

發明專利說明書 200301115

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91134320 ※IPC分類：A61K 31/44, C07D 211/20
※申請日期：91 11 26

壹、發明名稱

(中文) 用於治療肥胖症及CNS病症之新穎的以六氫吡啶為主之MCH拮抗劑
(英文) NOVEL PIPERIDINE BASED MCH ANTAGONISTS FOR TREATMENT OF OBESITY AND CNS DISORDERS

貳、發明人 (共 2 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 杜安 A. 布奈特

(英文) DUANE A. BURNETT

住居所地址：(中文) 美國新澤西州柏那斯菲爾市契斯那大道9號

(英文) 9 CHESTNUT AVENUE, BERNARDSVILLE, NEW JERSEY 07924, U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美國先靈大藥廠

(英文) SCHERING CORPORATION

住居所或營業所地址：(中文) 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

(英文) 2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代表人：(中文) 艾德華 H. 梅哲

(英文) EDWARD H. MAZER

發明人 2

姓名：(中文) 文-連 吳

(英文) WEN-LIAN WU

住居所地址：(中文) 美國新澤西州艾迪森市羅尼路5號

(英文) 5, RONEY ROAD, EDISON, NEW JERSEY 08820,

U.S.A.

國籍：(中文) 中國 (英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

捌、聲明事項

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

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2001年11月26日；60/333,367

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2001年11月26日；60/333,367

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

相關申請案之交叉參考

本案請求美國臨時申請案 60/333,367，申請日 2001 年 11 月 26 日之權益。

發明範疇

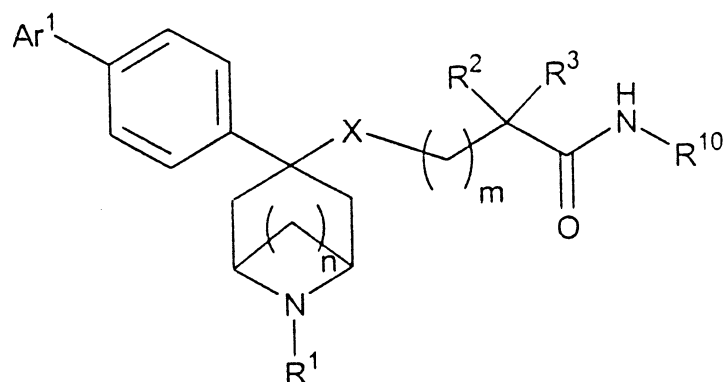
本發明係有關黑色素濃縮激素 (MCH) 拮抗劑及其用於治療肥胖、飲食障礙及糖尿病之用途，含有該化合物之醫藥組成物以及使用該化合物之治療方法。

發明背景

MCH 是一種環狀胜肽，十年前於硬骨魚體內首次發現，於硬骨魚體內，MCH 顯然可調節色彩變化。更為晚近，MCH 作為哺乳類飲食行為調節劑上可能扮演的角色構成研究主題。如 Shimada 等人，自然，396 期 (1998 年 12 月 17 日)，670-673 頁報告，MCH 缺陷小鼠因厭食症 (進食減少) 而體重減輕與消瘦。Shimada 鑑於其發現，提示 MCH 拮抗劑可有效用於治療肥胖。美國專利第 5,908,830 號揭示糖尿病或肥胖之組合治療，涉及投予代謝速率升高劑以及進食行為調整劑，後者例如為 MCH 拮抗劑。此外，MCH 受體拮抗劑也可用於治療憂鬱症及 / 或焦慮。Borowsky 等人，自然醫藥，8，825-830 頁 (2002 年 8 月 1 日)。

發明概要

本發明係有關結構式 I 表示之化合物：



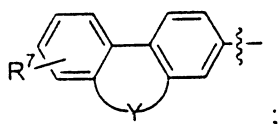
式 I

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

Ar¹為芳基，雜芳基，經(R⁷)_p取代之芳基或經(R⁷)_p取代之雜芳基，其中p為1至5之數目；當p大於1時，各個R⁷可相同或相異，各個R⁷為氫或各自分別選自OH、烷氧基、CN、鹵原子、NR⁸R⁹、C(O)NR⁸R⁹、N(R⁸)C(O)R⁵、N(R⁸)S(O₂)R⁵、S(O₂)NR⁸R⁹、C(O)OR⁸、OCF₃、CF₃、S(O₂)R⁵及C(O)R⁵組成的組群，或兩個毗鄰R⁷可共同接合而形成一個伸烷基二氧基選自



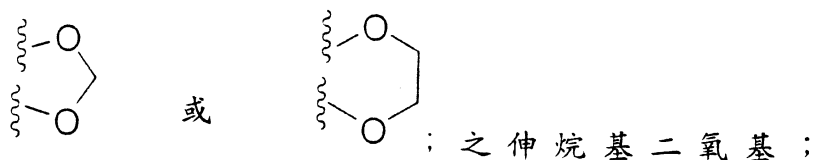
或當Ar¹為經(R⁷)_p取代之芳基時，此處R⁷及顯示附接於式I之苯基環可由Y架橋，顯示為



R¹為H、烷基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、羥基烷基、

烷氧基烷基、雜芳基、(苯乙烯基)甲基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環基、環烷基，其中烷基、芳烷基、芳氧基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環基及環烷基各自可未經取代，或視需要地經以一或多個 R^7 部分取代， R^7 部分可相同或相異、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $S(O_2)R^5$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、經 $(R^7)_p$ 取代之芳基或經 $(R^7)_p$ 取代之雜芳基，其中 p 為1至5之數目以及當 p 大於1時，各個 R^7 可相同或相異，各個 R^7 為氫或分別選自烷基、環烷基、OH、烷氧基、CN、鹵原子、雜芳基、 $OC(O)OH$ 、芳氧基、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 SR^5 、 $S(O_2)R^5$ 及 $C(O)R^5$ 組成的組群，

或二毗鄰 R^7 可共同接合而形成選自



R^2 、 R^3 、 R^8 及 R^9 各自為相同或相異及各自分別為H或烷基；

或 R^2 及 R^3 共同為伸烷基，且與其附接之碳共同形成為一個3至7員環；

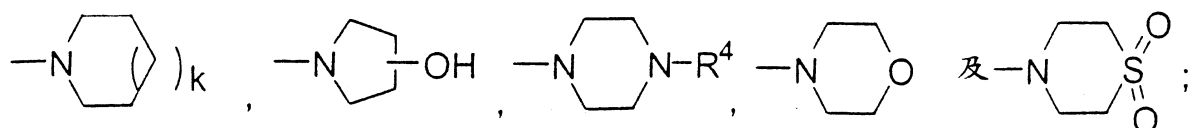
R^4 為H、烷基、芳烷基、 $R^5C(O)$ 、 $R^5S(O_2)$ 或  ；

R^5 為烷基或芳基；

R^6 為烷基、芳烷基或經 $(R^7)_p$ 取代之芳烷基，其中 p 為1至5之數目，當 p 大於1時，各個 R^7 可相同或相異，各個 R^7 為氫，或各自分別選自OH、烷氧基、CN、鹵原子、 NR^8R^9 、

$C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 $S(O_2)R^5$ 及 $C(O)R^5$ 組成的組群，

R^{10} 為芳基、雜芳基、經 $(R^7)_p$ 取代之芳基或經 $(R^7)_p$ 取代之雜芳基，其中 p 為1至5之數目，以及當 p 大於1時，各個 R^7 可相同或相異，且各個 R^7 為氫或分別選自OH、烷氧基、CN、鹵原子、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 $S(O_2)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 及雜環烷基組成的組群，或 R^{10} 為伸烷基或伸雜環基，此處該伸烷基或伸雜環基係附接至 NR^{10} 之N而形成選自



組成的組群之一個雜環基環；

X為 $N(R^4)$ 、O、S、 $S \rightarrow O$ 、 $S(O_2)$ 、 $C(O)$ 或 CH_2 ；

Y為O、 CH_2 、 $C(O)$ 、 $N(H)$ 、 $N(R^6)$ 或S；

k為0、1或2；

m為0、1或2；

n為0或2；

以及

其中該烷基、伸烷基、伸雜環基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、芳氧基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環基以及環烷基各自可未經取代，或視需要地經以一或多個 R^7 部分取代，其可相同或相異。

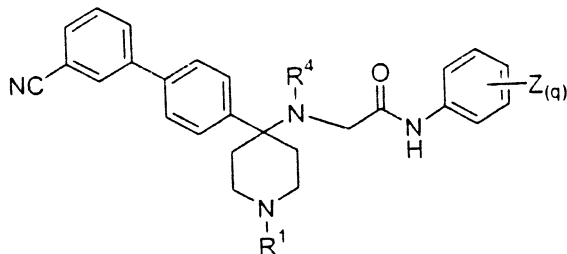
本發明亦係針對一種治療代謝病症如肥胖及飲食障礙如貪食症之醫藥組成物。就一方面而言，本發明亦係針對一種治療肥胖之醫藥組成物，其包含肥胖治療量之式I化合物，或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物以及醫藥可接受性載劑。

詳細說明

本發明係有關以結構式I表示之化合物，或其醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中各部分定義如前。

式I化合物可呈外消旋混合物或對映異構純質化合物投予。

一組較佳化合物為式Ia化合物



式 Ia

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q為1或2；

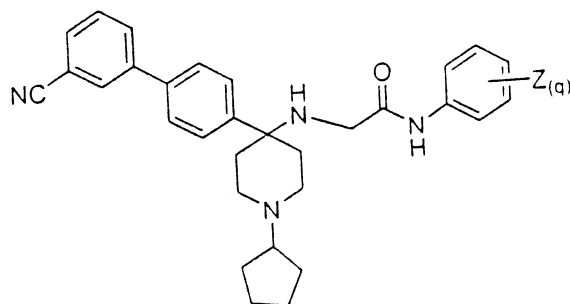
R¹為H、烷基或環烷基；

R⁴為H或烷基；

以及

Z為1或2個取代基，其可相同或相異且分別係選自鹵原子、CF₃及OCF₃組成的組群。

另一較佳具體實施例為式 Ib 化合物：



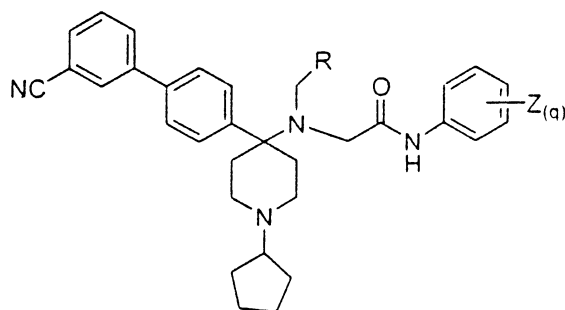
式 Ib

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q 為 1 或 2；

Z 為 1 或 2 個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

又一較佳具體實施例為式 Ic 化合物：



式 Ic

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

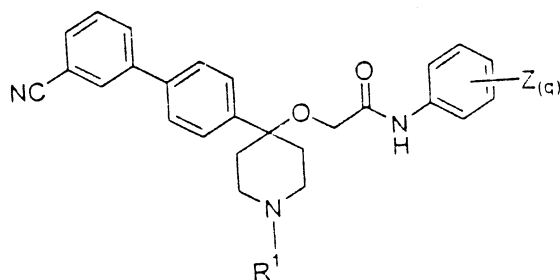
q 為 1 或 2；

R 為 H、烷基或環烷基；

以及

Z 為 1 或 2 個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

又一較佳具體實施例為式 Id 化合物：



式 Id

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

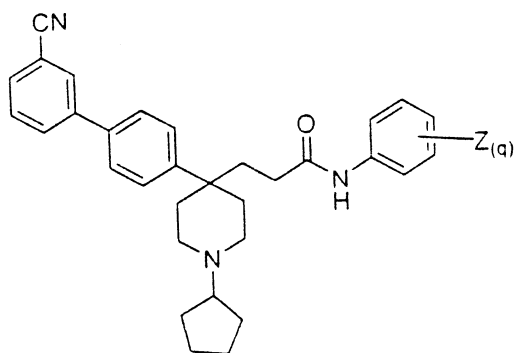
q 為 1 或 2；

R¹ 分別係選自 H、烷基及環烷基組成的組群；

以及

Z 為 1 或 2 個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、CF₃及 OCF₃組成的組群。

又一較佳具體實施例為式 Ie 化合物：



式 Ie

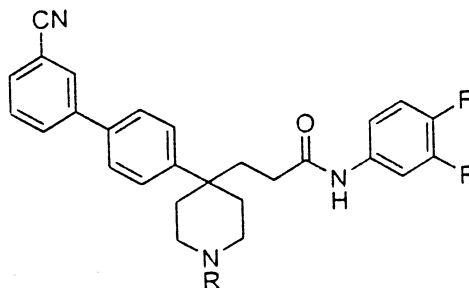
或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q 為 1 或 2；

Z 為 1 或 2 個取代基，其可相同或相異且各自分別選自

Cl、CF₃及F組成的組群。

又一較佳具體實施例為式If化合物：



式 If

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中

R係選自 CH₃C(O)、CH₃S(O₂)、CH₃CH₂OC(O)、(CH₃CH₂)₂NC(O)、(CH₃)₂NS(O₂)、CH₃CH₂NHS(O₂)及環丙基甲基組成的組群。

一組較佳化合物列舉於下表 1。

除非另行陳述，否則下列定義應用於本說明書及申請專利範圍。無論術語係單獨使用或組合其它術語使用，此等定義皆適用。如此「烷基」定義適用於「烷基」，也適用於「烷氧基」、「烷基胺基」等之烷基部分。

如前文及說明書全文使用，下列術語除非另行指示否則表示下列定義：

「病人」包括人類及其它動物患者。

「哺乳類」包括人類及其它哺乳類動物。

「烷基」表示脂肪族烴基，其可為直鏈或分支且於鏈中包含約 1 至約 20 個碳原子。較佳烷基含有約 1 至約 12 個碳原子於鏈。更佳烷基於鏈中含有約 1 至約 6 個碳原子。分支表示一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基附接於直鏈烷基

鏈。「低碳烷基」表示鏈中含有約1至約6個碳原子之烷基，可為直鏈或分支。「經取代之烷基」一詞表示烷基可經以一或多個取代基取代，該等取代基可相同或相異，各個取代基分別選自鹵原子、烷基、芳基、-環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基組成的組群。適當烷基之非限制性範例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。

「烯基」表示包含至少一個碳-碳雙鍵之脂肪族烴基，該基可為直鏈或分支且於鏈中含有約2至約15個碳原子。較佳烯基含有約2至約12個碳原子於鏈；以及更佳約2至約6個碳原子於鏈。分支表示一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基附接至直鏈烯基鏈。「低碳烯基」表示鏈中含有約2至約6個碳原子之烯基，其可為直鏈或分支。「經取代之烯基」表示烯基經以一或多個取代基取代，該等取代基可相同或相異，各個取代基分別係選自鹵原子、烷基、芳基、-環烷基、氰基及烷氧基組成的組群。適當烯基之非限制性範例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、及3-甲基丁-2-烯基。

「炔基」表示包含至少一個碳-碳叁鍵之脂肪族烴基，該基可為直鏈或分支且於鏈中含有約2至約15個碳原子。較佳炔基含有約2至約12個碳原子於鏈；以及更佳約2至約4個碳原子於鏈。分支表示一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基附接至直鏈炔基鏈。「低碳炔基」表示鏈中含有

約2至約6個碳原子之炔基，其可為直鏈或分支。適當炔基之非限制性範例包括乙炔基、丙炔基及2-丁炔基。「經取代之炔基」一詞包括炔基其可經以一或多個取代基取代，取代基可相同或相異，各個取代基分別選自烷基、芳基及-環烷基組成的組群。

「伸烷基」表示烷二基常見於兩個碳原子上有自由價。非限制性範例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基等。「經取代之伸烷基」一詞表示可經以一或多個取代基取代之伸烷基，該等取代基可相同或相異，各個取代基分別選自鹵原子、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基組成的組群。

「芳基」表示含約6至約14個碳原子且較佳約6至約10個碳原子之芳香族單環或多環系。芳基可未經取代，或於環上以一或多個相同或相異之取代基取代，各個取代基分別選自烷基、芳基、-OCF₃、-OCO烷基、-OCO芳基、-CF₃、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、鹵原子、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜芳基亞磺鹽基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基及雜環基組成的組群。適當芳基之非限制性範例包括苯基及萘基。「芳基」也可透過一或多個碳原子

以及一或多個氧原子的組合例如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等，鍵聯於其芳香環上之二毗鄰碳予以取代。

「伸芳基」表示由兩個環碳原子去除一個氫而由芳香族烴衍生得之二價基。非限制性範例包括伸苯基等。

「伸烷基二氧基」表示一或多個碳原子與一或多個氧原子之組合，例如下列非限制性範例包括亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等。

「雜烷基」表示含約5至約14個碳原子且較佳約5至約10個碳原子之烷基，其中一或多個碳原子為碳以外之元素例如氮、氧或硫，可個別存在或組合存在。較佳雜芳基含有約5至約6個碳原子。

「雜芳基」表示含約5至約14個環原子及較佳約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外之元素例如氮、氧或硫或單獨或組合存在之芳香族單環或多環系(稠合，以及藉鍵結聯結)。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。

「雜芳基」視需要地於環經由以一或多個相同或相異之取代基置換環上可利用之氫而取代於環，各個取代基分別係選自烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷基、鹼基、芳鹼基、鹵原子、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷基、烷基磺基、芳基磺基、雜芳基磺基、烷基亞磺基、芳基亞磺基、雜芳基亞磺基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、環烯基及雜環基組成的

組群。雜芳基字根前方之字首氮雜、氧雜或硫雜表示至少分別存在有一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視需要地經氧化成為對應N氧化物。適當雜芳基之非限制性範例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基等。

「伸雜烷基」表示由前文定義之雜烷基去除一個氫原子所得之二官能基。

「伸雜芳基」表示由兩個環碳原子去除一個氫而由雜環系芳香族化合物衍生得之二價基，例如衍生自吡啶、吡咯等之二價基。

「芳烷基」表示芳基-烷基，其中芳基及烷基定義如前。較佳芳烷基包含低碳烷基。適當芳烷基之非限制性範例包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。與親代部分之鍵結係透過烷基。「經取代之芳烷基」一詞表示芳烷基可經以一或多個相同或相異之取代基取代，各個取代基分別係選自鹵原子、烷基、芳基、環烷基、氰基、羰基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基組成的組群。

「烷基芳基」表示烷基-芳基其中該烷基及芳基定義如前。較佳烷基芳基包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性範例為甲苯基。對親代部分之鍵結係透過芳基。

「環烷基」表示含約3至約10個碳原子且較佳約5至約10個碳原子之非芳香族單環或多環系。較佳環烷基環含有約

5至約7個環原子。環烷基可視需要地經由藉一或多個相同或相異之取代基置換環上可利用之氫而於環上被取代，各個取代基係分別選自烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烯基、烷基雜芳基、烷基雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、鹵原子、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜芳基亞磺鹽基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、環烯基以及雜環基組成的組群。適當單環系環烷基之非限制性範例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環系環烷基之非限制性範例包括1-十氫萘基、四氫萘基、四氫茚基、原冰片基、金剛烷基等。

「鹵原子」表示氟、氯、溴或碘基。較佳為氟、氯或溴，及更佳為氟及氯。

「鹵素」表示氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯或溴，更佳為氟及氯。

「鹵烷基」表示如前文定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子係以前文定義之鹵基置換。

「環烯基」表示含約3至約10個碳原子且較佳約5至約10個碳原子且含有至少一個碳-碳雙鍵之非芳香族單環或多環系。較佳環烯基環含有約5至約7個環原子。環烯基可視需要地經由一或多個相同或相異之取代基置換環上可利用之氫而於環取代，各個取代基分別係選自烷基、芳基、

雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烯基、烷基雜芳基、烷基雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、鹵原子、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜芳基亞磺鹽基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、環烯基以及雜環基組成的組群。適當單環環烯基之非限制性範例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基等。適當多環環烯基之非限制性範例為原冰片烯基。

「雜環基」或「雜環烷基」表示含約3至約10個環原子且較佳約5至約10個環原子之非芳香族飽和單環或多環環系，其中環系之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，可單獨或組合存在。環系中不存在有毗鄰氧及/或硫原子。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。雜環基字根前方之字首氮雜、氧雜或硫雜表示至少分別存在有一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜環基可視需要地經由一或多個相同或相異之取代基置換環上可利用之氫而於環取代，各個取代基分別係選自烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烯基、烷基雜芳基、烷基雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、鹵原子、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜芳基亞磺鹽基、烷

硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、環烯基以及雜環基組成的組群。雜環基之氮或硫原子可視需要地經氧化成為N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環雜環基環之非限制性範例包括哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、吡喃基、四氫噻吩基、嗎啉基等。

「芳烯基」表示芳基-烯基其中芳基及烯基係如前述。較佳芳烯基含有一個低碳烯基。適當芳烯基之非限制性範例包括2-苯乙烯基及2-萘乙烯基。對親代部分之鍵結係透過烯基。

「雜芳烷基」表示雜芳基-烷基，其中雜芳基及烷基係如前述。較佳雜芳烷基含有低碳烷基。適當芳烷基之非限制性範例包括吡啶基甲基、2-(呋喃-3-基)乙基以及噻啉-3-基甲基。對親代部分之鍵結係透過烷基。「雜芳烷基」可視需要地經由一或多個相同或相異之取代基置換環上可利用之氮而於環取代，各個取代基分別係選自烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烯基、烷基雜芳基、烷基雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹼基、芳鹼基、鹵原子、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺鹼基、芳基磺鹼基、雜芳基磺鹼基、烷基亞磺鹼基、芳基亞磺鹼基、雜芳基亞磺鹼基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、環烯基以及雜環基組成的組群。

「雜芳烯基」表示雜芳基-烯基，其中雜芳基及烯基係

如前述。較佳雜芳烯基含有低碳烯基。適當雜芳烯基之非限制例包括 2-(吡啶-3-基)乙烯基以及 2-(喹啉-3-基)乙烯基。至親代部分之鍵結係透過烯基。

「烷氧烷基」表示烷氧基-烷基，其中烷基及烷氧基係如前述。適當烷氧基烷基之非限制性範例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基及乙氧基乙基。

「芳氧基烷基」表示芳氧基-烷基，其中烷基及芳氧基係如前文定義。適當芳氧基烷基之非限制性範例包括苯氧基甲基、苯氧基甲基及苄氧基甲基。

「羥基烷基」表示 HO-烷基，其中烷基定義如前。較佳羥基烷基含有低碳烷基。適當羥基烷基之非限制性範例包括羥基甲基及 2-羥基乙基。

「鹽基」表示 H-C(O)-、烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、或環炔基-C(O)-，其中各個基團係如前述。與親代部分之鍵結係透過羰基。較佳鹽基含有低碳烷基。適當鹽基之非限制性範例包括甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、2-甲基丙鹽基及環己鹽基。

「芳鹽基」表示芳基-C(O)-基，其中芳基係如前述。親代部分之鍵結係透過羰基。適當基團之非限制性範例包括苯甲鹽基以及 1-及 2-萘甲鹽基。

「烷氧基」表示烷基-O基，其中烷基係如前述。適當烷氧基之非限制性範例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基。烷基係透過醚氧鍵聯至毗鄰部分。「經取代之烷氧基」表示烷氧基之烷基部分可經以一或多個相同或相異

之取代基取代，各個取代基分別係選自鹵原子、烷基、芳基、-環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基組成的組群。適當烷基之非限制性範例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。

「芳氧基」表示芳基-O-基，其中芳基係如前述。適當芳氧基之非限制性範例包括苯氧基及萘氧基。對親代部分之鍵結係透過醚氧。

「烷基胺基」表示-NH₂或-NH₃⁺基團，其中氮上的一或多個氫原子係由前文定義之烷基置換。

「環烷基烷基」表示環烷基烷基，其中環烷基及烷基係如前述。對親代部分之鍵結係透過烷基。

「烷硫基」表示烷基-S-基，其中烷基係如前述。適當烷硫基之非限制性範例包括甲硫基、乙硫基、異丙硫基及庚硫基。對親代部分之鍵結係透過硫。

「芳硫基」表示芳基-S-基，其中芳基係如前述。適當芳硫基之非限制性範例包括苯硫基及萘硫基。對親代部分之鍵結係透過硫。

「芳烷硫基」表示芳烷基-S-基，其中芳烷基係如前述。適當芳烷硫基之非限制性範例包括苄硫基。對親代部分之鍵結係透過硫。

「烷氧羰基」表示如前文定義之烷氧基透過羰基鍵聯至毗鄰部分。烷氧羰基之非限制性範例包括-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃等。

「芳烷氧羰基」表示芳烷基-O-C(O)-基。適當芳烷氧羰基之非限制性範例為苄氧羰基。對親代部分之鍵結係透過羰基。

「烷基磺醯基」表示烷基-S(O₂)-基。較佳基團為其中烷基為低碳烷基。對親代部分之鍵結係透過磺醯基。

「烷基亞磺醯基」表示烷基-S(O)-基。較佳基團為其中烷基為低碳烷基。對親代部分之鍵結係透過亞磺醯基。

「芳基磺醯基」表示芳基-S(O₂)-基。對親代部分之鍵結係透過磺醯基。

「芳基亞磺醯基」表示芳基-S(O)-基。對親代部分之鍵結係透過亞磺醯基。

「視需要經取代」一詞表示視需要經以規定基、基團或部分取代。

用於此處，「組成物」一詞意圖涵蓋包含規定量特定成分之產物，以及任何直接或間接由規定量之特定成分組合所得之產物。

本發明化合物之溶劑合物也意圖涵蓋於此處。「溶劑合物」表示本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理結合。此種物理結合涉及不等程度之離子鍵結以及共價鍵結，包括氫鍵。某些情況下，溶劑合物將被分離，例如當一或多個溶劑分子結合於結晶固體之晶格時溶劑合物可被分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相以及不可分離之溶劑合物二者。適當溶劑合物之非限制性範例包括乙醇合物、甲醇合物等。「水合物」為其中溶劑分子為水之溶劑合物。

「有效量」或「治療有效量」表示可有效治療患有MCH所媒介之疾病或病情之哺乳類(例如人類)因而產生預定療效之本發明化合物數量。

式I化合物形成鹽，鹽亦屬本發明之範圍。參照式I，除非另行指示，此處須了解係涵括其鹽類。「鹽(類)」一詞用於此處表示於無機及/或有機酸生成之酸性鹽，以及與無機及/或有機鹼生成之鹼性鹽。此外當式I化合物含有鹼性部分(例如但非限於吡啶或咪唑)以及酸性部分(例如但非限於羧酸)時，形成兩性離子(「內鹽」)，兩性離子(內鹽)也涵括於此處使用之「鹽(類)」一詞。醫藥可接受性(亦即無毒生理可接受性)鹽類為較佳，但其它鹽類也有用。式I化合物之鹽類例如可經由式I化合物與定量酸或鹼如等量於介質例如鹽於其中沈澱之介質、或於水性介質反應，接著凍乾。

酸加成鹽例如包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻蛋白酸鹽、抗壞血栓鹽、天冬酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、糖基磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、異戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(如此處所述)、

酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(亦稱做tosylates)、十一烷酸鹽等。此外，一般視為可由鹼性醫藥化合物形成醫藥有用鹽之酸例如論述於S. Berge等人，製藥科學期刊(1977) 66(1) 1-19；國際藥物期刊(1986) 33 201-217；Anderson等人，醫藥化學規範(1996年)，學術出版社，紐約；以及橙皮書(美國食品藥物管理局，華盛頓特區於其網址)。此等揭示以引用方式併入此處。

範例鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰及鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽、與有機鹼(如有機胺)生成之鹽，例如班哲辛斯(benzathines)、二環己基胺類、海哲巴明(hydrabamines)(與N,N-貳(去氫松香基)仲乙基二胺生成之鹽)、N-甲基-D-葡萄糖胺類、N-甲基-D-葡萄糖醯胺類、第三丁基胺類；以及與胺基酸(如精胺酸、離胺酸等)生成之鹽類。鹼性含氮基可使用下列試劑第四化，例如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯、溴及碘)、二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基、二丁基及二苄基硫酸酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯、溴及碘)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴)等。

全部此等酸鹽及鹼鹽意圖皆為本發明範圍之醫藥可接受性鹽，全部酸鹽及鹼鹽用於本發明用途皆視為相當於對應化合物之自由態形式。

式I化合物及其鹽類及溶劑合物可以互變異構型存在(例如呈醯胺或亞胺醚)。全部此等互變異構形式皆涵蓋於此處作為本發明之一部分。

本發明化合物(包括化合物之鹽類及溶劑合物)之全部立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等),例如由於各個取代基的非對稱碳而存在之立體異構物,包括對映異構型式(即使於無非對稱碳存在下也可能存在)、旋轉異構物形式、亞微普異構物(atropisomers)以及非對映異構物形式意圖皆涵蓋於本發明之範圍。本發明化合物之個別立體異構物例如可實質不含其它異構物或例如可呈外消旋混合物,或混合全部其它或其它經選定之立體異構物。本發明之對掌中心可具有S或R組態, S或R組態係如IUPAC 1974推薦定義。使用「鹽」、「溶劑合物」等詞同等適用於本發明化合物之對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物或外消旋混合物之鹽及溶劑合物。

當於任何成分或於室溫任何變數(例如芳基、雜環、 R^2 等)出現多於一次時,其各次出現之定義與其任何其它出現之定義獨立無關。又唯有於取代基及/或變數之組合可獲得穩定化合物時才容許此種取代基及/或變數之組合。

如表以及本案之說明、實施例及反應圖之概略附註,任何於此處化學結構式中帶有未滿足價數之開放端氮原子表示NH,或於末端氮時表示 $-NH_2$ 。同理,此處化學結構式中帶有未滿足價數之任何開放端氧原子表示 $-OH$,帶有未填滿價數之任何開放端碳原子適當以 $-H$ 填補。

式I化合物可為可用於治療肥胖之高度選擇性高度親和力黑色素濃縮激素(MCH)受體拮抗劑。

本發明之另一方面為一種治療患有MCH媒介之疾病或

病情之哺乳類(例如人類)之方法，係經由對該哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

較佳劑量約為0.001至100毫克/千克體重/日式I化合物。特佳劑量為約0.01至25毫克/千克體重/日式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面係針對一種治療肥胖之方法，包含對需要此種治療之哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面係針對一種治療飲食及代謝障礙之方法，該飲食或代謝障礙例如貪食症及厭食症，該方法包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面係針對一種治療高脂血症之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面係針對一種治療脂肪團及脂肪堆積之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面係針對一種治療第二型糖尿病之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

除了本發明化合物用於MCH亞型之「直接」效果外，有些疾病可因體重減輕而受惠，該等疾病之病情例如胰島素

抗阻、葡萄糖耐性受損、第二型糖尿病、高血壓、高脂血症、心血管病、膽石、某些癌症及睡眠呼吸中止症候群。

本發明之另一方面係針對治療精神病症之方法，該等精神病症例如為重度憂鬱症、躁鬱症、焦慮、精神分裂以及睡眠障礙，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明亦係針對醫藥組成物，其包含至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物以及至少一種醫藥可接受性載劑。

本發明亦係針對用於治療肥胖之醫藥組成物，該醫藥組成物包含肥胖治療量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物以及至少一種醫藥可接受性載劑。

式I化合物可使用如下反應圖、如下製備例及實施例所示溶液相或固相合成，藉業界人士已知方法製造。

一組較佳化合物示於下表1。或為該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

本發明之另一方面為一種治療患有MCH媒介之疾病或病情之哺乳類(例如人類)之方法，係經由對該哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

較佳劑量約為0.001至100毫克/千克/日式I化合物。特佳劑量為約0.01至25毫克/千克/日式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之另一方面係針對一種治療肥胖之方法，包含對需要此種治療之哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之另一方面係針對一種治療代謝障礙如肥胖以及飲食障礙如貪食症及厭食症之方法，該方法包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之另一方面係針對一種治療高脂血症之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之另一方面係針對一種治療脂肪團及脂肪堆積之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之另一方面係針對一種治療第二型糖尿病之方法，包含對哺乳類投予治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。

除了本發明化合物用於MCH亞型之「直接」效果外，有些疾病可因體重減輕而受惠，該等疾病之病情例如胰島素抗阻、葡萄糖耐性受損、第二型糖尿病、高血壓、高脂血症、心血管病、膽石、某些癌症及睡眠呼吸中止症候群。

本發明亦係針對醫藥組成物，其包含至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽以及至少一種醫藥可接受性載劑。

本發明亦係針對用於治療肥胖之醫藥組成物，該醫藥組

成物包含肥胖治療量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽以及至少一種醫藥可接受性載劑。

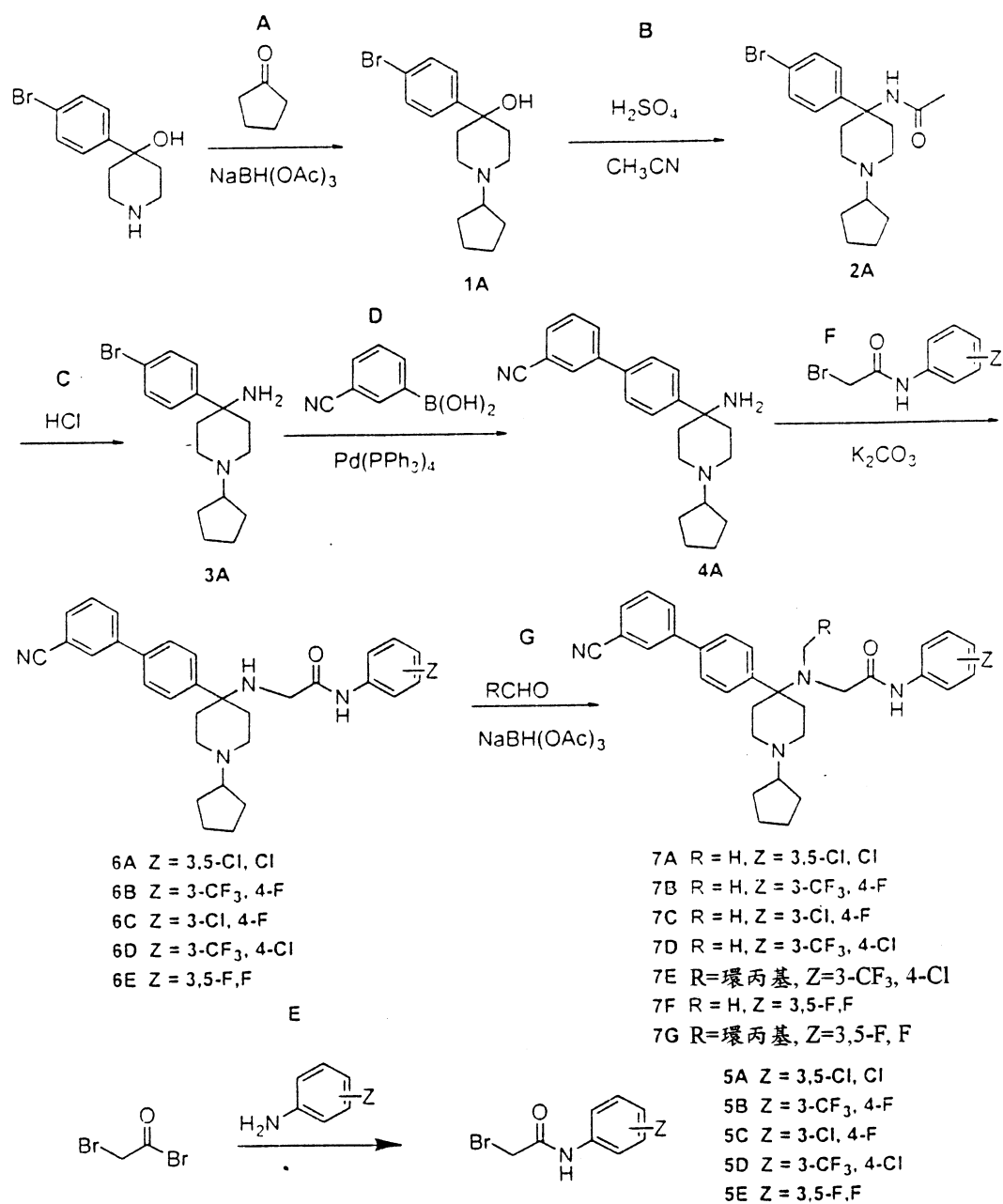
式I化合物可使用如下反應圖、如下製備例及實施例所示溶液相或固相合成，藉業界人士已知方法製造。

式Ia、Ib及Ic化合物係根據反應圖1所述方法製備：

新穎化合物為強力MCH拮抗劑，亦對其它接受器如M₂接受器、h-HT輸送劑具有選擇性。

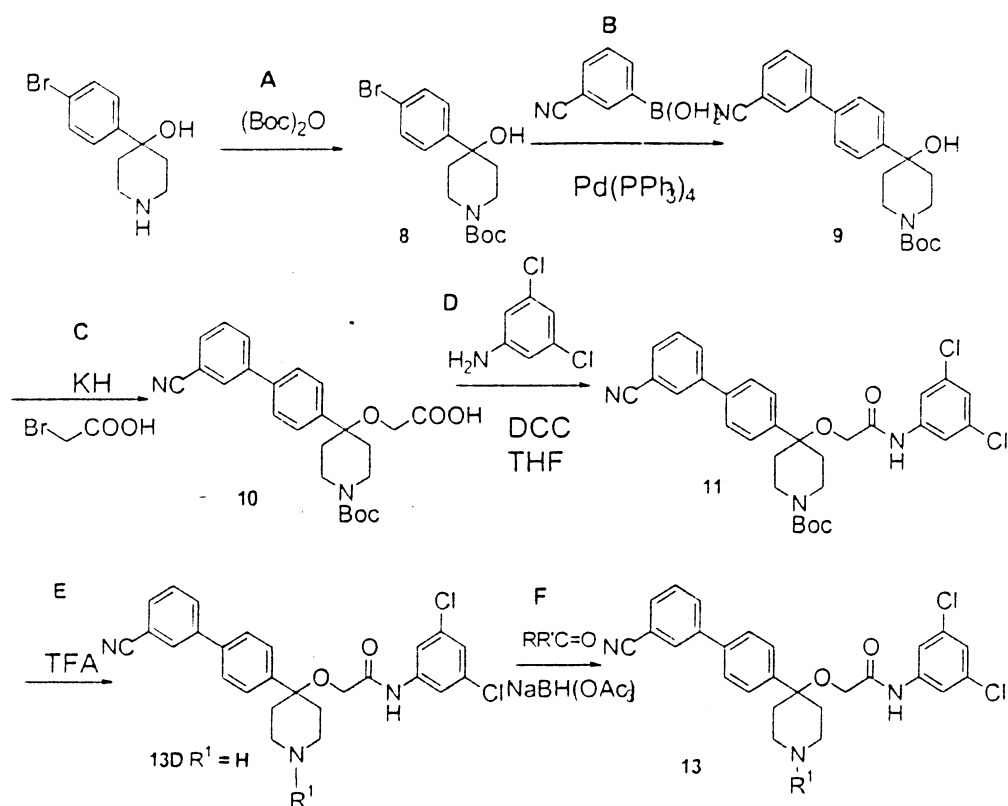
意圖涵蓋全部此等化合物之立體異構物及互變異構形式。式Ia、Ib及Ic化合物可由4-(4-溴苯基)哌啶醇製備(反應圖1)。

反應圖 1



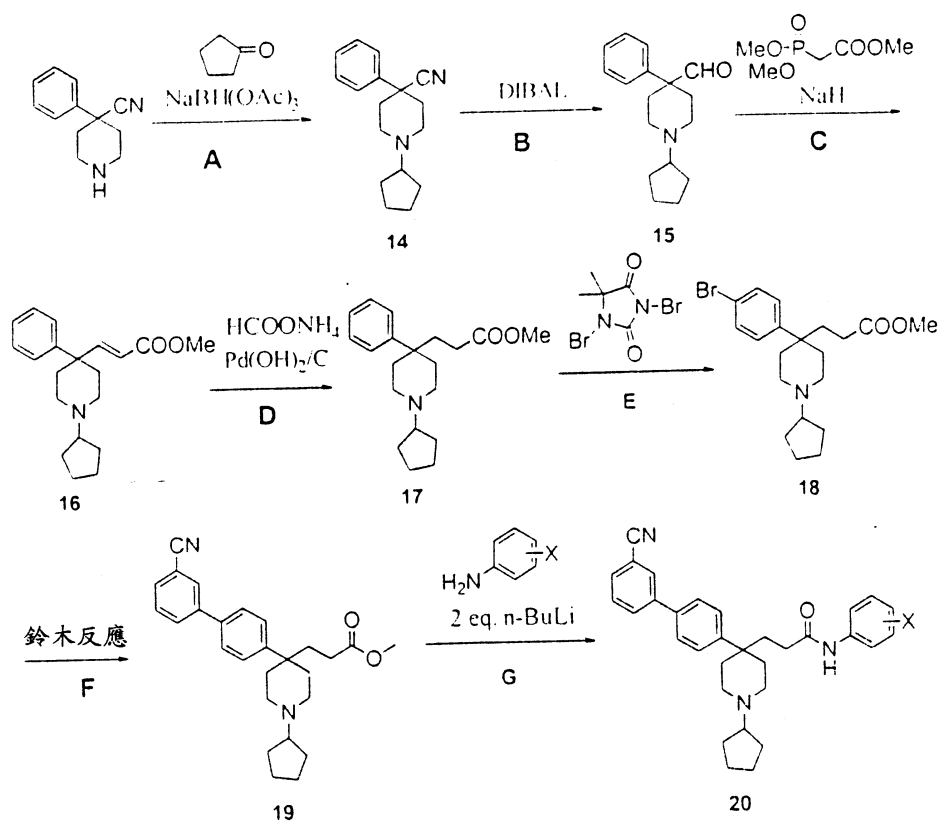
式 Id 化合物可由 4-(4-溴苯基)哌啶醇製備(反應圖 2)。

反應圖 2

13A $\text{R}^1 = \text{甲基}$ 13B $\text{R}^1 = \text{環丙基甲基}$ 13C $\text{R}^1 = \text{環戊基}$

多種化合物此處X為伸烷基係如反應圖3及4合成。

反應圖 3

20A X = 4-Cl, 3- CF_3

20B X = 3,5-Cl, Cl

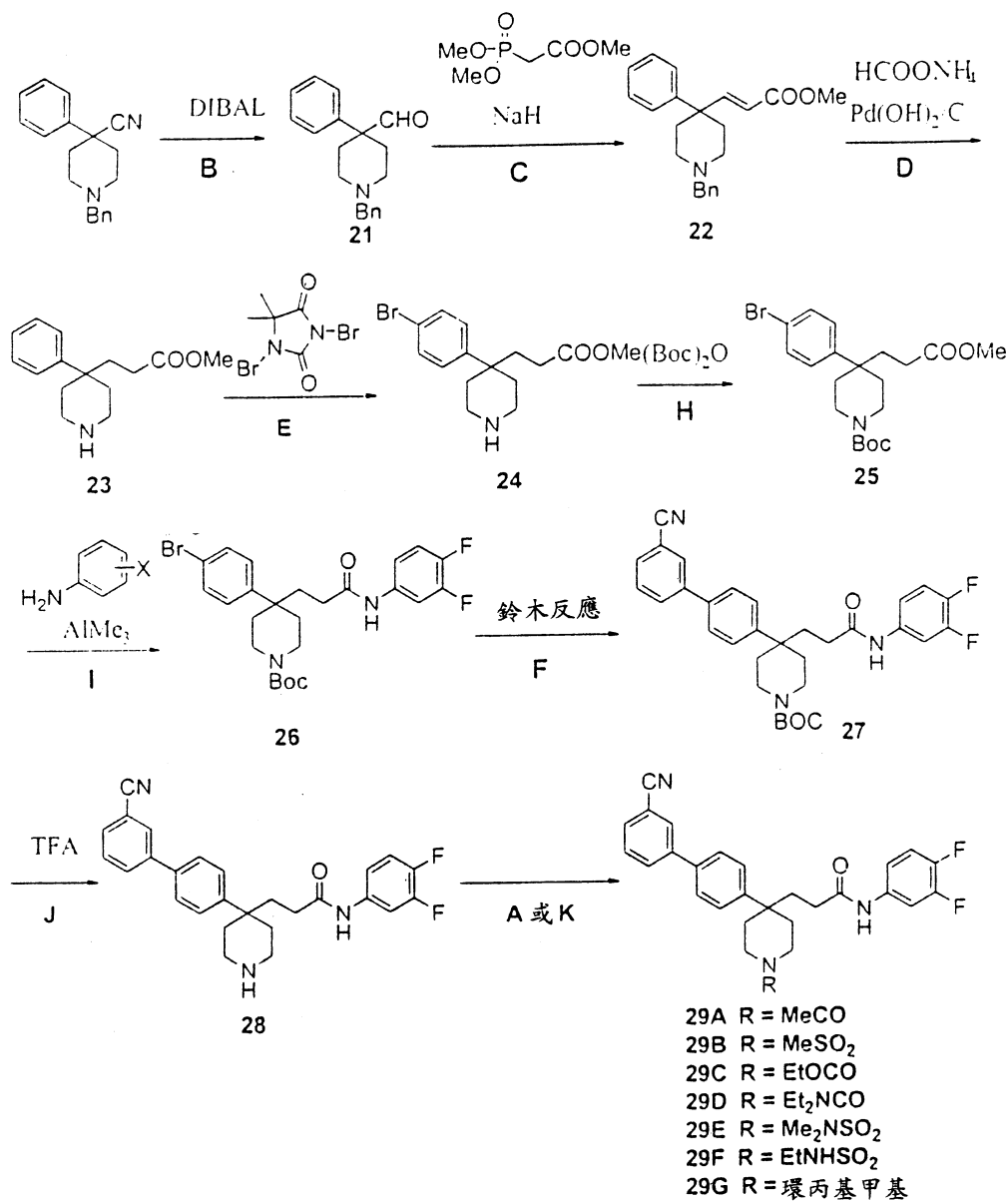
20C X = 3-Cl, 4-F

20D X = 3,5-F, F

20E X = 2,6-Cl, Cl

20F X = 3,4-F, F

反應圖 4



也意圖涵蓋其它相關途徑/化學。

本發明之又另一方面為至少一種式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物與至少一種選自下式化合物之化合物的組合。

如此本發明之另一方面為一種治療肥胖之方法，包含對哺乳類(例如女人或男人)投予

a. 定量第一化合物，該第一化合物為式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物；以及

b. 定量第二化合物，該第二化合物為抗肥胖劑及/或厭食劑例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑或NPY拮抗劑，其中第一及第二化合物數量可獲得治療效果。

本發明亦係針對一種醫藥組合組成物，包含：治療有效量之組成物，該組成物包含至少一種第一化合物，該第一化合物為式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物；

一種第二化合物，該第二化合物為抗肥胖劑及/或厭食劑例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑或NPY拮抗劑；及/或視需要地，一種醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。

本發明之另一方面為一種套件組，包含：

a. 定量式I化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物以及醫藥可接受性載劑、媒劑或稀釋劑於第一單位劑型；

b. 定量抗肥胖劑及/或厭食劑例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食及/或NPY拮抗劑以及醫藥可接受性載劑、媒劑或稀釋劑呈第二單位劑型；以及

c. 容納第一及第二劑型之裝置，其中該第一及第二化合物之用量可獲得治療效果。

前述組合方法、組合組成物及組合套件組之較佳抗肥胖劑及/或厭食劑(可單獨使用或組合使用)為：

苯基丙醇胺、麻黃鹼、甲麻黃鹼、芬特明(phentermine)、

膽囊激素-A(後文稱做CCK-A)促效劑、單胺再吸收抑制劑(例如希布措明(sibutramine))、擬交感神經作用劑、血清素激性劑(例如德芬芙拉明(dexfenfluramine)或芬芙拉明(fenfluramine))、多巴胺促效劑(例如波摩克普汀(bromocriptine)、黑素細胞刺激激素接受器促效劑或模擬作用劑、黑素細胞刺激激素類似物、大麻酚接受器拮抗劑、黑素濃縮激素拮抗劑、OB蛋白質(後文稱做「瘦素」)、瘦素類似物、瘦素接受器促效劑、膽素(galanin)拮抗劑或GI脂肪酶抑制劑或降低劑(例如歐立泰(orlistat))。其它厭食劑包括邦貝辛(bombesin)促效劑、去氫表鞣固酮或其類似物、葡萄糖皮質固醇接受器促效劑及拮抗劑、歐瑞辛(orexin)接受器拮抗劑、尿皮質素(urocortin)結合蛋白質拮抗劑、仿升糖素胜肽-1接受器促效劑例如愛森丁(Exendin)、以及睫狀親神經因子例如亞梭金(Axokine)。

本發明之另一方面為一種治療糖尿病之方法，包含對哺乳類(例如女人或男人)投予

a. 定量第一化合物，該第一化合物為式I化合物，或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物；以及

b. 定量第二化合物，該第二化合物為醛糖還原酶抑制劑、糖原磷酸酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包括口服生物可利用性胰島素製劑)、胰島素模擬作用劑、美佛明(metformin)、亞卡波斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子例如網葛塔宗(troglitazone)、羅塞葛塔宗(rosaglitazone)、皮歐葛

塔宗 (pioglitazone) 或 GW-1929、磺醯脲、葛帕載 (glipazide)、葛布賴 (glyburide) 或克波帕麥 (chlorpropamide)，其中該第一及第二化合物數量可獲得治療效果。

本發明亦係針對一種醫藥組合組成物，包含：治療有效量之一種組成物，該組成物包含一種第一化合物，該第一化合物為式 I 化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物；

一種第二化合物，該第二化合物為醛糖還原酶抑制劑、糖原磷酸酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素 (包括口服生物可利用性胰島素製劑)、胰島素模擬作用劑、美佛明、亞卡波斯、PPAR- γ 配位子例如網葛塔宗、羅塞葛塔宗、皮歐葛塔宗或 GW-1929、磺醯脲、葛帕載、葛布賴或克波帕麥；以及視需要地，一種醫藥載劑媒劑或稀釋劑。

本發明之另一方面為一種套件組，包含：

a. 定量式 I 化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物以及醫藥可接受性載劑、媒劑或稀釋劑於第一單位劑型；

b. 定量醛糖還原酶抑制劑、糖原磷酸酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素 (包括口服生物可利用性胰島素製劑)、胰島素模擬作用劑、美佛明、亞卡波斯、PPAR- γ 配位子例如網葛塔宗、羅塞葛塔宗、皮歐葛塔宗或 GW-1929、磺醯脲、葛帕載、葛布賴或克波帕麥及醫藥可

接受性載劑、媒劑或稀釋劑呈第二單位劑型；以及

c. 容納第一及第二劑型之裝置，其中該第一及第二化合物之用量可獲得治療效果。

較佳醫藥製劑係呈單位劑型。於此種劑型，製劑可再分成適當大小之單位劑量，含有適量活性組成分，例如達成期望目的之有效量。

於製劑單位劑量之活性化合物含量可依據特定用途變更或調整為約1毫克至約100毫克，較佳約1毫克至約50毫克及更佳約1毫克至約25毫克。

使用之實際劑量可依據病人需求以及接受處理之病情嚴重程度改變。特定情況之適當用法用量之決定係在業界人士之技巧範圍內。為求方便，視需要，總每日劑量可平分而於一日中間分成數份投藥。

本發明化合物及/或其醫藥可接受性鹽之投予數量及頻率將依據臨床醫師之判定考慮病人年齡、情況及身材以及欲治療之症狀嚴重程度調整。典型口服投藥用之推薦每日用法用量為約1毫克/日至約300毫克/日且較佳1毫克/日至50毫克/日平分二至四劑投藥。

本發明亦係針對治療代謝障礙如肥胖以及飲食障礙如貪食症之醫藥組成物。

為了由本發明所述化合物製備醫藥組成物，惰性醫藥可接受性載劑可為固體或液體。固體劑型製劑包括散劑、錠劑、可分散粒劑、膠囊劑、扁膠囊劑及栓劑。散劑及錠劑包含約5至約95%活性成分。適當固體載劑為業界已知例

如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、散劑、扁膠囊劑及膠囊劑可用作為適合經口投藥之固體劑型。醫藥可接受性載劑及各種組成物之製法範例可參考 A. Gennaro (編輯)，雷明頓製藥科學，18版(1990年)，默克出版公司，賓州伊士頓。

液體劑型製劑包括溶液劑、懸浮液劑及乳液劑。其範例值得一提者有腸道外注射用之水或水-丙二醇溶液劑，或添加甜味劑及矯味劑用於口服溶液劑、懸浮液劑及乳液劑。液體劑型製劑也包括鼻內投藥用之溶液劑。

適合供吸入投藥之噴霧劑製劑包括溶液以及粉末形式固體，其可組合醫藥可接受性載劑，例如惰性壓縮氣體如氮氣。

也涵括固體劑型製劑，其恰於使用前被轉成液體劑型製劑供口服或腸道外投藥。此種液體劑型包括溶液劑、懸浮液劑及乳液劑。

本發明化合物也可經皮輸送。經皮組成物可呈乳膏劑、洗劑、噴霧劑及/或乳液劑劑型，如業界習知用於此項目的，可涵括於基體型或貯器型之經皮貼片。

本發明化合物也可經皮下輸送。

較佳化合物係經口服投藥。

此處揭示之本發明將以下列製備例及實施例舉例說明，但不可視為圍限本發明之範圍。其它機械路徑及類似結構對熟諳技藝人士顯然易知。

提出 NMR 資料時， ^1H 光譜係於維瑞恩 (Varian) VXR-200

(200 MHz, ^1H)、維瑞恩傑米尼 (Gemini)-300 (300 MHz) 或 XL-400 (400 MHz) 獲得， ^1H 光譜係以距 Me_4Si 下野之 ppm 表示，質子數、多峰情況、偶合常數以赫茲表示揭示於括弧。當提出 LC/MS 資料時，分析係使用應用生物系統公司 API-100 質譜儀以及島津 SCL-10A LC 管柱進行：亞泰克 (Altech) 鉑 C18，3 微米，33 毫米 x 7 毫米內徑；梯度流：0 分鐘 - 10% CH_3CN ，5 分鐘 - 95% CH_3CN ，7 分鐘 - 95% CH_3CN ，7.5 分鐘 - 10% CH_3CN ，9 分鐘 - 停止。列出留滯時間及觀察得之親代離子。

下列溶劑及試劑係以括弧內之縮寫表示：

薄層層析術 (TLC)；

乙酸乙酯 (AcOEt 或 EtOAc)；

碳酸二-第三丁酯 (BOC_2O)；

三氟乙酸鹽 (TFA)；

四異丙酸鈦 ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$)；

$\text{N,N}'$ -二異丙基乙基胺 ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$)；

三乙基胺 (Et_3N 或 TEA)；

丁氧羰基 ($n\text{-Boc}$ 或 Boc)；

1,2-二甲氧乙烷 (DME)；

1,2-二氯乙烷 (DCE)；

乙酸 (AcOH)；

三氟乙酐 (TFAA)；

1-羥基苯并三唑 (HOBt)；

1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽 (EDCI)；

間氯過苯甲酸 (MCPBA)；

三乙基胺 (Et_3N) ;

4-二甲基胺基吡啶 (DMAP)

第三丁氧羰基 (Boc) ;

三乙基胺 (TEA) ;

核磁共振光譜術 ($^1\text{H NMR}$) ;

液相層析術質譜術 (LCMS) ;

高解析度質譜術 (HRMS) ;

己烷 (hex) ;

毫升 (mL) ;

毫莫耳 (mmol) ;

微升 (μl) ;

克 (g) ;

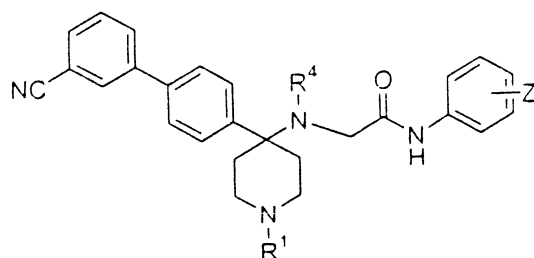
毫克 (mg) ;

室溫 (周圍溫度) 約 25°C (rt)。

實施例

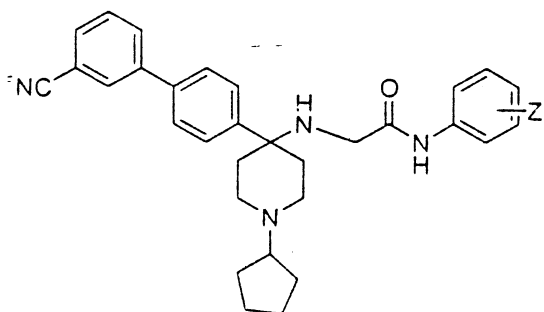
本發明有用之化合物將以下列製備例舉例說明，但該等製備例不得視為圍限本發明之範圍。屬於本發明範圍之其它機轉路徑及類似結構式對熟諳技藝人士顯然自明。

起始物料係藉已知方法及/或製備例所述方法製備。下列實施例舉例說明若干本發明化合物之製備，而非視為圍限本發明之範圍。



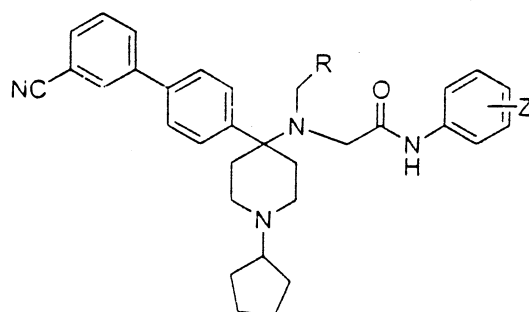
式 Ia

化合物 6A-6E(式 Ib)及 7A-7G(式 Ic)係根據下述實驗程序製備。



式 Ib

- 6A Z = 3,5-Cl, Cl
 6B Z = 3-CF₃, 4-F
 6C Z = 3-Cl, 4-F
 6D Z = 3-CF₃, 4-Cl
 6E Z = 3,5-F, F



式 Ic

- 7A R=H, Z=3,5-Cl, Cl
 7B R=H, Z=3-CF₃, 4-F
 7C R=H, Z=3-Cl, 4-F
 7D R=H, Z=3-CF₃, 4-Cl
 7E R=環丙基, Z=3-CF₃, 4-Cl
 7F R=H, Z=3,5-F, F
 7G R=環丙基, Z=3,5-F, F

程序 A：

於 2.61 克 (10 毫莫耳) 4-(4-溴苯基)-4-哌啶醇，0.925 克 (11 毫莫耳) 環戊酮 及 0.6 毫升 (10 毫莫耳) 乙酸 於 30 毫升 二氯甲烷 之經攪拌懸浮液內 於室溫 分成數份 加入 2.9 克 (13 毫莫耳) NaBH(OAc)₃。持續攪拌 65 小時。使用 120 毫升飽和碳酸氫鈉溶液淬熄，然後以二氯甲烷 (150 毫升) 萃取三次。組合有機萃取物以鹽水 (80 毫升) 洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層

析，使用1至3%甲醇於二氯甲烷洗提，獲得2.36克化合物1A。 $C_{16}H_{23}BrNO$ 之計算值 $m/z=324$ ；實測值 $m/z=324$ 。

程序B：

於0.32克(1.0毫莫耳)化合物1A於1毫升乙腈之經攪拌懸浮液內，於 $0^{\circ}C$ 加入0.3毫升(4.8毫莫耳)濃硫酸。混合物溫熱至室溫及攪拌40小時。混合物使用40毫升飽和碳酸氫鈉淬熄，以乙酸乙酯(40毫升)萃取三次。合併有機萃取物以30毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用1至3%甲醇於二氯甲烷加1%氫氧化銨洗提，獲得0.33克化合物2A。 $C_{18}H_{26}BrN_2O$ 之計算值 $m/z=365$ ；實測值 $m/z=365$ 。

程序C：

0.3克(0.82毫莫耳)化合物2A於10毫升2 N鹽酸之懸浮液回流110小時。使用40毫升稀氫氧化銨溶液鹼化，然後以二氯甲烷(40毫升)萃取三次。合併有機萃取物以30毫升鹽水洗滌，濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用1至3%甲醇於二氯甲烷加1%氫氧化銨洗提，獲得0.2克化合物3A。 $C_{16}H_{24}BrN_2$ 之計算值 $m/z=323$ ；實測值 $m/z=323$ 。

程序D：

1.46克(4毫莫耳)化合物3A，0.88克(6.0毫莫耳)3-氰基苯基二羥硼酸，0.46克(0.4毫莫耳) $Pd(PPh_3)_4$ 於5毫升2 N碳酸鈉及20毫升甲苯-甲醇(1:1)溶液之混合物於氮氣氣氛下回流18小時。冷卻至室溫及通過希萊特襯墊，以乙酸乙酯洗滌。濾液經濃縮，殘餘物於矽膠層析，使用1至3%甲醇於二氯甲烷加1%氫氧化銨洗提，獲得1.32克化合物4A。 $C_{23}H_{28}N_3$

之計算值 $m/z=346$ ；實測值 $m/z=346$ 。

程序 E：

於 1.62 克 (10 毫莫耳) 3,5-二氯苯胺及 2 克三乙基胺於 20 毫升二氯甲烷之經攪拌溶液內，於 0°C 加入 2-氯乙醯溴。混合物於 0°C 攪拌 2 小時，以 100 毫升乙酸乙酯稀釋。溶液以 50 毫升稀氫氧化鈉洗滌；水層以 50 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物以 50 毫升鹽水洗滌，濃縮獲得 2.95 克化合物 5A。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15(br, 1H), 7.51(s, 2H), 7.16(s, 1H), 4.02(s, 2H)。

化合物 5B、5C、5D 及 5E 係以類似方式製備。

程序 F：

0.17 克 (0.5 毫莫耳) 化合物 4A，0.85 克 (0.3 毫莫耳) 化合物 5A 及 0.083 克 (0.6 毫莫耳) 碳酸鉀於 3 毫升乙腈之混合物於 60°C 攪拌 16 小時。以 25 毫升水稀釋，以乙酸乙酯 (30 毫升) 萃取三次。合併有機萃取物以 25 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物藉製備性 TLC 純化，使用 10% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 0.089 克化合物 6A。C₃₁H₃₃Cl₂N₄O 之計算值 $m/z=548$ ；實測值 $m/z=547$ 。

下列化合物可以類似方式製備。

化合物 6B：C₃₂H₃₃F₄N₄O 之計算值 $m/z=565$ ；實測值 $m/z=565$ 。

化合物 6C：C₃₁H₃₃ClFN₄O 之計算值 $m/z=531$ ；實測值 $m/z=531$ 。

化合物 6D：C₃₂H₃₃ClF₃N₄O 之計算值 $m/z=581$ ；實測值 $m/z=581$ 。

化合物 6E: $C_{31}H_{33}F_2N_4O$ 之計算值 $m/z=515$; 實測值 $m/z=515$ 。

程序 G:

0.023 克 (0.004 毫莫耳) 化合物 6A, 0.01 毫升甲醛水溶液 (37%) 及 $NaBH(OAc)_3$ 於 2 毫升二氯甲烷之混合物於室溫攪拌 90 小時。直接製備性 TLC, 使用 10% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化銨洗提, 獲得 0.022 克化合物 7A。 $C_{32}H_{35}Cl_2N_2O$ 之計算值 $m/z=561$; 實測值 $m/z=561$ 。

下列化合物可以類似方式製備。

化合物 7B: $C_{33}H_{35}F_4N_4O$ 之計算值 $m/z=579$; 實測值 $m/z=579$ 。

化合物 7C: $C_{32}H_{35}ClFN_4O$ 之計算值 $m/z=545$; 實測值 $m/z=545$ 。

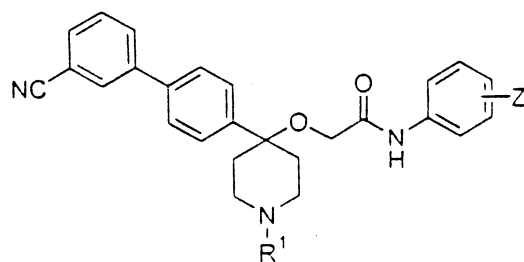
化合物 7D: $C_{33}H_{35}ClF_3N_4O$ 之計算值 $m/z=595$; 實測值 $m/z=595$ 。

化合物 7E: $C_{36}H_{39}ClF_3N_4O$ 之計算值 $m/z=635$; 實測值 $m/z=635$ 。

化合物 7F: $C_{32}H_{35}F_2N_4O$ 之計算值 $m/z=529$; 實測值 $m/z=529$ 。

化合物 7G: $C_{35}H_{39}F_2N_4O$ 之計算值 $m/z=569$; 實測值 $m/z=569$ 。

化合物 13A-13D(式 Id)係根據下述實驗程序製備。



式 Id

13A R^1 = 甲基

13B R^1 = 環丙基甲基

13C R^1 = 環戊基

13D R^1 = H

程序 A：

於 15.46 克 (59 毫莫耳) 4-(4-溴苯基)-4-哌啶醇於 75 毫升甲醇之經攪拌溶液內，分成數份加入 15.65 克 (71 毫莫耳) 二碳酸二-第三-丁酯。持續攪拌隔夜。經濃縮及分溶於 25 毫升飽和碳酸氫鈉及 50 毫升二氯甲烷。有機層經分離，水層以二氯甲烷 (50 毫升) 萃取三次。合併有機萃取物以鹽水 (25 毫升) 洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 10% 乙酸乙酯於己烷類洗提，獲得 20.8 克化合物 8。C₁₆H₂₃BrNO₃ 之計算值 $m/z=356$ ；實測值 $m/z=356$ 。

程序 B：

於 9.75 克 (27 毫莫耳) 化合物 8 於 60 毫升甲苯/水/乙醇 (4:2:1) 之經攪拌溶液內加入 4.91 克 (32 毫莫耳) 3-氟基苯基二羥硼酸，11.2 克 (81 毫莫耳) 碳酸鉀及 1.56 克 (1.3 毫莫耳) 肆三苯基鉍。混合物加熱至回流及攪拌隔夜。經希萊特襯墊過濾，濃縮及分溶於 20 毫升碳酸鈉及 20 毫升二氯甲烷。有機層經分離，水層以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取三次。合併有機萃取物以 20 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 20 至 35% 乙酸乙酯於己烷類洗提，獲得 5.7 克化合物 9。C₂₃H₂₇N₂O₃ 之計算值 $m/z=379$ ；實測值 $m/z=379$ 。

程序 C：

於 15.1 克 (132 毫莫耳) 氫化鉀 (35%) 於 20 毫升 THF 之經攪拌溶液內緩慢加入 8.3 克 (22 毫莫耳) 化合物 9 於 50 毫升 THF 於 0

°C 之溶液。攪拌 1 小時後，於 0°C 經 30 分鐘時間導入 6.3 克 (44 毫莫耳) 溴乙酸於 20 毫升 THF 之溶液。經攪拌及溫熱至室溫隔夜，然後以 20 毫升水淬熄。經濃縮，於 25 毫升飽和碳酸氫鈉稀釋，以二氯甲烷 (5 毫升) 萃取四次。合併有機萃取物以 25 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，以 2 至 5% 甲醇於二氯甲烷加 1% 乙酸洗提，獲得 8.7 克化合物 10。
 $C_{25}H_{28}N_2O_5$ 之計算值 $m/z=437$ ；實測值 $m/z=437$ 。

程序 D：

0.5 克 (1.14 毫莫耳) 化合物 10，0.36 克 (1.7 毫莫耳) 1,3-二環己基甲二醯亞胺，0.23 克 (1.4 毫莫耳) 3,5-二氯苯胺及 0.013 克 DMAP 於 10 毫升 THF 之溶液於室溫攪拌 72 小時。經濃縮，以 10 毫升飽和碳酸氫鈉稀釋及以二氯甲烷 (10 毫升) 萃取五次。合併有機層以 10 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 5 至 35% 乙酸乙酯於己烷類加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 0.44 克化合物 11。 $C_{31}H_{32}Cl_2N_3O_4$ 之計算值 $m/z=580$ ；實測值 $m/z=580$ 。

程序 E：

於 0.44 克 (0.75 毫莫耳) 化合物 11 於 2.5 毫升二氯甲烷之經攪拌溶液內於 0°C 加入 2.5 毫升 TFA。混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘及濃縮。殘餘物經矽膠純化，使用 2 至 3% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 0.31 克化合物 13D。 $C_{26}H_{24}Cl_2N_3O_2$ 之計算值 $m/z=480$ ；實測值 $m/z=480$ 。

程序 F：

0.035 克 (0.073 毫莫耳) 化合物 13D，0.012 克 (0.15 毫莫耳) 甲

醛水溶液 (37%) 及 0.049 克 (0.22 毫莫耳) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 於 2 毫升二氯甲烷之溶液於室溫攪拌隔夜。混合物藉製備性 TLC 純化，使用 5% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 0.03 克化合物 13A。 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 之計算值 $m/z=494$ ；實測值 $m/z=494$ 。

下列化合物可以類似方式製備。

化合物 13B： $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 之計算值 $m/z=534$ ；實測值 $m/z=534$ 。

化合物 13C： $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 之計算值 $m/z=548$ ；實測值 $m/z=548$ 。

式 I 化合物於試驗程序顯示藥理活性，該試驗程序係設計用以驗證 MCH 接受器拮抗劑活性。化合物於藥物治療劑量為無毒。

實驗程序 --- 反應圖 3 及 4 之 C 鍵聯系列
程序 A：

於 20.20 克 (91 毫莫耳) 4-氯基-4-苯基哌啶鹽酸鹽及 8.94 毫升 (100 毫莫耳) 環戊酮於 125 毫升二氯甲烷之懸浮液內加入 5.25 毫升 (91 毫莫耳) 乙酸，26.8 克 (120 毫莫耳) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。混合物於室溫攪拌 2 日。以 150 毫升飽和碳酸氫鈉稀釋及以二氯甲烷萃取。合併有機萃取物以鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 1 至 3% 甲醇於二氯甲烷洗提，獲得 20.6 克化合物 14。 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 之計算值 $m/z=255.19$ ；實測值 $m/z=255.1$ 。

化合物 29G 可以類似方式製備。 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ 之計算值

$m/z=500.2$ ；實測值 $m/z=500.1$ 。

程序 B：

於 8.0 克 (29 毫莫耳) 1-苄基-4-氟基-4-苯基哌啶於 100 毫升二氯甲烷之經攪拌溶液內加入 38 毫升 (38 毫莫耳) DIBAL 於甲苯。混合物溫熱至室溫隔夜。於室溫又加入 5.5 毫升 (5.5 毫莫耳) DIBAL。15 分鐘後，溶液冷卻至 -78°C 。使用 15 毫升甲醇淬熄，溫熱至室溫。經希萊特襯墊過濾，濾液經濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 1 至 3% 甲醇於二氯甲烷洗提，獲得 3.92 克化合物 21。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$ 之計算值 $m/z=280.17$ ；實測值 $m/z=280.3$ 。

化合物 15 可以類似方式製備。 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$ 之計算值 $m/z=258.19$ ；實測值 $m/z=258.1$ 。

程序 C：

於 1.8 克 (45 毫莫耳) 氫化鈉 (60%) 於 250 毫升 THF 之懸浮液內於 0°C 加入 7.28 克 (40 毫莫耳) 膦基乙酸三甲酯。攪拌 50 分鐘後，於 0°C 導入 8.4 克 (30 毫莫耳) 化合物 21 於 40 毫升 THF 之溶液。於室溫攪拌 18 小時然後濃縮。殘餘物溶解於 150 毫升水，以 4 份 150 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物以 60 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析，使用 1 至 3% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 8.7 克化合物 22。 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 之計算值 $m/z=336.2$ ；實測值 $m/z=336.1$ 。

化合物 16 可以類似方式製備。 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 之計算值 $m/z=314.2$ ；實測值 $m/z=314.1$ 。

程序 D：

於 0.67 克 (2 毫莫耳) 化合物 22, 3.0 克 (47 毫莫耳) 甲酸鉍於 30 毫升甲醇之溶液內加入 0.2 克 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 。混合物於 60°C 攪拌 2 小時。經過濾, 濾液經濃縮。殘餘物溶解於 50 毫升 1 N 氫氧化鈉, 以四份 60 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機層以 50 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠層析, 使用 1 至 4% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化鉍洗提, 獲得 0.42 克化合物 23。
 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 之計算值 $m/z=248.17$; 實測值 $m/z=248.3$ 。

化合物 17 可以類似方式製備。 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 之計算值 $m/z=316.2$; 實測值 $m/z=316.3$ 。

程序 E:

於 5.4 克 (21.8 毫莫耳) 化合物 23 於 50 毫升二氯甲烷之溶液內於 0°C 加入 7.5 克 (78 毫莫耳) MeSO_3H 。10 分鐘後, 加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內鹽脲。混合物於室溫攪拌 24 小時及以 2 克 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬熄。以 100 毫升二氯甲烷稀釋及以 100 毫升 1 N 氫氧化鈉洗滌。水層以兩份 120 毫升二氯甲烷萃取。合併有機層以 80 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物於矽膠純化, 使用 1 至 4% 甲醇於二氯甲烷加 1% 氫氧化鉍洗提, 獲得 3.82 克化合物 24。化合物 16 可以類似方式製備。 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ 之計算值 $m/z=326.1$; 實測值 $m/z=326.1$ 。

化合物 18 可以類似方式製備。 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrNO}_2$ 之計算值 $m/z=394.1$; 實測值 $m/z=394.1$ 。

程序 F:

於 2.4 克 (6.1 毫莫耳) 化合物 18, 1.5 克 (9.3 毫莫耳) 3-氰基苯基二羥硼酸及 0.67 克 (0.6 毫莫耳) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 於 30 毫升甲醇甲

苯(1:1)之溶液內加入6毫升2 N碳酸鈉。混合物回流攪拌18小時及濃縮。殘餘物溶解於50毫升飽和碳酸氫鈉，以三份80毫升乙酸乙酯萃取。合併有機層以50毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物以矽膠純化，使用1至3%甲醇於二氯甲烷加1%氫氧化銨洗提，獲得1.42克化合物19。 $C_{27}H_{33}N_2O_2$ 之計算值 $m/z=417.3$ ；實測值 $m/z=417.4$ 。

化合物27可以類似方式製備。 $C_{32}H_{34}F_2N_3O_3$ 之計算值 $m/z=546.2$ ；實測值 $m/z=546.1$ 。

程序 G：

於0.05克(0.12毫莫耳)化合物19於2毫升甲苯之溶液內加入0.12克(3毫莫耳)氫化鈉(60%)。攪拌10分鐘後，加入0.04克(0.2毫莫耳)4-氯-3-三氟甲基苯胺於1毫升甲苯之溶液。混合物回流攪拌4小時及冷卻至室溫。倒入20克冰，以兩份30毫升乙酸乙酯萃取。合併有機層以20毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物藉製備性TLC純化，使用10%甲醇於二氯甲烷加1%氫氧化銨洗提，獲得0.018克化合物20A。 $CHNO$ 之計算值 $m/z=$ ；實測值 $m/z=580.3$ 。

下列化合物可以類似方式製備。

化合物20B： $C_{32}H_{34}Cl_2N_3O(M+1)^+$ 之計算值 $m/z=546.2$ ；實測值 $m/z=546.1$ 。

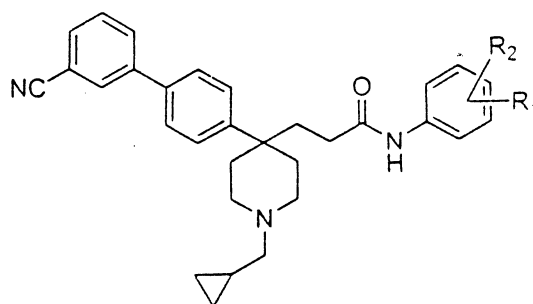
化合物20C： $C_{32}H_{34}ClFN_3O(M+1)^+$ 之計算值 $m/z=530.2$ ；實測值 $m/z=530.1$ 。

化合物20D： $C_{32}H_{34}F_2N_3O(M+1)^+$ 之計算值 $m/z=514.2$ ；實測值 $m/z=514.1$ 。

化合物 20E: $C_{32}H_{34}Cl_2N_3O(M+1)^+$ 之計算值 $m/z=546.2$; 實測值 $m/z=546.1$ 。

化合物 20D: $C_{32}H_{34}F_2N_3O(M+1)^+$ 之計算值 $m/z=514.2$; 實測值 $m/z=514.1$ 。

下列化合物也可以類似化學製備：



化合物 編號	R ₁	R ₂	分子式 (M+H) ⁺	計算值 m/z	實測值 m/z
20G	3-Cl	5-Cl	C ₃₁ H ₃₂ Cl ₂ N ₃ O	532.2	532.1
20H	3-F	5-F	C ₃₁ H ₃₂ F ₂ N ₃ O	500.3	500.1
20I	4-Cl	H	C ₃₁ H ₃₃ ClN ₃ O	498.23	498.1
20J	3-Cl	4-F	C ₃₁ H ₃₂ ClFN ₃ O	516.2	516.1
20K	3-F	5-CF ₃	C ₃₂ H ₃₂ F ₄ N ₃ O	550.3	550.1
20L	4-Cl	3-CF ₃	C ₃₂ H ₃₂ ClF ₃ N ₃ O	566.2	566.1
20M	3-Cl	4-CN	C ₃₂ H ₃₂ ClN ₄ O	523.2	523.1

程序 H:

3.8克(11.7毫莫耳)化合物 24及 3.0克(13.8毫莫耳)(Boc)₂O於 60毫升甲醇之溶液於室溫攪拌 18小時及濃縮。殘餘物經矽膠純化，使用 5至 25%乙酸乙酯於己烷類洗提，獲得 3.45克化合物 25。C₂₀H₂₉BrNO₄ 之計算值 $m/z=426.1$ ；實測值 $m/z=426.2$ 。

程序 I:

於 0.37 克 (3 毫莫耳) 3,4-二氟苯胺於 3 毫升甲苯之溶液內加入 1.6 毫升 (3.2 毫莫耳) 2 M 三甲基鋁於甲苯。於室溫攪拌 20 分鐘後，倒入 1 克 (2.35 毫莫耳) 化合物 25 於 3 毫升甲苯之溶液。混合物回流攪拌 30 分鐘及冷卻至室溫。使用 100 毫升醚稀釋，以 50 毫升 0.5 N 鹽酸，50 毫升鹽水洗滌及濃縮。殘餘物以矽膠純化，使用 5 至 25% 乙酸乙酯於己烷類加 1% 氫氧化銨洗提，獲得 0.64 克化合物 26。C₂₅H₃₀BrF₂N₂O₃之計算值 m/z=523.1；實測值 m/z=523.1。

程序 J:

於 0.17 克 (0.31 毫莫耳) 化合物 27 於 3 毫升二氯甲烷之溶液加入 3 毫升 TFA。混合物於室溫攪拌 40 分鐘及濃縮。混合物使用 30 毫升二氯甲烷稀釋，以 20 毫升飽和碳酸氫鈉及 15 毫升鹽水洗滌。經濃縮獲得 0.124 克粗產物化合物 28。C₂₇H₂₆F₂N₃O 之計算值 m/z=446.2；實測值 m/z=446.1。

程序 K:

於 0.02 克 (0.045 毫莫耳) 化合物 28 於 1.5 毫升二氯甲烷之溶液內加入 0.05 克 (0.5 毫莫耳) 三乙基胺及 0.02 克 (0.2 毫莫耳) Ac₂O。混合物於室溫攪拌 18 小時。直接製備性 TLC 純化，使用 10% 甲醇於二氯甲烷洗提，獲得 0.02 克化合物 29A。C₂₉H₂₈F₂N₃O₂之計算值 m/z=488.2；實測值 m/z=488.1。

下列化合物可以類似方式製備。

化合物 29B: C₂₈H₂₈F₂N₃O₃S 之計算值 m/z=524.2；實測值 m/z=524.1。

化合物 29C : $C_{30}H_{30}F_2N_3O_3$ 之計算值 $m/z=518.2$; 實測值 $m/z=518.1$ 。

化合物 29D : $C_{32}H_{35}F_2N_4O_2$ 之計算值 $m/z=545.2$; 實測值 $m/z=545.1$ 。

化合物 29E : $C_{29}H_{31}F_2N_4O_3S$ 之計算值 $m/z=553.2$; 實測值 $m/z=553.1$ 。

化合物 29F : $C_{29}H_{31}F_2N_4O_3S$ 之計算值 $m/z=553.2$; 實測值 $m/z=553.1$ 。

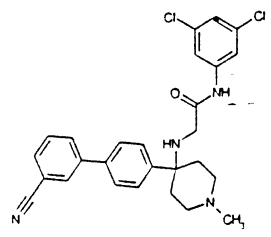
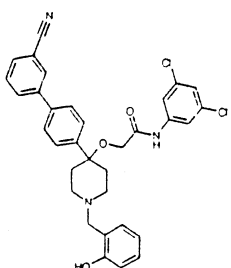
MCH接受器結合檢定分析：

得自表現 MCH 接受器之 CHO 細胞膜，係經由於 $4^{\circ}C$ 使用 5 mM HEPES 溶解細胞 15 分鐘準備。細胞溶解產物經離心 ($12.5000 \times g$, 15 分鐘)，丸粒再度懸浮於 5 mM HEPES。用於各個 96 孔孔板 (麥可賴 (Microlite)，待尼士 (Dynex) 技術公司)，1 毫克細胞膜與 10 毫克小麥胚芽凝集素 SPA 珠粒 (阿莫杉公司) 於 10 毫升容積結合緩衝液 (25 mM HEPES , 10 mM 氯化鎂 , 10 mM 氯化鈉 , 5 mM 氯化錳 , 0.1% BSA)。於 $4^{\circ}C$ 培養 5 分鐘。膜/珠粒混合物經離心 ($1500 \times g$, 3.5 分鐘)，吸取出上清液，丸粒再度懸浮於 10 毫升結合緩衝液。離心，吸取及再度沈澱重複進行。細胞膜/珠粒混合物 (100 微升) 添加至 96 孔孔板，孔內含有 50 微升 500 pM [^{125}I]-MCH (NEN) 及 50 毫升適當濃度化合物 (4X 預定終濃度)。經由涵括 $1 \mu M$ MCH 於結合反應決定非特異性結合。結合反應於室溫培養 2 小時。然後孔板於托普康 (TOPCOUNT) 微孔板閃爍計數器 (派克 (Packard) 公司) 分析。資料經分析， K_i 值係使用 GraphPad

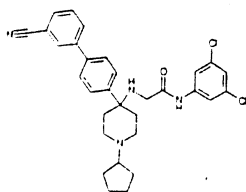
Prism測定。

對本發明化合物，觀察約3 nM至約1500 nM之MCH接受器結合活性範圍(Ki值)。本發明化合物具有結合活性由約3 nM至約1000 nM。

表 1

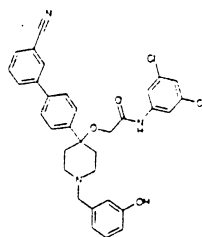
結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
			

結構式

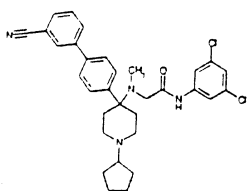


平均MCH
Ki (nM)
3.2

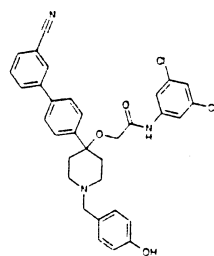
結構式



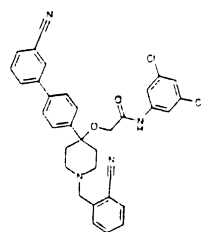
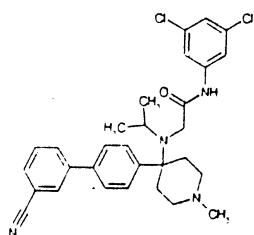
平均MCH
Ki (nM)
19



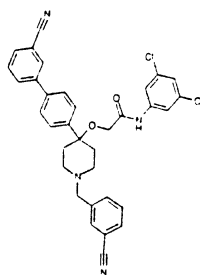
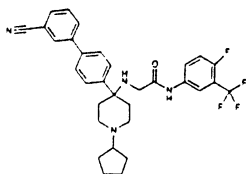
8.6



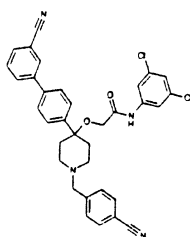
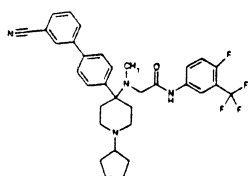
20



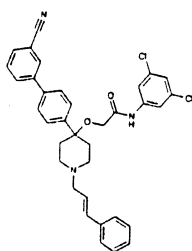
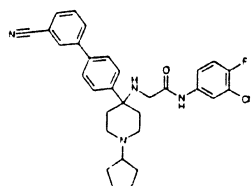
16

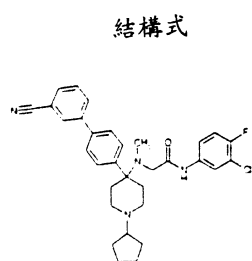


18



2.6

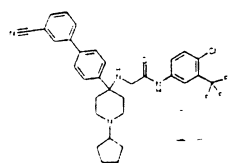
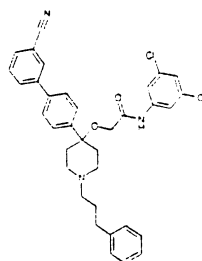




平均MCH
Ki (nM)
4.2

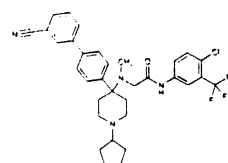
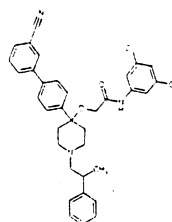
結構式

平均MCH
Ki (nM)
50



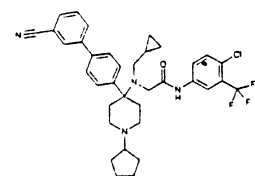
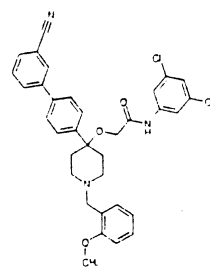
23

42



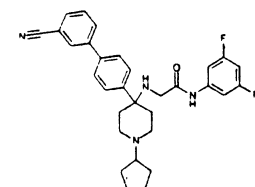
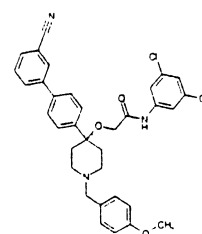
16

15

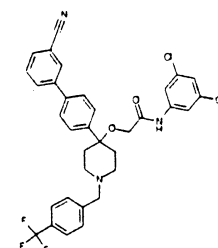


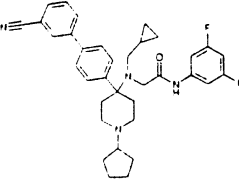
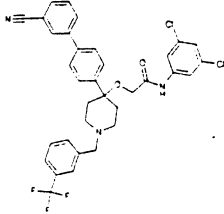
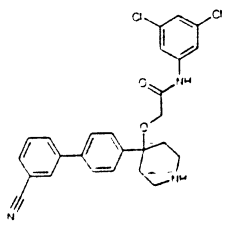
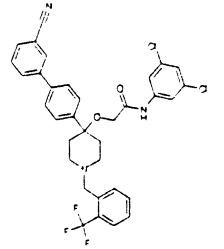
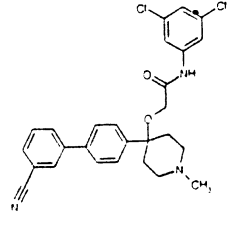
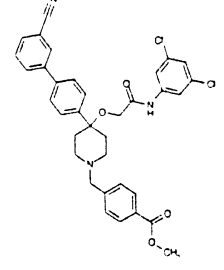
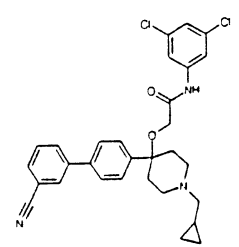
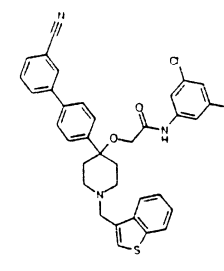
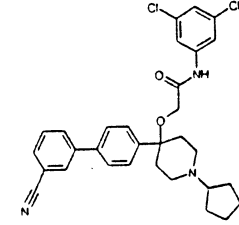
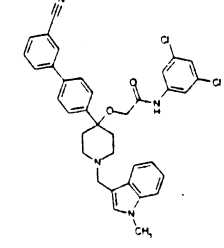
2.5

39



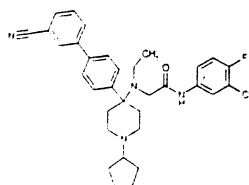
6.2



結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	69		
	3.2		
	4		
	1.8		
	2.2		

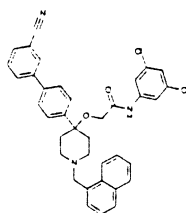
結構式

平均MCH
Ki (nM)
10.6

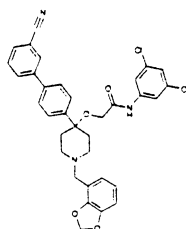
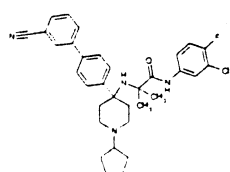
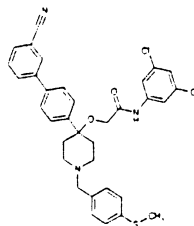
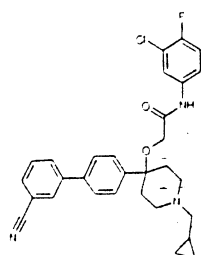


結構式

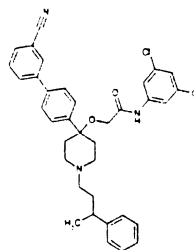
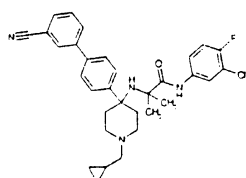
平均MCH
Ki (nM)



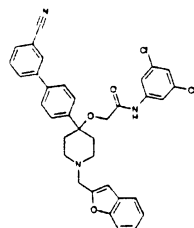
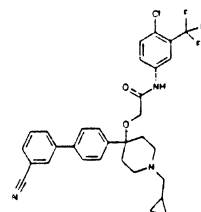
2



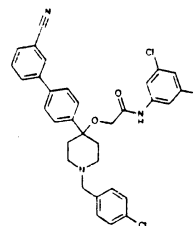
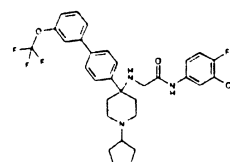
72



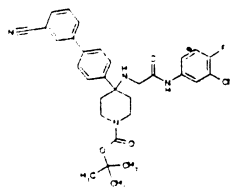
23



76

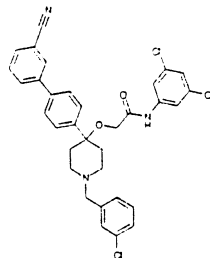


結構式



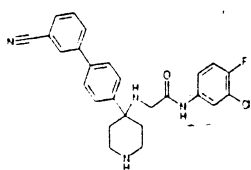
平均MCH
Ki (nM)
56

結構式

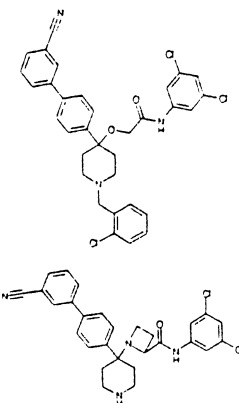


平均MCH
Ki (nM)

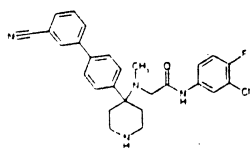
3



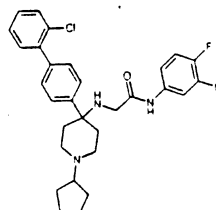
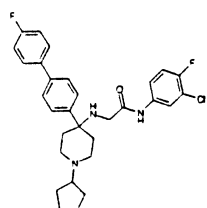
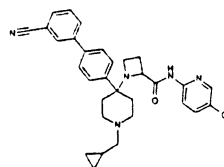
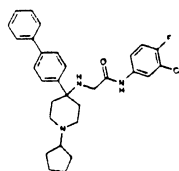
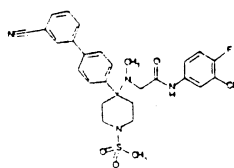
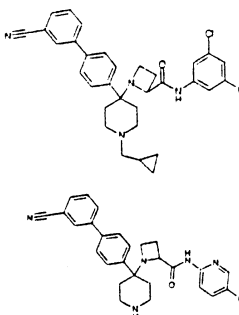
4.7

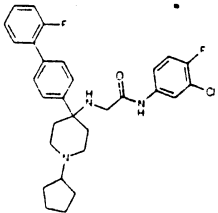
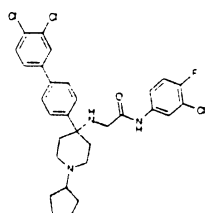
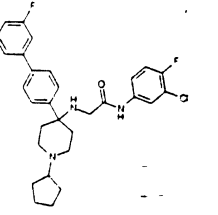
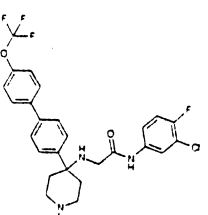
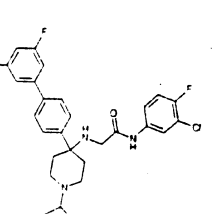
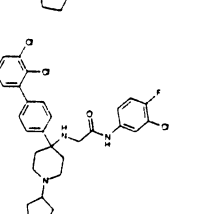
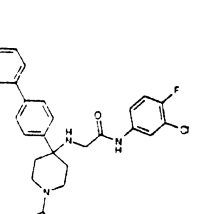
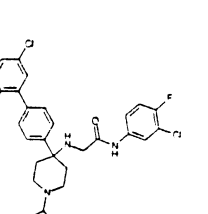
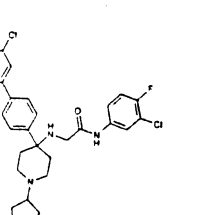
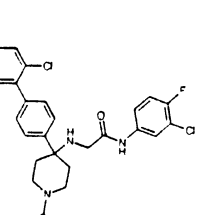
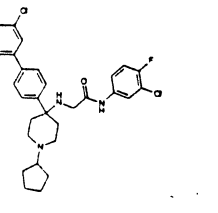
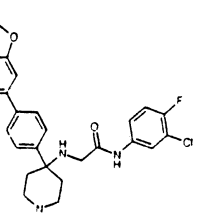


25



70



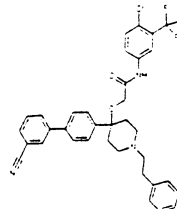
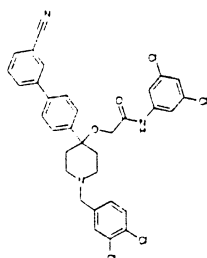
結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	99		52
	63		52
	63		52
	63		52
	63		52
	63		52

結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	77		10
	48		49

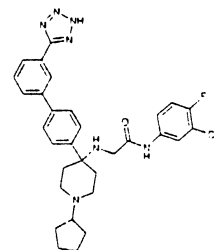
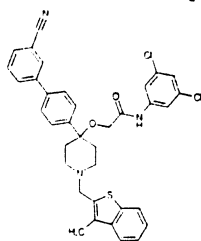
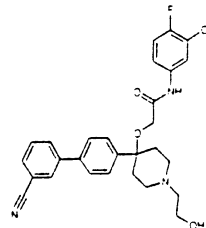
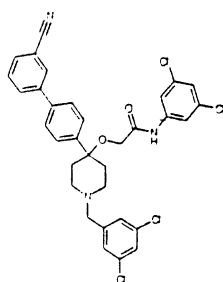
結構式

平均MCH
Ki (nM)

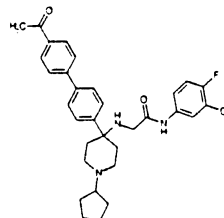
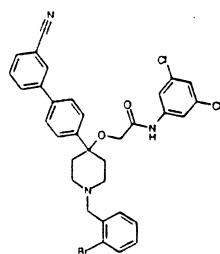
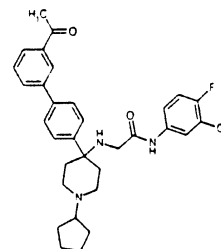
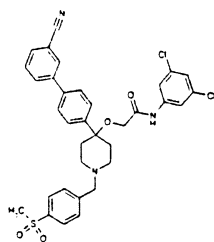
結構式

平均MCH
Ki (nM)

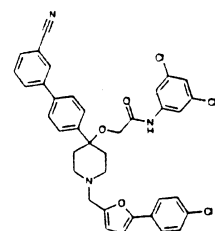
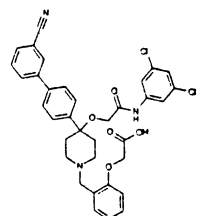
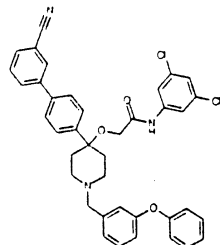
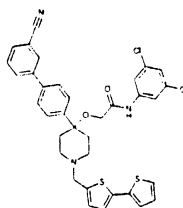
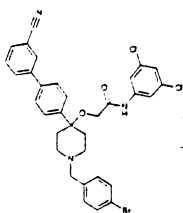
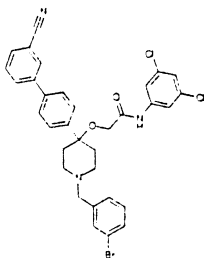
8.2



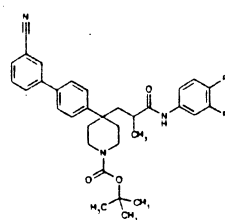
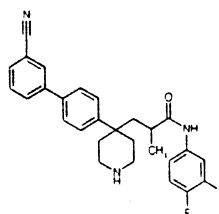
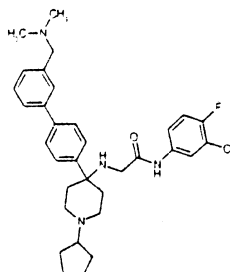
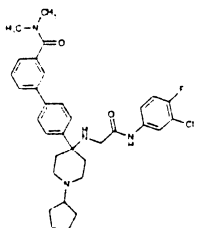
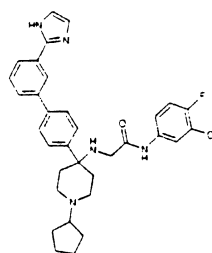
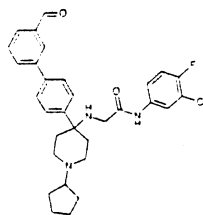
76



結構式

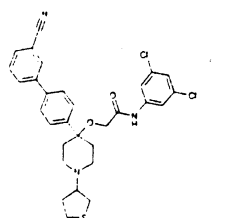
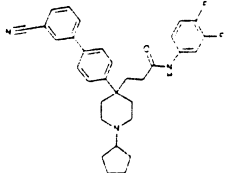
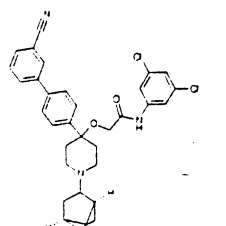
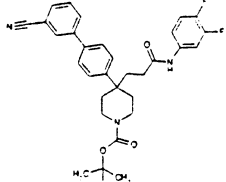
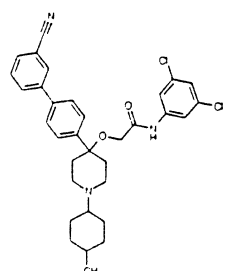
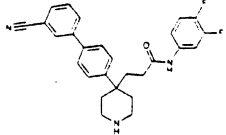
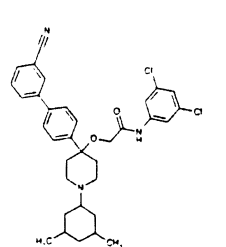
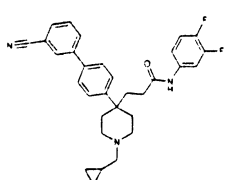
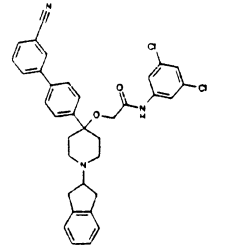
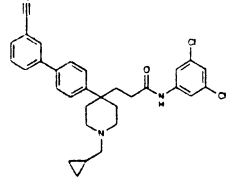
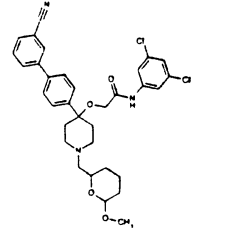
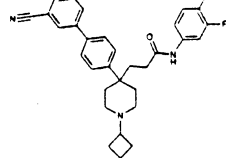
平均MCH
Ki (nM)

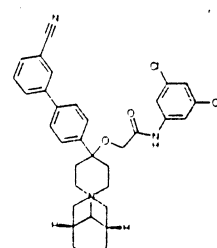
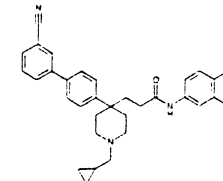
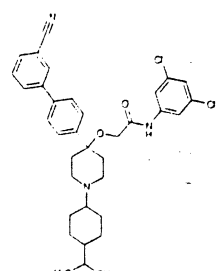
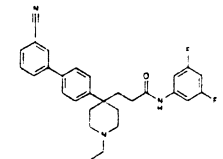
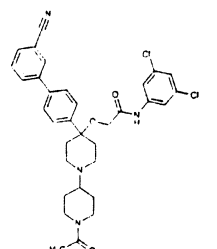
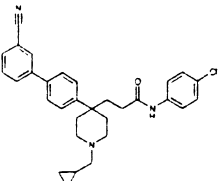
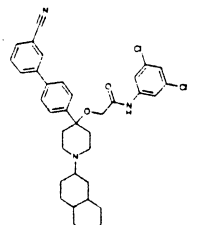
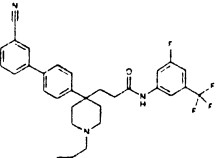
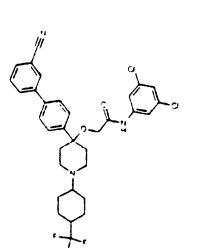
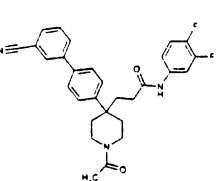
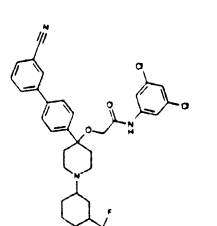
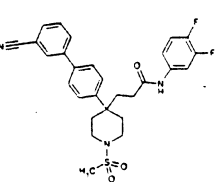
結構式

平均MCH
Ki (nM)
21

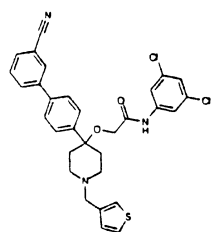
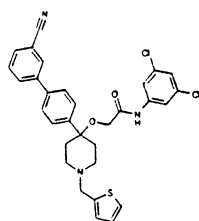
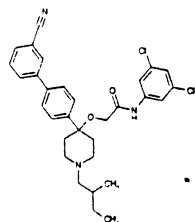
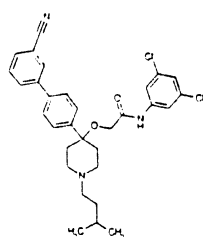
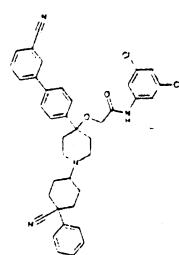
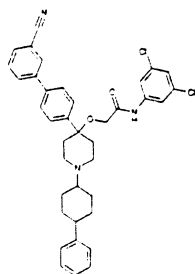
8.3

結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	19		35.5
	26		26
	11		36
	9		36

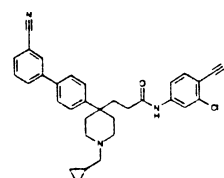
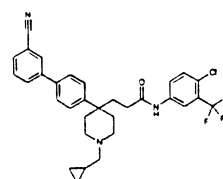
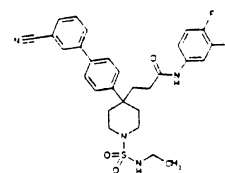
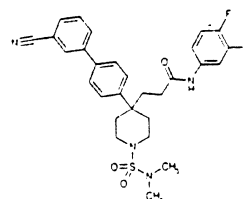
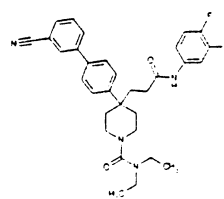
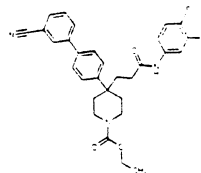
結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	19		15
	15		51
	13		25
	20		8
	62		27
	20		19

結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
	48		34
	19		31
	6		36
	36		49
	49		61
	86		86

結構式

平均MCH
Ki (nM)
95

結構式

平均MCH
Ki (nM)

30

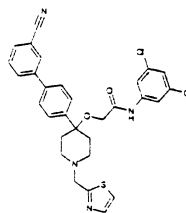
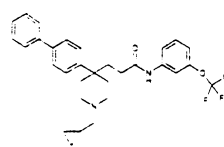
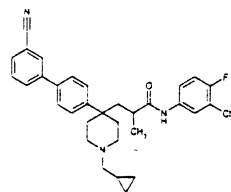
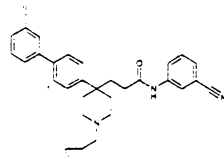
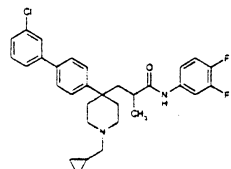
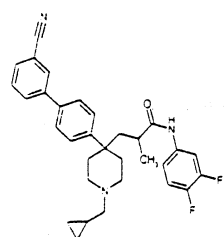
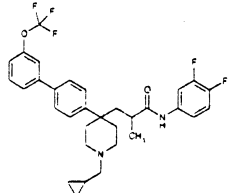
21

26

27

45

80

結構式	平均MCH Ki (nM)	結構式	平均MCH Ki (nM)
			69
			
			
			

雖然已經就前文特定具體實施例說明本發明，多種替代、修改及其它變化對熟諳技藝人士顯然易知。全部此等替代、修改及變化意圖且落入本發明之範圍。

肆、中文發明摘要

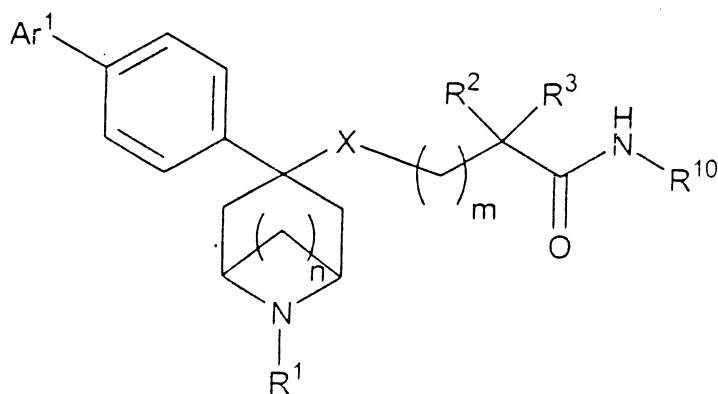
本發明揭示化合物，該化合物為新穎黑色素濃縮激素 (MCH)拮抗劑，以及此種化合物之製備方法。另一具體實施例中，本發明揭示包含此種 MCH拮抗劑之醫藥組成物以及使用該組成物治療肥胖、代謝病症、飲食障礙如貪食症、及糖尿病之方法。

伍、英文發明摘要

The present invention discloses compounds, which are novel antagonists for melanin-concentrating hormone (MCH), as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such MCH antagonists as well as methods of using them to treat obesity, metabolic disorders, eating disorders such as hyperphagia, and diabetes.

拾、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物：



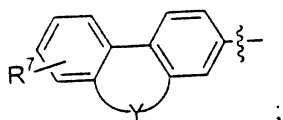
式 I

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

Ar^1 為芳基，雜芳基，經 $(\text{R}^7)_p$ 取代之芳基或經 $(\text{R}^7)_p$ 取代之雜芳基，其中 p 為 1 至 5 之數目；當 p 大於 1 時，各個 R^7 可相同或相異，各個 R^7 為氫或各自分別選自 OH、烷氧基、CN、鹵原子、 NR^8R^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 組成的組群，或兩個毗鄰 R^7 可共同接合而形成一個伸烷基二氧基，其係選自



或當 Ar^1 為經 $(\text{R}^7)_p$ 取代之芳基時，此處 R^7 及顯示附接於式 I 之苯基環可由 Y 架橋，Y 顯示為



R^1 為 H、烷基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、雜芳基、(苯乙烯基)甲基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環基、環烷基，其中烷基、芳烷基、芳氧基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環基及環烷基各自可未經取代，或視需要地經以一或多個 R^7 部分取代， R^7 部分可相同或相異且為 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $S(O_2)R^5$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、經 $(R^7)_p$ 取代之芳基或經 $(R^7)_p$ 取代之雜芳基，其中 p 為 1 至 5 之數目以及當 p 大於 1 時，各個 R^7 可相同或相異，各個 R^7 為氫或分別選自烷基、環烷基、OH、烷氧基、CN、鹵原子、雜芳基、 $OC(O)OH$ 、芳氧基、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 SR^5 、 $S(O_2)R^5$ 及 $C(O)R^5$ 組成的組群，或二毗鄰 R^7 可共同接合而形成選自



之伸烷基二氧基；

R^2 、 R^3 、 R^8 及 R^9 各自為相同或相異及各自分別為 H 或烷基；

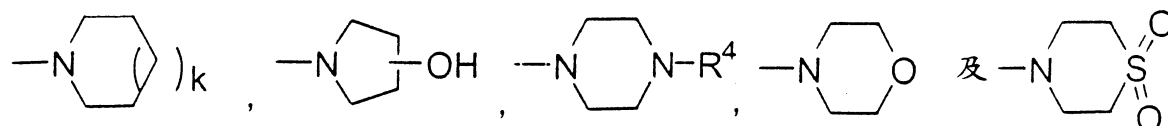
或 R^2 及 R^3 共同為伸烷基，且與其附接之碳共同形成為一個 3 至 7 員環；

R^4 為 H、烷基、芳烷基、 $R^5C(O)$ 、 $R^5S(O_2)$ 或 ；

R^5 為烷基或芳基；

R^6 為烷基、芳烷基或經 $(R^7)_p$ 取代之芳烷基，其中 p 為 1 至 5 之數目，當 p 大於 1 時，各個 R^7 可相同或相異，各個 R^7 為氫，或各自分別選自 OH、烷氧基、CN、鹵原子、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 $S(O_2)R^5$ 及 $C(O)R^5$ 組成的組群，

R^{10} 為芳基、雜芳基、經 $(R^7)_p$ 取代之芳基或經 $(R^7)_p$ 取代之雜芳基，其中 p 為 1 至 5 之數目，以及當 p 大於 1 時，各個 R^7 可相同或相異，且各個 R^7 為氫或分別選自 OH、烷氧基、CN、鹵原子、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $N(R^8)C(O)R^5$ 、 $N(R^8)S(O_2)R^5$ 、 $S(O_2)NR^8R^9$ 、 $C(O)OR^8$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 $S(O_2)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 及雜環烷基組成的組群，或 R^{10} 為伸烷基或伸雜環基，此處該伸烷基或伸雜環基係附接至 NR^{10} 之 N 而形成選自



組成的組群之一個雜環基環；

X 為 $N(R^4)$ 、O、S、 $S \rightarrow O$ 、 $S(O_2)$ 、 $C(O)$ 或 CH_2 ；

Y 為 O、 CH_2 、 $C(O)$ 、 $N(H)$ 、 $N(R^6)$ 或 S；

k 為 0、1 或 2；

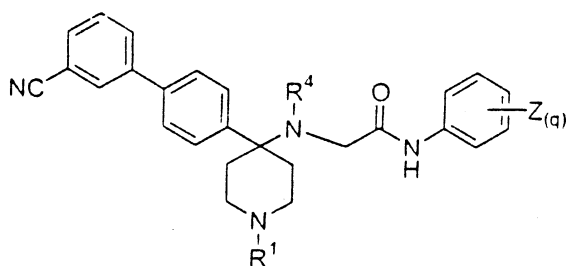
m 為 0、1 或 2；

n 為 0 或 2；

以及

其中該烷基、伸烷基、伸雜烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、芳氧基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、雜環基、雜環烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、雜環基以及環烷基各自可未經取代，或視需要地經以一或多個 R^7 部分取代，其可相同或相異。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式 Ia：



式 Ia

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q 為 1 或 2；

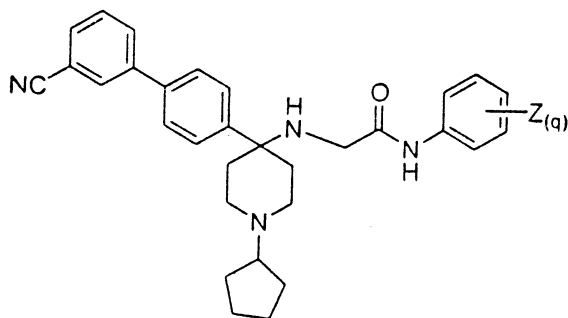
R^1 為 H、烷基或環烷基；

R^4 為 H 或烷基；

以及

Z 為 1 或 2 個取代基，其可相同或相異且分別係選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式 Ib：



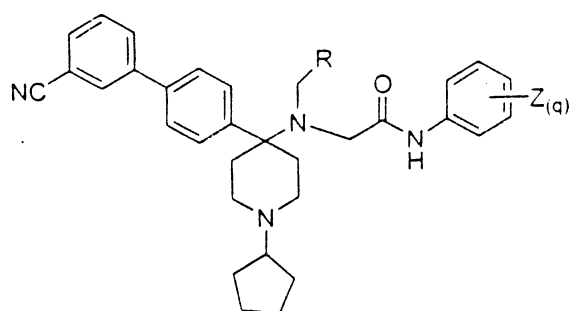
式 Ib

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q為1或2；

Z為1或2個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式Ic：



式 Ic

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

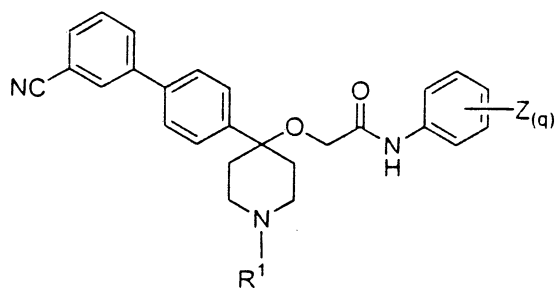
q為1或2；

R為H、烷基或環烷基；

以及

Z為1或2個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式Id：



式 Id

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

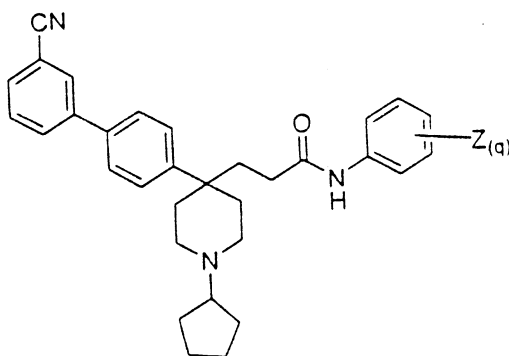
q為1或2；

R^1 分別係選自H、烷基及環烷基組成的組群；

以及

Z為1或2個取代基，其可相同或相異且各自分別選自鹵原子、 CF_3 及 OCF_3 組成的組群。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式Ie：



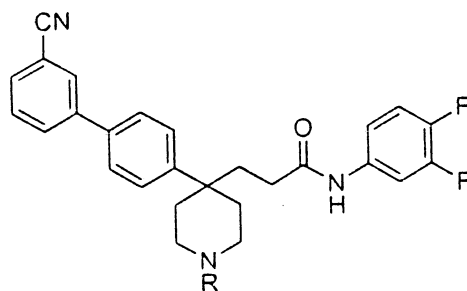
式 Ie

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中：

q為1或2；

Z為1或2個取代基，其可相同或相異且各自分別選自Cl、 CF_3 及F組成的組群。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式If：

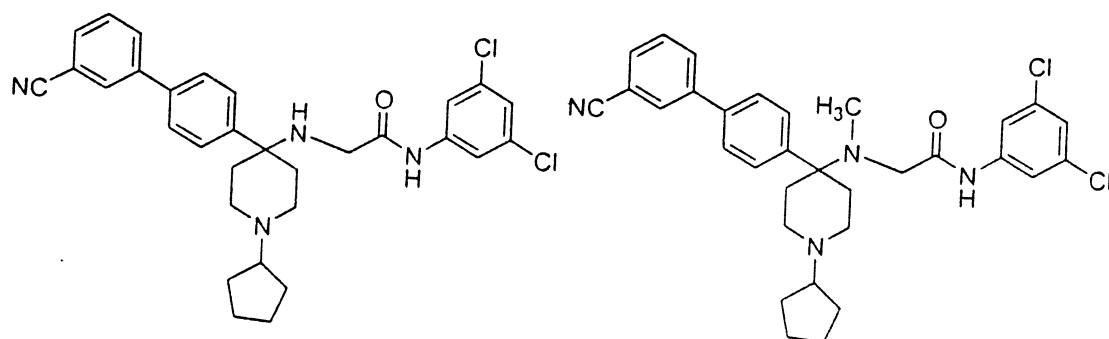


式 If

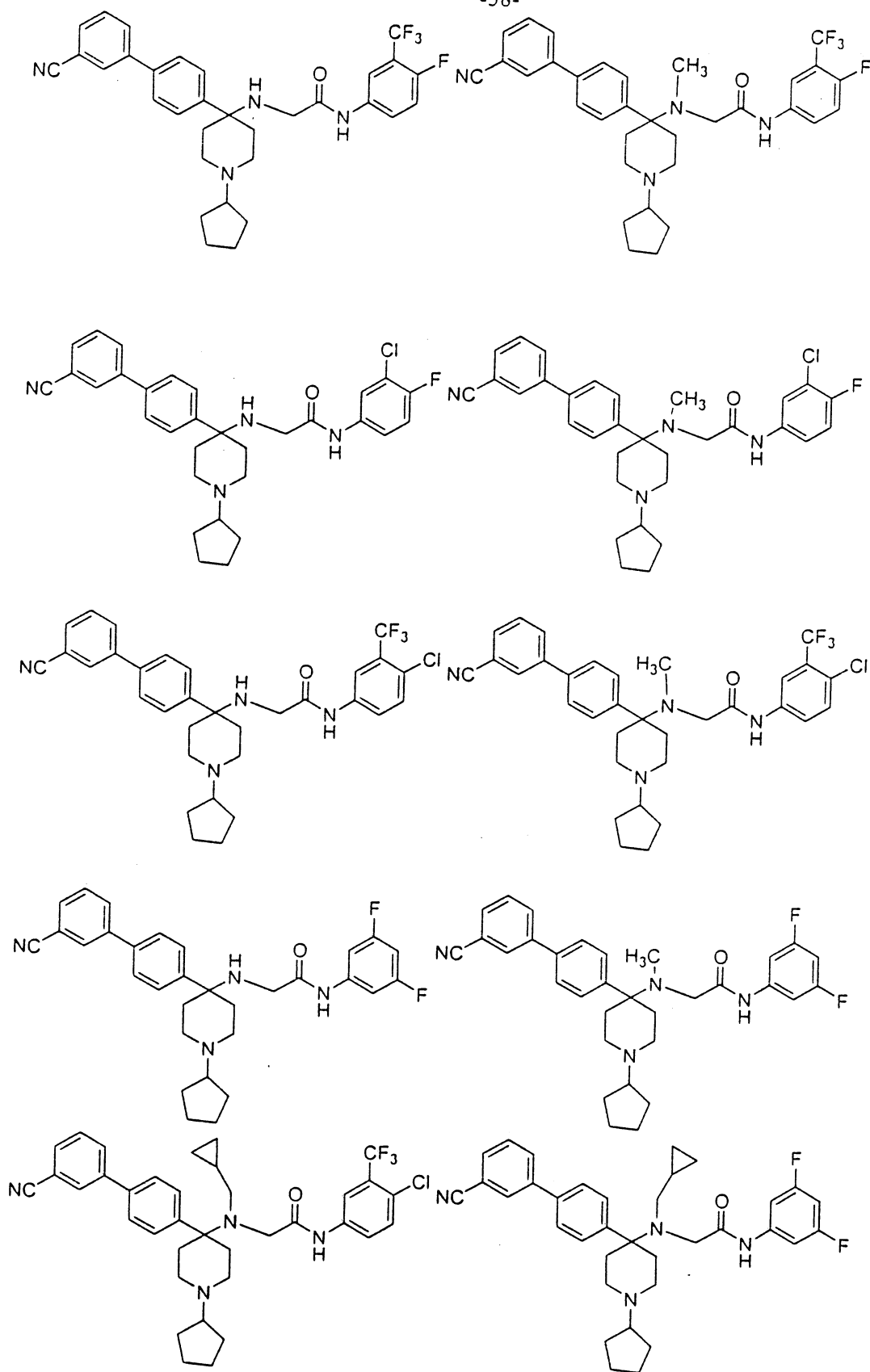
或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物，其中

R係選自 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O}_2)$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O}_2)$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O}_2)$ 及環丙基甲基組成的組群。

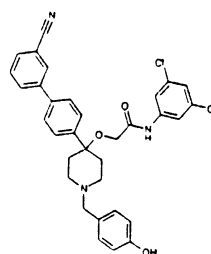
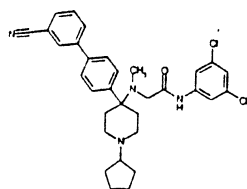
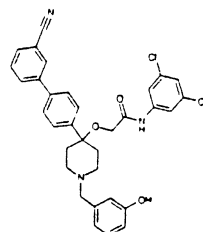
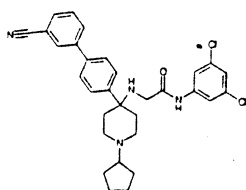
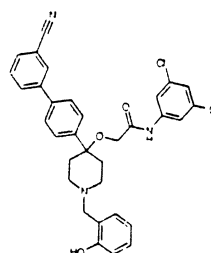
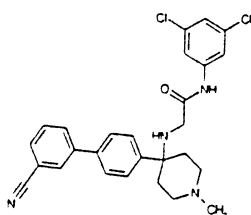
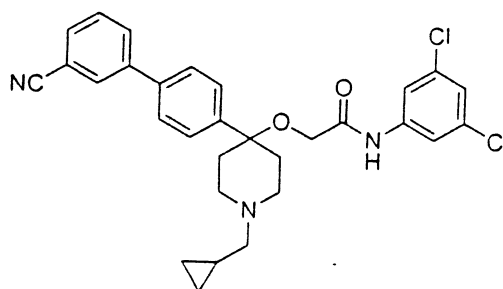
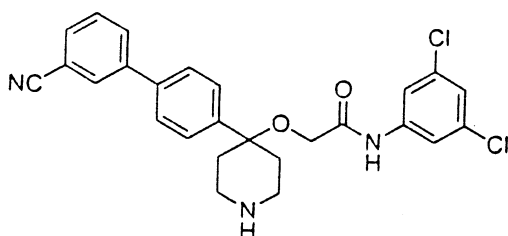
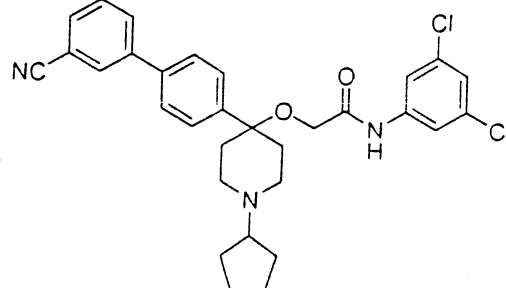
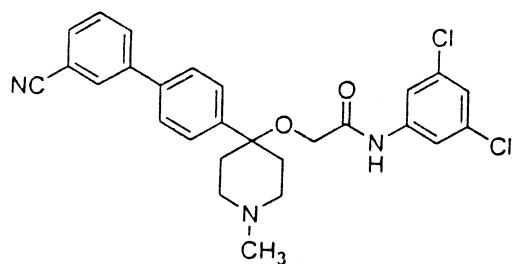
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列化合物組成的組群

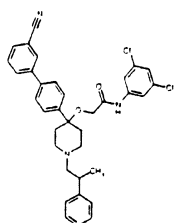
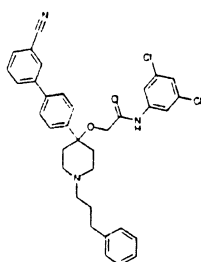
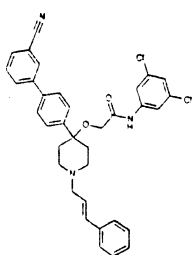
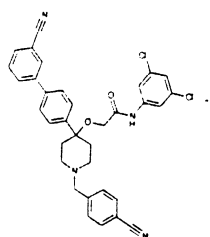
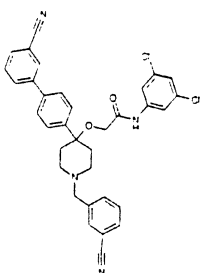
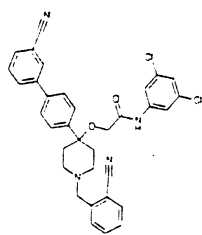
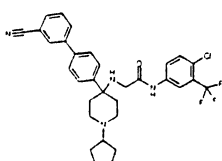
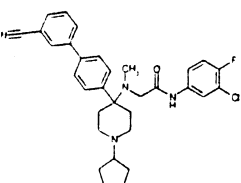
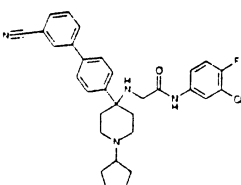
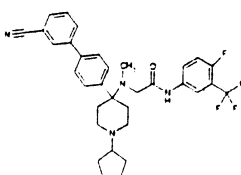
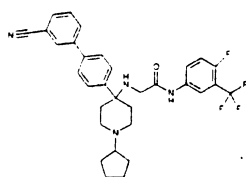
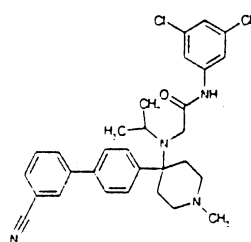


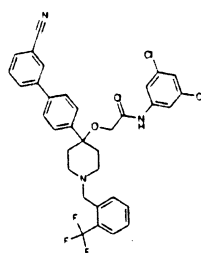
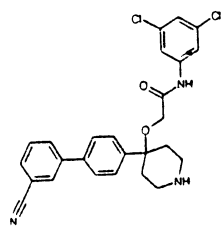
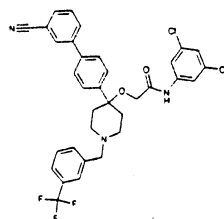
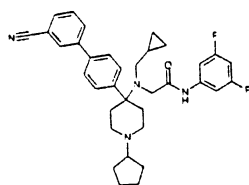
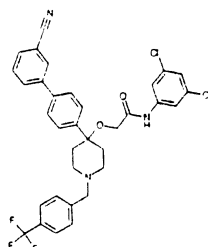
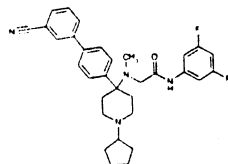
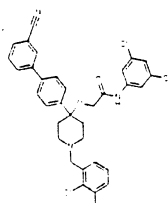
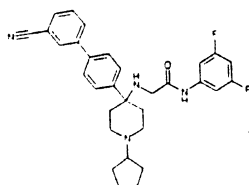
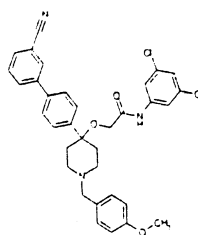
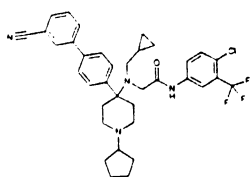
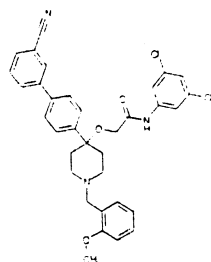
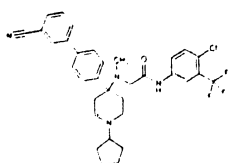
-58-

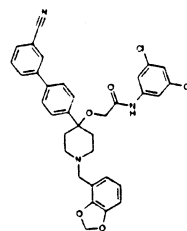
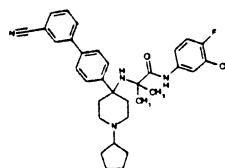
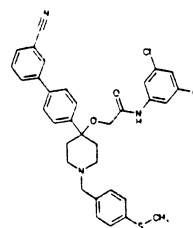
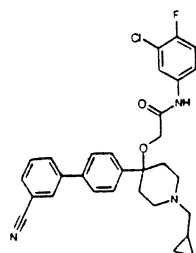
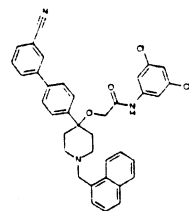
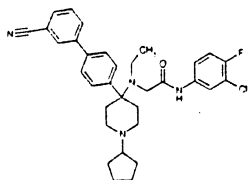
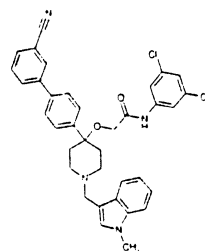
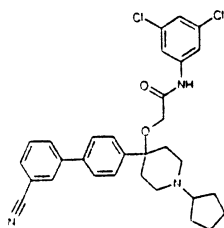
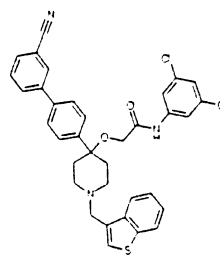
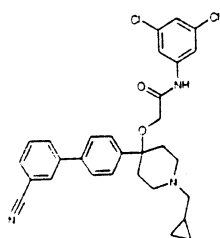
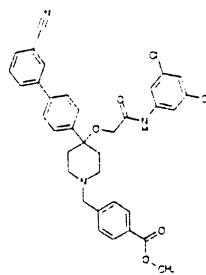
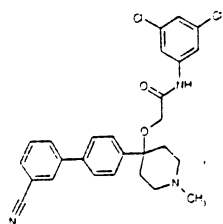


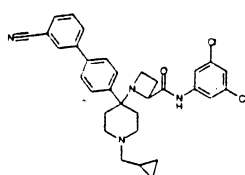
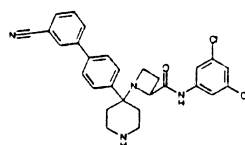
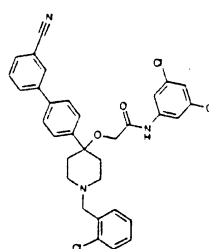
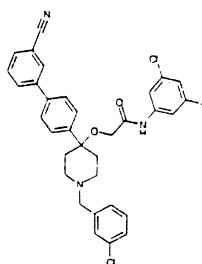
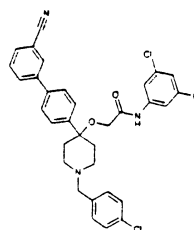
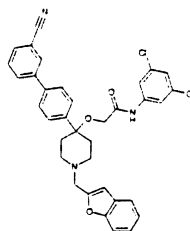
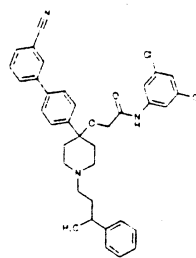
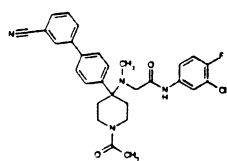
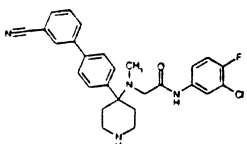
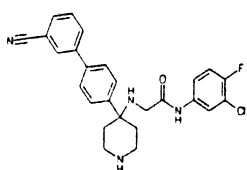
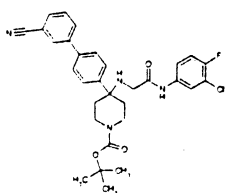
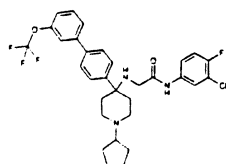
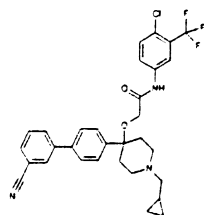
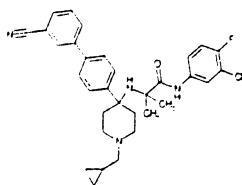
-59-

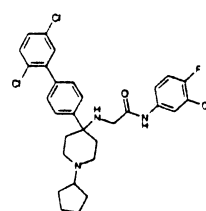
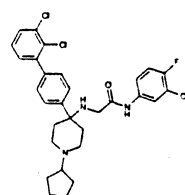
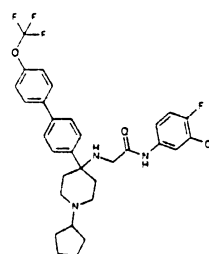
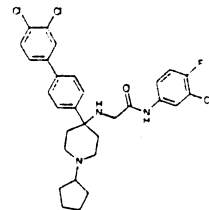
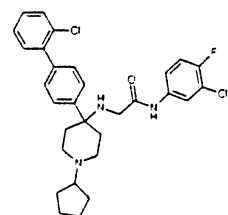
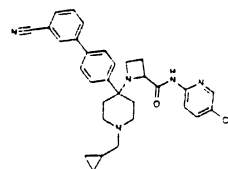
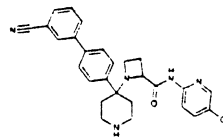
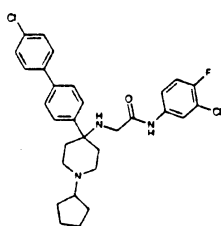
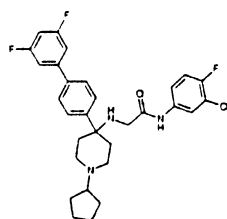
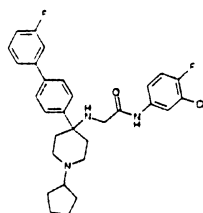
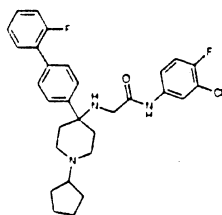
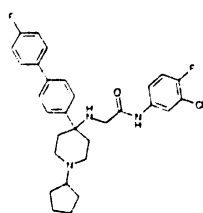
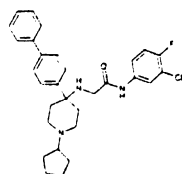
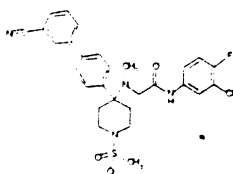


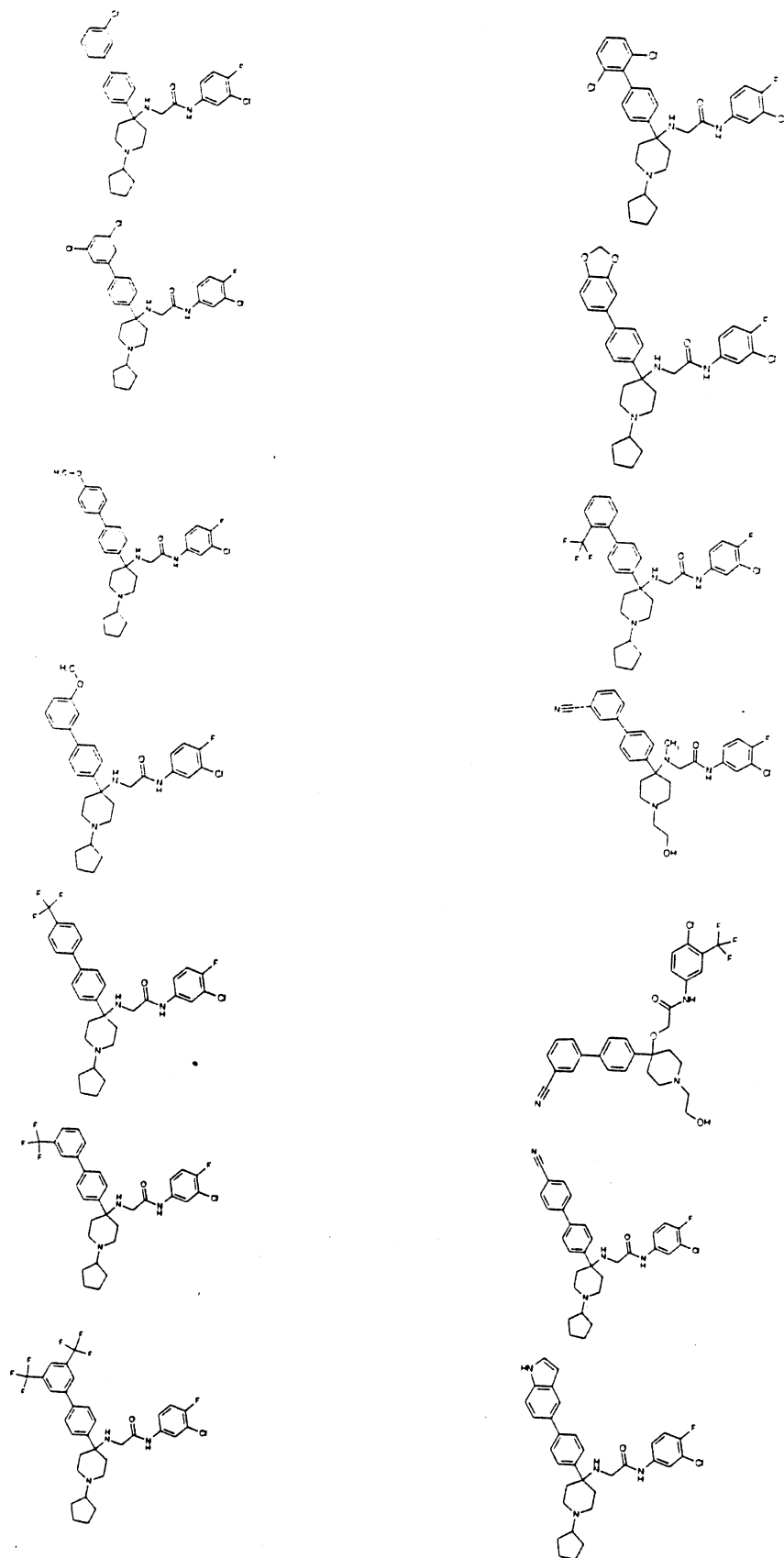


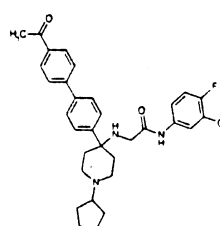
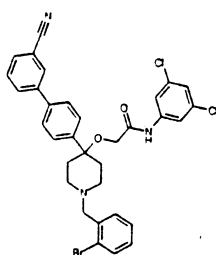
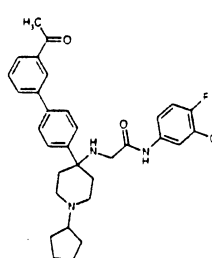
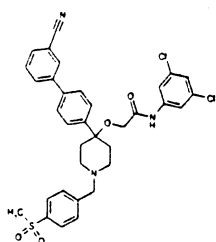
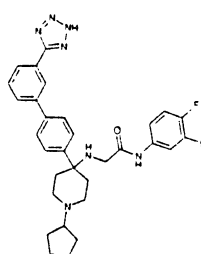
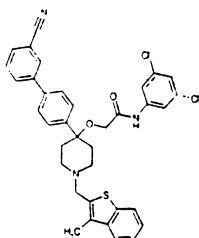
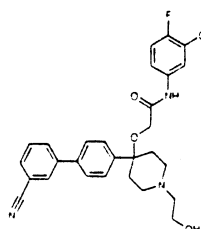
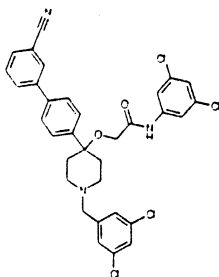
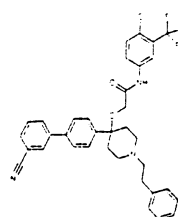
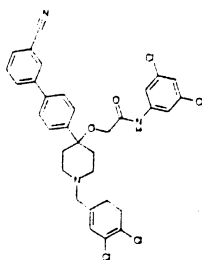
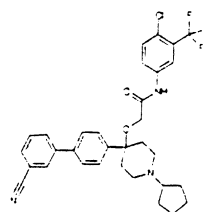
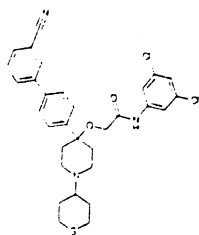


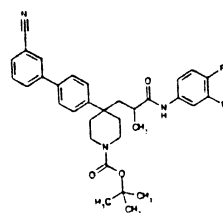
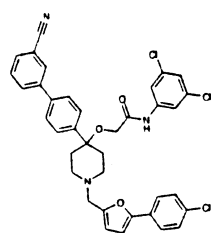
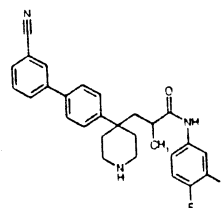
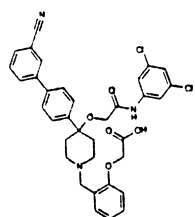
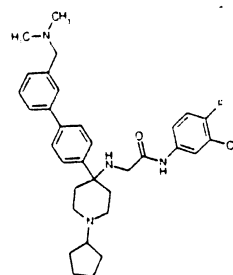
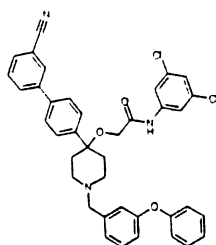
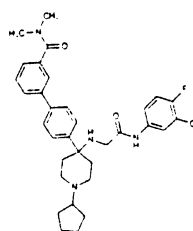
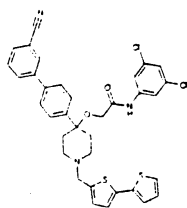
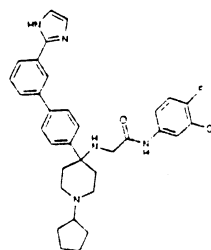
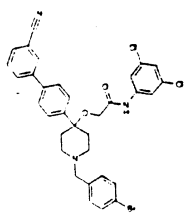
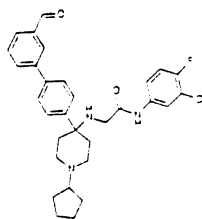
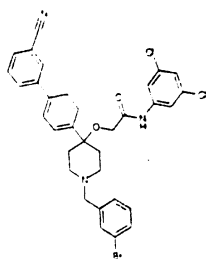


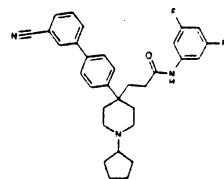
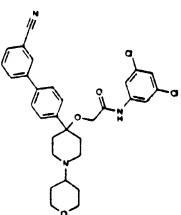
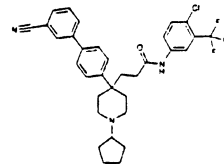
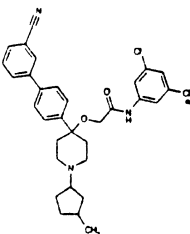
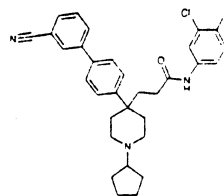
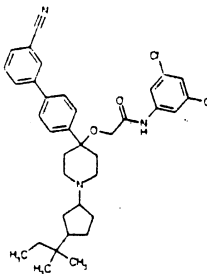
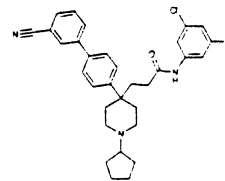
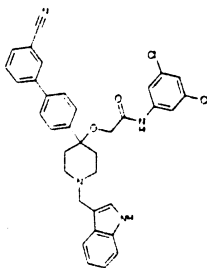
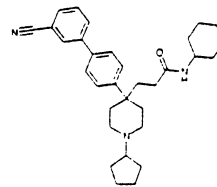
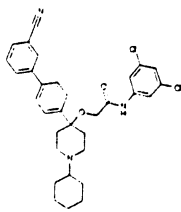
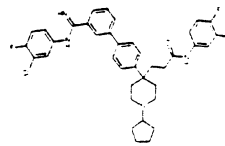
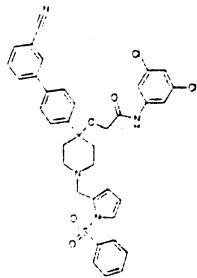


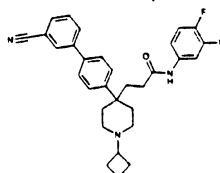
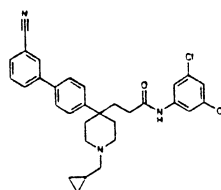
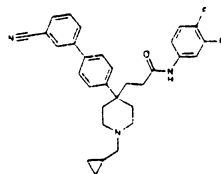
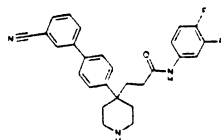
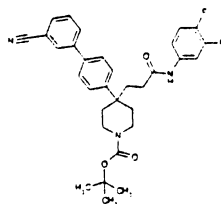
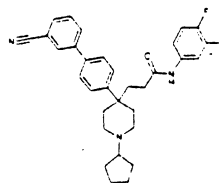
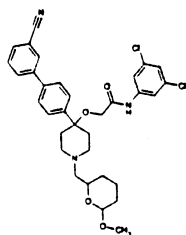
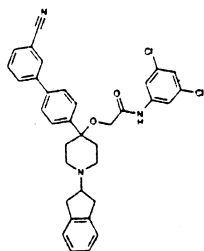
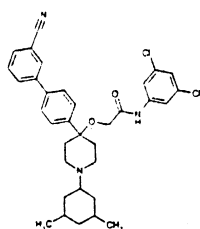
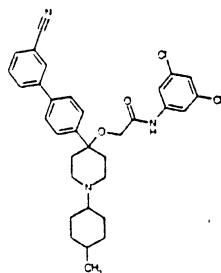
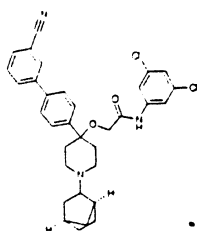
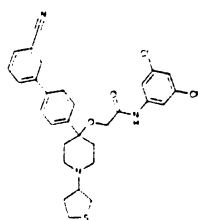


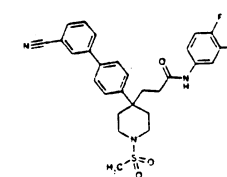
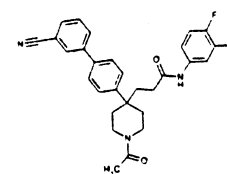
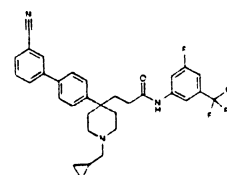
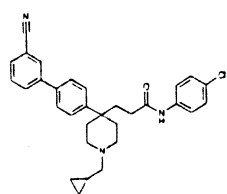
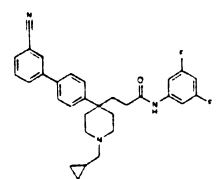
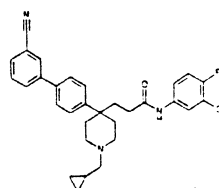
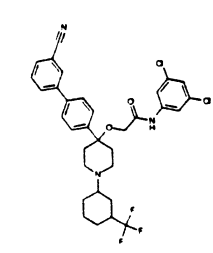
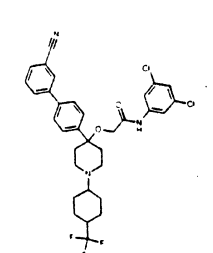
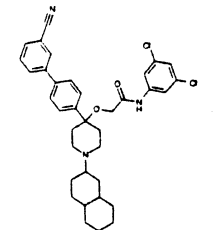
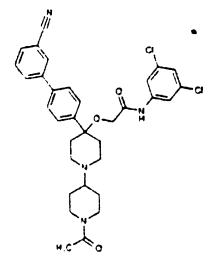
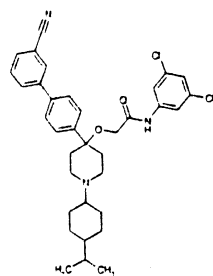
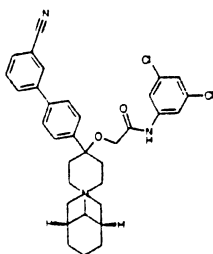


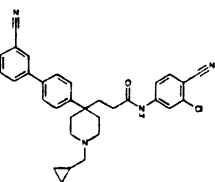
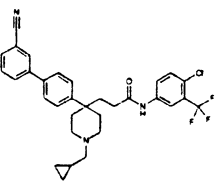
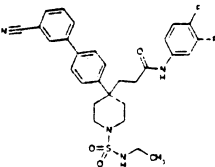
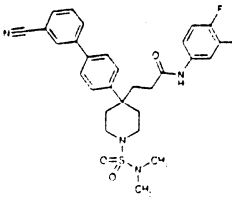
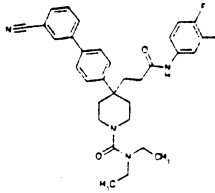
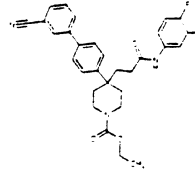
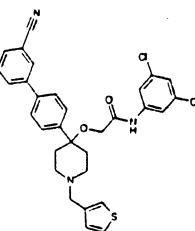
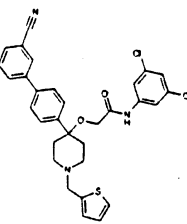
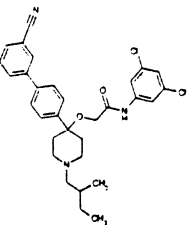
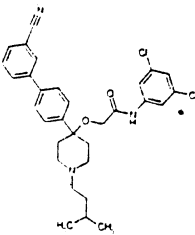
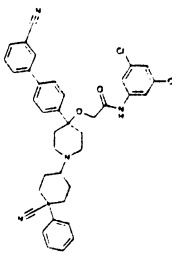
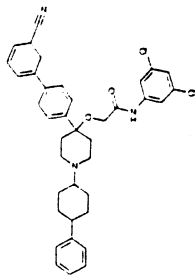


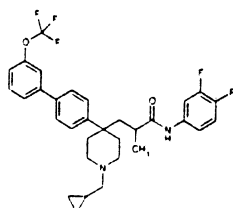
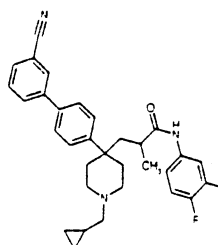
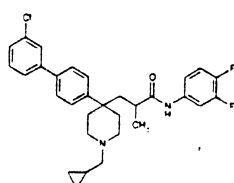
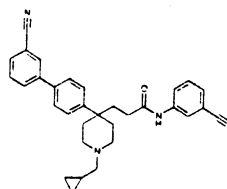
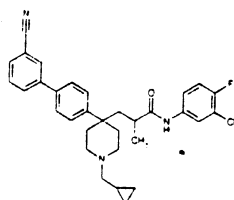
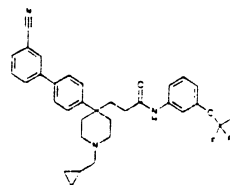
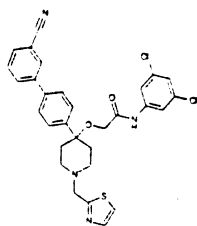












或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

9. 一種治療重度憂鬱症、躁鬱症、焦慮、精神分裂及睡眠障礙之方法，包含對需要此種治療之哺乳類投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。
10. 一種治療重度憂鬱症、躁鬱症、焦慮、精神分裂及睡眠障礙之方法，包含對需要此種治療之哺乳類投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第8項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑合物。

11. 一種治療代謝障礙、飲食障礙或糖尿病之方法，包含對需要此種治療之病人投予有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之化合物。
12. 一種治療代謝障礙、飲食障礙或糖尿病之方法，包含對需要此種治療之病人投予有效量之至少一種如申請專利範圍第8項之化合物。
13. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該飲食障礙為貪食症。
14. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該飲食障礙為貪食症。
15. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該代謝障礙為肥胖。
16. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該代謝障礙為肥胖。
17. 一種治療肥胖關聯病症之方法，包含對需要此種治療之病人投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。
18. 一種治療肥胖關聯病症之方法，包含對需要此種治療之病人投予治療有效量之至少一種如申請專利範圍第8項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽。
19. 如申請專利範圍第17項之方法，其中該肥胖關聯病症為第二型糖尿病、胰島素抗阻、高脂血症及高血壓。
20. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該肥胖關聯病症為第二型糖尿病、胰島素抗阻、高脂血症及高血壓。

21. 一種治療飲食障礙之方法，包含對需要此種治療之病人投予

定量第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

定量至少另一種化合物，該另一種化合物(b)係選自抗肥胖劑及/或厭食劑，例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑及NPY拮抗劑；

其中該(a)及(b)化合物之量可獲得治療效果。

22. 一種治療飲食障礙之方法，包含對需要此種治療之病人投予

定量第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第8項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

定量至少另一種化合物，該另一種化合物(b)係選自抗肥胖劑及/或厭食劑，例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑及NPY拮抗劑；

其中該(a)及(b)化合物之量可獲得治療效果。

23. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之一種組成物，該組成物包含：

一種第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

定量至少另一種化合物，該另一種化合物(b)係選自抗肥胖劑及/或厭食劑，例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑及NPY拮抗劑；以及

一種醫藥可接受性載劑。

24. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之一種組成物，該組成物包含：

一種第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第8項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

定量至少另一種化合物，該另一種化合物(b)係選自抗肥胖劑及/或厭食劑，例如 β_3 促效劑、擬甲狀腺作用劑、厭食劑及NPY拮抗劑；以及

一種醫藥可接受性載劑。

25. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之一種組成物，該組成物包含：

一種第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

至少另一種化合物，其係選自醛糖還原酶抑制劑、糖原磷酸酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包括口服生物可利用性胰島素製劑)、胰島素模擬作用劑、美佛明(metformin)、亞卡波斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子例如綢葛塔宗(troglitazone)、羅塞葛塔宗(rosaglitazone)、皮歐葛塔宗(pioglitazone)或GW-1929、磺醯脲、葛帕載(glipazide)、葛布賴(glyburide)及克波帕麥(chlorpropamide)；以及

一種醫藥可接受性載劑。

26. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之一種組成物，該組成物包含：

一種第一化合物，該第一化合物為如申請專利範圍第8項之化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽；

至少另一種化合物，其係選自醛糖還原酶抑制劑、糖原磷酸酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包括口服生物可利用性胰島素製劑)、胰島素模擬作用劑、美佛明(metformin)、亞卡波斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子例如綢葛塔宗(troglitazone)、羅塞葛塔宗(rosaglitazone)、皮歐葛塔宗(pioglitazone)或GW-1929、磺醯脲、葛帕載(glipazide)、葛布賴(glyburide)及克波帕麥(chlorpropamide)；以及

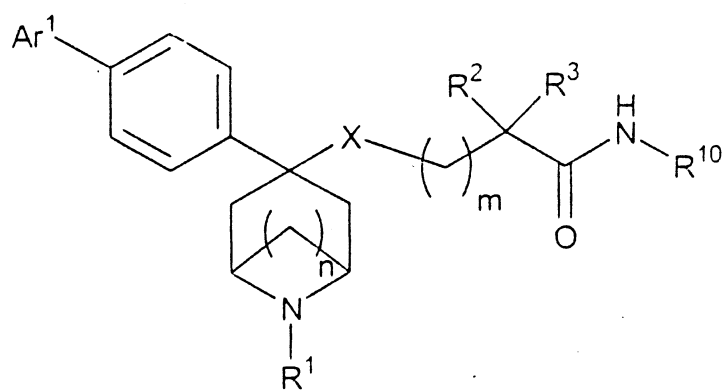
一種醫藥可接受性載劑。

27. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之化合物與至少一種醫藥可接受性載劑併用。
28. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之至少一種如申請專利範圍第8項之化合物與至少一種醫藥可接受性載劑併用。
29. 一種製造醫藥組成物之方法，其包含組合至少一種如申請專利範圍第1項之化合物以及至少一種醫藥可接受性載劑。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I