

參、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1.湯瑪斯 W. 范 捷爾登

THOMAS W. VON GELDERN

2.菲利普 R. 金

PHILIP R. KYM

3.皮爾 B. 捷庫博森

PEER B. JACOBSON

4.詹姆士 T. 林克

JAMES T. LINK

5.忠坤 賴

CHUNQIU LAI

6.理查 D. 彼司哈波

RICHARD D. BISHOP

7.那哈 杜

NOAH TU

8.史帝芬 J. 里察

STEVEN J. RICHARDS

9.布萊德利 D. 蓋特斯

BRADLEY D. GATES

住居所地址：(中文/英文)

1.美國伊利諾州瑞克蒙德市西沙龍路 4209 號

4209 WEST SOLON ROAD, RICHMOND, IL 60071, U.S.A.

2.美國伊利諾州蓋瑞史拉克市依爾賽街 141 號

141 HILLSIDE AVENUE, GRAYSLAKE, IL 60030, U.S.A.

3.美國伊利諾州自由村市自由鐘路 849 號

849 LIBERTY BELL LANE, LIBERTYVILLE, IL 60048, U.S.A.

4.美國伊利諾州伊凡斯頓市芝加哥路 1630 號

1630 CHICAGO AVENUE, APT. 1405, EVANSTON, IL 60201, U.S.A.

5.美國伊利諾州自由村市踏馬雷克路 1103 號

1103 TAMARACK LANE, LIBERTYVILLE, IL 60048, U.S.A.

6.美國伊利諾州蓋瑞史拉克市曼賽爾街 6 號

6 MAINSAIL COURT, GRAYSLAKE, IL 60030, U.S.A.

7.新加坡麻麗羅基市峰視街 83 號

83 HILLVIEW AVENUE, #05-03, MERALODGE, SINGAPORE 669583

8.美國伊利諾州芝加哥市北克萊克街 2625 號

2625 NORTH CLARK STREET, #1204, CHICAGO, IL 60614, U.S.A.

9.美國伊利諾州蒙特博斯倍克特市奧吉路 18 號

18 AUDREY LANE, MOUNT PROSPECT, IL 60056, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.、2.、3.、4.、6.、8.、9.均美國 U.S.A.

5.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

7.加拿大 CANADA

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 06 月 19 日；10/174,750
2. 美國；2003 年 06 月 12 日；10/460,491
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 06 月 19 日；10/174,750
2. 美國；2003 年 06 月 12 日；10/460,491
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎之具肝臟選擇性之糖皮質激素受體拮抗劑化合物，有關製備此類化合物之方法，並有關使用此類化合物調控代謝，尤其是降低血糖量與/或減輕體重之方法。

【先前技術】

第一與第二型糖尿病之主要問題之一為肝臟生產過量與不適當之葡萄糖。此不正常係禁食時之血糖過多症的主要原因，並且係除了胰島素釋放之調控與對胰島素之週邊敏感性的缺陷外另外發生者。因而，可降低肝臟葡萄糖產量之藥劑，對治療第二與第一型糖尿病應有助益。

經顯示，密集治療第一型糖尿病之血糖過多症，可減少眼睛、腎臟與神經病變之併發症之發展；而且，有證據顯示其治療對第二型糖尿病亦有助益。可得之資料亦顯示，大部分患有第二或第一型糖尿病之病患皆未接受妥善治療。儘管已可取得多種不同型態之胰島素製劑，以及包括刺激胰島素釋放(例如磺醯尿素)、影響肝臟葡萄糖生產(例如減糖敏(metformin))、影響對胰島素之敏感性(例如搓格利容(troglitazone))與葡萄糖吸收(例如 α -葡萄糖苷酶抑制劑)等藥劑之一些其他治療，此不足仍然存在。儘管已可取得多種不同可降低血糖量之口服活性藥劑，很多第二型糖尿病患亦需要胰島素以控制血糖量。整體而言，第二型糖尿病對胰島素之利用超過第一型者；而且，一般人都同意需要另外

之口服活性藥劑以治療第二型糖尿病及其他肥胖症相關疾病。

腎上腺糖皮質激素之分泌(在人類主要為皮質醇)之如此命名係因其調控血糖代謝之能力。這些類固醇藉促進新的葡萄糖合成(亦即，非由肝糖生成葡萄糖)之葡萄糖新生作用，而刺激肝臟之葡萄糖生產。因此，在糖皮質激素不足時，便有肝臟之葡萄糖生產減低之血糖不足之傾向。阿迪生氏症在糖尿病之進一步發展，通常會造成降低之血糖量。相反地，糖皮質激素過量時，會激發有潛在之糖尿病之個體症狀明顯的糖尿病；而且，通常會加重已有糖尿病者之血糖控制。在不同之動物模式已可觀察到類似之影響。

對應於糖皮質激素之增加的葡萄糖生產係經一些蛋白質之效果。其中重要的為，對不同之將胺基酸轉化成葡萄糖前驅物之轉胺酶，與對例如葡萄糖-6-磷酸酶與磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)之重要之葡萄糖新生之酶之誘發效果。即使如基因轉殖鼠可得之PEPCK之中度增加，也會生成血糖過多症。第二型糖尿病之基因小鼠模式具有增加量之皮質酮(該品種之內生性糖皮質激素)與PEPCK之同時增加之表現。此PEPCK之過表現可因接受GR拮抗劑RU-38486之治療而受壓制，同時造成血糖過量之減低。其他肝臟蛋白質亦類似地受到糖皮質激素調控。例如，肝臟之酪胺酸轉胺酶(TAT)係經接受GR激動劑普力多寧(prednisolone)或力克爽(dexamethasone)之治療而受誘發，此酶之增高量因接受RU-38486之治療而正常化。

上述概述之考慮方向顯示，若能夠以特定方式阻斷內生性糖皮質激素對肝臟之血糖生產之作用，血糖控制即可改善以造福糖尿病患。然而，迄今之所有阻斷糖皮質激素之方法皆為全身性者。這些方法因為壓制全身性之糖皮質激素信號傳遞，而造成令人無法忍受之副作用。因此，切除腎上腺使病人有症狀明顯的腎上腺不足與阿迪生氏症之問題。例如藉麥地拉朋(metyrapone)阻斷腎上腺類固醇之生產，或例如藉RU-38486之阻斷糖皮質激素作用；通常有效性持續力受限，而且即使有效亦會造成全身性之腎上腺不足。就長期而言，補償性之ACTH過度分泌與增量之皮質醇釋放，實際上會壓倒該阻斷並制服這些治療。增高之週邊皮質醇量會牽引諸如低血鉀症之不必要之副作用。相形之下，具肝臟專一性之GR拮抗劑並不會有這些問題，應會在糖尿病患反制增量之肝臟血糖生產，並應可治療第二型糖尿病。

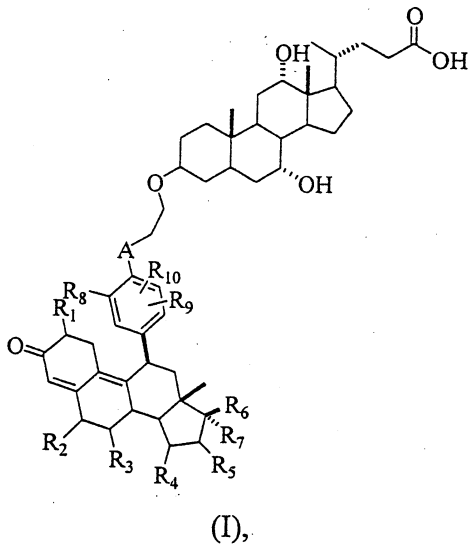
先前之阻斷糖皮質激素做為治療糖尿病與肥胖症之努力，已因所用之化合物一般會阻斷所有組織之糖皮質激素作用，並會造成潛在之諸如低血壓、休克與若細胞暴露於夠強之壓力條件下之最終死亡之糖皮質激素不足等問題之事實而受阻礙。對照之下，具最低效果之肝臟選擇性GR激動劑在肝臟外可做為第二型糖尿病之前線治療之用，或可聯合其他現存之治療使用。

肝臟選擇性GR激動劑提供一些優點。首先，其可降低肝臟之葡萄糖生產。此作用對血糖控制有明顯效果。事實上，過量之肝臟葡萄糖生產可能是第二型糖尿病之主要缺陷。

第二，因為整體代謝環境之改善與血糖過量誘發對胰島素作用與分泌之缺陷之好轉，此種藥物可增強胰島素敏感性。因為血糖降低之結果，對 β 細胞分泌需求之降低，可延遲第二型糖尿病之持續性之 β 細胞功能破壞之特徵。與磺醯尿素或胰島素治療比較，肝臟選擇性GR激動劑之另一優點為病患之低血糖症的風險較低。

【發明內容】

本發明係針對可用以治療第二型糖尿病、肥胖症、X症候群、血糖過多症、高血壓、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症與增高之肝臟糖皮質激素量之式(I)化合物，



或其醫藥適當之鹽或前藥，其中

A係選自-O-或-NRA組成之群，其中R_A係選自氫與烷基組成之群，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 與 R_7 係各自獨立者，選自氫、 (C_1-C_6) -烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、烷氧烷基、羥烷基與鹵素組成之群，而

R_8 、 R_9 與 R_{10} 係各自獨立者，選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素與 $-NR_B R_C$ 組成之群，其中之 R_B 與 R_C 係各自獨立者選自氫與烷基。

在另一具體實施例，本發明係針對選擇性拮抗哺乳類之糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之式(I)化合物。

在另一具體實施例，本發明係針對選擇性拮抗哺乳類之肝臟糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之一或多種式(I)化合物。

在進一步之具體實施例，本發明係針對治療糖尿病、血糖過多症、高胰島素血症、血糖清除不足、肥胖症、X症候群、高脂血症、糖尿病高血壓與增高之肝臟糖皮質激素量之方法，包括施予一或多種治療有效量之式(I)化合物。

在更進一步之具體實施例，本發明係針對包含式(I)化合物之醫藥組合物。

在一個本發明之進一步具體實施例，其係針對式(I)化合物之醫藥適當性前藥。

【實施方式】

"烯基"之用語意指具有至少一個碳-碳雙鍵之衍生自烴類之2至12個碳之單價之直或支鏈基。本發明之該烯基可視情形經1至5種選自下列之取代基所取代，烷氧基、烷酯氧基、烷氧羰基、胺基、疊氮基、羧酯胺基、羧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、全氟烷基、全氟烷氧基、氧基、硫烷氧基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與

未經取代或經取代之雜環。該取代本發明之烷基之經取代之芳基、經取代之雜芳基與經取代之雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、甲醛、鹵基、羥基、全氟烷基與全氟烷氧基。

"烷氧基"之用語意指經由氧原子附著於親系分子基之烷基。

"烷氧烷基"之用語意指經由烯基附著於親系分子基之烷氧基。

"烷基"之用語意指衍生自飽和烴之1至12個碳之單價之直或支鏈基。本發明之該烷基可視情形經1至5種選自下列之取代基所取代，烷氧基、烷醯氧基、烷氧羰基、胺基、疊氮基、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、全氟烷基、全氟烷氧基、氧基、硫烷氧基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與未經取代或經取代之雜環。該取代本發明之烷基之經取代之芳基、經取代之雜芳基與經取代之雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、醛基、鹵基、羥基、全氟烷基與全氟烷氧基。

"炔基"之用語意指具有至少一個碳-碳參鍵之2至12個碳之單價之直或支鏈烴。本發明之該炔基可視情形經1至5種選自下列之取代基所取代：烷氧基、烷醯氧基、烷氧羰基、胺基、疊氮基、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、全氟烷基、全氟烷氧基、氧基、硫烷氧基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與未經取代

或經取代之雜環。該取代本發明之烷基之經取代之芳基、經取代之雜芳基與經取代之雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、醛基、鹵基、羥基、全氟烷基與全氟烷氧基。

"芳基"之用語意指具有一或兩個芳香環之單或雙環碳環系統。該芳基亦可融合於環己烷、環己烯、環戊烷或環戊烯環。本發明之該芳環可視情形經1至5種各自獨立之選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧烯基、烷鹽基、烷鹽氧基、烷鹽氧烷基、烷鹽氧烯基、烷氧羰基、烷氧羰烷基、烷氧羰烯基、烷磺鹽基、烷磺鹽烷基、烷磺鹽烯基、胺基、胺烷基、胺烯基、胺磺鹽基、胺磺鹽烷基、胺磺鹽烯基、疊氮基、醛基、(醛基)烷基、(醛基)烯基、羧鹽胺基、羧鹽胺烷基、羧鹽胺烯基、羧基、羧烷基、羧烯基、氰基、氰烷基、氰烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、羥基、羥烷基、羥烯基、硝基、氧基、全氟烷基、全氟烷氧基、全氟烷氧烷基、全氟烷氧烯基、硫烷氧基、硫烷氧烷基、硫烷氧烯基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與未經取代或經取代之雜環。該取代本發明之芳基之經取代之芳基、雜芳基與雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、醛基、鹵基、羥基、全氟烷基與全氟烷氧基。

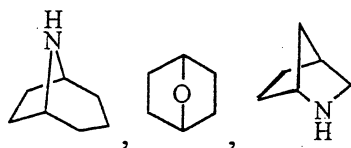
"氰基"之用語意指-CN。

"鹵基"或"鹵素"之用語意指F、Cl、Br或I。

當使用於本文時，"雜環"之用語意指含至少一個選自氧、

氮與硫組成之群之原子之環狀、非芳香之4、5、6或7環。4環者具有0個雙鍵、5環者具有0或1個雙鍵、6與7環者具有0、1或2個雙鍵。本發明之雜環基之例示為二氫吡錠基、嗎福啉基、哌啶基、吡咯啉基、四氫吡錠基、哌啉基、硫嗎福啉基、1,3-二氧戊環基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基，及其類似物。本發明之雜環基可以與芳基或雜芳基融合。本發明之雜環基係經由環上之可取代性之碳或氮原子而連接於親代分子基。

雜環基亦包括其中之一個單環雜環基係經諸如



之烯基及其類似物所橋接之雙環基。

本發明之雜環基可視情形經1至5種各自獨立之選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧烯基、烷醯基、烷醯氧基、烷醯氧烷基、烷醯氧烯基、烷氧羰基、烷氧羰烷基、烷氧羰烯基、烷磺醯基、烷磺醯烷基、烷磺醯烯基、胺基、胺烷基、胺烯基、胺磺醯基、胺磺醯烷基、胺磺醯烯基、疊氮基、醛基、(醛基)烷基、(醛基)烯基、羧醯胺基、羧醯胺烷基、羧醯胺烯基、羧基、羧烷基、羧烯基、氰基、氰烷基、氰烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、羥基、羥烷基、羥烯基、硝基、氧基、全氟烷基、全氟烷氧基、全氟烷氧烷基、全氟烷氧烯基、硫烷氧基、硫烷氧烷基、硫烷氧烯基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與未經取代或經取代之雜環。該取代本發

明之雜環基之經取代之芳基、雜芳基與雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、醛基、鹵基、羰基、全氟烷基與全氟烷氧基。

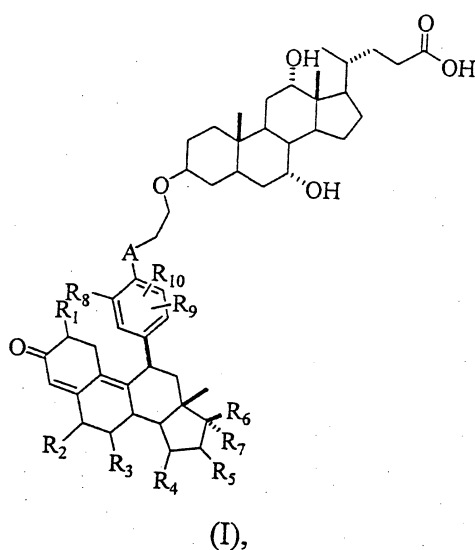
當使用於本文時，"雜芳基"之用語意指其中至少一個原子係選自N、O與S組成之群，而剩餘之原子為碳之環狀、芳香之5或6環。該5環者具有2個雙鍵、而該6環者具有3個雙鍵。本發明之雜芳環基係經由環上之可取代之碳或氮原子而連接於親代分子基。雜芳環基之例示為呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡咭基、吡唑基、三咭基及其類似物。本發明之雜芳基可以與芳基、雜環基或雜芳基融合。本發明之雜芳基可視情形經1至5種各自獨立之選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧烯基、烷鹽基、烷鹽氧基、烷鹽氧烷基、烷鹽氧烯基、烷氧羰基、烷氧羰烷基、烷氧羰烯基、烷磺鹽基、烷磺鹽烷基、烷磺鹽烯基、胺基、胺烷基、胺烯基、胺磺鹽基、胺磺鹽烷基、胺磺鹽烯基、疊氮基、醛基、(醛基)烷基、(醛基)烯基、羧鹽胺基、羧鹽胺烷基、羧鹽胺烯基、羧基、羧烷基、羧烯基、氰基、氰烷基、氰烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、羰基、羰烷基、羰烯基、硝基、氧基、全氟烷基、全氟烷氧基、全氟烷氧烷基、全氟烷氧烯基、硫烷氧基、硫烷氧烷基、硫烷氧烯基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基與未經取代或經取代之雜環。該取代本發明之雜芳基之

經取代之芳基、雜芳基與雜環基係經至少一種選自下列之取代基所取代，烷基、烷氧基、羧基、疊氮基、醛基、鹵基、羰基、全氟烷基與全氟烷氧基。

"羰基"之用語意指 $-OH$ 。

"羰烷基"之用語意指經由烷基而附著於親系分子之羰基。

本發明係針對式 (I) 化合物



或其醫藥適當之鹽或前藥，其中

A 係選自 $-O-$ 或 $-NR_A$ 組成之群，其中 R_A 係選自氫與烷基組成之群，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 與 R_7 係各自獨立之選自氫、 (C_1-C_6) -烷基、烯基、炔基、烷氧基、羰基、烷氧烷基、羰烷基與鹵基組成之群，而

R_8 、 R_9 與 R_{10} 係各自獨立之選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羰基、鹵基與其中之 R_B 與 R_C 係各自獨立之選自氫與烷基組成之群之 $-NR_BR_C$ 。

根據本發明之一個具體實施例，其提供其中 R_1 、 R_2 、 R_3 與 R_4 為氫，而 R_5 係選自氫與烷基組成之群，而 A 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 與 R_C 係如式 (I) 所定義之式 (I) 化合物。

在本發明之另一具體實施例，其提供其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫， R_5 係選自氫與烷基組成之群， R_6 為 OH， R_7 為炔，而 A 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 與 R_C 係如式 (I) 所定義之式 (I) 化合物。

在本發明之另一具體實施例，其提供其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫， R_5 係選自氫與烷基組成之群， R_6 為 OH， R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ ，而 A 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 與 R_C 係如式 (I) 所定義之式 (I) 化合物。

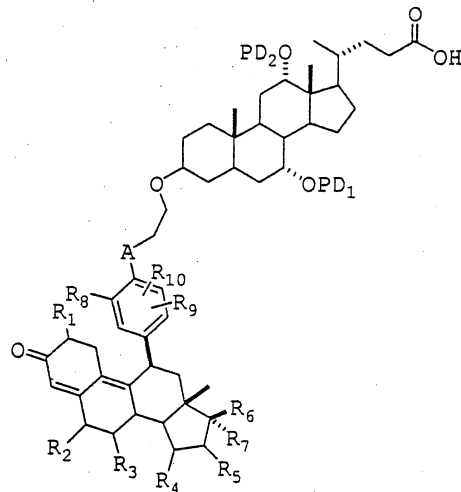
在本發明之另一具體實施例，其提供其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫， R_5 係選自氫與烷基組成之群， R_6 為 OH， R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ ， A 為 $-NCH_3$ ，而 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 與 R_C 係如式 (I) 所定義之式 (I) 化合物。

在本發明之另一具體實施例，其提供其中 R_6 為 OH， R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ ， A 為 $-O-$ ，而 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 與 R_C 係如式 (I) 所定義之式 (I) 化合物。

本發明之另一個具體實施例，係針對式 (I) 化合物之醫藥適當性前藥。

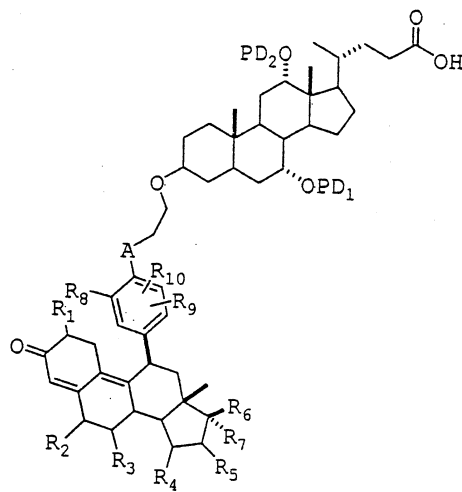
在一個具體實施例，本發明係針對在消化道會斷裂以釋放式 (I) 化合物之前藥。

在本發明之另一個具體實施例，其提供式 (II) 化合物，其中



(II),

或其醫藥適當之鹽，其中A係選自-O-或-NR_A組成之群，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆與R₇係各自獨立之選自氫、(C₁-C₆)-烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、烷氧烷基、羥烷基與鹵素組成之群，R₈、R₉與R₁₀係各自獨立之選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素與-NR_BR_C組成之群，R_A係選自氫與烷基組成之群，R_B與R_C係選自氫與烷基組成之群，而一或多個PD₁與PD₂會在活體內斷裂。在本發明之另一個具體實施例，其提供式(II)化合物，其中



(II),

或其醫藥適當之鹽，其中A係選自-O-或-NR_A組成之群，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆與R₇係各自獨立者，選自氫、(C₁-C₆)-烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、烷氧烷基、羥烷基與鹵素組成之群，R₈、R₉與R₁₀係選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、羥基、鹵素與-NR_BR_C組成之群，R_A係選自氫與烷基組成之群，R_B與R_C係各自獨立者，選自氫與烷基組成之群，而一或多個PD₁與PD₂係在體內在消化道中會切斷之部分。

在本發明之另一具體實施例，其提供其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉與R₁₀為氫，R₅係選自氫與烷基組成之群，R₆為OH，R₇為-C≡C-CH₃之式(I)化合物。在本發明之一個具體實施例，其提供選擇性拮抗哺乳類之糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之式(I)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供選擇性拮抗哺乳類之糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之式(II)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供選擇性拮抗哺乳類之肝臟糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之式(I)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供選擇性拮抗哺乳類之肝臟糖皮質激素受體的效果之方法，包括施予治療有效量之式(II)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供治療哺乳類之糖尿病、肥胖症或X症候群之方法，包括施予治療有效量之式(I)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供治療哺乳類之糖尿病、肥胖症或X症候群之方法，包括施予治療有效量之式(II)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供治療哺乳類之血糖過多症、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症、糖尿病高血壓或增高之肝臟糖皮質激素量之方法，包括施予治療有效量之式(I)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供治療哺乳類之血糖過多症、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症、糖尿病高血壓或增高之肝臟糖皮質激素量之方法，包括施予治療有效量之式(II)化合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供包括治療有效量之式(I)化合物，合併醫藥適當之載劑之醫藥組合物。

在本發明之一個具體實施例，其提供包括治療有效量之式(II)化合物，合併醫藥適當之載劑之醫藥組合物。

在本發明，"前藥"之用語代表在體內，例如藉由在血液或消化道中水解可轉型成式(I)化合物之化合物。其完整之討論請參照 T. Higuchi 與 V. Stella，做為新穎傳送系統之前藥 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)，第 14 卷，A. C. S. Symposium Series，以及 Edward B. Roche 編者；藥物設計之生物可逆載劑 (Bioreversible Carriers in Drug Design)，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，二者皆並列於本文供參考。

"醫藥適當之前藥"之用語代表本發明化合物之那些前藥在完全之醫療判斷範疇內，適用於和人類與較低等動物之

硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酐、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚糖酸、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、溴化氫、氯化氫、碘化氫、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、軟脂酸鹽、巴諾酸、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸、三甲基乙酸、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及其類似物。代表性之鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似物，以及無毒性銨鹽、四級銨鹽與胺陽離子，包括但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺及其類似物。

本發明化合物在含有不對稱性或掌型中心時，可存在立體異構物。視在對掌性碳原子上之取代基組態而定，將這些化合物指定為 "R" 或 "S" 符號。本發明涵蓋不同之立體異構物及其混合物。立體異構物包括對掌體及非對掌性異構物，而且等量之對掌體指名為 (±)。本發明化合物之個別立體異構物可由市售之含不對稱或對掌中心之起始材料合成製得，或藉一般熟諳此藝者熟知之方法製備消旋混合物，隨之解旋。這些解璇方法之例示，(1) 令對掌體混合物附著於對掌性輔助物，藉結晶或層析分離該生成之立體異構物混合物，並由輔助物釋放光學純度產物，或 (2) 於對掌性層析

管柱直接分離對掌體混合物。

本發明化合物亦可存在幾何異構物。本發明涵蓋因為取代基於碳碳雙鍵上之排列或取代基於環之週圍之排列造成之不同幾何異構物及其混合物。碳碳雙鍵周圍之取代基指名為Z或E組態，其用語"Z"代表取代基位於碳碳雙鍵之同側，而"E"之用語代表取代基位於碳碳雙鍵之反側。取代基於環之周圍的安排指名為順式或反式，其用語"順式"代表取代基位於環的平面之同側，而"反式"代表取代基位於環的平面之反側。其取代基排列位於環的平面之同側與反側二者之化合物的混合物指名為順式/反式。

本發明亦提供包括本發明化合物加上一或多種無毒之醫藥適當性載劑之醫藥組合物。該醫藥組合物可能特別處方成固體或液體型式以供口服施用、供非經腸注射或供直腸施用。

本發明之醫藥組合物可用口服、直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部施用(例如藉粉末、油膏或滴劑)、頰內或口腔或鼻噴劑，施用於人或其他動物。"非經腸"施用之用語意指包括靜脈內、肌內、腹膜內、胸骨內、皮下與關節內注射與灌注之施用模式。

供非經腸注射之本發明之醫藥組合物包括醫藥適當性之無菌的水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，以及供施用直前重組成無菌注射液或分散液之無菌粉末。適當之水性與非水性載劑、稀釋劑、溶劑或承載物之實例包括，水、乙醇、多醇(諸如，甘油、丙二醇、聚乙二醇及其

類似物)、及其適當混合物、蔬菜油(諸如橄欖油)、與諸如油酸乙酯之注射用有機酯。借用例如諸如卵磷脂之塗覆物,藉分散劑之情形維持所需顆粒大小與借用介面活性劑,可維持適當之流動性。相反地,降低之顆粒大小可維持生物活性。

這些組合物亦可包含諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑與分散劑之佐劑。欲防止微生物作用可藉由包括不同之抗細菌與抗黴菌劑,例如苧酸酯、氯丁醇、酚山梨酸及其類似物達成。亦可能需要包括諸如糖、氯化鈉及其類似物之等張劑。注射用之醫藥型式之延長吸收可藉包括諸如單硬脂酸鋁與明膠之延遲吸收劑等達成。

在某些情形,為延長藥物效果,需要延緩藥物由皮下或肌內注射之吸收。此可以藉由使用低水溶性之結晶或非晶型材料之液態懸浮液達成。然後,藥物之吸收率視其溶解速率而定,而後者反過來取決於結晶大小與結晶型式。替代地,非經腸施用之藥物型式的延遲吸收,可藉溶解或懸浮藥物於油性承載物達成。

注射用貯存型式係藉由使藥物於諸如聚乳酸-聚甘醇酸之生物可分解之高分子形成微膠囊基質而製成。視藥物與高分子之比例與所用之特定高分子之特性而定,可控制藥物釋放速率。其他生物可分解之高分子之實例包括聚(正酯)與聚(酸酐)。貯存型式之注射用調配物之製備亦係藉將藥物包覆於與身體組織相容之溶脂體或微乳化液而成。

注射用調配物可藉由例如濾過可保持細菌之濾器,或藉

併用可於使用直前溶解或分散於無菌水或其他無菌之注射用媒介之無菌固體組合物型式之滅菌藥劑而滅菌。

口服施用之固體劑量型式包括膠囊、錠劑、藥丸、粉末與顆粒。對於此類固體劑量型式，其係令活性化合物與最少一種諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣之惰性、醫藥適當性賦型劑或載劑與/或a)諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇與矽酸之填充劑或延展劑，b)諸如例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖與阿拉伯膠之接著劑，c)諸如甘油之濕潤劑，d)諸如瓊脂洋菜膠、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽與碳酸鈉之分解劑，e)諸如石蠟之溶液延遲劑，f)諸如四級銨化合物之吸收加速劑，g)諸如例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油之濕潤劑，h)諸如高嶺土與皂黏土之吸收劑，與i)諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、硫酸十二脂鈉之潤滑劑，及其混合物。就膠囊、錠劑與藥丸之情形，該劑量型式亦可包含緩衝劑。

利用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦型劑，類似型態之固體組合物亦可用於軟與硬充填之明膠膠囊做為填充劑。

錠劑、糖衣藥丸、膠囊、藥丸與顆粒等固體劑型，可製成具有諸如腸塗覆物與其他醫藥調配技藝熟知之其他塗覆物之塗覆物與外殼。其可視情形包含混濁劑，亦可為僅釋放活性成分之組合物，或較佳者為視情形僅在腸道之某些部分以延遲方式釋放。可使用之包埋組合物之實例包括高分子材料與蠟。

適當時，活性化合物亦可為含一或多種上述之賦形劑之微包覆型式。

口服之液體劑量型式包括醫藥適當性之乳液、溶液、懸浮液、糖漿與酏劑。除了活性化合物外，該液體劑形可以包含其例諸如水或其他溶劑之此藝常用之惰性稀釋劑，溶解劑與乳化劑諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苜酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特別是棉籽油、地豆(groundnut)油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻子油與芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇與山梨聚糖之脂肪酸酯，及其混合物。

除了惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括諸如濕潤劑、乳化與懸浮劑、甜味劑、調味劑與芳香劑。

除了活性化合物外，懸浮液可包括諸如例如乙氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇與山梨聚糖酯、微結晶纖維素、偏氫氧化鋁、皂土、洋菜膠與黃耆膠，及其混合物之懸浮劑。

直腸或陰道施用之組合物較佳者為可藉由混合本發明化合物與諸如可可脂、聚乙二醇或於室溫為固體但於體溫為液體因而可在直腸或陰道腔溶解並釋放活性化合物之栓劑蠟之適當之非刺激性賦形劑或載劑製備之栓劑。

本發明化合物亦可採溶脂體型式施用。如此藝所知者，溶脂體一般係衍生自磷脂質或其他脂肪物質。溶脂體係由分散於水性媒介之單或多層水合液體結晶形成。任何可形成溶脂體之無毒、生理適當性與可代謝之脂質皆可使用。本溶脂體型式之組合物除了本發明化合物外可以包含安定

劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。較佳之脂質為不論天然或合成之磷脂質與磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。

形成溶脂體之方法係此藝所熟知。例如參照 Prescott 編者；Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976) 33 頁及其後(et seq)。

局部施用之本發明化合物劑型包括粉末、噴劑、油膏與吸入劑。該活性化合物係於無菌條件下與醫藥適當性載劑以及所需之防腐劑、緩衝劑或可能必須之推進劑混合。眼用調配物與眼用油膏、粉末與溶液亦經認定為本發明範疇所涵蓋。

在本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量可能有不同，以便可得為了特定病患、組合物與施用模式之活性化合物可有效達成所需之治療反應之量。選用劑量視特定化合物之活性、施用路徑、治療病情之嚴重性與接受治療之病人之條件與先前病史而定。然而，以比所需還低之化合物劑量起始，以達到所需治療效果，並增加劑量直至所需之效果達成為止，係在此藝之技術範圍內。

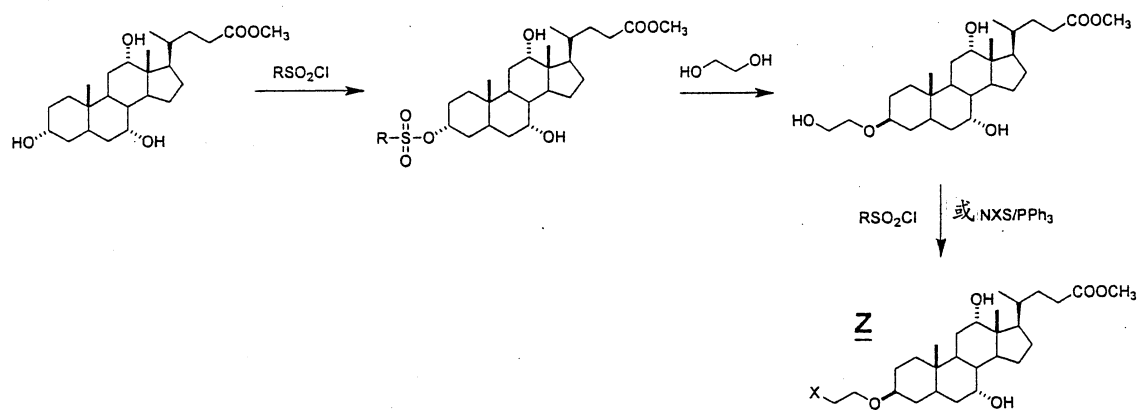
通常，口服施用於哺乳類病患之劑量係約 0.1 至約 50，更佳者為約 1 至約 10 毫克活性化合物/公斤體重/天。必要時，為供施用方便可將有效日劑量分成多次劑量，例如每天 2 至 4 次之分開劑量。

本發明化合物可藉使用下列圖示之反應製備。對一般之熟諳此藝者很明顯地，本化合物可藉取代在這些合成中之適當反應物而合成，而且該步驟本身亦可採不同次序進行。

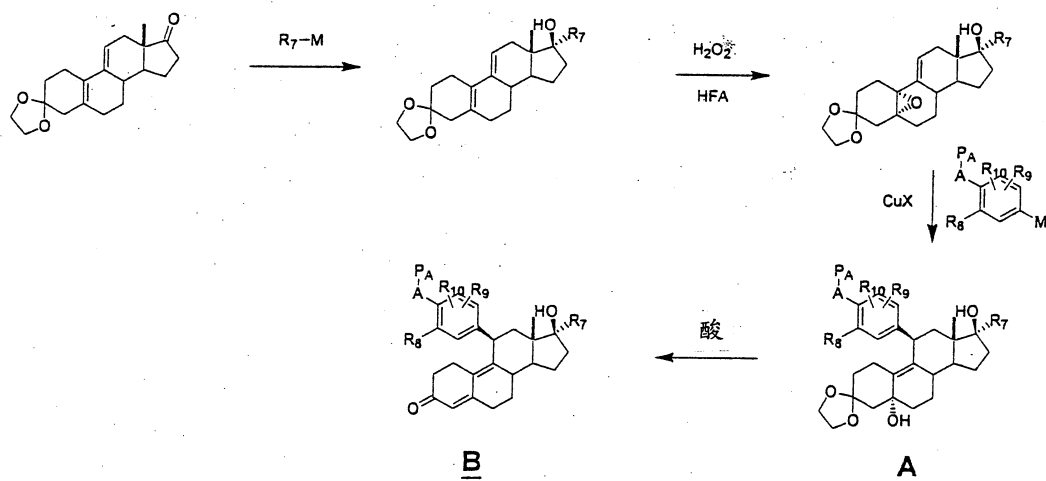
例如，在下列圖示， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 與 R^{10} 為氫僅供簡單說明，無論何時方便。當這些基非為氫時，便可進行圖示所用之化學方法。為成功完成化合物之合成，可進行保護與去保護步驟亦屬清楚之事。Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley & Sons, New York (1999)提供保護步驟之完全討論。

下列之圖示與實例之說明所用之縮寫為：DMF為N,N-二甲基甲醯胺，DMSO為二甲，HFA為六氟丙酮三水合物， PPh_3 為三苯膦， OsO_4 為四氧化錳， $NaBH_4$ 為硼氫化鈉， $(iPr)_2EtN$ 為二異丙基乙胺， $NaIO_4$ 為過碘酸鈉， $LiOH$ 為氫氧化鋰，TBTU為2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,2,2-四甲基四氟硼酸鹽，NBS為N-溴琥珀亞醯胺，THF為四氫呋喃。

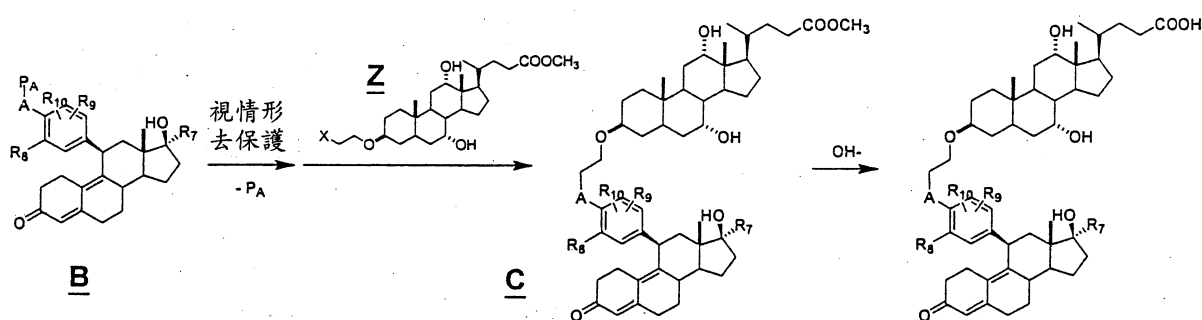
圖示1.活化膽汁酸中間體之製備



圖示2.糖皮質激素拮抗劑中間體之製備



圖示3.片段之組合



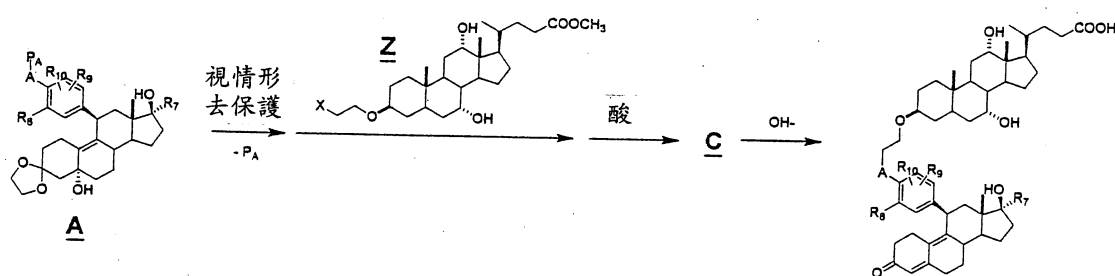
本發明化合物可根據圖示1-3之方法製備。圖示1說明將潛在之連接基併入膽酸中間體之一種方法。膽酸甲酯係於3-位置經選擇性活化，例如經由磺醯鹵化物或其類似物之處理。活化之3-醇經乙二醇取代，而產生之醇係做為離去基接受活化以提供中間體Z，例如經由轉化成鹵化物、磺酸酯及其類似物。

在圖示2，中間體A與B係利用如下之數種步驟由已知之酮-縮酮製備。添加例如丙炔鎂溴化物及其類似物之有機金屬試劑於C-17酮造成對應之 β -醇成為主要之立體異構物。例如利用過氧化氫經六氟丙酮催化之選擇性環氧化 $\Delta(5,10)$ 雙鍵，造成不飽和之環氧化物，其會以 SN_2' 方式與例如4-(N-

Boc-N-甲基)-苯基鎂溴化物之有機金屬反應，以提供對應之C-11取代之丙烯醇A。利用例如對-甲磺酸水合物或氫氯酸及其類似物之酸所催化之去保護，反應發生之同時會伴隨C-5醇之消滅，以提供烯酮類之B。

在圖示3，於視情形去保護C-11之連接取代基後，例如利用三乙胺之鹼及其類似物，將此片段與圖示1所述之修飾之膽汁酸Z偶合，以清除反應過程中產生之酸。水解生成之連接產物C之酯基產生目標化合物。

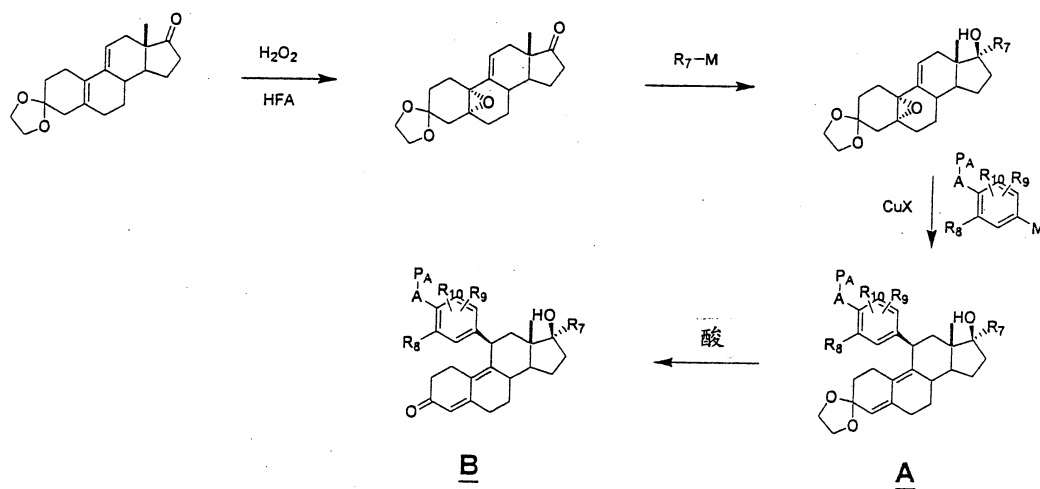
圖示4. 片段之替代組合



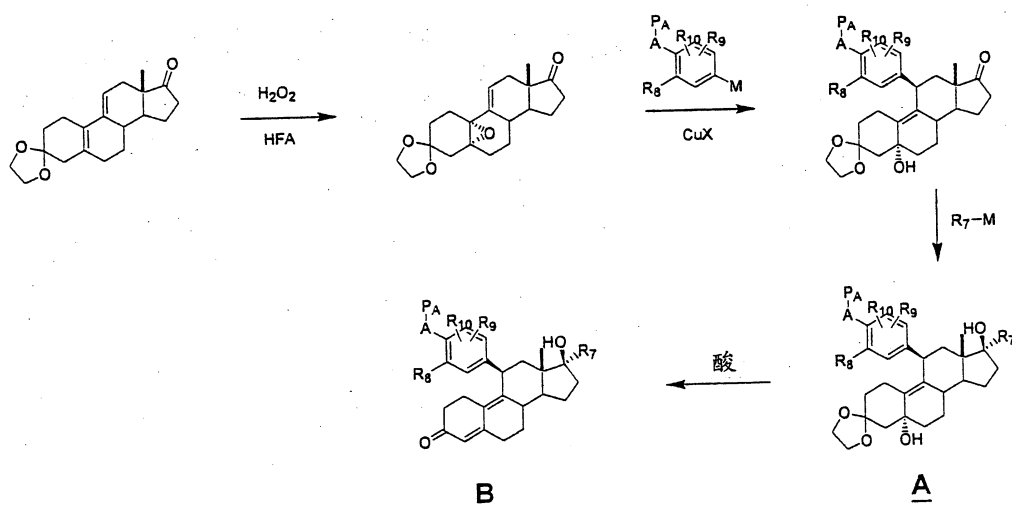
圖示4說明圖示3所述之偶合策略的替代方式。視情形去保護C-11之連接取代基後，可能將圖示2之中間體A與來自圖示1之修飾之膽汁酸Z直接偶合。令偶合之產物經酸處理，以去除C-3縮醛並消滅C-3醇，並如前述水解生成之烯酮-酯C以生成目標化合物。

圖示5. 糖皮質激素拮抗劑中間體之替代組合

圖示 5A.

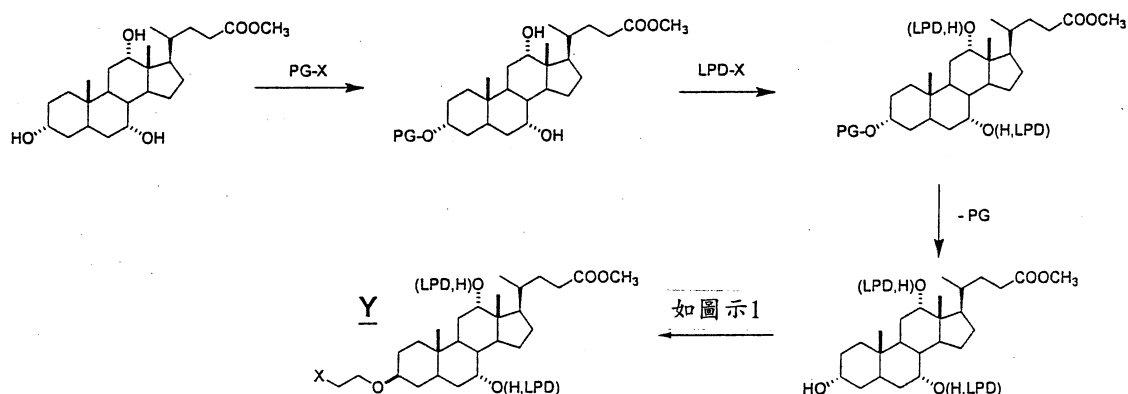


圖示 5B.



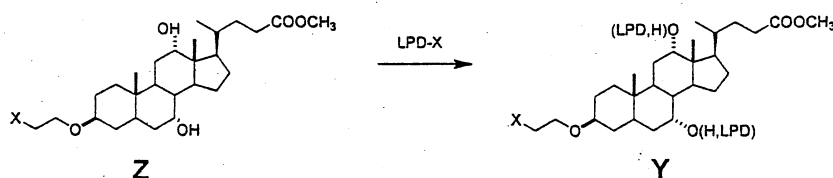
為促進結構-活性研究，可根據圖示 5 所述之數種替代策略製備重要中間體 B。因此，可在 C-17 取代基添加之前進行例如如圖示 5A 所述之環氧化 $\Delta^{5,10}$ 烯烴。生成之環氧基-醇之進一步轉型係如先前圖示 2 所述者。替代第，C-17 取代基之加成可延後到合成後期才進行。在此情形，如圖示 5B 所示，C-11 與 C-17 之加成步驟之次序即顛倒。所有其他轉型皆在圖示 2 做說明。

圖示 6



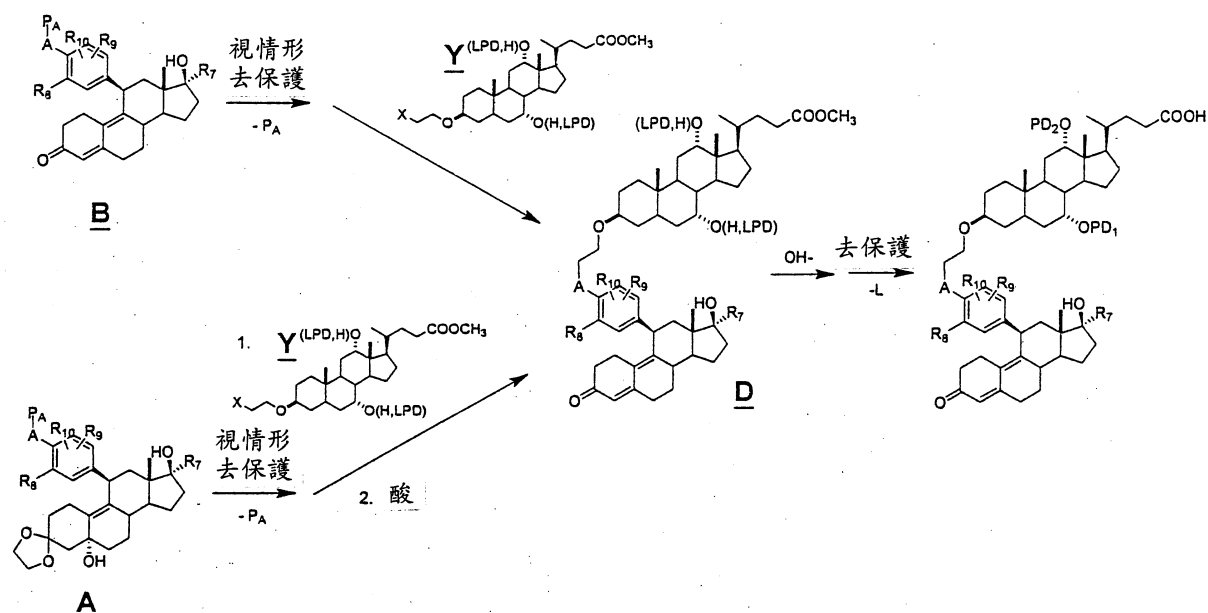
本發明化合物之前藥型式可根據圖示 6-10 概述之方法製備。在圖示 6，將膽酸衍生物之 C-3 羥基做保護，例如成酯、三烷基矽烷基酯及其類似物，允許 C-7 與 / 或 C-12 羥基經活體內可切斷部分之潛在型式處理。此反應基 (LPD-X) 之實例可能包括二烷基磷鹽氯、活化的酸、氯化甲酸，及其類似物。C-3 保護基係經選擇性去除，並將生成之 C-3 醇轉化成如先前圖示 1 所述之潛在之連接基，提供中間體 D。

圖示 7



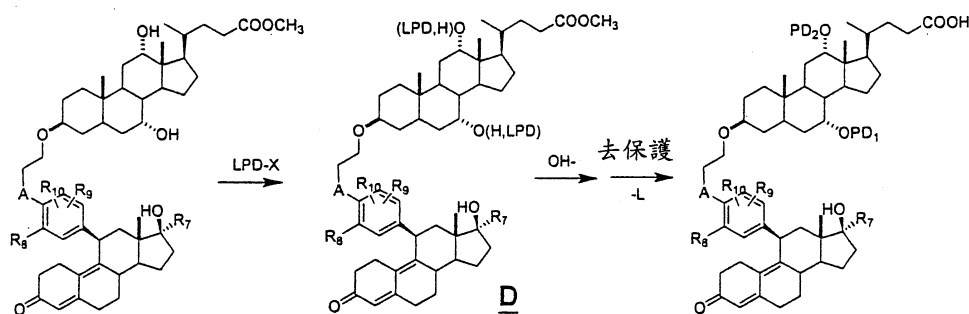
替代地，如圖示 7 所示，可將根據圖示 1 製備之化合物 Z，以體內可切斷部分之潛在型式處理 C-7 與 / 或 C-12 羥基，以直接提供中間體。

圖示 8



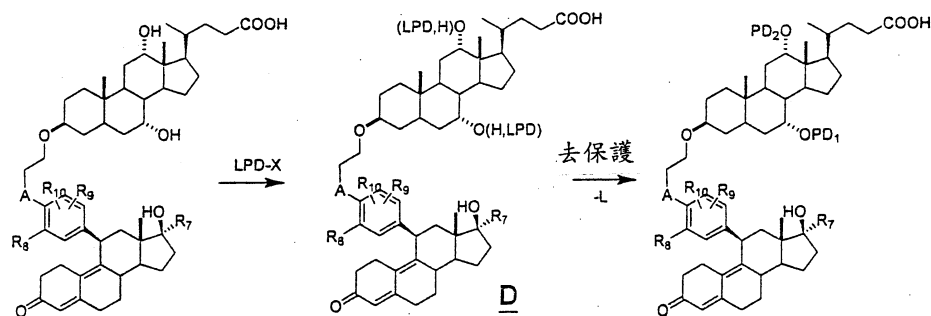
如圖示 8 所示，根據圖示 6 或圖示 7 所製備之化合物 Y 可如圖示 3 經醯酮 B 處理（於視情形去保護後），以提供完全保護之偶合產物 D。D 之酯的水解後，附隨去保護基以提供終前藥酸。替代地，偶合之 D 產物可經由中間體 A（於視情形去保護後）與化合物 Y 之反應，隨之於酸反應下處理製成。

圖示 9



圖示 9 顯示化合物 D 可直接由倒數第二個中間體 C 經由體內可切斷部分之潛在型式製成。此反應基之實例可能包括二烷基磷醯氯、活化的酸、氯化甲酸，及其類似物。D 之酯基水解後，附隨去保護基以提供終前藥酸。

圖示 10



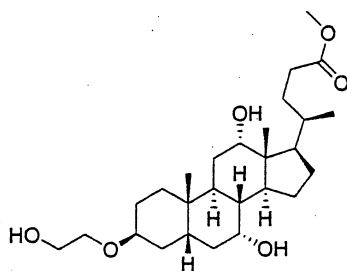
圖示 10 顯示本發明化合物可直接用以製備前藥型式。該化合物係經體內可切斷部分之潛在型式處理，隨之去除保護基。此反應基之實例可能包括二烷基磷鹽氯、活化的酸、氯化甲酸，及其類似物。

現在將以關連之圖示之較佳具體實施例說明本發明，此並非用以限制其範疇。相反地，本發明涵蓋所有為申請專利範疇所包括之替代物、修飾與相等體。因此，下列實例顯示本發明之特佳實施方式，應了解該實例係為了說明某些較佳具體實施例之目的，並且呈現以提供咸信為最有用，而且很容易了解其方法與概念方面之說明。

合成方法

下列之圖示與實例之說明所用之縮寫為：EtOAC 為乙酸乙酯、 CH_2Cl_2 為二氯甲烷， CHCl_3 為氯仿， CH_3CN 為乙腈，THF 為四氫呋喃，MTBE 為甲基第三丁基醚。

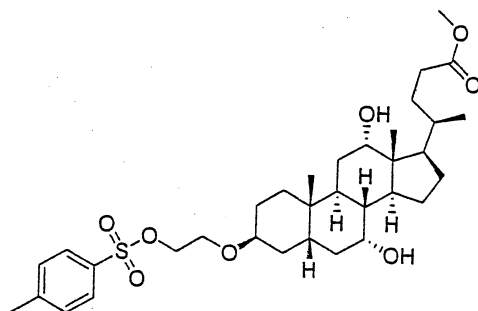
會形成白色、黏稠泡沫之淡黃色油之標題化合物。



實例 1B

甲基 (3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-(2-羥基乙氧基)膽烷-24-酸鹽

令含實例 1A 化合物 (10.0 克，20 毫莫耳) 之壓力容器 (250 毫升燒瓶) 於環境溫度下填充以乙二醇 (20 毫升) 與吡啶 (4 毫升)，密封，然後於 120℃、加熱 4 小時。令反應冷卻至環境溫度，經 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以 1 當量濃度 HCl (30 毫升) 止熱。令各層分離，並以 1 當量濃度 HCl (2×30 毫升) 洗有機層，脫水 (Na₂SO₄)，並濃縮。經矽膠層析純化 (10%→40% 丙酮/己烷) 提供標題化合物 (3.5 克，37%)。MS (ESI) m/e 484 (M+NH₄)⁺

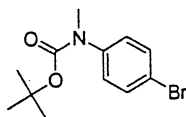


實例 1C

甲基 (3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-[2-(對-甲烷磺醯氧基)乙氧基]膽烷-24-酸鹽

令實例 1B 化合物 (1.50 克，3.2 毫莫耳) 溶於 15 毫升氯仿與 15

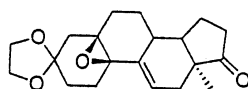
毫升吡啶，添加對-甲烷磺醯氯(920毫克，4.83毫莫耳)，並令混合物隔夜攪拌。添加氯仿(250毫升)，以5% HCl溶液與飽和 Na_2SO_4 洗有機層。真空去除溶劑後，令粗產物經矽膠管柱層析純化(40%→60%乙酸乙酯/己烷)。標題化合物之產率為1.40克(71%)。



實例 1D

N-Boc-N-甲基-4-溴苯胺

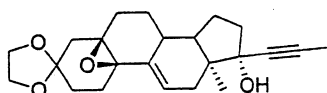
令5.0毫莫耳4-溴苯胺(0.86克)溶於10毫升THF，添加1.09克(5.0毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯，並令生成之溶液回溫至50°C、經5小時。令反應於水與乙酸乙酯間區分，令有機層經鹽液洗，經 Na_2SO_4 脫水，並濃縮以生成白色固體。溶粗材料於20毫升無水THF於冰浴冷卻，並分批添加250毫克(1.25當量)NaH(60%油分散液)。會產生氣體，於15分鐘後留存泡沫狀半固體。添加另外之THF(10毫升)以破壞泡沫，隨之添加0.50毫升(1.6當量)碘甲烷。令生成之混合物隔夜攪拌，緩慢回溫至環境溫度。小心地將反應混合物加入水性之1當量濃度 H_3PO_4 (某些氣體產生!)，以乙酸乙酯萃取生成之混合物。令有機層經鹽液洗，經 Na_2SO_4 脫水。令粗產物通過經0→10% EtOAc/己烷梯度溶離之矽膠層析純化，以提供1.08克(整體為76%)淡黃色油之標題化合物。



實例 1E

(5'R,10'R,13'S)-13'- 甲基 -1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'- 十 氫 -17'H- 螺 [1,3-
二 氧 戊 環 -2,3'-[5,10]環 氧 環 戊 烷 [a]菲]-17'- 酮

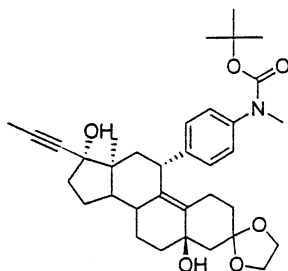
令於 0°C 之二烯 (5.0 克, 1.59 毫莫耳)、六氟丙酮三水合物 (349 毫克, 1.59 毫莫耳) 與吡啶 (75 毫克, 0.95 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (160 毫升) 溶液經逐滴添加 30% H₂O₂ 溶液 (2.7 克, 23.8 毫莫耳)。令反應於 0°C 攪拌 2 小時, 並於環境溫度攪拌 2 天 (藉 TLC 偵測)。令反應經 10% Na₂S₂O₃ 止熱, 經 CH₂Cl₂ 萃取 (250 毫升×3), 並經 Na₂SO₄ 脫水。真空去除溶劑, 並令生成之黃色固體於密閉燒瓶中在磁力攪拌情形下, 經 35 毫升乙醚研製。令混合物抽氣濾過粗孔洞之燒結玻璃漏斗, 經 3 次 5 毫升之乙醚潤濕, 並令其經抽氣脫水 1 小時。將生成之濾塊刮成細粉並真空乾燥, 以提供標題化合物 (2.0 克, 38% 產率)。可令剩餘材料 (~2.6 克) 再進行上述程序, 以回收另外之 0.5 克 α-環氧化物。

實例 1F

(5'R,10'R,13'S,17'S)-13'- 甲基 -17'- 丙 -1- 炔基 -
1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'- 十 氫 -6'H- 螺 [1,3- 二 氧 戊 環 -2,3'-[5,10]環
氧 環 戊 烷 [a]菲]-17'- 醇

令於 0°C 之 100 毫克 (0.30 毫莫耳) 實例 1E 化合物之 THF (1.2 毫升, 蒸餾者) 溶液逐滴添加 1-丙炔鎂溴化物 (1.2 毫升, 0.60 毫莫耳, 0.5 毫莫耳濃度之 THF 溶液)。令反應混合物攪拌 2 小時。真空去除溶劑, 令殘渣經飽和 NH₄Cl 水溶液止熱, 並經 EtOAc

(20 毫升×3)萃取。令合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 脫水。真空去除溶劑，生成 110 毫克標題化合物(產率：~100%)。

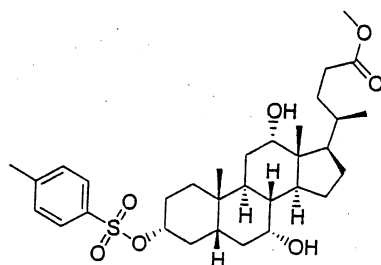


實例 1G

第三-丁基 4-((5R,11R,13S,17S)-5,17-二羥基-13-甲基-17-丙-1-炔基-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十四氫螺[環戊烷[a]菲-3,2'-[1,3]-二氧戊環]-11-基)苯基(甲基)胺基甲酸鹽

令充填 Mg 粉末 (44 毫克，1.8 毫莫耳) 之 50 毫升燒瓶經熱槍於 N_2 下乾燥。在該裝置冷卻至 0°C 後，添加 THF (2 毫升) 與少量碘結晶。令該經有效攪拌之混合物添加 0.6 毫升之實例 1D (500 毫克，1.75 毫莫耳) 化合物之 THF (2 毫升) 溶液。在該混合物迴流加熱約 5 分鐘後，碘的顏色迅速地消退成無色；然後，令該混合物冷卻至室溫。令剩餘之溴溶液經 20 分鐘逐滴添加完。令溶液於冰水浴冷卻 30 分鐘，然後一次添加 CuI (132 毫克，0.69 毫莫耳，粉末)。在該混合物攪拌 2 分鐘後，添加實例 1F 化合物 (256 毫克，0.69 毫莫耳) 之 THF (2 毫升) 溶液，使得形成大體積之淡黃色沉澱。30 分鐘後，緩慢添加 NH_4Cl (5 毫升，飽和) 溶液，隨之添加 EtOAc (10 毫升)。在混合物攪拌 10 分鐘後，令水層分離並經 EtOAc 萃取。合併之有機層經鹽液洗之 (3×)，經 Na_2SO_4 脫水並濃縮。令粗產物經 HPLC 純化 (正常相)，以提供標題化合物 (352 毫克，90% 產率)。

17-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸之替代合成方法。

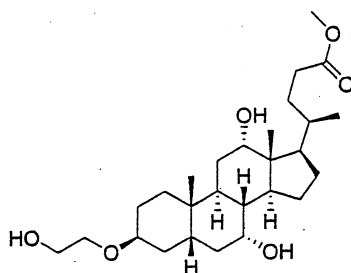


實例 1K，實例 1A 之替代方法

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-(對-甲烷磺醯氧基)膽烷-24-酸

鹽

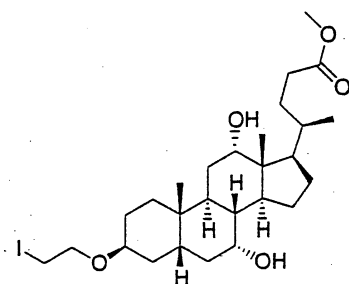
令於 -10°C 之膽酸甲酯(1000.0 克，2.366 莫耳)之吡啶(2250 毫升)溶液經 2.5 小時逐滴添加對-甲烷磺醯氯(654.2 克，2.431 莫耳)之吡啶(650 毫升)溶液，同時維持反應溫度於 -10°C 至 -6°C 。令該溶液於 -10°C 再混合 12.5 小時，以水(61.8 克)稀釋並持續冷卻。令於 -7.5°C 之混合物經 43 分鐘時間加入 MTBE (5 升)與 6 當量濃度 HCl (6.2 升)。令各層分離，令有機層經 7% NaHCO_3 (2 升)洗過、隨之為 2% NaCl (2 升)，最終為 pH7 之磷酸緩衝液(2 升)。過濾有機相，經 MTBE (3 $\times$ 200 毫升)減壓濃縮洗，生成 1608.93 克非常濃稠之直接用於下一步驟之淡草色油(95.3%經效力調整之產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43-1.34 (m, 25H), 0.99 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。MS (ESI)期望值=576; 基礎=594.2 (576+ NH_4^+)。



實例 1L，實例 1B 之替代方法

甲基 (3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-(2-羥基乙氧基)膽烷-24-酸鹽

令含 MTBE 殘渣 (311.5 克) 之得自實例 1K 之粗二級甲苯磺酸 (1297.3 克，2.25 莫耳) 衝填以乙二醇 (2516 克，40.5 毫莫耳) 與吡啶 (445 克，5.63 莫耳)，並令混合物加熱至 60℃、15 小時；然後為 80℃、4 小時。令混合物冷卻至 30℃ 以下，並添加乙酸異丙酯 (5.3 升)，隨之為 1.15 莫耳濃度 HCl (3387 毫升)。令各層分離，並以乙酸異丙酯 (3 升) 洗水層。令合併之有機層經 10% 鹽液洗過 (5 升)，然後濃縮成殘渣。溶殘渣於甲醇 (15 升) 與水 (7.5 升)，並以庚烷 (30 升) 萃取該混合物。添加另外之水 (7.5 升)，並令該甲醇/水溶液加熱至 45℃，然後以庚烷 (2×30 升) 萃取。令該甲醇/水相冷卻至室溫，然後添加二氯甲烷 (15 升) 與 20% 鹽液 (15 升) 並令各層分離。減壓去除二氯甲烷溶液並將甲苯加於殘渣，過濾產物並乾燥以提供白色固體之實例 1B 化合物 (462.2 克，44%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 1.10-2.40 (m, 27H), 0.98 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。MS (M+NH₄)⁺=484.3。



實例 1M，實例 1C 之替代方法

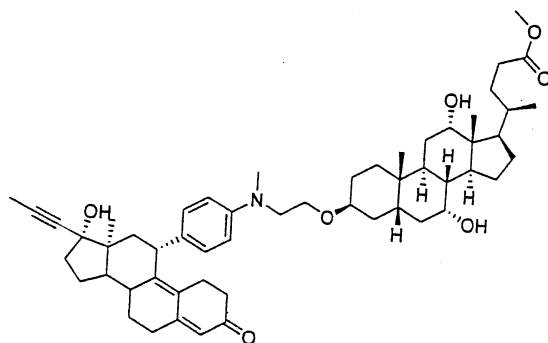
甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-[2-(碘基)乙氧基]膽烷-24-酸

鹽

令於 -11°C 之來自實例 1B 之初級醇 (30.0 克，64.2 毫莫耳) 之吡啶 (67.5 毫升) 溶液，經 35 分鐘時間逐滴添加對-甲磺醯氯 (15.57 克，81.5 毫莫耳) 之吡啶 (22.5 毫升) 溶液，同時維持反應溫度於 -11 至 -8°C 。令反應於 -12°C 另外混合 6 小時，然後加水 (1.5 克) 止熱。令於 -12.5°C 之經止熱之反應混合物以 5 分鐘時間加入第三丁基甲基醚 (180 毫升) 與 3 當量濃度 HCl (369 毫升) 之混合物，並令各層分離。令有機層經 7% NaHCO_3 (90 毫升) 洗過、隨之為 2% NaCl (90 毫升)，最終為 pH7 之緩衝液 (90 毫升)。然後減壓濃縮有機相，並先後經 MTBE (90 毫升) 與丙酮 (90 毫升) 趕出，以提供 51.26 克黏稠油。添加丙酮 (386 毫升)，隨之為碘化鈉 (14.45 克，96.4 毫莫耳)，並令反應混合物於氮氣壓下迴流加熱，直至甲苯磺酸消費完為止。將 MTBE (200 毫升) 與 H_2O (200 毫升) 加至冷卻之反應混合物，並令各層分離。令有機相經 H_2O (150 毫升) 洗過，濃縮然後以 CH_3CN 趕出。過濾將產物由 CH_3CN 分離，並乾燥以提供 29.51 克 (76.9%) 標題化合物。

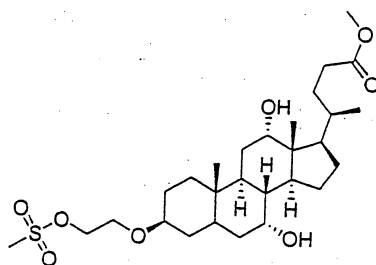
合併之有機相經 pH 7 之磷酸鹽緩衝液 (2×4 升) 洗過。令合併之有機相濾過矽藻土，並經活性碳 (Darco G-60, 46.1 克) 脫色。濃縮產物溶液並令產物沉澱。過濾產物並乾燥以生成 130.17 克之甲醯胺 (63.0%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85-2.2 (m, 11H), 1.92 (s, 1H), 2.1-1.3 (m, 6H), 0.53 (s, 3H)。樣本亦含約 20 莫耳 % EtOAc。MS (ESI) M+1=444, M-1=442。

於 15-20 °C 之甲醯胺 (130.17 克，0.265 莫耳) 的甲醇 (2.6 升) 溶液添加 5 °C 之 HCl 水溶液 (696 毫升濃 HCl 與 1440 毫升 H₂O)。令反應回溫至室溫並混合 40 小時。令反應混合物冷卻至 15 °C，並添加 10% Na₂CO₃ 調 pH。於 pH 3 時產物開始沉澱 (於 12 °C 時終 pH=7.05)。過濾分離產物，然後溶濕潤之塊狀於 CH₂Cl₂ (700 毫升)，令各層分離並真空濃縮有機層成濃稠殘渣。將溶劑轉換成 CH₃CN 後，過濾產物並脫水以提供實例 1H 化合物 (104.2 克，85.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.35 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.85-2.1 (m, 10H), 1.91 (s, 3H), 2.1-1.3 (m, 6H), 0.53 (s, 3H)。樣本亦含約 80 莫耳 % CH₃CN。MS (ESI) M+1=416, M-1=414。



實例 2A烯丙氧基-4-溴-2-甲基-苯

於 4-溴-2-甲基-酚 (2.0 克, 10.7 毫莫耳) 之 THF (100 毫升) 溶液添加 Cs_2CO_3 (3.8 克, 11.7 毫莫耳) 與 烯丙基 (1.9 毫升, 21.4 毫莫耳)。令反應混合物於室溫攪拌 20 小時。完成後, 以 NH_4Cl 水溶液稀釋該溶液並經乙酸乙酯萃取兩次。以鹽液洗合併之有機萃取物, 脫水 (MgSO_4)、真空濃縮並經管柱層析 (0 至 100% 乙酸乙酯之己烷溶液) 純化以提供 1.1 克 (45%) 之白色固體。

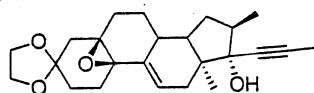
實例 2B甲基 (3 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-(2-((甲基磺基)氧基)乙氧基)膽烷-24-酸鹽

令實例 1B 化合物 (1.0 克, 2.1 毫莫耳) 溶於 THF (21 毫升) 並冷卻至 0°C。於該冷卻溶液添加 甲磺基氯 (0.25 毫升, 3.21 毫莫耳), 隨之逐滴添加 三乙胺 (0.45 毫升, 3.21 毫莫耳)。令反應混合物回溫至室溫, 並攪拌隔夜。添加飽和 NH_4Cl 水溶液, 並經乙酸乙酯萃取該溶液兩次。以鹽液洗有機相, 脫水 (MgSO_4)、濃縮並經管柱層析 (1:1 己烷: 乙酸乙酯)。產物產率為 429 毫克 (37%)。

螺[1,3-二氧戊環-2,3'-[5,10]環氧環戊烷[a]菲]-17'-酮

令實例 1E 化合物 (3.0 克, 9.1 毫莫耳) 溶於 30 毫升 THF, 冷卻至 -78°C 。於該冷卻溶液添加 LiHMDS (9.5 毫升, 1.0 毫莫耳濃度之 THF 溶液) 並令生成之混合物於 -78°C 攪拌 1 小時。經由注射筒迅速添加 MeI (6.0 毫升, 91 毫莫耳), 並令溶液經 20 分鐘回溫至室溫。添加 NH_4Cl 水溶液將反應止熱, 並經乙酸乙酯萃取 2 次。令合併之有機物經鹽液洗、脫水 (MgSO_4) 並真空濃縮, 以提供 3.03 克 (97%) 未經進一步純化即使用之標題化合物。

實例 4B

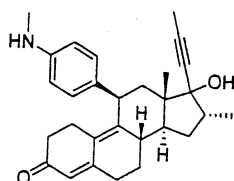


(5'R,10'R,13'S,16'R,17'S)-13',16'-二甲基-17'-丙-1-炔基-

1',2',7',8',12',13',14',15',17'-九氫-6'H-螺[1,3-二氧戊環-2,3'-[5,10]環氧環戊烷[a]菲]-17'-醇

令實例 4A 所述化合物 (3.03 克, 8.80 毫莫耳) 溶於 THF (35 毫升), 並冷卻至 0°C 。一次添加丙炔基鎂溴化物 (35 毫升, 0.5 毫莫耳濃度之 THF 溶液)。令生成之反應混合物於 0°C 攪拌 2.5 小時。完成後, 添加 NH_4Cl 水溶液將反應止熱, 並經乙酸乙酯萃取。令有機物部分經鹽液洗、脫水 (MgSO_4) 並真空濃縮。令粗殘渣經管柱層析 (70:30 己烷: 乙酸乙酯) 純化, 以提供 1.0 克 (29%) 之標題化合物。

實例 4C



臟。此外，為生產可經口服藥劑，必須使生成之共軛體之整體性質最適化，以允許經由主動(傳送子媒介者)或被動(擴散)機制之一或其合併之通過小腸腔吸收。

歐洲專利 EP 0417725 說明以膽汁酸衍生物治療不同疾病。問題中之衍生物具有經由連接子附著於"活性化合物部分 W 之肽、抗生素、抗病毒物質、抗癌藥、保肝劑、抗血脂劑、利尿劑、低血壓劑、腎素抑制劑或脯胺酸羥基化酶抑制劑"之"修飾之膽汁酸自由基"。美國專利號碼 US 5780444 說明一系列經膽汁酸共軛之核酸做為細胞轉型藥劑之用途，而且，概括性地提出申請專利範圍為"包括膽汁酸或其類似物之共軛體之直接或間接共價連接於一或多種第二種化合物者"。世界專利 WO 9944616 則說明以修飾之膽汁酸做為抗生素藥劑。有一種允許之修飾為"附著於第二種類固醇之連接基"。這些實例，加上 Kramer 與 Wess 之回顧所摘要之研究皆顯示，膽汁酸共軛策略可引出具有肝臟選擇性活性之藥劑。然而，未有人指出在其活性藥劑為糖皮質激素拮抗劑之特定情形時，此種策略如何執行。事實上，如表 I 所報導之實例所摘要者，對可口服藥劑與肝臟選擇性糖皮質激素拮抗劑之發展有貢獻之因素並不明顯。

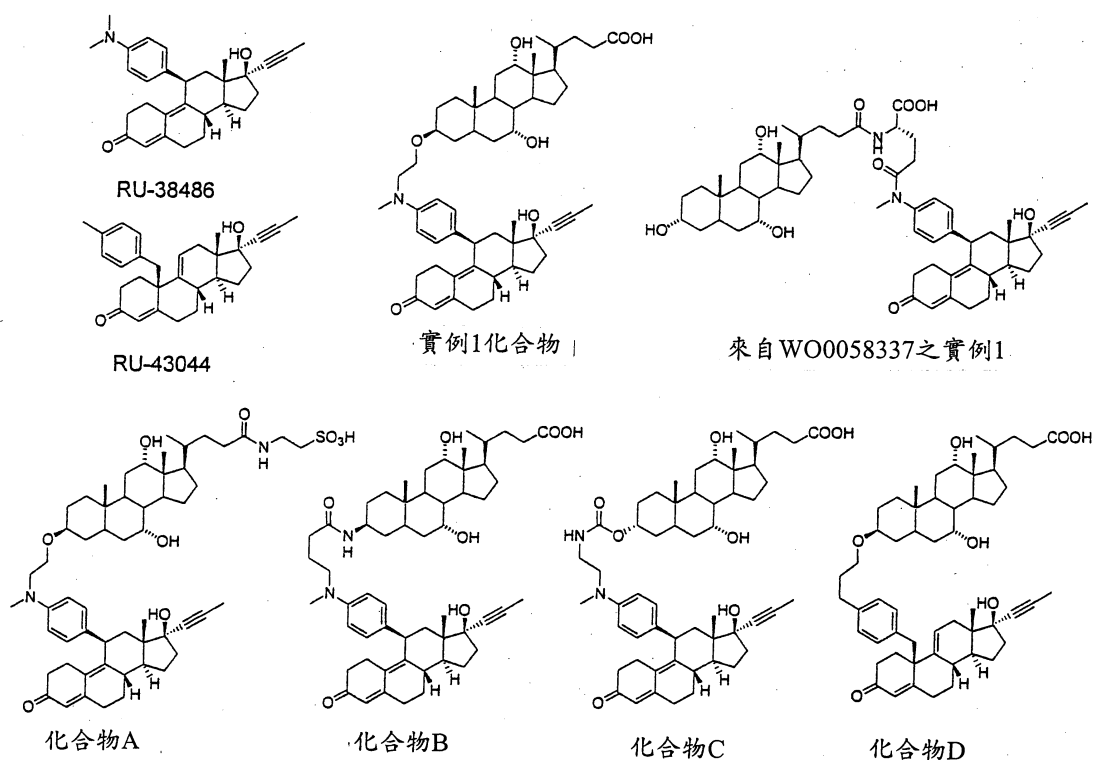


圖 1. 代表性 GR 拮抗劑-膽汁酸共軛體，包括實例 1 之化合物

表 I 膽汁酸-共軛體類固醇對肝臟與全身糖皮質激素反應之效果

化合物	GR-媒介反應之抑制		
	TAT	肝糖	淋巴球
RU-38486	100%	74%	108%
化合物1	85%	111%	35%
化合物A	39%	9%	9%
化合物B	11%	20%	4%
化合物C	無抑制	無抑制	14%
化合物D*	22%	無抑制	8%

除了*化合物D係經由皮下施與劑量 23 mpk 外，所有化合物皆給大鼠口服 100 mpK。

利用涉及施予大鼠之普力多寧挑戰之單一藥理研究可完成活體內活性與肝臟選擇性二者之分析。普力多寧係普遍使用之糖皮質激素拮抗劑，因其顯現在肝臟與肝臟外腔室之GR-激動劑效果。施予10毫克-每-公斤(10 mpk)劑量之普力多寧於正常大鼠造成於7小時研究時程之糖皮質激素調控之酶-酪胺酸轉胺酶(TAT)之3倍誘導。同時，激動劑牽引肝臟肝糖貯存之~60%增加。據信，此兩種效果皆經肝臟GR之直接活化所媒介；此種實驗之結果顯示於圖1。

全身性之糖皮質激素活性因對淋巴球活性之GR連接之抑制之結果，造成抗發炎反應。實際上，上述之普力多寧挑戰之方法造成正常大鼠血液循環中淋巴球量之減低(結果摘要於圖2)。因此，普力多寧挑戰之研究，允許進行活體內之肝臟與全身性GR活化之內在控制評估；而且，其提供一種決定任何GR拮抗劑化合物阻斷肝臟反應(所需之型性)而不執行全身性之糖皮質激素受體(不想要之副作用)之選擇能力之分析方法。

RU-38486係口服施用後會廣泛分部全身之GR拮抗劑之原型，而且，其可在不同組織型態顯示效果。對大鼠之普力多寧挑戰實驗，RU-38486於口服劑量30 mpk時，完全阻斷對TAT誘導之激動劑效果(表I)。在相同實驗，普力多寧誘導之肝臟肝糖之貯存亦完全受壓制。因此，RU-38486具有阻斷肝臟糖皮質激素受體之口服活性藥劑所需之情形。然而，經其於相同實驗中由普力多寧所生產之阻斷淋巴球數降低者反應之能力顯示，此藥劑對肝臟外腔室亦有效果。這些肝臟

外效果使得 RU-38486 不可能成為長期治療時之選用者。

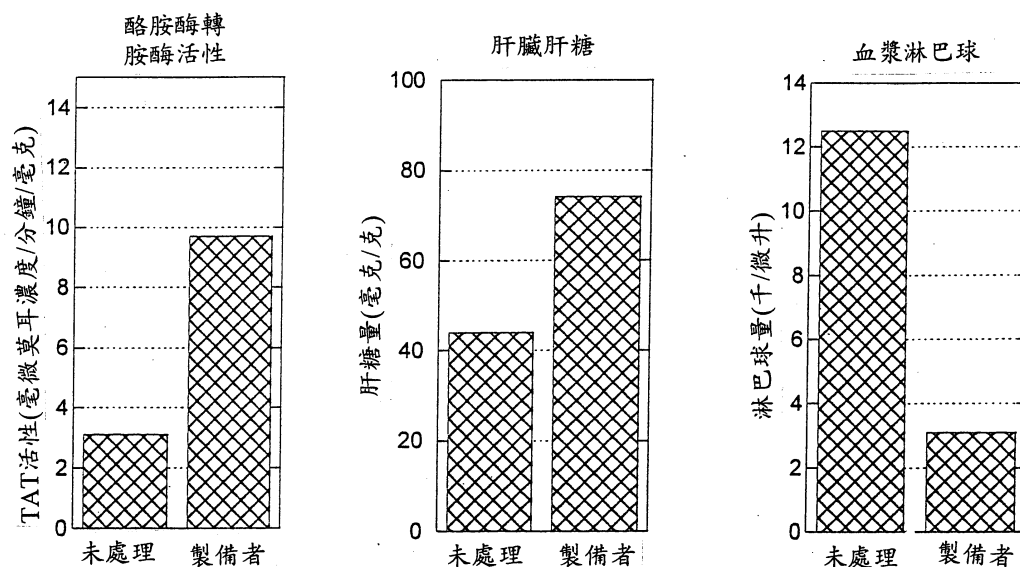


圖 2.10 mpk 劑量普力多寧對大鼠之肝臟(TAT, 肝糖)與全身性(淋巴球量)糖皮質激素調控反應之效果

藉連接 GR 拮抗劑於膽汁酸已製備出多種共軛體分子(參照圖 1 有代表性結構)。利用前述方法可評估這些化合物之活體內活性與肝臟選擇性。本申請專利範圍申請之化合物，在此大鼠挑戰模式能阻斷普力多寧之肝臟效果而不明顯影響全身性活性。例如，當口服劑量 100 mpk 時，實例 1 化合物造成幾近完全阻斷普力多寧-誘導之 TAT 活性與肝糖量之增加(分別為 85% 與 111%)，對血液循環中之淋巴球數則改變很小(只對普力多寧誘發之壓制阻斷 35%)(表 I)。此之肝臟選擇性拮抗情形，經預期對例如治療諸如糖尿病之代謝病症所需之長期治療有利。

欲達成拮抗糖皮質激素受體之口服、肝臟選擇性藥劑所需之化學結構的特定細節並不清楚。實例 1 化合物有 3 個主

要部分：賦予所需生化性質之糖皮質激素拮抗劑類似片段，幫助指引共軛體至肝臟腔室之膽汁酸類似片段，與不僅需要阻絕其他兩個部分在一起以維持個別活性、且需賦予共軛體之整體物理化學性質之連接子片段。對任何這三個部分之極小改變，可能會無法預期地造成這些所需藥理條件之喪失。例如，實例1化合物之膽汁酸部分，可由膽酸轉移至牛磺膽酸而生產化合物A（圖1）。如預期，化合物A維持類似化合物1對GR之活性（化合物1對人類GR之 IC_{50} 為3.6毫微莫耳濃度，化合物A為3.0毫微莫耳濃度）。然而，此兩種化合物之藥理活性相當不同（表I）。不像化合物1，本類似物對抑制TAT活化僅有中度效果（於相同口服劑量有39%抑制）；而且，實質上對肝糖貯存或淋巴球數目降低無效果。其對肝臟GR相對於全身性效果無選擇性，事實上，其具即低之活體內活性。如化合物B與C所示，即使對連接子片段之簡單改變，亦會造成無法阻斷肝臟糖皮質激素反應之類似物。此即使在其連接子修飾不論是對GR拮抗劑片段或膽汁酸片段，皆不造成附著位置之改變，之最保守情形（如化合物C）亦如此。這些中度變化對共軛體分子對於GR之親合力產生很小效果（化合物B對人類GR之 IC_{50} 為3.1毫微莫耳濃度，化合物C為4.3毫微莫耳濃度）。最後，對利用此策略指引之特定GR拮抗劑的選取之改變，對共軛體分子性質可能有明顯效果。RU-43044為具有非常類似RU-38486（ IC_{50} =1.1毫微莫耳濃度）效力（對人類GR之 IC_{50} =2.2毫微莫耳濃度）之類固醇GR拮抗劑。RU-43044可能以類似前述之型式連接於膽酸，以

生成化合物D。化合物D結合GR之效力類似化合物1 ($IC_{50}=5.2$ 毫微莫耳濃度，對化合物1之3.6毫微莫耳濃度)，但其在活體內無活性，且在大鼠之普力多寧之挑戰模式未顯現選擇性。如上述實例顯示，造成化合物具有所需之肝臟選擇性藥理性質之結構細節很難辨識或預測。

經例如RU-38486治療造成之全身性GR阻斷，預期會誘發經由下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)軸之補償性反應。經壓制之全身性糖皮質激素牽引之下視丘刺激造成腦下垂腺之向腎上腺皮質激素(ATCH)分泌。ACTH作用於腎上腺以刺激像是皮質醇(對人類)或皮質酮(啮齒類)之內生性糖皮質激素之生產。實際上，口服劑量之RU-38486使正常小鼠產生ACTH與皮質酮循環量之增加(圖3)。由此兩種參數之缺少任何改變之證據可知，類似劑量之實例1化合物無法刺激HPA軸。此結果證實大鼠普力多寧挑戰之實驗結果，即化合物1顯示肝臟選擇性之藥理性質。其亦提供建議我們化合物1可能可以經由肝臟GR阻斷而降低葡萄糖，但不產生由HPA活化之副作用之另外證據。因此，類似化合物1之類似物對治療諸如糖尿病與肥胖症之代謝疾病可能具有改善之效果與安全性情形。

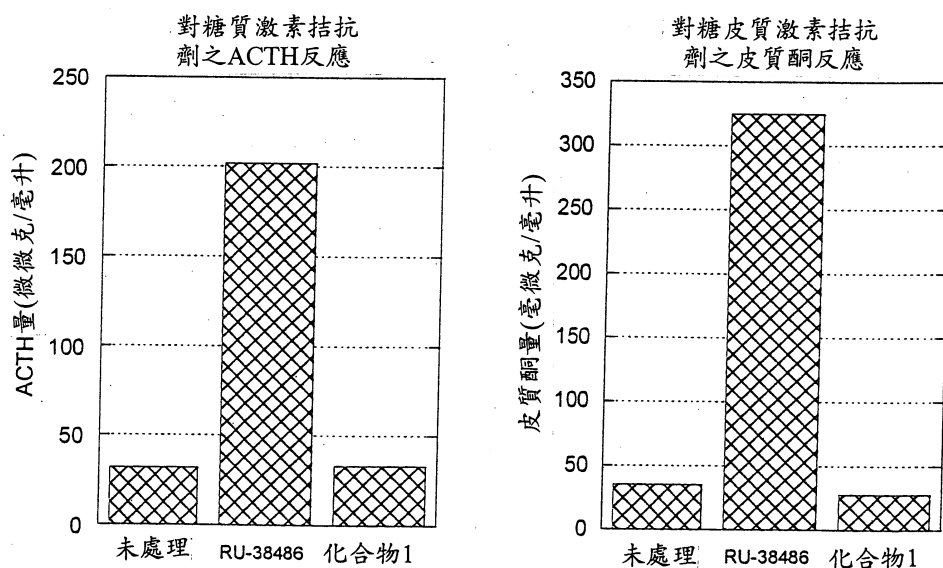


圖3.糖皮質激素拮抗劑對下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)軸之效果。給予正常老鼠之RU-38486與化合物1之劑量為100 mpk，反應於1小時後測定。

以人類糖皮質激素與黃體素受體細胞質進行之放射性配位體結合研究之方法

$^3\text{(H)}$ -力克爽 (TRK 645) 此後名為 $^3\text{(H)}$ -deX 係購自瑞典 Pharmacia Amersham, Uppsala。力克爽此後名為 deX 係購自 Sigma。Costar 96 槽聚丙烯培養盤 (3794 或 3365) 係購自瑞典 Life Technologies AB, Taebay。GF/B 濾器 (1450-521)、濾器匣 (1450-104)、MeltiLeX 閃爍計數蠟 (1450-441)、樣本袋 (1450-42)、MicrobetaTM 1450-PLUS 與 Microsealer 1495-021 皆購自芬蘭 Wallac Oy, Turku。人類糖皮質激素受體係萃取自經含選殖之 hGR 基因之重組感狀病毒轉移載劑感染之 Sf9 細胞。重組感狀病毒係根據供應商之指示，利用 BAC-TO-BAC 系統 (Life Technologies) 製成。hGR 編碼序列係利用標準技術選殖入桿狀病毒轉移載劑。令重組之桿狀病毒

表現之 hGR 放大，並用以感染 Sf9 細胞。感染細胞於感染後 48 小時收取。受體係利用磷酸鹽緩衝液 (1 毫莫耳濃度 EDTA、20 毫莫耳濃度 KPO_4 (pH 8)、8.6% 甘油、12 毫莫耳濃度 MTG、20 毫莫耳濃度 Na_2MoO_4) 由細胞凝塊所脆取。萃取物之 hGR 濃度係如 J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 50, 5/6 號，313-318, 1994 所述，測定成與 GR25- 分析之專一性之 $^3\text{(H)}$ -deX 之結合，並估計為約 25 毫微莫耳濃度。等量分裝萃取物並貯存於 -70°C 。

濾器結合分析：將受測化合物系列稀釋，並由 10 毫莫耳濃度之 DMSO 貯存溶液製成做為參考之力克爽。將 10 微升之稀釋液以二重複加入槽中。以 EPMo+MTG 緩衝液 (1 毫莫耳濃度 EDTA、 HPO_4 20 毫莫耳濃度 (pH 8)、6 毫莫耳濃度 MTG) 將細胞萃取液稀釋成 10 倍。將稀釋之萃取液加入槽中 (110 微升)。由貯存液將 $^3\text{(H)}$ -deX 稀釋成 EPMo+MTG 緩衝液之 10-10.8 毫微莫耳濃度溶液。將 110 微升稀釋之 $^3\text{(H)}$ -deX 溶液加入槽中。經估計，實驗之 hGR 終濃度為 1 毫微莫耳濃度。所有製劑皆於環境溫度 ($20-25^\circ\text{C}$) 之冰上製成，並加上 $+4^\circ\text{C}$ 溫和緩衝液。令培養盤於 $+4^\circ\text{C}$ 隔夜保溫 (15-20 小時)。

藉濾過 Tomtec Cellharvester 之 GF/B 濾器停止保溫。Tomtec Cellharvester 之過濾程式如下：1) 以 EP 緩衝液 (1 毫莫耳濃度 EDTA、20 毫莫耳濃度 HPO_4 (pH 8)) 2X (Wash/Asp 0.6 秒，Asp 0.5 秒) 過濾前先製備，2) 以 EP+PEI 緩衝液 (EP 緩衝液、0.3% 聚乙烯亞胺) (Asp 0.8 秒) 將 GF/B 濾器預濕潤，3) 過濾/收集 96 槽保溫盤 3X (Wash/Asp 0.6 秒，Asp 0.5 秒)。令 GF/B 濾器於 65°C 至少乾燥 1 小時。將 MeltiLeX 閃爍計數蠟溶入具有 Microsealer 之濾器。將濾

器置入稍後將以剪刀剪過以適合濾器匣之樣本袋。將濾器匣置入 Microbeta 並測定 1 分鐘/位置，回算 cpm (修正之每分鐘計數)。

對能由受體取代 $^3\text{(H)}$ -力克爽之化合物，藉非線性之四參數邏輯曲線模式定其 IC_{50} (抑制 50% $^3\text{(H)}$ -deX 結合所需之濃度)，

$$b = ((b_{\max} - b_{\min}) / (1 + (I / \text{IC}_{50})^S)) + b_{\min} I$$

係結合抑制劑之添加濃度， IC_{50} 為一半最大結合時之抑制濃度而 S 為斜率。I 為決定溶液之 $^3\text{(H)}$ -deX 濃度，利用閃爍計數混合物 SupermiX™ (Wallac) 於 Wallac Rackbeta 1214 進行規則之閃爍計數。

Microbeta-儀器產生之平均 cpm (每分鐘計數) 值/分鐘並修正偵測器間之個別差異，因此生成修正之 cpm 值。經發現偵測器間之計數效率差異小於 5%。

使用類似方法測定本發明化合物對黃體素受體 (PR) 之親合力。

如下所示，本發明化合物顯示對糖皮質激素受體之親合力與對 GR 之超過 PR 之選擇性：

實例#	GR 結合 (IC_{50} ，微莫耳濃度)	PR 結合 (IC_{50} ，微莫耳濃度)
1	0.0036	0.0087
2	0.0028	0.0023
3	0.0020	0.0045
4	0.0033	0.0016

利用如下模式可以評估本發明化合物之活體內活性。這些相同之活體內模式亦可用以提供某些化合物選擇性阻斷

肝臟之糖皮質激素作用之能力之指示。

評估肝指向之糖皮質激素受體拮抗劑之大鼠普力多寧挑戰模式

令經隔夜禁食之150克雄Sprague Dawley大鼠，於接受10毫克/公斤普力多寧口服挑戰前60分鐘，經口服接受劑量之載劑、RU-486 (30-100毫克/公斤)、或選取之糖皮質激素受體拮抗劑(30-100毫克/公斤)。經普力多寧挑戰後6小時，以CO₂使老鼠安樂死，並經心臟穿刺採血以評估血液淋巴球與血漿藥物量。收取7毫米之肝臟

¹Haggblad, J., Carlsson, B., Kivelae, P., Siitari H., (1995)Biotechniques 18, 146-151

檢體穿刺物以評估酪胺酸轉胺酶(TAT)、肝臟肝糖與GR拮抗劑量。亦取出另外之肝組織、腹膜後脂肪、骨骼肌、腎臟與來自耳朵之檢體以供分離並評估mRNA。普力多寧增加肝TAT與肝糖量，並於6小時挑戰間隔中誘發嚴重淋巴球數降低。於100 mpk劑量時，RU-486完全拮抗這些肝臟與周邊之反應。

如表1所示，在上述模式中本發明化合物顯現活體內效率與肝選擇性。

小鼠下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)活化模式

令未經禁食之重約25克之CD-1雄小鼠，於0800時之皮質酮量低時，接受劑量之載劑、RU-486(30-100毫克/公斤)、或GR拮抗劑(30-100毫克/公斤)。2小時後，以CO₂使老鼠安樂死，

經心臟穿刺採血，並經質譜儀分析血中皮質酮與經ELISA分析血中向腎上腺皮質激素(ATCH)量。亦取出腦與血漿以分析GR拮抗劑量。與載劑對照組比較，於100 mpk劑量時，RU-486明顯增加ACTH與皮質酮之量。如圖3所示，本發明顯示降低之刺激HPA軸之能力。

本發明化合物可用以治療與過度之肝臟糖皮質激素反應相關之疾病。此類疾病包括但不限於如下者，糖尿病、肥胖症、X症候群、血糖過多症、血糖清除不足、高血壓、高胰島素血症、高脂血症或增高之肝臟糖皮質激素量。

於治療糖尿病、X症候群或血糖過多症時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存抗糖尿病或抗血糖過多症之藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於胰島素、諸如美卡色敏(mecasermin)或其類似物之胰島素擬似物，諸如那塔利乃(nateglinide)、衣衫錠(eXendin)或其類似物之胰島素促激素分泌素，諸如拍格利容(pioglitazone)、梵帝雅(rosiglitazone)或其類似物之胰島素敏感劑，諸如泌樂得(glipizide)、糖必鎮(glyburide)或其類似物之磺鹽尿素，諸如減糖敏、氟苯丙胺(phenformin)或其類似物之縮二脲，諸如諾和隆錠(repaglinide)或其類似物之梅帝利乃(metiglinide)與諸如糖祿(acarbose)、米立托(miglitol)或其類似物之 α -葡萄糖苷酶抑制劑。其他類似藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療糖尿病、X症候群或血糖過多症之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可利用本文所述之模式與方法顯示，或可根據Friedman等人於J. Biol. Chem. 1997, 272 (50), 31475-31481所述方

法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

於治療肥胖症時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存抗肥胖症之藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於諸如退乳胺(bromocryptine)、左旋芬氟拉明(deXfenfluramine)及其類似物之厭食藥劑，諸如諾美婷(sibutramine)及其類似物之單胺再吸收抑制劑，諸如芬他命(phentermine)、苯雙甲嗎(phendimetrazine)及其類似物之交感神經擬似物，諸如羅氏纖或其類似物之脂肪酸吸收抑制劑與諸如三碘甲狀腺胺酸或其類似物之甲狀腺素擬似物。其他此類抗肥胖症藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療肥胖症之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可根據Langley與York於Am. J. Physiol. 1990, 259 (Reg.Int. Comp. Phys. 28) R539-544所述之模式與方法顯示，或根據Walker與Romsos於Am. J. Physiol. 1992, 262 (Endo. Metab. 25) E-110-117所述方法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

於治療血糖清除不足或增高之肝臟糖皮質激素量時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存執行葡萄糖吸收或肝臟葡萄糖生產之藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於胰島素、諸如美卡色敏或其類似物之胰島素擬似物，諸如那塔利乃、衣衫錠或其類似物之胰島素促激素分泌素，諸如拍格利容、梵帝雅或其類似物之胰島素敏感劑，諸如泌樂得、糖必鎮或其類似物之磺醯尿素，諸如減糖敏、氟苯丙胺或其類似物之縮二脲與諸

如諾和隆錠或其類似物之梅帝利乃。其他類似藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療血糖清除不足或增高之肝臟糖皮質激素量之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可利用本文所述之模式與方法顯示，或可根據 Terrettaz、Assimacopoulos-Jeannet 與 Jeanrenaud 於 *Endocrinology*. 1986, 118:674-678 所述方法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

於治療糖尿病高血壓時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存抗高血壓藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於諸如巰甲丙脯酸 (captopril)、悅您定錠 (enalapril) 或其類似物之 ACE 抑制劑，諸如速尿靈 (furosemide)、氫氯苯塞 (hydrochlorothiazide) 或其類似物之利尿劑，諸如舒降錠 (atenolol)、卡維地洛 (carvedilol) 或其類似物之 β 阻斷劑與諸如安洛待平 (amlodipine)、尼非待平 (nifedipine) 或其類似物之鈣阻斷劑。其他此類藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療糖尿病高血壓之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可根據 Velasquez 等人；於 *Hypertension* 1997 (5) 1232-1237 所述之模式與方法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

於治療高胰島素血症時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存之影響胰島素量或胰島素敏感性之藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於胰島素、諸如美卡色敏或其類似物之胰島素擬似物，諸如那塔利乃、衣衫錠或其類似物之胰島素促激素分泌素，諸如

拍格利容、梵帝雅或其類似物之胰島素敏感劑。其他此類藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療高胰島素血症之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可根據本為所述模式與方法顯示，或根據 Shulman，等人於 Metabolism 1991, 40 (10):1025-1030 所述之方法顯示，或根據 Hevener, Reichart 與 Olefsky 於 Diabetes 2000, 49 (12):2154-2159 所述方法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

於治療高脂血症時，可將本發明化合物單獨使用或與任何現存抗高脂血症藥劑併用。可做為此種合併療法之部分使用之藥劑包括，但不限於菸鹼酸、諸如洛發司他汀 (lovastatin)、默沙東 (simvastatin) 或其類似物之抑制素，諸如非諾貝特 (fenofibrate)、吉非貝齊 (gemfibrozil) 或其類似物之苯氧芳酸鹽與諸如消膽胺 (cholestyramine)、克雷地坡 (colestipol) 或其類似物之膽汁酸 sequestrants 螯合劑。其他此類藥劑係熟諳此藝者所知者。本發明化合物治療糖尿病高脂血症之能力，不論單獨或與其他藥劑併用，皆可根據 Olivier 等人；於 Atherosclerosis 1988, 74 (1-2), 15-21 所述之模式與方法顯示。其他之此類測試本發明化合物效率之方法係熟諳此藝者所熟知者。

伍、中文發明摘要：

本發明係有關新穎之化合物，其為具肝臟選擇性之糖皮質激素受體拮抗劑，有關製備此類化合物之方法，並有關使用此類化合物調控代謝，尤其是降低血糖量、胰島素量或血脂量，與/或減輕體重之方法。

陸、英文發明摘要：

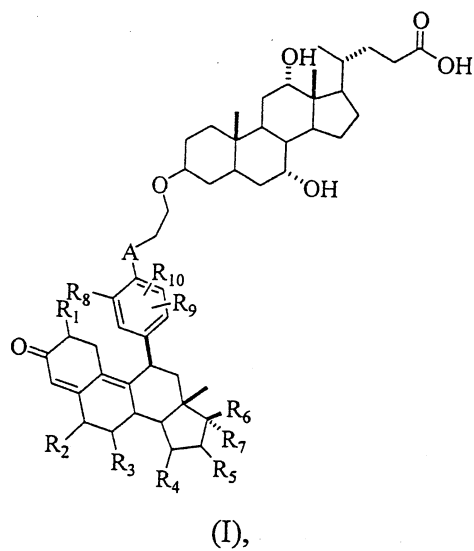
This invention relates to novel compounds that are liver selective glucocorticoid receptor antagonists, to methods of preparing such compounds, and to methods for using such compounds in the regulation of metabolism, especially lowering serum glucose levels, insulin levels, or lipid levels, and/or decreasing body weight.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



94年4月14日 修正
補充

發明專利說明書

中文說明書替換頁(94年4月)

(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：092116530

※申請日期：92.6.18.

※IPC分類：C07J41/60, A61K31/525,
A61P5/46

壹、發明名稱：(中文/英文)

用於治療代謝疾病之新穎糖皮質激素受體配體

NOVEL GLUCOCORTICOID RECEPTOR LIGANDS FOR THE
TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商卡洛生物科技公司

KARO BIO AB

代表人：(中文/英文)

畢尚 尼爾森

NILSSON, BJÖRN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典哈丁市諾文區

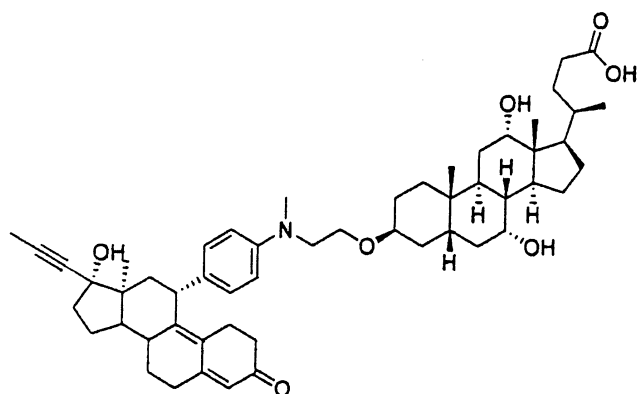
NOVUM S-141 57 HUDDINGE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

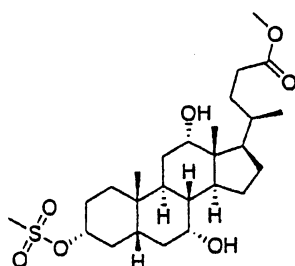
瑞典 SWEDEN

組織接觸而無不適當之毒性、刺激與過敏反應及其類似者，並與合理之利益/風險比例相秤，且對其所欲之用途有效；以及本發明化合物不同之離子型式。例如，酯類前藥可根據Anderson與Taphouse於J. Pharm. Sci. 1981, 70, 181-186所述方法製備。磷酸酯前藥可根據Kitagawa, Mohri與Kitagawa於Arzneim.-Forschung 1972, 22, 402-410所述方法或藉Thaisrivongs等人於J. Med. Chem. 1993, 36, 2575-2577所述方法製備。磷醯氧基-碳酸甲酯與胺基甲酸酯可根據Safadi, Oliyai與Stella於Pharm. Res. 1993, 10 (9), 1350-1355概述之策略製備。這些與其他前藥，包括醯氧甲基與磷醯氧甲基酯，可根據Hewawasam等人；於Bioorg. Med. Chem. Letts. 2003, 13, 1695-1698概述之策略製備。水溶性前藥之另外實例之說明請參照Y. Hattori, S. Kawakami, F. Yamashita與M. Hashida於J. Controlled Release 69 (2000), 369-377以及根據R. Sauer, J. Maurinsh, U. Reith, F. Fulle, K-N. Klotz，與C. Muller於J. Med. Chem. 2000, 43, 440-448，二者皆並列於本文做為實例。

"醫藥適當性之鹽"之用語代表那些鹽，在完全之醫療判斷範疇內，適用於和人類與較低等動物之組織接觸而無不適當之毒性、刺激與過敏反應及其類似者；而且，與合理之利益/風險比例相秤。醫藥適當性之鹽係此藝所熟知者。例如，S. M. Berge等人。於J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)詳述醫藥適當性之鹽。該鹽可在本發明化合物之最終分離與純化時就地製成，或分開地令自由鹼官能基與適當之有機酸反應形成。代表性酸加成鹽包括，乙酸鹽、己二酸、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苄酸鹽、

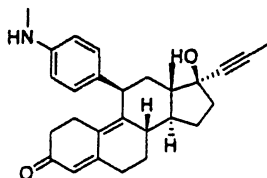
實驗實例 1

(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

實例 1A

甲基(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-(甲磺醯氧基)膽烷-24-酸鹽

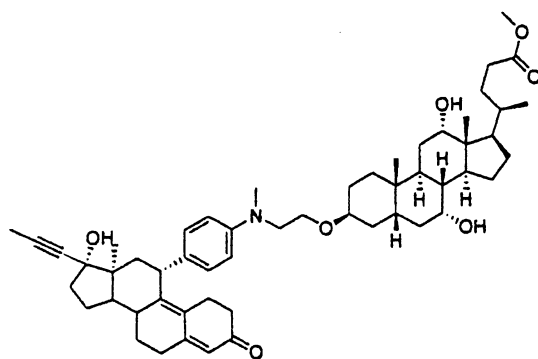
令於 0°C 攪拌之膽酸甲酯(25 克, 59.2 毫莫耳)的吡啶(75 毫升)溶液經 30 分鐘逐滴添加甲磺醯氯(5.04 毫升, 65.1 毫莫耳)。令反應回溫至室溫並攪拌 6 小時。將該反應混合物倒入 EtOAc (200 毫升)、1 當量濃度 HCl (200 毫升)與冰之混合物。令各層分離, 令有機層經 1 當量濃度 HCl (2×50 毫升)洗, 脫水 (Na₂SO₄), 並濃縮以提供淡黃色油。令粗材料通過經 50% EtOAc/己烷溶離之矽膠塞以提供 24.5 克(83%)之當放置於高真空幫浦



實例 1H

17β-羥基-11β-(4-(甲基氨基)苯基)-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯
-3-酮

令實例 1G 化合物 (36 毫克) 溶於 0.3 毫升 TsOH.H₂O/CH₂Cl₂/THF (1.9 克/3 毫升/3.8 毫升)，令生成之混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物逐滴添加至 NaHCO₃ 溶液 (2 毫升，飽和)，然後經 EtOAc 萃取 (3×)。令合併之有機層經鹽液洗，經 Na₂SO₄ 脫水並濃縮。令粗產物經製備 TLC 純化，以提供標題化合物 (20 毫克，74% 產率)。



實例 1I

甲基(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}膽烷
-24-酸鹽

令實例 1C 化合物 (15 克，24.2 毫莫耳) 與實例 1H 化合物 (11 克，26.5 毫莫耳) 於 1 公升之壓力瓶之 400 毫升乙腈中與 NaI (2.7 克) 與二異丙基乙胺 (3.12 克) 混合。令該溶液於 100°C 加熱。

利用 TLC (EtOAc : 己烷 , 60:40) 或 HPLC 檢驗反應是否完成 , 開始 16 小時之後即未發現任何起始材料。令反應混合物冷卻至環境溫度 , 並濾過矽藻土 , 真空去除溶劑。以 EtOAc (500 毫升) 稀釋粗材料 , 並經飽和氯化銨溶液洗過 (2×100 毫升) 。真空去除溶劑 , 並將粗材料負載於矽膠管柱 , 並經己烷 /EtOAc (3:2-1:1-2:3) 溶離。收集純的部分並濃縮以提供 14.5 克 (63.3%) 標題化合物。

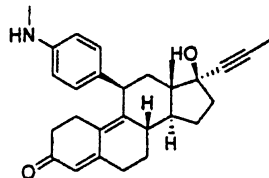
實例 1J

(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-

酸

令實例 1I 化合物 (1.40 克 , 1.62 毫莫耳) 溶於 15 毫升 THF , 添加 15 毫升、1 當量濃度之 LiOH 水溶液 , 並令生成之混合物於環境溫度攪拌 5 小時。真空去除有機溶劑 , 並添加足量之水使其成為單一相。令溶液經乙酸酸化 , 以沉澱出淡黃色固體 , 並將沉澱物過濾收集且經水洗數次。令產物於冷凍乾燥器隔夜乾燥。標題化合物產率 1.35 克 (98%)。¹H NMR (500 MHz, MeOH) δ 7.07-7.71 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.23 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 7H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.85 (m, 5H), 1.75 (m, 5H), 1.57 (m, 7H), 1.40 (m, 8H), 1.31 (m, 6H), 1.01 (d, 3H), 0.92 (m, 5H), 0.71 (s, 3H), 0.48 (s, 3H); MS (ESI) m/e 850 (M+H)⁺, 848 (M-H)⁻; C₅₄H₇₅NO₇ 之去確實計算質量 : 850.5616 ; 實測值 850.5620。

(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[(11β,17α)-17-羥基-3-氧基-



實例 1N，實例 1H之替代方法

17 β -羥基-11 β -(4-(甲基胺基)苯基)-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮

令實例 1G 化合物 (36 毫克) 溶於 0.3 毫升 TsOH.H₂O/CH₂Cl₂/THF (1.9 克/3 毫升/3.8 毫升)，令生成之混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物逐滴添加至 NaHCO₃ 溶液 (2 毫升，飽和)，然後經 EtOAc 萃取 (3 $\times$)。令合併之有機層經鹽液洗，經 Na₂SO₄ 脫水並濃縮。令粗產物經製備 TLC 純化，以提供標題化合物 (20 毫克，74% 產率)。

實例 1O，實例 1H之另外替代方法

17 β -羥基-11 β -(4-(甲基胺基)苯基)-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮

令 (11 β ,17 α)-17-羥基-11-(4-(二甲基胺基)苯基)-17-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮 (200 克，0.466 莫耳) 之 CH₂Cl₂ (500 毫升) 溶液添加濾過之經 Na₂SO₄ 脫水之 NMO (260 克，2.22 莫耳) 之 CH₂Cl₂ (1250 毫升) 溶液，並令生成之溶液於 N₂ 冷卻至 -10 $^{\circ}$ C。以 25 分鐘時間逐滴添加 TPAP (16.1 克，0.046 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (150 毫升) 溶液，並令生成之溶液於 -10 $^{\circ}$ C 混合。經添加漏斗以 20 分鐘時間，添加 10% 亞硫酸氫鈉 (2100 毫升) 將反應止熱。然後，令溶液回溫至室溫並另外攪拌 10 分鐘。添加 EtOAc (3.5 升) 與 H₂O (2 升)，並令各層分離。令水層經 EtOAc (2 升) 逆萃取，並令

實例 1P，實例 1I 之替代方法

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸鹽

令實例 1H 化合物 (4.0 克，9.63 毫莫耳)、實例 1M 之初級碘化物 (7.44 克，12.9 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (1.66 克，12.9 毫莫耳) 之 N,N-二甲基乙醯胺 (20 毫升) 溶液於氮氣壓下加熱至 80°C，經 18 小時。令冷卻之反應混合物經乙酸異丙酯 (50 毫升) 稀釋，並以 10% NH₄Cl (50 毫升) 洗，然後為 pH 7 之磷酸緩衝鹽液 (50 毫升)。然後，令有機相真空濃縮，並令粗產物經矽膠層析 (50% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc) 以提供標題化合物 (5.95 克，76.8%)。

實例 1Q，實例 1I 之另外替代方法

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸鹽

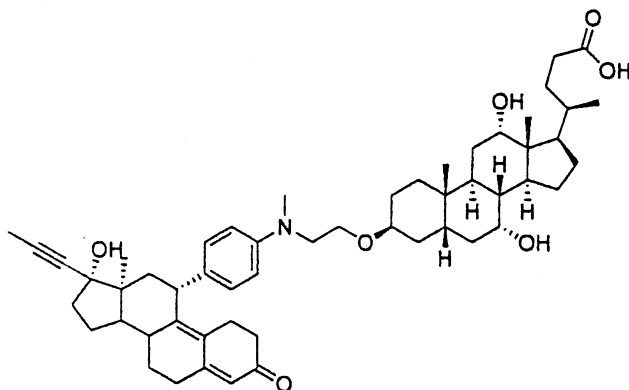
令 (11 β ,17 α)-17-羥基-11-(4-(二甲基胺基)苯基)-17-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮 (4.14 克，9.63 毫莫耳)、實例 1L 之初級碘化物 (7.44 克，12.9 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (1.66 克，12.9 毫莫耳) 之 N,N-二甲基乙醯胺 (20.7 毫升) 溶液於氮氣壓下加熱至 80°C，經 19 小時。令冷卻之反應混合物經乙酸異丙酯 (50 毫升) 稀釋，並以 10% NH₄Cl (50 毫升) 洗，然後為 pH 7 之磷酸鹽緩衝液 (50 毫升)。然後，令有機相真空濃縮，並令粗產物經矽膠層析 (50% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc) 以提供標題化合物 (4.96 克，

60.6%)。

實例 1R，實例 1I 之另外替代方法

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸鹽

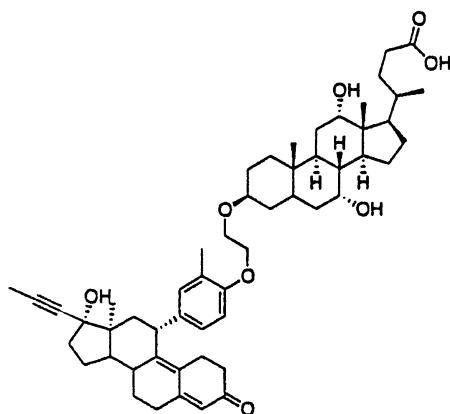
溶實例 1B 之初級醇 (8.69 克，18.62 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (87 毫升) 並添加 N,N-二異丙基乙胺 (6.14 克，47.52 毫莫耳)，並令溶液冷卻至 -45 至 -55°C。於 -52 至 -47°C 下，經 2.5 小時添加三氟甲烷磺酸酐 (5.31 克，18.82 毫莫耳)。令溶液於約 -48°C 混合 47 分鐘，然後添加 (11 β ,17 α)-17-羥基-11-(4-(二甲基胺基)苯基)-17-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮 (5.00 克，11.6 毫莫耳)，並令混合物回溫至 -6°C 並混合 88 小時。令溶液經 10% NH₄Cl 溶液洗，並真空去除溶劑。溶殘渣於乙腈 (50 毫升)，並真空去除溶劑；添加乙腈以取得終乙腈量達約起始苯胺之 10 毫升/克。添加 N,N-二異丙基乙胺 (2.27 克，17.56 毫莫耳) 與 NaI (5.24 克，34.96 毫莫耳) 於溶液，並令該混合物迴流加熱並混合 45 小時。將略成霧狀之溶液冷卻，並添加 CH₂Cl₂ (20 毫升) 與 EtOAc (50 毫升)，並令溶液先後經 5% NH₄Cl 溶液與 20% NaCl 溶液洗過。經矽膠層析 (EtOAc/庚烷梯度) 純化，提供標題化合物 (82.7%)。



實例 1S，實例 1J之替代方法

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

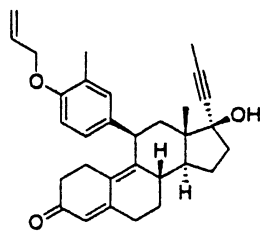
令於 5°C 之實例 1I 化合物 (17.28 克，20.0 毫莫耳，91% 化學效力，因而為 15.72 克，18.2 毫莫耳) 之 EtOH (173 毫升) 溶液，衝填以 3 當量濃度之 KOH (33.3 毫升，100 毫莫耳)，其速率應維持內在溫度 <7°C。令反應於 5°C 攪拌 17 小時。令反應混合物經 3 當量濃度之 HCl (33.3 毫升，100 毫莫耳) 中和，同時維持內在溫度 <10°C (終 pH 經 0.2 毫升 3 當量濃度之 KOH 調成 4.63~4.87)。反應混合物經添加 3 當量濃度之 HCl 後數分鐘即形成結晶。令反應混合物迴溫至環境溫度，接種 (20 毫克結晶種子)，冷卻至 40°C 經 3 小時，並緩慢冷卻回環境溫度，再另外攪拌 16 小時。過濾該泥漿，清洗並脫水以提供 14.30 克 (92.4%) 標題化合物。



實例 2

(3 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-甲基苯氧基)乙氧基}膽烷-24-酸

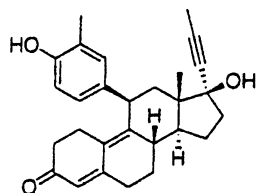
95. 6. 12



實例 2C

11β-(4-(烯丙氧基)-3-甲基苯基)-17β-羥基-17α-丙-1-炔基雌 -4,9-二烯-3-酮

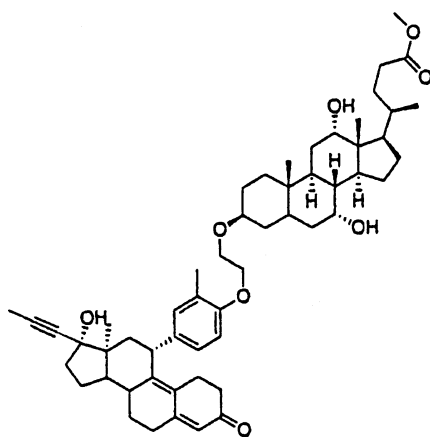
將 Mg 粉末 (916 毫克, 38 毫莫耳) 加入圓底燒瓶並經火焰乾燥。於其冷卻至室溫時, 添加碘結晶。於該合併之固體添加 30 毫升 THF, 並將懸浮液沒入水浴。然後, 逐滴添加於實例 2A 所製造之化合物 (8.6 克, 38 毫莫耳之 10-30 毫升 THF 之溶液)。因為碘顏色消失顯示之反應起始, 於添加溴化物後 15 分鐘即發生。令反應溶液冷卻至 0°C, 並一次添加 CuI (3.6 克, 19 毫莫耳)。2 分鐘後, 迅速添加溶於 10 毫升 THF 之得自實例 1F 之環氧化物 (2.8 克, 7.5 毫莫耳) 之溶液。於 0°C 攪拌 1 小時後, 以 NH₄Cl 水溶液將反應止熱並經乙酸乙酯萃取。令有機萃取物經鹽液洗, 脫水 (MgSO₄) 並濃縮。溶粗殘渣於 THF (150 毫升), 並添加 2 莫耳濃度 HCl (75 毫升)。令反應混合物於室溫攪拌 1 小時。添加 NaHCO₃ 水溶液以中和反應, 並令生成之溶液經乙酸乙酯萃取。令有機萃取物經鹽液洗, 脫水 (MgSO₄)、濃縮並經管柱層析 (4:1 己烷: 乙酸乙酯) 純化。反應之產率為 737 毫克 (21%)。



實例 2D

17β-羥基-11β-(4-(羥基-3-甲基苯基)-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮

將實例 2C 所述之化合物 (737 毫克，1.6 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (8 毫升)。於該溶液添加苯基矽烷 (0.4 毫升，3.2 毫莫耳) 與 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (186 毫克，0.2 毫莫耳)，在此點反應混合物會變成黑色。於室溫攪拌 1 小時後，以鹽液稀釋溶液並經乙酸乙酯萃取兩次。令合併之有機部份經 MgSO_4 脫水、濃縮並經管柱層析 (70:30 己烷：乙酸乙酯) 純化，以提供 369 毫克 (55%) 白色固體產物。



實例 2E

甲基 (3β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-(2-(4-(17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)膽烷-24-酸鹽

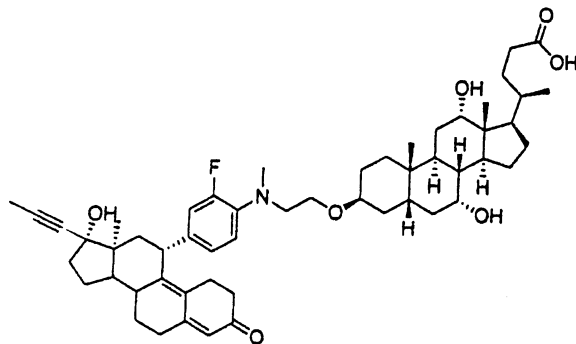
將實例 2D 所得之酚 (252 毫克，0.6 毫莫耳) 與實例 2B 所得之

甲烷磺酸(390毫克, 0.7毫莫耳)合併, 並溶於THF (6毫升)。
於該溶液添加Cs₂CO₃ (600毫克, 1.8毫莫耳)與正Bu₄NI (450毫克, 1.2毫莫耳), 並令生成之混合物加溫至55°C、經24小時。
於冷卻至室溫時, 以鹽液稀釋該混合物並經乙酸乙酯萃取。令有機部份經MgSO₄脫水、真空濃縮並利用管柱層析(70:30己烷: 乙酸乙酯)純化。該偶合反應之產率為480毫克(93%)。

實例 2F

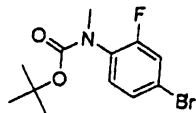
(3β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-(2-(4-(17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基
雌-4,9-二烯-11β-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)膽烷-24-酸

將實例 2E 所述之酯溶於THF (2毫升)與甲醇(2毫升)混合物。於該混合物添加LiOH (1.4毫升之1莫耳濃度水溶液)。令生成之混合物於室溫攪拌2小時。然後, 令該反應混合物經水稀釋並經乙醚洗。以1莫耳濃度H₃PO₄稀釋水性部分, 並經乙酸乙酯萃取。令合併之有機部份經MgSO₄脫水並真空濃縮。該粗的、灰白固體並未進一步純化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, J=2.03 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.48 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.34 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.85 (d, J=2.37 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=4.58, 6.27 Hz, 2H), 3.65 (d, J=2.71 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.36 (m, 12H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.90 (m, 3H), 1.54 (m, 19H), 1.01 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.53 (s, 3H)。 MS (ESI) m/e 851.6 (M+H)⁺, 849.6 (M-H)。



實例 3

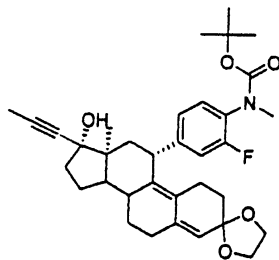
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸



實例 3A

N-Boc-N-甲基-2-氟基-4-溴苯胺

該化合物係以 4-溴-2-氟苯胺取代 4-溴苯胺並根據實例 1D 方法製備。

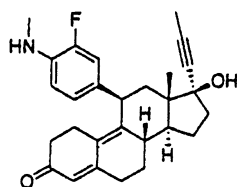


實例 3B

第三-丁基 2-氟基-4-((11R,13S,17S)-17-羥基-13-甲基-17-丙-1-炔基-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氫螺[環戊烷[a]菲-3,2'-[1,3]二氧戊環-11-基)苯基(甲基)胺基甲酸鹽

該化合物係以實例 3A 化合物取代實例 1D 化合物並根據實

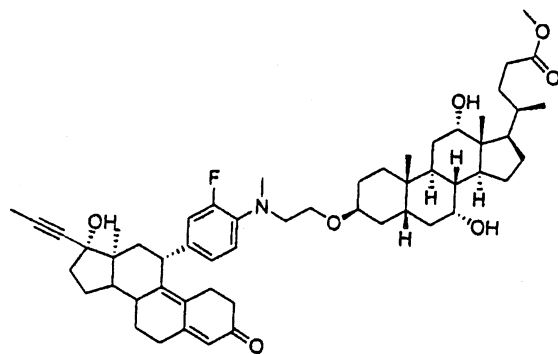
例 1G 方法製備 (95% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.23 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.26 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.33-0.98 (m, 16H), 1.83 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 0.32 (s, 3H); MS (ESI) m/e 578 ($M+H$) $^+$ 。



實例 3C

11 β -(3-氟-4-(甲基胺基)苯基)-17 β -羥基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-3-酮

令於 0 $^{\circ}\text{C}$ 之實例 3B 化合物 (490 毫克, 0.85 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (2 毫升) 溶液經逐滴添加 TFA 之 CH_2Cl_2 (6 毫升之 50% 溶液) 溶液。令生成之混合物於 0 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 35 分鐘。逐滴添加 NaHCO_3 溶液 (飽和) 將該反應混合物中和, 然後, 經 EtOAc 萃取 (3 次)。令合併之有機層經鹽液洗, 經 Na_2SO_4 脫水並濃縮。令粗產物經矽膠層析 (33% 乙酸乙酯/己烷) 純化, 以提供標題化合物 (244 毫克, 66% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.84-6.76 (m, 2H), 6.64 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.33 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81-1.30 (m, 18H), 1.89 (s, 3H), 0.55 (s, 3H); MS (ESI) m/e 434 ($M+H$) $^+$, 432 ($M-H$) $^-$ 。

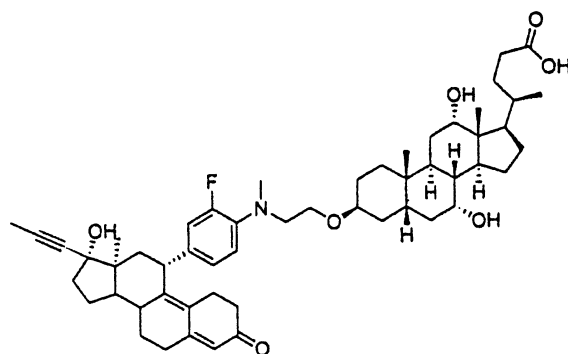


實例 3D

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]乙氧基}

膽烷-24-酸

令於密封試管中之實例 1C 化合物 (79 毫克, 0.13 毫莫耳)、實例 3C 化合物 (55 毫克, 0.13 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (25 毫克, 0.193 毫莫耳) 與 NaI (15 毫克, 0.16 毫莫耳) 之 CH₃CN (1.9 毫升) 溶液, 於 115°C、加熱 40 小時。令反應混合物溶於 EtOAc, 並以 NH₄Cl 溶液與鹽液洗過。令有機層經 Na₂SO₄ 脫水並濃縮。粗產物經矽膠層析 (40% 乙酸乙酯/己烷) 純化, 以提供標題化合物 (68 毫克, 61%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.84-6.74 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 4.34 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.32 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.80-1.10 (m, 44H), 1.89 (s, 3H), 0.98 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H); 0.69 (s, 3H); 0.55 (s, 3H); MS (ESI) m/e 882 (M+H)⁺, 880 (M-H)⁻。



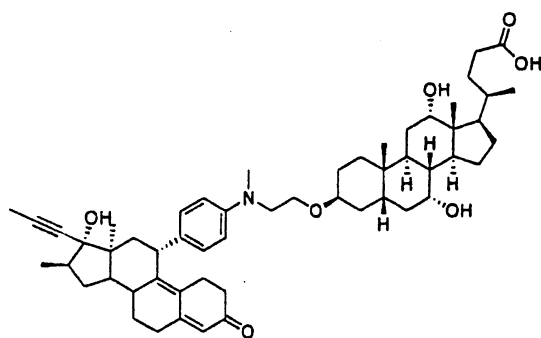
實例 3E

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]乙氧基}

-24-酸

令實例3D化合物(360毫克, 0.408毫莫耳)溶於6毫升THF與CH₃OH(1:1)。然後, 於0°C添加2.5毫升LiOH溶液(1當量濃度, 水溶液)。令生成之混合物於環境溫度攪拌5小時。真空去除有機溶劑, 並添加足量之水使其成為單一相。令溶液經乙酸酸化, 以沉澱出淡黃色固體, 並令其經EtOAc萃取(3次)。令合併之有機層經鹽液洗, 並經Na₂SO₄脫水。真空濃縮, 以生成標題化合物(350毫克, 98%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.83-6.74 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 4.34 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.80-1.10 (m, 44H), 1.89 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H); 0.69 (s, 3H); 0.55 (s, 3H); MS (ESI) m/e 868 (M+H)⁺, 866(M-H)⁻。

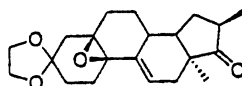
實例 4



(3β,5β,7α,12α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-16α-甲基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}

膽烷-24-酸

實例 4A

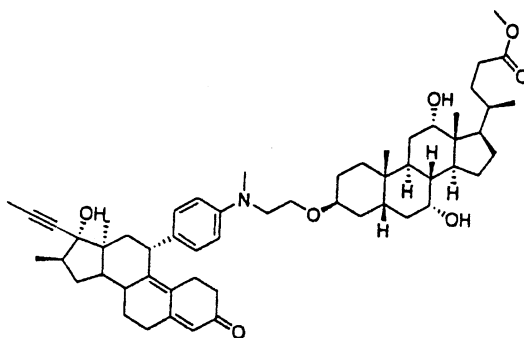


(5'R,10'R,13'S,16'R)-13',16'-二甲基-1',2',6',7',8',12',13',14',15'-九氫-17'H-

17 β -羥基-16 α -甲基-11 β -(4-(甲基氨基)苯基)-17 α -丙-1-炔基雌
-4,9-二烯-3-酮

將雷克鎂(Rieke Mg)(13毫升，1.0莫耳濃度之THF溶液)隨同20毫升THF加入經火焰乾燥之三頸圓底燒瓶(裝置迴流凝結器、玻璃塞子與橡膠間隔)。然後，逐滴添加實例1D所述化合物(1.86克，6.50毫莫耳)。添加少量溴化物後，以熱槍加熱燒瓶直至反應起始。將剩餘之溴化物分批加入，允許反應混合物迴流然後冷卻。添加完成後，令反應溶液冷卻至室溫，然後於冰浴冷卻。一次添加CuI(1.23克，6.50毫莫耳)。2分鐘後，迅速添加溶於6毫升THF之實例4B所述化合物(1.0克，2.6毫莫耳)之溶液。於0°C攪拌1小時後，以NH₄Cl水溶液將反應止熱並經乙酸乙酯萃取。令有機萃取物經鹽液洗，脫水(MgSO₄)並濃縮。溶粗殘渣於7.6毫升THF與6毫升CH₂Cl₂。於該溶液添加TsOH(3.8克，19.9毫莫耳)，並令生成之溶液於室溫攪拌3小時。添加飽和NaHCO₃水溶液以中和反應，並令生成之溶液經乙酸乙酯萃取。令有機萃取物經鹽液洗，脫水(MgSO₄)、濃縮並經管柱層析(70:30己烷:乙酸乙酯)純化。分離出34%產率之標題化合物(250毫克)。

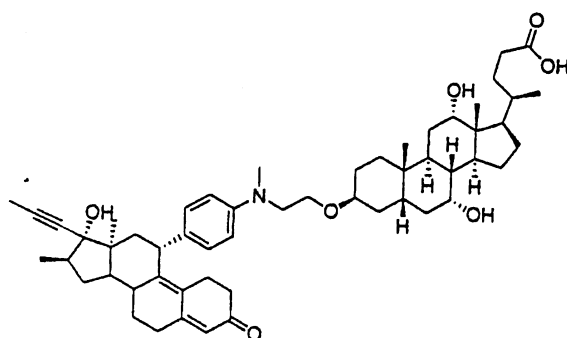
實例 4D



甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸鹽

令實例 4C 所述之苯胺 (250 毫克，0.581 毫莫耳) 與實例 1C 之甲苯磺酸鹽 (361 毫克，0.581 毫莫耳) 於壓力試管中合併並溶於 8 毫升乙腈。於該溶液添加 NaI (104 毫克，0.696 毫莫耳) 與胡尼 (Huenig) 鹼 (0.2 毫升，0.873 毫莫耳)。令該反應混合物於 60 °C、攪拌 2 天。冷卻至室溫後，以鹽液稀釋該溶液並經乙酸乙酯萃取。令有機層部分經鹽液洗過、脫水 (MgSO₄) 並真空濃縮。令粗殘渣經管柱層析 (3:2 己烷：乙酸乙酯) 純化，以提供 215 毫克標題化合物 (42%)。

實例 4E

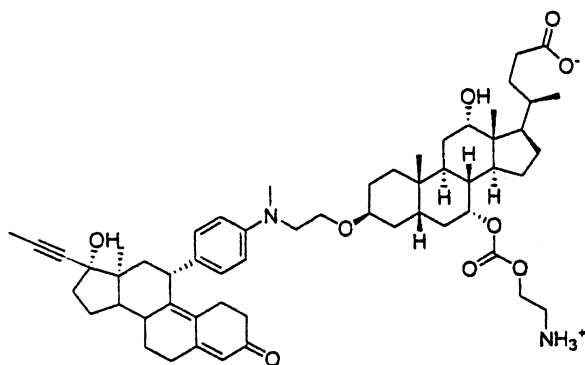


(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

將實例 4D 所述之化合物 (215 毫克，0.244 毫莫耳) 溶於 3 毫升 THF 與 3 毫升 MeOH。然後，添加 LiOH (1.0 毫升，1 毫莫耳濃度) 水溶液，並令生成溶液於室溫攪拌 3 小時。令該鹼性溶液經 Et₂O 萃取一次，經 1 當量濃度 H₃PO₄ 酸化並經乙酸乙酯萃取。

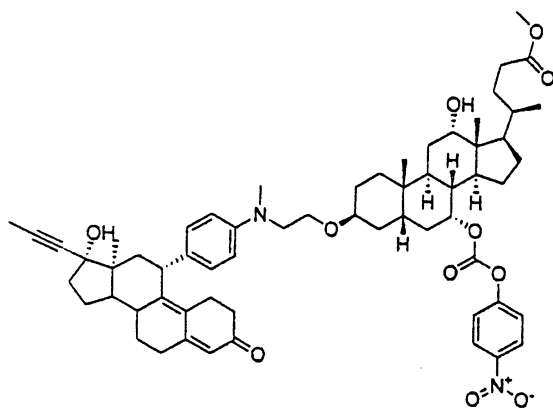
令乙酸乙酯部分經 Na_2SO_4 脫水並真空濃縮。該白色固體無需進一步純化。 ^1H NMR (500 MHz, MeOH) δ 7.07-7.71 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 9H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.9 (m, 3H), 1.85 (m, 5H), 1.75 (m, 5H), 1.57 (m, 7H), 1.40 (m, 8H), 1.31 (m, 6H), 1.05 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.6 (s, 3H)。MS (ESI) m/e 864 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 863 ($\text{M}-\text{H}$)。 $\text{C}_{55}\text{H}_{78}\text{NO}_7$ 之去確實計算質量：864.5769

；實測值 864.5773。



實例 5

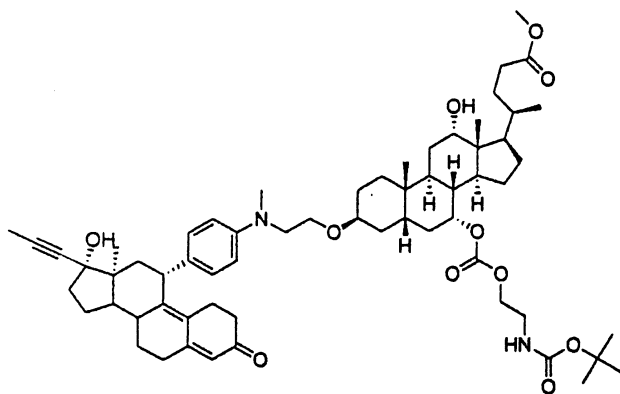
(3β,5β,7α,12α)-7-[(2-胺基乙氧基)羰氧基]-12-羥基
-3-{2-[[4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]
苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸



實例 5A

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-硝基苯氧羰氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

於 0°C 充分攪拌之實例 1I 化合物(1.20 克, 1.39 毫莫耳)之吡啶(4.1 毫升)溶液添加 4-硝基苯基氯化甲酸酯(698 毫克, 3.47 毫莫耳), 經隔夜回溫至室溫。令反應混合物於 H₃PO₄ (1 當量濃度)與 EtOAc 間區分。令有機層經 Na₂SO₄ 脫水並濃縮。令粗產物經矽膠層析(50%乙酸乙酯/庚烷)純化提供標題化合物(0.70 克, 49%產率)。



實例 5B

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[2-(第三-丁氧羰胺基)乙氧基羰氧基]-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

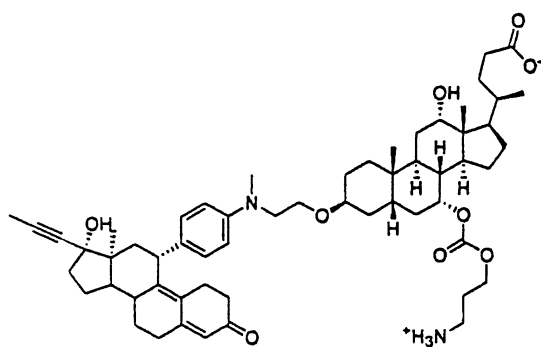
令實例 5A 化合物(83 毫克, 0.081 毫莫耳)、2-(第三-丁氧羰胺基)乙醇(26 毫克, 0.161 毫莫耳)、DMAP (10 毫克)與胡尼鹼(0.1 毫升)混合物之乙腈(1 毫升)溶液於 90°C、隔夜攪拌。令反應混合物於 H₂O 與 EtOAc 間區分。令有機相經 Na₂SO₄ 脫水並真空

濃縮。殘渣經矽膠層析(45%乙酸乙酯/己烷)純化以提供標題化合物(73毫克, 86%產率)。

實例 5C

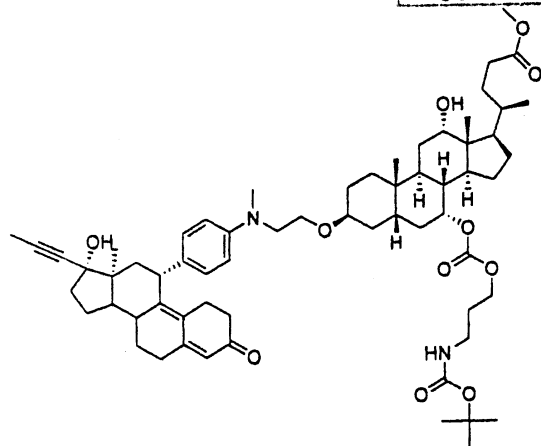
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(2-胺基乙氧基)羧基]-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

將 HCl 之 1,4-二噁烷溶液(0.3 毫升, 4 莫耳濃度)加至實例 5B 化合物(20 毫克, 0.019 毫莫耳)。令生成之混合物於室溫攪拌 6 小時。令反應混合物經 HPLC (反相)純化以提供標題化合物(5 毫克, 28%產率)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.21 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.71-1.07 (m, 52H), 3.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.51 (s, 3H); MS (ESI) m/e 937 (M+H)⁺, 935 (M-H)⁻。



實例 6

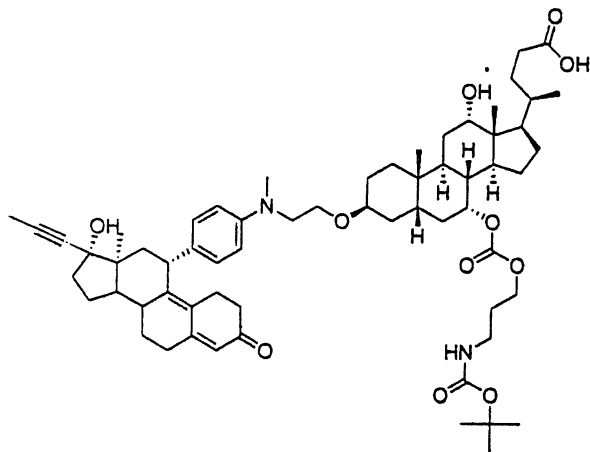
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[(3-胺基丙氧基)羧氧基]-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸



實例 6A

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[3-(第三-丁氧羰基)胺基丙氧羰氧基]-12-
羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯
-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

標題化合物係以 3-(第三-丁氧羰胺基)丙醇取代 2-(第三-
丁氧羰胺基)乙醇(65%)，利用實例 5B 之方法製備。



實例 6B

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[3-(第三-丁氧羰基)胺基丙氧羰氧基]-12-羥基
-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]
苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

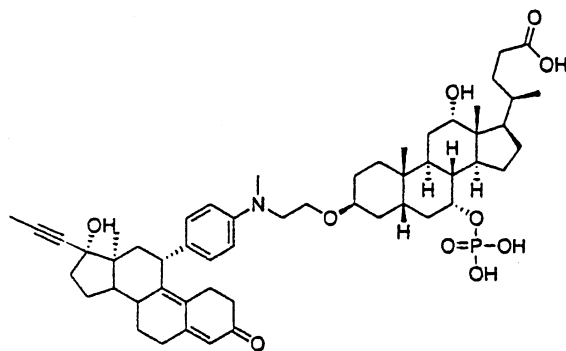
將化合物 5 (46 毫克，0.043 毫莫耳)溶於 2.5 毫升 THF 與 CH₃OH

(1:1.5)。然後，於 0°C 添加 0.8 毫升 LiOH (1 莫耳濃度，水溶液) 溶液。令生成之混合物於環境溫度隔夜攪拌。於真空下去除有機溶劑，並添加足量之水使之成一相。令溶液經 H₃PO₄ (1 莫耳濃度) 酸化，以沉澱出淡黃色固體，並以 EtOAc 萃取之 (2 次)。令合併之有機層經鹽液洗，並經 Na₂SO₄ 脫水。於真空濃縮以提供標題化合物 6 (46 毫克，100% 產率)。

實例 6C

(3β,5β,7α,12α)-7-[(3-胺基丙氧基)羰氧基]-12-羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

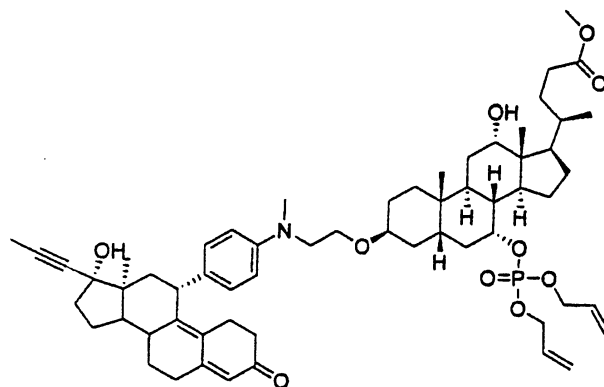
於 0°C，將 HCl 之 1,4-二噁烷溶液 (0.4 毫升，4 莫耳濃度) 加至實例 6B 化合物 (24 毫克，0.023 毫莫耳)。令生成之混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時，然後為室溫 0.5 小時。反應混合物經 HPLC (反相) 純化提供標題化合物 (5 毫克，23% 產率)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.36 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.57 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82-1.06 (m, 54H), 3.24 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.49 (s, 3H); MS (ESI) m/e 951 (M+H)⁺, 949 (M-H)。



實例 7

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}

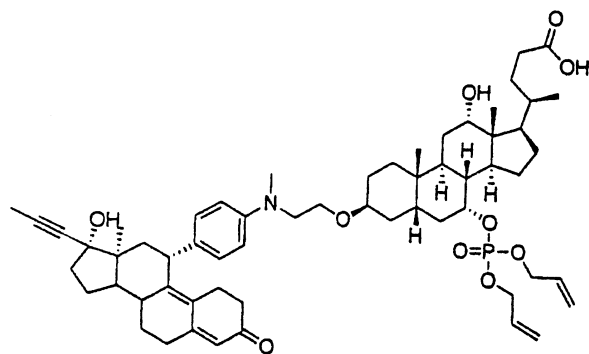
膽烷-24-酸



實例 7A

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-二烯丙基磷醯氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 II 化合物於 THF，並冷卻至 0°C。逐滴添加正丁基鋰(2.5 莫耳濃度己完溶液，1.5 當量)，形成白色固體並分散，而且溶液轉成淡黃色。添加二烯丙基磷醯氯(2 當量)，造成快速脫色，令溶液緩慢回溫至環境溫度並攪拌隔夜。令反應經碳酸氫鈉水溶液稀釋，並經乙酸乙酯萃取。令有機層脫水(Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。經管柱層析純化粗材料。



實例 7B

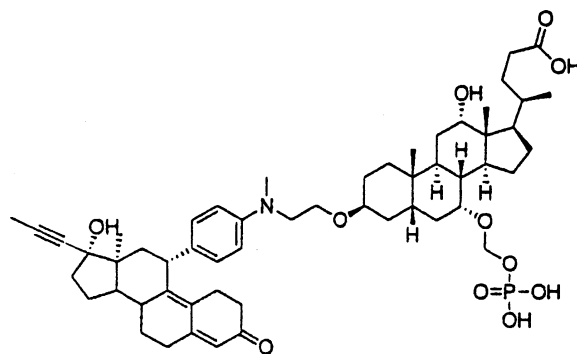
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-二烯丙基磷醯氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 7A 化合物於 THF，添加 LiOH 水溶液，並令生成混合物於環境溫度攪拌 3 小時。令反應經添加磷酸水溶液止熱(1 當量濃度)，並經乙酸乙酯萃取。令合併之有機層脫水(Na₂SO₄)、過濾並減壓濃縮。粗材料未經進一步純化即續行反應。

實例 7C

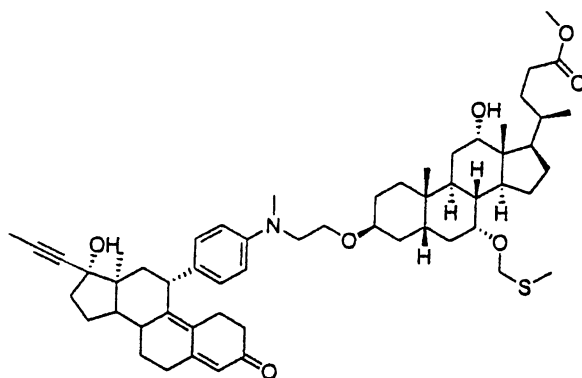
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 7B 化合物於 THF，添加三苯膦(0.5 當量)、甲酸(2 當量)、正丁胺(2 當量)與肆(三苯膦)鉀(0)(0.3 當量)，並令生成混合物於環境溫度攪拌 3 小時。真空去除溶劑，溶殘渣於 1 當量濃度 NaOH 水溶液，並經二氯甲烷萃取。令水相經磷酸水溶液酸化(1 當量濃度)，經反向 HPLC 純化產物。



實例 8

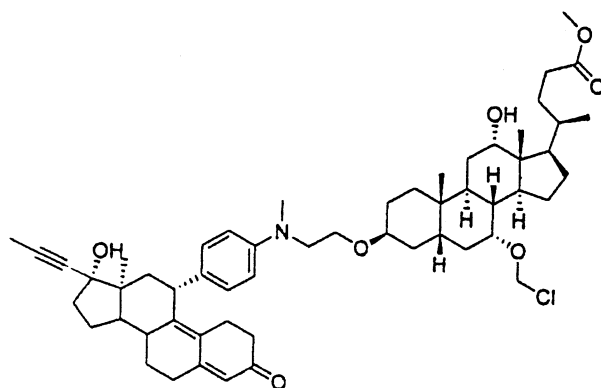
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧甲氧基-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-
氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙
氧基}膽烷-24-酸



實例 8A

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-甲基硫甲氧基-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -
羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺
基]乙氧基}膽烷-24-酸

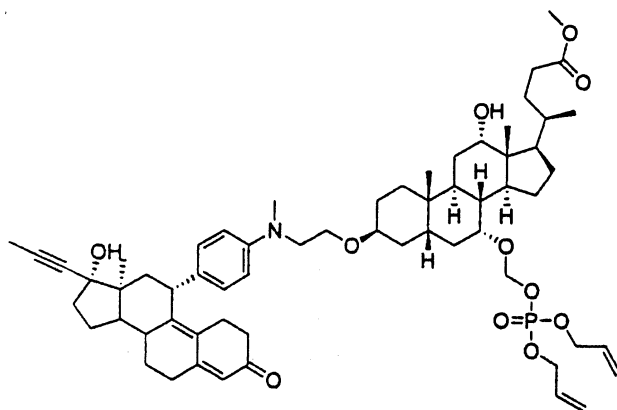
溶實例 II 化合物於吡啶，並於冰浴冷卻，添加氯化甲基硫
甲烷(1.2當量)，並令混合物回溫至環境溫度，然後加熱至 90
°C 隔夜。真空去除溶劑，令殘渣於磷酸水溶液(1當量濃度)
與乙酸乙酯間進行區分。令有機萃取物經鹽液洗，脫水
(Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。經管柱層析純化粗材料。



實例 8B

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-氯甲氧基-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-
氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙
氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8A 化合物於二氯甲烷，添加氯化硫酸 (1.1 當量)，並令混合物於環境溫度攪拌，直至起始材料消費完為止。添加碳酸氫鈉水溶液令反應止熱，去除有機層，並以二氯甲烷再萃取水相。令合併之有機相脫水 (Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。粗材料未經進一步純化即續行反應。

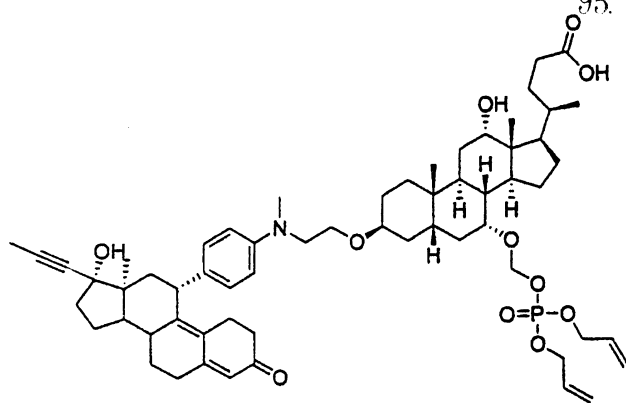


實例 8C

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-二烯丙基磷醯氧甲氧基-12-羥基-3-{2-[4-
[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲
基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8B 化合物於 THF。添加二烯丙基磷酸銀，並令混合物回流加熱隔夜。於冷卻至環境溫度後，令粗反應混合物通過矽膠塞以去除鹽。

95. 6. 12



實例 8D

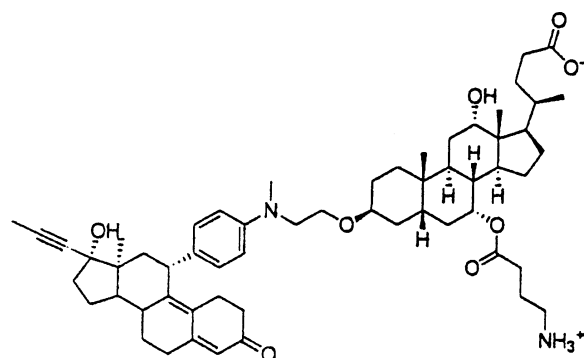
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-二烯丙基磷醯氧甲氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8C 化合物於 THF，添加 LiOH 水溶液，並令生成之混合物於環境溫度攪拌 3 小時。令反應經添加磷酸水溶液止熱 (1 當量濃度)，並經乙酸乙酯萃取。粗材料未經進一步純化即續行反應。

實例 8E

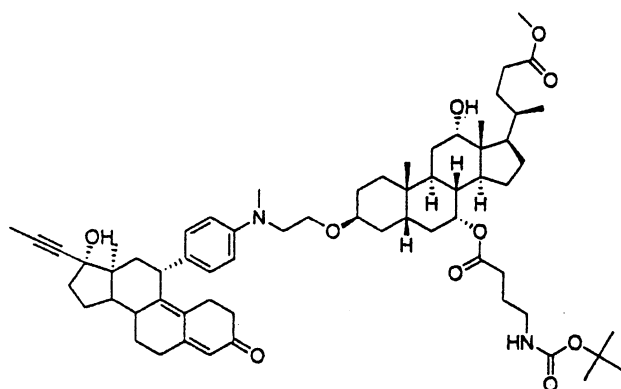
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧甲氧基-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8D 化合物於 THF，添加三苯膦 (0.5 當量)、甲酸 (2 當量)、正丁胺 (2 當量) 與肆 (三苯膦) 鈰 (0) (0.3 當量)，並令生成混合物於環境溫度攪拌 3 小時。真空去除溶劑，溶殘渣於 1 當量濃度 NaOH 水溶液，並經二氯甲烷萃取。令水相經磷酸水溶液酸化 (1 當量濃度)，經反向 HPLC 純化產物。



實例 9

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-銨基丁醯氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

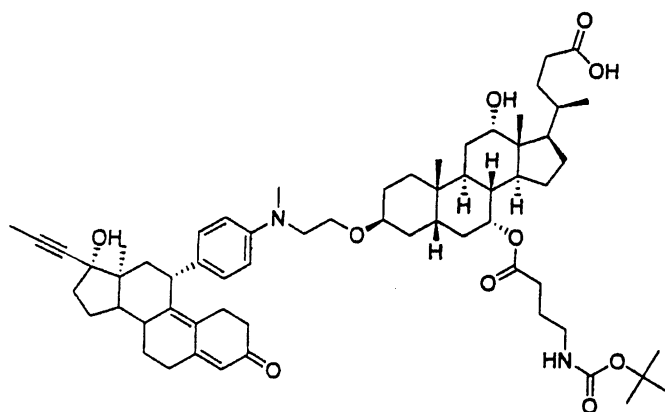


實例 9A

甲基(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-第三-丁氧羰基胺丁醯氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8B 化合物於 DMF，添加 4-第三-丁氧羰基胺丁酸 (1.3 當量)，同時加上 1.2 當量 Cs₂CO₃。令生成之混合物於環境溫度隔夜攪拌。令反應混合物於磷酸水溶液 (1 當量濃度) 與乙酸乙酯間進行區分。令有機萃取物脫水 (Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。利用乙酸乙酯之己烷梯度，令粗材料經矽膠純化，

以提供標題化合物。



實例 9B

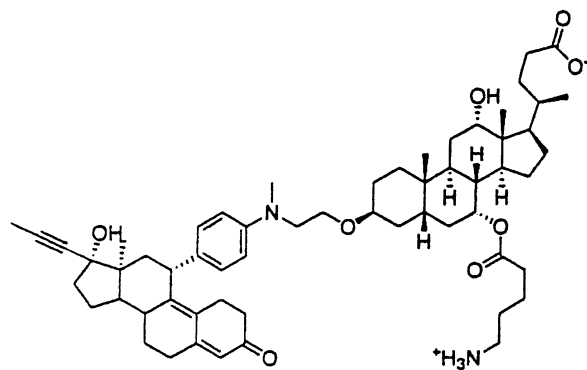
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-第三-丁氧羰胺基丁鹽氧基)-12-羥基
-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]
苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 9A 化合物於 THF，添加 LiOH 水溶液，並令生成之混合物於環境溫度攪拌 3 小時。令反應經添加磷酸水溶液止熱 (1 當量濃度)，並經乙酸乙酯萃取。粗材料未經進一步純化即續行反應。

實例 9C

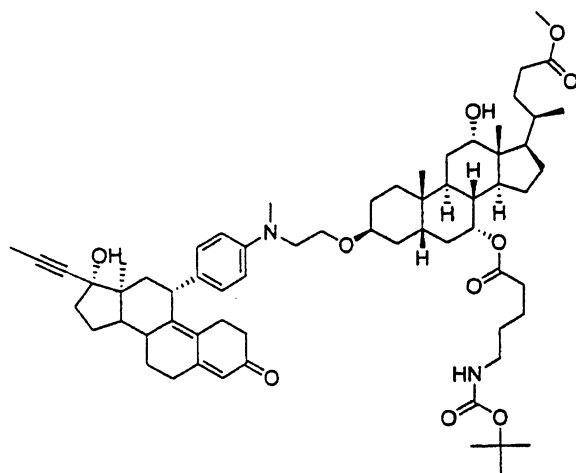
(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-銨基丁鹽氧基)-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基
-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]
乙氧基}膽烷-24-酸

令實例 9B 化合物經 HCl (4 當量濃度) 之二噁烷溶液處理。令生成之混合物於室溫攪拌 1 小時。令反應混合物經 HPLC (反相) 純化以提供標題化合物。



實例 10

(3β,5β,7α,12α)-7-(5-胺基戊醯氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

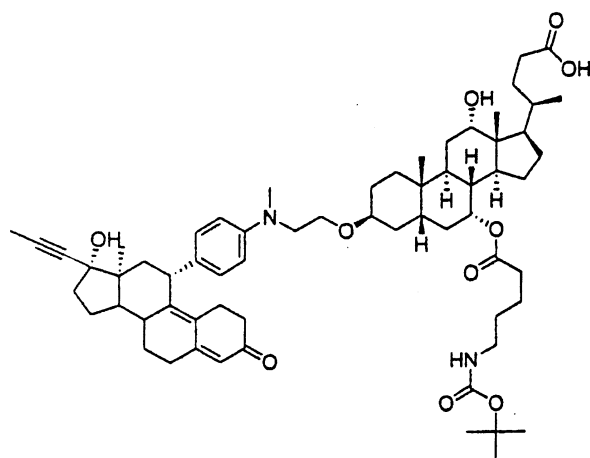


實例 10A

甲基(3β,5β,7α,12α)-7-(5-第三-丁氧羰基胺戊醯氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 8B 化合物於 DMF，添加 4-第三-丁氧羰基胺基丁酸 (1.3 當量)，同時加上 1.2 當量 Cs₂CO₃。令生成之混合物於環境溫度隔夜攪拌。令反應混合物於磷酸水溶液 (1 當量濃度) 與乙酸乙酯間進行區分。令有機萃取物脫水 (Na₂SO₄)、過濾並真

空濃縮。利用乙酸乙酯之己烷梯度，令粗材料經矽膠純化，以提供標題化合物。



實例 10B

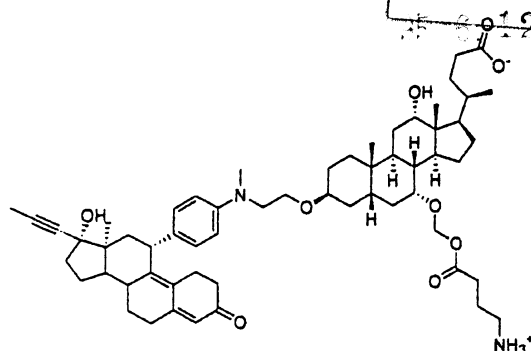
(3β,5β,7α,12α)-7-(5-第三-丁氧羰胺基戊醯氧基)-12-羥基
-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]
苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 9A 化合物於 THF，添加 LiOH 水溶液，並令生成之混合物於環境溫度攪拌 3 小時。令反應經添加磷酸水溶液止熱 (1 當量濃度)，並經乙酸乙酯萃取。粗材料未經進一步純化即續行反應。

實例 10C

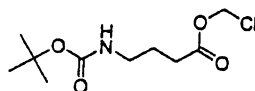
(3β,5β,7α,12α)-7-(5-胺基戊醯氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基
-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]
乙氧基}膽烷-24-酸

令實例 9B 化合物經 HCl (4 當量濃度)之二噁烷溶液處理。令生成之混合物於室溫攪拌 1 小時。令反應混合物經 HPLC (反相)純化以提供標題化合物。



實例 11

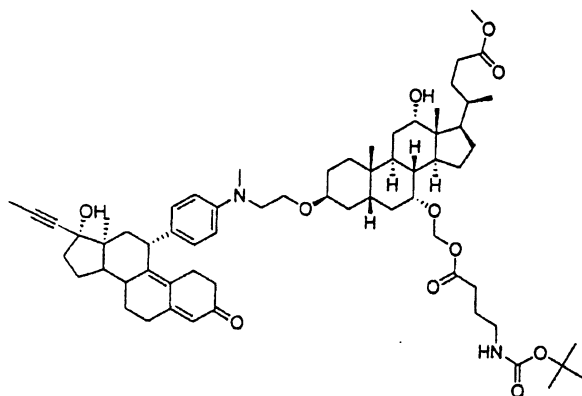
(3β,5β,7α,12α)-7-(4-胺基丁醯氧甲氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17β-羥基-3-氧基-17α-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11β-基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸



實例 11A

4-第三-丁氧羰胺基丁酸，氯甲酯

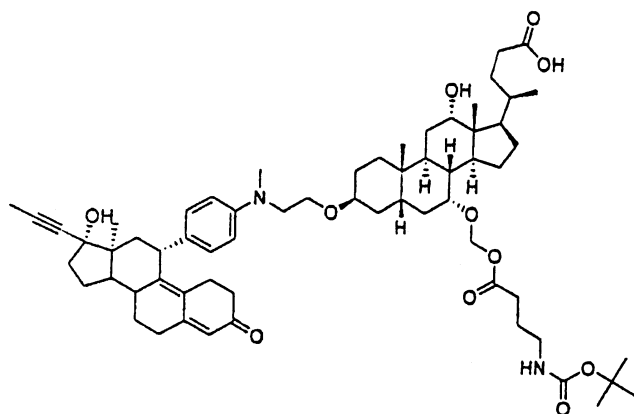
溶 4-N-第三-丁氧羰胺基丁酸(5毫莫耳)於 20 毫升 DMF，添加 10 毫莫耳三乙胺與 20 毫莫耳氯碘甲烷，並令生成之溶液於環境溫度攪拌 24 小時。令反應混合物於乙酸乙酯與水間行區分，以水與鹽液洗有機層。令生成之溶液脫水(Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。利用乙酸乙酯之己烷梯度，令粗材料經矽膠純化，提供標題化合物。



實例 11B

甲基 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-第三-丁氧羰胺基丁醯氧甲氧基)-12-
羥基-3-{2-[{4-[(17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯
-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

令實例 11A 化合物 (1 毫莫耳) 與等莫耳數之實例 11A 化合物
於 1 毫升乙腈中合併。添加二異丙基乙胺 (2 當量) 與 NaI (20
毫克)，並令生成之混合物於 90°C 加熱 20 小時。令反應混合
物於乙酸乙酯與水間進行區分，令有機萃取物經鹽液洗，
脫水 (Na₂SO₄)、過濾並真空濃縮。利用乙酸乙酯之己烷梯度，
令粗材料經矽膠純化，以提供標題化合物。



實例 11C

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-第三-丁氧羰胺基丁醯氧甲氧基)-12-羥基
-3-{2-[{4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]
苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸

溶實例 11B 化合物於 THF，添加 LiOH 水溶液，並令生成之
混合物於環境溫度攪拌 3 小時。令反應經添加磷酸水溶液止
熱 (1 當量濃度)，並經乙酸乙酯萃取。粗材料未經進一步純
化即續行反應。

實例 11D

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-銨基丁鹽氧甲氧基)-12-羥基-3-{2-[{4-[17 β -
羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺
基]乙氧基}膽烷-24-酸

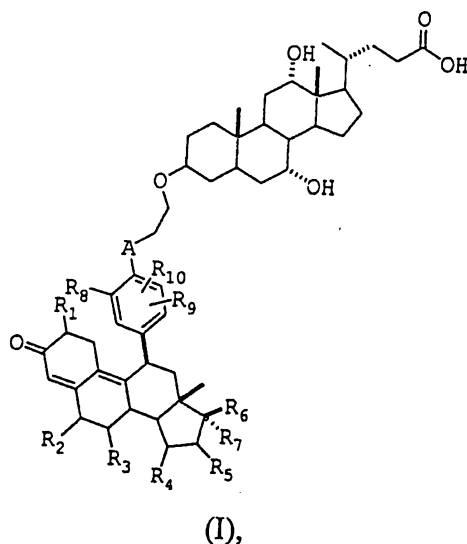
令實例 11C 化合物經 HCl (4 當量濃度)之二噁烷溶液處理。令生成之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。令反應混合物經 HPLC (反相)純化以提供標題化合物。

生物資料

取得肝臟選擇性化合物的策略之一為令他們與諸如膽酸之膽汁酸形成共軛體。此策略最近經 Kramer 與 Wess 做過回顧 (Kramer, W.; Wess, G.; "Bile acid transport systems as pharmaceutical targets."; Eur. J. Clin. Invest. 1996, 26, 715-732)。例如，已有人製備與甲狀腺激素 T₃ 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑形成之膽汁酸共軛體。經顯示，兩類之共軛體皆能降低血清膽固醇量；同時，將不必要之末梢效應減至最低。這些結果顯示，膽汁酸共軛體有時具肝臟選擇性，且能夠傳送治療有用濃度之藥物至肝臟。膽汁酸共軛體引人好奇的一面是，其係由小腸道吸收、分泌入膽囊並重複吸收多次。因此，膽汁酸可代表一種極有效之永續釋放傳送機制。然而，膽汁酸共軛體必須小心設計。選取之親系藥物與膽汁酸二者之連接位置必須能帶給連接物所需之性質。選取之連接子必須在附著於親系藥物時能維持適當量之所需生化活性(例如，酶活性或受體結合親合力)與選擇性。類似地，膽汁酸成分必須選擇，並使連接子附著之方式允許膽汁酸能選擇性地將共軛體導引至肝

拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



或其醫藥適當之鹽或前藥，其中

A係選自 -O- 或 -NR_A 組成之群，其中 R_A 係選自氫與烷基組成之群，

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 與 R₇ 係各自獨立者，選自氫、(C₁-C₆)-烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、烷氧烷基、羥烷基與鹵素組成之群，而

R₈、R₉ 與 R₁₀ 係各自獨立者，選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素與 -NR_BR_C 組成之群，其中之 R_B 與 R_C 係各自獨立者，選自氫與烷基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R₁、R₂、R₃、R₄ 為氫，而

R₅ 係選自氫與烷基組成之群。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉ 與 R₁₀ 為氫，

R_5 係選自氫與烷基組成之群，

R_6 為 OH，而

R_7 為炔。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫，

R_5 係選自氫與烷基組成之群，

R_6 為 OH，而

R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ 。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫，

R_5 係選自氫與烷基組成之群，

R_6 為 OH，

R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ ，而

A 為 $-NCH_3$ 。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中式 (I) 之化合物係選自下列組成之群，

($3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha$)-7,12-二羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

($3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha$)-7,12-二羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-氟苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，與

($3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha$)-7,12-二羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙

氧基}膽烷-24-酸。

7. 根據申請專利範圍1項之化合物，其中

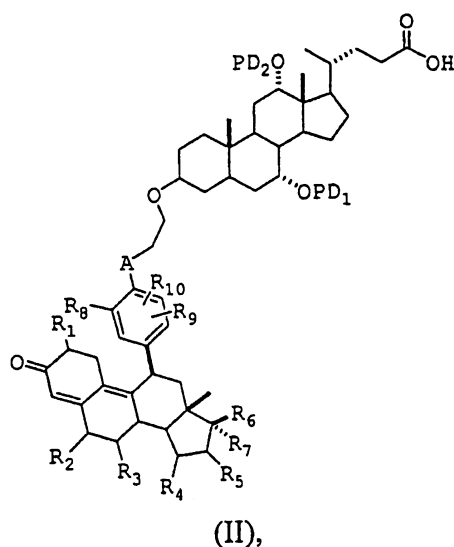
R_6 為 OH，

R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ ，而

A 為 $-O-$ 。

8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中式(I)之化合物係為(3 β ,7 α ,12 α)-7,12-二羥基-3-(2-(4-(17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]-2-甲基苯氧基)乙氧基)膽烷-24-酸。

9. 一種式(II)化合物，



或其醫藥適當之鹽，其中

A係選自 $-O-$ 或 $-NR_A$ 組成之群，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 與 R_7 係各自獨立者，選自氫、 (C_1-C_6) -烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、烷氧烷基、羥烷基與鹵素組成之群， R_8 、 R_9 與 R_{10} 係各自獨立者，選自氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥基、氰基、鹵素與 $-NR_BR_C$ 組成之群，

R_A 係選自氫與烷基組成之群，

R_B 與 R_C 係選自氫與烷基組成之群，而

PD_1 及 PD_2 其中之一為使式(II)化合物為酯類、磷酸酯、磷醯氧基-碳酸甲酯、胺基甲酸酯、醯氧甲基酯或磷醯氧甲基酯之基團，而該基團係於活體內斷裂；而 PD_1 及 PD_2 中之另一者則具有該定義之一或為氫原子。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 PD_1 及 PD_2 其中之一係選自由2-胺基乙氧基羰基、3-胺基丙氧基羰基、磷醯基、磷醯氧甲基、4-胺基丁醯基、5-胺基戊醯基及4-胺基丁醯基氧甲基組成之群；而 PD_1 及 PD_2 中之另一者則具有該定義之一或為氫原子。

11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 為氫，

R_5 係選自氫與烷基組成之群，

R_6 為OH，而

R_7 為 $-C\equiv C-CH_3$ 。

12. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其中式(I)之化合物係選自下列組成之群，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[(2-胺基乙氧基)羰氧基]-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-[(3-胺基丙氧基)羰氧基]-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧基-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-磷醯氧甲氧基-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-胺基丁醯氧基)-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(5-胺基戊醯氧基)-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸，

(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7-(4-胺基丁醯氧甲氧基)-12-羥基-3-{2-[4-[17 β -羥基-3-氧基-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)胺基]乙氧基}膽烷-24-酸。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其係用作藥物。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其係用於哺乳類治療選自糖尿病、肥胖症或 X 症候群之症狀之藥物。
15. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其係用於哺乳類治療選自血糖過多症、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症、糖尿病高血壓或增高之肝臟糖皮質激素量之症狀之藥物。
16. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其係用於哺乳類治

療可受惠於選擇性拮抗肝臟糖皮質激素受體的效果之症狀之藥物。

17. 一種如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於哺乳類治療選自糖尿病、肥胖症或 X 症候群之症狀之藥物。
18. 一種如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於哺乳類治療選自血糖過多症、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症、糖尿病高血壓或增高之肝臟糖皮質激素量之症狀之藥物。
19. 一種如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於哺乳類治療可受惠於選擇性拮抗肝臟糖皮質激素受體的效果之症狀之藥物。
- 20 一種用於治療選自哺乳類糖尿病、肥胖症、X 症候群、血糖過多症、血糖清除不足、高胰島素血症、高脂血症、糖尿病高血壓或增高之肝臟糖皮質激素量之症狀之醫藥組合物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，且合併醫藥上適當之載劑。