

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95143983

※ 申請日期： 95.11.28

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 279/12 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1, 1-二氧-硫代嗎啉基-吡啶基甲酮衍生物

1, 1-DIOXO-THIOMORPHOLINYL INDOLYL METHANONE
DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瑪西雅斯 奈克文
NETTEKOVEN, MATTHIAS
2. 尚-馬克 普藍契
PLANCHER, JEAN-MARC
3. 漢斯 瑞契特
RICHTER, HANS
4. 奧利佛 羅契
ROCHE, OLIVIER
5. 羅沙 瑪莉亞 羅瑞格 沙米恩托
SARMIENTO, ROSA MARIA RODRIGUEZ
6. 史文 泰勒
TAYLOR, SVEN

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 法國 FRANCE
3. 德國 GERMANY
4. 法國 FRANCE
5. 西班牙 SPAIN
6. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年11月30日；05111479.1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎1,1-二氧-硫代嗎啉基吡啶基甲酮衍生物，其製造，含有彼等之醫藥組合物，及其作為藥物之用途。本發明之活性化合物可用於治療肥胖及其他疾病。

【先前技術】

組織胺(2-(4-咪唑基)乙基胺)為胺激導之神經傳導物之一，廣泛分布於身體，例如胃腸道(Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp. 211-242)。組織胺調節各種消化病理生理學事件，如胃酸分泌，腸運動(Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185)，血管運動反應，腸發炎反應及過敏反應(Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133)。在哺乳類腦中，組織胺係在組織胺激導之細胞體中合成，發現該細胞體集中於後基底視丘下部之乳頭結節核中。由該處，組織胺激導之細胞體突向各腦區域(Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300)。

根據目前之知識，組織胺之所有作用經由四種不同組織胺受體(組織胺H1、H2、H3及H4受體)來調節CNS及末梢。

H3受體主要位於中樞神經系統(CNS)。作為自主受體(autoreceptor)，H3受體在結構上抑制由組織胺激導之神經元合成及分泌組織胺(Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157)。作為

雜受體(heteroreceptors)，H3受體亦調節其他神經傳導物如乙醯膽鹼，多巴胺，血清素，及正腎上腺素由中樞神經系統及末梢器官如肺，心血管系統，及胃腸道釋放(Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al., The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands))。H3受體在結構上具活性，此意指即使無外來組織胺，該受體仍強力活化。在抑制性受體如H3受體，此固有活性造成強力抑制神經傳導物釋放。因此，可能重要的是H3R拮抗劑亦具有反向(inverse)激動劑活性以阻斷外來組織胺作用及使該受體由結構上活性(抑制)形式轉變為中性狀態。

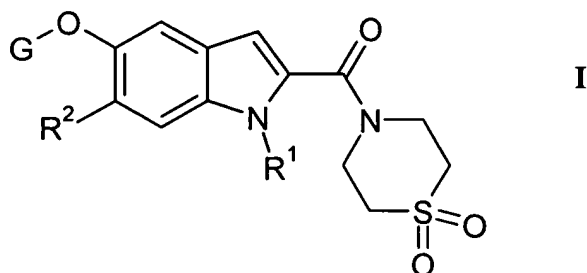
H3受體廣泛分布於哺乳類CNS，顯示此受體之生理學角色。因此，人們已提出其作為新穎藥物發展目標用於各種適應症之治療潛力。

H3R配位體之施用(作為拮抗劑，反向激動劑，激動劑，或部份激動劑)可影響腦及末梢中組織胺之量或神經傳導物之分泌，因此可用於治療幾種疾病。該疾病包括肥胖(Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197)，心血管疾病，如心肌梗塞，癡呆及認識力違常如注意力缺乏過動症(ADHD)及阿滋海默症，神經違常如精神分裂症，抑鬱，癲癇，巴金森氏症及發作或搐搦，睡眠違常，麻醉樣昏睡，疼痛，胃腸道違常，前庭功能不良如梅尼艾氏(Meniere)病，

藥物濫用及運動疾病 (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11)。

【發明內容】

本發明特別關於下列通式之化合物



其中

R¹ 係選自氫，低烷基，低羥基烷基，低烷氧基烷基，低鹵烷基，低環烷基烷基，低烷醯基，低烷氧基羰基，低氰基烷基，低烷基磺醯基，

苯基磺醯基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，

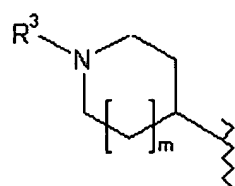
苯基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，

低苯基烷基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，及

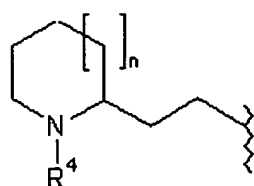
雜芳基，未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，低烷氧基，鹵素，低鹵烷基，低鹵烷氧基，及氰基之基取代；

R^2 為氫或鹵素；

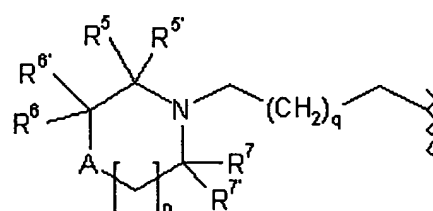
G 係選自



G1

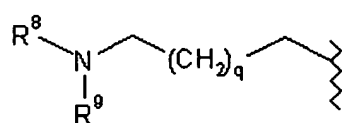


G2



G3

及



G4

其中

m 為 0、1 或 2；

R^3 係選自低烷基，低鹵烷基，環烷基，鹵環烷基，低環烷基烷基，及低苯基烷基；

n 為 0、1 或 2；

R^4 為低烷基；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0、1 或 2；

A 係選自 $CR^{10}R^{10'}$ ，O 及 S；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{10} 及 $R^{10'}$ 相互獨立選自氫，低烷基，羥基，鹵素，及二烷基胺基，或

R^6 及 R^{10} 一起形成一個雙鍵；

R^8 為低烷基；

R^9 為 C_3 - C_6 -烷基；

及其醫藥可接受鹽。

式I化合物為組織胺3受體(H3受體)之拮抗劑及/或反向激動劑。

因此，本發明之一目的為提供選擇性，直接作用之H3受體拮抗劑及反向激動劑。該拮抗劑/反向激動劑可用作治療活性物質，特別是用於治療及/或預防與H3受體之調節有關之疾病。

【實施方式】

在本說明中，術語「烷基」，單獨或與其他基合併，表一個分支或直鏈一價飽和脂族烴基具有1至20個碳原子，較佳1至16個碳原子，更佳1至10個碳原子。

術語「低烷基」或「C₁-C₈-烷基」，單獨或合併，表一個直鏈或分支鏈烷基具有1至8個碳原子，較佳一個直鏈或分支鏈烷基具有1至6個碳原子，特佳一個直鏈或分支鏈烷基具有1至4個碳原子。直鏈及分支之C₁-C₈-烷基之實例包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基，異戊基，異己基，異庚基，及異辛基，較佳為甲基及乙基，最佳為甲基。

術語「低烯基」或「C₂-C₈-烯基」，單獨或合併，表一個直鏈或分支之烴基包含一個烯鍵及多達8個，較佳多達6個，特佳多達4個碳原子。烯基之實例為乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，及異丁烯基。較佳實例為2-丙烯基。

術語「低炔基」或「C₂-C₈-炔基」，單獨或合併，表一個直鏈或分支之烴基包含一個三鍵及多達8個，較佳多達6

個，特佳多達4個碳原子。炔基之實例為乙炔基，1-丙炔基，或2-丙炔基。較佳實例為2-丙炔基。

術語「環烷基」或「 C_3 - C_7 -環烷基」表一個含有3至7個碳原子之飽和碳環基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，或環庚基。特佳為環丙基，環戊基，及環己基。

術語「低環烷基烷基」或「 C_3 - C_7 -環烷基- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為環烷基替代。較佳實例為環丙基甲基。

術語「烷基氧基」表 $R'-O$ -基，其中 R' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。低烷基氧基之實例為例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，及第三丁氧基，較佳為甲氧基及乙氧基，最佳為甲氧基。

術語「低烷基氧基烷基」或「 C_1 - C_8 -烷基氧基- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為烷基氧基，較佳為甲氧基或乙氧基替代。較佳低烷基氧基烷基為2-甲氧基乙基或3-甲氧基丙基。

術語「烷基硫基」或「 C_1 - C_8 -烷基硫基」表 $R'-S$ -基，其中 R' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。烷基硫基之實例為例如甲基硫基或乙基硫基。

術語「低烷基硫基烷基」或「 C_1 - C_8 -烷基硫基- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為烷基硫基，較佳為甲基硫基替代。較佳之低烷基硫基烷基之實例為2-甲基硫基乙基。

術語「烷基磺醯基」或「低烷基磺醯基」表 $R'-S(O)_2$ -基，其中 R' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。烷基磺醯基之實例為例如甲磺醯基或乙磺醯基。

術語「鹵素」表氟，氯，溴，及碘，較佳為氟，氯，及溴。

術語「低鹵烷基」或「鹵素- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為鹵素原子，較佳為氟或氯，最佳為氟替代。較佳之鹵化低烷基為三氟甲基，二氟甲基，氟甲基，及氯甲基，特佳為三氟甲基。

術語「低鹵烷氧基」或「鹵素- C_1 - C_8 -烷氧基」表如上述定義之低烷氧基中低烷氧基之至少一個氫原子為鹵素原子，較佳氟或氯，最佳氟替代。較佳之鹵化低烷氧基為三氟甲氧基，二氟甲氧基，氟甲氧基，及氯甲氧基，特佳為三氟甲氧基。

術語「低羥基烷基」或「羥基- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為羥基替代。低羥基烷基之實例為羥基甲基或羥基乙基。

術語「二烷基胺基」表 $-NR'R''$ 基，其中 R' 及 R'' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。較佳之二烷基胺基為二甲基胺基。

術語「低二烷基胺基烷基」或「 C_1 - C_8 -二烷基胺基- C_1 - C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為二烷基胺基，較佳為二甲基胺基替代。較佳之低二烷基胺基烷基為 3-二甲基胺基丙基。

術語「低烷醯基」表 $-\text{CO}-\text{R}'$ 基，其中 R' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。較佳為 $-\text{CO}-\text{R}'$ 基中 R' 為甲基，意為乙醯基。

術語「低烷氧基羰基」或「 C_1-C_8 -烷氧基羰基」表 $-\text{COOR}'$ 基，其中 R' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。較佳為 $-\text{COOR}'$ 基中 R' 為甲基。

術語「胺基甲醯基」表 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基。

術語「二烷基胺基甲醯基」或「 C_1-C_8 -二烷基胺基甲醯基」表 $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ 基，其中 R' 及 R'' 為低烷基且術語「低烷基」具有上述意義。較佳之二烷基胺基甲醯基為二甲基胺基甲醯基。

術語「低二烷基胺基甲醯基烷基」或「 C_1-C_8 -二烷基胺基甲醯基- C_1-C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為上述定義之二烷基胺基甲醯基替代。較佳之低二烷基胺基甲醯基烷基為二甲基胺基甲醯基甲基。

術語「低苯基烷基」或「苯基- C_1-C_8 -烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為苯基替代。較佳之低苯基烷基為苯甲基或苯乙基。

術語「雜芳基」表一個芳族5或6員環，其可包含一，二或三個原子選自氮，氧及/或硫。雜芳基之實例為例如呋喃基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻吩基，異噻唑基，噻唑基，異噻唑基，噁唑基，咪唑基，或吡咯基。特佳為呋喃基及吡啶基。

術語「低雜芳基烷基」或「雜芳基- C_1-C_8 -烷基」表如上

述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為上述定義之雜芳基替代。

術語「雜環基」表一個飽和或部份未飽和之5或6員環，其可包含一，二或三個原子選自氮，氧及/或硫。雜環基之實例為包括哌啶基，哌嗪基，氮呋基，吡咯啶基，吡唑啶基，咪唑啉基，咪唑啶基，吡啶基，嗒嗪基，噻啶基，噁啶基，異噁啶基，嗎啉基，噻啶基，異噻啶基，噻二啶基，二氫呋喃基，四氫呋喃基，二氫哌喃基，四氫哌喃基，及硫嗎啉基。較佳之雜環基為哌啶基。

術語「低雜環基烷基」或「雜環基-C₁-C₈-烷基」表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為上述定義之雜環基替代。

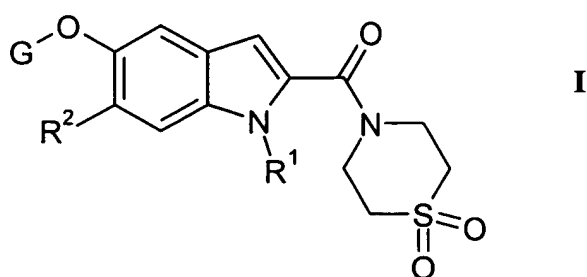
術語「醫藥可接受鹽」表保留非生物或不合需要之自由鹼或自由酸之生物學功效及性質之鹽。該鹽係與無機酸如鹽酸，氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，較佳鹽酸，及有機酸如醋酸，丙酸，羥乙酸，丙酮酸，oxylic酸，順丁烯二酸，丙二酸，水楊酸，琥珀酸，反丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，桂皮酸，苯乙醇酸，甲磺酸，乙磺酸，對-甲苯磺酸，N-乙醯基半胱胺酸等形成。此外，這些鹽可由一種無機鹼或有機鹼加入自由酸中而製備。由無機鹼所衍生之鹽包括，但不限於，鈉，鉀，鋰，銨，鈣，鎂鹽等。由有機鹼所衍生之鹽包括，但不限於，一級，二級，及三級胺，經取代之胺，包括天然經取代之胺，環狀胺，及鹼性離子交換樹脂，如異丙胺，三甲基胺，二乙基胺，三乙基胺，

三丙基胺，乙醇胺，離胺酸，精胺酸，N-乙基哌啶，哌啶，聚胺樹脂等之鹽。式I化合物亦可以兩性離子之形式存在。式I化合物之特佳醫藥可接受鹽為鹽酸鹽。

式I化合物亦可溶劑化，例如水合。溶劑化可在製造過程中進行或可由例如最初無水之式I化合物之吸濕性質發生(水合)。術語「醫藥可接受鹽」亦包括生理可接受之溶劑化物。

「異構物」為具有相同分子式但是本質或原子之結合次序或原子之空間排列不同之化合物。原子之空間排列不同之異構物稱為「立體異構物」。相互不為鏡像之立體異構物稱為「非對映體」，非可重疊鏡像之立體異構物稱為「對映體」，或有時稱為光學異構物。一個結合四個不同取代基之碳原子稱為「對掌中心」。

詳言之，本發明係關於下通式之化合物



其中

R¹ 係選自氫，低烷基，低羥基烷基，低烷氧基烷基，低鹵烷基，低環烷基烷基，低烷醯基，低烷氧基羰基，低氰基烷基，低烷基磺醯基，

苯基磺醯基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，

低鹵烷基，及低羥基烷基之基取代，

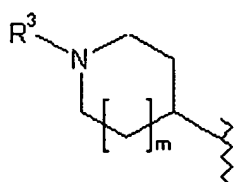
苯基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，
 氰基，低鹵烷基，低烷基，低鹵烷基，及低羥
 基烷基之基取代，

低苯基烷基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立
 選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷基，
 低鹵烷基，及低羥基烷基之基取代，及

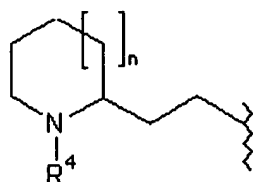
雜芳基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，低烷
 氧基，鹵素，低鹵烷基，低鹵烷基，及氰基之基
 取代；

R^2 為氫或鹵素；

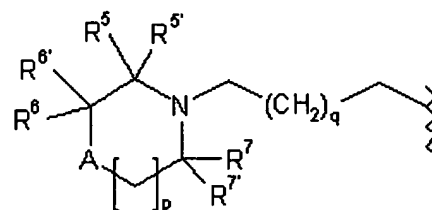
G 係選自



G1

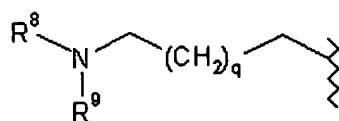


G2



G3

及



G4

其中

m 為 0、1 或 2；

R^3 係選自低烷基，低鹵烷基，環烷基，鹵環烷基，低
 環烷基，及低苯基烷基；

n 為 0、1 或 2；

R^4 為低烷基；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0、1 或 2；

A 係選自 $CR^{10}R^{10'}$ ，O 及 S；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{10} 及 $R^{10'}$ 相互獨立選自氫，

低烷基，羥基，鹵素，及二烷基胺基，或

R^6 及 R^{10} 一起形成一個雙鍵；

R^8 為低烷基；

R^9 為 C_3 - C_6 -烷基；

及其醫藥可接受鹽。

此外，根據本發明之式 I 化合物較佳為 R^1 係選自

氫，低烷基，低羥基烷基，低烷氧基烷基，低鹵烷基，

低環烷基烷基，低氰基烷基，

低烷基磺醯基，及

苯基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰

基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基

之基取代。

更佳為式 I 化合物中 R^1 係選自氫，低烷基，及低鹵烷基者，特佳為其中 R^1 為氫之化合物，或其中 R^1 為低鹵烷基之化合物。最佳 R^1 為三氟乙基。

式 I 之其他較佳化合物為 R^1 為低氰基烷基。特佳為 1-氰基乙基(丙腈)。

亦佳為本發明之式 I 化合物中 R^1 為低羥基烷基或低烷氧基烷基。更佳為 R^1 選自 2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-甲氧基

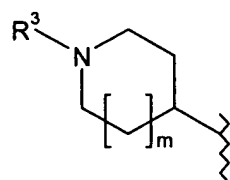
乙基，及3-甲氧基丙基。

此外，本發明之式I化合物較佳為其中 R^1 為雜芳基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，低烷氧基，鹵素，低鹵烷基，低鹵烷氧基，及氰基之基取代。最佳雜芳基為吡啶基或嘧啶基。

R^2 為氫或鹵素。式I中 R^2 為選自氫，氯及溴之化合物較佳。

根據本發明之特佳式I化合物為 R^2 為氫者。

此外，根據本發明之式I化合物較佳為其中G表



G1

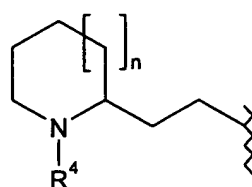
其中 m 為0、1或2， R^3 係選自低烷基，低鹵烷基，環烷基，鹵環烷基，低環烷基烷基，及低苯基烷基。

在此群中，式I化合物較佳為其中 R^3 為低烷基。最佳 R^3 為異丙基。

較佳為式I中 m 為1之化合物，意即G1表一個哌啶基之化合物。

亦佳為式I中 m 為0之化合物，意即G1表一個吡咯啶基之化合物。

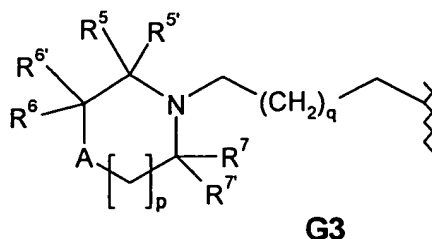
此外，較佳為根據本發明之式I化合物其中G表



G2

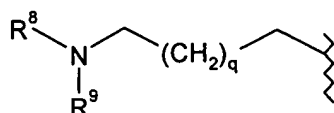
其中 n 為 0、1 或 2， R^4 為低烷基。

亦佳為根據本發明之式 I 化合物其中 G 表



其中 p 為 0、1 或 2， q 為 0、1 或 2；A 係選自 $CR^{10}R^{10'}$ 、O 及 S； R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{10} 及 $R^{10'}$ 相互獨立選自氫，低烷基，羥基，鹵素，及二烷基胺基，或 R^6 及 R^{10} 一起形成一個雙鍵。

此外，較佳為根據本發明之式 I 化合物其中 G 表



其中 q 為 0、1 或 2， R^8 為低烷基， R^9 為低烷基。

特佳之本發明式 I 化合物為下列：

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-吡咯啶-3S-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

5-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-

基氧基)-吡啶-1-基]-吡啶-2-腈，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

[1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-噻啶-5-基-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-甲氧基-丙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(2-羥基-乙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(3-羥基-丙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-

吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

(S)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

(R)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

[5-(1-環丁基-哌啶-4-基氧基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

及其醫藥可接受鹽。

此外，式I化合物之醫藥可接受鹽及式I化合物之醫藥可接受酯各構成本發明之較佳具體實施例。

式I化合物可與酸，如習知醫藥可接受酸，形成酸加成鹽，例如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，醋酸鹽，反丁烯二酸鹽，順丁烯二酸鹽，水楊酸鹽，硫酸鹽，丙酮酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽，苯乙醇酸鹽，酒石酸鹽，及甲磺酸鹽。較佳為鹽酸鹽。式I化合物之溶劑化物及水合物及其鹽亦形成本發明之一部份。

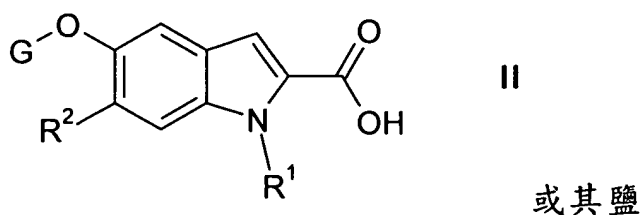
式I化合物可具有一或多個不對稱碳原子，可以光學純對映體，對映體之混合物，例如消旋物，光學純非對映體，非對映體之混合物，非對映體消旋物，或非對映體消旋物之混合物之形式存在。光學活性形式可由例如消旋物解析，不對稱合成或不對稱層析(以一種對掌吸附劑或溶離劑層析)而獲得。本發明包括所有這些形式。

應明瞭本發明通式I之化合物可在官能基衍化以提供可在活體內轉化回母化合物之衍生物。可在活體內產生通式I

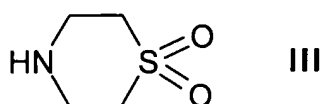
母化合物之生理上可接受及代謝上不安定之衍生物亦在本發明之範圍內。

本發明之另一方面為製造如上定義之式I化合物之方法，該方法包含

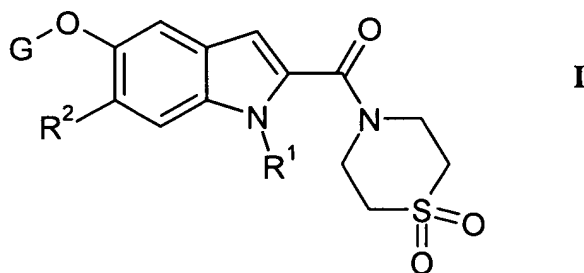
b)一種下式II之化合物



其中 R¹ 及 R² 如上述定義，
與一種下式III之胺反應



獲得一種式I之化合物



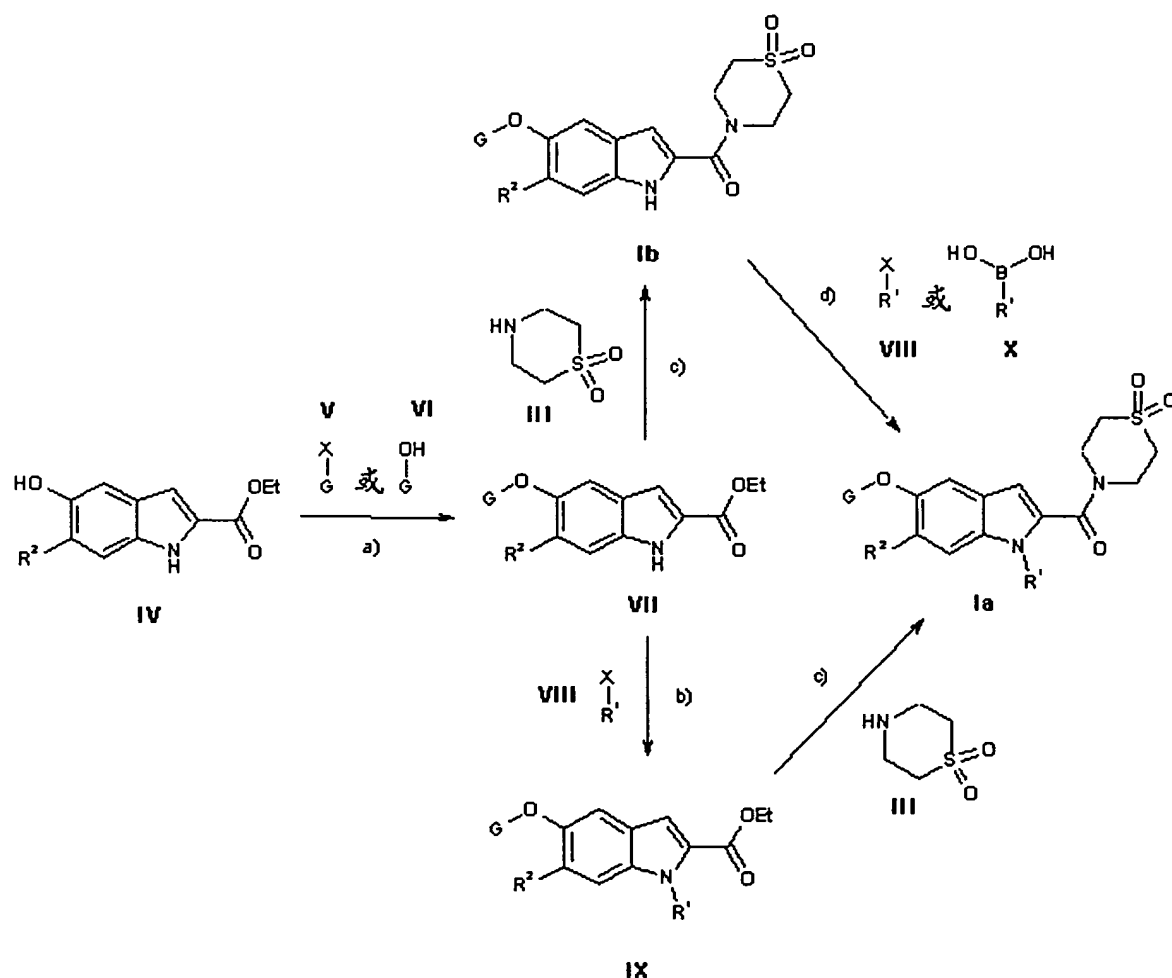
其中 R¹、R² 及 G 如上述定義，
若需要，所獲得之化合物轉化為一種醫藥可接受之酸加成鹽。

術語一種式II化合物之鹽包含與酸之所有酸加成鹽，例如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，醋酸鹽，反丁烯二酸鹽，順丁烯二酸鹽，水楊酸鹽，硫酸鹽，丙酮酸鹽，檸檬酸鹽，

乳酸鹽，苯乙醇酸鹽，酒石酸鹽，及甲磺酸鹽。較佳為鹽酸鹽。此外，這些鹽酸鹽可含有一當量之氯化鹼金屬鹽，如氯化鋰，氯化鈉，或氯化鉀。

詳言之，式I化合物可由下列方法，由實例中所示之方法或相似方法製造。本發明式I化合物之製備可以連續或會聚性合成途徑進行。本發明之合成示於下列概圖中。進行反應及生成產物純化所需之技術為熟習技藝人士已知。下列方法之說明中所用之取代基及指數具有上述意義，除非另外說明。

概圖 1



通式I化合物可根據概圖1如下製備：

a) 醚之合成廣泛述於文獻中，該程序為熟習技藝人士已知(對於文獻中所述影響該反應之反應條件參見例如：Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)。該轉變可由使用熟習技藝人士已知且廣泛述及之「Mitsunobu反應」中普遍使用之反應條件(Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656)所影響。吾等發現合宜偶合一種酚醇IV與醇HO-G VI(商業上可得或可由參考資料中所述之方法或此技藝中已知之方法獲得，如適合)在使用一種磷，如三丁基磷或三苯磷等，及一種重氮化合物，如偶氮二羧酸二乙酯，偶氮二羧酸二異丙酯(選擇性結合聚合物)，偶氮二羧酸二第三丁酯，四甲基偶氮二羧醯胺等之條件下，於一種該轉變中普遍使用之溶劑如四氫呋喃，甲苯，二氯甲烷等中。所用溶劑之本質並無特別限制，但是其對於所涉及之反應或試劑無不利影響且可溶解試劑至少至一些程度。反應可在廣泛溫度範圍內進行，精確之反應溫度對於本發明不重要。吾等發現合宜由周圍溫度加熱至回流進行反應。反應所需之時間亦可依許多因素廣泛變化，主要為反應溫度及試劑之本質。然而，一般由0.5小時至幾天之期間足以產生式VII化合物。

或者，式IV化合物可進行一種反應，其中酚OH經G-X V(商業上可得或可由參考資料中所述之方法或此技藝中已知之方法獲得，如適合)取代。此種轉變中普遍使用之條件

廣泛述於文獻中，為熟習技藝人士已知。離去基X可為任何鹵素基或假鹵素基(例如三氟甲基甲磺醯基，對-甲苯磺醯基，甲磺醯基等)。反應可在一種溶劑存在或不存在下且較佳在一種鹼存在下進行。溶劑如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，四氫呋喃，乙醚，二噁烷，乙腈，丁酮等合宜使用。所用溶劑之本質並無特別限制，但是其對於所涉及之反應或試劑無不利影響且可溶解試劑至少至一些程度。反應一般在一種鹼存在下進行。適合鹼包括氫化鈉，N-乙基二異丙基胺，碳酸鈉，碳酸鉀等。反應可在廣泛溫度範圍內進行，精確之反應溫度對於本發明不重要。吾等發現合宜由周圍溫度加熱至回流進行反應。反應所需之時間亦可依許多因素廣泛變化，主要為反應溫度及試劑之本質。然而，一般由0.5小時至幾天之期間足以產生標題化合物VII。

b) 化合物VII可進行一種反應，例如與一種烷基化，醯化，或磺醯化劑(商業上可得或可由參考資料中所述之方法或此技藝中已知之方法獲得，如適合)反應，其中吡啶NH經低烷基取代基，苯甲基取代基，烷基，烷磺基，及芳基磺醯基取代基取代。烷基化或醯化劑VIII之典型實例為甲基碘，2-溴丙烷，2,2,2-三氟乙基-甲磺酸酯，甲磺醯基氯，或苯磺醯基氯。此種轉變中普遍使用之條件廣泛述於文獻中，為熟習技藝人士已知。X表離去基，如任何鹵素基(氯，溴，碘)或假鹵素基(例如三氟甲基甲磺醯基，對-甲苯磺醯基，甲磺醯基等)。反應可在一種溶劑存在或不存在下且較

佳在一種鹼存在下進行。溶劑如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，四氫呋喃，乙醚，二噁烷，乙腈，丁酮等合宜使用。所用溶劑之本質並無特別限制，但是其對於所涉及之反應或試劑無不利影響且可溶解試劑至少至一些程度。反應一般在一種鹼存在下進行。適合鹼包括氫化鈉，N-乙基二異丙基胺，碳酸鈉，碳酸鉀等。反應可在廣泛溫度範圍內進行，精確之反應溫度對於本發明不重要。吾等發現合宜由周圍溫度加熱至回流進行反應。反應所需之時間亦可依許多因素廣泛變化，主要為反應溫度及試劑之本質。然而，一般由0.5小時至幾天之期間足以產生標題化合物IX。

c)式IX化合物係在鹼性條件下，例如使用氫氧化鋰一水合物作為鹼，轉變為自由酸。自由酸或其任何適合鹽由熟習技藝人士已知之程序(對於文獻中所述影響該反應之反應條件參見例如：Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)偶合於於硫嗎啉-1,1-二氧化物(購自 Syntec, ref M1201)。吾等發現合宜使用四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂及二異丙基乙基胺於二甲基甲醯胺中，產生一種式Ia化合物。

d)吡啶Ib可為所欲產物，然而彼等可選擇性進行隨後烷基化反應，如上述b)所述，產生所欲化合物Ia。

或者，化合物Ib可以一種式X之酮酸或酮酸酯(商業上可

得或可由參考資料中所述之方法或此技藝中已知之方法獲得，如適合)烷基化或芳基化。此種轉變中普遍使用之條件述於文獻中，為熟習技藝人士已知(例如 Mederski, W. W. K. R.; Lefort, M.; Germann, M. Kux, D. Tetrahedron 1999 55 12757)。R¹可為任何芳基，環烷基，或雜芳基化合物。

或者，化合物 Ib 可以通式 R¹-X 之化合物(商業上可得或可由參考資料中所述之方法或此技藝中已知之方法獲得，如適合)芳基化。該轉變可由使用熟習技藝人士已知且廣泛述及之反應條件(例如 Watanabe, M; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y, Tetrahedron Letters 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001 123 7727)所影響。離去基 X 可為任何鹵素基(氯，溴，碘)或假鹵素基(例如三氟甲基甲磺醯基，對-甲苯磺醯基，甲磺醯基等)，R¹可為任何芳基或雜芳基。

如上述，本發明之式 I 化合物可用作藥物用於治療及/或預防與 H3 受體之調節有關之疾病。

在本文中，敘述「與 H3 受體之調節有關之疾病」意為可由 H3 受體之調節而治療及/或預防之疾病。該疾病包括，但不限於，肥胖，代謝徵候群(X 徵候群)，神經學疾病，包括阿滋海默症，癡呆，年齡有關之記憶功能不良，輕微認知力損害，認知力缺乏，注意力缺乏過動症，癲癇，神經病痛，發炎痛，偏頭痛，巴金森氏症，多發性硬化，中風，

眩暈，精神分裂症，抑鬱，成癮，運動疾病，睡眠違常，包括麻醉樣昏睡，及其他疾病，包括氣喘，過敏，過敏誘發之呼吸道反應，充血，慢性阻塞性肺病，及胃腸道違常。

在一較佳方面，敘述「與H3受體之調節有關之疾病」係關於肥胖，代謝徵候群(X徵候群)，及其他進食違常，特佳為肥胖。

本發明亦關於醫藥組合物，包含一種如上定義之化合物及一種醫藥可接受之載劑及/或佐劑。

此外，本發明係關於如上定義之化合物用作治療活性物質，特別是用作治療活性物質用於治療及/或預防與H3受體之調節有關之疾病。

在另一具體實施例中，本發明係關於一種治療及/或預防與H3受體之調節有關疾病之方法，該方法包含施用治療活性量之一種式I化合物於人類或動物。一種治療及/或預防肥胖之方法較佳。

本發明另關於如上定義之式I化合物用於治療及/或預防與H3受體之調節有關疾病之用途。

此外，本發明係關於如上定義之式I化合物用以製備用於治療及/或預防與H3受體之調節有關疾病之藥物。如上定義之式I化合物用以製備用於治療及/或預防肥胖之藥物較佳。

另外，本發明係關於式I化合物用以製備一種用於治療及/或預防一個亦接受脂肪酶抑制劑，特別是脂肪酶抑制劑歐利史塔(orlistat)治療之病人肥胖之藥物之用途。

本發明之另一個較佳目的為提供一種用於治療或預防肥

胖及肥胖有關疾病之方法，其包含施用治療有效量之一種式I化合物合併或連合治療有效量之其他用於治療肥胖或進食違常之藥物一起給予有效緩解。適合之其他藥物包括，但不限於，厭食劑，脂肪酶抑制劑，選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，及刺激身體脂肪代謝之劑。上述劑之合併或連合可包括分別，依序，或同時施用。

術語「脂肪酶抑制劑」表可抑制脂肪酶例如胃及胰脂肪酶作用之化合物。例如美國專利4,598,089中所述之歐利史塔(orlistat)及利普史塔丁(lipstatin)為脂肪酶之有效抑制劑。利普史塔丁為微生物來源之天然產物，歐利史塔為利普史塔丁之氫化產物。其他脂肪酶抑制劑包括普通稱為潘可利辛(panclicins)之化合物種類。潘可利辛為歐利史塔之類似物(Mutoh et al, 1994)。術語「脂肪酶抑制劑」亦表聚合物結合脂肪酶抑制劑，例如國際專利申請案WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.)中所述。這些聚合物之特徵在於彼等經一或多個抑制脂肪酶之基取代。術語「脂肪酶抑制劑」亦包含這些化合物之醫藥可接受鹽。術語「脂肪酶抑制劑」較佳表四氫利普史塔丁。治療有效量之一種式I化合物合併或連合治療有效量之四氫利普史塔丁之施用特佳。

四氫利普史塔丁(歐利史塔)為一種已知可用於控制或預防肥胖及高脂血症之化合物。參見1986年7月1日頒發之美國專利4,598,089，其亦揭示製造歐利史塔之方法，及美國專利6,004,996，其揭示適合之醫藥組合物。其他適合之醫

藥組合物述於例如國際專利申請案 WO 00/09122 及 WO 00/09123。製備歐利史塔之其他方法揭示於歐洲專利申請案公開案 0 185 359、0 189 577、0 443 449 及 0 524 495。

適合與本發明化合物合併使用之厭食劑包括，但不限於，APD356，氨苯嘧啶(aminorex)，胺苯氯醛(amphechloral)，安非他命(amphetamine)，軸激酶(axokine)，苄甲苯異丙胺(benzphetamine)，丁胺苯丙酮(bupropion)，氯苯丁胺(chlorphentermine)，氯苄苯丙胺(clobenzorex)，氯苯丁胺酯(cloforex)，氯氯苯嘧啶(clominorex)，氯苯第三丁胺(clor-termine)，CP945598，環西椎(cyclexedrine)，CYT009-GhrQb，右旋氯苯丙胺(dexfenfluramine)，右旋安非他命，二乙胺苯丙酮(diethylpropion)，二苯甲哌啶乙醇(diphenmethoxidine)，N-乙基安非他命，苯丁嗎酯(fenbutrazate)，氯苯丙胺(fenfluramine)，苯異色滿胺(fenisorex)，氯乙苯丙胺(fenproporex)，氯苯甲氧胺(fludorex)，氯氨嘧啶(fluminorex)，糠基甲基安非他命(furfurylmethylamphetamine)，左旋安非他命(levamfetamine)，苯基六氫吡啶甲醇乙酸酯(levophacetoperane)，氯苯咪引啉(mazindol)，氯丙苯丙胺(mefenorex)，甲基麻黃酮(metamfepramone)，甲基安非他命(methamphetamine)，米崔來普丁(metreleptin)，去甲假麻黃鹼(norpseudoephedrine)，苯戊胺(pentorex)，苯雙甲嗎啉(phendimetrazine)，苯甲嗎啉(phenmetrazine)，苯第三丁胺(phentermine)，苯基丙醇胺，苯環丙吡烷(picilorex)，瑞莫那本(rimonabant)，西布查明(sibutramine)，SLV319，SNAP7941，SR147

778(Surinabant)，類固醇植物萃取物(例如 P57)及 TM30338 及其醫藥可接受鹽。

最佳之厭食劑為西布查明(sibutramine)，瑞莫那本(rimonabant)，及苯第三丁胺(phentermine)。

適合與本發明化合物合併使用之選擇性血清素再吸收抑制劑包括：氟苯氧丙胺(flvoxetine)，福佛沙明(flvoxamine)，氟苯派苯醚(paroxetine)，及色查啉(sertraline)，及其醫藥可接受鹽。

適合刺激身體脂肪代謝之劑包括，但不限於，生長荷爾蒙激動劑(例如 AOD-9604)。

式 I 化合物用以製造一種用於治療及預防一個亦接受一種化合物選自脂肪酶抑制劑，厭食劑，選擇性血清素再吸收抑制劑，及刺激身體脂肪代謝之劑治療之病人肥胖之藥物之用途亦為本發明之一目的。

式 I 化合物用以製造一種用於治療及預防一個亦接受一種脂肪酶抑制劑，較佳四氫利普史塔丁，治療之病人肥胖之藥物之用途亦為本發明之一目的。

本發明之另一個較佳目的為提供一種用於治療或預防人類第 II 型糖尿病(非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM))之方法，其包含施用治療有效量之一種式 I 化合物合併或連合治療有效量之脂肪酶抑制劑，特別是其中脂肪酶抑制劑為四氫利普史塔丁。本發明之一個目的為上述方法同時，分別，或依序施用一種式 I 化合物及一種脂肪酶抑制劑，特別是四氫利普史塔丁。

本發明之另一個較佳目的為提供一種用於治療或預防人類第II型糖尿病(非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM))之方法，其包含施用治療有效量之一種式I化合物合併或連合治療有效量之一種抗糖尿病劑。

術語「抗糖尿病劑」表化合物選自1) PPAR γ 激動劑，如愛妥糖(pioglitazone)(actos)或梵帝雅(rosiglitazone)(avandia)等；2)雙胍，如二甲雙胍(metformin)(glucophage)等；3)磺醯基脲，如優降糖(glibenclamide)，格利美吡來(glimepiride)(amaryl)，吡磺環己脲(glipizide)(glucotrol)，糖布來(glyburide)(DiaBeta)等；4)非磺醯基脲，如糖立釋(nateglinide)(starlix)，諾和隆(repaglimide)(prandin)等；5) PPAR α/γ 激動劑，如GW-2331等；6) DPP-IV-抑制劑，如LAF-237(vildagliptin)，MK-0431，BMS-477118(saxagliptin)或GSK 23A等；7)葡萄糖激酶活化劑，如WO 00/58293 A1中所揭示之化合物等；8) α -葡萄糖苷酶抑制劑，如糖祿(acarbose)(precose)或米格列醇(miglitol)(glyset)等。

本發明之一目的為如上述之方法同時，分別，或依序施用式I化合物及治療有效量之一種抗糖尿病劑。

式I化合物用以製造一種用於治療及預防一個亦接受一種抗糖尿病劑治療之病人第II型糖尿病之藥物之用途亦為本發明之一目的。

另一個較佳目的為提供一種治療或預防人類血脂異常之方法，其包含施用治療有效量之一種式I化合物合併或連合治療有效量之一種降脂劑。

術語「降脂劑」表化合物選自 1) 膽酸螯隔劑 (sequestrants)，如消膽胺 (cholestyramine) (questran)，降脂樹脂 (colestipol) (colestid) 等；2) HMG-CoA 還原酶抑制劑，如阿托法斯它丁 (atorvastatin) (lipitor)，西瑞法斯它丁 (cerivastatin) (baycol)，氟法斯它丁 (fluvastatin) (lescol)，帕法斯它丁 (pravastatin) (pravachol)，新法斯它丁 (simvastatin) (zocor) 等；3) 膽固醇吸收抑制劑，如伊塞替麥 (ezetimibe) 等；4) CETP 抑制劑，如妥西查必 (torcetrapib)，JTT 705 等；5) PPAR α -激動劑，如比克羅纖維酸酯 (beclofibrate)，尖非伯奇 (gemfibrozil) (lopid)，芬諾纖維酸酯 (fenofibrate) (lipidil)，比沙纖維酸酯 (bezafibrate) (bezalip) 等；6) 脂蛋白合成抑制劑，如菸酸 (niacin) 等；及 7) 菸酸受體激動劑，如菸酸等。

本發明之一目的為如上述之方法同時，分別，或依序施用式 I 化合物及治療有效量之一種降脂劑。

式 I 化合物用以製造一種用於治療及預防一個亦接受一種降脂劑治療之病人血脂異常之藥物之用途亦為本發明之一目的。

另一個較佳目的為提供一種治療或預防人類高血壓之方法，其包含施用治療有效量之一種式 I 化合物合併或連合治療有效量之一種抗高血壓劑。

術語「抗高血壓劑」或「降血壓劑」表化合物選自 1) 血管緊張素 (angiotensin) 轉化酶 (ACE) 抑制劑，包括班納載皮 (benazepril) (lotensin)，開普托皮 (captopril) (capoten)，因納拉皮 (enalapril) (vasotec)，佛辛諾皮 (fosinopril) (monopril)，

利辛諾皮(lisinopril)(prinivil, zestril), 莫艾西皮(moexipril)(univasc), 帕因朵皮(perindopril)(coversum), 奎納皮(quinapril)(accupril), 阮密皮(ramipril)(altace), 川多拉皮(trandolapril)(mavik)等; 2)血管緊張素II受體拮抗劑, 包括肯地沙坦(candesartan)(atacand), 伊普沙坦(eprosartan)(teveten), 爾比沙坦(irbesartan)(avapro), 洛沙坦(losartan)(cozaar), 帖密沙坦(telmisartan)(micadisc), 華沙坦(valsartan)(diovan)等; 3)腎上腺素激導阻斷劑(末梢或中樞), 如 β -腎上腺素激導阻斷劑, 包括醋丁鹽心安(acebutolol)(sectrol), 氯鹽心安(atenolol)(tenormin), 貝它索洛(betaxolol)(kerlone), 必索普洛(bisoprolol)(zebeta), 卡替歐洛(carteolol)(cartrol), 甲氧乙心安(metoprolol)(lopressor; toprol-XL), 萘羥心安(nadolol)(corgard), 環戊丁心安(penbutolol)(levatol), 吲哚心安(pindolol)(visken), 萘心安(propranolol)(inderal), 噻嗎心安(timolol)(blockadren)等; α/β 腎上腺素激導阻斷劑, 包括卡維狄洛(carvedilol)(coreg), 賴伯它洛(labetalol)(normodyne)等; α -1腎上腺素激導阻斷劑, 包括哌唑啉(prazosin)(minipress), 多沙唑辛(doxazosin)(cardura), 帖拉唑辛(terazosin)(hytrin), 苯氧基苯甲胺(dibenzylamine)等; 末梢腎上腺素激導-神經元阻斷劑, 包括胍環定(guanadrel)(hylorel), 胍乙啶(guanethidine)(ismelin), 利血平(reserpine)(serpasil)等; α -2腎上腺素激導阻斷劑, 包括 α -甲基多巴(aldomet), 可樂寧(clonidine)(catapres), 氯壓胍(guanabenz)(wytensin), 胍法辛(guanfacine)(tenex)等; 4)

血管擴張劑，包括肼酞啉(hydralazine)(apresoline)，長壓定(minoxidil)(lonitren)，可樂寧(clonidine)(catapres)等；5)鈣通道阻斷劑，包括安洛地平(amlodipine)(norvasc)，非洛地平(felodipine)(plendil)，伊拉地平(isradipine)(dynacirc)，尼卡地平(nicardipine)(cardine sr)，尼非地平(nifedipine)(procardia, adalat)，尼索地平(nisoldipine)(sular)，地替阿占(diltiazem)(cardizem)，戊脈安(verapamil)(isoptil)等；6)利尿劑，如噻嗪(thiazides)及類噻嗪劑，包括氫氯噻嗪(hydrodiuril, microzide)，氯噻嗪(chlorothiazide)(diuril)，氯噻酮(chlorthalidone)(hygroton)，因達潘麥(indapamide)(lozol)，甲苯噻唑磺胺(metolazone)(mykrox)等；圈環(loop)利尿劑，如丁苯氧酸(bumetanide)(bumex)及呋喃苯胺酸(furosemide)(lasix)，利尿酸(ethacrynic acid)(edecrin)，妥山麥(torsemide)(demadex)等；鉀-節制(sparing)利尿劑，包括氫氯吡脒(amiloride)(midamor)，氯苯喋啶(triamterene)(dyrenium)，螺固內酯(spironolactone)(aldactone)，及噻胺唑啉(tiamenidine)(symcor)等；7)酪胺酸羥酶抑制劑，包括甲酪胺酸(metyrosine)(demser)等；8)中性內肽酶抑制劑，包括BMS-186716 (omapatrilat)，UK-79300 (candoxatril)，伊卡豆崔(ecadotril)(sinorphan)，BP-1137(fasidotril)，UK-79300 (sapatrilat)等；及9)內皮素拮抗劑，包括帖唑山坦(tezosentan)(RO0610612)，A308165等。

本發明之一目的為如上述之方法同時，分別，或依序施用式I化合物及治療有效量之一種抗高血壓劑。

式I化合物用以製造一種用於治療及預防一個亦接受一種抗高血壓劑治療之病人高血壓之藥物之用途亦為本發明之一目的。

如上述，式I化合物及其醫藥可接受鹽具有有價值之藥理學性質。特定言之，已發現本發明之化合物為良好組織胺3受體(H3R)拮抗劑及/或反向激動劑。

進行下列試驗以測定式(I)化合物之活性。

³H-(R)α-甲基組織胺之結合分析

飽和結合實驗係使用如Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218中所述製備之HR3-CHO膜進行。

適當量之膜(60至80微克蛋白質/井)與漸增濃度之³H-(R)α-甲基組織胺二鹽酸鹽(0.10至10 nM)培育。非特異性結合係使用200倍過量之冷(R)α-甲基組織胺二鹽酸鹽(500 nM最終濃度)測定。培育係在室溫(於深井板中搖動3小時)進行。各井中最終體積為250微升。培育後在GF/B濾器(以100微升0.5% PEI於Tris 50 mM中以200 rpm搖動2小時預先濡濕)上迅速過濾。過濾係使用一個細胞收穫器進行，然後濾板以含有0.5 M NaCl之冰冷清洗緩衝液洗5次。在收穫後，板在55℃乾燥60分鐘，然後閃爍液體(Microscint 40，各井40微升)加入，在板於室溫以200 rpm搖動2小時後，濾器上放射活性之量係以一個Packard top-計數器測定。

結合緩衝液：50 mM Tris-HCl pH 7.4及5 mM MgCl₂x

6H₂O pH 7.4。清洗緩衝液：50 mM Tris-HCl pH 7.4及5 mM MgCl₂·6H₂O及0.5 M NaCl pH 7.4。

H3R反向激動劑之親和力之間接測量：12個漸增濃度(範圍由10 μM至0.3 nM)之選擇化合物在競爭性結合實驗中使用人類HR3-CHO細胞株之膜測試。適當量之蛋白質，例如在K_d約500 cpm結合之RAMH，在室溫於96井板最終體積250微升中在³H(R)α-甲基組織胺(1 nM最終濃度=K_d)存在下培育1小時。非特異性結合係使用200倍過量之冷(R)α-甲基組織胺二氫溴化物測定。

所有化合物係以單一濃度二組測試。顯示 [³H]-RAMH之抑制大於50%之化合物再於一系列稀釋實驗中測試以測定IC₅₀。K_i係由IC₅₀基於Cheng-Prusoff方程式(Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108)計算。

本發明化合物具有K_i值在約0.1 nM至約1000 nM，較佳約0.1 nM至約300 nM，更佳約0.1 nM至約100 nM之範圍內。

下表顯示一些選擇之本發明化合物之測量值。

	K _i (nM)
實例 1	3
實例 4	49

本發明化合物之其他生物學活性之證明可由此技藝中眾所周知之試管內(in vitro)，活體外(ex vivo)，及活體內分析完成。例如，為證明一種藥劑用於治療肥胖有關疾病如糖

尿病，X徵候群，或動脈粥瘤硬化疾病，及有關疾病如高三酸甘油酯血症及高膽固醇血症之功效，可使用下列分析。

測量血液葡萄糖量之方法

由db/db鼠(得自Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)取血(由眼或尾靜脈)，並根據相等平均血液葡萄糖量分組。彼等經口施用試驗化合物(於一種醫藥可接受媒液中灌食)每天一次歷7至14天。此時，再由動物之眼或尾靜脈取血，並測定血液葡萄糖量。

測量三酸甘油酯量之方法

由hApoA1鼠(得自Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)取血(由眼或尾靜脈)，並根據相等平均血清三酸甘油酯量分組。彼等經口施用試驗化合物(於一種醫藥可接受媒液中灌食)每天一次歷7至14天。然後再由動物之眼或尾靜脈取血，並測定血清三酸甘油酯量。

測量HDL-膽固醇量之方法

為測定血漿HDL-膽固醇量，由hApoA1鼠取血，並根據相等平均血漿HDL-膽固醇量分組。彼等經口施用媒液或試驗化合物每天一次歷7至14天，然後在次日取血。分析血漿之HDL-膽固醇。

式(I)化合物及其醫藥可接受鹽及酯可用作藥物，例如呈經腸，非經腸，或局部施用之醫藥製劑形式。彼等可以例如經口，例如呈錠，包衣錠，糖衣錠(dragées)，硬及軟明膠膠囊，溶液，乳液，或懸浮液之形式，經直腸，例如呈栓劑之形式，非經腸，例如呈注射溶液或輸注溶液之形式，

或經局部，例如呈軟膏，乳霜，或油之形式施用。

醫藥製劑之製造可以熟習技藝人士熟悉之方式進行，由所述之式(I)化合物及其醫藥可接受鹽與適合之無毒，惰性，治療上相容之固體或液體載劑物質，及若需要，一般醫藥佐劑一起形成一種蓋倫(galenical)施用形式。

適合之載劑物質不僅為無機載劑物質，而且為有機載劑物質。因此，例如，可使用乳糖，玉米澱粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其鹽作為錠，包衣錠，糖衣錠，及硬明膠膠囊之載劑物質。軟明膠膠囊之適合載劑物質為例如植物油，蠟，脂肪，及半固態及液態多元醇(依活性成份之本質而定，然而在軟明膠膠囊之情況不需載劑)。製造溶液及糖漿之適合載劑物質為例如水，多元醇，蔗糖，轉化糖等。注射溶液之適合載劑物質為例如水，醇，多元醇，甘油，及植物油。栓劑之適合載劑物質為例如天然或硬化油，蠟，脂肪，及半固態或液態多元醇。局部製劑之適合載劑物質為甘油酯，半合成及合成甘油酯，氫化油，液態蠟，液態石蠟，液態脂肪醇，固醇，聚乙二醇，及纖維素衍生物。

一般安定劑，防腐劑，潤濕及乳化劑，稠度改良劑，味道改良劑，改變滲透壓之鹽，緩衝物質，溶解化劑，著色劑，遮蔽劑，及抗氧化劑可考慮作為醫藥佐劑。

式(I)化合物之劑量可在廣泛範圍內變化，依所欲控制之疾病，病人之年齡及情況，及施用之方式而定，當然將配合各特定情況之各自需要。對於成年病人，考慮每日劑量約1毫克至約1000毫克，特別是約1毫克至約100毫克。依劑

量而定，合宜以幾個劑量單位施用每日劑量。

醫藥製劑合宜含有約0.1-500毫克，較佳0.5-100毫克式(I)化合物。

下列實例用於詳細例示本發明。然而，彼等絕非用於限制其範圍。

實例

中間物1

5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

a) 步驟1：1-異丙基-哌啶-4-醇

在1-異丙基哌啶酮(購自 Chemie Brunschwig AG, 100克，1.0當量)於乙醇(500毫升)中之冷(0°C)溶液內加入硼氫化鈉(19.3克，0.7當量)，以數小份。反應混合物加熱至室溫，攪拌過夜。混合物在真空中濃縮後，冰水(1公斤)，氫氧化鈉水溶液(28%質量，0.5升)及二氯甲烷(1升)加入。混合物劇烈攪拌4小時，水層以二氯甲烷萃取。合併之有機層以鹽水洗，以硫酸鈉乾燥，過濾，以真空分餾(20 mBar)純化。分離一餾份(95°C 在 20 mBar)，獲得61.3克(60%)所欲產物，呈無色油。MS (m/e): 144.5 (MH⁺, 100%)。

b) 步驟2：5-(1-異丙基-吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

在5-羥基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(10克，1.0當量)，1-異丙基哌啶-4-醇(中間物1，步驟1，7.32克，1.05當量)，及三苯膦(15.3克，1.2當量)於四氫呋喃(280毫升)中之冷(0°C)混合物內緩慢加入偶氮二羧酸二異丙酯(11.8克，1.2當量)於四氫呋喃(20毫升)中之溶液。混合物在0°C攪拌30分鐘，在室

溫攪拌過夜，然後在真空中濃縮，溶於甲基第三丁基醚(310毫升)中，以氫氧化鈉水溶液(0.5N)，鹽水洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，蒸發。殘餘物在砂石上純化，以二氯甲烷/甲醇/氬溶離。一溶離份分離，在真空中乾燥，獲得7.0克(43%)所欲產物，呈白色固體。MS (m/e): 331.5 (MH^+ , 100%)。

實例 1

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

a) 步驟 1: 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

在 5-(1-異丙基-吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(中間物，4克，1.0當量)於二甲基甲醯胺(40毫升)中之混合物內加入氫化鈉(於油中之分散液，60%質量，533毫克，1.1當量)，以數份。溶液在70°C攪拌30分鐘。然後三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(3.37克，1.2當量)加入，反應混合物在70°C攪拌過夜。反應混合物分配於碳酸氫鈉水溶液及醋酸乙酯之間。有機層以水及鹽水洗，在真空中蒸發，然後在砂石上純化，以二氯甲烷/甲醇/氬溶離。一溶離份分離，在真空中乾燥，獲得3.9克(78%)所欲產物，呈灰白色固體。MS (m/e): 413.5 (MH^+ , 100%)。

b) 步驟 2: 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰

在 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3.9克，1.0當量)於四氫呋喃(30毫升)，水

(15 毫升)及甲醇(7 毫升)中之溶液內加入氫氧化鋰一水合物(460 毫克, 1.16 當量)。反應混合物回流過夜。在真空中濃縮, 殘餘物以鹽酸(2N)酸化(pH:2)。生成之混合物在真空中乾燥, 獲得 4.4 克(99%)所欲產物, 呈灰白色固體。MS (m/e): 462.5 (M-H⁻, 100%)。

c) 步驟 3: (1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰(650 毫克, 1.0 當量), 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎵(563 毫克, 1.2 當量), 硫嗎啉-1,1-二氧化物(購自 Syntec, ref. M 1201), 及二異丙基乙基胺(1.22 毫升, 5 當量)於二甲基甲醯胺中之混合物在室溫攪拌 24 小時, 然後分配於碳酸氫鈉水溶液及醋酸乙酯之間。水層以醋酸乙酯萃取, 合併之有機層以水及鹽水洗, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中蒸發, 在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇/氬溶離。一溶離份分離, 在真空中乾燥, 獲得 468 毫克(66%)所欲產物, 呈灰白色固體。MS (m/e): 502.5 (MH⁺, 100%)。

實例 2

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

a) 步驟 1: 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰

在 5-(1-異丙基-吡咯啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

(中間物 1, 1.98 克, 1.0 當量) 及氫氧化鋰一水合物 (300 毫克, 1.15 當量) 於四氫呋喃 (30 毫升), 甲醇 (30 毫升) 及水 (15 毫升) 中之混合物加熱至 100°C 歷 2 小時。有機溶劑移除, 1N HCl 水溶液加入以調節溶液之 pH 在 2 至 3 之範圍內。然後混合物蒸發至乾, 混合物不進一步純化而用於下一步驟。MS (m/e): 301.5 (M-H⁻, 100%)。

b) 步驟 2: (1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

相似於實例 1, 步驟 3 之合成所述之程序, 標題化合物係由 5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰 (實例 2, 步驟 1) 及硫嗎啉-1,1-二氧化物 (購自 Syntec, ref. M1201) 合成。獲得標題產物, 75% 產率, 呈白色固體。MS (m/e): 420.5 (MH⁺, 100%)。

實例 3

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

在 (1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮 (實例 2, 100 毫克, 1.0 當量) 及甲磺酸異丙酯 (67 毫克, 2.0 當量) 於二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之混合物內加入碳酸鉍 (156 毫克, 2.0 當量)。溶液在 95°C 攪拌 22 小時。反應混合物在真空中濃縮, 殘餘物分配於水及甲基第三丁基醚之間。水層以甲基第三丁基醚萃取。合併之有機層以鹽水洗, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中濃縮, 然後在矽石上純化, 以環己烷/醋酸乙酯溶離。一溶離份分離,

在真空中乾燥，獲得52毫克(47%)所欲產物，呈灰白色固體。MS (m/e): 462.5 (MH^+ , 100%)。

實例 4

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-吡咯啉-3S-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

a) 步驟 1: 5-((S)-1-苯甲基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

在5-羥基吡啶-2-羧酸乙酯(購自Biosynth, H-6350, 20.5克, 1.0當量), (R)-1-苯甲基-3-吡咯啉醇(23克, 1.3當量)及三正丁基膦(58毫升, 2.0當量)之冷(0°C)混合物內緩慢加入1,1'-(偶氮二羧基)二吡啶(50.4克, 2.0當量), 以數份。反應混合物在室溫攪拌過夜, 然後濾出。濾液在真空中濃縮, 乙醚加入。沉澱物濾出, 濾液在真空中濃縮, 在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇/氨溶離。一溶離份分離, 在真空中乾燥, 獲得18毫克(49%)所欲產物, 呈淡黃色泡沫。MS (m/e): 365.5 (MH^+ , 100%)。

b) 步驟 2: 5-((S)-1-異丙基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

在5-((S)-1-苯甲基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(18.0克, 1.0當量)及醋酸(28毫升, 10當量)於乙醇(500毫升)中之混合物內加入鈀於活化木炭上(10%質量, 2.0克, 0.04當量), 反應管以氫(1 Atm)沖洗。反應混合物在室溫攪拌18小時, 然後濾出, 在真空中濃縮。殘餘物(28.4克)溶於二甲基甲醯胺(500毫升)中, 碳酸鉀加入。混合物在室溫攪

拌15分鐘。然後2-碘丙烷(42克, 5.0當量)加入, 混合物在50°C攪拌4小時。反應混合物濾出, 濾液在真空中蒸發。殘餘物溶於丙酮中, 過濾, 濾液在真空中蒸發, 然後在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇/氨溶離。一溶離份分離, 在真空中乾燥, 獲得9.3克(59%)所欲產物, 呈淡褐色固體。MS (m/e): 317.4 (MH^+ , 100%)。

c)步驟3: 5-((S)-1-異丙基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰

在5-((S)-1-異丙基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(8.9克, 1.0當量)於四氫呋喃(100毫升), 水(50毫升)及甲醇(10毫升)中之溶液內加入氫氧化鋰一水合物(1.3克, 1.10當量)。反應混合物回流過夜, 然後在真空中濃縮。殘餘物以鹽酸(2N)酸化(pH:2)。生成之混合物在真空中乾燥, 獲得10.5克(100%)所欲產物, 呈褐色泡沫。MS (m/e): 287.0 ($M-H^+$, 100%)。

d)步驟4: (1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-吡咯啉-3S-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

相似於實例1, 步驟3之合成所述之程序, 標題化合物係由5-((S)-1-異丙基-吡咯啉-3-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽具有一當量氯化鋰(實例4, 步驟3)及硫嗎啉-1,1-二氧化物(購自 Syntec, ref. M1201)合成。獲得所欲產物, 67%產率, 呈白色固體。MS (m/e): 406.5 (MH^+ , 100%)。

實例5

5-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-吡啶-4-基

氧基)-吲哚-1-基]-吡啶-2-腈

在(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吲哚-2-基]-甲酮(實例2, 150毫克, 1.0當量), 無水醋酸銅(II)(131毫克, 2當量), 吡啶(120微升, 4當量)於二氯甲烷(3.5毫升)中之混合物內加入2-氟基吡啶-5-酮酸品酯(247毫克, 3當量)。反應混合物攪拌4天, 然後在真空中濃縮。然後殘餘物在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇98:2體積:體積溶離。一溶離份分離, 在真空中乾燥, 獲得57毫克(23%)所欲產物, 呈淡黃色油。MS (m/e): 522.5 (MH^+ , 100%)。

實例6

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吲哚-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

a) 步驟1: 6-溴-5-羥基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

8.30克(27.8毫莫耳)6-溴-5-甲氧基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(根據J. Org. Chem. 1974, 39, 3580製備)於160毫升二氯甲烷中之溶液冷卻至-78°C。在此溫度, 55.7毫升三溴化硼(55.7毫莫耳; 於二氯甲烷中之1M溶液)加入。溶液加熱至室溫。30分鐘後, 溶液倒入10%碳酸氫鈉水溶液中, 各相分離, 水相以醋酸乙酯萃取三次。合併之有機層以水, 然後以鹽水洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾, 蒸發。殘餘物在矽膠上以正己烷:醋酸乙酯(2:1體積/體積)作為溶離劑急驟層析, 獲得5.7克(72%)產物, 呈淡黃色固體。MS (m/e): 282.2 ($M-H^+$, 100%)。

b) 步驟2: 6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吲哚-2-羧

酸乙酯

在 0.25 克 (0.88 毫莫耳) 6-溴-5-羥基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯於 5 毫升四氫呋喃中之懸浮液內加入 0.15 克 (1.05 毫莫耳) 1-異丙基-哌啶-4-醇 (商業上可得) 及 0.28 克 (1.07 毫莫耳) 三丁基膦。懸浮液冷卻至 0°C，0.244 克 (1.06 毫莫耳) 偶氮二羧酸二第三丁酯加入，使反應混合物達到室溫。在 48 小時後，懸浮液過濾，濾液蒸發。殘餘物在矽膠上以二氯甲烷:甲醇 (100:0 至 60:40 體積/體積) 之濃度梯度急驟層析，獲得 0.20 克 (55%) 產物，呈淡黃色泡沫。MS(m/e): 409.0 (M-H⁺, 100%)。

c) 步驟 3: 6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽與氯化鋰之混合物

6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (3.4 克，1.0 當量) 及氫氧化鋰 (249 毫克，1.25 當量) 於四氫呋喃 (170 毫升) 及水 (85 毫升) 之混合物中之混合物回流 2 小時，然後揮發物在真空中移除，pH 調節至約 2。懸浮液由共沸移除水 (甲苯醇) 而乾燥，獲得 3.95 克所欲產物，呈淡黃色固體，其不進一步純化而使用。MS(m/e): 416.50 (M-H⁺, 100%)。

d) 步驟 4: [6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 1，步驟 3 之合成所述之程序，標題化合物係由 6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸鹽酸鹽與氯化鋰之混合物 (實例 6，步驟 3) 及硫嗎啉-1,1-二氧化物 (購自 Syntec, ref. M1201) 合成。獲得所欲產物，60% 產

率，呈淡黃色固體。MS (m/e): 499.5 (MH⁺, 100%)。

實例 7

[6-溴-1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 3 之合成所述之程序，標題化合物係由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 6，步驟 4)及甲磺酸異丙酯合成。獲得所欲產物，69%產率，呈淡黃色固體。MS (m/e): 540.3 (M+H, 100%)。

實例 8

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 1，步驟 1 之合成所述之程序，標題化合物係由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 6，步驟 4)及三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯合成。獲得所欲產物，15%產率，呈白色固體。MS (m/e): 580.1 (M+H, 100%)。

實例 9

[6-溴-1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 5 之合成所述之程序，標題化合物係由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 6，步驟 4)及 2-氯吡啶-4-羧酸合成。獲得所欲產物，7%產率，呈白色固體。MS (m/e): 609.0

(M+H, 100%)。

實例 10

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

相似於實例 5 之合成所述之程序，標題化合物係由(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮(實例 2)及(3-三氟甲基)-苯基酮合成。獲得所欲產物，77%產率，呈淡黃色固體。MS (m/e): 564.5 (MH⁺, 100%)。

實例 11

[1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 5 之合成所述之程序，標題化合物係由(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮(實例 2)及 2-氯吡啶-4-酮合成。獲得所欲產物，8%產率，呈灰白色固體。MS (m/e): 531.5 (M⁺, 100%)。

實例 12

消旋-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈

相似於實例 1，步驟 1 之合成所述之程序，標題化合物係由(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮(實例 2)及 2-溴丙腈合成。獲得所欲產物，20%產率，呈淡黃色泡沫。MS (m/e): 473.6 (MH⁺, 100%)。

實例 13

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-嘧啶-5-基-1H-吡啶-2-基]-甲酮

在(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮(實例2, 1克, 1.0當量), 反式-1,2-二胺基環己烷(186微升, 0.65當量), 碘化銅(I)(54毫克, 0.12當量), 磷酸鉀(1.06克, 2.1當量), 及碳酸鉀(692毫克, 2.1當量)於二噁烷(20毫升)中之混合物內加入5-溴嘧啶(417毫克, 1.1當量)。反應混合物攪拌5天, 然後在真空中濃縮。然後殘餘物在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇98:2體積:體積溶離。一溶離份分離, 在真空中乾燥, 獲得158毫克(13%)所欲產物, 呈淡黃色油。MS (m/e): 498.6 (MH⁺, 100%)。

實例 14

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例1, 步驟1之合成所述之程序, 標題化合物係由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例6, 步驟4)及(2-溴乙基)-甲基醚合成。獲得所欲產物, 70%產率, 呈白色泡沫。MS (m/e): 556.3 (M+H, 100%)。

實例 15

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-甲氧基-丙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例1, 步驟1之合成所述之程序, 標題化合物係

由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例6, 步驟4)及1-溴-3-甲氧基丙烷合成。獲得所欲產物, 65%產率, 呈淡黃色泡沫。MS (m/e): 570.4 (M+H, 70%)。

實例 16

[6-溴-1-(2-羥基-乙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

a) 步驟 1: [6-溴-1-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 1, 步驟 1 之合成所述之程序, 標題化合物係由[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 6, 步驟 4)及(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷合成。獲得所欲產物, 50%產率, 呈無色油。MS (m/e): 656.4 (M+H, 50%)。

b) 步驟 2: [6-溴-1-(2-羥基-乙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

[6-溴-1-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(130毫克, 1.0當量)及三氟醋酸於二氯甲烷中之混合物在室溫攪拌1小時, 在真空中濃縮。粗混合物分配於氫氧化鈉水溶液及二氯甲烷之間。水層以二氯甲烷萃取。合併之有機層以鹽水洗, 以硫酸鈉乾燥, 在真空中蒸發, 獲得106毫克(99%)所欲產物, 呈白色泡沫。MS (m/e):

542.1 (M+H, 100%)。

實例 17

[6-溴-1-(3-羥基-丙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

a) 步驟 1: [6-溴-1-[3-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)-丙基]-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 1，步驟 1 之合成所述之程序，標題化合物係由 [6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 6，步驟 4)及 (3-溴丙氧基)-第三丁基二甲基矽烷合成。獲得所欲產物，65% 產率，呈無色油。MS (m/e): 670.5 (M+H, 100%)。

b) 步驟 2: [6-溴-1-(3-羥基-丙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

相似於實例 16，步驟 1 之合成所述之程序，標題化合物係由 [6-溴-1-[3-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)-丙基]-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮(實例 17，步驟 1)合成。獲得所欲產物，99% 產率，呈白色泡沫。MS (m/e): 556.5 (M+H, 70%)。

實例 18 及 19

(S)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羥基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈及 (R)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羥基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈

消旋-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羥基)-5-(1-異丙基-哌

啖-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈(實例12, 190毫克)於乙醇(8毫升)中之消旋混合物由對掌層析使用一個DAICEL Chiralcel OD以乙醇/庚烷25:75體積:體積解析。相反光學旋轉之二溶離份分離, 在真空中乾燥。

溶離份1, 在220 nm負旋轉, 60毫克黃色固體, (32%) MS (m/e): 473.5 (MH^+ , 100%)。

溶離份2, 在220 nm正旋轉, 84毫克黃色固體, (44%) MS (m/e): 473.5 (MH^+ , 100%)。

實例20

[5-(1-環丁基-哌啶-4-基氧基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮

a) 步驟1: 5-苯甲基氧基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

在5-苯甲基氧基吡啶-2-羧酸乙酯(30克, 1.0當量)及碳酸鉍(58克, 1.75當量)於乙腈(200毫升)中之混合物內加入甲磺酸異丙酯(24.8克, 1.75當量)。反應混合物回流18小時, 然後在真空中濃縮。殘餘物分配於水及甲基第三丁基醚之間。水層以甲基第三丁基醚萃取, 合併之有機層以鹽水洗, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中乾燥, 然後在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇98:2體積:體積溶離。粗物質由在乙醇中結晶純化, 在真空中乾燥, 獲得31克(90%)所欲產物, 呈灰白色油。MS (m/e): 338.4 (MH^+ , 100%)。

b) 步驟2: 5-苯甲基氧基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸

5-苯甲基氧基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(47.5克, 1.0當量)及氫氧化鋰(6.56克, 1.1當量)於四氫呋喃(360毫升),

水(180毫升)及甲醇(120毫升)之混合物中回流2小時，然後反應混合物在真空中濃縮。殘餘物於鹽酸水溶液(2N，最終pH:2)中劇烈攪拌。白色沉澱物過濾，以水洗，然後在真空中乾燥，獲得41.6克(96%)所欲產物，呈白色油。MS (m/e): 308.5 (M-H, 100%)。

c) 步驟3：5-羥基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸

5-苯甲基氧基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸(41.6克，1.0當量)及鈀在活化木炭上(10% m:m, 4.3克，0.03當量)於醋酸乙酯(330毫升)及乙醇(235毫升)中之混合物以氫沖洗，然後在室溫劇烈攪拌2小時30分鐘。生成之懸浮液經一個矽藻土(dicalite)墊過濾。該墊以醋酸乙酯及乙醇之混合物洗，然後液體在真空中蒸發，獲得26.3克(定量)所欲產物，呈灰白色油。MS (m/e): 218.2 (M-H, 100%)。

d) 步驟4：(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-(5-羥基-1-異丙基-1H-吡啶-2-基)-甲酮

相似於實例1，步驟3之合成所述之程序，標題化合物係由5-羥基-1-異丙基-1H-吡啶-2-羧酸(實例20，步驟3)及硫嗎啉-1,1-二氧化物(購自 Syntec, ref. M1201)合成。獲得所欲產物，75%產率，呈白色固體。MS (m/e): 335.5 (M-H, 100%)。

e) 步驟5：4-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-1-異丙基-1H-吡啶-5-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯

在(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-(5-羥基-1-異丙基-1H-吡啶-2-基)-甲酮(890毫克，1.0當量)，1-第三丁基氧基羰基-4-羥基-哌啶(659毫克，1.2當量)及三苯膦(858毫克，1.2當量)

於四氫呋喃(6毫升)中之冷(0℃)混合物內逐滴加入偶氮二羧酸二第三丁酯(746毫克, 1.0當量)於四氫呋喃(4毫升)中之溶液。反應混合物在室溫攪拌15小時, 在真空中濃縮, 然後在矽石上純化, 以環己烷/醋酸乙酯之濃度梯度溶離。一溶離份分離, 獲得434毫克(31.6%)所欲產物, 呈白色油。MS (m/e): 520.7 (MH⁺, 100%)。

f)步驟6: (1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-[1-異丙基-5-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮

在4-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-羰基)-1-異丙基-1H-吡啶-5-基氧基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(410毫克, 1.0當量)於二氯甲烷(8毫升)中之冷(0℃)混合物內逐滴加入三氟醋酸(920毫克, 10當量)。混合物在室溫攪拌過夜, 然後在真空中濃縮。殘餘物分配於碳酸鉀水溶液及醋酸乙酯之間。水層以醋酸乙酯萃取, 合併之有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空中乾燥。然後殘餘物在矽石上純化, 以二氯甲烷/甲醇/氣95:5:0.25體積:體積:體積溶離, 獲得296毫克(86%)所欲產物, 呈灰白色油。MS (m/e): 420.4 (MH⁺, 100%)。

g)步驟7: [5-(1-環丁基-哌啶-4-基氧基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-甲酮

在(1,1-二氧-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)-[1-異丙基-5-(哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮(268毫克, 1.0當量)於醋酸(115毫克, 3.0當量)中之混合物內加入環丁烷(90毫克, 2.0當量)於四氫呋喃(8毫升)中之溶液。混合物在55℃攪拌2小時。然後混合物冷卻至室溫, 三乙鹽氧基硼氫化鈉(279毫克, 2.0

當量)加入。反應混合物在65°C攪拌過夜。殘餘物分配於水及醋酸乙酯之間。有機層以碳酸氫鈉水溶液洗，以硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中乾燥。然後殘餘物在矽石上純化，以二氯甲烷/甲醇之濃度梯度溶離，獲得97毫克(32%)所欲產物，呈灰白色油。MS (m/e): 474.5 (MH⁺, 100%)。

實例 A

含有下列成份之包膜錠可以一種習知方式製造：

成份	每錠	
核 心：		
式(I)化 合 物	10.0毫 克	200.0毫 克
微 晶 纖 維 素	23.5毫 克	43.5毫 克
水 合 乳 糖	60.0毫 克	70.0毫 克
帕 維 酮 K30	12.5毫 克	15.0毫 克
澱 粉 羥 乙 酸 鈉	12.5毫 克	17.0毫 克
硬 脂 酸 鎂	1.5毫 克	4.5毫 克
(核 心 重 量)	120.0毫 克	350.0毫 克
薄 膜 塗 層：		
羥 基 丙 基 甲 基 纖 維 素	3.5毫 克	7.0毫 克
聚 乙 二 醇 6000	0.8毫 克	1.6毫 克
滑 石	1.3毫 克	2.6毫 克
氧 化 鐵 (黃 色)	0.8毫 克	1.6毫 克
二 氧 化 鈦	0.8毫 克	1.6毫 克

活性成份過篩，與微晶纖維素混合，混合物以聚乙烯基吡咯啉酮於水中之溶液製成顆粒。顆粒與澱粉羥乙酸鈉及

硬脂酸鎂混合，壓縮，分別獲得120或350毫克核心。核心噴灑上述薄膜塗層之水溶液/懸浮液。

實例 B

含有下列成份之膠囊可以一種習知方式製造：

成份	每膠囊
式(I)化合物	25.0毫克
乳糖	150.0毫克
玉米澱粉	20.0毫克
滑石	5.0毫克

各成份過篩，混合，裝入2號膠囊。

實例 C

注射溶液可具有下列組成：

式(I)化合物	3.0毫克
明膠	150.0毫克
酚	4.7毫克
碳酸鈉	獲得最終pH 7
注射溶液用水	加至1.0毫升

實例 D

含有下列成份之軟明膠膠囊可以一種習知方式製造：

膠囊內容物

式(I)化合物	5.0毫克
黃蠟	8.0毫克
氫化大豆油	8.0毫克
部份氫化植物油	34.0毫克

大豆油	110.0 毫克
膠囊內容物之重量	165.0 毫克
明膠膠囊	
明膠	75.0 毫克
甘油 85%	32.0 毫克
Karion 83	8.0 毫克(乾燥)
二氧化鈦	0.4 毫克
氧化鐵(黃色)	1.1 毫克

活性成份溶於其他成份之溫熱熔解物中，混合物裝入適合大小之軟明膠膠囊中。所填充之軟明膠膠囊根據一般程序處理。

實例 E

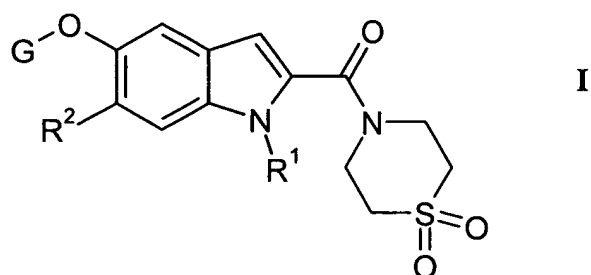
含有下列成份之小藥袋(sachets)可以一種習知方式製造：

式(I)化合物	50.0 毫克
乳糖，細微粉末	1015.0 毫克
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0 毫克
羧基甲基纖維素鈉	14.0 毫克
聚乙烷基吡咯啉酮K30	10.0 毫克
硬脂酸鎂	10.0 毫克
調味添加劑	1.0 毫克

活性成份與乳糖，微晶纖維素及羧基甲基纖維素鈉混合，以聚乙烷基吡咯啉酮於水中之混合物製成顆粒。顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合，裝入小藥袋中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於下式I之化合物



其中 R^1 、 R^2 及 G 如說明及申請專利範圍中定義，及其醫藥可接受鹽。該化合物可用於治療及/或預防與 H3 受體之調節有關之疾病。

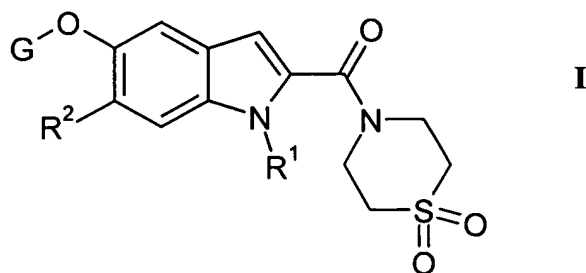
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

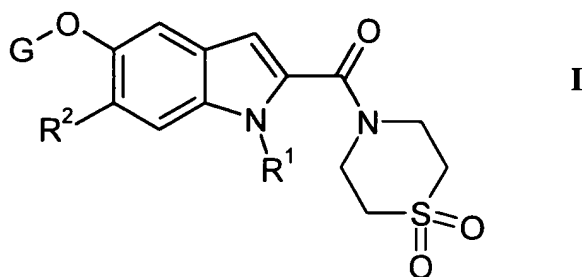
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 具有下列通式之化合物，



其中

R¹ 係選自氫，低烷基，低羥基烷基，低烷氧基烷基，低鹵烷基，低環烷基烷基，低烷醯基，低烷氧基羰基，低氰基烷基，低烷基磺醯基，

苯基磺醯基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，

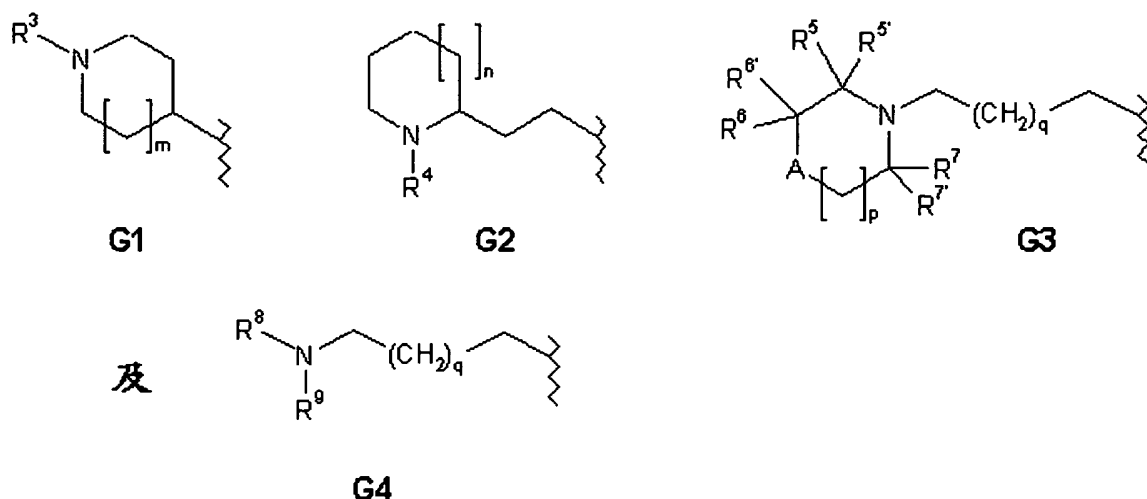
苯基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，

低苯基烷基，其中苯環可未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代，及

雜芳基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，低烷氧基，鹵素，低鹵烷基，低鹵烷氧基，及氰基之基取代；

R² 為氫或鹵素；

G 係選自



其中

m 為 0、1 或 2；

R^3 係選自低烷基，低鹵烷基，環烷基，鹵環烷基，
低環烷基烷基，及低苯基烷基；

n 為 0、1 或 2；

R^4 為低烷基；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0、1 或 2；

A 係選自 $CR^{10}R^{10'}$ ，O 及 S；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{10} 及 $R^{10'}$ 相互獨立選自氫，
低烷基，羥基，鹵素，及二烷基胺基，或

R^6 及 R^{10} 一起形成一個雙鍵；

R^8 為低烷基；

R^9 為 C_3 - C_6 -烷基；

及其醫藥可接受鹽；

其中

低烷基，單獨或合併，表一個直鏈或分支鏈烷基具有 1 至

8個碳原子，

低羥基烷基表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為羥基替代，

低烷氧基烷基表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為烷氧基替代，

低鹵烷基表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為鹵素原子替代，

環烷基表一個含有3至7個碳原子之飽和碳環基，

低環烷基烷基表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為環烷基替代，

低烷醯基表- CO-R' 基，其中 R' 為低烷基，

低烷氧基羧基表- COOR' 基，其中 R' 為低烷基，

低烷基磺醯基表 R'-S(O)_2 -基，其中 R' 為低烷基，

低苯基烷基表如上述定義之低烷基中低烷基之至少一個氫原子為苯基替代，且

雜芳基表一個芳族5或6員環，其可包含一，二或三個原子選自氮，氧及/或硫。

2. 如請求項1之式I化合物，其中 R^1 係選自

氫，低烷基，低羥基烷基，低烷氧基烷基，低鹵烷基，

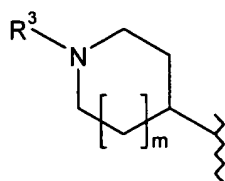
低環烷基烷基，低氰基烷基，

低烷基磺醯基，及

苯基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，鹵素，

氰基，低鹵烷基，低烷氧基，低鹵烷氧基，及低羥基烷基之基取代。

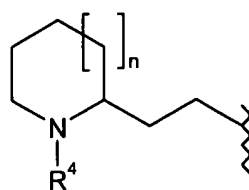
3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 係選自氫，低烷基，及低鹵烷基。
4. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為氫。
5. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為低鹵烷基。
6. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為低氰基烷基。
7. 如請求項1之式I化合物，其中 R^1 為雜芳基未經取代或經一或二個獨立選自低烷基，低烷氧基，鹵素，低鹵烷基，低鹵烷氧基，及氰基之基取代。
8. 如請求項1、2及7中任一項之式I化合物，其中 R^2 為氫。
9. 如請求項1、2及7中任一項之式I化合物，其中 R^2 為鹵素。
10. 如請求項1、2及7中任一項之式I化合物，其中G表



G1

其中 m 為0、1或2， R^3 係選自低烷基，環烷基，低環烷基，及低苯基烷基。

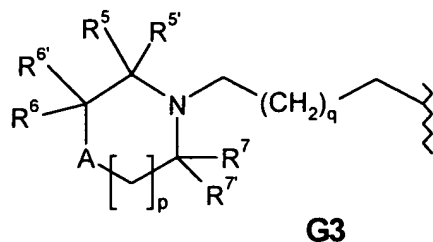
11. 如請求項1、2及7中任一項之式I化合物，其中 m 為0或1， R^3 為低烷基。
12. 如請求項11之式I化合物，其中 R^3 為異丙基。
13. 如請求項1、2及7中任一項之式I化合物，其中G表



G2

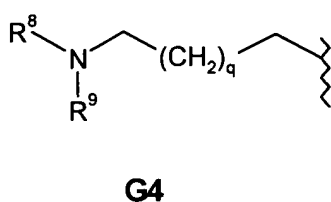
其中 n 為 0、1 或 2， R^4 為低烷基。

14. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之式 I 化合物，其中 G 表



其中 p 為 0、1 或 2， q 為 0、1 或 2；A 係選自 $CR^{10}R^{10'}$ 、O 及 S； R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{10} 及 $R^{10'}$ 相互獨立選自氫，低烷基，羥基，鹵素，及二烷基胺基，或 R^6 及 R^{10} 一起形成一個雙鍵。

15. 如請求項 1、2 及 7 中任一項之式 I 化合物，其中 G 表



其中 q 為 0、1 或 2， R^8 為低烷基， R^9 為低烷基。

16. 如請求項 1 之式 I 化合物，係選自

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

(1,1-二氧-硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-吡咯啉-3S-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

及其醫藥可接受鹽。

17. 如請求項1之式I化合物，係選自

5-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-吡啶-2-腈，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-異丙基-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

[1-(2-氯-吡啶-4-基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-[5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-噻啶-5-基-1H-吡啶-2-基]-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1-(3-甲氧基-丙基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(2-羥基-乙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

[6-溴-1-(3-羥基-丙基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

(S)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

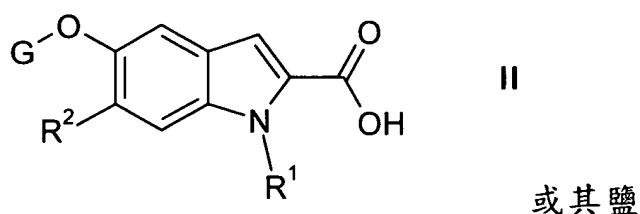
(R)-2-[2-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-羰基)-5-(1-異丙基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-1-基]-丙腈，

[5-(1-環丁基-哌啶-4-基氧基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-基]-(1,1-二氧-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)-甲酮，

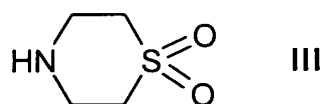
及其醫藥可接受鹽。

18. 一種製造如請求項1至17中任一項之化合物之方法，該方法包含

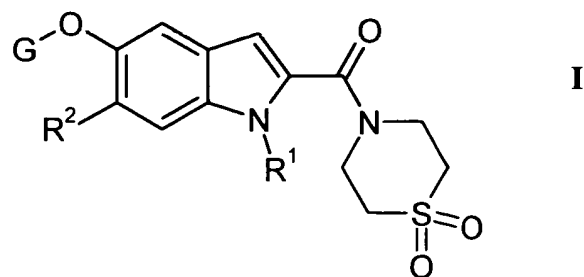
b) 一種下式II之化合物



其中R¹及R²如請求項1中定義，
與一種下式III之胺反應



獲得一種式I之化合物



其中 R^1 、 R^2 及 G 如請求項 1 中定義，

若需要，

所獲得之化合物轉化為一種醫藥可接受之酸加成鹽。

19. 如請求項 1、2、7、16 及 17 中任一項之化合物，係由一種如請求項 18 之方法製造。
20. 醫藥組合物，包含一種如請求項 1 至 17 中任一項之化合物及一種醫藥可接受載劑及/或佐劑。
21. 如請求項 20 之醫藥組合物，係用於治療與 H3 受體之調節有關之疾病。
22. 如請求項 1、2、7、16 及 17 中任一項之化合物，係用作治療活性物質。
23. 如請求項 1、2、7、16 及 17 中任一項之化合物，係用作治療活性物質用於治療與 H3 受體之調節有關之疾病。
24. 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物之用途，係用以製備用於治療與 H3 受體之調節有關疾病之藥物。
25. 如請求項 24 之用途，係用於治療肥胖。
26. 如請求項 1 至 17 中任一項之式 I 化合物之用途，係用以製造一種用於治療人類或動物肥胖之藥物，合併或連合一種化合物選自脂肪酶抑制劑，厭食劑，選擇性血清素再吸收抑制劑，及刺激身體脂肪代謝之劑。

27. 如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，係用以製造一種用於治療人類或動物第II型糖尿病之藥物，合併或連合一種抗糖尿病劑。
28. 如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，係用以製造一種用於治療一個亦接受一種脂肪酶抑制劑治療之病人肥胖之藥物。
29. 如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，係用以製造一種用於治療一個亦接受一種抗糖尿病劑治療之病人第II型糖尿病之藥物。
30. 如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，係用以製造一種用於治療一個亦接受一種降脂劑治療之病人血脂異常之藥物。