

發明專利說明書

公告本

(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： 95137574

※ 申請日期： 95.10.12

※IPC 分類：A61K; C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療認知及睡眠障礙，肥胖及其他中樞神經系統異常之做為組織胺3受體抑制劑之吲哚衍生物

INDOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE 3 RECEPTOR INHIBITORS
FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE AND SLEEP DISORDERS,
OBESITY AND OTHER CNS DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞瑟西公司

ATHERSYS, INC.

代表人：(中文/英文)

威廉 O. 李曼

LEHMANN, WILLIAM O.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國俄亥俄州克里夫蘭城卡尼基大道3201號

3201 CARNEGIE AVENUE, CLEVELAND, OHIO 44115-2634, UNITED
STATES OF AMERICA

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約瑟夫 L. 班那尼
BENNANI, YOUSSEF L.
2. 麥可 G. 坎貝爾
CAMPBELL, MICHAEL G.
3. 大衛 達斯塔卜
DASTRUP, DAVID
4. 艾米力 波特 浩克
PORTER HUCK, EMILIE

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 加拿大 CANADA
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年10月14日；60/726,793

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有藥理學活性之化合物、含有此等化合物之組合物，及一種採用該等化合物及組合物進行治療之方法。更具體而言，本發明係關於特定吲哚衍生物及其鹽類及溶劑化物。此等化合物改變H₃組織胺受體活性。本發明亦係關於含有此等化合物之醫藥組合物及一種治療可受益於組織胺H₃受體阻斷之病症的方法。

【先前技術】

組織胺係一種參與不同複雜生物活動之化學信使。所釋放之組織胺與細胞表面上或目標細胞內之特異性巨分子受體相互作用以引起許多不同身體機能變化。包括平滑肌、血液細胞、免疫系統細胞、內分泌細胞及外分泌細胞、以及神經元在內之多種類型細胞藉由調節細胞內訊號之形成來反應組織胺，該等細胞內訊號包括磷脂醯肌醇或腺苷酸環化酶。二十世紀70年代中至後期(Schwartz, 1975)*Life Sci.* 17:503-518有證據顯示，組織胺起到神經傳遞素之作用。免疫組織化學研究識別出了下丘腦後部之結節乳頭核中之組織胺性細胞體，其在間腦及端腦中有廣泛投射(Inagaki等人，1998)*J. Comp. Neurol.* 273:283-300。

據報導兩種組織胺受體(H₁與H₂)介導組織胺對神經元之作用。最近有研究表明存在第三種亞型組織胺受體、即組織胺H₃受體(Schwartz等人，1986)*TIPS* 8: 24-28。多項研究已顯示出在包括人類之若干物種腦部之組織胺性神經末

梢上發現存在組織胺 H_3 受體 (Arrang 等人, 1983)(*Nature* 302: 832-837)。組織胺性神經末梢上存在之 H_3 受體經定義為自體受體 (autoreceptor) 且會嚴密控制由神經元釋放之組織胺量。組織胺作為天然化合物能夠刺激此自體受體, 但測試已知之 H_1 與 H_2 受體激動劑及拮抗劑表明該 H_3 受體具有獨特之藥理學分佈。此外, 在外周神經系統 (PNS) 及包括大腦皮層及大腦血管之中樞神經系統中的膽鹼性、血清素性及單胺神經末梢上識別出 H_3 受體。此等觀察結果說明 H_3 受體係獨特定位以調節組織胺以及其他神經傳遞素釋放, 而結合 H_3 受體之化合物則會成為重要的神經元活性介體。

如上所述, CNS 組織胺性細胞體發現於下丘腦乳頭區之大細胞核中, 且此等神經元擴散性投射於大面積前腦處。下丘腦後部之結節乳頭核中存在組織胺性細胞體、大腦區域參與維持覺醒狀態、及該等組織胺性細胞體在大腦皮層之投射表現出對調節醒覺狀態或睡眠-覺醒週期之作用。對許多諸如海馬體形成及杏仁複合體 (amygdaloid complex) 之邊緣結構的組織胺性投射作用表明在諸如自主神經調節、控制情緒及自我驅策行為以及記憶過程之功能中起作用。

有其他類型證據支持該概念, 即組織胺對由組織胺性途徑之位置所表示之醒覺狀態而言很重要。眾所周知下丘腦後部損傷產生睡眠。神經化學及電生理學研究亦說明在覺醒狀態期間組織胺性神經元活性達最大值, 且受巴比妥鹽類及其他安眠藥抑制。心室內組織胺誘發兔出現醒覺

(EEG)模式且在經鹽水處理與戊巴比妥處理之兔中均誘發增加之自發運動活性、理毛及探索性行為。

與之相反，組織胺脫羧酶、即負責合成組織胺之單胺素的高選擇性抑制劑已顯示出削弱兔的覺醒。此等資料支持組織胺可作用於調節行為醒覺的假設。H₃受體對睡眠-覺醒參數之作用已得到證實(Lin等人，1990) *Brain Res.* 592: 325-330。口服投與H₃激動劑RAMHA使貓的深度慢波睡眠顯著增加。與之相對，H₃拮抗劑/逆向激動劑硫伯醯胺(thioperamide)提高劑量依賴性模式中之覺醒狀態。硫伯醯胺對大鼠亦顯示出增加覺醒狀態且減少慢波及REM睡眠。此等結論符合表明硫伯醯胺引起合成增加且釋放組織胺之活體內研究。總之，此等數據表明選擇性H₃拮抗劑/逆向激動劑可用於治療醒覺狀態及睡眠障礙。

血清素、組織胺及乙醯膽鹼在阿茲海默(Alzheimer)(AD)患者大腦中均顯示出減損。據顯示組織胺H₃受體調節此等神經傳遞素中每一者之釋放。因此估計H₃受體拮抗劑或逆向激動劑會增加大腦中此等神經傳遞素的釋放。由於已經證明組織胺對醒覺及失眠症很重要，H₃受體拮抗劑或逆向激動劑可經由提高神經傳遞素釋放水平來改善醒覺及失眠症且藉此改良認知力。因此結合在AD、注意力缺乏症(ADD)、年齡相關性記憶障礙及其他認知障礙中H₃受體之用途而使用化合物會有所幫助。

H₃受體拮抗劑或逆向激動劑可用於治療若干其他CNS疾病。據說明，組織胺可參與腦循環、能量代謝及下丘腦激

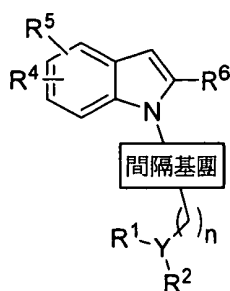
素分泌。舉例而言，已證實H₃受體拮抗劑或逆向激動劑影響齧齒動物體內之食物吸收及體重增加。最近證據表明使用H₃受體拮抗劑或逆向激動劑有可能治療癲癇症。研究證實陣發性痙攣持續時間與大腦組織胺水平為逆向關聯。亦已顯示硫伯鹽胺以劑量依賴方式顯著減少電激痙攣後各痙攣相持續時間且提高電痙攣閾值。

H₃受體結合位點雖然密度小，但可在大腦外部檢測到。幾項研究已揭示出胃腸道中、以及呼吸道之神經元上存在H₃異源受體。因此H₃受體結合性化合物可用於治療諸如哮喘、鼻炎、氣道充血、炎症、胃腸道運動及酸液分泌過強及減退之疾病及症狀。外周或中樞阻斷H₃受體亦可有助於改變血壓、心率及心血管輸出且可用於治療心血管疾病，及用於治療諸如肥胖症、偏頭痛、炎症、動暈症、疼痛、ADHD、癡呆、憂鬱症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、精神分裂症、癲癇症、嗜眠病、急性心肌梗死及哮喘之疾病或症狀。

美國專利第5,631,381號及第6,630,496 B1號；WO 93/25524；WO 99/43672及WO 2004/099192中揭示不同吡啶衍生物。

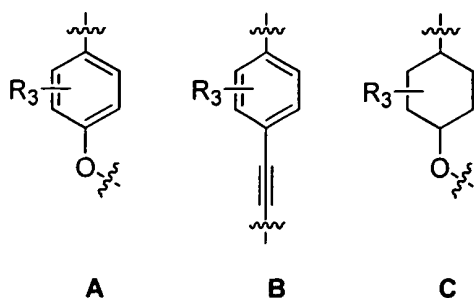
【發明內容】

本發明主要提供以下通式之化合物：



其中

間隔基團為



Y為CH或N，其限制條件為若Y為CH則n為0-2；若Y為N則n為2-4；若Y為CH，則R¹與R²連在一起為-(CH₂)_a-NR¹¹-(CH₂)₂-，其中a為1-2，該基團與Y連在一起形成哌啶或吡咯啶環，該環視情況經1-3個選自氟、氟烷基、(C₁-C₄)烷基、烷氧基、芳基、(C₃-C₇)環烷基、含有1-2個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及(C₁-C₅)烷基-O-(C₁-C₅)烷基的基團所取代；且

若Y為N，則R¹與R²獨立地為(C₁-C₅)烷基或(C₃-C₆)環烷基，或R¹與R²與其所連接之氮一起形成額外具有0-1個選自O及S之雜原子的5-7員雜環系統，該雜環系統視情況經1-3個(C₁-C₅)烷基、氟烷基或(C₃-C₆)環烷基所取代，或R¹與R²連在一起為-(CH₂)_a-NR¹¹-(CH₂)₂-，其中a為2-3，該基團與Y連在一起形成哌嗪或高哌嗪環，該環視情況經1-3個選自氟、氟烷基、(C₁-C₄)烷基、烷氧基、芳基、(C₃-C₇)環烷基、含有1-2個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及(C₁-C₅)烷基-O-(C₁-C₅)烷基的基團所取代；

R³為0-2個選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-

C_7)環烷基、 (C_3-C_7) 環烷基- (C_1-C_6) 烷基、含有1-3個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及 (C_1-C_3) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基；

R^4 與 R^5 獨立地選自H、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_1-C_5) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、芳基、 CF_3 及鹵素；

R^6 為 $CONR^7R^8$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^9$ 、烷基、氟烷基或 $SO_2NR^7R^8$ ；

x為1-4；

R^7 與 R^8 獨立地為氫、 (C_1-C_5) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基，或 R^7 與 R^8 連同其所連接之氮一起形成具有0-1個額外選自O、S及N(R^{10})之雜原子的5-7員雜環系統，其中所得環視情況經1-3個 (C_1-C_5) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基所取代；

R^9 為氫、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基或芳基；

R^{10} 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_1-C_5) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或芳基；且

R^{11} 為 (C_1-C_5) 烷基、氟烷基或 (C_3-C_6) 環烷基及其醫藥學上可接受之鹽類、及獨立立體異構體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含與有效量之至少一種式(I)之化合物組合的醫藥學上可接受之載劑。

本發明亦提供一種治療病症之方法，該等病症中組織胺 H_3 受體之調節可具有治療上之重要意義，例如炎症、偏頭痛、動暈症、疼痛、帕金森氏症(Parkinson's disease)、癲癇症、心血管病(即高血壓或低血壓、急性心肌梗死)、胃腸失調(酸分泌、運動性)及包括注意力或認知障礙之中樞神經系統(CNS)異常(即阿茲海默症、注意力缺乏症、年齡

相關性記憶障礙、中風等)、精神疾病(即抑鬱症、精神分裂症、強迫症等);睡眠障礙(即嗜眠病、睡眠窒息、失眠、生物節律及晝夜節律紊亂、過度嗜睡及失眠)及諸如肥胖症、厭食症/貪食症、體溫調節、激素釋放之病症,該方法包含對需要該治療之患者投與有效量之式(I)化合物。

【實施方式】

式(I)化合物較佳為, R^1-Y-R^2 為 $-\square-$; R^3 為 H; R^4 為 H、5-甲氧基、5-氟基或甲基; R^5 為 H; 且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

目前較佳之化合物包括:

2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

-甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

2-甲基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚;

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

5-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

5-溴-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

4-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

2,5-二甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚;

6-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-甲基-5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

1-[3-甲氧基-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡啶；

1-[3-氯-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡啶；

2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(4-吡咯啉-1-基丁-1-炔基)苯基]-1H-吡啶；

(5-甲氧基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-基)吡咯啉-1-基甲酮；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環丁基鹽胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環戊基鹽胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環己基鹽胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環庚基鹽胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-基)吡咯啉-1-基甲酮；

2-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2- α]吡啶；

(1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-

2-基)嗎啉-4-基甲酮；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸丁基醯胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸異丁基醯胺；

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環己基甲基醯胺；

5-甲氧基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-羧酸環己基醯胺；

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯；

{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-基}甲醇；

2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-環己氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-異丙氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-環戊氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

{5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-基}甲醇；

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)環己基]-1H-吡啶；

2-(2-甲氧基乙基)-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶；及

2-{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-基}乙醇。

本發明之特定化合物可存在不同異構(如鏡像異構體及二立體異構體)形式。本發明涵蓋所有純淨形式與呈混合物之該等異構體，包括外消旋混合物。亦包括烯醇及互變異構形式。

本發明之化合物可以未經溶劑化以及經溶劑化形式存在，該經溶劑化形式包括水合形式，如半水合物。一般而言，本發明中與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑所形成之溶劑化形式係等效於未經溶劑化形式。

本發明之特定化合物亦形成醫藥學上可接受之鹽，如酸加成鹽。舉例而言，該等氮原子可與酸類形成鹽。用於鹽形成之適當酸類實例為：氫氯酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、反式丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順式丁烯二酸、甲烷磺酸及其他為此項技術者所熟知之無機羧酸。以習知方式使游離鹼形式與足量所要酸接觸產生鹽來製備該等鹽類。該等游離鹼形式可藉由以適當之稀水性鹼溶液(諸如水性氫氧化物、碳酸鉀、氨水及碳酸氫鈉)處理鹽而再生。該等游離鹼形式在

例如極性溶劑中溶解度之特定物理特性上與其各自鹽形式略有不同，但本發明中該等酸鹽係等效於其各自游離鹼形式。例如參看 S. M. Berge 等人，"Pharmaceutical Salts, "J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977)，其以引用之方式併入本文中。

本說明書及所附申請專利範圍中，以下術語具有對其所述之含義：

本文所用術語"烷基"係指由飽和烴類移除一個氫原子所衍生之直鏈或支鏈基團。烷基之代表性實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。

本文所用術語"環烷基"係指具有3至10個碳原子及1至3個環之脂族環系統，其中包括但不限於：環丙基、環戊基、環己基、降萘基及金剛烷基。環烷基可未經取代或經獨立地選自以下基團之一、二或三個取代基取代：低碳烷基、鹵烷基、烷氧基、硫烷氧基、胺基、烷胺基、二烷基胺基、羥基、鹵基、巯基、硝基、羧醛、羧基、烷氧羰基及羧醯亞胺。

"環烷基"包括順式或反式形式。此外，該等取代基在橋接雙環系統中可處於內部或外部位置。

本文所用術語"鹵基"或"鹵素"係指 I、Br、Cl 或 F。

本文所用術語"雜原子"係指至少一個 N、O 或 S 原子。

本文單獨或組合所用術語"雜環基"係指含有至少一個內環式 N、O 或 S 原子之非芳族 3 至 10 員環。該雜環可視情況與芳基稠合。該雜環亦可視情況經至少一個取代基所取

代，該取代基係獨立地選自由氫、鹵素、羥基、胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、芳基、氰基、羧基、烷氧羰基、羧烷基、氧基、芳基磺醯基及芳烷基胺基羰基所組成之群。

本文所用術語"組合物"用於指包含特定量之特定成分的產物，以及直接或間接由組合特定量之特定成分組合所得到的產物。

本發明之化合物可以由無機酸或有機酸衍生之醫藥學上可接受之鹽形式來加以利用。短語"醫藥學上可接受之鹽"意謂彼等在合理醫學判斷範疇內之鹽類，其適用於接觸人類及低等動物之組織而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應，且符合合理之受益/風險比。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。例如，S. M. Berge等人在J. **Pharmaceutical Sciences**, 1977, 66: 1等中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。該等鹽類可在最終分離及純化本發明化合物之過程中就地製備，或充當游離鹼與適當有機酸反應來單獨製備。代表性酸加成鹽包括、但不限於：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反式丁烯二酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、順式丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、煙鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、軟脂酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸

鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。該等鹼性含氮基團亦可經試劑四級銨化，該等試劑如：低碳烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯、硫酸二丁基酯及硫酸二戊基酯；長鏈鹵化物，如癸基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂醯基之氯化物、溴化物及碘化物；芳基烷基鹵化物，如苄基及苯乙基之溴化物及其他化合物。由此得到水溶性或油溶性或水分散性或油分散性產物。可用於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸類實例包括該等無機酸，如氫氯酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，及該等有機酸，如草酸、順式丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。

鹼加成鹽類可在最終分離及純化本發明化合物之過程中使含羧酸部分與適當鹼或與氮或有機初級胺、第二胺及第三胺反應來就地製備，該鹼例如為醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽。醫藥學上可接受之鹽包括但不限於：鹼金屬或鹼土金屬基陽離子，如鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及其類似鹽，及非毒性第四氮及胺陽離子，其中包括銨、四甲基銨、四乙基銨、甲基銨、二甲基銨、三甲基銨、三乙基銨、二乙基銨及乙基銨。其他可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

局部投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、油膏

及吸入劑。在無菌條件下將該活性化合物與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑、緩衝劑或要求之推進劑混合。眼用調配物、眼藥膏、散劑及溶液亦涵蓋於本發明範疇內。

本發明醫藥組合物中之實際活性成分劑量水平可變化，以使所得活性化合物量對特殊患者、組合物及投藥模式有效獲得所要治療反應。所選劑量水平應端視特殊化合物之活性、投藥途徑、受治療症狀嚴重程度及受治療患者之症狀與先前病史而定。然而，自低於達到所要療效所需之化合物劑量水平之劑量開始、且逐漸增加該劑量直至達到所要效果係在此項技術範圍內。

治療有效劑量之一本發明化合物在用於以上或其他治療中時可以純態或(當該等形式存在時)以醫藥學上可接受之鹽類、酯或前藥形式來採用。或者該化合物可作為含有所討論化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來投藥。短語本發明化合物之"治療有效劑量"意謂以適用於任何醫學治療之合理受益/風險比治療病症之足量化合物。然而，應理解本發明之化合物及組合物之總日用量應由主治醫師在其合理醫學診斷範圍內來決定。針對任何特殊患者之具體治療有效劑量水平應端視多種因素而定，包括受治療之病症及該病症之嚴重程度；所採用之具體化合物活性；所採用之具體組合物；患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投藥時間、投藥途徑及所採用之具體化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採

用之具體化合物組合或同時使用之藥物；及在醫學技術上為人所熟知之因素。例如，自低於達到所要療效所需之化合物劑量水平之劑量開始、且逐漸增加該劑量直至達到所要效果係在此項技術範圍內。

本發明化合物投與人類或低等動物之總日劑量可在0.0001至約1000毫克/公斤/天範圍內。用於口服投藥時，更佳之劑量可在約0.001至約5毫克/公斤/天範圍內。若需要，則可將有效日劑量分成多次劑量以供投藥；因此，單劑組合物可含有該等劑量或其組成日劑量之因數之量。

本發明亦提供包含本發明之化合物連同一或多種非毒性醫藥學上可接受之載劑經調配的醫藥組合物。該等醫藥組合物可經特殊調配成固態或液態以供口服投藥、非經腸注射或直腸投藥。

本發明之醫藥組合物可經口服、直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(由散劑、藥膏或滴劑)、經口腔方式或以口服或鼻內噴霧劑形式投與人類及其他哺乳動物。本文所用術語"非經腸"係指投藥模式，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸腔內、皮下及關節內注射及灌注。

在另一態樣中，本發明提供包含本發明之組分及生理學上可耐受之稀釋劑的醫藥組合物。本發明包括如上述調配之組合物中之一或多種化合物，連同一或多種生理學上可耐受或可接受之稀釋劑、載劑、佐劑或媒劑(本文統稱為稀釋劑)，以尤其用於非經腸注射、鼻內投送、以固態或液態口服投藥、直腸或局部投藥。

亦可由位於一目標位置之局部輸送用導管、經由冠狀動脈內支架(一種由細絲網組成之管形裝置)、或經由生物降解性聚合物來投送該等組合物。該等化合物亦可與配體(諸如抗體)錯合以供目標投送。

適於非經腸注射之組合物可包含生理學上可接受之無菌含水或非含水溶液、分散液、懸浮液或乳液，及用於復水成無菌可注射式溶液或懸浮液之無菌散劑。適當含水及非含水載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括：水、乙醇、多醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油及其類似物)、植物油(如橄欖油)、諸如油酸乙酯之可注射式有機酯及其適當混合物。

此等組合物亦可含有佐劑，如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。微生物作用可由各種抗細菌劑及抗真菌劑來防止，例如對氧苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及其類似物。亦可希望包括等張劑，如糖、氯化鈉及其類似物。可利用例如單硬脂酸鋁及明膠之吸收延遲劑來使可注射式醫藥形式之吸收作用延長。

除活性化合物以外，懸浮液還可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醯基醇類、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠、或此等物質之混合物及其類似物。

在一些狀況下，為了延長藥物效用，希望減緩自皮下或肌肉內注射對藥物之吸收作用。此可利用水溶性差之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。藥物之吸收速率則視

其溶解速率而定，該溶解速率又會視晶體大小及晶形而定。或者，藉由將該藥物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與之藥物形式的延遲吸收。

藉由在諸如聚乳酸-聚乙交酯之生物降解性聚合物中形成該藥物之微膠囊基質來製得可注射式儲槽形式。視藥物與聚合物之比例與該特殊聚合物之性質而定，藥物釋放之速率可加以控制。其他生物降解性聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦係藉由將藥物裹入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

可將可注射式調配物進行滅菌，例如經截留細菌之過濾器過濾或在無菌固態組合物中併入滅菌劑，該等無菌固態組合物可僅在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

用於口服投藥之固態劑型包括：膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等劑型中，該活性化合物可混合有至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈉及/或a)填充劑或增鏈劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖及矽酸；b)黏合劑，如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，如甘油；d)崩解劑，如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，如石蠟；(f)吸收促進劑，如第四銨化合物；g)濕潤劑，如十六烷基醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，如高嶺土及膨潤土及i)潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸

鎂、固態聚乙二醇類、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之狀況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

使用如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量之聚乙二醇及其類似物之賦形劑，亦可採用相似類型之固態組合物作為經軟填充及硬填充之明膠膠囊中之填充劑。

製得之錠劑、糖衣藥丸、膠囊、藥丸及顆粒劑之固態劑型可具有塗層及殼層，如腸衣及其他醫藥調配技術中所熟知之塗層。該等劑型可視情況含有遮光劑且亦可為組合物，以使得它們僅僅或較佳在腸道之特定部分視情況以延遲方式來釋放活性成分。

該等活性化合物亦可為若適當時具有上述一或多種賦形劑之經微膠囊化形式。

用於口服投藥之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酒劑。除活性化合物以外，該等液體劑型還可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、溶劑化劑及乳化劑，如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苳醇、苯甲酸苳酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑外，該等口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及加香劑。

用於直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，該等栓劑可藉由將本發明化合物與適當非刺激性賦形劑或載劑(如可

可油、聚乙二醇或栓蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在室溫下為固態但在體溫下為液態、且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放該活性化合物。

本發明之化合物亦可以脂質體形式投藥。如此項技術中所知，脂質體一般係源自磷脂或其他脂質物質。脂質體係由分散在含水介質中之單層或多層水合液晶所形成。可使用任何能夠形成脂質體之非毒性、生理學上可接受及可代謝之脂質。脂質體形式之本發明組合物除本發明之化合物以外還可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。較佳之脂質為分開或共同使用之天然及合成磷脂及磷脂鹽膽鹼(卵磷脂)。

形成脂質體之方法係此項技術中已知。例如參見Prescott編**Methods in Cell Biology**，第XIV卷，Academic Press, New York, N.Y. (1976)，第33頁及以下。

本文所用術語"醫藥學上可接受之前藥"表示本發明化合物之前藥，其在合理醫學診斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應，滿足合理之受益/風險比，且對其預期用途有效；以及本發明化合物之(若可能)兩性離子形式。例如藉由在血液中進行水解可將本發明之前藥在活體內快速轉變成上式之母體化合物。T. Higuchi及V. Stella在A.C.S專題論文系列之**Pro-drugs as Novel Delivery Systems**,第14卷中、以及Edward B. Roche所編**Bioreversible Carriers in Drug Design**, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press (1987)中提供有詳細討論，其以引用之方式併入本文中。

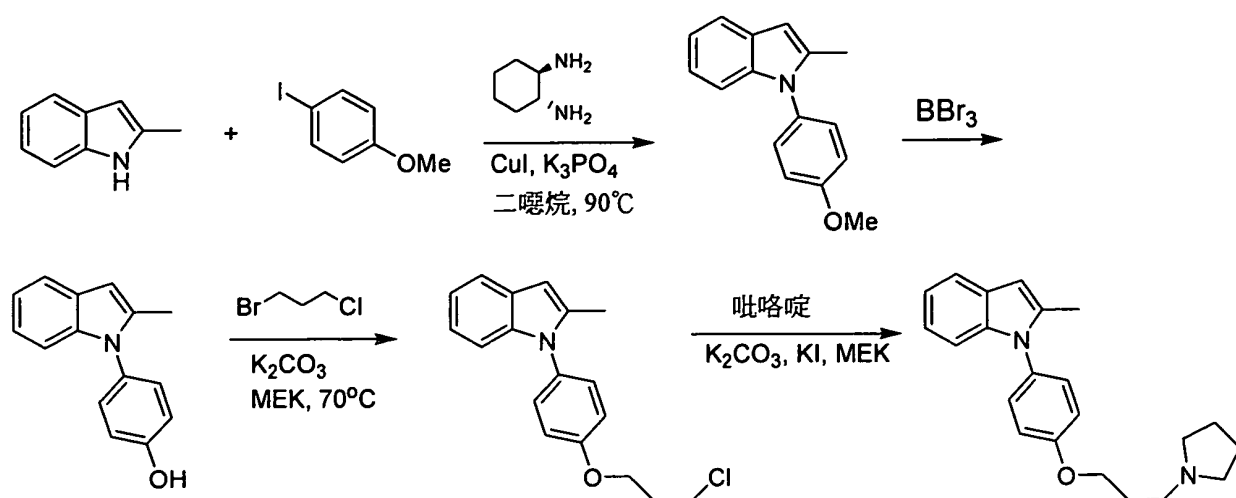
由投與哺乳動物之不同化合物在活體內轉化所形成之本發明化合物係意欲包括於本發明範疇內。

本發明化合物可呈立體異構體形式存在，其中存在非對稱或對掌性中心。此等立體異構體端視該對掌性碳原子周圍之取代基構型而為"R"或"S"。本發明涵蓋不同立體異構體及其混合物。立體異構體包括鏡像異構體及非鏡像異構體，及鏡像異構體或非鏡像異構體之混合物。本發明化合物之獨立立體異構體可由含有非對稱或對掌性中心之市售起始材料合成製備，或可由製備外消旋混合物隨後進行一般熟習此項技術者熟知之解析作用來製得。此等解析方法例示為(1)使鏡像異構體混合物連接對掌性輔劑，由再結晶或層析法分離所得非鏡像異構體混合物，且自該輔劑釋放出光學純淨之產物，或(2)經對掌性層析柱直接分離光學鏡像異構體之混合物。

本發明化合物可呈非溶劑化以及經溶劑化形式存在，包括水合形式，如半水合物。大體上，與諸如水及乙醇之醫藥學上可接受溶劑形成之溶劑化形式尤其係等效於針對本發明目的之未經溶劑化形式。

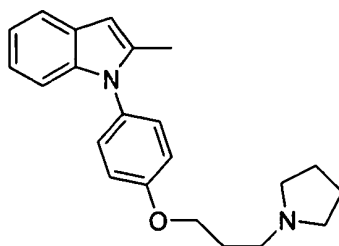
本發明可由以下例示性流程及實例加以說明。

流程 1



實例 1

2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吲哚。根據 Buchwald 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727 合成出 1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吲哚。在 90°C 下於二噁烷 (1 mL) 中將 2-甲基吲哚 (157 mg, 1.2 mmol)、4-碘苯甲醚 (234 mg, 1 mmol)、碘化銅(I) (2 mg, 0.01 mmol)、反式-1,2-二胺基環己烷 (11.4 mg, 0.1 mmol) 及磷酸三鈉 (446 mg, 2.1 mmol) 攪拌隔夜。經由二氧化矽墊過濾該反應混合物且將其以乙酸乙酯洗滌。以 5-20% 乙酸乙酯/己烷進行 SiO_2 層析得到 175 mg 所要產物 (74% 產率)。LC-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ 計算值為 237) m/z 238

(M+H)。

4-(2-甲基吡啶-1-基)酚。將1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吡啶(175 mg, 0.73 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中且使其冷卻至0°C。逐滴添加三溴化硼(2.19 mL, 1 M之二氯甲烷溶液, 2.19 mmol), 且攪拌該反應2小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液使該反應中止, 接著以二氯甲烷、繼而以乙酸乙酯萃取之。經MgSO₄乾燥該有機萃取物且將其濃縮。假定該反應定量。LC-MS (C₁₅H₁₃NO計算值為223) *m/z* 224 (M+H)。

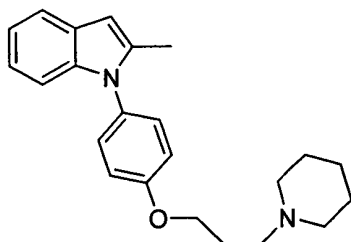
1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡啶。在70°C下將4-(2-甲基吡啶-1-基)酚(0.36 mmol)於2-丁酮中(3 mL)與1-溴-3-氯丙烷(0.107 mL, 1.08 mmol)及碳酸鉀(0.15 g, 1.08 mmol)加熱隔夜。蒸發掉溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘餘物且將其以飽和氯化銨溶液洗滌。以乙酸乙酯反萃取該含水層。經MgSO₄乾燥該有機萃取物且將其濃縮。以5-20%乙酸乙酯/己烷進行SiO₂層析得到呈無色油狀物之所要產物, 60 mg (56%產率, 2個步驟)。LC-MS (C₁₈H₁₈ClNO計算值為299) *m/z* 300, 302 (M+H)。

2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡啶。將1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡啶(20 mg, 0.067 mmol)溶解於N-甲基吡咯啉酮(0.5 mL)中, 且添加吡咯啉(0.017 mL, 0.2 mmol)、碳酸鉀(46 mg, 0.34 mmol)及催化量之碘化鉀。將該反應加熱至70°C隔夜。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋該反應且以乙酸乙酯萃取之。經MgSO₄乾燥該有

機萃取物且將其濃縮。藉由半製備LC-MS純化該殘餘物得到9.6 mg所要產物(43%產率)。LC-MS ($C_{22}H_{26}N_2O$ 計算值為334) m/z 335 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 6H)。

實例2

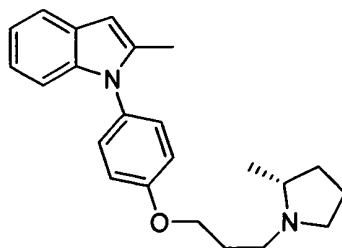
2-甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例1所用方法，在最終步驟中以哌啶替代吡咯啶合成出2-甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O$ 計算值為348) m/z 349 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.52 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 4.09 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H)。

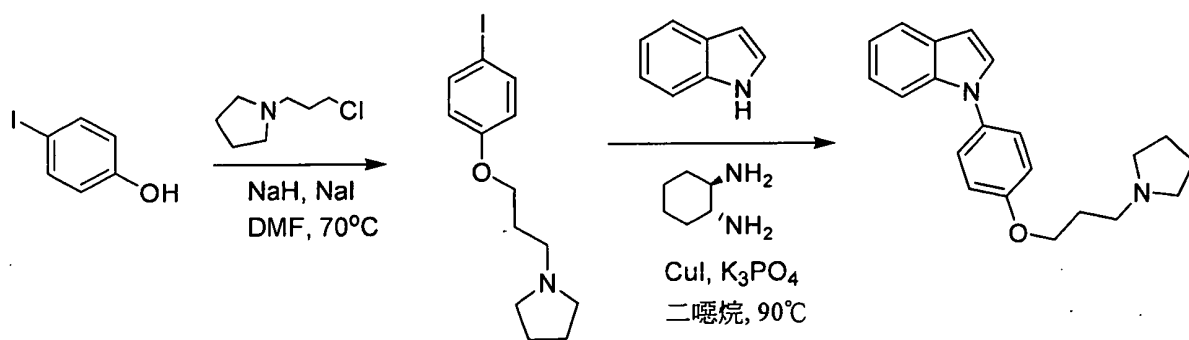
實例3

2-甲基-1-[4-[3-(2R-甲基吡咯啶-1-基)丙氧基]苯基]-1H-吲哚



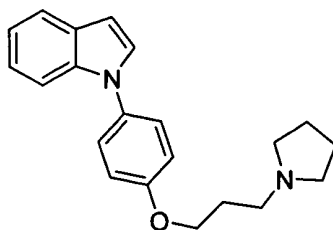
藉由類似於實例1所用方法，在最終步驟中以(R)-2-甲基吡咯啉替代吡咯啉合成出2-甲基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O$ 計算值為348) m/z 349 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21-1.55 (m, 6H), 1.25 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

流程圖 2



實例 4

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚

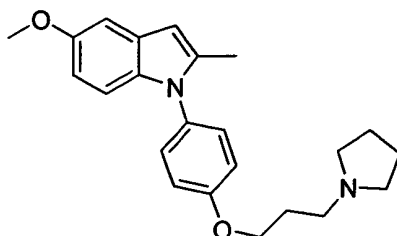


1-[3-(4-碘丙氧基)丙基]吡咯啉。在 N_2 下將4-碘酚(2.2 g, 10 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，且分幾份添加氫化鈉(0.48 g, 60%之礦物油分散液, 12 mmol)。添加1-(3-氯丙基)吡咯啉(1.77 g, 12 mmol)及碘化鈉(1.8 g, 12 mmol)，且在70°C下將該反應混合物攪拌隔夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物且以水洗滌之。以1 N HCl(2 x)洗滌該乙酸乙酯溶液。以2 N NaOH使酸性萃取物呈鹼性，接著以乙酸乙酯(2 x)萃取之。合併所有乙酸乙酯萃取物，使其經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮得到2.98 g(90%粗產率)黃色油狀物。LC-MS ($C_{13}H_{18}INO$ 計算值為331) m/z 332 (M+H)。

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚。在90°C下於二噁烷中將1-[3-(4-碘苯氧基)丙基]-吡咯啉(66 mg, 0.2 mmol)、吲哚(28 mg, 0.24 mmol)、碘化銅(I)(0.4 mg, 0.002 mmol)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.0024 mmol, 0.02 mmol)及磷酸三鉀(89 mg, 0.42 mmol)攪拌隔夜。經由矽藻土過濾該反應混合物且以二氯甲烷洗滌之。濃縮濾液，且由半製備LC-MS純化所得混合物得到22.4 mg所要產物(35%產率)。LC-MS ($C_{21}H_{24}N_2O$ 計算值為320) m/z 321 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.27 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.64 (d, $J=3$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 4H)。

實例5

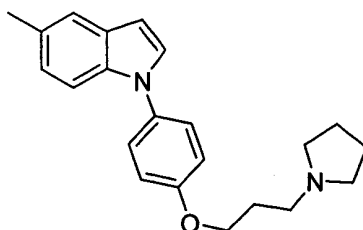
5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-
吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用5-甲氧基-2-甲基吲哚替代吲哚合成出5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O_2$ 計算值為364) m/z 365 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 4H)。

實例6

5-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚

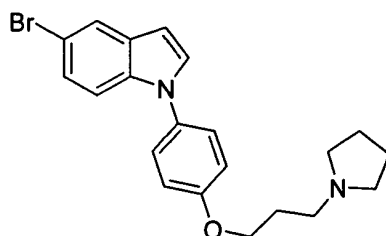


藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用5-甲基吲哚替代吲哚合成出5-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。

基]-1*H*-吲哚。LC-MS ($C_{22}H_{26}N_2O$ 計算值為 334) m/z 335 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.56 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 6H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 4H)。

實例 7

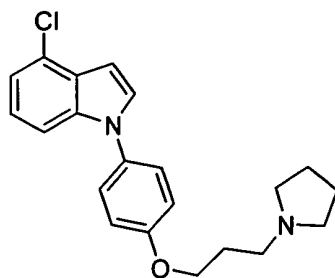
5-溴-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚



藉由類似於實例 4 所用方法、在最終步驟中用 5-溴吲哚替代吲哚合成出 5-溴-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚。LC-MS ($C_{21}H_{23}BrN_2O$ 計算值為 399) m/z 400, 402 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.92-2.82 (m, 6H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 4H)。

實例 8

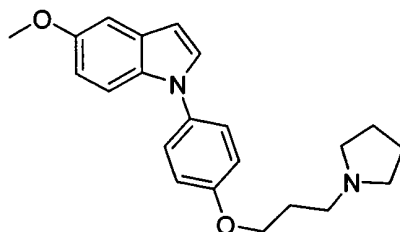
4-氯-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用4-氯吲哚替代吲哚合成出4-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{21}H_{23}ClN_2O$ 計算值為354) m/z 355, 357 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.75 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 6H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 4H)。

實例9

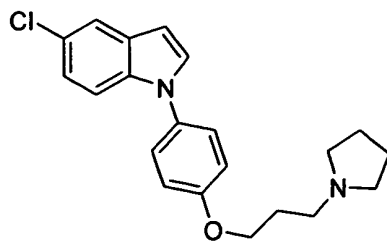
5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用5-甲氧基吲哚替代吲哚合成出5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{22}H_{26}N_2O_2$ 計算值為350) m/z 351 (M+H)。

實例10

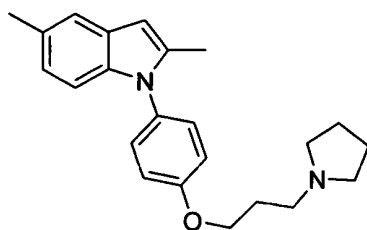
5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用5-氯吲哚替代吲哚合成出5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{21}H_{23}ClN_2O$ 計算值為354) m/z 355, 357 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.28 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.58 (d, $J=3$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.83-2.73 (m, 6H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H)。

實例11

2,5-二甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚

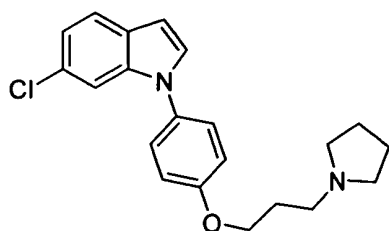


藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用2,5-二甲基吲哚替代吲哚合成出2,5-二甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O$ 計算值為348) m/z 349 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H),

2.57 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.84- 1.80 (m, 4H)。

實例 12

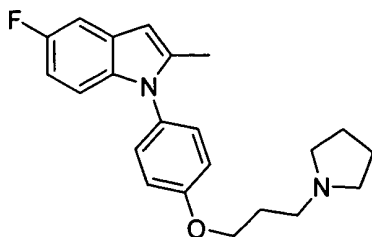
6-氯-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例 4 所用方法、在最終步驟中用 6-氯吲哚替代吲哚合成出 6-氯-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{21}H_{23}ClN_2O$ 計算值為 354) m/z 355, 357 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.62 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H)。

實例 13

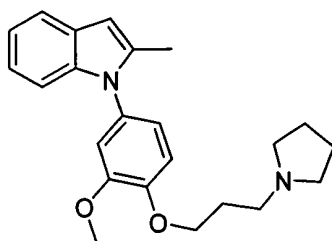
2-甲基-5-氟-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例 4 所用方法、在最終步驟中用 5-氟-2-甲基吲哚替代吲哚合成出 2-甲基-5-氟-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚。LC-MS ($C_{22}H_{25}FN_2O$ 計算值為 352) m/z 353 ($M+H$)。

實例 14

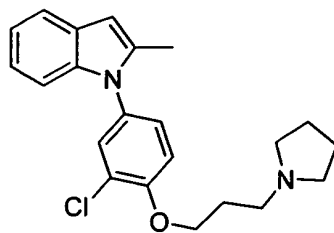
1-[3-甲氧基-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1*H*-吲哚



藉由類似於實例 4 所用方法、在最初步驟中用 4-溴愈創木酚而非 4-碘酚、且在最終步驟中用 2-甲基吲哚合成出 1-[3-甲氧基-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1*H*-吲哚。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O_2$ 計算值為 364) m/z 365 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.55 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 6.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.17 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 4H)。

實例 15

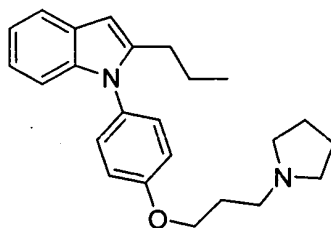
1-[3-氟-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1*H*-吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最初步驟中用4-溴-2-氯酚而非4-碘酚、且在最終步驟中用2-甲基吲哚合成出1-[3-氯-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1H-吲哚。LC-MS ($C_{22}H_{25}ClN_2O$ 計算值為368) m/z 369, 371 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 4.19 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 4H)。

實例16

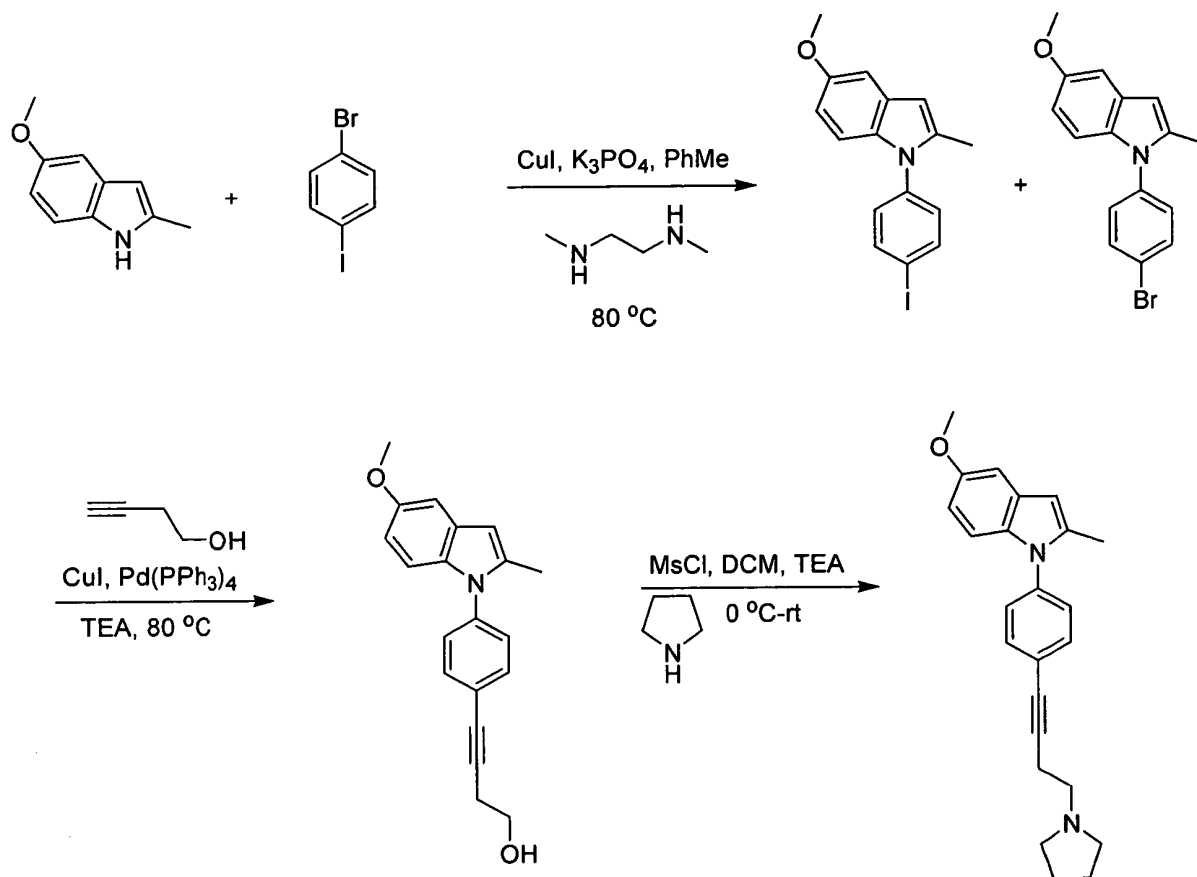
2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



藉由類似於實例4所用方法、在最終步驟中用2-丙基吲哚替代吲哚合成出2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。2-丙基吲哚根據Kuyper等人(*J. Med. Chem.* 1996, 39, 892)製備。LC-MS ($C_{24}H_{30}N_2O$ 計算值為362) m/z 363 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (m, 1H),

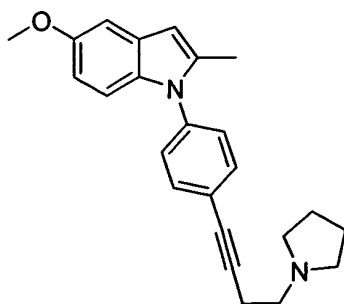
7.25-7.21 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 6H), 2.55 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

流程圖 3



實例 17

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(4-吡咯啉-1-基丁-1-炔基)苯基]-
1H-吲哚



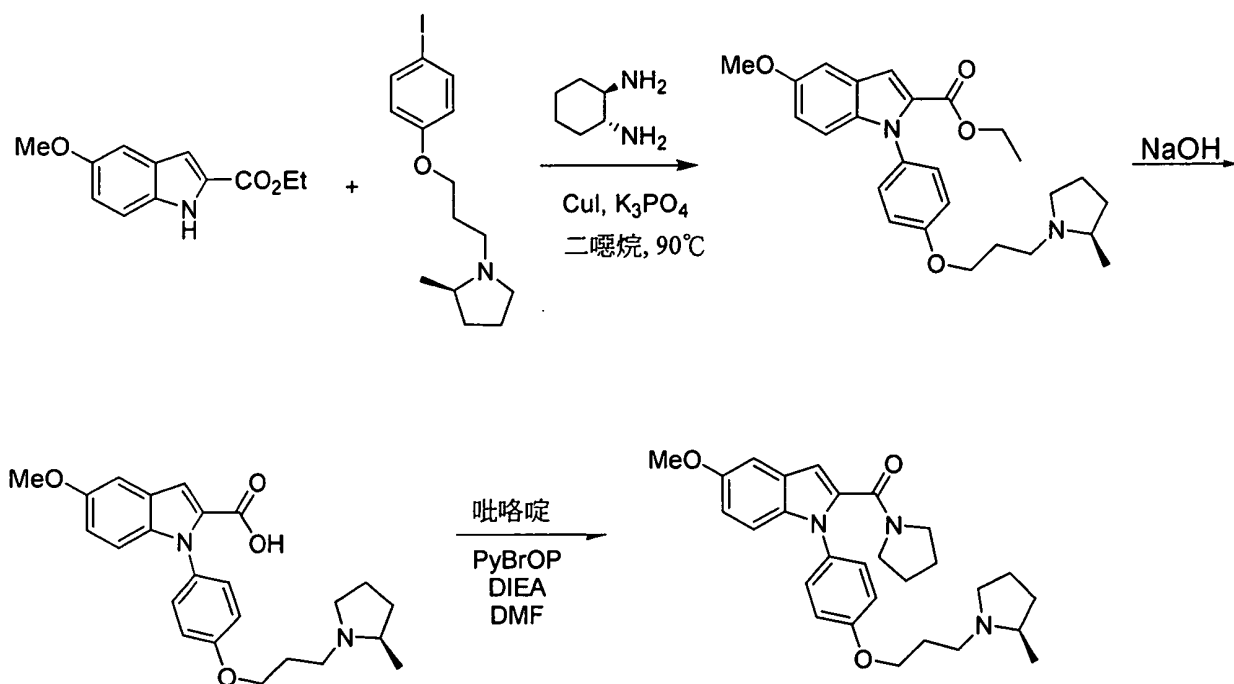
1-(4-溴苯基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚及1-(4-碘苯基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚。將5-甲氧基-2-甲基吲哚(500 mg, 3.1 mmol)及1-溴-4-碘苯(877 mg, 3.1 mmol)溶解於甲苯(6 mL)中。向所得溶液中添加碘化銅(I)(12 mg, 0.062 mmol)、磷酸三鉀(1.32 g, 6.2 mmol)及*N,N'*-二乙二胺(6.6 μ L, 0.062 mmol)。將該混合物在80℃下加熱隔夜，使其冷卻至室溫且經二氧化矽墊過濾。所得溶液濃縮產生溴苯基吲哚與碘苯基吲哚兩者之鹵苯基吲哚混合物，其未經進一步純化而使用(假設為定量)。

4-[4-(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)苯基]丁-3-炔-1-醇。向上述吲哚混合物(50 mg)之三乙基胺(1 mL)溶液中添加碘化銅(I)(6 mg, 0.03 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(17 mg, 0.015 mmol)。添加3-丁炔-1-醇(15 μ L, 0.20 mmol)後，將所得混合物在80℃下加熱隔夜。使該反應冷卻且經二氧化矽墊過濾。以乙酸乙酯洗滌該二氧化矽。經濃縮得到所要醇，其使用不經進一步純化(假設為定量)。

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(4-吡咯啉-1-基丁-1-炔基)苯基]-1H-吲哚。在0℃下向4-[4-(5-甲氧基-2-甲基吲哚-1-基)苯基]丁-3-炔-1-醇(60 mg, 0.19 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液

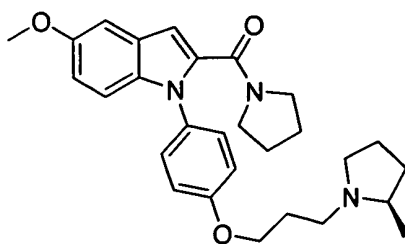
中添加三乙基胺(54 μL , 0.39 mmol)及甲烷磺醯氯(18 μL , 0.39 mmol)。在 0°C 下攪拌該溶液2小時後，添加吡咯啉(163 μL , 1.95 mmol)且使該反應溫至室溫隔夜。以水中止該反應後，經 MgSO_4 乾燥該有機層且加以濃縮。由HPLC純化殘餘物得到所要吲哚(2.8 mg)。LC-MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 計算值為358) m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (m, 4H)。

流程圖 4



實例 18

(5-甲氧基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙基]苯基}-1H-
吲哚-2-基)吡咯啉-1-基甲酮

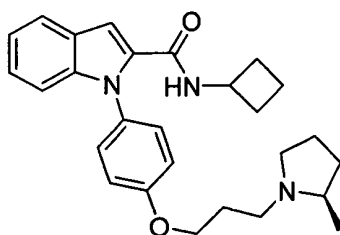


藉由類似於實例4所用方法自5-甲氧基吲哚-2-羧酸乙酯起始合成出1-{4-[3-(2*R*-甲基-吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯。將1-{4-[3-(2*R*-甲基-吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯 (0.43 mmol) 溶解於THF (2.4 mL)、甲醇 (1.2 mL) 及水 (0.4 mL) 中，且添加氫氧化鈉 (103 mg, 2.58 mmol)。將反應混合物在50°C下加熱隔夜。添加1 N HCl直至測得pH值為7，且蒸發掉溶劑。將一份殘餘物 (約0.2 mmol) 溶解於N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中，且添加吡咯啉 (0.017 mL, 0.2 mmol)、PyBrOP (0.14 g, 0.3 mmol) 及二碘丙基乙基胺 (0.104 mL, 0.6 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜，再蒸發掉溶劑。由半製備LC-MS純化殘餘物得到所要產物及PyBrOP相關副產物。以乙酸乙酯、繼而以10% 甲醇/乙酸乙酯、接著2% 三乙基胺/10% 甲醇/乙酸乙酯進行SiO₂層析來進一步純化殘餘物，得到15.1 mg 所要產物。LC-MS (C₂₈H₃₅N₃O₃ 計算值為461) *m/z* 462 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J*=9 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J*=9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (t, *J*=6.6 Hz, 2H),

3.36 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.22 (dt, $J=2.7$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.36-1.65 (m, 12 H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6$ Hz, 3H)。

實例 19

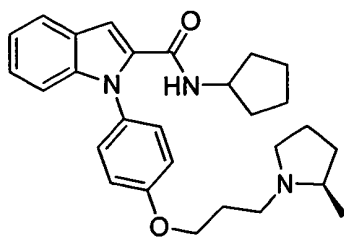
1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環丁基醯胺



藉由類似於實例 18 所用方法用環丁基胺替代吡咯啉合成出 1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環丁基醯胺。LC-MS ($C_{27}H_{33}N_3O_2$ 計算值為 431) m/z 432 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29-7.02 (m, 8H), 5.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.10 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.40-1.60 (m, 11H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6$ Hz, 3H)。

實例 20

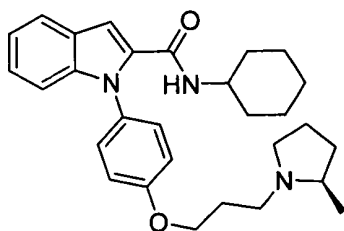
1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環戊基醯胺



藉由類似於實例18所用方法用環戊基胺替代吡咯啉合成出1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環戊基醯胺。LC-MS ($C_{28}H_{35}N_3O_2$ 計算值為445) m/z 446 (M+H)。

實例21

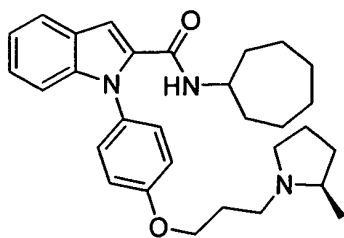
1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環己基醯胺



藉由類似於實例18所用方法用環己基胺替代吡咯啉合成出1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環己基醯胺。LC-MS ($C_{29}H_{37}N_3O_2$ 計算值為459) m/z 460 (M+H)。

實例22

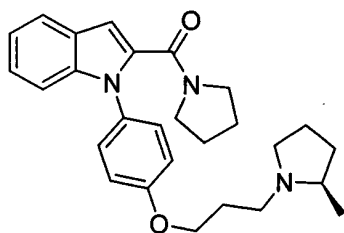
1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環庚基醯胺



藉由類似於實例18所用方法用環庚基胺替代吡咯啉合成出1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環庚基醯胺。LC-MS ($C_{30}H_{39}N_3O_2$ 計算值為473) m/z 474 (M+H)。

實例 23

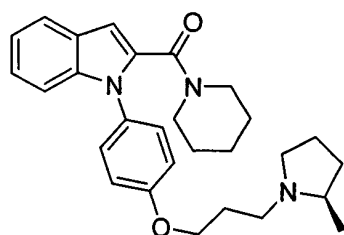
(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-基)吡咯啉-1-基甲酮



藉由類似於實例18所用方法合成出(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-基)吡咯啉-1-基甲酮。LC-MS ($C_{27}H_{33}N_3O_2$ 計算值為431) m/z 432 (M+H)。

實例 24

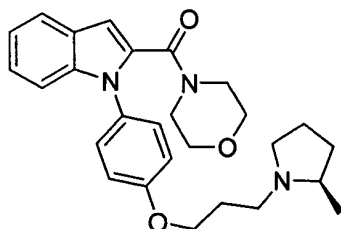
2-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2- α]吲哚



藉由類似於實例18所用方法使用哌啶替代吡咯啉合成出(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-2-基)吡咯啉-1-基甲酮。LC-MS ($C_{28}H_{35}N_3O_2$ 計算值為445) m/z 446 (M+H)。

實例25

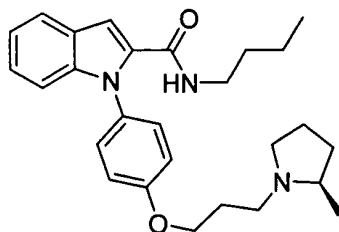
(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-2-基)嗎啉-4-基甲酮



藉由類似於實例18所用方法、使用嗎啉替代吡咯啉合成出(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-2-基)嗎啉-4-基甲酮。LC-MS ($C_{27}H_{33}N_3O_3$ 計算值為447) m/z 448 (M+H)。

實例26

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-2-羧酸丁基醯胺

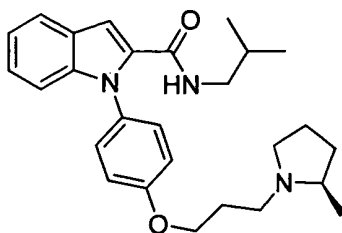


藉由類似於實例18所用方法、使用丁胺替代吡咯啉合成出1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-2-

羧酸丁基醯胺。LC-MS ($C_{27}H_{35}N_3O_2$ 計算值為 433) m/z 434 (M+H)。

實例 27

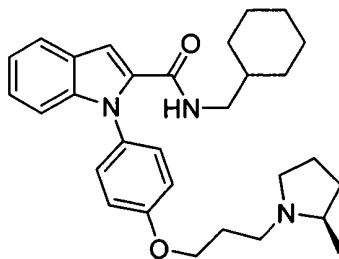
1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸異丁基醯胺



藉由類似於實例 18 所用方法、使用異丁胺替代吡咯啉合成出 1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸異丁基醯胺。LC-MS ($C_{27}H_{35}N_3O_2$ 計算值為 433) m/z 434 (M+H)。

實例 28

1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環己基甲基醯胺

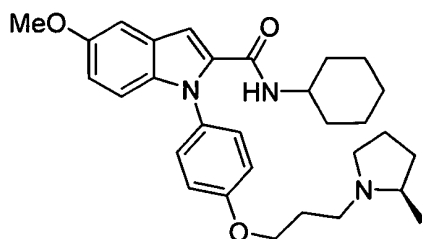


藉由類似於實例 18 所用方法、使用環己基甲基胺替代吡咯啉合成出 1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環己基甲基醯胺。LC-MS ($C_{30}H_{39}N_3O_2$ 計算

值為 473) m/z 474 (M+H)。

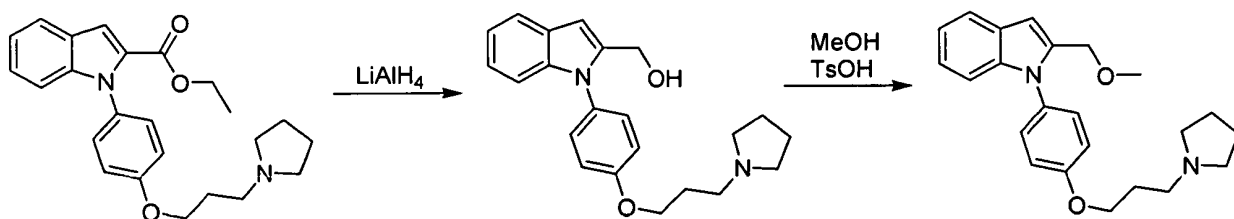
實例 29

5-甲氧基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啶-1-基)丙氧基]苯基}-
1H-吲哚-2-羧酸環己基醯胺



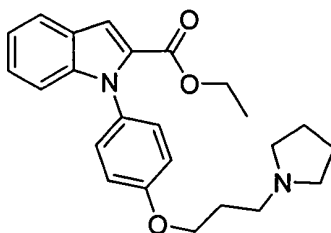
藉由類似於實例 18 所用方法、使用環己胺替代吡咯啶合成出 5-甲氧基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啶-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚-2-羧酸環己基醯胺。LC-MS ($C_{30}H_{39}N_3O_3$ 計算值為 489) m/z 490 (M+H)。

流程圖 5



實例 30

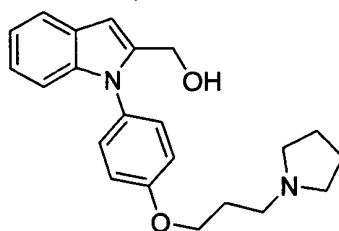
1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-羧酸乙酯



藉由類似於實例4所用方法、自吲哚-2-羧酸乙酯起始合成出1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯。LC-MS ($C_{24}H_{28}N_2O_3$ 計算值為392) m/z 393 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

實例31

{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-基}甲醇

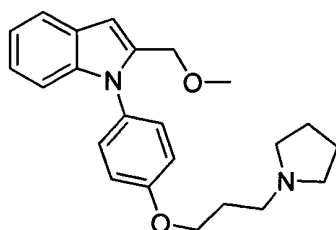


將(1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯(0.5 g, 1.27 mmol)溶解於THF(10 mL)中且將其逐滴添加至溶於THF(10 mL)中之氫化鋁鋰(1.53 mL, 1 M THF溶液, 1.53 mmol)中。在60℃下攪拌該反應2小時。添加水(0.3 mL)、2 N NaOH(0.3 mL)及水(0.9 mL)，且蒸發溶劑。以水稀釋所得殘餘物且將其以二氯甲烷萃取。經 $MgSO_4$ 乾燥二氯甲烷萃取物且將其濃縮得到0.36 g白色固體。由半製備LC-MS純化少量該產物得到3.5 mg純淨之所要產物。LC-

MS ($C_{22}H_{26}N_2O_2$ 計算值為 350) m/z 351 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.93-2.86 (m, 6H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 4H)。

實例 32

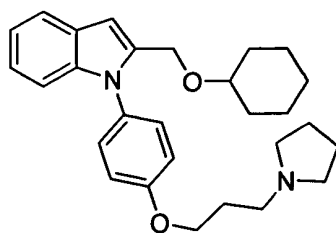
2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



將 {1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基} 甲醇 (15 mg) 溶解於甲醇、乙腈及 1 N HCl 之混合物中。在室溫下靜置 2 小時後，由半製備 LC-MS 純化該溶液得到 1.1 mg 所要產物。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O_2$ 計算值為 364) m/z 365 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.61 (m, 1H), 7.33 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.20-6.75 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 6H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 4H)。

實例 33

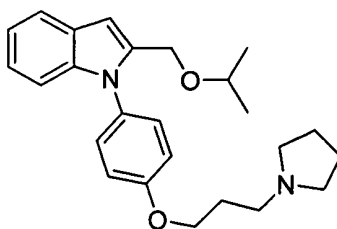
2-環己氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



用類似於實例32所用方法用環己醇替代甲醇合成出2-環己氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{28}H_{36}N_2O_2$ 計算值為432) m/z 433 (M+H)。

實例34

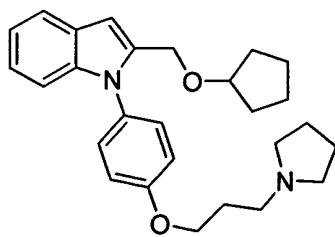
2-異丙氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



用類似於實例32所用方法、用異丙醇替代甲醇合成出2-異丙氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{25}H_{32}N_2O_2$ 計算值為392) m/z 393 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63-7.61 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.76-2.38 (m, 6H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.08 (d, $J=6$ Hz, 6H)。

實例35

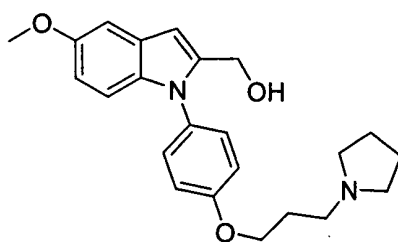
2-環戊氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



用類似於實例32所用方法、用環戊醇替代甲醇合成出2-環戊氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{27}H_{34}N_2O_2$ 計算值為418) m/z 419 (M+H)。

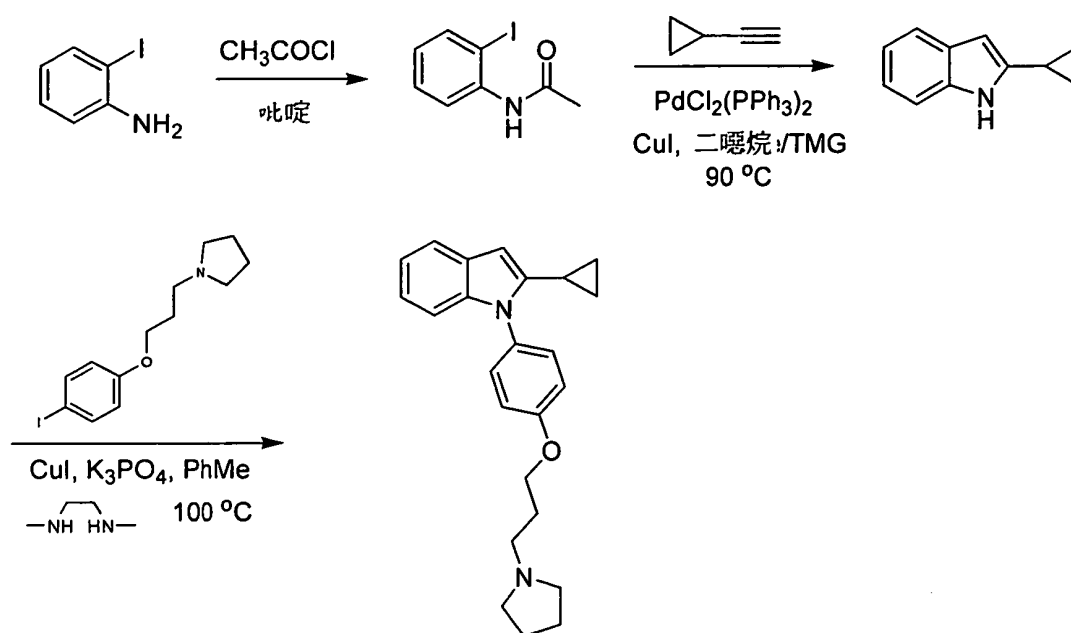
實例36

{5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基} 甲醇



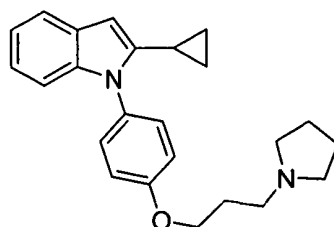
用類似於實例31所用方法，自5-甲氧基吲哚-2-羧酸乙酯合成出{5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基} 甲醇。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O_3$ 計算值為380) m/z 381 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 6.80 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 4H)。

流程圖 6



實例 37

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



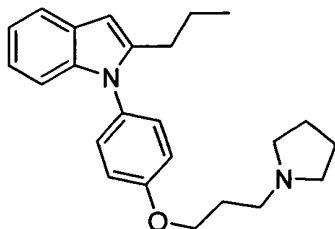
N-(2-碘苯基)乙醯胺。 將 2-碘苯胺 (1.00 g, 4.56 mmol) 溶解於吡啶 (5 mL) 中且冷卻至 0°C。添加乙醯氯 (314 μ L, 5.94 mmol) 後，在 0°C 下攪拌該反應 1 小時，隨後於室溫下攪拌 2 小時。以 1 N HCl 稀釋該反應，並將其以乙醚萃取。乾燥 (MgSO_4) 該有機層，且使其濃縮得到所要乙醯胺 (假設為定量)，且其未經進一步純化即用於下一反應中。

2-環丙基-1*H*-吡啶。向溶於二噁烷(750 mL)及1,1,3,3-四甲基胍(750 mL)中之N-(2-碘苯基)乙醯胺(100 mg, 0.38 mmol)溶液添加環丙基乙炔(41 mL, 0.49 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(35 mg, 0.05 mmol)及碘化銅(I)(10 mg, 0.05 mmol)。在80°C下將反應攪拌隔夜。將溶液冷卻且在水與二氯甲烷之間分溶。乾燥(MgSO₄)該有機層且加以濃縮得到未經環化之邵納蓋西拉(Sonagashira)偶合產物。添加二噁烷(750 mL)及1,1,3,3-四甲基胍(750 mL)且在90°C下將該反應攪拌隔夜。再次使溶液在水與二氯甲烷之間分溶。乾燥(MgSO₄)該有機層且加以濃縮得到所要吡啶，其不經進一步純化而使用。

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶。向2-環丙基-1*H*-吡啶(17 mg, 0.11 mmol)及1-[3-(4-碘苯氧基)丙基]吡咯啉(36 mg, 0.11 mmol)在甲苯(0.2 mL)中之溶液添加碘化銅(0.2 mg)、磷酸鉀(47 mg, 0.22 mmol)及N,N-二甲基乙二胺(1.2 µL, 0.11 mmol)。在100°C下將該反應攪拌隔夜。冷卻至室溫後，經由二氧化矽墊過濾該反應。濃縮該反應且藉由製備HPLC來純化得到1.6 mg所要吡啶。LC-MS (C₂₄H₂₈N₂O計算值為360) *m/z* 361 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 4.11 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.70 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.08 (五重峰, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)。

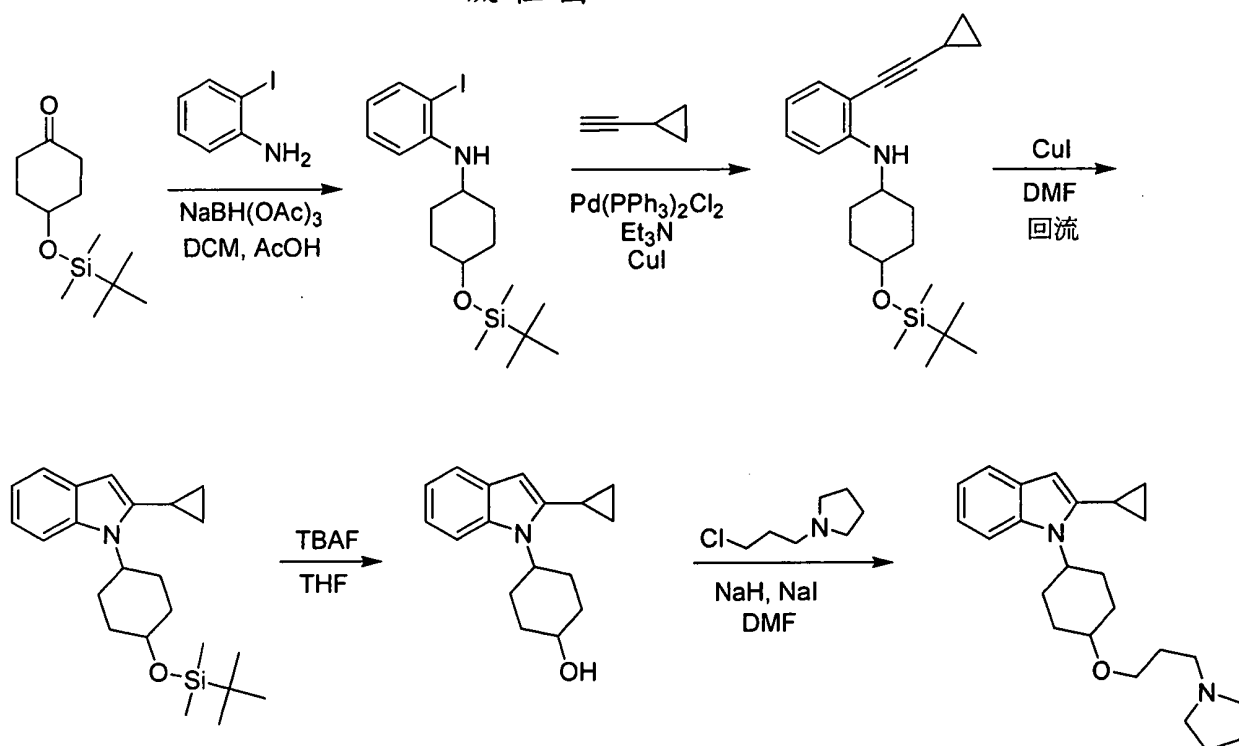
實例 38

2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



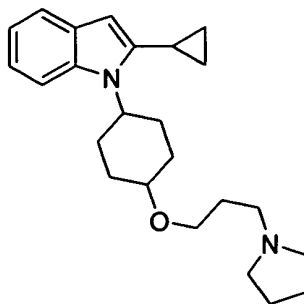
用類似於實例 37 所用方法、在第二步驟中用 1-戊炔合成出 2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS ($C_{24}H_{30}N_2O$ 計算值為 362) m/z 363 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 6H), 2.55 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.60 (六重峰, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

流程圖 7



實例 39

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)環己基]-1H-吲哚



4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己酮。由文獻程序合成。Carreño, M. C; Urbano, A.; Di Vitta C. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8320。

[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-(2-碘苯基)胺。向2-碘苯胺(2.5 g, 10.9 mmol)之二氯甲烷(160 mL)溶液中添加4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己酮(2.39 g, 10.9 mmol)及乙酸(8 mL)。在室溫下將反應攪拌1小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.47 g, 16.4 mmol)且在室溫下將該反應攪拌隔夜。以飽和碳酸氫鈉中止該反應且用二氯甲烷萃取之。乾燥(MgSO₄)該有機溶液且加以濃縮得到4.47 g所要胺，其使用不經進一步純化。LC-MS (C₁₈H₃₀INOSi計算值為431) *m/z* 432 (M+H)。

[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-(2-環丙基乙炔基苯基)胺。向[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-(2-碘苯基)胺(4.47 g, 10.4 mmol)之三乙胺(70 mL)溶液中添加碘化銅(I)(198 mg, 1.04 mmol)、繼而添加雙(三苯基膦)氯化鈾(II)(730 mg, 1.04 mmol)及環丙基乙炔(1.73 mL, 20.8

mmol)。在室溫及氮氣下將反應攪拌隔夜。濃縮該反應混合物後，將殘餘物溶於乙醚中且經由矽藻土過濾。進行濃縮得到粗產物，其以定量產率在不經進一步純化條件下使用。LC-MS ($C_{23}H_{35}NOSi$ 計算值為 369) m/z 370 (M+H)。

1-[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-2-環丙基-1H-吡啶。向[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-(2-環丙基乙炔基苯基)胺(3.84 g, 10.4 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)溶液中添加碘化銅(I)(100 mg, 0.525 mmol)。回流該反應48小時後，使其冷卻至室溫，且真空下移除溶劑。使該殘餘物在水與二氯甲烷之間分溶。乾燥($MgSO_4$)及濃縮該二氯甲烷得到深色殘餘物，其未經進一步純化在下一步驟中使用。LC-MS ($C_{23}H_{35}NOSi$ 計算值為 369) m/z 370 (M+H)。

4-(2-環丙基吡啶-1-基)環己醇。將獲自上述步驟之粗製1-[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基]-2-環丙基-1H-吡啶(10.4 mmol)溶於四氫呋喃(150 mL)中，且添加氟化四丁基銨(21 mL，在THF中1 M, 21 mmol)。攪拌該反應72小時後將其濃縮且使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。乾燥($MgSO_4$)、濃縮該有機層且由 SiO_2 層析(10-50%乙酸乙酯/己烷)純化得到所要醇之兩種(順式/反式)異構體(355 mg極性更大之異構體，681 mg極性更小之異構體)。LC-MS ($C_{17}H_{21}NO$ 計算值為 255) m/z 256 (M+H)。

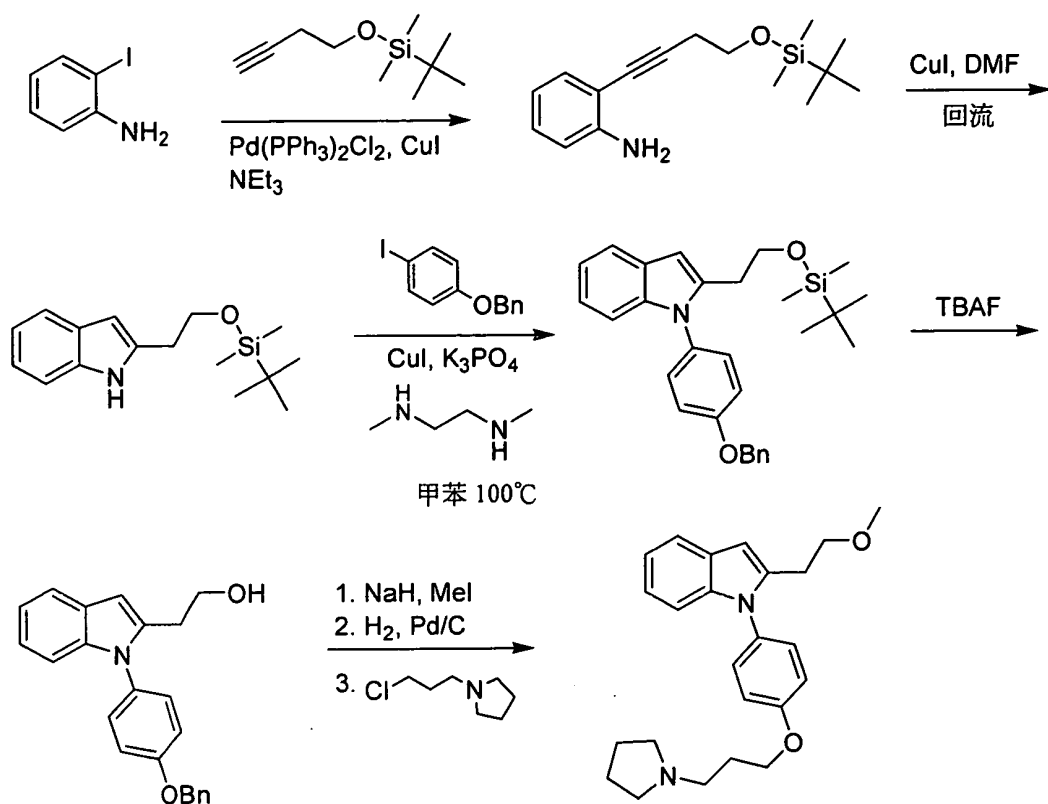
2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)環己基]-1H-吡啶。向4-(2-環丙基吡啶-1-基)環己醇(25 mg, 0.098 mmol,

極性更大之異構體)之N,N'-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中添加碘化鈉(8 mg)及氫化鈉(6 mg, 60%之礦物油分散液, 0.15 mmol)。在室溫下使反應攪拌5分鐘, 添加1-(3-氯丙基)吡咯啉(22 mg, 0.15 mmol), 且在85°C下攪拌該反應3小時。使反應冷卻至室溫且在水與二氯甲烷之間分溶。乾燥(MgSO₄)及濃縮該有機層。由製備LCMS純化殘餘物得到8.0 mg所要胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.64-4.53 (m, 3H), 3.58 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.42 (tt, *J*=3.9, 10.8 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 9H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.74 (m, 2H); LC-MS (C₂₄H₃₄N₂O計算值為366) *m/z* 367 (M+H)。

由4-(2-環丙基吡啶-1-基)環己醇之極性較小異構體所形成之產物的光譜數據：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.48 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.58 (tt, *J*=4.2, 12.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.55 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.78-2.62 (m, 7H), 2.15 (d, *J*=14.7 Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 8H), 1.69-1.25 (m, 4H), 0.984-0.873 (m, 2H), 0.764-0.713 (m, 2H); LC-MS (C₂₄H₃₄N₂O計算值為366) *m/z* 367 (M+H)。

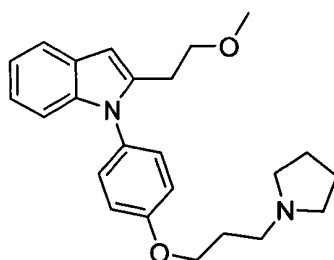
流程圖 8



實例 40

2-(2-甲氧基乙基)-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-

吲哚



2-[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-1-炔基]苯基胺。將 2-碘苯胺 (1.76 g, 8 mmol) 溶解於三乙胺 (50 mL) 中且置於 N_2 氣下。添加第三丁基丁-3-炔氧基二甲基矽烷 (2.58 g, 14

mmol), 隨後添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(30 mg, 0.042 mmol)及碘化銅(I)(7 mg, 0.036 mmol), 且在室溫下對該反應攪拌隔夜。蒸發掉三乙胺, 且以乙醚稀釋殘餘物並經矽藻土過濾。濃縮濾液, 且由SiO₂層析純化(5-20%乙酸乙酯/己烷)該殘餘物得到所要產物。假設該反應定量進行。

2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-吡啶。 在*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中將2-[4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-1-炔基]苯基胺(8 mmol)與碘化銅(I)(5 mg, 0.026 mmol)於回流下加熱3小時。蒸發掉溶劑, 且以乙醚稀釋該殘餘物並使其經矽藻土過濾。濃縮濾液, 且由SiO₂層析純化(5-20%乙酸乙酯/己烷)該殘餘物得到0.88 g所要產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (br, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

1-(4-苄氧基苯基)-2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-吡啶。 將2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-吡啶(0.44 g, 1.6 mmol)與(4-苄氧基苯基)碘苯(0.6 g, 1.92 mmol)溶解於甲苯(1.6 mL)中, 且添加*N,N*-二甲基乙二胺(0.034 mL, 0.32 mmol)、碘化銅(I)(16 mg, 0.08 mmol)及磷酸鉀(0.72 g, 3.36 mmol)。將混合物在100°C下加熱隔夜, 接著由二氧化矽塞以乙醚過濾之。濃縮濾液, 且由SiO₂層析來純化(0-10%乙酸乙酯/己烷)殘餘物得到0.62 g所要產物。LC-MS (C₂₉H₃₅NO₂Si 計算值為457) *m/z* 458

(M+H)。

2-[1-(4-苄氧基苯基)-1*H*-吡啶-2-基]乙醇。在N₂氣下將1-(4-苄氧基苯基)-2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-吡啶(0.62 mmol, 1.35 mmol)溶解於四氫呋喃(6 mL)中，且添加氟化四丁基銨(1.49 mL, 1 M於四氫呋喃中，1.49 mmol)。攪拌反應2小時，接著以飽和乙酸銨中止反應。以乙酸乙酯萃取該混合物，使其經MgSO₄乾燥及濃縮。以乙酸乙酯使殘餘物通過二氧化矽塞。濃縮濾液得到所要產物。假設該反應定量。LC-MS (C₂₃H₂₁NO₂計算值為343) *m/z* 344 (M+H)。

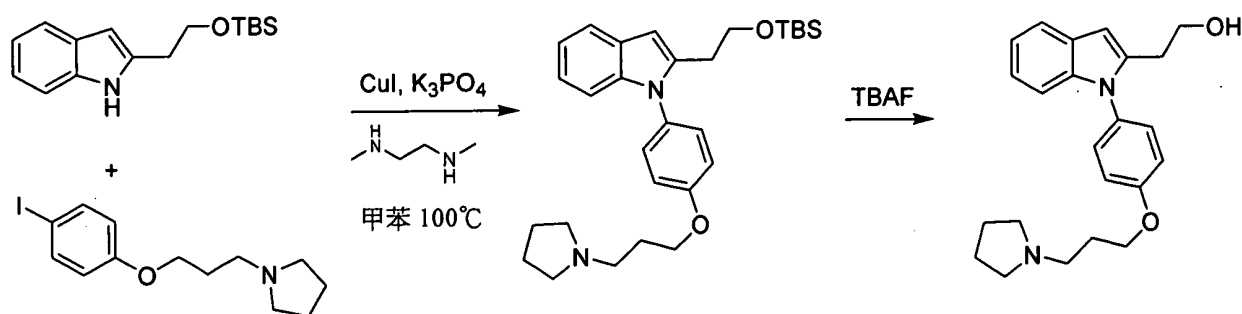
1-(4-苄氧基苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶。在N₂氣下將2-[1-(4-苄氧基苯基)-1*H*-吡啶-2-基]乙醇(0.675 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，且添加氫化鈉(81 mg, 60%之礦物油分散液，2.03 mmol)。將反應加熱至回流，於此時添加碘甲烷(0.42 mL, 6.75 mmol)。在回流下攪拌該反應3小時，接著以水小心地中止反應。以乙酸乙酯萃取該混合物，使其經MgSO₄乾燥且加以濃縮。由SiO₂層析(5-20%乙酸乙酯/己烷)該殘餘物得到0.14 g所要產物。LC-MS (C₂₄H₂₃NO₂計算值為357) *m/z* 358 (M+H)。

4-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-1-基]酚。將1-(4-苄氧基苯基)-2-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡啶(0.14 g, 0.39 mmol)溶於四氫呋喃(2 mL)及甲醇(1 mL)中。添加催化量之碳上鈀(濕，10%乾燥基質)，且以N₂及H₂吹掃該燒瓶。在1 atm H₂氣下攪拌該反應隔夜。經由矽藻土過濾該混合物，且濃縮濾液得到

所要產物。假設該反應定量進行。LC-MS ($C_{17}H_{17}NO_2$ 計算值為 267) m/z 266 (M-H)。

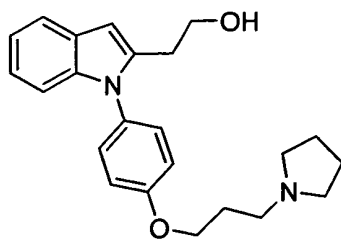
2-(2-甲氧基乙基)-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。將 4-[2-(2-甲氧基乙基)吲哚-1-基]酚 (0.39 mmol) 溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中，且添加 1-(3-氯丙基)吡咯啉 (58 mg, 0.39 mmol)、氫化鈉 (19 mg, 60% 之礦物油分散液, 0.47 mmol) 及碘化鈉 (59 mg, 0.39 mmol)。在 70°C 下加熱該反應 1.5 小時，接著以飽和碳酸氫鈉溶液小心地中止反應。以乙酸乙酯萃取該混合物，使其經 $MgSO_4$ 乾燥且加以濃縮。由 SiO_2 層析純化殘餘物得到 70 mg 所要產物。LC-MS ($C_{24}H_{30}N_2O_2$ 計算值為 378) m/z 379 (M+H); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 4H)。

流程圖 9



實例 41

2-{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基}乙醇

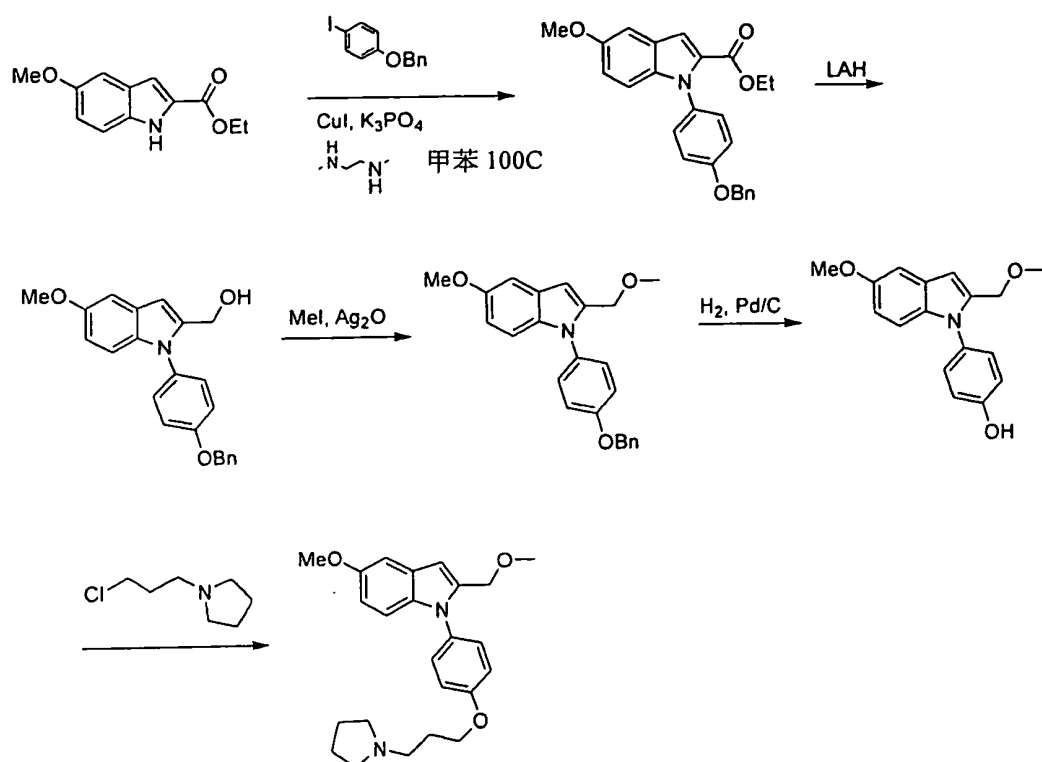


2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚。將2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-吲哚(0.11 g, 0.4 mmol)及1-[3-(4-碘苯氧基)丙基]吡咯啉(0.16 g, 0.48 mmol)溶解於甲苯(0.4 mL)中，且添加*N,N*-二甲基乙二胺(0.017 mL, 0.16 mmol)、碘化銅(I)(30 mg, 0.16 mmol)及磷酸鉀(0.18 g, 0.84 mmol)。在100℃下加熱該反應隔夜。以二氯甲烷經矽藻土過濾該混合物。濃縮濾液，且不經純化直接採用(粗產物含有一些起始物質)。LC-MS ($C_{29}H_{42}N_2O_2Si$ 計算值為478) m/z 479 ($M+H$)。

2-{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-基}乙醇。在 N_2 氣下將2-[2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚(0.4 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)中，且添加氟化四丁基銨(0.44 mL, 1 M於四氫呋喃中, 0.44 mmol)。在室溫下攪拌該反應3小時，接著以飽和氟化銨中止反應。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋該混合物且以乙酸乙酯萃取之。經 $MgSO_4$ 乾燥該有機萃取物且將其濃縮。由半製備LC-MS純化該殘餘物得到15.8 mg所要產物。LC-MS ($C_{23}H_{28}N_2O_2$ 計算值為364) m/z 365 ($M+H$)； 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.59 (m, 1H),

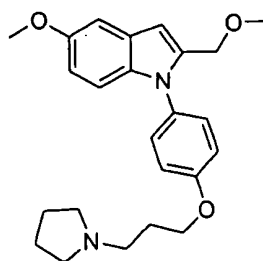
7.24-7.20 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 4H)。

流程圖 10



實例 42

5-甲氧基-2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚



1-(4-苄氧基苯基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯。在100℃下於甲苯中加熱5-甲氧基吡啶-2-乙酯(0.59 g, 2.7 mmol)、1-苄氧基-4-碘苯(1 g, 3.23 mmol)、*N,N*-二甲基乙二胺(0.057 mL, 0.54 mmol)、碘化銅(I)(0.1 g, 0.54 mmol)及磷酸三鉀(1.2 g, 5.67 mmol)，歷時24小時。以乙酸乙酯經二氧化矽塞過濾該混合物，且濃縮濾液。以5-20%乙酸乙酯/己烷進行SiO₂層析得到所要產物(0.51 g, 57%產率)，連同一些混合餾份(0.36 g)，其留待後續純化。LC-MS (C₂₅H₂₃NO₄計算值為401) *m/z* 402 (M+H)。

[1-(4-苄氧基苯基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基]甲醇。在N₂氣下以四氫呋喃(5 mL)稀釋氫化鋁鋰(1.53 mL, 1 M於四氫呋喃中，1.53 mmol)，且逐滴添加溶於四氫呋喃(5 mL)中之1-(4-苄氧基苯基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(0.51 g, 1.27 mmol)。在回流下攪拌該反應2小時，接著使其冷卻至室溫。小心添加水(0.3 mL)，接著添加2 N NaOH(0.3 mL)及水(0.9 mL)。蒸發掉溶劑，且使該殘餘物在水與乙酸乙酯之間分溶。分離出有機物，使其經MgSO₄乾燥且加以濃縮得到0.41 g(88%產率)粗產物。LC-MS (C₂₃H₂₁NO₃計算值為359) *m/z* 360 (M+H)。

1-(4-苄氧基苯基)-5-甲氧基-2-甲氧基甲基-1*H*-吡啶。將[1-(4-苄氧基苯基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基]甲醇(0.2 g, 0.56 mmol)溶解於乙腈(2 mL)中，且添加碘甲烷(0.35 mL, 5.6 mmol)及氧化銀(I)(0.39 g, 1.68 mmol)。在40℃下攪拌該混合物隔夜，接著使其冷卻至室溫且經由矽藻土墊過

濾。濃縮該濾液。以3-50%乙酸乙酯/己烷進行SiO₂層析得到0.16 g(77%產率)所要產物。LC-MS (C₂₄H₂₃NO₃計算值為373) m/z 374 (M+H)。

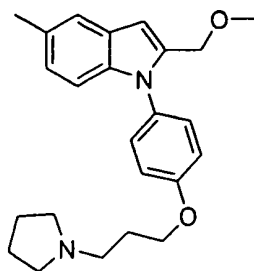
4-(5-甲氧基-2-甲氧基甲基吡啶-1-基)酚。將1-(4-苄氧基苄基)-5-甲氧基-2-甲氧基甲基-1*H*-吡啶(0.16 g, 0.43 mmol)溶解於甲醇(3 mL)及四氫呋喃(1 mL)中。添加碳上鈾(0.32 g, 10%濕質)及甲酸銨(0.14 g, 2.14 mmol)，且在回流下攪拌該反應2小時。使混合物冷卻至室溫且經矽藻土墊過濾。濃縮該濾液，且在不經純化之條件下採用該粗製材料。LC-MS (C₁₇H₁₇NO₃計算值為283) m/z 284 (M+H)。

5-甲氧基-2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苄基]-1*H*-吡啶。在N₂氣下將4-(5-甲氧基-2-甲氧基甲基吡啶-1-基)酚(0.43 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺中。添加1-(3-氯丙基)吡咯啶(74 mg, 0.5 mmol)、氫化鈉(20 mg, 60wt%礦物油分散液, 0.5 mmol)及碘化鈉(75 mg, 0.5 mmol)，且在70℃下加熱該混合物2小時。使反應冷卻至室溫，以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取之。經MgSO₄乾燥該等有機萃取物且將其濃縮。由半製備LC-MS進行純化得到67.4 mg(40%產率，2個步驟)所要產物。LC-MS (C₂₄H₃₀N₂O₃計算值為394) m/z 395 (M+H)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 4H), 2.11-2.01 (m, 2H),

1.83-1.79 (m, 4H)。

實例 43

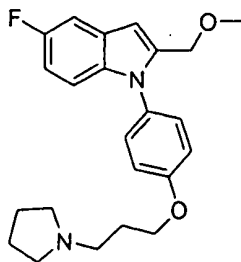
5-甲基-2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-
1H-吲哚



由類似於實例 42 所用方法合成出 5-甲基-2-甲氧基甲基-
1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚。LC-MS
($C_{24}H_{30}N_2O_2$ 計算值為 378) m/z 379 (M+H); 1H NMR (300
MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.04-
6.95 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz,
2H), 3.27 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H),
2.44 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 4H)。

實例 44

5-氟-2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基]-
1H-吲哚



由類似於實例 42 所用方法合成出 5-氟-2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶。LC-MS ($C_{23}H_{27}FN_2O_2$ 計算值為 382) m/z 383 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.24 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.88 (td, $J = 9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 4H)。

經實例 1-41 之程序製備之本發明代表性化合物藉由下列程序於對抗表現人類 H_3 受體細胞之結合檢定法中評估。

細胞培養物

材料

由 Amersham Bioscience Piscataway, NJ 獲得 [^{125}I]iodopoxyfan (2000 Ci/mmol)。由 Perkin Elmers Life Science (Boston, MA) 購得 [3H]Na-甲基組織胺 (85 Ci/mmmol)。Calcium 3 染色套組係來自 Molecular Devices (Sunnyvale, CA)。所有其他化學品來自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 或 Tocris Cookson Inc. (Ellisville, MO)。

RAGE 方法

使人類組織胺 H_3 受體穩定表現於含有對掌性 G-蛋白 Gqai5 之 HT1080 細胞 (Coward 等人, *Anal Biochem* 1999; 270:242-8) 中。在 37°C 及 5% CO_2 /95% 大氣下，於含有 10% 胎牛血清及 7 $\mu g/ml$ 殺稻瘟菌素之 α -改質 MEM 中培養 HT1080-Gqai5 細胞。以來自 ^{137}Cs 源之 50 拉德 (rad) 劑量輻射細胞 (4.8×10^9)，且隨後經由電穿孔作用 (250 V, 600 μF ,

50Q) 將 pFG8-HH3 RAGE(Random Activation of Gene Expression; 參見 Harrington 等人, *Nature Biotechnology*. 2001; 19:440-45) 載體結合至該等細胞內。該 RAGE 載體 pFG8-HH3 含有對人類 H3 受體之第一外顯子(83 個胺基酸) 編碼的 cDNA 序列。進行電穿孔後, 將細胞盛入 T75 培養瓶中且於 α -改質 MEM 中加以培養。電穿孔 48 小時後, 以 α -改質 MEM、10% 胎牛血清、500 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素 B 及 3 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素置換該培養基。在細胞擴展期間每 4 天更換一次培養基。為識別出表現 H3 受體之受 RAGE 活化之細胞, 由 PCR 篩選約 10,000 個菌落(總計 5×10^7 - 1.5×10^8 個細胞)之池以得到所要基因產物(使用對 RAGE 載體及 H3 受體之外顯子 2 具有特異性之引子)。將發現含有由測序確定適當之轉錄物的池次選殖成 100 個細胞/孔之池。由 PCR 識別出陽性之 100 個細胞/孔之池, 經測序證實, 並隨後將其次選殖為 0.8 個細胞/孔。由 PCR 分析識別出表現 H3 受體之純系後, 進行檢定(FLIPR 或放射性配體結合)以確定經受活化基因所產生之功能蛋白。在甲胺喋呤存在下進行培養提高了獲自 RAGE 庫之初始純系中的蛋白質表現。由於所結合之 RAGE 載體含有 DHFR 基因, 該處理選擇擴增了含有 RAGE 插入體之基因定位的細胞。測試甲胺喋呤擴增作用後所獲之次純系在 FLIPR 檢定中之功能活性, 以識別出最適於 HTS 之純系。在 37°C 及 5% CO_2 /95% 大氣下, 在含有 10% 胎牛血清、3 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素、500 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素 B 及 3.2 μM 甲胺喋呤之 α -改質 MEM 中培養表現人類組織胺 H3 受體之最終 HT1080-

Gqai5純系(RAGE-H3)。

膜製備方法

以冷PBS洗滌RAGE-H3細胞(10^9)兩次，將其刮出培養盤，且在 $1000 \times g$ 下離心5分鐘。將細胞重懸浮於pH值為7.4之冰冷10 mM Tris HCl中，該Tris HCl含有5 mM EDTA及蛋白酶抑制劑混合物片(protease inhibitor cocktail tablet)(Roche Molecular Biochemicals)。在冰上培育10分鐘後，以杜恩斯勻漿器(Dounce homogenizer)或均質化組織研磨器(polytron tissue grinder)使該等細胞均勻，且在 4°C 下將該等細胞以 $1000 \times g$ 離心10分鐘。在 4°C 下將所得上清液以 $32,000 \times g$ 離心30分鐘。所得細胞膜團塊重懸浮於pH值為7.4之50 mM Tris HCl中，且使用前一直儲藏於 -80°C 下。由Bradford法(Bio-Rad Laboratories, CA)測定出蛋白質濃度。

放射性配體結合檢定

於含有1 mM EDTA之pH值為7.4之50 mM Tris HCl中、在96孔聚丙烯盤內進行結合檢定。反應混合物含有100 μl 細胞膜懸浮液、50 μl 4% DMSO及50 μl 遞增量之 $[^{125}\text{I}]\text{iodopropyfan}$ (對人類H3受體飽和結合檢定而言最終濃度在0.0005-1.8 nM)。藉由在反應混合物中添加10 μM clobenpropit來限制非特異性結合。在含有100 μl 細胞膜懸浮液($\sim 20 \mu\text{g}$ 蛋白質/孔)、50 μl $[^{125}\text{I}]\text{iodopropyfan}$ (最終濃度為 ~ 0.15 nM)及50 μl 測試化合物之反應混合物中進行競爭結合檢定。將化合物溶於DMSO中再以4% DMSO加以稀

合實驗而言，將數據擬合至4參數邏輯等式中而得出 IC_{50} 值(對特異性結合產生50%抑制作用之化合物濃度)及Hill係數(nH)。使用Cheng-Prusoff等式： $K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$ 計算出表觀 K_i 值，其中 L 為配體濃度。利用等式 $Y = \text{底值} + (\text{頂值} - \text{底值}) / (1 + 10^{(\text{LogEC}_{50} - X)})$ 使FLIPR中之激動劑刺激作用及拮抗劑抑制作用擬合至S形劑量反應曲線，其中 X 為化合物濃度之對數而 Y 為螢光反應度。導出 Z' 值[15]以評估該等檢定之品質。數字代表兩至三個以一式三份或一式四份操作之獨立實驗。

本檢定結果列於下表1中。

表 1

所選實例

化學名稱	人類 H3(μM)
2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例1	$K_i < 0.01$
2-甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例2	$K_i < 0.01$
2-甲基-1-{4-[3-(2R-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1H-吲哚 實例3	$K_i < 0.01$
1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例4	$IC_{50} < 0.1$
5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚	$IC_{50} < 0.1$

化學名稱	人類 H3(μ M)
實例5	
5-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例6	IC ₅₀ <1
5-溴-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例7	IC ₅₀ <1
4-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例8	IC ₅₀ <1
5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例9	IC ₅₀ <1
5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例10	IC ₅₀ <1
2,5-二甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例11	K _i <0.1
6-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例12	K _i <0.1
2-甲基-5-氟-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例13	K _i <0.01
1-[3-甲氧基-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1 <i>H</i> - 吡啶 實例14	IC ₅₀ <1
1-[3-氯-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶 實例15	IC ₅₀ <1
2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶 實例16	K _i <0.01

化學名稱	人類 H3(μ M)
5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(4-吡咯啉-1-基丁-1-炔基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚 實例17	IC ₅₀ <0.1
(5-甲氧基-1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)吡咯啉-1-基甲酮 實例18	K _i <0.01
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環丁基醯胺 實例19	K _i <0.01
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環戊基醯胺 實例20	K _i <0.01
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環己基醯胺 實例21	K _i <0.1
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環庚基醯胺 實例22	K _i <0.1
(1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)吡咯啉-1-基甲酮 實例23	K _i <0.01
2-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2- α]吲哚 實例24	K _i <0.01
(1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)嗎啉-4-基甲酮 實例25	K _i <0.01

化學名稱	人類 H3(μ M)
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸丁基醯胺 實例26	$K_i < 0.01$
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸異丁基醯胺 實例27	$K_i < 0.01$
1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環己基甲基醯胺 實例28	$K_i < 0.01$
5-甲氧基-1-{4-[3-(2 <i>R</i> -甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸環己基醯胺 實例29	$K_i < 0.01$
1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-羧酸乙酯 實例30	$K_i < 0.01$
{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-基}甲醇 實例31	$K_i < 0.01$
2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚 實例32	$K_i < 0.01$
2-環己氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚 實例33	$K_i < 0.01$
2-異丙氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚 實例34	$K_i < 0.01$
2-環戊氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吲哚	$K_i < 0.01$

化學名稱	人類 H3(μ M)
實例35	
{5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基} 甲醇 實例36	$K_i < 0.01$
2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例37	$IC_{50} < .1$
2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例38	$K_i < 0.01$
2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)環己基]-1H-吲哚 實例39	$K_i < 0.01$
2-(2-甲氧基乙基)-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚 實例40	$K_i < 0.01$
2-{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吲哚-2-基} 乙醇 實例41	$K_i < 0.01$
5-甲氧基-2-甲氧基 甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-苯基]-1H-吲哚 實例42	$K_i < 0.01$
5-氟-2-甲氧基 甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-苯基]-1H-吲哚 實例43	$K_i < 0.01$
5-甲基-2-甲氧基 甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-苯基]-1H-吲哚 實例44	$K_i < 0.01$

^aIC₅₀ 值係用 FLIPR 測定。

五、中文發明摘要：

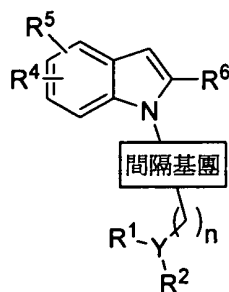
本發明係關於具有藥理學活性之化合物、含有此等化合物之組合物，及一種採用該等化合物及組合物進行治療之方法。更具體而言，本發明係關於特定吲哚衍生物及其鹽類及溶劑化物。此等化合物具有H₃組織胺受體拮抗劑活性。本發明亦係關於含有此等化合物之醫藥組合物及一種治療可受益於組織胺H₃受體阻斷之病症的方法。

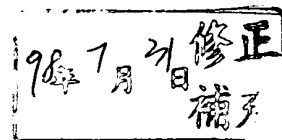
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



釋；結合檢定中最終之最大 DMSO 濃度為 1%。在室溫下培育 1.5 小時且藉由使用一 Brandel 細胞收集器經玻纖 GF/C 濾紙 (Perkin Elmer, MA) 快速過濾來終止反應。將濾紙預浸泡於 0.3% 聚乙炔亞胺中 30 分鐘且以 500 ml pH 值為 7.4 之冰冷 50 mM Tris HCl 來洗滌。乾燥該等濾紙，用使 Meltilex wax 閃爍液 (Perkin Elmer, MA) 浸漬，且以 Betaplate 閃爍計數器 (Perkin Elmer, MA) 來計數。

鈣流動分析

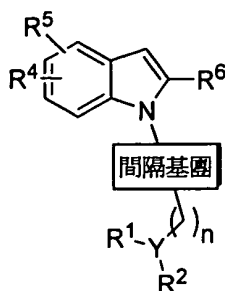
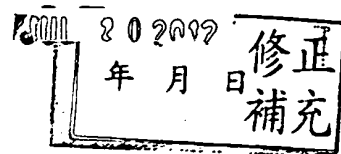
將 RAGE-H3 或 HT1080-mH3 細胞接種於黑色 384-孔盤內，且在 5% CO₂/95% 大氣下於 37°C 下培育隔夜。移除培養基後，根據製造說明以含有 Calcium 3 染料 (Molecular Device, CA) 及 丙磺舒 (probenecid) (3.75 mM) 之 CsCl 林格 (Ringer) 緩衝液 (136 mM CsCl, 5.4 mM KCl, 5.5 mM D-葡萄糖，20 mM Hepes, pH 7.4, 2.1 mM MgCl₂, 1.2 mM CaCl₂) 處理細胞 60 分鐘。將化合物稀釋於含有 0.2% 牛血清白蛋白及 1.0% DMSO 之 CsCl 林格緩衝液中。在一螢光成像盤讀取儀 (FLIPR, Molecular Devices, CA) 上量測出受 (R)- α -甲基組織胺激發之 Ca²⁺ 流量的劑量反應，且利用激發 75% 最大反應之 (R)- α -甲基組織胺濃度來測試化合物之抑制作用。

資料分析

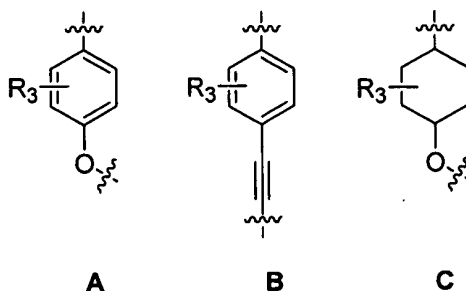
用 Prism 4.0 軟體由非線性最小平方曲線擬合分析了所有資料。由等式 $RL = R_t L / (K_D + L)$ 得出 [¹²⁵I]iodoproxyfan 之 K_D 及 B_{max}，其中 RL 為平衡狀態下與受體結合之配體濃度，L 為游離配體濃度，而 R_t 為受體總濃度 (即 B_{max})。對競爭結

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽類，及個別立體異構體，
其中間隔基團為：



Y為CH或N，其限制條件為若Y為CH，則n為0-2；若Y為N，則n為2-4；

若Y為CH，則R¹與R²連在一起為其中a為1-2之-(CH₂)_a-NR¹¹-(CH₂)₂-，該基團與Y連在一起時形成哌啶或吡咯啶環，該環視情況經1-3個選自氟、氟烷基、(C₁-C₄)烷基、烷氧基、芳基、(C₃-C₇)環烷基、含有1-2個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及(C₁-C₅)烷基-O-(C₁-C₅)烷基的基團所取代；且

若Y為N，則R¹與R²獨立地為(C₁-C₅)烷基或(C₃-C₆)環

烷基，或 R^1 與 R^2 與其所連接之氮一起形成具有0-1個選自O及S之額外雜原子的5-7員雜環系統，該雜環系統視情況經1-3個 (C_1-C_5) 烷基、氟烷基或 (C_3-C_6) 環烷基所取代，或 R^1 與 R^2 連在一起為其中a為2-3之 $-(CH_2)_a-NR^{11}-(CH_2)_2-$ ，該基團與Y連在一起時形成哌嗪或高哌嗪環，該環視情況經1-3個選自氟、氟烷基、 (C_1-C_4) 烷基、烷氧基、芳基、 (C_3-C_7) 環烷基、含有1-2個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及 (C_1-C_5) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基的基團所取代；

R^3 為0-2個選自H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷基- (C_1-C_6) 烷基、含有1-3個選自(O, S)之雜原子之雜環烷基及 (C_1-C_3) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基之基團；

R^4 與 R^5 獨立地選自H、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_1-C_5) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、芳基、 CF_3 及鹵素；

R^6 為 $CONR^7R^8$ 、 $-(CH_2)_x-O-R^9$ 、烷基、氟烷基或 $SO_2NR^7R^8$ ；

x為1-4；

R^7 與 R^8 獨立地為氫、 (C_1-C_5) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基，或 R^7 與 R^8 連同其所連接之氮一起形成具有0-1個選自O、S及N(R^{10})之額外雜原子的5-7員雜環系統，其中所得環視情況經1-3個 (C_1-C_5) 烷基或 (C_3-C_6) 環烷基所取代；

R^9 為氫、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基或芳基；

R^{10} 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_1-C_5) 烷基-O- (C_1-C_5) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或芳基；且

R^{11} 為 (C_1-C_5) 烷基、氟烷基或 (C_3-C_6) 環烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1-Y-R^2 為 ； R^3 為 H； R^4 為 H、5-甲氧基、5-氟基或甲基； R^5 為 H；且 R^6 為 $-CH_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

3. 如請求項1之化合物，其係選自由下列化合物組成之群：

2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

-甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

2-甲基-1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶；

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-溴-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

4-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

2,5-二甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

6-氯-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

2-甲基-5-氟-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡
啶；

1-[3-甲氧基-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-
1*H*-吡啶；

1-[3-氯-4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-2-甲基-1*H*-吡
啶；

2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡啶；

5-甲氧基-2-甲基-1-[4-(4-吡咯啉-1-基丁-1-炔基)苯基]-
1*H*-吡啶；

(5-甲氧基-1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯
基}-1*H*-吡啶-2-基)吡咯啉-1-基甲酮；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-
2-羧酸環丁基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-
2-羧酸環戊基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-
2-羧酸環己基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-
2-羧酸環庚基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-
2-基)吡咯啉-1-基甲酮；

2-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2- α]吡
啶；

(1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吡啶-

2-基)嗎啉-4-基甲酮；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸丁基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸異丁基醯胺；

1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環己基甲基醯胺；

5-甲氧基-1-{4-[3-(2*R*-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基]苯基}-1*H*-吲哚-2-羧酸環己基醯胺；

1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯；

{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-基}甲醇；

2-甲氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚；

2-環己氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚；

2-異丙氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚；

2-環戊氧基甲基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚；

{5-甲氧基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲哚-2-基}甲醇；

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吲

哌；

2-丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡哌；

2-環丙基-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)環己基]-1*H*-吡哌；

2-(2-甲氧基乙基)-1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡哌；及

2-{1-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基]-1*H*-吡哌-2-基}乙醇。

4. 一種醫藥組合物，其包含併與醫藥學上可接受之載劑組合之至少一種如請求項1之化合物。
5. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製備治療患者患有其中組織胺H₃受體之拮抗作用具有治療重要性之疾病之醫藥品，其中該化合物不包括其中R³為(C₃-C₇)環烷基或(C₃-C₇)環烯基或(C₁-C₆)烷基，且R⁴及R⁵係選自(C₃-C₆)環烷基及芳基之如請求項1之化合物。