

# 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： 96135797

※申請日期： 96.9.26

※IPC 分類：C07D<sup>209/08</sup>(2006.01)

A61K<sup>31/404</sup>(2006.01)

A61P<sup>3/10</sup>(2006.01)

A61P<sup>9/10</sup>(2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

胰高血糖素受體拮抗劑化合物，包含該化合物之組合物及使用方法

GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONIST COMPOUNDS,  
COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND  
METHODS OF USE

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

### 三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 E 史戴爾麥區  
STELMACH, JOHN E.
2. 艾瑪 R 帕蜜  
PARMEE, EMMA R.
3. 詹姆士 R 塔塔  
TATA, JAMES R.
4. 凱斯 G 羅索爾  
ROSAUER, KEITH G.
5. 羅納德 M 金  
KIM, RONALD M.
6. 艾咪 R 碧特納  
BITTNER, AMY R.
7. 將 張  
CHANG, JIANG
8. 克里斯多福 喬瑟夫 辛茲  
SINZ, CHRISTOPHER JOSEPH

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 U.K.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年10月03日；60/848,967

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於胰高血糖素受體拮抗劑化合物、含有該等化合物之組合物，以及與2型糖尿病及相關病狀有關之多種治療方法。

### 【先前技術】

糖尿病係指起因於多種致病因素之疾病過程，且其特徵為，在口服葡萄糖耐量試驗期間，在空腹狀態下或投與葡萄糖之後，血漿中葡萄糖含量較高(高血糖症)。顯型糖尿病(例如，在空腹狀態下，血液葡萄糖含量 $>126\text{ mg/dL}$ )與心血管發病率及死亡率增加及過早發生有關，且與多種代謝病狀直接及間接相關，該等代謝病狀包括脂質、脂蛋白及脂蛋白元代謝之改變。

非胰島素依賴型糖尿病(2型糖尿病)患者(約95%之糖尿病患者)經常展現高含量之血清脂質，諸如膽固醇及甘油三酯，且具有高LDL膽固醇含量及低HDL膽固醇含量之不良血-脂分布。因此2型糖尿病患者顯現巨血管與微血管併發症之風險增加，該等併發症包括冠狀動脈性心臟病、中風、周圍血管疾病、高血壓症(例如，在靜息狀態下，血壓 $>130/80\text{ mmHg}$ )、腎病、神經疾病及視網膜病。

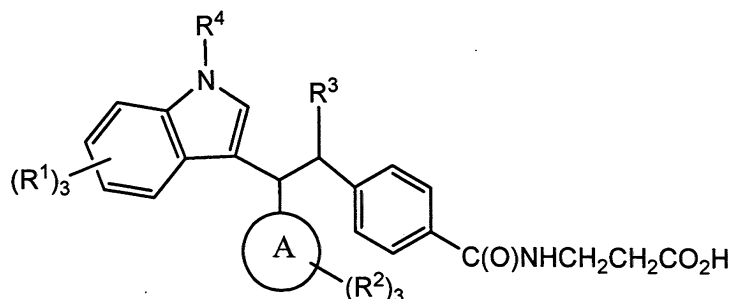
2型糖尿病患者特徵上呈現比非糖尿病患者高的血漿胰島素含量；該等患者已在主要胰島素敏感性組織(肌肉、肝臟及脂肪組織)中形成對胰島素刺激葡萄糖及脂類代謝的抗性。因此，2型糖尿病，至少在該疾病自然進程

之早期，特徵主要為胰島素抗性而非胰島素產生減少，從而導致肌肉中葡萄糖吸收、氧化及儲存不足；對脂肪組織中脂肪分解的抑制不足；及肝產生及分泌葡萄糖過量。對胰島素之敏感性減弱之淨效應為於血液中循環之胰島素含量較高，而血漿葡萄糖未適當減少(高血糖症)。高胰島素血症為導致高血壓症之風險因素且亦會導致血管疾病。

胰高血糖素充當減弱胰島素抑制肝臟葡糖新生之效應的主要調控激素且通常由胰島中之 $\alpha$ -細胞對血糖含量降低作出反應而分泌。該激素與肝細胞中經由cAMP介導事件引發糖原分解及葡糖新生增強的特異性受體結合。該等反應形成葡萄糖(例如肝臟葡萄糖產生)以協助維持血糖正常，防止血糖含量大幅降低。除循環胰島素含量較高之外，2型糖尿病亦展現出血漿胰高血糖素含量較高及肝葡萄糖之產生速率較高。胰高血糖素受體之拮抗劑適用於改善肝臟中之胰島素反應性，降低葡糖新生及糖原分解之速率及降低肝臟葡萄糖輸出速率，從而使得血漿葡萄糖含量降低。

### 【發明內容】

本發明揭示一種由式I所示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A表示苯基或萘基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：鹵基、CN、OH、 $NO_2$ 、 $CO_2R^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基或 $C_{1-10}$ 烷氧基，該等 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基及 $C_{1-10}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之基團取代；

p表示0、1或2；

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地表示H或 $C_{1-4}$ 烷基，該 $C_{1-4}$ 烷基視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之基團取代；

$R^3$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{2-6}$ 烯基，其各自視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之基團取代，且

$R^4$ 表示H或 $C_{1-4}$ 烷基，該 $C_{1-4}$ 烷基視情況經1-3個鹵原子取代直至全鹵代且視情況經1個苯環取代。

### 【實施方式】

本文中採用除非另有說明否則如下定義之術語詳細描述本發明。

"烷基"以及其他具有字首"烷"之基團，諸如烷氧基、烷醯基及類似基團，意謂含有指定碳原子數、可為直鏈、支鏈或環狀或其組合的碳鏈。若未指定碳原子數，則直鏈或支鏈烷基預定為1-10個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙

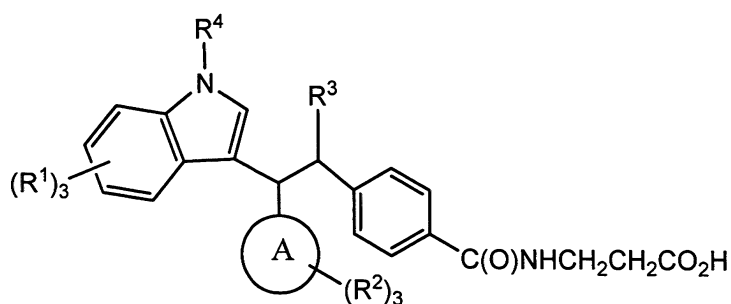
基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基及第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及類似烷基。環烷基為烷基之子集；若未指定碳原子數，則預定為3-10個可形成稠合之1-3個碳環的碳原子。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、十氫萘基及類似基團。

"烯基"意謂含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或支鏈或其組合的碳鏈。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及類似烯基。

"芳基"(Ar)意謂含有6-12個碳原子的單環及二環芳族環。芳基之實例包括苯基、萘基、茚基及類似芳基。"芳基"亦包括與芳基稠合之單環。實例包括四氫萘基、茚滿基及類似基團。

"鹵素"(鹵基)包括氟、氯、溴及碘。

本發明之一態樣係關於式I所示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A表示苯基或萘基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：鹵基、CN、OH、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>

烯基或  $C_{1-10}$  烷氧基，該等  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基或  $C_{1-10}$  烷氧基之烷基及烯基部分視情況經 1-5 個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經 1 個選自 OH、側氧基及  $C_{1-6}$  烷氧基之基團取代；

p 表示 0、1 或 2；

$R^a$  及  $R^b$  各自獨立地表示 H 或  $C_{1-4}$  烷基，該  $C_{1-4}$  烷基視情況經 1-5 個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經 1 個選自 OH、側氧基及  $C_{1-6}$  烷氧基之基團取代；

$R^3$  表示  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基，其各自視情況經 1-5 個鹵原子取代直至全鹵代且進一步視情況經 1 個選自 OH、側氧基及  $C_{1-6}$  烷氧基之基團取代，且

$R^4$  表示 H 或  $C_{1-4}$  烷基，該  $C_{1-4}$  烷基視情況經 1-3 個鹵原子取代直至全鹵代且視情況經 1 個苯環取代。

本發明之一受關注態樣係關於環 A 表示苯基的式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式 I 所定義。

本發明之另一受關注態樣係關於環 A 表示萘基的式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式 I 所定義。

本發明之另一受關注態樣係關於式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  各自表示 H 或選自由以下基團組成之群：選自氟基及氯基之鹵基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基及  $C_{1-6}$  烷氧基；該等  $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基及  $C_{1-6}$  烷氧基之烷基及烯基部分視情況經 1-3 個氟

原子取代。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

更具體而言，本發明之一受關注態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $R^1$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：氟基、氯基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ ，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ 之烷基部分視情況經1-3個氟原子取代。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

本發明之另一受關注態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：選自氟基及氯基之鹵基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

更具體而言，本發明之一受關注態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：氟基、氯基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ ，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ 之烷基部分視情況經1-3個氟原子取代。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

本發明之另一受關注態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $R^3$ 表示選自由以下基團組成之群的成員： $CH_3$ 、乙基、正丙基、正丁基、第二丁基

及第三丁基以及烯丙基。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

本發明之另一受關注態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 $R^4$ 係選自由H、Me、Et、正丙基、正丁基及苄基組成之群。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

受關注之具體化合物子集係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A表示苯基或萘基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：選自氟基及氯基之鹵基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代；

$R^3$ 表示選自由以下基團組成之群的成員： $CH_3$ 、乙基、正丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基以及烯丙基，且

$R^4$ 係選自由以下基團組成之群：H、Me、Et、正丙基、正丁基及苄基。在本發明之此態樣內，其他所有變數係如原先對於式I所定義。

屬於本文中所述之本發明化合物之實例列於本文中所含之表及實例中。亦包括表中所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明之另一受關注態樣係關於一種醫藥組合物，其包含上述式I化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之

哺乳動物患者之2型糖尿病的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效治療2型糖尿病之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲有需要之哺乳動物患者之2型糖尿病發作的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效延遲2型糖尿病發作之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之高血糖症、糖尿病或胰島素抗性的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效治療高血糖症、糖尿病或胰島素抗性之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之非胰島素依賴型糖尿病的方法，該方法包含將抗糖尿病有效量之上述式I化合物投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之肥胖症的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效治療肥胖症之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之症候群X的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效治療症候群X之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之脂質病症的方法，該脂質病症係選自由血脂異常、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低HDL及高LDL組成之群，該方法包含將上述式I化合物以有效治療該脂質病症之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之

哺乳動物患者之動脈粥樣硬化症的方法，該方法包含將上述式I化合物以有效治療動脈粥樣硬化症之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之病狀的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：(1)高血糖症；(2)低葡萄糖耐量；(3)胰島素抗性；(4)肥胖症；(5)脂質病症；(6)血脂異常；(7)高脂血症；(8)高三酸甘油酯血症；(9)高膽固醇血症；(10)低HDL含量；(11)高LDL含量；(12)動脈粥樣硬化症及其繼發症；(13)血管再狹窄；(14)胰腺炎；(15)腹部肥胖症；(16)神經退化性疾病；(17)視網膜病；(18)腎病；(19)神經疾病；(20)症候群X以及胰島素抗性為組成要素的其他病狀及病症，該方法包含將上述式I化合物以有效治療該病狀之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之哺乳動物患者之病狀發作的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：(1)高血糖症；(2)低葡萄糖耐量；(3)胰島素抗性；(4)肥胖症；(5)脂質病症；(6)血脂異常；(7)高脂血症；(8)高三酸甘油酯血症；(9)高膽固醇血症；(10)低HDL含量；(11)高LDL含量；(12)動脈粥樣硬化症及其繼發症；(13)血管再狹窄；(14)胰腺炎；(15)腹部肥胖症；(16)神經退化性疾病；(17)視網膜病；(18)腎病；(19)神經疾病；(20)症候群X；及胰島素抗性為組成要素的其他病狀及病症，該方法包含將上述式I化合物以有效延遲該病狀

發作之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種減少需要該治療之哺乳動物患者顯現病狀之風險的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：(1)高血糖症；(2)低葡萄糖耐量；(3)胰島素抗性；(4)肥胖症；(5)脂質病症；(6)血脂異常；(7)高脂血症；(8)高三酸甘油酯血症；(9)高膽固醇血症；(10)低HDL含量；(11)高LDL含量；(12)動脈粥樣硬化症及其繼發症；(13)血管再狹窄；(14)胰腺炎；(15)腹部肥胖症；(16)神經退化性疾病；(17)視網膜病；(18)腎病；(19)神經疾病；(20)症候群X以及胰島素抗性為組成要素的其他病狀及病症，該方法包含將上述式I化合物以有效減少顯現該病狀之風險之量投與該患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之病狀的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：(1)高血糖症；(2)低葡萄糖耐量；(3)胰島素抗性；(4)肥胖症；(5)脂質病症；(6)血脂異常；(7)高脂血症；(8)高三酸甘油酯血症；(9)高膽固醇血症；(10)低HDL含量；(11)高LDL含量；(12)動脈粥樣硬化症及其繼發症；(13)血管再狹窄；(14)胰腺炎；(15)腹部肥胖症；(16)神經退化性疾病；(17)視網膜病；(18)腎病；(19)神經疾病；(20)症候群X以及胰島素抗性為組成要素的其他病狀及病症，該方法包含將有效量之上述式I化合物以及選自以下所提供之列表中之化合物投與該患者。

式I化合物可與用於治療/預防/抑制或改善式I化合物所

適用之疾病或病狀的其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由常用途徑且以常用量投與因此可與式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，較佳為除含有式I化合物外亦含有該等其他藥物的醫藥組合物。因此，本發明之醫藥組合物包括除含有式I化合物外亦含有一或多種其他活性成分的彼等組合物。

可與式I化合物組合用於治療或預防2型糖尿病及本文中所述之其他病狀，可分開投與或以同一醫藥組合物投與之其他活性成分之實例包括但不限於：

(a)抗肥胖劑，諸如(1)生長激素促泌素、生長激素促泌素受體促效劑/拮抗劑，諸如 NN703、海沙瑞林(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429及L-163,255，及諸如美國專利第5,536,716號及第6,358,951號、美國專利申請案第2002/049196號及第2002/022637號以及PCT申請案第WO 01/56592號及第WO 02/32888號中所揭示之彼等藥劑；(2)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑；(3)大麻素受體配體，諸如大麻素CB1受體拮抗劑或反向促效劑，諸如利莫那班(rimonabant)(Sanofi Synthelabo)、AMT-251及SR-14778及SR 141716A(Sanofi Synthelabo)、SLV-319(Solvay)、BAY 65-2520(Bayer)，及以下專利案中所示揭示之彼等藥劑：美國專利第5,532,237號、第4,973,587號、第5,013,837號、第5,081,122號、第5,112,820號、第5,292,736號、第5,624,941號、第6,028,084號、PCT申請案第WO 96/33159號、第WO 98/33765號、第WO98/43636

號、第 WO98/43635 號、第 WO 01/09120 號、第 WO98/31227 號、第 WO98/41519 號、第 WO98/37061 號、第 WO00/10967 號、第 WO00/10968 號、第 WO97/29079 號、第 WO99/02499 號、第 WO 01/58869 號、第 WO 01/64632 號、第 WO 01/64633 號、第 WO 01/64634 號、第 WO 02/076949 號、第 WO 03/007887 號、第 WO 04/048317 號及第 WO 05/000809 號；及 EPO 申請案第 EP-658546 號、第 EP-656354 號、第 EP-576357 號；(4) 抗肥胖血清素作用劑，諸如 氟苯丙胺(fenfluramine)、右旋 氟苯丙胺(dexfenfluramine)、苯丁胺(phentermine)及諾美 婷(sibutramine)；(5) $\beta$ 3- 腎上腺素受體促效劑，諸如 AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda)、CL-316,243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、曲卡君(Trecadrine)、Zeneca D7114、SR 59119A 及諸如以下專利案中所揭示之 彼等藥劑：美國專利申請案第 5,705,515 號及第 US 5,451,677 號及 PCT 專利公開案 WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526 及 WO98/32753、WO 01/74782 及 WO 02/32897；(6) 胰脂酶抑制劑，諸如 奧利司他(orlistat) (Xenical®)、Triton WR1339、RHC80267、利普司他汀 (lipstatin)、四氫利普司他汀、茶皂素(teasaponin)、磷酸 二乙基傘形酮酯及 PCT 申請案第 WO 01/77094 號中所揭示 之彼等藥劑；(7) 神經肽 Y1 拮抗劑，諸如 BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A 及以下專利案中所揭示之彼等藥劑：美國專利第 6,001,836

號及PCT專利公開案第WO 96/14307號、第WO 01/23387號、第WO 99/51600號、第WO 01/85690號、第WO 01/85098號、第WO 01/85173號及第WO 01/89528號；(8)神經肽Y5拮抗劑，諸如GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR226928、FR 240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A及JCF-104，及以下專利中所揭示之彼等藥劑：美國專利第6,057,335號、第6,043,246號、第6,140,354號、第6,166,038號、第6,180,653號、第6,191,160號、第6,313,298號、第6,335,345號、第6,337,332號、第6,326,375號、第6,329,395號、第6,340,683號、第6,388,077號、第6,462,053號、第6,649,624號及第6,723,847號，該等專利以全文引用的方式併入本文中；歐洲專利第EP-01010691號及第EP-01044970號；及PCT國際專利公開案第WO 97/19682號、第WO 97/20820號、第WO 97/20821號、第WO 97/20822號、第WO 97/20823號、第WO 98/24768號、第WO 98/25907號、第WO 98/25908號、第WO 98/27063號、第WO 98/47505號、第WO 98/40356號、第WO 99/15516號、第WO 99/27965號、第WO 00/64880號、第WO 00/68197號、第WO 00/69849號、第WO 01/09120號、第WO 01/14376號、第WO 01/85714號、第WO 01/85730號、第WO 01/07409號、第WO 01/02379號、第WO 01/02379號、第WO 01/23388號、第WO 01/23389號、第WO 01/44201號、第WO 01/62737號、第WO 01/62738號、第WO 01/09120號、第WO 02/22592號、第WO 0248152號及

第 WO 02/49648 號、第 WO 02/094825 號、第 WO 03/014083 號、第 WO 03/10191 號、第 WO 03/092889 號、第 WO 04/002986 號及第 WO 04/031175 號；(9)黑色素濃集激素(MCH)受體拮抗劑，諸如 WO 01/21577 及 WO 01/21169 中所揭示之彼等藥劑；(10)黑色素濃集激素1受體(MCH1R)拮抗劑，諸如 T-226296(Takeda)及以下專利案中所揭示之彼等藥劑：PCT 專利申請案第 WO 01/82925 號、第 WO 01/87834 號、第 WO 02/051809 號、第 WO 02/06245 號、第 WO 02/076929 號、第 WO 02/076947 號、第 WO 02/04433 號、第 WO 02/51809 號、第 WO 02/083134 號、第 WO 02/094799 號、第 WO 03/004027 號及日本專利申請案第 JP 13226269 號及第 JP 2004-139909 號；(11)黑色素濃集激素2受體(MCH2R)促效劑/拮抗劑；(12)食慾激素(orexin)-1受體拮抗劑，諸如 SB-334867-A 及 PCT 專利申請案第 WO 01/96302 號、第 WO 01/68609 號、第 WO 02/51232 號及第 WO 02/51838 號中所揭示之彼等藥劑；(13)血清素再吸收抑制劑，諸如氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine)及舍曲林(sertraline)及美國專利申請案第 6,365,633 號及 PCT 專利申請案第 WO 01/27060 號及第 WO 01/162341 號中所揭示之彼等藥劑；(14)黑皮質素促效劑，諸如 Melanotan II、CHIR86036(Chiron)、ME-10142 及 ME-10145(Melacure)、CHIR86036(Chiron)、PT-141 及 PT-14(Palatin)；(15)其他 MC4R(黑皮質素4受體)促效劑，諸如以下專利案中所揭示之彼等藥劑：美國專利第 6,410,548 號、第 6,294,534 號、第 6,350,760 號、第 6,458,790 號、第

6,472,398 號、第 6,376,509 號及第 6,818,658 號；美國專利公開案第 US2002/0137664 號、第 US2003/0236262 號、第 US2004/009751 號、第 US2004/0092501 號及 PCT 申請案第 WO 99/64002 號、第 WO 00/74679 號、第 WO 01/70708 號、第 WO 01/70337 號、第 WO 01/74844 號、第 WO 01/91752 號、第 WO 01/991752 號、第 WO 02/15909 號、第 WO 02/059095 號、第 WO 02/059107 號、第 WO 02/059108 號、第 WO 02/059117 號、第 WO 02/067869 號、第 WO 02/068387 號、第 WO 02/068388 號、第 WO 02/067869 號、第 WO 02/11715 號、第 WO 02/12166 號、第 WO 02/12178 號、第 WO 03/007949 號、第 WO 03/009847 號、第 WO 04/024720 號、第 WO 04/078716 號、第 WO 04/078717 號、第 WO 04/087159 號、第 WO 04/089307 號及第 WO 05/009950 號；(16)5HT-2 促效劑；(17)5HT<sub>2C</sub>(血清素受體 2C)促效劑，諸如 BVT933、DPCA37215、WAY161503、R-1065 及以下專利案中所揭示之彼等藥劑：美國專利第 3,914,250 號及 PCT 申請案第 WO 02/36596 號、第 WO 02/48124 號、第 WO 02/10169 號、第 WO 01/66548 號、第 WO 02/44152 號、第 WO 02/51844 號、第 WO 02/40456 號及 WO 02/40457；(18)甘丙胺素(galanin)拮抗劑；(19)CCK 促效劑；(20)CCK-1 促效劑(縮膽囊素-A)促效劑，諸如 AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623 及 SR146131 及美國專利第 5,739,106 號中所述之彼等藥劑；(21)GLP-1 促效劑；(22)促腎上腺皮質激素釋放激素促效劑；(23)組織胺受體-3(H<sub>3</sub>)調節劑；(24)組織胺受體-3(H<sub>3</sub>)拮抗劑/反向促效劑，諸如

硫丙咪胺(thiopramide)N-(4-戊烯基)胺基甲酸3-(1H-咪唑-4-基)丙酯、克洛苯普(clobenpropit)、碘苯普(iodophenpropit)、莫普西範(imoproxifan)、GT2394(Gliatech)及PCT申請案第WO 02/15905號中所描述且揭示之彼等藥劑，及O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]-胺基甲酸酯(Kiec-Kononowicz, K.等人，Pharmazie, 55:349-55 (2000))、含有哌啶之組織胺H3-受體拮抗劑(Lazewska, D.等人，Pharmazie, 56:927-32 (2001))、二苯甲酮衍生物及相關化合物(Sasse, A.等人，Arch. Pharm (Weinheim) 334:45-52 (2001))、經取代之N-苯基胺基甲酸酯(Reidemeister, S.等人，Pharmazie, 55:83-6 (2000))及普洛西範(proxifan)衍生物(Sasse, A.等人，J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000))；(25) $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶-1抑制劑( $\beta$ -HSD-1)；(26)PDE(磷酸二酯酶)抑制劑，諸如茶鹼、己酮可可鹼、紫普司特(zaprinast)、西地那非(sildenafil)、氨力農(amrinone)、米力農(milrinone)、西洛醯胺(cilostamide)、咯利普蘭(rolipram)及西洛司特(cilomilast)；(27)磷酸二酯酶-3B(PDE3B)抑制劑；(28)NE(去甲腎上腺素)轉運抑制劑，諸如GW 320659、地昔帕明(despiramine)、他舒普侖(talsupram)及諾米芬新(nomifensine)；(29)胃飢素(ghrelin)受體拮抗劑，諸如PCT申請案第WO 01/87335號及第WO 02/08250號中所揭示之彼等藥劑；(30)瘦體素(leptin)，包括重組人類瘦體素(PEG-OB, Hoffman La Roche)及重組甲硫胺醯基人類瘦體素(Amgen)；(31)瘦體素衍生物，諸如以下專利案中所揭

示之彼等藥劑：美國專利第5,552,524號、第5,552,523號、第5,552,522號、第5,521,283號及PCT國際公開案第WO 96/23513號、第WO 96/23514號、第WO 96/23515號、第WO 96/23516號、第WO 96/23517號、第WO 96/23518號、第WO 96/23519號及第WO 96/23520號；(32)其他BRS3(鈴蟾素受體亞型3)促效劑，諸如[D-Phe6, $\beta$ -Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14)及[D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)丙醯胺，及Pept. Sci. 2002年8月；8(8)：461-75中所揭示之彼等化合物；(33)CNTF(纖毛神經營養因子)，諸如GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、布他濱地(butabindide)、PD170,292及PD 149164(Pfizer)；(34)CNTF衍生物，諸如阿索開(axokine)(Regeneron)及PCT申請案第WO 94/09134號、第WO 98/22128號及第WO 99/43813號中所揭示之彼等藥劑；(35)單胺再吸收抑制劑，諸如諾美婷，及以下專利案中所揭示之彼等藥劑：美國專利第4,746,680號、第4,806,570號及第5,436,272號、美國專利公開案第2002/0006964號及PCT申請案第WO 01/27068號及第WO 01/62341號；(36)UCP-1(去偶蛋白-1)、UCP-2或UCP-3活化劑，諸如植烷酸(phytanic acid)、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB)、視黃酸(retinoic acid)，及PCT專利申請案第WO 99/00123號中所揭示之彼等藥劑；(37)甲狀腺激素 $\beta$ 促效劑，諸如KB-2611(KaroBioBMS)及PCT申請案第WO 02/15845號及日本專利申請案第JP 2000256190號中所揭示之彼等藥劑；

(38)FAS(脂肪酸合成酶)抑制劑，諸如淺藍菌素(Cerulenin)及 C75；(39)DGAT1(二醯甘油醯基轉移酶1)抑制劑；(40)DGAT2(二醯甘油醯基轉移酶2)抑制劑；(41)ACC2(乙醯輔酶A羧化酶-2)抑制劑；(42)糖皮質激素拮抗劑；(43)醯基雌激素，諸如油醯基雌酮(揭示於del Mar-Grasa, M.等人，Obesity Research, 9:202-9 (2001)中)；(44)二肽基肽酶IV(DP-IV)抑制劑，諸如異白胺酸噻唑烷、纈胺酸吡咯啉、NVP-DPP728、LAF237、P93/01、TSL 225、TMC-2A/2B/2C、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444及西他列汀(sitagliptin)；及以下專利案中所揭示之化合物：美國專利第US 6,699,871號(該專利以引用的方式併入本文中)；國際專利申請案第WO 03/004498號、第WO 03/004496號、第EP 1 258 476號、第WO 02/083128號、第WO 02/062764號、第WO 03/000250號、第WO 03/002530號、第WO 03/002531號、第WO 03/002553號、第WO 03/002593號、第WO 03/000180號及WO 03/000181；(46)二羧酸鹽轉運蛋白抑制劑；(47)葡萄糖轉運蛋白抑制劑；(48)磷酸鹽轉運蛋白抑制劑；(49)二甲雙胍(Metformin)(Glucophage®)；及(50)托吡酯(Topiramate)(Topimax®)；及(50)肽YY、PYY 3-36、肽YY類似物、衍生物及片段，諸如BIM - 43073D、BIM-43004C(Olitvak, D.A.等人，Dig. Dis. Sci. 44 (3):643-48 (1999))，及以下專利中所揭示之彼等藥劑：US 5,026,685、US 5,604,203、US 5,574,010、US 5,696,093、US 5,936,092、US 6,046,162、US 6,046,167、US 6,093,692、US

6,225,445、U.S. 5,604,203、US 4,002,531、US 4,179,337、US 5,122,614、US 5,349,052、US 5,552,520、US 6,127,355、WO 95/06058、WO 98/32466、WO 03/026591、WO 03/057235、WO 03/027637及WO 2004/066966，該等專利以引用的方式併入本文中；(51)神經肽 Y2(NPY2)受體促效劑，諸如 NPY3-36、N 乙醯基 [Leu(28,31)] NPY 24-36、TASP-V 及環 -(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY；(52)神經肽 Y4(NPY4)促效劑，諸如如 Batterham 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003) 中所述之胰腺肽 (PP)，及其他 Y4 促效劑，諸如 1229U91；(54)環加氧酶-2 抑制劑，諸如依託考昔 (etoricoxib)、塞來考昔 (celecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞考昔 (parecoxib)、魯米考昔 (lumiracoxib)、BMS347070、替那考昔 (tiracoxib) 或 JTE522、ABT963、CS502 及 GW406381 及其醫藥學上可接受之鹽；(55)神經肽 Y1(NPY1)拮抗劑，諸如 BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A 及以下專利案中所揭示之彼等藥劑：美國專利第 6,001,836 號及 PCT 申請案第 WO 96/14307 號、第 WO 01/23387 號、第 WO 99/51600 號、第 WO 01/85690 號、第 WO 01/85098 號、第 WO 01/85173 號及第 WO 01/89528 號；(56)類鴉片拮抗劑，諸如納美芬 (nalmefene)(Revex®)、3-甲氧基納曲酮 (3-methoxynaltrexone)、納洛酮 (naloxone)、納曲酮及 PCT 申請案第 WO 00/21509 號中所揭示之彼等藥劑；(57)11 $\beta$  HSD-1(1 型 11- $\beta$  羥基類固醇脫氫酶)抑制劑，諸如 BVT 3498、BVT 2733 及以下專利案中所揭示之彼等藥

劑：WO 01/90091、WO 01/90090、WO 01/90092及美國專利第US 6,730,690號及美國公開案第US 2004-0133011號，該等專利案以全文引用的方式併入本文中；及(58)阿米雷司(aminorex)；(59)安菲氯諾(amphechloral)；(60)安非他命(amphetamine)；(61)苺非他明(benzphetamine)；(62)氯苺丁胺(chlorphentermine)；(63)氯苺雷司(clobenzorex)；(64)氯福雷司(cloforex)；(65)氯氮雷司(clominorex)；(66)氯特胺(clortermine)；(67)環己異丙甲胺(cyclexedrine)；(68)右旋安非他命(dextroamphetamine)；(69)二苺甲哌啶乙醇(diphemethoxidine)；(70)N-乙基安非他命(N-ethylamphetamine)；(71)芬布酯(fenbutrazate)；(72)非尼雷司(fenisorex)；(73)芬普雷司(fenproporex)；(74)氟多雷司(fludorex)；(75)氟氮雷司(fluminorex)；(76)糠基甲基安非他命(furfurylmethylamphetamine)；(77)左旋安非他命(levamfetamine)；(78)左法哌酯(levophacetoperane)；(79)美芬雷司(mefenorex)；(80)甲苺苺丙酮(metamfepramone)；(81)脫氧麻黃鹼(methamphetamine)；(82)去甲偽麻黃鹼(norpseudoephedrine)；(83)噴托雷司(pentorex)；(84)苺二甲嗎啉(phendimetrazine)；(85)苺甲嗎啉(phenmetrazine)；(86)匹西雷司(picilorex)；(87)phytopharm 57；(88)唑尼沙胺(zonisamide)；(89)神經調節肽U(neuromedin U)及其類似物或衍生物；(90)胃泌酸調節素(oxyntomodulin)及其類似物或衍生物；(91)神經激肽-1受體拮抗劑(NK-1拮抗劑)，諸如以下專利中所揭示之化合物：美國專利第

5,162,339號、第5,232,929號、第5,242,930號、第5,373,003號、第5,387,595號、第5,459,270號、第5,494,926號、第5,496,833號及第5,637,699號；及(92)Qnexa；以及

(e)戒煙劑，諸如煙鹼促效劑或部分煙鹼促效劑，諸如伐倫克林(varenicline)或單胺氧化酶抑制劑(MAOI)，或其他證明具有有助於戒煙之功效的活性成分；例如抗抑鬱藥，諸如安非他酮(bupropion)、多塞平(doxepine)、奧洛曲林(ornotriptyline)；或抗焦慮藥，諸如丁螺環酮(buspirone)或可樂寧(clonidine)。

與本發明之化合物組合使用之特定化合物包括：辛伐他汀(simvastatin)、美伐他汀(mevastatin)、依澤替米貝(ezetimibe)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西他列汀、二甲雙胍、諾美婷、奧利司他、Qnexa、托吡酯、納曲酮、安非他酮、苯丁胺及洛沙坦(losartan)、洛沙坦與氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)。與本發明之化合物組合使用之特定CB1拮抗劑/反向促效劑包括WO03/077847中所述之彼等藥劑，包括：*N*-[3-(4-氯苯基)-2(S)-苯基-1(S)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-嘓啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、*N*-[3-(4-氯苯基)-2-(3-氯基苯基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、*N*-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺及其醫藥學上可接受之鹽；以及WO 05/000809中所述之彼等藥劑，包括以下化合物：3-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]亞吡啶-3-基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈、1-{1-[1-(4-

氯苯基)戊基]吡啶-3-基}-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙-2-醇、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-氯-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈、3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氯苯基)-2,2-二甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-氯基苯基)(4-氯基苯基)甲基]吡啶-3-基}-2-氯-2-甲基丙基)-5-氯苯甲腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氯-1-[3-氯-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈及5-((4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氯苯基)-2-氯-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)噻吩-3-甲腈及其醫藥學上可接受之鹽；以及：3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氯-1-[3-氯-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氯-1-[3-氯-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氯苯基]-2-氯-2-甲基丙基}吡啶-1-基)(4-氯苯基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氯基苯基)(3-{(1S)-2-氯-1-[3-氯-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氯苯基]-2-氯-2-甲基丙基}吡啶-1-基)(4-氯基苯基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氯基苯基)(3-{(1S)-2-氯-1-[3-氯-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-

(4-氯苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1*H*-四唑、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1-甲基-1*H*-四唑、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-2-甲基-2*H*-四唑、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈、5-{3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}(4-氯苯基)甲基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯苯基)[3-(5-侧氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯苯基)[3-(5-侧氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-

(4-氯苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氯苯基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈、3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氯基苯基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、5-[3-((*S*)-(4-氯基){3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮、5-[3-((*S*)-(4-氯基){3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮、4-{(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}-苯甲腈及其醫藥學上可接受之鹽。

與本發明之化合物組合使用之特定NPY5拮抗劑包括：  
 3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[異苯并呋喃-1(3*H*),4'-吡啶]-1'-甲醯胺、3-側氧基-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-*b*]吡啶-2-基)螺-[異苯并呋喃-1(3*H*),4'-吡啶]-1'-甲醯胺、N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺-[異苯并呋喃-1(3*H*),4'-吡啶]-1'-甲醯胺、反3'-側氧基-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[環己烷-1,1'(3'*H*)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反3'-側氧基-N-[1-

(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[環己烷-1,1'(3'H)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-側氧基螺[7-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反3-側氧基-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-側氧基螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反3-側氧基-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反3-側氧基-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

與本發明之化合物組合使用之特定ACC-1/2抑制劑包括：1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[色滿-2,4'-哌啶]-4-酮、特戊酸(5-{1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[色滿-2,4'-哌啶]-6-基}-2H-四唑-2-基)甲酯、5-{1'-[(8-環丙基-4-甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[色滿-2,4'-哌啶]-6-基}煙鹼酸、1'-(8-甲氧基-4-嗎啉-4-基-2-萘甲醯基)-6-(1H-四唑-5-基)螺[色滿-2,4'-哌啶]-4-酮及1'-[(4-乙氧基-8-乙基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[色滿-2,4'-哌啶]-4-酮及其醫藥學上可接受之鹽及

酯。

與本發明之化合物組合使用之特定MCH1R拮抗劑化合物包括：1-{4-[(1-乙基吡丁啉-3-基)氧基]苯基}-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(4-氟苄基)氧基]-1-{4-[(1-異丙基吡丁啉-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、1-[4-(吡丁啉-3-基氧基)苯基]-4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-乙基吡丁啉-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-丙基吡丁啉-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮及4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-乙基吡丁啉-2-基]甲氧基}苯基)吡啶-2(1H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

與本發明之化合物組合使用之特定DP-IV抑制劑係選自：7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪。特定言之，式I化合物與7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪及其醫藥學上可接受之鹽組合係有利的。

與本發明之化合物組合使用之特定H3(組織胺H3)拮抗劑/反向促效劑包括WO 05/077905中所述之彼等藥劑，包括：3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[2,3-d]-嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-乙基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)

吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2,5-二甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基-5-三氟甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-5-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-5-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-7-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-8-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環戊基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、2,5-二甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-5-三氟甲基-4(3H)-喹唑啉酮、5-氟-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、5-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、7-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-

[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、5-氟-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮及其醫藥學上可接受之鹽。

與本發明之化合物組合使用之特定CCK1R促效劑包括：  
3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-甲基苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘甲酸、3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2-氟-4-甲基苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘甲酸、3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘甲酸、3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘甲酸及3-(4-{[1-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘甲酸；及其醫藥學上可接受之鹽。

與本發明之化合物組合使用之特定MC4R促效劑包括：  
1)(5*S*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-第三丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)哌啶-4-基]羰基}-3-氟-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[呋喃并[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]；2)(5*R*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-第三丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)-哌啶-4-基]羰基}

基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[呋喃并[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]；3)2-(1'-{[(3*S*,4*R*)-1-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5*H*-螺[呋喃并[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙腈；4)1'-{[(3*S*,4*R*)-1-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[呋喃并[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]；5)*N*-[(3*R*,4*R*)-3-({3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-1'*H*,5*H*-螺[呋喃并-[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基}羰基)-4-(2,4-二氟苯基)-環戊基]-*N*-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-胺；6)2-[3-氯-1'-({(1*R*,2*R*)-2-(2,4-二氟苯基)-4-[甲基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基]-環戊基}-羰基)-2-甲基-5*H*-螺[呋喃并[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙腈及其醫藥學上可接受之鹽。

此外，神經激肽-1(NK-1)受體拮抗劑與本發明之化合物組合使用可為有利的。用於本發明之NK-1受體拮抗劑在此項技術中已得以充分描述。用於本發明之特定神經激肽-1受體拮抗劑包括：(±)-(2*R*3*R*,2*S*3*S*)-*N*-{[2-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]甲基}-2-苯基哌啶-3-胺；2-(*R*)-(1-(*R*)-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(*S*)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-側氧基-1*H*,4*H*-1,2,4-三唑并)甲基)嗎啉；阿瑞匹坦(aperpitant)；CJ17493；GW597599；GW679769；R673；RO67319；R1124；R1204；SSR146977；SSR240600；T-2328；及T2763；或其醫藥學上可接受之鹽。可與式I化合

物組合使用之其他抗肥胖劑之實例揭示於"Patent focus on new anti-obesity agents", **Exp. Opin. Ther. Patents**, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs", **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 9: 1317-1326 (2000); 及"Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity", **Exp. Opin. Ther. Patents**, 11: 1677-1692 (2001) 中。神經肽 Y 對肥胖症之作用論述於 **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 9: 1327-1346 (2000) 中。大麻素受體配體論述於 **Exp. Opin. Invest. Drugs**, 9: 1553-1571 (2000) 中。

本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之病狀的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：高膽固醇血症、動脈粥樣硬化症、低HDL含量、高LDL含量、高脂血症、高三酸甘油酯血症及血脂異常，該方法包含將治療有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之病狀的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：高膽固醇血症、動脈粥樣硬化症、低HDL含量、高LDL含量、高脂血症、高三酸甘油酯血症及血脂異常，該方法包含將治療有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑為他汀(statin)。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種治療需要該治療之哺乳動物患者之病狀的方法，該病狀係選自

由以下各者組成之群：高膽固醇血症、動脈粥樣硬化症、低HDL含量、高LDL含量、高脂血症、高三酸甘油酯血症及血脂異常，該方法包含將有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者，其中該HMG CoA還原酶抑制劑為他汀，其係選自由洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、伊伐他汀(itavastatin)、ZD-4522及利伐他汀(rivastatin)組成之群。

本發明之另一受關注態樣係關於一種減少顯現病狀風險的方法，該病狀係選自由以下各者組成之群：高膽固醇血症、動脈粥樣硬化症、低HDL含量、高LDL含量、高脂血症、高三酸甘油酯血症及血脂異常及該等病狀之繼發症，該方法包含將治療有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與需要該治療之哺乳動物患者。

本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發作或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑為他汀。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發作或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑為他汀，其係選自由洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522及利伐他汀組成之群。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發作或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑投與該患者，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑為辛伐他汀。

本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發作或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及膽固醇吸收抑制劑投與該患者。更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之動脈粥樣硬化症發作或減少需要該治療之人類患者顯現動脈粥樣硬化症之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及膽固醇吸收抑制劑投與該患者，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

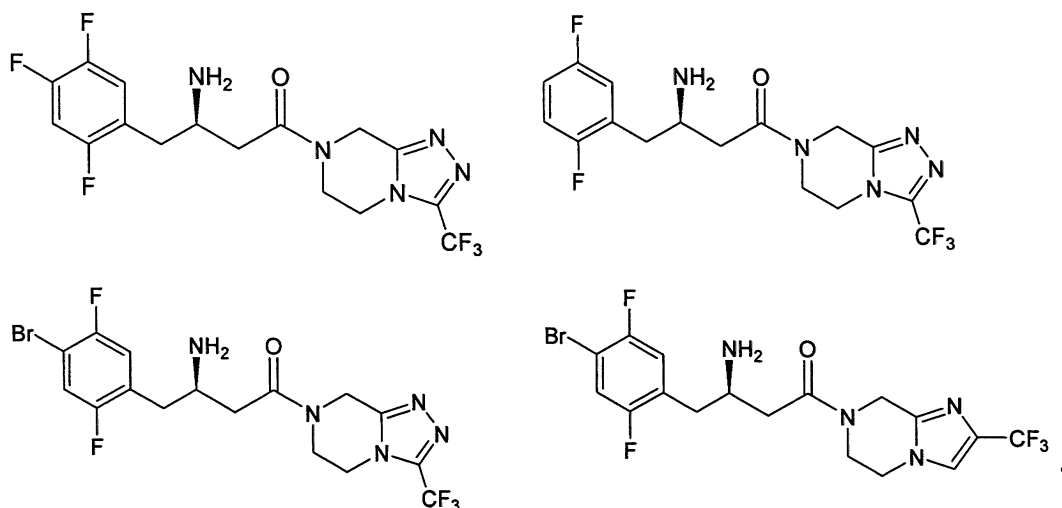
本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之

哺乳動物患者之上述其他疾病及病狀發作或減少需要該治療之哺乳動物患者顯現上述其他疾病及病狀之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及膽固醇吸收抑制劑投與該患者。

更特定而言，本發明之另一受關注態樣係關於一種延遲需要該治療之人類患者之上述其他疾病及病狀發作或減少需要該治療之人類患者顯現上述其他疾病及病狀之風險的方法，該方法包含將有效量之上述式I化合物及膽固醇吸收抑制劑投與該患者，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

本發明之另一受關注態樣係關於一種醫藥組合物，其包含(1)上述式I化合物；(2)選自以上所提供之列表中之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

一種受關注之醫藥組合物包含本文所述之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及選自由以下各者組成之群之DPP-IV抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及醫藥學上可接受之載劑：



### 光學異構體-非對映異構體-幾何異構體-互變異構體

多種式I化合物含有一或多個不對稱中心且因此可以外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體形式存在。本發明包括該等化合物之所有該等異構形式(純形式以及混合物)。

本文中所述化合物中有些化合物含有烯烴雙鍵，且除非另有說明否則意欲包括E型幾何異構體與Z型幾何異構體。

本文中所述化合物中有些化合物可存在不同氫連接點，其稱為互變異構體。該實例可為酮及其烯醇形式，其稱為酮-烯醇互變異構體。式I化合物涵蓋個別互變異構體及其混合物。

### 鹽及溶劑合物

本發明包括式I化合物之鹽及溶劑合物。術語"醫藥學上可接受之鹽"係指由醫藥學上可接受之大體上無毒鹼或酸(包括無機鹼或有機鹼，及無機酸或有機酸)所製備之鹽，以及可轉化成醫藥學上可接受之鹽的鹽。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、鋅鹽及類似鹽。尤其較佳為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下各物之鹽：第一胺、第二胺及第三胺，經取代之胺(包括天然產生之經取代之胺)，環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼(betaine)、咖啡鹼(caffeine)、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇

胺、乙二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及類似胺。

當本發明之化合物為鹼性時，鹽可由醫藥學上可接受之無毒酸(包括無機酸及有機酸)製備。該等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及類似酸。

尤其較佳為檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及酒石酸。

如本文中所使用之溶劑合物係指與溶劑(諸如水)締合之式I化合物或其鹽。典型實例包括水合物、半水合物、三水合物及類似水合物。

提及式I化合物意欲包括醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明係關於一種藉由拮抗胰高血糖素受體來抑制胰高血糖素活性、從而降低葡糖新生及糖原分解之速率及血漿中葡萄糖之濃度的方法。

式I化合物可用於製備供預防性或治療性治療哺乳動物之與高含量葡萄糖相關之疾病狀態之用的藥物，該製備包含將式I化合物與載劑物質組合以得到該藥物。

## 劑量範圍

當然，式I化合物之預防性或治療性劑量可隨待治療之病狀性質或嚴重程度、所選特定化合物及其投藥途徑而變。其亦可根據個別患者之年齡、體重及反應而變。一般而言，單次或分次劑量之每日劑量範圍以每公斤體重計在約0.001 mg至約100 mg範圍內，較佳在約0.01 mg至約50 mg範圍內，且更佳在0.1 mg至10 mg範圍內。在某些情況下可能需要使用該等範圍之外的劑量。整篇本申請案中為闡述待使用之化合物量而出現之術語"有效量"、"抗糖尿病有效量"及其他術語係指由熟練醫師所確定，在考量該等範圍之外之任何必需變化後，所得到的劑量範圍。

對於成人，式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑化合物的每日典型劑量範圍(單次或分次劑量)為約0.1 mg至約1.0 g，較佳約1 mg至約500 mg。適當劑量之實例包括0.1 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、500 mg、1000 mg及類似該等劑量。與式I化合物組合使用之化合物之典型劑量係已知的，或其可由熟習此項技術者考量本文中所提供之說明後確定。

使用靜脈內投藥或經口投藥時，以每日每公斤體重計，式I化合物之典型劑量範圍為約0.001 mg至約100 mg(較佳0.01 mg至約10 mg)，且更佳約0.1 mg至約10 mg。

與其他藥劑組合使用時，提供上述劑量之胰高血糖素拮抗劑連同常用劑量之其他藥物。舉例而言，當包括DPP-IV

抑制劑(諸如美國專利第6,699,871B1號中所揭示之彼等藥劑)時，DPP-IV抑制劑可以約1.0 mg至高達約1000 mg、較佳約2.5 mg至約250 mg且尤其約5.0 mg或約100 mg範圍內之量使用，該量視需要以單次每日劑量或以分次劑量來投與。類似地，當胰高血糖素受體拮抗劑與CB1拮抗劑/反向促效劑組合使用時，CB1拮抗劑/反向促效劑可以低至約0.1 mg至高達約1000 mg範圍內之量、尤其以約1.0 mg至約100 mg範圍內之量且更尤其以約1.0 mg至約10 mg之量使用，該量視需要以單次每日劑量或以分次劑量來投與。CB1拮抗劑/反向促效劑之劑量之實例包括1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg及10 mg。

#### 醫藥組合物

如上所述，醫藥組合物包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。術語"組合物"涵蓋包含活性成分及組成載劑之惰性成分(醫藥學上可接受之賦形劑)的產物，以及直接或間接地由任何兩種或兩種以上成分之組合、複合或聚集，或由一或多種成分之解離，或由成分之間的其他類型之反應或交互作用所形成的任何產物。較佳地，組合物包含有效治療、預防或延遲2糖尿病發作之量之式I化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

可採用任何適當的投藥途徑向哺乳動物(尤其人類)提供有效劑量之本發明化合物。舉例而言，可採用經口、經直腸、局部、非經腸、經眼、經肺、經鼻投藥途徑及類似投

藥途徑。劑型之實例包括錠劑、片劑、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏劑、軟膏劑、氣霧劑及類似劑型，較佳為口服錠劑。

在製備口服組合物時，可使用任何常用的醫藥介質，諸如在例如懸浮液、酏劑及溶液之口服液體之情況下，可用水、乙二醇、油、酒精、調味劑、防腐劑、著色劑及類似介質；或載劑，諸如在例如粉末、膠囊及錠劑之口服固體之情況下，可使用澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似載劑。固體口服製劑為較佳。錠劑及膠囊因其投藥簡便而代表了最有利的口服單位劑型。若需要，則錠劑可藉由標準水性技術或非水性技術包衣。

除上述普通劑型外，式I化合物亦可藉由諸如美國專利第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號、第3,630,200號及第4,008,719號中所述之彼等控制釋放構件及/或傳遞裝置投與。

適於經口投與之本發明之醫藥組合物可以各自含有預定量之活性成分之離散單元(諸如膠囊、扁囊劑或錠劑)形式提供，可以粉末或顆粒形式提供，或可以於水性液體、非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油型乳液或油包水型液體乳液形式提供。該等組合物可藉由任何可接受之製藥方法製備。所有該等方法包括將活性成分與載劑組分組合之步驟。一般而言，組合物如下製備：將活性成分與液體或細粉狀固體載體組分均勻且緊密混合，且接著必要時將摻

混物加工成所要產品形式。舉例而言，錠劑可藉由壓縮或成形法製備。壓縮錠劑可藉由將含有視情況混有一或多種賦形劑(例如黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、界面活性劑及分散劑)之活性成分的自由流動性粉末或顆粒壓縮而製成。成形錠劑可藉由使經惰性液體濕潤之粉末狀化合物之混合物成形而製成。每一錠劑最好含有(例如)約0.1 mg至約1.0 g活性成分且每一扁囊劑或膠囊最好含有約0.1 mg至約500 mg活性成分。

以下為含有式I化合物之醫藥劑型之實例：

| 可注射懸浮液(IM.) | mg/mL       | 錠劑      | 毫克/錠劑  |
|-------------|-------------|---------|--------|
| 式I化合物       | 10.0        | 式I化合物   | 25.0   |
| 甲基纖維素       | 5.0         | 微晶纖維素   | 415    |
| Tween 80    | 0.5         | 聚乙烯吡咯啉酮 | 14.0   |
| 苯甲醇         | 9.0         | 預膠凝化澱粉  | 4.35   |
| 氯化苯甲煙銨      | 1.0         | 硬脂酸鎂    | 2.5    |
| 注射用水        | t.d. 1.0 mL | 總計      | 500 mg |

| 膠囊    | 毫克/膠囊  | 噴霧劑         | 每容器     |
|-------|--------|-------------|---------|
| 式I化合物 | 25.0   | 式I化合物       | 250 mg  |
| 乳糖    | 735    | 卵磷脂，NF液體濃縮物 | 1.2 mg  |
| 硬脂酸鎂  | 1.5    | 三氯甲烷，NF     | 4.025 g |
| 總計    | 600 mg | 二氯二氟甲烷，NF   | 12.15 g |

### 組合療法

如上所述，式I化合物可與用於治療/預防/延遲2型糖尿病發作以及式I化合物所適用之本文中所述之其他疾病及病狀的其他藥物組合使用。其他藥物可藉由常用途徑且以常用量與式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，較佳為除含有式I化合物之外亦含有該等其他藥物之組合型醫藥組合物。因此，本發明

之醫藥組合物包括彼等除含有式I化合物外亦含有一或多種其他活性成分的組合物。可與式I化合物組合，單獨或以同一醫藥組合物投與之其他活性成分之實例包括但不限於：(a)雙胍(例如丁雙胍(buformin)、二甲雙胍、苯乙雙胍(phenformin))；(b)PPAR促效劑(例如曲格列酮(troglitazone)、匹格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone))；(c)胰島素；(d)生長抑素；(e) $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(例如伏格列波糖(voglibose)、米格列醇(miglitol)、阿卡波糖(acarbose))；(f)DPP-IV抑制劑，諸如西他列汀、維格列汀(vildagliptin)、薩克列汀(saxagliptin)及類似物，諸如美國專利第6,699,871B1號(2004年3月2日核准)中所揭示之彼等藥劑；(g)LXR調節劑及(h)胰島素促泌素(例如乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格莫普脲(glimerpiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹啉(gliquidine)、格列派特(glisoxepid)、格列本脲(glyburide)、格列己脲(glyhexamide)、格列平脲(glypinamide)、苯磺丁脲(phenbutamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide))及CB1抑制劑，諸如利莫那班)及揭示於WO 03/077847A2(2003年9月25日公開)及WO 05/000809 A1(2005年1月6日公開)中之彼等化合物。

式I化合物與第二活性成分之重量比可在寬限度範圍內變化且視各活性成分之有效劑量而定。通常使用各活性成

分之有效劑量。因此，例如，當將式I化合物與PPAR促效劑組合時，式I化合物與PPAR促效劑之重量比的範圍通常為約1000:1至約1:1000，較佳約200:1至約1:200。式I化合物與其他活性成分之組合通常亦在上述範圍內，但在各種情況下應使用各活性成分之有效劑量。

對於組合產品而言，可將式I化合物與其他任何活性成分組合且接著添加至載劑成分中；或者，可改變混合順序。

式I化合物可根據以下所提供之一般流程(其中 $R^1$ - $R^4$ 及A如上定義)，考量所提供之具體實例來合成。整個合成流程中，除非另有說明，否則所使用之縮寫具有以下含義：

|                                 |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| aq = 水溶液                        | BuLi, <i>n</i> -BuLi = 正丁基鋰 |
| Bu = 丁基, <i>t</i> -Bu = 第三丁基    | Bn及Bnzl = 苄基                |
| BOC, Boc = 第三丁氧羰基               | CBZ, Cbz = 苄氧羰基             |
| COD = 環辛二烯                      | DCM = 二氯甲烷                  |
| CDI = 羰基二咪唑                     | DIAD = 偶氮二羧酸二異丙酯            |
| DCC = 二環己基碳化二醯亞胺                | DMAP = 4-二甲基胺基吡啶            |
| DIEA = 二異丙基乙胺                   | DMF = <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺    |
| DMAC, DMA = 二甲基乙醯胺              | EtOH = 乙醇                   |
| EDC = 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二醯亞胺 | FAB-質譜 = 高速原子轟擊法-質譜         |
| dppf = 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵         | LCMS = 液相層析-質譜              |
| EtOAc = 乙酸乙酯                    | HPLC = 高壓液相層析               |
| eq. = 當量                        | LAH = 氫化鋁鋰                  |
| HOAc = 乙酸                       | ESI = 電噴霧電離                 |

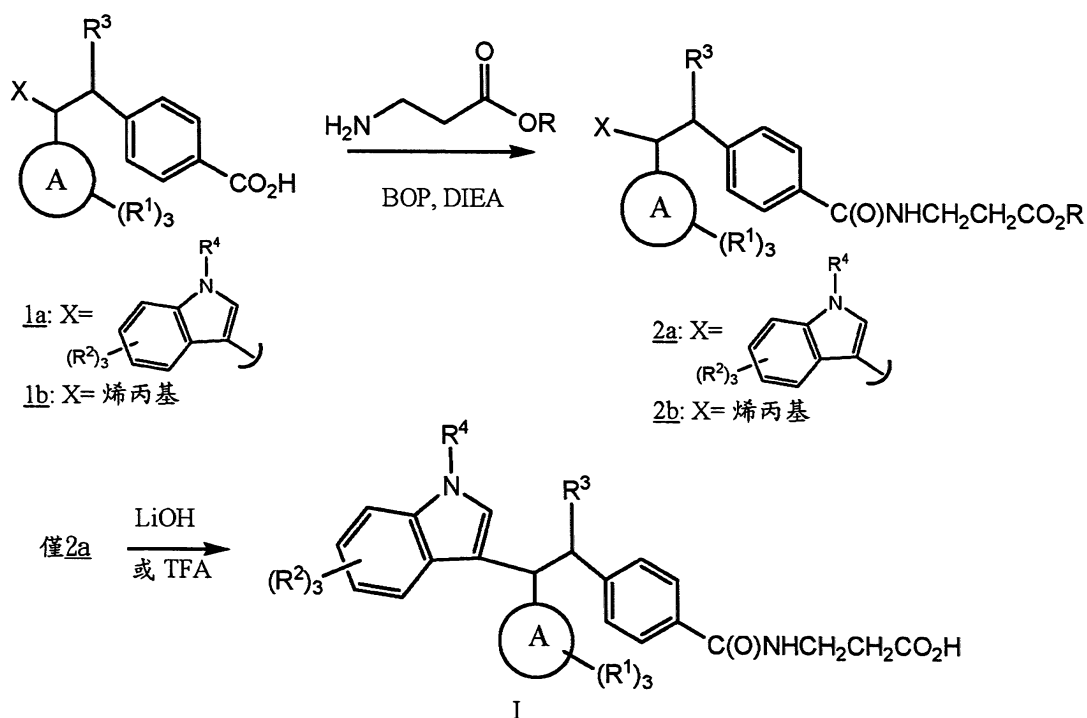
|                                       |                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------|
| HOBT, HOBt = 羥基苯并三唑                   | MeCN, CH <sub>3</sub> CN = 乙腈                     |
| LHMDS = 雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰                  | Pd/C = 鈀/活性碳                                      |
| MeOH = 甲醇                             | TFA = 三氟乙酸                                        |
| Me = 甲基                               | NMe <sub>2</sub> = 二甲基胺基                          |
| PBS = 磷酸鹽緩衝生理食鹽水                      | triflate = 三氟甲烷磺酸酯(鹽)                             |
| Ph = 苯基                               | IPA = 異丙醇                                         |
| THF = 四氫呋喃                            | Py, Pyr = 吡啶基                                     |
| C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> = 環己基  | PyBOP = 苯并三唑-1-基氧基三吡咯啉基六氟磷酸鎂                      |
| iPr = 異丙基                             | RT, rt = 室溫                                       |
| 2,4-diClPh = 2,4-二氯苯基                 | Xantphos = 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃              |
| BINAP = 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯二萘        | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> = 參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) |
| NaOtBu = 第三丁醇鈉                        | KOtBu = 第三丁醇鉀                                     |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 硫酸鈉 | MgSO <sub>4</sub> = 硫酸鎂                           |
| BOP = 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)-鎂       | PMB = 對甲氧基苄基                                      |
| LDA = 二異丙基醯胺鋰                         | KHMDS = 雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀                              |
| NCS = N-氯代丁二醯胺                        | DME = 1,2-二甲氧基乙烷                                  |

本發明之化合物可根據以下一般合成流程中所述之方法製備。

在本發明之一實施例中，化合物I可藉由流程1所述之順序由酸1a製備。在周圍溫度下，在諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或乙腈之溶劑中，使用六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)-鎂(BOP)及鹼(通常為N,N-二異丙基乙胺(DIEA))使羧酸中間物1a與可購得之β丙胺酸酯(甲酯、乙

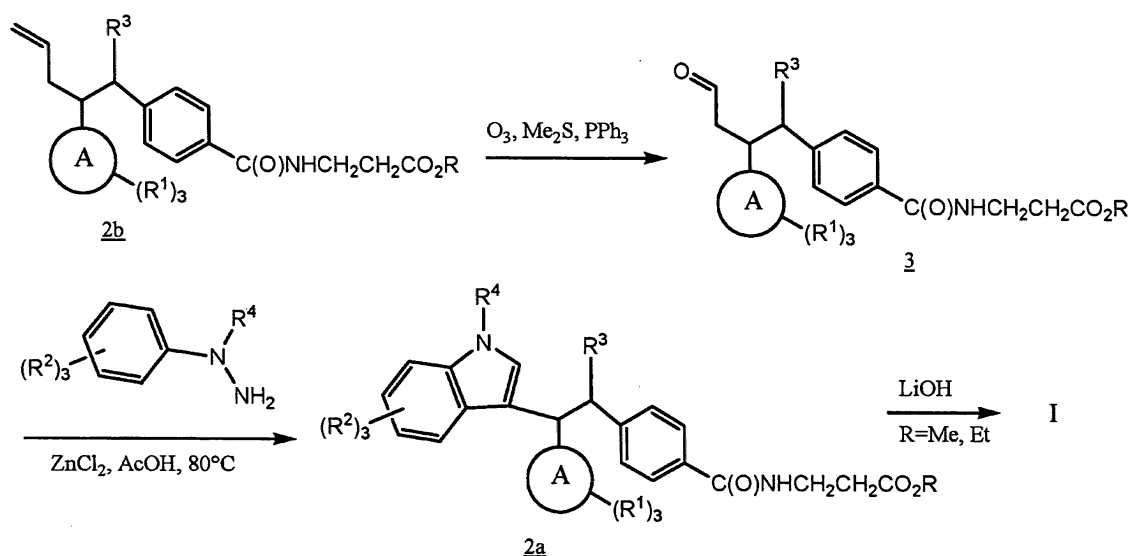
酯或第三丁酯)偶合，以得到化合物 2a。已知且亦可使用多種肽偶合條件。在諸如四氫呋喃、甲醇、乙醇或相似溶劑之混合物中，用諸如氫氧化鋰(LiOH)水溶液或氫氧化鈉水溶液之鹼使β丙胺酸酯 2a(甲酯、乙酯及第三丁酯)皂化，以得到化合物 I。此外，可使用諸如乙酸或三氟乙酸(TFA)之酸將含有β丙胺酸第三丁酯之化合物 2a轉化為化合物 I。β丙胺酸部分亦可在製備化合物 I之早期併入(參見下文)。此舉最通常係對烯丙基酸中間物 1b進行，以得到β丙胺酸酯中間物 2b。該等化合物藉由重結晶、濕磨、製備性薄層層析、矽膠急驟層析(如 W. C. Still等人，*J. Org. Chem.* 1978 43, 2923所述)或HPLC純化除去非所需之副產物。藉由逆相HPLC純化之化合物可以相應鹽形式加以分離。中間物之純化係以相同方式達成。

## 流程 1



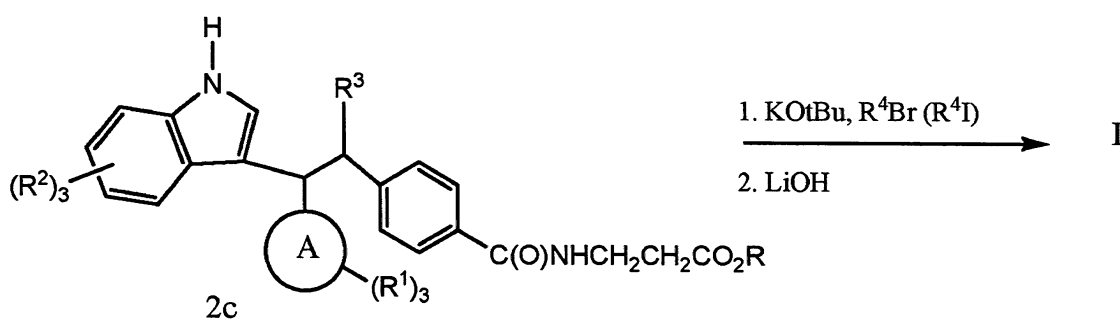
2b至化合物I之轉化可藉由流程2所述之順序達成。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下用臭氧氣體於二氯甲烷溶劑中處理2b，繼之添加甲硫醚及三苯膦，得到醛3。或者，如 *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478中所述，藉由用諸如四氧化鐵之試劑將烯烴部分二羥基化，繼之用過碘酸鈉使二醇產物裂解，來實現上述轉化反應。在 $80^{\circ}\text{C}$ (至多 $120^{\circ}\text{C}$ )下，用苯肼(或相應的苯肼鹽酸鹽)及氯化鋅於乙酸溶劑中處理醛3，得到吲哚2a。在該等條件下使 $\beta$ 丙胺酸第三丁酯裂解，且直接得到化合物I。接著用氫氧化鋰使具有 $\beta$ 丙胺酸甲(或乙)酯之化合物2a水解以得到I。不可購得之苯肼可採用熟習此項技術者熟知之方法製備。一種該方法包括使苯胺重氮化，繼之用諸如氯化錫之試劑還原。或者，可如 *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (26), 6621中所述，藉由使苯基鹵化物與二苯甲酮腙在鈹介導下偶合來製備苯肼。

### 流程2



在本發明之另一實施例中，化合物I可藉由流程3所述之順序，由吲哚中間物2c( $R^4=H$ )製備。藉由在諸如二甲基乙醯胺之非質子溶劑中用諸如第三丁醇鉀及烷基化劑( $R^4Br$ 、 $R^4I$ 、 $R^4OMs$ 等)處理來使中間物2c之吲哚NH烷基化。接著如上所述使 $\beta$ 丙胺酸酯水解以得到I。

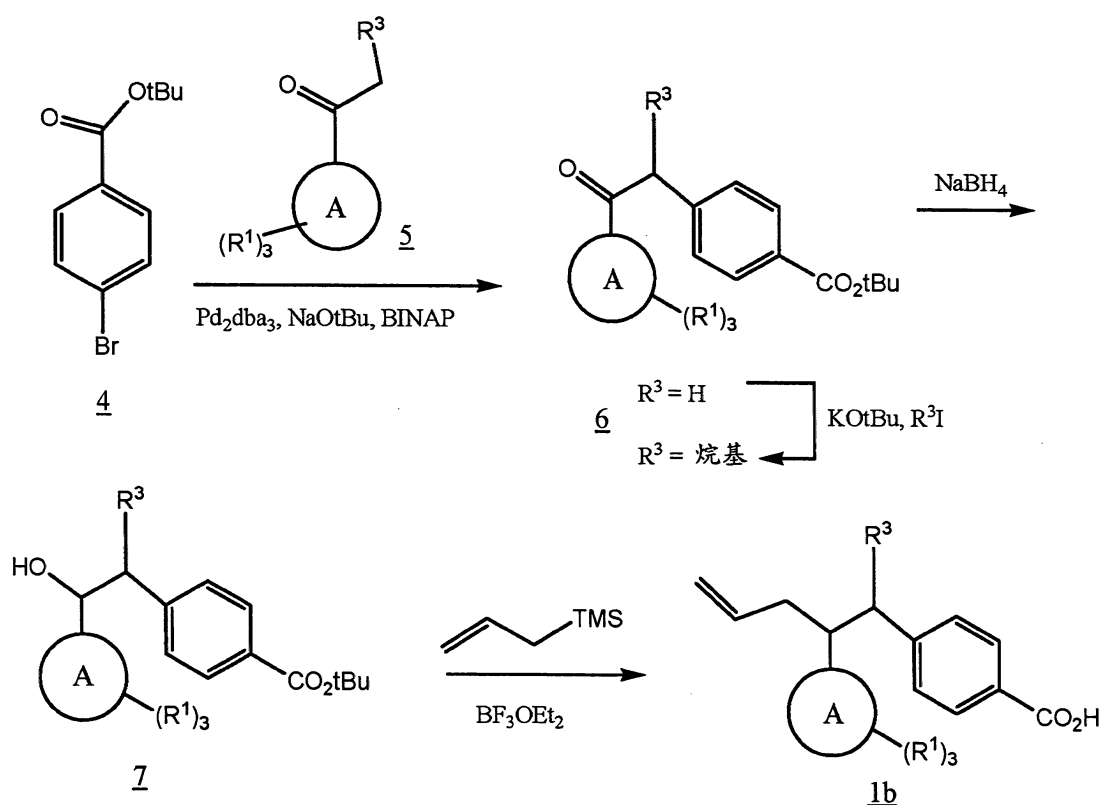
流程3



以下流程簡述酸中間物1b之製備，酸中間物1b可如以上流程中所述轉化為化合物I。如 Buchwald(*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (45), 11108)所述，使4-溴第三丁基苯甲酸酯4與酮5在鈀( $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{BINAP}$ )介導下偶合得到6。4-溴第三丁基苯甲酸酯可購得。或者，其可方便地藉由用第三丁醇鉀於THF中處理4-溴苯甲醯氯來製備。酮5可購得或其可採用熟習此項技術者熟知之方法製備。一種方法為使相應的醇氧化。或者，如 *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 3815中所述，酮5可藉由對 Weinreb 醯胺進行格林納加成反應(Grignard addition)來製備。可使用諸如第三丁醇鉀之鹼及烷基化劑( $R^3Br$ 、 $R^3I$ 等)於THF溶劑中使酮6( $R^3=H$ )烷基化以得到6( $R^3 \neq H$ )。在甲醇溶劑中用 $\text{NaBH}_4$ 使酮6還原，得到醇7(呈非對映異構體之混合物(>8:1)形式)。在 $80^\circ\text{C}$ (至多 $100^\circ\text{C}$ )下用烯

丙基三甲基矽烷及諸如  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  之路易斯酸 (Lewis acid) 於二氯甲烷或二氯乙烷溶劑中處理醇 7，得到酸 1b。熟習此項技術者將瞭解，此製備得到外消旋酸 1b。此外，酸 1b 存在兩種可能的非對映異構體 (總共 4 種異構體)。相對比例係由烯丙基加成反應 (7 至 1b) 之非對映異構選擇率決定。視取代基 A 及  $\text{R}^3$  而定，在該等反應條件下，所觀測之非對映異構選擇率之範圍為適度的 1.2:1 至 8:1。

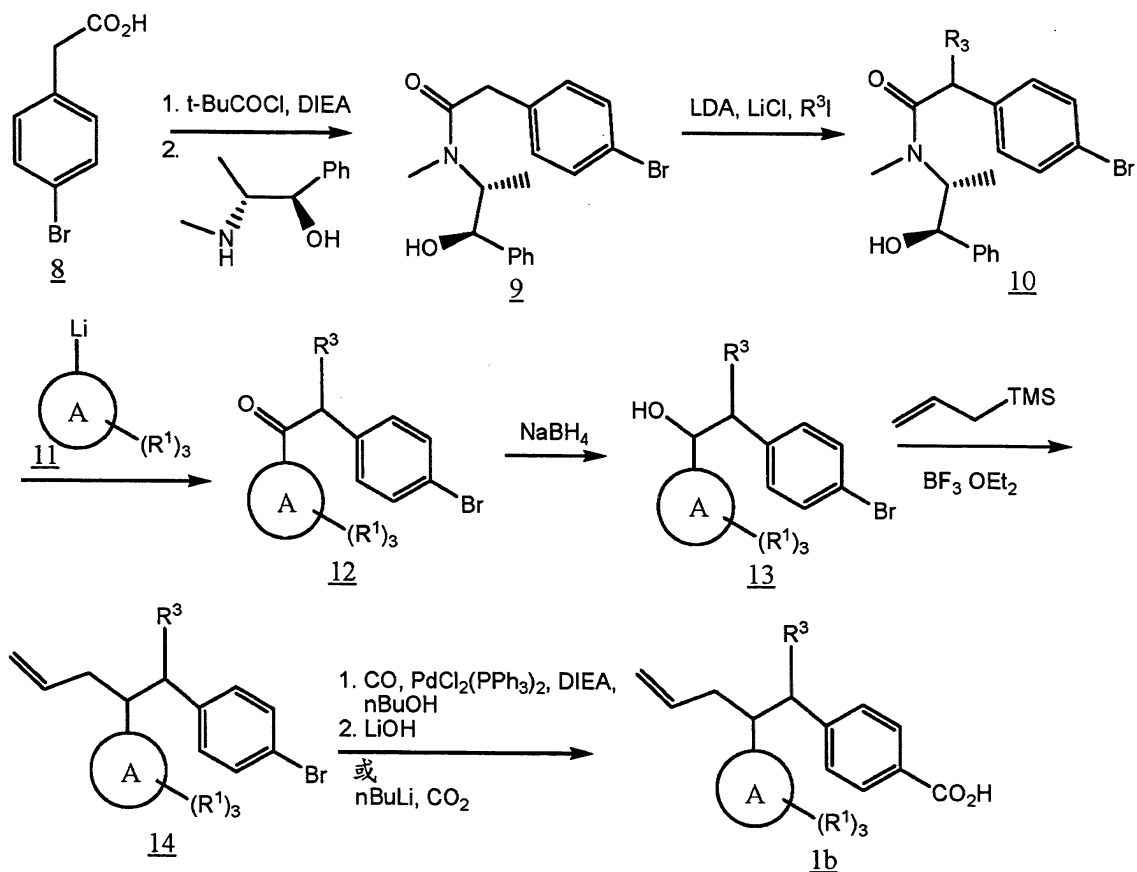
流程 4



酸中間物 1b 之替代製備方法描繪於流程 5 中。經由用特戊醯氯所產生之混合酸酐及 DIEA，使 4-溴苯乙酸 8 與 (1R, 2R)-(-)-假麻黃素偶合，以得到醯胺 9。在  $0^\circ\text{C}$  下，使用 LDA 及氯化鋰，用  $\text{R}^3\text{I}$  於 THF 中使醯胺 9 烷基化，以得到 10。在  $0^\circ\text{C}$  下，使醯胺 10 與芳基鋰 11 (由相應的芳基溴化物 (或芳基碘化物) 及丁基鋰所形成) 反應，得到酮 12。8 至 12 之轉化係

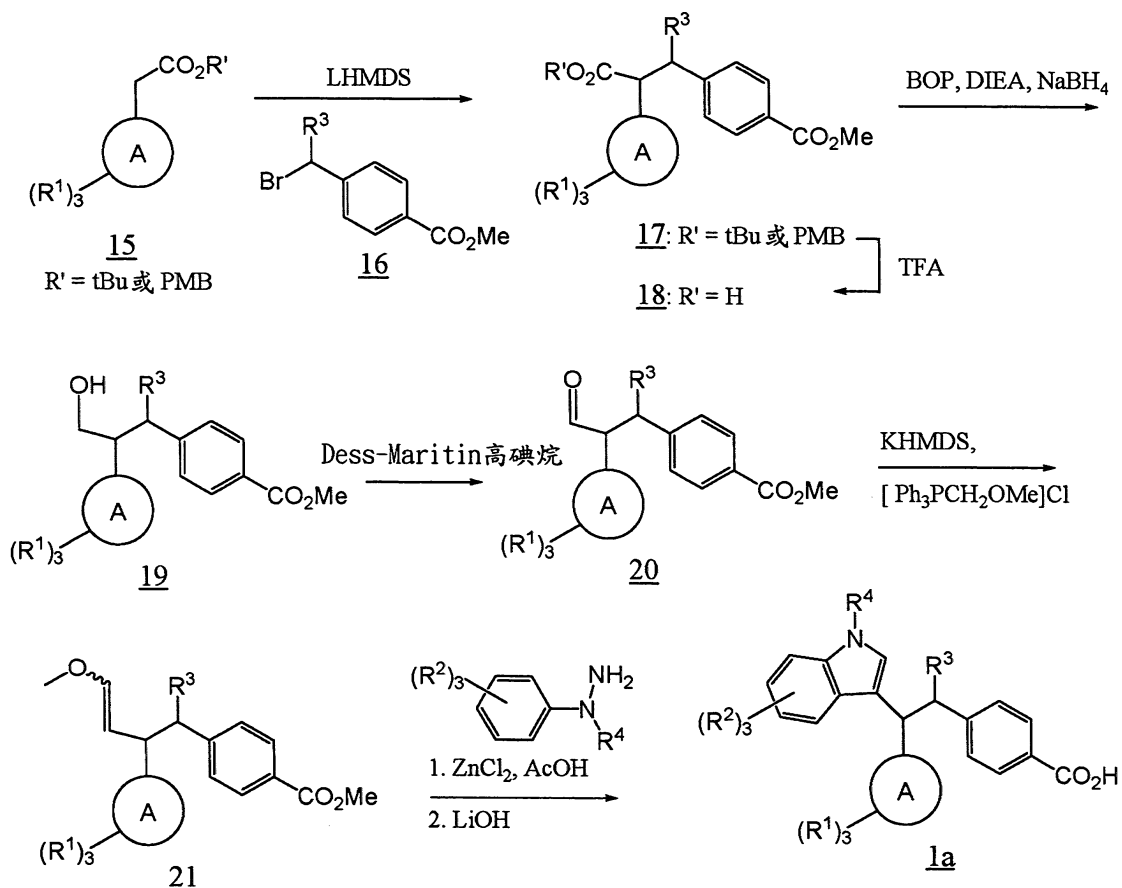
基於如 Andrew G. Meyers (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496)所述之化學方法，且自此前例可預期：1) 9之烷基化具有高非對映異構選擇率(>95%)；2) 酮 12 可以高對映異構純度(>90%)獲得；3) 酮 12 中承載  $R^3$  取代基之碳具有 R 構型 (亦即  $R^3$  鍵如結構 12 中所繪為  $\alpha$ )。酮 12 至烯丙基中間物 14 之轉化係如對於 6 至 1b 之轉化 (流程 4) 所述進行。在 115°C 下使用  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  觸媒、一氧化碳氣體及 DIEA 於正丁醇中使 14 羰基化，得到正丁酯。如上所述用氫氧化鋰水溶液使該酯水解，得到酸 1b。或者，用正丁基鋰及二氧化碳氣體處理 14，直接得到酸 1b。熟習此項技術者將瞭解，如流程 4 所述之製備方法，此製備方法得到呈非對映異構體之混合物形式的酸 1b。然而，在此情況下，酸 1b 不具有外消旋性。

## 流程 5



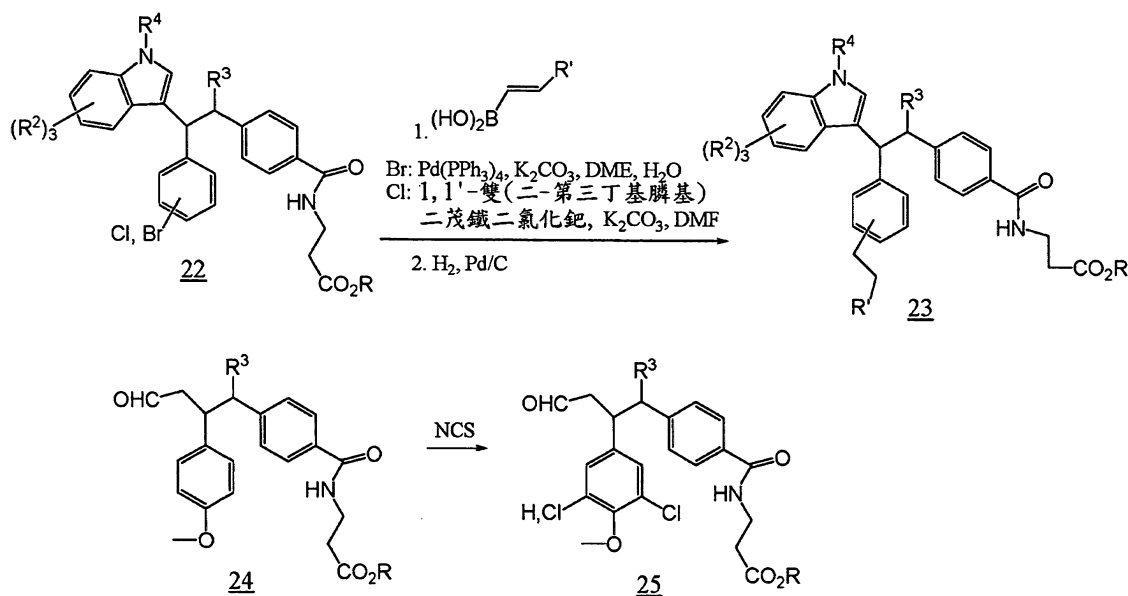
酸中間物 1a 可採用簡述於流程 6 中之化學方法製備。使用諸如 LHMDs 或 LDA 之鹼，用苄基溴(或苄基碘) 16 使第三丁基(或 PMB) 酯 15 烷基化，得到呈非對映異構體之混合物形式的 17。化合物 15 及 16 可購得或易於使用熟習此項技術者熟知之方法製備。藉由用 TFA 處理使 17 之第三丁酯或 PMB 酯裂解以得到 18。用 BOP 及 NaBH<sub>4</sub> 將酸 18 還原，得到醇 19，接著用 Dess Martin 高碘烷使醇 19 氧化為醛 20。或者，藉由用硼烷 THF 錯合物還原來將酸 18 轉化為醛 20。用 KHMDS 及氯化(甲氧基甲基)三苯基磷所形成之葉立德(ylide)將 20 烯化，得到甲基乙烯基醚 20 (E,Z 混合物)，可使用流程 2 所述之條件將甲基乙烯基醚 20 轉化為 1a。

### 流程 6



$R^1$ 取代基通常存在於起始物質5、11及15中。亦可採用熟習此項技術者熟知之方法(參見流程7)將其併入高級中間物中。一種該方法包括使用 $Pd(PPh_3)_4$ 觸媒及碳酸鉀鹼使22與乙烯基酮進行Suzuki偶合反應。使用1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈾觸媒使22氯化物與乙烯基酮偶合。苯乙烯產物可用氫氣及鈀/碳觸媒還原以得到23。另一方法包括用N-氯代丁二醯胺使甲醚24氯化以得到25。

### 流程 7



非對映異構體之分離可在製備I之多個階段進行，然而，其通常採用矽膠層析法及EtOAc/己烷溶離劑對酯2a進行且採用逆相HPLC對化合物I進行。在兩種情況下，主要且活性更強之非對映異構體溶離較慢(第二)。使用獲自Daicel®之對掌性管柱，藉由正相層析(亦即EtOH/庚烷或IPA/庚烷溶離劑)或超臨界流體層析( $CO_2$ /MeOH溶離劑)實現對(活性非對映異構體之)對映異構體對之分離。通常使

用 CHIRALPAK® AD 或 CHIRALPAK® IA 及 EtOH(或 IPA)/庚烷溶離劑對酯中間物 2a 進行拆分。在該等情況下，活性更強的對映異構體為溶離較慢(第二)的對映異構體(僅對於  $R^4=H$  而言)。

分析 HPLC 質譜條件：

LC1：管柱：Waters Xterra MS C-18, 3.5  $\mu$ , 3.0×50 mm

溫度：50°C

溶離劑：10:90至98:2 v/v 乙腈/水+ 0.05% TFA，歷時3.75分鐘。

流速：1.0 mL/min，注射 10  $\mu$ L

偵測：PDA，200-600 nm

MS：質量範圍150-750 amu；正離子電噴霧電離

LC2：管柱：Waters Xterra IS C-18, 3.5  $\mu$ , 2.1×20 mm

溫度：50°C

溶離劑：5:95至95:5 v/v 乙腈/水+0.05% TFA，歷時0.75分鐘。

流速：1.5 mL/min，注射 5  $\mu$ L

偵測：PDA，200-600 nm

MS：質量範圍150-750 amu；正離子電噴霧電離

LC3：管柱：Waters Xterra IS C-18, 3.5  $\mu$ , 2.1×20 mm

溫度：50°C

溶離劑：5:95至95:5 v/v 乙腈/水+0.05% TFA，歷時3.00分鐘。

流速：1.5 mL/min，注射 5  $\mu$ L

偵測：PDA，200-600 nm

MS：質量範圍150-750 amu；正離子電噴霧電離

分析性及半製備性對掌性HPLC條件：

對掌性LC1：管柱：ChiralPak AD, 10  $\mu$  4.6 $\times$ 250 mm

溫度：周圍溫度

流速：0.75 mL/min

偵測：PDA，254 nm

注射體積：15  $\mu$ l

一般對掌性半製備性條件：2 cm $\times$ 25 cm管柱(對掌性管柱，購自Daicel Chemical Industries, LTD)，9 mL/min，EtOH或IPA/庚烷等度溶離劑。

製備性逆相HPLC(RP-HPLC)條件：

管柱：Kromasil KR-10C8, 30 $\times$ 100 mm

流速：50.0 mL/min

或

管柱：YMC-Pack Pro C18, 20 $\times$ 150 mm

流速：20.0 mL/min

溶離劑：乙腈/水+0.1% TFA

梯度：90至100:0 v/v乙腈/水+0.1% TFA，歷時10.0分鐘。

溫度：周圍溫度

偵測：PDA，254 nm

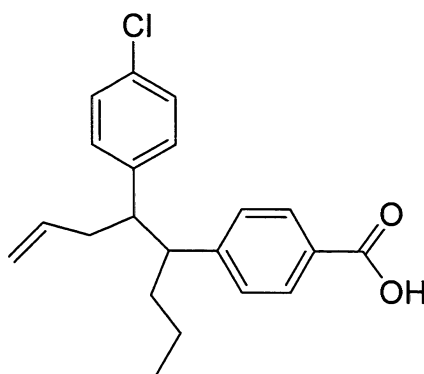
製備性薄層層析(PTLC)係使用己烷/乙酸乙酯溶離劑，在20 $\times$ 20 cm板(500  $\mu$ m厚矽膠)上進行。矽膠層析係使用己

烷/乙酸乙酯梯度，經由Biotage Horizon急驟層析系統進行。

提供以下實例以便更徹底地瞭解本發明。不應將其視為以任何方式限制本發明。

#### 中間物 1

外消旋 4-[2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲酸



#### 步驟 A：4-[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]苯甲酸第三丁酯

在氬氣氛下，使含有 4-溴苯甲酸第三丁酯 (19.9 g, 77.6 mmol)、4-氯苯乙酮 (10 g, 64.7 mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (1.19 g, 1.29 mmol)、BINAP (1.6 g, 2.58 mmol) 及  $\text{NaOtBu}$  (8.7 g, 90.6 mmol) 之 THF 溶液 (200 ml) 回流約 5 小時。將溶液濃縮且接著分溶於 EtOAc 與水之間。將有機相用水、鹽水洗滌且經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc 梯度純化以得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H); 7.93 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H); 7.43 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H); 4.30 (s, 2 H); 1.58 (s, 9 H)。LC1 4.01 min。( $M-t\text{Bu}+H$ )=275。

**步驟B：4-[1-(4-氯苯甲醯基)丁基]苯甲酸第三丁酯**

將KOtBu(2.55 g, 22.7 mmol)添加至含有步驟A之中間物(5.0 g, 15.15 mmol)的經冷卻(冰浴)之THF溶液(40 ml)中。10分鐘後逐滴添加碘化正丙烷(3 ml, 30.3 mmol)。移除冰浴且藉由MS-HPLC分析監測反應。接著將溶液分溶於EtOAc與水之間(<1小時)。將有機相用水、鹽水洗滌且經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc梯度純化以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (d, J=7.8 Hz, 2 H); 7.84 (d, J=8.6 Hz, 2 H); 7.33 (d, J=8.6 Hz, 2 H); 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 4.51 (t, J=7.2 Hz, 1 H); 2.18-2.08 (m, 1 H); 1.84-1.68 (m, 1H); 1.54 (s, 9H); 1.38-1.18 (m, 2 H); 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H)。LC1 4.43min。(M-tBu+H)=317。

**步驟C：4-{1-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]丁基}苯甲酸第三丁酯**

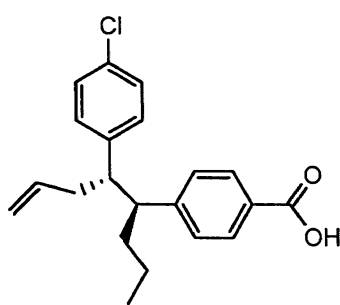
將NaBH<sub>4</sub>(0.5g, 13.21 mmol)逐份添加至含有步驟B之中間物(3.78 g, 10.16 mmol)的MeOH溶液(40 ml)中。攪拌1小時後，將溶液濃縮且將殘餘物分溶於EtOAc與水之間。將有機相用水、鹽水洗滌且經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc梯度純化以得到呈比率>10:1之非對映異構體形式的標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 4.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H); 2.89-2.83 (m, 1 H); 1.58 (s, 9H); 1.57-1.56 (m, 1 H); 1.41-1.33 (m, 1 H); 1.09-0.91 (m, 2H); 0.72

(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)。LC1 4.22min。( $M-tBu-OH+H$ )=301。

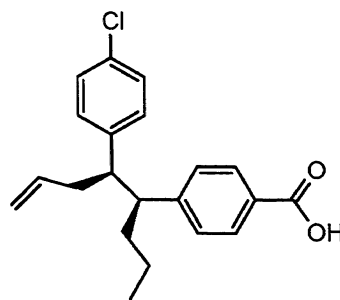
**步驟D：4-[2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲酸**

將含有步驟C之中間物(1.81 g, 4.84 mmol)、烯丙基三甲基矽烷(6.2 ml, 38.7 mmol)及醚合三氟化硼(1.84 ml, 14.5 mmol)的1,2-二氯乙烷(20 ml)溶液在80℃下加熱1.5小時。將溶液冷卻至室溫且緩慢添加甲醇(10 ml)。接著將溶液濃縮且將殘餘物分溶於EtOAc與1 N HCl水溶液之間。將有機相用水、鹽水洗滌且經由 $Na_2SO_4$ 乾燥。將濾過的溶液濃縮以得到標題化合物(呈非對映異構體之約3:1混合物形式)，該化合物未經進一步純化而使用。將一部分純化用於光譜分析。主要非對映異構體之數據 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )： $\delta$  8.07 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H)；7.30 (d,  $J=5.7$  Hz, 2 H)；7.28 (d,  $J=5.4$  Hz, 2 H)；7.08 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H)；5.42-5.32 (m, 1 H)；4.79-4.66 (m, 2 H)；2.83-2.77 (m, 2 H)；2.11-2.05 (m, 2 H)；1.43-1.29 (m, 2 H)；1.00-0.80 (m, 2 H)；0.68 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)。LC1 4.08 min。( $M+H$ )=343。

對衍生自中間物1之高級化合物(參見實例1)進行的NMR實驗(NOE)確立中間物1之次要及主要非對映異構體之相對立體化學如下：



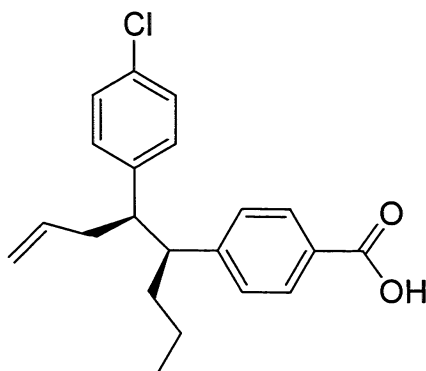
次要非對映異構體



主要非對映異構體

## 中間物 2

4-[(1S,2R)-2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲酸



步驟 A：2-(4-溴苯基)-N-[(1R,2R)-2-羥基-1-甲基-2-苯基乙基]-N-甲基乙醯胺

將特戊醯氯 (7.8 ml, 63.3 mmol) 逐滴添加至含有 4-溴苯乙酸 (13.59 g, 63.2 mmol) 的 DCM/THF 溶液 (100 ml/20 ml) 中。接著逐滴添加 DIEA (11.0 ml, 63.1 mmol) (放熱)。在室溫下攪拌 1 小時後，將溶液緩慢傾入含有 (1R, 2R)-(-)-假麻黃素 (10.5 g, 63.5 mmol) 及 DIEA (11.0 ml, 63.1 mmol) 的 DCM/THF 溶液 (100 ml/20 ml) 中。在室溫下攪拌隔夜後，將溶液濃縮且將殘餘物分溶於 EtOAc 與水之間。將有機相用 1 N NaOH 水溶液 (2 次)、1 N HCl 水溶液 (3 次)、鹽水洗滌且經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥。將溶液過濾且濃縮。將殘餘油狀物用 100 ml 甲苯稀釋且濃縮。接著將殘餘物溶於乙醚中且用己烷濕磨以得到呈白色固體狀之標題化合物。根據質子 NMR，該化合物為醯胺旋轉異構體之 3:1 混合物： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 星號表示次要旋轉異構體,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.39-7.27 (m, 5 H); 7.11\* (d,  $J=8.4$  Hz,

2H) ; 7.04 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) ; 4.64-4.42 (m, 1 H) ; 4.07-3.94 (m, 1H) ; 3.82-3.70 (m, 1H) ; 2.94\*(s, 3H) ; 3.63 (s, 2 H) ; 2.82 (s, 3 H) ; 1.12 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H) ; 0.86\*(d, 3H,  $J=7.0$  Hz) 。 LC1 3.23 min 。 (M+H)=362 。

**步驟B：2-(4-溴苯基)-N-[(1R,2R)-2-羥基-1-甲基-2-苯基乙基]-N-甲基戊醯胺**

在氬氣氛下，將THF(40 ml)添加至無水氯化鋰(8 g, 189 mmol)及二異丙基胺(9.2 ml, 65.6 mmol)中。將懸浮液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  且逐滴添加 n-BuLi(1.6 M 於己烷中, 37.9 ml, 60.6 mmol)。攪拌5分鐘後，將溶液溫至  $0^{\circ}\text{C}$ 。5分鐘後，將溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  且逐滴添加含有步驟A之中間物(10.56 g, 29.15 mmol)的THF溶液(45 ml)中。接著將溶液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌1小時且接著溫至  $0^{\circ}\text{C}$ 。15分鐘後，逐滴添加碘化正丙烷(4.3 ml, 44.1 mmol)。將溶液在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌約2小時。將  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液及 EtOAc 添加至反應混合物中。將各相分離，且用 EtOAc 萃取水相。將經組合之有機相經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。將殘餘油狀物溶於乙醚/己烷(4/6)中且經由短矽膠塞過濾。將濾過的溶液濃縮以得到標題化合物。根據質子 NMR，該化合物為醯胺旋轉異構體之 3:1 混合物： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 星號表示次要旋轉異構體,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.42 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) ; 7.41-7.27 (m, 5H) ; 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) ; 4.56 (q,  $J=6.7$  Hz, 1 H) ; 4.42 (br s 1H) ; 4.17-4.01\*(m, 1H) ; 3.85\*(t,  $J=7.1$  Hz, 1H) ; 3.55 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H) ; 3.00\* (s, 3H) ; 2.72 (s,

3H); 2.07-1.92 (m, 1H); 1.69-1.58 (m, 1H); 1.33-1.13 (m, 2H); 1.11 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H); 0.88 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H); 0.58\* (d,  $J=6.9$  Hz, 3H)。LC1 3.76 min。( $M+H$ )=404。

**步驟 C：2-(4-溴苯基)-1-(4-氯苯基)戊-1-酮**

在氬氣氛下，將正丁基鋰(1.0 M於THF中，59 ml，94.5 mmol)逐滴添加至含有4-氯溴苯(22.63 g，118.2 mmol)之 $-78^{\circ}\text{C}$  THF溶液(200 ml)中。10分鐘後，逐滴添加步驟B之中間物(15.88 g，39.4 mmol)之THF溶液(30 ml)。將溶液溫至 $0^{\circ}\text{C}$ 且攪拌30分鐘。接著逐滴添加二異丙基胺(5.6 ml，39.4 mmol)。10分鐘後，將反應溶液用200 ml之AcOH/乙醚(1/10體積比)稀釋。將混合物分溶於EtOAc與 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液之間(發泡)。將有機相用 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液、水、鹽水洗滌且經由 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc梯度純化以得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d, 2 H,  $J=8.5$  Hz); 7.41 (d, 2 H,  $J=8.5$  Hz); 7.37 (d, 2 H,  $J=8.5$  Hz); 7.15 (d, 2 H,  $J=8.5$  Hz); 4.45 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H); 2.15-2.07 (m, 1 H); 1.81-1.73 (m, 1 H); 1.33-1.19 (m, 2 H); 0.91 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H)。LC1 4.25 min。未電離。

**步驟 D：2-(4-溴苯基)-1-(4-氯苯基)戊-1-醇**

將硼氫化鈉(917 mg，24.25 mmol)添加至含有步驟C之中間物(6.53 g，18.66 mol)的MeOH溶液(25 ml)中。在室溫下攪拌1小時後，將溶液濃縮且將殘餘物分溶於水與EtOAc之間。將有機相用水、鹽水洗滌且經由 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。將濾

過的溶液濃縮以得到呈非對映異構體之8:1混合物形式的標題化合物，該化合物未經進一步純化而用於下一步驟。

主要非對映異構體之 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H); 7.30 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H); 7.19 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H); 7.07 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H); 4.71-4.68 (m, 1 H); 2.81-2.74 (m, 1 H); 1.56-1.48 (m, 1 H); 1.42-1.32 (m, 1 H); 1.12-0.95 (m, 2H); 0.75 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)。LC1 4.00 min。 (M-OH)=335。

#### 步驟E：1-溴-4-[2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯

利用中間物1，步驟D中所述之條件，由步驟D之中間物製備標題化合物。獲得呈非對映異構體之2.1:1混合物形式的標題化合物。主要非對映異構體之 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.28 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.05 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 7.02 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H); 5.46-5.35 (m, 1H); 4.82-4.71 (m, 2H); 2.77-2.62 (m, 2H); 2.14-2.02 (m, 2H); 1.35-1.25 (m, 2H); 1.05-0.89 (m, 2H); 0.67 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。LC1 4.66 min。未電離。

#### 步驟F：4-[2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲酸正丁酯

在一氧化碳氣氛(氣囊)下，在115°C下，加熱含有步驟E之中間物(108 mg, 0.286 mmol)、DIEA(0.15 ml, 0.86 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (376 mg, 0.06 mmol)的正丁醇溶液(5 ml)。1小時後，將溶液冷卻且濃縮。將殘餘物溶於EtOAc中且過濾。殘餘物未經純化而用於下一步驟。將一部分純化用於光譜分析。主要非對映異構體之 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.00 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) ; 7.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) ; 7.23 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H) ; 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) ; 5.42-5.31 (m, 1H) ; 4.77-4.66 (m, 2H) ; 4.33 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H) ; 2.80-2.75 (m, 2H) ; 2.10-2.06 (m, 2H) ; 1.81-1.68 (m, 2H) ; 1.41-1.24 (m, 4H) ; 0.99 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) ; 0.98-0.86 (m, 4H) ; 0.67 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H) 。 LC1 4.73 min 。 (M+H)=399 。

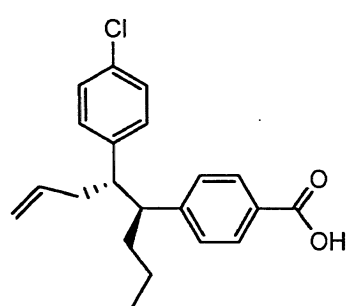
**步驟 G : 4-[(1S,2R)-2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲酸**

在室溫下將含有步驟F之中間物(790 mg, 1.98 mmol)及氫氧化鋰一水合物(406 mg, 9.90 mmol)的THF/MeOH/水(8 ml/8 ml/3 ml)溶液攪拌隔夜。將溶液濃縮且將不揮發部分分溶於2 N鹽酸水溶液與EtOAc之間。將有機相經由 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾且濃縮以得到標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H) ; 7.39 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) ; 7.36 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H) ; 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) ; 5.36-5.26 (m, 1 H) ; 4.71-4.60 (m, 2 H) ; 2.94-2.84 (m, 2 H) ; 2.13-2.07 (m, 1 H) ; 1.95-1.87 (m, 1 H) ; 1.42-1.34 (m, 1 H) ; 1.19-1.11 (m, 1 H) ; 0.85-0.77 (m, 2 H) ; 0.60 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 。 LC3 2.57 min (M+H) 343 。

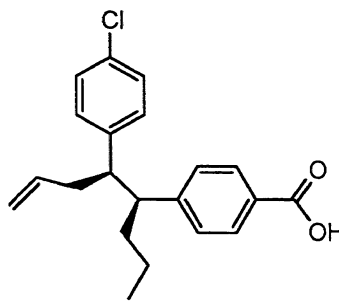
或者, 標題化合物可由步驟E之中間物製備。將t-BuLi之戊烷溶液(1.7 M, 3.08 ml, 5.23 mmol)逐滴添加至步驟E之中間物(760 mg, 2.01 mmol)的冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ 之THF溶液(20.1 ml)中。5分鐘後, 使 $\text{CO}_2$ 氣體鼓泡通過溶液半分鐘。移除冷卻浴且將溶液溫至室溫。接著將溶液用2 N HCl水溶液稀釋且用EtOAc萃取(2次)。將經組合之有機相經由

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮以得到標題化合物。

中間物 2 之次要及主要非對映異構體之絕對立體化學展示如下。此指派係基於經正丙基取代之碳(其衍生自(-)-假麻黃素)的已知構型及對衍生自中間物 2 之高級化合物(參見實例 1)進行的 NMR 實驗(NOE)。



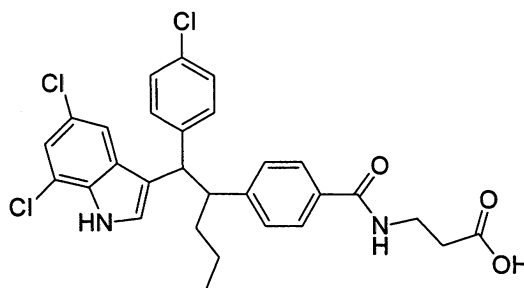
次要非對映異構體



主要非對映異構體

### 實例 1

N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1H-吡咯-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸



步驟 A：N-{4-[2-(4-氯苯基)-1-丙基戊-4-烯-1-基]苯甲醯基}-β-丙胺酸甲酯

將含有中間物 1(1.66 g, 4.84 mmol)、β-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(1.01 g, 7.26 mmol)、DIEA(4.3 ml, 24.2 mmol)及 BOP(3.21 g, 7.26 mmol)的 DMF 溶液(20 ml)在室溫下攪拌

1.5 小時。將溶液用 EtOAc 稀釋且用水、鹽水洗滌且經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc 梯度純化以得到標題化合物。主要非對映異構體之  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 7.28 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.22 (d,  $J=8.2$  Hz); 7.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H); 6.85-6.81 (m, 1H); 5.41-5.31 (m, 1H); 4.77-4.66 (m, 2H); 3.75-3.70 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 2.81-2.72 (m, 2H); 2.67 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H); 2.10-2.05 (m, 2H); 1.40-1.29 (m, 2H); 0.98-0.85 (m, 2H); 0.66 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。LC1 4.03 min。( $M+H$ )=428。

**步驟 B: N-{4-[2-(4-氯苯基)-4-側氧基-1-丙基丁基]苯甲醯基}- $\beta$ -丙胺酸甲酯**

使臭氣吹拂通過含有步驟 A 之中間物 (1.59 g, 3.72 mmol) 之經冷卻 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 之 DCM 溶液 (20 ml) 中。維持臭氣吹拂直至觀測到過量的臭氣為止 (藍色, <10 分鐘)。接著將溶液用氮氣吹拂以驅散過量的臭氣。向溶液中添加二甲硫醚 (1 ml), 繼之添加三苯膦 (977 mg, 3.72 mmol)。將溶液溫至室溫且攪拌約 2 小時。將溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/EtOAc 梯度純化以得到標題化合物。主要非對映異構體之  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.34 (s, 1H); 7.73 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.23 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H); 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H); 6.87-6.83 (寬 s, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.75-3.71 (m, 2H); 3.36-3.31 (m, 1H); 2.80-2.72 (m, 1H); 2.69-2.63 (m, 2H); 2.61-2.52 (m,

1H); 2.38 (dd,  $J=3.9, 17.1$  Hz, 1H); 1.45-1.28 (m, 2H); 1.06-0.78 (m, 2H); 0.66 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。LC1 3.55min。  
(M+H)=430。

步驟C：N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲酰基)- $\beta$ -丙氨酸甲酯

將含有步驟B之中間物(200 mg, 0.47 mmol)、2,4-二氯苯肼鹽酸鹽(120 mg, 0.56 mmol)及  $\text{ZnCl}_2$  (2.29 M於AcOH中, 0.61 ml, 1.4 mmol)的乙酸溶液(5 ml)在80°C下加熱30分鐘。將溶液濃縮且將殘餘物溶於EtOAc中。將EtOAc溶液用水、鹽水洗滌且經由 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。將濾過的溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法, 使用己烷/EtOAc梯度純化以得到呈非對映異構體之混合物形式的標題化合物。採用逆相HPLC法進一步純化混合物。將主要(且活性更強)非對映異構體(其亦經由HPLC溶離較慢(第二))經由Chiralpak AD-H管柱(2 cm $\times$ 25 cm), 用10% EtOH/庚烷以9 ml/min溶離來拆分。

溶離較快之對映異構體之數據：對掌性LC1：(1%至15% EtOH/庚烷歷時25 min, 15% EtOH/庚烷等度溶離>25 min), 滯留時間=25.34分鐘。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H); 7.54 (d,  $J=8.3$  Hz); 7.48 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.37 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.31 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H); 7.29 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 7.07 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H); 7.02-6.95 (m, 1H); 4.49 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58-3.47 (m, 3H); 2.52 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H); 1.52-1.35

(m, 2H); 1.01-0.90 (m, 2H); 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3H)。LC1 4.16 min。 (M+H)=571。

溶離較慢之對映異構體(活性更強)之數據：對掌性 LC1：(1%至15% EtOH/庚烷歷時25 min，15% EtOH/庚烷等度溶離>25 min)，滯留時間= 28.46分鐘。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)：δ 9.37 (s, 1H); 7.54 (d, J=8.3 Hz); 7.48 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.29 (d, J=2.6 Hz, 1H); 7.07 (d, J=1.7 Hz, 1H); 7.02-6.95 (m, 1H); 4.49 (d, J=11.7 Hz, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58-3.47 (m, 3H); 2.53 (t, J=6.9 Hz, 2H); 1.52-1.35 (m, 2H); 1.01-0.90 (m, 2H); 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3H)。LC1 4.16 min。 (M+H)=571。

步驟D：N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲鹽基)-β-丙胺酸

利用中間物2，步驟G中所述之條件使步驟C中獲得之異構體水解。粗水解產物藉由HPLC純化以得到標題化合物。

次要非對映異構體(外消旋體)之數據：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)：δ 9.66 (s, 1 H); 7.71 (d, J=1.6 Hz, 1 H); 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.51 (d, J=2.6 Hz, 1 H); 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.22-7.18 (m, 3 H); 7.08 (寬s, 1 H); 7.02 (d, J=8.5 Hz, 2 H); 4.46 (d, J=11.6 Hz, 1 H); 3.62-3.50 (m, 3 H); 2.56 (t, J=6.7 Hz, 2 H); 1.78-1.68 (m, 1 H); 1.62-1.52 (m, 1 H); 1.09-0.91 (m, 2 H); 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3 H)。LC1 3.87 min。 (M+H)=557。

主要非對映異構體(溶離較快之對映異構體)之數據：

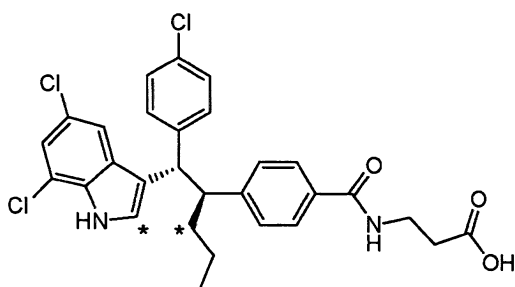
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1 H); 7.55 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.48 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.47-7.46 (m, 1H); 7.37 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H); 7.28 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H); 7.06 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H); 7.05 (寬 s, 1H); 4.50 (d,  $J=11.6$  Hz, 1 H); 3.55-3.47 (m, 3 H); 2.52 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H); 1.49-1.38 (m, 2 H); 0.99-0.91 (m, 2 H); 0.69 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H). LC1 4.03 min.  $(\text{M}+\text{H})=557$ .  $[\alpha] = +118.2^\circ$  (589nm, EtOH)。

主要非對映異構體(溶離較慢之對映異構體(活性更強))之數據：

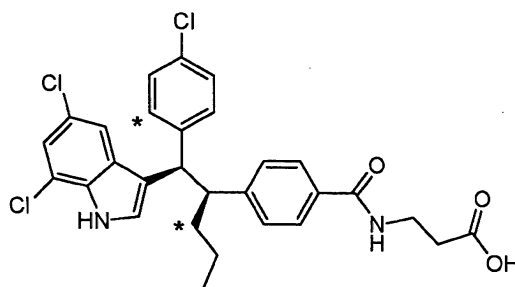
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1 H); 7.56 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.49 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H); 7.49-7.47 (m, 1H); 7.38 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H); 7.33 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H); 7.29 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H); 7.08 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H); 7.03 (寬 s, 1 H); 4.51 (d,  $J=11.7$  Hz, 1 H); 3.57-3.53 (m, 1 H); 3.52-3.48 (m, 2 H); 2.53 (t,  $J=6.7$  Hz, 2 H); 1.51-1.39 (m, 2 H); 1.01-0.93 (m, 2 H); 0.70 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)。LC1 4.03 min.  $(\text{M}+\text{H})=557$ .  $[\alpha]=-105.7^\circ$  (589 nm, EtOH)。

實例1之兩種非對映異構體之相對立體化學展示於下圖中。立體化學指派係基於所觀測之核奧氏效應(Nuclear Overhauser Effect; NOE, 以星號表示)及兩種非對映異構體之低能構象模型。實例1亦如上所述使用對映異構純中

間物2製備。所得物質(主要非對映異構體)與溶離較慢之對映異構體相關。基於經正丙基取代之碳(其衍生自中間物2中之(-)-假麻黃素)的已知構型，非對映異構體B所示之結構亦指出溶離較慢之對映異構體之絕對立體化學。



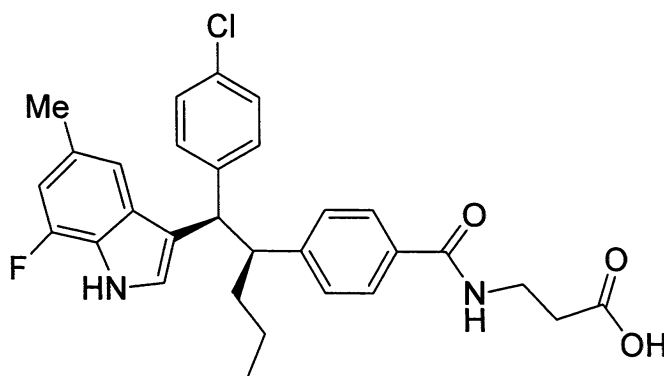
非對映異構體A (次要)  
經由HPLC溶離較快



非對映異構體A (主要)  
經由HPLC溶離較慢  
活性更強

## 實例 2

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



步驟 A：N-(4-{(1S)-1-[(R)-(4-氯苯基)(7-氟-5-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸甲酯

將N-{4-[2-(4-氯苯基)-4-側氧基-1-丙基丁基]苯甲醯基}- $\beta$ -丙胺酸甲酯(如實例1中所述由中間物2製備)(757 mg, 1.76 mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(3.1 M於AcOH中, 1.7 ml, 5.27 mol)及2-氟-4-甲基苯肼鹽酸鹽(374 mg, 2.1 mmol)之乙酸溶液(10 ml)在80°C下加熱45分鐘。將溶液濃縮且將殘餘物分溶於EtOAc與水之間。將有機相用水(2次)、鹽水(2次)洗滌且經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將溶液過濾、濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度純化以得到標題化合物。主要非對映異構體之數據:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  9.11 (s, 1 H); 7.54 (d, J=8.2 Hz, 2 H); 7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.38 (d, J=8.2 Hz, 2 H); 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 7.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.11 (s, 1 H); 7.02-6.97 (m, 1 H); 6.59 (d, J=12.3 Hz, 1 H); 4.49 (d, J=11.6 Hz, 1 H); 3.60 (s, 3H); 3.56-3.48 (m, 3 H); 2.52 (t, J=6.8 Hz, 2 H); 2.32 (s, 3 H); 1.49-1.35 (m, 2 H); 1.04-0.90 (m, 2 H); 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3 H)。LC1 = 3.94 min。 (M+H)=535。對掌性LC1(1%至15% EtOH/庚烷歷時25 min; 15%EtOH/庚烷等度溶離>25 min)滯留時間= 28.38分鐘。以峰面積計, 該物質亦含有約2%之對映異構體。對掌性LC1(1%至15% EtOH/庚烷歷時25 min, 15% EtOH/庚烷等度溶離>25 min)滯留時間=26.88分鐘。

**步驟B:** 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)- $\beta$ -丙胺酸

利用中間物2, 步驟G中所述之條件使步驟A中獲得之異

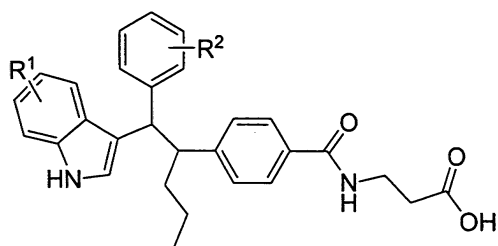
構體水解。粗水解產物藉由HPLC純化以得到標題化合物。

次要非對映異構體之數據： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H); 7.56 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H); 7.37 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H); 7.33 (s, 1H); 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H); 7.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 7.07 (寬 s, 1H); 7.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H); 6.72 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H); 4.45 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ ); 3.65-3.55 (m, 1H); 3.52 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H); 2.55 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H); 2.40 (s, 3H); 1.84-1.73 (m, 1H); 1.63-1.52 (m, 1H); 1.10-0.93 (m, 2H); 0.71 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LC1 = 3.66 min。  
(M+H)=521。

主要非對映異構體之數據： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.11 (s, 1 H); 7.56 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 2 H); 7.49 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2 H); 7.39 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 2 H); 7.31 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2 H); 7.16 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.60 (d,  $J=12.2\text{ Hz}$ , 1 H); 4.50 (d,  $J=11.6\text{ Hz}$ , 1 H); 3.58-3.53 (m, 1 H); 3.50 (q,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2 H); 2.53 (t,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2 H); 2.33 (s, 3H); 1.51-1.37 (m, 2 H); 0.99-0.92 (m, 2 H); 0.70 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3 H)。LCMS1 3.83 min。  
(M+H)=521。[ $\alpha$ ]=-126.6° (589 nm, EtOH)。

使用實例1及2中所述之化學方法製備表1中之化合物。外消旋化合物之數據為活性更強之非對映異構體之數據。對映異構純化合物之數據為活性更強之異構體之數據。

表1

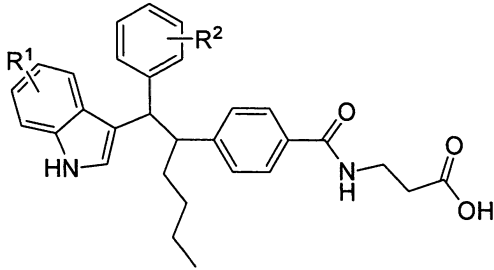


| 實例 | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>           | 對映異構純度 | LC-MS數據                 |
|----|---------------------|--------------------------|--------|-------------------------|
| 3  | H                   | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.47 min. (M+H) 485 |
| 4  | 5-Cl                | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.60 min. (M+H) 519 |
| 5  | 7-Cl                | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.60 min. (M+H) 519 |
| 6  | 6-Cl                | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.62 min. (M+H) 519 |
| 7  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO                    | 對映異構純  | LC1 3.70 min. (M+H) 569 |
| 8  | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 4.00 min. (M+H) 555 |
| 9  | 5-Me, 7-F           | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.61 min. (M+H) 517 |
| 10 | 5,7-diCl            | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.76 min. (M+H) 553 |
| 11 | 7-Me                | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.57 min. (M+H) 499 |
| 12 | 5,7-diMe            | 4-MeO                    | 外消旋    | LC1 3.66 min. (M+H) 513 |
| 13 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                     | 外消旋    | LC1 3.93 min. (M+H) 573 |
| 14 | 5,7-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC1 4.04 min. (M+H) 607 |
| 15 | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | 外消旋    | LC1 3.99 min. (M+H) 557 |
| 16 | 5,7-diCl            | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl | 外消旋    | LC1 4.21 min. (M+H) 625 |
| 17 | 7-Cl                | 4-Cl                     | 對映異構純  | LC1 3.81 min. (M+H) 523 |
| 18 | 6,7-diCl            | 4-Cl                     | 對映異構純  | LC1 3.93 min. (M+H) 557 |
| 19 | 7-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC1 3.92 min. (M+H) 573 |
| 20 | 6,7-diCl            | 3,4-diCl                 | 外消旋    | LC3 2.63 min (M+H) 591  |
| 21 | 5,7-diF             | 3,4-diCl                 | 外消旋    | LC3 2.48 min (M+H) 559  |
| 22 | 5,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC2 1.31 min (M+H) 607  |
| 23 | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC2 1.31 min (M+H) 607  |
| 24 | 5,7-diF             | 3-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC2 1.28 min (M+H) 575  |
| 25 | 5-Me, 7-F           | 3-CF <sub>3</sub>        | 外消旋    | LC2 1.28 min (M+H) 555  |
| 26 | 6,7-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | 對映異構純  | LC1 4.04 min. (M+H) 607 |

|    |                   |                     |       |                         |
|----|-------------------|---------------------|-------|-------------------------|
| 27 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> O | 對映異構純 | LC1 3.89 min. (M+H) 571 |
| 28 | 5,7-diCl          | 3,4-diCl            | 對映異構純 | LC3 2.65 min (M+H) 591  |
| 29 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diCl            | 對映異構純 | LC3 2.54 min (M+H) 555  |
| 30 | 7-Cl              | 3,4-diCl            | 對映異構純 | LC3 2.49 min (M+H) 557  |
| 31 | 7-Cl              | 3,4-diF             | 對映異構純 | LC3 2.36 min (M+H) 525  |
| 32 | 6,7-diCl          | 3,4-diF             | 對映異構純 | LC3 2.41 min (M+H) 559  |
| 33 | 5,7-diF           | 3,4-diF             | 對映異構純 | LC3 2.30 min (M+H) 527  |
| 34 | 7-F               | 3,4-diCl            | 對映異構純 | LC3 2.42 min (M+H) 541  |
| 35 | 5,7-diCl          | 3,4-diF             | 對映異構純 | LC3 2.48 min (M+H) 559  |
| 36 | 5-CN              | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.53 min. (M+H) 514 |
| 37 | 5-MeS             | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.71 min. (M+H) 535 |
| 38 | 5,7-diCl          | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.27 min. (M+H) 557 |
| 39 | 5-Me              | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.74 min. (M+H) 503 |
| 40 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.84 min. (M+H) 537 |
| 41 | 6,7-diCl          | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.27 min. (M+H) 557 |
| 42 | 5,7-diMe          | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.82 min. (M+H) 517 |
| 43 | 7-F               | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.68 min. (M+H) 507 |
| 44 | 5,7-diF           | 4-Cl                | 對映異構純 | LC1 3.71 min. (M+H) 525 |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.25 min. (M+H) 523 |
| 46 | 5-Me, 7-F         | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.25 min. (M+H) 521 |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.26 min. (M+H) 557 |
| 48 | 5,7-diF           | 3-Cl                | 對映異構純 | LC2 1.24 min. (M+H) 525 |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.30 min (M+H) 591  |
| 50 | 6,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.30 min (M+H) 591  |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.27 min (M+H) 559  |
| 52 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diF             | 對映異構純 | LC3 2.37 min (M+H) 523  |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.31 min (M+H) 591  |
| 54 | 5,7-diF           | 4-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.27 min (M+H) 559  |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.28 min (M+H) 555  |
| 56 | 5-Cl              | 4-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純 | LC2 1.28 min (M+H) 557  |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl           | 對映異構純 | LC2 1.28 min. (M+H) 575 |
| 58 | 5-Me, 7-F         | 3-F, 4-Cl           | 對映異構純 | LC2 1.26 min. (M+H) 539 |

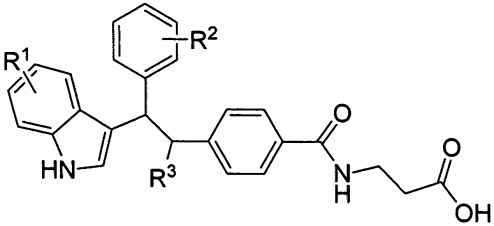
|    |                     |             |       |                        |
|----|---------------------|-------------|-------|------------------------|
| 59 | 5-Me, 7-F           | 3,5-diF     | 對映異構純 | LC3 2.38 min (M+H) 523 |
| 60 | 5,7-diCl            | 3,5-diF     | 對映異構純 | LC3 2.43 min (M+H) 559 |
| 61 | 5,7-diCl            | 4-Me        | 對映異構純 | LC2 1.29 min (M+H) 537 |
| 62 | 5-Me, 7-F           | 4-Me        | 對映異構純 | LC2 1.27 min (M+H) 501 |
| 63 | 5-Cl, 7-Me          | 4-Me        | 對映異構純 | LC2 1.28 min (M+H) 517 |
| 64 | 5,7-diCl            | 3,4-diMe    | 對映異構純 | LC2 1.28 min (M+H) 551 |
| 65 | 5-Me, 7-F           | 3,4-diMe    | 對映異構純 | LC2 1.26 min (M+H) 515 |
| 66 | 5-Cl, 7-Me          | 3,4-diMe    | 對映異構純 | LC2 1.27 min (M+H) 531 |
| 67 | 5-Cl, 7-F           | 4-Cl        | 對映異構純 | LC1 3.86 min.(M+H) 541 |
| 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl | 外消旋   | LC1 3.76 min.(M+H) 603 |

使用實例1及2中所述之化學方法製備表2中之化合物。  
數據為活性更強之異構體之數據。

| 表2                                                                                   |                     |                |        |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|--------|------------------------|
|  |                     |                |        |                        |
| 實例                                                                                   | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | 對映異構純度 | LC-MS數據                |
| 69                                                                                   | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.81 min.(M+H) 583 |
| 70                                                                                   | 5,7-diCl            | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.89 min.(M+H) 567 |
| 71                                                                                   | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.78 min.(M+H) 567 |
| 72                                                                                   | 4,7-diCl            | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.85 min.(M+H) 567 |
| 73                                                                                   | 5,7-diF             | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.69 min.(M+H) 535 |
| 74                                                                                   | 7-Et                | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.77 min.(M+H) 527 |
| 75                                                                                   | 5-Cl, 7-Me          | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 3.80 min.(M+H) 547 |
| 76                                                                                   | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO          | 對映異構純  | LC1 4.15 min.(M+H) 569 |

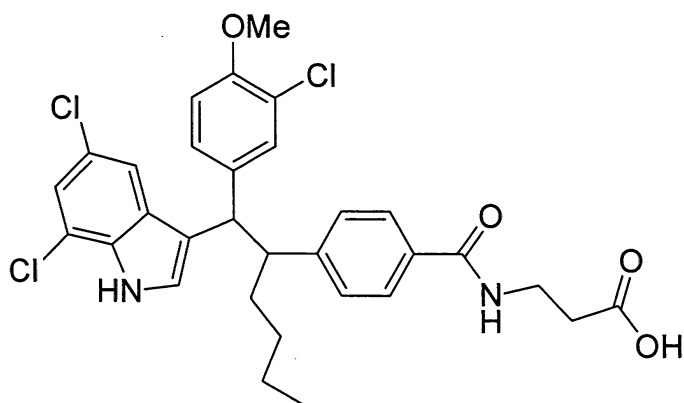
|    |           |         |       |                        |
|----|-----------|---------|-------|------------------------|
| 77 | 5-Me, 7-F | 4-MeO   | 對映異構純 | LC1 3.74 min.(M+H) 531 |
| 78 | 6,7-diCl  | 4-MeO   | 對映異構純 | LC1 3.82 min.(M+H) 567 |
| 79 | 5,7-diCl  | 4-Cl    | 對映異構純 | LC1 4.07 min.(M+H) 571 |
| 80 | 5-Me, 7-F | 4-Cl    | 對映異構純 | LC1 3.93 min.(M+H) 535 |
| 81 | 5-Me, 7-F | H       | 對映異構純 | LC1 3.79 min.(M+H) 501 |
| 82 | 5,7-diCl  | 3,4-diF | 對映異構純 | LC3 2.54 min (M+H) 573 |

使用實例1及2中所述之化學方法製備表3中之化合物。  
除實例88外之所有化合物均為對映異構純化合物。數據為  
活性更強之異構體之數據。

| 表3                                                                                  |                     |                |                                                            |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------|------------------------|
|  |                     |                |                                                            |                        |
| 實例                                                                                  | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                             | LC-MS數據                |
| 83                                                                                  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         | LC1 3.71 min.(M+H) 545 |
| 84                                                                                  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                         | LC1 3.47 min.(M+H) 541 |
| 85                                                                                  | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         | LC1 3.72 min.(M+H) 545 |
| 86                                                                                  | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         | LC1 3.72 min.(M+H) 545 |
| 87                                                                                  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                         | LC1 3.62 min.(M+H) 555 |
| 88                                                                                  | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(外消旋) | LC1 3.78 min.(M+H) 621 |
| 89                                                                                  | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                         | LC3 2.46 min.(M+H) 543 |
| 90                                                                                  | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                         | LC3 2.36 min.(M+H) 507 |

## 實例 91

N-(4-{1-[(3-氯-4-甲氧基苯基)(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)甲  
基]戊基}苯甲鹽基)-β-丙胺酸



**步驟 A：N-(4-{1-[1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙基]戊基}苯甲醯基)-β-丙胺酸第三丁酯**

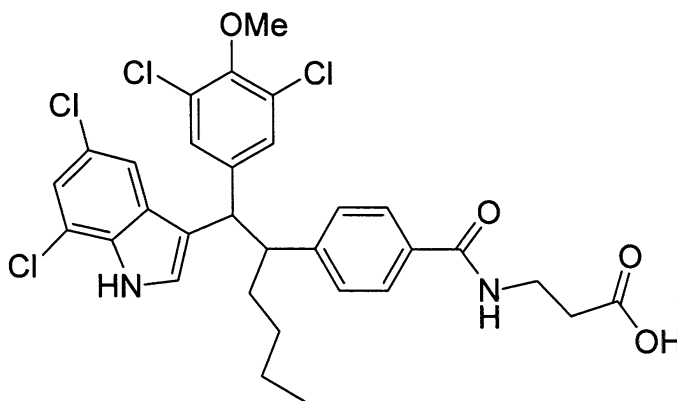
將 N-氯代丁二醯胺 (40 mg, mmol) 添加至含有對映異構純 N-(4-{1-[1-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙基]戊基}苯甲醯基)-β-丙胺酸第三丁酯 (20 mg, 0.42 mol) (依實例 1 所述之程序製備) 之乙腈溶液 (2 ml) 中。接著將溶液在螺旋蓋管中在 85 °C 下加熱 35 分鐘。將溶液濃縮且藉由 PTLC，使用 EtOAc/己烷溶離劑純化殘餘物，以得到含有標題化合物與相應 3,5-diCl 類似物 (根據 NMR，約 30%) 的化合物之混合物。LC1 4.00 min。 (M+H) 460, di Cl LC1 4.15 min。 (M+H) 494 所選數據 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.35 (s, 1 H) ; 7.72 (d, J=8.2 Hz, 2 H) ; 7.23-7.15 (m, 3 H) ; 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2 H) ; 3.88 (s, 3 H) ; 3.68 (q, J=5.9 Hz, 2 H) ; 3.29-3.23 (m, 1 H) ; 2.75-2.65 (m, 1 H) ; 2.56-2.50 (m, 2 H) ; 2.39-2.31 (m, 1 H) ; 1.46 (s, 9H) ; 0.66 (t, 3H)。

**步驟 B：N-(4-{1-[(3-氯-4-甲氧基苯基)(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)甲基]戊基}苯甲醯基)-β-丙胺酸**

標題化合物係依實例1，步驟C所述之程序，由步驟A之中間物製備。將粗物質藉由HPLC純化以得到標題化合物（以及相應3,5-diCl類似物）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  9.35 (s, 1 H) ; 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2 H) ; 7.49 (d, J=2.4 Hz, 2 H) ; 7.41 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H) ; 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2 H) ; 7.29 (d, J=2.5 Hz, 1 H) ; 7.08 (d, J=1.7 Hz, 1 H) ; 7.04 (寬 s, 1 H) ; 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1 H) ; 4.44 (d, J=11.7 Hz, 1 H) ; 3.83 (s, 3 H) ; 3.53-3.47 (m, 3 H) ; 2.53 (t, J=6.7 Hz, 3 H) ; 1.51-1.43 (m, 2 H) ; 1.22-0.84 (m, 5 H) ; 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 。 LC1 3.99 min 。 (M+H) 601 。

## 實例 92

N-(4-{1-[(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)甲基]戊基}苯甲醯基)- $\beta$ -丙胺酸

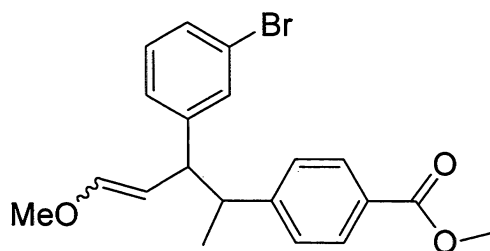


標題化合物係在實例91所述之製備中得以分離。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  9.41 (s, 1 H) ; 7.56-7.52 (m, 5 H) ; 7.38-7.32 (m, 3 H) ; 7.10 (d, J=1.7 Hz, 1 H) ; 7.03 (寬 s, 1 H) ; 4.46 (d, J=11.7 Hz, 1 H) ; 3.81 (s, 3 H) ; 3.54-

3.48 (m, 4 H) ; 2.53 (t, J=6.7 Hz, 3 H) ; 1.52-1.46 (m, 3 H) ; 1.26-0.86 (m, 6 H) ; 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 。 LC1 4.17 min 。 (M+H) 635 。

### 中間物 3

4-[(3E,Z)-2-(3-溴苯基)-4-甲氧基-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯甲酸甲酯



### 步驟 A：(3-溴苯基)乙酸 4-甲氧基苄酯

將(3-溴苯基)乙酸(2.5 g, 11.6 mmol)、碳酸鉍(3.78 g, 11.6 mmol)及 4-甲氧基苄基氯(1.82 g, 11.6 mmol)之 DMF(30 mL)溶液在室溫下攪拌隔夜。接著將溶液分溶於乙酸乙酯與水之間。將有機相用水(3次)、鹽水洗滌且經由硫酸鎂乾燥。將溶液過濾、濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯梯度純化以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43-7.39 (m, 2 H) ; 7.29-7.24 (m, 2 H) ; 7.20-7.16 (m, 2 H) ; 6.90-6.86 (m, 2 H) ; 5.07 (s, 2 H) ; 3.81 (s, 3 H) ; 3.60 (s, 2 H) 。 LC1 3.70 min 。

步驟 B：4-{2-(3-溴苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-甲基-3-側氧基丙基}苯甲酸甲酯

將 LHMDs(1.0 M THF, 2.6 mL)逐滴添加至含有步驟 A 之

中間物(0.827 g, 2.47 mmol)的 $-78^{\circ}\text{C}$  THF(4 mL)溶液中。攪拌10分鐘後，逐滴添加含有4-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(0.6 g, 2.47 mmol)的THF(4 mL)溶液。將溶液溫至室溫。1.5小時後，將溶液分溶於乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間。將有機相用水、鹽水洗滌且經由硫酸鎂乾燥。將溶液過濾且殘餘物藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯梯度純化以得到呈非對映異構體之1.67/1混合物形式的標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 所選數據 $\delta$  5.16 (d,  $J=12.0$  Hz); 5.01 (d,  $J=12.0$  Hz); 4.82 (d,  $J=12.0$  Hz); 4.64 (d,  $J=11.9$  Hz); 1.34 (d,  $J=6.8$  Hz); 1.02 (d,  $J=7.0$  Hz)。次要非對映異構體: LCMS1 4.08 min ( $\text{M}+\text{Na}$ )=519。主要非對映異構體: LC1 4.19 min ( $\text{M}+\text{Na}$ ) = 519。

#### 步驟C: 2-(3-溴苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)苯基]丁酸

將步驟B之中間物(0.8 g, 1.6 mmol)用4-甲氧基苯(2 mL)及三氟乙酸(15 mL)處理。攪拌1.5小時後，將溶液濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯梯度(含有0.05%乙酸)純化，以得到呈非對映異構體之混合物形式的標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 所選數據 $\delta$  3.90 (s); 3.85 (s); 3.72-3.64 (m); 3.52-3.42 (m); 1.39 (d,  $J=6.8$  Hz); 1.03 (d,  $J=7.0$  Hz)。LCMS1 3.34 min。( $\text{M}+\text{H}$ ) = 377。LC1 3.57 min。( $\text{M}+\text{H}$ ) = 377。

#### 步驟D: 4-[2-(3-溴苯基)-3-羥基-1-甲基丙基]苯甲酸甲酯

將BOP(152 mg, 0.345 mmol)添加至含有步驟C之中間物(100 mg, 0.265 mmol)及DIEA(0.06 mL, 0.344 mmol)的

THF(2 mL)溶液中。攪拌5分鐘後，將硼氫化鈉(20 mg, 0.53 mmol)添加至溶液中。將溶液攪拌15分鐘且接著分溶於1 N HCl水溶液與乙酸乙酯之間。將有機相用鹽水洗滌且經由硫酸鎂乾燥。將溶液過濾且殘餘物藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯梯度純化以得到呈非對映異構體之混合物形式的標題化合物。一部分分離物質亦含有單一非對映異構產物。非對映異構體A(經由矽膠溶離較快)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.01 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.48-7.40 (m, 2 H)；7.33 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.26-7.19 (m, 2 H)；3.92 (s, 3 H)；3.59-3.47 (m, 2 H)；3.10-3.04 (m, 1 H)；2.92-2.88 (m, 1 H)；1.05 (d, J=6.9 Hz, 3 H)。LC1 3.60 min。 (M-H<sub>2</sub>O)=345。非對映異構體B(經由矽膠溶離較慢)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.82 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.17-7.13 (m, 1 H)；7.04-6.96 (m, 4 H)；6.85 (d, J=7.7 Hz, 1 H)；4.00-3.88 (m, 2 H)；3.87 (s, 3 H)；3.26-3.18 (m, 1 H)；3.02-2.96 (m, 1 H)；1.37 (d, J=6.9 Hz, 3 H)。LC1 3.40 min。 (M-H<sub>2</sub>O)=345。

**步驟E：4-[2-(3-溴苯基)-1-甲基-3-側氧基丙基]苯甲酸甲酯**

將 Dess-Martin 高碘烷(0.72 g, 1.7 mmol)添加至步驟D之非對映異構體A(0.476 g, 1.31 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中。1小時後將溶液濃縮，且殘餘物藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯梯度純化以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 9.56 (d, J=2.4 Hz, 1H)；8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H)；7.50-7.46 (m, 1H)；7.40-7.37 (m, 1H)；

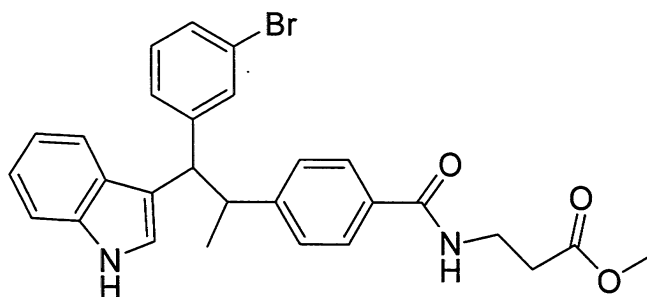
7.31 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H) ; 7.30-7.28 (m, 1H) ; 7.07 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ ) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.81-3.76 (m, 1H) ; 3.64-3.53 (m, 1H) ; 1.11 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 。 LC1 3.58 min 。 (M+1) = 358 。

步驟 F : 4-[(3-E,Z)-2-(3-溴苯基)-4-甲氧基-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯甲酸甲酯

將雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀(0.5 M於甲苯中, 8.6 ml, 4.3 mmol)逐滴添加至氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.5 g, 4.38 mmol)之  $-78^{\circ}\text{C}$  THF 溶液(18 ml)中。接著將溶液在  $0^{\circ}\text{C}$  攪拌 45 分鐘。逐滴添加步驟 E 之中間物(0.626 g, 1.73 mmol)之 THF 溶液(4 ml)。接著將溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應物分溶於 EtOAc 與水之間。將有機相用鹽水洗滌, 經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠層析法, 使用己烷/乙酸乙酯梯度純化殘餘物, 以得到呈 E,Z 異構體之混合物形式的標題化合物。一部分分離物質為單一異構體(主要異構體) :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.96 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H) ; 7.34 (m, 2H) ; 7.16 (m, 3H) ; 7.06 (m, 1H) ; 5.99 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H) ; 4.66 (dd,  $J=9.1, 12.5\text{Hz}$ , 1H) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.33 (s, 3H) ; 3.24 (t,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H) ; 3.05 (m, 1H) ; 1.12 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 。 LC1 3.87 min 。 (M+1) = 389 。

#### 中間物 4

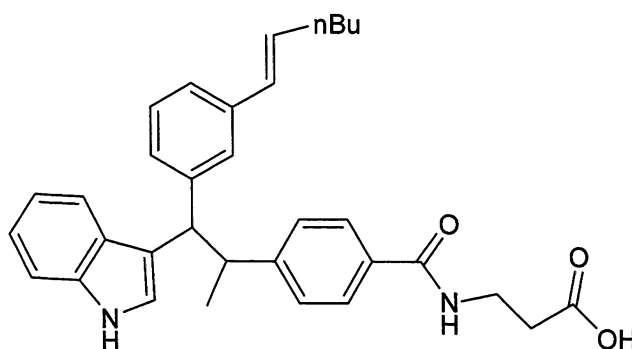
N-{4-[2-(3-溴苯基)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]苯甲醯基}- $\beta$ -丙胺酸甲酯



標題化合物係利用實例1步驟C中所述之Fischer吲哚化學方法，繼之採用中間物2步驟G中之水解條件及實例1步驟A中所述之β丙胺酸偶合反應，由中間物3製備。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ 9.00 (s, 1H) ; 7.66 (t, J=1.8Hz, 1H) ; 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H) ; 7.50 (t, J=6.8Hz, 2H) ; 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.23-7.18 (m, 1H) ; 7.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H) ; 7.02-6.98 (m, 2 H) ; 6.94-6.92 (m, 1 H) ; 4.52 (d, J=11.6Hz, 1H) ; 3.78-3.69 (m, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.51 (q, J=6.5Hz, 2H) ; 2.53 (t, J=6.7Hz, 2H) ; 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H) 。 LC1 3.32 min 。 (M+1) = 519 。

### 實例 93

N-{4-[2-{3-[(1E)-己-1-烯-1-基]苯基}-2-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基乙基]苯甲醯基}-β-丙胺酸



步驟A：N-{4-[2-{3-[(1E)-己-1-烯-1-基]苯基}-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]苯甲醯基}-β-丙胺酸甲酯

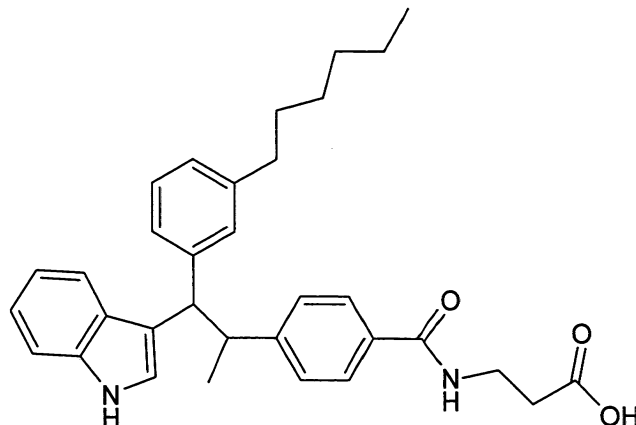
將含有中間物4(50 mg, 0.1 mmol)、(1E)-己-1-烯-1-基醯酸(51 mg, 0.4 mmol)、碳酸鉀(62 mg, 0.45 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(10 mg, 0.009 mmol)之1,2-二甲氧基乙烷(2 ml)及水(0.5 ml)之溶液在回流下加熱1小時。將溶液濃縮且分溶於EtOAc與1 N HCl水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由逆相HPLC純化以得到標題化合物。LC2 1.30 min。(M+1)=523。

步驟B：N-{4-[2-{3-[(1E)-己-1-烯-1-基]苯基}-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]苯甲醯基}-β-丙胺酸

標題化合物係利用中間物2步驟G中所述之水解條件，由步驟A之中間物製備。將粗物質藉由HPLC純化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.97 (s, 1 H); 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H); 7.20 (t, J=7.6 Hz, 2 H); 7.14 (m, 2 H); 7.07 (寬s, 1 H); 6.99-6.96 (m, 1 H); 6.92-6.89 (m, 1 H); 6.40-6.25 (m, 2 H); 4.50 (d, J=11.5 Hz, 1 H); 3.77-3.69 (m, 1 H); 3.49 (q, J=6.4 Hz, 2 H); 2.53 (dd, J=14.4, 21.1 Hz, 2 H); 1.47-1.33 (m, 4 H); 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H); 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。LC1 3.72 min。(M+1)=509。

實例94

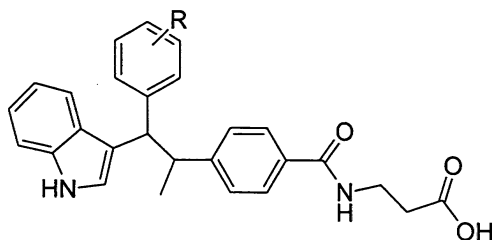
N-{4-[2-(3-己基苯基)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]苯甲  
 鹽基}-β-丙胺酸



將含有實例 93(5 mg)及 10%鈀/碳(刮勺尖)的甲醇溶液(2 ml)在氫氣氛(氣囊)下攪拌直至 HPLC 分析表明無起始物質殘留為止。將溶液過濾，濃縮且將殘餘物藉由 HPLC 純化以得到標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.98 (s, 1 H); 7.53 (t, J=8.8 Hz, 3 H); 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2 H); 7.35 (s, 1 H); 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1 H); 7.21-7.15 (m, 2 H); 7.11 (m, 2 H); 6.99-6.95 (m, 2 H); 6.92-6.88 (m, 1 H); 4.47 (d, J=11.5 Hz, 1 H); 3.76-3.68 (m, 1 H); 3.50 (q, J=6.4 Hz, 2 H); 2.59-2.51 (m, 4 H); 1.57 (t, J=6.9 Hz, 2 H); 1.27 (m, 4 H); 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H); 0.86 (t, J=6.9 Hz, 3 H)。LC1 3.76 min。 (M+H) 511。

表 4 中之化合物係如實例 93 及 94 所述製備。數據為活性更強之異構體之數據。

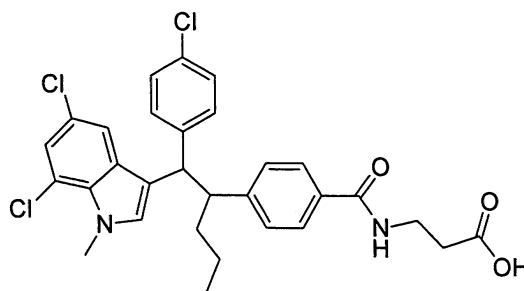
表4



| 實例  | R                                | 對映異構純度           | LC-MS數據                |
|-----|----------------------------------|------------------|------------------------|
| 95  | 3-環己-1-烯基                        | 外消旋              | LC1 3.58 min.(M+H) 507 |
| 96  | 3-環己基                            | 外消旋              | LC1 3.62 min.(M+H) 509 |
| 97  | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-環己-1'-烯基) | 對映異構純            | LC1 4.45 min.(M+H) 563 |
| 98  | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-環己基)      | 對映異構純(順式與反式之混合物) | LC1 4.47 min.(M+H) 565 |
| 99  | 4-己-1-烯基                         | 對映異構純            | LC1 4.04 min.(M+H) 509 |
| 100 | 4-己基                             | 對映異構純            | LC1 4.14 min.(M+H) 511 |

## 實例 101/102

N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸



步驟 A：N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸甲酯

將 KO<sup>t</sup>Bu 溶液 (1.0 M 於 THF 中，約 3 滴，0.045 ml) 添加至實例 1 步驟 C 之中間物 (經由 ChiralPak AD 10% EtOH/庚烷溶

離較快的對映異構體；4 mg，0.007 mmol)之二甲基乙醯胺溶液(2 ml)中。接著逐滴添加碘甲烷(三滴，過量)。藉由MS-HPLC監測添加期間之反應進度以便使過度烷基化作用最少。用1 N HCl水溶液中止反應。將混合物用EtOAc萃取且將經組合之有機物用水及鹽水洗滌。接著將溶液經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮以得到標題化合物，該化合物未經進一步純化而使用。LCMS1 4.40 min。(M+H)=585。此程序亦係如對於實例1步驟C之中間物(溶離較慢之對映異構體)所述執行。LCMS1 4.39 min。(M+H)=585。

**步驟B：N-(4-{1-[(4-氯苯基)(5,7-二氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]丁基}苯甲醯基)-β-丙胺酸**

利用中間物2，步驟G中所述之水解條件，製備標題化合物。溶離較快之對映異構體之數據：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)：δ 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.46 (d, J=8.4 Hz, 2 H)；7.42 (d, J=1.9 Hz, 1 H)；7.37 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.31 (d, J=8.4 Hz, 2 H)；7.16 (s, 1 H)；7.06 (寬s, 1 H)；7.00 (d, J=1.8 Hz, 1 H)；4.46 (d, J=11.6 Hz, 1 H)；3.92 (s, 3 H)；3.52-3.45 (m, 3 H)；2.54 (t, J=6.7 Hz, 2 H)；1.50-1.36 (m, 2 H)；1.00-0.90 (m, 2 H)；0.69 (t, J=7.3 Hz, 3 H)。LCMS1 4.17 min。(M+H)=571。

溶離較慢之對映異構體之數據：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)：δ 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.46 (d, J=7.8 Hz, 2 H)；7.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H)；7.37 (d, J=8.3 Hz, 2 H)；7.31 (d, J=8.4 Hz, 2 H)；7.15 (s, 1 H)；7.07 (寬s, 1 H)；7.00 (d, J=1.8 Hz, 1

H) ; 4.45 (d, J=11.6 Hz, 1 H) ; 3.91 (s, 3 H) ; 3.51-3.44 (m, 3 H) ; 2.53 (t, J=6.6 Hz, 2 H) ; 1.49-1.35 (m, 2 H) ; 0.98-0.88 (m, 2 H) ; 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 。 LCMS1 4.16 min 。 (M+H)=571 。

表 5 中之化合物係如實例 101 及 102 中所述製備 。

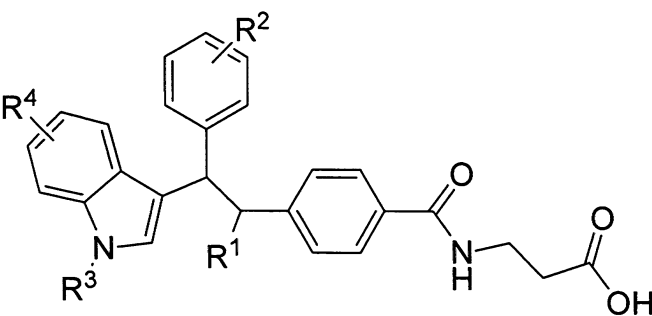
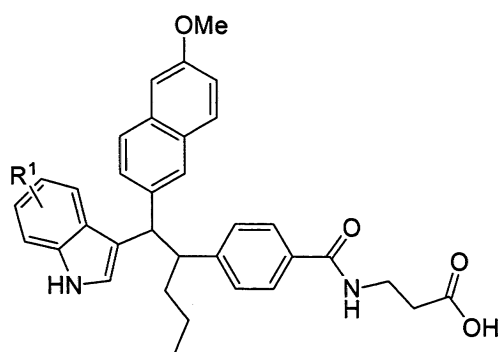
| 表5                                                                                 |                |                     |                |                |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|
|  |                |                     |                |                |                        |
| 實例                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | LC-MS數據                |
| 103<br>(外消旋)                                                                       | Me             | 4-Cl                | Bn             | H              | LC1 3.90 min. M+H =551 |
| 104<br>(外消旋)                                                                       | n-Pr           | 4-Cl                | n-Pr           | 5,7-diCl       | LC1 4.38 min.(M+H) 599 |
| 105<br>(對映異構體1)                                                                    | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.20 min.(M+H) 621 |
| 106<br>(對映異構體2)                                                                    | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.20 min.(M+H) 621 |
| 107<br>(對映異構體1)                                                                    | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.02 min.(M+H) 581 |
| 108<br>(對映異構體2)                                                                    | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.05 min.(M+H) 581 |

表 6 中所示之化合物係採用實例 1 中所述之化學方法，由 2-乙醯基-6-甲氧基萘製備。數據為活性更強之異構體之數據。

表6



| 實例  | R <sup>1</sup>      | 對映異構純度 | LC-MS數據                 |
|-----|---------------------|--------|-------------------------|
| 109 | 7-Cl                | 外消旋    | LC2 1.26 min. (M+H) 569 |
| 110 | 5-Cl                | 外消旋    | LC2 1.26 min. (M+H) 569 |
| 111 | 5-CF <sub>3</sub> O | 外消旋    | LC2 1.27 min. (M+H) 619 |
| 112 | 5,7-diCl            | 對映異構純  | LC2 1.28 min. (M+H) 603 |
| 113 | 6,7-diCl            | 對映異構純  | LC2 1.27 min. (M+H) 603 |
| 114 | 5-Me, 7-F           | 對映異構純  | LC2 1.26 min. (M+H) 567 |
| 115 | 7-CF <sub>3</sub>   | 對映異構純  | LC2 1.27 min. (M+H) 603 |

### 生物檢定

本發明化合物抑制結合胰高血糖素的能力及其治療或預防2型糖尿病及相關病狀之效用可藉由以下活體外檢定來證明。

### 胰高血糖素受體結合檢定

如所述(Chicchi等人, J Biol Chem 272, 7765-9 (1997); Cascieri等人, J Biol Chem 274, 8694-7 (1999))培養表現所選殖之人類胰高血糖素受體的穩定CHO(中國倉鼠卵巢)細胞株。為測定化合物之拮抗性結合親和力, 將該等細胞之 0.002 mg 細胞膜與 <sup>125</sup>I-胰高血糖素(New England Nuclear, MA)一起於含有以下各物之緩衝液中培育: 50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、5 mM MgCl、2 mM EDTA、12%甘

油及0.200 mg塗有WGA之PVT SPA珠粒(Amersham)、+/-化合物或0.001 MM未標記胰高血糖素。在室溫下培育4-12小時後，以放射性發射偵測計數器(Wallac-Microbeta)測定與細胞膜結合之放射性。採用GraphPad之軟體程式Prism<sup>®</sup>分析數據。假定單一位點競爭，利用非線性回歸分析計算IC<sub>50</sub>值。本發明化合物之IC<sub>50</sub>值通常在低至約1 nM至高達約500 nM之範圍內，且因此可用作胰高血糖素拮抗劑。

#### 對胰高血糖素刺激之細胞內cAMP形成之抑制

藉助於不含酶之解離培養基(Specialty Media)收集按指數規律生長之表現人類胰高血糖素受體的CHO細胞，將其以低速粒化且再懸浮於閃爍板cAMP套組(New England Nuclear, SMP0004A)所包括的細胞刺激緩衝液中。根據製造商說明書進行腺苷酸環化酶檢定。簡言之，將儲備化合物稀釋於DMSO中且以5%之最終DMSO濃度添加至細胞中。在化合物或DMSO對照物之存在下，將如上製備之細胞在塗有抗-cAMP抗體(NEN)之閃爍板中預培育30分鐘，且接著用胰高血糖素(250 pM)再刺激30分鐘。藉由添加等量之含有溶解緩衝液以及<sup>125</sup>I標記之cAMP追蹤劑(NEN)的偵測緩衝液來中止細胞刺激。在室溫下培育3小時後，以液體閃爍計數器(TopCount-Packard Instruments)測定結合放射性。使用DMSO對照物測定基礎活性(100%抑制)，而0%抑制係以250 pM胰高血糖素所產生之cAMP之pmol量定義。

儘管已詳述本發明之某些實施例，然而其他諸多實施例

亦涵蓋於本發明之範圍內。因此，申請專利範圍並不限於本文所述之特定實施例。本文中所引用之全部專利、專利申請案及公開案以全文引用的方式併入本文中。

## 五、中文發明摘要：

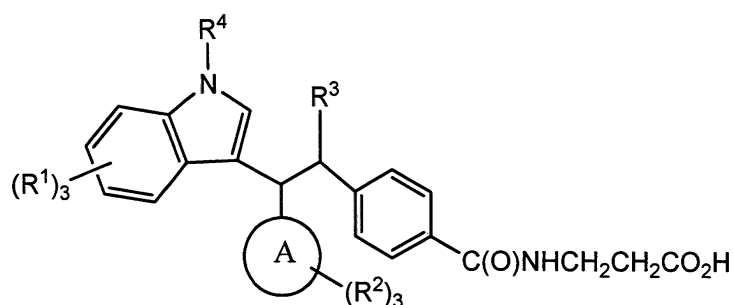
本發明揭示胰高血糖素受體拮抗劑化合物。該等化合物係用於治療2型糖尿病及相關病狀。本發明亦包括醫藥組合物及治療方法。

## 六、英文發明摘要：

Glucagon receptor antagonist compounds are disclosed. The compounds are useful for treating type 2 diabetes and related conditions. Pharmaceutical compositions and methods of treatment are also included.

## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種式I所示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A表示苯基或萘基；

$R^1$ 及 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：鹵基、CN、OH、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基或C<sub>1-10</sub>烷氧基，該等C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基及C<sub>1-10</sub>烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代；且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及C<sub>1-6</sub>烷氧基之基團取代；

p表示0、1或2；

R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>各自獨立地表示H或C<sub>1-4</sub>烷基，該C<sub>1-4</sub>烷基視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代；且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及C<sub>1-6</sub>烷氧基之基團取代；

R<sup>3</sup>表示C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>2-6</sub>烯基，其各自視情況經1-5個鹵原子取代直至全鹵代，且進一步視情況經1個選自OH、側氧基及C<sub>1-6</sub>烷氧基之基團取代，及

R<sup>4</sup>表示H或C<sub>1-4</sub>烷基，該C<sub>1-4</sub>烷基視情況經1-3個鹵原子取代直至全鹵代且視情況經1個苯環取代。

2. 如請求項1之化合物，其中環A表示苯基。
3. 如請求項1之化合物，其中環A表示萘基。
4. 如請求項1之化合物，其中 $R^1$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：選自氟基及氯基之鹵基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基；

該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代。

5. 如請求項4之化合物，其中 $R^1$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：氟基、氯基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基；

該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代。

6. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 各自表示H或選自由氟基、氯基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ 組成之群，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷基及 $OCH_3$ 之烷基部分視情況經1-3個氟原子取代。

7. 如請求項1之化合物，其中 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：選自氟基及氯基之鹵基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基，該等 $SCH_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代。

8. 如請求項7之化合物，其中 $R^2$ 各自表示H或選自由以下基團組成之群：氟基、氯基； $SCH_3$ ；CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基；

該等 SCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基及 C<sub>1-6</sub>烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代。

9. 如請求項8之化合物，其中 R<sup>2</sup>各自表示 H或選自由氟基、氯基；SCH<sub>3</sub>；CN、C<sub>1-4</sub>烷基及 OCH<sub>3</sub>組成之群，該等 SCH<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基及 OCH<sub>3</sub>之烷基部分視情況經1-3個氟原子取代。
10. 如請求項1之化合物，其中 R<sup>3</sup>表示選自由以下基團組成之群的成員：CH<sub>3</sub>、乙基、正丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基，及烯丙基。
11. 如請求項1之化合物，其中 R<sup>4</sup>係選自由以下基團組成之群：H、Me、Et、正丙基、正丁基及苄基。
12. 如請求項1之化合物，其中：

環A表示苯基或萘基；

R<sup>1</sup>及 R<sup>2</sup>各自表示 H或選自由以下基團組成之群：選自由氟基及氯基之鹵基；SCH<sub>3</sub>；CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基及 C<sub>1-6</sub>烷氧基，該等 SCH<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基及 C<sub>1-6</sub>烷氧基之烷基及烯基部分視情況經1-3個氟原子取代；

R<sup>3</sup>表示選自由以下基團組成之群的成員：CH<sub>3</sub>、乙基、正丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基，及烯丙基，及

R<sup>4</sup>係選自由以下基團組成之群：H、Me、Et、正丙基、正丁基及苄基。

13. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

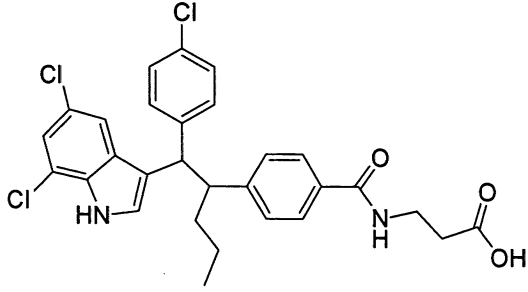
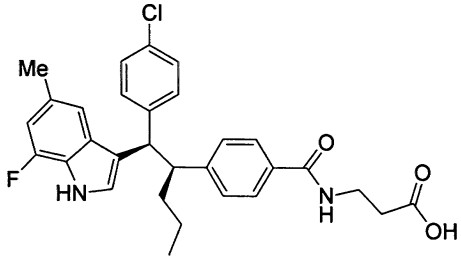
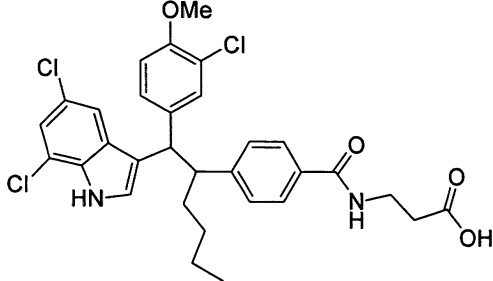
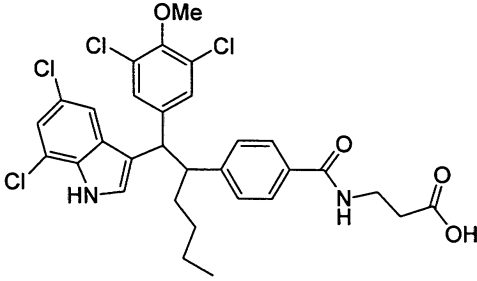
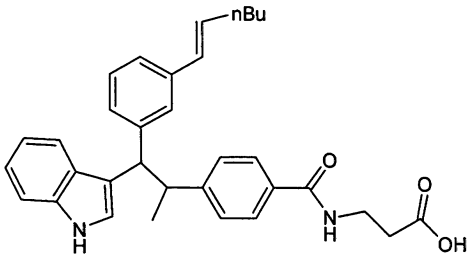
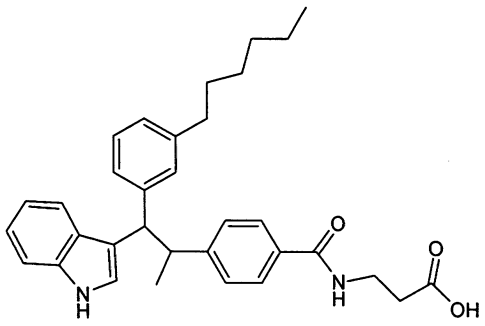
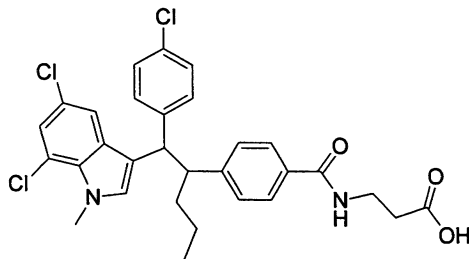
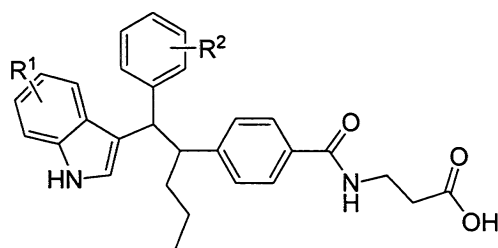
| 表A                                                                                                 |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1</p>          | <p>2</p>     |
| <p>91</p>        | <p>92</p>   |
| <p>93</p>       | <p>94</p>  |
| <p>101/102</p>  |                                                                                                |

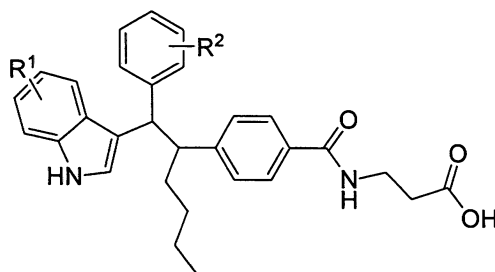
表1



| 實例 | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | 實例 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>           |
|----|---------------------|---------------------|----|----------------|--------------------------|
| 3  | H                   | 4-MeO               | 4  | 5-Cl           | 4-MeO                    |
| 5  | 7-Cl                | 4-MeO               | 6  | 6-Cl           | 4-MeO                    |
| 7  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO               | 8  | 5-Bu, 7-Me     | 4-MeO                    |
| 9  | 5-Me, 7-F           | 4-MeO               | 10 | 5,7-diCl       | 4-MeO                    |
| 11 | 7-Me                | 4-MeO               | 12 | 5,7-diMe       | 4-MeO                    |
| 13 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                | 14 | 5,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 15 | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O | 16 | 5,7-diCl       | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl |
| 17 | 7-Cl                | 4-Cl                | 18 | 6,7-diCl       | 4-Cl                     |
| 19 | 7-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> O | 20 | 6,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 21 | 5,7-diF             | 3,4-diCl            | 22 | 5,7-diCl       | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 23 | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> O | 24 | 5,7-diF        | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 25 | 5-Me, 7-F           | 3-CF <sub>3</sub>   | 26 | 6,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 27 | 5-Me, 7-F           | 4-CF <sub>3</sub> O | 28 | 5,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 29 | 5-Me, 7-F           | 3,4-diCl            | 30 | 7-Cl           | 3,4-diCl                 |
| 31 | 7-Cl                | 3,4-diF             | 32 | 6,7-diCl       | 3,4-diF                  |
| 33 | 5,7-diF             | 3,4-diF             | 34 | 7-F            | 3,4-diCl                 |
| 35 | 5,7-diCl            | 3,4-diF             | 36 | 5-CN           | 4-Cl                     |
| 37 | 5-MeS               | 4-Cl                | 38 | 5,7-diCl       | 3-Cl                     |
| 39 | 5-Me                | 4-Cl                | 40 | 5-Cl, 7-Me     | 4-Cl                     |
| 41 | 6,7-diCl            | 3-Cl                | 42 | 5,7-diMe       | 4-Cl                     |

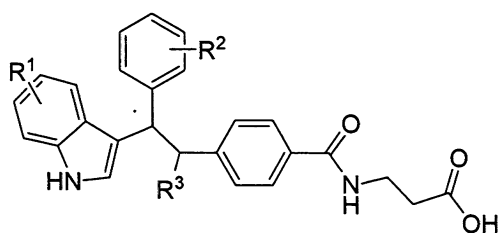
|    |                   |                   |    |                     |                   |
|----|-------------------|-------------------|----|---------------------|-------------------|
| 43 | 7-F               | 4-Cl              | 44 | 5,7-diF             | 4-Cl              |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl              | 46 | 5-Me, 7-F           | 3-Cl              |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl              | 48 | 5,7-diF             | 3-Cl              |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | 50 | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub> | 52 | 5-Me, 7-F           | 3,4-diF           |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub> | 54 | 5,7-diF             | 4-CF <sub>3</sub> |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> | 56 | 5-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl         | 58 | 5-Me, 7-F           | 3-F, 4-Cl         |
| 59 | 5-Me, 7-F         | 3,5-diF           | 60 | 5,7-diCl            | 3,5-diF           |
| 61 | 5,7-diCl          | 4-Me              | 62 | 5-Me, 7-F           | 4-Me              |
| 63 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Me              | 64 | 5,7-diCl            | 3,4-diMe          |
| 65 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diMe          | 66 | 5-Cl, 7-Me          | 3,4-diMe          |
| 67 | 5-Cl, 7-F         | 4-Cl              | 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl       |

表2



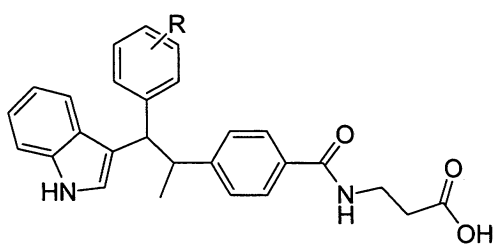
| 實例 | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | 實例 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|----|---------------------|----------------|----|----------------|----------------|
| 69 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | 70 | 5,7-diCl       | 4-MeO          |
| 71 | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | 72 | 4,7-diCl       | 4-MeO          |
| 73 | 5,7-diF             | 4-MeO          | 74 | 7-Et           | 4-MeO          |
| 75 | 5-Cl, 7-Me          | 4-MeO          | 76 | 5-Bu, 7-Me     | 4-MeO          |
| 77 | 5-Me, 7-F           | 4-MeO          | 78 | 6,7-diCl       | 4-MeO          |
| 79 | 5,7-diCl            | 4-Cl           | 80 | 5-Me, 7-F      | 4-Cl           |
| 81 | 5-Me, 7-F           | H              | 82 | 5,7-diCl       | 3,4-diF        |

表3



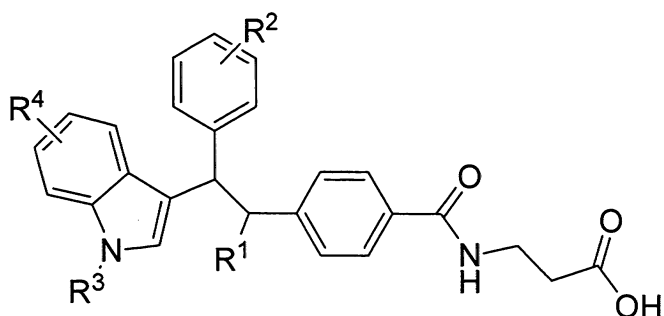
| 實例 | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                             |
|----|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------|
| 83 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         |
| 84 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                         |
| 85 | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         |
| 86 | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                         |
| 87 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                         |
| 88 | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(外消旋) |
| 89 | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                         |
| 90 | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                         |

表4



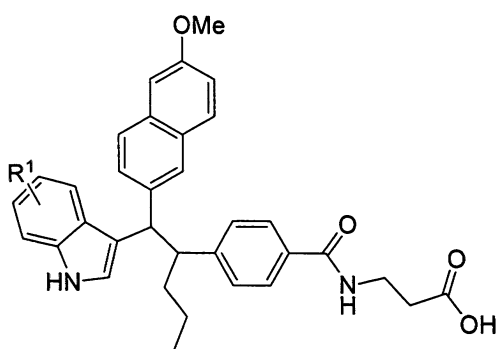
| 實例  | R                   |
|-----|---------------------|
| 95  | 3-環己-1-烯基           |
| 96  | 3-環己基               |
| 97  | 4-(4'-tBu-環己-1'-烯基) |
| 98  | 4-(4'-tBu-環己基)      |
| 99  | 4-己-1-烯基            |
| 100 | 4-己基                |

表5



| 實例           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|--------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| 103 (外消旋)    | Me             | 4-Cl                | Bn             | H              |
| 104 (外消旋)    | n-Pr           | 4-Cl                | n-Pr           | 5,7-diCl       |
| 105 (對映異構體1) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       |
| 106 (對映異構體2) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       |
| 107 (對映異構體1) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       |
| 108 (對映異構體2) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       |

表6



| 實例  | R <sup>1</sup>      | 實例  | R <sup>1</sup> |
|-----|---------------------|-----|----------------|
| 109 | 7-Cl                | 110 | 5-Cl           |
| 111 | 5-CF <sub>3</sub> O | 112 | 5,7-diCl       |
| 113 | 6,7-diCl            | 114 | 5-Me, 7-F      |
| 115 | 7-CF <sub>3</sub>   |     |                |

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。
15. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療2型糖尿病的藥物。
16. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於延遲2型糖尿病發作的藥物。
17. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療高血糖症、糖尿病或胰島素抗性的藥物。
18. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療非胰島素依賴型糖尿病的藥物。
19. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療肥胖症的藥物。
20. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療症候群X的藥物。
21. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療脂質病症的藥物，該脂質病症係選自由血脂異常、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低HDL及高LDL組成之群。
22. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療動脈粥樣硬化症的藥物。
23. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用以製備用於治療病狀的藥物，該病狀係選自由以下各者組成之群：(1)高血糖症；(2)低葡萄糖耐量；(3)胰島素抗性；(4)肥胖症；(5)脂質病症；(6)血脂異常；(7)高脂血症；(8)高三

酸甘油酯血症；(9)高膽固醇血症；(10)低HDL含量；  
(11)高LDL含量；(12)動脈粥樣硬化症及其繼發症；(13)  
血管再狹窄；(14)胰腺炎；(15)腹部肥胖症；(16)神經退  
化性疾病；(17)視網膜病；(18)腎病；(19)神經疾病；  
(20)症候群X；及胰島素抗性為組成要素的其他病狀及病  
症。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

