

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	7. 溫 C. 唐 WING C. TOM 8. 凱文 D. 麥克柯米克 KEVIN D. MCCORMICK 9. 羅蘭 渥林 RONALD WOLIN 7-9. 均美國
	國 籍	
三、申請人	住、居所	7. 美國新澤西州希達葛洛夫市希達葛洛夫街 133 號 8. 美國新澤西州艾迪森市派斯街 5 號 9. 美國加州聖地亞哥市羅斯羅塞爾街 16309 號
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：2000.09.20. 案號：60/234,039，☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

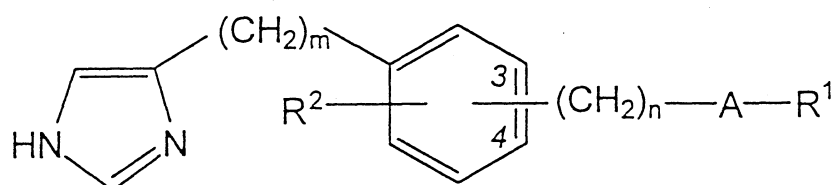
五、發明說明 (2)

& Med. Chem. Letters, (1992), Vol. 2 No. 1, pp. 77-78) 述及咪唑衍生物，其具有一脘基，可作為 H_3 同效劑。Van der Groot et al. (Eur. J. Med. Chem. (1992) Bol. 27, pp. 511-517) 揭示組織胺之異硫脲類似物，其可作為組織胺- H_3 受體之強效同效劑或拮抗劑，且此等組織胺之異硫脲類似物和上述之兩參考文獻中者有部分重疊。Clapham et al. ["Abioloty of Histamine- H_3 Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine Release *in vivo* in the Rat", British Assn. for Psychopharmacology, July 25-28 (1993)，報導於 J. Psychopharmacol. (Abstr. Book), A17] 述及組織胺- H_3 受體拮抗劑在大鼠活體內改善認知並增加乙醯膽鹼釋出之能力。Clapham et al. ["Ability of the selective Histamine- H_3 Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat", British J. Pharm. Suppl., 1993, 110, Abstract 65P] 提出顯示硫代過醯胺可在大鼠體內改善短期記憶及倒序學習之結果，並建議 H_3 受體涉及認知功能之調控。Yokoyama et al. ["Effect of Thioperamide, a Histamine- H_3 Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsion in Mice", Eur. J. Pharmacol., (1993), Vol. 234, pp. 129-133] 報導硫代過醯胺如何減少痙攣各相之持續時間並提高電痙攣閾值，且其繼續建議，此等及其他發現可支持中樞組織胺能系統涉及發作抑制之假設。國際專利申請案 WO 9301812-A1 號 (SmithKline Beecham PLC) 述及使用 S - [3 - 4 (5) - 咪唑基) 丙基] 異硫脲作為組織胺- H_3 拮抗劑之用途，特別係用於治療認知異常，如，阿茲海默症及年齡相關性之記憶力減退。Schlicker et al. ["Novel Histamine- H_3 Antagonists: Affinities in an H_3 Receptor Binding Assay

五、發明說明 (3)

and Potencies in Two Functional H₃ Receptor Models", British J. Pharmacol., (1994), Vol. 112, 1043-1048] 述及多種咪唑烷基化合物，其中該咪唑烷基係與胍基、酯基、鹽胺基、硫代鹽胺基、及脲基連結，並將此等化合物與硫代過鹽胺進行比較。Leurs et al. ["The Histamine- H₃-receptor: A Target for Developing New Drugs", Progr. Drug Res. (1992), Vol. 39, pp. 127-165] 及 Lipp et al. ["Pharmacochemistry of H₃-receptors", The Histamine Receptor, eds.: Schwartz and Haas, Wiley-Liss, New York (1992), pp. 57-72] 審閱評論多種不同之合成 H₃ 受體拮抗劑，且 Lipp et al. (同處) 已提出 H₃ 受體拮抗劑之必需結構需求。

WO 95/14007 陳請下式之 H₃ 受體拮抗劑



其中 A、m、n、R¹、及 R² 係如該文所定義。該等化合物經揭示為可用於治療各種異常，特別係該等由過敏誘發性反應造成者。

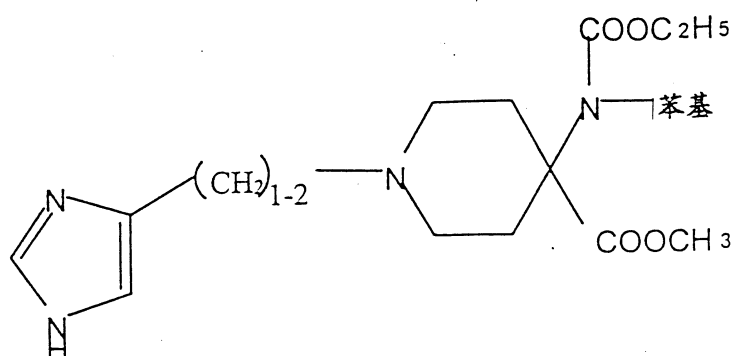
WO 93/12093 揭示作為 H₃ 拮抗劑之咪唑甲基六氫吡啶及二吡庚因。美國專利申請案序號第 08/965,754 號 (1997 年 11 月 7 日申請) 揭示作為 H₃ 受體拮抗劑之咪唑烷基取代之雜環化合物。美國專利申請案序號第 08/966,344 號 (1997 年 11 月 7 日申請) 揭示作為 H₃ 受體拮抗劑之苯烷基咪唑。

五、發明說明 (4)

WO 96/29315 (PCT/FR96/00432) 揭示部分含有連結之苯基部分之 N-咪唑烷基化合物。

亦揭示 H₃ 受體拮抗劑者包括：H. Stark et al., Eur. J. of Pharmaceutical Sciences (1995) 3, 95-104；H. Stark et al., J. Med. Chem., (1996) 39, 1157-1163；H. Stark et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., (1998) 331, 211-218；及 A. Sasse et al., Bioorganic & Medicinal Chem., (2000) 8, 1139-1149。

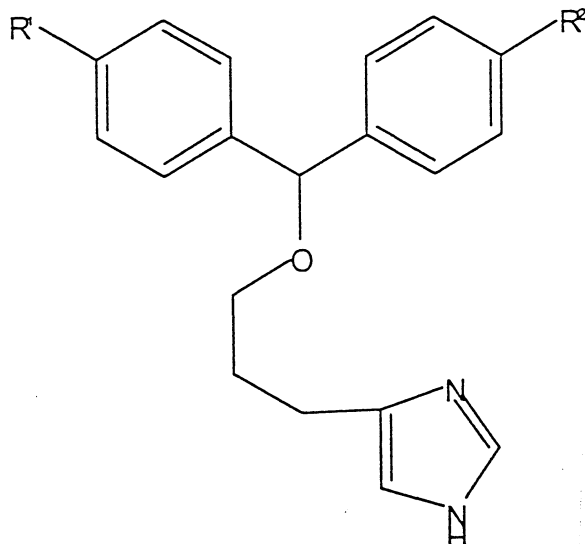
亦參考 J. R. Bagley et al., Journal of Medicinal Chemistry, (1991), Vol. 34, 827-841，其揭示，其中，可作為止痛劑之 N-(咪唑烷基)取代之環胺化合物，諸如，具有下式之胺化合物：



審查終之美國專利申請案序號第 09/173,642 號 (1998 年 10 月 16 日申請) (R. Wolin et al.) 揭示具有 H₃ 拮抗劑活性之 N-(咪唑烷基)取代之環胺化合物。

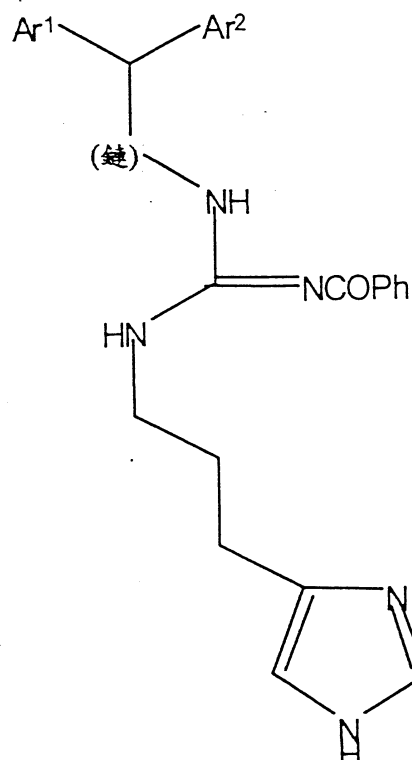
A. Huls et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters, 6 (1996), 2013-2018 揭示咪唑化合物，其含有二苯醚部分，可作為 H₃ 受體拮抗劑。該等化合物另外經揭示具有 H₁ 受體拮抗劑活性。取自該出版品之一種實例化合物為：

五、發明說明 (5)



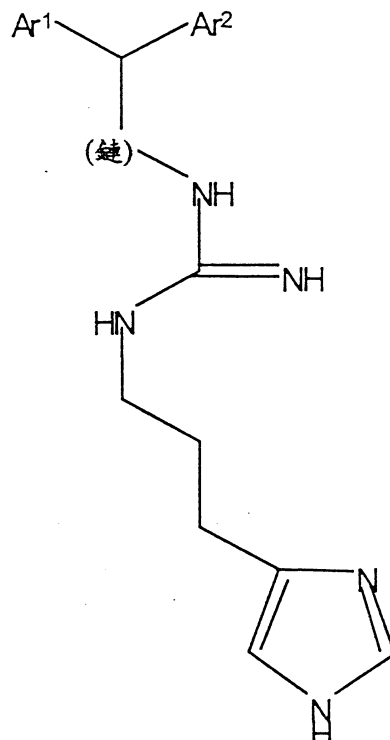
其中 R_1 及 R_2 係如該文所定義。

A. Buschauer, J. Med. Chem., 32 (1989), 1963-1970 揭示，其中，下列類型之 H_2 受體拮抗劑：



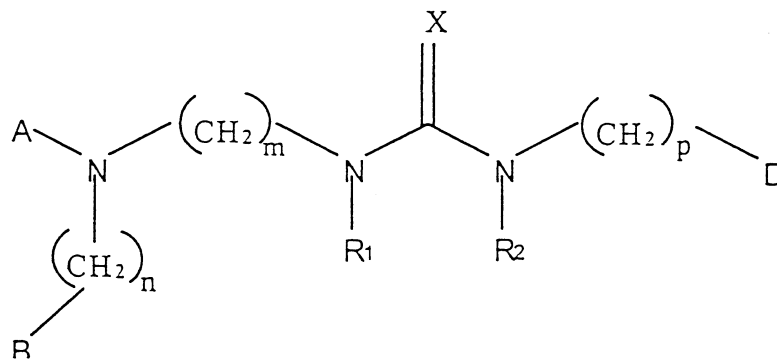
五、發明說明(6)

其中 Ar_1 及 Ar_2 可為苯基及 / 或吡啶基。EPO 448,765 A1 (1990年3月30日公開) 揭示下列類型之神經肽-Y拮抗劑咪唑：



其中 Ar_1 及 Ar_2 可為苯基及 / 或吡啶基。

WO 98-58646 (讓與 Novo Nordisk A/S) 揭示下列類型之促生長素抑制素 SSTR4 受體拮抗劑化合物：



及

五、發明說明(8)

擁有可作為H₁及H₃組織胺受體兩者之拮抗劑之治療有效性化合物將可為相當有用者。唯一暨經報導之此種活性係經由結合兩種不同之化學實體而取得，其中一種顯示對抗H₁受體之活性，而另一種則顯示對抗H₃受體之活性。因此，舉例而言，美國專利第5,869,479號(1999年2月9日授與Schering Corporation)即揭示組織胺-H₁受體拮抗劑與組織胺-H₃受體拮抗劑之結合，以治療過敏誘發性氣道反應。

審查中之暫時專利申請案序號第60/234,040號(2000年9月20日申請)揭示新穎之咪唑化合物，其具有H₃以及雙重H₁及H₃拮抗劑活性。該文中所揭示之化合物具有其中咪唑經由中間部份或多個部分連接兩個環狀部分之通式，其中該中間部份或多個部分係無環者。

審查中之暫時專利申請案序號第60/234,038號(2000年9月20日申請)揭示新穎之咪唑化合物，其具有H₃以及雙重H₁及H₃拮抗劑活性。該文中所揭示之化合物具有其中咪唑經由中間部份或多個部分連接一個三環部分之通式，其中該中間部份或多個部分皆係無環部分。

審查中之暫時專利申請案序號第60/234,053號(2000年9月20日申請)揭示新穎之咪唑化合物，其具有H₃以及雙重H₁及H₃拮抗劑活性。該文中所揭示之化合物具有其中咪唑經由中間部份或多個部分連接一個三環部分之通式，其中該中間部份或多個部分係環狀部分。

擁有新穎之經取代咪唑化合物將可為技藝中所歡迎之貢獻。

五、發明說明(9)

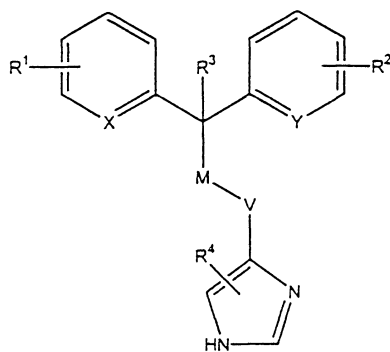
擁有顯示對抗 H_1 及 H_3 受體兩者之雙重活性之相同化學實體將可為相當有用者。

擁有顯示對抗 H_1 及 H_3 受體兩者之活性之新穎經取代咪唑將可為相當有用者。

本發明即藉由提供具有雙重 H_1 及 H_3 拮抗劑活性之新穎經取代咪唑而提供此種貢獻。

發明摘述

在一具體實例中，本發明提供經取代之咪唑化合物，其具有 H_3 拮抗劑活性以及雙重 H_1 及 H_3 拮抗劑活性。本發明之化合物係經取代之咪唑，其中該咪唑係經由中間部份或多個部分連接兩個環狀部分，其中該中間部份或多個部分中之至少一者係一環狀部分，該等化合物具有式 I 所示之一般性結構：



式 I

M 係一部份，其具有式 II 或 III 所示之一般性結構：

五、發明說明(11)

在本文中，下列詞彙具有給定之意義：

低碳烷基(包括低碳烷氧基中之烷基部分)一代表一直鏈或支鏈之飽和烴鏈，其具有自1至6個碳原子，較佳係自1至4個；

芳基一代表一碳環基，其具有自6至14個碳原子，且具有至少一個苯型環，其中所有可用之可取代性芳族碳原子皆為可能之連接點。較佳之芳基包括1-萘基、2-萘基、及2,3-二氫化茛基，且特別係苯基及經取代之苯基；

環烷基一代表一飽和之碳環：，其具有自3至8個碳原子，較佳係5或6個，選擇性經取代；

雜環一除下文所定義之雜芳基之外，尚代表飽和及不飽和之環狀有機基團，其具有至少一個O、S、及／或N原子，干擾由一個環或是兩個融合之環所構成之碳環結構，其中各環係5-、6-、或7-員者，且可有或無缺乏非定域性pi電子之雙鍵，該環結構具有自2至8個、較佳自3至6個碳原子，如，2-、3-、或4-六氫吡啶基、2-或3-六氫吡肼基、2-或3-嗎啉基、或是2-或3-硫代嗎啉基；

鹵原子一代表氟、氯、溴、及碘；

雜芳基一代表一環狀有機基團，其具有至少一個O、S、及／或N原子，干擾一碳環結構，且其具有足夠數目之非定域性pi電子，以提供芳族特性，其中該芳族雜環基具有自2至14個、較佳係4或5個碳原子，如，2-、3-、或4-吡啶基、2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、2-、4-、或5-噻唑基、2-或4-咪唑基、2-、4-、或5-嘧啶基、2-吡嗪基、

五、發明說明 (12)

或是3-或4-嗒咩基等。較佳之雜芳基係2-、3-、或4-吡啶基；此等雜芳基亦可選擇性經取代。

詞彙「經取代」，除非另外定義，係指以殘基，諸如，舉例而言，烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、鹵原子、或芳基進行之化學適當性取代。

同時，詞彙「烷基」，在化學適當時，亦包括伸烷基及相關之殘基。因此，舉例而言，上述G及V之定義亦可包括諸如，舉例而言，伸乙基、伸丁基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 等之部分。

本發明亦包括式I化合物之互變異構物、鏡相異構物、及其他光學異構物，以及其醫藥可接受之鹽及溶劑化物。

本發明之另一特徵係醫藥組合物，其含有活性成分式I化合物(或其鹽、溶劑化物、或異構物)，結合醫藥可接受之載體或賦形劑。

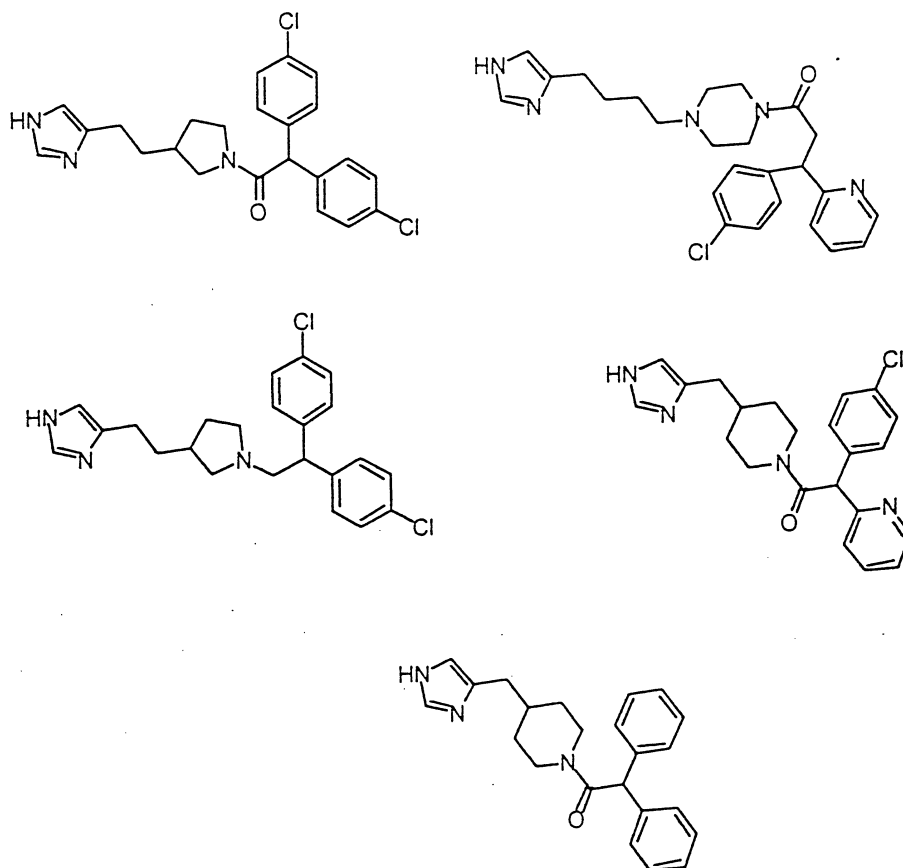
本發明亦提供製備式I化合物之方法，以及治療疾病之方法，諸如，舉例而言，發炎、過敏、胃腸道疾病、心血管疾病、或是中樞神經系統之障礙、以及過敏誘發性氣道(如，上氣道)反應、鼻充血、及肥胖。該等治療方法包括對罹患該等疾病或多種疾病之哺乳動物病患(包括人類及動物)，投藥治療有效量之式I化合物，或是包含式I化合物之醫藥組合物。

發明詳述

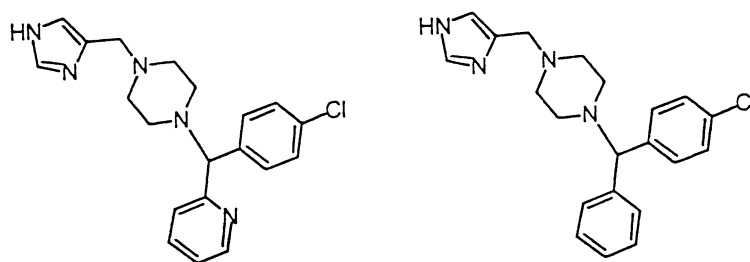
在一具體實例中，本發明提供上述之新穎式I咪唑化合物，其中各不同符號亦如其所定義。具有良好 H_3 拮抗劑活

五、發明說明 (13)

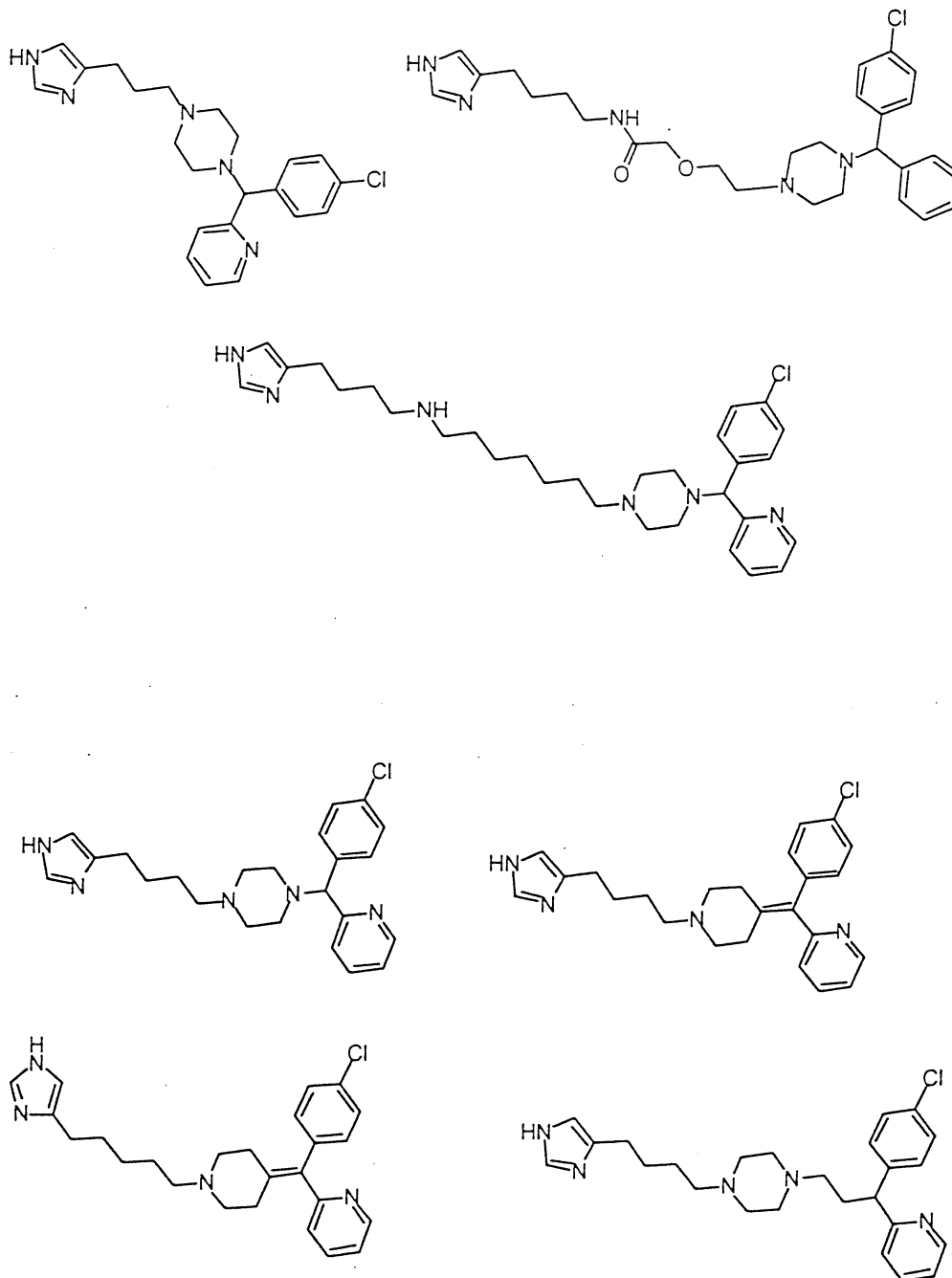
性之本發明代表性化合物如下所列：



具有 H₁ 及 H₃ 活性兩者之部分化合物實例包括：



五、發明說明 (14)



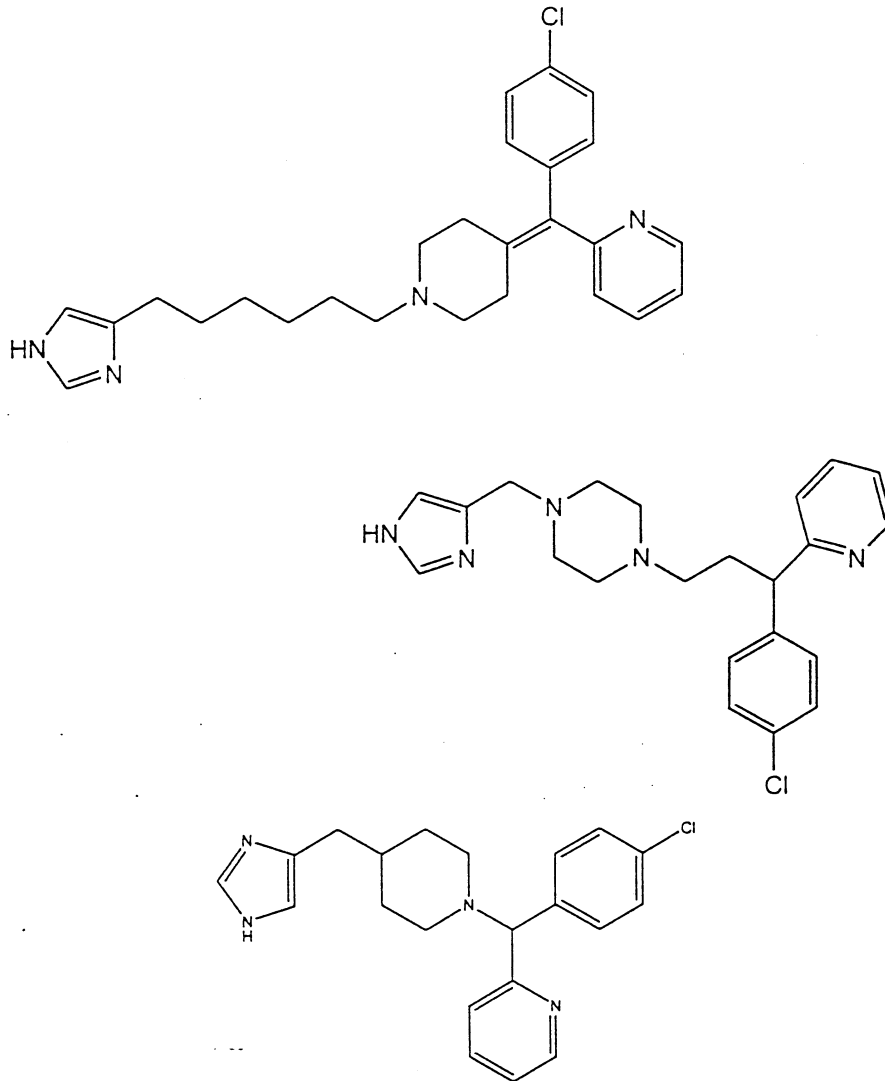
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)



本發明之化合物係鹼性，且與有機或無機酸形成醫藥可接受之鹽。用於進行此種鹽形成作用之適當酸之實例為鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、琥珀酸、抗壞血酸、馬來酸、甲磺酸、以及其他熟習技藝者所熟知之無機酸或羧酸。鹽係藉著使該自由鹼形式接觸足夠量之目標酸而以習知之方法製

五、發明說明 (17)

結之二芳烷基部分。其他之經取代咪唑可以類似方式製備。

可以標準技術，在各個不同反應階段分離化合物，諸如，舉例而言，過濾、蒸發溶劑等。亦可藉由標準技術，進行該產物、中間化合物等之純化，諸如，再結晶、蒸餾、昇華、層析、轉化成為可進行再結晶並轉化回復起始化合物之適當衍生物等。此等技術係熟習技藝者所熟知者。

可以標準之分析技術，對該等如此製備之化合物進行組成份及純度之分析，並進行定性，諸如，舉例而言，元素分析、NMR、質譜分析、及IR光譜。

本發明之化合物可以已知之方法輕易進行評估，以測定其對H₁及H₃受體兩者之活性，諸如，舉例而言，E. A. Brown et al., British J. Pharm., (1986) Vol. 80, 569。H₃活性可以，舉例而言，豚鼠腦膜分析及豚鼠神經元性迴腸收縮分析進行測定，其兩者皆述於美國專利第5,352,707號中。另一種有用之H₃活性分析則係使用大鼠之腦膜，且其係由West et al. ("Identification of Two H₃-Histamine Receptor Subtypes", Molecular Pharmacology, (1990), Vol. 33, 610-613)所述。發現數種本發明之化合物具有高H₁及H₃拮抗劑活性，其在下文之實例部分進一步進行討論。

在另一具體實例中，本發明提供醫藥組合物，其包含上述之本發明咪唑作為活性成份。該等醫藥組合物一般尚包含醫藥可接受之載體稀釋劑、賦形劑、或載體(其在本文

五、發明說明 (18)

中綜稱為載體材料)。由於其 H_1 及 H_3 拮抗劑活性，此等醫藥組合物可用於治療過敏、發炎、鼻充血、高血壓、青光眼、睡眠異常、胃腸道運動過度或不足之狀態、中樞神經系統之不足或過度活動、阿茲海默症、精神分裂症、偏頭痛、肥胖等疾病。

在另一具體實例中，本發明揭示製備包含本發明咪唑作為活性成份之醫藥組合物之方法。在本發明之醫藥組合物及方法中，該等活性成分一般可以混合適當載體材料之形式進行投藥，該材料係針對所欲之投藥形式(亦即，口服錠劑、膠囊(固體充填性、半固體充填性、或是液體充填性)、建構粉末、口服凝膠、酏劑、可分散性顆粒、糖漿、懸浮液等)而進行適當選擇者，並符合習知之醫藥實施。舉例而言，就以錠劑或膠囊進行之口服投藥而言，該活性藥物組成份可與任何口服之非毒性醫藥可接受性鈍性載體結合，諸如，乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露糖醇、乙醇(液體形式)等。同時，在所欲或需要時，可在該混合物中納入適當之黏合劑、潤滑劑、崩解劑、及著色劑。粉末及錠劑可包含自約5至約95百分比之本發明組合物。

適當之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如，阿拉伯膠)、藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、及蠟。可用於此等劑形中之潤滑劑包括硼酸、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜耳膠等。在適當時，亦可包括甜味劑及加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

味劑以及防腐劑。部分之上述詞彙，亦即，崩解劑、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑等，會於下文中進行更詳細之討論。

此外，本發明組合物可以持續釋放形式進行調配，以提供該等組成份或活性成分中任何一或多者之控速釋放，而使治療效應(亦即，抗組織胺活性等)最適化。可用於持續釋放之適當劑形包括含有具不同崩解速率外層之層狀錠劑，或是浸潤活性組成份並塑形為錠劑形式之控釋性聚合物基質，或是含有此等經浸潤並經包封之多孔性聚合物基質之膠囊。

液體形式之製備物包括溶液、懸浮液、及乳液。其實例可提及用於進行腸外注射之水或水-丙二醇溶液、或是添加甜味劑及鎮靜劑以作為口服溶液、懸浮液、及乳液。液體形式之製備物亦可包括用於進行鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製備物可包括溶液及粉末形式之固體，其可結合醫藥可接受之載體，諸如，鈍性壓縮氣體，如，氮氣。

為製備栓劑，其首先融化一種低熔點蠟，諸如，脂肪酸甘油酯之混合物，諸如，可可脂，再藉由攪拌或是類似之混合法，使活性成分勻質分散於其中。之後，將該融化之勻質混合物倒入便利大小之模型中，使其冷卻並因而固化。

本發明亦包括固體形式之製備物，其係欲在使用前不久之時轉化成為液體形式之製備物，以用於進行口服或腸外投藥。此等液體形式包括溶液、懸浮液、及乳液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

本發明之化合物亦可為可穿皮傳遞者。該等穿皮組合物可以乳霜、乳液、氣溶膠、及／或乳液之形式存在，且其可被包括於基質或貯存物類型之穿皮貼布中，其係如技藝中習知可用於此一目的中者。

較佳者，該化合物係以口服投藥。

較佳者，該醫藥製備物係以單元劑形存在。在此種形式中，該製備物係被次區分為適當大小之單元劑量，其含有適當之活性組成份量，如，為達成所欲目的之有效量。

製備物單元劑量中之本發明活性組合物量一般可在自約1.0毫克至約1,000毫克之間變化或調整，較佳者係自約1.0毫克至約950毫克，更佳者係自約1.0毫克至約500毫克，且一般係自約1毫克至約250毫克，根據特定之應用而定。所用之實際劑量可根據病患之年齡、性別、重量、及欲治療病況之嚴重性而有不同。此等技術係熟習技藝者所熟知者。

一般而言，每日可投藥1或2次含有活性成分之人類口服劑形。投藥之量及頻率可根據診察醫師之判斷而予以調控。一般建議之口服投藥每日投劑療程可為每日自約1.0毫克至約1,000毫克之範圍，以單一或分次投劑進行。

膠囊一係指特別之容器或包納物，其係由甲基纖維素、聚乙烯醇、或是變性明膠或澱粉製成，以持有或包容含有活性成分之組合物。硬殼膠囊一般係由具有相對高凝膠強度之骨骼及豬皮明膠混合物構成。膠囊本身可含有小量之染劑、不透明劑、增塑劑、及防腐劑。

錠劑一係指壓製或模製之固體劑形，其含有活性成分及

五、發明說明 (21)

適當之稀釋劑。錠劑可藉由壓製以濕成粒作用、乾成粒作用、或是壓縮作用取得之混合物或顆粒而製備。

口服凝膠一係指分散或溶於親水性半固體基質中之活性成分。

建構粉末係指粉末混合物，其含有活性成分及適當之稀釋劑，其可懸浮於水或果汁中。

稀釋劑一係指通常構成組合物或劑形中主要部分之物質。適當之稀釋劑包括糖，諸如，乳糖、蔗糖、甘露糖醇、及山梨糖醇；澱粉，其衍生自小麥、玉米、稻米、及馬鈴薯；以及纖維素，諸如，微晶纖維素。組合物中之稀釋劑量可為以總組合物重量計自約10至約90%不等，較佳者係自約25至約75%，更佳者係以重量計自約30至約60%，更甚佳者係自約12至約60%。

崩解劑一係指加入組合物中以協助其破散(崩解)並釋出藥物之物質。適當之崩解劑包括澱粉；「冷水可溶性」改良澱粉，諸如，羧甲基澱粉鈉；天然及合成膠，諸如，刺槐豆膠、刺梧桐膠、瓜耳膠、黃耆膠、及瓊脂膠；纖維素衍生物，諸如，甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉；微晶纖維素及交聯性微晶纖維素，諸如，sodium croscarmellose；藻酸，諸如，藻酸及藻酸鈉；黏土，諸如，膨潤土；以及起泡混合物。組合物中之崩解劑量可為以組合物重量計自約2至約15%不等，較佳者係以重量計自約4至約10%。

黏合劑一係指可使粉末結合或「黏合」在一起，並使其藉由形成顆粒而具有黏性，因而可作為調配物中「黏劑」

五、發明說明 (22)

之物質。黏合劑可增加稀釋劑或填充劑中暨有之黏結力。適當之黏合劑包括糖，諸如，蔗糖；澱粉，其衍生自小麥、玉米、稻米、及馬鈴薯；天然膠，諸如，阿拉伯膠、明膠、及黃蓍膠；海藻衍生物，諸如，藻酸、藻酸鈉、及藻酸鈣鉍；纖維素物質，諸如，甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉及羧丙甲基纖維素；聚乙烯吡咯啉酮；以及無機物，諸如，矽酸鋁鎂。組合物中之黏合劑量可為以組合物重量計自約2至約20%不等，較佳者係以重量計自約3至約10%，更佳者係以重量計自約3至約10%。

潤滑劑一係指加入該劑形中，以藉由減少摩擦力或磨耗，使錠劑、顆粒等在壓製之後，可自模型或沖模中釋出之物質。適當之潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，諸如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟、以及水溶性潤滑劑，諸如，氯化鈉、苯鉀酸鈉、醋酸鈉、草酸鈉、聚乙二醇、及d,l-白胺酸。潤滑劑通常係再進行壓製前之最後一步驟中加入，因其必須存在於顆粒之表面及其與錠劑壓製機之部分之間。組合物中之潤滑劑量可為以組合物重量計自約0.2至約5%不等，較佳者係自約0.5至約2%，更佳者係以重量計自約0.3至約1.5%。

滑移劑一可防止結塊並改善顆粒流動特性，以使流動平滑且均勻之物質。適當之滑移劑包括二氧化矽及滑石。組合物中之滑移劑量可為以總組合物重量計自約0.1至約5%不等，較佳者係以重量計自約0.5至約2%。

著色劑一可為組合物或劑形提供著色之賦形劑。此等賦

五、發明說明 (23)

形劑可包括食物級染料及吸收於適當吸收物上(諸如,黏土或氧化鋁)之食物級染料。著色劑之量可為以組合物重量計自約0.1至約5%不等,較佳者係自約0.1至約1%。

生物可獲性一係指相較於標準值或控制組值,活性藥物成分或治療性部分自投藥之劑形中吸收至系統循環中之比例及程度。

製備錠劑之習知方法係已知者。此等方法包括乾式法,諸如,直接壓製,以及壓製由壓縮產生之顆粒,或是濕式法或其他特別之流程。製備其他投藥形式(諸如,舉例而言,膠囊、栓劑等)之習知方法亦係暨為熟知者。

本發明之另一具體實例揭示使用上文所揭示之醫藥組合物以治療疾病之用途,諸如,過敏、發炎、鼻充血、高血壓、青光眼、睡眠異常、胃腸道運動過度或不足之狀態、中樞神經系統之不足或過度活動、阿茲海默症、精神分裂症、偏頭痛、肥胖等。該方法包含對具有該等疾病或多種疾病、並需要此種治療之哺乳動物病患,投藥治療有效量之本發明醫藥組合物。

熟習技藝者可明瞭,詞彙「上氣道」意謂上呼吸系統,亦即,鼻、喉、及相關之結構。

熟習技藝者明顯可知,可對本案之揭示內容進行諸多修飾、變化、及改變,包括材料及方法兩者。此等修飾、變化、及改變係屬於本發明之精神及範圍。

下列之實例係提供用以進一步說明本發明。其僅係用於說明目的;本發明之範圍並不因其而被視為受到任何限

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

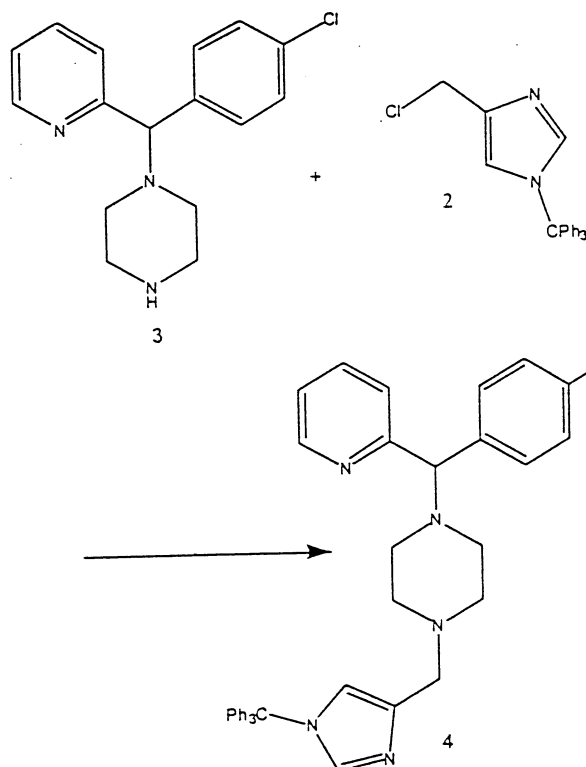
線

五、發明說明 (26)

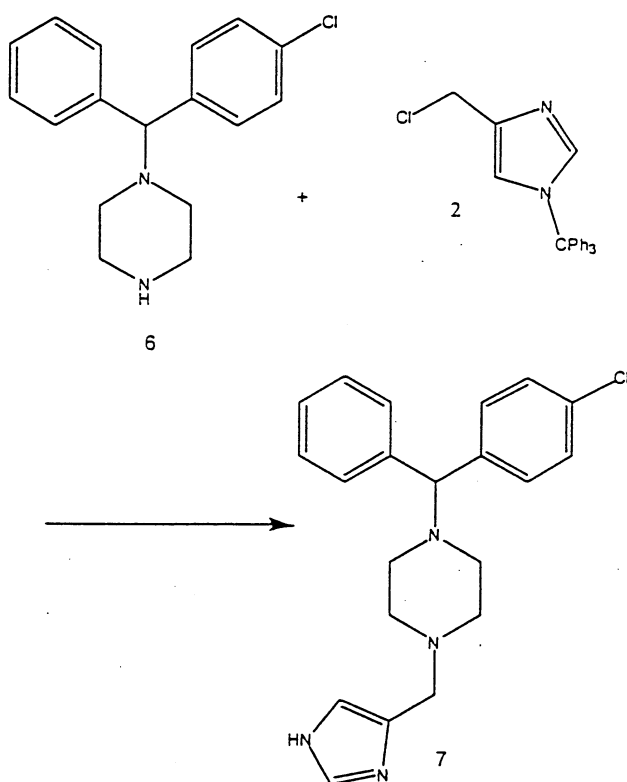
將該混合物倒入冰水中，同時予以攪拌。以乙酸乙酯進行萃取，並接著濃縮溶劑，以產生化合物(2)(mp 88-91°C)。FABMS m/z 359 (MH⁺)。

實例2 化合物(4)之製備：

將實例1之化合物(2)(0.3588克；1.0毫莫耳)及1-[(4-氯苯基)-吡啶-2-基甲基]-六氫吡肼(3)(0.2878克；1.0毫莫耳)(揭示於美國專利第5,432,175號)溶於CH₂Cl₂(2.5毫升)中。將三乙胺(0.14毫升)加入反應混合物中，並在室溫下隔夜進行攪拌。濃縮溶劑，並



五、發明說明 (28)



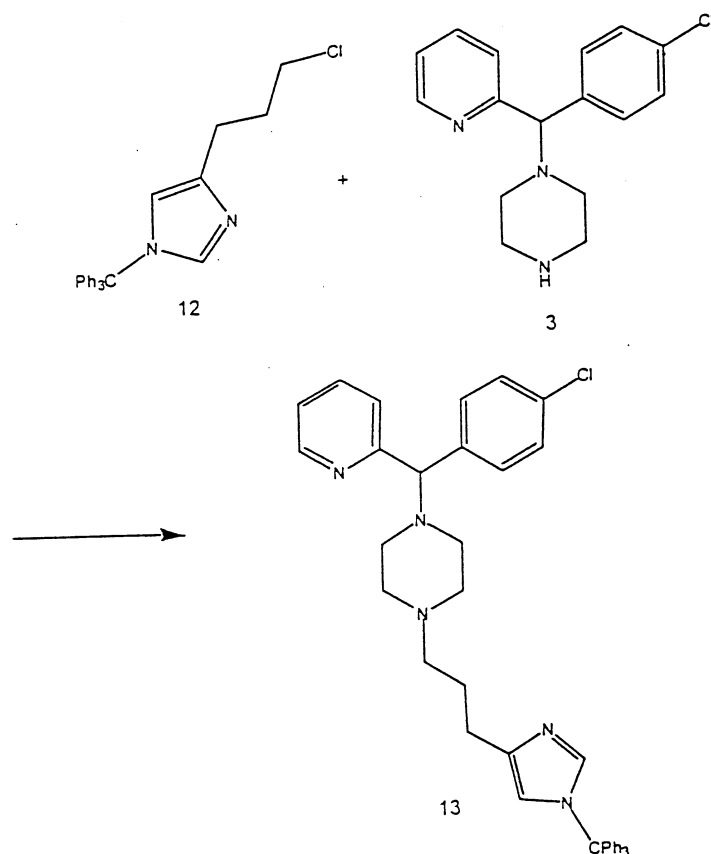
使用類似實例2之流程，以1-(4-氯二苯甲基)六氫吡肼(6)(取自Aldrich Chemicals, 1.0克；3.49毫莫耳)取代，再繼續如實例3進行脫三苯甲基化處理，產生呈固體之標題化合物(7)。

實例5 化合物(10)之製備：

將1-(1H-咪唑-4-基甲基)-六氫吡肼鹽酸化物(8)(述於WO 93/12093)(0.2835克；1毫莫耳)溶於甲醇(5毫升)中。加入1.0 N之KOH/甲醇(1毫升)，並在室溫下攪拌0.5小時。加入3,3-二苯基丙酸(9)(Aldrich)(0.226克；1毫莫耳)、1-(3-二

五、發明說明 (31)

在室溫下，將氧化鈣(0.12克；2.2毫莫耳)加入1-[(4-氯苯基)-吡啶-2-基甲基]-六氫吡肼(3)溶於DMF(3毫升)中之溶液中。加入4-(3-氯丙基)咪唑(12)(如 G. J. Diramt et al., J. Med. Chem., 28 (10), pp. 1414-1422 (1985)所報告者製備)(0.39克；1毫莫耳)，並將該混合物加熱至65°C 5天。將反應物冷卻至室溫，並以乙醚稀釋。加入矽藻土，

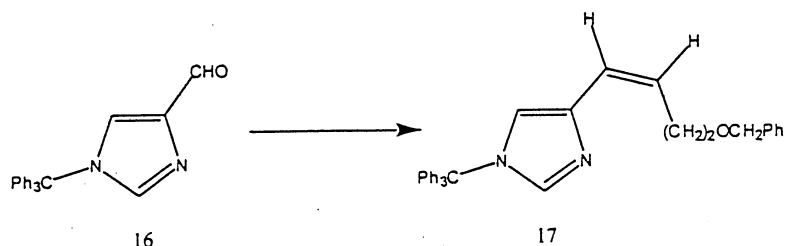


並過濾該混合物。將濾液倒入水中，並以乙醚萃取兩次。以水及鹽水清洗結合之有機物，並以硫酸鎂進行去水。濃縮產生一黃褐色泡沫體，其在矽膠管柱上進行層析(5%溶於CH₂Cl₂中之MeOH/NH₃)，產生呈白色固體之化合物(13)。

五、發明說明 (33)

根據文獻流程 (Kelley, J. Med. Chem 20(5), 721, (1977))，對商業可購得之 4-咪唑甲醛 (取自 Maybridge Chemicals, Cornwall, U.K.) (35.0 克；364 毫莫耳) 進行反應，以產生呈偏白色固體之目標三苯甲基化產物 (16)。mp 186.5-194°C。[以乙醚研製此產物，產生乳白色之粉末，mp 195-197°C。]

(ii) 4-[(Z)-4-(苯甲氧基)-1-丁烯基]-1-(三苯甲基)-1H-咪唑 (17) 之製備：

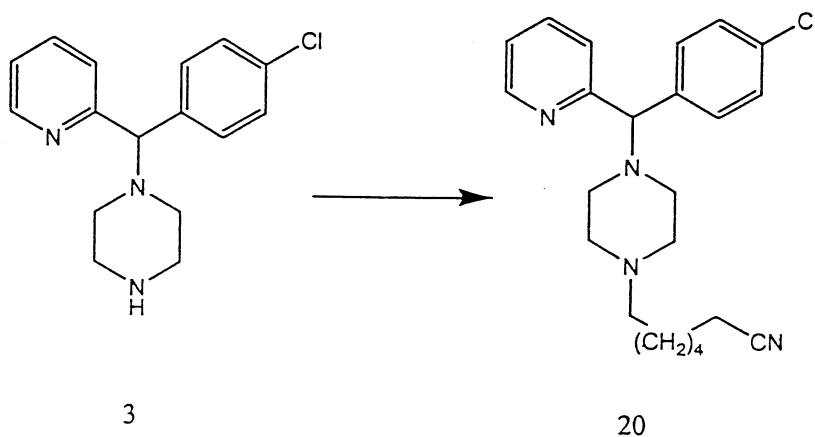


在醛 (16) (19.65 克；58.1 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (1 升) 中之機械攪拌溶液中，加入溴化 (3-苄氧丙基) 三苯磷 (30.02 克；61.1 毫莫耳)。將所得之懸浮液冷卻至 15°C，再於 5 分鐘之時間內，加入第三丁氧基鉀溶於四氫呋喃中之 1.0 M 溶液 (61.4 毫升；61.4 毫莫耳)。使反應混合物回溫至室溫，並攪拌 2 小時。使反應混合物通過矽藻土過濾；以四氫呋喃 (2 x 150 毫升) 清洗濾餅；結合濾液及洗液，並以乙醚 (800 毫升) 稀釋，再通過矽藻土進行再次過濾。在真空下濃縮濾液，並在矽膠上對殘餘物進行層析，以己烷-乙酸乙酯之梯度 (3:1 → 2:1) 進行溶析，以取得呈淺黃色粉末之標題化合物 (17)，mp 101-104°C。MS(FAB): 471 (MH⁺)。

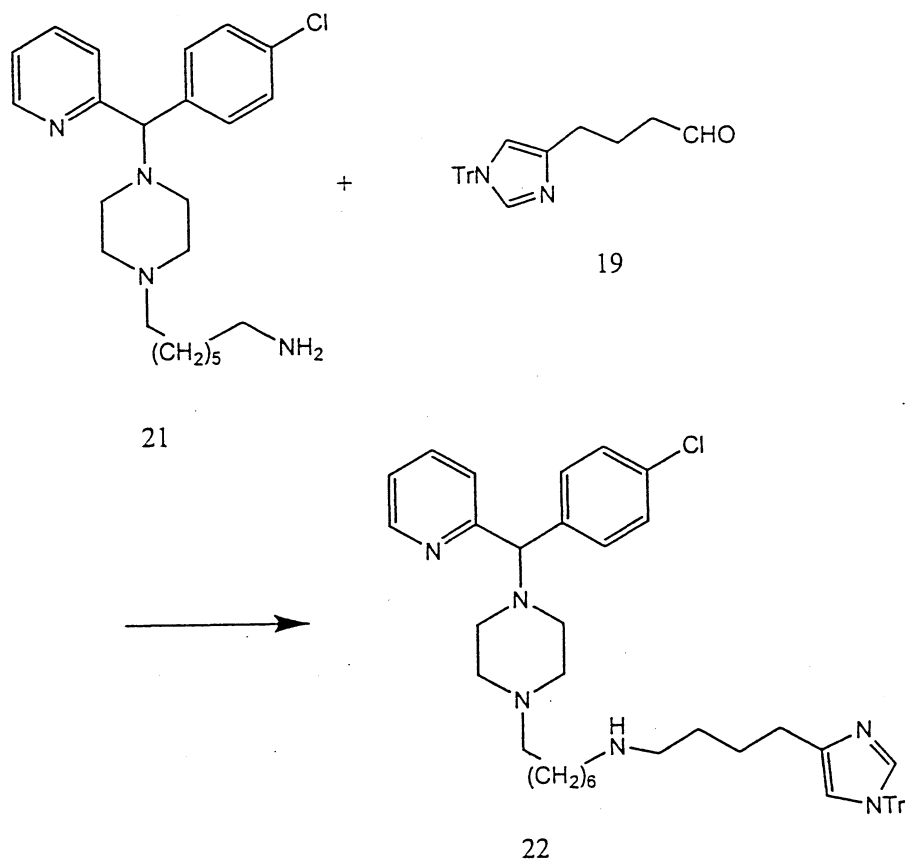
(iii) 1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-丁醇 (18) 之製備：

五、發明說明 (35)

合物 (18) (8.67克 ; 20.7毫莫耳) 溶於無水二氯甲烷 (140毫升) 中之溶液，同時使反應溫度維持在 -55 至 -60°C 。在 -60°C 下繼續攪拌該混合物 1 小時；再加入淨三乙胺 (17.6毫升 ; 12.6 毫耳)，加入之速率係使反應溫度可維持在 -55 至 -60°C 下者。在此溫度下攪拌反應物 5 分鐘。除去冷卻浴，並繼續在室溫下攪拌 1.5 小時。以水 (4 x 50 毫升) 清洗該反應混合物，再以鹽水 (75 毫升) 清洗；在無水硫酸鎂上進行去水；並在真空下除去溶劑，以產生一黏性油體。如仍有三乙胺鹽酸化物，將殘餘物油體溶於乙醚中 (100 毫升)，以水 (1 x 30 毫升 ; 2 x 10 毫升) 清洗，再以鹽水 (30 毫升) 清洗，並在無水硫酸鎂上進行去水。在真空下除去溶劑，以產生呈黏性黃色油體之標題醛 (19)，其具有足夠純度可進行進一步使用。MS(FAB): 381 (MH^+)。

實例 9 化合物 (23) 之製備：(i) 化合物 (20) 之製備：

五、發明說明 (37)

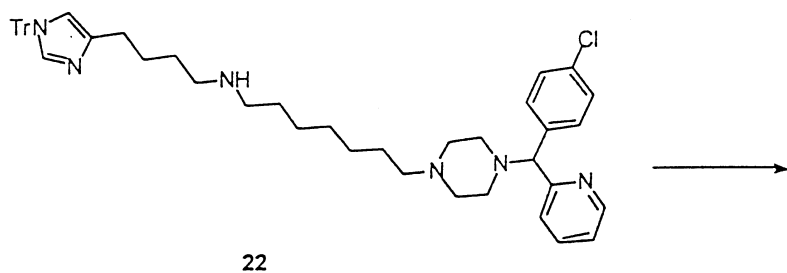


在室溫下，將化合物(21)(0.4克；1毫莫耳)、咪唑-丁醛(19)(0.38克；1毫莫耳)、及3 Å分子篩(0.8克)在三氯乙醇(15毫升)中攪拌2小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(取自Aldrich)，並攪拌反應物20小時。之後，過濾除去該篩，並濃縮濾液。在矽膠管柱上純化殘餘物(5%-10%溶於CH₂Cl₂中之MeOH/NH₃)，產生呈油體之化合物(22)。MS (FAB) 765 (MH⁺)。

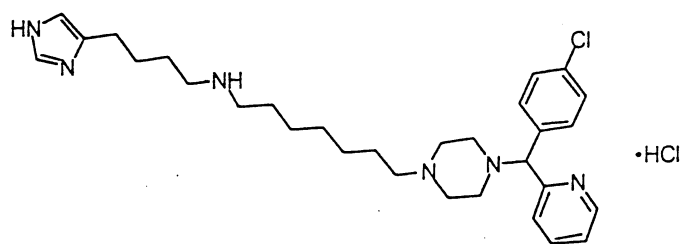
(iv) 化合物(23)之製備：

以類似實例7(ii)所述之方式，對化合物(22)(0.34克；0.46毫莫耳)進行去保護。以產生標題化合物(23)之HCl鹽。MS

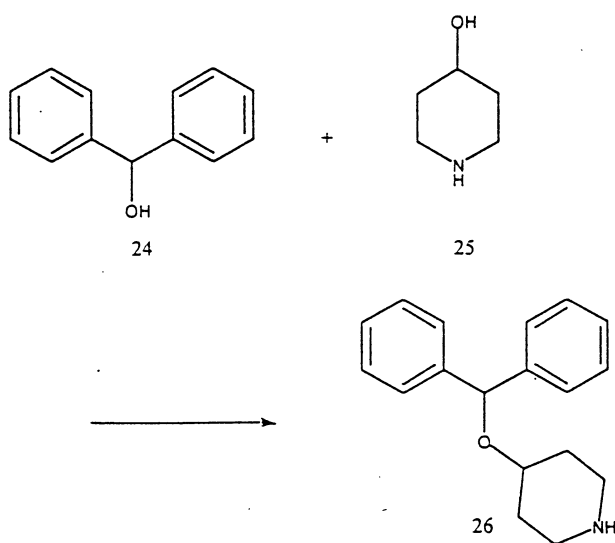
五、發明說明 (38)

(FAB) 523 (MH⁺)。

22



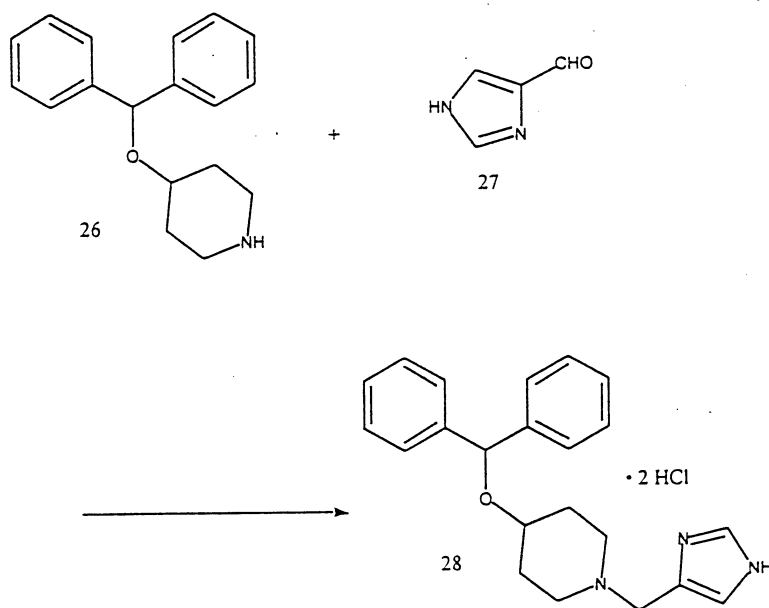
23

實例 10 化合物 (28) 之製備：(i) 化合物 (26) 之製備：

五、發明說明 (39)

將化合物 (24) (可自 Aldrich 取得) (2.75 克 ; 15 毫莫耳)、4-羥基六氫吡啶 (取自 Aldrich) (1.52 克 ; 15 毫莫耳)、及對-甲苯磺酸 (3.04 克 ; 16 毫莫耳) 溶於甲苯 (50 毫升) 中之溶液加熱至回流，同時使用 Dean-Stark 汽水閥共沸除去水。在完成時，將反應物冷卻至室溫，再以 10% NaOH、水、及鹽水清洗，並以硫酸鎂進行去水。濃縮產生一琥珀色油體 (3.75 克)，將其溶於乙醚 (75 毫升) 中，並以溶於乙醚中之 1N HCl (20 毫升) 處理。過濾收集形成之白色沉澱物，並在真空下進行乾燥，以產生呈白色固體之化合物 (26)。MS (CI) 268 (MH⁺)。

(ii) 化合物 (28) 之製備：

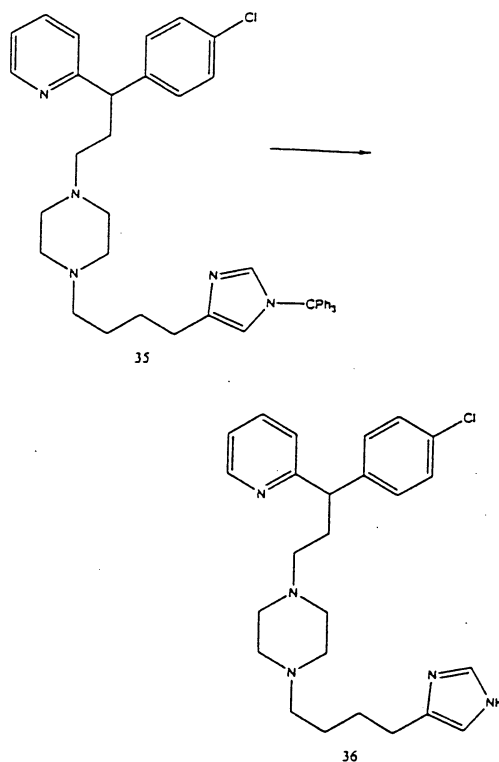


以類似實例 9(iii) 所述之方式反應化合物 (26) (0.61 克 ; 2 毫莫耳)，以 4-咪唑甲醛 (27) (取自 Maybridge) 取代。在 60°C 下，將此產物與溶於甲醇中之 1N HCl 共同攪拌 2 小時，之

五、發明說明 (44)

醇：乙酸乙酯進行溶析，產生呈糖漿狀之化合物 (35)。MS (CI) 680 (MH⁺)。

(iv) 化合物 (36) 之製備：

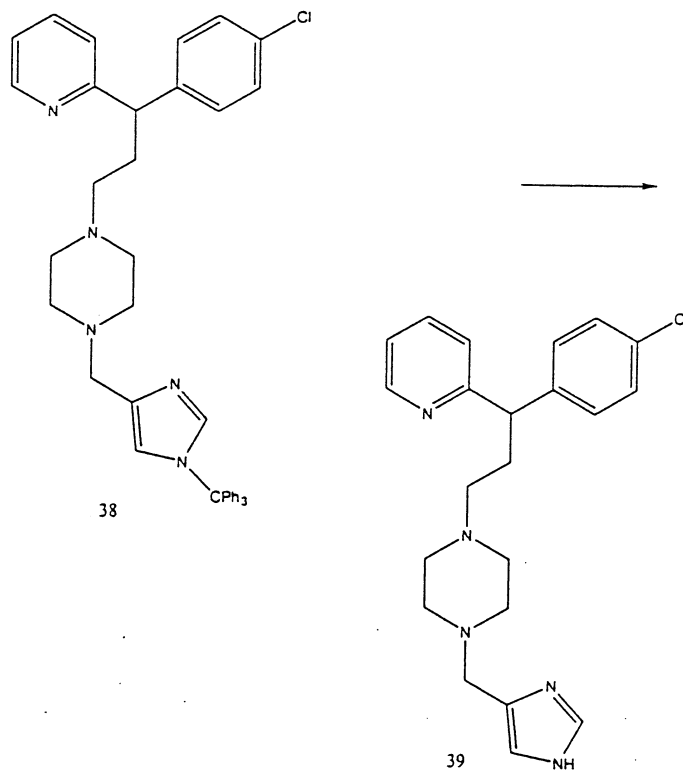
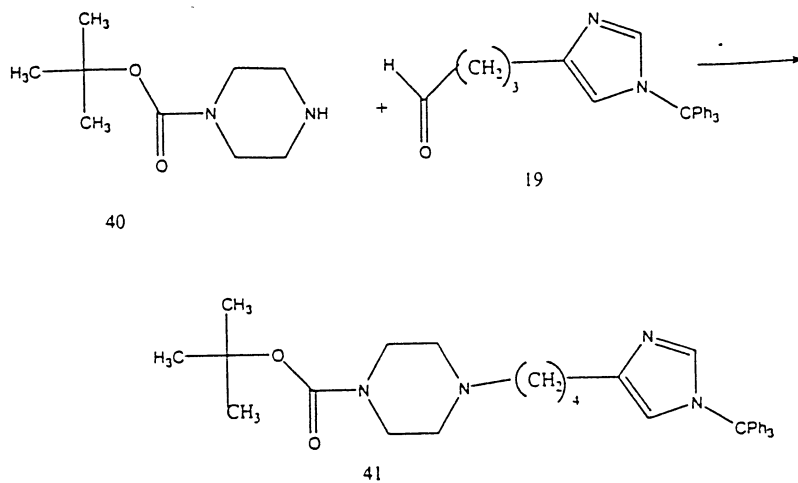


在回流溫度下，加熱化合物 (35) (0.96克；1.41毫莫耳) 溶於 15% HCl 水溶液 (20毫升) 及甲醇 (20毫升) 中之溶液 1 小時。濃縮，再繼續進行過濾，並以乙醚清洗，產生化合物 (36) 之 HCl 鹽。MP 225-230°C。

實例 13 化合物 (39) 之製備：

(i) 化合物 (38) 之製備：

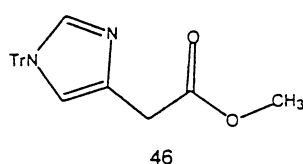
五、發明說明 (46)

實例 14 化合物 (45) 之製備：(i) 化合物 (41) 之製備：

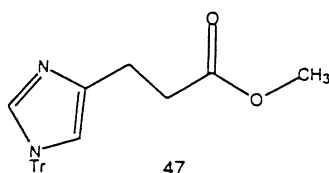
在第三-丁氧羰基-六氫吡肼 (40) (取自 Aldrich) (2.6 克 ; 0.014

五、發明說明 (50)

純化，以 (90:8:0.5) 之 CH_2Cl_2 : 甲醇 : 28% 氫氧化銨 進行溶析，產生呈玻璃體之化合物 (45)。MS (CI) 452 (MH^+)。

實例 15 化合物 (46) 之製備：

化合物 (46) 之製備係由 N-Y. Shih et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8; 243-248 述及。

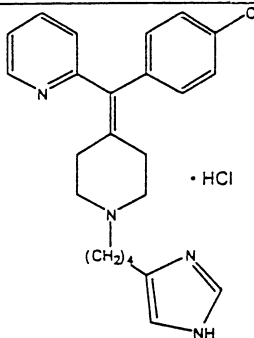
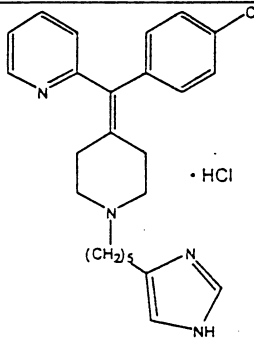
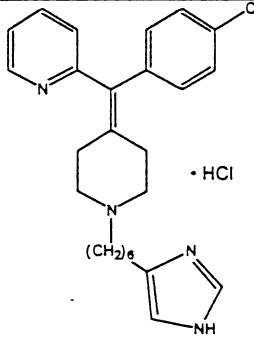
實例 16 化合物 (47) 之製備：

化合物 (47) 之製備係由 Clitherow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8; 833-838 述及，其如實例 1 所述進行三苯甲基化，以提供化合物 (47)。

實例 17 化合物 (50) 之製備：

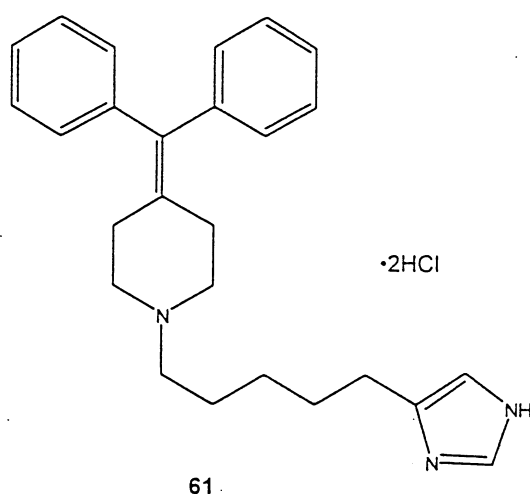
以實例 7(ii) 之相同方式，對 4-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丁胺 (49) (R. Wolin et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8, 2157-2162) (0.125 克；0.9 毫莫耳) 進行去三苯甲基處理，並以類似實例 14(v) 所述之方式，使其與可以商業購得 (取自 Jensen

五、發明說明 (58)

Ex. #	化合物	名稱	ms (MH ⁺)
21		2-((4-氯-苯基)-{1-[4-(1H-咪唑-4-基)-丁基]-六氫吡啶-4-亞基}-甲基)-吡啶(72)	407
22		2-((4-氯-苯基)-{1-[5-(1H-咪唑-4-基)-戊基]-六氫吡啶-4-亞基}-甲基)-吡啶(73)	421
23		2-((4-氯-苯基)-{1-[4-(1H-咪唑-4-基)-己基]-六氫吡啶-4-亞基}-甲基)-吡啶(74)	435

五、發明說明 (60)

經保護產物 (60)，並使其進行回流8小時。冷卻反應物，並傾析除去溶劑。以乙醚進行研製，在進行過濾，以產生呈 HCl 鹽之標題化合物 (61)。MS (CH⁺/CH₄) 385。



H₁-受體結合分析之一般性流程：所用之流程係根據揭示於 V.T. Tran et al., "Histamine H₁ receptors identified in mammalian brain membranes with [H-3]mepyramine", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75 (1978) 6290-6294 中者。

I. 組織胺 H₁-受體結合分析之組織製備流程：

1. 組織來源係雄性 Sprague-Dawley 大鼠之腦。購買、切片、並冷凍之 (可自 Rockland Corporation, Gibertsville, Pennsylvania 取得)。所用之緩衝溶液係冰 50 mM Tris-HCl, pH 7.5 (pH 值係在 25 °C 下測量)。
2. 在實驗檯面上之保鮮膜上鋪開該等腦，並使其解凍 10-15 分鐘。在此之後，使所有物品保持冰冷。
3. 在各個 50 毫升之圓底離心管中置入兩個腦，並加入 25 毫

五、發明說明 (61)

升之緩衝溶液。使用裝備PT-10吸頭之Polytron (取自Brinkmann Instruments, Westbury, New York)，以設定6處理30秒而使其破裂。

4. 將管內之內容物體積加至45毫升，並以1000 xg (3000 rpm, SS-34轉頭)離心該顆粒物質10分鐘，以除去細胞核及未破裂之細胞。

5. 丟棄沉澱物，再以50,000 xg (20,000 rpm, SS-34轉頭)離心該上清液10分鐘。

6. 將該等高速沉澱物重新懸浮於與原始相同體積之Tris緩衝溶液(4毫升)中，收集所有管中之內容物，並取樣進行BCA蛋白分析。將此物質分為小份，每一圓底管中45毫升，並再次離心該重懸浮液。蛋白之產率約為20毫克／腦，以至於各管中約有40毫克之蛋白。

7. 將沉澱物冷凍於-80°C下。

II. H₁組織胺受體結合分析：

材料：96孔深孔聚丙烯盤，[³H]吡納明 (pyrilamine)，20-30 Ci/mmol，取自Dupont NEN Life Science Products, Boston, Massachusetts，順丁烯二酸氯屈米 (chlorpheniramine maleate) (取自Shering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey) 作為標準物，以冷凍10⁻⁵、10⁻⁶、10⁻⁷、10⁻⁸M溶液之形式貯存。

1. 藉由震盪，或是在需要時藉由超音波處理，將用於分析之FDCL及比較化合物分別溶解為1毫克／毫升DMSO。在室溫下，以50 mM Tris-HCl (pH7.5) 製備第一稀釋液(100倍稀釋)。以1% DMSO／50 mM Tris-HCl (pH7.5) 製備後續三至四次之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

十倍系列稀釋液。在分析設定之過程中，將藥物溶液及分析盤保持在室溫之下。

2. 以四或五種濃度分析試驗化合物：1、0.1、0.01、0.001、及0.0001微克／毫升。將20微升之藥物溶液移液至各三孔中。以 10^{-9} 至 10^{-6} M之濃度分析順丁烯二酸氯屈米標準物，將20微升之各適當溶液移液至各三重之孔中。以至少四重試驗測定總體及非專一性(10^{-6} M順丁烯二酸氯屈米)結合。就總體結合而言，其係移液20微升之緩衝溶液，而就非專一性結合而言，其係將20微升之 10^{-5} M順丁烯二酸氯屈米移液至各孔中。

3. 以冰 mM Tris-HCl (pH7.5)將 $[^3\text{H}]$ 吡納明稀釋約2000倍(至20-25 nM之作用濃度)，再置於冰上。

4. 在 25°C 之水浴中，解凍冷凍之組織沉澱物，藉著在Polytron上進行短暫破壞而重懸浮於50 mM Tris-HCl (pH7.5)中，濃度1.7-2毫克／毫升，再置於冰上。

5. 將20微升之經稀釋 $[^3\text{H}]$ 吡納明加入各孔之中。

6. 將150微升之組織懸浮液加入各孔之中。

7. 蓋上該盤之上部，並將其置於 25°C 之震盪水浴中(約60震盪／分鐘)30分鐘。

8. 在Tomtec Mach 2收集器(可自Tomtec Corporation, Orange, Connecticut取得)上，通過預浸泡於0.3%聚氮丙啶中之GF/B濾墊(取自Wallac, Inc., Gaithersburg, Maryland)，對樣本進行過濾。以冰50 mM Tris-HCl (pH7.5)清洗各樣本三次，在Tomtec上乾燥20秒，再在微波爐中，於吸水紙巾上乾燥3-4分鐘。以

五、發明說明 (63)

MELTILEX牌之蠟閃爍體(取自 Wallac Corporation)浸潤該濾器，並在 Betaplate閃爍計數器(取自 Wallac Corporation)上進行計數。

9. 以總體結合及非專一性結合間之差異測定專一性結合。在抑制劑或標準物存在下之抑制百分比係使用下式測定： $[1 - (\text{樣本結合} - \text{非專一性結合}) / \text{專一性結合}] \times 100$ 。就在1微克／毫升之濃度下可抑制超過50%之化合物，自接近之濃度以內插法取得 IC_{50} 值。使用化合物之分子量，將該值轉換成為nM值，並使用 Cheng及 Prusoff之方程式($K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$)計算 K_i 值[Y-C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction", Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108]。較低之 K_i 值即指出較高之結合親和力。

H₃-受體結合分析之一般性流程

此實驗中H₃受體之來源係豚鼠之腦。該等動物之體重係400-600克。以50 mM Tris-HCl (pH7.5)對腦組織進行勻漿化。勻漿緩衝溶液中之組織終濃度係10% w/v。以1,000 x g離心該勻漿物10分鐘，以除去組織及殘渣塊。再以50,000 x g離心所得之上清液20分鐘以沉澱膜，其接著再在勻漿緩衝溶液中清洗三次(各以50,000 x g處理20分鐘)。冷凍該等膜，並貯存於-70°C下直到需要使用之時。

將所有欲試驗之化合物溶於DMSO中，再稀釋於結合緩衝溶液中(50 mM Tris, pH7.5)，以使終濃度為2微克／毫升0.1% DMSO。接著，將膜(400微克蛋白)加入反應管中。加入3 nM

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

之 $[^3\text{H}] \text{R} - \alpha - \text{甲基組織胺}$ (8.8 Ci/mmol) 或 3 nM 之 $[^3\text{H}] \text{N} \alpha - \text{甲基組織胺}$ (80 Ci/mmol) 以起始反應，並繼續共置於 30°C 下 30 分鐘。藉由過濾分離結合之配位體及未結合之配位體，並以液體閃爍光譜分析定量結合於膜上之放射性配位體量。所有之共置反應皆以二元重複進行，而標準差皆小於 10%。對可抑制超過 70% 之放射性配位體與受體專一性結合之化合物進行系列稀釋以測定 K_i 值 (nM)。於表 1 中提供所指化合物 HCl 鹽之結果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

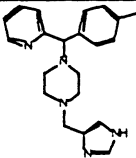
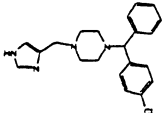
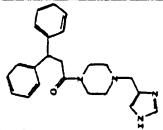
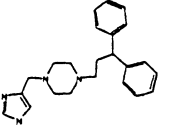
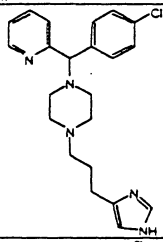
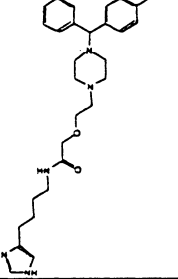
裝

訂

象

五、發明說明 (65)

表 1

結構	H ₃ Ki (nM)	H ₃ % 抑制	H ₁ Ki (nM)	H ₁ % 抑制
	73		5	
	101		1.7	
		15		
		62	80	
	66		40	
	39		11	

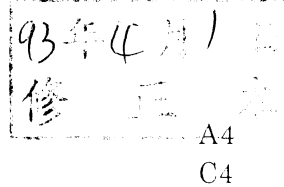
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

申請日期	90-9-19
案 號	090123022
類 別	C07D 401/06, 401/14, 403/06, 403/12 A61K 31/4198, 31/496



(以上各欄由本局填註)

說明書替換頁(93年4月)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	作為組織胺 H3 或雙重組織胺 H1 及 H3 拮抗劑之經取代咪唑
	英 文	"SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS HISTAMINE H3 OR DUAL HISTAMINE H1 AND H3 ANTAGONISTS"
二、發明人	姓 名	1. 辛南陽 NENG-YANG SHIH 2. 丹尼爾 M. 所羅門 DANIEL M. SOLOMON 3. 約翰 J. 皮溫斯基 JOHN J. PIWINSKI 4. 羅伯 G. 艾斯拉南 ROBERT G. ASLANIAN 5. 史都華 B. 羅森布拉姆 STUART B. ROSENBLUM 6. 姆瓦尼 瓦 穆塔席 MWANGI WA MUTAHI
	國 籍	1-5. 均美國 6. 肯亞
三、申請人	住、居所	1. 美國新澤西州北卡德威爾市楓林街 1 號 2. 美國新澤西州艾迪森市瑪歇爾街 9 號 3. 美國新澤西州克林頓市莎德瑞吉街 6 號 4. 美國新澤西州洛克威市菲利普街 144 號 5. 美國新澤西州西橘市史帝芬街 16 號 6. 美國新澤西州佛茲市辛德街 45 號
	姓 名 (名稱)	美國先靈大藥廠 SCHERING CORPORATION
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號
三、申請人	代 表 人 姓 名	詹姆斯 阿 尼爾森 JAMES R. NELSON
	代 表 人 姓 名	

五、發明說明 (1)

f3 7 27

發明領域

本發明係關於新穎之經取代咪唑化合物，其具有可貴之藥學特性，特別是對抗發炎疾病及過敏病況者。本發明之化合物係組織胺受體之拮抗劑。部分係組織胺-H₃受體之拮抗劑。部分則係H₁及H₃受體兩者之拮抗劑，換言之為雙重H₁及H₃受體拮抗劑。在此申請案中所揭示之發明係主張2000年9月20日申請之暫時申請案序號第60/234,039號作為優先權，且與審查中之暫時申請案序號第60/234,040號、序號第60/234,038號、及序號第60/234,053號(其皆於2000年9月20日申請)中者相關。

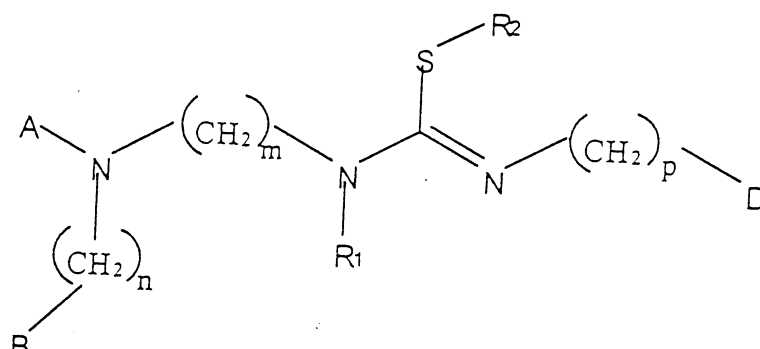
發明背景

組織胺受體H₁、H₂、及H₃係已獲得詳細辨識之形式。H₁受體係中介可由習知之抗組織胺拮抗之反應者。H₁受體存在於，例如，人類及其他哺乳動物之迴腸、皮膚、及支氣管平滑肌中。其中一種已為熟知之H₁受體係loratadine，其可在商業上以CLARITIN®之商品名自Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey取得。經由H₂受體中介性反應，組織胺可刺激哺乳動物之胃酸分泌及經分離哺乳動物心房中之變速性效應。

H₃受體之位點見於交感神經，其在該處調控交感神經傳導，並在交感神經系統之控制下減弱多種不同之終器反應。特定言之，由組織胺造成之H₃受體活化可減少去甲腎上腺素至阻力及容量血管之流出量，造成血管舒張作用。

美國專利第4,767,778號(Arrang et al.)揭示部分之咪唑，其可在大鼠腦中作為H₃受體之同效劑。歐洲專利申請案0 420 396 A2號(Smith Kline & French Laboratories Limited)及Howson et al. (Bioorg.

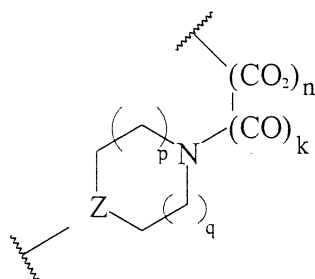
五、發明說明(7)



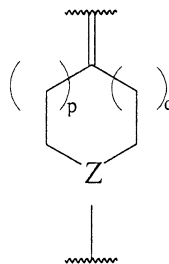
其中 m 係 2-6；n 係 1-3；p 係 1-6；R₁ 及 R₂ 係獨立為 H 或 C1-C6 烷基，其選擇性經鹵原子、胺基、羥基、烷氧基、或芳基取代；X 係 S、O、NH、NCOPh、或 N(CN)；A 係芳基，其選擇性經鹵原子、胺基、羥基、硝基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、或芳基取代；且 B 及 D 係獨立為芳基，其選擇性經鹵原子、胺基、羥基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、或芳基取代。

文獻中已報導具有可對抗 H₁ 及 H₃ 受體兩者之活性之化合物，亦即，對抗 H₁ 及 H₃ 受體之雙重拮抗劑。因此，舉例而言，F. Schulze et al., European J. of Pharmaceutical Sciences, 6 (1998), 177-186 即報導結合之 H₁/H₃ 受體拮抗劑。在此範疇中之其他參考文獻包括 F. Schulze et al., Arch. Pharm. (Weinheim), 327 (1994), 455-462；C. Wolf et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 329 (1996), 87-94；及 C. Wolf et al., European J. of Pharmaceutical Sciences, 6 (1998), 177-186。非咪唑之組織胺 H₃ 配位體，特別係可作為 H₃ 拮抗劑之經取代之苯并噻唑衍生物，以及 H₁ 阻斷活性已由 K. Walczynski et al., Il Farmaco, 54 (1999), 684-694 報導。

五、發明說明 (10)



II



III

其中 $k=0$ 或 1 ， $n=0-5$ ，且 $p=q=0$ 、 1 、或 2 ，惟當 M 係式 III 時， R^3 不存在；

V 係一部份，其選自 C_1-C_8 烷基、 $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ 、及 $-(CH_2)_c-A-(CH_2)_m-C(O)-NR^7-(CH_2)_d-$ ；其中 A 係 $-O-$ 、 $-S(O)_r-$ 、及 $-NR^7-$ ； $m=0$ 、 1 、 2 、或 3 ； x 係 $2-8$ 範圍內之整數； y 係 $1-5$ 範圍內之整數； c 係 $2-4$ 範圍內之整數；且 $r=0$ 、 1 、或 2 ； d 係 $0-5$ 範圍內之數目；

X 及 Y 係獨立選自 N 、 CH 、及 $N(O)$ ；

Z 係選自 N 、 CH 、及 $N(O)$ ；

R^1 及 R^2 可各有 $1-4$ 個，且其獨立選自 氫原子、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵原子、多鹵代低碳烷基、多鹵代低碳烷氧基、 $-OH$ 、 CN 、 NO_2 、或 $COOR^8$ ；

R^3 係選自 氫原子、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基，惟當 n 及 k 皆為 0 時， R^3 不為 $-OH$ 或 烷氧基；

R^4 係選自 氫原子、低碳烷基、多鹵代低碳烷基、或 $-OH$ ；且

R^7 及 R^8 係獨立選自 氫原子、低碳烷基、經取代或未經取代之苯基、以及經取代或未經取代之苄基。

f3 7 27

五、發明說明(16)

備。該等自由鹼形式可藉著以適當之稀釋鹼水溶液處理該鹽而重新產生，諸如，稀釋之氫氧化鈉、碳酸鉀、氨、及碳酸氫鈉水溶液。儘管該等自由鹼形式與其對應之鹽形式具有部分物理特性之不同，諸如，極性溶劑中之溶解度，但就本發明之目的而言，該等鹽則在其他方面皆相當於其對應之自由鹼形式。

根據本發明化合物上取代基之不同，亦可能以鹼形成鹽。因此，舉例而言，如該分子中具有羧酸取代基，則可以無機及有機鹼形成鹽，諸如，舉例而言，NaOH、KOH、 NH_4OH 、氫氧化四烷基銨、及其類似者。

如先前所提及者，本發明亦包括此等化合物之互變異構物、鏡像異構物、及其他立體異構物。因此，如熟習技藝者所知，部分之咪唑化合物可以互變異構物之形式存在。此等變化可預期屬於本發明之範圍之內。

本發明之另一具體實例揭示製備上文所揭示經取代咪唑之方法。該等化合物可以數種技藝中所熟知之方法製備。在其中一種方法中，該咪唑部分(在本文中因簡化目的而稱為「左側組成份」)及該二芳基部分(在本文中因簡化目的而稱為「右側組成份」)可分別進行製備。該左側組成份及該右側組成份可含有與其連結之反應性部分，該等部分適合在適當條件下彼此進行反應。因此，舉例而言，該左側組成份可含有一羧基或羧酸末端，而該右側組成份可具有一胺末端。在適當之反應條件下，該兩組成份可共同反應，因而取得一咪唑，其含有經由一延伸之醯胺鏈而連

五、發明說明 (24)

93 10 22

制。

實例

除非另外指明，在下文之實例中，下列之縮寫具有所言之意義：

DBU=1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DBN=1,8-二吡雙環[4.3.0]九碳-5-烯

EDCI=1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

HOBT=1-羥基苯并三唑

DCC=二環己基碳化二醯亞胺

Dibal-H=氫化二異丁基鋁

LAH=氫化鋁鋰

NaBH(OAc)₃=三乙醯氧基硼氫化鈉NaBH₄=硼氫化鈉

LDA=二異丙基醯胺鋰

p-TsOH=對-甲苯磺酸

m-CPBA=間-氯過苯甲酸

TMAD=N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲醯胺

CSA=樟腦磺酸

NaHMDS=六甲基二矽烷基疊氮化鈉

HRMS=高解析度質譜分析

HPLC=高效液相層析

LRMS=低解析度質譜分析

nM=毫微莫耳濃度

K_i=受質／受體複合物之抑制常數

五、發明說明 (25)

$pA2 = -\log EC_{50}$ ，如所 J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335 定義

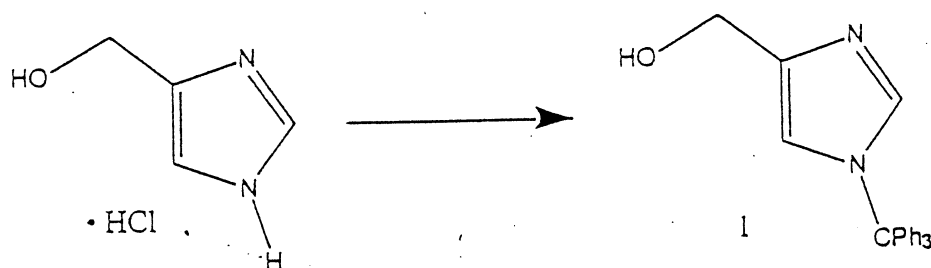
Ci/mmol= 居里 / 毫莫耳 (專一活性之測量單位)

Tr= 三苯甲基

Tris= 三(羥甲基)胺基甲烷

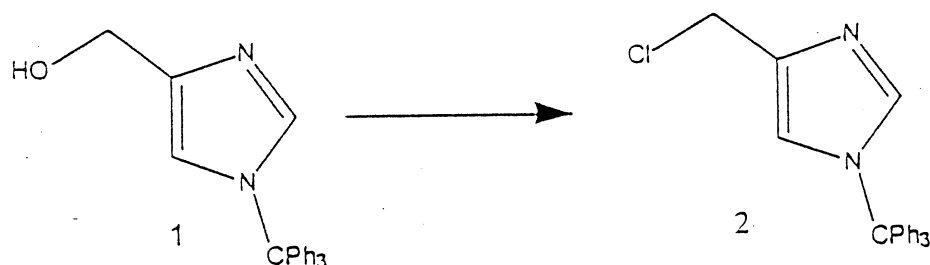
實例 1 1-三苯甲基-4-羥甲基咪唑(2)之製備：

(i) 化合物(1)之製備

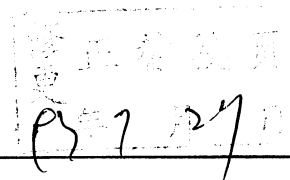


根據文獻流程 (Kelley, J. Med. Chem 20(5), 721, (1977)) 反應商業可購得之 4-羥甲基咪唑鹽酸化物 (取自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) 及三苯甲基氯，以產生化合物(1)。

(ii) 化合物(2)之製備：

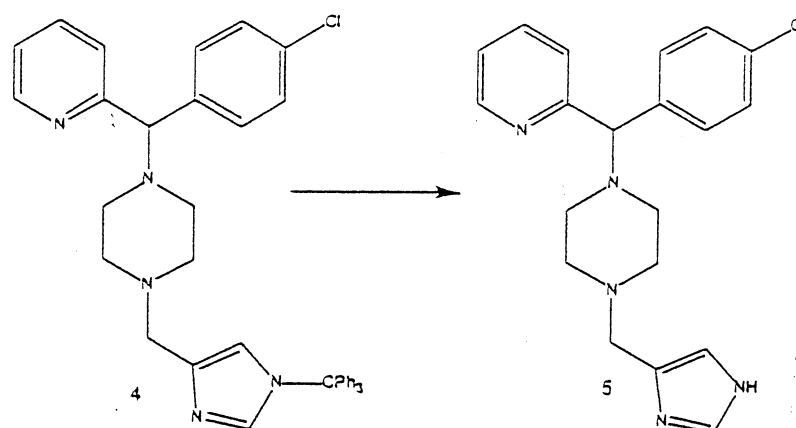


將化合物(1)(3.15克；9.16毫莫耳)溶於無水甲苯(50毫升)中之0℃攪拌懸浮液中，加入三乙胺(2.7毫升；18.3毫莫耳)及亞硫醯氯(1.6克；13毫莫耳)。在0℃下攪拌1小時後，



五、發明說明 (27)

在快速矽膠上純化粗製產物，以 1-2% 之氨飽和甲醇：
 CH_2Cl_2 進行溶析，以產生呈白色泡沫體之標題化合物 (4)。

實例 3 化合物 (5) 之製備：

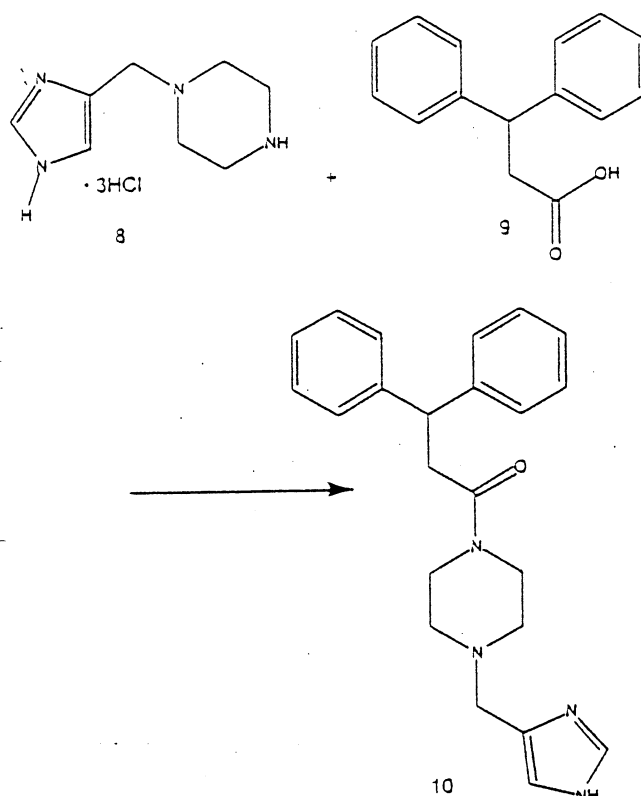
將實例 2 之化合物 (4) (0.191 克；0.313 毫莫耳) 以 0.5 N 之 HCl (40 毫升) 處理，並進行回流 0.5 小時。以乙醚清洗反應混合物數次，並濃縮成為一黃色固體。將該固體再次溶於 H_2O (10 毫升) 中，中和，並以 CH_2Cl_2 進行萃取。將有機層濃縮至乾，產生呈黃色固體之標題化合物 (4)。MS (FAB) 368 (MH^+)。

實例 4 化合物 (7) 之製備：

B7 1 29

五、發明說明 (29)

甲胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (Aldrich) (0.192克；1毫莫耳)、及1-羥基苯并三唑水合物 (Aldrich) (0.135克；1毫莫耳)，並在室溫下隔夜攪拌該混合物。

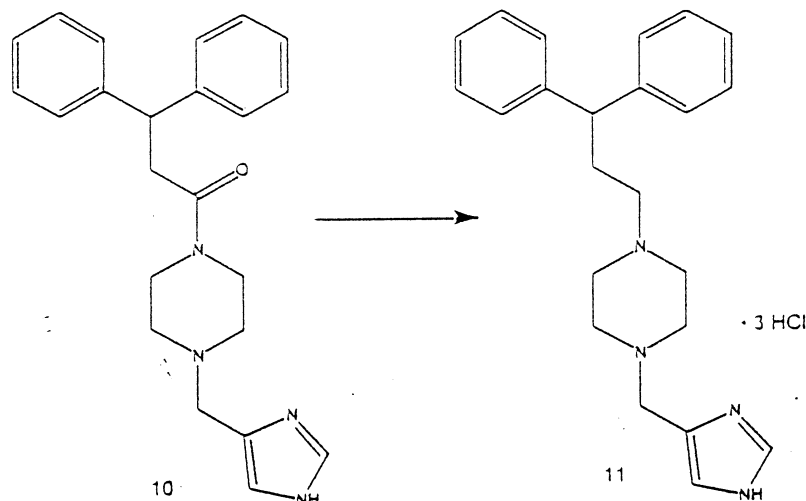


濃縮該反應混合物，再將殘餘物溶於H₂O中，將pH值調整至8，並以CH₂Cl₂萃取該水溶液。以K₂CO₃/Na₂SO₄對有機層進行去水，過濾，並進行濃縮。以製備性薄層層析進行純化而產生標題化合物(10)。

實例6 化合物(11)之製備：

B3 1 29

五、發明說明 (30)



以類似實例 1(i) 所述之方式，以三苯甲基氯對實例 5 之化合物 (10) 進行去保護。將所得之產物 (0.827 克；1.34 毫莫耳) 溶於 1,4-二噁己烷 (10 毫升) 中，再在此混合物中加入氫化鋁鋰 (0.1 克；2.68 毫莫耳)。在回流溫度下攪拌反應混合物 4.5 小時。冷卻後，加入乙醚，再逐滴加入飽和之硫酸鈉水溶液。收集乙醚層。將碳酸鉀加入水層，再以乙酸乙酯對其進行萃取。結合有機層，以碳酸鉀及硫酸鈉進行去水，過濾，並進行濃縮。以快速管柱層析進行純化，以 0.5-2% 之氨飽和化甲醇： CH_2Cl_2 進行溶析，以產生呈白色粉末之產物。再在 95°C 下，將此產物與 1N HCl (25 毫升) 共同攪拌 1 小時。冷卻後，以乙酸乙酯萃取該混合物，並在真空下濃縮水層。將殘餘物溶於甲醇中，濃縮，再自甲醇／乙醚中再結晶，以產生呈 HCl 鹽之標題化合物 (11)。

實例 7 化合物 (14) 之製備：(i) 化合物 (13) 之製備：

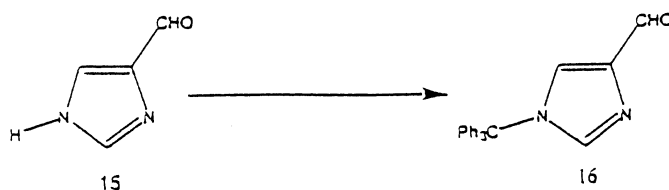
MS (FAB) 638 (MH⁺)^o

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 13 to compound 14. Compound 13 is a piperazine derivative with a 4-chlorophenyl group, a pyridin-2-yl group, and a 4-(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)butyl group. Compound 14 is the corresponding 1,4-bis(4-chlorophenyl)-1,4-bis(pyridin-2-yl)piperazine derivative, also with a 4-(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)butyl group. The reaction is indicated by a right-pointing arrow.

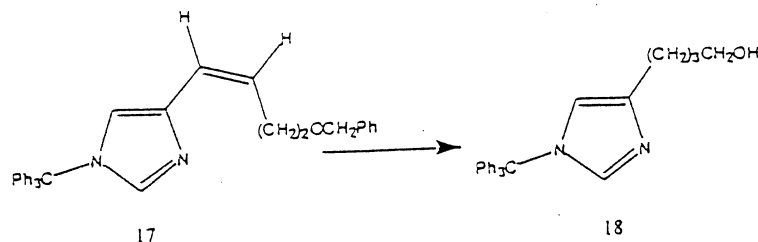
將實例 7(i) 之化合物 (13) (0.25 克 ; 0.4 毫莫耳) 以溶於 MeOH 中之 1 N HCl (20 毫升) 處理，並加熱至 60°C 2 小時。將反應物冷卻至室溫，並進行過濾以除去已形成之白色固體。以乙酸乙酯清洗濾液，並對水層進行濃縮，以產生呈黃色玻璃體之標題化合物 (14) 之 HCl 鹽。MS (FAB) 396 (MH⁺)。

實例 8 ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-丁醛 (19) 之製備：

(i) 1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-甲醛(16)之製備：

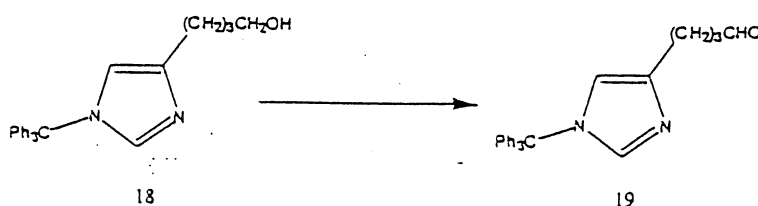


五、發明說明 (34)



於 Parr 震盪器上，使無水甲醇(350毫升)中之烯屬醚(17)(18.27克；38.8毫莫耳)、1.0 M之醚鹽酸(38.8毫升；38.8毫莫耳)、及10%鈀碳催化劑之混合物，在48 psi下進行氫化30分鐘。之後，使其通過矽藻土進行過濾，並以甲醇清洗濾餅。濃縮結合之濾液及洗液，並在高真空下進行乾燥，以取得呈偏白色固體之標題化合物(18)。MP 144-146°C。

(iv) ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-丁醛(19)之製備：



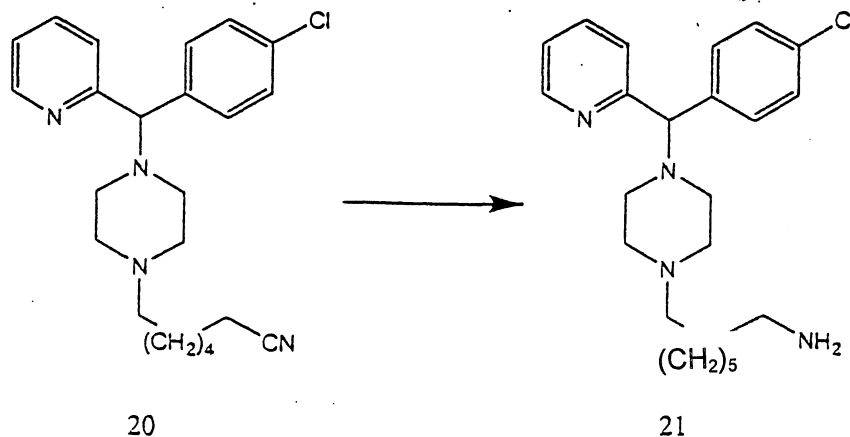
在裝備可提供鈍氣大氣之乾燥燒瓶中，製備草醯氯(2.18毫升；25.0毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(50毫升)中之溶液，並在CO₂-丙酮浴中冷卻至-60°C。在5-10分鐘之時間內，逐滴加入二甲亞砜(3.60毫升；50.7毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(10毫升)中之溶液，同時使反應溫度維持在-55至-60°C。在-60°C下再攪拌5分鐘；再在15-20分鐘之時間內，加入化

93 10 22

五、發明說明 (36)

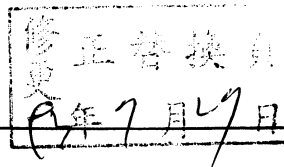
將 1-[(4-氯苯基)-吡啶-2-基-甲基]-六氫吡肼(3)(1.44克；5毫莫耳)溶於無水乙腈(15毫升)中之溶液，以固體碳酸鉀(2.07克；15毫莫耳)及 7-溴庚腈(取自 Aldrich)(0.95克；5毫莫耳)處理。將反應物加熱至 90°C 20 小時。將反應物冷卻至室溫，以水(25毫升)稀釋，並以甲苯(2 x 50 毫升)進行萃取。以水、鹽水清洗結合之有機層，並以硫酸鈉進行去水。濃縮溶劑層而產生一油體，其在矽膠管柱上進行層析(5%溶於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH/NH₃)，產生呈黃褐色油體之化合物(20)。

(ii) 化合物(21)之製備：



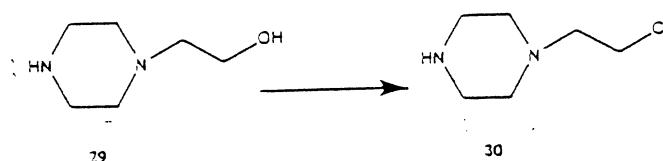
以類似 Arch. Pharm., 1996, 329, 87所述之方式反應化合物(20)，以產生化合物(21)。MS (FAB) 401 (MH⁺)。

(iii) 化合物(22)之製備：

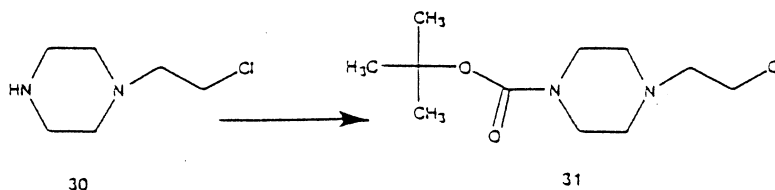


五、發明說明 (40)

後，進行濃縮，並以乙酸乙酯清洗，以產生呈白色固體之標題化合物(28)之HCl鹽。MS (FAB) 348 (MH⁺)。

實例 11 化合物(31)之製備(i) 化合物(30)之製備：

在回流溫度下，加熱1-(2-羥乙基)六氫吡肼(29)之鹽酸鹽(170克；1.02莫耳)及亞硫酰氯(190毫升)之攪拌懸浮液5小時，再進行濃縮。以乙醚研製該固體殘餘物，並進行過濾，以產生呈鹽酸鹽之化合物(30)。MS (CI) 149 (MH⁺)。

(ii) 化合物(31)之製備：

在碳酸鈉(240克；2.86莫耳)於水(800毫升)中之冷(冰浴)懸浮液中，逐份加入取自上述步驟(i)之全部量化合物(30)，並攪拌1小時。再加入CH₂Cl₂ (1升)中之二第三丁基二碳酸酯(300克；1.38莫耳)，並在室溫下隔夜攪拌該混合物。分離有機層，以鹽水清洗，以硫酸鎂去水，並濃縮成為一油體，其在冰冷己烷中結晶，產生化合物(31)。MS (FAB)

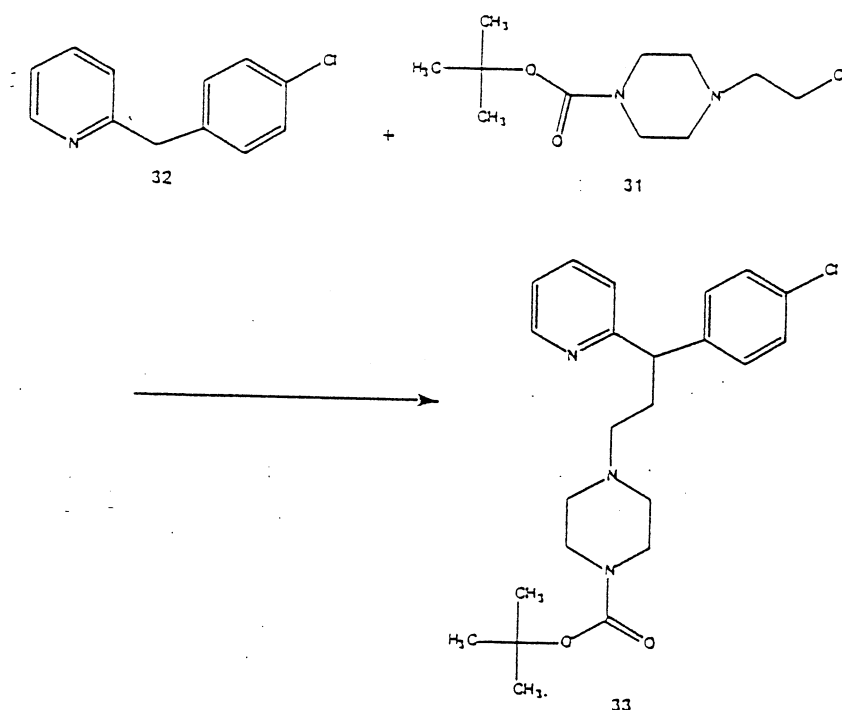
P3 7 27

五、發明說明 (41)

249 (MH⁺), MP 62-64°C。

實例 12 化合物 (36) 之製備

(i) 化合物 (33) 之製備



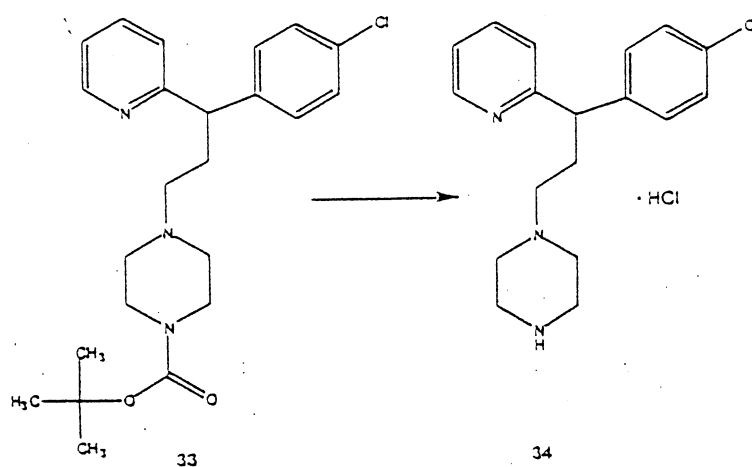
在胺基化鈉[以金屬鈉(1.5克)於液體氨中製備]於液體氨(300毫升)中之約-40°C之攪拌懸浮液中,於15分鐘之時間內,逐滴加入2-(4-氯苄基)吡啶(32)(取自Aldrich)(10.2克;0.05莫耳)溶於THF(15毫升)中之溶液。加入化合物(31)(15克;0.06莫耳)溶於THF(50毫升)中之溶液。攪拌該混合物,並在18小時之時間內,使其回溫至室溫。以飽和氯化銨水溶液(50毫升)處理殘餘物,再以乙醚進行萃取。以無水Na₂SO₄

P3 7 27

五、發明說明 (42)

對合併之萃取液進行去水，並進行濃縮。以矽膠管柱層析純化殘餘物，以乙酸乙酯進行溶析，產生呈糖漿狀之化合物 (33)。MS (FAB) 416 (MH⁺)。

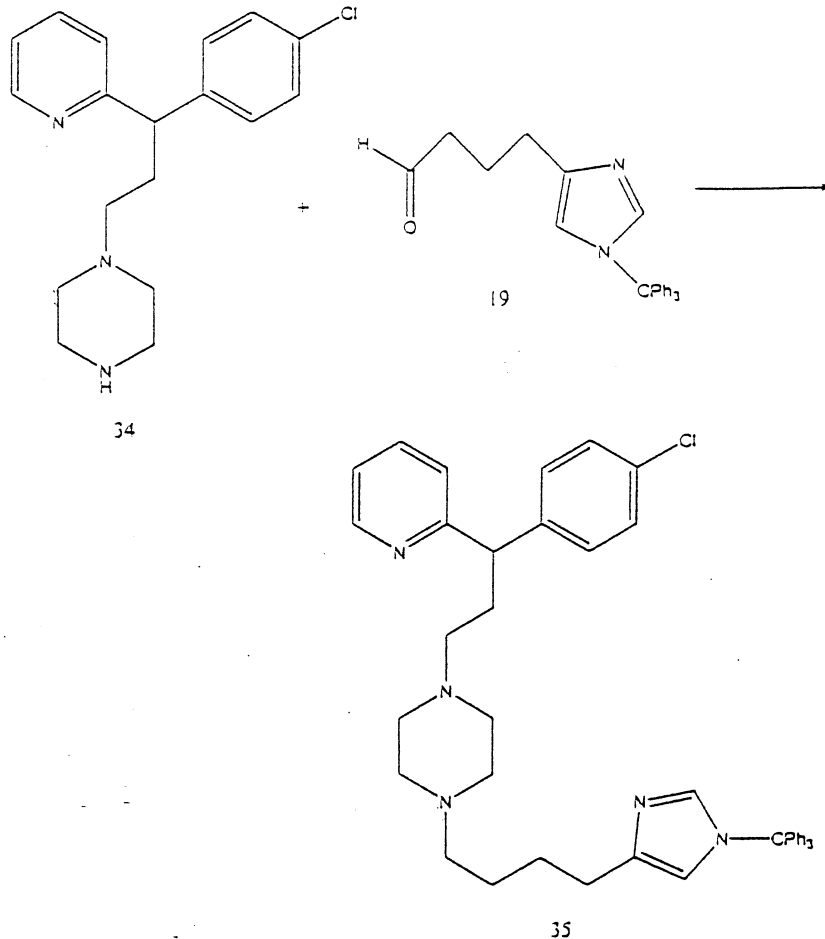
(ii) 化合物 (34) 之製備：



在回流溫度下，加熱化合物 (33) (6.5克；0.014莫耳) 溶於甲醇 (60毫升) 及 15% HCl (水溶液) (60毫升) 中之溶液 18 小時。對該混合物進行濃縮，產生化合物 (34) 之鹽酸鹽。MS (CI) 316 (MH⁺)，MP 220-230°C。

(iii) 化合物 (35) 之製備：

五、發明說明 (43)



在化合物(34)(1.0克；2.35毫莫耳)溶於甲醇(20毫升)之溶液中，加入研磨之氫氧化鈉(0.25克；6.25毫莫耳)，再加入2滴乙酸、實例8(iv)化合物(19)(0.89克；2.3毫莫耳)溶於1,1,1-三氟乙醇(40毫升)中之溶液、及氰硼氫化鈉(0.11克；1.77毫莫耳)。在攪拌2天後，過濾該混合物，並進行濃縮。以1N氫氧化鈉鹼化殘餘物，並以乙酸乙酯進行萃取。以鹽水清洗合併之有機萃取液，以硫酸鎂進行去水，並進行濃縮。以快速矽膠層析純化粗製產物，以(1:4)之甲

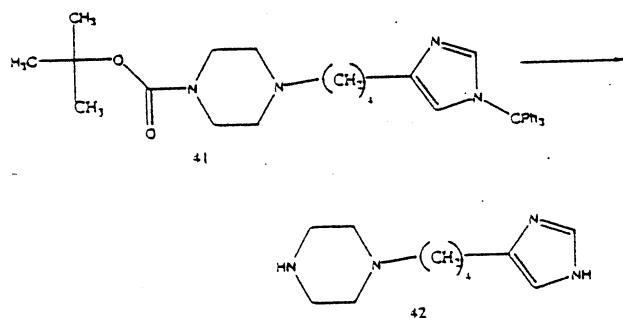
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

B3 7 27

五、發明說明 (47)

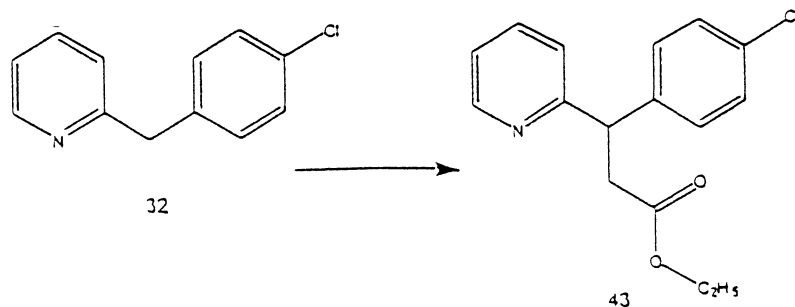
莫耳) 及化合物 (19) 溶於 1,1,1-三氟乙醇 (60 毫升) 之溶液中，加入 3 Å 分子篩 (7 克) 及氰硼氫化鈉 (0.87 克；0.014 莫耳)。在室溫下攪拌 20 小時後，過濾反應物，並進行濃縮。以飽和之碳酸氫鈉鹼化殘餘物，並以乙酸乙酯進行萃取。以鹽水清洗萃取液，以硫酸鎂去水，過濾，並濃縮成為一糖漿狀體。以快速矽膠管柱層析進行進一步之純化，以 3-10% 之甲醇 / 乙酸乙酯進行溶析，產生呈玻璃體之化合物 (41)。MS⁻ (FAB) 551 (MH⁺)。

(ii) 化合物 (42) 之製備：



以類似實例 12(iv) 所述之方式反應化合物 (41)，以產生化合物 (42) 之 HCl 鹽。MS (CI) 209 (MH⁺)，MP 290-300°C。

(iii) 化合物 (43) 之製備：



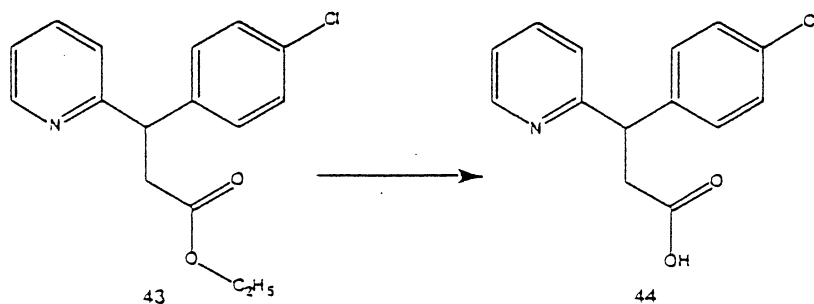
B7 27

五、發明說明 (48)

在胺基化鈉(1.1莫耳)於液體氨(1.5升)中之約 -40°C 之攪拌懸浮液中，加入2-(4-氯苄基)吡啶(32)(取自Aldrich)(203.5克；1莫耳)，再加入溴乙酸乙酯(168.0克；1莫耳)。攪拌該混合物，並隨著過量氨之蒸發而回溫至室溫。以水處理殘餘物，再以乙醚進行萃取。濃縮合併之乙醚萃取液，再蒸餾該油體殘餘物，以產生呈棕色油體之化合物(43)。BP 168-180 $^{\circ}\text{C}$ 。

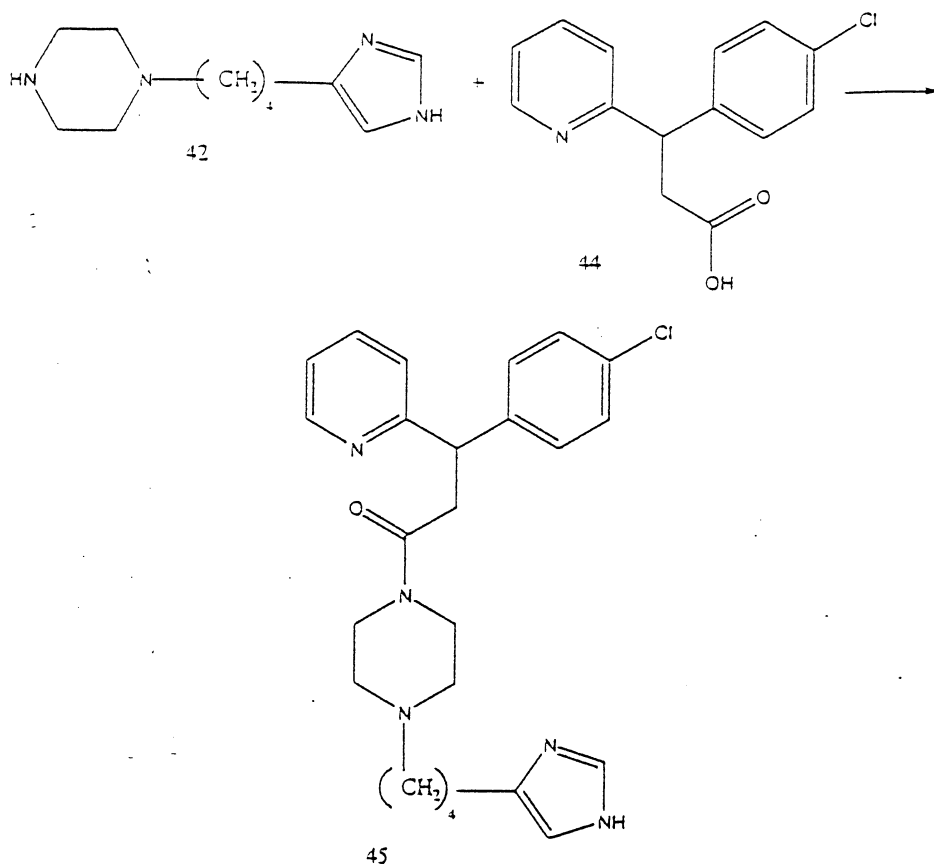
(iv) 化合物(44)之製備：

使化合物(43)(90.5克；0.31莫耳)及氫氧化鉀(45克；0.8莫耳)溶於乙醇(1.2升)中之溶液進行回流3小時。進行濃縮，並以2% HCl水溶液(1.6升)研製殘餘物，以產生化合物(44)。MP 179.5-180.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

(v) 化合物(45)之製備：

B 7 29

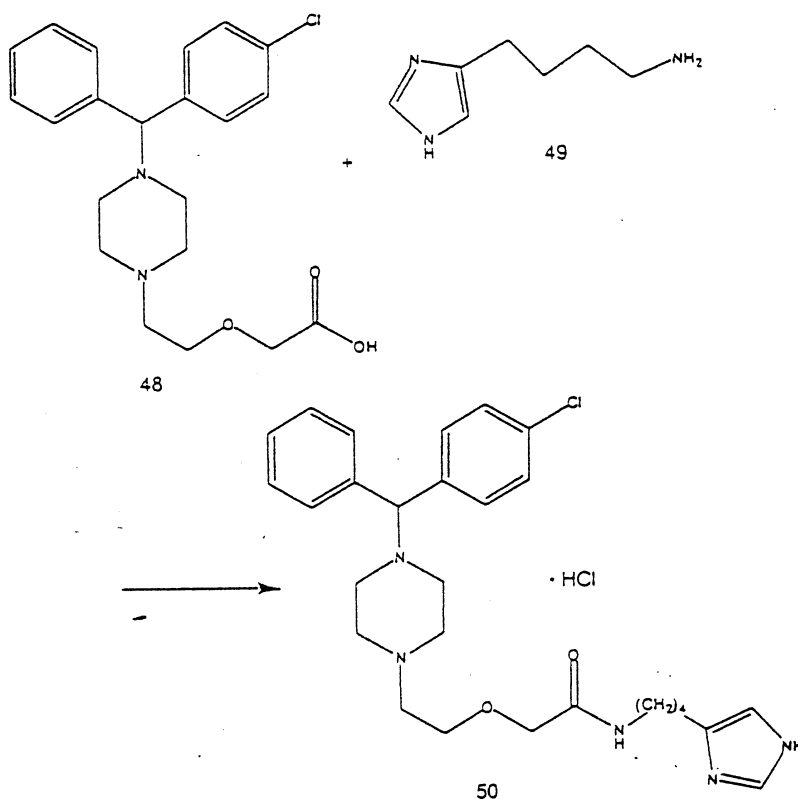
五、發明說明(49)



在化合物(42)(1.7克；5.1毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (60毫升)及DMF (15毫升)之約 -10°C 之攪拌懸浮液中，加入N,N-二異丙基乙胺(3.7克；28.7毫莫耳)、化合物(44)(1.4克；5.35毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(取自Aldrich)(0.73克；5.35毫莫耳)、及1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(1.1克；5.7毫莫耳)。在室溫下攪拌18小時後，以 CH_2Cl_2 稀釋反應物，並以2% NaHCO_3 及水清洗。以硫酸鎂對有機層進行去水，並濃縮成一油體。以快速矽膠管柱層析進行進一步之

五、發明說明 (51)

Chemical Limited, London, United Kingdom) 之西替利嗪 (cetirizine) (48) (0.402克 ; 0.99毫莫耳) 反應。將該產物溶於乙酸乙酯 (20 毫升) 中，

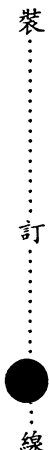


再以 1 M HCl/Et₂O (1.26毫升) 處理。進行研製及真空濃縮，以產生呈黃褐色粉末之標題化合物 (50) 之 HCl 鹽。HRMS: (MH⁺) 510.2625/520.2636。

實例 18 化合物 (52) 之製備：

(i) 化合物 (51) 之製備：

7373278



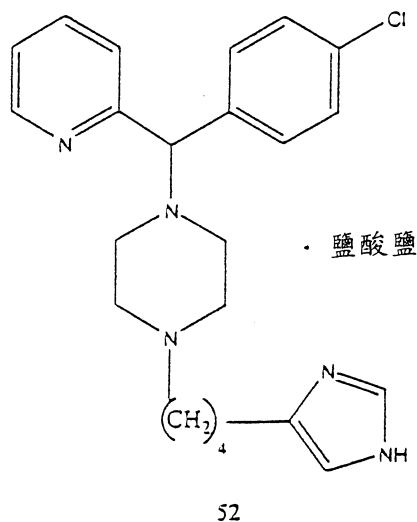
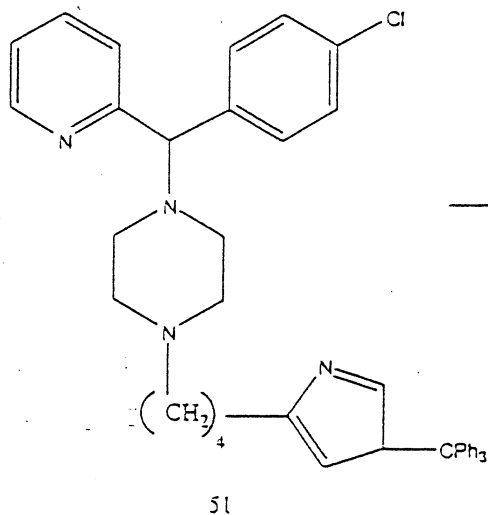
訂

fz 7 27

五、發明說明 (53)

(ii) 化合物 (52) 之製備：

以類似實例 12(iv) 所述之方式，對實例 24 之化合物 (51) 進行脫三苯甲基處理。在矽膠上對粗製產物進行層析，以 CH_2Cl_2 - $\text{MeOH-NH}_4\text{OH}$ (92.5:7.5:0.5) 進行溶析，產生自由鹼形式之化合物 (52)，

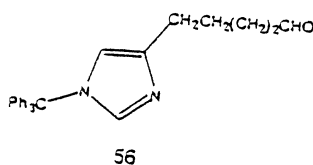


其再以 1.0 M HCl / 乙醇處理，以產生呈鹽酸鹽形式之標題化合物 (52)。

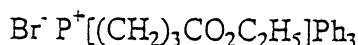
B7 7.27

五、發明說明 (54)

實例 19 ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-戊醛 (56) 之製備：

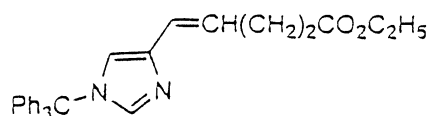


(i) 溴化(乙氧羰基丙-1-基)三苯鎂 (53) 之製備：



在 15-20 分鐘之時間內，將三苯鎂 (24.6 克；0.0936 莫耳) 及 4-溴丁酸乙酯 (取自 Aldrich) (14.4 毫升；0.101 莫耳) 自室溫加熱至 105°C；再在 105°C 下繼續加熱 10 分鐘。冷卻該溶液，但在其仍舊溫熱時，經由冷凝器小心加入乙醚 (50 毫升)。研製所得之膠體，以取得一白色粉末。傾析乙醚，加入新鮮之乙醚 (50 毫升)，並繼續進行研製 10 分鐘。過濾反應混合物，以乙醚清洗濾餅，再在真空下，於合併之濾液及洗液中除去溶劑，以取得一油體及固體之混合物。將該混合物加熱至 100°C，以乙醚 (2 x 55 毫升) 小心處理，並重複上述之研製、過濾、及濃縮順序。結合自此流程取得之兩批次白色固體，以甲苯 (150 毫升) 研製，過濾，以甲苯清洗該集合固體，並在高真空下進行乾燥，以取得標題鹽 (53)。FABMS 377 (M⁺) mp 177-179°C。

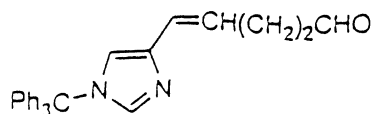
五、發明說明 (55)

(ii) 5-[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-4-Z-戊酸乙酯(54)之製備：

54

在氮氣大氣下，將三苯磷鹽(53)(14.0克；0.0305莫耳)加入醛(16)(9.81克；0.029莫耳)溶於四氫呋喃(500毫升)中之攪拌溶液中。將所得之懸浮液冷卻至0-5°C，在3-5分鐘之時間中，加入1M溶於四氫呋喃中之第三丁氧基鉀(31毫升；0.031莫耳)，再在0-5°C下攪拌該混合物20分鐘。在反應混合物中加入矽藻土，短暫攪拌，過濾，並以乙醚清洗濾餅，再以二氯甲烷清洗。在真空下濃縮合併之濾液及洗液。在矽膠上對殘餘物油體進行層析。以己烷-乙酸乙酯之梯度(3:1 → 2:1)進行溶析，以取得呈白色固體之標題化合物(54)。FABMS 437 (MH⁺) mp 90-92.5°C。

(iii) 5-[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-4-Z-戊醛(55)之製備：



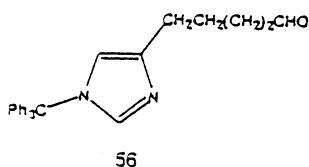
55

P3 7 27

五、發明說明 (56)

在約4分鐘之時間中，於含於冷浴中之酯化合物(54)(671毫克；1.54毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(12毫升)中之攪拌溶液中，加入DIBAL-H溶於甲苯中之1.0 M溶液(3.08毫升；3.08毫莫耳)，同時使反應溫度維持在-55至-60°C。在於-58°C下攪拌8-10分鐘後，加入甲醇(0.4毫升)及水(6毫升)以中止反應。使反應混合物回溫至室溫。通過矽藻土過濾以除去凝膠狀之沉澱物。以二氯甲烷清洗濾餅，並在無水硫酸鎂上對合併之濾液及洗液進行去水。濾除去水劑，再在減壓條件下蒸發溶劑，以取得呈白色粉末之標題醛(55)。FABMS 393 (MH⁺); mp 117.5-120°C。

(iv) ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-戊醛(56)之製備：

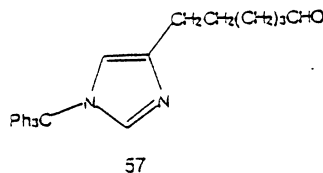


於Parr震盪器上，使無水甲醇(130毫升)中之不飽和醛(5.42克；13.8毫莫耳)及5%鈀碳催化劑(0.50克)之混合物，在30-35 psi下進行氫化30分鐘。通過矽藻土濾去催化劑。在減壓條件下蒸發濾液，並在高真空下乾燥殘餘物，以取得呈黃色黏性油體或玻璃體之標題化合物(56)，其具有足夠純度可進行進一步之化學處理。FABMS 395 (MH⁺)。

實例 20 ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-己醛(57)之製

五、發明說明 (57)

B 7 27

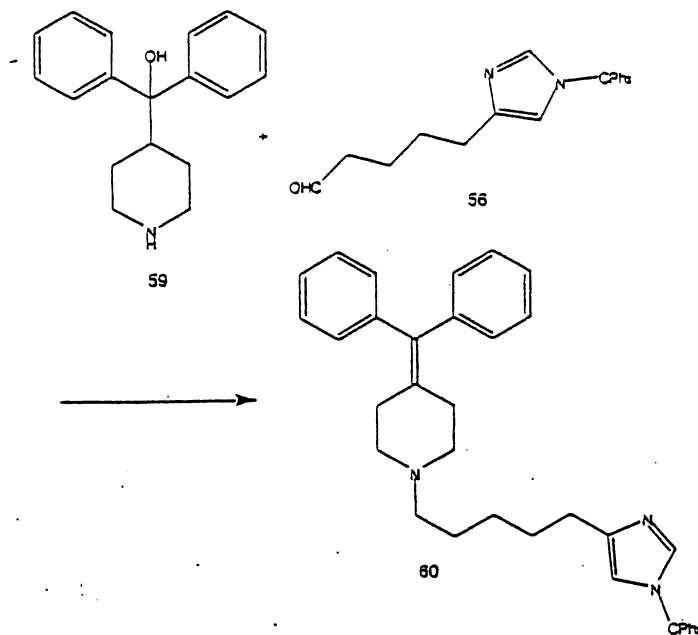
備：

標題化合物(57)係以類似上文實例19所述之方式製備，以-
溴化4-羧乙氧丁基三苯磷(取自Lancaster Chemicals)取代實例19
步驟(i)中之三苯磷鹽(53)。

以類似實例18所述之方式，使2-[(4-氯苯基)-六氫吡啶-
4-亞基-甲基]-吡啶(58)(根據John J., Piwinski et al., J. Med. Chem.,
34(1) (1991) 457-461製備)與適當之醛反應(取自實例8、19、或
20)，製備下列化合物：

93.10.22

五、發明說明 (59)

實例 24 化合物 (61) 之製備：(i) 化合物 (60) 之製備：

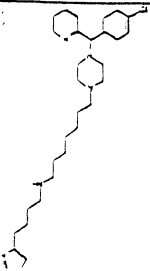
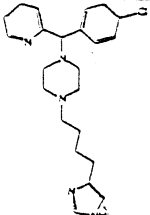
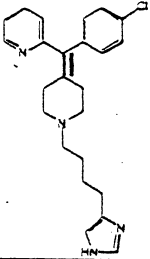
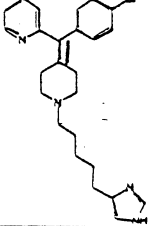
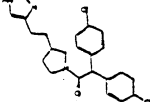
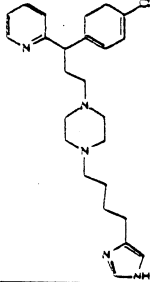
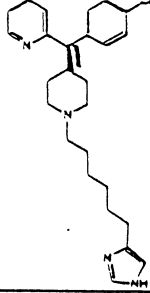
將二苯基-4-六氫吡啶基甲醇 (59) (取自 Maybridge Chemicals (0.500克；1.87毫莫耳) 溶於1,2-二氯乙醇(8.1毫升)中，再加入 ω -[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-戊醛 (56) (0.67克；1.70毫莫耳)。在室溫下攪拌該反應混合物2分鐘，再加入三乙醯氧基氰硼氫化鈉 (0.9克；4.25毫莫耳)。在再攪拌1.5小時後，以碳酸氫鈉中止反應，並以 EtOAc 進行萃取。合併有機層，以硫酸鎂去水，過濾，並進行濃縮。以製備性薄層層析進一步純化該產物，以 5% 之 MeOH:CH₂Cl₂ 進行溶析。

(ii) 化合物 (61) 之製備：

以溶於二噁己烷中之 4 M HCl 處理實例 24(i) 之三苯甲基-N-

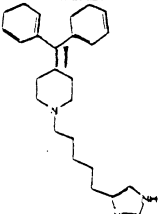
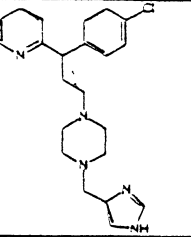
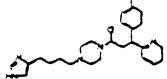
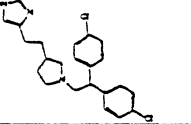
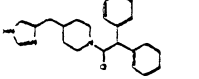
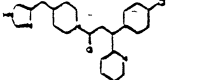
B3 7 7

五、發明說明 (66)

	21		18.5	
	39		5	
	3		4.5	
	8		4.5	
	9.5			2
	7		21	
	11		3	

B7 7 27

五、發明說明 (67)

	19		28	
	130		25	
	32			14
	25			18
	66		50	
	0.3		19	

由此等試驗結果及「發明背景」一節中所述有關此等化合物之背景知識，熟習技藝者顯著可知，本發明之化合物具有治療發炎、過敏、胃腸道疾病、心血管疾病、中樞神經系統之障礙、以及前文所述類似疾病之用途。

四、中文發明摘要(發明之名稱：作為組織胺 H3 或雙重組織胺 H1 及 H3 拮抗劑之經取代咪唑)

本發明揭示新穎之經取代咪唑化合物，其具有 H₃ 受體拮抗劑或雙重組織胺-H₁及 H₃受體拮抗劑活性，以及製備此等化合物之方法。在另一具體實例中，本發明揭示包含此等咪唑之醫藥組合物，以及使用其以治療過敏、鼻充血、發炎、及 CNS- 相關疾病以及其他之方法。

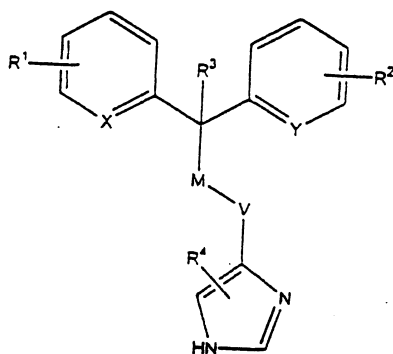
英文發明摘要(發明之名稱：SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS HISTAMINE H3
OR DUAL HISTAMINE H1 AND H3
ANTAGONISTS)

The present invention discloses novel substituted imidazole compounds which have H₃ receptor antagonist or dual histamine-H₁ and H₃ receptor antagonist activity as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such imidazoles as well as methods of using them to treat allergy, nasal congestion, inflammatory and CNS-related diseases and others.

93年10月2日
修正本

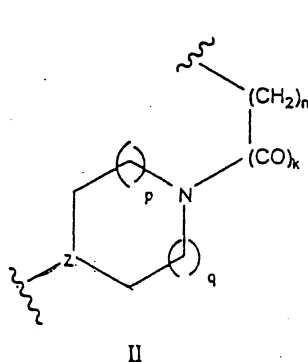
六、申請專利範圍

1. 一種化合物，包括鏡像異構物、立體異構物、及互變異構物，或該化合物之醫藥可接受之鹽或溶劑化物，該化合物具有式I所示之一般性結構：

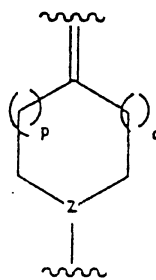


式 I

M 係一部份，其具有式 II 或 III 所示之一般性結構：



II



III

其中 $k=0$ 或 1 ， $n=0-2$ ，且 $p=q=1$ ，惟當 M 係式 III 時， R^3 不存在；

V 係一部份，其選自 C_1-C_8 烷基、 $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ 、及 $-(CH_2)_c-$

六、申請專利範圍

$A-(CH_2)_m-C(O)-NR^7-(CH_2)_d-$ ；其中 A 係 $-O-$ 、或 $-NR^7-$ ； $m=1$ ； x 係 2-8 範圍內之整數； y 係 1-5 範圍內之整數； c 係 2-4 範圍內之整數；且 $r=0$ 、1、或 2； d 係 1-5 範圍內之數目；

X 及 Y 係獨立選自 N 或 CH；

Z 係選自 N；

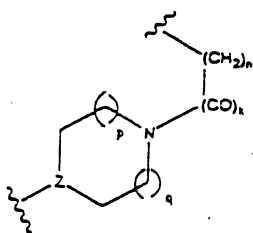
R^1 及 R^2 可各有 1-4 個，且其獨立選自氫原子或鹵原子；

R^3 係為氫原子；

R^4 係為氫原子；且

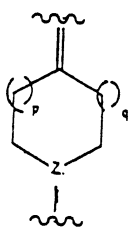
R^7 係為氫原子。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 M 係：



且 p 及 q 係為 1。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 M 係：

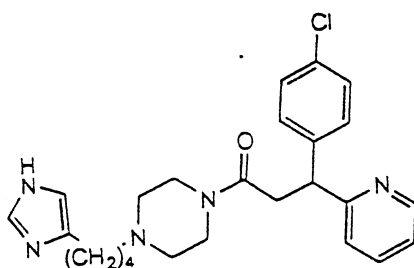


且 $p=q=1$ 。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $V=C_1-C_8$ 烷基。

六、申請專利範圍

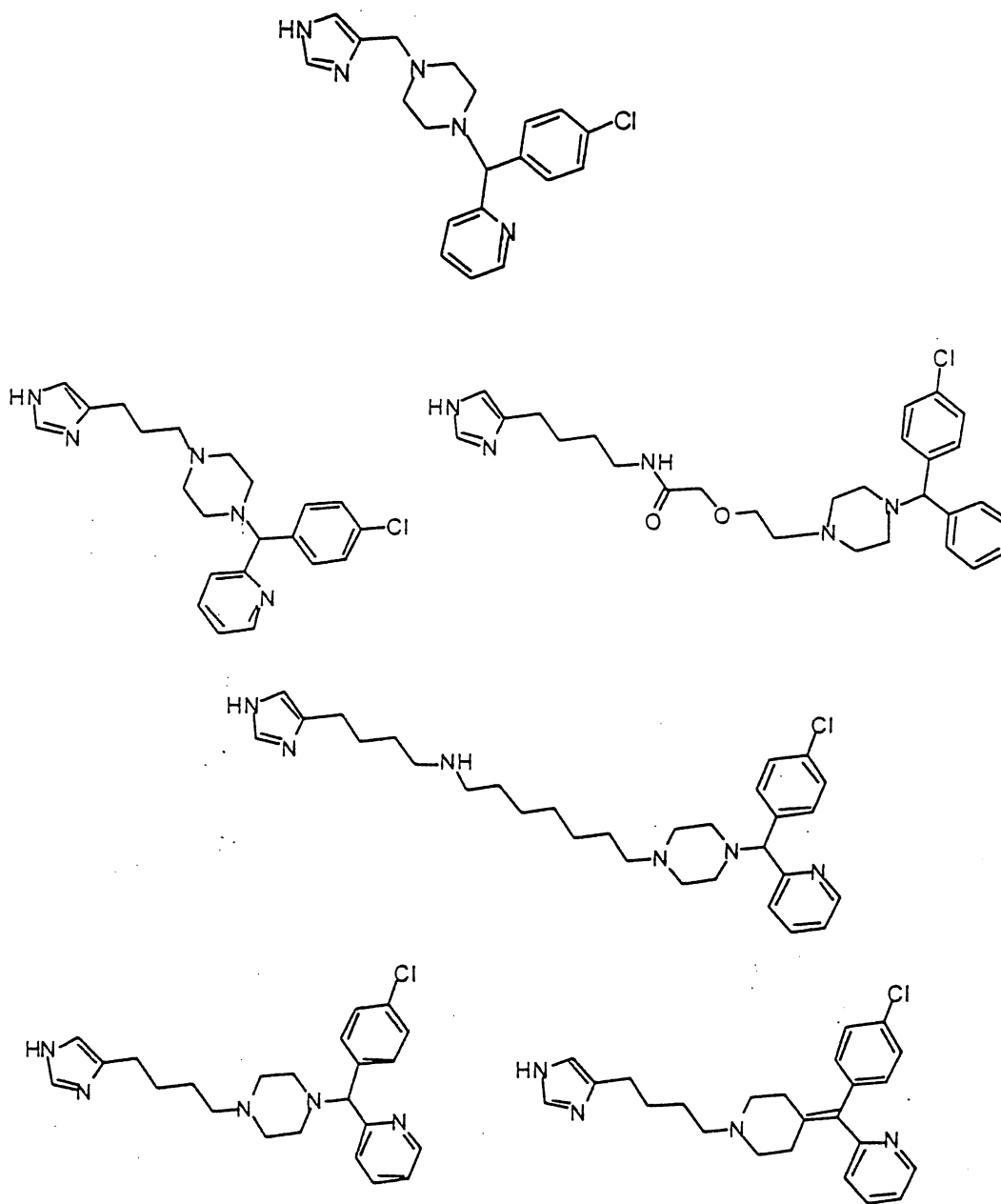
5. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中V係C₁-C₈烷基。
6. 一種用於治療發炎、過敏、過敏性鼻炎、鼻充血、胃腸道疾病、心血管疾病、或是中樞神經系統之障礙、以及過敏誘發性氣道反應、鼻充血、及肥胖之醫藥組合物，該醫藥組合物包含根據申請專利範圍第1項之化合物為活性成分。
7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其尚包含醫藥可接受之載體。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係用於製造用以治療發炎、過敏、鼻充血、胃腸道疾病、心血管疾病、或是中樞神經系統之障礙、以及過敏誘發性氣道反應、及肥胖之藥物。
9. 一種具有H₃拮抗劑活性之化合物，包括該化合物之鏡像異構物、立體異構物、及互變異構物，或是該化合物之醫藥可接受之鹽或溶劑化物，該化合物係選自具有下列結構之化合物：



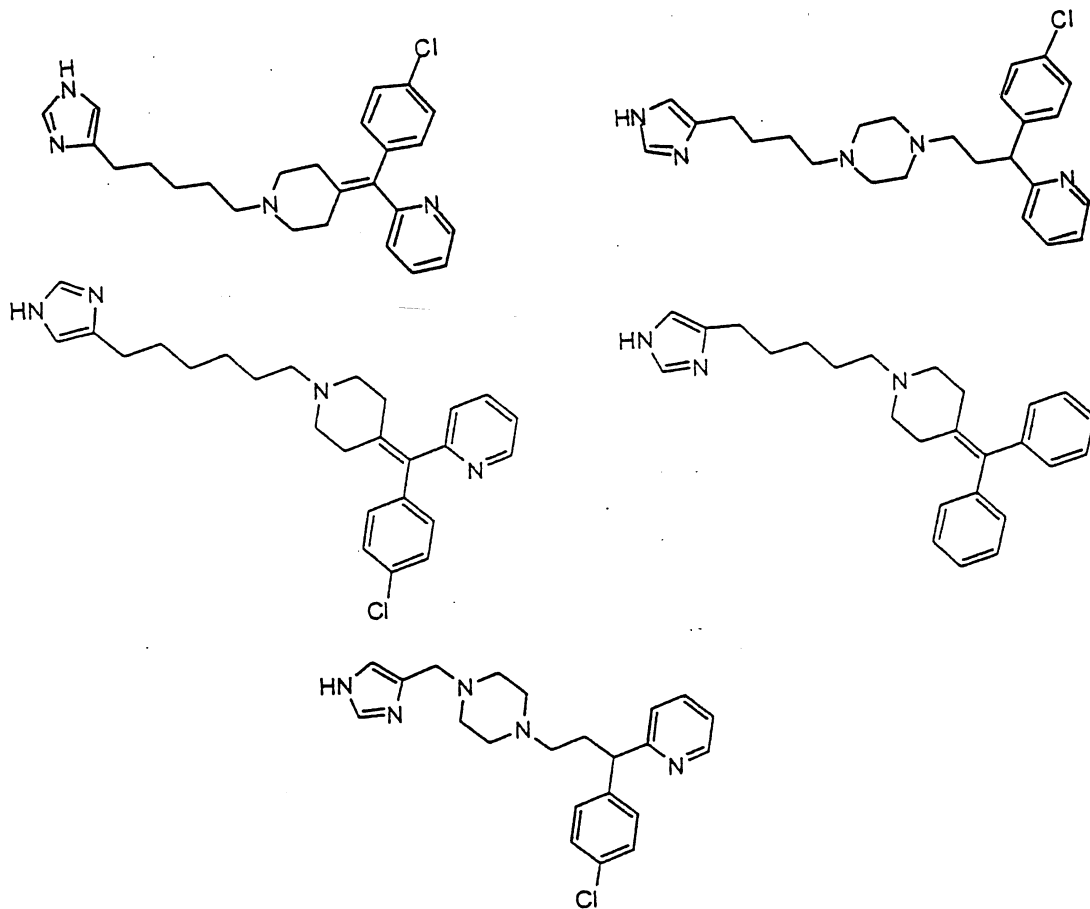
10. 一種具有H₁及H₃兩者拮抗劑活性之化合物，包括該化合物

六、申請專利範圍

之鏡像異構物、立體異構物、及互變異構物，或是該化合物之醫藥可接受之鹽或溶劑化物，該化合物係選自具有下列結構之化合物：



六、申請專利範圍



11. 一種用於治療發炎、過敏、鼻充血、胃腸道疾病、心血管
疾病、或是中樞神經系統之障礙、以及過敏誘發性氣道反
應、及肥胖之醫藥組合物，該組合物包含治療有效量之根
據申請專利範圍第9或10項之化合物，以及醫藥可接受之
載體。