

發明專利說明書 200526554

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93129687

※申請日期：93年09月30日

※IPC分類：C07C 233/29,

一、發明名稱：

C07D 211/06,

(中) 黑色素濃縮激素拮抗劑

A61K 31/166, 31/445,

(英) Melanin concentrating hormone antagonists

A61P 5/04

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 寶鹼公司

(英) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

代表人：(中) 1. 史提芬 米勒

(英) 1. MILLER, STEVEN W.

地址：(中) 美國俄亥俄州辛辛那提寶鹼一號廣場

(英) One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 胡叔汾

(英) HU, XIUFENG ERIC

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/10/01 ; 60/507,773 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2004/01/15 ; 60/536,640 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書 200526554

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93129687

※申請日期：93年09月30日

※IPC分類：C07C 233/29,

一、發明名稱：

C07D 211/06,

(中) 黑色素濃縮激素拮抗劑

A61K 31/166, 31/445,

(英) Melanin concentrating hormone antagonists

A61P 5/04

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 寶鹼公司

(英) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

代表人：(中) 1. 史提芬 米勒

(英) 1. MILLER, STEVEN W.

地址：(中) 美國俄亥俄州辛辛那提寶鹼一號廣場

(英) One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 胡叔汾

(英) HU, XIUFENG ERIC

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/10/01 ; 60/507,773 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2004/01/15 ; 60/536,640 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關能夠作為人和哺乳動物食慾的介體之化合物和因此提供一種減少體重的方法。本發明的化合物為選擇性抗黑色素濃縮激素且沒有因化合物與其他食慾相關的腦受體互相作用所產生之有害副作用。

【先前技術】

已報告可能 50% 西方人口和 20% 東方人口為肥胖的（超過理想體重 > 20% 增加）。事實上，肥胖和具有過重情況者在美國和西歐可能已經到達傳染病比例。美國外科醫生總長估計在 1999 年 61% 之成人過重或肥胖且這個數字可高如孩子和青少年的 13%。

除維持適當重量的純美學理由之外，肥胖對人類具有健康上的有害影響。過重直接與很多的疾病狀態，特別是，心臟疾病、癌和類型 II 糖尿病有相互關係。

3-（2-胺乙基）-1H-吲哚-5-醇（血清素）一種反應廣泛範圍之 CNS 腦活性的調節之化學品。結果，已經進行廣泛的研究以便了解血清素和血清素（5-HT 受體）在調節從抑鬱到食慾控制的多種腦調節之生理學過程的角色。

藥理學家長久以來已經知道一些 5-HT 受體的直接活化作用減少食物消耗¹。例如，缺乏 5-HT_{2c} 受體的突變老鼠是肥胖的和在正常鼠中活化此受體減少他們進食行為。一種用於治療人之肥胖的方法為使用與芬特明

(phentermine) (芬 - 芬 (fen-phen)) 組合的 芬 氟 拉 明 (fenfluramine) 。 然 而 ， 在 1997 年 7 月 已 發 現 根 據 報 告 服 用 芬 - 芬 的 病 人 發 展 心 瓣 膜 疾 病 和 接 著 芬 氟 拉 明 自 動 地 退 出 市 場 。

在 1996 發 現 黑 色 素 濃 縮 激 素 (MCH) 影 環 嚙 齒 動 物 攝 食 之 後 ， 研 究 員 單 離 以 高 親 和 力 結 合 MCH 之 孤 兒 (orphan) G-蛋 白 質 偶 合 受 體 。 現 已 清 楚 體 重 由 中 央 神 經 系 統 和 末 稍 神 經 系 統 調 節 。 食 慾 和 相 關 的 渴 望 為 CNS 控 制 而 食 物 的 代 謝 和 能 量 消 耗 為 末 稍 內 分 泌 作 用 。 現 咸 信 黑 色 素 濃 縮 激 素 受 體 (MCH-1R) 之 拮 抗 作 用 經 由 減 少 對 食 物 的 欲 望 (飽 足) 和 卡 洛 里 攝 取 的 代 謝 (也 就 是 脂 肪 組 織 的 形 成 、 醣 原 轉 化 和 能 量 消 耗 的 速 率) 之 變 化 二 者 直 接 地 導 致 肥 胖 之 減 少 。

因 此 長 久 以 來 感 到 需 要 一 種 物 質 之 化 學 組 成 物 ， 其 提 供 一 種 控 制 食 慾 且 因 此 能 夠 減 少 人 的 肥 胖 之 方 法 ， 該 化 合 物 選 擇 性 作 用 如 MCH 拮 抗 劑 而 沒 有 對 5-HT 受 體 之 親 和 力 。

1. G. Curzon 等 人 ， Trends Pharmacol Sci , 13 , 21-25 (1998) 。

【 發 明 內 容 】

〔 發 明 概 述 〕

本 發 明 符 合 上 述 的 需 要 ， 在 於 令 人 驚 訝 地 發 現 包 含 本 發 明 的 化 合 物 被 發 現 對 於 控 制 食 慾 ， 和 因 此 ， 肥 胖 及 其 他

食慾相關失調是有效的。也令人驚訝的發現本發明的化合物具有對 MCH-1R 受體的高親和力但是顯示對 5-HT_{2c} 受體之低或邊緣的親和力。

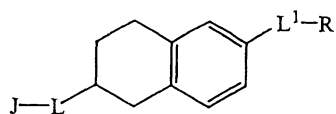
本發明包含三主要的觀點，其各有他們自己分開的種類、觀點、選代和特定選代例。本發明之主要觀點包括：

i) 物質之新穎組成物，其為 MCH-1R 受體超過 5-HT_{2c} 受體的選擇性拮抗劑；

ii) 組成物或醫藥組成物（基質），其包含該物質之組成物，和

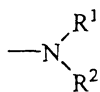
iii) 用於控制、減輕、預防或緩和藉由投予該物質之組成物至人或哺乳動物可控制之疾病的症狀或疾病狀態之方法，無論該物質之組成物是否單獨地或以組成物或以醫藥組成物（基質）投予。

整體上而言，本發明的第一個觀點係有關化合物，該化合物包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有式：



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

(4)

i) 氫；

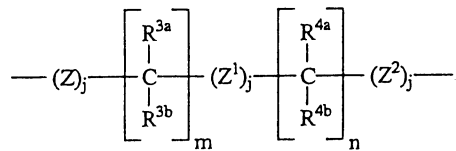
ii) -OH；

iii) 經取代或未經取代之 C_1-C_8 直鏈、支鏈或環烷基；

iv) 經取代或未經取代之 C_2-C_8 直鏈、支鏈或環烯基；和

v) R^1 和 R^2 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L^1 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z 、 Z^1 和 Z^2 各自獨立地為一種選自下列之單元：

i) $-NR^5-$ ；ii) $-O-$ ；iii) $-SO_2-$ ；iv) $-NR^5SO_2-$ ；和v) $-SO_2NR^5$ ；

標記 j 各自獨立地為 0 或 1；

R^5 各自獨立地為：

i) 氫；或

ii) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為：

i) 氫；

ii) 羥基；

(5)

iii) 鹵素；

iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

v) 鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基，

vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有

式： $C=X$ 之單元，其中 X 為 O 、 S 或 NR^5 ；和

viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵；

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5。

本發明的第二個主要觀點係有關包含該組成物的醫藥組成物，其包含：

a) 有效量的一或多種根據本發明的黑色素濃縮激素拮抗劑；和

b) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

本發明的第三個主要觀點係有關使用的方法。如下文所描述，本發明的化合物對於控制人或高級哺乳動物的食慾是有效的，因此可用以控制、減輕、決解，或其它用來治療一或多種與食物攝取有關的疾病或疾病狀態，尤其是肥胖和其它與肥胖有關或由肥胖引起或誘發之疾病，其全部完成而沒有刺激由一或多種 $5-HT_2c$ 受體的活化所引起的 CNS 或末梢活性。

本發明的三個主要觀點包含發現本發明的化合物，除了作為 $MCH-1R$ 拮抗劑的選擇性之外，具有改良之細胞能力及藥物代謝動力性質。這個優點進一步利用於提供控制

肥胖和後來減重之後的重量管理之方法，該方法包含將有效量的包含一或多種根據本發明的黑色素濃縮激素拮抗劑之組成物投予至人或高級哺乳動物的步驟。

熟習該技藝之平常技術者閱讀下列詳細說明和所附申請專利範圍，這些和其他目的、特徵和優點將變為顯而易知的。在本文中所有的百分比、比和比例，除非另有指示，否則以重量計。所有的溫度為攝氏度（℃），除非另有指示。所有引用的文件在有關部份中，以引用之方合併在本文中；任何文件的引用不被解釋為其為有關本發明之先前技藝的許可。

【實施方式】

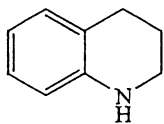
〔發明的詳細說明〕

本發明係有關令人驚訝的發現：某些化合物（物質的組成物，類似物）以拮抗劑選擇性結合至 MCH-1R 受體而沒有實質上結合至 5-HT_{2c} 受體。在本文中“選擇性結合”意謂結合至 MCH-1R 受體在至少約 10 倍大於在 5-HT_{2c} 受體之程度。例如，具有於 15 nM 的 MCH-1R 之 IC-50 和 > 100,000 nM 之在 5-HT_{2c} 的 IC-50 之化合物將為一種於 MCH-1R 受體超過 5-HT_{2c} 受體之選擇性拮抗劑的化合物。

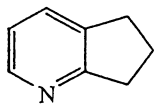
下列化學體系使用於整篇說明書中以特別地指出和顯然地主張包含本發明化合物的單元。術語“烴基”代表任何有機分子，有機官能基，包括含無機原子之鹽，特別，羧酸鹽、季銨鹽或有機分子的任何的部分、單元、部分等

等。包含在術語“烴基”內為該等術語“非環”和“環”單元，其將烴基單元分為環和非環家族。非環單元之家族包括直鏈和支鏈烷基、烯基、炔基單元和其對應連接單元，特別，伸烷基、伸烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ），其全部可進一步被下文定義之適當取代來取代氫。包含在“環烴基”單元的家族內為碳環、雜環、芳基和雜芳基單元，和其對應連接單元，特別是，伸芳基（例如，1,4-伸苯基），其全部可進一步被下文定義之適當取代來取代氫。包括在碳環定義中為螺環、二環，及橋二環，以及稠合環，特別是，四氫化萘。包含雜原子之螺環、二環，及橋二環，以及稠合環根據下列規則分為數個種類。

為了本發明之目的稠合環單元，以及螺環、二環等等，其包含單一雜原子將被認為是屬於包含雜原子的環之環家族。例如，具有下式之 1,2,3,4-四氫喹啉：

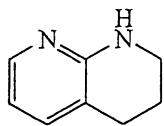


為了本發明之目的，被認為是一種雜環單元。具有下式 6,7-二氫-5H-[1]吡啶：



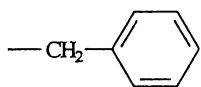
為了本發明之目的，被認為是一種雜芳基單元。當稠合環單元在飽和及芳基環二者中包含雜原子時，芳基環將為主且決定種類的類型，其之環被指定。例如，具有下式之 1,2,3,4-四氫基-[1,8]喹啉：

(8)

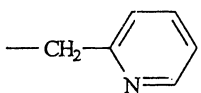


爲了本發明之目的，被認爲是雜芳基單元。

本發明的化合物包含連接單元。連接單元可與經取代或未經取代之環烴基單元一起形成單一共用化學部分。例如，亞甲基連接體和苯基單元當一起時熟習該技藝者係指苯甲基單元，具有式：



和其在本文中已知爲“伸烷基芳基單元”。同樣地雜芳基單元與亞甲基一起在本文中以下式之術語“伸烷基雜芳基”定義（例如 2-吡啶甲基單元）：



術語“取代”使用於整篇說明書中。術語“取代”在本文中定義爲“烴基分子部分，無論非環或環狀，其具有一或多個被如下文所定義之一個取代或幾個取代置換之氫原子。單元，氫原子能夠被置換之取代，包括一次烴基分子部分的一個氫原子、二個氫原子或三個氫原子。除此之外，這些取代可置換在二個相鄰碳上的二個氫原子以形成該取代基、新的部分或單元。例如，需要單一氫原子置換之取代單元包括鹵素、烴基等等。二氫原子置換包括羰基、氧亞胺等等。來自相鄰碳原子的二個氫原子置換包括環氧基等等。三個氫置換包括氰基等等。術語取代使用於整篇說明書中以指示烴基部分，特別是，芳環、烷基鏈，

可具有一或多個被取代基置換的氫原子。當部分描述為“取代”時，任何數目的氫原子可被置換。例如，4-羥苯基為“經取代之芳族碳環”，(N,N-二甲基-5-胺基)辛基為“經取代之 C₈ 烷基單元”，3-胍基丙基為“經取代之 C₃ 烷基單元”及 2-羧基吡啶基為“經取代之雜芳基單元”。

雖然烴基單元之氫原子可被任何的單元取代，但下列為在環或非環的烴基單元上的氫原子被取代之單元的非限制例：

i) $-[C(R^6)_2]_p(CH=CH)_qR^6$ ；其中 p 為從 0 到 12；q 為從 0 到 12；

ii) $-C(X)R^6$ ；

iii) $-C(O)OR^6$ ；

iv) $-C(X)CH=CH_2$ ；

v) $-C(X)N(R^6)_2$ ；

vi) $-C(X)NR^6N(R^6)_2$ ；

vii) $-CN$ ；

viii) $-C(O)OM$ ；

ix) $-CF_3$ ， $-CCl_3$ ， $-CBr_3$ ；

x) $-N(R^6)$ ；

xi) -鹵素；

xii) $-NR^6C(X)R^6$ ；

xiii) $-NR^6C(X)N(R^6)_2$ ；

xiv) $-NR^6N(R^6)_2$ ；

xv) $-NHOR^6$ ；

(10)

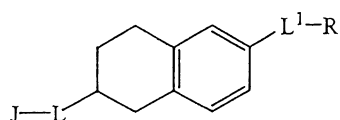
xvi) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;xvii) $-\text{NO}_2$;xviii) $-\text{OR}^6$;xix) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;xx) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6$;xxi) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;xxii) $-\text{SO}_2\text{R}^6$;xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;xxv) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OM})_2$;xxvi) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$;xxvii) $-\text{P}(\text{O})(\text{OM})_2$;xxviii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$;

xxix) 和其混合物

其中 R^6 為氫、經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ，直鏈、支鏈或環烷基， $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ 芳基， $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ 伸烷基芳基，和其混合物；M 為氫，或形成鹽之陽離子；X 為 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 NR^6 和其混合物。

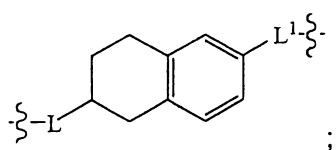
黑色素濃縮激素拮抗劑

本發明的化合物為黑色素濃縮激素拮抗劑且包含其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該拮抗劑具有主要的 1,2,3,4-四氫萘骨架，其具有式：



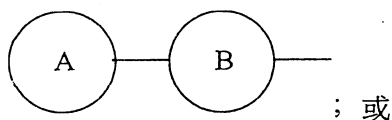
其中該黑色素濃縮激素拮抗劑具有三個主要部分：

a) 具有下式之核心 2,6-二取代之 1,2,3,4-四氫萘單元：



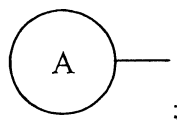
b) 包含 J 單元之芳基或雜芳基，其中 J 為一種選自下列的單元：

i) 包含具有下式之二個環的單元：



；或

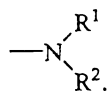
ii) 包含一個具有下式之環的單元：



；

其中 A 和 B 在下本中定義；和

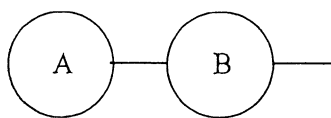
c) 包含具有下式之鹼性氮原子的胺單元：



包含芳基或雜芳基之單元的第一個種類

包含芳基和雜芳基之單元在十個原子環的 2-位置連接到核心 1,2,3,4-四氫萘骨架。包含芳基或雜芳基之單元的第一個種類為具有下式之二個環單元：

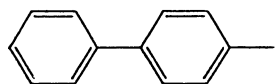
(12)



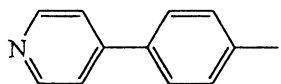
其中 A 和 B 為獨立地選自碳環、芳基、雜環和雜芳基環，提供至少一個環選自芳基或雜芳基。

此種類的觀點 1 係有關芳基或雜芳基環上的氫原子沒有被取代之單元。

包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之觀點 1 的第一個選代係有關具有下式之 4-聯苯基：

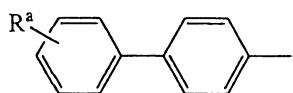


包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之觀點 1 的第二個選代係有關包含 A 環雜芳基單元和 B 環芳基單元之單元，例如，具有下式之 4-吡啶-4-基苯基單元：



觀點 1 的第二選代之進一步非限制例包括 4-吡啶-2-基苯基、4-吡啶-3-基苯基、4-嘧啶-2-基苯基、4-嘧啶-4-基苯基、4-嘧啶-5-基-苯基、3-吡啶-2-基苯基、3-吡啶-3-基苯基、3-嘧啶-2-基苯基、3-嘧啶-4-基苯基和 3-嘧啶-5-基-苯基。

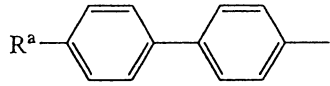
此種類的觀點 2 係有關具有一或多個 A 環上的氫原子之取代的單元，例如，具有下式之單元：



其中 R^a 表示一或多個 A 環芳基單元上的氫原子之取

代。

觀點 2 的第一個選代係有關具有下式之單元：



其中 R^a 選自：

- i) 氟基；
- ii) 氯基；
- iii) $-\text{NO}_2$ ；
- iv) $-\text{CN}$ ；
- v) $-\text{OH}$ ；
- vi) $-\text{NH}_2$ ；
- vii) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；
- viii) $-\text{OCH}_3$ ；
- ix) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；
- x) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ；
- xi) $-\text{CF}_3$ ；和
- xii) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基；

R^7 為氫、 C_1 - C_{10} 直鏈、支鏈或環烷基。

觀點 2 的第一個選代之非限制例包括 4'-氟基-聯苯基、4'-氯基-聯苯基、4'-硝基-聯苯基、4'-氰基-聯苯基、4'-羥基-聯苯基、4'-甲氧基-聯苯基、4'-三氟甲基-聯苯基和 4'-甲基-聯苯基。

包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之觀點 2 的第二個選代係有關 3'-取代-聯苯基單元，其中 R^a 與在本文上述

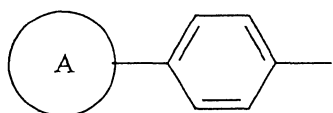
觀點 2 的第一個選代定義相同。觀點 2 之第二個選代的非限制例包括 3'-氟基-聯苯基、3'-氯基-聯苯基、3'-硝基-聯苯基、3'-氰基-聯苯基、3'-羥基-聯苯基、3'-甲氧基-聯苯基、3'-三氟甲基-聯苯基和 3'-甲基-聯苯基。

包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之觀點 2 的第三個選代係有關 2'-取代-聯苯基單元，其中 R^a 與在本文上述觀點 2 的第一個選代定義相同。觀點 2 之第三個選代的非限制例包括 2'-氟基-聯苯基、2'-氯基-聯苯基、2'-硝基-聯苯基、2'-氰基-聯苯基、2'-羥基-聯苯基、2'-甲氧基-聯苯基、2'-三氟甲基-聯苯基和 2'-甲基-聯苯基。

包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之觀點 2 的第四個選代係有關環二-取代-聯苯基單元，其中 R^a 與在本文上述觀點 2 的第一個選代定義相同。觀點 2 之第四個選代的非限制例包括 2',4'-二氟基-聯苯基、2',4'-二氯基-聯苯基、2',4'-二硝基-聯苯基、2',4'-二氰基-聯苯基、2',4'-二羥基-聯苯基、2',4'-二甲氧基-聯苯基、2',4'-二三氟甲基-聯苯基、2',4'-二甲基-聯苯基、3',4'-二氟基-聯苯基、3',4'-二氯基-聯苯基、3',4'-二硝基-聯苯基、3',4'-二氰基-聯苯基、3',4'-二羥基-聯苯基、3',4'-二甲氧基-聯苯基、3',4'-二三氟甲基-聯苯基、3',4'-二甲基-聯苯基、3',5'-二氟基-聯苯基、3',5'-二氯基-聯苯基、3',5'-二硝基-聯苯基、3',5'-二氰基-聯苯基、3',5'-二羥基-聯苯基、3',5'-二甲氧基-聯苯基、3',5'-二三氟甲基-聯苯基、3',5'-二甲基-聯苯基、2'-氟基-4'-甲基-聯苯基、2'-氯基-3'-甲基-聯苯基、

2'-甲基-3'-氨基聯苯基、2'-氰基-4'-氟基-聯苯基和 2'-甲基-4'-羥基-聯苯基。

此種類的觀點 3 係有關具有雜芳基或雜環 A 環之單元，該單元具有下式：



其中 A 為選自吡啶基、嘧啶基、三吡基、哌啶基、哌吡基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、異噁唑基、噁唑基和噻唑基的經取代或未經取代之雜環或雜芳基環。

包含芳基或雜芳基之單元的種類 1 之其他觀點包括：

i) 單元，其中一或多個雜芳基或雜環 A 環的氫原子，例如，包含上述觀點 3 的單元，被一或多個如上述定義的 R^a 單元取代；

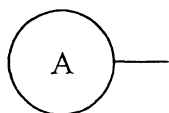
ii) 單元，其中一或多個 A 環和雜芳基 B 環的氫原子被一或多個如上述定義的 R^a 單元取代；

iii) 單元，其中一或多個雜芳基 A 環的氫原子被一或多個如上述定義的 R^a 單元取代；和

iv) 單元，其中 A 為雜環和 B 環為芳基環或其之一可被一或多個如上述定義的 R^a 單元取代。

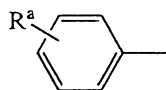
包含芳基或雜芳基之單元的第二種類

包含芳基或雜芳基之單元的第二種類具有式：



其中 A 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基單元。

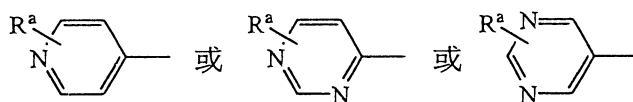
此種類的觀點 1 係有關具有苯基環上的氫之單一取代的單元，該單元具有式：



其中 R^a 選自：

- i) 氟基；
- ii) 氯基；
- iii) $-\text{NO}_2$ ；
- iv) $-\text{CN}$ ；
- v) $-\text{OH}$ ；
- vi) $-\text{CF}_3$ ；和
- vii) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基。

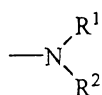
此種類的觀點 2 係有關具有在雜芳基環上的氫之單一取代的單元，例如，具有下式之單元：



其中 R^a 與上述此種類之觀點 1 的定義相同。

包含鹼性氮原子之胺基單元

本發明的 MCH 拮抗劑的第三個主要成分係有關包含具有下式之鹼性氮原子的 R 胺基單元：



(17)

其藉由 L^1 連接單元連接至核心 1,2,3,4-四氫萘單元。

R^1 和 R^2 各自獨立地選自：

i) 氫；

ii) C_1-C_8 經取代或未經取代之直鏈、支鏈或環烴基；

iii) 經取代或未經取代之芳基；或

R^1 和 R^2 可一起形成具有從 3 到 8 個原子的取代或未經取代之雜環。

R 單元的觀點 1 係有關其中 R^1 和 R^2 各自獨立地為氫或 C_1-C_8 直鏈烴基之單元。

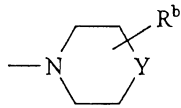
觀點 1 的第一個選代係有關其中 R^1 和 R^2 各自獨立地選自氫、甲基和乙基之單元。此選代包括選自 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 和 $-N(CH_2CH_3)_2$ 的胺基單元。

此觀點其他的選代包括具有大於三個碳原子之烷基單元，例如， $-NH[CH(CH_3)_2]$ 和 $-N[CH(CH_3)_2]_2$ 。

R 單元的觀點 2 係有關其中 R^1 和 R^2 一起形成具有從 3 到 8 個原子的雜環之單元。可從 R^1 和 R^2 形成的環之非限制例包括：吡丙啶-1-基、吡丁啶-1-基、吡咯啶-1-基、3-吡咯啶-1-基、咪唑啶-1-基、吡唑啶-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、4-取代-哌啶-1-基、氮吡 (azepan)-1-基和嗎福啶-4-基。

觀點 2 的選代係有關如下述之值或 Y 且包括具有下式之經取代或未經取代之雜環單元：

(18)



R^b 表示一或多個如上述定義的氫之取代； Y 為 $-C(R^8)_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ ； R^8 為經取代或未經取代之 C_1-C_8 烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

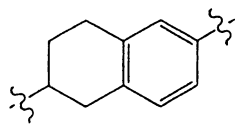
包含觀點 2 的第一個選代之 R 單元的非限制例，其中 Y 為 $-C(R^8)_2-$ ，為選自哌啶、2-甲基哌啶、3-哌啶、4-甲基-哌啶和 2,6-二甲基哌啶的單元。

包含觀點 2 的第二選代之 R 單元的非限制例，其中 Y 為 $-NR^8-$ ，為選自哌啶、4-甲基哌啶-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-(2-羥乙基)-哌啶-1-基、4-(2-氟苯基)哌啶-1-基及 4-(3-三氟基-甲基)苯基哌啶-1-基的單元。

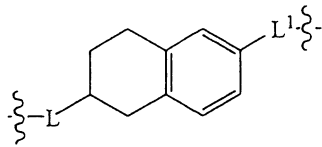
包含觀點 2 的第三個選代之 R 單元的非限制例，其中 Y 為 $-O-$ ，包括嗎福啉-4-基、2,6-二甲基嗎福啉-4-基等等。

核心 1,2,3,4,-四氫萘單元

本發明的 MCH 拮抗劑的第三個主要成分為具有下式的核心 2,6-二取代之 1,2,3,4-四氫萘之單元：

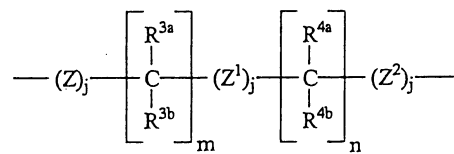


其當與如下述定義之連接基 L 和 L^1 一起時，形成具有下式之核心 1,2,3,4-四氫萘骨架時：



連接單元

L 和 L¹ 為用以連繫 J 和 R 單元到核心四氫萘環骨架，以及連接包含本發明的 J 單元的 A 和 B 環之連接基。L 和 L¹ 各自獨立地選擇且以下式定義：



Z、Z¹ 和 Z² 為包含雜原子之單元且各自獨立地選自：

- i) -NR⁵-；
- ii) -O-；
- iii) -SO₂-；
- iv) -NR⁵SO₂-；和
- v) -SO₂NR⁵-；

和對於 Z，Z¹ 和 Z²，標記 j 各自獨立地為 0 或 1。當 j 為 0 時，特別的 Z、Z¹ 或 Z² 不存在，當 j 為 1 時，Z、Z¹ 或 Z² 單元存在。

對於上述 Z、Z¹ 和 Z² 單元，R⁵ 各自獨立地為：

- i) 氫；或
- ii) C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷基。

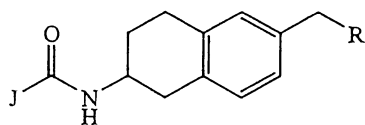
該等單元 R^{3a}、R^{3b}、R^{4a} 和 R^{4b} 各自連接到碳原子和各自獨立地選自：

(20)

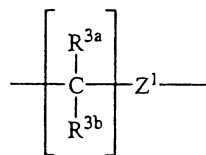
- i) 氫；
- ii) 羥基；
- iii) 鹵素；
- iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，
- v) 鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，
- vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基，
- vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成具有式：
 $C=X$ 之單元，其中 X 為 O 、 S 或 NR^5 和
- viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵；

該等標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5。

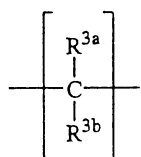
本發明的核心單元的第一個觀點係有關具有下式之骨架：



其中 L 為具有下式之單元：

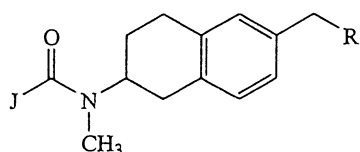


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基單元， $C=O$ ，和單元 Z^1 具有式 $-NR^5-$ ，其中 R^5 為氫； L^1 具有式：

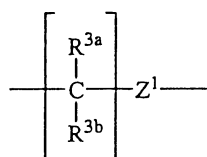


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自為氫。

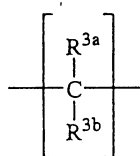
本發明核心單元的第二個觀點係有關具有下式之骨架：



其中 L 為一種有下式之單元；

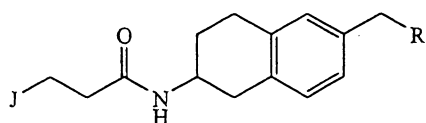


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基單元， $C=O$ ，和單元 Z^1 具有式 $-NR^5-$ ，其中 R^5 為甲基； L^1 具有式：

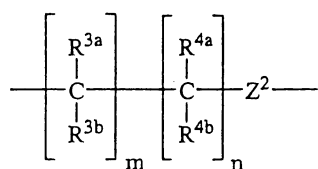


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自為氫。

本發明核心單元的第三個觀點係有關具有下式之骨架：

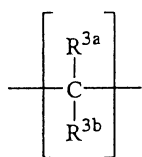


其中 L 為一種有下式之單元；



其中標記 m 等於 2，藉此存在二個包含 R^{3a} 及 R^{3b} 的單元，且所有的 R^{3a} 和 R^{3b} 單元為氫；標記 n 等於 1， R^{4a} 和 R^{4b} 一起成羰基單元， $C=O$ ，和單元 Z^2 具有式 $-NR^5-$ ，

其中 R^5 為氫，（ Z 和 Z^1 不存在，他們個別的標記 j 等於 0）； L^1 具有式：

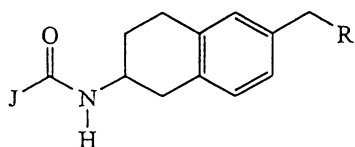


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自為氫。

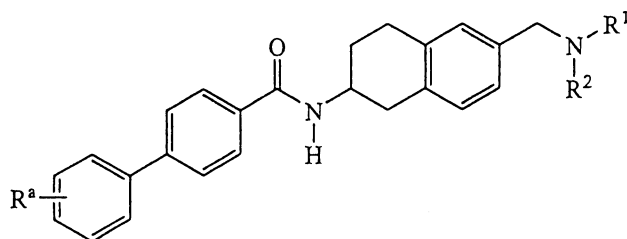
類似物種類

本發明的類似物（化合物）整理成幾個種類以協助調配者在應用製備在本文中沒有明白地舉例的類似物之合理的合成策略。整理種類不暗示增加或減少任何一個之本文所述之物質的組成物、組成物或方法的功效或利用性。

本發明的種類 I 係有關具有下式之核心骨架的化合物：



種類 1 的第一個觀點係有關具有下式之 R^a -取代-聯苯基-4-羧酸（6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺：



其中 R^1 和 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 直鏈或支鏈烷基，和該等 R^a 取代之聯苯基單元定義在本文表 I 中。

表 I

編號	含 R ^a 之單元	R ¹	R ²
1	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-H
2	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
3	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
4	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
5	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
6	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
7	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
8	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
9	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
10	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
11	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
12	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
13	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-H
14	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
15	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
16	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
17	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
18	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
19	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
20	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
21	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
22	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

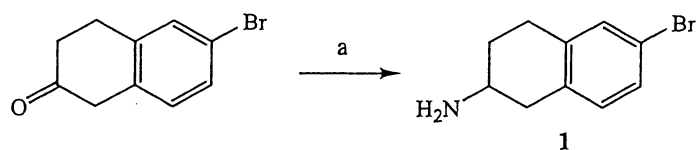
23	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
24	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
25	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-H
26	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
27	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
28	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
29	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
30	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
31	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
32	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
33	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
34	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
35	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
36	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
37	4'-氯基-4-聯苯基	-H	-H
38	4'-氯基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
39	4'-氯基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
40	4'-氯基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
41	4'-氯基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
42	4'-氯基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
43	4'-氯基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
44	4'-氯基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
45	4'-氯基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
46	4'-氯基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

47	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
48	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
49	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-H
50	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
51	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
52	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
53	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
54	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
55	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
56	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
57	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
58	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
59	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
60	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
61	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-H
62	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
63	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
64	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
65	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
66	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
67	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
68	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
69	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
70	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

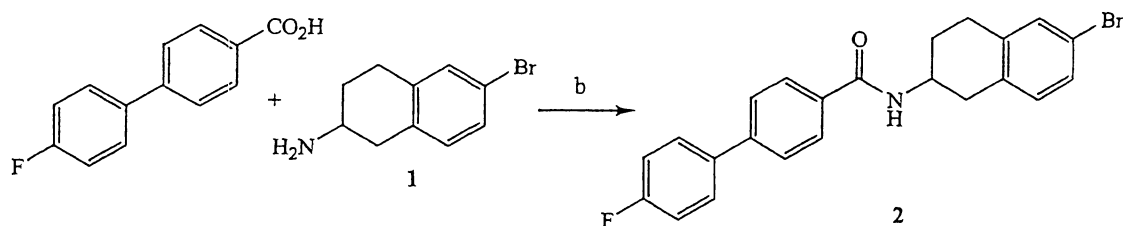
71	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
72	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

包含本發明的種類 I 之化合物可藉由下述流程 I 和流程 II 概述之步驟合適地製備。

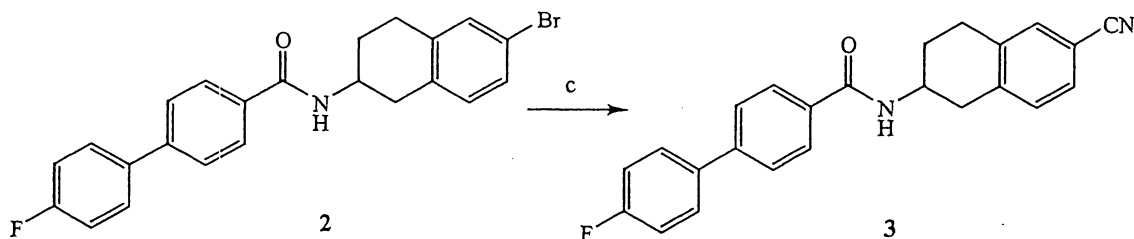
流程 I



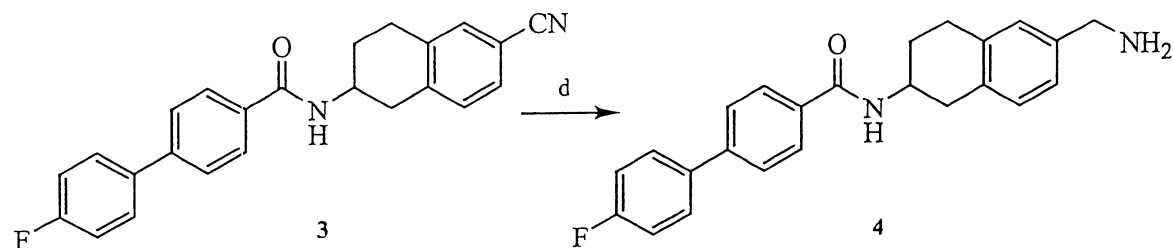
試劑和條件：(a) NaCNBH₃，NH⁴OH，MeOH；rt，20 小時。



試劑和條件：(b) EDCI，HOBt，TEA，DMF；rt，2 小時。



試劑和條件：(c) Pd(OAc)₂，(p-甲苯基)₃P，Et₂Zn，Zn(CN)₂，NMP；55℃，0.5 小時。



試劑和條件：(d) H_2 ，雷內 Ni、 NH_4OH 、DMF；rt，18 小時。

實例 1

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺（4）的製備：

6-溴基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基胺（1）的製備：此物質為市售，然而，其可藉由下列步驟成功地製備。 $NaCNBH_3$ （0.097 克，1.2 當量）在室溫下加到 6-溴基 2-四氫萘酮（0.288 克，1.280 毫莫耳）和 NH_4OAc （0.986 克，10 當量）在 MeOH（40 毫升）中的溶液。所得黃色溶液在該溫度下攪拌 20 小時，然後以 0.1M HCl 酸化到 pH 2.0。混合物以 CH_2Cl_2 萃取兩次。水層以 1.0N NaOH 鹼化到 pH 10，然後以 CH_2Cl_2 萃取三次。該等萃取物經過無水 $MgSO_4$ 乾燥和在真空中濃縮以提供 0.8 克（44% 產率）之黃色油狀的所要產物，其沒有進一步純化作用而使用。 ^1H -NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.35(m, 8H), 7.05(d, $J=8.4$, Hz, 4H), 3.56(m, 1), 3.17(dd, $J=3.9, 16.2$ Hz, 1H), 2.95(m, 2H), 2.81(dd, $J=9.9, 16.2$ Hz, 1H), 2.19-2.29(m, 1H), 1.79-1.92(m, 1H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 137.3,

131.5, 131.4, 130.9, 120.1, 47.4, 26.9, 26.7; LRMS: 226.1(M+H), 209(M+H-NH₃)。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-溴基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基-醯胺 (2) 的製備: 6-溴基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基胺三氟乙酸鹽, 1, (0.222 克, 0.661 毫莫耳)、4'-氟基-苯基-4-苯甲酸 (0.21 克, 1.5 當量)、1-羥基苯並三唑 (0.134 克, 1.5 當量)、三乙胺 (0.187 毫升, 2 當量) 和 1-(3-二甲基-胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺 (0.189 克, 1.5 當量) 在 DMF (5 毫升) 中的溶液於室溫下攪拌 2 小時。混合物然後以 EtOAc 稀釋, 以飽和 NaHCO₃ 洗滌, 經過無水 MgSO₄ 乾燥和在真空中濃縮以留下粗殘餘物, 其與 MeOH 一起研磨以提供 0.312 克, (75% 產率) 之白色固體的所要產物。¹H-NMR(300MHz, THF-D₈) δ 7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.60(d, J=6.6Hz, 1H), 6.90-7.32(m, 5H), 4.40(m, 1H), 3.16(dd, J=5.1, 16.5Hz, 1H), 2.94(m, 1H), 2.70-2.81(m, 2H), 2.14-2.26(m, 1H), 1.80-2.92(m, 1H); ¹⁹F NMR(282MHz, THF-D₈) δ 46.9; ¹³C NMR(75MHz, THF-D₈) δ 166.0, 165.8, 162.2, 142.8, 139.0, 137.0, 135.0, 131.8, 131.4, 129.3, 129.1, 128.3, 126.8, 119.7, 116.1, 115.8, 46.3, 35.5, 29.3, 28.5; LRMS: 424.1(M+H)。

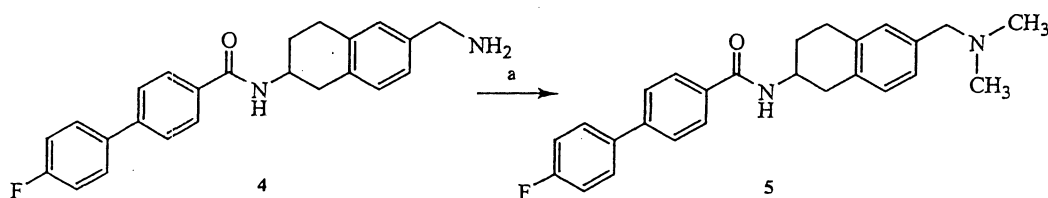
4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-氟基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-

基)-醯胺(3)的製備：Pd(OAc)₂(0.078克，0.35毫莫耳)和三-*o*-甲苯基膦(0.422克，1.39毫莫耳)在N-甲基吡咯啉酮(5毫升)中的除氣溶液在氮大氣下於55℃加熱30分鐘。二乙基鋅(在己烷中的1.0M，0.69毫升，0.69毫莫耳)加到此溶液且混合物於55℃維持額外30分鐘。4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-溴基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺，2，(1.470克，3.464毫莫耳)和Zn(CN)₂(0.405克，3.46毫莫耳)在N-甲基吡咯啉酮(5毫升)之預混合溶液經由套管加至上述混合物中。反應混合物然後於60℃加熱過夜。一旦冷卻，然後藉由加入MeOH沈澱所要的產物以提供1.43克(定量產率)的白色固體。¹H NMR(300MHz, DMF-D₇) δ 8.78(d, J=7.5Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 2H), 7.98-8.04(m, 4H), 7.76-7.81(m, 2H), 7.55(d, J=8.7Hz, 2H), 7.51-7.54(m, 1H), 4.56(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.16-3.24(m, 3H), 2.32-2.42(m, 1H), 2.06-2.20(m, 1H); ¹³C NMR(75MHz, DMF-D₇) δ 166.2, 162.6, 142.3, 142.0, 138.1, 134.2, 132.8, 130.7, 129.5, 129.4, 128.4, 126.9, 119.8, 116.3, 116.0, 109.7, 45.9, 30.4, 28.7, 28.0; LRMS: 371.3(M+H)。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺(4)的製備：4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-氟基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺，3，(1.430克，3.514毫莫耳)、雷內-Ni(0.5克)和28% NH₄OH(1.0

毫升) 在 DMF (25 毫升) 中的懸浮液氫化 18 小時。藉由過濾除去催化劑和在真空中濃縮濾液以提供 1.352 克 (94 % 產率) 的所要產物。 ^1H NMR(300MHz, DMF-D7) δ 8.55(d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.72-7.85(m, 4H), 7.35(t, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H), 6.95-7.23(br, 3H), 4.20-4.42(m, 1H), 3.12-3.24(br, 2H), 2.90-3.08(m, 4H), 2.11-2.25(m, 1H), 1.90(m, 1H); ^{13}C NMR(75MHz, DMF-D7) δ 166.2, 164.8, 142.6, 136.8, 135.8, 134.5, 133.8, 129.6, 129.4, 129.3, 128.5, 127.0, 125.6, 116.4, 116.1, 64.0, 46.9, 34.2, 28.7, 28.0; ^{19}F NMR(282MHz, DMF-D7) δ 46.6; LRMS: 375.3(M+H), 358.3(M+H-NH₃), HRMS: C₂₄H₂₄FN₂O 之計算值 375.1873, 發現值: 375.1866。

流程 II



試劑和條件: (a) NaBH(OAc)₃, HCHO, DMF; rt, 20 小時。

實例 2

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺 (5) 的製備: 4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺, 4, (0.040 克, 0.11 毫莫耳), 37% 甲醛水溶液 (0.052 毫

升，0.64 毫莫耳) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.091 克，0.43 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中的溶液於室溫下攪拌 1 小時。然後藉由逆相製備-HPLC 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) 作為溶離劑從反應基質單離產物以產生 18 毫克 (45% 產率) 的泡沫固體之所要產物。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 4.33 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.81-3.20 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.15 (br, 1H), 1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.3, 163.1 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 142.6, 137.1, 136.7, 136.5, 134.4, 133.6, 130.6, 129.7, 129.6, 129.5 (d, $J=8.6\text{Hz}$), 128.6, 127.0, 117.1 (d, $J=20.6\text{Hz}$), 65.8, 48.8, 46.7, 35.6, 29.4, 28.7; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ 46.0; LRMS: 403.6 (M+H); HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}$ 之計算值: 403.2186 (M+H), 發現值: 403.2116。

包含種類 I 的第一個觀點的化合物，其中 R^1 和 R^2 為除了甲基之外的烷基單元，一般技藝者可以其他醛代替流程 II 中的甲醛，化合物 5 (特別是乙醛或酮) 的製備，例如，在異丙基單元情況中的丙酮。然而，可能需要調節試劑的化學計量，尤其在非相等的 R^1 和 R^2 單元之情況，和一般調節還原胺基化作用的條件。

下列為根據本發明之種類 I 的第一個觀點之非限制例。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 [6-(異丙胺基-甲基)-1,2,3,4-

四 氫 基 - 萘 - 2- 基]- 醯 胺 : ^1H -NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.83(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.15(m, 4H), 7.10(m, 5H), 4.20(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.31(m, 1H), 3.12(dd, $J=4.8, 16.3\text{Hz}$, 1H), 2.89(dd, $J=4.3, 8.3\text{Hz}$, 2H), 2.78(dd, $J=10.5, 16.5\text{Hz}$, 1H), 2.11(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.17(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 166.3, 162.4(d, $J=88.0\text{Hz}$), 144.9, 138.4, 138.2, 137.9, 134.9, 131.6, 131.5, 130.8, 130.5(d, $J=8.1\text{Hz}$), 129.5, 128.6, 128.3, 117.2(d, $J=21.7\text{Hz}$), 52.1, 49.9, 48.3, 36.5, 30.5, 29.9, 19.6; ^{19}F NMR(282MHz, CD_3OD) δ 46.0; LRMS: 417.1(M+H); HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$ 之 計 算 值 : 417.2342(M+H), 發 現 值 : 417.2362。

4'- 氟 基 - 聯 苯 基 - 4- 羧 酸 (6- 二 乙 胺 基 甲 基 - 1,2,3,4- 四 氫 基 - 萘 - (2S) - 基) - 醯 : ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.95(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.74-7.64(m, 4H), 7.31-7.12(m, 5H), 4.43-4.22(m, 1H), 4.39(重疊之單重峰, 2H), 3.28-3.13(m, 5H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.92(dd, $J=16.3, 10.5\text{Hz}$, 1H), 2.37-2.16(m, 1H), 2.04-1.84(m, 1H), 1.37(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 169.7, 164.5(d, $J=246\text{Hz}$), 144.7, 138.7, 138.4, 137.7, 134.7, 132.5, 131.5, 130.2(d, $J=8\text{Hz}$, 2C), 129.5, 129.2(2C), 128.7, 128.1(2C), 116.9(d, $J=22\text{Hz}$, 2C), 57.2, 48.0(2C), 47.9, 36.3, 30.2, 29.6, 9.2(2C)。 ^{19}F NMR(282MHz, CD_3OD) δ 45.9。LRMS $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}$ (M+H)之 計 算 值 : 431.25, 發 現 值 : 431.29。

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.98(d, J=8.2Hz, 2H), 7.87(d, J=8.2Hz, 2H), 7.82-7.76(多重峰, 4H), 7.30-7.23(多重峰, 3H), 4.32(多重峰, 1H), 4.29(s, 2H), 3.23-3.19(多重峰, 5H), 3.05-3.01(多重峰, 2H), 2.95-2.82(多重峰之系列, 2H), 2.29(多重峰, 1H), 1.35(t, J=7.2Hz, 6H)。¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ 169.6, 145.2, 144.0, 138.7, 138.4, 135.7, 132.5, 131.5, 129.5, 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 127.0, 57.2, 48.0, 47.5, 36.3, 30.2, 29.6, 9.2。LRMS: 481.3(M+H); HRMS: C₂₉H₃₂F₃N₂O 之計算值: 481.2467(M+H), 發現值: 481.2459。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.96(d, J=8.5Hz, 2H), 7.78-7.65(m, 4H), 7.33-7.13(m, 5H), 4.39-4.29(m, 1H), 4.27(s, 2H), 3.25-3.19(m, 1H), 3.10-3.01(m, 2H), 2.96-2.73(m, 1H), 2.87(重疊之單重峰, 6H), 2.28-2.15(m, 1H), 2.05-1.84(m, 1H)。LRMS: C₂₆H₂₈FN₂O (M+H)之計算值: 403.22, 發現值: 402.29。

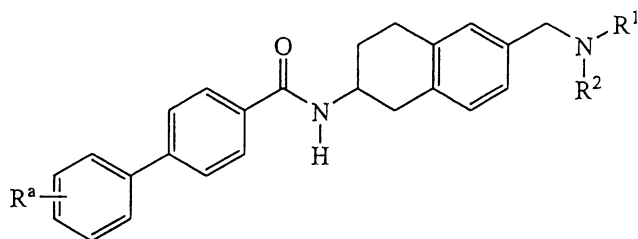
4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2R)-基)-醯胺：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.58(d, J=7.7Hz, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 2H),

(34)

7.90(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.82(t, $J=8.1\text{ Hz}$, 4H), 7.30(d, $J=10.2\text{ Hz}$, 2H), 4.31-4.27(多重峰, 1H), 4.27(重疊之 s, 2H), 3.33(dd, $J=3.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.06-3.02(多重峰, 2H), 2.93-2.80(多重峰, 1H), 2.86(重疊之 s, 6H), 2.25-2.22(多重峰, 1H), 1.95-1.91(多重峰, 1H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 169.5, 145.2, 144.0, 138.8, 138.4, 135.6, 132.5, 131.4, 129.4, 128.9, 128.5, 127.0, 126.3, 125.2, 124.7, 62.3, 48.0, 43.1, 36.3, 30.2, 29.6; Mass Spec: LRMS: 453.24。

2',4'-二氟基-聯苯基-4-羧酸(6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.95(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.64(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.57(m, 1H), 7.28(d, $J=8.4\text{ Hz}$, 3H), 7.10(t, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.29(s, 3H), 3.21(m, 5H), 3.03(m, 2H), 2.91(m, 1H), 2.24(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.36(t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H); ^{19}F NMR(281MHz, CD_3OD) δ 50.5(t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1F), 47.8(d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1F); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 169.4, 162.2, 139.5, 138.65, 138.2, 135.0, 132.8, 132.3, 131.3, 130.0, 129.2, 128.6, 113.1, 112.7, 105.6, 105.3, 104.9, 57.0, 47.8, 42.1, 36.1, 30.0, 29.4, 9.0; HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ 之計算值: 449.2404, 發現值: 449.2390($\text{M}+\text{H}^+$)。

種類 I 第二個觀點係有關一種具有下式之 R^a -取代-聯苯基-4-羧酸(6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺:



其中 R^1 和 R^2 一起形成包含從 3 到 8 個原子的雜環
和 R^a 取代之聯苯單元定義在本文之表 2 中。

表 II

編號	含 R^a 之單元	R^1/R^2 環
73	4'-氟基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
74	4'-氟基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
75	4'-氟基-4-聯苯基	哌啶-1-基
76	4'-氟基-4-聯苯基	哌嗪-1-基
77	4'-氟基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
78	4'-氟基-4-聯苯基	氮唑 (azepan)-1-基
79	4'-氯基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
80	4'-氯基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
81	4'-氯基-4-聯苯基	哌啶-1-基
82	4'-氯基-4-聯苯基	哌嗪-1-基
83	4'-氯基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
84	4'-氯基-4-聯苯基	氮唑-1-基
85	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
86	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
87	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啶-1-基
88	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌嗪-1-基

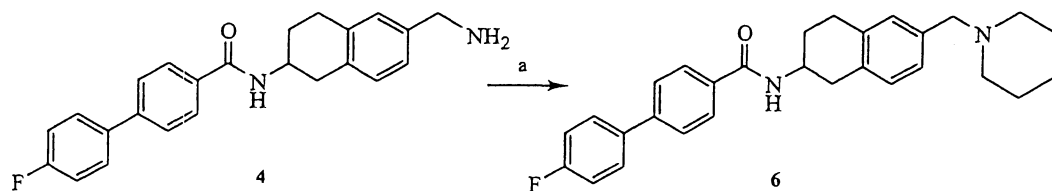
89	4'-三氟甲基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
90	4'-三氟甲基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
91	4'-氰基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
92	4'-氰基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
93	4'-氰基-4-聯苯基	哌啶-1-基
94	4'-氰基-4-聯苯基	哌啶-1-基
95	4'-氰基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
96	4'-氰基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
97	4'-硝基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
98	4'-硝基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
99	4'-硝基-4-聯苯基	哌啶-1-基
100	4'-硝基-4-聯苯基	哌啶-1-基
101	4'-硝基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
102	4'-硝基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
103	3'-甲氧基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
104	3'-甲氧基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
105	3'-甲氧基-4-聯苯基	哌啶-1-基
106	3'-甲氧基-4-聯苯基	哌啶-1-基
107	3'-甲氧基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
108	3'-甲氧基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
109	4'-氟基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
110	4'-氟基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
111	4'-氟基-4-聯苯基	哌啶-1-基
112	4'-氟基-4-聯苯基	哌啶-1-基

113	4'-氟基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
114	4'-氟基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
115	4'-氨基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
116	4'-氨基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
117	4'-氨基-4-聯苯基	哌啶-1-基
118	4'-氨基-4-聯苯基	哌𠵿-1-基
119	4'-氨基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
120	4'-氨基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
121	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
122	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
123	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啶-1-基
124	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌𠵿-1-基
125	4'-三氟甲基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
126	4'-三氟甲基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
127	4'-氰基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
128	4'-氰基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
129	4'-氰基-4-聯苯基	哌啶-1-基
130	4'-氰基-4-聯苯基	哌𠵿-1-基
131	4'-氰基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
132	4'-氰基-4-聯苯基	氮𠵿-1-基
133	4'-硝基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
134	4'-硝基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
135	4'-硝基-4-聯苯基	哌啶-1-基
136	4'-硝基-4-聯苯基	哌𠵿-1-基

137	4'-硝基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
138	4'-硝基-4-聯苯基	氮吡-1-基
139	4'-甲氧基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
140	4'-甲氧基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
141	4'-甲氧基-4-聯苯基	哌啉-1-基
142	4'-甲氧基-4-聯苯基	哌啶-1-基
143	4'-甲氧基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
144	4'-甲氧基-4-聯苯基	氮吡-1-基

包含本發明的種類 I 之第二個觀點的化合物可藉由下述流程 III 概述之步驟使用中間物 4 開始而合適地製備。

流程 III



試劑和條件：(a) 1,5-二溴戊烷， K_2CO_3 ，DMF；rt，18 小時。

實例 3

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-哌啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺的製備：4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺，4，（0.054 克，0.14）、二溴戊烷（0.022 毫升，0.16 毫莫耳）和 K_2CO_3 （0.099 克，0.72 毫莫耳）DMF（2 毫升）中的混合物在

室溫下攪拌 18 小時。過濾反應溶液和在真空中濃縮濾液而下粗殘餘物，其以逆向製備-HPLC 使用 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) 純化以提供 36 毫克 (57% 產率) 之泡沫固體的所要產物。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.72(m, 4H), 7.25(t, $J=9.6\text{Hz}$, 5H), 4.33(m, 1H), 4.24(s, 2H), 3.44-3.56(m, 3H), 3.16-3.24(br, 1H), 2.84-3.07(m, 4H), 2.20-2.35(br, 1H), 1.67-2.02(m, 6H), 1.54(m, H1); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 168.4, 164.8, 143.4, 137.4, 137.0, 130.9, 131.5, 130.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.9, 126.8, 115.8, 115.5, 60.5, 52.7, 46.6, 35.0, 28.9, 28.3, 22.9, 21.6; ^{19}F NMR(282MHz, CD_3OD) δ 46.3; LRMS: 443.6(M+H); HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}$ 之計算值: 443.2499(M+H), 發現值: 443.2506。

當與第一種類之第二個觀點包含的化合物有關時，其中 R^1 和 R 可一起形成具有從 3 到 8 個原子的雜環，特別是，吡咯啉，哌啶，1H-氮呋，和嗎福啉，其他的試劑可取代 1,5-二溴戊烷，例如，1,6-二溴辛烷。然而，條件可能必須由調配者使用實務標準和熟習該項技術者已知調節。

包括在種類 I 內之化合物的其他非限制例包括：

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫

基 - 萘 - (2S) - 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 甲基乙胺基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - (2S) - 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 丙胺基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - (2S) - 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 二丙胺基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - (2S) - 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 [6- (二異丙胺基甲基) - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基] - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 [6- (甲基 - 異丙胺基甲基) - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基] - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 [6- (乙基 - 異丙胺基甲基) - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基] - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 哌啶 - 1- 基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 吡啶 - 1- 基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基) - 醯胺 ;

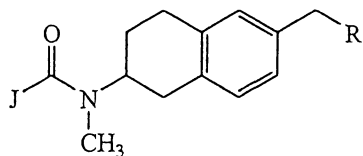
4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 吡咯啶 - 1- 基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基) - 醯胺 ;

4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 氮唑 - 1- 基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基) - 醯胺 ; 及

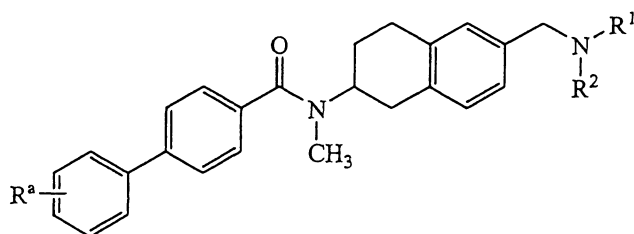
4'- 氟基 - 聯苯基 - 4- 羧酸 (6- 嗎福啉 - 4- 基甲基 - 1,2,3,4- 四氫基 - 萘 - 2- 基) - 醯胺。

本發明的種類 II 係有關具有下式之核心骨架的化合

物：



種類 II 的第一個觀點係有關具有下式之 R^a -取代-聯苯基-4-羧酸 [6-(R^1 -烷基- R^2 -烷基)-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-甲基-醯胺：



其中 R^1 和 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 直鏈或支鏈烷基，和 R^a 取代之聯苯基單元定義在本文之表 III 中。

表 III

編號	含 R^a 之單元	R^1	R^2
145	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-H
146	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
147	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
148	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
149	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
150	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
151	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
152	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
153	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

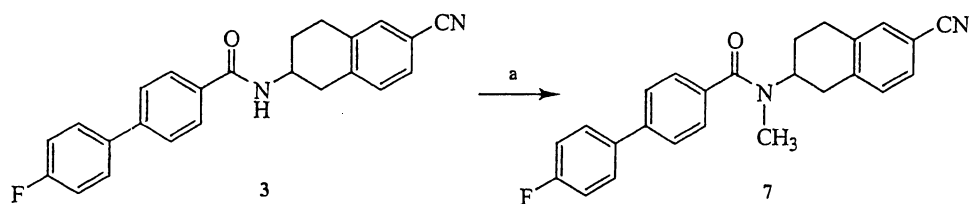
154	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
155	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
156	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
157	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-H
158	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
159	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
160	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
161	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
162	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
163	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
164	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
165	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
166	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
167	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
168	2',4'-二氟基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
169	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-H
170	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
171	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
172	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
173	4'-氟基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
174	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
175	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
176	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
177	4'-氟基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

178	4'-氰基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
179	4'-氰基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
180	4'-氰基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
181	4'-氨基-4-聯苯基	-H	-H
182	4'-氨基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
1863	4'-氨基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
184	4'-氨基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
185	4'-氨基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
186	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
187	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
188	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
189	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
190	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
191	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
192	4'-氨基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
193	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-H
194	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
195	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
196	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
197	4'-甲氧基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
198	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
199	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
200	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
201	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

202	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
203	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
204	4'-甲氧基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
205	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-H
206	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₃
207	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₃
208	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
209	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-H	-CH(CH ₃) ₂
210	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₃
211	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
212	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
213	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
214	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
215	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
216	4'-三氟甲基-4-聯苯基	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

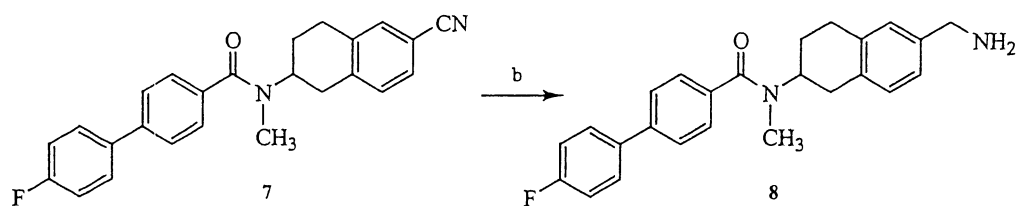
包含本發明的種類 II 之第一個觀點的化合物可藉由下述流程 II 概述之步驟使用中間物 4 開始製備。

流程 IV

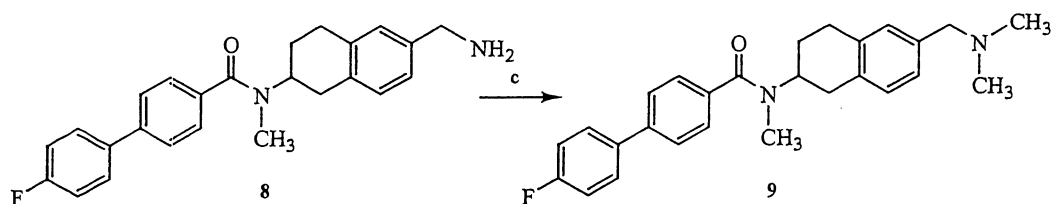


試劑和條件：(a)CH₃I，NaH，DMF；rt，0.5 小時。

(45)



試劑和條件：(b) H_2 ，雷內 Ni， NH_3OH ，DMF；rt，18 小時。



試劑和條件：(c) $NaBH(OAc)_3$ ， $HCHO$ ，DMF；rt，20 小時。

實例 4

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺 (9)

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-氟基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺 (7) 的製備：分散在礦物油中的 60% NaH (32 毫克，1.5 當量) 加到 4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-氟基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺，3，(0.200 克，0.541 毫莫耳) 在無水 DMF (4 毫升) 的溶液和所得溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。碘甲烷 (0.101 毫升，3 當量) 加至溶液，且反應溶液攪拌另 30 分鐘。加入最小量的水以停止反應和混合物經過無水 $MgSO_4$ 乾燥然後在真空中濃縮以提供 0.201 克之所要產物，其沒有進一步純化作用而使用。

LRMS：385.22 ($M + H$)。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺 (8) 的製備：4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-氟基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺，7，(0.200 克，0.521 毫莫耳)、28% NH_4OH (2 毫升) 和雷內 Ni (0.2 克) 在 DMF (5 毫升) 中的懸浮液在 1 atm 之 H_2 下於室溫激烈地攪拌 18 個小時。藉由過濾除去催化劑，且濾液直接地裝入以 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) 溶離的製備-HPLC 管柱純化以提供 0.098 克的所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.78 (m, 6H), 7.03-7.16 (m, 5H), 4.83 (m, 1H), 3.91-4.07 (m, 3H), 2.60-3.31 (m, 6H), 2.01-2.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 164.7, 161.4, 160.4, 141.7, 136.4, 135.5, 131.3, 130.0, 129.1, 128.8, 128.8, 127.0, 126.3, 115.7, 115.5, 56.0, 51.2, 42.9, 31.8, 29.0, 26.9; LRMS: 411.28 (M+Na), 388.27 (M+H), 372.25 (M+H- NH_3)。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺 (9) 的製備： ^1H NMR (300 MHz, DMF- D_7) δ 7.94 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 4.43 (s, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.01-3.37 (m, 4H), 2.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMF- D_7) δ 46.60; LRMS: 439.25 (M+Na), 417.26 (M+H), 372.18 (M+H- $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$) HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}$ 之計算值：417.2342 (M+H)，發現值：417.2361。

下列為根據種類 II 的第一個觀點之化合物的非限制例。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基-醯胺：¹H NMR(300MHz, DMSO-D₆) δ 7.75(m, 4H), 7.56(m, 2H), 7.22(m, 5H), 4.68及 3.83(2xs, 3H), 4.15(m, 2H), 2.80-3.17(m, 5H), 2.62-2.78(m, 6H), 1.95-2.12(m, 2H)；¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ 178.1, 164.5(d, J=242Hz), 143.3, 138.2, 138.5, 138.3, 138.0, 132.7, 131.7, 130.4, 130.3(d, J=8Hz), 129.8, 129.3, 128.6, 117.5(d, J=22Hz), 62.4, 57.4, 43.3, 34.0, 33.4, 32.8, 30.5；LRMS: 439.25(M+Na), 417.26(M+H), 372.18(M+H-HNMe₂)；HRMS: C₂₇H₃₀FN₂O 之計算值：417.2342(M+H)，發現值：417.2361。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2R)-基)-甲基-醯胺：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.48-7.82(m, 6H), 7.06-7.45(m, 5H), 4.85(m, 1H), 4.16-4.36(m, 3H), 2.88-3.40(m, 10H), 2.01-2.21(m, 2H), 1.33(br, 6H)；¹⁹F NMR(282MHz, CD₃OD) δ 46.3；LRMS: 445.32(M+H), 372.19(M+H-Et₂NH)；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基-醯胺：¹H NMR(300MHz,

(48)

CD₃OD) δ 7.70(s, 4H), 7.55(s 2H), 7.22(m, 5H), 4.27(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.18-3.03(m, 11H), 2.11(s, 2H), 1.35(s, 6H); ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ 172.6, 163.1(d, J=244.7Hz), 141.7, 136.8, 136.4, 135.3, 131.2, 130.1, 129.3, 128.7(d, J=7.9Hz), 128.3, 127.5, 127.0, 126.9, 115.6(d, J=21.9Hz), 65.7, 55.8, 32.4, 31.9, 31.3, 28.9, 14.3, 7.9; ¹⁹F NMR(281MHz, CD₃OD) δ 461.; HRMS: C₂₉H₃₄FN₂O 之計算值: 445.2655, 發現值: 445.2664 (M+H⁺)。

3',4'-二氟基-聯苯基-4-羧酸(6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.71(s, 2H), 7.55-7.24(m, 8H), 4.25(m, 2H), 3.08-2.80(m, 14H), 2.09(m, 2H); ¹⁹F NMR(281MHz, CD₃OD) δ 23.0(s, 1F), 20.8(s, 1F); ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ 173.6, 153.4, 153.3, 149.8, 141.6, 138.7, 138.0, 137.5, 137.1, 132.3, 131.2, 129.3, 128.8, 128.2, 124.5, 118.8(d, J=17.6Hz), 116.9(d, J=18.2Hz), 61.9, 57.0, 52.2, 42.8, 33.6, 30.0, 28.4; HRMS: C₂₇H₂₉F₂N₂O 之計算值: 435.2248, 發現值: 435.2256(M+H⁺)。

3'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸(6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.74(m, 2H), 7.64-7.53(m,

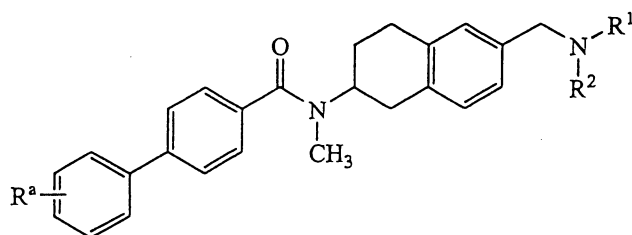
6H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.16-7.14(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.08-2.96(m, 6H), 2.72(s, 6H), 2.18-2.01(series of m, 4H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 171.3, 140.9, 136.7, 136.2, 131.4(2C), 131.0, 130.4(2C), 129.4(2C), 128.4(2C), 127.4(2C), 125.8, 124.4, 123.8, 122.2, 61.0, 54.9, 49.9, 42.1(2C), 32.7, 29.1, 27.6; ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) δ 100.1。

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.61(m, 6H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 4.07-3.94(m, 2H), 3.10-2.90(m, 7H), 2.71(s, 6H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.14-1.92(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 171.3, 143.6, 140.9, 136.4, 131.4, 130.2, 129.9, 129.6, 128.4, 127.4, 126.1, 125.8, 125.7, 122.3, 61.0, 54.9, 50.1, 42.2, 31.5, 29.1, 27.5; ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) δ 100.2; MS: 發現值 LRMS: 467.31。

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.79(s, 6H), 7.59(s, 2H), 7.27(m, 3H), 4.25(d, $J=18\text{Hz}$, 2H), 3.16-3.01(m, 12H), 2.11(s, 2H), 1.34(s, 6H)。

^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 173.6, 145.0, 142.2, 138.6, 137.9, 137.6, 132.3, 131.3, 131.0, 130.5, 129.4, 128.7, 128.0, 127.5, 126.9, 56.9, 52.2, 47.7, 33.5, 32.9, 32.2, 29.9, 9.00; ^{19}F NMR(280MHz, CD_3OD) δ 99.0(s, 3F); HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OF}_3$ 之計算值: 495.2623, 發現值: 495.2615($\text{M}+\text{H}^+$)。

種類 II 之第二個觀點係有關具有下式之 R^a -取代-聯苯基-4-羧酸 [6-(R^1 -烷基- R^2 -烷基)-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-甲基-醯胺:



其中 R^1 和 R^2 一起形成包含從 3 到 8 個原子的雜環，和 R^a 取代之聯苯單元定義在本文之表 4 中。

表 IV

編號	含 R^a 之單元	R^1/R^2 環
217	3'-氟基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基
218	3'-氟基-4-聯苯基	吡咯啶-1-基
219	3'-氟基-4-聯苯基	哌啶-1-基
220	3'-氟基-4-聯苯基	哌啶-1-基
221	3'-氟基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
222	3'-氟基-4-聯苯基	氮吡啶-1-基
223	3'-氨基-4-聯苯基	吡丙啶-1-基

224	3'-氨基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
225	3'-氨基-4-聯苯基	哌啉-1-基
226	3'-氨基-4-聯苯基	哌啉-1-基
227	3'-氨基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
228	3'-氨基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
229	3'-三氟甲基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
230	3'-三氟甲基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
231	3'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
232	3'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
233	3'-三氟甲基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
234	3'-三氟甲基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
235	3'-氰基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
236	3'-氰基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
237	3'-氰基-4-聯苯基	哌啉-1-基
238	3'-氰基-4-聯苯基	哌啉-1-基
239	3'-氰基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
240	3'-氰基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
241	3'-硝基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
242	3'-硝基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
243	3'-硝基-4-聯苯基	哌啉-1-基
244	3'-硝基-4-聯苯基	哌啉-1-基
245	3'-硝基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
246	3'-硝基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
247	3'-甲氧基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基

248	3'-甲氧基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
249	3'-甲氧基-4-聯苯基	哌啉-1-基
250	3'-甲氧基-4-聯苯基	哌啉-1-基
251	3'-甲氧基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
252	3'-甲氧基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
253	4'-氟基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
254	4'-氟基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
255	4'-氟基-4-聯苯基	哌啉-1-基
256	4'-氟基-4-聯苯基	哌啉-1-基
257	4'-氟基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
258	4'-氟基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
259	4'-氯基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
260	4'-氯基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
261	4'-氯基-4-聯苯基	哌啉-1-基
262	4'-氯基-4-聯苯基	哌啉-1-基
263	4'-氯基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
264	4'-氯基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
265	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
266	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
267	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
268	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
269	4'-三氟甲基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
270	4'-三氟甲基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
271	4'-氟基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基

272	4'-氟基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
273	4'-氟基-4-聯苯基	哌啉-1-基
274	4'-氟基-4-聯苯基	哌啉-1-基
275	4'-氟基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
276	4'-氟基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
277	4'-硝基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
278	4'-硝基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
279	4'-硝基-4-聯苯基	哌啉-1-基
280	4'-硝基-4-聯苯基	哌啉-1-基
281	4'-硝基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
282	4'-硝基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基
283	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡丙啉-1-基
284	4'-三氟甲基-4-聯苯基	吡咯啉-1-基
285	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
286	4'-三氟甲基-4-聯苯基	哌啉-1-基
287	4'-三氟甲基-4-聯苯基	嗎福啉-1-基
288	4'-三氟甲基-4-聯苯基	氮吡啉-1-基

包含本發明的種類 II 之第二個觀點的化合物可使用發現於上述流程 III 之步驟 a 中的條件從中間物 8 製備。下列為根據種類 II 的第二個觀點之化合物的非限制例。

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-哌啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.60(m, 6H), 7.20(m, 5H), 4.17(m, 2H), 3.40(s,

2H), 2.99(bs, 10H), 2.08(s, 2H), 1.84(m, 5H), 1.47(s, 1H); ^{19}F NMR(281MHz, CD_3OD) δ 46.1(1F); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 172.6, 163.0(d, $J=240.0\text{Hz}$), 141.6, 136.8, 136.7, 136.3, 135.4, 131.4, 130.0, 128.8(d, $J=8.0\text{Hz}$), 128.5, 127.5, 127.0, 126.9, 115.5(d, $J=21.9\text{Hz}$), 60.3, 55.9, 55.8, 52.6, 51.1, 48.7, 28.9, 22.8, 21.5; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}$ 之計算值: 457.2655, 發現值: 457.2637($\text{M}+\text{H}^+$)。

根據本發明種類 II 的化合物之進一步非限制例包括：

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-甲基-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-二異丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-異丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-二異丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-哌咍-1-基甲基-1,2,3,4-四

氫基 - 萘 - (2S) - 基) - 甲基 醯 胺 ；

4'-氟基 - 聯 苯 基 - 4-羧 酸 (6-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 -1,2,3,4-
四 氫 基 - 萘 - (2S) - 基) - 甲 基 醯 胺 ；

4'-氟基 - 聯 苯 基 - 4-羧 酸 (6-吡 啶 啉 -1-基 甲 基 -1,2,3,4-
四 氫 基 - 萘 - (2S) - 基) - 甲 基 醯 胺 ；

4'-氟基 - 聯 苯 基 - 4-羧 酸 (6-氮 吡 啶 -1-基 甲 基 -1,2,3,4-四
氫 基 - 萘 - (2S) - 基) - 甲 基 醯 胺 ； 和

4'-氟基 - 聯 苯 基 - 4-羧 酸 (6-嗎 福 啉 -4-基 甲 基 -1,2,3,4-
四 氫 基 - 萘 - (2S) - 基) - 甲 基 醯 胺 。

本發明的類似物（化合物）整理成幾個種類以協助調配者在應用製備在本文中沒有明白地舉例的類似物之合理的合成策略。整理種類不暗示增加或減少任何一個之本文所述之物質的組成物、組成物或方法的功效。

上列和上述化合物已在許多例證中發現顯示在 1 微莫耳（ μM ）以下之含量的活性（在下述或本文參考的細胞基本化驗中之 IC_{50} ）。

每一種調配者希望治療之疾病狀態或情況可能需要不同含量或量之本文所述化合物以獲得治療程度。調配者可藉由一般技藝人士已知的任何一種通常測試的步驟決定此量。

本發明進一步地係有關本發明化合物的形式，在正常人或高級哺乳動物的生理條件下，釋放本文所述的化合物。此觀點的一個選代包括本文所述類似物之醫藥上可接受的鹽。調配者，爲了與遞送模態、賦形劑等等的互適

性，如果需要可選擇本發明類似物的鹽形式勝於另外一個，因為化合物本身為減輕本文所述疾病過程的活性種類。

前藥形式

有關此觀點為本發明類似物之各種先質或“前藥”形式。將本發明的化合物調配成其本身不是如本文所述之拮抗黑色素濃縮激素之拮抗劑的化學種類，而替代為本發明類似物形式當遞送到人或高級哺乳動之身體時將進行被身體正常功能（特別是，存在於胃、血清之酵素類）催化的化學反應，該化學反應釋放母類似物是令人想要的。術語“前藥”係有關這些活體內轉換成活性藥劑的種類。

本發明的前藥可具有適合於調配者之任何形式，例如，酯為通常的前藥形式。然而，在本情形中，前藥可能必需以其中共價鍵被存在於目標位置之酵素裂解之形式存在。例如，C-C 共價鍵可選擇性地被一或多種在目標位置之酵素裂解和，因此，可利用於其他非容易水解之先質的形式之前藥，特別是，酯、醯胺等等。

為了本發明之目的術語“治療上適當的前藥”在本文中定義為“當與已投予前藥之人或哺乳動物的組織接觸時，以活體內被轉換成治療活性形式之方式（無論是否經由單一或多重生物轉變方式）改性且沒有不適當的毒性、刺激或過敏反應，和達意欲的治療結果的黑色素濃縮激素拮抗劑”。

前藥衍生物詳細的描述可發現於下列以引用之方式包括在本文者：

- a) Design of Prodrugs, 由 H. Bundgaard 編輯, (Elsevier, 1985) ;
- b) Methods in Enzymology, 42, 309-396, 由 K. Widder 等人編輯 (Academic Press, 1985) ;
- c) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard 編輯, 第 5 章, H. Bundgaard 之 "Design and Application of Prodrugs.", 113-191 (1991) ;
- d) Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, 1-38 (1992) ;
- e) Chem Pharm Bull, N.Kakya 等人, 32, 692 (1984) 。

調配物

本發明也有關包含根據本發明的黑色素濃縮激素拮抗劑之組成物或調配物。一般，本發明第二個觀點係有關醫藥組成物，該組成物包含：

A) 有效量的一或多種本文所述之黑色素濃縮激素拮抗劑；和

B) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

爲了本發明之目的術語“賦形劑”和“載體”交換地使用於本發明整篇說明中且該術語在本文中定義爲“使用於調

配安全和有效的醫藥組成物的實務中之成分”。

調配者將了解賦形劑主要用於遞送安全、安定和功能性藥劑，不只作為用於遞送之全部賦形劑的部份也作為達成被活性成分的服用者有效吸收之方法。賦形劑可充當簡單和直接作為惰性填充劑的角色，或賦形劑如使用在本文中可為 pH 穩定系統或塗料的部份以確定成分安全地遞送到胃。調配者也可利用本發明化合物已經改良細胞能力、藥物代謝動力性質和改良口服的生物利用率之事實。

本發明也也有關包含抗黑色素濃縮激素活性的拮抗劑之先質或“前藥”形式的組成物或調配物。一般，這些本發明的包含先質之組成物包含：

A) 有效量的一或多種上述之黑色素濃縮激素拮抗劑；和

B) 一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

使用的方法

許多人和哺乳動物失調由體重太重（肥胖或其他過重情況）所造成。控制體重為預防之第一個步驟，以及有效地治療許多疾病和疾病狀態。其中在以作為 MCH 活性的拮抗劑之本發明化合物調節、減緩、減輕或其它控制的失調為人類肥胖。此情況已顯示直接與廣泛範圍的失調有關。本發明之選擇性拮抗劑的化合物能夠作用以具有涉及 5-HT_{2c} 受體的最小、小或沒有活性之 MCH 活性的拮抗劑來治療疾病。

作為在 MCH 受體上的 MCH 作用之拮抗劑，本發明的化合物可使用於治療經由 MCH 受體以 MCH 媒介的疾病。

除了經由 MCH 受體以 MCH 媒介之肥胖和與食物攝取相關的疾病之外的額外失調為在生殖和性行為（性功能障礙、陰莖勃起）、甲狀腺激素分泌、利尿和水/電解質恒常性、知覺處理、記憶、睡眠和覺醒、焦慮和抑鬱、猝發中的不正常和神經變性或精神失調之治療的不正常。除此之外、黑色素濃縮激素拮抗劑也有效治療與心臟血管功能有關之疾病、發炎、敗血症、心臟性和低血容性休克、肌肉萎縮、神經生長和修復、子宮內胎兒的生長，等等。

本發明的化合物已經改良細胞能力及藥物代謝動力性質且整體上而言此優點事實上被利用作為本發明的第三個觀點，有關一種用於控制肥胖之方法，和減重之後接著的重量管理。此藉由將有效量的一或多種本文所述之化合物（類似物）投予至人或高級哺乳動物而達成。由 MCH 拮抗劑活性產生的疾病之非限制例為肥胖和其他的體重失調，特別是，食欲減退和惡病質。

已報告黑色素濃縮激素（MCH）活性，本發明之拮抗劑直接對其，和如上述所討論，不限制於對丘腦下部（hypothalamic）-腦垂體軸的影響之食物攝取的調節²。

MCH 在調節多種生物功能，和，因此，多種疾病狀態之角色，由 Hawes 等人首先確立，當他們顯示“MCH 受體結合至多樣 G 蛋白質以媒介幾條不同的細胞內信號路徑”時³。

MCH 表現在側丘腦下部區，其在自主神經神經系統、心率和血壓的調節中也具有重要的角色。Astrand 等人表示缺乏啮齒類動物 MCH 受體的雄性鼠證明顯著增加的心率而沒有平均動脈壓力的顯著差異⁴。

利用本發明的黑色素濃縮激素拮抗劑因此將影響多種因體重失調而產生之疾病、疾病狀態、病症或徵候群，特別是，胰島素抵抗性、葡萄糖不耐受性、類型-2 糖尿病、冠狀動脈疾病、提高的血壓、高血壓、血脂異常（dyslipidaemia）、癌（例如，子宮內膜、頸椎、卵巢、乳房、前列腺、膽囊、結腸）、月經不規則、多毛症、不孕、膽囊疾病、限制性肺疾病、昏睡、痛風、骨關節炎和血栓性插塞疾病。

2. Critical Rev. in Neurobiol., Nahon, 8, 221 -262 (1994)。

3. "The melanin-concentrating hormone receptor couples to multiple G proteins to activate diverse intracellular signaling pathways," Hawes, B.E. 等人，Endocrinology, 141 (12), 4524-32 (2000)。

4. "Mice lacking the Melanin Concentrating Hormone Receptor 1 demonstrate increased heart associated with altered autonomic activity," Astand, A. 等人，Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 5 月 6 日，(2004)。

雖然本發明的黑色素濃縮激素拮抗劑為不同的化學標

題，遞送之方法或使用之方法可與其他適當的藥物遞送系統結合。例如，可使用於本發明化合物之藥物遞送技術為化合物結合至能夠傳送穿過生物障礙的活性分子⁵。一特殊實施例構成本發明化合物結合到胰島素碎片以達成橫過血腦障礙的傳送⁶。

5. Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Research*, 第 12 冊，第 1395-1406 頁（1995）。

6. Fukuta, M., 等人 *Pharmaceutical Res.*, 第 11 冊，第 1681-1688 頁（1994）。

對於適合於本發明化合物之藥物遞送的技術之一般檢討參見：

Zlokovic, B.V., *Pharmaceutical Res.*, 第 12 冊，第 1395-1406 頁（1995）及 Pardridge, WM, *Pharmacol. Toxicol.*, 第 71 冊，第 3-10 頁（1992）。

其為在 MCH-1R 受體優於 5-HT_{2C} 受體上的選擇性拮抗劑的本發明化合物適合使用下列：

一種控制人和高級哺乳動物的體重之方法，該方法包含將有效量的一或多種本發明的選擇性拮抗劑（包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽）投予至人或高級哺乳動物。

一種控制人和高級哺乳動物的減重之方法，該方法包含將有效量的一或多種本發明的選擇性拮抗劑（包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽）投予至人或高級哺乳動物。

一種控制人的一或多種與行為有關的疾病、疾病狀態、病症或徵候群之方法，該等疾病、疾病狀態、病症或徵候群係選自記憶損害（包括學習）、心臟血管功能、發炎、敗血症、心臟性和低血容性休克、性功能障礙、陰莖勃起、肌肉萎縮、神經生長和修復、及子宮內胎兒的生長，包含將有效量的一或多種本發明的選擇性拮抗劑（包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽）。

一種控制人的一或多種因體重疾病產生的疾病、疾病狀態、病症或徵候群之方法，該等疾病、疾病狀態、病症或徵候群係選自胰島素抵抗性、葡萄糖不耐受性、類型-2糖尿病、冠狀動脈疾病、提高的血壓、高血壓、血脂異常、癌（例如，子宮內膜、頸椎、卵巢、乳房、前列腺、膽囊、結腸）、月經不規則、多毛症、不孕、膽囊疾病、限制性肺疾病、昏睡、痛風、骨關節炎和血栓性插塞疾病，該方法包含將有效量的一或多種本發明的選擇性拮抗劑（包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽）投予至人或高級哺乳動物。

步驟

黑色素濃縮激素（MCH）的結合和功能化驗

活體外結合和功能化驗在得自表現內源 MCH1R 之細胞或組織的膜上進行。進行競爭結合化驗以鑑定高親和力化合物。簡而言之，具有改變競爭化合物之濃度的放射性

標記或鎊標記之 MCH 與表現受體之膜一起培養。鼠腦膜或細胞株，包括但不限制於人類的凱利（Kelly）神經母細胞瘤細胞，A-431 表皮樣細胞，和鼠 PC-12 細胞為已知表現內源 MCH1R 且被使用於化驗中。允許進行結合直到達平衡然後結合之標記 MCH 以藉由在濾器上之捕捉膜從自由 MCH 分離。洗滌該等濾器以除去鬆結合之 MCH 且定量標記之 MCH。分析數據和計算 IC_{50} 及 K_i 以決定化合物親和力。

以類似結合化驗之方式進行 MCH 功能化驗。以單一濃度之 MCH 和改變濃度的化合物進行競爭化驗。功能係使用 GTP 結合或功能反應（例如鈣攝取，MAP/ERK 活化）化驗，因為 MCH1R 為一種結 $G_{i/o}$ 和 G_q 蛋白質且已顯示引出這些細胞功能的反應之 G-蛋白質結合的受體。化驗可在該等與用於結合化驗相同的膜上進行。有測量 GTP 結合到膜之容易利用之套組（例如 Perkin Elmer 生命科學）。分析數據和產生 IC_{50} 值以測定化合物是否為促動劑或拮抗劑。

血清素受體，5-HT_{2c} 受體的結合化驗

評估 MCH 拮抗劑化合物到血清素 5-HT_{2c} 受體的結合以測定受體選擇性。使用一種使用 ³H-美舒麥角（mesulergine）（Perkin Elmer），5-HT_{2c} 選擇性配位體，之競爭化驗在包含 5-HT_{2c} 受體之膜上評估結合活性。簡而言之，1nM ³H-美舒麥角和改變濃度的化合物與

5-HT_{2c} 受體膜一起培養，培育週期之後，洗滌該等膜和在液態閃爍計數器中測量結合到膜之 ³H-美舒麥角。結合之 ³H-美舒麥角在改變濃度的競爭化合物之量係用來得到化合物對於 5-HT_{2c} 受體之親和力 (K_i)。包含 5-HT_{2c} 受體之膜可容易地從包括 Perkin-Elmer 和 Euroscreen 的幾家公司獲得。

下表顯示所選擇的化合物在 MCH1R 和 5-HT_{2c} 受體二者的 IC₅₀ (nM) 結合數據。

表 V

化 合 物	MCH1R	5-HT2C
4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基-醯胺；	60	>100,000

所有在本發明之詳細說明中所引用的文件，在有關部份，以引用之方式合併於本文中；任何文件的引用不被解釋為其為關於本發明的先前技藝之許可。

而已舉例說明及描述本發明之特殊具體實施例，熟習該項技術者顯而易知可在沒有離開本發明的精神和範圍下進行各種其他變化和修正。因此意欲所有該等在本發明的範圍內之變化和修正涵蓋在所附的申請專利範圍中。

五、中文發明摘要

發明之名稱：黑色素濃縮激素拮抗劑

本發明係有關能夠作為人和哺乳動物食慾的介體之化合物和因此提供一種減少體重的方法。本發明的化合物為選擇性抗黑色素濃縮激素且沒有因化合物與其他食慾相關的腦受體互相作用所產生之有害副作用。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

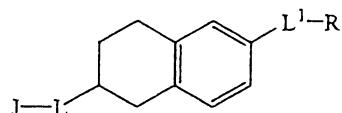
MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

The present invention relates to compounds capable of serving as moderators of human and mammalian appetite and as such provides a means for reducing body mass. The compounds of the present invention are selective against melanin concentrating hormone and do not have the pernicious side effects resulting from compounds which interact with other appetite related brain receptors.

(1)

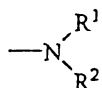
十、申請專利範圍

1. 一種化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

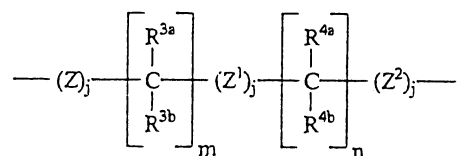
R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

- i) 氫；
- ii) -OH；
- iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；
- iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和
- v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

- i) -NR⁵-；

(2)

ii) -O- ;

iii) -SO₂- ;iv) -NR⁵SO₂- ; 和v) -SO₂NR⁵- ;

標記 j 各自獨立地為 0 或 1 ;

R⁵ 各自獨立地為 :

i) 氫 ; 或

ii) C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷基 ;R^{3a}、R^{3b}、R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為 :

i) 氫 ;

ii) 羥基 ;

iii) 鹵素 ;

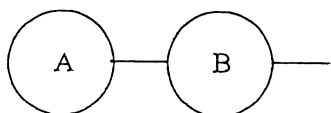
iv) C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷基 ,v) 鹵素取代之 C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷基 ,vi) C₁-C₄ 直鏈、支鏈或環烷氧基 ,

vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式 : C = X 之單元 , 其中 X 為 O、S 或 NR⁵ ; 和

viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵 ;

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 , 其中 J 具有下式 :



(3)

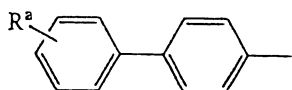
其中 A 和 B 為獨立地選自碳環、芳基、雜環和雜芳基之環，至少提供一個環為芳基或雜芳基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 J 為聯苯基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該 A 環為一種選自吡啶或嘧啶的雜芳基單元。

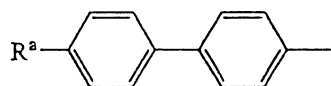
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該 J 單元係選自 4-吡啶-2-基苯基、4-吡啶-3-基苯基、4-嘧啶-2-基苯基、4-嘧啶-4-基苯基、4-嘧啶-5-基-苯基，3-吡啶-2-基苯基、3-吡啶-3-基苯基、3-嘧啶-2-基苯基、3-嘧啶-4-基苯基和 3-嘧啶-5-基-苯基。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該 J 具有下式之單元：



其中 R^a 表示 A 環芳基單元上的氫原子之一或多個的取代。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該 J 單元具有下式：



其中 R^a 選自：

i) 氟基；

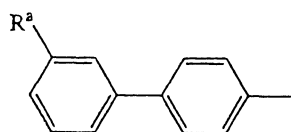
ii) 氯基；

(4)

iii) $-\text{NO}_2$;iv) $-\text{CN}$;v) $-\text{OH}$;vi) $-\text{NH}_2$;vii) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;viii) $-\text{OCH}_3$;ix) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;x) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$;xi) $-\text{CF}_3$; 和xii) $\text{C}_1\text{-C}_4$ 直鏈、支鏈或環烷基 ; R^7 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 直鏈、支鏈或環烷基。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 J 選自 4'-氟基-聯苯基、4'-氯基-聯苯基、4'-硝基聯苯基、4'-氰基-聯苯基、4'-羥基-聯苯基、4'-甲氧基-聯苯基、4'-三氟甲基-聯苯基和 4'-甲基-聯苯基。

9. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有下式：

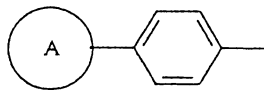


10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其係選自 3'-氟基-聯苯基、3'-氯基-聯苯基、3'-硝基聯苯基、3'-氰基-聯苯基、3'-羥基-聯苯基、3'-甲氧基-聯苯基、3'-三氟甲基-聯苯基和 3'-甲基-聯苯基。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 J 選自 2'-氟基-聯苯基、2'-氯基-聯苯基、2'-硝基聯苯基、2'-氰

基 - 聯苯基、2'-羥基 - 聯苯基、2'-甲氧基 - 聯苯基、2'-三氟甲基 - 聯苯基、2'-甲基 - 聯苯基、2',4'-二氟基 - 聯苯基、2',4'-二氯基 - 聯苯基、2',4'-二硝基 - 聯苯基、2',4'-二氰基 - 聯苯基、2',4'-二羥基 - 聯苯基、2',4'-二甲氧基 - 聯苯基、2',4'-二三氟甲基 - 聯苯基、2',4'-二甲基 - 聯苯基、3',4'-二氟基 - 聯苯基、3',4'-二氯基 - 聯苯基、3',4'-二硝基 - 聯苯基、3',4'-二氰基 - 聯苯基、3',4'-二羥基 - 聯苯基、3',4'-二甲氧基 - 聯苯基、3',4'-二三氟甲基 - 聯苯基、3',4'-二甲基 - 聯苯基、3',5'-二氟基 - 聯苯基、3',5'-二氯基 - 聯苯基、3',5'-二硝基 - 聯苯基、3',5'-二氰基 - 聯苯基、3',5'-二羥基 - 聯苯基、3',5'-二甲氧基 - 聯苯基、3',5'-二三氟甲基 - 聯苯基、3',5'-二甲基 - 聯苯基、2'-氟基 - 4'-甲基 - 聯苯基、2'-氯基 - 3'-甲基 - 聯苯基、2'-甲基 - 3'-氯基 - 聯苯基、2'-氯基 - 4'-氟基 - 聯苯基和 2'-甲基 - 4'-羥基 - 聯苯基。

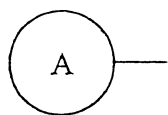
12. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 J 具有下式：



其中 A 為一種選自吡啶基、嘧啶基、三吡基、哌啶基、哌吡基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、異噁唑基、噁唑基和噻唑基的經取代或未經取代之雜環或雜芳基環。

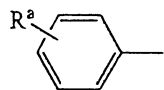
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 J 具有下式：

(6)



其中 A 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基單元。

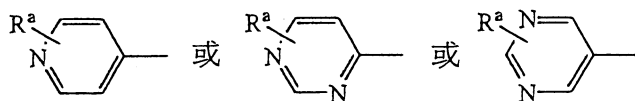
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 J 具有下式：



其中 R^a 各自獨立地選自：

- i) 氟基；
- ii) 氨基；
- iii) $-\text{NO}_2-$ ；
- iv) $-\text{CN}$ ；
- v) $-\text{OH}$ ；
- vi) $-\text{CF}_3$ ；和
- vii) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基。

15. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 J 具有下式：



其中 R^a 各自獨立地選自：

- i) 氟基；
- ii) 氨基；
- iii) $-\text{NO}_2$ ；
- iv) $-\text{CN}$ ；
- v) $-\text{OH}$ ；

(7)

vi) $-\text{CF}_3$; 和vii) $\text{C}_1\text{-C}_4$ 直鏈、支鏈或環烷基。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 各自獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 直鏈烴基。

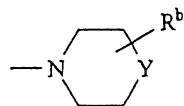
17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 各自獨立地選自氫、甲基和乙基。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 選自 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ 和 $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ 。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成一種具有從 3 到 8 個原子的雜環。

20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中該可從 R^1 和 R^2 形成的環係選自吡丙啶-1-基、吡丁啶-1-基、吡咯啶-1-基、3-吡咯啶-1-基、咪唑啶-1-基、吡啶啶-1-基、哌啶啶-1-基、4-經取代-哌啶啶-1-基、氮吡啶-1-基和嗎福啶-4-基。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為一種具有下式的經取代或未經取代之雜環單元：

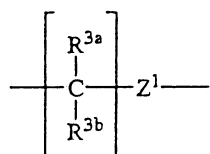


其中 R^b 表示一或多個氫之取代； Y 為 $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、 或 $-\text{S}-$ ； R^8 為經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳

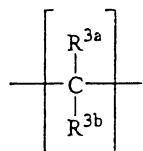
基。

22. 如申請專利範圍第 21 項之化合物，選自哌啶、4-甲基哌啶-1-基；4-苯基哌啶-1-基、4-(2-羥乙基)-哌啶-1-基、4-(2-氟苯基)哌啶-1-基、4-(3-三氟基-甲基)苯基哌啶-1-基、嗎福啉-4-基和 2,6-二甲基嗎福啉-4-基。

23. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 為具有下式之單元：

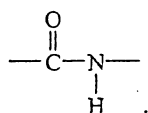


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基單元， $C=O$ ，及單元 Z^1 具有式 $-NR^5-$ ，其中 R^5 為氫或甲基； L^1 具有下式：

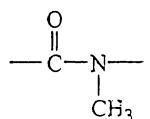


其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立地為氫或甲基。

24. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 L 具有下式：



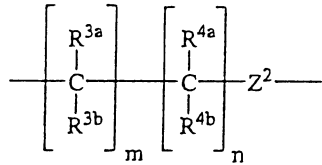
25. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 L 具有下式：



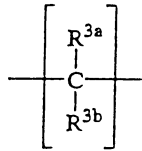
26. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 L^1 為-

CH₂-。

27. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 為一種具有下式之單元：

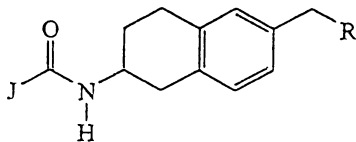


其中標記 m 等於 2，標記 n 等於 1，R^{3a} 和 R^{3b} 單元各自為氫；R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成羰基單元，C=O，和 Z² 具有式 -NR⁵-，其中 R⁵ 為氫；L¹ 具有下式：



其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自為氫。

28. 一種化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



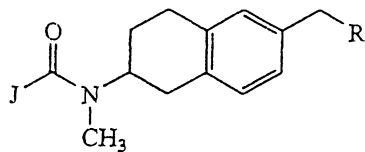
其中 J 為一種包含芳基或雜芳基之單元及 R 為包含鹼性氮原子之胺單元。

29. 如申請專利範圍第 28 項之化合物，其中 J 選自 3'-氟基-聯苯基、3'-氯基-聯苯基、3'-硝基聯苯基、3'-氰基-聯苯基、3'-羥基-聯苯基、3'-甲氧基-聯苯基、3'-三氟甲基-聯苯基、3'-甲基-聯苯基、4'-氟基-聯苯基、4'-氯基-聯苯基、4'-硝基-聯苯基、4'-氰基-聯苯基、4'-羥基-聯苯基、4'-甲氧基-聯苯基、4'-三氟甲基-聯苯基、4'-甲

基 - 聯 苯 基 、 2',4'-二 氟 基 - 聯 苯 基 和 3',4'-二 氟 基 - 聯 苯 基 。

30. 如 申 請 專 利 範 圍 第 28 項 之 化 合 物 ， 其 中 R 選 自 -NH₂、 -NH (CH₃)、 -N (CH₃)₂、 -NH (CH₂CH₃)、 -N (CH₃) (CH₂CH₃)、 -N (CH₂CH₃)₂、 -NH[CH (CH₃)₂]、 -N[CH (CH₃)₂]₂、 吡 丙 啶 -1-基、 吡 丁 啶 -1-基、 3-吡 咯 啶 -1-基、 3-吡 咯 啉 -1-基、 咪 唑 啶 -1-基、 吡 唑 啶 -1-基、 哌 啶 -1-基、 哌 咭 -1-基、 4-經 取 代 -哌 咭 -1-基、 氮 吡 -1-基 和 嗎 福 啉 -4-基 。

31. 一 種 化 合 物 ， 包 括 其 所 有 的 鏡 像 異 構 物 和 非 鏡 像 異 構 物 形 式 及 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ， 該 化 合 物 具 有 下 式 ：



32. 如 申 請 專 利 範 圍 第 31 項 之 化 合 物 ， 其 中 J 選 自 3'-氟 基 - 聯 苯 基 、 3'-氯 基 、 聯 苯 基 、 3'-硝 基 聯 苯 基 、 3'-氰 基 - 聯 苯 基 、 3'-羥 基 - 聯 苯 基 、 3'-甲 氧 基 - 聯 苯 基 、 3'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 、 3'-甲 基 聯 苯 基 、 4'-氟 基 - 聯 苯 基 、 4'-氯 基 - 聯 苯 基 、 4'-硝 基 - 聯 苯 基 、 4'-氰 基 - 聯 苯 基 、 4'-羥 基 - 聯 苯 基 、 4'-甲 氧 基 - 聯 苯 基 、 4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 、 4'-甲 基 - 聯 苯 基 、 2',4'-二 氟 基 - 聯 苯 基 和 3',4'-二 氟 基 - 聯 苯 基 。

33. 如 申 請 專 利 範 圍 第 31 項 之 化 合 物 ， 其 中 R 選 自 -NH₂、 -NH (CH₃)、 -N (CH₃)₂、 -NH (CH₂CH₃)、 -N (CH₃) (CH₂CH₃)、 -N (CH₂CH₃)₂、 -NH[CH (CH₃)

2]、-N[CH(CH₃)₂]₂、吡丙啶-1-基、吡丁啶-1-基、3-吡咯啶-1-基、3-吡咯啉-1-基、咪唑啶-1-基、吡唑啶-1-基、哌啶-1-基、哌啉-1-基、4-經取代-哌啉-1-基、氮唑半-1-基和嗎福啉-4-基。

34. 一種化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物選自：

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-甲基乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸[6-（異丙胺基-甲基）-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸[6-(二異丙胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸[6-(甲基-異丙胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸[6-(乙基-異丙胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基]-醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸(6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸(6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺；

2',4'-二氟基-聯苯基-4-羧酸(6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-吡咯啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-哌啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-吡丙啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-氮吡-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺；及

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸(6-嗎福啉-4-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-醯胺。

35. 一種化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物選自：

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-胺甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2R）-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-（2S）-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-甲基-乙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-二丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸（6-異丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基）-甲基-醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二異丙胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-2-基)-甲基-醯胺；

3',4'-二氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

3'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-4-羧酸 (6-二甲胺基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-哌咭-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-吡咯啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

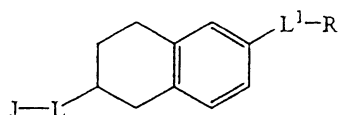
4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-吡丙啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-氮唑-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺；及

4'-氟基-聯苯基-4-羧酸 (6-嗎福啉-4-基甲基-1,2,3,4-四氫基-萘-(2S)-基)-甲基醯胺。

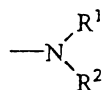
36. 一種醫藥組成物，其包含：

A) 有效量的一或多種的化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

i) 氫；

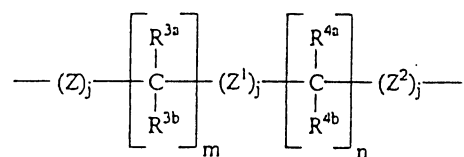
ii) -OH；

iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；

iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和

v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

i) -NR⁵-；

ii) -O-；

iii) -SO₂-；

(16)

iv) $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$; 和v) $-\text{SO}_2\text{NR}^5$;

標記 j 各自獨立地為 0 或 1 ;

 R^5 各自獨立地為 :

i) 氫 ; 或

ii) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ; R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為 :

i) 氫 ;

ii) 羥基 ;

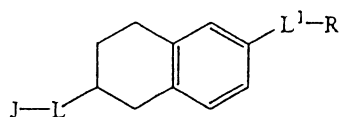
iii) 鹵素 ;

iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,v) 經鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基氧基 ,vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式 : $\text{C}=\text{X}$ 之單元 , 其中 X 為 O、S 或 NR^5 ; 和viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵 ;

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5 ; 及

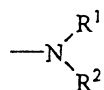
B) 餘量為一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

37. 一種用於控制人和高等哺乳動物的肥胖之醫藥組成物 , 其包含有效量的一或多種的化合物 , 包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽 , 該化合物具有下式 :



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

i) 氫；

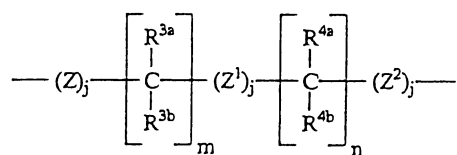
ii) -OH；

iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；

iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和

v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

i) -NR⁵-；

ii) -O-；

iii) -SO₂-；

iv) -NR⁵SO₂-；和

(18)

v) $-\text{SO}_2\text{NR}^5$;

標記 j 各自獨立地為 0 或 1 ;

 R^5 各自獨立地為 :

i) 氫 ; 或

ii) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ; R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為 :

i) 氫 ;

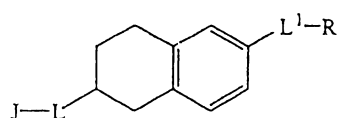
ii) 羥基 ;

iii) 鹵素 ;

iv) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,v) 經鹵素取代之 C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,vi) C_1 - C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基 ,vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式 : $\text{C}=\text{X}$ 之單元 , 其中 X 為 O、S 或 NR^5 ; 和viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵 ;

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5 。

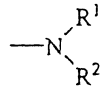
38. 一種用於控制人和高等哺乳動物的體重之醫藥組成物 , 其包含有效量的一或多種的化合物 , 包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽 , 該化合物具有下式 :



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基

或雜芳基環的單元；

R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

i) 氫；

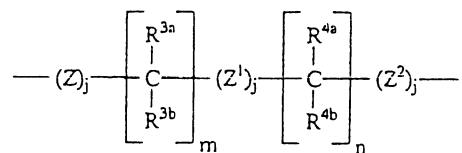
ii) -OH；

iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；

iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和

v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

i) -NR⁵-；

ii) -O-；

iii) -SO₂-；

iv) -NR⁵SO₂-；和

v) -SO₂NR⁵-；

標記 j 各自獨立地為 0 或 1；

R⁵ 各自獨立地為：

i) 氫；或

ii) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為：

i) 氫；

ii) 羥基；

iii) 鹵素；

iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

v) 經鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

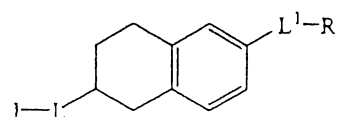
vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基，

vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式： $C=X$ 之單元，其中 X 為 O 、 S 或 NR^5 ；和

viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵；

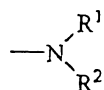
標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5。

39. 一種用於控制人之一或多種與行為有關的疾病、疾病狀態、病症或徵候群之醫藥組成物，該等疾病、疾病狀態、病症或徵候群係選自記憶損害（包括學習）、心臟血管功能、發炎，敗血症、心臟性和低血容性休克、性功能障礙、陰莖勃起、肌肉萎縮、神經生長和修復和子宮內胎兒的生長，其包含有效量的一或多種的化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

i) 氫；

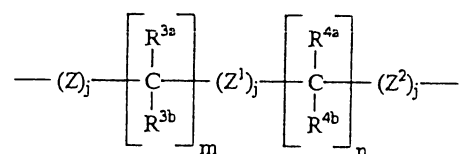
ii) -OH；

iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；

iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和

v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

i) -NR⁵-；

ii) -O-；

iii) -SO₂-；

iv) -NR⁵SO₂-；和

v) -SO₂NR⁵-；

標記 j 各自獨立地為 0 或 1；

R^5 各自獨立地為：

i) 氫；或

ii) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為：

i) 氫；

ii) 羥基；

iii) 鹵素；

iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

v) 經鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基，

vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基，

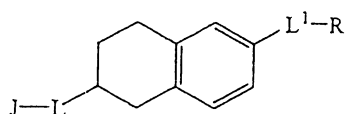
vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式： $C=X$ 之單元，其中 X 為 O 、 S 或 NR^5 ；和

viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵；

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5。

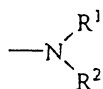
40. 一種用於控制人之一或多種由體重失調所產生的疾病、疾病狀態、病症或徵候群之醫藥組成物，該等疾病、疾病狀態、病症或徵候群係選自胰島素抵抗性、葡萄糖不耐受性、類型-2 糖尿病、冠狀動脈疾病、提高的血壓、高血壓、血脂異常 (dyslipidaemia)、子宮內膜癌、頸椎癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、膽囊癌、結腸癌、月經不規則、多毛症、不孕、膽囊疾病、限制肺疾病、昏睡、痛風、骨關節炎和血栓性插塞疾病，其包含有效量的一或多種的化合物，包括其所有的鏡像異構物和非鏡像異

構物形式及醫藥上可接受的鹽，該化合物具有下式：



其中 J 為一種包含至少一個經取代或未經取代之芳基或雜芳基環的單元；

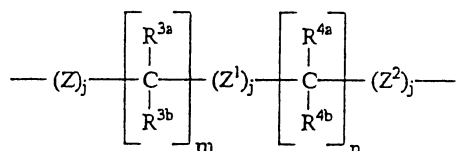
R 為一種具有下式之胺基單元：



R¹ 和 R² 係各自獨立地選自：

- i) 氫；
- ii) -OH；
- iii) 經取代或未經取代之 C₁-C₈ 直鏈、支鏈或環烷基；
- iv) 經取代或未經取代之 C₂-C₈ 直鏈、支鏈或環烯基；和
- v) R¹ 和 R² 可一起形成具有從 3 到 15 個環原子的經取代或未經取代之雜環、或雜芳基環；

L 和 L¹ 為各自獨立地具有下式之連接基：



Z、Z¹ 和 Z² 各自獨立地為一種選自下列之單元：

- i) -NR⁵-；
- ii) -O-；
- iii) -SO₂-；

(24)

iv) $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$; 和v) $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$;

標記 j 各自獨立地為 0 或 1 ;

 R^5 各自獨立地為 :

i) 氫 ; 或

ii) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ; R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地為 :

i) 氫 ;

ii) 羥基 ;

iii) 鹵素 ;

iv) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,v) 經鹵素取代之 C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷基 ,vi) C_1-C_4 直鏈、支鏈或環烷氧基 ,vii) R^{3a} 和 R^{3b} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成一種具有式 : $\text{C}=\text{X}$ 之單元 , 其中 X 為 O、S 或 NR^5 ; 和viii) 來自相鄰碳原子的二個 R^{3b} 或二個 R^{4b} 單元可一起形成雙鍵 ;

標記 m 和 n 各自獨立地為從 0 到 5 。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

