

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

C07D401/14 A61K 31/445

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815978.8

[43] 公开日 2003 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 1461303A

[22] 申请日 2001.9.18 [21] 申请号 01815978.8

[30] 优先权

[32] 2000.9.20 [33] US [31] 60/234,053

[86] 国际申请 PCT/US01/29095 2001.9.18

[87] 国际公布 WO02/24659 英 2002.3.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.20

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 辛南阳 D·M·所罗门

J·J·皮温斯基 A·T·小陆波

M·J·葛林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 孟凡宏

权利要求书 11 页 说明书 63 页

[54] 发明名称 作为双重组胺 H₁ 和 H₃ 促效剂或拮抗剂的取代咪唑

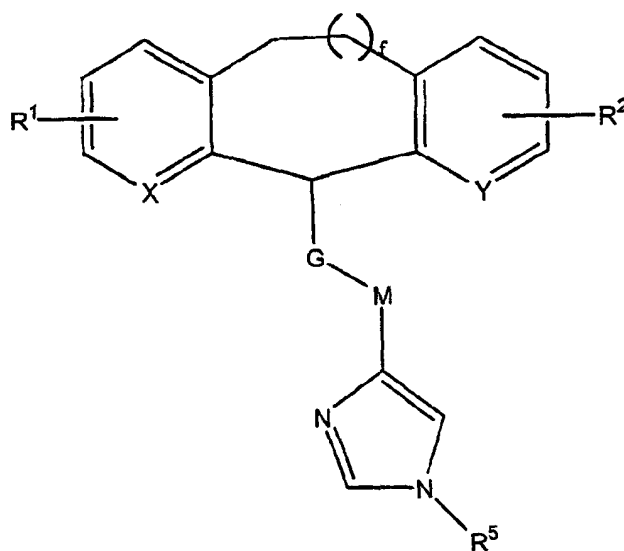
[57] 摘要

本发明公开了新的取代咪唑化合物, 其具有双重组胺 H₁ 和 H₃ 受体拮抗剂活性, 以及制备此类化合物的方法。在另一个实施方案中, 本发明公开了包含此类咪唑的药物组合物, 以及使用其治疗过敏、发炎、及 CNS - 相关疾病等的方法。

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

1. 一种化合物, 包括其对映异构体、立体异构体和互变异构体, 或所述化合物的可药用盐或溶剂化物, 所述化合物具有式I所示的通式结构:

5



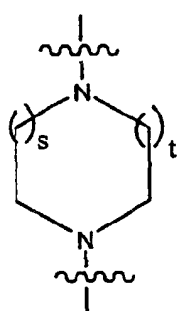
式I

其中:

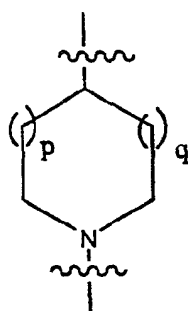
$f=0$ 、1或2;

10 X和Y独立选自N、CH或N-氧化物;

G是选自部分II、III和IV的部分, 该II、III和IV的上端连接到三环部分, 而该II、III、及IV的下端连接到M:

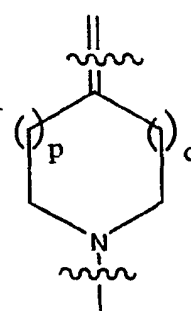


II



III

和



IV

15 其中 $s=t=1$ 或 2; 且 $p=q=0$ 、1或2;

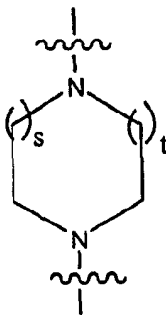
- M是选自 C_1-C_8 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_y-$ 、 $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_d-$ 和 $-C(O)-NR^3-(CH_2)_d-$ 的部分；其中， $A=O$ 、 $S(O)_r-$ 和 $-NR^4-$ ；
- $n=0$ 、1、2或3；
- 5 x 是2-5范围内的整数；
- y 是0-5范围内的整数；
- d 是0-5范围内的数目；
- $r=0$ 、1或2；
- R^1 及 R^2 可各有1-3个，且其独立选自氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、
- 10 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-OH$ 和 $-N(R^4)_2$ ；
- R^3 选自氢、低级烷基和多卤代低级烷基；
- R^4 选自氢、低级烷基和多卤代低级烷基；且
- R^5 是H、 C_1-C_6 烷基或OH。

2. 根据权利要求1的化合物，其中 R_1 和 R_2 独立选自H、卤素、羟

15 基、或低级烷氧基，且 f 是1。

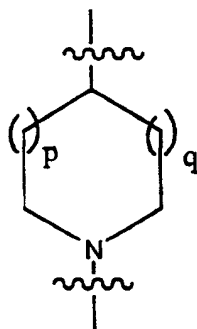
3. 根据权利要求2的化合物，其中 X 是N且 Y 是CH。

4. 根据权利要求2的化合物，其中 G 是：



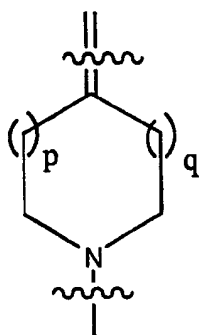
20 其中 s 和 t 是所定义的。

5. 根据权利要求2的化合物，其中 G 是：



其中p和q是所定义的。

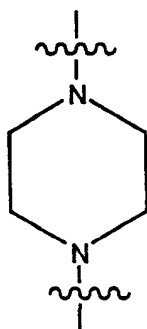
6. 根据权利要求2的化合物，其中G是：



5

其中p和q是所定义的。

7. 根据权利要求4的化合物，其中G是：



10 且M是含有1-6个碳原子的烷基。

8. 根据权利要求6的化合物，其中G是：

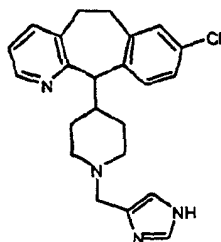
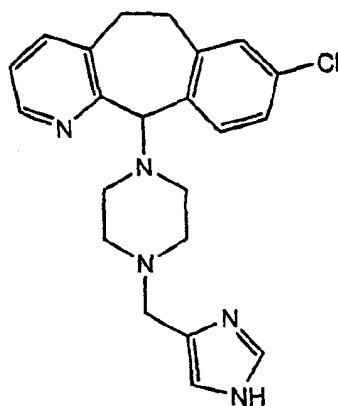
17. 一种治疗发炎、过敏、胃肠道疾病、心血管疾病、鼻充血、或中枢神经系统障碍以及过敏诱发性气道反应和肥胖的方法，该方法包括对需要这种治疗的哺乳动物患者投药治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

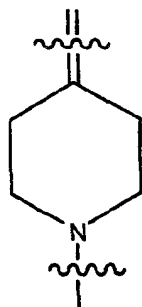
5 18. 一种使用根据权利要求1的化合物制造用来治疗发炎、过敏、鼻充血、胃肠道疾病、心血管疾病、或中枢神经系统障碍以及过敏诱发性气道反应和肥胖的药物的用途。

10 19. 一种制备用来治疗发炎、过敏、鼻充血、胃肠道疾病、心血管疾病、或中枢神经系统障碍以及过敏诱发性气道反应和肥胖的药物组合物的方法，该方法包括使根据权利要求1的化合物与可药用载体紧密接触。

20. 一种具有H₃拮抗剂活性的化合物，包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体，或该化合物的可药用盐或溶剂化物，该化合物选自具有下列结构的化合物：

15





且M是含有1-6个碳原子的烷基。

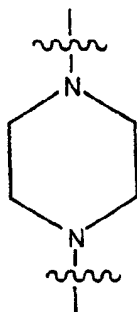
9. 根据权利要求1的化合物, 其中, 当X是N时, Y是CH, R^1 是H, R^2 是Cl, 且 R^5 是H。

5 10. 根据权利要求5的化合物, 其中 $p=q=1$, 且M是含有1-6个碳原子的烷基。

11. 根据权利要求2的化合物, 其中M是 $-C(O)-(CH_2)_g-$, 其中g是数字0-3。

12. 根据权利要求2的化合物, 其中M是 $-C(O)-NR^3-(CH_2)_d-$, 其中d是数字0-5。

13. 根据权利要求1的化合物, 其中G是:

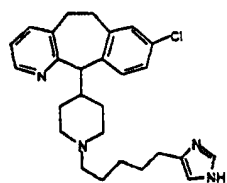
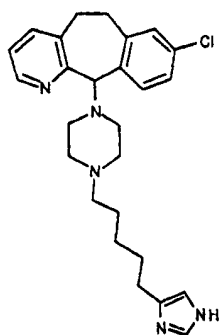
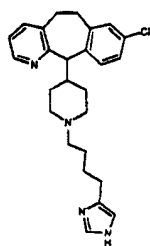
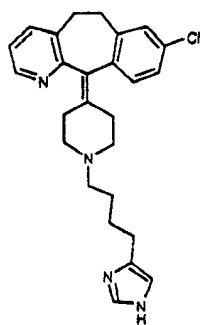
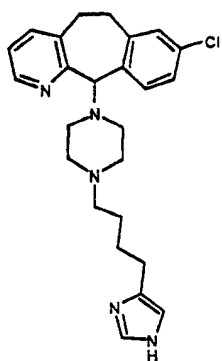


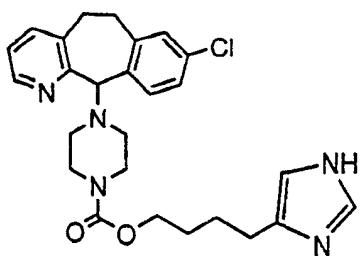
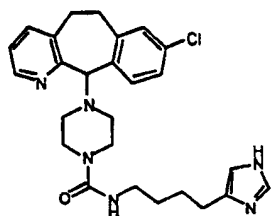
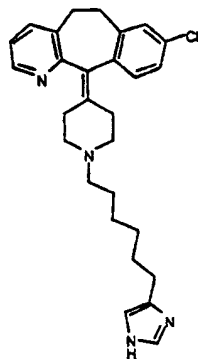
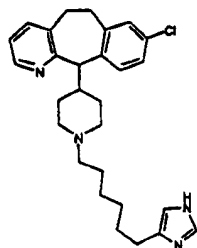
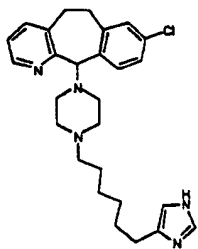
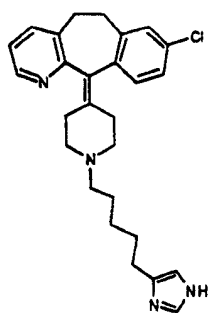
M是含有1-6个碳原子的烷基, X是N, Y是CH, R^1 和 R^5 是H, 且 R^2 是Cl。

15 14. 一种包含根据权利要求1的化合物作为活性成分的药物组合物。

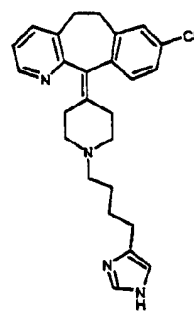
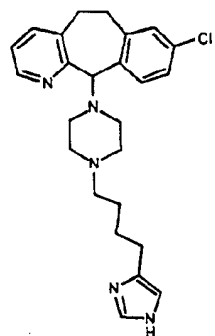
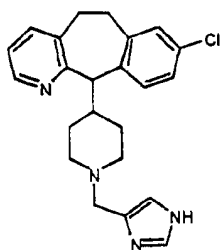
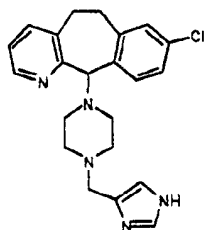
15. 一种用于治疗发炎、过敏、过敏性鼻炎、鼻充血、胃肠道疾病、心血管疾病、或中枢神经系统障碍以及过敏诱发性气道反应和肥胖的药物组合物, 该药物组合物包含根据权利要求1的化合物作为活性成分。

20 16. 根据权利要求18的药物组合物, 其还包含可药用载体。



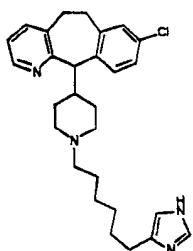
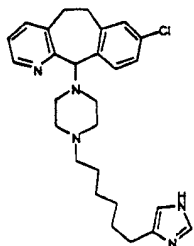
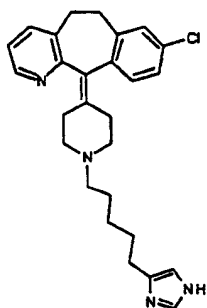
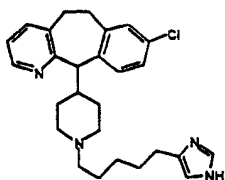
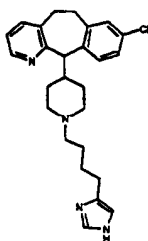
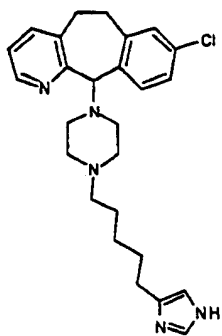


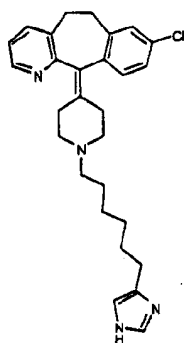
21. 一种同时具有H₁和H₃拮抗剂活性的化合物，包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体，或该化合物的可药用盐或溶剂化物，该化合物选自具有下列结构的化合物：



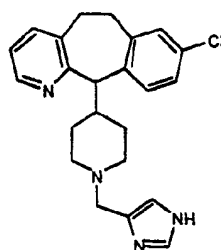
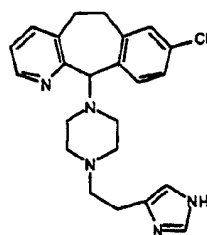
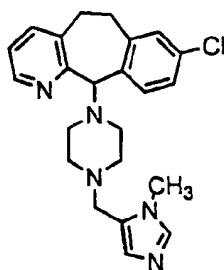
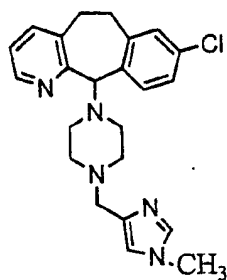
5

10





22. 一种具有H₁拮抗剂活性的化合物，包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体，或该化合物的可药用盐或溶剂化物，
5 该化合物选自具有下列结构的化合物：



23. 一种用于治疗发炎、过敏、胃肠道疾病、心血管疾病、鼻充血、或中枢神经系统障碍以及过敏诱发性气道反应和肥胖的药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求 20、权利要求 21 或权利要求 22 的化合物和可药用载体。

作为双重组胺 H_1 和 H_3 促效剂或拮抗剂的取代咪唑发明领域

5 本发明涉及新的取代咪唑化合物，其具有有价值的药理学特性，特别是对抗发炎疾病和过敏症状。本发明的化合物是组胺受体的拮抗剂。一些是组胺- H_1 受体的拮抗剂。一些是组胺- H_3 受体的拮抗剂。有些则是 H_1 和 H_3 受体二者的拮抗剂，换言之，为双重 H_1 和 H_3 受体拮抗剂。在本申请中所公开的发明要求2000年9月20日提交的序号60/230, 0530的优先权，并且与未决临时申请序号60/234, 039、序号60/234, 040和序号10 60/234, 038（其都是在2000年9月20日提出）中的发明相关。

发明背景

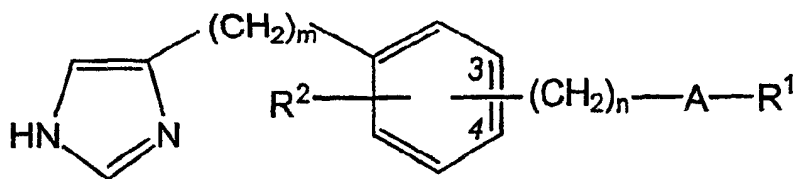
组胺受体 H_1 、 H_2 和 H_3 是良好确定的形式。 H_1 受体是介导由传统抗组胺拮抗的响应的 H_1 受体。例如， H_1 受体存在于人类及其它哺乳动物的回15 肠、皮肤和支气管平滑肌中。一种熟知的 H_1 受体拮抗剂是loratadine，其可以按商品名 CLARITIN[®] 从 Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey购得。通过 H_2 受体介导的响应，组胺可刺激哺乳动物的胃酸分泌和分离的哺乳动物心房中的变时性效应。

在交感神经上发现了 H_3 受体位点，其中，它们调控交感神经传导，并在交感神经系统的控制下减弱多种终器响应。具体地，由组胺产生的 H_3 受体活化减少去甲肾上腺素至阻力及容量血管中的流出量，产生血管舒张作用。20

美国专利4,767,778 (Arrang等)公开了一些在大鼠脑中作为 H_3 受体的促效剂的咪唑。欧洲专利申请0 420 396 A2 (Smith Kline & French Laboratories Limited)和Howson等 (Bioorg. & Med. Chem. Letters, 25 (1992), Vol. 2 No. 1, 77-78页)描述了作为 H_3 促效剂的含有咪基的咪唑衍生物。Van der Groot等 (Eur. J. Med. Chem. (1992) Vol. 27, 511-517页)描述了组胺的异硫脲类似物，其作为组胺- H_3 受体的强效促效剂或拮抗剂，且这些组胺的异硫脲类似物与上述两参考文献中的那些部分重合。Clapham等 ["Ability of Histamine- H_3 Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine Release *in vivo* in the Rat", British Assn. for 30

Psychopharmacology, July 25-28 (1993), 报导于 J. Psychopharmacol. (Abstr. Book), A17中]描述了组胺-H₃受体拮抗剂在大鼠活体内改善认知并增加乙酰胆碱释放的能力。Clapham等 ["Ability of the selective Histamine-H₃ Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat", Brit. J. Pharm. Suppl., 1993, 110, Abstract 65P]给出了显示硫代过酰胺(thioperamide)可在大鼠体内改善短期记忆及倒序学习的结果,并暗示H₃受体涉及认知功能的调控。Yokoyama等 ["Effect of Thioperamide, a Histamine-H₃ Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsion in Mice", Eur. J. Pharmacol., (1993), Vol. 234, 129-133页]报导硫代过酰胺如何减少痉挛各阶段的持续时间并提高电痉挛阈值,且其继续提出这些以及其它发现支持中枢组胺能系统涉及发作抑制的假设。国际专利申请WO 9301812-A1 (SmithKline Beecham PLC)描述了使用S-[3-4(5)-咪唑基]丙基]异硫脲作为组胺-H₃拮抗剂的用途,特别用于治疗认知异常,如阿兹海默症及年龄相关性的记忆力减退。Schlicker等 ["Novel Histamine-H₃ Antagonists: Affinities in an H₃ Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H₃ Receptor Models", British J. Pharmacol., (1994), Vol. 112, 1043-1048页]描述了多种咪唑基烷基化合物,其中咪唑基烷基结合到胍基、酯基、酰胺基、硫代酰胺基和脲基,并将这些化合物与硫代过酰胺比较。Leurs等 ["The Histamine- H₃-receptor: A Target for Developing New Drugs", Progr. Drug Res. (1992), Vol. 39, 127-165 页]和 Lipp 等 ["Pharmacochemistry of H₃-receptors", The Histamine Receptor, eds.: Schwartz and Haas, Wiley-Liss, New York (1992), 57-72 页]评述了多种合成H₃受体拮抗剂,且Lipp等(同上)已经提出H₃受体拮抗剂必需的结构要求。

WO 95/14007要求权利的是下式的H₃受体拮抗剂



其中A、m、n、R¹和R²是本文所定义的。这些化合物公开为可用于治疗各种异常，特别是由过敏诱发性响应引起的。

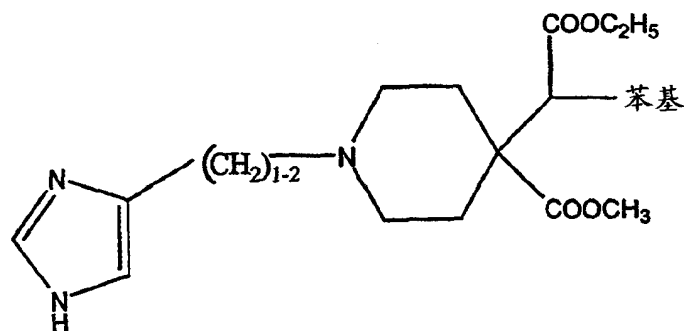
- 5 WO 93/12093公开了作为H₃拮抗剂的咪唑基甲基哌嗪和二氮杂草。美国专利申请序号08/965,754(1997年11月7日申请)公开了作为H₃受体拮抗剂的咪唑基烷基取代的杂环化合物。美国专利申请序号08/966,344(1997年11月7日申请)公开了作为H₃受体拮抗剂的苯基烷基咪唑。

- 10 WO 96/29315 (PCT/FR96/00432) 公开了一些含有连结的苯基部分的N-咪唑基烷基化合物。

还公开了H₃受体拮抗剂的是：H. Stark等，Eur. J. of Pharmaceutical Sciences (1995) 3, 95-104; H. Stark等，J. Med. Chem., (1996) 39, 1157-1163; H. Stark等，Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., (1998) 331, 211-218; 及A. Sasse等，Bioorganic & Medicinal Chem., (2000) 8, 1139-1149。

还参考J. R. Bagley等，Journal of Medicinal Chemistry, (1991), Vol. 34, 827-841, 其公开了可作为止痛剂的N-(咪唑基烷基)取代的环胺化合物，如具有下式的胺化合物：

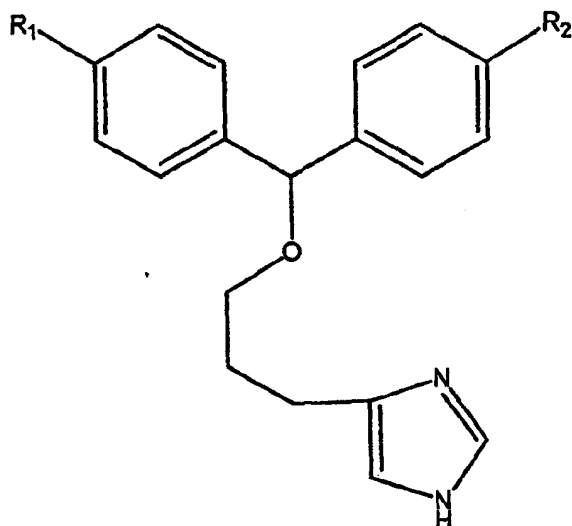
20



未决美国专利申请序号09/173,642(1998年10月16日申请)(R. Wolin等)公开了具有H₃拮抗剂活性的N-(咪唑基烷基)取代的环胺化合

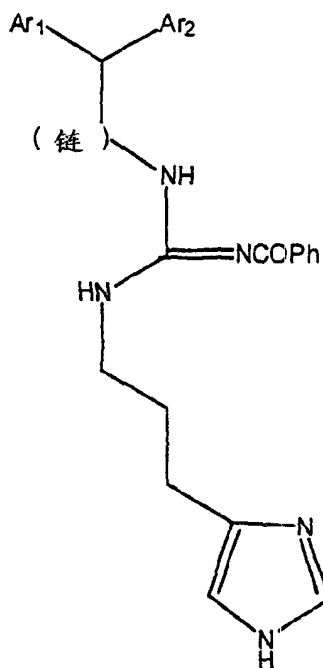
物。

- A. Huls 等, Bioorg. & Med. Chem. Letters, 6 (1996), 2013-2018公开了含有二苯基醚部分的咪唑化合物, 作为H₃受体拮抗剂。另外公开了这些化合物具有H₁受体拮抗剂活性。取自该出版物的一种实例化合物为:



其中R₁和R₂是其中所定义的。

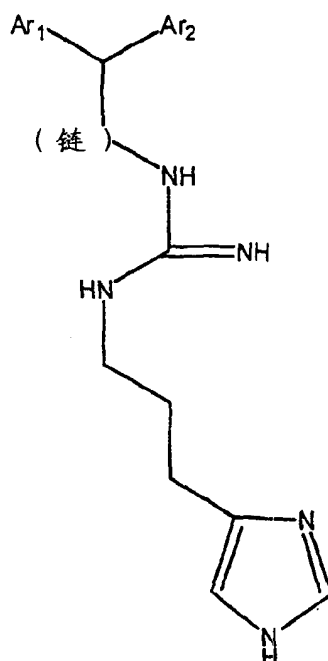
- A. Buschauer, J. Med. Chem., 32 (1989), 1963-1970公开了下列类型的H₂受体拮抗剂:



10

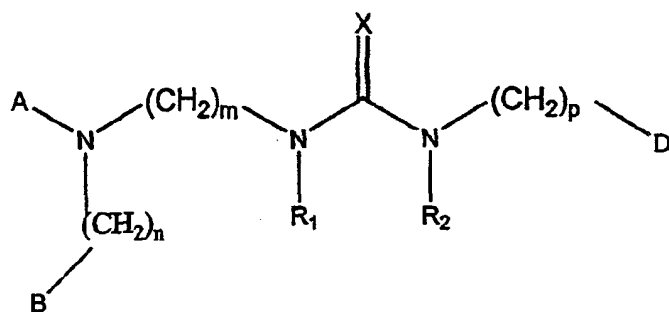
其中Ar₁和Ar₂可为苯基和/或吡啶基。EP0 448,765 A1 (1990年3月30

日公开)公开了下列类型的神经肽-Y拮抗剂咪唑:

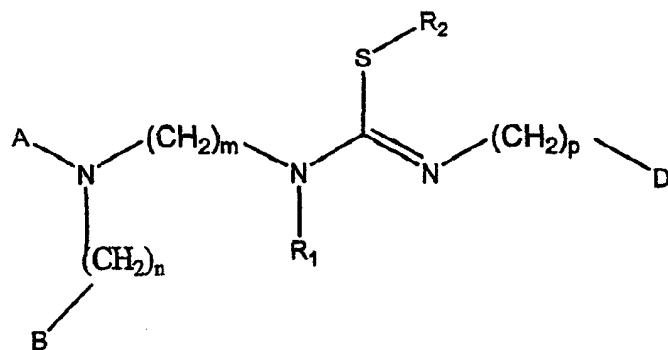


其中Ar₁和Ar₂可为苯基和/或吡啶基。

- 5 WO 98-58646 (让与Novo Nordisk A/S)公开了下列类型的促生长素抑制素SSTR4受体拮抗剂化合物:



和



其中m为2-6; n是1-3; p为1-6; R₁和R₂独立地为H或C1-C6烷基, 其任选用卤素、氨基、羟基、烷氧基或芳基取代; X是S、O、NH、NCOPh或N(CN); A是芳基, 其任选用卤素、氨基、羟基、硝基、C1-6烷基、C1-6烷氧基、或芳基取代; 且B和D独立地为芳基, 其任选用卤素、氨基、羟基、C1-6烷基、C1-6烷氧基、或芳基取代。

文献中已经报导具有对抗H₁和H₂受体两者的活性的化合物, 即对抗H₁和H₂受体的双重拮抗剂。因此, 例如, F. Schulze等, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186页报导了组合的H₁/H₂受体拮抗剂。在此范畴中的其它参考文献包括F. Schulze等, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 327 (1994), 455-462; C. Wolf等, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 329 (1996), 87-94; 及C. Wolf等, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186。非咪唑的组胺H₃配体, 特别是作为H₃拮抗剂和H₁阻断活性的取代的苯并噻唑衍生物, 已由K. Walczynski等, *II Farmaco*, 54 (1999), 684-694报导。

具有作为H₁和H₃组胺受体两者的拮抗剂的治疗有效性化合物是有用的。仅有的如此报导的活性是通过组合两种不同的化学整体取得的, 其中一种显示对抗H₁受体的活性, 而另一种则显示对抗H₃受体的活性。因此, 例如, 美国专利5,869,479(1999年2月9日授予Schering Corporation)公开了组胺-H₁受体拮抗剂与组胺-H₃受体拮抗剂的组合, 用于治疗过敏诱发性气道反应。

未决临时专利申请序号60/234,039(2000年9月20日申请)公开了新的咪唑化合物, 其具有H₃以及双重H₁和H₃拮抗剂活性。其中所公开的化合物具有其中咪唑通过中间部分或多个部分连接到两个环状部分的通式, 其中, 所述中间部分或多个部分中至少之一是环状部分。

未决临时专利申请序号60/234,038(2000年9月20日申请)公开了新的咪唑化合物, 其具有H₃以及双重H₁和H₃拮抗剂活性。其中所公开的化合物具有其中咪唑通过中间部分或多个部分连接到一个三环部分的通式, 其中, 所述中间部分或多个部分都是无环部分。

未决临时专利申请序号60/234,040(2000年9月20日申请)公开了新的咪唑化合物, 其具有H₃以及双重H₁和H₃拮抗剂活性。其中所公开的化合物具有其中咪唑通过中间部分或多个部分连接到两个环状部分的

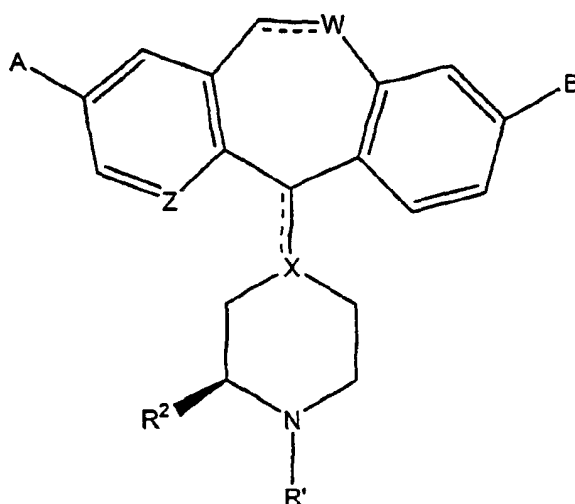
通式，其中，所述中间部分或多个部分是无环的。

有新的取代咪唑化合物将是本领域中受欢迎的贡献。

有显示对抗H₁和H₃受体两者的双重活性的同一化学整体将是有益的。

5 有显示对抗H₁和H₃受体两者的活性的新的取代咪唑将是有益的。

美国专利5,801,175(1998年9月1日授权；受让人：Schering Corporation)公开了具有下列通式结构式的化合物，其作为G-蛋白功能的抑制剂，并可用于治疗增生疾病：

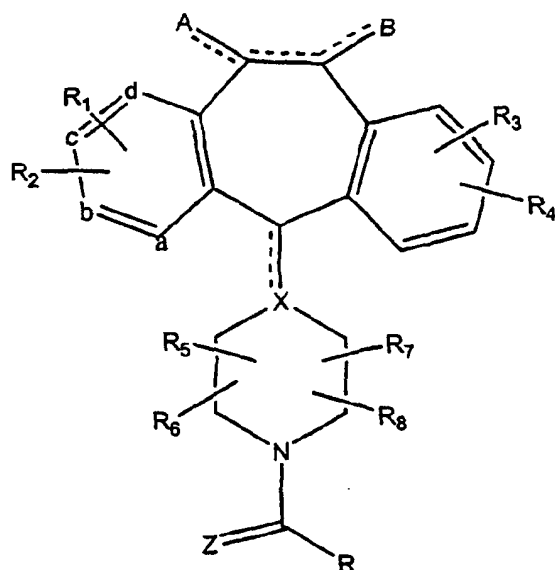


10

其中A、B、W、X、Z、R¹和R²是其中所定义的。该文中公开了咪唑以及其它类型的化合物。

美国专利5,719,148(1998年2月17日授权；受让人：Schering Corporation)、美国专利4,826,853(1989年5月2日授权；受让人：Schering Corporation)、及W0 96/30363 (1996年10月3日公开；受让人：Schering Corporation)公开了具有下列通式结构式的化合物，其作为G-蛋白功能的抑制剂，并可用于治疗增生疾病：

15

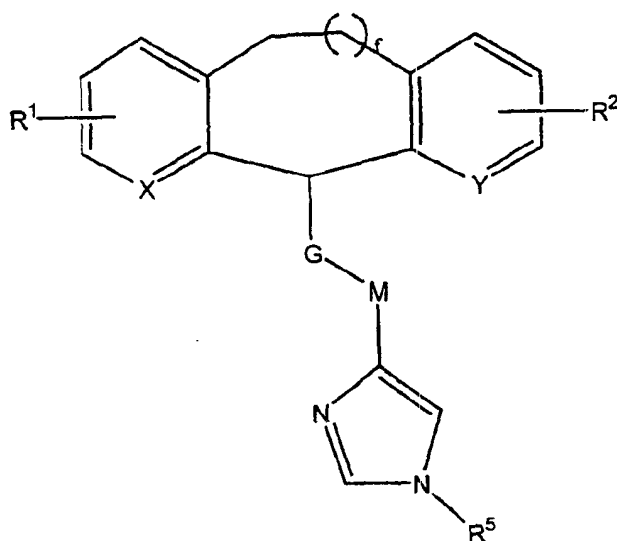


其中各个要素是该文中所定义的。该文中公开了咪唑以及其它类型的化合物。上述美国专利5,801,175和4,826,853、以及W0 96/30363在此并入本文作为参考。

- 5 现在已经发现，上述美国专利5,801,175和4,826,853、以及W0 96/30363中所公开或提及的一些咪唑化合物意外具有H₃以及双重H₁和H₃拮抗剂活性。本申请公开了这些咪唑的意外效能和用途，这些咪唑具有其中咪唑通过中间部分或多个部分连接到三环部分的通式，其中，所述中间部分或多个部分中至少之一是环状部分。这样的化合物的H₃活性以及双重H₁/H₃活性以前并未公开过。

发明概述

- 15 在一个实施方案中，本发明提供新的取代咪唑化合物，其具有H₃拮抗剂活性以及双重H₁和H₃拮抗剂活性。本发明的化合物是取代的咪唑，其中，该咪唑通过中间部分或多个部分连接到一个三环部分，其中，所述中间部分或多个部分至少之一是环状部分。这些化合物具有式I所示的通式结构：



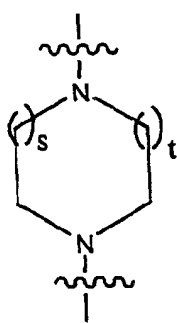
式I

其中:

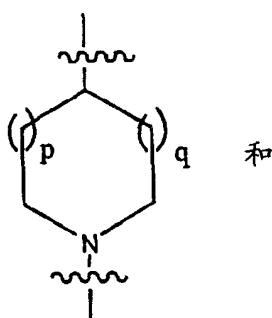
$f = 0, 1$ 或 2 ;

5 X和Y独立地选自N、CH或N-氧化物;

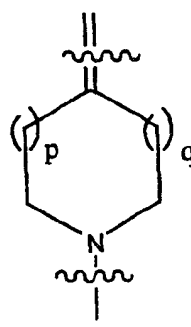
G是选自部分II、III和IV的部分, 并且所述II、III和IV的顶端连接到所述三环部分, II、III和IV的下端连接到M:



II



III



IV

10 其中, $s=t=1$ 或 2 ; 且 $p=q=0, 1$ 或 2 ;

M是一个部分, 其选自 C_1-C_8 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_y-$ 、 $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_d-$ 、及 $-C(O)-NR^3-(CH_2)_d-$; 其中, $A=O, S(O)_n$ 和 $-NR^4-$;
 $n=0, 1, 2$ 或 3 ;

x 是 $2-5$ 范围内的整数;

15 y 是 $0-5$ 范围内的整数;

d 是 $0-5$ 范围内的数;

$r=0$ 、1或2;

R^1 和 R^2 可各有1-3个, 且其独立地选自氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-OH$ 和 $-N(R^4)_2$;

R^3 选自氢、低级烷基和多卤代低级烷基;

5 R^4 选自氢、低级烷基和多卤代低级烷基; 且

R^5 是H、 C_1-C_6 烷基或OH。

在本文中使用时, 下列术语具有所给定的意义:

低级烷基(包括低级烷氧基中的烷基部分)——代表直链或支链的饱和烃链, 其具有1 - 6个碳原子, 优选为1 - 4个碳原子。

10 芳基——代表碳环基, 其具有6 - 14个碳原子, 且具有至少一个苯型环, 其中该碳环基的所有可用的可取代性芳族碳原子都是可能的连接点。优选的芳基包括1-萘基、2-萘基、和2,3-二氢化茚基, 且尤其是苯基和取代的苯基;

15 环烷基——代表饱和的碳环, 其具有3 - 8个碳原子, 优选5或6个碳原子, 任选被取代;

杂环——除下文所定义的杂芳基的外, 代表饱和和不饱和的环状有机基团, 其具有至少一个O、S、和/或N原子, 中断由一个环或两个稠环组成的碳环结构, 其中, 每个环是5-、6-、或7-元环, 并且可以有或没有双键, 该双键缺少不受位置限制的 π 电子, 该环结构具有2-8个、
20 优选3 - 6个碳原子, 例如, 2-、3-或4-吡啶基、2-或3-吡嗪基、2-或3-咪唑基、或者2-或3-硫代咪唑基。

卤素——代表氟、氯、溴和碘;

25 杂芳基——代表环状有机基团, 其具有至少一个中断碳环结构的O、S、和/或N原子, 且其具有足够数目的不受位置限制的 π 电子, 以提供芳族特性, 其中该芳族杂环基具有2 - 14个、优选4或5个碳原子, 如, 2-、3-或4-吡啶基、2-或3-咪唑基、2-或3-噻吩基、2-、4-或5-噻唑基、2-或4-咪唑基、2-、4-或5-嘧啶基、2-吡嗪基、或者3-或4-哒嗪基等。优选的杂芳基是2-、3-和4-吡啶基; 这些杂芳基也可任选被取代。

30 术语“取代的”, 除非另外定义, 是指用部分如烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、卤素、或芳基进行的化学上适当的取代。此外, 术语“烷基”在化学上合适时也包括亚烷基及相关的部分。

本发明还包括式I化合物的互变异构体、对映异构体和其它光学异构体，及其可药用盐和溶剂化物。

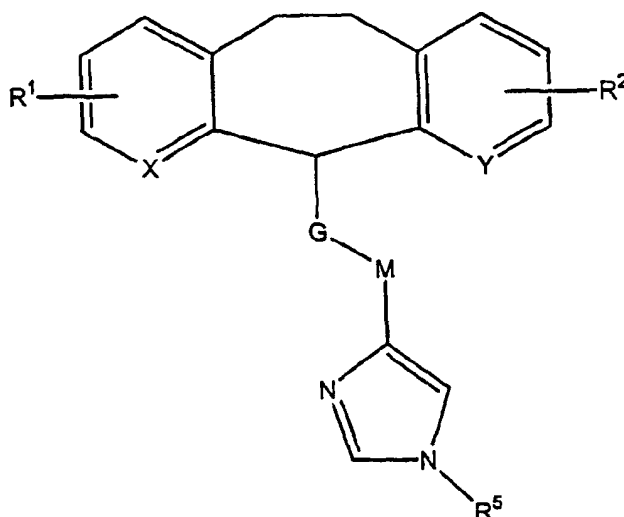
本发明的另一特征是含有与可药用载体或辅药结合的活性成分式I化合物(或其盐、溶剂化物或异构体)的药物组合物。

- 5 本发明还提供制备式I化合物的方法，以及治疗疾病如发炎、过敏、胃肠道疾病、心血管疾病、或中枢神经系统障碍、以及过敏诱发性气道(如，上气道)响应、鼻充血和肥胖的方法。这些治疗方法包括对患有所述疾病或多种疾病的哺乳动物患者(包括人类及动物)，施用治疗有效量的式I化合物，或包含式I化合物的药物组合物。

10

发明详述

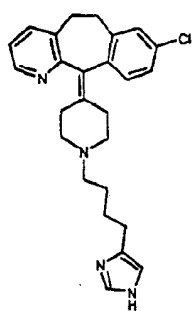
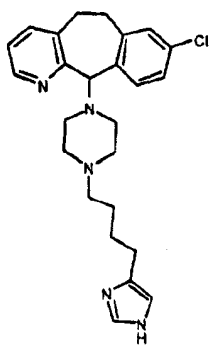
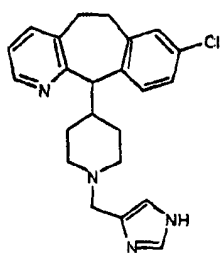
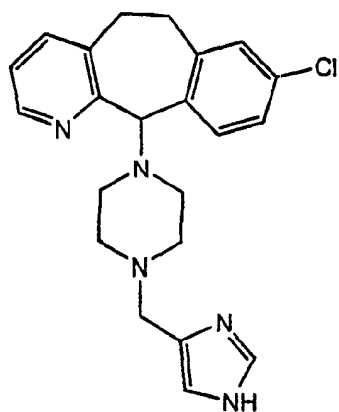
在一个实施方案中，本发明提供式I的新的咪唑化合物作为具有H₁拮抗剂活性、或H₃拮抗剂活性或双重H₁和H₃拮抗剂活性的化合物：

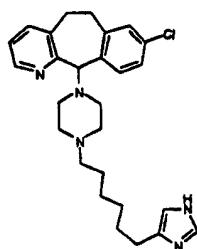
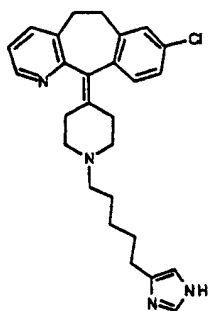
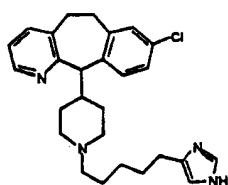
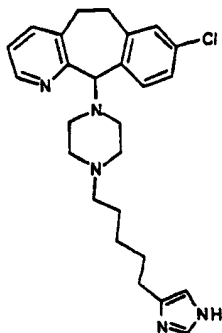
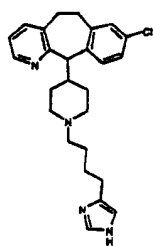


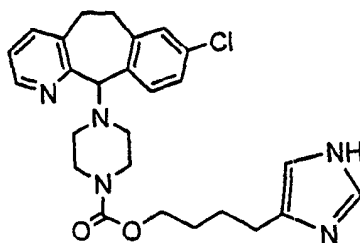
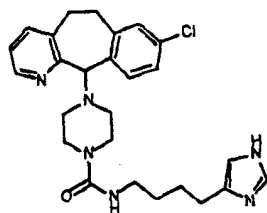
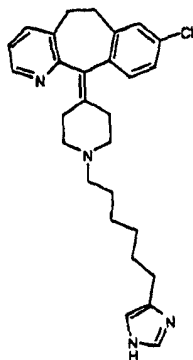
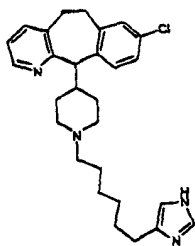
15

式I

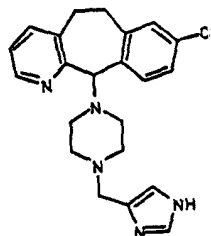
其中各个符号是如上所定义的。具有优异的H₃拮抗剂活性的本发明代表性化合物如下所列：

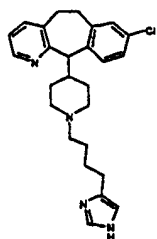
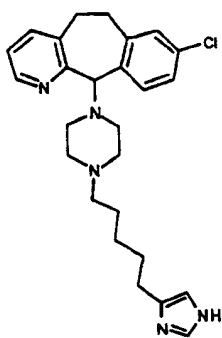
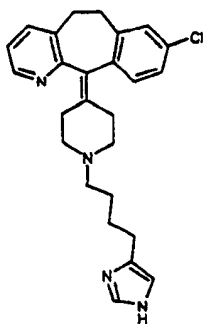
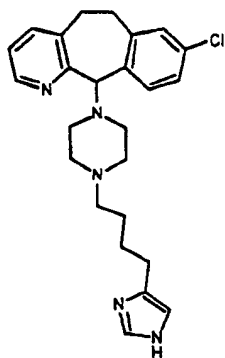
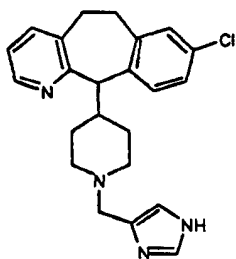


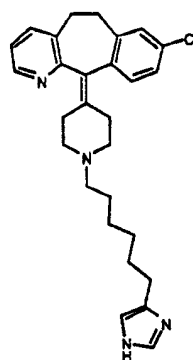
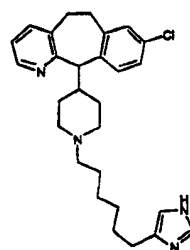
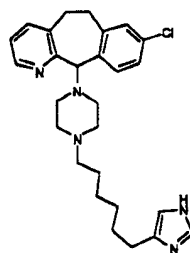
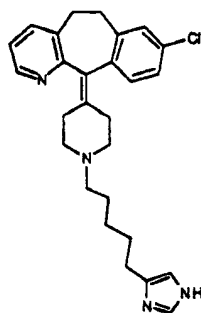
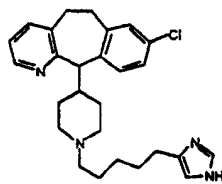




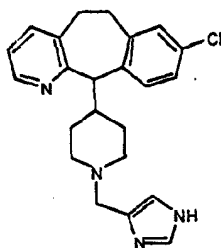
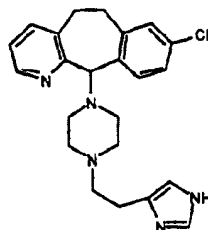
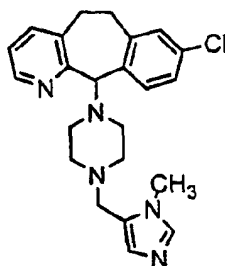
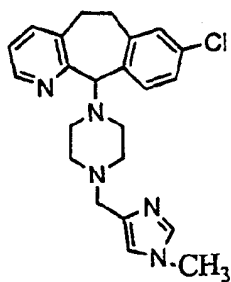
同时具有H₁和H₃活性的一些化合物实例包括:







具有H₁活性的典型化合物包括:



本发明的化合物是碱性的，并且与有机和无机酸形成可药用盐。用于这种盐形成作用的适当酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、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、甲磺酸和本领域技术人员熟知的其它无机酸和羧酸。这些盐是通过使该自由碱形式接触足够量的目标酸而用传统方法制备的。这些自由碱形式可通过用适当的稀碱水溶液处理该盐而再生，所述稀碱如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液。这些自由碱形式与其对应的盐形式在一些物理特性上略有不同，如极性溶剂中的溶解度，但就本发明的目的而言，这些盐在其它方面与其对应的自由碱形式等效。

根据本发明化合物上的取代基不同,也可能与碱形成盐。因此,例如,如果该分子中具有羧酸取代基,则可以与无机以及有机碱如NaOH、KOH、NH₄OH、四烷基氢氧化铵等形成盐。

如前所述,本发明还包括这些化合物的互变异构体、对映异构体以及其它立体异构体。因此,如本领域技术人员所知,一些咪唑化合物可以互变异构体形式存在。这些变化可预期在本发明的范围内。

本发明的另一实施方案公开了制备上文所公开的取代咪唑的方法。这些化合物可以用数种本领域所熟知的方法制备。在一种方法中,可分别制备咪唑部分(在本文中为了简便而称为"左侧组分")和二芳基部分(在本文中为了简便而称为"右侧组分")。该左侧组分和该右侧组分可含有与其连结的反应性部分,这些活性部分适合于在适当的反应条件下彼此反应。因此,例如,该左侧组分可以含有乙酯基末端,该右侧组分可具有胺末端。在适当的反应条件下,该两组分可以反应在一起,从而获得含有通过延伸的酰胺链连结的二芳烷基部分的咪唑。其它的取代咪唑可以类似地制备。

可以用标准技术,在各个不同反应阶段分离化合物,例如过滤、蒸发溶剂等。也可通过标准技术,进行产物、中间体等的提纯,例如再结晶、蒸馏、升华、层析、转化成为可进行再结晶并转化回起始化合物的适当衍生物等。这些技术是本领域技术人员熟知的。

可以用标准的分析技术,表征如此制备的化合物并分析其组成和纯度,例如,元素分析、NMR、质谱分析和IR光谱。

本发明的化合物可以容易地用已知方法进行评估,以测定其对H₁及H₃受体两者的活性,例如,E. A. Brown等, British J. Pharm., (1986) Vol. 80, 569。H₃活性可以例如通过豚鼠脑膜分析和豚鼠神经元性回肠收缩分析进行测定,这两者都描述在美国专利5,352,707中。另一种有用的H₃活性分析使用大鼠的脑膜,并由West等("Identification of Two H₃-Histamine Receptor Subtypes", Molecular Pharmacology, (1990), Vol. 33, 610-613)描述。已经发现数种本发明的化合物具有高H₁和H₃拮抗剂活性,其在下文的实施例部分进一步进行讨论。

在另一个实施方案中,本发明提供包含上述的本发明咪唑作为活性成份的药物组合物。这些药物组合物一般还包含可药用的载体稀释

剂、辅药、或载体(其在本文中统称为载体材料)。由于其H₁和H₃拮抗剂活性,这些药物组合物可用于治疗过敏、发炎、鼻充血、高血压、青光眼、睡眠异常、胃肠道的运动过度或运动不足状态、中枢神经系统的过度活动或活动不足、阿兹海默症、精神分裂症、偏头痛、肥胖等疾病。

在另一个实施方案中,本发明公开了制备包含本发明咪唑作为活性成份的药物组合物的方法。在本发明的药物组合物及方法中,这些活性成分一般可以混合适当载体材料的形式进行给药,该载体材料是针对所希望的给药形式即口服片剂、胶囊(固体充填、半固体充填、或是液体充填的)、建构粉末、口服凝胶、酞剂、可分散性颗粒、糖浆、悬浮液等而进行适当选择的,并符合常规的药物实践。例如,对于以片剂或胶囊形式进行的口服而言,该活性药物组分可与任何口服的非毒性可药用惰性载体组合,如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石、甘露糖醇、乙醇(液体形式)等。同时,在希望或需要时,可在该混合物中引入适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。粉末及片剂可以包含约5 - 95%的本发明组合物。

适当的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类、玉米甜味剂、天然及合成树胶如阿拉伯树胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡。可用于这些剂型中的润滑剂包括硼酸、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜耳胶等。在适当时,也可包括甜味剂和香味剂以及防腐剂。部分上述术语即崩解剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂等将在下文中进行更详细的讨论。

此外,本发明组合物可以用持续释放形式进行调配,以提供这些组分或活性成分中任一种或多种的控速释放,而使治疗效应即抗组胺活性等优化。可用于持续释放的适当剂型包括含有不同崩解速率外层的层状片剂,或是浸渍活性组分并成型为片剂形式的控释性聚合物基质,或是含有这些浸渍或包封的多孔聚合物基质的胶囊。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液及乳液。其实例可提及用于进行肠外注射的水或水-丙二醇溶液、或添加甜味剂和镇静剂以作为口服溶液、悬浮液及乳液。液体形式的制剂也可以包括用于进行鼻内给药的溶液。

适用于吸入的气雾剂制剂可包括溶液及粉末形式的固体,其可以与

可药用载体如惰性压缩气体(例如, 氮气)组合。

为制备栓剂, 首先熔化一种低熔点蜡如脂肪酸甘油酯的混合物如可脂, 再通过搅拌或类似的混合使活性成分均匀分散在其中。然后, 将熔化的均匀混合物倒入方便尺寸的模型中, 使其冷却并因此固化。

- 5 本发明也包括在使用前不久转化成为液体形式的固体形式的制剂, 以用于进行口服或肠外给药。这些液体形式包括溶液、悬浮液及乳液。

- 10 本发明的化合物也可以通过皮肤给药。这些经皮肤的组合物可以乳霜、乳液、气雾剂和/或乳液的形式存在, 且其可以包括在基质或贮存物类型的经皮肤的贴片中, 正如本领域用于此目的常见的那样。

优选该化合物是口服给药。

优选该药物制剂以单元剂型存在。在这样的形式中, 该制剂被细分为适当大小的单元剂量, 其含有适当的活性组分量, 如达到希望目的的有效量。

- 15 制剂单元剂量中的本发明活性组合物量一般可在约1.0毫克至约1,000毫克之间变化或调整, 优选约1.0毫克至约950毫克, 更优选约1.0毫克至约500毫克, 且一般约1毫克至约250毫克, 根据特定用途而定。所用的实际剂量可根据患者的年龄、性别、重量、及要治疗的症状严重性而变化。这样的技术是本领域技术人员所熟知的。

- 20 一般来说, 每日可给药1或2次含有活性成分的人类口服剂型。给药量及频率可根据临床医生的判断来调节。一般推荐的口服给药每日投剂疗程可为每日约1.0毫克至约1,000毫克, 以单一或分次剂量进行。

- 25 胶囊一是指特别的容器或封装, 其由甲基纤维素、聚乙烯醇、或变性明胶或淀粉制成, 用于保持或包容纳有活性成分的组合物。硬壳胶囊一般由具有较高凝胶强度的骨骼和猪皮明胶的混合物制成。胶囊本身可含有小量的染料、乳浊剂、增塑剂和防腐剂。

- 30 片剂一是指压制或模制的固体剂型, 其含有活性成分及适当的稀释剂。片剂可通过压制用湿法造粒、干法造粒、或压缩获得的混合物或颗粒来制备。

口服凝胶一是指分散或溶于亲水性半固体基质中的活性成分。

建构粉末是指粉末混合物, 其含有活性成分及适当的稀释剂, 其可

悬浮于水或果汁中。

稀释剂一是指通常构成组合物或剂型的主要部分的物质。适当的稀释剂包括糖如乳糖、蔗糖、甘露糖醇及山梨糖醇；淀粉，其得自小麦、玉米、稻米及马铃薯；以及纤维素如微晶纤维素。组合物中的稀释剂
5 量可为以总组合物重量计的约10 - 约90%，优选约25 - 约75%，更优选约30 - 约60重量%，甚至更优选约12 - 约60%。

崩解剂一是指加入组合物中以协助其破散(崩解)并释放药物的物质。适当的崩解剂包括淀粉；“冷水可溶性”改性淀粉如羧甲基淀粉钠；天然及合成树胶如刺槐豆胶、刺梧桐胶、瓜耳胶、黄蓍胶和琼脂
10 胶；纤维素衍生物如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠；微晶纤维素和交联微晶纤维素如sodium croscarmellose；藻酸盐如藻酸及藻酸钠；粘土如膨润土；以及泡腾混合物。组合物中的崩解剂量可为以组合物重量计约2 - 约15%，优选约4 - 约10重量%。

粘合剂一是指可使粉末结合或“粘合”在一起，并使其通过形成颗粒而具有粘性，因而可作为配方中“胶粘剂”的物质。粘合剂可增加
15 稀释剂或填充剂中已有的粘结力。合适的粘合剂包括糖如蔗糖；淀粉，其得自小麦、玉米、稻米及马铃薯；天然树胶如阿拉伯树胶、明胶及黄蓍胶；海藻衍生物如藻酸、藻酸钠及藻酸钙铵；纤维素物质如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠及羟丙基甲基纤维素；聚乙烯基吡咯烷酮；
20 以及无机物如硅酸铝镁。组合物中的粘合剂量可为按组合物重量计约2 - 约20%，优选约3 - 约10重量%，更优选约3 - 约6重量%。

润滑剂一是指加入该剂型中通过减小摩擦力或磨损，使片剂、颗粒等在压制后，可以从模型或冲模中脱模的物质。合适的润滑剂包括金属硬脂酸盐如硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钾；硬脂酸；高熔点蜡；
25 以及水溶性润滑剂如氯化钠、苯甲酸钠、醋酸钠、油酸钠、聚乙二醇及d, 1-白氨酸。润滑剂通常在进行压制前的最后一个步骤中加入，因为其必须存在于颗粒的表面上及其与片剂压制机的部件之间。组合物中的润滑剂量按组合物重量计可以为约0.2 - 约5%，优选约0.5 - 约2%，更优选约0.3 - 约1.5重量%。

助流剂一防止结块并改善颗粒流动特性，以便使流动平滑且均匀的物质。适当的助流剂包括二氧化硅和滑石。组合物中的助流剂量按总
30 组合物重量计可以为约0.1 - 约5%，优选约0.5 - 约2重量%。

着色剂—可以为组合物或剂型提供着色的辅药。这些辅药可以包括食物级染料和吸收到适当吸收剂(如粘土或氧化铝)上的食物级染料。

着色剂的量按组合物重量计可以为约0.1 - 5%，优选约0.1 - 约1%。

- 5 生物利用率—是指与标准值或对照值相比，活性药物成分或治疗性部分从给药的剂型中吸收到系统循环中的比例和程度。

制备片剂的常规方法是已知的。这些方法包括干法如直接压制，以及压制通过压缩产生的颗粒，或者湿法或其它特定方法。制备其它给药形式(如胶囊、栓剂等)的常规方法也是熟知的。

- 10 本发明的另一个实施方案公开了使用上文所公开的药物组合物治疗疾病的用途，如过敏、发炎、鼻充血、高血压、青光眼、睡眠异常、胃肠道的运动过度或不足的状态、中枢神经系统的活动过度或不足、阿兹海默症、精神分裂症、偏头痛、肥胖等。该方法包括对患有这些疾病并需要这种治疗的哺乳动物患者施用治疗有效量的本发明药物组合物。

- 15 本领域技术人员可以认识到，术语“上气道”是指上呼吸系统，即鼻、喉及相关结构。

本领域技术人员明显可知，可对本发明的公开内容进行许多修饰、变化及改变，包括材料及方法两者。这些修饰、变化及改变意欲包括在本发明的精神和范围内。

- 20 提供下列的实施例来进一步说明本发明。这些实施例仅用于说明目的；因此无论如何不能因此认为本发明的范围受其限制。

实施例

除非另外指明，在下文的实施例中，下列的缩写具有所述意义：

- 25 DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DBN=1,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯
EDCI=1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺
HOBT=1-羟基苯并三唑
DCC=二环己基碳二亚胺
Dibal-H=氢化二异丁基铝
30 LAH=氢化铝锂
NaBH(OAc)₃=三乙酰氧基硼氢化钠
NaBH₄=硼氢化钠

NaBH_3CN =氰基硼氢化钠

LDA=二异丙基酰胺锂

p-TsOH=对-甲苯磺酸

m-CPBA=间-氯过苯甲酸

5 TMAD=N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺

CSA=樟脑磺酸

NaHMDS =六甲基二甲硅烷基叠氮化钠

HRMS=高分辨率质谱分析

HPLC=高效液相层析

10 LRMS=低分辨率质谱分析

nM=纳摩尔浓度

K_i =基质 / 受体复合物的阻聚常数

$\text{pA}_2 = -\log \text{EC}_{50}$, 如J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335中所定义的

15 Ci/mmol=居里 / 毫摩尔(比活性的测量单位)

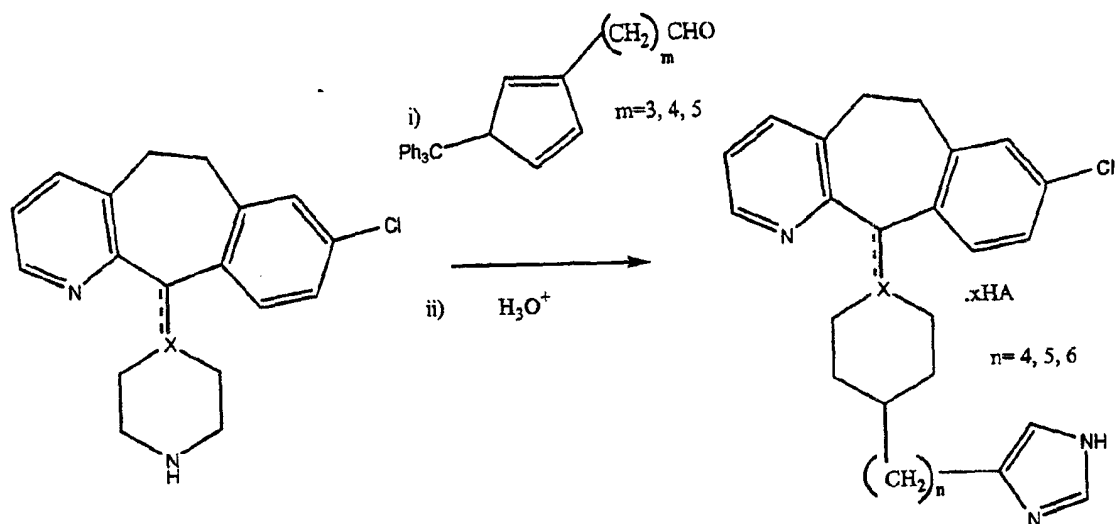
Tr=三苯基甲基

Tris=三(羟甲基)氨基甲烷

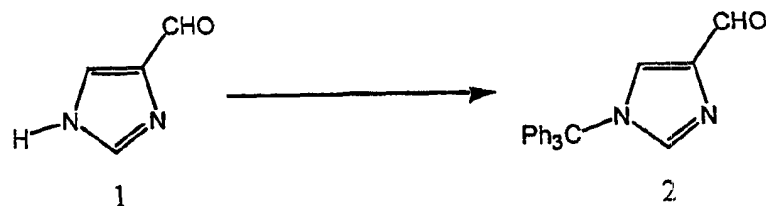
I. 一般合成方法 'A': 还原性胺化

I. 一般性方法 'A': 还原性胺化

20

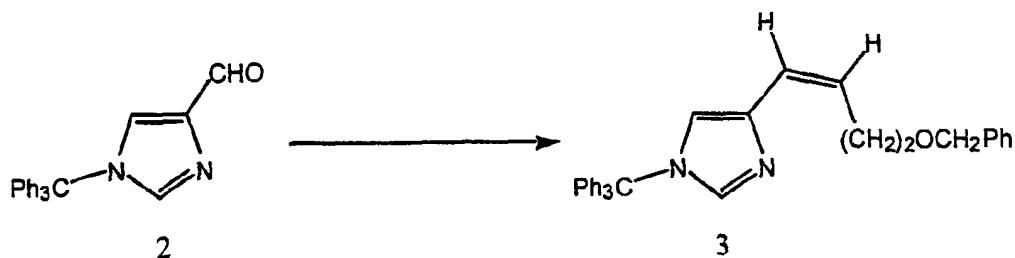


实施例1 1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛(2)的制备:



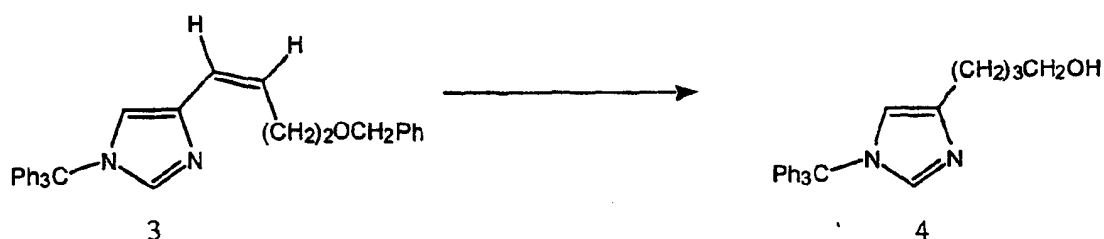
向醛1 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin) (35.0克; 0.364摩尔)和三乙胺(55.8毫升; 0.400摩尔)在二氯甲烷(2升)中的搅拌悬浮液中,加入三苯基甲基氯在二氯甲烷(600毫升)中的溶液,同时在冷却浴中使反应温度维持在约15℃。使所得溶液升温至室温,并搅拌19小时。用饱和盐水溶液和水(1:3.5; 3 × 600毫升)洗涤该溶液,再用盐水(1 × 800毫升)洗涤。用硫酸钠干燥;过滤以除去干燥剂;再在真空下除去溶剂,以获得偏白色固体形式的目标三苯甲基化产物,熔点为186.5-194℃。[用醚对该产物进行研磨,产生乳白色粉末,熔点为195-197℃。]

实施例2 4-[(Z)-4-(苯基甲氧基)-1-丁烯基]-1-(三苯基甲基)-1H-咪唑(3)的制备:

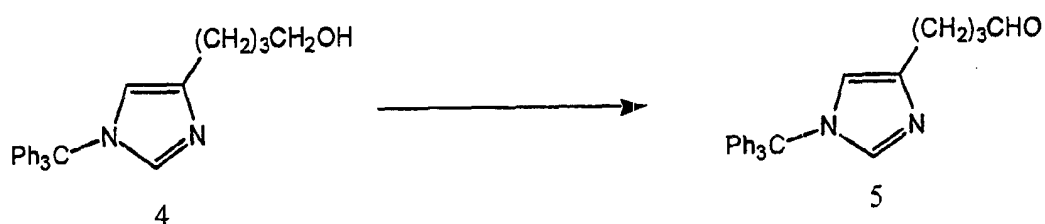


15

向醛2 在无水四氢呋喃(1升)中的机械搅拌溶液中,加入溴化(3-苄氧基丙基)三苯基磷(30.02克; 0.0611摩尔)。将所得悬浮液冷却至15℃,再在5分钟期间,加入叔丁氧基钾在四氢呋喃中的1.0 M溶液(61.4毫升; 0.0614摩尔)。使反应混合物升温至室温,并搅拌2小时。使该混合物通过硅藻土过滤;用四氢呋喃(2 × 150毫升)洗涤该过滤器;滤液和洗液混合并用醚(800毫升)稀释;通过新硅藻土再次过滤。在真空下浓缩滤液,并在硅胶上对残余物进行层析,用己烷-乙酸乙酯的梯度(3:1 → 2:1)进行洗提,以获得浅黄色粉末形式的标题化合物,熔点为101-104℃。FABMS: 471 (MH⁺; 6%); 243 (Ph₃C⁺; 100%)。

实施例3 1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-丁醇(4)的制备:

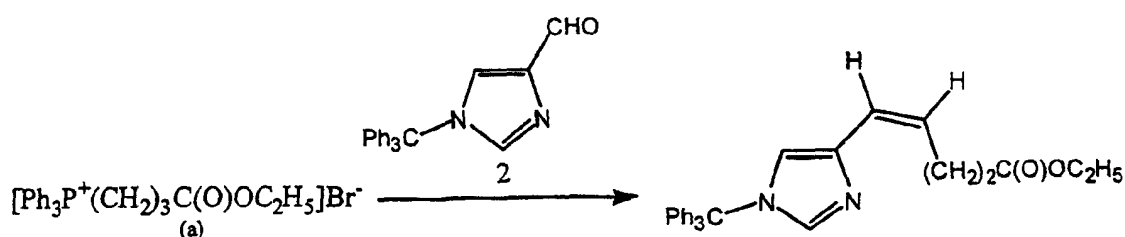
在Parr振荡器上,使无水甲醇(350毫升)中的烯属醚3(18.27克;
 5 0.0388摩尔)、1.0 M的醚化盐酸(38.8毫升; 0.0388摩尔)和10%钨被
 碳催化剂的混合物,在48 psi下氢化30分钟。接着使反应混合物通过
 硅藻土过滤,并用甲醇洗涤滤饼。浓缩混合的滤液和洗液,并在真空
 下进行干燥,以获得偏白色固体形式的标题醇盐酸化物,熔点为144-
 146℃。

10 实施例4 ω-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-丁醛(5)的制备:

在装备可提供惰性气氛的干燥烧瓶中,制备草酰氯(2.18毫
 升; 0.0250摩尔)在无水二氯甲烷(50毫升)中的溶液,并在CO₂-丙酮
 15 浴中冷却至-60℃。在5-10分钟期间,逐滴加入二甲亚砜(3.60毫升;
 0.0507摩尔)在无水二氯甲烷(10毫升)中的溶液,同时使反应温度维持
 在-55至-60℃。在-60℃下再搅拌5分钟;再在15-20分钟期间,加入醇
 盐酸化物(4)(8.67克; 0.0207摩尔)在无水二氯甲烷(140毫升)中的溶
 液,同时使反应温度维持在-55至-60℃。在-60℃下继续搅拌1小时;
 20 再加入纯净三乙胺(17.6毫升; 0.126摩尔),加入速率使得反应温度可
 维持在-55至-60℃下。在此温度下搅拌反应物5分钟。除去冷却浴,并
 继续在室温下搅拌1.5小时。用水(4×50毫升)洗涤该反应混合物,再
 用盐水(75毫升)洗涤;用无水硫酸镁干燥;再在真空下除去溶剂,以
 产生一种粘稠的油。为除去任何残余的三乙胺盐酸化物,将残余的油

溶于乙醚中(100毫升);用水(1 × 30毫升; 2 × 10毫升)洗涤,再用盐水(30毫升)洗涤;并用无水硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂,以产生粘性的黄色油形式的标题醛,其具有足够纯度可进行进一步的化学处理。FABMS: 381 (MH⁺; 10%); 243 (Ph₃C⁺; 100%)。

5 实施例5 5-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-4-Z-戊酸乙酯的制备:

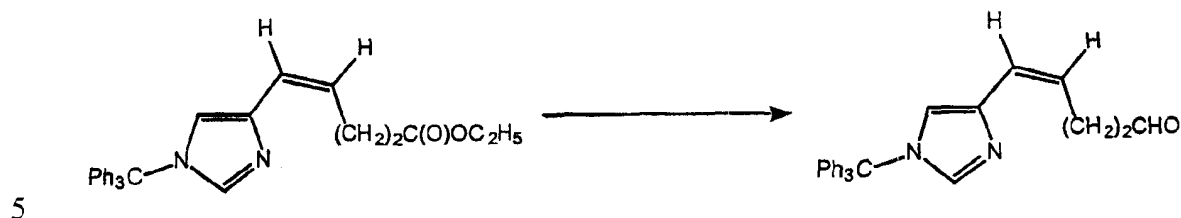


(i) 溴化(乙氧羰基丙-1-基)三苯基磷(a)的制备: 在15-20分钟期间, 将三苯基磷(24.6克; 0.0936摩尔)及4-溴丁酸乙酯(14.4毫升; 0.101摩尔)从室温加热至105℃, 并在105℃下, 继续加热所得溶液10分钟。冷却该溶液, 但在其仍旧温热时, 通过冷凝器小心加入乙醚(50毫升)。研磨所得胶体, 以获得白色粉末。倾析上层清液, 加入新鲜的乙醚(50毫升), 并继续研磨10分钟。过滤产物, 用乙醚洗涤滤饼; 再在真空下从混合的滤液和洗液中除去溶剂, 以获得一种油和固体的混合物。将该混合物加热至100℃, 用乙醚(2 × 55毫升)小心处理, 并重复上述的研磨、过滤、和浓缩次序。混合由此流程获得的两批白色固体, 用甲苯(150毫升)研磨并过滤。用甲苯洗涤所收集的固体并在高真空下进行干燥, 以获得标题的盐, 熔点为177-179℃。FABMS: 377 (阳离子的M⁺; 84%)。

(ii) 5-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-4-Z-戊酸乙酯的制备: 在氮气气氛下, 将三苯基磷盐(a) (14.0克; 0.0305摩尔)加入到醛2 (9.81克; 0.029摩尔)在四氢呋喃(500毫升)中的搅拌溶液中。将所得悬浮液冷却至0-5℃, 在3-5分钟期间, 加入1M在四氢呋喃中的叔丁氧基钾(31毫升; 0.031摩尔), 并在0-5℃下搅拌该混合物20分钟。在反应混合物中加入硅藻土, 再短暂搅拌并过滤。用乙醚洗涤滤饼, 再用二氯甲烷洗涤。在真空下浓缩混合的滤液和洗液。在硅胶上对残余物油进行层析, 用己烷-乙酸乙酯的梯度(3:1 → 2:1)进行洗提, 获

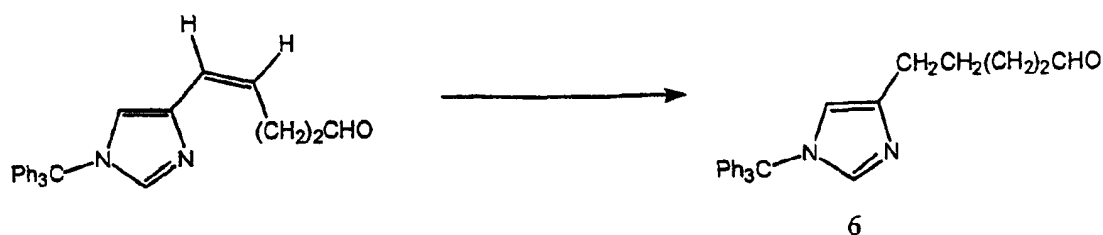
得白色固体形式的标题化合物,熔点为90-92.5℃。FABMS: 437 (MH^+ ; 3%); 243 (Ph_3C^+ ; 100%)。

实施例6 5-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-4-Z-戊醛的制备:



在约4分钟期间,向在冷浴中包含的酯(671毫克; 1.54毫摩尔)在无水二氯甲烷(12毫升)中的搅拌溶液中,加入DIBAL-H在甲苯中的1.0 M溶液(3.08毫升; 3.08毫摩尔),同时使反应温度维持在-55至-60℃。在-58℃下搅拌8-10分钟后,加入甲醇(0.4毫升)和水(6毫升)以中止反应。使反应混合物升温至室温。通过硅藻土过滤以除去凝胶状的沉淀物。用二氯甲烷洗涤滤饼,并用无水硫酸镁干燥混合的滤液和洗液。过滤以去除干燥剂,再在减压条件下蒸发溶剂,获得白色粉末状的标题醛,熔点为117.5-120℃。FABMS: 393 (MH^+ ; 12%); 243 (Ph_3C^+ ; 100%)。

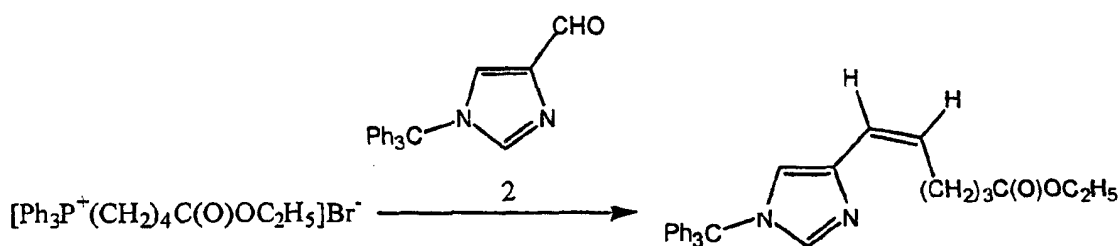
15 **实施例7** -[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-戊醛(6)的制备:



在Parr震荡器上,使无水甲醇(130毫升)中的不饱和醛(5.42克; 13.8毫摩尔)和5%钨被碳催化剂(0.50克)的混合物,在30-35 psi下氢化30分钟。通过硅藻土滤去催化剂,并在减压条件下蒸发滤液。在高真空下干燥残余物,获得黄色粘性油或玻璃状的标题化合物,其具有足够纯度可进行进一步的化学处理。FABMS: 395 (MH^+ ; 5%); 243 (Ph_3C^+ ; 100%)。

实施例8 6-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-Z-己酸乙酯的制

备:



- 在氮气气氛下，将醛2 (12.4克; 0.0367摩尔)加入到溴化 4-羧基
- 5 乙氧基丁基三苯基磷(得自 Lancaster Chemicals, Windham, New Hampshire) (20.2克; 0.0408摩尔)在四氢呋喃(630毫升)中的剧烈搅拌部分悬浮液中。搅拌该悬浮液直到醛溶解。将所得的混合物冷却至 0-5℃，并在10分钟期间，加入1M在四氢呋喃中的叔丁氧基钾(40.8毫升; 0.0408摩尔)，并在0-5℃下剧烈搅拌该混合物40分钟，再在5-10
- 10 ℃下搅拌30分钟。加入无水二氯甲烷以溶解任何涂在烧瓶壁上的盐，再使反应混合物升温至20℃。在反应混合物中加入硅藻土，再短暂搅拌、过滤、并用二氯甲烷洗涤滤饼。在真空下浓缩混合的滤液和洗液。在硅胶上对残余油进行层析，以己烷-乙酸乙酯的梯度(5:1 → 2:1)进行洗提，获得白色粉末状的标题化合物，熔点为78.5-85℃。FABMS:
- 15 451 (MH⁺; 2%); 243 (Ph₃C⁺; 100%)。

实施例9 6-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-Z-己醛的制备:

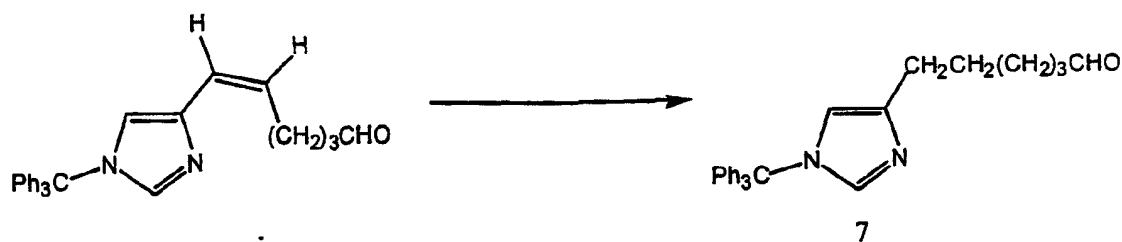


- 在约15分钟期间，向冷浴中包含的实施例8的标题酯(3.98克; 8.83
- 20 毫摩尔)在无水二氯甲烷(50毫升)中的搅拌溶液中，加入DIBAL-H在甲苯中的1.0 M溶液(17.7毫升; 17.7毫摩尔)，同时使反应温度维持在-55至-60℃。在-58至-60℃下搅拌45分钟后，加入甲醇(2.3毫升)和水(34毫升)以中止反应。使反应混合物升温至室温，再通过硅藻土进行过滤。用二氯甲烷洗涤滤饼，并用无水硫酸镁对混合的滤液和洗液进

行干燥。滤除干燥剂，并在减压条件下蒸发溶剂，获得粘性油状的标题醛，其具有足够纯度可用于如实施例10所述的使用。FABMS: 515 (杂质; 4%); 407 (MH^+ ; 2%); 243 (Ph_3C^+ ; 100%)。

实施例10 ω -[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-己醛(7)的制备:

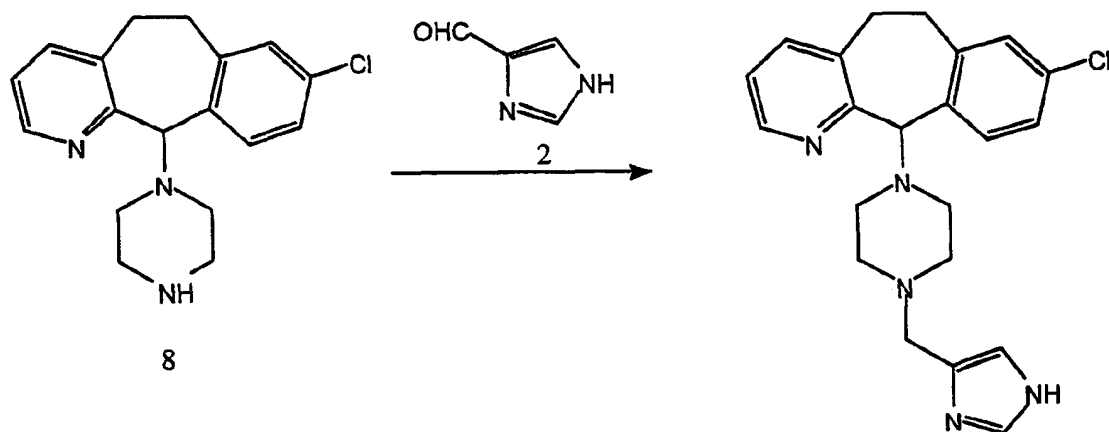
5



在Parr震荡器上，使无水甲醇(50毫升)中的实施例9的不饱和醛(3.41克; 8.39毫摩尔)和5%钨被碳催化剂(0.3克)的混合物，在30-35 psi下氢化45分钟。通过硅藻土滤除催化剂，在减压条件下蒸发滤液，再在硅胶上对残余油进行层析。以己烷-乙酸乙酯的梯度(2:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 1:2)进行洗提，获得标题化合物，其在高真空下干燥后，分离为白色、稍具蜡质的吸湿性固体，熔点为78-80.5 $^{\circ}C$ 。FABMS: 451 (MH^+)。

实施例11 1-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(1H-咪唑-4-基)-甲基]-哌嗪的制备:

15



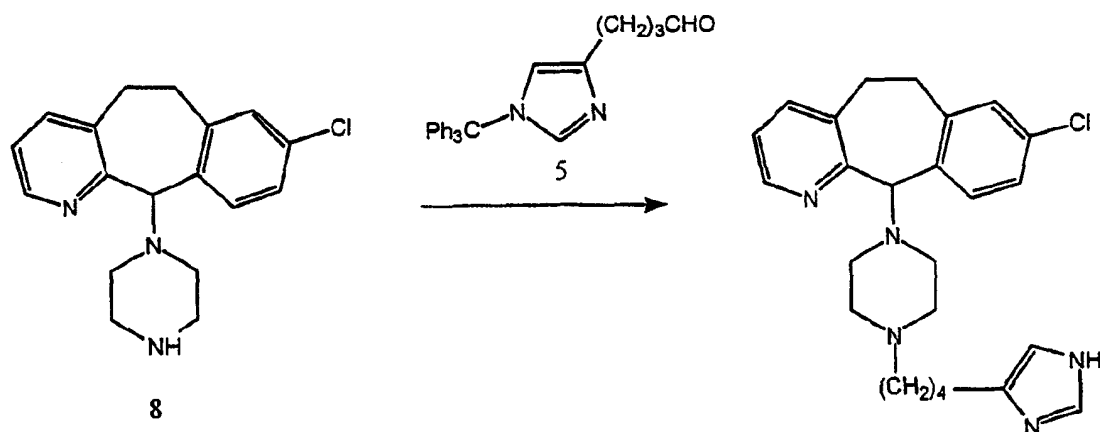
(i) 向8-氯-6,11-二氢-11-(1-哌嗪基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(8)(6.40克; 0.020摩尔)(公开在公布的专利申请W0 95/10516, 1995年4月20日中)和1H-咪唑-4-甲醛(2)(1.96克; 0.020

20

摩尔) 在无水甲醇(100毫升) 中的搅拌溶液中, 加入无水硫酸镁(4.91克)。在室温下搅拌所得的悬浮液45分钟。在使用水浴使反应温度维持在25-30℃的同时, 加入固体氰基硼氢化钠(4.05克的95%; 0.0612摩尔), 并使所得的混合物在室温下搅拌4小时。加入另外0.64克(0.0067摩尔) 的醛(2), 并在室温下再继续搅拌16小时。用甲醇(22毫升) 稀释反应混合物并进行过滤。用甲醇洗涤滤饼; 混合滤液和洗液, 并在减压条件下除去溶剂。在高真空下干燥残余物, 获得偏白色的玻璃状固体。将此玻璃重新溶解在二氯甲烷(175毫升)-甲醇(30毫升) 中, 并用水(1 × 25毫升) 洗涤。用无水硫酸镁对该有机溶液进行干燥, 过滤, 并在减压条件下除去溶剂。在硅胶上对残余物进行层析, 并用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵的梯度(95: 5: 0.1 → 90: 10: 0.1 → 85: 15: 0.1 → 80: 20: 0.1) 进行洗提, 在高真空下干燥后, 产生白色玻璃状的标题化合物。FABMS: 394, 396 (MH⁺; 100, 39%); 228 (67%)。

(ii) 向自由碱形式标题化合物(5.48克; 0.0139摩尔) 在甲醇(200毫升) 中的搅拌溶液中, 加入醚化氯化氢的~3.4M溶液(12.3毫升; 0.0417摩尔)。在减压条件下除去溶剂, 并将残余固体与乙醚(150毫升) 共同搅拌。滤出固体, 在橡胶档板下干燥, 并重新溶解在甲醇(100毫升) 中。用醚化盐酸的~3.4M溶液(10毫升; 0.034摩尔) 处理该溶液。在减压条件下除去溶剂, 并将残余固体与乙醚(150毫升) 共同搅拌。滤出固体, 在橡胶档板下部分干燥, 并在高真空下进一步干燥, 获得白色固体状的标题化合物的盐酸盐, 其经分析为一种2.8盐酸化物半水合物, 熔点为190.5-192℃(分解; ~180℃时变黑)。C₂₂H₂₄C₁N₅·2.8HCl·0.5H₂O。FABMS: 394, 396 (MH⁺; 64/25%)。

实施例12 8-氯-6, 11-二氢-11-[4-[4-(1H-咪唑-4-基) 丁基]-1-哌嗪基]-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶的制备:



- (i) 向 8-氯-6,11-二氢-11-(1-哌嗪基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(8) (348毫克; 1.11毫摩尔)、 ω -[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-丁醛(5) (459毫克; 1.21毫摩尔)和甲磺酸(0.07毫升; 1.11毫摩尔)在无水甲醇(15毫升)中的搅拌溶液中,加入无水硫酸镁(267毫克)。在室温下搅拌所得的悬浮液30分钟。加入氰基硼氢化钠在四氢呋喃中的1.0M溶液(0.78毫升; 0.78毫摩尔),并使所得的混合物在室温下搅拌4.5小时。通过硅藻土过滤该混合物,并在减压条件下蒸发滤液。将残余物溶于二氯甲烷(20毫升)中,并用1.1M碳酸氢钠(10毫升)、水(3×10 毫升)和盐水(15毫升)顺序洗涤。用无水硫酸镁对该有机层进行干燥,过滤,并在减压条件下除去溶剂。在硅胶上对胶状的残余物进行层析,用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵的梯度(95:5:0.1 $\rightarrow$ 90:10:0.1)进行洗提,获得玻璃状固体形式的标题化合物的咪唑-N-三苯甲基化前驱体化合物。在高真空中干燥后,如下对产物进行去三苯甲基化作用而不进行进一步的处理或表征:

- (ii) 在氮气气氛下,使前一步骤的N-三苯甲基化产物(512毫克; 0.755毫摩尔)的甲醇(75毫升)溶液和在乙醚中的1.0M盐酸(8.7毫升; 8.7毫摩尔)回流5小时。在减压条件下除去溶剂,并用乙醚研磨残余物。过滤该混合物,用乙醚洗涤所收集的固体,并在高真空中进行干燥,获得白色固体状的标题化合物的HCl盐,熔点为165-170 $^{\circ}$ C(分解)。C₂₅H₃₀ClN₅·2.8HCl·1.9H₂O。FABMS: 436, 438 (MH⁺; 49/18%)。

通过在前述反应流程中分别取代同系醛6(得自实施例7)和7(得自实施例10),制备下列的标题化合物类似物:

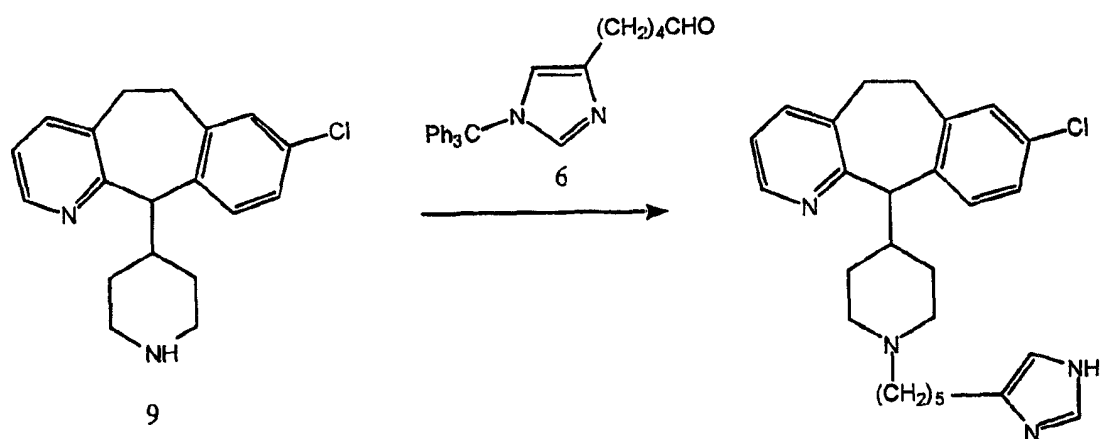
8-氯-6,11-二氢-11-[4-[5-(1H-咪唑-4-基)戊基]-1-哌嗪基]-

5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶, 三盐酸化物, 1.15水合物, 0.5乙醚化物, $C_{26}H_{32}ClN_5 \cdot 3HCl \cdot 1.15H_2O \cdot 0.5C_4H_{10}O$ 。FABMS: 450, 452 (MH^+ ; 100/35%)。

8-氯-6,11-二氢-11-[4-[6-(1H-咪唑-4-基)己基]-1-哌嗪基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶, 三盐酸化物, 0.5水合物, 0.5甲醇化物, $C_{27}H_{34}ClN_5 \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5CH_3O$ 。FABMS: 464, 466 (MH^+ ; 8/3%)。

实施例13 8-氯-6,11-二氢-11-[1-[5-(1H-咪唑-4-基)戊基]-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶的制备:

10



(i) 在8-氯-6,11-二氢-11-(4-哌啶基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(9)(499毫克; 1.59毫摩尔)(公开在公开的专利申请W0 95/10516, 1995年4月20日中)、 ω -[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-戊醛(6)(699毫克; ~90%纯度; 1.59毫摩尔)和甲磺酸(0.10毫升; 1.59毫摩尔)在无水甲醇(100毫升)中的搅拌溶液中, 加入无水硫酸镁(380毫克)。在室温下搅拌所得的悬浮液45分钟。加入氰基硼氢化钠在四氢呋喃中的1.0M溶液(1.12毫升; 1.12毫摩尔), 并在室温下搅拌所得的混合物22小时。通过硅藻土过滤该反应混合物, 并在减压条件下蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(25毫升)中, 并用1.1M碳酸氢钠(15毫升)和水(2×10 毫升)顺序洗涤。用无水硫酸镁对有机层进行干燥; 过滤; 在减压条件下蒸发溶剂, 并在高真空下进行干燥, 获得粉红色玻璃状固体。在硅胶上对残余固体进行层析, 用在甲醇中的3.9M氨-二氯甲烷的梯度(3:97 $\rightarrow$ 5:95)进行洗提, 获得标题化合物的咪唑-N-三苯甲

基化前驱体化合物，其在高真空下干燥后为偏白色泡沫体，熔点为75-78℃（熔化成粘性胶体）。FABMS: 451 (MH^+ ; 20%); 243 (Ph_3C^+ ; 100%)。

(ii) 在氮气气氛下，使前一步骤的N-三苯甲基化产物(426毫克; 0.675毫摩尔)的甲醇(35毫升)溶液和在乙醚中的1.0M盐酸(7.8毫升; 7.8毫摩尔)回流12.5小时。在减压条件下除去溶剂，并使残余物在二氯甲烷(25毫升)和1.1M碳酸氢钠溶液(25毫升)之间进行分配。以二氯甲烷(2×20 毫升)萃取水层。从混合的萃取液中除去溶剂，获得残余玻璃体，其在硅胶上进行层析，用在甲醇中的3.9M氨-二氯甲烷的梯度(5:95 $\rightarrow$ 10:90)进行洗提，获得标题化合物，其在高真空下干燥后为白色粉末，熔点为65-68℃（熔化成粘性胶体）。 $C_{27}H_{33}ClN_4 \cdot 1.5H_2O$ 。CIMS: 449 (MH^+ ; 100%); 477 ($[M+C_2H_5]^+$; 24%)。

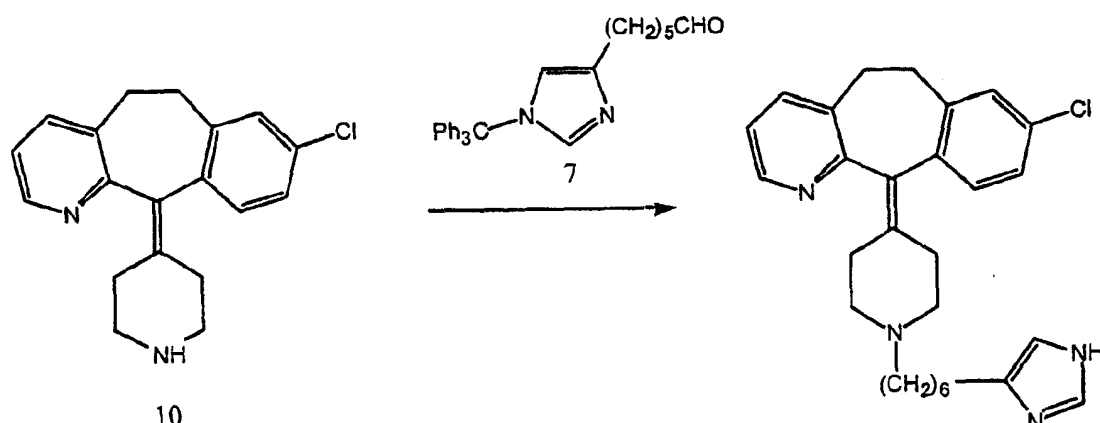
(iii) 向标题化合物(128毫克; 0.285毫摩尔)在甲醇(5毫升)中的搅拌溶液中，加入醚化氯化氢的1.0M溶液(1.0毫升; 1.0毫摩尔)。在减压条件下除去溶剂，并在高真空下，用五氧化二磷干燥残余物，获得白色粉末状的标题化合物的三盐酸盐，熔点为164-170℃（分解成为粘性胶体）。 $C_{27}H_{33}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 0.5CH_3OH$ (MeOH)。FABMS: 449 (MH^+ ; 55%)。

通过在前述反应流程中取代同系醛5(实施例4)和7(实施例10)，制备下列的标题化合物类似物：

8-氯-6,11-二氢-11-[1-[4-(1H-咪唑-4-基)丁基]-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶，三盐酸化物，1.1水合物，熔点为175-178℃（分解）。 $C_{26}H_{31}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot 1.1H_2O$ 。FABMS: 435, 437 (MH^+ ; 7/2%)。

8-氯-6,11-二氢-11-[1-[6-(1H-咪唑-4-基)己基]-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶，三盐酸化物，1.5水合物。 $C_{28}H_{35}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ 。FABMS: 463, 465 (MH^+ ; 100/44%)。

实施例14 8-氯-6,11-二氢-11-[1-[6-(1H-咪唑-4-基)己基]-4-亚哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶的制备:



(i) 向8-氯-6,11-二氢-11-(4-亚咪唑基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(10) (284毫克; 0.914毫摩尔) (公开在公开的专利申请W0 95/10516, 1995年4月20日中)、-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]-己醛(7) (393毫克; 0.962毫摩尔)和甲磺酸(0.06毫升; 0.914毫摩尔) 5 在无水甲醇(10毫升)中的搅拌溶液中,加入无水硫酸镁(220毫克)。在室温下搅拌所得的悬浮液30分钟。加入氰基硼氢化钠在四氢呋喃中的1.0M溶液(0.64毫升; 0.64毫摩尔),并在室温下搅拌所得的混合物23 10 小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,并在减压条件下蒸发滤液,获得粉红色玻璃状的标题化合物的咪唑-N-三苯甲基化前驱体化合物的甲磺酸盐,其不经进一步提纯而进行去三苯甲基化作用。FABMS: 703 (MH⁺; 35%); 243 (Ph₃C⁺; 100%)。

(ii) 在氮气气氛下,使前一步骤的N-三苯甲基化甲磺酸盐产物 15 (828毫克; 0.675毫摩尔)的甲醇(10毫升)溶液和在乙醚中的1.0M盐酸(10毫升; 10毫摩尔)回流10小时。在减压条件下除去溶剂,并使残余物在二氯甲烷(25毫升)和1.1M碳酸氢钠溶液(25毫升)之间进行分配。用二氯甲烷(2 × 20毫升)萃取水层。用水(3 × 20毫升)洗涤混合的萃 20 取液,用无水硫酸镁进行干燥,过滤,并从滤液中除去溶剂,获得一种黄色玻璃。在硅胶上对此固体进行层析,用在甲醇中的3.9M氨-二氯甲烷的梯度(5:95 → 10:90)进行洗提,获得自由碱形式的标题化合物。FABMS: 461 (MH⁺; 11%)。

(iii) 向标题化合物(142毫克; 0.297毫摩尔)在甲醇(3毫升)中的搅拌溶液中,加入醚化氯化氢的1.0M溶液(1.0毫升; 1.0毫摩尔)。在

减压条件下除去溶剂，并在高真空下，用五氧化二磷干燥残余物，获得浅粉红色粉末状的标题化合物的三盐酸盐。

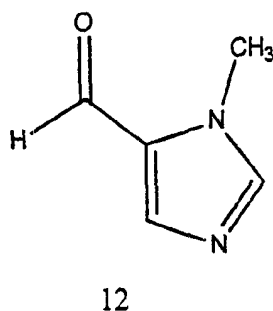
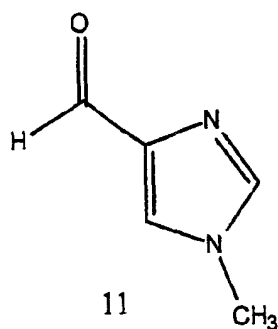
$C_{28}H_{33}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot 0.6H_2O \cdot 0.5CH_4O$ (MeOH)。FABMS: 461 (MH^+ ; 100%)。

通过在前述反应流程中取代同系醛5(实施例4)和6(实施例7)，制备下列的标题化合物类似物：

8-氯-6, 11-二氢-11-[1-[4-(1H-咪唑-4-基)丁基]-4-亚哌啶基]-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶，2.8盐酸化物，二水合物，熔点为162-165℃(分解)。 $C_{26}H_{29}ClN_4 \cdot 2.8HCl \cdot 2H_2O$ 。CIMS: 433, 435 (MH^+ ; 100/36%); 461, 463 ($[M+C_2H_5]^+$; 16/6%)。

8-氯-6, 11-二氢-11-[1-[5-(1H-咪唑-4-基)戊基]-4-亚哌啶基]-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶，2.9盐酸化物，0.5甲醇化物， $C_{27}H_{31}ClN_4 \cdot 2.9HCl \cdot 0.5CH_4O$ (MeOH)。FABMS: 447 (MH^+ ; 100%)。

实施例15:



(i) 化合物(11)和(12)根据已知的流程，通过使市售4-咪唑甲醛与 CH_3I 反应而制备。

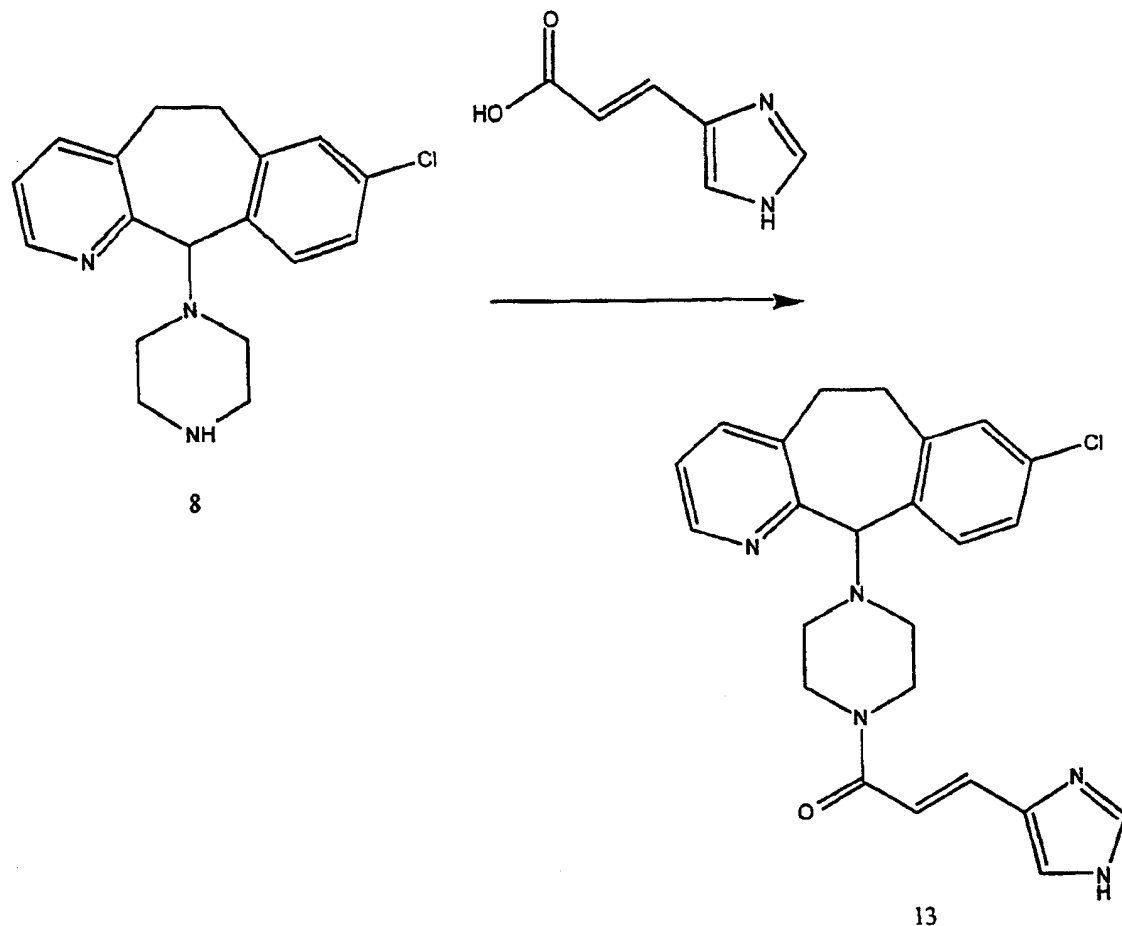
通过取代类似醛(11)和(12)，并根据实施例12中的流程反应，制备下列的化合物：

1-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-4-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲基]-哌嗪，4盐酸化物。 $C_{23}H_{26}ClN_5 \cdot 4HCl$ 。

和

1-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-4-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-甲基]-哌嗪，4盐酸化物。 $C_{23}H_{26}ClN_5 \cdot 4HCl$ 。

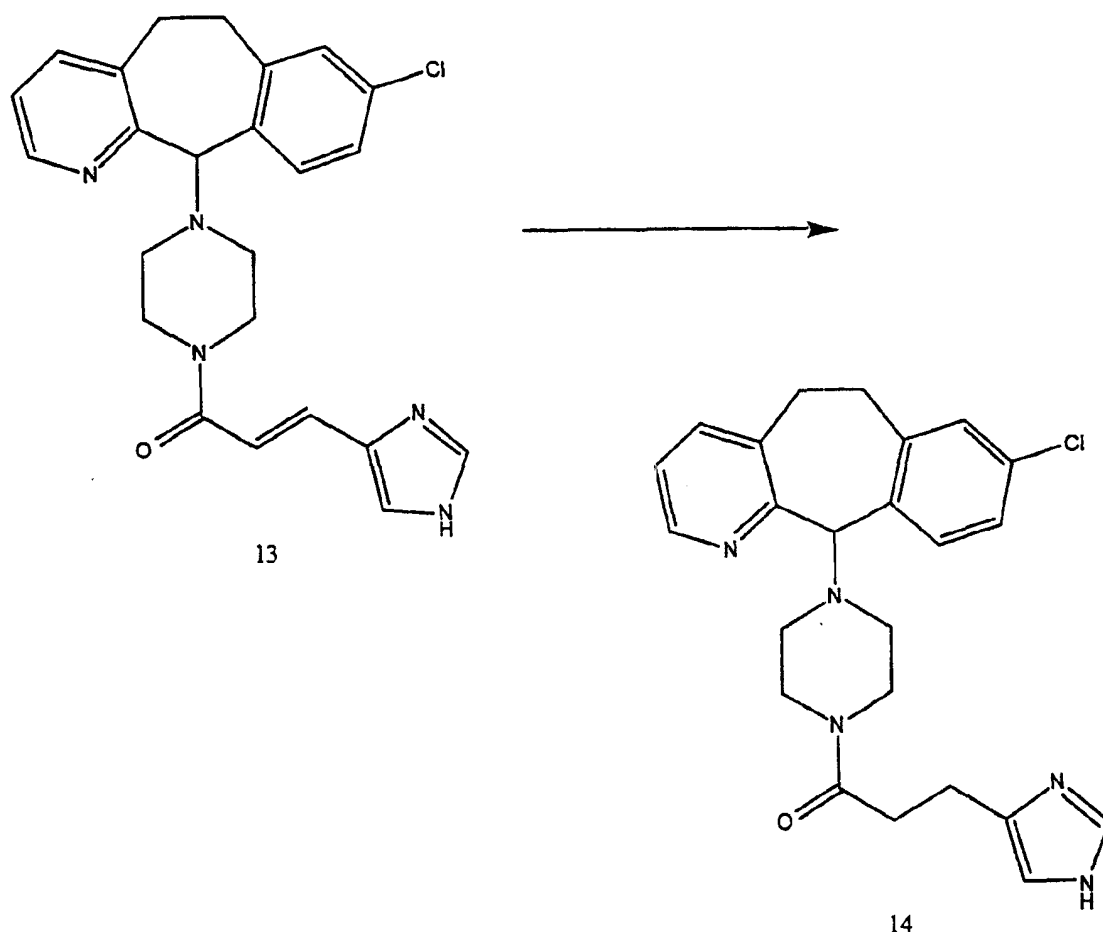
实施例16 1-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧-丙基]-哌嗪(14)的制备:



- 5 (i) 1-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(E)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧-2-丙烯基]-哌嗪(13)的制备:

在惰性气氛下,向尿刊酸(1.38克;10.0毫摩尔)(得自Aldrich Chemicals)在N,N-二甲基甲酰胺(175毫升)中的悬浮液中,加入1-(3-
 10 二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物(1.92克;10.0毫摩尔)及
 羟基苯并三唑(1.08克;8毫摩尔)。将所得的混合物升温至40℃,并持
 续搅拌直到所有的固体溶解(~10分钟)。向所得的溶液中,加入8-氯
 -6,11-二氢-11-(1-哌嗪基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶
 (8)(2.51克;8.0毫摩尔),并在室温下搅拌所得的溶液18.5小时。然
 15 后,加入水(250微升;13.9毫摩尔),在减压条件下进行浓缩前短暂搅

拌该溶液。使残余油在二氯甲烷(100毫升)和水(100毫升)之间进行分配。过滤通过无水硫酸镁以对有机萃取物进行干燥,再在减压条件下除去溶剂。在硅胶上对残余物进行层析,用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵(90:9:0.5)进行洗提,获得浅黄色粉末状的标题化合物,其在160
5 ℃分解成为泡沫状胶体。SIMS: 434 (MH⁺; 50%)。



(ii) 在Parr振荡器上,使无水甲醇(40毫升)中的不饱和酰胺13 (200毫克; 0.463毫摩尔)和10%钨被碳催化剂(40毫克)的混合物在50
10 psi下氢化2.5小时。加入第二份(20毫克)催化剂,再在50 psi下继续氢化7小时。加入第三份(20毫克)催化剂,再继续氢化2小时。通过硅藻土滤除催化剂,在减压条件下蒸发溶剂,再在高真空下干燥残余物,获得黄色粉末状的自由碱形式的标题化合物。FABMS: 436 (MH⁺; 55%); 402 (8%); 228 (63%)。

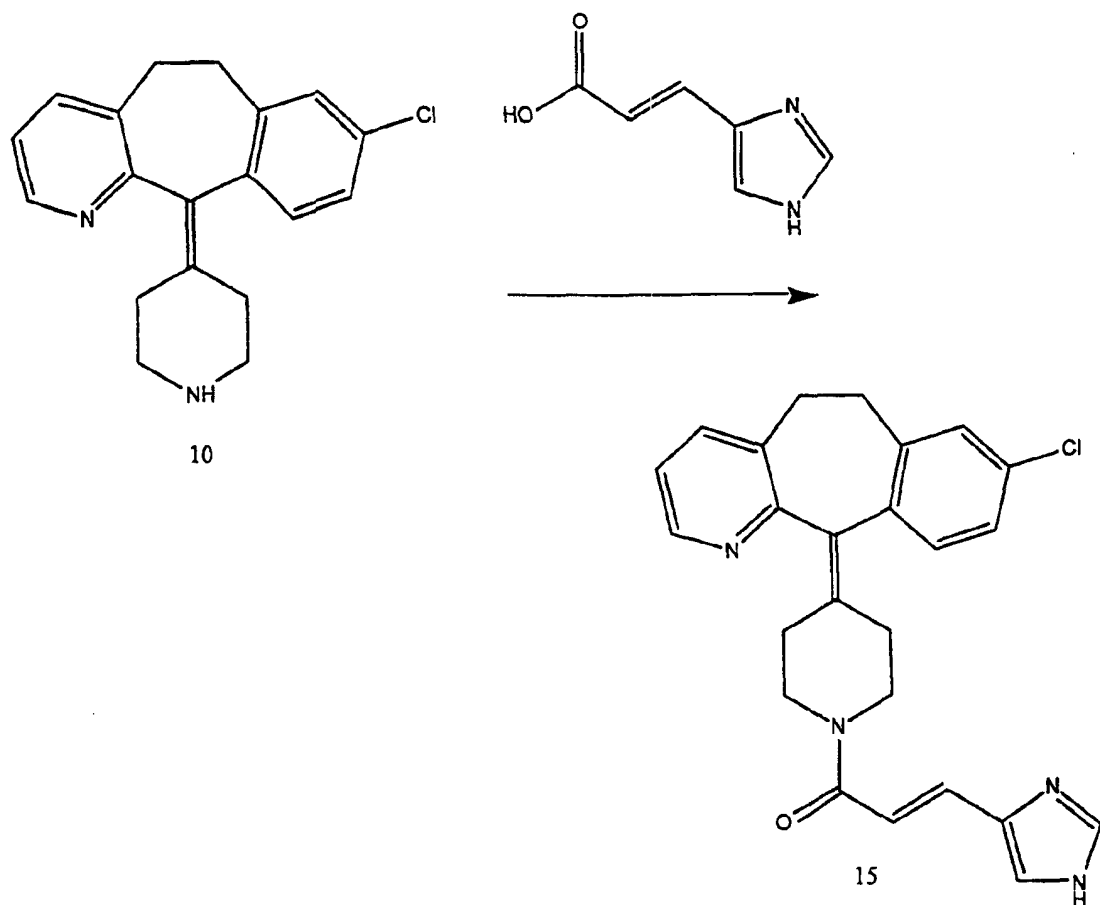
15 (iii) 将自由碱形式的标题化合物(155毫克; 0.356毫摩尔)溶于

二氯甲烷(0.75毫升)和乙醚(0.75毫升)的混合物中。使该浑浊溶液通过针筒过滤器(45微米)过滤,并用1.0M醚化盐酸(1.8毫升;1.8毫摩尔)处理滤液。从甲醇-乙酸乙酯中结晶出所形成的吸湿性沉淀物,获得白色粉末状的标题化合物盐,其在165.5℃分解,且经分析为
 5 $C_{24}H_{26}ClN_5O \cdot 2.35HCl \cdot 2.2H_2O \cdot 0.33C_4H_8O_2$ (EtOAc)。FABMS: 436 (MH⁺; 100%); 434 (15%); 402 (13%); 228 (70%)。

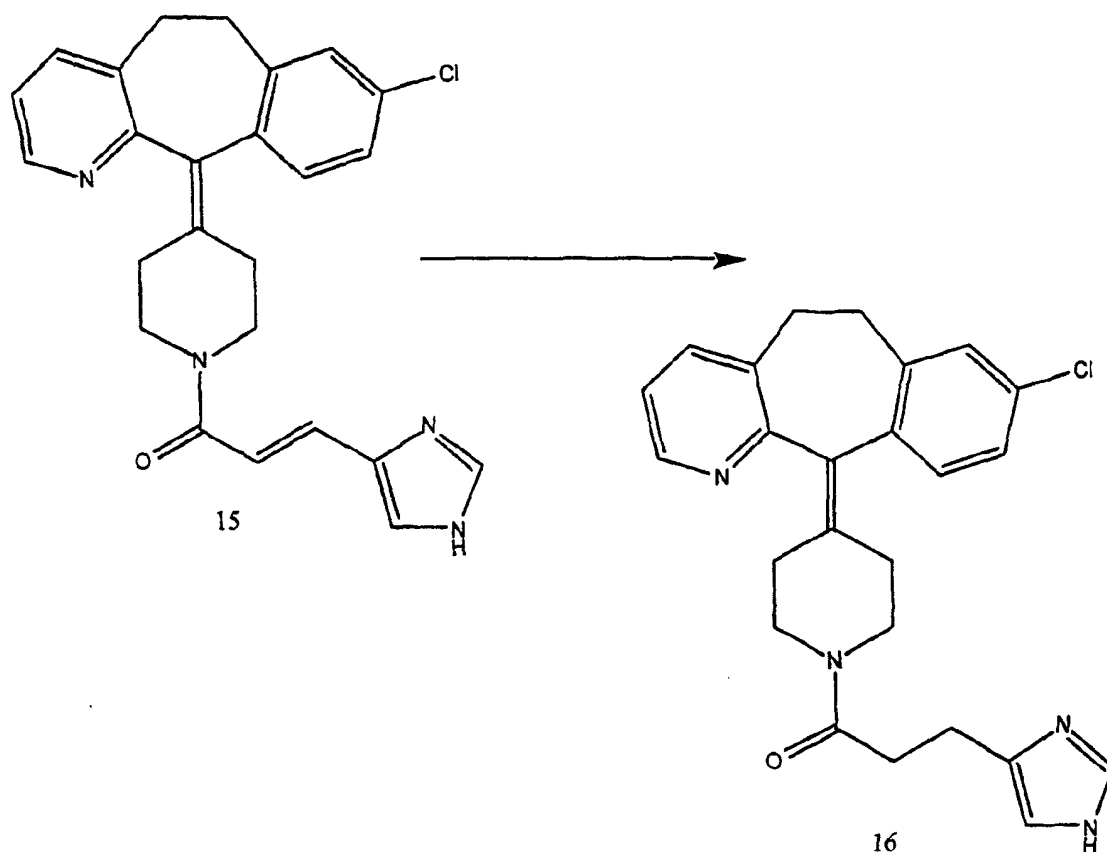
实施例17 4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧丙基]-哌啶(16)的制备:

(i) 4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(E)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧-2-丙烯基]-哌啶(15)的制备:

向尿刊酸(得自Aldrich Chemicals)(1.8克; 12.9毫摩尔)在无水N,N-二甲基甲酰胺(65毫升)中的溶液中,加入8-氯-6,11-二氢-11-(4-亚哌啶基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(10)(4克; 12.9毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物(2.15克; 11.2
 15 毫摩尔)及羟基苯并三唑(1.74克; 12.9毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物48小时。加入水,然后用乙酸乙酯萃取数次。混合有机层,并用盐水洗涤。用硫酸钠对有机物进行干燥,并浓缩。用闪蒸层析提纯残余物,以产生化合物(15)(24%)。

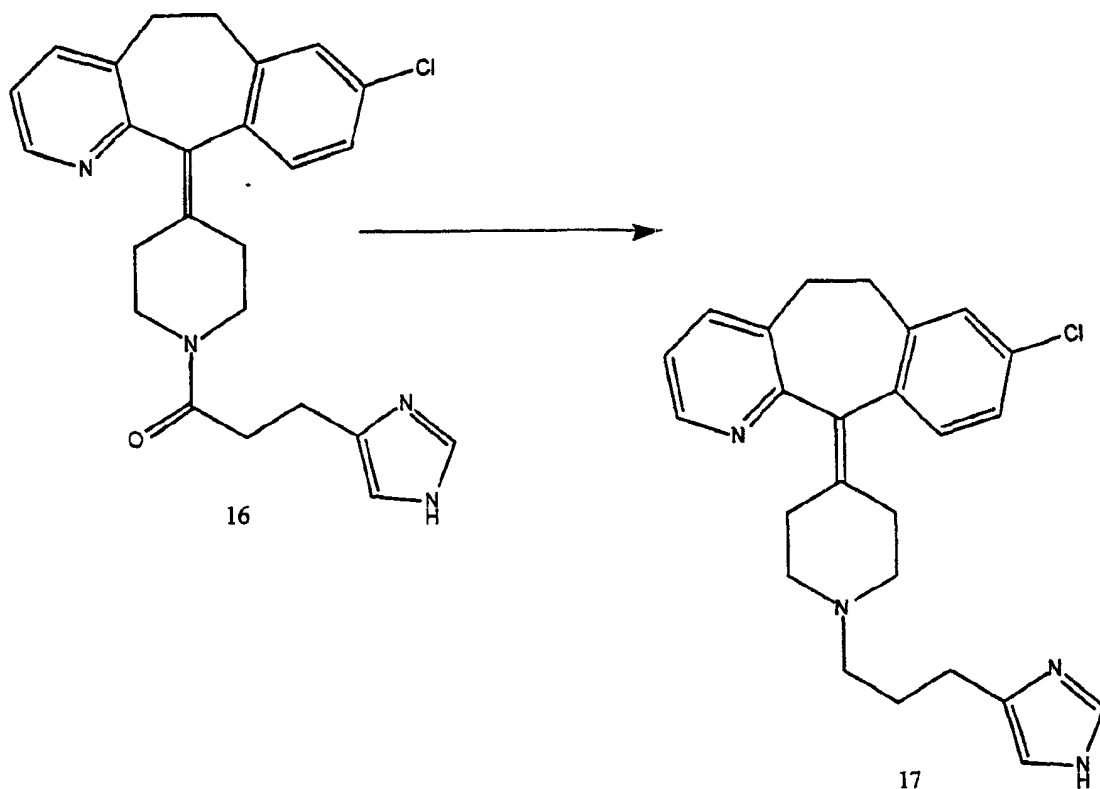


- (ii) 在室温下,使甲醇(40毫升)中的不饱和酰胺(15)(1.3克;3.0毫摩尔)和5%钨被碳催化剂(1.3克)的混合物在60 psi的压力下氢化。用薄层层析法监测反应。在起始物质消失时,使反应混合物通过硅藻土床过滤,在减压条件下进行浓缩,再以初步薄层层析进行提纯,以产生标题化合物(16)。(C₂₅H₂₅ClN₄O·2HCl·0.3C₄H₁₀O·2 H₂O)(54%)。



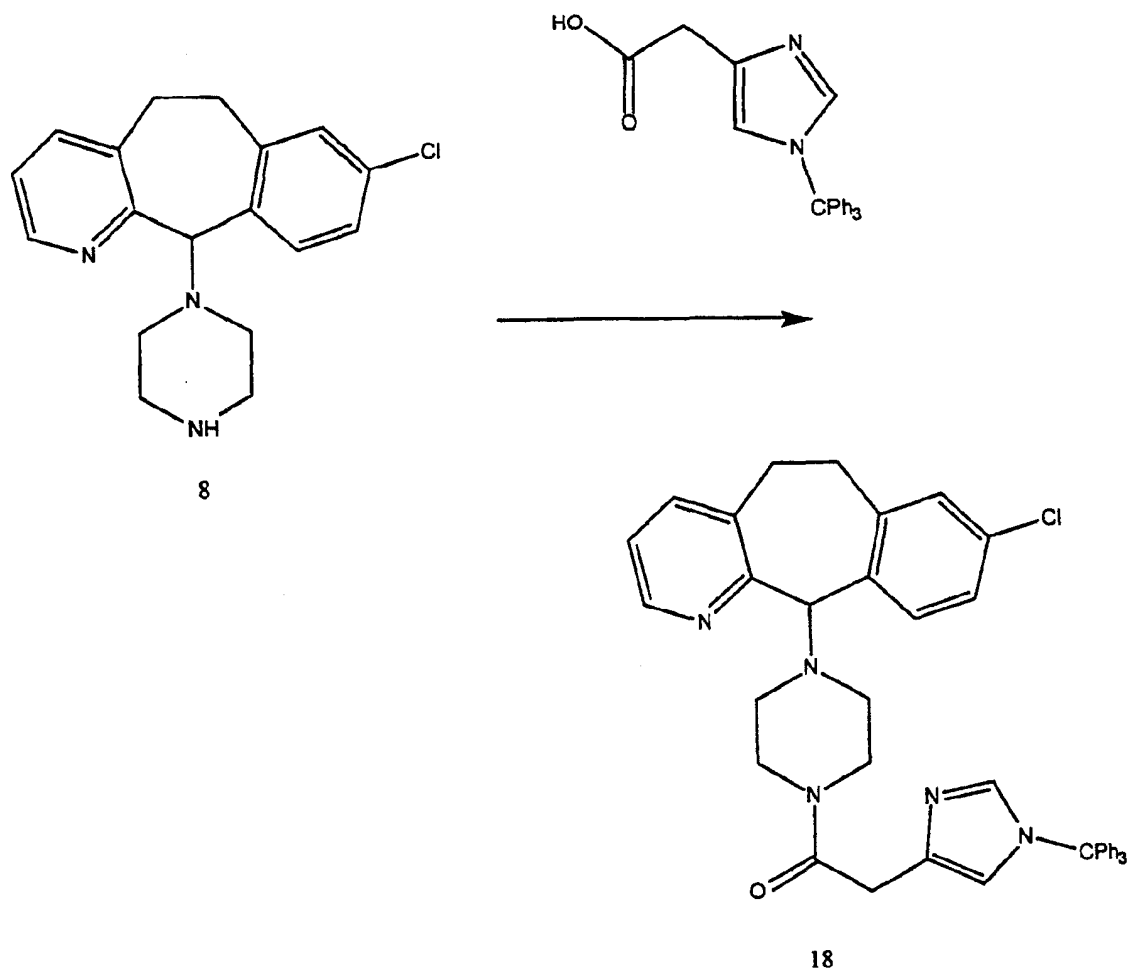
实施例18 8-氯-5,6-二氢-11-[1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-4-亚哌啶基]-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(17)的制备:

向化合物(16) (0.65克; 1.5毫摩尔)在无水四氢呋喃(70毫升)中的
 5 溶液中, 加入氯化铝锂在无水四氢呋喃中的1.0M溶液(4.6毫升; 4.6毫摩尔)。在室温下搅拌该混合物1.75小时, 再用乙醚稀释, 并滴加饱和氯化铵溶液以中止反应。向饱和氯化铵溶液中。向碳酸盐中, 再用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠对混合的有机萃取液进行干燥, 过滤并浓缩。用闪蒸层析提纯, 产生标题化合物(17)。
 10 (C₂₅H₂₇ClN₄·3HCl·1.8H₂O) (79%)。

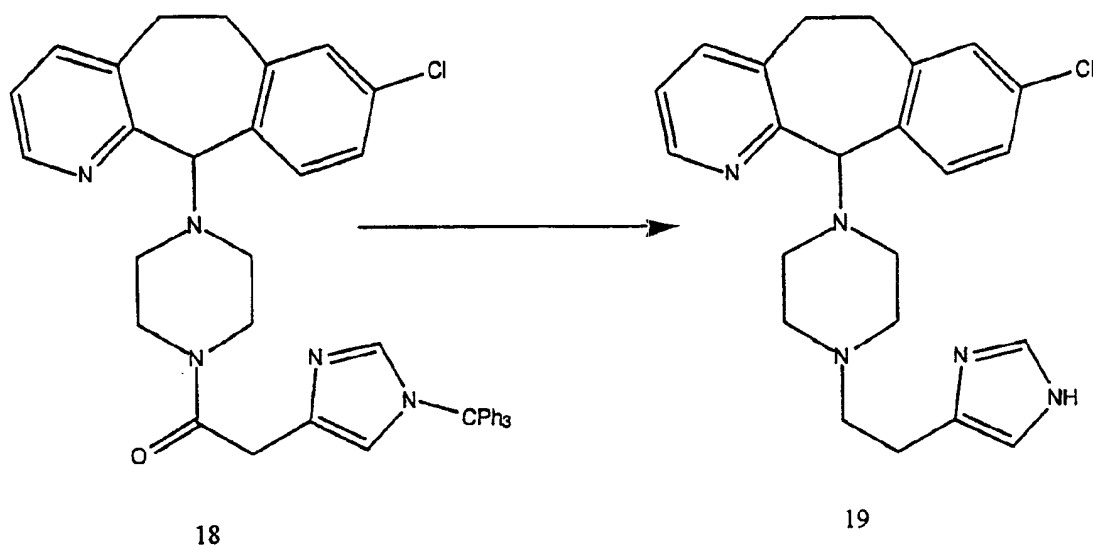


实施例19 8-氯-6,11-二氢-11-[4-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-1-哌嗪基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶的制备:

- 5 (i) 在冷却至0℃的化合物(8) (0.1克; 0.32毫摩尔) 在无水二氯甲烷(15毫升)中的溶液中,加入经三苯甲基保护的尿刊酸 (0.14克; 0.38毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物(0.092克; 0.48毫摩尔)和羟基苯并三唑(0.065克; 0.48毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物3小时,再用碳酸钠饱和溶液中止反应。用乙酸乙酯萃
- 10 取水层。再用盐水洗涤混合的有机层,用碳酸钾干燥,过滤并浓缩。用闪蒸层析提纯产物,用在甲醇中的4M氨-二氯甲烷的梯度(1:9 - 5:95)进行洗提,以产生化合物(18) (77%)。

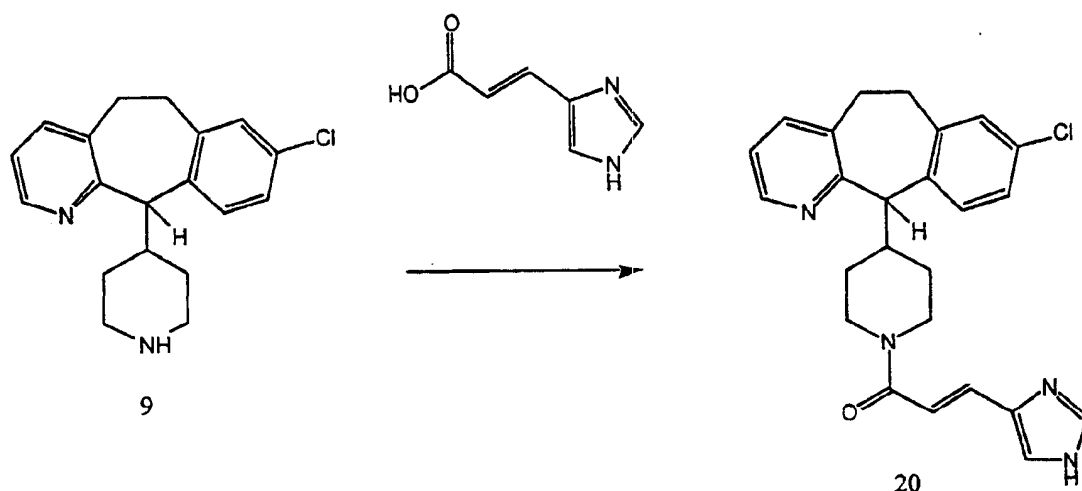


(ii) 向化合物(18) (1.09克; 1.6毫摩尔)在四氢呋喃(5毫升)中的溶液中, 加入氢化铝锂在四氢呋喃中的1.0M溶液(4.8毫升; 4.8毫摩尔)。在室温下搅拌该反应物3小时, 然后用乙醚稀释, 并用饱和硫酸钠水溶液中止反应。用乙酸乙酯萃取固体。用碳酸钾对混合的有机层进行干燥, 过滤并浓缩。用闪蒸层析提纯残余物, 用在甲醇中的4M氨-二氯甲烷的梯度(1:9 - 5:95)进行洗提(85%)。



(iii) 使用类似实施例12中的流程, 对步骤2的产物进行去三苯甲基化反应, 以产生白色固体状的标题化合物的HCl盐 ($C_{23}H_{26}ClN_5 \cdot 4HCl$)。

- 5 实施例20 4-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧丙基]-哌啶(21)和4-(6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧丙基]-哌啶(22)的混合物的制备:



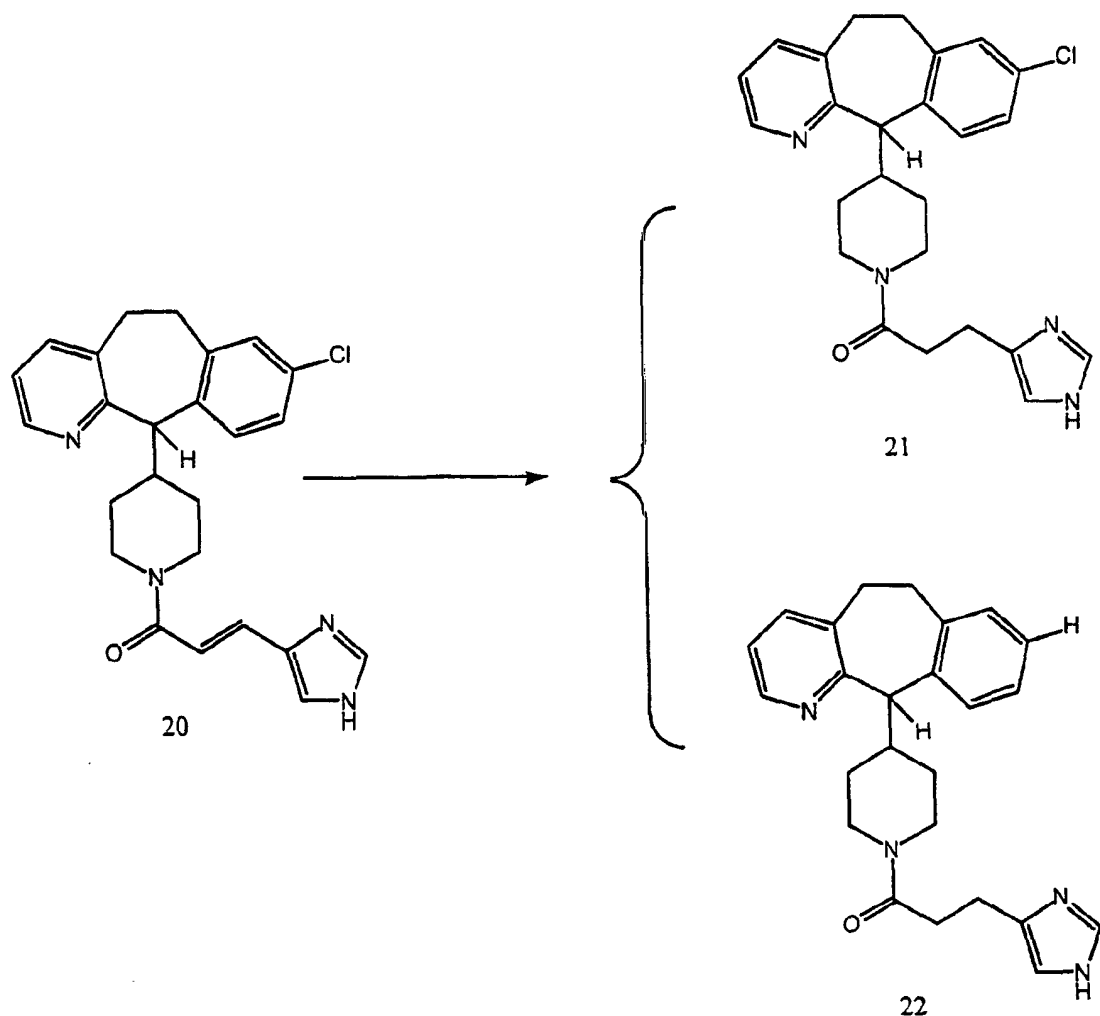
10

(i) 4-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-1-[(E)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧-2-丙烯基]-哌啶(20)的制备:

在惰性气氛下, 向尿刊酸(258毫克; 1.87毫摩尔)在N,N-二甲基甲酰胺(32.5毫升)中的悬浮液中, 加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳

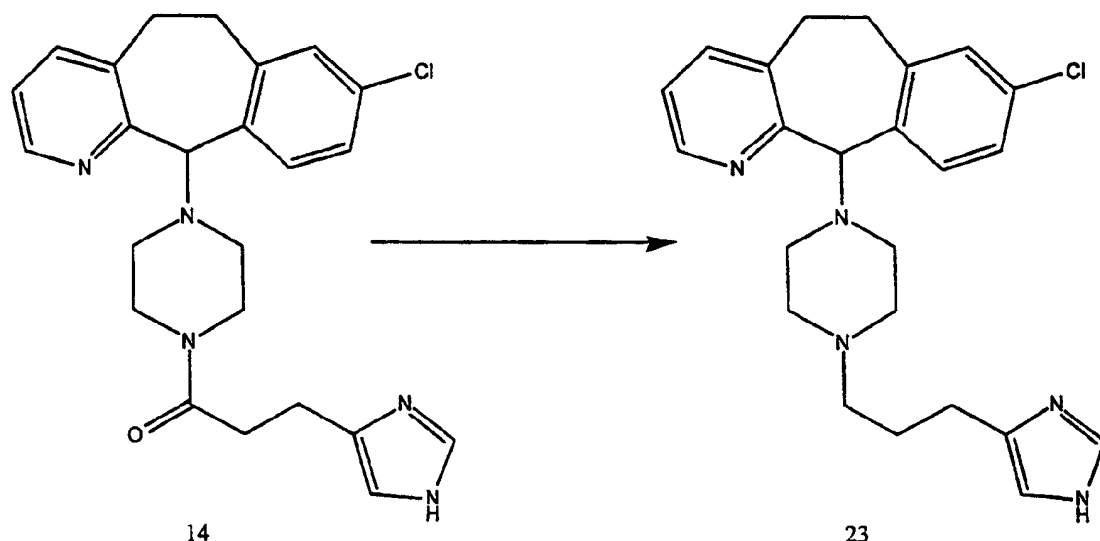
二亚胺盐酸化物(358毫克; 1.87毫摩尔)和羟基苯并三唑(201毫克; 1.49毫摩尔)。将所得的混合物升温至40℃, 并持续搅拌直到所有固体溶解(~10分钟)。向所得的溶液中加入8-氯-6,11-二氢-11-(4-吡啶基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(9)(467毫克; 1.49毫摩尔), 并在室温下搅拌所得的溶液17小时。加入水(67微升; 3.7毫摩尔), 短暂搅拌该溶液, 再在减压条件下进行浓缩。使残余油在二氯甲烷(100毫升)和水(50毫升)之间进行分配。用小体积的甲醇处理, 并使所得的混合物静置2小时或获得乳化层分离所需的时间。通过烧结玻璃漏斗中的硅胶垫过滤来干燥有机萃取物, 用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵(90:9:0.5)进行洗提。在减压条件下, 从滤液中除去溶剂, 获得蓬松褐色固体状的标题化合物。CIMS: 433, 435 (MH⁺; 100/47%); 461 ([M+C₂H₅]⁺; 18%)。

(ii) 4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧丙基]-吡啶和4-(6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧丙基]-吡啶(21, 22)的混合物的制备:



在Parr震荡器上,使无水甲醇(40毫升)中的不饱和酰胺20(480毫克; 1.11毫摩尔)、1.0M醚化盐酸(1.1毫升; 1.1毫摩尔)和10%钨被碳催化剂(216毫克)的混合物在50 psi下氢化20小时。通过硅藻土滤除催化剂,在减压条件下蒸发溶剂,再使残余油在二氯甲烷(30毫升)和饱和碳酸氢钠水溶液(20毫升)之间进行分配。用二氯甲烷(10毫升)萃取水层。混合有机萃取液,用水(20毫升)洗涤,再用盐水(20毫升)洗涤,并通过无水硫酸钠过滤而进行干燥。在减压条件下,从滤液中除去溶剂,再在高真空下干燥残余物,获得一种蓬松白色固体,其在多种TLC系统中(不同的二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵比例),都具有均匀的单一点及痕量杂质。光谱和元素分析数据显示,该产物为预期的双键还原产物(M₁)及其脱氯衍生物(M₂)的约2:1混合物。FABMS: 435, 437 (M₁H⁺; 70/25%); 401 (M₂H⁺; 100%)。光谱和元素分析符合下列化学式: C₂₅H₂₇ClN₄O·0.5和C₂₅H₂₈N₄O·H₂O·0.125CH₂Cl₂。

实施例21 1-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-4-[3-(1H-咪唑-4-基)-丙基]-哌嗪(23)的制备:

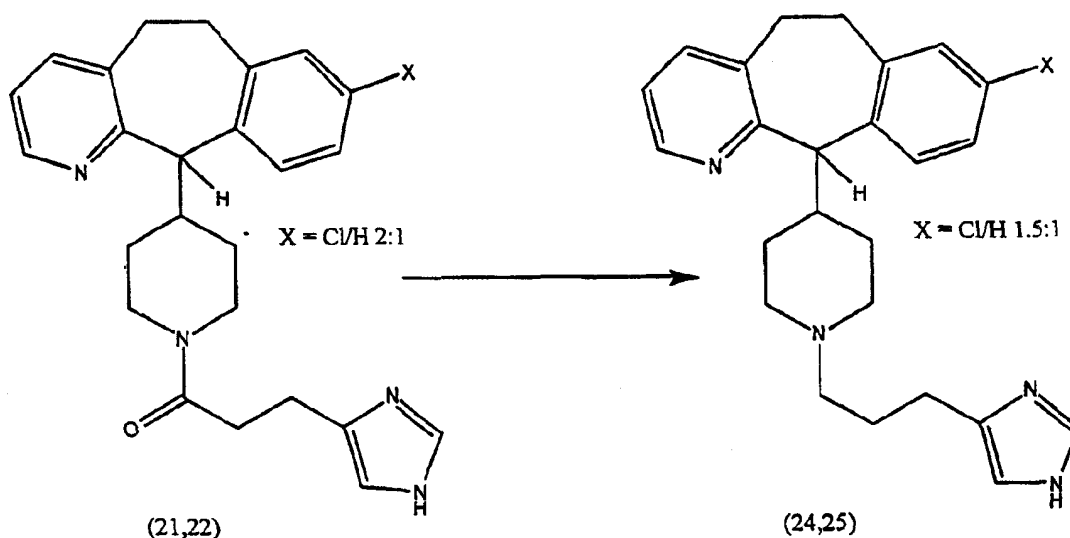


- 5 (i) 向惰性气氛下搅拌的1-(8-氯-6, 11-二氢-5H-苯并[5, 6]环庚[1, 2-b]吡啶-11-基)-4-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧-丙基]-哌嗪(14) (310毫克; 0.711毫摩尔)在四氢呋喃(10毫升)中的溶液中, 在约3分钟期间, 以小份形式通过注射器加入氯化铝锂在四氢呋喃中的1.0M溶液(1.60毫升; 1.60毫摩尔)。在室温下搅拌该反应溶液3小时。小心滴加水(61微升), 然后按顺序加入15%氢氧化钠水溶液(61微升)和水(183微升), 剧烈搅拌以中止反应。滤除所得的沉淀物, 并在减压条件下, 从滤液中除去溶剂。使残余物在二氯甲烷(25毫升)和水(20毫升)之间进行分配。用盐水(20毫升)洗涤有机层; 通过无水硫酸钠过滤; 再从滤液中除去溶剂, 获得黄色粉末状的标题化合物的自由碱形式。
- 10 在硅胶上对其进行层析, 用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵(90:9:0.5)进行洗提, 获得偏白色粉末状的标题化合物, 其在~91-98℃分解。CIMS: 422, 424 (MH⁺; 100/32%); 450, 452 ([M+C₂H₅]⁺; 14/6%)。

- (ii) 向上述自由碱(66毫克; 0.152毫摩尔)在二氯甲烷(2.75毫升)中的剧烈搅拌溶液中, 加入乙醚(8毫升), 再加入0.115M醚化马来酸(2.75毫升; 0.316毫摩尔)。在反应介质中研磨所得的沉淀物约5分钟。倾析上层清液, 再加入新鲜的乙醚(15毫升)。再重复此流程2次。然后, 快速过滤该吸湿性固体, 并在高真空下, 用五氧化二磷干燥, 获得标
- 20

题化合物的马来酸盐形式。FABMS: 422, 424 (MH^+ ; 86/31%); 228, 230 (53/19%)。光谱和元素分析符合下列化学式: $C_{24}H_{28}ClN_5 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 0.8H_2O \cdot 0.6C_4H_{10}O (Et_2O)$ 。

- 5 实施例22 8-氯-6,11-二氢-11-[1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(24)和6,11-二氢-11-[1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙基]-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(25)的混合物的制备:



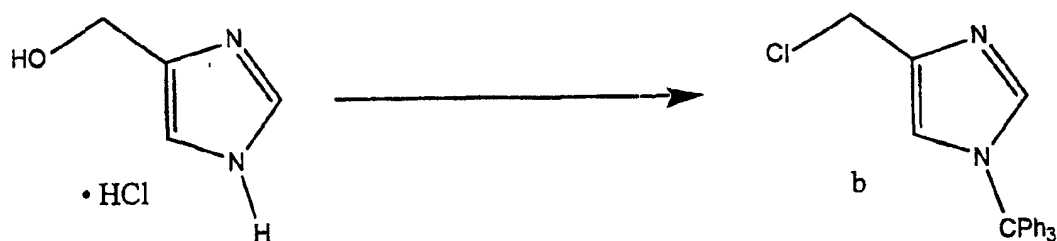
- 10 (i) 向在惰性气氛下搅拌的不饱和酰胺(21, 22) (275毫克; 0.414毫摩尔)在四氢呋喃(8毫升)中的溶液中, 在3-4分钟期间, 以小份的形式, 经由注射器加入氯化铝锂在四氢呋喃中的1.0M溶液(1.28毫升; 1.28毫摩尔)。在室温下搅拌该反应物4小时。小心滴加水(49微升), 再按顺序加入15%氢氧化钠水溶液(49微升)和水(147微升), 中止该剧烈搅拌反应物的反应。
- 15 滤除所得的沉淀物, 并在减压条件下, 从滤液中除去溶剂。使残余物在二氯甲烷(20毫升)和水(20毫升)之间进行分配。用盐水(20毫升)洗涤有机层; 通过无水硫酸钠过滤; 再在减压下从滤液中除去溶剂。在硅胶上对残余物进行层析, 用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵(90: 9: 0.5)进行洗提, 获得白色粉末状的标题混合物的自由碱形式。光谱和元素分析符合下列化学式: $C_{25}H_{29}ClN_4 \cdot 0.75C_{25}H_{30}N_4 \cdot 1.25H_2O$ 。
- 20

(ii) 向上述自由碱混合物(85毫克; ~0.203毫摩尔)在二氯甲烷

(1毫升)中的剧烈搅拌溶液中,加入乙醚(3毫升),再加入0.115M醚化马来酸(5.29毫升;0.608毫摩尔)。在反应介质中研磨所得的沉淀物约5分钟。倾析上层清液,加入新鲜的乙醚(3毫升)。再重复此流程2次;然后,快速过滤该吸湿性固体,并在高真空下进行干燥,获得标题混合物的马来酸盐形式。光谱和元素分析数据显示,该产物为氯化还原产物(M_1)及其脱氯衍生物(M_2)的约1.5:1混合物。FABMS: 421, 423 (M_1H^+ ; 65/29%); 387 (M_2H^+ ; 100%)。光谱和元素分析符合下列化学式: $C_{25}H_{29}ClN_4 \cdot 0.68C_{25}H_{30}N_4 \cdot 3.6C_4H_4O_4 \cdot 4H_2O \cdot 0.5C_4H_{10}O$ (Et₂O)。

实施例23 1-三苯甲基-4-氯甲基咪唑的制备:

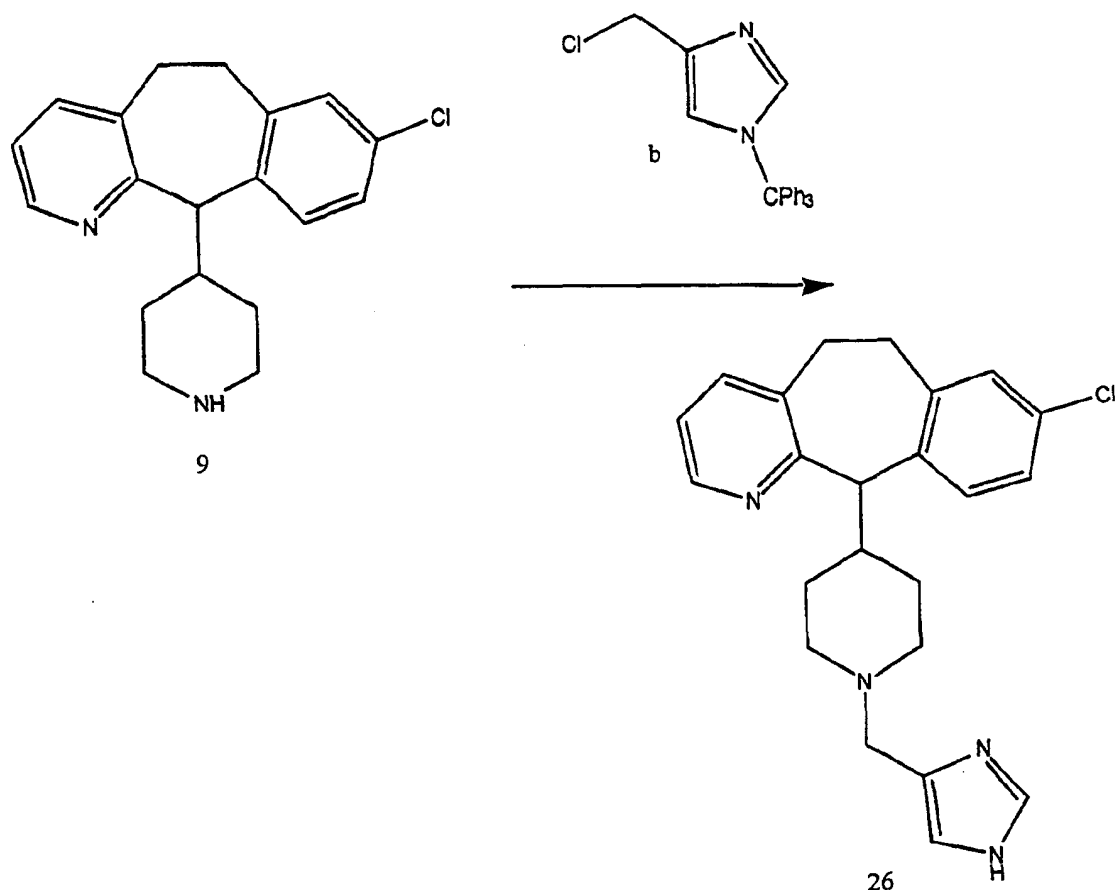
10



(i) 根据文献流程(Kelley, J. Med. Chem 20(5), 721, (1977))使市售的4-羟甲基咪唑盐酸化物(得自Aldrich)和三苯甲基氯反应。

(ii) 将实施例23(i)的产物悬浮在苯(464毫升)中,并通过蒸馏除去50毫升的苯而共沸至干燥。然后加入三乙胺(27.76毫升)。将所得的混合物冷却至摄氏零度,再在10分钟期间,滴加亚硫酸二氯。35分钟后,加入乙酸乙酯和水。分离水层,并用乙酸乙酯洗涤。用饱和碳酸氢钠洗涤混合的有机萃取液,再用盐水洗涤,用碳酸钾进行干燥,过滤并浓缩。在高真空下遮光干燥,以产生标题化合物(b)。

20 实施例24 8-氯-6,11-二氢-11-[1-(1H-咪唑-4-基甲基)-4-哌啶基]-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(26)的制备:



(i) 向化合物(9)(0.5克; 1.9毫摩尔)在无水二氯甲烷(10毫升)中的溶液中加入实施例23的经三苯甲基保护的氯化咪唑(b)(0.68克; 1.9毫摩尔)和三乙胺(0.264毫升; 1.9毫摩尔)。在室温下整夜搅拌反应物。将水(10毫升)和乙酸乙酯(20毫升)顺序加入该混合物中。分离水层, 再用乙酸乙酯(2×10 毫升)进行萃取。用无水碳酸镁对混合的有机层进行干燥, 过滤并浓缩。用闪蒸层析提纯残余物(36%)。

(ii) 使用类似于实施例12中的流程, 对该三苯甲基化前驱体化合物进行去保护, 以产生白色固体状的标题化合物的HCl盐(26), $C_{23}H_{25}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ 。

通过在前述反应流程中取代化合物(10)(实施例14), 制备下列化合物: 8-氯-6,11-二氢-11-(1-(4-咪唑基甲基)-4-亚哌啶基)-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶, $C_{23}H_{23}ClN_4 \cdot 3HCl$ 。

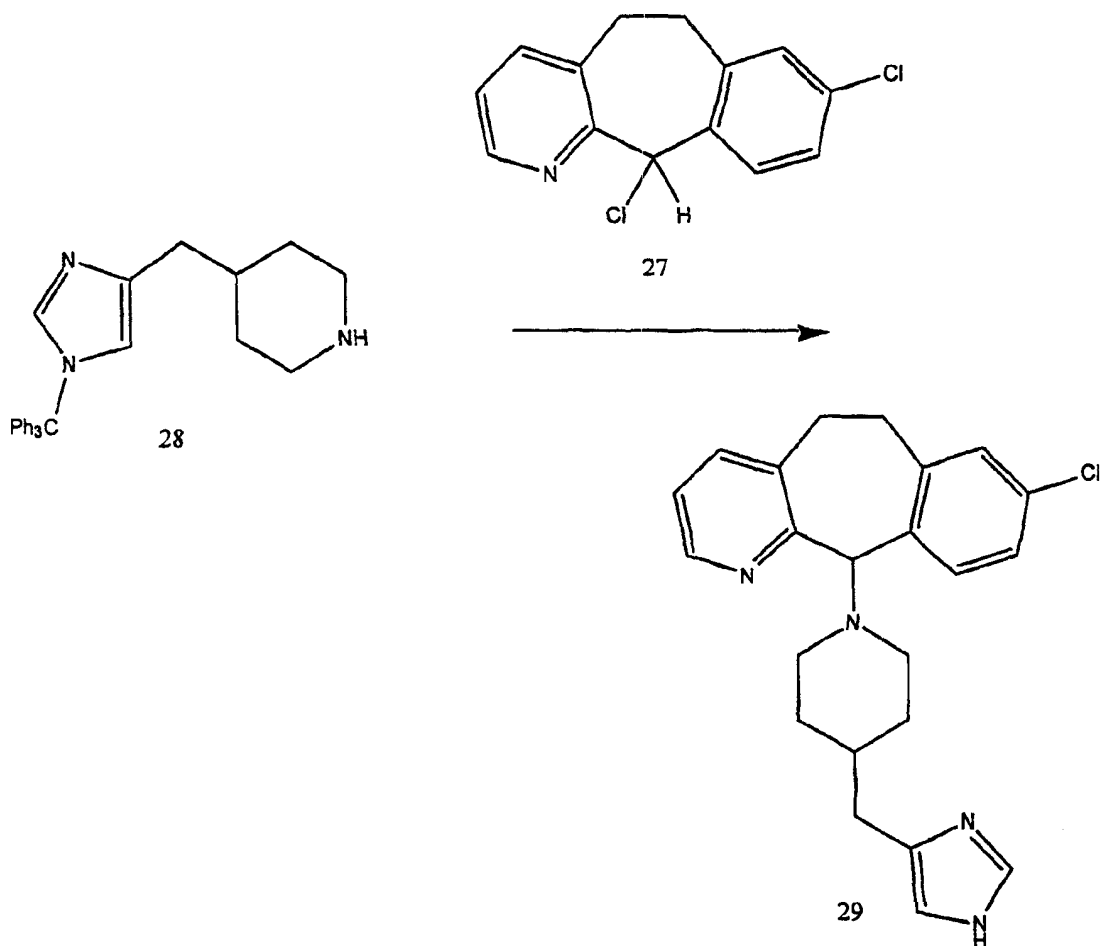
实施例25 化合物(27)的制备:

此公开在公开的专利申请W0 95/10516中。

实施例26 化合物(28)的制备:

此公开在美国专利5,463,074中。

实施例27 11-[4-[(1H-咪唑-4-基)甲基]-1-哌啶基]-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(29)的制备:

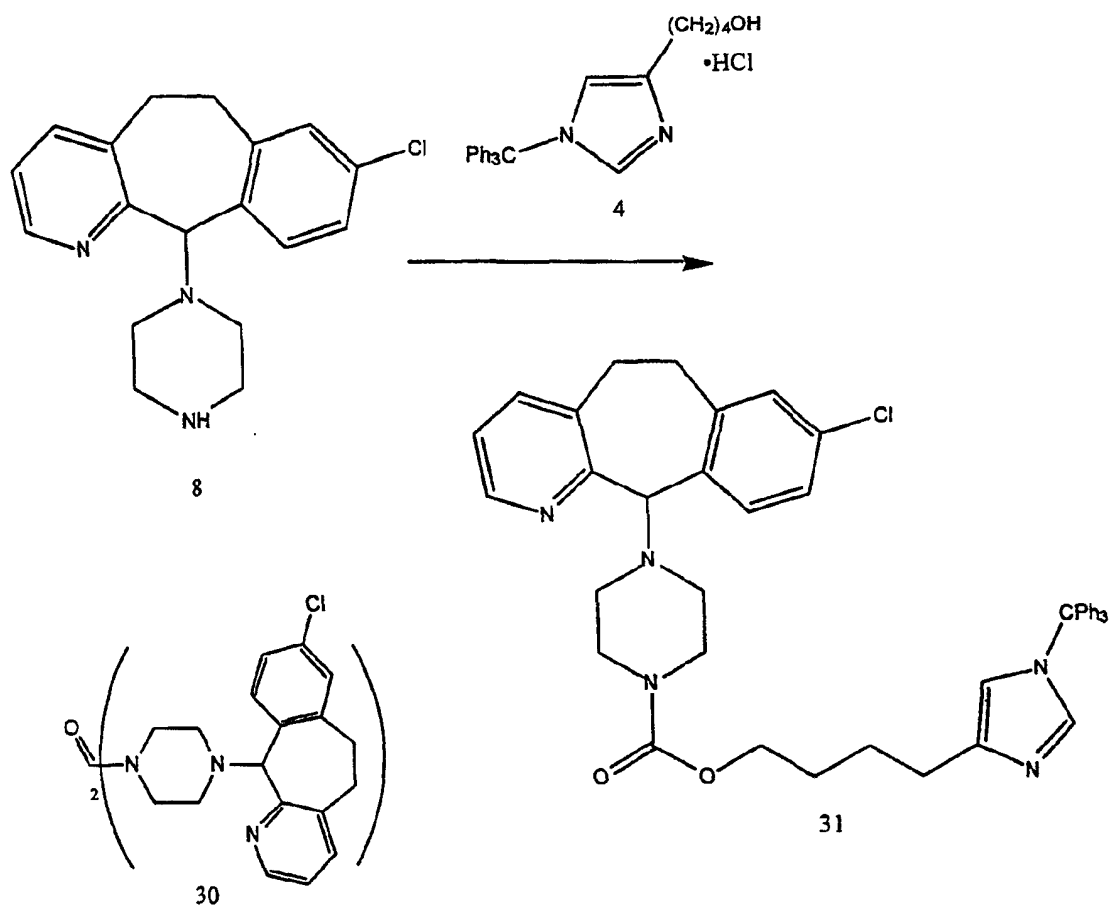


5

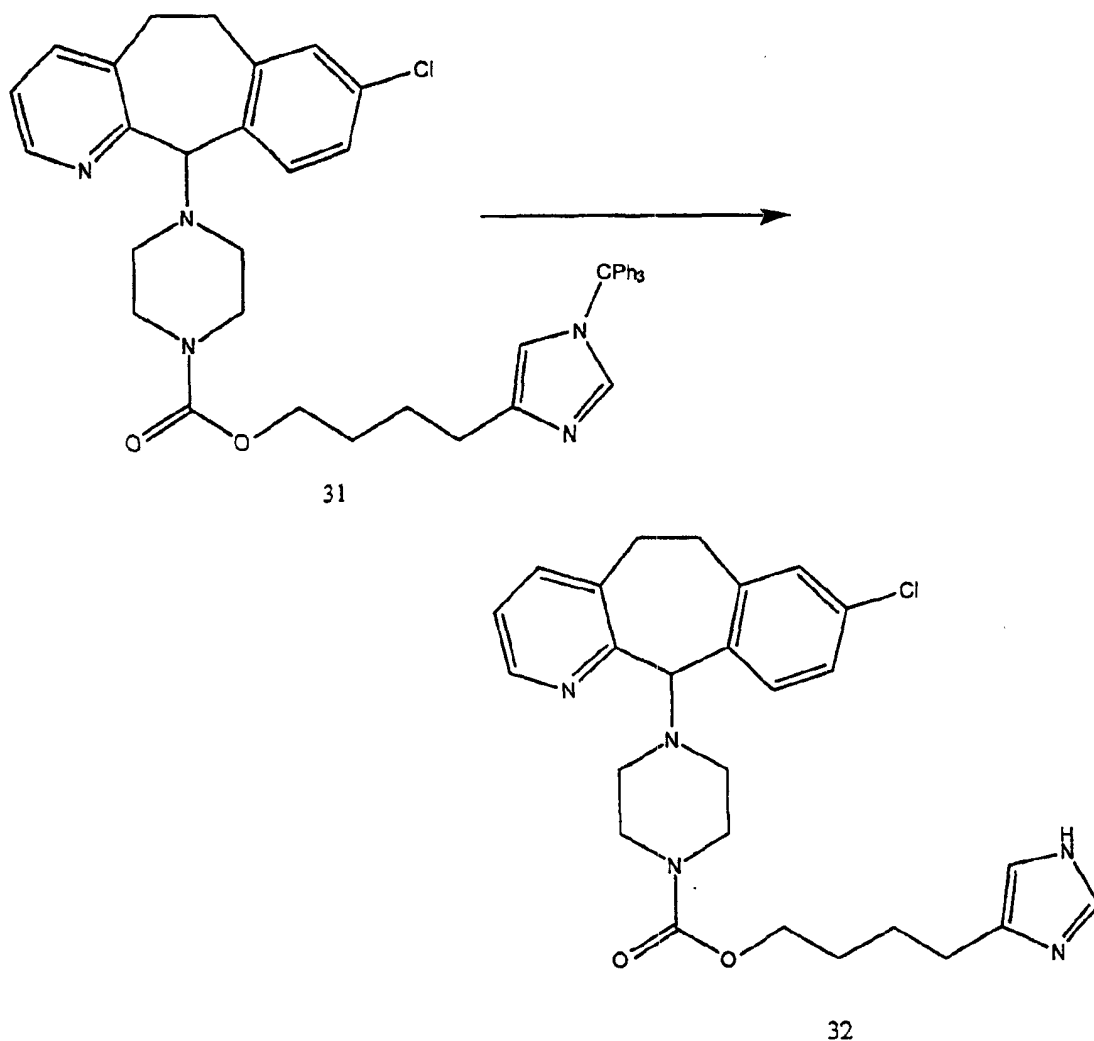
通过实施例24中所报告的方法把化合物(27)和(28)混合并反应。以标题化合物(29)的HCl盐形式获得产物, $C_{23}H_{25}ClN_4 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ 。CIMS: 393 (MH⁺)。

实施例28 4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-1-哌嗪甲酸4-(1H-咪唑-4-基)丁酯(31):

10



- (i) 向氢氧化钠(200毫克的60%分散液; 5.0毫摩尔)在无水四氢呋喃(25毫升)中的搅拌悬浮液中, 在10分钟期间, 逐份加入醇盐酸化物(4) (1.05克; 2.5毫摩尔)。在室温下搅拌所得的悬浮液3.5小时。加入
- 5 哌嗪衍生物(8) (706毫克; 2.25毫摩尔), 用无水四氢呋喃(25毫升)稀释该混合物, 再在室温下整夜搅拌所得的悬浮液。加入三乙胺(0.35毫升; 2.5毫摩尔), 再在约4分钟期间, 加入三光气(252毫克; 0.849毫摩尔)在无水二氯甲烷(2.5毫升)中的溶液(温和放热)。在室温下搅拌所得的悬浮液6小时; 然后滤除固体, 并用乙酸乙酯洗涤。混合滤液和
- 10 洗液, 并在减压条件下除去溶剂。在硅胶上对残余物进行层析, 用乙酸乙酯-甲醇的梯度(98:2 → 95:5)进行洗提, 产生白色玻璃状泡沫体的标题三苯甲基化产物(31)。ESIMS: 722 (MH⁺; 85%); 243 (Ph₃C⁺; 100%)。[还分离出相当于对称脲(30)的更极性的馏分。]



(ii) 使上述三苯甲基化的氨基甲酸酯(31)(310毫克; 0.430毫摩尔)和15%盐酸水溶液(10毫升)在甲醇(10毫升)中的混合物回流1.5小时。加入6M HCl (4毫升)和甲醇(1毫升), 并再回流1小时。在减压条件下除去溶剂。使残余物在二氯甲烷(25毫升)和1.1M碳酸氢钠水溶液(13毫升)之间进行分配。用二氯甲烷(3 × 25毫升)萃取水层, 再用水(2×)和盐水洗涤混合的有机萃取液。用无水硫酸镁对有机层进行干燥; 滤除干燥剂, 在减压条件下除去溶剂, 并在高真空下干燥残余物, 获得自由碱形式的标题化合物(32)。FABMS: 460 (MH⁺; 100%)。

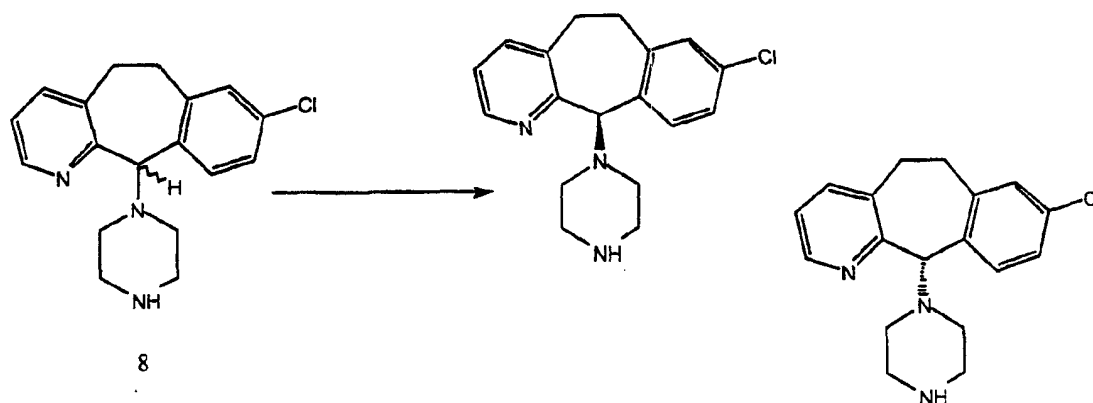
(iii) 向标题化合物的自由碱(98.4毫克; 0.205毫摩尔)在甲醇(4.5毫升)中的溶液中, 加入1.0M醚化盐酸(0.72毫升; 0.72毫摩尔)。在减压条件下除去溶剂, 并在高真空下, 用五氧化二磷干燥残余物,

获得浅黄色泡沫体的标题化合物的盐酸盐。CIMS: 480 (MH⁺; 97%); 251 (54%); 228 (100%)。光谱和元素分析符合下列化学式: C₂₆H₃₀ClN₅O₂·2.6HCl·4H₂O·0.7CH₄O (MeOH)。

5 实施例29 (+)-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(1H-咪唑-4-基)甲基]哌嗪 (33) 和 (-)-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(1H-咪唑-4-基)甲基]哌嗪 (34) 的制备:

(i) 过滤外消旋性哌嗪化合物 (8) (1克) 在8%乙腈水溶液 (10毫升) 中的热 (蒸气浴) 混合物, 留下约0.33克的残余物。在滤液中加入N-乙酰基-L-白氨酸 (0.55克) 在8%乙腈水溶液 (10毫升) 中的热溶液, 然后加入8%的乙腈水溶液 (8毫升)。静置并冷却该溶液。在24.5小时后, 滤出晶体, 并使其干燥。然后将该晶体与碳酸钾 (0.11克; 0.8毫摩尔)、水 (10毫升) 和二氯甲烷 (10毫升) 共同搅拌。分离水层, 并用二氯甲烷 (5毫升) 进行萃取。用盐水洗涤混合的萃取液, 用硫酸钠干燥, 过滤并
15 浓缩成为一种白色泡沫体。再用原始的外消旋混合物重复此流程两次, 以产生共0.59克的82-90%ee。用相同方式再循环该物质, 以产生0.13克的100%ee。浓缩混合的母液, 并如上所述进行碱化, 再用相同方式使用N-乙酰基-D-白氨酸处理两次, 以产生0.39克的100%ee的相反对映异构体。

20



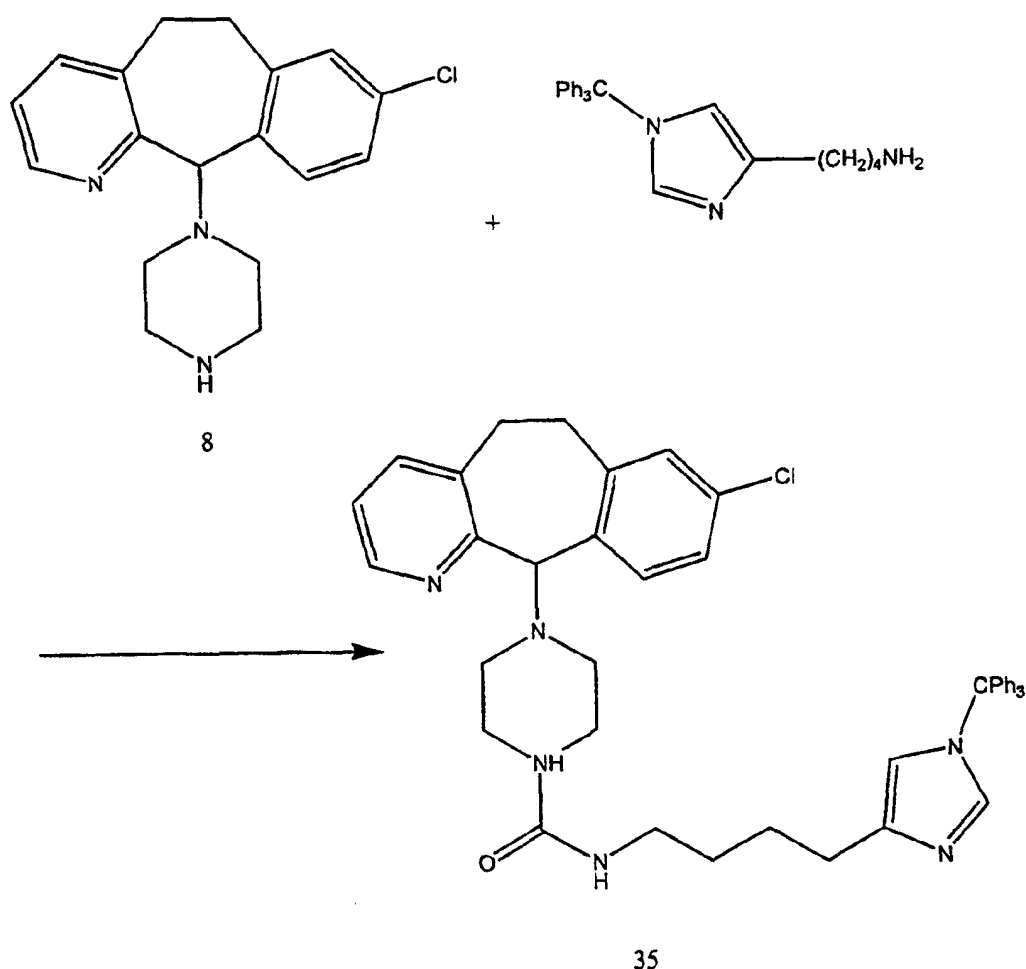
(ii) 根据实施例13中的流程, 分别使化合物 (8) 的 (+) 和 (-) 对映异构体与经三苯甲基保护的氯代咪唑反应, 制备下列化合物:

25 (+)-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(1H-咪唑-4-基)甲基]哌嗪, C₂₂H₂₄ClN₅·4HCl·3H₂O. CIMS: 394

(MH⁺)。

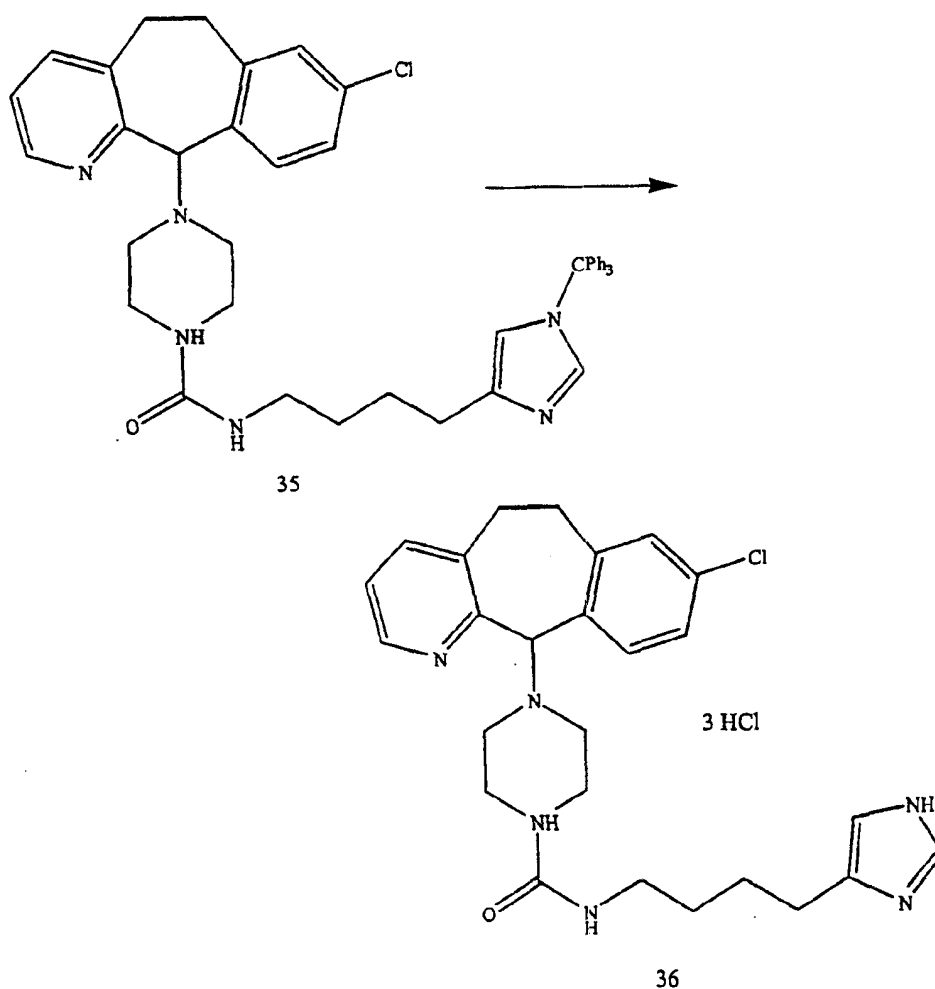
(-)-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-4-[(1H-咪唑-4-基)甲基]哌嗪, C₂₂H₂₄ClN₅·4HCl·4H₂O。CIMS: 394 (MH⁺)。

5 实施例30 4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-N-[4-[(1H-咪唑-4-基)丁基]-1-哌嗪甲酰胺(36)的制备:



(i) 在20℃下,向三光气(16.4毫克;0.0555毫摩尔)在CH₂Cl₂(0.4
10 毫升)中的搅拌溶液中,在10分钟期间,滴加化合物8(47.7毫克;0.152
毫摩尔)和三乙胺(0.025毫升;0.177毫摩尔)在CH₂Cl₂(0.5毫升)中的
溶液。在室温下再搅拌反应混合物20分钟后,在20℃下,在7分钟期间,
滴加胺(文献化合物: Wolin, R. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.
8 (1998) 2157-162。)(57.2毫克;0.15毫摩尔)和三乙胺(0.015毫升;
15 0.177毫摩尔)在二氯甲烷(0.5毫升)中的溶液。在室温下搅拌该黄-绿

反应物20.5小时。将粗反应混合物加到硅胶上进行层析，用乙酸乙酯-甲醇的梯度(95:5 → 90:10)进行洗提，获得固体三苯甲基化产物(35)。FABMS: 721 (MH⁺)。



5

(ii) 使用类似实施例12中的流程，对该三苯甲基化前驱体化合物进行去保护，以产生浅褐色固体标题化合物的HCl盐(36)。FABMS: 479 (MH⁺)。HRMS: (C₂₆H₃₂ClN₆O) 计算值479.2326，测量值479.2320。

- 10 H₁-受体结合分析的一般流程: 所用的流程基于公开在V.T. Tran等, "Histamine H₁ receptors identified in mammalian brain membranes with [H-3]mepyramine", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 75 (1978) 6290-6294中的流程。

I. 组胺H₁-受体结合分析的组织制备流程:

1. 组织来源是雄性Sprague-Dawley大鼠的脑。这些是购买、切片、并冷冻的(得自Rockland Corporation, Gibertsville, Pennsylvania)。所用的缓冲溶液是冰冷的50 mM Tris-HCl, pH 7.5 (pH值在25℃下测量)。

5 2. 在实验台面上的保鲜膜上铺开这些脑, 并使其解冻10-15分钟。此后, 使所有物品保持冰冷。

3. 在各个50毫升的圆底离心管中放入两个脑, 并加入25毫升的缓冲溶液。使用装备PT-10吸头的Polytron (取自Brinkmann Instruments, Westbury, New York), 以设定6处理30秒而使其破裂。

10 4. 将管内的内容物体积加至45毫升并混合, 以1000 xg (3000 rpm, SS-34转头)离心该颗粒物质10分钟, 以除去细胞核及未破裂的细胞。

5. 丢弃沉淀物, 再以50,000 xg (20,000 rpm, SS-34转头)离心该上层清液10分钟。

15 6. 将这些高速沉淀物重新悬浮在与原始相同体积的Tris缓冲溶液(4毫升)中, 收集所有管中的内容物, 并取样进行BCA蛋白分析。将此物质分为小份, 每一圆底管中45毫升, 并再次离心该重悬浮液。蛋白的产率约为20毫克/脑, 因此每个管中约有40毫克的蛋白。

7. 将沉淀物冷冻于-80℃下。

20 II. H₁组胺受体结合分析:

材料: 96孔深孔聚丙烯盘, [³H] 嘧啶胺(pyrimilamine), 20-30 Ci/mmol, 得自Dupont NEN Life Science Products, Boston, Massachusetts, 顺丁烯二酸氯屈米(chlorpheniramine maleate) (得自Shering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey)作为标准物, 以冷冻的10⁻⁵、10⁻⁶、10⁻⁷、10⁻⁸M溶液的形式贮存。

25 1. 通过涡流, 或在需要时通过超音处理, 将用于分析的FDCL和对比化合物分别溶解为1毫克/毫升DMSO。在室温下, 用50 mM Tris-HCl (pH7.5) 制备第一稀释液(100倍稀释)。用1% DMSO / 50 mM Tris-HCl (pH7.5) 制备三或四种后续的十倍系列稀释液。在分析设

30 定的过程中, 将药物溶液及分析盘保持在室温下。

2. 用四或五种浓度分析试验化合物: 1、0.1、0.01、0.001、及0.0001微克/毫升。将20微升的药物溶液移液至各三个孔中。以10⁻⁹

至 10^{-6} M的浓度分析顺丁烯二酸氯屈米标准物, 将20微升的各适当溶液移液至各三个孔中。以至少四次重复试验测定总体及非特异性(10^{-6} M顺丁烯二酸氯屈米)结合。对于总体结合, 移液20微升的缓冲溶液, 而对于非特异性结合, 将20微升的 10^{-5} M顺丁烯二酸氯屈米移液至每个孔中。

3. 用冰冷的mM Tris-HCl (pH7.5)将 $[^3\text{H}]$ 嘧啶胺稀释约2000倍(至20-25 nM的作用浓度), 再放在冰上。

4. 在25℃的水浴中, 解冻冷冻的组织沉淀物, 通过在Polytron上的简单破坏而重悬浮于50 mM Tris-HCl (pH7.5)中, 浓度1.7-2毫克/毫升, 再放在冰上。

5. 将20微升的稀释 $[^3\text{H}]$ 嘧啶胺加入每个孔中。

6. 将150微升的组织悬浮液加入每个孔中。

7. 盖上该盘的上部, 并将其置于25℃的震荡水浴中(约60次震荡/分钟)30分钟。

8. 在Tomtec Mach 2收集器(得自Tomtec Corporation, Orange, Connecticut)上, 通过预浸泡在0.3%聚氮丙啶中的GF/B滤垫(得自Wallac, Inc., Gaithersburg, Maryland), 对样本进行过滤。用冰冻的50 mM Tris-HCl (pH7.5)洗涤各样本三次, 在Tomtec上干燥20秒, 再在微波炉中, 在纸巾上干燥3-4分钟。用MELTILEX牌的蜡闪烁体(得自Wallac Corporation)浸渍该过滤器, 并在Betaplate闪烁计数器(得自Wallac Corporation)上进行计数。

9. 用总体结合和非特异性结合间的差异测定特异性结合。在抑制剂或标准物存在下的抑制百分比使用下式确定:

$$[1 - (\text{样本结合} - \text{非特异性结合}) / \text{特异性结合}] \times 100.$$

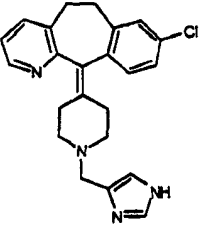
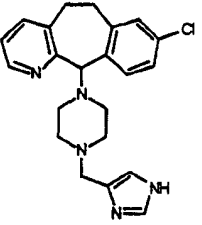
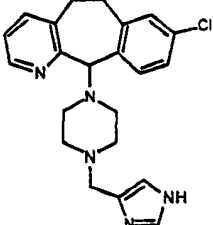
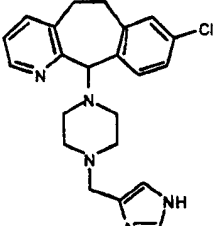
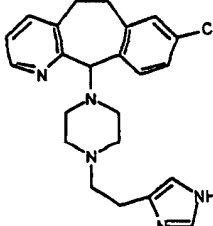
对于在1微克/毫升的浓度下可抑制大于50%的化合物, 从接近的浓度用内插法获得 IC_{50} 值。使用化合物的分子量, 将该值转换为nM值, 并使用Cheng和Prusoff的方程式($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_D)$)计算 K_i 值[Y-C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction", Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108]。较低的 K_i 值表示较高的结合亲和力。

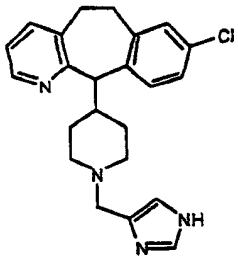
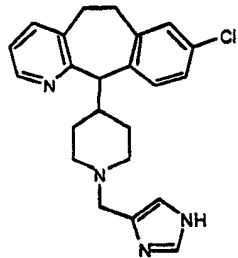
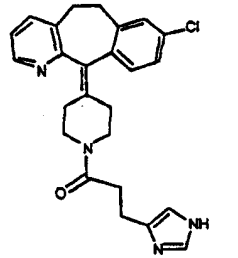
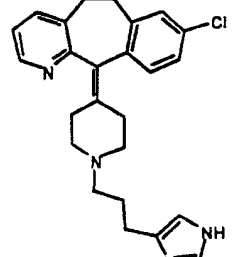
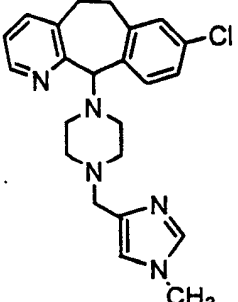
H₃-受体结合分析的一般流程

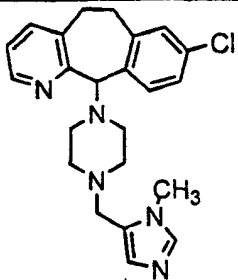
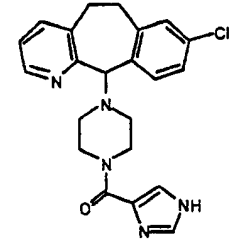
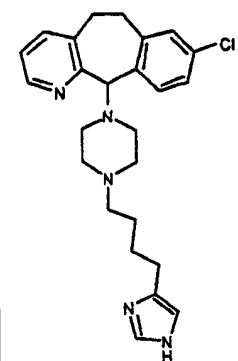
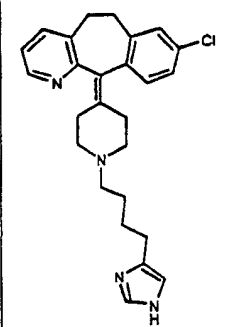
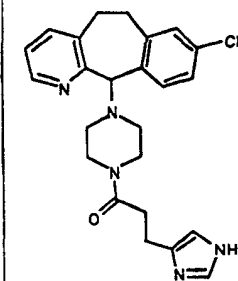
此实验中H₃受体的来源是豚鼠的脑。这些动物的体重为400-600克。用50 mM Tris-HCl (pH7.5)对脑组织进行均化。均化的缓冲溶液中组织的最终浓度为10% w/v。以1,000 x g离心该匀浆物10分钟，以
5 除去组织和残渣的团块。再以50,000 x g离心所得的上层清液20分钟以沉淀膜，然后再在匀浆缓冲溶液中洗涤三次(各以50,000 x g处理20分钟)。冷冻这些膜，并贮存在-70℃下直到需要使用时。

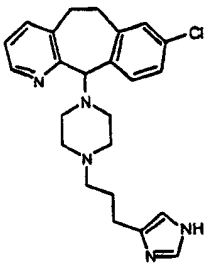
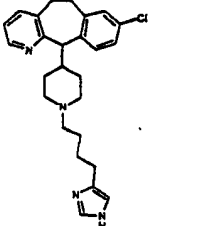
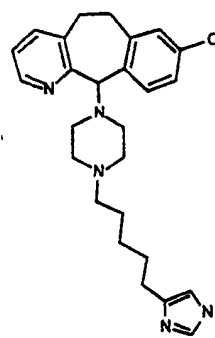
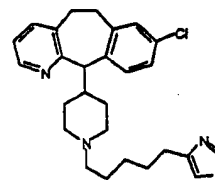
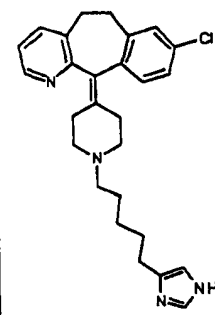
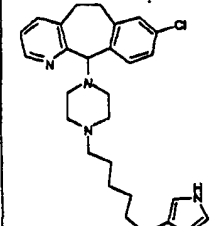
将所有待测化合物溶于DMSO中，然后用0.1% DMSO稀释成结合缓冲溶液(50 mM Tris, pH7.5)，使最终浓度为2微克/毫升。然后将膜(400
10 微克蛋白)加入反应管中。加入3 nM的 [³H]R-α-甲基组胺(8.8 Ci/mmol)或3 nM的 [³H]N^α-甲基组胺(80 Ci/mmol)以开始反应，并在30℃培养下继续30分钟。通过过滤使结合的配体与未结合的配体分离，并用液体闪烁光谱定量分析结合在膜上的放射性配体量。所有的培养都重复两次，且标准误差总是小于10%。对可抑制超过70%的放射性配位体与
15 受体特异性结合的化合物进行系列稀释以测定K_i值(nM)。在表1中给出所述化合物的HCl盐的结果。

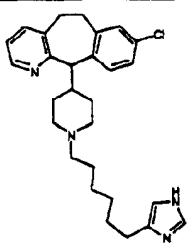
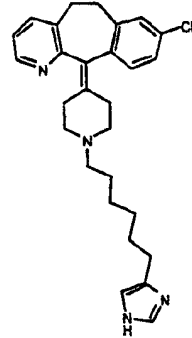
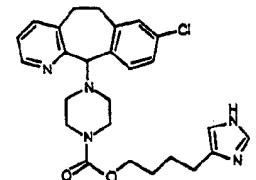
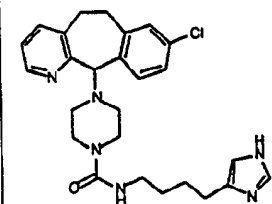
表1

结构	H ₃ 平均 K _i (nM)	H ₃ % 抑制	H ₁ 平均K _i (nM)	H ₁ % 抑制
	660		16	
	150		36.8	
外消旋				
	121		4.6	
(+)- 异构体				
	133		15.4	
(-)- 异构体				
		53	5.6	

 异构体 "A"		15	1.2	
 异构体 "B"	91		182	
		47		
	260		4.1	
		5	24	84

		2	6	91
		18	300	42
	68.5		31.5	
	25.2		10.5	
		44	200	

	173		7.5	
	42		14.3	
	32		12.5	
	22.5		7	
	26.5		2.5	
	41		8	

	27.5		5.5	
	33.5		12	
	148			36
	47		250	

从这些试验结果，本领域技术人员可以清楚的是，本发明的化合物具有治疗发炎、过敏、胃肠道疾病、心血管疾病、鼻充血、中枢神经

5 系统障碍以及前述类似疾病的用途。