

發明專利說明書

200400031

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92116874

※申請日期：92.6.20

※IPC 分類：A61K31/44275; C07D401/14

壹、發明名稱：(中文/英文)

可作為組織胺H₃拮抗劑之吲哚衍生物

INDOLE DERIVATIVES USEFUL AS HISTAMINE H₃ ANTAGONISTS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯特 G. 艾斯蘭尼亞
ROBERT G. ASLANIAN
2. 麥克 Y. 伯林
MICHAEL Y. BERLIN
3. 匹卓 曼基亞希納
PIETRO MANGIARACINA
4. 凱文 D. 麥可蜜克
KEVIN D. MCCORMICK
5. 旺奇 W. 木他海
MWANGI W. MUTAHI
6. 史都華 B. 羅山布魯
STUART B. ROSENBLUM

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州洛克俄威市菲利浦大道144號
144 PHILIP DRIVE, ROCKAWAY, NEW JERSEY 07866, U.S.A.
2. 美國新澤西州法蘭明頓市漢瑞克路14號
14 HENDRICK ROAD, FLEMINGTON, NEW JERSEY 08822,
U.S.A.
3. 美國紐約州摩西市摩克萊爾大道4號
4 MONTCLAIR AVENUE, MONSEY, NEW YORK 10952, U.S.A.
4. 美國新澤西州艾迪森市步大道5號
5 PACE DRIVE, EDISON, NEW JERSEY 08820, U.S.A.
5. 美國新澤西州橘子市柏克萊大道532號
532 BERKELEY AVENUE, ORANGE, NEW JERSEY 07050,
U.S.A.
6. 美國新澤西州西橘子市七街16號
16 STEVEN TERRACE, WEST ORANGE, NEW JERSEY 07052,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 俄羅斯 RUSSIA
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 肯亞 KENYA
6. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002年06月24日；60/390,987

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002年06月24日；60/390,987

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的經取代之吡啶及其衍生物，用來作為組織胺 H_3 拮抗劑。本發明亦關於包括該化合物化合物的醫藥組合物，以及其在治療炎症性疾病、過敏病況和中樞神經系統病症上的用途。本發明亦關於混合本發明之新穎的組織胺 H_3 拮抗劑與組織胺 H_1 化合物，在治療炎症性疾病和過敏病況上的用途，以及包括與一或多種本發明之新穎的組織胺 H_3 拮抗劑化合物混合之一或多種組織胺 H_1 化合物的醫藥組合物。

【先前技術】

組織胺受體 H_1 、 H_2 和 H_3 是已徹底確認的形式。 H_1 受體是調解由傳統抗組織胺拮抗之受體的那些。 H_1 受體出現在，例如人類和其他哺乳動物的迴腸、皮膚和支氣管平滑肌上。經由 H_2 受體調解之的反應，組織胺在哺乳動物中刺激胃酸分泌，並在經過分離的哺乳動物心房中引起變速性影響。

在交感神經上發現 H_3 受體位置，在那裏它們調節交感神經傳遞，並在交感神經系統的控制下，減弱各種末端器官反應。特定而言，藉著組織胺的 H_3 受體激活作用，減弱了非腎上腺素外流至血管阻力和容量血管(capacitance)，引起血管擴張。

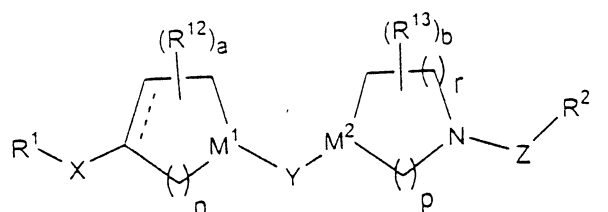
咪唑 H_3 受體拮抗劑是此項技藝中已熟知的。最近，已經在2001年10月15日申請之PCT US01/32151和2002年3月11日申請之美國專利申請案10/095,134中，揭示了非-咪唑 H_3

受體拮抗劑。

美國專利第5,869,479號揭示了使用至少一種組織胺H₁受體拮抗劑和至少一種組織胺H₃受體拮抗劑的組合，治療過敏性鼻炎之症狀的組合物。

【發明內容】

本發明提供式I之新穎化合物：



或其在藥學上可接受的鹽或媒合物，其中：

a為0至3；

b為0至3；

n為1、2或3；

p為1、2或3；

r為0、1、2或3；

X為一鍵結或C₁-C₆伸烷基；

M¹為CH或N；

M²為C(R³)或N；

其限制條件為，當M²為N時，p不是1；且當r為0時，M²為C(R³)；且p和r之總和為1至4；

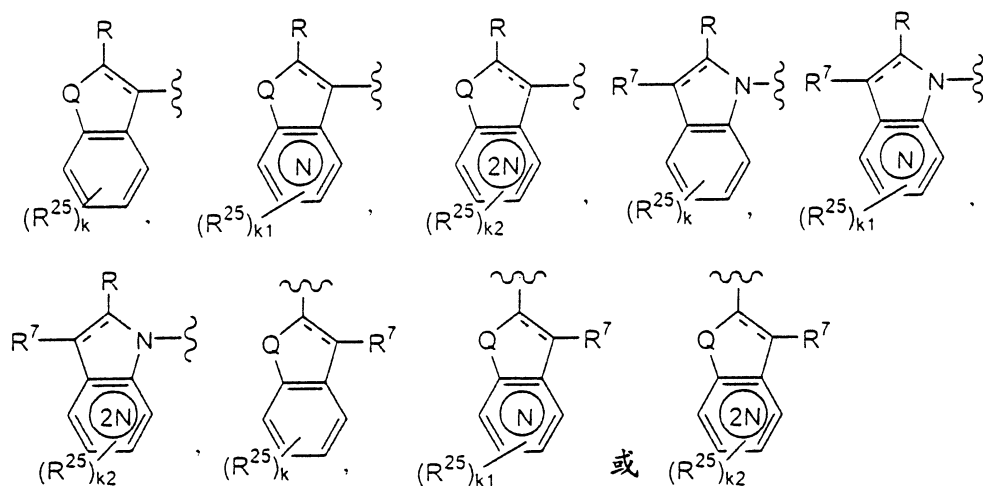
Y為-C(=O)-、-C(=S)-、-(CH₂)_q-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)NR⁴-、-C(=O)CH₂-、-SO₁₋₂-、-C(=N-CN)-NH-或-NH-C(=N-CN)-；其限制條件為當M¹為N時，Y不是-NR⁴C(=O)-或

-NH-C(=N-CN)- ; 且當 M^2 為 N 時 , Y 不是 -C(=O)NR⁴- 或 -C(=N-CN)-NH- ;

q 為 1 至 5 , 其限制條件為當 M^1 和 M^2 兩者皆為 N 時 , q 不是 1 ;

Z 為一鍵結、C₁-C₆ 伸烷基、C₂-C₆ 伸烯基、-C(=O)-、-CH(CN)- 或 -CH₂C(=O)NR⁴- ;

R¹ 為



Q 為 -N(R⁸)-、-S- 或 -O- ;

k 為 0、1、2、3 或 4 ;

k₁ 為 0、1、2 或 3 ;

k₂ 為 0、1 或 2 ;

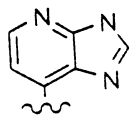
點線代表可視需要的雙鍵 ;

R 和 R⁷ 分別選自由 H、C₁-C₆ 烷基、鹵(C₁-C₆)烷基-、C₁-C₆ 烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷基-SO_{0.2}、R³²-芳基(C₁-C₆) 烷氧基-、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-芳氧基、 R³²-雜芳基、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₆)烷基、

(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷基-氧基-、R³⁷-雜環基-烷基、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁-C₆)烷基-、-N(R³⁰)(R³¹)、-NH-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)NH(R²⁹)、R²²-S(O)_{0.2}-、鹵(C₁-C₆)烷基-S(O)_{0.2}-、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁-C₆)烷基-S(O)_{0.2}-、苯甲醯基、(C₁-C₆)烷氧基-羰基、R³⁷-雜環烷基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)烷基-N(C₁-C₆烷氧基)-C(O)-、-C(=NOR³⁶)R³⁶和-NHC(O)R²⁹所組成之群；且當未出現可視需要的雙鍵時，R⁷可能是OH；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、鹵(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷氧基-(C₂-C₆)烷基-、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-雜芳基、R³²-雜芳基(C₁-C₆)烷基-、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₆)烷基、R³⁷-雜環烷基、R³⁷-雜環烷基(C₁-C₆)烷基、N(R³⁰)(R³¹)-(C₂-C₆)烷基-、R²²-S(O)₂-、鹵(C₁-C₆)烷基-S(O)₂-、R²²-S(O)_{0.1}-(C₂-C₆)烷基-、鹵(C₁-C₆)烷基-S(O)_{0.1}-(C₂-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³²-雜芳基-SO₂；

R²為6員的雜芳基環，具有1或2個分別選自N或N-O的雜原子，剩下的環原子為碳；5員的雜芳基環，具有1、2、3或4個分別選自N、O或S的雜原子，剩下的環原子為碳；R³²-喹啉基；R³²-芳基；



或雜環烷基；其中該6員的雜芳基環或該5員的雜芳基環，可視需要被R⁶取代；

R³為H、鹵素、C₁-C₆烷基、-OH或(C₁-C₆)烷氧基；

R^4 分別選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1 - C_6) 烷基、 R^{33} -芳基、 R^{33} -芳基 (C_1 - C_6) 烷基，和 R^{32} -雜芳基所組成之群；

R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 R^{33} -芳基 (C_1 - C_6) 烷基或 (C_1 - C_6) 烷基- SO_2 -；

R^6 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 $-OH$ 、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- NR^4R^5 、苯基、 R^{33} -苯基、 NO_2 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-NHC(O)-N(R^4)_2$ 、 R^{32} -雜芳基- SO_2-NH- 、 R^{32} -芳基- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NH-$ 、 R^{32} -雜芳基- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NH-$ 、 R^{32} -雜芳基- $NH-C(O)-NH-$ 、 R^{37} -雜環烷基- $N(R^{29})-C(O)-$ 和 R^{37} -雜環烷基- $N(R^{29})-C(O)-NH-$ 所組成之群；

R^{12} 分別選自由 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基或氟所組成之群；其限制條件為當 R^{12} 為羥基或氟時， R^{12} 不是與和氮相鄰的碳結合；或 R^{12} 從一個環碳至另一個環碳，形成 C_1 至 C_2 之烷基橋；

R^{13} 分別選自由 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基或氟所組成之群，其限制條件為當 R^{13} 為羥基或氟時， R^{13} 不是與和氮相鄰的碳結合；或 R^{13} 從一個環碳至另一個環碳，形成 C_1 至 C_2 之烷基橋；或 R^{13} 為 $=O$ ；

R^{20} 分別選自由氫、 C_1 - C_6 烷基或芳基所組成之群；其中該芳基基團可視需要以 1 至 3 個基團取代，該基團分別選自鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羥基或甲氧基；或當出現兩個 R^{20} 基團時，這兩個 R^{20} 基團與與其結合的氮一起，形成 5 或 6 員的

雜環；

R^{22} 為 C_1-C_6 烷基、 R^{34} -芳基或雜環烷基；

R^{24} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 $-SO_2R^{22}$ 或 R^{34} -芳基；

R^{25} 分別選自由 C_1-C_6 烷基、鹵素、CN、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1.2}-$ 、鹵- (C_1-C_6) 烷基-或鹵- (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-所組成之群；

R^{29} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{30} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{31} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基、 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、 R^{35} -芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2-$ 或 R^{35} -芳基- $S(O)_2-$ ；

或 R^{30} 和 R^{31} 一起為 $-(CH_2)_{4.5}-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_2-N(R^{29})-(CH_2)_2-$ ，並與附接於其上的氮形成環；

R^{32} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 H、 $-OH$ 、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 R^{35} -芳基-O-、 $-SR^{22}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、苯基、 R^{33} -苯基、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{24})-S(O)_2R^{22}$ 、 $-CN$ 、羥基- (C_1-C_6) 烷基-、 $-OCH_2CH_2OR^{22}$ 和 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-O-所組成之群，其中該芳基基團可視需要被 1 至 3 個分別選出的鹵素取代；

R^{33} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 C_1-C_6 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基所組成之群；

R^{34} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 H、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$

、-OH和-OCH₃所組成之群；

R³⁵為1至3個取代基，分別選自由氫、鹵素、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基、苯氧基、-CF₃、-N(R³⁶)₂、-COOR²⁰和-NO₂所組成之群；

R³⁶分別選自由H和C₁-C₆烷基所組成之群；且

R³⁷分別選自由H、C₁-C₆烷基和(C₁-C₆)烷氧羰基所組成之群。

本發明亦提供包括有效含量之至少一種式I化合物，以及在藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

本發明進一步提供治療過敏、過敏-引起之氣道(例如上氣道)反應、鬱血(例如鼻鬱血)、低血壓、心血管疾病、GI道疾病、活動過大和運動減退，以及胃-腸道的酸分泌、肥胖、睡眠病症(例如睡眠過度、嗜睡症和發作性睡病)、中樞神經系統的障礙、注意力不集中的過度反應症(ADHD)、中樞神經系統的活動減退-和機能亢進(例如焦慮和抑鬱)，及/或其他CNS病症(像是阿茲海默症、精神分裂症和偏頭痛)的方法，包括對需要這類治療的患者，投予有效含量的至少一種式I化合物。"患者"意指哺乳動物，通常是人類，雖然亦期待獸醫學的應用。

本發明之化合物，在治療過敏、過敏-引起之氣道反應及/或鬱血上是特別有效的。

本發明進一步提供包括有效含量之至少一種式I化合物和至少一種H₁受體拮抗劑，連同在藥學上可接受的載劑之組合的醫藥組合物。

本發明進一步更提供治療過敏、過敏-引起之氣道(例如上氣道)反應，及/或鬱血(例如鼻鬱血)的方法，包括對需要這類治療的患者(例如哺乳動物，像是人類)，有效含量之至少一種式I化合物，和至少一種H₁受體拮抗劑的組合。

亦期待在醫藥組合物中包括式I化合物，以及在醫藥組合物中，在單一包裝中之分開的H₁受體拮抗劑的套組。

【實施方式】

在式I之結構中，變數的較佳定義如下：

R¹最好是3-吡啶基或1-吡啶基。雙鍵最好出現在R¹取代基中。

R最好是H、烷基、R³²-芳基、R³²-雜芳基、(C₁-C₆)烷氧基-羰基或(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-。當R為(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-時，R²⁹最好是H或C₁-C₆烷基。更佳的是，R為R³²-芳基或R³²-雜芳基。特佳的是R³²-苯基和R³²-吡啶基。R⁷最好是H。

R⁸最好是H、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-雜芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-雜芳基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³⁷-雜環烷基(C₁-C₆)烷基-。特佳的是H、R³²-苄基、R³²-吡啶甲基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-，其中R²⁹為H或C₁-C₆烷基，以及N-六氫吡啶基乙基。

R²⁵最好是H、鹵素或-CF₃，且k為0或1。當R¹為吡啶之吡-或二吡衍生物時，R最好是按照上文之定義，且k₁和k₂最好是0。

X最好是一鍵結。

R^2 最好是6-員的雜芳基環，可視需要以一個取代基取代。更佳的是， R^2 為吡啶基、嘧啶基或噻吩基，可視需要以 $-NH_2$ 取代。

Y最好是 $-C(O)-$ 。

Z最好是直線或分支的 C_1-C_3 烷基。亞甲基是特佳的Z基團。

M^1 最好是N；a最好是0；且n最好是2；在含有 M^1 之環中最好沒有可視需要的雙鍵(即出現單鍵)。

M^2 最好是 $C(R^3)$ ，其中 R^3 為氫或氟；b最好是0；r最好是1；且p最好是2。

當在本文中使用時，除非另行指定，下列的名詞具有下列的意義：

烷基(包括例如芳烷基和烷氧基的烷基部分)，代表直線和分支的碳鏈，並含有從1至6個碳原子；

伸烷基代表二價直線或分支的烷基鏈，例如伸乙基 $(-CH_2-)$ 或伸丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ ；

鹵烷基或鹵烷氧基代表如同上文定義之烷基或烷氧基鏈，其中一或多個氫原子被鹵素原子置換，例如 $-CF_3$ 、 $CF_3CH_2CH_2-$ 、 CF_3CF_2- 或 CF_3O- ；

芳基(包括芳烷基的芳基部分)代表碳環基團，含有從6至15個碳原子，並具有至少一個芳香族環(例如芳基是苯基或萘基環)，其中企圖使碳環基團之所有可用來取代的碳原子，作為可能的附接點；

芳烷基代表如同上文定義之芳基基團，與如同上文定義

之烷基基團結合，其中該烷基基團與化合物結合；

環烷基代表具有從3至6個碳原子的飽和碳環；

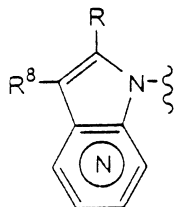
鹵素(鹵)代表氟、氯、溴和碘；

雜芳基代表環狀基團，具有1至4個選自O、S或N的雜原子，該雜原子打斷碳環原子結構，並具有足夠數目的非定域 π 電子，提供芳香族特徵，而芳香族雜環基團最好含有從2至14個碳原子。該環不含相鄰的氧及/或硫原子。實例包括但不限於異噻唑基、異𪗇唑基、𪗇唑基、呋咕基、三唑基、四唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基(呋喃基)、吡咯基、吡唑基、哌喃基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)、吡啶基N-氧化物(例如2-、3-或4-吡啶基N-氧化物)、三嗪基、喋啶基、𪗇𪗇基(苯并吡咯基)、吡啶并吡嗪基、異喹啉基、喹啉基、𪗇𪗇基；包含在 R^2 之定義中的5-和6-員雜芳基基團，以上文列舉之雜芳基基團舉例說明；可按照定義取代所有可用來取代的碳和氮原子。

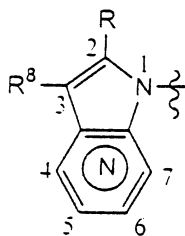
雜環烷基代表飽和的碳環，含有從3至15個碳原子，最好是從4至6個碳原子，該碳環被1至3個選自-O-、-S-、-SO-、-SO₂或-NR⁴⁰-的雜原子打斷，其中R⁴⁰代表H、C₁至C₆烷基、芳烷基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰或-C(O)N(R²⁰)₂(其中分別選出每個R²⁰)；實例包括但不限於2-或3-四氫呋喃基、2-或3-四氫噻吩基、2-、3-或4-六氫吡啶基、2-或3-吡咯𪗇基、2-或3-六氫吡嗪基、2-或4-二𪗇烷基、1,3-二氧戊環基、1,3,5-三噻烷基、硫雜環己烷、全氫異喹啉基、十氫喹啉基、氧雜環丁烷、氮雜環丁烷基、1-氮雜環庚烷基、1,3-二噻

烷基、1,3,5-三噁烷基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,4-噻噁烷基和1,3,5-六氫三吡基、噻唑啉基、四氫吡喃基。

Ⓐ，例如在結構



中代表位在環中四個未稠合位置之一處的氮原子，即下示的位置4、5、6或7：



同樣的，Ⓑ意指位在環中四個未稠合位置的任兩個之處的兩個氮原子，例如4和6位置、4和7位置，或5和6位置。

在式I之結構或在定義 R^1 之結構中的點線，代表可視需要為雙鍵。在式I之結構中，雙鍵的出現或缺乏，與在 R^1 取代基中之雙鍵的出現或缺乏無關。

當在本文中使用時，"上氣道"通常意指上呼吸道系統--即鼻、咽喉和相關的結構。

當在本文中使用時，"有效含量"通常意指在治療上有效的含量。

畫在環內的線，意指所指定之鍵結可能附接任何可取代的環碳原子。

本發明的某些化合物可以不同的異構(例如對映體、非對

映異構體和幾何)形式存在。本發明期待所有這類的異構物，純的形式和混合物兩者，包括消旋混合物。亦包括烯醇形式和互變異構物。

本發明之化合物是組織胺 H_3 受體的配體。亦可說本發明之化合物是 H_3 受體的拮抗劑，或 H_3 拮抗劑。

本發明之化合物是鹼性的，並與有機和無機酸形成在藥學上可接受的鹽類。適合這類鹽形成之酸類的實例，為氫氯酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸和其他熟諳此藝者已熟知的無機和有機酸。藉著使自由鹼形式與足量想要的酸接觸，來製備鹽類，以傳統之方式產生鹽。可藉著以適當稀釋的含水鹼溶液，像是稀釋含水之氫氧化鈉溶液、碳酸鉀、氨水和碳酸氫鈉處理該鹽，使自由鹼的形式再生。自由鹼形式在某些物理特性上，可能與其相對應之鹽形式多少有所不同，像是在極性溶劑中的溶解度，但對本發明之目的而言，鹽類在其他方面相當於其相對應的自由鹼形式。

依據在本發明化合物上的取代基，能夠與鹼形成鹽類。因此，例如，若在該分子上有羧酸取代基，則可利用無機和有機鹼，像是 $NaOH$ 、 KOH 、 NH_4OH 、氫氧化四烷基銨及其類似物，形成鹽類。

式I化合物可以未媒合和媒合之形式存在，包括水合形式，例如半-水合物。通常，對本發明之目的而言，帶有在藥學上可接受之溶劑，像是水、乙醇及其類似物的媒合形式

，相當於未媒合的形式。

本發明之化合物可與H₁受體拮抗劑混合(即可在醫藥組合物中，將本發明之化合物與H₁受體拮抗劑混合，或可將本發明之化合物與H₁受體拮抗劑一起投予)。

已知許多化學物質具有組織胺H₁受體拮抗劑活性，並因此可用在本發明之方法中。將許多可用在本發明之方法中的H₁受體拮抗劑分類為乙醇胺類、乙二胺類、烷基胺類、啡噻吡類或六氫吡啶類。代表性的H₁受體拮抗劑包括，但不限於阿司咪唑(astemizole)、阿扎他定(azatadine)、氮萘斯汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克利嗪(cyclizine)、卡瑞斯汀(carebastine)、賽庚啶(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、脫碳乙氧基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)、苯海拉明(diphenhydramine)、多西拉敏(doxylamine)、二甲茛定(dimethindene)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、艾福替利嗪(efletirizine)、羧基特非那定(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、酮替芬(ketotifen)、氯雷他定(loratadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、美克洛嗪(meclizine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、米安色林(mianserin)、諾比雷斯汀(noberastine)、去甲阿司咪唑(norastemizole)、苧哌香豆素(picumast)、美吡拉明(pyrilamine)、異丙嗪(promethazine)、特非那定(terfenadine)

、曲吡那敏(tripelennamine)、特美拉斯汀(temelastine)、阿利馬嗪(trimeprazine)和曲普利啉(triprolidine)。可輕易地評估其他化合物，藉著已知的方法，判定在H₁受體上的活性，包括經過分離之天竺鼠迴腸，對組織胺之收縮反應的專一阻斷。參見，例如1998年2月19日公告的WO 98/06394。

熟諳此藝者將知曉以其已知在治療上有效的劑量，使用H₁受體拮抗劑，或以其正常規定的劑量，使用H₁受體拮抗劑。

該H₁受體拮抗劑最好選自：阿司咪唑、阿扎他定、氮革斯汀、阿伐斯汀、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、賽克利嗪、卡瑞斯汀、賽庚啉、卡比沙明、脫碳乙氧基氯雷他定、苯海拉明、多西拉敏、二甲茛定、依巴斯汀、依匹斯汀、艾福替利嗪、羧基特非那定、羥嗪、酮替芬、氯雷他定、左卡巴斯汀、美克洛嗪、咪唑斯汀、美喹他嗪、米安色林、諾比雷斯汀、去甲阿司咪唑、苾哌香豆素、美吡拉明、異丙嗪、特非那定、曲吡那敏、特美拉斯汀、阿利馬嗪或曲普利啉。

更佳的是，該H₁受體拮抗劑選自：阿司咪唑、阿扎他定、氮革斯汀、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、卡瑞斯汀、脫碳乙氧基氯雷他定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、羧基特非那定、氯雷他定、左卡巴斯汀、咪唑斯汀、去甲阿司咪唑或特非那定。

最好是該H₁受體拮抗劑選自：阿扎他定、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、卡瑞斯汀、脫碳乙氧基氯雷他定、苯

海拉明、依巴斯汀、羧基特非那定、氯雷他定或去甲阿司咪唑。

再更佳的是，該H₁受體拮抗劑選自氯雷他定、脫碳乙氧基氯雷他定、羧基特非那定或西替利嗪。再更佳的是，該H₁受體拮抗劑選自氯雷他定或脫碳乙氧基氯雷他定。

在一個較佳的具體實施例中，該H₁受體拮抗劑是氯雷他定。

在另一個較佳的具體實施例中，該H₁受體拮抗劑是脫碳乙氧基氯雷他定。

在另一個較佳的具體實施例中，該H₁受體拮抗劑是羧基特非那定。

在另一個較佳的具體實施例中，該H₁受體拮抗劑是西替利嗪。

較佳的是，在上文的方法中，治療過敏-引起的氣道反應。

較佳的還有，在上文的方法中，治療過敏。

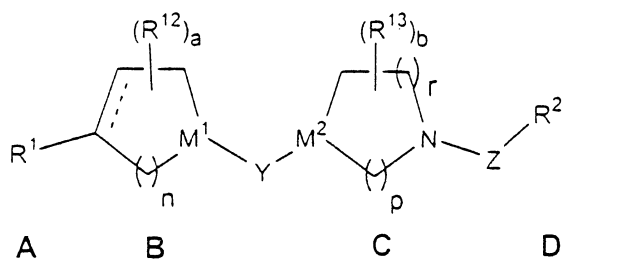
較佳的還有，在上文的方法中，治療鼻鬱血。

在其中將本發明之H₃拮抗劑(式I化合物)與H₁拮抗劑一起投予的本發明方法中，可同時或連續投予拮抗劑(先投予一個，然後在一段時間內投予另一個)。通常，在連續投予拮抗劑時，先投予本發明之H₃拮抗劑(式I化合物)。

熟諳此藝者了解可利用許多方式，製備式I化合物。接下來是製備各種化合物的代表性程序；亦可應用其他的程序，並可修改該程序，製備式I之範圍中的其他化合物。熟諳此藝者將依據附加之取代基的選擇，認出最適切的一個路

徑。此外，熟諳此藝者亦將在一些案例中，認出應控制的步驟順序，以避免官能基不相容。

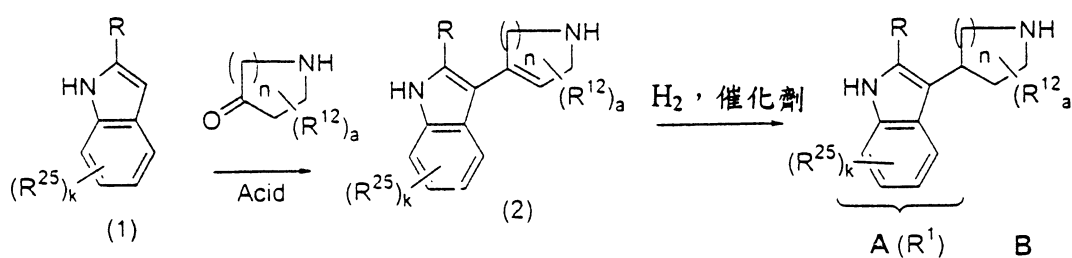
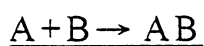
可將式I之結構視為由四個部分A、B、C和D所構成，如同下示：



一種製備式I化合物的可能路徑，涉及直線的連續反應，獲得想要的化合物，即

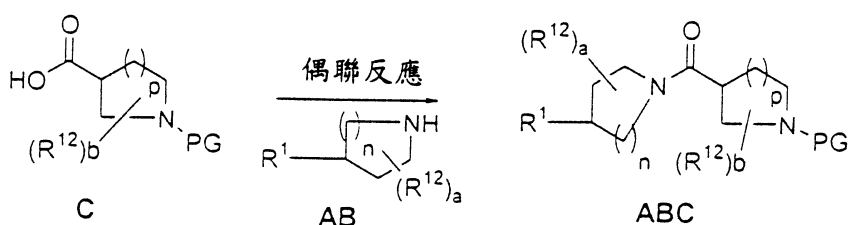
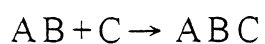


在下文中提供用來合成其中R¹為3-吡啶基，M¹為N，M²為CH，且Y為-C(O)-之化合物的路徑：

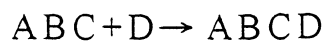


購買或經由此項技藝中已熟知的程序，獲得吡啶(1)，使其在酸性條件，像是醋酸和磷酸，或其類似物之下，在20℃-100℃的溫度下，與酮反應，持續足以完成該反應的時間，得到化合物(2)。可使用金屬催化劑，像是鈀、鉑或其類似物，在溶劑中，像是甲醇、乙醇、醋酸乙酯或其類似

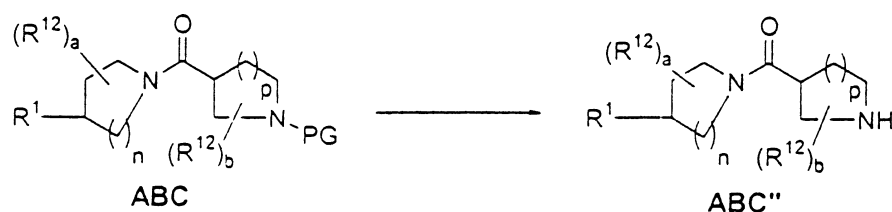
物，在 20℃ 至 50℃ 的溫度下，在氫氣壓或在諸如 NH_4Cl 或 NH_4HCO_2 之類氫來源的存在下，還原化合物 (2)，得到 AB 部分。可使用熟諳此藝者已熟知的程序，製備其他的 AB 環類似物，參見例如 J. Heterocyclic Chem., 30, (1993), 445，美國專利第 5,846,982 號，WO 01/46181，和歐洲專利 470039 號。



可將胺 AB 與酸 C 偶聯，其中 PG 是保護基，使用此項技藝中已熟知的許多方法，像是使用 EDC、DCC 或 PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基-三價吡咯啶-磷六氟磷酸鹽)。或者，可藉著轉變為醯基氯或混合酐，激活酸 C，然後與胺 AB 反應，得到 ABC。適合 C 的保護基包括 t-BOC 或其類似物。

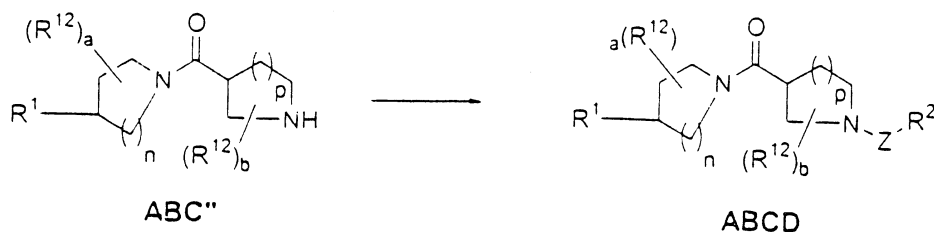


步驟 1



使用適合移除保護基 PG 之條件，將化合物 ABC 脫保護，得到 ABC''。

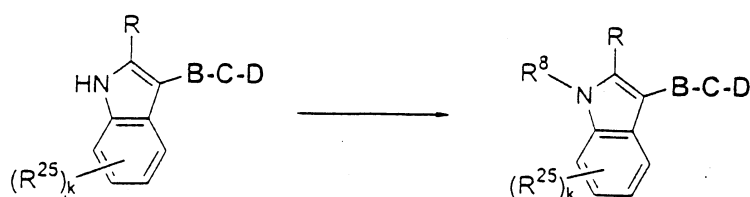
步驟 2



關於其中 $Z-R^2 = -(CH_2)_{1-6}-R^2$ 的化合物，在還原劑的存在下，像是 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或其類似物，在適當的溶劑中，像是甲醇、乙醇、二氯甲烷或其類似物，使 ABC'' 與式 $R^2(CH_2)_{1-5}CHO$ 之醛反應，得到 ABCD。或者，可使 ABC 在溶劑中，像是 DMSO、DMF 或其類似物，在鹼的存在下，與烷基化試劑 $R^2-(CH_2)-X$ 反應，其中 X 為釋離基，像是鹵素或甲磺酸鹽，或其類似物，得到 ABCD。

至於其中 $Z-R^2 = C(O)-R^2$ 的化合物，可在諸如 EDC、DCC 或 PyBOP 之類偶聯劑的存在下，使 ABC'' 與酸 R^2CO_2H 偶聯。或者，可藉著轉變為醯基氯或混合酐，激活該酸，然後與胺 ABC 反應，得到 ABCD。

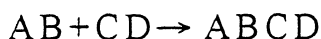
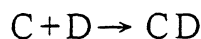
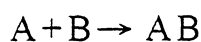
亦可利用其他的試劑，以類似之方式，導入 $Z-R^2$ ，包括例如磺醯鹵、 R^2SO_2X ，或式 R^2NCO 的異氰酸鹽。

 R^8 的導入

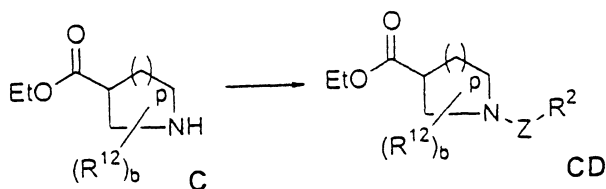
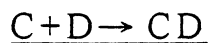
關於其中 R^8 經由烷基鏈與吲哚氮附接的化合物，可藉著在溶劑中，像是 DMSO、DMF 或其類似物，在鹼的存在下

，使吡啶氮與烷基化試劑 R^8-X 反應，導入 R^8 ，其中 X 為釋離基，像是鹵素或甲磺酸鹽，或其類似物，得到終產物。至於其中 R^8 經由 $-SO_2-$ 基團與吡啶氮附接的化合物，在諸如 Et_3N 之類鹼的存在下，在諸如 CH_2Cl_2 之類的溶劑中，在 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 的溫度下，使吡啶氮與磺酰氯反應。

另一種合成式 I 化合物的路徑，包括合成分子的兩半 (AB 和 CD)，接著偶聯這兩片，即：



AB 部分的合成與先前描述的相同。按照下示合成 CD 部分。



步驟 1

關於 $Z-R^2=-(CH_2)_{1-6}-R^2$ ，可在還原劑的存在下，像是 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或其類似物，在適當的溶劑中，像是甲醇、乙醇、二氯甲烷或其類似物，使 C 與式 $R^2(CH_2)_{1-5}CHO$ 之醛反應，得到 CD。或者，在溶劑中像是 DMSO、DMF 或其類似物，在鹼的存在下，使 C 與烷基化試劑 $R^2-(CH_2)_{1-6}-X$ 反應，其中 X 為釋離基，像是鹵素、甲磺酸鹽或其類似物，得到 CD。

和 Acros Organics Co. (New Jersey, USA), 或藉著熟諳此藝者已知的文獻方法來製備。

可藉著上文概述之共同方法來製備式I化合物。按照在下文實例中的描述，從此項技藝中已知或按照下述製備的起始物質，來製備特別舉例說明的化合物。欲提供這些實例，進一步解釋本發明。它們僅為了解釋之目的；不可視為藉此以任何方式限制本發明之範圍。

除非另行指定，下列縮寫具有在下文實例中指定的意義：
Me=甲基；Et=乙基；Bu=丁基；Pr=丙基；Ph=苯基；t-BOC=第三-丁氧羰基；且Ac=乙酰基

DCC=二環己基碳化二醯亞胺

DMAP=4-二甲胺基吡啶

DMF=二甲基甲醯胺

EDCI=1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

HOBT=1-羥基苯并三唑

NaBH(OAc)₃=三乙酰氧基硼氫化鈉

RT=室溫

TFA=三氟乙酸

THF=四氫呋喃

TEMPO=2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶基氧基，自由基團

TLC=薄層層析法

HRMS=高分辨質譜分析

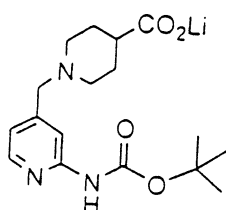
LRMS=低分辨質譜分析

nM=毫微莫耳濃度

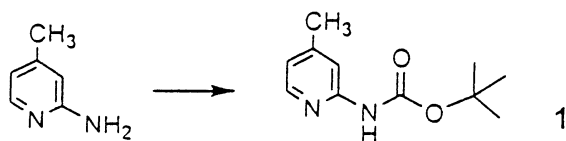
K_i = 受質 / 受體複合物的解離常數

$pA_2 = -\log EC_{50}$ ，按照 J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995)，第 294 冊，329-335 的定義。 $Ci/mmol$ = 居里 / 毫莫耳 (比活性的測量)

製備物 1

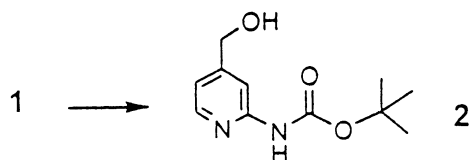


步驟 1：



將 BOC 酐 (26.19 克，120 毫莫耳) 加至在第三-丁醇 (250 毫升) 中之 2-氨基-4-甲基吡啶 (10.81 克，100 毫莫耳) 的溶液中。在室溫下攪拌該反應混合物過夜，濃縮-脫水，裝入矽膠上，並進行閃爍層析法 (從 30% 己烷 / CH_2Cl_2 至 0-2% 丙酮 / CH_2Cl_2)，產生白色固體狀的 1 (15.25 克，73.32 毫莫耳；73%)。

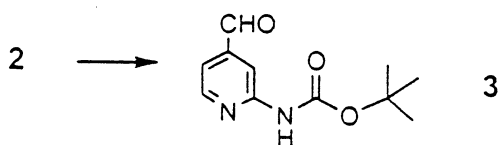
步驟 2：



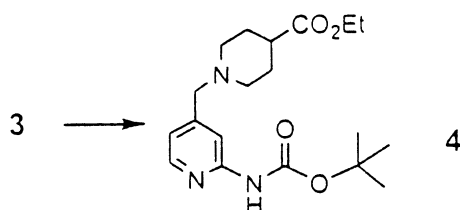
在 30 分鐘內，將正-BuLi (272 毫升在己烷中之 1.4 M 溶液，381 毫莫耳) 分批加至在 THF (1.4 公升) 中之 1 (35.96 克，173

毫莫耳)的 -78°C 溶液中。然後容許加溫該反應混合物，並在室溫下攪拌2小時，結果形成橘色的沉澱物。將該混合物冷卻回到 -78°C ，並使預先-脫水的氧(通過燥石膏管柱)，通過該懸浮液起泡6小時，同時將溫度維持在 -78°C 下。在這段時間內，反應混合物的顏色變成黃色。然後在 -78°C 下，利用 $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (51.4毫升，700毫莫耳)，接著以AcOH (22毫升，384毫莫耳)中止該反應。容許加溫該反應混合物，並在室溫下攪拌48小時。以水稀釋，並以EtOAc萃取，接著濃縮，並進行閃爍層析法(0-15%丙酮/ CH_2Cl_2)，提供淡黃色固體狀的醇2 (20.15克，90毫莫耳；52%)。

步驟3：



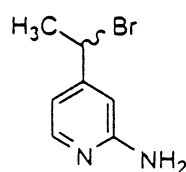
將 NaHCO_3 (8.62克，103毫莫耳)和 NaBr (444毫克，4.3毫莫耳)的飽和含水溶液，加至在 CH_2Cl_2 (640毫升)中之醇2 (19.15克，85.5毫莫耳)的溶液中。將該反應混合物冷卻至 0°C ，並導入TEMPO (140毫克，0.90毫莫耳)。劇烈地攪拌，在40分鐘內分批加入市售的漂白溶液(122毫升之0.7 M，85.4毫莫耳；5.25%在 NaOCl 中)。在 0°C 下額外20分鐘之後，利用飽和含水的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 中止該反應混合物，接著加溫至室溫。以水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取，接著濃縮並進行閃爍層析法(從30%己烷/ CH_2Cl_2 至0-2%丙酮/ CH_2Cl_2)，得到灰白色固體狀的醛3 (15.97克，71.9毫莫耳；84%)。

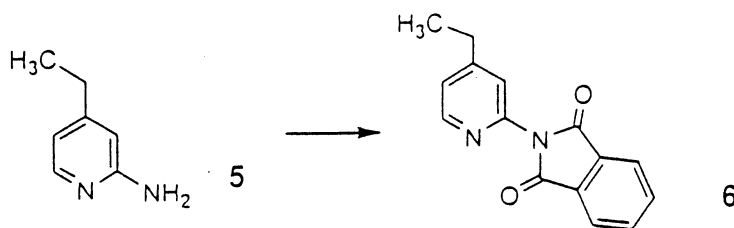
步驟 4：

將異哌啶甲酸乙酯(9.07毫升，58.8毫莫耳)加至在 CH_2Cl_2 (370毫升)中之醛3 (11.87克，53.5毫莫耳)的溶液中，接著加入4滴AcOH。然後在室溫下攪拌該反應混合物40分鐘，在導入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (22.68克，107毫莫耳)之後。在室溫下攪拌該反應混合物過夜，以飽和含水的 NaHCO_3 中和，以水稀釋並以 CH_2Cl_2 萃取。濃縮並進行閃爍層析法(0-4%飽和的 NH_3 ，在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，提供灰白色固體狀的4 (19.09毫克，52.6毫莫耳；98%)。

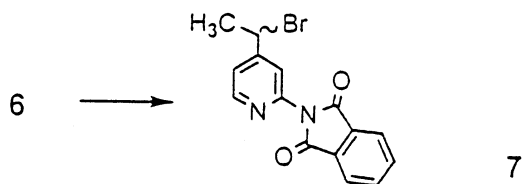
步驟 5：

將LiOH (0.125克，5.21毫莫耳)加至在THF:水: CH_3OH 之3:1:1混合物(10毫升)中之酯4 (1.57克，4.33毫莫耳)的溶液中。在室溫下攪拌該反應混合物過夜，濃縮並暴露在高度真空下，獲得微黃色固體狀的粗製酸製備物1(1.59克)，直接使用不需純化。

製備物 2

步驟 1：

在 0°C 下，將鄰苯二甲醯二氯(16.1克，79.4毫莫耳)逐滴加至在 CH_2Cl_2 (150 毫升) 中之 5 (10克，79.4毫莫耳) 和 DMAP (0.029克，0.24毫莫耳) 的溶液中。在室溫下攪拌該反應混合物過夜，然後以飽和含水的 NaHCO_3 、水沖洗，脫水並濃縮，得到黃色固體狀的化合物 6 (20克，99.8%)，直接使用不需進一步純化。

步驟 2：

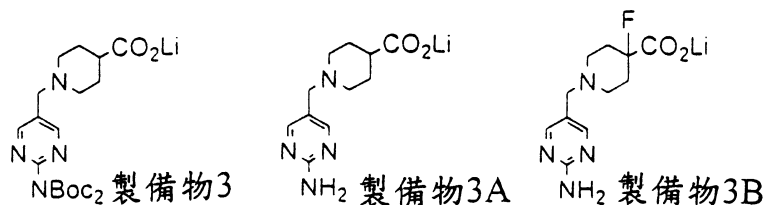
使在 CCl_4 中之化合物 6、NBS 和過氧苯甲醯的溶液在 80°C 下迴流 5 小時，冷卻並在室溫下攪拌過夜。過濾並濃縮該反應，並藉著閃爍管柱純化殘餘物(30% EtOAc/己烷)，獲得想要的化合物 7。

步驟 3：

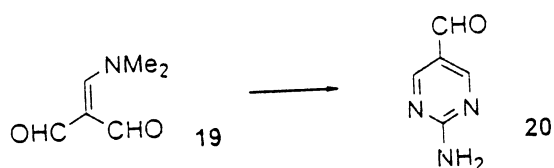
混合化合物 7 (0.5克，1.5毫莫耳) 和胼(0.5 M 在乙醇中，5 毫升，2.5毫莫耳)，並在室溫下攪拌過夜。以水稀釋該反應，並以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層脫水，濃縮並在閃爍管柱上純化殘餘物(3% CH_3OH ，在 EtOAc 中)，得到標題化合物(0.2

克，66%)。

製備物 3、3A 和 3B

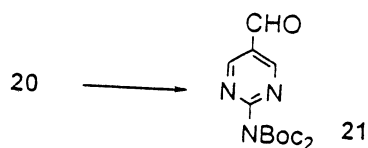


步驟 1：



將乙醇鈉(483毫克，7.1毫莫耳)加至在絕對EtOH (20毫升)中之二醛19 (900毫克，7.1毫莫耳)和鹽酸胍(678毫克，7.1毫莫耳)的混合物中。將該反應混合物加熱至90°C 12小時，冷卻至室溫，濃縮-脫水，裝在矽膠上，並進行閃爍層析法(0-10% CH₃OH/20-30%丙酮/CH₂Cl₂)，產生微黃色固體狀的20 (355毫克，2.9毫莫耳；41%)。或者，可根據在日本專利63227573號中描述的程序，來製備20。

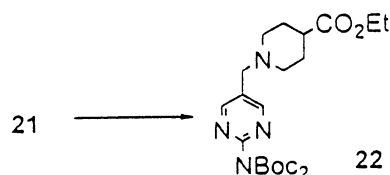
步驟 2：



將(BOC)₂O (589毫克，2.7毫莫耳)加至在THF (10毫升)中之20 (166毫克，1.35毫莫耳)、DMAP (17毫克，0.14毫莫耳)和Et₃N(418微升，3.00毫莫耳)的混合物中。在室溫下攪拌該混合物5小時，濃縮-脫水裝至矽膠上，並進行閃爍層

析法(1-3%丙酮/ CH_2Cl_2)，產生澄清油狀的21(117毫克，0.36毫莫耳；27%)。

步驟3：



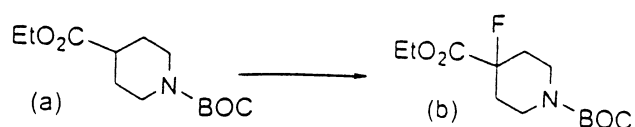
將異哌啶甲酸乙酯(67微升，0.43毫莫耳)和AcOH(5微升)加至在 CH_2Cl_2 (7毫升)中之醛21(117毫克，0.36毫莫耳)的溶液中。在30分鐘之後，導入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (153毫克，0.72毫莫耳)。在室溫下攪拌該混合物過夜，以 CH_2Cl_2 稀釋，以含水的 NaHCO_3 沖洗，脫水並濃縮，然後對粗製的殘餘物進行閃爍層析法(0-4%飽和的 NH_3 ，在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中)，產生白色薄片狀的22(133毫克，0.29毫莫耳；81%)。

步驟4：

將LiOH(11毫克，0.44毫莫耳)加至在THF:水: CH_3OH 之3:1:1混合物(5毫升)中之22的溶液中。在室溫下攪拌該反應混合物過夜，濃縮至無水，並暴露在高度真空下，獲得微黃色固體狀的製備物3(134毫克)，直接使用不需純化。

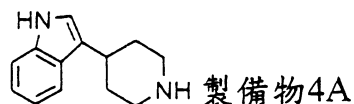
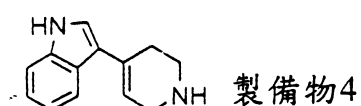
使用類似的程序，但省略步驟2，獲得製備物3A。

藉著以4-(4-氟六氫吡啶)羧酸乙酯取代異哌啶甲酸乙酯，製備製備物3B。根據下列的程序製備4-(4-氟六氫吡啶)羧酸乙酯：

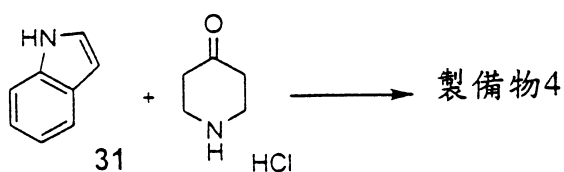


在 1.0 小時內，將在 THF (400 毫升) 中之 (a) (100 克，0.389 莫耳) 的溶液，逐滴加至在 0°C 下，在 THF (300 毫升) 中之 LDA (233 毫升，2.0 M，在 THF/庚烷/乙基-苯，0.466 莫耳) 的溶液中。在 0°C 下攪拌該溶液 30 分鐘，然後藉著套管移至 0°C，在無水 THF (600 毫升) 中之 N-氟苯磺醯亞胺 (153 克，0.485 莫耳) 的溶液中。在 0°C 下攪拌該反應混合物 30 分鐘，然後在 20°C 下 18 小時。將總溶劑體積減少至大約 3 分之 1，並加入 EtOAc (1 公升)。連續以水、0.1 N 含水的 HCl、飽和含水的 NaHCO₃ 和鹽水沖洗。將有機層覆以 MgSO₄ 脫水，過濾，並在降低的壓力下濃縮，產生粗製的液體。藉著閃爍層析法分離 (6:1 己烷-EtOAc)，得到化合物 (b) (93.5 克，87%)。使用此項技藝中已知的標準程序，移除 BOC 保護基。

製備物 4、4A、4B、4C、4D、4E



製備物 4：



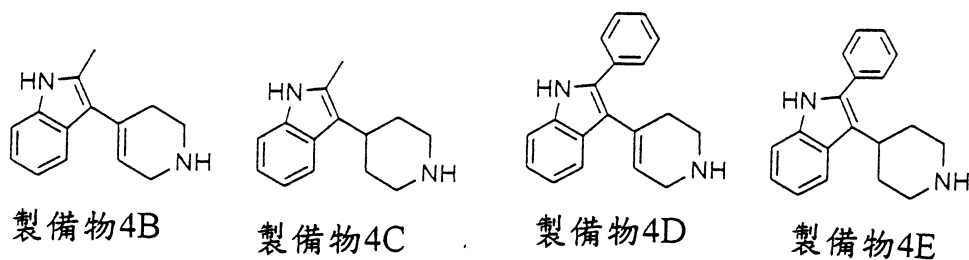
將在冰 AcOH (100 毫升) 和 H₃PO₄ (40 毫升的在水中之 1 M 溶液) 中之吡啶 31 (10 克) 和六氫吡啶酮鹽酸鹽 (19.7 克) 的溶液加熱至 80°C，並攪拌 90 分鐘。然後將該反應混合物倒入冰-冷的 NH₄OH (500 毫升) 中，並以 EtOAc (200 毫升) 萃取 3 次，以 CH₂Cl₂ (200 毫升) 萃取 2 次。混合有機萃取物，並在

旋轉式汽化器上濃縮，提供粗製的製備物4。在矽膠上進行閃爍層析法，使用10-20% NH_3 在 CH_2Cl_2 中的飽和 CH_3OH 作為洗脫液，提供純的製備物4。

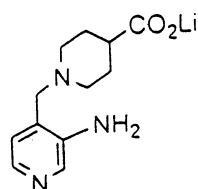
製備物4A：

以10% Pd/C (250毫克)和甲酸銨(2.8克)處理在 CH_3OH (100毫升)中之製備物4 (1.1克)的溶液，並迴流過夜。通過矽藻土過濾該反應混合物。濃縮濾液，提供粗製的製備物4A。

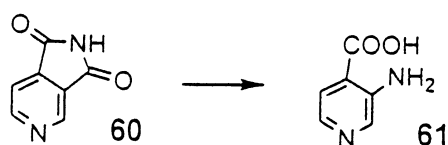
以類似之方式，製備製備物4B、4C、4D和4E：



製備物5



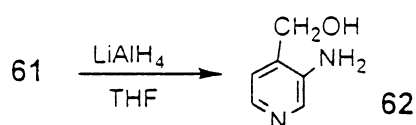
步驟1：



將3,4-吡啶-二羧醯亞胺(10.0克，67.5毫莫耳)溶解於10%含水的 NaOH (162克)中，並在冰-鹽浴中，將該溶液冷卻至 7°C 之內部溫度。逐滴加入溴(3.6毫升；70毫莫耳)。在加入

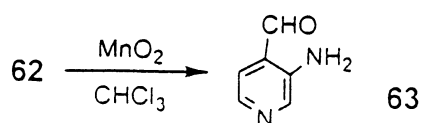
之後，在 80-85°C 的浴溫下，加熱該溶液 45 分鐘。然後將該黃色溶液冷卻至 37°C 之內部溫度，並逐滴加入冰 AcOH (17 毫升) 至 5.5 之 pH 值。冷卻所得的混合物過夜。過濾所形成的固體，並以水 (5 毫升) 和 CH₃OH (5 毫升) 沖洗。該反應產生 6.35 克的產物，熔點 280-285°C (裂解)。

步驟 2：



將固體化合物 61 (9.5 克，69 毫莫耳) 分成 3 份，小心地加至在無水 THF (200 毫升) 中之 LiAlH₄ (9.5 克，250 毫莫耳) 的淤漿中。在室溫下攪拌所得的熱混合物 2 天。在冰浴中冷卻之後，藉著小心地連續逐滴加入水 (10 毫升)，接著加入 15% 含水的 NaOH (10 毫升)，然後加入水 (30 毫升)，中止該反應。通過矽藻土墊過濾所得的固體，並以 THF 沖洗數次。在蒸發溶劑之後所獲得的固體，在靜置時固化。在矽膠上藉著閃爍層析法純化該反應混合物，使用 5% CH₃OH (NH₃)/EtOAc 作為洗脫液，產生 6.21 克 (72%) 的 62。LC-MS: m/z=125 (M+1)。

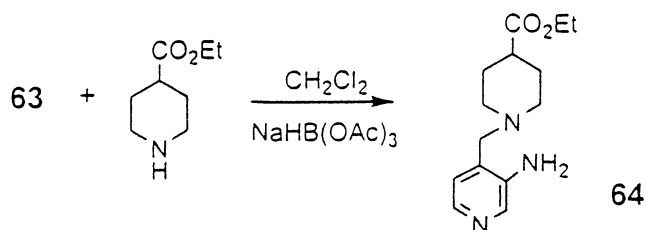
步驟 3：



在室溫下，一次將 MnO₂ (29 克，334 毫莫耳) 加至在 CHCl₃ (500 毫升) 中之 3-氨基-4-羥甲基吡啶 (5.0 克，40.3 毫莫耳) 的

懸浮液中，並好好地攪拌。在2天之後，通過矽藻土墊過濾固體，並以 CHCl_3 沖洗。使用降低的壓力移除溶劑，產生4.2克(85%)的黃色固體。

步驟 4：



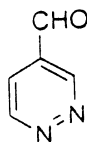
在室溫下攪拌在 CH_2Cl_2 (400毫升)中之異哌啶甲酸乙酯(12.5克，79.5毫莫耳)和步驟3之產物(3.33克，27.3毫莫耳)的無水溶液1小時，然後加入60克已激活之3埃分子篩。攪拌該混合物額外的90分鐘，然後在室溫下，一次加入 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (20克，96.4毫莫耳)。在攪拌3天之後，通過矽藻土墊過濾固體，並以 CH_2Cl_2 沖洗。將該溶液與飽和含水的 NaHCO_3 (100毫升)一起攪拌15分鐘，然後與液層分開。以飽和含水的 NaHCO_3 沖洗有機層2次以上，然後以鹽水沖洗，並利用無水的 Na_2SO_4 脫水。在蒸發溶劑之後，在矽膠上藉著閃爍層析法純化所得的油，使用 EtOAc ：己烷： $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ [50:45:5]作為洗脫液。該程序產生6.8克(94%)的64。FAB-MS: $m/z=264$ ($M+1$)。

步驟 5：

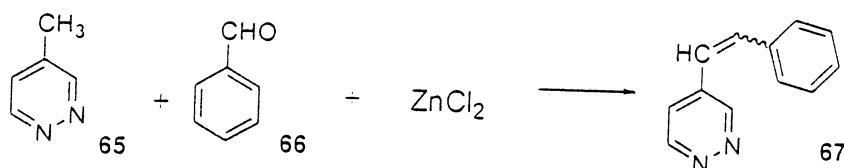
在室溫下，在 CH_3OH (75毫升)中，將步驟4之產物(4.75克，18.04毫莫耳)與 LiOH 單水合物(1.51克，36毫莫耳)一起攪拌24小時。使用降低的壓力移除溶劑，產生白色固體狀

之標題化合物。

製備物 6



步驟 1：

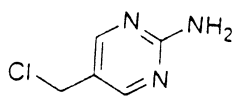


(修改已公告的程序：G. Heinisch, E. Luszczyk, 和 M. Pailer, Monatshefte für Chemie, 1973 (104), 1372)。

在 N_2 下，在脫水裝置中，在 $160^\circ C$ 的浴溫下，加熱 65 (4.5 克，47.8 毫莫耳)、66 (8.12 克，76.5 毫莫耳) 和無水 $ZnCl_2$ 5 小時。在矽膠上藉著閃爍層析法純化所得的油，使用 30% 己烷/EtOAc，產生 5.92 克 (67%) 的 67。

步驟 2：

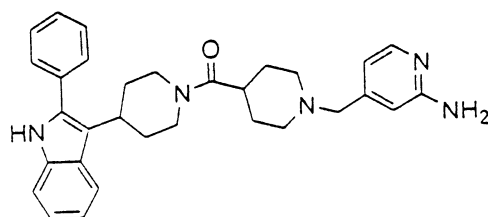
將 OsO_4 (5.0 毫升在第三-丁醇中，2.5% 重量/重量) 加至溶解於對-二噁烷 (87 毫升) 和水 (29 毫升) 中之 67 (5.9 克，32.38 毫莫耳) 中。在 6 小時的期間內，將 $NaIO_4$ (14.1 克，65.92 毫莫耳) 分成小部分加入，並好好地攪拌。然後以對-二噁烷稀釋該混合物，並過濾之。在降低的壓力下移除大部分的溶劑之後，將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (600 毫升) 中，並覆以無水的 Na_2SO_4 脫水。在移除溶劑之後，在矽膠上藉著閃爍層析法純化該混合物，使用 5% CH_3OH/CH_2Cl_2 作為洗脫液，獲得製備物 6。產量：2.89 克 (82%)。

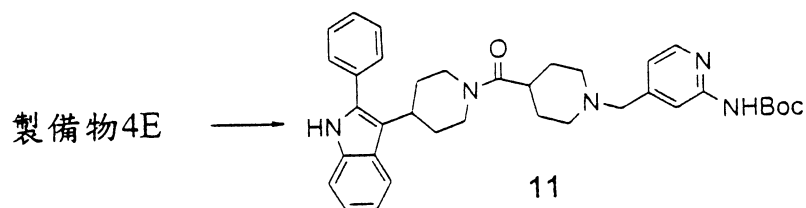
製備物 7步驟 1：

將在 CH_3OH (300 毫升) 中之 68 (50 克, 0.41 莫耳) 的溶液冷卻至 0°C ，並在 20 分鐘內，以 NaBH_4 (20 克, 0.53 莫耳, 分成 6 批) 小心地處理。將該混合物再度冷卻至 0°C ，利用飽和含水的 NH_4Cl 小心地中止，並濃縮之。進行閃爍層析法 (5-10% 7 N NH_3 - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，提供淡黃色固體狀之 69 (31 克, 62%)。

步驟 2：

將在 CH_2Cl_2 (500 毫升) 中之 69 (31 克, 0.25 莫耳) 的淤漿冷卻至 0°C ，並以 SOCl_2 (55 毫升, 0.74 莫耳, 在 30 分鐘內) 慢慢地處理。然後在 20°C 下攪拌該反應過夜。濃縮該物質，在丙酮中形成淤漿，然後過濾。在真空下將所得的灰褐色固體製備物 7 脫水過夜 (38.4 克, 52%, HCl 鹽)。

實例 1

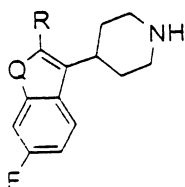
步驟 1：

混合製備物 1 (1.85 克, 5.43 毫莫耳)、製備物 4E (1.0 克, 3.62 毫莫耳)、DEC (1.04 克, 5.43 毫莫耳)、HOBT (0.73 克, 5.43 毫莫耳) 和 DMF/CH₂Cl₂ (1:1, 30 毫升), 並在室溫下攪拌過夜。以 CH₂Cl₂ 稀釋該反應, 並以 0.5 N NaOH、水、鹽水沖洗, 再脫水 (Na₂SO₄)。濃縮得到殘餘物, 將其以乙醚濕磨, 得到 11 (2.0 克, 93%)。M.S. (M+H)=594。

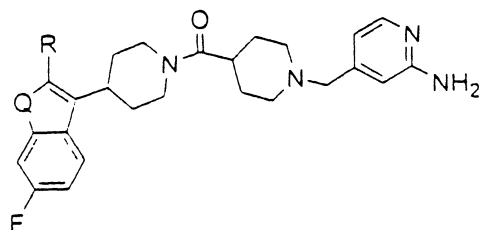
步驟 2：

在室溫下, 在 TFA: CH₂Cl₂ 的 1:1 混合物 (4 毫升) 中, 攪拌化合物 11 (0.18 克, 0.3 毫莫耳) 2.5 小時。在真空中移除溶劑, 並將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ 中, 並以飽和含水的 NaHCO₃ 沖洗。將有機層脫水 (Na₂SO₄), 並濃縮, 得到殘餘物, 藉著閃爍管柱層析法純化之 (SiO₂, 15% CH₃OH 在 EtOAc 中), 得到標題化合物 (0.14 克, 94%)。MS (M+H)=494。

使用類似的程序, 和式



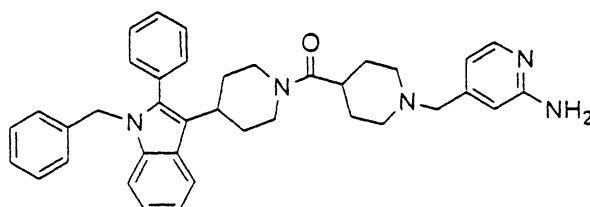
之適當的起始物質, 其中 Q 為 O 或 S, 按照在 J. Heterocyclic Chem., 30 (1993), 第 445 頁中描述的來製備, 製備下列結構的化合物:



其中 Q 和 R 如同表中定義的

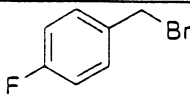
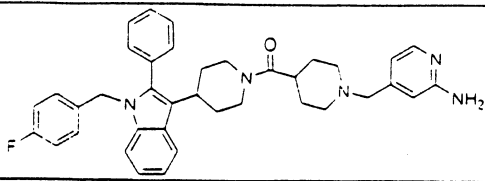
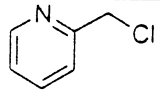
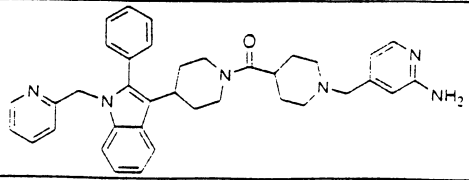
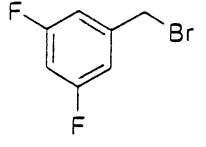
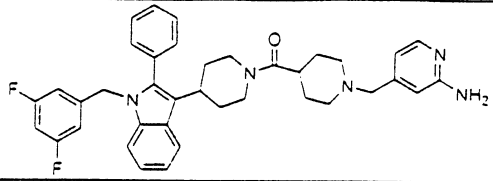
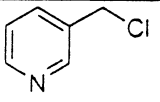
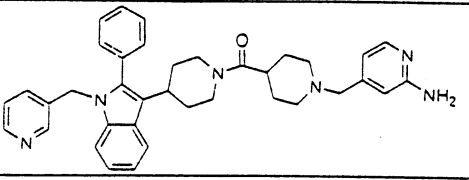
實例	Q	R	MS (M+1)
1A	O		513
1B	O	-CH ₃	451
1C	S	-CH ₃	467
1D	S	-C(O)-O-CH ₂ CH ₃	525
1E	O	H	437

實例 2

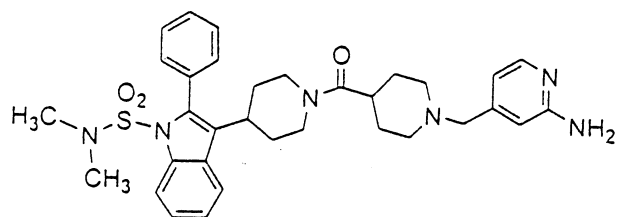


將 NaH (0.016 克，0.4 毫莫耳) 加至在 DMF (5 毫升) 中之實例 1 (0.1 克，0.2 毫莫耳) 的溶液中。在 0°C 下攪拌該反應 15 分鐘，並在室溫下攪拌 45 分鐘。加入苄基溴 (0.34 克，0.2 毫莫耳)，並攪拌該反應 2 小時。以 EtOAc 稀釋該反應，並以飽和含水的 NH₄Cl、水和鹽水沖洗。將有機層脫水 (Na₂SO₄)，並濃縮，得到殘餘物，在閃爍管柱上純化 (10% CH₃OH，在 EtOAc 中)，得到標題化合物 (0.02 克，17%)。MS (M+H)=584。

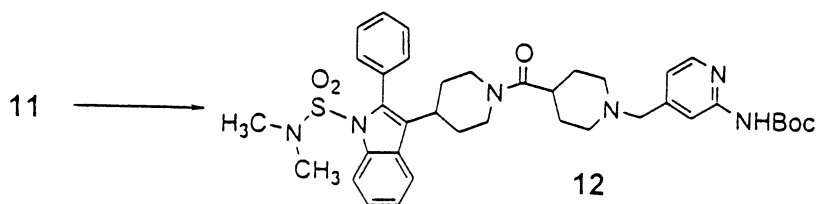
以類似實例 2 之程序的方式，獲得下列的化合物：

實例	起始物質	產物	產量	MS (M+H)
A			67%	602
B			72%	585
C			15%	620
D			61%	585

實例 3



步驟 1：



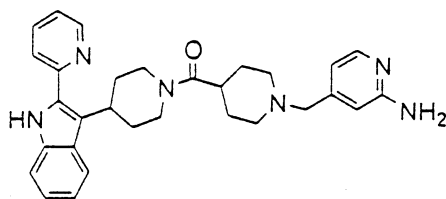
在 0°C 下，以 Et₃N (0.1 克) 和二甲基氨基磺酰氯 (0.097 克，0.68 毫莫耳) 處理在 CH₂Cl₂/DMF (1:1，10 毫升) 中之 11 (0.2

克，0.34毫莫耳)的溶液。將該反應加溫至室溫，並攪拌過夜。加入額外的二甲基氨磺醯氯和 Et_3N ，並將該反應加熱至 50°C 6小時。冷卻並濃縮該反應，在閃爍管柱上純化殘餘物 (SiO_2 ， EtOAc 至 5% CH_3OH 在 EtOAc 中)，得到 12 (0.08 克，34%)。MS ($\text{M}+\text{H}$)=701。

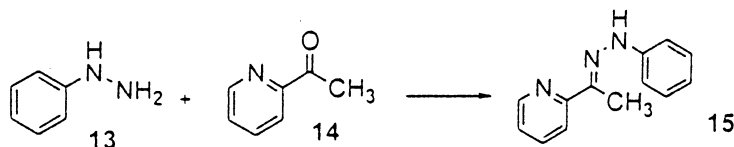
步驟 2：

以類似在實例 1，步驟 2 中描述的方式，將 12 (0.08 克，0.11 毫莫耳) 轉變為標題化合物 (0.06 克，100%)。MS ($\text{M}+\text{H}$)=601。

實例 4

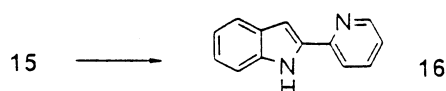


步驟 1：



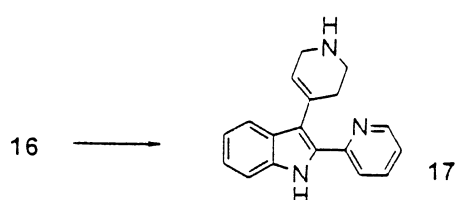
將在 EtOH (10 毫莫耳) 中之 13 (5.07 克，35 毫莫耳的 HCl 鹽，藉著以 NH_3 飽和的 CH_3OH 處理，轉變為自由鹼) 和 14 (4.25 克，35 毫莫耳) 的溶液，加熱至 80°C 2 小時。冷卻該反應，並在真空中移除溶劑，得到黃色固體，以冷的 EtOH 沖洗，得到 15 (6.9 克，94%)。MS ($\text{M}+\text{H}$)=212。

步驟 2：



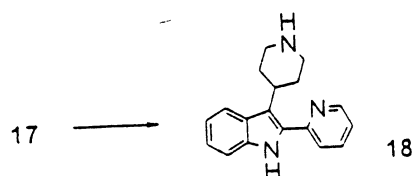
將化合物 15 (1.86 克, 8.8 毫莫耳) 和多磷酸 (30 克) 加熱至 110°C 6 小時。將該反應冷卻至室溫, 並攪拌過夜。將該反應冷卻至 0°C, 以 10% 含水的 NaOH 中和, 並以 EtOAc 萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機萃取物, 並脫水 (Na₂SO₄) 和濃縮, 得到 16 (1.1 克, 64%)。MS (M+H)=195。

步驟 3:



在 80°C 下, 將 4-六氫吡啶酮鹽酸鹽 (3.7 克, 23.9 毫莫耳) 和 H₃PO₄ (10 毫升) 加至在 AcOH (30 毫升) 中之 16 (1.6 克, 8.24 毫莫耳) 的溶液中。在該溫度下攪拌該反應 72 小時, 並在 100°C 下攪拌 24 小時。將該反應冷卻至室溫, 並倒入冰/NH₄OH 中, 並以 EtOAc 萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機層, 脫水 (Na₂SO₄) 並濃縮。在閃爍管柱上純化殘餘物 (20% EtOAc 在己烷中, 至 10% CH₃OH/NH₃ 在 CH₂Cl₂ 中), 得到 17 (0.5 克, 44%, 以回收的起始物質為基礎)。MS (M+H)=276。

步驟 4:



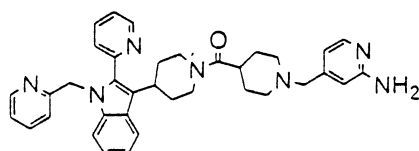
在 CH₃OH (20 毫升) 中, 混合化合物 17 (0.5 克, 1.8 毫莫耳)、10% Pd/C (0.05 克) 和 NH₄CHO₂ (0.92 克, 14.5 毫莫耳), 並

加熱至迴流過夜。冷卻該反應，通過矽藻土過濾，並以額外的 CH_3OH 沖洗濾餅。濃縮溶劑，得到 18 (0.6 克， $>100\%$)，直接使用不需進一步純化。MS ($\text{M}+\text{H}$)=278。

步驟 5：

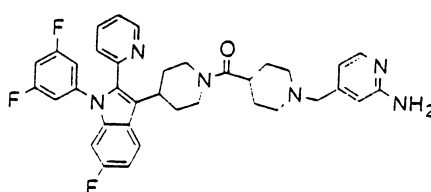
以類似在實例 1，步驟 1 和 2 中描述的方式，將 18 (0.6 克，2.2 毫莫耳) 轉變為標題化合物 (0.08 克，兩個步驟總共 72%)。MS ($\text{M}+\text{H}$)=495。

實例 5

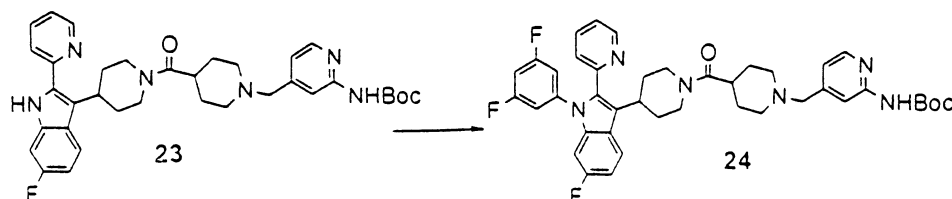


以類似在實例 2 中描述的方式，將實例 4 之化合物 (0.12 克，0.24 毫莫耳) 轉變為標題化合物 (0.05 克，36%)。MS 質譜 ($\text{M}+\text{H}$)=586。

實例 6



步驟 1：



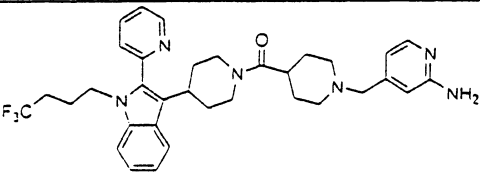
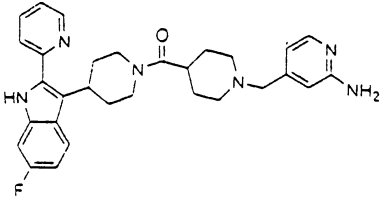
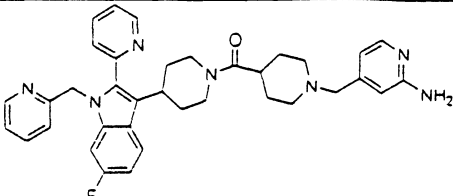
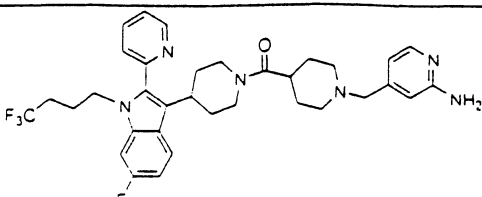
在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中混合化合物 23 (0.08 克，0.13 毫莫耳)

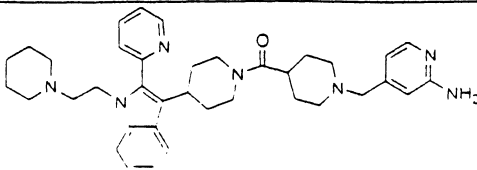
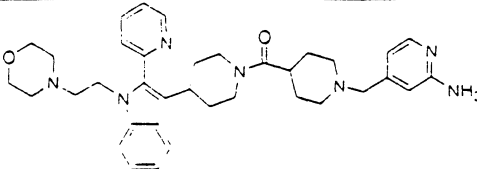
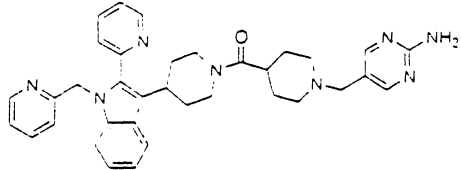
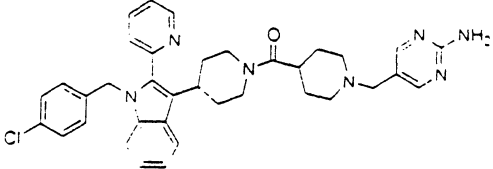
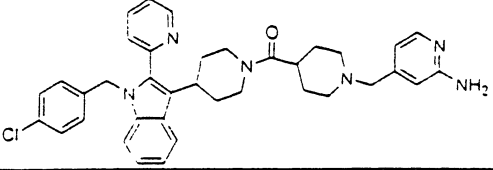
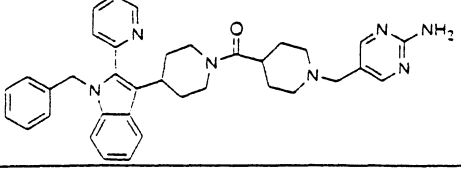
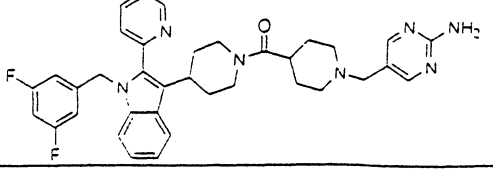
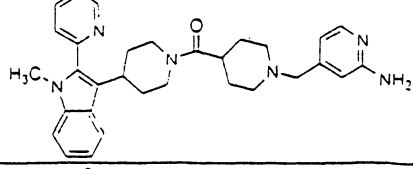
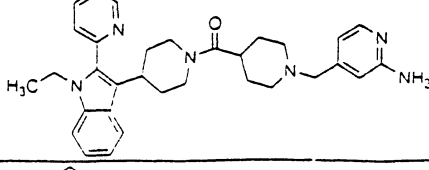
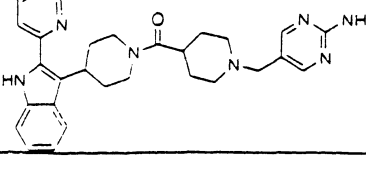
、3,5-二氟苯基硼酸(0.04克, 0.26毫莫耳)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.005克, 0.026毫莫耳)、TEMPO (0.023克, 0.143毫莫耳)、吡啶 (0.021克, 0.26毫莫耳)和3埃分子篩(0.1克), 並加熱至迴流過夜。在真空中移除 CH_2Cl_2 , 加入DMF (5毫升), 並將該反應加熱至 70°C 7小時。將該反應冷卻至室溫, 並攪拌48小時。移除溶劑, 並使用閃爍層析法純化殘餘物(SiO_2 , 3% CH_3OH 在EtOAc中), 得到24 (0.031克, 33%)。MS (M+H)=725。

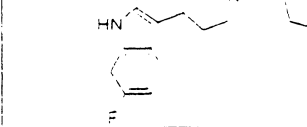
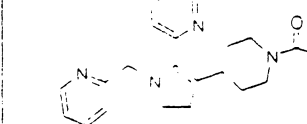
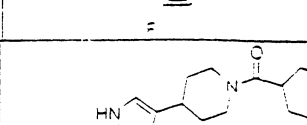
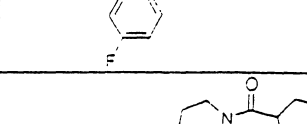
步驟2:

以類似在實例1, 步驟4中描述的方式, 將24 (0.031克)轉變為標題化合物(0.02克)。MS (M+H)=625。

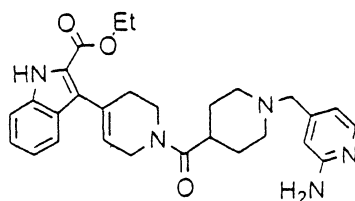
使用適當的起始物質, 和實例4和5之程序, 製備下列的化合物:

實例	產物	MS (M+H)
6A		605
6B		513
6C		604
6D		623

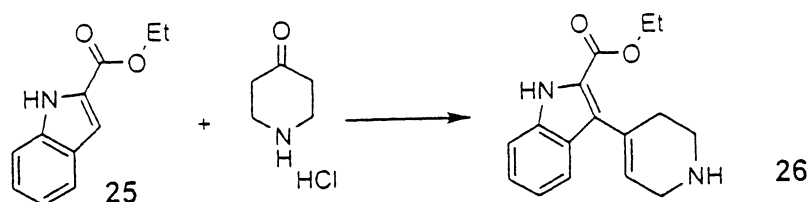
6E		606
6F		608
6G		587
6H		620
6I		619
6J		479
6K		622
6L		509
6M		551
6N		496

6O		527
6P		618
6Q		436
6R		495

實例 7 和 7A



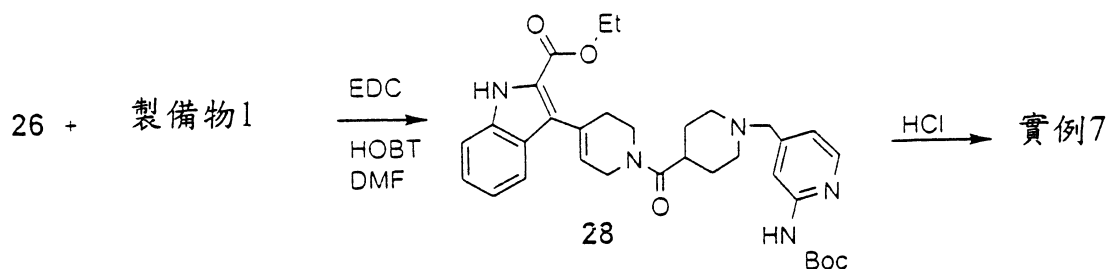
步驟 1:



使在 AcOH (100 毫升) 和 H_3PO_4 (40 毫升之在水中的 1 M 溶液) 中之 25 (10 克, 51.2 毫莫耳) 和六氫吡啶酮 HCl 鹽 (8 克, 51.2 毫莫耳) 的混合物迴流 2 天。然後在真空中濃縮該反應混合物, 分布在 EtOAc (200 毫升) 和水 (100 毫升) 之間, 並以

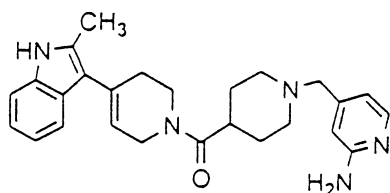
KOH鹼化。分離有機層，以鹽水沖洗，並利用無水的 Na_2SO_4 脫水。在真空中濃縮，提供粗製的26，在矽膠管柱上藉著閃爍層析法純化，以5% CH_3OH 在 CH_2Cl_2 中(帶有0.5%飽和含水的 NH_4OH)洗脫。獲得淡棕色固體狀之純的26 (2.5克，18%產量)。

步驟 2：



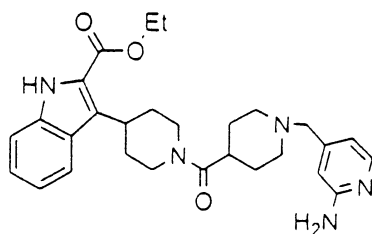
在標準醯胺-偶聯的條件下，利用EDC使26(1.15克)與製備物1偶聯。在溶解之後，在矽膠上進行閃爍層析法，使用5% CH_3OH 在 CH_2Cl_2 中，帶有0.5%飽和含水的 NH_4OH ，作為洗脫液，提供純的28 (1.5克，60%產量)。吡啶胺的HCl脫保護，定量地提供了標題化合物。MS (ES) $m/e=488$ (MH^+)。

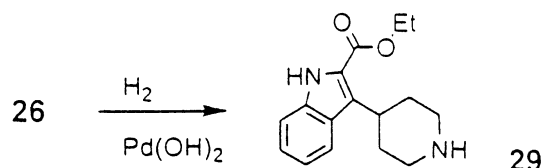
從製備物4B開始，以類似實例7之方式，製造下列的化合物：



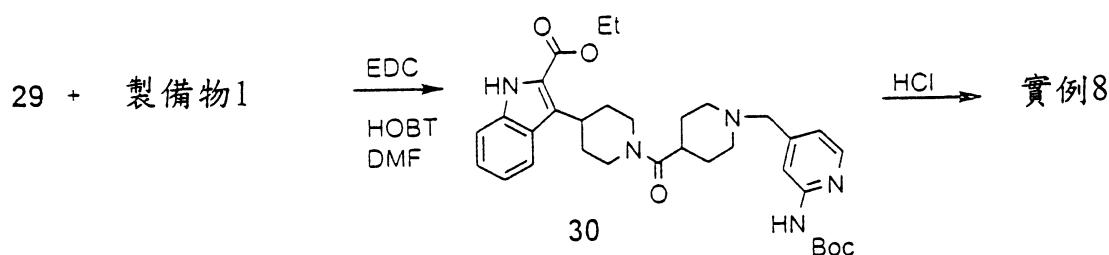
實例 7B：MS (ES) $m/e=430$ (MH^+)。

實例 8

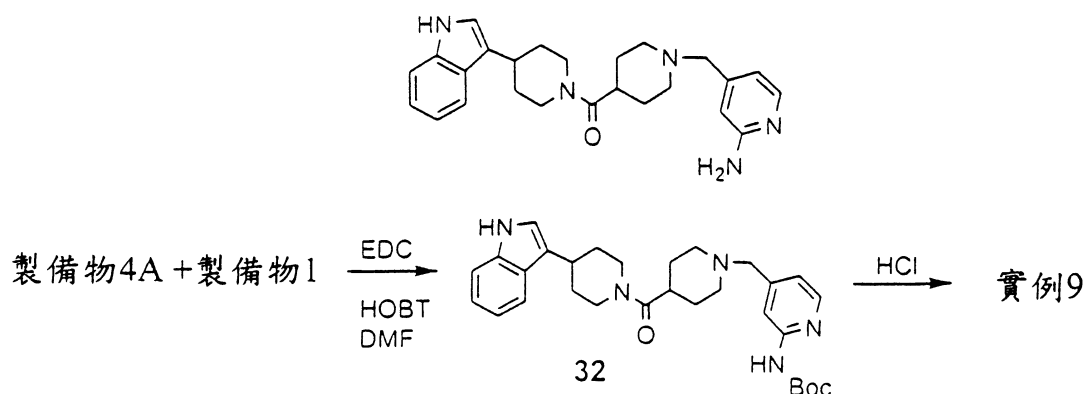


步驟 1：

將 26 (1.4 克) 溶解於 EtOH 中，以 Pd(OH)_2 (0.1 克) 處理，以 HCl (12 N, 1 毫升) 酸化，並在藉著氣球供應的氫氣壓下攪拌 60 小時。然後通過矽藻土過濾該反應混合物，並蒸縮，提供 29。

步驟 2：

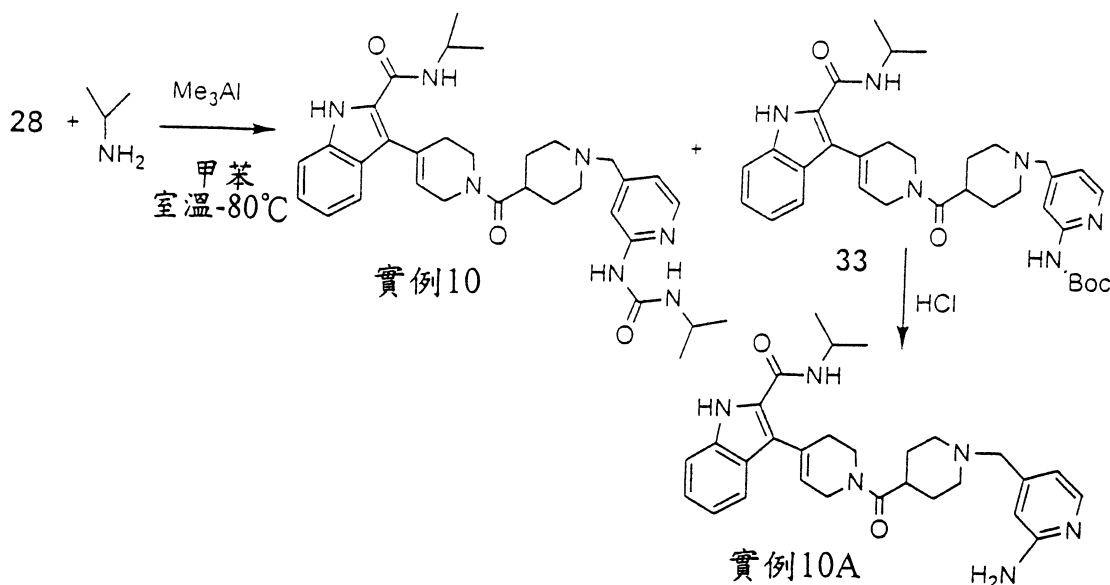
在標準醯胺-偶聯的條件下，使 29 (0.8 克) 與製備物 1 偶聯，在矽膠上進行閃爍層析法之後 (5% CH_3OH ，在 CH_2Cl_2 中，帶有 0.5% 飽和含水的 NH_4OH)，提供灰白色固體狀之 30。吡啶胺的 HCl 脫保護，定量地提供灰白色固體狀之標題化合物。MS (ES) $m/e = 490$ (MH^+)。

實例 9

從製備物 4A 開始，以類似實例 7 之方式製造標題化合物。

$$\text{MS (ES)}_{m/e}=418 \text{ (MH}^+ \text{)}。$$

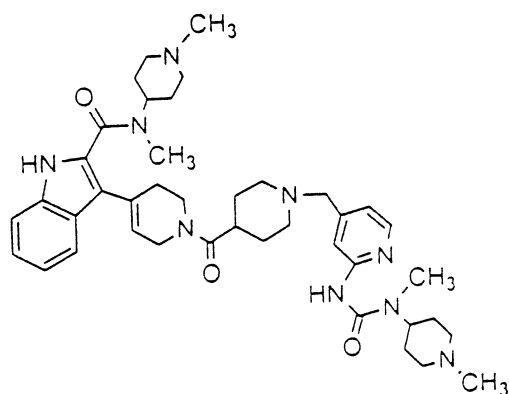
實例 10、10A、10B和 10C



在室溫下，以三甲基鋁(2.0M在甲苯中之溶液，2毫莫耳)處理在甲苯(10毫升)中之異丙胺(59毫克，1毫莫耳)的溶液，並在室溫下攪拌30分鐘，然後加入化合物28(0.21克，0.35毫莫耳)。將該反應混合物加熱至80°C，在該溫度下攪拌過夜，然後冷卻至室溫，並小心地以飽和含水的Na₂SO₄中止之。在停止使氫氣起泡之後，加入固體Na₂SO₄，吸收水分。通過濾紙過濾，並在真空中濃縮，提供粗製的實例10和33。以HCl(1.5 N CH₃OH/二噁烷)處理整個產物混合物，並在60°C下攪拌2小時。然後在真空中濃縮該混合物，並通過矽膠閃爍管柱執行層析(10% CH₃OH在CH₂Cl₂中，帶有0.5%飽和含水的NH₄OH)。獲得兩個產物：

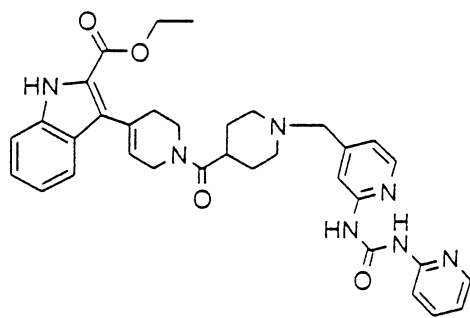
實例 10 (45 毫克，灰白色固體) MS (ES) $m/e=586$ (MH^+)；和
實例 10A (7 毫克，淡橘色固體) MS (ES) $m/e=501$ (MH^+)。

以類似之方式，使用 28 和市售的 1-甲基-4-(甲胺基)六氫吡啶，製備實例 10B：



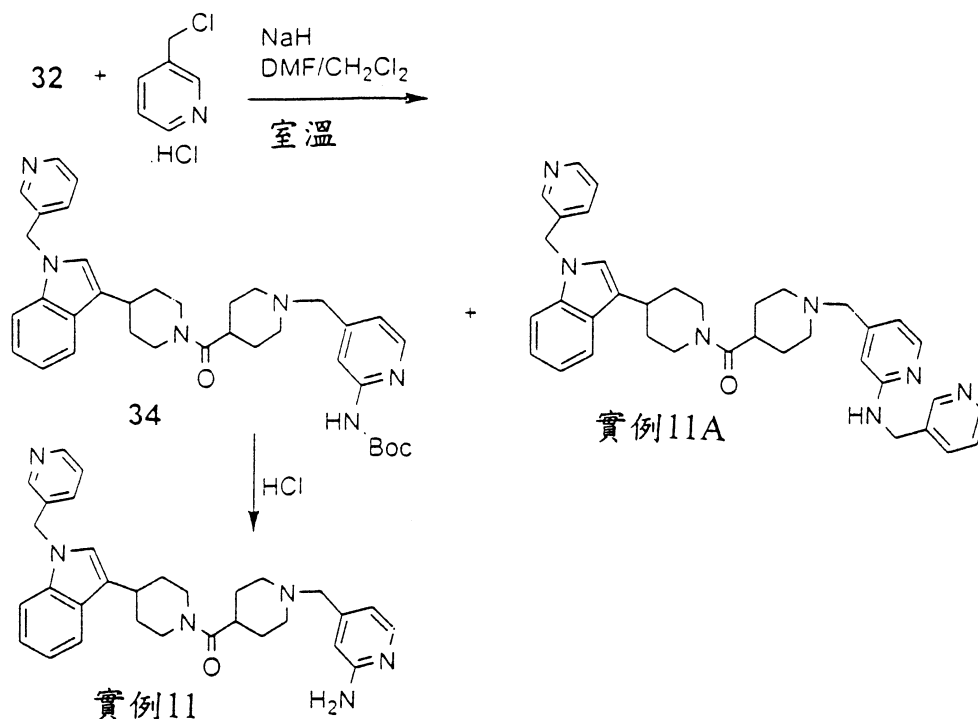
實例 10B：MS (ES) $m/e=724$ (MH^+)。

以類似之方式，使用 28(只有分子的胺基甲酸第三-丁酯部分，而不是酯，與胺反應)，以及市售的 2-胺基吡啶，製備實例 10C：



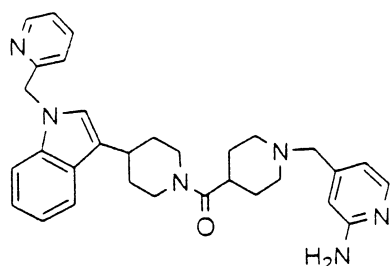
實例 10C：MS (ES) $m/e=608$ (MH^+)。

實例 11 和 11A



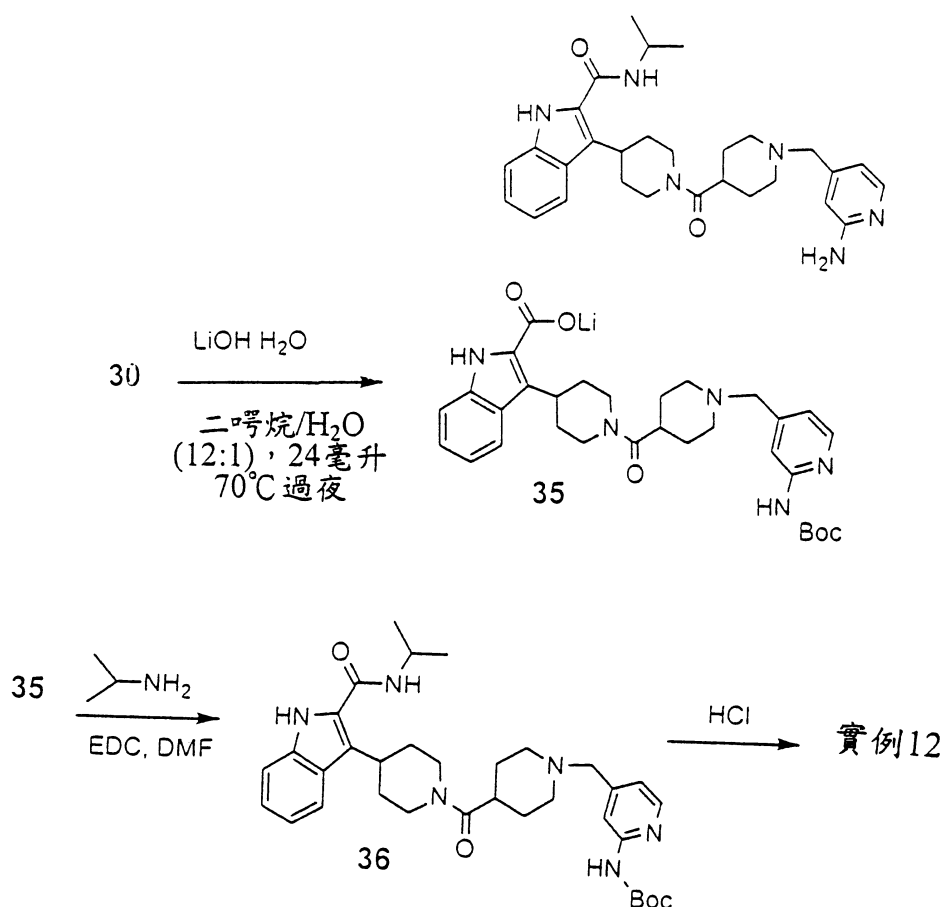
在室溫下，以NaH (0.12克，60%分散體，在礦物油中)處理在DMF (5毫升)中32 (0.2克，0.38毫莫耳)的溶液，並攪拌30分鐘。然後加入3-吡啶甲基氯(0.38毫莫耳，HCl鹽)，並攪拌所得的混合物過夜。然後加入CH₂Cl₂ (20毫升)，溶解受質，並在整個週末攪拌該混合物。然後以飽和含水的Na₂SO₄使該反應中止，直到停止氫氣起泡，並利用固體Na₂SO₄脫水，過濾並在真空中濃縮。將粗製的產物混合物溶解於2N HCl (CH₃OH/二噁烷)中，在60°C下攪拌2小時，並在真空中濃縮。矽膠製備板分離(10% CH₃OH，在CH₂Cl₂中，帶有0.3%飽和含水的NH₄OH)，獲得灰白色固體狀之實例11A (40毫克)(MS (ES) m/e=509 (MH⁺))和灰白色固體狀之實例11 (22毫克)(MS (ES) m/e=600 (MH⁺))。

使用實例32和2-吡啶甲基氯，以類似實例11之程序，製備下列的化合物：



實例 11B : MS (ES) $m/e=509$ (MH^+)。

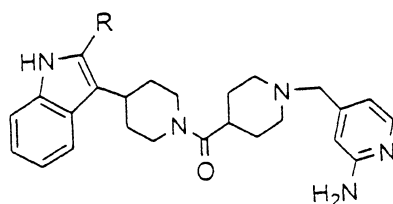
實例 12



以 $LiOH \cdot H_2O$ (0.3 克) 處理在二噁烷/ H_2O (12:1, 25 毫升) 中之 30 (1.1 克) 的溶液，並在 $70^\circ C$ 下攪拌過夜。在真空中濃縮，提供粗製的 35，直接在下一個步驟中使用，不需進一步純化。在標準醯胺-偶聯條件下，使用 EDC，將 35 (0.27 克) 與異丙胺偶聯，提供粗製的 36。在矽膠製備板上分離 (10% CH_3OH ，在 CH_2Cl_2 中，帶有 0.25% 飽和含水的 NH_4OH)，提供純的 36。利用 HCl 切開 BOC-保護基，提供灰白色固

體狀之標題化合物(90毫克，HCl鹽)。MS (ES) $m/e=503$ (MH^+)。

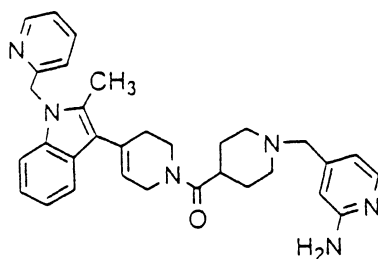
在實例12的程序中使用適當的胺，製備具有下列結構的化合物：



其中R按照在表中的定義

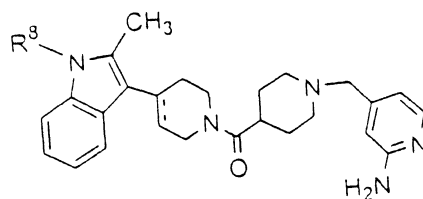
實例	R	物理數據
12A	-C(O)-NH-CH ₃	MS (ES) $m/e = 475$ (MH^+)
12B	-C(O)-NH-CH ₂ CH ₃	MS (ES) $m/e = 489$ (MH^+)
12C		MS (ES) $m/e = 616$ (MH^+)
12D		MS (ES) $m/e = 572$ (MH^+)

實例 13



使用製備物4B和2-吡啶甲基氣，以類似實例12之程序，製備實例13。MS (ES) $m/e=521$ (MH^+)。

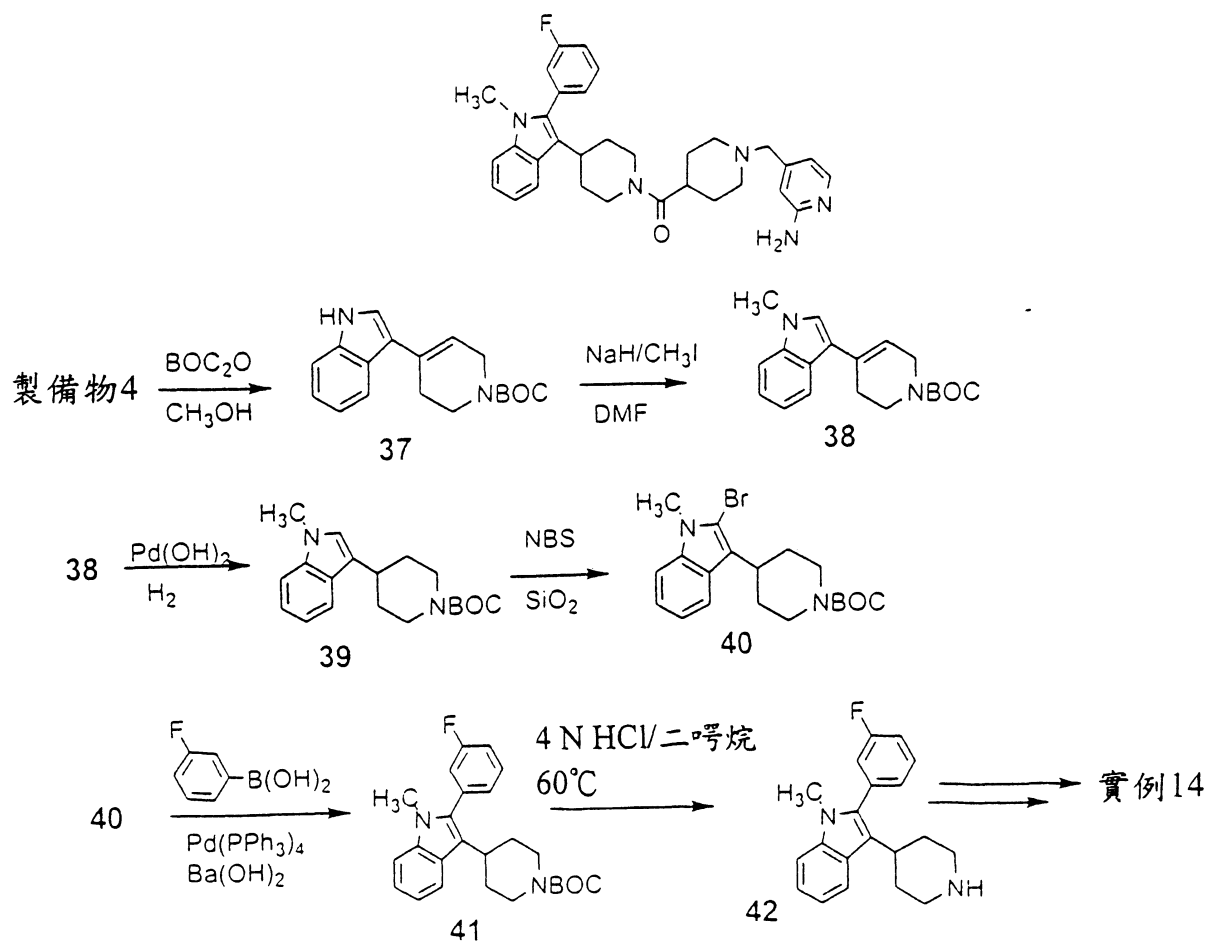
使用製備物4B或製備物4C，以及適當的鹵化物，以類似實例13之方式，製備下列的化合物：



其中 R 按照在表中的定義

實例	R ^o	可視需要的雙鍵	物理數據
13A		出現	MS (ES) m/e = 520 (MH ⁺)
13B	CF ₃ -(CH ₂) ₃ -	出現	MS (ES) m/e = 540 (MH ⁺)
13C	CH ₃ -CH ₂ -	出現	MS (ES) m/e = 458 (MH ⁺)
13D		缺少	MS (ES) m/e = 523 (MH ⁺)
13E	H	缺少	MS (ES) m/e = 432 (MH ⁺)
13F		缺少	MS (ES) m/e = 523 (MH ⁺)

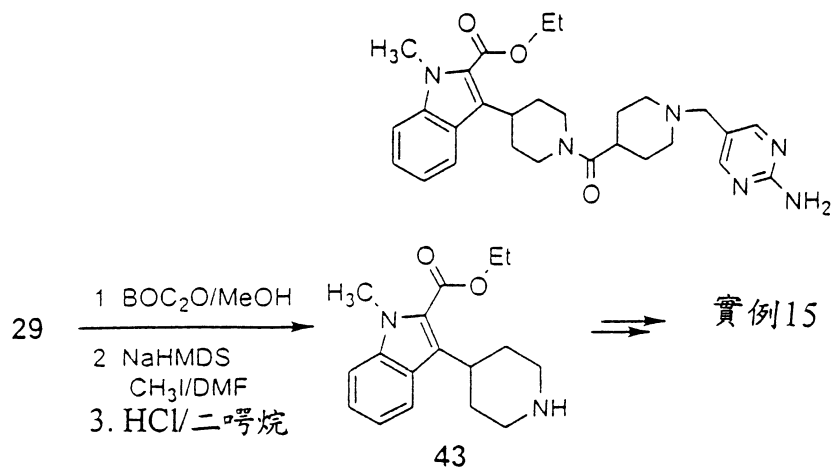
實例 14



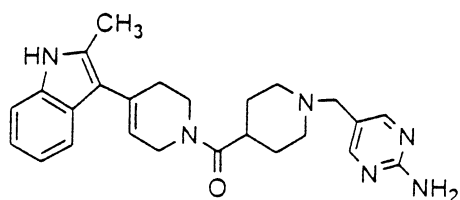
以 BOC_2O (9.9 克, 45.2 毫莫耳) 處理在 CH_3OH (100 毫升) 中之製備物 4 (4.5 克, 22.6 毫莫耳) 的溶液, 並攪拌過夜。濃縮至無水, 並在矽膠上藉著閃爍層析法純化, 使用 7% NH_3 飽和的 CH_3OH , 在 CH_2Cl_2 中, 提供澄清的 37。在 0°C 下, 以 3 毫莫耳當量的 NaH 處理在 DMF (15 毫升) 中之 37 (2.5 克, 8.4 毫莫耳) 的溶液, 在 0°C 下攪拌 10 分鐘, 並在室溫下攪拌 45 分鐘。加入 1 毫莫耳當量的 CH_3I , 並攪拌該混合物過夜。然後濃縮該混合物, 並使其分布在 NH_4Cl 飽和的水 (100 毫升) 與 EtOAc (100 毫升) 之間。分離並濃縮有機層, 提供粗製的 38 (2.3 克), 以類似之方式將 29 轉變為 39。

將所有的 39 溶解於 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中, 並在暗處連續以矽膠 (15 毫升) 和 N -溴琥珀醯亞胺 (0.3 克, 1.6 毫莫耳) 處理, 並在室溫下攪拌 1.5 小時。通過多孔玻璃漏斗過濾, 並濃縮, 提供粗製的 40, 在矽膠閃爍管柱上純化, 以 20% 在己烷中之 EtOAc 洗脫。

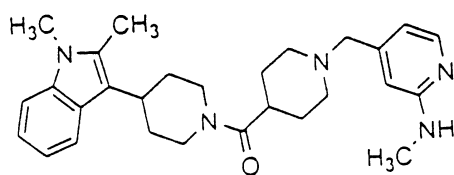
使在二甲氧乙烷/ H_2O (2:1, 100 毫升) 中之 40 (0.45 克, 1.14 毫莫耳)、3-氟苯基硼酸 (176 毫克, 1.26 毫莫耳)、 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0.54 克, 1.7 毫莫耳) 和四價(三苯膦)-鈹 (0)(26 毫克, 0.022 毫莫耳) 的混合物迴流 4 小時, 然後在真空中濃縮。使粗製的產物混合物分布在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 和水 (75 毫升) 之間。分離有機層, 並利用 MgSO_4 脫水。在矽膠製備板上分離, 使用己烷/ EtOAc (9:1) 作為洗脫液, 提供純的 41 (0.4 克)。HCl 切開 BOC-保護基, 得到胺 42, 以類似實例 7 之方式, 將其轉變為標題化合物。MS (ES) $m/e=526$

(MH⁺)。實例 15

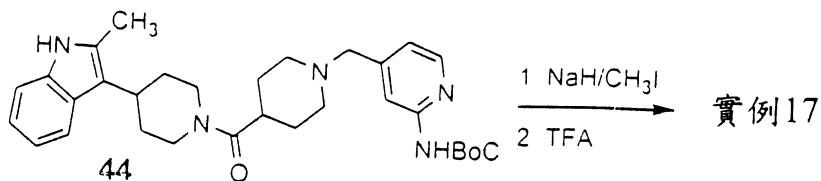
利用以 BOC 基團保護的六氫吡啶胺，在 DMF 中以 NaHMDS 使 29 的吡啶氮脫質子，並利用 CH₃I 烷基化。所得之中間物的 HCl-脫保護作用，提供了 43。43 和製備物 3A 的標準醯胺-偶聯，得到標題化合物。MS (ES) m/e=505 (MH⁺)。

實例 16

藉著製備物 4A 與製備物 3 的標準醯胺-偶聯，獲得標題化合物。MS (ES) m/e=431 (MH⁺)。

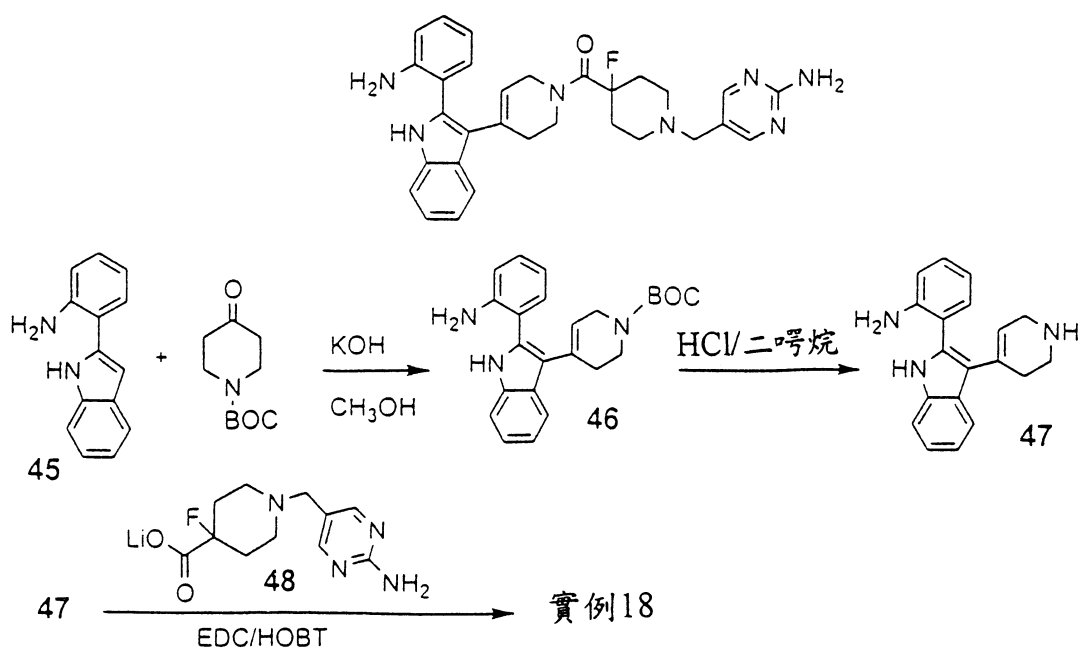


實例 17



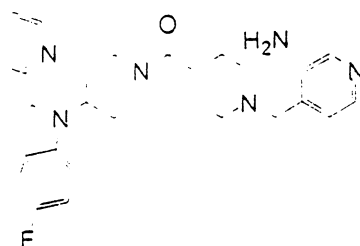
在 0°C 下，以 NaH (51 毫克，1.3 毫莫耳) 處理在 DMF (3 毫升) 中，藉著製備物 4C 與 28 的 醯胺-偶聯而獲得之 44 (225 毫克，0.42 毫莫耳) 的溶液，並在 0°C 下攪拌 10 分鐘，在室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入 CH₃I (0.43 毫莫耳)，並在室溫下攪拌所得的混合物過夜。然後在真空下濃縮該反應混合物，並分布在飽和含水的 NH₃Cl (30 毫升) 與 CH₂Cl₂ (50 毫升) 之間。濃縮並在矽膠上進行閃爍層析法 (2% NH₃ 飽和的 CH₃OH，在 CH₂Cl₂ 中)，提供標題化合物之 N,N'-二甲基胺前驅物 (48 毫克)。以 TFA 切開 BOC 基團，提供標題化合物。MS (ES) m/e = 460 (MH⁺)。

實例 18

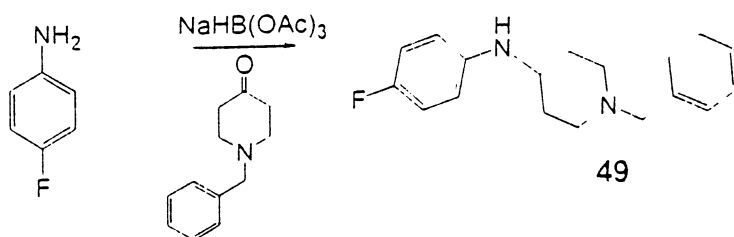


使在 CH_3OH (150 毫升) 中之 45 (2.1 克, 10 毫莫耳)、BOC-六氫吡啶酮 (3.4 克, 17 毫莫耳) 和 KOH (0.28 克, 5 毫莫耳) 的混合物迴流 8 天。然後在真空中濃縮該反應混合物, 分布在水 (50 毫升) 與 CH_2Cl_2 (100 毫升) 之間, 並以 AcOH 酸化。分離有機層, 並濃縮, 提供粗製的 46。以 HCl 切開 BOC 基團, 提供 47。使用 EDC 之 47 與 48 的標準醯胺-偶聯, 提供標題化合物。MS (ES) $m/e=526$ (MH^+)。

實例 19



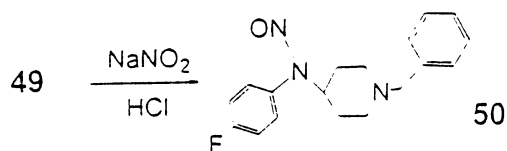
步驟 1：



在室溫下, 在 N_2 下, 在無水 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中, 攪拌 4-氟苯胺 (13.3 克, 120 毫莫耳) 和 1-苄基-4-六氫吡啶酮 (18.9 克, 100 毫莫耳) 4 小時。然後加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (32 克, 151 毫莫耳), 並在室溫下攪拌該混合物 60 小時。在以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 稀釋之後, 將該溶液與飽和含水的 NaHCO_3 一起攪拌 30 分鐘。分離液層, 並以 CH_2Cl_2 萃取。以鹽水沖洗混合的有機溶液, 並覆以無水的 Na_2SO_4 脫水。在矽膠上藉著閃爍

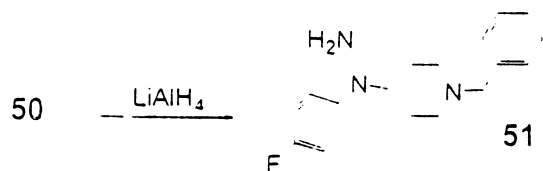
層析法純化該反應混合物，使用30% EtOAc/己烷作為洗脫液，接著以50% EtOAc/己烷洗脫，然後以20%己烷/EtOAc洗脫。產量：22.13克(78%)。MS:m/z=285 (M+1)。

步驟2：



將在對-二噁烷中之4M HCl (20毫升，80毫莫耳)加至在CH₂Cl₂ (80毫升)中之49 (4.06克，14.28毫莫耳)預先冷卻(冰浴)的溶液中。在所得的混合物中，逐滴加入溶解於水(10毫升)中的NaNO₂ (1.97克，28.6毫莫耳)，並好好攪拌。在加入之後，在冰浴上攪拌該混合物額外的3小時，然後利用飽和含水的NaHCO₃使其成為鹼性，並在室溫下攪拌額外的30分鐘。在分離有機層之後，以CH₂Cl₂萃取液層。混合有機層，以鹽水沖洗，並覆以無水的Na₂SO₄脫水。在矽膠上藉著閃爍層析法純化該反應混合物，使用20% EtOAc/己烷作為洗脫液。產量：3.0克(67%)。MS:m/z=314 (M+1)。

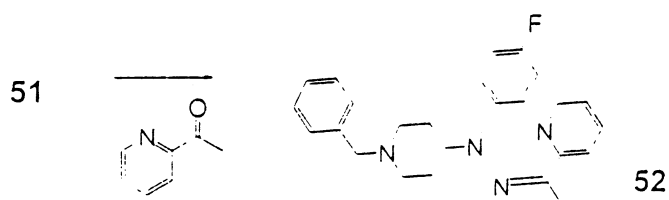
步驟3：



在N₂下，將50 (3.0克，9.6毫莫耳)的無水THF溶液(25毫升)，慢慢地逐滴加至預先冷卻(冰浴)之在無水THF (30毫升)中之LiAlH₄ (0.76克，20毫莫耳)的淤漿中。在加入之後，

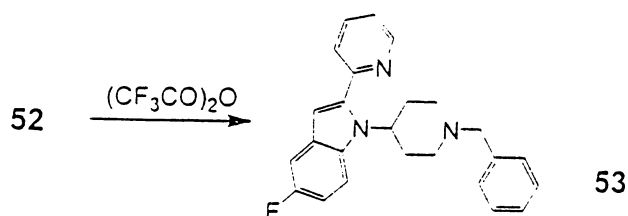
容許加溫該混合物，並在室溫下攪拌15小時。然後再度在冰浴上冷卻該混合物，並藉著在 N_2 下，逐滴加入水(1.0毫升)，然後是含水的NaOH(1.0毫升15%)，接著是3.0毫升的水，使該反應中止。通過"矽藻土"墊過濾所得的固體，並以THF沖洗數次。在矽膠上藉著閃爍層析法純化該反應混合物，使用50% EtOAc/己烷作為洗脫液。產量：1.95克(66%)。MS: $m/z=300$ ($M+1$)。

步驟4：



在 140°C 的浴溫下，在壓力試管中加熱純淨的2-乙酰基吡啶(0.73克，6.0毫莫耳)和51 (1.0克，3.34毫莫耳)19小時。在矽膠上藉著閃爍層析法純化該反應混合物，使用20% EtOAc/己烷作為洗脫液。產量：1.09克(81%)。MS: $m/z=403$ ($M+1$)。

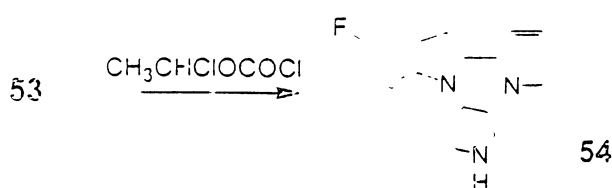
步驟5：



在 N_2 下，將三氟乙酸酐(0.37毫升，2.6毫莫耳)逐滴加至在冰浴中預先冷卻之52 (0.816克，2.03毫莫耳)的無水THF溶液。在加入之後，在 0°C 下攪拌該溶液90分鐘，然後加熱

至迴流5小時。在使用降低的壓力移除溶劑之後，以飽和含水的 NaHCO_3 處理殘餘物，並以 CH_2Cl_2 萃取。混合有機萃取物，以鹽水沖洗，並覆以無水的 Na_2SO_4 脫水。在矽膠上藉著閃爍層析法純化該反應混合物，使用15% EtOAc/己烷作為洗脫液。產量：0.56克(71%)。MS: $m/z=386$ ($M+1$)。

步驟 6：



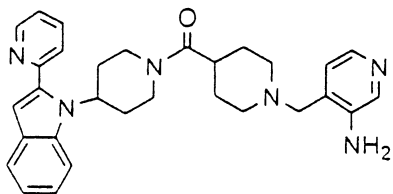
在 N_2 下，在室溫下，將氯甲酸1-氯乙酯(0.42克，3.9毫莫耳)加至溶解於1,2-二氯乙烷(10毫升)中之53 (0.5克，1.3毫莫耳)的溶液中。然後迴流該溶液2小時，冷卻至室溫，加入 CH_3OH (5.0毫升)，並再度迴流該溶液90分鐘。在利用降低的壓力移除溶劑之後，藉著製備TLC純化該反應混合物，使用10% $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)/\text{EtOAc}$ 作為洗脫液。產量：0.23克(59%)。MS: $m/z=296$ ($M+1$)。

步驟 7：

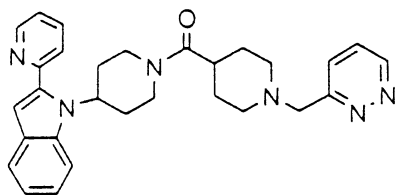
在室溫下，在無水DMF (2.0毫升)中，攪拌54 (92毫克，1.58毫莫耳)、製備物5 (113毫克，0.47毫莫耳)、EDC.HCl (0.105毫克，0.55毫莫耳)和HOBT (74毫克，0.55毫莫耳)2天。以0.5N含水的 NaOH (5.0毫升)使該反應中止，然後以 CH_2Cl_2 萃取該溶液。以鹽水沖洗混合的萃取物，並覆以無水的 Na_2SO_4 脫水。在矽膠上藉著製備TLC分離標題化合物，使用EtOAc：己烷： $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ (70:25:5)作為洗脫液。

產量：82毫克(51%)。MS:m/z=513 (M+1)。

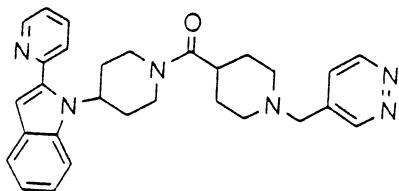
使用類似的程序，製備下列的化合物：



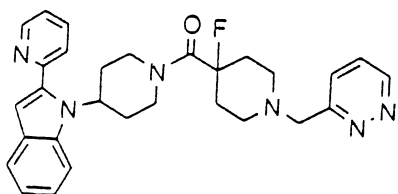
實例 19A：MS:m/z=495 (M+1)。



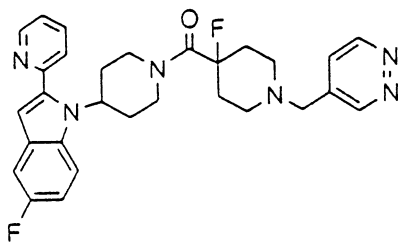
實例 19B：MS:m/z=481 (M+1)。



實例 19C：MS:m/z=481 (M+1)。

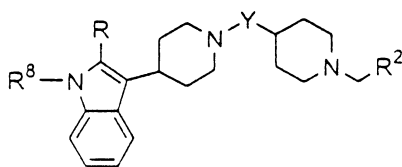


實例 19D：MS:m/z=499 (M+1)。



實例 19E：MS:m/z=517 (M+1)。

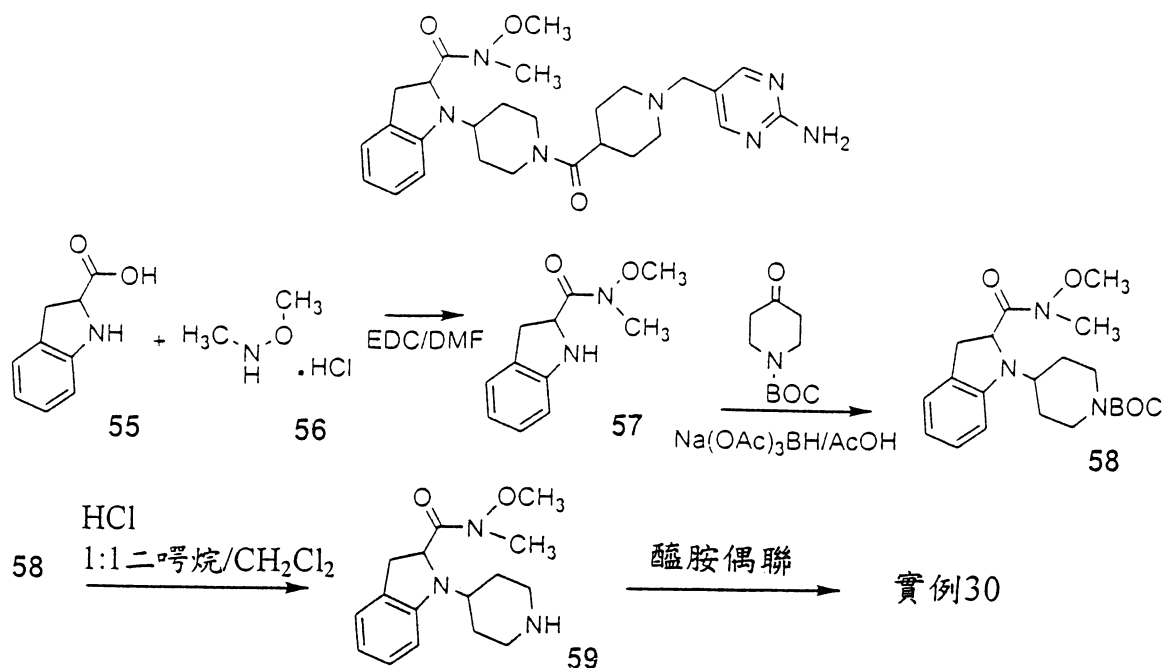
使用適當的起始物質，和上文所示的適當程序，製造下列的化合物：



其中 R、R⁸ 和 R² 按照在表中之定義：

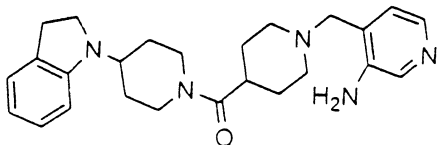
實例	R	R ⁸	Y	R ²	數據 MS (M+H)
20			-C(O)-		674
21			-C(O)-		710
22			-C(O)-		810
23		H	鍵結		466
24		CH ₃ CH ₂ -	-C(O)-		551
25			-C(O)-		678
26			-C(O)-		766
27			-C(O)-		574
28			-C(O)-		607
29		H	-C(O)-		520

實例 30

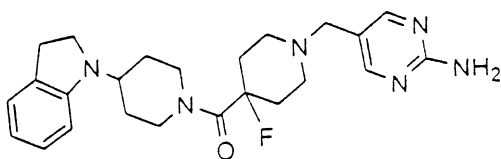


在室溫下，以 EDC (9.15 毫莫耳)、HOBT (6.1 毫莫耳) 和二異丙基乙胺 (2 毫升) 處理在 DMF (100 毫升) 中之吲哚啉羧酸 55 (10 克，6.1 毫莫耳) 和胺 56，HCl 鹽 (5.97 克，6.1 毫莫耳) 的混合物，並攪拌過夜。然後在真空下濃縮該反應混合物，分布在水 (100 毫升) 與 CH_2Cl_2 (100 毫升) 之間，並以 NaHCO_3 鹼化。分離有機層，脫水並濃縮，提供粗製的 57。將所有的 57 均溶解於 AcOH (100 毫升) 中，並連續以 BOC-六氫吡啶酮 (6.1 毫莫耳) 和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (12.2 毫莫耳) 處理，並在室溫下攪拌過夜。然後使該反應混合物分布在水 (300 毫升) 與 CH_2Cl_2 (200 毫升) 之間，並以 NaOH 鹼化。分離有機層，以鹽水沖洗，並以結晶 Na_2SO_4 脫水。在真空下濃縮，定量提供白色固體狀之粗製的 58。HCl 切開 BOC 基團，提供 59。使用按照上述的標準醯胺偶聯技術，將 59 轉變為標題化合物。MS (M+1)=508。

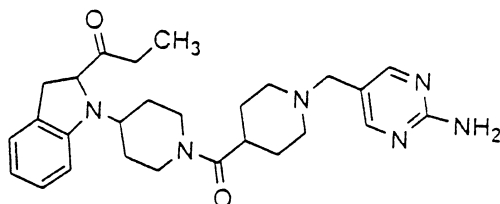
在類似的程序中，使用適當的吲哚烯液(indolene)起始物質，製備下列的化合物：



實例 31：MS(M+1)=420



實例 32：MS(M+1)=439



實例 33：MS(M+1)=477

H₃-受體結合測定的共同程序

在本實驗中，H₃受體的來源是天竺鼠腦。動物重400-600克。利用50 mM Tris，pH 7.5的溶液，將腦組織均質化。組織在均質化緩衝溶液中的終濃度為10%重量/體積。以1,000 x g離心勻漿10分鐘，以便移除組織塊和碎屑。然後以50,000 x g離心所得的上清液20分鐘，以便使膜沉降，接著以均質緩衝溶液沖洗三次(每次50,000 x g，20分鐘)。冷凍該膜並儲存在-70°C下，直到需要為止。

將所有欲測試的化合物溶解於DMSO中，然後以結合緩衝溶液(50 mM Tris，pH 7.5)稀釋，使得終濃度為2微克/毫升，帶有0.1% DMSO。然後將膜(400微克蛋白質)加至反應試管中。藉著加入3 nM [³H]R-α-甲基組織胺(8.8居里/毫莫耳)

或 3 nM [^3H]N $^{\alpha}$ -甲基組織胺(80居里/毫莫耳)開始該反應，並在 30°C 下持續培養 30 分鐘。藉著過濾，從未結合的配體中分離已結合的配體，並藉著液體閃爍質譜分析，定量與膜結合之放射性配體的量。以一式兩份進行所有的培養，而標準偏差總是小於 10%。連續稀釋抑制超過 70% 放射性配體與受體之專一結合的化合物，判定 K_i (nM)。

式 I 化合物具有範圍在大約 1 到大約 1000 nM 內的 K_i 。較佳的式 I 化合物具有範圍在大約 1 到大約 100 nM 內的 K_i 。更佳的式 I 化合物具有範圍在大約 1 到大約 20 nM 內的 K_i 。實例 5 之化合物具有 1.50 nM 內的 K_i 。

在本說明書中，"至少一種式 I 化合物"一詞意指可在醫藥組合物或治療方法中，使用一至三種不同的式 I 化合物。最好是使用一種式 I 化合物。同樣地，"至少一種 H_1 受體拮抗劑"意指可在醫藥組合物或治療方法中，使用一至三種不同的 H_1 拮抗劑。最好是使用一種 H_1 拮抗劑。

為了從藉由本發明描述之化合物來製備醫藥組合物，惰性、在藥學上可接受的載劑可以是固態或液態的。固體形式的製備物包括散劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、豆狀膠囊和栓劑。散劑和錠劑可包括從大約 5 至大約 95% 的活性成分。適當的固體載劑是此項技藝中已知的，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。可使用錠劑、散劑、豆狀膠囊和膠囊，作為適合口服投藥的固體劑量形式。可在 A. Gennaro(編輯)，The Science and Practice of Pharmacy，第 20 版，(2000)，Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore,

MD中找到在藥學上可接受之載劑的實例，以及製造各種組合物的方法。

液體形式製備物包括溶液、懸浮液和乳劑。可作為實例而提及的有水或水-丙二醇溶液，可供非經腸注射，或添加增甜劑和遮光劑，作為口服溶液、懸浮液和乳劑。液體形式製備物亦可包括鼻內投藥的溶液。

適合吸入的氣溶膠製備物，可包括溶液和散劑形式的固體，可將其與在藥學上可接受的載劑混合，像是惰性的壓縮氣體，例如氮氣。

亦包括固體形式製備物，企圖在使用之前，才將其轉變為液體形式製備物，以供口服或非經腸投藥。這類液體形式包括溶液、懸浮液和乳劑。

本發明之化合物亦可經皮遞送。經皮組合物可採用乳霜、洗劑、氣溶膠及/或乳劑的形式，並可包含在基質或儲存類型的經皮貼片內，像是在此項技藝中有關於該目的傳統類型。

該化合物最好是口服投予。

醫藥製備物最好是以單位劑量之形式。以這類形式，可將製備物細分成適當尺寸的單位劑量，含有適當含量的活性組份，例如有效的含量，以便達到想要的目的。

在製備物之單位劑量中的活性化合物的量，根據特殊的應用。可從大約1毫克變化或調整到大約150毫克，較佳的是從大約1毫克變化或調整到大約75毫克，更佳的是從大約1毫克變化或調整到大約50毫克。

所使用的實際劑量，可視患者的需要和待治療之病況的嚴重性而改變。為特殊狀況判定適當的給藥攝生法，亦在熟諳此藝者的能力範圍內。為了方便，可按照需要將總每日劑量分開，並在一天內分次投予。

將根據負責照顧之臨床醫師的判斷，其考量諸如患者的年齡、狀況和大小，以及待治療之症狀的嚴重性之類的因素，調整本發明化合物，及/或其在藥學上可接受之鹽類的投藥量和投藥頻率。口服投藥之代表性建議的每日給藥攝生法，範圍可從大約1毫克/天到大約300毫克/天，較佳的是1毫克/天到75毫克/天，以2至4次給藥。

當本發明包括 H_3 拮抗劑和 H_1 拮抗劑化合物之組合時，可同時或連續地共同-投予兩種活性組份，或可投予在在藥學上可接受之載劑中，包括 H_3 拮抗劑和 H_1 拮抗劑的單一醫藥組合物。可以任何傳統的劑量形式，像是膠囊、錠劑、散劑、豆狀膠囊、懸浮液、溶液、栓劑、鼻噴霧劑等等，分別或一起投予組合之組份。可從已公告的資料中，判定 H_1 拮抗劑之劑量，且範圍可能從每個劑量1至1000毫克。當混合使用時，個別組份之劑量含量最好比建議之個別劑量更低，因為併用的有利影響。

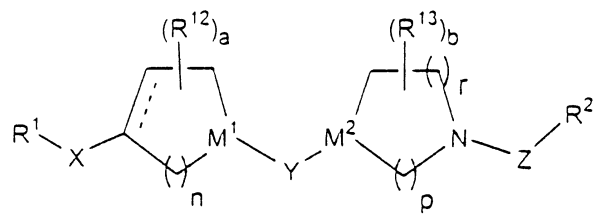
當欲投予分開的 H_3 和 H_1 拮抗劑醫藥組合物時，可以套組投予它們，該套組在單一的包裝中，包括一個容器，包括在在藥學上可接受之載劑中的 H_3 拮抗劑，以及分開的容器，包括在在藥學上可接受之載劑中的 H_1 拮抗劑，其中該 H_3 和 H_1 拮抗劑，以使得該組合在治療上是有效的量存在。例

如，為了在必須以不同的時間間隔投予組份時，或在它們是以不同的劑量形式投予組合時，套組是有利的。

雖然已經連同上文陳述的特定具體實施例一起，描述了本發明，但其許多另類的選擇、修改和變化，對熟諳此藝者而言將是明顯的。企圖使所有的這類另類選擇、修改和變化，落在本發明的精神及範圍內。

伍、中文發明摘要：

本發明係揭示式I之新穎化合物



其中 M^1 為 CH 或 N，且 M^2 為 $C(R^3)$ 或 N； R^1 為可視需要經取代之吡啶基或其吡衍生物； R^2 為可視需要經取代之芳基或雜芳基；而剩下的變數按照在說明書中之定義。

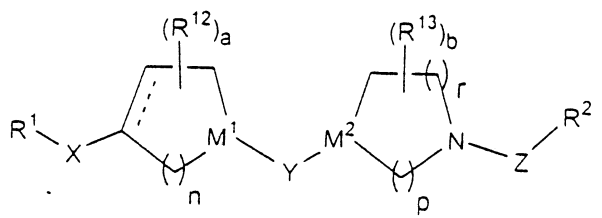
亦揭示包括式I化合物之醫藥組合物。

亦揭示使用式I化合物，治療各種疾病或病況，像是例如過敏、過敏-引起之氣道反應和鬱血(例如鼻鬱血)的方法。

亦揭示使用式I化合物，連同 H_1 受體拮抗劑，治療各種疾病或病況，像是例如過敏、過敏-引起之氣道反應和鬱血(例如鼻鬱血)的方法。

拾、申請專利範圍：

1. 一種以結構式I代表之化合物：



或其在藥學上可接受的鹽或媒合物，其中：

a 為 0 至 3；

b 為 0 至 3；

n 為 1、2 或 3；

p 為 1、2 或 3；

r 為 0、1、2 或 3；

X 為一鍵結或 C₁-C₆伸烷基；

M¹ 為 CH 或 N；

M² 為 C(R³) 或 N；

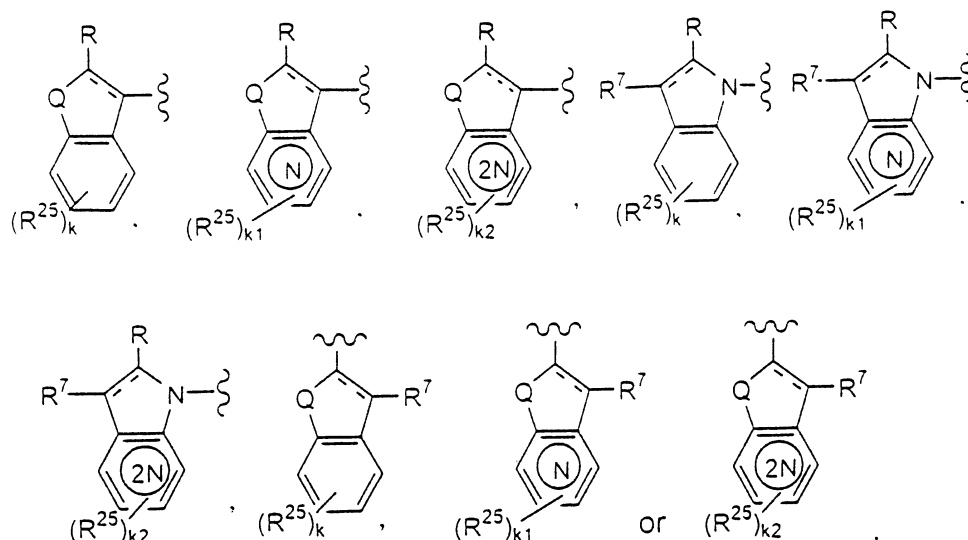
其限制條件為，當 M² 為 N 時，p 不是 1；且當 r 為 0 時，M² 為 C(R³)；且 p 和 r 之總和為 1 至 4；

Y 為 -C(=O)-、-C(=S)-、-(CH₂)_q-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)NR⁴-、-C(=O)CH₂-、-SO_{1.2}-、-C(=N-CN)-NH-或 -NH-C(=N-CN)-；其限制條件為當 M¹ 為 N 時，Y 不是 -NR⁴C(=O)-或 -NH-C(=N-CN)-；且當 M² 為 N 時，Y 不是 -C(=O)NR⁴-或 -C(=N-CN)-NH-；

q 為 1 至 5，其限制條件為當 M¹ 和 M² 兩者皆為 N 時，q 不是 1；

Z 為一鍵結、 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(CN)-$ 或 $-CH_2C(=O)NR^4-$ ；

R^1 為



Q 為 $-N(R^8)-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ；

k 為 0、1、2、3 或 4；

k1 為 0、1、2 或 3；

k2 為 0、1 或 2；

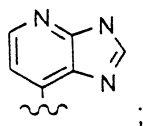
點線代表可視需要的雙鍵；

R 和 R^7 分別選自由 H、 C_1-C_6 烷基、鹵(C_1-C_6)烷基-、 C_1-C_6 烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-、(C_1-C_6)烷氧基- (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-SO_{0.2}、 R^{32} -芳基(C_1-C_6)烷氧基-、 R^{32} -芳基(C_1-C_6)烷基-、 R^{32} -芳基、 R^{32} -芳氧基、 R^{32} -雜芳基、(C_3-C_6)環烷基、(C_3-C_6)環烷基- (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6)環烷基- (C_1-C_6) 烷氧基、(C_3-C_6)環烷基-氧基-、 R^{37} -雜環基-烷基、 $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{30})(R^{31})$ 、 $-NH-(C_1-C_6)$

烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)NH(R²⁹)、R²²-S(O)_{0.2}-、
 鹵(C₁-C₆)烷基-S(O)_{0.2}-、N(R³⁰)(R³¹)-(C₁-C₆)烷基
 -S(O)_{0.2}-、苯甲醯基、(C₁-C₆)烷氧基-羰基、R³⁷-雜環烷
 基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-、(C₁-C₆)
 烷基-N(C₁-C₆烷氧基)-C(O)-、-C(=NOR³⁶)R³⁶和
 -NHC(O)R²⁹所組成之群；且當未出現可視需要的雙鍵時
 ，R⁷可為OH；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、鹵(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷氧基
 -(C₂-C₆)烷基-、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-
 雜芳基、R³²-雜芳基(C₁-C₆)烷基-、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)
 環烷基-(C₁-C₆)烷基、R³⁷-雜環烷基、R³⁷-雜環烷基
 (C₁-C₆)烷基、N(R³⁰)(R³¹)-(C₂-C₆)烷基-、R²²-S(O)₂-、
 鹵(C₁-C₆)烷基-S(O)₂-、R²²-S(O)_{0.1}-(C₂-C₆)烷基-、鹵
 (C₁-C₆)烷基-S(O)_{0.1}-(C₂-C₆)烷基-、(C₁-C₆)烷基
 -N(R²⁹)-SO₂-或R³²-雜芳基-SO₂；

R²為6員的雜芳基環，具有1或2個分別選自N或N-O
 的雜原子，剩下的環原子為碳；5員的雜芳基環，具有1
 、2、3或4個分別選自N、O或S的雜原子，剩下的環原
 子為碳；R³²-喹啉基；R³²-芳基；



或雜環烷基；其中該6員的雜芳基環或該5員的雜芳基環
 ，可視需要被R⁶取代；

R³為H、鹵素、C₁-C₆烷基、-OH或(C₁-C₆)烷氧基；

R^4 分別選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1 - C_6) 烷基、 R^{33} -芳基、 R^{33} -芳基 (C_1 - C_6)-烷基，和 R^{32} -雜芳基所組成之群；

R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 R^{33} -芳基 (C_1 - C_6) 烷基或 (C_1 - C_6) 烷基- SO_2 -；

R^6 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 $-OH$ 、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- NR^4R^5 、苯基、 R^{33} -苯基、 NO_2 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-NHC(O)N(R^4)_2$ 、 R^{32} -雜芳基- SO_2 - NH -、 R^{32} -芳基- (C_1-C_6) 烷基- NH -、 R^{32} -雜芳基- (C_1-C_6) 烷基- NH -、 R^{32} -雜芳基- $NH-C(O)-NH$ -、 R^{37} -雜環烷基- $N(R^{29})-C(O)-$ 和 R^{37} -雜環烷基- $N(R^{29})-C(O)-NH$ -所組成之群；

R^{12} 分別選自由 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基或氟所組成之群；其限制條件為當 R^{12} 為羥基或氟時， R^{12} 不與和氮相鄰的碳結合；或 R^{12} 從一個環碳至另一個環碳，形成 C_1 至 C_2 之烷基橋；

R^{13} 分別選自由 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基或氟所組成之群，其限制條件為當 R^{13} 為羥基或氟時， R^{13} 不與和氮相鄰的碳結合；或 R^{13} 從一個環碳至另一個環碳，形成 C_1 至 C_2 之烷基橋；或 R^{13} 為 $=O$ ；

R^{20} 分別選自由氫、 C_1 - C_6 烷基或芳基所組成之群；其中該芳基基團可視需要以 1 至 3 個基團取代，該基團分別選自鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羥基或甲氧基；或當出現兩個 R^{20} 基團時，這兩個 R^{20} 基團與結合於其中的氮一起形

成 5 或 6 員的雜環；

R^{22} 為 C_1-C_6 烷基、 R^{34} -芳基或雜環烷基；

R^{24} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 $-SO_2R^{22}$ 或 R^{34} -芳基；

R^{25} 分別選自由 C_1-C_6 烷基、鹵素、CN、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1.2}-$ 、鹵- (C_1-C_6) 烷基-或鹵- (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基-所組成之群；

R^{29} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{30} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基或 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{31} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{35} -芳基、 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 、 R^{35} -芳基- $C(O)-$ 、 $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2-$ 或 R^{35} -芳基- $S(O)_2-$ ；

或 R^{30} 和 R^{31} 一起為 $-(CH_2)_{4.5}-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_2-N(R^{29})-(CH_2)_2-$ ，並與附接於其上的氮形成環；

R^{32} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 H、 $-OH$ 、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 R^{35} -芳基- $O-$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、苯基、 R^{33} -苯基、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ 、 $-CN$ 、羥基- (C_1-C_6) 烷基-、 $-OCH_2-CH_2OR^{22}$ 和 R^{35} -芳基 (C_1-C_6) 烷基- $O-$ 所組成之群，其中該芳基基團可視需要被 1 至 3 個分別選出的鹵素取代；

R^{33} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 C_1-C_6 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基所組成之群；

R^{34} 為 1 至 3 個取代基，分別選自由 H、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$

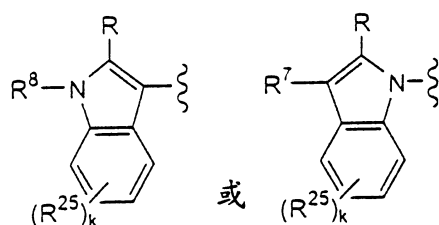
、-OH和-OCH₃所組成之群；

R³⁵為1至3個取代基，分別選自由氫、鹵素、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基、苯氧基、-CF₃、-N(R³⁶)₂、-COOR²⁰和-NO₂所組成之群；

R³⁶分別選自由H和C₁-C₆烷基所組成之群；且

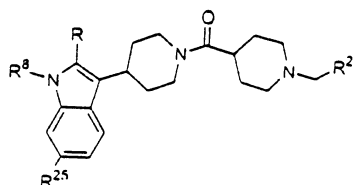
R³⁷分別選自由H、C₁-C₆烷基和(C₁-C₆)烷氧羰基所組成之群。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中M¹為N，a為0，n為2，且在含有M¹之環中沒有可視需要的雙鍵。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中M²為C(R³)，其中R³為氫或鹵素，b為0；r為1且p為2。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為-C(O)-。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Z為直線或分支的C₁-C₃烷基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R²為6員的雜芳基環，並可視需要被一個R⁶取代基取代。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹為



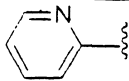
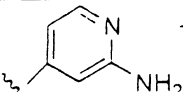
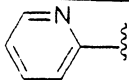
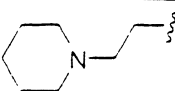
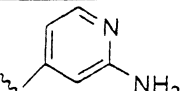
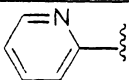
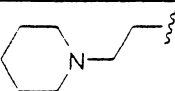
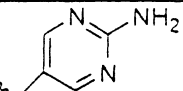
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R為H，烷基、R³²-芳基、R³²-雜芳基、(C₁-C₆)烷氧基-羰基或(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-C(O)-。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中R為R³²-苯基或R³²-吡啶基。
10. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R⁷為氫；R⁸為H、R³²-芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-雜芳基(C₁-C₆)烷基-、R³²-芳基、R³²-雜芳基、(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-或R³⁷-雜環烷基(C₁-C₆)烷基-；R²⁵為H、鹵素或-CF₃；且k為0或1。
11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其中R⁸為H、R³²-苄基、R³²-吡啶甲基、N-六氫吡啶乙基或(C₁-C₆)烷基-N(R²⁹)-SO₂-，其中R²⁹為H或C₁-C₆烷基。
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，係選自由下式化合物所組成之群：



其中R、R⁸、R²⁵和R²係如表中之定義：

R	R ⁸	R ²⁵	R ²
	(CH ₃) ₂ N-SO ₂ -	H	
		H	
CH ₃ CH ₂ -O-C(O)-	H	H	
CH ₃ -NH-C(O)-	H	H	
	H	H	

	H	F	
		H	
		H	

13. 一種醫藥組合物，包括有效含量的根據申請專利範圍第1項之化合物，以及在藥學上可接受的載劑。
14. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物的用途，係用來製備可供治療過敏、過敏引起之氣道反應、鬱血、低血壓、心血管疾病、GI道疾病、活動過大和運動減退，以及胃-腸道的酸分泌、肥胖、睡眠病症、中樞神經系統的障礙、注意力不集中的過度反應症、中樞神經系統的活動減退和機能亢進、阿茲海默症、精神分裂症和偏頭痛的醫藥品。
15. 一種醫藥組合物，包括有效含量的根據申請專利範圍第1項之化合物，和有效含量的H₁受體拮抗劑，以及在藥學上可接受的載劑。
16. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物的用途，係用來製備可用來與H₁受體拮抗劑混合，以供治療過敏、過敏引起之氣道反應和鬱血的醫藥品。
17. 根據申請專利範圍第16項之用途，其中該H₁受體拮抗劑係選自：阿司咪唑、阿扎他定、氮草斯汀、阿伐斯汀、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、賽克利嗪

、卡瑞斯汀、賽庚啉、卡比沙明、脫碳乙氧基氯雷他定
、苯海拉明、多西拉敏、二甲茛定、依巴斯汀、依匹斯
汀、艾福替利嗪、羧基特非那定、羥嗪、酮替芬、氯雷
他定、左卡巴斯汀、美克洛嗪、咪唑斯汀、美喹他嗪、
米安色林、諾比雷斯汀、去甲阿司咪唑、苾哌香豆素、
美吡拉明、異丙嗪、特非那定、曲吡那敏、特美拉斯汀
、阿利馬嗪或曲普利啉。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

