



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94117927

※申請日期：94.5.31

※IPC 分類：A61K 31/541, 31/454, 31/453, 31/496
C07D 203/18, 217/06, 223/04,
295/088, 295/192, 417/14.

一、發明名稱：(中文/英文)

萘衍生物

NAPHTHALINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 席維雅 加提 麥阿瑟
MCARTHUR, SILVIA GATTI
2. 康納利 賀特爾
HERTEL, CORNELIA
3. 瑪西雅斯 漢瑞奇 奈克文
NETTEKOVEN, MATTHIAS HEINRICH
4. 尚-馬克 普藍契
PLANCHER, JEAN-MARC
5. 蘇珊 拉伯
RAAB, SUSANNE
6. 奧利佛 羅契
ROCHE, OLIVIER
7. 羅沙 瑪莉亞 羅瑞格-沙米恩托
RODRIGUEZ-SARMIENTO, ROSA MARIA
8. 法蘭茲 舒勒
SCHULER, FRANZ

國 籍：(中文/英文)

1. 義大利 ITALY
2. 德國/瑞士 GERMANY / SWITZERLAND
3. 德國 GERMANY
4. 法國 FRANCE
5. 德國 GERMANY
6. 法國 FRANCE
7. 西班牙 SPAIN
8. 瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2004 年 06 月 02 日；04102460.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎茶衍生物，其製造，含有彼等之醫藥組合物，及其作為藥劑之用途。本發明之活性化合物可用於治療肥胖及其他病症。

【先前技術】

組織胺(2-(4-咪唑基)乙胺)係為胺能神經遞質之一，其係廣泛地分佈於例如整個胃腸道(Burks, 1994 於 Johnson L.R. 編著, 胃腸道之生理學, Raven 出版社, NY, 第 211-242 頁中)中，且調節多種消化病理生理學事件，例如胃酸分泌、腸能動性(Leurs 等人, Br J. Pharmacol. 1991, 102, 第 179-185 頁)，血管運動神經回應、腸炎性回應及過敏性反應(Raithel 等人, Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133)。在哺乳動物腦部中，組織胺係在組織胺能細胞體中合成，該細胞體已被中樞地發現於後基底下丘腦之結節乳頭狀核中。其係自該處投射至不同腦部區域(Panula 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki 等人, J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300)。

根據目前知識，組織胺係經過四種不同組織胺受體，組織胺 H1、H2、H3 及 H4 受體，媒介其所有作用於 CNS 與末梢兩者中。

H3 受體主要係被定位於中樞神經系統中。作為自身受體，H3 受體係於構成上抑制組織胺自組織胺能神經元之合成與分泌(Arrang 等人, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang 等人, Neuroscience 1987, 23, 149-157)。作為異受體，其係另外調制其

他神經遞質之釋出，譬如乙醯膽鹼、多巴胺、血清素及正腎上腺素，特別是在中樞神經系統與末梢器官兩者中，譬如肺臟、心血管系統及胃腸道 (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923；Blandina 等人，於組織胺 H3 受體 (Leurs RL 與 Timmermann H 編著，1998, 第 27-40 頁，Elsevier, Amsterdam, Netherlands 中)。H3 受體係於構成上具活性，這意謂即使無外源組織胺，該受體係緊張性地被活化。在抑制性受體譬如 H3 受體之情況中，此固有活性會造成神經遞質釋出之緊張抑制。因此，可為重要的是，H3R 拮抗劑亦具有逆催動劑活性，以阻斷外源組織胺作用，並移轉此受體，自其構成活性(抑制)形式至中性狀態。

H3 受體在哺乳動物 CNS 中之寬廣分佈，顯示此受體之生理學角色。因此，在各種適應徵中作為新穎藥物發展標的之治療潛力，已被提出。

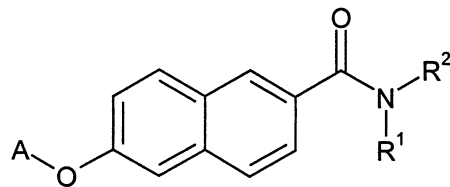
H3R 配位體 - 作為拮抗劑、逆催動劑、催動劑或部份催動劑 - 其投藥可影響腦部與末梢中之組織胺含量或神經遞質之分泌，且因此可用於治療數種病症。此種病症包括肥胖 (Masaki 等人；Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748；Hancock 等人，European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197)，心血管病症，譬如急性心肌梗塞、癡呆症及認知病症，例如注意力不足活動過度病症 (ADHD) 與阿耳滋海默氏疾病，神經病症，譬如精神分裂症、抑鬱、癲癇、巴金森氏病，及發作或搐搦、睡眠病症、發作性睡病、疼痛、胃腸病症，前庭機能障礙，譬如 Morbus Meniere，藥物濫用及動暈 (Timmermann, J. Med. Chem.

1990, 33, 4-11)。

【發明內容】

因此，本發明之一項目的係為提供選擇性、直接作用之 H3 受體拮抗劑，個別逆催動劑。此拮抗劑/逆催動劑可作為治療活性物質使用，特別是用於治療及/或預防與 H3 受體之調制有關聯之疾病。

特定言之，本發明係關於以下通式之化合物



其中

R^1 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自包括低碳烷基、低碳鹵烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基

團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低

碳烷氧基及低碳羥烷基，及

低碳烷氧基烷基；

R^2 係選自包括氫，

低碳烷基，

環烷基，

低碳環烷基烷基，

低碳羥烷基，

低碳烷氧基烷基，

低碳烷基硫基烷基，

低碳二烷基胺基烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代，

低碳雜芳烷基，其中雜芳基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代，及

低碳雜環基烷基，其中雜環基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代；或

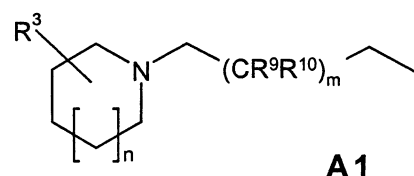
R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成4-, 5-, 6- 或 7-員飽和或部份不飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，

該飽和雜環

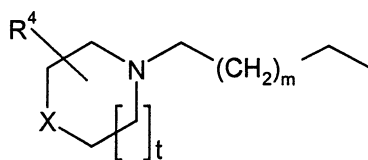
為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲鹽基、低碳烷基磺鹽基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、

二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素；

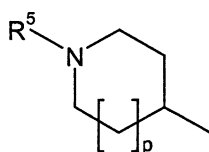
A 係選自



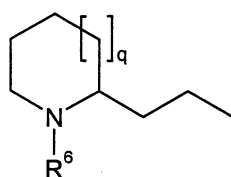
A1



A2

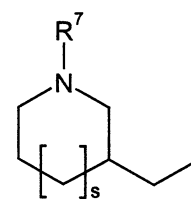


A3



A4

或



A5

其中

m 為 0, 1 或 2；

n 為 0, 1 或 2；

R³ 為氫或低碳烷基；

R⁹與R¹⁰係互相獨立選自氫或低碳烷基；

t 為 1 或 2；

R⁴ 為氫或低碳烷基；

X 為 O、S 或 N-R⁸；其中 R⁸為氫或低碳烷基；

p 為 0, 1 或 2；

R⁵ 為低碳烷基或環烷基；

q 為 0, 1 或 2；

R⁶ 為低碳烷基；

s 為 0, 1 或 2；

R⁷ 為低碳烷基；

及其藥學上可接受之鹽。

式 I 化合物對組織胺 3 受體 (H3 受體) 為拮抗劑及 / 或逆催動劑。

於本說明文中，"烷基"一詞，單獨或與其他基團合併，係指分枝狀或直鏈單價飽和脂族烴基團，具有一至二十個碳原子，較佳為一至十六個碳原子，更佳為一至十個碳原子。

"低碳烷基"或" C_1 - C_8 -烷基"術語，單獨或併用，係表示具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，較佳為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，及特佳為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基。直鏈與分枝狀 C_1 - C_8 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、異構戊基類、異構己基類、異構庚基類及異構辛基類，較佳為甲基與乙基，且最佳為甲基。

"環烷基"或" C_3 - C_7 -環烷基"術語係表示含有 3 至 7 個碳原子之飽和碳環族基團，譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。尤佳為環丙基、環戊基及環己基。

"低碳環烷基烷基"或" C_3 - C_7 -環烷基- C_1 - C_8 -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被環烷基置換。較佳實例為環丙基甲基。

"烷氧基"一詞係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 為烷基。"低碳烷氧基"一詞係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 為低碳烷基，而"低碳烷基"一詞係具有先前所予之意義。低碳烷氧基之實例為例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三-丁氧基，較佳為甲氧基與乙氧基，

而最佳為甲氧基。

"低碳烷氧基烷基"或" C_{1-8} -烷氧基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被烷氧基置換，較佳為甲氧基或乙氧基。其中，較佳低碳烷氧基為2-甲氧基乙基或3-甲氧基丙基。

"烷硫基"或" C_{1-8} -烷硫基"術語係指基團 $R'-S-$ ，其中 R' 為低碳烷基，而"低碳烷基"一詞具有先前所予之意義。烷硫基之實例為例如甲硫基或乙硫基。

"低碳烷基硫基烷基"或" C_{1-8} -烷硫基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被烷硫基置換，較佳為甲硫基。較佳低碳烷基硫基烷基之實例為2-甲硫基乙基。

"鹵素"一詞係指氟、氯、溴及碘，其中以氟、氯及溴較佳。

"低碳鹵烷基"或"鹵素- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被鹵原子置換，較佳為氟基或氯基，最佳為氟基。其中，較佳鹵化低碳烷基為三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及氯甲基，其中三氟甲基為尤佳。

"低碳鹵烷氧基"或"鹵素- C_{1-8} -烷氧基"術語，係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被鹵原子置換，較佳為氟基或氯基，最佳為氟基。其中，較佳鹵化低碳烷氧基為三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基及氯甲氧基，其中三氟甲氧基為尤佳。

"低碳羥烷基"或"羥基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被羥基置換。低碳羥烷基之實例為羥甲基或羥乙基。

"二烷基胺基"一詞係指基團-NR'R"，其中R'與R"為低碳烷基，而"低碳烷基"一詞具有先前所予之意義。較佳二烷基胺基為二甲胺基。

"低碳二烷基胺基烷基"或" C_{1-8} -二烷基胺基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被二烷基胺基置換，較佳為二甲胺基。較佳低碳二烷基胺基烷基為3-二甲胺基丙基。

"胺甲醯基"一詞係指基團-CO-NH₂。

"低碳鹵烷基羰基胺基"一詞係指基團-NH-CO-低碳鹵烷基，其中"低碳鹵烷基"具有先前所予之意義。

"低碳苯基烷基"或"苯基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被苯基置換。較佳低碳苯基烷基為苄基或苯乙基。

"雜芳基"一詞係指芳族5-或6-員環，其可包含一、二或三個選自氮、氧及/或硫之原子。雜芳基之實例為例如呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、咪唑基或吡咯基。尤佳為噻吩基與吡啶基。

"低碳雜芳烷基"或"雜芳基- C_{1-8} -烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子，係被如上文定義之雜芳基置換。

"雜環基"一詞係指飽和或部份不飽和5-或6-員環，其可包含一、二或三個選自氮、氧及/或硫之原子。雜環基環之實例包含六氫吡啶基、六氫吡嗪基、一氮七元烯基、四氫吡咯基、四氫吡嗪基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、四氫嘧啶基、異四氫嘧啶基、嗎福啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻二唑啶基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基及硫基嗎福啉基。較佳雜環基為六氫吡啶基、嗎福啉基及四氫吡咯基。

"低碳雜環基烷基"或"雜環基-C₁₋₈-烷基"術語，係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氮原子，係被如上文定義之雜環基置換。

"形成4-, 5-, 6-或7-員飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子"一詞，係指飽和N-雜環，其可視情況含有其他氮、氧或硫原子，譬如一氮四元基、四氫吡咯基、四氫咪唑基、四氫吡嗪基、四氫嘧啶基、異四氫嘧啶基、噻唑啶基、異噻唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基或一氮七元烷基。"4-, 5-, 6-或7-員部份不飽和雜環"係意謂如上文定義之雜環，其含有一個雙鍵，例如2,5-二氫吡咯基或3,6-二氫-2H-吡啶基。此雜環可為未經取代，或被一、二或三個獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基之基團取代。雜環亦可與苯環縮合，該苯環為未經取代，或被一、二或三個獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代。此種縮合雜環之實例為3,4-二氫-1H-異喹啉。

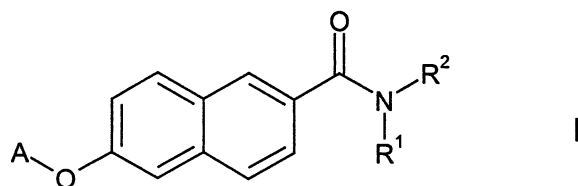
"藥學上可接受之鹽"一詞，係指此等鹽保持自由態鹼或自由態酸之生物有效性與性質，其未在生物學上或在其他方面是不期望的。此等鹽係與無機酸類及與有機酸類形成，該無機酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，較佳為鹽酸，該有機酸類譬如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、柳酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯基半胱胺酸等。此外，此等鹽可製自無機鹼或有機鹼之添加至自由態酸。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽等。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，包含天然生成之經取代胺類、環狀胺類，及鹼性離子交換樹脂，譬如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂等之鹽。式I化合物亦可以兩性離子之形式存在。式I化合物之特佳藥學上可接受之鹽為其鹽酸鹽。

式I化合物亦可經溶劑化合，例如水合。溶劑化合作用可在製程之過程中達成，或可由於例如最初無水式I化合物之吸濕性質之結果而發生(水合作用)。藥學上可接受之鹽一詞亦包括生理學上可接受之溶劑合物。

"異構物"為具有相同分子式，但在其原子鍵結之性質或順序上或在其原子於空間中之排列上不同之化合物。其原子在空間中之排列上不同之異構物，係被稱為"立體異構物"

。不為彼此鏡像之立體異構物係被稱為"非對映異構物"，而不可重疊鏡像之立體異構物係被稱為"對掌異構物"或有時稱為光學異構物。經結合至四個不相同取代基之碳原子，係被稱為"對掌中心"。

詳言之，本發明係關於以下通式之化合物



其中

R^1 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自包括低碳烷基、低碳鹵烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基

團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低

碳烷氧基及低碳羥烷基，及

低碳烷氧基烷基；

R^2 係選自包括氫，

低碳烷基，

環烷基，

低碳環烷基烷基，

低碳羥烷基，

低碳烷氧基烷基，

低碳烷基硫基烷基，

低碳二烷基氨基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代，

低碳雜芳烷基，其中雜芳基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代，及

低碳雜環基烷基，其中雜環基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代；或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成4-,5-,6-或7-員飽和或部份不飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，

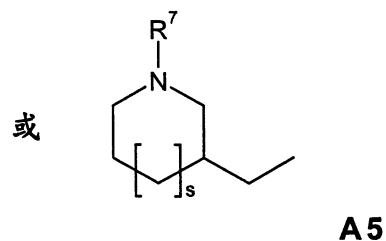
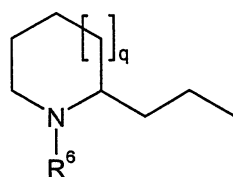
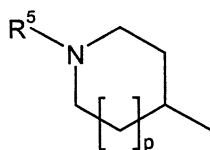
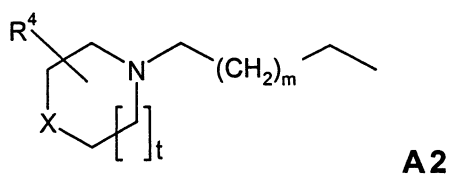
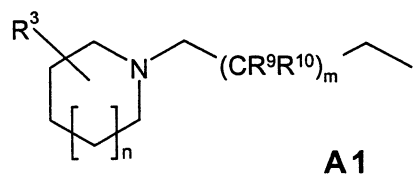
該飽和雜環

為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基氨基、胺甲鹽基、低碳烷基磺鹽基及低碳鹵烷基羰基氨基，或

係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、低碳烷氧

基及鹵素；

A 係選自



其中

m 為 0, 1 或 2；

n 為 0, 1 或 2；

R³ 為氫或低碳烷基；

R⁹與R¹⁰係互相獨立選自氫或低碳烷基；

t 為 1 或 2；

R⁴ 為氫或低碳烷基；

X 為 O、S 或 N-R⁸；其中 R⁸為氫或低碳烷基；

p 為 0, 1 或 2；

R⁵ 為低碳烷基或環烷基；

q 為 0, 1 或 2；

R⁶ 為低碳烷基；

s 為 0, 1 或 2；

R⁷ 為低碳烷基；

及其藥學上可接受之鹽。

在一項具體實施例中，本發明係關於根據本發明之式 I

化合物，其中

R^1 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳鹵烷氧基或低碳羥烷基，及

低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基；

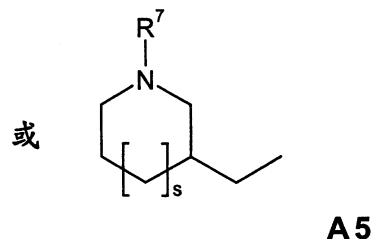
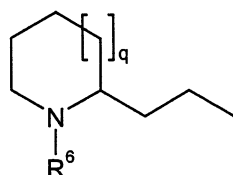
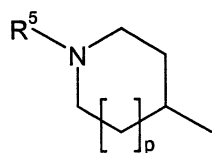
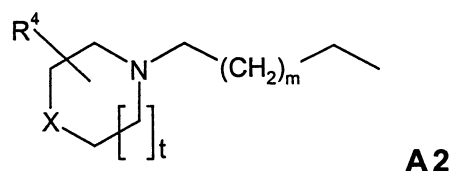
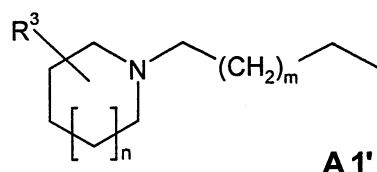
R^2 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基，及
 低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基；或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成 5- 或 6-員飽和雜環，其視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素；

A 係選自



其中

m 為 0, 1 或 2 ;

n 為 0, 1 或 2 ;

R³ 為 氫 或 低 碳 烷 基 ;

t 為 1 或 2 ;

R⁴ 為 氫 或 低 碳 烷 基 ;

X 為 O、S 或 N-R⁸ ; 其中 R⁸ 為 氫 或 低 碳 烷 基 ;

p 為 0, 1 或 2 ;

R⁵ 為 低 碳 烷 基 ;

q 為 0, 1 或 2 ;

R⁶ 為 低 碳 烷 基 ;

s 為 0, 1 或 2 ;

R⁷ 為 低 碳 烷 基 ;

及其藥學上可接受之鹽。

本發明之較佳式I化合物為式I化合物，其中R¹係選自包括氫，低碳烷基，苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳鹵烷氧基或低碳羥烷基，及低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基

團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基，且 R^2 為氫或低碳烷基。

尤佳為式I化合物，其中 R^1 為低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基，且 R^2 為氫或低碳烷基。

再者，較佳之本發明式I化合物為
其中 R^2 係選自包括

氫、低碳烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳羥烷基、低碳烷氧基烷基、低碳烷基硫基烷基、低碳二烷基胺基烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代，

低碳雜芳烷基，其中雜芳基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代，且

低碳雜環基烷基，其中雜環基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代。

尤佳為以下之式I化合物，其中 R^2 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，及

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代。

根據本發明，另一組較佳式I化合物為其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成4-, 5-, 6- 或 7-員飽和或部份不飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲鹽基、低碳烷基磺鹽基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

尤佳為以下式I化合物，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自包括六氫吡啶、六氫吡嗪、四氫吡咯、硫代嗎福啉、嗎福啉及一氮七元環，該雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲鹽基、低碳

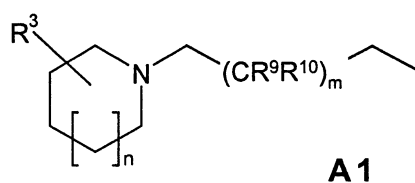
烷基磺醯基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

進一步較佳之式I化合物為以下之化合物，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成5-或6-員飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

在此等組群中，以下式I化合物為較佳，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自包括六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、硫代嗎福啉及嗎福啉，該雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

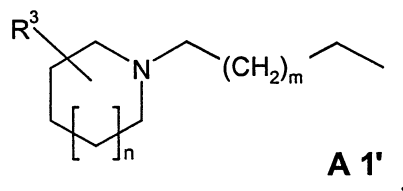
又更佳情況是， R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和雜環，選自包括六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯及3,4-二氫-1H-異喹啉，其中該環為未經取代或被低碳烷基取代。

根據本發明，進一步較佳之式I化合物為其中A表示



其中 m 為 0, 1 或 2; n 為 0, 1 或 2; R^3 為氫或低碳烷基, 且 R^9 與 R^{10} 係互相獨立選自氫或低碳烷基。

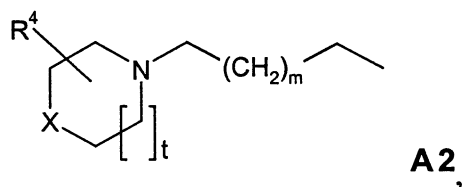
尤佳為以下化合物, 其中 R^9 與 R^{10} 為氫, 意謂式 I 化合物, 其中 A 表示



其中 m 為 0, 1 或 2; n 為 0, 1 或 2; 及 R^3 為氫或低碳烷基。

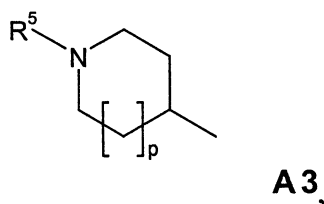
在此組群中, 以下式 I 化合物為較佳, 其中 m 為 1 且 n 為 1, 因此意謂六氫吡啶基團為較佳。

另一組較佳化合物為以下式 I 化合物, 其中 A 表示



m 為 0, 1 或 2; t 為 1 或 2; R^4 為氫或低碳烷基; 且 X 為 O、S 或 N- R^8 ; 其中 R^8 為氫或低碳烷基, 與以下化合物, 其中 t 為 1 且 X 為 O, 因此意謂嗎福啉衍生物係為更佳, 及以下化合物, 其中 m 為 1, 係為又更佳。

再者, 根據本發明之式 I 化合物, 其中 A 表示

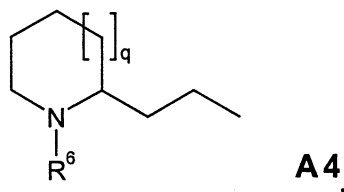


其中 p 為 0, 1 或 2, 且 R^5 為低碳烷基或環烷基, 亦為較佳。

尤佳為以下式 I 化合物, 其中 R^5 為低碳烷基。

在此組群中，式I化合物，其中p為0或其中p為1，係為尤佳，因此意謂四氫吡咯或六氫吡啶基團係為尤佳。

根據本發明之式I化合物，其中A表示

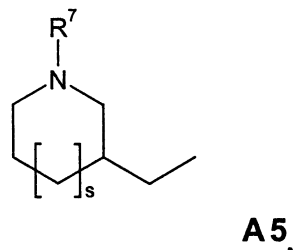


其中q為0, 1或2；且R⁶為低碳烷基，亦為較佳。

在此組群中，式I化合物，其中q為0，係為較佳。因此意謂四氫吡咯基團為較佳。

亦較佳為以下式I化合物，其中q為1，因此意謂六氫吡啶基團亦為較佳。

另一組較佳化合物為以下式I化合物，其中A表示



s為0, 1或2；且R⁷為低碳烷基。

尤佳為以下式I化合物，其中s為1。因此意謂六氫吡啶基團為較佳。

較佳式I化合物之實例為下列：

六氫吡啶-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，
(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮；

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡咩-1-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡咩-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡咩-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

{6-[2-(1-甲基-六氫吡咩-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡咩-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺，

6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺，

[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基醯胺，

6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基醯胺，

嗎福啉-4-基-[6-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮，

{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮，

{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-六氫吡啶-1-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-

甲酮，

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧

基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基甲氧基)-萘-2-基]-甲酮，

6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺，

6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺，

6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺，

{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲氧基-六氫

吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基甲氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-

甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-
甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-
甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙
氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧
基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-異丙基-六氫
吡啶-1-基)-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基甲氧
基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-
甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(1,1-二酮基-6-硫代嗎福啉-4-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基
氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

[6-(2,2-二甲基-3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六
氫吡啶-1-基)-甲酮，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基醯胺 1：1 鹽酸
鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-甲基-醯胺 1：1
鹽酸鹽，

(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-

基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲基-苯乙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環己基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸苄基-異丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸丁基醯胺 1:1 鹽酸鹽，

一氮四環-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

一氮七環烷-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-甲氧基-乙

基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環丙基甲基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-異丙基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸雙-(2-甲氧基-乙基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

(3-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(4-羥甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸異丁基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環己基-乙基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環丙基醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-氟-苄基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-

基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽，

(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-吡啶-4-基甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環丁基醯胺 1:1 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-噻吩-2-基-乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸[2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-嗎福啉-4-基-乙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(噻吩-2-基甲基)-醯胺

1:1 鹽酸鹽，

(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-(3-吡啶-2-基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-二甲胺基-乙基)-乙基-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

(4-氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮；1:1 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環庚基醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環戊基醯胺 1:1 鹽酸鹽，

(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

1-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺 1:1 鹽酸鹽，

(3-羥甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸環己基醯胺 1:1 鹽酸

鹽；

(4-溴-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-
甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(4-苄基-4-羥基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 [3-(1-羥基-乙基)-苯基]-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

(3-甲烷磺醯基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(2-異丙基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 (3,4-二甲基-苯基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：2 鹽酸鹽，

2,2,2-三氟-N-{1-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧基]-四氫吡咯-3-基}-乙醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-醯胺 1：2 鹽酸鹽，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1：2 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-異丙基-四氫

吡咯-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-
萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧
基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽，

(4-羥甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧
基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-
醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 4-甲基-苄基醯
胺 1:1 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-三氟甲基-六
氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘
-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-
萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環丙基甲基-醯
胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-甲硫基-乙基)-
醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 4-氟-苄基醯胺
1:1 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(3-甲氧基-六氫

吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苯乙基-醯胺；
1:1 鹽酸鹽，

(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-
萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-
萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(3-二甲胺基-丙
基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-甲氧基-
乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-嗎福啉-4-基-
乙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-六氫吡啶-1-
基-乙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-
萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸異丙基-甲基-醯
胺 1:1 鹽酸鹽，

一氣七圓烷-1-基-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-
基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸異丁基-醯胺 1:1
鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環己基-甲基-醯

胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸乙基-吡啶-4-基
甲基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-苯乙基-醯
胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-丙基-醯胺
1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環丙基甲基-丙
基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-
醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸丙基醯胺 1：1 鹽
酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環戊基醯胺 1：1
鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環己基醯胺 1：1
鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸乙基-甲基-醯
胺；1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸第三-丁基醯胺
1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環丙基醯胺 1：1
鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸異丙基醯胺 1：1

鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸二乙基醯胺 1：1

鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-乙基-醯胺 1：1 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：2 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-醯胺 1：2 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(3-甲烷磺醯基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環庚基醯胺 1：1 鹽酸鹽，

2,2,2-三氟-N-{1-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧基]-四氫吡咯-3-基}-乙醯胺 1：1 鹽酸鹽，

1-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺 1：1 鹽酸鹽，

(4-環戊基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：2 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-[4-(4-三氟甲基-

苯基)-六氫吡啶-1-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-((R)-2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

[6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

及其藥學上可接受之鹽。

本發明之特佳式I化合物係為下列：

六氫吡啶-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮，
 {6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基醯胺，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-

甲酮，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲基-苄基-醯胺
1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸苄基-異丙基-醯胺
1:1 鹽酸鹽，

一氮七環烷-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲
酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-氟-苄基)-醯
胺 1:1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-二甲胺基-乙基)-乙
基-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-
基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

(2-異丙基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘
-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-(1-甲基-四
氫吡咯-3-基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-[4-(4-三氟甲基-
苯基)-六氫吡啶-1-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽，

[6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲
酮，

及其藥學上可接受之鹽。

本發明之尤佳式I化合物係為下列：

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-

基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮，

及其藥學上可接受之鹽。

再者，式I化合物之藥學上可接受鹽與式I化合物之藥學上可接受酯類，係個別構成本發明之較佳具體實施例。

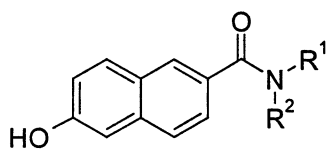
式I化合物可與酸類，譬如習用藥學上可接受之酸類，形成酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、柳酸鹽、硫酸鹽、丙酮酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、苯乙醇酸鹽、酒石酸鹽及甲烷磺酸鹽。較佳為鹽酸鹽。式I化合物及其鹽之溶劑合物與水合物，係構成本發明之一部份。

式I化合物可具有一或多個不對稱碳原子，且可以光學上純對掌異構物，對掌異構物之混合物，例如外消旋物，光學上純非對映異構物，非對映異構物之混合物，非對映異構物外消旋物或非對映異構物外消旋物之混合物之形式存在。光學活性形式可藉由例如外消旋物之解析，藉由不對稱合成或不對稱層析(使用對掌性吸附劑或溶離劑之層析)獲得。本發明包含所有此等形式。

應明瞭的是，在本發明中之通式I化合物可在官能基上衍化，以提供能夠在活體內轉化回復成母體化合物之衍生物。能夠在活體內產生通式I母體化合物之生理學上可接受且代謝上不安定之衍生物，亦在本發明之範圍內。

本發明之進一步方面係為如上文定義之式I化合物之製造方法，此方法包括

a)使式II化合物



II

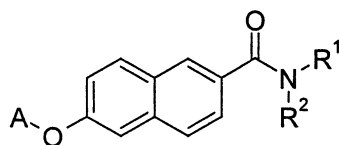
其中R¹與R²均如前文定義，

與式III醇



其中A係如前文定義，

於三烷基磷或三苯磷及重氮化合物存在下反應，以獲得式I化合物

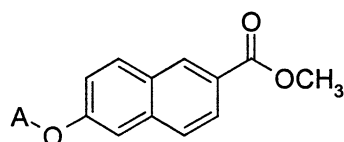


I

及若需要，則

使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸加成鹽，或者

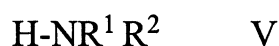
b)使式VII化合物



VII

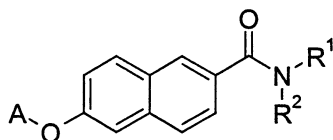
其中 A 係如前文定義，

與式 V 胺



其中 R^1 與 R^2 均如前文定義，

在鹼性條件下偶合，以獲得式 I 化合物



I

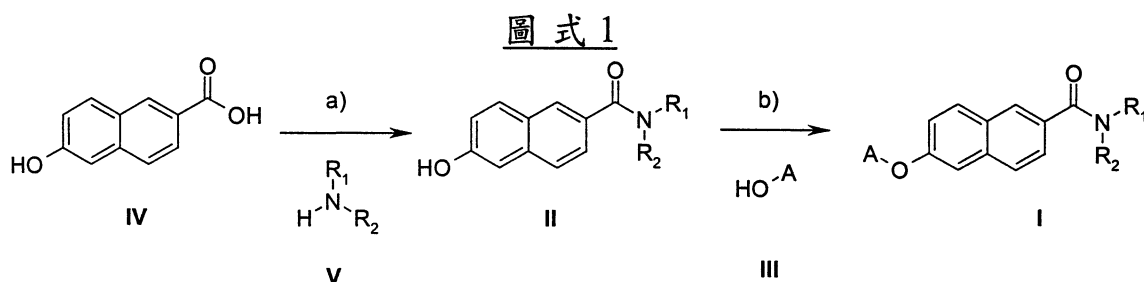
及若需要，則

使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸加成鹽。

更詳言之，式 I 化合物可藉由下文所予之方法，藉由實例中所予之方法或藉由類似方法製成。關於個別反應步驟之適當反應條件，係為熟諳此藝者所已知。起始物質係為無論是市購可得，或可藉由類似下文所予方法之方法，藉由內文或實例中所引述參考資料中所述之方法，或藉由此項技藝中已知之方法製成。

本發明通式 I 化合物之製備可以相繼或會聚合成途徑進行。本發明之合成係示於下列圖式中。進行此反應與所形成產物之純化所需要之技術，係為此項技藝中者所已知。

於下文方法說明中所使用之取代基與指標，均具有上文所予之意義，除非有相反之指示。



通式 I 化合物可根據圖式 1 製備，如下述：

- a) 羧酸類與胺類之偶合係廣泛地描述於文獻中，且程序係為此項技藝中者所已知（關於文獻中所述會影響此種反應之反應條件，可參閱例如：綜合有機轉變：官能基製備法之指引，第 2 版，Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999）。6-羥基-2-萘酸 IV 可藉由採用偶合試劑之使用法，經由與胺 V（無論是市購可得，或可藉由參考資料中所述之方法或藉此項技藝中已知之方法取得；按適當方式）偶合，合宜地被轉化成醯胺。例如，偶合試劑，譬如 N,N'-羰基二咪唑 (CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、六氟磷酸 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物 (HATU)、1-羥基-1,2,3-苯并三唑 (HOBT)、四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU) 等，可同樣良好地被採用，以影響此種轉變。吾人發現可合宜地在溶劑例如二甲基甲醯胺 (DMF) 中，且於鹼存在下，進行此反應。關於欲被採用溶劑之性質無

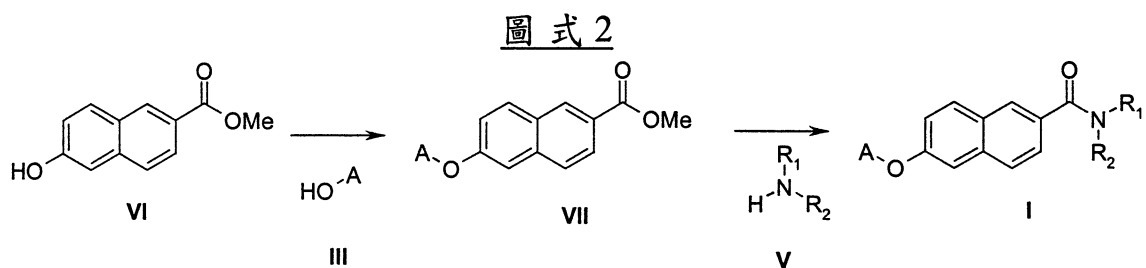
特定限制，其條件是其對於所涉及之反應與試劑沒有不利作用，且其可溶解該試劑，至少達某種程度。適當溶劑之實例包括：DMF、二氯甲烷(DCM)、二氧陸園、THF等。對於在此階段中所使用鹼之性質無特定限制，且任何常用於此類型反應之鹼可同樣地被採用於此處。此種鹼之實例包括三乙胺與二異丙基乙胺等。此反應可涵蓋寬廣範圍之溫度進行，且精確反應溫度對本發明並不重要。吾人發現可合宜地伴隨著從環境溫度加熱至回流以進行此反應。關於反應所需要之時間，亦可廣泛地改變，依許多因素而定，值得注意的是溫度反應與試劑性質。但是，自 0.5 小時至數天之期間，通常將足夠產生醯胺衍生物 II。

- b) 醚類之合成係廣泛地描述於文獻中，且程序係為此項技藝中者所已知(關於文獻中所述影響此種反應之反應條件，可參閱例如：綜合有機轉變：官能基製備法之指引，第 2 版，Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)

。此轉變可受到採用所謂"*Mitsunobu* 反應"中常用之反應條件所影響，其係為此項技藝中者所已知，且廣泛地被描述 (Hughes, David L. Mitsunobu 反應. 有機反應 (New York) (1992), 42, 335-656)。吾人發現可合宜地在採用磷例如三烷基磷，譬如三丁基磷 ((n-Bu)₃P)、三苯磷 (Ph₃P) 等，及重氮基化合物，例如偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯 (DIAD)(視情況經聚合體結合)、四甲基偶氮基二羧醯胺等之條件下，在常用於此種轉變之溶劑中，例

如四氫呋喃(THF)、甲苯、二氯甲烷等，使醯胺II與醇類III(無論是市購可得，或可藉由參考資料中所述之方法，或藉此項技藝中已知之方法；按適當方式)偶合。對於欲被採用溶劑之性質無特定限制，其條件是其對於所涉及之反應或試劑沒有不利作用，且其可溶解該試劑，至少達某種程度。反應可涵蓋寬廣範圍之溫度進行，而精確反應溫度對本發明並不重要。吾人發現可合宜地伴隨著從環境溫度加熱至回流，以進行此反應。反應所需要之時間亦可廣泛地改變，依許多因素而定，值得注意的是反應溫度與試劑性質。但是，自0.5小時至數天之期間通常將足夠產生標題化合物I。

或者，反應步驟之順序可根據圖式2逆轉。首先使醇III與酯VI在Mitsunobu反應條件下反應，接著為酯之分裂。然後，使中間形成之酸與胺IV偶合，以達成化合物I。適當偶合劑與條件係描述於上文步驟a)中。



如上述，本發明之式I化合物可作為藥劑，用於治療及/或預防與H3受體之調制有關聯之疾病。此種疾病之實例為肥胖，代謝徵候簇(徵候簇X)，神經病學疾病，包括阿耳滋海默氏疾病、癡呆症、與年齡有關聯之記憶機能障礙、溫和認知力減弱、認知力不足、注意力不足活動過度病症、

癲癇、神經病原性疼痛、炎性疼痛、偏頭痛、巴金森氏病、多發性硬化、中風、眩暈、精神分裂症、抑鬱、上癮、動暈，及睡眠病症，包括發作性睡病，以及其他疾病，包括氣喘、過敏反應、過敏反應所誘發之氣道回應、充血、慢性阻塞肺病及胃腸病症。作為治療及/或預防肥胖之藥劑之用途為較佳。

因此，本發明亦關於醫藥組合物，其包含如上文定義之化合物，及藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

再者，本發明係關於如上文定義之化合物作為治療活性物質使用，特別是作為治療活性物質以治療及/或預防與H3受體之調制有關聯之疾病。此種疾病之實例為肥胖，代謝徵候簇(徵候簇X)，神經病學疾病，包括阿耳滋海默氏疾病、癡呆症、與年齡有關聯之記憶機能障礙、溫和認知力減弱、認知力不足、注意力不足活動過度病症、癲癇、神經病原性疼痛、炎性疼痛、偏頭痛、巴金森氏病、多發性硬化、中風、眩暈、精神分裂症、抑鬱、上癮、動暈，及睡眠病症，包括發作性睡病，以及其他疾病，包括氣喘、過敏反應、過敏反應所誘發之氣道回應、充血、慢性阻塞肺病及胃腸病症。

於另一項具體實施例中，本發明係關於治療及/或預防與H3受體之調制有關聯疾病之方法。此種疾病之實例為肥胖，代謝徵候簇(徵候簇X)，神經病學疾病，包括阿耳滋海默氏疾病、癡呆症、與年齡有關聯之記憶機能障礙、溫和認知力減弱、認知力不足、注意力不足活動過度病症、癲

癇、神經病原性疼痛、炎性疼痛、偏頭痛、巴金森氏病、多發性硬化、中風、眩暈、精神分裂症、抑鬱、上癮、動暈，及睡眠病症，包括發作性睡病，以及其他疾病，包括氣喘、過敏反應、過敏反應所誘發之氣道回應、充血、慢性阻塞肺病及胃腸病症。治療及/或預防肥胖之方法為較佳。

本發明進一步關於如上文定義之式I化合物治療及/或預防與H3受體之調制有關聯疾病之用途。此種疾病之實例為肥胖，代謝徵候簇(徵候簇X)，神經病學疾病，包括阿耳滋海默氏疾病、癡呆症、與年齡有關聯之記憶機能障礙、溫和認知力減弱、認知力不足、注意力不足活動過度病症、癲癇、神經病原性疼痛、炎性疼痛、偏頭痛、巴金森氏病、多發性硬化、中風、眩暈、精神分裂症、抑鬱、上癮、動暈，及睡眠病症，包括發作性睡病，以及其他疾病，包括氣喘、過敏反應、過敏反應所誘發之氣道回應、充血、慢性阻塞肺病及胃腸病症。如上文定義之式I化合物治療及/或預防肥胖之用途為較佳。

此外，本發明係關於如上文定義之式I化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係治療及/或預防與H3受體之調制有關聯之疾病。此種疾病之實例為肥胖，代謝徵候簇(徵候簇X)，神經病學疾病，包括阿耳滋海默氏疾病、癡呆症、與年齡有關聯之記憶機能障礙、溫和認知力減弱、認知力不足、注意力不足活動過度病症、癲癇、神經病原性疼痛、炎性疼痛、偏頭痛、巴金森氏病、多發性硬化、中風、眩暈、

精神分裂症、抑鬱、上癮、動暈，及睡眠病症，包括發作性睡病，以及其他疾病，包括氣喘、過敏反應、過敏反應所誘發之氣道回應、充血、慢性阻塞肺病及胃腸病症。如上文定義之式I化合物於製備藥劑以治療及/或預防肥胖之用途為較佳。

式I化合物及其藥學上可接受之鹽具有有價值之藥理學性質。詳言之，已發現本發明化合物為良好組織胺3受體(H3R)拮抗劑及/或逆催動劑。

進行下述試驗，以測定式(I)化合物之活性。

使用³H-(R) α -甲基組織胺之結合檢測

飽和結合實驗係使用按 Takahashi, K, Tokita, S., Kotani H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 307, 213-218 中所述製成之 HR3-CHO 細胞膜進行。

將適當量之細胞膜(60至80微克蛋白質/井)與增加濃度之³H(R) α -甲基組織胺二-鹽酸鹽(0.10至10毫微米)一起培養。非專一性結合係使用200倍過量之冷(R) α -甲基組織胺二氫溴酸鹽(最後濃度500 nM)測定。此培養係在室溫下進行(於深井板中振盪三小時)。於各井中之最後體積為250微升。於培養後，接著在GF/B濾器(以在50 mM Tris中之100微升0.5% PEI預先浸泡，於200 rpm下振盪兩小時)上快速過濾。過濾係使用細胞採集器施行，然後，將濾板以含有0.5 M NaCl之冰冷洗滌緩衝劑洗滌五次。於採集後，使板在55°C下乾燥60分鐘，接著添加閃爍流體(Microscint 40, 於各井中40微升)，並在室溫下，於200 rpm下使板振盪兩小時後，在Packard

頂部計數器中，測定濾器上之放射活性量。

結合緩衝劑：50 mM Tris-HCl, pH 7.4 與 5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pH 7.4。洗滌緩衝劑：50 mM Tris-HCl pH 7.4 與 5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 及 0.5 M NaCl pH 7.4。

H3R 逆催動劑親和力之間接度量：將所選定化合物之十二種漸增濃度(範圍為 10 μM 至 0.3 nM)，使用人類 HR3-CHO 細胞系之細胞膜，一直在競爭結合實驗中進行測試。適當量之蛋白質，例如在 K_d 下大約 500cpm 結合之 RAMH，係在室溫下，以 250 微升最後體積，於 $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -甲基組織胺 (1 nM 最後濃度 = K_d) 存在下，在 96-井板中培養 1 小時。非專一性結合係使用 200 倍過量之冷 (R) α -甲基組織胺二氫溴酸鹽測定。

所有化合物均以一式兩份在單一濃度下測試。將顯示 [^3H]-RAMH 之抑制達超過 50% 之化合物再一次測試，以測定連續稀釋實驗中之 IC_{50} 。 K_i 係計算自以 Cheng-Prusoff 方程式 (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 122, 3099-3108) 為基礎之 IC_{50} 。

本發明化合物顯示 K_i 值在約 1 nM 至約 1000 nM 之範圍內，較佳為約 1 nM 至約 100 nM，且更佳為約 1 nM 至約 30 nM。下表係說明一些經選擇之本發明化合物之經度量值。

	K_i (nM)
實例 1	26
實例 13	111
實例 31	571

式 (I) 化合物及其藥學上可接受之鹽類與酯類可作為藥劑

使用，例如呈供經腸、非經腸或局部投藥之醫藥製劑形式。其可經投藥，例如以經口方式，例如呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液或懸浮液形式，以直腸方式，例如呈栓劑形式，以非經腸方式，例如呈注射溶液或灌注溶液形式，或以局部方式，例如呈軟膏、乳膏或油類形式。

醫藥製劑之製造可以任何熟諳此藝者所熟悉之方式達成，其方式是將所述之式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽製成蓋倫投藥形式，伴隨著適當、無毒性、惰性、治療上可相容之固體或液體載劑物質，及若需要則使用一般醫藥佐劑。

適當載劑物質不僅為無機載劑物質，而且為有機載劑物質。因此，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽，可作為載劑物質用於片劑、塗層片劑、糖衣錠及硬明膠膠囊。供軟明膠膠囊用之適當載劑物質為例如植物油、蠟類、脂肪類及半固體與液體多元醇(依活性成份之性質而定，但是，在軟明膠膠囊之情況中，不需要任何載劑)。供溶液與糖漿製造用之適當載劑物質為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖等。供注射溶液用之適當載劑物質為例如水、醇類、多元醇、甘油及植物油。供栓劑用之適當載劑物質為例如天然或硬化油類、蠟類、脂肪類及半液體或液體多元醇。供局部製劑用之適當載劑物質為甘油酯類、半合成與合成甘油酯類、氫化油類、液體蠟類、液體石蠟、液體脂肪醇類、固醇類、聚乙二醇及纖維素衍生物。

一般安定劑、防腐劑、潤濕與乳化劑、稠度改良劑、味道改良劑、用以改變滲透壓之鹽類、緩衝物質、增溶劑、著色劑及掩蔽劑與抗氧化劑，均納入考量，作為醫藥佐劑。

式(I)化合物之劑量可在寬廣範圍內改變，依欲被控制之疾病，病患之年齡與個別狀況，及投藥模式而定，而當然係配合各特定情況中之個別要求條件。對成年病患而言，日服劑量約1毫克至約1000毫克，尤其是約1毫克至約100毫克，係納入考量。依劑量而定，可合宜地以數個劑量單位投予該日服劑量。

此等醫藥製劑可合宜地含有約0.1-500毫克，較佳為0.5-100毫克之式(I)化合物。

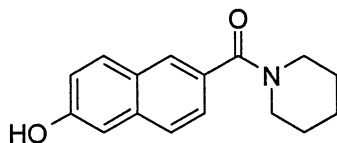
下述實例係用以更詳細地說明本發明。但是，其並非意欲以任何方式限制其範圍。

【實施方式】

實例

中間物 A

(6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮

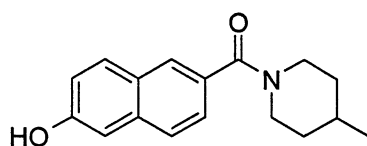


將0.5克(0.003莫耳)6-羥基-2-萘酸、1.2克(0.003莫耳)四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂、2.3毫升(0.013莫耳)N-乙基二異丙基胺及0.29毫升(0.030莫耳)六氫吡啶在10毫升DMF中之混合物，於室溫下攪拌16小時。使混合物濃縮至乾涸，並添加50毫升醋酸乙酯、30毫升水及20毫升NaHCO₃

水溶液(10%)。將水相以50毫升醋酸乙酯萃取，並使合併之有機層於矽膠上以管柱層析純化。使產物溶離份濃縮至乾涸，並以20毫升乙醚/庚烷1/1研製兩次。使殘留物於真空及50°C下乾燥，而產生0.58克(0.0227毫莫耳；85%)標題化合物，為淡褐色固體。MS (m/e): 254.3 (MH⁺, 100%)

中間物 B

(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

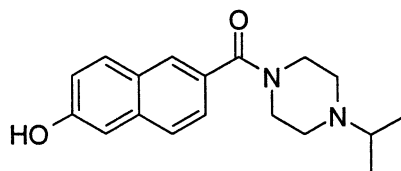


標題化合物係根據關於實例A所述之程序，自6-羥基-2-萘酸(市購可得)與4-甲基-六氫吡啶(市購可得)合成。

MS (m/e): 268.5 (MH⁺, 100%)

中間物 C

(6-羥基-萘-2-基)-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

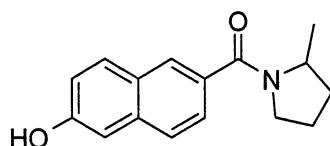


標題化合物係根據關於實例A所述之程序，自6-羥基-2-萘酸(市購可得)與N-異丙基-六氫吡啶(市購可得)合成。

MS (m/e): 299.3 (MH⁺, 100%)

中間物 D

(6-羥基-萘-2-基)-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮

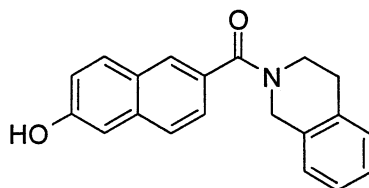


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與 2-甲基-四氫吡咯(市購可得)合成。

MS (m/e) : 254.1 (MH⁺, 100%)

中間物 E

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-羥基-萘-2-基)-甲酮

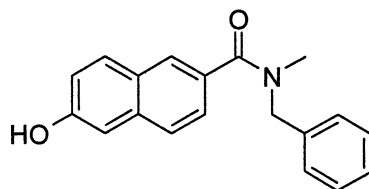


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與 1,2,3,4-四氫異喹啉(市購可得)合成。

MS (m/e) : 302.1 (MH⁺, 100%)

中間物 F

6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺

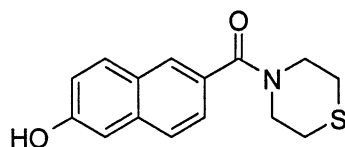


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與 N-甲苄基胺(市購可得)合成。

MS (m/e) : 290.1 (MH⁺, 100%)

中間物 G

(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮



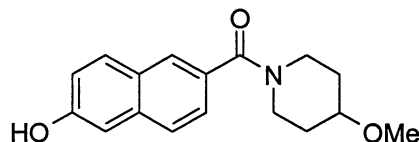
標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-

萘酸(市購可得)與硫代嗎福啉(市購可得)合成。

MS (m/e) : 272.0 (MH⁺, 100%)

中間物 H

(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

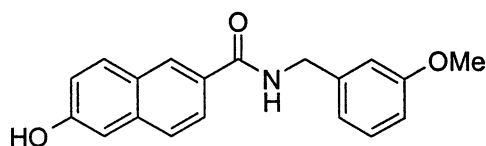


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與 4-甲氧基-六氫吡啶(市購可得)合成。

MS (m/e) : 284.0 (MH⁺, 100%)

中間物 I

6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺

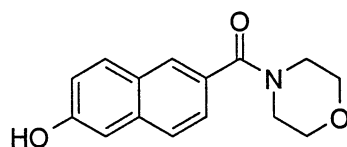


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與 3-甲氧基-苄胺(市購可得)合成。

MS (m/e) : 306.2 (MH⁺, 100%)

中間物 J

(6-羥基-萘-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮

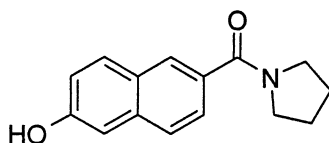


標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與嗎福啉(市購可得)合成。

MS (m/e) : 256.0 (MH⁺, 100%)

中間物 K

(6-羥基-萘-2-基)-四氫吡咯-1-基-甲酮



標題化合物係根據關於實例 A 所述之程序，自 6-羥基-2-萘酸(市購可得)與四氫吡咯(市購可得)合成。

MS (m/e): 240.4 (MH⁻, 100%)

實例 1

六氫吡啶-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1
鹽酸鹽

將 51 毫克 (0.2 毫莫耳) (6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮、350 毫克 (約 3 毫莫耳) 聚合體結合之三苯基膦 (Fluka)、34 毫克 (0.24 毫莫耳) 六氫吡啶丙醇及 92 毫克 (0.4 毫莫耳) 氮二羧酸二-第三-丁酯在 2 毫升 THF 中之混合物，於室溫下攪拌長期時間。使混合物經過矽膠墊片過濾，並以 3 毫升 THF 洗滌。添加甲醇中之 HCl (0.8 毫升; 1.25 M)，並使混合物蒸發至乾涸。使殘留物溶於甲醇中，並以預備之 HPLC，於逆相上純化，以乙腈/水/HCl 溶離。使合併之產物溶離份在減壓下蒸發，產生 40 毫克 (46%) 標題化合物，為淡褐色泡沫物。

MS (m/e): 381.3 (MH⁺, 100%)

根據關於實例 1 合成所述之程序，其他衍生物已自個別 (6-羥基-萘-2-基)-胺-4-基-甲酮與個別醇合成。其結果係示於表中 1 且包括實例 1 至實例 73。

表 1

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
1	六氫吡啶-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮(中間物 A)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇 (市購可得)	381.3
2	(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	394.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物 B)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇 (市購可得)	395.4
3	(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	408.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物 B)與 3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	409.3
4	(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽	423.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物 C)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	424.1
5	(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:2 鹽酸鹽	423.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物 C)與 2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	424.3
6	(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮(中間物 D)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇 (市購可得)	381.1

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
7	{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	394.6	(6-羥基-萘-2-基)-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮(中間物D)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	395.3
8	{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮(中間物D)與2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	381.3
9	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	428.6	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-羥基-萘-2-基)-甲酮(中間物E)與3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	429.5
10	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	442.6	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-羥基-萘-2-基)-甲酮(中間物E)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	443.3
11	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	428.6	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-羥基-萘-2-基)-甲酮(中間物E)與2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	429.5
12	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	416.6	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺(中間物F)與3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	417.3

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
13	6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺 1:1 鹽酸鹽	430.6	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺(中間物 F)與 3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	431.4
14	[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	398.6	(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮(中間物 G)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	399.4
15	[6-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	400.5	(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮(中間物 G)與 3-嗎福啉-4-基-丙-1-醇(市購可得)	401.5
16	{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	412.6	(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮(中間物 G)與 3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	413.4
17	{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 鹽酸鹽	398.6	(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮(中間物 G)與 2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	399.4
18	(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	410.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物 H)與 3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	411.3

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
19	(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	424.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物H)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇 (市購可得)	425.4
20	(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	410.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物H)與2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	411.3
21	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺 1:1 鹽酸鹽	432.6	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺(中間物I)與3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇 (市購可得)	433.4
22	6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺 1:1 鹽酸鹽	446.6	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲氧基-苄基醯胺(中間物I)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇 (市購可得)	447.4
23	嗎福啉-4-基-[6-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	384.5	(6-羥基-萘-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮(中間物J)與3-嗎福啉-4-基-丙-1-醇(市購可得)	385.5
24	{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	396.5	(6-羥基-萘-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮(中間物J)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇 (市購可得)	397.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
25	{6-[2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	382.5	(6-羥基-萘-2-基)-嗎福啉-4-基-甲酮(中間物J)與2-(1-甲基-六氫吡啶-2-基)-乙醇(市購可得)	383.4
26	[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-萘-2-基)-四氫吡咯-1-基-甲酮(中間物K)與3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)	367.3
27	{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-四氫吡咯-1-基-甲酮(中間物K)與3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-醇(市購可得)	381.4
28	{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-六氫吡啶-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮(中間物A)與2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙醇(市購可得)	367.4
29	[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮(中間物A)與1-異丙基-四氫吡咯-3-醇(市購可得)	367.5
30	[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	394.6	(6-羥基-萘-2-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮(中間物A)與1-異丁基-六氫吡啶-4-醇(市購可得)	395.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
31	(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙醇(市購可得)	381.3
32	[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與1-異丙基-四氫吡咯-3-醇(市購可得)	381.3
33	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	394.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與1-異丙基-六氫吡啶-4-醇(Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	395.4
34	[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	408.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與1-異丁基-六氫吡啶-4-醇(市購可得)	409.5
35	(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與1-異丙基-六氫吡啶-4-醇(Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	367.3
36	[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-萘-2-基)-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮與1-異丙基-四氫吡咯-3-醇(市購可得)	367.3

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
37	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-(2-甲基- 四氫吡咯-1-基)- 甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-茶-2-基)-(2-甲 基-四氫吡咯-1-基)-甲 酮(中間物 D)與 1-異 丙基-六氫吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	381.3
38	[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-(2-甲基- 四氫吡咯-1-基)- 甲酮 1:1 鹽酸鹽	394.6	(6-羥基-茶-2-基)-(2-甲 基-四氫吡咯-1-基)-甲 酮(中間物 D)與 1-異 丁基-六氫吡啶-4-醇 (市購可得)	395.4
39	(3,4-二氫-1H-異喹 啉-2-基)-{6-[2-(1- 甲基-四氫吡咯-2- 基)-乙氧基]-茶-2- 基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	414.5	(3,4-二氫-1H-異喹啉 -2-基)-(6-羥基-茶-2- 基)-甲酮(中間物 E) 與 2-(1-甲基-四氫吡 咯-2-基)-乙醇(市購 可得)	415.4
40	(3,4-二氫-1H-異喹 啉-2-基)-[6-(1-異丙 基-四氫吡咯-3-基 氧基)-茶-2-基]-甲 酮 1:1 鹽酸鹽	414.5	(3,4-二氫-1H-異喹啉 -2-基)-(6-羥基-茶-2- 基)-甲酮(中間物 E) 與 1-異丙基-四氫吡 咯-3-醇(市購可得)	415.4
41	(3,4-二氫-1H-異喹 啉-2-基)-[6-(1-異丙 基-六氫吡啶-4-基 氧基)-茶-2-基]-甲 酮 1:1 鹽酸鹽	428.6	(3,4-二氫-1H-異喹啉 -2-基)-(6-羥基-茶-2- 基)-甲酮(中間物 E) 與 1-異丙基-六氫吡 啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	429.6
42	(3,4-二氫-1H-異喹 啉-2-基)-[6-(1-異丁 基-六氫吡啶-4-基 氧基)-茶-2-基]-甲 酮 1:1 鹽酸鹽	442.6	(3,4-二氫-1H-異喹啉 -2-基)-(6-羥基-茶-2- 基)-甲酮(中間物 E) 與 1-異丁基-六氫吡 啶-4-醇(市購可得)	443.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
43	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基甲氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	414.5	(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-羥基-萘-2-基)-甲酮(中間物 E) 與 (1-甲基-六氫吡啶-3-基)-甲醇 (市購可得)	415.5
44	6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	402.5	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺(中間物 F) 與 2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	403.5
45	6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	402.5	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺(中間物 F) 與 1-異丙基-四氫吡咯-3-醇 (市購可得)	403.6
46	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	416.6	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺(中間物 F) 與 1-異丙基-六氫吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	417.4
47	6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	430.6	6-羥基-萘-2-羧酸苄基-甲基-醯胺(中間物 F) 與 1-異丁基-六氫吡啶-4-醇 (市購可得)	431.5
48	{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	384.5	(6-羥基-萘-2-基)-硫代嗎福啉-4-基-甲酮(中間物 G) 與 2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	385.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
49	[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)- 茶-2-基]-硫代嗎 福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	384.5	(6-羥基-茶-2-基)-硫代 嗎福啉-4-基-甲酮(中 間物 G)與 1-異丙基- 四氫吡咯-3-醇 (市購可得)	385.4
50	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-硫代嗎 福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	398.6	(6-羥基-茶-2-基)-硫代 嗎福啉-4-基-甲酮(中 間物 G)與 1-異丙基- 六氫吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	399.5
51	[6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-硫代嗎 福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	412.6	(6-羥基-茶-2-基)-硫代 嗎福啉-4-基-甲酮(中 間物 G)與 1-異丁基- 六氫吡啶-4-醇 (市購可得)	413.5
52	(4-甲氧基-六氫吡 啶-1-基)-{6-[2-(1- 甲基-四氫吡咯-2- 基)-乙氧基]-茶-2- 基}-甲酮 1:1 鹽酸鹽	396.5	(6-羥基-茶-2-基)-(4-甲 氧基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 H)與 2-(1-甲基-四氫吡咯-2- 基)-乙醇(市購可得)	397.5
53	[6-(1-異丙基-四氫 吡咯-3-基氧基)- 茶-2-基]-(4-甲氧 基-六氫吡啶-1- 基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	396.5	(6-羥基-茶-2-基)-(4-甲 氧基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 H)與 1- 異丙基-四氫吡咯-3- 醇(市購可得)	397.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
54	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)- 萘-2-基]-(4-甲氧基-六氫吡啶-1- 基)-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	410.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲 氧基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 H)與 1- 異丙基-六氫吡啶-4- 醇 (Acta Physica et Chemica 1980 , 26 (3-4), 177-184)	411.5
55	[6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 萘-2-基]-(4-甲氧 基-六氫吡啶-1- 基)-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	424.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲 氧基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 H)與 1- 異丁基-六氫吡啶-4- 醇(市購可得)	425.4
56	6-[2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙氧 基]-萘-2-羧酸 3-甲 氧基-苄基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	418.5	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲 氧基-苄基醯胺(中間 物 I)與 2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	419.4
57	6-(1-異丙基-四氫 吡咯-3-基氧基)- 萘-2-羧酸 3-甲氧 基-苄基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	418.5	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲 氧基-苄基醯胺(中間 物 I)與 2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	419.3
58	6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 萘-2-羧酸 3-甲氧 基-苄基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	432.6	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲 氧基-苄基醯胺(中間 物 I)與 1-異丙基-六氫 吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980 , 26 (3-4), 177-184)	433.4
59	6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 萘-2-羧酸 3-甲氧 基-苄基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	446.6	6-羥基-萘-2-羧酸 3-甲 氧基-苄基醯胺(中間 物 I)與 1-異丁基-六氫 吡啶-4-醇(市購可得)	447.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
60	6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基甲氧基)- 茶-2-羧酸3-甲氧基-苄基 鹽胺1:1 鹽酸鹽	418.5	6-羥基-茶-2-羧酸3-甲 氧基-苄基鹽胺(中間 物I)與(1-甲基-六氫 吡啶-3-基)-甲醇 (市購可得)	419.3
61	{6-[2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙氧 基]-茶-2-基}-嗎福 啉-4-基-甲酮1:1 鹽酸鹽	368.5	(6-羥基-茶-2-基)-嗎福 啉-4-基-甲酮(中間物 J)與2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	369.3
62	[6-(1-異丙基-四氫 吡咯-3-基氧基)- 茶-2-基]-嗎福啉 -4-基-甲酮1:1 鹽酸鹽	368.5	(6-羥基-茶-2-基)-嗎福 啉-4-基-甲酮(中間物 J)與1-異丙基-四氫 吡咯-3-醇(市購可得)	369.3
63	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-嗎福啉 -4-基-甲酮1:1 鹽酸鹽	382.5	(6-羥基-茶-2-基)-嗎福 啉-4-基-甲酮(中間物 J)與1-異丙基-六氫 吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	383.3
64	[6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-嗎福啉 -4-基-甲酮1:1 鹽酸鹽	396.5	(6-羥基-茶-2-基)-嗎福 啉-4-基-甲酮(中間物 J)與1-異丁基-六氫 吡啶-4-醇(市購可得)	397.4
65	{6-[2-(1-甲基-四氫 吡咯-2-基)-乙氧 基]-茶-2-基}-四氫 吡咯-1-基-甲酮 1:1鹽酸鹽	352.5	(6-羥基-茶-2-基)-四氫 吡咯-1-基-甲酮(中間 物J)與2-(1-甲基-四 氫吡咯-2-基)-乙醇 (市購可得)	353.3

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
66	[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)- 茶-2-基]-四氫吡 咯-1-基-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	352.5	(6-羥基-茶-2-基)-四氫 吡咯-1-基-甲酮(中間 物 J)與 1-異丙基-四氫 吡咯-3-醇(市購可得)	353.4
67	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-四氫吡 咯-1-基-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	366.5	(6-羥基-茶-2-基)-四氫 吡咯-1-基-甲酮(中間 物 J)與 1-異丙基-六氫 吡啶-4-醇(市購可得)	367.3
68	[6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-四氫吡 咯-1-基-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-茶-2-基)-四氫 吡咯-1-基-甲酮(中間 物 J)與 1-異丁基-六氫 吡啶-4-醇(市購可得)	381.4
69	(4-異丙基-六氫吡 啶-1-基)-{6-[2-(1- 甲基-四氫吡咯-2- 基)-乙氧基]-茶-2- 基}-甲酮 1: 1 鹽酸 鹽	409.6	(6-羥基-茶-2-基)-(4-異 丙基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 C)與 2-(1-甲基-四氫吡咯-2- 基)-乙醇(市購可得)	410.3
70	(4-異丙基-六氫吡 啶-1-基)-[6-(1-異丙 基-四氫吡咯-3-基 氧基)-茶-2-基]-甲 酮 1: 1 鹽酸鹽	409.6	(6-羥基-茶-2-基)-(4-異 丙基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 C)與 1- 異丙基-四氫吡咯-3- 醇(市購可得)	410.3
71	[6-(1-異丁基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 茶-2-基]-(4-異丙 基-六氫吡啶-1- 基)-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	437.6	(6-羥基-茶-2-基)-(4-異 丙基-六氫吡啶-1-基)- 甲酮(中間物 C)與 1- 異丁基-六氫吡啶-4- 醇(市購可得)	438.4

實例編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
72	(4-異丙基-六氫吡 啉-1-基)-[6-(1-甲 基-六氫吡啶-3-基 甲氧基)-萘-2-基]- 甲酮 1:1 鹽酸鹽	409.6	(6-羥基-萘-2-基)-(4-異 丙基-六氫吡啉-1-基)- 甲酮(中間物 C)與(1- 甲基-六氫吡啶-3-基)- 甲醇(市購可得)	410.3
73	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)- 萘-2-基]-六氫吡 啶-1-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽	380.5	(6-羥基-萘-2-基)-六氫 吡啶-1-基-甲酮(中間 物 A)與 1-異丙基-六 氫吡啶-4-醇 (Acta Physica et Chemica 1980, 26 (3-4), 177-184)	381.1

實例 74

(1,1-二酮基-6-硫代嗎福啉-4-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽

將 0.12 克 (0.3 毫莫耳) [6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮 1:1 鹽酸鹽 (實例 50) 與 0.463 克 (0.75 毫莫耳) 單過硫酸鉀三倍鹽 (oxone[®]) 在 5 毫升甲醇中之混合物，於室溫下攪拌 4 小時，及過濾。使濾液蒸發至乾涸，並使殘留物於矽膠上純化，以 DCM/ 在 MeOH 中之 2N NH₃ 92/2 至 9/1 溶離。使產物溶離份蒸發，並使殘留物溶於甲醇中，及接著以在甲醇中之 0.5 毫升 1.25N HCl 處理，並蒸發至乾涸，而產生 16 毫克 (11%) 標題化合物，為微黃色泡沫物。

MS (m/e): 431.4 (MH⁺, 100%)。

實例 75

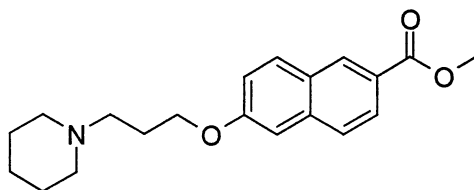
[6-(2,2-二甲基-3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

標題化合物係根據關於合成實例1所述之程序，自(6-羥基-萘-2-基)-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮(中間物B)與2,2-二甲基-3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(市購可得)合成。

MS (m/e): 423.1 (MH^+ , 100%)

中間物 L

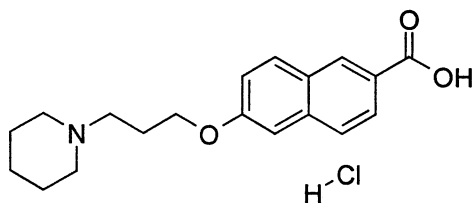
6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲酯



將 20.2 克 (0.1 莫耳) 6-羥基-萘-2-羧酸甲酯(市購可得)、18.6 克 (0.13 莫耳) 1-六氫吡啶丙醇(市購可得)、50.4 克 (0.2 莫耳) 1,1'-(偶氮二羰基)雙六氫吡啶及 58 毫升 (0.2 莫耳) 三-正-丁基-膦在 400 毫升 THF 中之混合物，於室溫下攪拌 16 小時。濾出此懸浮液，並使濾液蒸發至乾涸。使殘留物溶於 200 毫升 DCM 中，並添加 400 克 Isolute[®] HM-N (Argonaut 技術公司，擔體材料供加速之溶劑萃取用)，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上層析，以製自 DCM/MeOH (2N NH_3) 99/1 至 9/1 之梯度液溶離。於蒸發後，將殘留物以庚烷/乙醚處理，並濾出沉澱物，及以庚烷/乙醚再一次洗滌。於減壓及 50°C 下乾燥後，獲得 25 克 (76%) 標題化合物，為白色固體。MS (m/e): 328.3 (MH^+ , 100%)

中間物 M

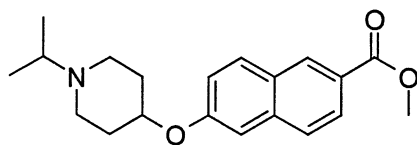
6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽



將 24.1 克 (0.074 莫耳) 6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲酯 (中間物 L) 與 3.4 克 (0.081 莫耳) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 250 毫升 THF、100 毫升水及 50 毫升甲醇中之混合物，加熱至回流歷經 1 小時。在有機溶劑蒸發後，添加 200 毫升冰/水，並添加 50 毫升 4 N HCl。濾出沉澱物，以水、乙腈及乙醚洗滌，並在減壓及 80°C 下乾燥，而產生 22.6 克 (88%) 標題化合物，為白色固體。MS (m/e): 314.0 (MH^+ , 100%)

中間物 N

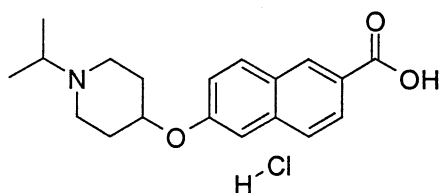
6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯



根據關於 6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲酯 (中間物 L) 合成所述之程序，標題化合物係自 6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲酯 (市購可得) 與 1-異丙基-六氫吡啶-4-醇 (根據 *Acta Physica et Chemica* **1980**, 26 (3-4), 177-184 製成) 合成。MS (m/e): 328.3 (MH^+ , 100%)

中間物 O

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽



根據關於6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸1:1鹽酸鹽(中間物M)合成所述之程序，標題化合物係自6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯(中間物N)與LiOH合成。
MS (m/e): 314.0 (MH⁺, 100%)

根據關於中間物A合成所述之程序，其他醯胺衍生物係自6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸1:1鹽酸鹽或6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸1:1鹽酸鹽，與列示於表2中之個別市購可得之胺合成。純化係以預備HPLC於逆相管柱材料上進行，以製自乙腈/水(0.02% HCl (25%))之梯度液溶離。產物溶離份之蒸發係產生個別醯胺，其包括表2中之實例76至實例186。

表 2

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
76	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基醯胺1:1鹽酸鹽	376.93	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸1:1鹽酸鹽(中間物M)與乙胺(市購可得)	341.3
77	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-甲基-醯胺1:1鹽酸鹽	390.95	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸1:1鹽酸鹽(中間物M)與乙基-甲基胺(市購可得)	355.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
78	(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	452.97	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4,4-二氟-六氫吡啶 (市購可得)	417.5
79	(2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	447.02	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2,6-二甲基-嗎福啉 (市購可得)	411.5
80	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 甲基-苯乙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	467.05	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 甲基-苯乙基-胺 (市購可得)	431.5
81	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	390.95	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 丙胺(市購可得)	355.5
82	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 甲基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 甲基-丙基-胺 (市購可得)	369

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
83	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸乙基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	419.01	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 乙基-丙胺 (市購可得)	383.5
84	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環己基-甲基-醯 胺 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環己基-甲基胺 (市購可得)	409.4
85	(3-羥基-四氫吡咯 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	418.96	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-羥基-四氫吡咯 (市購可得)	383.3
86	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸苄基-異丙基-醯 胺 1:1 鹽酸鹽	481.08	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 苄基-異丙基-胺 (市購可得)	445.4
87	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸丁基醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 丁胺(市購可得)	369.1

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
88	一氮四環-1-基 -[6-(3-六氫吡啶-1- 基-丙氧基)-萘-2- 基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	388.94	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 一氮四環 (市購可得)	353.4
89	一氮七環烷-1-基 -[6-(3-六氫吡啶-1- 基-丙氧基)-萘-2- 基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	431.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽(中間物 M)與一氮七環烷 (市購可得)	395.5
90	6-(3-六氫吡啶-1-基 -丙氧基)-萘-2-羧 酸乙基-(2-甲氧基- 乙基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	435.01	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 乙基-(2-甲氧基-乙 基)-胺(市購可得)	399.4
91	6-(3-六氫吡啶-1-基 -丙氧基)-萘-2-羧 酸環丙基甲基-醯 胺 1: 1 鹽酸鹽	402.97	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環丙基甲基-胺 (市購可得)	367.4
92	6-(3-六氫吡啶-1-基 -丙氧基)-萘-2-羧 酸乙基-異丙基- 醯胺 1: 1 鹽酸鹽	419.01	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 乙基-異丙基-胺 (市購可得)	383.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
93	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸雙-(2-甲氧基- 乙基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	465.03	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 雙-(2-甲氧基-乙基)- 胺(市購可得)	429.5
94	(3-甲氧基-六氫吡 啶-1-基)-[6-(3-六氫 吡啶-1-基-丙氧 基)-萘-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	447.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-甲氧基-六氫吡啶 (市購可得)	411.5
95	(4-羥甲基-六氫吡 啶-1-基)-[6-(3-六氫 吡啶-1-基-丙氧 基)-萘-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	447.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-羥甲基-六氫吡啶 (市購可得)	411.5
96	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸異丁基-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	404.98	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 異丁基胺 (市購可得)	369.1

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
97	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環己基-乙基-醯 胺 1:1 鹽酸鹽	459.07	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環己基-乙基-胺 (市購可得)	423.5
98	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	388.94	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環丙基胺 (市購可得)	353.4
99	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2- 羧酸(2-甲氧基- 乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	406.95	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 (2-甲氧基-乙基)-胺 (市購可得)	371.4
100	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸[2-(3,4-二甲氧基 -苯基)-乙基]-甲基 -醯胺 1:1 鹽酸鹽	527.1	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-(3,4-二甲氧基-苯 基)-乙基]-甲基-胺 (市購可得)	491.3

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
101	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2- 羧酸乙基-(2-氟- 苄基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	485.04	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-氟-苄胺 (市購可得)	449.4
102	(2-甲基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 茶-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	431.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-甲基-六氫吡啶 (市購可得)	395.5
103	(4-苄基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 茶-2-基]-甲酮 1: 2 鹽酸鹽	544.57	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-苄基-六氫吡啶 (市購可得)	472.5
104	(3-甲基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 茶-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	431.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-甲基-六氫吡啶 (市購可得)	395.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
105	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸乙基-吡啶-4-基 甲基-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	468.04	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 乙基-吡啶-4-基甲基-胺 (市購可得)	432.5
106	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環丁基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	402.97	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環丁基胺 (市購可得)	367
107	(4-苯基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1: 2 鹽酸鹽	530.54	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-苯基-六氫吡啶 (市購可得)	458.3
108	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸(2-噻吩-2-基-乙 基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	459.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-噻吩-2-基-乙基-胺 (市購可得)	423.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
109	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧 酸(3-甲氧基-丙 基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	420.98	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-甲氧基-丙基-胺 (市購可得)	385.1
110	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧 酸(3-甲基-噻吩-2- 基甲基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	459.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-甲基-噻吩-2-基甲 基-胺(市購可得)	423.4
111	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧 酸[2-(2-甲基-六氫 吡啶-1-基)-乙基]- 醯胺 1: 2 鹽酸鹽	510.55	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-(2-甲基-六氫吡啶 -1-基)-乙基-胺 (市購可得)	438.5
112	(1,3-二氫-異吲哚 -2-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 茶-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	451.01	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 1,3-二氫-異吲哚 (市購可得)	415.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
113	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸(2-嗎福啉-4-基- 乙基)-醯胺 1: 2 鹽酸鹽	498.49	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-嗎福啉-4-基-乙基- 胺(市購可得)	426.5
114	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸(噻吩-2-基甲 基)-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	445.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 噻吩-2-基甲基-胺 (市購可得)	409.4
115	(3,6-二氫-2H-吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	414.98	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3,6-二氫-2H-吡啶 (市購可得)	379.4
116	[6-(3-六氫吡啶-1- 基-丙氧基)-萘-2- 基]-(3-吡啶-2-基- 四氫吡咯-1-基)-甲 酮 1: 1 鹽酸鹽	480.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-吡啶-2-基-四氫吡 咯(市購可得)	444.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
117	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸(2-二甲胺基-乙 基)-乙基-鹽胺 1: 2 鹽酸鹽	484.51	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 2-二甲胺基-乙基-乙 基-胺(市購可得)	412.5
118	(4-氟-六氫吡啶-1- 基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)-萘 -2-基]-甲酮; 1: 1 鹽酸鹽	434.98	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-氟-六氫吡啶 (市購可得)	399.3
119	(4-苄基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫 吡啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	507.12	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-苄基-六氫吡啶 (市購可得)	471.5
120	(4-甲基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫 吡啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1: 2 鹽酸鹽	468.47	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-甲基-六氫吡啶 (市購可得)	396.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
121	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環庚基醯胺 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環庚基胺 (市購可得)	409.4
122	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環戊基醯胺 1:1 鹽酸鹽	416.99	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環戊胺(市購可得)	381.5
123	(4-羥基-六氫吡啶 -1-基)-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	432.99	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-羥基-六氫吡啶 (市購可得)	397.3
124	1-[6-(3-六氫吡啶-1- 基-丙氧基)-萘-2- 羧基]-六氫吡啶-4- 羧酸醯胺 1:1 鹽酸 鹽	460.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 六氫吡啶-4-羧酸醯 胺(市購可得)	424.5
125	(3-羥甲基-六氫吡 啶-1-基)-[6-(3-六氫 吡啶-1-基-丙氧 基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	447.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-羥甲基-六氫吡啶 (市購可得)	411.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
126	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸環己基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	431.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 環己胺(市購可得)	395.5
127	(4-溴-六氫吡啶-1- 基)-[6-(3-六氫吡啶 -1-基-丙氧基)-萘 -2-基]-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	495.89	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-溴-六氫吡啶 (市購可得)	459.5
128	(4-苄基-4-羥基-六 氫吡啶-1-基)-[6-(3- 六氫吡啶-1-基-丙 氧基)-萘-2-基]-甲 酮 1: 1 鹽酸鹽	523.12	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-苄基-4-羥基-六氫 吡啶(市購可得)	487.6
129	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸[3-(1-羥基- 乙基)-苯基]-醯胺 1: 1 鹽酸鹽	469.02	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-(1-羥基-乙基)-苯 基]-胺(市購可得)	433.4
130	(3-甲烷磺醯基-四 氫吡咯-1-基)-[6-(3- 六氫吡啶-1-基-丙 氧基)-萘-2-基]-甲 酮 1: 1 鹽酸鹽	481.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 3-甲烷磺醯基-四氫 吡咯(市購可得)	445.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
131	(2-異丙基-四氫吡 咯-1-基)-[6-(3-六 氫吡啶-1-基-丙氧 基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物M) 與 2-異丙基-四氫吡咯 (市購可得)	409.4
132	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧 酸(3,4-二甲基- 苯基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	453.03	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物M) 與 3,4-二甲基-苯基-胺 (市購可得)	417.5
133	(3-二甲胺基-四氫 吡咯-1-基)-[6-(3-六 氫吡啶-1-基-丙氧 基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽	482.5	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物M) 與 3-二甲胺基-四氫吡 咯(市購可得)	410.5
134	2,2,2-三氟 -N-{1-[6-(3-六氫吡 啶-1-基-丙氧基)- 萘-2-羧基]-四氫吡 咯-3-基}-乙醯胺 1:1 鹽酸鹽	513.99	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物M) 與 2,2,2-三氟-N-四氫吡 咯-3-基-乙醯胺 (市購可得)	478.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
135	6-(3-六氫吡啶-1-基- -丙氧基)-萘-2-羧 酸甲基-(1-甲基-四 氫吡咯-3-基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽	482.5	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 1-甲基-四氫吡咯-3- 基-胺(市購可得)	410.5
136	[6-(3-六氫吡啶-1- 基-丙氧基)-萘-2- 基]-(4-三氟甲基- 六氫吡啶-1-基)-甲 酮 1:1 鹽酸鹽	484.99	6-(3-六氫吡啶-1-基- 丙氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 M) 與 4-三氟甲基-六氫吡 啶(市購可得)	449.4
137	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)-萘 -2-基]-(4-甲基-六 氫吡啶-1-基)-甲酮 1:2 鹽酸鹽	468.47	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-萘-2-羧 酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-甲基-六氫吡啶 (市購可得)	396.5
138	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)-萘 -2-基]-(2-異丙基- 四氫吡咯-1-基)-甲 酮 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-萘-2-羧 酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-異丙基-四氫吡咯 (市購可得)	409.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
139	(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	507.12	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-苄基-六氫吡啶 (市購可得)	471.6
140	(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽	460.06	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-異丙基-六氫吡啶 (市購可得)	424.5
141	(4-羥甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	447.02	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-羥甲基-六氫吡啶 (市購可得)	411.5
142	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	406.95	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-甲氧基-乙基-胺 (市購可得)	371.4
143	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 4-甲基-苄基醯胺 1:1 鹽酸鹽	453.03	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-甲基-苄胺 (市購可得)	417.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
144	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	484.99	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-三氟甲基-六氫吡啶 (市購可得)	449.4
145	(4-氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	434.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-氟-六氫吡啶 (市購可得)	399.3
146	(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	452.97	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4,4-二氟-六氫吡啶 (市購可得)	417.5
147	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環丙基甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	402.97	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與環丙基甲基-胺 (市購可得)	367.3
148	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-甲硫基-乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	423.02	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-甲硫基-乙基-胺 (市購可得)	387.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
149	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸4-氟-苄基 鹽胺1:1鹽酸鹽	456.99	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧 酸1:1鹽酸鹽 (中間物O) 與 4-氟-苄胺 (市購可得)	421.1
150	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)-茶 -2-基]-(3-甲氧基- 六氫吡啶-1-基)-甲 酮1:1鹽酸鹽	447.02	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-茶-2-羧 酸1:1鹽酸鹽 (中間物O) 與 3-甲氧基-六氫吡啶 (市購可得)	411.5
151	6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)-茶 -2-羧酸苯乙基-鹽 胺; 1:1鹽酸鹽	453.03	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-茶-2-羧 酸1:1鹽酸鹽 (中間物O) 與 苯乙基-胺 (市購可得)	417.5
152	(3-羥基-四氫吡咯 -1-基)-[6-(1-異丙基 -六氫吡啶-4-基氧 基)-茶-2-基]-甲酮 1:1鹽酸鹽	418.96	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-茶-2-羧 酸1:1鹽酸鹽 (中間物O) 與 3-羥基-四氫吡咯 (市購可得)	383.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
153	(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	432.99	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-羥基-六氫吡啶 (市購可得)	397.4
154	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(3-二甲胺基-丙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽	470.48	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 3-二甲胺基-丙基-胺 (市購可得)	398.1
155	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-甲氧基-乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	435.01	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 乙基-(2-甲氧基-乙基)-胺(市購可得)	399.3
156	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-嗎福啉-4-基-乙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽	498.49	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-嗎福啉-4-基-乙基-胺(市購可得)	426.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
157	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-醯胺 1:2 鹽酸鹽	496.52	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-六氫吡啶-1-基-乙基-胺(市購可得)	424.4
158	(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽	544.57	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-苄基-六氫吡啶(市購可得)	472.5
159	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸異丙基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 異丙基-甲基-胺(市購可得)	369.4
160	一氮七園烷-1-基-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	431.02	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 一氮七園烷(市購可得)	395.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
161	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸異丁基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 異丁基胺 (市購可得)	369.3
162	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸環己基-甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環己基-甲基-胺 (市購可得)	409.3
163	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸乙基-吡啶-4-基甲基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	468.04	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 乙基-吡啶-4-基甲基-胺 (市購可得)	432.5
164	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸甲基-苯乙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	467.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 甲基-苯乙基-胺 (市購可得)	431.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
165	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸甲基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 甲基-丙基-胺 (市購可得)	369.1
166	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸環丙基甲基-丙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	445.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環丙基甲基-丙基-胺(市購可得)	409.3
167	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸(3-甲氧基-丙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	420.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 3-甲氧基-丙基-胺 (市購可得)	385.5
168	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	390.95	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 丙胺(市購可得)	355.5
169	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸環戊基醯胺 1:1 鹽酸鹽	416.99	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環戊胺(市購可得)	381.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
170	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環己基醯胺 1:1 鹽酸鹽	431.02	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環己胺(市購可得)	395.5
171	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸乙基-甲基-醯胺; 1:1 鹽酸鹽	390.95	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 乙基-甲基-胺 (市購可得)	355.5
172	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸第三-丁基醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 第三-丁基胺 (市購可得)	369.5
173	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸環丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	388.94	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環丙基胺 (市購可得)	353.4
174	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸異丙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	390.95	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 異丙胺(市購可得)	355.5

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
175	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸二乙基醯胺 1:1 鹽酸鹽	404.98	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 二乙胺(市購可得)	369.1
176	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺 1:1 鹽酸鹽	468.04	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺(市購可得)	432.5
177	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-乙基-醯胺 1:1 鹽酸鹽	467.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 苄基-乙基-胺 (市購可得)	431.5
178	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮 1:1 鹽酸鹽	431.02	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2-甲基-六氫吡啶 (市購可得)	395.5
179	(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮 1:2 鹽酸鹽	482.5	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 3-二甲胺基-四氫吡咯(市購可得)	410.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
180	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-醯胺 1: 2 鹽酸鹽	482.5	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-胺 (市購可得)	410.5
181	[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-基]-(3-甲烷磺醯基-四氫吡咯-1-基)-甲酮 1: 1 鹽酸鹽	481.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 3-甲烷磺醯基-四氫吡咯(市購可得)	445.4
182	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸環庚基醯胺 1: 1 鹽酸鹽	445.05	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 環庚基胺 (市購可得)	409.3
183	2,2,2-三氟-N-{1-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧基]-四氫吡咯-3-基}-乙醯胺 1: 1 鹽酸鹽	513.99	6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-茶-2-羧酸 1: 1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 2,2,2-三氟-N-四氫吡咯-3-基-乙醯胺 (市購可得)	478.4

實例 編號	系統名稱	MW	起始物質	MW 實測值 (M+H) ⁺
184	1-[6-(1-異丙基-六 氫吡啶-4-基氧基)- 萘-2-羧基]-六氫吡 啶-4-羧酸醯胺 1:1 鹽酸鹽	460.02	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-萘-2-羧 酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 六氫吡啶-4-羧酸胺 (市購可得)	424.5
185	(4-環戊基-六氫吡 啶-1-基)-[6-(1-異丙 基-六氫吡啶-4-基 氧基)-萘-2-基]-甲 酮 1:2 鹽酸鹽	522.56	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-萘-2-羧 酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-環戊基-六氫吡啶 (市購可得)	450.5
186	[6-(1-異丙基-六氫 吡啶-4-基氧基)-萘 -2-基]-[4-(4-三氟甲 基-苯基)-六氫吡 啶-1-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽	598.54	6-(1-異丙基-六氫吡 啶-4-基氧基)-萘-2-羧 酸 1:1 鹽酸鹽 (中間物 O) 與 4-(4-三氟甲基-苯基)- 六氫吡啶 (市購可得)	526.5

實例 187

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-((R)-2-甲基-四氫吡
咯-1-基)-甲酮

使外消旋(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧
基)-萘-2-基]-甲酮 1:1 鹽酸鹽(實例 6)於 ChiralPack AD[®] 管柱
(Daicel 化學工業公司)上解析, 以庚烷/乙醇 85/15 溶離。使
產物溶離份蒸發, 產生 175 毫克(38%)所要之產物, 為白色固
體。MS (m/e): 381.2 (MH⁺, 100%)

實例 188

[6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮

步驟 1：3-[環丙基-(2-乙氧羰基-乙基)-胺基]-丙酸乙酯

將丙烯酸乙酯(30.0 克，300 毫莫耳，2.0 當量)與環丙基胺(8.5 毫升，149 毫莫耳，1.0 當量)在無水乙醇(45 毫升)中之混合物，於室溫下攪拌 24 小時。在真空(20 毫巴)中藉由分級蒸餾，使粗製混合物純化。收集一份餾份(沸點：135°C，於 20 毫巴下)，產生 20.58 克(54%)所要之產物，為無色油。MS (m/e)：274.3 (MH⁺, 100%)。

步驟 2：1-環丙基-六氫吡啶-4-酮

將 3-[環丙基-(2-乙氧羰基-乙基)-胺基]-丙酸乙酯(10.0 克，39 毫莫耳，1.0 當量)於無水四氫呋喃(65 毫升)中之溶液，逐滴添加至氫化鈉(60% 油分散液，2.33 克，58 毫莫耳，1.5 當量)在無水四氫呋喃(65 毫升)中之溶液內。接著添加無水乙醇(1.79 克，39 毫莫耳，1.0 當量)。將所形成之混合物於回流下加熱 24 小時。將所獲得之溶液以稀醋酸中和(pH：7)，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將水層以醋酸乙酯萃取。合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，產生 10.2 克帶紅色油。

然後，將此粗製油於回流下，在 18%w/w 鹽酸(130 毫升)中加熱 5 小時。在以氫氧化鈉(約 31 克，pH：約 12)鹼化後，將粗製混合物以醋酸乙酯萃取。合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。在真空(20 毫巴)中藉由分級蒸餾，使粗製混合物純化。收集一份餾份(沸點：75°C，於 20

毫巴下)，產生 3.6 克 (67%) 所要之產物，為無色油。MS (m/e)：140.0 (MH^+ , 100%)。

步驟 3：1-環丙基-六氫吡啶-4-醇

於 1-環丙基-六氫吡啶-4-酮 (1.5 克，11 毫莫耳，1.0 當量) 在無水乙醇中之冷 ($0^{\circ}C$) 溶液內，添加硼氫化鈉 (306 毫克，8 毫莫耳，0.75 當量)。將反應混合物於室溫下攪拌 65 小時。使混合物在真空中濃縮。添加冰水 (10 毫升)，接著為氫氧化鈉之水溶液 (28% w/w，約 10 毫升) 與二氯甲烷 (20 毫升)。將混合物於室溫下攪拌 2 小時。於相分離後，將水層以二氯甲烷萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。使粗製混合物於矽膠上純化，以 DCM/ 在甲醇中之 2N NH_3 93/7 溶離，產生 1.44 克 (95%) 所要之產物，為無色油。MS (m/e)：423.1 (MH^+ , 100%)

步驟 4：6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯鹽酸鹽

於 1-環丙基-六氫吡啶-4-醇 (272 毫克，1.9 毫莫耳，1.3 當量) 在四氫呋喃 (7 毫升) 中之溶液內，添加 6-羥基-萘-2-羧酸甲酯 (市購可得) (300 毫克，1.48 毫莫耳，1.0 當量) 在四氫呋喃 (5 毫升) 中之溶液與三-正-丁基膦 (600 毫克，2.96 毫莫耳，2 當量)。於 3 分鐘內添加偶氮二羧基雙六氫吡啶 (749 毫克，2.97 毫莫耳，2.0 當量) 在四氫呋喃 (5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。使反應混合物於真空中濃縮，在 15 毫升二氯甲烷/庚烷 1/1 v/v 中攪拌，及過濾。將固體以 15 毫升二氯甲烷/庚烷洗滌，然後拋棄。使液體在真空中濃縮。使粗製混合物溶於醋酸乙酯 (10 毫升) 中。添加鹽酸在

醋酸乙酯中之溶液(2.23 M, 4 毫升), 接著為甲基-第三-丁基醚(10 毫升)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時, 然後過濾。以甲基-第三-丁基醚洗滌固體, 接著在真空中乾燥, 產生 240 毫克 (45%) 所要之產物, 為白色固體。MS (m/e): 362.7 (MH^+ , 100%)。

步驟 5: [6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮

於 6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (205 毫克, 0.57 毫莫耳, 1.0 當量) 在四氫呋喃 (3 毫升)、甲醇 (1.5 毫升) 及水 (1 毫升) 之混合物中之溶液內, 添加氫氧化鋰 (52 毫克, 1.25 毫莫耳, 2.2 當量)。將混合物於 45°C 下攪拌過夜。使粗製混合物在真空中濃縮。添加水 (2 毫升), 並以鹽酸使此懸浮液酸化 (pH 約 2)。使溶液在真空中濃縮。

使此粗製混合物溶於二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中。添加四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂、嗎福啉及二乙基異丙胺。將粗製混合物於室溫下攪拌 24 小時。使混合物於醋酸乙酯與氫碳酸鈉飽和水溶液之間分液處理。將水層以醋酸乙酯萃取, 並將合併之有機層在真空中蒸發。使粗製混合物於矽膠上純化, 以 DCM/ 在甲醇中之 2N NH_3 97/3 溶離, 產生 145 毫克 (67%) 所要之產物, 為白色固體。MS (m/e): 381.5 (MH^+ , 100%)

實例 A

含有下列成份之薄膜塗覆片劑，可以習用方式製造：

<u>成份</u>	<u>每片劑</u>	
核：		
式(I)化合物	10.0 毫 克	200.0 毫 克
微 晶 性 纖 維 素	23.5 毫 克	43.5 毫 克
含 水 乳 糖	60.0 毫 克	70.0 毫 克
波 威 酮 (Povidone) K30	12.5 毫 克	15.0 毫 克
澱 粉 羥 基 乙 酸 鈉	12.5 毫 克	17.0 毫 克
硬 脂 酸 鎂	1.5 毫 克	4.5 毫 克
(核 重)	120.0 毫 克	350.0 毫 克
塗 膜：		
羥 丙 甲 基 纖 維 素	3.5 毫 克	7.0 毫 克
聚 乙 二 醇 6000	0.8 毫 克	1.6 毫 克
滑 石	1.3 毫 克	2.6 毫 克
氧 化 鐵 (黃 色)	0.8 毫 克	1.6 毫 克
二 氧 化 鈦	0.8 毫 克	1.6 毫 克

將活性成份篩濾，並與微晶性纖維素混合，及將混合物以聚乙基四氫吡咯酮在水中之溶液粒化。將顆粒與澱粉羥基乙酸鈉及硬脂酸鎂混合，及壓縮，而個別產生 120 或 350 毫克之核。將核以上文所提及塗膜之水溶液/懸浮液上漆。

實例 B

含有下列成份之膠囊可以習用方式製造：

<u>成份</u>	<u>每膠囊</u>
式(I)化合物	25.0 毫克
乳糖	150.0 毫克
玉米澱粉	20.0 毫克
滑石	5.0 毫克

將諸成份篩濾與混合，並填入2號膠囊中。

實例 C

注射溶液可具有下列組成：

式(I)化合物	3.0 毫克
明膠	150.0 毫克
酚	4.7 毫克
碳酸鈉	以獲得最後 pH 值為 7
注射用水溶液	至 1.0 毫升

實例 D

含有下列成份之軟明膠膠囊可以習用方式製造：

膠囊內含物

式(I)化合物	5.0 毫克
黃蠟	8.0 毫克
氫化大豆油	8.0 毫克
部份氫化植物油	34.0 毫克
大豆油	110.0 毫克
膠囊內含物之重量	165.0 毫克
明膠膠囊	
明膠	75.0 毫克

甘油 85%	32.0 毫克
Karion 83	8.0 毫克(無水,乾燥物質)
二氧化鈦	0.4 毫克
黃色氧化鐵	1.1 毫克

使活性成份溶於其他成份之溫熱熔解物中，並將混合物填入適當大小之軟明膠膠囊中。將已裝填之軟明膠膠囊根據一般程序處理。

實例 E

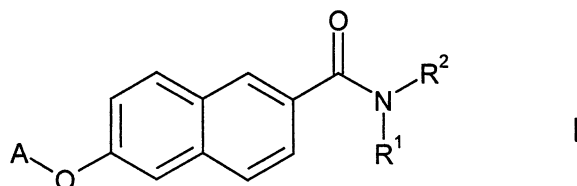
含有下列成份之小藥囊可以習用方式製造：

式(I)化合物	50.0 毫克
乳糖，微細粉末	1015.0 毫克
微晶性纖維素 (AVICEL PH 102)	1400.0 毫克
羧甲基纖維素鈉	14.0 毫克
聚乙烷基四氫吡咯酮 K 30	10.0 毫克
硬脂酸鎂	10.0 毫克
調味添加劑	1.0 毫克

將活性成份與乳糖、微晶性纖維素及羧甲基纖維素鈉混合，並以聚乙烷基四氫吡咯酮在水中之混合物粒化。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合，並填入小藥囊中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物



其中 A、R¹及 R²均如說明文與請求項中之定義，及其藥學上可接受之鹽，此種化合物之製備，以及含有彼等之醫藥組合物。此等化合物可用於治療及/或預防與 H3 受體之調制有關聯之疾病。

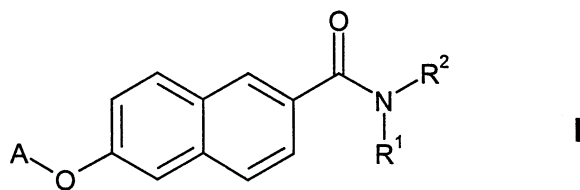
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

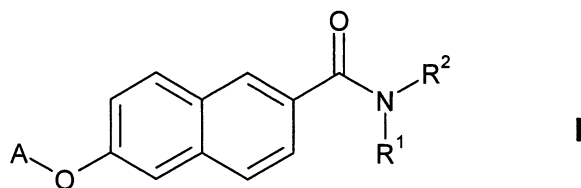
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種以下通式之化合物，



其中

R^1 係選自包括氫，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自包括低碳烷基、低碳鹵烷氧基及低碳羥烷基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基

團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低

碳烷氧基及低碳羥烷基，及

低碳烷氧基烷基；

R^2 係選自包括氫，

低碳烷基，

環烷基，

低碳環烷基烷基，

低碳羥烷基，

低碳烷氧基烷基，

低碳烷基硫基烷基，

低碳二烷基胺基烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷

基，

低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代，

低碳雜芳烷基，其中雜芳基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代，及

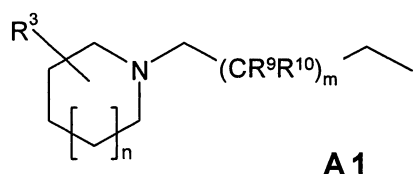
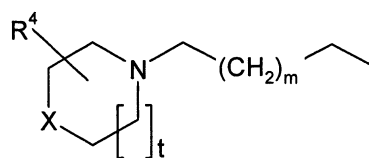
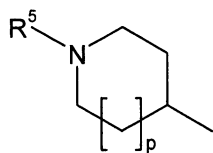
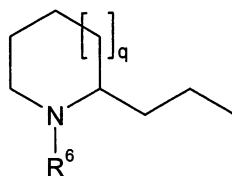
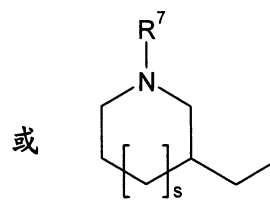
低碳雜環基烷基，其中雜環基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代；或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7-員飽和或部份不飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，

該飽和雜環

為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲鹽基、低碳烷基磺鹽基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素；

A 係選自

**A1****A2****A3****A4****A5**

其中

m 為 0, 1 或 2 ;

n 為 0, 1 或 2 ;

R³ 為氫或低碳烷基 ;

R⁹與R¹⁰係互相獨立選自氫或低碳烷基 ;

t 為 1 或 2 ;

R⁴ 為氫或低碳烷基 ;

X 為 O、S 或 N-R⁸ ; 其中 R⁸為氫或低碳烷基 ;

p 為 0, 1 或 2 ;

R⁵ 為低碳烷基或環烷基 ;

q 為 0, 1 或 2 ;

R⁶ 為低碳烷基 ;

s 為 0, 1 或 2 ;

R⁷ 為低碳烷基 ;

其中 :

前述 "低碳" 代表 C₁-C₈ ;

前述 "環烷基" 代表 C₃-C₇環烷基 ;

前述 "雜芳基" 代表可包含一、二或三個選自氮、氧及 /

或硫之雜原子之5-或6-員雜芳環；

前述"雜環基"代表可包含一、二或三個選自氮、氧及/

或硫之雜原子之飽和或部分未飽和5-或6-員雜環環；

及其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

R^1 係選自包括氮，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自低碳烷基、低碳鹵烷氧基或低碳羥烷基，及

低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個

基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷

氧基或低碳羥烷基；

R^2 係選自包括氮，

低碳烷基，

苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立

選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基，及

低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個

基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷

氧基或低碳羥烷基；或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成5-或6-員飽和雜

環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該

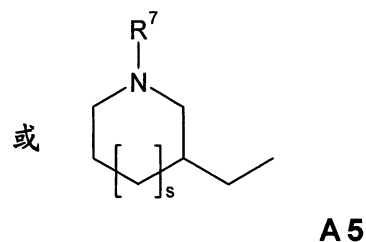
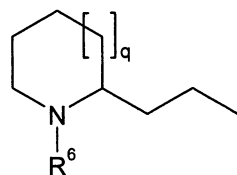
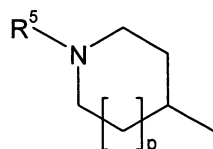
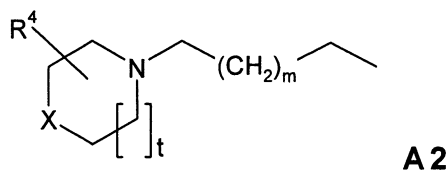
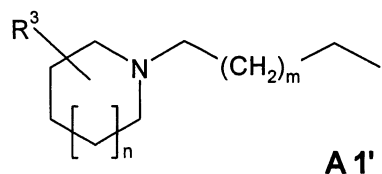
飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取

代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基，或係與

苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團

取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素；

A 係選自



其中

m 為 0, 1 或 2；

n 為 0, 1 或 2；

R³ 為氫或低碳烷基；

t 為 1 或 2；

R⁴ 為氫或低碳烷基；

X 為 O、S 或 N-R⁸；其中 R⁸ 為氫或低碳烷基；

p 為 0, 1 或 2；

R⁵ 為低碳烷基；

q 為 0, 1 或 2；

R⁶ 為低碳烷基；

s 為 0, 1 或 2；

R⁷ 為低碳烷基；

及其藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項 1 或 2 之式 I 化合物，其中 R¹ 係選自包括氫，低碳烷基，苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨

立選自低碳烷基、低碳鹵烷氧基或低碳羥烷基，及低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基，且 R^2 為氫或低碳烷基。

4. 如請求項 1 或 2 之式 I 化合物，其中 R^1 為低碳苯基烷基，其中苯環可為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基或低碳羥烷基。

5. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中 R^2 係選自包括氫、低碳烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳羥烷基、低碳烷氧基烷基、低碳烷基硫基烷基、低碳二烷胺基烷基，苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，

四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取代，

低碳雜芳烷基，其中雜芳基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代，及

低碳雜環基烷基，其中雜環基環為未經取代或被一或兩個低碳烷基取代。

6. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中 R^2 係選自包括氫，低碳烷基，

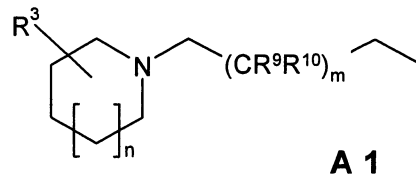
苯基，未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自

包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及低碳羥烷基，
 低碳苯基烷基，其中苯環為未經取代或被一或兩個基團取
 代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、低碳烷氧
 基及低碳羥烷基，及
 四氫吡咯基，未經取代或被選自低碳烷基或鹵素之基團取
 代。

7. 如請求項1之式I化合物，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成4-, 5-, 6- 或 7-員飽和或部份不飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲醯基、低碳烷基磺醯基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。
8. 如請求項1或7之式I化合物，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自包括六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯、硫代嗎福啉、嗎福啉及一氮七元環，該雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、鹵素、鹵烷基、羥基、低碳羥烷基、低碳烷氧基、酮基、苯基、苄基、吡啶基、二烷基胺基、胺甲醯基、低碳烷基磺醯基及低碳鹵烷基羰基胺基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

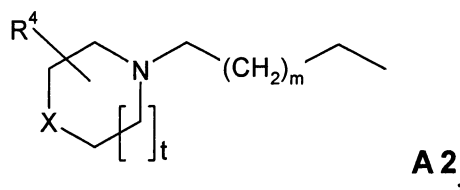
9. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮原子一起形成5-或6-員飽和雜環，視情況含有另一個選自氮、氧或硫之雜原子，該飽和雜環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及酮基，或係與苯環縮合，該苯環為未經取代或被一、二或三個基團取代，取代基獨立選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素。

10. 如請求項1與5至7中任一項之式I化合物，其中A表示



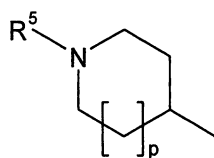
其中 m 為0, 1或2； n 為0, 1或2； R^3 為氫或低碳烷基，且 R^9 與 R^{10} 係互相獨立選自氫或低碳烷基。

11. 如請求項10之式I化合物，其中 R^9 與 R^{10} 為氫。
12. 如請求項10之式I化合物，其中 m 為1且 n 為1。
13. 如請求項1、2及5至7中任一項之式I化合物，其中A表示



其中 m 為0, 1或2； t 為1或2； R^4 為氫或低碳烷基；且 X 為O、S或 $N-R^8$ ；其中 R^8 為氫或低碳烷基。

14. 如請求項13之式I化合物，其中 t 為1，且 X 為O。
15. 如請求項13之式I化合物，其中 m 為1。
16. 如請求項1與5至7中任一項之式I化合物，其中A表示

**A3,**

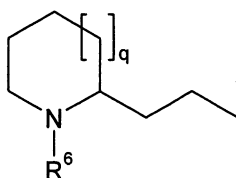
其中 p 為 0, 1 或 2, 且 R^5 為低碳烷基或環烷基。

17. 如請求項 16 之式 I 化合物, 其中 R^5 為低碳烷基。

18. 如請求項 16 之式 I 化合物, 其中 p 為 0。

19. 如請求項 16 之式 I 化合物, 其中 p 為 1。

20. 如請求項 1、2 及 5 至 7 中任一項之式 I 化合物, 其中 A 表示

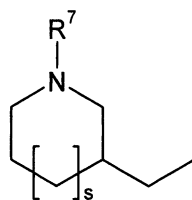
**A4,**

其中 q 為 0, 1 或 2; 且 R^6 為低碳烷基。

21. 如請求項 20 之式 I 化合物, 其中 q 為 0。

22. 如請求項 20 之式 I 化合物, 其中 q 為 1。

23. 如請求項 1、2 及 5 至 7 中任一項之式 I 化合物, 其中 A 表示

**A5,**

其中 s 為 0, 1 或 2; 且 R^7 為低碳烷基。

24. 如請求項 23 之式 I 化合物, 其中 s 為 1。

25. 如請求項 1 之式 I 化合物, 其係選自包括

六氫吡啶-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲
酮,

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-

基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡咩-1-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡咩-1-基)-{6-[2-(1-甲基-六氫吡咩-2-基)-乙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-甲酮，

[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-甲氧基-六氫吡咩-1-基)-[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(3-六氫吡咩-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮，

{6-[3-(2-甲基-六氫吡咩-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯-1-基-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡咩-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡咩-4-基氧基)-萘-2-基]-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-{6-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙

氧基]-萘-2-基}-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸苄基-甲基-鹽胺，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-硫代嗎福啉-4-基-甲酮，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸3-甲氧基-苄基鹽胺，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(1-異丙基-四氫吡咯-3-基氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(1-異丁基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲酮，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸甲基-苯乙基-鹽胺
1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸苄基-異丙基-鹽胺
1：1 鹽酸鹽，

一氫七環烷-1-基-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮
1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸乙基-(2-氟-苄基)-鹽

胺 1：1 鹽酸鹽，

6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-羧酸(2-二甲胺基-乙基)-乙基-醯胺 1：2 鹽酸鹽，

(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

(2-異丙基-四氫吡咯-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-羧酸甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-醯胺 1：2 鹽酸鹽，

[6-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-甲酮 1：1 鹽酸鹽，

[6-(1-環丙基-六氫吡啶-4-基氧基)-萘-2-基]-嗎福啉-4-基-甲酮，

及其藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項 1 之式 I 化合物，其係選自包括

(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-甲酮，

[6-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-萘-2-基]-四氫吡咯-1-基-甲酮，

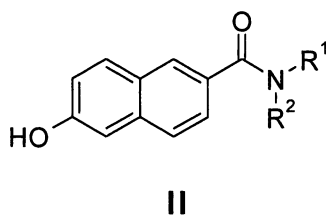
{6-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-萘-2-基}-四氫吡咯

-1-基-甲酮，

及其藥學上可接受之鹽。

27. 一種製造如請求項 1 至 26 中任一項之化合物之方法，此方法包括

a) 使式 II 化合物



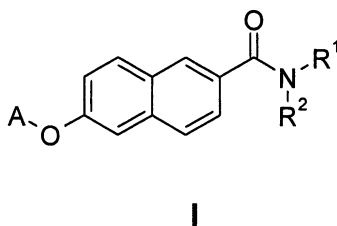
其中 R¹ 與 R² 均如請求項 1 中之定義，

與式 III 醇



其中 A 係如請求項 1 中之定義，

於三烷基磷或三苯磷與重氮化合物存在下反應，以獲得式 I 化合物

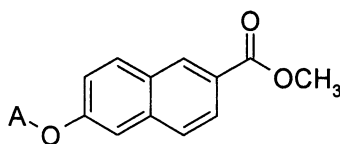


及若需要，則

使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸加成鹽，

或者，

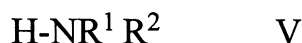
b) 使式 VII 化合物



VII

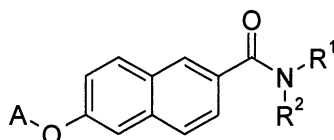
其中 A 係如請求項 1 中之定義，

與式 V 胺



其中 R^1 與 R^2 均如請求項 1 中之定義，

在鹼性條件下偶合，以獲得式 I 化合物



I

及若需要，則

使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸加成鹽。

28. 如請求項 1、2、5 至 7、25 及 26 中任一項之化合物，當藉由如請求項 27 之方法製成時。

29. 一種用於治療及/或預防與 H3 受體之調制有關聯之疾病之醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，以及藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

30. 如請求項 1、2、5 至 7、25 及 26 中任一項之化合物，其係作為治療活性物質使用。

31. 如請求項 1、2、5 至 7、25 及 26 中任一項之化合物，其係作為治療活性物質，用於治療及/或預防與 H3 受體之調制

有關聯之疾病。

32. 一種如請求項 1 至 26 中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療及/或預防與 H3 受體之調制有關聯之疾病之藥劑。
33. 如請求項 32 之用途，其係用於治療及/或預防肥胖。