

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580017657.8

[51] Int. Cl.

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 263/34 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

[43] 公开日 2007年5月9日

[11] 公开号 CN 1960981A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.31

[21] 申请号 200580017657.8

[30] 优先权

[32] 2004.3.31 [33] US [31] 60/557,936

[86] 国际申请 PCT/US2005/010632 2005.3.31

[87] 国际公布 WO2005/096734 英 2005.10.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.30

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 N·I·卡鲁瑟斯 C·R·沙

D·M·斯万森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 梁 谋

权利要求书 13 页 说明书 33 页

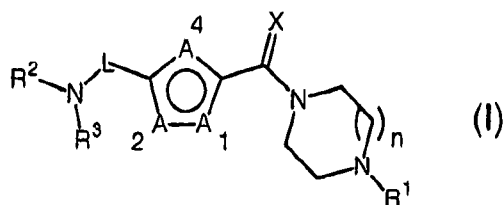
[54] 发明名称

作为组胺 H₃受体调节剂的非咪唑杂环化合物

[57] 摘要

本发明涉及某些非咪唑杂环化合物, 其是 H₃受体调节剂, 用于治疗组胺 H₃受体介导的疾病。

1. 具有组胺 H₃ 受体调谐活性的式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体、水合物、溶剂化物和它们在药学上可采用的盐、酯和酰胺:



其中

R^1 可任意地被一个或两个 R^S 取代, 包括下列基团: $-H$, $-C_{1-7}$ 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基;

R^S 独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苄基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, $-O$ 苯基, $-O$ 苄基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, $-S$ 苯基, $-S$ 苄基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)R^n$ (此处的 R^m 和 R^n 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基), $-(C=O)N(R^m)R^n$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

n 为 1 或 2;

X 为氧或硫;

在含 A - 的环上, 一个 A 为 $-O-$, $-S-$, $-NH$, 或 $-NC_{1-4}$ 烷基; 一个 A 为 $=CH-$; 再一个 A 为 $=CH-$ 或 $=N-$; 规定了只有一个 A 可以含有一个氮, 并规定邻位的两个 A' 不能同时都是杂原子;

L 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基;

R^2 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: $-H$, $-C_{1-7}$ 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苄基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环有 0, 1 或 2 个双键, 带有 1 或 2 个诸如 O , S , $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分; 和

R^3 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: C_{1-7} 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苄基, 吡啶基, 嘧

啉基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环带有 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子, 0, 1 或 2 个双键;

R^q 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -OC₃₋₆ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, -SH, -SC₁₋₆ 烷基, -SC₃₋₆ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^y)R^z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

或者

R² 和 R³ 与所连接的 N 原子共同构成一个环, 这个环可以是下列基团:

i) 一个 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0, 1 或 2 个双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

ii) 苯并或吡啶并稠合的 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0 或 1 个另外的双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

R^P 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -OC₃₋₆ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, -SH, -SC₁₋₆ 烷基, -SC₃₋₆ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^y)R^z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃,

-OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

R^{PP} 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, -(C=O)N(R^y)R^z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -COOC₁₋₄ 烷基, 和 -COOC₁₋₄ 苜基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R¹ 选自 -H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 丙烯基, 炔丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 羟乙基, 甲氧基乙基, 和二乙基氨基乙基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R¹ 选自甲基, 乙基, 异丙基, 和异丙基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R¹ 为异丙基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中的 n 为 1。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中的 X 为 0。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中含 A- 的环选自咪喃, 噻吩, 吡咯, 噁唑, 和噻唑。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中的 4-位上的 A 为 O 或 S, 1-位和 2-位上的 A' 为 CH; 2-位上的 A 为 S, 1-位和 4-位上的 A' 为 CH; 1-位上的 A 为 N(C₁₋₄ 烷基), 2-位和 4-位上的 A' 为 CH; 或者 2-位上的 A 为 S 或 O, 4-位上的 A 为 N, 1-位上的 A 为 CH。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中有一个 A 为 S 或 O。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中含 A- 的环为咪喃或噻吩。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 4-位上的 A 为 O。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 4-位上的 A 为 S。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 2-位上的 A 为 S。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中的 L 为亚甲基。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R² 独立地选自下列基团: -H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 甲氧基乙基, 羟基乙基, 哌啶基乙基, 吗啉基乙基, 吡啶基乙基, 二乙氨基乙基, 丙烯基, 炔丙基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 吡咯基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基和 azepanyl。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R² 独立地选自下列基团: -H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 甲氧基乙基, 环丙基, 哌啶基乙基, 吗啉基乙基, 吡啶基乙基, 和二乙氨基乙基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^2 独立地选自下列基团: -H, 甲基, 和甲氧基乙基。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^3 独立地选自下列基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 甲氧基乙基, 羟基乙基, 哌啶基乙基, 吗啉基乙基, 吡啶基乙基, 二乙氨基乙基, 丙烯基, 炔丙基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 苯基, 苄基, 吡啶基, 吡咯基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基和 azepanyl。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^3 独立地选自下列基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 甲氧基乙基, 环丙基, 哌啶基乙基, 吗啉基乙基, 吡啶基乙基, 和二乙氨基乙基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^3 独立地选自下列基团: 甲基, 和甲氧基乙基。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环, 这个环为哌啶, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 和吡咯烷。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环, 这个环为哌啶, 吗啉, 和哌嗪。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个 4-氟哌啶。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环, 这个环为哌啶和吗啉。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中的 R^{PP} 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

26. 一种选自下列的化合物:

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-咪喃-2-基}-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基}-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻唑-4-基}-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-基}-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲硫酮;

[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪喃-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮; 和

[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪喃-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮, 富马酸盐。

27. 一种选自下列的化合物:

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基}-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮; 和

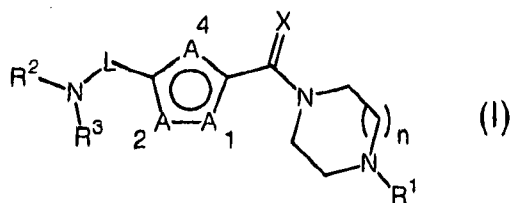
(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中所说的药学上可用的盐为一种有效的氨基加成盐。

29. 权利要求 1 的化合物, 其中所说的药学上可用的盐选自: 氢溴酸盐, 盐酸盐, 硫酸盐, 酸式硫酸盐, 硝酸盐, 乙酸盐, 草酸盐, 戊酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 硬脂酸盐, 月桂酸盐, 硼酸盐, 苯甲酸

盐，乳酸盐，磷酸盐，甲苯磺酸盐，柠檬酸盐，马来酸盐，富马酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，茶酸盐，甲磺酸盐，葡庚糖酸盐，乳二糖酸盐和十二烷基磺酸盐。

30. 一种药物组合物，含有药学上可用的载体和有效治疗量的具有组胺 H₃ 受体调谐活性的式(I)所示的化合物：



其中

R¹ 可任意地被一个或两个 R^S 取代，包括下列基团：-H，-C₁₋₇ 烷基，-C₂₋₇ 链烯基，-C₂₋₇ 炔基，-C₃₋₇ 环烷基；

R^S 独立地为下列基团：-C₁₋₆ 烷基，-C₂₋₆ 链烯基，-C₃₋₆ 环烷基，苯基，吡啶基，呋喃基，噻吩基，苜基，嘧啶基，吡咯基，卤素，-OH，-OC₁₋₆ 烷基，-OC₃₋₆ 环烷基，-O 苯基，-O 苜基，-SH，-SC₁₋₆ 烷基，-SC₃₋₆ 环烷基，-S 苯基，-S 苜基，-CN，-NO₂，-N(R^m)Rⁿ (此处的 R^m 和 Rⁿ 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基)，-(C=O)N(R^m)Rⁿ，-(C=O)C₁₋₄ 烷基，-SCF₃，-OCF₃，-CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基，以及 -COOH；

n 为 1 或 2；

X 为氧或硫；

在含 A- 的环上，一个 A 为 -O-，-S-，-NH，或 -NC₁₋₄ 烷基；一个 A 为 =CH-；再一个 A 为 =CH- 或 =N-；规定了只有一个 A 可以含有一个氮，并规定邻位的两个 A' 不能同时都是杂原子；

L 为 -C₁₋₄ 亚烷基；

R² 可任意地被一个或两个 R^q 取代，独立地为下列基团：-H，-C₁₋₇ 烷基，-C₂₋₇ 链烯基，-C₂₋₇ 炔基，-C₃₋₇ 环烷基，苯基，苜基，吡啶基，嘧啶基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环，这个杂环有 0，1 或 2 个双键，带有 1 或 2 个诸如 O，S，-N=，>NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分；和

R^3 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: C_{1-7} 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环带有 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子, 0, 1 或 2 个双键;

R^q 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 $-C_{1-4}$ 烷基任意取代), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

或者

R^2 和 R^3 与所连接的 N 原子共同构成一个环, 这个环可以是下列基团:

i) 一个 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NR^{PP}$, 这个杂环可以有 0, 1 或 2 个双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

ii) 苯并或吡啶并稠合的 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NR^{PP}$, 这个杂环可以有 0 或 1 个另外的双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

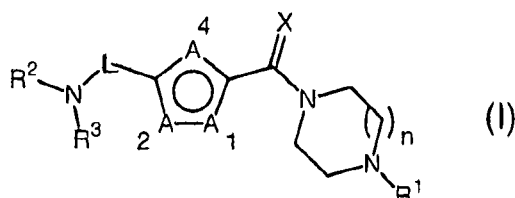
R^P 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与

所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

R^{PP} 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, -(C=O)N(R^y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -COOC₁₋₄ 烷基, 和 -COOC₁₋₄ 苜基;

以及其对映体、非对映体、水合物、溶剂化物和它们在药学上可用的盐、酯和酰胺。

31. 一种治疗或预防神经系统病症的方法, 这些病症包括: 神经性病症, 如入睡/即醒和醒后难再入睡症状 (例如失眠症和喷射迟滞), 不能专注多动症 (ADHD), 学习与记忆障碍, 认知功能障碍, 偏头痛, 神经原性炎症, 痴呆, 轻度的认知功能减弱 (痴呆前兆), 阿尔茨海默氏病, 癫痫, 并发或不并发猝倒的嗜眠症, 猝倒, 入睡/即醒后自身稳定性障碍, 自发的嗜眠症, 白昼嗜睡症 (EDS), 昼夜节律紊乱, 睡眠/疲劳症, 疲劳, 伴有睡眠时呼吸暂停的瞌睡, 围绝经期激素分泌改变导致的睡眠减少, 与帕金森氏症相关的疲劳, 与多发性硬化症 (MS) 相关的疲劳, 与抑郁症相关的疲劳, 化疗导致的疲劳, 进食障碍, 肥胖症, 运动障碍, 眩晕, 精神分裂症, 物质滥用, 双极细胞疾病, 燥狂性病症和哺乳类的抑郁症, 这种方法包括这样的步骤, 即给患有上述病症的哺乳动物投以有效治疗量的具有组胺 H₃ 受体调谐活性的式 (I) 化合物:



其中

R¹ 可任意地被一个或两个 R^S 取代, 包括下列基团: -H, -C₁₋₇ 烷基, -C₂₋₇ 链烯基, -C₂₋₇ 炔基, -C₃₋₇ 环烷基;

R^S 独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷

基, 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{3-6}$ 环烷基, $-\text{O}$ 苯基, $-\text{O}$ 苜基, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{SC}_{3-6}$ 环烷基, $-\text{S}$ 苯基, $-\text{S}$ 苜基, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^m)\text{R}^n$ (此处的 R^m 和 R^n 可以独立地为 H 和 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^m)\text{R}^n$, $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{COOC}_{1-4}$ 烷基, 以及 $-\text{COOH}$;

n 为 1 或 2;

X 为氧或硫;

在含 A - 的环上, 一个 A 为 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}$, 或 $-\text{NC}_{1-4}$ 烷基; 一个 A 为 $=\text{CH}-$; 再一个 A 为 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{N}-$; 规定了只有一个 A 可以含有一个氮, 并规定邻位的两个 A' 不能同时都是杂原子;

L 为 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基;

R^2 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-7}$ 烷基, $-\text{C}_{2-7}$ 链烯基, $-\text{C}_{2-7}$ 炔基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 嘧啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环有 0, 1 或 2 个双键, 带有 1 或 2 个诸如 O , S , $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ 和 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分; 和

R^3 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: C_{1-7} 烷基, $-\text{C}_{2-7}$ 链烯基, $-\text{C}_{2-7}$ 炔基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 嘧啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环带有 1 或 2 个诸如 O , S , $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ 和 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基这样的杂原子, 0, 1 或 2 个双键;

R^q 可独立地为下列基团: $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 链烯基, $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{3-6}$ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{SC}_{3-6}$ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$ (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O , S , $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ 和 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基任意取代), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$, $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{COOC}_{1-4}$ 烷基, 以及 $-\text{COOH}$;

或者

R^2 和 R^3 与所连接的 N 原子共同构成一个环, 这个环可以是下列基团:

i) 一个 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NR^{PP}$, 这个杂环可以有 0, 1 或 2 个双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

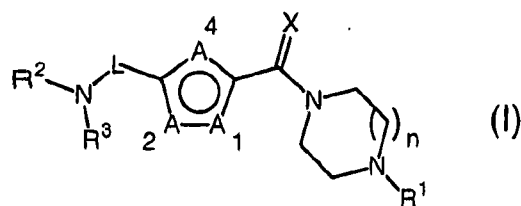
ii) 苯并或吡啶并稠合的 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NR^{PP}$, 这个杂环可以有 0 或 1 个另外的双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

R^P 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^Y)R^Z$ (此处的 R^Y 和 R^Z 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基; 或者 R^Y 和 R^Z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 $-C_{1-4}$ 烷基任意取代), $-(C=O)N(R^Y)R^Z$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

R^{PP} 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, $-(C=O)N(R^Y)R^Z$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-COOC_{1-4}$ 烷基, 和 $-COOC_{1-4}$ 苜基;

以及对映体, 非对映体, 水合物, 溶剂化物和它们在药理学上可采用的盐, 酯和酰胺。

32. 一种治疗或预防因组胺 H_3 受体导致的病症的方法, 这些病症包括哺乳类的上呼吸道变态反应性病症, 气喘, 瘙痒, 鼻充血和过敏性鼻炎, 这种方法是给患有上述病症的哺乳类投以有效治疗量的具有组胺 H_3 受体调谐活性的式(I)所示的化合物:



其中

R^1 可任意地被一个或两个 R^S 取代, 包括下列基团: $-H$, $-C_{1-7}$ 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基;

R^S 独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, $-O$ 苯基, $-O$ 苜基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, $-S$ 苯基, $-S$ 苜基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)R^n$ (此处的 R^m 和 R^n 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基), $-(C=O)N(R^m)R^n$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

n 为 1 或 2;

X 为氧或硫;

在含 A - 的环上, 一个 A 为 $-O-$, $-S-$, $-NH$, 或 $-NC_{1-4}$ 烷基; 一个 A 为 $=CH-$; 再一个 A 为 $=CH-$ 或 $=N-$; 规定了只有一个 A 可以含有一个氮, 并规定邻位的两个 A' 不能同时都是杂原子;

L 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基;

R^2 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: $-H$, $-C_{1-7}$ 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 嘧啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环有 0, 1 或 2 个双键, 带有 1 或 2 个诸如 O , S , $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分; 和

R^3 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: C_{1-7} 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苜基, 吡啶基, 嘧啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环带有 1 或 2 个诸如 O , S , $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子, 0, 1 或 2 个双键;

R^q 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基,

卤素, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -OC₃₋₆ 环烷基, 苯氧基, 苄氧基, -SH, -SC₁₋₆ 烷基, -SC₃₋₆ 环烷基, 苯硫基, 苄硫基, -CN, -NO₂, -N(R^Y)R^Z (此处的 R^Y 和 R^Z 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基; 或者 R^Y 和 R^Z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^Y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

或者

R² 和 R³ 与所连接的 N 原子共同构成一个环, 这个环可以是下列基团:

i) 一个 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0, 1 或 2 个双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

ii) 苯并或吡啶并稠合的 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0 或 1 个另外的双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

R^P 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苄基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -OC₃₋₆ 环烷基, 苯氧基, 苄氧基, -SH, -SC₁₋₆ 烷基, -SC₃₋₆ 环烷基, 苯硫基, 苄硫基, -CN, -NO₂, -N(R^Y)R^Z (此处的 R^Y 和 R^Z 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基; 或者 R^Y 和 R^Z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^Y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

R^{PP} 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 苄基, 嘧啶基, 吡咯基, -(C=O)N(R^Y)R^Z,

-(C=O)C₁₋₄ 烷基, -COOC₁₋₄ 烷基, 和 -COOC₁₋₄ 苄基;

以及对映体, 非对映体, 水合物, 溶剂化物和它们在药学上可用的盐, 酯和酰胺。

33. 一种可用正电子发射断层扫描术(PET)和单光子发射断层扫描术(SPECT)检测的用同位素标记的权利要求1的化合物。

34. 一种研究因组胺导致的病症的方法, 包括这样一个步骤, 即用¹⁸F标记的或用¹¹C标记的权利要求1的化合物做为正电子发射断层扫描术(PET)的分子探针。

35. 一种治疗过敏性鼻炎, 鼻充血, 或变态反应性充血的方法, 包括 (a) 给患者投以联合有效量的权利要求1的化合物, 和 (b) 给患者投以联合有效量的一种组胺 H₁ 拮抗剂。

36. 一种治疗抑郁, 情绪低下或精神分裂症的方法, 包括 (a) 给患者投以联合有效量的权利要求1的化合物, 和 (b) 给患者投以联合有效量的一种选择的血清素再吸收抑制剂。

37. 一种治疗嗜眠症, 白昼嗜眠症(EDS), 阿尔茨海默氏病, 抑郁, 注意力涣散, 与多发性硬化症 (MS) 相关的疲劳, 麻醉后头晕, 认知功能减弱, 精神分裂症, 脑瘫痪导致的痉挛, 与年龄相关的记忆力减退, 自发的瞌睡, 或喷射迟滞的方法, 包括 (a) 给患者投以联合有效量的权利要求1的化合物, 和 (b) 给患者投以联合有效量的一种调节剂(modafinil)。

作为组胺 H₃ 受体调节剂的非咪唑杂环化合物

本发明的范围

本发明涉及一系列噻吩、呋喃、吡咯、噻唑和咪唑的合成及其在治疗由组胺 H₃ 受体介导的病症和症状中的应用。

本发明的背景

组胺{2-(咪唑-4-基)乙胺}是一种传导物质。组胺通过复杂而独特的 G-蛋白受体发挥一种生理作用。它在直接过敏反应中起作用，随抗原 IgE 抗体相互作用而由杆状细胞释放。释放在脉管和平滑肌系统的组胺导致出现变态反应症状。这种活动发生在 H₁ 受体上 (Ash, A.S.F. and Schild, H.O., *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1966, 27: 427-439)，经典的抗组胺剂 (例如联苯醇胺) 可阻断这种活动。组胺通过其在壁细胞的活动还是胃酸分泌的一种重要的调节剂。组胺的这种作用是由 H₂ 受体介导的 (Black, J.W. *et al.* *Nature* 1972, 236: 385-390)，而 H₂ 受体拮抗剂 (例如甲氰咪胺) 可阻断这种作用。第三种组胺受体—H₃—最初被描述为中枢神经系统(CNS)中控制组胺的合成和释放的一种突触前的自身受体 (Arrang, J.-M. *et al.* *Nature* 1983, 302: 832-837)。近来的证据表明，作为异种受体，H₃ 受体也位于突触前的 5-羟色胺能神经元、去甲肾上腺素能神经元、多巴胺能神经元、胆碱能神经元和(含 γ -氨基丁酸的) γ -氨基丁酸能神经元中。最近也从外围组织例如血管平滑肌中发现有这些 H₃ 受体。因此，H₃ 的激动剂、抑制剂和反向激动剂在治疗方面有许多潜在的用途。(见：“The histamine H₃ Receptor – A Target for New Drugs”，Leurs, R., and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. *et al.*, *Nature* 2000, 408: 860-864.) 最近 Oda, T. *et al.* 描述了组胺的第四种受体—H₄ (*J. Biol. Chem.* 2000, 275(47): 36781-36786)。

基于动物实验的结果，提出组胺 H₃ 激动剂在医治入睡/即醒和醒后难再入睡症状中有潜在的用途 (Lin, J.-S. *et al.*, *Brain Res.* 1990, 523: 325-330; Monti, J.M. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 205: 283-287)。由于组胺 H₃ 激动剂能抑制神经性炎症，还提出可将其用于治疗偏头痛 (McLeod, R.L. *et al.*, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1996, 22: 2010)。其他的用途

包括对心肌缺血和高血压 (在此病症中阻断去甲肾上腺素的释放是有益的) 的保护作用 (Imamura, M. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271(3): 1259-1266)。基于组胺 H₃ 激动剂能够减少非肾上腺素能及非胆碱能 (NANC) 在气道中的神经传导以及减少微血管的渗漏, 故可用于治疗哮喘 (Ichinose, M. and Barnes, P.J., *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 174: 49-55)。

基于用已知的组胺 H₃ 拮抗剂 (例如硫丙酰胺) 所做的动物药理学实验结果, 对组胺 H₃ 拮抗剂和反向激动剂也提出了在许多类似的适应症上的应用。这些适应症包括痴呆症, 阿尔茨海默氏病 (Panula, P. *et al.*, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1995, 21: 1977), 癫痫 (Yokoyama, H. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234: 129-133), 并发或不并发猝倒的嗜睡症, 入睡/即醒自身稳定症, 自发嗜睡症, 日间嗜睡症 (EDS), 昼夜节律紊乱, 睡眠/疲劳症, 疲劳, 伴有睡眠窒息的瞌睡, 围绝经期因激素分泌活动的改变导致的睡眠减少, 喷射迟滞, 与帕金森氏症相关的疲劳, 与多发性硬化症 (MS) 相关的疲劳, 与抑郁症相关的疲劳, 化疗导致的疲劳, 进食障碍 (Machidori, H. *et al.*, *Brain Res.* 1992, 590: 180-186), 运动障碍, 眩晕, 不能专注多动症 (ADHD), 学习与记忆障碍 (Barnes, J.C. *et al.*, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993, 19: 1813), 以及精神分裂症 (Schlicker, E. and Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353: 290-294)。 (又见: Stark, H. *et al.*, *Drugs Future* 1996, 21(5): 507-520; and Leurs, R. *et al.*, *Prog. Drug Res.* 1995, 45: 107-165 及此处引证的参考文献)。据报道, 组胺 H₃ 拮抗剂单独或与一种组胺 H₁ 拮抗剂一起可用于治疗上呼吸道的变态反应 (U.S. 专利 5,217,986 号, 5,352,707 号和 5,869,479 号)。最近鉴定出了一种组胺 H₃ 拮抗剂 (GT-2331), Gliatech 公司正在开发其在治疗中枢神经系统疾病方面的用途 (Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; Bioworld Today, March 2, 1999)。

业已提到, 有关组胺 H₃ 配体的文献已有综合性的述评 (“The Histamine H₃ Receptor—A Target for New Drugs”, Leurs, R. and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998)。这篇文献综述了组胺 H₃ 激动剂和拮抗剂的药物化学性质 (各见: Krause, M. *et al.*, and Phillips, J.G. and Ali, S.M.)。注意到仅在咪唑部分的 4 号位置上有一个取代基对其活性的重要性, 而另外的取代基会损害其活性。特别是, 咪唑环中其他

未被取代的位置的甲基化会严重损害其活性。其他的报道支持这样一种假设, 即高亲和力的组胺 H₃ 受体的配体具有咪唑的一种基本功能 (见 Ali, S.M. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42: 903-909, 和 Stark, H. *et al.*, 以及此处引证的参考文献)。然而, 许多含咪唑的化合物是人体内主要的组胺代谢酶—组胺转甲基酶—的酶解底物, 这就导致了其半衰期的缩短和降低了其生物活性 (见 Rouleau, A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281(3): 1085-1094)。此外, 由于酶的诱导或酶的抑制作用, 含咪唑的药物通过与细胞色素 P₄₅₀ 单氧酶系统的相互作用会参与到不适宜的生物转化过程中来 (见: kapetanovic, I.M. and kupferberg, H.J., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 560-564; Sheets, J.J. and mason, J.I., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 603-606; Back, D.J. and Tjia, J.F., *Br. J. Pharmacol.* 1985, 85: 121-126; Lavrijsen, K. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35(11): 1867-1878; Albengres, E. *et al.*, *Drug Safety* 1998, 18(2): 83-97)。组胺 H₃ 受体能够较早的穿过薄弱的血脑屏障可能也与 (药物中的) 咪唑片段有关 (Ganellin, C.R. *et al.*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1998, 331: 395-404)。

最近有许多文献描述了不含咪唑部分的组胺 H₃ 配体, 例如: Ganellin, C.R. *et al.*; Walczynski, K. *et al.*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1999, 332: 389-398; Walczynski, K. *et al.*, *Farmaco* 1999, 54: 684-694; Linney, I.D. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43: 2362-2370; Tozer, M.J. and Kalindjian, S.B., *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10: 1045-1055; U.S. Patent 5,352,707; PCT Application WO 99/42458, Aug. 26, 1999; PCT Application WO 02/076925; 以及 European Patent Application 0978512, Feb. 9, 2000。

另外, 有关这个话题最近还有一个综述 (Tozer, M.T. and Kalindjian, S.B. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10: 1045)。自从 Leurs 的专集发表以来, 有关组胺 H₃ 激动剂和拮抗剂还出现了一些文献和专利。最值得关注的是不含咪唑的组胺 H₃ 拮抗剂的开发应用 (Apodaca *et al.* WO 02/12214; Apodaca *et al.* WO 02/12190; Bogenstaetter *et al.* 02/12224; Carruthers *et al.* WO 01/74810; Chai *et al.* WO 01/74814; Breitenbucher *et al.* WO 01/74815; Breitenbucher *et al.* WO 01/74813; Breitenbucher *et al.* WO 01/74773; Bannani *et al.* WO 02/06223;

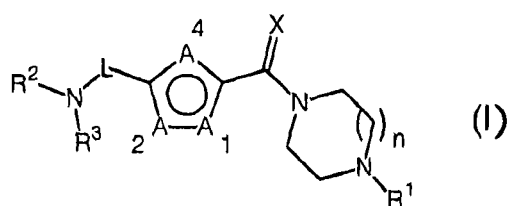
Bennani *et al.* WO 01/66534; Schwartz *et al.* EP 0978512 A1; Schwartz *et al.* WO 00/06254; Linney *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 2362; 以及 Ganellin *et al.* Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 395)。

本发明的化合物不含咪唑部分，没有咪唑部分原有的不利作用，一如结合在人的组胺 H₃ 受体上的受体所确定的，这些化合物在人的 H₃ 受体上保留着其潜在的功能（见 Lovenberg, T.W. *et al.*, Mol. Pharmacol. 1999, 55: 1101-1107)。用人的受体进行筛查来鉴定治疗人的疾病的新疗法非常重要。用大鼠的突触体 (Garbarg, M. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263(1): 304-310)，大鼠的皮质膜 (West, R.E. *et al.*, Mol. Pharmacol. 1990, 38: 610-613)，以及豚鼠的脑 (Korte, A. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3): 979-986) 做了常规的结合分析。以前只有少数几次是用人的组织做的实验，但却表明这些与鼠的和灵长类的受体在药理学上有明显的不同 (West, R.E. *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 1999, 377: 233-239)。

这里描述的是一系列的 5 元芳族杂环化合物，这些化合物能够调节组胺受体，特别是 H₃ 受体的活性，而没有与咪唑部分的存在相关的固有问题。

摘要

本发明描述式(1)所示的一种杂环化合物：



其中

R¹ 可任意地被一个或两个 R^S 取代，包括下列基团：-H，-C₁₋₇ 烷基，-C₂₋₇ 链烯基，-C₂₋₇ 炔基，-C₃₋₇ 环烷基；

R^S 独立地为下列基团：-C₁₋₆ 烷基，-C₂₋₆ 链烯基，-C₃₋₆ 环烷基，苯基，吡啶基，咪唑基，噻吩基，苄基，噻唑基，吡咯基，卤素，-OH，-OC₁₋₆ 烷基，-OC₃₋₆ 环烷基，-O 苯基，-O 苄基，-SH，-SC₁₋₆ 烷基，-SC₃₋₆ 环烷基，-S 苯基，-S 苄基，-CN，-NO₂，-N(R^m)Rⁿ

(此处的 R^m 和 R^n 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基), $-(C=O)N(R^m)R^n$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

n 为 1 或 2;

X 为氧或硫;

在含 A- 的环上, 一个 A 为 $-O-$, $-S-$, $-NH$, 或 $-NC_{1-4}$ 烷基; 一个 A 为 $=CH-$; 再一个 A 为 $=CH-$ 或 $=N-$; 规定了只有一个 A 可以含有一个氮, 并规定邻位的两个 A' 不能同时都是杂原子;

L 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基;

R^2 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: $-H$, $-C_{1-7}$ 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苄基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环有 0, 1 或 2 个双键, 带有 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分; 和

R^3 可任意地被一个或两个 R^q 取代, 独立地为下列基团: C_{1-7} 烷基, $-C_{2-7}$ 链烯基, $-C_{2-7}$ 炔基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, 苄基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 以及一个 5 元、6 元或 7 元的单环状的非芳族杂环, 这个杂环带有 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子, 0, 1 或 2 个双键;

R^q 可独立地为下列基团: $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 链烯基, $-C_{3-6}$ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苄基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{3-6}$ 环烷基, 苯氧基, 苄氧基, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SC_{3-6}$ 环烷基, 苯硫基, 苄硫基, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (此处的 R^y 和 R^z 可以独立地为 H 和 $-C_{1-4}$ 烷基; 或者 R^y 和 R^z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, $-N=$, $>NH$ 和 $>NC_{1-4}$ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 $-C_{1-4}$ 烷基任意取代), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(C=O)C_{1-4}$ 烷基, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 和 $-COOC_{1-4}$ 烷基, 以及 $-COOH$;

或者

R^2 和 R^3 与所连接的 N 原子共同构成一个环, 这个环可以是下列基团:

i) 一个 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0, 1 或 2 个双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

ii) 苯并或吡啶并稠合的 4~7 元的非芳族杂环, 这个杂环中有 0 或 1 个用至少 1 个碳原子与所连接的 N 原子隔开的杂原子, 这个杂原子可以是 O, S, -N=, >NH 和 >NR^{PP}, 这个杂环可以有 0 或 1 个另外的双键, 有 0, 1 或 2 个碳原子是具有 0, 1 或 2 个 R^P 取代基的羰基碳;

R^P 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, 卤素, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -OC₃₋₆ 环烷基, 苯氧基, 苜氧基, -SH, -SC₁₋₆ 烷基, -SC₃₋₆ 环烷基, 苯硫基, 苜硫基, -CN, -NO₂, -N(R^Y)R^Z (此处的 R^Y 和 R^Z 可以独立地为 H 和 -C₁₋₄ 烷基; 或者 R^Y 和 R^Z 可与所连接的 N 共同构成一个含 5-, 6- 或 7 元的单环状杂环, 这个杂环上有另外的 1 或 2 个诸如 O, S, -N=, >NH 和 >NC₁₋₄ 烷基这样的杂原子成分, 这个环可被卤素或者 -C₁₋₄ 烷基任意取代), -(C=O)N(R^Y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃ 和 -COOC₁₋₄ 烷基, 以及 -COOH;

R^{PP} 可独立地为下列基团: -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 链烯基, -C₃₋₆ 环烷基, 苯基, 吡啶基, 苜基, 嘧啶基, 吡咯基, -(C=O)N(R^Y)R^Z, -(C=O)C₁₋₄ 烷基, -COOC₁₋₄ 烷基, 和 -COOC₁₋₄ 苜基;

以及对映体, 非对映体, 水合物, 溶剂化物 and 它们在药学上可采用的盐, 酯和酰胺。

同样地, 式(1)化合物的异构形式及其在药学上可采用的盐, 酯和酰胺也包括在本发明中, 本发明中的这类异构形式至少可以是其中的一种异构形式。一个普通的专业人员将认识到, 本发明的化合物可以单一的异构体形式存在, 而其他的化合物可以一种区域异构的混合形式存在。

含有本发明的化合物的药物组分以及使用这些药物组分来治疗或预防因组胺 H₃ 受体的活性而致的病症, 也是本发明的特色。

含有本发明的化合物的药物组分和一种药学上可采用的载体, 以及制备或配制这种组分的方法则是本发明的另一特色。本发明的组分

可以含有一种以上的本发明的化合物，或者一种联合治疗（联合配方或者联合施用不同配制的有活性的制剂）。

本发明还提出了治疗某些病状和疾病的方法，其中的每种方法都包括给需要这种治疗的患者投以有效治疗量（或总和有效）的一种本发明的化合物或组分。这些公开的化合物在治疗或预防下列神经病症的方法中是有用的：入睡/即醒和醒后难再入睡症状（例如失眠症和喷射迟滞），不能专注多动症（ADHD），学习与记忆障碍，认知功能障碍，偏头痛，神经原性炎症，痴呆，轻度的认知功能减弱（痴呆前兆），阿尔茨海默氏病，癫痫，并发或不并发猝倒的嗜眠症，猝倒，入睡/即醒后自身稳定性障碍，自发的嗜眠症，白昼嗜睡症（EDS），昼夜节律紊乱，睡眠/疲劳症，疲劳，伴有睡眠时呼吸暂停的瞌睡，围绝经期激素分泌改变导致的睡眠减少，与帕金森氏症相关的疲劳，与多发性硬化症（MS）相关的疲劳，与抑郁症相关的疲劳，化疗导致的疲劳，进食障碍，肥胖症，运动障碍，眩晕，精神分裂症，物质滥用，双极细胞疾病，燥狂型疾病和抑郁症，以及由组胺 H₃ 受体介导的其他病症，如上呼吸道变态反应性疾病，气喘，瘙痒，鼻腔充血和变态反应性鼻炎。例如，做为本发明特色的方法可以预防、抑制下列疾病的发展，或可治疗下列疾病：上呼吸道变态反应性疾病，气喘，瘙痒，鼻腔充血和过敏性鼻炎。

本发明另外体现在所公开的化合物可用于一种联合治疗方法中，包括投以总和有效剂量的一种 H₃ 拮抗剂及投以总和有效剂量的一种组胺 H₁ 拮抗剂 [例如 loratidine (CLARITINTM)， desloratidine (CLARINEXTM)， fexofenadine (ALLEGRATM) 和 cetirizine (ZYRTECTM)] 来治疗过敏性鼻炎，鼻充血和过敏性充血。

本发明另外还体现在所公开的化合物可用于一种联合治疗方法中，包括投以总和有效剂量的一种 H₃ 拮抗剂及投以总和有效剂量的一种神经递质再吸收阻断剂 [例如一种选择性的血清素再吸收抑制剂 (SSRI)，一种血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂，一种去甲肾上腺素能再吸收抑制剂，或者一种非选择性的血清素，多巴胺或去甲肾上腺素再吸收抑制剂，包括 fluoxetine (PROZACTM)， sertraline (ZOLOFTTM)， paroxetine (PAXILTM) 和 amitriptyline] 来治疗抑郁症，情绪疾病或精神分裂症。本发明另外还体现在所公开的化合物可

用于一种联合治疗方法中，包括投以总和有效剂量的一种 H_3 拮抗剂及投以总和有效剂量的一种 modafinil 来治疗嗜眠症，白昼嗜睡症(EDS)，阿尔茨海默氏症，抑郁症，注意力难以集中，与多发性硬化症 (MS) 相关的疲劳，麻醉后的头昏眼花、脚步踉跄，认知力减弱，精神分裂症，脑瘫相关的痉挛状态，年龄相关的记忆力减退，自发性嗜眠症，或喷射迟滞。

下面有关本发明的详细描述和例证以及所附的权利要求将使本发明的特点和优点甚至更明显和突出。

详细描述

优选地， R^1 选自下列基团：-H，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，丙烯基，炔丙基，环丙基，环丁基，环戊基，羟乙基，甲氧基乙基，和二乙基氨基乙基。

更优选地， R^1 选自下列基团：甲基，乙基，异丙基，和环丙基。
甚至更优选地， R^1 为异丙基。

优选地，n 为 1。

优选地，x 为 0。

优选地，含 A- 的环为咪喃，噻吩，吡咯，噁唑和噻唑。

优选地，4- 位上的 A 为 O 或 S，1- 位和 2- 位上的 A' 为 CH；2- 位上的 A 为 S 而 1- 位和 4- 位上的 A' 为 CH；或者 2- 位上的 A 为 O 或 S，4- 位上的 A 为 N，1- 位上的 A 为 CH。

更优选地，有一个 A 为 S 或 O。

更优选地，含 A- 的环为咪喃或噻吩。

甚至更优选地，4- 位上的 A 为 O。

甚至更优选地，4- 位上的 A 为 S。

甚至更优选地，2- 位上的 A 为 S。

优选地，L 为亚甲基。

优选地， R^2 独立地选自下列基团：-H，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，甲氧基乙基，羟基乙基，哌啶基乙基，吗啉基乙基，吡啶基乙基，二乙氨基乙基，丙烯基，炔丙基，环丙基，环戊基，环己基，苯基，苜基，吡啶基，吡咯基，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基和 azepanyl。

更优选地， R^2 独立地选自下列基团：-H，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，甲氧基乙基，环丙基，哌啶基乙基，吗啉基乙基，吡啶基乙基，和二乙氨基乙基。

甚至更优选地， R^2 独立地选自下列基团：-H，甲基，和甲氧基乙基。

优选地， R^3 独立地选自下列基团：甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，甲氧基乙基，羟基乙基，哌啶基乙基，吗啉基乙基，吡啶基乙基，二乙氨基乙基，丙烯基，炔丙基，环丙基，环戊基，环己基，苯基，苄基，吡啶基，吡咯基，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基和 azepanyl。

更优选地， R^3 独立地选自下列基团：甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，甲氧基乙基，环丙基，哌啶基乙基，吗啉基乙基，吡啶基乙基，和二乙氨基乙基。

甚至更优选地， R^3 独立地选自下列基团：甲基，和甲氧基乙基。

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环时，这个环优选地为哌啶，吗啉，硫代吗啉，哌嗪，和吡咯烷。

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环时，这个环更优选地为哌啶，吗啉，和哌嗪。

或者， R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个 4-氟哌啶。

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子共同构成一个环时，这个环甚至更优选地为哌啶和吗啉。

R^{PP} 优选地为一个 $-C_{1-6}$ 烷基。

按式(1)，可以任意被 R^S 、 R^Q 、 R^P 或 R^{PP} 任意进一步取代的上述任何优选的取代基都可以被任意取代。

人们知道，这里提出的一些化合物是手性的和/或有几何异构中心，例如 *E*- 和 *Z*- 异构体。本发明包含所有这些光学异构体，包括具有本发明中的化合物特有活性的立体异构体和外消旋混合物，非对映异构体和几何异构体。本发明的化合物可以单一对映体、对映体的混合物或外消旋混合物的形式存在。在某些实例中，一个单一对映体的完全构型可能还不清楚。另外，这里提到的一些化合物可以溶剂化以及非溶剂化的形式存在。人们知道，本发明包含具有本发明中的化合

物特有活性的所有这些溶剂化以及非溶剂化的形式。

已被改性成可被一些分析技术检测的本发明的化合物也包括在本发明的范围之内。本发明的化合物可用 ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu 等放射性元素标记以用于显像或用于对患者的放射性治疗。这类同位素标记的化合物,例如 ^{18}F 同位素标记的化合物可在检测和/或显像技术 [例如正电子发射断层扫描术 (PET) 和单光子发射计算机断层扫描术 (SPECT)] 中用做探针。优选地,用 ^{18}F 或 ^{11}C 标记的本发明的化合物可在 PET 中做为分子探针用做研究因组胺 H_3 受体和血清素递质引起的病症。这类化合物的另一个例证是一种同位素标记的化合物,例如用氘 (^2H) 和/或氚 (^3H) 标记的化合物可用于反应动力学研究中。这里所描述的化合物可用常规的化学方法与一种合适的功能化放射性试剂反应,生成放射性标记的化合物。

药学上可采用的盐,酯和胺,包括以一种合适的药效/副作用比,接触患者组织后在药理学上是有效的和合适的而没有太大的毒性、刺激性或变态反应的羧酸盐 (例如 C_{1-8} 烷基, C_{3-8} 环烷基,芳基, C_{2-10} 杂芳基或 C_{2-10} 非芳族杂环), 氨基加成盐, 酸加成盐, 酯和胺。表现有碱性功能的式(1)化合物的有代表性的盐包括氢溴酸盐, 盐酸盐, 硫酸盐, 酸式硫酸盐, 硝酸盐, 乙酸盐, 草酸盐, 戊酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 硬脂酸盐, 月桂酸盐, 硼酸盐, 苯甲酸盐, 乳酸盐, 磷酸盐, 甲苯磺酸盐, 柠檬酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 茶酸盐, 甲磺酸盐, 葡庚糖酸盐, 乳二糖酸盐和十二烷基磺酸盐。表现有酸性功能的式(1)化合物的有代表性的加成盐为与这些化合物形成没有毒性的碱式盐。这些盐包括碱金属和碱土离子, 例如钠, 钾, 钙和镁盐, 以及非毒性的铵盐, 季铵盐, 和胺离子盐, 例如四甲胺盐, 甲铵盐, 三甲铵盐和乙铵盐。参见 S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, 该篇文献也做为本文的参考文献。

本发明中有代表性的药理学上可采用的胺类包括氨的衍生物, C_{1-6} 烷基伯胺和二(C_{1-6} 烷基)仲胺的衍生物。仲胺包括 5 元或 6 元的杂环或杂芳环部分, 这些环状部分中含有至少一个氮原子和 1 或 2 个另外的杂原子。优选的胺为氨、 C_{1-3} 烷基伯胺和二(C_{1-2} 烷基)仲胺的衍生物。本发明中有代表性的药理学上可采用的酯类包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 环烷

基、苯基、和苯基(C₁₋₆)烷基酯。优选的酯为甲基酯。

本发明的化合物的前体药物也包括在本发明的范围之内。一般来说，这些药物前体将是这些化合物的功能性衍生物，它们可以在体内转化成所需要的化合物。因此，在本发明的治疗方法中，“给药”一词将包含对所描述的各种病症的治疗，而在治疗中使用了特别公开的化合物，或所使用的化合物虽未特别公开，但在投给患者后可在患者体内转化成特定的化合物。描述了选择和制备合适的前体药物衍生物的常规方法，例如，H. Bundgaard 编“Design of Prodrugs”，1985。除了盐以外，本发明还提供了所描述的化合物的酯，胺和其它保护的或衍生的形式。

本发明中优选的化合物包括下列基团：

例	化合物
1	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮;
2	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮;
3	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-咪喃-2-基}-甲烷酮;
4	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;
5	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮;
6	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基}-甲烷酮;
7	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮;
8	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮;
9	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮;
10	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮;
11	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮;
12	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮;
13	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻唑-4-基}-甲烷酮;
14	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-恶唑-4-基)-甲烷酮;
15	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-恶唑-4-基)-甲烷酮;
16	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-恶唑-4-基}-甲烷酮;
17	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲硫酮;
18	[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪喃-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮; 和
19	[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪喃-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮的富马酸盐。

在优选的情况下，本发明的化合物包括下列基团：

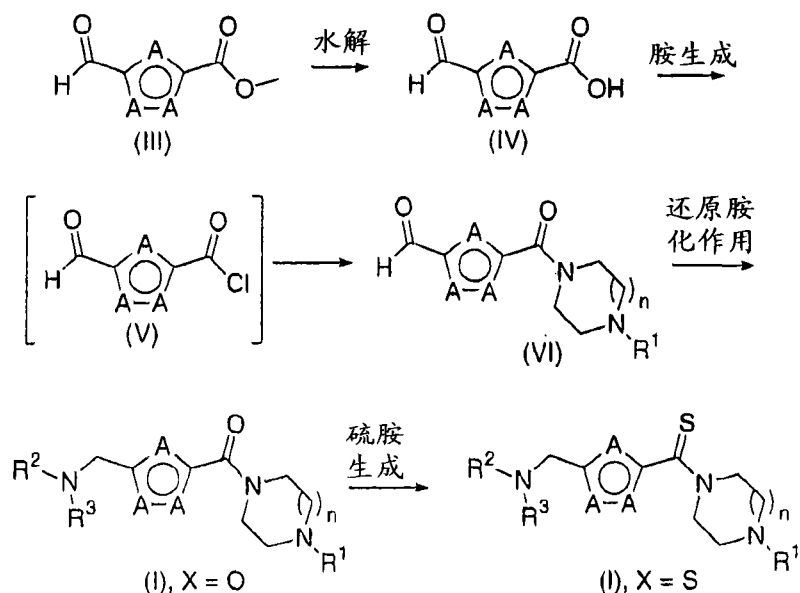
例	化合物
1	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪唑-2-基)-甲烷酮；
4	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮；
5	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮；
6	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基}-甲烷酮；
7	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮；
8	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮；
9	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮；

对于本专业普通的技术人员来说，本发明的特色和优点是明显的。基于此处公开的信息，包括摘要，详细描述，背景，实施例和权利要求，本专业一个普通的技术人员面对各种条件和用途将能做出修改和适度的变化。此处所述的出版物以参考文献的形式全文收编在此。在使用化学符号的地方，人们知道是从左向右读，否则它们的空间位置就没有意义。

上述化合物可按本专业的的方法和/或下述方案和实施例中的方法制备。为获取此处所述的化合物，不管反应方案中有或没有适当的保护措施，都可用带有最终所希望的取代基的的化合物做为起始物。用常规的保护基团就可以做到这一点，如下列文献中所述：“Protective Groups in Organic Chemistry”，ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”，3rd ed., John Wiley & Sons, 1999。在接下来方便的时候可以用本专业已知的方法将保护基团去掉。或者，在最终所希望的取代基位置要用一个合适的基团，这个基团被带入整个反应过程，适当的时候用所希望的取代基取代。这类化合物、前体、前药也包括在本发明的范围之内。

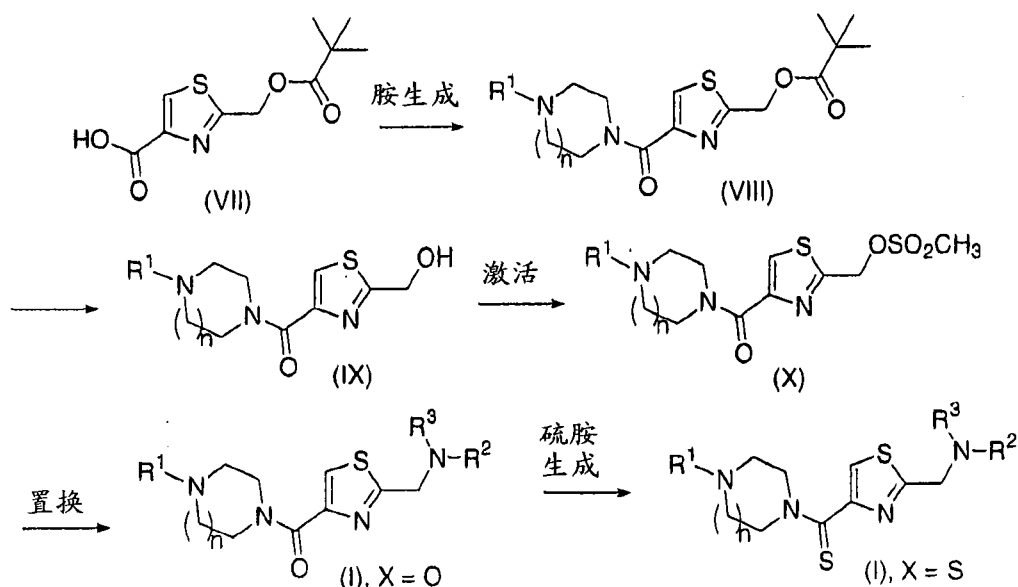
上述化合物可按下述 A-D 方案制备。本专业的人员将会识别出，与其他方案相比，用哪一种方案能更好地制备某些化合物。

方案 A



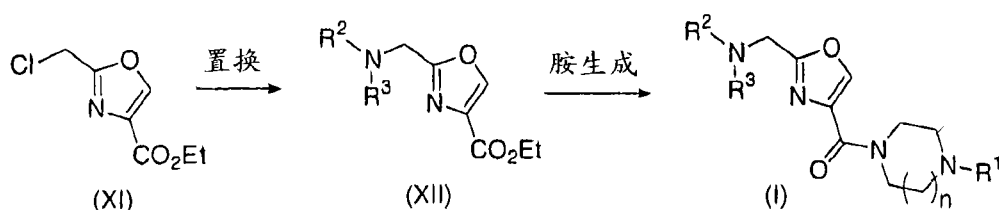
可按方案 A 和下列提示制备式 (I) 的化合物。将市售的酯 (III) 在标准条件下 (例如二噁烷中的水合氢氧化锂) 水解生成式 (IV) 的羧酸。或者, 也可从市场上购得某些式 (IV) 的羧酸。用 Vilsmeier 氏剂或亚硫酸酰氯加 (或不加) 合适的溶剂 (例如二氯甲烷) 可原位生成式 (V) 的酰基氯。用亲核的哌嗪或丫庚因衍生物在一种酸净化剂如 TEA 存在的条件下可将这种酰基氯转化成相应的胺 (VI)。用本专业的人员都知道的胺偶联方法可从式 (IV) 的羧酸直接生成这种胺 (VI)。然后在还原胺化作用的条件下将醛的官能度进行反应产生式 (I) 的化合物。用一种合适的伯胺或仲胺, 加 (或不加) 一种另外的活化剂 (如 protic 或 Lewis 酸), 以及一种相应的还原剂 (如三乙酰氧基氢硼化钠) 来处理这个醛。或者可将此醛还原为一种醇, 转化成一种离去基团 (例如甲磺酸盐或氯化物), 或者用一种合适的胺 (如下面方案 B 的胺) 来取代这个醛。这个氯化物也可被一个氰化物负离子取代, 生成的腈还原, 一确定与另一个碳原子的连接。或者, 这个醛用 Horner-Emmons 化学法进行反应, 对双键加氢, 导入一个含有另外两个碳原子的烷基链。用 P_2S_5 或 Lawesson 氏剂处理, 可将这个羧酸胺转化为相应的磺胺。

方案 B



参考方案 B，有下列提示和附加的说明。按 Macdonald, S.J.F. 等所述的方法(J. Med. Chem. 2002, 45(18): 3878-3890)可制备保护的羧基酸(VII)。可以用另外的保护基来保护醇的官能度。式(VII)的胺是用标准的肽偶合条件下(例如 EDCI 和 HOBt)在一种溶剂(例如二氯甲烷)中生成的。胺偶合的部分是一种适当取代的哌嗪或丫庚因化合物。除去保护基将生成式(IX)的醇。若是叔丁基酯，则用一种弱碱(例如碳酸钾)和一种 protic 溶剂(例如甲醇)。如果用其他的保护基，则技术人员应该知道去保护的条件的。用合适的磺酰氯和一个质子净化剂(如 TEA，或硫酰氯或草酰氯)，在降低的温度下可将游离的醇转化成一种离去基团，例如甲苯磺酸盐，甲基磺酸盐或氯化物。将这种离去基团在一种合适的碱(如碳酸钾或 TEA)存在的情况下用所希望的伯胺或仲胺置换即产生式(I)的化合物。

方案 C



参考方案 C, 有下列提示和附加的说明。用与 Cardwell, K.S.等所述(Tetrahedron Lett. 2000, 41(21): 4239-4242)相类似的方法制备氯甲基噁唑(XI)。用一个合适的伯胺或仲胺来置换氯, 置换反应在一种溶剂(如乙腈)中进行, 加热或不加热, 生成式(XII)的酯。然后在标准条件下(例如水合二噁烷中的氢氧化锂)将这个酯水解产生相应的酸, 再用一种哌嗪或丫庚因衍生物在标准的肽偶合条件下(例如 EDCI 和 HOBT)加或不加另外的叔胺碱将此酸转换成式(I)的化合物。

按上述方案制备的化合物可能是单一的对映体, 或对映体的混合物, 或外消旋混合物。如果得到的是对映体的外消旋混合物(1:1)和非外消旋混合物(非 1:1), 可以用本专业熟知的常规方法将单一的对映体分离出来。特别有用的分离方法包括手性色谱法, 再结晶法, 再次溶解法, 非对映体盐生成法, 或者衍生成非对映体的加合物后再分离。

本发明的化合物是组胺 H₃ 受体的调谐剂, 因此在治疗组胺 H₃ 介导的病症方面是有用的。

本发明的化合物可以药物组分的形式用于治疗由 H₃ 受体介导的疾病患者(人和其他哺乳动物)。此处公开的化合物, 单独或与其他药剂(如组胺 H₁ 受体拮抗剂)合用, 在治疗或预防神经性疾病方面是有用的, 这些神经性疾病包括入睡/即醒症和醒后难再入睡症(如失眠症和喷射迟滞), 不能专注多动症(ADHD), 学习和记忆障碍, 认知功能障碍, 偏头痛, 神经原性炎症, 痴呆, 轻度认知功能减弱(痴呆前兆), 阿尔茨海默氏症, 癫痫, 伴有或不伴有猝倒的嗜眠症, 猝倒, 入睡/即醒后自身稳定性病症, 自发的嗜眠症, 白昼嗜睡症(EDS), 昼夜节律紊乱, 睡眠/疲劳症, 疲劳, 伴有睡眠时呼吸暂停的瞌睡, 围绝经期激素分泌改变导致的睡眠减少, 与帕金森氏症相关的疲劳, 与多发性硬化症 (MS) 相关的疲劳, 与抑郁症相关的疲劳, 化疗导致的疲劳, 进食障碍, 肥胖症, 运动障碍, 眩晕, 精神分裂症, 物质滥用, 双极细胞疾病, 燥狂型疾病和抑郁症, 以及由组胺 H₃ 受体介导的其他病症, 如上呼吸道变态反应性疾病, 气喘, 瘙痒, 鼻腔充血和过敏性鼻炎。白昼嗜睡症(EDS)可发生也可不发生呼吸暂停, shift work, 纤维性肌痛, 多发性硬化症等等。

本发明还提供了含有一种或多种本发明化合物的, 伴有药学上可

采用的载体和任意选择添加的药物制剂(如 H₁ 拮抗剂, SSRIs, 或 modafinil)的药物组分。这些药物组分可用常规的药物赋形剂和熟悉剂型的人都知道的合成方法制备。预期本发明的化合物可用做口服, 肠胃道外途径、直肠途径、局部或经眼途径给药, 或做成吸入剂。也可将有效成分制备成缓释剂。制备的剂型可以是片剂, 胶囊, 药囊, 小瓶, 粉剂, 颗粒剂, 锭剂, 原粉, 水制剂或栓剂。优选的给药途径是静脉输入或局部给药, 更优选的是口服给药。

为能口服, 本发明的化合物可做成片剂或胶囊, 或者制成溶液、乳液或悬液。口服用的片剂可用有效成分与药学上可采用的赋形剂混合制成, 赋形剂包括惰性的稀释剂, 崩解剂, 粘合剂, 润滑剂, 甜味剂, 调味剂, 着色剂和防腐剂。适宜的惰性填充物包括碳酸钠和碳酸钙, 磷酸钠和磷酸钙, 乳糖, 淀粉, 蔗糖, 葡萄糖, 甲基纤维素, 硬脂酸镁, 甘露糖醇, 山梨糖醇等等; 淀粉, 聚乙烯吡咯烷酮, 钠淀粉甘醇酸酯, 微晶纤维素和藻酸是合适的崩解剂。粘合剂包括淀粉和明胶。润滑剂, 如果需要的话, 一般包括硬脂酸镁, 硬脂酸或滑石。如果希望的话, 可用甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯这样一些物质给片剂挂上糖衣, 或用肠衣包裹, 以延缓药物在胃肠道内的吸收。口服的胶囊包括硬的明胶胶囊, 在这种胶囊中有效成分与一种固体的, 半固体的或液体的稀释剂混合在一起, 而在软的明胶胶囊中, 与有效成分混合在一起的是水, 一种油(例如花生油或橄榄油), 液体石蜡, 一种短链脂肪酸的一甘油酯和二甘油酯, 聚乙烯甘醇 400 或丙烯甘醇。

液体的口服剂可以是悬液, 溶液, 乳液或糖浆, 或者是一种干物质, 在口服前用水或其他合适的载体再调制成液态。这类液态的组分可以含有药学上可采用的赋形剂, 如悬浮剂(例如山梨糖醇, 甲基纤维素, 藻酸钠, 明胶, 羟乙基纤维素, 羧甲基纤维素, 硬脂酸铝胶等等), 非液态载体, 包括油类(例如杏仁油或分馏的椰子油), 丙烯甘醇, 乙醇或水; 防腐剂(例如甲基或丙基对羟基苯甲酸盐或山梨酸); 保湿剂如卵磷脂; 以及, 如果需要, 还包括调味剂和着色剂。

本发明的化合物还可以通过非口服的途径给药。可将药物组分配制成栓剂通过直肠给药。为了通过胃肠道外的途径给药, 包括静脉内输液、肌肉内注射、腹膜内或皮下途径给药, 一般将本发明的化合物制备成灭活的水溶液或悬液, 缓冲成适当的 pH 和等渗性, 或者用胃肠

道外途径给药可采用的油配制。合适的液体载体包括林格氏液和等渗的氯化钠。制成单一剂量形式的这种剂型将装在安瓶或一次性输液装置中，多剂量的药装在管形瓶中，从瓶中可抽取适当的剂量，或者制成固体形式或浓缩形式，用这种固态的和浓缩剂可配制注射用的剂型。本发明化合物的另外的给药模式是利用一种块状配方，涂在皮肤上，经皮肤给药。本发明的化合物还可以制成吸入剂的形式给药，用一种由本发明的化合物和一种合适的载体制成的喷射剂型通过鼻腔或口腔的途径给药。

本发明化合物的有效剂量可用常规方法确定。特殊患者所需的特定剂量决定于许多因素，包括所治疗的病症的严重程度，给药途径，和患者的体重。然而，一般说来，预期每日剂量(不管是一次给药还是分几次给药)为 0.01 mg/d ~ 1000 mg/d，更常用的剂量是 1 mg/d ~ 500 mg/d，最常用的剂量是 10 mg/d ~ 200 mg/d。用单位体重所需剂量表示，典型的剂量是 0.0001 mg/kg ~ 15 mg/kg，特别是 0.01 mg/kg ~ 7 mg/kg，尤其特别是 0.15 mg/kg ~ 2.5 mg/kg。

优选地，口服剂量范围为每天 0.05 mg/kg ~ 200 mg/kg，分 1 次 ~ 4 次给药。一些本发明的化合物口服剂量的范围为每天 0.05 mg/kg ~ 50 mg/kg，其他的为每天 0.05 mg/kg ~ 20 mg/kg，还有一些其他的为每天 0.1 mg/kg ~ 10 mg/kg。灌注的剂量范围为 1 ~ 1000 μ g/kg/min 抑制剂，与一种药物载体掺和在一起，灌注的时间范围为几分钟到几天。做局部用药时，本发明的化合物可与一种药物载体混合起来，制成 1% ~ 10% 浓度的药物施用。

所公开的化合物可与其他治疗剂合用，包括 H_1 受体拮抗剂， H_2 受体拮抗剂，和神经传导调谐剂，如 SSRIs，血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂，去甲肾上腺素能再吸收抑制剂，非选择性血清素再吸收抑制剂(NSSRIs)，或其他神经活性剂，如 modafinil。

确定所公开的药物组分或所公开的合用药(不论其是否以相同的组分配方)的有效治疗剂量或有效预防剂量的方法是本专业的人员已知的。做治疗用时，此处所用的“联合有效剂量”一词表示每一种活性化合物或药剂单独使用或与其他合用时的剂量，这个剂量被研究人员、兽医、医生或其他医务人员认为能够在一种组织系统，动物或人中引起生物学的或医学层面的反应，这些反应包括所治疗的疾病或损

伤症状的减轻。做预防用时(即抑制一种病症的发生或发展)，“联合有效剂量”一词表示每一种活性化合物或药剂单独使用或与其他合用时的剂量，这个剂量被研究人员、兽医、医生或其他医务人员认为能够抑制一种病症在某一客体内的发生或发展，而这种被延缓的病症至少部分是由于一种或多种组胺受体的调谐引起的。因此，本发明提出了两种或多种药物的联合使用，例如，(a) 每种药物独立地以治疗剂量或预防剂量投药；(b) 在合剂中至少有一种药物如果单独投药，则以亚治疗量或亚预防量投药，但若按照本发明与第二种或其他的药物合用，则须按全治疗量或全预防量投药；(c) 两种药物若单独使用，则均须以亚治疗量或亚预防量投药，但若合用，则须按全治疗量或全预防量投药。三种或三种以上的药物合用也同样是可能的。联合用药的治疗方法包括按含有全部有效成分的单一配方投药；一种以上的配方基本上同时投药；以及投以分别配方的两种或两种以上有效药剂。

实施例

为了说明本发明，给出了下列实施例。这些实施例并非本发明的限定域。它们仅仅意味着为实现本发明所推荐的一种方法。熟悉本专业的人员可以找到其他的方法来实现本发明，这对他们来说是很显然的。但那些方法被认为也包括在本发明的范围之内。

预备性的反相高效液相色谱 (HPLC) 方案

Gilson®装置

柱：YMC-Pack ODS-A, 5 μm , 75 \times 30 mm

流速：10 mL/min

检测： $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

梯度 (乙腈/ H_2O , 0.05%三氟乙酸)

- 1) 0.0 min 20%乙腈/80%水
- 2) 20.0 min 99%乙腈/1%水

反相高效液相色谱 (HPLC) 方案

Hewlett Packard Series 1100

柱：Agilent ZORBAX®C8, 5 μm , 4.6 \times 150 mm

流速: 1 mL/min

检测: $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

梯度 (乙腈/H₂O, 0.05%三氟乙酸)

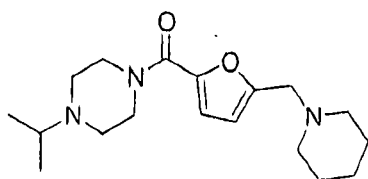
1) 0.0 min 1%乙腈/99%水

2) 20.0 min 99%乙腈/1%水

用电子喷雾电离化作用(ESI)在所指定的阳性或阴性模式下获得 Agilent 系列 1100 MSD 的质谱。

用 Bruker 型 DP×400 (400MHz)或 DP×500 (500MHz)分光光度计测得核磁共振 (NMR) 谱。以下的 ¹H NMR 数据为: ppm 量级的四甲基硅烷参比的低磁场的化学位移[峰裂数, 偶合常数 *j* (单位: Hz), 积分]。

实施例 1



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-呋喃-2-基)-甲烷酮

步骤 A 5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-呋喃-2-羧醛 将 Vilsmeier 试剂[盐酸(氯亚甲基)二甲基铵, 0.820 g, 6.43 mmol]通氮悬浮在 DCM(30 mL)中, 搅拌并冷却到 0°C。在这个悬液中加入 5-甲酰-2-呋喃羧酸(0.900 g, 6.43 mmol), 将此混合物在 0°C 下搅拌 30 min。使混合物加热至室温, 再搅拌 1.5h, 然后过滤。将此滤液(含有 5-甲酰-呋喃-2-羰基氯化物)放置一边, 保存在 0°C。在第二个瓶子里, 将二盐酸 1-异丙基-哌嗪(1.28 g, 6.37 mmol)的 DCM(15 mL)溶液冷却到 0°C。用 TEA(2.250 g, 22.30 mmol)慢慢处理此溶液, 然后加热到室温, 搅拌 30 min。将反应混合物过滤, 滤液冷却到 0°C。然后将以前制备的 5-甲酰-呋喃-2-羰基氯化物溶液在 0°C 滴加到第二份滤液中。将合并的混合物在 0°C 搅拌 30 min, 然后在室温下搅拌 1h。将此反应混合物冷却到 0°C, 过滤, 将滤液用水(2×15 mL)洗两次, 用 0.5N NaOH(15 mL)和饱和的水合 NaCl(15 mL)各洗一次。将有机层分离出来, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生 5-(4-异丙

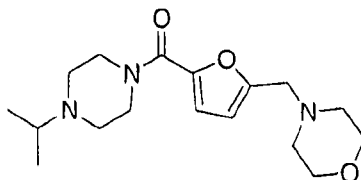
基-哌嗪-1-羰基)-呋喃-2-羧醛(1.40 g, 87%)。

步骤 B (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-呋喃-2-基)-甲烷酮 将 5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-呋喃-2-羧醛(0.15 g, 0.60 mmol), 哌啶(0.058 mL, 0.59 mmol)和 NaB(OAc)₃H(0.19 g, 0.90 mmol)的混合物在 DCM(6 mL)中通氮搅拌过夜。用 1M NaOH 使反应混合物骤冷, 在室温下搅拌 30 min。用水将此混合物稀释, 用 DCM(3×20 mL)提取三次。将有机提取物合并, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩(0.18 g, 95%)。将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 MeOH/DCM 中的 0-5% 2M NH₃), 产生(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-呋喃-2-基)-甲烷酮(0.095 g, 50%)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值

C₁₈H₂₉N₃O₂, 319.23; m/z 实测值, 320.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.13 (d, J = 3.6, 1H), 6.81 (d, J = 3.6, 1H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.45-2.36 (br s, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.6, 6H).

实施例 2

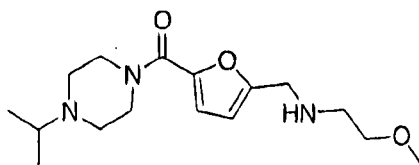


(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-呋喃-2-基)-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 C₁₇H₂₇N₃O₃, 321.21; m/z 实测值, 322.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.89 (d, J = 3.3, 1H), 6.30 (d, J = 3.3, 1H), 3.90-3.76 (br m, 4H), 3.7 (t, J = 4.6, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.82-2.72 (br s, 1H), 2.65-2.55 (br s, 4H), 2.50-2.46 (m, 4H), 1.05 (d, J = 6.3, 6H).

实施例 3



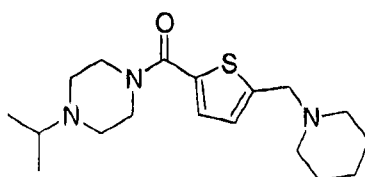
(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基)-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{16}H_{27}N_3O_3$, 309.21; m/z

实测值, 310.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.84-6.79 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 6H), 3.49-3.24 (m, 5H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.37-2.20 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 4



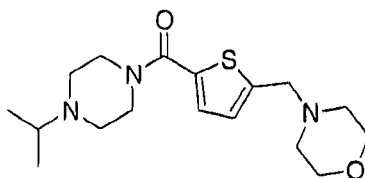
(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮

步骤 A 5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻吩-2-羧醛 该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 A 所述相同。

步骤 B (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮 该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{18}H_{29}N_3OS$, 335.20; m/z 实测值, 336.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.87 (d, $J = 3.3$, 1H), 6.25 (d, $J = 3.3$, 1H), 3.83-3.71 (br s, 4H), 3.54 (br s, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 5

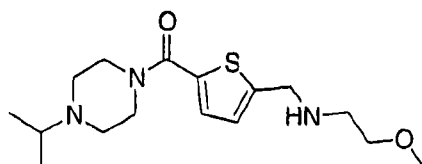


(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{17}H_{27}N_3O_2S$, 337.18; m/z
 实测值, 338.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.13 (d, $J = 3.6$, 1H), 6.83 (d,
 $J = 3.6$, 1H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.70 (t, $J = 4.9$, 4H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.78-
 2.70 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 6

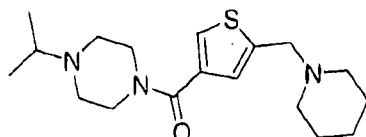


(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻吩-2-基}-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{16}H_{27}N_3O_2S$, 325.18; m/z
 实测值, 326.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.15 (d, $J = 3.6$, 1H), 6.86 (d,
 $J = 3.6$, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.35 (s, 3H),
 2.82 (t, $J = 5.2$, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 4H).

实施例 7



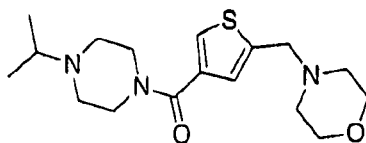
(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮

步骤 A 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻吩-2-羧醛 该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 A 所述相同。

步骤 B (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮 该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同, 只是在反应物中加入乙酸(1 eq.)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{18}H_{29}N_3OS$, 335.20; m/z 实测值,
 336.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.36 (m, 1H), 7.00-6.96 (m,
 1H), 3.70-3.65 (br s, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 8H), 1.65-1.55 (m,
 8H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 8



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-3-基)-甲烷酮

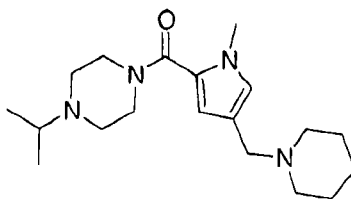
该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同，只是在反应物中加入乙酸(1 eq.)。

MS

(ESI): 精确的质谱计算值 $C_{17}H_{27}N_3O_2S$, 337.18; m/z 实测值, 338.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.38 (d, $J = 1.4$, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 3.78-3.58 (m, 10H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 8H), 1.05 (d, 6.3, 6H).

实施例 9



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮

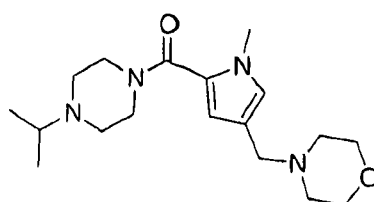
步骤 A 4-甲酰-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸 将甲基-4-甲酰-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸盐(1.00 g, 5.98 mmol)溶解在二噁烷(10 mL)中，在室温下加入 1M aq. LiOH(6 mL)。18h 后将反应混合物浓缩，得到该酸的锂盐的粗产品，此物用于下一步反应。

步骤 B 5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧醛 用 20 mL 硫酰氯稀释 4-甲酰-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸的锂盐(1.08 g)，通氮回流加热 1.5h。将反应混合物小心地浓缩。将浓缩物与甲苯(3×)共同蒸发以除去残余的 HCl，然后真空放置 2h。另外，将 1-异丙基-哌嗪二盐酸盐(1.21 g, 6.00 mmol)的 DCM(50 mL)溶液冷却到 0-5℃。慢慢加入 TEA(2.23 mL, 24.0 mmol)及上述酰基氯的 DCM 溶液(50 mL)。将生成的混合物在室温下搅拌过夜。将此混合物浓缩产生粗产物(3.78 g)，将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 MeOH/DCM 中的 2-6% 2M NH_3)，产生 5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧醛(0.20 g)。

步骤 C (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮 该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{19}H_{32}N_4O$, 332.26; m/z 实测值, 333.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.58 (d, $J = 1.6$, 1H), 6.24 (d, $J = 1.6$, 1H), 3.76-3.70 (m, 7H), 3.32 (s, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 4H), 2.41-2.27 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 10

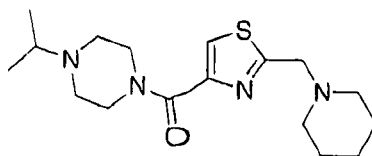


(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(1-甲基-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-2-基)-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 9 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{18}H_{30}N_4O_2$, 334.24; m/z 实测值, 335.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.59 (d, $J = 1.6$, 1H), 6.24 (d, $J = 1.9$, 1H), 3.75-3.70 (m, 7H), 3.68 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 4.9$, 4H), 2.44-2.38 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 11



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮

步骤 A 2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-噻唑-4-羧酸 将 2-(叔丁基羰基氧基)硫代乙胺(4.25 g, 24.2 mmol), 溴代丙酮酸(4.60 g, 27.5 mmol) 和 4Å 激活的分子筛(27.0 g)的 EtOH(250 mL)溶液回流加热 15h。将此混合物冷却到室温, 小心过滤, 用 EtOH(3×50 mL)洗涤三次。将洗涤的滤液合并, 浓缩, 产生一种淡黄色的固态粗产物(6.42 g), 此粗产物不必纯化, 直接用到下一步反应中。

MS

(ESI): 精确的质谱计算值 $C_{10}H_{13}NO_4S$, 243.06; m/z 实测值, 267.3 $[M+Na]^+$.

步骤 B 2,2-二甲基-丙酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻唑-2-基甲基酯 将步骤 A 的粗产物(6.42 g, 24.2 mmol), 1-异丙基-哌嗪二盐酸盐(5.36 g, 26.68 mmol)和 1-羟基苯并三唑(4.915 g, 36.38 mmol)溶解在 N-甲基吗啉(14.72 g, 101.20 mmol)和 DCM(120 mL)的混合物中。将此混合物通氮搅拌 30 min。加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(6.97 g, 36.4 mmol), 将此反应混合物在室温下搅拌 18h。加入 1M NaOH(25 mL)使反应物骤冷, 搅拌 1h。用水稀释此混合物, 用 DCM(3×60 mL)提取三次。将有机提取物合并, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生 6.2 g 深棕色的油状粗产物。将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 30-50%丙酮-DCM), 得到棕色油状的 2,2-二甲基-丙酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻唑-2-基甲基酯(3.9 g, 46%)。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.89 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.27-1.23 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.3, 6H$).

步骤 C (2-羟基甲基-噻唑-4-基)-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮 将 2,2-二甲基-丙酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻唑-2-基甲基酯(3.85 g, 10.8 mmol), 碳酸钾(3.06 g, 21.7 mmol), MeOH(130 mL)和水(50 mL)的混合物回流加热 12h。使反应混合物冷却到室温, 用 DCM(8×50 mL)提取八次。合并有机提取物, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 产生一种有些许黄色的固体(2.14 g, 73.3%)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{12}H_{19}N_3O_2S$, 269.12; m/z 实测值, 270.4 $[M+H]^+$.

步骤 D 甲磺酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻唑-2-基甲基酯 将 (2-羟基甲基-噻唑-4-基)-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮(0.95 g, 3.5 mmol)和 TEA(0.542 mL, 3.89 mmol)悬浮在 DCM(50 mL)中。使悬液冷却到 0℃, 滴加 0.3 mL 甲磺酰氯。在 0℃将此混合物搅拌 30 min, 然后加热到室温, 搅拌 2h。将混合物在室温下浓缩, 产生甲磺酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噻唑-2-基甲基酯(0.50 g, 41%)。将这个酯用于下一步反应。

MS (ESI): 精确的质谱计算值

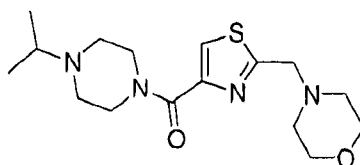
$C_{14}H_{22}N_2O_4S_2$, 347.10; m/z 实测值, 348.5 $[M+H]^+$.

步骤 E (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮 将甲磺酸 4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-噻唑-2-基甲基酯(0.052 g, 0.14 mmol), 无水碳酸钾(0.054 g, 0.43 mmol)和哌啶(0.016 mL, 0.16 mmol)的无水乙腈(4 mL)混合物在室温下搅拌 18h。用水稀释此反应混合物, 用 DCM(4×15 mL)提取四次。合并有机提取物, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生 0.045 g 粗产物。将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 MeOH/DCM 中的 0-5% 2M NH_3), 产生(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮(0.03 g, 62%)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{17}H_{28}N_4OS$, 336.20; m/z 实测值, 337.5 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 4H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 8H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 12



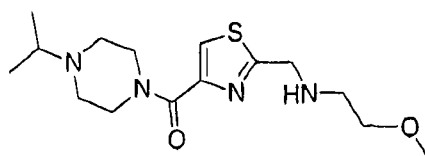
(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噻唑-4-基)-甲烷酮

该化合物的制备方法与实施例 11 的步骤 E 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{16}H_{26}N_4O_2S$, 338.18;

m/z 实测值, 339.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (s, 1H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.72 (t, $J = 4.7$, 4H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 4.7$, 6H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 13



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噻唑-4-基}-甲烷

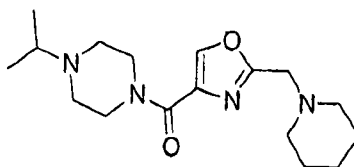
酮

该化合物的制备方法与实施例 11 的步骤 E 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{15}H_{26}N_4O_2S$, 326.18;

m/z 实测值, 327.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.78 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 14



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-咪唑-4-基)-甲烷酮

步骤 A 2-氯甲基-咪唑-4-羧酸乙酯 将甲醇钠(25% w/w 的 MeOH 溶液, 0.07 mL, 0.30 mmol) 加到 DCM(21.5 mL) 和 MeOH(2.40 mL) 的混合物中, 将此混合物冷却到 $-5^{\circ}C$ 。在 45 min 内将二氯乙腈(3.25 g, 29.6 mmol) 滴加到此混合物中, 温度保持在 $0^{\circ}C$ 以下, 然后将混合物在 $0^{\circ}C$ 下搅拌 60 min。加入盐酸丝氨酸乙酯(5.00 g, 29.5 mmol), 将混合物在 $20^{\circ}C$ 下搅拌过夜。用 DCM 和水(12 mL) 将此生料稀释, 用 DCM(20-25 mL) 提取。合并有机提取物, 在 1 个大气压下浓缩至 15 mL。加入 N,N-二异丙基乙胺(7.72 mL, 44.3 mmol), 将混合物在 $50^{\circ}C$ 加热 5h。使混合物冷却到室温, 搅拌过夜。用 DCM(19 mL) 稀释混合物, 并使之冷却到 $5^{\circ}C$ 。小心地向此混合物中加入 21.6 mL 2M 盐酸。将有机层分离出来, 用 12 mL 水洗涤, 浓缩至 27 mL。将含有 2-氯甲基-咪唑-4-羧酸乙酯的这种溶液进一步烷基化。将此溶液分成三等份, 每份(9 mL) 估计含有 9.80 mmol 的粗产物。

步骤 B 2-哌啶-1-基甲基-咪唑-4-羧酸乙酯 将 2-氯甲基-咪唑-4-羧酸乙酯溶液(估计为 9.0 mL, 9.8 mmol) 冷却到 $15^{\circ}C$, 在 10 min 内慢慢加入哌啶(1.92 mL, 19.4 mmol)。将此混合物回流加热 30 min, 然后冷却到 $-5^{\circ}C$, 过滤。将滤液在室温下真空(40 mm Hg) 浓缩。生成的油样粗产物(大约 2.38 g) 用做下面的皂化反应中。

步骤 C 2-哌啶-1-基甲基-咪唑-4-羧酸 在室温下向步骤 B 的粗产

物(估计为 2.38 g)的二噁烷(50 mL)溶液中加入 11 mL 的 1M 水合氢氧化锂。18h 后用一个旋转蒸发器在低温下将反应混合物浓缩,产生如其锂盐的粗酸(1.73 g)。将此粗产物用到下一步反应中。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{10}H_{14}N_2O_3$, 210.10; m/z 实测值, 211.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 D (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮 将 2-哌啶-1-基甲基-噁唑-4-羧酸, 锂盐(0.400 g, 1.85 mmol), 二盐酸 1-异丙基-哌嗪(0.409 g, 2.03 mmol), 1-羟基苯并三唑(0.300 g, 2.22 mmol)和 N-甲基吗啉(1.22 mL, 11.1 mmol)的无水 DCM(18 mL)溶液搅拌 1h。加入盐酸 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(0.426 g, 2.22 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 18h。加入 20 mL 的 1M NaOH 使反应物骤冷, 搅拌 1h。生成的混合物用 DCM(3×30 mL)提取三次。将合并的有机提取物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩产生粗产物(0.700 g)。将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 MeOH/DCM 中的 0-5% 2M NH_3), 产生(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-哌啶-1-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮(0.345 g, 58.2%)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{17}H_{28}N_4O_2$,

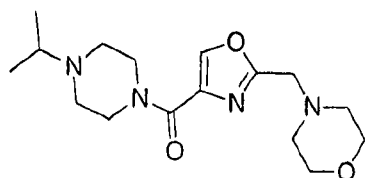
320.22; m/z 实测值, 321.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (s, 1H),

4.09-4.00 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.68-3.65 (s, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H),

2.58-2.52 (m, 4H), 2.47 (t, $J = 4.7$, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 2H),

1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 15



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮

步骤 A 2-吗啉-4-基甲基-噁唑-4-羧酸乙酯 该化合物的制备方法与实施例 14 的步骤 B 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{11}H_{16}N_2O_4$, 240.11; m/z 实测值, 241.4 $[M+H]^+$ 。

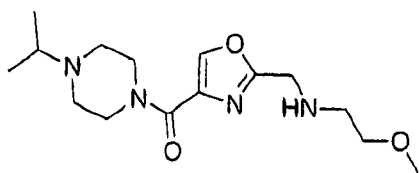
步骤 B 2-吗啉-4-基甲基-噁唑-4-羧酸 该化合物的制备方法与实施例 14 的步骤 C 所述相同。

步骤 C (4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-吗啉-4-基甲基-噁唑-4-基)-甲烷酮 该化合物的制备方法与实施例 14 的步骤 D 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值

$C_{16}H_{26}N_4O_3$, 322.20; m/z 实测值, 323.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.13 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 8H), 1.05 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 16



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-基}-甲烷酮

步骤 A 2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-羧酸乙酯 该化合物的制备方法与实施例 14 的步骤 B 所述相同。

步骤 B 2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-羧酸 该化合物的制备方法与实施例 14 的步骤 C 所述相同。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_8H_{12}N_2O_4$, 200.08; m/z 实测值, 201.3 $[M+H]^+$.

步骤 C 2-[(叔丁氧基羰基-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-甲基]-噁唑-4-羧酸 在 2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-羧酸锂盐(1.20 g, 5.82 mmol)的 THF 溶液(30 mL)中加入 N,N-二异丙基乙胺(2.02 mL, 11.6 mmol), 然后再加入二-叔丁基二碳酸盐(2.54 g, 11.6 mmol)的 THF(15 mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用 DCM(60 mL)稀释此混合物, 用 50 mL 水提取。将水相浓缩生成 1.104 g 粗产物。

步骤 D [4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(2-基甲基)-(甲氧基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯] 将步骤 C 的粗产物(1.10 g, 3.67 mmol), 二盐酸 1-异丙基-哌嗪(0.810 g, 4.03 mmol), 1-羟基苯并三唑(0.595 g, 4.40 mmol)和 N-甲基吗啉(2.42 mL, 22.0 mmol)的 DMF(20 mL)混合物搅拌 1h。加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.845 g, 4.40 mmol), 将混合物搅拌过夜。用 500 mL 水稀释此反应混合物, 用 DCM(3×60 mL)提取三次。合并的有机提取物用水(3×300 mL)洗三次,

用硫酸钠干燥，过滤，浓缩，产生 1.30 g [4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-噁唑-2-基甲基]-(甲氧基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯的粗产物。

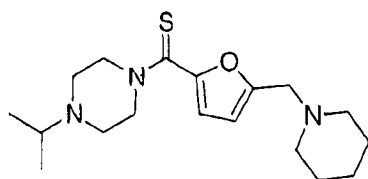
MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{20}H_{34}N_4O_5$, 410.25; m/z 实测值, 411.5 $[M+H]^+$.

步骤 E (4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-基}-甲烷酮 在步骤 D 的粗产物的无水二噁烷(25 mL)溶液中加入 15 mL 2M HCl 的二噁烷。将此反应混合物搅拌过夜，然后真空浓缩，产生 0.240 g 粗产品，将此粗产物在硅胶柱上层析纯化(用 MeOH/DCM 中的 0-5% 2M NH_3)，产生 0.050 g (4-异丙基-哌嗪-1-基)-{2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-噁唑-4-基}-甲烷酮(6%)。

MS (ESI): 精确的质谱计算值 $C_{15}H_{26}N_4O_3$, 310.20; m/z 实测值, 311.5

$[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

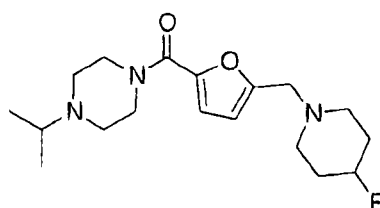
实施例 17



(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲硫酮

将(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲烷酮(实施例 1, 1 个当量)和 Lawesson 氏剂(2.1 个当量)的 THF 溶液在 70°C 回流加热 48h。将反应物冷却到室温，真空除去溶剂。余物用硅胶柱做色谱分析(用 1-6% 2M NH_3 的 MeOH/DCM)，产生(4-异丙基-哌嗪-1-基)-(5-哌啶-1-基甲基-咪喃-2-基)-甲硫酮

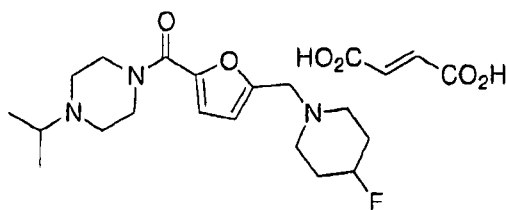
实施例 18



[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪唑-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮
该化合物的制备方法与实施例 1 的步骤 B 所述相同。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 6.88 (d, $J = 3.4$, 1H), 6.28 (d, $J = 3.4$, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.77 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 5.0$, 4H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.6$, 6H).

实施例 19



[5-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-咪唑-2-基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲烷酮，富马酸盐

将这个胺(0.495 g, 1.48 mmol)的 EtOH(5 mL)溶液与温热的富马酸(0.171 g, 1.0 个当量)的 EtOH(4 mL)溶液一起加热。将生成的均质的溶液真空浓缩，产生 0.609 g (90%)这种富马酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.89 (d, $J = 3.3$, 1H), 6.41 (d, $J = 3.3$, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 3.63 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 6.6$, 6H).

生物学实施例

A. 人组胺受体的细胞传导

使细胞生长成大约 70%~80%融合状，用胰蛋白酶将细胞从平板上移出，用临床用离心机使之成小团状。然后再将这个小团悬于 400 μL 完全培养基内，移至一个电通道管中(Bio-Rad #165-2088)，使与两个电极之间留有 0.4 cm 的空隙。在此细胞团中轻轻加入 1 μg 高度盘绕的 H_3 受体 cDNA。电通道电压设定为 0.25 kV，电容设定为 960 μF 。电通道作用后用 10 mL 完全培养基将细胞稀释，按以下比例接种在 4 个 10 cm 的培养皿中：1 : 20，1 : 10，1 : 5 和 1 : 2。使细胞恢复生长 24h，然后加入 600 μg G-418。让挑选出的细胞株生长并用做试验。用 SK-N-MC 细胞，因为它们能高效结合来抑制腺苷酸环化酶。在与组胺的反应

中对腺苷酸环化酶表现出最强有力抑制作用的细胞株被用来做进一步的研究。

B. [³H]-N-甲基组胺的结合

用 50 mM TrisHCl/0.5 mM EDTA 将表达组胺 H₃ 受体的 SK-N-MC 细胞的细胞团匀浆。800 g 离心，收集上清，将上清以 30000 g 离心 30 min。再用 50 mM Tris/5 mM EDTA(pH 7.4) 将细胞团匀浆。将细胞膜用 0.8 nM [³H]-N-甲基组胺加/减试验化合物在 25℃ 下培养 60 min，用 GF/C 玻璃纤维滤器快速过滤收获培养物(用 0.3% 聚氮杂环丙烷做预处理)，用缓冲液洗涤 4 次。将滤物加到 5 mL 闪烁液，然后用一个液体闪烁计数器计数信号。用 10 μM 组胺来确定非特异性的结合。根据公式 $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$ ，用 0.8 nM K_D 和 0.8 nM 的配位体浓度 ([L]) 来计算 pK_i 值。数据如表 1 所示。

表 1 生物学数据

例	K _i (nM)		EX	K _i (nM)
1	2		10	162
2	144		11	151
3	114		12	3000
4	16		13	2000
5	26		14	1000
6	5		15	3000
7	3		16	2000
8	29		19	64
9	34			