



(21)申請案號：098137972

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4162 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/13 美國

61/199,179

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP &amp; DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：比夫杜 泰斯菲 BIFTU, TESFAYE (US)；陳平 CHEN, PING (US)；考克斯 傑森

M COX, JASON M. (US)；韋伯 安 E WEBER, ANN E. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/126745A2

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 0 頁

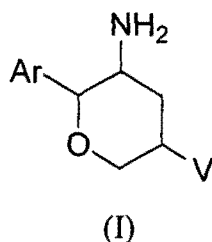
## (54)名稱

用於治療或預防糖尿病之作為二肽基肽酶-I V 抑制劑之胺基四氫吡喃

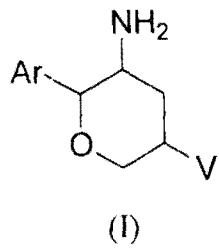
AMINOTETRAHYDROPYRANS AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES

## (57)摘要

本發明係關於新穎的結構式 I 之經取代胺基四氫吡喃，其係二肽基肽酶 IV 抑制劑且其可用於治療或預防其中涉及二肽基肽酶 IV 之疾病，例如，糖尿病且尤其是 II 型糖尿病。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及組合物在預防或治療該等其中涉及二肽基肽酶 IV 之疾病中的用途。



The present invention is directed to novel substituted aminotetrahydropyrans of structural formula I which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly Type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98137972

※ 申請日：98.11.09

※IPC 分類：~~C07D; A61K; A61P~~

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

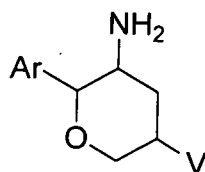
一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療或預防糖尿病之作為二肽基肽酶-IV抑制劑之胺基四氫吡喃

AMINOTETRAHYDROPYRANS AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV  
INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF  
DIABETES

## 二、中文發明摘要：

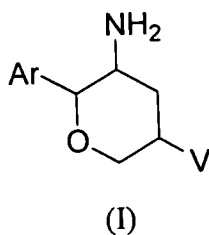
本發明係關於新穎的結構式I之經取代胺基四氫吡喃，其係二肽基肽酶IV抑制劑且其可用於治療或預防其中涉及二肽基肽酶IV之疾病，例如，糖尿病且尤其是II型糖尿病。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及組合物在預防或治療該等其中涉及二肽基肽酶IV之疾病中的用途。



(I)

### 三、英文發明摘要：

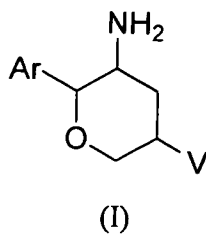
The present invention is directed to novel substituted aminotetrahydropyrans of structural formula I which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly Type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.



**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的經取代胺基四氫吡喃，其係二肽基肽酶IV抑制劑(「DPP-4抑制劑」)且其可用於治療或預防其中涉及二肽基肽酶IV之疾病，例如，糖尿病且尤其是II型糖尿病。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及組合物在預防或治療該等其中涉及二肽基肽酶IV之疾病中的用途。

### 【先前技術】

糖尿病係指一種源於多種致病因素之疾病過程，且其特徵為在口服葡萄糖耐量測試期間於禁食狀態或投與葡萄糖後之高血漿葡萄糖含量或高血糖症。持久或不受控之高血糖症會伴隨發病率及死亡率之增加及提前。異常葡萄糖體內平衡經常同時直接及間接與脂質、脂蛋白及載脂蛋白代謝之改變及其他代謝性及血液動力學疾病相關。因此，患有II型糖尿病之患者處於尤其高的大血管及微血管併發症(包括冠心病、中風、外周血管疾病、高血壓、腎病、神經病變及視網膜病)之風險下。因此，在糖尿病之臨床管控及治療中，至關重要的是對葡萄糖體內平衡、脂質代謝及高血壓之治療性控制。

糖尿病有兩種普遍被公認的形式。在I型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病(IDDM)中，患者產生極少胰島素或不能產生胰島素，胰島素係調節葡萄糖利用之激素。在II型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)中，患者經常具有

與無糖尿病之個體相同或甚至較之更高的血漿胰島素含量；然而，該等患者已對葡萄糖之胰島素刺激作用形成抵抗且在主要胰島素敏感組織(其係肌肉、肝及脂肪組織)中的脂質代謝儘管有所增加但仍不足以克服顯著的胰島素抵抗。

胰島素抵抗主要並非由於胰島素受體數目減少造成，而是由於尚未瞭解的胰島素受體結合後缺陷造成的。此對於胰島素響應之抵抗導致肌肉中葡萄糖攝取、氧化及儲存之胰島素活化不足且導致脂肪組織中脂肪分解之胰島素抑制不足以及肝臟中葡萄糖產生及分泌之胰島素抑制不足。

吾人已認識到多年來未有實質性改變的對於II型糖尿病之現有治療具有侷限性。雖然體育鍛鍊及減少飲食攝入的卡路里會顯著地改善糖尿病病狀，但由於人們長期形成了久坐之生活方式及食用過量食物(尤其含大量飽和脂肪之食物)因而使得人們對此療法之依從性很差。藉由投與磺醯脲(例如甲苯磺丁脲及格列吡嗪(glipizide))或美格替耐(meglitinide)(其刺激胰腺 $\beta$ 細胞分泌更多胰島素)及/或當磺醯脲或美格替耐變得無效時藉由注射胰島素來增加胰島素之血漿含量可導致胰島素濃度足夠高以刺激極具胰島素抵抗之組織。然而，投與胰島素或胰島素促分泌素(磺醯脲或美格替耐)可導致具有危險性的低血漿葡萄糖含量且會由於甚至更高之血漿胰島素含量而出現更高的胰島素抵抗程度。雙胍類能使胰島素敏感性提高從而可在一定程度上矯正高血糖症。然而，兩種雙胍即苯乙雙胍(phenformin)

及二甲雙胍(metformin)可導致乳酸酸中毒及嘔吐/腹瀉。二甲雙胍具有較苯乙雙胍為少之副作用且經常用於II型糖尿病之處方治療。

格列酮類(glitazones)(即，5-苄基噻唑啉-2,4-二酮)構成具有改善許多II型糖尿病症狀之潛力的另一類化合物。在若干II型糖尿病之動物模型中該等藥劑可顯著提高肌肉、肝臟及脂肪組織中的胰島素敏感性，從而部分或完全矯正較高血漿葡萄糖含量同時不會產生低血糖症。目前市售之格列酮類係過氧化物酶體增生物活化受體(PPAR)(主要為PPAR- $\gamma$ 亞型)之激動劑。人們普遍認為用格列酮可觀察到PPAR- $\gamma$ 激動作用會改良胰島素敏感性。用於II型糖尿病治療測試之更新的PPAR激動劑係 $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\delta$ 亞型激動劑或該等之組合，且在許多情形中與格列酮類在化學上不同(即其結構不為噻唑啉二酮)。諸如曲格列酮(troglitazone)等某些格列酮已經產生嚴重副作用(例如，肝臟毒性)。

其他治療該疾病之方法仍處於研究中。近來介紹的或仍處於研發中之新穎生化方法包括 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(例如，糖祿(acarbose))、GLP-1模擬物(例如，依澤那太(exenatide)及利拉魯肽(liraglutide))、胰高血糖素受體拮抗劑、葡糖激酶活化劑及GPR-119激動劑。

人們亦發現作為二肽基肽酶IV(「DPP-4」)酵素抑制劑之化合物可用於治療糖尿病(尤其是II型糖尿病)[參見WO 97/40832；WO 98/19998；美國專利第5,939,560號；美國專利第6,303,661號；美國專利第6,699,871號；美國專利第

6,166,063 號 ; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 6: 1163-1166 (1996); **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 6: 2745-2748 (1996); D.J. Drucker 之 **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 12: 87-100 (2003); K. Augustyns 等人 , **Exp. Opin. Ther. Patents**, 13: 499-510 (2003); Ann E. Weber, **J. Med. Chem.**, 47: 4135-4141 (2004); J.J. Holst, **Exp. Opin. Emerg. Drugs**, 9: 155-166 (2004); D. Kim 等人 , **J. Med. Chem.**, 48: 141-151 (2005); K. Augustyns, **Exp. Opin. Ther. Patents**, 15: 1387-1407 (2005); H.-U. Demuth 之 **Biochim. Biophys. Acta**, 1751: 33-44 (2005) ; 及 R. Mentlein, **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 14: 57-64 (2005) 。

揭示可用於治療糖尿病之 DPP-4 抑制劑之其他專利公開案係下列 : WO 2006/009886 (2006 年 1 月 26 日) ; WO 2006/039325 (2006 年 4 月 13 日) ; WO 2006/058064 (2006 年 6 月 1 日) ; WO 2006/127530 (2006 年 11 月 30 日) ; WO 2007/024993 (2007 年 3 月 1 日) ; WO 2007/070434 (2007 年 6 月 21 日) ; WO 2007/087231 (2007 年 8 月 2 日) ; WO 07/097931 (2007 年 8 月 30 日) ; WO 07/126745 (2007 年 11 月 8 日) ; WO 07/136603 (2007 年 11 月 29 日) ; 及 WO 08/060488 (2008 年 5 月 22 日) 。

DPP-4 抑制劑在治療 II 型糖尿病中之效用係基於活體內 DPP-4 容易使胰高血糖素樣肽 -1 (GLP-1) 及腸抑胃肽 (GIP) 失活之事實。GLP-1 及 GIP 係腸降血糖素且會在食用食物時產生。該等腸降血糖素能刺激胰島素產生。對 DPP-4 之抑

制會導致腸降血糖素失活作用減少，且此進而導致腸降血糖素在刺激胰腺產生胰島素中之效用增加。因此DPP-4抑制導致血清胰島素含量增高。有利的是，由於腸降血糖素僅在食用食物時由身體產生，因而預計DPP-4抑制不會在不恰當的時候(例如兩餐之間)增加胰島素含量而導致血糖過低(低血糖症)。因此預計對DPP-4之抑制會增加胰島素而不會增加患低血糖症之風險，低血糖症係與胰島素促分泌素使用相關之危險副作用。

DPP-4抑制劑亦具有其他治療用途，如本文所述。吾人需要新穎化合物以便使改良的DPP-4抑制劑可用於治療糖尿病並潛在地治療其他疾病及病狀。具體而言，需要對絲胺酸肽酶家族中其他成員(包括靜止期細胞脯胺酸二肽酶(QPP)、DPP8及DPP9)具有選擇性之DPP-4抑制劑[參見G. Lankas等人，「Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9,」*Diabetes*, 54: 2988-2994 (2005); N.S. Kang等人，「Docking-based 3D-QSAR study for selectivity of DPP4, DPP8, and DPP9 inhibitors,」*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 3716-3721 (2007)]。

DPP-4抑制劑對於治療II型糖尿病之治療潛力(i)由D.J. Drucker論述於*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 12: 87-100 (2003)中；(ii)由K. Augustyns等人論述於*Exp. Opin. Ther. Patents*, 13: 499-510 (2003)中；(iii)由J.J. Holst論述於

**Exp. Opin. Emerg. Drugs**, 9: 155-166 (2004)中 ; (iv)由 H.-U. Demuth 等人論述於 **Biochim. Biophys. Acta**, 1751: 33-44 (2005)中 ; (v)由 R. Mentlein 論述於 **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 14: 57-64 (2005)中 ; (vi)由 K. Augustyns 論述於「Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases: DPP IV inhibitors as a novel approach for the treatment of Type 2 diabetes,」**Exp. Opin. Ther. Patents**, 15: 1387-1407 (2005)中 ; (vii)由 D.J. Drucker 及 M.A. Nauck 論述於「The incretin system: GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes,」**The Lancet**, 368: 1696-1705 (2006)中 ; (viii)由 T.W. von Geldern 及 J.M. Trevillyan 論述於「「The Next Big Thing」 in Diabetes: Clinical Progress on DPP-IV inhibitors,」**Drug Dev. Res.**, 67: 627-642 (2006)中 ; (ix)由 B.D. Green 等人論述於「Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity as a therapy of Type 2 diabetes,」**Exp. Opin. Emerging Drugs**, 11: 525-539 (2006)中 ; (x)由 J.J. Holst 及 C.F. Deacon 論述於「New Horizons in Diabetes Therapy,」**Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.**, 7: 49-55 (2007)中 ; (xi)由 R.K. Campbell 論述於「Rationale for Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors: a New Class of Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus,」**Ann. Pharmacother.**, 41: 51-60 (2007)中 ; (xii)由 Z. Pei 論述於「From the bench to the bedside: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a new class of

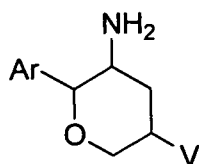
oral antihyperglycemic agents,」 *Curr. Opin. Drug Discovery Development*, 11: 512-532 (2008)中；及(xiii)由 J.J. Holst 等人論述於「Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis, and diabetes,」 *Trends in Molecular Medicine*, 14: 161-168 (2008)中。已批准使用或在臨床研究中之可用於治療2型糖尿病之特定DPP-4抑制劑包括西他列汀 (sitagliptin)、維達列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、卡莫列汀 (carmegliptin)、莫格列汀 (melogliptin)、及杜格列汀 (dutogliptin)。

### 【發明內容】

本發明係關於新穎的經取代之3-胺基四氫吡喃，其係二肽基肽酶IV抑制劑(「DPP-4抑制劑」)且其可用於治療或預防其中涉及二肽基肽酶IV之疾病，例如，糖尿病且尤其是II型糖尿病。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物及組合物在預防或治療該等其中涉及二肽基肽酶IV之疾病中的用途。

### 【實施方式】

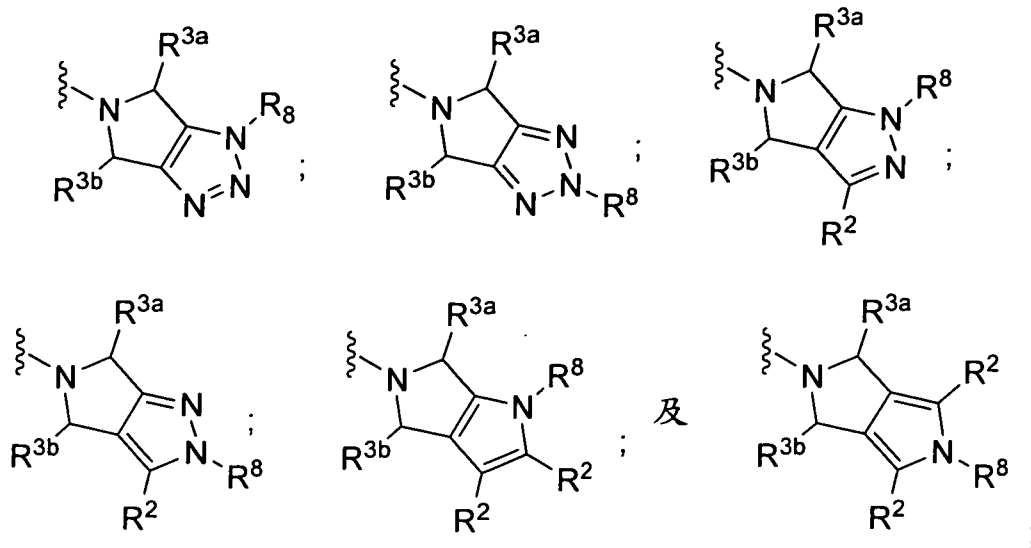
本發明係關於可用作二肽基肽酶IV抑制劑之新穎的經取代之3-胺基四氫吡喃。本發明化合物由結構式I加以闡述：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽；其中

V係選自由下列組成之群：



Ar係視情況經1至5個R<sup>1</sup>取代基取代之苯基；

每一R<sup>1</sup>獨立地選自由下列組成之群：

鹵素，

氰基，

羥基，

C<sub>1-6</sub>烷基，視情況經1至5個氟取代，及

C<sub>1-6</sub>烷氧基，視情況經1至5個氟取代；

每一R<sup>2</sup>獨立地選自由下列組成之群：

氫，

鹵素，

氰基，

C<sub>1-10</sub>烷氧基，其中烷氧基視情況經1至5個獨立地選自氟及羥基之取代基取代，

C<sub>1-10</sub>烷基，其中烷基視情況經1至5個獨立地選自氟及羥

基之取代基取代，

$C_{2-10}$ 烯基，其中烯基視情況經1至5個獨立地選自氟及羥

基之取代基取代，

$(CH_2)_n$ -芳基，其中芳基視情況經1至5個獨立地選自羥基、鹵素、氟基、硝基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代，

$(CH_2)_n$ -雜芳基，其中雜芳基視情況經1至3個獨立地選自羥基、鹵素、氟基、硝基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代，

$(CH_2)_n$ -雜環基，其中雜環基視情況經1至3個獨立地選自氧代基、羥基、鹵素、氟基、硝基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代，

$(CH_2)_n$ - $C_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、羥基、氟基、硝基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代，

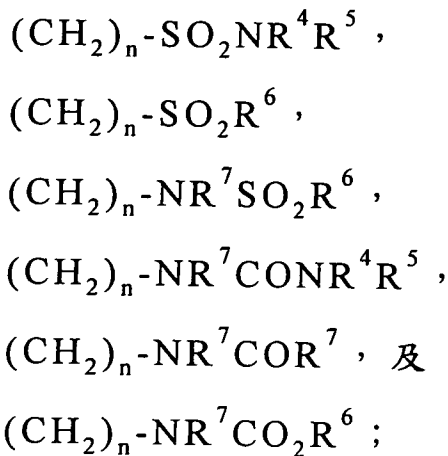
$(CH_2)_n$ - $COOH$ ，

$(CH_2)_n$ - $COOC_{1-6}$ 烷基，

$(CH_2)_n$ - $NR^4R^5$ ，

$(CH_2)_n$ - $CONR^4R^5$ ，

$(CH_2)_n$ - $OCONR^4R^5$ ，



其中 $(\text{CH}_2)_n$ 中任何個別亞甲基 $(\text{CH}_2)$ 碳原子視情況經1至2個獨立地選自氟、羥基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代；

$\text{R}^{3a}$ 及 $\text{R}^{3b}$ 各自獨立地為氫或視情況經1至5個氟取代之 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

$\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 各自獨立地選自由下列組成之群：

氫，

$(\text{CH}_2)_m$ -苯基，

$(\text{CH}_2)_m$ - $\text{C}_{3-6}$ 環烷基，及

$\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中烷基視情況經1至5個獨立地選自氟及羥基之取代基取代且其中苯基及環烷基視情況經1至5個獨立地選自鹵素、羥基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代；

或 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 與其所連接氮原子一起形成選自氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啉、哌嗪及嗎啉之雜環，其中該雜環視情況經1至3個獨立地選自鹵素、羥基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代；

每一 $\text{R}^6$ 獨立地為 $\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中烷基視情況經1至5個獨立

地選自氟及羥基之取代基取代；

$R^7$  係氫或  $R^6$ ；

$R^8$  係選自由下列組成之群：

- SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基，
- SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub> 環烷基，
- SO<sub>2</sub>-芳基，
- SO<sub>2</sub>-雜芳基，
- C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基，
- C(O)C<sub>3-6</sub> 環烷基，
- C(O)-芳基，
- C(O)-雜芳基，
- C(O)OC<sub>1-6</sub> 烷基，
- C(O)OC<sub>3-6</sub> 環烷基，
- C(O)O-芳基，
- C(O)O-雜芳基，
- C(O)NHC<sub>1-6</sub> 烷基，
- C(O)NHC<sub>3-6</sub> 環烷基，
- C(O)NH-芳基及
- C(O)NH-雜芳基；

其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代且其中芳基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自由羥基、鹵素、氰基、硝基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub> 烷基氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基及C<sub>1-6</sub> 烷氧基組成之群的取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代；

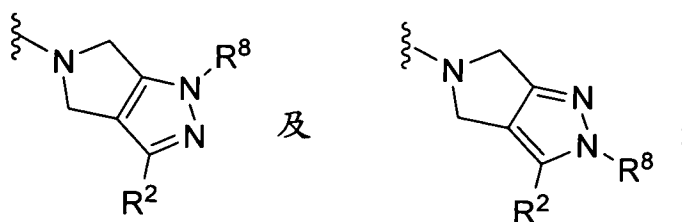
每一  $n$  獨立地為 0、1、2 或 3；且

每一  $m$  獨立地為 0、1 或 2。

在本發明化合物之一個實施例中，Ar 視情況經 1 至 3 個獨立地選自由氟、氯、溴、甲基、三氟甲基及三氟甲氧基組成之群的取代基取代。在一類此實施例中，Ar 係 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基。

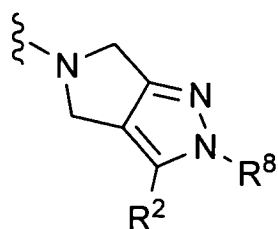
在本發明化合物之第二實施例中， $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  均為氫。

在本發明化合物之第三實施例中，V 係選自由下列組成之群：



其中  $R^2$  及  $R^8$  係如上文所定義。在一類此實施例中， $R^2$  係氫。

在另一類此第三實施例中，V 係



在此類實施例之亞類中， $R^2$  係氫。

在本發明化合物之第四實施例中， $R^8$  係選自由下列組成之群：

-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基，

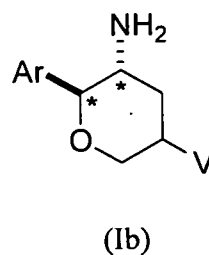
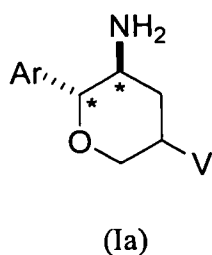
-SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub> 環烷基，

-SO<sub>2</sub>-芳基，及

-SO<sub>2</sub>-雜芳基；

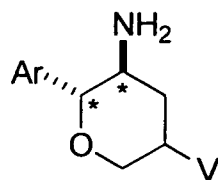
其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代且其中芳基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自由羥基、鹵素、氰基、硝基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷基氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>烷氧基組成之群的取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代。在一類此第四實施例中，R<sup>8</sup>係-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基或-SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基，其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代。

在本發明化合物之第五實施例中，提供了下圖所示立體化學構型之結構式Ia及Ib之化合物，所示立體化學構型在標有\*之兩個立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與NH<sub>2</sub>取代基之反式定向：



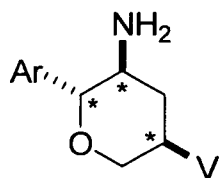
其中Ar及V係如上文所述。

在一類此第五實施例中，提供了下圖所示絕對立體化學構型之結構式Ia之化合物，所示絕對立體化學構型在標有\*之兩個立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與NH<sub>2</sub>取代基之反式定向：

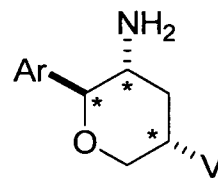


(Ia) 。

在第二類此第五實施例中，提供了下圖所示立體化學構型之結構式Ic及Id之化合物，所示立體化學構型在標有\*之三立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與NH<sub>2</sub>取代基之反式定向、Ar與V取代基之反式定向及NH<sub>2</sub>與V取代基之順式定向：

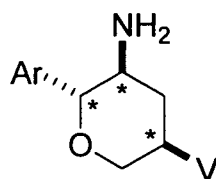


(Ic)



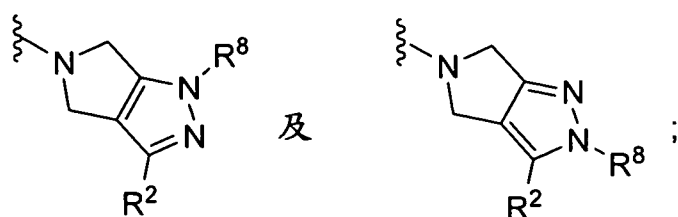
(Id) 。

在此類之亞類中，提供了下圖所示絕對立體化學構型之結構式Ic之化合物，該絕對立體化學構型在標有\*之三立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與NH<sub>2</sub>取代基之反式定向、Ar與V取代基之反式定向及NH<sub>2</sub>與V取代基之順式定向：



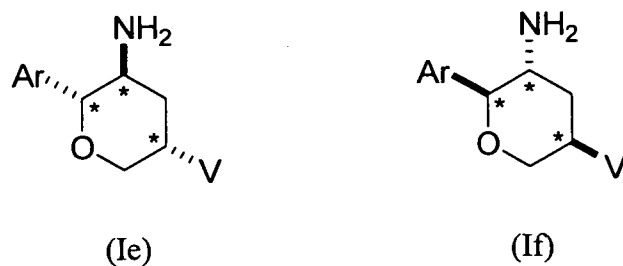
(Ic) 。

在此亞類之亞類中，V係選自由下列組成之群：

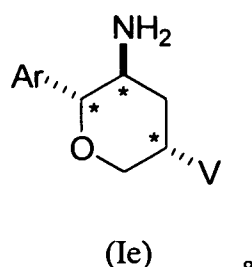


其中 $R^2$ 及 $R^8$ 係如上文所定義。在此亞類之亞類中， $R^2$ 係氫且 $R^8$ 係 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代。

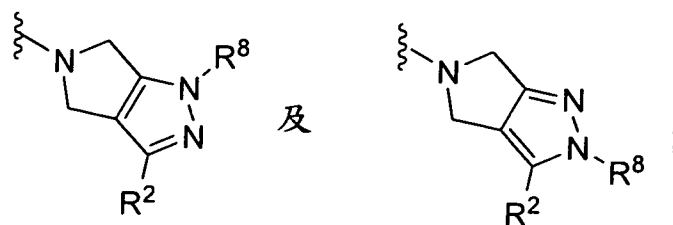
在第三類此第五實施例中，提供下圖所示立體化學構型之結構式Ie及If之化合物，該立體化學構型在標有\*之三個立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與 $\text{NH}_2$ 取代基之反式定向、Ar與V取代基之順式定向及 $\text{NH}_2$ 與V取代基之反式定向：



在此類別之亞類中，提供下圖所示絕對立體化學構型之結構式Ie之化合物，該絕對立體化學構型在標有\*之三個立體異構四氫吡喃碳原子上具有Ar與 $\text{NH}_2$ 取代基之反式定向、Ar與V取代基之順式定向及 $\text{NH}_2$ 與V取代基之反式定向：



在此亞類之亞類中，V係選自由下列組成之群：



其中 $R^2$ 及 $R^8$ 係如上文所定義。在此亞類之亞類中， $R^2$ 係氫且 $R^8$ 係 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代。

在本發明化合物之第六實施例中，每一 $R^2$ 獨立地選自由下列組成之群：

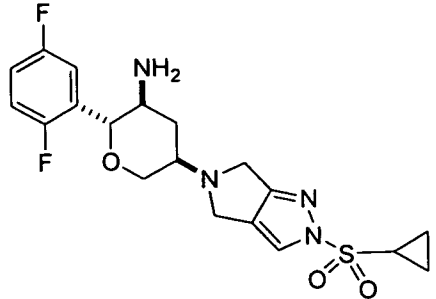
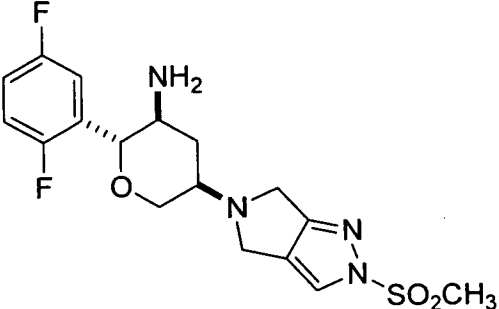
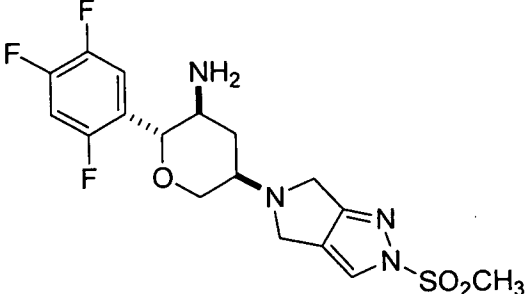
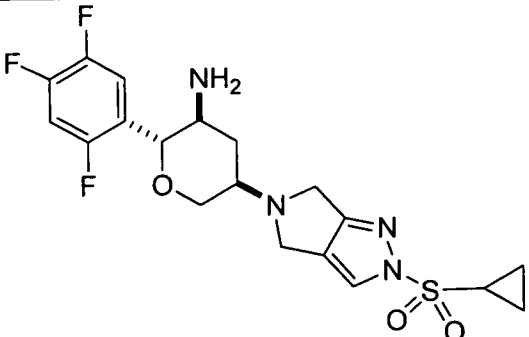
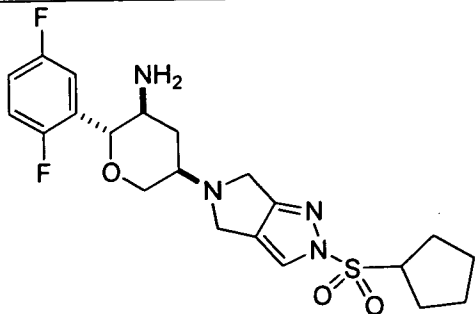
氫；

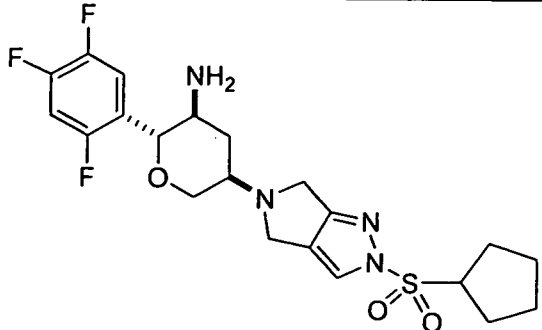
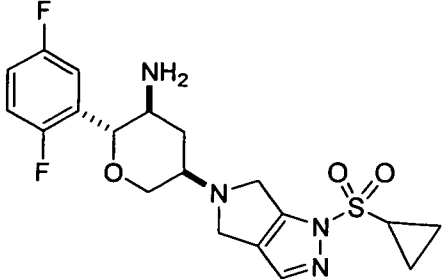
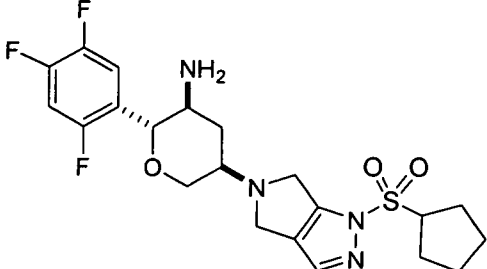
$\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中烷基視情況經1至5個氟取代；及

$\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、羥基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代。

在本發明化合物之一類此第六實施例中，每一 $R^2$ 獨立地選自由氫、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及環丙基組成之群。在此類實施例之亞類中，每一 $R^2$ 係氫。

用作二肽基肽酶IV抑制劑之本發明化合物之非限定性實例係下列在三個立體異構四氫吡喃碳原子處具有所示絕對立體化學構型之結構：

實例	IC <sub>50</sub> DPP-4 抑制
	1.0 nM
	2.5 nM
	2.2 nM
	1.9 nM
	1.6 nM

	1.3 nM
	1.6 nM
	2.6 nM

及其醫藥上可接受之鹽。

本文所用下列定義均適用。

「烷基」以及其他具有前綴「烷」之基團(例如烷氧基及烷醯基)意指可為線型或具支鏈之碳鏈及其組合，除非該碳鏈另有定義。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-及第三-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、及諸如此類。在特定碳原子數(例如， $C_{3-10}$ )允許的情況下，術語烷基亦包括環烷基及結合有環烷基結構之線型或具支鏈烷基鏈之組合。當未對碳原子數目加以規定時，意指  $C_{1-6}$ 。

「環烷基」係烷基之亞集且意指具有特定碳原子數之飽和碳環。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環

己基、環庚基、環辛基及諸如此類。除非另有說明，否則環烷基通常為單環。除非另有定義，否則環烷基係飽和的。

術語「烷氧基」係指具有特定碳原子數(例如， $C_{1-10}$ 烷氧基)或在此範圍內之任一碳原子數[即甲氧基( $MeO-$ )、乙氧基、異丙氧基等]之直鏈或具支鏈烷氧化物。

術語「烷硫基」係指具有特定碳原子數(例如， $C_{1-10}$ 烷硫基)或在此範圍內之任一碳原子數[即甲硫基( $MeS-$ )、乙硫基、異丙硫基等]之直鏈或具支鏈烷基硫化物。

術語「烷基胺基」係指具有特定碳原子數(例如， $C_{1-6}$ 烷基胺基)或在此範圍內之任一碳原子數[即甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、第三丁基胺基等]之直鏈或具支鏈烷基胺。

術語「烷基磺醯基」係指具有特定碳原子數(例如， $C_{1-6}$ 烷基磺醯基)或在此範圍內之任一碳原子數[即甲基磺醯基( $MeSO_2-$ )、乙基磺醯基、異丙基磺醯基等]之直鏈或具支鏈烷基磺。

術語「烷基氧基羰基」係指具有特定碳原子數(例如， $C_{1-6}$ 烷基氧基羰基)或在此範圍內之任一碳原子數[即甲基氧基羰基( $MeOCO-$ )、乙基氧基羰基或丁基氧基羰基]之本發明羧酸衍生物之直鏈或具支鏈酯。

「芳基」意指含有碳環原子之單或多環芳環系統。較佳芳基係單環或雙環6-10員芳環系統。苯基及萘基係較佳芳基。最佳芳基係苯基。

術語「雜環基」係指含有至少一個選自 O、S 及 N 之雜原子且另外包括硫之氧化形式(即 SO 及 SO<sub>2</sub>)之飽和或不飽和非芳族環或環系統。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二氧雜環己烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌嗪、六氫吡啶、1,3-二氧戊環、咪唑啉、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啉、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫噻、二硫噻、1,3-二氧雜環己烷、1,3-二噻烷、氧硫雜環己烷、硫嗎啉、吡咯啉酮、噁唑啉-2-酮、咪唑啉-2-酮、吡啶酮及諸如此類。

「雜芳基」意指含有至少一個選自 O、S 及 N 之環雜原子之芳族或部分芳族雜環。雜芳基亦包括稠合至其他類別之環(例如芳基、環烷基及非芳族雜環)之雜芳基。雜芳基之實例包括吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、2-氧代-(1*H*)-吡啶基(2-羥基-吡啶基)、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、噻啉基、吡嗪基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫苯并呋喃基、二氫吡啶基、噻嗪基、吡啶基、異吡啶基、二氫苯并噻吩基、吡嗪基、哌啶基、吡嗪基、喹啉基、茶啉基、吡啶基、苯并間二氧環戊烯基、喹啉基、嘌呤基、呋喃基、異呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吡啶基、異喹啉基、二苯并呋喃基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、[1,2,4-三唑并][4,3-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、[1,2,4-三唑并][1,5-*a*]吡啶基、2-氧代-1,3-苯并噁唑基、4-氧代-3*H*-噻

唑啉基、3-氧代-[1,2,4]-三唑并[4,3-*a*]-2*H*-吡啶基、5-氧代-[1,2,4]-4*H*-噁二唑基、2-氧代-[1,3,4]-3*H*-噁二唑基、2-氧代-1,3-二氫-2*H*-咪唑基、3-氧代-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑基及諸如此類。就雜環基及雜芳基而言，包括含有3-15個原子之環及環系統，形成1-3個環。

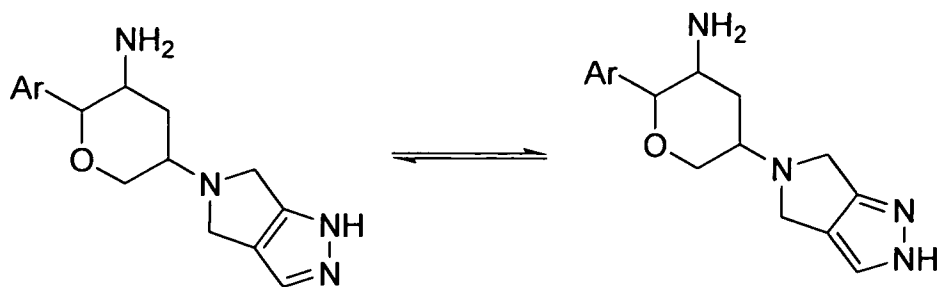
「鹵素」係指氟、氯、溴以及碘。氯及氟通常較佳。當該等鹵素在烷基或烷氧基上取代時，氟係最佳者(例如， $\text{CF}_3\text{O}$ 及 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ )。

本發明化合物含有一或多個不對稱中心並因此可以外消旋物、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體形式存在。具體而言，本發明化合物在式Ia、Ib、Ic、Id、Ie及If中標有\*之立體異構碳原子處具有不對稱中心。端視該分子上各取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。每一此不對稱中心可獨立地產生兩種光學異構體且希望混合物中所有可能的光學異構體及非對映異構體及作為純淨或部分純化化合物者均納於本發明範圍內。本發明欲涵蓋該等化合物之所有此等異構體形式。

某些本文所述化合物含有烯烴雙鍵，且除非另有說明，否則，其意欲包括E與Z幾何異構體二者。

某些本文所述化合物可以互變異構體形式存在，其伴隨一或多次雙鍵轉移具有不同氫連接點。舉例而言，酮及其烯醇形式係酮-烯醇互變異構體。各互變異構體以及其混合物均涵蓋於本發明化合物中。下文闡述一擬涵蓋於本發

明化合物中之互變異構體實例：



式I顯示無較佳立體化學式之一類化合物之結構。式Ia及Ib顯示在四氫吡喃環上之NH<sub>2</sub>及Ar基團所連接立體異構碳原子處的較佳立體化學式。式Ic及Id顯示在四氫吡喃環上之NH<sub>2</sub>、Ar及V基團所連接立體異構碳原子處之較佳立體化學式。

該等非對映異構體之獨立合成或其層析分離可如業內已知藉由適當地改良本文所揭示方法來達成。其絕對立體化學式可藉由結晶產物或結晶中間體(若需要，則其可用含有習知絕對構型之不對稱中心之試劑衍生而來)之X-射線晶體學分析來確定。

若需要，則可分離化合物之外消旋混合物以使各對映異構體得以分離。該分離可藉由業內熟知方法實施，例如使化合物之外消旋混合物與對映體純化合物偶合以形成非對映異構體混合物，然後藉由標準方法(例如分段結晶法或層析法)分離各非對映異構體。偶合反應經常係用對映體純的酸或鹼形成鹽。然後可藉由解離所添加對掌性殘基將非對映異構體衍生物轉化成純對映異構體。化合物之外消旋混合物亦可藉由層析法利用對掌性固定相直接分開，該等方法為業內熟知。

或者，化合物之任何對映異構體均可藉由立體選擇性合成法用已知構型的光學純起始材料或試劑藉由業內熟知方法獲得。

在通式 I 之化合物中，各原子可呈現其自然同位素豐度，或者可以人工方式使一或多種原子富含具有相同原子序數但原子量或質量數不同於在自然界中主要發現之原子量或質量數的特定同位素。本發明意欲包括通式 I 化合物之所有適宜同位素變體。舉例而言，氫(H)之不同同位素形式包括氕( $^1\text{H}$ )及氘( $^2\text{H}$ )。氘係發現於自然界中之主要氫同位素。富含氘可提供某些治療益處，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求；或可提供可用作表徵生物試樣之標準的化合物。通式 I 之同位素富集化合物可在無需過多實驗時藉由彼等熟習此項技術者熟知之習用技術或者藉由類似於彼等闡述於本文反應圖及實例中者之方法使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。

應瞭解，如本文所用，當提及結構式 I 之化合物時亦欲包括醫藥上可接受之鹽以及在其用作游離化合物或其醫藥上可接受之鹽之前體或在其他合成作業中時醫藥上不可接受之鹽。

本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽的形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」係指自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之無毒鹼或酸製得的鹽。涵蓋於術語「醫藥上可接受之鹽」中的鹼性化合物之鹽係指通常藉由使游離鹼與適宜有機酸或無機酸反應來製備的

本發明化合物之無毒鹽。本發明鹼性化合物之代表性鹽包括(單不限於)下列：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、棒地酸鹽、檸檬酸鹽、二氫氯酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基對胺基苯磺酸鹽、己雷瑣辛鹽(hexylresorcinate)、哈胺、溴化氫鹽、氯化氫鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、異硫代羧酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩貝酸鹽)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。此外，若本發明化合物帶有酸性部分，則其適宜醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)衍生自無機鹼之鹽，包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽、及鈉鹽。源自醫藥上可接受之有機無毒鹼的鹽包括一級胺、二級胺及三級胺、環胺以及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-

乙基六氫吡啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘧啶、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類之鹽。

而且，在本發明化合物中存在羧酸(-COOH)或醇基的情形中，可使用醫藥上可接受之羧酸衍生物之酯(例如甲酯、乙酯、或新戊醯基氧基甲酯)或醇之醯基衍生物(例如O-乙醯基、O-新戊醯基、O-苯甲醯基及O-胺基醯基衍生物)之酯。包括彼等業內習知用於改良溶解性或水解性以用作緩釋或前藥調配物之酯及醯基基團。

結構式I化合物之溶合物及(具體而言)水合物亦納於本發明中。

本發明使用在實例及此處揭示之化合物加以例證。

該等標題化合物可用於抑制患者(例如有此抑制需要之哺乳動物)體內二肽基肽酶IV之方法中，該方法包含投與有效量之該化合物。本發明係關於本文所揭示化合物作為二肽基肽酶IV活性抑制劑之用途。

除靈長類動物(例如，人)外，多種其他哺乳動物亦可根據本發明方法進行治療。舉例而言，可對包括(但不限於)下列之哺乳動物加以治療：牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、豚鼠、大鼠或其他牛科動物、綿羊科動物、馬科動物、犬科動物、貓科動物、齧齒動物或鼠科動物。然而，該方法亦可於諸如禽類(例如小雞)等其他物種中實施。

本發明進一步係關於一種製造用於抑制人及動物體內二肽基肽酶IV活性的藥物之方法，該方法包含將本發明化合物與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合在一起。更具體而言，本發明係關於結構式I之化合物在製造用於治療選自由哺乳動物之高血糖症、II型糖尿病、肥胖症及脂質異常組成之群之病況的藥物中之用途，其中脂質異常係選自由脂質代謝障礙、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、低HDL及高LDL組成之群。

以本發明方法治療之個體通常係期望抑制其體內二肽基肽酶IV活性之哺乳動物，較佳係人類，可為男人或女人。術語「治療有效量」意指會使組織、系統、動物或人產生研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師尋求的生物或藥物響應之標題化合物之量。

如本文所用術語「組合物」意欲涵蓋包含特定數量之特定成份的產品以及任何直接或間接地由特定數量之特定成份組合而成的產品。此類與醫藥組合物相關之術語意欲涵蓋包含一或多種活性成份與組成載劑的一或多種惰性成份之產品，以及任一可直接或間接由該等成份中任兩種或更多種之組合、錯合或凝聚而產生、或由該等成份中一或多種之解離而產生、或由該等成份中一或多種之其他類型反應或相互作用而產生的產品。因此，本發明醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明化合物與醫藥上可接受之載劑而製成的任一組合物。「醫藥上可接受」意指該載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。

術語「投與 (administration of)」及 / 或「投與 (administering a)」化合物應理解為意指向有治療需要之個體提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

本發明化合物作為二肽基肽酶IV活性抑制劑之用途可藉由業內已知方法證明。抑制常數按下述確定。用底物 Gly-Pro-AMC 進行連續螢光分析法，該底物係藉助 DPP-4 解離以釋放螢光 AMC 離去基團。描述此反應之動力學參數如下： $K_m=50 \mu\text{M}$ ； $k_{\text{cat}}=75 \text{ s}^{-1}$ ； $k_{\text{cat}}/K_m=1.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。典型反應物在 100  $\mu\text{L}$  總反應物體積中含有約 50 pM 酵素、50  $\mu\text{M}$  Gly-Pro-AMC 及緩衝劑 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.1 mg/ml BSA)。在 96 孔板螢光計中用 360 奈米之激發波長及 460 奈米之發射波長連續地監測 AMC 之釋放。在該等條件下，在 25°C 下 30 分鐘內產生約 0.8  $\mu\text{M}$  AMC。該等研究中所用酵素係在桿狀病毒表現系統 (Bac-To-Bac, Gibco BRL) 中所產生之可溶性 (跨膜結構域及細胞質擴展除外) 人蛋白。吾人發現 Gly-Pro-AMC 及 GLP-1 之水解動力學常數符合天然酵素之文獻值。為了量測化合物解離常數，將抑制劑存於 DMSO 中之溶液加至含酵素及底物之反應物中 (最終 DMSO 濃度係 1%)。所有實驗均在室溫下用上述標準反應條件實施。為了測定解離常數 ( $K_i$ )，藉由非線性回歸將反應速率擬合至用於競爭性抑制之 Michaelis-Menton 方程中。解離常數再現誤差通常小於 2 倍。

結構式 (I) 之化合物，具體而言，下文所示實例 1-17 之化合物在上述分析中具有抑制二肽基肽酶 IV 之活性，通常具

有小於約 1  $\mu\text{M}$ 之  $\text{IC}_{50}$ 且更通常地，具有小於 0.1  $\mu\text{M}$ 之  $\text{IC}_{50}$ 。此等結果表示用作二肽基肽酶IV活性抑制劑之化合物的固有活性。

二肽基肽酶IV(DPP-4)係與多種生物功能相關之細胞表面蛋白。其具有寬廣組織分佈(腸、腎臟、肝臟、胰腺、胎盤、胸腺、脾、上皮細胞、血管內皮、淋巴及骨髓樣細胞、血清)及獨特的組織及細胞型表現程度。DPP-4與T細胞活化標記CD26相同，且其可解離許多活體外免疫調節肽、內分泌肽及神經肽。此表明此肽酶在人或其他物種之各種疾病過程中之潛在作用。

因此，標題化合物可用於預防或治療下列疾病、病症及病況之方法中。

**II型糖尿病及相關病症：**眾所周知藉助DPP-4可使腸降血糖素GLP-1及GIP在活體內快速失活。對DPP-4<sup>(-/-)</sup>-缺陷小鼠之研究及初步臨床試驗表明DPP-4抑制使GLP-1及GIP之穩態濃度增加，從而導致葡萄糖耐量提高。類似於GLP-1及GIP，DPP-4亦可使其他參與葡萄糖調節之胰高血糖素家族肽失活(例如PACAP)。藉由DPP-4使該等肽失活亦可在葡萄糖體內平衡中起作用。因此本發明DPP-4抑制劑具有治療II型糖尿病及治療並預防常伴隨II型糖尿病之諸多病狀(包括X症候群(亦稱作代謝症候群)、反應性低血糖症及糖尿病性脂質代謝障礙)的用途。下文所述肥胖症係據發現常伴隨II型糖尿病之另一病況，其可響應於用本發明化合物之治療。

下列疾病、病症及病況係與II型糖尿病有關，且因此可藉由用本發明化合物治療來治療、控制或在某些情形中預防：(1)高血糖症、(2)低葡萄糖耐量、(3)胰島素抵抗、(4)肥胖症、(5)脂質異常、(6)脂質代謝障礙、(7)高血脂症、(8)高甘油三酯血症、(9)高膽固醇血症、(10)低HDL含量、(11)高LDL含量、(12)動脈粥樣硬化及其後遺症、(13)血管再狹窄症、(14)刺激性腸症候群、(15)炎症性腸病，包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎、(16)其他炎症、(17)胰腺炎、(18)腹部肥胖症、(19)神經退化性疾病、(20)視網膜病、(21)腎病、(22)神經病變、(23) X症候群、(24)多囊卵巢綜合徵(多囊卵巢症候群)及其他其中胰島素抵抗係構成部分之病症。在X綜合徵(亦稱作代謝綜合徵)中，肥胖症被認為可引起胰島素抗性、糖尿病、血脂異常、高血壓及增加的心血管病風險。因此，DPP-4抑制劑亦可用於治療伴隨此病狀之高血壓。

**肥胖症：**DPP-4抑制劑可用於治療肥胖症。此係基於所觀察到的GLP-1及GLP-2對食物攝取及胃排空之抑制作用。對人外源投與GLP-1可顯著降低食物攝取並延緩胃排空(*Am. J. Physiol.*, 277: R910-R916 (1999))。在大鼠及小鼠中GLP-1之ICV投與亦對食物攝取具有顯著影響(*Nature Medicine*, 2: 1254-1258 (1996))。在GLP-1R<sup>(-/-)</sup>小鼠中未觀察到此進食抑制，此表明該等作用係通過大腦GLP-1受體來調介。類似於GLP-1，GLP-2亦可由DPP-4來調節。GLP-2之ICV投與亦抑制食物攝取，類似於用GLP-1所觀察

到的作用 (*Nature Medicine*, 6: 802-807 (2000))。此外，對 DPP-4 缺陷小鼠之研究表明該等動物抵抗由飲食導致之肥胖症及相關病狀(例如高胰島素血症)。

**心血管疾病：**當向患有急性心肌梗塞之患者投與時，GLP-1 亦顯示係有利的，此可在首次血管成形術後增強左心室功能而降低死亡率 (*Circulation*, 109: 962-965 (2004))。GLP-1 投與亦可用於治療患有擴張型心肌病症及局部缺血導致之左心室功能障礙之狗的左心室收縮功能障礙，且由此可證明可用於治療心衰患者(美國專利第 2004/0097411 號)。藉由 DPP-4 抑制劑穩定內源性 GLP-1 之能力可預計其會顯示類似效果。

**生長激素缺乏：**基於生長激素釋放因子(GRF)即刺激生長激素自垂體前葉釋放之肽係藉助活體內 DPP-4 酵素解離之假設 (WO 00/56297)，DPP-4 抑制劑可用於治療生長激素缺乏。下文資料證明 GRF 係內源底物：(1) GRF 於活體外有效解離以生成失活產物 GRF[3-44] (*BBA* 1122: 147-153 (1992))；(2) GRF 在血漿中快速降解成 GRF[3-44]；此係由 DPP-4 抑制劑抑二肽素 (diprotin)A 來防止；及 (3) GRF[3-44] 可發現於人類 GRF 轉基因豬之血漿中 (*J. Clin. Invest.*, 83: 1533-1540 (1989))。因此，DPP-4 抑制劑可用於已考慮用生長激素促分泌素之相同範圍適應症。

**腸損傷：**研究結果表明用 DPP-4 抑制劑治療腸損傷之潛力，此表明胰高血糖素樣肽-2 (GLP-2) 即 DPP-4 之可能內源性底物可展示對腸上皮之營養作用 (*Regulatory Peptides*,

90: 27-32 (2000))。投與GLP-2會增大齧齒類動物之小腸腫物並減輕齧齒類結腸炎及腸炎模型之腸損傷。

免疫抑制：基於關於T細胞活化中及趨化因子處理中之DPP-4酵素及DPP-4抑制劑在活體內疾病模型中之效用的研究，DPP-4抑制可用於調節免疫響應。DPP-4已顯示與CD26即活化免疫細胞之細胞表面標記相同。CD26之表現係藉由免疫細胞之分化及活化狀態來調節。已廣泛接受的是CD26可作為活體外T細胞活化模型中的協同刺激分子。許多趨化因子在倒數第二個位置中含有脯胺酸，大概用來防止其被非特異性胺基肽酶分解。該等中之許多已顯示可由DPP-4活體外處理。在許多情形(RANTES、LD78- $\beta$ 、MDC、嗜伊紅趨化因子、SDF-1 $\alpha$ )中，解離可在趨化現象及信號分析中導致活性改變。在某些情形(RANTES)中，受體選擇性看來亦受到修飾。在活體外細胞培養系統中已鑑別出許多趨化因子之多種N-末端平截形式，包括DPP-4水解之預測產物。

DPP-4抑制劑已顯示係移植及關節炎動物模型之有效免疫抑制劑。普羅地平(Prodipine)(Pro-Pro-二苯基-磷酸鹽)即DPP-4之不可逆抑制劑顯示使心臟同種異體移植在大鼠中之生存期自7天加倍至14天(Transplantation, 63: 1495-1500 (1997))。DPP-4抑制劑已在大鼠之由膠原及烷基二胺誘發之關節炎中進行測試且顯示在此模型中減輕後爪腫脹之統計學顯著降低[Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997)及Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]。在

許多自體免疫性疾病(包括類風濕性關節炎、多發性硬化症、葛雷夫斯氏病(Graves' disease)及橋本氏(Hashimoto's)甲狀腺炎)中DPP-4均受到上調(*Immunology Today*, 20: 367-375 (1999))。

**HIV 感染：**DPP-4抑制可用於治療或預防HIV感染或AIDS，此乃因抑制HIV細胞進入之許多趨化因子均為DPP-4之潛在底物(*Immunology Today* 20: 367-375 (1999))。就SDF-1 $\alpha$ 而言，解離可降低抗病毒活性(*PNAS*, 95: 6331-6 (1998))。因此，預計通過抑制DPP-4來穩定SDF-1 $\alpha$ 會減少HIV感染率。

**血細胞生成：**DPP-4抑制可用於治療或預防血細胞生成，此乃因DPP-4可參與血細胞生成。DPP-4抑制劑Val-Boro-Pro可刺激患有由環磷醯胺誘導之嗜中性白血球減少症的小鼠模型中的血細胞生成(WO 99/56753)。

**神經性疾病：**DPP-4抑制可用於治療或預防各種神經性或精神性病變，此乃因與多種神經性過程相關之許多肽均藉助DPP-4於活體外解離。因此DPP-4抑制劑可具有治療神經變性病變之治療益處。內嗎啡肽-2、 $\beta$ -酪啡肽及物質P均顯示為DPP-4之活體外底物。在所有情形中，活體外解離均為高度有效的，其中 $k_{cat}/K_m$ 係約 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 或更大。在痛覺缺失大鼠之電擊跳躍測試模型中，DPP-4抑制劑顯示獨立於外源性內嗎啡肽-2之存在的顯著效果(*Brain Research*, 815: 278-286 (1999))。DPP-4抑制劑之神經保護性及神經再生性作用亦可由抑制劑之下列能力加以證明：

可防止運動神經元興奮性細胞死亡，當與MPTP同時投與時可保護多巴胺能神經元之紋狀體神經分佈，及當在MPTP治療後以治療方式給予時可促進紋狀體神經分佈密度復原[參見Yong-Q. Wu等人之「Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl peptidase-IV In Vitro and In Vivo,」 Int. Conf. On Dipeptidyl 胺基peptidases: **Basic Science and Clinical Applications**, 2002年9月26-29日(柏林, 德國)]。

**焦慮症**：天生缺失DPP-4之大鼠具有抗焦慮表現型(WO 02/34243; Karl等人, **Physiol. Behav.** 2003)。使用porsolt及光照/黑暗模型DPP-4缺陷小鼠亦具有抗焦慮表現型。因此證明DPP-4抑制劑可用於治療焦慮症及相關病症。

**記憶及認知力**：GLP-1激動劑在學習(被動回避，默瑞斯水迷宮(Morris water maze))及神經元損傷(紅藻胺酸鹽導致的神經元細胞凋亡)模型中具有活性，如During等人所證明(**Nature Med.** 9: 1173-1179 (2003))。該等結果表明GLP-1在學習及神經保護中之生理學作用。預計由DPP-4抑制劑穩定GLP-1會顯示類似效果。

**心肌梗塞**：GLP-1已在向急性心肌梗塞發病之患者投與後顯示有效(**Circulation**, 109: 962-965 (2004))。藉由DPP-4抑制劑穩定內源性GLP-1之能力可預計其會顯示類似效果。

**腫瘤侵入及轉移**：DPP-4抑制劑可用於治療或預防腫瘤侵入及轉移，此乃因在正常細胞向惡性表現型轉變期間已觀察到包括DPP-4在內的若干外肽酶之表現增加或降低(**J. Exp.**

*Med.*, 190: 301-305 (1999))。該等蛋白之上調或下調看來具有組織及細胞型特異性。舉例而言，已在T細胞淋巴瘤、T細胞急性淋巴細胞性白血病、細胞源性甲狀腺癌、基底細胞癌及乳腺癌上觀察到增加的CD26/DPP-4表現。因此，DPP-4抑制劑可用於治療該等癌瘤。

**良性前列腺肥大：**DPP-4抑制劑可用於治療良性前列腺肥大，此乃因自BPH患者之前列腺組織中可觀察到增加的DPP-4活性(*Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30: 333-338 (1992))。

**精子運動/男性避孕：**DPP-4抑制劑可用於改變精子運動並用於男性避孕，此乃因在精液中前列腺體(對精子運動重要的源自前列腺之細胞器)具有極高程度的DPP-4活性(*Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30: 333-338 (1992))。

**齒齦炎：**DPP-4抑制劑可用於治療齒齦炎，此乃因在齦溝液中及在某些關於牙周疾病嚴重性之研究中已發現DPP-4活性(*Arch. Oral Biol.*, 37: 167-173 (1992))。

**骨質疏鬆症：**DPP-4抑制劑可用於治療或預防骨質疏鬆症，此乃因GIP受體存在於成骨細胞中。

**幹細胞移植：**DPP-4對供體幹細胞之抑制已顯示可增強骨髓歸巢效率及移入並增加小鼠存活率(Christopherson等人之*Science*, 305:1000-1003 (2004))。因此，DPP-4抑制劑可用於骨髓移植。

本發明化合物可用於治療或預防一或多種下列病狀或疾病：(1)高血糖症、(2)低葡萄糖耐量、(3)胰島素抵抗、(4)

肥胖症、(5)脂質異常、(6)脂質代謝障礙、(7)高血脂症、(8)高甘油三酯血症、(9)高膽固醇血症、(10)低HDL含量、(11)高LDL含量、(12)動脈粥樣硬化及其後遺症、(13)血管再狹窄症、(14)刺激性腸症候群、(15)炎症性腸病，包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎、(16)其他炎症、(17)胰腺炎、(18)腹部肥胖症、(19)神經退化性疾病、(20)視網膜病、(21)腎病、(22)神經病變、(23)X症候群、(24)多囊卵巢綜合徵(多囊卵巢症候群)、(25)II型糖尿病、(26)生長激素缺乏、(27)嗜中性白血球減少症、(28)神經變性疾病、(29)腫瘤轉移、(30)良性前列腺肥大、(32)齒齦炎、(33)高血壓、(34)骨質疏鬆症、(35)焦慮症、(36)記憶缺失、(37)認知力缺失、(38)中風、(39)阿茲海默氏症及其他可藉由抑制DPP-4來治療或預防之病狀。

本發明化合物與其他治療劑組合可進一步用於預防或治療上述疾病、病症及病況之方法中。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、抑制或改善可利用式I化合物或其他藥物之疾病或病況，其中該等藥物組合在一起較任何單獨藥物更安全或更有效。因此，該等其他藥物可藉由一途徑並以此途徑常用量與式I化合物同時或依序投與。當式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，呈單位劑型之含有該等其他藥物及式I化合物之醫藥組合物為較佳，特別是與醫藥上可接受之載劑組合者。然而，組合療法亦可包括其中式I化合物及一或多種其他藥物根據不同重疊方案投與之療法。本發

明亦涵蓋，當與一或多種其他活性成份組合使用時，本發明化合物及其他活性成份可以較每一者單獨使用時更少之劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除含有式 I 化合物外亦含有一種或多種其他活性成份之醫藥組合物。

當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，較佳採用除含有本發明化合物外亦含有該等其他藥物之醫藥組合物。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除含有本發明化合物外亦包含一或多種其他活性成份之組合物。

可改變本發明化合物與第二活性成份之重量比且應端視每一成份之有效劑量而定。一般而言，應使用每一種成份之有效劑量。因此，舉例而言，當本發明化合物與另一試劑組合時，本發明之化合物與另一試劑之重量比通常應在自約 1000:1 至約 1:1000 之範圍內，較佳係約 200:1 至約 1:200。通常，本發明化合物與其他活性成份之組合亦應處於上述範圍內，但在每一情形中，應使用每一活性成份之有效劑量。

在該等組合中，本發明化合物與其他活性試劑可單獨投與或結合投與。此外，一個單元可在其他試劑投與之前、同時或之後投與。

可與式 I 化合物組合投與(可分開投與或在同一醫藥組合物中投與)之其他活性成份之實例包括但不限於：

(1) 胰島素敏化劑，包括 (i) PPAR $\gamma$  激動劑，例如，格列酮類 (例如，吡格列酮 (pioglitazone)、羅格列酮

(rosiglitazone)、尼格列酮(netoglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)及柏格列酮(balaglitazone))及其他PPAR配體，包括(1) PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 雙重激動劑，例如，穆格列紫(muraglitazar)、阿格列紫(aleglitazar)、索格列紫(sodelglitazar)及那格列紫(naveglitazar)，(2) PPAR $\alpha$ 激動劑，例如，非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非貝齊(gemfibrozil)、降固醇酸(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紫貝特(bezafibrate))，(3)及選擇性PPAR $\gamma$ 調節劑(SPPAR $\gamma$ M)，例如，彼等揭示於WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408及WO 2004/066963中者，及(4) PPAR $\gamma$ 部分激動劑；(ii)雙胍類，例如，二甲雙胍及其醫藥上可接受之鹽，尤其是二甲雙胍氫氯酸鹽及其延長釋放調配物，例如，Glumetza®、Fortamet®及GlucophageXR®；及(iii)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑；

(2)胰島素及胰島素類似物或衍生物，例如，賴脯胰島素、地特胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、及其各自之可吸入調配物；

(3)瘦素及瘦素衍生物、激動劑及類似物，例如，美曲普汀(metreleptin)；

(4)糊精；糊精類似物，例如，達瓦林肽(davalintide)；及糊精激動劑，例如，普蘭林肽(pramlintide)；

(5)磺醯脲及非磺醯脲胰島素促分泌素，例如，甲苯磺

丁脲 (tolbutamide)、格列本脲 (glyburide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride)、米替格列 (mitiglinide)、及美格替耐 (meglitinides)，例如，糖立釋 (nateglinide) 及瑞格列奈 (repaglinide)；

(6)  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑 (例如，糖祿、伏格列波糖 (voglibose) 及米格列醇 (miglitol))；

(7) 胰高血糖素受體拮抗劑，例如，彼等揭示於 WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088 及 WO 00/69810 中者；

(8) 腸降血糖素模擬物，例如，GLP-1、GLP-1 類似物、衍生物、及模擬物 (參見，例如，WO 2008/011446、美國專利第 5545618 號、美國專利第 6191102 號及美國專利第 56583111 號)；及 GLP-1 受體激動劑，例如，胃泌酸調節素 (oxyntomodulin) 及其類似物及衍生物 (參見，例如，WO 2003/022304、WO 2006/134340、WO 2007/100535)、胰高血糖素及其類似物及衍生物 (參見，例如，WO 2008/101017)、依澤那太、利拉魯肽、他司魯肽 (taspoglutide)、阿必魯肽 (albiglutide)、AVE0010、CJC-1134-PC、NN9535、LY2189265、LY2428757、及 BIM-51077，包括其鼻內、經皮、及每週一次之調配物，例如，依澤那太 QW；

(9) LDL 膽固醇降低劑，例如，(i) HMG-CoA 還原酶抑制劑 (洛伐坦丁 (lovastatin)、史伐坦丁 (simvastatin)、普伐坦丁 (pravastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀

(fluvastatin)、阿托伐坦丁(atorvastatin)、皮他伐他汀(pitavastatin)及羅舒伐他汀(rosuvastatin))，(ii)膽酸螯合劑(例如，考來烯胺(cholestyramine)、考來替德(colestimide)、考來維侖氫氯酸鹽(colesevelam hydrochloride)、考來替泊(colestipol)、及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物)，(iii)膽固醇吸收抑制劑，例如，依澤替米貝(ezetimibe)，及(vi)醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶抑制劑，例如，阿伐麥布(avasimibe)；

(10)提升HDL之藥物，例如，煙酸或其鹽及其延長釋放形式；MK-524A，其係煙酸延長釋放劑及DP-1拮抗劑MK-524之組合；及煙鹼酸受體激動劑；

(11)抗肥胖化合物；

(12)擬用於炎症病況之藥劑，例如，阿司匹林(aspirin)、非類固醇抗炎藥物(NSAID)、糖皮質激素、及選擇性環氧合酶-2(COX-2)抑制劑；

(13)抗高血壓劑，例如，ACE抑制劑(例如，依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)、喹那普利(quinapril)、及坦度普利(tandolapril))、A-II受體阻斷劑((氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、及依普羅沙坦(eprosartan))、腎素抑制劑(例如，阿利吉侖(aliskiren))、 $\beta$ 阻斷劑(例如，及鈣通道阻斷劑(例如；

(14) 葡糖激酶活化劑(GKAs)，例如，LY2599506；

(15) 1型11 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶之抑制劑，例如，彼等揭示於美國專利第6,730,690號；WO 03/104207；及WO 04/058741中者；

(16) 膽固醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑，例如，托徹普(torcetrapib)及MK-0859；

(17) 果糖1,6-二磷酸酶抑制劑，例如，彼等揭示於美國專利第6,054,587號；第6,110,903號；第6,284,748號；第6,399,782號；及第6,489,476號中者；

(18) 乙醯基CoA羧化酶-1或2 (ACC1或ACC2)抑制劑；

(19) AMP活化之蛋白激酶(AMPK)活化劑；

(20) G-蛋白偶聯受體激動劑：GPR-109、GPR-116、GPR-119及GPR-40；

(21) SSTR3拮抗劑，例如，彼等揭示於WO 2009/011836中者；

(22) 神經調節肽U受體1 (NMUR1)及/或神經調節肽U受體2 (NMUR2)激動劑，例如，彼等揭示於WO 2007/109135及WO 2009/042053中者，包括但不限於神經調節肽U (NMU)及神經調節肽S (NMS)及其類似物和衍生物；

(23) 硬脂醯基輔酶A  $\delta$ -9去飽和酶(SCD)抑制劑；

(24) GPR-105 (P2YR14)拮抗劑，例如，彼等揭示於WO 2009/000087中者；

(25) 葡萄糖吸收抑制劑，例如，鈉葡萄糖轉運(SGLT)抑制劑及其各種異型體，例如，SGLT-1；SGLT-2，例如，

dapagliflozin及remogliflozin；及SGLT-3；

(26) 醯基輔酶A抑制劑：二醯基甘油醯基轉移酶1及2 (DGAT-1及DGAT-2)；

(27) 脂肪酸合成酶抑制劑；

(28) 醯基輔酶A抑制劑：單醯基甘油醯基轉移酶1及2 (MGAT-1及MGAT-2)；

(29) TGR5 受體激動劑 (亦稱作 GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131、及M-BAR)；

(30) 溴隱亭(溴 criptine mesylate)及其迅速釋放調配物；

(31) 組胺能H3受體激動劑；及

(32)  $\alpha$ 2-腎上腺素能或 $\beta$ 3-腎上腺素能受體激動劑。

可與式I化合物組合之抗肥胖化合物包括托吡酯 (topiramate)；唑尼沙胺 (zonisamide)；納曲酮 (naltrexone)；芬特明 (phentermine)；安非他酮 (bupropion)；及安非他酮與納曲酮之組合；安非他酮與唑尼沙胺之組合；托吡酯與芬特明之組合；芬氟拉明 (fenfluramine)；右芬氟拉明 (dexfenfluramine)；西布曲明 (sibutramine)；脂肪酶抑制劑，例如，奧利斯特 (orlistat) 及西替利司他 (cetilistat)；黑皮質素受體激動劑，具體而言，係黑皮質素-4受體激動劑；CCK-1激動劑；黑色素濃縮激素 (MCH) 受體拮抗劑；神經肽  $Y_1$  或  $Y_5$  拮抗劑 (例如，MK-0557)；CB1受體逆激動劑及拮抗劑 (例如，利莫那班 (rimonabant) 及泰倫那班 (taranabant))； $\beta_3$  腎上腺素能受體激動劑；葛瑞林 (ghrelin) 拮抗劑；鈴蟾肽 (bombesin) 受體

激動劑(例如，鈐蟾肽受體亞型-3激動劑)；組胺H3受體逆激動劑；5-羥基色胺-2c (5-HT2c)激動劑，例如，氯卡色林(lorcaserin)；及脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑。關於可與本發明化合物組合之抗肥胖化合物之論述，參見S. Chaki等人之「Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity,」**Expert Opin. Ther. Patents**, 11 : 1677-1692 (2001)；D. Spanswick 及 K. Lee, 「Emerging anti obesity drugs,」**Expert Opin. Emerging Drugs**, 8: 217-237 (2003)；J.A. Fernandez-Lopez 等人，「Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity,」**Drugs**, 62: 915-944 (2002)；及K.M. Gadde等人，「Combination pharmaceutical therapies for obesity,」**Exp. Opin. Pharmacother.**, 10: 921-925 (2009)。

可與式I化合物組合使用之胰高血糖素受體拮抗劑包括但不限於：

*N*-[4-((1*S*)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[6-(三氟甲氧基)-2-萘基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)苯甲醯基]-β-丙胺酸；

*N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[6-(三氟甲氧基)-2-萘基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)苯甲醯基]-β-丙胺酸；

*N*-(4-{1-[3-(2,5-二氯苯基)-5-(6-甲氧基-2-萘基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯基)-β-丙胺酸；

*N*-(4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-二氯苯基)-5-(6-甲氧基-2-萘基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}苯甲醯基)-β-丙胺酸；

N-(4-{(1S)-1-[(R)-(4-氯苯基)(7-氟-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸；及

N-(4-{(1S)-1-[(4-氯苯基)(6-氟-8-甲基喹啉-4-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸；及

其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之硬脂醯基輔酶A δ-9去飽和酶(SCD)抑制劑包括但不限於：

[5-(5-{4-[2-(三氟甲基)苯氧基]六氫吡啶-1-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-2H-四唑-2-基]乙酸；

(2'-{4-[2-(三氟甲基)苯氧基]六氫吡啶-1-基}-2,5'-二-1,3-噻唑-4-基)乙酸；

(5-{3-[4-(2-溴-5-氟苯氧基)六氫吡啶-1-基]異噁唑-5-基}-2H-四唑-2-基)乙酸；

(3-{3-[4-(2-溴-5-氟苯氧基)六氫吡啶-1-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-1H-吡咯-1-基)乙酸；

(5-{5-[4-(2-溴-5-氟苯氧基)六氫吡啶-1-基]吡嗪-2-基}-2H-四唑-2-基)乙酸；及

(5-{2-[4-(5-溴-2-氯苯氧基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-基}-2H-四唑-2-基)乙酸；及

其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之葡糖激酶活化劑包括但不限於：

3-(6-乙烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-5-(2-羥基-1-甲基-乙氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；

- 5-(2-羥基-1-甲基-乙氧基)-3-(6-甲烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；
- 5-(1-羥基甲基-丙氧基)-3-(6-甲烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；
- 3-(6-甲烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-5-(1-甲氧基甲基-丙氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；
- 5-異丙氧基-3-(6-甲烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；
- 5-(2-氟-1-氟甲基-乙氧基)-3-(6-甲烷磺醯基吡啶-3-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲醯胺；
- 3-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}硫基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基]吡啶-2-甲醯胺；
- 3-({4-[(1-甲基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}硫基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基]吡啶-2-甲醯胺；
- N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基]-3-{[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)苯基]硫基}吡啶-2-甲醯胺；及
- 3-[(4-{2-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]乙氧基}苯基)硫基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫基]吡啶-2-甲醯胺；及其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之GPR-119受體激動劑包括但不限於：

外消旋-順式5-氯-2-{4-[2-(2-{[5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]氧基}乙基)環丙基]六氫吡啶-1-基}嘧啶；

5-氯-2-{4-[(1R,2S)-2-(2-{[5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]氧基}乙基)環丙基]六氫吡啶-1-基}嘧啶；

外消旋順式-5-氯-2-[4-(2-{2-[4-(甲基磺醯基)苯氧基]乙基}環丙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶；

5-氯-2-[4-((1S,2R)-2-{2-[4-(甲基磺醯基)苯氧基]乙基}環丙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶；

5-氯-2-[4-((1R,2S)-2-{2-[4-(甲基磺醯基)苯氧基]乙基}環丙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶；

外消旋順式-5-氯-2-[4-(2-{2-[3-(甲基磺醯基)苯氧基]乙基}環丙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶；及

外消旋順式-5-氯-2-[4-(2-{2-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]乙基}環丙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶；及

其醫藥上可接受之鹽。

可與式 I 化合物組合使用之選擇性 PPAR $\gamma$  調節劑 (SPPAR $\gamma$ M) 包括但不限於：

(2S)-2-({6-氯-3-[6-(4-氯苯氧基)-2-丙基吡啶-3-基]-1,2-苯并異噁唑-5-基}氧基)丙酸；

(2S)-2-({6-氯-3-[6-(4-氟苯氧基)-2-丙基吡啶-3-基]-1,2-苯并異噁唑-5-基}氧基)丙酸；

(2S)-2-{{6-氯-3-(6-苯氧基-2-丙基吡啶-3-基)-1,2-苯并異噁唑-5-基}氧基}丙酸；

(2R)-2-({6-氯-3-[6-(4-氯苯氧基)-2-丙基吡啶-3-基]-1,2-苯

并異噁唑-5-基}氧基)丙酸；

(2R)-2-{3-[3-(4-甲氧基)苯甲醯基-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基]苯氧基}丁酸；

(2S)-2-{3-[3-(4-甲氧基)苯甲醯基-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基]苯氧基}丁酸；

2-{3-[3-(4-甲氧基)苯甲醯基-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基]苯氧基}-2-甲基丙酸；及

(2R)-2-{3-[3-(4-氯)苯甲醯基-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基]苯氧基}丙酸；及

其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之1型11β-羥基類固醇脫氫酶抑制劑包括但不限於：

3-[1-(4-氯苯基)-反式-3-氟環丁基]-4,5-二環丙基-*r*-4*H*-1,2,4-三唑；

3-[1-(4-氯苯基)-反式-3-氟環丁基]-4-環丙基-5-(1-甲基環丙基)-*r*-4*H*-1,2,4-三唑；

3-[1-(4-氯苯基)-反式-3-氟環丁基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-*r*-4*H*-1,2,4-三唑；

3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑；

3-{4-[3-(乙基磺醯基)丙基]二環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑；

4-甲基-3-{4-[4-(甲基磺醯基)苯基]二環[2.2.2]辛-1-基}-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑；

3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-5-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-噁二唑；

3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-5-(3,3,3-三氟乙基)-1,2,4-噁二唑；

5-(3,3-二氟環丁基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；

5-(1-氟-1-甲基乙基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；

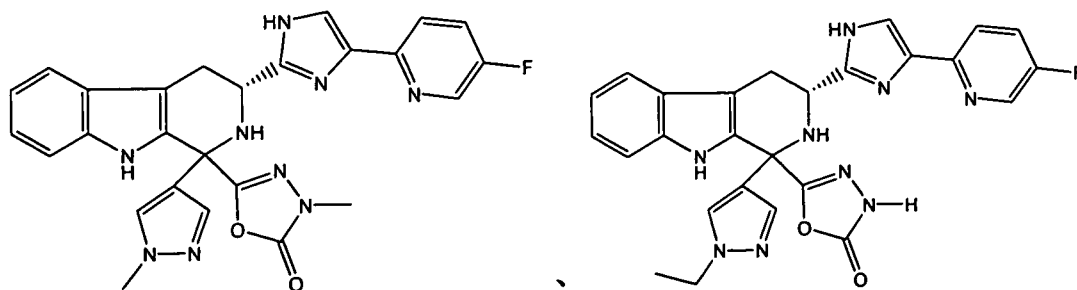
2-(1,1-二氟乙基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑；

2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑；及

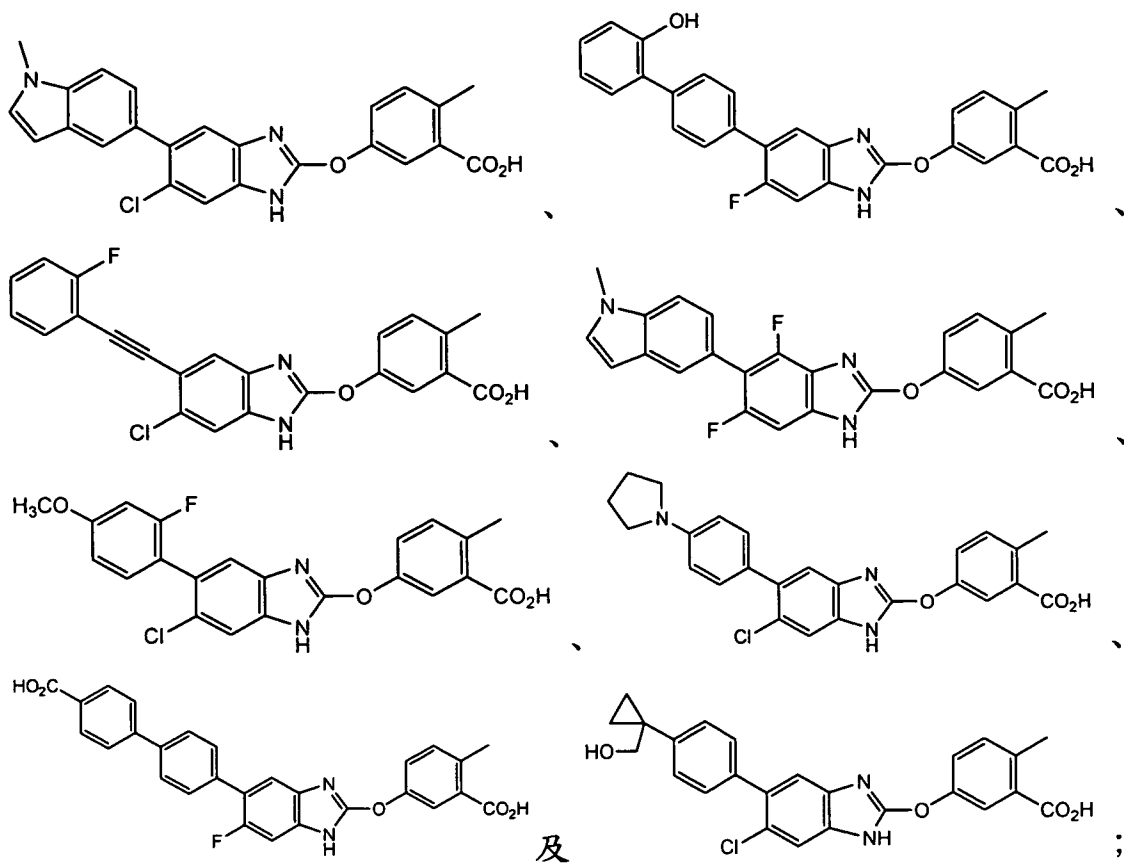
5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}二環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；及

其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之生長抑素亞型受體3 (SSTR3) 拮抗劑包括但不限於：







及其醫藥上可接受之鹽。

可與式I化合物組合使用之乙酰基-CoA羧化酶-1及2 (ACC-及ACC-2)抑制劑包括但不限於：

3-{1'-[(1-環丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺 [苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-6-基}苯甲酸；

5-{1'-[(1-環丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺 [苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-6-基}煙鹼酸；

1'-[(1-環丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺 [苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；

1'-[(1-環丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺 [苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；

5-{1'-[(1-環丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代基-螺 [苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-6-基}煙鹼酸；

- 4'-({6-(5-胺基甲醯基吡啶-2-基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-2',6'-二乙氧基聯苯基-4-甲酸；
- 2',6'-二乙氧基-4'-{[6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基]羰基}聯苯基-4-甲酸；
- 2',6'-二乙氧基-3-氟-4'-{[6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基]羰基}聯苯基-4-甲酸；
- 5-[4-({6-(3-胺基甲醯基苯基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-2,6-二乙氧基苯基]煙鹼酸；
- 4'-({6-(5-胺基甲醯基吡啶-2-基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-2',6'-二乙氧基聯苯基-4-甲酸钠；
- 4'-({6-(5-胺基甲醯基吡啶-2-基)-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-2',6'-二乙氧基聯苯基-4-甲酸甲酯；
- 1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-6-(1*H*-四唑-5-基)螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；
- 新戊酸(5-{1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-6-基}-2*H*-四唑-2-基)甲酯；
- 5-{1'-[(8-環丙基-4-甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-6-基}煙鹼酸；
- 1'-(8-甲氧基-4-嗎啉-4-基-2-萘甲醯基)-6-(1*H*-四唑-5-基)螺[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及

1'-[(4-乙氧基-8-乙基喹啉-2-基)羰基]-6-(1*H*-四唑-5-基)螺  
[苯并二氫吡喃-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及  
其醫藥上可接受之鹽及酯。

本發明化合物可經口、以非經腸方式(例如，經肌內、  
腹膜腔內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射  
或植入)、藉由吸入噴霧、經鼻、陰道、直腸、舌下或局  
部投與途徑投與且可單獨或共同調配成含有適合每一投與  
途徑之習用無毒醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之適宜  
劑量單位調配物。除治療溫血動物(例如，小鼠、大鼠、  
馬、牛、羊、狗、貓、猴子等)之外，本發明化合物亦可  
有效地用於人類。

用於投與本發明化合物之醫藥組合物可方便地以劑量單  
位形式提供且可藉由藥業熟知之任何方法製備。所有方法  
均包括使活性成份與構成一種或多種輔助成份之載劑結合  
之步驟。一般而言，該等醫藥組合物可藉由使活性成份與  
液體載劑或微細固體載劑或兩者均勻且緊密地結合且隨後  
(若必要)使該產物成形為期望調配物來製備。在醫藥組合  
物中，活性目標化合物係以足以對疾病之過程或狀況產生  
期望效果之量納入。本文所用術語「組合物」意欲涵蓋一  
包含規定量的規定成份之產品以及任何可自規定量的規定  
成份之組合直接或間接產生之產品。

含有活性成份之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，  
例如，錠劑、片劑、菱形錠、水性或油性懸浮液、可分散  
粉劑或顆粒、乳劑、硬質或軟質膠囊、或糖漿或酏劑。意

欲口服使用之組合物可依照業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法來製備且該等組合物可包含一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以提供醫藥上美觀且可口之製劑。錠劑含有活性成份與適於製造錠劑且在醫藥上可接受的無毒賦形劑之混合。舉例而言，此等賦形劑可為：惰性稀釋劑，例如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如，玉米澱粉或藻酸；黏結劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。該等錠劑可無包膜或者其可藉由已知技術包膜以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此提供較長時間之持續作用。舉例而言，可採用諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等延時材料。其亦可藉由美國專利第4,256,108號；第4,166,452號；及第4,265,874號中所闡述技術包膜以形成可控制釋放的滲透性治療錠劑。

用於口服之調配物亦可為硬明膠膠囊形式，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可為軟明膠膠囊形式，其中活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液含有活性材料與適於製備水性懸浮液之賦形劑之混合。此等賦形劑係諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠以及阿拉伯樹膠等懸浮劑；分散劑或潤濕劑可為諸如卵磷脂等天然存在之磷脂、或環氧烷與脂肪酸之縮合產物

(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可包含一或多種諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯等保存劑、一或多種著色劑、一或多種矯味劑、及一或多種諸如蔗糖或糖精等甜味劑。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油等植物油中或懸浮於諸如液體石蠟等礦物油中來調配。該等油性懸浮液可包含諸如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇等增稠劑。可加入甜味劑(例如，彼等上文所述者)及矯味劑以提供適口口服製劑。此等組合物可藉由加入抗氧化劑(例如，抗壞血酸)來保存。

適於藉由加入水製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒可提供活性成份與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適宜分散劑或潤濕劑以及懸浮劑藉由彼等上述已提及者來例示。亦可存在諸如甜味劑、矯味劑以及著色劑等其他賦形劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳劑形式。油相可為植物油(例如，橄欖油或花生油)或礦物油(例如，液體石蠟)或該等之混合物。適宜乳化劑可為天然存在的樹膠(例如，阿拉伯膠或黃蓍膠)、天然存在的磷脂(例如，大豆、

卵磷脂)、及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(例如,山梨醇酐單油酸酯)、及該等部分酯與環氧乙烷之縮合產物(例如,聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。乳劑亦可含有甜味劑及矯味劑。

糖漿及醃劑可使用甜味劑(例如,甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)調配。此等調配物亦可包含緩和劑、防腐劑以及矯味劑和著色劑。

醫藥組合物可呈無菌注射水性或油性懸浮液形式。該懸浮液可根據已知技術使用彼等已於上文提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑加以調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液,例如為溶於1,3-丁二醇之溶液。可採用的可接受之媒劑及溶劑尤其是水、林格氏溶液(Ringer's solution)以及等滲氯化鈉溶液。此外,通常使用無菌固定油作為溶劑或懸浮媒介。任何溫和固定油(包括合成甘油單酯或甘油二酯)均可用於此目的。此外,諸如油酸等脂肪酸可在注射劑製備中得到使用。

本發明化合物亦可以栓劑形式投與以供經直腸投與該藥物。可藉由將該藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備該等組合物,該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而在直腸中融化以釋放該藥物。該等材料係可可脂及聚乙二醇。

對於局部使用而言,可使用含本發明化合物之乳霜、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。(出於本申請案之目的,局

部施用應包括漱口藥水及漱口藥。)

本發明之醫藥組合物及方法可進一步包含本文所述通常應用於治療上述病理病狀之其他治療活性化合物。

在對需要抑制二肽基肽酶IV活性之病況的治療或預防中，適當劑量通常應為約0.01 mg/kg患者體重/天至500 mg/kg患者體重/天，其可以單一劑量或多劑量投與。較佳地，該劑量可自約0.1 mg/kg/天至約250 mg/kg/天；更佳自約0.5 mg/kg/天至約100 mg/kg/天。適宜劑量可為約0.01-250 mg/kg天、約0.05-100 mg/kg/天、或約0.1-50 mg/kg/天。在此範圍內，該劑量可為0.05 mg/kg/天至0.5 mg/kg/天、0.5 mg/kg/天至5 mg/kg/天或5 mg/kg/天至50 mg/kg/天。對於口服投與，該等組合物較佳係以含有1.0至1000 mg活性成份，尤其1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0 mg活性成份之錠劑形式提供以根據症狀調節投與給擬治療患者之劑量。該等化合物可以每天1至4次之方案投與，較佳每天一次或兩次。

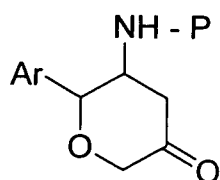
當治療或預防糖尿病及/或高血糖症或高甘油三酯血症或其他適用本發明化合物治療之疾病時，若以約0.1 mg至約100 mg/公斤動物體重之日劑量、較佳以單一日劑量或以每日2至6次之分劑量或以緩釋形式投與本發明化合物通常可獲得滿意結果。對於多數大型哺乳動物，總日劑量係自約1.0 mg至約1000 mg，較佳自約1 mg至約50 mg。就70

kg成年人而言，總日劑量通常應自約7 mg至約350 mg。此劑量方案可經調節以提供最佳治療反應。

然而，應瞭解，對於任一特定患者，特定劑量及給藥頻率可能會不同且應端視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時間長度、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、具體病況之嚴重程度及接受治療之主體。

用於製備本發明化合物之若干合成方法闡明於下列反應圖及實例中。起始材料可購得或可根據業內已知程序或如本文所闡述製得。

本發明化合物可自諸如彼等式II及III中間體使用標準還原胺化條件然後去保護來製備，



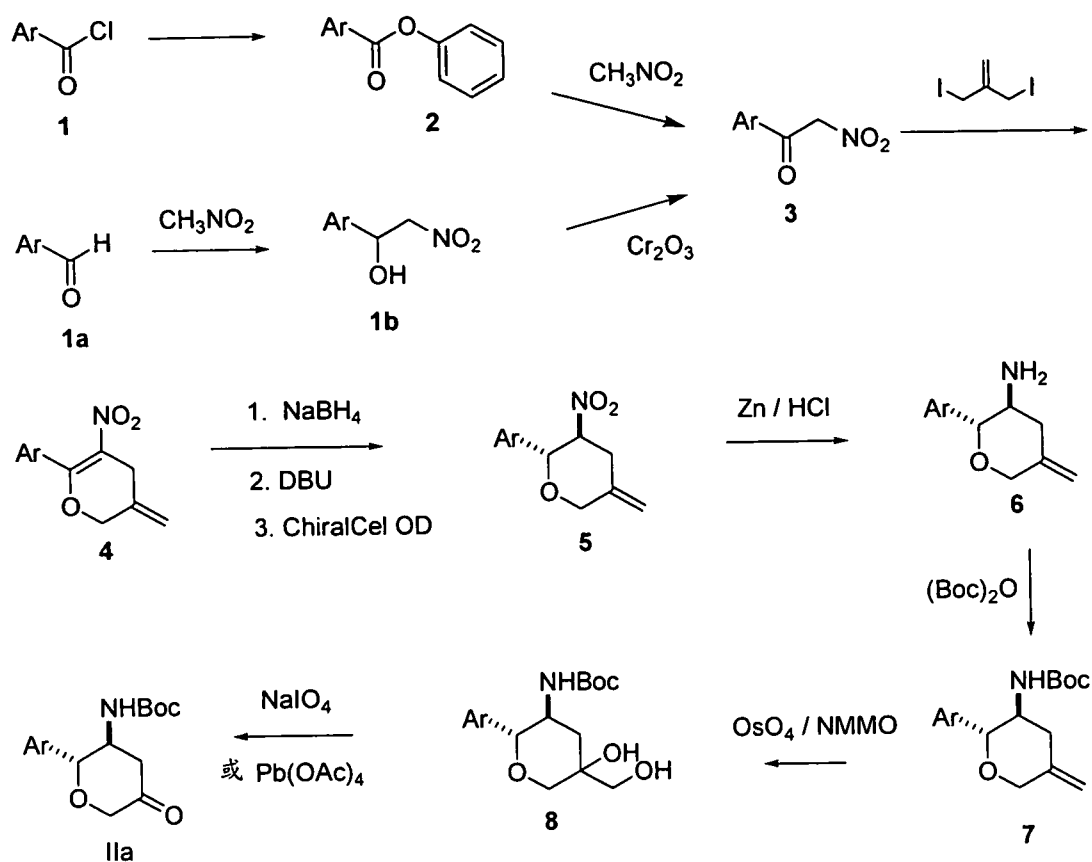
II

H-V

III

其中Ar及V係如上文所定義且P係適宜氮保護基團，例如第三丁氧羰基(BOC)、苄基氧基羰基(Cbz)、或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)。該等中間體之製備闡述於以下反應圖中。

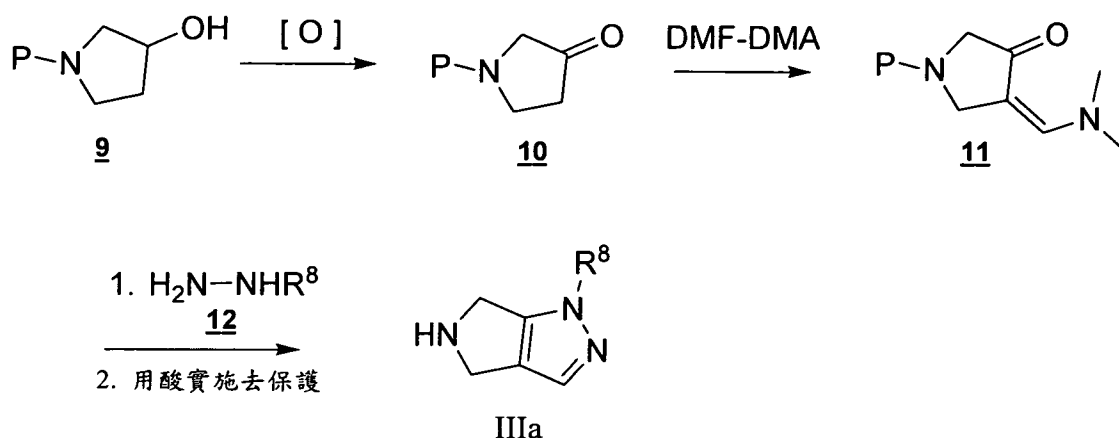
反應圖 1



式II中間體可在文獻中已知或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之多種方法方便地製備。一個常見路徑繪示於反應圖1中。經取代苯甲醯鹵化物1於諸如*N,N*-二異丙基乙基胺等鹼存在下用苯酚處理以形成酯2。用使用氫化鈉自硝基甲烷生成之陰離子處理2，得到硝基酮3。或者，該硝基酮3可藉由使醛1a於鹼存在下與硝基甲烷反應並用氧化劑(例如Jones試劑)氧化所得硝基醇1b來製得。加熱硝基酮3以及3-碘代-2-(碘代甲基)丙-1-烯，得到哌喃4，當其用硼氫化鈉還原並用諸如1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等鹼異構化，提供反式哌喃5。5之對映異構體可在此階段藉由彼等熟習此項技術者已知之多種方法來分離。便利的是，外消旋異構體可藉由使用對掌性管柱之HPLC來拆

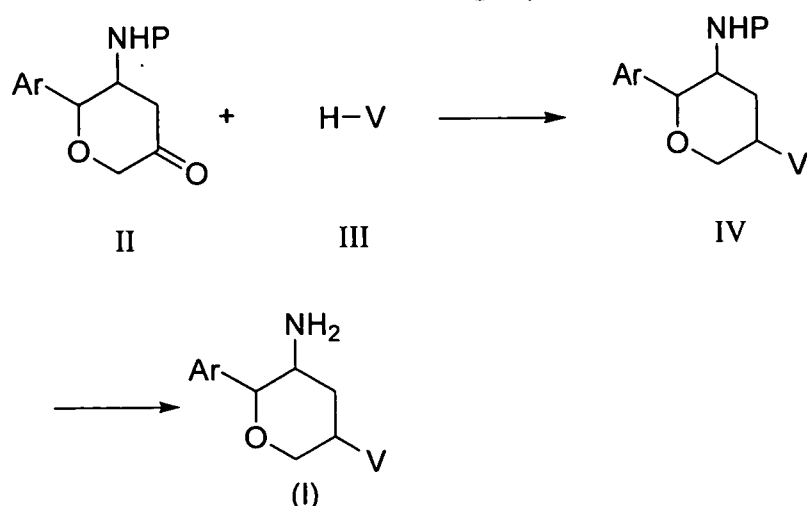
分。然後，用(例如)鋅及酸(例如，氫氯酸)還原經硝基取代之哌喃5，並得到受保護之胺6(例如)作為其BOC衍生物，藉由二碳酸二-第三丁基酯處理，得到7。用四氧化鐵及*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物處理7形成二醇8，將其用高碘酸鈉處理後得到中間體哌喃酮IIa。

反應圖 2



式III中間體可在文獻中已知或可方便地藉由彼等熟習此項技術者熟悉之多種方法製備。一個製備四氫吡咯并吡唑IIIa之常見路徑闡述於反應圖2中。受三苯甲基或Boc保護之吡咯啉醇9可藉由彼等通常業內已知之多種方法氧化，例如Swern程序，得到酮10，將其用*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(DMF-DMA)處理並加熱後得到11。然後可視情況於鹼(例如乙醇鈉)存在下藉由加熱11與脒12存於適宜溶劑(例如乙醇)中之溶液，繼而用酸移除保護基團可容易地獲得期望中間體IIIa。

反應圖 3



如反應圖3所繪示，結構式(I)之本發明化合物可藉由下列來製備：於中間體III存在下使用存於諸如二氯甲烷、四氫呋喃或甲醇等溶劑中之諸如氟基硼氫化鈉、癸硼烷或三乙醯氧基硼氫化鈉等試劑對中間體II進行還原胺化以提供中間體IV。該反應視情況於路易士酸(例如四氯化鈦或四異丙氧化鈦)存在下進行。該反應亦可藉由添加諸如乙酸等酸來促成。在某些情況下，中間體III可為鹽(例如，氫氟酸鹽或三氟乙酸鹽)，且在該等情況下可方便地向該反應混合物中加入鹼(通常為*N,N*-二異丙基乙基胺)。然後(例如)在Boc情形中用三氟乙酸或氟化氫甲醇或在Cbz情形中用碳酸鈣及氫氣移除保護基團，得到期望胺I。若需要，則藉由重結晶、研磨、製備型薄層層析、諸如使用Biotage®設備之矽膠的急驟層析、或HPLC純化該產物。藉由HPLC純化之化合物可分離成相應鹽。

在某些情形中以上反應圖中所繪示產物I或合成中間體可藉由(例如)操縱Ar或V上之取代基來進一步修飾。該等

操縱可包括(但不限於)彼等熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醃化及水解反應。

在某些情形中可改變上述反應方案之實施順序以促進反應或避免不需要之反應產物。

本發明之結構式I化合物可按照下列反應圖及實例之程序使用適當材料來製備且可藉由下列具體實例來進一步例示。然而，不應將在各實例中所示化合物詮釋為形成視為本發明之唯一物種。該等實例進一步闡明關於本發明化合物製備之詳情。彼等熟習此項技術者可容易地理解，可使用下列製備程序之條件及過程之已知變化形式來製備此等化合物。本發明化合物通常以其醫藥上可接受之鹽形式分離，例如，彼等先前於上文中所述者。對應於分離鹽之游離胺鹼可藉由用諸如碳酸氫鈉水溶液、碳酸鈉水溶液、氫氧化鈉水溶液及氫氧化鉀水溶液等適宜鹼中和並將所釋放出胺游離鹼萃取至有機溶劑中繼而蒸發來產生。以此方式分離之胺游離鹼可藉由溶於有機溶劑中繼而添加適當酸且接下來實施蒸發、沉澱或結晶而進一步轉化成另一醫藥上可接受之鹽。除非另外注明，否則所有溫度均以攝氏度計。藉由電噴霧離子質譜法量測質譜(MS)。

下列係在說明下文所示中間體及實例合成中所用縮寫之列表。

縮寫之列表：

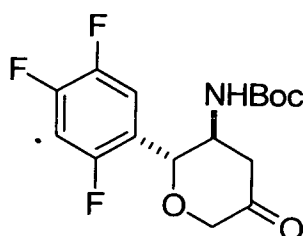
Alk = 烷基

Ar = 芳基

Boc	=	第三-丁氧基羰基
br	=	寬峰
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	=	二氯甲烷
d	=	雙重峰
DBU	=	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯
DEAD	=	偶氮二甲酸二乙酯
DMA	=	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	=	二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲基亞砜
ESI	=	電噴霧離子化
EtOAc	=	乙酸乙酯
HATU	=	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N,N'</i> -四甲基脲鎘
HOAc	=	乙酸
LC-MS	=	液相層析質譜法
LiOH	=	氫氧化鋰
m	=	多重峰
MeOH	=	甲醇
MgSO <sub>4</sub>	=	硫酸鎂
MS	=	質譜分析
NaOH	=	氫氧化鈉
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	=	硫酸鈉
NMR	=	核磁共振法
PG	=	保護基團

Ph	=	苯基
Rt或RT	=	室溫
s	=	單峰
t	=	三重峰
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃

## 中間體 1



[(2*R*,3*S*)-5-氧代-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-吡喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

## 步驟 A：2,4,5-三氟苯甲酸苯酯

將苯酚 (13.3 g, 141 mmol) 存於乾燥二氯甲烷 (370 mL) 中之溶液在冰浴中冷卻並用 *N,N*-二異丙基乙基胺 (34 mL, 193 mmol) 處理，繼而經 15 分鐘時間逐滴添加 2,4,5-三氟苯甲醯氯 (25 g, 129 mmol)。移除冰浴，在室溫下持續攪拌 2 小時且隨後將溶液轉移至分液漏斗並將有機層相繼用氫氯酸溶液 (2 *N*, 150 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (150 mL) 及鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、蒸發並於矽石上藉由相繼用己烷並隨後用存於己烷中之 0-5% 醚以梯度式洗脫來分批純化所得固體產物，產生白色固體狀 2,4,5-三氟苯甲酸苯酯。

### 步驟B：2-硝基-1-(2,4,5-三氟苯基)乙酮

用己烷(4×100 mL)清洗氫化鈉(12 g, 60%存於油中, 297 mmol), 用無水氮沖洗, 使之懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(350 mL)中且隨後用硝基甲烷(44 mL, 81 mmol)處理。將所得混合物在室溫下攪拌2.5小時, 冷卻至0°C且隨後用2,4,5-三氟苯甲酸苯酯(22.8 g, 90.0 mmol)存於*N,N*-二甲基甲醯胺(180 mL)之溶液處理2小時之時間段。將該反應混合物保持在該溫度過夜並在室溫下連續再攪拌一小時。將該混合物倒入冰(400 g)及濃氫氯酸(48 mL)中。使用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取水性混合物。將經合併有機層用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥、過濾且隨後於低壓下進行蒸發。將粗產物溶於醚-己烷(1:1, 240 mL)及水(200 mL)中。分離有機層並藉由過濾回收在冰箱中靜置及冷卻時形成之晶體並乾燥之, 產生灰白色固體狀2-硝基-1-(2,4,5-三氟苯基)乙酮。

### 步驟C：3-亞甲基-5-硝基-6-(2,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫-2*H*- 嘓喃

將3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(1.0 g, 8 mmol)及碘化鈉(6.6 g, 44 mmol)存於丙酮(60 mL)中之混合物在室溫下攪拌20小時, 在低壓下蒸發並溶於二氯甲烷(150 mL)及水(50 mL)中。有機層經硫酸鈉乾燥、過濾及蒸發, 產生淺紅色油狀3-碘代-2-(碘代甲基)丙-1-烯(2.45 g)。將*N,N*-二異丙基乙基胺(0.20 mL)加至2-硝基-1-(2,4,5-三氟苯基)乙酮(110 mg, 0.5 mmol)存於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)及3-碘代-2-

(碘代甲基)丙-1-烯(170 mg, 0.55 mmol)之溶液中並將該混合物在 60°C 下加熱 2.5 小時，經蒸發並藉由 Biotage Horizon®系統層析(矽石，梯度 0-30%存於己烷中之二氯甲烷)加以純化，產生 3-亞甲基-5-硝基-6-(2,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫-2*H*-哌喃。

步驟 D：(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-3-硝基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃

向 3-亞甲基-5-硝基-6-(2,4,5-三氟苯基)-3,4-二氫-2*H*-哌喃(798 mg, 2.94 mmol)存於氯仿(42 mL)及異丙醇(7.8 mL)之溶液中加入矽膠(5.1 g)及硼氫化鈉(420 mg, 11.1 mmol)並將該反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後藉由逐滴加入氫氯酸(6 mL, 2 *N*)將反應混合物猝滅並過濾之。用乙酸乙酯(100 mL)洗滌所得固體殘留物。將經合併濾液相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發。將所得琥珀色油狀物(802 mg)溶於四氫呋喃(15 mL)中並添加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 40  $\mu$ L)。將該溶液攪拌 105 分鐘且隨後移至含有乙酸乙酯(100 mL)及 1 *N*氫氯酸(50 mL)之分液漏斗中。用鹽水洗滌有機層，並用乙酸乙酯萃取水性層。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發以產生粗產物，將其藉由急驟層析法(矽石，8-10%存於己烷中之醚)加以純化以產生反式-5-亞甲基-3-硝基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃。藉由 HPLC(ChiralCel OD, 1.5%異丙醇存於庚烷中)拆分一部分此產物(388 mg)以產生流動較慢之對映異構體(2*R*,3*S*)-5-亞

甲基-3-硝基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃。

步驟E：(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺

向經劇烈攪拌的(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-3-硝基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃(200 mg, 0.73 mmol)及鋅粉(561 mg, 8.59 mmol)存於乙醇(7 mL)之懸浮液中加入6*N*氫氯酸(2.3 mL, 14 mmol)。1小時後，用醚(100 mL)及氫氧化鈉水溶液(2.5 *N*, 40 mL)處理該混合物。將有機層用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發以產生(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺，其未進一步純化即用於下一步驟。

步驟F：[(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

向(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺((177 mg, 0.73 mmol)存於二氯甲烷(5 mL)之溶液中加入二碳酸二-第三丁基酯(239 mg, 1.1 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌2.5小時。在低壓下蒸發該溶液，得到白色固體狀[(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟G：[(2*R*,3*S*)-5-羥基-5-(羥基甲基)-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

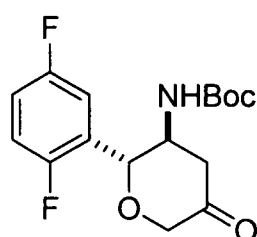
向[(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(203 mg, 0.59 mmol)存於第三

丁醇(6 mL)、丙酮(3 mL)及水(1.5 mL)之溶液中加入四氧化鐵(0.113 mL存於第三丁醇之2.5%溶液, 0.009 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘且隨後用*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(92 mg, 0.79 mmol)處理並攪拌。兩天後, 用亞硫酸氫鈉水溶液(5 mL, 2.0 *N*)處理該反應混合物, 10分鐘後用乙酸乙酯處理。將有機層相繼用2 *N*氫氯酸及飽及碳酸氫鈉水溶液洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發以產生[(2*R*,3*S*)-5-羥基-5-(羥基甲基)-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯, 其未經進一步純化即用於下一步驟。

**步驟H: [(2*R*,3*S*)-5-氧代基-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基第三丁基酯**

向[(2*R*,3*S*)-5-羥基-5-(羥基甲基)-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(223 mg, 0.59 mmol)存於四氫呋喃(4 mL)之溶液中加入高碘酸鈉(143 mg, 0.67 mmol)存於水(1.3 mL)之溶液中並將該混合物攪拌3小時。將該混合物濃縮並藉由急驟層析法(矽石, 梯度5-20%存於氯仿中之乙酸乙酯)加以純化以產生白色固體狀[(2*R*,3*S*)-5-氧代-2-(2,4,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。

中間體 2



**[(2R,3S)-5-氧代-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-嘓喃-3-基]胺基  
甲酸第三丁基酯**

**步驟A：1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙醇**

向5°C下之氫氧化鈉(1 N, 3 L)及甲醇(1500 mL)中經1小時時間逐滴加入2,5-二氟苯甲醛(350 g, 2.46 mol)及硝基甲烷(157 mL, 2.9 mol)存於甲醇(350 mL)之溶液中。然後用冰乙酸(165 mL)中和該反應混合物。添加二乙基醚(1500 mL)並分離各層。將有機層相繼用飽和碳酸鈉水溶液(1000 mL)及飽和鹽水溶液(1000 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙醇，其未經進一步純化而可用於步驟B。

**步驟B：2-硝基-1-(2,5-二氟苯基)乙酮**

在10°C下將戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(125 g)存於二氯甲烷(600 mL)之溶液經30分鐘時間加入在步驟A中製得的硝基醇(46.3 g)之溶液中。繼續攪拌2小時，且隨後將該反應混合物倒至碳酸氫鈉(300 g)與硫代硫酸鈉(333 g)存於水(3 L)之混合物中。用甲基第三丁基醚(MTBE)(2 L)萃取期望產物。用HCl(2 N, 1.5 L)中和水性層並用MTBE(3 L)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鎂乾燥、過濾、蒸發並藉由層析法(矽膠，用二氯甲烷洗脫)純化殘留物以產生期望硝基酮。

**步驟C：3-碘代-2-(碘代甲基)丙-1-烯**

將3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(1.0 g, 8 mmol)及碘化鈉(6.6 g, 44 mmol)存於丙酮(60 mL)中之混合物在室溫下攪拌20

小時，在低壓下蒸發並在二氯甲烷(150 mL)與水(50 mL)之間分配。將該有機層經硫酸鈉乾燥、過濾及蒸發以產生淺紅色油狀3-碘代-2-(碘代甲基)丙-1-烯。

**步驟D：3-亞甲基-5-硝基-6-(2,5-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-哌喃**

將*N,N*-二異丙基乙基胺(184 mL)加至2-硝基-1-(2,5-二氟苯基)乙酮(92.7 g, 461 mmol)存於*N,N*-二甲基甲醯胺(1000 mL)及3-碘代-2-(碘代甲基)丙-1-烯(156 g, 507 mmol)之溶液中。將該混合物在60°C下加熱2小時，蒸發並藉由層析法(矽膠，梯度0-30%存於己烷中之二氯甲烷)加以純化以產生3-亞甲基-5-硝基-6-(2,5-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-哌喃。

**步驟E：(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-3-硝基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-哌喃**

藉由按照在中間體1，步驟D中所述相同方法使用3-亞甲基-5-硝基-6-(2,5-三氟苯基)-3,4-二氫-2H-哌喃來製造此化合物。

**步驟F：(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-哌喃-3-胺**

藉由按照在中間體1，步驟E中所述相同方法使用(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-3-硝基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-哌喃來製造此化合物。

**步驟G：[(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯**

藉由按照在中間體 1，步驟 F 中所述相同方法使用 (2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-胺來製造此化合物。

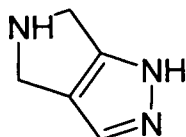
步驟 H：[(2*R*,3*S*)-5-羥基-5-(羥基甲基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

藉由按照在中間體 1，步驟 G 中所述相同方法使用 [(2*R*,3*S*)-5-亞甲基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯來製造此化合物。

步驟 I：[(2*R*,3*S*)-5-氧代基-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

向 0°C 下之 [(2*R*,3*S*)-5-羥基-5-(羥基甲基)-2-(2,5-三氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (10.5 g) 存於甲醇 (100 mL) 之溶液中加入吡啶 (7.8 mL) 及四乙酸鉛 (21.7 g)。將該反應混合物攪拌 20 分鐘。用乙酸乙酯進行水性處理得到粗產物，藉由層析法 (矽石，0-50% 乙酸乙酯/庚烷) 純化之以產生白色固體狀 [(2*R*,3*S*)-5-氧代-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯。

### 中間體 3



步驟 A：(3*Z*)-3-[(二甲基胺基)亞甲基]-4-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

用 DMF-DMA (267 g, 2241 mmol) 處理 3-氧代吡咯啉-1-

甲酸第三丁基酯(40 g, 216 mmol)之溶液並在105°C下加熱40分鐘。使該溶液經冷卻並在低壓下蒸發且用己烷(200 mL)處理所得橙色固體並在冰箱中冷卻3天。藉由過濾收集如此所得淺褐色-黃色固體，乾燥之且其未經進一步純化即用於下一步驟。

#### 步驟B：1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶

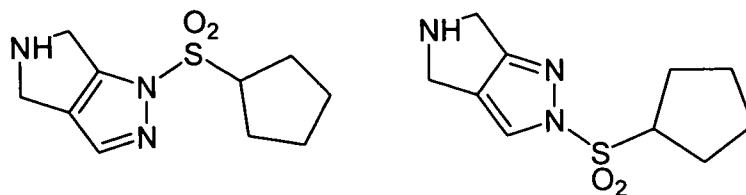
在密封管中將肼(3 mL)及(3*Z*)-3-[(二甲基氨基)亞甲基]-4-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(19.22 g)存於乙醇(40 mL)之溶液在85°C下加熱4小時。在低壓下移除溶劑，並用二氯甲烷(160 mL)及乙酸乙酯(15 mL)研磨殘留物。過濾所得固體。濃縮濾液並再次研磨所得固體且過濾之。將經合併固體用存於甲醇中之4 N氫氯酸(250 mL)處理並攪拌6 h。將該反應混合物濃縮並乾燥。將所得固體用存於甲醇中之4 N氫氯酸(250 mL)再處理6 h。在濃縮並乾燥後，用存於甲醇(2 N, 300 mL)中之氨及氫氧化銨水溶液(28%, 30 mL)處理所得氫氯酸鹽並濃縮至乾燥。用甲醇(70 mL)及水(5 mL)處理所獲得固體並分三批藉助 Biotage Horizon®系統(矽石，梯度5-17%甲醇，含有10%存於乙酸乙酯中之濃氫氧化銨)加以純化以產生1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.04 (d, 4H); 7.39(s, 1H)。

#### 中間體4

1-(環戊基磺醯基)-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶

2-(環戊基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶



步驟A：1-(環戊基磺醯基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(1*H*)-甲酸第三丁基酯(A)及2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-甲酸第三丁基酯(B)

向N-Boc-吡啶并吡咯啉(中間體3，步驟B)(316 mg, 1.51 mmol)存於二氯甲烷之溶液中相繼添加*N,N*-二異丙基乙基胺(0.791 mL)及環戊烷磺醯氯(0.299 mL, 2.265 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌18 h。將該反應混合物裝載至Biotage™管柱並用存於己烷中之50%乙酸乙酯實施層析以得到均為灰白色固體狀之中間體A及B。LC-MS: 342.09 (M+1)。

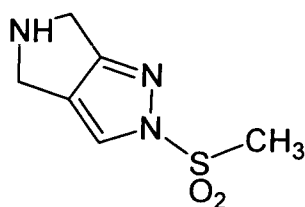
步驟B：1-(環戊基磺醯基)-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶

在室溫下用三氟乙酸(4.0 mL)將存於二氯甲烷(4.0 mL)中之在先前步驟中所製備得中間體A(84 mg)處理2 h。將該反應混合物濃縮並藉助Biotage™管柱純化，用2.5-5%甲醇及0.25-0.5%氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物洗脫，以提供褐色漿狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.60-1.81 (m, 4H); 1.92-2.11 (m, 4H); 3.92 (m, 2H); 4.05(m, 1H); 4.12 (m, 2H); 及 7.60 (s, 1H)。LC-MS: 242.10 (M+1)。

2-(環戊基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶

在室溫下用三氟乙酸(4.0 mL)將存於二氯甲烷(4.0 mL)中之在上文步驟A中所製備中間體B (275 mg)處理2 h。將該反應物濃縮並藉助矽膠管柱純化殘留物，用5%甲醇及0.5%氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物洗脫以產生褐色漿狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.60-1.75 (m, 4H); 1.89-2.07 (m, 4H); 3.93-4.01 (m, 5H); 及7.84 (s, 1H)。LC-MS: 242.05 (M+1)。

### 中間體5



### 2-(甲基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑

步驟A：1-(甲基磺醯基)]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸第三丁基酯(A)及2-(甲基磺醯基)]-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-甲酸第三丁基酯(B)

將N-Boc-吡唑并吡咯啉(中間體3，步驟B) (27.16 g, 130 mmol)存於無水乙腈(1.0 L)中之懸浮液填裝至配備有溫度計及加料漏斗之2.0 L三頸燒瓶中且隨後在氮氣氛中用一份氫化鈉(60%存於油中之分散液，6.23 g, 156 mmol)處理之。將該反應混合物在室溫下攪拌2 h。隨後在冰浴中冷卻所得白色懸浮液並藉由加料漏斗緩慢地添加甲烷磺醯氯(25.2 mL, 324 mmol)。隨後移除該冰浴並將該混合物在室溫下攪拌1 h。將該反應混合物用水(500 mL)猝滅並分離各層。隨後用2x500 mL二氯甲烷萃取水性層。經合併有機層

經硫酸鈉乾燥並在低壓下濃縮以得到產物A與產物B之無色漿狀混合物。在CD<sub>3</sub>OD中之NMR表明兩種產物之1:1混合物，其中在產物A中吡啶環上之質子在7.70 ppm下出現而在產物B中該質子係在7.95 ppm下出現。LC-MS: 288.08 (M+1)。

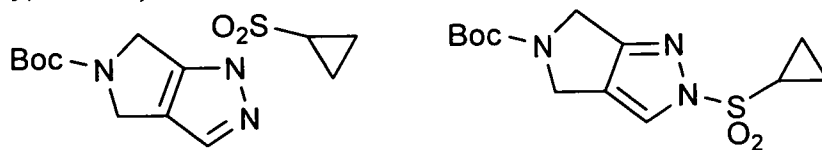
#### 步驟B：2-(甲基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶

在0°C下，將三氟乙酸(200 mL)緩慢地添加至含有在先前步驟中所製備得中間體A及中間體B (48.4 g, 168 mmol)存於二氯甲烷(400 mL)之溶液中。在添加後，移除冷卻浴並將該反應物在室溫下攪拌2 h。在低壓下移除溶劑且隨後用500 mL 25%甲醇及2.5%氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物中和所得三氟乙酸鹽。在移除溶劑後，在藉助Biotage™管柱(2x340 g)實施層析，用2.5-12.5%甲醇及0.25-1.25%氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物洗脫後獲得期望中間體5。LC-MS: 109.85 (M+1)。

#### 中間體6

##### 1-(環丙基磺醯基)-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶

##### 2-(環丙基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶



步驟A：1-(環丙基磺醯基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸第三丁基酯(A)及2-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸第三丁基

**酯 (B)**

在室溫下於氮中將氫化鈉(60%存於油中之分散液, 1.55 g, 38.7mmol)存於無水乙腈(200 mL)中之懸浮液一次性添加至N-Boc-吡啶并吡咯啉(中間體3, 步驟B) (5.3 g, 25.5 mmol)中。將該反應混合物在室溫下攪拌2 h。向所得白色懸浮液中緩慢地添加環丙烷磺醯氯(6.9 g, 49.1 mmol)並將該混合物在室溫下攪拌18 h, 用水(120 mL)猝滅之且分離各層。隨後用2x100 mL二氯甲烷萃取水性層。經合併有機層經硫酸鈉乾燥並在低壓下濃縮。藉助矽石層析(300 g Biotage™管柱)純化粗材料並用存於己烷中之15-80%乙酸乙酯洗脫以產生均為白色固體狀之化合物A及化合物B。

LC-MS: 314.21(M+1)。

**步驟B: 1-(環丙基磺醯基)-1,4,5,6-四氫吡啶并[3,4-c]吡啶**

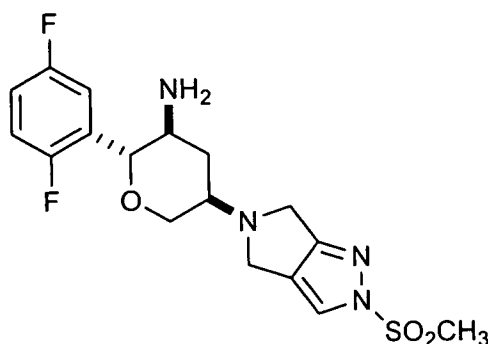
在室溫下, 用三氟乙酸(1.0 mL)處理化合物A (60 mg, 0.19 mmol)存於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液。在1.5 h後, 將該反應物濃縮並藉助矽膠管柱使用5-10%甲醇及0.5-1% NH<sub>4</sub>OH存於二氯甲烷中之混合物實施純化以得到琥珀色泡沫狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.14-1.23 (m, 2H); 1.31-1.38 (m, 2H); 2.91-2.97 (m, 1H); 4.01-4.05 (m, 2H); 4.20-4.24 (m, 2H); 7.60 (s, 1H)。LC-MS: 214.13 (M+1)。

**2-(環丙基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡啶并[3,4-c]吡啶**

在室溫下, 用三氟乙酸(4.0 mL)處理化合物B (205 mg, 0.65 mmol)存於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液。在1.5 h後,

將該反應物濃縮並用存於甲醇中之2 N氫氧化銨中和以得到褐色漿狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.17-1.23 (m, 2H); 1.31-1.38 (m, 2H); 2.84-2.91 (m, 1H); 3.96-3.99 (m, 4H); 7.82 (s, 1H)。LC-MS: 214.13 (M+1)。

## 實例 1



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

步驟 A: {(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

將中間體 2 (26.3 g, 80 mmol) 及 2-(甲基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 5) (15.07 g, 80 mmol) 存於無水甲醇 (1.5 L) 中之混合物在室溫下攪拌 2 h。向所得白色懸浮液中添加癸硼烷 (2.95 g, 24.15 mmol) 並將該混合物在室溫下攪拌過夜。移除甲醇並藉助兩個 65i Biotage™ 管柱純化殘留物，用存於二氯甲烷中之 5-50% 乙酸乙酯洗脫以提供白色固體狀標題化合物。

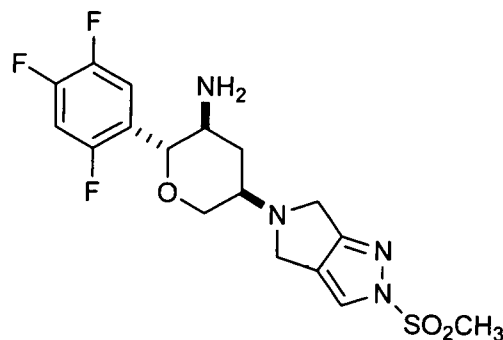
LC-MS: 499.10 (M+1)。

步驟 B: (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-

2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

在室溫下，用存於二氯甲烷(200 mL)中之三氟乙酸(100 ml)移除步驟A之產物(13.78 g, 27.67 mmol)中之BOC基團。在攪拌2 h後，將該反應物濃縮並用25% MeOH及2.5% 氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物中和。在低壓下移除溶劑並藉助65i Biotage™管柱純化所得粗材料，用1.25-5% MeOH及0.125-0.5% 氫氧化銨存於二氯甲烷中之混合物洗脫。所分離材料進一步藉由在60°C下自5:1 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>重結晶來純化。用冷2:1 EtOAc/己烷洗滌結晶產物以得到淡褐色固體狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.71 (q, 1H, J=12 Hz), 2.56-2.61 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.48 (t, 1H, J=12 Hz), 3.88-3.94 (m, 4H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, J=12 Hz), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.88(s, 1H)。LC-MS: 399.04 (M+1)。

實例 2



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

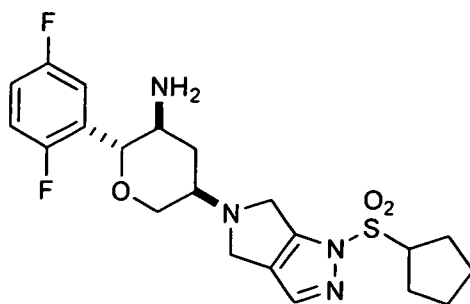
步驟 A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

將中間體 1 (516 mg, 1.5 mmol) 及 2-(甲基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 5) (280 mg, 1.5 mmol) 存於無水甲醇 (70 ml) 中之混合物攪拌 30 min，然後添加癸硼烷 (54.8 mg, 0.45 mmol)。將該反應物在室溫下攪拌 18 h。將該反應物濃縮並藉助 40 M Biotage™ 矽石管柱純化，用存於二氯甲烷中之 0-10% 乙酸乙酯 (以洗掉次要同分異構體) 及存於二氯甲烷中之 1.25% 甲醇洗脫以洗脫出作為白色固體獲得之標題化合物。LC/MS: 517.05 (M+1)。

步驟 B：(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

在室溫下，用三氟乙酸 (10 mL) 處理存於二氯甲烷 (20 mL) 中之在上文步驟 A 中所獲得中間體 (379 mg, 0.734 mmol)。在 2 h 後，將該反應物濃縮並藉助矽膠管柱 (40S Biotage™) 純化粗材料，用存於二氯甲烷中之含有 10% NH<sub>4</sub>OH 之 0-2% 甲醇洗脫以得到白色固體狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.50 (q, 1H, J=12 Hz); 2.43-2.49 (m, 1H); 2.88 (td, 1H, J=12, 6Hz); 3.11-3.18 (m, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.40 (t, 1H, J=12 Hz); 3.48-3.92 (m, 4H); 4.23-4.28 (m, 2H); 7.14-7.20 (m, 1H); 7.36-7.42 (m, 1H); 7.86 (s, 1H)。LC-MS: 417.12 (M+1)。

## 實例 3



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

步驟 A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

將中間體 2 (50.1 mg, 0.15 mmol) 及 1-(環戊基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 4) (35 mg, 0.15 mmol) 存於無水甲醇 (1.0 mL) 中之混合物攪拌 30 min，然後添加癸硼烷 (5.32 mg, 0.044 mmol)。在室溫下攪拌 18 h 後，將該反應混合物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用存於二氯甲烷中之 50% 乙酸乙酯洗脫，以產生無色膜狀標題化合物。LC-MS: 553.46 (M+1)。

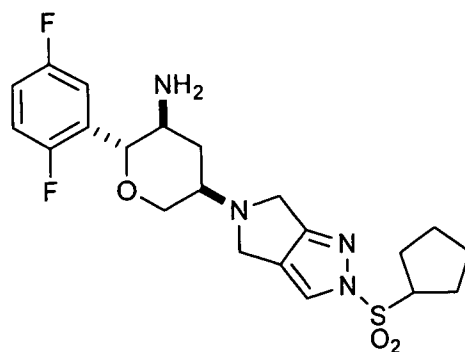
步驟 B：(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺

在室溫下，用三氟乙酸 (2 mL) 處理在上文步驟 A 中所獲得中間體 (49 mg, 0.089 mmol) 存於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液。在 1.5 h 後，將該反應混合物濃縮並藉由製備型薄層層

析純化，用存於二氯甲烷中之含有 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  之 5% 甲醇洗脫，以得到標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.54 (q, 1H,  $J=12$  Hz); 1.62-1.77 (m, 4H); 1.92-2.08 (m, 4H); 2.42-2.49 (m, 1H); 2.98-3.06 (m, 1H); 3.07-3.14 (m, 1H); 3.40 (t, 1H,  $J=12$  Hz); 3.87-3.91 (m, 2H); 4.01-4.08 (m, 1H); 4.09-4.17 (m, 2H); 4.20-4.27 (m, 1H); 4.34 (d, 1H,  $J=10$  Hz); 7.08-7.18 (m, 2H); 7.20-7.25 (m, 1H); 7.64 (s, 1H)。LC-MS: 453.10 (M+1)。

#### 實例 4



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-嘓喃-3-胺三氟乙酸鹽

步驟 A: {(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-嘓喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

將中間體 2 (92 mg, 0.28 mmol) 及 2-(環戊基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 4) (68 mg, 0.28 mmol) 存於無水甲醇 (2.0 mL) 中之混合物攪拌 30 min，然後

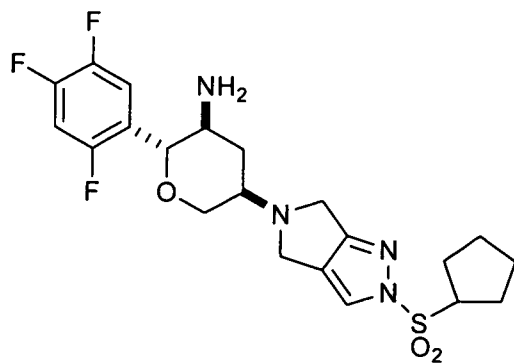
添加癸硼烷 (10.3 mg, 0.085 mmol)。在室溫下攪拌 18 h 後，將該反應混合物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用存於二氯甲烷中之 30% 乙酸乙酯洗脫以產生白色固體狀標題化合物。LC-MS: 553.37 (M+1)。

步驟 B: (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

在室溫下，用三氟乙酸 (3 mL) 處理在上文步驟 A 中所獲得中間體 (90 mg, 0.16 mmol) 存於二氯甲烷 (6 mL) 中之溶液。在 1.5 h 後，將該反應混合物濃縮以得到標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.61-1.74 (m, 4H); 1.92-2.08 (m, 4H); 2.11 (q, 1H, J=12 Hz); 2.78-2.84 (m, 1H); 3.68 (td, 1H, J=12, 4 Hz); 3.78 (t, 1H, J=12 Hz); 3.88-3.96 (m, 1H); 4.02-4.10 (m, 1H); 4.49-4.67 (m, 5H); 4.71 (d, 1H, J=12 Hz); 7.19-7.27 (m, 2H); 7.28-7.33 (m, 1H); 8.09 (s, 1H)。LC-MS: 453.04 (M+1)。

### 實例 5



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟

## 乙酸鹽

步驟A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

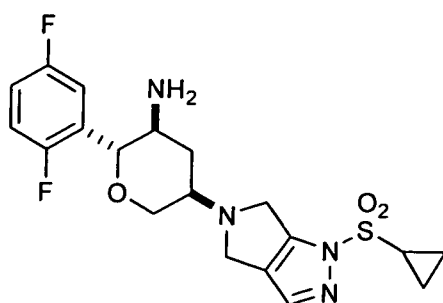
將中間體1 (97 mg, 0.28 mmol)及2-(環戊基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑(中間體4) (68 mg, 0.28 mmol)存於無水甲醇(2.0 mL)中之混合物攪拌30 min，然後添加癸硼烷(10.3 mg, 0.085 mmol)。在RT下攪拌18 h後，將該反應混合物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用存於二氯甲烷中之30%乙酸乙酯洗脫以產生白色固體狀標題化合物。LC-MS: 571.34 (M+1)。

步驟B：(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環戊基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

在室溫下用三氟乙酸(3 mL)處理在上文步驟A中所獲得中間體(93 mg, 0.16 mmol)存於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。在1.5 h後，將該反應物濃縮以得到標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.71-1.76 (m, 4H); 1.92-2.08 (m, 4H); 2.12 (q, 1H, J=12 Hz); 2.79-2.85 (m, 1H); 3.64 (td, 1H, J=10, 6Hz); 3.79 (t, 1H, J=12 Hz); 3.90-3.98 (m, 1H); 4.02-4.10 (m, 1H); 4.48-4.54 (m, 1H); 4.57-4.72 (m, 5H); 7.24-7.33 (m, 1H); 7.46-7.54 (m, 1H); 8.10 (s, 1H)。LC-MS: 471.04 (M+1)。

## 實例6



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

步驟 A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

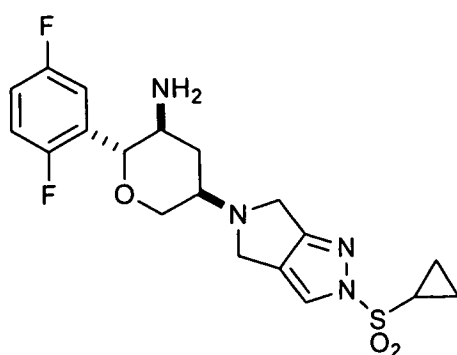
將中間體 2 (26 mg, 0.08 mmol) 及 1-(環丙基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 6) (18 mg, 0.084 mmol) 存於無水甲醇 (1.0 mL) 中之混合物攪拌 30 min，然後添加癸硼烷 (2.9 mg, 0.024 mmol)。在室溫下攪拌 18 h 後，將該反應混合物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用存於二氯甲烷中之 50% 乙酸乙酯洗脫以產生白色固體狀標題化合物。LC-MS: 525.2 (M+1)。

步驟 B：(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[1-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

在室溫下，用三氟乙酸 (1 mL) 處理在上文步驟 A 中所獲得中間體 (52 mg, 0.099 mmol) 存於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液。在 1.5 h 後，將該反應混合物濃縮並藉助逆相 HPLC 使用含有 0.05 TFA v/v 之 H<sub>2</sub>O/乙腈純化，以得到標題化合

物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.21-1.27 (m, 2H); 1.38-1.43 (m, 2H); 2.06 (q, 1H, J=14 Hz); 2.73-2.79 (m, 1H); 2.29-3.06 (m, 1H); 3.57-3.64 (m, 1H); 3.74 (t, 1H, J=12 Hz); 3.81-3.90 (m, 1H); 4.44-4.54 (m, 3H); 4.69 (d, 1H, J=12 Hz); 4.71-4.81 (m, 2H); 7.18-7.26 (m, 2H); 7.27-7.32 (m, 1H); 7.74(s, 1H)。LC-MS: 425.21 (M+1)。

## 實例 7



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環丙基磺酰基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

步驟 A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環丙基磺酰基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯

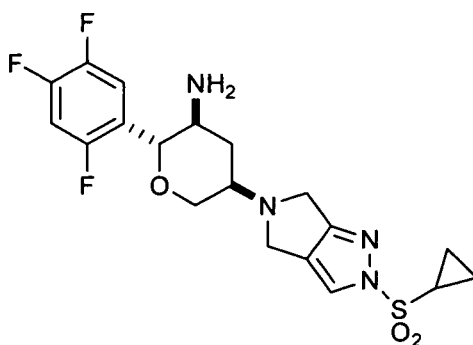
將中間體 2 (1.10g, 3.38 mmol) 及 2-(環丙基磺酰基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶 (中間體 6) (600 mg, 2.81 mmol) 存於無水甲醇 (80 mL) 中之混合物攪拌 30 min，然後添加癸硼烷 (206 mg, 1.7 mmol)。在 RT 下攪拌 18 h 後，將該反應物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用 5% 甲醇及 1% NH<sub>4</sub>OH 存於二氯甲烷中之混合物洗脫以產生白色固體

狀標題化合物。LC-MS: 425.01 (M+1)。

步驟B：(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-5-[2-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

在室溫下，用三氟乙酸(3 ml)處理上文步驟A之中間體(93 mg, 0.16 mmol)存於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。在1.5 h後，將該反應混合物濃縮以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.17-1.23 (m, 2H); 1.34-1.40 (m, 2H); 2.08 (q, 1H, J=12 Hz); 2.80 (d, 1H, J=12 Hz); 2.91-2.97 (m, 1H); 3.58-3.66 (m, 1H); 3.76 (t, 1H, J=12 Hz), 3.82-3.90 (m, 1H); 4.47-4.62 (m, 5H); 4.70 (d, 1H, J=10 Hz); 7.18-7.26 (m, 2H); 7.28-7.32 (m, 1H); 8.05 (s, 1H)。LC-MS: 425.01 (M+1)。

### 實例 8



(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-2*H*-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽

步驟A：{(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-基]四氫-

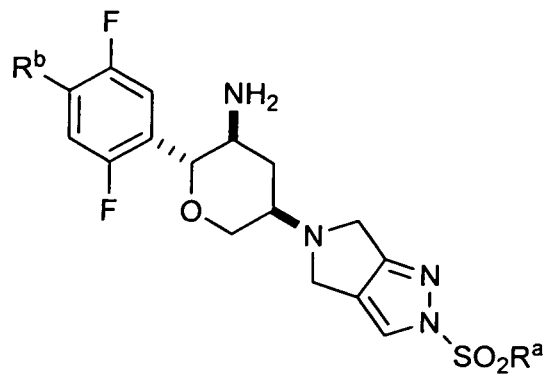
**2H-哌喃-3-基}胺基甲酸第三丁基酯**

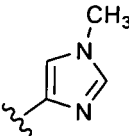
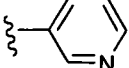
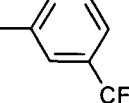
將中間體 1 (94 mg, 0.27 mmol) 及 2-(環丙基磺醯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶 (中間體 6) (58 mg, 0.27 mmol) 存於無水甲醇中之混合物攪拌 30 min，然後添加癸硼烷 (10 mg, 0.083 mmol)。在室溫下攪拌 18 h 後，將該反應混合物濃縮並藉助製備型薄層層析板純化，用存於二氯甲烷中之 50% 乙酸乙酯洗脫，以產生白色固體狀標題化合物。LC-MS: 543.30 (M+1)。

**步驟 B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-三氟苯基)-5-[2-(環丙基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5(4H)-基]四氫-2H-哌喃-3-胺三氟乙酸鹽**

在室溫下，用三氟乙酸 (3 mL) 處理在上文步驟 A 中所獲得產物 (74 mg, 0.14 mmol) 存於二氯甲烷 (6 mL) 中之溶液。在 1.5 h 後，將該反應混合物濃縮以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ. 1.18-1.24 (m, 2H); 1.35-1.40 (m, 2H); 2.12 (q, 1H, J=12 Hz); 2.79-2.86 (m, 1H); 2.92-2.98 (m, 1H); 3.64 (td, 1H, J=12, 6Hz); 3.79 (t, 1H, J=12 Hz); 3.90-3.98 (m, 1H); 4.48-4.54 (m, 1H); 4.57-4.72 (m, 5H); 7.25-7.32 (m, 1H); 7.46-7.53 (m, 1H); 8.08 (s, 1H)。LC-MS: 443.04 (M+1)。

藉由基本上按照對實例 1 至實例 8 所述方法來製造下列額外實例。



實例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	LC-MS
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	413.01
10	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	431.15
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	427.30
12	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	445.04
13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	427.11
14	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	445.13
15		H	465.23
16		H	462.05
17		H	529.2

### 醫藥調配物之實例

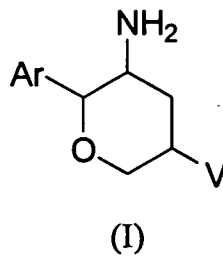
作為口服醫藥組合物之具體實施例，100 mg有效能錠劑係由100 mg任一實例、268 mg微晶纖維素、20 mg交聯羧甲基纖維素鈉及4 mg硬脂酸鎂組成。首先將活性微晶纖維素與交聯羧甲基纖維素摻和在一起。隨後由硬脂酸鎂潤滑該混合物並壓成錠劑。

儘管已參考本發明之某些特定實施例對本發明進行了闡述及說明，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可對程序及方

案進行各種改變、變化、改良、替代、刪減或添加，此並不背離本發明之精神及範圍。舉例而言，對欲用上述本發明化合物治療之任何適應症，亦可根據欲治療哺乳動物之不同反應性採用除上文所述特定劑量外之其他有效劑量。所觀察到的具體醫藥響應可根據並端視所選特定活性化合物或是否存在醫藥載劑以及所用調配物類型及投藥方式而定，且根據本發明之目的及實踐，此等預期結果差別或差異亦涵蓋於本發明中。因此，本發明意欲由隨附申請專利範圍之範疇界定且該等技術要求應盡可能以合理廣泛的含義來理解。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種結構式I之化合物，

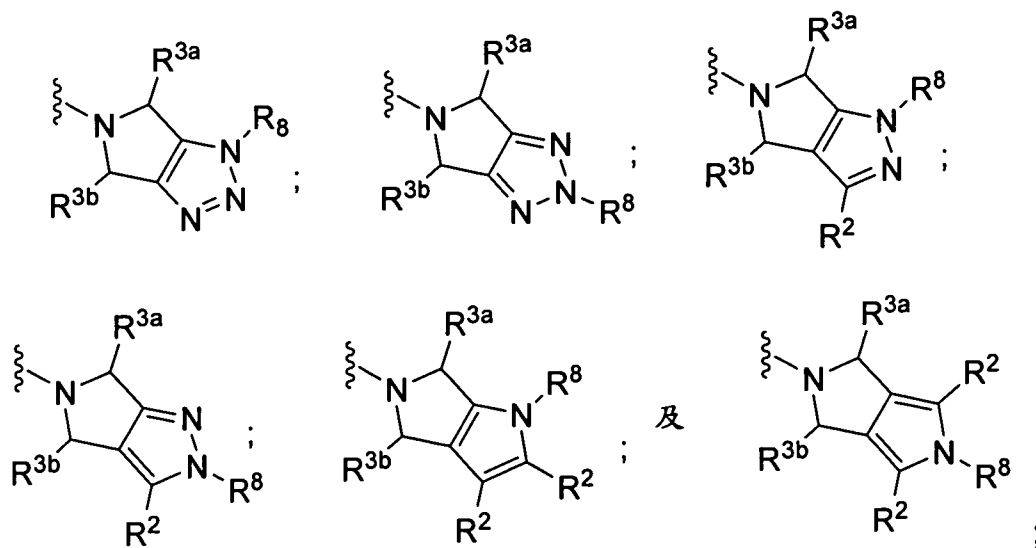


公告本

102年2月27日修正本

或其醫藥上可接受之鹽；其中

V係選自由下列組成之群：

Ar係視情況經1至5個R<sup>1</sup>取代基取代之苯基；每一R<sup>1</sup>獨立地選自由下列組成之群：

鹵素，

氰基，

羥基，

C<sub>1-6</sub>烷基，視情況經1至5個氟取代，及C<sub>1-6</sub>烷氧基，視情況經1至5個氟取代；每一R<sup>2</sup>獨立地選自由下列組成之群：

氫，

鹵素，

氟基，

$C_{1-10}$  烷氧基，其中烷氧基視情況經 1 至 5 個獨立地選自  
 氟及羥基之取代基取代，

$C_{1-10}$  烷基，其中烷基視情況經 1 至 5 個獨立地選自氟及  
 羥基之取代基取代，

$(CH_2)_n-C_{3-6}$  環烷基，其中環烷基視情況經 1 至 3 個獨立  
 地選自鹵素、羥基、氟基、硝基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  烷  
 基氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷氧基之取代基取  
 代，其中烷基及烷氧基視情況經 1 至 5 個氟取代，及

$(CH_2)_n-COOH$ ；

其中  $(CH_2)_n$  中任何個別亞甲基  $(CH_2)$  碳原子視情況經 1 至 2  
 個獨立地選自氟、羥基、 $C_{1-4}$  烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基之取代基  
 取代，其中烷基及烷氧基視情況經 1 至 5 個氟取代；

$R^{3a}$  及  $R^{3b}$  各自獨立地為氫或視情況經 1 至 5 個氟取代之  $C_{1-4}$   
 烷基；

$R^8$  係選自由下列組成之群：

- $SO_2C_{1-6}$  烷基，

- $SO_2C_{3-6}$  環烷基，

- $SO_2$ -芳基，

- $SO_2$ -雜芳基，

- $C(O)C_{1-6}$  烷基，

- $C(O)C_{3-6}$  環烷基，

- $C(O)$ -芳基，

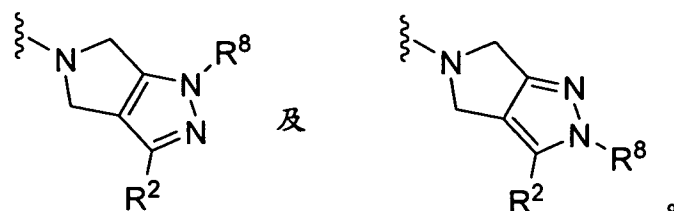
- C(O)-雜芳基，
- C(O)OC<sub>1-6</sub>烷基，
- C(O)OC<sub>3-6</sub>環烷基，
- C(O)O-芳基，
- C(O)O-雜芳基，
- C(O)NHC<sub>1-6</sub>烷基，
- C(O)NHC<sub>3-6</sub>環烷基，
- C(O)NH-芳基，及
- C(O)NH-雜芳基；

其中雜芳基係選自由吡啶基、咪唑基及吡唑基組成之群且其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代且其中芳基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自由羥基、鹵素、氰基、硝基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷基氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>烷氧基組成之群的取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代；

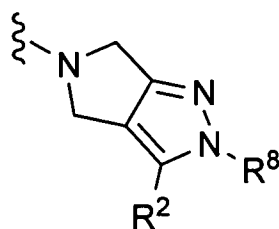
每一n獨立地為0、1、2或3；且

每一m獨立地為0、1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中Ar視情況經1至3個獨立地選自由氟、氯、溴、甲基、三氟甲基及三氟甲氧基組成之群的取代基取代。
3. 如請求項2之化合物，其中Ar係2,5-二氟苯基或2,4,5-三氟苯基。
4. 如請求項1之化合物，其中R<sup>3a</sup>及R<sup>3b</sup>均為氫。
5. 如請求項1之化合物，其中V係選自由下列組成之群：



6. 如請求項5之化合物，其中 $R^2$ 係氫。
7. 如請求項5之化合物，其中V係



且 $R^2$ 係氫。

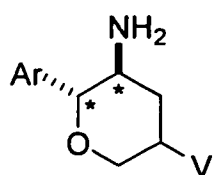
8. 如請求項1之化合物，其中 $R^8$ 係選自由下列組成之群：

- SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，
- SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基，
- SO<sub>2</sub>-芳基，及
- SO<sub>2</sub>-雜芳基；

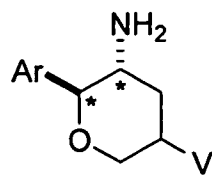
其中雜芳基係選自由吡啶基、咪唑基及吡唑基組成之群，且其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代且其中芳基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自由羥基、鹵素、氰基、硝基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷基氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>烷氧基組成之群的取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代。

9. 如請求項8之化合物，其中 $R^8$ 係-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基或-SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>環烷基，其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代。

10. 如請求項1之化合物，其具有結構式Ia或Ib之，其在標有\*之兩個立體異構碳原子處具有所示立體化學構型：

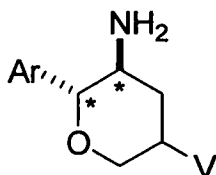


(Ia)



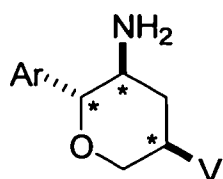
(Ib)

11. 如請求項10之化合物，其中具有結構式Ia之化合物在標有\*之兩個立體異構碳原子處具有所示絕對立體化學構型：

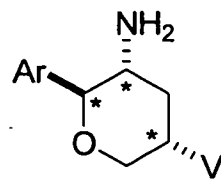


(Ia)

12. 如請求項10之化合物，其具有結構式Ic及Id，其在標有\*之三個立體異構碳原子處具有所示立體化學構型：

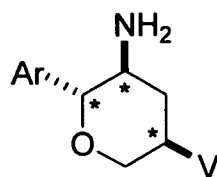


(Ic)



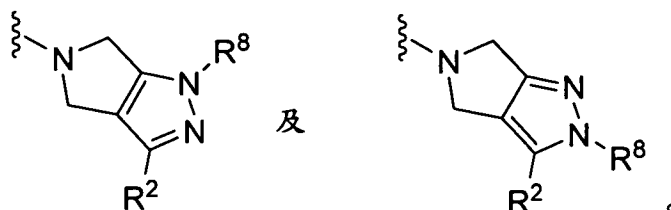
(Id)

13. 如請求項12之化合物，其中具有結構式Ic之化合物在標有\*之三個立體異構碳原子處具有所示絕對立體化學構型：



(Ic) .

14. 如請求項13之化合物，其中V係選自由下列組成之群：



15. 如請求項14之化合物，其中 $R^2$ 係氫且 $R^8$ 係 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中烷基及環烷基視情況經1至5個氟取代。

16. 如請求項1之化合物，其中每一 $R^2$ 獨立地選自由下列組成之群：

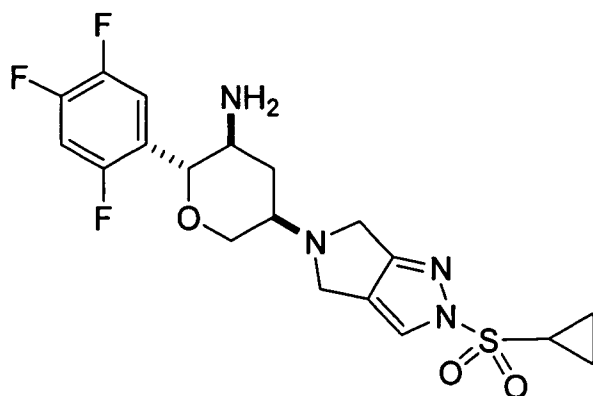
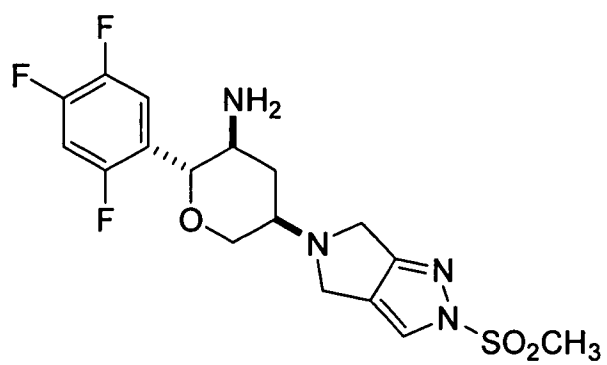
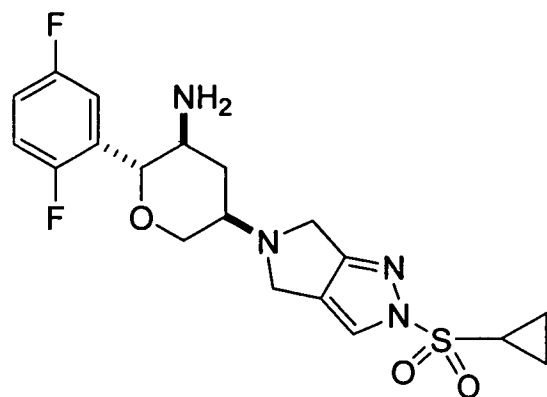
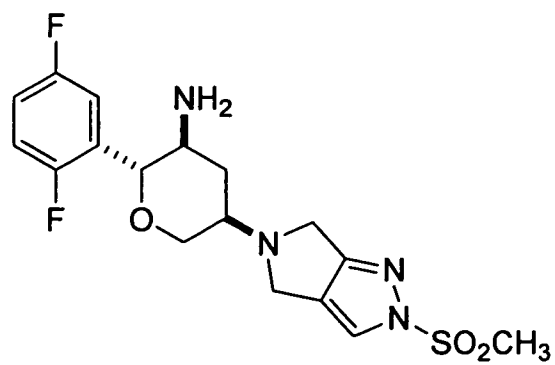
氫；

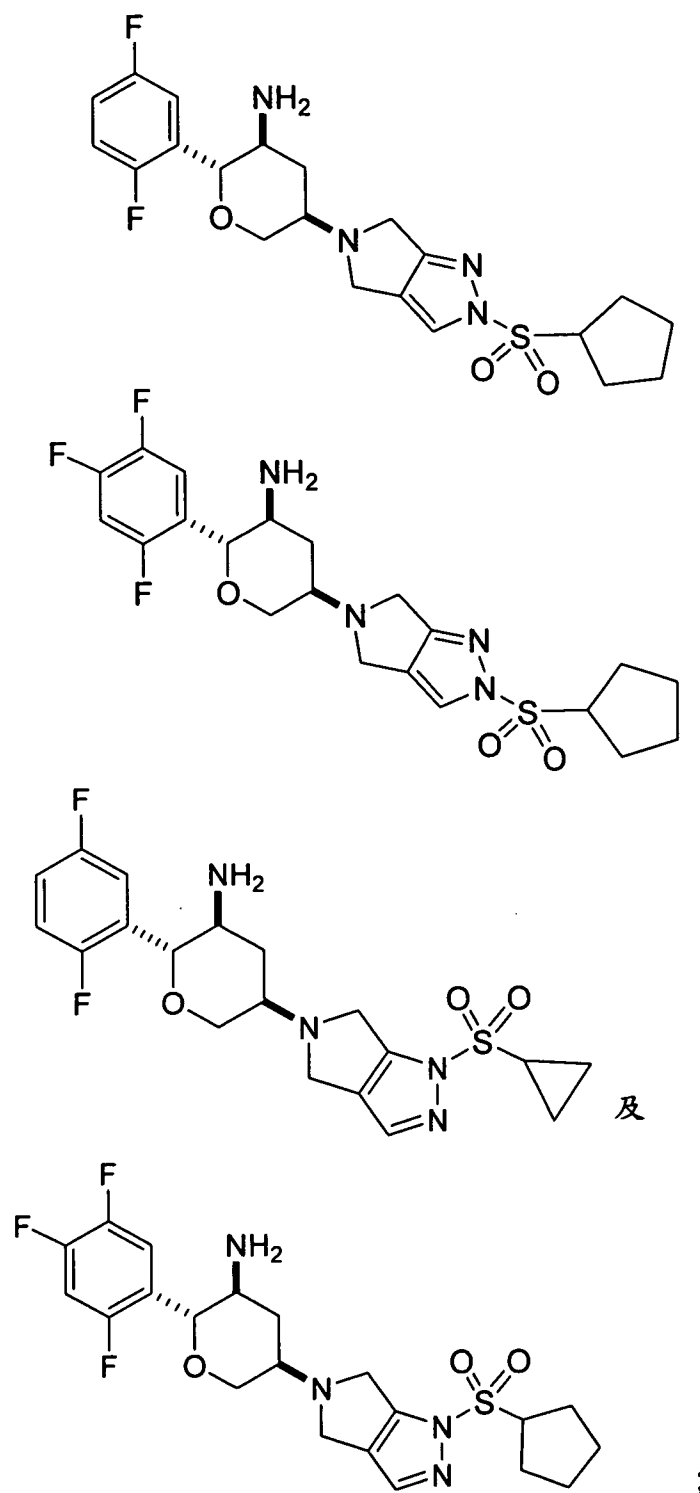
$\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中烷基視情況經1至5個氟取代，及

$\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、羥基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基之取代基取代，其中烷基及烷氧基視情況經1至5個氟取代。

17. 如請求項16之化合物，其中每一 $R^2$ 均為氫。

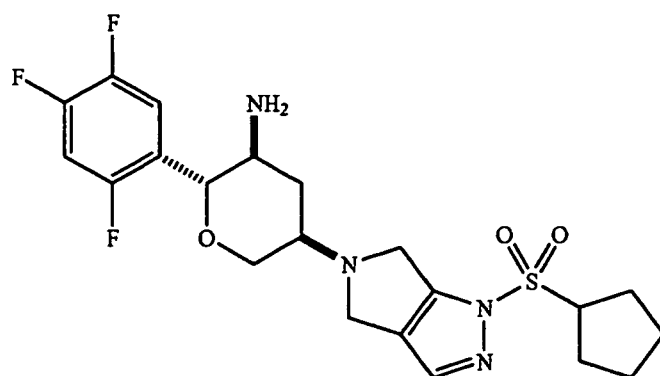
18. 一種選自由下列組成之群之化合物：





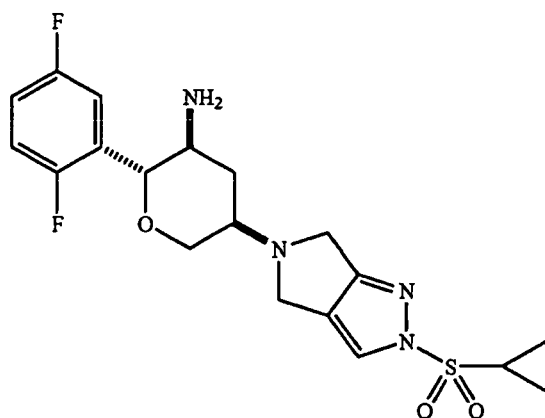
或其醫藥上可接受之鹽。

19. 如請求項18之化合物，其係：



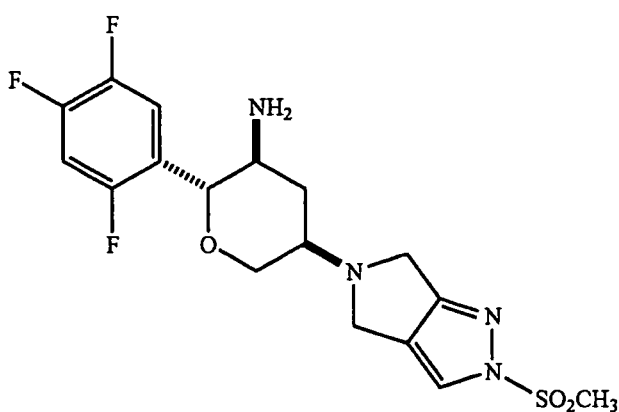
或其醫藥上可接受之鹽。

20. 如請求項18之化合物，其係：



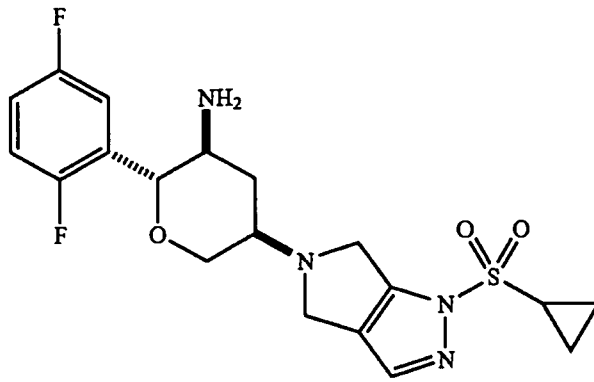
或其醫藥上可接受之鹽。

21. 如請求項18之化合物，其係：



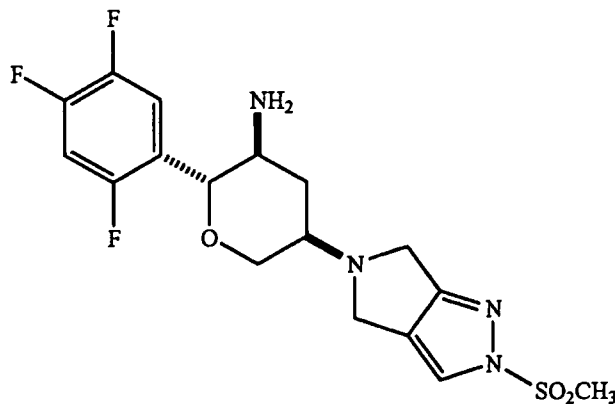
或其醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項18之化合物，其係：



或其醫藥上可接受之鹽。

23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
24. 如請求項23之醫藥組合物，其另外包含二甲雙胍 (metformin) 或吡格列酮 (pioglitazone)。
25. 一種如請求項1至22中任一項之化合物之用途，其係用於製備在有需要之哺乳動物中治療非胰島素依賴性 (II 型) 糖尿病之藥物。
26. 一種化合物，其係



或其醫藥上可接受之鹽。