



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101142180 B

(45) 授权公告日 2011. 05. 04

(21) 申请号 200680008595. 9

(22) 申请日 2006. 03. 13

(30) 优先权数据

60/662, 686 2005. 03. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 09. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/008943 2006. 03. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02006/101808 EN 2006. 09. 28

(73) 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 L·S·毕维斯 D·R·分雷

R·A·伽德斯基 P·A·希普斯金德

C·D·杰苏达森 R·T·皮卡德

F·C·史蒂文斯 高赤贵子

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 207/09 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 31/435 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 96/38141 A1, 1996. 12. 05, 权利要求 1-18.

WO 96/38142 A1, 1996. 12. 05, 权利要求 1-20.

EP 0494010 A1, 1992. 07. 08, 权利要求 1-5.

WO 02/076925 A2, 2002. 10. 03, 权利要求 7 化合物 131-133, 213, 215, 234, 303.

审查员 房云

权利要求书 11 页 说明书 48 页

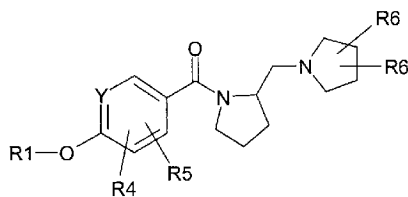
(54) 发明名称

作为组胺 H3 受体拮抗剂的吡咯烷衍生物

(57) 摘要

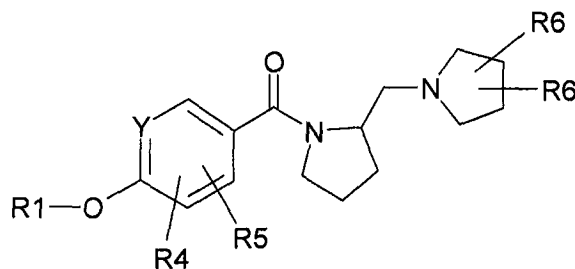
本发明公开新的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 这些化合物具有组胺 H3 受体拮抗剂或反转激动剂的活性, 本发明还涉及制备这些化合物的方法和中间体。在另一个实施方案中, 本发明涉及包含式 I 化合物的药物组合物和使用它们治疗肥胖、认知缺陷、发作性睡病及其他组胺 H3 受体相关疾病的方法。

CN 101142180 B



(I)

1. 式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

Y 独立代表碳或氮；

R1 独立为：

-H，

前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R5 为 -H 时，那么 R4 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟；另外的前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R4 为 -H 时，那么 R5 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟；

-(C₁-C₇) 烷基，任选被 1-4 个卤素取代，前提是当 Y 为碳时，那么 R1 不为 -(CH₂)₃-Cl；

-(C₃-C₆) 环烷基，任选被 1-3 个卤素取代；-(C₁-C₇) 烷基 -O-R3；-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基；-(C₁-C₇) 烷基 -C(O)-O-R3；-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3) (R4)；-(C₁-C₇) 烷基 -S-(C₁-C₇) 烷基；-(C₁-C₇) 烷基 -(C₃-C₆) 环烷基；-(C₁-C₇) 烷基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4)；-(C₂-C₇) 烷基 - 苯基 (R2) (R3) (R4)；-(C₂-C₇) 链烯基；-(C₃-C₈) 环烯基；或者苯基，任选被 R2 取代一次或两次；

R2 独立为 -H、- 卤素、任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₇) 烷基、OCF₃、-OR7、SO₂R7；

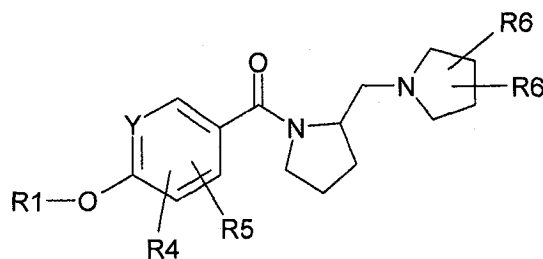
R3 独立为 -H 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₄) 烷基；

R4 和 R5 独立为 -H、- 卤素；

R6 独立为 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基；且

R7 独立为 -H、-(C₁-C₇) 烷基。

2. 药用组合物，该药用组合物含有式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体：



(II)

在式 (II) 中：

Y 独立代表碳或氮；

R1 独立为 -H、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -O-R3、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -C(O)-O-R3、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3)

(R4)、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 烷基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基, 或者 $-$ 苯基, 任选被 R2 取代一次;

R2 独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SO_2R_7$;

R3 独立为 $-H$ 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;

R4 和 R5 独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素;

R6 独立为 $-H$;

R7 独立为 $-H$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

3. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Y 为碳。

4. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Y 为氮。

5. 权利要求 1、3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中 R1 为 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-(C_1-C_7)$ 烷基, 前提是当 Y 为碳时, 那么 R1 不为 $-(CH_2)_3-Cl$ 。

6. 权利要求 1、3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中 R1 为 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 烷基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) 或 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)。

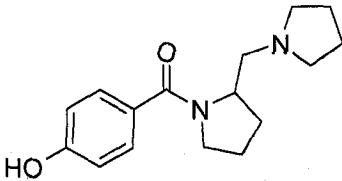
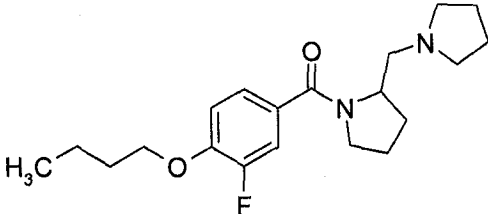
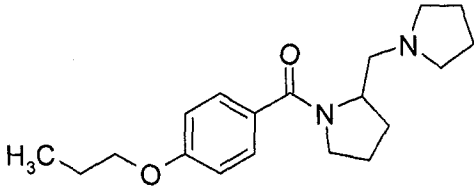
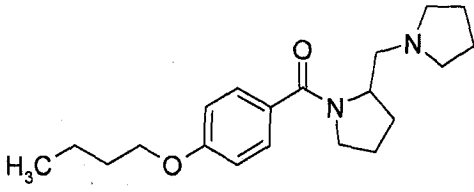
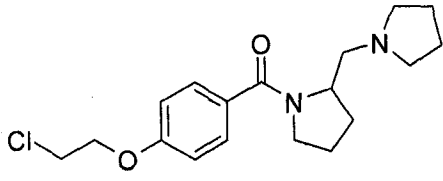
7. 权利要求 1、3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中 R1 为 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基。

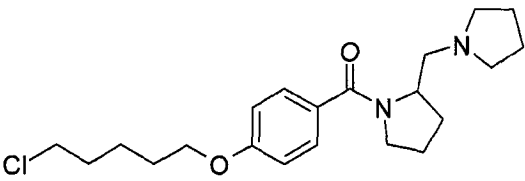
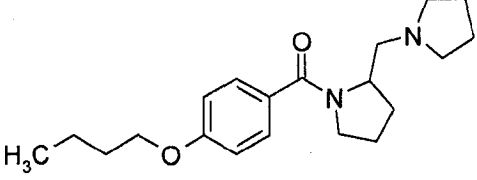
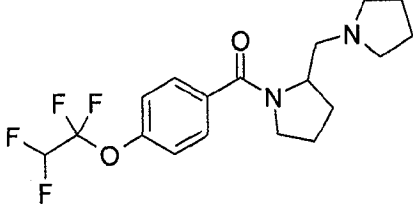
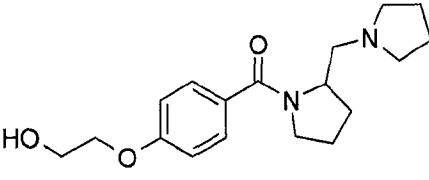
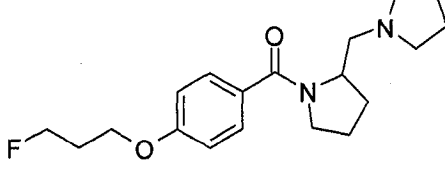
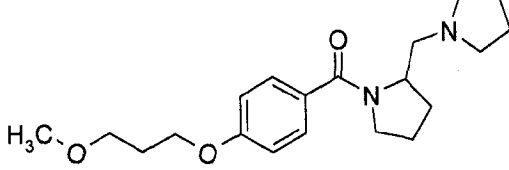
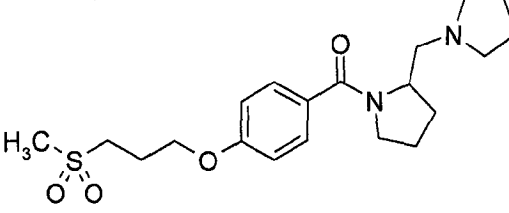
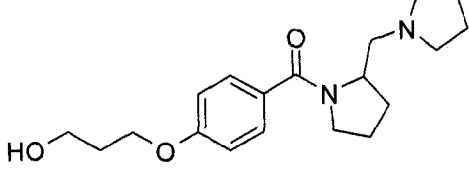
8. 权利要求 1、3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中 R1 为 $-$ 苯基, 任选被 R2 取代一次或两次。

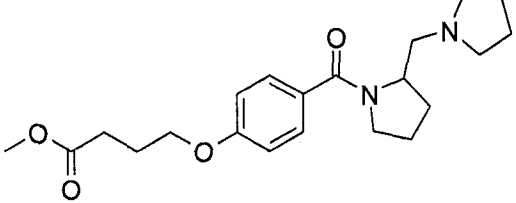
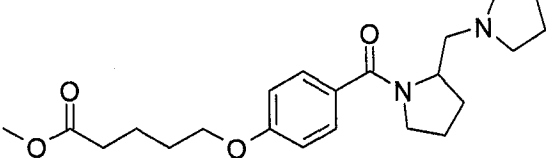
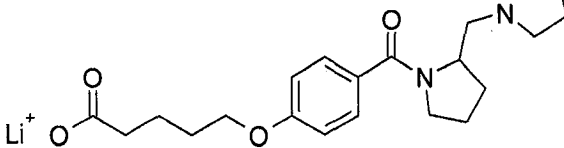
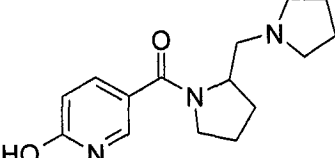
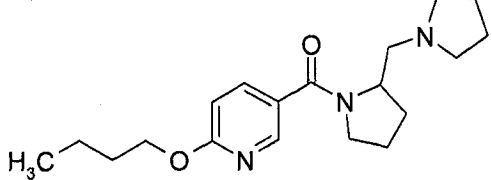
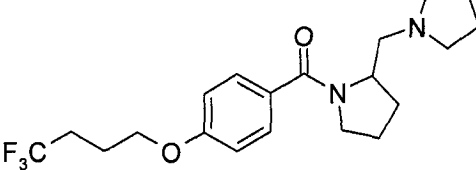
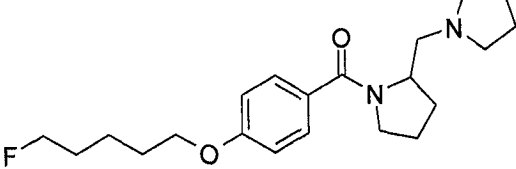
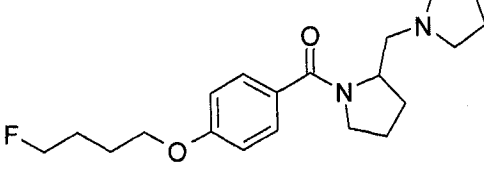
9. 权利要求 1 和 3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中 R4 为卤素。

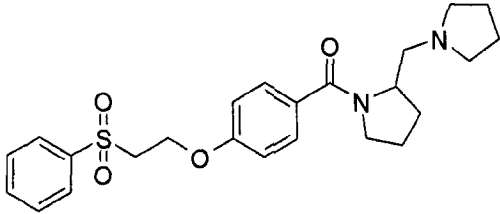
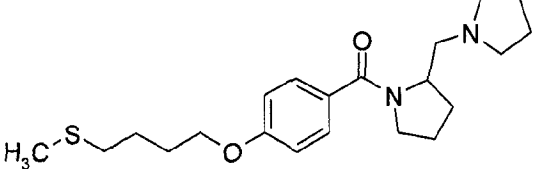
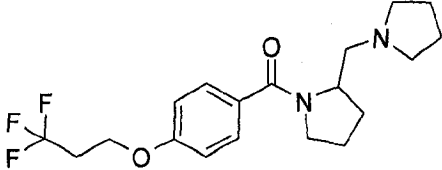
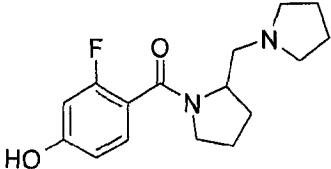
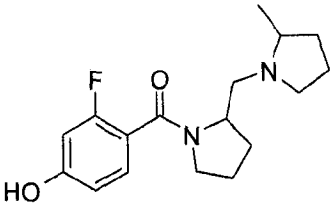
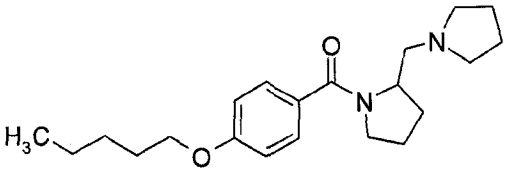
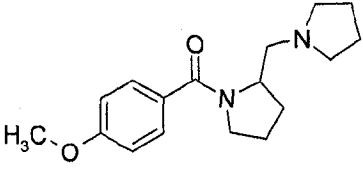
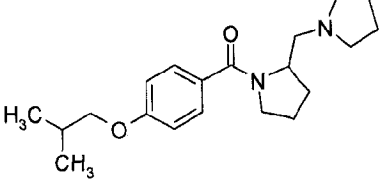
10. 权利要求 1 和 3 和 4 中任一项的化合物或其盐, 其中一种独立情况下 R6 为 $-CH_3$, 另一种独立情况下 R6 为 H。

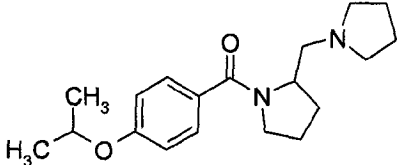
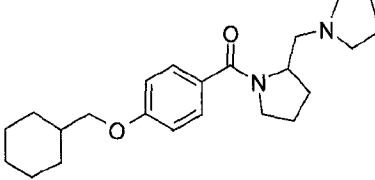
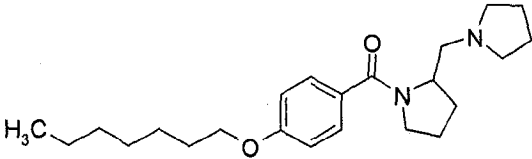
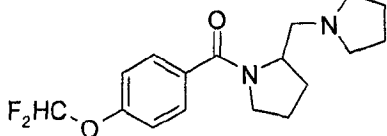
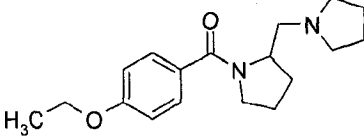
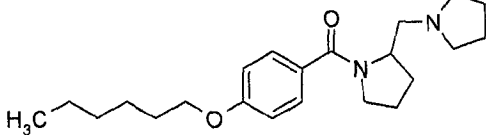
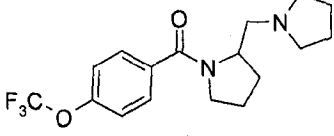
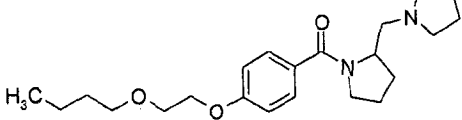
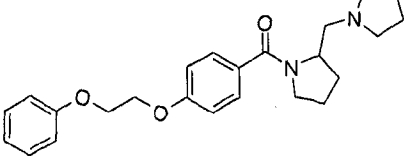
11. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自式 X1-X52 化合物:

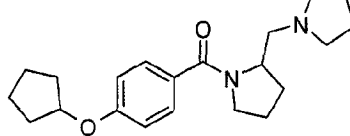
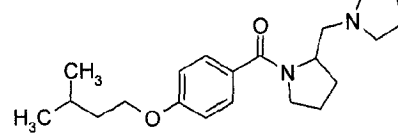
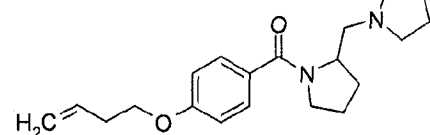
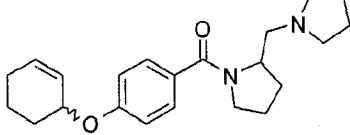
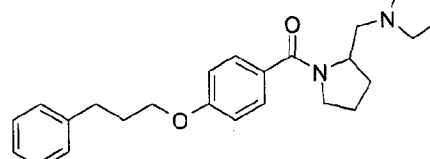
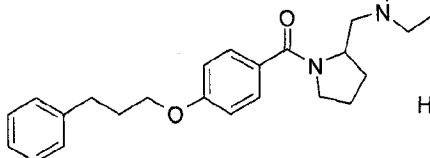
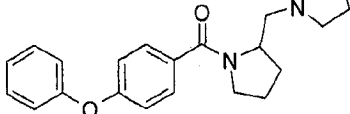
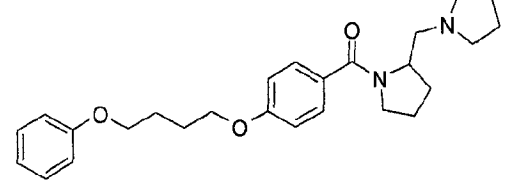
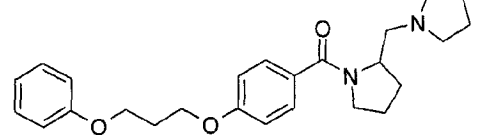
结构式编号	结构
X1	 <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X2	 <chem>CCCCOC1=CC=C(C=C1C(F)=C)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X3	 <chem>CCCCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X4	 <chem>CCCCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X5	 <chem>ClCCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>

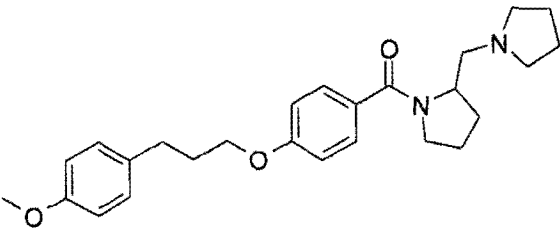
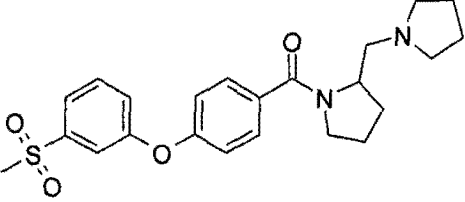
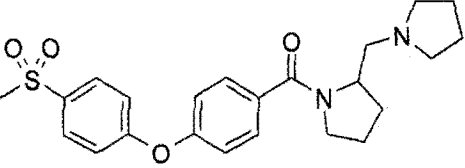
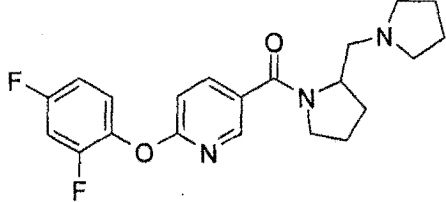
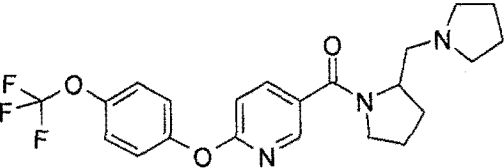
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	

X14	
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	
X21	

X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X29	

X30	
X31	
X32	
X33	
X34	
X35	
X36	
X37	
X38	

X39	
X40	
X41	
X42	
X43	
X44	 HCl
X45	
X46	
X47	

X48	
X49	
X50	
X51	
X52	

12. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自下列化合物:

(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

S-(4-丁氧基-3-氟-苯基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-丙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-丁氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(2-氯代-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(5-氯代-戊氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-丁氧基-苯基)-(2-(R)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲

酮;

[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(3-氟-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸

盐;

[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;

[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

4-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-丁酸甲酯;

5-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-戊酸甲酯;

5-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-戊酸锂;

(6-羟基-吡啶-3-基)-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(6-丁氧基-吡啶-3-基)-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-甲酮;

[4-(5-氟-戊氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(4-氟-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;

[4-(2-苯磺酰基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;

[4-(4-甲硫基-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;

(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(3,3,3-三氟-丙氧基)-苯基]-甲酮三氟乙酸盐;

(2-氟-4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(2-氟-4-羟基-苯基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

(4-戊氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

5-甲氧基-2-亚甲基-1-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-戊-3-烯-1-酮;

(4-异丁氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-异丙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-环己基甲氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-庚氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-二氟甲氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-乙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-己氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮;

[4-(2-丁氧基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

[4-(2-苯氧基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

- (4-环戊氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
[4-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
(4-丁-3-烯基氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
[4-(环己-2-烯基氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
[4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
[4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸盐；
(4-苯氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
[4-(4-苯氧基-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐；
{4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙氧基]-苯基}-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐；
[4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸盐；
[4-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸盐；
(S)-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮二盐酸盐；和
(S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲酮二盐酸盐。

13. 药用组合物, 该药用组合物含有权利要求 3-12 中任一项的化合物或其盐以及药学上可接受的载体。

作为组胺 H3 受体拮抗剂的吡咯烷衍生物

[0001] 本申请要求于 2005 年 3 月 17 日提交的美国临时申请 60/662,686 的权益。

[0002] 本发明涉及新的取代的苯基 - 甲酮 - 吡咯烷基 - 甲基 - 吡咯烷基化合物,涉及这些化合物作为药用组合物的用途,涉及含有这些化合物的药用组合物,涉及应用这些化合物和组合物进行治疗的方法,还涉及制备这些化合物的中间体和方案。

[0003] 组胺 H3 受体具有相对神经元特异性,能够抑制包括组胺在内的单胺的释放数量。组胺 H3 受体为突触前自受体和异受体,位于中枢和外周神经系统。组胺 H3 受体调节组胺和其它神经递质例如 5-羟色胺和乙酰胆碱的释放。这些都是组胺 H3 受体介导的应答的实例。最近的研究表明 H3 受体在体外和体内均具有内在的构成性活性(也就是说,在没有激动剂存在的情况下它也具有活性)。作为反转激动剂的化合物可以抑制该活性。所以,组胺 H3 受体拮抗剂或反转激动剂预期能够增加脑内 H3 受体调节的神经递质的释放。相反,组胺 H3 受体激动剂能够使得组胺的生物合成受到抑制,使得组胺以及其它神经递质例如 5-羟色胺和乙酰胆碱的释放受到抑制。这些发现表明组胺 H3 受体激动剂、反转激动剂和拮抗剂可能是神经元活性和能够表达该受体的其它细胞活性的重要介质。组胺 H3 受体的反相激动或选择性拮抗提高了组胺及其它单胺的脑内水平,并且当非特异性外周作用效果被最小化时,能够抑制活动例如食物消化。通过该机制,它们能够诱导长时间的觉醒状态、改善认知功能、减少食物摄取并使得前庭反射正常化。因此,组胺 H3 受体在下列疾病的新的治疗法中是重要的靶点:阿尔茨海默氏病、情绪和注意力调节、认知障碍、肥胖、眩晕、精神分裂症、癫痫、睡眠疾病、发作性睡病和运动病。

[0004] 组胺通过四种受体亚型介导其活性:H1R、H2R、H3R 和新鉴定的称为 GPRv53 的受体 [(Oda T 等, J. Biol. Chem. 275 (47) :36781-6 (2000)], 该受体也可以命名为 PORT3 或 H4R。尽管 H1R、H2R 和 H3R 的具有相对选择性的配体已经开发出来了,但能够辨别 H3R 和 GPRv53 的特异性配体还几乎没有。GPRv53 为广泛分布的受体,在人类白细胞中以高水平存在。当针对 H3R 受体进行拮抗时,该受体的激活或抑制能够导致不需要的副作用。H4R 受体的鉴别从根本上改变了组胺的生物学,因而在组胺 H3 受体拮抗剂的开发中一定要认真加以考虑。

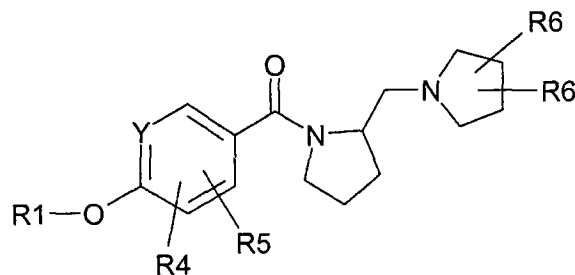
[0005] 通过模拟组胺对通常在 4(5) 位上被取代的咪唑环进行修饰,创建了某些组胺 H3 受体拮抗剂 (Ganellin 等, *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36 : 3, 455-468)。许多专利和专利申请涉及具有此类结构的拮抗剂和激动剂,包括 EP 197840、EP 494010、WO 97/29092、WO 96/38141 和 WO96/38142。这些含有咪唑的化合物缺点在于:较差的血 - 脑屏障穿透性、与细胞色素 P-450 蛋白相互作用以及肝和眼睛毒性。最近,组胺 H3 受体的其它咪唑和非 - 咪唑配体已经被公开,例如在 WO2002076925 中公开的那些。本发明化合物在结构上不同于本领域中已公开的化合物。

[0006] 人们仍然需要采用另外的或改良的作为组胺 H3 受体激动剂、反转激动剂或拮抗剂的药用激动剂来改善治疗方法,调节 H3 受体活性并治疗能够通过 H3 受体的调节而获益的疾病。本发明通过一类新的取代的苯基 - 甲酮 - 吡咯烷基 - 甲基 - 吡咯烷基化合物的发现而对本领域作出了贡献,此类化合物对组胺 H3 受体具有高亲和力、选择性以及强大的活性。本发明在结构及其活性方面都是独特的。

[0007] 本发明概述

[0008] 本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐：

[0009]



(I)

[0010] 其中：

[0011] Y 独立代表碳或氮；

[0012] R1 独立为：

[0013] -H，

[0014] 前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R5 为 -H 时，那么 R4 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟；另外的前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R4 为 -H 时，那么 R5 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟；

[0015] $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1-4 个卤素取代，或者当其中 R1 为 $-CH_3$ 时，则任选被 1-3 个卤素取代），前提是当 Y 为碳时，那么 R1 不为 $-(CH_2)_3-Cl$ ；

[0016] $-(C_3-C_8)$ 环烷基（任选被 1-3 个卤素取代）； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -O-R3； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -C(O)-O-R3； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3) (R4)； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -S-(C₁-C₇) 烷基； $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基； $-(C_1-C_7)$ 烷基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4)； $-(C_2-C_7)$ 烷基 - 苯基 (R2) (R3) (R4)； $-(C_2-C_7)$ 链烯基； $-(C_3-C_8)$ 环烯基； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -O-R3； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -C(O)-O-R3； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3) (R4)； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -S-(C₁-C₇) 烷基； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4)； $-(C_2-C_7)$ 链烯基 - 苯基 (R2) (R3) (R4)，或者苯基，任选被 R2 取代一次或两次，并且任选独立被 R3 取代一次或两次；

[0017] R2 独立为 -H、- 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）、-C(O)R7、-C(O)OR7、-C(O)(C₃-C₈) 环烷基、-OCF₃、-OR7、-SR7、-SO₂R7、-SO₂CF₃ 或 -S(O)R7；

[0018] R3 独立为 -H 或 $-(C_1-C_4)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）；

[0019] R4 和 R5 独立为 -H、- 卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）或 -OR3，前提是当 Y 为氮时，那么 R4 或 R5 不与 Y 连接；

[0020] R6 独立为 -H、- 卤素、-CF₃、 $-(C_1-C_3)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）或 -OR3；且

[0021] R7 独立为 -H、 $-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基（任选被 1-3 个卤素取代）。

[0022] 本发明提供了对组胺 H3 受体具有选择性和高亲和力结合的化合物，该化合物可用作组胺 H3 受体拮抗剂或反转激动剂。另一方面，本发明提供了用作组胺 H3 受体的选择性拮抗剂或反转激动剂但对 GPRv53 没有或几乎没有结合亲和力的化合物。另外，本发明提供了治疗神经系统疾病的方法，该方法包括给予需要的患者有效量的式 I 化合物。本发

明另外提供了治疗肥胖或认知障碍的方法,该方法包括给予需要的患者有效量的式 I 化合物。另一方面,本发明提供了含有组胺 H3 受体的拮抗剂或反转激动剂的药用组合物。

[0023] 本发明详述

[0024] 在一个实施方案中,本发明提供了上面详述的式 I 化合物。尽管本发明所有的化合物都是有用的,但某些化合物是特别令人关注并优选的。下面列出了几组优选的化合物。

[0025] 在优选的实施方案中,本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0026] Y 独立代表碳;

[0027] R1 独立为:

[0028] -H,

[0029] 前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R5 为 -H 时, R4 不为连接于母体

[0030] 分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟,另外的前提是当 R1 为 H、

[0031] Y 为碳且 R4 为 -H 时, R5 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取

[0032] 代基的邻位的氟;

[0033] -(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),前提是 R1 不为 -(CH₂)₃-Cl;

[0034] -(C₃-C₈) 环烷基 (任选被 1-3 个卤素取代);

[0035] -(C₁-C₇) 烷基 -O-R3; -(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基;

[0036] -(C₁-C₇) 烷基 -C(O)-O-R3; -(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3) (R4);

[0037] -(C₁-C₇) 烷基 -S-(C₁-C₇) 烷基; -(C₁-C₇) 烷基 -(C₃-C₈) 环烷基;

[0038] -(C₁-C₇) 烷基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4); -(C₂-C₇) 烷基 - 苯基 (R2) (R3) (R4);

[0039] -(C₂-C₇) 链烯基; -(C₃-C₈) 环烯基; -(C₂-C₇) 链烯基 -O-R3;

[0040] -(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基; -(C₂-C₇) 链烯基 -C(O)-O-R3;

[0041] -(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂- 苯基 (R2) (R3) (R4); -(C₂-C₇) 链烯基 -S-(C₁-C₇) 烷基;

[0042] -(C₂-C₇) 链烯基 -(C₃-C₈) 环烷基; -(C₂-C₇) 链烯基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4);

[0043] -(C₂-C₇) 链烯基 - 苯基 (R2) (R3) (R4), 或者 - 苯基, 任选被 R2 取代一次

[0044] 或两次, 并任选独立被 R3 取代一次或两次; R2 独立为 -H、- 卤素、-(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)、-C(O)R7、

[0045] -C(O)OR7、-C(O)(C₃-C₈) 环烷基、-OCF₃、-OR7、-SR7、-SO₂R7、

[0046] -SO₂CF₃ 或 -S(O)R7; R3 独立为 -H 或 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代); R4 和 R5 任何情况下均独立为 -H、- 卤素、-(C₁-C₃) (烷基任选被 1-3 个卤素取代) 或 -OR3;

[0047] R6 独立为 -H、- 卤素、-CF₃、-(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) 或 -OR3;

[0048] 并且

[0049] R7 独立为 -H、-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基。

[0050] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0051] Y 独立代表氮;

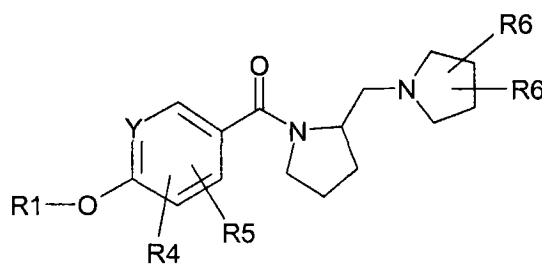
[0052] R1 独立为:

[0053] -H;

[0054] -(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),前提是当 Y 为碳时, R1 不

- [0055] 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-Cl}$;
- [0056] $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0057] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O-R}_3$; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基 ;
- [0058] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O-R}_3$; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0059] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 ; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 ;
- [0060] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0061] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 ; $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烯基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O-R}_3$;
- [0062] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O-R}_3$;
- [0063] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 ;
- [0064] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0065] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) , 或者 $-\text{O}-$ 苯基, 任选被 R2 取代一次
- [0066] 或两次, 并任选独立被 R3 取代一次或两次 ; R2 独立为 $-\text{H}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- [0067] $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 、
- [0068] $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$;
- [0069] R3 独立为 $-\text{H}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0070] R4 和 R5 任何情况下均独立为 $-\text{H}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ (烷基任选被 1-3 个卤
- [0071] 素取代) 或 $-\text{OR}_3$, 前提是当 Y 为氮时, R4 或 R5 不与 Y 连接 ;
- [0072] R6 独立为 $-\text{H}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) 或 $-\text{OR}_3$;
- [0073] 并且
- [0074] R7 独立为 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基或 $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基。
- [0075] 在另一个优选的实施方案中, 本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 :
- [0076] Y 独立代表碳或氮 :
- [0077] R1 独立为 :
- [0078] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) , 前提是当 Y 为碳时, R1 不
- [0079] 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{-Cl}$;
- [0080] $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0081] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O-R}_3$; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基 ;
- [0082] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O-R}_3$; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0083] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 ; $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 ;
- [0084] $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 烷基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0085] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 ; $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烯基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O-R}_3$;
- [0086] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O-R}_3$;
- [0087] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 ;
- [0088] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基 ; $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) ;
- [0089] $-(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 链烯基 $-\text{O}-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) , 或者 $-\text{O}-$ 苯基, 任选被 R2 取代一次或两次, 并
- [0090] 任选独立被 R3 取代一次或两次 ;
- [0090] R2 独立为 $-\text{H}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_7)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、

- [0091] $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、
- [0092] $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$ ；
- [0093] R_3 独立为 $-H$ 或 $-(C_1-C_4)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）；
- [0094] R_4 和 R_5 任何情况下均独立为 $-H$ 或 $-$ 卤素，前提是当 Y 为氮时， R_4 或 R_5
- [0095] 不与 Y 相连；
- [0096] R_6 独立为 $-H$ 或 $-CH_3$ ；并且
- [0097] R_7 独立为 $-H$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基。
- [0098] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0099] Y 独立代表碳或氮；
- [0100] R_1 独立为：
- [0101] $-(C_3-C_8)$ 环烷基（任选被 1-3 个卤素取代）、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)、 $-(C_2-C_7)$ 烷基 $-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-$ 苯基 (R_2) (R_3) (R_4)，或者 $-$ 苯基，任选被 R_2 取代一次或两次，并任选独立被 R_3 取代一次或两次；
- [0102] R_2 独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）、 $-C(O)R_7$ 、
- [0103] $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、
- [0104] $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$ ；
- [0105] R_3 独立为 $-H$ 或 $-(C_1-C_4)$ 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）； R_4 和 R_5 任何情况下均独立为 $-H$ 或 $-$ 卤素，前提是当 Y 为氮时， R_4 或 R_5
- [0106] 不与 Y 相连；
- [0107] R_6 独立为 $-H$ 或 $-CH_3$ ；并且
- [0108] R_7 独立为 $-H$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基。
- [0109] 在另一个实施方案中，本发明提供了含有式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐以及可药用载体的药用组合物：
- [0110]



(II)

- [0111] 其中：

[0112] Y 独立代表碳或氮；

[0113] R1 独立为 -H、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₈) 环烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -O-R₃、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -C(O)-O-R₃、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₁-C₇) 烷基 -S-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -(C₃-C₈) 环烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -O- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 烷基 - 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₂-C₇) 链烯基 -O-R₃、-(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-(C₂-C₇) 链烯基 -C(O)-O-R₃、-(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基 -S-(C₁-C₇) 烷基、-(C₂-C₇) 链烯基 -(C₃-C₈) 环烷基、-(C₂-C₇) 链烯基 -O- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基 - 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)，或者 - 苯基，任选被 R₂ 取代一次，并任选独立被 R₃ 取代一次或两次；

[0114] R₂ 独立为 -H、- 卤素、-(C₁-C₇) 烷基、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)(C₃-C₈) 环烷基、-OCF₃、-OR₇、-SR₇、-SO₂R₇、-SO₂CF₃ 或 -S(O)R₇；

[0115] R₃ 独立为 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基；

[0116] R₄ 和 R₅ 任何情况下均独立为 -H、- 卤素、-(C₁-C₃) 烷基或 -OR₃，前提是当 Y 为氮时，R₄ 或 R₅ 不与 Y 相连；

[0117] R₆ 独立为 -H、- 卤素、-CF₃、-(C₁-C₃) 烷基或 -OR₃；

[0118] R₇ 独立为 -H、-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基。

[0119] 本发明也提供了其它实施方案，其中上述每一个实施方案在下列优选方案中进一步被限定。特别是，下列每一个优选方案都可以独立与上述每一个实施方案组合，该特定的组合提供了另外的实施方案，其中优选方案所指定的变量根据优选方案限定。另外，本发明提供了含有新实施方案的化合物以及可药用载体的药用组合物，所述新实施方案是由上述实施方案和下列限定的优选方案组合构成的。

[0120] 优选 Y 为碳。优选 Y 为氮。

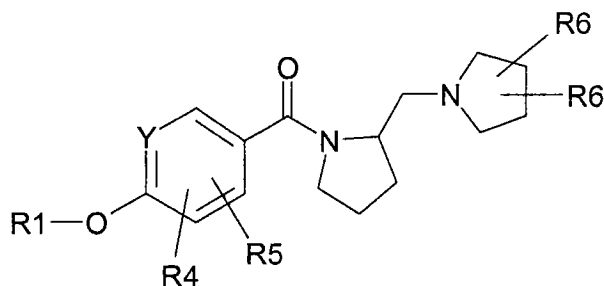
[0121] 优选 R₁ 为 -H，前提是当 R₁ 为 H、Y 为碳且 R₅ 为 -H 时，R₄ 不为连接于母体分子苯环的 -OR₁ 取代基的邻位的氟；另外的前提是当 R₁ 为 H、Y 为碳且 R₄ 为 -H 时，R₅ 不为连接于母体分子苯环的 -OR₁ 取代基的邻位的氟。优选 R₁ 为 -(C₁-C₇) 烷基（任选被 1-4 个卤素取代，或者当其中 R₁ 为 -CH₃ 时，任选被 1-3 个卤素取代），前提是当 Y 为碳时，R₁ 不为 -(CH₂)₃-Cl。优选 R₁ 为 -(C₃-C₈) 环烷基（任选被 1-3 个卤素取代）、-(C₁-C₇) 烷基 -O-R₃、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -C(O)-O-R₃、-(C₁-C₇) 烷基 -S(O)₂- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₁-C₇) 烷基 -S-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₁-C₇) 烷基 -(C₃-C₈) 环烷基。优选 R₁ 为 -(C₁-C₇) 烷基 -O- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基 -O- 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)、-(C₂-C₇) 链烯基 - 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)，- 苯基，任选被 R₂ 取代一次或两次，并任选独立被 R₃ 取代一次或两次，或 -(C₂-C₇) 烷基 - 苯基 (R₂) (R₃) (R₄)。优选 R₁ 为 -(C₂-C₇) 链烯基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₂-C₇) 链烯基 -O-R₃、-(C₂-C₇) 链烯基 -S(O)₂-(C₁-C₃) 烷基、-(C₂-C₇) 链烯基 -C(O)-O-R₃、-(C₂-C₇) 链烯基 -S-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基 -(C₃-C₈) 环烷基。

[0122] 优选 R₂ 独立为 -H。优选 R₂ 独立为 -H 或 卤素。优选 R₂ 独立为 - 卤素、-(C₁-C₇) 烷基（任选被 1-3 个卤素取代）、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)(C₃-C₈) 环烷基、-OCF₃、-OR₇、-SR₇、-SO₂R₇、-SO₂CF₃ 或 -S(O)R₇。

- [0123] 优选 R3 独立为 -H。优选 R3 独立为 $-(C_1-C_4)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。
- [0124] 优选 R4 和 R5 任何情况下均独立为 -H。优选 R4 和 R5 任何情况下均独立为 -H 或 - 卤素。优选 R4 和 R5 任何情况下均独立为 - 卤素或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。优选 R4 为氢且 R5 为 - 卤素。
- [0125] 优选 R6 独立为 -H。优选 R6 独立为 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。优选 R6 独立为 -H 或 $-CH_3$ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选 R6 一种情况下为 -H, 另一种情况下 R6 为 $-CH_3$ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选 R6 一种情况下为 -H, 另一种情况下 R6 为 $-CH_3$ 。
- [0126] 优选 R7 独立为 -H。优选 R7 独立为 $-(C_1-C_4)$ 烷基。优选 R7 独立为 $-(C_2-C_7)$ 链烯基。
- [0127] 在另一个实施方案中, 本发明提供了由式 I 代表结构的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
- [0128] Y 独立代表碳或氮;
- [0129] R1 独立为:
- [0130] -H,
- [0131] 前提是当 R1 为 H、Y 为碳且 R5 为 -H 时, R4 不为连接于母体
- [0132] 分子苯环的 -OR1 取代基的邻位的氟; 另外的前提是当 R1 为 H、
- [0133] Y 为碳且 R4 为 -H 时, R5 不为连接于母体分子苯环的 -OR1 取
- [0134] 代基的邻位的氟;
- [0135] $-(C_1-C_7)$ 烷基, 前提是当 Y 为碳时, R1 不为 $-(CH_2)_3-C1$;
- [0136] $-(C_3-C_8)$ 环烷基; $-(C_1-C_7)$ 烷基 -O-R3; $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基;
- [0137] $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-C(O)-O-R3$; $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4);
- [0138] $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基; $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基;
- [0139] $-(C_1-C_7)$ 烷基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4); $-(C_2-C_7)$ 烷基 - 苯基 (R2) (R3) (R4);
- [0140] $-(C_2-C_7)$ 链烯基; $-(C_3-C_8)$ 环烯基, $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -O-R3;
- [0141] $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基; $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-C(O)-O-R3$;
- [0142] $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4); $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基;
- [0143] $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基; $-(C_2-C_7)$ 链烯基 -O- 苯基 (R2) (R3) (R4);
- [0144] $-(C_2-C_7)$ 链烯基 - 苯基 (R2) (R3) (R4), 或者 - 苯基, 任选被 R2 取代一次或两次, 并任选独立被 R3 取代一次或两次,
- [0145] R2 独立为 -H、- 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-C(O)R7$ 、 $-C(O)OR7$ 、 $-C(O)(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR7$ 、 $-SR7$ 、 $-SO_2R7$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R7$;
- [0146] R3 独立为 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;
- [0147] R4 和 R5 任何情况下均独立为 -H、- 卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 -OR3, 前提是当 Y 为氮时, R4 或 R5 不与 Y 相连;
- [0148] R6 独立为 -H、- 卤素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 -OR3;
- [0149] R7 独立为 -H、 $-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基。
- [0150] 下面列表给出了几组优选的化合物。可以理解: 每一组列表都可以与其它列表组合以产生另外组的优选的实施方案。其它实施方案为:

- [0151] 1. 其中 Y 为碳,
- [0152] 2. 其中 Y 为氮,
- [0153] 3. 其中 R1 为 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基或 $-(C_1-C_7)$ 烷基,前提是当 Y 为碳时, R1 不为 $-(CH_2)_3-Cl$,
- [0154] 4. 其中 R1 为 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 烷基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) 或 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4),
- [0155] 5. 其中 R1 为 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基,
- [0156] 6. 其中 R1 为 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4) 或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4),
- [0157] 7. 其中 R1 为 $-$ 苯基,任选被 R2 取代一次或两次,并任选独立被 R3 取代一次或两次,
- [0158] 8. 其中 R1 为 $-$ 苯基,任选被 R2 取代一次,被 R3 取代两次,
- [0159] 9. 其中 R2 为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$,
- [0160] 10. 其中 R2 为 $-$ 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$,
- [0161] 11. 其中 R2 为 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$,
- [0162] 12. 其中 R3 为 $-H$ 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基,
- [0163] 13. 其中 R3 为 $-(C_1-C_3)$ 烷基,
- [0164] 14. 其中 R4 为卤素,
- [0165] 15. 其中 R4 为卤素且 R5 为卤素,
- [0166] 16. 其中 R6 在一种独立的情况下为 $-(C_1-C_3)$ 烷基,
- [0167] 17. 其中 R6 在一种独立的情况下为 $-CH_3$,
- [0168] 18. 药用组合物,该药用组合物含有式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐以及可药用载体:

[0169]



(II)

[0170] 其中:

[0171] Y 独立代表碳或氮;

[0172] R1 独立为 $-H$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$

烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 烷基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-C(O)-O-R_3$ 、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S(O)_2-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-S-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-O-$ 苯基 (R2) (R3) (R4)、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基 $-$ 苯基 (R2) (R3) (R4), 或者 $-$ 苯基, 任选被 R2 取代一次, 并任选独立被 R3 取代一次或两次;

[0173] R2 独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)(C_3-C_8)$

[0174] 环烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-S(O)R_7$;

[0175] R3 独立为 $-H$ 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0176] R4 和 R5 任何情况下均独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-OR_3$, 前提是当

[0177] Y 为氮时, R4 或 R5 不与 Y 相连;

[0178] R6 独立为 $-H$ 、 $-$ 卤素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-OR_3$;

[0179] R7 独立为 $-H$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基或 $-(C_2-C_7)$ 链烯基。

[0180] 用于表述本文中所述的化合物、组合物和方法的常用术语具有其常规定义。在本申请中, 下列术语定义如下:

[0181] 术语“GPRv53”代表 Oda 等(同上)所述的最近鉴别的新的组胺受体。该受体也可以命名为 PORT3 或 H4R。

[0182] 术语“H3R”代表组胺 H3 受体, 它能够抑制包括组胺在内的单胺释放的数量。

[0183] 术语“H1R”代表组胺 H1 受体亚型。

[0184] 术语“H2R”代表组胺 H2 受体亚型。

[0185] 术语“H3R 拮抗剂”是指能够阻断毛喉素 (forskolin) 刺激的对激动剂 R(-) α 甲基组胺有响应的 cAMP 产生的化合物。术语“H3R 反转激动剂”是指能够抑制 H3R 的构成性活性的化合物。“选择性 H3R 拮抗剂或反转激动剂”是指与 GPRv53 组胺受体相比对 H3 组胺受体具有更强亲和力的本发明化合物。

[0186] 在本文通式中, 常规化学术语具有其通常的定义。例如:

[0187] 术语“(C₁-C₄) 烷基”、“(C₁-C₇) 烷基”和“(C₂-C₇) 烷基”是指指定碳原子数目的烃链, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基等, 还包括支链或其异构体形式, 任选如本文中所定义被至多 4 个卤素取代。

[0188] “(C₃-C₈) 环烷基”是指指定碳原子数目的环, 它可以具有 3-8 个碳原子, 例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基、环庚基等, 并任选如本文中所定义被至多 4 个卤素取代。

[0189] “(C₂-C₇) 链烯基”是指直链或支链构型并具有至少一个可以存在于链中任何位点的碳-碳双键的具有指定碳原子数目的烃链, 例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙烯基、烃基 (alkyl)、2-丁烯基等, 并任选如本文中所定义被至多 4 个卤素取代。

[0190] 术语“(C₃-C₈) 环烯基”是指含有一个或多个 3-8 个碳原子的环的部分饱和的碳环, 任选被至多 4 个卤素所取代。

[0191] “Boc”或“BOC”代表氨基甲酸叔-丁基酯。“HOBt”为 1-羟基苯并三唑。

[0192] “PS-三胺”为三-(2-氨基乙基)胺聚苯乙烯。“PS-碳二亚胺”或“PS-CDI”为

N-环己基碳二亚胺-N'-丙氧基甲基聚苯乙烯。“PS-DIEA”为N,N-(二异丙基)氨基甲基聚苯乙烯(1%无机抗静电成分)。“PS-DMAP”为N-(甲基聚苯乙烯)-4-(甲基氨基)吡啶。

[0193] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0194] “组合物”是指药用组合物,该药用组合物包括含有式 I 或 II 或 X1-X55 活性成分以及构成载体的惰性成分的药用产品。因此,本发明药用组合物包括通过将本发明化合物和可药用载体混和而制成的所有的组合物。

[0195] 术语“单位剂型”是指适用于人类患者和其它非人类动物的单一剂量的物理上不连续的单位,每一个单位含有预测能够产生期望的治疗效果的预定量的活性物质以及适当的可药用载体。

[0196] 本文中术语“治疗”包括其常规公认的定义,例如预防、阻止、抑制、缓解、改善、减慢、停止或逆转本文所述的病理状态的进程或严重程度,包括缓解或减轻症状或并发症,或者治愈或消除疾病或病症。

[0197] 由于其与组胺 H3 受体的相互作用,本发明化合物可以用于治疗其中与组胺 H3 受体的相互作用是有益的多种疾病和病症。本发明也提供了药用组合物,它包括式 I 或式 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂。本发明也提供了作为拮抗剂或反转激动剂的式 I 或式 II 化合物,其特征在于对于组胺受体 GPRv53 没有或几乎没有结合亲和力。本发明也提供了作为拮抗剂或反转激动剂的式 I 或式 II 化合物,其特征在于:与对组胺 H1R、H2R 或 H4R 受体的亲和力相比,它对组胺 H3 受体具有更强的亲和力。本发明的用途和方法包括预防性和治疗性地给予式 I 化合物或含有式 I 或式 II 化合物或其可药用盐的药用组合物。本发明的另外的实施方案包括采用本文所包括的方法以及本领域中已知的补充方法,合成本文中所命名的实施例,产生能够与组胺 H3 受体结合的正电子反射断层成像(PET)配体,用于 PET 成像。

[0198] 所以,本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐,提供了含有式 I 或式 II 化合物或其可药用盐的药用组合物,用于预防、治疗和/或缓解疾病或病症,例如,中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、肺部系统、消化系统和内分泌系统疾病,同时减轻和/或消除一种或多种与目前治疗有关的不希望的副作用。此类疾病或病症包括那些对组胺 H3 受体的调节有应答的疾病,例如神经系统疾病,包括但不限于肥胖、饮食疾病、认知疾病、注意力缺失疾病、记忆过程缺失、痴呆和认知障碍,例如阿尔茨海默氏病和注意力缺失过动症;双相情感障碍;认知增强、精神病中的认知缺失,记忆缺失、学习障碍、痴呆、轻度认知障碍、偏头痛、情绪和注意力改变、运动病、发作性睡病、神经性炎症、强迫症、帕金森病、精神分裂症、抑郁症、癫痫以及发作或抽搐;睡眠疾病,例如发作性睡病;前庭障碍,例如美尼尔氏病、偏头痛、运动病、疼痛、药物成瘾、抑郁症、癫痫、飞机时差、失眠症、妥瑞氏综合征、眩晕等,以及心血管疾病,例如急性心肌梗塞;癌症,例如皮肤癌、甲状腺髓样癌和黑素瘤;呼吸道疾病,例如哮喘;胃肠道疾病、炎症和脓毒性休克、糖尿病、II 型糖尿病、胰岛素抗性综合征、代谢综合征、多囊性卵巢综合征、综合征 X 等。另外,式 I 化合物或其可药用盐或含有式 I 或式 II 化合物或其可药用盐的药用组合物可以用于治疗或预防其中组胺 H3 受体活性的调节具有有益的效果的疾病或病症。另一方面,本发明提供了用于治疗神经系统及其它与组胺 H3 受体有关的疾病的化合物、药用组合物以及方法。

[0199] 另外,本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐或含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物,用于抑制组胺 H3 受体;用于在哺乳动物中抑制组胺 H3 受体介导的细胞响应;用于在哺乳动物中增加 H3 受体调节的神经递质的释放;用于治疗由于组胺 H3 受体活性过度而导致的疾病。

[0200] 本发明另外涉及式 I 化合物或其可药用盐或含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物的用途:用于生产抑制组胺 H3 受体的药物;用于生产在哺乳动物中抑制组胺 H3 受体介导的细胞响应的药物;用于生产在哺乳动物脑中增加 H3 受体调节的神经递质的释放的药物;用于生产治疗由组胺 H3 受体活性过盛导致的疾病的药物;用于生产在哺乳动物中治疗认知障碍的药物;用于生产在哺乳动物中治疗神经系统疾病的药物,所述疾病包括但不限于肥胖、认知障碍、注意力缺失疾病、记忆过程缺失、痴呆和认知障碍,如阿尔茨海默氏病和注意力缺失过动症;双相情感障碍;认知增强、精神病中的认知缺失、记忆缺失、学习障碍、痴呆、轻度认知障碍、偏头痛、情绪和注意力改变、运动病、发作性睡病、神经性炎症、强迫症、帕金森病、精神分裂症、抑郁症、癫痫以及癫痫发作或抽搐;睡眠疾病例如发作性睡病;前庭障碍,例如美尼尔氏病、偏头痛、运动病、疼痛、药物成瘾、抑郁症、癫痫、飞机时差、失眠症、妥瑞氏综合征、眩晕。

[0201] 另外,本发明提供在哺乳动物中由于组胺 H3 受体活性过度而导致的疾病的治疗方法;在哺乳动物中抑制组胺 H3 受体活性的方法;在哺乳动物中抑制组胺 H3 受体介导的细胞响应的方法;在哺乳动物脑中增加 H3 受体调节的神经递质的释放的方法;在哺乳动物中治疗认知障碍的方法;在哺乳动物中治疗神经系统疾病的方法,所述疾病包括但不限于肥胖、认知障碍、注意力缺失疾病、记忆过程缺失、学习障碍、痴呆、阿尔茨海默氏病、注意力缺失过动症、帕金森病、精神分裂症、抑郁症、癫痫以及癫痫发作和抽搐;包括给予需要此类治疗的哺乳动物组胺 H3 受体抑制量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物。

[0202] 本发明另外提供了在细胞中选择性增加组胺水平的方法,或通过使细胞与组胺 H3 受体的拮抗剂或反转激动剂接触,使得细胞增加组胺释放,所述拮抗剂或反转激动剂为式 I 化合物或含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物。本发明另外提供了治疗由于哺乳动物组胺 H3 受体活性过度而导致的疾病的方法,它包括给予需要此类治疗的哺乳动物组胺 H3 受体抑制量的药用组合物,该组合物含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐以及可药用载体、稀释剂或赋形剂。另外,式 I 化合物或含有式 I 或 II 化合物或其可药用盐的药用组合物可以用于治疗或预防病症或疾病,在所述疾病中组胺 H3 受体活性的调节具有有益的作用。

[0203] 本发明包括互变异构体、对映异构体以及化合物的其它立体异构体。所以,本领域技术人员知道,某些芳基可以存在互变异构体形式。此类变体包含在本发明的范围内。可以理解:如本文中所示,当提及式 I 或式 II 化合物时也意味着包括可药用盐、其对映异构体及其外消旋混合物。

[0204] 本文中所示术语“立体异构体”是指由相同的原子通过相同的键结合而构成的化合物,但它具有不同的三维结构,该结构不能互相转换。该三维结构被称为构型。本文中所示术语“对映异构体”是指两种立体异构体,它们的分子彼此为不能相互重叠的镜像。术语“手性中心”是指 4 个不同基团与之连接的碳原子。本文中所示术语“非对映异构体”是指

并非对映异构体的立体异构体。另外,只在一个手性中心具有不同构型的两种非对映异构体在本文中被称为“差向异构体”。术语“消旋体”、“外消旋混和物”或“外消旋修饰”是指相等份数的对映异构体的混合物。




[0205] 本文中所用术语“对映体富集”是指与另一种对映体相比,一种对映体的量有所增加。表达对映体富集的方便的方法为对映体过量或“ee”的概念,采用下列方程计算:

$$[0206] \quad ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

[0207] 其中 E^1 为第一种对映体的量, E^2 为第二种对映体的量。所以,如果两种对映体的最初的比例为 50 : 50,例如在外消旋混合物中所呈现的情况,则可以达到足以产生最终比例为 70 : 30 的对映体富集,第一种对映体的 ee 为 40%。然而,如果最初比例为 90 : 10,则第一种对映体的 ee 为 80%。优选 ee 大于 90%,最优选 ee 大于 95%,最特别优选 ee 大于 99%。采用标准技术和方法,例如采用手性柱的气相或高效液相色谱,本领域技术人员可以很容易地计算对映体富集。有助于对映体对分离的适当的手性柱、流动相和条件的选择均在本领域技术人员的知识范围内。另外,本领域技术人员可以采用已知的技术和方法制备式 I 或式 II 化合物的具体的立体异构体和对映异构体,例如下列文献中公开的方法:J. Jacques 等,“Enantiomers, Racemates, and Resolutions,” John Wiley and Sons, Inc., 1981 和 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen,“Stereochemistry of Organic Compounds,” (Wiley-Interscience 1994) 以及 1998 年 4 月 29 日公开的欧洲专利申请 No. EP-A-838448。拆分的实例包括重结晶技术或手性色谱技术。

[0208] 本发明的某些化合物具有一个或多个手性中心,因而可能存在多种立体异构体构型。因为这些手性中心的存在,本发明化合物可以为消旋体、对映体混合物和单一对映异构体以及非对映异构体和非对映异构体混合物。所有的此类消旋体、对映异构体和非对映异构体均包含在本发明的范围内。

[0209] 本文中所用术语“R”和“S”如同有机化学中常规使用的一样,代表手性中心的特定构型。术语“R”(右)是指当沿着键向最低优先基团看时优先基团(由最高向第二最低)为顺时针关系的手性中心构型。术语“S”(左)是指当沿着键向最低优先基团看时优先基团(由最高向第二最低)为逆时针关系的手性中心构型。基团的优先次序根据其原子数目(以原子数目减少为序)。优先基团的部分目录和关于立体化学的讨论可以参见“Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice,”(J. H. Fletcher 等编辑, 1974) 第 103-120 页。

[0210] 符号“”代表伸出纸平面向前的键。符号“”代表伸出纸平面向后的键。符号“”代表其中立体化学不明确的键。

[0211] 通常,术语“可药用”用作形容词时代表对生物基本上没有毒性。例如,本文中所用术语“可药用盐”代表对生物基本上没有毒性的式 I 或式 II 化合物的盐。参见,例如, Berge, S. M., Bighley, L. D., and Monkhouse, D. C., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 66 : 1, 1977。典型的可药用盐包括那些由式 I 或式 II 化合物与无机或有机酸或碱反应而制备的盐。此类盐分别被称为酸加成盐或碱加成盐。与衍生其的化合物相比,这些可药用盐通常能够增加溶解度,因而通常能够更容易地制成液体制剂或乳剂。

[0212] 术语“酸加成盐”是指式 I 或式 II 化合物的盐,由式 I 或式 II 化合物与无机酸或

有机酸反应而制备。可药用的酸加成盐的实例参见,例如, Berge, S. M, Bighley, L. D., and Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66 :1, 1977。因为本发明化合物是碱性的,因而它们可以与许多无机酸和有机酸反应形成可药用的酸加成盐。

[0213] 本发明的可药用的酸加成盐通常由式 I 或式 II 化合物与等摩尔量或过量的酸反应而形成。反应物通常在共溶剂中混和,例如乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、苯等。盐通常约在 1 小时至约 10 天的时间内自溶液中沉淀出来,可以通过过滤或其它常规方法分离。

[0214] 通常用于形成酸加成盐的酸为无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等,通常用于形成此类盐的酸为无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等;有机酸为例如对-甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对-溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。因而,此类可药用盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

[0215] 术语“碱加成盐”是指式 I 或式 II 化合物的盐,由式 I 或式 II 化合物与无机碱或有机碱反应而制备。可药用的碱加成盐的实例可以参见,例如, Berge, S. M, Bighley, L. D., and Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66 :1, 1977。本发明也包括式 I 或式 II 化合物的可药用的碱加成盐。技术人员可以理解某些式 I 或式 II 化合物可能是酸性的,因而可以与任何的无机碱和有机碱反应形成可药用的碱加成盐。可药用的碱加成盐的实例为式 I 或式 II 化合物的铵、锂、钾、钠、钙、镁、甲氨基、二乙氨基、亚乙二氨基、环己基氨基和乙醇氨基的盐等。

[0216] 当式 I 或式 II 化合物以非对映异构体混合物存在时,可以通过例如自适当的溶剂(例如甲醇或乙酸乙酯或其混合物)中分级结晶的方法,分离为对映体的非对映异构体对。如此获得的对映体对可以通过常规方法分离为单一的立体异构体,例如通过采用光学活性的酸作为拆分试剂。或者,式 I 或式 II 化合物的任何对映体均可以采用已知构型的光学纯原料或试剂或通过立体定向合成获得或者通过对映体选择性合成获得。

[0217] 式 I 或式 II 化合物可以由本领域技术人员根据多种方法制备,某些方法在下面给出的方法和流程中进行了说明。用于生产式 I 或式 II 化合物的步骤的特定顺序取决于待合成的特定的化合物、原料化合物以及取代基相对稳定性。对于本领域技术人员而言,试剂或原料是容易识别和可用的,对于无法购自商业的试剂或原料,本领域技术人员可以根据本领域标准方法以及下面给出的各种方法和流程进行合成。

[0218] 下列制备和实施例用于更好地阐明本发明的实施,绝非用于限定本发明的范围。本领域技术人员可以理解,可以进行各种修改和变通而并不背离本发明的精神和范围。本说明书中所述的所有出版物代表本发明相关领域技术人员的知识水平。

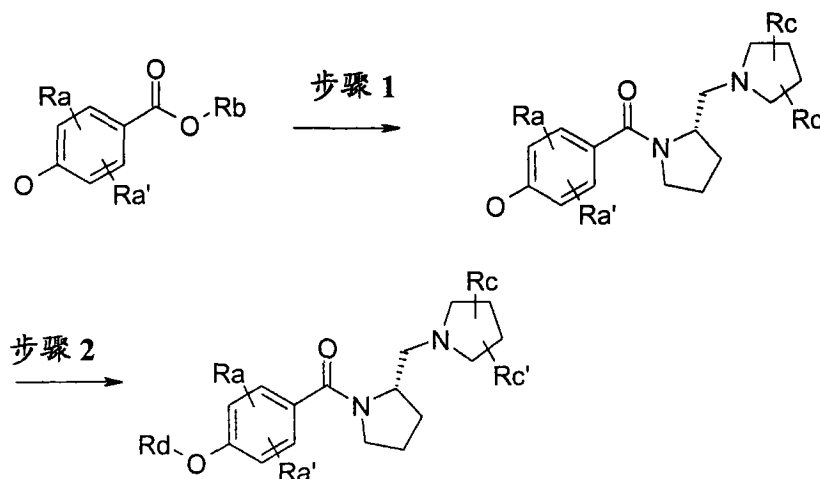
[0219] 除非另外说明,在下面制备和实施例中采用的术语和缩写均具有其标准意义。例

如,本文中所述的下列术语具有指定的意义:“eq”代表当量;“N”代表当量或当量浓度;“M”代表摩尔或摩尔浓度;“g”代表克;“mg”代表毫克;“L”代表升;“mL”代表毫升;“ μ L”代表微升;“mol”代表摩尔;“mmol”代表毫摩尔;“psi”代表每平方英寸磅;“min”代表分钟;“h”或“hr”代表小时;“ $^{\circ}$ C”代表摄氏度;“TLC”代表薄层色谱;“HPLC”代表高效液相色谱;“ R_f ”代表保留因子;“ R_t ”代表保留时间;“ δ ”代表自四甲基硅烷向低场偏离的百万份数;“MS”代表质谱,除非另外说明,测得的质谱代表(M+1);“MS(FD)”指场解析质谱;“MS(IS)”代表离子喷雾质谱;“MS(FIA)”代表流动注射分析质谱;“MS(FAB)”代表快原子轰击质谱;“MS(EI)”代表电子撞击质谱;“MS(ES)”代表电子喷雾质谱;“UV”代表紫外色谱;“ 1 H NMR”代表核磁共振色谱。另外,“IR”代表红外色谱,IR 色谱给出的最大吸收峰只是那些申请人关心的值,并非所有观察到的最大峰;“RT”代表室温。

[0220] 通用制备方法:

[0221] 流程 A

[0222]



[0223] 在流程 A 中, R_a 和 R_a' 彼此独立但不限于为 F、Cl、 CF_3 、烷基,可以包括二取代的化合物; R_b 为 H 或相应的羧酸盐; R_c 和 R_c' 彼此独立但不限于为烷基、羟基; R_d 为烷基、支链烷基或环烷基,它们可以被其它官能团取代,包括但不限于砷、三氟甲基、卤素、甲氧基、酯、酸等。在流程 A 中,采用文献中已知的多种不同的方法,可以将步骤 1 中芳基羧酸或该酸的锂、钠或钾盐(其中 R_b 可以是 H、Li、Na 或 K)转化为相应的酰胺。这些方法中的某些方法可以参见下列肽合成偶合试剂的综述: Klausner & Bodansky, *Synthesis*, 1972, 9, 453-463。

[0224] 例如,将 4-羟基苯甲酸或其相应的锂或钠盐悬浮于适当的有机溶剂例如二氯甲烷、DMF 或其混合物中。于室温下加入适当的酰胺偶合试剂即 EDC、DCC、TBTU 等,然后再加入 HOBt、HATU 等。向混合物中加入二异丙基乙胺和适当的胺(此处为(S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷)。将混合物于室温下搅拌 8-48 小时。反应通过加入水淬灭。根据本领域众所周知的方法将得到的混合物萃取、浓缩并纯化。

[0225] 或者,采用亚硫酰氯或草酰氯和数滴 DMF,自相应的酸或盐形成相应的酰氯,用适当的胺处理得到需要的酰胺。

[0226] 在流程 1 中,可以采用烷基溴、烷基氯、烷基碘、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等和适当的碱(例如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或三乙胺等),在适当的溶剂(例如 DMF、丙酮、THF 或 CH_2Cl_2)中,通过烷基化反应,在步骤 2 中将苯酚转化为醚。该烷基化反应可以在室温下进行或采用加热

进行。

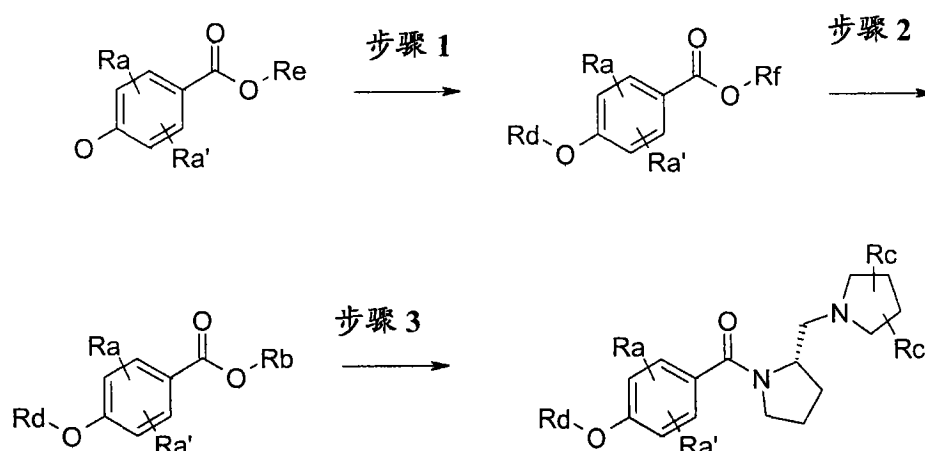
[0227] 例如,将(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮(R_a , $R_a' = H$)和 Cs_2CO_3 悬浮于DMF中,加入1-溴-5-氟戊烷。将混合物于室温下搅拌24-48小时。用水处理后,粗品产物通过已知技术纯化。

[0228] 或者,采用烷基醇和偶合试剂(例如DEAD、DIAD等)以及三苯基膦,在适当的溶剂(例如THF或 CH_2Cl_2),通过Mitsunobu或相关反应可以形成醚。将反应用水淬灭,通过本领域众所周知的技术将得到的混合物萃取、浓缩并纯化。

[0229] 例如,在THF中,将(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮(其中 $R_a, R_a' = H$)和4-(甲硫基)-1-丁醇用三苯基膦和DEAD处理。将混合物于室温下搅拌12-48小时。用水处理后,粗品产物通过本领域已知技术纯化。

[0230] 流程B

[0231]



[0232] 在流程B中, $R_a, R_a', R_b, R_c, R_c'$ 和 R_d 如前所定义。 R_e 可以是Me、Et、Bz或丁基酯。在流程B(步骤1)中,羧酸酯通过流程A(步骤2)中所述的方法烷基化。

[0233] 例如,将4-羟基-苯甲酸甲酯、1-溴-3-氟-丙烷和 K_2CO_3 在丙酮中回流加热18小时。将混合物冷却至室温并过滤。除去溶剂得到醚,它可以通过已知技术纯化,或者在某些情况下无需纯化直接使用。

[0234] 另外,采用烷基醇和偶合试剂(例如DEAD、DIAD等)以及三苯基膦,在适当的溶剂(例如THF或 CH_2Cl_2)中,通过Mitsunobu或相关反应可以形成醚。将反应用水淬灭,通过本领域众所周知的技术将得到的混合物萃取、浓缩并纯化。

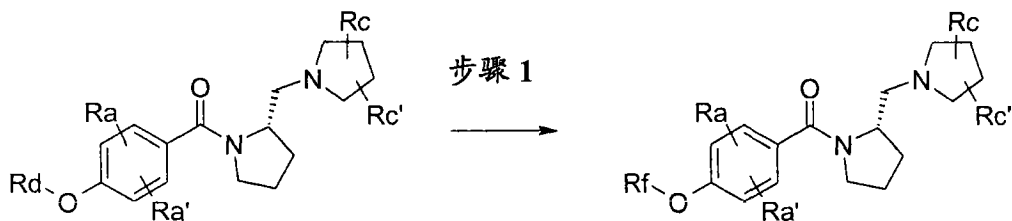
[0235] 例如,在适当的溶剂(例如THF)中,向4-羟基-苯甲酸甲酯、5-氯代-1-戊醇和三苯基膦的混合物中加入DIAD。将混合物于室温下搅拌3天。通过本领域已知的技术将得到的混合物萃取、浓缩并纯化。

[0236] 在流程B步骤2中,得到的酯可以采用标准条件皂化得到相应的羧酸或该酸的锂、钠或钾盐(其中 R_b 可以是H、Li、Na或K)。例如,向4-(3-氟-丙氧基)-苯甲酸甲酯的二氧六环混合物中加入氢氧化锂单水合物的水溶液。将混合物于室温下搅拌24-48小时。真空除去溶剂得到粗品锂盐,它无需纯化可直接使用。

[0237] 在流程B步骤3中,通过流程A(步骤1)中所述的方法,可以将酸或相应的锂、钠或钾盐(其中 $R_b = H, Li, Na, K$)转化为吡咯烷基甲基吡咯烷酰胺。

[0238] 流程C

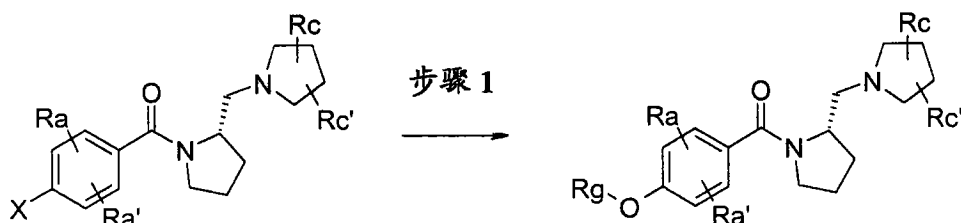
[0239]



[0240] 在流程 C 中, R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c 、 $R_{c'}$ 和 R_d 如前所定义。 R_d 所含有的所有的官能团均可以通过烷基化、酰化、氧化、还原、磺酰化等修饰为 R_f 。在流程 C (步骤 1) 中, 其中 R_f = 氨基, R_f 可以采用已知的磺酰化反应条件转化为磺酰胺。例如, 将 5-[4-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-1-戊酸甲酯溶于适当的溶剂 (例如二氧六环) 中, 将其混合物与 20-50% 体积的水混合。向反应混合物中加入氢氧化锂单水合物, 将混合物于室温下搅拌 24-48 小时, 得到 5-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-戊酸锂盐。通过本领域已知技术将反应物浓缩并纯化。

[0241] 流程 D

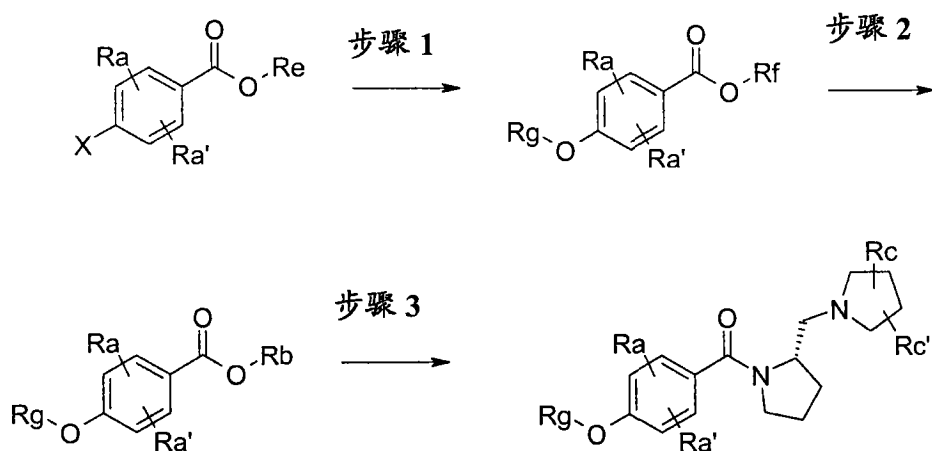
[0242]



[0243] 在流程 D 中, R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c 和 $R_{c'}$ 如前所定义。 R_g 为芳族基团, X 为卤素。在流程 D (步骤 1) 中, 卤素可以被亲核芳族取代基或过渡金属催化的反应置换。例如, 将 4-溴-苯基-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷基)甲酮溶于适当的溶剂 (例如 DMF) 中。向反应混合物中加入适当的碱 (例如碳酸钾单水合物), 加热回流 24-48 小时, 得到 [4-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。通过本领域已知技术将反应物浓缩并纯化。

[0244] 流程 E

[0245]



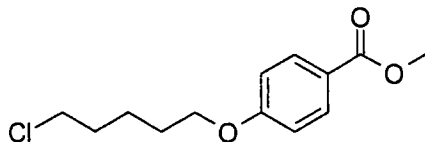
[0246] 在流程 E 中, R_a 、 $R_{a'}$ 、 R_c 、 $R_{c'}$ 、 R_e 、 R_g 和 X 如前所定义。在流程 D (步骤 1) 中, 卤素可以被亲核芳族取代基或过渡金属催化的反应置换。例如, 将 6-氯代烟酸甲酯和 2,4-二氟

苯酚溶于适当的溶剂（例如 DMF）中。向反应混合物中加入适当的碱（例如碳酸钾单水合物），将其加热回流 2-18 小时，得到 [6-(2,4-二氟-苯氧基)-烟酸甲酯]。通过本领域已知技术将反应物浓缩并纯化。采用流程 B 步骤 2 和 3 中所述的方法，可以将这些流程 E 步骤 1 中得到的酯加工为最终化合物。

[0247] 中间体 1

[0248] 4-(5-氯代-戊氧基)-苯甲酸甲酯

[0249]

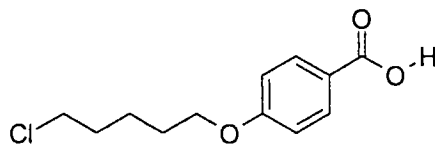


[0250] 将 4-羟基-苯甲酸甲酯 (1.52g, 10mmol)、5-氯代-1-戊醇 (1.22g, 10mmol) 和三苯膦 (2.62g, 10mmol) 溶于无水 THF (30mL) 中并冷却至 0°C。于 0°C，向该混合物中滴加偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) (1.74g, 10mmol)，于室温下搅拌 3 天。将反应混合物用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱纯化（纯 CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂ : 2M NH₃ 的 MeOH 溶液 = 20 : 1），得到需要的产物 (1.14g, 45%)。NMR(CDCl₃) : δ 7.98(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.89(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.02(t, 2H, J = 6.5Hz), 3.88(s, 3H), 3.57(t, 2H, J = 6.7Hz), 1.85(m, 4H), 1.64(m, 2H)。

[0251] 中间体 2

[0252] 4-(5-氯代-戊氧基)-苯甲酸

[0253]

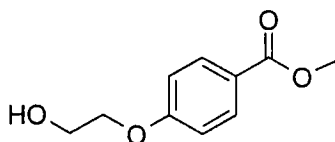


[0254] 将 4-(5-氯代戊氧基)苯甲酸甲酯 (1.14g, 4.44mmol) 溶于 MeOH (15mL)，加入 5 N NaOH (10mL)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩，残留物溶于水，浓盐酸酸化至 pH = 1.0。将该溶液用二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥，过滤并蒸发。得到的产物自己烷 /CH₂Cl₂ 中重结晶，过滤并干燥，得到 829mg (77%)。NMR(CDCl₃) : δ 8.05(d, 2H, J = 9Hz), 6.93(d, 2H, J = 9Hz), 4.05(t, 2H, J = 6Hz), 3.57(t, 2H, J = 6Hz), 4.85(m, 4H), 1.65(m, 2H)。

[0255] 中间体 3

[0256] 4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

[0257]



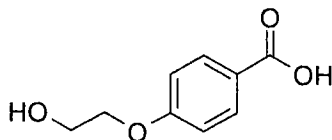
[0258] 将 4-羟基苯甲酸甲酯 (1.52g, 10mmol)、2-氯代乙醇 (960mg, 12mmol)、碘化钾 (100mg, 0.6mmol) 和碳酸铯 (4.56g, 14mmol) 与无水 THF (50mL) 合并，将反应混合物回流搅拌 24 小时。向混合物中加入另外的氯代乙醇 (960mg)、碳酸铯 (4.56g) 和碘化钾 (100mg)，回流搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温，加入水和 CH₂Cl₂。分离了的 CH₂Cl₂ 层经硫酸

钠干燥,过滤并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱纯化(己烷:EtOAc = 3:1)得到目标化合物(862 mg,44%)。NMR(CDC₃) : δ 8.02(d,2H, J = 9.0Hz),6.97(d,2H, J = 9.0Hz),4.17(t,2H, J = 5.0Hz),4.03(m,2H),3.92(s,3H)。

[0259] 中间体 4

[0260] 4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸

[0261]

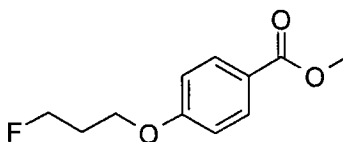


[0262] 将 4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(400mg,2.04mmol)与 1 N NaOH(3mL)和 MeOH(3mL)的混合物合并,将混合物于 80℃ 搅拌 1 小时。蒸发溶剂,得到的残留物溶于少量的水中,用 1N HCl 酸化。收集结晶,用水洗涤,干燥得到 154mg(42%)目标化合物。NMR(DMSO-d₆) : δ 12.64(br,1H),7.90(d,2H, J = 8.2Hz),7.03(d,2H, J = 8.2Hz),4.93(br,1H),4.07(t,2H, J = 4.9Hz),3.75(m,2H)。

[0263] 中间体 5

[0264] 4-(3-氟-丙氧基)-苯甲酸甲酯

[0265]

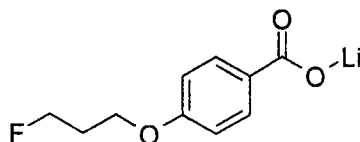


[0266] 方法 A:将 4-羟基-苯甲酸甲酯(2.1g,13.8mmol)、1-溴-3-氟-丙烷(2.9g,20.7mmol)和碳酸钾(4.8g,34.5mmol)在丙酮中加热回流 18 小时。将反应物冷却并过滤,真空除去溶剂。粗品混合物溶于乙酸乙酯,用水(2×)和盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。产物经快速色谱纯化(10%-25%乙酸乙酯/己烷)得到 2.9g(99%)目标化合物。

[0267] 中间体 6

[0268] 4-(3-氟-丙氧基)-苯甲酸锂

[0269]

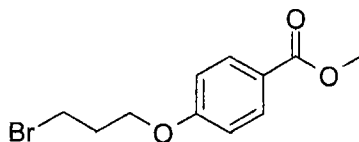


[0270] 方法 B:将 4-(3-氟-丙氧基)-苯甲酸甲酯(2.9g,13.7mmol)和氢氧化锂(0.36g,15mmol)在二氧六环(40mL)和水(20mL)中的混合物于室温下搅拌 24 小时。真空除去溶剂得到为白色固体的目标化合物,无需进一步纯化可直接使用。MS(ES⁻)197.1。

[0271] 中间体 7

[0272] 4-(3-溴-丙氧基)-苯甲酸甲酯

[0273]

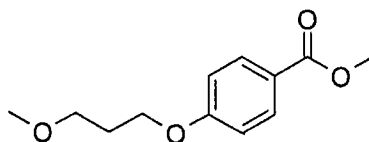


[0274] 基本上根据与方法 A 相似的方法制备该目标化合物,但采用 4-羟基-苯甲酸甲酯和 1,3-二溴-丙烷为原料。MS (ES+) 272。

[0275] 中间体 8

[0276] 4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲酸甲酯

[0277]

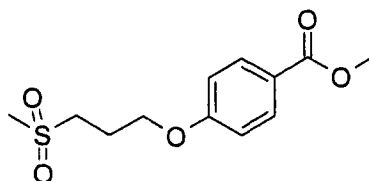


[0278] 方法 C:将 4-(3-溴-丙氧基)-苯甲酸甲酯 (0.63g, 2.3mmol) 溶于乙醚 (15mL), 加入固体 NaOMe (0.38g, 7.0mmol), 将混合物于室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 将得到的残留物溶于乙酸乙酯中, 用水 (2×) 和盐水 (2×) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发。粗品产物经快速色谱纯化 (0-20% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到 0.12g (24%) 目标化合物。MS (ES+) 225.0。

[0279] 中间体 9

[0280] 4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯甲酸甲酯

[0281]

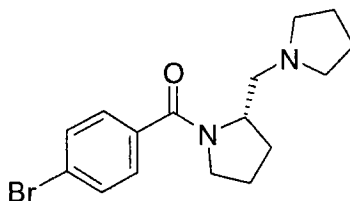


[0282] 基本上根据与方法 C 相似的方法制备该目标化合物,但采用 4-(3-溴-丙氧基)-苯甲酸甲酯和甲烷亚磺酸钠为原料,采用 DMF 为溶剂。MS (ES+) 273.1。

[0283] 中间体 10

[0284] (4-溴-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷基)甲酮

[0285]

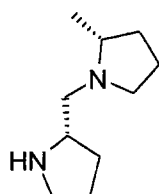


[0286] 将 4-溴苯甲酸-2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯 (3.5g, 11.7mmol, (CAS: 80586-82-9) 和 (S)-(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷溶于四氢呋喃 (0.15M), 加热至回流并搅拌 4 小时。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 用 10% 异丙醇 / 二氯甲烷萃取。有机部分经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶柱纯化, 2 M 氨的甲醇和二氯甲烷溶液洗脱 (93% 的收率, 80% 的纯度)。MS (m/e): 337.1 (M+1)。

[0287] 中间体 11

[0288] 2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷

[0289]

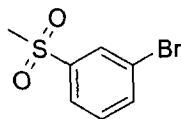


[0290] 将等摩尔量的 (S)BOC 脯氨酸 (CAS 15761-39-4) 和 2-(R)-甲基-吡咯烷盐酸盐 (CAS 135324-85-5) 根据方法 D 的相似方法在二氯甲烷中进行偶合, 得到 2(S)-(2(R)-甲基-吡咯烷-1-羰基)-吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯。将产物于 5-10°C 在二氯甲烷中搅拌去保护, 同时加入三氟乙酸 (10 eq.), 然后于室温下搅拌 18 小时。将反应物浓缩, 溶于水, 用碳酸钾调节 pH 为 8-9。将混合物用二氯甲烷萃取数次。合并萃取液, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到 (2(R)-甲基-吡咯烷-1-基)-吡咯烷-2-基-甲酮。将 1M 氢化铝锂 / THF 溶液 (3eq.) 用等体积的 THF 稀释, 在氮气环境下搅拌, 同时滴加 (2(R)-甲基-吡咯烷-1-基)-吡咯烷-2-基-甲酮的 THF 溶液, 使反应物温和放热。将反应混合物于 40°C 搅拌 45 分钟, 然后于室温下搅拌 18 小时。将混合物在冰浴中冷却, 用 H₂O (3eq.)、4 N NaOH (3eq.)、然后再用 H₂O (9 eq.) 淬灭, 同时保持反应温度低于 15°C。将混合物搅拌过夜, 过滤, 沉淀用 THF 洗涤 3 次。合并滤液和洗涤液, 浓缩得到 2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷。MS (ES⁺) 169.3 (M+H)⁺。目标化合物可以直接使用, 或者经 SCX 色谱或蒸馏纯化。

[0291] 中间体 12

[0292] 1-溴-3-甲磺酰基-苯

[0293]

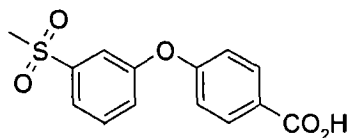


[0294] 在 0°C 的冰浴中, 将 1-溴-3-甲磺基-苯 (1.0mmol) 和 3-氯代过氧苯甲酸 (1.9mmol) 在二氯甲烷 (0.1M) 中合并。撤除冰浴, 将反应物于室温下搅拌 1 小时。加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 反应物用二氯甲烷萃取。将有机部分真空浓缩, 得到的残留物经径向硅胶色谱纯化, 乙酸乙酯和己烷洗脱。

[0295] 中间体 13

[0296] 4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酸甲酯

[0297]

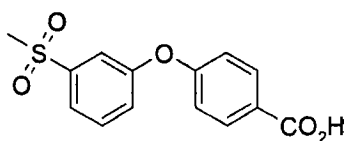


[0298] 将 1-溴-3-甲磺酰基-苯 (1.0mmol) (参见中间体 11) 和 4-羟基-苯甲酸甲酯 (1.2mmol) 溶于甲苯 (0.1M)。加入乙酸钡 (0.02 mmol)、联苯-2-基-二-叔-丁基-磷烷 (phosphane) (0.03mmol) 和磷酸三钾 (2.0mmol), 将反应物于 90°C 加热 18 小时。使反应物冷却至室温, 用水洗涤, 然后用二氯甲烷萃取水层。合并有机部分, 真空浓缩, 径向硅胶色谱纯化, 乙酸乙酯和己烷洗脱。

[0299] 中间体 14

[0300] 4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酸

[0301]

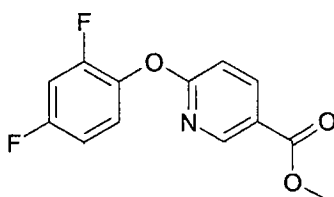


[0302] 将搅拌的 4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酸甲酯 (1.0mmol) (参见中间体 12) 的 1 : 1 甲醇 / 四氢呋喃溶液 (0.15M) 用 2 N 氢氧化钠 (3.0mmol) 处理, 回流加热 1 小时。真空浓缩反应物。加入 1N 盐酸和水, 将混合物用 10% 异丙醇 / 二氯甲烷萃取。真空浓缩有机部分得到需要的产物。MS(m/e) : 291.0 (M-1)。

[0303] 中间体 15

[0304] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-烟酸甲酯

[0305]

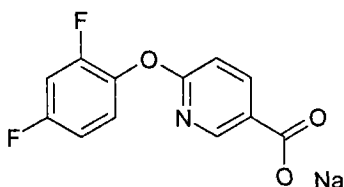


[0306] 方法 H : 向搅拌的 6-氯代烟酸甲酯 (1.0mmol) 和碳酸钾 (3.0mmol) 的 N, N-二甲基酰胺 (0.20M) 溶液中加入 2,4-二氟苯酚 (1.5mmol), 加热至 100°C 2 小时。使其冷却至室温, 用水稀释反应物, 二氯甲烷萃取。硫酸钠干燥有机部分, 分离并真空浓缩。通过径向色谱纯化, 乙酸乙酯和己烷洗脱。MS(m/e) : 266.1 (M+1)。

[0307] 中间体 16

[0308] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-烟酸钠

[0309]



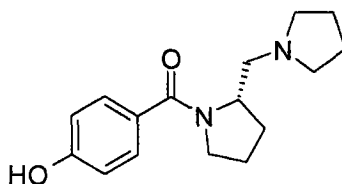
[0310] 方法 I : 向搅拌的 6-(2,4-二氟-苯氧基)-烟酸甲酯 (参见中间体 14) (1.0mmol) 的甲醇 / 四氢呋喃 (1 : 1) 溶液 (0.15M) 中加入 2N 氢氧化钠 (1.02mmol), 回流加热 4 小时。然后, 撤除加热并真空浓缩。

[0311] MS(m/e) : 252.0 (M+1)。

[0312] 实施例 1

[0313] (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0314]



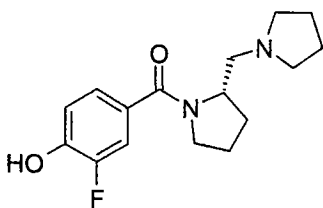
[0315] 方法 D : 将 4-羟基苯甲酸 (13.5g, 97.9mmol) 悬浮于二氯甲烷 (400mL) 中。于室

温下按顺序加入 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) (20.0g, 104.3mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (14.1g, 104.3mmol)。向混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (28.4mL, 163mmol) 和 (S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷 (10.0g, 65.2mmol)。将混合物于室温下搅拌过夜。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。产物为水溶性的, 需要一定量的有机溶剂萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱纯化 (梯度洗脱: 100% CH₂Cl₂ 至 10% 2M NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液) 得到需要的产物 (52%)。MS (ES⁺): 275; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.29 (bm, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.90 (bm, 1H), 2.70 (bm, 4H), 2.04 (bm, 1H), 1.95 (bm, 2H), 1.67 (bm, 6H)。

[0316] 实施例 2

[0317] S-(3-氟-4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0318]

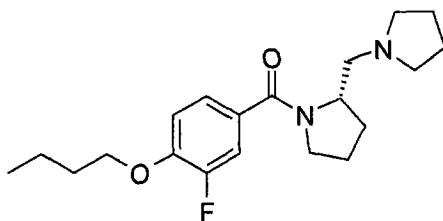


[0319] 目标化合物基本上根据方法 D 的相似方法制备, 采用 3-氟-4-羟基苯甲酸和 (S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷为原料。MS (ES⁺) 293. 2。

[0320] 实施例 3

[0321] S-(4-丁氧基-3-氟-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0322]

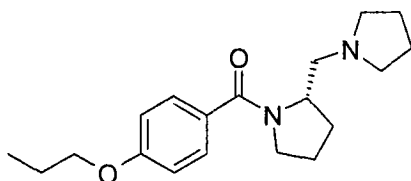


[0323] 方法 E: 将 S-(3-氟-4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮 (0.193g, 0.66mmol) 溶于 DMF (5mL), 依次加入 Cs₂CO₃ (0.43g, 1.32mmol) 和 1-碘丁烷 (0.083mL, 0.73mmol)。将反应混合物于 90℃ 搅拌 12 小时。用水处理后, 粗品产物经色谱纯化 [SCX-MeOH 洗涤, 2M NH₃/MeOH 洗脱; 然后用 Varian 10g SiO₂ 柱纯化, 洗脱液: 10% (25/5/1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)/90% (10% MeOH/CHCl₃)], 得到 60mg (26%) 目标化合物, 为黄色油状物。MS (ES⁺) 349. 3。

[0324] 实施例 4

[0325] (4-丙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0326]



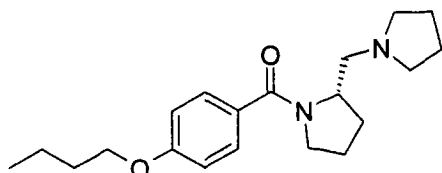
[0327] 方法 F: 将 4-丙氧基苯甲酸 (180mg, 1.00mmol) 溶于 2.0mL 亚硫酸氯中, 于 50℃ 搅

拌 30 分钟。真空除去过量的亚硫酸氯。将残留物溶于 1.0mL 的 CH_2Cl_2 中。将 (S) (+)-1-(2-吡咯烷基甲基) 吡咯烷 (164mg, 1.07mmol) 和三乙胺 (108mg, 1.07mmol) 溶于 3.0mL 的 CH_2Cl_2 中并冷却至 0°C。将上述酰氯溶液加至该混合物中, 于室温下搅拌 1 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱纯化 (CH_2Cl_2 : 2M NH_3 的 MeOH 溶液 = 20 : 1), 得到 298mg (94%) 目标化合物。质谱观测值 : 317 (M+1)。

[0328] 实施例 5

[0329] (4-丁氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0330]

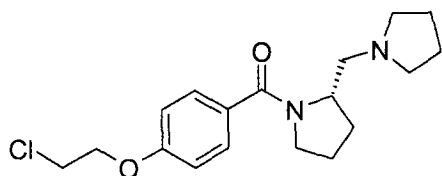


[0331] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备。质谱观测值 : 331。

[0332] 实施例 6

[0333] [4-(2-氯代-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0334]

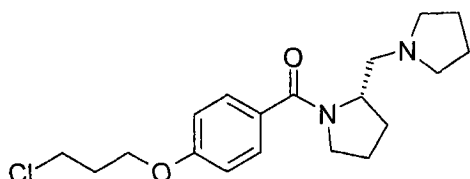


[0335] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备。质谱观测值 : 337。

[0336] 实施例 7

[0337] [4-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0338]

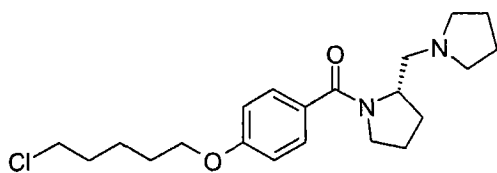


[0339] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备。质谱观测值 : 351。

[0340] 实施例 8

[0341] [4-(5-氯代-戊氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0342]



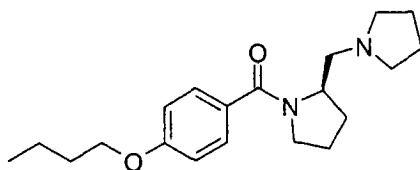
[0343] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备, 采用 4-(5-氯代-戊氧

基)-苯甲酸为原料。质谱观测值:379。

[0344] 实施例 9

[0345] (4-丁氧基-苯基)-(2-(R)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0346]

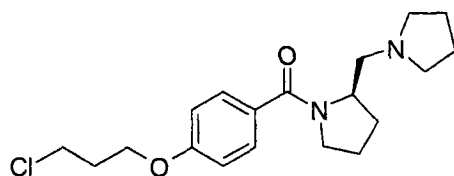


[0347] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备,采用 (R)-(-)-1-(2-吡咯烷基甲基)-吡咯烷 (CAS 60419-23-0) 为原料。质谱观测值:331。

[0348] 实施例 10

[0349] [4-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0350]

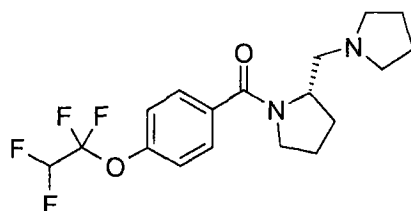


[0351] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备,采用 (R)-(-)-1-(2-吡咯烷基甲基)-吡咯烷 (CAS 60419-23-0) 为原料。质谱观测值:351。

[0352] 实施例 11

[0353] (S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0354]

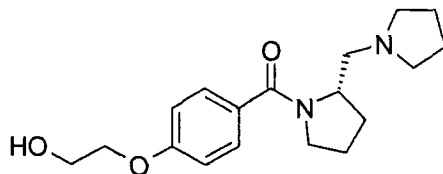


[0355] 该目标化合物基本上根据与方法 F 相似的方法制备。质谱观测值:267。

[0356] 实施例 12

[0357] [4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0358]



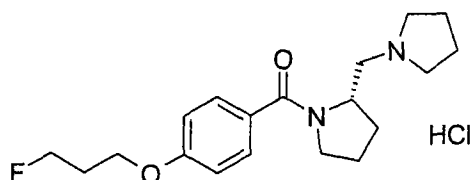
[0359] 将 4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸 (152mg, 0.84mmol)、(S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷 (193mg, 1.25mmol) 和三乙胺 (303mg, 3.0mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0mL) 中,

向该混合物中加入苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷-2-基)六氟磷酸盐(PyBOP) (786mg, 1.5mmol)。将混合物于室温下搅拌3天。反应混合物用二氯甲烷稀释, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱纯化(CH_2Cl_2 : 2M NH_3 的 MeOH 溶液 = 20 : 1), 得到 177mg (66%) 目标化合物。质谱观测值: 319。

[0360] 实施例 13

[0361] [4-(3-氟-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
盐酸盐

[0362]



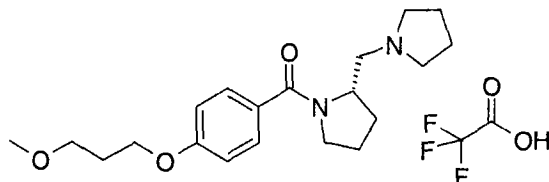
[0363] 该目标化合物基本上根据与方法 D 相似的方法制备, 采用 4-(3-氟-丙氧基)-苯甲酸锂和 (S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷为原料。用 1 当量的 HCl 的乙醚溶液处理 [4-(3-氟-丙氧基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮, 形成目标化合物。MS(ES+) 335. 2。

[0364] 实施例 14

[0365] [4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0366] 三氟乙酸盐

[0367]

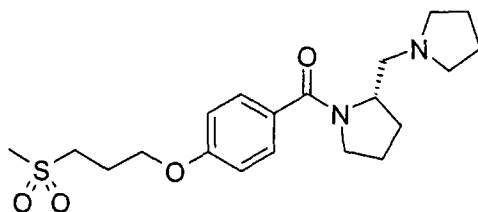


[0368] 该目标化合物基本上根据与方法 B 和 D 相似的方法制备, 采用 4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯甲酸甲酯和 (S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷为原料。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18; 含有 0.1% TFA 的 20-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; 20mL/min, 20 min 洗脱时间), 得到三氟乙酸盐。MS(ES+) 347. 2。

[0369] 实施例 15

[0370] [4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0371]

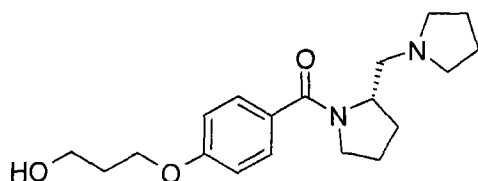


[0372] 该目标化合物基本上根据与方法 B 和 D 相似的方法制备, 采用 4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯甲酸甲酯和 (S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷为原料。MS(ES+) 395. 3。

[0373] 实施例 16

[0374] [4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0375]

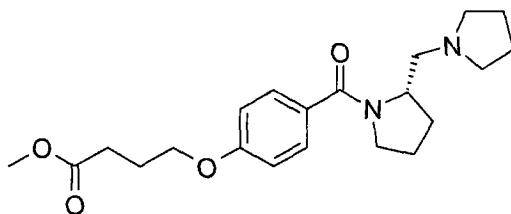


[0376] 该目标化合物基本上根据与方法 A、B 和 D 相似的方法制备,采用 4-羟基-苯甲酸甲酯和 3-溴-丙-1-醇为原料。MS (ES+) 333. 2。

[0377] 实施例 17

[0378] 4-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-丁酸甲酯

[0379]

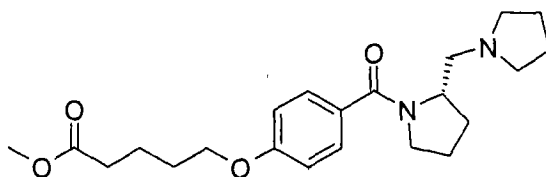


[0380] 将 (4-羟基-苯基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮 (1. 18g, 4. 3mmol) 和溴代丁酸甲酯 (0. 7mL, 5. 4mmol) 溶于 DMF (20mL) 中,在氮气环境下搅拌,同时加入碳酸铯 (2. 80g, 8. 6mmol)。将反应混合物搅拌过夜。反应物用二氯甲烷稀释,过滤,盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗品产物经 SCX 柱部分纯化 (MeOH 洗涤,2M NH₃ 的 MeOH 溶液洗脱)。采用硅胶柱色谱进一步纯化 (梯度洗脱:100% CH₂Cl₂ 至 10% 2 M NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液),得到 1. 1g (69%) 目标化合物产物。MS (ES+) 375. 2 (M+H)⁺。

[0381] 实施例 18

[0382] 5-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-戊酸甲酯

[0383]

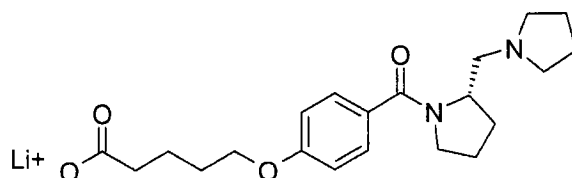


[0384] 该目标化合物基本上根据实施例 1 的相似方法制备,采用 (4-羟基-苯基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮 (2. 06g, 7. 5mmol) 和溴代戊酸甲酯 (1. 76g, 9mmol) 为原料,得到 2. 2g (75%)。MS (ES+) 389. 3 (M+H)⁺。

[0385] 实施例 19

[0386] 5-[4-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-戊酸锂

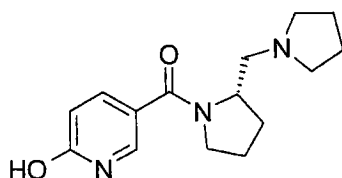
[0387]



[0388] 将 5-[4-(2-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-羰基]-苯氧基]-戊酸甲酯 (2.91g, 7.5mmol) 和氢氧化锂单水合物 (349mg, 8.3mmol) 在二氧六环 (40mL)/水 (20mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 得到目标化合物 (2.79g, 98%)。MS (ES+) 375.3 (M+H)⁺。

[0389] 实施例 20

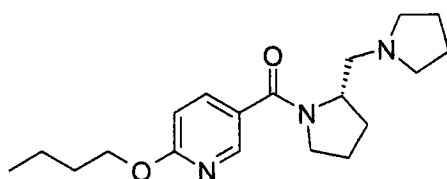
[0390] (6-羟基-吡啶-3-基)-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0391]



[0392] 将 PS-碳二亚胺 (1.39mmol/g) 树脂珠 (2.1g, 3mmol) 加至烟酸 (278mg, 2mmol)、(S)(+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷 (231mg, 1.5mmol)、HOBT (300mg, 2.2mmol) 和三乙胺 (0.30mL, 2.2mmol) 在 10mLCHCl₃/BuOH/MeCN (5 : 1 : 1) 的混合物中。将混合物于室温下振荡 3 天。将反应混合物过滤, 树脂珠用 MeOH、然后用 CH₂Cl₂ 顺序洗涤, 滤液真空浓缩。粗品产物经 SCX 柱部分纯化 (MeOH 洗涤, 2M NH₃ 的 MeOH 溶液洗脱)。采用硅胶柱色谱进一步纯化 (梯度洗脱: 100% CH₂Cl₂ 至 10% 2MNH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液), 得到目标化合物 (200mg, 73%)。MS (ES+) 276.1 (M+H)⁺。

[0393] 实施例 21

[0394] (6-丁氧基-吡啶-3-基)-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0395]

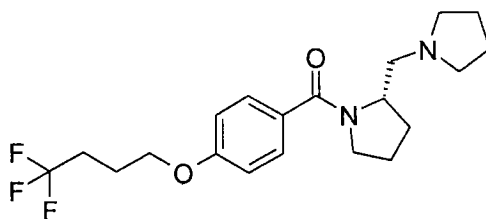


[0396] 将 (6-羟基-吡啶-3-基)-(S)(+)-(2-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮 (85mg, 0.31mmol)、1-溴丁烷 (0.04mL, 0.36mmol)、碳酸铯 (195mg, 0.60mmol) 和催化量的 KI 在二氧六环 (5mL) 中的混合物在氮气环境中、于 80-90℃ 搅拌 10 小时。将反应物用二氯甲烷稀释, 过滤, 盐水洗涤。有机部分经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物经 SCX 柱部分纯化 (MeOH 洗涤, 2M NH₃ 的 MeOH 溶液洗脱)。采用硅胶柱色谱进一步纯化 (梯度洗脱: 100% CH₂Cl₂ 至 10% 2M NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液), 得到目标化合物 (52mg, 50%)。MS (ES+) 332.2 (M+H)⁺。

[0397] 实施例 22

[0398] (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基)-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-甲酮

[0399]

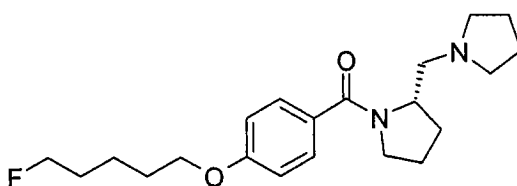


[0400] 该目标化合物基本上根据与方法E相似的方法制备,但采用(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和1-溴-4,4,4-三氟丁烷为原料,将反应混合物于室温下搅拌过夜。MS(ES+)385.2。

[0401] 实施例 23

[0402] [4-(5-氟-戊氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0403]



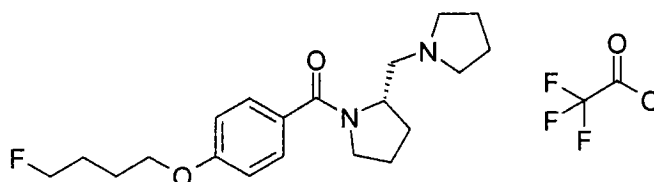
[0404] 该目标化合物基本上根据与方法E相似的方法制备,但采用(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和1-溴-5-氟戊烷为原料,将反应混合物于室温下搅拌过夜。MS(ES+)363.3。

[0405] 实施例 24

[0406] [4-(4-氟-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟

[0407] 乙酸盐

[0408]

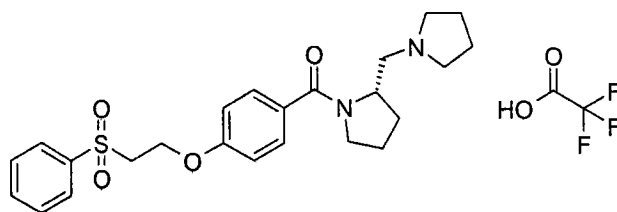


[0409] 该目标化合物基本上根据与方法E相似的方法制备,但采用(4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和1-溴-4-氟丁烷为原料,将反应混合物于室温下搅拌过夜。粗品产物经反相色谱纯化(19×250mmSymmetry C18;含有0.1%TFA的20-70%CH₃CN/H₂O;20mL/min,20min洗脱时间),得到三氟乙酸盐。MS(ES+)349.3。

[0410] 实施例 25

[0411] [4-(2-苯磺酰基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐

[0412]

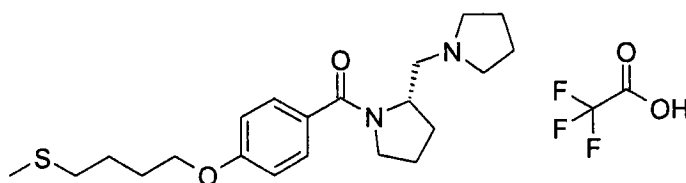


[0413] 该目标化合物基本上根据与方法 E 相似的方法制备,采用 (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和 2-氯代乙基苯基砵为原料,但加入碘化钾 (0.5eq),将反应混合物于 60°C 加热。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18 ;含有 0.1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O ;20mL/min,20min 洗脱),得到三氟乙酸盐。MS(ES+)443.4。

[0414] 实施例 26

[0415] [4-(4-甲硫基-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐

[0416]

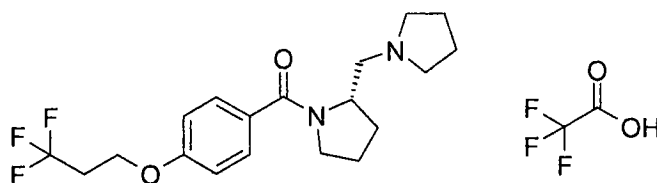


[0417] 该目标化合物基本上根据与中间体 1 相似的方法制备,采用 (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和 4-(甲硫基)-1-丁醇为原料。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18 ;含有 0.1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O ;20mL/min,20min 洗脱时间),得到三氟乙酸盐。MS(ES+)377.3。

[0418] 实施例 27

[0419] (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(3,3,3-三氟-丙氧基)-苯基]-甲酮三氟乙酸盐

[0420]

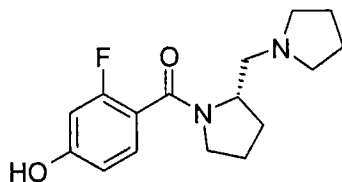


[0421] 该目标化合物基本上根据与中间体 1 相似的方法制备,采用 (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和 3,3,3-三氟-1-丙醇为原料。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18 ;含有 0.1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O ;20mL/min,20 min 洗脱时间),得到三氟乙酸盐。MS(ES+)371.3。

[0422] 实施例 28

[0423] (2-氟-4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0424]

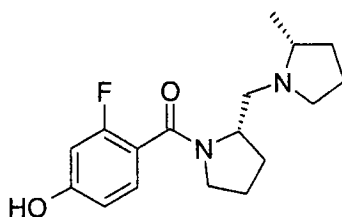


[0425] 该目标化合物基本上根据与方法 D 相似的方法制备,采用 2-氟-4-羟基苯甲酸 (CAS 65145-13-3) 为原料。MS (ES+) 293.1。

[0426] 实施例 29

[0427] (2-氟-4-羟基-苯基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0428]

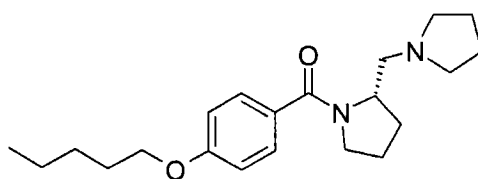


[0429] 该目标化合物基本上根据与方法 D 相似的方法制备,采用 2-氟-4-羟基-苯甲酸和 2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷 (中间体 11) 为原料。MS (ES+) 307.3。

[0430] 实施例 30

[0431] (4-戊氧基-苯基)-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0432]

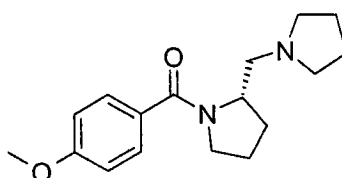


[0433] 方法 G:将 4-戊氧基苯甲酸 (67mg, 0.32mmol) 和 PS-碳二亚胺 (484mg, 0.64mmol, mmol/g = 1.32) 与 5% DMF 在 CH_2Cl_2 (5.0mL) 中混和,将混合物搅拌。向混合物中加入 (S) (+)-1-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷 (50mg, 0.32mmol), 于室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,树脂用二氯甲烷洗涤。滤液浓缩,得到的残留物经硅胶柱色谱纯化 (先 CH_2Cl_2 , 再用 5% 2 M NH_3MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液), 得到 28.9mg (26%) 目标化合物。质谱观测值:345(M+1)。

[0434] 实施例 31

[0435] 5-甲氧基-2-亚甲基-1-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-戊-3-烯-1-酮

[0436]

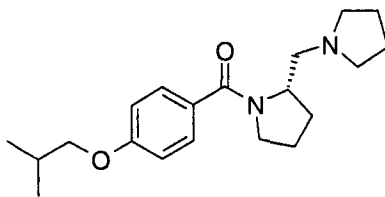


[0437] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值:289。

[0438] 实施例 32

[0439] (4-异丁氧基-苯基)-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0440]

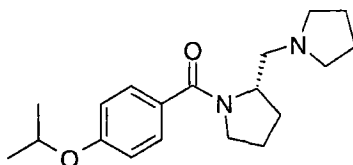


[0441] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :331。

[0442] 实施例 33

[0443] (4-异丙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0444]

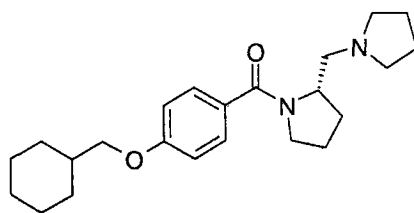


[0445] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :317。

[0446] 实施例 34

[0447] (4-环己基甲氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0448]

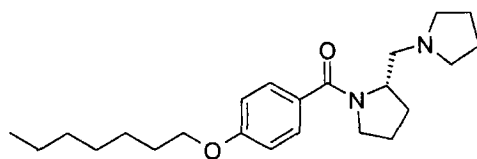


[0449] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :371。

[0450] 实施例 35

[0451] (4-庚氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0452]

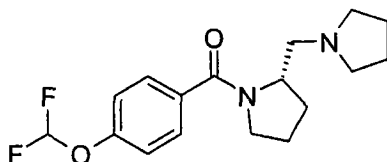


[0453] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :373。

[0454] 实施例 36

[0455] (4-二氟甲氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0456]

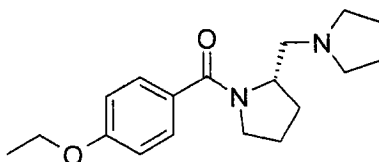


[0457] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :325。

[0458] 实施例 37

[0459] (4-乙氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0460]

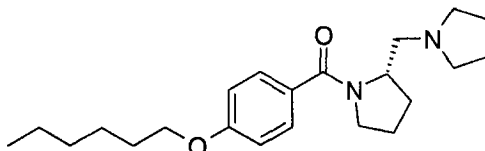


[0461] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :303。

[0462] 实施例 38

[0463] (4-己氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0464]

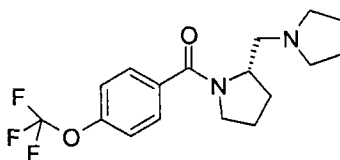


[0465] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :359。

[0466] 实施例 39

[0467] (S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0468]

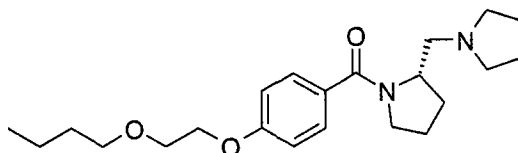


[0469] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :343。

[0470] 实施例 40

[0471] [4-(2-丁氧基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

[0472]

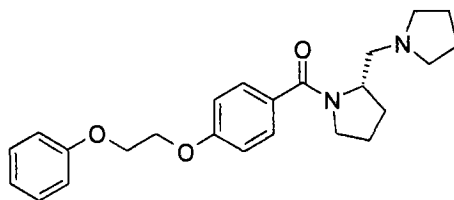


[0473] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :375。

[0474] 实施例 41

[0475] [4-(2-苯氧基-乙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

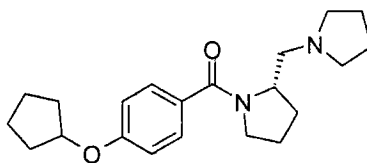
[0476]



[0477] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :395。

[0478] 实施例 42

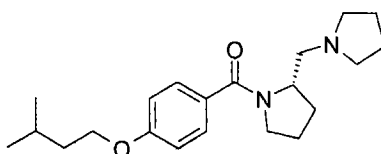
[0479] (4-环戊氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0480]



[0481] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :343。

[0482] 实施例 43

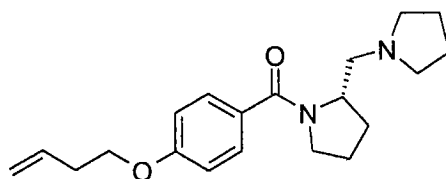
[0483] [4-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0484]



[0485] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :345。

[0486] 实施例 44

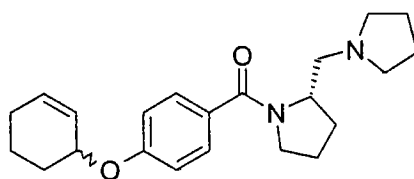
[0487] (4-丁-3-烯基氧基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0488]



[0489] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :329。

[0490] 实施例 45

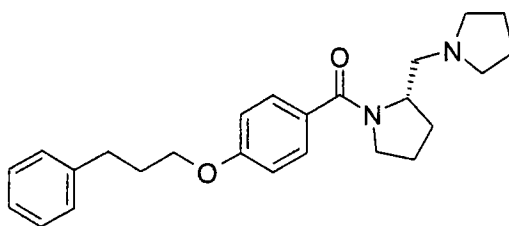
[0491] [4-(环己-2-烯基氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0492]



[0493] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :355。

[0494] 实施例 46

[0495] [4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮
[0496]

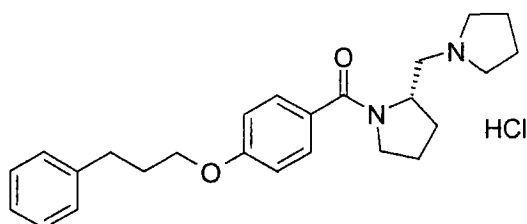


[0497] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :393。

[0498] 实施例 47

[0499] [4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮盐酸盐

[0500]

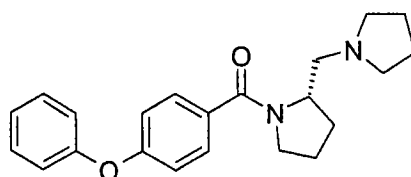


[0501] 采用 1 当量的 HCl 的乙醚液处理 [4-(3-苯基-丙氧基)-苯基]-[2-(吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮], 形成该目标化合物。质谱观测值 :393。

[0502] 实施例 48

[0503] (4-苯氧基-苯基)-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0504]

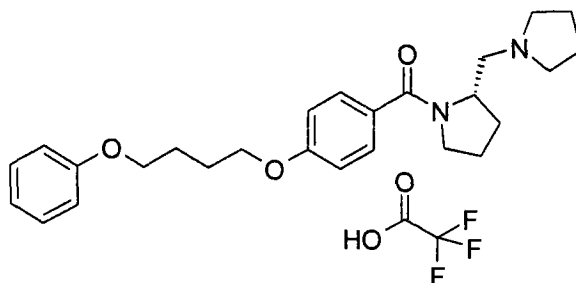


[0505] 该目标化合物基本上根据与方法 G 相似的方法制备。质谱观测值 :351。

[0506] 实施例 49

[0507] [4-(4-苯氧基-丁氧基)-苯基]-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮三氟乙酸盐

[0508]

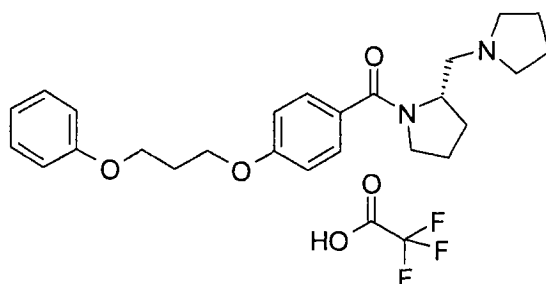


[0509] 该目标化合物基本上根据与方法 E 相似的方法制备, 采用 (4-羟基-苯基)-[2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-甲酮和 4-苯氧基丁基溴为原料, 将反应混合物于室温下搅拌过夜。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18; 含有 0.1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O; 20mL/min, 20min 洗脱时间), 得到三氟乙酸盐。MS (ES+) 423.4。

[0510] 实施例 50

[0511] [4-(3-苯氧基-丙氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐

[0512]

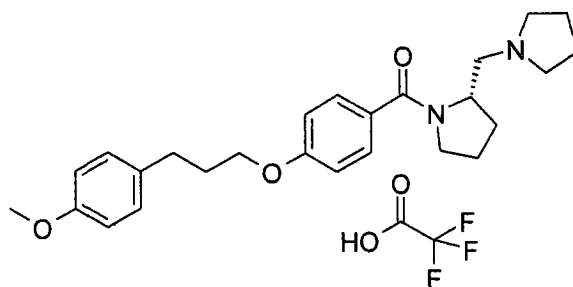


[0513] 该目标化合物基本上根据与方法 E 相似的方法制备,但是采用 (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和 3-苯氧基丙基溴为原料,将反应混合物于室温下搅拌过夜。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18; 含有 0.1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O; 20mL/min, 20min 洗脱时间), 得到三氟乙酸盐。MS(ES+) 409. 4。

[0514] 实施例 51

[0515] {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙氧基]-苯基}-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐

[0516]

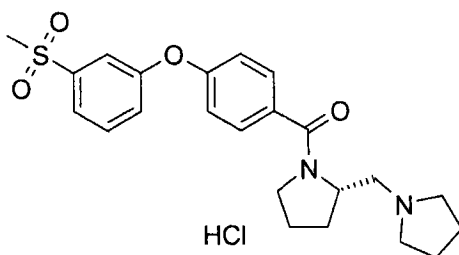


[0517] 该目标化合物基本上根据与方法 E 相似的方法制备,采用 (4-羟基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮和 1-(3-氯代-丙基)-4-甲氧基-苯为原料,但加入碘化钾 (0. 5eq), 将反应混合物于室温下搅拌过夜。粗品产物经反相色谱纯化 (19×250mm Symmetry C18; 含有 0. 1% TFA 的 20-70% CH₃CN/H₂O; 20mL/min, 20min 洗脱时间), 得到三氟乙酸盐。MS(ES+) 423. 4。

[0518] 实施例 52

[0519] [4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸盐

[0520]

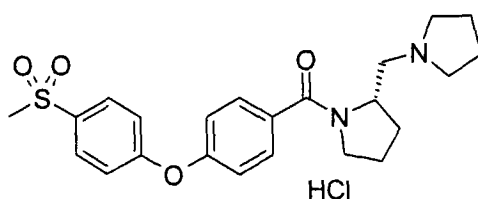


[0521] 将 4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酸 (1.0mmol) (参见中间体 13) 和草酰氯 (2.0mmol) 在二氯甲烷 (0.10M) 中混和, 加入 1 滴二甲基甲酰胺为催化剂。将溶液于室温下搅拌 2 小时。将反应物真空浓缩。得到的残留物溶于二氯甲烷, 加至搅拌的 (S)-(+)-1-(2-吡咯烷基甲基) 吡咯烷 (1.0mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.0mmol) 的二氯甲烷溶液 (0.10M) 中。将反应物于室温下搅拌 18 小时。将反应物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 水相用 10% 异丙醇 / 二氯甲烷萃取。合并的有机部分真空浓缩, 经径向色谱纯化, 用 2 M 氨的甲醇和二氯甲烷液洗脱。将纯化的游离碱溶于少量的二氯甲烷中, 加入略微过量的 1M HCl 的乙醚溶液, 然后加入己烷。将混合物真空浓缩得到目标化合物。MS(m/e) :429. 2(M+1)。

[0522] 实施例 53

[0523] [4-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮盐酸盐

[0524]

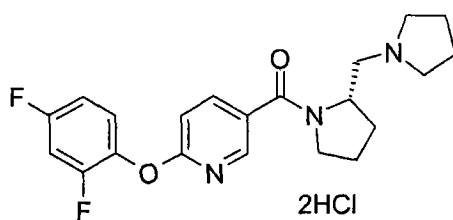


[0525] 将 (4-溴-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷基) 甲酮 (参见中间体 10) (1.35mmol)、4-甲基磺酰基苯酚 (1.0mmol)、碳酸钾 (1.65mmol) 和铜 (0.022mmol) 在二甲基甲酰胺 (0.4M) 中混和, 于回流温度下加热 48 小时。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 10% 异丙醇 / 二氯甲烷萃取。有机部分真空浓缩。得到的残留物经径向硅胶色谱纯化, 2 M 氨的甲醇和二氯甲烷溶液洗脱。将纯化的游离碱溶于少量的二氯甲烷中, 加入略微过量的 1 M HCl 的乙醚溶液, 然后加入己烷。将产物真空浓缩得到目标化合物。MS(m/e) :429. 2(M+1)。

[0526] 实施例 54

[0527] (S)-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮二盐酸盐

[0528]

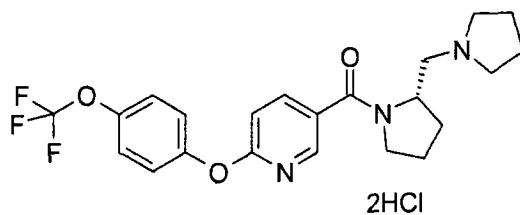


[0529] 方法 J: 在 0°C 的冰浴中, 向搅拌的 6-(2,4-二氟-苯氧基)-烟酸钠 (1.0mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.0mmol) 的二氯甲烷 (0.10M) 溶液中加入 2-氯代-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (1.0mmol)。撤除冰浴, 搅拌 45 分钟。加入 (S)-(+)-1-(2-吡咯烷基甲基) 吡咯烷 (1.0mmol), 于室温下搅拌 18 小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤反应物, 用 10% 异丙醇 / 二氯甲烷萃取。硫酸钠干燥有机层, 过滤并真空浓缩。色谱纯化, 2M 氨的甲醇和二氯甲烷溶液洗脱。将纯化的游离碱溶于少量的二氯甲烷中, 加入略微过量的 1M HCl 的乙醚溶液, 然后加入己烷。真空浓缩得到目标化合物。MS(m/e) :388. 2(M+1)。

[0530] 实施例 55

[0531] (S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲酮二盐酸盐

[0532]



[0533] 该目标化合物基本上根据与方法 H、I 和 J 的相似方法制备,采用 6-氯代烟酸甲酯和 4-三氟甲氧基-苯酚为原料。MS(m/e):436.2(M+1)。

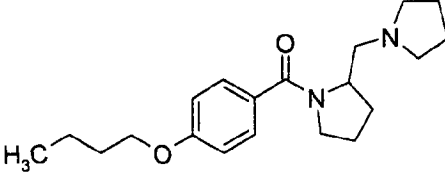
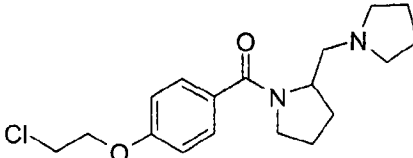
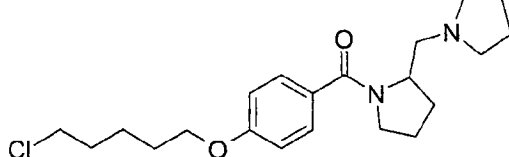
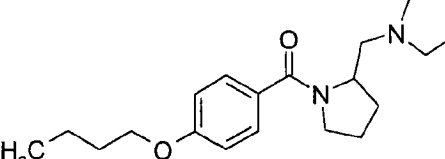
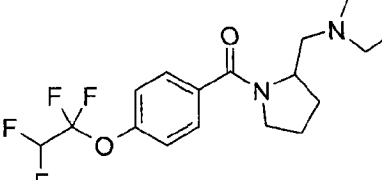
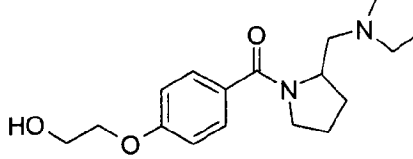
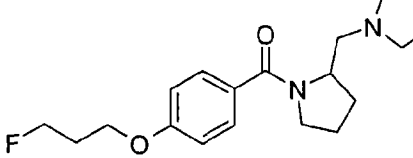
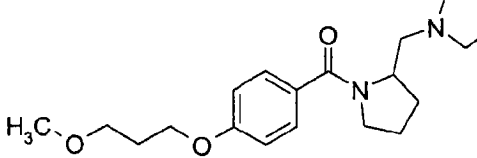
[0534] 本发明另外的实施方案包括下面表 1 中的式 X1 至 X52 化合物。本发明其它的实施方案为本文中所述的所有的新的中间体的制备,它们用于制备式 I 或 II 或 X1 至 X52 的组胺 H3 受体拮抗剂或反转激动剂。

[0535] 表 1:

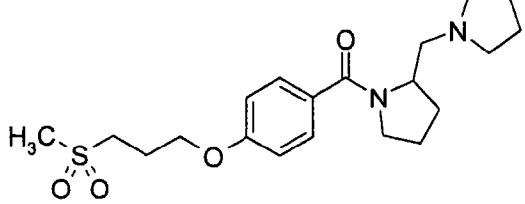
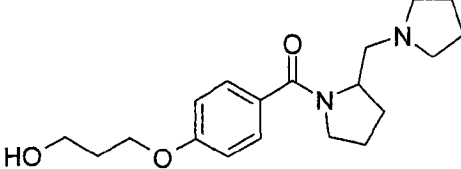
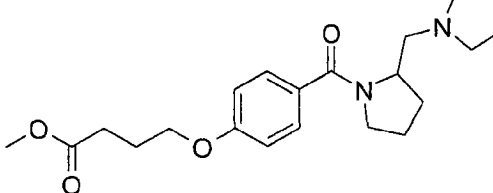
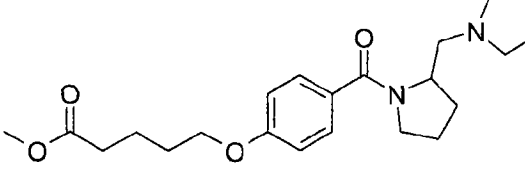
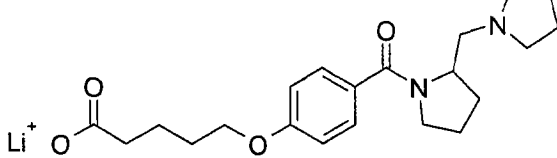
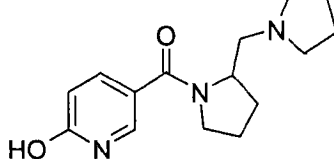
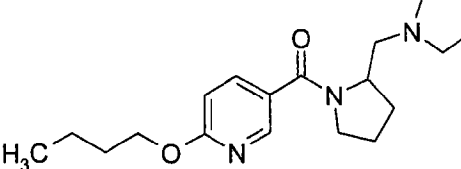
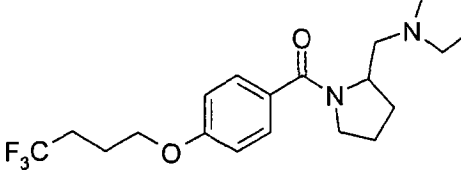
结构式编号	结构
X1	
X2	
X3	

[0536]

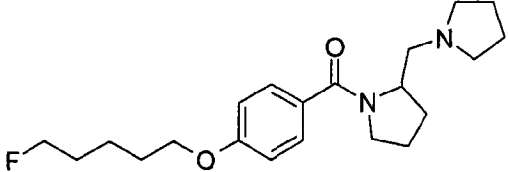
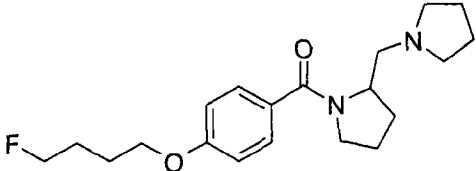
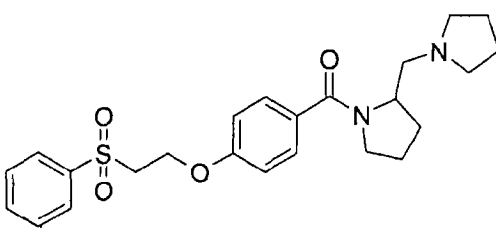
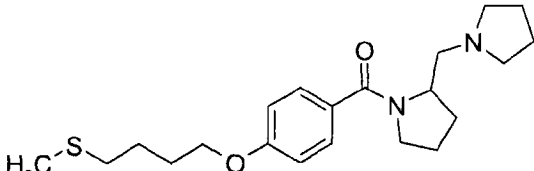
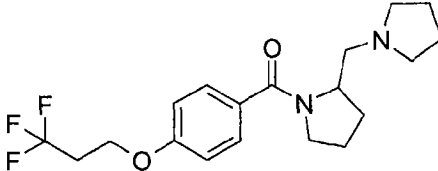
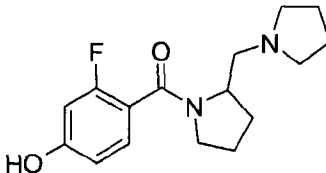
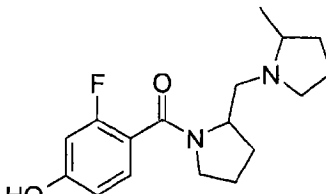
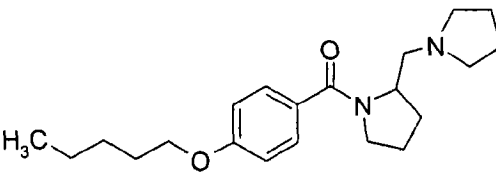
[0537]

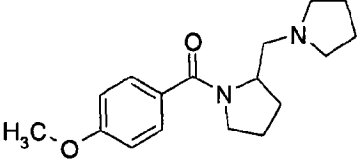
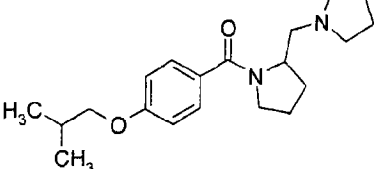
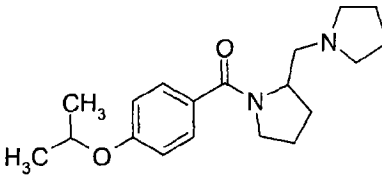
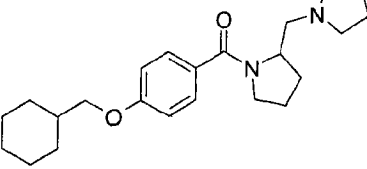
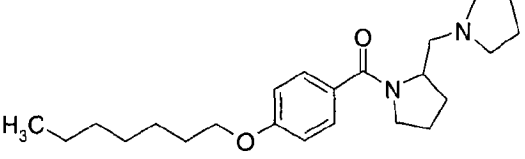
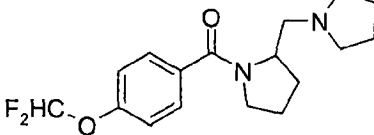
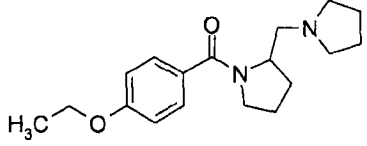
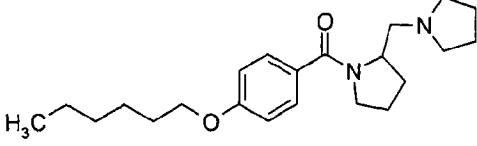
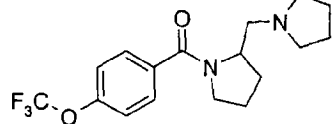
X4	 <chem>COCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X5	 <chem>ClCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X6	 <chem>ClCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X7	 <chem>COCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X8	 <chem>FC(F)(F)C(F)(F)Oc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X9	 <chem>OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X10	 <chem>FCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X11	 <chem>COCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>

[0538]

X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	

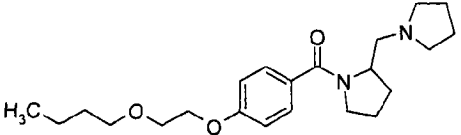
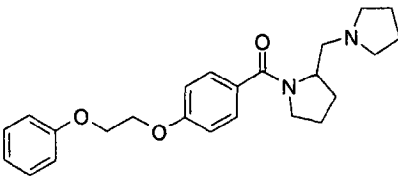
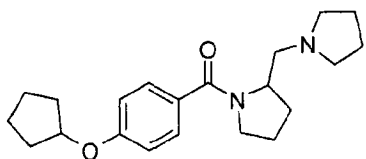
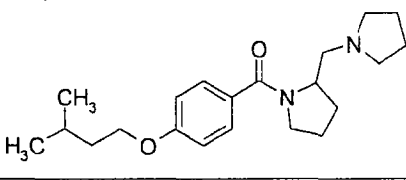
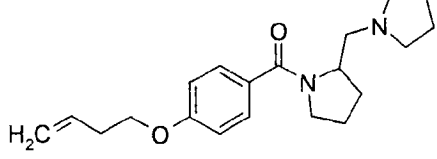
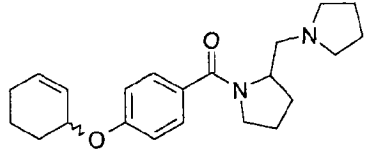
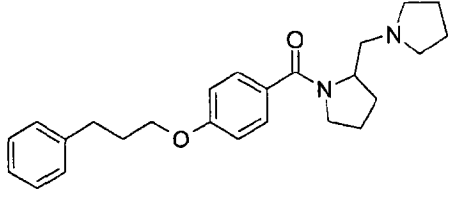
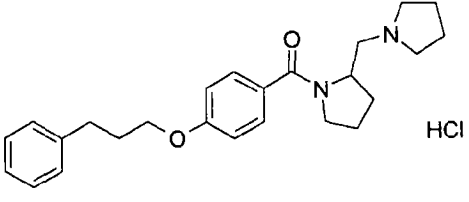
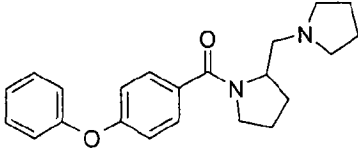
[0539]

X20	
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	

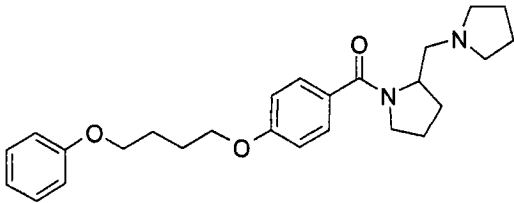
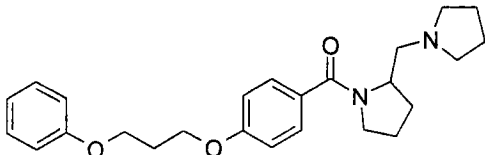
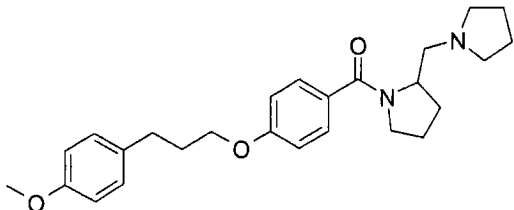
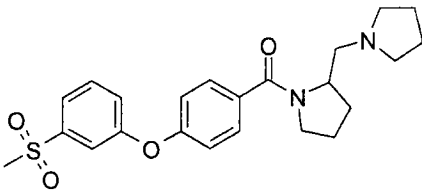
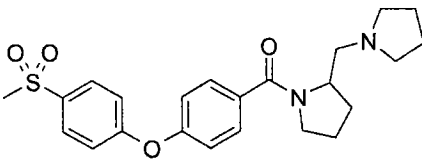
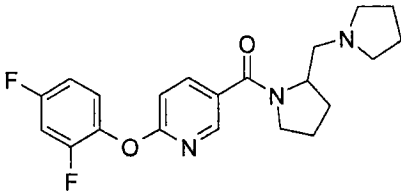
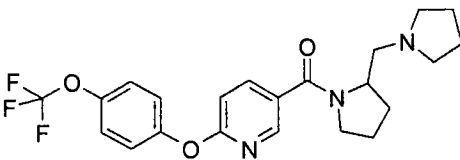
X28	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X29	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X30	 <chem>CC(C)C(=O)Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X31	 <chem>C1CCCCC1COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X32	 <chem>CCCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X33	 <chem>Fc1cc(F)cc(O)c1C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X34	 <chem>CCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X35	 <chem>CCCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>
X36	 <chem>FC(F)(F)Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2CN3CCCC3</chem>

[0540]

[0541]

X37	
X38	
X39	
X40	
X41	
X42	
X43	
X44	
X45	

[0542]

X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	
X52	

[0543] 本发明的可药用盐通常由式 I 或式 II 化合物与等摩尔量或过量的酸或碱反应而形成。通常将反应物在共溶剂中混和,对于酸加成盐而言,采用例如乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、苯等为溶剂,对于碱加成盐而言,通常采用水、醇或氯化溶剂例如二氯甲烷为溶剂。盐通常在约 1 小时至约 10 天内自溶液中沉淀出来,可以通过过滤或其它常规方法进行分离。

[0544] 通常用于形成可药用酸加成盐的酸为无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等,和有机酸,例如对 - 甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸,对 - 溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸等。优选的可药用的酸加成盐是那些与无机酸(例如盐酸、氢溴

酸和硫酸)形成的盐,以及那些与有机酸(例如马来酸、酒石酸和甲磺酸)形成的盐。

[0545] 通常用于形成可药用碱加成盐的碱为无机碱,例如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。用于制备本发明盐的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。特别优选钾盐和钠盐形式。

[0546] 用于实施流程、制备和方法中所述的反应的最佳时间可以通过采用常规色谱技术监测反应进程而确定。另外,优选在惰性环境中进行本发明反应,例如在氩气或者特别是氮气环境中进行反应。溶剂的选择通常不是太关键,只要使用的溶剂对进行的反应是惰性的并足以溶解反应物以有效地进行需要的反应即可。在应用于随后的反应之前,优选分离和纯化化合物。某些化合物可以在其形成过程中自反应溶液中结晶出来,然后通过过滤收集,或者通过萃取、蒸发或倾析(decantation)除去反应溶剂。如果需要,式 I 或式 II 的中间体和终产物可以通过常规技术进一步纯化,例如重结晶或固相(如硅胶或氧化铝)色谱技术。

[0547] 技术人员可以理解,并非所有的取代基都能与所有的反应条件相容。这些化合物可以通过本领域已知的方法在合成过程中适当的点进行保护或修饰。

[0548] 式 I 或式 II 化合物优选在给药前制成单位剂型。所以,本发明的另一个实施方案为含有式 I 或式 II 化合物以及一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物。

[0549] 本发明药用组合物可以通过已知的方法采用众所周知和易于得到的成分制备。在制备本发明制剂时,活性成分(式 I 或式 II 化合物)通常与载体混和,或者用载体将其稀释,或者将其包封在载体中形成胶囊、小药囊、包装于纸或其它容器中。当载体作为稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体,作为溶媒、赋形剂或活性成分的介质。因而,组合物可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(作为固体或液体介质)、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装的粉剂。

[0550] 适当的载体、赋形剂和稀释剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、糖浆水、甲基纤维素、羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂可以另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或矫味剂。可以对本发明组合物进行配制以使得给药于患者后能够提供活性成分快速、持续的或延缓的释放。

[0551] 本发明组合物可以制成缓释形式以提供一种或多种组分或活性成分的控速释放从而使得治疗效果(即抗组胺活性等)达到最佳。用于缓释的适当的剂型包括多层片剂,它含有多层能够改变崩解速度或控制释放的聚合物基质,该基质与活性成分充分混和并压制成片剂形式或含有此类充分混和或包封的多孔聚合物基质的胶囊。

[0552] 液体制剂包括溶液剂、混悬液和乳剂。例如,对于胃肠外注射液可以加入水或水-丙二醇溶液,对于口服溶液剂、混悬液和乳剂,可以加入甜味剂和遮光剂。液体制剂也可以包括用于鼻腔给药的溶液剂。

[0553] 适用于吸入给药的气雾剂包括溶液剂和固体粉末剂型,它可以与可药用载体混和,例如惰性压缩气体,如氮气。

[0554] 制备栓剂时,首先将低熔点蜡类(例如脂肪酸甘油酯的混合物,如可可油)熔化,然后通过搅拌或类似的混合物方法将活性成分均匀分散在其中。然后将熔融均匀的混合物

倒入适当大小的模具中,将其冷却并固化。

[0555] 也包括在使用前可以转化为液体制剂的固体制剂,用于口服或胃肠外给药。此类液体剂型包括溶液剂、混悬液和溶剂。

[0556] 本发明化合物也可以透皮传递。透皮组合物可以采用霜剂、洗剂、气雾剂和 / 或乳剂的形式,可以包含在基质的透皮贴剂中或本领域常规应用的储库中。

[0557] 优选本发明化合物口服给药。

[0558] 优选药物制剂为单位剂型。在此类剂型中,制剂被细分为适当大小的单位剂量,含有适当量的活性成分,例如,能够达到需要效果的有效量。

[0559] 在制剂的单位剂量中,根据其特定的用途,本发明活性组合物的量通常可以在约 0.01mg 至约 1,000mg 之间进行改变或调整,优选在约 0.01 至约 950mg 之间,更优选在约 0.01 至约 500mg,特别优选在约 1 至约 250mg 之间。应用的实际的剂量取决于患者的年龄、性别、体重以及待治疗疾病的严重程度。此类技术是本领域技术人员所熟知的。通常,含有所述活性成分的人类口服剂型可以每天给药 1 或 2 次。

[0560] 式 I 或式 II 化合物为组胺 H3 受体的有效的拮抗剂或反转激动剂,因而可以抑制 H3 受体的活性。更特别的是,这些化合物为组胺 H3 受体的选择性拮抗剂或反转激动剂。作为选择性拮抗剂或反转激动剂,式 I 或式 II 化合物可以用于治疗对组胺 H3 受体的失活有响应的疾病、不适或病症,包括但不限于肥胖及其它与饮食相关的疾病和认知障碍。推测 H3R 的选择性拮抗剂或反转激动剂能够提高脑内组胺水平,并且也可能提高其它单胺的水平,从而能够抑制食物摄取,同时将外周作用最小化。尽管很多 H3R 拮抗剂在本领域中是已知的,但没有一种被证实为令人满意的治疗肥胖或认知障碍的药物。越来越多的证据证明组胺在能量的体内平衡中扮演了重要的角色。组胺在所有类型的细胞中均为普遍存在的胺,它与 G 蛋白 - 偶合受体 (GPCRs) 家族结合。该家族提供了一种机制,通过该机制组胺可以根据受体的分布引发独特的细胞响应。H1R 和 H2R 两者均广泛分布。H3R 主要在脑内表达,特别是在丘脑和尾状核中表达。H3R 被发现在脑内摄食中枢有高密度的表达。最近鉴别出了新的组胺受体 GPRv53。GPRv53 被发现在外周白细胞中水平较高;某些研究者在脑内鉴别其只有较低的水平,而其他人在脑内不能检测到它的存在。然而,任何围绕着 H3R 进行的药物的研发一定要考虑 GPRv53 及其它亚型。

[0561] 根据以 [3H] α 甲基组胺为配体的 H3R 结合分析,采用竞争性抑制亲近闪烁检测法 (SPA) 可以容易地评价本发明化合物。包括但不限于 HEK 的稳定的细胞系可以通过用于 H3R 编码的 cDNA 进行转染,制备用于结合分析的膜。用于组胺受体亚型的技术在下面 (组胺受体亚型膜的制备) 中进行了说明。

[0562] (组胺受体亚型膜的制备) 中描述的分离的膜用于 [35S]GTP \times S 功能分析。[35S]GTP \times S 与膜的结合表明具有激动剂活性。对本发明式 I 或式 II 化合物在激动剂存在的情况下抑制结合的能力进行了研究。或者,同样转染的细胞系用于 cAMP 分析,其中 H3R 激动剂抑制毛喉素 - 激活的 cAMP 的合成。对式 I 或式 II 化合物在激动剂存在下有助于毛喉素 - 激活的 cAMP 的合成的能力进行了研究。

[0563] 组胺受体亚型膜的制备

[0564] A. H1R 膜的制备

[0565] 将用于人组胺 1 受体 (H1R) 的 cDNA 克隆进含有 CMV 启动子的哺乳动物表达载体

(pcDNA3.1(+), Invitrogen), 采用 FuGENE 转染试剂 (RocheDiagnostics Corporation) 将其转染进 HEK293 细胞。采用 G418 (500 μ /ml) 筛选转染细胞。使筛选中存活的集落生长, 采用基于放射配体结合分析的亲近闪烁检测法 (SPA) 进行组胺与在 96 孔培养皿中生长的细胞的结合实验。简而言之, 通过将 25,000 个细胞接种到孔中并培养生长 48 小时 (37°C, 5% CO₂), 代表单个筛选集落的细胞在 96 孔培养皿 (Costar Clear Bottom Plates, #3632) 中生长至汇合单层。除去生长培养基, 用 PBS (无 Ca²⁺ 或 Mg²⁺) 将孔冲洗 2 次。对于总结合率, 在 SPA 反应物中分析细胞, 该反应物中含有 pH 7.6 的 50mM Tris-HCl (分析缓冲液)、1mg 小麦胚芽凝聚素 SPA 珠 (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001) 和 0.8nM³H- 吡拉明 (Net-594, NEN) (每孔的总体积 = 200 μ l)。将阿司咪唑 (10 μ M, Sigma#A6424) 加入适当的孔中以确定非特异性结合。将平板用 FasCal 覆盖, 于室温下培养 120 分钟。培养结束后, 将平板于室温下以 1,000rpm (~800g) 离心 10 分钟。将平板在 Wallac Trilux 1450 Microbeta 闪烁计数仪中计数。选择几个集落作为结合的阳性对照, 单集落 (H1R40) 用于制备结合研究的膜。将 ~10g 的细胞沉淀再悬浮于 30ml 分析缓冲液中, 涡旋混和并离心 (40,000g, 4°C) 10 分钟。将沉淀再悬浮、涡旋和离心重复 2 次。最后将细胞沉淀再悬浮于 30ml 中并用 Polytron 组织匀化机匀化。采用 Coomassie Plus 蛋白分析试剂 (Pierce) 进行蛋白质测定。在 SPA 受体-结合分析中, 每孔采用 5 微克的蛋白质。

[0566] B. H2R 膜的制备

[0567] 将用于人类组胺 2 受体的 cDNA 克隆、表达和转染进上述 HEK 293 细胞中。通过上述 SPA 分析与细胞结合的组胺。对于总结合率, 在 SPA 反应物中对细胞进行分析, 该反应物中含有 pH 7.6 的 50mM Tris-HCl (分析缓冲液)、1mg 小麦胚芽凝聚素 SPA 珠 (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001) 和 6.2nM³H- 硫替丁 (Net-688, NEN) (每孔总体积 = 200 μ l)。将西咪替丁 (10 μ M, Sigma#C4522) 加入适当的孔中以确定非特异性结合。

[0568] 选择几个集落作为结合的阳性对照, 单集落 (H2R10) 被用于制备进行结合研究的膜。在 SPA 受体-结合分析中, 每孔采用 5 微克的蛋白质。

[0569] C. H3R 膜的制备

[0570] 用于人类组胺 3 受体的 cDNA 如 (A. H1R 膜的制备) 中所述克隆和表达。转染的细胞采用 G418 (500 μ /ml) 筛选, 培养生长并通过上述 SPA 进行组胺结合的实验。对于总结合率, 在上述 SPA 反应物中进行细胞分析, 该反应物中含有 pH 7.6 的 50mM Tris-HCl (分析缓冲液)、1mg 小麦胚芽凝聚素 SPA 珠 (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001) 和 1nM(³H)-n- α -甲基组胺 (NEN, NET1027) (每孔总体积 = 200 μ l)。加入 Thioperimide 以确定非特异性结合。选择几个集落作为结合的阳性对照, 单集落 (H3R8) 用于制备上述结合研究的膜。在 SPA 受体-结合分析中, 每孔采用 5 微克的蛋白质。

[0571] 实施例中列出的所有的化合物均对 H3 受体具有亲和力, 大于 1 μ M。本发明优选的化合物对 H3 受体具有亲和力, 大于 200nM。本发明最优选的化合物对 H3 受体具有亲和力, 大于 20nM。

[0572] D. GPRv53 膜的制备

[0573] 用于人类 GPRv53 受体的 cDNA 如上面 (A. H1R 膜的制备) 中所述克隆和表达。将转染的细胞筛选, 用于组胺结合实验, 筛选。HEK293 GPRv5350 细胞培养生长在补充有 5% FBS 和 500 μ g/ml G418 的 DMEM/F12 (Gibco) 中至汇合, 用 Delbecco's PBS (Gibco) 洗涤,

刮擦收集。在结合缓冲液 (50mM Tris pH 7.5) 中将全部细胞采用 Polytron 组织匀浆机中匀化。将细胞溶解物 50 μ g 在 96 孔培养皿中与 3nM(3H) 组胺和化合物一起在结合缓冲液中于室温下培养 2 小时。细胞溶解物通过配有 Tomtec 细胞收集器的玻璃纤维滤器 (Perkin Elmer) 过滤。滤膜 (filter) 采用 melt-on-scintillator sheets (Perkin Elmer) 在 Wallac Trilux 1450 Microbeta 闪烁计数器中计数 5 分钟。

[0574] 药理学的结果

[0575] cAMP ELISA

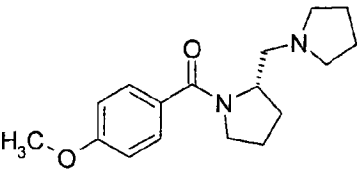
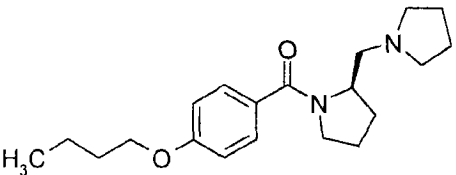
[0576] 将上述制备的 HEK293 H3R8 细胞以 50,000 个细胞 / 孔的密度接种, 在补充有 5% FBS 和 500 μ g/ml G418 的 DMEM/F12 (Gibco) 中生长过夜。第二天除去组织培养基, 用含有 4mM 3-异丁基 -1- 甲基黄嘌呤 (Sigma) 的 50 μ l 细胞培养基代替, 于室温下培养 20 分钟。在 50 μ l 细胞培养基中加入拮抗剂, 于室温下培养 20 分钟。然后以 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M 的剂量将激动剂 R(-) α 甲基组胺 (RBI) 加至含有 50 μ l 细胞培养基的孔中, 于室温下培养 5 分钟。然后向每一孔中加入含有 20 μ M 毛喉素 (Sigma) 的 50 μ l 细胞培养基, 于室温下培养 20 分钟。除去组织培养基, 将细胞在 0.1M HCl 中裂解, 通过 ELISA (Assay Designs, Inc.) 测定 cAMP。

[0577] [³⁵S]GTP γ [S] 结合分析

[0578] 在激动剂存在下, 对选择的化合物的拮抗活性进行实验, 研究其对 [³⁵S]GTP γ [S] 与 H3R 膜结合的抑制。该分析于室温下、于 pH 7.4 下在 20mMHEPES、100mM NaCl、5mM MgCl₂ 和 10 μ M GDP 中以终体积为 200 μ l 在 96 孔 Costar 板中进行。自表达 H3R8 的 HEK293 细胞系 (20 μ g/ 孔) 和 GDP 中分离的膜加入每一孔中, 每孔含有 50 μ l 的分析缓冲液。然后将拮抗剂加至含有 50 μ l 分析缓冲液的孔中, 于室温下培养 15 分钟。然后以 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M 的剂量或者以 100nM 的固定浓度将激动剂 R(-) α 甲基组胺 (RBI) 加至含有 50 μ l 分析缓冲液的孔中, 于室温下培养 5 分钟。将 GTP γ [³⁵S] 加至含有 50 μ l 分析缓冲液的每孔中, 使得终浓度为 200pM, 然后加入 50 μ l 的 20mg/ml WGA 包被的 SPA 珠 (Amersham)。平板在 WallacTrilux 1450 Microbeta 闪烁计数器中计数 1 分钟。对放射活性的配体与受体的特异性结合的抑制超过 50% 的化合物进行系列稀释以测定 K_i (nM)。下面列出了指定化合物的结果。

[0579] 表 2

[0580]

化合物	K _i (nM)
	73.6
	145

[0581] 通过上面的说明,本领域技术人员可以确定本发明的基本特征,在不背离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明进行各种改变和修饰以使其适应各种用途和条件。所以,其它实施方案也包含在权利要求中。