



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105712977 B

(45) 授权公告日 2021.06.29

(21) 申请号 201610094782.9	C07D 409/14 (2006.01)
(22) 申请日 2008.11.17	A61K 31/551 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 31/496 (2006.01)
申请公布号 CN 105712977 A	A61P 25/00 (2006.01)
(43) 申请公布日 2016.06.29	A61P 25/28 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 25/20 (2006.01)
60/989246 2007.11.20 US	A61P 25/18 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/14 (2006.01)
200880117055.3 2008.11.17	A61P 25/16 (2006.01)
(73) 专利权人 詹森药业有限公司	A61P 25/24 (2006.01)
地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号	A61P 25/22 (2006.01)
(72) 发明人 M.A.莱塔维克 E.M.斯托金	A61P 25/06 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司	A61P 25/08 (2006.01)
代理人 李进 彭昶	A61P 3/04 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/30 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	(56) 对比文件
C07D 405/12 (2006.01)	US 2007/0167435 A1, 2007.07.19
C07D 405/14 (2006.01)	WO 2005/040144 A1, 2005.05.06
	WO 2007/143422 A2, 2007.12.13
	审查员 周静
	权利要求书1页 说明书26页

(54) 发明名称

作为组胺H₃受体调节剂的环烷基氧基吡啶化合物和杂环烷基氧基吡啶化合物

(57) 摘要

本发明涉及作为组胺H₃受体调节剂的环烷基氧基吡啶化合物和杂环烷基氧基吡啶化合物。本发明公开了某些环烷基氧基吡啶化合物和杂环烷基氧基吡啶化合物,所述环烷基氧基吡啶化合物和杂环烷基氧基吡啶化合物为可用于治疗组胺H₃受体介导的疾病的组胺H₃受体调节剂。

1. 一种化合物,选自:

(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-咪喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-咪喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-咪喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环戊基氧基-吡啶-3-基)-甲酮;

(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环己基氧基-吡啶-3-基)-甲酮;

(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;

3-环戊基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-甲腈;

3-环己基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-甲腈;

以及它们的可药用盐。

2. 一种用于治疗由组胺H₃受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的药物组合物,包含:

(a) 有效量的权利要求1所述的化合物或其可药用盐;和

(b) 可药用赋形剂。

3. 有效量的权利要求1所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有或诊断有由组胺H₃受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受试者。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述疾病、障碍或医学病症选自认知障碍、睡眠障碍、精神障碍和其他障碍。

5. 根据权利要求3所述的用途,其中所述疾病、障碍或医学病症选自:痴呆、阿尔茨海默氏病、认知功能障碍、轻度认知缺损、前痴呆、注意缺陷多动障碍、注意缺陷障碍、学习和记忆障碍、学习缺损、记忆缺损、年龄相关性认知减退,以及记忆丧失、失眠症、睡眠紊乱、伴有或没有相关猝倒症的发作性睡病、猝倒症、睡眠/清醒稳态障碍、特发性嗜睡、白天睡眠过多、昼夜节律障碍、疲劳、时差综合征、快速眼动期行为失调、睡眠性呼吸暂停、围绝经期激素变化、帕金森氏病、多发性硬化、抑郁症、化疗、轮班制障碍、精神分裂症、躁郁症、躁狂症、抑郁症、强迫性障碍、创伤后应激障碍、晕动病、眩晕、耳鸣、癫痫、偏头痛、神经源性炎症、神经性疼痛、唐氏综合征、发作、进食障碍、肥胖症、药物滥用障碍、运动障碍、多动腿综合征和眼部相关障碍。

6. 根据权利要求3所述的用途,其中所述疾病、障碍或医学病症选自:抑郁症、睡眠紊乱、疲劳、嗜睡、认知缺损、记忆缺损、记忆丧失、学习缺损、注意缺陷障碍、良性体位性眩晕、黄斑变性、色素性视网膜炎和进食障碍。

作为组胺H₃受体调节剂的环烷基氨基吡啶化合物和杂环烷基氨基吡啶化合物

[0001] 本申请是申请日为2008年11月17日,申请号为200880117055.3(国际申请号为PCT/US2008/083764),发明名称为“作为组胺H₃受体调节剂的环烷基氨基吡啶化合物和杂环烷基氨基吡啶化合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些环烷基氨基吡啶化合物和杂环烷基氨基吡啶化合物、包含它们的药物组合物以及将它们用于治疗由组胺H₃受体介导的疾病状态、障碍和病症的方法。

背景技术

[0003] 组胺H₃受体最初被描述为中枢神经系统(CNS)中控制组胺的合成和释放的突触前自身受体(Arrang, J.-M.等, Nature 1983, 302, 832-837)。组胺H₃受体主要在哺乳动物中枢神经系统(CNS)中表达,在外周组织例如血管平滑肌中有一些微量表达。

[0004] 因此,基于使用已知的组胺H₃拮抗剂(例如噻普酰胺)的动物药理学实验和其他实验已提出了组胺H₃拮抗剂和反向激动剂的若干适应症(参见:Krause等人 and Phillips等人的“The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs”, Leurs, R. and Timmerman, H. (编辑), Elsevier, 1998, 第175-196页和第197-222页;Morisset, S.等人, Nature 2000, 408, 860-864)。这些适应症包括诸如认知障碍、睡眠障碍、精神障碍及其他障碍之类的病症。

[0005] 例如,组胺H₃拮抗剂已显示具有与抑郁的若干主要症状包括如上所述的睡眠障碍(如睡眠紊乱、疲劳和嗜睡)和认知障碍(如记忆和注意力缺陷)相关的药理学活性。综述可参见:Bonaventure, P.等人, Biochem. Pharm. 2007, 73, 1084-1096; Letavic, M. A.等人, Prog. Med. Chem. 1996, 44, 181-206。仍然存在对具有所需药理学性质的有效组胺H₃受体调节剂的需求。

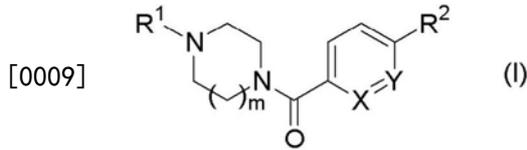
[0006] 各种文献出版物描述了小分子组胺H₃受体抑制剂:PCT国际专利申请公开W0 2005/040144(二氮杂环庚烷基衍生物);美国专利申请公开US 2007/0167435(苯氧基哌啶类);美国专利申请公开US 2005/222151(非咪唑杂环化合物);美国专利申请公开US 2007/219240(N-取代的氮杂环胺类);美国专利申请公开US 2006/0052597(芳氧基烷基胺衍生物);美国专利申请公开US 2006/0178375(杂芳氧基含氮衍生物);美国专利申请 11/753, 607(代理人案卷号PRD2678);和美国专利申请11/766, 144(代理人案卷号PRD2686)。

发明内容

[0007] 现已发现某些环烷基氨基吡啶衍生物和杂环烷基氨基吡啶衍生物具有组胺H₃受体调节活性。因此,本发明涉及分别由独立权利要求和附属于独立权利要求的从属权利要求所定义的一般实施例和优选实施例,将其以引用的方式并于本文。

[0008] 在一个一般方面,本发明涉及下式(I)的化合物或其可药用盐、可药用前药或药学

活性代谢物:



[0010] 其中

[0011] R^1 是 $-C_{1-5}$ 烷基或饱和环烷基基团;

[0012] m 为1或2;

[0013] R^2 为 $-H$ 或 $-OCHR^3R^4$;

[0014] 其中 R^3 为 $-H$;并且

[0015] R^4 为环烷基或杂环烷基环,其未经取代或被 $-C_{1-4}$ 烷基或乙酰基取代;

[0016] 或者, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳合在一起形成环烷基或杂环烷基环,其未经取代或被 $-C_{1-4}$ 烷基或乙酰基取代;

[0017] X 为 N 或 CH ;且

[0018] Y 为 N 或 CR^a ;

[0019] 其中 R^a 为 $-H$ 、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-CH_2NR^bR^c$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 或 $-CONR^bR^c$;

[0020] R^b 和 R^c 各自独立地为 $-H$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0021] 前提条件是 X 和 Y 之一为 N 并且 R^2 和 R^a 之一为 $-OCHR^3R^4$ 。

[0022] 在另一个一般方面,本发明涉及药物组合物,其各自包含:(a)有效量的式(I)化合物,或其可药用盐、可药用前药或药理学活性代谢物;和(b)可药用赋形剂。

[0023] 在另一个一般方面,本发明涉及治疗患有或诊断有由组胺 H_3 受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受试者的方法,包括给需要该治疗的受试者施用有效量的式(I)化合物,或其可药用盐、可药用前药或药理学活性代谢物。

[0024] 在本发明方法的某些优选实施例中,该疾病、障碍或医学病症选自:认知障碍、睡眠障碍、精神障碍和其他障碍。

[0025] 通过以下具体实施方式和本发明实践,本发明的其他实施例、特征和优点将会是显而易见的。

具体实施方式

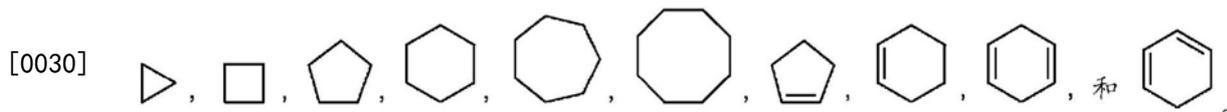
[0026] 通过参考以下描述(包括下面的术语表和最后的实例)可更全面地理解本发明。为简单起见,将本说明书所引用的公开出版物(包括专利)的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0027] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”在本文中是以其开放的、非限制性的意思使用。

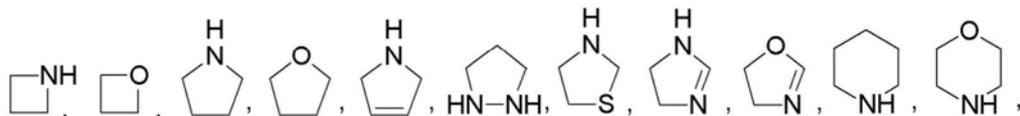
[0028] 术语“烷基”指链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基。烷基的例子包括甲基(Me,在结构上其也可用键“/”描述)、乙基(Et)、正丙基、异丙基(iPr)、丁基(Bu或n-Bu)、异丁基(iBu)、仲丁基、叔丁基(t-Bu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域技术人员和本文提供的教导而将被视为等同于任何一种上述例子的基团。

[0029] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至10个环原子的饱和的或部分饱和的单环碳环。

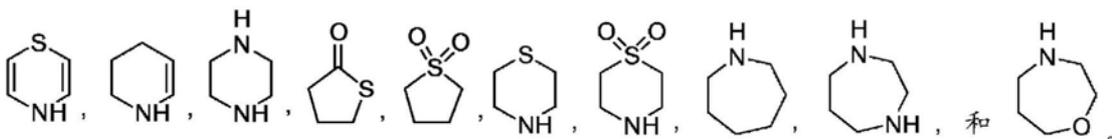
示例性的环烷基例子包括采取适当键合部分形式的下述实体：



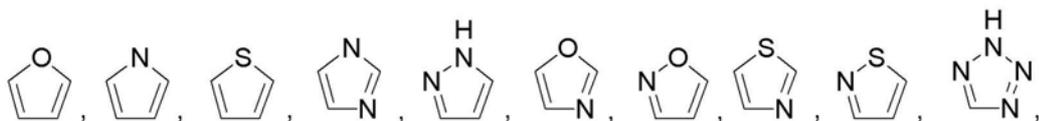
[0031] “杂环烷基”指每个环结构具有4至7个环原子的饱和或部分饱和的单环环状结构，其中环原子选自碳原子以及最多两个选自氮、氧和硫的杂原子。环结构可在硫环元上任选含有最多两个氧代基。适当键合部分形式的例示性实体包括：



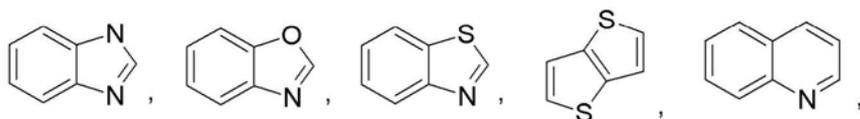
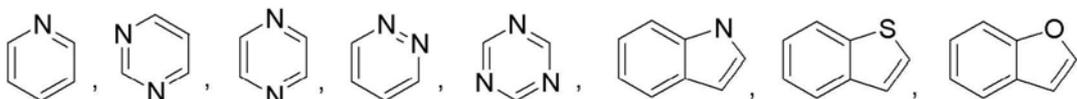
[0032]



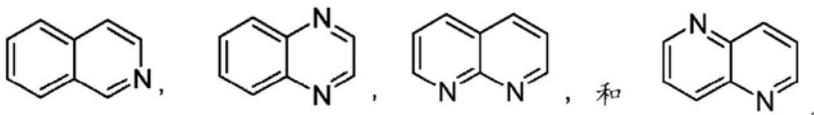
[0033] 术语“杂芳基”指每个杂环具有3至12个环原子的单环、稠合双环或稠合多环的芳族杂环（环结构具有选自碳原子和最多四个选自氮、氧和硫的杂原子的环原子）。杂芳基的示例性例子包括采取适当键合部分形式的以下实体：



[0034]



[0035]



[0036] 本领域技术人员将认识到，上文列出或举例说明的环烷基、杂环烷基和杂芳基物种并非穷举性的，并且还可选择在这些限定术语范围内的其它物种。

[0037] 术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。术语“卤代”表示氯代、氟代、溴代或碘代。

[0038] 术语“取代的”表示特定基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未被取代的”表示特定基团不携带取代基。术语“任选取代的”表示特定基团是未被取代的或被一个或多个取代基取代。当术语“取代的”用于描述结构体系时，该取代意指发生在体系中任何化合价允许的位点。在未明确标注特定部分或基团被任选取代或被任意特定取代基取代的情况下，应理解为该部分或基团倾向于未被取代。

[0039] 本文给出的任何式子旨在表示具有由该结构式所描述的结构化合物以及某些变体和形式。具体地讲,本文给出的任何式子的化合物均可具有不对称中心并因此存在不同的对映体形式。通式化合物的所有光学异构体和立体异构体及它们的混合物被认为是在该式的范围内。因此,本文给出的任何式子旨在表示外消旋体、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种阻转异构体形式以及它们的混合物。此外,某些结构可以几何异构体(例如,顺式或反式异构体)、互变异构体或阻转异构体存在。另外,本文给出的任何式子旨在包括该类化合物的水合物、溶剂化物和晶型物以及它们的混合物。

[0040] 本文给定的任何结构式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给定的式子所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有所选原子量或质量数的原子所代替。可掺入本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选使用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如使用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术[例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT)],包括药物或底物的组织分布测定法,或可用于患者的放射治疗。具体来讲, ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物尤其可优选用于PET或SPECT研究。此外,用较重的同位素例如氘(即 ^2H)进行置换可提供因更高代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如体内半衰期延长或需要的剂量减少。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可通过用容易获得的同位素标记试剂取代非同位素标记试剂,完成“方案”或“实例”中所公开的程序和下面描述的制备法来制备。

[0041] 当提及本文给出的任何结构式时,对于指定的变量,从可能的物种的列表中选择具体的部分并非意图限定该变量在其它地方出现时的物种。换句话说,当变量不止一次出现时,从指定列表中选择物种独立于相同变量在式中其它地方出现时对种类的选择。

[0042] 在式(I)的优选实施例中, R^1 为异丙基、环丙基、环丁基或环戊基。在另一优选的实施例中, R^1 为环丙基或环丁基。

[0043] 在一些实施例中, m 为1。在其他实施例中, m 为2。

[0044] 在一些实施例中, X 为N。在其他实施例中, Y 为N。

[0045] 在一些实施例中, R^2 为-H且 R^a 为 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 。在其他实施例中, R^2 为 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 且 R^a 不为 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 。

[0046] 在一些实施例中, R^3 为-H且 R^4 为环丙基、环丁基或3-甲基-氧杂环丁-3-基。在其他实施例中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳合在一起形成环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、吡咯烷基、硫杂环庚烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基,其未经取代或被甲基、乙基、异丙基或乙酰基取代。

[0047] 在另外的实施例中, $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 为四氢-呋喃-3-基氧基、3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基、环戊基氧基、环己基氧基、四氢-吡喃-4-基氧基、四氢-吡喃-3-基氧基、环丁氧基、氧杂环庚烷-4-基氧基、氧杂环庚烷-3-基氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、四氢-噻吩-3-基氧基、四氢-噻喃-4-基氧基、1-甲基-吡咯烷-3-基氧基、1-乙酰基-吡咯烷-3-基氧基、硫杂环庚烷-3-基氧基、硫杂环庚烷-4-基氧基、1-甲基-哌啶-4-基氧基、1-乙酰基-哌啶-4-基氧基、1-异丙基-氮杂环庚烷-4-基氧基、1-乙酰基-氮杂环庚烷-4-基氧基、1-乙基-氮杂环庚烷-3-基氧基或1-乙酰基-氮杂环庚烷-3-基氧基。在另外的实施例中, $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 为四氢-

呋喃-3-基氧基、3-甲基-氧杂环丁基-3-基甲氧基、环戊基氧基、环己基氧基或四氢-吡喃-4-基氧基。

[0048] 在另外的优选实施例中，-OCHR³R⁴为四氢-吡喃-4-基氧基且m为2。

[0049] 在某些优选的实施例中，式(I)化合物选自以下化合物及其可药用盐：

[0050]

例子	化学名
1	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
2	(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
3	(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
4	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
5	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[6-(3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
6	(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
7	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环戊基氧基-吡啶-3-基)-甲酮；
8	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环己基氧基-吡啶-3-基)-甲酮；
9	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
10	6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-2-腈；
11	3-环戊基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈；
12	3-环己基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈；
13	(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
14	(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
15	(4-环戊基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
16	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
17	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
18	(4-环丁基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
19	(4-环戊基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮；
20	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[5-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-2-基]-甲酮；

21	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-2-基]-甲酮;
22	(6-环丁氧基-吡啶-3-基)-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-甲酮;
23	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(氧杂环庚烷-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
24	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(氧杂环庚烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
25	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环丁基甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮;
26	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环丙基甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮;
27	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-噻吩-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
28	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-噻喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
29	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
30	1-{3-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-吡咯烷-1-基}-乙酮;
[0051] 31	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(硫杂环庚烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
32	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(硫杂环庚烷-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
33	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
34	1-{4-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮;
35	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-异丙基-氮杂环庚烷-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
36	1-{4-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-氮杂环庚烷-1-基}-乙酮;
37	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-乙基-氮杂环庚烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮; 和
38	1-{3-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-氮杂环庚烷-1-基}-乙酮; 以及
39	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮;
40	(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮·HCl。

[0052] 本发明还包括式(I)化合物的可药用盐,优选上文描述的那些和本文例示的具体化合物的可药用盐,以及使用此类盐的方法。

[0053] “可药用盐”旨在表示式(I)表示的化合物的游离酸或碱的盐,其是无毒的、生物学耐受的或换句话说是在生物学上适于施用给受试者。一般参见 S.M.Berge 等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.,1977, 66:1-19和Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection, and Use,Stahl和Wermuth(编辑),Wiley-VCH and VHCA,Zurich, 2002.可药用盐的例子是那些药理学有效且适于与患者组织接触而不会有不当毒性、刺激性或变应性应答的盐。

[0054] 式(I)化合物可以具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或这两种类型的官能团,

从而与多种无机碱或有机碱,以及无机酸和有机酸反应,形成可药用盐。可药用盐的例子包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0055] 如果式(I)化合物包含碱性氮,则理想的可药用盐可以通过本领域可用的任何合适方法制备,例如,用下述酸处理该游离碱:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或者有机酸,如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、诸如本文作为例子给出的那些酸的任何相容混合物,以及本领域普通技术人员视为等同物或可接受替代物的任何其它酸及其混合物。

[0056] 如果式(I)化合物是酸如羧酸或磺酸,则所需可药用盐可通过任何合适的方法制备,例如用下列无机碱或有机碱处理该游离酸:如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文作为例子给出的那些碱的任何相容混合物,以及本领域普通技术人员视为等同物或可接受替代物的任何其它碱及其混合物。合适的盐的示例性例子包括衍生自下述物质的有机盐:氨基酸(例如甘氨酸和精氨酸)、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺、叔胺以及环胺(例如苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪),以及衍生自下列物质的无机盐:钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂。

[0057] 本发明还涉及式(I)化合物的可药用前药以及采用此类可药用前药的治疗方法。术语“前药”意指指定化合物的前体,其在施用给受试者后,经过诸如溶剂分解或酶促裂解之类的化学或生理学过程在体内产生所述化合物,或在生理条件下体内转化为所述化合物(如前药在达到生理pH时被转化为式(I)化合物)。“可药用前药”是非毒性的、生物学耐受的或换句话说是在生物学上适于施用给受试者的前药。选择和制备合适前药衍生物的示例性方法在例如“Design of Prodrugs”,H.Bundgaard(编辑),Elsevier,1985中有所描述。

[0058] 前药的例子包括具有通过酰胺或酯键共价连接至式(I)化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的氨基酸残基、或两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链的化合物。氨基酸残基的例子包括通常用三个字母符号标识的二十种天然存在的氨基酸以及4-羟脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砒。

[0059] 其他类型的前药可以通过(例如)将式(I)结构的游离羧酸衍生为酰胺或烷基酯来制备。酰胺的例子包括衍生自氨、 C_{1-6} 烷基伯胺和二(C_{1-6} 烷基)仲胺的那些。仲胺包括5-元或6-元杂环烷基或杂芳基环部分。酰胺的例子包括衍生自氨、 C_{1-3} 烷基伯胺和二(C_{1-2} 烷基)胺的那些。本发明酯的例子包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、苯基和苯基(C_{1-6} 烷基)酯。优选的酯包

括甲酯。前药也可根据例如Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115中列出的那些程序通过用包括半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲氨基乙酸酯、磷酰氧基甲氧基羰基在内的基团使游离羟基衍生化而制备。羟基和氨基的氨基甲酸酯衍生物也可以得到前药。羟基的碳酸酯衍生物、磺酸酯和硫酸酯也可提供前药。羟基衍生化为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚(其中该酰基基团可为烷基酯, 任选被一个或多个醚、胺或羧酸官能团取代, 或其中该酰基基团为如上所述的氨基酸酯)也可用于得到前药。这一类型的前药可按照J. Med. Chem. 1996, 39, 10所述制备。游离的胺也可衍生为酰胺、磺胺或磷酰胺。所有这些前药部分可整合有包括醚、胺和羧酸官能团在内的基团。

[0060] 本发明还涉及式(I)化合物的药学活性代谢物, 其也可用于本发明方法。“药学活性代谢物”意指式(I)化合物或其盐在体内的药理学活性代谢产物。化合物的前药和活性代谢物可用本领域已知或可用的常规技术测定。参见, 例如, Bertolini等人, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan等人, J. Pharm. Sci. 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 以及 Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等人(编辑), Harwood Academic Publishers, 1991)。

[0061] 本发明的式(I)化合物和它们的可药用盐、可药用前药以及药学活性代谢物可在本发明方法中用作组胺H₃受体调节剂。作为该类调节剂, 所述化合物可作为拮抗剂、激动剂或反向激动剂。“调节剂”包括抑制剂和活化剂二者, 其中“抑制剂”指可减少、阻止、失活、脱敏或下调组胺H₃受体表达或活性的化合物, 而“活化剂”指可增加、活化、促进、致敏或上调组胺H₃受体表达或活性的化合物。

[0062] 如本文使用的, 术语“治疗”或“用于治疗”意指向受试者施用本发明的活性剂或组合物, 目的在于通过调节组胺H₃受体活性实现治疗或预防益处。治疗包括逆转、改善、缓解、抑制通过调节组胺H₃受体活性介导的疾病、障碍或病症或这类疾病、障碍或病症的一种或多种症状的进展、降低其严重程度或对其进行预防。术语“受试者”指需要该治疗的哺乳动物患者, 例如人。

[0063] 因此, 本发明涉及使用本文所述化合物治疗诊断有或患有由组胺H₃受体活性介导的疾病、障碍或病症(例如认知障碍、睡眠障碍、精神障碍和其他障碍)的受试者的方法。旨在将症状或疾病状态包括在“医学病症、障碍或疾病”的范围。

[0064] 认知障碍包括(例如)痴呆、阿尔茨海默氏病(Panula, P.等人, Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977)、认知功能障碍、轻度认知缺损(前痴呆)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍以及学习和记忆障碍(Barnes, J. C.等人, Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813)。学习和记忆障碍包括(例如)学习缺陷、记忆缺损、年龄相关的认知减退和记忆丧失。H₃拮抗剂已显示在各种记忆测试中可改善记忆, 包括小鼠的高架十字迷宫实验(Miyazaki, S.等人, Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144)、两试验场所识别任务(two-trial place recognition task)实验(Orsetti, M.等人, Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242)、小鼠被动回避实验(Miyazaki, S.等人, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658)和大鼠八臂迷宫实验(Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910)。而且, 据显示在自发性高血压大鼠(注意力缺陷

障碍中的学习缺陷的动物模型)中, H_3 拮抗剂可改善记忆(Fox,G.B.等人, Behav.Brain Res.2002,131(1-2),151-161)。

[0065] 睡眠障碍包括(例如)失眠症、睡眠紊乱、发作性睡眠(伴有或无相关的猝倒)、猝倒症、睡眠/清醒稳态障碍、特发性嗜睡、白天睡眠过多(EDS)、昼夜节律障碍、疲劳、嗜睡、时差综合征(相位延迟)以及快速眼动期行为失调。疲劳和/或睡眠损害可能由多种原因引起或与多种原因相关,例如睡眠性呼吸暂停、围绝经期激素变化、帕金森氏病、多发性硬化症(MS)、抑郁症、化疗或轮班制。

[0066] 精神障碍包括(例如)精神分裂症(Schlicker,E.和Marr,I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.1996,353,290-294),包括认知缺陷和与精神分裂症相关的阴性症状、双相性精神障碍、躁狂症、抑郁症(Lamberti,C.等人, Br.J.Pharmacol.1998,123(7),1331-1336; Perez-Garcia,C.等人,Psychopharmacology 1999,142(2),215-220)(还可参见:Stark,H.等人,Drugs Future 1996,21(5),507-520; 以及 Leurs,R.等人,Prog Drug Res.1995,45,107-165以及其中引用的参考文献),包括双向抑郁、强迫性障碍和创伤后应激障碍。

[0067] 其他障碍包括(例如)晕动病、眩晕(例如眩晕或良性体位性眩晕)、耳鸣、癫痫(Yokoyama,H.等人,Eur.J.Pharmacol.1993,234,129-133)、偏头痛、神经源性炎症、神经性疼痛、唐氏综合征、发作、进食障碍(Machidori,H.等人,Brain Res.1992,590,180-186)、肥胖症、药物滥用障碍、运动障碍(如多动腿综合征)以及眼部相关障碍(如黄斑变性和色素性视网膜炎)。

[0068] 特别是,作为组胺 H_3 受体调节剂,本发明化合物可用于治疗或预防抑郁症、睡眠紊乱、发作性睡眠、疲劳、嗜睡、认知缺损、记忆缺损、记忆丧失、学习缺陷、注意缺陷障碍和进食障碍。

[0069] 在根据本发明的治疗方法中,向患有或诊断有这些疾病、障碍或病症的受试者施用有效量的至少一种本发明化合物。“有效量”意指足以在需要这种用于指定疾病、障碍或病症的治疗的患者中一般引起所需治疗或预防益处的量或剂量。有效量或剂量的本发明化合物可通过常规方法(例如建模、剂量放大试验或临床试验),并且考虑常规因素(如给药或药物递送的方式或途径、化合物的药代动力学、疾病、障碍或病症的严重程度和病程、患者之前的或正在进行的治疗、受试者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断)来确定。剂量的一个例子为在如下范围内:以单次或分次剂量单位(如每日二次、每日三次、每次四次),每日每公斤受试者体重约0.001至约200mg化合物,优选约0.01至100mg/kg/日,或约1至35mg/kg/日。对于70kg的人,适当剂量的示例性范围为约0.05至约7g/日,或约0.2至约2.5g/日。

[0070] 一旦出现患者疾病、障碍或病症的改善,可调整剂量来预防和维持治疗。例如,可随症状来减少给药剂量或频率或减少这二者至维持所需治疗或预防效果的水平。当然,如果症状缓解至适当水平,可停止治疗。然而,一旦有任何症状复发患者则可能需要长期的间歇性治疗。

[0071] 此外,在上述病症的治疗中本发明化合物可与另外的活性成分联合使用。在一个示例性实施例中,另外的活性成分为已知或发现在组胺 H_3 受体活性介导的病症、障碍或疾病的治疗中有效或可有效对抗与具体病症、障碍或疾病相关的另外靶点的那些,例如 H_1

受体拮抗剂、H₂受体拮抗剂、H₄受体拮抗剂、托吡酯以及神经递质调节剂例如5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、非选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(NSSRI)、乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如四氢氨基吡啶、多奈哌齐、利伐斯的明或加兰他敏)或莫达非尼。该组合可用于增强功效(如通过在组合中包括增强根据本发明的化合物的药效或效力的化合物)、减少一种或多种副作用或减少根据本发明的化合物的所需剂量。

[0072] 更具体地讲,本发明化合物与莫达非尼联合可用于治疗发作性睡病、白天睡眠过多(EDS)、阿耳茨海默氏病、抑郁症、注意缺陷障碍、MS-相关疲劳、麻醉后眩晕无力(post-anesthesia grogginess)、认知缺损、精神分裂症、与脑性麻痹相关的痉挛状态、年龄相关的记忆减退、特发性嗜睡或时差综合征。优选地,该联合方法采用的莫达非尼剂量在每剂量约20至300mg 的范围内。

[0073] 在另一实施例中,与托吡酯联用的本发明化合物可用于治疗肥胖症。优选地,该联合方法采用的托吡酯剂量的范围在每剂量约20至300mg的范围内。

[0074] 本发明化合物可单独或与一种或多种其他活性成分联合以配制本发明的药物组合物。本发明的药物组合物包括:(a)有效量的式(I)化合物,或其可药用盐、可药用前药或药学活性代谢物;和(b)可药用赋形剂。

[0075] “可药用赋形剂”指无毒性的、生物耐受的,以及换句话说是在生物学上适于施用给患者的物质,例如惰性物质,其可加入药理学组合物或用作溶媒、载体或稀释剂以促进本发明化合物的施用且与之相容。赋形剂的例子包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖类和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0076] 可应用本领域技术人员现在或之后已知的或可用的适当的药用赋形剂和配混技术制备包含一个或多个剂量单位本发明化合物的药物组合物的递送形式。在本发明方法中该组合物可通过口服、肠胃外、直肠、局部或眼途径或通过吸入施用。

[0077] 该制剂可为片剂、胶囊剂、囊剂、糖锭剂、散剂、颗粒剂、锭剂、用于重构的散剂、液体制剂或栓剂的形式。优选地,将该组合物配制用于静脉内输注、局部施用或口服。

[0078] 对于口服给药,本发明化合物可以片剂或胶囊剂的形式,或作为溶液剂、乳剂或混悬剂提供。为了制备口服组合物,可配制该化合物以得到如约 0.01至约100mg/kg/日,或约0.05至约35mg/kg/日或约0.1至约10mg/kg/ 日的剂量。

[0079] 口服片剂可包括与可药用赋形剂例如惰性稀释剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、甜味剂、调味基、着色剂和防腐剂混合的本发明化合物。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等等。示例性的液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等等。淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟甲基淀粉钠、微晶纤维素以及褐藻酸为合适的崩解剂。粘结剂可包括淀粉和明胶。如果存在润滑剂,可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如有需要,可用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之类的材料将药片包衣以延迟在胃肠道内的吸收,或可用肠衣包衣。

[0080] 用于口服的胶囊剂包括硬胶囊剂和软明胶胶囊剂。为了制备硬胶囊剂,将本发明化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。可通过将本发明化合物与水、诸如花生油或橄榄油之类的油、液体石蜡、短链脂肪酸的甘油一酯和甘油二酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合来制备软明胶胶囊剂。

[0081] 用于口服的液体可为混悬剂、溶液剂、乳剂或糖浆剂的形式或可作为用水或其他适当的溶媒在使用前重构的干燥产物提供。该类液体组合物可任选含有：可药用赋形剂例如助悬剂(如，山梨醇、甲基纤维素、藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等等)；非水性溶媒，如油(例如杏仁油或分馏椰子油)、聚乙二醇、乙醇或水；防腐剂(例如甲基或丙基对羟苯酸酯或山梨酸)；湿润剂例如卵磷脂；以及根据需要，调味剂或着色剂。

[0082] 本发明化合物也可通过非口服途径施用。例如，组合物可配制作作为栓剂用于直肠施用。对于肠胃外施用，包括静脉内、肌内、腹膜内或皮下途径，可将本发明化合物提供于缓冲至适当pH和等渗的无菌水性溶液或混悬液中或肠胃外可接受的油中。合适的水性溶媒包括林格氏溶液和等渗氯化钠。这些剂型可采取诸如安剖或一次性注射装置之类的单位剂型或可从中吸取适当剂量的诸如管形瓶之类的多剂型，或采取可用于制备注射用制剂的固体形式或预浓缩物。示例性的输注剂量为与药物载体混合，用数分钟至数天的时间周期约1至1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 范围的化合物。

[0083] 对于局部施用，可将化合物与药物载体混合，浓度为药物对赋形剂之比为约0.1%至约10%。本发明化合物的另一施用模式可利用贴剂制剂以实现透皮递送。

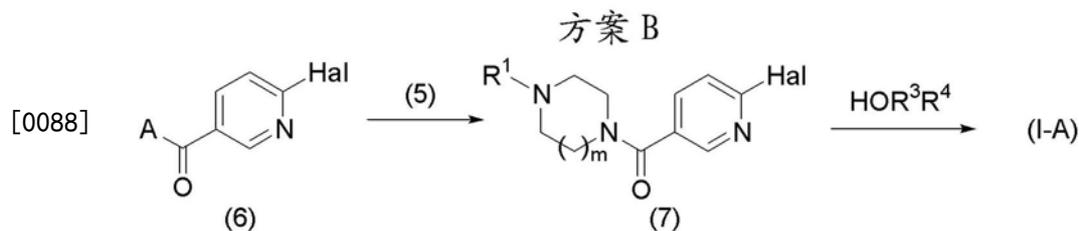
[0084] 作为另一种选择，在本发明方法中可通过吸入、经鼻和经口途径施用本发明化合物，例如以还含有适当载体的喷雾剂制剂施用。

[0085] 现将参考下文关于示例性化合物的一般性合成的示例性合成方案和之后的具体实例来描述可用于本发明的示例性化合物。技术人员将意识到，为了获得本文的各种化合物，可适当选择起始材料，使得在整个反应方案(视需要有保护或无保护)中将携带最终的所需取代基。或者，可能有必要或理想的是，在最终的所需取代基处，采用合适的取代基，该取代基可在整个反应方案中携带并在合适时用所需取代基置换。除非另外指明，否则变量是如上文关于式(I)所定义的。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间，并且优选在0 $^{\circ}\text{C}$ 和溶剂的回流温度之间进行。

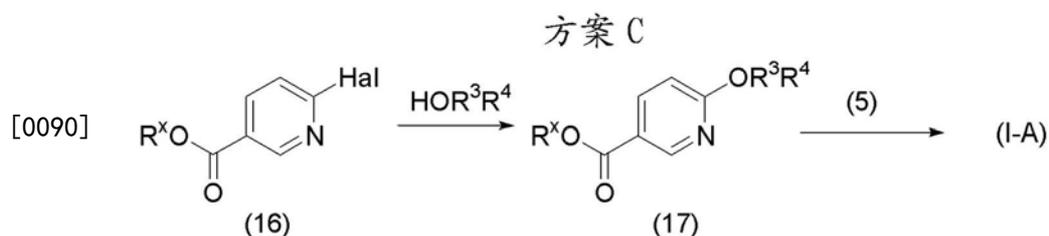


[0087] 在一些实施例中，如方案A所示制备式(I)化合物。3-溴-吡啶(3)，其中Hal为溴、氯或氟，为市售的或用本领域技术人员已知的方法制备。通过在存在诸如NaOH、KOH、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaH或它们的混合物之类的合适碱的情况下，在诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙二醇二甲醚(DME)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)、乙腈或它们的混合物之类的极性溶剂中，在室温和溶剂回流温度之间的温度下，或受微波辐射，与试剂 HOR^3R^4 反应来完成Hal取代基的置换以提供醚(4)。溴(4)与胺(5)和CO等同物(例如CO气体或 $\text{Mo}(\text{CO})_6$)存在合适的钼(II)催化剂以及任选的添加剂(例如 $t\text{-Bu}_3\text{PHBF}_4^+$)的情况下，在室温和溶剂的回流温度之间的温度下，或受微波辐射，发生过渡金属催化的反应而提供式(I)化合物，其中Y为N且 R^2 为 $-\text{OR}^3\text{R}^4$ (式I-A)。作为另一种选择，通过用 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuLi}$ 处理并用 CO_2 等同物猝灭进行(4)溴原子的卤素-金属交换提供对应的羧酸。该酸与胺(5)在存在本领域技术人员已知的偶联剂的情况下发生酰胺偶联也可提供式(I-A)化合物。本领域技

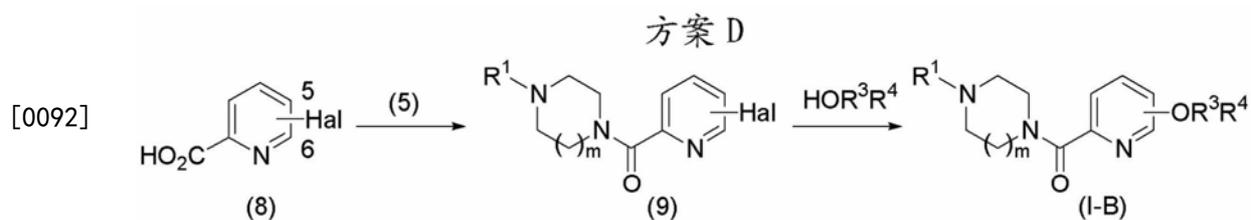
术人员将认识到, R^1 取代基可作为合适的保护基团(例如叔丁基氨甲酰基或Boc基团)在整个流程中携带,并在流程中的稍后的时间点通过(例如)还原性胺化方法装配。



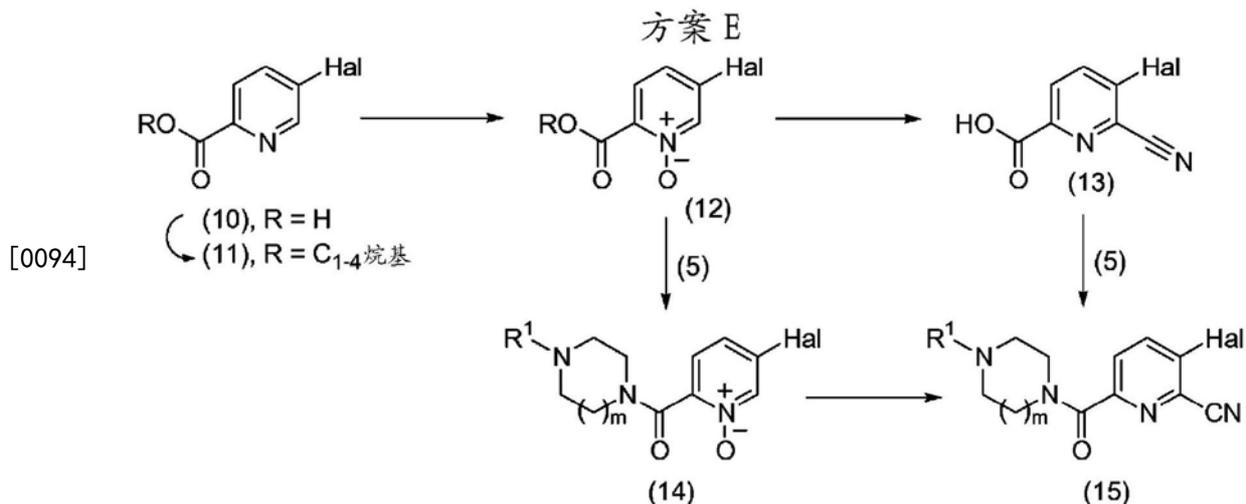
[0089] 在其他实施例中,如方案B所示制备式(I-A)化合物。吡啶羧酸(6)(其中A为OH)与胺(5)的酰胺偶联提供酰胺(7)。作为另一种选择,酰基氯(6)(其中A为Cl)可在存在诸如NaOH水溶液、KOH水溶液、 Et_3N 、 iPr_2NEt 、吡啶或它们的混合物之类的合适碱的情况下,在诸如 CH_2Cl_2 、二氯乙烷(DCE)、甲苯、醋酸异丙酯或它们的混合物之类的溶剂中与胺(5)反应形成酰胺(7)。如方案A中描述的Hal基团置换可提供式(I-A)化合物。



[0091] 在另外的实施例中,根据方案C,从化合物(16)制备式(I-A)化合物,其中 R^x 为甲基或乙基,且Hal为溴、氯或氟。如方案A所述,用试剂 HOR^3R^4 置换Hal取代基得到式(17)化合物。化合物(17)与胺(5)在存在诸如烷基格氏试剂或烷基锂试剂之类的有机金属试剂的情况下,在诸如四氢呋喃(THF)、二乙醚(Et_2O)、甲基叔丁基醚(MTBE)、2-甲基-THF或它们的混合物之类的溶剂中,在约 $0^\circ C$ 至约 $30^\circ C$ 之间的温度下反应,得到式(I-A)化合物。合适的有机金属试剂的例子包括 R^yMgBr 、 R^yMgCl 或 R^yLi ,其中 R^y 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或己基。当在 R^1 位置使用保护基时,该保护基可通过标准的去保护方法移除,并且通过还原性胺化方法装配 R^1 。



[0093] 参见方案D,使用一般的酰胺偶联方法将其中Hal取代基位于吡啶的5-或6-位的吡啶(8)与胺(5)偶联以得到酰胺(9)。通过以下方法完成用 OR^3R^4 置换Hal取代基:1)如方案A所述在碱性条件下通过 HOR^3R^4 试剂置换;或2)在存在合适的铜(I)催化剂例如CuI的情况下,在诸如DMF、DMSO、六甲基磷酰胺(HMPA)或它们的混合物之类的溶剂中进行乌尔曼偶联。该置换提供了其中Y为 CR^a 、 R^a 为 $-OR^3R^4$ 且 R^2 为-H的式(I)化合物或其中Y为CH且 R^2 为 $-OR^3R^4$ 的式(I)化合物(式I-B)。



[0095] 其中X为N,Y为CR^a,R^a为-CN且R²为-OR³R⁴的式(I)化合物(式I-C,未示出)可从氰基酰胺(15)制备,其可如方案E所示获得。吡啶-2-羧酸(10)通过与脒过氧化氢复合和三氟醋酸反应转换为N-氧化物类似物(12)。通过与三甲基氰硅烷(TMSCN)和二甲基氨基甲酰氯反应完成氰基取代基的装配而提供腈酸(13)。作为另一种选择,可根据已知方法将酸(10)酯化得到酯(11),其可转化至N-氧化物酯(12)。在与TMSCN和二甲基氨基甲酰氯反应装配氰基后,水解该酯基团而提供酸(13)。通过如方案A所述的与胺(5)的酰胺偶联将酸(13)转化至氰基酰胺(15)。作为另一种选择,使用如方案A所述的酰胺偶联方法,将其中R为-H的N-氧化物(12)与胺(5)直接偶联。N-氧化物酰胺(14)与TMSCN和二甲基氨基甲酰氯反应得到对应的氰基酰胺(15)。通过如方案A和D所述的置换或乌尔曼偶联方法的酰胺(15)反应提供式(I-C)化合物。将腈(15)还原成对应的氨甲基类似物或水解形成对应的酸或酰胺(未示出)。

[0096] 本领域技术人员将认识到,可以不同于上述方案所描述的顺序实施若干上述化学转化。

[0097] 可使用本领域技术人员已知的方法将式(I)化合物转换成它们对应的盐。例如,用三氟乙酸(TFA)、HCl、马来酸或柠檬酸在诸如Et₂O、CH₂Cl₂、THF或甲醇(MeOH)之类的溶剂中处理式(I)的胺提供对应的盐形式。

[0098] 根据上述方案制备的化合物可以通过对映特异性合成、非对映特异性合成或区域特异性合成或者通过拆分来作为单一对映体、非对映体或区域异构体获得。或者,根据上面方案制备的化合物可以作为外消旋混合物(1:1)或非外消旋混合物(非1:1)或者作为非对映体或区域异构体的混合物获得。如果获得对映体的外消旋混合物和非外消旋混合物,可以使用本领域技术人员已知的常规分离方法例如手性色谱、重结晶、非对映体盐形成法、衍生成非对映体加成物、生物转化或酶促转化来分离单一对映体。如果获得区域异构体混合物或非对映体混合物,可以使用常规方法例如色谱法或结晶来分离单一异构体。

[0099] 提供如下具体实例来进一步说明本发明和多个优选的实施例。

[0100] 实例

[0101] 化学:

[0102] 在制备下文实例中所述的化合物以及获取相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方法。

[0103] 除非另外指明, 否则将反应混合物在室温 (rt) 下在 $N_2(g)$ 气氛下磁力搅拌。当“干燥”溶液时, 一般将它们在诸如 Na_2SO_4 或 $MgSO_4$ 之类的干燥剂上干燥。当“浓缩”混合物、溶液和提取物时, 通常将它们在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。

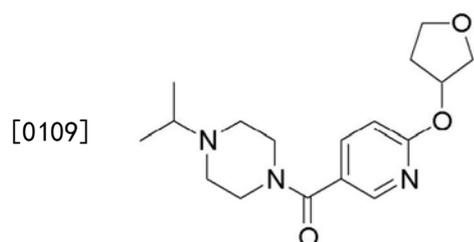
[0104] 除非另外指明, 否则通常用RediSep[®]硅胶柱进行正相快速柱层析法 (FCC), 用MeOH/DCM或MeOH/DCM中的2M NH_3 作为洗脱液。

[0105] 在Gilson HPLC上用Xterra Prep RP₁₈ (5 μ m, 30 \times 100mm) 柱, 以及12 分钟的10至99%乙腈/水 (20mM NH_4OH) 梯度和30mL/min的流速进行反相高效液相色谱法 (HPLC)。

[0106] 除非另外指明, 否则质谱 (MS) 是在Agilent系列1100MSD上使用电喷射离子化 (ESI) 在正离子模式下获得。计算所得 (calcd.) 质量对应于确切质量。

[0107] 核磁共振 (NMR) 谱是在Bruker型DRX光谱仪上获得。以下¹H NMR数据的格式是: 以四甲基硅烷为参照的低场化学位移 (单位为ppm) (多重度, 耦合常数J (单位为Hz), 积分)。

[0108] 化学名称用ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) 生成。



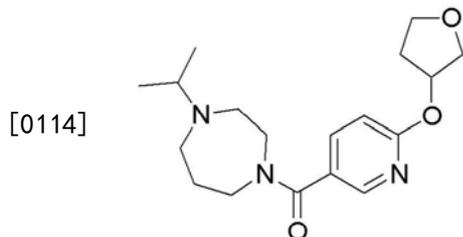
[0110] 实例1: (4-异丙基-哌嗪-1-基) - [6-(四氢-呋喃-3-基氧基) -吡啶-3-基] - 甲酮盐酸盐。

[0111] 步骤A: 5-溴-2-(四氢-呋喃-3-基氧基) -吡啶。向5-溴-2-氟吡啶 (1.5mL, 14.2mmol) 的DMF (14mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (9.3g, 28.5mmol) 和3-羟基四氢呋喃 (1.7mL, 21.3mmol)。将反应混合物在90 $^{\circ}C$ 下加热3天, 然后让其冷却至室温 (rt)。加入水并滤出产物, 用水洗涤, 在真空下干燥过夜 (3.5g, 100%)。MS (ESI): $C_9H_{10}BrNO_2$ 的计算所得质量为243.0; 获得的 m/z : 244.3, 246.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR ($CDCl_3$): 8.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.7, 0.5$ Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H)。

[0112] 步骤B。向装有5-溴-2-(四氢-呋喃-3-基氧基) -吡啶 (0.293g, 1.2mmol)、 Na_2CO_3 (0.318g, 3.0mmol)、异丙基哌嗪 (0.143mL, 1.0mmol)、反式-二- μ -双[2-(二邻甲苯基膦) 苄基]乙酸二钼 (II) (Hermann's 催化剂; 47mg, 0.05mmol) 和 $Mo(CO)_6$ (132mg, 0.5mmol) 的管形瓶中加入2mL纯净水。将反应混合物以微波在170 $^{\circ}C$ 下加热10分钟, 冷却至室温并滤过硅藻土垫。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释滤液并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩。通过FCC (2M NH_3 的MeOH/ CH_2Cl_2 溶液) 纯化残余物得到所需产物 (105mg, 33%)。MS (ESI): $C_{17}H_{25}N_3O_3$ 的计算所得质量为319.2; 获得的 m/z : 320.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR ($CDCl_3$): 8.24 (dd, $J=2.39, 0.6$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.5, 0.6$ Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.84-3.39 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 4H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 6H)。将该游离碱溶解于 CH_2Cl_2 中并用过量的1.25M HCl的甲醇溶液处理。在真空下移除溶剂和过量的

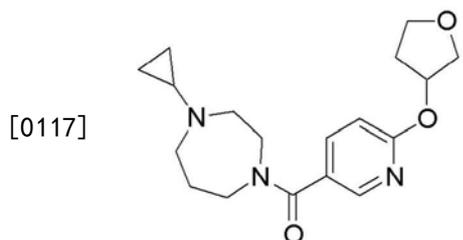
HCl以提供用于生物检测的HCl盐。

[0113] 使用与实例1所述的那些类似的方法制备实例2-9的化合物。对游离碱形式提供了产率和分析数据。



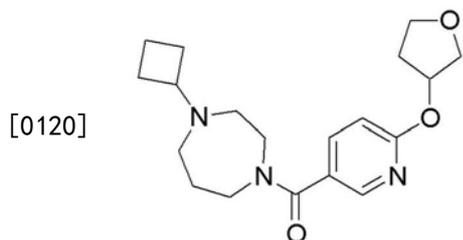
[0115] 实例2: (4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮盐酸盐。

[0116] 产率:135mg,40%。MS (ESI): $C_{18}H_{27}N_3O_3$ 的计算所得质量为333.2;获得的m/z:334.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.18 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=10.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。



[0118] 实例3: (4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

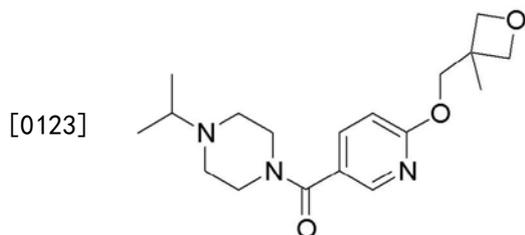
[0119] 产率:22mg,6%。MS (ESI): $C_{18}H_{25}N_3O_3$ 的计算所得质量为331.19;获得的m/z:332.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=10.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 3H), 0.53-0.34 (m, 4H)。



[0121] 实例4: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-呋喃-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0122] 产率:132mg,38%。MS (ESI): $C_{19}H_{27}N_3O_3$ 的计算所得质量为345.2;获得的m/z:346.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.22 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=8.6, 0.6$ Hz,

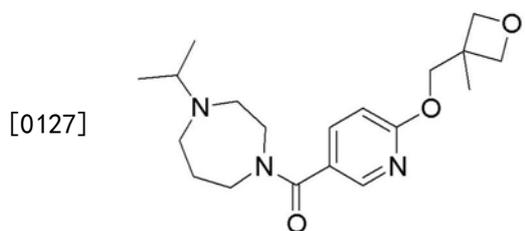
1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.03 (dd, J=10.4, 4.7Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.90-1.56 (m, 5H)。



[0124] 实例5: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[6-(3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮盐酸盐。

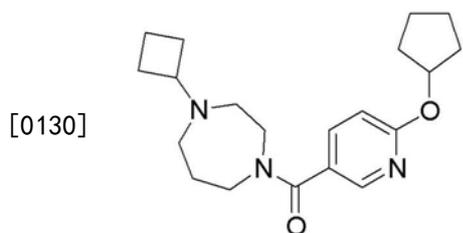
[0125] 步骤A: 5-溴-2-(3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基)-吡啶。产率: 3.5g, 95%。MS (ESI): $C_{10}H_{12}NO_2$ 的计算所得质量为 257.01; 获得的 m/z : 258.3, 260.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.19 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.44 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.42 (s, 3H)。

[0126] 步骤B。产率: 11mg, 3%。MS (ESI): $C_{18}H_{27}N_3O_3$ 的计算所得质量为 333.21; 获得的 m/z : 334.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.25 (dd, J=2.4, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.45 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.87-3.42 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.66-2.42 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H)。



[0128] 实例6: (4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(3-甲基-氧杂环丁-3-基甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮盐酸盐。

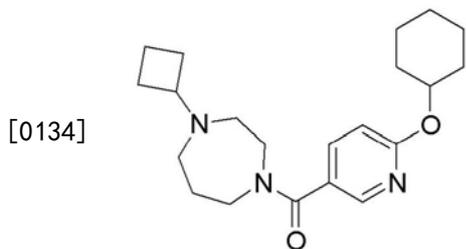
[0129] 产率: 11mg, 3%。MS (ESI): $C_{19}H_{29}N_3O_3$ 的计算所得质量为 347.2; 获得的 m/z : 348.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.24 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.45 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.03-2.77 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.08-0.97 (m, 6H)。



[0131] 实例7: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环戊基氧基-吡啶-3-基)-甲酮。

[0132] 步骤A:5-溴-2-环戊基氧基-吡啶。产率:1.69g,82%。MS (ESI) : $C_{10}H_{12}BrNO$ 的计算所得质量为:241.01;获得的m/z:242.3,244.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.18 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 1.99- 1.90 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 2H)。

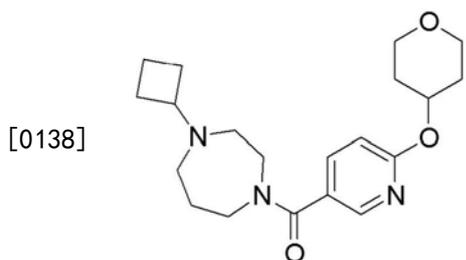
[0133] 步骤B。产率:114mg,33%。MS (ESI) : $C_{20}H_{29}N_3O_2$ 的计算所得质量为: 343.2;获得的m/z:344.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.21 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 5.40- 5.35 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.69-1.53 (m, 4H)。



[0135] 实例8:(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环己基氧基-吡啶-3-基)-甲酮。

[0136] 步骤A:5-溴-2-环己基氧基-吡啶。产率:1.73g,79%。MS (ESI) : $C_{10}H_{14}BrNO$ 的计算所得质量为:255.03;获得的m/z:256.4,258.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 2.02- 1.94 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 1H)。

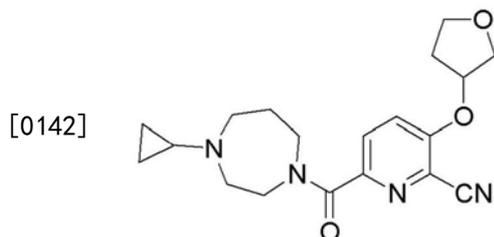
[0137] 步骤B。产率:100mg,28%。MS (ESI) : $C_{21}H_{31}N_3O_2$ 的计算所得质量为: 357.2;获得的m/z:358.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.19 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 5.06- 4.99 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 5H), 1.87-1.71 (m, 5H), 1.70-1.35 (m, 7H), 1.32-1.22 (m, 1H)。



[0139] 实例9:(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0140] 步骤A:5-溴-2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶。产率:2.16g,98%。MS (ESI) : $C_{10}H_{12}BrNO_2$ 的计算所得质量为:257.01;获得的m/z:258.1, 260.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J =8.8, 2.5Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.60 (ddd, J=11.9, 9.2, 3.0Hz, 2H), 2.08- 2.01 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H)。

[0141] 步骤B。产率:81mg,22%。MS (ESI): $C_{20}H_{29}N_3O_3$ 的计算所得质量为:359.22;获得的 m/z :360.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$):8.21 (s,1H),7.65 (dd, $J=8.5,2.4$ Hz,1H),6.73 (dd, $J=8.5,0.6$ Hz,1H),5.31-5.21 (m,1H),4.02-3.94 (m,2H),3.78-3.72 (m,2H),3.61 (ddd, $J=11.9,9.1,2.9$ Hz,2H),3.57-3.49 (m,2H),2.96-2.80 (m,1H),2.66-2.58 (m,1H),2.54-2.40 (m,3H),2.11-1.91 (m,5H),1.90-1.73 (m,5H),1.67-1.50 (m,2H)。



[0143] 实例10:6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-3-(四氢-咪喃-3-基氧基)-吡啶-2-腈。

[0144] 步骤A:5-溴-1-氧代-吡啶-2-羧酸。向5-溴-吡啶甲酸(18.5g,91.6mmol)和脲过氧化氢复合物(18.2g,0.194mol)在乙腈(275mL)中的0℃混合物中加入三氟醋酐(26mL,0.187mol)。4.5小时后,用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液于0℃处理该混合物,搅拌10分钟,然后用 CH_2Cl_2 (300mL×5)萃取。将合并的有机相浓缩得到粗产物,将其悬浮于沸水中(500mL)并过滤。用沸腾的MeOH(500mL)研磨该滤过固体两次,剩余黄色固体。将水萃取物和甲醇萃取物合并并浓缩至干燥得到>100%的所述酸的褐色固体。MS (ESI): $C_6H_4BrNO_3$ 的计算所得质量为216.94;获得的 m/z :218.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (d^6 -DMSO):17.70 (s,1H),9.19 (d, $J=1.5$ Hz,1H),8.18-8.12 (m,2H)。

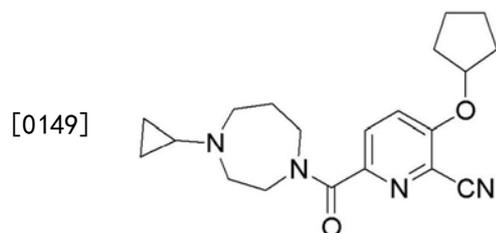
[0145] 步骤B:(5-溴-1-氧代-吡啶-2-基)-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-甲酮。将5-溴-1-氧代-吡啶-2-羧酸(10.0g,45.9mmol)、1-羟基苯并三唑(HOBt;9.93g,73.4mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC;13.4g,70.3mmol)在DMF(300mL)中的混合物搅拌5分钟并接着用1-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷二盐酸盐(12.4g,58.4mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU;21.0mL,0.140mol)处理。22小时后,用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用1N NaOH和水洗涤。干燥并浓缩有机层。通过FCC纯化残余物得到标题化合物(13.2g,85%)。MS (ESI): $C_{14}H_{18}BrN_3O_2$ 的计算所得质量为339.06;获得的 m/z :340.2 $[M+H]^+$ 。

[0146] 步骤C:3-溴-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈。将(5-溴-1-氧代-吡啶-2-基)-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-甲酮(13.1g,38.8mmol)、TMSCN(26.0mL,195mmol)和二甲基氨基甲酰氯(18.0mL,195mmol)的混合物在50℃下加热16小时。冷却该混合物至室温并倾倒至含有NaOH的冰水上。用 CH_2Cl_2 (2x)萃取该混合物,干燥并浓缩合并的有机层得到粗产物。通过FCC纯化粗产物得到标题化合物(13.6g,76%)。MS (ESI): $C_{15}H_{17}BrN_4O$ 的计算所得质量为348.06;获得的 m/z :349.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (d^6 -acetone):8.42 (d, $J=8.4$ Hz,1H),7.83-7.81 (m,1H),3.70-3.68 (m,2H),3.55-3.52 (m,2H),2.93-2.91 (m,1H),2.87-2.80 (m,3H),1.96-1.87 (m,2H),1.84-1.80 (m,1H),0.46-0.44 (m,1H),0.43-0.41 (m,1H),0.37-0.35 (m,1H),0.32-0.30 (m,1H)。

[0147] 步骤D。将3-溴-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈(0.600g,1.71mmol)、3-羟基四氢咪喃(301mg,3.41mmol)和无水 Cs_2CO_3 (1.67g,5.13mmol)的DMSO

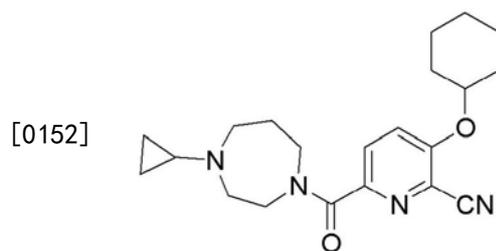
(7mL) 溶液通过微波辐射在150℃下加热35分钟。用水稀释该混合物并用Et₂O萃取。干燥(Na₂CO₃)并浓缩合并的有机层。通过FCC纯化残余物得到标题化合物(280mg, 46%)。MS (ESI): C₁₉H₂₄N₄O₃的计算所得质量为356.4; 获得的m/z: 357.5 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.12-3.93 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 3H), 0.51-0.35 (m, 4H)。

[0148] 使用与实例10所述的那些类似的方法制备实例11-12中的化合物。



[0150] 实例11: 3-环戊基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈。

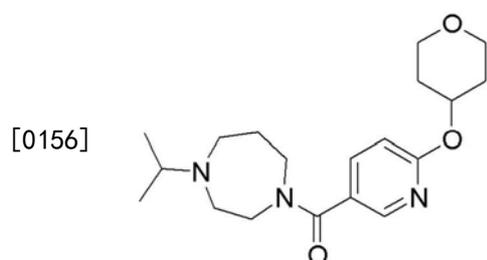
[0151] 产率: 33mg, 5%。MS (ESI): C₂₀H₂₆N₄O₂的计算所得质量为354.4; 获得的m/z: 355.5 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.92 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 9H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.51-0.36 (m, 4H)。



[0153] 实例12: 3-环己基氧基-6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-腈。

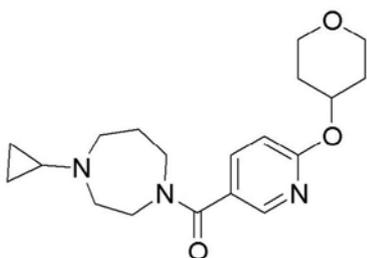
[0154] 产率: 98mg, 15%。MS (ESI): C₂₁H₂₈N₄O₂的计算所得质量为368.4; 获得的m/z: 369.6 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.88 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 7H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 3H), 0.49-0.33 (m, 4H)。

[0155] 使用与之前实例中所述的那些类似的方法制备实例13-39中的化合物。



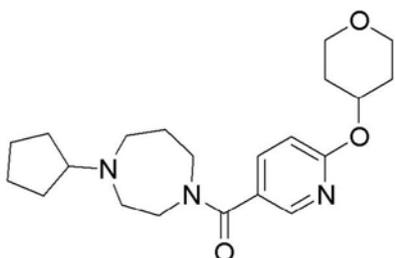
[0157] 实例13: (4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0158]



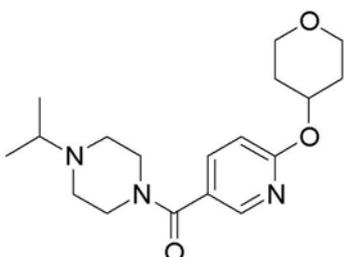
[0159] 实例14: (4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氧-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0160]



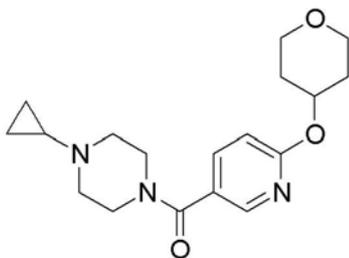
[0161] 实例15: (4-环戊基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0162]



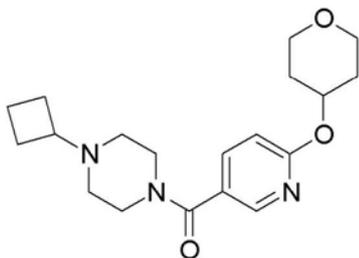
[0163] 实例16: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0164]



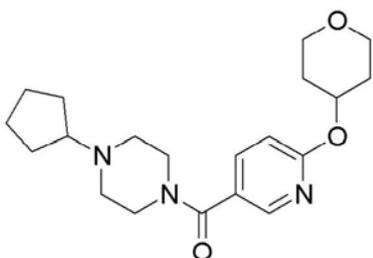
[0165] 实例17: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0166]



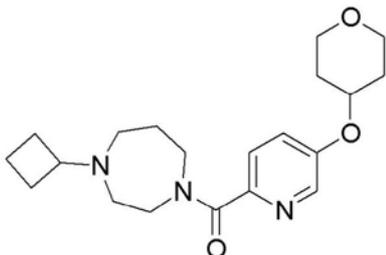
[0167] 实例18: (4-环丁基-哌嗪-1-基)-[6-(四氧-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0168]



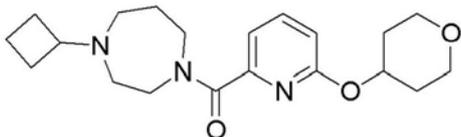
[0169] 实例19: (4-环戊基-哌嗪-1-基) - [6- (四氢-吡喃-4-基氧基) - 吡啶-3-基] - 甲酮。

[0170]



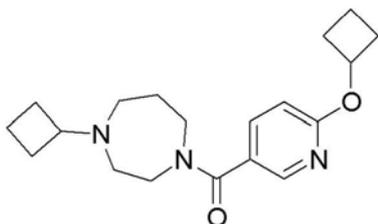
[0171] 实例20: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [5- (四氢-吡喃-4-基氧基) - 吡啶-2-基] - 甲酮。

[0172]



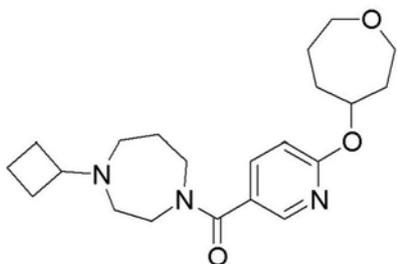
[0173] 实例21: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (四氢-吡喃-4-基氧基) - 吡啶-2-基] - 甲酮。

[0174]



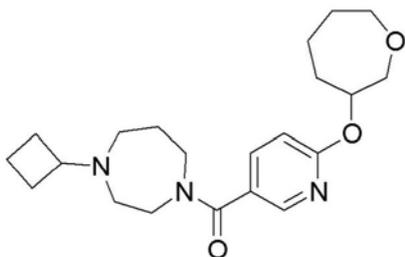
[0175] 实例22: (6-环丁氧基-吡啶-3-基) - (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - 甲酮。

[0176]



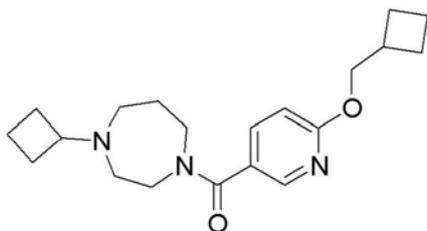
[0177] 实例23: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (氧杂环庚烷-4-基氧基) - 吡啶-3-基] - 甲酮。

[0178]



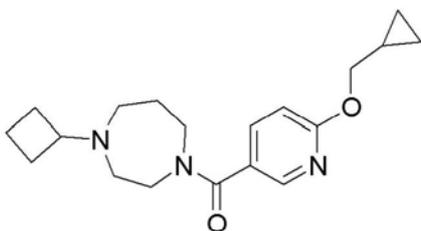
[0179] 实例24: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(氧杂环庚烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0180]



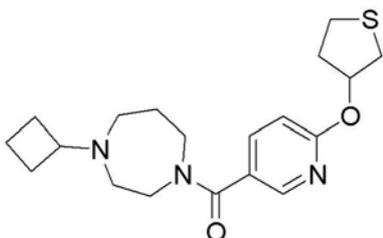
[0181] 实例25: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环丁基甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮。

[0182]



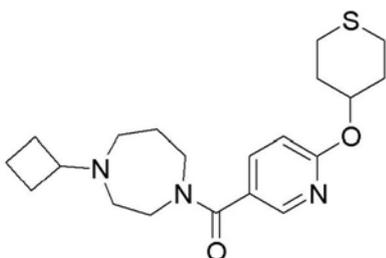
[0183] 实例26: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-(6-环丙基甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮。

[0184]



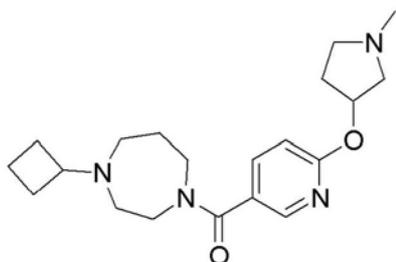
[0185] 实例27: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-噻吩-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0186]



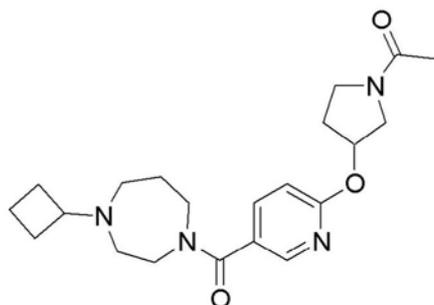
[0187] 实例28: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(四氢-噻喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0188]



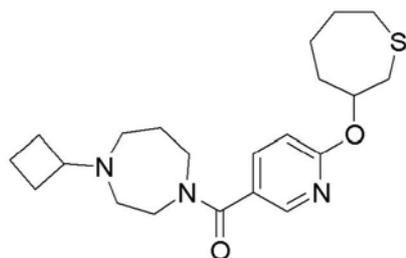
[0189] 实例29: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (1-甲基-吡咯烷-3-基氧基) - 吡啶-3-基] - 甲酮。

[0190]



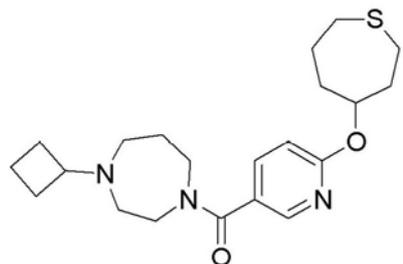
[0191] 实例30: 1- {3- [5- (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基) - 吡啶-2-基氧基] - 吡咯烷-1-基} - 乙酮。

[0192]



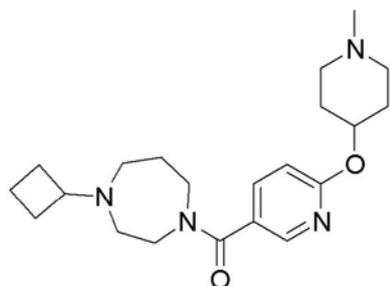
[0193] 实例31: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (硫杂环庚烷-3-基氧基) - 吡啶-3-基] - 甲酮。

[0194]

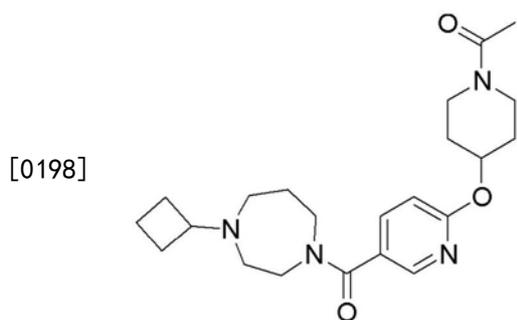


[0195] 实例32: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (硫杂环庚烷-4-基氧基) - 吡啶-3-基] - 甲酮。

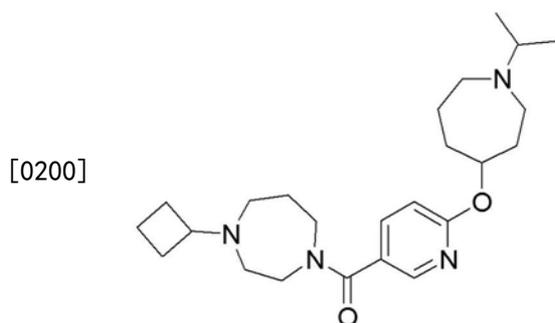
[0196]



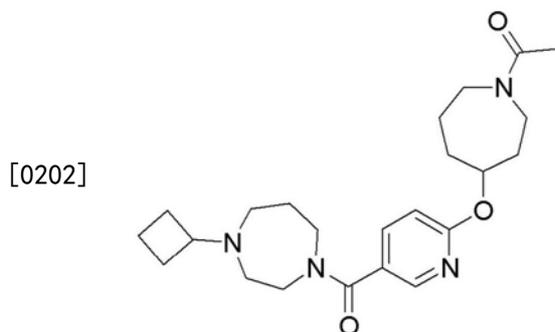
[0197] 实例33: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。



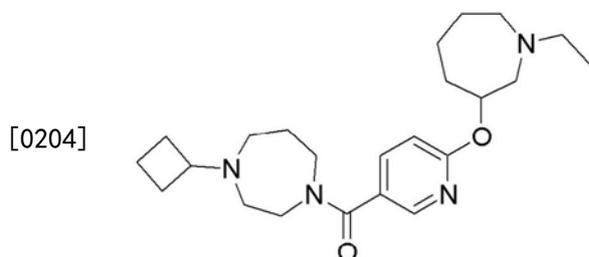
[0199] 实例34: 1-{4-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-哌啶-1-基}-乙酮。



[0201] 实例35: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-异丙基-氮杂环庚烷-4-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

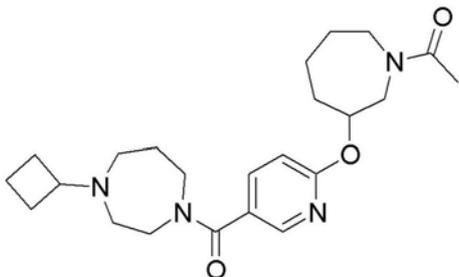


[0203] 实例36: 1-{4-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-氮杂环庚烷-1-基}-乙酮。



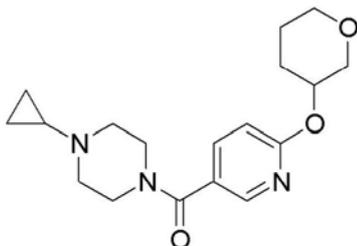
[0205] 实例37: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-[6-(1-乙基-氮杂环庚烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲酮。

[0206]



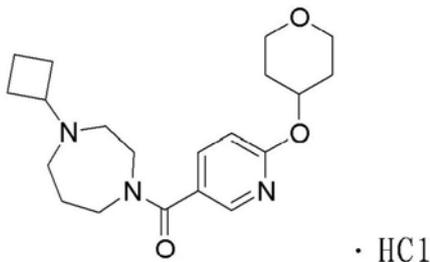
[0207] 实例38:1-{3-[5-(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-吡啶-2-基氧基]-氮杂环庚烷-1-基}-乙酮。

[0208]



[0209] 实例39: (4-环丙基-哌嗪-1-基) - [6- (四氢-吡喃-3-基氧基) -吡啶-3-基] -甲酮。

[0210]



[0211] 实例40: (4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (四氢-吡喃-4-基氧基) -吡啶-3-基] -甲酮 · HCl。向(4-环丁基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基) - [6- (四氢-吡喃-4-基氧基) -吡啶-3-基] -甲酮(6.17g, 17.2mmol) 的IPA (100mL) 溶液中加入无水HCl (5-6M的IPA溶液, 3.44mL, 17.2mmol)。接着将混合物升温至80℃并冷却至60℃以促进沉淀。在这时加入晶种。冷却至室温、过滤、用IPA (50mL) 洗涤, 并在50℃下干燥得到标题化合物的白色结晶固体(5.29g, 78%产率)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO) δ, 11.46 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.82 (bd, J=7.6Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.18-3.22 (m, 11H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.25-1.97 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 4H)。分析计算C₂₀H₃₀ClN₃O₃:C, 60.67; H, 7.64; N, 10.61; Cl, 8.95, 获得的C, 60.71; H, 7.90; N, 10.50; Cl, 8.88。

[0212] 生物学方法:

[0213] H₃受体结合(人)

[0214] 如Barbier, A.J. 等人 (Br. J. Pharmacol. 2004, 143 (5), 649-661) 所述进行化合物与在SK-N-MC细胞中稳定表达的人克隆H₃受体的结合。

[0215] H₃受体结合(大鼠)

[0216] 将无小脑的大鼠脑 (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) 在 50mM Tris-HCl/5mM EDTA中匀化并以1,000rpm离心5分钟。移除上清液并以15,000rpm离心30分钟。将沉淀物在50mM Tris/5mM EDTA (pH 7.4) 中再次匀化。将膜与0.8nM N-[³H]-α-甲基组胺加/减测化合物于25℃下温育60分钟并通过快速滤过GF/C玻璃纤维滤器(用0.3%聚乙烯亚

胺预处理),然后用缓冲液洗涤四次来收获。在存在100 μ M组胺的情况下确定非特异结合。通过单位点曲线拟合程序(GraphPad, San Diego, CA)测定抑制浓度(造成最大效应的50%抑制, IC₅₀)值,并基于0.8nM的N-[³H]- α -甲基组胺解离常数(K_d)转换为K_i值。

[0217] 环磷腺苷积累

[0218] 构建表达报告基因构建体和人或大鼠H₃受体的SK-N-MC细胞亚系。如 Barbier等(2004)所述获得pA₂值。

[0219] 上述测定法中所测化合物的数据以所得结果的平均值列于表1中(NT = 未测)。

[0220] 表1

实例	人 H ₃ K _i (nM)	大鼠 H ₃ K _i (nM)	人 pA ₂	大鼠 pA ₂
1	104	NT	NT	NT
2	9.0	NT	NT	NT
[0221] 3	6.8	NT	NT	NT
4	1.3	58	9.48	7.84
5	5010	NT	NT	NT
6	37	NT	NT	NT
7	1.1	44	9.31	8.32
8	0.8	17	8.98	8.01
[0222] 9	0.9	28*	9.63	8.36
10	21	NT	NT	NT
11	6.0	NT	NT	NT
12	2.2	NT	NT	NT

[0223] *化合物以三氟乙酸盐进行测试。