

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03814717.3

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100497334C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.20 [21] 申请号 03814717.3

[30] 优先权

[32] 2002.6.24 [33] US [31] 60/390,987

[86] 国际申请 PCT/US2003/019619 2003.6.20

[87] 国际公布 WO2004/000831 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.23

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·G·阿斯拉尼安 M·Y·伯林
P·曼吉亚拉茨纳

K·D·麦科米克 M·W·穆塔希
S·B·罗森布卢姆

[56] 参考文献

WO - 0232893 A2 2002.4.25

WO - 0236589 A1 2002.5.10

CN - 1211246 A 1999.3.17

CN - 1323302 A 2001.11.21

审查员 赵步真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 王景朝

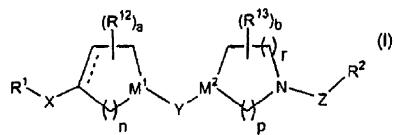
权利要求书 5 页 说明书 55 页

[54] 发明名称

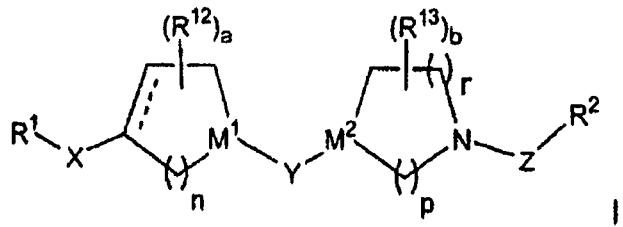
用作组胺 H3 拮抗剂的吲哚衍生物

[57] 摘要

本发明公开新的式 I 化合物，其中 M¹ 是 CH 或 N，M² 是 C(R³) 或 N；R¹ 是任选取代的吲哚或氮杂衍生物；R² 是任选取代的芳基或杂芳基；和其余变量如说明书所定义。还公开含有式 I 化合物药物组合物。还公开使用式 I 化合物治疗各种疾病或症状，例如过敏、过敏诱导的导气管响应和充血（例如鼻充血）的方法。还公开使用与 H₁ 受体拮抗剂组合的式 I 化合物治疗各种疾病或症状，例如过敏、过敏诱导的导气管响应和充血（例如鼻充血）的方法。



1. 结构式表示的化合物：



或其可药用的盐，其中：

a 是 0；

b 是 0；

n 是 2；

p 是 2；

r 是 1；

X 是键或 C_1-C_6 亚烷基；

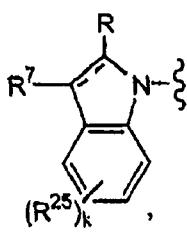
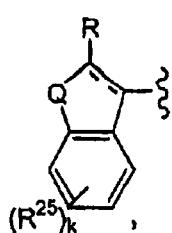
M^1 是 N ；

M^2 是 $C(R^3)$ ；

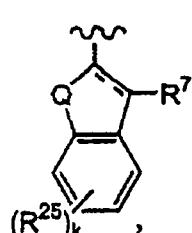
Y 是 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ ；

Z 是 C_1-C_6 亚烷基；

R^1 是



或



Q 是 $-N(R^1)-$ ；

k 是 0、1、2、3 或 4；

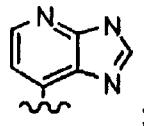
虚线表示任选的双键；

R 和 R^7 独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基-、 C_1-C_6 烷氧基、

(C₁-C₆)烷氨基-(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷氨基-(C₁-C₆)烷氨基、(C₁-C₆)烷氨基-(C₁-C₆)烷基-SO₀₋₂、R³²-芳基(C₁-C₆)烷氨基-、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-芳氨基、R³²-杂芳基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)烷氨基、(C₃-C₆)环烷基-氨基-、R³⁷-杂环基、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁-C₆)烷基-、-N(R³⁰)(R³¹)、-NH-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)NH(R²⁹)、R²²-S(O)₀₋₂-、卤代(C₁-C₆)烷基-S(O)₀₋₂-、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁-C₆)烷基-S(O)₀₋₂-、苯甲酰基、(C₁-C₆)烷氨基-羧基、R³⁷-杂环烷基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)烷基-N(C₁-C₆烷氨基)-C(O)-、-C(=NOR³⁶)R³⁶和-NHC(O)R²⁹；且当任选的双键不存在时，R⁷可以是OH；

R⁸是H、C₁-C₆烷基、卤代(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷氨基-(C₂-C₆)烷基-、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-杂芳基、R³²-杂芳基(C₁-C₆)烷基-、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)烷基、R³⁷-杂环烷基、R³⁷-杂环烷基(C₁-C₆)烷基、N(R³⁰)(R³¹)-(C₂-C₆)烷基-、R²²-S(O)₂-、卤代(C₁-C₆)烷基-S(O)₂-、R²²-S(O)₀₋₁-(C₂-C₆)烷基-、卤代(C₁-C₆)烷基-S(O)₀₋₁-(C₂-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³²-杂芳基-SO₂；

R²是带有1或2个独立地选自N或N-O的杂原子，其余环原子是碳的6元杂芳基环；或



其中所述6元杂芳基环任选被R⁶取代；

R³是H、卤素、C₁-C₆烷基、-OH或(C₁-C₆)烷氨基；

R⁴独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、R³³-芳基、R³³-芳基(C₁-C₆)烷基和R³²-杂芳基；

R⁵是H、C₁-C₆烷基、-C(O)R²⁰、-C(O)₂R²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、R³³-芳基(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷基-SO₂-；

R⁶是1-3个取代基，其独立地选自-OH、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氨基、-CF₃、-NR⁴R⁵、-(C₁-C₆)烷基-NR⁴R⁵、苯基、R³³-苯基、NO₂、-CO₂R⁴、-CON(R⁴)₂、-NHC(O)N(R⁴)₂、R³²-杂芳基-SO₂-NH-、R³²-芳基-(C₁-C₆)烷基-NH-、R³²-杂芳基-(C₁-C₆)烷基-NH-、R³²-杂芳基-NH-C(O)-NH-、R³⁷-杂

环烷基-N(R²⁹)-C(0)-和R³⁷-杂环烷基-N(R²⁹)-C(0)-NH-;

R¹²独立地选自C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基或氟，其前提是当R¹²是羟基或氟时，则R¹²不键合于相邻于N的碳；或R¹²形成由一个环碳至另一个环碳的C₁-C₂烷基桥；

R¹³独立地选自C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基或氟，其前提是当R¹³是羟基或氟时，则R¹³不键合于相邻于N的碳；或形成由一个环碳至另一个环碳的C₁-C₂烷基桥；或R¹³是=0；

R²⁰独立地选自H、C₁-C₆烷基或芳基，其中所述芳基任选被1-3个独立地选自卤素、-CF₃、-OCF₃、羟基或甲氧基的基团取代；或当存在两个R²⁰基团时，所述两个R²⁰与和它们键合的氮一起形成5或6元杂环；

R²²是C₁-C₆烷基、R³⁴-芳基或杂环烷基；

R²⁴是H、C₁-C₆烷基、-SO₂R²²或R³⁴-芳基；

R²⁵独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、CN、-CF₃、-OH、C₁-C₆烷氧基、(C₁-C₆)烷基-C(0)-、芳基-C(0)-、N(R⁴)(R⁵)-C(0)-、N(R⁴)(R⁵)-S(0)₁₋₂-、卤代-(C₁-C₆)烷基或卤代-(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷基-；

R²⁹是H、C₁-C₆烷基、R³⁵-芳基或R³⁵-芳基(C₁-C₆)烷基-；

R³⁰是H、C₁-C₆烷基、R³⁵-芳基或R³⁵-芳基(C₁-C₆)烷基-；

R³¹是H、C₁-C₆烷基、R³⁵-芳基、R³⁵-芳基(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷基-C(0)-、R³⁵-芳基-C(0)-、N(R⁴)(R⁵)-C(0)-、(C₁-C₆)烷基-S(0)₁₋₂-或R³⁵-芳基-S(0)₂-；

或R³⁰和R³¹一起是-(CH₂)₄₋₅-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-或-(CH₂)₂-N(R²⁹)-(CH₂)₂-，以及与和它们相连的氮一起形成环；

R³²是1-3个取代基，其独立地选自H、-OH、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、R³⁵-芳基-O-、-SR²²、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁴R⁵、苯基、R³³-苯基、-NO₂、-CO₂R⁴、-CON(R⁴)₂、-S(O)₂R²²、-S(O)₂N(R²⁰)₂、-N(R²⁴)S(O)₂R²²、-CN、羟基-(C₁-C₆)烷基、-OCH₂CH₂OR²²和R³⁵-芳基(C₁-C₆)烷基-O-，其中所述芳基任选被1-3个分别选自卤素的取代基取代；

R³³是1-3个独立地选自C₁-C₆烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OCHF₂和-O-(C₁-C₆)烷基的取代基；

R³⁴是1-3个独立地选自H、卤素、-CF₃、-OCF₃、-OH和-OCH₃的取代基；

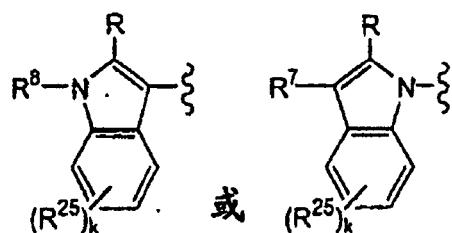
R³⁵是1-3个独立地选自H、卤素、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基、

苯氨基、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{36})_2$ 、 $-COOR^{20}$ 和 $-NO_2$ 的取代基；

R^{36} 独立地选自H和C₁-C₆烷基；和

R^{37} 独立地选自H、C₁-C₆烷基和(C₁-C₆)烷氨基羰基。

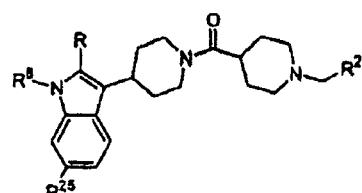
2. 权利要求1的化合物，其中R¹是



3. 权利要求2的化合物，其中R⁷是H；R⁸是H、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-杂芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-杂芳基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³⁷-杂环烷基(C₁-C₆)烷基；R²⁵是H、卤素或-CF₃；K是0或1。

4. 权利要求3的化合物，其中R⁸是H、R³²-苯基、R³²-吡啶基甲基、哌啶子基乙基或(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-，其中R²⁹是H或C₁-C₆烷基。

5. 权利要求1的化合物，其选自下式的化合物：



其中R、R⁸、R²⁵和R²如表格中所定义：

R	R ^B	R ²⁵	R ²
	(CH ₃) ₂ N-SO ₂ -	H	
		H	
CH ₃ CH ₂ -O-C(O)-	H	H	
CH ₃ -NH-C(O)-	H	H	
	H	H	

	H	F	
		H	
		H	

6. 药物组合物，其含有有效量的权利要求 1 的化合物和可药用的载体。

7. 权利要求 1 的化合物用于制备用于治疗过敏、过敏诱导的导气管响应、充血、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动和酸分泌过度和不足、肥胖、睡眠疾病、中枢神经系统障碍、注意力缺陷活动过度疾病、中枢神经系统的活动过强和过弱、阿尔兹海默疾病、精神分裂症和偏头痛的药物的用途。

8. 药物组合物，其含有有效量的权利要求 1 的化合物和有效量的H₁受体拮抗剂和可药用的载体。

9. 权利要求 1 的化合物用于制备与 H₁受体拮抗剂组合的用于治疗过敏性鼻炎综合症的用途。

用作组胺 H₃ 拮抗剂的吲哚衍生物

技术领域

本发明涉及用作组胺 H₃ 拮抗剂的新的取代的吲哚和其衍生物。本发明还涉及含有所述化合物的药物组合物及其在治疗炎性疾病、过敏症状和中枢神经系统疾病中的用途。本发明还涉及结合本发明的新组胺 H₃ 拮抗剂与用于治疗炎性疾病和过敏症状的组胺 H₁ 化合物的用作，以及含有结合本发明的一种或多种新组胺 H₃ 拮抗剂化合物与一种或多种组胺 H₁ 化合物的药物组合物。

背景技术

组胺受体 H₁、H₂ 和 H₃ 是已充分确定的形式，H₁ 受体调解由常规抗组胺拮抗的响应，H₁ 受体存在于，例如人体和其它哺乳动物的回肠、皮肤和支气管平滑肌中。通过 H₂ 受体调解的响应，组胺刺激哺乳动物的胃酸分泌和在分离的哺乳动物心房中的变时性作用。

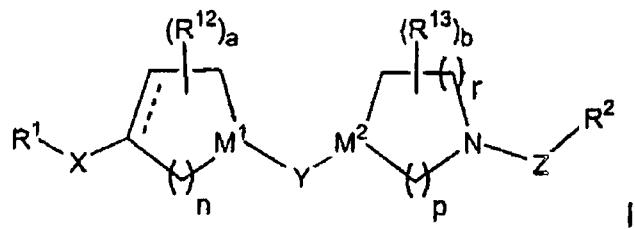
H₃ 受体在交感神经中被发现，在那里调解交感神经传递，并在交感经神经系统控制下，减弱各种末端器官响应。具体地说，被组胺引起的 H₃ 受体活化减弱了非肾上腺素流出血管的阻力和容量，引起血管扩张。

咪唑 H₃ 受体拮抗剂是现有技术中已知的，最近，非咪唑 H₃ 受体在 2001 年 10 月 15 日申请的 PCT US01/32151 和 2002 年 3 月 11 日申请的 US 申请 10/095,134 中。

US5,869,479 公开了使用至少一种组胺 H₁ 受体拮抗剂和至少一种组胺 H₃ 受体拮抗剂的组合，治疗过敏性鼻炎综合症的组合物。

发明内容

本发明涉及式 I 的新化合物：



或其可药用的盐或溶剂化物，其中：

a 是 0-3；

b 是 0-3；

n 是 1、2 或 3；

p 是 1、2 或 3；

r 是 0、1、2 或 3；

X 是键或 C₁-C₆ 亚烷基；

M¹ 是 CH 或 N；

M² 是 C(R³) 或 N；

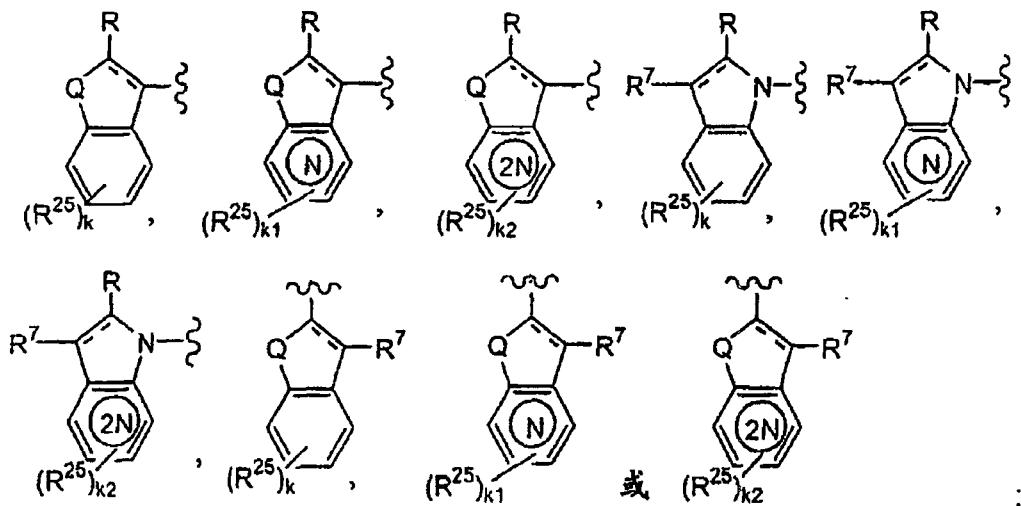
其前提是当 M² 是 N 时，p 不是 1；当 r 是 0 时，M² 为 C(R³)；且 p 和 r 的和为 1-4；

Y 是 -C(=O)-、-C(=S)-、-(CH₂)_q-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)NR⁴-、-C(=O)CH₂-、-SO₁₋₂-、-C(=N-CN)-NH-或-NH-C(=N-CN)-；其前提是当 M¹ 是 N 时，Y 不是 -NR⁴C(=O)- 或 -NH-C(=N-CN)-；且当 M² 是 N 时，Y 不是 -C(=O)NR⁴- 或 -C(=N-CN)-NH-；

q 是 1-5，且当 M¹ 和 M² 均是 N 时，q 不是 1；

Z 是键、C₁-C₆ 亚烷基、C₂-C₆ 亚烯基、-C(=O)-、-CH(CN)-或 -CH₂C(=O)NR⁴-；

R¹ 是



Q 是 $-N(R^1)-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ；

k 是 0、1、2、3 或 4；

k_1 是 0、1、2 或 3；

k_2 是 0、1 或 2；

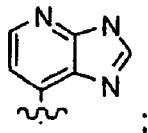
虚线表示任选的双键；

R 和 R^7 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6)烷基-、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-、 (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基- SO_{0-2} 、 $R^{32}-$ 芳基 (C_1-C_6) 烷氧基-、 $R^{32}-$ 芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 $R^{32}-$ 芳基、 $R^{32}-$ 芳氧基、 $R^{32}-$ 杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基- 氧基-、 $R^{37}-$ 杂环基- 烷基、 $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{30})(R^{31})$ 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHC(O)NH(R^{29})$ 、 $R^{22}-S(O)_{0-2}-$ 、卤代(C_1-C_6) 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、苯甲酰基、 (C_1-C_6) 烷氧基- 羰基、 $R^{37}-$ 杂环烷基- $N(R^{29})-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R^{29})-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(C_1-C_6)$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(=NOR^{36})R^{36}$ 和 $-NHC(O)R^{29}$ ；且当任选的双键不存在时， R^7 可以是 OH；

R^8 是 H、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6) 烷基-、 (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-、 $R^{32}-$ 芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 $R^{32}-$ 芳基、 $R^{32}-$ 杂芳基、 $R^{32}-$ 杂芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、 $R^{37}-$ 杂环烷基、 $R^{37}-$ 杂环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $R^{22}-S(O)_{0-1}-$ 、卤代(C_1-C_6) 烷基- $S(O)_{0-1}-$ 、 $R^{22}-S(O)_{0-1}-(C_1-C_6)$ 烷基-、卤代(C_1-C_6) 烷基-

$S(0)_{0-1}-(C_2-C_6)$ 烷基-、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R^{29})-$ SO_2- 或 $R^{32}-$ 杂芳基- SO_2 ;

R^2 是带有 1 或 2 个独立地选自 N 或 N-O 的杂原子，其余环原子是碳的 6 元杂芳基环；带有 1、2、3 或 4 个分别选自 N、O 或 S 的杂原子，其余环原子为碳的 5 元杂芳基环； R^{32} -喹啉基、 R^{32} -芳基；



或杂环烷基，其中所述 6 元杂芳基环或所述 5 元杂芳基环任选被 R^6 取代；

R^3 是 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、-OH 或 (C_1-C_6) 烷氧基；

R^4 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 R^{33} -芳基、 R^{33} -芳基 (C_1-C_6) 烷基和 R^{32} -杂芳基；

R^5 是 H、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 R^{33} -芳基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基- SO_2- ；

R^6 是 1-3 个取代基，其独立地选自 -OH、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- NR^4R^5 、苯基、 R^{33} -苯基、 NO_2- 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-NHC(O)N(R^4)_2$ 、 R^{32} -杂芳基- SO_2-NH- 、 R^{32} -芳基- (C_1-C_6) 烷基- $NH-$ 、 R^{32} -杂芳基- (C_1-C_6) 烷基- $NH-$ 、 R^{32} -杂芳基- $NH-C(O)-NH-$ 、 R^{32} -杂环烷基- $N(R^{29})-C(O)-$ 和 R^{32} -杂环烷基- $N(R^{29})-C(O)-NH-$ ；

R^{12} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、羟基、烷氧基或氟，其前提是当 R^{12} 是羟基或氟时，则 R^{12} 不键合于相邻于 N 的碳；或 R^{12} 形成由一个环碳至另一个环碳的 C_1-C_2 烷基桥；

R^{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、羟基、烷氧基或氟，其前提是当 R^{13} 是羟基或氟时，则 R^{13} 不键合于相邻于 N 的碳；或形成由一个环碳至另一个环碳的 C_1-C_2 烷基桥；或 R^{13} 是 =O；

R^{20} 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、或芳基，其中所述芳基任选被 1-3 个独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羟基或甲氧基的基团取代；或当存在两个 R^{20} 基团时，所述两个 R^{20} 与和它们键合的氮一起形成 5 或 6 元

杂环；

R^{22} 是 C_1-C_6 烷基、 R^{34} -芳基或杂环烷基；

R^{24} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 $-SO_2R^{22}$ 或 R^{34} -芳基；

R^{25} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、CN、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}-$ 、卤代- (C_1-C_6) 烷基或卤代- (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-；

R^{29} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基(C_1-C_6)烷基-；

R^{30} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基(C_1-C_6)烷基-；

R^{31} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基、 R^{35} -芳基(C_1-C_6)烷基-、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、 R^{35} -芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_{2-}$ 或 R^{35} -芳基- $S(O)_{2-}$ ；

或 R^{30} 和 R^{31} 一起是 $-(CH_2)_{4-5-}$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_2-N(R^{29})-(CH_2)_2-$ ，以及与和它们相连的氮一起形成环；

R^{32} 是 1-3 个取代基，其独立地选自 H、 $-OH$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 R^{35} -芳基- $O-$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、苯基、 R^{33} -苯基、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-S(O)_{2-}R^{22}$ 、 $-S(O)_{2-}N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{24})S(O)_{2-}R^{22}$ 、 $-CN$ 、羟基- (C_1-C_6) 烷基、 $-OCH_2CH_2OR^{22}$ 和 R^{35} -芳基(C_1-C_6)烷基- $O-$ ，其中所述芳基任选被 1-3 个分别选自卤素的取代基取代；

R^{33} 是 1-3 个分别选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基的取代基；

R^{34} 是 1-3 个分别选自 H、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-OCH_3$ 的取代基；

R^{35} 是 1-3 个分别选自 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、苯氧基、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{36})_2$ 、 $-COOR^{20}$ 和 $-NO_2$ 的取代基

R^{36} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；和

R^{37} 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基羧基。

本发明还涉及含有有效量的至少一种式 I 化合物和可药用的载体的药物组合物。

本发明还提供治疗：过敏、过敏诱导的导气管(例如上导气管)响应、充血(例如鼻充血)、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动和酸分泌过度和不足、肥胖、睡眠疾病(例如睡眠过度、嗜睡症和发作性睡病)、中枢神经系统障碍、注意力缺陷活动过度疾病(ADHD)、

中枢神经系统的活动过强和过弱(例如,焦虑和抑郁)和/或其它CNS疾病(例如阿尔兹海默疾病、精神分裂症和偏头痛)的方法,其包括向所需该治疗的患者给药有效量的至少一种式I化合物。“患者”是指哺乳动物,通常是人,虽然也预期兽医应用。

本发明的化合物尤其用于治疗过敏、过敏诱导的导气管响应和/或充血。

本发明还提供药物组合物,其含有有效量的至少一种式I化合物和至少一种H₁受体拮抗剂的组合与可药用的载体。

本发明还提供治疗过敏、过敏诱导的导气管(例如上导气管)响应和/或充血(例如鼻充血)的方法,其包括向所需该治疗的患者(例如哺乳动物,例如人)给药有效量的至少一种式I化合物和至少一种H₁受体拮抗剂的组合。

还可预期包括在药物组合物中的式I化合物和单独的在药物组合物中的H₁受体拮抗剂的成套用具。

发明详述

在式I结构中变量的优选定义如下:

R¹优选是3-吲哚基或1-吲哚基,双键存在于R¹取代基中。

R优选是H、烷基、R³²-芳基、R³²-杂芳基、(C₁-C₆)烷氧基-羧基或(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-,当R是(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-,R²⁹优选是H或C₁-C₆烷基-。更优选R是R³²-芳基或R³²-杂芳基,尤其优选是R³²-苯基或R³²-吡啶基。R⁷优选是H。

R⁸优选是H、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-杂芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-杂芳基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³⁷-杂芳基-SO₂。尤其优选是R³²-苄基、R³²-吡啶基甲基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-,其中R²⁹是H或C₁-C₆烷基,和哌啶子基乙基。

R²⁵优选是H、卤素或-CF₃,k是0或1。当R¹是吲哚的氨基-或二氨基杂衍生物时,R优选是如上定义的,k₁和k₂优选是0。

X优选是键。

R²优选是任选被一个取代基取代的6元杂芳基,更优选R²是优选被-NH₂取代的吡啶基、嘧啶基或哒嗪基环。

Y优选是-C(O)-。

Z 优选是直链或支链 C₁-C₃ 烷基，亚甲基是尤其优选的 Z 基团。

M¹ 优选是 N；a 优选是 0；和 n 优选是 2；在含 M¹ 的环中的任选双键优选不存在（即存在单键）。

M² 优选是 C(R³)，其中 R³ 是羟基或氟；b 优选是 0；r 优选是 1；和 p 优选是 2。

用于本文，如下术语具有如下含义，除非另有说明：

烷基（包括例如芳烷基和烷氧基的烷基部分）表示直链和支链碳链，含有 1-6 个碳原子；

亚烷基表示二价直链或支链烷基链，例如亚乙基 (-CH₂-) 或亚丙基 (-CH₂CH₂CH₂-)；

卤代烷基或卤代烷氧基表示如上定义的烷基或烷氧基链，其中一个或多个氢原子被卤素原子取代，例如 -CF₃、CF₃CH₂CH₂-、CF₃CF₂- 或 CF₃O-；

芳基（包括芳烷基的芳基部分）表示含有 6-15 个碳原子，带有至少一个芳香环的碳环基团（例如，芳基是苯基或萘基环），碳环基团的所有可能取代的碳原子用作可能的连接点；

芳烷基表示键合于如上定义的烷基的如上定义的芳基，其中所述烷基键合于化合物；

环烷基表示 3-6 个碳原子的饱和碳环；

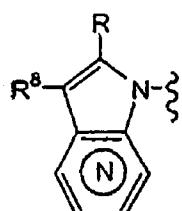
卤素（卤代）表示氟、氯、溴和碘；

杂芳基表示含有 1-4 个选自 O、S 或 N 的打断碳环结构的杂原子，并具有足够数量的非定域 π 电子以提供芳香特征的环基团，芳香杂环基团优选含有 2-14 个碳原子。环不包括相邻的氧和/或硫原子，实例包括，但不限于，异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、呋咱基、三唑基、四唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡喃基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基（例如，2-、3- 或 4- 吡啶基 N- 氧化物）、三嗪基、蝶啶基、吲哚基（苯并吡咯基）、吡啶并吡嗪基、异喹啉基、喹啉基、萘啶基；包括在 R² 定义中的 5- 或 6- 元杂芳基由如上列出的杂芳基举例，所有可能取代的碳和氮原子可如上定义被取代。

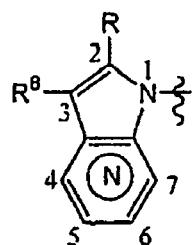
杂环烷基表示含有 3-15 个碳原子，优选 4-6 个碳原子的饱和碳环，该碳环被 1-3 个选自 -O-、-S-、-SO-、-SO₂ 或 -NR⁴⁰- 打断，其中 R⁴⁰ 表示 H、C₁-C₆ 烷基、芳烷基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰ 或 -C(O)N(R²⁰)₂（其

中每个 R²⁰ 是分别选择的); 实例包括, 但不限于, 2-或 3-四氢呋喃基、2-或 3-四氢噻吩基、2-、3-或 4-哌啶基、2-或 3-吡咯烷基、2-或 3-哌嗪基、2-或 4-二噁烷基、1, 3-二氧戊环基、1, 3, 5-三噻烷基、硫杂环己烷、全氢异喹啉基、十氢喹啉基、氧杂环丁烷、氧杂环丁基、1-氮杂环庚基、1, 3-二噻烷基、1, 3, 5-三恶烷基、吗啉基、硫代吗啉基、1, 4-噻噁烷基和 1, 3, 5-六氢三嗪基、噻唑烷基、四氢吡喃基。

N, 例如在结构中



表示位于环中的 4 个非稠合位置的氮原子, 即如下所示的位置 4、5、6 或 7:



同样, 2N 表示位于环的 4 个非稠合位置的任何两个的两个氮原子, 例如 4 和 6 位、4 和 7 位或 5 和 6 位。

式 I 结构中或 R¹ 定义的结构中虚线表示任选的双键, 在式 I 结构中存在或不存在双键与 R¹ 取代基中存在或不存在双键无关。

同样, 用于本文“上导气管”通常表示上呼吸道 系统, 即鼻、咽喉和相关结构。

同样, 用于本文“有效量”通常是指治疗有效量。

由环引出的线表示所示的键可连接于任何可取代的环碳原子上。

本发明的某些化合物可存在不同的异构体(例如对映体、非对映体和几何)形式，本发明包含所有该异构体，纯形式或混合物，包括外消旋混合物，还包括烯醇形式和互变异构体。

本发明的化合物是组胺 H₃受体的配合物，本发明的化合物还可描述为 H₃受体的拮抗剂或 H₃拮抗剂。

本发明的化合物是碱性的，与有机和无机酸形成可药用的盐。用于该盐形成过程的合适酸的实例包括盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域技术人员已知的无机和羧酸。盐通过使游离碱形式与足够数量的所需酸接触以常规方式生产盐制备。游离碱形式可通过用合适的稀含水碱溶液，例如稀含水氢氧化钠、碳酸钾、氨水和碳酸氢钠处理盐再生。游离碱形式在某些物理性质方面，例如在极性溶剂中的溶解性会与其相应的盐形式不同，但对于本发明的用途，盐在其它方面相当于对应于游离碱形式。

根据在本发明化合物上的取代基，化合物能够与碱形成盐，因此，例如，如果在分子中存在羧酸取代基，可与无机及有机碱，例如 NaOH, KOH, NH₄OH、四烷基氢氧化铵等形成盐。

式 I 化合物可存在非溶剂化以及溶剂化形式，包括水合形式，例如半水合物。对于本发明用途而言，与可药用的溶剂，例如水、乙醇等的溶剂化形式通常相当于非溶剂化形式。

本发明的化合物还可与 H₁受体拮抗剂结合(即本发明的化合物可与 H₁受体拮抗剂在药物组合物中组合，或本发明的化合物可与 H₁受体拮抗剂一起给药)。

许多化学物质已知具有 H₁受体拮抗剂活性，因此可用于本发明的方法。用于本发明的方法的许多 H₁受体拮抗剂可分类为乙醇胺类、乙二胺类、烷基胺类、酚噻嗪类或哌啶类。代表性的 H₁受体拮抗剂包括，但不限于，阿司咪唑、阿扎他定、氯卓斯丁、阿伐斯丁，溴苯吡胺、西替利嗪(cetirizine)、氯屈米、氯苯苄咯、赛克利嗪、卡瑞斯丁(carebastine)、赛庚啶、氯苯吡醇胺、脱碳乙氧基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)、苯海拉明、抗敏安、二甲茚啶、艾巴停、依匹那丁、艾福替利嗪(efletirizine)、羧基特非那定(fexofenadine)、羟嗪、酮替芬、氯雷他定、左卡巴司、美其敏、咪

唑斯丁(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、米安舍林、诺拉斯丁、去甲阿司咪唑、匹库马特、吡拉明，异丙嗪、特非那定、吡苄明、特美拉斯丁(temelastine)、异丁嗪和吡咯吡胺。其它化合物能够容易地用已知方法评价以确定对 H₁受体的活性，所述方法包括对分离的豚鼠回肠组胺的收缩响应的特定阻断，参见例如 1998 年 2 月 19 日公开的 WO98/06394。

对本领域技术人员显然的是 H₁受体拮抗剂以其已知的治疗有效剂量使用，或 H₁受体拮抗剂以其通常所述的剂量使用。

所述 H₁受体拮抗剂优选选自：阿司咪唑、阿扎他定、氯卓斯丁、阿伐斯丁，溴苯吡胺、西替利嗪、氯屈米、氯苯苄咯、赛克利嗪、卡瑞斯丁、赛庚啶、氯苯吡醇胺、脱碳乙氧基氯雷他定、苯海拉明、抗敏安、二甲茚啶、艾巴停、依匹那丁、艾福替利嗪、羧基特非那定、羟嗪、酮替芬、氯雷他定、左卡巴司、美其敏、咪唑斯丁、美喹他嗪、米安舍林、诺拉斯丁、去甲阿司咪唑、匹库马特、吡拉明，异丙嗪、特非那定、吡苄明或特美拉斯丁。

所述 H₁受体拮抗剂更优选选自：阿司咪唑、阿扎他定、氯卓斯丁、溴苯吡胺、西替利嗪、氯苯苄咯、卡瑞斯丁、脱碳乙氧基氯雷他定、苯海拉明、抗敏安、艾巴停、羧基特非那定、氯雷他定、左卡巴司、咪唑斯丁、去甲阿司咪唑或特非那定。

所述 H₁受体拮抗剂最优选选自阿扎他定、溴苯吡胺、西替利嗪、氯苯苄咯、卡瑞斯丁、脱碳乙氧基氯雷他定、苯海拉明、艾巴停、羧基特非那定、氯雷他定或去甲阿司咪唑。

所述 H₁受体拮抗剂尤其优选选自氯雷他定、脱碳乙氧基氯雷他定、羧基特非那定或西替利嗪。所述 H₁受体拮抗剂还尤其优选选自氯雷他定或脱碳乙氧基氯雷他定。

在一个优选实施方案中，所述 H₁受体拮抗剂是氯雷他定。

在另一个优选实施方案中，所述 H₁受体拮抗剂是脱碳乙氧基氯雷他定。

在另一个优选实施方案中，所述 H₁受体拮抗剂是羧基特非那定。

在另一个优选实施方案中，所述 H₁受体拮抗剂是西替利嗪。

在上述方法中，优选治疗过敏的导气管响应。

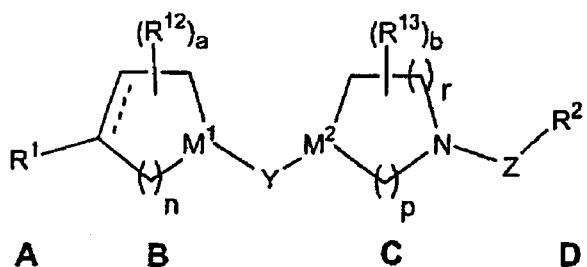
同样，在上述方法中，优选治疗过敏。

同样，在上述方法中，优选治疗鼻充血。

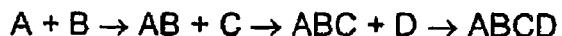
在其中本发明的 H₃拮抗剂(式 I 化合物)与 H₁拮抗剂一起给药的本发明方法中，拮抗剂可同时或依次给药(首先给药一种，随后在一段时间内给药另一种)。通常，当拮抗剂依次给药时，首先给药本发明的 H₃拮抗剂(式 I 化合物)。

式 I 化合物的制备方法可以本领域技术人员已知的许多方式实现，如下是制备各种化合物典型方法；也可采用其它方法，方法可改进以制备式 I 范围内的其它化合物。本领域技术人员将理解根据附带的取代基的选择，一种途径是最佳的。此外，本领域技术人员将理解在某些情况下，必须控制步骤顺序以避免官能团的不相容。

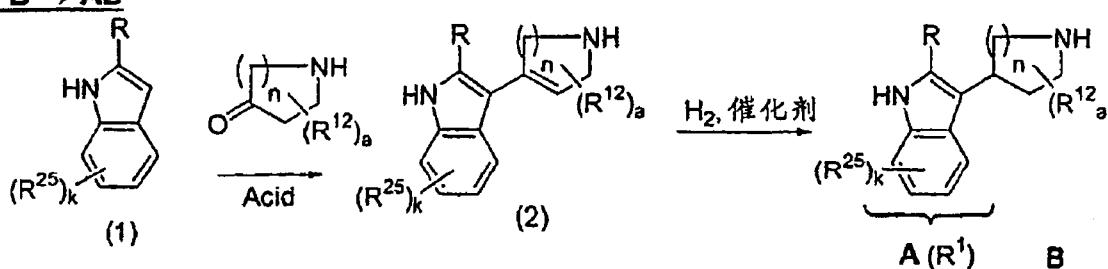
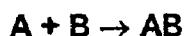
式 I 结构可被认为是由如下所示的四个部分 A、B、C 和 D 构成：



制备式 I 化合物的一种可能途径包括反应的直线顺序以得到所需化合物，即：

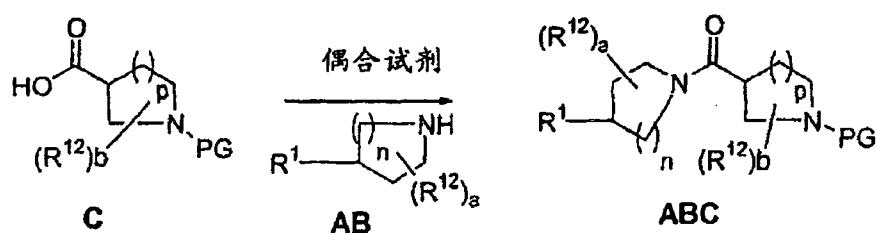


对于其中 R¹ 是 3-吲哚基，M¹ 是 N，M² 是 CH 和 Y 是-C(=O)- 的化合物，如下给出采用该方法的合成法：



商业上或通过本领域已知方法得到的吲哚(1)在酸性条件，例如乙酸和磷酸等，在20-100℃与酮反应足以完成反应的时间得到化合物(2)。化合物(2)可使用金属催化剂，例如钯、铂等在溶剂，例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯等在20-50℃的温度下在氢气气氛下或在氢气源，例如氯化铵或碳酸氢铵存在下还原得到片段AB。其它AB环类似物可采用本领域技术人员已知的方法制备，参见例如J. Heterocyclic Chem. , 30, (1993), 445、US 5,846, 982、WO 01/46181 和 EP 470039。

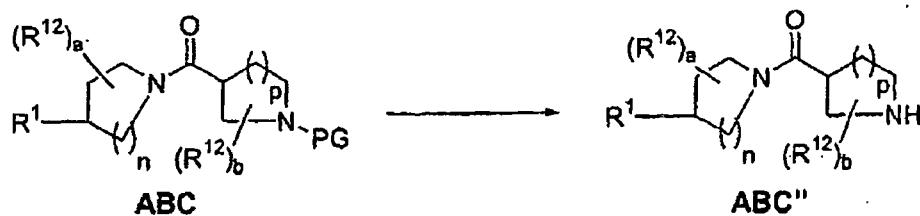
AB + C → ABC



胺AB可与酸C偶合，其中PG是保护基团，采用本领域已知的许多方法，例如使用EDC、DCC或PyBOP(苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐)。此外，酸C可通过转化为酰氯或混合酸酐活化，随后与胺AB反应得到ABC，用于C的合适保护基团包括t-BOC等。

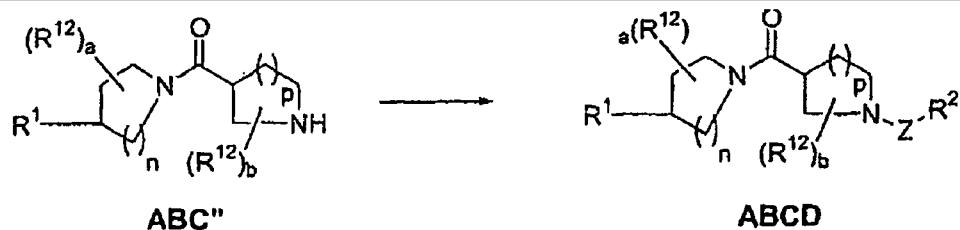
ABC + D → ABCD

步骤1



化合物ABC使用适合于除去保护基团PG的条件脱保护得到ABC''。

步骤2

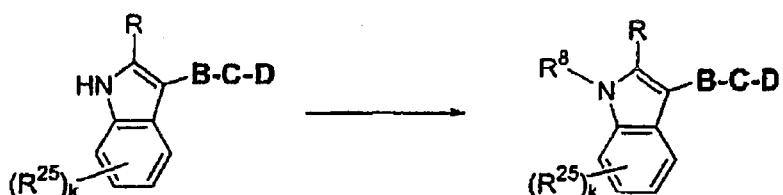


对其中 $Z-R^2 = -(CH_2)_{1-6}-R^2$ 的化合物， ABC'' 可以与式 $R^2(CH_2)_{1-5}CHO$ 的醛在还原剂，例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 等存在下，在合适溶剂，例如甲醇、乙醇、二氯甲烷等中反应得到 $ABCD$ 。或者， ABC 可与烷基化剂 $R^2-(CH_2)-X$ (其中 X 是离去基团，例如卤素或甲磺酸盐等) 在溶剂，例如 DMSO、DMF 等中在碱存在下反应得到 $ABCD$ 。

对于其中 $Z-R^2 = -C(=O)-R^2$ 的化合物， ABC'' 可以与酸 R^2CO_2H 在偶合剂，例如 EDC、DCC 或 PyBOP 存在下偶合。或者，酸可通过转化为酰氯或混合酸酐活化，随后与胺 ABC 反应得到 $ABCD$ 。

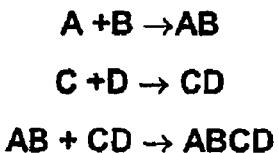
其它试剂也可以类似方式使用以引入 $Z-R^2$ ，包括例如磺酰基卤， R^2SO_2X ，或式 R^2NCO 的异氰酸酯。

引入 R^8

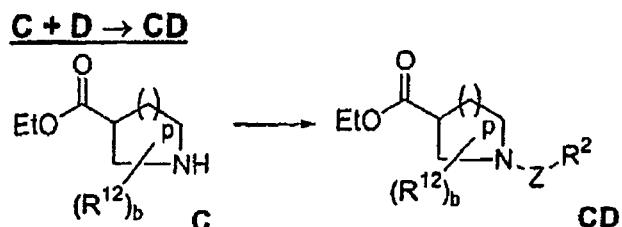


对于其中 R^8 经烷基链连接于嘌呤氮的化合物， R^8 可通过使嘌呤氮与烷基化剂 R^8-X (其中 X 是离去基团，例如卤素或甲磺酸盐等) 在溶剂，如 DMSO、DMF 等中在碱存在下反应引入得到最终产物。对于其中 R^8 通过 $-SO_2-$ 基团连接于嘌呤氮的化合物，嘌呤氮与磺酰氯在碱，例如三乙胺存在下在溶剂，例如二氯甲烷中在 0-80°C 的温度下反应。

合成式 I 化合物的另一种方法包括合成两个分子的一半 (AB 和 CD)，随后偶合两个部分，即：



AB 片段的合成与上述相同，CD 片段如下所示合成。



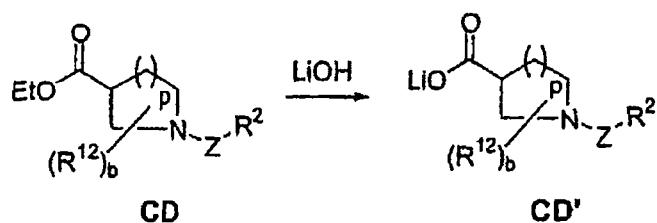
步骤 1

对其中 $Z-R^2=-(CH_2)_{1-6}-R^2$ 的化合物，C 可以与式 $R^2(CH_2)_{1-5}CHO$ 的醛在还原剂，例如 NaBH_4 、 NaBH(OAc)_3 等存在下，在合适溶剂，例如甲醇、乙醇、二氯甲烷等中反应得到 CD。或者，C 可与烷基化剂 $R^2-(CH_2)_{1-5}-X$ (其中 X 是离去基团，例如卤素或甲磺酸盐等) 在溶剂，例如 DMSO、DMF 等中在碱存在下反应得到 CD。

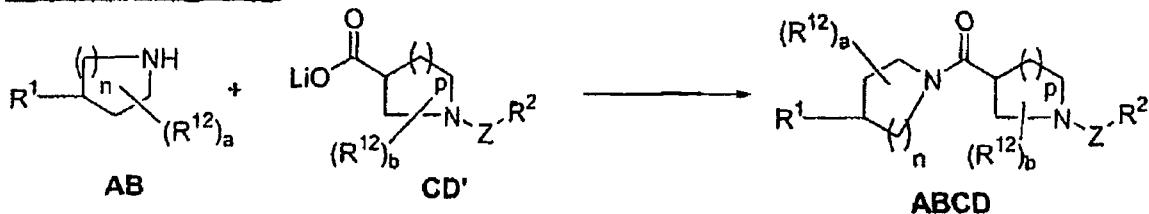
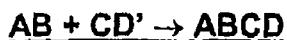
对于其中 $Z-R^2=-C(=O)-R^2$ 的化合物，C 可以与酸 R^2CO_2H 在偶合剂，例如 EDC、DCC 或 PyBOP 存在下偶合。或者，酸可通过转化为酰氯或混合酸酐活化，随后与胺 C 反应得到 CD。

其它试剂也可以类似方式使用以引入 $Z-R^2$ ，包括例如磺酰基卤， R^2SO_2X ，或式 R^2NCO 的异氰酸酯。

步骤 2



化合物 CD 在混合溶剂，例如乙醇或甲醇和水的混合物或 THF、水和甲醇的混合物中，使用碱金属碱，例如氢氧化锂或氢氧化钠在 20-100 °C 的温度下皂化得到 CD'。



胺 AB 可与酸 CD' 偶合，采用本领域已知的许多方法，例如使用 EDC、DCC 或 PyBOP。此外，CD' 可通过转化为酰氯或混合酸酐活化，随后与胺 AB 反应得到 ABCD。

用于制备所述化合物的原料和试剂是商业来源获得的，例如 Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA) 和 Acros Organics Co. (New Jersey, USA)，或由本领域技术人员已知的文献方法制备。

式 I 化合物可通过如上所述的一般方法制备。具体举例的化合物如以下实施例所述，由本领域已知的或如下所述制备的原料制备。提供这些实施例用于进一步举例说明本发明，它们仅用于举例说明，本发明的范围不以任何方式受其限制。

除非另有说明，在如下实施例中如下缩写具有所述的含义：

Me=甲基；Et=乙基；Bu=丁基；Pr=丙基；Ph=苯基；t-BOC=叔丁氧基羰基；和 Ac=乙酰基

DCC=二环己基碳化二亚胺

DMAP=4-二甲基氨基吡啶

DMF=二甲基甲酰胺

EDCI=1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺

HOBT=1-羟基苯并三唑

NaBH(OAc)₃=三乙酰基硼氢化钠

室温=室温

TFA=三氟乙酸

THF=四氢呋喃

TEMPO=2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基，游离基团

TLC=薄层色谱法

HRMS=高分辨率质谱

LRMS=低分辨率质谱

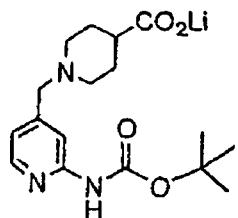
nM=纳摩尔

K_i=基质/受体配合物的分裂恒量

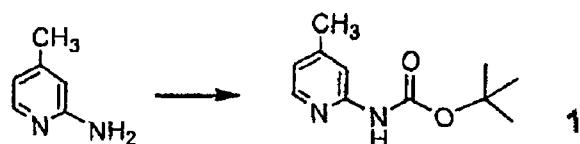
pA₂=-log EC₅₀, 由 J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995) 定义, Vol. 294, 329-335

Ci/mmol=Curie/mmol(特异活性测量)

制备例 1

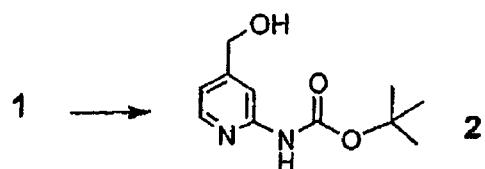


步骤 1:



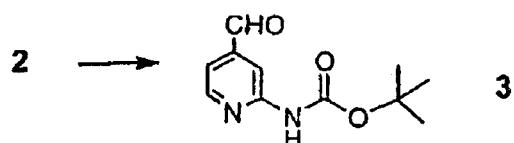
向 2-氨基-4-甲基吡啶 (10.81g, 100mmol) 在叔丁醇 (250ml) 中的溶液中加入 BOC 酰 (26.19g, 120mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜, 在硅胶上浓缩干燥, 经快速色谱法 (由 30% 己烷/二氯甲烷 0-2% 丙酮/二氯甲烷) 得到产物 1 (15.25g, 73.32mmol; 73%) 白色固体。

步骤 2:



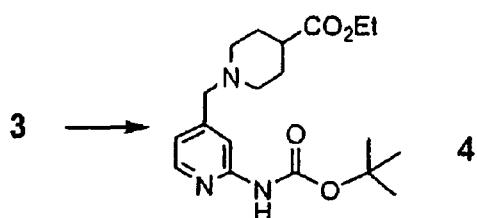
向 1 (35.96g, 173mmol) 在 THF (1.4L) 中的 -78℃ 溶液中在 30 分钟内分批加入 n-BuLi (272ml, 1.4m 己烷溶液, 381mmol), 反应混合物随后温热, 在室温下搅拌 2 小时, 形成橙色沉淀物。将混合物冷却回 -78℃, 将预干燥的氧气(通过 Drierite 柱)鼓泡通过悬浮液 6 小时, 同时保持温度在 -78℃. 在此期间, 反应混合物的颜色改变为黄色。在 -78℃ 用 $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (51.4ml, 700mmol), 然后用 AcOH (22ml, 384mmol) 停止反应。将混合物温热, 在室温搅拌 48 小时. 用水稀释, 用乙酸乙酯提取, 随后浓缩和快速色谱法 (0-15%丙酮 / CH_2Cl_2) 得到醇 2 (20.15g, 90mmol ; 52%) 浅黄色固体。

步骤 3:



向醇 2 (19.15g, 85.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (640ml) 中的溶液中加入 NaHCO_3 (8.62g, 103mmol) 和 NaBr (444mg, 4.3mmol) 饱和含水溶液。反应混合物冷却到 0℃, 加入 TEMPO (140mg, 0.90mmol). 在剧烈搅拌下, 在 40 分钟内分批加入商业漂白溶液 (122ml 的 0.7m, 85.4mmol ; 在 NaOCl 中 5.25%). 在 0℃ 下再 20 分钟后, 反应混合物用饱和含水碳酸氢钠中止该反应混合物, 随后温热到室温, 用水稀释和用 CH_2Cl_2 提取, 随后浓缩和快速色谱法 (由 30%己烷 / CH_2Cl_2 至 0-2%丙酮 / CH_2Cl_2) 得到醛 3 (15.97g, 71.9mmol ; 84%) 灰白色固体。

步骤 4:



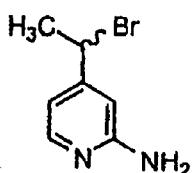
向醛 3 (11.87g, 53.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (370ml) 中的溶液中加入异哌

啶甲酸乙酯 (9.07ml, 58.8mmol), 随后加入 4 滴 AcOH。反应混合物随后在室温搅拌 40 分钟, 随后加入 NaBH(OAc)3 (22.68g, 107mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 用饱和含水 NaHCO₃ 中和, 用水稀释和用 CH₂Cl₂ 提取, 浓缩和快速色谱法 (0-4% 在 CH₃OH 中的饱和氨水 / CH₂Cl₂) 得到 4 (19.09mg, 52.6mmol; 98%) 灰白色固体。

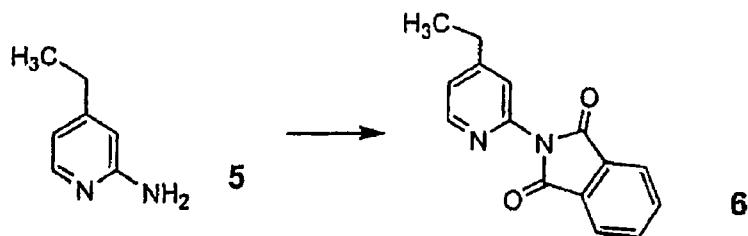
步骤 5:

向酯 4 (1.57g, 4.33mmol) 在 THF: 水: CH₃OH 的 3: 1: 1 混合物 (10ml) 中的溶液中加入 LiOH (0.125g, 5.21mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜, 浓缩和暴露于高真空得到粗酸制备产物 1 (1.59g) 黄色固体, 直接使用无需纯化。

制备例 2

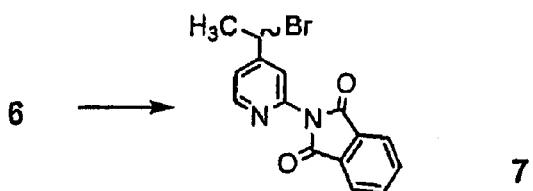


步骤 1:



在 0 °C 向 5 (10g, 79.4mmol) 和 DMAP (0.029g, 0.24mmol) 在 CH₂Cl₂ (150ml) 中的溶液中滴加邻苯二甲酰基二氯 (16.1g, 79.4mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜, 随后用饱和含水、水洗涤, 干燥和浓缩得到化合物 6 (20g, 99.8%) 黄色固体, 它直接使用无需纯化。

步骤 2:

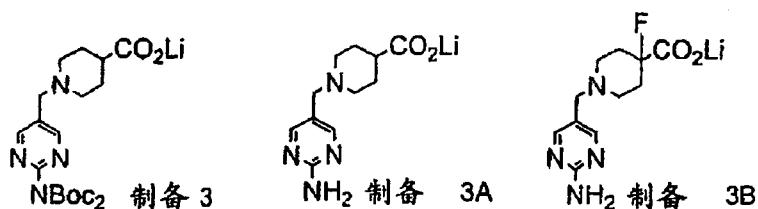


化合物 6、NBS 和苯甲酰基过氧化物在 CCl_4 中的溶液在 80°C 回流 5 小时，冷却和在室温下搅拌过夜。反应物过滤和浓缩，残余物用快速柱 (30% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$) 纯化得到所需化合物 7。

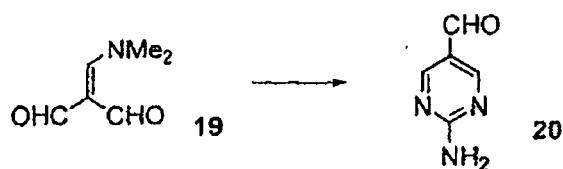
步骤 3：

混合化合物 7 (0.5g, 1.5mmol) 和肼 (0.5m 的乙醇溶液, 5ml, 2.5mmol)，在室温搅拌过夜。反应物用水稀释，用 CH_2Cl_2 提取。干燥有机层，浓缩，残余物用快速柱 (在 EtOAc 中 3% CH_3OH) 纯化得到标题化合物 (0.2g, 66%)。

制备例 3、3A 和 3B



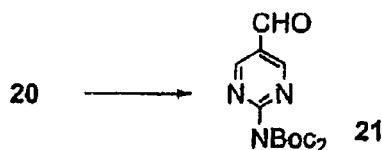
步骤 1：



向二醛 19 (900mg, 7.1mmol) 和盐酸胍 (678mg, 7.1mmol) 在无水

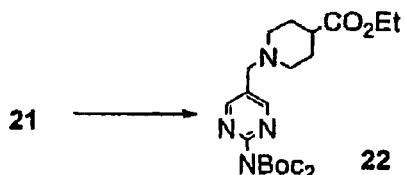
EtOH (20ml)中的混合物中加入乙醇钠(483mg, 7.1mmol), 反应混合物在90℃加热12小时, 冷却到室温, 用硅胶浓缩-干燥, 快速色谱法(0-10% $\text{CH}_3\text{OH}/20\text{-}30\%$ 丙酮/ CH_2Cl_2)得到20(355mg, 2.9mmol; 41%)黄色固体。或者, 20可根据JP专利63227573中描述的方法制备。

步骤2:



向20(166mg, 1.35mmol)、DMAP(17mg, 0.14mmol)和 Et_3N (418 μl , 3.00mmol)在THF(10ml)中的混合物中加入(BOC)₂O(589mg, 2.7mmol)。混合物在室温搅拌5小时, 在硅胶上浓缩-干燥, 快速色谱法(1-3%丙酮/ CH_2Cl_2)产生21(117mg, 0.36mmol; 27%)透明油状物。

步骤3:



向醛21(117mg, 0.36mmol)在 CH_2Cl_2 (7ml)中的溶液加入哌啶甲酸乙酯(67 μl , 0.43mmol)和 AcOH (5 μl)，30分钟后，加入 NaBH(OAc) 3(153mg, 0.72mmol)。混合物在室温搅拌过夜，用 CH_2Cl_2 稀释，用含水 NaHCO_3 洗涤，干燥和浓缩，粗残余物经快速色谱法(0-4%在 CH_3OH 中的饱和 NH_3 / CH_2Cl_2)得到22(133mg, 0.29mmol; 81%)白色膜。

步骤4:

向22在THF:水: CH_3OH 的3:1:1混合物(5ml)中的溶液中加入 LiOH (11mg, 0.44mmol)，反应混合物在室温搅拌过夜，浓缩至干，暴露于高真空得到制备例3产物(134mg)黄色固体，它直接使用无需纯化。

化。

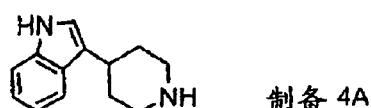
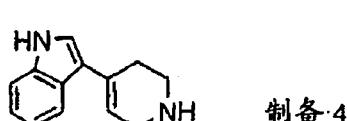
采用类似方法，但省略步骤2，得到制备例3A产物。

制备例3B产物通过用4-(4-氟哌啶)甲酸乙酯代替异哌啶甲酸乙酯制备，4-(4-氟哌啶)甲酸乙酯根据如下方法制备：

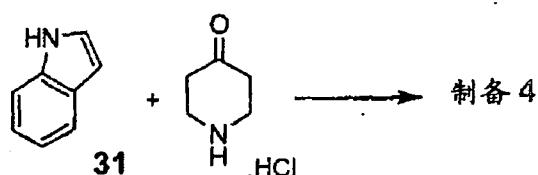


在1小时内将(a)(100g, 0.389mol)在THF(400ml)中的溶液滴加到LDA(233ml, 在THF/庚烷/乙苯中的2.0m, 0.466mol)在THF(300ml)中的溶液中，溶液在0℃搅拌30分钟，随后用套管转移到N-氟苯磺酰胺(153g, 0.485mol)在无水THF(600ml)中的0℃溶液。反应混合物在0℃搅拌30分钟，随后在20℃搅拌18小时。将总溶剂体积下降至约三分之一，加入EtOAc(1L)。溶液依次用水、0.1N含水盐酸、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤。有机层用硫酸镁，过滤和减压浓缩得到粗液体。用快速色谱法(6:1己烷-EtOAc)分离得到化合物(b)(93.5g, 87%)。BOC保护基团用本领域已知的标准方法除去。

制备例4、4A、4B、4C、4D、4E



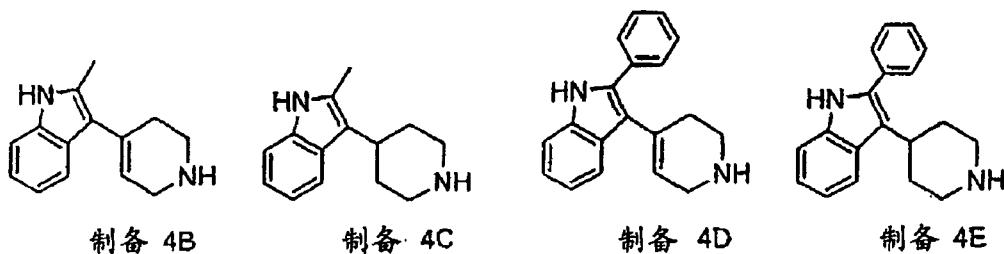
制备例4:



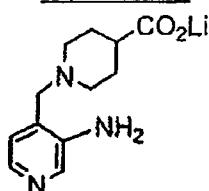
将吲哚 31 (10g) 和哌啶酮盐酸盐 (19.7g) 在冰 AcOH (100ml) 和 H₃PO₄ (40ml 的 1m 水溶液) 中的溶液加热到 80℃，搅拌 90 分钟。反应混合物随后倾入冰冷的 NH₄OH (500ml) 中，用 EtOAc (200ml) 提取三次，用 CH₂Cl₂ (200ml) 提取两次。合并有机提取物，用旋转蒸发器浓缩得到粗制备例 4 产物。在硅胶上进行快速色谱法，用在 CH₂Cl₂ 中 10-20% NH₃ 饱和 CH₃OH 作洗脱，得到纯制备例 4 产物。

制备例 4A:

制备例 4 产物 (1.1g) 在 CH₃OH (100ml) 中的溶液用 10 % Pd/C (250mg) 和甲酸铵 (2.8g) 处理，回流过夜，反应混合物通过 C 盐过滤。浓缩滤液得到粗制备例 4A 产物。以类似方法，制备制备例 4B、4C、4D 和 4E 产物：



制备例 5

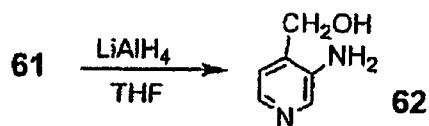


步骤 1:



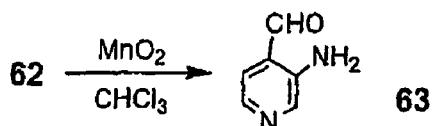
将 3,4 吡啶二甲亚酰胺 (10.0g, 67.5mmol) 溶解在 10% 含水 NaOH (162g) 中，将溶液在冰盐浴中冷却到 7℃ 的内部温度。滴加溴 (3.6ml；70mmol)，在加入后，溶液在 80-85℃ 的浴温下加热 45 分钟。随后冷却黄色溶液至 37℃ 的内部温度，滴加冰 AcOH (17ml) 至 pH 5.5。得到的混合物冷冻过夜，过滤形成的固体，用水 (5ml) 和 CH₃OH (5ml) 洗涤，反应得到 6.35g 产物，m. p. 280-285℃ (分解)。

步骤 2:



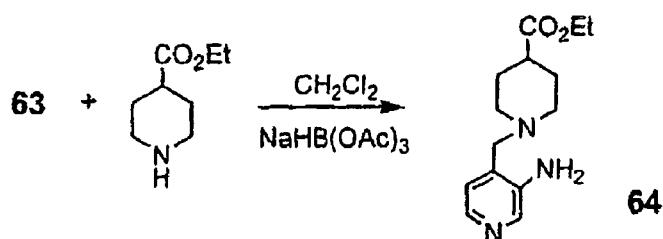
将固体化合物 61 (9.5g, 69mmol) 小心地以三等份加入 LiAlH₄ (9.5g, 250mmol) 在无水 THF (200ml) 中的浆状物中，得到的热混合物在室温下搅拌 2 天。在冰浴中冷却后，通过仔细地依次滴加水 (10ml)、15% 含水 NaOH (10ml)，随后水 (30ml) 中止反应。通过 C 盐垫过滤出得到的固体，用 THF 洗涤几次。在蒸发溶剂后得到的油在静置时固化。反应混合物随后在硅胶上进行快速色谱法，使用 5% CH₃OH(NH₃)/EtOAc 作洗脱液，得到 6.21g (72%) 62。LC-MS: m/z=125 (M+1)。

步骤 3:



在室温下在充分搅拌下将 MnO₂ (29g, 334mmol) 一次加入 3-氨基-4-羟基甲基吡啶 (5.0g, 40.3mmol) 在 CHCl₃ (500ml) 中的悬浮液中。2 天后，固体通过 C 盐垫过滤，用 CHCl₃ 洗涤，减压除去溶剂得到 4.2g (85%) 黄色固体。

步骤 4:



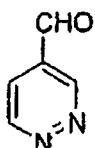
将异哌啶甲酸乙酯 (12.5g, 79.5mmol) 和步骤 3 的产物 (3.33g,

27. 3mmol) 在 CH_2Cl_2 (400ml) 中的无水溶液在室温下搅拌 1 小时，随后加入 60g 活化的 3A 分子筛。混合物再搅拌 90 分钟，随后在室温下一次加入 NaHB(OAc)_3 (20g, 96.4mmol)。在搅拌 3 天后，固体通过 C 盐垫过滤，用 CH_2Cl_2 洗涤。溶液与饱和含水 NaHCO_3 (100ml) 一起搅拌 15 分钟，随后由水层分离。有机层用饱和含水 NaHCO_3 洗涤两次以上，随后用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后，得到的油在硅胶上进行快速色谱法，用 EtOAc : 己烷: $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ [50: 45: 5] 作洗脱液，方法得到 6.8g (94%) 64。FAB-MS: $m/z=264$ ($M+1$)。

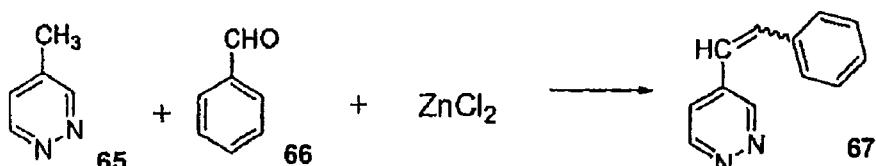
步骤 5:

步骤 4 的产物 (4.75g, 18.04mmol) 在室温下与 LiOH 单水合物 (1.51g, 36mmol) 在 CH_3OH (75ml) 中搅拌 24 小时，减压除去溶剂得到标题化合物白色固体。

制备例 6



步骤 1:



(改进的公开方法: G. Heinisch, E. Luszczak, andm. Pailer: monatshefte für Chemie, 1973 (104), 1372.)

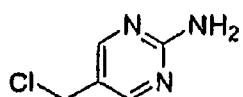
65 (4.5g, 47.8mmoles)、66 (8.12g, 76.5mmoles) 和无水 ZnCl_2 在氮气下在干燥装置中在 160℃ 的浴温下加热 5 小时，得到的油在硅胶上进行快速色谱法纯化，使用 30% 己烷/ EtOAc ，得到 5.92g (67%) 67。

步骤 2:

将 OsO_4 (5.0ml, 在丁醇中, 2.5% w/w) 加入溶解于对二氧杂环己

烷(87ml)和水(29ml)的67(5.9g, 32.38mmoles)中，在充分搅拌下分小部分在6小时内加入NaIO₄(14.1g, 65.92mmoles)。混合物随后用对二氯杂环己烷稀释并过滤。在减压除去大部分溶剂后，残余物溶解在CH₂Cl₂(600ml)中，用无水硫酸钠干燥。在除去溶剂后，混合物在硅胶上进行快速色谱法纯化，使用5% CH₃OH/ CH₂Cl₂作洗脱液得到制备例6产物。收率：2.89g(82%)。

制备例7



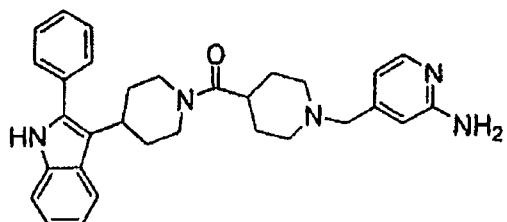
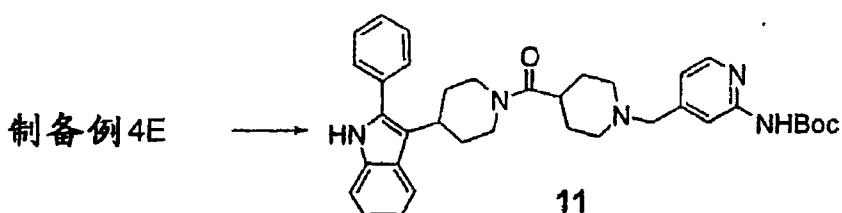
步骤1：



将68(50g, 0.41mol)在CH₃OH(300ml)中的溶液冷却到0℃，在20分钟内仔细地用NaBH₄(20g, 0.53mol, 6批)处理。使反应物温热到20℃，搅拌4小时。水合物再次冷却到0℃，仔细地用饱和含水NH₄Cl中止，并浓缩。经快速色谱法(5-10% 7N NH₃-CH₃OH/CH₂Cl₂)得到69(31g, 62%)浅黄色固体。

步骤2：

将69(31g, 0.25mol)在CH₂Cl₂(500ml)中的浆状物冷却到0℃，缓慢地用SOCl₂(55ml, 0.74mol, 30分钟)处理，反应物随后在20℃下搅拌过夜，浓缩物质，在丙酮中成浆，随后过滤。得到的米色固体制备例7产物真空干燥过夜(38.4g, 52%，盐酸盐)。

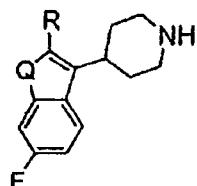
实施例 1步骤 1:

混合制备例 1 (1.85g, 5.43mmol)、制备例 4E (1.0g; 3.62mmol)、DEC (1.04g, 5.43mmol)、HOBT (0.73g, 5.43mmol) 和 DMF / CH₂C₁₂ (1:1, 30ml)，在室温搅拌过夜。反应物用 CH₂C₁₂ 稀释，用 0.5N NaOH、水、盐水洗涤，干燥 (硫酸钠)。浓缩得到残余物，它用乙醚研磨得到 11 (2.0g, 93%)。M. S. (M+H)⁺ = 594。

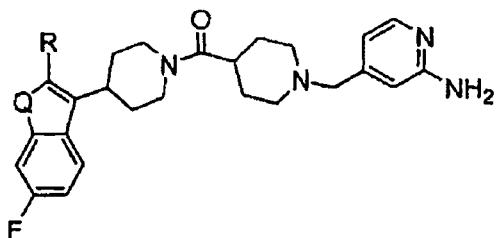
步骤 2:

化合物 11 (0.18g, 0.3mmol) 在 TFA: CH₂C₁₂ 的 1:1 混合物 (4ml) 中在室温下搅拌 2.5 小时。真空除去溶剂，残余物溶解在 CH₂C₁₂ 中，用饱和含水 NaHCO₃ 洗涤，有机层干燥 (硫酸钠)，浓缩得到残余物，它用快速柱色谱法 (SiO₂, 15% 在 EtOAc 中的 CH₃OH) 纯化得到标题化合物 (0.14g, 94%)。MS (M+H)⁺ = 494。

采用类似方法和合适的下式原料：



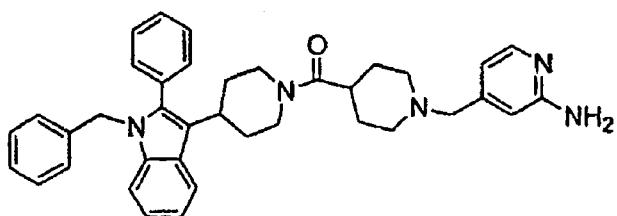
其中 Q 是 O 或 S(如 J. Heterocyclic Chem., 30(1993), p. 445 中所述制备), 制备如下结构的化合物:



其中 Q 和 R 如表格中定义

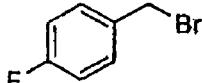
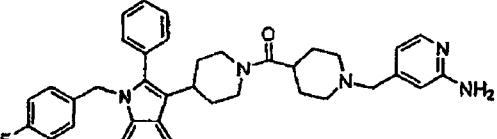
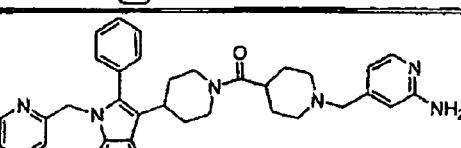
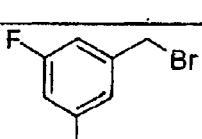
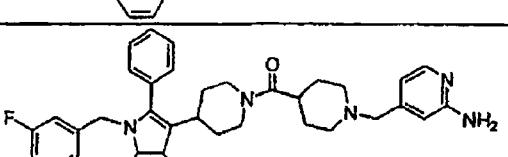
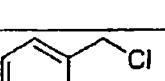
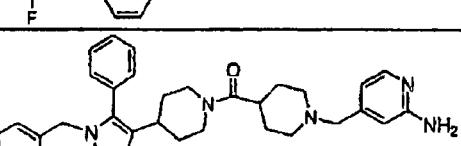
实施例	Q	R	MS (M+1)
1A	O		513
1B	O	-CH ₃	451
1C	S	-CH ₃	467
1D	S	-C(O)-O-CH ₂ CH ₃	525
1E	O	H	437

实施例 2

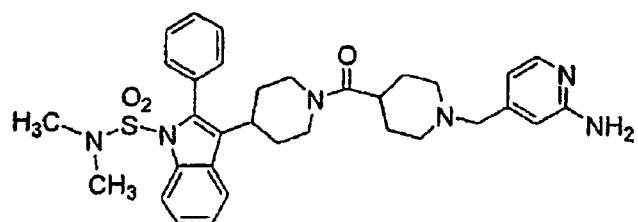


向实施例 1 (0.1g, 0.2mmol) 在 DMF (5ml) 中的溶液中在 0℃ 加入 NaH (0.016g, 0.4mmol), 反应物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 在室温搅拌 45 分钟。加入苄基溴 (0.34g, 0.2mmol), 反应物搅拌 2 小时。反应物用 EtOAc 稀释, 用饱和含水氯化铵、水和盐水洗涤。有机层经干燥 (硫酸钠) 和浓缩得到残余物, 它经快速柱 (10% 在 EtOAc 中的 CH₃OH) 纯化得到标题化合物 (0.02g, 17%)。MS (M+H) = 584。

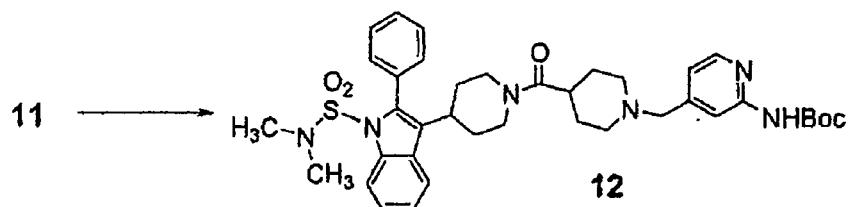
以类似于实施例 2 的方法, 得到如下化合物:

实施例	起始原料	产品	收率	MS (M+H) ⁺
A			67%	602
B			72%	585
C			15%	620
D			61%	585

实施例 3



步骤 1:

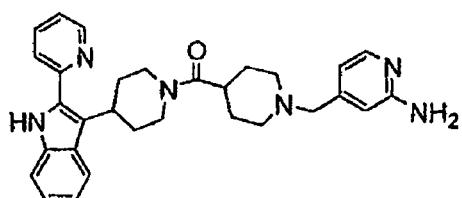


11 (0.2g, 0.34mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1, 10ml) 中的溶液在 0°C 用 Et_3N (0.1g) 和二甲基氨基磷酰氯 (0.097g, 0.68mmol) 处理, 反应物温热到室温, 搅拌过夜。加入附加的二甲基氨基磷酰氯和 Et_3N , 反应物在 50°C 加热 6 小时。反应物经冷却和浓缩, 残余物在快速柱上纯化 (SiO_2 , EtOAc 至在 EtOAc 中的 5% CH_3OH) 得到 12 (0.08g, 34%)。MS ($M+H$) = 701。

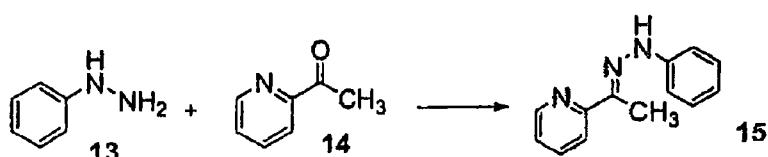
步骤 2:

以类似于实施例 1, 步骤 2 的所述的方法, 将 12 (0.08g, 0.11mmol) 转化为标题化合物 (0.06g, 100%)。MS ($M+H$) = 601。

实施例 4

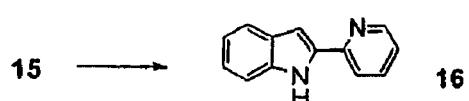


步骤 1:



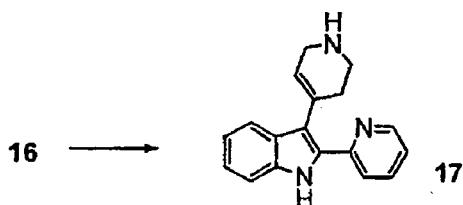
13 (5.07g, 35mmol) 盐酸盐, 它用氨水饱和的 CH_3OH 处理转化为游离碱) 和 14 (4.25g, 35mmol) 在 EtOH (10mol) 中的溶液加热到 80°C 2 小时, 反应物冷却, 真空蒸发溶剂得到黄色固体, 它用冷 EtOH 洗涤得到 15 (6.9g, 94%)。MS ($M+H$) = 212。

步骤 2:



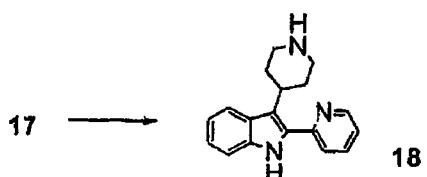
化合物 15 (1.86g, 8.8mmol) 和多磷酸 (30g) 加热到 110°C 6 小时，将反应物冷却到室温，搅拌过夜。将反应物冷却到 0°C，用 10% 含水 NaOH 中和，用 EtOAc 提取。合并的有机提取物用水和盐水洗涤，干燥 (硫酸钠) 和浓缩得到 16 (1.1g, 64%)。MS (M+H) = 195。

步骤 3:



在 80°C 向 16 (1.6g, 8.24mmol) 在 AcOH (30ml) 中的溶液中加入 4-哌啶酮盐酸盐 (3.7g, 23.9mmol) 和 H₃PO₄ (10ml)，反应物在该温度下搅拌 72 小时，在 100°C 搅拌 24 小时。将反应物冷却到室温，倾入冰 / NH₄OH，用 EtOAc 提取。合并的有机层用水和盐水洗涤，干燥 (硫酸钠) 和浓缩。残余物在快速柱 (在己烷中的 20% EtOAc 至在 CH₂Cl₂ 中的 10% CH₃OH/NH₃) 中纯化得到 17 (0.5g, 44% 基于回收的原料)。MS (M+H) = 276。

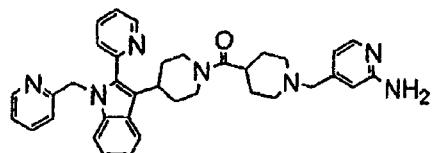
步骤 4:



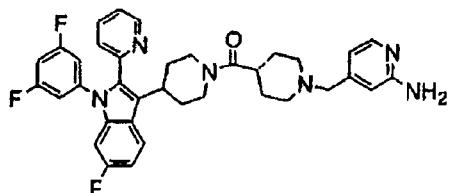
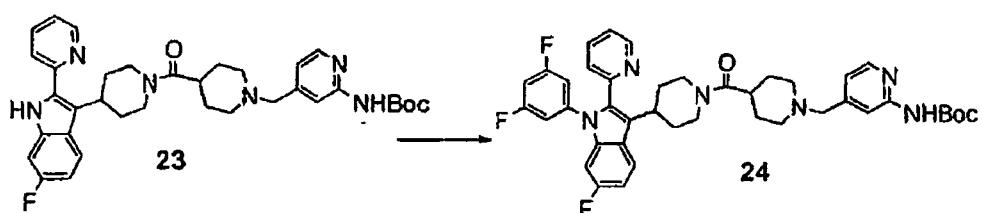
化合物 17 (0.5g, 1.8mmol)、10% Pd/C (0.05g) 和 NH₄CHO₂ (0.92g, 14.5mmol) 在 CH₃OH (20ml) 中混合，回流加热过夜。冷却反应物，通过 C 盐过滤，滤饼用附加的 CH₃OH 洗涤，浓缩溶剂得到 18 (0.6g, > 100%)，它直接使用无需进一步纯化。MS (M+H) = 278。

步骤 5:

以类似于实施例 1，步骤 1 和 2 中所述的方法，将 18 (0.6g, 2.2mmol) 转化为标题化合物 (0.08g, 72%，两步)。MS (M+H) = 495。

实施例 5

以类似于实施例 2 中所述的方法，将实施例 4 的化合物 (0.12g, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (0.05g, 36%)。MS ($M+H$) = 586.

实施例 6步骤 1:

化合物 23 (0.08g, 0.13mmol)、3,5-二氟苯基硼酸 (0.04g, 0.26mmol)、Cu(OAc)₂ (0.005g, 0.026mmol)、TEMPO (0.023g, 0.143mmol)、吡啶 (0.021g, 0.26mmol) 和 3Å 分子筛 (0.1g) 在 CH₂Cl₂ (10ml) 中混合，回流加热过夜。真空除去 CH₂Cl₂，加入 DMF (5ml)，反应物加热到 70°C 7 小时。反应物冷却到室温，搅拌 48 小时，除去溶剂，残余物用快速色谱法 (SiO₂, EtOAc 中的 3%CH₃OH) 纯化得到 24 (0.031g, 33%)。MS ($M+H$) = 725。

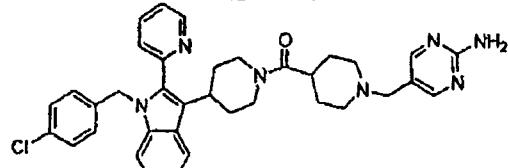
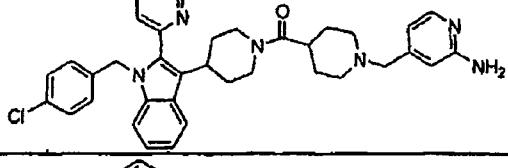
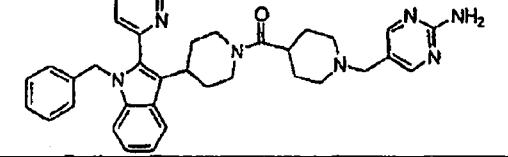
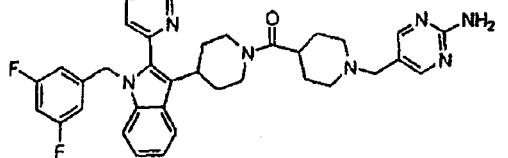
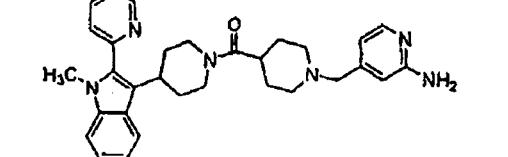
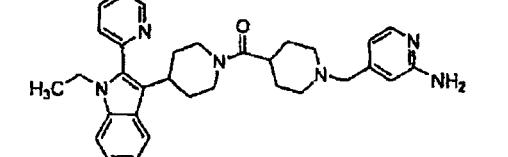
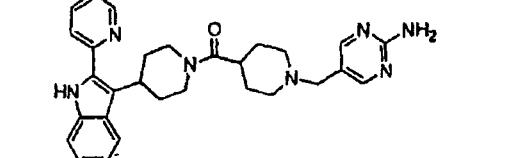
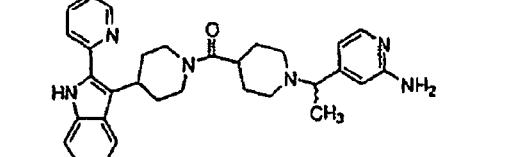
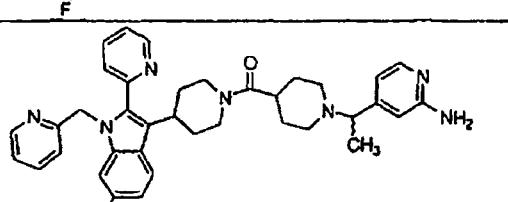
步骤 2:

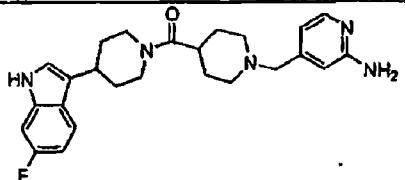
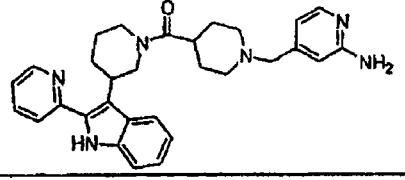
以类似于实施例 1，步骤 4 中所述的方法，将 24 (0.031g) 转化为

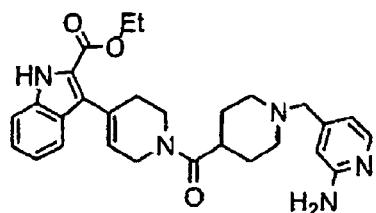
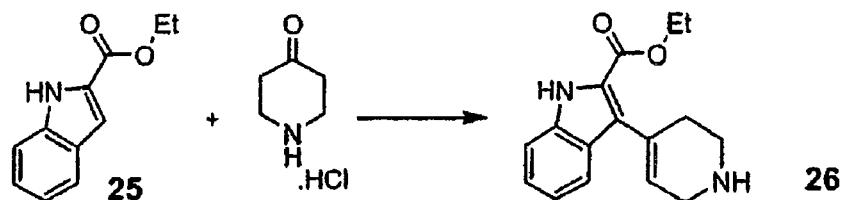
标题化合物 (0.02g)。MS (M+H)=625。

使用合适的原料和实施例4和5的方法，制备如下化合物：

实施例	产品	MS (M+H)
6A		605
6B		513
6C		604
6D		623
6E		606
6F		608
6G		587

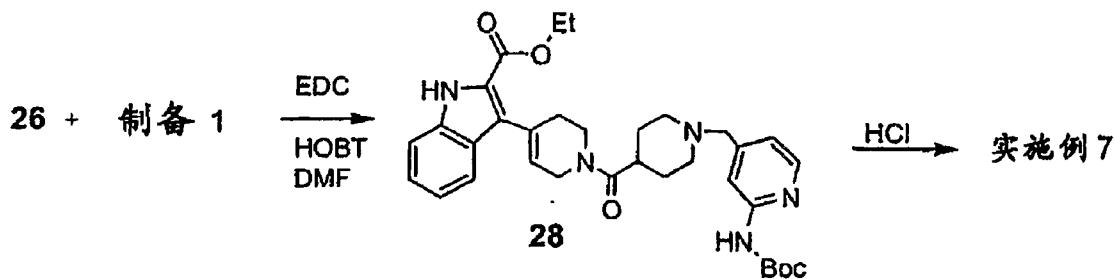
6H		620
6I		619
6J		479
6K		622
6L		509
6M		551
6N		496
6O		527
6P		618

6Q		436
6R		495

实施例 7 和 7A步骤 1:

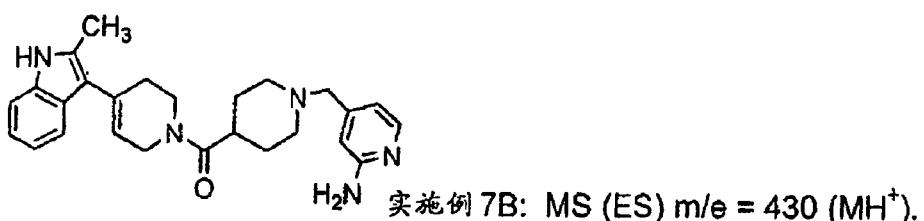
将 25 (10g, 51.2mmol) 和哌啶酮盐酸盐 (8g, 51.2mmol) 在 AcOH (100ml) 和 H₃PO₄ (40ml, 1m 水溶液) 中的混合物回流 2 天。反应混合物随后真空浓缩，在 EtOAc (200ml) 和水 (100ml) 之间分配，用 KOH 碱化。分离有机层，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。真空浓缩得到粗 26，它在硅胶柱上经快速色谱法纯化，用在 CH₂C₂ 中的 5% CH₃OH (含 0.5 % 饱和含水 NH₄OH) 洗脱，得到纯 26 浅棕色固体 (2.5g, 18% 收率)。

步骤 2:

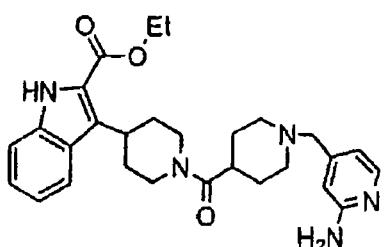


在标准酰胺偶合条件下在 EDC 存在下将 26 (1.15g) 与制备例 1 的产物偶合，在加工后，在硅胶上进行快速色谱法，用含有 0.5% 饱和含水 NH₄OH 的在 CH₂Cl₂ 中的 5%CH₃OH 作洗脱液得到纯 28 (1.5g, 60% 收率)。吡啶胺的盐酸脱保护定量地得到标题化合物。MS (ES) m/e = 488 (MH⁺)。

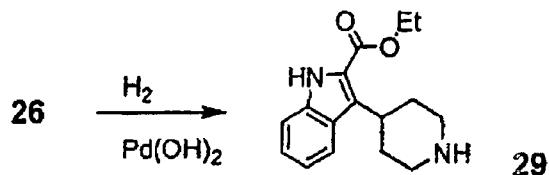
由制备例 4B 开始，以类似于实施例 7 的方法制备如下化合物：



实施例 8

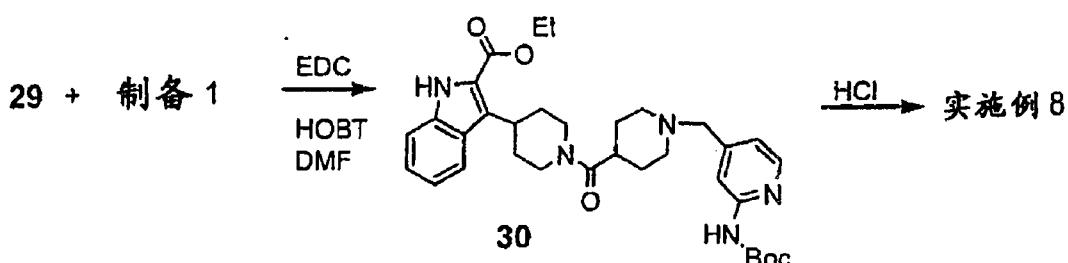


步骤 1:



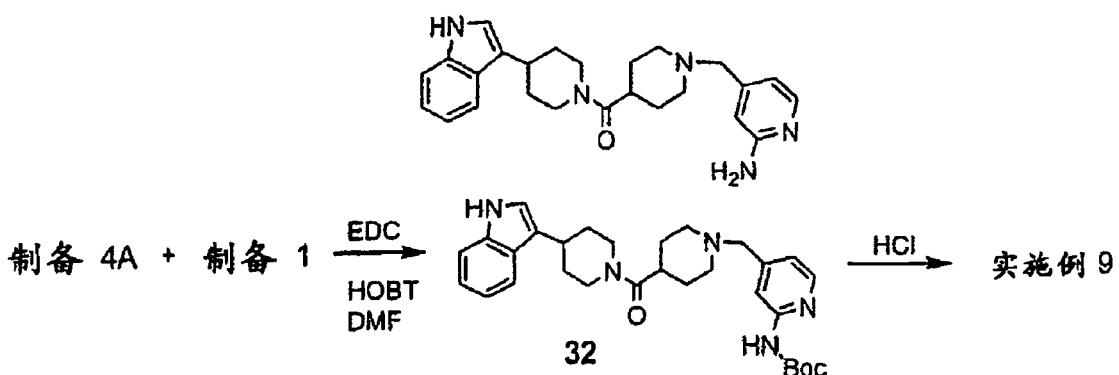
将 26 (1.4g) 溶解在 EtOH 中, 用 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.1g) 处理, 用 HCl (12N, 1ml) 酸化, 在由气球供给的氢气气氛下搅拌 60 小时。反应混合物随后通过 C 盐过滤, 浓缩得到 29。

步骤 2:



在标准酰胺偶合条件下将 29 (0.8g) 与制备例 1 产物偶合, 在硅胶上进行快速色谱法 (在 CH_2Cl_2 中的 5% CH_3OH , 含有 0.5% 饱和含水 NH_4OH) 后得到 30 (1.1g, 64% 收率) 灰白色固体。吡啶胺盐酸脱保护定量地得到标题化合物灰白色固体。MS (ES) $m/e=490 (\text{MH}^+)$ 。

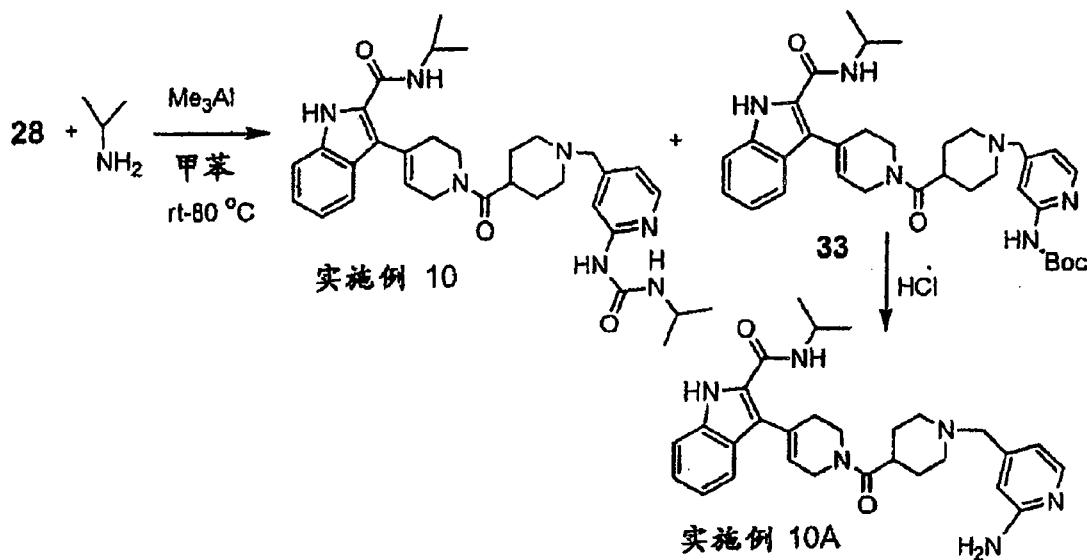
实施例 9



由制备例 4A 开始, 以类似于实施例 7 的方法制备标题化合物。

MS (ES) $m/e=418$ (MH^+)。

实施例 10、10A、10B 和 10C

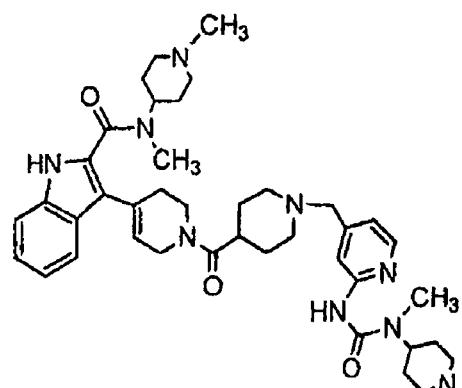


异丙胺 (59mg, 1mmol) 在甲苯 (10ml) 中的溶液在室温下用三甲基铝 (2.0m 甲苯溶液, 2mmol) 处理, 在室温搅拌 30 分钟, 期间加入化合物 28 (0.21g, 0.35mmol)。反应混合物加热到 80℃, 在此温度下搅拌过夜, 随后冷却到室温, 用饱和含水硫酸钠仔细地中止。在氩气气泡停止后, 加入固体硫酸钠以吸收水。通过滤纸过滤, 真空浓缩得到粗实施例 10 和 33。整个产物混合物用 HCl (1.5N $\text{CH}_3\text{OH}/\text{二噁烷}$) 处理, 在 60℃ 搅拌 2 小时, 混合物随后真空浓缩, 通过硅胶快速柱 (在 CH_2Cl_2 中的 10% CH_3OH , 含有 0.5% 饱和含水 NH_4OH)。得到两个产物:

实施例 10 (45mg, 灰白色固体) MS (ES) $m/e=586$ (MH^+);

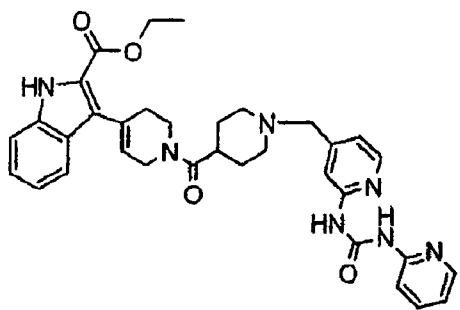
实施例 10A (7mg, 浅橙色固体) MS (ES) $m/e=501$ (MH^+)。

以类似方法, 使用 28 和商业得到的 1-甲基-4-(甲氨基)哌啶, 制备实施例 10B 产物:

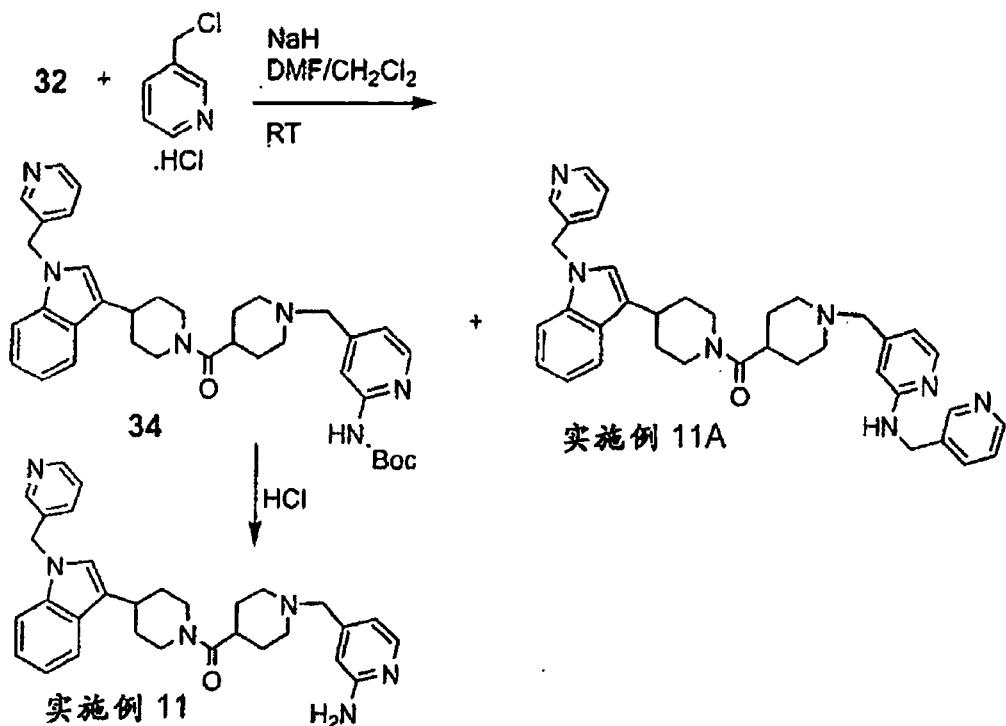


^{CH₃} 实施例 10B: MS (ES) m/e = 724 (M⁺).

以类似方法，使用 28 (仅分子的叔丁基氨基甲酸酯部分，而不是酯与胺反应) 和商业得到的 2-氨基吡啶，制备实施例 10C 的产物：

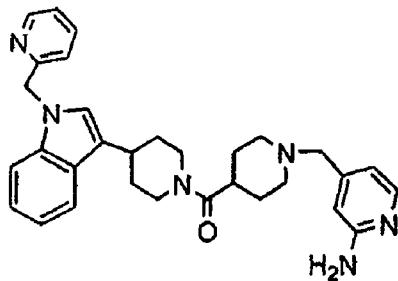


实施例 10C: MS (ES) m/e = 608 (M⁺).

实施例 11 和 11A

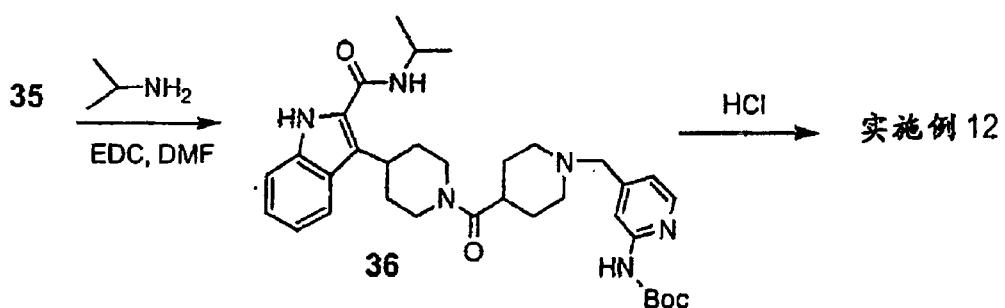
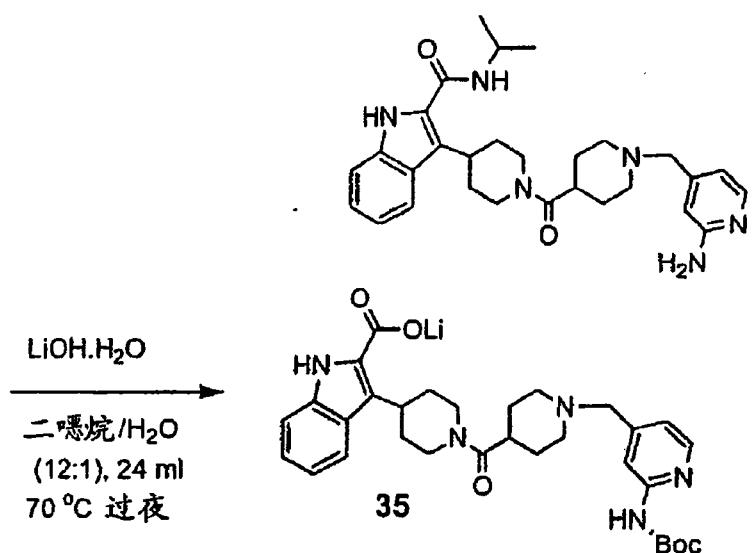
在室温下 32(0.2g, 0.38mmol) 在 DMF(5ml) 中的溶液用 NaH(0.12g, 60% 矿物油分散液) 处理, 搅拌 30 分钟。随后加入 3-吡啶甲基氯(0.38mmol, 盐酸盐), 得到的混合物搅拌过夜。加入 CH₂Cl₂ 以溶解物质, 混合物搅拌过周末。随后用饱和含水硫酸钠中止反应直至氢气气泡停止, 用固体硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。粗产物混合物溶解在 2 NHC₁(CH₃OH/二噁烷) 中, 在 60℃ 搅拌 2 小时, 真空浓缩。硅胶制备板分离(在 CH₂Cl₂ 中的 10%CH₃OH, 含有 0.3% 饱和含水 NH₄OH) 得到实施例 11A(40mg) 灰白色固体(MS (ES) m/e=509 (MH⁺)) 和实施例 11(22mg) 灰白色固体(MS (ES) m/e=600 (MH⁺))。

在类似于实施例 11 的方法中使用 32 和 2-吡啶甲基氯制备如下化合物:



实施例 11B: MS (ES) m/e = 509 (M⁺).

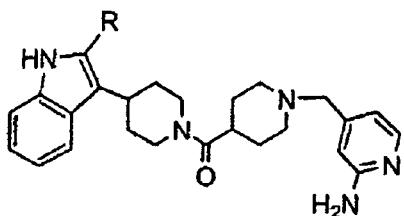
实施例 12



将 30(1.1g) 在二噁烷 / H₂O (12: 1, 25ml) 中的溶液用 LiOH · H₂O (0.3g) 处理，在 70°C 搅拌过夜。真空浓缩得到粗 35，它用于下一步骤无需进一步纯化。将 35(0.27g) 与异丙基胺使用 EDC 在标准酰胺偶合条件下偶合得到粗 36。硅胶制备板分离 (在 CH₂Cl₂ 中的 10%CH₃OH,

含有 0.25% 饱和含水 NH₄OH) 得到纯 36. 用盐酸断裂 BOC-保护基团得到标题化合物 (90mg, 盐酸盐) 灰白色固体. MS (ES) m/e = 503 (MH⁺)。

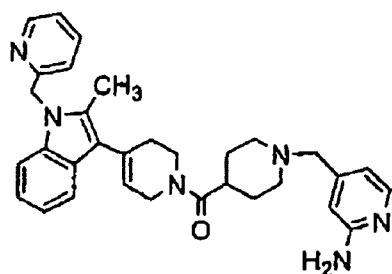
在实施例 12 的方法中使用合适胺, 制备如下结构的化合物:



其中 R 是如表格中所定义。

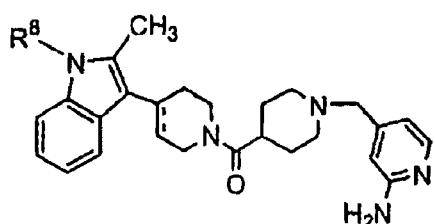
实施例	R	物理数据
12A	-C(O)-NH-CH ₃	MS (ES) m/e = 475 (MH ⁺)
12B	-C(O)-NH-CH ₂ CH ₃	MS (ES) m/e = 489 (MH ⁺)
12C		MS (ES) m/e = 616 (MH ⁺)
12D		MS (ES) m/e = 572 (MH ⁺)

实施例 13



以类似于实施例 12 的方法, 例如制备例 4B 产物和 2-吡啶甲基氯制备实施例 13. MS (ES) m/e = 521 (MH⁺)。

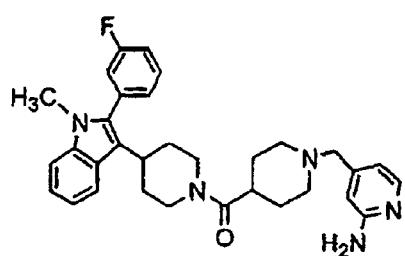
使用制备例 4B 或制备例 4C 产物和合适的卤化物，以类似于实施例 13 的方法制备如下化合物：

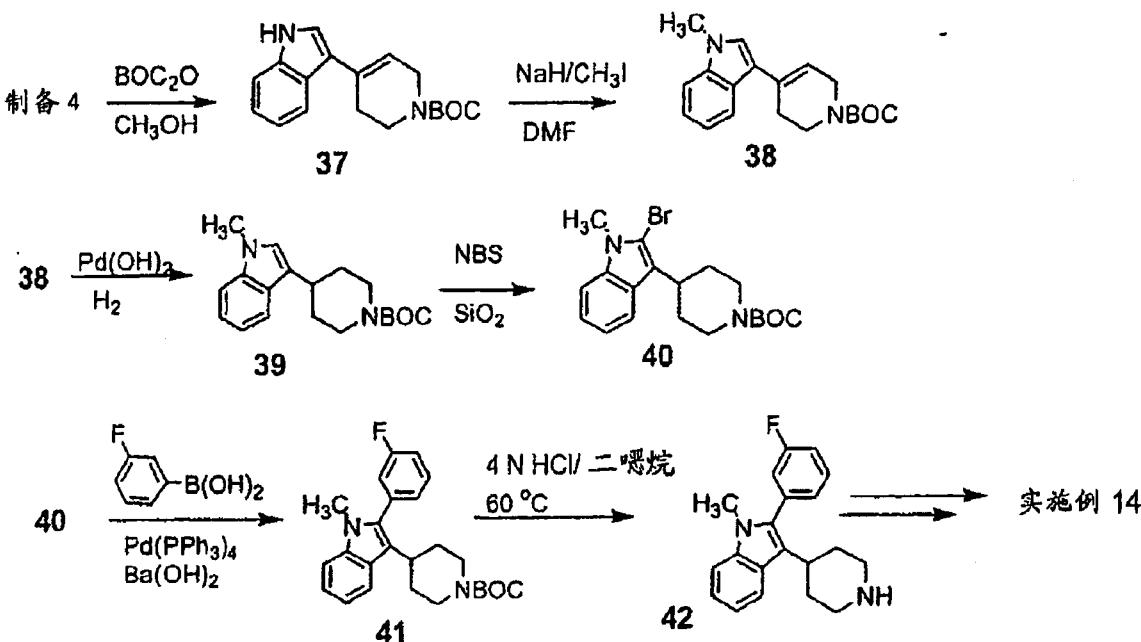


其中 R⁸ 是如表格中所定义的。

实施例	R ⁸	任选双键	物理数据
13A		存在	MS (ES) m/e = 520 (MH ⁺)
13B	CF ₃ -(CH ₂) ₃ -	存在	MS (ES) m/e = 540 (MH ⁺)
13C	CH ₃ -CH ₂ -	存在	MS (ES) m/e = 458 (MH ⁺)
13D		缺失	MS (ES) m/e = 523 (MH ⁺)
13E	H	缺失	MS (ES) m/e = 432 (MH ⁺)
13F		缺失	MS (ES) m/e = 523 (MH ⁺)

实施例 14



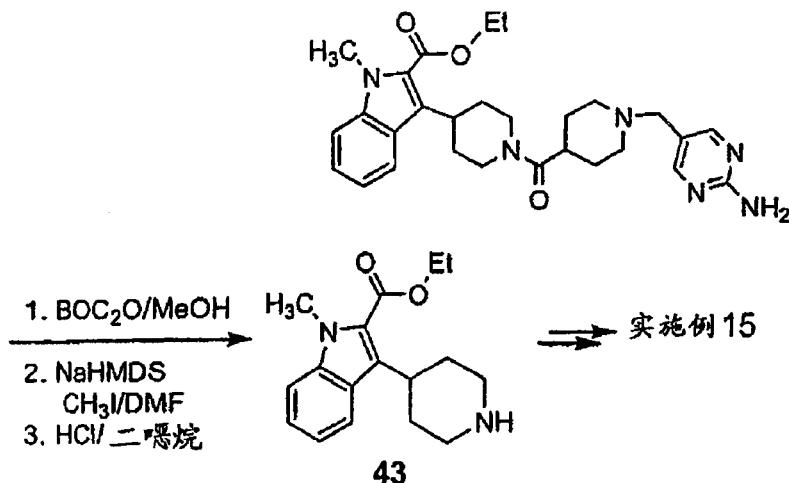


制备例 4 的产物 (4.5g, 22.6mmol) 在 CH_3OH (100ml) 中的溶液用 BOC_2O (9.9g, 45.2mmol) 处理，搅拌过夜。浓缩至干，用在硅胶上用 7% NH_3 饱和的在 CH_2Cl_2 中的 CH_3OH 进行快速色谱法纯化得到透明 37。37 (2.5g, 8.4mmol) 在 DMF (15ml) 中的溶液在 0°C 用 3 摩尔当量 NaH 的处理，在 0°C 搅拌 10 分钟，在室温搅拌 45 分钟。加入 1 摩尔当量的 CH_3I ，混合物搅拌过夜。混合物随后浓缩，在氯化铵饱和的水 (100ml) 和 EtOAc (100ml) 之间分配。分离有机层，浓缩得到粗 38 (2.3g)，它以类似于 29 方法转化为 39。

将所有 39 溶解在 CH_2Cl_2 (50ml) 中，依次用硅胶 (15ml) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (0.3g, 1.6mmol) 在黑暗中处理，在室温搅拌 1.5 h。通过多孔玻璃漏斗过滤，浓缩得到粗 40，它在硅胶快速柱上纯化，用在己烷中的 20% EtOAc 洗脱。

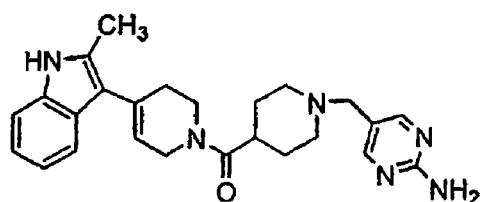
将 40 (0.45g, 1.14mmol)、3-氟苯基硼酸 (176mg, 1.26mmol)、 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0.54g, 1.7mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (26mg, 0.022mmol) 在二甲氧基乙烷/ H_2O (2: 1, 100ml) 中的混合物回流 4 小时，随后真空浓缩。粗产物混合物在 CH_2Cl_2 (100ml) 和水 (75ml) 之间分配，分离有机层，用硫酸镁干燥。在硅胶制备板上分离，使用己烷/ EtOAc (9: 1) 作洗脱液得到纯 41 (0.4g)。 BOC -保护基团的盐酸断裂得到胺 42，它以类似于实施例 7 的方法转化为标题化合物。MS (ES) $m/e = 526 (\text{M}^+)$ 。

实施例 15

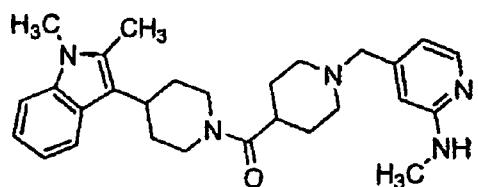


对于 BOC 基团保护的哌啶胺，29 的吲哚氮用 NaHMDS 在 DMF 中脱保护，用 CH_3I 烷基化。得到的中间体盐酸脱保护得到 43。43 和制备例 3A 的标题化合物酰胺偶合得到标题化合物。MS (ES) $m/e = 505 (\text{MH}^+)$ 。

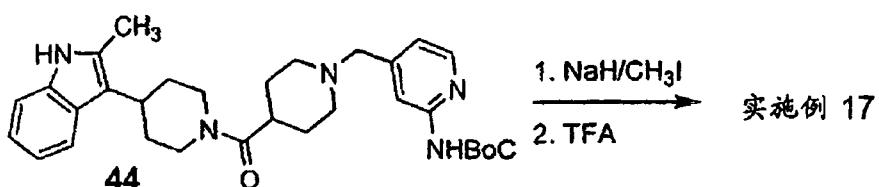
实施例 16



通过制备例 4B 向制备例 3 的标准酰胺偶合得到标题化合物。MS (ES) $m/e = 431 (\text{MH}^+)$ 。

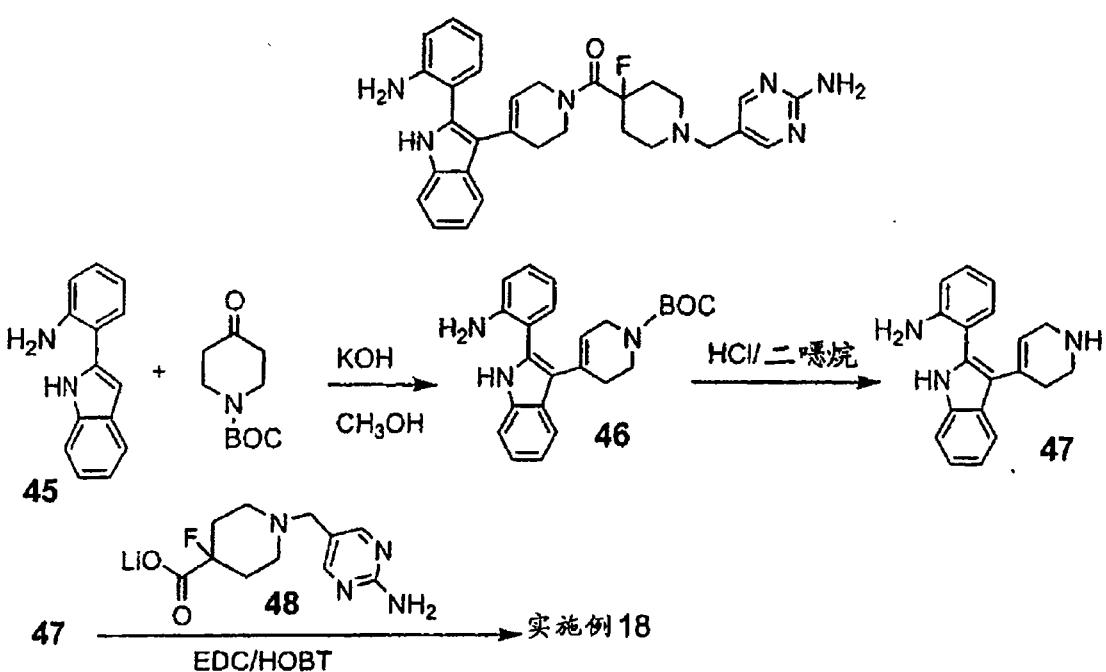


实施例 17



通过制备例 4C 产物和 28 偶合得到的 44 (225mg, 0.42mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液在 0°C 用 NaH (51mg, 1.3mmol) 处理, 在 0°C 搅拌 10 分钟, 在室温搅拌 30 分钟, 随后加入 CH₃I (0.43mmol), 得到的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物随后真空浓缩, 在饱和含水 NH₄Cl (30mL) 和 CH₂Cl₂ (50mL) 间分配。浓缩和在硅胶上快速色谱法 (2% NH₃ 饱和的在 CH₂Cl₂ 中 CH₃OH, 含有 0. 含水 OH) 得到标题化合物的 N, N'-二甲基胺前体 (48mg)。用 TFA 断裂 BOC 基团得到标题化合物。MS (ES) m/e=460 (MH⁺)。

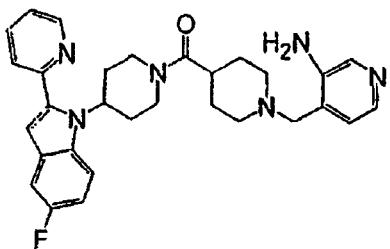
实施例 18



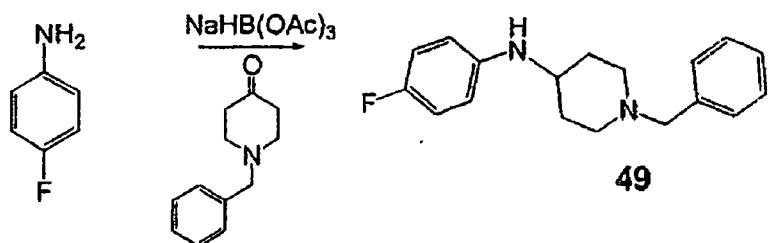
将 45 (2.1g, 10mmol)、BOC-哌啶酮 (3.4g, 17mmol) 和 KOH (0.28g,

5mmol) 在 CH₃OH (150ml) 中的混合物回流 8 天。随后真空浓缩反应混合物，在水 (50ml) 和 CH₂Cl₂ (100ml) 间分配，用 AcOH 酸化。分离有机层，浓缩得到粗 46。用盐酸断裂 B) C 基团得到 47。用 EDC，47 的标准酰胺偶合至 48 (制备例 3B) 得到标题化合物。MS (ES) m/e=526 (M⁺)。

实施例 19

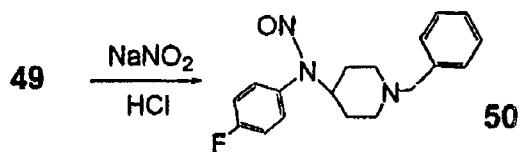


步骤 1:



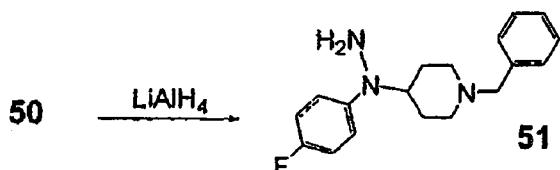
在室温和氮气气氛下，将 4-氟苯胺 (13.3g, 120mmol) 和 1-苯基-4-哌啶酮 (18.9g, 100mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (120ml) 中搅拌 4 小时。随后加入 NaHB(OAc)₃ (32g, 151mmoles)，混合物在室温搅拌 60 小时。在用 CH₂Cl₂ (100ml) 稀释后，溶液与饱和含水碳酸氢钠一起搅拌 30 分钟。分离水层，用 CH₂Cl₂ 提取。合并的有机溶液用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。反应混合物在硅胶上用快速色谱法纯化，使用作 30% EtOAc/己烷洗脱液，随后用 50% EtOAc/己烷，再用 20% 己烷/EtOAc 作洗脱液。收率：22.13g. (78%)。MS: m/z = 285 (M+1)。

步骤 2:



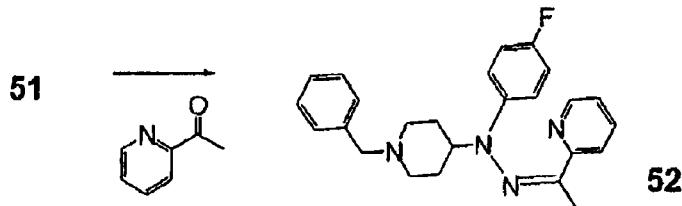
将在对二噁烷中的 4M 盐酸 (20ml, 80mmol) 加入 49 (4.06g, 14.28mmol) 在 CH_2Cl_2 (80ml) 中的预冷溶液 (冰浴)，在充分搅拌下向得到的混合物中滴加溶解于水 (10ml) 中的 NaNO_2 (1.97g, 28.6mmol)。加完后，混合物在冰浴中再搅拌 3 小时，随后用饱和含水碳酸氢钠碱化，在室温下再搅拌 1 小时。在分离有机层后，水层用 CH_2Cl_2 提取。合并有机层，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。反应混合物在硅胶上用快速色谱法纯化，用 20% EtOAc/己烷作洗脱液。收率：3.0g (67%)。
 MS: $m/z = 314 (\text{M}+1)$ 。

步骤 3:



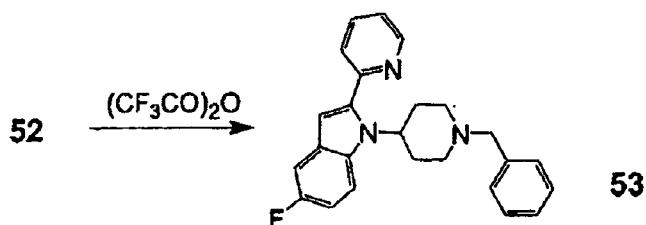
在氮气气氛下将 50 (3.0g, 9.6mmol) 的无水 THF 溶液 (25ml) 缓慢地滴加到预冷 (冰浴) 的在无水 THF (30ml) 中的 LiAlH_4 (0.76g, 20mmol) 浆状物中，加完后，使混合物温热，在室温搅拌 15 小时。混合物随后再次在冰浴中冷却，在氮气气氛下通过滴加水 (1.0ml) 和含水 NaOH (1.0ml, 15%)，随后 3.0ml 水中止反应。得到的固体通过 C 盐垫过滤，用 THF 洗涤几次。反应混合物在硅胶上经快速色谱法纯化，用 50% EtOAc/己烷作洗脱液，收率：1.95g. (66%)。MS: $m/z = 300 (\text{M}+1)$ 。

步骤 4:



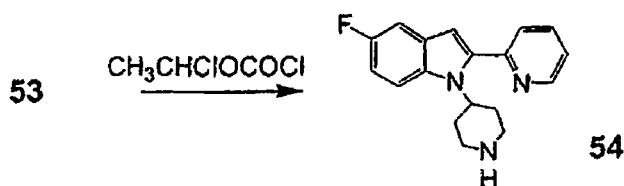
将纯 2-乙酰基吡啶(0.73g, 6.0mmol)和 51(1.0g, 3.34mmol)在压力管中在140℃的浴温加热19小时。反应混合物在硅胶上用快速色谱法纯化，用 20% EtOAc/己烷作洗脱液，收率：1.09g. (81 %)。
MS: m/z=403 (M+1)。

步骤 5:



在氮气中将三氟乙酸酐(0.37ml, 2.6mmol)滴加到在冰浴中预冷的52(0.816g, 2.03mmol)的无水THF溶液，在加完后，溶液在0℃搅拌90分钟，随后回流加热5小时。在减压除去溶剂后，残余物用饱和含水碳酸氢钠处理，用CH₂Cl₂提取。有机提取物合并，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，反应混合物在硅胶上经快速色谱法纯化，使用15% EtOAc/己烷作洗脱液。收率：0.56g (71%)。MS: m/z=386 (M+1)。

步骤 6:



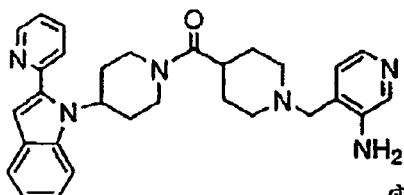
在氮气和室温下，将氯甲酸 1-氯乙酯(0.42g, 3.9mmol)加入53(0.5g, 1.3mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(10ml)中的溶液中，溶液随后回流2小时，冷却到室温，加入CH₃OH(5.0ml)，溶液再次回流90

分钟。在减压除去溶剂后，反应混合物用制备性 TLC 纯化，使用 10% CH₃OH(NH₃) / EtOAc 作洗脱液。收率：0.23g. (59%). MS: m/z=296 (M+1)。

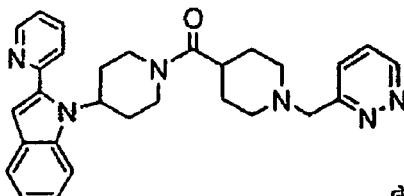
步骤 7:

在室温，将 54 (92mg, 1.58mmol)、制备例 5 产物 (113mg, 0.47mmol)、EDC、盐酸 (0.105mg, 0.55mmol) 和 HOBT (74mg, 0.55mmol) 在无水 DMF (2.0ml) 中搅拌 2 天。用 0.5 N 含水 NaOH (5.0ml) 中止反应，随后溶液用 CH₂Cl₂ 提取。合并的提取物用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。在硅胶上用制备性 TLC 分离标题化合物，用 EtOAc: 己烷: CH₃OH(NH₃) (70: 25: 5) 作洗脱液。收率：82mg. (51 %). MS: m/z=513 (M+1)。

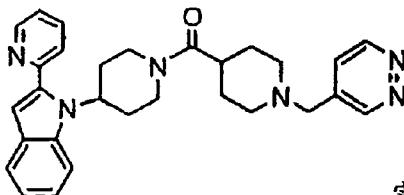
采用类似方法，制备如下化合物：



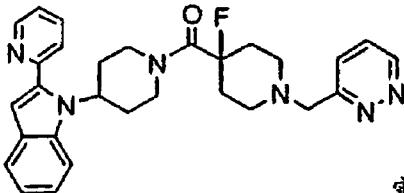
实施例 19A: MS: m/z = 495 (M+1).



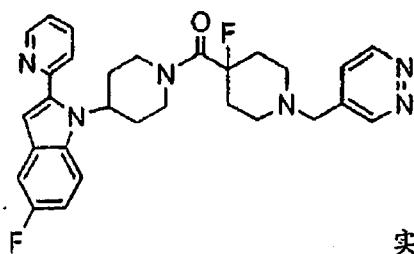
实施例 19B: MS: m/z = 481 (M+1).



实施例 19C: MS: m/z = 481 (M+1).

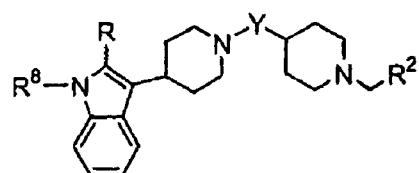


实施例 19D: MS: m/z = 499 (M+1).



实施例 19E: MS: m/z = 517 (M+1).

使用合适的原料和如上所述的合适方法，制备如下化合物：

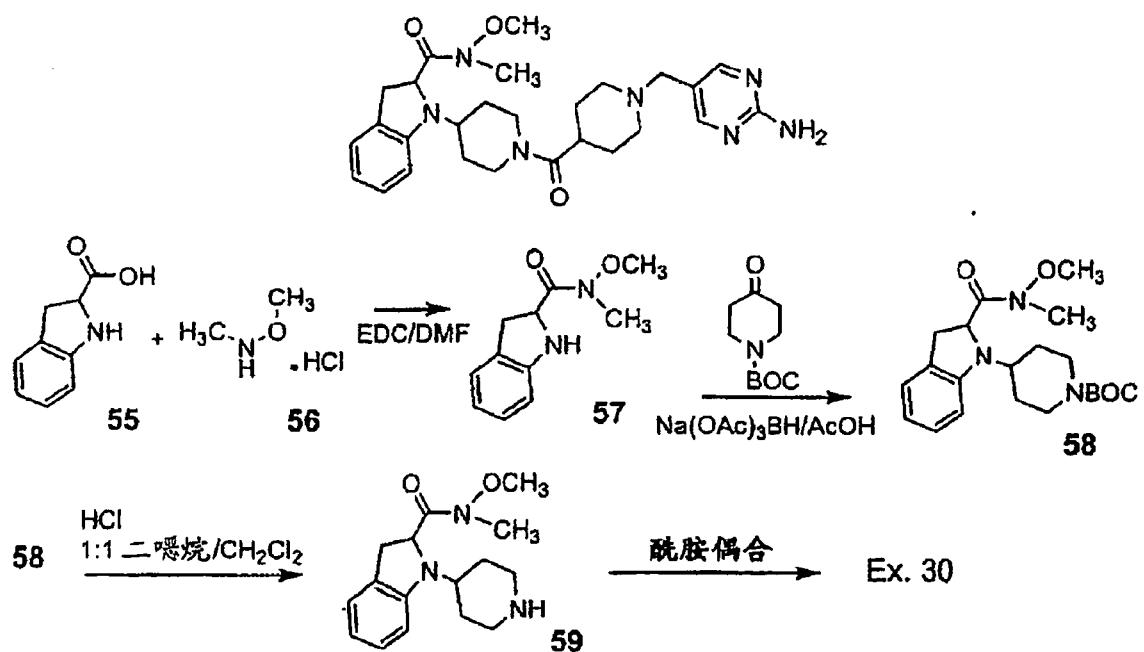


其中 R、R¹和 R²如表格中所定义：

实施例	R	R ^a	Y	R ²	数据 MS (M+H)
20			-C(O)-		674
21			-C(O)-		710
22			-C(O)-		810
23		H	双键		466
24		CH ₃ CH ₂ -	-C(O)-		551
25			-C(O)-		678

26			-C(O)-		766
27			-C(O)-		574
28			-C(O)-		607
29		H	-C(O)-		520

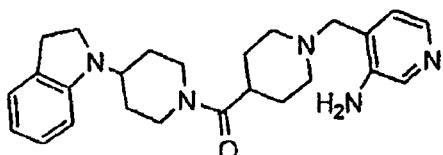
实施例 30



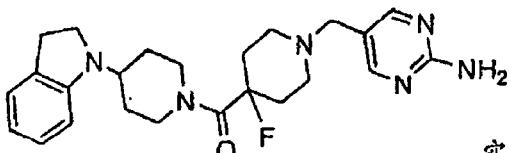
在室温，吲哚啉羧酸 55 (1.0g, 6.1mmol) 和胺 56 盐酸盐 (5.97g, 6.1mmol) 在 DMF (100ml) 中的混合物用 EDC (9.15mmol)、HOBT (6.1mmol) 和二异丙基乙胺 (2ml) 处理，搅拌过夜。反应混合物随后真空浓缩，在水 (100ml) 和 CH_2Cl_2 (100ml) 间分配，用碳酸氢钠碱化。分离有机层，干燥和浓缩得到粗 57。将所有 57 溶解在 AcOH (100ml) 中，依次用 $\text{BOC}-$ 哌啶酮 (6.1mmol) 和 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (12.2 mmol) 处理，在室温搅拌过夜。

反应混合物随后在水(300ml)和 CH₂Cl₂(200ml)间分配，用碱化。分离有机层，用盐水洗涤，用结晶硫酸钠干燥。真空浓缩定量得到粗 58 灰白色固体。BOC 基团的盐酸断裂得到 59。如上所述，使用酰胺偶合技术，59 转化为标题化合物。MS (M+1)=508。

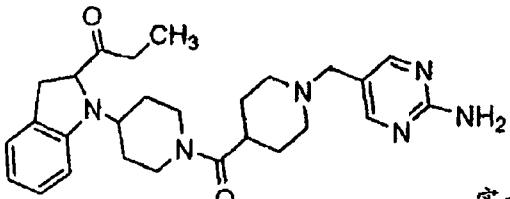
在类似方法中，使用合适的吲哚烯原料，制备如下化合物：



实施例 31: MS (M+1)=420



实施例 32: MS (M+1)=439



实施例 33: MS (M+1)=477

用于 H₃受体结合试验的一般方法

H₃受体的来源是豚鼠脑，动物体重 400-600g，脑组织用 50mM Tris, pH 7.5 均化，在均化缓冲液中组织的最终浓度是 10% w/v。均浆以 1,000 xg 离心 10 分钟，以除去组织块和碎片。得到的上清液随后以 50,000 xg 离心 20 分钟，以沉降膜，膜随后在均化缓冲液中洗涤三次 (50,000 xg, 20 分钟，每次)。膜冷冻和贮存在 -70℃ 直至需要时。

所有被试验的化合物溶解在 DMSO 中，随后用结合缓冲液 (50mM Tris, pH 7.5) 稀释使得最终浓度是 2 μg/ml，含有 0.1% DMSO。随后向反应试管中加入膜 (400 μg 蛋白质)。通过加入 3 nM [3H] R-α-甲基组胺 (8.8 Ci/mmol 或 3 nM [3H] N⁶-甲基组胺 (80 Ci/mmol) 开始反应，在 30℃ 持续培养 30 分钟。通过过滤由未结合的配体中分离结合的配体，结合于膜的放射性配体的量由液体闪烁光谱仪定量。所有培养过程重复进行两次，标准误差总是小于 10%。抑制超过 70% 的放射性配体与受体的特异结合的化合物被连续稀释以测定 K_i (nM)。

式 I 化合物具有在约 1-约 1000nM 范围的 K_i ，式 I 的优选化合物具有约 1-约 100nM 范围的 K_i ，式 I 的更优选化合物具有约 1-约 20nM 范围的 K_i ，实施例 5 的化合物具有 1.50nM 范围的 K_i 。

在说明书中，术语“式 I 的至少一种化合物”是指式 I 的 1-3 种不同化合物可用于药物组合物或治疗方法中，优选使用一种式 I 化合物。同样，“至少一种 H_1 受体拮抗剂”是指 1-3 种不同的 H_1 拮抗剂可用于药物组合物或治疗方法中，优选使用一种 H_1 拮抗剂。

为制备本发明所述的化合物药物组合物，惰性，可药用的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂。片剂、分散颗粒、胶囊、扁胶囊和栓剂。粉剂和片剂可含有约 5-约 95% 活性成分。合适的固体载体是本领域中已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。可使用片剂、粉剂、扁胶囊和胶囊作为适用于口服给药的固体剂量形式。可药用的载体和各种组合物的生产方法可在 A. gennaro (ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD 中找到。

液体制剂形式包括溶液、悬浮液和乳液。可提及的实例是用于肠胃外注射的水或水-丙二醇溶液或用于口服溶液、悬浮液和乳液加入增甜剂和遮光剂。液体形式制剂还可包括用于鼻内给药的溶液。

适用于吸入的气溶胶制剂可包括溶液或粉末形式的固体，它可与可药用的载体结合，例如惰性压缩气体，例如氮气。

同样包括固体形式制剂，它在使用前短时间内转变为用于口服或肠胃外给药的液体形式制剂，该液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物还可经皮输送，经皮组合物可以是乳液、洗液、气溶胶和/或乳液形式，如本领域用于该用作那样，可包括在基质或贮存类型的经皮斑中。

化合物优选口服给药。

药物制剂优选是单位剂量形式，以该形式中，制剂细分成含有合适数量活性成分的合适大小的单位剂量，例如达到所需用途的有效量。

在制剂的单位剂量中活性化合物的数量，根据特殊应用，可由约 1mg-约 150mg，优选约 1mg-约 75mg，更优选约 1mg-约 50mg 变化或调整。

所使用的实际剂量可根据患者的需求和所治疗症状的严重程度变化。对于特定情况确定合适剂量制度在本领域技术人员范围内。为方便，总日剂量可分开，在一天中根据需要分次给药。

本发明的化合物和/或可药用的盐的给药数量和频率将由临床医生考虑诸如患者的年龄、症状和体重以及所治疗的症状的严重程度等因素判断来调节。用于口服给药的典型所建议的日剂量范围可以在约 1mg/天-约 300mg/天，优选 1mg/天-75mg/天，以 2-4 次给药。

当本发明包含 H₃拮抗剂和 H₁拮抗剂化合物的组合时，两种活性成分可同时或依次地共同给药，或给药含有在可药用的载体中的 H₃拮抗剂和 H₁拮抗剂的单一药物组合物。组合的组分可以任何常规剂量形式，例如胶囊、片剂、粉剂、扁胶囊、悬浮液、溶液、栓剂、鼻喷雾剂等单独或一起给药。H₁ 拮抗剂的剂量可由出版的材料确定，可以在每剂量 1-1000mg。当组合使用时，单个组分的剂量水平优选低于所建议的单个剂量，这是因为组合的有利效果。

当单独的 H₃ 和 H₁ 拮抗剂药物组合物给药时，它们可以含有单独的包装的套装提供，一个容器包含在可药用的载体中的 H₃ 拮抗剂，另一个容器包含在可药用的载体中的 H₁ 拮抗剂，H₃ 和 H₁ 拮抗剂的存在量使得组合是治疗有效的。当例如组分必须以不同的时间间隔给药或当它们是不同剂量形式时，套装对于组合给药是有利的。

尽管本发明结合上述特定实施例描述，但是许多其它选择、修改和变化对本领域技术人员是显然，所有这些其它选择、修改和变化落在本发明的精神和范围内。