

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：96105356

COD 217/54 (2006.01)

※ 申請日期：96.02.13 ※IPC 分類：

COD 401/12 (2006.01)

COD 455/06 (2006.01)

COD 471/04 (2006.01)

5 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之經胺基醇取代的芳基二氫異喹啉酮，其製備方法及其作為醫藥之用途

NOVEL AMINOALCOHOL-SUBSTITUTED

ABIK 31/435 (2006.01)

ARYLDIHYDROISOQUINOLINONES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

10 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

☐ 指定

為應受送達人

15 代表人：(中文/英文) (簽章)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯 波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

20 D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

25 1. 史路得/SCHWINK, LOTHAR

2. 史丹林/STENGELIN, SIEGFRIED

3. 古麥特/GOSSEL, MATTHIAS

4. 漢葛哈/HESSLER, GERHARD

5. 韓特丹/HAACK, TORSTEN

6. 李比塔/LENNIG, PETRA

國 籍：(中文/英文)

1.-6.均為德國/GERMANY

5 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：

德國；西元2006年2月15日；10 2006 007 048.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

5. 韓特丹/HAACK, TORSTEN

6. 李比塔/LENNIG, PETRA

國 籍：(中文/英文)

1.-6.均為德國/GERMANY

5 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：

德國；西元 2006 年 2 月 15 日；10 2006 007 048.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮及其衍生物，以及其生理耐受性鹽類及生理功能性衍生物、其製備方法、含有至少一種本發明之經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮或其衍生物之藥物，及本發明之經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮及其衍生物作為醫藥之用途。

【先前技術】

與目前申請案所述之經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮及其衍生物之整體結構相似，且具有藥理作用之化合物，已於先前技術中敘明。從而，例如 WO 01/72712 敘述 Xa 因子之抑制劑，其具有一經取代之芳基二氫異喹啉酮的基本結構。WO 2005/021533 係關於經取代之芳基二氫異喹啉酮衍生物，其用於癌症之治療。US 2005/0182045 揭示具有稠合環之 4-酮基嘧啶衍生物。該 4-酮基嘧啶衍生物具有組織胺 H3 受體拮抗劑之活性，或具有反轉拮抗劑之活性。JP 102 59176 A 係有關適於作為血管形成作用抑制劑之醯胺衍生物。

具有 MCH-拮抗作用，用於肥胖治療之化合物敘明於先前技術（例如：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2005042541、WO2003033476、WO2003033480、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、WO2002006245、

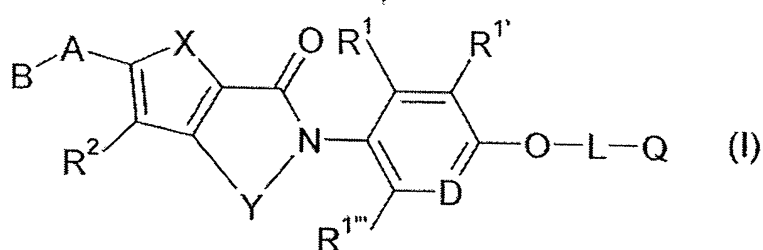
WO2002002744 、 WO2002057233 、 WO2003045313 、
WO2003097047、WO2002010146、WO2003087044)。

【發明內容】

本發明之目的係提供化合物，其可令哺乳動物減重，且
適於預防及治療肥胖與糖尿病及其各種後發病。

令人驚訝地，已發現一系列調控 MCH 受體活性之化合物。
特別地，該等化合物之 MCH1R 拮抗作用尤為顯著。

因此本發明係關於下式 I 化合物：



其中：

D：N 或 C (C(R1''))；較優為 C (C(R1''))

R1、R1'、R1''、R1'''：

各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環
烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、
COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、

$N(R_9)SO_2(R_{10})$ 、 $CO(R_{11})$ 、 $(C(R_{12})(R_{13}))_x-O(R_{14})$ ；

較優為 H、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O-(C_1-C_6)-
 烷基、(C_1-C_4)-烷氧基-(C_1-C_4)-烷基、S-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-
 5 烷基、(C_2-C_6)-烯基、(C_3-C_8)-環烷基、O-(C_3-C_8)-環烷基、
 (C_2-C_6)-炔基、O-(C_0-C_8)-伸烷基-芳基、 $CO(C_1-C_6)$ -烷基；

更優為 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 OCF_3 、O-(C_1-C_6)-烷基、
 (C_1-C_4)-烷氧基-(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_6)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基；

其中較優至少二枚，更優為至少三枚或全部 R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、
 10 R_1''' 均為 H 基。

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 ：

各為 H、(C_1-C_8)烷基；

R_3 及 R_4 、 R_5 及 R_6 ：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子
 15 外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C_1-C_6)-烷基、氧及硫等雜原
 子；

R_8 、 R_{10} 、 R_{11} ：

各為 H、(C_1-C_8)烷基、芳基；較優各為 H、(C_1-C_8)烷基；

R_{12} 、 R_{13} ：

20 各為 H、(C_1-C_8)烷基；較優各為 H；

R_{14} ：H、(C_1-C_6)烷基、芳基；較優為 H、(C_1-C_6)烷基；

x ：0、1、2、3、4、5、6；

R_2 ：

H、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O-(C_1-C_6)-

烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環
 烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
 O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、
 5 COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、
 N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、
 (C(R24)(R25))_x-O(R26))；

較優為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-
 10 烯基、(C₂-C₆)-炔基；

更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中尤屬特優為 H；

15 R15、R16、R17、R18、R19、R21：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R15 及 R16、R17 及 R18：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子
 20 外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原
 子；

R20、R22、R23：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基；較優各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R24、R25：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R₂₆：H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；較優代表 H、(C₁-C₆)-烷基；

x'：0、1、2、3、4、5、6；

Y：C(R₂₇) (R_{27'})C(R₂₈) (R_{28'})、C(R₂₉)=C(R_{29'})；較優為
5 C(R₂₇) (R_{27'})C(R₂₈) (R_{28'})

R₂₇、R_{27'}、R₂₈、R_{28'}、R₂₉、R_{29'}：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；較優為 H；

X：硫、氧、C(R₃₀)=C(R_{30'})；較優為硫、C(R₃₀)=C(R_{30'})；
更優為 C(R₃₀)=C(R_{30'})；

10 R₃₀、R_{30'}：

各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環
烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
15 O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R₁₅)(R₁₆)、SO₂-CH₃、
COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R₁₇)(R₁₈)、
N(R₁₉)CO(R₂₀)、N(R₂₁)SO₂(R₂₂)、CO(R₂₃)、
(C(R₂₄)(R₂₅))_x-O(R₂₆))；

較優為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
20 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-
烯基、(C₂-C₆)-炔基；

更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中尤屬特優為 H；

A：為一鍵或一連結有 1 至 8 元，其中各元由以下基中選出：
氧、硫、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}31)$ 、 CO 、 $\text{C}(\text{R}32)(\text{R}33)$ 、 $\text{C}(\text{R}34)=\text{C}(\text{R}34')$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ ，構成一合理化學基；

5 較優為具有 1 至 6 元之鍵或連結，其中各元由下組中選出：
 O 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}31)$ 、 CO 、 $\text{C}(\text{R}32)(\text{R}33)$ 、 $\text{C}(\text{R}34)=\text{C}(\text{R}34')$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ ，
構成一合理化學基；

更優為具有 1 至 5 元之鍵或連結，其中各元由下組中選出：
 O 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}31)$ 、 CO 、 $\text{C}(\text{R}32)(\text{R}33)$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、構成一合理化學基；

10 特優為具有 1 至 5 元之鍵或連結，其中各元由下組中選出：
氧、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}31)$ 、 CO 、 $\text{C}(\text{R}32)(\text{R}33)$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、構成一合理化學基，其中連結並無 $\text{O}-\text{CO}$ 或 $\text{CO}-\text{O}$ 基；

$\text{R}31$ 、 $\text{R}34$ 、 $\text{R}34'$ ：

15 各為 H、 (C_1-C_8) -烷基；

$\text{R}32$ 、 $\text{R}33$ ：

各為 H、 (C_1-C_6) -烷基、 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基；

B：

20 H、 $\text{N}(\text{R}35)(\text{R}36)$ 、羥基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -
烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_8) -烯基、 (C_2-C_8) -炔基、3 至 10
元之單環、雙環、參環或螺環，其可含 0 至 4 枚自下組選出
之雜原子： O 、 N 及 S ，其環系可進一步被以下一個或更多
取代基所取代： H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 (C_1-C_6) -
烷基、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羥基

-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；

較優為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環，其包含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

更優為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環，其包含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

特優為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環，其包含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R38 及 R39、R42 及 R43

- 5 各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

較優各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

- 10 L：一鍵、(C₁-C₃)-烷基；較優為一鍵、CH₂-(CH₂)₂、(CH₂)₃；

Q：N(R53')(R54')、一單環、雙環、參環或螺環之飽和或部分不飽和環狀結構，其具有一氮原子及 0 至 3 枚額外之雜原子，自下組選出：N、O 及 S，其中結構中之環可為螺形結構、稠合或橋聯，且其中環系可被以下一或多種取代基所取代：

15 F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))₀-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48；

- 較優為雙-、參-或螺環之飽和或部分不飽和環狀結構，其具有一氮原子及 0 至 3 枚額外的雜原子，自下組選出：N、O 及 S，其中結構中之環可為螺形結構、稠合或橋聯，及其環系可被以下一或多種取代基所取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、
- 20

(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48；

R44：H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；較優為 H、(C₁-C₆)-烷基；更優為 H；

o、p：各為 0、1、2、3、4、5、6；較優為 0、1、2、3、4；

R47、R48：

各為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、3至 10 元之環系，具有 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：N、O 及 S，其可為下列一或多種取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、酮基、OH；

R49、R50、R51、R52、R55、R56：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R49 及 R50

任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

R53、R54、R53'、R54'：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63；CO-(CH₂)_o、-O-(C₁-C₆)-烷基(原文為 CO-(CH₂)_o、-O-(C₁-C₆)-alkyl)；或者 R53 及 R54 或 R53' 及 R54'

共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚 N、O 及 S 等雜原子，且可為下列一或多種取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、酮基、OH、O-(C₁-C₄)-烷氧基、
 5 基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；R53、R53'較優：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、
 10 基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o、O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54、R54'較優為：

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、
 15 基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53 及 R54 或 R53'及 R54 較優為共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚 N、O 及 S 等雜原子，其中雜環系可另被以下取代：
 20 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、OH、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53、R54、R53'、R54'特優各為：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-

烷基；或 R53 及 R54 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等雜原子，且其中之雜環系可被以下一或多種取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、
 5 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；
 o'：0、1、2、3、4、5、6；較優為 0、1、2、3；更優為 0 或 1；特優（原文中無列出）；

R58、R59：

10 各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

5 R69 及 R70：

任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；
 q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

) 各為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76) (R77)、CON(R72) (R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、

酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷
 基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、
 (C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及
 COOH；

較優為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、
 SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，其可含一至
 三枚 N、O 或 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取
 代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮
 基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
 烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-
 烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 及 R73、R76 及 R77：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子
 外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原
 子；

其中：

在本案中於 L 為 (C₁-C₃)-伸烷基處，

B 不為一芳香基，不為一環烷基，不為一烷-2-烯-1-基且不為
 一環烷-2-烯-1-基，且 A 組排除 C(R34')=C(R34')。

本發明係關於式 I 化合物之消旋物、富含鏡像異構物之混合

物及單一鏡像異構物形式，及關於式 I 化合物之非鏡像異構物及混合物。

式 I 之化合物著稱之處為，相較於相似結構之化合物，在水介質中展現改良之可溶性，並同時具有高活性。本發明之優先化合物特別以 hERG 通道之低阻斷著稱。

在取代基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'、R31、R32、R33、R34、R34'、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R44、R45、R46、R47、R51、R52、R53、R54、R55、R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71、R72、R73、R74、R76、R77 及 R78 中之烷基、烯基及炔基可為直鏈、分枝鏈及／或任意被諸如 (C₁-C₄)-烷氧基或鹵素等取代基所取代。此亦可適用於烷基、烯基及炔基為其他基之部分，如烷氧基（例如 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基）之一部分。適合之鹵素為氟、氯、溴及碘，較優為氟、氯及溴，特優為氟。

烷基之例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基及辛基。其中包含該等基之新異構物及分枝異構物諸如異丙基、異丁基、異戊基、二級丁基、三級丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等等。除非另有敘述，烷基一語亦包括未經取代，或任意經一個或更多額外之基，例如一、二、三、或四個相同或相異如 (C₁-C₄)-烷氧基或鹵素等基取代之烷基。烷

基為鹵素取代之例有氟化烷基等，諸如 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、3-氟丙-1-基(yl)、2,2,1,1-四氟乙烷基等。此外在烷基之任何需要位置均可能出現額外取代基。除非另外定義，該等烷基以未經取代者較優。

5 環烷基於目前申請案之內容中意義為環烷基及環烷基烷基（依次以環烷基取代之烷基），其中環烷基具有至少三枚碳原子。環烷基之例為：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基。適當處亦可能為多核環系統，如十咪唑基、去甲萆基(norbornanyl)、萆基(bornanyl)
10 或金鋼烷基(adamantanyl)。該等環烷基可未經取代，或任意以一或多個列於前述烷基例中之其它基進一步取代。除非另有定義，該等環烷基以未經取代者較優。

烯基及炔基之例為：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、2-丁炔基或 3-丁炔基。
15

環烯基於目前申請案之內容中意義為環烯基及環烯基烷基（以環烯基取代之烷基），其中包含至少三枚碳原子。環烯基之例為：環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

該等烯基及環烯基可具一至三枚共軛或非共軛雙鍵（亦如烷-二烯基及烷-三烯基），較優為直鏈或分枝鏈上之雙鍵。其一
20 體適用於炔基之參鍵。該等烯基及炔基可未經取代，或任意以一或更多個列於前述烷基例中之其它基取代。除非另有定義，該等烯基及炔基以未經取代者較優。

芳基於目前發明案中代表由單環或雙環芳族化合物衍生之

基，其不含雜環。於芳基代表非單環系統處，第二環亦可為飽和形態（全氫態）或部分非飽和形態（例如二氫態或四氫態），如該等形態為已知且穩定。芳基一語在目前發明案中亦包括例如雙環均為芳族之雙環基及雙環中僅有單環為芳族之雙環基。芳基之例為：苯基、萘基、氫茛基、1,2-二氫萘次甲基、1,4-二氫萘次甲基、茛基或1,2,3,4-四氫萘基。除非另行定義，該等芳基(長)以未經取代者較優。

芳基更優為苯基或萘基。

異芳基意義為自單環或雙環芳族化合物衍生之基，其含有雜環，較優為N、O或S。於其他處，有關芳基所為陳述適用於異芳基。

「參環」意義為具有被多於一鍵所連結之3環結構。該等系統之例為含3環之稠合系統及具螺環與稠合一之環系。

多環基（雙環、參環或螺環結構）在目前申請案之內容中意義為一基，其衍生自螺烴等、稠合環系統等或橋聯環系統等。該等螺烴值得注意之處為二環僅具有唯一共同碳原子且該二環之環平面相互垂直。於稠合環系統，二環連結方式為共同具有二個碳原子。該連結型與「正稠合」相關。橋聯環系統為環上二不相鄰之原子具有一碳及／或其他橋聯原子之環系統。

「合理化學基」在目前發明案之內容中，係於室溫及標準大氣壓下穩定之基。於目前發明案內容中，式I化合物之基A中，「合理化學基」較優意義為該基之各元間無「雜原子—雜原子」鍵。

「非芳族」環在目前申請案之內容中，較優意義為飽和或部分不飽和之環。在此意義下，部分不飽和環依目前申請案具有一枚或適當之複數枚雙鍵，惟該部分不飽和環不屬於芳族。「非芳族」一語在目前申請案之內容中亦包括「非異芳族」環。

式 I 之化合物可具單一或多個不對稱中心。故式 I 之化合物可以其消旋物、富含鏡像異構物混合物、單一鏡像異構物及非鏡像異構物之混合物之形態存在。目前發明案涵蓋式 I 之化合物之所有異構物形態。該等異構物形態可經現有技術取得，即使某些未經精確敘述。

因其水溶性較初始或基本化合物強，藥學可接受鹽類特別適於醫藥應用。該等鹽類必具有一種藥學可接受之陰離子或陽離子。適於本發明化合物之藥學可接受酸添加鹽類係無機酸鹽類，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽、硝酸鹽及硫酸鹽，以及有機酸鹽類，例如醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡萄糖酸鹽、羥乙酸鹽、2-羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、琥珀酸鹽、對甲苯磺酸鹽及酒石酸鹽。適合之藥學可接受鹼鹽類為銨鹽、鹼金屬鹽（如鈉及鉀鹽）、鹼土金屬鹽（如鋅及鈣鹽）及氮丁三醇（2-氨基-2-羥甲基-1,3-丙二醇）、二乙醇胺、離胺酸或乙二胺之鹽。

含藥學不可接受陰離子之鹽類如三氟乙酸鹽，以其可為中間

物以製備或純化藥學可接受鹽類，且／或為非治療性應用如實驗室用途等，亦屬本發明範疇。

此處所用「生理功能性衍生物」一語，係任一本發明式 I 化合物之生理耐受性衍生物，例如酯類，其投與哺乳動物如人類可直接或間接形成式 I 化合物或其活性代謝物。

生理功能性衍生物亦包括本發明化合物之前驅藥，例如於 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述者。該等前驅藥可活體代謝為本發明之化合物，而前驅藥本身可具活性或不具活性。

本發明之化合物亦容許以各種多形狀態存在，例如以非晶形及多晶形存在。本發明化合物之所有多形狀態均屬本發明範圍，且屬本發明更深入之環節。

以下所有指涉「式 I 化合物」者，均指涉上述之式 I 化合物及其鹽類、溶劑合物，及此處所述之生理功能性衍生物。

基或取代基，若可於式 I 之化合物中出現多於一次，則其均具所聲明之意義，且可為同義或不同義。

化合物 I 中之符號較優為各代表以下意義；

其中以下化合物例外：

當 L 代表 (C_1-C_3) -伸烷基時，B 不為芳基，不為環烷基，不為烷-2-烯-1-基，且不為環烷-2-烯-1-基，且 A 組排除 $C(R_{34}')=C(R_{34}')$ 。

R_1, R_1', R_1'', R_1''' ：

較優為 H、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O- (C_1-C_6) -

烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-
 烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、
 (C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基；
 更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
 5 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

所有基 R₁, R₁', R₁'', R₁'''' 之中，較優為至少二者，更優為至少三者為 H。

R₂: H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 10 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-
 烯基、(C₂-C₆)-炔基；

更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

15 尤屬特優為 H。

Y: C(R₂₇)(R_{27'})C(R₂₈)(R_{28'})；其中

R₂₇, R_{27'}, R₂₈, R_{28'}, R₂₉, R_{29'}

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；較優為 H。

X: S、C(R₃₀)=C(R_{30'})；更優為 C(R₃₀)=C(R_{30'})；其中

20 R₃₀, R_{30'}

各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環
 烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、

O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26))；

5 較優為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基；

更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

10 特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中尤屬特優為 H；

A：具有 1 至 6 元之鍵或連結，其中各元自下組中選出：O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，構成一合理化學基；

15 更優為具有 1 至 5 元之鍵或連結，其中各元由下組中選出：O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C、構成一合理化學基；

特優為具有 1 至 5 元之鍵或連結，其中各元由下組中選出：O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C、構成一合理化學基，其中連結並無 O-CO 或 CO-O 等基；

20 尤屬特優為一鍵、O、C≡C、CH₂-O、CH₂CH₂O、COCH₂O、CH₂-C≡C、O-CO-CH₂-C≡C、O-CO-CH₂-O、CH₂CH₂CH₂O、COCH₂CH₂O；

尤屬極優為 O、C≡C、CH₂-O、CH₂CH₂O、COCH₂O、CH₂-C≡C、

O-CO-CH₂- C≡C 、 O-CO-CH₂-O 、 CH₂CH₂CH₂O 、
COCH₂CH₂O ; 其中

R31、R34、R34'

各為 H、(C₁-C₈)-烷基 ;

5 R32、R33

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基。

10 B : H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元之單
環、雙環或螺環，其可含 0 至 4 枚自下組選出之雜原子：O、
N 及 S，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、
CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、
羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或
SO₂CH₃ ;

15 更優為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基，3
至 10 元之單環、雙環或螺環，其可含 0 至 3 枚自下組選出
之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、
Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、
20 CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、
N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃ ;

特優為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3
至 10 元之單環、雙環或螺環，其包含 0 至 3 枚自下組選出
之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、

Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、
 羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；
 R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43

5 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R38 及 R39、R42 及 R43

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子
 外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原
 子；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

較優各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

B 所代表者較優為：

B: H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 15 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10
 元之單環、雙環、參環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 4 枚
 自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下
 一個或更多取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-
 20 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基、
 酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、
 COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、
 SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；

較優為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧
 基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元之

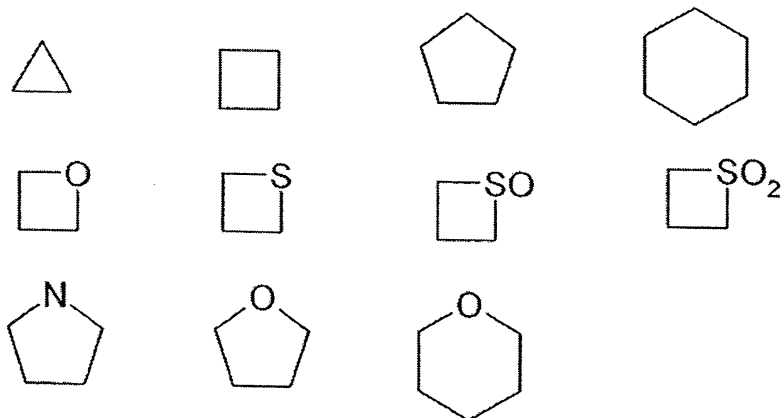
單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 4 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

更優為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

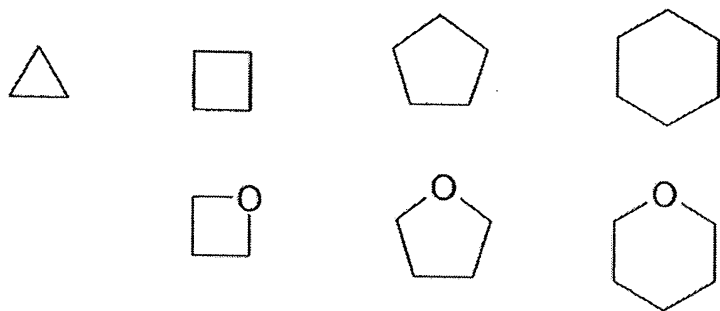
特優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

更優 (in particular preferably) 為 (C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系

可進一步被以下取代：F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮
 基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂CH₃；
 極特優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 5 -(C₁-C₄)-烷基、一單環自下組選出：



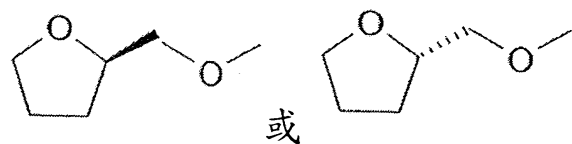
其中環系可進一步被以下取代一至二次：F、CF₃、CN、甲
 10 基、乙基、甲氧基、酮基、羥基、SO₂-甲基；
 究極特優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧
 基-(C₁-C₄)-烷基、自下組選出之單環：



其中環系可另被以下取代一至二次：F、CF₃、甲基、乙基、甲氧基、酮基、羥基；其中

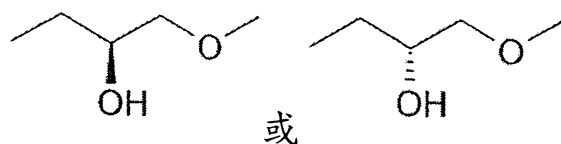
R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43 具上述意義。

B-A 所代表者特優為：



，其中環可為甲基或 OH 取代一次。

B-A 所代表者，更進一步之特優為：



L：一鍵、(C₁-C₃)-伸烷基；較優為一鍵、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃

10 Q：N(R53')(R54')、一飽和或部分不飽和之雙環、參環或螺環結構，其具有一枚氮原子及另具 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：N、O 及 S，其結構中之環可為螺形結構、稠合或橋聯，且其環系可被以下一或多種取代基所取代：F、OH、CF₃、

15 CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48；其中

R44 為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46

各為 H、(C₁-C₆)-烷基；更優為 H；

20 o、p：各為 0、1、2、3、4；

R47、R48：

各為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、

N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、3
至 10 元之環系，具有 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：N、O
及 S，其可為下列一或多種取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、
(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
5 基、CO(R56)、酮基、OH；

R49, R50, R51, R52, R55, R56：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R49, 及 R50

10 任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，
亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；
R53, R53'：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷
15 基、CO-(CH₂)_o-O-(C₁-C₆)-烷基、
CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54, R54'：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

20 或

R53 及 R54 或 R53'及 R54'較優共同與氮原子鍵結形成 4 至
10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0
至 3 枚氮、氧及硫等雜原子，其雜環系可另以下列取代：F、
Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧

基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、
N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53、R54、R53'、R54'特優各為：

- 5 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
烷基；或 R53 及 R54 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單
環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、
氮及硫等雜原子，且其中之雜環系可被以下一或多種取代基
10 所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、
(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、
CO(R64)、羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；
o'： 0、1、2、3；更優為 0 或 1；

R58、R59：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

- 15 R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71：
各為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R69 及 R70：

- 任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，
20 亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；
q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

各為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、
SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中容許含

一或多枚來自下組之雜原子：N、O 及 S 等，及該 3 至 12 元環之其它取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77) 及 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 及 R73、R76 及 R77：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

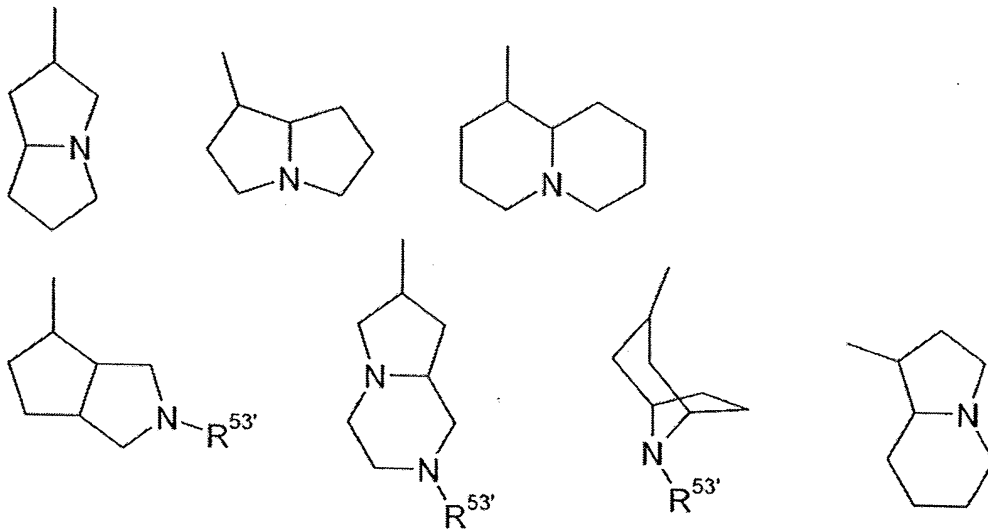
Q 更為優先 (further preferred) 之代表者為：

Q：一雙環、參環或螺環之飽和或部分不飽和環狀結構，其具有一氮原子及另含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：N、O 及 S，其中結構中之環可為螺形結構、稠合或橋聯，且其中環系可被以下一或多種取代基所取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48；

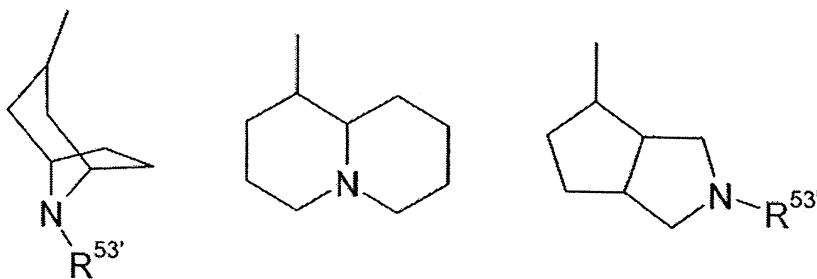
其中 R44、R45、R46、R47、R48、o 及 p 等基及指數具以上關於 Q 所述之意義。

Q 所代表者較優(preferred)為：

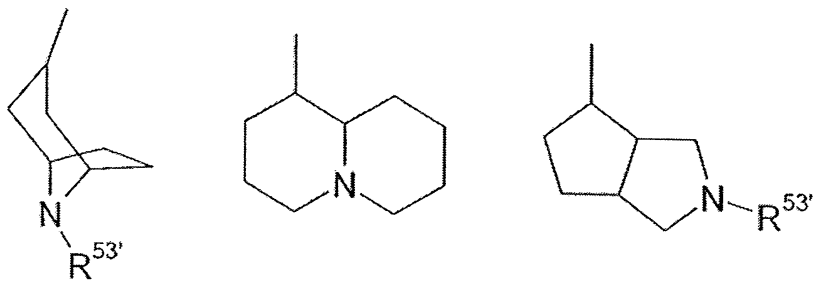
Q：N(R53')(R54')或一自以下選出之基



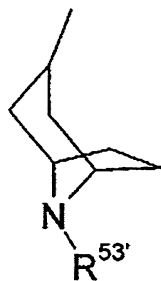
其中除 R^{53'}外，該等基個別容許以一或多枚下列之基取代：
 F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧
 基-(C₁-C₄)-烷基；該等基較優為未經取代者；
 較優為 N(R^{53'})(R^{54'})或一自以下選出之基：



其中除 R^{53'}外，該等基任意以一或多枚前述之基取代；該等
 基較優為未經取代者；
 更優為一自以下選出之基：



其中除 $R^{53'}$ 外，該等基個別容許以一或多枚前述之基取代；
該等基較優為未經取代者；
特優為



上圖中 $R^{53'}$ 及 $R^{54'}$ 等基具前述意義。

$R^{53'}$ 及 $R^{54'}$ 等基之更優代表者，具以下意義：

$R^{53'}$ ：H、 (C_1-C_8) -烷基、 $(C(R^{58})(R^{59}))_q-R^{60}$ 、 (C_1-C_4) -烷
氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $CO(C_1-C_8)$ -
烷 基 、 $CO-(CH_2)_o-O-(C_1-C_6)$ - 烷 基 、
 $CO(C(R^{61})(R^{62}))_rN(R^{76})(R^{77})$ ；

$R^{54'}$ ： (C_1-C_8) -烷基、 $(C(R^{58})(R^{59}))_q-R^{60}$ 、 (C_1-C_4) -烷氧基
- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -炔基；

或

$R^{53'}$ 及 $R^{54'}$ 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環
或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等
雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、 CF_3 、

NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
 CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

5 o' : 0、1、2、3、4、5、6；

q、r : 各為 0、1、2、3、4、5、6；

更優為：

R53' : (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(C₁-C₈)-烷基、
 10 CO-(CH₂)_{o'}-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；
 R54' : (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環
 15 或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等
 雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、
 NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
 CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、
 20 N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o' : 0、1、2、3、4、5、6；

q、r : 各為 0、1、2、3、4、5、6；

特優為：

R53'、R54'：

各為(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；或 R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R60：OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中容許含
 10 一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

15 R53'及 R54'之更優代表者，具以下意義：

R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 7 元之單環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系可另被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-
 20 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53'及 R54'之更為特優代表者，具以下意義：

R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺

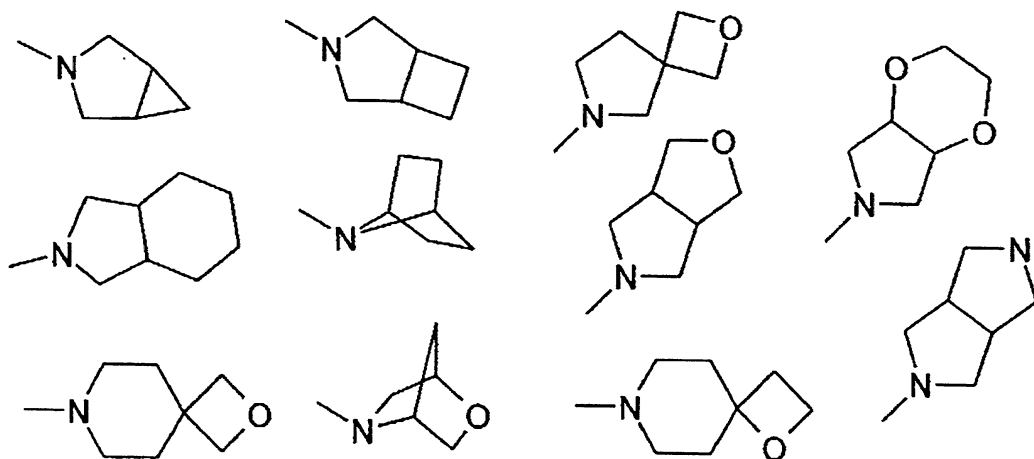
環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系可另被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53'及 R54'之極特優代表者，具以下意義：

R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系可另被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53'及 R54'之極特優代表者，具以下意義：

R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環之非芳族環，如以下之基：



目前發明案更為特優之代表者，係關於 Y 及 X 具以下意義之式 I 化合物：

Y：C(R27) (R27')C(R28) (R28')；且

R27、R27'、R28、R28'：

5 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；較優為 H；

以及

X：S、O；較優為 S；

身為更為特優之代表者，目前發明案係關於式 I 化合物，其中 Y 及 X 具以下意義：

10 Y：C(R29)=C(R29')；

R29、R29

且

X：S、O、C(R30)=C(R30')；較優為 S、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

15 各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環
 烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
 O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、
 20 COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、
 N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、
 (CR24R25)_x-O(R26))；

較優為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-

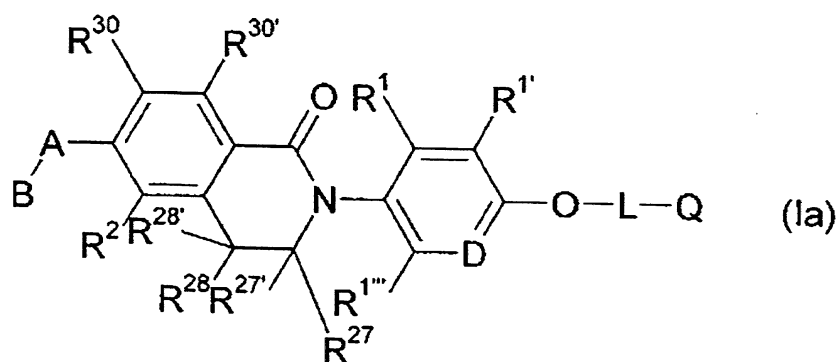
烯基、(C₂-C₆)-炔基；

更優為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、
(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特優為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

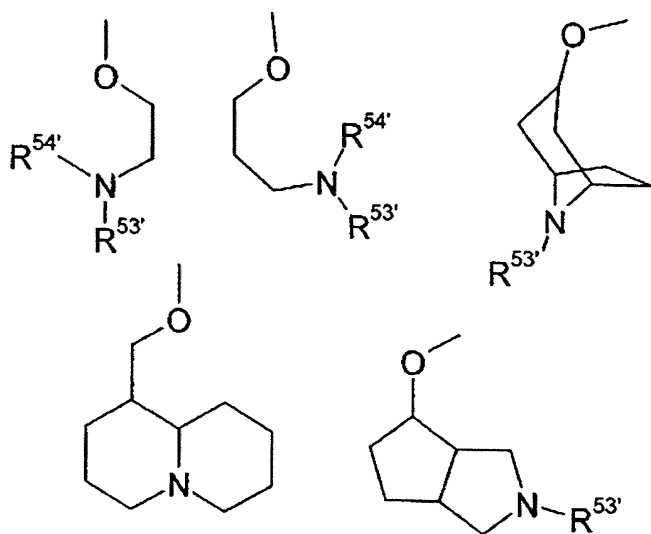
5 其中尤屬特優為 H；

目前發明案更優之代表者，係關於式 Ia 化合物：



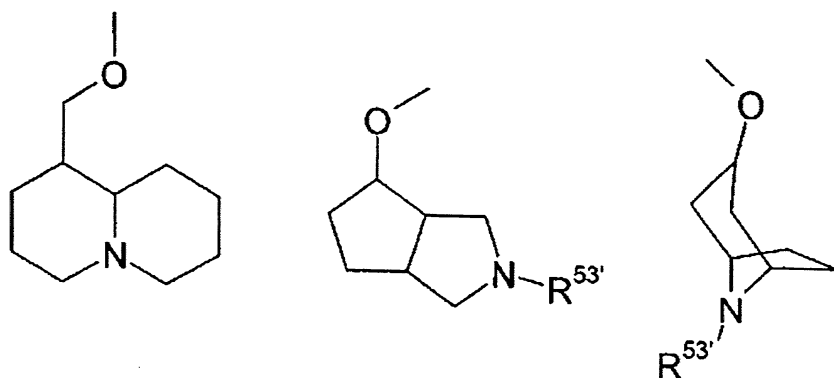
10 其中代表符號及基等具前述意義。

身為更為較優之代表者，目前發明案係關於式 Ia 化合物，其中 O-L-Q 為：



其中除 R^{53'}外，該等基個別容許以一或多枚下列之基取代：
 F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基；該等基較優為未經取代者；
 O-L-Q 較優為：

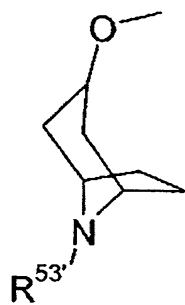
5



其中除 R^{53'}外，該等基任意以一或多枚前述之基取代；該等基較優為未經取代者；

10

O-L-Q 更優為：



其中除 R^{53'}外，該等基任意以一或多枚前述之基取代；該等基較優為未經取代者；

15

其中 R^{53'}及 R^{54'}具以下意義：

R^{53'}：(C₁-C₈)-烷基、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、(C₁-C₄)-烷氧基

-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、
 CO-(CH₂)_{o'}-O-(C₁-C₆)-烷基、
 CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54'：(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環
 或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 4 枚氧、氮及硫等
 雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、
 NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
 CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53'、R54'較優為：

各為 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基；或 R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至
 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0
 至 2 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取
 代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
 羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o'：0、1、2、3、4、5、6；較優為 0、1、2、3；更優為 0
 或 1；特優為 0；

R58、R59：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

5 R69 及 R70：

任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6；

10 R60：OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
15 酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及 COOH；

20 較優為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，其可含一或多枚 N、O 或 S 之雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-

烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78：

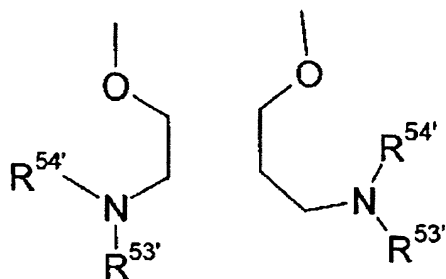
各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

5 R72 及 R73、R76 及 R77：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

10 更為特優之代表者 O-L-Q 為：



15 R53'：(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(C₁-C₈)-烷基、
CO-(CH₂)_o、-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；
R54'：(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、
(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；或

20 R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環
之非芳族環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及
硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、

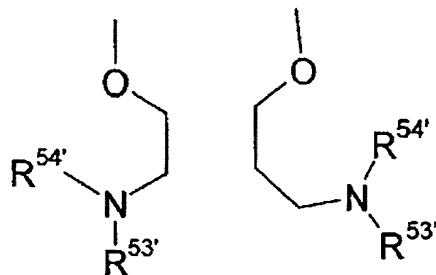
CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

5 身為更為特優之代表者，目前發明案係關於式 I 化合物其 O-L-Q、X 及 Y 為：

X：C(R30)=C(R30')；

Y：C(R29)=C(R29')；

10 O-L-Q：



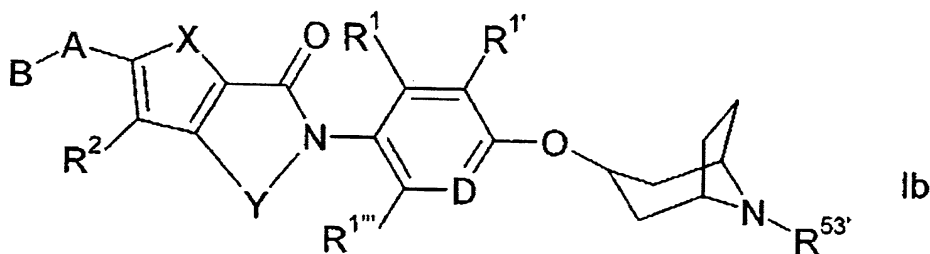
15 R53'：(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；
R54'：(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；或

20 R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環之非芳族環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-

烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、
羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或
SO₂(C₁-C₆)-烷基；

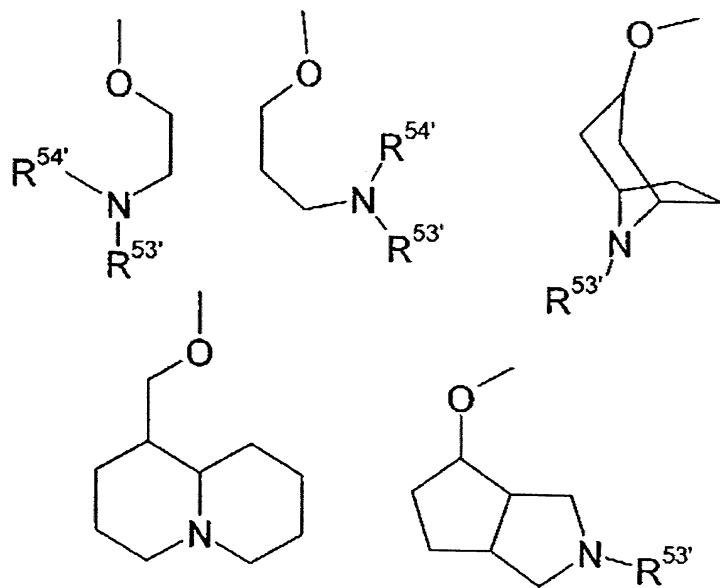
R60：OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、3
至 12 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，環中容許含一或
多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環亦容許含更多
種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-
烷基；

從而更優代表者為目前發明案之式 Ib 化合物：



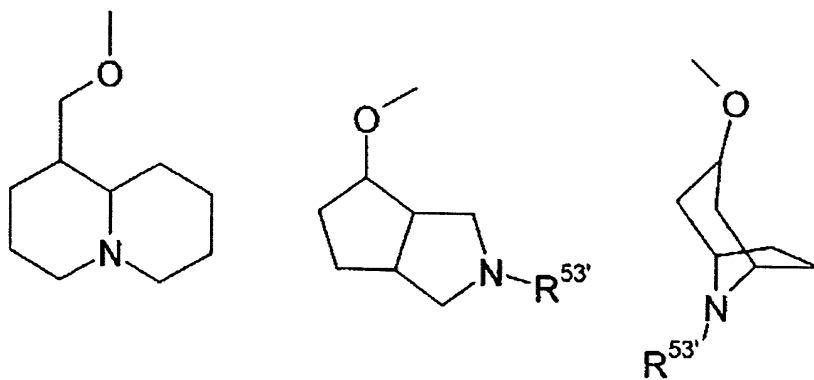
其中式 Ib 化合物之基 (radicals and groups) 等具前述意義。
式 Ib 化合物之 R^{53'}較優為(C₁-C₈)-烷基；更優為甲基。
於目前發明案中，更為特優之代表者係關於 O-L-Q 及 B 為
下列之式 I 化合物：

O-L-Q：



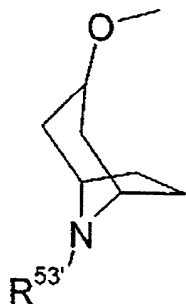
其中除 R53' 及 R54' 外，該等基個別容許以一或多枚下列之基取代：F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；該等基較優為未經取代者；

O-L-Q 較優為：



10 其中除 R53' 外，該等基任意以一或多枚前述之基取代；該等基較優為未經取代者；

O-L-Q 更優為：



其中除 R53' 外，該等基任意以一或多枚前述之基取代；該等基較優為未經取代者；

其中 R53' 及 R54' 具以下意義：

R53'：H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

10 R54'：H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；
或

15 R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

20 R53'、R54' 較優為：

各為 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基

-(C₁-C₄)-烷基；或 R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o'：0、1、2、3、4、5、6；較優為 0、1、2、3；更優為 0 或 1；特優為 0；

R58、R59：

10 各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R69 及 R70：

15 任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6；

R60：OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、
 20 SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷

基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、
(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及
COOH；

較優為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、
5 SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，其可含一或
多枚 N、O 或 S 之雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取
代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮
基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-
10 烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-
烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 及 R73、R76 及 R77：

15 各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子
外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原
子；

且

B：

20 H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10
元之單環、雙環、參環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 4 枚
自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其中環系可另以下列一
枚或更多枚取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-

烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂CH₃；

較優為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其包含 0 至 4 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其中環系可另被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

更優為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其包含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其中環系可另以下列取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38) (R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

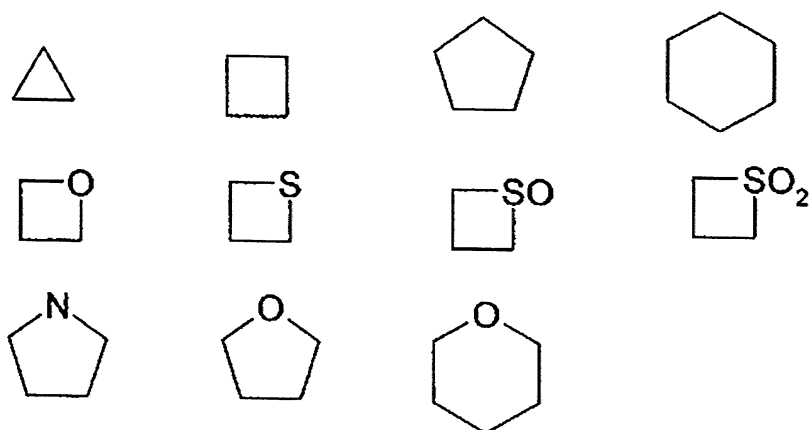
特優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其包含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其中環系可另以下列取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基

-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-
烷基、N(R42)(R43) 或 SO₂CH₃；

更優為(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10
元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其包含 0 至 3 枚自下組

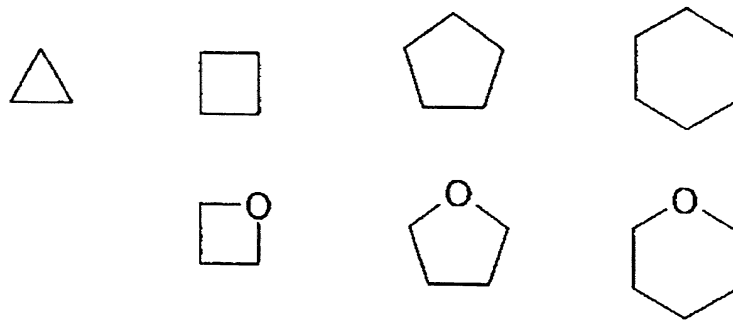
5 選出之雜原子：氧、氮及硫，其中環系可另以下列取代：F、
Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、
N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂CH₃；

尤屬特優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧
10 基-(C₁-C₄)-烷基、一自下組選出之單環：



其中環系可另以下列取代一至二次：F、CF₃、CN、甲基、
15 乙基、甲氧基、酮基、羥基、SO₂-甲基；

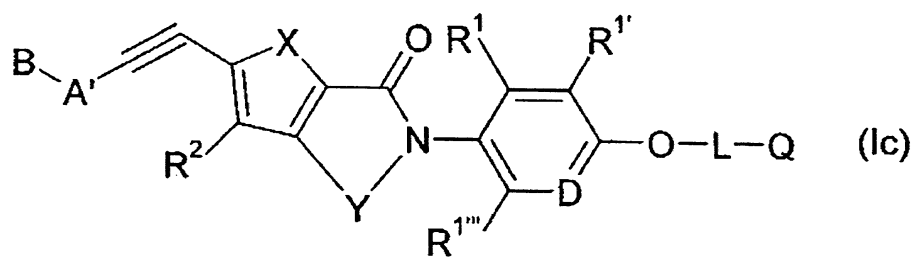
尤屬極優為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧
基-(C₁-C₄)-烷基、一自下組選出之單環：



其中環系可另以下列取代一至二次：F、CF₃、甲基、乙基、甲氧基、酮基、羥基；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 具前述意義。

更優代表者為目前發明案之式 Ic 化合物：



其中代表意義為：

A'

為一鍵或一連結具 1 至 5 元，其中各元由下組中選出：O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)，構成一合理化學基；

更優為一鍵或一連結有 1 至 4 元，其中各元由下組中選出：O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)，構成一合理化學基；
特優為一鍵或一連結有 1 至 4 元，其中各元由下組中選出：O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)，構成一合理化學基，

其中連結並無 C-OO 或 CO-O 等基；

R31 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

5 Y：C(R27) (R27')C(R28) (R28')、C(R29)=C(R29')；較優為 C(R29)=C(R29')

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；較優為 H；

其中更深入之基 (radicals and groups) 具前述意義。

10 本發明之式 I 化合物得以相似於具備技術工作者所熟悉程序之方法製備。製備本發明式 I 化合物之合適方法之範例如下 (特別注意方法 A、B、C1、C2、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V 及方案 1 至 3)。製備本發明式 I 化合物之新穎反應程序包括下列步驟：

15 i) 經由二金屬取代作用使芳族羧酸正位烷化，較優為甲
烷化，形成一枚雙陰離子，且以醛或釋出醛之試劑(如
三聚甲醛)捕獲所形成之雙陰離子，形成一種於羧酸
基之正位處有一羥烷取代基之對應經取代芳族羧
酸，並且於適當處，經由去除水分，從該等羧酸基正
20 位具羥烷取代基之芳族羧酸，製備出相應之雙環內
酯；

ii) 該等於羧酸基正位具羥烷取代基之芳族羧酸後續反
應，或於其中適當處，對應雙環內酯以鹵化劑形成對
應之經鹵烷基取代芳醯基鹵化物；

iii) 經鹵烷基取代芳醯基鹵化物與初級芳族胺後續反應，且其產生之反應產物後續環化反應，經由鹼添加產生吡啶酮-稠合芳族化合物；以及

iv) 吡啶酮-稠合芳族化合物於適當處進一步反應；

5 產生式 I 之化合物。

根據該等一般式 I 化合物之取代模式，該等所需之化合物係直接於步驟 iii) 之反應後獲得，或於適當處有進一步必須之反應(step iv)) 以獲得所需之一般式 I 之化合物。適於實施前述程序個別步驟之反應狀態，為具備技術之工作者所熟悉。

較優之前述步驟，及其所採用之起動反應物(starting substances)之製備方法，為下游具備技術工作者熟悉，且示範於前述方案、方法，及實施例。

本發明進一步與式 I 化合物以其作為 MCH 受體配位子之用途及其劑型有關。本發明之 MCH 受體配位子特別適於作為 MCH1R 活性之調節劑。

現今 MCH 於調節能量平衡之作用已為各篇論文廣泛證明 (Qu, D. et al , Nature 1996, 380, 243-7 ; Shimada, M. et al. Nature 1998, 396, 670-4; Chen, Y et al. Endocrinology 2002, 143, 2469-77; Endocrinology 2003, 144, 4831-40; Review: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Shi, Y., Peptides 2004, 25, 1605-11)。

亦有跡象顯示 MCH 拮抗劑足以對心理相關疾病如焦慮狀態、抑鬱等產生有益影響(Borowsky, B. et al, Nature Medicine

2002, 8, 825-30; Review: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Chaki, S. et al., Drug Dev. Res. 2005, 65, 278-290; Dyck, B., Drug Dev. Res. 2005, 65, 291 –300)。

本型化合物特別適於治療及／或預防：

5

1. 肥胖

2. 糖尿病，尤以第二型糖尿病為然，包括其相關後發病之預防。

關聯之特殊層面為

— 高血糖

10

— 改善胰島素抗性

— 改善葡萄糖耐受性

— 保護胰臟 β 細胞

— 預防大血管及微血管病變

15

3. 異常血脂症及其後發病，諸如動脈粥狀硬化、冠心病、腦血管病變等等，特別為（惟非限於）具備下列一或更多因素者：

— 高血漿三酸甘油酯濃度、高食後血漿三酸甘油酯濃度

— 低 HDL 膽固醇濃度

4. 其它可相關於代謝症候群之各種狀態，諸如：

20

— 血栓、高凝血狀態及血栓形成前狀態（動脈及靜脈）

— 高血壓

— 心衰竭，諸如（惟非限於）後發之心肌梗塞、高血壓性心臟病或心肌病

5. 精神徵候，諸如：

—抑鬱

—焦慮狀態

—晝夜節律障礙

—情感障礙

5 —精神分裂

—成癮、癖之障礙

配方

● 為達到所需之生物效果，式 I 化合物之必需量與許多因素相關，例如特定化合物之選擇、預期之用途、投與方式，及病患之臨床狀態。每日用量可自每日每公斤體重 0.001 mg 至 100mg（典型為 0.01mg 至 50mg）例如 0.1-10mg / kg / 日。靜脈內用量範圍可如下：自 0.001mg 至 1.0mg/kg，其適於以每分鐘每公斤 10 ng 至 100 ng 注射投藥。適用於該等目的之注射劑溶液濃度可如下：每毫升自 0.1 ng 至 10 mg，典型為 1 ng 至 10 mg。單次所含用量可如下：活性成份自 1 mg 至 10g。如此，注射藥瓶所含用量可如下：自 1mg 至 100mg，以及可經口投藥之單次劑型，諸如藥片或膠囊，含量可如下：自 0.05 至 1000 mg，典型為 0.5 至 600 mg。式 I 化合物得以化合物本身用於前述情況之治療，惟偏好之藥劑配方則為搭配可接受之攜帶劑。該等攜帶劑當然必須為情理可接受者，即可相容於配方中其它成分，且對病患健康不造成傷害。該等攜帶劑可為固體或液體或兼有，且偏好為與該化合物配製為單次劑型如藥片，其含有效成分所佔重量可自 0.05% 至 95%。其它有效成份藥物亦可存在，包括其它式 I

化合物。本發明之劑型可以已知製藥方法製造，該等方法主要為將組成成分以製藥學可接受之攜帶劑及／或賦形劑混合。

5 本發明之劑型適於口服、經直腸內、局部、經口（如舌下）及非經口（如皮下、肌肉、皮內及靜脈內）投藥，雖最適投藥方式係依個案之情況及需治療之症狀嚴重程度，及所用式 I 化合物之性質而定。其包膜型態配方及包膜緩慢釋放型態
10 配方亦包含於本發明之範圍內。偏好為酸-及耐胃酸配方。合適之耐胃液包膜包含酞酸酯醋酸纖維素、酞酸聚醋酸乙烯酯、酞酸酯羥基丙基甲基纖維素及甲基丙烯酸之陰離子聚合物及甲基丙烯酸甲酯。

合適之口服藥劑可以個別包裝單位之形式諸如：膠囊（capsule）、膠囊（cachets）、可吸式藥片（suckable tablets）
15 或藥片（tablets）、其中每單位包含定量之至少一種式 I 化合物；粉末或顆粒；溶於水或非水液體之溶液或懸浮液；或水中油型或油中水型乳液。如前述，該等成份得以任一適用，包括有效成份及攜帶劑（可能含一或更多添加成分）接觸步驟之製藥方法製備。該等組成成分之製造一般為產品成形後，若有需要則可將單一或具同質性之有效成分與液體攜帶劑及／或精細分割之固體攜帶劑混合。從而，例如藥片可壓製，或以該等化合物之粉末或顆粒模造，其中適當處可添加
20 一或多種成分。壓製藥片可以流動性型態（如粉末或顆粒）之該等化合物於適當處與粘合劑、助流劑、惰性稀釋劑及／或一種（或更多種）表面活性／分散劑以適合之機器混合並

壓片製造而成。模造藥片可由粉末形態，經惰性液體稀釋劑給濕之該等化合物以適合之機器灌模製造而成。

適於經口（舌下）投與之劑型包括至少一種式 I 化合物添加調味料（通常為蔗糖加亞拉伯樹膠或膠黃蓍樹膠）之可吸式藥片，以及於惰性基質（諸如白明膠及甘油或蔗糖加亞拉伯樹膠）內添加式 I 化合物之錠劑。

適於非經口投與之劑型較優為含至少一種式 I 化合物之無菌水製品，其較優為預期受藥者血液之等張液。該等製品較優為經靜脈投與，惟亦可經由皮下注射、肌肉注射或皮內注射投藥。該等製品之製造較優可藉由式 I 化合物與水混合，產出無菌且與血液等張之溶液。本發明之可注射劑型所含有效之式 I 化合物重量百分比通常為 0.1% 至 5%。

適於經直腸投與之劑型較優為單次栓劑形式。該等製品之製造較優可藉由混合至少一種之式 I 化合物與一或多種攜帶劑（例如可可脂）形成混合物成品。

適於局部經皮膚塗敷之劑型較優為軟膏（ointment）、乳油（cream）、洗劑（lotion）、貼劑、噴霧劑（spray）、氣溶膠劑（aerosol）或油劑（oil）等形式。可用之攜帶劑為凡士林（petrolatum）、羊毛脂、聚乙二醇、酒精及上述二種或更多種物質之混合物。本劑型之有效成分所佔重量百分比通常為 0.1% 至 15%，例如 0.5% 至 2%。

經皮膚吸收亦為可能之選擇。適於經皮膚吸收之劑型可為單次貼片形式，其適於與病患之皮膚長期緊密接觸。合適之貼片含有效成分之具適當緩衝之水溶液，溶解及／或擴散

(dispersed) 於附著劑中，或擴散於聚合物中。合適之有效成分濃度約 1% 至 35%，較優為約 3% 至 15%。有效成分尤為可能如所述（例如 Pharmaceutical Research, 2 (6):318(1986)）經由電轉運（electrotransport）或電離子透入（iontophoretic）釋放。

該等式 I 化合物顯然利於脂質代謝，且其係厭食劑（anorectic agent）尤為適於哺乳動物減重及維持減重後之體重。

式 I 化合物以其毒性低，其對於代謝酶之作用小及其副作用少，顯然適合為 MCH1R 之選擇性拮抗劑。特別地，本發明之較優化合物以其 hERG 通道之低阻斷（blockade）著稱。且較優之式 I 化合物值得注意處為可溶於水系統，爰尤為適於發展製藥。於活體試驗模型中，經口投與高耐受性載體後可進一步達到藥效。

該等化合物可單獨使用或與其它減重或抑制食慾之有效成分共同使用。例如此型之進一步抑制食慾之有效成分於 the Rote Liste 第一章之減重劑／食慾抑制劑（weight-reducing agents / appetite suppressants）中述及。其亦可包括增進生物能量週轉以減輕體重之有效成分，或者其他影響生物之一般代謝，使之熱量攝取增加不造成脂肪堆積增多，且正常熱量攝取可使脂肪堆積減少之有效成分。式 I 化合物適於預防體重增加或肥胖，且尤適於該等情況之治療。式 I 化合物尚且適於預防糖尿病、動脈粥狀硬化，且尤適於治療該等疾病及高血壓，及使脂質代謝規律化。

複方藥劑

本發明之化合物可單獨投與或與一或更多藥理有效成分物（如可改善代謝障礙或與之其頻繁相關之病症之物）配合成複方。該等藥劑之例如下：

1. 降血糖藥、糖尿病藥
- 5 2. 異常血脂症治療之有效成分
3. 動脈粥狀硬化藥
4. 減肥藥
5. 抗發炎之有效成分
6. 惡性腫瘤治療之有效成分
- 10 7. 抗血栓之有效成分
8. 高血壓治療之有效成分
9. 心臟病治療之有效成分（及）
10. 有效成分，其可治療及／或預防糖尿病所引起或關聯之糖尿病併發症
- 15 11. 神經退化治療之有效成分
12. 治療中樞神經系統疾病之有效成分
13. 治療藥物、尼古丁、或酒精成癮之有效成分
14. 止痛藥（pain killers）

上述成分可與本發明之式 I 化合物配成複方，尤以藥效加成（synergistic）目的為然。有效成分之複方投藥，可為各單方有效成分分別對病患投藥，或以含多種有效成分複方之單一藥劑產品形式投藥。

適於為複方產品之有效成分之例列舉如下：

Rote Liste 2006 第十二章所述及之所有糖尿病藥；Rote Liste

2006 第一章所述及之所有減重劑／食慾抑制劑
(weight-reducing agents / appetite suppressants) ; Rote Liste

2006 第五十八章所述及之所有降脂藥 (lipid-lowering
agents) 。以下所述及之有效成分多數揭露於 USP Dictionary
of USAN 及 International Drug Names, US Pharmacopeia ,
Rockville 2001 。

糖尿病藥包括胰島素及胰島素衍生物，諸如 Lantus[®] (見
www.lantus.com) 或 Apidra[®] (HMR 1964) 或 WO2005005477
(Novo Nordisk) 中所述者、快速作用胰島素 (見 US
6,221,633) 、可吸入胰島素如 Excubera[®] 或口服胰島素諸如
IN-105 (Nobex) 或 Oral-lyn[™] (Genex Biotechnology) 、
GLP-1-衍生物諸如依森泰德、liraglutide 或揭露於 Novo
Nordisk A/S 之 WO98/08871 或 WO2005027978 、 Zealand 之
WO01/04156 或 Beaufour-Ipsen 之 WO00/34331 、 Pramlintide
Acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) 及口服有效之降血
糖有效成分。該等有效成分較優包括：

● 硫醯基尿素類口服降血糖藥物 (Sulfonylureas)

● 雙胍類 (biguanidines) 、

美格替耐類 (meglitinides) 、

20 胰島素增敏劑 (噻唑烷二酮 thiazolidinedione) 、

醣分解酵素抑制劑 (glucosidase inhibitors) 、

肝醣磷解酶之抑制劑、

升糖素拮抗劑 (升糖素 antagonists) 、

葡萄糖激酶活化劑 (glucokinase 活化劑)

果糖-1,6-二磷酸酶 (fructose-1,6-bisphosphatase) 之抑制劑
葡萄糖傳送分子 4 (GLUT4) 之調節劑

麩醯胺-果糖-6-磷酸轉胺酶 (GFAT) 之抑制劑

GLP-1 促效劑、鉀通道開放劑 (potassium channel openers)

5 諸如已於 Novo Nordisk A/S 之 WO97/26265 及 WO99/03861
揭露者

雙肽基肽酶 IV (DPP-IV) 之抑制劑

胰島素增感劑 (insulin sensitizers)

關於刺激生糖及／或肝醣分解作用等肝臟酵素之抑制劑

10 葡萄糖攝取、葡萄糖運輸及葡萄糖再吸收之調節劑

11 β -HSDI 之抑制劑

蛋白酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B) 之抑制劑

鈉依賴-葡萄糖傳送分子 1 或 2 (SGLT1, SGLT2) 之調節劑

15 改變脂質代謝之化合物諸如抗高脂質堆積有效成分及降血
脂有效成分

降低食物攝取量之化合物

● 增加生熱作用之化合物

PPAR 及 RXR 調節劑以及

作用於 β 細胞之 ATP-依賴鉀通道之有效成分

20 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種 HMGCoA 還原酶抑制劑，諸如辛伐他汀
(simvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、普伐他汀
(pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿托伐他汀
(atorvastatin)、西伐他汀 (cerivastatin)、瑞舒伐他汀

(rosuvastatin) 或 L-659699 (後缺)

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種膽固醇吸收抑制劑如依折麥布 (ezetimibe)、替奎
安 (tiqueside)、帕馬昔 (pamaqueside)、FM-VP4 (Forbes
5 Medi-Tech 之 WO2005042692：抗壞血酸磷酸植固醇／油菜
籽固醇)、MD-0727 (Microbia Inc., W02005021497)，或者
搭配 WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、
WO2005062824 (Merck & Co.) 或 W02005061451 及
WO2005061452 (AstraZeneca AB) 所述之化合物。

10 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種 PPAR γ 促效劑諸如羅格列酮 (rosiglitazone)、匹
格列酮 (pioglitazone)、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011
(黃格列酮 rivoglitazone)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
15 搭配一種 PPAR α 促效劑諸如 GW9578、GW-590735、K-111、
LY-674、KRP-101 或 DRF-10945。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種混合之 PPAR α / γ 促效劑，諸如 muraglitazar、
naveglitazar、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或於下列述及
20 者：WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、
WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、
WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、
WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、
WO2006018115 及 WO2006018116 或於 Pharmacological

Sciences 28(5), 244-251, 2005 中之 J.P. Berger et al., TRENDS。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
5 搭配一種 PPAR δ 促效劑，諸如 GW-501516 或於下列述及
者：WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763 及
WO2006029699。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配 metaglidasen 或搭配 MBX-2044 或其它之 PPAR γ 部分
促效劑／拮抗劑。

10 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配貝特類 (fibrate) 類藥物，諸如非諾貝特 (fenofibrate)、
安妥明 (clofibrate) 或苯扎貝特 (bezafibrate)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
15 搭配一種 MTP 抑制劑，諸如 implitapide、BMS-201038、
R-103757 或述於 WO2005085226 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
20 搭配 CETP 抑制劑，諸如 torcetrapib 或 JTT-705。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種膽酸吸收抑制劑 (見 US 6,245,744, US6,221,897 或
20 WO00 / 61568 等範例說明)，諸如 HMR 1741 或述於 DE 10
2005 033099.1 及 DE 10 2005 033100.9 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種聚合膽酸吸收劑，諸如貴舒醇 (cholestyramine) 或
考來維崙 (colesevelam)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種 LDL 受器誘導物（見 US 6,342,512），諸如 HMR1171、HMR1586 或述於 WO2005097738 者。

5 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 Omacor[®]（ Ω -3 脂肪酸；二十碳五烯酸及二十二碳六烯酸之高濃度乙酯）。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種 ACAT 抑制劑，如阿伐麥布（avasimibe）。

10 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種抗氧化劑，諸如 OPC-14117、普羅布考（probucol）、維生素 E、維生素 C、 β 胡蘿蔔素或硒。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種維生素，諸如維生素 B6 或維生素 B12。

15 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種脂蛋白分解酶調節劑，如伊布羅利平（ibrolipim）（NO-1886）。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種 ATP 檸檬酸解離酶抑制劑，如 SB-204990。

20 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種鯊烯抑制劑，諸如 BMS-188494 或述於 WO2005077907 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種脂蛋白拮抗劑，諸如吉姆卡本（gemcabene）（CI-1027）。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種 HM74A 受器促效劑，如菸鹼酸。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種脂酶抑制劑，諸如讓你酷 (orlistat) 或西替利司他 (cetilistat) (ATL-962)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配胰島素。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種磺胺尿素 (sulfonylurea)，諸如甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列本脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide) 或格列美脲 (glimepiride)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種雙胍，如二甲雙胍 (metformin)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種美格替耐 (meglitinide)，諸如瑞格列奈 (repaglinide) 或那格列奈 (nateglinide)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種噻唑烷二酮 (thiazolidinedione)，諸如曲格列酮 (troglitazone)、環格列酮 (ciglitazone)、匹格列酮 (pioglitazone)、羅格列酮 (rosiglitazone) 或揭露於 Dr. Reddy's Research Foundation 之 WO 97/41097 之化合物，特別為 5-[[4-[3,4-二氫-3-甲基-4-羰-2-噻唑啉基甲氧]苯基]甲基]-2,4-硫唑啉二酮。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係

搭配一種阿伐解苷酶 (α -glucosidase) 抑制劑，諸如米格列醇 (miglitol) 或阿卡波糖 (acarbose)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
5 搭配一種有效成分，其作用於 β 細胞之 ATP-依賴鉀通道，
諸如甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列本脲 (glibenclamide)、
格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride) 或瑞格列奈
(repaglinide)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
10 搭配多於一種之前述化合物，例如搭配磺胺尿素
(sulfonylurea) 及二甲雙胍 (metformin)、磺胺尿素
(sulfonylurea) 及阿卡波糖 (acarbose)、瑞格列奈
(repaglinide) 及二甲雙胍 (metformin)、胰島素及磺胺尿
素 (sulfonylurea)、胰島素及二甲雙胍 (metformin)、胰島
素及曲格列酮 (troglitazone)、胰島素及洛伐他汀 (lovastatin)
15 等等。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
20 搭配影響肝臟葡萄糖製造之成分，諸如：肝醣磷酸化酶之抑
制劑如 PSN-357 或 FR-258900 或述於 WO2003084922、
WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
20 搭配升糖素受體拮抗劑，諸如 A-770077, NNC-25-2504 或述
於 WO2004100875 或 WO2005065680 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配葡萄糖激酶活化劑，諸如 RO-4389620、LY-2121260

(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或諸如述
於 WO2004072031 、 WO2004072066 、 WO05103021 、
WO06016178、WO00058293、WO00183465、WO00183478、
WO00185706、WO00185707、WO01044216、GB02385328、
5 WO02008209、WO02014312、WO0246173、WO0248106、
DE10259786、WO03095438、US04067939、WO04052869、
EP1532980、WO03055482、WO04002481、WO05049019、
WO05066145、WO05123132、WO03080585、WO03097824、
WO04081001、WO05063738、WO05090332、WO04063194、
10 WO01020327、WO03000262、WO03000267、WO03015774、
WO04045614、WO04046139、WO05044801、WO05054200、
WO05054233、WO05056530、WO05080359、WO05080360
或 WO05121110 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
15 搭配一種生糖作用之抑制劑，如 FR-225654。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
● 搭配一種果糖-1,6-二磷酸酶(FBPase)之抑制劑，如 CS-917。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配 s of 葡萄糖傳送分子 4(GLUT4)之調節劑，諸如 KST-48
20 (D.-0. Lee et al.: Arzneim. -Forsch. Dmg Res. 54 (12),
835(2004))。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配麩醯胺-果糖-6-磷酸轉胺酶 (GFAT) 之抑制劑如述於
WO2004101528 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配雙肽基肽酶 IV (DPP-IV) 之抑制劑，諸如維格列汀
(vildagliptin) (LAF-237)、西他列汀 (sitagliptin)
(MK-0431)、莎莎列汀 (saxagliptin) (BMS-477118)、
5 GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、
TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或述於 WO2003074500、
WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、
WO2005012312、WO2005012308、PCT/EP2005/007821、
PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、
10 PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008293、DE 10 2005
012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配 11- β -羥基類固醇去氫酶 1 (11 β -HSD1) 之抑制劑，
諸如 BVT-2733 或如述於 WO200190090-94、
15 WO200343999、WO2004112782、WO200344000、
WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、
WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、
WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、
WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、
20 WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、
WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、
WO2004089896、WO2005016877 或 WO2005097759 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種蛋白酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B) 之抑制劑如述於

WO200119830-31 、 WO200117516 、 WO2004506446 、
WO2005012295 、 PCJY/EP2005/005311 、
PCT/EP2005/005321 、 PCT/EP2005/007151 、 PCT/EP2005/ 或
DE 10 2004 060542.4 者。

5 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配鈉依賴葡萄糖傳送分子 1 或 2 (SGLT1, SGLT2) 之調節
劑，諸如 KGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE2268 及 SAR7226
或述於 WO2004007517、WO200452903、WO200452902、
5WO2005121161、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、
10 JP2004359630 者，或 A. L. Handlon 於 Expert Opin. Ther.
Patents(2005)15(11)、1531-1540 所述者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配 GPR40 之調節劑。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
15 搭配一種激素敏感脂酶 (HSL) 之抑制劑，諸如述於
WO01/17981、WO01/ 66531、WO2004035550、W02005073199
或 W003/051842 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配乙醯-輔酶 A 羧酶 (ACC) 之抑制劑，諸如述於
20 WO199946262 、 WO200372197 、 W02003072197 或
WO2005044814 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 之抑制劑，如
述於 W02004074288 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種肝醣合成酶激活酶 3 貝他 (GSK-3 beta) 之抑制劑，
諸如述於 US2005222220、WO2005085230、WO2005111018、
PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、
5 WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、
WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、
WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、
WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
10 搭配一種蛋白激酶 C 貝他 (PKC beta) 之抑制劑，如魯伯斯
塔 (ruboxistaurin)。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配一種內皮素 A 受體拮抗劑，如 avosentan (艾沃仙坦)
(SPP-301)。

15 於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配「I- κ B 激活酶」之抑制劑 (IKK inhibitors)，如述於
WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或
WO2005097129 者。

於本發明之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
20 搭配一種糖皮質素受體之調節劑，如述於 WO2005090336
者。

於進一步之代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係
搭配 CART 調節劑 (見 " Cocaine-amphetamine-regulated
transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric

emptying in mice " Asakawa , A. et al.: Hormone and Metabolic Research(2001), 33(9), 554-558) ;

NPY 拮抗劑如奈-1-磺酸{4-[(4-胺基-喹唑啉基-2-胺基)甲基]環己基甲基}鹽酸鹽胺 (CGP 71683A) ;

5 肽 YY 3-36 (PYY3-36) 或類似化合物，諸如 CJC-1682 (PYY3-36 經 Cys34 與人類血清白蛋白接合)、CJC-1643 (PYY3-36 之衍生物，其於活體內與血清白蛋白接合) 或述於 WO2005080424 者；

大麻酚受體 1 (cannabinoid receptor 1) 拮抗劑，諸如
 10 rimonabant、SR147778，或者如述於 EP0656354、WO00/15609、WO02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、
 15 WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO20040I3120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、
 20 WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、5US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、

US20050009870 、 WO200500974 、 WO2004111033-34 、
WO200411038-39 、 WO2005016286 、 WO2005007111 、
WO2005007628 、 US20050054679 、 WO2005027837 、
WO2005028456 、 WO2005063761-62 、 WO2005061509 或
5 WO2005077897 者；

MC4 促效劑（如 1-胺基-1,2,3,4-四氫奈-2-羧酸[2-(3a-苄基-2-
甲基-3-羰-2,3,3a,4,6,7-六水吡唑啉[4,3-c]嘧啶-5-基)-1-(4-氯-
苯基)-2-羰乙基] 胺，見（WO01/91752））或 LB53280 、
LB53279 、 LB53278 或 THIQ 、 MB243 、 RY764 、 CHIR-785 、
10 PT-141 或述於 WO2005060985 、 WO2005009950 、
WO2004087159 、 WO2004078717 、 WO2004078716 、
WO2004024720 、 US20050124652 、 WO2005051391 、
WO2004112793 、 WO20050222014 、 US20050176728 、
US20050164914 、 US20050124636 、 US20050130988 、
15 US20040167201 、 WO2004005324 、 WO2004037797 、
WO2005042516 、 WO2005040109 、 WO2005030797 、
US20040224901 、 WO200501921 、 WO200509184 、
WO2005000339 、 EP1460069 、 WO2005047253 、
WO2005047251 、 EP1538159 、 WO2004072076 或
20 WO2004072077 者；

阿來新受體（orexin receptor）拮抗劑（如 1-(2-甲基苄呋唑-6-
基)-3-[1、5]噻啶-4-基鹽酸尿素（SB-334867-A）或如述於
WO200196302 、 WO200185693 、 WO2004085403 或
WO2005075458 者）；

組織胺 H3 受體促效劑 (如 ABT-834、ABT-239、3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑[4,5-c]嘧啶-5-基)丙烷-1-一草酸鹽 (WO 00/63208) 或述於 WO200064884、WO2005082893、FR2870846、W0200503781, Celanire, S., et al. Drug Discovery Today 2005, 10, 1613-1627 者) ;

CRF 拮抗劑 (如 [2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮第-4-基]二丙基胺 (WO 00/66585)) ;

CRF BP 拮抗劑 (如 u-rocortin) ;

urocortin 促效劑 ;

β 3 促效劑 (如 1-(4-氯-3-甲烷磺醯甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧)乙基胺]鹽酸乙醇(WO 01/83451))

MSH (黑細胞激發激素) 促效劑 ;

MCH (黑細胞集中激素) 受體拮抗劑 (如 NGD-4715、AMG-076、NBI-845、A-761、A-6655798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或如述於 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO200401438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 之化合物) ;

CCK-A 促效劑 (諸如 {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺甲醯基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙酸三氟醋酸鹽 (WO 99/15525)、SR-14613 (WO 0244150) 或 SSR-125180) ;

羥色胺攝取抑制劑（如右旋氟苯丙胺 dexfenfluramine）；
混合羥色胺性及正腎上腺素性化合物（如 WO 00/71549）；
5-HT 受體促效劑，如 1-(3-乙基苄呋喃-7-基)六氫吡口井草酸鹽（WO 01/09111）；

5 5-HT_{2C} 受體促效劑（如 APD-356、BVT-933 或述於 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 者）；

5-HT₆ 受體拮抗劑，如述於 WO2005058858 者；

鈴蟾素受體促效劑（BRS-3 agonists）；

10 甘丙胺素受體促效劑；

生長激素（如人類生長激素或 AOD-9604）；

釋放生長激素之化合物（三級丁基 6-苄基氧-1-(2-二異丙基-胺乙基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸（WO 01/85695））；

15 生長激素促泌素受體拮抗劑（ghrelin antagonists）如 A-778193 或述於 WO2005030734 者；

TRH 促效劑（如 EP 0 462 884 所述者）；

解偶蛋白 2 或 3 調節劑；

瘦素促效劑（如見 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia。Leptin agonists as a potential approach to the treatment of o(ESI):. Drugs of the Future(2001), 26(9), 873-881）；

20

DA 促效劑（麥角鹼衍生物或 Doprexin）；

脂酶/澱粉酶抑制劑（如同述於 WO 00/40569 者）；

雙醯基甘油 O-醯基轉移酶（DGATs）之抑制劑如述於
US2004/0224997 、 WO2004094618 、 WO200058491 、
WO2005044250 、 WO2005072740 、 JP2005206492 或
5 WO2005013907 者；

脂肪酸合成酶（FAS）之抑制劑諸如 C75 或述於
WO2004005277 者；

調酸素（oxyntomodulin）；

油醯基-雌酮（oleoyl-estrone）；

10 或甲狀腺激素受體促效劑，諸如：KB-2115 或述於
WO20058279 、 WO200172692 、 WO200194293 、
WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 者。

於一代表物中，更深入之有效成分為瘦素；

如見”Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador,
15 Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert
Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622。

於一代表物中，更深入之有效成分為六甲基安非他命或安非
他命。

於一代表物中，更深入之有效成分為氟苯丙胺或右旋氟苯丙
20 胺（dexfenfluramine）。

於另一代表物中，更深入之有效成分為諾美婷
（sibutramine）。

於一代表物中，更深入之有效成分為馬茲吲哚（mazindole）
或芬他命（phentermine）。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配增積劑，較優為不可溶性增積劑（如見 Carob/Caromax®（Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)）。Caromax 為一種含刺槐產品，產自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main。搭配 Caromax® 之複方可能為單一製品或分別投與式 I 化合物及 Caromax®，Caromax®於此處亦可以食品形式投與，諸如烘烤製品或什錦條（muesli bars）。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 PDE（磷酸二酯酶）抑制劑，諸如述於 WO2003/077949 或 WO2005012485。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 NAR-1（菸鹼酸受體）促效劑，如述於 WO2004094429 者。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 CB2（大麻酚受體 2）促效劑，如述於 US2005/143448 者。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 H1（組織胺）促效劑，如述於 WO2005101979 者。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配安非它酮(Bupropion)，如述於 WO2006017504 者。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配鴉片受體拮抗劑，諸如述於 WO2005107806 或 WO2004094429 者。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配神經內肽酶之抑制劑，諸如述於 WO200202513、WO2002/06492、WO2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670 者。

5 於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配鈉／氫置換蛋白之一種抑制劑，如述於 WO2006092694 者。

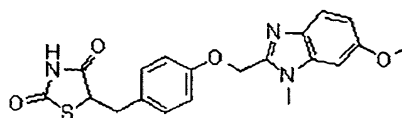
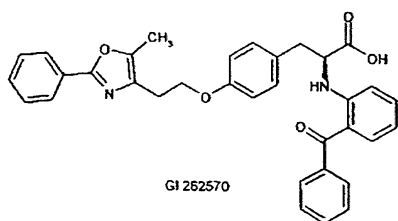
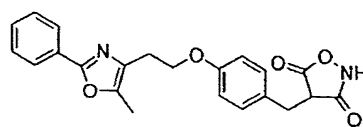
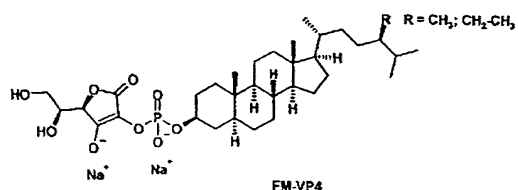
於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配醣皮質素受體之調節劑，如述於 WO2005090336 者。

● 於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配尼
10 古丁受體促效劑，如述於 WO2004094429 者。

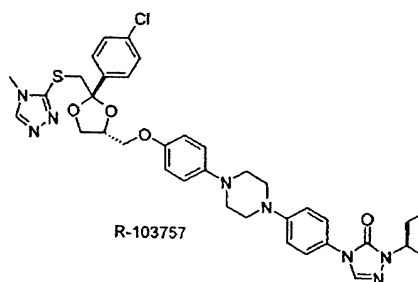
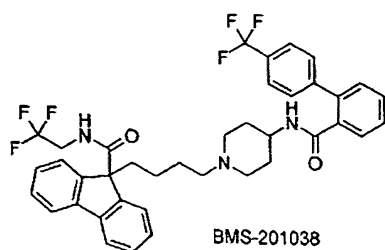
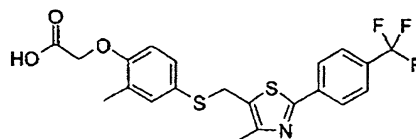
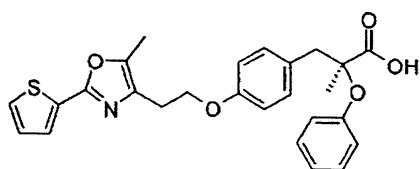
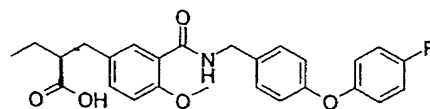
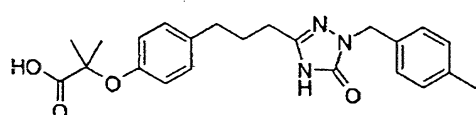
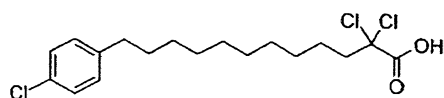
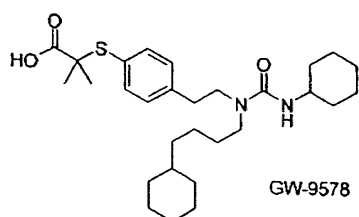
於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配 NRIs（正腎上腺素再攝取抑制劑）如述於 WO2002053140 者。

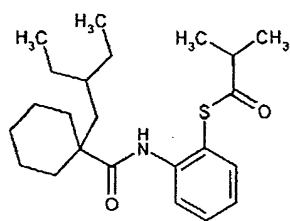
於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配
15 MOA（E- β -甲氧基丙烯酸甲酯），如 segeline，或如述於 WO2002053140 者。

● 於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配一種抗血栓有效成分，如氯格雷（Clopidrogel）。

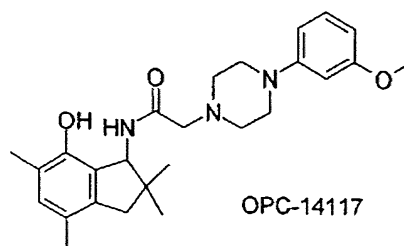


rivoglitazone

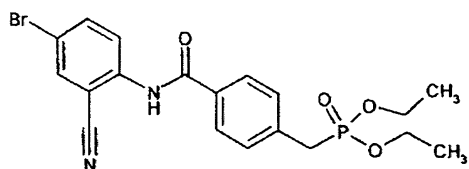




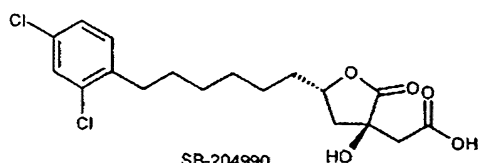
JTT-705



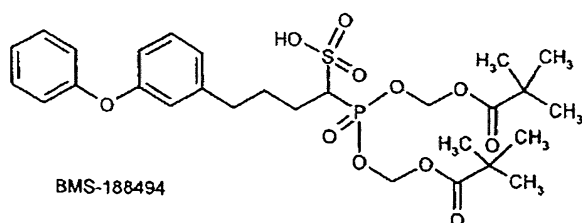
OPC-14117



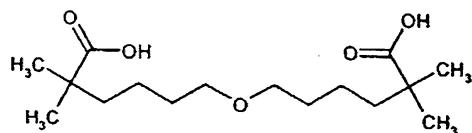
NO-1886



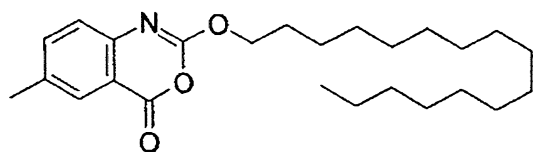
SB-204990



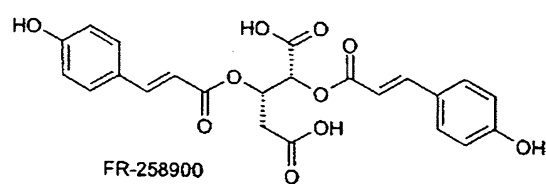
BMS-188494



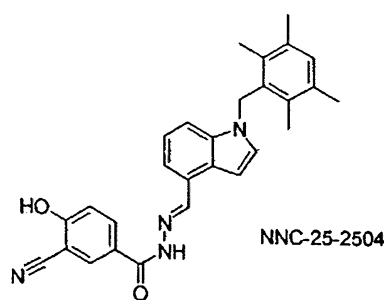
CI-1027



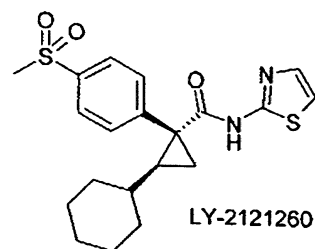
ATL-962



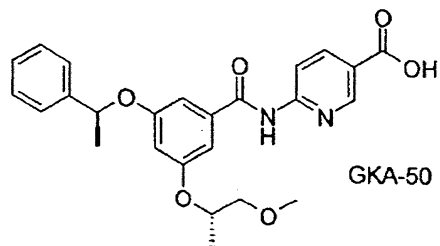
FR-258900



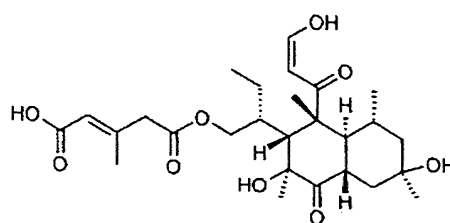
NNC-25-2504



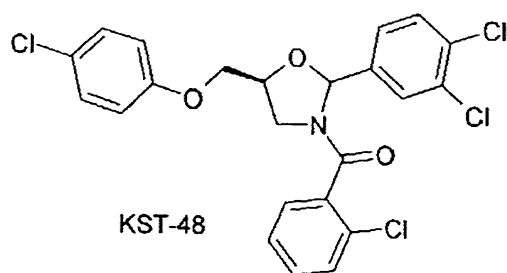
LY-2121260



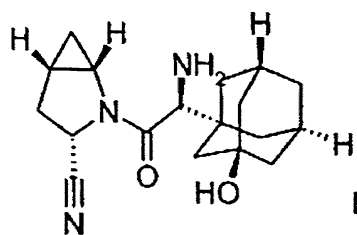
GKA-50



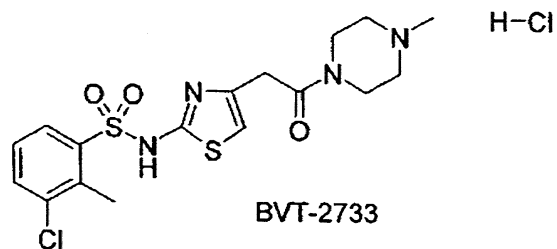
FR-225654



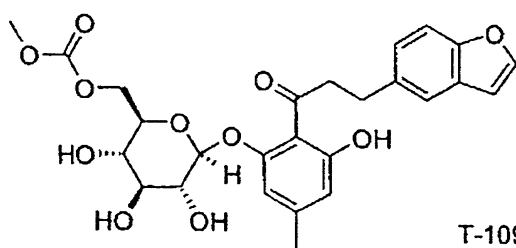
KST-48



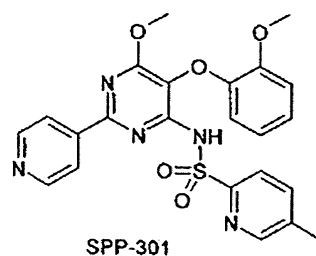
BMS-477118



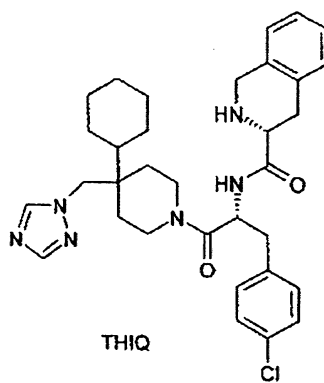
BVT-2733



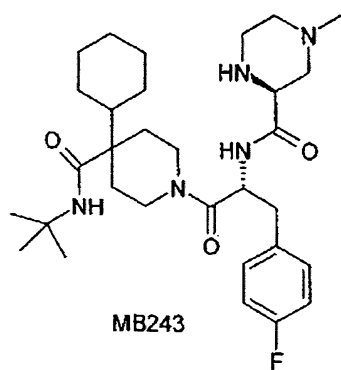
T-1095



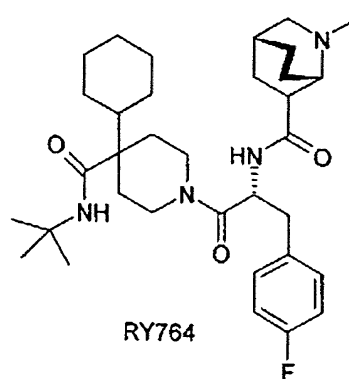
SPP-301



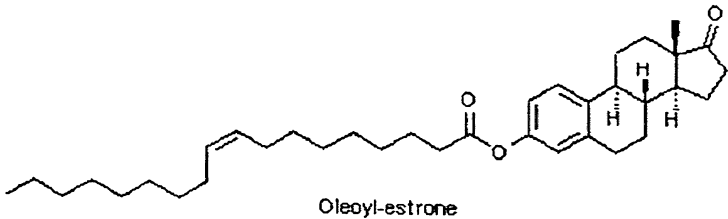
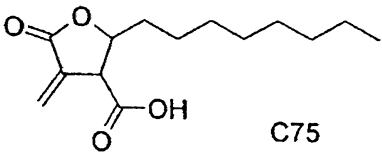
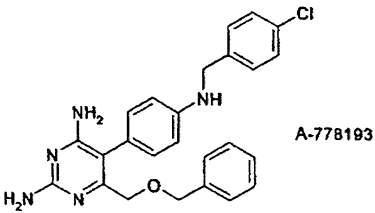
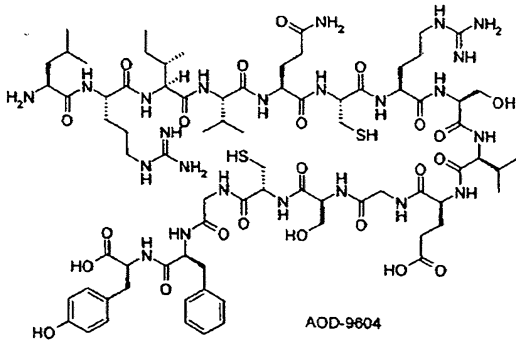
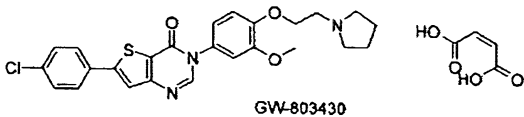
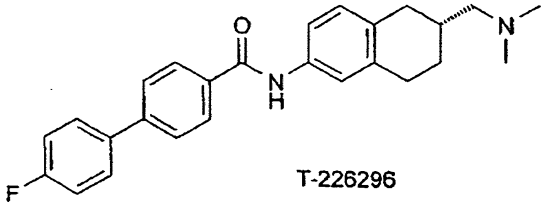
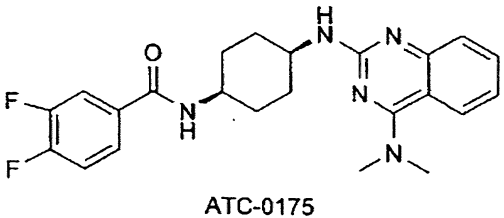
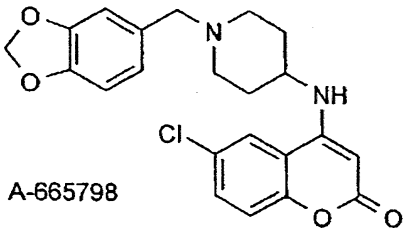
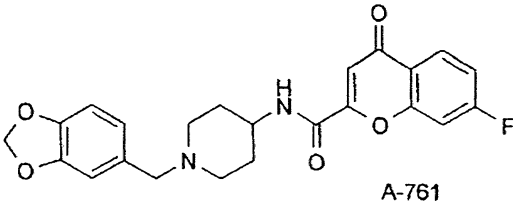
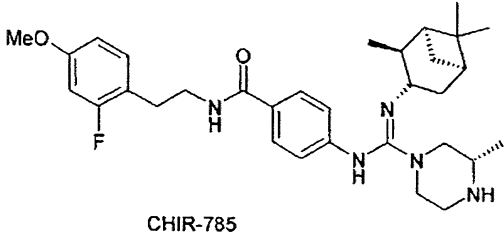
THIQ

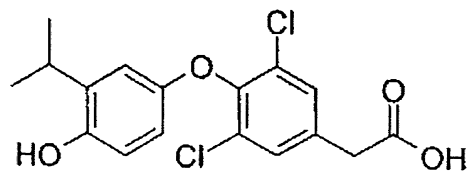


MB243



RY764





KB-2115

至少存有一種具代表性之式 I 化合物，其投藥係搭配具有冠狀動脈及血管系統藥效之藥物（如 ACE 抑制劑（例如 ramipril））、具腎素－血管緊縮素系統藥效之藥物、鈣拮抗劑、貝他阻斷劑（beta blockers）等等。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配具有抗發炎作用之藥物。

於一代表物中，至少存有一種式 I 化合物，其投藥係搭配用於癌症治療及癌症預防之藥物。

以下應視為正確：每種適當之本發明化合物搭配一種或更多前述化合物，及一或更多其它具藥效成分（pharmacologically active substances）均視為目前本發明案授予保護之對象。

試驗模型

本發明化合物藥效之適用性，可以各種試驗模型試驗。該等試驗模型以範例敘述於下：

實驗室中對 MCH 受體之影響； MCH1R 拮抗劑具功能 IC₅₀ 值之測定

人類 MCH 受體 cDNA 之複製、可表現人類 MCH 受體之經重組 HEK293 細胞株之製備，及經重組細胞株之功能評測，均以類似於 Audinot et al. (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001) 所述之方法實行。然而，其中一處有關 EDGE

Biosystems (USA) 所提供，可構成表現載體之質體 pEAK8 之用法，與參考文獻不同。用於核酸感染之宿主，為稱作「PEAK 穩定細胞」之經轉化 HEK 細胞株（其亦由 EDGE Biosystems 提供）。於本發明之配位子存在下，加入促效劑（MCH）後，細胞鈣離子通道之功能評測，係以 Molecular Devices (USA) 所提供 FLIPR 儀器，依儀器製造者之程序實行。本發明化合物對促效劑引發之訊號表現了顯著抑制力（ $> 30\%$ ），其檢測濃度為 $100\ \mu\text{M}$ ，較優濃度為 $10\ \mu\text{M}$ ，更優濃度為 $1\ \mu\text{M}$ ，特優濃度為 100nM ，極優濃度為 10nM 。除功能活性外，依 Audinot et al. (Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 371-378)，測定 MCH1R 之親和力亦屬可能。本發明化合物中之較優者 IC_{50} 值表現小於 $1\ \mu\text{M}$ ，更優者小於 100nM ，特優者小於 10nM ，而極優者小於 1nM 。

雌性 NMRI 小鼠乳汁攝取

食慾降低作用以雌性 NMRI 小鼠測試。移除食物 24 小時後，待測物以腹腔內注射，或較優經口以胃管灌食投與。動物單獨飼養，無限量供應飲水，且待測物投與 30 分鐘後提供濃縮乳汁。於七小時內每半小時測定乳汁之攝取量一次，並觀察動物之一般狀況。與僅餵以載體（vehicle-treated）之對照組動物比較所測定之乳汁攝取量。

該載體本身不影響食物攝取，可較優投與之耐受性載體如氫氧乙基纖維素（加水成 0.5% 濃度）或 Solutol HS15（ 5% 濃度於氫氧乙基纖維素（ 0.5% 於水中））。

韋斯大鼠 (Wistar rats) 食物與水之攝取

食慾降低作用測試亦可相同地使用體重約 220-250g 之雌性韋斯大鼠 (Wistar rats) 替代雌性 NMRI 小鼠。研究前先使該動物適應實驗環境。於一代表性實驗中，動物自實驗開始時即無限量供應食物及飲水。於另一代表性實驗中，投藥前
5 24 小時即移除食物。為研究待測物之需要，動物單獨飼養，無限量供應食物及飲水。於 22 小時之期間內，以電腦輔助系統 (TSE Drinking & Feeding Monitor) 每 30 分鐘持續測量食物攝取量及飲水攝取量。與安慰劑治療 (vehicle-treated) 之對照組動物比較所測之食物及水攝取量。

10 食源 (diet-induced) 肥胖小鼠及標準餵食之小鼠體重之增加為實驗之需要，使雄性 5 週大 (斷乳期) 之 C57BL6J 小鼠適應標準之維持性食料，或者高能量之高脂食料。12 週後，典型標準餵食之苗條小鼠體重可達 25g，高脂餵食小鼠則達 35g。動物單獨飼養，且單獨測量食物攝取量及飲水攝取量。

15 實驗中無限量供應食物及飲水。

待測物搭配載體經口投與且均整體搭配載體對照組並行比較測試結果。該載體本身不影響食物攝取，通常為氫氧乙基纖維素 (0.5 %濃度於水中) 或 Solutol HS15 (5%濃度於氫氧乙基纖維素 (0.5%於水中))。每組食源肥胖小鼠均需搭配
20 飼養一組相對應之苗條小鼠。

每週第一日測量食物攝取量及飲水攝取量，且每週各別對所提供之食物與水稱重。每日測量體重。

治療前後採血以測定血清之指數 (其提供中間代謝改變之資訊)。另以阻抗測定法 (TOBEC 方法) 測定活動物之體脂肪

含量亦屬可能。

實驗室微核細胞測試 (Micronucleus test)

實驗室微核細胞測試 (Micronucleus test) 之目的，為測試配合或不配合 S9 肝臟均質 (S9 liver homogenate) 之代謝活化作用之情形下，待測化合物在各種細胞株或初級培養中是否具有誘發微核細胞 (small membrane-bound DNA fragments) 形成之潛力。該測試系統以著絲點之免疫化學標籤法或以 FISH (遺傳質漸滲雜交實境螢光) 方法將 DNA 片段染色，可分辨待測化合物導致染色體結構變化 (clastogenic) 與數字變化 (aneugenic) 之潛力。

簡述：細胞於 96 孔微量滴定盤以待測化合物治療。典型治療時間為在代謝活化作用存在之情形下持續 3 小時或在代謝作用不存在之情形下持續 24 小時。治療結束二十四小時後細胞分離，固定並染色。待測化合物之細胞毒性評估可依相關細胞生長百分比分布或計算細胞數長成二倍之細胞倍增時間與對照組比較。最高測試濃度存活細胞不得低於 30 %，或應於可視得待測化合物沉澱之濃度。每種測試濃度均應進行重複測試。實驗之精確細節可見 Kirsch-Volders et al. (Mutation Res. 2003, 540, 153-163)。

評估：如集體 1000 個細胞中，具微核細胞數目於三種可分析測試濃度增加，則應記為染色體之結構性或數字性傷害。以下例子應視為測試反應陽性：

a) 相較於對照組 (僅投與溶液或未投與任何物)，具微核細胞數增加，或

b) 相較於對照組，隨濃度增加，微核之數量增加至具生物學相關意義之程度。

相較於對照組，實驗組必須表現出統計顯著效應。

本發明之較優化合物於該微核細胞測試中呈陰性反應。

5 AMES II 測試

AMES II 測試之目的，為測試待測化合物是否具有誘發細胞突變之潛力。

簡述：在配合或不配合 S9 肝臟均質 (S9 liver homogenate) 之代謝活化作用之情形下，一混合菌株 (混合株，包括六種不同大腸桿菌 *Salmonella typhimurium* 菌株，其各於組胺酸操縱子有一錯義 (missence) 點突變) 及測試移碼突變之 TA98 大腸桿菌菌株於一 384 孔微量滴定盤加入各種濃度之待測物 (此實驗之詳述見下列文獻：P. Gee, D.M, Maron, B.N. Ames; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11606 and Flückiger-Isler et al.; Mutation Res. 2004, 558, 181 and cit. lit.)。

誘發突變之待測化合物造成回復突變 (back-mutation) 且因此恢復內源性組胺酸合成之功能。突變之細菌因此可分裂並擴大菌落。

評估：如細菌生長數因細菌突變而提高，生長培養基內之酵素將為其消化。前述情形將造成培養基之 pH 值下降且所添加指示劑顏色 (溴甲酚紫) 自淡紫轉為黃。如觀察到每種濃度顏色改變之孔數相較於對照組明顯增加，該試驗將視為陽性。本發明之較優化合物於 AMES II 試驗中為陰性。

細胞毒性試驗

a) 釋放之 LDH

LDH (乳酸去氫酶) 解離試驗之目標，為檢驗某種化合物是否將損害細胞壁完整性因而造成細胞死亡。

簡述：因細胞損傷，LDH 進入其所流出細胞液之上清液中，因而可以比色法測量其活性。細胞以待測化合物治療。微量
5 滴定盤中之五十孔，移除培養上清液且加入符合製造者資訊之反應溶液 (LDH kit, Roche, Mannheim)。

LDH 催化乳糖轉化為丙酮酸鹽。其間 NAD^+ 還原為 NADH/H^+ ， NADH/H^+ 則相似地於氫傳遞酶之影響下將黃色
10 四唑藍還原為紅色甲臍。

評估：(以 TECAN SPECTRAFlour Plus) 測量 492nm 下甲臍之吸光度。

本發明之較優化合物於濃度 $10 \mu\text{M}$ 以下無明顯之 LDH 活性增加。更優之化合物於濃度 $50 \mu\text{M}$ 以下無明顯之 LDH 活性
15 增加。特優之化合物於濃度 $250 \mu\text{M}$ 以下無明顯之 LDH 活性增加。

b) 細胞內 ATP 含量

本試驗之目的為測定細胞內 ATP 總含量，其為能量等級之評估標準，因而其可為細胞活力之計量。

簡述： $100 \mu\text{L}$ 之細胞培養基置於微量滴定盤之一孔內，混
20 入 $100 \mu\text{L}$ 之 CellTiter-Glo 試劑(遵循製造者說明書: Promega Technical Bulletin No.228, CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay)。

於室溫下搖晃培養物 2 分鐘，而後培養 10 分鐘直至光訊號

已呈穩定。

評估：(以 TECAN SPECTRAFluor Plus) 記錄其一秒內發光度。

5 本發明之較優化合物於濃度 $10\ \mu\text{M}$ 以下無明顯 ATP 含量等級之減少。更優之化合物於濃度 $50\ \mu\text{M}$ 以下無明顯 ATP 含量等級之減少。特優之化合物於濃度 $250\ \mu\text{M}$ 以下無明顯 ATP 含量等級之減少。

c) 中性紅染料攝取量

10 試驗之目的為測定中性紅染料 (NR) 為溶體／核內體所攝取之量，以及測定活細胞內之空泡數，其為細胞數及細胞活性之定量指標。

15 簡述：細胞以 $150\ \mu\text{L}$ 之預熱磷酸緩衝溶液 (PBS) 沖洗且加入 $100\ \mu\text{L}$ 之 NR 培養基，於 37°C 定溫、具濕度、含 7.5% 之二氧化碳環境下培養 3 小時。培養後移除 NR 培養基且細胞以 $150\ \mu\text{L}$ 之 PBS 沖洗。移除 PBS 後加入 $150\ \mu\text{L}$ 整之乙醇／冰醋酸溶液。搖晃 10 分鐘後染料自細胞中被萃出，使染料溶液成均色。本實驗之詳述見文獻 (E. Borenfreund, J.A. Puerner, Toxicol. Lett. 1985, 24(2-3), 119-124)。

20 評估：以微量滴定盤解讀器測定 540nm 下染料溶液之吸光度，與乙醇／冰醋酸溶液之吸光度比較。

HERG 通道阻斷

試驗之目標為測定待測化合物阻斷心臟 hERG 通道之濃度範圍。hERG 通道之阻斷係作用於人類心臟之 I_{Kr} 電流，與潛在致命性之心律不整有關。

為表現出 cDNA 所編碼 hERG 通道之性狀，其被複製入 pCDNA3 載體內 (Invitrogen)。使用具 hERG cDNA 之人工膜 lipofectamine (GIBCO/BRL, Grand Island, NY) 核酸感染 (transfect) 中國大頰鼠卵母細胞 (CHO, American Type Culture Collection, Rockville, MD) 且以 G418 (GIBCO/BRL, Grand Island, NY; 500 μ g/mL) 篩選。hERG 通道表現穩定之 CHO 細胞之培養，係於一大氣壓，95%空氣及 5%二氧化碳下，以添加 10%原牛血清 (native bovine serum)、1X 盤尼西林／鏈黴素及 500 μ g/mL G418 之 HAM F-12 培養基為之。膜片鉗 (patch clamp) 試驗開始 18-24 小時前，將選用於試驗之細胞種於塑膠支撐物上。於室溫下以 Axopatch 200B 擴大器 (Axon Instructions, Foster City, CA) 膜片鉗技術之全細胞變數記錄 hERG 通道電流。電極 (3-6 百萬歐姆) 之製備以 TW150F 玻璃微管充滿滴管溶液 (120 mM 天門冬胺酸鉀、20 mM 氯化鉀、4 mM Na₂ATP、5 mM HEPES、1 mM MgCl₂，以 KOH 調整為 pH7.2)。以正電壓脈波 (20mV) 跟隨負脈波 (-40mV) 引發 hERG 通道電流並記錄以備隨後分析。當以控制溶液 (130 mM NaCl、5 mM KCl、2.8 mM NaOAc、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES; 10 mM 葡萄糖、1 mM CaCl₂ 以 NaOH 調整至 pH 7.4) 沖洗之細胞之 hERG 通道電流穩定後，即將溶於上述控制溶液 (以 10 或 100 mM DMSO 溶液稀釋，因此 DMSO 含量不及 0.1%) 之待測化合物撒布於細胞。持續記錄電流直至無進一步變化發生。增加待測化合物濃度，重複同樣之程序。在每一種濃度下以 picoAmperes (pA) 測量

每一種細胞 hERG 電流之最大波幅。待測化合物每種濃度之 pA 最大波幅與在相同細胞內之純控制（對照）溶液比較且以百分比計算對照數值。

5 評估：在各種濃度下，於 3-5 個表現 hERG 通道之 CHO 細胞內測試待測化合物。以非線性最小積分回歸（GraphPAD Software, San Diego, CA）獲得其 IC50 值。

一般專一性

● 為將非預期副作用之風險降到最低，必須以一有效藥物成分將作用在生物重要單元（如受體、離子通道及酵素；其舉例
10 表列見 Whitebread, S. et al.; Drug Discovery Today 2005, 10, 1421-33 and Rolland, C. et al.; J. Med. Chem. 2005, 48, 6563-6574）之非專一性效應儘可能維持在極小之程度。於多數實驗室測試系統內，一般專一化測試可以各種特別化程序（如 Cerep, Panlabs）實行。

15 對 MCH1R 拮抗劑之專一性，本發明之式 I 化合物對其他蛋白質展現至少 30 之相對（vis à vis）親和力，較優化合物為 100，更優化合物為 300，特優化合物為 1000。該等蛋白之
● 例為羥色胺受體亞型（如 5-HT2a 受體）、蕁毒鹼受體亞型（如 M1 受體）、腎上腺素受體亞型（如 AR alpha）、鈉及鈣通道
20 道（如 L 型鉀通道）。

水溶性

物質於水性溶劑系統之溶解度為（可再現性）藥理作用之重要先決條件。水性系統之溶解度可以各種方法測定，適當之例為以溶液製備測定之方法（動態溶解度）及研究固體樣本

至平衡前之溶解之方法（熱動力溶解度）。

a) 動態溶解度（Kinetic solubility）

於一 96 孔微量滴定盤，將待測化合物之 DMSO 溶液（2.5 mM；0.5 μ L）滴入 200 μ L 之水性試驗溶液（如磷酸緩衝鹽水、10x、1M、Sigma，調整至 10mM、pH 7.4）中，並於待測化合物結果濃度理論上應為 6.25 μ M 時以濁度計（如 BMG Labtech 之 Nephelostar Galaxy）測量其濁度。接著加入更多 DMSO 溶液（2.5mM；0.5 μ L）將水性試驗溶液中待測化合物之濃度提高到理論之 12.5 μ M 並再度測量濁度。進而更加入數次 DMSO 溶液（1 μ L、2.5 mM；0.5 μ L、10 mM；而 9x 1 μ L、10 mM 以形成理論濃度 of 25 μ M、50 μ M、100 μ M、150 μ M、200 μ M、250 μ M、300 μ M、350 μ M、400 μ M、450 μ M 及 500 μ M）其間並測試濁度而完成測定程序。評估：相對待測化合物於水性試驗溶液之理論濃度，繪製濁度計之濁度值圖表。當於某理論濃度，測出顯著之濁度時（e, 9.5 times above the control value of the aqueous test 溶液），濃度等級低於該理論濃度者即應記錄為該待測化合物於試驗溶液之溶解度上限。從而，可能之最大測定值範圍記錄為 < 6.25 μ M、6.25-500 μ M 及 > 500 μ M。

本發明之較優化合物表現出於磷酸緩衝液（pH 7.4）至少 12.5 μ M 之溶解度；更優之化合物至少為 50 μ M，而特優者為至少 250 μ M。

b) 熱動力溶解度（Thermodynamic solubility）

於 HPLC UV 測定下，一系列稀釋度之待測化合物溶於

DMSO (500 μ M、100 μ M、50 μ M、10 μ M 及 1 μ M) 之 UV 總吸收度表現出與濃度線性相關之校正線。將待測化合物 (500 μ g) 與水性測試溶液 (250 μ L) 置於密閉試管 (容量 1.5mL) 內一起搖晃 16 小時 (以 Eppendorf thermoshaker、1400rpm、25°C、遮光)。接著將樣本以最大轉速離心，最後過濾上清液。過濾之 A sample of the filtered 上清液樣本直接以 HPLC UV 測定 (見上) 分析。樣本進一步稀釋後再做分析 (1 份上清液，39 份測試溶液)。

評估：以 UV 總吸收量結果配合以所建構之校正線為基準，計算未稀釋之上清液中待測化合物之濃度並記錄為待測化合物於各別水性測試溶液中之溶解度。

水性測試溶液之樣本為去離子水，或具不同 pH 值 (如 pH 1.2; pH 4.0; pH 6.8; pH 7.4; pH 9.0)，可自溶液商品 (Phosphate buffered saline, 10x, Sigma) 以標準方法稀釋及添加磷酸或氫氧化鈉溶液製備之水性磷酸緩衝液。本發明之較優化合物表現出於磷酸緩衝液 (pH 7.4) 中至少 12.5 μ M 之溶解度；更優為至少 50 μ M，特優為至少 250 μ M。

滲透性

滲透性測試之進行以培養 (高葡萄糖含量之 DMEM/Glutamax I/Gibco、HEPES 25 mM、1% NEAA、10% FBS、40 μ g/mL 僅大黴素；環境溫度 37°C；濕度 95% 及 10% CO₂ 含量) 於 Beeton Dickinson filters (24 孔未覆膜) 21 日之 CACO-2/TC7 細胞為之。於一 pH 梯度 (腸腔面：pH 6.5 及 0.5% BSA；基底面：pH 7.4 及 5% BSA) 20 μ M 濃度下，

測試待測化合物 (1 % DMSO in HBSS) 之滲透性。以 LCMS/MS 之方法分析。該測試系統之深入描述，及實驗程序之參考資料可見 Balimane, P.V.; Drug Discovery Today 2005, 10(5), 335-343。

5 CYP 酵素之抑制

CYP 酵素之抑制可以製造者 (見網站 <http://www.bdbiosciences.com>) 建議之重組酵素 (Becton Dickinson 提供) 及螢光基質 (BD/Gentest) 測定。該測試系統之深入描述，及實驗程序之參考資料可見 Zlokarnik, G.; Drug Discovery Today 2005, 10(21), 1443-1450。

代謝穩定度

代謝穩定度之測定於 37°C 定溫培養待測化合物 (5 pM) 及肝微粒碎片 (1 mg/mL 蛋白質混合 0.1 % w/v BSA; 1 mM NADPH、0.5 % DMSO) 時為之。培養時間 0 及 20 分鐘時以 LCMS / MS 方法分析。該測試系統之深入描述，及實驗程序之參考資料可見 Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 and Lau, Y. Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610。

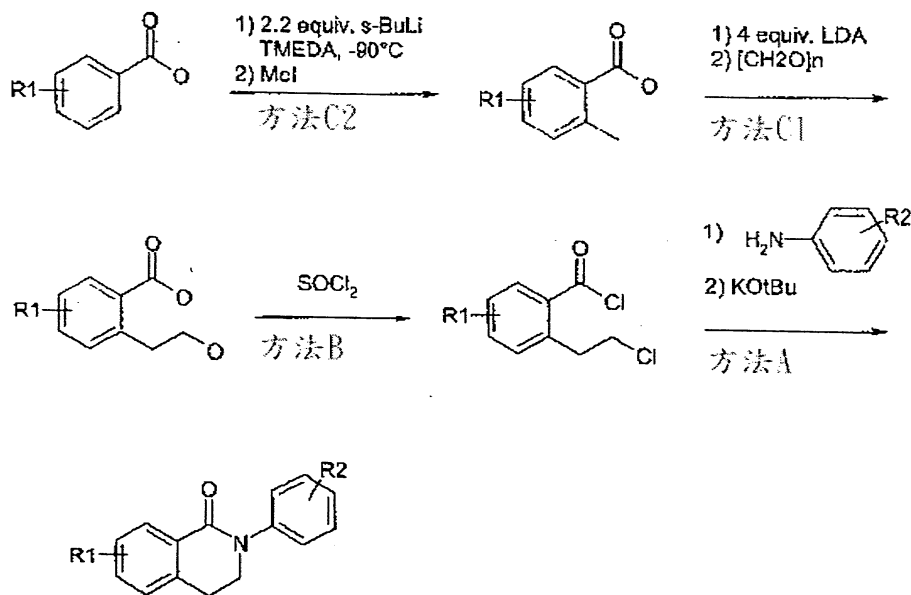
【實施方式】

所述為示範本發明之實施方式及製備方法之細節，惟非限定於該等方法。

本發明之式 I 化合物可由原則已知之反應製備。從而，

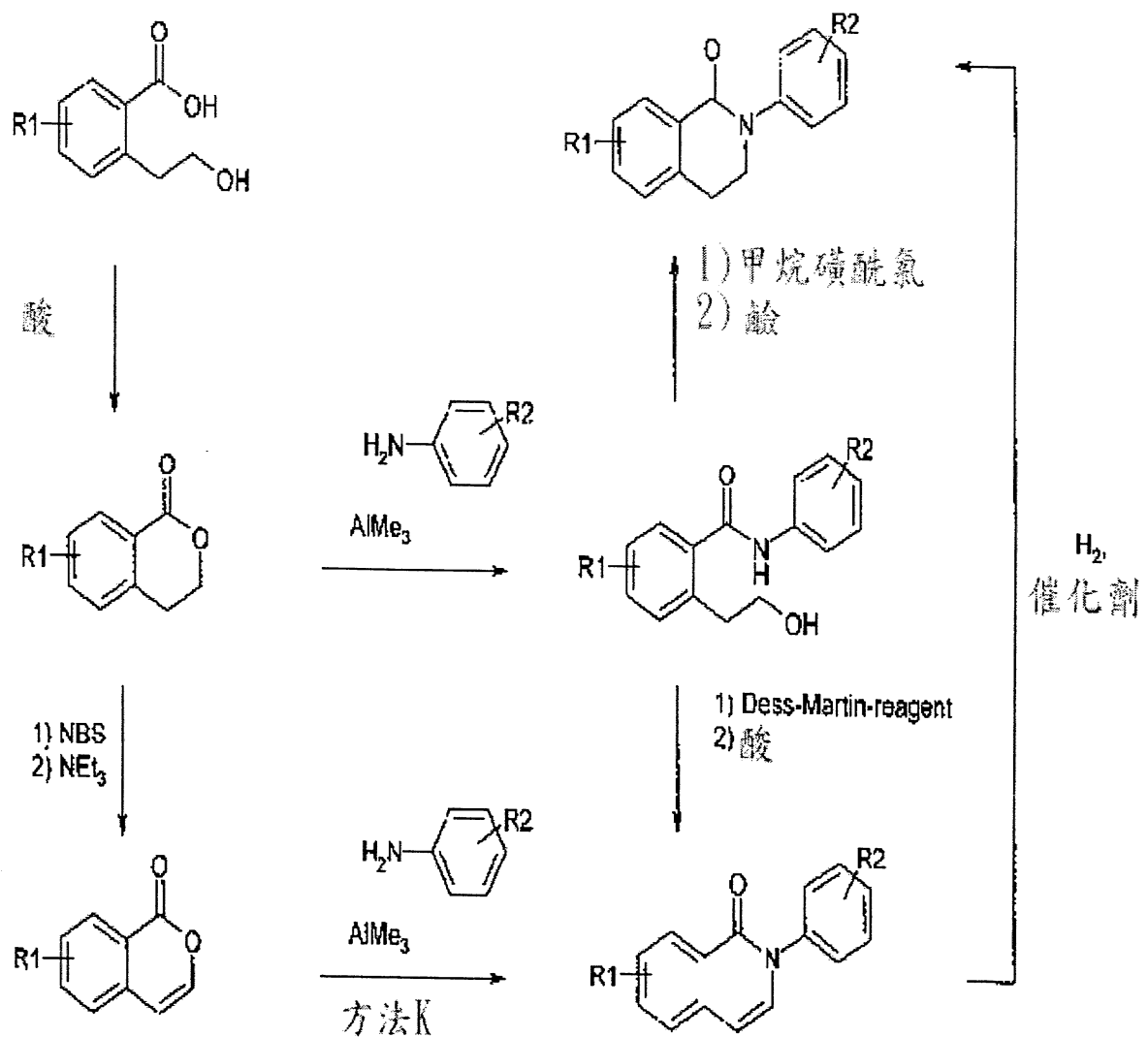
例如異喹啉酮可以 Alvarez, M. et al., Science of synt(ESI):2005, 15, 839-906 所述之程序製備。一種新穎製備異喹啉酮之反應程序（方案 1）包括初始時使經取代的苯甲酸衍生物進行正位金屬取代作用，及以碘化甲基（例）捕獲其所形成之雙陰離子（方法 C2）等。以此方式所獲得之 2-甲基苯甲酸可再度被雙金屬化，而本次雙陰離子則為如三聚甲醛（方法 C1）等所捕獲。2-(2-羥基乙基)-苯甲酸反應或從而所生之酸催化分子內除水之雙環內酯反應，與硫醯二氯共同提供 2-(2-氯化乙基)氯化苯甲醯為中央中間物（方法 B）。中間物與初級（芳族）胺反應，及其後續強鹼（如氫化鈉或四丁氧鉀）添加於反應混合物後，該等中間物環化，得出所需之異喹啉酮（方法 A）。

方案 1



此外異喹啉酮亦可自 2-(2-羥基乙基) 苯甲酸經由方案 1A 所示途徑獲得。於 2-(2-羥基乙基) 苯甲酸酸處理可得相應之異吡啶酮 (isochromanones)，其可添加如 N-溴琥珀醯亞胺 (NBS) 等，經歷苯甲基溴化，再添加如三乙胺等，轉變為相應之異吡啶烯酮。異吡啶烯酮與芳族胺之三甲鋁-催化開環作用形成 2-(2-羥基乙基) 苯甲醯胺苯，其另一方面可藉轉化乙醇功能基為脫離基 (如甲磺酸鹽)，及其後鹼處理，轉化為二氫異喹啉酮。進一步之可能性為 2-(2-羥基乙基) 苯甲醯胺苯先為氧化劑如 Dess-Martin 試劑等所氧化，後續經酸處理轉化為異喹啉酮。異吡啶烯酮 s 與芳族胺亦可能經三甲鋁媒介而反應，酸處理後直接得出異喹啉酮 (方法 K)。可自異喹諾酮 (isochinolinones) 氫化獲得二氫異喹諾酮。

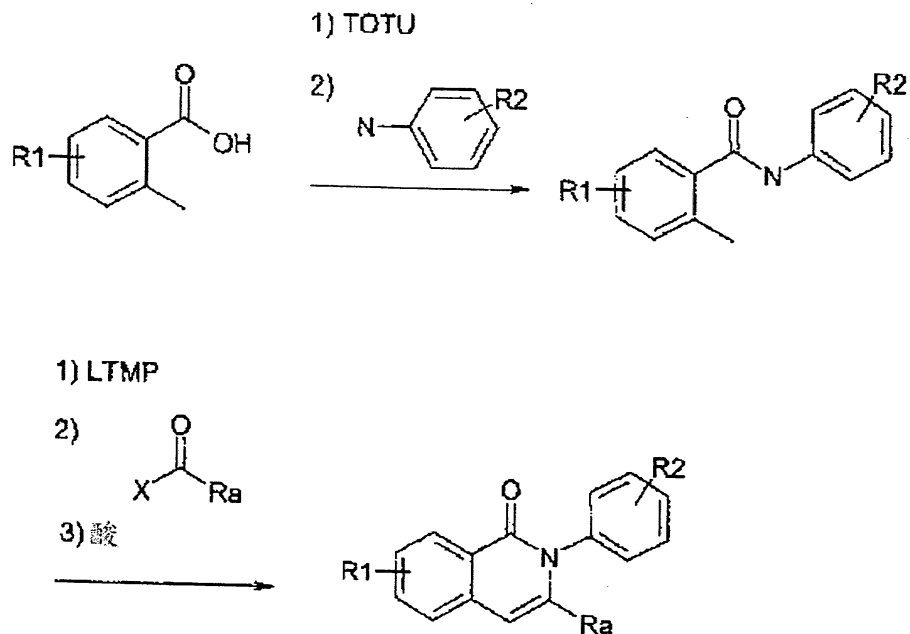
方案 1a



合成異喹啉酮之進一步變化式 (方案 1b)，起初 2-甲基苯甲酸可經由各種形成醯胺鍵合之方法 (如經氯酸或 TOTU 媒介) 與芳族胺作用，以產生 2-甲基苯甲醯胺苯。該等產物可隨後以強鹼 (如 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶鋰 (LTMP)) 雙重去陽離子化，並與醯化劑 (如 N-甲醯嗎福林或 N-甲氧基-N-

甲基乙醯胺) 反應。最後以酸處理得到所需之異喹啉酮。

方案 1b

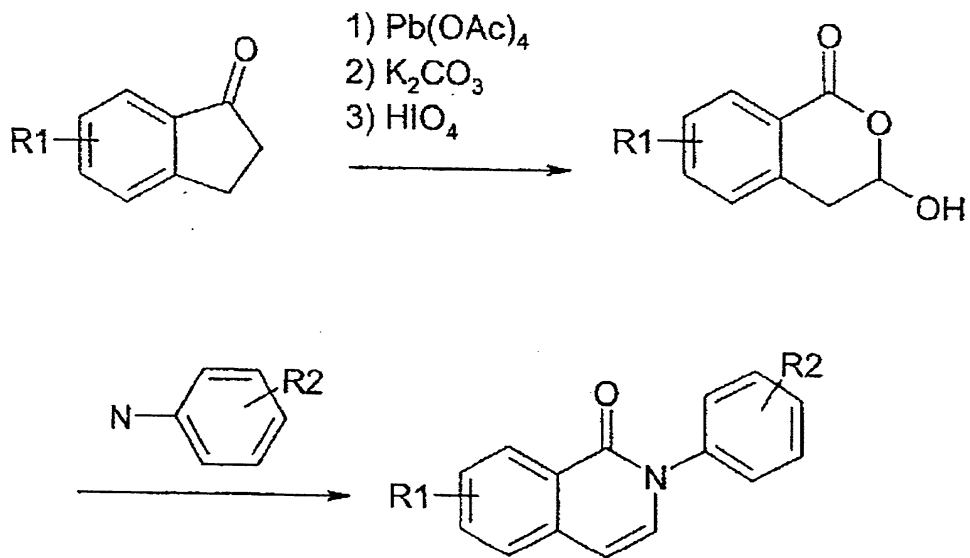


5

於進一步之合成異喹啉酮之新穎變化方式，3-羥基異吡
(isochroman)-1-酮，亦或可為 2-(2-羧乙基)苯甲酸形式，
可於溫度提升時與芳族胺作用(方案 1c)。3-羥基異吡-1-酮，
可經由如氧化適當具氫茛結構之前驅物等作用取得。

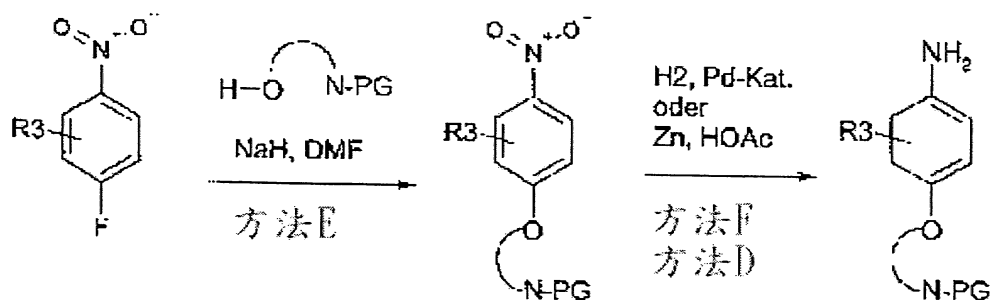
10

方案 1c



5 所需之經取代芳族胺可藉由合適之氟硝苯與乙胺醇之親核取代作用獲得（方法 E）及後續硝基之還原作用（分別為方法 D 及 F）（方案 2）。PG 於該處為一依乙胺醇之位相可出現 0-2 次之基且通常於方法 E、F 及 D 之狀況下不具反應活性。其例包括烷基及胺甲酸酯。

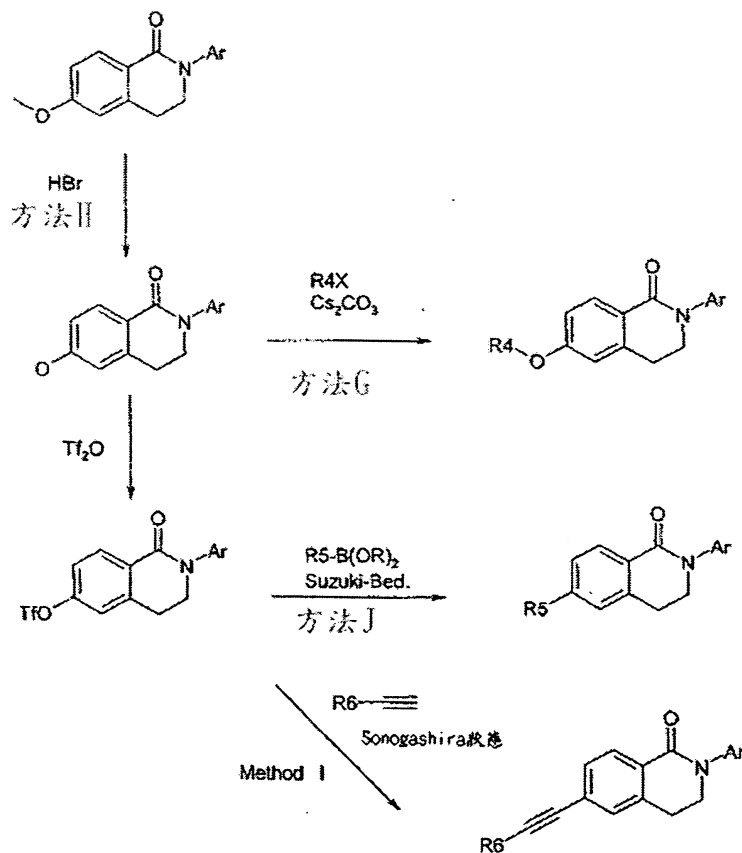
方案 2



N-PG 基可藉各種已知之方法調整。如移除保護性之 PG 基後，伴隨鹵化烷、環氧化物等進行烷化作用，或者伴隨醛或酮進行還原性烷化作用。

此外二氫異喹啉酮結構取代之變化形，亦可能為功能基之調整（方案 3）。從而，如醚可為裂解（方法 H）且形成之 OH 基可與各種烷化劑反應（方法 G）。OH 基轉變為硫酸三氟甲烷之後，經由親核物進行取代反應成為可能之事，如隨過渡金屬觸媒進行者（方法 I 及 J）。

方案 3



所用一般方法之描述以舉例示範方式敘明於下列各處：

5 方法 A、B、C1、C2、D、E 於實施例 1；

● 方法 F 依循表 1；

方法 G、H 於實施例 13；

方法 I 於實施例 29；

方法 J 於實施例 51；

10 方法 K、L、M、N、O 於實施例 56；

方法 P、G 依循表 5；

方法 R 於實施例 82；

方法 S、T、U、V 於實施例 83。

一般解釋

a) 結構式繪圖模式

於所提供實施例之結構式中，僅繪出非氫原子以使清晰。

b) 鹽之形式

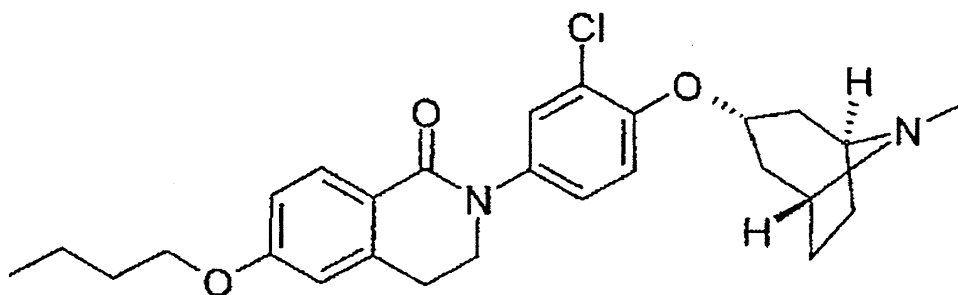
- 5 許多種本發明之化合物為鹼且可與適當之強酸形成鹽。該等化合物經使用包含三氟乙酸流動相之動態 HPLC 鹽析層析法純化後，特別可形成水化三氟乙酸之形式。水化三氟乙酸經簡單之鹽溶液如碳酸鈉溶液處理後可轉化為自由鹼。

c) 特徵資料之單位

- 10 所表示分子量之單位為 g/mol。在整體頻譜中觀察到的峰值以 克分子離子整商及分子離子之電價 (m/z) 為單位。

實施例 1

- 15 6-丁氧-2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)-苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



方法 A

3-氯-4-(((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯胺 (97 mg) 之 THF (3 mL) 溶液逐滴加入氯化 4-丁氧-2-(2-

氣乙基)苯甲醯 (100 mg) 之 THF (4 mL) 溶液中。氫化鈉
 (55%溶於油中; 40 mg) 加入所形成之懸浮液並加熱至 60
 °C 持續 3 小時。另一種可能之做法為在室溫下以四丁氧化鉀
 為鹼。冷卻後，過濾移除沉澱物並集中濾液。殘餘物以製備
 5 之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 469.03
 (C₂₇H₃₃ClN₂O₃) 之產物; MS(ESI): 469 (M+H⁺)。

方法 B

氯化 4-丁氧-2-(2-氯乙基)苯甲醯

10 氯化甲硫氧 (5g) 冷卻至 -10°C，並批式添加 4-丁氧-2-(2-羥
 基乙基)苯甲酸 (1.0g) 以使內部溫度維持在 -3°C 以下。0°C 20
 分鐘之後，混合物於回流溫度中加熱 4 小時。揮發物以旋轉
 蒸發器移除，並將殘餘物混合甲苯 (20mL) 二次再度揮發。
 所產生之油不需經進一步純化即可用於反應。

方法 C1

4-丁氧-2-(2-羥基乙基)苯甲酸

20 4-丁氧-2-甲基苯甲酸 (2.5g) 之 THF (15 mL) 溶液於 -78°C
 逐滴加入 LDA (自二異丙胺 (4.86g) 及 n-丁基鋰 (32 mL;
 1.5 M 溶於己烷中) 新製備) 之 THF (50 mL) 溶液中。10
 分鐘後，加入三聚甲醛 (1.44g) 且其混合物得緩慢加溫至室
 溫。四小時後加入水 (10 mL)，於旋轉蒸發器中移除揮發
 性有機成分。殘餘物以水及二乙醚分析。水性部份與二氯甲
 烷混合並小心於 0°C 以鹽酸酸化。有機部份濃縮可得所需之

產物，其分子量 238.29 (C₁₃H₁₈O₄)；MS(ESI):239 (M+H⁺)。

方法 C2

4-丁氧-2-甲基苯甲酸

5 4-四氧苯甲酸 (10g)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (13 . 29)
及 THF (75 mL) 之混合物冷卻至 -90°C，並於 30 分鐘期間
內添加第二丁基鋰 (81 mL; 1.4 M 溶於己烷)。又 30 分鐘
後混合物加溫至 -78°C，並逐滴加入甲基碘 (12.8 mL) 之 THF
(10 mL) 溶液。反應溶液得加溫至室溫且該混合物以水水
10 解並以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸錳乾燥並濃縮。殘餘物
以矽膠色層分析法純化。以此方法可獲得分子量 208.26
(C₁₂H₁₆O₃) 之產物；MS(ESI):209 (M+H⁺)。

方法 D

15 3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基胺
鋅粉 (3.09) 批式添加於(1R,3R,5S)-3-(2-氯-4-硝基苯氧)-8-
20 甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷 (2.1g) 之冰醋酸 (50 mL) 溶液
中冷卻至 0°C。添加完成後，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘，
接著以吸取方式濾除不可溶物。濾液於旋轉蒸發器中濃縮，
且殘餘物以氫氧化鈉溶液及二乙醚分析。有機相以硫酸錳乾
燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 266.77 (C₁₄H₁₉ClN₂O) 之
產物；MS(ESI): 267 (M+H⁺)。

方法 E

(1R,3R,5S)-3-(2-氯-4-硝基苯氧)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷
 氫化鈉 (55%溶於油 1.05g) 批式添加於莨菪鹼 (3.06g) 及
 DMF (50 mL) 之混合物中。氣體放洩結束後，添加 3-氯-4-
 5 硝基苯 (4.09) 且加熱該混合物至 50°C 持續 8 小時。冷
 卻之反應混合物小心以水水解並以乙酸乙酯萃取。有機相以
 硫酸錳乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 296.76
 (C₁₄H₁₇ClN₂O₃) 之產物；MS(ESI): 297(M+N⁺)。

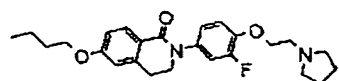
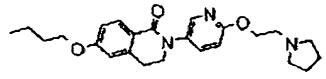
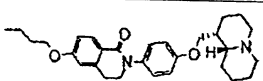
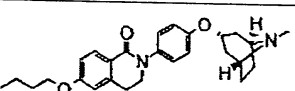
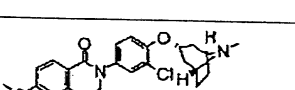
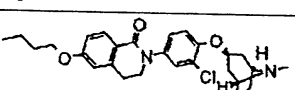


表 1 所示之化合物係以方法 A 自氯化 4-
 10 丁氧-2-(2-氯乙基)苯甲醯或氯化 4-甲氧-2-(2-氯乙基)苯甲醯
 及適當之苯胺獲得。

表 1

範例編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS[M+H] ⁺
2		C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃	382.51	383
3		C ₂₅ H ₃₁ FN ₂ O ₃	426.54	427
4		C ₂₇ H ₃₃ FN ₂ O ₃	452.57	453
5		C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	435.57	436
6		C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	438.57	439
7		C ₂₅ H ₃₁ ClN ₂ O ₃	442.99	443

8		C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	409.53	410
9		C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₃	462.64	463
10		C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃	434.58	435
11		C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	426.95	427
12		C ₂₇ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	469.03	469

氯化 4-甲氧-2-(2-氯乙基)苯甲醯

4-甲氧-2-甲基苯甲酸先與三聚甲醛以方法 C 反應，而其產物則與氯化亞硫氧以方法 B 反應。

5

方法 F

3-氟-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3,2,1]辛-3-基氧)苯基胺

於氫氣中(一大氣壓下)將(1R,3R,5S)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷(3.0g)及氫氧化鈹(II)(20% 鈹碳; 0.9g)乙醇(150 mL)之懸浮液劇烈搖晃三小時。接著濾除觸媒並濃縮濾液。以此方法可獲得分子量 250.32 (C₁₄H₁₉FN₂O)之產物; MS(ESI): 251(M+H⁺)。亦可以 5% 或 10% 鈹碳為觸媒。

15 (1R,3R,5S)-3-(2-氟-4-硝基-苯氧)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷 可以方法 E 自 1, 2-di 氟-4-硝基-苯及莨菪鹼獲得。

以下苯胺製備方式類似方法 E 及 F:

4-(2-di 甲基胺基乙氧)苯基胺；

3-氯-4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧)苯基胺；

6-(2-吡咯啉-1-基-乙氧)嘧啶基-3-基胺；

4-[(1R,9aR)-1-(八水喹啉-1-基)甲氧]苯基胺；

5 6-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)嘧啶基-3-基胺(自莨菪鹼與 Z-溴-5-硝基-嘧啶而來)；

4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3,2,1]oct-3-基氧)苯基胺；

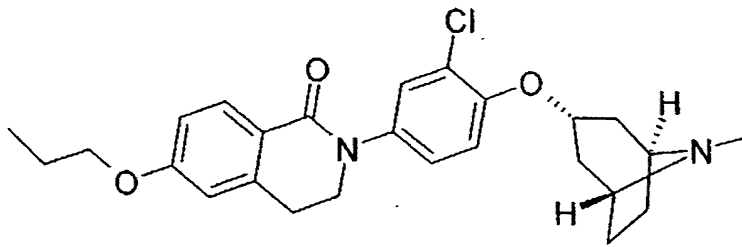
3-甲氧-4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧)苯基胺(1-[2-(2-甲氧-4-硝基苯氧)-乙基]吡咯啉以 2-甲氧-4-硝基酚與 1-(2-氯乙基)吡咯啉之烷化作用製備)。

10 3-氯-4-((1R,3S,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基胺以方法 D 之((1R,3S,5S)-3-(2-氯-4-硝基苯氧)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷與鋅之還原作用獲得。

15 ((1R,3S,5S)-3-(2-氯-4-硝基苯氧)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷：2-氯-4-硝基酚(3.0g)及莨菪鹼(2.69g)之二氯甲烷(100 mL)溶液與三苯膦(聚合物；6.8g)混合，隨後並逐滴添加二-三級丁基偶氮二羧酸(4.78g)。在室溫下攪拌 12 小時後以吸管濾除聚合物並濃縮濾液。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 266.77(C₁₄H₁₉ClN₂O)之產物；MS(ESI):267(M+H⁺)。

20 適當起始原料以方法 E 及 D 進行反應可產生 3-氯-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧)苯基胺。

實施例 13



2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯
基 1-6-丙氧-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

方法 G

添加氫化鈉（於油中 55 % 強；53mg）於 2- [3- 氯
-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1] 辛-3-基氧)苯基]-6-
羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮（50 mg）之 NMP（2 mL）溶
液中。氣體放洩完畢後，加入 1-碘丙烷（21 mg）。12 小時後，
反應混合物小心以水水解並以乙酸乙酯萃取。濃縮有機相並
以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 455.00
（C₂₆H₃₁ClN₂O₃）之產物；MS(ESI): 455(M+H⁺)。亦可以
碳酸鹼金屬化合物（如碳酸鉀或碳酸鈉）或三乙胺為鹼，並
以 DMF 為溶液。又，亦可使用溴化烷。

方法 H

2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯
基]-6-羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮
2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯

基]-6-甲氧基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (4.0g) 之氫溴酸 (於水中 48 % 強; 40 mL) 溶液以 100°C 加熱 20 小時。氯化揮發物，並將殘餘物懸浮於水 / 甲醇 (600 / 400 mL) 中並加熱至 70°C。pH 值以飽和碳酸鈉溶液調整至 10.3。該混合物冷卻至室溫，過濾分離沉澱物，並以甲醇沖洗。

以此方法可獲得分子量 412.92(C₂₃H₂₅ClN₂O₃)之產物；MS(ESI):413(M+N⁺)。

以方法 G 烷化 2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)-苯基]-6-羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮或 6-羥基-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮所產生之示範化合物列於表 2。

表 2

範例 編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
14		C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	436.56	437
15		C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅	440.54	441
16		C ₂₇ H ₃₁ ClN ₂ O ₃	467.01	467
17		C ₂₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	481.04	481
18		C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	471.00	471
19		C ₂₇ H ₃₃ ClN ₂ O ₄	485.03	485

20		C ₂₈ H ₃₅ ClN ₂ O ₃	483.06	483
21		C ₂₇ H ₃₁ ClN ₂ O ₅	499.01	499
22		C ₂₇ H ₃₁ ClN ₂ O ₄	483.01	483
23		C ₂₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	481.04	481
24		C ₂₇ H ₃₄ ClN ₃ O ₀	484.04	484
25		C ₂₈ H ₃₆ ClN ₃ O ₃	498.07	498

6-羥基-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

6-苄氧-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮於方法 F 狀態下之氫化可獲得分子量 382.46 (C₂₂H₂₆N₂O₄) ; MS(ESI):383(M+H⁺)之產物。

6-苄氧-2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮係自 4-苄氧-2-甲基苯甲酸及 3-甲氧基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基胺以方法 C, B 及 A 製備。

4-苄氧-2-甲基苯甲酸

4-苄氧-2-甲基苯甲酸 (20g) 之 1,4-二氧烷 (300mL) 溶液與二氫磷酸鈉 (42.4g) 及磺胺酸 (13.7g) 混合，並於冷卻時，於不使溫度超過 10°C 之情形下添加亞氯酸鈉 (11.2g) 之水 (200 mL) 溶液。20 分鐘後添加亞硫酸鈉 (14.5g)，且於

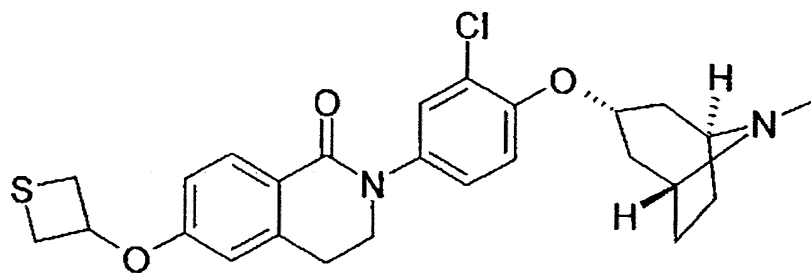
10°C 攪拌混合物另 15 分鐘。反應混合物以鹽酸酸化並以乙酸乙酯萃取之。有機相以硫酸錳乾燥並濃縮。

以此方法可獲得分子量 242.28 (C₁₅H₁₄O₃) 之產物；10；MS(ESI):243(M+N+)。

5

實施例 26

2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-(環硫烷-3-基氧)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



10

添加氫氧化鈉溶液(2M; 0.375 mL)及 2-氯甲基噻喃(35 mg)於 2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-羥基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(氫溴酸; 100 mg)、乙醇(0.9 mL)及水(1 mL)之混合物中。該混合物加熱至 50-60°C 三小時。隨後再度添加氫氧化鈉溶液(2M; 0.15 mL)及 2-氯甲基噻喃(35 mg)。該步驟另重複三次。濃縮反應溶液。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 485.05 (C₂₆H₂₉ClN₂O₃S) 之產物；MS(ESI):485(M+H+)。

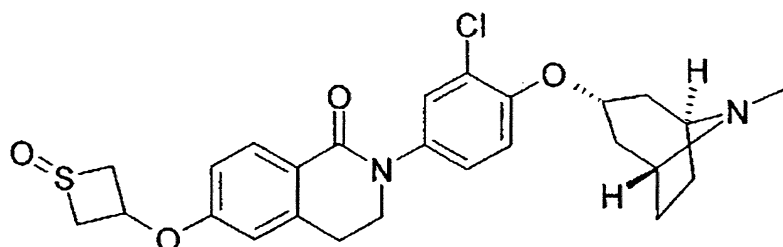
15

20

實施例 27

2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯

基]-6-(1-羰-1 拉目達*4*-環硫烷-3-基氧)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



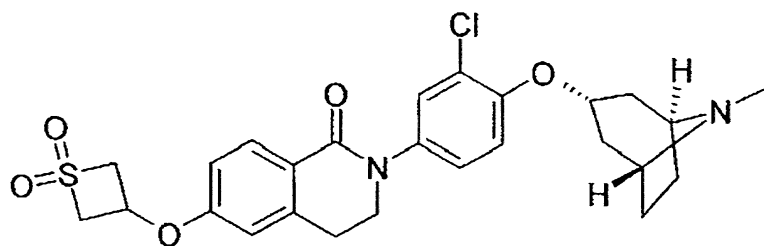
5

添加氫氯酸（於二氧烷中 4M；1mL）於 2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-(環硫烷-3-基氧)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1 酮（52 mg）之乙醇（2 mL）溶液，並移除揮發物。將殘餘物懸浮於乙醇（0.5 mL），
 10 添加偏過碘酸鈉（34.4 mg）之水（0.32 mL）溶液。18 小時後，濃縮半量之反應溶液。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 501.05（C₂₆H₂₉ClN₂O₄S）之產物；MS(ESI): 501(M+N+)。

15

實施例 28

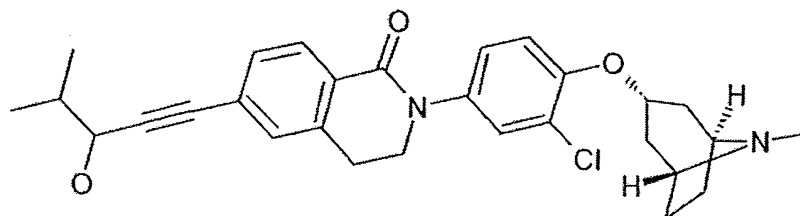
2-[3-氯-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-(1,1-二羰-1 拉目達*6*-環硫烷-3-基氧)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



實施例 27 反應溶液之另外一半與 Oxone (過硫酸鉀三倍鹽；
39.5 mg) 混合靜置 48 小時。濃縮反應溶液。殘餘物以製備之
HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 517.05
(C₂₆H₂₉ClN₂O₃S) 之產物；MS(ESI):517(M+N+)。

實施例 29

2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



方法 1

4-甲基戊-1-炔-3-醇 (36 mg)、三苯膦 (9.6 mg)、碳酸鉍 (120 mg)、二(三苯膦)鉍(II)氯 (6.4 mg) 及銅(I)碘 (7.0 mg) 過量添加於三氟甲烷磺酸 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-1-羧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯 (100 mg) 之 NMP (2mL) 溶液。混合物加熱至 85°C 三

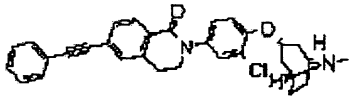
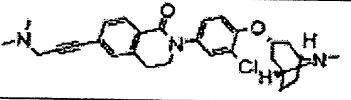
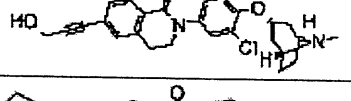
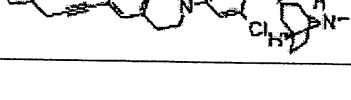
小時。濃縮反應溶液。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 493.05 (C₂₉H₃₃ClN₂O₃) 之產物；MS(ESI):493(M+N+)。

三氟甲烷磺酸 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環-[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-1-羧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯

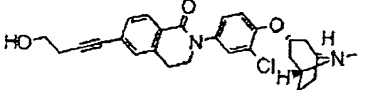
0 °C 下，三氟甲烷磺酐 (0.58 mL) 添加於 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-羧基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮 (0.8g) 及嘓啶 (0.31 mL) 之二氯甲烷 (50mL) 溶液中。30 分鐘後，該混合物分析為水及二氯甲烷，且有機相以硫酸錳乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 544.98 (C₂₄H₂₄ClF₃NZO₅) 之產物；MS(ESI):545(M+N+)。

三氟甲烷磺酸 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3,2,1]辛-3-基氧)苯基]-1-羧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯與適當之烷類以方法 1 反應之示範產物列於表 3。

表 3

範例 編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
30		C ₃₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	497.04	497
31		C ₂₈ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	478.04	478
32		C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	450.97	451
33		C ₃₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	503.09	503

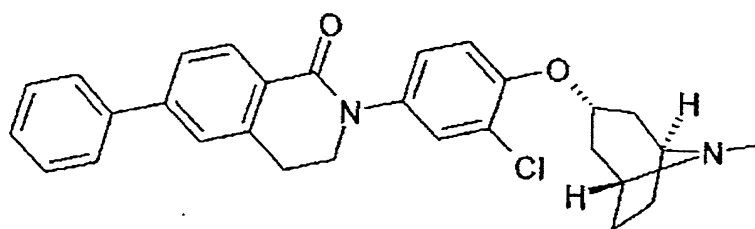
34		C30H33ClN2O3	505.06	505
35		C28H29ClN2O4	493.01	493
36		C29H33ClN2O3	493.05	493
37		C27H29ClN2O3	465.00	465
38		C29H33ClN2O2	477.05	477
39		C28H31ClN2O3	479.02	479
40		C30H33ClN2O2	489.06	489
41		C31H35ClN2O2	503.09	503
42		C28H31ClN2O3	479.02	479
43		C30H28ClN3O2	498.03	498
44		C28H31ClN2O2	463.02	463
45		C28H31ClN2O3	479.02	479
46		C28H31ClN2O3	479.02	479
47		C29H29ClN4O2	501.03	501
48		C29H31ClN2O2	477.05	477
49		C30H28ClN3O2	498.03	498

50		C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	465.00	465
----	---	---	--------	-----

實施例 51

2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-苯基-5,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

5



方法 J

10

苯基硼酸 (22.4 mg)、碳酸鉍 (60 mg) 溶於水 / 乙醇 (0.5mL/0.5mL) 及四 (三苯基膦) 鉀 (5.3 mg) 充足地添加於三氟甲磺酸 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-1-羧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯 (100 mg) 之甲苯 (2 mL) 溶液中。該混合物於回流溫中加熱 5 小時。冷卻後有機相分離並濃縮。

15

殘餘物以製備之 HPLC 純化。

以此方法可獲得分子量 473.02 (C₂₉H₂₉ClN₂O₂) 之產物；MS(ESI):473(M+N+)。

20

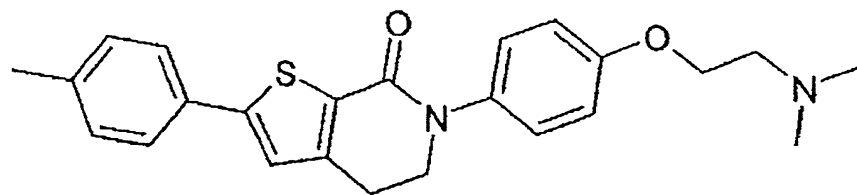
三氟甲磺酸 2-[3-氯-4-((1S,3R,5R)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)-苯基]-1-羧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基酯與對應的硼酸以方法 J 反應之示範化合物列於表 4。

表 4

範例 編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
52		C ₂₉ H ₂₈ ClFN ₂ O ₂	491.01	491
53		C ₃₀ H ₂₈ ClF ₃ N ₂ O ₂	541.02	541
54		C ₂₉ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	507.46	507

實施例 55

6-[4-(2-Di 甲基胺基乙氧)苯基]-2-對甲苯基-5,6-二氫-4H-吩
[2,3-c] 嘓啞基-7-酮



首先 3-甲基-5-對甲苯基噻吩-2-羧酸與三聚甲醛以方法 C1 反應，隨後產物用方法 B 以亞硫氧基處理。所產生二氯化物最後與 4-(2-di 甲基胺基乙氧)苯基胺以方法 A 反應。以此方法可獲得分子量 406.55 (C₂₄H₂₆N₂O₂S) 之產物；MS(ESI):407(M+N+)。

3-甲基-5-對甲苯基噻吩-2-羧酸

3-甲基-5-對甲苯基噻吩-2-基碳酸酯 (2.6g) 之 1,4-二噁烷溶液 (30mL) 與二氫磷酸鈉 (5.77g) 之水溶液混合並添加磺酸 (1.87g)。於 10°C 下，逐滴添加氯化鈉 (1.52g) 之水 (20mL)

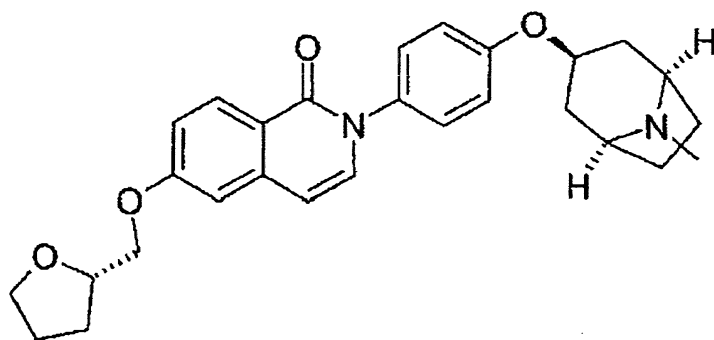
溶液且不使溫度高於 10°C。添加完成後二十分鐘，添加亞硫酸鈉 (1.98g) 並攪拌混合物 15 分鐘。反應混合物以鹽酸酸化並以乙酸乙酯萃取。有機相乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 232.30 (C₁₃H₁₂OZS) 之產物； 5；
MS(ESI):233(M+N+)。

3-甲基-5-對甲苯基噻吩-2-甲醛

5-溴-3-甲基噻吩-2-甲醛 (Spinelli, D. et al., J. Chem Soc, Perkin Trans.2, 1972, (12), 1866-9) 與 4-甲基苯基硼酸以方法 J 反應。以此方法可獲得分子量 216.30 (C₁₃H₁₂OS) 之產物； MS(ESI):217(M+N+)。

實施例 56

2-[4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮



方法 K

三甲基鋁 (於甲苯中 2M、250 μL) 溶液 0°C 下添加於 4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基胺 (52

mg) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中且該混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。於其中添加 6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吡啶-1-酮 (50 mg) 之二氯甲烷 (1 mL) 溶液，所產生溶液於室溫下攪拌 3 小時。添加酒石酸鉀鈉溶液後以二氯甲烷萃取該混合物，以硫酸錳乾燥並濃縮。殘餘物以 4N HCl 於二氧烷 (5 mL) 中處理，濃縮並以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 460.58 (C₂₈H₃₂N₂O₄) 之產物；MS(ESI):461(M+N+)。

6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吡啶-1-酮

方法 L

甲烷磺酸四氫呋喃-2-基甲基酯 (2.7g) 及碳酸鉍 (12g) 添加於 6-羥異吡啶-1-酮 (29) 之 DMF (50 mL) 溶液中，並於 80°C 下攪拌該混合物 7 小時。添加水後，以二氯甲烷萃取該混合物，以硫酸錳乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 246.27 (C₁₄H₁₄O₄) 之產物；MS (ESI):247(M+H+)。6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吡啶-1-酮亦以相似方式製備。

甲烷磺酸(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基酯

於-15°C 下，於(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)-甲醇 (7.95g) 之嘧啶 (35mL) 溶液中加入氯化甲烷磺沙律 (methansulfonsäurechlorid) (7.47g) 並於 0°C 下攪拌 5 小時。添加水後，該混合物以二氯甲烷萃取，以硫酸錳乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子量 180.22 (C₆H₁₂O₄S) 之產物；

MS(ESI):181(M+H⁺). 甲烷磺酸(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基酯亦以類似方式製備。

6-羥基異吡啶-1-酮

5 方法 M

0°C 下，三溴化硼溶液（於二氯甲烷中 1M、130mL）添加於 6-甲氧異吡啶-1-酮（9, 39）之二氯甲烷（300 mL）溶液中，並於室溫下攪拌該混合物 16 小時。添加碳酸鈉溶液後，該混合物以乙酸乙酯沖洗，水性部份並以 2N HCl 酸化，以乙酸乙酯萃取，以硫酸錳乾燥並濃縮。殘餘物以矽膠層析，以此方法可獲得分子量 162.15（C₉H₆O₃）之產物；MS(ESI):163(M+N⁺)。

6-甲氧異吡啶-1-酮

15 方法 N

6-甲氧異吡啶-1-酮（15.19）、NBS（279）及過氧化苯甲醯（500 mg）之四氯甲烷（250 mL）溶液加熱至回流溫度同時照光 3 小時。過濾該混合物並濃縮濾液。殘餘物溶於三乙基胺（100 mL）中並於室溫下攪拌 48 小時。反應混合物以水及乙酸乙酯分析並以濃鹽酸調整 pH 值至 1。將有機部份分開。以硫酸錳乾燥並濃縮。殘餘物以矽膠層析。以此方法可獲得分子量 176.17（C₁₀HSO₃）之產物；MS(ESI):177(M+H⁺)。

6-甲氧異吡啶-1-酮

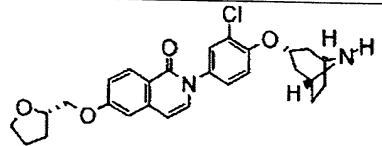
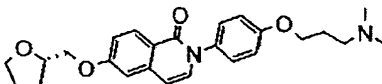
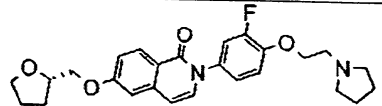
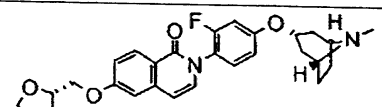
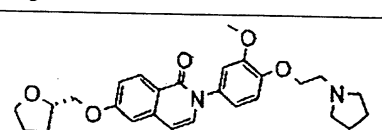
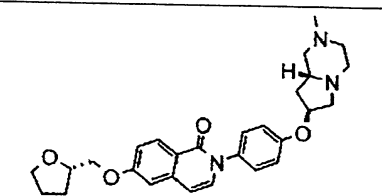
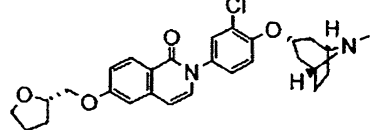
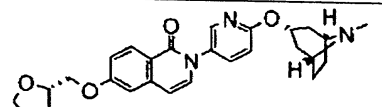
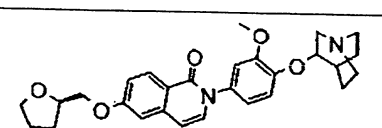
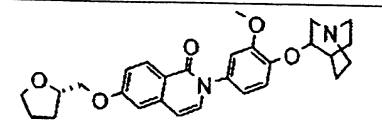
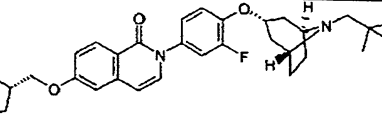
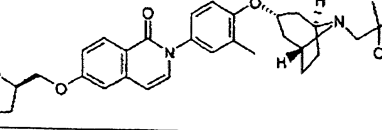
方法 O

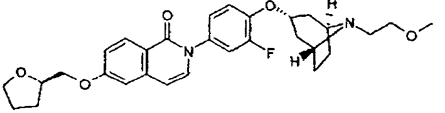
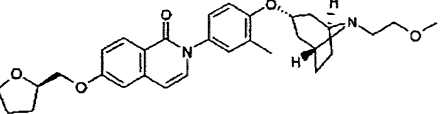
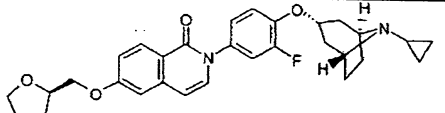
於 78°C 下，n-丁基鋰 1.6M 之己烷 (145.gmL) 溶液逐滴添加於二異丙基胺 (33.5 mL) 於無水 THF (190 mL) 溶液。反應混合物升溫至室溫 5 分鐘，而再度冷卻至 -78°C，並逐滴添加 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸之無水 THF (210 mL) 溶液。於此溫度下攪拌 10 分鐘後，添加三聚甲醛 (7g)。反應混合物得升至室溫並於此溫度下攪拌 4 小時。水添加於反應混合物中，隨後於真空內移除 THF，並以二乙醚萃取水性部份。水性部份以濃 HCl 酸化，並濾出所產生沉澱物，並以水沖洗數次。以此方法可獲得分子量 178.06 (C₁₀H₁₀O₃) 之產物；MS(ESI):179(M+N⁺)。

表 5 之化合物亦以類似方式獲得。

表 5

範例 編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
57		C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₄	488,63	489
58		C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	408,50	409
59		C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₅	490,60	491
60		C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₄	474,61	475

61		C27H29ClN2O4	481,00	481
62		C25H30N2O4	422,53	423
63		C26H29FN2O4	452,53	453
64		C28H31FN2O4	478,57	479
65		C27H32N2O5	464,57	465
66		C28H33N3O4	475,59	476
67		C28H31ClN2O4	495,02	495
68		C27H31N3O4	461,57	462
69		C28H32N2O5	476,58	477
70		C28H32N2O5	476,58	477
71		C31H37FN2O5	536,64	537
72		C32H40N2O5	532,68	533

73		C30H35FN2O5	522,62	523
74		C31H38N2O5	518,65	519
75		C30H33FN2O4	504,60	505

1-[(1S,3R,5R)-3-(4-胺-2-氟苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛-8-基]-2-甲基丙烷-2-醇

1-[(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛-8-基]-2-甲基丙烷-2-醇以方法 F 還原，以此方法可獲得分子量 308.40 (C₁₇H₂₅FN₂O₂)之產物；MS(ESI):309(M+N+)。

方法 P

1-[(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛-8-基]-2-甲基丙烷-2-醇

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷 (399.17mg)、氧化異丁烯 (865.4mg) 及碳酸鉍 (977.5mg) 之 DMF (5mL) 混合物加熱至 80°C 隔夜。反應混合物隨後以乙酸乙酯及水稀釋，且以乙酸乙酯萃取其水性部份數次。混合之有機相以硫酸鈉乾燥，並於真空內移除溶液。以此方法可獲得分子量 338.38 (C₁₇H₂₃FN₂O₄) 之產物；MS(ESI):339(M+N+)。

方法 Q

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷

三氟乙酸 (20.5 mL) 添加於(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯 (4.9g) 之氯化甲烯 (34.4 mL) 溶液。於室溫下攪拌反應混合物三十分鐘。隨後溶液於真空內移除。以此方法可獲得分子量 266.27 (C₁₃H₁₅FN₂O₃) 之產；MS(ESI):267(M+N⁺)。

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯

(1S,3R,5R)-3-羥基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯與 3,4-二氟硝基苯以方法 E 反應。以此方法可獲得分子量 366.39 (C₁₈H₂₃FN₂O₃) 之產物；MS(ESI):367(M+H⁺)。

(1S,3R,5R)-3-羥基-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯

(1S,3R,5R)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-3-醇 (10g) 之 THF (100mL) 溶液添加於氫氧化鈉 (3.15g) 之水 (50 mL) 溶液中。二碳酸二-三級丁酯 (17.2g) 隨後添加，且反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。於真空內移除 THF，且殘餘物與水及乙酸乙酯混合。水性部份以乙酸乙酯萃取數次。混合之有機部份 were dried over 以硫酸鈉乾燥，且於真空內移除溶劑。以此方法可獲得分子量 227.30 (C₁₂H₁₇N₂O₃) 之產物；MS(ESI):228(M+N⁺)。

3-氟-4-[(1S,3R,5R)-8-(2-甲氧乙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]苯基胺

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-(2-甲氧乙基)-8-氮雙環

[3.2.1] 辛烷以方法 F 還原。以此方法可獲得分子量 294.37(C₁₆H₂₃FNZOZ)之產物；MS(ESI):295(M+H+)。

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-(2-甲氧乙基)-8-氮雙環 [3.2.1]辛烷

5 (1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-硝基苯氧)-8-氮雙環 [3.2.1]辛烷與 2-溴乙基甲酯以方法 G 反應。以此方法可獲得分子量 324.35 (C₁₆H₂₁F N₂O₄) 之產物；MS(ESI):325(M+N+)。

4-((1S,3R,5R)-8-環丙基-8-氮雙環 [3.2.1]辛-3-基氧)-3-氟苯基胺以方法 F 還原。以此方法可獲得分子量 276.35 (C₁₆H₂₁FN₂O) 之產物；MS(ESI):277(M+N+)。

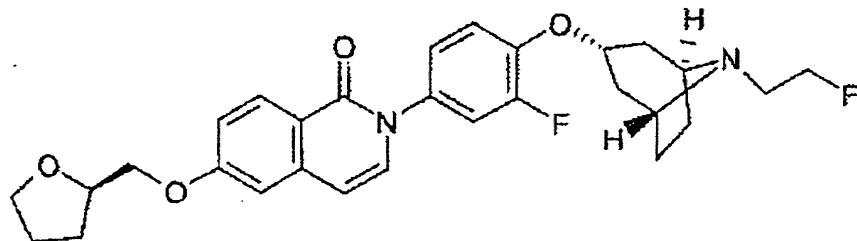
10 4-((1S,3R,5R)-8-環丙基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)-3-氟苯胺 1M 氰硼氫化鈉之 THF (6mL) 溶液添加於 4-[(1S,3R,5R)-(8-氮雙環[3.2.1] 辛-3-基)氧]-3-氟苯基胺 (399.2 mg)、(1-乙氧環丙氧)三甲基矽烷 (1.39)、醋酸 (0.86 mL) 之甲醇 (5 mL) 混合物中。反應混合物加熱至 60°C 8 小時。隨後於真空內移除溶劑，殘餘物與乙酸乙酯及水混合。乙酸乙酯部份以水沖洗並以硫酸鈉乾燥，復於真空內移除溶劑。以此方法可獲得分子量 306.34 (C₁₆H₁₉FN₂O₃) 之產物；MS(ESI):307(M+[°]CN+)。

20 其它用於表 5 化合物之經烷氧取代芳族胺之製備係對應之氟硝基芳族類與對應之醇類以方法 E 反應及隨後以方法 D 還原而成。

化合物 72 及 74 之製備類似於化合物 71 及 73——係使用 1-氟-2-甲基-4-硝基-苯。

實施例 76

2-{3-氟-4-[(1S,3R,5R)-8-(2-二氟乙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]苯基}-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮。



2-{4-[(1S,3R,5R)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基)氧]-3-氟苯基}-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮 (46.4 mg)、1-溴-2-氟乙烷 (31.7 mg)、碳酸鉀 (41.5 mg) 及碘化鈉 (1.5 mg) 之 DMF (0.5 mL) 混合物加熱至 60°C 6 小時。反應混合物隨後以乙酸乙酯及水攝取，且其水性部份以乙酸乙酯萃取數次。混合之有機部份以硫酸鈉乾燥並於真空內移除溶劑。產物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 510.58 (C₂₉H₃₂F₂N₂O₄) 之產物；MS(ESI):511(M+N+)。

2-{4-[(1S,3R,5R)-8-(2-氟乙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]-3-甲基苯基}-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮係以相似之方式合成 (實施例 77)。

2-{4-[(1S,3R,5R)-8-氮-雙環[3.2.1]辛-3-基)氧]-3-氟-苯基}-6-[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮

(1S,3R,5R)-3-(2-氟-4-{1-羧-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-1H-異喹啉-2-基}苯氧)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級

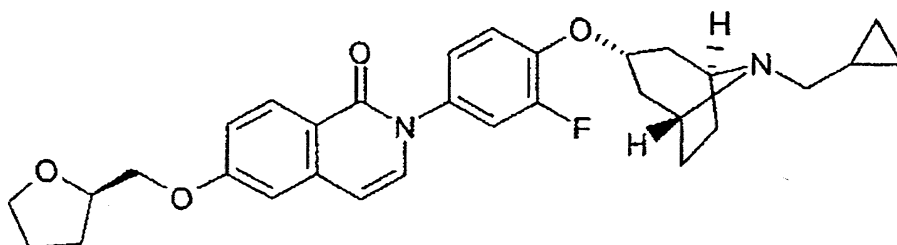
丁酯與 6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吲哚-1-酮以方法 K 反應。以此方法可獲得分子量 464.21 (C₂₇H₂₉FN₂O₄) 之產物；MS(ESI):465(M+N⁺)。

(1S,3R,5R)-3-(4-胺基-2-氟-苯氧)-8-氮-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯

(1S,3R,5R)-3-羥基-8-氮-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三級丁酯與 3,4-二氟硝基苯之 NMP 溶液以方法 E 反應。以此方法可獲得分子量 366.39 (C₁₈H₂₃FN₂O₅) 之產物；367(M+H⁺)。

實施例 78

2-[4-((1S,3R,5R)-8-環丙基甲基-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮

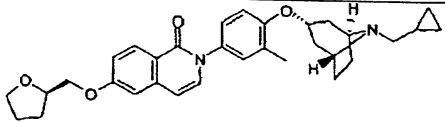
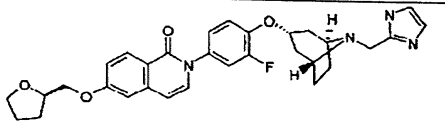
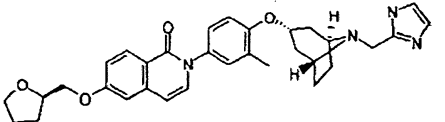


1M 之氰硼氫化鈉之 THF (0.6mL) 溶液添加於 2-{4-[(1S,3R,5R)-(8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基)氧]-3-氟苯基}-6-[(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮 (111.1 mg)、環丙烷甲醛 (30.2 mg)、乙酸 (123 μL) 溶於甲醇 (2.2 mL) / 二氯甲烷 (1.4mL) 之混合物。反應混合物於室溫下攪拌 8 小時於真空內移除溶劑，且殘餘物以乙酸乙酯及水攝

取。水性部份以乙酸乙酯萃取數次。混合之有機部份以硫酸鈉乾燥且於真空內移除溶劑。粗產物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 518.26 (C₃₁H₃₅FN₂O₄) 之產物；MS(ESI):519(M+H⁺)。

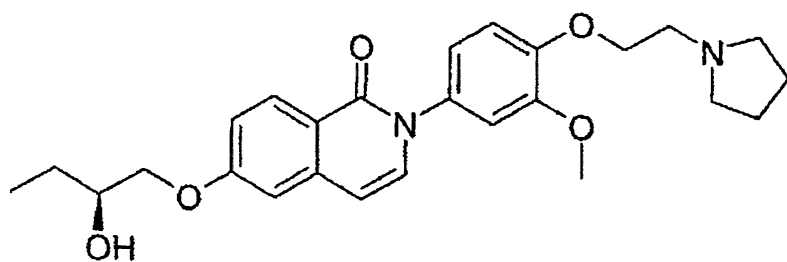
5 表 6 之化合物係以相似方法合成。

表 6

範例編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
79		C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₄	514,66	515
80		C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	544,63	545
81		C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₄	540,66	541

實施例 82

6-((S)-2-羥基丁氧)-2-[3-甲氧-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧)苯基]-2H-異喹啉-1-酮



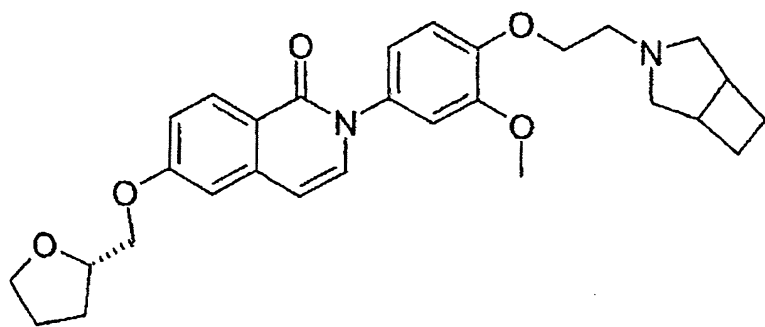
6-((S)-2-羥基丁氧)異吡啶-1-酮與 3-甲氧基-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧)苯基胺以方法 K 反應。以此方法可獲得分子量 452.56 (C₂₆H₃₂N₂O₅) 之產物；MS(ESI):453(M+N+)。

5 方法 R

6-羥基異吡啶-1-酮 (405mg), (S)-(-)-1,2-環氧丁烷 (361mg)、氟化鉀 (1.1g) 及 DMF (3 mL) 之混合物於 130°C 下攪拌 4 小時。添加水後以二氯甲烷萃取，以硫酸錳乾燥並濃縮。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 234.25 (C₁₃H₁₄O₄) 之產物；MS(ESI):235(M+N+)。

實施例 83

2-{4-[2-(3-氯雙環[3.2.0]庚-3-基)乙氧]-3-甲氧苯基}-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮



(2-甲氧-4-{1-羰-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-1H-異喹啉-2-基}苯氧)乙醛 (27 mg)、3-氯雙環[3.2.0]庚烷 (18 mg; M. Rice et al., J. Org. Chem. 1957, 22, 1100-1103) 及氰硼氫化鈉

(10mg) 之 THF (1 mL) 溶液於室溫下攪拌 3 小時。溶劑於真空內移除。殘餘物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 490.60 (C₂₉H₃₄N₂O₅) 之產物; MS(ESI): 491(M+N+).

5 (2-甲氧基-4-{1-羰基-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-1H-異喹啉-2-基}苯氧基)乙醛

方法 T

10 2-[4-(2,2-二甲氧乙氧基)-3-甲氧基苯基]-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-2H-異喹啉-1-酮 (94 mg) 之 10:10:1 TFA/二氯甲烷/水 (2mL) 溶液於室溫下攪拌 2 小時。溶劑於真空內移除。以此方法可獲得分子量 409.44 (C₂₃H₂₃N₂O₆) 之產物; MS(ESI):428 (M+水+H+).

15 2-[4-(2,2-二甲氧乙氧基)苯基]-3-甲氧基-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-2H-異喹啉-1-酮

6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]異吲哚-1-酮與 4-(2,2-di 甲氧乙氧基)-3-甲氧基苯基胺以方法 K 反應。以此方法可獲得分子量 127.26 (C₁₁H₁₇N₂O₄) 之產物; MS(ESI):228(M+N+).

4-(2,2-二甲氧乙氧基)-3-甲氧基苯基胺

20

方法 U

碳鈹 (550 mg) 添加於 1-甲氧基-2-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)乙醇甲烷 (4.40g) 之甲醇 (50 mL) 懸浮液中, 且混合物於一大氣壓氫氣下攪拌 8 小時。過濾該混合物並濃縮濾液。以此方法

可獲得分子量 257.25 (C₁₁H₁₅NO₆) 之產物 ;
MS(ESI):258(M+N⁺)。

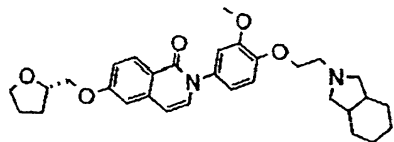
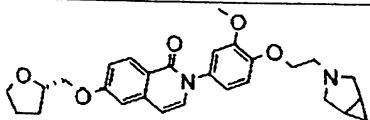
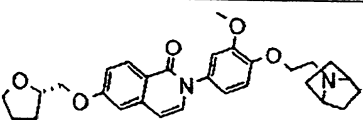
1-甲氧-2-(2-甲氧-4-硝基苯氧)乙醇甲烷

5 方法 V

2-甲氧-4-硝基酚(3g)、溴乙醛二甲縮醛(5g)及碳酸鉍(8.79)
之 DMF (10 mL) 溶液於 130℃ 下攪拌 8 小時。添加水後以
乙酸乙酯萃取，以硫酸錳乾燥並濃縮。以此方法可獲得分子
量 257.25 (C₁₁H₁₅NO₆) 之產物 ; MS(ESI):258(M+H⁺)。

10 表 7 化合物亦以相似方式獲得。

表 7

範例 編號	結構	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
84		C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₅	518,66	519
85		C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅	476,58	477
86		C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₅	490,60	491

3-苄基-氮雙環[3.1.0]己烷

15 Pd/C (5 %) (7.4 mg) 添加於 3-苄基-3-氮雙環[3.1.0]己烷
(240 mg) 之甲醇 (20 mL) 溶液。溶液於 (一大氣壓) 氫

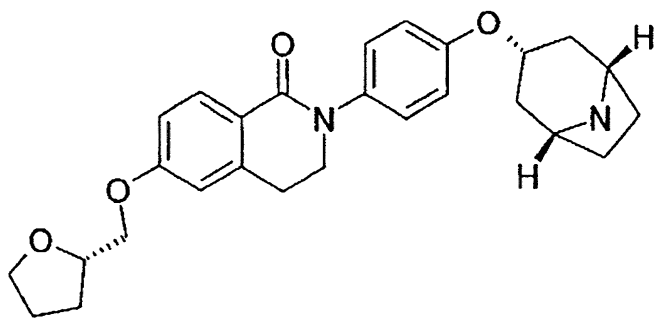
氣，室溫下攪拌 6 小時。以矽藻土過濾反應混合物並於真空內移除溶劑。以此方法可獲得分子量 83.07 (C₅H₉N) 之產物；MS(ESI):84(M+N+)。

3-苄基-3-氮雙環[3.1.0]己烷

於 0°C 下，於 40 分鐘之時間內逐滴添加碘 (2.279) 之 THF (27.9 mL) 溶液於硼氫化鈉 (818mg) 之無水 THF (45mL) 混合物中。隨後於此溫度下逐滴添加 3-苄基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮 (750 mg) 之 THF (11.1 mL) 溶液。反應混合物於回流溫度下加熱 6 小時。該混合物冷卻至 0°C 且小心加入 3N HCl。反應溶液隨後以 2N 氫氧化鈉溶液中和。水性部份以乙酸乙酯萃取三次。混合之有機相以硫酸鈉乾燥，且溶劑於真空內移除。粗產物以製備之 HPLC 純化。以此方法可獲得分子量 173.12 (C₁₂H₁₅N) 之產物；MS(ESI):174(M+N+)。

實施例 87

2-{4-[(1R,3R,5S)-(8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基)氧]苯基}-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

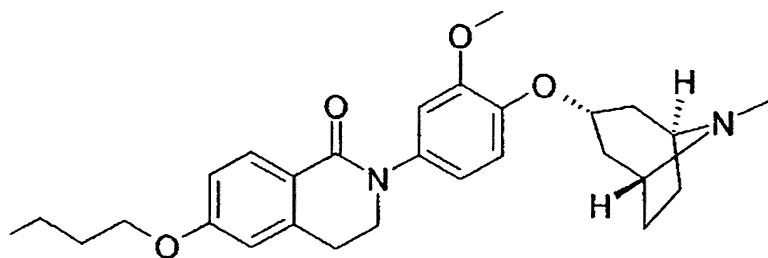


2-{4-[(1R,3R,5S)-(8-氯雙環[3.2.1]辛-3-基)氧 1-3-氯 o 苯基]-6[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-2H-異喹啉-1-酮以方法 U 氫化。以此方法可獲得分子量 448.57 (C₂₇H₃₂N₂O₄) 之產物。; MS(ESI):449(M+N+)。

5

實施例 88

6-丁氧-2-[3-甲氧-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氯雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



10

氯化 4-丁氧-2-(2-氯乙基)苯醯與 3-甲氧基-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氯雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基胺以方法 A 使用三級四氧化鉀為鹼反應，以此方法可獲得分子量 464.61 (C₂₈H₃₆N₂O₄) 之產物；MS(ESI):465(M+H+)。

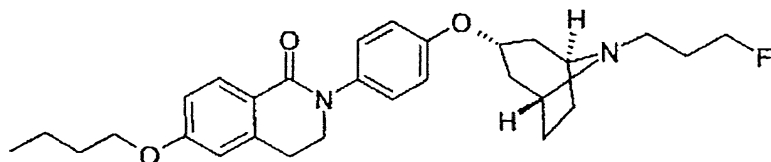
15

3-甲氧-4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氯雙環[3.2.1]辛-3-基氧)苯基胺 首先莨菪鹼與 1-氟-2-甲氧-4-硝基苯以方法 E 反應，且所產生硝基化合物隨後以方法 F 氫化。以此方法可獲得分子量 262.35 (C₁₅H₂₂N₂O₂) 之產物；MS(ESI):263 20(M+N+)。

20

實施例 89

6-丁氧-2-{4-[(1R,3R,5S)-8-(3-氟丙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]苯基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮



5

氯化 4-丁氧-2-(2-氯乙基)苯甲醯與 4-[(1R,3R,5S)-8-(3-氟丙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]苯基胺以方法 A 使用三級四氧化鉀為鹼反應。以此方法可獲得分子量 480.63 (C₂₉H₃₇FN₂O₃) 之產物；MS(ESI):481(M+N+)。

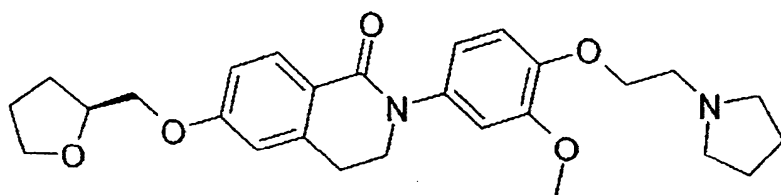
10

4-[(1R,3R,5S)-8-(3-氟丙基)-8-氮雙環[3.2.1]辛-3-基氧]苯基胺正莨菪鹼(382mg)、1-溴-3-氟丙烷(634mg)、三乙胺(0.42 mL)及 DMF 之混合物加熱至 60°C 10 小時，隨後移除揮發物。粗混合物與 4-氟硝基苯以方法 E 反應。以此方法所獲得硝基化合物以方法 F 氫化。以此方法可獲得分子量 278.37 (C₁₆H₂₃FN₂O) 之產物；MS(ESI):279(M+N+)。

實施例 90

2-[3-甲氧-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧)苯基]-6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

20



6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吡啶-1-酮首先以方法 B 使用氯化甲硫氧轉化為對應的二氯化物，隨後與 3-甲氧-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧)苯基胺以方法 A 反應。以此方法可獲得分子量 466.58 (C₂₇H₃₄N₂O₅) 之產物；MS(ESI):467(M+N+)。

5 6-[(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲氧]異吡啶-1-酮

6-羥基異吡啶-1-酮 (332mg)、甲磺酸(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基酯 (284 mg)、碳酸鉀 (1,289) 及 DMF (8 mL) 之混合物加熱至 70°C 7 小時。冷卻後之反應混合物以水及乙酸乙酯層析。有機部份乾燥並濃縮。粗產物以矽膠色層分析法純化。以此方法可獲得分子量 248.28 (C₁₄H₁₆O₄) 之產物；MS(ESI):249(M+N+)。

6-羥基異吡啶-1-酮

6-甲氧異吡啶-1-酮採方法 M 以三溴化硼處理。

表 8 為經上述 calcium immobilisation 獲得之產物總表。

表 8

Bsp.編號	IC50/ μ M	Bsp.編號	IC50/ μ M	Bsp.編號	IC50/ μ M
01	0.93	42	0.78	74	0.14
06	0.27	45	1.11	75	5.01
09	0.87	55	4.90	81	0.46
15	5.44	56	0.16	83	0.84
17	1.14	65	0.13	84	0.25
26	14.84	69	1.18	86	0.21
34	1.15	72	0.49	89	4.39

五、中文發明摘要：

本發明係關於經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮及其衍生物，以及其生理耐受性鹽類及生理功能性鹽類、其製備方法、含至少一種本發明之經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮或其衍生物之藥劑，及本發明之經胺基醇取代之芳基二氫異喹啉酮及其衍生物作為 MCH 拮抗劑之用途。

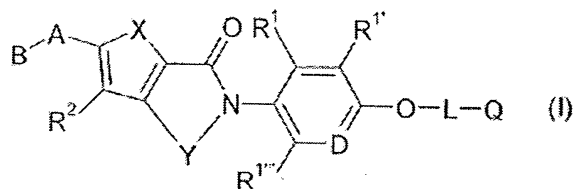
10

六、英文發明摘要：

The invention relates to aminoalcohol-substituted aryldihydroisoquinolinones and their derivatives, and their physiologically tolerated salts and physiologically functional derivatives, their preparation, medicaments comprising at least one aminoalcoholsubstituted aryldihydroisoquinolinone of the invention or its derivative, and the use of the aminoalcohol-substituted aryldihydroisoquinolinones of the invention and their derivatives as MCH antagonists.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物，



其中

D : N、C(R1'') ;

R1、R1'、R1''、R1''' :

各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-
環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-
炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
S-芳基、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-
烷基、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、
CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14) ;

R3、R4、R5、R6、R7、R9 :

各為 H、(C₁-C₈)-烷基 ;

或

R3 及 R4, R5 及 R6 :

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除
氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
氧及硫等雜原子 ;

R8、R10、R11 :

各為 H, (C₁-C₈)-烷基、芳基；

R12、R13：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R14：H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；

x：0、1、2、3、4、5、6；

R2：H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-
環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-
炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-
烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、
N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26)；

R15、R16、R17、R18、R19、R21：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R15 及 R16、R17 及 R18：

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除
氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
氧及硫等雜原子；

R20、R22、R23：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基；

R24, R25：

各為 H, (C₁-C₈)-烷基；

R26: H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；較優為 H、(C₁-C₆)-烷基；

x': 0、1、2、3、4、5、6；

Y: C(R27)(R27')C(R28)(R28')、C(R29)=C(R29')；

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'：

5 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

X: S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

● 各為 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
10 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-
環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-
炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、
S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-
15 烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、
N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26)；

● A: 為一鍵或一連結有 1 至 8 元，其中各元由下組中選出：

O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、
C(R34)=C(R34')、環丙烯、C≡C，構成一合理化學基；

R31、R34、R34'：

20 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

B: H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、
(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-

炔基、3 至 10 元之單環、雙環、參環或螺環，其可含
 0 至 4 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系
 可進一步被以下一個或更多取代基所取代：F、Cl、
 Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、
 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮
 基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、
 N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃
 或 S-(C₁-C₆)-烷基；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R38 及 R39、R42 及 R43

各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除
 氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
 氧及硫等雜原子；

L：一鍵、(C₁-C₃)-伸烷基；

Q：N(R53')(R54')、一雙環、參環或螺環之飽和或不飽和
 環狀結構，其具有一氮原子及 0 至 3 枚自下組選出之
 雜原子：O、N 及 S，其環可為螺環、稠合或橋聯結構，
 且其環系可進一步被以下一個或更多取代基所取代：
 F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
 (C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、
 CO(C(R45)(R46))_p-R48；

R44 : H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

5 o、p：各為 0、1、2、3、4、5、6；

R47、R48

10 各為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、
N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、
CN、3 至 10 元之環系，其可含 0 至 3 枚自下組選出之
雜原子：N、O 及 S，其可進一步被以下一個或更多
取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-
烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、酮基、
OH；

R49、R50、R51、R52、R55、R56

15 各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R49 及 R50

20 任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原
子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及
硫等雜原子；

R53、R54、R53'、R54'

各為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、
(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、

CO-(CH₂)_{o'}-O-(C₁-C₆)-烷基；或者 R53 及 R54 或 R53' 及 R54' 各組任意共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚 N、O 及 S 等額外雜原子且可進一步為以下取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、酮基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o' : 0、1、2、3、4、5、6；

R58、R59：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71：

各為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R69 及 R70

任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧及硫等雜原子；

q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

各為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、

CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、
 雙環或螺環，環中容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原
 子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、
 Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-
 5 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-
 環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-
 炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基及
 COOH；

10 R72、R73、R74、R76、R77、R78：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 及 R73、R76 及 R77

15 各組任意共同與氮原子鍵結形成 5 至 6 元環，環中除
 氮原子外，亦得另含 0 至 1 枚 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
 氧及硫等雜原子；

及其藥學可接受之鹽類；

其中

當 L 為(C₁-C₃)-伸烷基時，

20 B 不為芳族基，不為環烷基，不為烷-2-烯-1-基，且 A
 組排除 C(R34')C(R34')。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有以下意義：

B：H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10

元之單環、雙環、參環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 4 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下一個或更多取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有以下意義：

B：H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 10 -(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元之單環、雙環、參環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下一個或更多取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 15 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有以下意義：

B 羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 20 -(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步被以下取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、

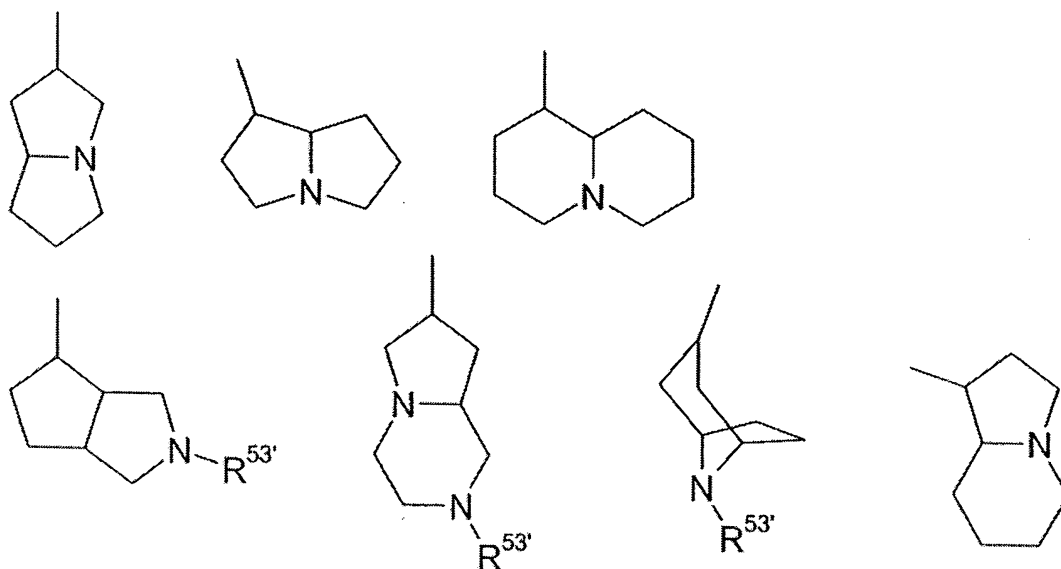
CO(R37)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、
N(R42)(R43)或 SO₂CH₃。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有以下意義：

B：(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10
元之單環、雙環或螺環之非芳族環，其可含 0 至 3 枚
自下組選出之雜原子：氧、氮及硫，其環系可進一步
被以下取代：F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或
SO₂CH₃。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 Q
為：

Q：N(R53')(R54') 或自以下選出之基：



其中之基除 R53' 外可隨意為以下基取代：F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

5 R53'：H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_{o'}-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54'：(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

10 或

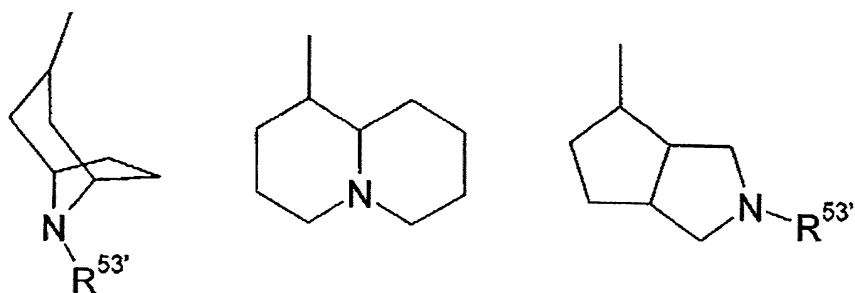
R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氮、氧及硫等雜原子，其雜環系可另以下列取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o'：0、1、2、3、4、5、6；

20 q、r 各為 0、1、2、3、4、5、6。

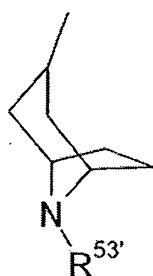
7. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 Q 為：

N(R53')(R54') 或自以下選出之基：



其中之基除 R^{53'} 外可隨意為以下基取代：F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基；

8. 一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 Q 為：



9. 一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 R^{53'} 及 R^{54'} 具有以下意義：

R^{53'}：(C₁-C₈)-烷基、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_rN(R⁷⁶)(R⁷⁷)；

R^{54'}：(C₁-C₈)-烷基、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、(C₁-C₄)-烷氧基

-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 4 至 10 元之單環、雙
環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、
5 氮及硫等雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：
F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、
COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或
10 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

o'：0、1、2、3、4、5、6；

q、r：各為 0、1、2、3、4、5、6。

10. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其
中 R53'及 R54'具有以下意義：

15 各為(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧
基-(C₁-C₄)-烷基；或 R53'及 R54' 共同與氮原子鍵結
形成 4 至 10 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，
亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等額外之雜原子，其中
雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-
20 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、
N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R60：OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、
SO₂(C₁-C₆)-烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環，環中

容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

11. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 R53' 及 R54' 具有以下意義：

R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 4 至 7 元之單環、雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 2 枚氧、氮及硫等額外之雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

12. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項之化合物，其中 R53' 及 R54' 具有以下意義：

R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等額外之雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或

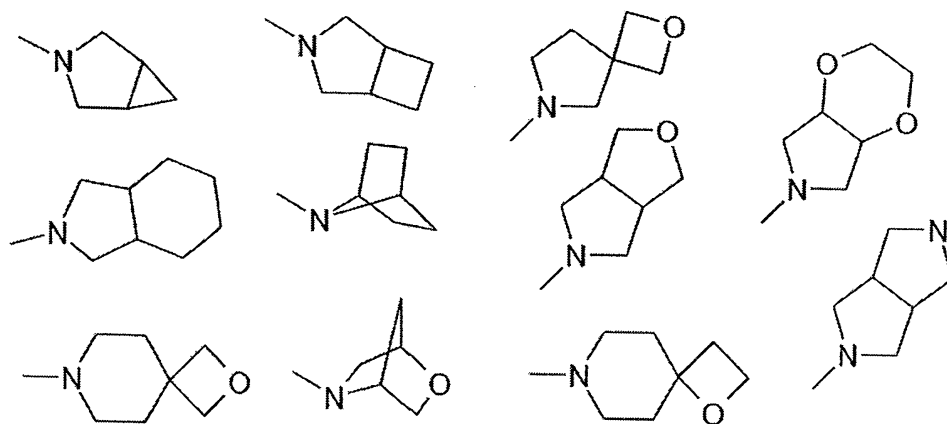
SO₂(C₁-C₆)-烷基；

13. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項之化合物，其中 R53' 及 R54' 具有以下意義：

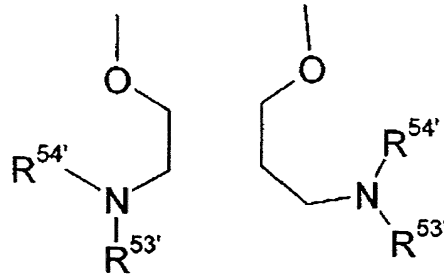
R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等額外之雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

14. 一種如申請專利範圍第 12 至 13 項任一項之化合物，其中 R53' 及 R54' 具有以下意義：

R53' 及 R54' 共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元，自下組選出之雙環或螺環之非芳族環：



15. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項任一項之化合物，其中 O-L-Q 為：

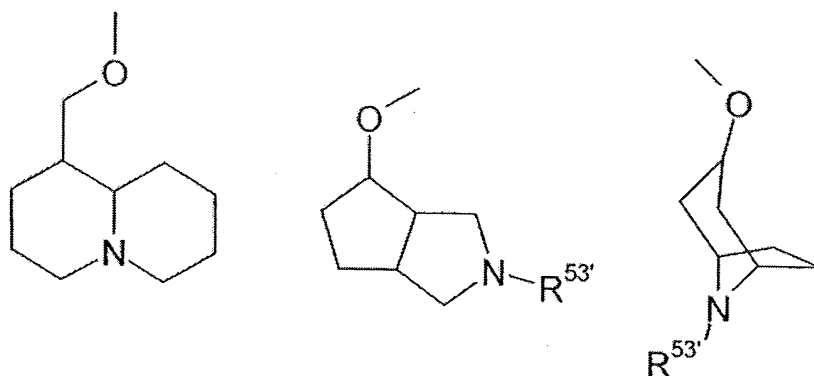


R53' : (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、
CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o、-O-(C₁-C₆)-烷基、
CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54' (C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；或

R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺
環之非芳族環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚
氧、氮及硫等額外之雜原子，其中雜環系容許另為下
列所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、
O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基
-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥
基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)
或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

16. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項任一項之化合物，其中 O-L-Q 為：

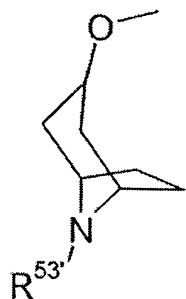


其中除 R^{53'} 外，該等基個別容許以一或多枚下列之基取代：F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

R^{53'}

(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO (C₁-C₈)-烷基、
(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、
CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_r-N(R⁷⁶)(R⁷⁷)、
CO-(CH₂)_o-O-(C₁-C₆)-烷基。

17. 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物，其中 O-L-Q 為：



其中除 R53' 外，該等基個別容許以一或多枚下列之基取代：F、OH、酮基、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

R53'：

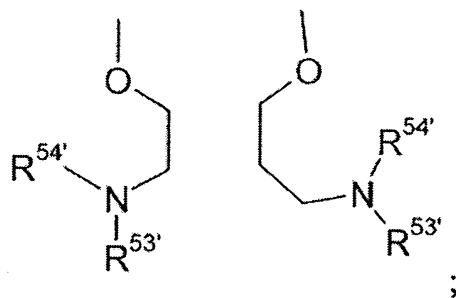
5 (C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(C₁-C₈)-烷基、
 (C(R58)(R59))_q-R60、
 CO(C(R61)(R62))_r-N(R76)(R77)、
 CO-(CH₂)_o'-O-(C₁-C₆)-烷基。

10 18. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中意義為：

X：C(R30)C(R30')；

Y：C(R29)=C(R29')；

O-L-Q：



20 R53'：(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-(CH₂)_o'-O-(C₁-C₆)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54' : $(C(R58)(R59))_q-R6O$ 、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -炔基；或

R53'及 R54'共同與氮原子鍵結形成 6 至 10 元之雙環或螺環之非芳族環，環中除氮原子外，亦容另含 0 至 3 枚氧、氮及硫等額外之雜原子，其中雜環系容許另為下列所取代：F、Cl、Br、 CF_3 、 (C_1-C_6) -烷基、O- (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基、酮基、 $CO(R64)$ 、 $CON(R65)(R66)$ 、羥基、 $COO(R71)$ 、 $N(R67)CO(C_1-C_6)$ -烷基、 $N(R69)(R70)$ 或 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基；

R60 : OH、F、O- (C_1-C_6) -烷基、 $N(R74)CO(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3 至 12 元單環、雙環或螺環之非芳族環，環中容許含一或多枚 N、O 及 S 等雜原子，且該 3 至 12 元環可含更多種取代基，諸如：F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、酮基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 $N(R76)(R77)$ 及 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

19. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中：

Y 為 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$ ；

R27、R27'、R28、R28'

各為 H、 (C_1-C_6) -烷基。

20. 一種如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物，其中：

X 為 S 或 C(R30)C(R30')。

21. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中：

Y 為 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；

且

X 為 S 或 O。

22. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中：

Y 為 C(R29)=C(R29')；

R29、R29' 為 H。

23. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中意義為：

R30、R30' 各為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基。

24. 一種如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物，其中：

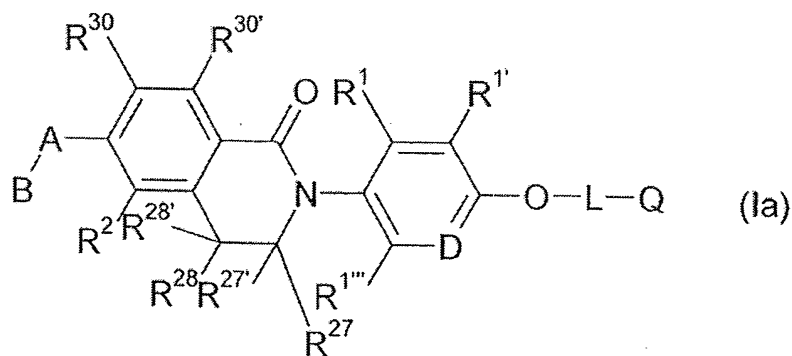
R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'

為 H。

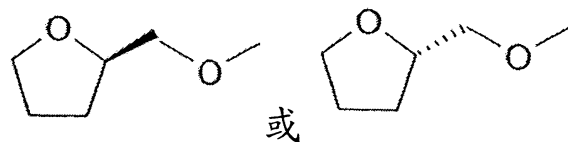
25. 一種如申請專利範圍第 1 至 24 項任一項之化合物，其中：

R2 為 H。

26. 一種如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之化合物，其具有一般式 Ia：



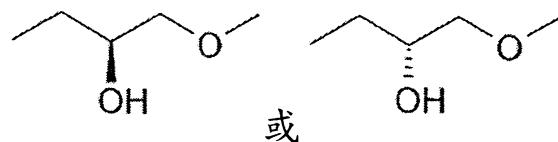
27. 一種如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 B-A 具有以下意義：



，其中環可為甲基或 OH 取代一次。

28. 一種如申請專利範圍第 1 至 26 項任一項之化合物，其中 B-A 具有以下意義：

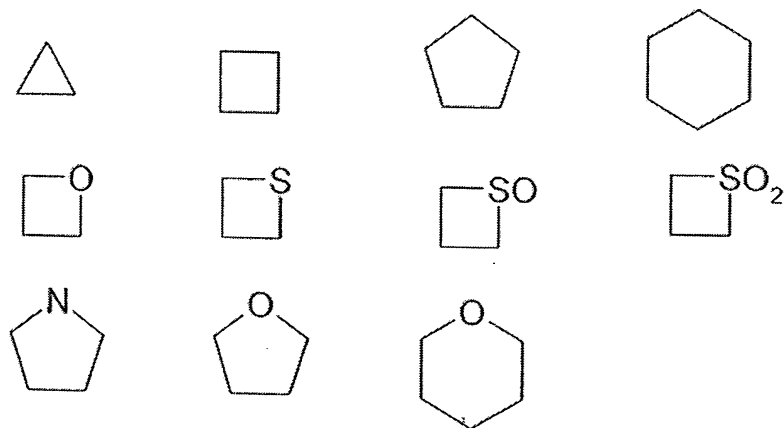
29. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物，其中 A 具有以下意義：



A：一鍵、O、C≡C、CH₂-O、CH₂CH₂O、COCH₂O、CH₂-C≡C、O-CO-CH₂-C≡C、O-CO-CH₂-O、CH₂CH₂CH₂O、COCH₂CH₂O。

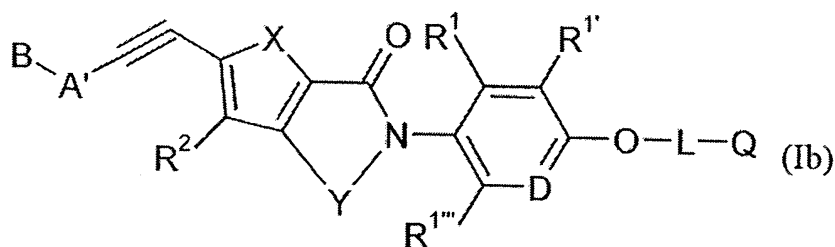
30. 一種如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物，其中 B 具有以下意義：

B 經基 -(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基 -(C₁-C₄)-烷基、自下組選出之單環：



其中環系可進一步為下列取代一或二次：F、CF₃、CN、甲基、乙基、甲氧基、酮基、羥基、SO₂-甲基。

- 5 31. 一種如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其具有以下一般式 Ib：



10 其中意義為：

A'：一鍵或一連結具 1 至 5 元，其中各元自下組選出：O、N(R₃₁)、CO、(C(R₃₂)R(R₃₃))、形成一合理化學基；

R₃₁：各為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R₃₂、R₃₃：

15 各為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

Y：C(R₂₇)(R_{27'})C(R₂₈)(R_{28'})、C(R₂₉)=C(R_{29'})；

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'：

各為 H、(C₁-C₈)-烷基。

32. 一種如申請專利範圍第 31 項所主張化合物，其中 A' 具有以下意義：

5 A'：為一鍵或一連結具 1 至 4 元，其中各元由下組選出：
O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)，構成一合理化學基；
其中連結並無 CO-O 或 O-CO 基。

33. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 31 項中任一項之式 I 化合物之方法，包括步驟：

- 10 i) 經由二金屬取代作用使芳族羧酸正位烷化，較優為甲
烷化，形成一枚雙陰離子，且以醛或釋出醛之試劑（如
三聚甲醛）捕獲所形成之雙陰離子，形成一種於羧酸
基之正位處有一羥烷取代基之對應經取代芳族羧酸，
並且於適當處，經由去除水分，從該等羧酸基正位具
15 羥烷取代基之芳族羧酸，製備出相應之雙環內酯；
- ii) 該等於羧酸基正位具羥烷取代基之芳族羧酸後續反
應，或於其中適當處，對應雙環內酯以鹵化劑形成對
應之經鹵烷基取代芳醯基鹵化物；
- iii) 經鹵烷基取代芳醯基鹵化物與初級芳族胺後續反應，
20 且其產生之反應產物後續環化反應，經由鹼添加產生
吡啶酮-稠合芳族化合物；以及
- iv) 吡啶酮-稠合芳族化合物於適當處進一步反應；
產生式 I 之化合物。

34. 一種藥劑，其包含一或多種式 I 化合物，其如申請專利範

圍第 1 至 32 項之一或多項中所主張者，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者。

5 35. 一種藥劑，其包含一或多種式 I 化合物，其如申請專利範圍第 1 至 32 項之一或多項中所主張者，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，以及一或多種對代謝障礙或與其相關之異常有益之有效成分。

36. 一種藥劑，其包含一或多種式 I 化合物，其如申請專利範圍第 1 至 32 項之一或多項中所主張者，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，以及一或多種抗生素。

10 37. 一種藥劑，其包含一或多種式 I 化合物，其如申請專利範圍第 1 至 32 項之一或多項中所主張者，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，以及一或多種脂質調節劑。

15 38. 一種藥劑，其包含一或多種式 I 化合物，其如申請專利範圍第 1 至 32 項之一或多項中所主張者，或以如申請專利範圍第 33 項所主張方法所製備者，以及一或多種抗肥胖劑。

39. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防脂肪酸代謝障礙及葡萄糖利用障礙。

20 40. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防與胰島素抗性有關之障礙。

41. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一

或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防糖尿病及其相關後發病。

5 42. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防異常血脂症及其相關後發病。

10 43. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防與代謝症候群相關之狀態。

44. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項之式 I 化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其用於治療及／或預防肥胖及相關後發病。

15 45. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項中所主張之化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，以及至少一種更深入之有效成分，其用於治療及／或預防脂肪酸代謝障礙及葡萄糖利用障礙。

20 46. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項中之化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，以及至少一種更深入之有效成分，其用於治療及／或預防胰島素抗性相關障礙。

47. 一種藥劑之用途，其包含申請專利範圍第 1 至 32 項中一或多項中之化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法

製備者，以及至少一種更深入之有效成分，其用於治療及／或預防肥胖。

- 5 48. 一種製造藥劑之方法，所製藥劑包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 32 項中一或更多項之化合物，或以如申請專利範圍第 33 項之方法製備者，其包括將有效成分與藥學適用之攜帶劑混合，並將該混合物轉變為適於投藥之形式。

七、指定代表圖：

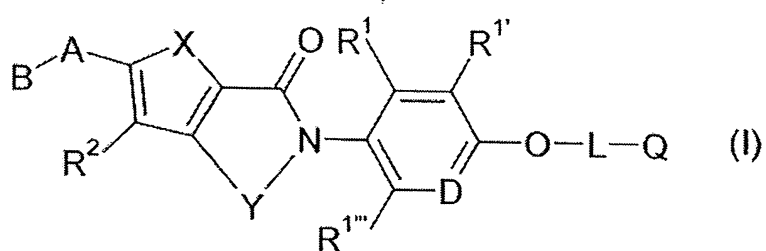
(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



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：

※ 申請日期：

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之經胺基醇取代的芳基二氫異喹啉酮，其製備方法及其作為醫藥之用途
NOVEL AMINOALCOHOL-SUBSTITUTED
ARYLDIHYDROISOQUINOLINONES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史路得/ SCHWINK, LOTHAR

2. 史丹林/ STENGELIN, SIEGFRIED

3. 古麥特/GOSSEL, MATTHIAS

4. 漢葛哈/ HESSLER, GERHARD