 5-元杂环。最优选地，环 Q 是 3-羟基吡咯烷。

每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、 C_{1-6} 烷硫基和卤素；以及 n 是 0-4。
 优选地， R^3 选自 C_{1-3} 直链或支链烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三卤代
 5 甲基、 C_{1-3} 二烷基氨基、氰基、乙酰基、 C_{1-3} 烷硫基和卤素；以及 n 是 0-2。最优选地， R^3 是甲氧基以及 n 是 1。

R^4 选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 烷硫基。优选地， R^4 选自氢和 C_{1-6} 直链或支链烷基。最优选地， R^4 是氢。

每个 R^5 独立地选自 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 10 三卤代甲基、三卤代甲氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、羟基、氰基、乙酰基、 C_{1-6} 烷硫基和卤素；以及 r 是 0-5，条件是当 r 是 0 时，环 Q 被至少一个选自苯基、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氧代和卤素的取代基取代 1-4 次。优选地，每个 R^5 选自 C_{1-3} 直链或支链
 15 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三卤代甲基、 C_{1-3} 二烷基氨基、氰基、乙酰基、 C_{1-3} 烷硫基和卤素；以及 r 是 1 或 2。最优选地， R^5 是卤素（例如氯）；以及 r 是 1。

本发明的优选化合物是

6-(4-氟苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

20 6-(4-氟苯基)-3-4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(4-氟苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮；和

25 6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

这些中最优选的是 6-(4-氟苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3, 2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

式 (I) 的某些化合物可以以立体异构体形式存在（例如，它们可以含有一个或多个不对称碳原子或可以表现出顺-反式异构现象）。单独
 30 的立体异构体（对映异构体和非对映异构体）以及立体异构体的混合物都包括在本发明的范围内。本发明还包括式 (I) 表示的化合物的单独异构体，作为与其中一个或多个手性中心被反转的其异构体的混合物形

式。式(I)的某些化合物可以以区域异构体的形式制备。本发明包括区域异构体的混合物以及单独的化合物。同样,可以理解,除式(I)所示的形式外,式(I)的化合物可以以互变异构体的形式存在,这些也包括在本发明的范围内。可以理解,本发明包括所有在上文中定义的具体基团的组合和子集。

本领域熟练技术人员知道,本发明的化合物还可以以其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物(例如,前药)的形式被使用。

式(I)化合物的药学上可接受的盐包括由药学上可接受的无机或有机酸或碱制得的常规盐以及季铵盐。合适的酸盐的更具体实例包括马来酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、烟酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、丙二酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、安息香酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羧基萘酸、氢碘酸、苹果酸、类固醇酸、丹宁酸盐等。

其它酸如草酸,虽然本身不是药学上可接受的,但是可以作为获得本发明的化合物及其药学上可接受的盐的中间体在制备盐中使用。合适的碱式盐的更具体实例包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡糖胺和普鲁卡因盐。

在此所使用的术语"溶剂化物"是指溶质(式(I)的化合物)和溶剂形成的可变化学计量的络合物。溶剂,仅仅举例来说,包括水、甲醇、乙醇和乙酸。

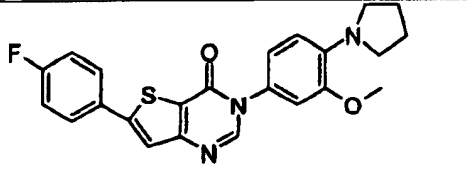
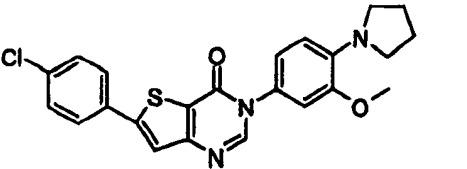
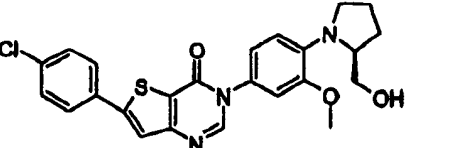
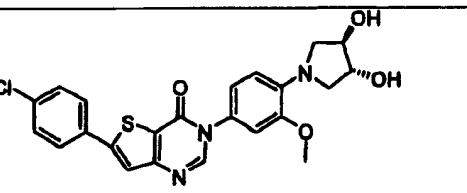
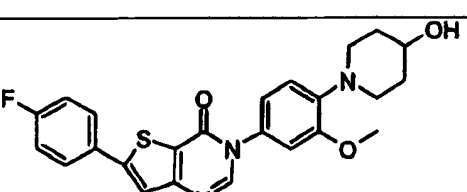
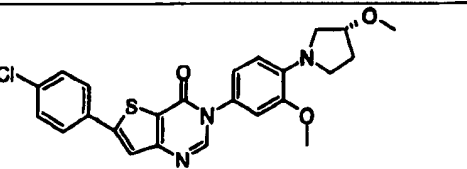
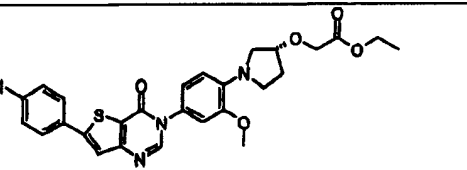
在此所使用的术语"生理功能性衍生物"是指本发明化合物的任何药学上可接受的衍生物,例如,式(I)的化合物的酯或酰胺,其在给予动物特别是哺乳动物如人时,能够提供(直接或间接地)本发明的化合物或其活性代谢物。例如,参见 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 1: Principles and Practice.

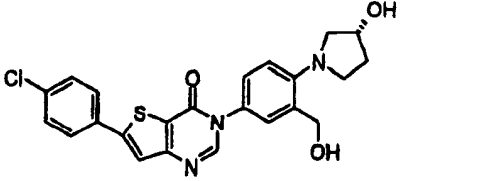
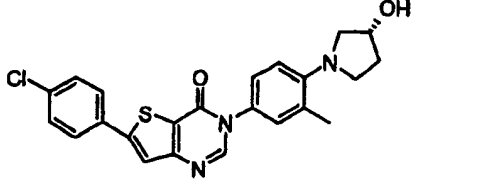
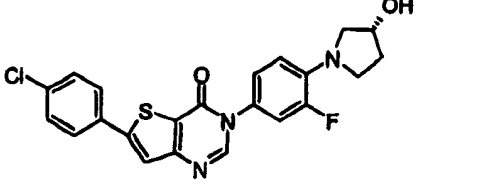
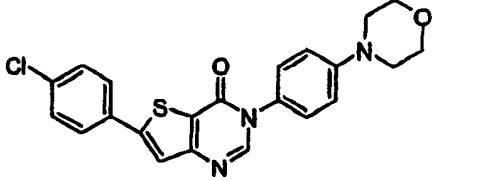
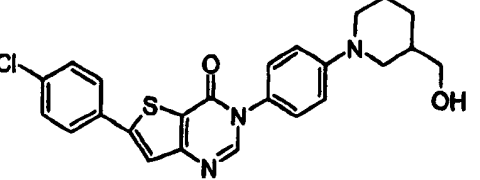
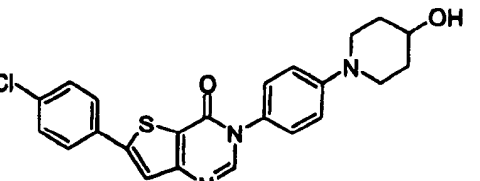
制备式(I)化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物和生理功能性衍生物的方法在本领域中是常规的。例如,参见 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 1: Principles and Practice.

式(I)的具体化合物包括,但不限于,在表 I 中阐述的那些和/或在实施例中制备的那些。

表 I

实施例 序号	结构	名称
1		6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
2		(3R)-1-{4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-甲氧基苯基}吡咯烷-3-基乙酸酯
3		(3R)-1-{4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-甲氧基苯基}吡咯烷-3-基苯甲酸酯
4		6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
5		6-(4-氟苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

6		6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮
7		6-(4-氯苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮
8		6-(4-氯苯基)-3-{4-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
9		6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
10		6-(4-氟苯基)-3-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
11		6-(4-氯苯基)-3-{3-甲氧基-4-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
12		[((3R)-1-(4-[6-(4-氟苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)氧基]乙酸乙酯

13		6-(4-氯苯基)-3-{3-(羟甲基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
14		6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮
15		6-(4-氯苯基)-3-{3-氟-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮
16		6-(4-氯苯基)-3-(4-吗啉-4-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
17		6-(4-氯苯基)-3-{4-[3-(羟甲基)哌啶-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮
18		6-(4-氯苯基)-3-[4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

在本发明中，式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物和生理功能性衍生物被认为具有治疗抑郁症、焦虑、肥胖症和/或糖尿病的作用。本发明的化合物是 MCH R1 的拮抗剂，并且可以用于治疗由黑色素浓缩激素引起的或可归因于浓缩黑色素的激素的疾病。关于肥胖症 5 的疾病和/或病症，本发明的化合物可以减少饥饿、抑制食欲、控制饮食和/或增加能量消耗。

因此，本发明提供治疗一些病症或疾病如肥胖症、糖尿病、抑郁症（例如，严重抑郁症和/或双相性精神障碍）和/或焦虑的方法。这种治疗包括给予哺乳动物，优选人治疗有效量的式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物的步骤。这种治疗还可以包括给予哺乳动物，优选人治疗有效量的含有式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物的药物组合物的步骤。在此所使用的术语"治疗"是指在之前受折磨的或诊断的患者或病人中，减轻特定的病症，消除或减少该病症的一种或多种症状，减缓或消除该病症的进展，以及预防或延迟该病症的复发。

10 在此所使用的术语"治疗有效量"是指式(I)的化合物的数量，该数量足够在它所给予的研究人员或临床医师考察的患者中引起细胞培养物、组织、体系、动物(包括人)的生物学或医学响应。

当在治疗中使用时，治疗有效量的式(I)化合物及其盐、溶剂化物或功能衍生物可以以未处理化学药品的形式给予，但是典型地它以药物组合物(或制剂)的活性组分的形式存在。因此，本发明进一步提供包括式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物的药物组合物。该药物组合物可以进一步包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。所述的载体、稀释剂和/或赋形剂必须是可以接受的，在一定程度上与组合物的其它组分相容并且必须对接受者是无毒害作用的。

20 药物组合物可以以单位剂型的形式存在，每单位剂量含有预定量的活性组分。这种一个单位可以含有治疗有效量的式(I)化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或生理功能性衍生物)或一部分治疗有效剂量(即，亚剂量)，这样在给定的时间可以给予多个单位剂型以实现所需的25 治疗有效剂量。优选的单位剂量制剂是含有如上所述的活性组分的日剂量或亚剂量的那些或其合适的部分。此外，这些药物组合物可以通过药学领域公知的任何方法制备。

式(I)化合物及其盐、溶剂化物、功能性衍生物的确切治疗有效量将取决于许多因素，包括，但不限于，所治疗患者的年龄和体重、需要治疗的确切疾病及其严重程度、制剂的性质以及给药途径，并且最终将由主治医师或兽医决定。典型地，式(I)的化合物(或其盐、溶剂化物、功能性衍生物)的剂量在约 0.001 mg/kg-约 30 mg/kg 接受者(动

物)体重/每日的范围内,更通常在约 0.01 mg/kg-约 20 mg/kg 体重/每日的范围内.通常,可接受的日剂量可以在约 0.1 mg/天-约 3000 mg/天的范围内,优选在约 0.1 mg/天-约 2000 mg/天的范围内.单位剂量通常将每日给予一次或多次,优选每天给予约 1-约 4 次.

5 药物组合物可以适合于通过任何合适的途径给药,例如,通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)途径.这些组合物可以通过药学领域已知的任何方法制备,例如,通过将活性组分与载体、稀释剂和/或赋形剂结合.口服给药是最优选的.

10 本发明的一种或多种化合物可以与一种或多种无毒的药学上可接受的组分一起以及任选地与其它活性抗增殖药剂一起存在来制备药物组合物.这些组合物可以通过使用本领域已知技术制备,例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Fourteenth Edition), Managing Editor, John E. Hoover, Mack Publishing Co., (1970)
15 或 Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems (Sixth Edition), 由 Ansel 等编辑,由 Williams & Wilkins 出版(1995)中教导的那些.

通常使用的药物组分,其可视情况而使用以配制指定给药途径的组合物,包括:

20 酸化剂,例如包括,但不局限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸和硝酸;

碱化剂,例如包括,但不局限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺和三硝乙醇胺(trolamine);

25 吸附剂,例如包括,但不局限于,粉状纤维素和活性炭;

气雾剂基质,例如包括,但不局限于,二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $F_2C1C-CC1F_2$ 和 $CC1F_3$;

空气替换剂,例如包括,但不局限于,氮气和氩气;

30 抗真菌防腐剂,例如包括,但不局限于,苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲酸钠;

抗微生物防腐剂,例如包括,但不局限于,苯扎氯铵、氯化苄乙氧

铵、苜醇、氯化十六烷基吡啶鎓、氯代丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯基汞和硫柳汞；

抗氧化剂的实例包括，但不局限于，抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚、丁基化的羟基甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠和偏亚硫酸氢钠；

粘合材料的实例包括，但不局限于，嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物；

缓冲剂的实例包括，但不局限于，偏磷酸钾、磷酸二氢钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物；

10 载体的实例包括，但不局限于，阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌性氯化钠注射液和制菌性注射用水；

螯合剂的实例包括，但不局限于，乙二胺四乙酸二钠和乙二胺四乙酸；

15 着色剂的实例包括，但不局限于，FD & C Red No. 3、FD & C Red No. 20、FD & C Yellow No. 6、FD & C Blue No. 2、FD & C Green No. 5、FD & C Orange No. 5、FD & C Red No. 8、焦糖和红氧化铁；

澄清剂的实例包括，但不局限于，膨润土；

20 乳化剂的实例包括，但不局限于，阿拉伯胶、聚乙二醇单鲸蜡基醚、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、去水山梨糖醇单油酸酯和聚乙烯50硬脂酸酯；

成胶囊剂的实例包括，但不局限于，明胶和纤维素醋酸邻苯二甲酸酯；

25 调味剂的实例包括，但不局限于，茴香油、肉桂油、可可粉、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛；

润湿剂的实例包括，但不局限于，甘油、丙二醇和山梨糖醇；

研磨剂的实例包括，但不局限于，矿物油和甘油；

30 油的实例包括，但不局限于，花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油；

软膏基质的实例包括，但不局限于，羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇软膏、凡士林、亲水性凡士林、白色软膏、黄色软膏和玫瑰香水软

膏;

渗透促进剂(透皮给药)的实例包括,但不局限于,单羟基或多羟基醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰基衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲;

5 增塑剂的实例包括,但不局限于,邻苯二甲酸二乙酯和甘油;

溶剂的实例包括,但不局限于,醇、玉米油、棉子油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯水、注射用水、无菌注射用水和灭菌灌注用水;

10 硬化剂的实例包括,但不局限于,鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡;

栓剂基质的实例包括,但不局限于,可可脂和聚乙二醇(混合物);

表面活性剂的实例包括,但不局限于,苯扎氯铵、壬苯聚醇 10、oxtoxynol 9、聚山梨酸酯 80、月桂基硫酸钠和脱水山梨醇单棕酸酯;

15 悬浮剂的实例包括,但不局限于,琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝;

甜味剂的实例包括,但不局限于,阿司帕坦、葡萄糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖;

片剂抗粘附剂的实例包括,但不局限于,硬脂酸镁和滑石粉;

20 片剂粘合剂的实例包括,但不局限于,阿拉伯胶、褐藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液状葡萄糖、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和预胶凝淀粉;

25 片剂和胶囊稀释剂的实例包括,但不局限于,磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉;

片剂包衣剂的实例包括,但不局限于,液状葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、纤维素醋酸邻苯二甲酸酯和虫胶;

片剂直接压片赋形剂的实例包括,但不局限于,二碱价的磷酸钙;

30 片剂崩解剂的实例包括,但不局限于,褐藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、波拉克林钾、海藻酸钠、淀粉乙醇酸钠和淀粉;

片剂助流剂的实例包括,但不局限于,胶态二氧化硅、玉米淀粉和

滑石粉;

片剂润滑剂的实例包括,但不局限于,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌;

片剂/胶囊不透明剂的实例包括,但不局限于,二氧化钛;

5 片剂抛光剂的实例包括,但不局限于, carnuba wax 和白蜡;

增稠剂的实例包括,但不局限于,蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡;

渗透剂的实例包括,但不局限于,葡萄糖和氯化钠;

增粘剂的实例包括,但不局限于,褐藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠和西黄蓍胶;

10 以及

润湿剂的实例包括,但不局限于,十七亚乙基氧基鲸蜡醇、卵磷脂、聚乙烯山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯。

15 根据给药途径,所述组合物可以采取分立的单元形式如气雾剂、乳剂、酏剂、乳液、泡沫、打泡剂、凝胶剂、粒剂、薄片、糖果、吸入剂、洗液、糊剂、软膏、经口固体、速溶舌条(或片)、粉剂、喷雾剂、糖浆、栓剂、悬浮液、片剂、胶囊和酏剂。片剂、胶囊、粒剂和粉剂是优选的。片剂和胶囊是最优选的。制备这些分立的单元的方法在制剂领域中是公知的。

20 根据本发明的另一方面,本发明提供一种制备药物组合物的方法,包括将式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或功能性衍生物与一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂混合在一起。

25 适合于口服给药的药物组合物可以以分立的单元的形式存在,如胶囊(包括软胶囊、硬胶囊以及由其它聚合物如羟丙基甲基纤维素制造的胶囊)或片剂;粉剂或粒剂;在水或非水液体中的溶液、乳液或悬浮液;可食用泡沫或打泡剂(whips);或水包油液体乳胶或油包水乳化液。例如,对于以片剂或胶囊形式(例如,硬的、软的、弹性的、凝胶状的和/或非凝胶状的)的口服给药,所述的活性药物组分可以与口服的、无毒的药学上可接受的情性载体如乙醇、甘油、水等混合。粉剂通过如下制备:将所述化合物粉碎成合适的细微尺寸,接着与类似粉碎的药物载体如可食用碳水化合物如淀粉或甘露醇混合。还可以存在调味剂、防腐剂、遮光剂、分散剂以及着色剂或染料。

30

5 胶囊通过如下制备：如上所述制得粉末混合物，接着将该粉末混合物填充到凝胶和/或非凝胶状的鞘中。在填充操作前，可以将助流剂和润滑剂如胶态氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加入到粉末混合物中。当以胶囊形式吞下时，还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善药物的利用度。

此外，当需要或必须时，还可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树脂如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、纤维素聚合物(例如，水凝胶(HPMC、HPC、PVA)等)、
10 羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡、聚乙烯吡咯烷酮等。在这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，但不限于，淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

片剂例如通过如下制备：制得粉末混合物，造粒或嵌片，加入润滑剂和崩解剂接着压片。通过如下制备粉末混合物：将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合，以及任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮；溶液缓凝剂如石蜡；再吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸氢钙混合。通过
15 与粘合剂如糖浆、淀粉糊、acacia mucilage 或纤维素或聚合材料的溶液润湿，接着通过滤网加压而将粉末混合物造粒。作为一种可供选择的造粒法，可以将粉末混合物通过压片机，结果是形成不完美的预压块，再将该预压块破碎成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油，可以将颗粒润滑以阻止与片剂成型模具粘合。然后，将润滑的混合物压缩成片剂。本发明的化合物还可以与易流动的情性
20 载体混合，然后在不经历造粒步骤或预压块步骤的情况下直接压缩成片剂。可以提供透明或不透明的保护性包衣，所述的保护性包衣由虫胶的密封包衣、糖或聚合材料(例如 HPMC)的包衣以及蜡的抛光包衣组成。可以向这些包衣中加入染料以区别不同的单位剂型。

可以将药物溶解或分散在挥发性液体如水或乙醇中，或喷雾到独特的珠上。可以使用粘合剂如蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等。
30 在至少一次包衣后，可以使用聚合物如羟丙基甲基纤维素的保护性包衣和/或可以使用持续或缓释包衣。可以任选地将这些包衣珠压

缩成片剂或填充到胶囊中。

口服液如溶液、糖浆和酞剂可以以剂量单位形式制得，这样给定的数量含有预定量的活性组分。可以通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中而制得糖浆，而酞剂则是通过使用无毒酞剂形剂而制得的。可以通过将化合物分散在无毒酞剂形剂中来配制悬浮液。还可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚、防腐剂、调味添加剂如薄荷油或天然甜味料或糖精或其他人工甜味料等。

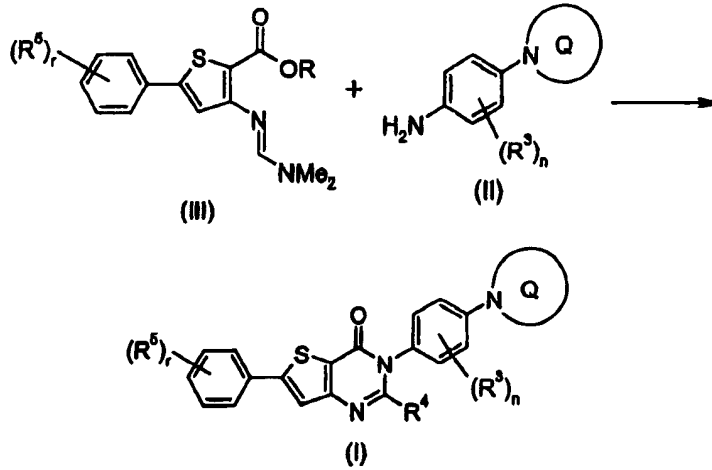
如果合适的话，可以对口服给药的剂量单位制剂进行微囊包封。例如也可以通过将粒状材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中，来制备组合物来延长或维持释放。还可以将式(I)的化合物掺入到糖果、糯米纸和/或舌粘带制剂以"速溶"药物的形式给药。口服剂型可以在有或者没有水的情况下服用。

此外，本发明包括式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物与至少一种选自治疗肥胖症、糖尿病(例如，罗格列酮和/或二甲双胍)、高血压和动脉硬化的药剂或药物的其它物质的组合。特别地，式(I)的化合物、其盐、溶剂化物或生理功能性衍生物可以与至少一种用于治疗肥胖症的物质混合，其中所述的肥胖症选自人睫状节神经细胞营养因子、CB-1拮抗剂或逆激动剂(如利莫那班)、神经递质再摄取抑制剂(如西布曲明、丁氨苯丙酮或HCl丁氨苯丙酮)、脂肪酶抑制剂(如奥利司他)、MC4R激动剂、5-HT_{2c}激动剂、生长素释放肽受体拮抗剂、CCK-A受体激动剂、NPY Y1拮抗剂、PYY₃₋₃₆和PPAR致活剂。

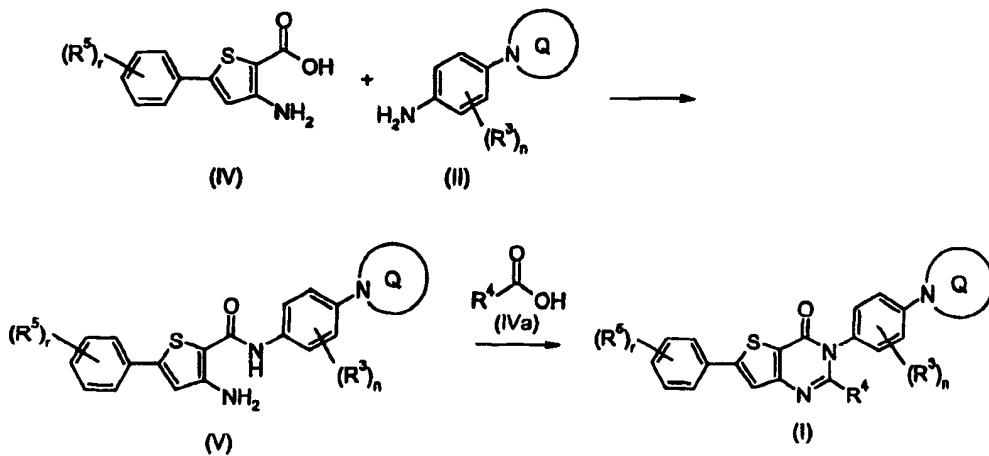
式(I)的化合物及其盐、溶剂化物和生理功能性衍生物方便地是根据在此所述或列出的反应流程和/或方法进行制备的。

本领域熟练技术人员知道，在如下所述的制备式(I)化合物的方法中，某些中间体可以以该化合物的可药用盐、溶剂化物或生理功能性衍生物的形式存在。对于在制备式(I)化合物的方法中所使用的任何中间体，术语或符号具有与如上式(I)化合物所述的相同含义。通常，制备中间体的药学上可接受的盐、溶剂化物和生理功能性衍生物的方法是已知的，以及制备式(I)化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物和生理功能性衍生物的方法是类似的并且如下所述。除非另有说明，对于在此所列举的所有方法，环Q、R³、R⁴、R⁵、R⁶、n、q和r如式(I)中所定义。

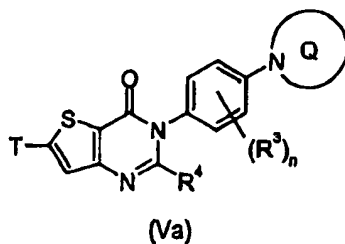
因此，式(I)的化合物(其中 R^1 是氢)可以通过使式(II)的苯胺与式(III)的甲脒酯(其中R是 C_{1-4} 烷基)反应而制备。



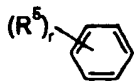
- 5 式(I)的化合物还可以如下制备:使相应的氨基酸(式IV)和所需苯胺(式II)在溶剂如二氯甲烷中与酰胺偶合剂如EDCI(1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐)进行酰胺偶合,接着在回流的羧酸(IVa)如甲酸中进行环化。



- 10 式(I)的化合物还可以通过如下制备:使式(Va)的化合物



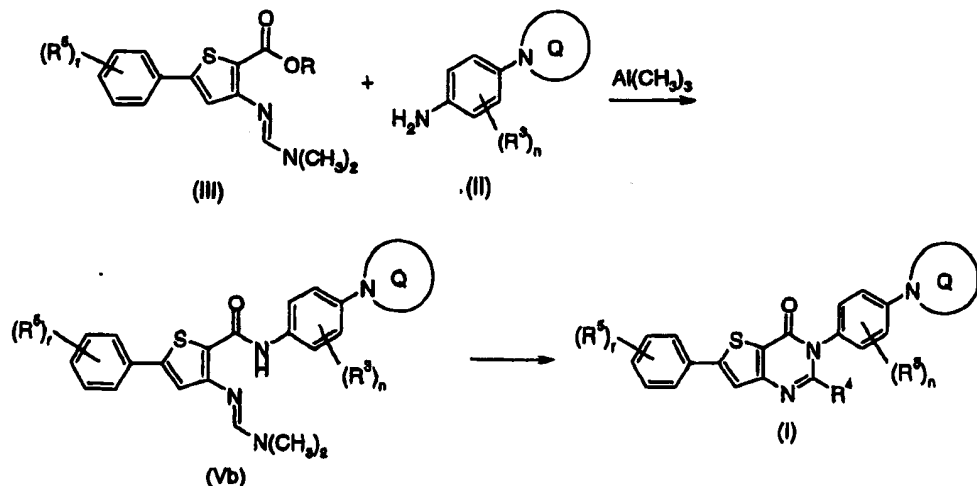
与能够引入下面基团的化合物反应，



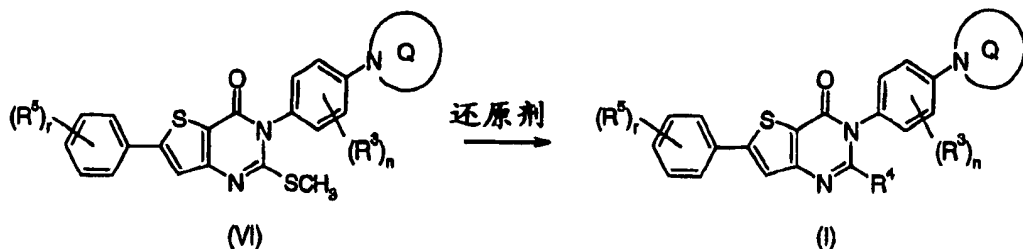
，以及 T 是离去基团 (例如，氯、溴、碘和三氟甲磺酸基 (-OSO₂CF₃))。

因此，式 (I) 的化合物可以由式 (Va) 的化合物与硼酸和钯催化剂使用 Suzuki 偶合反应来进行制备，或用有机锡烷试剂和钯催化剂使用 Stille 偶合反应来进行制备。

其中 R' 是氢的式 (I) 的化合物还可以通过如下制备：使其中 R 是 C₁₋₄ 烷基的式 (III) 的氨基酯，与式 (II) 的苯胺在溶剂如二氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷中在三甲基铝存在下反应以制备式 (Vb) 的化合物，接着环化所述的式 (Vb) 的化合物。

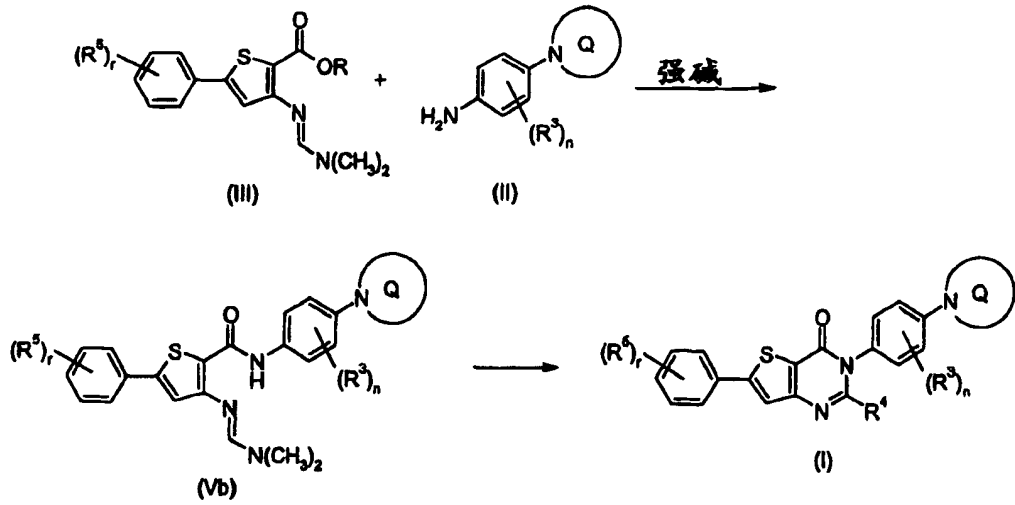


其中 R' 是氢的式 (I) 的化合物还可以如下制备：使含硫化合物如式 (VI) 与还原剂如阮内镍在溶剂如乙醇中进行反应。

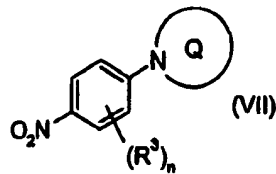


其中 R' 是氢的式 (I) 的化合物还可以通过如下制备：将式 (II) 的胺用强碱如六甲基二硅氮烷钠处理，接着与其中 R 是 C₁₋₄ 烷基的式 (III) 的酯在溶剂如四氢呋喃中反应，制得式 (Vb) 的化合物，然后环化所述

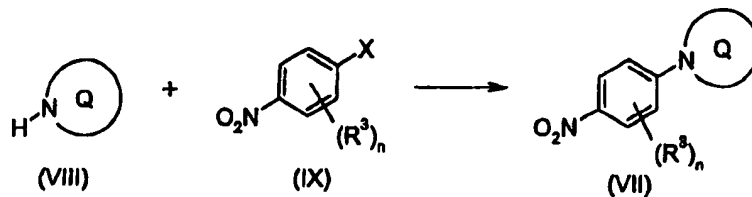
的式 (Vb) 的化合物。



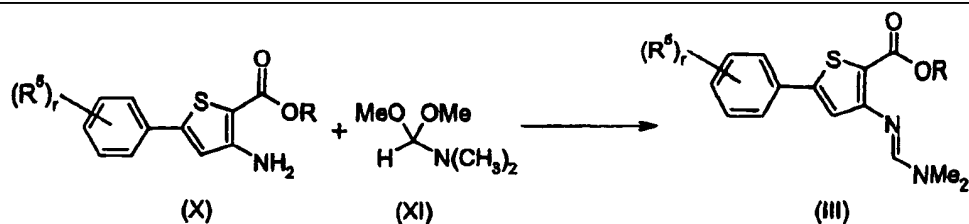
式 (II) 的化合物可以通过如下制备：使用氢气和催化剂（例如 10% Pd/碳、氯化亚锡或连二亚硫酸钠）还原相应的硝基芳香族化合物（式 VII），其中 n 、环 Q 和 R^3 具有如式 (I) 中所定义的含义或是一种可转变为式 (I) 中所定义基团的基团。



式 (VII) 的化合物可以由式 (VIII) 的胺和卤代芳香族化合物（式 IX）反应而制备，其中 X 是卤素以及 n 、环 Q 和 R^3 具有式 (I) 中所定义的含义或是一个可转化为式 (I) 中所定义基团的基团。



其中 R 是 C_{1-4} 烷基的式 (III) 的甲脒酯可以如下制备：使相应的氨基酯（式 X）与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛（式 XI）在溶剂如乙醇中反应，其中 r 和 R^5 具有式 (I) 中所定义的含义或者是一个可转化为式 (I) 中所定义基团的基团。



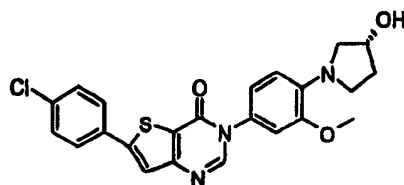
下列实施例仅仅是用来说明本发明,而不是以任何方式对本发明的范围进行限制,本发明由随后所附的权利要求所定义。

试剂是市场上可买到的或是根据文献中的方法进行制备的。

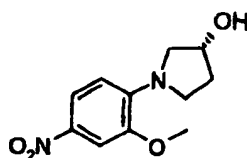
5

实验部分

实施例 1



10 6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

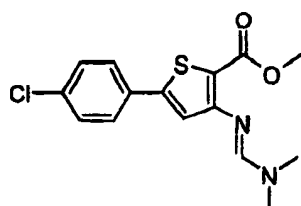


步骤 A: (3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷醇

15 将 1-氯-2-(甲氧基)-4-硝基苯 (9.35 g, 0.050 mol) 和 (3R)-3-吡咯烷醇 (8.7 g, 0.100 mol) 的混合物加热至 100℃ 过夜。将反应混合物冷却至环境温度,用二氯甲烷(200 mL)和氢氧化钠(1N, 200 mL)稀释,然后用盐水萃取 3 次,干燥,过滤,浓缩,得到 (3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷醇 (10.8 g, 0.045 mol, 91%)。

¹H

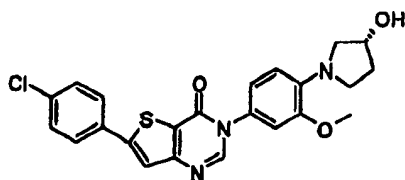
NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 4H), 1.95 (m, 2H). LCMS m/z 239 (M+H).



步骤 B: 5-(4-氯苯基)-3-[[E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基]-2-噻吩羧酸甲酯

- 5 将 3-氨基-5-(4-氯苯基)-2-噻吩羧酸甲酯 (37.3 mmol, 10.0 g) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (74.7 mmol, 8.9 g) 在乙醇 (350 mL) 中的混合物加热回流 3 小时。通过旋转蒸发除去溶剂。向残余物中加入 15 mL 甲苯, 接着通过旋转蒸发除去溶剂。此过程重复 3 次。向所得粘稠残余物中加入 20 mL 己烷, 接着在 0℃ 下逐渐加入乙酸乙酯直到
- 10 产物固化为止。过滤收集所得固体, 得到所需中间体 (11.9 g, 98.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.08 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.81 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, s). LCMS $m/z = 323$ (M+H).



- 15 步骤 C: 6-(4-氯苯基)-3-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

将 (3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷醇 (步骤 A 的产物, 1.19 g, 0.005 mol) 的二 烷 (35 mL) 溶液与 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.1 g) 一起在 Parr 振动设备上在 45 psi 氢气压力下搅拌 2 小时。将反应混合物移至氮气气氛中, 通过硅藻土过滤, 接着向 5-(4-氯苯基)-3-[[E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基]噻吩-2-羧酸甲酯 (步骤 B 的产物, 1.61 g, 0.005 mol) 中加入二 烷溶液 (45 mL)。将这种溶液与苯酚 (4 g) 一起浓缩, 然后温热至 130℃ 维持 1 小时。将反应混合物冷

20

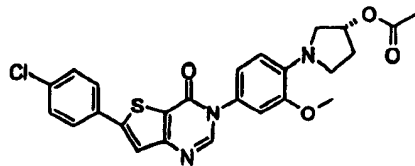
却至环境温度，接着用乙醚稀释。过滤析出的固体，接着用乙醚研制，得到黄色固体形式的标题化合物 (1.3 g, 0.007 mol, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).
LCMS m/z 454 (M+H).

5

实施例 2



(3R)-1-[4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-甲氧基苯基]吡咯烷-3-基乙酸酯

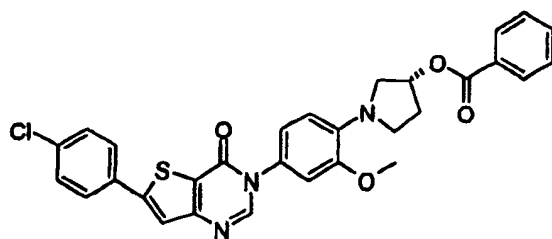
6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(实施例 1 的标题化合物, 0.10 g, 0.2mmol) 在吡啶 (2 mL) 中的溶液与乙酰氯 (100 mg, 0.8mmol) 一起搅拌 15 分钟, 用水稀释, 然后过滤, 得到白色固体形式的标题化合物 (0.097 g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (d, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 3H). LCMS m/z 496 (M+H).

15

实施例 3



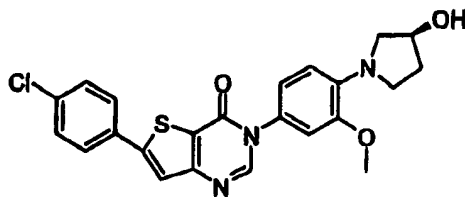
(3R)-1-[4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-甲氧基苯基]吡咯烷-3-基苯甲酸酯

6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(实施例1的标题化合物, 0.10 g, 0.2mmol)在吡啶(2 mL)中的溶液与苯甲酰氯(100 mg, 0.7mmol)一起搅拌15分钟, 用水稀释, 然后过滤, 得到白色固体形式的标题化合物(0.097 g, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H). LCMS m/z 558 (M+H).

实施例4



10

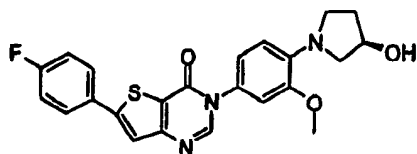
6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

从(3S)-3-吡咯烷醇开始并使用实施例1中详述的方法, 制得褐色粉末形式的标题化合物(0.45 g, 22%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). LCMS m/z 454 (M+H).

15

实施例5



6-(4-氟苯基)-3-[4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]

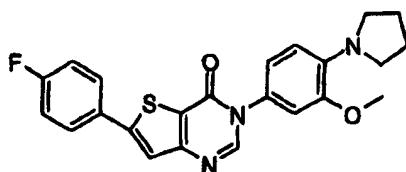
噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

从 3-[[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基]-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯开始(由 3-氨基-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯使用实施例 1, 步骤 B 中详述的方法制得)并使用实施例 1 的步骤 A 和 C 中所述的 5 技术, 制得褐色粉末形式的标题化合物(0.60 g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). LCMS m/z 438 (M+H).

实施例 6



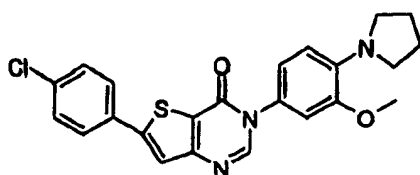
10 6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮

从吡咯烷和 3-[[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基]-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯开始(由 3-氨基-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯使用实施例 1, 步骤 B 中详述的方法制得)并使用实施例 1 的方法, 制得 15 黄色粉末形式的标题化合物(0.21 g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H); 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 1.82 (m, 4H) ppm. LCMS m/z 422 (M+H).

实施例 7



20 6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-吡咯烷-1-基苯基)噻吩并[3,2-d]

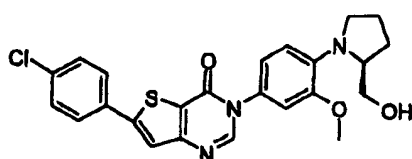
嘧啶-4-(3H)-酮

从吡咯烷并使用实施例 1 中详述的方法, 制得黄色粉末形式的标题化合物 (0.175 g, 50%)。

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 1.82 (m, 4H). LCMS m/z 438 (M+H).

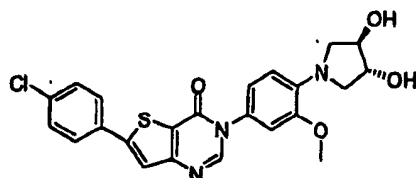
5

实施例 8

6-(4-氯苯基)-3-[4-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

10 从 (2S)-2-吡咯烷基甲醇开始并使用实施例 1 中详述的方法, 制得黄色粉末形式的标题化合物 (0.20 g, 42%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 1H). LCMS m/z 468 (M+H).

实施例 9

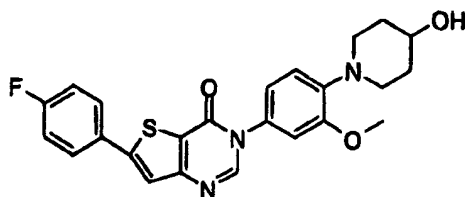
15

6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基]-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

从 (3R,4R)-3,4-吡咯烷二醇开始并使用实施例 1 中详述的方法, 制得黄色固体形式的标题化合物 (0.22 g, 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (d, 1H). LCMS m/z 470 (M+H).

实施例 10



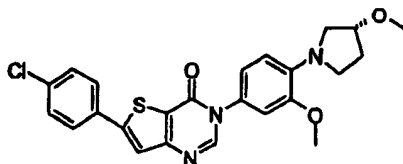
5 6-(4-氟苯基)-3-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

从 4-哌啶醇和 3-[[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]氨基]-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯开始 (由 3-氨基-5-(4-氟苯基)噻吩-2-羧酸甲酯使用实施例 1, 步骤 B 中详述的方法制得) 并使用实施例 1 的方法, 制得
10 褐色粉末形式的标题化合物 (0.22 g, 12%).

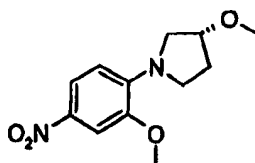
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (m, 2H); 4.65 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H). LCMS m/z 452 (M+H).

实施例 11



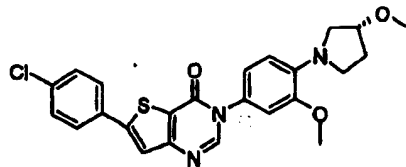
15 6-(4-氯苯基)-3-{3-甲氧基-4-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮



步骤 A: (3R)-3-(甲氧基)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]吡咯烷
 将 (3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷醇 (实施例 1, 步骤 A 的产物; 2.2 g; 0.009 mol)、DMF (10 mL) 和 NaH (0.40 g, 60% 在矿物油中, 0.010 mol) 在氮气气氛中搅拌 30 分钟。加入甲基碘 (1.49 g, 0.010 mol), 再继续搅拌 30 分钟。加入乙酸乙酯和水的混合物 (40 mL, 50% v/v), 用水萃取反应物 3 次, 干燥, 过滤, 接着浓缩, 得到一种褐色固体 (2.20 g, 97%)。

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H). LCMS m/z 253 (M+H).



10 步骤 B: 6-(4-氯苯基)-3-{3-甲氧基-4-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

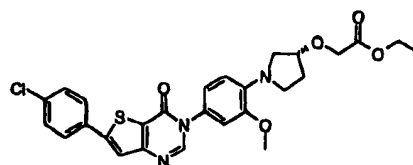
从 (3R)-3-(甲氧基)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-吡咯烷 (步骤 A 的产物) 开始并使用实施例 1 步骤 C 中详述的方法, 获得灰色粉末形式的标题化合物 (0.55 g, 14%)。

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H). LCMS m/z 468 (M+H).

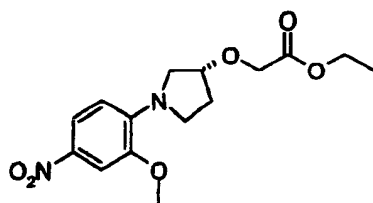
15

实施例 12



[((3R)-1-[4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-

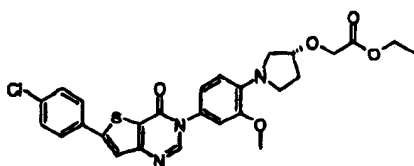
3-(4H)-基]-2-(甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)氧基]乙酸乙酯



步骤 A: ((3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷基)氧基)乙酸乙酯

- 5 从溴乙酸乙酯开始并使用实施例 11 步骤 A 中详述的方法制备本中间体, 得到一种褐色固体 (0.65 g, 20%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.22 (t, 3H). LCMS m/z 325 (M+H).



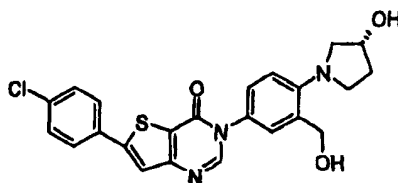
步骤 B: ((3R)-1-[4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代噻吩并[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基]-2-(甲氧基)苯基]-3-吡咯烷基)氧基)乙酸乙酯

10 使用 ((3R)-1-[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]-3-吡咯烷基)氧基)乙酸乙酯 (步骤 A 的产物) 以及在实施例 1 步骤 C 中详述的方法, 获得褐色粉末形式的标题化合物 (0.058 g, 11%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.21 (t, 3H). LCMS m/z 540 (M+H).

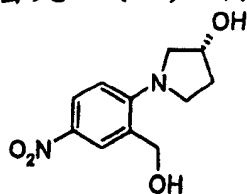
15

实施例 13



6-(4-氯苯基)-3-{3-(羟甲基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯

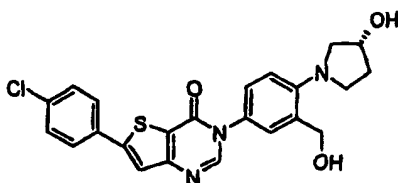
基) 噻吩并[3, 2-d] 嘧啶-4 (3H) - 酮



步骤 A: (3R)-1-[2-(羟甲基)-4-硝基苯基]吡咯烷-3-醇

- 5 使用 (2-氯-5-硝基苯基) 甲醇按照实施例 1 步骤 A 中详述的方法, 制得褐色粉末形式的 (3R)-1-[2-(羟甲基)-4-硝基苯基]吡咯烷-3-醇 (0.45 g, 22%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.40 (t, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.96 (m, 2H). LCMS m/z 239 (M+H).



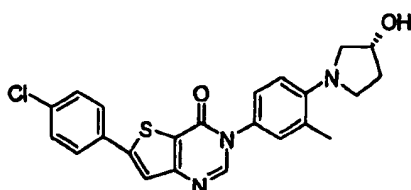
- 10 步骤 B: 6-(4-氯苯基)-3-{3-(羟甲基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3, 2-d] 嘧啶-4 (3H) - 酮

使用 (2-氯-5-硝基苯基) 甲醇 (步骤 A 的产物) 按照实施例 1 步骤 C 中详述的方法, 获得褐色粉末形式的标题化合物 (1.48g, 39%)。

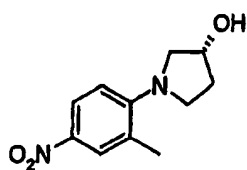
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). LCMS m/z 454 (M+H).

15

实施例 14



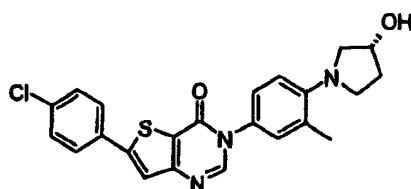
6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-甲基苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮



步骤 A: (3R)-1-(2-甲基-4-硝基苯基)-3-吡咯烷醇

- 5 使用 1-氯-2-甲基-4-硝基苯和实施例 1 步骤 A 中的方法, 得到褐色粉末形式的这种化合物 (1.23 g, 55%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80-2.10 (m, 2H). LCMS m/z 223 (M+H).



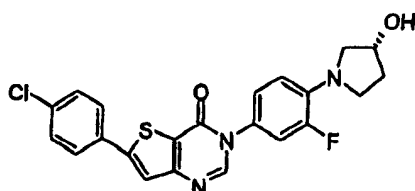
- 10 步骤 B: 6-(4-氯苯基)-3-[4-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]-3-甲基-苯基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

使用 (3R)-1-(2-甲基-4-硝基苯基)-3-吡咯烷醇 (步骤 A 的产物) 按照实施例 1 步骤 C 中详述的方法, 制得褐色粉末形式的标题化合物 (0.35 g, 40%).

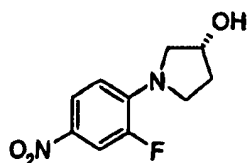
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H). LCMS m/z 438 (M+H).

15

实施例 15



6-(4-氟苯基)-3-{3-氟-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-(3H)-酮



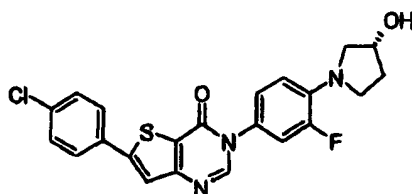
步骤 A: (3R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-吡咯烷醇

- 5 使用 1,2-二氟-4-硝基苯和实施例 1 步骤 A 中详述的方法, 得到褐色粉末形式的本中间体 (1.52 g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.18

(m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H).

LCMS m/z 227 (M+H).



步骤 B: 6-(4-氟苯基)-3-{3-氟-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

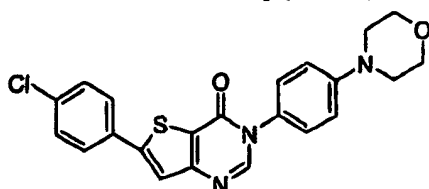
10

将 (3R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-吡咯烷醇 (步骤 A 的产物, 226 mg, 1mmol)、氯化亚锡 (0.9 g, 4mmol)、无水乙醇 (15 mL) 和 HCl 水溶液 (5 mL, 1N) 的混合物加热回流 7 小时。用氢氧化钠水溶液 (5 mL, 6N) 稀释反应物, 接着用乙酸乙酯萃取。将所述的乙酸乙酯溶液用水萃

15 取 3 次, 干燥, 与 5-(4-氟苯基)-3-[(1Z)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基噻吩-2-羧酸甲酯 (实施例 1 步骤 B 的产物; 322 mg; 1mmol) 和苯酚 (0.6 g) 混合, 浓缩, 并且加热至 130°C 维持 3 小时。将反应物冷却至室温, 用乙醚稀释, 接着将所得固体过滤, 用乙酸乙酯研制, 得到橄榄色粉末形式的标题化合物 (171 mg, 39%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). LCMS m/z 442 (M+H).

实施例 16

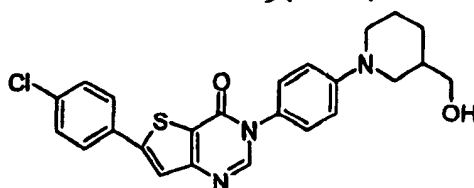


5 6-(4-氯苯基)-3-(4-(4-吗啉-4-基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

将 5-(4-氯苯基)-3-[[*(E)*-(二甲氨基)亚甲基]氨基]-2-噻吩羧酸甲酯(实施例 1 步骤 B 的产物; 0.54 mmol)溶于乙醇(1.5 mL)中,接着在 CEM Discover®微波化学装置中在小瓶中与 4-吗啉-4-基苯胺一起在 160°C 和 150 psi 下加热 20 分钟。将反应混合物冷却至室温,收集所得固体,得到标题化合物(30 mg, 13%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.62$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.45$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.97$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.97$ Hz), 3.75 (m, 4H), 3.18 (m, 4H). LCMS $m/z = 424$ (m+H).

实施例 17

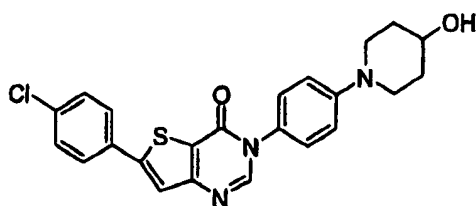


15 6-(4-氯苯基)-3-{4-[3-(羟甲基)哌啶-1-基]苯基}噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

从 3-羟基甲基哌啶和 1-氯-4-硝基苯开始通过使用实施例 1 的方法,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 4.57 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.78 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.16 (m, 1H). LCMS $m/z = 452$ (M+H).

实施例 18



5 6-(4-氯苯基)-3-[4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]噻吩并[3,2-d]咪唑-4(3H)-酮

从 4-羟基哌啶和 1-氯-4-硝基苯开始, 通过使用实施例 1 的方法, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 3.66 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). LCMS $m/z = 438$ (M+H).

可以在如下的 MCH R1 功能性试验中对在本发明中使用的化合物的
10 活性进行评价:

材料

黑色的 96-孔组织培养-处理的板 (#3904) 从 Corning Costar (Cambridge, MA) 处获得, LucPlusTM 荧光素酶报告基因分析试剂盒 (#6016969) 从 Packard (Meriden, CT) 处获得, 板密封料 (#097-
15 05-00006) 来自 Beckman/Sagian (Fullerton, CA). DMEM/F12 培养基 (#11039-021)、胎牛血清 (#16140-071)、L-谷氨酰胺 (#25030-081)、0.05%胰蛋白酶 (#25300-054)、G418 (#10131-035) 和 dPBS (#4190-144) 从 Gibco BRL (Gaithersburg, MD) 处获得. 凝血酶 (T7009) 从 Sigma Chemical Co (St. Louis, MO) 处获得, MCH 肽 (H-1482) 从 BaChem
20 California (Torrance, CA) 处获得. 中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞从美国模式培养物保藏所 (American Type Culture Collection) (Rockville, MD) 处获得.

方法

25 CHO 细胞, 其稳定地表达 elkga14-luc⁺ 报告基因 (宿主), 通过电穿孔法用浓缩人黑色素的激素单受体转染. 使用 G418 选择稳定的克隆, 用于功能拮抗剂测定. 在 T225 烧瓶中在完全培养基 (DMEM/F12,

5% FBS, 2 mM L-谷氨酰胺)中繁殖 MCH1R-elkga14-luc⁺ CHO 细胞。在测定前 48 小时,用 2 mL 0.05%的胰蛋白酶收获细胞,用完全培养基洗涤,接着以 10,000 细胞/孔的密度平铺在放在黑色 96 孔板中的完全培养基中。在测定前 18 小时,通过抽吸从细胞中除去培养基,并用 90 μ l/孔的无血清 DMEM/F12 替换。在测定时,将拮抗剂(1 μ L, 100% DMSO)以 10-点浓度曲线通过移液管移到培养基中,然后将板在 37 $^{\circ}$ C 在细胞培养培养箱中培养 45 分钟。在此培养结束后,将 10 μ L EC₅₀ 浓度的 MCH 加入到培养基中,将板在 37 $^{\circ}$ C 在细胞培养培养箱中培养 5 小时。通过真空吸出培养基,接着加入 50 μ l LucPlusTM 和 dPBS/1mM CaCl₂/1mM MgCl₂ 的 1:1 的混合物。进行吸出步骤是为了避免测定受化合物潜在的干扰,这些化合物可能抑制或刺激荧光素酶活性或可能抑制光信号。将板密封,先在室温下在黑暗中适应 10 分钟,然后在 TopCountTM 微板闪烁计数器(Packard)上使用 3 秒/孔计数时间测定荧光素酶活性。通过非线性回归分析,使用基于 Microsoft Excel 的曲线拟合程序,来确定该拮抗剂抑制 MCH EC₅₀ 响应的能力。使用相同方案通过测定所述拮抗剂抑制寄主细胞中 EC₅₀ 凝血酶响应(内源性的)的能力,来测定 MCH R1 响应的特异性。

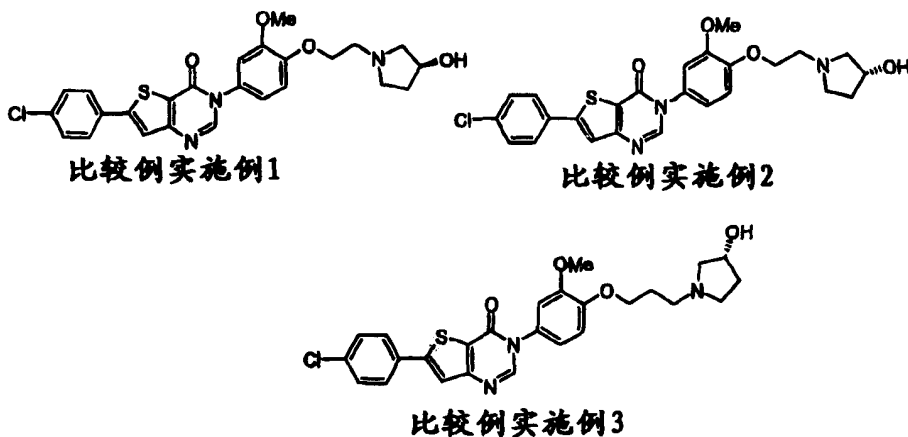
在实施例中所所述的化合物具有大于 7 的 pIC₅₀ 值。例如,实施例 1 和 4 的化合物分别具有如下所示的 MCH R1 pIC₅₀ 值。

实施例	MCH R1 pIC ₅₀
1	8.6
4	8.7

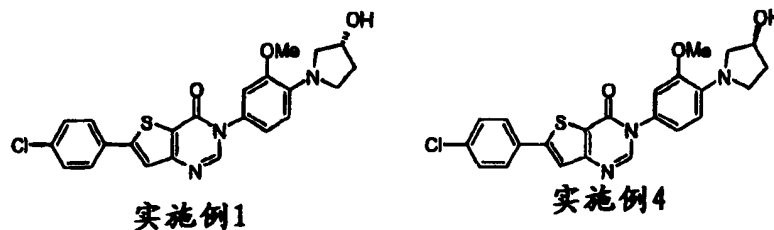
比较研究。本发明的化合物不同于 W003/033476 A1(GlaxoSmithKline)中那些化合物的一个方面是:本发明的化合物没有相当于 W003/033476 A1 中式(Ia)中的 M-L 取代基。此外,与在 W0 03/033476 A1 中公开的那些化合物相比,在抑制人 ether-a-go-go 相关基因(hERG)钾离子通道方面,本发明的化合物表现出优选的特性。该 hERG 钾通道对心脏活动电压的再极化有贡献,并且抑制 hERG 钾通道可以延长心电图的 QT 间期。QT 间期延长与室律不齐、扭转型室性心动过速有关,其可以发展为心室纤维性颤动和心源性猝死。测试

hERG 抑制的新化学实体是在临床试验前对 QT 间期延长倾向进行早期检测的一种策略。比较测试结果表明：在减少 hERG 抑制并由此减少不良心血管并发症发生的潜在性方面，获得了惊奇的和出乎意外的好处。

- 5 将比较实施例 1-3(在 WO 03/033476 A1 中找到)与本发明的实施例 1 和 4 进行了比较。来自 WO 03/033476 A1 的用来进行比较的化合物是：



用来比较的本发明的化合物是：



10

- 如下进行该比较。在 HEK-293 细胞中使用 Bacmam 病毒表达系统对 hERG 钾通道进行短暂表达 (Kost 等, 2000; Pfohl 等, 2001)。将所述的 HEK-293 细胞保持在细胞培养基中, 该细胞培养基由 D-MEM/F12、10%胎牛血清、青霉素 G 钠 100 单位/mL 和硫酸链霉素 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组成。细胞在烧瓶中长成融合, 在传代前用 PBS 漂洗一次。将该烧瓶用 VERSENE (EDTA) 1:5000 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 5 分钟以从烧瓶中分开细胞。将在电生理学实验中使用的细胞平铺在玻璃盖玻片上, 在使用前转染 24-72 小时。

- 使用膜片箝技术的全细胞模式对 hERG 通道进行研究 (Hamill 等, 1981)。所述的移液管溶液含有 145 mM 天冬氨酸钾、11 mM EGTA、5 mM NaCl、5 mM MgATP、5 mM HEPES, pH 7.4; 所述的浴溶液含有 145 mM

- NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、10 mM 右旋葡萄糖，pH 7.4。为了测定药物的作用，将细胞保持在-80 mV，然后用 400 ms 时间逐步变到+20 mV，接着二次脉冲至-40 mV，这样可以测定表征 hERG 的向外的尾电流。在-40 mV 处测定 hERG 尾电流，
- 5 因为在此电压下在非转染细胞中没有存在其它尾电流。在测试物品(稀释在所述浴溶液中)的超融合期间，以十秒时间间隔重复这种脉冲方案。通过测定化合物施加前后在-40 mV 处的尾电流的峰值振幅，来确定对 hERG 的抑制。从 Hill 方程对数据点的曲线拟合中确定半最大抑制浓度 (IC₅₀)。结果详细列于下表 2 中。所有实验在室温(约 25℃)下
- 10 进行。

表 2

实施例	hERG 抑制
比较实施例 1	IC ₅₀ 2 μ M (在 3 μ M 时抑制了 62%)
比较实施例 2	在 3 μ M 时抑制了 90%
比较实施例 3	在 3 μ M 时抑制了 84%
实施例 1	IC ₅₀ >10 μ M (在 3 μ M 时抑制了 2.8%)
实施例 4	IC ₅₀ >10 μ M (在 3 μ M 时抑制了 23%)