

發明專利說明書 200524936

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93121832

※申請日期：93.7.22

※IPC 分類：

A61P3/10, 9/10
C07D487/04, A61K31/407**一、發明名稱：**(中文/英文)

新穎之氰基吡咯烷亞基化合物(CYANOPYRROLIDIDES)，製備其之方法及其作為醫藥品之用途

NOVEL CYANOPYRROLIDIDES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS**二、申請人：**(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德國阿凡提斯藥品德意志有限公司

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 吉瑪斯/DR. JACOBI, MARKUS

2. 費漢根/DR. FISCHER, HANS-JÜRGEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城伯洛格街 50 號

D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共7人)

姓名：(中文/英文)

1. 史卡爾/SCHOENAFINGER, KARL

2. 沃格/WAGNER, HOLGER

3. 賈格德/JAEHNE, GERHARD

4. 高爾/GAUL, HOLGER

5. 白尼/BUNING, CHRISTIAN

6.蔡喬/TSCHANK, GEORG

7.魏那/WERNER, ULRICH

國 籍：(中文/英文)

1.-5.及 7.皆為德國/Germany

6.奧地利/Austria

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.德國 DE;西元 2003 年 7 月 25 日;10333935.3

2.德國 DE;西元 2004 年 4 月 21 日;102004019276.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

6.蔡喬/TSCHANK, GEORG

7.魏那/WERNER, ULRICH

國 籍：(中文/英文)

1.-5.及 7.皆為德國/Germany

6.奧地利/Austria

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.德國 DE;西元 2003 年 7 月 25 日;10333935.3

2.德國 DE;西元 2004 年 4 月 21 日;102004019276.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、發明說明 (1)

發明所屬之技術領域

本發明係關於經取代之氰基咯烷亞基化合物、及其生理可忍受之鹽類。

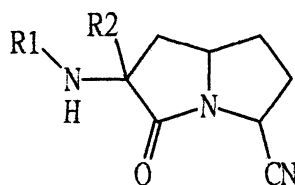
5 先前技術

在篩選中，類似結構之化合物及其用途已經被敘述於習知技藝(WO 99/31507)中。

發明內容

10 本發明是基於提供一種顯示治療用途、血糖降低效果之化合物的目的，並且其特別適於治療糖尿病。

因此，本發明係關於式 I 化合物：



式 I

其中的意義為：

15 R1 H、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中

20 烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、

五、發明說明(2)

- NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、
 OCOOR3、COOR3、CONR3R4、
 OCONR3R4、(C₁-C₆)-烷伸基-OR3、(C₁-C₆)-
 烷伸基-NR3R4、(C₁-C₆)-烷伸基-NR3SO₃R4、
 5 (C₁-C₆)-烷伸基-SR3、烷伸基-S(O)R3、烷伸
 基-S(O)₂R3、烷伸基-S(O)₂NR3R4、(C₁-C₆)-烷
 伸基-COR3、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR3、(C₁-
 C₆)-烷伸基-CONR3R4、SR3、SOR3、
 SO₂R3、SO₂NR3R4、NR3SO₂R4、(C₁-C₆)-烷
 10 伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-
 C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-
 環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多
 次；
- R2 H、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-
 15 烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環
 基、COR3、COOR3、CONR3R4、CN，其中
 烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基
 基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、
 SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯
 20 基、(C₂-C₆)-炔基、OR3、OP(O)(OR3)₂、
 NR3R4、NR3CONR3R4、COR3、OCOR3、
 OCOOR3、COOR3、CONR3R4、
 OCONR3R4、(C₁-C₆)-烷伸基-OR3、(C₁-C₆)-
 烷伸基-NR3R4、(C₁-C₆)-烷伸基-NR3SO₃R4、

五、發明說明 (3)

(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；

10 R₃、R₄ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、S(O)R₅、S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

15 R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

較佳的式 I 化合物是其中一或多個基團意為：

R₁ H；

五、發明說明 (4)

- R2 H、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-
 烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環
 基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中
 5 烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基
 基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、
 SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯
 基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、
 NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、
 10 OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、
 OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-
 烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、
 (C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸
 基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷
 伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-
 15 C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、
 SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷
 伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-
 C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-
 環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多
 20 次；
- R3、R4 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-
 C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-
 C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C₁-C₆)-
 烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C₁-C₆)-烷

五、發明說明 (5)

伸基-COR5、(C₁-C₆)-烷伸基-OR5、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、S(O)R₅、S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

另為較佳的式 I 化合物是其中一或多個基團意為：

R₁ H；

R₂ (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、

五、發明說明 (6)

(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、
 5 (C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；

R₃、R₄ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C₁-C₆)-
 10 烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、S(O)R₅、S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-
 15 芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

20 另為較佳的式 I 化合物是其中一或多個基團意為：

R₁ H；

R₂ (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、吡咯烷基、哌啶基、六亞甲基亞胺基、嗎啉基、哌

五、發明說明 (7)

嗟基、硫基嗎啉基或高哌嗟基基團；其中該
 烷基、環烷基、烯基、炔基、吡咯烷基、哌
 啉基、六亞甲基亞胺基、嗎啉基、哌嗟基、
 硫基嗎啉基或高哌嗟基及芳基基團可以 F、
 5 Cl、Br、CN、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-
 CF₃、(C₂-C₆)-烯基、OR₃、NR₃R₄、
 NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、CO₂R₃、
 CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-
 OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸
 10 基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-
 S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-
 S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-
 C₆)-烷伸基-CO₂R₃、(C₁-C₆)-烷伸基-
 CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、
 15 SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-
 C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、
 (C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、
 (C₆-C₁₀)-芳基取代一或多次；該芳基可 F、
 Cl、Br、I、CN、OH、-CF₃、(C₁-C₆)-烷基、
 20 OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄、
 OCONR₃R₄ 或雜環基取代一或多次；該雜環
 基可 F、Cl、Br、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-
 C₆)-烷基、OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、
 CONR₃R₄ 取代一或多次；

五、發明說明(8)

- 5 R3、R4 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；
- 10 R5、R6 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

另為較佳的式 I 化合物是其中一或多個基團意為：

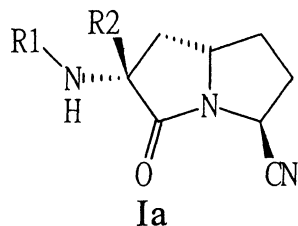
- 15 R1 H；
- R2 (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、苯基、(C₁-C₆)-烷伸基-苯基、吡咯烷基、哌啶基、六亞甲基亞胺基、嗎啉基、哌嗪基、硫基嗎啉基或高哌嗪基基團；

- 20 及其生理可忍受之鹽類。

本發明係關於式 I 化合物為其所有立體異構形式的形式，如：消旋物、消旋及對映異構混合物、及純對映異構物和非對映異構物。

式 I 化合物：

五、發明說明(9)



5 其具有所指出之非對映異構形式 Ia 為特佳。

本發明係關於式 I 化合物為其所有立體異構形式的形式，如：消旋物、消旋及對映異構混合物、及純對映異構物和非對映異構物。

若基團或取代基可在式 I 化合物中發生多於一次，
10 其都可互相獨立地具有所述之意義，並且為相同或不同的。

因為其在水中的溶解度是大於該起始或基礎化合物，藥理可接受鹽類是特定適於醫藥用途。這些鹽類必須具有藥理可接受的陰離子或陽離子。本發明之化合物的適當藥
15 理可接受酸加成鹽類是無機酸及有機酸的鹽類，該無機酸如：氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸；該有機酸是例如：醋酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、甘醇酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、丁二酸、對-甲苯磺
20 酸及酒石酸。適當的藥理可接受鹼性鹽類是銨鹽類、鹼金屬鹽類(如：鈉及鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(如：鎂及鈣鹽類)、氮丁三醇(trometamol)(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或乙烯二胺。

有藥理不可接受陰離子的鹽類是例如：三氟醋酸鹽，同

五、發明說明 (10)

樣地屬於本發明的架構中，作為有用的中間體，用來製備或純化藥理可接受鹽類、及/或用於非治療性的用途，例如：在試管中的。

在此所用之術語”生理功能性衍生物”意指本發明之式 I 化合物的任何生理可忍受衍生物，例如：酯，其在投藥到例如：人類之哺乳動物時，能夠(直接或間接)形成式 I 化合物或其活性代謝物。

生理功能性衍生物包括本發明之化合物的前藥，例如：Okada 等人在 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所敘述的。此前藥可在活體中代謝成本發明之化合物。這些前藥自身可為有活性或否。

本發明之化合物也可以不同的同質多形形式存在，例如：無結晶的及結晶的同質多形形式。本發明之化合物的所有同質多形形式屬於本發明的架構內，並且為本發明的另一個觀點。

所有此後參照”式 I 化合物”意指上述的式 I 化合物、及鹽類、溶劑化物和在此述之生理功能性衍生物。

烷基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有一或多個碳，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、己基、異丙基、異丁基、新戊基、第三-丁基、己基。

該烷基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基、雜環

五、發明說明 (11)

- 基、O-(C₁-C₆)烷基、O-COO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)
 烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基、
 PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-P(O)(O 烷基)₂、
 O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、SO₃H、SO₂-NH₂、
 5 SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷
 基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆)烷基、
 SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、
 SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳
 基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N[((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-
 10 芳基]、SO₂-N[((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環基]、SO₂-
 N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為
 0-6，並且芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、
 SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷
 基、NH₂ 取代高至三次；
 15 C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷
 基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-
 (C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-
 芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-
 CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-
 20 (C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-烷基、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環
 基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N[(C₁-C₆)-
 烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、

五、發明說明 (12)

$N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})_2$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})\text{-雜環基}$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]\text{-CO-N(芳基)}_2$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]\text{-CO-N(雜環基)}_2$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、
 5 $N(\text{雜環基})\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-芳基}$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-CO-芳基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-COO-芳基}$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-COO-芳基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-NH-芳基}$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-CO-NH-芳基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})_2$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})_2$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $N(\text{芳基})\text{-CO-N(芳基)}_2$ 、 $N(\text{雜環基})\text{-CO-N(芳基)}_2$ 、芳基、 $O\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-芳基}$ 、 $O\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-雜環基}$ ，其中 n 可為 0-6，其中芳
 10 基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SF₅、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至三次。

烯基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有兩或多個碳及
 20 一或多個雙鍵，例如：乙烯基、烯丙基、戊烯基。該烯基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基、

五、發明說明 (13)

雜環基、O-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-P(O)(O 烷基)₂、O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、SO₃H、SO₂-NH₂、

- 5 SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-
- 10 芳基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至兩次；C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-
- 15 C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-鹼基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-
- 20 烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(C₁-C₆)-烷基)₂、N[(C₁-

五、發明說明 (14)

C_6)-烷基]-CO-N((C_1 - C_6)-烷基)-芳基、N[(C_1 - C_6)-烷基]-
 CO-N((C_1 - C_6)-烷基)-雜環基、N[(C_1 - C_6)-烷基]-CO-N(芳
 基)₂、N[(C_1 - C_6)-烷基]-CO-N(雜環基)₂、N(芳基)-CO-(C_1 -
 C_6)-烷基、N(雜環基)-CO-(C_1 - C_6)-烷基、N(芳基)-COO-
 5 (C_1 - C_6)-烷基、N(雜環基)-COO-(C_1 - C_6)-烷基、N(芳基)-
 CO-芳基、N(雜環基)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、
 N(雜環基)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C_1 - C_6)-烷基、
 N(雜環基)-CO-NH-(C_1 - C_6)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳
 基、N(雜環基)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C_1 - C_6)-烷
 10 基)₂、N(雜環基)-CO-N((C_1 - C_6)-烷基)₂、N(芳基)-CO-
 N((C_1 - C_6)-烷基)-芳基、N(雜環基)-CO-N[(C_1 - C_6)-烷基]-
 芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、
 芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-
 6，其中芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、
 15 CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C_1 - C_6)-烷基、(C_1 - C_6)-烷
 基、NH₂、NH(C_1 - C_6)-烷基、N((C_1 - C_6)-烷基)₂、SF₅、
 SO₂-CH₃、COOH、COO-(C_1 - C_6)-烷基、CONH₂ 取代高至
 3 次。

炔基團意為直鏈或有分支的烴鏈，具有兩或多個碳及
 20 一或多個參鍵，例如：乙炔基、丙炔基、己炔基。

該炔基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、
 Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C_1 - C_6)
 烷基、CONH₂、CONH(C_1 - C_6) 烷基、CON[(C_1 - C_6) 烷
 基]₂、環烷基、(C_2 - C_6)-烯基、(C_1 - C_{10})-烷基、O-(C_1 - C_6)-

五、發明說明 (15)

烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-
 (C₁-C₆)-雜環基；PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-
 P(O)(O 烷基)₂、O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、
 SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷
 5 基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、
 SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、
 SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、
 SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-
 C₆)烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環
 10 基、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其
 中 n 可為 0-6，並且芳基團或雜環基團可以 F、Cl、Br、
 OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至兩次；
 C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷
 15 基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-
 (C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-
 芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-
 CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-
 (C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-烷基、
 20 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環
 基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-
 烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(C₁-C₆)-烷基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-

五、發明說明 (16)

CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(芳基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(雜環基)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(雜環基)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(雜環基)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(雜環基)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(雜環基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SF₅、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

芳基團意為苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、α-或β-四氫酮基(tetralon-)、茚滿基-、茚滿-1-酮-基-基團。

該芳基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、SF₅、SO₂-CH₃、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆) 烷

五、發明說明 (17)

基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-P(O)(O 烷基)₂、

O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、SO₃H、SO₂-NH₂、

SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷

5 基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆)烷基、

SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、

SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳

基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-

芳基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((CH₂)_n-

10 芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為 0-6，並且

芳基團或雜環基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、

SF₅、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂

取代高至兩次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷

15 基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-

(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-

芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-

CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-

(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-烷基、

20 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、

N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環

基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N[(C₁-C₆)-

烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、

N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-

五、發明說明 (18)

CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(芳基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(雜環基)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(雜環基)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(雜環基)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(雜環基)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SF₅、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

環烷基團意為一個包含一或多個環的環系統，並且其為不飽和或部份飽和的(有一或兩個雙鍵)，並且其只由碳原子所組成，例如：環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基或金剛烷基。

該環烷基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷

五、發明說明 (19)

基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)烷基、O-CO-(C₁-C₆)芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-P(O)(O 烷基)₂、

- 5 O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)烷基]₂、S-(C₁-C₆)烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆)烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆)烷基)(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為 0-6，並且芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂

- 15 取代高至兩次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-

五、發明說明 (20)

烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、
 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-
 CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-
 C₆)-烷基)-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(芳基)₂、N[(C₁-
 5 C₆)-烷基]-CO-N(雜環基)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、
 N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷
 基、N(雜環基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、
 N(雜環基)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(雜環基)-
 COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-
 10 CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(雜環
 基)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜
 環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷
 基]-芳基、N(雜環基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(芳
 基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-
 15 (CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳
 基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、
 CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、
 NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SF₅、SO₂-CH₃、
 COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代高至 3 次。

20 雜環或雜環基團意為環或環系統，除了碳之外，其也
 包含雜原子，例如：氮、氧或硫。其中雜環或雜環基團融合
 到苯核的環系統也包括在此定義中。

適當的雜環或"雜環基團"為吡啶基、苯并咪唑基、苯
 并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯

五、發明說明 (21)

并噻唑基、苯并三唑基、苯并異噻唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎寧環基、色滿基、色烯基、肉啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫

5 呋喃基[2,3-b]-四氫呋喃、呋喃基、一氧二氮二烯伍園(furazanyl)、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異噻啉基(苯并咪唑基)、異噻啉基、異噻啉基、嗎

10 啉基、萘啉基、八氫異噻啉基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁啉基、噁啉基、噁啉基、噁啉基、菲啉基、菲羅啉基、四基吩嗪基、吩嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、吡

15 喃基、吡喃基、pyroazolidinyl、吡啉基、吡啉基、噻嗪基、pyridoozazoles、吡啉并咪唑基、吡啉并噻啉基、吡啉基、吡啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、6H-1,2,5-噻噻嗪基、噻啉基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑

20 基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻吩基、三唑基、四唑基、吡啉基、azetininyl、吡己環基(azepanyl)、azocanyl及噻基。

吡啉基代表 2-、3-及 4-吡啉基。噻吩基代表 2-及 3-噻吩基。呋喃基代表 2-及 3-呋喃基。

五、發明說明 (22)

也包括這些化合物的相對應 N-氧化物，也就是說例如：1-氧基-2-、3-或 4-吡啶基。

也包括這些雜環的衍生物，其為苯并-融合一或多次。

- 5 該雜環或雜環基團可以適當的基團取代一或多次，例如：以 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆) 烷基、CON[(C₁-C₆) 烷基]₂、環烷基、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆) 烷基、O-CO-(C₁-C₆) 烷基、
- 10 O-CO-(C₁-C₆) 芳基、O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；PO₃H₂、P(O)(O 烷基)₂、(C₁-C₆)-烷伸基-P(O)(O 烷基)₂、O-P(O)(OH)₂、O-P(O)(O 烷基)₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆) 烷基]₂、S-(C₁-C₆) 烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-雜環基、SO-(C₁-C₆) 烷基、
- 15 SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-(C₁-C₆) 烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-雜環基、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N((C₁-C₆) 烷基)(CH₂)_n-雜環基、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為 0-6，並且
- 20 芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、OH、CF₃、SF₅、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代高至兩次；
- C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-

五、發明說明 (23)

(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-雜環基、NH-COO-芳基、NH-COO-雜環基、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-(C₁-C₆)-烷基、

5 N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-COO-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-NH-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-

10 CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環基、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(芳基)₂、N[(C₁-C₆)-烷基]-CO-N(雜環基)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、

15 N(雜環基)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(雜環基)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(雜環基)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(雜環基)-CO-N[(C₁-C₆)-烷基]-芳基、N(芳基)-CO-N(芳基)₂、N(雜環基)-CO-N(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳基或雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、SF₅、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、

20

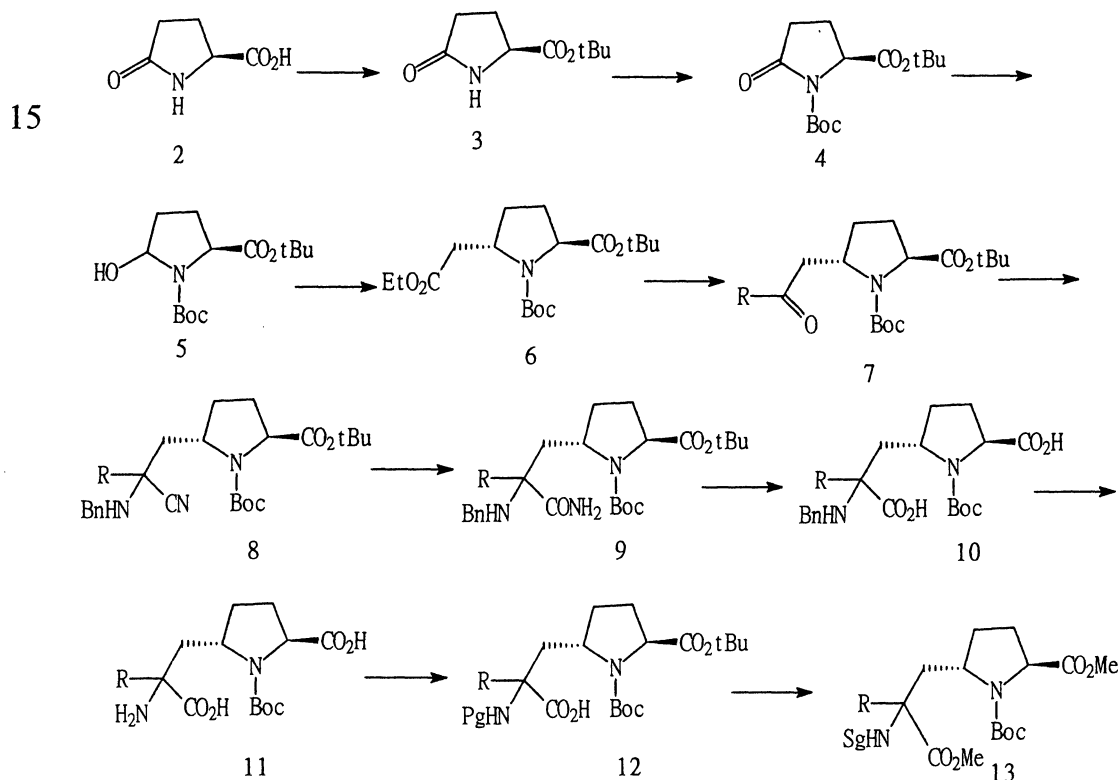
五、發明說明 (24)

NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 SF_5 、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 CONH_2 取代高至 3 次。

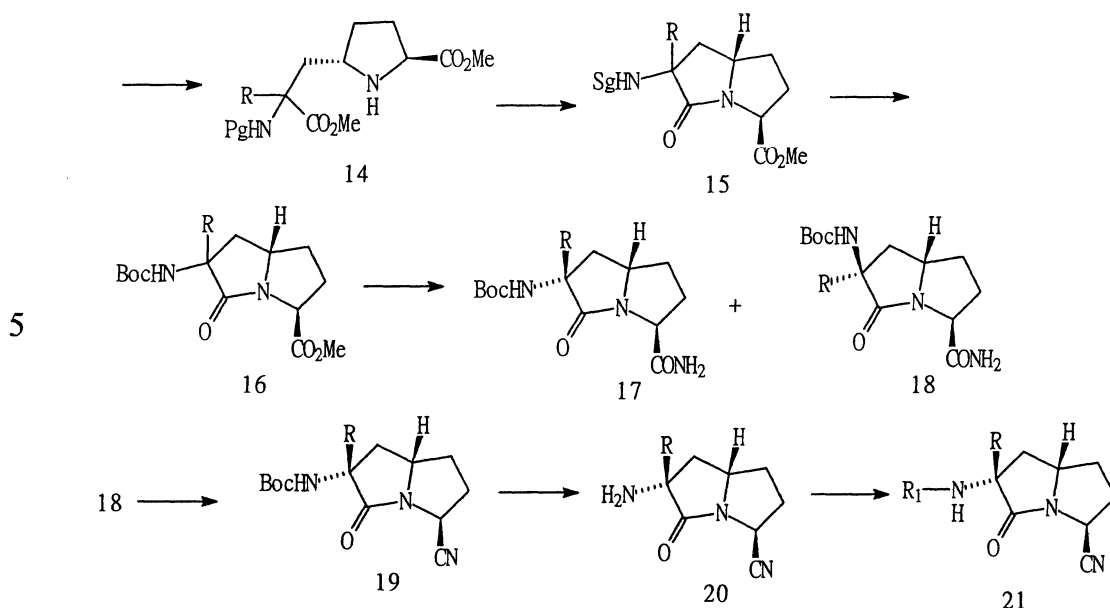
式 1 化合物可以自身已知的方法製備。因此，第 5 三-丁酯 3 可從商業可得之 S-pyroglutamic 酸 2、藉著保護(例如:以醋酸第三丁酯及酸)而獲得。化合物 4 是從 Boc 保護(也見 *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1996, 507-514)獲得。與適當還原劑(例如:三乙基硼氫化鋰)的反應，產生胺醛 5。在鹼性條件(例如:NaH)下、與 10 膦基醋酸三乙酯的烯烴化，造成吡咯啉 6(*Tetrahedron* 2000, 4289-4298)。然後此基礎材料(building block)可以還原(例如:以硼氫化鋰)及氧化(例如:Swern 氧化，*J. Org. Chem.* 1976, 41, 957)轉化成醛 7(R=H)。此另一獲得酮 7(R≠H)的是藉著反應產生 Weinreb 醯胺(例如: 15 在三甲基鋁的存在，與 N,O-二甲基羥基胺氫氯酸鹽)，並且適當有機金屬試劑(Met=Li, MgX，其中 X=Cl、Br、I)的後續加成。然後後續的 Sttreccker 合成(例如:與苄基胺及三甲基矽基氰化物)產生腓 8。腓基團被轉化成醯胺(例如:在二甲苯亞砷、水及過氧化氫的 20 混合物中，與碳酸鉀)，產生化合物 9。然後水解(例如:以在乙醇中的氫氧化鈉)產生二羧酸 10。氫化(例如:在活性碳上的鈀存在下，以氫氣)產生胺基二羧酸 11。然後這些以在氮上的適當保護性基團(例如:Pg=苄基氧基羰基(Z)與 N-苄基氧基羰基氧基)丁二亞醯胺，

五、發明說明 (25)

在碳酸鉀的存在下)提供，造成衍生物 12。羧基團被酯化，產生化合物 13(例如:以三甲基矽基二偶氮甲烷)，並且然後 Boc 基團以適當酸(例如:三氟醋酸)的反應被切斷，產生化合物 14。在鹼性條件(例如:在甲
5 醇中的二異丙基乙基胺)下環化，然後產生雙環 15。然後在 15 的保護性基團 Pg 被切斷(例如:對 Pg=Z，在活性碳上的鈀存在下，以氫氣氫化)，並且胺基團是經 Boc 保護的(例如:以 Boc 酸酐)，造成化合物 16。其與
10 氮反應造成醯胺 17 及 18，其可以色層分析互相分離。17 與活化劑(例如:氰尿醯氯)的反應接著產生脒 19，從當中以移除 Boc 基團(例如:以三氟醋酸)產生胺類 20。藉著習用製程之胺基團的還原胺化造成化合物 21。



五、發明說明 (26)



- 10 需要達到所要生物效果之式 I 化合物的份量，取決於許多因素，例如：所選之特定化合物、意欲的用途、投藥的模式及病患臨床的狀況。日劑量通常的範圍是每天從 0.3 毫克至 100 毫克(一般是從 3 毫克至 50 毫克)及每公斤體重，例如：3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可為例如：從 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤的範圍，其可適當地以每分鐘每公斤 10 毫微克至 100 毫微克注射地投藥。用於這些目的的適當注射溶液可包含例如：每毫升從 10 毫微克至 10 毫克，一般是從 1 毫微克至 10 毫克。單一劑量可包含例如：從 1 毫克至 10 克的
- 15 活性原料。因此，用於注射的安瓿可包含例如：從 1 毫克至 100 毫克，並且可口服投藥之單一劑量調配物是例如：膠囊或藥片可包含例如：從 1.0 至 1000 毫克，一般是從 10 至 600 毫克。用於治療上述失調，式 I 化合物可以化合物本身使用，但其較佳為與可接受載劑一
- 20

五、發明說明 (27)

起之藥理組成物的形式。當然，該載劑必須在效用上為可接受的，其與組成物之其他原料是相容的，並且對病患健康是無害的。該載劑可以是固體、或液體、或兩者，並且較佳地與化合物調配成單一劑量，例如：

5 藥片，其可包含從 0.05 重量%至 95%的活性原料。其他的藥理活性物質可同樣地存在，包含其他式 I 化合物。本發明之藥理組成物可以已知藥理方法之一產生，其必須是由混合原料及藥理可接受載劑及/或賦形劑構成。

10 本發明之藥理組成物是適於口服、直腸、局部、經口(例如:舌下)及非腸胃的(例如:皮下、肌肉內、皮內或靜脈)投藥的那些，雖然大部份適當的投藥模式是取決於要治療之症狀之天性及嚴重性的各別情況、及在各情況下使用之式 I 化合物的天性。經塗覆之調配
15 物及經塗覆之緩釋調配物也屬於本發明的架構中。較佳的是抗酸-及胃液-的調配物。適當抗胃液的塗層包含鄰苯二甲酸醋酸纖維素酯、鄰苯二甲酸醋酸聚乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯及甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的陰離子聚合物。

20 適於口服投藥的藥理化合物可為分別單位的形式，例如:為膠囊、膠錠、可吸食之藥片、或藥片，其各包含定量的式 I 化合物；為粉末或微粒，為在水性或非水性液體中的溶液或懸浮液；或為水包油或油包水乳化液。如已經提及的，這些組成物可以任何適當

五、發明說明 (28)

的藥理方法製備，其包括其中活性原料及載劑(遺可由一或多個額外原料組成)接觸的步驟。該組成物通常以均勻及均質混合活性原料及液體、及/或細分的固體載劑而產生，之後若需要，產物被成形。因此，例如：藥

5 片可以將化合物之粉末或微粒壓製或成模而產生，在適當處有一或多個額外的原料。經壓製的藥片可以壓片例如：粉末或微粒之自由流動形式的化合物而產生，

在適當處與黏合劑、滑動劑(glidant)、惰性稀釋劑及/或一或多個表面活性/分散劑在適當的機械中混合。成模的藥片可以將化合物鑄模而產生，該化合物為粉末形式，並且在適當的機械中以惰性液態稀釋劑濕潤。

適於經口(舌下)投藥的藥理組成物，包含可吸食之藥片，其包含式 I 化合物及香味劑，一般是蔗糖及阿拉伯膠或山羊刺樹膠；及錠片，其包含在如：明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基質中的化合物。

適於非腸胃投藥的藥理組成物，較佳地包含式 I 化合物之經消毒的水性製劑，其較佳地與意欲接受者的血液為等滲透壓的。這些製劑較佳地為靜脈投藥，雖然投藥也可以皮下、肌肉內、或皮內注射進行。這些製劑較佳地可以混合該化合物與水而產生，並且使所得之溶液為經消毒的，並且與血液為等滲透壓的。本發明之可注射組成物通常包含從 0.1 重量%至 5%的活性化合物。

五、發明說明 (29)

適於直腸投藥的藥理組成物，較佳為單一劑量栓劑的形式。這些可以混合式 I 化合物及一或多個習用固體載劑而產生，該載劑例如：可可奶油，並且成形該所得的混合物。

5 適於局部使用在皮膚上的藥理組成物，較佳為軟膏、乳霜、乳液、糊、噴劑、氣霧劑或油的形式。可用的載劑為石蠟、羊毛脂、聚乙二醇類、醇類及兩個或多個這些物質的組合。活性原料通常存在的濃度是從 0.1 重量%至 15%的組成物，例如：從 0.5%至 2%。

10 經皮投藥也可能。適於經皮使用的藥理組成物可為單一膏藥的形式，其適於長期緊密接觸病患的表皮。此類膏藥適當地包含在水溶液中的活性原料，其在適當處被緩衝、溶解及/或分散在黏合劑、或分散在聚合物中。適當的活性原料濃度是約 1%至 35%，較佳約 3%至 15%。特別可能的是活性原料以例如：Pharmaceutical research, 2(6):318(1986)所述的電傳遞或電離子導藥療法釋出。

式(I)化合物也可與其中活性原料組合而被投藥。

適於組合產物的額外活性原料為：

20 在 Rote Liste 2003, 12 章中所提及的所有抗糖尿病劑。其可與本發明之式 I 化合物組合，特別是對於協同改進的效果。活性原料組合的投要可以分別投藥活性原料、或組合產物的形式給病患而進行，其中許多活性原料存在於一個藥理製劑中。下列的大部份活性

五、發明說明 (30)

原料被揭示於 USAN 及國際藥物名稱之 USP 字典 (USP Dictionary of USAN and International Drug Names)、美國藥典 (US Pharmacopeia), Rockville 2001 中。

5 包括胰島素及胰島素衍生物的抗糖尿病劑，例如：Lantus® (見 www.lantus.com) 或 HMR 1964；快速作用胰島素 (見美國專利 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物，例如：揭示於 WO 97/26265、WO 99/03861、WO 01/04156、WO 00/34331、WO 00/34332、WO 10 91/11457 及美國專利 US 6,380,357 中；及口服有效的血糖過低活性原料。

口服有效的血糖過低活性原料較佳地包括：磺醯基尿素類、雙胍類、美格替耐 (meglitinide)、噁二唑烷二酮類、噻唑烷二酮類、葡萄糖酶抑制劑、高血糖因子拮抗劑、GLP-1 促動劑、鉀隧道開啟劑，例如：在 Novo Nordisk A/S 之 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中所揭示的那些、胰島素敏感劑、牽涉到動物澱粉新生及/或糖原分解刺激之肝臟酵素的抑制劑、葡萄糖吸收調節劑、改變脂質代謝的化合物，如：抗高血脂之活性原料及抗脂質活性原料，減少食物攝取之化合物、PPAR 及 PXR 促動劑及作用在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 HMGCoA 還原酶抑制劑組合投藥，該抑制劑如：辛找

五、發明說明 (31)

他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)。

5 在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與膽固醇吸收抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：伊希提米(exetimibe)、提奎賽德(tiqueside)、帕瑪奎賽德(pamaqueside)，或敘述於 WO 02/50027 或 WO 04/007455 中的化合物。

10 在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 PPAR γ 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：羅格列酮(rosiglitazone)、吡咯列酮(pioglitazone)、JTT-501、GI 262570。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與
15 PPAR α 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：GW 9578、GW 7647。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與混合之 PPAR α/γ 促動劑組合投藥，該促動劑是例如：GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、或敘述於
20 PCT/US 11833、PCT/US 11490、DE 10142734.4 中的。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與纖維酸酯(fibrate)組合投藥，該纖維酸酯是例如：芬非貝特(fenfibrate)、氯苯丁酯(clofibrate)、苯扎貝特

(bezafibrate) •

5 在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與膽酸吸收抑制劑組合投藥（見例如：美國專利 US 6,245,744 或美國專利 US 6,221,897），該抑制劑是例如：HMR 1741。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與聚合膽酸吸附劑組合投藥，該吸附劑是例如：消膽胺 (cholestyramine)、考來維侖 (colesevelam)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 ACAT 抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：阿伐斯密 (avasimibe)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與脂蛋白解脂酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：NO-1886。

五、發明說明 (33)

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與 ATP-檸檬酸酯分解酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：SB-204990。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與鯊
5 烯合成酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：BMS-188494。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與脂蛋白拮抗劑組合投藥，該拮抗劑是例如：CI-1027 或菸鹼酸。

10 在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與解脂酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：羅氏鮮 (orlistat)。

在本發明的一個具體實施例中，式 I 化合物與胰島素組合投藥。

15 在一個具體實施例中，式 I 化合物與磺醯基尿素類組合投藥，例如：甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列本脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide) 或格列美脲 (glimepiride)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與雙胍組合投
20 藥，該雙胍是例如：二甲雙胍 (metformin)。

在另一個具體實施例中，式 I 化合物與美格替耐組合投藥，該雙胍是例如：諾和隆 (repaglinide)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與噻唑烷二酮組合投藥，例如：曲格列酮 (troglitazone)、環格列酮

五、發明說明 (34)

(ciglitazone)、吡咯列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、或揭示於 Reddy 博士之研究基金會(Dr. Reddy's Research Foundation)的 WO 97/41097 中，特別是 5-[4-[(3,4-二羥基-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與 α -葡萄糖酶抑制劑組合投藥，該抑制劑是例如：米格列醇(miglitol)或糖錄(acarbose)。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與作用在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料組合投藥，是例如：他普它命(talbutamide)、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或諾和隆。

在一個具體實施例中，式 I 化合物與多於一種的上述化合物組合投藥，例如：與磺醯基尿素及二甲雙胍組合；與磺醯基尿素及糖錄、雷帕里奈(repalinide)及二甲雙胍、胰島素及磺醯基尿素、胰島素及二甲雙胍、胰島素及曲格列酮、胰島素及洛伐他汀組合等。

在另一個具體實施例中，式 I 化合物與 CART 調節劑(見：Asakawa, A.M. 等人在荷爾蒙及代謝研究(Hormone and Metabolic Research) (2001), 33(9), 554-558 中的”古柯鹼-安非他命調節之轉錄影響老鼠的能量代謝、焦慮及胃虛空(Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice))；NPY 拮抗劑，

五、發明說明 (35)

例如：茶-1-磺酸{4-[(4-胺基喹唑啉-2-基胺基)甲基]-環己基甲基}鹽胺氫氯酸鹽(CGP 71683A)；MC4 促動劑(例如：1-胺基-1,2,3,4-四氫茶-2-羧酸[2-(3a-苄基-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-氯苄基)-2-氧代乙基]-鹽胺；(WO 01/91752))；阿立新(orexin)拮抗劑(例如：1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]-茶啶-4-尿素氫氯酸鹽(SB-334867-A))；大麻鹼 1 受體拮抗劑(例如：麻黃素(rimonaban)或敘述於 WO 02/28346 中的化合物)；H3 促動劑(3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑[4,5-c]吡啶-5-基)丙烷-1-酮草酸鹽(WO 00/63208)；TNF 促動劑；CRF 拮抗劑(例如：[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苄基)-9H-1,3,9-三偶氮芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585)；CRF BP 拮抗劑(例如：尾加壓素(urocortin))；尾加壓素促動劑；β3 促動劑(例如：1-(4-氯基-3-甲烷磺醯基甲基苄基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基胺]-乙醇氫氯酸鹽(WO 01/83451))；MSH(黑素細胞刺激荷爾蒙)促動劑；CCK-A 促動劑(例如：{2-[4-(4-氯基-2,5-二甲氧基苄基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺甲醯基]5,7-二甲基吡啶-1-基}醋酸三氟醋酸鹽(WO 99/15525)；血清素再吸收抑制劑(例如：右芬氟拉明(dexfenfluramine))；混合血清素及正腎上腺素的化合物(例如：WO 00/71549)；5HT 促動劑，例如：1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸鹽(WO 01/09111)；鈐蟾肽(bombesin)促動劑；甘丙肽

五、發明說明 (36)

(galanin)拮抗劑；生長荷爾蒙(例如：人類生長荷爾蒙)；釋出生長荷爾蒙的化合物(例如：6-苄基氧基-1-(2-二異丙基胺基乙基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯(WO 01/85695)、TRH促動劑(見例如：歐洲專利 EP 0 642 884)；未偶合之蛋白質 2 或 3 調節劑；瘦體素(leptin)促動劑(見例如：Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦體素促動劑做為治療肥胖的潛力方式(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity), Drugs of the Future(2001), 26(9), 873-881；DA 促動劑(溴隱亭(bromocriptine)、多普辛(Doprexin)、解脂酶/澱粉酵素抑制劑(例如：WO 00/40569)；PPAR 調節劑(例如：WO 00/78312)；RXR 調節劑或 TR- β 促動劑組合投藥。

15 在一個具體實施例中，另一個活性原料為瘦體素，見例如：“透視瘦體素的治療用途(Perspectives in the therapeutic use of leptin)，Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharamcotherapy(2001), 2(10), 1615-20 1622。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為右安非他命(dexamphatamine)或安非他命。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為血壓降低劑，例如：ACE 抑制劑。

五、發明說明 (37)

在一個具體實施例中，另一個活性原料為芬氟拉明(fenfluramine)或右芬氟拉明。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為諾美婷(sibutramine)。

5 在一個具體實施例中，另一個活性原料為羅氏鮮。

在一個具體實施例中，另一個活性原料為馬引哚(mazindol)或芬他命。

10 在一個具體實施例中，另一個活性原料為麻黃素。

在另一個具體實施例中，式 I 化合物與膨脹劑組合投藥，較佳為不可溶的膨脹劑(見例如：角豆樹/Caromax®(Zunft H J 等人，角豆樹紙漿製劑用於治療高血膽固醇(Carob pulp preparation for treatment of
15 hypercholesterolemia)，ADVACES IN THERAPY(2001 九月-十月)，18(5) 230-6)。Caromax 是含角豆樹的產物，來自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main))。與 Caromax®組合可能是在一個製
20 劑中，或式 I 化合物及 Caromax®分別投藥。在此關聯中，Caromax®可以食品產物的形式投藥，例如：在烘焙產品或穀類棒(muesli bars)中。

要明白：本發明之化合物與一或多個上述化合物、和一或多個其他藥理活性物質的每一個適當組合，被認為落

五、發明說明（38）

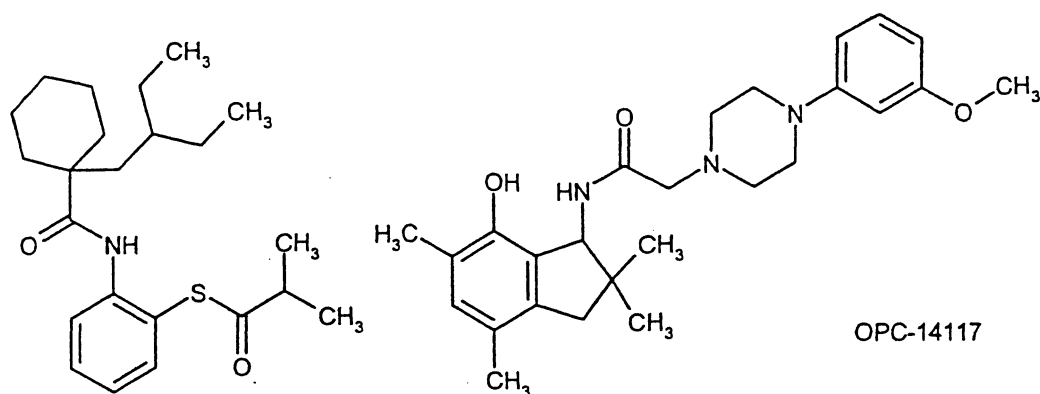
在本發明所給予的保護內。

裝

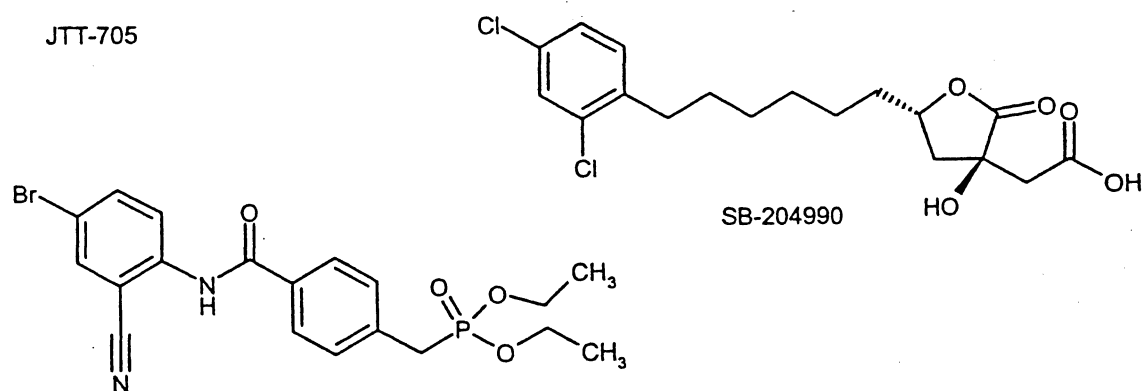
訂

線

五、發明說明 (39)

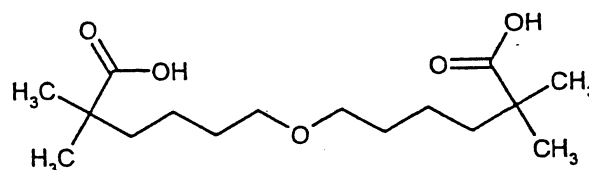


JTT-705

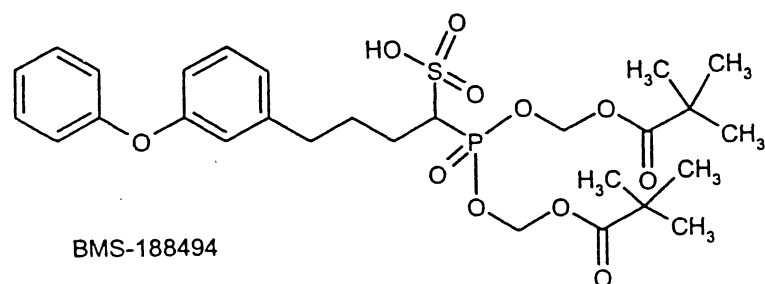


SB-204990

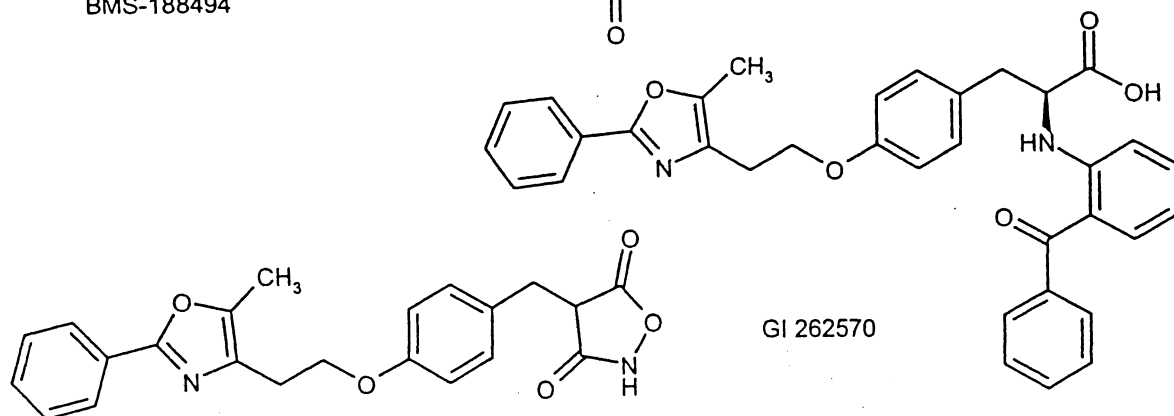
NO-1886



CI-1027



BMS-188494

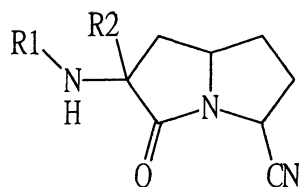


GI 262570

JTT-501

五、發明說明 (40)

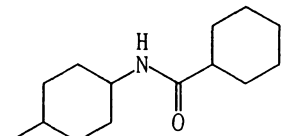
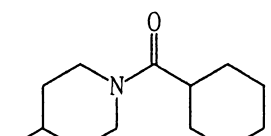
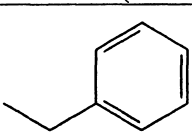
在下表 I 中詳列理論實例，當做說明本發明。其可類似示範的具體實施例地被製備。



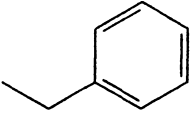
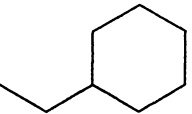
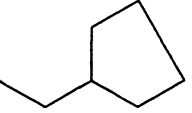
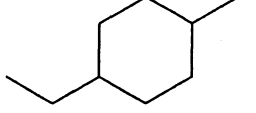
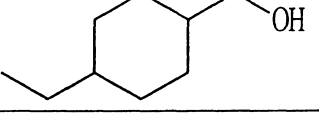
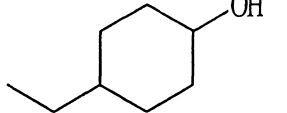
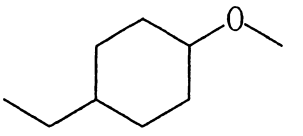
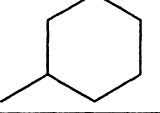
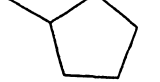
5

式 I

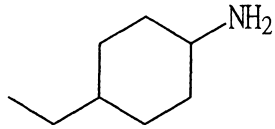
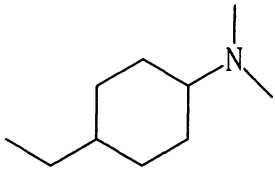
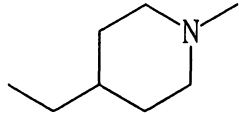
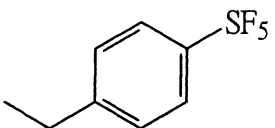
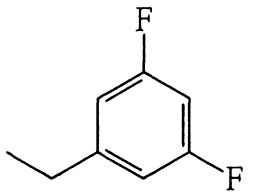
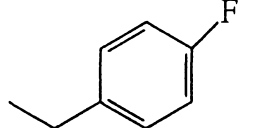
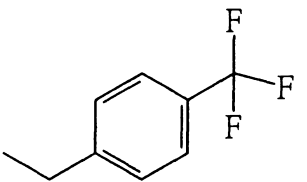
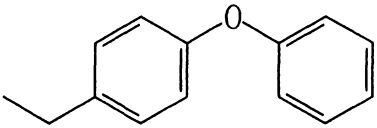
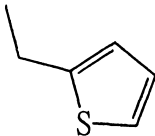
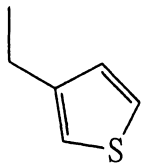
表 I

	R1	R2
a	H	Me
b	H	i-Pr
e	H	c-己基
f	Me	H
g	i-Pr	H
i	i-Pr	Me
j	1-金剛烷基	H
k	1-羥基金剛烷-3-基	H
l	Ph	H
m	2-吡啶基	H
n	-(CH ₂) ₂ -NH-2-吡啶基	H
o	1,1-二甲基-2-苯基	H
p		H
q		H
r	Me	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
t	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
u	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	

五、發明說明 (41)

v	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
w	2-吡啶基	Me
x	2-噻吩基	
y	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
aa	c-戊基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
ba	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
ca	H	CH ₃
da	H	CH ₂ -CH ₃
ja	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃
la	H	C(CH ₃) ₃
ma	H	CH(CH ₃)(Ph)
pa	H	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
sa	H	
ta	H	
va	H	
wa	H	
xa	H	
ya	H	
za	H	
ab	H	

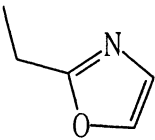
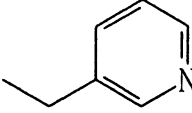
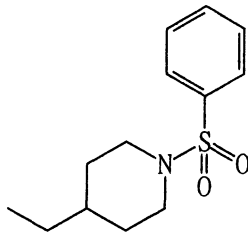
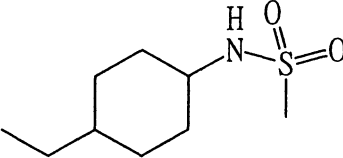
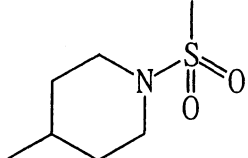
五、發明說明 (42)

bb	H	
eb	H	
gb	H	
pb	H	
qb	H	
rb	H	
sb	H	
tb	H	
ub	H	
vb	H	

裝
計
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

wb	H	
zb	H	
ac	H	
bc	H	
cc	H	

式 I 化合物被注意在脂質及碳水化合物代謝上有增益的效果，特別是在其降低血糖份量上，並且是適於治療第 2 型糖尿病、對胰島素有抵抗力、降血脂及代謝症狀/X 症狀。該化合物也適於預防及治療動脈硬化性症候。該化合物可單獨使用、或與其他血糖降低活性原料組合。該化合物作為 DPP-IV 抑制劑，並且也適於治療健康失調及其他精神性徵候，例如：沮喪、焦慮狀態、焦慮神經官能症、精神分裂症，及治療與生物節奏、哺乳動物之體重減輕相關的失調，和治療免疫失調，並且治療藥物濫用。其也適於治療癌症、

五、發明說明 (44)

關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、睡眠失調、睡眠窒息、女性及男性的性功能失調、發炎、痤瘡、皮膚色素沉澱、固醇代謝失調、皮膚疾病、牛皮癬、黴菌病、神經退化疾病、多重硬化症及老人癡呆症。

5 該化合物的活性被分析如下：

活性分析方法

測量 DPP-IV 活性：

物質：

來自豬腎的 DPP-IV(Sigma, Munich)

10 H-Ala-Pro-AFC(Bachem, Weil am Rhein)

分析方法條件：

DPP-IV(毫原子質量(mU)/毫升，最終濃度)

H-Ala-Pro-AFC(15 微莫耳濃度，最終濃度)

在 Tris-HCl(40 毫莫耳濃度，pH 7.4)，總體積 0.2

15 毫升

反應在室溫下進行不同的時間(一般為 10 分鐘)，並且在反應之末以添加 20 微升的 ZnCl_2 (1 莫耳濃度)而停止。H-Ala-Pro-AFC 轉化是藉著在 405 毫微米激發之後，測量在 535 毫微米的散射而螢光地測定。當
20 添加抑制劑時，所添加之緩衝液體積是適用於對分析混合物維持總體積 200 微升。

對於抑制劑之 IC_{50} 值是藉著隨所述 15 微莫耳濃度之基質濃度而變化抑制劑濃度來測定。 K_i 及 K_m 值是以所述之基質濃度及抑制劑濃度的適當變化而被發

五、發明說明 (45)

現(Dixon, M.及 Webb, E.C.(1979) Enzymes , 第三版 , 47-206 頁 , Academic Press)。對 Km、IC50 及 Ki 值的計算是使用商業可得之套裝軟體(leatherbarron, R.J., (1992) GraFit , 3.0 版 , Etuthacus Software Lrd, 5 Staines, U.K.)。

測量產生下列值:

實例號碼	IC-50	註解
1)		

示範具體實施例 1 製備如下:

- 1) 三氟醋酸(3S, 6R, 7aS)-6-胺基-5-氧代-六氫-吡咯
10 嗪-3-碳腈酯
1a) (S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸第三-丁酯

129 克的 L-焦穀胺酸被懸浮於 2 升的醋酸第三-丁
酯中。對其添加 30 毫升、在水中之過氯酸 70%強度
溶液。然後混合物在室溫下攪拌 12 小時。其被冷卻
15 到 0°C , 並且溶液的 pH 以小心添加 2 當量濃度 NaOH
溶液而被調整到 7。相分離並且有機相以每次 300 毫
升的飽和氯化鈉溶液洗滌兩次。然後有機相以硫酸鈉
乾燥。溶劑在真空中被移除, 並且殘餘物以庚烷洗
滌。以此方式所獲得之固體以吸濾過濾掉。母液在真
20 空中被濃縮, 並且以此方式所獲得之固體也以吸濾過
濾掉。

產生:157 克的(S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸第三-丁酯

五、發明說明 (46)

MS:186(M+H)。

1b) (S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

120 克的(S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸第三-丁酯被溶解於 1.3 升的二氯甲烷中，並冷卻到 0°C。對其添加 3.9 克的 4-二甲基氨基吡啶及 141 克的二碳酸二-第三-丁酯。混合物在 0°C 下攪拌 1 小時及在室溫下 12 小時。然後溶液的體積在真空中被濃縮到約 300 毫升。以此方式所獲得之溶液通過 500 克的氧化矽膠過濾、首先以二氯甲烷、並且然後以在二氯甲烷中的 5%醋酸乙酯沖提。產物部份被組合並在真空中趕走溶劑。產生:146 克的(S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

MS:186(M+H-Boc)。

1c) (S)-5-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

93 克的(S)-5-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯被溶解於 600 毫升的 THF 中，並冷卻到 -78°C。在 90 分鐘期間內，逐滴添加在 THF 中之 392 毫升 1 當量濃度三乙基硼氫化鋰溶液。然後混合物在 -70°C 下攪拌 30 分鐘。接著，逐滴添加在 240 毫升的飽和碳酸氫鈉溶液到該溶液中。溫度被容許升到 -15°C，並且然後逐滴添加 160 毫升 30%強度過氧化氫溶液。然後混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後相分離，並且有機相在

五、發明說明 (47)

真空中被濃縮。殘餘物在 500 毫升的第三-丁基甲基醚中吸收，並且每一次以 300 毫升在水中之 10%強度飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 3 次，並且每一次以 300 毫升之飽和氯化鈉溶液洗滌兩次。有機相以硫酸鈉乾燥，並且溶劑在真空中被移除。以此方式所獲得之粗製產物無進一步純化地用於下一個反應中。

產生:76 克的(S)-5-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

MS:170(M+H-Boc-H₂O)。

10

1d) (2S,5S)-5-乙氧基羧基甲基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

在礦物油中之 3.2 克的 60%氫化鈉分散液被懸浮於 300 毫升的 THF 中。對其逐滴添加在 50 毫升 THF 中的 20.7 克二乙基膦基醋酸乙酯。混合物在室溫下攪拌 2 小時，並且然後冷卻到 -78°C。然後逐滴添加在 100 毫升 THF 中的 19 克(S)-5-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯溶液中，並且混合物容許達到室溫，並且攪拌 24 小時。THF 在真空中被移除。並且殘餘物在 250 毫升水及 250 毫升二氯甲烷之間分佈。有機相以硫酸鈉乾燥，並且在真空中濃縮。殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。產物以約 95:5 的非對映異構物混合物獲得(約 95% 5S, 5% 5R)。

產生:16 克的(2S,5S)-5-乙氧基羧基甲基吡咯烷-1,2-二

五、發明說明 (48)

羧酸二-第三-丁酯(包含約 5%的(2S,5R)-5-乙氧基羰基
甲基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯
MS:200(M+H-Boc-第三-丁基)。

5 1e) (2S,5S)-5-羥基乙基吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁
酯

43 克來自 1d 的產物被溶解於 300 毫升的二乙醚
中。對其逐滴添加在 300 毫升二乙醚中的 3.1 克硼氫
化鋰。混合物被攪拌 6 小時，並且反應以小心地添加
10 300 毫升的飽和碳酸氫鈉溶液而停止。相分離並且有
機相以 250 毫升的飽和氯化鈉溶液洗滌。有機相以硫
酸鈉乾燥，並且溶劑在真空中被移除。殘餘物在氧化
矽膠上做色層分析。

產生:33 克的(2S,5S)-5-羥基乙基吡咯烷-1,2-二羧酸二-
15 第三-丁酯

MS:204(M+H-Boc-第三-丁基)。

1f) (2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-氰基乙基)吡咯烷-1,2-二
羧酸二-第三-丁酯

20 1.4 克的(2S,5S)-5-羥基乙基吡咯烷-1,2-二羧酸二-
第三-丁酯被溶解於 10 毫升的二氯甲烷中。對其逐滴
添加在 25 毫升二氯甲烷中的 2.45 克 1,1-二氫-1,1,1-
三乙醯氧基-1,2-苯并二氧環戊烯(dioxol)-3(1H)-酮(Dess-
Martin periodinan)。混合物被攪拌 30 分鐘，並且然後

五、發明說明 (49)

反應以 200 毫升的第三-丁基甲基醚稀釋。其以 150 毫升的 10%強度飽和碳酸氫鈉溶液洗滌一次、以 150 毫升的 5%強度硫基硫酸鈉溶液洗滌一次及以 150 毫升之飽和氯化鈉溶液洗滌一次。有機相以硫酸鈉乾燥，

- 5 並且溶劑在真空中被移除。以此方式所獲得之粗製產物被溶解於 20 毫升的 THF 中。對其添加 535 毫克的-苄基胺，並且混合物被攪拌 1 小時。然後連續添加 0.66 毫升的三甲基矽基氟化物及 110 毫克的氯化鈹(III)。混合物在室溫下被攪拌 14 小時。在通過矽藻土
- 10 過濾之後，溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:1.15 克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-氟基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

MS:430(M+H)。

15

1g) (2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-胺甲醯基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

- 2.6 克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-氟基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯被溶解於 6.5 毫升的二甲基亞碲中。對其添加 373 毫克的細磨碳酸甲及 1.08 毫升的 30%強度過氧化氫溶液。混合物在室溫下被攪拌 14 小時，並且然後在 35°C 下加熱 30 分鐘。該溶液以 60 毫升水稀釋，並且每一次以 100 毫升的醋酸乙酯萃取 3 次。經組合之有機相以 120 毫升的飽和氯化鈉溶
- 20

五、發明說明 (50)

液洗滌一次，並以硫酸鈉乾燥。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:2.4 克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-胺甲醯基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯

5 MS:448(M+H)。

1h) (2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯

2.2 克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-胺甲醯基乙基)

10 吡咯烷-1,2-二羧酸二-第三-丁酯被溶解於 20 毫升的乙醇及 5 毫升的水中。對其添加 1.2 克的固體氫氧化鈉。然後該溶液在回流下沸騰 36 小時。對於中止反應，其被冷卻到室溫，並且以醋酸中和，並且乙醇在真空中被移除。殘餘物以 20 毫升水稀釋，並且以醋酸
15 調整 pH 到 3。該混合物以 30 毫升 5:1 的醋酸乙酯/丁醇萃取 3 次。有機相被組合，並且在真空中被濃縮。殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:1700 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯

20 MS:393(M+H)。

1i) (2S,5S)-5-(2-胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯醋酸氫酯

1600 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基胺基-2-羧基乙基)吡

五、發明說明 (51)

咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯被溶解於 30 毫升的醋酸中。對其添加 100 毫克 20%在活性炭上的氫氧化鈣，並且混合物在 1 巴(bar)的氫氣壓下氫化 1 小時。然後對溶液通 Ar 10 分鐘。觸媒通過矽藻土被過濾掉，並且濾餅以 20 毫升醋酸洗滌。經組合之有機相在真空中被濃縮。粗製產物無進一步純化地用於下一個反應中。

產生:1500 毫克的(2S,5S)-5-(2-胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯醋酸氫酯

10 MS:303(M+H)。

1j) (2S,5S)-5-(2-苄基氧基羧基胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯

1450 毫克的(2S,5S)-5-(2-胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯醋酸氫酯被溶解於 30 毫升水及 40 毫升二噁烷中。然後連續添加 1600 毫克的碳酸氫鉀及 997 毫克的 N-(苄基氧基羧基氧基)丁二亞醯胺。混合物在室溫下攪拌 4 小時，並且然後二噁烷在真空中被移除。殘餘物以 20 毫升水稀釋，並且 pH 以 1 當量濃度 HCl 溶液調整到 2。水相以每次 60 毫升的醋酸乙酯萃取 4 次。經組合之有機相以硫酸鈉乾燥並且在真空中被濃縮。

產生:1570 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基氧基羧基胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯

五、發明說明 (52)

MS:337(M+H-Boc)。

1k) (2S,5S)-5-(2-苄基氧基羰基胺基-2-甲氧基羰基-乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯

- 5 1450 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基氧基羰基胺基-2-羧基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯被溶解於 15 毫升 THF 及 5 毫升甲醇中。溶液被冷卻到 0°C，並且添加在己烷中的 4 毫升 2 莫耳濃度三甲基矽基二偶氮甲烷溶液。混合物被容許在 1 小時期間達到室溫，並且
- 10 然後反應以小心地添加醋酸而停止。在攪拌 10 分鐘之後，溶劑在真空中被移除。在氧化矽膠上做色層分析。

產生:1500 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基氧基羰基胺基-2-甲氧基羰基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯

- 15 MS:365(M+H-Boc)。

1m) (3S,7aS)-6-苄基氧基羰基胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯

- 1500 毫克的(2S,5S)-5-(2-苄基氧基羰基胺基-2-甲氧基羰基乙基)吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯
- 20 與 0.2 毫升的硫基甲氧基苯混合。然後添加 10 毫升的三氟醋酸，並且混合物被攪拌 45 分鐘。然後溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在 10 毫升吡啶中吸收。添加 1.1 毫升的二異丙基乙基胺，並且混合物在 95°C

五、發明說明 (53)

下加熱 3 小時。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:540 毫克的(3S,7aS)-6-苄基氧基羰基胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯

5 MS:333(M+H)。

11) (3S,7aS)-6-第三-丁氧基羰基胺基-5-氧代-六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯

540 毫克的(3S,7aS)-6-苄基氧基羰基胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯被溶解於 10 毫升冰醋酸中。添加 50 毫克 10%在活性炭上的鈹，並且混合物在 1 巴的氫氣壓下氫化 1 小時。然後對溶液通 Ar 10 分鐘，並且其然後通過薄膜過濾器被過濾。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在 30 毫升的乙腈中吸收。連續添加 350 毫克的碳酸氫第三-丁基酯及 0.28 毫升的二異丙基乙基胺，並且混合物在室溫下攪拌 1 小時。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:440 毫克的(3S,7aS)-6-第三-丁氧基羰基胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯
20 MS:243(M+H-tBu)。

1m) ((2R,5S,7aS)-5-胺甲醯基-3-氧代六氫吡咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯及((2S,5S,7aS)-5-胺甲醯基-3-氧代六

五、發明說明 (54)

氫吡咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯

在 0°C 下添加 100 毫升之在甲醇中的 7 莫耳濃度
氨，到 465 毫克的(3S,7aS)-6-第三-丁氧基羰基胺基-5-
5 氧代六氫吡咯嗪-3-羧酸甲酯中。混合物被容許緩慢地
達到室溫，並且攪拌 14 小時。然後溶劑在真空中被
移除。殘餘物在氧化矽膠上做色層分析。

產生:200 毫克的((2R,5S,7aS)-5-胺甲醯基-3-氧代六氫
吡咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯

MS:228(M+H-tBu)。

10 產生:170 毫克的((2S,5S,7aS)-5-胺甲醯基-3-氧代六氫
吡咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯

MS:228(M+H-tBu)。

1n) ((2R,5S,7aS)-5-氟基-3-氧代六氫吡咯嗪-2-基)胺甲
15 酸第三-丁酯

100 毫克的((2R,5S,7aS)-5-胺甲醯基-3-氧代六氫吡
咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯被溶解於 2 毫升二甲基甲
醯胺中，並且添加 65 毫克氯化氟。混合物被攪拌 3
小時，並且二甲基甲醯胺在真空中被移除。殘餘物在
20 氧化矽膠上做色層分析。

產生:85 毫克的((2R,5S,7aS)-5-氟基-3-氧代六氫吡咯
嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯

MS:210(M+H-tBu)。

五、發明說明 (55)

1o) 三氟醋酸(3S,6R,7aS)-6-胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-碳腈酯

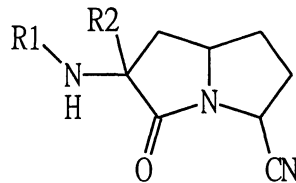
80 毫克的((2R,5S,7aS)-5-氟基-3-氧代六氫吡咯嗪-2-基)胺甲酸第三-丁酯與在 1 毫升三氟醋酸之 10%的
5 硫基甲氧基苯反應。然後溶劑在真空中被移除，並且殘餘物在二異丙醚中攪拌。

產生:73 毫克的三氟醋酸(3S,6R,7aS)-6-胺基-5-氧代六氫吡咯嗪-3-碳腈酯

MS:166(M+H)。

四、中文發明摘要（發明之名稱：新穎之氰基吡咯烷亞基化合物
(CYANOPYRROLIDIDES)，製備其之方法及其
作為醫藥品之用途

本發明係關於式 I 化合物：



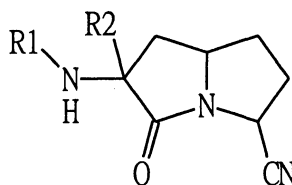
式 I

其中基團具有文中所述之意義；其立體異構形式、及其生理可
忍受之鹽類、生理功能性衍生物及製備其之方法。

該化合物適於治療代謝失調，如：第 2 型糖尿病。

英文發明摘要（發明之名稱： Novel cyanopyrrolidides, process for their
preparation and their use as medicaments

The invention related to compounds of the formula I



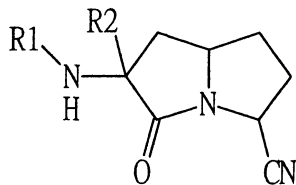
Formula I

in which the radicals have the meanings stated in the text, their
stereoisomeric forms, and their physiologically tolerated salts,
physiologically functional derivatives and process for their
preparation.

The compounds are suitable for the treatment of disorders of
metabolism, such as type 2 diabetes.

六、申請專利範圍

1. 式 I 化合物：



式 I

其中的意義為：

- R1 H、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-

六、申請專利範圍

- 環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；
- R2 H、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；
- R3、R4 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-

六、申請專利範圍

C_6)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C_1 - C_6)-
 烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C_1 - C_6)-烷
 伸基-COR₅、(C_1 - C_6)-烷伸基-OR₅、(C_1 - C_6)-烷
 伸基-NR₅R₆、(C_1 - C_6)-烷伸基-SR₅、(C_1 - C_6)-
 烷伸基-S(O)R₅、(C_1 - C_6)-烷伸基-S(O)₂R₅、
 S(O)R₅、S(O)₂R₅、(C_1 - C_4)-烷伸基-(C_6 - C_{10})-
 芳基、或(C_1 - C_4)-烷伸基-雜環基；

R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C_1 - C_6)-烷基、(C_1 - C_6)-烷伸
 基-(C_6 - C_{10})-芳基、-(C_6 - C_{10})-芳基、雜環基、
 (C_1 - C_6)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中的意義為：

R₁ H；

R₂ H、(C_1 - C_{10})-烷基、(C_3 - C_{10})-環烷基、(C_2 - C_6)-
 烯基、(C_2 - C_6)-炔基、(C_6 - C_{10})-芳基、雜環
 基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中
 烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基
 基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、
 SF₅、OH、(C_1 - C_6)-烷基、-CF₃、(C_2 - C_6)-烯
 基、(C_2 - C_6)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、
 NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、
 OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、
 OCONR₃R₄、(C_1 - C_6)-烷伸基-OR₃、(C_1 - C_6)-
 烷伸基-NR₃R₄、(C_1 - C_6)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、

六、申請專利範圍

(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；

R₃、R₄ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、S(O)R₅、S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中的意義為：

六、申請專利範圍

R1 H；

R2 (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、COR₃、COOR₃、CONR₃R₄、CN，其中烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基及雜環基基團可以 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、OR₃、OP(O)(OR₃)₂、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、OCOOR₃、COOR₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、或雜環基取代一或多次；

R3、R4 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、CONR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₅、COOR₅、COR₅、(C₁-C₆)-烷

六、申請專利範圍

伸基-COR5、(C₁-C₆)-烷伸基-OR5、(C₁-C₆)-烷伸基-NR5R6、(C₁-C₆)-烷伸基-SR5、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R5、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R5、S(O)R5、S(O)₂R5、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

R5、R6 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基；

及其生理可忍受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之一或多項中的式 I 化合物，其中的意義為：

R1 H；

R2 (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₆-C₁₀)-芳基、吡咯烷基、哌啶基、六亞甲基亞胺基、嗎啉基、哌嗪基、硫基嗎啉基或高哌嗪基基團；其中該烷基、環烷基、烯基、炔基、吡咯烷基、哌啶基、六亞甲基亞胺基、嗎啉基、哌嗪基、硫基嗎啉基或高哌嗪基及芳基基團可以 F、Cl、Br、CN、SF₅、OH、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₂-C₆)-烯基、OR₃、NR₃R₄、NR₃CONR₃R₄、COR₃、OCOR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸

六、申請專利範圍

基-NR₃SO₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₃、烷伸基-S(O)R₃、烷伸基-S(O)₂R₃、烷伸基-S(O)₂NR₃R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CO₂R₃、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₃R₄、SR₃、SOR₃、SO₂R₃、SO₂NR₃R₄、NR₃SO₂R₄、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₆)-烷伸基-雜環基、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基取代一或多次；該芳基可 F、Cl、Br、I、CN、OH、-CF₃、(C₁-C₆)-烷基、OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄、OCONR₃R₄ 或雜環基取代一或多次；該雜環基可 F、Cl、Br、CN、NO₂、OH、-CF₃、(C₁-C₆)-烷基、OR₃、NR₃R₄、COR₃、CO₂R₃、CONR₃R₄ 取代一或多次；

R₃、R₄ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、(C₃-C₁₀)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-CONR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-COOR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-COR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-OR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-NR₅R₆、(C₁-C₆)-烷伸基-SR₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)R₅、(C₁-C₆)-烷伸基-S(O)₂R₅、(C₁-C₄)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、或(C₁-C₄)-烷伸基-雜環基；

R₅、R₆ 互相獨立為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷

六、申請專利範圍

基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₆-C₁₀)-芳基、-(C₆-C₁₀)-
芳基、雜環基、(C₁-C₆)-烷伸基-(C₃-C₁₀)-雜環
基；

及其生理可忍受之鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之一或多項中的式 I 化合物，其中的意義為：

R1 H；

R2 (C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₁₀)-環烷基、苯基、(C₁-
C₆)-烷伸基-苯基、吡咯烷基、哌啶基、六亞
甲基亞胺基、嗎啉基、哌嗪基、硫基嗎啉基
或高哌嗪基基團；

及其生理可忍受之鹽類。

6. 一種醫藥品，包含一或多個如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物。

7. 一種醫藥品，包含一或多個如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物、及至少另一個活性原料。

8. 如申請專利範圍第 7 項的醫藥品，其中另一個活性原料包含一或多個抗糖尿病劑、低血糖活性原料、HMGCoA 還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、PPAR γ 促動劑、PPAR α 促動劑、PPAR α/γ 促動劑、纖維酸酯(fibrate)、MTP 抑制劑、膽酸吸收抑制劑、CEPT 抑制劑、聚合膽酸吸附劑、LDL 受體引發劑、ACAT 抑制劑、抗氧化劑、脂蛋白解脂酶抑制劑、ATP-檸檬酸酯分解酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、脂蛋白拮抗

六、申請專利範圍

劑、解脂酶抑制劑、胰島素、磺醯基尿素類、雙胍、美格替耐(meglitinides)、噻唑烷二酮、 α -葡糖酶抑制劑、作用在 β 細胞之依賴 ATP 鉀隧道上的活性原料、CART 調節劑、NPY 拮抗劑、MC4促動劑、阿立新(orexin)促動劑、大麻鹼1受體拮抗劑、H3促動劑、TNF 促動劑、CRF 促動劑、CRF BP 拮抗劑、尾加壓素促動劑、 β 3促動劑、MSH(黑素細胞刺激荷爾蒙)促動劑、CCK 促動劑、血清素再吸收抑制劑、混合血清素及正腎上腺素的化合物、5HT 促動劑、鈴蟾肽(bombesin)促動劑、甘丙肽(galanin)拮抗劑、生長荷爾蒙、釋出生長荷爾蒙的化合物、TRH 促動劑、未偶合之蛋白質2或3調節劑、瘦體素(leptin)促動劑、DA 促動劑(溴隱亭(bromocriptine)、多普辛(Doprexin)、解脂酶/澱粉酵素抑制劑、PPAR 調節劑、大麻鹼1受體拮抗劑、RXR 調節劑或 TR- β 促動劑或安非他命類。

9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物的用途，用來產生降低血糖的醫藥品。

10. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物的用途，用來產生治療第 2 型糖尿病的醫藥品。

11. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物的用途，用來產生治療脂質及碳水化合物代謝的醫藥品。

12. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物的用途，用來產生治療動脈硬化性症候的醫藥品。

六、申請專利範圍

13. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物的用途，用來產生治療對胰島素有抵抗力的醫藥品。

14. 一種用來產生醫藥品的方法，該醫藥品包含一或多個如申請專利範圍第 1 至 5 項之一或多項中的化合物，其包含將該活性原料與藥理上適當的載劑混合，並且將此混合物轉化成適於投藥的形式。

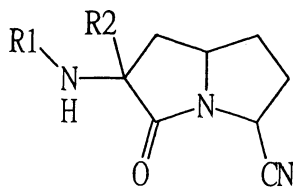
裝
訂
線

(一)、本案指定代表圖為：第 圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I