[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 200680029914.4

[51] Int. Cl.
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101243078A

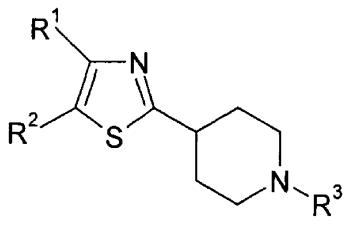
[51] Int. Cl. (续)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
[22] 申请日 2006.8.9
[21] 申请号 200680029914.4
[30] 优先权
[32] 2005. 8.18 [33] EP [31] 05107586.9
[86] 国际申请 PCT/EP2006/065167 2006.8.9
[87] 国际公布 WO2007/020213 英 2007.2.22
[85] 进入国家阶段日期 2008.2.15
[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 马蒂亚斯·海因里希·内特科文
奥利维耶·罗什
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 柳春琦
权利要求书 10 页 说明书 50 页

[54] 发明名称

噻唑基哌啶衍生物

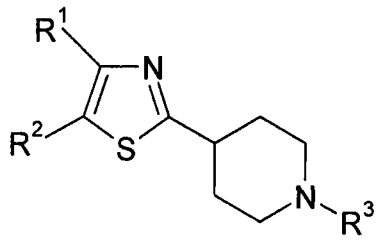
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物，其中 R^1、R^2 和 R^3 如说明书和权利要求书中定义。 本发明还涉及其药用盐，以及包含这些化合物的药物组合物和它们的制备方法。 所述化合物可用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病。



(I)

1. 下式 I 的化合物：



I

其中

R^1 选自：

苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

四氢化萘基，其是未取代的或被 1 至 4 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基；

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，

苯并[1,4]二氧杂环庚烯基，

环烷基，

吡啶基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

吡嗪基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

噻吩基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，和

$-CO-NR^4R^5$，其中

R^4 为氢或低级烷基，

R^5 为苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，或

R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，

所述的饱和杂环

是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或

是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素；

R^2 为氢或低级烷基；

R^3 为 C_3-C_8-烷基或环烷基；

及其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^1 选自：

苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

四氢化萘基，其是未取代的或被 1 至 4 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基；

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，

苯并[1,4]二氧杂环庚烯基，

环烷基，

吡啶基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

吡嗪基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，和

噻吩基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物，其中 R^1 是苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^1 是被 1 个或 2 个基团取代的苯基，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^1 是被 1 个或 2 个基团取代的苯基，所述的基团独立地选自：卤素，低级烷氧基，低级卤代烷氧基和吡咯基。

6. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^1 是-CO-NR^4R^5，并且

其中

R^4 是　　氢或低级烷基，

R^5 为苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，或

R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，

所述的饱和杂环

是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或

是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素。

7. 根据权利要求 1 或 6 的式 I 化合物，其中 R^1 是-CO-NR^4R^5，并且其中 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，所述的饱和杂环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^2 是氢。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^2 是低级烷基。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^3 是 C_3-C_8-烷基。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^3 是异丙基或异丁基。

12. 根据权利要求 1 至 9 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^3 是环烷基。

13. 根据权利要求 1 至 9 和 12 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^3 是环戊基。

14. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，选自：

1-异丙基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-环戊基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-异丁基-哌啶，

4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶，

1-异丁基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丁基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

2-[2-(1-异丁基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪，

2-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪，

1-异丁基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

3-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-异丙基-4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-异丙基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-异丙基-4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

3-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-吡啶，

1-环戊基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮，

氮杂环庚烷-1-基-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-甲酮，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸苯基酰胺，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺，

及其药用盐。

15. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，选自：

1-异丙基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

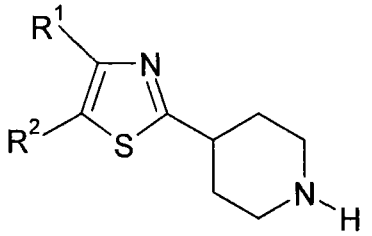
4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

及其药用盐。

16. 一种用于制备根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物的方法，该方法包括：

将式 II 化合物



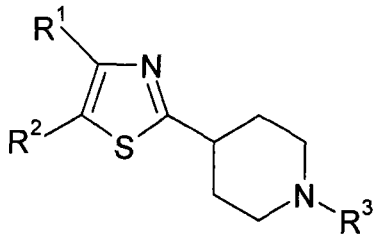
II

其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义，与式 III 的醛或酮反应：

R'R"C=O **III**

其中 R'是 C_1-C_7-烷基，并且 R"是 C_1-C_6-烷基或氢，或其中 R'和 R"与它们连接的 C 原子一起形成环烷基环，

得到式 I 化合物



I

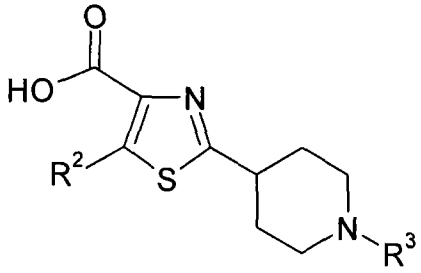
其中 R^1，R^2 和 R^3 如权利要求 1 中定义，

并且如果需要，

将所得到的化合物转化为药用盐。

17. 一种制备根据权利要求 1 的化合物的方法，在所述的化合物中，R^1 是-CO-NR^4R^5，并且 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中定义，该方法包括：

a) 将式 IV 的化合物：



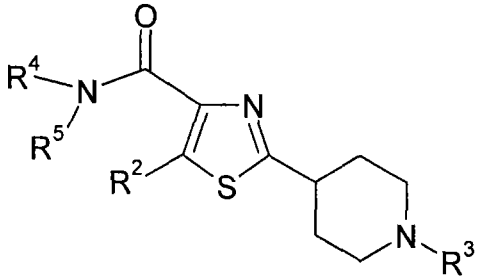
IV

其中 R^2 和 R^3 如权利要求 1 中定义，与式 V 的胺偶合：

R^4R^5N-H V

其中 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中定义，

得到式 I-A 化合物



I-A

其中 R^1 至 R^5 如权利要求 1 中定义，

并且如果需要，

将所得到的化合物转化为药用盐。

18. 通过根据权利要求 16 或 17 的方法制备的根据权利要求 1 至 16

中任何一项的化合物。

19. 药物组合物，其包含根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物以及药用载体和/或辅剂。

20. 根据权利要求 19 的药物组合物，其用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病。

21. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物，其用作治疗活性物质。

22. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物，其用作治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病的治疗活性物质。

23. 一种治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病的方法，该方法包括向人或动物施用根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物。

24. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病。

25. 根据权利要求 24 的应用，用于治疗和/或预防肥胖病。

26. 一种治疗或预防人或动物肥胖病的方法，该方法包括将治疗有效量的根据权利要求 1 至 15 中任何一项的式 I 化合物与治疗有效量的选自脂酶抑制剂，食欲抑制剂，选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂和刺激身体脂肪代谢的药剂中的化合物组合或联合施用。

27. 一种治疗或预防人或动物 II 型糖尿病的方法，该方法包括将治疗有效量的根据权利要求 1 至 15 中任何一项的式 I 化合物与治疗有效量的抗糖尿病药组合或联合施用。

28. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的式 I 化合物在制备用于治疗或预防患者肥胖病的药物中的应用，所述的患者还在接受使用脂酶抑制剂的治疗。

29. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的式 I 化合物在制备用于治疗或预防患者 II 型糖尿病的药物中的应用，所述的患者还在接受使用抗糖尿病药的治疗。

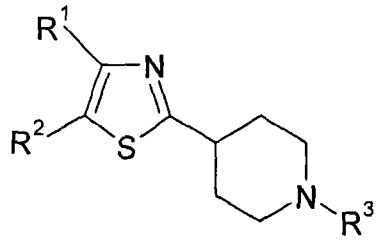
30. 根据权利要求 1 至 15 中任何一项的式 I 化合物在制备用于治疗或预防患者异常脂肪血症的药物中的应用，所述的患者还在接受使用降脂剂的治疗。

31. 基本上如上所述的新化合物、工艺和方法以及这些化合物的应用。

噻唑基哌啶衍生物

本发明涉及新型的噻唑-2-基-哌啶衍生物，它们的制备，含有它们的药物组合物和它们作为药物的应用。本发明的活性化合物可用于治疗肥胖病和其它病症。

具体地，本发明涉及以下通式的化合物，



I

其中

R^1 选自：

苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

四氢化萘基，其是未取代的或被 1 至 4 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基；

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，

苯并[1,4]二氧杂环庚烯基，

环烷基，

吡啶基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

吡嗪基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代

烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

噻吩基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，和

$-CO-NR^4R^5$，其中

R^4 为氢或低级烷基，

R^5 为苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，或

R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，

所述的饱和杂环

是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或

是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素；

R^2 为氢或低级烷基；

R^3 为 C_3-C_8-烷基或环烷基；

及其药用盐。

式 I 的化合物是组胺 3 受体(H3 受体)的拮抗剂和/或反向激动剂。

组胺(2-(4-咪唑基)乙胺)是胺能神经递质中的一种，其广泛分布在整个身体内，例如胃肠道(Burks 1994，Johnson L.R.编辑，Physiology of the Gastrointestinal Tract，Raven Press，NY，第 211-242 页)。组胺调节各种各样的消化病理生理事件，如胃酸分泌，肠运动性(Leurs 等，Br J. Pharmacol. 1991，102，第 179-185 页)，血管舒缩反应，肠炎症反应和变态反应(Raithel 等，Int. Arch. Allergy Immunol. 1995，108，127-133)。在哺乳动物的脑中，

组胺是在被组胺激活的细胞体中合成的，所述被组胺激活的细胞体是在后底下丘脑的结节乳头状核的中央发现的。从那，被组胺激活的细胞体投射到不同脑区域(Panula 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984，81，2572-2576；Inagaki 等，J. Comp. Neurol 1988，273，283-300)。

根据当前知识，组胺通过四种不同的组胺受体(组胺 H1、H2、H3 和 H4 受体)介导它在 CNS 和周围中的所有作用。

H3 受体主要位于中枢神经系统(CNS)中。作为自身受体，H3 受体组成型地抑制组胺从被组胺激活的神经元的合成和分泌(Arrang 等，Nature 1983，302，832-837；Arrang 等，Neuroscience 1987，23，149-157)。作为异源受体(heteroreceptor)，H3 受体还调节其它神经递质如乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的释放，尤其在中枢神经系统和外周器官如肺、心血管系统和胃肠道中(Clapham & Kilpatrik，Br. J. Pharmacol. 1982，107，919-923；Blandina 等，The Histamine H3 Receptor (Leurs RL 和 Timmermann H 编辑，1998，第 27-40 页，Elsevier，Amsterdam，The Netherlands)。H3 受体是组成型活性的，意思是甚至在没有外源组胺的情况下受体也被增强性(tonically)激活。在抑制性受体如 H3 受体的情形中，这种内在活性导致神经递质释放的增强抑制。因此，可能重要的是 H3R 拮抗剂也将具有反向激动剂活性而阻断外源组胺作用和将受体从其组成型活性(抑制性)形式转变为中性状态。

H3 受体在哺乳动物 CNS 中的广泛分布指示该受体的生理作用。因此，已经提出作为各种适应症的新药开发目标的治疗潜力。

H3R 配体 – 作为拮抗剂、反向激动剂、激动剂或部分激动剂 – 的施用可能影响脑和周围中的组胺水平或神经递质的分泌，并因此可以用于治疗数种病症。这些病症包括肥胖病，(Masaki 等；Endocrinol. 2003，144，2741-2748；Hancock 等，European J. of Pharmacol. 2004，487，183-197)，心血管病症如急性心肌梗死、痴呆和认知障碍如注意缺陷多动障碍(ADHD)和早老性痴呆，神经系统疾病如精神分裂症、抑郁、癫痫、帕金森病和癫痫发作或抽搐、睡眠障碍、发作性睡眠症、疼痛，胃肠病症，前庭功能障碍如美尼尔氏症，药物滥用和晕动症(Timmermann，J. Med. Chem. 1990，33，4-11)。

因此，本发明的一个目的在于提供选择性的、直接作用的 H3 受体拮抗剂或者反向激动剂。这些拮抗剂/反向激动剂可用作治疗活性物质，特别是用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病。

在本说明书中，术语"烷基"，单独或者与其它基团组合，表示 1-20 个碳原子、优选 1-16 个碳原子、更优选 1-10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。

术语"低级烷基"或"C_1-C_8-烷基"，单独或组合，表示 1-8 个碳原子的直链或支链烷基，优选 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，特别优选 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 C_1-C_8-烷基的实例有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、同分异构的戊基、同分异构的己基、同分异构的庚基和同分异构的辛基，优选甲基和乙基，最优选甲基。

术语“环烷基”或“C_{3-7}-环烷基”表示含有 3-7 个碳原子的饱和碳环，如环丙基，环丁基，环戊基，环己基或环庚基。特别优选的是环丙基，环戊基和环己基，其中尤其优选的是环戊基。

术语“低级烷氧基”是指基团 R’-O-，其中 R’是低级烷基，并且术语"低级烷基"具有上面给出的含义。低级烷氧基的实例有例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基和叔丁氧基，优选甲氧基和乙氧基，最优选甲氧基。

术语“烷基磺酰基”或“低级烷基磺酰基(sulfanyl)”是指基团 R’-$S(O)_2$-，其中 R’是低级烷基和术语“低级烷基”具有上面给出的含义。烷基磺酰基的实例有例如甲基磺酰基或乙基磺酰基。

术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘，其中优选氟、氯和溴。

术语"低级卤代烷基"或"卤素-C_{1-8}-烷基"是指如上定义的低级烷基，其中所述低级烷基的至少一个氢原子被卤素原子替换，所述卤素原子优选氟或氯，最优选氟。其中，优选的卤代低级烷基有三氟甲基，二氟甲基，氟甲基和氯甲基，特别优选三氟甲基。

术语“低级卤代烷氧基”或“卤素-C_{1-8}-烷氧基”是指如上定义的低级烷氧基，其中所述低级烷氧基的至少一个氢原子被卤素原子替换，所述卤素原子优选氟或氯，最优选氟。其中，优选的卤代低级烷基有三氟甲氧基，二氟甲氧基，氟甲氧基和氯甲氧基，其中特别优选三氟甲氧基。

术语“低级羟基烷基”或“羟基-C_{1-8}-烷基”是指如上定义的低级烷基，其中所述低级烷基的至少一个氢原子被羟基替换。低级羟基烷基的实例有羟基甲基或羟基乙基。

术语“二烷基氨基”是指基团-NR’R”，其中R’和R”是低级烷基，并且术语"低级烷基"具有上面给出的含义。优选的二烷基氨基有二甲基氨基。

术语“形成4-，5-，6-或7-元饱和杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子”是指饱和N-杂环，其可以任选含有另外的氮、氧或硫原子，如氮杂环丁烷基，吡咯烷基，咪唑烷基，吡唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基(thiomorpholinyl)或者氮杂环庚烷基(azepanyl)。“4-，5-，6-或7-元部分不饱和的杂环”是指如上定义的杂环，其含有双键，例如2,5-二氢吡咯基或3,6-二氢-2H-吡啶基。所述的杂环可以是未取代的或被1、2或3个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基。所述的杂环还可以与苯环稠合，所述的苯环是未取代的或被1、2或3个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素。这种稠合的杂环的实例是3,4-二氢-1H-异喹啉。

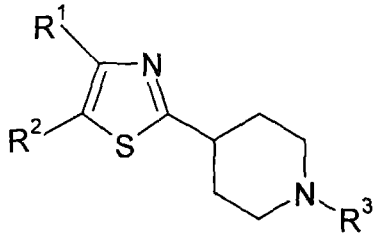
术语"药用盐"是指保留游离碱或游离酸的生物学效力和性能的那些盐，从生物学或其它观点看来它们不是不合乎需要的。形成这些盐使用的是无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，优选盐酸，和有机酸如乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草酸(oxylic acid)，马来酸，丙二酸，水杨酸，琥珀酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，肉桂酸，苦杏仁酸，甲磺酸，乙磺酸，对甲苯磺酸，水杨酸，N-乙酰半胱氨酸等。另外，这些盐可以通过将无机碱或有机碱加入游离酸来制备。来源于无机碱的盐包括但不限于钠，钾，锂，铵，钙，镁盐等。来源于有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐：伯、仲和叔胺，取代胺，包括天然存在的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺，乙醇胺，赖氨酸，精氨酸，N-乙基哌啶，哌啶，聚胺(polymine)树脂等。式 I 的化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选的式 I 化合物的药用盐是盐酸

盐。

式 I 的化合物也可以是溶剂化的，例如水合的。可以在制备过程中进行溶剂化，或例如可以因最初无水的式 I 化合物的吸湿特性而进行(水合)。术语药用盐还包括生理上可接受的溶剂化物。

"异构体"是具有相同分子式但是它们原子的键合的性质或顺序不同或它们原子的空间排列不同的化合物。其原子空间排列不同的异构体被称为"立体异构体"。彼此非镜像的立体异构体被称为"非对映异构体"，而非可重叠的镜像立体异构体被称为"对映体"，或者有时称为光学异构体。与四个不全同的取代基结合的碳原子被称为"手性中心"。

具体地，本发明涉及通式 I 的化合物：



I

其中

R^1 选自：

苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

四氢化萘基，其是未取代的或被 1 至 4 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基；

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，

苯并[1,4]二氧杂环庚烯基，

环烷基，

吡啶基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

吡嗪基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代

烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

噻吩基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，和

$-CO-NR^4R^5$，其中

R^4 为氢或低级烷基，

R^5 为苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，或

R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，

所述的饱和杂环

是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或

是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素；

R^2 为氢或低级烷基；

R^3 为 C_3-C_8-烷基或环烷基；

及其药用盐。

在一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中 R^1 选自：

苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

四氢化萘基，其是未取代的或被 1 至 4 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基；

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，

苯并[1,4]二氧杂环庚烯基，

环烷基，

吡啶基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，

吡嗪基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基，和

噻吩基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

本发明优选的式 I 化合物是式 I 化合物，其中 R^1 是苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

更优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是被 1 个或 2 个基团取代的苯基，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，氰基，吡咯基和低级羟基烷基。

特别优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是被 1 个或 2 个基团取代的苯基，所述的基团独立地选自：卤素，低级烷氧基，低级卤代烷氧基和吡咯基，其中最优选的是那些化合物，其中 R^1 是被 1 个或 2 个基团取代的苯基，所述的基团选自低级烷氧基或低级卤代烷氧基。

在另一个实施方案中，本发明涉及如上所述的式 I 化合物，其中 R^1 是-CO-NR^4R^5，并且其中

R^4 是 氢或低级烷基，

R^5 为苯基，其是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，或

R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，

所述的饱和杂环

是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或

是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素。

特别优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是-CO-NR^4R^5，并且其中 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成 4-，5-，6-或 7-元饱和或部分不饱和的杂环，所述的杂环任选含有选自氮、氧或硫中的另外杂原子，所述的饱和杂环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，卤代烷基，羟基，低级羟基烷基，低级烷氧基，氧代，苯基，苄基，吡啶基，二烷基氨基，氨基甲酰基，低级烷基磺酰基，和低级卤代烷基羰基氨基，或是与苯环稠合的，所述的苯环是未取代的或被 1、2 或 3 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，低级烷氧基和卤素。

再更优选 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成杂环，所述的杂环选自：吗啉，哌啶，氮杂环庚烷，吡咯烷，氮杂环丁烷和 3,4-二氢-1H-异喹啉，其中所述的环是未取代的或被低级烷基取代的。

还优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是-CO-NR^4R^5 和其中 R^4 是氢，并且 R^5 为苯基，所述苯基是未取代的或被 1 个或 2 个基团取代的，所述的基团独立地选自：低级烷基，卤素，低级烷氧基和低级羟基烷基，其中特别优选的是其中 R^5 是被卤素或低级烷氧基取代的苯基的那些化合物。

此外，优选根据本发明的式 I 化合物，其中 R^2 是氢。

还优选的是所述式的化合物，其中 R^2 是低级烷基，特别优选的是其中 R^2 是甲基的那些化合物。

另一组优选的式 I 化合物是其中 R^3 是 C_3-C_8-烷基的那些化合物。

特别优选的是其中 R^3 是异丙基或异丁基的式 I 化合物。

还优选的是其中 R^3 是环烷基的式 I 化合物，其中特别优选的是其中 R^3 是环戊基的那些化合物。

优选的式 I 化合物的实例如下：

1-异丙基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-环戊基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-异丁基-哌啶，

4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶，

1-异丁基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶

1-环戊基-4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丁基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

2-[2-(1-异丁基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪，

2-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪，

1-异丁基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶，

4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

3-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-异丙基-4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-异丙基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-异丙基-4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶，

4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶，

3-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈，

1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-吡啶，

1-环戊基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮，

氮杂环庚烷-1-基-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-甲酮，

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-甲酮，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸苯基酰胺，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺，

2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺，

及其药用盐。

特别优选的是本发明下列的式 I 化合物：

1-异丙基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶

1-环戊基-4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

1-异丙基-4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶，

1-环戊基-4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶，

及其药用盐。

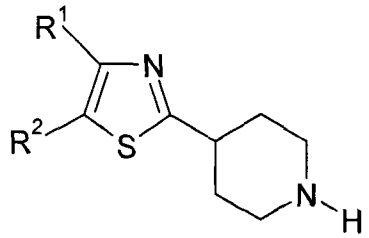
另外，式 I 化合物的药用盐和式 I 化合物的药用酯单独地构成本发明的优选实施方案。

式 I 化合物可以与酸如常规药用酸形成酸加成盐，例如盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，乙酸盐，富马酸盐，马来酸盐，水杨酸盐，硫酸盐，丙酮酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，扁桃酸盐，酒石酸盐，和甲磺酸盐。优选盐酸盐。式 I 化合物的溶剂化物以及水合物和它们的盐也形成本发明的一部分。

应当理解本发明中的通式 I 的化合物可以在官能团上衍生以提供能够在体内转变回为母体化合物的衍生物。能够在体内产生通式 I 的母体化合物的生理学上可接受和代谢不稳定的衍生物也在本发明的范围内。

本发明的另一方面是制备如上定义的式 I 化合物的方法，该方法包括：

将式 II 化合物：



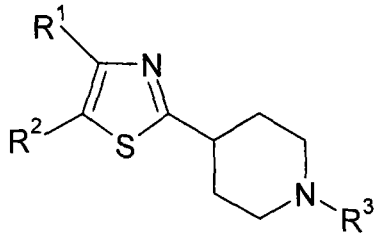
II

其中 R^1 和 R^2 如上面定义，优选其氢溴酸盐，与式 III 的醛或酮反应：

$$R'R''C=O \qquad \textbf{III}$$

其中 R'是 C_1-C_7-烷基，并且 R"是 C_1-C_6-烷基或氢，或其中 R'和 R"与它们连接的 C 原子一起形成环烷基环，

得到式 I 化合物



I

其中 R^1，R^2 和 R^3 如上面定义，

并且如果需要，

将所得到的化合物转化为药用盐。

优选的中间体式 II 化合物如下：

4-(苯基噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(4-环己基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

2-甲基-3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡嗪氢溴酸盐，

4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈氢溴酸盐，

4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈氢溴酸盐，

4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡啶二氢溴酸盐，

4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，

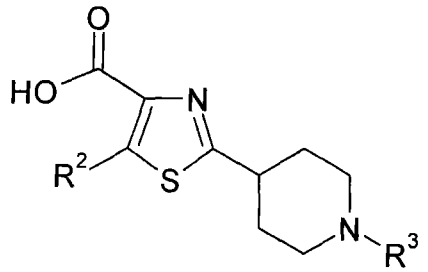
4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，

4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐，和

4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶氢溴酸盐。

本发明的再一方面是制备如上定义的式 I 化合物的方法，在所述的化合物中，R^1 是-CO-NR^4R^5，该方法包括：

a) 将式 IV 的化合物：



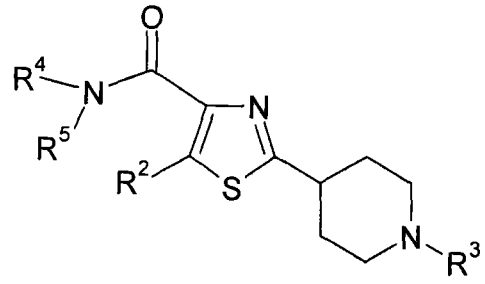
IV

其中 R^2 和 R^3 如上面定义，与式 V 的胺偶合：

$$R^4R^5N\text{-}H \qquad V$$

其中 R^4 和 R^5 如上所定义，

得到式 I-A 化合物



I-A

其中 R^1 至 R^5 如上面定义，

并且如果需要，

将所得到的化合物转化为药用盐。

更具体地，式 I 化合物可以通过以下提供的方法、通过实施例提供的方法或通过类似方法制备。对于单个反应步骤的适当的反应条件对于本领域技术人员是已知的。原材料或者可商购，或者可以通过类似于以下提供的方法的类似方法、通过本文引用的参考文献中或实施例中描述的方法、或通过本领域已知的方法制备。

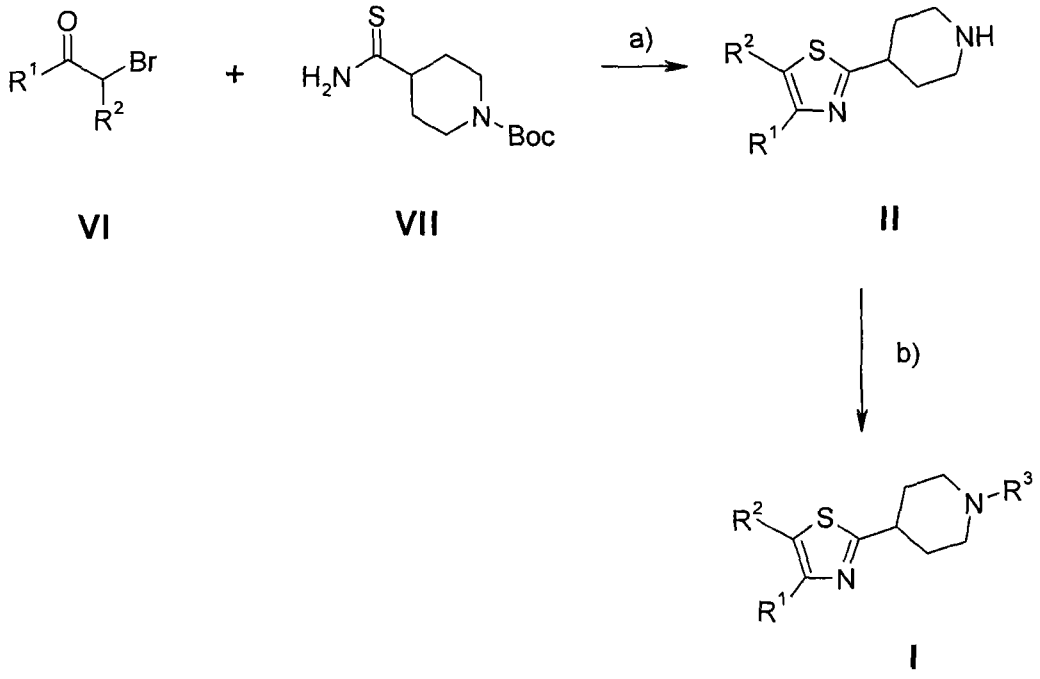
可以在顺序或会聚的合成路线中进行本发明式 I 化合物的制备。在下面的方案中示出了本发明的合成。进行反应和得到产物的纯化所需要的技能对于本领域的技术人员是已知的。在方法的下列描述中使用的取代基和

符号具有上面给出的含义，除非有另外相反指示。

可以根据方案 1 如下制备通式 I 的化合物：

a) 可以由本领域中描述的各种程序，将 4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **VII** (其是可商购的，CAS 登记号 214834-18-1)转化为噻唑 **II**。但是，我们发现合宜的是，在溶剂的存在或不存在下并且在碱的存在或不存在下，将 **VII** 与 α-溴酮 (其是可商购的，在文献中已经描述的或经由文献中描述的各种路线在合成上容易得到的)反应。对所采用的溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或参加反应的试剂没有不利的影响，并且它可以溶解试剂至少到一定程度。适宜的溶剂的实例包括甲醇、乙醇、二噁烷、二甲基甲酰胺等。对在此阶段使用的碱的性质没有特别限制，并且这里可以平等地使用在这种类型的反应中通常采用的任何碱。这样的碱的实例包括三乙胺和二异丙基乙胺等。反应可以在宽温度范围内进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。我们发现合宜的是，在从环境温度加热至回流的情况下，进行该反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，这取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。无论如何，0.5 h 至几天的时间通常将足以得到噻唑衍生物 II 或它们相应的盐。

方案 1



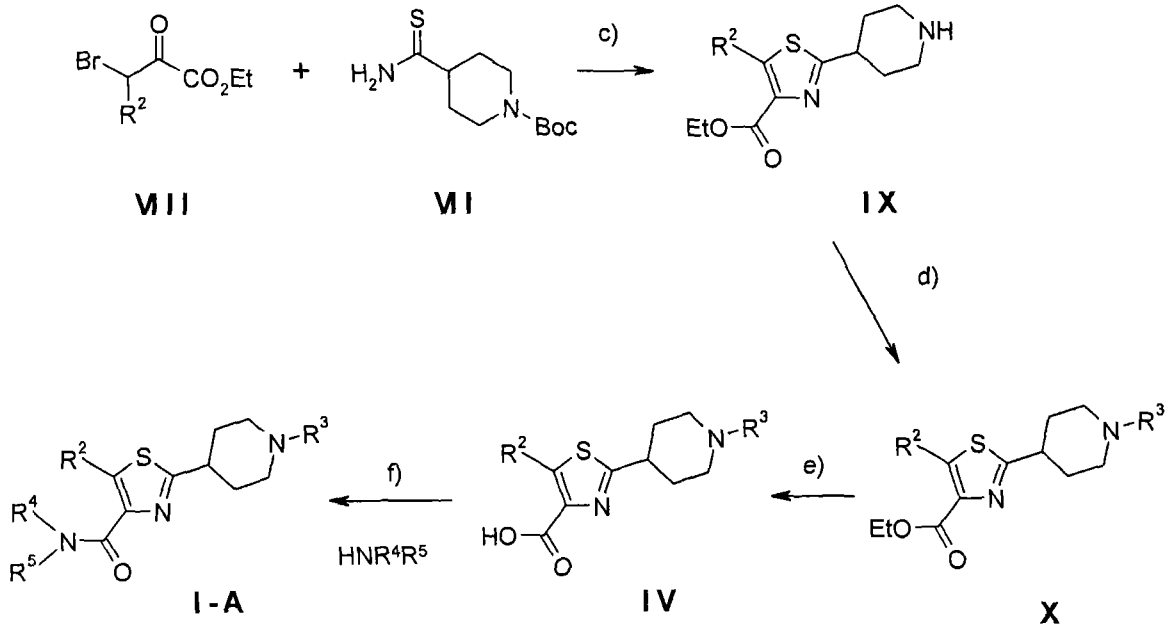
VI VII II I

b) 可以由本领域技术人员已知的各种方法进行哌啶衍生物 II 的烷基化

(对于进行这样的反应而在文献中描述的反应条件，参见例如：Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations，2nd Edition，Richard C. Larock. John Wiley & Sons，New York，NY. 1999)。对于还原性胺化，在酸性(例如乙酸添加剂，$Ti(iPrO)_4$，$ZnCl_2$)或在碱性条件(无添加剂)下，在溶剂如二氯甲烷 (DCM)，二氯乙烷 (DCE)，四氢呋喃(THF)，乙醇或它们的混合物中，在环境温度或高温下，可以采用还原剂如 py-BH_3 配合物，$NaBH(OAc)_3$，$NaCNBH_3$。我们发现，合宜的是，在过量的 $NaBH(OAc)_3$ 存在下，在酸性条件(乙酸)下，将哌啶衍生物 II 与过量的适宜醛或酮(可商购)反应。在哌啶 **II** 与酮反应的情况下，反应温度从室温(在哌啶 **II** 与醛反应的情况下使用的)变换至 40 °C。

其中 R^1 是-CO-NR^4R^5 的式 I 化合物是由溴代丙酮酸乙酯(**VIII**)，按照在方案 2 中描述的方法制备的。

方案 2



c) 可以将 4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **VII** (可商购)与溴代丙酮酸乙酯 **VIII** 反应，得到噻唑衍生物 **IX**。对所采用的溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或参加反应的试剂没有不利的影响，并且它可以溶解试剂至少到一定程度。适宜的溶剂的实例包括甲醇、乙醇、

二噁烷等。反应可以在宽温度范围内进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。我们发现合宜的是，在从环境温度加热至回流的情况下，进行该反应。

d) 可以如在上面的步骤 b)所述，进行哌啶的还原性胺化。我们发现，合宜的是，在过量的 $NaBH(OAc)_3$ 存在下，在酸性条件(乙酸)下，将哌啶衍生物 IX 与过量的适宜醛或酮(可商购)反应。在哌啶衍生物 **IX** 与酮反应的情况下，反应温度从室温(在哌啶 **II** 与醛反应的情况下使用的)变换至 40 °C。

e) 为了得到酸衍生物 **IV**，式 **X** 的酯可以进行连续的反应，如 X 的酯部分在各种反应条件下的裂开。但是，我们发现，合宜的是，在酸性条件下，在溶剂存在或不存在下，使酯 X 反应。对所采用的酸的性质没有特别限制，条件是它们影响所需要的反应。适宜的酸的实例包括乙酸、HCl 等。对所采用的溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或参加反应的试剂没有不利的影响，并且它可以溶解试剂至少到一定程度。适宜的溶剂或其混合物的实例包括水、THF、二噁烷等。反应可以在宽温度范围内进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。我们发现合宜的是，在从环境温度加热至回流的情况下，进行该反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，这取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。无论如何，0.5 h 至几天的时间通常将足以得到酸衍生物 **IV**。

f) 羧酸与胺的偶合广泛地描述于文献中，并且程序对于本领域的技术人员是已知的(对于进行这样的反应而在文献中描述的反应条件，参见例如：Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations，2nd Edition，Richard C. Larock. John Wiley & Sons，New York，NY. 1999)。通过采用偶合试剂，通过与胺 HNR^4R^5 (**V**，适宜时，是商购的，或可以由文献中描述的方法或本领域中已知的方法得到的)的反应，可以合宜地将羧酸 IV 转变成为相应的酰胺。例如，可以平等地采用偶合试剂如 N,N'-羰基二咪唑(CDI)，N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)，1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)，1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟

磷酸盐(HATU)，1-羟基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)，O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)等来进行此转变。我们发现合宜的是，该反应可以在溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)中并且在碱存在下进行。对所采用的溶剂的性质没有特别限制，条件是它对反应或参加反应的试剂没有不利的影响，并且它可以溶解试剂至少到一定程度。适宜溶剂的实例包括 DMF，二氯甲烷(DCM)，二噁烷，THF 等。对在此阶段使用的碱的性质没有特别限制，并且这里可以平等地使用在这种类型的反应中通常采用的任何碱。这样的碱的实例包括三乙胺和二异丙基乙胺等。反应可以在宽温度范围内进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。我们发现合宜的是，在从环境温度加热至回流的情况下，进行该反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，这取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。无论如何，0.5 h 至几天的时间通常将足以得到式 **I-A** 的酰胺衍生物。

如上所述，本发明的式I化合物可作为药物，所述的药物用于治疗和/或预防与H3受体的调节相关的疾病。

在上下文中，表述“与H3受体的调节相关的疾病”是指通过H3受体的调节可以治疗和/或预防的疾病。这类疾病的实例有肥胖病，代谢综合征(综合征X)，神经疾病，包括早老性痴呆，痴呆，与年龄相关的记忆功能障碍、轻度认知损伤，认知缺陷，注意缺陷多动障碍，癫痫，神经性疼痛，炎性疼痛，偏头痛，帕金森病，多发性硬化，卒中，头晕，精神分裂症，抑郁，成瘾，晕动症和睡眠障碍，包括嗜眠病，和其它疾病，包括哮喘，变态反应，变态反应诱导的气道反应，充血，慢性阻塞性肺病和胃肠病症。

在优选的方面，表述“与 H3 受体的调节相关的疾病”是指肥胖病，代谢综合征(综合征 X)和其它摄食障碍，其中特别优选肥胖病。

本发明因此还涉及药物组合物，其包含如上定义的化合物和药用载体和/或辅剂。

此外，本发明涉及如上定义的化合物，其用作治疗活性物质，特别是作为用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病的治疗活性物质。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗和/或预防与 H3 受体的调

节有关的疾病的方法，该方法包括向人或动物施用治疗有效量的式 I 化合物。优选治疗和/或预防肥胖病的方法。

本发明另外涉及如上定义的式 I 化合物在治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病中的应用。

另外，本发明涉及如上定义的式 I 化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和/或预防与 H3 受体的调节有关的疾病。如上定义的式 I 化合物在制备用于治疗和/或预防肥胖病的药物中的应用是优选的。

另外，本发明涉及式I化合物在制备用于治疗和预防患者肥胖病的药物中的应用，所述的患者还在接受使用脂酶抑制剂的治疗，并且尤其是，其中所述的脂酶抑制剂是奥利司他。

本发明再一个优选的目的在于提供一种用于治疗或预防肥胖病和肥胖病相关病症的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的用于治疗肥胖病或摄食障碍的其它药物组合或联合施用，使得它们一起得到有效的减轻。适宜的其它药物包括但不限于，食欲抑制剂，脂酶抑制剂，选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂 (SSRI)和刺激身体脂肪代谢的药剂。上面药剂的组合或联合可以包括分开的、顺序的或同时的施用。

术语“脂酶抑制剂”是指能够抑制脂酶例如胃脂酶和胰脂酶作用的化合物。例如，如在美国专利 4,598,089 中描述的奥利司他和里卜斯他丁为脂酶的有效抑制剂。里卜斯他丁是微生物源的天然产物，而奥利司他为里卜斯他丁的氢化产物。其它的脂酶抑制剂包括通常称作 panclicins 的一类化合物。Panclicins 是奥利司他的类似物(Mutoh 等，1994)。术语“脂酶抑制剂”也指例如在国际专利申请 WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.)中所述的，结合脂酶抑制剂的聚合物。这些聚合物的特征在于，它们已经用一个或多个抑制脂酶的基团所取代。术语“脂酶抑制剂”也包括这些化合物的药用盐。术语“脂酶抑制剂”优选是指四氢里卜斯他丁。特别优选将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的四氢里卜斯他丁组合或联合施用。

四氢里卜斯他丁 (奥利司他)为可以用于控制或预防肥胖病和高脂血症的已知化合物。参见，于 1986 年 7 月 1 日授权的美国专利 4,598,089，该专利还公开了制备奥利司他的方法，并且参见美国专利 6,004,996，该专

利公开了适宜的药物组合物。另外的适宜的药物组合物例如描述于国际专利申请 WO 00/09122 和 WO 00/09123 中。制备奥利司他的其它方法公开于欧洲专利申请公布 0 185 359、0 189 577、0 443 449 和 0 524 495 中。

与本发明的化合物组合使用的适宜食欲抑制剂包括但不限于：APD356，阿米雷司，安非氯醛，苯丙胺，axokine，芐非他明，安非他酮，对氯苯丁胺，氯芐雷司，氯福雷司，氯氨雷司，氯特氨，CP945598，环己异丙甲胺(cyclexedrine)，CYT009-GhrQb，右芬氟拉明，右苯丙胺，安非拉酮，二苯甲哌啶乙醇(diphemethoxidine)，N-乙基苯丙胺，芬布酯，芬氟拉明，非尼雷司，芬普雷司，氟多雷司，氟氨雷司，糠基甲基苯丙胺，左苯丙胺，左法哌酯，马吲哚，美芬雷司，甲胺苯丙酮，去氧麻黄碱，美曲普汀，去甲伪麻黄碱，喷托雷司，苯甲曲秦，芬美曲秦，芬特明，苯丙醇胺，匹西雷司，利莫那班，西布曲明，SLV319，SNAP 7941，SR147778 (Surinabant)，甾族植物提取物(如 P57)和 TM30338 及其药用盐。

最优选的食欲抑制剂为西布曲明，利莫那班和芬特明。

与本发明的化合物组合使用的适宜选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂包括：氟西汀，氟伏沙明，帕罗西汀和舍曲林，和其药用盐。

适宜的刺激身体脂肪代谢的药剂包括但不限于：生长激素激动剂(如 AOD-9604)。

式 I 化合物在制备用于治疗和预防患者肥胖病的药物中的应用也是本发明的目的，其中所述的患者还在接受用选自脂酶抑制剂、食欲抑制剂、选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂和刺激身体脂肪代谢的药剂中的化合物的治疗。

式 I 化合物在制备用于治疗和预防患者肥胖病的药物中的应用也是本发明的目的，其中所述的患者还在接受用脂酶抑制剂，优选四氢里卜斯他丁的治疗。

再一个优选的目的在于提供一种用于治疗或预防人 II 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM))的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的脂酶抑制剂组合或联合施用，特别地，其中所述的脂酶抑制剂为四氢里卜斯他丁。同样，本发明的一个目的为如上所述

的方法，用于将根据式 I 的化合物与脂酶抑制剂，特别是四氢里卜斯他丁同时、分开或顺序施用。

再一个优选的目的在于提供一种用于治疗或预防人 II 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM))的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的抗糖尿病药组合或联合施用。

术语“抗糖尿病药”是指选自以下的化合物：1) PPARγ激动剂如吡格列酮(actos)或罗格列酮(文迪雅)，等；2) 双胍例如二甲双胍(格华止)等；3) 磺酰脲例如格列本脲，格列美脲(亚莫利阿玛尔)，吡格吡嗪(利糖妥片)，格列本脲(达亚贝他)，等；4) 非磺酰脲类例如那格列胺(starlix)，瑞格列奈(repaglimide) (prandin)，等；5) PPARα/γ激动剂，例如 GW-2331,等 6) DPP-IV-抑制剂如 LAF-237 (维格列汀(vildagliptin))，MK-0431，BMS-477118 (saxagliptin)或GSK23A 等；7) 葡糖激酶激活剂如在例如 WO 00/58293 A1 中所公开的化合物等；8) α-葡萄糖苷酶抑制剂如阿卡波糖(阿卡波糖片剂)或米格列醇(glyset)，等。

同样，本发明的一个目的为如上所述的方法，用于将根据式 I 的化合物与治疗有效量的抗糖尿病药同时、分开或顺序施用。

式 I 化合物在制备用于治疗和预防患者 II 型糖尿病的药物中的应用也是本发明的目的，其中所述的患者还在接受用抗糖尿病药的治疗。

再一个优选的目的在于提供一种用于治疗或预防人异常脂肪血症的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的降脂剂组合或联合施用。

术语“降脂剂”是指选自以下的化合物：1) 胆汁酸螯合剂如考来烯胺(消胆胺)，考来替泊(降脂树脂 2 号)，等；2) HMG-CoA 还原酶抑制剂如阿托伐他汀(立普妥)，西立伐他汀(拜可)，氟伐他汀(来适可)，普伐他汀(普拉固)，辛伐他汀(舒降之)等；3) 胆固醇吸收抑制剂如依泽替米贝，等；4) CETP 抑制剂如 torcetrapib，JTT 705,等；5) PPARα-激动剂如苄氯贝特(beclofibrate)，吉非贝齐(诺衡)，非诺贝特(lipidil)，苯扎贝特(必降脂)，等；6) 脂蛋白合成抑制剂如烟酸等；以及 7) 烟酸受体激动剂例如烟酸等。

同样，本发明的一个目的为如上所述的方法，用于将根据式 I 的化合物与治疗有效量的降脂剂同时、分开或顺序施用。

式I化合物在制备用于治疗或预防患者异常脂肪血症的药物中的应用也是本发明的目的，其中所述的患者还在接受用降脂剂的治疗。

再一个优选的目的在于提供一种用于治疗或预防人高血压的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式I的化合物与治疗有效量的抗高血压药组合或联合施用。

术语"抗高血压药"或"血压降低药"是指选自以下的化合物：1) 血管紧张素转化酶 (ACE)抑制剂，包括贝那普利(洛汀新)，卡托普利(开博通)，依那普利(vasotec)，福辛普利(蒙诺)，赖诺普利(赖诺普利片剂，捷赐瑞)，莫昔普利(盐酸莫昔普利片剂)，培哚普利(coversum)，喹那普利(阿克普利)，雷米普利(阿泰斯)，群多普利(群多普利片)，等；2) 血管紧张素II受体拮抗药，包括坎地沙坦(阿塔坎德)，依普罗沙坦(teveten)，厄贝沙坦(avapro)，氯沙坦(科素亚)，替米沙坦(micadisc)，缬沙坦(代文)，等；3) 肾上腺素阻断剂(外周或中枢的)如β-肾上腺素阻断剂，包括醋丁洛尔(sectrol)，阿替洛尔(天诺敏)，倍他洛尔(卡尔仑)，比索洛尔(富马酸比索洛尔)，卡替洛尔(cartrol)，美托洛尔(诺普色；琥珀酸美托洛尔控释片剂)，纳多洛尔(纳多洛尔片剂)，喷布洛尔(喷布洛尔片剂)，吲哚洛尔(心得静片剂)，普奈洛尔（盐酸普奈洛尔），噻吗洛尔(blockadren)等；α/β肾上腺素阻断剂，包括卡维地洛(coreg)，拉贝洛尔(盐酸拉贝洛尔)，等；α-1肾上腺素阻断剂，包括哌唑嗪(盐酸哌唑嗪)，多沙唑嗪(卡度雷)，特拉唑嗪(高特灵)，酚苄明(盐酸酚苄明)，等；外周肾上腺素-神经元阻断剂，包括胍那决尔(海罗雷尔)，胍乙啶(硫酸胍乙啶)，利血平(色巴息)，等；α-2肾上腺素阻断剂，包括a-甲基多巴(爱多美)，可乐定(盐酸可乐定片剂)，胍那苄(醋酸胍那苄)，胍法辛(盐酸胍法辛片剂)，等；4） 血管扩张剂(血管扩张药)，包括肼屈嗪(盐酸肼屈嗪)，米诺地尔(lonitren)，可乐定(盐酸可乐定片剂)，等；5） 钙通道阻断剂，包括氨氯地平(活络喜)，非洛地平(波依定)，伊拉地平(待拉寒克)，尼卡地平(cardine sr)，硝苯地平(海葱次苷甲，艾达立特)，尼索地平(尼索地平缓释片剂)，地尔硫䓬(盐酸地尔硫䓬)，维拉帕米(isoptil)，等；6) 利尿药例如噻嗪和噻嗪类药，包括氢氯噻嗪(双氢克尿塞片，microzide)，氯噻嗪(代优利尔)，氯噻酮(海灵东)，哚达帕胺(乐诺言)，美托拉宗(米克瑞斯)等；袢利尿药，如布美他尼(普麦西)和呋塞米(速尿)，依他尼酸(利尿酸(edecrin))，

托塞米(托拉塞米制剂)，等；留钾利尿剂，包括阿米洛利(阿米洛利片剂)，氨苯蝶啶(待瑞尼)，螺内酯(螺内酯制剂)，和噻美尼定(symcor)等；7) 酪氨酸羟化酶抑制药，包括甲酪氨酸(甲酪氨酸胶囊)，等；8) 中性肽链内切酶抑制药，包括 BMS-186716 (奥马曲拉)，UK-79300 (坎沙曲)，依卡曲尔(sinorphan)，BP-1137 (法西多曲)，UK-79300 (山帕曲拉)等；以及 9) 内皮素拮抗剂，包括替唑生坦(RO0610612)，A308165 等。

同样，本发明的一个目的为如上所述的方法，用于将根据式 I 的化合物与治疗有效量的抗高血压药同时、分开或顺序施用。

式 I 化合物在制备用于治疗和预防患者高血压的药物中的应用也是本发明的目的，其中所述的患者还在接受用抗高血压药的治疗。

式 I 化合物和它们的药用盐具有有价值的药理学性质。特别地，已经发现本发明的化合物是良好的组胺 3 受体(H3R)拮抗剂和/或反向激动剂。

进行下列试验以测定式(I)化合物的活性。

与 ^{3}H-(R)α-甲基组胺的结合测定

使用 HR3-CHO 膜进行饱和结合实验，如 Takahashi，K，Tokita，S.，Kotani，H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307，213-218 所述制备所述 HR3-CHO 膜。

将适当量的膜(60 至 80 μg 蛋白/孔)与递增浓度的 ^{3}H(R)α-甲基组胺二盐酸盐(0.10 至 10 nM)温育。使用 200 倍过量的冷(R)α-甲基组胺二氢溴酸盐(500 nM 终浓度)来测定非特异性结合。在室温下进行温育(在深-孔平板中振荡 3 小时)。每孔中的终体积为 250 μl。温育后接着在 GF/B 滤器(用 100 μl 的在 Tris 50 mM 中的 0.5% PEI 预先浸透，在 200 rpm 振荡 2 小时)上快速过滤。使用细胞收获器进行过滤，然后将滤板用冰冷的含有 0.5 M NaCl 的洗涤缓冲液洗涤 5 次。在收获后，将该板在 55°C 干燥 60 分钟，然后我们加入闪烁液(Microscint 40，每孔 40 μl)，在室温下在 200 rpm 振荡平板 2 小时后，在 Packard top-counter 中测定滤器上的放射量。

结合缓冲液：50 mM Tris-HCl pH 7.4 和 5 mM $MgCl_2$ x $6H_2O$ pH 7.4。洗涤缓冲液：50 mM Tris-HCl pH 7.4 和 5 mM $MgCl_2$ x $6H_2O$ 和 0.5 M NaCl pH 7.4。

H3R 反向激动剂的亲和力的间接测量：12 个递增浓度(范围从 10 μM 至 0.3 nM)的所选化合物始终在使用人 HR3-CHO 细胞系的膜的竞争结合实验中测试。适量的蛋白，例如约 500cpm 在 Kd 结合的 RAMH，以 250 μl 的终体积在 96-孔板中在 ^{3}H(R)α-甲基组胺(1nM 终浓度= Kd)的存在下室温温育 1 小时。使用 200 倍过量的冷(R)α-甲基组胺二氢溴酸盐来测定非特异性结合。

所有化合物在单一浓度下一式两份进行测试。显示[^{3}H]-RAMH 的抑制超过 50%的化合物再次进行试验以在系列稀释实验中测定 IC_{50}。K_i's 由 IC_{50} 基于 Cheng-Prusoff 方程式的 IC_{50} 计算(Cheng，Y，Prusoff，WH (1973) Biochem Pharmacol 22，3099-3108)。

本发明的化合物显示的 K_i 值的范围为约 1 nM 至约 1000 nM，优选约 1 nM 至约 100 nM，更优选约 1 nM 至约 30 nM。下表显示本发明的一些选择的化合物的测量值。

	K_i (nM)
实施例9	28
实施例52	123
实施例68	156

式(I)的化合物和它们的药用盐和酯可用作药物，例如以药物制剂形式用于经肠的、肠胃外或局部给药。它们可以这样给药，例如经口给药，其形式如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂；直肠给药，如以栓剂形式；肠胃外给药，如以注射液或输液形式；或者局部给药，如以软膏剂、乳膏剂或油剂形式。

药物制剂的制备可以是以本领域技术人员熟悉的方式进行的，将所述的式(I)化合物及其可药用的及合适的、非毒性的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体物质以及如果需要，与普通的药物辅剂一起制成盖仑给药形式。

合适的载体材料不仅有无机载体材料，而且有有机载体材料。因此，可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于

片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为，例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(但是，根据活性成分的性质，软明胶胶囊可能不需要载体)。制备溶液和糖浆的合适载体材料为，例如水、多元醇、蔗糖，转化糖等。注射液的合适载体材料为，例如水，醇类，多元醇，甘油和植物油。栓剂的合适载体材料为，例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇类、聚乙二醇和纤维素衍生物。

可考虑使用常用的稳定剂、防腐剂、湿润和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂以及掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅剂。

根据所要控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及给药方式，式(I)化合物的剂量可以在宽的限度内变化，当然，在每个具体病例中将和个体需求相适合。对于成年患者，可考虑的日剂量为约 1 mg 到约 1000 mg，特别是约 1 mg 到约 100 mg。根据剂量，将日剂量以数个剂量单位施用是方便的。

药物制剂方便地包含约 0.1-500 mg、优选 0.5-100 mg 的式(I)化合物。

如下实施例用于更详细地说明本发明。然而，它们不意在以任何方式限制本发明的范围。

实施例

实施例 1

1-异丙基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶

a) 步骤 1：4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐 (中间体 1)

将 1 g (4.1 mmol) 4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 0.816 g (4.1 mmol) 2-溴-1-苯基-乙酮 (可商购)在 10 ml 甲醇中的混合物于 70 °C 搅拌 22 h。在蒸发至干燥后，将剩余物悬浮于二乙醚中，并且过滤。将剩余物用二乙醚洗涤，并且在真空下干燥，得到 1.279 g (96 %)白色结晶形式的标题化合物。(m/e)：245.2 (MH^+(-HBr)；100%)。

b) 步骤 2：1-异丙基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶

将 24.5 mg (0.1 mmol) 4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶氢溴酸盐，过量丙酮和过量三乙酰氧基氢硼化钠在 1 ml THF 和 20 μl 乙酸中的混合物于室温搅拌 16 h。在加入 0.2 ml 水、0.2 ml 甲醇和 0.15 ml NEt_3 后，将混合物由反相的制备 HPLC 纯化，其中用梯度的乙腈/水(0.1% NEt_3)洗脱，在将产物馏分蒸发后，得到 12.8 mg (45 %)的标题化合物。(m/e)：287.3 (MH^+；100%)。

根据用于合成中间体 1 所述的步骤 1 中所述的程序，由如由表 1 提供的不同原料制备另外的中间体 2 至 33。

表 1

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实 测 [100%]
2	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 2-溴-1-(3,4-二氟-苯基)-乙酮 (可商购)	361.25	281.1
3	4-(4-环己基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 2-溴-1-环己基-乙酮 (Tetrahedron 26，5611，1970)	331.32	251.2
4	4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	355.30	275.2
5	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 2-溴-1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	292.38	293.2

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实测 [100%]
6	4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	355.30	275.2
7	2-甲基-3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡嗪；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3-甲基-吡嗪-2-基)-乙酮 (WO 2004/014884)	341.27	261.1
8	4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	393.27	313
9	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (可商购)	359.72	279.1
10	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3-氟-苯基)-乙酮 (可商购)	343.26	263
11	4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-苯基-丙-1-酮 (可商购)	339.30	259.1

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实测 [100%]
12	4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	411.26	331
13	4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和4-(2-溴-乙酰基)-苄腈(可商购)	350.29	270
14	4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	393.27	313.1
15	4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-乙酮 (可商购)	435.48	355.1
16	4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	355.3	275
17	4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	339.3	258.9

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实测 [100%]
18	4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	391.28	311
19	4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酮 (可商购)	383.31	303.1
20	4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-乙酮 (可商购)	397.34	317
21	3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和3-(2-溴-乙酰基)-苄腈(可商购)	350.29	270.1
22	4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-乙酮 (可商购)	394.38	313.7
23	4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	409.27	329.4

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实测 [100%]
24	4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	393.27	313.1
25	4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	385.33	305.3
26	4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-2-溴-乙酮 (可商购)	369.29	288.8
27	4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(4-溴-苯基)-丙-1-酮 (可商购)	418.2	339
28	4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡啶；二氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-吡啶-4-基-乙酮(可商购)	407.18	246.1
29	4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-噻吩-3-基-乙酮(可商购)	331.3	250.9

中间体	名称	原料	MW	MH+ (-HBr) 实测 [100%]
30	4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-噻吩-2-基-乙酮(可商购)	331.3	250.9
31	4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3,4-二氯-苯基)-乙酮 (可商购)	394.17	315
32	4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙酮 (可商购)	385.33	305.1
33	4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐	4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和2-溴-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙酮 (可商购)	461.27	381.1

根据用于合成实施例 1 所述的程序，由表 1 中列出的相应中间体和表 2 中所述的相应醛或酮，合成另外的噻唑衍生物。在噻唑中间体与酮反应的情况下，反应温度从室温(在噻唑中间体与醛反应的情况下使用的)变换至 40 °C。所述的实施例编辑在表 2 中并且包括实施例 2 至 64。

表2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
2	1-环戊基-4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 1)和 环戊酮 (可商购)	312.5	312.2
3	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 2)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	336.4	337.3
4	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 2)和 丙酮 (可商购)	322.4	323.2
5	1-环戊基-4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3,4-二氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 2)和 环戊酮 (可商购)	348.5	349.2
6	4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-异丁基-哌啶	4-(4-环己基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 3)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	306.5	307.3
7	4-(4-环己基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶	4-(4-环己基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 3)和 环戊酮 (可商购)	318.5	319.1

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
8	1-异丁基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 4)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	330.5	331.2
9	1-异丙基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 4)和 丙酮 (可商购)	316.5	317.2
10	1-环戊基-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 4)和 环戊酮 (可商购)	342.5	343.2
11	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 5)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	348.5	349.3
12	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 5)和 丙酮 (可商购)	334.5	335.3
13	1-环戊基-4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 5)和 环戊酮 (可商购)	360.5	361.2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
14	1-异丁基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 6)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	330.5	331.2
15	1-异丙基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 6)和 丙酮 (可商购)	316.5	317.2
16	1-环戊基-4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 6)和 环戊酮 (可商购)	342.5	343.2
17	2-[2-(1-异丁基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪	2-甲基-3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡嗪；氢溴酸盐 (中间体 7)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	316.5	317.2
18	2-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-3-甲基-吡嗪	2-甲基-3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡嗪；氢溴酸盐 (中间体 7)和 环戊酮 (可商购)	328.5	329.3
19	1-异丁基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 8)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	368.5	369.1

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
20	1-环戊基-4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶;氢溴酸盐 (中间体 8)和 环戊酮 (可商购)	380.5	381.3
21	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐 (中间体 9)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	334.9	335.3
22	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐 (中间体 9)和 丙酮 (可商购)	320.9	321.1
23	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶	4-[4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐和 环戊酮 (可商购)	346.9	347.1
24	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丁基-哌啶	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐 (中间体 10)和 2-甲基-丙醛 (可商购)	318.5	319.2
25	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐 (中间体 10)和 丙酮 (可商购)	304.4	305.2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
26	1-环戊基-4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3-氟-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 10)和 环戊酮 (可商购)	330.5	331.2
27	1-环戊基-4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(5-甲基-4-苯基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 11)和 环戊酮 (可商购)	326.5	327.2
28	4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 12)和 丙酮 (可商购)	372.4	373.1
29	4-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈	4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈；氢溴酸盐 (中间体 13)和 丙酮 (可商购)	311.5	312.3
30	1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 14)和 丙酮 (可商购)	354.4	355.3
31	1-异丙基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 16)和 丙酮 (可商购)	316.5	317.2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测(100%)
32	1-异丙基-4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(4-对甲苯基-噻唑-2-基)-哌啶;氢溴酸盐 (中间体 17)和 丙酮 (可商购)	300.5	301.3
33	4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶;氢溴酸盐 (中间体 18)和 丙酮 (可商购)	352.4	353.2
34	4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶 (中间体 19); 氢溴酸盐和 丙酮 (可商购)	344.5	345.2
35	4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶; 氢溴酸盐 (中间体 20)和 丙酮 (可商购)	358.5	359.2
36	3-[2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈	3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈;氢溴酸盐 (中间体 21)和 丙酮 (可商购)	311.5	312.3

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
37	1-异丙基-4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 22)和丙酮 (可商购)	355.5	356.4
38	1-异丙基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 23)和丙酮 (可商购)	370.4	371.2
39	1-异丙基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 24)和丙酮 (可商购)	354.4	355.3
40	4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 25)和丙酮 (可商购)	346.5	347.2
41	4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-异丙基-哌啶	4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 26)和丙酮 (可商购)	330.5	331.2
42	4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 27)和丙酮 (可商购)	379.4	379.2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
43	1-异丙基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 29)和 丙酮 (可商购)	292.5	293.2
44	1-异丙基-4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(4-噻吩-2-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 30)和 丙酮 (可商购)	292.5	293.2
45	4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶； 氢溴酸盐 (中间体 31)和 丙酮 (可商购)	355.3	355.2
46	4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-1-异丙基-哌啶	4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 32)和 丙酮 (可商购)	346.5	347.1
47	4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈	4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈；氢溴酸盐 (中间体 13)和 环戊酮 (可商购)	337.5	338.3
48	1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 14)和 环戊酮 (可商购)	380.5	381.3

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
49	1-环戊基-4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 15)和环戊酮 (可商购)	422.7	423.3
50	1-环戊基-4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 16)和环戊酮 (可商购)	342.5	343.1
51	1-环戊基-4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-二氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 18)和环戊酮 (可商购)	378.5	379.3
52	1-环戊基-4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 19)和环戊酮 (可商购)	370.5	371.1
53	1-环戊基-4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 20)和环戊酮 (可商购)	384.5	385.2

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
54	3-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-苄腈	3-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-苄腈；氢溴酸盐 (中间体 21)和 环戊酮 (可商购)	337.5	338.3
55	1-环戊基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 23)和 环戊酮 (可商购)	396.5	397.3
56	1-环戊基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 24)和 环戊酮 (可商购)	380.5	381.3
57	1-环戊基-4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 25)和 环戊酮 (可商购)	372.5	373.1
58	4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-1-环戊基-哌啶	4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 26)和 环戊酮 (可商购)	356.5	357.2
59	4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶	4-[4-(4-溴-苯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 27)和 环戊酮 (可商购)	405.4	405.3

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
60	4-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-吡啶	4-(2-哌啶-4-基-噻唑-4-基)-吡啶；二氢溴酸盐 (中间体 28)和 环戊酮 (可商购)	313.5	314.2
61	1-环戊基-4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶	4-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 29)和 环戊酮 (可商购)	318.5	319.2
62	1-环戊基-4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(3,4-二氯-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 31)和 环戊酮 (可商购)	381.4	381
63	1-环戊基-4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶	4-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 32)和 环戊酮 (可商购)	372.5	373.1
64	4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-1-环戊基-哌啶	4-[4-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基]-哌啶；氢溴酸盐 (中间体 33)和 环戊酮 (可商购)	448.5	449.2

实施例 65

2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺

a) 步骤 1：2-哌啶-4-基-噻唑-4-羧酸乙酯

将 10 g (41 mmol) 4-硫代氨甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(可商购)和 7.98 g (41 mmol)溴代丙酮酸乙酯(可商购)在 120 ml 乙醇中的混合物于 70 °C 搅

拌 90 min。将混合物蒸发至干燥，加入 Na_2CO_3 水溶液，并且将剩余物用乙酸乙酯萃取。将有机相用 NaCl 水溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并且蒸发至干燥。剩余物由二氧化硅纯化，其中用 100/20/1 的 DCM/MeOH/25%氨水洗脱，在产物馏分蒸发后，得到 7.28 g (74 %)的标题化合物，为淡褐色固体。

b) 步骤 2：2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸乙酯

将 2 g (8.3 mmol) 2-哌啶-4-基-噻唑-4-羧酸乙酯，0.67 g 丙酮，1.2 ml 乙酸和 2.47 g (11.6 mmol) 三乙酰氧基氢硼化钠在 20 ml THF 中的混合物于 40 °C 搅拌 18 h。在蒸发至干燥后，将剩余物用 3 x 250 ml 乙酸乙酯萃取，并且将合并的有机相用 2x$NaHCO_3$，NaCl 水溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并且蒸发，得到 1.9 g (83 %)标题化合物，其为橙色固体。(m/e)：283.0 (MH^+；100%)。

c) 步骤 3：2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸；盐酸盐

将 1.9 g (6.7 mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸乙酯和 5.7 ml HCl 水溶液(37 %)在 13 ml 水中的混合物于 95 °C 搅拌 21 h。将混合物蒸发至干燥，并且在没有进一步纯化的条件下用于后面的步骤。(m/e)：255.3 ($MH(-HCl)^+$；100%)。

d) 步骤 4：2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺

将 29.1 mg (0.1 mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸；盐酸盐，35.3 mg (0.11 mmol) 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐，14.03 mg (0.11 mol) 4-氯苯胺和 140 ul (0.5 mmol) N-乙基二异丙胺在 1 ml DMF 中的混合物在室温反应延长的时间。将混合物用 50 µl 三乙胺处理，并且进行在反相材料上的制备 HPLC 纯化，其中用梯度乙腈/水/三乙胺 (0.05%)洗脱。将产物馏分蒸发至干燥，得到 10.6 mg (29 %)的标题化合物。MS (m/e)：364.1 (MH^+，100%)。

实施例 66

[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

a) 步骤 1：2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸乙酯

根据用于合成实施例 65b (步骤 2，2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧

酸乙酯)所述的程序，由 2-哌啶-4-基-噻唑-4-羧酸乙酯和环戊酮 (可商购)合成标题化合物(。MS (m/e)：309.3 (MH^+，100%)。

b) 步骤 2：2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸

根据用于合成实施例 65c (步骤 3，2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸)所述的程序，由 2-哌啶-4-基-噻唑-4-羧酸乙酯合成标题化合物。MS (m/e)：281.0 (MH^+，100%)。

c) 步骤 3：[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮

根据用于合成实施例 65d (步骤 4，2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺)所述的程序，由 2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和 2-甲基吡咯烷合成标题化合物。MS (m/e)：348.4 (MH^+，100%)。

根据用于合成实施例 66 所述的程序，由 2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和表 3 中所述的相应胺，合成另外的噻唑衍生物。所述的实施例编辑在表 3 中并且包括实施例 67 至 73。

表 3

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
67	[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和 3-甲基-哌啶 (可商购)	361.6	362.3
68	[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和 2-甲基-哌啶 (可商购)	361.6	362.3
69	氮杂环庚烷-1-基-[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-甲酮	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和 氮杂环庚烷(可商购)	361.6	362.3

实施例号	名称	原料	MW	MH^+ 实测 (100%)
70	[2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-基]-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-甲酮	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和3,4-二氢-1H-异喹啉(可商购)	395.6	396.3
71	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸苯基酰胺	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和苯胺 (可商购)	355.5	356.3
72	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(4-氯-苯基)-酰胺	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和4-氯苯胺 (可商购)	389.9	390.2
73	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺	2-(1-环戊基-哌啶-4-基)-噻唑-4-羧酸和3-甲氧基苯胺 (可商购)	385.5	386.3

实施例 A

可以以常规方式制备含有下列成分的薄膜包衣片剂：

成分	每片	
核：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
无水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.5 mg	15.0 mg
淀粉羟乙酸钠	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
(核重)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜包衣		
羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化铁(Iron oxyde)（黄色）	0.8 mg	1.6 mg
二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

筛分活性成分，与微晶纤维素混和，将混合物与聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混和并且压制，分别获得 120 或 350 mg 的核。将所述核用上述薄膜包衣的水溶液/悬浮液包衣。

实施例 B

可以以常规方式制备含有下列成分的胶囊：

成分	每胶囊
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

筛分各组分并混合和填充到 2#胶囊中。

实施例 C

注射液可以具有下列组成：

式(I)化合物	3.0 mg
明胶	150.0 mg
苯酚	4.7 mg
碳酸钠	至获得最终 pH 为 7
注射液用水	加至 1.0 ml

实施例 D

可以以常规方式制备含有下列成分的软明胶胶囊：

胶囊内容物	
式(I)化合物	5.0 mg
黄蜡	8.0 mg
氢化大豆油	8.0 mg
部分氢化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
胶囊内容物重量	165.0 mg
明胶胶囊	
明胶	75.0 mg
甘油 85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (干物质)
二氧化钛	0.4 mg
氧化铁黄	1.1 mg

将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中，将混合物填充到适当尺寸的软明胶胶囊中。按照常用方法处理填充的软明胶胶囊。

实施例 E

可以以常规方式制备含有下列成分的小药囊：

式(I)化合物	50.0 mg
乳糖，细粉	1015.0 mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纤维素钠	14.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	10.0 mg
硬脂酸镁	10.0 mg
调味添加剂	1.0 mg

将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混和，与聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物一起制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混和并装入小药囊。