



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201010995 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098118528

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/10 (2006.01)*

*C07D413/10 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61K31/4427(2006.01)*

*A61P25/28 (2006.01)*

*A61P25/00 (2006.01)*

*A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/06/06 歐洲專利局 08104281.4

2008/06/06 美國 61/059,285

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)

比利時

(72)發明人：席拉尼瑞 西文 CELANIRE, SYLVAIN (FR)；普洛文斯 駱朗 PROVINS,

LAURENT (BE)；德諾內 弗雷德里克 DENONNE, FREDERIC (BE)；瓦拉第

安 VALADE, ANNE (BE)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 93 頁

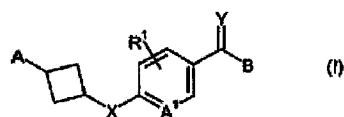
(54)名稱

包括環丁氧基之化合物

COMPOUNDS COMPRISING A CYCLOBUTOXY GROUP

(57)摘要

本發明係關於包含環丁氧基之式(I)化合物、其製備方法、包含該化合物之醫藥組成物及其用作為藥物之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201010995 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098118528

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/10 (2006.01)*

*C07D413/10 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61K31/4427(2006.01)*

*A61P25/28 (2006.01)*

*A61P25/00 (2006.01)*

*A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/06/06 歐洲專利局 08104281.4

2008/06/06 美國 61/059,285

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)

比利時

(72)發明人：席拉尼瑞 西文 CELANIRE, SYLVAIN (FR)；普洛文斯 駱朗 PROVINS,

LAURENT (BE)；德諾內 弗雷德里克 DENONNE, FREDERIC (BE)；瓦拉第

安 VALADE, ANNE (BE)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 93 頁

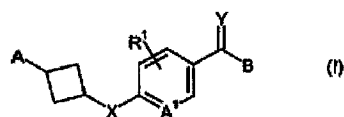
(54)名稱

包括環丁氧基之化合物

COMPOUNDS COMPRISING A CYCLOBUTOXY GROUP

(57)摘要

本發明係關於包含環丁氧基之式(I)化合物、其製備方法、包含該化合物之醫藥組成物及其用作為藥物之用途。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含環丁氧基之化合物、其製備方法、包含該化合物之醫藥組成物及其作為藥物之用途。

### 【先前技術】

組織胺 H<sub>3</sub> 受體已知有數年時間，1983 年係由 Arrang, J.M. 等人 (自然 1983, 302, 832-837) 作藥理學方面的鑑別。自 1999 年選殖人組織胺 H<sub>3</sub> 受體後，已經由多種物種包括大鼠、天竺鼠、小鼠及猴，藉序列同源而成功地選殖組織胺 H<sub>3</sub> 受體。

如參考文獻所述，組織胺 H<sub>3</sub> 受體促效劑、拮抗劑及反向促效劑已經顯示具有潛在治療用途，例如述於 Stark, H. 於 Exp. Opin. Ther. Patents 2003, 13, 851-865，及 Leurs R. 等人於自然藥物發現綜論 2005, 4, 107-120。

組織胺 H<sub>3</sub> 受體主要係於哺乳動物中樞神經系統表現，但也出現於自律神經系統。證據顯示組織胺 H<sub>3</sub> 受體顯示高度組成作用活性，該活性係出現於不存在有內生性組織胺或不存在有 H<sub>3</sub> 受體促效劑時。如此，組織胺 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑及/或反向促效劑可抑制此種活性。

組織胺 H<sub>3</sub> 受體包括 H<sub>3</sub> 受體亞型之一般藥理學已經由 Hancock, A.A 綜述於生命科學 2003, 73, 3043-3072。組織胺 H<sub>3</sub> 受體不僅被視為組織胺激性神經元上的突觸群自體受體，同時也被視為非組織胺激性神經元的非同源受體 (Barnes, W. 等人，Eur. J. Pharmacol. 2001, 431, 215-221)。

確實也顯示，組織胺  $H_3$  受體調節組織胺的釋放，同時也調節其他重要神經傳導物質，包括乙醯膽鹼、多巴胺、血清素、正腎上腺素及  $\gamma$  胺丁酸(GABA)的釋放。

如此，目前組織胺  $H_3$  受體用於新穎治療學的發展上令人感興趣，參考文獻提示新穎組織胺  $H_3$  受體拮抗劑或反向促效劑可用於中樞神經系統疾病或病理情況之治療與預防，該等疾病包括輕度認知受損(MCI)、阿茲海默氏病、學習障礙與記憶障礙、認知障礙、注意力缺陷障礙(ADD)、注意力缺陷過動症(ADHD)、巴金森氏病、精神分裂症、失智症、憂鬱症、癲癇、癲癇發作或抽搐、睡眠/醒覺障礙、發作性睡病、疼痛及/或肥胖。

單獨  $H_3$  受體配體或組合使用乙醯膽鹼酯酶抑制劑也可用於治療膽鹼激性缺陷病症、輕度認知受損及阿茲海默氏病，如 Morisset, S.等人於 Eur. J. Pharmacol. 1996, 315, R1-R2 報告。

單獨使用  $H_3$  受體配體或組合使用組織胺  $H_1$  受體拮抗劑可用於上呼吸道過敏病症治療，如 McLeod, R.等人報告於 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305, 1037-1044。

單獨使用  $H_3$  受體配體或組合使用血清素再吸收抑制劑可用於憂鬱症之治療，如 Keith, J.M.等人報告於 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 702-706。

如國際專利申請案 WO 02/072093 所述，單獨使用  $H_3$  受體配體或組合使用蕁毒鹼受體配體且特別組合使用蕁毒鹼  $M_2$  受體拮抗劑可用於認知障礙阿茲海默氏病、注意力缺

陷、過動症等治療。

H<sub>3</sub> 受體配體根據 Passani, M.B.等人於藥理學趨勢 2004, 25(12), 618-625, 也可用於睡眠/醒覺障礙與喚醒/警覺障礙諸如嗜睡症及發作性睡病等治療。

大致言之, H<sub>3</sub> 受體配體且特別為 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑或反向促效劑可用於認知相關病症之全部類型的治療, 由 Hancock, A.A 及 Fox, G.B.綜述於藥物專家意見研究 2004, 13, 1237-1248。

● 特定言之, 組織胺 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑或反向促效劑可用於諸如輕度認知受損、失智症、阿茲海默氏病、巴金森氏病、唐氏症候群等疾病, 用於認知功能異常的治療, 以及用作為非精神刺激劑而用於注意力缺陷過動症(ADHD)之治療(例如參考 Witkin, J.M.等人, Pharmacol. Ther. 2004, 103(1), 1-20)。

● H<sub>3</sub> 受體拮抗劑或反向促效劑也可用於精神病症的治療, 諸如精神分裂症、偏頭痛、飲食障礙諸如肥胖、發炎、疼痛、焦慮、緊張、壓力、憂鬱症及心血管病症, 特別為急性心肌梗塞。

因此需要可用作為 H<sub>3</sub> 受體配體之新穎化合物。

早期參考文獻報告(例如 Ali, S.M.等人, J. Med. Chem. 1999, 42, 903-909 及 Stark, H.等人, 藥物展望, 1996, 21, 507-520)說明對高度親和力組織胺 H<sub>3</sub> 受體配體為必要的咪唑功能; 該項功能已經由例如美國專利案 US 6,506,756B2、US 6,518,287B2、US 6,528,522B2 及 US 6,762,186B2, 獲得

證實，各案係有關具有 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑活性以及組織胺 H<sub>1</sub> 受體及 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑雙重活性之經取代之咪唑化合物。

國際專利申請案 WO 02/12214 係有關用於治療由組織胺受體媒介的病症及疾病之治療用之非咪唑芳氧基烷基胺。

國際專利案 WO 02/076925 係有關用作為組織胺 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑之非咪唑芳基烷基胺。

國際專利申請案 WO 2004/037800 說明用作為 H<sub>3</sub> 受體之一類芳基烷氧基胺衍生物。

國際專利申請案 WO 2006/136924 說明一類用作為 H<sub>3</sub> 受體拮抗劑之苯氧基環丁基衍生物。

美國專利申請案 US 2005/171181 揭示用作為 H<sub>3</sub> 受體調節劑之環丁基芳基胺類。

國際專利申請案 WO 2006/132914 及 WO 2007/038074 說明用作為 H<sub>3</sub> 受體調節劑之環丁基胺衍生物。

國際專利申請案 WO 2008/128919 說明揭示包含環丁氧基之化合物。

歐洲專利申請案 08001308.9 揭示 4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫烷基]苄醯胺、4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫烷基]苯硫代甲醯胺、N-(4-氯吡啶-3-基)-4-[(反-3-哌啶-1-基-環丁基)氧基]苄醯胺及相關環丁氧基苄醯胺用作為 H<sub>3</sub> 受體配體製備之合成中間物。

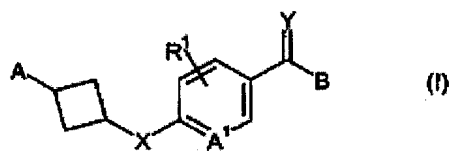
國際專利申請案 PCT/EP2009/050719 揭示 N-(2-酮基吡啶-3-基)-4-{[(反-3-(哌啶-1-基)環丁基)氧基]苄醯胺及 N-(3-

胺吡啶-4-基)-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苄醯胺及相關環丁氧基苄醯胺用作為  $H_3$  受體配體製備中之合成中間物。

### 【發明內容】

今日出乎意外地發現式(I)化合物可用作為  $H_3$  受體配體，因此驗證用於後述一項或多項病變之治療性質。

本發明係關於式(I)化合物、其幾何異構物對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為透過胺基氮而鏈接至該環丁基之經取代之或未經取代之胺基；

$R^1$  為 CH、C-鹵素、C-烷氧基或 N；

Y 為 O 或 S；

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基或硫羰基之經取代之或未經取代之胺基；

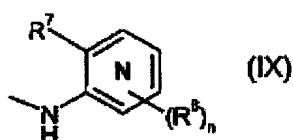
X 為 O 或 S；及

$R^1$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基或鹵素或  $C_{1-6}$  烷氧基。

特別，本發明係關於與 N-(2-酮基吡啶-3-基)-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苄醯胺有別的式(I)化合物。

更特別，本發明係關於式(I)化合物其中當 X 為 O 及 Y 為 O 時，

B 係非為式 (IX) 基團，



其中  $R^6$  係選自於包含下列基團或由下列基團所組成之組群：磺醯基、胺基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基、經取代之或未經取代之芳基、經取代之或未經取代之雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代之或未經取代之 3-8 員雜環烷基、醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基雜環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基雜環烷基、烷氧羰基、胺羰基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基羧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺基、經取代之或未經取代之芳基磺基、經取代之或未經取代之雜芳基磺基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$ -(雜)環烷基磺基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基烷氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基烷氧羰基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基羰

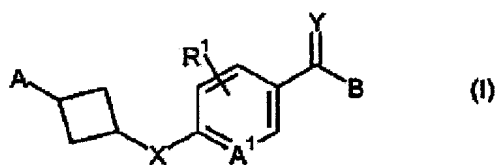
基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基醯胺基、醯胺基、醯胺羰基、脲基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基脲基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基甲醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基硫烷基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基、胺基磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基磺醯基、羥基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基羥基、膦酸基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基膦酸基、鹵素、氰基、羧基、酮基及硫酮基；

$R^7$  為 Cl 或  $NH_2$ ；及

$n$  係等於 0、1、2 或 3。

又更特別，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 B 為非為  $-NH_2$  之胺基。

於特定實施例中，本發明係關於式 (I) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為透過胺基氮而鏈接至該環丁基之經取代之或未經取代之胺基；

$A^1$  為 CH、C-鹵素、C-烷氧基或 N；

Y 為 O 或 S；

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基或硫羰基之經取代或未經取代之環狀胺基；

X 為 O 或 S；及

R<sup>1</sup> 為氫或 C<sub>1-6</sub> 烷基或鹵素或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

### 【實施方式】

如此處使用，「烷基」一詞為表示具有直鏈(未分支)部分或分支部分或其組合且含 1-8 個碳原子，較佳 1-6 個碳原子之飽和一價烴基；更佳為含 1-4 個碳原子之烷基。

根據本發明之「烷基」可為未經取代或經取代。根據本發明之「烷基」之實例為甲基、乙基、正丙基及異丙基。較佳烷基為異丙基。

「烷基」可為經以包括鹵素之一個或多個取代基取代。

如此處使用，「鹵素」一詞表示氟、氯、溴或碘原子。根據本發明之較佳鹵素為氟。

如此處使用，「羥基」一詞表示式 -OH 基團。

如此處使用，「氫」一詞涵蓋氫原子之全部同位素形式。

如此處使用，「C<sub>1-6</sub> 烷基羥基」一詞係指經以一個或多個「羥基」取代之如前文定義之烷基。

如此處使用，「C<sub>3-8</sub> 環烷基」一詞表示衍生自飽和環狀烴之含 3-8 個碳原子之一價基團。根據本發明之 C<sub>3-8</sub> 環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較佳 C<sub>3-8</sub> 環烷基為環丁基。

如此處使用，「 $C_{3-8}$ 環烯基」一詞表示衍生自部分不飽和環狀烴之含 3 至 8 個碳原子之一價基團。

如此處使用，「 $C_{1-6}$ 烷基環烷基」一詞表示具有如前文定義之環烷基取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「伸烷基」一詞表示其中  $x$  包含 2 至 6 且較佳包含 3 至 6 之式  $-(CH_2)_x-$  基團。

如此處使用，「亞甲基」一詞表示式  $-CH_2-$  基團。

如此處使用，「 $C_{2-6}$ 烯基」一詞係指較佳含 2 至 6 個碳原子，且具有至少 1 個或 2 個烯基不飽和位置之烯基。

如此處使用，「 $C_{2-6}$ 炔基」一詞係指較佳含 2 至 6 個碳原子，且具有至少 1 個或 2 個炔基不飽和位置之烯基。

如此處使用，「芳基」一詞係指具有單一個環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基)之含 6 至 14 個碳原子之不飽和芳香族碳環基。「芳基」可為未經取代或經以分別選自於如本文定義之鹵素、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基之 1 至 4 個取代基取代。

如此處使用，「 $C_{1-6}$ 烷基芳基」一詞係指具有如前文定義之芳基取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「雜芳基」一詞表示如前文定義之芳基，其中一個或多個碳原子已經由選自於 O、S 或 N 中之一個或多個雜原子所置換。

「 $C_{1-6}$  烷基雜芳基」一詞係指具有如前文定義之雜芳基取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「 $C_{2-6}$  烯基芳基」一詞係指經以如前文定

義之芳基取代之  $C_{2-6}$  烯基。

如此處使用，「 $C_{2-6}$  烯基雜芳基」一詞係指經以如前文定義之雜芳基取代之  $C_{2-6}$  烯基。

如此處使用，「 $C_{2-6}$  炔基芳基」一詞係指經以如前文定義之芳基取代之  $C_{2-6}$  炔基。

如此處使用，「 $C_{2-6}$  炔基雜芳基」一詞係指經以如前文定義之雜芳基取代之  $C_{2-6}$  炔基。

如此處使用，「烷氧基」一詞表示式  $-OR^a$  基團，其中  $R^a$  為如前文定義之烷基或芳基。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基烷氧基」一詞係指具有如前文定義之烷氧基取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「羰基」一詞表示式  $-C(=O)-$  基團。

如此處使用，「硫羰基」一詞表示式  $-C(=S)-$  基團。

如此處使用，「醯基」一詞表示式  $-C(=O)R^b$  基團，其中  $R^b$  為如本文定義之  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羥基、 $C_{1-6}$  烷基胺基或  $C_{1-6}$  烷基胺羰基。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基醯基」一詞係指具有如前文定義之醯基取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「3-8 員雜環烷基」一詞表示如前文定義之  $C_{3-8}$  環烷基，其中一、二或三個碳原子經以選自於 O、S 或 N 中之一、二或三個原子置換。該雜環烷基可未經取代或經以任何適當基團取代，該基團包括但非限於選自於如本文定義之烷基、鹵素、羥基、羰基、胺基、 $C_{3-8}$  環烷基及  $C_{1-6}$  烷基羥基中之一個或多個典型為一、二或三個取代

基。

根據本發明之 3-8 員雜環烷基之實例為咪啉基、4,4-二氟哌啶基、哌啶基、4-異丙基哌啶基、4-羥哌啶基、硫咪啉基、1,1-二氧橋硫咪啉基、吡咯啶基、3,3-二氟吡咯啶基、4-乙醯哌啶基、2-甲基吡咯啶基、(2S)-2-甲基吡咯啶基、(2R)-2-甲基吡咯啶基、3-羥吡啶基、4-酮基咪唑啶基、2-(甲氧基甲基)吡咯啶基、4-羥異噁唑啶基、1,3-噻唑啶基、3-酮基吡唑啶基、1,4-噁吡啶基、4-胺甲醯基哌啶基及 4-酮基哌啶基。

如此處使用，「C<sub>3-8</sub> 雜環烷基醯基」係指具有如前文定義之醯基取代基之 3-8 員雜環烷基。「C<sub>3-8</sub>(雜)環烷基醯基」之實例為 4-乙醯哌啶基。

如此處使用，「C<sub>1-6</sub> 雜環烷基」係指經以如前文定義之雜環烷基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

如此處使用，「C<sub>2-6</sub> 烯基雜環烷基」係指經以如前文定義之雜環烷基取代之 C<sub>2-6</sub> 烯基。

如此處使用，「C<sub>2-6</sub> 炔基環烷基」係指經以如前文定義之環烷基取代之 C<sub>2-6</sub> 炔基。

如此處使用，「C<sub>2-6</sub> 炔基雜環烷基」係指經以如前文定義之雜環烷基取代之 C<sub>2-6</sub> 炔基。

如此處使用，「芳基醯基」一詞係指具有如前文定義之醯基取代之芳基。

如此處使用，「雜芳基醯基」一詞係指具有如前文定義之醯基取代之雜芳基。

如此處使用，「胺基」一詞表示式  $-NR^cR^d$  之基團，其中  $R^c$  及  $R^d$  分別表示氫、「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$  炔基」、「 $C_{3-8}$  環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」、「雜芳基」、「 $C_{1-6}$  烷基環烷基」或「 $C_{1-6}$  烷基雜環烷基」；或表示式  $-NR^cR^d$  之環狀基團，其中  $R^c$  及  $R^d$  係與 N 一起鏈接，較佳係形成如本文定義之 3 至 8 員更佳為 5 至 7 員雜環烷基。

根據本發明之「胺基」之實例為咪啉-4-基、4,4-二氟哌啶-1-基、哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、4-羥哌啶-1-基、硫咪啉-4-基、吡啶-1-基、1,1-二氧橋硫咪啉-4-基、3,3-二氟哌啶-1-基、3-羥吡啶-1-基、4-乙醯哌啶-1-基、(3-氯吡啶-4-基)胺基、(2,2,2-三氟乙基)胺基、2-甲基吡咯啶-1-基、(2S)-2-甲基吡啶-1-基、(2R)-2-甲基吡啶-1-基、4-酮基咪啶啶-1-基、2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基、4-羥異噁啶啶-2-基、1,3-噻啶啶-3-基、3-酮基吡啶啶-1-基、1,4-噁吡啶-4-基、4-胺甲醯基哌啶-1-基及 4-酮基哌啶-1-基。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基胺基」一詞表示經以如前文定義之胺基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「胺甲醯基」一詞表示式  $-C(O)NH_2$  之基團。

如此處使用，「胺羰基」一詞表示式  $-C(O)NR^cR^d$  之基團，其中  $R^c$  及  $R^d$  係如前文對胺基之定義。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基胺羰基」係指經以如前文定義之胺羰基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「 $C_{3-8}$  環烷基胺基」一詞表示經以如前文定義之胺基取代之  $C_{3-8}$  環烷基。

如此處使用，「醯胺基」一詞係指式  $-NR^cC(O)R^d$  基團，其中  $R^c$  及  $R^d$  係如前文對胺基之定義。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基醯胺基」一詞係指經以如前文定義之醯胺基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「羧基」一詞係表示式  $-COOH$  基團。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基羧基」一詞係指經以羧基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「氰基」一詞係指式  $-CN$  基團。

「烷氧羰基」一詞係指  $-C(O)OR^g$  基團，其中  $R^g$  包括「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$  炔基」、「 $C_{3-8}$  環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」、「雜芳基」、「 $C_{1-6}$  烷基芳基」或「 $C_{1-6}$  烷基雜芳基」、「 $C_{2-6}$  烷基環烷基」、「 $C_{1-6}$  烷基雜環烷基」。根據本發明之烷氧羰基之實例為第三丁氧羰基及甲氧羰基。

「 $C_{1-6}$  烷基烷氧羰基」一詞係指具有如前文定義之烷氧羰基作為取代基之  $C_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「醯氧基」一詞係指式  $-OC(=O)R^b$  之基團，其中  $R^b$  係如前文對醯基之定義。

如此處使用，「 $C_{1-6}$  烷基醯氧基」一詞係指經以如前文定義之醯氧基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

「醯胺羰基」一詞係指  $-C(O)NR^hC(O)R^i$  基團，其中  $R^h$  及  $R^i$  分別表示氫、「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$

炔基」、「C<sub>3-8</sub>環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」、「雜芳基」、「C<sub>1-6</sub>烷基芳基」或「C<sub>1-6</sub>烷基雜芳基」、「C<sub>2-6</sub>烷基環烷基」、「C<sub>1-6</sub>烷基雜環烷基」。

如此處使用，「脲基」係指式  $\text{-NR}^i\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$  基團，其中  $\text{R}^i$  係如前文對  $\text{R}^c$  或  $\text{R}^d$  之定義，而  $\text{R}^c$  及  $\text{R}^d$  係如前文對胺基之定義。 $\text{R}^i$  典型為氫或 C<sub>1-4</sub> 烷基。

如此處使用，「C<sub>1-6</sub>烷基脲基」一詞係指經以如前文定義之脲基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

如此處使用，「胺甲酸基」係指式  $\text{-NR}^c\text{C(O)OR}^d$  基團，其中  $\text{R}^c$  及  $\text{R}^d$  係如前文對胺基之定義。

如此處使用，「C<sub>1-6</sub>烷基胺甲酸酯基」係指經以如前文定義之胺甲酸基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

如此處使用，「酮基」係指 =O。

如此處使用，「硫酮基」係指 =S。

如此處使用，「磺醯基」係指式「 $\text{-SO}_2\text{-R}^k$ 」基團，其中  $\text{R}^k$  係選自於 H、「芳基」、「雜芳基」、「C<sub>1-6</sub>烷基」、經以鹵素取代之「C<sub>1-6</sub>烷基」例如「 $\text{-SO}_2\text{-CF}_3$  基」、「C<sub>2-6</sub>烯基」、「C<sub>2-6</sub>炔基」、「C<sub>3-8</sub>環烷基」、「雜環烷基」、「芳基」、「雜芳基」、「C<sub>1-6</sub>烷基芳基」或「C<sub>1-6</sub>烷基雜芳基」、「C<sub>2-6</sub>烯基芳基」、「C<sub>2-6</sub>烯基雜芳基」、「C<sub>2-6</sub>炔基芳基」、「C<sub>2-6</sub>炔基雜芳基」、「C<sub>1-6</sub>烷基環烷基」、或「C<sub>1-6</sub>烷基雜環烷基」。

如此處使用，「C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基」係指經以如前文定義之磺醯基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

如此處使用，「磺醯氧基」一詞係指式「 $-\text{OSO}_2-\text{R}^k$ 」基團，其中  $\text{R}^k$  係如前文對磺醯基之定義。

如此處使用，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基磺醯氧基」一詞係指經以如前文定義之磺醯氧基取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「胺磺醯基」一詞係指式  $-\text{SO}_2-\text{NR}^c\text{R}^d$  基團，其中  $\text{R}^c$  及  $\text{R}^d$  係如前文對胺基之定義。

如此處使用，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基胺磺醯基」一詞係指經以如前文定義之胺磺醯基取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「亞磺醯基」一詞係指「 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^k$ 」基團，其中  $\text{R}^k$  係如前文對磺醯基之定義。

如此處使用，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基亞磺醯基」一詞係指經以如前文定義之亞磺醯基取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「硫烷基」一詞係指「 $-\text{S}-\text{R}^k$ 」基團，其中  $\text{R}^k$  係如前文對磺醯基之定義。

如此處使用，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基硫烷基」係指經以如前文定義之硫烷基取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「磺醯胺基」一詞係指  $-\text{NR}^c\text{SO}_2-\text{R}^k$  基團，其中  $\text{R}^k$  係如前文對磺醯基之定義及  $\text{R}^c$  係如前文對胺基之定義。

如此處使用，「 $\text{C}_{1-6}$  烷基磺醯胺基」係指經以如前文定義之磺醯胺基取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

如此處使用，「磷酸基」一詞係指式  $-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}^m)_2$  基團，其中  $\text{R}^m$  係如此處定義之烷基。

「 $\text{C}_{1-6}$  烷基磷酸酯基」一詞係指經以如前文定義之「磷

「酸基」取代之  $C_{1-6}$  烷基。

除非由個別取代基另行限制，否則前文列舉之全部基團可為「經取代」或「未經取代」。

如此處使用，除非個別取代基之定義有另行限制，否則「經取代或未經取代」表示前述基團例如「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$  炔基」、「芳基」及「雜芳基」等... 視需要可經以選自於由「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$  炔基」、「環烷基」、「雜環烷基」、「 $C_{1-6}$  烷基雜環烷基」、「胺基」、「鹵素」、「羥基」等所組成之組群中之 1 至 5 個取代基取代。

於根據本發明之一個實施例中，A 表示式  $-NR^2R^3$  基團，其中  $R^2$  及  $R^3$  分別為經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$  雜環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基環烷基，或經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜環烷基；或 A 為透過氮原子而鏈接至環丁基之 3 至 8 員經取代之或未經取代之雜環烷基。

於根據本發明之另一個實施例中，A 為  $-NR^2R^3$  基，其中  $R^2$  及  $R^3$  分別為經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；或 A 為透過氮原子而鏈接至環丁基之 3 至 8 員經取代之或未經取代之雜環烷基。

於根據本發明之特定實施例中，A 為透過氮原子鏈接

至環丁基之 3 至 8 員雜環烷基。

於根據本發明之另一個特定實施例中，A 表示選自於包含或由經取代之或未經取代之嘓啖-1-基、味啉-4-基、吡咯啖-1-基、嘓咩-1-基、吡咩-1-基或經取代之或未經取代之硫味啉-4-基所組成之組群中之 3 至 8 員雜環烷基。

於根據本發明之一個特定實施例中，A 係選自於經取代之或未經取代之嘓啖-1-基及經取代之或未經取代之吡咯啖-1-基。

於另一個特定實施例中，A 為嘓啖-1-基、2-甲基吡咯啖-1-基、(2R)-2-甲基吡咯啖-1-基或(2S)-2-甲基吡咯啖-1-基。

大致上， $A^1$  可為 CH、C-F、C-Cl、C-O-CH<sub>3</sub> 或 N。於特定實施例中， $A^1$  為 CH、C-F 或 C-Cl。於另一個特定實施例中， $A^1$  為 CH。

於根據本發明之一個實施例中，B 表示式 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 基團，其中 R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 分別為氫，經取代之或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代之或未經取代之芳基或經取代之或未經取代之雜芳基，但限制條件為 R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 中之至少一者係非為氫，此種 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 基之典型實例為(3-氯吡啖-4-基)胺基、(4-胺基吡啖-3-基)胺基及(2,2,2-三氟乙基)胺基。

於根據本發明之另一個實施例中，B 為透過氮原子鏈接至該羰基或硫羰基之 3 至 8 員經取代之或未經取代之雜環基。

於根據本發明之另一個特定實施例中，B 表示選自於

包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡咯啶-1-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之硫咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之異噁啶-2-基、經取代之或未經取代之1,3-噁啶-3-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基及經取代之或未經取代之1,4-噁吡啶-4-基所組成之組群中之3至8員雜環烷基。

根據本發明之B之典型實例包括咪啉-4-基、4,4-二氟哌啶-1-基、哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、4-羥哌啶-1-基、硫咪啉-4-基、吡咯啶-1-基、1,1-二氧橋硫咪啉-4-基、3,3-二氟吡咯啶-1-基、3-羥吡啶-1-基、4-乙醯哌啶-1-基、4-酮基咪啉-4-基、2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基、4-羥異噁啶-2-基、1,3-噁啶-3-基、3-酮基吡啶-1-基、4-羥噁啶-2-基、1,4-噁吡啶-4-基、4-胺甲醯基哌啶-1-基及4-酮基哌啶-1-基。

於根據本發明之一個特定實施例中，B係選自經取代之或未經取代之哌啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡咯啶-1-基或經取代之或未經取代之1,4-噁吡啶-4-基。

於根據本發明之另一個特定實施例中，B係選自經取代之或未經取代之哌啶-1-基及經取代之或未經取代之咪啉-4-基。

於根據本發明之另一個實施例中，X為O。於根據本

發明之另一個特定實施例中，X 為 S。

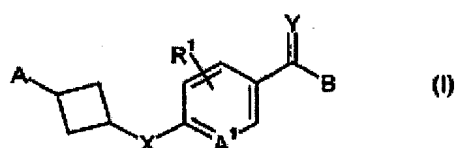
於根據本發明之另一個實施例中，Y 為 O。於根據本發明之另一個特定實施例中，Y 為 S。

於根據本發明之一個實施例中， $R^1$  為氫， $C_{1-6}$  烷氧基或鹵素。

於根據本發明之另一個實施例中， $R^1$  為氫、甲氧基、氯或氟。

於根據本發明之特定實施例中， $R^1$  為氫。

於特定實施例中，本發明係關於式(I)化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為透過氮原子鏈接至環丁基之 3 至 8 員經取代之或未經取代之雜環烷基；

$A^1$  為 CH、C-Cl、C-F 或 C-O-CH<sub>3</sub>；

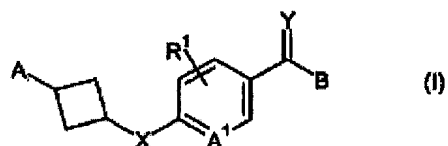
Y 為 O；

B 為透過氮原子鏈接至羰基之經取代之或未經取代之雜環烷基；或 B 為式 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 基，其中 R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 分別為氫、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代之或未經取代之芳基或經取代之或未經取代之雜芳基，但限制條件為 R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 中之至少一者非為氫。

X 為 O；及

$R^1$  為氫、氯、氟或甲氧基。

於另一個特定實施例中，本發明係關於式(I)化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為選自於包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基、咪啉-4-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、吡啶-1-基或經取代之或未經取代之硫咪啉-4-基所組成之組群中之 3 至 8 員雜環烷基；

$A^1$  為 CH、C-Cl、C-F 或 C-O-CH<sub>3</sub>；

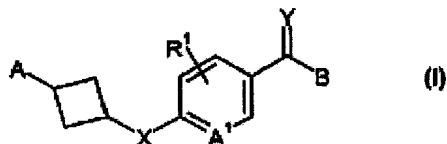
Y 為 O；

B 為選自於包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡咯啉-1-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之硫咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基及經取代之或未經取代之 1,4-吡啶-4-基所組成之組群中之 3 至 8 員雜環烷基；

X 為 O；及

$R^1$  為氫、氯、氟或甲氧基。

於另一個特定實施例中，本發明係關於式(I)化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能混合物，



其中

A 為選自包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基或經取代之或未經取代之吡咯啶-1-基所組成之組群之 3 至 8 員之雜環烷基；

A<sup>1</sup> 為 CH；

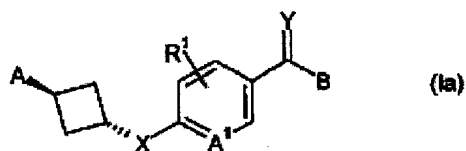
Y 為 O；

B 為選自包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基或經取代之或未經取代之咪啉-4-基所組成之組群之 3 至 8 員之雜環烷基；

X 為 O；及

R<sup>1</sup> 為氫。

於一個態樣中，本發明係關於式(Ia)化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，

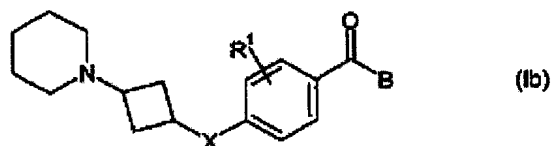


其中 A、A<sup>1</sup>、B、X、Y 及 R<sup>1</sup> 係如本文定義。

於式(I)化合物中前文對 A、A<sup>1</sup>、X、Y、B 及 R<sup>1</sup> 所述

實施例也適用於式 (Ia) 之 A、A<sup>1</sup>、X、Y、B 及 R<sup>1</sup>。

於另一個態樣中，本發明係關於式 (Ib) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，

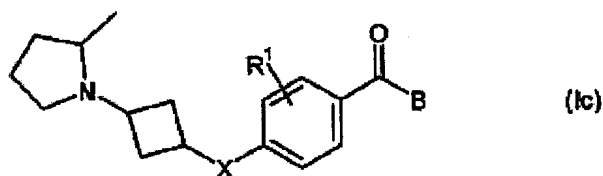


其中 X 及 R<sup>1</sup> 係如本文定義；及

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基之經取代之或未經取代之 3-8 員雜環烷基。

前文對式 (I) 化合物之 R<sup>1</sup> 及 X 所述實施例也適用於式 (Ib) 化合物中之 R<sup>1</sup> 及 X。

於另一個態樣中，本發明係關於式 (Ic) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能混合物，



其中 X 及 R<sup>1</sup> 係如本文定義；及

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基之經取代之或未經取代之 3-8 員雜環烷基。

前文對式 (I) 化合物之 R<sup>1</sup> 及 X 所述實施例也適用於式 (Ic) 化合物中之 R<sup>1</sup> 及 X。

根據式 (I)、(Ib) 及 (Ic) 化合物之特定實施例，附接至 A 環丁基-X 部分中之環丁基之 A 基及 X 基係呈反式組態。

根據本發明之化合物之實例為：

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}味啉；

4,4-二氟-1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶；

1-{反-3-[4-哌啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

1-異丙基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶；

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-醇；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}硫味啉；

1-{反-3-[4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}硫味啉  
1,1-二氧化物；

1-(反-3-{4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]苯氧基}環丁基)哌啶；

1-乙醯基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶；及

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}吡啶-3-醇；

4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)苄醯胺；

4-[4-({反-3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)苄醯基]味啉；

4-[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)

苜 醯 基 ] 咪 啉 ；

4-(4-{[反-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁基]氧基}苜 醯 基)咪 啉 ；

4-{[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啉-1-基]環丁基}氧基)苯基]硫代甲 醯 基}咪 啉 ；

4-{3-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}咪 啉 ；

1-{2-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}咪 啉  
啉-4-酮 ；

4-{2-氟-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}咪 啉 ；

1-[反-3-(3-氯-4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啉 ；

2-{3-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}異 噁 啉  
啉-4-醇 ；

1-{反-3-[3-氯-4-(1,3-噁啉啉-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啉 ；

1-{4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}吡 啉 啉-3-  
酮 ；

2-{4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}異 噁 啉  
-4-醇 ；

4-{3-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}-1,4-噁 吡 啉 ；

1-{4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苜 醯 基}哌啉-4-羧

醯胺；

1-{反-3-[3-氯-4-(吡咯啉-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噁吡嗪；

1-[反-3-(4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啶；

4-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噁吡嗪；

2-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}異噁唑啉-4-醇；

1-{3-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-酮；

1-{反-3-[4-(1,3-噁唑啉-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

1-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-羧醯胺；

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啉-4-酮；

1-[反-3-(3-氟-4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啶；

1-{3-甲氧基-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啉-4-酮；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噁吡

咀；

4-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}味  
啉；

1-{反-3-[3-氟-4-(噻唑啶-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌  
啶；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}味啉；及  
1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}哌啶-4-  
酮。

本發明化合物為組織胺  $H_3$  受體配體。於一個實施例中其為組織胺  $H_3$  受體拮抗劑；於另一個實施例中其為組織胺  $H_3$  受體反向促效劑。

於一個實施例中，本發明化合物具有特別有利的藥物性質，亦即其對  $H_3$  受體具有良好親和力，而對其他受體或蛋白質具有低親和力；其具有有利的藥力學及藥效學性質同時具有極少副作用，例如毒性諸如心毒性。已知測定藥物化合物之心血管風險之多種方法中之一者為評估試驗化合物與 hERG 通道之結合作用。

本發明化合物顯示對 hERG 通道具有特別低的親和力。

此外，根據本發明之較佳化合物具有良好腦  $H_3$  受體占有性。

根據本發明之「醫藥上可接受之鹽」包括式(I)化合物可形成之治療活性無毒性酸鹽形式。

於其自由態形式呈現鹼之式(I)化合物之酸加成鹽形式可經由使用適當酸處理該自由態鹼獲得，該等酸諸如無機

酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有機酸例如乙酸、三氟乙酸、羥乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸(cyclamic acid)、水楊酸、對胺水楊酸、巴母酸(palmoic acid)等。

相反地，該鹽形式可使用適當鹼處理而轉成自由態形式。

式(I)化合物及其鹽可呈溶劑合物形式，也含括於本發明之範圍。此種溶劑合物例如包括水合物、醇合物等。

若干式(I)化合物及若干其中間物於其結構式中具有至少一個立體產生中心。此種立體產生中心可呈 R 組態或 S 組態呈現，R 及 S 之標示係根據純應用化學 1976, 45, 11-30 所述規則。

本發明也係關於式(I)化合物之全部立體異構形式諸如對映異構形式及非對映異構形式或其混合物(包括全部可能的立體異構物混合物)。

至於本發明，當述及化合物時意圖涵蓋呈其各種可能的異構形式之化合物及其混合物，除非特別指稱該特定異構形式。

如此處使用，「對映異構純質」一詞表示具有對映異構過量(ee)大於 95 %之化合物。

根據本發明之化合物可呈不同的多形性形式存在。雖然於上式中並未明白指示，但此等形式係涵蓋於本發明之

範圍。

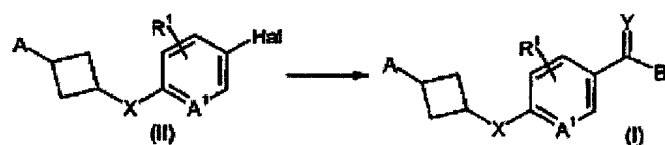
本發明之範圍內也包括式(I)化合物之前驅藥形式及其多種小範圍及小組群。

如此處使用，「前驅藥」一詞包括例如於血液中藉水解可快速於活體內轉換成為根據本發明之親代化合物之化合物形式。前驅藥為帶有於發揮藥理作用之前藉生物轉換而去除之基團之化合物。此等基團包括於活體內易由帶有該基團之化合物裂解去除之部分，於裂解後該化合物仍然維持或變成藥理活性。代謝上可裂解之基團構成熟諳技藝人士眾所周知之一組基團。該組基團包括但非限於烷醯基(亦即乙醯基、丙醯基、丁醯基等)、未經取代之及經取代之碳環系芳醯基(諸如苄醯基、經取代之苄醯基及1-萘基及2-萘基)、烷氧羰基(諸如乙氧羰基)、三烷基矽烷基(例如三甲基矽烷基及三乙基矽烷基)、由二羧酸所形成之一酯(諸如丁二醯基)、磷酸根、硫酸根、磺酸根、磺醯基、亞磺醯基等。具有代謝上可裂解基團之化合物之優點為由於藉存在有該代謝上可裂解基團賦與親代化合物之溶解度及/或吸收速率提升，因而具有改良的生物利用率。T. Higuchi 及 V. Stella，「前驅藥作為新穎遞送系統」，A.C.S.研討會系列第14輯：「藥物設計的生物可逆載劑」，編者 Edward B. Roche，美國藥學會及 Pergamon 出版社 1987 年。

根據本發明之式(I)化合物可根據熟諳合成有機化學業界人士已知之習知方法製備

A. 根據一個實施例，其中 Y 為 O 之式(I)化合物可經由

根據下式之式 (II) 化合物進行胺羰化反應製備

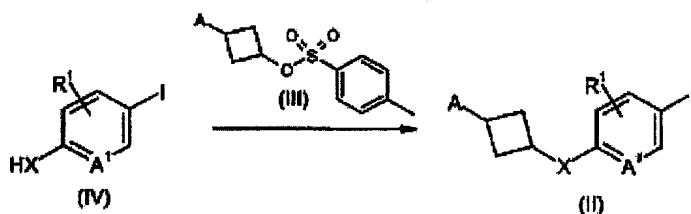


其中 Hal 為碘或溴，Y 為 O，A、A<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、X 及 B 具有如上通式對式 (I) 化合物之定義。

本反應可於一氧化碳源諸如六羰基鉬，適當催化劑諸如乙酸鈮及鹼諸如 1,8-二吡二環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯存在下，於溶劑諸如無水四氫呋喃及於微波照射之下，根據 Letavic M. 等人於四面體函件，2007, 48, 2339-2343，或根據熟諳技藝人士已知之任何其他方法進行。

另外，式 (I) 化合物可於丁基鋁或熟諳技藝人士已知之其他鋰釋放劑存在下藉鋰-鹵素交換，接著使用二氧化碳或氯甲酸乙酯或熟諳技藝人士已知之任何其他適當試劑而由式 (II) 化合物製備。然後所得之羧酸或酯易由熟諳技藝人士已知之方法轉換成期望之醯胺。

A.1. 若干式 (II) 化合物其中 A<sup>1</sup> 為 CH 或 C-鹵素可經由式 (IV) 化合物與式 (III) 化合物根據下式反應製備



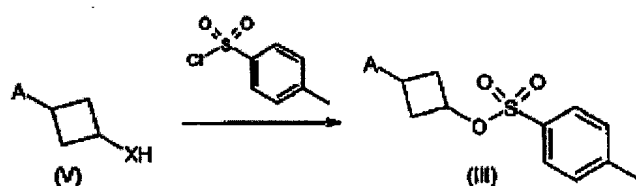
其中 A<sup>1</sup> 為 CH 或 C-鹵素，A、R<sup>1</sup> 及 X 具有如上通式對式 (I) 化合物之相同定義。

反應可於鹼例如氫化鈉存在下，於溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺中，於惰性氣氛下，於由 50°C 至 80°C 之溫度，或

於熟諳技藝人士視為合宜之任何其他條件下以及根據已知之習知方法進行。

式(IV)化合物可為市面上可得或根據熟諳技藝人士已知之任一種習知方法製備。

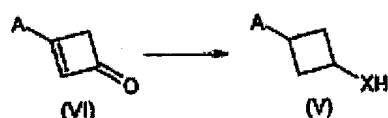
式(III)化合物可經由式(V)化合物與對甲苯磺醯氯根據下式反應而製備



其中 X 為 O 及 A 具有如前文對式(I)化合物之相同定義。

本反應可使用鹼諸如三乙基胺或 N-甲基咪唑，於溶劑諸如二氯甲烷，於由 0℃ 至 25℃ 之溫度，於惰性氣氛(氬氣或氮氣)下，或根據熟諳技藝人士已知之任何習知方法進行。

式(V)化合物其中 X 為 O 可根據下式而由式(VI)化合物製備

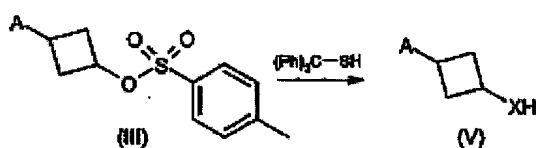


其中 X 為 O 及 A 具有如前述對式(I)化合物之相同定義。

本反應可使用還原劑諸如硼氫化鈉，於質子性溶劑諸如乙醇於由 0℃ 至 60℃ 範圍之溫度，或根據熟諳技藝人士已知之任何習知方法進行。

式(V)化合物其中 X 為 S 可根據下式而由式(III)化合物

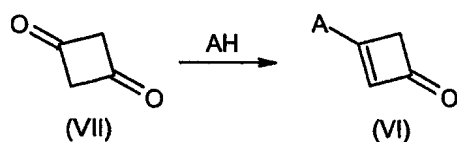
## 製 備



其中 X 為 S 及 A 具有如前述對式 I 化合物之相同定義。

本反應可根據 Oh, C.-H. 及 Sho, J.-H. 於 Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 50-55 之方法進行，亦即使用三苯甲硫醇於鹼（例如氫化鈉）及惰性溶劑（例如二甲基甲醯胺）存在下，於由 0 °C 至 100 °C 之溫度，於惰性氣氛（氬氣或氮氣）下進行；接著使用三氟乙酸/三乙矽烷還原系統將三苯甲基脫保護。另外，本反應方案可根據熟諳技藝人士已知之任何其他習知方法進行。

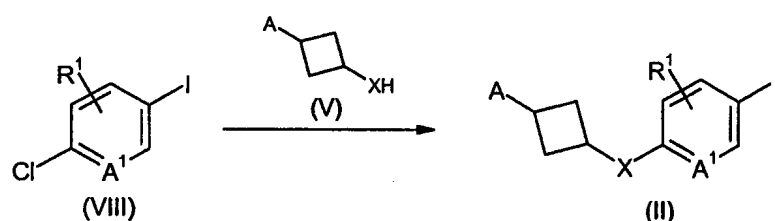
式 (VI) 化合物可於市面上購得，或根據下式經由與式 AH 胺反應而由環丁-1,3-二酮 (VII) 製備



其中 A 具有前述對式 I 化合物之相同定義。

本反應可於溶劑諸如二噁烷於由 0 °C 至 60 °C 範圍之溫度進行，或根據熟諳技藝人士已知之任何習知方法進行。環丁-1,3-二酮為市面上可得或可根據熟諳技藝人士已知之任一種習知方法製備。

A.2. 若干式 (II) 化合物，其中 A<sup>1</sup> 為 N 可根據下式經由式 (VIII) 化合物與式 (V) 化合物反應製備



其中  $A^1$  為 N，A、 $R^1$  及 X 具有如上通式對式 (I) 化合物之相同定義。本反應可於鹼諸如第三丁氧化鉀存在下，於溶劑諸如 N,N-二甲基乙醯胺，於 25 °C 至 120 °C 間進行，或根據熟諳技藝人士已知之任何其他方法進行。

B. 根據另一個實施例，若干式 (I) 化合物此處 Y 為 S，可經由親代式 (I) 羰基化合物其中 Y 為 O 之硫磺酸化反應製備。本反應可使用勞森氏試劑 (Lawesson's reagent) 於四氫呋喃或根據熟諳技藝人士已知之任何其他方法進行。

用於合成根據本發明之式 (I) 化合物之合成中間物實例為：

3-酮基環丁-1-烯-1-醇酸 N-環己基環己胺；

3-哌啶-1-基環丁-2-烯-1-酮；

順-3-哌啶-1-基環丁醇；

4-甲基苯磺酸順-3-哌啶-1-基環丁酯；

1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]哌啶；

3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁-2-烯-1-酮；

順-3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁醇；

4-甲基苯磺酸順-3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁酯；

1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啶；

(2S)-1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啶；

(2R)-1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啉；

4-溴苯磺酸順-3-(哌啶-1-基)環丁酯；

4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]硫烷基}苯甲酸；

1-[反-3-(4-溴苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-2-氟苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-2-氯苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-3-氟苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-3-氯苯氧基)環丁基]哌啶；

4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-甲氧基-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

2-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；及

2-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

今日發現根據本發明之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用於多種醫學病症。

例如，根據本發明之化合物可用於中樞神經系統疾病及病變情況之治療與預防，該等疾病包括輕度認知受損、阿茲海默氏病、學習障礙與記憶障礙、認知障礙、注意力缺陷障礙、注意力缺陷過動症、巴金森氏病、精神分裂症、失智症、憂鬱症、癲癇、癲癇發作或抽搐、睡眠/醒覺及喚醒/驚醒障礙諸如嗜眠及發作性睡病、疼痛及/或肥胖。

此外，單獨使用根據本發明化合物或組合使用抗癲癇

藥 (AED) 可用於癲癇、癲癇發作或抽搐的治療。由參考文獻已知  $H_3$  受體配體組合 AED 可產生加成的協同性功效同時具有較低副作用諸如減少驚醒、鎮定或認知問題。

此外，單獨使用通式 (I) 化合物或組合組織胺  $H_1$  拮抗劑也可用於治療上呼吸道過敏病症。

於本發明之特定實施例中，單獨使用通式 (I) 化合物或組合蕁毒鹼受體配體藉特別組合蕁毒鹼  $M_2$  拮抗劑可用於治療認知障礙、阿茲海默氏病及注意力缺陷過敏病症。

特別，具有 NO-施體性質之通式 (I) 化合物單獨使用或組合一氧化氮 (NO) 釋放劑使用時可用於治療認知功能異常。

通式 (I) 化合物也可用於多發性硬化症 (MS) 之治療及預防。

通常通式 (I) 化合物可用於各型認知相關病症的治療及預防。

於一個實施例中，通式 (I) 化合物可用於諸如輕度認知受損、失智症、阿茲海默氏病、巴金森氏病、唐氏症等疾病之認知功能異常的治療及預防，且可用於注意力缺陷過動症的治療。

於另一個實施例中，通式 (I) 化合物也可用於精神病症諸如精神分裂症的治療及預防；或用於飲食障礙諸如肥胖的治療；或用於發炎與疼痛病症的治療；或用於焦慮症、壓力及憂鬱症的治療；或用於心血管病例如心肌梗塞的治療；或用於多發性硬化症 (MS) 的治療及預防。

疼痛障礙包括神經病變性疼痛，諸如關聯糖尿病性神經病變的疼痛、疱疹後神經痛；三叉神經痛、創傷後周邊神經病變、幻肢痛、癌症引發的疼痛，以及使用抗腫瘤劑治療誘發的神經病變之疼痛、因脫髓鞘疾病諸如多發性硬化症引起的神經受損之疼痛、人免疫缺乏病毒(HIV)關聯的神經病變、術後疼痛；角膜痛、產痛(自然產期間或剖腹產後疼痛的緩解)、內臟痛、發炎痛諸如類風濕性關節炎引發的發炎痛；下背痛/坐骨神經痛；腕隧道症候群、痛覺異常性疼痛諸如纖維肌痛；合併區域疼痛症候群(CRPS)引發之慢性疼痛，及慢性肌肉痛，諸如但非限於背部痙攣引發的慢性肌肉痛。

於特定實施例中，式(I)化合物可用於治療及預防神經病變性疼痛。

於一個實施例中，根據本發明之式(I)化合物可用作為藥物。

於另一個實施例中，根據本發明之式(I)化合物可用於輕度認知受損、阿茲海默氏病、學習與記憶障礙、注意力缺乏過動症、巴金森氏病、精神分裂症、失智症、憂鬱症、癲癇、癲癇發作、抽搐、睡眠/醒覺障礙、認知功能異常、發作性睡病、嗜眠、肥胖、上呼吸道過敏病症、唐氏症、焦慮症、壓力、心血管病症、發炎、疼痛障礙特別為神經病變性疼痛或多發性硬化症之治療或預防。

於一特定實施例中，根據本發明之式(I)化合物可用於輕度認知受損、失智症、阿茲海默氏病、巴金森氏病、唐

氏症之治療，以及用於注意力缺乏過動症之治療。

於又一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含有效量之該化合物之醫藥組成物用於製造輕度認知受損、阿茲海默氏病、學習與記憶障礙、注意力缺乏過動症、巴金森氏病、精神分裂症、失智症、憂鬱症、癲癇、癲癇發作、抽搐、睡眠/醒覺障礙、認知功能異常、發作性睡病、嗜眠、肥胖、上呼吸道過敏病症、唐氏症、焦慮症、壓力、心血管病症、發炎、疼痛障礙特別為神經病變性痛或多發性硬化症之治療與預防用藥之用途。

於另一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含有效量之化合物之醫藥組成物用於製造諸如輕度認知功能受損、失智症、阿茲海默氏病、巴金森氏病、唐氏症等疾病之認知功能異常的治療，以及用於注意力缺乏過動症之治療用藥之用途。

本發明方法包含對患有前述疾病或病症之哺乳動物(較佳為人類)投予足夠減輕或預防該病症或疾病數量之根據本發明之化合物。

該化合物可以任一種適當單位劑型，包括但非限於每單位劑型含有3毫克至3000毫克活性成分投予。

如此處使用，「處理」一詞包括治療性處理及預防性處理。

「治療性」一詞表示用於治療病症或疾病之目前症狀之功效。

「預防性」一詞表示預防病症或疾病之發作或復發。

如此處使用，「認知障礙」一詞表示認知的障礙，涵蓋知覺、學習及論理或以其他術語表示，選擇性獲得、儲存及叫出資訊之生理(精神/神經元)處理過程。

如此處使用，「注意力缺乏過動症」(ADHD)一詞係指注意力不集中、過動、衝動或其組合問題。此等問題被診斷為 ADHD 時表現程度必須超出該兒童的年齡與發育的正常範圍。「注意力缺乏障礙」(ADD)一詞也常用於該種病症。

如此處使用，「阿茲海默氏病」(AD)一詞係指進行性神經退化病，其特徵在於腦部有錯位蛋白質所組成的異常團塊(澱粉樣斑塊)及纏結的纖維束(神經纖維纏絡)。年齡為阿茲海默氏病的最重要風險因子；六十五歲以上，每五年患有阿茲海默氏病病人數目加倍。發現三種基因造成早發型(家族型)阿茲海默氏病。其他引發澱粉樣蛋白質過度聚集的基因突變造成老化相關的(偶發的)阿茲海默氏病。阿茲海默氏病症狀包括記憶力喪失、語言功能退化、智能操控視覺資訊的能力受損、判斷力不佳、困惑不安、躁動不安與情緒起伏不定。最終阿茲海默氏病摧毀認知功能、人格以及正常運作的能力。阿茲海默氏病的早期症狀包括健忘及注意力不集中，由於類似自然的老化徵象，因而經常錯失而未即早發覺。

如此處使用，「巴金森氏病」(PD)一詞係指一組稱作為運動系統障礙病症，係由於多巴胺產生性腦細胞喪失的

結果。巴金森氏病之四項主要徵狀為震顫或手、手臂、腿、下巴與臉部顫抖；僵硬或四肢與軀幹硬挺；運動徐緩或運動緩慢；及姿勢不穩或平衡與協調受損；隨著此等症狀的變顯著，病人難以行走、說話或完成其他簡單工作。巴金森氏病經常影響五十歲以上的人。巴金森氏病的早期症狀輕微且出現速度緩慢。有些人疾病的進行比其他人更快。隨著疾病的進行，影響大部分巴金森氏病病人的振搖或震顫開始干擾日常活動。其他症狀包括憂鬱症及其他情緒改變。吞嚥、咀嚼、及說話困難；排尿問題或便秘；皮膚問題；及睡眠障礙。

如此處使用，「唐氏症」一詞係指染色體異常，通常係由於有額外一套第 21 對染色體。唐氏症通常但非經常導致智能遲緩與其他病症。「智能遲緩」一詞係指出現在十八歲以前，而一般智力功能低於平均且造成適應行為缺陷。

如此處使用，「輕度認知受損」一詞係指介於正常老化與早期阿茲海默氏病間的認知受損過渡階段。特別係指個體記憶力受損，但其他方面功能良好，而尚未符合失智症臨床標準的臨床狀態。

如此處使用，「肥胖」一詞係指身體質量指數(BMI)大於 30 千克/平方米。

如此處使用，「失智症」一詞係指涉及腦部功能之進行性受損的一組症狀。美國老人學會稱失智症為智能下降，特別為記憶力減低的情況。病人從事其過去有能力做的事情時發生問題，例如開支票、安全地開車、或計畫餐

食方面出問題。病人也有找到正確用詞方面的問題，或當一次被交待太多事情時變困惑的問題。失智症病人經常有個性改變，變成有攻擊性、妄想或憂鬱。

如此處使用，「精神分裂症」一詞係指以思考、知覺、注意力、情感、行爲及溝通障礙持續超過 6 個月爲特徵的一組精神病症。精神分裂症造成病人難以分辨實際的經驗與非真實的經驗，無法作邏輯思考，無法對他人有正常的情緒反應，以及於社交上有正常的表現。

如此處使用，「焦慮症」一詞係指擔憂或害怕的感覺。焦慮症通常伴隨有肉體症狀，包括抽搐或顫抖、肌肉緊張、頭痛、冒汗、口乾、吞嚥困難及/或腹痛。

如此處使用，「發作性睡病」一詞係指與無法控制的睡意而白天經常入睡相關的睡眠障礙。

如此處使用，「憂鬱症」一詞係指情緒障礙，其特徵爲對正常日常活動喪失興趣或愉悅感。憂鬱症病人可能數週、數月或甚至數年時間感覺「身陷低潮」。下列若干症狀爲憂鬱症的症狀：持續悲傷、焦慮不安或情緒「空白」；無希望感、悲觀、罪惡感、無價值感、無助感；對過去喜歡的嗜好或活動喪失興趣或愉悅感，包括性方面；能量減低、倦怠、「速度減慢」；注意力集中困難、記憶困難、難以做決定；失眠、過早醒來或過度睡眠；食欲喪失及/或體重減輕或過食與體重增加；死亡念頭或自殺念頭；自殺意圖；心神不寧、焦躁易怒；對治療無反應的持續性肉體症狀，諸如頭痛、消化障礙及慢性疼痛。

如此處使用，「癲癇」係指腦部的神經細胞簇或神經元偶爾產生異常信號之腦部病症。於癲癇症，神經元活動的正常樣式受到干擾，引發奇怪的感覺、奇怪的情緒及奇怪的行為或偶爾造成抽搐肌肉痙攣和喪失意識。癲癇是一種有多種可能起因的病症。任何會干擾神經元活動的正常樣式的問題，由生病至腦損傷至腦發育異常都可能引發癲癇發作。由於腦部線路的異常、稱作為神經傳遞物質的神經傳訊化學物質的不平衡或此等因素之某些組合都可能造成癲癇。癲癇發作並非必然表示該患者患有癲癇症。只有發作兩次或多次癲癇才被考慮可能患有癲癇症。

如此處使用，「癲癇發作」一詞係指由於腦部神經元族群的脫序、同步與節律性發射造成行為的暫時性變更。

如此處使用，「偏頭痛」一詞表示以頭痛復發發作為特徵之病症，頭痛強度、頻率與持續時間可能有寬廣變化。偏頭痛的疼痛經常被描述為在頭部一區有強烈活動性或節奏性疼痛。經常伴隨有對光和聲極端敏感、噁心和嘔吐。某些個體可預測偏頭痛的發作，原因在於偏頭痛發作前有「先兆」，視覺障礙呈現閃光、鋸齒線或暫時性喪失視力。偏頭痛病人容易由於饑餓或缺乏睡眠、暴露於光線或激素不規則(只出現於女性)而誘發偏頭痛的復發。焦慮、壓力、或壓力後的鬆弛也可能誘發偏頭痛。多年來，科學家相信，偏頭痛係與腦部血管的鬆弛與收縮有關。今日調查研究相信偏頭痛係由於控制腦部某些細胞群活動的基因的遺傳性異常所引起。國際頭痛學會(IHS, 1988)將偏頭痛分成有先

兆的偏頭痛(典型偏頭痛)和無先兆的偏頭痛(一般偏頭痛)兩大類。

如此處使用，「多發性硬化症」(MS)一詞為中樞神經系統的慢性疾病，病人腦部或脊索或二者出現髓鞘的徐緩破壞，干擾神經徑路。隨著越來越多神經受影響，病人出現由神經系統所控制的功能，諸如視覺、言語、行走、書寫與記憶力上的進行性干擾。

用於前述任一種適應症之活性當然係與熟諳相關特定適應症技藝人士已知方式及/或一般設計的臨床試驗進行適當臨床試驗測定。

用於疾病的治療，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可使用有效每日劑量且以醫藥組成物劑型投予。

因此，本發明之另一個實施例係有關一種包含有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組合醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組成物。

為了製備根據本發明之醫藥組成物，一種包含有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽根據熟諳技藝人士已知之習知製藥混料技術緊密混合醫藥稀釋劑或載劑。

適當稀釋劑及載劑依據期望的投藥途徑例如口服、直腸投藥、腸道外投予或鼻內投予可呈寬廣多種劑型。

包含根據本發明化合物之醫藥組成物例如可經口服投予、腸道外投予亦即靜脈、肌肉或皮下投予、鞘內投予或藉吸入或鼻內投予。

適合口服投予之醫藥組成物可為固體或液體，例如係

呈錠劑、丸劑、糖衣錠、明膠膠囊劑、溶液劑、糖漿劑、口香膠等劑型。

爲了達成此項目的，活性成分混合惰性稀釋劑或無毒醫藥上可接受之載劑諸如澱粉或乳糖。視需要地，此等醫藥組成物也含有黏結劑諸如微晶纖維素、西黃蓍膠或明膠、崩散劑諸如褐藻酸、潤滑劑諸如硬脂酸鎂、滑動劑諸如膠體二氧化矽、甜味劑諸如蔗糖或糖精或著色劑或矯味劑諸如薄荷或水楊酸甲酯。

● 本發明也涵蓋可以經控制之方式釋放活性物質之組成物。可用於腸道外投予之醫藥組成物係呈習知劑型諸如水性或油性溶液劑或懸浮液劑通常係含於安瓿、拋棄式注射器、玻璃小瓶或塑膠小瓶或輸注容器。

除了活性成分外，此等溶液劑或懸浮液劑視需要也可含有無菌稀釋劑諸如注射用水、生理食鹽溶液、油類、聚乙二醇類、甘油、丙二醇或其他合成溶劑、抗菌劑諸如苯醇、抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉、螯合劑諸如伸乙基二胺四乙酸，緩衝劑諸如乙酸鹽類、檸檬酸鹽類或磷酸鹽類及滲透壓調節劑諸如氯化鈉或葡萄糖。

此等醫藥劑型係使用藥師例行性使用的方法製備。

● 醫藥組成物中之活性成分含量係落入寬廣濃度範圍，且依據多項因素決定諸如病人性別、年齡、體重及醫療病情以及依據投藥方法決定。如此，經口投予組成物中之式(I)化合物數量相對於組成物總重至少爲 0.5 重量%，且可高達 80 重量%。

用於較佳口服組成物，每日劑量係於 3 毫克至 3000 毫克式(I)化合物之範圍。

於腸道外投藥組成物中，式(I)化合物之存在量相對於組成物總重至少為 0.5 重量%且可高達 33 重量%。用於較佳腸道外組成物，單位劑量係於 3 毫克至 3000 毫克式(I)化合物之範圍。

每日劑量落入寬廣式(I)化合物之單位劑量範圍，通常係於 3 毫克至 3000 毫克之範圍。但須瞭解由醫師裁量依據個別病人需求對特定病例可調整使用特定劑量。

下列實例示例說明如何合成式(I)涵蓋之化合物。此等實例僅供舉例說明之用而絕非意圖也不可解釋為限制本發明。熟諳技藝人士瞭解可未超過本發明之精髓或範圍對下列實例做出例行性變化及修改。

NMR 光譜係記錄於布魯克(BRUKER)亞芳司(AVANCE) 400 NMR 光譜儀，裝配有 Linux 工作站，工作站使用 XWIN NMR 3.5 軟體作業且有 5 毫米反相  $^1\text{H}/\text{BB}$  探針頭；或採用布魯克 DRX 400 NMR 裝配有 SG 燃料使用 XWIN NMR 2.6 軟體作業及 5 毫米反相幾何形狀  $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$  三重探針頭。化合物係於  $\text{d}_6$ -二甲亞砜或  $\text{d}^3$ -氯仿溶液中於 313 K 或 300 K 探針溫度於 10 毫克/毫升濃度研究。儀器鎖定  $\text{d}_6$ -二甲亞砜(或  $\text{d}^3$ -氯仿)的氘信號。化學移位係以距用作為內部標準品的 TMS(四甲矽烷)下野的 ppm 作為單位表示。

HPLC 分析係使用下列系統中之一者進行：

- 安裝有英內希爾(INERTSIL) ODS 3 C18, DP 5 微

米，250 × 4.6 毫米管柱之艾吉倫 (Agilent) 1100 系列 HPLC 系統。梯度係以 6 分鐘時間由 100 % 溶劑 A (乙腈、水、磷酸 (5/95/0.001, v/v/v)) 改變至 100 % 溶劑 B (乙腈、水、磷酸 (95/5/0.001, v/v/v))，於 100 % 溶劑 B 維持 4 分鐘。流速設定於 2.5 毫升/分鐘。層析術係於 35 °C 進行。

- 安裝有 HPLC 瓦特氏 (Waters) 希莫崔 (Symetry) C18，250 × 4.6 毫米管柱之 HP 1090 系列 HPLC 系統。梯度係以 10 分鐘時間由 100 % 溶劑 A (甲醇、水、磷酸 (15/85/0.001, v/v/M)) 改變至 100 % 溶劑 B (甲醇、水、磷酸 (85/15/0.001, v/v/M))，於 100 % 溶劑 B 維持 10 分鐘。流速設定於 1 毫升/分鐘。層析術係於 40 °C 進行。

以 LC/MS 模式之質譜測量係如後文說明進行：

#### HPLC 條件

分析係使用安裝有英內希爾 ODS 3, DP 5 微米，250×4.6 毫米管柱之瓦特氏亞利安斯 (Alliance) HPLC 系統進行。

梯度係以 7 分鐘時間由 100 % 溶劑 A (乙腈、水、三氟乙酸 (10/90/0.1, v/v/v)) 改變至 100 % 溶劑 B (乙腈、水、三氟乙酸 (90/10/0.1, v/v/v))，於 100 % 溶劑 B 維持 4 分鐘。流速設定於 2.5 毫升/分鐘且恰於 API 來源之前使用 1/25 分岔。

#### MS 條件

樣本以約 250 微克/毫升濃度溶解於乙腈/水 70/30 v/v。使用非尼根 (FINNIGAN) LCQ 離子阱質譜儀進行 API

光譜(+或-)。APCI來源係於450℃及毛細加熱器於160℃操作。ESI來源係於3.5千伏特及毛細加熱器於210℃操作。

於DIP/EI模式之質譜測量進行如下：以5分鐘時間將探針由50℃加熱至250℃氣化樣本。使用非尼根TSQ 700堆疊式四極質譜儀記錄EI(電子衝擊)頻譜。來源溫度設定於150℃。

以GC/MS模式於TSQ 700堆疊式四極質譜儀(非尼根MAT)進行質譜測量係使用裝配有分岔/無分岔注射器及得自J&W科學公司(J&W Scientific)之DB-5MS融合二氧化矽管柱(15米×0.25毫米內徑，1微米)的氣相層析儀型號3400(微立安公司(Varian))進行。使用氦氣(純度99.999%)作為載氣。注射器(CTC A200S自動取樣器)及傳輸管線分別係於290℃及250℃操作。試樣(1微升)係以無分岔模式注入，爐溫程式規劃如下：50℃歷5分鐘，升高至280℃(23℃/分鐘)及維持10分鐘。TSQ 700質譜儀係於電子衝擊(EI)模式或化學離子化(CI/CH<sub>4</sub>)模式進行(質量範圍33-800，掃描時間1.00秒)。來源溫度設定於150℃。

高解析度質譜術測量係於裝配有ESI來源之瓦特氏LCT航行時間質譜儀及裝配有二極體陣列檢測器之瓦特氏亞奎堤(Acquity)UPLC(管柱：BEH C18(1.7微米，2.1×50毫米))操作。梯度係由98%溶劑A(水性甲酸銨(63毫克/升)，30%水性氨(50微升/升)進行至95%乙腈且以6分鐘時間返回。來源參數如下：ESI毛細電壓2.5千伏特，圓錐電壓135伏特，來源塊溫度135℃，解溶劑合溫度350℃，

圓錐氣體流量 20 升/小時(氮氣)，溶解劑合氣體流量 800 升/小時。檢測器裝配有於 7.2 千伏特之航行管及於 2,500 伏特之 MCP 檢測器。

於伯京艾瑪(Perkin-Elmer) 341 偏光儀上記錄比旋。自旋角度係於 25 °C 於 1 % 甲醇溶液於 589 奈米記錄。

熔點係於布奇(Büchi) 535 或 545 托妥力(Tottoli)型融合計測定，未經校正，或於伯京艾瑪 DSC 7 藉開始溫度測定。

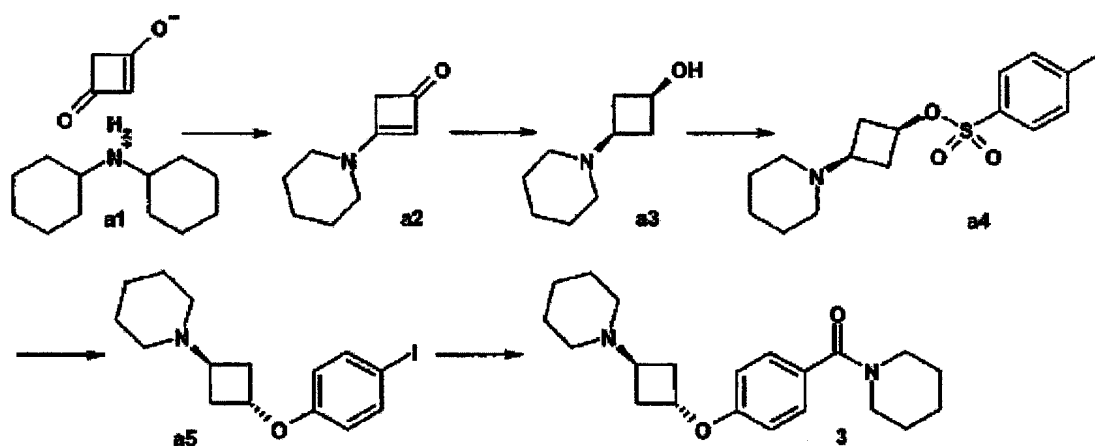
使用諾瓦塞普(Novasep)軸向壓縮管柱(80 毫米內徑)，70 至 150 毫升/分鐘流速，於二氧化矽凝膠 60(莫克(Merck))粒徑 15-40 微米參考號碼 1.15111.9025 進行製備性層析分離。二氧化矽凝膠及溶劑混合物用量係如個別程序所述。使用 500 克柯馬西爾(Kromasil) C18 10 微米二氧化矽凝膠(酸性或中性條件)或霍諾門斯(Phenominex)吉米尼(Gemini) C18 10 $\mu$ M(鹼性條件)於 8 厘米內徑管柱以 150 毫升/分鐘流速進行反相分離。除非另行規定，否則於 215 奈米檢測產品。

使用室內建造的儀器，以低碳烷醇與 C5 至 C8 線性、分支或環狀烷之各種混合物於  $\pm 350$  毫升/分鐘，於戴西爾(DAICEL)開洛沛克(Chiralpak) AD 20 微米，100\*500 毫米管柱進行製備性對掌層析分離。溶劑混合物係如個別程序所述。

要求微波照射的實驗係於拜爾堤吉(Biotage)英尼西特(Initiator Sixty)微波爐以 2.0 版操作軟體升級進行。實驗

係以儘快達到要求的溫度進行(最大照射功率 400 瓦，無外部冷卻)。

實例 1. 1-{反-3-[4-哌啶-1-基羰基]苯氧基]環丁基}哌啶 3 之合成



#### 1.1 3-哌啶-1-基環丁-2-烯-1-酮 a2 之合成

三氟乙酸(64 毫升，0.825 莫耳，1.1 當量)以 10 分鐘時間添加至 3-酮基環丁-1-烯-1-醇酸 N-環己基環己胺 a1 (200 克，0.75 莫耳，1 當量)於二噁烷(1 升)之經攪拌懸浮液。於室溫攪拌 4 小時後，所得懸浮液經過濾及以二噁烷(300 毫升)洗滌。然後濾液於室溫攪拌，以哌啶(96 毫升，0.975 莫耳，1.3 當量)逐滴處理同時於整個添加過程(20 分鐘)以水浴將溫度維持低於 30 °C。然後於減壓下移開二噁烷，所得油攝取於二氯甲烷(400 毫升)。有機層以 1N 水性鹽酸溶液(400 毫升)、水(400 毫升)、碳酸氫鈉水性飽和溶液(400 毫升)及食鹽水(400 毫升)洗滌。有機層以硫酸鎂脫水及濃縮獲得 90.7 克紅色固體。然後固體以二氧化矽凝膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇/氨 98:1.8:0.2)獲得 74.8 克 3-哌啶

-1-基環丁-2-烯-1-酮 a2。

產率：66 %

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.47 (s, 1 H), 3.22 (m, 4 H), 2.95 (s, 2 H), 1.53 (m, 6 H).

### 1.2 順-3-哌啶-1-基環丁醇 a3 之合成

3-哌啶-1-基環丁-2-烯-1-酮 a2 (10 克, 66.1 毫莫耳, 1 當量) 於乙醇 (200 毫升) 之溶液以數份硼氫化鈉 (8.76 克, 231 毫莫耳, 3.5 當量) 處理。添加結束時, 混合物於 50 °C 攪拌 12 小時, 冷卻至 20 °C 及以丙酮 (20 毫升) 處理。於減壓下去除溶劑獲得黃色油, 油以乙酸乙酯 (200 毫升) 稀釋。此有機層以碳酸氫鈉水性飽和溶液 (100 毫升)、水 (100 毫升) 及食鹽水 (100 毫升) 洗滌, 然後於減壓下濃縮。殘油以二氧化矽凝膠藉層析術純化 (二氯甲烷/甲醇/氨 95:4.5:0.5) 獲得 8 克順-3-哌啶-1-基環丁醇 a3 呈白色固體。

產率：78 %

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81 (m, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.06 (m, 4 H), 1.69 (m, 2 H), 1.43 (m, 4 H), 1.29 (bs, 2 H).

### 1.3 4-甲基苯磺酸順-3-哌啶-1-基環丁酯 a4 之合成

順-3-哌啶-1-基環己醇 a3 (1.0 克, 6.44 毫莫耳, 1.0 當量) 及 N-甲基咪唑 (1.03 毫升, 12.88 毫莫耳, 2.0 當量) 於二氯甲烷 (10 毫升) 之溶液以對甲苯磺醯氯 (2.1 克, 10.95 毫莫耳, 1.7 當量) 處理。混合物於 20 °C 攪拌 48 小時, 以碳酸氫鈉水性飽和溶液 (10 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水及濃縮獲得 1.8 克紅色油。此油以二氧化矽凝膠藉層析術純化 (二氯甲烷/甲醇/氨 99:0.9:0.1) 獲得 1.1 克 4-甲基苯磺酸

順-3-哌啶-1-基環丁酯 a4 呈橙色固體。

產率：55 %

LC-MS ( $MH^+$ ):310.

#### 1.4 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]哌啶 a5 之合成

對碘酚(15.46 克, 70.29 毫莫耳, 1.5 當量)於無水 N,N-二甲基乙醯胺(65 毫升)之溶液於氬氣氣氛下以氫化鈉(60%於礦油分散液, 3.37 克, 84.35 毫莫耳, 1.8 當量)處理。30 分鐘後, 加入 4-甲基苯磺酸順-3-哌啶-1-基環丁酯 a4 (14.5 克, 46.86 毫莫耳, 1 當量)及混合物於 80 °C 攪拌隔夜。混合物於減壓下濃縮, 以乙酸乙酯(200 毫升)稀釋, 以碳酸氫鈉水性飽和溶液洗兩次。然後有機層以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉層析術純化(二氯甲烷/乙醇 98:2 至 93:7)獲得 11.5 克 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]哌啶 a5 呈橙色油。

產率：55 %

LC-MS ( $MH^+$ ):358.

#### 1.5 1-{反-3-[4-哌啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶 3 之合成

1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.92 毫升, 6.17 毫莫耳, 3.15 當量)添加至 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]哌啶 a5 (0.7 克, 1.96 毫莫耳, 1 當量), 哌啶(0.58 毫升, 5.88 毫莫耳, 3 當量), 乙酸鈹(88 毫克, 0.39 毫莫耳, 0.2 當量), 六羰基鉬(569 毫克, 2.16 毫莫耳, 1.1 當量)及 200 毫克分子篩於 0 °C 之溶液。混合物於 125 °C 於微波照射攪拌 20

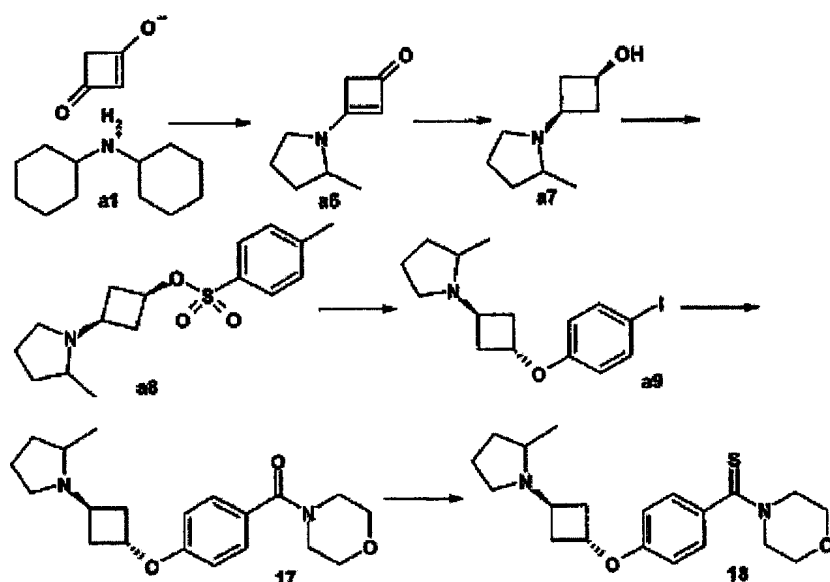
分鐘，通過矽藻土(celite)過濾及於減壓下濃縮。殘餘物攝取於二氯甲烷，以水洗三次及以氯化鈉飽和水溶液洗一次。有機層以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。粗產物殘餘物攝取於乙酸乙酯及過濾。上清液經濃縮，以二氧化矽凝膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇/氨 97:2.7:0.3)獲得 263 毫克 1-{反-3-[4-哌啶-1-基羰基]苯氧基]環丁基}哌啶 3 呈粉紅色固體。

產率：40 %

LC-MS ( $MH^+$ ):343.

化合物、2、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 及 14 可根據相同方法合成。

實例 2. 4-(4-{[反-3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁基]氧基}苄基)哌啶 17 及 4-{[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)苄基]硫代甲酯基}哌啶 18 之合成。



## 2.1 3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁-2-烯-1-酮 a6 之合成

三氟乙酸(15.75 毫升，0.207 莫耳，1.1 當量)以 10 分

鐘時間添加至 3-酮基環丁-1-烯-1-醇酸 N-環己基環己胺 (50 克, 0.19 莫耳, 1 當量) 於二噁烷 (250 毫升) 之已攪拌的懸浮液。於室溫攪拌 20 小時後, 所得懸浮液經過濾, 以二噁烷 (40 毫升) 洗滌。濾液於室溫攪拌, 以 2-甲基吡咯啉 (20 克, 0.245 莫耳, 1.3 當量) 逐滴處理, 同時於添加過程 (20 分鐘) 以水浴將溫度維持低於 30 °C。然後允許混合物於 20 °C 攪拌 24 小時。於減壓下去除二噁烷, 所得油以二氧化矽凝膠藉層析術純化 (二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 98:1.8:0.2) 獲得 7.256 克 3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁-2-烯-1-酮 a6 呈黃色油。

產率 : 25 %

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.55 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.35 (m), 3.32 (m, 1 H), 3.18 (s, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.26 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 3 H).

## 2.2 順-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁醇 a7 之合成

水性氫氧化鈉 (46%, 1.5 毫升, 0.5 當量) 於甲醇 (85 毫升) 之溶液以硼氫化鈉 (6.2 克, 0.16 莫耳, 3.4 當量) 處理, 然後以 20 分鐘時間逐滴添加 3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁-2-烯-1-酮 a6 (7.26 克, 78 毫莫耳, 1 當量) 於甲醇 (40 毫升) 之溶液。混合物於 20 °C 攪拌 1 小時 30 分, 然後於 56 °C 攪拌隔夜及於減壓下濃縮。殘餘糊料溶解於水 (40 毫升), 以二氯甲烷 (2×40 毫升, 然後 20 毫升) 萃取。有機層經匯集, 以 10% 氫氧化鈉水溶液 (30 毫升) 洗滌及以硫酸鎂脫水。濃縮後, 殘油 (6.35 克) 仍然含有起始物料。然後再度送至前述反應條件, 以相同方式處理獲得粗產物順-3-(2-甲基吡咯

啖-1-基)環丁醇 a7 呈油(5.35 克)。本化合物未經任何進一步純化即用於次一步驟。

### 2.3 4-甲基苯磺酸順-3-(2-甲基吡咯啖-1-基)環丁酯 a8 之合成

順-3-(2-甲基吡咯啖-1-基)環丁醇 a7 (2.67 克, 17.2 毫莫耳, 1.0 當量)及 N-甲基咪唑(1.51 毫升, 19 毫莫耳, 1.1 當量)於乙酸乙酯(45 毫升)之溶液以對甲苯磺醯氯(3.94 克, 20.7 毫莫耳, 1.2 當量)處理。混合物於 20 °C 攪拌 2 小時, 以氯化銨飽和水溶液(45 毫升)處理。水相以二氯甲烷(90 毫升)萃取, 有機相以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮獲得 3.45 克紅色油。此油以二氧化矽凝膠藉層析術純化(兩次)(梯度: 二氯甲烷/甲醇 98:2 至 90:10)獲得 2.27 克 4-甲基苯磺酸順-3-(2-甲基吡咯啖-1-基)環丁酯 a8 呈橙色固體。

產率: 42 %

LC-MS (MH<sup>+</sup>):310.

### 2.4 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啖 a9 之合成

對碘酚(2.035 克, 9.2 毫莫耳, 1.5 當量)於無水 N,N-二甲基乙醯胺(100 毫升)之溶液於氬氣氣氛下以氫化鈉處理(60%於礦油分散液, 444 毫克, 11 毫莫耳, 1.8 當量)。30 分鐘後, 加入 4-甲基苯磺酸順-3-(2-甲基吡咯啖-1-基)環丁酯 a8 (1.908 克, 6.2 毫莫耳, 1 當量)及混合物於 60 °C 攪拌隔夜。混合物以乙酸乙酯(800 毫升)稀釋, 以氯化鈉飽和水溶液洗兩次。有機層以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。

殘餘物以二氧化矽凝膠藉層析術純化(梯度：二氯甲烷/甲醇/氨 98/1.8/0.2 至 90/9/1)獲得 890 毫克 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啉 a9 呈橙色油。

產率：69 %

LC-MS ( $MH^+$ ):358.

(2S)-1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啉 a10 及 (2R)-1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啉 a11 係藉外消旋混合物 a9 進行對掌層析術(開洛西爾(chiralcel) OJ-H；異丙醇/苯/二乙胺 10/90/1 獲得)。

## 2.5 4-(4-{[(反-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁基]氧基}苄鹽基)咪啉 17 之合成

1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳-7-烯(666 毫克, 4.4 毫莫耳, 2.5 當量)添加至 1-[反-3-(4-碘苯氧基)環丁基]-2-甲基吡咯啉 a9 (625 毫克, 1.7 毫莫耳, 1 當量), 咪啉(381 毫克, 4.4 毫莫耳, 2.5 當量), 乙酸鈮(78 毫克, 0.3 毫莫耳, 0.2 當量), 六羰基鉬(508 毫克, 1.9 毫莫耳, 1.1 當量)及分子篩(220 毫克)於 0 °C 之溶液。混合物於 105 °C 以微波照射下攪拌 20 分鐘, 通過矽藻土過濾及於減壓下濃縮。殘餘物攝取於乙酸乙酯(100 毫升)及以水(50 毫升)洗滌。水相以乙酸乙酯回萃取。匯集的有機層以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇/氨 90:9:1)獲得 100 毫克黃色油。此油藉反相 HPLC 進一步純化(梯度：水/乙腈/8%碳酸銨由 85:5:10 至 5:95:0)獲得 61.4 毫克 4-(4-{[(反-3-(2-甲基吡咯啉-1-基)環丁基]氧基})

苄醯基)咪啉 17 呈黃色油。

產率：10 %

LC-MS ( $MH^+$ ):343.

4-[4-({反-3-[(2R)-2-甲基吡咯啉-1-基]環丁基}氧基)苄醯基]咪啉 15 及 4-[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啉-1-基]環丁基}氧基)苄醯基]咪啉 16 可根據相同方法合成。

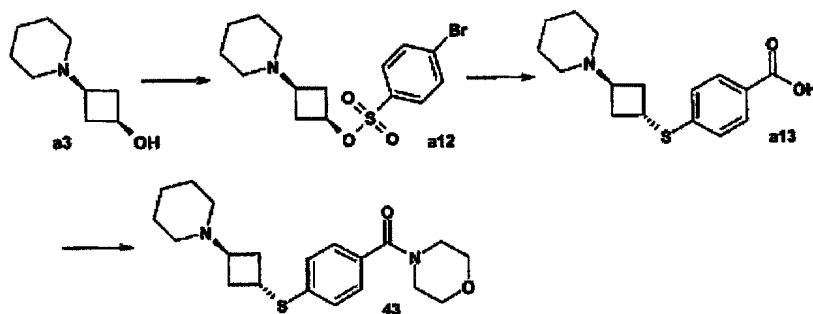
2.6 4-{[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啉-1-基]環丁基}氧基)苄基]硫代甲醯基}咪啉 18 之合成

4-{[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啉-1-基]環丁基}氧基)苄醯基)咪啉 17 於四氫呋喃(2 毫升)之溶液，以勞森氏試劑(1.5 當量，0.3 毫莫耳，116.2 毫克)處理。反應混合物於 20 °C 攪拌 12 小時，過濾，所得溶液經史塔托史菲爾(Statosphere) PL-SO<sub>3</sub>H 酸性樹脂(0.6 毫莫耳)過濾。樹脂以四氫呋喃清洗，組合有機相於減壓下濃縮。所得固體藉反相 HPLC 純化(梯度：水/乙腈/8%碳酸銨 85:5:10 至 5:95:0)獲得 16 毫克黃色油。

產率：54 %

LC-MS ( $MH^+$ ):361.

實例 3. 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}咪啉 43 之合成



## 3.1 4-溴苯磺酸順-3-(哌啶-1-基)環丁酯 a12 之合成

順-3-哌啶-1-基環丁醇 a3 (310 毫克, 2 毫莫耳, 1 當量)於乙酸乙酯(10 毫升)之溶液以 4-溴苯磺醯氯(613 毫克, 2.4 毫莫耳, 1.2 當量)及 N-甲基咪唑(240 微升, 3 毫莫耳, 1.5 當量)處理。混合物於室溫攪拌 12 小時。反應混合物經過濾, 沉澱以乙酸乙酯清洗。固體溶解於乙酸乙酯, 以飽和碳酸氫鈉及飽和氯化銨洗滌。有機相以硫酸鎂脫水獲得 543 毫克 4-溴苯磺酸順-3-(哌啶-1-基)環丁酯 a12 呈黃色油。

產率: 72 %

LC-MS ( $MH^+$ ): 374/376.

## 3.2 4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]硫烷基}苯甲酸 a13 之合成

4-巯苯甲酸(0.73 克, 4.71 毫莫耳, 2.25 當量)於無水 N,N-二甲基甲醯胺(30 毫升)之溶液以硫代硫酸鈉(0.7 克, 4.03 毫莫耳, 1.93 當量)於分子篩(4A 珠粒, 0.53 克)處理 1 小時。添加氫化鈉(60%於油之分散液, 0.24 克, 6.02 毫莫耳, 2.87 當量), 然後 4-溴苯磺酸順-3-(哌啶-1-基)環丁酯 a12 (0.78 克, 2.09 毫莫耳, 1 當量)與混合物於 20 °C 攪拌 2 小時及於 50 °C 攪拌 12 小時。混合物濃縮至乾。所得固體以乙酸乙酯(25 毫升)、乙腈(2×25 毫升)及二氯甲烷(25 毫升)濕磨。然後固體攝取於甲醇(3×20 毫升)及過濾。甲醇相經匯集及濃縮至乾。然後所得固體以二氧化矽凝膠藉層析術純化(梯度: 二氯甲烷/甲醇 100:0 至 0:100)獲得 0.56

克 4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]硫烷基}苯甲酸 a13。

產率：99 %

LC-MS ( $MH^+$ ):292.

### 3.3 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}咪啉 43 之合成

四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基尿鎨 (1.36 克, 4.25 毫莫耳, 2.6 當量)於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升)之溶液以 4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]硫烷基}苯甲酸 a13 (0.45 克, 1.6 毫莫耳, 1 當量)處理, 於 20 °C 攪拌 10 分鐘。然後加入二異丙基乙基胺 (0.5 毫升, 3.02 毫莫耳, 1.89 當量)與咪啉 (0.3 毫升, 3.44 毫莫耳, 2.15 當量)之混合物。所得混合物於 20 °C 攪拌 48 小時, 濃縮至 5 毫升及以 1N 鹽酸 (5 毫升)處理。混合物經過濾, 固體以乙酸乙酯 (2×10 毫升)洗滌。液相以碳酸鉀調整至 pH 10, 及水相以乙酸乙酯 (3×25 毫升)萃取。組合有機層以水 (2×25 毫升), 以食鹽水 (30 毫升)洗滌及以硫酸鎂脫水。有機相濃縮至乾, 殘餘固體以二氧化矽凝膠藉層析術純化 (梯度: 二氯甲烷/甲醇 100:0:0 至 90:9:1)獲得 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}咪啉 43。

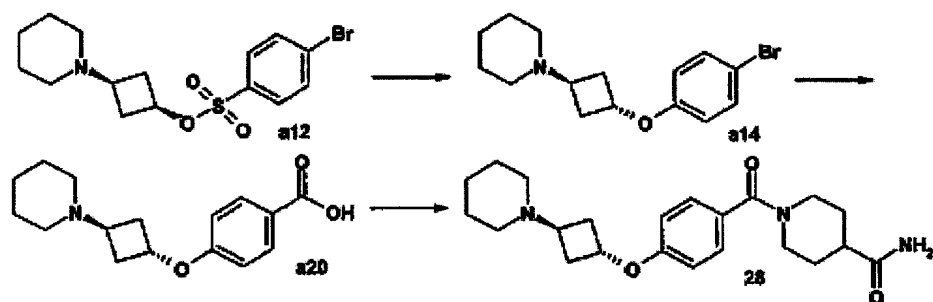
產率：17 %

LC-MS ( $MH^+$ ):361.

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄醯基}哌啶-4-酮  
44 可根據相同方法合成

實例 4. 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶

## -4-羧醯胺 28 之合成



## 4.1 1-[反-3-(4-溴苯氧基)環丁基]哌啶 a14 之合成

於對溴酚 (2.5 毫莫耳) 於無水 THF (30 毫升) 之溶液添加 15-冠-5 (990 微升, 5 毫莫耳, 2 當量) 接著添加 4 埃分子篩 (2.1 克)。混合物於氬氣氣氛下於 30 °C 攪拌 30 分鐘。以 1 小時時間徐緩添加氫化鈉 60% 於礦油分散液 (210 毫克, 5.25 毫莫耳, 2.1 當量)。然後混合物於 60 °C 又加熱 1 小時, 加入 4-溴苯磺酸順-3-(哌啶-1-基)環丁酯 a12 (1029 毫克, 2.75 毫莫耳, 1.1 當量)。混合物回流攪拌 6 日。混合物經冷卻, 以矽藻土過濾及於減壓下濃縮。加入乙酸乙酯 (250 毫升), 有機層以 2M NaOH (50 毫升)、食鹽水 (50 毫升) 洗兩次, 以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉層析術純化 (梯度: 二氯甲烷/甲醇 100:0 至 95:5) 獲得 1-[反-3-(4-溴苯氧基)環丁基]哌啶 a14。

產率: 81 %

LC-MS ( $MH^+$ ): 310-312.

下列化合物可根據相同方法製備：

|     | IUPAC 名稱                    | LC-MS (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----------------------------|--------------------------|
| a15 | 1-[反-3-(4-溴-2-氟苯氧基)環丁基]哌啶   | 328/330                  |
| a16 | 1-[反-3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)環丁基]哌啶 | 340/342                  |
| a17 | 1-[反-3-(4-溴-2-氯苯氧基)環丁基]哌啶   | 344/346/348              |
| a18 | 1-[反-3-(4-溴-3-氟苯氧基)環丁基]哌啶   | 328/330                  |
| a19 | 1-[反-3-(4-溴-3-氯苯氧基)環丁基]哌啶   | 344/346/348              |

4.2 4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 a20 之合成

1-[反-3-(4-溴苯氧基)環丁基]哌啶 a14 (1.4 毫莫耳，1 當量)於己烷(10 毫升)於 -70 °C 之溶液於氬氣氣氛下以丁基鋰(2.5 M 於己烷，1.68 毫升，4.2 毫莫耳，3 當量)處理。反應 45 分鐘後，加入大為過量之固體二氧化碳，讓反應溫度緩慢達到室溫，混合物於室溫攪拌 1 小時，然後加水(2 毫升)，混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉鹼性反相層析術純化(梯度：乙腈/水/碳酸銨 5/95/0.1 至 95/5/0.1，12 分鐘)獲得 4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 a20。

產率：66 %

LC-MS (MH<sup>+</sup>):276.

3-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 a21 可根據相同方法合成。

產率：32 %

LC-MS (MH<sup>+</sup>):294.

替代方法：3-甲氧基-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 a22 之合成

1-[反-3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)環丁基]哌啶 a16 (0.5 毫莫耳)於四氫呋喃(10 毫升)於 -70 °C 之溶液於氬氣氣氛下以丁基鋰(2.5M 於己烷, 240 微升, 0.6 毫莫耳, 1.2 當量)處理。反應 1 小時後, 加入氯甲酸乙酯(57.4 微升, 0.6 毫莫耳, 1.2 當量), 於 -70°C 經 15 分鐘後, 讓反應溫度徐緩達到室溫。然後加入飽和碳酸鉀(10 毫升)及乙酸乙酯(30 毫升), 產物經萃取。有機層以食鹽水(10 毫升)洗滌, 以硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。殘餘物於甲醇與水(1.5 毫升: 0.5 毫升)之混合物稀釋及加入氫氧化鈉(2M, 300 微升, 0.6 毫莫耳, 1.2 當量)。混合物於室溫攪拌一夜。殘餘物於減壓下濃縮。殘餘物以二氧化矽凝膠藉層析術純化(梯度: 二氯甲烷/甲醇 100:0 至 60/40)獲得 3-甲氧基-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 a22。

產率: 33 %

LC-MS ( $MH^+$ ): 306.

下列化合物可根據相同方法製備:

|     | IUPAC 名稱                       | LC-MS ( $MH^+$ ) |
|-----|--------------------------------|------------------|
| a23 | 3-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 | 310/312          |
| a24 | 2-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 | 294              |
| a25 | 2-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸 | 310/312          |

### 4.3 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-羧醯胺 28 之合成

4-[[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基]苯甲酸 a20 (40 毫克, 145 微莫耳)於 DMF (500 微升)之溶液以哌啶-4-羧醯胺 (20.5 毫克, 160 微莫耳, 1.1 當量), 四呋硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基尿鎘 (49 毫克, 152.5 微莫耳, 1.05 當量)及二異丙基乙基胺 (75.9 微升, 435  $\mu$ M, 3 當量)處理。於室溫經 1 日後添加飽和碳酸鈉 (2 毫升)及乙酸乙酯 (2 毫升)。產物經萃取, 水相再以乙酸乙酯 (2 毫升)萃取。有機層以食鹽水 (1 毫升)洗滌及於減壓下濃縮。殘餘物藉鹼性反相層析術純化 (梯度: 乙腈 / 水 / 碳酸氫銨 5/95/0.1 至 95/5/0.1, 12 分鐘)獲得 33.9 毫克 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-羧醯胺 28。

產率: 61 %

LC-MS ( $MH^+$ ):385.

化合物 19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41 及 42 可根據相同方法合成。

表 1 指示化合物之 IUPAC 名稱、質譜術觀察得的離子峰、 $^1H$  NMR 性狀及熔點。

表 1

| n° | IUPAC 名稱                             | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                           | MP °C       |
|----|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1  | 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}咪啉        | 345             | 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1 H), 3.60 (m, 8 H), 2.99 (m, 1 H), 2.35 (m, 8 H), 1.53 (m, 6 H)                                                            | 135-136     |
| 2  | 4,4-二氟-1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶 | 379             | 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.72 (s, 4 H), 2.98 (m, 1 H), 2.41 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.30 (m, 5 H), 2.00 (s, 4 H), 1.61 (m, 4 H), 1.46 (s, 2 H) | 145-146     |
| 3  | 1-{反-3-[4-哌啶-1-基羰基]苯氧基]環丁基}哌啶        | 343             | 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 3.54 (m, 3 H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.33 (m, 8 H), 1.58 (m, 13 H)                                             | 101.1-102.2 |
| 4  | 1-異丙基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶  | 386             | 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.39 (m, 12 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6 H)   | 98.5-99     |
| 5  | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶-4-醇    | 359             | 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.36 (m, 8 H), 1.85 (m, 4 H), 1.55 (m, 8 H)                | 57.4-57.8   |
| 6  | 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}硫味啉       | 361             | 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 3.86 (m, 4 H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.65 (s, 4 H), 2.35 (m, 8 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)    |             |

| n° | IUPAC 名稱                                | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                        | MP °C       |
|----|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 7  | 1-{反-3-[4-吡咯啉-1-基羰基]苯氧基]環丁基}哌啶          | 329             | 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.48 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.34 (m, 7 H), 1.91 (m, 5 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)                                                               |             |
| 8  | 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}硫味啉 1,1-二氧化物 | 393             | 7.49 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 3.86 (s, 4 H), 3.23 (s, 4 H), 2.86 (m, 1 H), 2.34 (m, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)                                                                        | 186.5-186.9 |
| 9  | 1-(反-3-{4-[(3,3-二氟吡咯啉-1-基)羰基]苯氧基}環丁基)哌啶 | 365             | (DMSO) 7.51 (m, 3 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.89 (t, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.70 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.39 (m, 4 H), 2.16 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)                                                                   | 115.2-115.8 |
| 10 | 1-乙醯基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶     | 386             | (DMSO) 7.49 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 3.47 (s, 7 H), 3.33 (s), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 2.02 (s, 3 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)                                           | 159.2-159.8 |
| 11 | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}吡啶-3-醇       | 331             | 7.57 (d, J = 8.5 Hz), 7.49 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz), 5.73 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 4.02 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 3.76 (s, 1 H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H) | 82.2-82.4   |

| n° | IUPAC 名稱                                   | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                      | MP °C       |
|----|--------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 12 | N-(4-氯吡啶-3-基)-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯胺     | 386/388         | 9.71 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.18-2.52 (m, 8 H), 1.60 (d, J = 4.8 Hz, 4 H), 1.46 (s, 2 H)                                                                                         | 151.6       |
| 13 | 4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)苄醯胺    | 357             | (DMSO) 8.91 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.25 (m, 8 H), 1.45 (m, 6 H)                                                                           | 152.9-153.4 |
| 14 | N-(3-胺基吡啶-4-基)-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯胺    | 367             | 9.54 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.39 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 1.51 (m, 4 H), 1.40 (d, J = 4.5 Hz, 2 H) |             |
| 15 | 4-[4-({反-3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)苄醯基]咪啉 | 345             | 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.45 (m, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.32 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)                                        |             |
| 16 | 4-[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)苄醯基]咪啉 | 345             | 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.67 (m, 6 H), 3.40 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.47 (m, 4 H), 2.27 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.70 (m, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3 H)                                        |             |

| n° | IUPAC 名稱                                         | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                              | MP °C |
|----|--------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 17 | 4-(4-([反-3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁基]氧基)苄鹽基)咪啉            | 345             | 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.45 (m, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.32 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)                                |       |
| 18 | 4-([4-([反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基]氧基)苯基]硫代甲鹽基)咪啉 | 361             | 7.26 (m, 2 H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.78 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.66 (s, 4 H), 3.44 (quint, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.60 (m, 3 H), 2.36 (m, 3 H), 1.97 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.51 (m, 1 H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3 H) |       |
| 19 | 4-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄鹽基}咪啉               | 378.1710205*    | 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 3.47 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.19 (m, 5 H), 1.50 (d, J = 5.0 Hz, 4 H), 1.39 (m, 2 H)                                |       |
| 20 | 1-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄鹽基}咪啉-4-酮           | 377.1506194*    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| 21 | 4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄鹽基}咪啉               | 362.2005709*    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |

| n° | IUPAC 名稱                                       | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MP °C |
|----|------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 22 | 1-[反-3-(3-氯-4-([2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基)苯氧基)環丁基]哌啶 | 406.2023206*    | 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.59 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.08 (m), 3.06 (m, 3 H), 3.01 (s), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 3 H), 2.22 (d, J = 0.5 Hz, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.89 (m, 4 H), 1.73 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H)<br>(主旋轉異構體信號，某些信號被溶劑遮掩)              |       |
| 23 | 2-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}異噁唑啉-4-醇        | 380.150285*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| 24 | 1-{反-3-[3-氯-4-(1,3-噁唑啉-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶        | 380.1325265*    | 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (某些信號被溶劑遮掩) |       |
| 25 | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}吡咯啉-3-酮             | 343.1895917*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| 26 | 2-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}異噁唑啉-4-醇            | 346.1892573*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |

| n° | IUPAC 名稱                                  | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                         | MP °C |
|----|-------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 27 | 4-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}吡啶-1,4-吡啶  | 392.1866705*    | 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.65 (m, 6 H), 3.46 (d, J = 0.5 Hz, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.19 (m, 5 H), 1.84 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.40 (d, J = 4.5 Hz, 2 H) (某些信號被溶劑遮掩) |       |
| 28 | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶-4-羧酸        | 385.2365419*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
| 29 | 1-{反-3-[3-氯-4-(吡啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶        | 362.1761058     | 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.23 (m, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.84 (m, 4 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (某些信號被溶劑遮掩) |       |
| 30 | 4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}吡啶-1,4-吡啶  | 376.216221*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
| 31 | 1-[反-3-(4-{[2-(甲氧基甲基)吡啶-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]吡啶 | 372.2412929*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |

| n° | IUPAC 名稱                                | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                   | MP °C |
|----|-----------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 32 | 4-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}-1,4-噻吡啶 | 392.1866705*    | 7.26 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.85 (dt, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.71 (m, 3 H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)<br>(某些信號被溶劑遮掩) |       |
| 33 | 2-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}異噻唑啉-4-醇 | 380.150285*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |
| 34 | 1-{3-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶-4-酮   | 374.2005709*    | 7.38 (dd, J = 11.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.73 (m, 4 H), 2.91 (m, 1 H), 2.38 (m, 6 H), 2.20 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)                                                                                                                           |       |
| 35 | 1-{反-3-[4-(1,3-噻唑啉-3-基羧基)苯氧基]環丁基}哌啶     | 346.1714988*    | 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.23 (m, 3 H), 2.14 (m, 3 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H)                                                                                        |       |
| 36 | 1-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄基}哌啶-4-羧酸  | 419.1975696*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |

| n° | IUPAC 名稱                                       | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                                                                                                                     | MP °C |
|----|------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 37 | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啶-4-酮            | 343.1895917*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
| 38 | 1-[反-3-(3-氟-4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啶 | 390.2318711*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
| 39 | 1-{3-甲氧基-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啶-4-酮      | 373.2001564*    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
| 40 | 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噁吡嗪           | 358.2256428*    | 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 3.56 (m, 8 H), 2.86 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.23 (d, J = 0.5 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)                                                                         |       |
| 41 | 4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪啉             | 378.1710205*    | 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 3.52 (t, J = 4.3 Hz, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 5.0 Hz, 2 H) (某些信號被溶劑遮掩) |       |
| 42 | 1-{反-3-[3-氟-4-(噁唑啶-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶            | 364.162077*     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |

| n° | IUPAC 名稱                           | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                                                  | MP °C |
|----|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 43 | 4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄鹽基}咪啉     | 361             | 7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.67 (m, 6 H), 3.05 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.24 (m, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 1.69 (m, 1 H), 1.58 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H)          |       |
| 44 | 1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)硫基]苄鹽基}哌啶-4-酮 | 373             | 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.21 (m, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 4.8 Hz, 4 H), 1.39 (m, 2 H)<br>(某些信號被溶劑遮掩) |       |

\* 高解析度質譜術

實例 5. 組織胺 H3 受體之親和力；反向促效活性、拮抗活性及促效活性：[35S]GTP  $\gamma$  S-結合檢定分析人組織胺 H3 受體

### 材料及方法

#### 試劑

試劑及參考化合物屬於分析級，得自多個商業來源。  
[<sup>35</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺 (80-85 Ci/毫莫耳) 及 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S (1250Ci/毫莫耳) 係購自伯京艾瑪公司 (比利時)。細胞培養試劑係購自坎伯瑞斯公司 (Cambrex) (比利時)。

試驗化合物及參考化合物溶解於 100% DMSO 獲得 1 mM 備用溶液。檢定分析的 DMSO 終濃度不超過 1 %。

表現未切斷全長 (445 AA) 人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之 CHO 細胞系例如可得自優洛斯格林公司 (Euroscreen S.A.) (比利時)。

#### 細胞培養

細胞係於含 10 % 胎牛血清 100 IU/毫升青黴素 (penicillin)，100 微克/毫升鏈黴素 (streptomycin)，1 % 丙酮酸鈉及 400 微克/毫升健它黴素 (gentamycin) 之 HAM-F12 培養基生長。細胞於 37 °C 維持於 95 % 空氣與 5 % CO<sub>2</sub> 組成的潮濕氣氛。

#### 膜製備

於 37 °C 於 PBS/EDTA 0.02 % 培養 10 分鐘卸下融合的細胞。細胞懸浮液於 1,500×g 於 4 °C 離心 10 分鐘。丸粒於含 2 mM MgCl<sub>2</sub>，0.3 mM EDTA，1mM EGTA 之 15 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5) (緩衝液 A) 均化。粗產物均化物於液態氮中

冷凍與解凍。然後加入 DNase (1 微升/毫升)，均化物進一步於 25 °C 培養 10 分鐘然後於 40,000×g 於 4 °C 離心 25 分鐘。丸粒再懸浮於緩衝液 A 且又於相同條件下洗一次。終膜丸粒以 1-3 毫克/毫升蛋白質濃度再懸浮於富含 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.3 mM EDTA、1 mM EGTA 及 250 mM 蔗糖之 7.5 Mm Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5)，儲存於液態氮中至使用時。

### 結合檢定分析

#### [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺結合檢定分析

經由與 [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺競爭，測定化合物對人組織胺 H<sub>3</sub> 受體之親和力。本結合檢定分析可於任一種 H<sub>3</sub> 序列包括人或非人進行。簡言之，表現人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之膜 (20-40 微克蛋白質) 於含 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 nM [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺及遞增濃度之藥物的 0.5 毫升 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 於 25 °C 培養。非特異性結合 (NSB) 定義為於 10  $\mu$ M 西歐皮拉邁德 (thioperamide) 或組織胺存在下觀察得的殘餘結合。通過預先浸泡於 0.1 % PEI 之玻璃纖維過濾膜，藉快速過濾分離與膜結合及未結合的放射性配體。樣本及過濾膜藉至少 6 毫升冰冷的 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 清洗。每個樣本的整個過濾程序不超過 10 秒。捕捉於過濾膜上的放射性於  $\beta$  計數器中藉液體閃爍計數。

#### [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S 結合檢定分析

[<sup>35</sup>S]-GTP  $\gamma$  S 結合至表現人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之膜的刺激作用 (促效劑) 或抑制作用 (反向促效劑) 係如 Lorenzen 等人 (Mol. Pharmacol. 1993, 44, 115-123) 所述略有修改進行測

定。簡言之，可表現人  $H_3$  組織胺受體之膜 (10-20 微克蛋白質) 於  $25^{\circ}\text{C}$  於含 3 mM  $\text{MgCl}_2$ 、50 mM  $\text{NaCl}$ 、 $1\ \mu\text{M}$   $\text{GDP}$ 、2 微克皂素及遞增濃度之藥物的 0.2 毫升 50mM  $\text{Tris-HCl}$  緩衝液 (pH 7.4) 培養。經 15 分鐘前培養後，添加 0.2 nM  $[\text{}^{35}\text{S}]\text{-GTP } \gamma\text{S}$  至樣本。非特異性結合 (NSB) 係定義為於  $100\ \mu\text{M}$   $\text{Gpp(NH)p}$  存在下觀察得的殘餘結合。通過玻璃纖維過濾膜，藉快速過濾分離與膜結合及未結合的放射性配體。樣本及過濾膜藉至少 6 毫升冰冷的 50 mM  $\text{Tris-HCl}$  緩衝液 (pH 7.4) 清洗。每個樣本的整個過濾程序不超過 10 秒。捕捉於過濾膜上的放射性於  $\beta$  計數器中藉液體閃爍計數。

### 資料分析

測定  $\text{pIC}_{50}/\text{pKi}/\text{pEC}_{50}/\text{pEC}_{50}\text{INV}$

分析

原始資料根據如下通用方程式使用  $\text{XLfit}^{\text{TM}}$  (IDBS, 英國) 藉非線性迴歸分析

$$B = \text{MIN} + [(\text{MAX} - \text{MIN}) / (1 + (((10^X) / (10^{-\text{pX}50}))^{\text{nH}}))]$$

其中：

B 為於未經標記的化合物存在下結合的放射性配體 (dpm)，

MIN 為觀察得之最小結合 (dpm)

MAX 為觀察得之最大結合 (dpm)，

X 為未加標記化合物之濃度 ( $\log M$ )，

$\text{pX}_{50}$  ( $-\log M$ ) 為獲得 50 % 最大效果 (放射性配體結合之抑制或刺激) 之未加標記化合物濃度。當於與  $[\text{}^{35}\text{H}]\text{-N-}\alpha\text{-甲}$

基組織胺之結合研究中測定化合物對受體之親和力時代表  $pIC_{50}$ ；對於刺激  $[^3S]$ -GTP  $\gamma$  S 之結合的化合物代表  $pEC_{50}$  (促效劑)；以及對抑制  $[^3S]$ -GTP  $\gamma$  S 之結合的化合物代表  $pEC_{50}INV$  (反向促效劑)。

$n_H$  為希爾 (Hill) 係數。

$pK_i$  可藉應用如下方程式獲得 (Cheng 及 Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108)：

$$pK_i = pIC_{50} + \log (1 + L/K_d)$$

式中：

$pK_i$  為未加標記化合物之平衡解離常數 ( $-\log M$ )，

$L$  為放射性配體濃度 (nM)，

$K_d$  為放射性配體平衡解離常數 (nM)。

根據本發明之式 (I) 化合物顯示對組織胺  $H_3$  受體之  $pIC_{50}$  值至少為 7 且較佳大於 8。

根據本發明之式 (I) 化合物顯示對組織胺  $H_3$  受體之  $pEC_{50}INV$  值典型大於 8。

實例 6. 拮抗活性：經調整步調的離體天竺鼠腸肌叢 - 電場刺激檢定分析

#### 材料及方法

##### 試劑

欲試驗之化合物備用溶液 ( $10^{-2}M$ ) 及額外稀釋液係於 DMSO (WNR, 比利時魯文) 新鮮準備。全部其他試劑 (R(-)- $\alpha$ -甲基組織胺, 美皮拉明 (mepyramine)、拉尼堤丁 (ranitidine)、普羅普藍諾羅 (propranolol)、育亨賓 (yohimbine)

及克雷白氏溶液 (Krebs' solution)) 的組成分屬於分析級且係得自習知商業來源。

#### 動物

四週齡雄當金哈特利 (Dunkin-Hartley) 天竺鼠 (200-300 克) 係由查爾斯河公司 (Charles River) (德國斯特菲爾) 供應。全部動物的訂購和使用皆遵照 UCB 藥品倫理委員會核准的協訂「orgisol-GP」。動物分成每組 12 頭圈養於 UCB 動物設備的不鏽鋼籠 (75×50×30 厘米) 內，於接受實驗前讓其適應至少一週。維持於 20 °C 至 24 °C 之室溫及 40 % 至 70 % 相對濕度。採用 12 小時的照明和黑暗週期。動物可自由飲食和飲水。

#### 器官準備

本方法係由 Menkveld 等人於 Eur. J. Pharmacol. 1990, 186, 343-347 所述調整使用。由離體天竺鼠迴腸準備縱長肌叢。組織架設於含改性克雷白氏溶液的 20 毫升器官浴內，改性克雷白氏溶液含有  $10^{-7}$  M 美皮拉明、 $10^{-5}$  M 拉尼堤丁、 $10^{-5}$  普羅普藍諾羅及  $10^{-6}$  M 育亨賓。浴溶液維持於 37 °C，以 95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub> 通氣。於休息張力為 0.5 g 及電場刺激 (整個實驗期間施加 5-20 伏特，1 毫秒及 0.1 赫茲脈衝) 讓組織平衡 60 分鐘時間。此種刺激誘發穩定的可再現的抽動收縮。藉耦接至放大器連接至電腦系統 (EMKA 技術公司) 的力-位移轉換器測定等長收縮，該電腦系統可控制 (i) 自動取得資料，(ii) 於預定時間及信號安定性通過電閥藉自動流體循環清洗浴槽，及 (iii) 於預定時間或信號安定性自動稀釋/注

入藥物於浴槽。

#### 方案

經 60 分鐘穩定期後，以 30 分鐘間隔使用  $10^{-6}$  MR(-)- $\alpha$ -甲基組織胺刺激組織。於溶劑或拮抗劑試驗化合物存在下經 60 分鐘培養期後，提引出對 R(-)- $\alpha$ -甲基組織胺之累積濃度-反應 ( $10^{-10}$  M 至  $10^{-4}$  M)。各個組織只試驗一種拮抗劑濃度。

#### 資料分析

經由研究於無或有遞增拮抗劑濃度存在下的曲線家族，可對促效劑與拮抗劑間之交互作用做適當估計。各個濃度-反應曲線之各個相關參數值 ( $pD_2$  及  $E_{max}$ ) 係藉遞歸電腦軟體 (XLfit, IDBS, 英國吉爾弗) 將實驗資料帶入四參數邏輯方程式求出。試驗物質之拮抗活性係根據 Van Rossum 等人於 Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1963, 143, 299 及 / 或 Arunlakshana & Schild 於 Br. J. Pharmacol 1959, 14, 48 所述方法藉計算  $pD'_2$  及 / 或  $pA_2$  值估計。

結果以平均值  $\pm$  標準差表示。觀察數目以  $n$  指示。

根據本發明之式 (I) 化合物顯示對組織胺  $H_3$  受體之  $pA_2$  值典型係大於或等於 8。

#### 實例 7. hERG 研究

本研究為評估試驗化合物對記錄自經以 hERG cDNA 穩定人的感染的 HEK293 細胞之人醚阿哥哥相關基因 (human ether-a-go-go-related gene) (hERG) 編碼通道尾電流之潛在功效的試管內電生理膜片夾研究。上方播種細胞的

蓋玻片安裝於記錄室內，上方灌注覆蓋生理食鹽水。以電壓膜片夾模式記錄尾電流。使用參考物質例如 E-4031 驗證觀察得之電流可被已知 hERG 通道阻斷劑抑制 (Zhou, Z. 等人, Biophys. J., 1998, 74, 230-241)。

本發明化合物典型係顯示微弱 hERG 通道親和力。大致上，式 (I) 化合物之 hERG 通道親和力係大於或等於  $1 \mu\text{M}$ 。

#### 實例 8. 腦 $H_3$ 受體占據情況

##### 材料及方法

##### 試劑

$[^3\text{H}]$ -N- $\alpha$ -甲基組織胺 (80-85 Ci/毫莫耳) 係購自伯京艾瑪公司 (比利時)。用於腦皮質組織結合檢定分析之試劑及參考化合物屬於分析級且係得自多個商業來源。參考化合物溶解於 100 % 二甲亞砜 (DMSO)，獲得 1 mM 備用溶液。檢定分析之終 DMSO 濃度不超過 1 %。

##### 動物及處理

涉及動物的實驗程序係根據比利時法律遵照當地動物實驗倫理委員會的規定進行。使用體重 200-300 克之年輕雄 SPF 史伯格拉力 (Sprague-Dawley) 大鼠 (OFA 來源，比利時 IFFA CREDO 供應)。動物藉腹內投予途徑接受載媒劑或試驗化合物。化合物皆係溶解於甲基纖維素 (MC) 1 % 與 DMSO 5 % 之混合物。使用 5 毫升/千克體重劑量-體積。對照組接受 MC 1 %/DMSO 5 % 相等劑量-體積。1 小時或 3 小時後殺死動物。收集終端血樣，快速移出腦。於 4 °C 於冰上將腦皮質切片。

## 膜製備

腦皮質組織於含有 50 mM Tris-HCl 及 250 mM 蔗糖 (pH 7.4) 之 2.5 倍體積冰冷緩衝液內快速均化。均化物於液態氮中冷卻且儲存於 -80 °C 至使用時。

## [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺結合檢定分析

[<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺結合檢定分析係於含 2 mM MgCl<sub>2</sub> 之 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 進行。簡言之，均化物經解凍且於使用前於室溫培養 15 分鐘。於 25 °C 於 0.2 毫升緩衝液及 0.2 nM [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺培養均化物 (500 微克蛋白質) 5 分鐘時間。非特異性結合 (NSB) 定義為於 10  $\mu$  M 西歐皮拉邁存在下觀察得之殘餘結合。通過玻璃纖維過濾膜 (GF/C) (預先浸泡於 0.1 % PEI)，藉快速過濾分離與膜結合及未結合的放射性配體。樣本及過濾膜藉至少 8 毫升冰冷的 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 清洗。每個樣本的整個過濾程序不超過 10 秒。捕捉於過濾膜上的放射性於  $\beta$  計數器藉液體閃爍計數。蛋白質濃度係使用 BCA Pierce 方法以牛血清白蛋白作為標準測定。

## 資料分析

受體占有百分比定義為：

$$1 - \frac{((B - NSB)_{(\text{處理組動物})})}{((B - NSB)_{(\text{對照組動物})})} \times 100$$

其中 B 為結合的放射性配體 (dpm) 及 NSB 為非特異性結合。

經由作圖且使用格拉夫沛得 (GraphPad) prism 4 軟體 (葛拉夫沛得公司，美國聖地牙哥) 根據如下通式，藉非線

性迴歸分析腹內注射劑量對抗%特異性結合的  $\log_{10}$ ，測定  $IC_{50}$  值(於活體外放射性配體結合產生 50 %減少所需劑量)：

$$Y = MIN + (MAX - MIN) / (1 + 10^{(LogIC_{50} - X) * nH})$$

其中 Y 為反應，X 為濃度之對數值，MIN 為觀察得之最小結合(dpm)，MAX 為觀察得之最大結合(dpm)及 nH 為希爾係數。

根據本發明之較佳式(I)化合物於腹內投予 1 毫克/千克劑量，典型顯示受體占有百分比通常係大於或等於 70%。

#### ● 【圖式簡單說明】

無。

#### 【主要元件符號說明】

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分)

※申請案號： 98113528

※申請日： 98.6.4 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

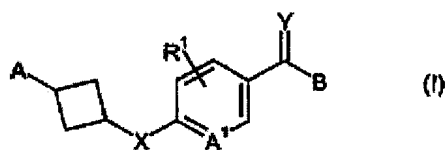
包括環丁氧基之化合物

COMPOUNDS COMPRISING A CYCLOBUTOXY GROUP

|      |         |         |
|------|---------|---------|
| C07D | 401/10  | 2006.01 |
| C07D | 413/10  | 2006.01 |
| A61K | 31/5377 | 2006.01 |
| A61K | 31/4427 | 2006.01 |
| A61P | 25/28   | 2006.01 |
| A61P | 25/00   | 2006.01 |
| A61P | 29/00   | 2006.01 |

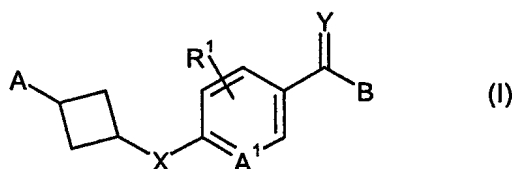
## 二、中文發明摘要：

本發明係關於包含環丁氧基之式(I)化合物、其製備方法、包含該化合物之醫藥組成物及其用作為藥物之用途。



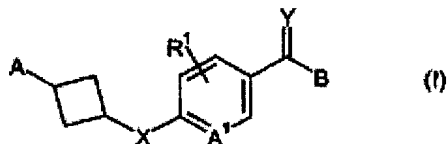
## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I) comprising a cyclobutoxy group, processes for preparing them, pharmaceutical compositions comprising said compounds and their use as pharmaceuticals.



## 七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為透過胺基氮而鏈接至該環丁基之經取代之或未經取代之胺基；

A<sup>1</sup> 為 CH、C-鹵素、C-烷氧基或 N；

Y 為 O 或 S；

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基或硫羰基之經取代之或未經取代之胺基；

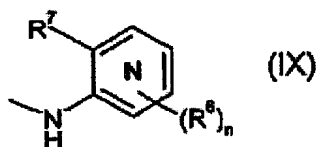
X 為 O 或 S；及

R<sup>1</sup> 為氫或 C<sub>1-6</sub> 烷基或鹵素或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；及

但限制條件為式 (I) 化合物非為 N-(2-酮基吡啶-3-基)-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苄醯胺；及

但限制條件為 B 為非為 -NH<sub>2</sub> 之胺基；及

但限制條件為當 X 為 O 及 Y 為 O 時，B 非為式 (IX) 基團，



其中 R<sup>6</sup> 係選自於包含下列基團或由下列基團所組成之組群：磺醯基、胺基、經取代之或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代之或未經取代之 C<sub>2-6</sub> 烯基、經取代之或未經

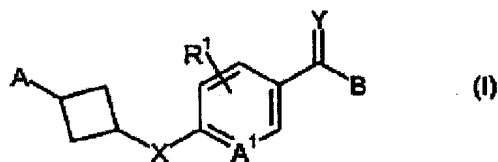
取代之  $C_{2-6}$  炔基、經取代之或未經取代之芳基、經取代之或未經取代之雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代之或未經取代之 3-8 員雜環烷基、醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基芳基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基雜芳基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基雜環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  烯基雜環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基環烷基、經取代之或未經取代之  $C_{2-6}$  炔基雜環烷基、烷氧羰基、胺羰基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基羧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基醯基、經取代之或未經取代之芳基醯基、經取代之或未經取代之雜芳基醯基、經取代之或未經取代之  $C_{3-8}$ -(雜)環烷基醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基醯氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基烷氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基烷氧羰基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基醯胺基、醯胺基、醯胺羰基、脲基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基脲基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基甲醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯氧基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基

磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基硫烷基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯胺基、胺基磺醯基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基磺醯基、羥基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基羥基、膦酸基、經取代之或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基膦酸基、鹵素、氰基、羧基、酮基及硫酮基；

$R^7$  為 Cl 或  $NH_2$ ；及

$n$  係等於 0、1、2 或 3。

2. 一種式 (I) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中

A 為透過胺基氮而鏈接至該環丁基之經取代之或未經取代之胺基；

$A^1$  為 CH、C-鹵素、C-烷氧基或 N；

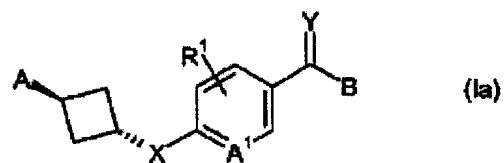
Y 為 O 或 S；

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基或硫羰基之經取代或未經取代之環狀胺基；

X 為 O 或 S；及

$R^1$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基或鹵素或  $C_{1-6}$  烷氧基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (Ia) 化合物，其中部分 A 及部分 X 彼此呈反式組態、其醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中 A、A<sup>1</sup>、B、X、Y 及 R<sup>1</sup> 係如本文對式 (I) 化合物之定義。

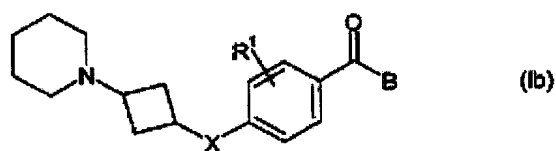
4. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 A<sup>1</sup> 為 CH、C-F、C-Cl、C-O-CH<sub>3</sub> 或 N。
5. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 A<sup>1</sup> 為 CH。
6. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 X 為 O。
7. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 Y 為 O。
8. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 A 為透過氮原子鏈接至環丁基之 3 至 8 員雜環烷基。
9. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 A 為選自於包含或由經取代之或未經取代之嘓啖-1-基、味啉-4-基、吡咯啖-1-基、嘓咩-1-基、吡咩-1-基或經取代之或未經取代之硫味啉-4-基所組成之組群中之 3 至 8 員雜環烷基。
10. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 A 為選自於包含或由經取代之或未經取代之嘓啖-1-基或經取代之或未經取代之吡啖-1-基所組成之組群之 3 至 8 員雜環烷基。
11. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 B 為

透過氮原子鏈接至羰基或硫羰基之 3 至 8 員雜環烷基。

12. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 B 為選自於包含或由經取代之或未經取代之哌啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、經取代之或未經取代之吡咯啉-1-基、經取代之或未經取代之吡嗪-1-基、經取代之或未經取代之嘧啶-1-基、經取代之或未經取代之嘧啉-4-基、經取代之或未經取代之吡啶-1-基、經取代之或未經取代之咪唑啉-1-基、經取代之或未經取代之異噁唑啉-2-基、經取代之或未經取代之 1,3-噻唑啉-3-基、經取代之或未經取代之吡唑啉-1-基及經取代之或未經取代之 1,4-噁吡啶-4-基所組成之組群中之 3 至 8 員雜環烷基。

13. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 B 為式  $-NR^4R^5$  基團，其中  $R^4$  及  $R^5$  分別為氫、 $C_{1-6}$  烷基、芳基或雜芳基，但限制條件為  $R^4$  及  $R^5$  中之至少一者非為氫。

14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (Ib) 化合物、其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，

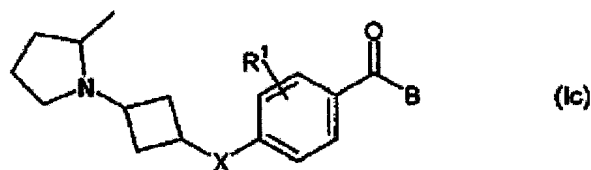


其中 X 及  $R^1$  係如本文對式 (I) 之定義；及

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基之經取代之或未經取代之 3 至 8 員雜環烷基。

15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (Ic) 化合物、其幾何異

構物、對映異構物、非對映異構物、醫藥上可接受之鹽及其全部可能的混合物，



其中 X 及 R<sup>1</sup> 係如本文對式 (I) 之定義；及

B 為透過胺基氮而鏈接至羰基之經取代之或未經取代之 3 至 8 員雜環烷基。

16. 如申請專利範圍第 1 至 12、14 及 15 項中任一項之化合物，其中 B 為選自於經取代之或未經取代之哌啶-1-基、經取代之或未經取代之咪啉-4-基、吡咯啶-1-基或經取代之或未經取代之 1,4-噁吡啶-4-基之 3 至 8 員雜環烷基。

17. 如申請專利範圍第 1 至 12、14 及 15 項中任一項之化合物，其中 B 為選自於經取代之或未經取代之哌啶-1-基或經取代之或未經取代之咪啉-4-基。

18. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為氫、甲氧基、氯或氟。

19. 如前述申請專利範圍各項中任一項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為氫。

20. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係選自於由下列所組成之組群：

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪啉；

4,4-二氟-1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}

哌啶；

1- {反-3-[4-哌啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

1-異丙基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}  
哌啶；

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-  
醇；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}硫味啉；

1-{反-3-[4-吡咯啶-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}硫味啉  
1,1-二氧化物；

1-(反-3-{4-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]苯氧基}環  
丁基)哌啶；

1-乙醯基-4-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}  
哌啶；及

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}吡啶-3-  
醇；

4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)  
苄醯胺；

4-[4-({反-3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)  
苄醯基]味啉；

4-[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)  
苄醯基]味啉；

4-(4-{[反-3-(2-甲基吡咯啶-1-基)環丁基]氧基}苄醯  
基]味啉；

4-{[4-({反-3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]環丁基}氧基)

苯基]硫代甲醯基}味啉；

4-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}味啉；

1-{2-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啉-4-酮；

4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}味啉；

1-[反-3-(3-氯-4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啶；

2-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}異噁唑啉-4-醇；

1-{反-3-[3-氯-4-(1,3-噁唑啉-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}吡咯啉-3-酮；

2-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}異噁唑啉-4-醇；

4-{3-氯-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噁吡嗪；

1-{4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啶-4-羧醯胺；

1-{反-3-[3-氯-4-(吡咯啉-1-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啶；

4-{2-氟-4-[(反-3-哌啶-1-基環丁基)氧基]苄醯

基}-1,4-噤咛咀；

1-[反-3-(4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啉；

4-{2-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噤咛咀；

2-{2-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}異噤唑啉-4-醇；

1-{3-氟-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啉-4-酮；

1-{反-3-[4-(1,3-噤唑啉-3-基羰基)苯氧基]環丁基}哌啉；

1-{2-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}哌啉-4-羧醯胺；

1-{4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啉-4-酮；

1-[反-3-(3-氟-4-{[2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]羰基}苯氧基)環丁基]哌啉；

1-{3-甲氧基-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪唑啉-4-酮；

4-{4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}-1,4-噤咛咀；

4-{2-氯-4-[(反-3-哌啉-1-基環丁基)氧基]苄醯基}咪啉；

1-{反-3-[3-氟-4-(1,3-噤唑啉-3-基羰基)苯氧基]環丁

基 } 哌 啶 ；

4 - { 4 - [ ( 反 - 3 - 哌 啶 - 1 - 基 環 丁 基 ) 硫 基 ] 苄 醯 基 } 咪 啉 ； 及

1 - { 4 - [ ( 反 - 3 - 哌 啶 - 1 - 基 環 丁 基 ) 硫 基 ] 苄 醯 基 } 哌 啶 - 4 - 酮 。

21. 一 種 醫 藥 組 成 物 ， 包 含 有 效 量 之 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 20 項 中 任 一 項 之 式 (I)、 式 (Ia)、 式 (Ib) 或 式 (Ic) 化 合 物 ， 或 包 含 有 效 量 之 式 (I)、 式 (Ia)、 式 (Ib) 或 式 (Ic) 化 合 物 ， 或 其 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 組 合 醫 藥 上 可 接 受 之 稀 釋 劑 或 載 劑 。

22. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 20 項 中 任 一 項 之 式 (I)、 式 (Ia)、 式 (Ib) 或 式 (Ic) 化 合 物 或 如 申 請 專 利 範 圍 第 21 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 係 用 作 為 藥 物 。

23. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 20 項 中 任 一 項 之 式 (I)、 式 (Ia)、 式 (Ib) 或 式 (Ic) 化 合 物 或 如 申 請 專 利 範 圍 第 21 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 係 用 於 輕 度 認 知 受 損 、 阿 茲 海 默 氏 病 、 學 習 與 記 憶 障 礙 、 注 意 力 缺 乏 過 動 症 、 巴 金 森 氏 病 、 精 神 分 裂 症 、 失 智 症 、 憂 鬱 症 、 癲 癇 、 癲 癇 發 作 、 抽 搐 、 睡 眠 / 醒 覺 障 礙 、 認 知 功 能 異 常 、 發 作 性 睡 病 、 嗜 眠 、 肥 胖 、 上 呼 吸 道 過 敏 病 症 、 唐 氏 症 、 焦 慮 症 、 壓 力 、 心 血 管 病 症 、 發 炎 、 疼 痛 障 礙 特 別 為 神 經 病 變 性 疼 痛 或 多 發 性 硬 化 症 之 治 療 或 預 防 。

24. 一 種 合 成 中 間 物 ， 其 係 選 自 於 由 下 列 所 組 成 之 組 群 ：

1 - [ 反 - 3 - ( 4 - 溴 - 2 - 氟 苯 氧 基 ) 環 丁 基 ] 哌 啶 ；

1 - [ 反 - 3 - ( 4 - 溴 - 2 - 甲 氧 基 苯 氧 基 ) 環 丁 基 ] 哌 啶 ；

1-[反-3-(4-溴-2-氯苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-3-氟苯氧基)環丁基]哌啶；

1-[反-3-(4-溴-3-氯苯氧基)環丁基]哌啶；

4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-甲氧基-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

3-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；

2-氟-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸；及

2-氯-4-{[反-3-(哌啶-1-基)環丁基]氧基}苯甲酸。

四、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：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

實例 5. 組織胺 H3 受體之親和力；反向促效活性、拮抗活性及促效活性：[ $^{35}\text{S}$ ]GTP  $\gamma$  S-結合檢定分析人組織胺 H3 受體

#### 材料及方法

##### 試劑

試劑及參考化合物屬於分析級，得自多個商業來源。  
[ $^3\text{H}$ ]-N- $\alpha$ -甲基組織胺 (80-85 Ci/毫莫耳) 及 [ $^{35}\text{S}$ ]GTP  $\gamma$  S (1250Ci/毫莫耳) 係購自伯京艾瑪公司 (比利時)。細胞培養試劑係購自坎伯瑞斯公司 (Cambrex) (比利時)。

試驗化合物及參考化合物溶解於 100% DMSO 獲得 1 mM 備用溶液。檢定分析的 DMSO 終濃度不超過 1 %。

表現未切斷全長 (445 AA) 人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之 CHO 細胞系例如可得自優洛斯格林公司 (Euroscreen S.A.) (比利時)。

##### 細胞培養

細胞係於含 10 % 胎牛血清 100 IU/毫升青黴素 (penicillin)，100 微克/毫升鏈黴素 (streptomycin)，1 % 丙酮酸鈉及 400 微克/毫升健它黴素 (gentamycin) 之 HAM-F12 培養基生長。細胞於 37 °C 維持於 95% 空氣與 5 % CO<sub>2</sub> 組成的潮濕氣氛。

##### 膜製備

於 37 °C 於 PBS/EDTA 0.02 % 培養 10 分鐘卸下融合的細胞。細胞懸浮液於 1,500×g 於 4 °C 離心 10 分鐘。丸粒於含 2 mM MgCl<sub>2</sub>，0.3 mM EDTA，1mM EGTA 之 15 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5) (緩衝液 A) 均化。粗產物均化物於液態氮中

冷凍與解凍。然後加入 DNase (1 微升/毫升)，均化物進一步於 25 °C 培養 10 分鐘然後於 40,000×g 於 4 °C 離心 25 分鐘。丸粒再懸浮於緩衝液 A 且又於相同條件下洗一次。終膜丸粒以 1-3 毫克/毫升蛋白質濃度再懸浮於富含 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.3 mM EDTA、1 mM EGTA 及 250 mM 蔗糖之 7.5 Mm Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5)，儲存於液態氮中至使用時。

### 結合檢定分析

#### [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺結合檢定分析

經由與 [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺競爭，測定化合物對人組織胺 H<sub>3</sub> 受體之親和力。本結合檢定分析可於任一種 H<sub>3</sub> 序列包括人或非人進行。簡言之，表現人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之膜 (20-40 微克蛋白質) 於含 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 nM [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -甲基組織胺及遞增濃度之藥物的 0.5 毫升 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 於 25 °C 培養。非特異性結合 (NSB) 定義為於 10  $\mu$ M 西歐皮拉邁德 (thioperamide) 或組織胺存在下觀察得的殘餘結合。通過預先浸泡於 0.1 % PEI 之玻璃纖維過濾膜，藉快速過濾分離與膜結合及未結合的放射性配體。樣本及過濾膜藉至少 6 毫升冰冷的 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 清洗。每個樣本的整個過濾程序不超過 10 秒。捕捉於過濾膜上的放射性於  $\beta$  計數器中藉液體閃爍計數。

#### [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S 結合檢定分析

[<sup>35</sup>S]-GTP  $\gamma$  S 結合至表現人 H<sub>3</sub> 組織胺受體之膜的刺激作用 (促效劑) 或抑制作用 (反向促效劑) 係如 Lorenzen 等人 (Mol. Pharmacol. 1993, 44, 115-123) 所述略有修改進行測

定。簡言之，可表現人  $H_3$  組織胺受體之膜 (10-20 微克蛋白質) 於  $25^{\circ}\text{C}$  於含 3 mM  $\text{MgCl}_2$ 、50 mM  $\text{NaCl}$ 、 $1\ \mu\text{M}$   $\text{GDP}$ 、2 微克皂素及遞增濃度之藥物的 0.2 毫升 50mM  $\text{Tris-HCl}$  緩衝液 (pH 7.4) 培養。經 15 分鐘前培養後，添加 0.2 nM  $[\text{}^3\text{S}]\text{-GTP } \gamma\text{S}$  至樣本。非特異性結合 (NSB) 係定義為於  $100\ \mu\text{M}$   $\text{Gpp(NH)p}$  存在下觀察得的殘餘結合。通過玻璃纖維過濾膜，藉快速過濾分離與膜結合及未結合的放射性配體。樣本及過濾膜藉至少 6 毫升冰冷的 50 mM  $\text{Tris-HCl}$  緩衝液 (pH 7.4) 清洗。每個樣本的整個過濾程序不超過 10 秒。捕捉於過濾膜上的放射性於  $\beta$  計數器中藉液體閃爍計數。

#### 資料分析

測定  $\text{pIC}_{50}/\text{pKi}/\text{pEC}_{50}/\text{pEC}_{50}\text{INV}$

#### 分析

原始資料根據如下通用方程式使用  $\text{XLfit}^{\text{TM}}$  (IDBS, 英國) 藉非線性迴歸分析

$$B = \text{MIN} + [(\text{MAX} - \text{MIN}) / (1 + (((10^X) / (10^{-\text{pX}_{50}}))^{\text{nH}}))] ]$$

其中：

B 為於未經標記的化合物存在下結合的放射性配體 (dpm)，

MIN 為觀察得之最小結合 (dpm)

MAX 為觀察得之最大結合 (dpm)，

X 為未加標記化合物之濃度 ( $\log M$ )，

$\text{pX}_{50}$  ( $-\log M$ ) 為獲得 50 % 最大效果 (放射性配體結合之抑制或刺激) 之未加標記化合物濃度。當於與  $[\text{}^3\text{H}]\text{-N-}\alpha\text{-甲}$

基組織胺之結合研究中測定化合物對受體之親和力時代表  $pIC_{50}$ ；對於刺激  $[^3S]$ -GTP  $\gamma$  S 之結合的化合物代表  $pEC_{50}$  (促效劑)；以及對抑制  $[^3S]$ -GTP  $\gamma$  S 之結合的化合物代表  $pEC_{50}INV$  (反向促效劑)。

$n_H$  為希爾 (Hill) 係數。

$pK_i$  可藉應用如下方程式獲得 (Cheng 及 Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108)：

$$pK_i = pIC_{50} + \log(1 + L/K_d)$$

式中：

$pK_i$  為未加標記化合物之平衡解離常數 ( $-\log M$ )，

$L$  為放射性配體濃度 (nM)，

$K_d$  為放射性配體平衡解離常數 (nM)。

根據本發明之式 (I) 化合物顯示對組織胺  $H_3$  受體之  $pIC_{50}$  值至少為 7 且較佳大於 8。

根據本發明之式 (I) 化合物顯示對組織胺  $H_3$  受體之  $pEC_{50}INV$  值典型大於 8。

實例 6. 拮抗活性：經調整步調的離體天竺鼠腸肌叢 - 電場刺激檢定分析

材料及方法

試劑

欲試驗之化合物備用溶液 ( $10^{-2}M$ ) 及額外稀釋液係於 DMSO (WNR, 比利時魯文) 新鮮準備。全部其他試劑 (R(-)- $\alpha$ -甲基組織胺, 美皮拉明 (mepyramine)、拉尼堤丁 (ranitidine)、普羅普藍諾羅 (propranolol)、育亨賓 (yohimbine)

蓋玻片安裝於記錄室內，上方灌注覆蓋生理食鹽水。以電壓膜片夾模式記錄尾電流。使用參考物質例如 E-4031 驗證觀察得之電流可被已知 hERG 通道阻斷劑抑制 (Zhou, Z. 等人, *Biophys. J.*, 1998, 74, 230-241)。

本發明化合物典型係顯示微弱 hERG 通道親和力。大致上，式 (I) 化合物之 hERG 通道親和力係大於或等於  $1\ \mu\text{M}$ 。

#### 實例 8. 腦 $H_3$ 受體占據情況

##### 材料及方法

##### 試劑

[ $^3\text{H}$ ]-N- $\alpha$ -甲基組織胺 (80-85 Ci/毫莫耳) 係購自伯京艾瑪公司 (比利時)。用於腦皮質組織結合檢定分析之試劑及參考化合物屬於分析級且係得自多個商業來源。參考化合物溶解於 100 % 二甲亞砜 (DMSO)，獲得 1 mM 備用溶液。檢定分析之終 DMSO 濃度不超過 1 %。

##### 動物及處理

涉及動物的實驗程序係根據比利時法律遵照當地動物實驗倫理委員會的規定進行。使用體重 200-300 克之年輕雄 SPF 史伯格拉力 (Sprague-Dawley) 大鼠 (OFA 來源，比利時 IFFA CREDO 供應)。動物藉腹內投予途徑接受載媒劑或試驗化合物。化合物皆係溶解於甲基纖維素 (MC) 1 % 與 DMSO 5 % 之混合物。使用 5 毫升/千克體重劑量-體積。對照組接受 MC 1 %/DMSO 5 % 相等劑量-體積。1 小時或 3 小時後殺死動物。收集終端血樣，快速移出腦。於 4 °C 於冰上將腦皮質切片。