



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1886389 B

(45) 授权公告日 2010.07.21

(21) 申请号 200480034803.3

C07D 295/08 (2006.01)

(22) 申请日 2004.09.29

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/507,176 2003.09.30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.05.24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/032003 2004.09.29

(87) PCT申请的公布数据

W02005/033088 EN 2005.04.14

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 J·P·爱德华兹 J·D·维纳布尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘元金 刘玥

(51) Int. Cl.

C07D 295/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1193968 A, 1998.09.23, 权利要求 1.

GB 1440722 A, 1976.06.23, 权利要求 12.

EP 0008864 A1, 1980.03.19, 说明书第 1-4 页.

CN 1108935 A, 1995.09.27, 权利要求 1.

US 3493572 A, 1970.02.03, 说明书第 1 栏.

Lumma W. C. et al..

Piperazinylquinoxalines with Central Serotoninmimetic Activity. J. Med.

Chem. 24. 1981, 2493-101.

审查员 温国永

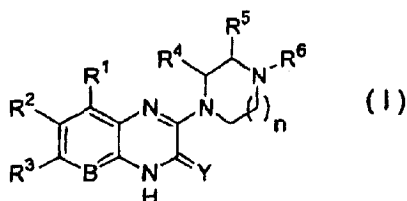
权利要求书 9 页 说明书 35 页

(54) 发明名称

喹喔啉化合物

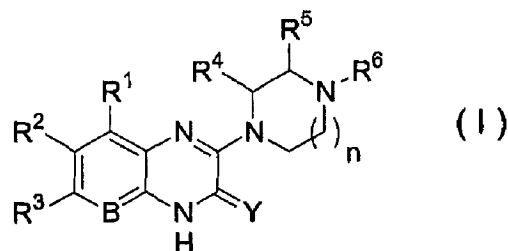
(57) 摘要

喹喔啉化合物、组合物、其制造方法、和将其用于白细胞募集抑制的方法、用于调整 H₄受体的方法、和用于治疗炎症、H₄受体介导病症、和相关病症等病症的方法。式 (I): 其中, B 独立于其它成员和取代基配置的是 N 或 CR⁷; Y 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 O、S 或 NH; n 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 1 或 2。



(I)

1. 患者中 H_4 受体介导的病症的治疗或预防用医药组合物, 包含治疗有效量的至少一种式 (I) 的 H_4 受体调节剂, 所述治疗有效量是对治疗或预防 H_4 受体介导的病症有效的量:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 O;

n 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、硝基、氰基, 且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关, 独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢;

其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中 n 是 1。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地选自下列组成的一组: H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、和 $-CN$ 。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中, R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

5. 权利要求 1 的组合物, 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基和叔丁基。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 $-CH_3$ 。

7. 权利要求 1 的组合物, 其中 R^6 选自下列组成的一组:

a) H,

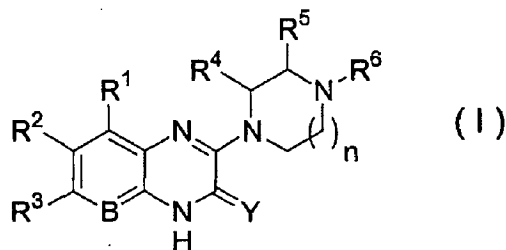
b) CH_2CH_2OH , 和

c) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OC_2H_5$ 、 $-CH_2CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2O$ -正丁基、 $-CH_2CH_2O$ -异丁基和 $-CH_2CH_2O$ -叔丁基。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中 R^6 选自 H、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 组成的一组。

9. 患者中白细胞募集抑制用医药组合物, 包含治疗有效量的至少一种式 (I) 的白细胞

募集抑制剂,所述治疗有效量是对抑制患者中白细胞募集有效的量:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O;

n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、硝基、氰基,且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢;

其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

10. 权利要求 9 的组合物,其中 n 是 1。

11. 权利要求 9 的组合物,其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地选自下列组成的一组: H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、和 $-CN$ 。

12. 权利要求 9 的组合物,其中 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

13. 权利要求 9 的组合物,其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基和叔丁基。

14. 权利要求 9 的组合物,其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 $-CH_3$ 。

15. 权利要求 9 的组合物,其中 R^6 选自下列组成的一组:

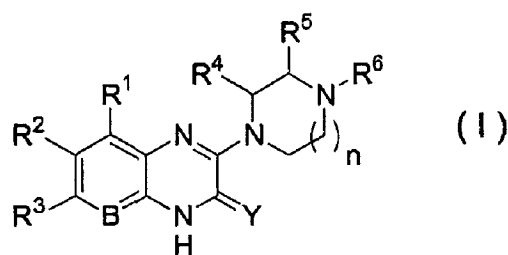
a) H,

b) CH_2CH_2OH , 和

c) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OC_2H_5$ 、 $-CH_2CH_2OC_3H_7$ 、 $-CH_2CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2O-正丁基$ 、 $-CH_2CH_2O-异丁基$ 和 $-CH_2CH_2O-叔丁基$ 。

16. 权利要求 9 的组合物,其中 R^6 选自 H、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 组成的一组。

17. 一种抗炎组合物,包含治疗有效量的至少一种式 (I) 的抗炎化合物,所述治疗有效量是对治疗或预防炎症有效的量:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O;

n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、硝基、氰基,且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢;

其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

18. 权利要求 17 的组合物,其中 n 是 1。

19. 权利要求 17 的组合物,其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地选自下列组成的一组: H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、和 $-CN$ 。

20. 权利要求 17 的组合物,其中 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

21. 权利要求 17 的组合物,其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基和叔丁基。

22. 权利要求 17 的组合物,其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 $-CH_3$ 。

23. 权利要求 17 的组合物,其中 R^6 选自下列组成的一组:

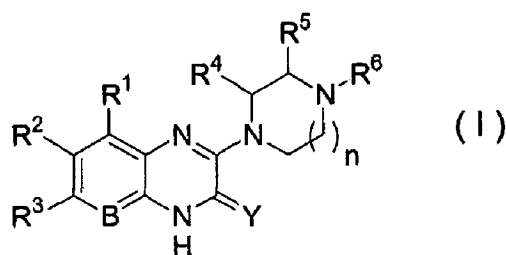
a) H,

b) CH_2CH_2OH , 和

c) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2O$ - 正丁基、 $-CH_2CH_2O$ - 异丁基和 $-CH_2CH_2O$ - 叔丁基。

24. 权利要求 17 的组合物,其中 R^6 选自 H、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 组成的一组。

25. 式 (I) 的抗炎化合物在制备用于治疗或预防患者中炎症的药物中的用途:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O;

n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、硝基、氰基,且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

其对映体、非对映体、外消旋物或其医药上可接受盐或酯。

26. 权利要求 25 的用途,其中 n 是 1。

27. 权利要求 25 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地选自下列组成的一组: H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、和 $-\text{CN}$ 。

28. 权利要求 25 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

29. 权利要求 25 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢。

30. 权利要求 25 的用途,其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁基、异丁基和叔丁基。

31. 权利要求 25 的用途,其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 $-\text{CH}_3$ 。

32. 权利要求 25 的用途,其中 R^6 选自下列组成的一组:

a) H,

b) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 和

c) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 正丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 异丁基和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 叔丁基。

33. 权利要求 25 的用途,其中 R^6 选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 组成的一组。

34. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对物理刺激的反应。

35. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对化学刺激的反应。

36. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对感染的反应。

37. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对物体入侵的反应,该物体对所述患者

而言是外来的。

38. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对免疫学刺激的反应。

39. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对非免疫学刺激的反应。

40. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是下列病症中至少一种的反应:过敏反应,哮喘,慢性阻塞性肺部疾病(COPD),动脉粥样硬化,类风湿性关节炎,多发性硬化,炎性肠道疾病。

41. 权利要求 40 的用途,其中所述炎性肠道疾病是节段性回肠炎和溃疡性结肠炎中至少一种。

42. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是牛皮癣、过敏性鼻炎、硬皮病、自免疫甲状腺疾病、免疫介导的糖尿病和狼疮之一。

43. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对下列病症中至少一种的反应:重症肌无力和自免疫神经病。

44. 权利要求 43 的用途,其中所述自免疫神经病是急性热病性多神经炎。

45. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对自免疫眼色素层炎、自免疫溶血性贫血、恶性贫血、自免疫血小板减少症、颞动脉炎、抗磷脂综合征、脉管炎中至少一种的反应。

46. 权利要求 45 的用途,其中所述脉管炎是 Wegener's 肉芽肿病。

47. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是对下列至少一种的反应:贝切特综合征、疱疹样皮炎、寻常天疱疮、白斑、原发性胆汁性肝硬化、自免疫肝炎、自免疫卵巢炎、自免疫睾丸炎、肾上腺自免疫疾病、多肌炎、皮肤肌炎、脊椎性关节病。

48. 权利要求 47 的用途,其中所述脊椎性关节病是类风湿性脊椎炎。

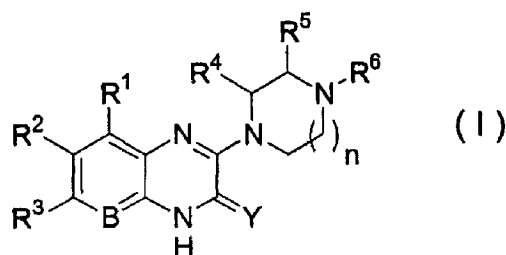
49. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是斯耶格伦综合征。

50. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是急性炎症。

51. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是过敏性炎症。

52. 权利要求 25 的用途,其中所述炎症反应是慢性炎症。

53. 式(I)的 H_4 受体调节剂在制备用于治疗或预防患者中 H_4 受体介导的病症的药物中的用途:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O;

n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、硝基、氰基,且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基;其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

54. 权利要求 53 的用途,其中 n 是 1。

55. 权利要求 53 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地选自下列组成的一组: H、-F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-OH、-NO₂、和 -CN。

56. 权利要求 53 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

57. 权利要求 53 的用途,其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢。

58. 权利要求 53 的用途,其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、正丁基、异丁基和叔丁基。

59. 权利要求 53 的用途,其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 -CH₃。

60. 权利要求 53 的用途,其中 R^6 选自下列组成的一组:

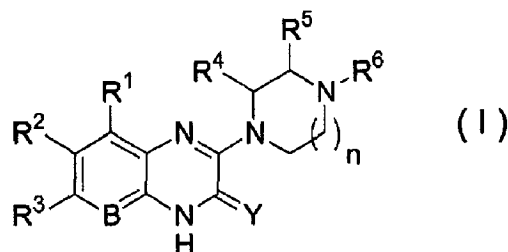
a) H,

b) CH_2CH_2OH , 和

c) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、正丁基、异丁基、叔丁基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂O-正丁基、-CH₂CH₂O-异丁基和 -CH₂CH₂O-叔丁基。

61. 权利要求 53 的用途,其中 R^6 选自 H、-CH₃ 和 -CH₂CH₃ 组成的一组。

62. 式 (I) 化合物在制备用于调节 H_4 受体的调节剂中的用途:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O ;

n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OH、硝基、氰基,且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

63. 权利要求 62 的用途, 其中 n 是 1。

64. 权利要求 62 的用途, 其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地选自下列组成的一组: H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、和 $-CN$ 。

65. 权利要求 62 的用途, 其中 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

66. 权利要求 62 的用途, 其中 R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢。

67. 权利要求 62 的用途, 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组:

a) H , 和

b) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基和叔丁基。

68. 权利要求 62 的用途, 其中 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 $-CH_3$ 。

69. 权利要求 62 的用途, 其中 R^6 选自下列组成的一组:

a) H ,

b) CH_2CH_2OH , 和

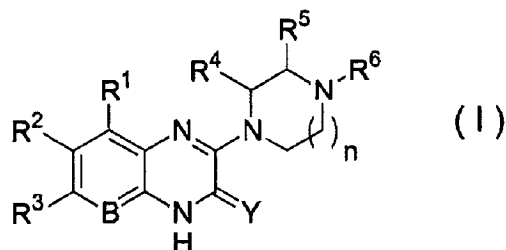
c) $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2O$ -正丁基、 $-CH_2CH_2O$ -异丁基和 $-CH_2CH_2O$ -叔丁基。

70. 权利要求 62 的用途, 其中 R^6 选自 H 、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ 组成的一组。

71. 权利要求 62 的用途, 其中所述调节剂是一种受体拮抗剂。

72. 权利要求 62 的用途, 其中所述调节剂是一种受体部分激动剂。

73. 式 (I) 的白血球募集抑制剂在制备用于抑制患者中白血球募集的药物中的用途:



式中

B 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 CR^7 ;

Y 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 O ;

n 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 1 或 2;

取代基 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、硝基、氰基, 且其中所述 R^{1-3} 和 R^7 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关, 独立地有 1 ~ 3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素、羟基、氨基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H 、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基; 其对映体、非对映体、外消旋物或其医药上可接受盐或酯。

74. 权利要求 73 的用途, 其中 n 是 1。

75. 权利要求 73 的用途, 其中 R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地选

自下列组成的一组: H、-F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CF₃、-OCF₃、-OH、-NO₂、和 -CN。

76. 权利要求 73 的用途, 其中 R¹⁻³ 和 R⁷ 独立地选自下列组成的一组: 氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯和氟。

77. 权利要求 73 的用途, 其中 R¹⁻³ 和 R⁷ 中一个或两个不是氢。

78. 权利要求 73 的用途, 其中 R⁴ 和 R⁵ 独立地选自下列组成的一组:

a) H, 和

b) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、正丁基、异丁基和叔丁基。

79. 权利要求 73 的用途, 其中 R⁴ 和 R⁵ 独立地是 H 或 -CH₃。

80. 权利要求 73 的用途, 其中 R⁶ 选自下列组成的一组:

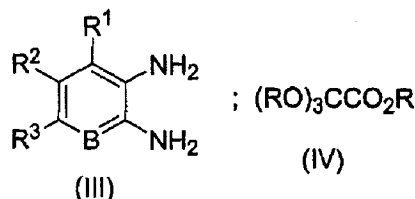
a) H,

b) CH₂CH₂OH, 和

c) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、正丁基、异丁基、叔丁基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂O-正丁基、-CH₂CH₂O-异丁基和 -CH₂CH₂O-叔丁基。

81. 权利要求 73 的用途, 其中 R⁶ 选自 H、-CH₃ 和 -CH₂CH₃ 组成的一组。

82. 喹啉化合物的制造方法, 包含使式 (III) 的二氨基化合物与式 (IV) 的酯反应



式中

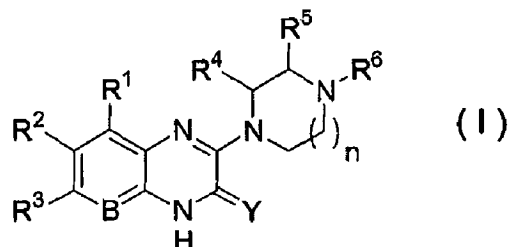
B 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 CR⁷;

取代基 R¹⁻³ 和 R⁷ 各自与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OH、硝基、氰基, 且其中所述 R¹⁻³ 和 R⁷ 中任何一个的烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关, 独立地有 1 ~ 3 个选自 C₁₋₃ 烷基、卤素、羟基、氨基和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代; 和

R 是 C₁₋₆ 烷基和苄基之一;

其中所述反应是在至少 40°C 的温度进行的。

83. 权利要求 82 的方法, 其中所述喹啉化合物是式 (I) 化合物中至少一种:



式中

Y 与其它成员和取代基配置无关, 独立地是 O;

n 独立于成员和取代基配置地是 1 或 2;

R^4 和 R^5 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基 ;和

R^6 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

84. 权利要求 82 的方法,其中 R 是甲基与乙基之一。

85. 权利要求 82 的方法,其中所述反应是在 100°C 的温度进行的。

86. 权利要求 82 的方法,其中所述反应是在一种沸点为至少 100°C 的溶剂中进行的。

87. 权利要求 82 的方法,其中所述反应在甲苯中进行。

88. 权利要求 82 的方法,其中所述反应进一步包含向反应介质中掺入一种路易斯酸催化剂或一种质子酸催化剂。

89. 权利要求 88 的方法,其中所述路易斯酸催化剂是镧系元素三氟甲磺酸盐。

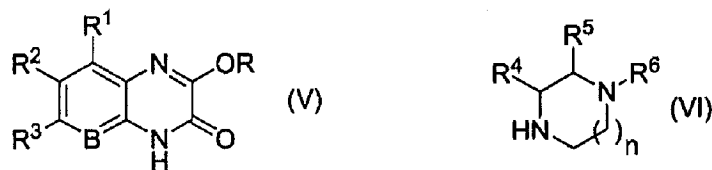
90. 权利要求 88 的方法,其中所述路易斯酸催化剂是下列之一 :三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸铈、氯化锌、三氟甲磺酸铜或其混合物。

91. 权利要求 90 的方法,其中所述路易斯酸催化剂是三氟甲磺酸镱。

92. 权利要求 88 的方法,其中所述质子酸催化剂是对甲苯磺酸。

93. 权利要求 92 的方法,其中所述质子酸催化剂是在迪安 - 斯达克条件下使用的。

94. 权利要求 88 的方法,进一步包含式 (VI) 的仲胺与在所述二氨基化合物与所述酯在所述反应中生成的式 (V) 化合物的加成 - 消除反应,



式中 R 要使得式 (V) 化合物中的基团 OR 成为所述加成 - 消除反应中的适用离去基团。

95. 权利要求 94 的方法,其中所述仲胺是一种哌嗪衍生物或高哌嗪衍生物。

96. 权利要求 94 的方法,其中所述加成 - 消除反应是在至少 40°C 的温度进行的。

97. 权利要求 96 的方法,其中所述温度是至少 100°C 。

98. 权利要求 96 的方法,其中所述温度是 175°C 。

99. 权利要求 94 的方法,其中所述加成 - 消除反应的所述进行进一步包含向该反应介质中掺入一种催化剂。

100. 权利要求 99 的方法,其中所述催化剂是羟基吡啶。

喹喔啉化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖、医药上有效、稠合的杂环化合物,更具体地说,喹喔啉化合物,和用其治疗或预防由组胺 H_4 受体介导的失调和症病的方法。

背景技术

[0002] 组胺首先被确认为一种激素 (G. Barger 和 H. H. Dale, *J. Physiol. (London)* 1910, 41:19-59) 而且从那时以来一直被证实能在各种各样的生理学过程中发挥重大作用,包括经由 H_1 受体的炎性“三重反应”(A. S. F. Ash 和 H. O. Schild, *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1966, 27:427-439)、经由 H_2 受体的胃酸分泌 (J. W. Black 等, *Nature* 1972, 236:385-390)、和经由 H_3 受体的中枢神经系统中神经递质释放 (J. -M. Arrang 等, *Nature* 1983, 302:832-837) (关于综述,见 S. J. Hill 等, *Pharmacol. Rev.* 1997, 49(3):253-278)。所有三种组胺受体亚型均已被证实是 G 蛋白质偶合受体超级家族的成员 (I. Gantz 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991, 88:429-433; T. W. Lovenberg 等, *Mol. Pharmacol.* 1999, 55(6):1101-1107; M. Yamashita 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991, 88:11515-11519)。然而,还有一些已经报告而未尚未确认其受体的组胺功能。例如,1994 年 Raible 等证实,组胺和 R- α -甲基组胺能使人嗜曙红细胞中钙活动化活化 (D. G. Raible 等, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 149:1506-1511)。 H_3 受体拮抗剂硫代过氧酰胺阻断了这些反应。然而, R- α -甲基组胺的药效显著不如组胺,这与已知 H_3 受体亚型的参与不一致。因此, Raible 等假设嗜曙红细胞上非 H_1 、非 H_2 、和非 H_3 的新颖组胺受体的存在。最近,若干团体 (T. Oda 等, *J. Biol. Chem.* 2000, 275(47):36781-36786; C. Liu 等, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):420-426; T. Nguyen 等, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):427-433; Y. Zhu 等, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3):434-441; K. L. Morse 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296(3):1058-1066) 确认并表征了第四种组胺受体亚型- H_4 受体。这种受体是一种 390 氨基酸、七横跨膜、G 蛋白质偶合的、与组胺 H_3 受体有大约 40% 同系性的受体。与主要位于大脑中的 H_3 受体成鲜明对照, H_4 受体以更大水平表达于嗜曙红细胞和肥大细胞及其它细胞中,如 Liu 等 (见以上文献) 和 C. L. Hofstra 等 (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305(3):1212-1221) 报告的。由于其在免疫活性细胞上的优先表达,这种 H_4 受体与免疫反应期间组胺的调节功能密切相关。

[0003] 在免疫学和自免疫疾病范畴内组胺的生物学活性是与变态反应及其有害效应例如炎症密切相关的。能诱发炎症反应的事件包括物理刺激 (包括创伤)、化学刺激、感染、和外来物体入侵。炎症反应的特征是疼痛、体温升高、发红、肿胀、功能下降、或这些的组合。

[0004] 肥大细胞去粒化 (胞吐作用) 释放组胺并导致炎症反应,其最初特征可能是一种组胺调节的疹块和潮红反应。种类繁多的免疫学刺激 (例如过敏原或抗体) 和非免疫学 (例如化学) 刺激可能引起肥大细胞的活化、募集、和去粒化。肥大细胞活化引发变应性 (H_1) 炎症反应,后者又引起其它效应细胞的募集,这进一步促进炎症反应。组胺 H_2 受体调节胃酸分泌,而组胺 H_3 受体影响中枢神经系统中神经递质释放。

[0005] H_4 受体的调节控制炎症介导质的释放和抑制白细胞募集,从而提供预防和 / 或治疗 H_4 介导的疾病和病症包括变态反应例如炎症的有害影响的能力。按照本发明的化合物有 H_4 受体调节性能。按照本发明的化合物有白细胞募集抑制性能。按照本发明的化合物有抗炎性能。

[0006] 关于炎症主题的教科书的实例包括 J.I.Gallin and R.Snyderman, *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd Edition, (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999); V.Stvrtnova, J.Jakubovsky and I.Hulin, "Inflammation and Fever", *Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students, Academic Press, 1995); Cecil et al., *Textbook Of Medicine*, 18th Edition (W.B. Saunders Company, 1988); and Steadman's Medical Dictionary.

[0007] 关于炎症和与炎症有关的病症的背景和综述材料可以参阅下列论文: C. Nathan,

[0008] Points of control In inflammation, *Nature* 2002, 420: 846-852; K, J. Tracey, The inflammatory reflex, *Nature* 2002, 420: 853-859; L. M. Coussens and Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature* 2002, 420: 860-867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 2002, 420: 868-874; C. Benoist and D. Mathis, Mast cells In autoimmune disease, *Nature* 2002, 420: 875-878; H. L. Weiner and D. J. Selkoe, Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, *Nature* 2002, 420: 879-884; J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, *Nature* 2002, 420: 885-891; D. Steinberg, Atherogenesis In perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, *Nature Medicine* 2002, 8(11): 1211-1217.

[0009] 本文中的炎症系指作为组胺释放的后果而展现的反应,该组胺释放又是至少一种刺激引起的。这样的刺激的实例是免疫学刺激和非免疫学刺激。

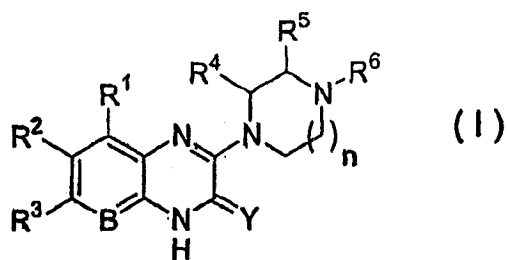
[0010] 炎症是由于如下多种病症中任何一种而引起的: 过敏反应,哮喘,慢性阻塞性肺部疾病 (COPD), 动脉粥样硬化, 类风湿性关节炎, 多发性硬化, 炎性肠道疾病 (包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎), 牛皮癣, 过敏性鼻炎, 硬皮病, 自免疫甲状腺疾病, 免疫介导的 (也称为 I 型) 糖尿病和狼疮, 其特征在于在该疾病的某一阶段过多的或长时间的发炎。导致发炎的其它自免疫疾病包括重症肌无力, 自免疫神经病例如急性热病性多神经炎, 自免疫色素层炎, 自免疫溶血性贫血, 恶性贫血, 自免疫血小板减少症, 颞动脉炎, 抗磷脂综合征, 脉管炎例如 Wegener's 肉芽肿病, 贝切特综合征, 疱疹样皮炎, 寻常天疱疮, 白斑, 原发性胆汁性肝硬化, 自免疫肝炎, 自免疫卵巢炎和睾丸炎, 肾上腺自免疫疾病, 多肌炎, 皮肤肌炎, 脊椎性关节病例如类风湿性脊椎炎, 和斯耶格伦综合征。关于炎症、炎性疾病、或炎症介导的疾病或病症的发作和演变, 包括但不限于急性炎症、过敏性炎症、和慢性炎症。

[0011] 引用的参考文献均列为本文参考文献。

发明内容

[0012] 本发明涉及式 (I) 化合物:

[0013]



[0014] 式中 B 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 N 或 CR⁷;

[0015] Y 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 O、S 或 NH;

[0016] n 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 1 或 2;

[0017] 取代基 R¹⁻³ 和 R⁷ 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 链烯基、C₂₋₅ 链炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-OCH₂Ph、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、硝基、-NR^aR^b、氰基、苯基、其中 R^a 和 R^b 各自与其它取代基配置无关,独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、苯基、苄基或苯乙基,且其中所述 R¹⁻³、R⁷、R^a 和 R^b 中任何一个的任何苯基、烷基、和环烷基片断都任选地且与其它取代基配置无关,独立地有 1 ~ 3 个选自 C₁₋₃ 烷基、卤素、羟基、氨基、和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代;

[0018] R⁴ 和 R⁵ 各自与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H 或 C₁₋₆ 烷基;

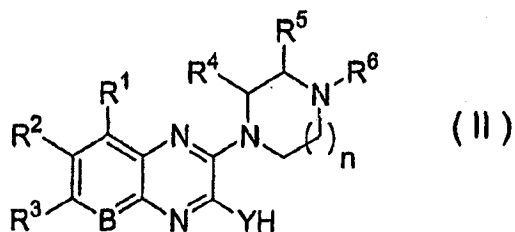
[0019] R⁶ 与其它成员和取代基配置无关,独立地是 H、C₁₋₆ 烷基、无直接连接到 R⁶ 所连接的氮成员上的 SP²- 碳成员的 C₃₋₅ 链烯基、无直接连接到 R⁶ 所连接的氮成员上的 SP- 碳成员的 C₃₋₅ 链炔基、CH₂CH₂OH、或 -C₁₋₄ 烷基 -O-C₁₋₄ 烷基;

[0020] 或者, R⁶ 可以与 R⁵、R⁵ 所连接的碳成员、和 R⁶ 所连接的氮成员合在一起形成一个 5 员、6 员或 7 员杂环式环 HetCycl, 其中所述环 HetCycl 有 0 或 1 个选自 O、S、> NH 或 > NC₁₋₆ 烷基的另外杂原子,且其中所述环 HetCycl 有 0、1、2 或 3 个各自与其它取代基配置无关,独立地选自 C₁₋₃ 烷基、卤素、羟基、氨基、和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代;

[0021] 其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯。

[0022] 业内普通技术人员也会认识到,按照本发明的化合物可以以互变异构形式存在。当出现这种情况时,本文中对一种互变异构形式的提法意味着系指此类互变异构形式中至少一种,且所有此类互变异构形式都在本发明的范围内。例如,式 (I) 化合物可以以其由式 (II) 所代表的互变异构形式存在:

[0023]



[0024] 这样的式 (II) 化合物也涵盖在本发明之内。

[0025] 类似地,式 (I) 化合物的异构形式及其医药上可接受盐和酯涵盖在本发明之内,而且本文中对这类异构形式之一的提法意味着系指此类异构形式中至少一种。业内普通技术人员会认识到,按照本发明的化合物可以例如以单一异构形式存在,而其它化合物可以以区域异构体混合物的形式存在。

[0026] 无论在书面描述和权利要求书的任何一部分中是否明确地陈述,都要理解的是,

本发明范畴内的每一个取代基和成员配置都独立于任何其它成员和取代基配置,除非另有说明。就关于取代基术语学的第一个实例而言,若取代基 $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_1 和 S_2 之一,而取代基 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_3 和 S_4 之一,则这些配置系指按照如下选择给出的本发明实施方案: $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_1 且 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_3 ; $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_1 且 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_4 ; $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_2 且 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_3 ; $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_2 且 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_4 ; 以及此类选择中每一个的等效物。因此,本文中为简明而非限定性地使用更简短的术语“ $S^1_{\text{实例}}$ 是 S_1 和 S_2 之一,且 $S^2_{\text{实例}}$ 是 S_3 和 S_4 之一”。以上以一般术语陈述的取代基术语学的第一个实例旨在说明本文中所述的各种取代基 R 配置。本文中对取代基给出的上述约定当适用时延伸到 X、Y、Z、和 W 等成员和指数 n。

[0027] 进而,当对任何成员或取代基给出不止一种配置时,本发明的实施方案包含可以从所列配置及其等效物构成的各种群体。就关于取代基术语学的第二个实例而言,若本文中描述的是,取代基 $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 、 S_2 、和 S_3 之一,则这份清单系指本发明的实施方案为: $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 ; $S_{\text{实例}}$ 是 S_2 ; $S_{\text{实例}}$ 是 S_3 ; $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 和 S_2 之一; $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 和 S_3 之一; $S_{\text{实例}}$ 是 S_2 和 S_3 之一; $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 、 S_2 和 S_3 之一; 以及 $S_{\text{实例}}$ 是这些选择中每一个的任何等效物。因此,本文中为简明而非限定性地使用更简短的术语“ $S_{\text{实例}}$ 是 S_1 、 S_2 、和 S_3 之一”。以上以一般术语陈述的取代基术语学的第二个实例旨在说明本文中所述的各种取代基 R 配置。本文中对取代基给出的上述约定当适用时延伸到 X、Y、Z、和 W 等成员和指数 n。

[0028] “ C_{i-j} ” ($j > i$) 这一命名,当在本文中应用于一类取代基时,意味着系指本发明的实施方案为:从 i 到 j 包括 i 和 j 在内的碳成员数目中每一个都能实现。例如,术语 C_{1-3} 独立地系指有一个碳成员 (C_1) 的实施方案、有两个碳成员 (C_2) 的实施方案、和有 3 个碳成员 (C_3) 的实施方案。

[0029] 当与取代基、化合物成员或指数有关的任何变量出现不止一次时,全范围配置意味着要运用于每一次出现,并独立于对此类变量的任何其它次出现的特定配置。

[0030] 按照以上关于配置和命名的解读性考虑,要理解的是,本文中对某一集合的明确参照,在化学上有意义的情况下,除非另有指出,否则暗含着对此类集合的实施方案的独立参照,和对明确提到的那个集合的各子集的可能实施方案中每一个的参照。

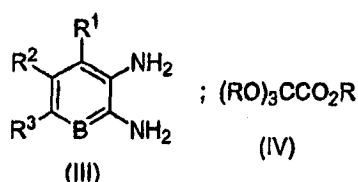
[0031] 本发明也涉及用于治疗或预防患者中 H_4 受体介导的病症的医药组合物,包含对治疗或预防 H_4 受体介导的病症治疗有效量的式 (I) H_4 受体调节剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。此外,本发明还涉及用于抑制患者中白细胞募集的医药组合物,包含对抑制患者中白细胞募集治疗有效量的式 (I) 白细胞募集抑制剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。本发明还涉及一种抗炎组合物,包含对治疗或预防炎症治疗有效量的式 (I) 抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。

[0032] 本发明涉及患者中炎症的治疗或预防方法,包含对与发炎反应有关的患者给药一种医药组合物,该医药组合物包含治疗有效量的式 (I) 抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。本发明也涉及患者中 H_4 受体介导的病症的治疗或预防方法,包含对患者给药一种医药组合物,该医药组合物包含治疗有效量的式 (I) H_4 受体调节剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。此外,本发明还涉及 H_4 受体的调节方法,包含使 H_4 受体暴露于式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。进而,本发明还涉及患者中白细

胞募集的抑制方法,包含对该患者给药一种医药组合物,该医药组合物包含治疗有效量的式 (I) 白细胞募集抑制剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。

[0033] 本发明涉及喹啉化合物例如式 (I) 化合物、或其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯的制造方法,包含使式 (III) 二氨基化合物与式 (IV) 的酯反应,其中 R^{1-3} 和 B 的含义同本文中以上所述,且 R 是 C_{1-6} 烷基和苄基之一。式 (III) 和 (IV) 的化合物的结构给出如下:

[0034]



具体实施方式

[0035] 本发明涉及本文中定义的式 (I) 化合物,含有式 (I) 的至少一种化合物的医药组合物,这样的化合物和医药组合物的使用、包括诸如由 H_4 受体介导的那些病症的治疗和/或预防的方法,及其制造方法。

[0036] 下列术语在以下和由其在本公开文书全文中的使用来定义。

[0037] “烷基”包括有至少一个氢脱除而形成一种基因的直链和支化链烃。烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基丙基、戊基、异戊基、仲戊基、己基、庚基、辛基等。烷基并不包括环烷基。

[0038] “链烯基”包括有至少一个碳-碳双键 (SP^2) 的如上直链和支化链烃基。除非另有指出其碳成员数目的前缀指出,否则链烯基包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、异丙烯基(或1-甲基乙烯基)、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁二烯基、戊烯基、己-2,4-二烯基等。链烯基并不包括环烯基。

[0039] “链炔基”包括有至少一个碳-碳三键 (SP) 的如上直链和支化链烃基。除非另有指出其碳成员数目的前缀指出,否则链炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、和戊炔基。有双键和三键的混合物的烃基在本文中归入链炔基一类。

[0040] “烷氧基”包括有一个末端氧使该烷基与该分子的其余部分连接的直链或支化链烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。“氨烷基为、“硫烷基”、和“磺酰烷基”类似于烷氧基,只是烷氧基的末端氧原子分别换成 NH (或 NR)、 S 、和 SO_2 。

[0041] 除非另有指出碳成员数目的前缀指出,否则“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0042] 除非另有指出环状结构中成员数目的前缀指出,否则“杂环基”或“杂环”是一种包含碳原子的 3~8 员芳香族、饱和或部分饱和的、单一或稠合的环系,其中该杂原子选自 N 、 O 、和 S ,除非另有指出。杂环基的实例包括噻唑基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茚基、异吲哚基、吲哚基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、

吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基、和吗啉基。例如，较好的杂环基或杂环基团包括吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、吡啶基、环己亚胺基、环庚亚胺基、更好哌啶基。

[0043] “卤素”包括氟、氯、溴和碘、较好氟或氯。

[0044] 如同在标准化学命名法中一样，苯基基团在本文中简称为“苯基”或“Ph”。

[0045] “患者”或“对象”包括需要进行与相关疾病或病症有关的观察、实验、治疗或预防的哺乳动物例如人类和动物（如狗、猫、马、大鼠、兔、小鼠、非人灵长类）。

[0046] “组合物”包括一种以规定数量、包括以有效数量包含规定组分的产品，以及任何一种从规定数量的规定组分的组合直接或间接得到的产品。

[0047] “治疗有效量”或“有效数量”和语法上相关的术语，系指能在研究人员、兽医、医生或其它临床医师探索的组织系统、动物或人体中引起生物学反应或医学反应、包括所治疗的疾病或失调的症状的减轻的有效化合物或医药剂数量。

[0048] 首字母缩略词表

[0049]

术语	首字母缩略词
四氢呋喃	THF
N, N- 二甲基甲酰胺	DMF
N, N- 二甲基乙酰胺	DMA
二甲基亚砷	DMSO
叔丁基氨基甲酰	BOC
牛血清清蛋白	BSA
高压液体色谱法	HPLC
薄层色谱法	TLC

[0050] 本发明的特别好化合物包含式 (I) 的喹啉啉化合物、或其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯，其中 R^{1-6} 、B、Y、和 n 有本文中以上定义的含义及其等效物中任何一种，或下列配置及其等效物中至少一种。这样的配置在适当的情况下可以与本文中界定的定义、权利要求或实施方案中任何一种一起使用：

[0051] B 是 CR^7 ；

[0052] Y 是 O；

[0053] n 是 1；

[0054] R^{1-3} 和 R^7 各自与其它成员和取代基配置无关，独立地选自下列组成的一组： H 、 F 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-O$ 环戊基、 $-O$ 环己基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CN$ 和

苯基；

[0055] 更好 R^{1-3} 和 R^7 独立地选自下列组成的一组：氢、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氯、和氟。进而，最好的是， R^{1-3} 和 R^7 中一个或两个不是氢；

[0056] R^4 和 R^5 独立地选自下列组成的一组：

[0057] a) H, 和

[0058] b) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁基、异丁基、和叔丁基；

[0059] 更好 R^4 和 R^5 独立地是 H 或 CH_3 ；

[0060] R^6 选自下列组成的一组：

[0061] a) H,

[0062] b) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 和

[0063] c) $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 正丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 异丁基、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 叔丁基；

[0064] 更好 R^6 选自 H、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 组成的一组；

[0065] 较好 R^6 连同邻位 R^5 以及它们所连接的碳和氮合在一起是下列基团之一：吡咯烷 -1,2- 基、吡唑烷 -1,5- 基、哌啶 -1,2- 基、哌嗪 -1,2- 基、吗啉 -4,5- 基和硫吗啉 -4,5- 基；

[0066] 更好 R^6 连同邻位 R^5 以及它们所连接的碳和氮合在一起是吡咯烷 -1,2- 基和哌啶 -1,2- 基之一；

[0067] 和上述取代基配置的组合。

[0068] 要理解的是，本文中提到的某些化合物是手性的和 / 或有几何异构中心，例如 E- 异构体和 Z- 异构体。本发明涵盖所有这样的光学异构体，包括具有表征本发明化合物的活性的立体异构体和外消旋混合物、非对映体、和几何异构体。此外，本文中提到的某些化合物可以以溶剂化形式以及未溶剂化形式存在。要理解的是，本发明涵盖所有这样的、具有表征本发明化合物的活性的溶剂化形式和未溶剂化形式。已被改性得可用某些分析技术检测的按照本发明的化合物也在本发明的范围内。此类化合物的一个实例是同位素标记的化合物，例如，可以在检测和 / 或成像技术如正电子发射断层照相法 (PET) 和单光子发射断层照相法 (SPECT) 中用来作为探针的 ^{18}F 同位素标记化合物。此类化合物的另一个实例是可以用于反应动力学研究的同位素标记化合物例如氘和 / 或氚标记化合物。

[0069] 要理解的是，本文中提到的取代和取代组合，无论是否明确说明，都系指与所取代的成员的价一致的取代。例如，施用于碳成员的取代系指 C 的四价；当施用于氮成员时它系指 N 的三价；而惯常以正电荷表征的系指氮成员的四价。价允许的选择是业内普通技能的一部分。

[0070] “其医药上可接受盐或酯”系指本发明化合物中对药物化学家显而易见的那些盐和酯形式，即无毒的而且会对本发明的所述化合物的药理学性能产生有利影响的那些。那些有有利药理学性能的化合物对于药物化学家来说会是显而易见的，即无毒的而且具有这样一些能提供充分可口性、吸收、分布、代谢和排出的药理学性能的那些。性质上实用的、选择时也重要的其它因素是原材料成本、结晶容易性、产率、稳定性、吸湿性、和所得到的散装药物的流动性。

[0071] 可用于医药上可接受盐的制备的代表性酸和碱包括下列：

[0072] 酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰基化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、0-十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、2,5-二羟基苯甲酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、Pamoic 酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、和十一烯酸；和

[0073] 碱,包括氨、L-精氨酸、苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、缓血酸胺、和氢氧化锌。

[0074] 见例如 S. M. Berge 等,“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19, 该文列为本文参考文献。适用酯的实例包括 C₁₋₇ 烷酯、C₅₋₇ 环烷酯、苯酯、有取代苯酯、和苯基 C₁₋₆ 烷酯。较好的酯包括甲酯。

[0075] 本发明在其范围内包括本发明化合物的药物前体。一般来说,这样的药物前体将是该化合物的功能衍生物,该衍生物可在活体内容易地转化成所需要的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,“给药”这一术语要涵盖用专门公开的化合物或用可以不是专门公开的但在对患者给药后能在活体内转化成所需要的化合物的化合物对所述各种病症的治疗。类似地,“化合物”这一术语,当运用于本发明范围内的化合物时,要涵盖式(I)的具体化合物,或在给药后能在活体内转化成具体公开的化合物的化合物(或药物前体),即使这样的药物前体没有明确地公开于本文中。适用药物前体衍生物的选择和制备的惯常程序描述于,例如,“Design of Prodrugs”, H. bundgaard 编, Elsevier 公司出版, 1985 中。

[0076] 式(I)化合物包含满足本文中给出的定义及其等效物的组合中任何一种的化合物。

[0077] 式 I 的实施方案是像实施例 1 ~ 23 中所述那样编制的并选自下列组成的一组：

[0078] 实施例 化合物

[0079] 1 8-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮；

[0080] 2 8-甲基-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮；

[0081] 3 8-硝基-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮；

[0082] 4 7,8-二氟-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮；

[0083] 5 8-甲基-3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮；

[0084] 6 3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮；

[0085] 7 3-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-8-甲基-1H-喹啉-2-酮；

[0086] 9 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮；

[0087] 10 7-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮；

[0088] 12 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮；

- [0089] 13 3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-7- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0090] 14 6,7- 二氯 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0091] 15 6,7- 二氯 -3- 哌嗪 -1- 基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0092] 16 6,7- 二氯 -3-(4- 甲基 -[1,4]- 二氯杂草 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0093] 17 6,7- 二氟 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0095] 19 7- 氯 -6- 甲基 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0096] 20 6- 氯 -7- 甲基 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0097] 21 6- 氯 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0098] 22 7,8- 二氟 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;和
- [0099] 23 8- 氯 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-6- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮。

[0100] 式 I 的另外一些实施方案是作为按照流程 1 和 2 中所述合成方法的区域异构体以及实施例 24 ~ 28 的 1 : 1 混合物的成分编制的并选自下列组成的一组 :

[0101] 实施例 化合物

- [0102] 24 3- 哌嗪 -1- 基 -6- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0103] 24 3- 哌嗪 -1- 基 -7- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0104] 25 6- 氯 -7- 氟 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0105] 25 7- 氯 -6- 氟 -3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0106] 26 7- 氯 -3- 哌嗪 -1- 基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0107] 26 6- 氯 -3- 哌嗪 -1- 基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0108] 27 6- 氯 -3-(3- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0109] 27 7- 氯 -3-(3- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;
- [0110] 28 3-(3- 甲基哌嗪 -1- 基)-6- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮 ;和
- [0111] 28 3-(3- 甲基哌嗪 -1- 基)-7- 三氟甲基 -1H- 喹喔啉 -2- 酮。

[0112] 喹喔啉化合物例如式 (I) 化合物或其对映体、非对映体、外消旋物、或其医药上可接受盐或酯的制造方法的实施方案包含使以上指出的式 (III) 的二氨基化合物与式 (IV) 的酯反应,还包括满足下列中至少一项的方法 :

[0113] R^{1-7} 、B、和 Y 有本文中以上定义的任何一种含义及其等效物 ;

[0114] R 是甲基和乙基之一 ;

[0115] 所述反应是在至少约 40℃ 的温度、且在一些实施方案中在约 100℃ 的温度进行的 ;

[0116] 所述反应是在一种沸点为至少约 100℃ 的溶剂中进行的 ;

[0117] 所述反应较好是在甲苯中进行的 ;

[0118] 所述反应进一步包含向反应介质中掺入一种路易斯酸催化剂或质子酸催化剂。镧系元素三氟甲磺酸盐是路易斯催化剂的实例。在一些特定实施方案中所述路易斯催化剂是三氟甲磺酸铈、三氟甲磺酸钕、氯化锌、三氟甲磺酸铜、或其混合物之一 ;在一些更具体的实施方案中,所述路易斯酸催化剂是三氟甲磺酸铈 ;而在一些具体实施方案中所述质子酸催化剂是较好在迪安 - 斯达克条件下使用的对甲苯磺酸 ;

[0119] 该方法进一步包含式 (VI) 的仲胺与式 (V) 化合物的加成 - 消除反应,式 (V) 化合

物是在所述二氨基化合物与所述酯的所述反应中生成的,其中在一些实施方案中 R 的选择使得式 (VI) 化合物的基团 OR 是所述加成-消除反应中的适用离去基团,且其中在一些实施方案中所述仲胺是一种哌嗪衍生物或一种高哌嗪衍生物;

[0120] 所述加成-消除反应是在至少约 40°C 的温度、在一些具体实施方案中在至少约 100°C 的温度、且在一些更具体实施方案中在至少约 175°C 的温度进行的;和

[0121] 所述加成-消除反应的进行进一步包含向该反应介质中掺入一种催化剂,而在一些更具体的实施方案中所述催化剂是羟基吡啶。

[0122] 患者中 H₄ 受体介导的病症的治疗或预防用医药组合物包含治疗有效量的式 (I) 的 H₄ 受体调节剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的实施方案进一步包含一种医药上可接受载体。

[0123] 患者中白细胞募集抑制用医药组合物包含治疗有效量的式 (I) 的白细胞募集抑制剂、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的实施方案进一步包含一种医药上可接受载体。

[0124] 抗炎组合物包含治疗有效量的式 (I) 的抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的实施方案进一步包含一种医药上可接受载体。

[0125] 患者中炎症的治疗或预防方法包含对与炎症反应有关的患者给药一种包含治疗有效量的式 (I) 的抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋化合物、其医药上可接受盐和酯中至少一种的医药组合物的实施方案,包括所述炎症反应是对下列病症中至少一种的反应的方法:炎症失调、过敏失调、皮肤病学失调、自免疫疾病、淋巴失调、皮肤瘙痒、和免疫缺陷失调。

[0126] 患者中炎症的治疗或预防方法包含对与炎症反应有关的患者给药一种包含治疗有效量的式 (I) 的抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋化合物、其医药上可接受盐和酯中至少一种的医药组合物的实施方案,包括所述炎症反应是对化学疗法的反应的方法。

[0127] 患者中炎症的治疗或预防方法包含对与炎症反应有关的患者给药一种包含治疗有效量的式 (I) 的抗炎化合物、其对映体、非对映体、外消旋化合物、其医药上可接受盐和酯中至少一种的医药组合物的实施方案,包括满足下列中至少一种的方法,所述炎症反应是对物理刺激的反应;所述炎症反应是对化学刺激的反应;所述炎症反应是对感染的反应;所述炎症反应是对外来物体对所述患者的入侵的反应;所述炎症反应是对免疫学刺激的反应;所述炎症反应是对非免疫学刺激的反应;所述炎症反应是对下列病症中至少一种的反应:过敏反应,哮喘,慢性阻塞性肺部疾病 (COPD),动脉粥样硬化,类风湿性关节炎,多发性硬化,炎症肠道疾病,更具体地说,其中所述炎性肠道疾病是节段性回肠炎和溃疡性结肠炎中至少一种,牛皮癣,过敏性鼻炎,硬皮病,自免疫甲状腺疾病,免疫介导的糖尿病,和狼疮;所述炎症反应是对下列病症中至少一种的反应;重症肌无力,自免疫神经病,更具体地说,其中所述自免疫神经病是急性热病性多神经炎,自免疫眼色素层炎,自免疫溶血性贫血,恶性贫血,自免疫血小板减少症,颞动脉炎,抗磷脂综合征,脉管炎,更具体地说,其中所述脉管炎是 Wegener's 肉芽肿病,贝切特综合征,疱疹样皮炎,寻常天疱疮,白斑,原发性胆汁性肝硬变,自免疫肝炎,自免疫卵巢炎,自免疫睾丸炎,肾上腺自免疫疾病,多肌炎,皮肤肌炎,脊椎性关节病,更具体地说,其中所述脊椎性关节病是类内湿性脊椎炎,和斯耶格伦综合征;所述炎症反应是急性炎症;所述炎症反应是过敏性炎症;和所述炎症反应是慢性

炎症。与按照本发明的炎症反应“有关”的给药包括在属于检测到炎症之前、发作时、和之后中至少一种的时间的给药。

[0128] H_4 受体的调节方法包含使 H_4 受体暴露于式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的实施方案包括满足下列中至少一种的方法：所述式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种能作为一种受体拮抗剂调节 H_4 受体，和所述式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种能作为一种受体部分激动剂调节 H_4 受体。

[0129] 如果给药不止一种有效药剂例如式 (I) 化合物，则治疗有效量可以是一种联合有效量。

[0130] 本发明一个实例是通过混合式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物中至少一种和一种医药上可接受载体制造的一种医药组合物。本发明的又一个实例是一种医药组合物的制造方法，包含使式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物中至少一种和一种医药上可接受载体混合。

[0131] 本发明的另一个实施例是一种包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的组合物的用途，用于制备本文中所指病症中任何一种的治疗用药剂；这样的病症之一是炎症。本发明的另一个实施例是一种包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种的组合物的用途，用于治疗或预防本文中所指病症中任何一种；这样的病症之一是炎症。

[0132] 按照本发明的化合物可以按照业内技能范围内的方法和 / 或按照本发明的方法，例如随后的流程和实施例中所述的那些，用基本方法或组合方法制备。为了得到本文中的各种化合物，可以采用带有最终所希望的取代基的起始原料，尽管反应流程适当时可以有保护也可以无保护。起始原料可以从商业来源得到或用业内技术人员已知的方法合成。或者，可能有必要采用一种适当基团代替最终所希望的取代基，这可通过反应流程进行且适当时用所希望的基团置换。任何含有手性中心的产物都可以用惯常技术分离成对映体。业内技术人员将能够改进和修饰本文中提供的指导，来按照本发明制造化合物。

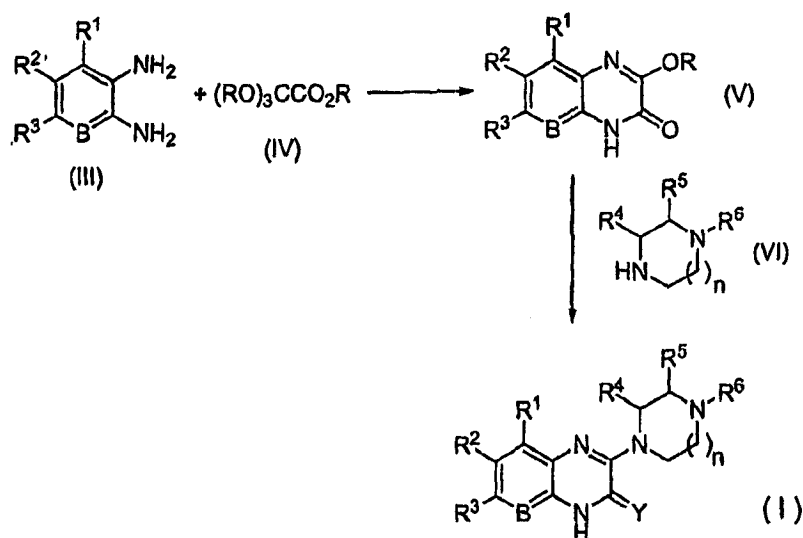
[0133] 本文中所说明的方法的实施方案，当化学上有意义时，包括一个或多个步骤例如水解、卤化、保护、和脱保护。这些步骤可以按照本文中提供的教诲和业内普通技能实施。

[0134] 在本发明化合物的任何一种制备方法期间，可能必要的和 / 或理想的是保护所涉及的任何一种分子上敏感的或反应性的基团。此外，本发明的化合物还可以通过使用保护基团来改性；这样的化合物、前体、或药物前体也在本发明的范围内。这可以借助于惯常保护基团例如 "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups In Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999 中所述的那些实现。该保护基团可以在随后方便的阶段使用业内已知的方法去除。

[0135] 为了描述式 (I) 化合物的制造方法之目的，这样的化合物在本文中将简称为“喹啉化合物”。按照这种术语学，“喹啉化合物”系指式 (I) 中 B 为 N 和 CR^7 中任何一种的化合物，也指可以用来像本文中所述那样生成式 (I) 化合物并具有喹啉框架且 B 是 N 和 CR^7 中任何一种的化合物。因此，本文以下给出的反应流程中化合物 (V)、(VIII) 和 (IX) 也简称为喹啉化合物。

[0136] 流程 1

[0137]



[0138] 参照流程 1, 所公开的是下列注释和补充。起始原料, 包括二氨基化合物 (III)、酯 (IV)、和仲胺, 是商业上可得的或其合成就在业内的技能之内的。

[0139] 酯 (IV) 中的基团 R 可以是许多 C_{1-6} 烷基和苄基中任何一种。较好, 这些基团是用同一取代基实施的, 而且其选择使得化合物 (V) 的基团 $-OR$ 是化合物 (V) 与仲胺 (VI) 的加成-消除反应中的适用离去基团。较好, R 是甲基或乙基。

[0140] 仲胺 (VI) 的流程 1 中是作为哌嗪或高哌嗪衍生物显示的。当流程 1 中的 Y 是 S 或 NH 时, 式 (I) 化合物可以按照本文中以下所述的流程 2, 通过给流程 1 中的步骤补充卤化以生成化合物 (IX) 和随后转化以生成式 (I) 化合物来获得。

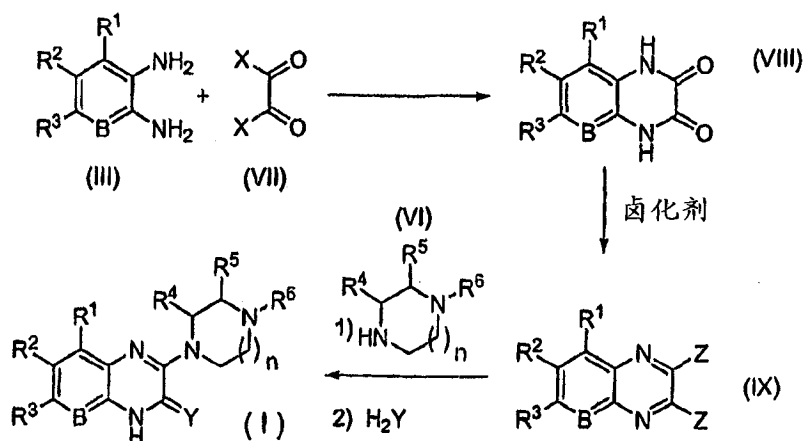
[0141] 二氨基化合物例如式 (III) 化合物与酯例如酯 (IV) 的反应较好在至少约 $40^\circ C$ 、更好约 $100^\circ C$ 的温度进行。因此, 这样的反应的反应介质较好由高沸点溶剂或高沸点溶剂混合物提供。这样的溶剂介质的实例是甲苯、二噁烷、二甲苯、1,2-二氯乙烷、及其混合物。较好的溶剂是甲苯。该反应较好用一种路易斯酸催化剂例如三氟甲磺酸铕 ($Yb(OTf)_3$)、三氟甲磺酸钪 ($Sc(OTf)_3$)、 $ZnCl_2$ 、和 $Cu(OTf)_2$ 进行。较好这种路易斯酸催化剂是三氟甲磺酸铕。或者, 该反应是用一种质子酸催化剂例如对甲苯磺酸、较好使用迪安-斯达克脱水器进行。

[0142] 喹啉化合物 (V) 与仲胺例如化合物 (VI) 发生加成-消除反应, 生成式 (I) 化合物。较好这个反应是在一种适合于这样一种反应类型的溶剂或溶剂混合物中进行的。这样的溶剂的实例是甲苯、二噁烷、THF、三氟甲苯、DMF、1,2-二氯乙烷、及其混合物。进而, 这个反应较好是在至少约 $40^\circ C$ 的温度、更好在约 $100^\circ C$ 的温度进行。因此, 这样的反应的溶剂较好是一种高沸点溶剂或高沸点溶剂混合物。较好的溶剂介质是甲苯。在其它实施方案中, 该反应介质含有一种催化剂例如羟基吡啶化合物。

[0143] 反应时间随着反应介质在更高温度加热和 / 或催化剂在反应介质中掺入而缩短。本发明的实施方案是在可高达约 $175^\circ C$ 的温度加热的。

[0144] 流程 2

[0145]



[0146] 参照流程2,公开的是下列注释和补充。起始原料是商业上可得的或其合成是业内力所能及的。

[0147] 喹喔啉二酮化合物 (VIII) 是用草酸酯衍生物 (VII) 与有适当取代的二氨基化合物 (III) 的缩合反应得到的。草酸酯 (VII) 较好是草酸二甲酯、草酸二乙酯、或草酰二氯。较好,这个反应是在约 -20°C ~ 约 100°C 的温度进行的。

[0148] 喹喔啉二酮化合物 (VIII) 卤化生成喹喔啉化合物 (IX), 式中 Z 代表卤素、较好氯。亚硫酸二氯、亚硫酸二溴、和磷酰氯是这种卤化中可以使用的卤化剂的实例,该卤化是在业内已知的条件下进行的。

[0149] 该卤化的喹喔啉 (IX) 与有适当取代的哌嗪或高哌嗪 (VI) 在已知反应条件下反应,随后用 H_2Y 进一步处理,式中 Y 同以上定义,生成式 (I) 化合物。

[0150] 如同业内普通技术人员知道的,按照流程1和2的方法可以用来制备单一异构形式的式 (I) 化合物或区域异构混合物形式的式 (I) 化合物。本文中以下的实施例8,除其它方面外,提供了对本文中所述方法用来生产区域异构混合物形式的式 (I) 化合物的实施说明。本文中以下的实施例1,除其它方面外,提供了对本文中所述方法用来生产单一异构形式的式 (I) 化合物的实施说明。

[0151] 在按照本发明的化合物的制备方法产生立体异构体混合物的情况下,这些异构体可以用惯常技术例如通过诸如生成非对映体盐的拆分、包括其变种在内的动力学拆分例如动态拆分、优先结晶、生物转化、酶促转化、和制备色谱法进行分离。该化合物可以以外消旋物形式制备,或单一对映体可以要么用对映专一合成要么用拆分制备。该化合物可以诸如用标准技术,例如通过与光学活性酸如 (-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或 (+)-二对甲酰酰-L-酒石酸生成盐随后分级结晶和游离碱再生而形成非对映体对来拆分成其成分对映体。该化合物也可以通过形成非对映体酯或酰胺、随后进行色谱法分离和手性助剂去除来拆分。或者,该化合物可以用手性 HPLC 柱分离。

[0152] 为了提供更简要的描述,本文中给出的一些定量表达未采用“大约”这一术语。要理解的是,无论“大约”这一术语是否明确地使用,本文中给出的每一个数量都意味着系指该实际给出的值,而且也意味着系指对这样给出的值的近似,这会是业内普通技能为依据的合理推断,包括由于这样给出的值的实验和/或测量条件而引起的近似。

[0153] H_4 受体在免疫细胞-包括一些白细胞和肥大细胞-中的表达确立了它作为免疫学失调和炎症失调(例如过敏性、慢性、或急性的炎症)范围内的治疗干预的重要目标。具体

地说, H_4 受体配位体可望可用于治疗或预防各种哺乳动物疾病状态。

[0154] 因此, 按照本发明, 所公开的化合物, 无论 H_4 受体的部分激动剂还是拮抗剂, 和组合物可用于改善与下列病症和疾病有关的症状、其治疗、和预防: 类症性失调, 过敏性失调, 皮肤病学失调, 自免疫疾病, 淋巴失调, 和免疫缺陷失调, 包括给出的更具体病症和疾病。所公开的化合物也可以用来在化学疗法中或皮肤瘙痒治疗中的辅药。

[0155] 本发明的方面包括 (a) 一种医药组合物, 包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种, 和如本文中所述的较好化合物, 及医药上可接受载体; (b) 一种包装药物, 包含 (1) 一种医药组合物, 包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯, 或如本文中所述的一种或多种较好化合物, 和一种医药上可接受载体, 和 (2) 所述组合物用于治疗或预防本文中所指病症例如 H_4 介导的疾病或病症中任何一种, 且更具体地说炎症的给药说明。

[0156] 本发明的实施方案提供患者中 H_4 介导的病症的治疗或预防方法, 所述方法包含对患者给药医药有效量的一种组合物, 包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种, 及其它公开的或较好的化合物。在这些病症中, 涉及 H_4 受体的作用。例如, 本发明涉及患者中 H_4 受体介导的病症的治疗方法, 所述方法包含对患者给药某一医药上有效的 H_4 拮抗量的一种组合物, 包含式 (I) 化合物、其对映体、非对映体、外消旋物、及其医药上可接受盐和酯中至少一种。本文中所使用的失调的“治疗”和语法上相关的术语, 系指消除要不然改善病因和 / 或其效果。像“抑制”这样的术语和语法上相关的术语、失调或事件的发作、以及“预防”一种失调或病症、和语法上相关的术语, 系指防止、延缓或减少这样的发作的可能性。

[0157] 拮抗剂的效果也可以由一种逆激动剂产生。逆激动作用描述一种化合物主动关闭一种显示构成活性的受体的性质。构成活性可以在被迫过度表达人 H_4 受体的细胞中确认。构成活性可以通过在用一种 cAMP- 刺激剂例如 forskolin 处理后考察 cAMP 水平或测定对 cAMP 水平敏感的报告者基因 (reporter gene) 来测定。过度表达 H_4 受体的细胞, 与非表达细胞相比, 将显示出在 forskolin 处理后较低的 cAMP 水平。有作为 H_4 激动剂的行为的化合物在 H_4 表达的细胞中将剂量依赖型地降低 forskolin 刺激的 cAMP 水平。有作为 H_4 逆激动剂的行为的化合物在 H_4 表达的细胞中将剂量依赖型地刺激 cAMP 水平。有作为 H_4 拮抗剂的行为的化合物将阻塞要么 H_4 激动剂诱发的 cAMP 抑制要么 H_4 逆激动剂诱发的 cAMP 增加。

[0158] 本发明的进一步实施方案包括所公开的化合物, 即哺乳动物组胺 H_4 受体功能的抑制剂、活体中或离体的炎症或炎症及应抑制剂、哺乳动物组胺 H_4 受体蛋白质表达的调节剂、活体中或离体的多形核白细胞活化抑制剂、或以上的组合、和包含所公开化合物的使用的相应治疗方法、预防方法、和诊断方法。

[0159] “单元剂量”及其语法上等效形式这些术语在本文中用来指适合作为人类患者及其它动物的单元剂量的物理分立单元, 每个单元含有为产生所希望的药理学效果而计算的有效成分的预定有效药理学数量。本发明的新颖单元剂量形式的规格决定于且直接依赖于有效成分的特征, 以及这样一种有效成分为用于人类及其它动物的治疗而配混的业内固有限制。

[0160] 医药组合物可以使用惯常医药赋形剂和配混技术制备。适用单元剂型的实例是片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、粉末包剂、颗粒剂、糯米纸囊剂等, 任何单元剂型的分隔多重体、

以及液体溶液剂、和悬浮液剂。一些液体剂型是水性的、而液体剂型的其它实施方案是非水性的。经口剂型可以是酞剂、糖浆剂、胶囊剂、片剂等。固体载体的实例包括通常用于丸剂或片剂制造的那些材料、例如乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、木糖醇等，增稠剂例如西黄蓍和甲基纤维素 USP，微细 SiO_2 ，聚乙烯基吡咯烷酮，硬脂酸镁等。典型的液体经口赋形剂包括乙醇、甘油、水等。所有赋形剂需要时都可以用剂型制备业内普通技术人员已知的惯常技术与下列混合：稀释剂（例如碳酸钠、碳酸钙、磷酸钠、磷酸钙、和乳糖），崩解剂（例如玉米淀粉和藻酸），造粒剂，润滑剂（例如硬脂酸镁、硬脂酸、和滑石），粘结剂（例如淀粉和明胶）、增稠剂（例如石蜡、蜡类、和黄凡士林），矫味矫臭剂，着色剂，防腐剂等。包衣可以存在而且包括例如单硬脂酸甘油酯和 / 或二硬脂酸甘油酯。经口使用的胶囊剂包括硬质明胶胶囊剂，其中有效成分是与固体稀释剂混合的，和软质明胶胶囊剂，其中有效成分是与水或油例如花生油、液体石蜡、或橄榄油混合的。

[0161] 非经肠剂型可以使用水或另一种无菌载体制备。非经肠溶液可以包装于为细分成单个剂量而适配的容器中。对于经肌内、经腹膜内、经皮下、和经静脉内的使用来说，本发明的化合物一般将以缓冲到适当 pH 和等渗度的无菌水性溶液剂或悬浮液剂提供。适用的水性载体包括生理食盐水和等渗氯化钠。水性悬浮液剂可以包括悬浮剂例如纤维素衍生物、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、和西黄蓍胶，和润湿剂例如卵磷脂。水性悬浮液剂的适用防腐剂包括对羟基苯甲酸乙酯和正丙酯。非经肠配方包括医药上可接受水性或非水性溶液剂、分散液剂、悬浮液剂、乳状液剂、和用于其制备的无菌散剂。载体的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇）、植物油、和可注射有机酯例如油酸乙酯。流动性可以通过使用包衣剂例如卵磷脂、表面活性剂、或维持适当粒度来保持。固体剂型用载体包括 (a) 填料或增充剂、(b) 粘结剂、(c) 湿润剂、(d) 崩解剂、(e) 阻溶剂、(f) 吸收促进剂、(g) 吸附剂、(h) 润滑剂、(i) 缓冲剂、和 (j) 推进剂。

[0162] 组合物也可以含有辅助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂、和配药剂；抗微生物剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、和山梨酸；等渗剂例如糖或氯化钠；吸收延长剂例如单硬脂酸铝和明胶；和吸收增强剂。

[0163] 生理学上可接受载体是业内众所周知的。液体载体的实例是按照本发明的化合物用来形成溶液剂、乳状液剂、和分散液剂的溶液。可兼容的抗氧化剂例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯基甲酸丙酯可以存在于固体和 / 或液体组合物中，增甜剂也可以如此。

[0164] 按照本发明的医药组合物可以包括典型地用于乳状液组合物中的适用乳化剂。这样的乳化剂描述于标准出版物例如 H. P. Fiedler, 1989, Lexikon der Hilfsstoffe Für Pharmazie, Kosmetische und angrenzende Gebiete, Cantor ed., Aulendorf, Germany, 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 和 the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK 中, 这些均列为本文参考文献。凝胶化剂也可以添加到本发明的组合物中。聚丙烯酸衍生物例如 carbomers 是凝胶化剂的实例, 且更具体地说, 各种类型的 carbopol, 这些的典型使用量是约 0.2% ~ 约 2%。悬浮液剂可以制备成霜剂、软膏剂包括无水软膏剂、油包水型乳状液剂、水包油型浮状液剂、乳状液凝胶剂、或凝胶剂。

[0165] 期待的是, 本发明的化合物可以由经口途径或非经肠途径包括经静脉内、经肌内、经腹膜内、经皮下、经直肠、经脑池内、经阴道内、经膀胱内、经局部给药、和由吸入（经颊或

经鼻、较好以喷雾形式) 给药。对于经口给药来说, 本发明的化合物一般将以片剂形式、胶囊剂形式、或者作为溶液剂或悬浮液剂提供。其它给药方法包括受控释放配方例如皮下植入物和经皮贴剂。

[0166] 本发明化合物的有效剂量可以用惯常方法确定。任何特定患者所需要的具体剂量水平将取决于许多因素, 包括病症的严重性、需要治疗的症状类型、给药途径、患者的体重、年龄、和一般状况、以及其它药剂的给药。

[0167] 一般来说, 期待的是, 日剂量 (无论作为单一剂量还是作为分剂量给药) 范围将是约 0.01mg ~ 约 1000mg/ 日、更通常为约 1mg ~ 约 500mg/ 日、最通常为约 10mg ~ 约 200mg/ 日。作为每单位体重的剂量表达的典型剂量预料为约 0.0001mg/kg ~ 约 15mg/kg、尤其约 0.01mg/kg ~ 约 7mg/kg、最好约 0.15mg/kg ~ 2.5mg/kg。

[0168] 期待的经口剂量范围包括约 0.01 ~ 500mg/kg、更好约 0.05 ~ 约 100mg/kg 的日剂量, 分 1 ~ 4 次给药。本发明的一些化合物的经口给药日剂量范围可为约 0.05 ~ 约 50mg/kg/ 日, 而另一些化合物的经口给药日剂量范围可为 0.05 ~ 约 20mg/kg。输注剂量范围可为约 1.0 ~ 约 $1.0 \times 10^4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 抑制剂, 用若干分钟至若干天范围内的一段时间与医药载体掺和。对于局部给药来说, 本发明的化合物可以与医药载体混合, 其浓度为约 0.1 ~ 约 10% 药物 / 载体。胶囊剂、片剂或其它配方 (例如液体和薄膜包衣片剂) 可以有 0.5 ~ 200mg, 例如 1、3、5、10、15、25、35、50、60、和 100mg, 而且可以按照所公开的方法给药。对于通常体重的成年人来说, 需要的日剂量是例如 10mg ~ 5000mg。

[0169] 实施例

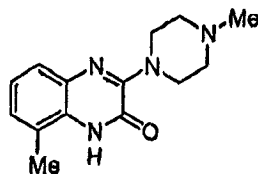
[0170] 一般实验

[0171] NMR 谱是在一台要么 Bruker model DPX400 (400MHz) 要么 DPX500 (500MHz) 谱仪上得到的。以下 ^1H NMR 数据的格式是: 在四甲基甲硅烷参照物的低磁场中 ppm 表示的化学位移 (峰裂数, 偶合常数 J(Hz), 积分)。

[0172] 质谱是在一台 Agilent 系列 1100MSD 上使用电喷雾离子化 (ESI) 以所指出的要么正方式要么负方式得到的。对分子式的“计算质量”是该化合物的单同位素质量。

[0173] 实施例 1

[0174]



[0175] 8-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0176] 方法 A

[0177] 一般程序 1:

[0178] A. 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹啉-2-酮

[0179] 2,3-二氨基甲苯 (2.00g, 16.4mmol)、三甲氧基乙酸甲酯 (5.37g, 37.7mmol)、和三氟甲磺酸铯 (1.0g, 1.64mmol) 在甲苯 (50mL) 中的混合物在封管中于 100°C 加热 14h。让反应混合物冷却、沉淀物用真空过滤法收集。用甲苯 (2×50mL) 洗涤后, 沉淀物真空干燥, 得到 1.5g (48%) 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹啉-2-酮, 后者未进一步精制就使用。MS (电

喷): $C_{10}H_{10}N_2O_2$ 的计算质量 190.2 ;m/z 实测值 191.1 $[M+H]^+$ 。

[0180] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 11.34(br s, 1H), 7.25(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 4.14(s, 3H), 2.59(s, 3H)。

[0181] 一般程序 2:

[0182] B. 8-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0183] 向一支含有 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹啉-2-酮 (50mg, 0.26mmol)/ 甲苯 (2mL) 的封管中添加 N-甲基哌嗪 (0.88mL, 0.71mmol) 和 2-羟基吡啶 (~5mg)。该混合物在 120°C 加热 12h。使该溶液冷却、真空脱除溶剂。粗残渣用硅胶色谱法 (0-10% MeOH/ 二氯甲烷 (DCM)) 精制, 得到 43mg (59%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{14}H_{18}N_4O$ 的计算质量 258.3 ;m/z 实测值 259.2 $[M+H]^+$ 。

[0184] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 10.42(brs, 1H), 7.38(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 7.05(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 4H), 2.60-2.57(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.36(s, 3H). ^{13}C NMR(400MHz, $CDCl_3$): 153.8, 151.1, 133.5, 127.6, 126.9, 124.4, 124.1, 123.0, 55.6, 47.0, 47.0, 16.9。

[0185] 方法 B

[0186] 一般程序 3:

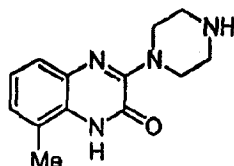
[0187] 8-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0188] 3-甲氧基-8-甲基-喹啉-2-酮 (50mg, 0.26mmol)、N-甲基哌嗪 (0.88mL, 0.71mmol) 和催化量 2-羟基吡啶在甲苯 (2mL) 中的混合物, 在使用 EmrysTM Synthesizer(Personal Chemistry 公司) 的微波照射下于 170°C 加热 10min。真空脱除溶剂, 粗残渣用硅胶色谱法 (0-10% MeOH/DCM) 精制, 得到 50mg (68%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{14}H_{18}N_4O$ 的计算质量 258.3 ;m/z 实测值 259.2 $[M+H]^+$ 。

[0189] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 10.42(br s, 1H), 7.38(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 7.05(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 4H), 2.60-2.57(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.36(s, 3H). ^{13}C NMR(400MHz, $CDCl_3$): 153.8, 151.1, 133.5, 127.6, 126.9, 124.4, 124.1, 123.0, 55.6, 47.0, 47.0, 16.9。

[0190] 实施例 2

[0191]



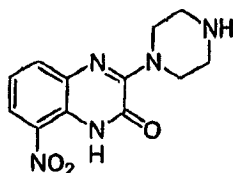
[0192] 8-甲基-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮

[0193] 反应是像一般程序 2 中所述那样使用 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹啉-2-酮 50 (50mg, 0.26mmol) 和哌嗪 (113mg, 1.32mmol) 进行的。精制得到 23mg (46%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{16}N_4O$ 的计算质量 244.3 ;m/z 实测值 245.2 $[M+H]^+$ 。

[0194] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 9.5(br s, 1H), 7.39(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 7.05(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.98-3.95(m, 4H), 3.08-3.02(m, 4H), 2.42(s, 3H)。

[0195] 实施例 3

[0196]



[0197] 8-硝基-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮

[0198] A. 3-甲氧基-8-硝基-1H-喹啉-2-酮

[0199] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 3-硝基-1,2-苯二胺 (2.0g, 13.1mmol) 进行的。冷却到室温后,反应混合物真空浓缩,不进一步精制就使用。MS(电喷): $C_9H_7N_3O_4$ 的计算质量 221.0 ; m/z 实测值 222.1 $[M+H]^+$ 。

[0200] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) :8.31 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0Hz$, 1H), 4.11 (s, 3H)。

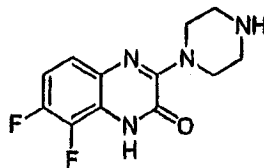
[0201] B. 8-硝基-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮

[0202] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 3-甲氧基-8-硝基-1H-喹啉-2-酮 (100mg, 0.45mmol) 和哌嗪 (155mg, 1.80mmol) 进行的。用硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制,得到 21mg (17%) 标题化合物。

[0203] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) :8.12 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0Hz$, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H)。

[0204] 实施例 4

[0205]



[0206] 7,8-二氟-3-哌嗪-1-基-1H-喹啉-2-酮

[0207] A. 7,8-二氟-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮

[0208] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 3,4-三氟甲基-1,2-苯二胺 (680mg, 4.68mmol) 进行的。冷却到室温后,反应混合物真空浓缩,不进一步精制就使用。MS(电喷): $C_{10}H_7F_2N_2O$ 的计算质量 211.0 ; m/z 实测值 212.3 $[M+H]^+$ 。

[0209] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) :12.72 (br s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)。

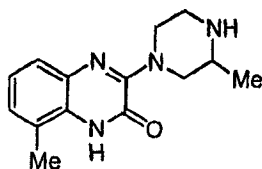
[0210] B. 7,8-二氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0211] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 7,8-二氟-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮 (100mg, 0.47mmol) 和哌嗪 (163mg, 1.88mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制得到 30mg (25%) 标题化合物。

[0212] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) :7.23-7.19 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 4H), 3.04-3.00 (m, 4H)。

[0213] 实施例 5

[0214]



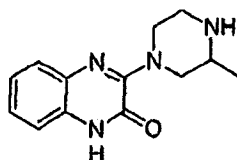
[0215] 8-甲基-3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0216] 反应是像一般程序 2 中所述那样使用 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹喔啉-2-酮 (50mg, 0.26mmol) 和 2-甲基哌嗪 (132mg, 1.32mmol) 进行的。逆相色谱法 (C18; 10-90% MeOH/MeCN) 精制给出作为 TFA 盐的产物, 后者使用 NaHCO₃ 制成游离碱, 得到 27mg (42%) 标题化合物。MS (电喷): C₁₄H₁₈N₄O 的计算质量 258.3; m/z 实测值 259.2 [M+H]⁺。

[0217] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.5 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.1Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[0218] 实施例 6

[0219]



[0220] 3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0221] A. 3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮

[0222] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 1,2-苯二胺 (2.0g, 18.5mmol) 进行的。冷却到室温后, 反应混合物真空浓缩, 不进一步精制就使用。MS (电喷): C₉H₈N₂O₂ 的计算质量 176.0; m/z 实测值 177.1 [M+H]⁺。

[0223] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.72 (br s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

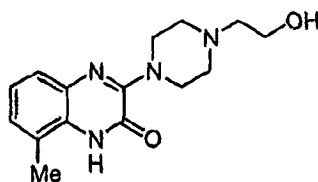
[0224] B. 3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0225] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮 (100mg, 0.56mmol) 和哌嗪 (226mg, 2.22mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 50mg (36%) 标题化合物。MS (电喷): C₁₃H₁₆N₄O 的计算质量 244.1; m/z 实测值 245.2 [M+H]⁺。

[0226] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.05 (br s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 4.81-4.79 (m, 2H), 3.35-3.02 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[0227] 实施例 7

[0228]



[0229] 3-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-8-甲基-1H-喹喔啉-2-酮

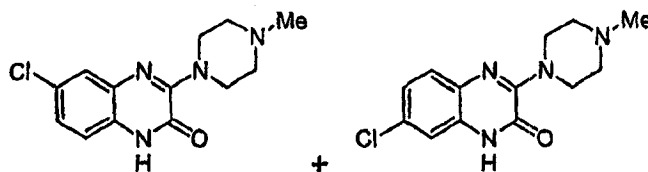
[0230] 反应是像一般程序 2 中所述那样使用 3-甲氧基-8-甲基-1H-喹喔啉-2-酮 (50mg, 0.26mmol) 和 N-羟乙基哌嗪 (0.16mL, 1.32mmol) 进行的。逆相色谱法 (C₁₈;

10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制给出作为 TFA 盐的产物, 后者用 NaHCO_3 制成游离碱, 得到 10mg (13%) 标题化合物。MS (电喷): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算质量 288.3; m/z 实测值 289.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0231] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 9.7 (brs, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.43 (s, 3H)。

[0232] 实施例 8

[0233]



[0234] 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮; 和 7-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0235] 方法 A

[0236] A. 6-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮和 7-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮

[0237] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 4-氯-1,2-苯二胺 (500mg, 3.50mmol)、三甲氧基乙酸甲酯 (862mg, 5.25mmol)、和三氟甲磺酸铯 (43mg, 0.07mmol) 进行的。将沉淀物收集并溶解于氯仿 (20mL) 中。溶液用炭脱色、过滤、和真空浓缩, 得到 1.4g (48%) 产物, 呈区域异构体的 1:1 混合物。MS (电喷): $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的计算质量 210.0; m/z 实测值 211.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0238] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.3$, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 4.07-4.00 (m, 6H)。

[0239] 以上混合物用硅胶色谱法 (20-50% 乙酸乙酯/己烷) 精制, 得到 100mg 6-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮和 150mg 7-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮。6-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮:

[0240] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 11.45 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.24 (dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.13 (m, 3H)。7-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮:

[0241] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 11.40 (brs, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.32 (dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.25 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.13 (m, 3H)。

[0242] B. 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮和 7-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0243] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 6-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮和 7-氯-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮的混合物 (合计 100mg, 0.48mmol)、和 N-甲基哌嗪 (0.27mL, 2.38mmol) 进行的。逆相色谱法 (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制, 给出作为 TFA 盐的产物, 后者用 NaHCO_3 制成游离碱, 得到 30mg (23%) 标题区域异构体的 1:1 混合物。MS (电喷): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ 的计算质量 278.1; m/z 实测值 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0244] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 11.12 (br s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H),

4.09-4.04(m,8H),2.58-2.55(m,8H),2.36(s,6H).

[0245] 方法 B

[0246] 一般程序 4:

[0247] A. 2,3,6-三氯喹喔啉

[0248] 6-氯-1,4-二氢喹喔啉-2,3-二酮(500mg,2.54mmol)和磷酰氯(3mL)的混合物用 DMF(~0.1mL)处理,反应混合物回流加热 16h。该溶液冷却到室温,并小心倾到冰上。所得到的固体收集、用水(2×20mL)洗涤、真空干燥,给出 510mg(86%)2,3,6-三氯喹喔啉,不进一步精制就使用。MS(电喷): $C_8H_3Cl_3N_2$ 的计算质量 233.9;m/z 实测值 235.2[M+H]⁺。

[0249] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.03(d,J=2.3Hz,1H),7.98(d,J=9.1Hz,1H),.7.77-7.74(dd,J=9.1,2.3Hz,2H)。

[0250] 一般程序 5:

[0251] B. 2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉和 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉

[0252] 向 2,3,6-三氯喹喔啉(100mg,0.43mmol)的 DMF(3mL)溶液中添加 N-甲基哌嗪(0.47mL,0.43mmol)。反应混合物搅拌 12h,然后真空脱除溶剂。残渣用硅胶色谱法精制,给出 47mg 2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉和 28mg 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉。2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉:

[0253] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.80(d,J=2.3Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.46-7.43(dd,J=8.8,2.3Hz,2H),3.63-3.62(m,4H),2.64-2.61(m,4H),2.38(s,3H)。

[0254] 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉:

[0255] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.85(d,J=2.3Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.56(dd,J=8.8,2.3Hz,2H),3.63-3.61(m,4H),2.64-2.62(m,4H),2.39(s,3H)。

[0256] 一般程序 6:

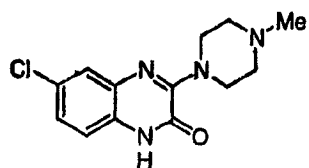
[0257] C. 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮和 7-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0258] 2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉和 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉的 1:1 混合物(合计 50mg,0.17mmol)溶解于 THF(2mL)中,添加 1M LiOH(1mL)。该溶液加热回流 16h。反应混合物在水(5mL)和氯仿(5mL)之间分配。有机相干燥、蒸发溶剂,得到 20mg(43%)标题区域异构体的 1:1 混合物。MS(电喷): $C_{13}H_{15}ClN_4O$ 的计算质量 278.1;m/z 实测值 279.1[M+H]⁺。

[0259] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):11.12(brs,2H),7.50(d,J=2.3Hz,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.18-7.13(m,2H),7.10(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.6Hz,1H),4.09-4.04(m,8H),2.58-2.55(m,8H),2.36(s,6H)。

[0260] 实施例 9

[0261]



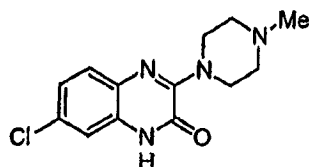
[0262] 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0263] 反应是像一般程序 6 中所述那样以 2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉啉(63mg, 0.21mmol) 进行, 得到 30mg (产率 51%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{15}ClN_4O$ 的计算质量 278.1; m/z 实测值 279.1 $[M+H]^+$ 。

[0264] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 12.21 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.20-7.17 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 4H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0265] 实施例 10

[0266]



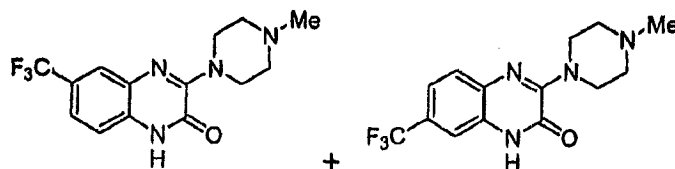
[0267] 7-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉啉-2-酮

[0268] 反应是像一般程序 6 中所述那样使用 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉啉(20mg, 0.07mmol) 进行的, 以 34% 产率 (7mg) 得到标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{15}ClN_4O$ 的计算质量 278.1; m/z 实测值 279.1 $[M+H]^+$ 。

[0269] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.88 (brs, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

[0270] 实施例 11

[0271]



[0272] 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮; 和 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮

[0273] A. 3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮和 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮

[0274] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 4-三氟甲基-1,2-苯二胺 (2.00g, 11.35mmol) 进行的。冷却的反应混合物真空浓缩, 将粗残渣溶于乙酸乙酯中。让该溶液通过一个硅胶塞、浓缩, 得到 1.5g (54%) 产物, 呈区域异构体的 1:1 混合物。MS(电喷): $C_{10}H_7F_3N_2O_2$ 的计算质量 244.1; m/z 实测值 245.1 $[M+H]^+$ 。

[0275] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 12.21 (brs, 2H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 6H)。

[0276] 这种 1:1 混合物的一部分用硅胶色谱法精制, 以 20-50% THF/己烷洗脱, 给出 500mg 3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮和 200mg 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮。3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉啉-2-酮:

[0277] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 12.43 (br s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60-7.58 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 3H)。

[0278] 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮:

[0279] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 12.18(br s, 1H), 7.74(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.53(dd, $J = 8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.18(s, 3H).

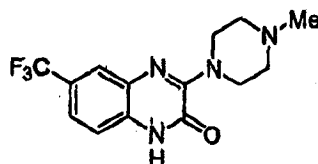
[0280] B. 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮和 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

[0281] 反应是像一般程序 3 中所述那样以 3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮和 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮的 1:1 混合物(合计 96mg, 0.37mmol) 进行的。逆相色谱法(C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制, 给出作为 TFA 盐的产物, 后者用 NaHCO_3 游离碱化, 得到 60mg (56%) 标题区域异构体的 1:1 混合物。MS(电喷): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算质量 312.2; m/z 实测值 313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0282] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.35(br s, 2H), 7.61(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.40(m, 4H), 7.30(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.95(m, 8H), 2.43-2.40(m, 8H), 2.20(s, 3H).

[0283] 实施例 12

[0284]



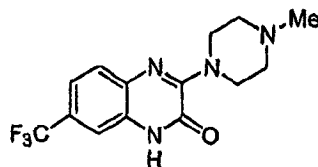
[0285] 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

[0286] 反应是像一般程序 3 中所述那样以 3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮(100mg, 0.41mmol) 进行的。逆相色谱法(C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制给出作为 TFA 盐的产物, 后者使用 NaHCO_3 制成游离碱, 得到 70mg (55%) 标题化合物。MS(电喷): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算质量 312.2; m/z 实测值 313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0287] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 11.34(br s, 2H), 7.79(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.41(dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 4.13-4.10(m, 4H), 2.61-2.59(m, 4H), 2.37(s, 3H).

[0288] 实施例 13

[0289]



[0290] 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

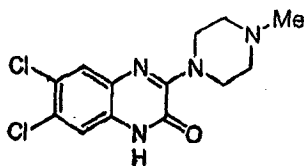
[0291] 反应是像一般程序 3 中所述那样以 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮(100mg, 0.41mmol) 进行的。逆相色谱法(C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制给出作为 TFA 盐的产物, 后者使用 NaHCO_3 制成游离碱, 得到 70mg (55%) 标题化合物。MS(电喷): $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算质量 312.2; m/z 实测值 313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0292] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 10.55(br s, 1H), 7.56(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.46(dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.15(m, 4H), 2.60-2.57(m, 4H), 2.36(s,

3H).

[0293] 实施例 14

[0294]



[0295] 6,7-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0296] 方法 A

[0297] A. 6,7-二氯-3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮

[0298] 反应是像一般步骤 1 中所述那样使用 4,5-二氯-1,2-苯二胺 (300mg, 1.69mmol) 进行的。沉淀物用真空过滤法收集、不进一步精制就使用 (150mg, 36%)。MS(电喷): $C_9H_6Cl_2N_2O_2$ 的计算质量 243.9; m/z 实测值 245.0 $[M+H]^+$ 。

[0299] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.71 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6): 156.5, 150.3, 130.7, 130.5, 128.8, 127.3, 125.2, 116.2, 54.8.

[0300] B. 6,7-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0301] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 6,7-二氯-3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮 (292mg, 1.19mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 180mg (49%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O$ 的计算质量 312.1; m/z 实测值 313.1 $[M+H]^+$ 。

[0302] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (400MHz, $CDCl_3$): 153.0, 151.4, 132.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 115.6, 55.3, 46.6, 46.1, 30.0.

[0303] 方法 B

[0304] A. 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉

[0305] 反应是像一般程序 5 中所述那样以商业上可得的 2,3,6,7-四氯喹喔啉 (1.00g, 3.76mmol) 和 N-甲基哌嗪 (0.43mL, 3.95mmol) 进行的。硅胶色谱法 (4% MeOH/DCM) 精制, 得到 1.1g (89%) 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉。MS(电喷): $C_{13}H_{13}Cl_3N_4$ 的计算质量 330.0; m/z 实测值 331.1 $[M+H]^+$ 。

[0306] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 4H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

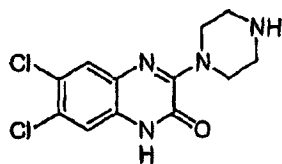
[0307] B. 6,7-二氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0308] 反应是像一般程序 6 中所述那样以 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉 (100mg, 0.30mmol) 和 3M KOH (1mL) 进行的, 得到 60mg (64%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O$ 的计算质量 312.1; m/z 实测值 313.1 $[M+H]^+$ 。

[0309] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.02-3.99 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (400MHz, $CDCl_3$): 153.0, 151.4, 132.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 115.6, 55.3, 46.6, 46.1, 30.0.

[0310] 实施例 15

[0311]



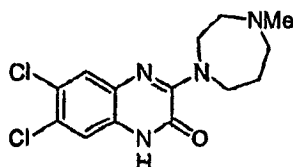
[0312] 6,7-二氯-3-哌嗪-1-基-1H-喹喔啉-2-酮

[0313] 反应是像一般程序 3 中所述那样以 6,7-二氯-3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮 (100mg, 0.41mmol) 和哌嗪 (177mg, 2.05mmol) 进行的。逆相色谱法 (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制, 给出作为 TFA 盐的产物, 后者用 $NaHCO_3$ 制成游离碱, 得到 25mg (16%) 标题化合物。MS (电喷): $C_{12}H_{12}Cl_2N_4O$ 的计算质量 298.0; m/z 实测值 299.1 $[M+H]^+$ 。

[0314] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (500MHz, $CDCl_3$): 153.4, 151.1, 133.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.0, 115.5, 48.5, 46.7, 30.1.

[0315] 实施例 16

[0316]



[0317] 6,7-二氯-3-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0318] A. 2,6,7-三氯-3-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)喹喔啉

[0319] 反应是像一般程序 5 中所述那样以商业上可得的 2,3,6,7-四氯喹喔啉 (100mg, 0.38mmol) 和 N-甲基高甲基哌嗪 (0.05mL, 0.38mmol) 进行的。硅胶色谱法 (4% MeOH/DCM) 精制给出 25g (19%) 2,6,7-三氯-3-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)喹喔啉。

[0320] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H).

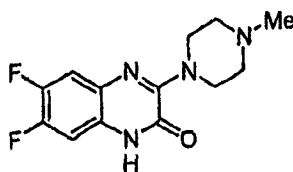
[0321] B. 6,7-二氯-3-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0322] 反应是像一般程序 6 中所述那样以 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉 (25mg, 0.07mmol) 和 3M KOH (1mL) 进行的, 得到 10mg (42%) 标题化合物。

[0323] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.51 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 4H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 2H).

[0324] 实施例 17

[0325]



[0326] 6,7-二氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮)

[0327] A. 6,7-二氟-3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮

[0328] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 4,5-二氟-1,2-苯二胺 (1.00mg, 6.90mmol) 进行的。沉淀物用真空过滤法收集、不进一步精制就使用 (1.44g, 98%)。MS (电喷):

$C_9H_6F_2N_2O_2$ 的计算质量 212.2 ;m/z 实测值 213.1 [M+H]⁺。

[0329] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :12.43(br s, 1H), 7.63-7.58(dd, J = 11.1, 8.1Hz, 1H), 7.15(d, J = 11.1, 8.1Hz, 1H), 3.94(s, 3H)。

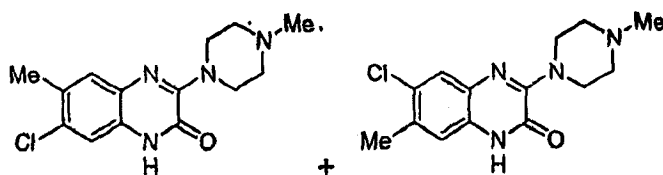
[0330] B. 6,7-二氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0331] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 6,7-二氟-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮 (200mg, 0.94mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 180mg (49%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{14}F_2N_4O$ 的计算质量 280.3 ;m/z 实测值 281.2 [M+H]⁺。

[0332] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) :7.31-7.26(m, 1H), 7.09(dd, J = 10.6, 7.8Hz, 1H), 4.03-4.00(m, 4H), 2.59-2.56(m, 4H), 2.35(s, 3H)。

[0333] 实施例 18

[0334]



[0335] 7-氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮; 和 6-氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0336] A. 7-氯-3-甲氧基-6-甲基-1H-喹啉-2-酮和6-氯-3-甲氧基-7-甲基-1H-喹啉-2-酮

[0337] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 4-氯-5-甲基-1,2-苯二胺 (200mg, 1.28mmol) 进行的。冷却到室温后, 该溶液真空浓缩, 不进一步精制就使用。MS(电喷): $C_{10}H_9ClN_2O_2$ 的计算质量 224.0 ;m/z 实测值 225.1 [M+H]⁺。

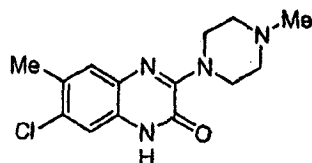
[0338] B. 7-氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮和6-氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0339] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 6-氯-3-甲氧基-7-甲基-1H-喹啉-2-酮和 7-氯-3-甲氧基-6-甲基-1H-喹啉-2-酮的粗混合物 (合计 1.28mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 30mg (8%) 标题区域异构体的 1:1 混合物。MS(电喷): $C_{14}H_{17}ClN_4O$ 的计算质量 292.1 ;m/z 实测值 293.1 [M+H]⁺。

[0340] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) :10.17(br s, 2H), 7.52(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.10-4.07(m, 4H), 2.68-2.66(m, 4H), 2.42-2.38(s, 6H)。

[0341] 实施例 19

[0342]



[0343] 7-氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0344] A. 2,3,6-三氯-7-甲基喹啉

[0345] 反应是像一般程序 4 中所述那样以 6-氯-7-甲基-1,4-二氢喹啉-2,3-二酮 (1.30g, 6.19mmol) 进行的。所得到的固体用乙酸乙酯/己烷重结晶, 给出 700mg (46%) 2,3,

6-三氯-7-甲基喹喔啉。MS(电喷): $C_{14}H_{16}Cl_3N_4$ 的计算质量 245.8 ;m/z 实测值 246.9[M+H]⁺。

[0346] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.03(s, 1H), 7.88(s, 1H), 2.61(s, 3H)。

[0347] B. 2,6-二氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉和 2,7-二氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉

[0348] 反应是按照一般程序 5 以 2,3,6-三氯-7-甲基喹喔啉(500mg, 2.04mmol) 进行的。用硅胶色谱法(2:1 己烷/THF)精制,得到 105mg 2,6-二氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉和 134mg 2,7-二氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉。2,6-二氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉:MS(电喷): $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$ 的计算质量 310.1 ;m/z 实测值 311.2[M+H]⁺。

[0349] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.85(s, 1H), 7.70(s, 1H), 3.59-3.56(m, 4H), 2.64-2.62(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.38(s, 3H)。2,7-二氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉:MS(电喷): $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$ 的计算质量 310.1 ;m/z 实测值 311.2[M+H]⁺。

[0350] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.86(s, 1H), 7.68(s, 1H), 3.61-3.58(m, 4H), 2.64-2.60(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

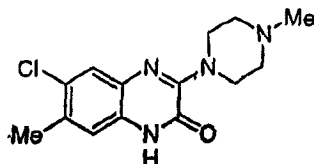
[0351] C. 7-氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0352] 反应是按照一般程序 6 以 2,7-二氯-6-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉(50mg, 0.16mmol) 进行的。蒸发有机萃取物中的溶剂,得到 10mg(21%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{14}H_{17}ClN_4O$ 的计算质量 292.1 ;m/z 实测值 293.3[M+H]⁺。

[0353] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.05(br s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.15(s, 1H), 3.90-3.87(m, 4H), 2.43-2.42(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.20(s, 3H)。

[0354] 实施例 20

[0355]



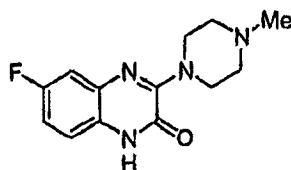
[0356] 6-氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0357] 反应是按照一般程序 6 以 2,6-二氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉(126mg, 0.41mmol) 进行的。蒸发有机萃取物中的溶剂,得到 85mg(67%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{14}H_{17}ClN_4O$ 的计算质量 291.1 ;m/z 实测值 293.3[M+H]⁺。

[0358] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.17(br s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.90-3.87(m, 4H), 2.42-2.40(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.20(s, 3H)。

[0359] 实施例 21

[0360]



[0361] 6-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0362] A. 6-氯-1,4-二氢喹喔啉-2,3-二酮

[0363] 4-氟-1,2-苯二胺 (1.00g, 7.92mmol) 与草酸二乙酯 (6ml) 在 130℃ 加热 16h。沉淀物用真空过滤法收集、用己烷 (2×20ml) 洗涤。这种粗产物风干、不进一步精制就使用 (1.32g, 92%)。MS (电喷): $C_8H_5FN_2O_2$ 的计算质量 180.0; m/z 实测值 181.2 [M+H]⁺。

[0364] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.17–7.13 (m, 1H), 6.95–6.90 (m, 2H)。

[0365] B. 2,3-二氯-6-氟喹喔啉

[0366] 反应是按照一般程序 4 以 6-氟-1,4-二氢喹喔啉-2,3-二酮 (1.30g, 7.22mmol) 进行的。所得到的固体用乙酸乙酯/己烷重结晶, 给出 500mg (32%) 2,3-二氯-6-氟喹喔啉。MS (电喷): $C_8H_3Cl_2N_4$ 的计算质量 216.0; m/z 实测值 217.1 [M+H]⁺。

[0367] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.07–8.03 (dd, J = 9.4, 5.3Hz, 1H), 7.69–7.66 (dd, J = 9.0, 2.8Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 1H)。

[0368] C. 2-氯-6-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉

[0369] 反应是按照一般程序 5 以 2,3-二氯-6-氟喹喔啉 (240mg, 1.11mmol)、N-甲基哌嗪 (0.12mL, 1.11mmol) 和 DCM (2mL) 进行的。硅胶色谱法 (10–30% THF/己烷) 精制, 得到 200mg (65%) 产物。

[0370] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.88–7.84 (dd, J = 9.1, 5.8Hz, 1H), 7.46–7.43 (dd, J = 9.4, 2.8Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H)。

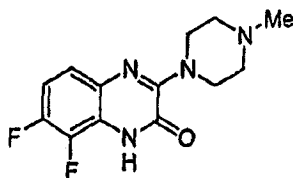
[0371] D. 6-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0372] 反应是按照一般程序 6 以 2,6-二氯-7-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉 (40mg, 0.14mmol) 进行的。蒸发有机萃取物中的溶剂, 得到 30mg 粗产物, 后者用制备型薄层色谱法进一步精制, 给出 10mg (27%) 标题化合物。MS (电喷): $C_{13}H_{15}FN_4O$ 的计算质量 262.3; m/z 实测值 263.3 [M+H]⁺。

[0373] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.58 (brs, 1H), 7.21–7.18 (dd, J = 9.6, 2.8Hz, 1H), 7.04–7.00 (dd, J = 9.1, 5.8Hz, 1H), 6.96–6.91 (m, 1H), 4.13–4.10 (m, 4H), 2.59–2.56 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

[0374] 实施例 22

[0375]

**[0376] 7,8-二氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮****[0377] A. 7,8-二氟-3-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮**

[0378] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 3,4-三氟甲基-1,2-苯二胺 (680mg, 4.68mmol) 进行的。冷却到室温后, 溶液真空浓缩, 不进一步精制就使用。MS (电喷): $C_{10}H_7F_2N_2O$ 的计算质量 211.0; m/z 实测值 212.3 [M+H]⁺。

[0379] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 12.72 (br s, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)。

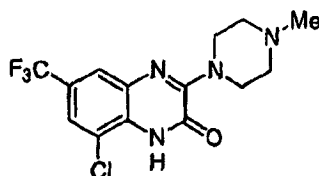
[0380] B. 7,8-二氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮

[0381] 反应是像一般程序 2 中所述那样以 7,8-二氟-3-甲氧基-1H-喹啉-2-酮 (100mg, 0.47mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 40mg (31%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{13}H_{14}F_2N_4O$ 的计算质量 280.1; m/z 实测值 281.3 $[M+H]^+$ 。

[0382] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.45 (br s, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

[0383] 实施例 23

[0384]



[0385] 8-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

[0386] A. 8-氯-3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

[0387] 反应是像一般程序 1 中所述那样使用 3-氯-5-三氟甲基-1,2-苯二胺 (2.0mg, 9.50mmol) 进行的。反应混合物冷却到室温后, 过滤收集 1.5g 沉淀物、不进一步精制就使用。MS(电喷): $C_{10}H_6ClF_3N_2O_2$ 的计算质量 278.0; m/z 实测值 279.0 $[M+H]^+$ 。

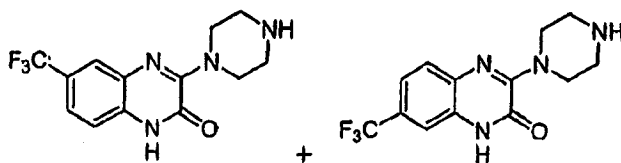
[0388] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

[0389] B. 8-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮反应是像一般程序 2 中所述那样以 8-氯-3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮 (165mg, 0.59mmol) 进行的。硅胶色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 精制, 得到 150mg (73%) 标题化合物。MS(电喷): $C_{14}H_{14}ClF_3N_4O$ 的计算质量 346.1; m/z 实测值 347.2 $[M+H]^+$ 。

[0390] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.93 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)。

[0391] 实施例 24

[0392]



[0393] 3-哌嗪-1-基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮; 和 3-哌嗪-1-基-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮

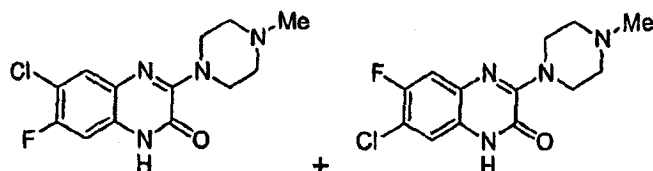
[0394] 反应是像一般程序 3 中所述那样以 3-甲氧基-6-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮和 3-甲氧基-7-三氟甲基-1H-喹啉-2-酮的 1:1 混合物 (合计 100mg, 0.41mmol) 和哌嗪 (176mg, 2.05mmol) 进行的。逆相色谱法 (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制, 给出作为标题区域异构体的 1:1 混合物的 TFA 盐的产物 (10mg, 8%)。MS(电喷): $C_{13}H_{13}F_3N_4O$ 的计算质量 298.2; m/z 实测值 299.1 $[M+H]^+$ 。

[0395] 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6): 7.57-7.55 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 4.30-4.26 (m, 4H), 3.41-3.38 (m, 4H)。

[0396] 以下实施例 25 ~ 28 的区域异构体混合物是按照一般程序 1 和 2 从适当起始原料制备的。混合物用逆相色谱法 (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) 精制, 给出作为 TFA 盐的产物。所有 NMR 谱都与区域异构体的 1 : 1 混合物一致, 如同在实施例 11 中一样。单个区域异构体可以按照一般程序 4 ~ 6 从适当喹喔啉二酮制备。

[0397] 实施例 25

[0398]

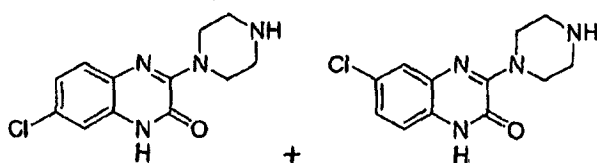


[0399] 6-氯-7-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮; 和 7-氯-6-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0400] MS(电喷): $C_{13}H_{14}ClFN_4O$ 的计算质量 296.1; m/z 实测值 297.2 $[M+H]^+$ (观察到单峰)。

[0401] 实施例 26

[0402]

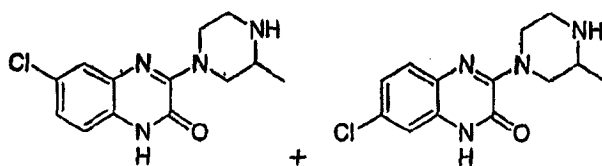


[0403] 7-氯-3-哌嗪-1-基-1H-喹喔啉-2-酮; 和 6-氯-3-哌嗪-1-基-1H-喹喔啉-2-酮

[0404] MS(电喷): $C_{12}H_{13}ClN_4O$ 的计算质量 264.0; m/z 实测值 265.0 $[M+H]^+$ (观察到单峰)。

[0405] 实施例 27

[0406]

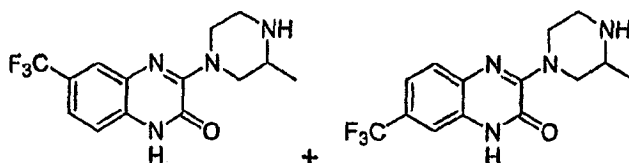


[0407] 6-氯-3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮; 和 7-氯-3-(3-甲基哌嗪-1-基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0408] MS(电喷): $C_{13}H_{15}ClN_4O$ 的计算质量 278.1; m/z 实测值 279.1 $[M+H]^+$ (观察到单峰)。

[0409] 实施例 28

[0410]



[0411] 3-(3-甲基哌嗪-1-基)-6-三氟甲基-1H-喹喔啉-2-酮; 和 3-(3-甲基哌嗪-1-基)-7-三氟甲基-1H-喹喔啉-2-酮

[0412] MS(电喷): $C_{14}H_{15}F_3N_4O$ 的计算质量 312.1 ;m/z 实测值 313.2[M+H]⁺(观察到单峰)。

[0413] 生物学实施例

[0414] 重组体人组胺 H₄ 受体结合试验

[0415] SK-N-MC 细胞或 COS7 细胞用 pH4R 瞬间转染并在 150cm² 组织培养皿中生长。细胞用食盐水溶液洗涤、用细胞刮器刮下、用离心法 (1000rpm, 5min) 收集。细胞膜是通过细胞片状沉淀物在 20mM Tris-HCl 中用一台 Polytron 组织均化器以高速均化 10s 制备的。均化物在 4℃ 以 1000rpm 离心 5min。然后, 将上清液收集并在 4℃ 以 20,000×g 离心 25min。最终片状沉淀物再悬浮于 50mM Tris-HCl 中。细胞膜在过量组胺 (10000nM) 的存在或不存在下用 ³H-组胺 (5-70nM) 培养。培养在室温下进行 45min。细胞膜通过用 Whatman GF/C 过滤器快速过滤收割、用水冷 50mM Tris-HCl 洗涤 4 次。然后将过滤器干燥、与闪烁剂混合、和进行放射性计数。表达人组胺 H₄ 受体的 SK-N-MC 或 COS7 细胞, 通过在不同浓度的待测试抑制剂或化合物的存在下进行上述反应, 用来测定其它化合物的结合亲和性及其置换 ³H 配体结合的能力。为了使用 3H 组胺的竞争结合研究, 按照 Y、-C、Cheng 和 W. H. Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22 (23) :3099-3108), 根据实验测定的 5nM 的 K_p 值和 5 nM 的配体浓度, 计算 K_i 值: $K_i = (IC_{50}) / (1 + [L] / (K_p))$ 。数据列于表 1 中。

[0416] 结合试验结果

[0417] 表 1

[0418]

实施例	K _i (nM)	实施例	K _i (nM)
1	6	15	56
2	16	16	1610
3	640	17	74
4	430	18	112
5	40	19	93
6	681	20	83
7	852	21	39
8	21	22	30
9	84	23	166
10	31	24	467
11	11	25	12
12	24	26	152
13	19	27	467
14	32	28	743

[0419] 肥大细胞趋药性试验

[0420] 粘膜上皮中肥大细胞积累是过敏性鼻炎和哮喘的众所周知特征。此外, 已知的是, 在许多炎症病症中肥大细胞数增加。这其中一些是由于肥大细胞对炎症部位的趋药性所致。这种对特定药剂的趋药性可以在体外模拟。孔度 8 μm 的 Transwells (Costar, Cambridge, MA) 在室温下涂布 100 μL 100ng/mL 人纤连蛋白 (Sigma 公司) 2h。该纤连蛋白去除之后, 向底室中加入 600 μL RPMI 和 5% BSA, 在 10 μM 组胺的存在下进行。为了试

验各种组胺受体 (HR) 拮抗剂, 向顶室和底室中加入试验化合物的 $10 \mu\text{M}$ 和 / 或 $1 \mu\text{M}$ 溶液。将肥大细胞 (2×10^6 / 孔) 添加到顶室中。该平皿在 37°C 培养 3h。除去 Transwells, 使用一台流式细胞计数器对底室中的细胞计数 60 秒。

[0421]

10 μM 组胺	HR 拮抗剂 (μM): 101		结合 试验
实施例	%抑制	%抑制	K_i (nM)
1		76	6
2		50	16
12		99	24
14	80	71	32
25	79	81	12

[0422] H_4 表达的细胞类型分布

[0423] 使用 RNeasy 试剂盒 (Qiagen, Valencia, CA), 按照制造商的说明, 从不同的细胞制备 RNA。使用 RNeasy 试剂盒 (Qiagen, Valencia, CA) 从精制的人细胞中提取总 RNA, 并使用 RT 反应试剂盒 (Invitrogen) 按照制造商的说明逆转录成 cDNA。使用人 H_4 受体专一的引物 $5' - \text{ATGCCAGATACTAATAGCACA}$ 和 $5' - \text{CAGTCGGTCAGTATCTTCT}$, 由 RT-PCR 检测 H_4 受体 RNA。 H_4 受体的放大 PCR 带是 1170bp。

[0424] 结果

[0425] RT-PCR 结果指出, H_4 受体表达于肥大细胞、树状细胞、嗜碱细胞、和嗜曙红细胞上。这些阳性结果是与所出版的文献 (例如 “背景” 节中的 Oda 等, Nguyen 等, 和 Morse 等) 一致的。肥大细胞和嗜曙红细胞在受影响细胞中的积累是过敏性鼻炎和哮喘的主要特征之一。由于在这些细胞类型中发现了 H_4 受体表达, 因而 H_4 受体信号可能介导了在对组胺的反应中肥大细胞和嗜曙红细胞的浸润。下表报告了 RT-PCR 检测的 H_4 表达的细胞类型分布。

[0426]

物种	细胞类型	H_4
人	嗜曙红细胞	+
	未成熟树状细胞	+
	成熟树状细胞	+
	肥大细胞	+
	嗜碱细胞	+
	CD14 ⁺ 单细胞	-
	CD4 ⁺ T 细胞	+
	CD8 ⁺ T 细胞	-
	B 细胞	-
	嗜中性细胞	-

物种	细胞类型	H ₄
小鼠 / (大鼠)	嗜曙红细胞	+
	腹膜肥大细胞 (大鼠)	+
	骨髓产生肥大细胞	+
	未成熟树状细胞	+
	成熟树状细胞	+
	骨髓产生巨噬细胞	-
	腹膜巨噬细胞	-
	CD4 ⁺ T 细胞	-
	CD8 ⁺ T 细胞	-
	B 细胞	-

[0427] 组胺 H₄ 受体拮抗剂对嗜曙红细胞形状改变的抑制

[0428] 过敏反应部位的嗜曙红细胞积累是过敏性鼻炎和哮喘的众所周知特征。这个实施例证实组胺 H₄ 受体拮抗剂能阻断人嗜曙红细胞在对组胺的反应时的形状改变反应。形状改变是先于嗜曙红细胞趋药性的一种细胞特征。

[0429] 方法

[0430] 用 Ficoll 梯度从人血中分离出人粒细胞。红血细胞在室温下用 5-10×Qiagen 溶胞缓冲剂溶解 5 ~ 7min。将粒细胞收割、用 FACS 缓冲剂洗涤一次。该细胞以 2×10⁶ 细胞 / mL 的密度再悬浮于反应缓冲剂中。为了试验特定组胺受体拮抗剂的抑制作用，将 90 μ L 细胞悬浮液 (~ 2×10⁶ 细胞) 用 10 μ M 各种试验化合物溶液之一培养。30min 之后，添加 11 μ L 各种浓度的组胺之一。10min 之后将该细胞转移到冰上，用 250 μ L 冰冷固定缓冲剂 (2% 甲醛) 固定 1min。形状改变是使用门控自动荧光正向散射试验 (GAFS) 定量的 (S. A. Bryan 等, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 165(12) :1602-1609)。

[0431] 结果 - 组胺通过 H₄ 受体介导嗜曙红细胞形状改变

[0432] 嗜曙红细胞形状的改变是由于在趋药性之前细胞架构改变的缘故，因而是趋药性的一种量度。下表中的数据显示，组胺诱发嗜曙红细胞中剂量依赖型形状改变。组胺受体 (HR) 拮抗剂用来挑出哪一种组胺受体要对该形状改变负责。对组胺 H₁ 受体 (苯海拉明) 或 H₂ 受体 (ranatidine) 专一的拮抗剂没有改变组胺诱发的形状改变。然而，双 H₃/H₄ 拮抗剂 (thioperamide) 和专一的组胺 H₄ 受体拮抗剂 ((5- 氯 -1H- 吡啶 -2- 基) -(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 甲酮, K_i = 5nM) 抑制了组胺诱发的嗜曙红细胞形状改变，其 IC₅₀ 分别为 1.5 和 0.27 μ M。

[0433]

	倍数变化				
组胺 (μ M) :	10	1	0.1	0.01	0

	倍数变化				
无 HR 拮抗剂	1.34	1.31	1.21	1.01	1.00
10 μ M H_4 拮抗剂	1.09	1.05	1.05	1.01	1.00
10 μ M Thiopiperamide	1.08	1.05	1.01	1.04	1.00
10 μ M 苯海拉明	1.63	1.50	1.18	1.03	1.00
10 μ M Ranatidine	1.64	1.49	1.21	1.04	1.00

[0434] 组胺 H_4 受体拮抗剂对嗜曙红细胞趋药性的抑制

[0435] 过敏性反应部位的嗜曙红细胞积累是过敏性鼻炎和哮喘的一个众所周知特征。嗜曙红细胞是用标准方法从人血精制的。趋药性试验是使用涂布 100 μ L 100ng/mL 人纤连蛋白 (Sigma) 的、孔度 5 μ m 的 transwells (Costar, Cambridge, MA) 在室温下进行 2h。纤连蛋白去除之后,在组胺 (范围为 1.25 ~ 20 μ M) 的存在下,将有 5% BSA 的 600 μ L RPMI 添加到底室中。为了试验各种组胺受体拮抗剂,可以将 10 μ M 试验化合物添加到顶室和底室中。嗜曙红细胞要添加到顶室中,而组胺或趋药性因子要置于下室中。该平皿在 37°C 培养 3h。取下 Transwells,底室中的细胞数目可以用流式细胞计数器计数 60s,也可以用 Glemsa 染色法定量。

[0436] 组胺 H_4 受体拮抗剂对酵母多糖诱发的小鼠腹膜炎的抑制

[0437] 已经证实的是,组胺 H_4 受体拮抗剂能阻断酵母多糖 - 啤酒糖霉菌细胞壁上的不溶性多糖成分 - 诱发的腹膜炎。这常用来诱发小鼠的腹膜炎,而且显然以肥大细胞依赖型方式起作用。本发明的化合物可以用这样一种模型试验,以证实其作为抗炎剂的用途。在时间 0,给小鼠以化合物或 PBS,要么经皮下要么经口给药。15 分钟后每只小鼠得到 1mg 酵母多糖 A (Sigma),经腹膜内给药。该小鼠 4 小时后宰杀,腹腔用 3mL 含有 3mM EDTA 的 PBS 洗涤。取洗出体液等分样品 (100 μ L) 并以 Turk's 溶液 (3% 乙酸中 0.01% 结晶紫) 稀释 10 倍,测定渗移白细胞的数目。然后,让样品旋转,并将 10 μ L 染色细胞溶液置于 Neubauer 血细胞计数器中。用光学显微镜 (Olympus B061) 进行差示细胞计数。鉴于其染色特征及其核和细胞浆外观,多形核白细胞 (PMN; > 95% 嗜中性细胞) 可以容易地加以识别。用酵母多糖的处理增加了嗜中性细胞的数目,这是炎症反应的代表。用 H_4 受体拮抗剂的处理阻断了这样增加。

[0438] 在哮喘和过敏性鼻炎的动物模型中 H_4 受体拮抗剂对肥大细胞趋药性的抑制

[0439] 使用一种动物模型来检验如下观察:在对过敏性炎症的反应中肥大细胞积累,而且这可以用 H_4 受体拮抗剂予以阻断。本发明的化合物可以用这种模型试验,以证实其作为过敏性鼻炎或哮喘的治疗剂的用途。小鼠在第 0 天和第 14 天经腹膜内注射卵白蛋白 / Alum (10 μ g 在 0.2mL Al(OH)₃ 中; 2%) 进行敏化。第 21 天到第 23 天,用 PBS 或卵白蛋白挑

战小鼠,并在第 24 天的最后挑战之后 24h 宰杀。取一段气管、用福尔马林固定。进行气管的石蜡包埋和纵向切片,随后用甲苯胺蓝进行肥大细胞染色。或者,气管在 OCT 中冷冻以进行冷冻切片,并通过 IgE 染色来识别肥大细胞。因其在每个气管段内的位置而异,将肥大细胞定量为粘膜下层或表皮下层。对过敏原的暴露应当增加表皮下层肥大细胞的数目,而且 H_4 受体拮抗剂阻断了这种效应。

[0440] 本发明的特征和优点对于业内普通技术人员是显而易见的。根据本公开文书,包括概要、详细描述、背景、实施例、和权利要求,业内普通技术人员将能对各种条件和用途进行修饰和修改。本文中所述的出版物全部列为参考文献。这些其它实施方案也在本发明范围内。