



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200930711

(43)公開日：中華民國98(2009)年7月16日

(21)申請案號：097130748

(22)申請日：中華民國97(2008)年8月13日

(51)Int. Cl.:

C07D405/06 (2006.01)

C07D307/12 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/4525 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/08/15

歐洲專利局

07291010.2

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 SANOFI-AVENTIS
法國

(72)發明人：羅斯爾 SCHWINK, LOTHAR；史吉林 STENGELIN, SIEGFRIED；高斯爾 GOSSEL, MATTHIAS；托斯坦 HAACK, TORSTEN；藍尼格 LENNIG, PETRA

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 187 頁

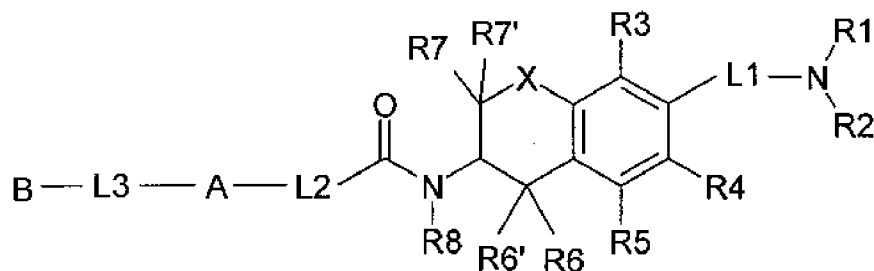
(54)名稱

新穎之經取代的四氫萘類，其製備方法及其作為藥劑之用途

NOVEL SUBSTITUTED TETRAHYDRONAPHTHALENES, PROCESS FOR PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(57)摘要

本發明關於經取代的四氫萘類及其衍生物類，且也關於其生理上相容的鹽類及其生理上官能的衍生物類、關於其製法、關於包含至少一種本發明的經取代的四氫萘類或其衍生物之藥劑、以及本發明的經取代的四氫萘類及其衍生物作為MCH拮抗劑類之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200930711

(43)公開日：中華民國98(2009)年7月16日

(21)申請案號：097130748

(22)申請日：中華民國97(2008)年8月13日

(51)Int. Cl.:

C07D405/06 (2006.01)

C07D307/12 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/4525 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/08/15

歐洲專利局

07291010.2

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 SANOFI-AVENTIS
法國

(72)發明人：羅斯爾 SCHWINK, LOTHAR；史吉林 STENGELIN, SIEGFRIED；高斯爾 GOSSEL, MATTHIAS；托斯坦 HAACK, TORSTEN；藍尼格 LENNIG, PETRA

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 187 頁

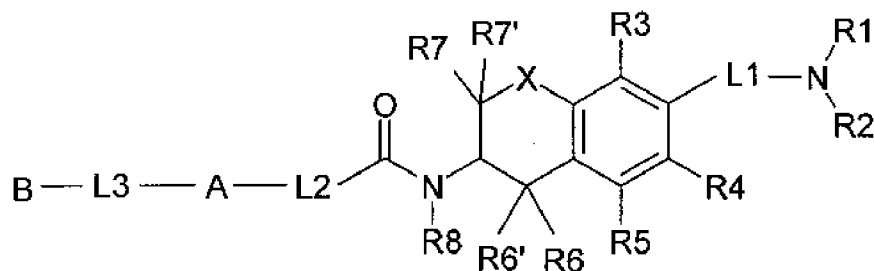
(54)名稱

新穎之經取代的四氫萘類，其製備方法及其作為藥劑之用途

NOVEL SUBSTITUTED TETRAHYDRONAPHTHALENES, PROCESS FOR PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(57)摘要

本發明關於經取代的四氫萘類及其衍生物類，且也關於其生理上相容的鹽類及其生理上官能的衍生物類、關於其製法、關於包含至少一種本發明的經取代的四氫萘類或其衍生物之藥劑、以及本發明的經取代的四氫萘類及其衍生物作為MCH拮抗劑類之用途。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

5 本發明關於經取代的四氫萘類及其衍生物類，也關於其生理上相容的鹽類及其生理上官能的衍生物類、關於其製法、關於包含至少一種本發明的經取代的四氫萘類或其衍生物之藥劑、以及本發明的經取代的四氫萘類及其衍生物作為藥劑之用途。

【先前技術】

10 具有藥理作用且其整體結構為類似於本申請案中所描述之經取代的四氫萘類及其衍生物，已被披露於先前技藝中，例如，在 WO2002/064565 及 WO2000/051970 中。

WO2008/002575、WO2008/001160、WO2006/044293、WO2005/033063、US2005/0075324、US2006/0247239 及
15 Meyers K. M. et al., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, 814-18; Meyers K. M. et al., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, 819-22; Mendez-Andino J.L. et al., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15, 2007, 2092-2105 中揭露：以具有 MCH R1-拮抗作用的經胺基-取代的
20 四氫萘衍生物類用於治療肥胖。

具有 MCH-拮抗作用之用於治療肥胖的其他化合物已被披露於之前的技藝中（例如：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、

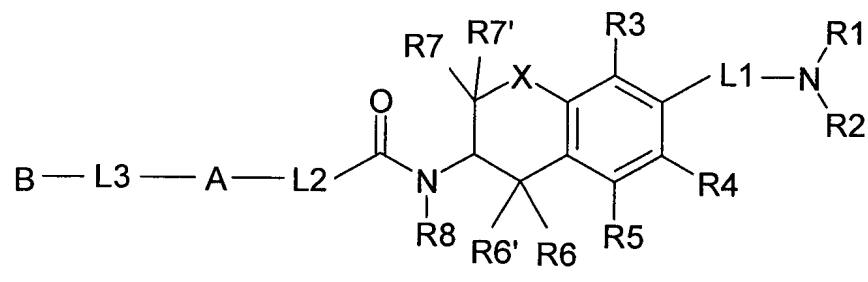
WO2002006245 、 WO2002002744 、 WO2002057233 、
 WO2003045313 、 WO2003097047 、 WO2002010146 、
 WO2003087044、WO2003/087046、WO2001/021577)、評論
 文章被發表於 Rokosz, L. L, Expert Opin. Drug Discov. 2007,
 2, 1301-1327 中。

本發明的目的係提供可用於哺乳類減重之化合物且其
 適於供預防及治療肥胖及糖尿病及其種種後遺症。

令人驚訝地，已發現可用於調節 MCH 受體的活性之一
 系列化合物，更明確地說，此化合物的特色為 MCH R1 的
 拮抗作用。

【發明內容】

本發明因此關於具式 I 的化合物類



其中

R1, R2

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
 烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R₉)、
 (C(R₁₀)(R₁₁))_q-R₁₂ 、 CO(C(R₁₃)(R₁₄))_r-R₁₅ 、
 CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R₁₃)(R₁₄))_r-N(R₁₆)(R₁₇)；

或

R1 及 R2，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可再包含 0 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫的另外之雜原子，其中的雜環系可再經 F、Cl、Br、CF₃、CN、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧代、CO(R18)、CON(R19)(R20)、羥基、COO(R21)、N(R22)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R23)(R24)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R10，R11

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、羥基-(C₁-C₂)-烷基、F、OH；

R9，R13，R14，R16，R17，R18，R19，R20，R21，R22，R23，R24，

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R16 及 R17，R23 及 R24

選擇地，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0-1 個挑選自包括 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫的另外之雜原子；

q，r 各自獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R12，R15

各自獨立地為 H、OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、O-苯基、CN、COO(R25)、N(R26)CO(C₁-C₆)-

烷基、N(R27)(R28)、CON(R29)(R30)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12-成員的單-、雙或螺環形環，其可含有 1 至 4 個挑選自 N、O 及 S 之雜原子，且此 3-12-成員的環可再含有另外的取代基，例如，F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R31)(R32)、COO(R33)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及 COOH；

R25，R26，R27，R28，R29，R30，R31，R32，R33

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R27 及 R28，R29 及 R30，R31 及 R32

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可另外地包含 0 至 1 個挑選自包括 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫之雜原子；

L1 為 C(R34)(R35)、C(R36)(R37)C(R38)(R39)、(C₃-C₆)-環烷基；

選擇地，R1 可能聯合 R34，R35，R36，R37，R38 或 R39 基中一者，形成一種 5-6-成員的環；

R34，R35，R36，R37，R38，R39

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R3，R4，R5

各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CON(R40)(R41)、CO(R42)；

5 R40，R41，R42

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R40 及 R41

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0 至 1 個挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫；

X 為 O、C(R43)(R43')；

R6，R6'，R7，R7'，R43，R43'

15 各自獨立地為 H、F、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

或

R6 及 R6'，或 R43 及 R43' 一起選擇地為氧代基；

R8 為 H、(C₁-C₈)-烷基；

20 L2 為一種鍵結、C(R44)(R45)；

R44，R45

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

A 為一種可包括至高達 2 個挑選自氮、氧及硫的雜原子之 5-6-成員的芳族環，且其可經 1 或多個的下述取代

基取代：H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基、N(R54)(R55)、SO₂-CH₃、
CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、CO(R60)；

5 在 L2 = 一種鍵結的情況下，C(O)NR8 可經由含 1 或 2 個選
自碳及氮的元素之架橋，被聯合 A 之鄰位的取代基，
以形成一種共 9-至 10-成員的雙環性環；

R54，R55，R56，R57，R58，R59，R60

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

10 或

R54 及 R55，R56 及 R57

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一
種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可包含 0 至 1
個另外挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷
基、氧及硫；

15

L3 為一種鍵結或為一種具有 1 至 4 個成員之聯結子，成
員係挑選自包括 O、S、SO₂、N(R61)、CO、C(R62)(R63)、
C≡C，形成化學上可變動的基，且此聯結子不具有任何
的 O-CO 或 COO 基；

20

B 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基
-(C₁-C₆)-烷基、一種 3 至 10-成員的單-、雙-或螺環形
非芳族的環，其可包含 0 至 3 個挑選自包括氧、氮及
硫之雜原子，其中環系可再經 1 或多個的下述取代基
取代：F、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-

烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、
CO(R64)、羥基；

R61, R62, R63, R64

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

其中，在 X = C(R43)(R43')的情形下

L3 為 C(R62)(R63)O，且

B 為一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形非芳族環，其
包含 1 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫之雜原子，其中
環系可再經 1 或多個的下述取代基取代：F、CF₃、
(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羥基。

相較於帶有 MCH-拮抗作用的結構上類似的化合物，
具式 I 的化合物明顯地具有在水性介質中之增進的溶解性
(尤其是在生理上相關的緩衝系統內)，同時具有高度的偶合
活性，再者，較佳的本發明的化合物以 hERG 通道的低阻
滯性著稱，此外，較佳的本發明之化合物相較於之前技術
中之化合物，具有改善的代謝安定性。

在取代基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R6'、R7、R7'、
R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、
R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、
R28、R29、R30、R31、R32、R33、R34、R35、R36、R37、
R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'、R44、R45、R54、
R55、R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64

中之烷基、烯基及炔基，可以為直鏈、支鏈及/或選擇地經取代基(例如， (C_1-C_4) -烷氧基或鹵素)取代者，此也適用於當烷基、烯基及炔基為另一基團之部分基者，例如，烷氧基(例如， (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基))上之一部分基；適當的鹵素為：氟、氯及溴，特別佳者為氟。

烷基的實例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基及辛基，涵蓋於其中者為這些基之正-異構物及分枝的異構物，例如，異丙基、異丁基、異戊基、第二-丁基、第三-丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基，等等，除非另有說明，所謂的烷基也包含無取代的或選擇地經 1 或多個另外的基(例如，經 1、2、3 或 4 個相同或相異的基，例如， (C_1-C_4) -烷氧基或鹵素)取代之烷基，經鹵素取代的烷基之實例為：氟化的烷基，例如， CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、3-氟丙-1-基、2,2,1,1-四氟乙基；有可能此額外的取代基出現於烷基之任何所想要的位置，除非另有定義，此烷基宜為無取代的。

在本內文中，環烷基代表環烷基及環烷基烷基(其為再經環烷基取代之烷基)，其中環烷基具有至少 3 個碳原子；環烷基的實例為：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及環癸基；多環系統也可能為適當的基，例如，十氫萘基、原冰片烷基(norbornanyl)、硼烷基(boranyl)或金剛烷基(adamantanyl)；此環烷基可為無取代的或選擇地經另外 1 或多個如同上述被舉例為烷基之取代基取代，除非另有定義，此環烷基較佳地為無取代的。

烯基及炔基的實例為：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯

丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或3-丁炔基。

本內文中之環烯基係指環烯基基及環烯基烷基(其為再經環烯基取代之烷基)，其包含至少3個碳原子；環烯基的實例為：環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

此烯基及環烯基可具有1至3個共軛的或非共軛的雙鍵(即，烷二烯基及烷三烯基)，較佳地，一個雙鍵位於線型或支鏈中，此說明同樣適用於炔基之三鍵；烯基及炔基可為無取代的或選擇地經另外1或多個如同上述被舉例為烷基之取代基取代，除非另有定義，此烯基及炔基較佳地為無取代的。

本內文中之芳基係指衍生自不含環雜原子之單環或雙環性芳族化合物之基，其中芳基為非單環性系統時，在個別的形式為已知且穩定下，第二個環也可能為飽和的形式(全氫形式)或部分地不飽和形式(例如，二氫或四氫的形式)；在本內文中，芳基一詞也包含，例如，兩環都是芳族環之雙環基，以及其中一環為芳族環之雙環基，芳基之實例為：苯基、萘基、蒽基、蒽滿基、1,2-二氫萘基、1,4-二氫萘基、蒽基或1,2,3,4-四氫萘基，除非另有定義，此芳基較佳地為無取代的，特別佳的芳基為苯基或萘基。

雜芳基係指衍生自包含環雜原子(較佳地為N、或S)之單環的或雙環的芳族化合物之基，其他有關芳基之聲明，也適用於雜芳基。

"三環"係指具有藉由多於一個鍵結被連結在一起之3

個環之結構，這種系統的實例為含三個環之稠合的系統及帶有稠合的環系之螺環類。

在本內文中所稱之多環性基(雙-、三-或螺環形環結構)係指一種衍生自螺烷類、稠合的環系或架橋的環系之基，此螺烷類的特徵為兩個環間僅具有一個共同的碳原子且兩個環平面為彼此相互垂直；在稠合的環系中，兩個環以共有兩個原子的方式被連結在一起，此連結的類型包括一種"鄰位稠合"；架橋的環系為在環的兩非相鄰的原子間具有碳原子及/或雜原子的架橋之環系。

本內文中所稱"化學上可變動的基"係指一種基，其在室溫及常壓下為穩定的，本內文中，在具式 I 的化合物中定義為 A 中之"化學上可變動的基"，較佳地代表在基團的個別的成員間不含雜原子-雜原子鍵之基團。

本內文中所稱"非芳族的"環，較佳地代表一種飽和的或部分地不飽和的環，根據本發明之部分地不飽和的環具有一個，或適當的，多數的雙鍵，但此部分地不飽和的環非為芳族環，在本內文中之"非芳族的"一詞，也包括"非雜芳族的"環系。

具式 I 的化合物可能具有一或多個不對稱中心，因此式 I 的化合物可能存在其外消旋化合物型式、富含鏡像物之混合物、純鏡像物、非鏡像物及非鏡像物之混合物，本發明涵蓋所有這樣的化合物之異構物型式，這些異構物型式可得自己知的方法，甚至是在某些情況下未被明確地描述之型式。

藥學上可接受的鹽類為，由於彼等在水中的溶解性要比其最初的或鹼基的化合物在水中之溶解性大之故，特別適於供醫學的應用，這些鹽類必須具有藥學上可接受的陰雜子或陽雜子；本發明的化合物之適當的藥學上可接受的酸加成鹽類為彼等與下述酸形成之鹽類，例如，無機酸類，例如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸，有機酸類，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、羥基乙酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸及酒石酸；適當的藥學上可接受的鹼性鹽類為：銨鹽類、鹼金屬鹽類(例如鈉及鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(例如鎂及鈣鹽類)、以及 trometamol(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或乙二胺之鹽類。

帶有藥學上不可接受的陰離子(例如，三氟乙酸根)之鹽類，也屬於本發明的範圍，其可作為有用的中間物，用於製備或純化成藥學上可接受的鹽類及/或供非治療方面使用，例如，試管中的應用。

在此所稱之"生理上功能的衍生物"係指本發明的具式 I 的化合物之任一種生理上可容許的衍生物，例如，一種酯類，其在被施用至哺乳類(例如，人類)後，可(直接地或間接地)形成一種具式 I 之化合物或其一種活性代謝物者。

生理上官能的衍生物也包括本發明化合物之前劑類，如被描述於，例如，H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中者，這樣的前劑類可在生體內被代謝成本發明

的化合物，這些前劑類本身可具活性或不具活性。

本發明的化合物也可呈各種的多形體型式存在，本發明化合物之各種多形體被涵蓋於本發明且為本發明的另一目標。

此後，所有稱之為"式 I 的化合物(類)"者，係指如上述之所有的式 I 化合物、以及其鹽類、溶劑化物類及生理上官能的衍生物類。

如果式 I 的化合物中之基或取代基可能出現多於一次時，它們各自獨立地可被定義成相同或相異。

式 I 中之符號宜各自獨立地被定義如下：

R1, R2

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R₉)、
(C(R₁₀)(R₁₁))_q-R₁₂、CO(C(R₁₃)(R₁₄))_r-R₁₅、
CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R₁₃)(R₁₄))_rN(R₁₆)(R₁₇)；

R1 較佳地為：

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R₁₀)(R₁₁))_q-R₁₂、(C₁-C₄)-烷氧基、
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、
CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、
CO(C(R₁₃)(R₁₄))_rN(R₁₆)(R₁₇)；

R2 較佳地為：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R₁₀)(R₁₁))_q-R₁₂、(C₁-C₄)-烷氧基、
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R1 及 R2，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可再包含 0 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫的另外之雜原子，其中的雜環系可再經 F、Cl、Br、CF₃、CN、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧代、CO(R18)、CON(R19)(R20)、羥基、COO(R21)、N(R22)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R23)(R24)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基之基取代；

更佳地，R1，R2 為：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R10)(R11))_q-R12、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；或 R1 及 R2，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可包含 0 至 2 個另外的挑選自氧、氮及硫之雜原子，其中的雜環系統可再經下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧代、CO(R18)、羥基、N(R22)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

最佳地，R1 及 R2，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可包含 0 至 2 個另外的挑選自氧、氮及硫之雜原子，其中的雜環系統可再經下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧

代、CO(R18)、羥基、N(R22)CO(C₁-C₆)-烷基、或
SO₂(C₁-C₄)-烷基；

R10, R11

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、羥基-(C₁-C₂)-烷基、F、
OH；

R9, R13, R14, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24,

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R16 及 R17, R23 及 R24

選擇地，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-6-成員
的環，其除了氮原子，也可包含 0 至 1 個另外挑選自
包括 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫之雜原子；

q、r 各自獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；較佳地為 0、1、
2、3、4；

R12, R15

各自獨立地為 H、OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-
烷基、O-苯基、CN、COO(R25)、N(R26)CO(C₁-C₆)-
烷基、N(R27)(R28)、CON(R29)(R30)、SO₂(C₁-C₆)-烷
基、3-12-成員的單-、雙-或螺環形環，其可包含 1 至 4
個挑選自 N、O 及 S 之雜原子，且 3-12-成員的環可再
含有另外的取代基，例如，F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、
CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-

烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環
 烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R31)(R32)、
 COO(R33)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及 COOH；

較佳地為 H、OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R26)CO(C₁-C₆)-
 5 烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 成員的單-、雙-或螺環形
 環，其可包含 1 至 3 個挑選自 N、O 及 S 之雜原子，
 且此 3-12-成員的環可再含有另外的取代基，例如，F、
 Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、
 10 (C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R31)(R32)及 SO₂(C₁-C₆)-
 烷基；

R25，R26，R27，R28，R29，R30，R31，R32，R33

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

15 R27 及 R28，R29 及 R30，R31 及 R32

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一
 種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0 至
 1 個挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
 氧及硫；

20 L1 為 C(R34)(R35)、C(R36)(R37)C(R38)(R39)、(C₃-C₆)-
 環烷基；

較佳地為 C(R34)(R35)；

選擇地，R1 可聯合 R34、R35、R36、R37、R38 或 R39
 基中一者，形成一種 5-6-成員的環；

R34, R35, R36, R37, R38, R39

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

R3, R4, R5

各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、
5 OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷
氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CON(R40)(R41)、
CO(R42)；

較佳地，各自獨立地為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
10 烷基、CO(C₁-C₆)-烷基；

更佳地，各自獨立地為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
烷基；

又更佳地，各自獨立地為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、
15 (C₁-C₆)-烷基；

極適宜的為 H；

較佳的至少兩個或全部的 R3、R4 及 R5 基為 H；

R40, R41, R42

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R40 及 R41

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一
種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可包含 0 至 1
個挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、

氧及硫；

X 是 O、C(R43)(R43')；

R6，R6'，R7，R7'，R43，R43'

各自獨立地為 H、F、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-
5 烷基；

較佳地為 H；

或

R6 及 R6'、或 R43 及 R43' 一起選擇地為氧代基；

R8 為 H、(C₁-C₈)-烷基；

10 L2 為一種鍵結、C(R44)(R45)；

較佳地為一種鍵結；

R44，R45

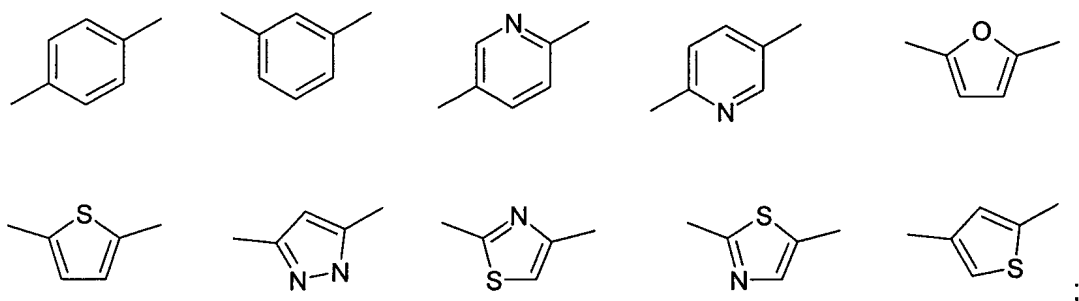
各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

15 A 為一種 5-6-成員的芳族環，其可包含至高達 2 個挑選
自包括氮、氧及硫的雜原子，且可再經一或多個下述
的取代基取代：H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、
CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
烷基、(C₁-C₆)-烷基、N(R54)(R55)、SO₂-CH₃、
CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、CO(R60)；

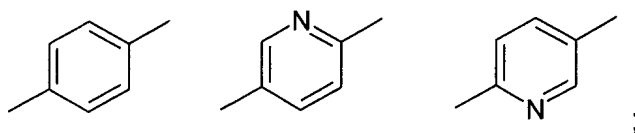
20 較佳地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、
OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基；又更佳地為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、
OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基；又更佳地為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、

(C₁-C₆)-烷基；極佳地宜為 H；

此 5-6-成員的芳族環較佳地為挑選自包括



更佳地為



10

在 L2 = 一種鍵結的情況下，C(O)NR₈ 可經由一種含有 1 或 2 個來自碳及氮的架橋，被連結至一種鄰位的 A 取代基，共形成一種 9-至 10-成員的雙環；

較佳地，此架橋含有兩個碳原子元件，以形成一種異喹啉酮或一種二氫異喹啉酮；

15

R₅₄，R₅₅，R₅₆，R₅₇，R₅₈，R₅₉，R₆₀

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R₅₄ 及 R₅₅，R₅₆ 及 R₅₇

20

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0 至

1 個挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
氧及硫；

L3 為一種鍵結或為一種具有 1 至 4 個成員之聯結子，成
員係挑選自包括 O、S、SO₂、N(R61)、CO、C(R62)(R63)、
C≡C，形成化學上可變動的基，且此聯結子不具有任何的
O-CO 或 COO 基；

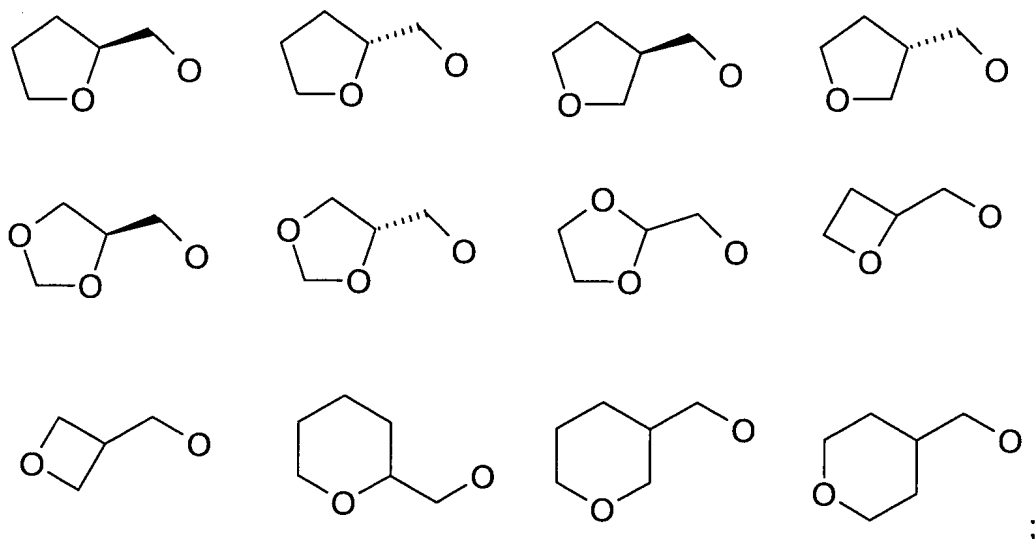
較佳地，為一種鍵結或為一種具有 1 至 4 個成員之聯
結子，其中成員係挑選自包括 O、N(R61)、CO、
C(R62)(R63)，形成化學上可變動的基，且此聯結子不
具有任何的 O-CO 或 COO 基；

更佳地，為一種鍵結、O、C(R62)(R63)O；

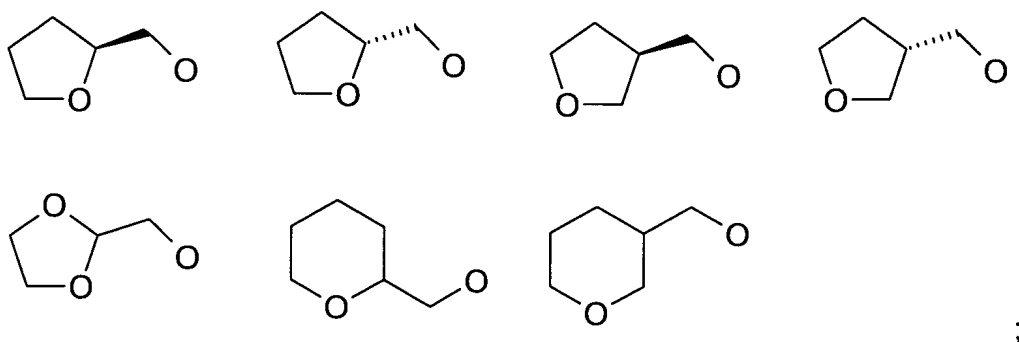
B 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基
-(C₁-C₆)-烷基、一種 3-至 10-成員的單-、雙-或螺環形非
芳族環，其包含 0 至 3 個另外挑選自氧、氮及硫之雜
原子，其中的雜環系統可再經一或多個下述取代基取
代：F、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、
CO(R64)、羥基；

較佳地為一種包含 1 至 2 個氧原子之 4-至 6-成員的非
芳族的環，其中環系可再經 1 或多個下述取代基取代：
F、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、氧代、羥基；較佳地為 (C₁-C₆)-烷基或
羥基；

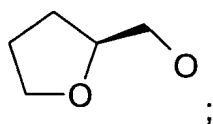
組合的元件 B-L3 更佳地為挑選自下述基



較佳地為



更佳地為



R61, R62, R63, R64

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

其中，在 X = C(R43)(R43')的情況下

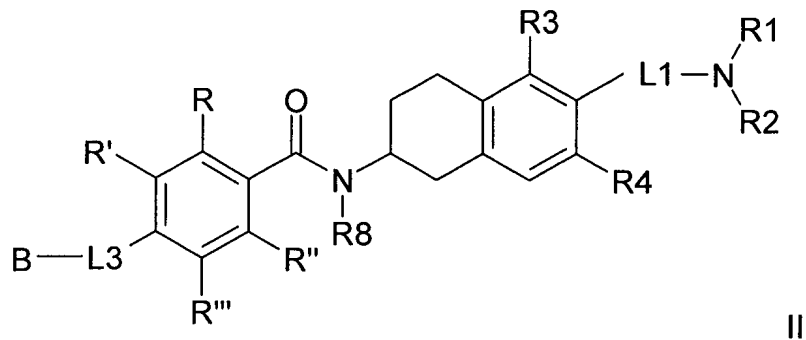
L3 為 C(R62)(R63)O，且

B 為一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形非芳族環，其包含 1 至 3 個挑選自氧、氮及硫之雜原子，其中的環

系統可再經一或多個下述取代基取代：F、CF₃、(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R₆₄)、羥基。

5

本發明的特別的目標為具式 II 之化合物類



其中的變數 R₁，R₂，L₁，R₃，R₄ 及 R₈ 各自獨立地被定
 義如前，

且

R，R'，R''，R'''

各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、
 OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
 基、(C₁-C₆)-烷基、N(R₅₄)(R₅₅)、SO₂-CH₃、
 CON(R₅₆)(R₅₇)、N(R₅₈)CO(R₅₉)、CO(R₆₀)；

較佳地，各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、
 NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

更佳地，各自獨立地為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、

O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
烷基；

又更佳地，各自獨立的為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基；

5

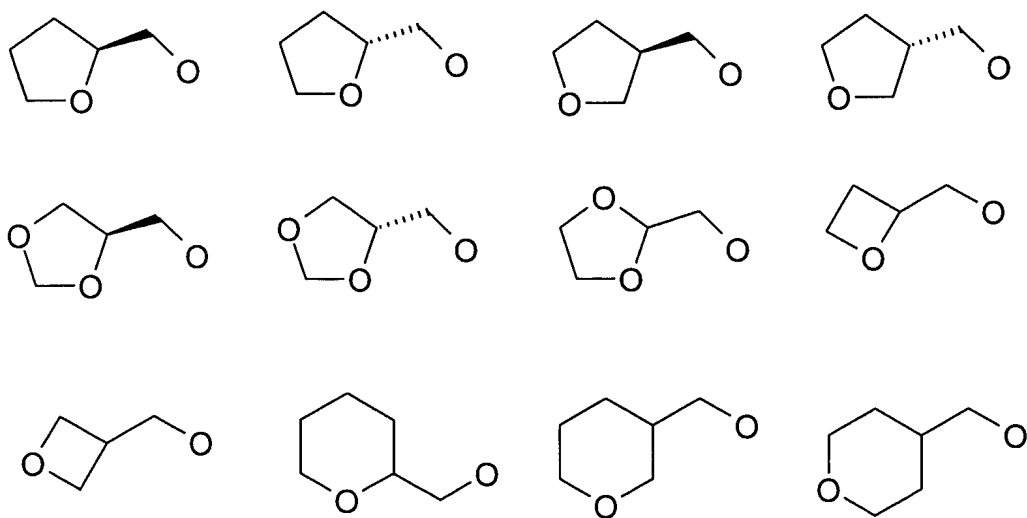
極佳地為 H；

L3 為 CH₂O；

B 為一種包含 1 至 2 個氧原子之 4-至 6-成員的非芳族
環，其中環系可再經 1 或多個的下述取代基取代：F、
(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
10 烷基、氧代、羥基，較佳地為(C₁-C₆)-烷基或羥基；

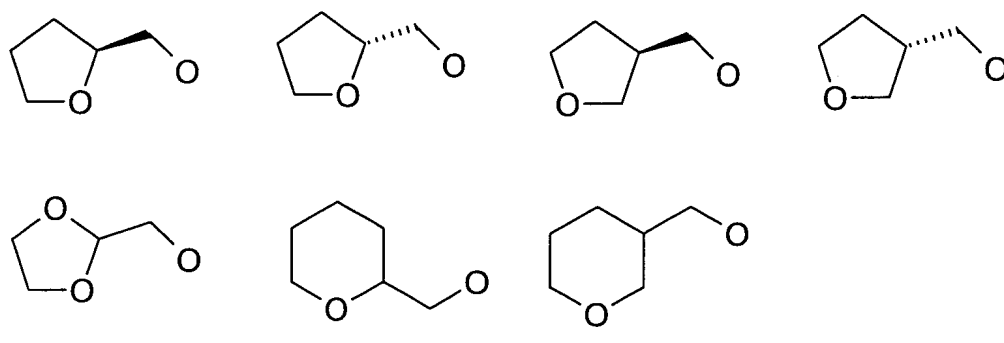
組合的元件 B-L3

較佳地為挑選自包括

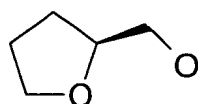


15

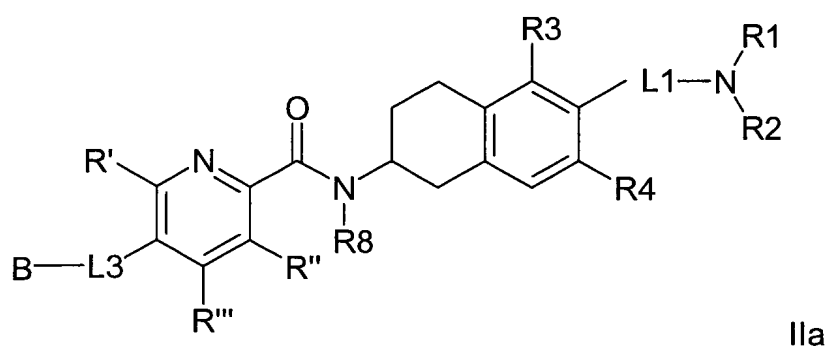
更佳地為



尤其佳地為

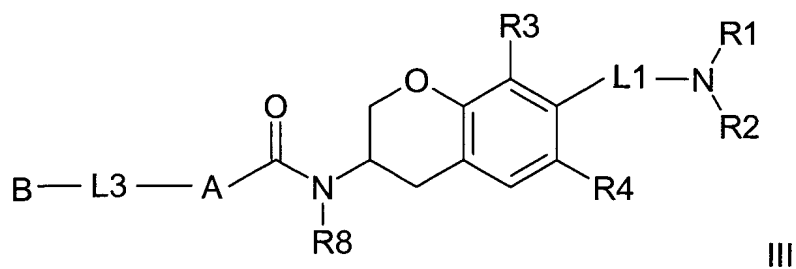


本發明的另一特別的目標為貝式 IIa 的化合物



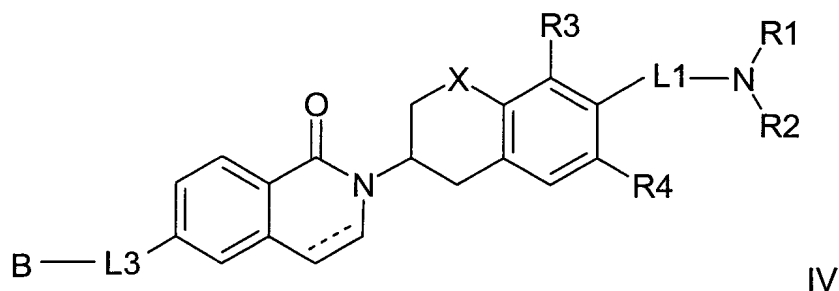
其中，變數 R1、R2、L1、R3、R4、R8、R'、R''、R'''、L3 及 B，各自獨立地如在式 II 的化合物中之定義。

另一方面，本發明關於具式 III 之化合物



其中，R1，R2，R3，R4，R8，A，L1，L3 及 B，各如式 I 中所給定義。

另一方面，本發明關於具式 IV 之化合物



其中，R1、R2、R3、R4、X、L1、L3 及 B，各如式 I 中所給定義；其中虛線代表一種選擇的雙鍵，使得二氫異喹啉酮及異喹啉酮兩者均可以式 IV 代表。

具式 I 之本發明的化合物，可藉由類似於本技藝中的行家所熟知的方法被製備，適當的製備式 I 之本發明的化合物之方法可被舉例如下(特別是方法 A，B，C，D，E，F，G，H，I，J，K，L，M，N，O，P 及圖表 1 至 3)。

所提的較佳步驟之具體實施例，如同被使用在起始物質的製備步驟中者，為本技藝中的行家所習知，可順便提及於圖表中及所提方法中，以及在實例中。

本發明也關於具式 I 的化合物及其組成物作為 MCH 受體配體之用途，本發明的 MCH 受體配體尤其適於作為 MCH R1 的活性之調節劑。

有關 MCH 在調節熱量平衡中的角色，已有大量文件證明(Qu, D. et al. Nature 1996, 380, 243-7; Shimada, M. et al.

Nature 1998, 396, 670-4; Chen, Y et al. Endocrinology 2002, 143, 2469-77; Endocrinology 2003, 144, 4831-40; Reviews: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Shi, Y., Peptides 2004, 25, 1605-11; Pissios, P. et al., Endocrine Rev. 2006, 27, 606-20; Luthin, D. R., Life Sci. 2007, 81, 423-440)。

也有證明，MCH 拮抗劑有益於影響中樞神經相關的疾病類，例如，焦慮神經症及憂鬱症(Borowsky, B. et al. Nature Medicine 2002, 8, 825-30; Reviews: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Chaki, S. et al., Drug Dev. Res. 2005, 65, 278-290; Dyck, B., Drug Dev. Res. 2005, 65, 291-300; Shimazaki, T., CNS Drugs 2006, 20, 801-11; Drugs Fut. 2007, 32, 809-822)。

此種類型的化合物特別適於供治療及/或預防

1. 肥胖症；
2. 糖尿病，尤其是第 2 型糖尿病，包括相隨其中之後遺症的防止
與此相關的特別方面為
 - 高血糖，
 - 改善胰島素阻抗性，
 - 改善葡萄糖耐受性，
 - 保護胰臟的 β 細胞，
 - 防止大-及微-血管疾病；
3. 高脂血症及其後遺症，例如，動脈硬化、冠心病、腦血

管疾病等等，尤其是(但不限於)那些具有一或多項下述因素為特徵者：

- 高血漿三酸甘油脂濃度、高餐後血漿三酸甘油脂濃度
- 低的 HDL 膽固醇濃度

5 4. 脂肪肝，尤其是非酒精性脂肪肝及其變異型

- 皮脂腺病
- 脂肪蓄積性肝炎
- 肝硬化

10 5. 可能與代謝症候群相關之各種其他病況例如：

- 血栓症、(動脈及靜脈的)過度可凝血及易血栓狀態
- 高血壓
- 心衰竭，例如，但不限於，相隨於心肌梗塞、高血壓性心臟病或心肌病變之後所發生者；

15 6. 精神症狀，例如：

- 憂鬱
- 焦慮狀態
- 晝夜節律紊亂
- 情感性疾患
- 精神分裂
- 藥癮疾患

20 7. 睡眠疾病，例如：

- 睡眠呼吸中止症
- 猝睡症

8. 炎性疾病，例如：

- 炎性腸疾
- 克隆氏病(Crohn's disease)

配製物

5 要達到所要的生物的效果之具式 I 的化合物的量，視
許多因素影響，例如，選用的特定的化合物、使用目的、
投藥模式及患者之臨床症狀，每日的劑量通常在 0.001 毫克
至 100 毫克的範圍(典型地為自 0.01 毫克至 50 毫克)/每天/
10 每公斤體重，例如，0.1-10 毫克/公斤/天；/每公斤體重，靜
脈內之劑量可為，例如，自 0.001 毫克至 1.0 毫克/公斤，
適用於灌注施用 10 至 100 奈克/公斤/分鐘；供這些目的使
用之適當的灌注溶液可含有，例如，自 0.1 奈克至 10 毫克，
典型地為，自 1 奈克至 10 毫克/毫升；單劑量可含有，例如，
15 自 1 毫克至 10 克的活性成分，於是，供注射的安瓿劑可含
有，例如，自 1 毫克至 100 毫克，且單-劑量的配製劑可經
口服投藥，例如，被做成，例如，錠劑或膠囊劑，其中含
有，例如，自 0.05 至 1000 毫克，典型地為自 0.5 至 600 毫
20 克，就上述病況的療法，式 I 的化合物可利用其本身，但
較佳地為使用帶有可接受的載劑之藥學組成物；此載劑當
然必須為可接受的，即，其必須與組成物中之其他成分相
容且無害於患者的健康；載劑可能為一種固體或液體或兩
者，且較佳地與化合物配製成單獨的劑量，例如，錠劑，
其可含有自 0.05%至 95%重量計之活性成分；同樣的可能
存在其他藥學上活性物質，包括其他的式 I 之化合物；本

發明的藥學組成物可根據已知的藥學的方法之一被製備，其主要包括混合活性成分與藥學上可接受的載劑及/或賦形劑。

5 本發明之藥學組成物為那些適於供口服、經直腸的、局部的、或經口的(例如，經舌下)及非經胃腸道的(例如，皮下的、肌肉內的、皮內的或靜脈內的)投與者，雖然最適當的投與模式要視個案，根據被治療病況之本質及嚴重性及用於各個案之式(I)化合物之本質而定，被包覆的配製物及被包覆的慢速-釋放的配製物也被涵蓋於本發明的範圍
10 內，較佳者係被配製成耐酸與耐胃液的配製劑，適當的耐胃液的塗覆物包含醋酸纖維素酞酸酯、聚乙烯醋酸酯酞酸鹽、羥丙基甲基纖維素酞酸酯及異丁烯酸與異丁烯酸甲酯之陰離子性聚合物類。

15 供口服投與之適當的藥學配製劑類可呈分離的單元型式，例如，膠囊，藥囊包，可吮吸之錠劑或一般錠劑，其各含有一定量的至少一種具式 I 之化合物，呈粉末或粒劑型式、呈在水性或非水性液體內之溶液或懸浮液型式、或呈油-於-水或水-於-油中之乳液型式，這些組成物可以，如已提及者，以任何適當的製藥學的方法製備，其包括將活
20 性組成分與載劑(其可包含一或多種另外的成分)密切地混合在一起，組成物通常由活性組成分與液體及/或微細的固體載劑混合產生均一且均質之產品，之後，有必要的話再將產物塑形，於是，例如，錠劑可藉由壓製或模塑粉末狀或粒狀的化合物而得，其間適當地加有一或多種另外的

組成分；壓製的錠片可由呈自由流動型式的化合物(例如，粉末或顆粒物)，經混合適當的粘結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑及/或一(或多種)的界面活性劑/分散劑(類)，在適當的機器內被壓製產生，模塑的錠劑可將呈粉末的化合物以惰性液體稀釋劑潤溼後，在適當的機器內模塑產生。

適於供經口(舌下)投與之藥學組成物包含可吮吸的錠片，其內包含至少一種具式 I 的化合物與一種風味劑，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠，與包含化合物於惰性基質(例如動物膠與甘油或蔗糖及阿拉伯膠)之糖錠。

適於供非經胃腸道投與之藥學組成物包含至少一種具式 I 的化合物之無菌的水性配製劑，其較佳地為與欲被接受者的血液為等滲的，雖然也可藉由皮下的、肌肉內的或皮內的注射方式投藥，但這些配製劑宜以靜脈內投與方式施用；這些配製劑宜藉由混合化合物與水，並使所得溶液為無菌且與血液為等滲的方式製備，本發明之可注射的組成物通常含有自 0.1 至 5%重量計的活性化合物。

適於供經直腸投與之藥學組成物，較佳地為呈現單-劑量的栓劑，其可藉由混合至少一種式 I 的化合物與一或多種傳統的固體載劑類(例如，可可脂)，並將所得的混合物塑形。

適於供局部使用於皮膚上之藥學組成物，宜為呈現軟膏、乳霜、洗滌劑、糊劑、噴劑、氣溶劑或油質物，可被使用於此之載劑為：凡士林、綿羊油、聚乙二醇、醇類及二或多種這些物質之組合物，活性成分存在的濃度通常相

當於組成物重量之 0.1 至 15%，例如，自 0.5 至 2%。

也可以是經皮投與，適於供經皮投與之藥學組成物為可長期接觸至患者皮膚之呈單獨的貼片型式，這樣的貼片係適當地含有存在於緩衝之水性溶液內的活性成分，其適當地被溶解及/或被分散於一種粘著劑內或被分散於一種聚合物內，活性成分的濃度為約 1%至 35%，較佳地為約 3%至 15%，特別地，活性化合物係藉由電子輸送(electrotransport)或離子滲透法(iontophoresis)被釋放，如被描述於，例如，Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)中者。

式 I 的化合物對於脂質代謝有明顯的益處，且它們特別適於用於哺乳類之減重及用於維持減重後之體重，以及作為厭食劑(anorectic agents)，此化合物為明顯的選擇性 MCH1R 拮抗劑，具有低毒性、對代謝酵素少量影響及很少的副作用，特別的，本發明的較佳的化合物明顯地不太阻斷 hERG 通道，此外，較佳的式 I 化合物明顯地溶解於水性系統並因此特別適於供藥學的發展，藥理學的效果更在生體試驗模式下，從充分耐受的媒質中經口服達成。

此化合物可單獨的被使用或與其他減重的或厭食的活性成分一起被使用，此類型之其他厭食的活性成分可被提及者為，例如，在 Rote Liste，第 01 章中之減重重劑/食慾抑制劑類，且可能也包括活性成分，其增加有機體的能量轉移並因此導致減重，或是那些影響有機體的一般代謝，使得增加熱量攝取也不會導致脂肪細胞的增大以及正常的

熱量攝取導致有機體的脂肪細胞減少；此化合物適於供預防療法，且，特別的，用於治療過重或肥胖；此化合物也適於供預防療法，且，特別的，用於治療第 II 型糖尿病、動脈硬化及供正常化脂質代謝及供治療高血壓。

5

與其他藥劑的組合物

本發明的化合物可被單獨的或併用一或多種另外的配藥學上活性成分被投與，其為，例如，對於常相隨於其中之代謝紊亂或疾病具有有利影響者，這類藥劑之實例為

10

1. 降血糖的藥劑、抗糖尿病藥物，
2. 供治療高脂血症的活性成分，
3. 抗動脈粥樣硬化的藥劑，
4. 抗肥胖藥物，
5. 消炎的活性成分，
- 15 6. 供治療惡性腫瘤的活性成分，
7. 抗血栓的活性成分，
8. 供治療高血壓的活性成分，
9. 供治療心衰竭的活性成分，以及
- 20 10. 供治療及/或預防由糖尿病造成的或相隨於糖尿病的併發症之活性成分。

它們可被與本發明的式 I 化合物併用，特別是用於協乘的改進作用；此活性成分組合物之投與可分開的投與活性成分給患者，或是將多種的活性成分合併在一藥學製劑中，成組合物投與給患者。

供組合的配製劑之另外適當的活性成分為：在 Rote Liste 2007，第 12 章中提及之所有的抗糖尿病藥物、於 Rote Liste 2007，第 1 章中提及之所有的減重劑/食慾抑制劑、於 Rote Liste 2007，第 36 章中提及之所有的利尿劑、於 Rote Liste 2007，第 58 章中提及之降脂質劑，它們可被與本發明的式 I 化合物併用，尤其是用於協乘性作用之改進；此活性成分組合，可分開的施用活性成分給患者或是將多數的活性成分置於一種藥學配製劑中呈組合的產品施用給患者；在活性成分為分開被投與下，其可同時地、相繼地投與；後面提及之大部分的活性成分，被揭露於美國 USP 藥典中(the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006)。

抗糖尿病藥物包括胰島素及胰島素衍生物類，例如，Lantus® (見：www.lantus.com)或 HMR 1964 或 Levemir® (insulin detemir)、Humalog® (Insulin Lispro)、Humulin®、VIAject™、SuliXen®或那些被揭露於 WO 2005005477 (Novo Nordisk)中者、快速-作用的胰島素類(見 US 6,221,633)、可吸入的胰島素類，例如，Exubera®、Nasulin™、或口服的胰島素類，例如，IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn™ (Generex Biotechnology)、或 Technosphere®胰島素 (MannKind) 或 Cobalamin® 口服胰島素、或那些被揭露於 WO2007128815、WO2007128817、WO2008034881、WO2008049711 中者、或可經皮膚被投藥之胰島素類；

GLP-1 衍生物類及 GLP-1 興奮劑類，例如，被揭露於，

例如，WO2008061355 中之擬腸泌素 exenatide 或其特別的配製物、liraglutide、taspoglutide 或那些已由 Novo Nordisk A/S 揭露於 WO 98/08871 、 WO2005027978 、 WO2006037811、WO2006037810 中者、由 Zealand 揭露於 WO 01/04156 中者或由 Beaufour-lpsen 揭露於 WO 00/34331 中者、醋酸普蘭林(pramlintide acetate) (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) 、 AVE-0010 、 BIM-51077 (R-1583, ITM-077)、PC-DAC: 促胰島素分泌素(Exendin-4, 被共價結合於重組的人類白蛋白之一種 exendin-4 類似物)、 CVX-73、CVX-98 及 CVx-96 (為 GLP-1 類似物，其被共價地結合於一種具有供 GLP-1 胜肽的專性結合位置之單株抗體)、CNTO-736 (一種 GLP-1 類似物，被結合至包括一種抗體之 Fc 部位之區域)、PGC-GLP-1 (被結合至一種奈米載劑之 GLP-1)、興奮劑類，被描述於，例如，D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943 中者、那些被描述於 WO2006124529、WO2007124461 中者、胜肽類，例如，obinepitide (TM-30338)、amylin 受體興奮劑類，例如，被描述於 WO2007104789 中者、人類 GLP-1 的類似物，例如被描述於 WO2007120899、WO2008022015、WO2008056726 中者、以及口服的降血糖成分。

抗糖尿病藥物也包括葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (GIP)受體的興奮劑類，被描述於，例如，WO2006121860 中。

抗糖尿病藥物也包括葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽

(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)、且也包括類似的化合物，被描述於，例如，WO2008021560 中。

抗糖尿病藥物也包括纖維母細胞生長因子 21 (FGF-21)。

5 口服上活性降血糖成分宜包括：

磺醯基脲類(sulfonylureas)，

雙胍類(biguanidines)，

美格利耐得類(meglitinides)，

噁二唑啉二酮類(oxadiazolidinediones)，

10 噻唑啉二酮類(thiazolidinediones)，

PPAR 及 RXR 調節劑類，

葡萄糖苷酶(glucosidase)抑制劑類，

肝糖磷酸解酶(glycogen phosphorylase)的抑制劑類，

升糖素(glucagon)受體拮抗劑類，

15 葡萄糖激酶活化劑類(glucokinase activators)，

果糖-1,6-雙磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatase)的抑制劑類，

葡萄糖運送蛋白質 4 (GLUT4)的調節物類，

麩醯胺(glutamine)-果糖-6-磷酸胺基轉移酶(GFAT)的抑制劑類，

20 GLP-1 興奮劑類，

鉀通道開放物，例如，pinacidil、cromakalim、diazoxide、

或那些被揭露於 R. D. Carr et al., Diabetes 52, 2003, 2513.2518 中；J. B. Hansen et al, Current Medicinal

Chemistry 11、2004, 1595-1615 中; T. M. Tagmose et al., J. Med. Chem. 47, 2004, 3202-3211 中或於 M. J. Coghlan et al., J. Med. Chem. 44, 2001, 1627-1653 中或那些已被 Novo Nordisk A/S 揭露於 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中者，

5 作用 beta 細胞之 ATP-依賴的鉀通道之活性成分，
二肽基肽酶(dipeptidylpeptidase)-IV (DPP-IV)的抑制劑類，
胰島素增敏劑類，
介入刺激糖質新生及/或肝醣分解之肝酵素的抑制劑類，
葡萄糖攝入、葡萄糖運送及葡萄糖再吸收之調節物類，
10 鈉-依賴的葡萄糖運輸蛋白 1 或 2 (SGLT1、SGLT2)之調節物類，
11-beta-羥基類固醇脫氫酶-1(11 β -HSD1)之抑制劑類，
蛋白-酪胺酸磷酸酶 1B(PTP-1B)之抑制劑類，
菸鹼酸受體興奮劑類，
15 激素-敏感的或內皮的脂肪酶的抑制劑類，
乙醯基-CoA 羧酸酶(ACC1 及/或 ACC2)的抑制劑類或
GSK-3 beta 的抑制劑類。

也被包含在內者為用於修飾新陳代謝的化合物類，例如，
20 活性抗高脂血成分及活性抗脂血成分，
HMGCoA 還原酶抑制劑類，
法尼酯 X 受體(farnesoid X receptor，FXR)調節物類，
纖維酸衍生物類(fibrates)，
膽固醇再吸收抑制劑類，
CETP 抑制劑類，

膽酸再吸收抑制劑類，

MTP 抑制劑類，

雌激素受體 gamma 的興奮劑類(ER γ 興奮劑類)，

sigma-1 受體拮抗劑類，

5 體抑素(somatostatin) 5 受體(SST5 受體)之拮抗劑類，

減少食物攝入的化合物類，以及

用於增加生熱作用(thermogenesis)之化合物類。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為胰島素。

10 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為作用 beta 細胞的 ATP-依賴的鉀通道之一種活性成分，例如，磺醯基脲類，例如，甲糖寧(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、減糖尿(glipizide)、格列齊特(gliclazide)或瑪爾胰(glimepiride)。

15 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為包含迅速被釋放的瑪爾胰，以及可經一段較長的時間被釋放的甲福明(metformin)的一種錠劑(被揭露於，例如，US2007264331、WO2008050987 中)。

20 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種雙胍，例如，甲福明。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種美格利耐得，例如，瑞格列奈(repaglinide)、那特格列奈(nateglinide)或米格列奈(mitiglinide)。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為

一種米格列奈與一種格列酮(glitazone)[例如，鹽酸皮奧格列酮(pioglitazone)]之組合物。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種米格列奈與一種 alpha-葡萄糖苷酶抑制劑的組合物。

5 另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為抗糖尿病化合物，如被揭露於 WO2007095462、WO2007101060、WO2007105650 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為抗低血糖化合物類，例如，被揭露於 WO2007137008 中者。

10 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種噻唑啉二酮，例如，曲格列酮(troglitazone)、西格列酮(ciglitazone)、皮奧格列酮(pioglitazone)、羅西格列酮(rosiglitazone)、或被揭露於屬於 Dr. Reddy's Reseach Foundation 之 WO 97/41097 中之化合物，尤其是 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基-甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻
15 唑啉二酮。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 PPAR gamma 興奮劑，例如，羅西格列酮、皮奧格列酮、JTT-501、GI 262570、R-483、CS-011
20 (rivoglitazone)、DRL-17564、DRF-2593 (Balaglitazon)、INT-131、T-2384、或那些被揭露於 WO2005086904、WO2007060992、WO2007100027、WO2007103252、WO2007122970、WO2007138485、WO2008006319、WO2008006969、WO2008010238、WO2008017398、

WO2008028188 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 CompetactTM，其為由鹽酸皮奧格列酮與鹽酸甲福明所成的一種固體組合物。

5 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 TandemactTM，其為由皮奧格列酮與瑪爾胰組成之一種固體組合物。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為由鹽酸皮奧格列酮與一種血管收縮素 II 興奮劑(例如，TAK-536)組成之一種固體組合物。

10 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 PPAR alpha 興奮劑或混合的 PPAR alpha/PPAR delta 興奮劑，例如，GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101、DRF-10945、LY-518674、CP-900691、BMS-687453、BMS-711939、或那些被揭露於 WO2001040207、WO2002096894、WO2005097076、WO2007056771、WO2007087448、WO2007089667、WO2007089557、WO2007102515、WO2007103252、JP2007246474、WO2007118963、WO2007118964、WO2007126043、WO2008006043、WO2008006044、WO2008012470、WO2008035359 中者。

20 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種混合的 PPAR alpha/gamma 興奮劑，例如，naveglitazar (LY-519818)、LY-510929、ONO-5129、E-3030、

AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、CKD-501 (lobeglitazone sulfate)、MBX-213、KY-201 或那些被揭露於 WO 00/64888、WO 00/64876 、 WO03/020269 、 WO2004024726 、 WO2007099553 、 US2007276041 、 WO2007085135 、
5 WO2007085136 、 WO2007141423 、 WO2008016175 、 WO2008053331 中或於 J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 PPAR delta 興奮劑，例如，GW-501516，或如
10 被揭露於 WO2006059744 、 WO2006084176 、 WO2006029699 、 WO2007039172-WO2007039178 、 WO2007071766 、 WO2007101864 、 US2007244094 、 WO2007119887 、 WO2007141423 、 US2008004281 、 WO2008016175 中者。

15 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 pan-SPPARM (選擇性的 PPAR 調節物 alpha、gamma、delta)，例如，GFT-505，或那些被揭露於 WO2008035359 中者。

20 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 metaglidasen 或與 MBX-2044 或其他部分的 PPAR gamma 興奮劑類/拮抗劑類。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 α -葡萄糖苷酶抑制劑，例如，米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)，或那些被揭露於，例如，WO2007114532、

WO2007140230、US2007287674、US2008103201 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種肝醣磷酸化酶的抑制劑，例如，PSN-357 或 FR-258900，或那些被揭露於 WO2003084922、WO2004007455、
5 WO2005073229-31、WO2005067932 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為升糖素受體拮抗劑類，例如，A-770077 或 NNC-25-2504 或被揭露於 WO2004100875、WO2005065680、WO2006086488、
WO2007047177、WO2007106181、WO2007111864、
10 WO2007120270、WO2007120284、WO2007123581、
WO2007136577、WO2008042223 中者。

於另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種反義化合物，例如，ISIS-325568，其抑制升糖素受體之產生。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為葡萄糖激酶的活化劑，例如，LY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50、或那些被揭露於，例如，
WO2004072031、WO2004072066、WO2005080360、
WO2005044801、WO2006016194、WO2006058923、
20 WO2006112549、WO2006125972、WO2007017549、
WO2007017649、WO2007007910、WO2007007040-42、
WO2007006760-61、WO2007006814、WO2007007886、
WO2007028135、WO2007031739、WO2007041365、
WO2007041366、WO2007037534、WO2007043638、

WO2007053345 、 WO2007051846 、 WO2007051845 、
WO2007053765 、 WO2007051847 、 WO2007061923 、
WO2007075847 、 WO2007089512 、 WO2007104034 、
WO2007117381 、 WO2007122482 、 WO2007125103 、
5 WO2007125105 、 US2007281942 、 WO2008005914 、
WO2008005964 、 WO2008043701 、 WO2008044777 、
WO2008047821 、 US2008096877 、 WO2008050117 、
WO2008050101、WO2008059625 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為糖
10 解反應的抑制劑，被揭露於，例如，FR-225654、
WO2008053446 中。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為果
糖-1,6-雙磷酸酶(PBPase)的抑制劑類，例如，MB-07729、
CS-917(MB-06322) 或 MB-07803、或那些被揭露於
15 WO2006023515、WO2006104030、WO2007014619、
WO2007137962、WO2008019309、WO2008037628 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為葡
萄糖運送蛋白 4(GLUT4)的調節物類，例如，KST-48 (D.-O.
Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))。

20 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為麩
醯胺：果糖-6-磷酸醯胺基轉移酶(GFAT)的抑制劑類，例如，
被揭露於 WO2004101528 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為二
肽基胜肽酶 IV(DPP-IV)的抑制劑類，例如，vildagliptin

(LAF-237)、西格列汀(sitagliptin, MK-0431)、磷酸西格列汀
(sitagliptin phosphate)、saxagliptin (BMS-477118)、
GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、
TS-021、GRC-8200 (Melogliptin)、GW-825964X、KRP-104、
5 DP-893、ABT-341、ABT-279 或彼之另外的鹽、S-40010、
S-40755、PF-00734200、BI-1356、PHX-1149、alogliptin、
或那些被揭露於下面中之化合物：WO2003074500、
WO2003106456、WO2004037169、WO200450658、
WO2005037828、WO2005058901、WO2005012312、
10 WO2005/012308、WO2006039325、WO2006058064、
WO2006015691、WO2006015701、WO2006015699、
WO2006015700、WO2006018117、WO2006099943、
WO2006099941、JP2006160733、WO2006071752、
WO2006065826、WO2006078676、WO2006073167、
15 WO2006068163、WO2006085685、WO2006090915、
WO2006104356、WO2006127530、WO2006111261、
US2006890898、US2006803357、US2006303661、
WO2007015767 (LY-2463665)、WO2007024993、
WO2007029086、WO2007063928、WO2007070434、
20 WO2007071738、WO2007071576、WO2007077508、
WO2007087231、WO2007097931、WO2007099385、
WO2007100374、WO2007112347、WO2007112669、
WO2007113226、WO2007113634、WO2007115821、
WO2007116092、US2007259900、EP1852108、

US2007270492 、 WO2007126745 、 WO2007136603 、
WO2007142253 、 WO2007148185 、 WO2008017670 、
US2008051452 、 WO2008027273 、 WO2008028662 、
WO2008029217 、 JP2008031064 、 JP2008063256 、
5 WO2008033851 、 WO2008040974 、 WO2008040995 、
WO2008064107 。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 JanumetTM，其為由磷酸西格列汀(sitagliptin phosphate)與鹽酸甲福明組成的一種固體組合物。

10 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 Eucreas®，其為由維達格列汀(vildagliptin)與鹽酸甲福明組成的一種固體組合物。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為西格列汀的一種鹽類與鹽酸甲福明組成的一種固體組合物。

15 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 DPP-IV 抑制劑類與 omega-3 脂肪酸類或 omega-3 脂肪酸酯類之組合物，被揭露於，例如，WO2007128801 中。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為用於促進胰島素分泌之一種物質，例如，KCP-265
20 (WO2003097064)，或那些被揭露於 WO2007026761、
WO2008045484 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為葡萄糖-依賴型胰島素受體(GDIR)的興奮劑，例如，APD-668。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投

與者為一種 ATP 檸檬酸裂解酶抑制劑，例如，SB-204990。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為鈉-
依賴的葡萄糖轉運蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2) 的調節物，
例如，KGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268、SAR 7226、
5 SGL-5083、SGL-5085、SGL-5094、ISIS-388626、sergliflozin
或 dapagliflozin，或被揭露於，例如，WO2004007517、
WO200452903、WO200452902、PCT/EP2005/005959、
WO2005085237、JP2004359630、WO2005121161、
WO2006018150、WO2006035796、WO2006062224、
10 WO2006058597、WO2006073197、WO2006080577、
WO2006087997、WO2006108842、WO2007000445、
WO2007014895、WO2007080170、WO2007093610、
WO2007126117、WO2007128480、WO2007129668、
US2007275907、WO2007136116、WO2007143316、
15 WO2007147478、WO2008001864、WO2008002824、
WO2008013277、WO2008013280、WO2008013321、
WO2008013322、WO2008016132、WO2008020011、
JP2008031161、WO2008034859、WO2008042688、
WO2008044762、WO2008046497、WO2008049923、
20 WO2008055870、WO2008055940 或 A. L. Handlon in Expert
Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為
11-beta-羥基類固醇脫氫酶 1 (11 β -HSD1) 之抑制劑類，例
如，BVT-2733、JNJ-25918646、INCB-13739、INCB-20817、

DIO-92 ((-)-酮康唑(ketoconazole))，或那些被揭露於，例如，WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、
5 WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004058730、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、
10 WO2005016877、WO2005063247、WO2005097759、WO2006010546、WO2006012227、WO2006012173、WO2006017542、WO2006034804、WO2006040329、WO2006051662、WO2006048750、WO2006049952、WO2006048331、WO2006050908、WO2006024627、
15 WO2006040329、WO2006066109、WO2006074244、WO2006078006、WO2006106423、WO2006132436、WO2006134481、WO2006134467、WO2006135795、WO2006136502、WO2006138508、WO2006138695、WO2006133926、WO2007003521、WO2007007688、
20 US2007066584、WO2007029021、WO2007047625、WO2007051811、WO2007051810、WO2007057768、WO2007058346、WO2007061661、WO2007068330、WO2007070506、WO2007087150、WO2007092435、WO2007089683、WO2007101270、WO2007105753、

WO2007107470 、 WO2007107550 、 WO2007111921 、
US2007207985 、 US2007208001 、 WO2007115935 、
WO2007118185 、 WO2007122411 、 WO2007124329 、
WO2007124337 、 WO2007124254 、 WO2007127688 、
5 WO2007127693 、 WO2007127704 、 WO2007127726 、
WO2007127763 、 WO2007127765 、 WO2007127901 、
US2007270424 、 JP2007291075 、 WO2007130898 、
WO2007135427 、 WO2007139992 、 WO2007144394 、
WO2007145834 、 WO2007145835 、 WO2007146761 、
10 WO2008000950 、 WO2008000951 、 WO2008003611 、
WO2008005910 、 WO2008006702 、 WO2008006703 、
WO2008011453 、 WO2008012532 、 WO2008024497 、
WO2008024892 、 WO2008032164 、 WO2008034032 、
WO2008043544 、 WO2008044656 、 WO2008046758 、
15 WO2008052638 、 WO2008053194 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為蛋
白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP-1B) 的抑制劑類，如揭露於，例
如， WO200119830-31 、 WO200117516 、 WO2004506446 、
WO2005012295 、 WO2005116003 、 WO2005116003 、
20 WO2006007959 、 DE 10 2004 060542.4 、 WO2007009911 、
WO2007028145 、 WO2007067612-615 、 WO2007081755 、
WO2007115058 、 US2008004325 、 WO2008033455 、
WO2008033931 、 WO2008033932 、 WO2008033934 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投

與者為 GPR109A 的一種興奮劑(HM74A 及體興奮劑);NAR
興奮劑(菸鹼酸受體興奮劑類)，例如，菸鹼酸或"長效的菸
鹼酸"結合 MK-0524A (laropiprant)或 MK-0524，或那些被
揭露於 WO2004041274、WO2006045565、WO2006045564、
5 WO2006069242、WO2006085108、WO2006085112、
WO2006085113、WO2006124490、WO2006113150、
WO2007017261、WO2007017262、WO2007017265、
WO2007015744、WO2007027532、WO2007092364、
WO2007120575、WO2007134986、WO2007150025、
10 WO2007150026、WO2008016968、WO2008051403 中之化
合物。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為菸鹼與辛伐斯他汀(simvastatin)的一種固體組合
物。

15 本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為菸鹼酸或"長效的菸鹼酸"聯合 MK-0524A
(laropiprant)。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為菸鹼酸或"長效的菸鹼酸"聯合 MK-0524A
20 (laropiprant)以及聯合辛伐司他汀。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投
與者為菸鹼酸或其他的菸鹼酸受體興奮劑及一種前列腺素
DP 受體拮抗劑，例如，那些被揭露於 WO2008039882 中者。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用

投與者為一種 GPR116 的興奮劑，被揭露於，例如，於 WO2006067531、WO2006067532 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 GPR40 的調節劑類，被揭露於，例如，於 WO2007013689、
5 WO2007033002 、 WO2007106469 、 US2007265332 、
WO2007123225 、 WO2007131619 、 WO2007131620 、
WO2007131621 、 US2007265332 、 WO2007131622 、
WO2007136572 、 WO2008001931 、 WO2008030520 、
WO2008030618、WO2008054674、WO2008054675 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 GPR119(G-蛋白-偶合的葡萄糖-依賴的胰島素刺激的受體)的調節劑類，例如，PSN-119-1、PSN-821、MBX-2982，或那些被揭露於，例如，WO2005061489 (PSN-632408)、
10 WO2004065380、WO2007003960-62 及 WO2007003964、
15 WO2007116229 、 WO2007116230 、 WO2008005569 、
WO2008005576 、 WO2008008887 、 WO2008008895 、
WO2008025798 、 WO2008025799 、 WO2008025800 、
WO2007035355 、 WO2006083491 、 WO200807692 、
WO2008076243 中者。

20 另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 GPR120 的調節物，被描述於，例如，EP1688138 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為激素-敏感的解脂酶(HSL)及/或磷脂酶之抑制劑類，被揭露於，例如，WO2005073199 、 WO2006074957 、

WO2006087309 、 WO2006111321 、 WO2007042178 、
WO2007119837 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為內
皮的解脂酵素之抑制劑類，被揭露於，例如，於
5. WO2006111321 、 WO2006131233 、 WO2006131232 、
WO2006131231 、 WO2007042178 、 WO2007045392 、
WO2007045393 、 WO2007110216 、 WO2007110215 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一
種磷脂酶 A2 抑制劑，例如，darapladib 或 A-002，或那些
10 被揭露於 WO2008048866 、 WO2008048867 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為楊
梅樹皮苷(myricitrin)，一種脂酶抑制劑(WO2007119827)。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為肝
糖合成酵素激酶-3 beta (GSK-3 beta)的抑制劑，被揭露於，
15 例如，US2005222220 、 WO2005085230 、 WO2005111018 、
WO2003078403 、 WO2004022544 、 WO2003106410 、
WO2005058908 、 US2005038023 、 WO2005009997 、
US2005026984 、 WO2005000836 、 WO2004106343 、
EP1460075 、 WO2004014910 、 WO2003076442 、
20 WO2005087727 、 WO2004046117 、 WO2007073117 、
WO2007083978 、 WO2007120102 、 WO2007122634 、
WO2007125109 、 WO2007125110 、 US2007281949 、
WO2008002244 、 WO2008002245 、 WO2008016123 、
WO2008023239 、 WO2008044700 、 WO2008056266 、

WO2008057940 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為磷烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)之抑制劑，例如，那些被揭露於 WO2004074288 中者。

5. 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為磷酸肌醇酯激酶-3 (PI3K)的一種抑制劑，例如那些被揭露於 WO2008027584 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為血清/糖皮質激素-調控的激酶(SGK)，被揭露於，例如，
10 WO2006072354、WO2007093264、WO2008009335 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為糖皮質激素受體的調節物類，被揭露於，例如，
WO2008057855、WO2008057856、WO2008057857、
WO2008057859、WO2008057862 中者。

15 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種蛋白激酶 C beta (PKC beta)之一種抑制劑，例如，魯伯斯塔(ruboxistaurin)。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 AMP-活化的蛋白質激酶(AMPK)的一種活化劑，被揭露
20 於，例如，WO2007062568、WO2008006432、
WO2008016278、WO2008016730 中者。

一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為神經醯胺激酶(ceramide kinase)的抑制劑，被揭露於，例如，
WO2007112914、WO2007149865 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 MAPK-交互作用的激酶 1 或 2 (MNK1 或 2)之抑制劑，被揭露於，例如，WO2007104053、WO2007115822、WO2008008547 中者。

5. 一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 "I-kappaB 激酶"的抑制劑類(IKK 抑制劑類)，被揭露於，例如，WO2001000610、WO2001030774、WO2004022057、WO2004022553、WO2005097129、WO2005113544、US2007244140 中者。

10 另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 NF-kappaB (NFKB)活化作用之抑制劑類，例如，雙水楊酸酯(salsalate)。

另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為 ASK-1 (自我凋亡訊號-調控的激酶 1)的抑制劑類，被揭露於，例如，WO2008016131 中者。

15 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種 HMG-CoA 還原酵素抑制劑類，例如，辛伐斯他汀(simvastatin)、伏伐斯他汀(fluvastatin)、普伐斯他汀(pravastatin)、羅伐斯他汀(lovastatin)、阿托伐斯他汀(atorvastatin)、西里伐斯他汀(cerivastatin)、羅蘇伐斯他汀(rosuvastatin)、L-659699、BMS-644950，或那些被揭露於 US2007249583 中者。

20 本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種法尼酯 X 受體(FXR)調節物，例如，

WAY-362450 或那些被揭露於 WO2003099821 、
WO2005056554 、 WO2007052843 、 WO2007070796 、
WO2007092751 、 JP2007230909 、 WO2007095174 、
WO2007140174 、 WO2007140183 、 WO2008000643 、
5. WO2008002573 、 WO2008025539 、 WO2008025540 中者。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為肝 X 受體(LXR)之配體，如被揭露於，例如，
WO2007092965 、 WO2008041003 、 WO2008049047 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投
10 與者為一種纖維酸(fibrate)，例如，非諾貝特(fenofibrate)，
氯貝丁酯(clofibrate)，本札貝特(bezafibrate)。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投
與者為纖維酸類(fibrates)，例如，非諾貝特的膽鹼鹽
(SLV-348)。

15 本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投
與者為纖維酸類，例如，非諾貝特的膽鹼鹽以及一種
HMG-CoA 還原酵素抑制劑，例如，羅蘇伐斯他汀。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為本札貝特及氟苯水楊酸(diflunisal)。

20 本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用
投與者為非諾貝特或其一種鹽與辛伐斯他汀、羅蘇伐斯他
汀、伏伐斯他汀、羅伐斯他汀、西里伐斯他汀、普伐斯他
汀或阿托伐斯他汀的一種固體組合物。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用

投與者為 Synordia®，其為非諾貝特與甲福明的一種固體組合物。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種膽固醇再吸收抑制劑，例如，伊澤替米貝 (ezetimibe)、替奎安 (tiqueside)、帕馬昔 (pamaqueside)、
5 FM-VP4[麥胚固醇/菜油固醇抗壞血酸基磷酸酯；Forbes Medi-Tech，WO2005042692、WO2005005453]，MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497、WO2005021495)或被揭露於下面之化合物：WO2002066464、WO2005000353
10 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)或 WO2005044256 或 WO2005062824 (Merck & Co.) 或 WO2005061451 及 WO2005061452 (AstraZeneca AB) 及 WO2006017257 (Phenomix) 或 WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG)，或被揭露於 WO2002050060、WO2002050068、
15 WO2004000803、WO2004000804、WO2004000805、WO2004087655、WO2004097655、WO2005047248、WO2006086562、WO2006102674、WO2006116499、WO2006121861、WO2006122186、WO2006122216、WO2006127893、WO2006137794、WO2006137796、
20 WO2006137782、WO2006137793、WO2006137797、WO2006137795、WO2006137792、WO2006138163、WO2007059871、US2007232688、WO2007126358、WO2008033431、WO2008033465、WO2008052658、WO2008057336。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與的化合物為一種 NPC1L1 拮抗劑，例如，那些被揭露於 WO2008033464、WO2008033465 中者。

5 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與的化合物為 VytorinTM，其為伊澤替米貝與辛伐斯他汀的一種固體組合物。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與的化合物為伊澤替米貝與阿托伐斯他汀的一種固體組合物。

10 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與的化合物為伊澤替米貝與非諾貝特之一種固體組合物。

本發明的一具體實施例中，另外的活性成分為一種二苯基雜氮環丁酮衍生物，被揭露於，例如，US 6,992,067 或 US 7,205,290 中。

15 本發明的另一具體實施例中，另外的活性成分為一種二苯基雜氮環丁酮衍生物，被揭露於，例如，US 6,992,067 或 US 7,205,290，併用一種斯他汀(statin)。例如，辛伐斯他汀、伏伐斯他汀、普伐斯他汀、羅伐斯他汀、西里伐斯他汀、阿托伐斯他汀或羅蘇伐斯他汀。

20 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與的化合物為 lapaquistat(一種角鯊烯合成酶抑制劑)與阿托伐斯他汀的一種固體組成物。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 CETP 抑制劑，例如，托徹普(torcetrapib)、

anacetrapib 或 JTT-705(達塞曲匹，dalcetrapib)，或那些被揭露於 WO2006002342、WO2006010422、WO2006012093、WO2006073973、WO2006072362、WO2007088996、WO2007088999、US2007185058、US2007185113、
5 US2007185154、US2007185182、WO2006097169、WO2007041494、WO2007090752、WO2007107243、WO2007120621、US2007265252、US2007265304、WO2007128568、WO2007132906、WO2008006257、
WO2008009435、WO2008018529、WO2008058961、
10 WO2008058967 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為膽酸再吸收抑制劑(見，例如，US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)，例如，HMR 1741，或那些被揭露於 DE 10 2005 033099.1 及 DE 10 2005 033100.9、DE 10
15 2006 053635、DE 10 2006 053637、WO2007009655-56、WO2008058628、WO2008058629、WO2008058630、WO2008058631。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 GPBAR1 之興奮劑類(G-蛋白-耦合的膽酸受體-1; TGR5)，
20 如被揭露於，例如，WO2007110237、WO2007127505、WO2008009407 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 的化合物併用投與者為一種聚合性膽酸吸收體(adsorber)，例如，貴舒醇(cholestyramine)、鹽酸考來維倫(colesevelam

hydrochloride)。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為鹽酸考來維倫及甲福明或一種磺醯基脲或胰島素。

5. 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種包含植物固醇類(Reductol™)之一種口香糖。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質的一種抑制劑(MTP 抑制劑)，例如，英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757、AS-1552133、SLx-4090、AEGR-733、或那些被
10 揭露於 WO2005085226、WO2005121091、WO2006010423、WO2006113910、WO2007143164、WO2008049806、WO2008049808 中者。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種膽固醇吸收抑制劑(例如，伊澤替米貝)，及三
15 酸甘油酯轉移蛋白質的一種抑制劑(MTP 抑制劑)(例如，英普他派，如被揭露於 WO2008030382 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種活性抗高三酸甘油的成分，例如，那些被揭露
於 WO2008032980 中者。

20 本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為體抑素(somatostatin)5 受體(SST5 受體)的一種拮抗劑，例如，那些被揭露於 WO2006094682 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 ACAT 抑制劑，例如，阿發麥布(avasimibe)、

SMP-797 或 KY-382。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為肝臟肉鹼-棕櫚醯轉移酶 1(L-CPT1)的一種抑制劑，如被揭露於，例如，WO2007063012、WO2007096251 (ST-3473)、WO2008015081、US2008103182 中者。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為絲胺酸棕櫚醯轉移酶(SPT)的一種調節物，被揭露於，例如，WO2008031032、WO2008046071 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種角鯊烯合成酶抑制劑，例如，BMS-188494、TAK-475(lapaquistat acetate)，或被揭露於 WO2005077907、JP2007022943、WO2008003424 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 ISIS-301012 (mipomersen)，其為一種可調控載脂蛋白(apolipoprotein B)基因之一種反義寡聚核苷酸。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 LDL 受體方導物(見 US 6,342,512)，例如，HMR1171、HMR1586、或那些被揭露於 WO2005097738、WO2008020607 中者。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 HDL 膽固醇-提升劑，例如，那些被揭露於 WO2008040651 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 ABCA1 表現促進劑，被揭露於，例如，

WO2006072393 中。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種脂蛋白解脂酶調節物，例如，艾溴利平(ibrolipim)(NO-1886)。

5. 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種脂蛋白(a)拮抗劑，例如，gemcabene (CI-1027)。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種解脂酶抑制劑，例如，羅氏纖(orlistat)或西替利司他(cetilistat，ATL-962)。

10 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種腺苷 A1 受體興奮劑(腺苷 A1 R)，被揭露於，例如，EP1258247、EP1375508、WO2008028590 中者。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種腺苷 A2B 受體興奮劑(腺苷 A2B R)，例如，
15 ATL-801。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為腺苷 A2A 及/或腺苷 A3 受體類之一種調節物，如被揭露於，例如，WO2007111954、WO2007121918、WO2007121921、WO2007121923 中者。

20 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種腺苷 A2B 受體拮抗劑(腺苷 A2B R)，如被揭露於 US2007270433、WO2008027585 中者。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 of 乙醯基-CoA 羧酸酶(ACC1 及/或 ACC2)之抑制劑類，例如，

那些被揭露於 WO199946262 、 WO200372197 、
WO2003072197 、 WO2005044814 、 WO2005108370 、
JP2006131559 、 WO2007011809 、 WO2007011811 、
WO2007013691 、 WO2007095601-603 、 WO2007119833 中
者。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為
微粒體的醯基-CoA:甘油-3-磷酸酯醯基轉移酶 3 (GPAT3，
被揭露於 WO2007100789)之調節物類或併用微粒體的醯基
-CoA:甘油-3-磷酸酯醯基轉移酶 4 (GPAT4，被揭露於
WO2007100833 中者)之調節物類。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為
黃嘌呤氧化還原酶(XOR)之調節物類。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為
可溶的環氧化物水解酶(sEH)之抑制劑類，如被揭露於，例
如， WO2008051873、WO2008051875 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為
CART 調節物類 (見 "Cocaine-amphetamine-regulated
transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric
emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and
Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558)；

NPY 拮抗劑類，例如，N-{4-[(4-胺基喹啉-2-基胺基)
甲基]-環己基甲基}萘-1-磺醯胺鹽酸鹽(CGP 71683A)；

NPY-5 受體拮抗劑類，例如，L-152804 或得自 Banyu
之化合物 "NPY-5-BY" 、 或被揭露於，例如，

WO2006001318 、 WO2007103295 、 WO2007125952 、
WO2008026563 、 WO2008026564 、 WO2008052769 中者；

NPY-4 受體拮抗劑類，被揭露於，例如，WO2007038942
中；

NPY-2 受體拮抗劑類，被揭露於，例如，WO2007038943
中；

胜肽 YY 3-36 (PYY3-36)或類似的化合物類，例如，
CJC-1682 (經由 Cys34 與人類血清白蛋白共軛結合之
PYY3-36)或 CJC-1643 (PYY3-36 的衍生物，其在生體內被
共軛結合至血清白蛋白)，或那些被揭露於
WO2005080424 、 WO2006095166 、 WO2008003947 中者；

胜肽肥胖抑制素(obestatin)之衍生物類，如被揭露於
WO2006096847 中者；

CB1R(大麻酚受體 1)拮抗劑類，例如，利莫那班
(rimonabant)、蘇力那班(surinabant) (SRI 47778)、SLV-319
(ibipinabant)、AVE-1625、他拉那班(taranabant，MK-0364)
或其鹽類、歐天那班(otenabant，CP-945,598)、V-24343，
或那些被揭露於下之化合物，例如，EP 0656354、WO
00/15609 、 WO2001/64632-64634 、 WO 02/076949 、
WO2005080345 、 WO2005080328 、 WO2005080343 、
WO2005075450 、 WO2005080357 、 WO200170700 、
WO2003026647-48 、 WO200302776 、 WO2003040107 、
WO2003007887 、 WO2003027069 、 US6,509,367 、
WO200132663 、 WO2003086288 、 WO2003087037 、

- WO2004048317 、 WO2004058145 、 WO2003084930 、
WO2003084943 、 WO2004058744 、 WO2004013120 、
WO2004029204 、 WO2004035566 、 WO2004058249 、
WO2004058255 、 WO2004058727 、 WO2004069838 、
5. US20040214837 、 US20040214855 、 US20040214856 、
WO2004096209 、 WO2004096763 、 WO2004096794 、
WO2005000809 、 WO2004099157 、 US20040266845 、
WO2004110453 、 WO2004108728 、 WO2004000817 、
WO2005000820 、 US20050009870 、 WO200500974 、
10 WO2004111033-34 、 WO200411038-39 、 WO2005016286 、
WO2005007111 、 WO2005007628 、 US20050054679 、
WO2005027837 、 WO2005028456 、 WO2005063761-62 、
WO2005061509 、 WO2005077897 、 WO2006018662 、
WO2006047516 、 WO2006060461 、 WO2005016286 、
15 WO2005027837 、 WO2006067428 、 WO2006067443 、
WO2006087480 、 WO2006087476 、 WO2006100208 、
WO2006106054 、 WO2006111849 、 WO2006113704 、
WO2007009705 、 WO2007017124 、 WO2007017126 、
WO2007018459 、 WO2007018460 、 WO2007016460 、
20 WO2007020502 、 WO2007026215 、 WO2007028849 、
WO2007031720 、 WO2007031721 、 WO2007036945 、
WO2007038045 、 WO2007039740 、 US20070015810 、
WO2007046548 、 WO2007047737 、 WO2007057687 、
WO2007062193 、 WO2007064272 、 WO2007079681 、

WO2007084319 、 WO2007084450 、 WO2007086080 、
EP1816125 、 US2007213302 、 WO2007095513 、
WO2007096764 、 US2007254863 、 WO2007119001 、
WO2007120454 、 WO2007121687 、 WO2007123949 、
5 US2007259934 、 WO2007131219 、 WO2007133820 、
WO2007136571 、 WO2007136607 、 WO2007136571 、
US7297710 、 WO2007138050 、 WO2007139464 、
WO2007140385 、 WO2007140439 、 WO2007146761 、
WO2007148061 、 WO2007148062 、 US2007293509 、
10 WO2008004698 、 WO2008017381 、 US2008021031 、
WO2008024284 、 WO2008031734 、 WO2008032164 、
WO2008034032 、 WO2008035356 、 WO2008036021 、
WO2008036022 、 WO2008039023 、 W02998043544 、
WO2008044111 、 WO2008048648 、 EP1921072-A1 、
15 WO2008053341 、 WO2008056377 、 WO2008059207 、
WO2008059335 ；

大麻酚受體 1/大麻酚受體 2 (CB1/CB2)調節的化合物
類，例如，delta-9-四氫次大麻酚(tetrahydrocannabivarin)，
或那些被揭露於，例如，WO2007001939、WO2007044215、
20 WO2007047737 、 WO2007095513 、 WO2007096764 、
WO2007112399、WO2007112402 中者；

FAAH (脂肪酸醯胺水解酶)的調節物類，如被揭露於，
例如，WO2007140005、WO2008019357、WO2008021625、
WO2008023720、WO2008030532 中者；

辣椒素(vanilloid)-1 受體調節物類(TRPV1 的調節物類)，如被揭露於，例如，WO2007091948、WO2007129188、WO2007133637 、 WO2008007780 、 WO2008010061 、 WO2008007211 、 WO2008010061 、 WO2008015335 、
5 WO2008018827 、 WO2008024433 、 WO2008024438 、 WO2008032204、WO2008050199、WO2008059370 中者；

類鴉片受體類(opioid 受體 s)之拮抗劑類或抑制劑類，如被揭露於，例如，WO2008021849、WO2008021851、WO2008032156 中者；

10 前列腺素受體之興奮劑類，例如，比馬前列胺(bimatoprost)或那些被揭露於 WO2007111806 中之化合物；

MC4 受體興奮劑類[褪黑激素(melanocortin)-4 受體興奮劑類、MC4R 興奮劑類，例如，N-[2-(3a-苯甲基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氫吡唑并[4,3-c]-吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；(WO
15 01/91752)]或 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141、MK-0493、或那些被揭露於 WO2005060985 、 WO2005009950 、 WO2004087159 、 WO2004078717 、 WO2004078716 、
20 WO2004024720 、 US20050124652 、 WO2005051391 、 WO2004112793 、 WOUS20050222014 、 US20050176728 、 US20050164914 、 US20050124636 、 US20050130988 、 US20040167201 、 WO2004005324 、 WO2004037797 、 WO2005042516 、 WO2005040109 、 WO2005030797 、

US20040224901 、 WO200501921 、 WO200509184 、
 WO2005000339 、 EP1460069 、 WO2005047253 、
 WO2005047251 、 WO2005118573 、 EP1538159 、
 WO2004072076 、 WO2004072077 、 WO2006021655-57 、
 5 WO2007009894 、 WO2007015162 、 WO2007041061 、
 WO2007041052 、 JP2007131570 、 EP-1842846 、
 WO2007096186 、 WO2007096763 、 WO2007141343 、
 WO2008007930 、 WO2008017852 、 WO2008039418 中者；

食慾激素(orexin)受體 1 拮抗劑類(OX1R 拮抗劑類)、
 10 食慾激素受體 2 拮抗劑類(OX2R 拮抗劑類)或混合的
 OX1R/OX2R 拮抗劑類(例如，1-(2-甲基-苯并噁唑-6-
 基)-3-[1,5]茶啖-4-基尿素鹽酸鹽(SB-334867-A)、或那些被
 揭露於，例如，WO200196302、WO200185693、
 WO2004085403、WO2005075458、WO2006067224、
 15 WO2007085718、WO2007088276、WO2007116374、
 WO2007122591、WO2007126934、WO2007126935、
 WO2008008517、WO2008008518、WO2008008551、
 WO2008020405、WO2008026149、WO2008038251 中者)；

組織胺 H3 受體拮抗劑類/抑制劑類(例如，3-環己基
 20 -1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啖-5-基)丙烷-1-
 酮草酸鹽(WO 00/63208)，或那些被揭露於 WO200064884、
 WO2005082893、US2005171181 中者(例如，PF-00389027)、
 WO2006107661、WO2007003804、WO2007016496、
 WO2007020213、WO2007049798、WO2007055418、

WO2007057329 、 WO2007065820 、 WO2007068620 、
 WO2007068641 、 WO2007075629 、 WO2007080140 、
 WO2007082840 、 WO2007088450 、 WO2007088462 、
 WO2007094962 、 WO2007099423 、 WO2007100990 、
 5. WO2007105053 、 WO2007106349 、 WO2007110364 、
 WO2007115938 、 WO2007131907 、 WO2007133561 、
 US2007270440 、 WO2007135111 、 WO2007137955 、
 US2007281923 、 WO2007137968 、 WO2007138431 、
 WO2007146122 、 WO2008005338 、 WO2008012010 、
 10 WO2008015125、WO2008045371 中者)；

組織胺 H1/組織胺 H3 調節物類，例如，貝他喜丁
 (betahistine)或其鹽酸鹽；

組織胺 H3 轉運蛋白或組織胺 H3/血清素轉運蛋白的調
 節物類，如被揭露於，例如，WO2008002816、
 15 WO2008002817、WO2008002818、WO2008002820 中者；

組織胺 H4 調節物類，如被揭露於，例如，
 WO2007117399 中者；

CRF 拮抗劑類(例如，[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯
 基)-9H-1,3,9-三氮雜第-4-基]二丙基胺(WO 00/66585)，或那
 20 些 CRF1 拮抗劑類，如被揭露於 WO2007105113、
 WO2007133756、WO2008036541、WO2008036579 中者)；

CRF BP 拮抗劑類[例如，尿皮質素(urocortin)]；

尿皮質素興奮劑類；

beta-3 腎臟腺素受體的興奮劑類，例如，1-(4-氯-3-甲

磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧)乙基胺基]-乙醇鹽酸鹽(WO 01/83451)或 solabegron(GW-427353)或 N-5984(KRP-204) , 或那些被揭露於 JP2006111553 、 WO2002038543 、 WO2002038544 、 WO2007048840-843 、
 5. WO2008015558 中者 ;

MSH (黑色素細胞-刺激的荷爾蒙)興奮劑類 :

MCH (黑色素-濃縮的激素)受體拮抗劑類 (例如 ,
 NBI-845 、 A-761 、 A-665798 、 A-798 、 ATC-0175 、 T-226296 、
 T-71 (AMG-071 、 AMG-076) 、 GW-803430 、 GW-856464 、
 10. NGD-4715 、 ATC-0453 、 ATC-0759 、 GW-803430 、 或那些被
 揭露於 WO2005085200 、 WO2005019240 、 WO2004011438 、
 WO2004012648 、 WO2003015769 、 WO2004072025 、
 WO2005070898 、 WO2005070925 、 WO2004039780 、
 WO2004092181 、 WO2003033476 、 WO2002006245 、
 15. WO2002089729 、 WO2002002744 、 WO2003004027 、
 FR2868780 、 WO2006010446 、 WO2006038680 、
 WO2006044293 、 WO2006044174 、 JP2006176443 、
 WO2006018280 、 WO2006018279 、 WO2006118320 、
 WO2006130075 、 WO2007018248 、 WO2007012661 、
 20. WO2007029847 、 WO2007024004 、 WO2007039462 、
 WO2007042660 、 WO2007042668 、 WO2007042669 、
 US2007093508 、 US2007093509 、 WO2007048802 、
 JP2007091649 、 WO2007092416 、 WO2007093363-366 、
 WO2007114902 、 WO2007114916 、 WO2007141200 、

WO2007142217 、 US2007299062 、 WO2007146758 、
WO2007146759 、 WO2008001160 、 WO2008016811 、
WO2008020799 、 WO2008022979 、 WO2008038692 、
WO2008041090 、 WO2008044632 、 WO2008047544 、
5 JP2008088120 、 WO2008065021 、 WO2008068265 、
WO2008061109 、 WO2008076562 、 WO2008071646)中的化
合物；

CCK-A (CCK-1)興奮劑類(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲
氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基脰基甲醯基]-5,7-二
10 甲基吡啶-1-基}乙酸三氟-乙酸鹽(WO 99/15525)或
SR-146131(WO 0244150)或 SSR-125180)，或那些被揭露於
WO2005116034 、 WO2007120655 、 WO2007120688 、
WO2007120718 中者；

血清素再攝取抑制劑類(例如，右旋芬氟拉明)，或那些
15 被揭露於 WO2007148341 、 WO2008034142 中者；

混合的血清素/多巴胺再攝取抑制劑類[例如，安非他酮
(bupropion)]，或那些被揭露於 WO2008063673 中者，或安
非他酮與曲酮(naltrexone)或安非他酮與唑尼沙胺
(zonisamide)的固體組合物；

20 混合的再攝取抑制劑類，例如，DOV-21947；

混合的血清素能的及正腎上腺素能的化合物類(例
如，WO00/71549)；

5-HT 受體興奮劑類，例如，1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)
六氫吡井草酸鹽(WO 01/09111)；

混合的多巴胺/正腎上腺素/乙醯基膽鹼再攝取抑制劑類(例如, tesofensine), 或那些被揭露於, 例如, WO2006085118 中者;

正腎上腺素再攝取抑制劑類, 如被揭露於, 例如, US2008076724 中者;

5-HT_{2A} 受體拮抗劑類, 如被揭露於, 例如, WO2007138343 中者;

5-HT_{2C} 受體興奮劑類[例如, 鹽酸 lorcaserine(APD-356) 或 BVT-933, 或那些被揭露於 WO200077010、WO200077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304、WO2005035533、WO2005082859、WO2006004937、US2006025601、WO2006028961、WO2006077025、WO2006103511、WO2007028132、WO2007084622、US2007249709、WO2007132841、WO2007140213、WO2008007661、WO2008007664、WO2008009125、WO2008010073 中者];

5-HT₆ 受體調節物類, 例如, E-6837、BVT-74316 或 PRX-0703, 或那些被揭露於, 例如, WO2005058858、WO2007054257、WO2007107373、WO2007108569、WO2007108742-744、WO2008003703、WO2008027073、WO2008034815、WO2008054288 中者;

雌激素受體 gamma 之興奮劑類(ERR γ 興奮劑類), 如被揭露於, 例如, WO2007131005、WO2008052709 中者;

sigma-1 受體拮抗劑類, 如被揭露於, 例如,

WO2007098953 、 WO2007098961 、 WO2008015266 、
WO2008055932、WO2008055933 中者；

毒蠅鹼毒素 3 受體(muscarin 3 受體，M3R)拮抗劑類，
如被揭露於，例如，WO2007110782、WO2008041184 中者；

5 蛙皮素(bombesin)受體興奮劑類(BRS-3 興奮劑類)，如
被揭露於，例如，WO2008051404、WO2008051405、
WO2008051406 中者；

甘丙胺激素(galanin)受體拮抗劑類；

生長激素(例如，人類生長激素或 AOD-9604)；

10 釋放生長激素的化合物類[第三-丁基 6-苯甲氧基-1-(2-
二異丙基胺基乙基胺基甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧
酸酯(WO 01/85695)]；

生長激素分泌接受器受體拮抗劑類[飢餓素(ghrelin)拮
抗劑類，例如，A-778193]，或那些被揭露於
15 WO2005030734、WO2007127457、WO2008008286 中者；

生長激素分泌接受器受體調節物類，例如，JMV-2959、
JMV-3002、JMV-2810、JMV-2951，或那些被揭露於
WO2006012577(例如，YIL-781 或 YIL-870)、WO2007079239
中者；

20 TRH 興奮劑類(見，例如，EP 0 462 884)；

脫偶合蛋白 2 或 3 調節物類；

瘦體素興奮劑類(見，例如，Lee, Daniel W.; Leinung,
Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.
Leptin agonists as a potential approach to the treatment of

obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881) ;

DA 興奮劑類 [布克汀 (bromocriptin) 、多普辛 (doprexin)] ;

解脂酶/澱粉酶抑制劑類(例如 , WO 00/40569) ;

5 二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGATs)的抑制劑類 , 例如 , BAY-74-4113 , 或被揭露於 , 例如 , US2004/0224997 、 WO2004094618 、 WO200058491 、 WO2005044250 、 WO2005072740 、 JP2005206492 、 WO2005013907 、 WO2006004200 、 WO2006019020 、 WO2006064189 、 10 WO2006082952 、 WO2006120125 、 WO2006113919 、 WO2006134317 、 WO2007016538 、 WO2007060140 、 JP2007131584 、 WO2007071966 、 WO2007126957 、 WO2007137103 、 WO2007137107 、 WO2007138304 、 WO2007138311 、 WO2007141502 、 WO2007141517 、 15 WO2007141538 、 WO2007141545 、 WO2007144571 、 WO2008011130 、 WO2008011131 、 WO2008039007 、 WO2008048991 中者 ;

單醯基甘油醯基轉移酶(2-醯基甘油 O-醯基轉移酶 ; MGAT)的抑制劑類 , 如被揭露於 , 例如 , WO2008038768 20 中者 ;

脂肪酸合成酶(FAS)的抑制劑類 , 例如 , C75 , 或那些被揭露於 WO2004005277 、 WO2008006113 中者 ;

硬脂醯基-CoA delta9 去飽和酶(SCD1)的抑制劑類 , 如被揭露於 , 例如 , WO2007009236 、 WO2007044085 、

WO2007046867 、 WO2007046868 、 WO20070501124 、
WO2007056846 、 WO2007071023 、 WO2007130075 、
WO2007134457 、 WO2007136746 、 WO2007143597 、
WO2007143823 、 WO2007143824 、 WO2008003753 、
5 WO2008017161 、 WO2008024390 、 WO2008029266 、
WO2008036715 、 WO2008043087 、 WO2008044767 、
WO2008046226 、 WO2008056687 中者；

低血糖/高脂血性吡啶嗪化合物類，如被揭露於
WO2008039087 中者；

10 "脂肪細胞脂肪酸-結合的蛋白質 aP2"的抑制劑類，例
如，BMS-309403；

脂肪細胞激素分泌之活化劑類，如被揭露於，例如，
WO2006082978 中者；

脂肪細胞激素分泌之促進劑類，如被揭露於，例如，
15 WO2007125946、WO2008038712 中者；

肽胃泌酸調節素(oxyntomodulin)或其類似物；

油醯基-雌酮(oleoyl-estrone)；

或甲狀腺激素受體的興奮劑類(甲狀腺激素受體興奮
劑類)之興奮劑類或部分的興奮劑類，例如：
20 KB-2115(eprotirome)、QRX-431(sobetirome)或 DITPA，或
那些被揭露於 WO20058279 、 WO200172692 、
WO200194293 、 WO2003084915 、 WO2004018421 、
WO2005092316 、 WO2007003419 、 WO2007009913 、
WO2007039125 、 WO2007110225 、 WO2007110226 、

WO2007128492 、 WO2007132475 、 WO2007134864 、
WO2008001959 中者；

或甲狀腺激素受體 beta (TR-beta)之興奮劑類，例如，
MB-07811 或 MB-07344。

5 本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投
與者為 epotirome 與伊澤替米貝之一種組合物。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投
與者為位置-1 蛋白酶(SIP)之一種抑制劑，例如，PF-429242。

本發明的另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用
10 投與者為一種用於對抗 PCSK9 (蛋白質轉化酶枯草桿菌素
(subtilisin)/kexin 類型 9)之一種 RNAi 治療劑。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為
Omacor®或 LovazaTM (omega-3 脂肪酸酯；高度濃縮的廿碳
五烯酸(EPA)及廿二碳六烯酸的乙基酯)。

15 一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為茄
紅素(lycopene)。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投
與者為一種抗氧化劑，例如， OPC-14117 、
AGI-1067(succinobucol)、普洛可(probucol)、生育醇
20 (tocopherol)，抗壞血酸、β-胡蘿蔔素或硒。

本發明的一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投
與者為一種維生素，例如，維生素 B6 或維生素 B12。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為多
於一種的上述化合物，例如，一種磺醯基脲與甲福明、一

種磺醯基脲與阿卡波糖、瑞格列奈與甲福明、胰島素與一種磺醯基脲、胰島素與甲福明、胰島素與曲格列酮、胰島素與羅伐斯他汀、等等。

5 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為第 2 型碳酸酐酶(第 2 型碳酸脫水酶)的一種抑制劑，例如，那些被揭露於 WO2007065948 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為妥泰(topiramate)或其衍生物，如被揭露於 WO2008027557 中者。

10 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為妥泰與芬特明(phentermin, QnexaTM)之一種固體組合物。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種反義化合物，例如，ISIS-377131，其抑制糖皮質激素受體的產生。

15 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種醛類脂醇酮素(aldosterone)合成酶抑制劑及糖皮質激素受體的一種拮抗劑、一種糖皮質素合成抑制劑及/或一種促腎上腺皮質釋放因子之拮抗劑，如被揭露於，例如，EP1886695 中。

20 一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 RUP3 受體之一種興奮劑，如被揭露於，例如，WO2007035355、WO2008005576 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為供編碼 ataxia telangiectasia mutated (ATM)蛋白質激酶(例

如，氯喹寧(chloroquine))的基因之一種活化劑。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 tau 蛋白激酶 1 抑制劑(TPK1 抑制劑)，如被揭露於，例如，WO2007119463 中者。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 "c-Jun N-端激酶"抑制劑(JNK 抑制劑)，如被揭露於，例如，WO2007125405、WO2008028860 中者。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種內皮素 A 受體拮抗劑，例如，avosentan(SPP-301)。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為糖皮質素受體(GR)的調節物類，例如，KB-3305 或那些被揭露於，例如，WO2005090336、WO2006071609、WO2006135826、WO2007105766 中之化合物。

一具體實施例中，另外的活性劑為 varenicline tartrate，其為 alpha 4-beta 2 菸鹼乙醯基膽鹼受體之一種部分的興奮劑。

一具體實施例中，另外的活性劑為 trodusquemine。

一具體實施例中，另外的活性劑為酵素 SIRT1 (一種 NAD^+ -依賴的蛋白質去乙醯基酶)的一種調節物；此活性成分可為，例如，在適當的配製劑中之白藜蘆醇(resveratrol)或在 WO2007019416 中明確指出之那些化合物(例如，SRT-1720)。

本發明的一具體實施例中，另外的活性成分為 DM-71 [N-乙醯基-L-半胱胺酸與胃可麗(bethanechol)]。

一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為抗高脂血的化合物類，如被揭露於，例如，WO2007107587、WO2007111994 中者。

5 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 VPAC2 受體的一種環形胜肽興奮劑，如被揭露於，例如，WO2007101146、WO2007133828 中者。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為內皮素受體之一種環形胜肽興奮劑，如被揭露於，例如，WO2007112069 中者。

10 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為 AKP-020 (雙(乙基 maltolato)氧代釩(IV))。

另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為組織-選擇性雄激素受體調節物類(SARM)，如被揭露於，例如，WO2007099200、WO2007137874 中者。

15 另一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種 AGE(後期糖化終產物)抑制劑，如被揭露於，例如，JP2008024673 中者。

20 本發明的一具體實施例中，另外的活性成分為瘦體素；見，例如，"Perspectives in the therapeutic use of 瘦體素", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622。

本發明的另一具體實施例中，另外的活性成分為 metreleptin(重組的甲硫醯-瘦體素)併用 pramlintide(一種合

成的 amylin 類似物)。

本發明的一具體實施例中，另外的活性成分為四胜肽 ISF-402。

一具體實施例中，另外的活性成分為加誣安非他命或安非他命。

一具體實施例中，另外的活性成分為芬氟明 (fenfluramin)或右旋芬氟明。

另一具體實施例中，另外的活性成分為謬諾美婷 (sibutramine)或那些被揭露於 WO2008034142 中之衍生物。

一具體實施例中，另外的活性成分為馬井朵 (mazindol) 或芬特明 (phentermin)。

另一具體實施例中，另外的活性成分為京尼平酸 (geniposidic acid) (WO2007100104) 或其衍生物 (JP2008106008)。

一具體實施例中，另外的活性成分為一種經鼻的鈣通道阻斷劑，例如，迪太贊 (diltiazem)，或那些被揭露於 US 7,138,107 中者。

一具體實施例中，另外的活性成分為鈉-鈣離子交換的一種抑制劑，例如，那些被揭露於 WO2008028958 中者。

另一具體實施例中，另外的活性成分為鈣通道的一種阻斷劑，例如，CaV3.2，如被揭露於 WO2008033431、WO2008033447、WO2008033356、WO2008033460、WO2008033464、WO2008033465、WO2008033468 中者。

一具體實施例中，另外的活性成分為 "T-類型鈣通道"

的一種阻斷物，如被揭露於，例如，WO2008033431 中者。

一具體實施例中，另外的活性成分為 KCNQ 鉀通道 2 或 3 的一種抑制劑，例如，那些被揭露於 US2008027049、US2008027090 中者。

5 一具體實施例中，另外的活性成分為鉀 Kv1.5 離子通道之一種抑制劑，例如，那些被揭露於 WO2008040057、WO2008040058、WO2008046065 中者。

○ 另一具體實施例中，另外的活性成分為 MCP-1 受體(單核細胞趨化蛋白-1 (MCP-1))的一種調節物，例如，那些被揭露於 WO2008014360、WO2008014381 中者。

10 一具體實施例中，另外的活性成分為體抑素(somatostatin)受體 5(SSTR5)的一種調節物，例如，那些被揭露於 WO2008019967、US2008064697 中者。

15 一具體實施例中，另外的活性成分為體抑素受體 2(SSTR2) 的一種調節物，例如，那些被揭露於 WO2008051272 中者。

○ 一具體實施例中，另外的活性成分為作為一種紅血球生成素(EPO)受體興奮劑作用之一種紅血球生成素-擬似胜肽，這樣的分子被揭露於，例如，WO2008042800 中。

20 另一具體實施例中，另外的活性成分為一種厭食的/一種降血糖的化合物，例如，那些被揭露於 WO2008035305、WO2008035306、WO2008035686 中者。

一具體實施例中，另外的活性成分為類脂酸(lipoic acid)合成酶的一種誘導劑，例如，那些被揭露於

WO2008036966、WO2008036967 中者。

一具體實施例中，另外的活性成分為內皮的一氧化氮合成酶(eNOS)之一種刺激物，例如，那些被揭露於WO2008058641 中者。

5 本發明的一具體實施例中，另外的活性成分為碳水化合物及/或脂質代謝之一種調節物，例如，那些被揭露於WO2008059023 、 WO2008059024 、 WO2008059025 、 WO2008059026 中者。

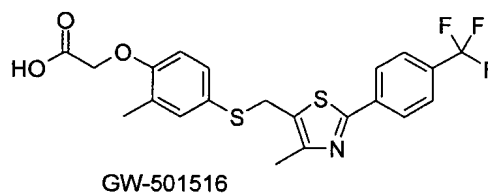
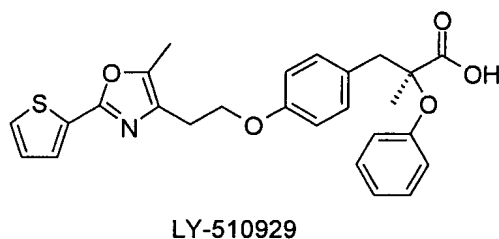
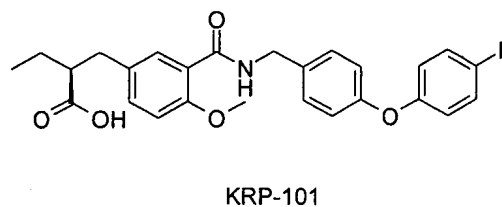
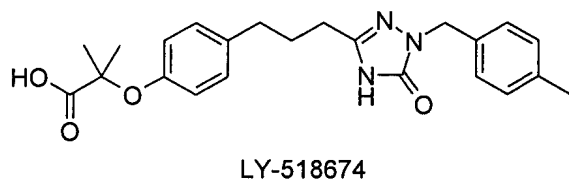
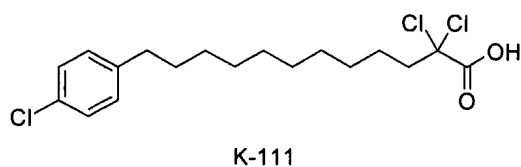
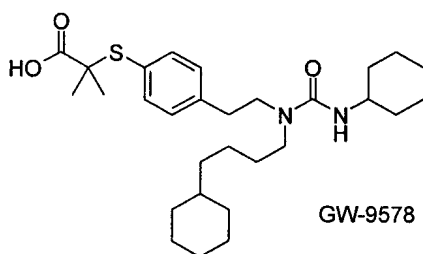
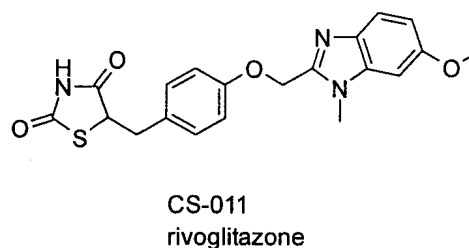
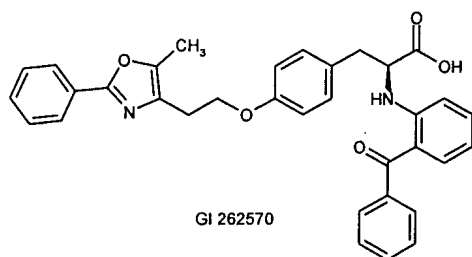
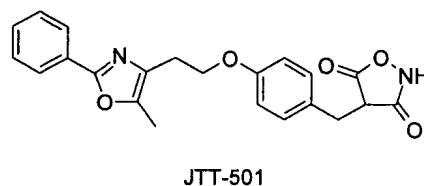
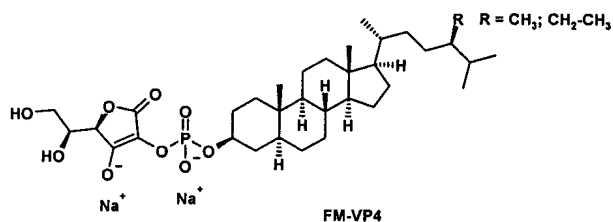
0 另一具體實施例中，另外的活性成分為一種血管緊張素 II 受體援抗劑，例如，那些被揭露於 WO2008062905 中者。

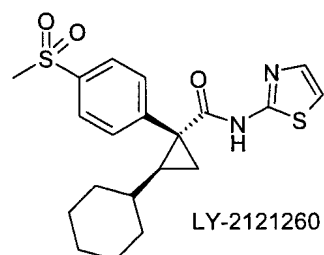
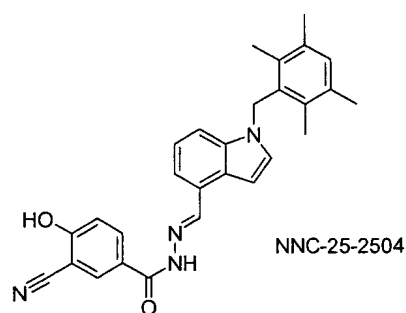
一具體實施例中，另外的活性成分為 an agonist of the 神經鞘氨醇-1-磷酸鹽受體(S1P)的一種興奮劑，例如，那些被揭露於 WO2008064315 中者。

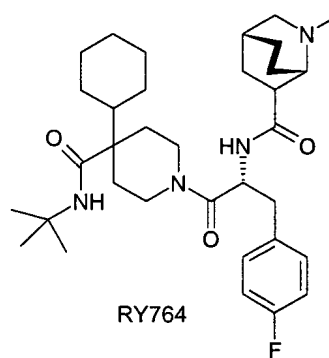
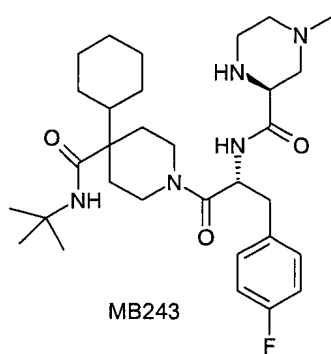
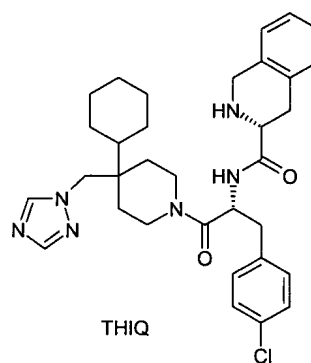
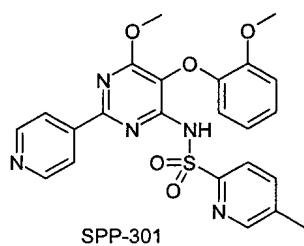
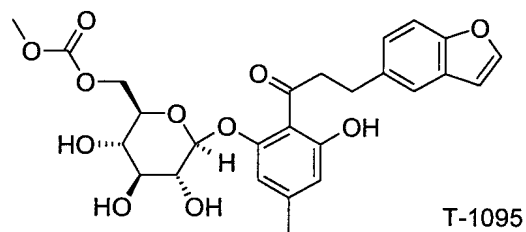
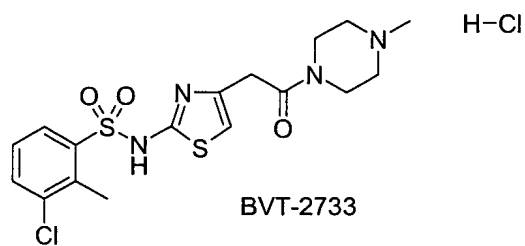
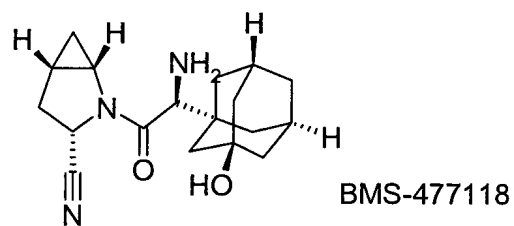
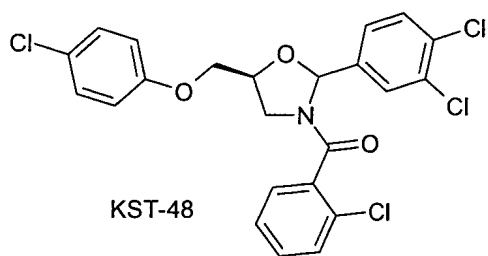
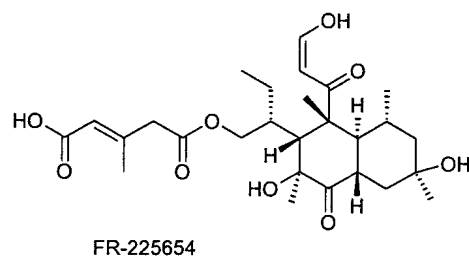
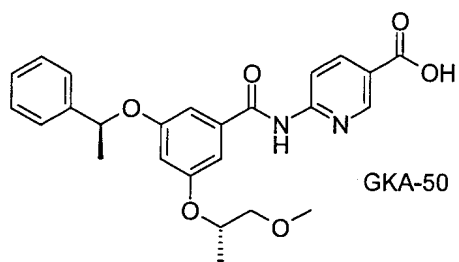
15 一具體實施例中，被與式 I 之化合物併用投與者為一種增加體積劑(bulking agents)，較佳地為不溶性之(見，例如， Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)，
20 Caromax 是一種含碳的產品，出自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)，併用 Caromax®的方式可使用被配在同一配製中者或分開的投與具式 I 的化合物及 Caromax®; Caromax®可呈食品型式被施用，例如，放在烘焙產品或穆

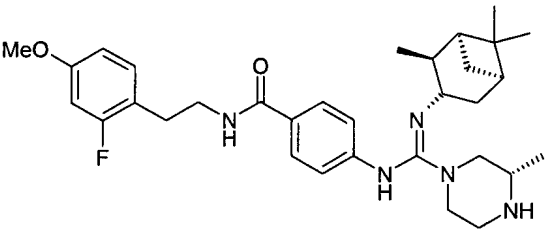
茲利條(muesli bars)中。

可領會的，本發明的化合物與一或多種上述的化合物及選擇地一或多種其他藥學上活性物質之適當的組合，均被認為是被涵蓋於本發明的權益中。

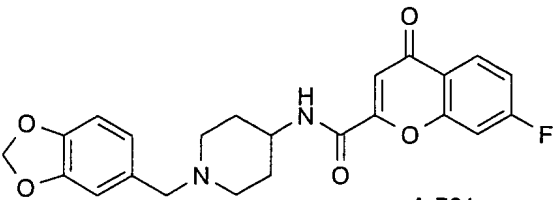




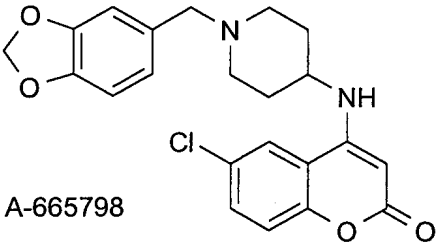




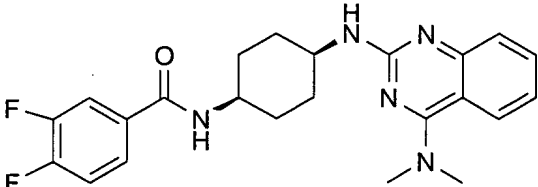
CHIR-785



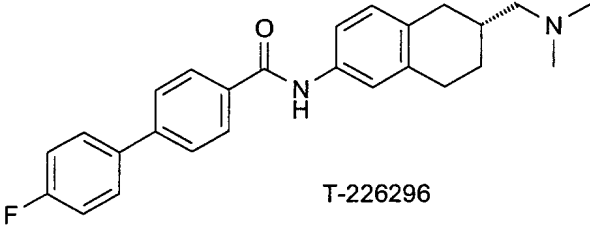
A-761



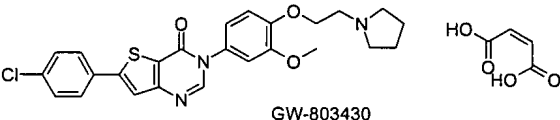
A-665798



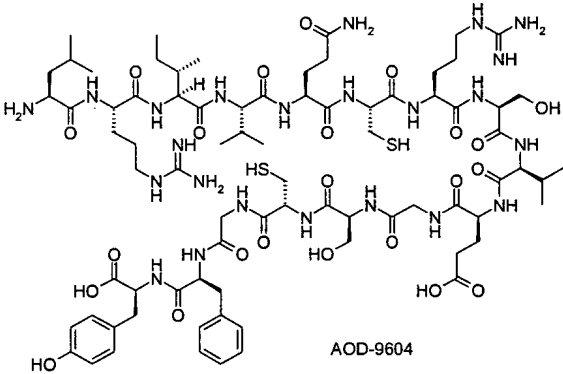
ATC-0175



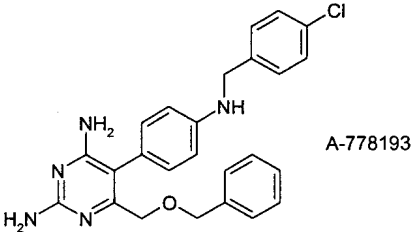
T-226296



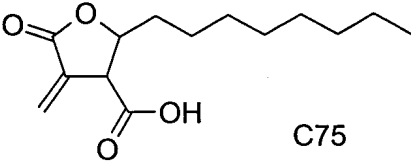
GW-803430



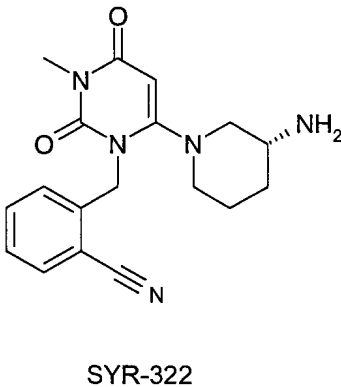
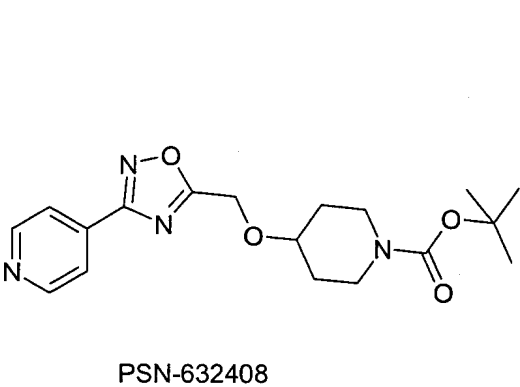
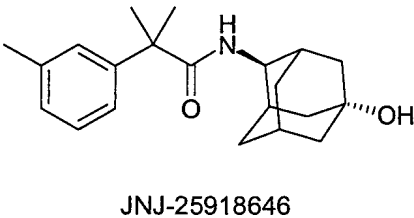
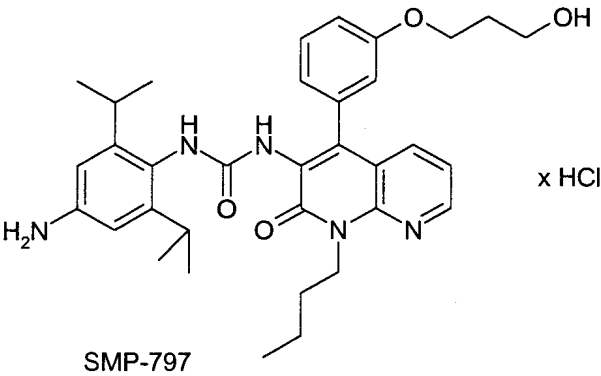
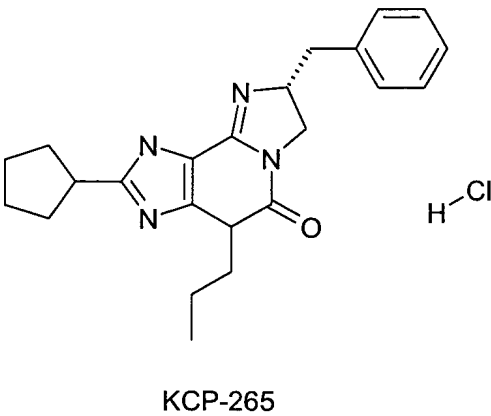
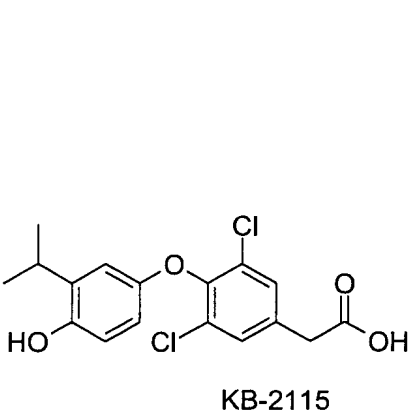
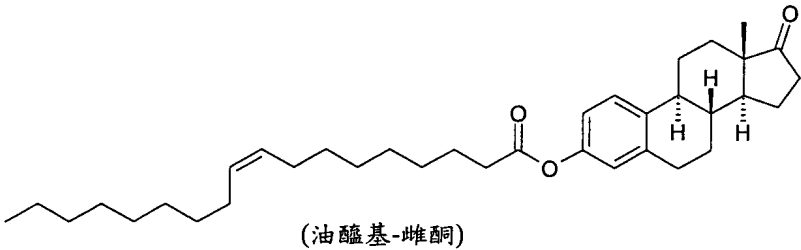
AOD-9604

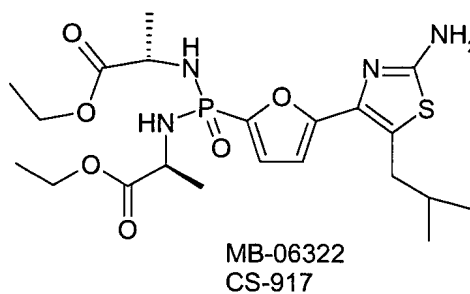
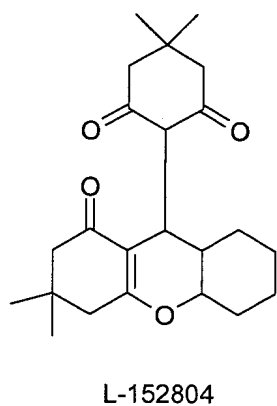
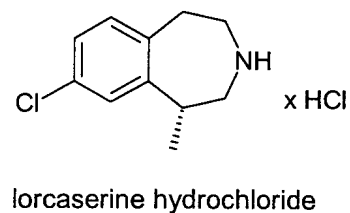
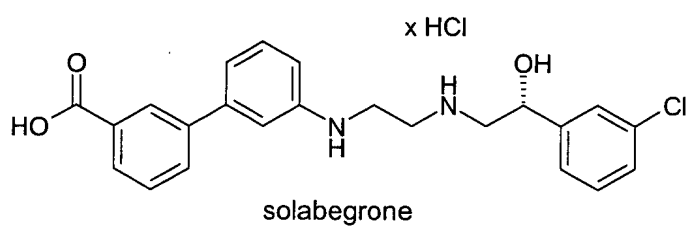
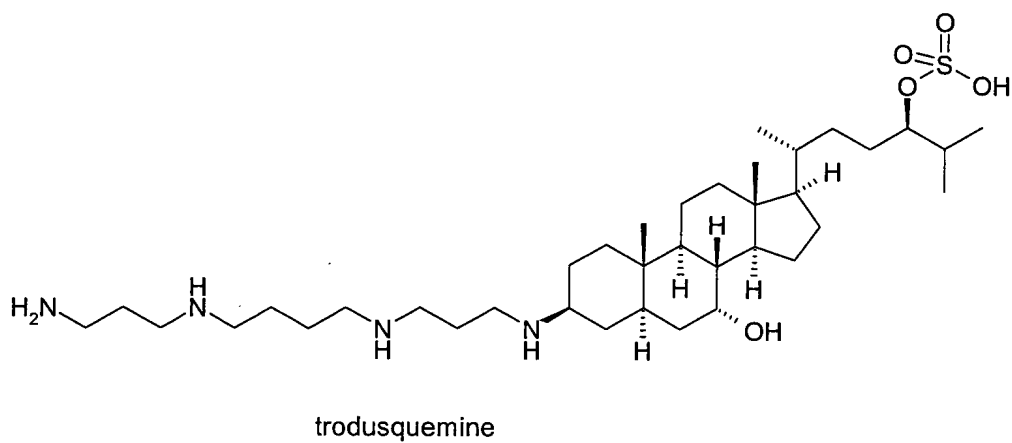
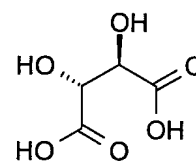
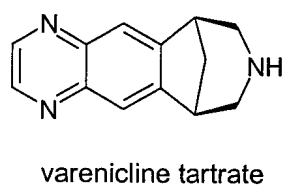
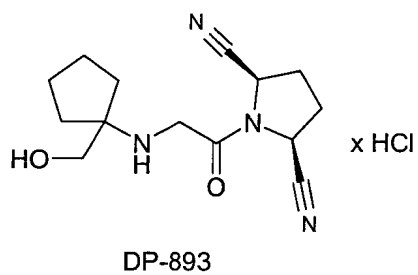


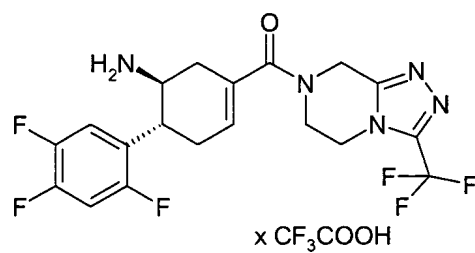
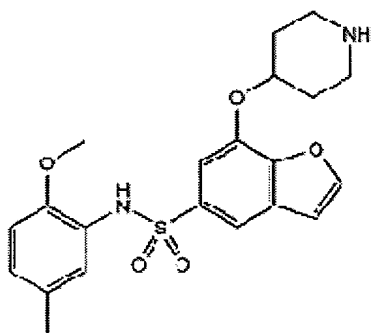
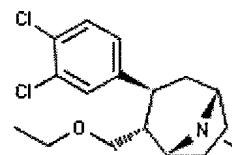
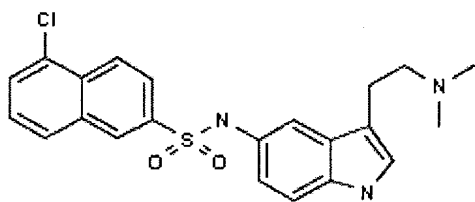
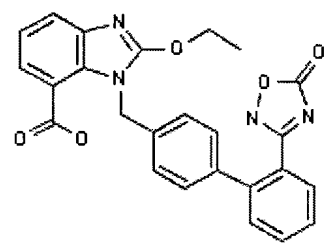
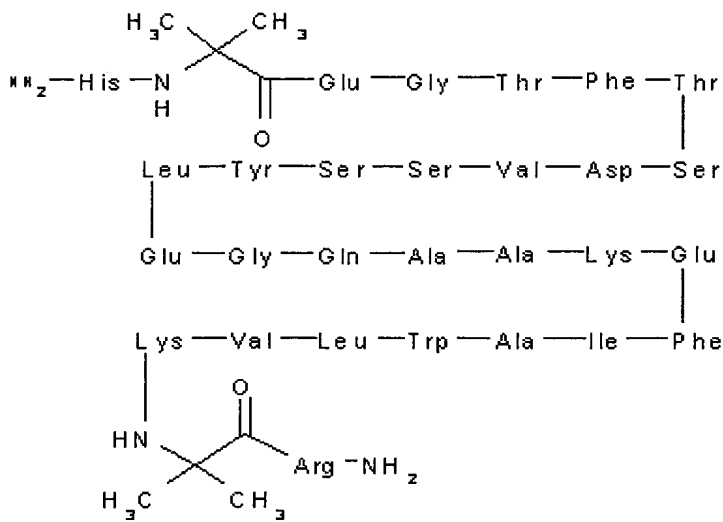
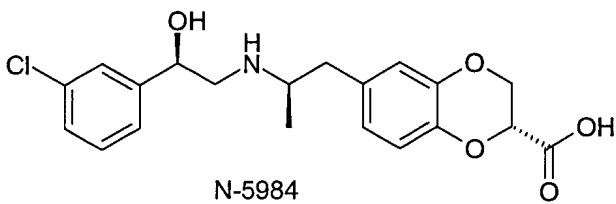
A-778193

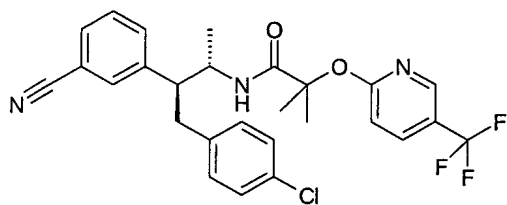


C75

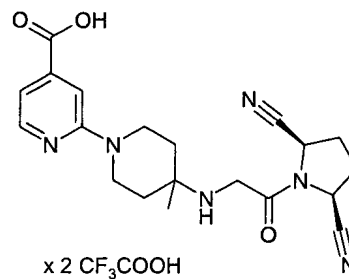




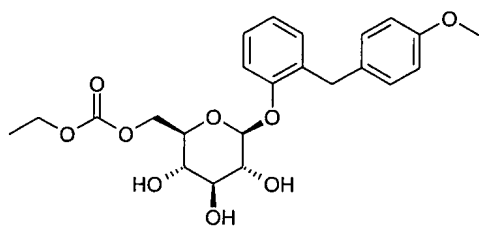




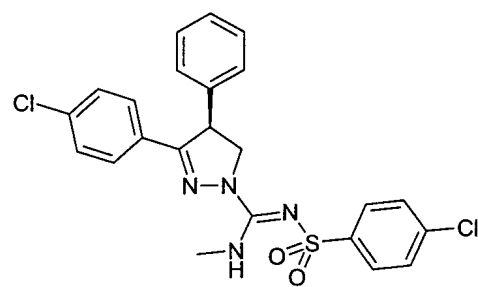
MK-0364



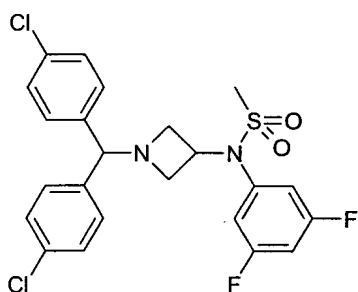
ABT-279



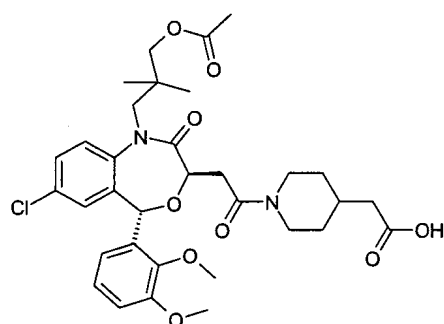
Sergliflozin



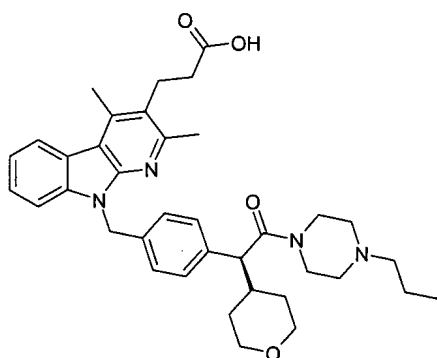
SLV-319



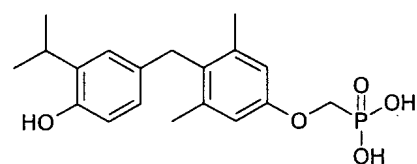
AVE 1625



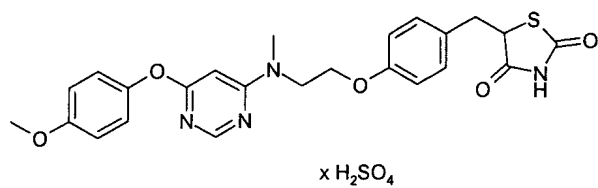
TAK-475 (lapaquistat acetate)



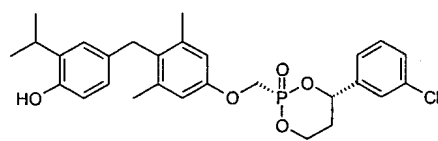
AS-1552133



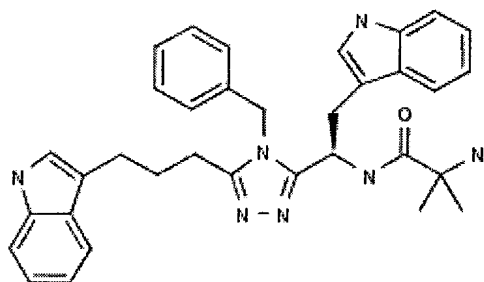
MB-07344



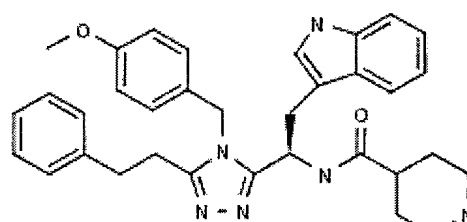
CKD-501 (lobeglitazone sulfate)



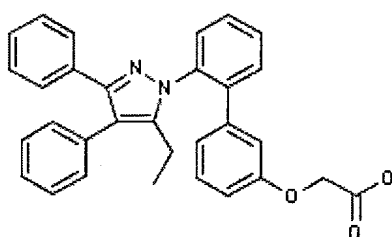
MB-07811



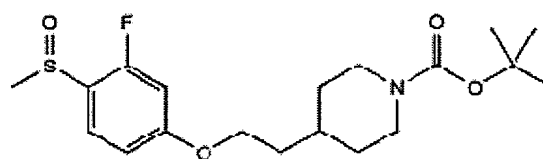
JMV-2810



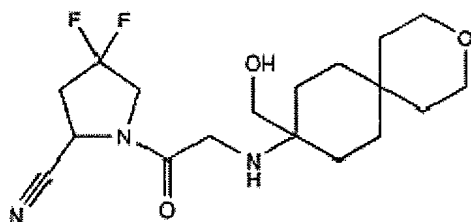
JMV-2951



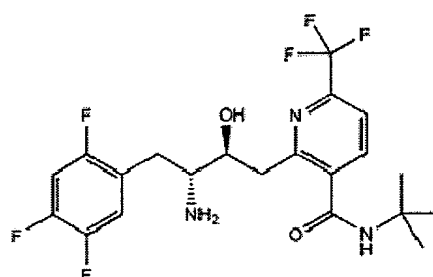
BMS-309403



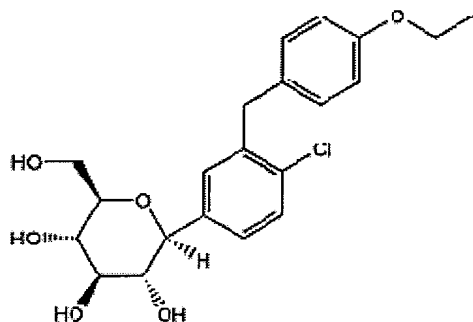
PSN-119-1



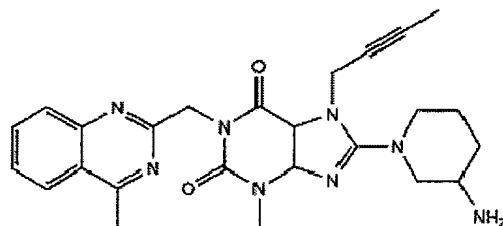
S-40755



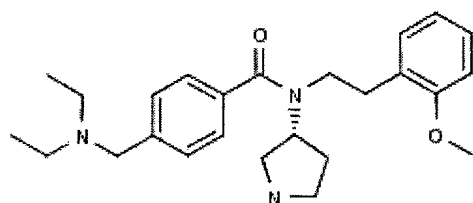
LY-2463665



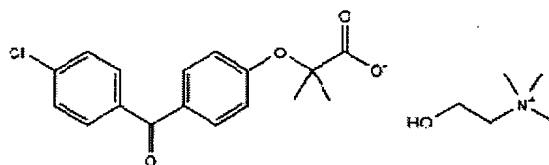
dapagliflozin, BMS-512148



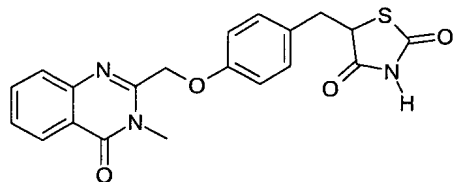
BI-1356



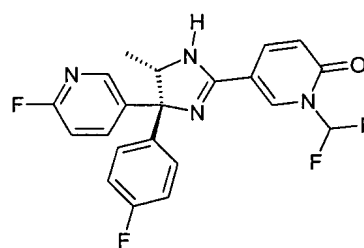
PF-429242



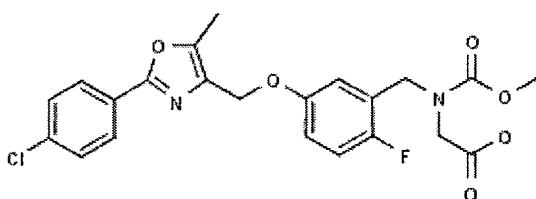
SLV-348



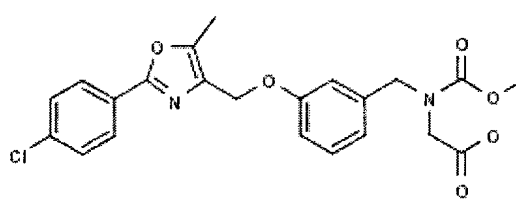
balaglitazone



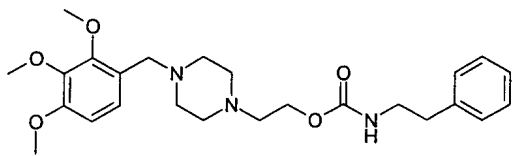
"NPY-5-BY"



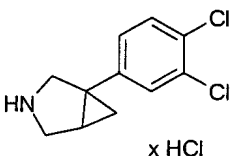
BMS-711939



BMS-687453

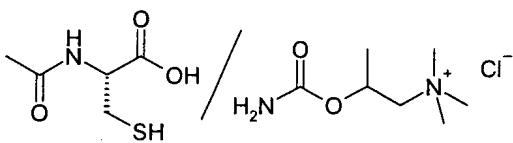


ST-3473

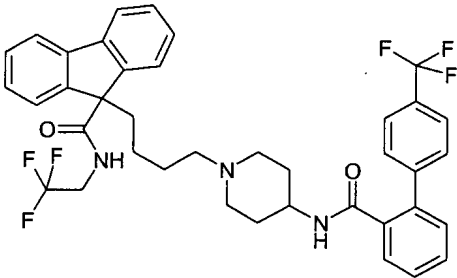


x HCl

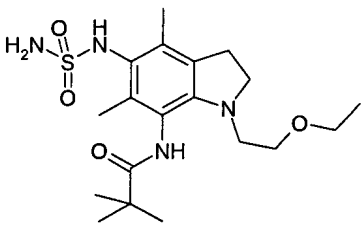
DOV-21947



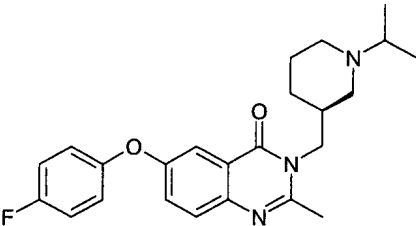
DM-71



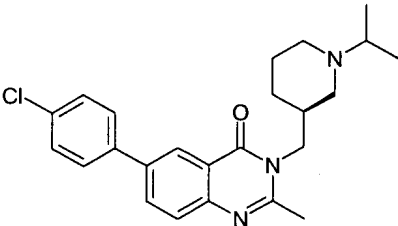
AEGR-733



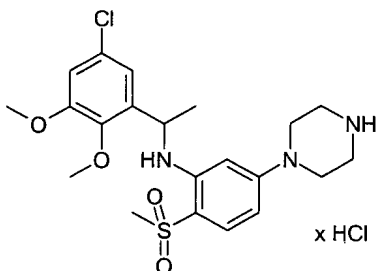
KY-382



YIL-781



YIL-870



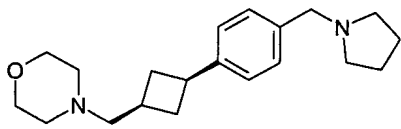
x HCl

PRX-07034

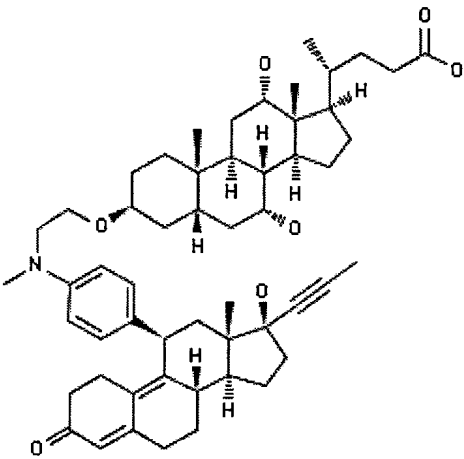
5

10

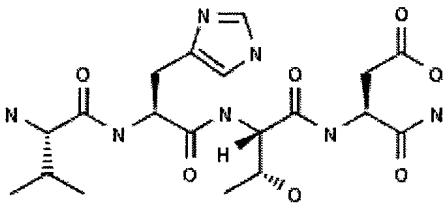
15



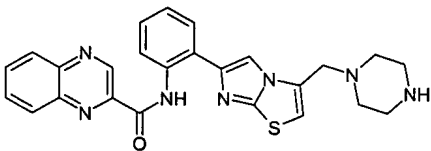
PF-00389027



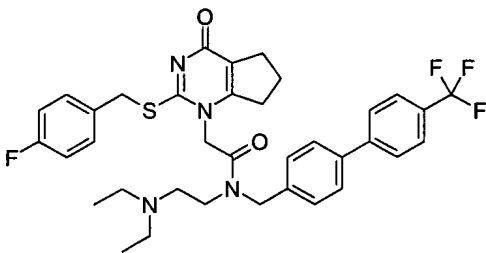
KB-3305



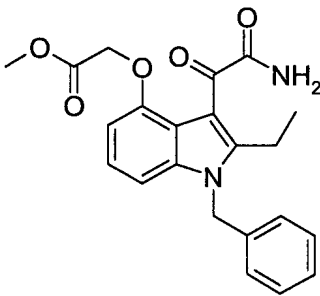
ISF-402



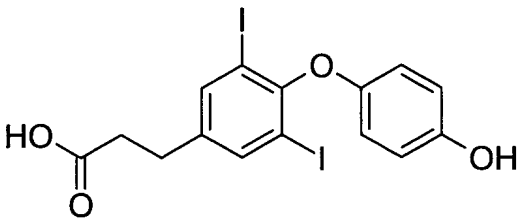
SRT-1720



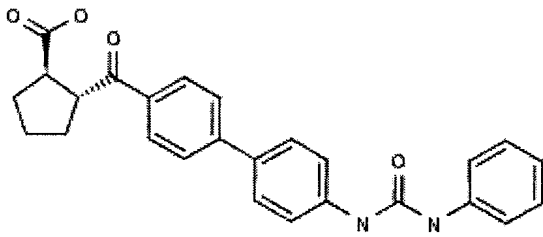
darapladib



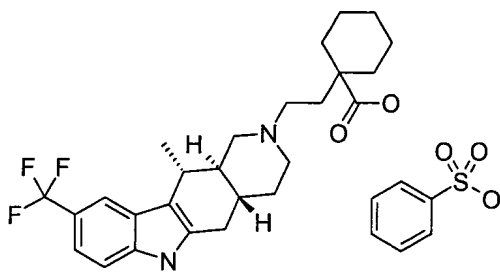
A-002



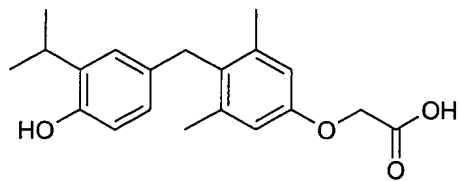
DITPA



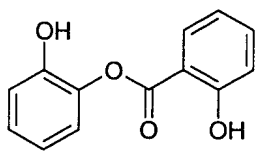
DGAT-1 inhibitor from WO2007137103



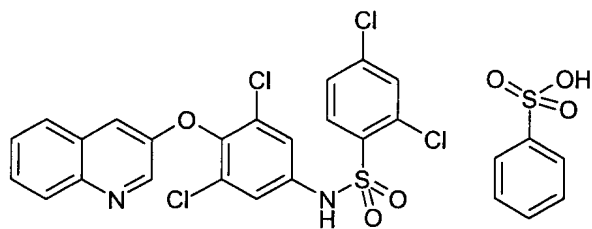
AMG-071



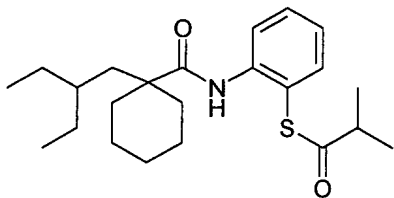
sobetirome



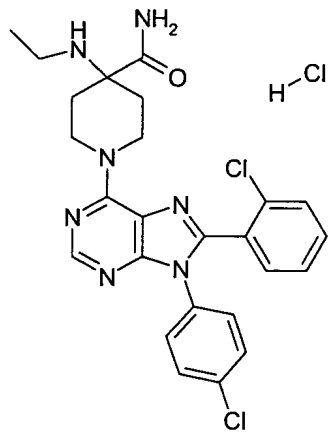
salsalate



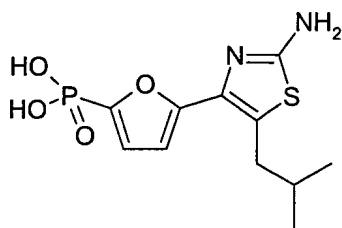
INT-131



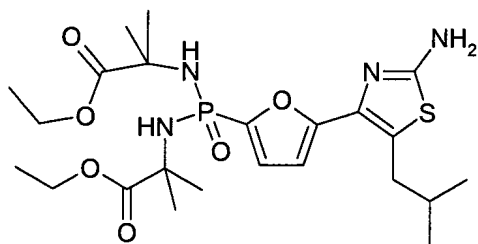
dalcetrapib



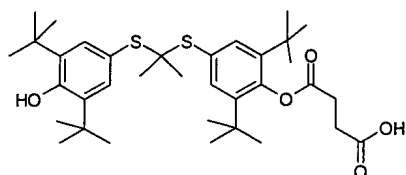
otenabant



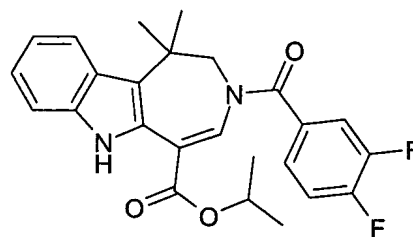
MB-07229



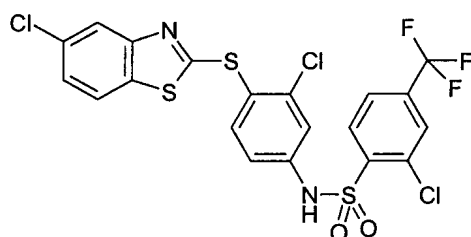
MB-07803



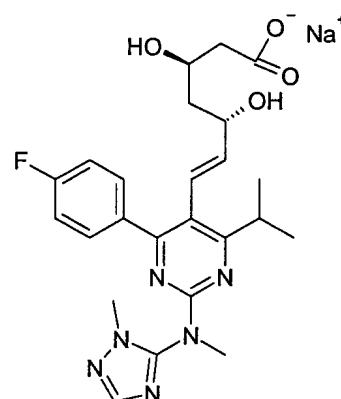
succinobucol



WAY-362450



T-2384



BMS-644950

就組合配製劑，也為適當者係下述的活性成分：

Rote Liste 2007，第 15 章中指明之所有抗癲癇用藥；

Rote Liste 2007，第 17 章中指明之所有抗高血壓用藥；

Rote Liste 2007，第 19 章中指明之所有解痙劑類；

Rote Liste 2007，第 20 章中指明之所有抗凝血用藥；

Rote Liste 2007，第 25 章中指明之所有動脈硬化藥物；

Rote Liste 2007，第 27 章中指明之所有腎素血管收縮素系統的 beta 受體類、鈣通道阻斷劑類及抑制劑類；

Rote Liste 2007，第 36 及 37 章中指明之所有利尿劑類及提升灌注的藥物；

Rote Liste 2007，第 39 章中指明之所有斷癮藥物類/用於治療成癮的所有藥物類；

Rote Liste 2007，第 56 及 60 章中指明之所有冠狀用藥物及胃腸道用藥物；

Rote Liste 2007，第 61、66 及 70 章中指明之所有偏頭痛藥物、神經病變製劑及巴金森氏藥物。

一具體實施例中，與式 I 的化合物類併用者為：影響心血管系統及血管系統之藥劑{例如，ACE 抑制劑類[例如，西米普利(ramipril)]}、作用血管緊張素腎素系統之藥劑、鈣拮抗劑類、beta-阻斷劑類等。

一具體實施例中，與式 I 的化合物類併用者為消炎的藥劑。

一具體實施例中，與式 I 的化合物類併用者為用於癌症治療及癌症預防之藥劑。

可領會的，每一適於與本發明的化合物併用之一或多種上述的化合物及選擇地一或多種其他藥學的活性物質，均被視為被涵蓋於本發明的範圍之中。

試驗模式

本發明化合物作為活性藥學的成分之適當性，可藉由各種的試驗模式被測試，這類試驗模式可被舉例說明如下。

在試管中影響 MCH 受體者；MCH1R 拮抗劑類之功能的 IC50 值之測定

克隆供人類 MCH 受體之 cDNA、製備表現人類 MCH 受體之重組的 HEK293 細胞系、及以重組的細胞系，以類似於 Audinot et al. 的說明 (J. Biol. Chem. 2001,276, 13554-13562) 進行官能的測量，然而，不同處為：使用得自 EDGE Biosystems (USA) 之質粒 pEAK8 供表現載體之建構，供轉移感染所用的宿主係一種轉化的 HEK 細胞系，稱之為 "PEAK Stable Cells" 者 (同樣得自 EDGE Biosystems)，在本發明的配體存在下，添加興奮劑 (MCH) 後之細胞內的鈣流動之官能的測量，藉助於得自 Molecular Devices 之 FLIPR 裝置 (USA)，採用製造者設定之程序進行，本發明的化合物在濃度為 100 μM ，較佳的為在 10 μM ，特別是在 1 μM ，極佳的為在 100 nM 且極極佳地為在 10 nM 的興奮劑下被誘發的信號，顯現一種明顯的抑制作用 (>30%)。

除了此官能的活性，也可能根據 Audinot et al. (Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 371-378) 的方法，測定對 MCH1R 的親和力，本發明的較佳的化合物顯現少於 1 μM ，特別是少於 100 nM，極佳地為少於 10 nM 且極極佳地為少於 1 nM 的 IC₅₀。

藉由雌 NMR1 小鼠之牛奶吸收

厭食的效果以雌 NMR1 小鼠進行測試，禁食 24 小時後，經腹膜內或較佳地經灌食口服投與試驗物質，動物被單獨關著，可自由飲水且於施用產品後 30 分鐘，被提供濃縮的牛奶，每半小時測定一次牛奶之消耗量，經 7 小時，

並觀察動物之一般狀況。測量得的牛奶消耗量被與媒質處理之對照組做比較。

媒質本身對食物之攝入沒有影響，較佳的供投藥之可耐受的媒質為，例如，羥乙基纖維素(0.5%水溶液)或 Solutol HS15 (5%於羥乙基纖維素(0.5%水溶液)之溶液)。

雌 Wistar 大鼠的餵食及水攝取

作為另種在 NMR1 小鼠測試之厭食影響，也可能類似地使用體重為 220-250 克之雌 Wistar 大鼠進行，開始研究前，使動物先適應實驗的環境；一具體實施例中，動物在開始實驗開始時，可自由取食及飲水；另一具體實施例中，在施用化合物之前 24 小時，不予餵食，為研究試驗物質，動物被單獨關著，自由取食及飲水，使用電腦-輔助的系統 (TSE Drinking & Feeding Monitor)，連續每 30 分鐘，經 22 小時，測量食物及水的攝入，測量得的食物及水的消耗量，與僅經媒質處理之對照組動物比較。

飲食-誘發的肥胖及經標準-餵食的小鼠之體重增重

為這些研究，將 5 星期大的雄性 C57BL6J 小鼠(斷奶的年紀)，使適應於標準的維持飲食或一種高脂肪之高熱量飲食，12 星期後，被正常地餵食之苗條的小鼠，典型地達到約 25 克之體重，經脂肪餵食的小鼠，體重達約 35 克，動物被單獨關著，個別的測定食物及飲水的取用量，在實驗期間，可自由取食及飲水。

試驗的物質被置於媒質內經口服投與且一直與平行試驗之媒質對照組做比較，載劑本身對食物的攝入沒有影響，且通常為羥乙基纖維素(0.5%之水溶液)或 Solutol HS15 (5%於羥乙基纖維素(0.5%之水溶液)之溶液)，就飲食-誘導的肥胖小鼠各族群，保留一組相關的苗條的小鼠。

食物消耗及水消耗的測定，在第一星期的每天及之後每星期一次，藉由分別再秤重被提供的食物及水予以測定，體重則是每天稱重。

為測定血清的參數，在試驗前及處理後抽取血液樣品以提供中間代謝的資訊，尚有可能藉由一種阻抗的測量法(TOSEC 法)測定活著的動物之體脂含量。

對想要的參數(例如，食物攝取及體重發展)的影響，有必要讓 MCH1R 的拮抗劑具有充分的腦滲透(例如，測定同一時間下，化合物在腦組織及在血漿中之比例值)(有關此主題，可參見，例如，J. Pharmacol. Exp. Thera. 2008, 324, 206-213)，本發明之較佳的化合物具有在腦相對在血清中之比例為至少 0.3，更佳的化合物具有的比值為至少 0.6，特別佳的化合物呈現的比值為至少 1.0。

微細胞核試驗(試管中)

微細胞核試驗(試管中)的目標係用於測定化合物是否能在各種細胞系或初代細胞，不管是否有受到 S9 肝組織均質液的活化作用下，具有潛力於誘發微細胞核(小膜-束縛的 DNA 斷片)的形成，此試驗系統允許試驗化合物藉由著絲點

(kinetochores)的一種免疫化學的標籤或藉由 FISH(螢光原位雜交反應)方法，區分具有染色體傷害(clastogenic)及細胞分裂(aneugenic)間的潛力之差異。

簡要說明：細胞在 96-孔微滴定板中以試驗化合物處理，處理的時間典型地為以代謝活化處理 3 小時或未使用代謝活化處理 24 小時，24 小時之處理後，分離出細胞，將其固定並予以染色，試驗化合物之細胞毒性係根據相對的細胞生長被評估，以生長百分比表示或考慮雙倍時間下與負對照組作族群比較，最高的試驗濃度應顯現不少於 30% 存活的細胞，或為一種濃度其可觀察到試驗化合物的沈澱，對於各個試驗的濃度必須進行重覆的試驗，實驗的詳細說明可見諸於 Kirsch-Volders et al. (Mutation Res. 2003, 540, 153-163)。

評估：結構的或以數值表示之染色體的傷害被報告成，在三個可分析的試驗濃度下，於整體為 1000 個細胞中，增加微核之細胞的數目，在下述情況下，試驗被認為係正面的：

- a) 帶有微核的細胞之數目增加明顯高於負對照組(溶劑或未經處理者)，或
- b) 微核的數目被增加至一種生物相關的程度，經與負對照組比較，有濃度-依賴性。

正對照組，經與負對照組比較，需顯現一種清楚的統計上明顯的效果。

本發明的較佳的化合物，在微細胞核試驗中為陰性。

AMES II 試驗

AMES II 試驗的目標為用於檢視是否一種試驗的化合物具有突變之潛能。

簡要說明：一種混合的細菌菌株(混合的菌株，6 種不同的沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*))，各情形中，其在組胺酸操縱子中各帶有一個置換點突變(missence point mutation))且 *Salmonella typhimurium* 菌株 TA98 供偵測支架移動變異，係在 384-孔微滴定板中，以各種濃度之試驗物質，透過添加 S9 肝的均質液，在帶有或不帶有代謝活化作用下進行(正確的實驗說明，可參考下述文件: P. Gee, D.M. Maron, B.N. Ames: Proc. Nati, Acad. Sci. USA 1994, 91, 11606 and Fluckiger-Isler et al.: Mutation Res. 2004, 558, 181 and cit. lit.)。

突變的試驗化合物造成回頭-突變並因此復元內生的組胺酸生合成的官能性，突變的細胞因此能分裂並擴大成細胞的菌落。

評估：如果由於細菌的突變而有增加的細菌生長，則酵素被消化於生長培養基中，結果，培養基的 pH 降低且加入的指示劑(溴甲酚酯)的顏色從淡紫轉變成黃色，相較於對照組，如果每種濃度下的孔中數目被觀察到的顏色改變明顯增加，此試驗被認為陽性。

本發明的較佳的化合物在 AMES II 試驗中係陰性的。

細胞毒試驗

a) LDH 釋放

LDH(乳酸脫氫酶)釋放試驗之目的是用於檢視化合物是否會傷害細胞壁的完整性並因此造成細胞死亡。

簡要說明：由於細胞傷害而自細胞溶質進入細胞上澄液之 LDH 活性係藉由比色法測定，細胞以試驗化合物處理，取出 50 微升的培養基上澄液，根據製造者之資訊，混合上反應溶液(LDH 套組, Roche, Mannheim)，LDH 催化乳酸轉變成丙酮酸，此期間， NAD^+ 被還原成 NADH/H^+ ，後者再於加入的脂醯基脫氫酶(diaphorase)影響下還原，同樣發生加入的黃色四唑鎗鹽成紅色的甲臘染料(formazan)。

評估：在 492 nm 下定量甲臘染料(例如，採用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

較佳的本發明之化合物，在低於 10 μM 下顯現沒有明顯增加的 LDH 活性，特別佳的化合物在低於 50 μM 下顯現無明顯增加的 LDH 活性，又更佳的化合物在低於 250 μM 下顯現無增加 LDH 活性。

b) 細胞內的 ATP 含量

此試驗的目標係用於測定總細胞內的 ATP 含量，其為一種能量值的指標並因此為細胞的一種生命力。

簡要說明：100 微升的細胞培養基在微滴定板中之孔內被與 100 微升的 CellTiter-Glo 試劑混合(遵循製造者之指示：Promega Technical Bulletin No. 228, CellTiter-Glo

Luminescent Cell Viability Assay)，在室溫下將培養基搖動 2 分鐘，再培養 10 分鐘直到冷光訊號穩定。

評估：記錄發出之冷光，積分一秒鐘(例如，使用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

5 本發明的較佳的化合物顯現在低於 10 μM 的濃度下，
無明顯減少 ATP 的值，特別佳的化合物，在低於 50 μM 的
濃度下，無明顯減少 ATP 的值，更佳的化合物，在低於 250
 μM 下的濃度下，顯現無明顯減少 ATP 的值。

10 c) 中性紅攝取(Neutral red uptake)

本試驗的目的係用於測定中性紅(NR)被攝取進入溶酶體(lysosomes)/核內體(endosomes)及活細胞的液胞之情況，其為細胞的數目及活力之一種定量測量法。

15 簡要說明：細胞以 150 微升預熱的磷酸溶液(PBS)洗滌
後，與 100 微升的 NR 培養基，在 37°C 下、加濕的空氣及
7.5%的二氧化碳中培養 3 小時，培養後，除去 NR 培養基，
細胞以 150 微升的 PBS 洗滌，除去 PBS 後，接著正確添加
150 微升的乙醇/冰醋酸溶液，振盪 10 分鐘後，從細胞萃取
染料，取得均質的染料溶液，本試驗之正確說明可見諸於
20 文獻(E. Borenfreund, J.A. Puerner, Toxicol. Lett. 1985,
24(2-3), 119-124)。

評估：染料溶液之吸光係在 540 nm 的波長下，使用一種微滴定板讀取機，讀取與乙醇/冰醋酸溶液的吸光之差。

HERG 通道阻斷

此試驗的目標係測定試驗化合物阻斷心臟的 hERG 通道之濃度範圍，hERG 通道的阻斷，其負責人類心臟中之 I_{Kr} 流動，與潛在的致命之心律不整聯繫在一起。

5 就 cDNA 編碼 hERG 通道的表現，它被克隆進入至
pCDNA3 載體 (Invitrogen)，中國倉鼠卵巢細胞 (CHO,
American Type Culture Collection, Rockville, MD) 使用陽離
子脂質體 (lipofectamine) (GIBCO/BRL, Grand Island, NY) 以
hERG cDNA 及選擇地使用 G418 (GIBCO/BRL, Grand Island,
10 NY: 500 µg/毫升) 被轉移感染，具穩定表現 hERG 通道之
CHO 細胞被培養於一種 HAM F-12 培養基上，其被補充以
10% 天然的牛血清、1X 青黴素/鏈黴素及 500 µg/毫升的
G418，在 95% 空氣/5% 二氧化碳下培養。

為膜片鉗實驗 (patch clamp experiment) 被挑選的細胞
15 被播種至一塑膠支撐物上經 18-24 小時後，再進行實驗，
在室溫下 hERG 通道電流在室溫下，藉由膜片鉗的全-細胞
變法被記錄，使用一種 Axopatch 200B 放大器 (Axon
Instruments, Foster City, CA)，電極 (3-6 megaohms 阻抗) 被
製自 TW150F 玻璃毛細管 (World Precision Instruments,
20 Sarasota, FL) 並被充填吸管溶液 (120 mM 門冬胺酸鉀、20
mM KCl、4 mM Na₂ATP、5 mM HEPES、1 mM MgCl₂，
以 KOH 調整至 pH 7.2)，hERG 通道電流被一種正的電壓脈
波 (20 mV)，接著被一種負的電壓脈波 (-40 mV) 誘發，且被
記錄供後面之分析，一旦細胞的 hERG 通道電流被對照溶

液(130 mM NaCl、5 mM KCl、2.8 mM NaOAc、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、10 mM 葡萄糖、1 mM CaCl₂；以 NaOH 調整至 pH 7.4)蓋過為穩定時，細胞以溶解於上述對照溶液之試驗化合物灌流(藉由稀釋試驗化合物之 10 或 100 mM DMSO 溶液，使得 DMSO 含量不超過 0.1%)，電流持續直至無進一步變化出現，以增加之試驗化合物濃度重覆同樣試驗，就各濃度及各細胞，測定 hERG 電流的最大幅度之微微安培(picoAmperes, pA)，就試驗化合物之各濃度在 pA 中最大幅度，相比於在相同細胞中之純的對照組並被計算成對照組值之%。

評估：試驗化合物以各種不同的濃度，於表現 hERG 通道的 3-5 CHO 細胞中被測試，藉由非線性最小平方迴歸法取得 IC₅₀ (GraphPAD Software, San Diego, CA)。

一般的選擇性

為了最小化不想要的副作用之風險，有必要對生物上重要的官能的單元保持非選擇性效果，例如，受體類、離子通道及酵素類；被列示於，例如，Whitebread, S. et al.; Drug Discovery Today 2005, 10, 1421-33 and Rolland, C. et al.; J. Med. Chem. 2005, 48, 6563-6574，作為一種活性成分，儘可能的少量，在試管試驗系統中之大量的一般選擇性試驗可使用各種特殊化的服務進行(例如，Cerep, Panlabs)。

本發明的式 I 化合物呈現，作為選擇性 MCH1R 拮抗劑

類，選擇性因子為至少 30，宜為 100，更佳為 300 且更適宜的為 1000，相對親和性對其他的蛋白質類，這類蛋白質的實例為血清素受體亞型(例如，5-HT_{2a} 受體)、蕁毒鹼(muscarine)受體亞型(例如，M₁ 受體)、腎上腺能的受體亞型(例如，AR α _{1a})、鈉及鈣通道(例如，L-型鈣通道)。

在水溶液系統中的溶解性

在水性溶劑系統中之物質的充分的溶解性，對於一種可再現性(reproducible)藥學的影響是一種很重要的前題，在水性系統中之溶解性可藉由各種的方法被測定，適當的實例為溶液沈澱法("動態溶解性")以及用於探討固體樣品的解離直到建立一種平衡的方法("熱動態溶解性")。

a) 動態溶解度

試驗化合物之一種 DMSO 溶液(2.5 mM; 0.5 微升)被吸取進入 200 微升之一種水性試驗溶液內(例如，磷酸-緩衝的鹽水, 10x, 1M, Sigma, 被調整至 10mM, pH7.4)，置於一種 96-孔的微滴定板，就 6.25 μ M 試驗化合物所導致之理論的濃度下，使用一種比濁計(nephelometer) (例如，Nephelostar Galaxy, BMG Labtech)測量濁度，在水性試驗溶液中之試驗化合物之濃度再藉由添加另外的 DMSO 溶液(2.5 Mm; 0.5 微升)予以提高至理論值 12.5 μ M，並再次測定濁度，另外添加 DMSO 溶液(1 微升, 2.5 mM; 0.5 微升, 10 mM; 再為 9x 1 微升, 10 mM 導致 25 μ M、50 μ M、100 μ M、150 μ M、200 μ M、

250 μ M、300 μ M、350 μ M、400 μ M、450 μ M 及 500 μ M 之理論的濃度)，在完成測量間也進行濁度之測定。

評估：由比濁計測量得的濁度值被與在水性試驗溶液內之試驗化合物之理論進行繪圖，一旦在一理論的濃度下測得明顯的濁度(例如，5 倍於上述之水性試驗溶液之對照值)，低於此被陳述的濃度值為試驗化合物在試驗溶液中之溶解度限制，於是，最大可能的測量範圍浮現為<6.25 μ M、6.25-500 μ M 及>500 μ M 之值。

本發明的較佳的化合物顯現在磷酸緩衝液(pH 7.4)中之動力溶解性為至少 12.5 μ M，更佳者為至少 50 μ M 且甚至更佳者為至少 250 μ M。

b) 熱動態溶解性

自一系列在 DMSO 中試驗化合物之稀釋物(500 μ M、100 μ M、50 μ M、10 μ M 及 1 μ M、M)的 HPLC UV 測量積分得之 UV 吸收，顯現與校準線中之濃度呈線性相關，試驗化合物 (500 μ g)與水性試驗溶液(250 微升)一起於一種密閉的容器 (容量: 1.5 毫升)內搖動 16 小時(Eppendorf thermoshaker, 1400 rpm, 25°C，遮蓋免於照光)，再以最大的旋轉速度離心，最後將上澄液過濾，經過濾的上澄液直接地藉由 HPLC UV 測量(見上面)，另一樣品經稀釋後被分析(1 份體積上澄液，39 份體積試驗溶液)。

評估：在未稀釋的上澄液中之試驗化合物的濃度被計算自：根據導出的校準線所得的積分之 UV 吸收及所陳述

在個別的水性試驗溶液中之試驗化合物的溶解性。

水溶液試驗溶液的實例為去離子水或具各種 pH 值(例如, pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8、pH 7.4、pH 9.0)之水性磷酸鹽緩衝液, 其可由市面販售的溶液(磷酸緩衝的鹽液, 10x, Sigma), 藉稀釋及以磷酸或氫氧化鈉溶液, 經標準的方法配製取得。

本發明的較佳的化合物顯現在磷酸緩衝液(pH 7.4)中的溶解度為至少 12.5 μM ; 更佳地為至少 50 μM ; 且甚至更佳地為至少 250 μM 。

滲透性

滲透性的試驗係在 CACO-2/TC7 細胞中進行, 其已被培養(帶高葡萄糖含量之 DMEM/Glutamax 1/Gibco, HEPES 25 mM, 1% NEAA, 10% FBS, 40 微克/毫升的健大黴素; 37°C 周圍溫度; 95%濕度及 10% CO₂ 含量), 於 Becton Dickinson 過濾器上(24-孔, 未覆蓋), 經 21 天, 此滲透性在 20 μM 的試驗化合物濃度(1% DMSO 於 HBSS 內), pH 梯度下被測試(頂端的: pH 6.5 及 0.5% BSA; 基側的: pH 7.4 及 5% BSA), 使用 LCMS/MS 分析, 其他試驗系統的描述及實驗程序, 可參考: Balimane, P.V.; Drug Discovery Today 2005, 10(5), 335-343。

CYP 酵素的抑制作用

CYP 酵素的抑制作用之測定係於重組的酵素(得自

Becton Dickinson)及螢光受質(BD/Gentest)上，根據製造者的指示(見網址 <http://www.bdbiosciences.com>)測定，測試系統的其他描述及實驗程序，可參考：Zlokarnik, G.; Drug Discovery Today 2005, 10(21), 1443-1450。

代謝穩定性

代謝穩定性的測定係將試驗化合物(5 μ M)與微脂的肝劃分(帶有 0.1% w/v 之 BSA 1 毫克/毫升蛋白質; 1 mM NADPH, 0.5% DMSO)，在 37°C 下培養，培養 0 及 20 分鐘時，藉由 LCMS/MS 分析，測試系統的其他描述及實驗程序，可參考：Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 and Lau, Y.Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002,19(11), 1606-1610。

【實施方式】

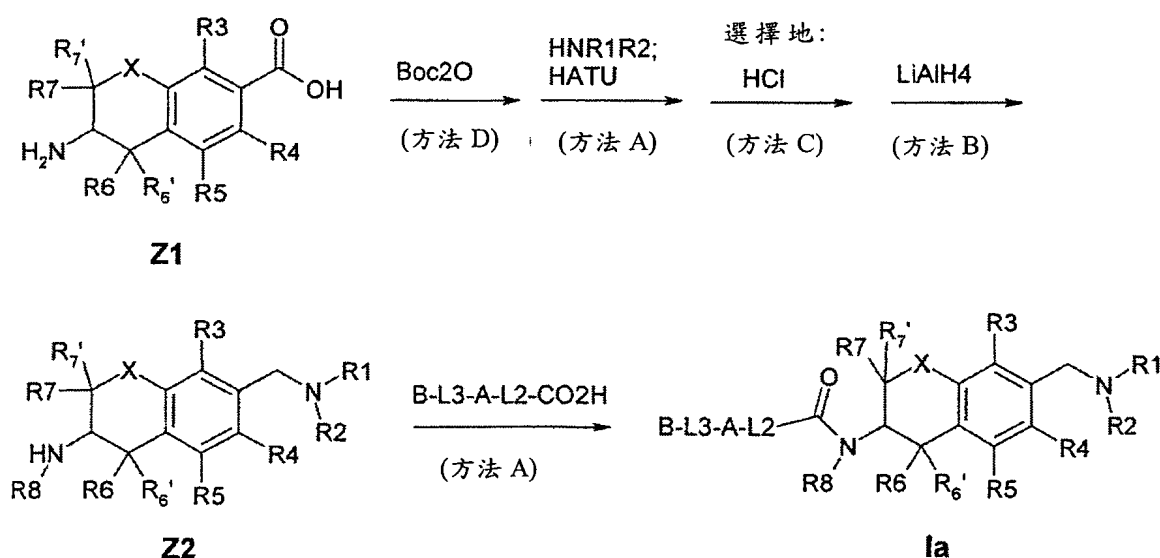
實例

下面提出的實例及製備方法係用於說明本發明而非指本發明僅及於此。

本發明之具式 I 之化合物可藉助於已知的原理被製備，例如，結構為 Z1 之胺基酸，可先進行選擇性保護(例如，使用方法 D，以 Boc₂O 保護)，接著與一種胺(HNR₁R₂)反應，可有利地使用一般已知之偶合試劑(例如，方法 A-1，使用 HATU 或採用方法 A-2，使用 EDC/HOBt)，移除保護基(例如，採用方法 C，使用鹽酸)，並接著進行還原反應(例

如，採用方法 B，使用氫化鋁鋰)，製得結構為 Z2 之一種胺(其中 R8 = H)，在還原反應之前不將一種胺基甲酸酯基保護基移除時，製得 R8 = 甲基之 Z2，在最後一步驟，本發明的式 Ia 之化合物可藉由使用具結構為 B-L3-A-L2-CO2H 之一種酸經還原胺 Z2 而得(例如，採用方法 A-1 或 A-2)(圖表 1)。

圖表 1

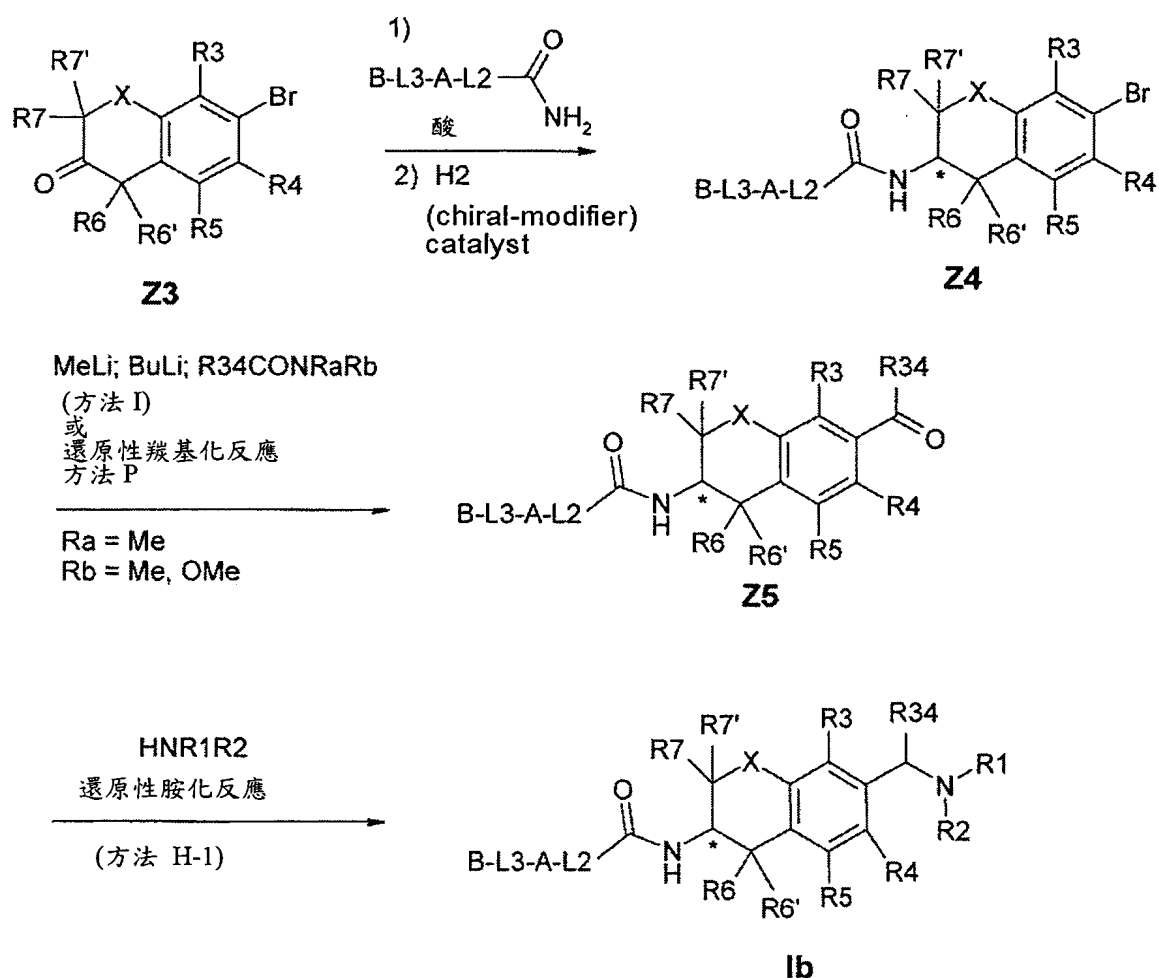


類型 Ia 之其他的化合物之取得，可令中間物 Z2 與具結構為 HO-A-L2-COOH 之羧酸反應(例如，藉由方法 A-2)，接著以適當的烷化劑(例如，藉由方法 F，與烷基溴、烷基碘或烷基磺酸酯類)進行烷化反應而得。

或者，式 I 的化合物可由酮類 Z3 製得，其為可購的之化合物，或可以已知的方法製取者(見，例如，synthesis 2004, 121; J. Org. Chem. 1995, 60, 4324)，酮 Z3 與鹽胺

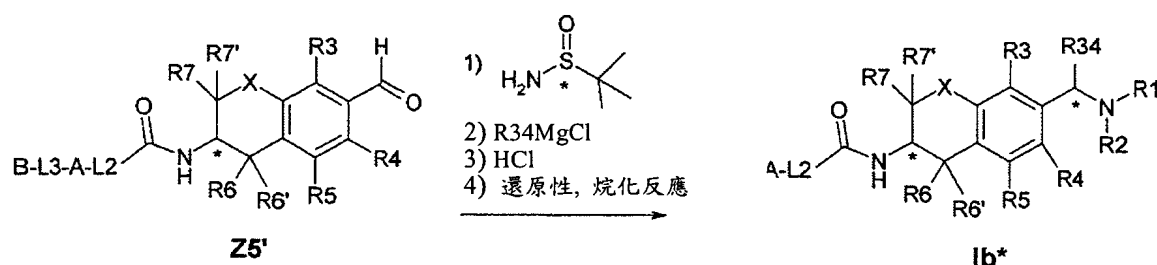
(B-L3-A-L2-CONH₂)之酸-催化的縮合反應及接著的(選擇性不對稱的)將所得的烯醯胺類在已知條件下進行催化性
 氫化反應(見, 例如, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 230; Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 3467; J. Org. Chem. 1995,
 60, 4324), 製得芳基溴化物 Z4, 這些可藉由文獻中的方法
 被轉變成芳基羰基化合物 Z5(見, 例如, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6935; J. Med. Chem. 2005, 48, 1948; Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 154), 最後的還原性胺化反應, 製得化合物 Ib (圖表 2)。

圖表 2



被定義成類型 Ib* 之立體化學的化合物可得自，例如，藉由縮合中間物 Z5' 與對掌的亞磺醯基醯胺類(例如，藉由方法 M)，添加 Grignard 試劑(例如，藉由方法 L)，水解(例如，藉由方法 K)及選擇地進行還原性烷化反應，例如，藉由方法 H-2 (圖表 2-1)。

圖表 2-1



Z4 類型之另外的中間物可藉由接著的修飾取代基而製得，例如，甲氧基($\text{B-L3} = \text{MeO}$)可被像是溴化氫或三溴化硼之試劑斷開(例如，藉由方法 N)，所產生之芳族羥基化合物可被與適當的烷化劑反應(例如，方法 F，與烷基溴化物、烷基碘化物或烷基磺化物反應)。

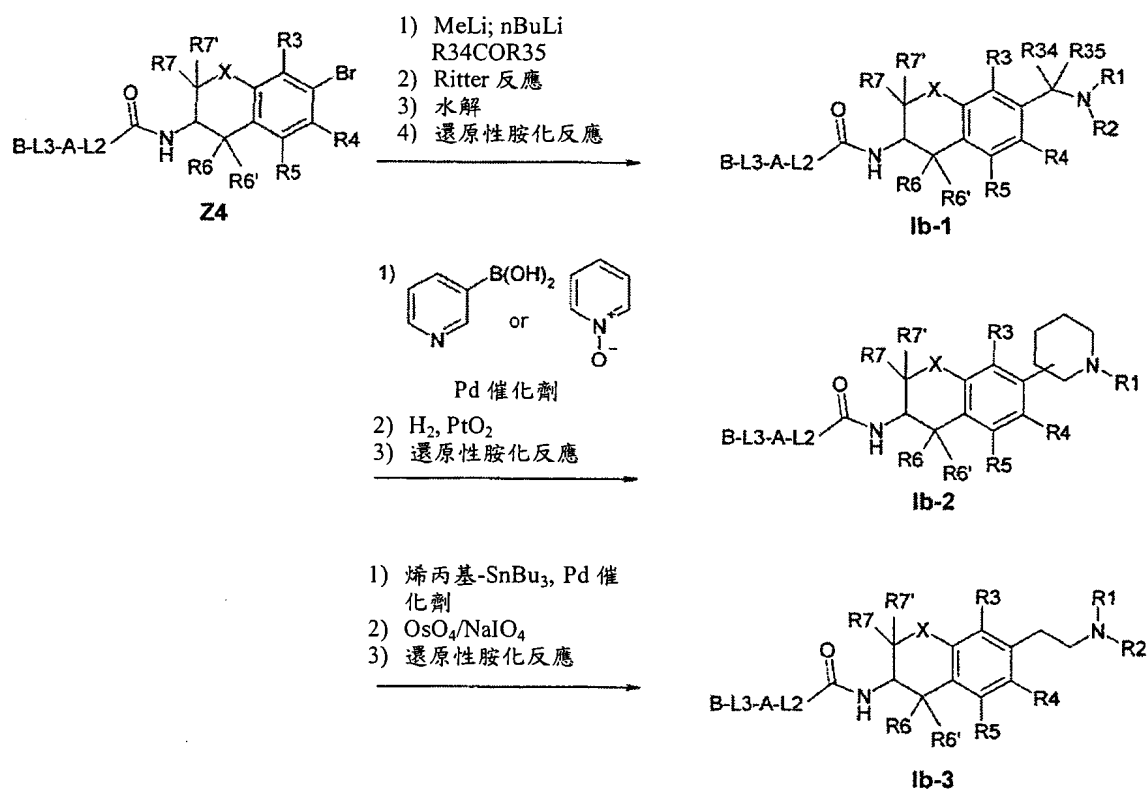
中間物 Z4 也可被使用以合成其他的式 I 化合物，此時，例如，藉由相繼地以 MeLi 處理 Z4，並再以 $n\text{-BuLi}$ 處理製得的二陰離子，可被與酮類($\text{R}_{34}\text{COR}_{35}$)反應，所得的四級醇類可在 Ritter 反應條件下(例如， TMSCN 、 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HOAc}$)轉變成醯胺類，其再在水解及選擇的還原性烷化反應後，製得結構為 Ib-1 之化合物(圖表 2-2)。

或者，中間物 Z4 也可藉由與過渡金屬錯合物(例如 Pd

及 Ni 的錯合物)反應，使用吡啶基化合物(例如，吡啶基三
 烷基錫化合物類、吡啶基硼酸(衍生物類)或吡啶 N-氧化物
 類)催化，接著以適當的催化劑(例如，在 HOAc 內之 PtO_2 ;
 方法 J-1)進行氫化反應並選擇地進行還原性烷化反應，製
 得結構為 Ib-2 之化合物(圖表 2-2)。

另種方法中，中間物 Z4 被與烯丙基-金屬化合物(例
 如，烯丙基丁基錫)，在鈀催化劑存在下反應，然後氧化斷
 開雙鍵(例如，使用 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$)，如此生成的醛被與胺類
 HNR_1R_2 進行還原性胺化反應(圖表 2-2)。

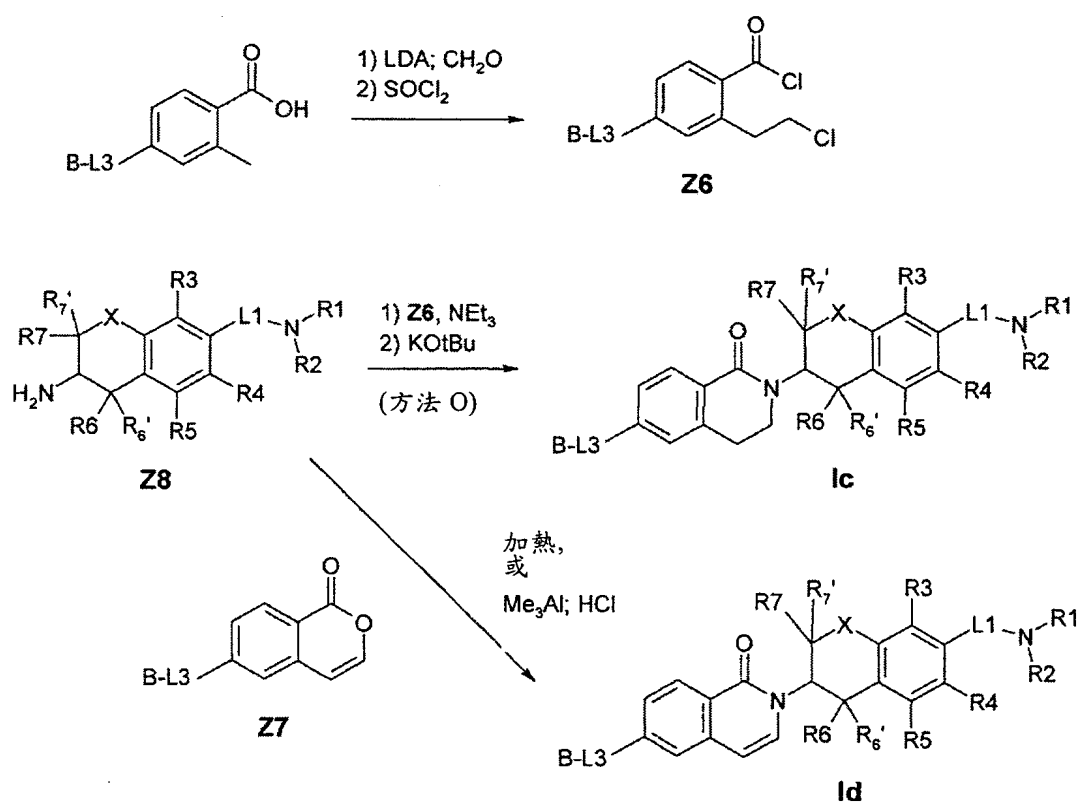
圖表 2-2



在中間物 Z4、Z5 及 Z5' 的醯胺官能基上的烷化反應(例如，與 NaH、MeI 之) 及根據說明如前之進一步合成反應，以及 Ib、Ib-1、Ib-2 及 Ib-3 的類似的烷化反應，製得另外的式 I 之化合物(取代基 R8 的不同)。

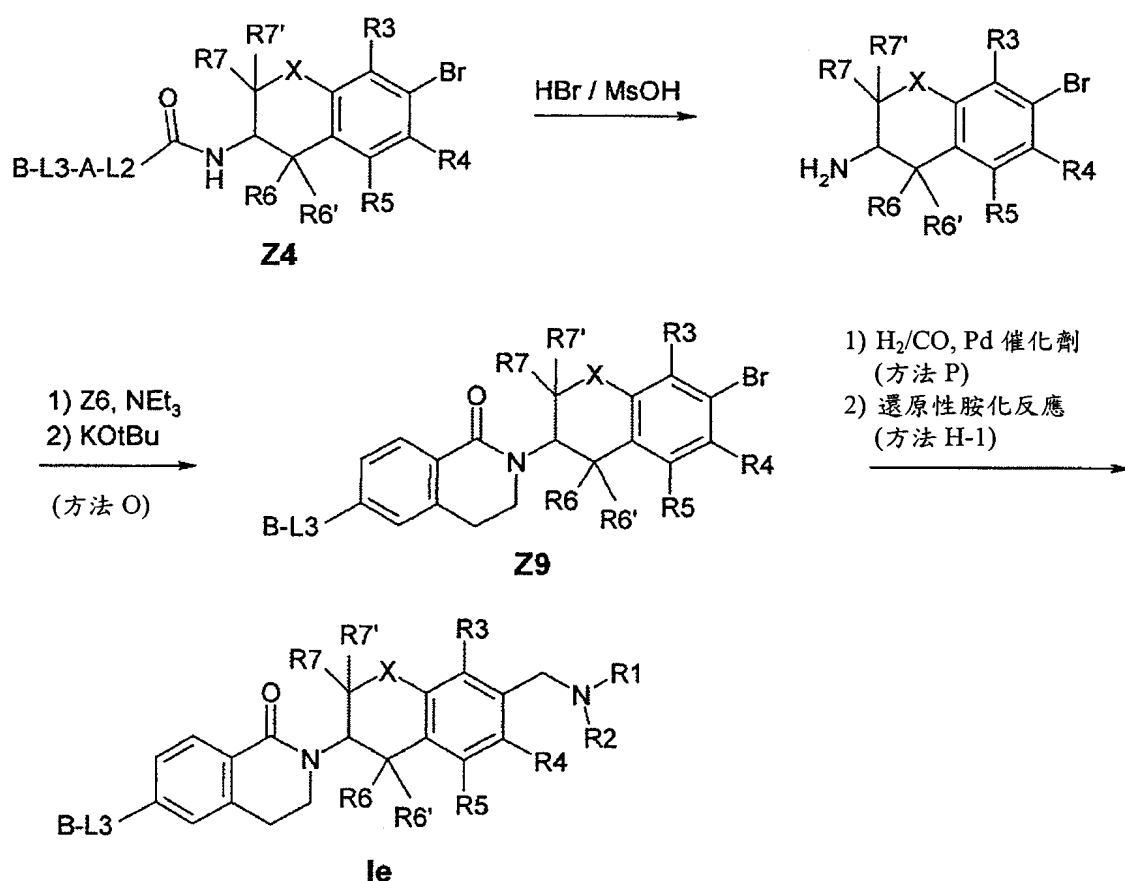
供其他式 I 化合物的另外的製法也包括，令 Z6 類型的二氯化物或 Z7 類型之異色酮類與 Z8 的胺類，使用原理已知的方法進行(圖表 3)，所需要的二氯化物 Z6 可得自鄰位-甲基苯甲酸，藉由雙重金屬化作用，例如，與二異丙基醯胺鋁(LDA)作用，以甲醛(例如，三聚甲醛型式者)掃除二陰離子，最後脫氯，可製得 Z8 之胺，例如，根據圖表 1 (R8=H 之 Z2)或根據圖表 2，藉由 Ib 之水解。

圖表 3



或者，就合成具式 I 之(二氫)異喹啉酮，也可能採用在適當的條件下斷開中間物 Z4 之醯胺鍵(例如，使用 HBr/甲磺酸)，所得的胺可被與二氯化物 Z6 (或與異色烯酮類 Z7)反應，製得的溴化物 Z9 可再被轉變成本發明類似於中間物 Z4 之化合物(較佳地為在此被說明之藉由過渡金屬-催化的反應)，例如，溴化物 Z9 可被進行還原性羰基化反應且所得的醛類可藉由還原性胺化反應被轉變成為 Ie 類型之化合物(圖表 3-1)。

圖表 3-1



所用的一般方法的說明，順便舉例，有如下各點：

實例 1 中之方法 A-1、B、C、D、E、F、G；

實例 2 之方法 H、I；

實例 4 中之方法 J-1；

實例 6 中之方法 K、L、M-1；

實例 8-1 中之方法 H-2；

實例 9-1 中之方法 A-2；

實例 13 中之方法 N；

實例 14 中之方法 O；

實例 15 中之方法 P。

一般說明

a) 結構式的繪圖

在所給實例的結構式中，為簡明起見，未繪出氫原子部分。

b) 鹽型式

本發明的許多化合物為鹼且可與相關的強酸形成鹽類，特別的，在使用一種包含三氟乙酸的溶離液經 HPLC 純化後，化合物可呈現為三氟醋酸氫鹽之型式，僅藉由簡單的鹽溶液之處理(例如，使用碳酸鈉溶液)，這些可被轉化成游離鹼。

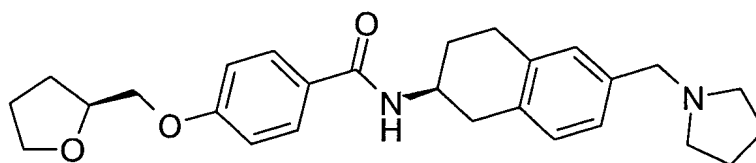
c) 鑑定資料之單位

分子量的單位為"克/莫耳"，質譜中被觀察到的頂峰為

莫耳分子離子質量與分子離子的電荷之整數比(m/z)。

實例 1

N-((S)-6-吡咯啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四
氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



方法 A-1

對溶解於 NMP (30 毫升) 的 4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲
氧基]苯甲酸(3.38 克)之溶液，加入 HATU (O-(7-氮雜苯并三
唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎗六氟磷酸；5.78 克)，然後加入
三乙基胺(2.12 毫升)，滴入溶解於 NMP (20 毫升) 之 (S)-6-
吡咯啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺(3.5 克)，12 小時
後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，經飽和的碳酸鈉溶液洗
滌，濃縮，殘留物在矽膠上層析純化(溶離液：10:1
DCM/MeOH)，所得產品具有分子量為 434.58
($C_{27}H_{34}N_2O_3$)；MS (ESI): 435 ($M+H^+$)。

(S)-6-吡咯啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺

方法 B

將溶解在 THF(5 毫升)中之((S)-6-胺基-5,6,7,8-四氫萘
-2-基)吡咯啉-1-基-甲酮(0.49 克)溶液滴至懸浮於 THF(10 毫

升)中之氫化鋁鋰(0.60 克)懸浮液中，將混合物攪拌 1 小時，小心地滴入水(0.6 毫升)，接著加入氫氧化鈉溶液(16%；2 毫升)及再加水(2 毫升)，將所得沈澱過濾，濾液濃縮，將殘留物置入鹽酸(1N)，以乙醚洗滌，水溶液相以濃縮的氫氧化鈉溶液鹼化，以二氯甲烷(DCM)萃取三遍，合併的有機層經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 230.36 (C₁₅H₂₂N₂)；MS (ESI): 231 (M+H⁺)。

以一種類似的方法，可製得(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺及(S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺。

((S)-6-胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-吡咯啶-1-基甲酮

方法 C

將[(S)-6-(吡咯啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-胺基甲酸第三-丁基酯(0.70 克)溶解於 MeOH (5 毫升)後，加入濃縮的鹽酸(5 毫升)，一小時後，以濃縮的氫氧化鈉溶液將混合物鹼化，以 DCM 萃取三遍，合併的有機層經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 244.34 (C₁₅H₂₀N₂O)；MS (ESI): 245 (M+H⁺)。

[(S)-6-(吡咯啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯

根據方法 A-1，令(S)-6-第三-丁氧基羰基胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-羧酸，與吡咯啶反應，所得產品具有分子量為

344.46 (C₂₀H₂₈N₂O₃); MS (ESI); 345 (M+H⁺)。

(S)-6-第三-丁氧基羰基氨基-5,6,7,8-四氫萘-2-羧酸

方法 D

對(S)-6-氨基-5,6,7,8-四氫萘-2-羧酸(1.0 克)、氫氧化鈉溶液(32%: 1.1 克)及 MeOH (20 毫升)的混合液，加入 DI-第三-丁基二碳酸酯(1.92 克)，在 50°C 下將混合物攪拌 6 小時，再加水(150 毫升)，以乙醚萃取後，水溶液相被略為酸化並以 DCM 萃取三遍，合併的有機層經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 291.35 (C₁₆H₂₁NO₄); MS (ESI): 292 (M+H⁺)。

4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸

方法 E

將 4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸甲基酯(9.8 克)、氫氧化鈉溶液(2 N: 80 毫升)及 MeOH(300 毫升)的混合溶液攪拌 12 小時，在迴轉濃縮器中移除有機揮發成分，殘留的水溶液相以甲基第三-丁基醚(MTBE)萃取，再以濃鹽酸酸化，濾下產生之沈澱，乾燥，所得產物具有分子量為 222.24 (C₁₂H₁₄O₄); MS (ESI): 223 (M+H⁺)。

4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸甲基酯

方法 F

將甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯(7.6 克)、4-羥基

苯甲酸甲基酯(6.4 克)、碳酸鉍(20 克)及 NMP(100 毫升)的混合物加熱至 75°C，經 12 小時，冷卻後，混合入水，以乙酸乙酯萃取，有機層經水洗滌三遍，經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 236.27 (C₁₃H₁₆O₄); MS (ESI): 237 (M+H⁺)。

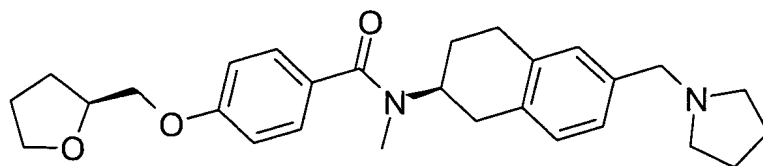
甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯

方法 G

對溶解於吡啶(35 毫升)之(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲醇(7.95 克)溶液，在-15°C 下，加入甲磺醯基氯(7.47 克)，在 0°C 下將反應攪拌 5 小時，添加水後，混合物以乙酸乙酯萃取，有機層經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 180.22 (C₆H₁₂O₄S); MS (ESI): 181 (M+H⁺)，類似地，可合成得甲磺酸(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯。

實例 2

N- 甲基 -N-((S)-6- 吡咯啶 -1- 基 甲基 -1,2,3,4- 四氫 萘 -2- 基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



根據方法 A-1，令 4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-苯甲酸與甲基-((S)-6-吡咯啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)

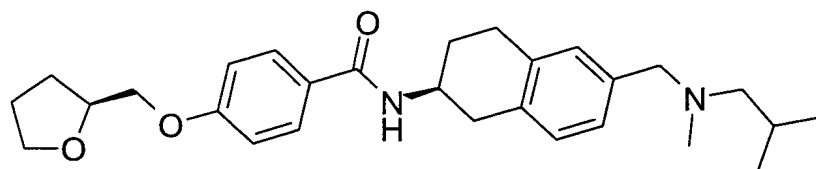
胺反應，所得產物具有分子量為 448.61 (C₂₈H₃₆N₂O₃); MS (ESI): 449 (M+H⁺)。

甲基-((S)-6 吡咯啉-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺

根據方法 B，令[(S)-6-(吡咯啉-1-羰基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯與氫化鋁鋰反應(10 當量，60°C，2 小時)，所得的產物具有分子量為 244.38 (C₁₆H₂₄N₂)；MS (ESI): 245 (M+H⁺)。

實例 3-1

N-{(S)-6-[(異丁基甲基胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫萘-2-基}-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



方法 H-1

對 N-((S)-6-甲醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(0.50 克)、THF (5 毫升)、甲醇(2 毫升)、異丁基甲基胺(0.23 克)及乙酸(0.24 克)的混合物，加入聚合物-束縛的氰基氫硼化鈉(2.7 毫莫耳)，在室溫下攪動所得懸浮物，經 12 小時，吸引濾下聚合物，將濾液濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，所得產物具有分子

量為 450.63 (C₂₈H₃₈N₂O₃) ; MS (ESI): 451 (M+H⁺) 。

N-((S)-6-甲醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

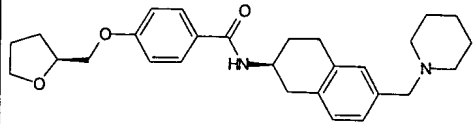
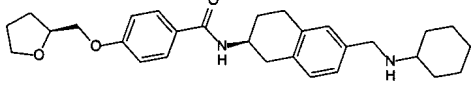
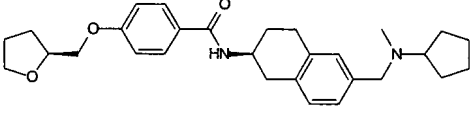
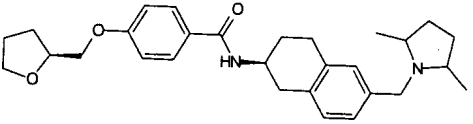
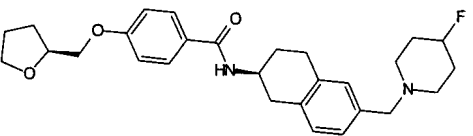
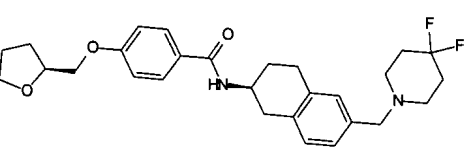
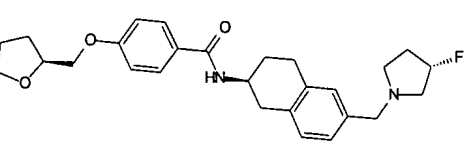
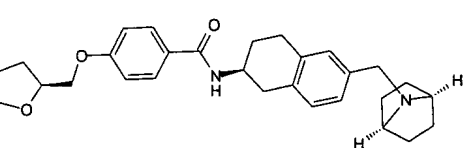
方法 I

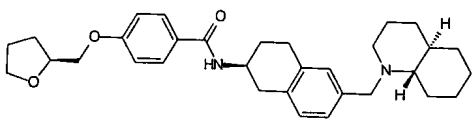
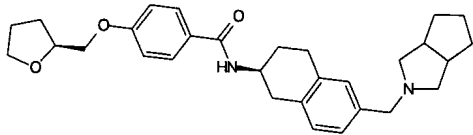
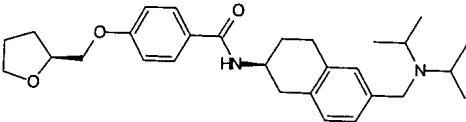
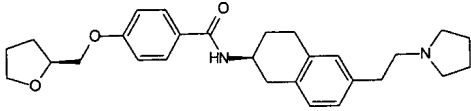
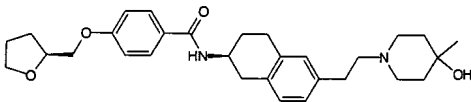
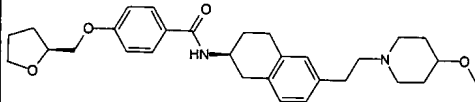
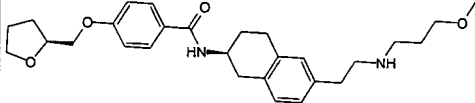
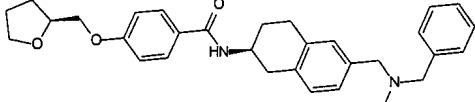
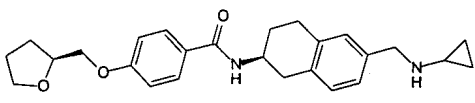
將 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(10.0 克)及 THF (130 毫升)一起冷卻至 -78°C (乾冰浴)，滴入甲基鋰溶液(18.9 毫升；在乙醚中之 1.6M 溶液)，一分鐘加完後，滴入丁基鋰溶液(13.9 毫升；在甲苯中之 2.5 M 溶液)，一分鐘加完後，加入 DMF (5.1 克)，再經 30 秒，加入乙酸(4.5 毫升)，回溫至室溫後，反應混合物經水稀釋並以乙酸乙酯萃取，有機層經硫酸鎂乾燥後，濃縮，所得的產物具有分子量為 379.46 (C₂₃H₂₅NO₄)；MS (ESI): 380 (M+H⁺)，以一種類似的方法，可由 N-((R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺，製備得 N-((R)-6-甲醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺。

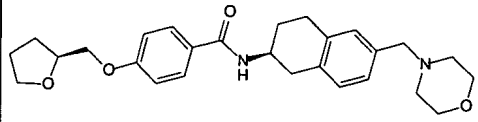
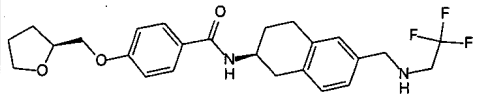
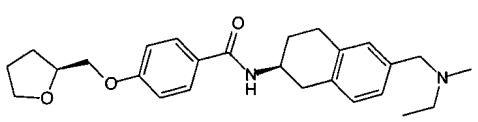
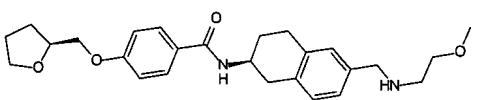
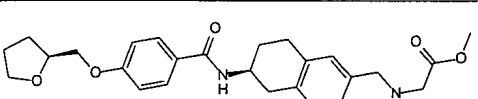
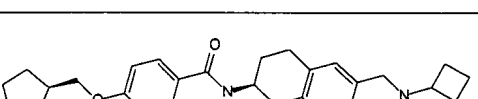
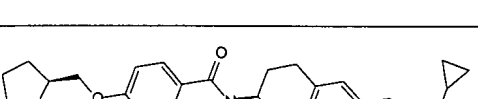
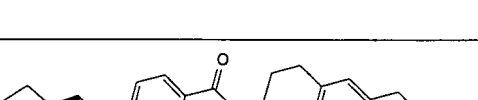
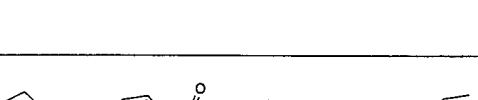
N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

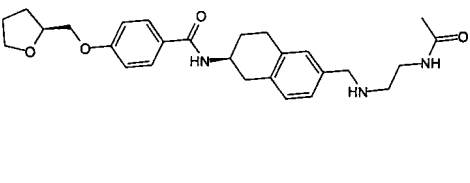
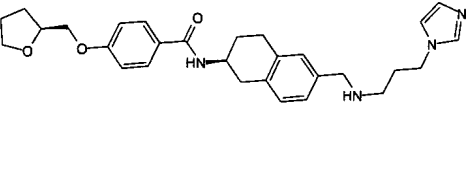
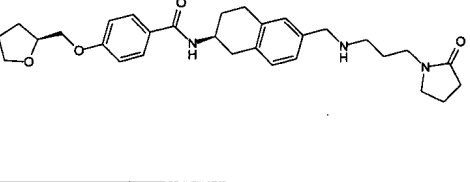
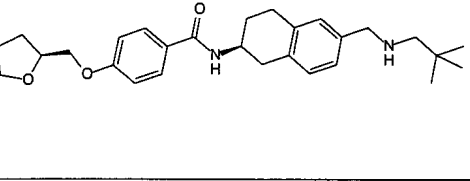
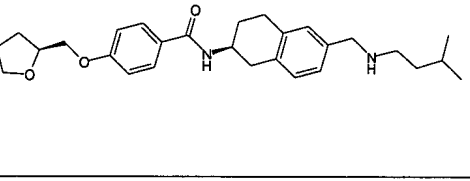
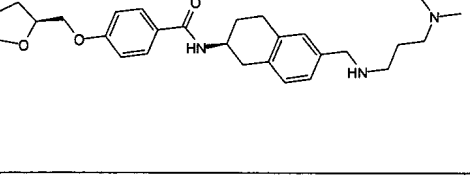
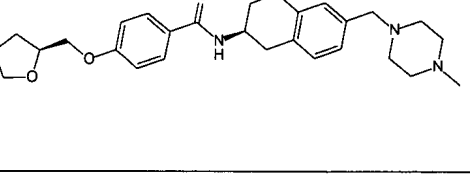
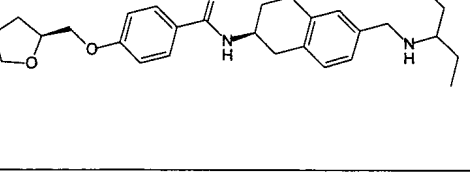
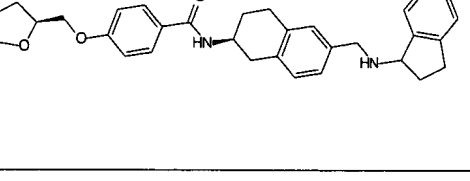
根據方法 F，令 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-羥基苯甲醯胺與甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯反應，所得的產物具有分子量為 430.35 (C₂₂H₂₄BrNO₃)；MS (ESI): 430 (M+H⁺) 。

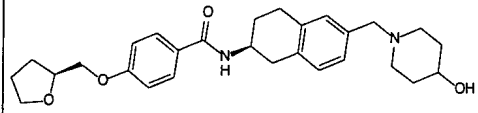
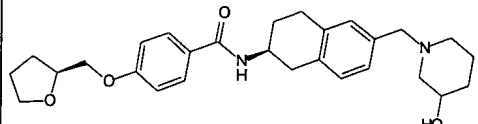
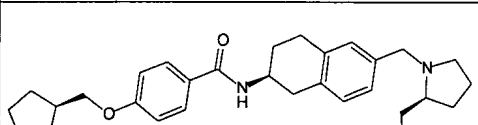
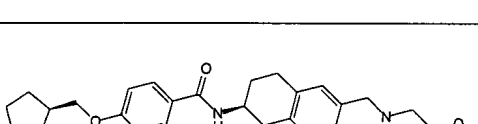
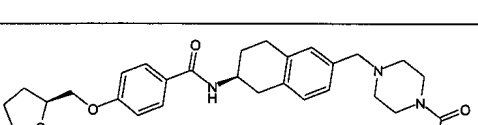
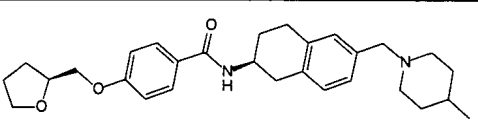
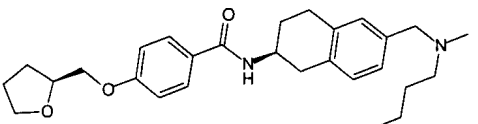
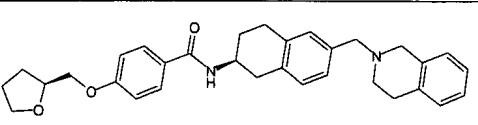
收集於表 1 中之實例，可藉由方法 H-1，令適當的羰基化合物(醛類或酮類)與適當的胺類反應而得。

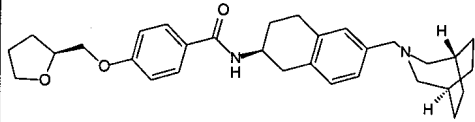
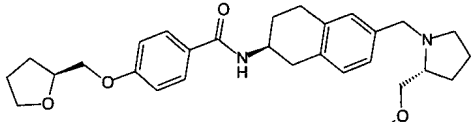
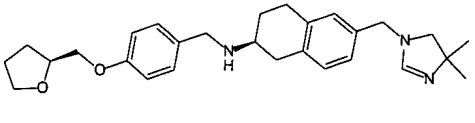
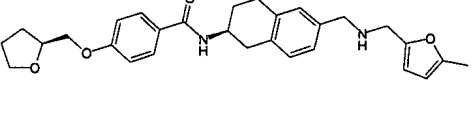
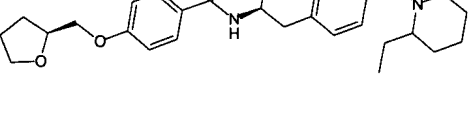
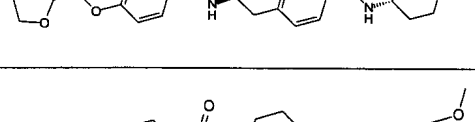
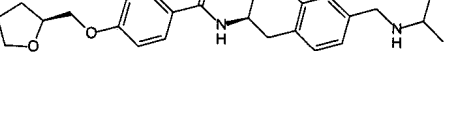
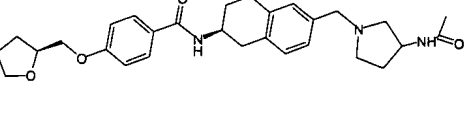
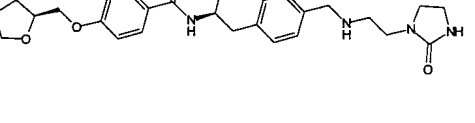
3-5		448.60	449
3-6		462.63	463
3-7		462.63	463
3-8		462.63	463
3-9		466.59	467
3-10		484.58	485
3-11		452.57	453
3-12		460.61	461

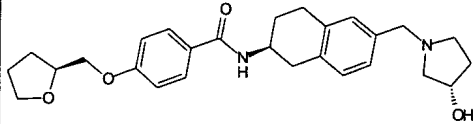
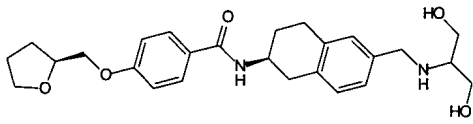
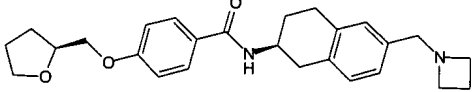
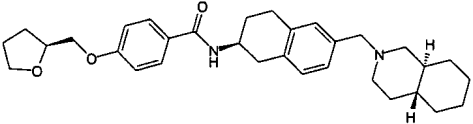
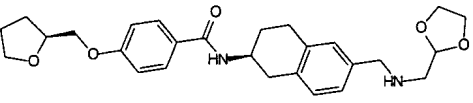
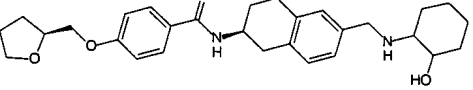
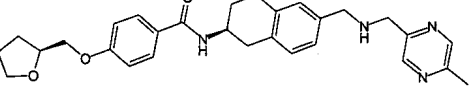
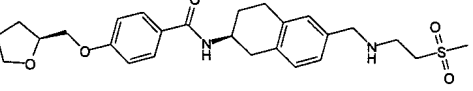
3-13		502.70	503
3-14		474.64	475
3-15		464.65	465
3-16		448.60	449
3-17		492.66	493
3-18		492.66	493
3-19		466.62	467
3-20		484.64	485
3-21		420.55	421

3-22		450.58	451
3-23		462.51	463
3-24		422.57	423
3-25		438.57	439
3-26		452.55	453
3-27		434.58	435
3-28		434.58	435
3-29		466.64	467
3-30		452.59	453

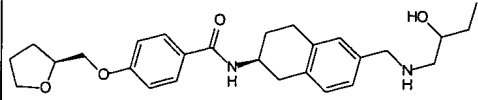
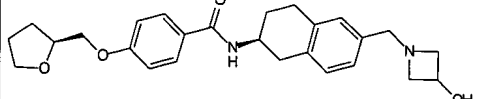
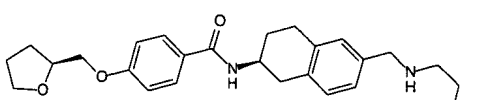
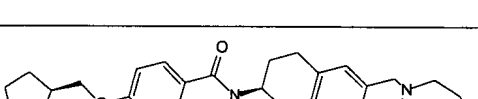
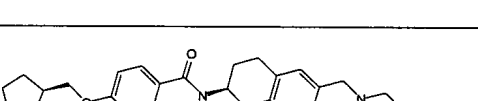
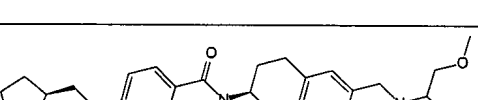
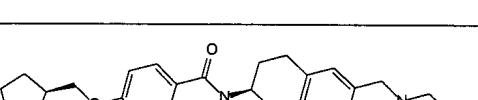
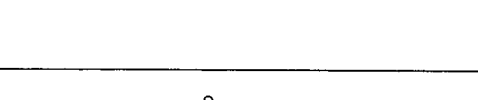
3-31		465.59	466
3-32		488.63	489
3-33		505.66	506
3-34		450.62	451
3-35		450.62	451
3-36		465.63	466
3-37		463.62	464
3-38		450.62	451
3-39		496.65	497

3-40		464.60	465
3-41		464.60	465
3-42		464.60	465
3-43		464.60	465
3-44		491.63	492
3-45		462.63	463
3-46		450.62	451
3-47		496.65	497

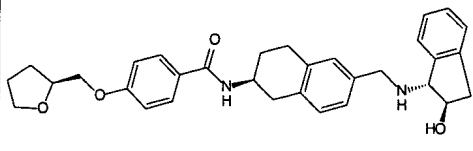
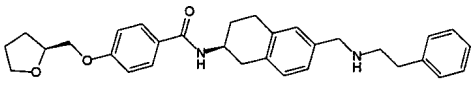
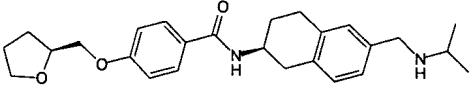
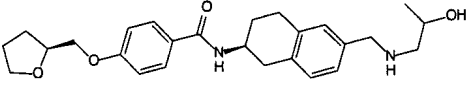
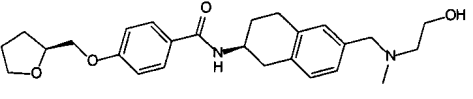
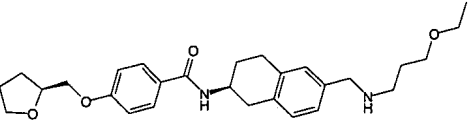
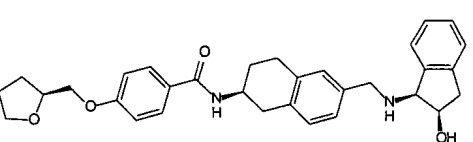
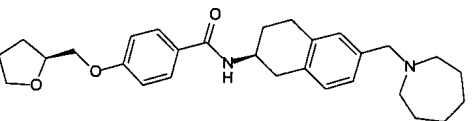
3-48		488.67	489
3-49		478.63	479
3-50		461.60	462
3-51		474.60	475
3-52		476.66	477
3-53		478.63	479
3-54		452.59	453
3-55		491.63	492
3-56		492.62	493

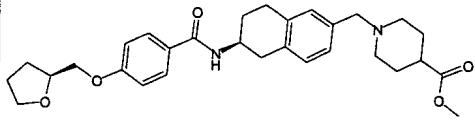
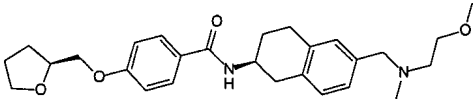
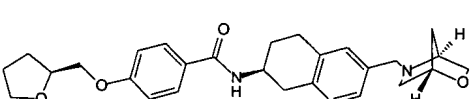
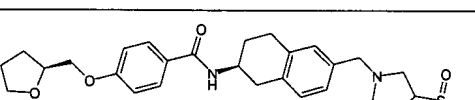
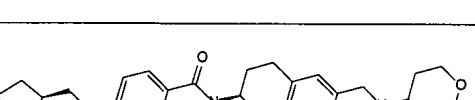
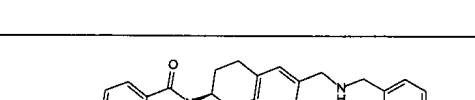
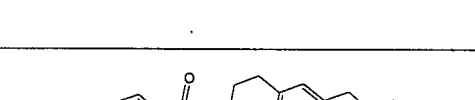
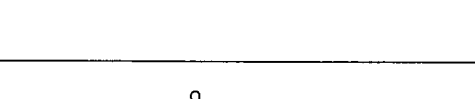
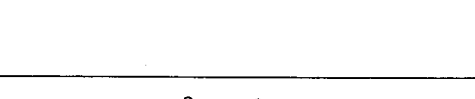
3-57		450.58	451
3-58		454.56	455
3-59		420.55	421
3-60		502.70	503
3-61		466.58	467
3-62		478.63	479
3-63		486.61	487
3-64		486.63	487

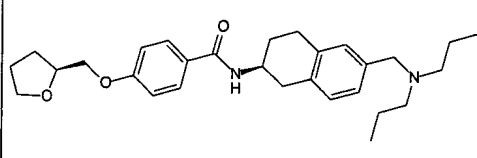
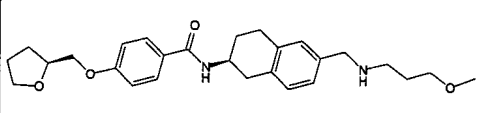
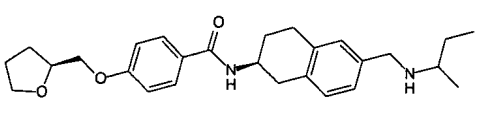
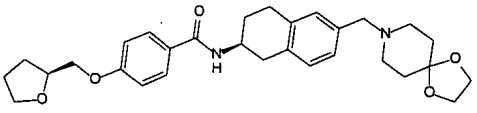
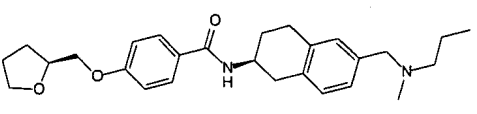
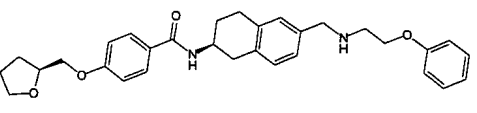
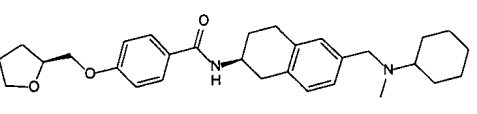
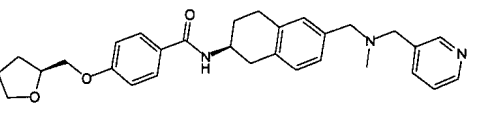
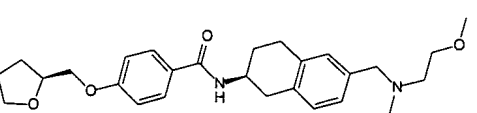
3-65		454.56	455
3-66		450.58	451
3-67		450.62	451
3-68		478.63	479
3-69		464.60	465
3-70		492.54	493
3-71		475.59	476
3-72		463.58	464
3-73		444.52	445

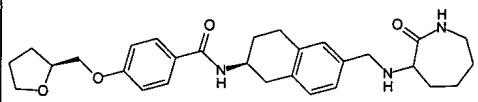
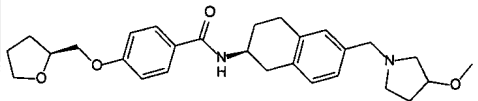
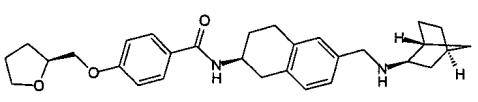
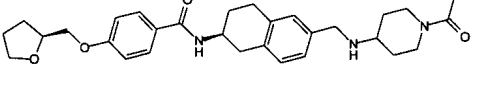
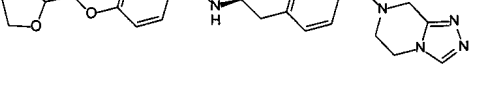
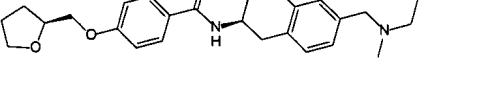
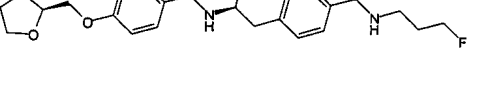
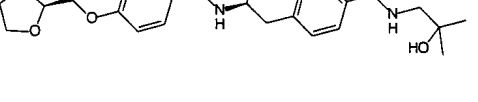
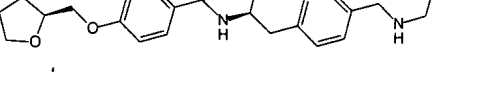
3-74		452.59	453
3-75		436.55	437
3-76		452.59	453
3-77		464.60	465
3-78		468.59	469
3-79		492.66	493
3-80		478.63	479
3-81		498.64	499

3-82		474.60	475
3-83		460.61	461
3-84		473.61	474
3-85		464.60	465
3-86		452.57	453
3-87		478.63	479
3-88		506.68	507
3-89		466.59	467

3-90		512.65	513
3-91		484.64	485
3-92		422.57	423
3-93		438.57	439
3-94		438.57	439
3-95		466.62	467
3-96		512.65	513
3-97		462.63	463

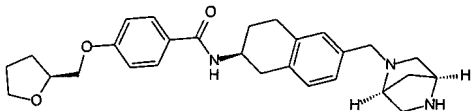
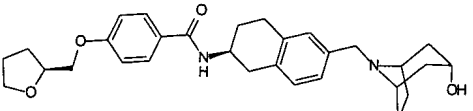
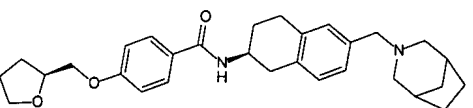
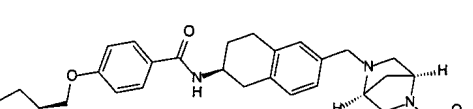
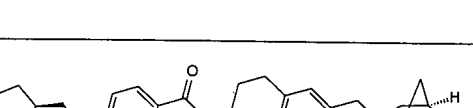
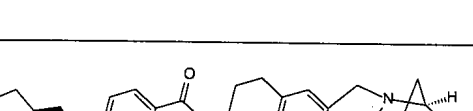
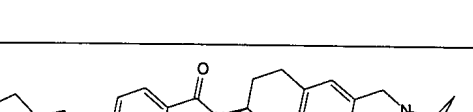
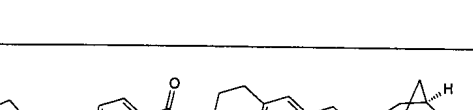
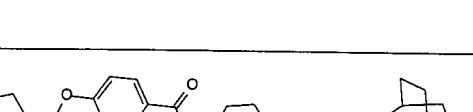
3-98		506.64	507
3-99		452.59	453
3-100		462.59	463
3-101		512.67	513
3-102		464.60	465
3-103		501.62	502
3-104		480.60	481
3-105		465.63	466
3-106		476.66	477

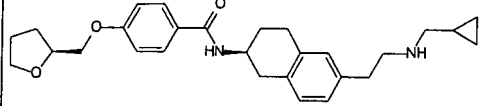
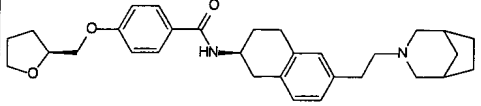
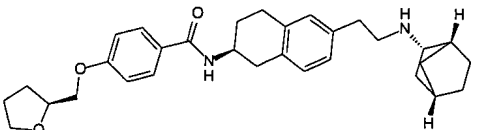
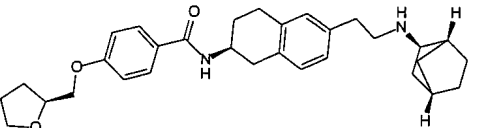
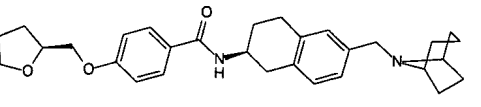
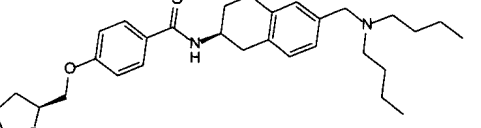
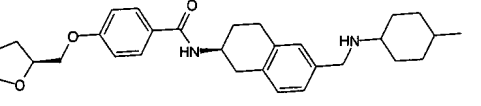
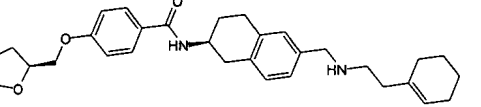
3-107		464.65	465
3-108		452.59	453
3-109		436.59	437
3-110		506.64	507
3-111		436.59	437
3-112		500.64	501
3-113		476.66	477
3-114		485.63	486
3-115		466.62	467

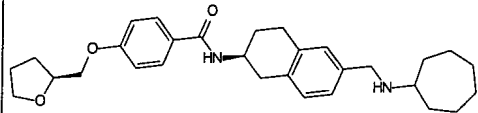
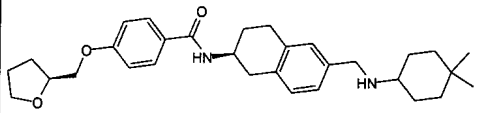
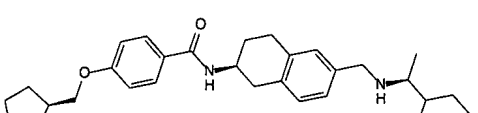
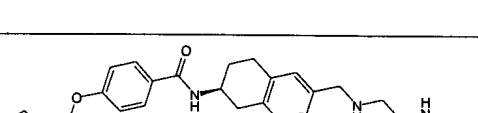
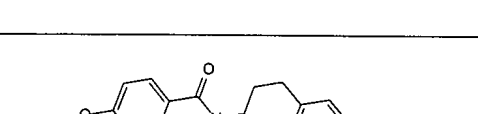
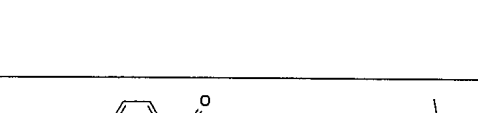
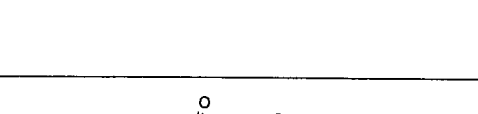
3-116		491.63	492
3-117		464.60	465
3-118		474.64	475
3-119		505.66	506
3-120		487.60	488
3-121		452.59	453
3-122		440.56	441
3-123		452.59	453
3-124		426.53	427

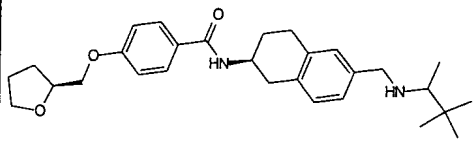
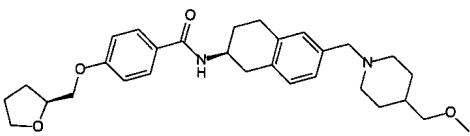
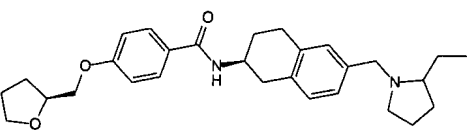
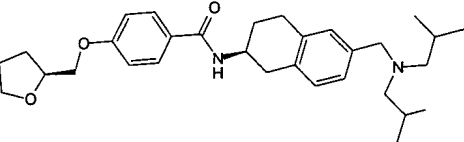
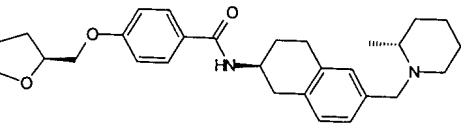
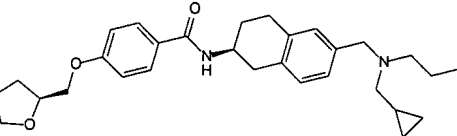
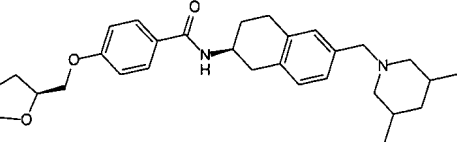
3-125		476.66	477
3-126		448.60	449
3-127		450.62	451
3-128		476.66	477
3-129		452.59	453
3-130		476.66	477
3-131		448.60	449
3-132		478.63	479
3-133		478.63	479

3-134		450.58	451
3-135		464.65	465
3-136		448.60	449
3-137		448.60	449
3-138		448.60	449
3-139		462.63	463
3-140		408.54	409
3-141		450.62	451
3-142		436.59	437

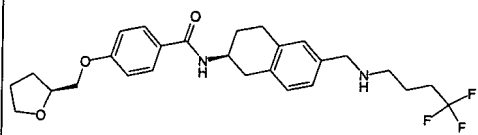
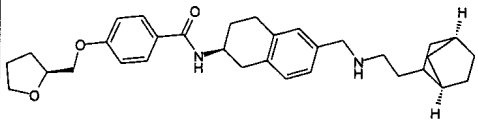
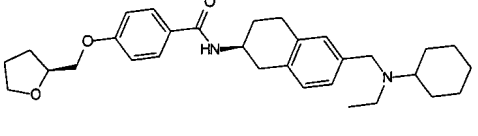
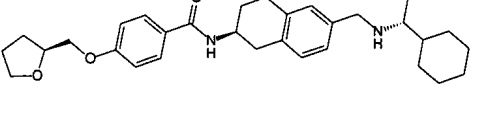
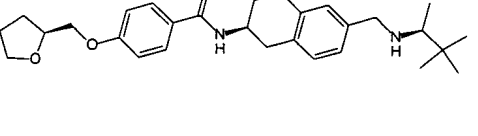
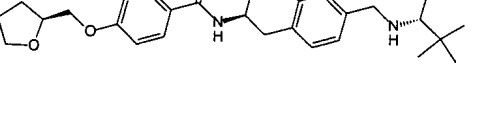
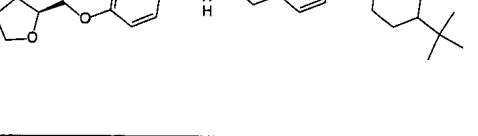
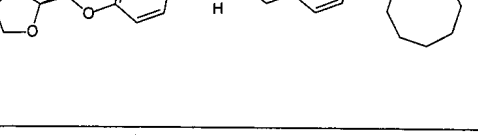
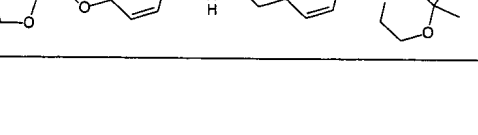
3-143		461.60	462
3-144		490.64	491
3-145		474.64	475
3-146		503.64	504
3-147		460.61	461
3-148		460.61	461
3-149		474.64	475
3-150		474.64	475
3-151		488.67	489

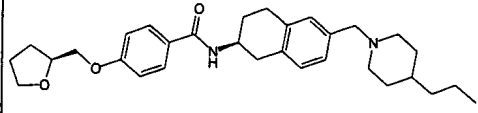
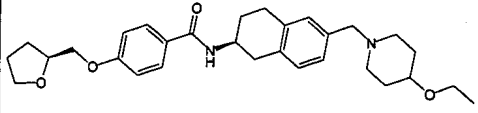
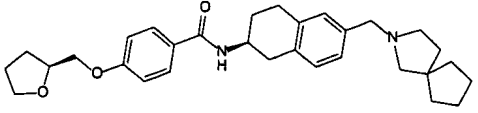
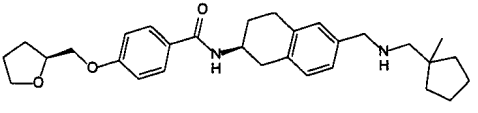
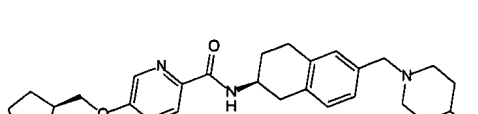
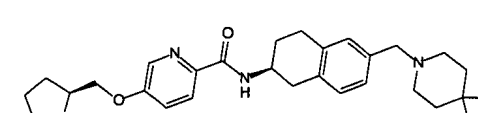
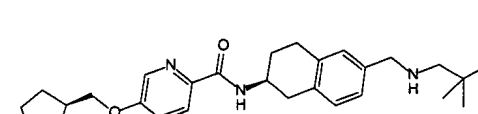
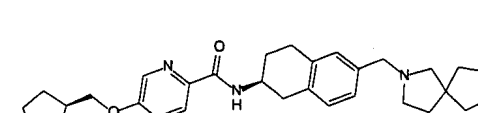
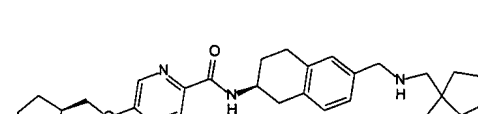
3-152		448.60	449
3-153		488.67	489
3-154		488.67	489
3-155		488.67	489
3-156		474.64	475
3-157		492.70	493
3-158		476.66	477
3-159		488.67	489

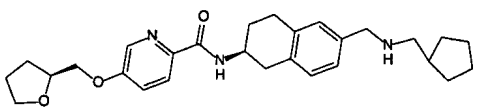
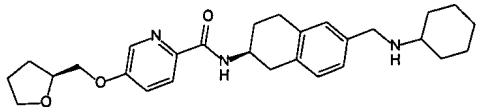
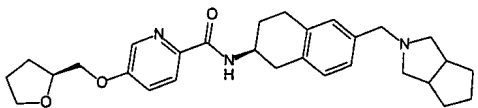
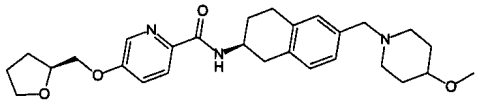
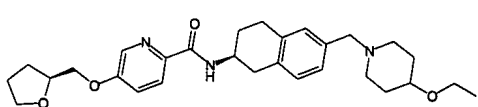
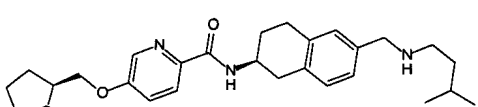
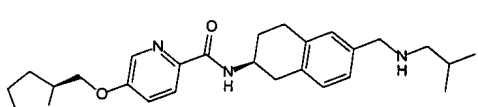
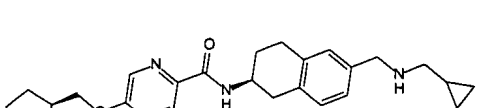
3-160		476.66	477
3-161		490.68	491
3-162		490.68	491
3-163		477.65	478
3-164		476.66	477
3-165		504.71	505
3-166		476.66	477
3-167		490.68	491

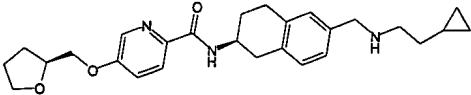
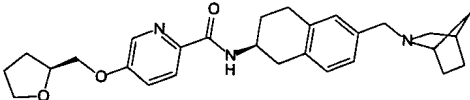
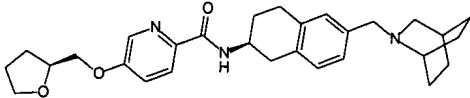
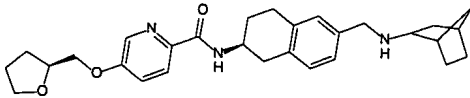
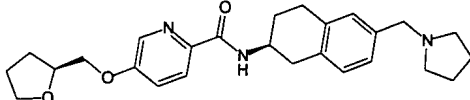
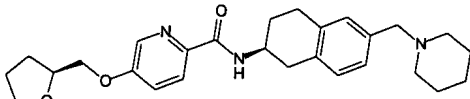
3-168		464.65	465
3-169		492.66	493
3-170		462.63	463
3-171		492.70	493
3-172		462.63	463
3-173		476.66	477
3-174		476.66	477



3-183		490.56	491
3-184		502.70	503
3-185		490.68	491
3-186		490.68	491
3-187		464.65	465
3-188		464.65	465
3-189		504.71	505
3-190		476.66	477
3-191		478.63	479

3-192		490.68	491
3-193		492.66	493
3-194		488.67	489
3-195		476.66	477
3-196		463,63	464
3-197		477,65	478
3-198		451,61	452
3-199		489,66	490
3-200		477,65	478

3-201		463,63	464
3-202		463,63	464
3-203		475,64	476
3-204		479,62	480
3-205		493,65	494
3-206		451,61	452
3-207		437,59	438
3-208		435,57	436

3-209		449,60	450
3-210		461,61	462
3-211		475,64	476
3-212		475,64	476
3-213		435,57	436
3-214		449,60	450

所要的起始材料之製備(表 1)

N-((S)-6-乙醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

將 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(1.0 克)及 THF (10 毫升)的混合物冷卻至-78°C (乾冰浴)，滴入甲基鋰溶液(2.0 毫升；1.6 M

溶在乙醚內)，一分鐘後添加完畢，滴入丁基鋰溶液(1.4 毫升；2.5 M 在甲苯內)，一分鐘後添加完畢，加入 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(0.24 克)，回溫至室溫後，反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析(溶離液：1:1 的庚烷/乙酸乙酯)，所得的產物具有分子量為 393.49 (C₂₄H₂₇NO₄)；MS (ESI): 394 (M+H⁺)。

N-[(S)-6-(2-氧代乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

將 N-((S)-6-烯丙基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(0.50 克)、2-丙醇(50 毫升)及水(50 毫升)的混合物，混合入過碘酸鈉(0.60 克)及四氧化鐵(1.3 毫克)，激烈攪拌 14 小時後，反應混合物以乙酸乙酯萃取，有機層經氯化鈉溶液洗滌後，以硫酸鈉乾燥，濃縮，所得產物具有分子量為 393.49 (C₂₄H₂₇NO₄)；MS (ESI): 394 (M+H⁺)。

N-((S)-6-烯丙基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

將 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(1.00 克)、甲苯(10 毫升)、Pd(PPh₃)₄ (26.7 毫克)及烯丙基三丁基錫(2.46 克)的混合物一起沸騰迴流 5 小時，反應混合物冷卻後，以乙酸乙酯稀

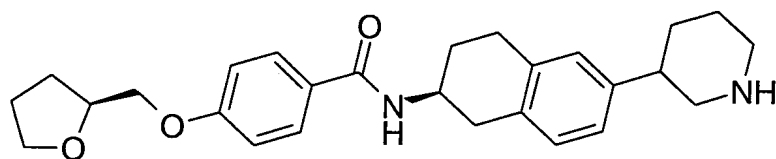
釋，有機層經氯化鈉溶液洗滌後，以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物置於矽膠上以層析法純化，所得的產物具有分子量為 391.51(C₂₅H₂₉NO₃); MS (ESI): 392 (M+H⁺)。

5 5-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-吡啶-2-羧酸((S)-6-甲醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-醯胺

根據方法 A，令(S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺與 5-羥基-吡啶-2-羧酸反應，所得的醯胺，根據方法 F，以甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯予以烷基化，並根據方法 I，
10 被轉變成所要的醛，所得的產物具有分子量為 380.45 (C₂₂H₂₄N₂O₄)；MS (ESI): 381 (M+H⁺)。

實例 4

15 N-((S)-6-六氫吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



方法 J-1

20 將 N-((S)-6-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(0.60 克)、冰醋酸(30 毫升)及氧化鉑(IV)(0.10 克)的混合物，在氫氣球內

的氫氣氛圍下經激烈攪拌 12 小時後，吸引濾除催化劑，將濾液濃縮，所得產物具有分子量為 434.58 (C₂₇H₃₄N₂O₃); MS (ESI): 435 (M+H⁺)。

於一種對掌相(Chiralpak AD-H)進行製備性分離，可製得純的非鏡像物(N-((S)-(R)-6-六氫吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺及 N-((S)-(S)-6-六氫吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺)。

N-((S)-6-吡啶-3-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

將 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(1.00 克)、甲苯(10 毫升)及 Pd(PPh₃)₄ (2.69 克)的混合物，混合入 3-吡啶基硼酸(0.28 克)、乙醇(3 毫升)及碳酸鉀溶液(1.2 毫升; 2M 溶於水中)，混合物被加熱迴流 7 小時，冷卻的反應混合物以乙酸乙酯稀釋並經水洗滌，有機層以氯化鈉溶液洗滌後，以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物藉由層析法於矽膠上純化，所得的產物具有分子量為 428.54 (C₂₇H₂₈N₂O₃)；MS (ESI): 429 (M+H⁺)。

實例 5

N-((S)-6-六氫吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

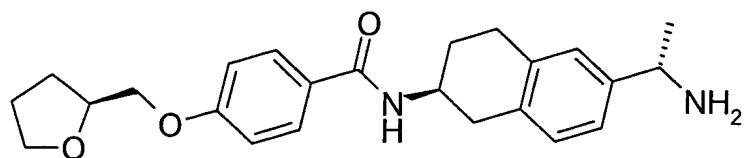


10

15

20

مجلس
مجلس
مجلس



方法 K

將 N-((S)-6-((S)-1-((R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基胺基)乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-((S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基)-苯甲醯胺(0.12 克)及甲醇(2 毫升)的混合物，混合以氯化氫(2 毫升; 5M 於 2-丙醇內)，30 分鐘後，將反應混合物濃縮，所得的產物之分子量為 394.52 (C₂₄H₃₀N₂O₃); MS (ESI): 395 (M+H⁺)。

以一種類似的方法，可製備得 N-((S)-6-((R)-1-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-((S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基)-苯甲醯胺。

N-((S)-6-((S)-1-((R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基胺基)乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-((S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲醯胺

方法 L

將 N-((S)-6-((E)-1-((R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基亞胺基)甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-((S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲醯胺(0.34 克)、乙醚(15 毫升)及二氯甲烷(15 毫升)的懸浮液，冷卻至 -45°C 後，混合入甲基溴化鎂(1.1 毫升; 1.4 M 在甲苯中)，回溫至室溫後，反應混合物被再攪拌 5 小時，混合物小心地以水進行水解並以乙酸乙酯萃取，有機層以

氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析純化(溶離液：乙酸乙酯)，所得的產物具有分子量為 498.69 (C₂₈H₃₈N₂O₄S); MS (ESI): 499 (M+H⁺)。

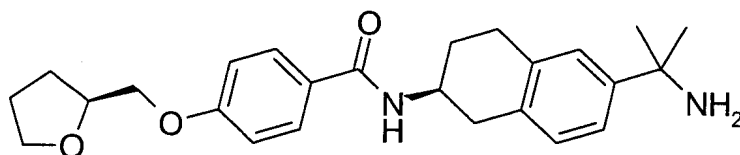
5 N-((S)-6-{[(E)-(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基亞胺基]甲基}-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

方法 M-1

10 將 N-((S)-6-甲醯基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(1.0 克)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺酸醯胺(0.32 克)、吡啶鎗對-甲苯磺酸酯(165 毫克)、硫酸銅(II)(1.0 克; 無水的)及二氯甲烷(10 毫升)的混合物攪拌 24 小時，濾除固體部分，將濾液濃縮，殘留物在矽膠上藉由層析法純化，所得的產物具有分子量為 482.65
15 (C₂₇H₃₄N₂O₄S); MS (ESI): 483 (M+H⁺)。

實例 7

N-[(S)-6-(1-胺基-1-甲基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



將 N-[(S)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-

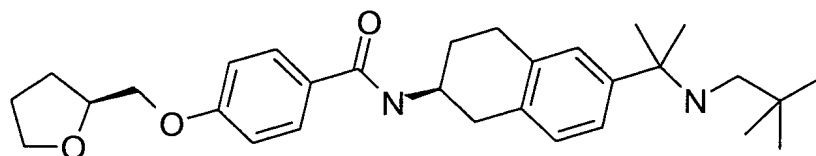
基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(0.30 克)、冰醋酸(1 毫升)及三甲基矽烷基氯化物(145 毫克)的混合物，冷卻至 0°C 後，滴入硫酸(1.2 毫升; 96%)，移除冷卻浴後，將混合物再攪拌 12 小時，反應混合物以水稀釋後，以乙酸乙酯萃取，有機層以氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物置入於 1,4-二噁烷(20 毫升)，與稀鹽酸一起沸騰迴流 30 分鐘，反應混合物以乙酸乙酯洗滌後，以濃氫氧化鈉溶液鹼化，經二氯甲烷分劃，有機層以硫酸鈉乾燥，濃縮(或者，中間物甲醯胺之水解也可藉由與氫氧化鈉溶液一起沸騰達成，所得的產品具有分子量為 408.55(C₂₅H₃₂N₂O₃); MS (ESI): 409 (M+H⁺)。

N-[(S)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

將 N-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(1.0 克)及 THF(10 毫升)的混合物冷卻至 -78°C (乾冰浴)，滴入甲基鋰溶液(2.0 毫升; 1.6M 溶解於乙醚)，添加一分鐘完成後，滴入丁基鋰溶液(1.4 毫升; 2.5M 溶於甲苯內)，添加一分鐘完成後，加入丙酮(0.14 克)，回溫至室溫後，反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析(溶離液: 1:2 的庚烷/乙酸乙酯)，所得的產物具有分子量為 409.53 (C₂₅H₃₁NO₄); MS (ESI): 410 (M+H⁺)。

實例 8-1

N-[(S)-6-[1-(2,2-二甲基丙基胺基)-1-甲基乙基]-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



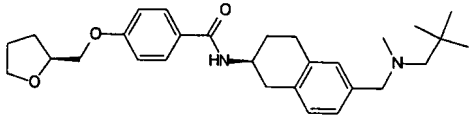
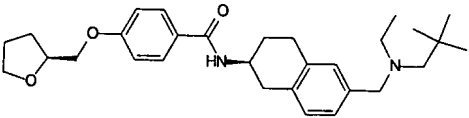
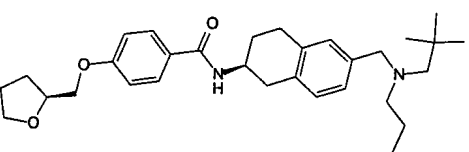
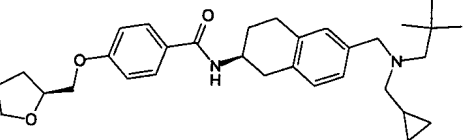
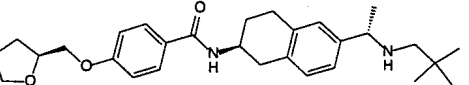
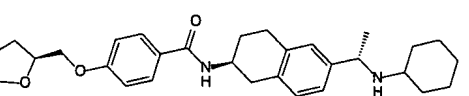
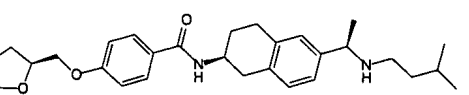
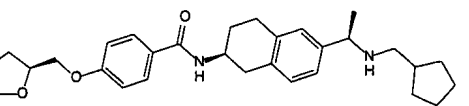
5

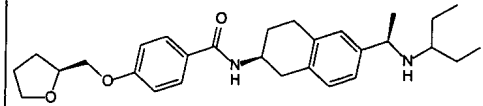
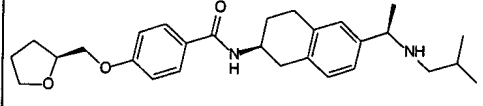
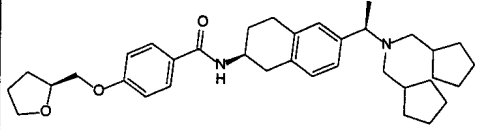
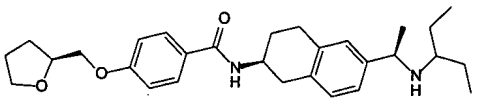
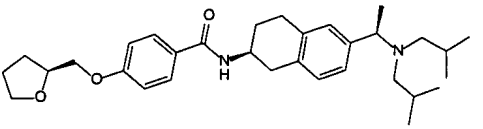
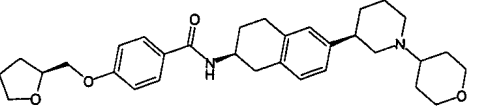
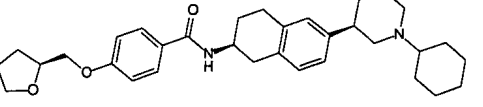
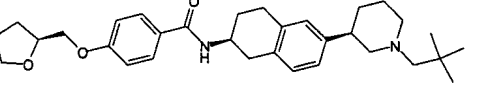
方法 H-2

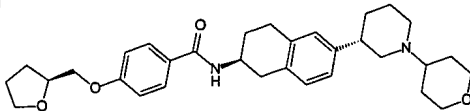
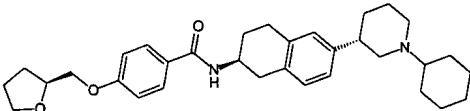
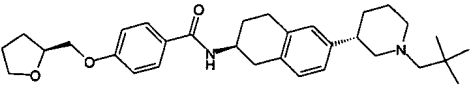
對 N-[(S)-6-(1-胺基-1-甲基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(30 毫克)、THF (1 毫升)、甲醇(0.5 毫升)、三甲基乙醛(10 毫克)及乙酸(9 毫克)的混合物，加入聚合物-束縛的氰基氫硼化鈉(0.15 毫莫耳)，在室溫下將此懸浮液激烈攪拌經 12 小時，吸引濾除聚合物並將濾液濃縮，殘留物以製備性 HPLC 純化，所得的產物具有分子量為 478.68 (C₃₀H₄₂N₂O₃); MS (ESI): 479 (M+H⁺)。

於表 2 中，被摘錄於其中者係利用方法 H-2，使適當的胺類與適當的羰基化合物(醛類或酮類)，藉由進行還原性烷化反應取得之實例，如果一級胺類之 N,N-二烷化反應為藉由方法 H-2 達成，使用 2-3 當量的羰基化合物及相關的更多的氰基氫硼化鈉。

表 2

8-10		464.30	465
8-11		478.32	479
8-12		492.34	493
8-13		504.34	505
8-14		464.30	465
8-15		476.30	477
8-16		464.30	465
8-17		476.30	477

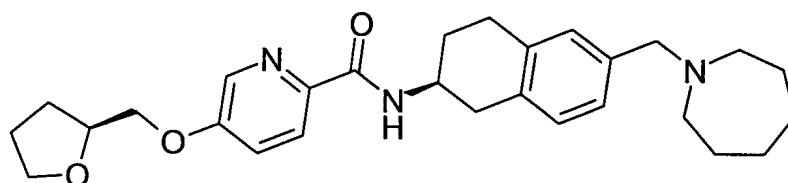
8-18		464.30	465
8-19		450.29	451
8-20		558.38	559
8-21		464.30	465
8-22		506.35	507
8-23		518.31	519
8-24		516.34	517
8-25		504.34	505

8-26		518.31	519
8-27		516.34	517
8-28		504.34	505

實例 9-1

5-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]吡啶-2-羧酸((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醯胺

5



根據方法 F，以甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯將 5-羥基吡啶-2-羧酸((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫茶-2-基)鹽胺烷化(DMF, 12 小時, 80°C)，所得的產品具有分子量為 463.63 (C₂₈H₃₇N₃O₃); MS (ESI): 464 (M+H⁺)。

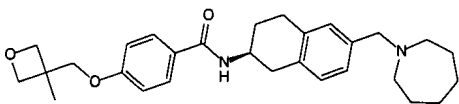
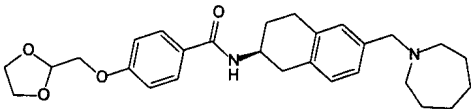
5-羥基吡啶-2-羧酸((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四
氮萘-2-基)醯胺

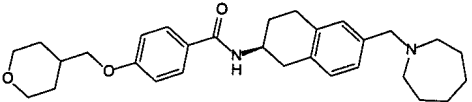
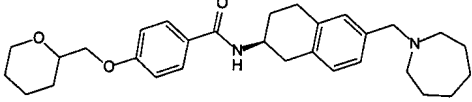
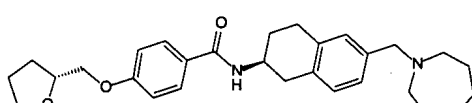
方法 A-2

將 5-羥基吡啶-2-羧酸(0.54 克)及 DMF (3 毫升)的混合物，加入(3-二甲基氨基丙基)乙基碳二醯胺(EDC; 0.80 克)及苯并三唑-1-醇(HOBt; 0.60 克)，攪拌 5 分鐘，再加入乙基二異丙基胺(0.80 毫升)及(S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺(1.00 克)，將混合物攪拌 12 小時，以水稀釋並以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得的產品具有分子量為 379.51 (C₂₃H₂₉N₃O₂); MS (ESI): 380 (M+H⁺)。

以一種類似的方式，藉由令 4-羥基苯甲酸與(S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺反應，製得 N-((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-羥基苯甲醯胺。在表 3 中，收集根據方法 F，以適當的烷化劑(例如，溴化物、碘化物或磺酸酯類)，烷化 N-((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-4-羥基苯甲醯胺製得的實例。

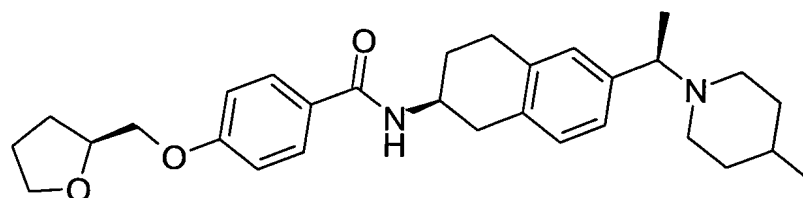
表 3

實例 號碼	結構	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
9-2		462,63	463
9-3		464,60	465

9-4		476,66	477
9-5		476,66	477
9-6		462,64	463

實例 10

N-[(S)-6-[(R)-1-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺

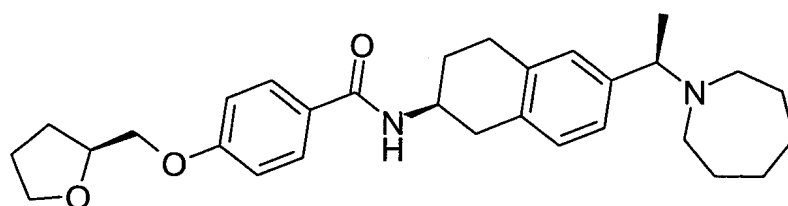


將 N-[(S)-6-((R)-1-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(50 毫克)、1,5-二溴-3-甲基戊烷(31 毫克)、乙基二異丙基胺(0.10 毫升)及乙腈(1 毫升)的混合物加熱至 40°C，經 8 小時，將冷卻後的反應混合物濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，所得的產品具有分子量為 476.66 (C₃₀H₄₀N₂O₃); MS (ESI): 477

(M+H⁺)。

實例 11

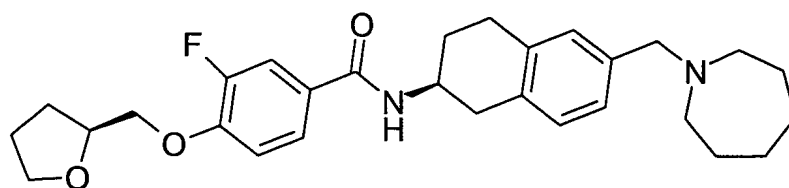
N-[(S)-6-((R)-1-氮雜環庚烷-1-基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



將 N-[(S)-6-((R)-1-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺(50 毫克)、1,6-二溴己烷(31 毫克)、乙基二異丙基胺(0.10 毫升)及乙腈(1 毫升)的混合物加熱至 40℃，經 8 小時，將冷卻後的反應混合物濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，所得的產品具有分子量為 476.66 (C₃₀H₄₀N₂O₃); MS (ESI): 477 (M+H⁺)。

實例 12

N-((S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-3-氟-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲醯胺



根據方法 A-2，令 3-氟-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸與(S)-6-氮雜環庚烷-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺反應，所得的產品具有分子量為 480.63 (C₂₉H₃₇FN₂O₃); MS (ESI): 481 (M+H⁺)。

5

3-氟-4-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸

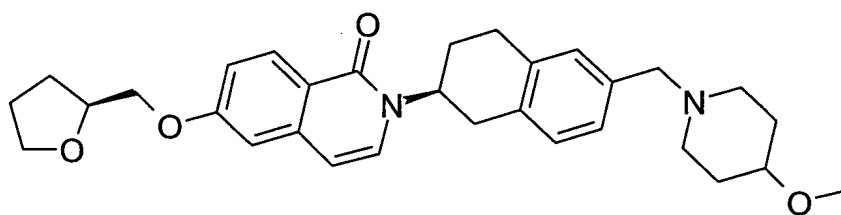
根據方法 F，以甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯將 3-氟-4-羥基苯甲酸乙基酯予以烷化，反應的產物利用方法被水解，所得的產品具有分子量為 240.23 (C₁₂H₁₃FO₄); MS (ESI): 241(M+H⁺)。

10

實例 13

2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-2H-異喹啉-1-酮

15



將 6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]異色烯-1-酮(50 毫克)、NMP(0.2 毫升)及(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺(55 毫克)的混合物，在微波反應器內加熱至 220°C，經 3 x 30 分鐘，將冷卻後的反應混合物藉由製備性 HPLC 純化，所得的產品具有分子量為 502.66

20

(C₃₁H₃₈N₂O₄); MS (ESI): 503 (M+H⁺)。

6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]異色烯-1-酮

將 6-羥基異色烯-1-酮(2 克)溶解於 DMF (50 充 1 升)後，加入甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯(2.7 克)及碳酸鉀(12 克)的混合物，在 80°C 下被加熱 7 小時，加水後，混合物以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鎂乾燥，濃縮，所得的產物具有分子量為 246.27 (C₁₄H₁₄O₄); MS (ESI): 247 (M+H⁺)。

6-羥基異色烯-1-酮

方法 N

對溶解於二氯甲烷(300 毫升)的 6-甲氧基異色烯-1-酮(9.3 克)之溶液，在 0°C 下，加入三溴化硼之溶液(1M 在二氯甲烷內，130 毫升，在室溫下將混合物攪拌 16 小時，加入碳酸鈉溶液後，以乙酸乙酯洗滌，有機層以 2 N HCl 酸化並以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析，所得的產物具有分子量為 162.15 (C₉H₆O₃); MS (ESI): 163 (M+H⁺)。

6-甲氧基異色烯-1-酮

將 6-甲氧基異色滿-1-酮(15.1 克)、N-溴琥珀醯亞胺(NBS; 27 克)及苯甲醯基過氧化物(500 毫克)溶解於四氯甲烷(250 毫升)中之溶液，在光照射下被加熱迴流 3 小時，混

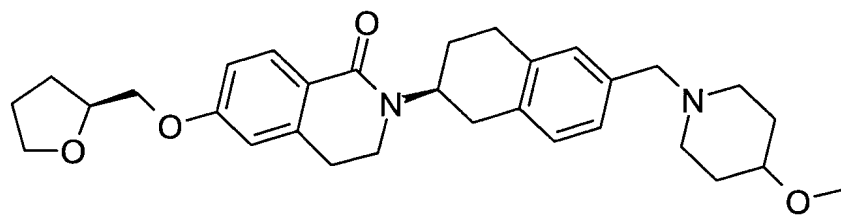
合物被過濾後，將濾液濃縮，殘留物被溶解於三乙基胺(100 毫升)，在室溫下攪拌 48 小時，將反應混合物置於水及乙酸乙酯間分配，並以濃鹽酸將酸鹼值調整至 pH=1，除去有機相，以硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析，所得的產物具有分子量為 176.17 (C₁₀H₈O₃); MS (ESI): 177 (M+H⁺)。

6-甲氧基異色滿-1-酮

對溶解於乾燥 THF (190 毫升之二異丙基胺(33.5 毫升) 溶液，在 -78°C 下滴入正-丁基鋰(1.6 M 在己烷中之溶液, 145.9 毫升)，接著，反應混合物被回溫至室溫，經 5 分鐘，再冷卻至 -78°C，滴入溶解於乾燥 THF (210 毫升)之 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(10 克)溶液，在此溫度下攪拌 10 分鐘後，加入三聚甲醛(7 克)，再讓反應混合物回溫至室溫，在此溫度下攪拌 4 小時，反應混合物被混合上水，然後在減壓下除去 THF，水溶液層以乙醚萃取，以濃鹽酸酸化，濾下產生之沈澱，經水反覆洗滌，所得的產品具有分子量為 178.06 (C₁₀H₁₀O₃); MS (ESI): 179 (M+H⁺)。

實例 14

2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



根據方法 F，以甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯將
6-羥基-2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫
5 萘-2-基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮進行烷化反應，所得的產
品具有分子量為 504.68 (C₃₁H₄₀N₂O₄); MS (ESI): 505
(M+H⁺)。

6-羥基-2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫
10 萘-2-基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

將 6-甲氧基-2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲
基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(0.59
克)、NMP(2 毫升)、硫苯酚(150 毫克)及碳酸鉀(235 毫克)
的混合物，在微波反應器中加熱至 210°C，經 40 分鐘，冷
卻的反應混合物藉由層析法，在矽膠上被純化(溶離液: 9:1
15 的二氯甲烷/甲醇)，所得的產品具有分子量為 420.56
(C₂₆H₃₂N₂O₃); MS (ESI): 421 (M+H⁺)。

6-甲氧基-2-[(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四
20 氫萘-2-基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

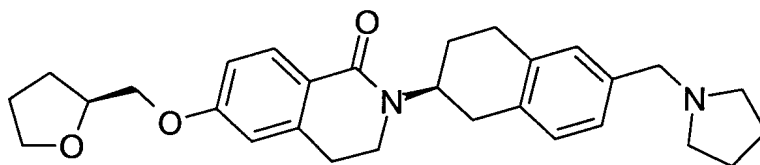
方法 O

將 6-甲氧基異色滿-1-酮(1.30 克)及硫鹽氯(0.87 克)的

混合物，滴入一滴的 DMF，加熱迴流 5 小時，蒸餾除去可揮發部分，殘留物被置入於 THF(2 毫升)並滴入(S)-6-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺(2.00 克)、THF(20 毫升)及三乙基胺(1.0 毫升)之混合物，冷卻至 0℃，15 分鐘後，加入第三-丁氧基鉀(0.82 克)，30 分鐘後移開冷卻浴，於室溫下再經 12 小時，反應混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物以製備性 HPLC 純化，所得的產品具有分子量為 434.58 (C₂₇H₃₄N₂O₃); MS (ESI): 435 (M+H⁺)。

實例 15-1

2-((S)-6-吡咯啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



根據方法 H-1，令(S)-6-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醛與吡咯啶反應，所得的產品具有分子量為 460.62 (C₂₉H₃₆N₂O₃); MS (ESI): 461 (M+H⁺)。

(S)-6-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醛

方法 P

將 2-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫茶-2-基)-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(1.10 克)、醋酸鈮(II) (16.2 毫克)、丁基二-1-金鋼烷基膦(77 毫克)、TMEDA (0.27 毫升)及甲苯(22 毫升)的混合物，在高壓釜內，於氫氣/一氧化碳的氛圍下被加熱至 120°C，經 14 小時，冷卻後的反應混合物以乙酸乙酯稀釋，先以稀鹽酸，再以碳酸氫鈉溶液洗滌，有機層以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，所得的產品具有分子量為 405.50 (C₂₅H₂₇NO₄); MS (ESI): 406 (M+H⁺)。

2-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氫茶-2-基)-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

根據方法 O，令 6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]異色滿-1-酮與 (S)-6-溴-1,2,3,4-四氫茶-2-基胺反應 (J. Org. Chem. 1995, 60, 4324)，所得的產品具有分子量為 456.38 (C₂₄H₂₆BrNO₃); MS (ESI): 456 (M+H⁺)。

6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]異色滿-1-酮

將 6-羥基異色滿-1-酮(332 毫克)、甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯(284 毫克)、碳酸鉍(1.28 克)及 DMF (8 毫升)的混合物加熱至 70°C，經 7 小時，冷卻後的反應混合物被置入於水與乙酸乙酯間分配，將有機層乾燥，濃縮，粗製品被置於矽膠上藉由層析法純化，所得的產品具有分子量

為 248.28 (C₁₄H₁₆O₄); MS (ESI): 249 (M+H⁺)。

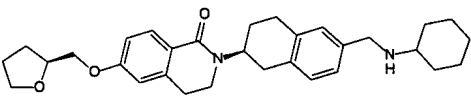
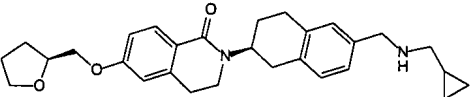
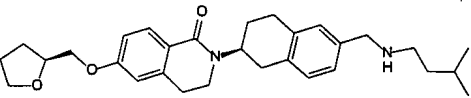
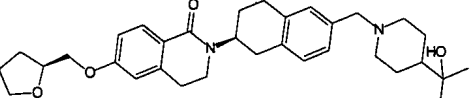
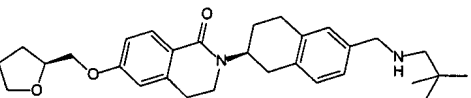
6-羥基異色滿-1-酮

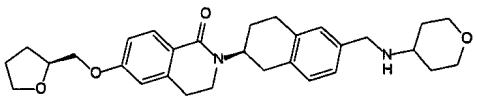
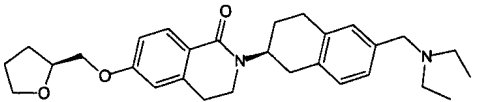
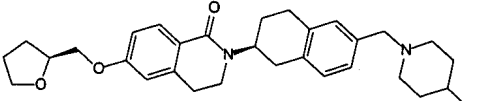
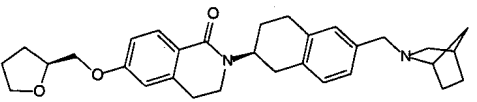
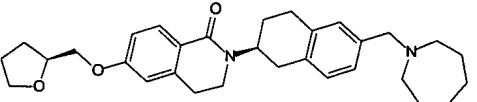
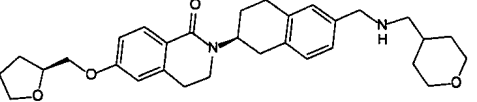
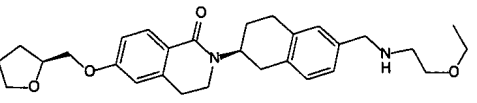
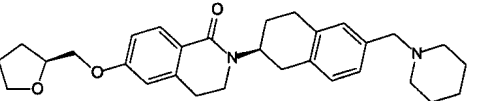
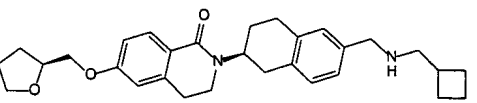
根據方法 N，以三溴化硼處理 6-甲氧基異色滿-1-酮。

5

在表 4 中，收集藉由令(S)-6-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基}-5,6,7,8-四氫萘-2-甲醛與胺類，根據方法 H-1 反應而得的實例。

表 4

實例 編號	結構	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
15-2		488.68	489
15-3		460.62	461
15-4		476.66	477
15-5		532.73	533
15-6		476.66	477

15-7		490.65	491
15-8		462.64	463
15-9		488.68	489
15-10		486.66	487
15-11		488.68	489
15-12		504.68	505
15-13		478.64	479
15-14		474.65	475
15-15		474.65	475

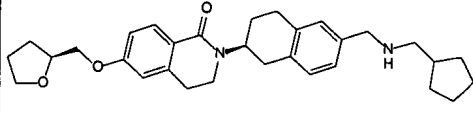
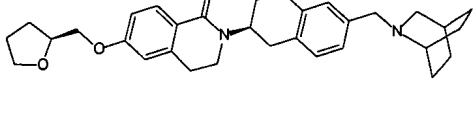
15-16		488.68	489
15-17		500.69	501

表 5 中，在上述的鈣動員分析中所取得的結果被摘錄以供說明。

表 5

實例 號碼	IC50 / μM	實例 號碼	IC50 / μM	實例 號碼	IC50 / μM	實例 號碼	IC50 / μM
1	0.09	3-44	0.31	3-100	0.33	8-16	0.12
2	0.67	3-48	0.21	3-103	0.20	8-26	0.23
3-2	3.29	3-51	0.19	3-120	2.41	9-2	1.28
3-14	0.10	3-61	0.30	3-135	0.15	9-3	0.17
3-26	0.36	3-64	0.18	3-166	0.11	9-4	0.44
3-32	0.13	3-71	0.75	3-194	0.09	9-5	0.31
3-33	0.27	3-72	1.85	3-195	0.11	10	0.11
3-34	0.10	3-77	0.12	8-1	0.24	12	0.30
3-37	0.34	3-84	0.17	8-3	0.23	13	1.40
3-40	0.18	3-86	0.12	8-8	0.18	14	0.63

表 6 中，為說明起見，收集於上面-描述的 hERG 抑制作用分析的測定結果及動態溶解度中之試驗，發現本發明的化合物有利地合併低 hERG 抑制作用與一種於生理上相關的 pH 7.4 之水性系統下的高溶解度，相對的，先前技藝

10



實例 號碼	hERG 抑制作用 IC50 / μM	Neph. sol. pH 7.4/ μM
1	>30	>500
3-6	>10	>500
3-34	>30	50
3-83	>30	>500
3-154	>10	>500
3-166	>10	450
14	>10	>500

表 7 中所列的實例，可利用前面所給的代表性方法製備，這些實例被用來說明本發明而非限制本發明。

172

實例 號碼	結構	實例 號碼	結構
I-1		I-9	

實例 號碼	結構	實例 號碼	結構
I-2		I-10	
I-3		I-11	
I-4		I-12	
I-5		I-13	
I-6		I-14	
I-7		I-15	
I-8		I-16	
I-17		I-25	
I-18		I-26	

實例 號碼	結構	實例 號碼	結構
I-19		I-27	
I-20		I-28	
I-21		I-29	
I-22		I-30	
I-23		I-31	
I-24		I-32	

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97B0748

007D 405 / 06 (2006.01)

※ 申請日：97. 8. 13

※IPC 分類：

007D 307 / 12 (2006.01)

A61K 31 / 34 (2006.01)

A61K 31 / 4525 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31 / 4025 (2006.01) A61P 3 / 10

新穎之經取代的四氫萘類，其製備方法及其作為藥劑之用途 (2006.01)

NOVEL SUBSTITUTED TETRAHYDRONAPHTHALENES, (2006.01)

PROCESS FOR PREPARATION THEREOF AND USE

THEREOF AS MEDICAMENTS

二、中文發明摘要：

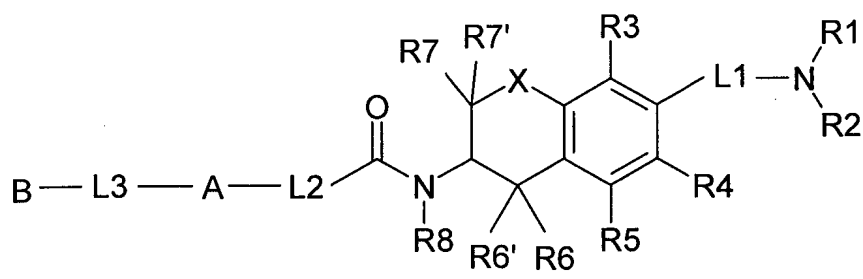
本發明關於經取代的四氫萘類及其衍生物類，且也關於其生理上相容的鹽類及其生理上官能的衍生物類、關於其製法、關於包含至少一種本發明的經取代的四氫萘類或其衍生物之藥劑、以及本發明的經取代的四氫萘類及其衍生物作為 MCH 拮抗劑類之用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to substituted tetrahydronaphthalenes and derivatives thereof, and also to the physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives thereof, to preparation thereof, to medicaments comprising at least one inventive substituted tetrahydronaphthalene or derivative thereof, and to the use of the inventive substituted tetrahydronaphthalenes and derivatives thereof as MCH antagonists.

七、申請專利範圍：

1. 一種具式 I 之化合物



其中

R1, R2

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R₉)、
 (C(R₁₀)(R₁₁))_q-R₁₂、CO(C(R₁₃)(R₁₄))_r-R₁₅、CO-O(C₁-C₈)-
 烷基、CO(C(R₁₃)(R₁₄))_r-N(R₁₆)(R₁₇)；

或

R1 及 R2，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 4-至 10-成員
 的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可再包含 0
 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫的另外之雜原子，其中的
 雜環系可再經 F、Cl、Br、CF₃、CN、(C₁-C₆)-烷基、
 (C₃-C₈)-環烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
 -(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧代、CO(R₁₈)、
 CON(R₁₉)(R₂₀)、羥基、COO(R₂₁)、N(R₂₂)CO(C₁-C₆)-
 烷基、N(R₂₃)(R₂₄)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R10, R11

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、羥基-(C₁-C₂)-烷基、F、OH；

R₉，R₁₃，R₁₄，R₁₆，R₁₇，R₁₈，R₁₉，R₂₀，R₂₁，R₂₂，
R₂₃，R₂₄，

5 各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R₁₆ 及 R₁₇，R₂₃ 及 R₂₄

選擇地，與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0-1 個挑選自包括
10 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫的另外之雜原子；

q，r 各自獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R₁₂，R₁₅

各自獨立地為 H、OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-
烷基、O-苯基、CN、COO(R₂₅)、N(R₂₆)CO(C₁-C₆)-
15 烷基、N(R₂₇)(R₂₈)、CON(R₂₉)(R₃₀)、SO₂(C₁-C₆)-烷
基、3-12-成員的單-、雙或螺環形環，其可含有 1 至 4
個挑選自 N、O 及 S 之雜原子，且此 3-12-成員的環可
再含有另外的取代基，例如，F、Cl、Br、OH、CF₃、
NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷
20 氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、
(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、
(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、
N(R₃₁)(R₃₂)、COO(R₃₃)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及 COOH；

R₂₅，R₂₆，R₂₇，R₂₈，R₂₉，R₃₀，R₃₁，R₃₂，R₃₃

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R27 及 R28，R29 及 R30，R31 及 R32

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可另外地包含 0 至 1 個挑選自包括 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫之雜原子；

L1 為 C(R34)(R35)、C(R36)(R37)C(R38)(R39)、(C₃-C₆)-環烷基；

選擇地，R1 可能聯合 R34，R35，R36，R37，R38 或 R39 基中一者，形成一種 5-6-成員的環；

R34，R35，R36，R37，R38，R39

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R3，R4，R5

各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CON(R40)(R41)、CO(R42)；

R40，R41，R42

各自獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R40 及 R41

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可再包含 0 至

1 個挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
氧及硫；

X 為 O、C(R43)(R43')；

R6，R6'，R7，R7'，R43，R43'

5 各自獨立地為 H、F、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-
烷基；

或

R6 及 R6'，或 R43 及 R43' 一起選擇地為氧代基；

R8 為 H、(C₁-C₈)-烷基；

10 L2 為一種鍵結、C(R44)(R45)；

R44，R45

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

A 為一種可包括至高達 2 個挑選自氮、氧及硫的雜原子
之 5-6-成員的芳族環，且其可經 1 或多個的下述取代
15 基取代：H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、
OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
基、(C₁-C₆)-烷基、N(R54)(R55)、SO₂-CH₃、
CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、CO(R60)；

在 L2 = 一種鍵結的情況下，C(O)NR8 可經由含 1 或 2 個選
20 自碳及氮的元素之架橋，被聯合至一種 A 之鄰位取代
基，以形成一種共 9-至 10-成員的雙環性環；

R54，R55，R56，R57，R58，R59，R60

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R54 及 R55, R56 及 R57

各自獨立地，選擇的與鍵結彼等之氮原子一起形成一種 5-至 6-成員的環，其除了氮原子，也可包含 0 至 1 個另外挑選自包括下述的雜原子：NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫；

L3 為一種鍵結或為一種具有 1 至 4 個成員之聯結子，成員係挑選自包括 O、S、SO₂、N(R61)、CO、C(R62)(R63)、C≡C，形成化學上可變動的基，且此聯結子不具有任何的 O-CO 或 COO 基；

B 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、一種 3 至 10-成員的單-、雙-或螺環形非芳族的環，其可包含 0 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫之雜原子，其中環系可再經 1 或多個的下述取代基取代：F、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羥基；

R61, R62, R63, R64

各自獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

其中，在 X = C(R43)(R43')的情形下

L3 為 C(R62)(R63)O，且

B 為一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形非芳族環，其包含 1 至 3 個挑選自包括氧、氮及硫之雜原子，其中環系可再經 1 或多個的下述取代基取代：F、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-

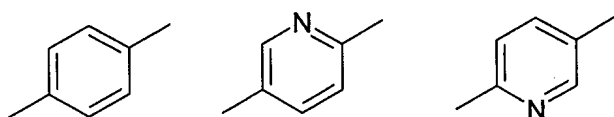
烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R₆₄)、羥基；
 以及其生理上相容的鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之具式 I 之化合物，其中 L₂ 為一種鍵結。

5 3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之具式 I 之化合物，其中 R₁，R₂，

一起與它們被鍵結的氮原子，形成一種 4-至 10-成員的單-、雙-或螺環形環，其除了氮原子，可包含自 0 至 2 個另外挑選自包括氧、氮及硫的雜原子，其中的雜環系環可另外經下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₆)-烷基、氧代、CO(R₁₈)、羥基、N(R₂₂)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項之具式 I 之化合物，其中
 15 A 為挑選自包括



，其中 A 上可帶有被明

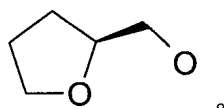
確說明於根據申請專利範圍第 1 項中之取代基。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項之具式 I 之化合物，其中 L₃ 為一種鍵結、O 或 C(R₆₂)(R₆₃)O。

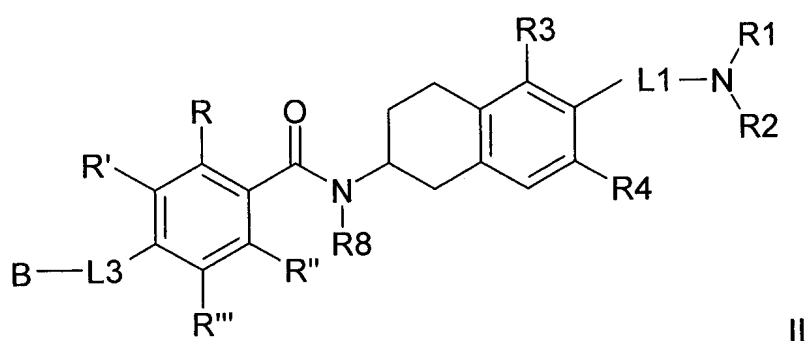
20 6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項之具式 I 之化合物，其中 B 為一種 4-至 6-成員的非芳族環，其包括自 1 至 2 個氧原子，其中的環系可另外地經一或多個下述取代基取

代：(C₁-C₆)-烷基或羥基。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項之具式 I 之化合物，其中組合的元件 B-L3 為



8. 根據申請專利範圍第 1 項之具式 I 之化合物，特徵為式 II 的化合物



其中的 R1、R2、L1、R3、R4 及 R8 各變數，各如申請專利範圍第 1 項中之定義，且

R, R', R'', R'''

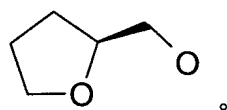
各自獨立地為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、N(R54)(R55)、SO₂-CH₃、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、CO(R60)；

L3 為 CH₂O；

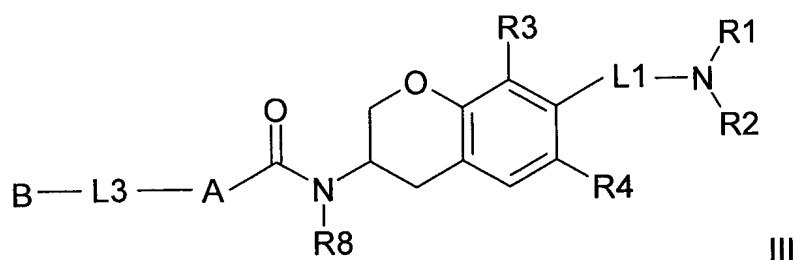
B 為一種 4-至 6-成員的非芳族環，其包含自 1 至 2 個氧

原子，其中環系可另外地經一或多個下述取代基取代： F 、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_8)$ -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、氧代、羥基，較佳地為 (C_1-C_6) -烷基或羥基。

- 5 9. 根據申請專利範圍第 8 項中之具式 II 的化合物，其中組合的元件 B-L3 為



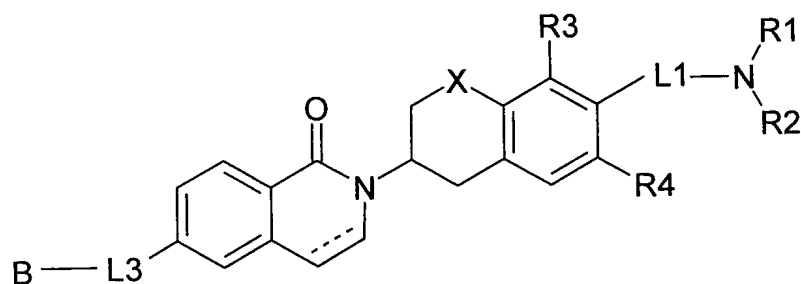
10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，特徵為式 III 的化合物



III

其中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 A 、 L_1 、 L_3 及 B 為各如申請專利範圍第 1 項中之定義。

- 15 11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，特徵為式 IV 的化合物



IV

其中的 R1、R2、R3、R4、X、L1、L3 及 B 為各如申請專利範圍第 1 項中之定義，其中的虛線代表一種選擇的雙鍵，使得二氫異喹啉酮及異喹啉酮均被包含於式 IV 代表之式
5 中。

12. 一種藥劑，其係包含一或多項根據申請專利範圍第 1 至 11 項中之一或多種具式 I 的化合物。

13. 一種藥劑，其係包含一或多項根據申請專利範圍第 1 至 11 項中之一或多種具式 I 的化合物，以及一或多種有利於影
10 響代謝性疾病或與其相關的疾病的一或多種的活性成分。

14. 一種藥劑，其係包含一或多項根據申請專利範圍第 1 至 11 項中之一或多種具式 I 的化合物，以及一或多種的抗糖尿病劑。

15. 一種藥劑，其係包含一或多項根據申請專利範圍第 1 至 11 項中之一或多種具式 I 的化合物，以及一或多種的脂質調
15 節劑。

16. 一種藥劑，其係包含一或多項根據申請專利範圍第 1 至 11 項中之一或多種具式 I 的化合物，以及一或多種的抗肥胖劑。

17. 一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的
20 化合物之用途，用於治療及/或預防脂肪酸代謝及葡萄糖利用疾病。

18. 一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防其中胰島素抵抗性扮演

某種角色的疾病。

19.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防糖尿病與其相關的後遺症。

5 20.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防脂質異常及其續發症。

21.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防非酒精性脂肪肝及其各種變異症。

10 22.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防與代謝性症候群相關的病況。

23.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物之用途，用於治療及/或預防肥胖及相隨其中之後遺症。

15 24.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物併用至少一種另外的活性成分之用途，用於治療及/或預防脂肪酸代謝及葡萄糖利用之疾病。

25.一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的具式 I 的化合物併用至少一種另外的活性成分之用途，用於治療及/

20 或預防其中胰島素阻抗性扮演某種角色之疾病類。

26.一種用於生產一種包括根據申請專利範圍第 1 至 11 項中一或多項的一或多種化合物之藥劑的方法，其中活性成分與一種藥學上適當的載劑混合，且此混合物被轉變成一種適

200930711

於供投藥之型式。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

