

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國 2000年06月13日 09/592,336 ☒ 有 ☐ 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

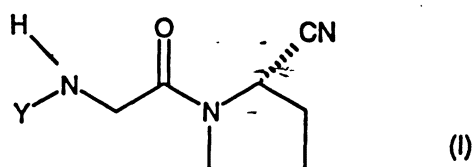
本發明係有關二肽基肽酶-IV抑制領域，且，更特別者，有關某些N-(取代甘胺鹽基)-2-氰基吡咯啉，含該等化合物的醫藥組合物，及該等化合物在抑制二肽基肽酶-IV的用途。

二肽基肽酶-IV(DPP-IV)為一種係胺酸蛋白酶，其可從含有，較佳者，在倒數第二位置上的脯胺酸殘基之肽鏈中切出N-端二肽。雖然DPP-IV在哺乳動物系統中的生物學角色尚未完全建立，不過據信其在神經肽新陳代謝，T-細胞活化，癌細胞對內皮的接著及HIV進入淋巴細胞內等都有重要的作用。

同樣地，DPP-IV也經發現可促成似一胰增血糖素肽-1(GLP-1)的抑活化。由於GLP-1為胰腺胰島素分泌的主要刺激劑且對於葡萄糖處理具有直接的有益影響，因此DPP-IV抑制顯然可呈現出對於例如非-胰島素-依賴性糖尿病(NIDDM)的治療一種吸引力作法。

本發明提出一種新穎DPP-IV抑制劑，其可以有效地治療，例如由DPP-IV抑制所媒介成的徵狀；可用於例如抑制DPP-IV的醫藥組合物及一種抑制DPP-IV的方法。

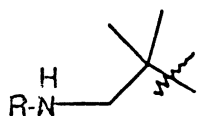
本發明提出式I化合物：



五、發明說明(2)

其中Y為選自下列的組合之中者：

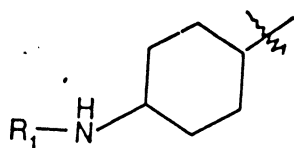
a) 式



基，其中R

為未經取代吡啶或嘧啶環；含有一或二個獨立選自下列取代基之吡啶或嘧啶環：鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或C₁₋₆烷基；未經取代的苯甲醯基；含一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基的苯甲醯基；C₁₋₆烷基羰基；二-C₁₋₆烷基胺基羰基；未經取代的苯胺基羰基；或在苯環上含有一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基之苯胺基羰基；

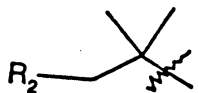
b) 式



基，其中R₁

為未經取代的吡啶，嘧啶或苯基環；含有一或獨立地二個鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或C₁₋₆烷基取代基之吡啶，嘧啶或苯基環；未經取代的苯磺醯基；苯磺醯基，其在苯環上含有單或二個下列取代基：鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或C₁₋₆烷基；未取代苯甲醯基；苯甲醯基，其含一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基；C₁₋₆烷基羰基；噻吩基磺醯基；未經取代-苯并噻唑；或苯并噻唑基，其在苯基環上含鹵基或C₁₋₆烷基取代基；

c) 式

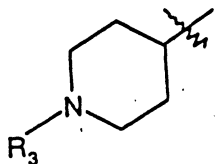


基，此處R₂

五、發明說明(3)

為未經取代苯基環；或含有一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基的苯基環；

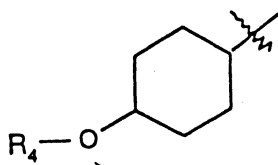
d) 式

基，此處R₃

為未經取代苯磺醯基；苯磺醯基，其在苯基環上含有一或二個選自下列的取代基：鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷基羰基；二-C₁₋₆烷胺基羰基；未經取代苯甲醯基；苯甲醯基，其含一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基；未經取代的苯胺羰基；苯胺羰基，其在苯基環上含有一或二個鹵基或C₁₋₆烷基取代基；苯基取代噻唑；或為苯基取代噻唑環，其中該苯基環含有一或二個鹵基或C₁₋₆烷氧基取代基；

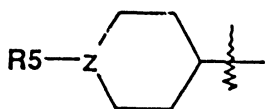
e) (4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基；及

f) 式

基，此處R₄

為未經取代苯基環；或為含有一或二個下列取代基的苯基環：鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或C₁₋₆烷基；及

g)

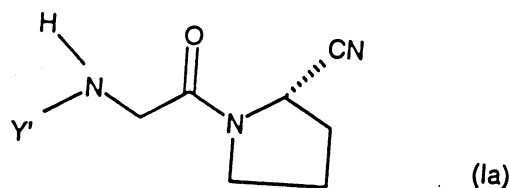


五、發明說明(4)

此處若Z為N時， R_5 為 C_{3-8} 環烷基-羰基；或若Z為CH時， R_5 為 C_{3-8} 環烷基羰胺基；

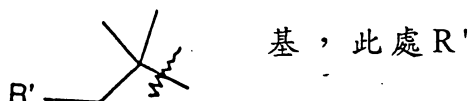
或其酸加成鹽。

較佳的化合物為具有式Ia者：



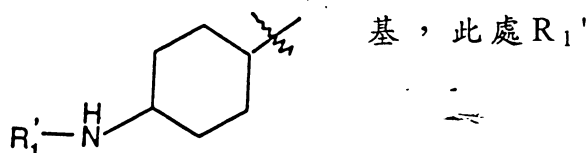
此處Y'係選自下列所構成的組合之中者：

a) 式



為未經取代吡啶或嘧啶環；吡啶或嘧啶環，其含一或二個獨立地選自下列的取代基；鹵基，三氟甲基或氰基；未經取代的苯甲醯基；苯甲醯基，其含有一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基； C_{1-6} 烷基羰基；二- C_{1-6} 烷基胺基羰基；未經取代苯胺羰基；或苯胺羰基，其在苯基環上含一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基；

b) 式



為未經取代吡啶，嘧啶或苯基環；含有一個鹵基，三氟

五、發明說明(5)

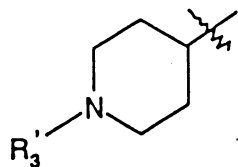
甲基，氟基，硝基或 C_{1-6} 烷基取代基之吡啶，嘧啶或苯基環；未經取代苯磺醯基；在苯基環上含有一個鹵基，三氟甲基，氟基，硝基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯磺醯基；未經取代苯甲醯基；苯甲醯基，其含有一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基； C_{1-6} 烷基羰基；噻吩磺醯基；未經取代苯并噻唑；或在苯基環上含有鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯并噻唑；

c) 式

基，此處 R_2'

為未經取代苯基環；或含一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯基環；

d) 式

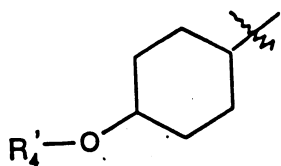
基，此處 R_3'

為未經取代的苯磺醯基；在苯基環上含有一個鹵基，三氟甲基，氟基，硝基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯磺醯基； C_{1-6} 烷基羰基；二- C_{1-6} 烷基胺基羰基；未經取代苯甲醯基；含有一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯甲醯基；未經取代苯胺羰基；在苯基環上含有一個鹵基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯胺羰基；苯基-取代噻唑環；或其中苯基環上含一個鹵基或 C_{1-6} 烷氧基取代基之苯基-取代噻唑環；

e) (4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基；及

五、發明說明(6)

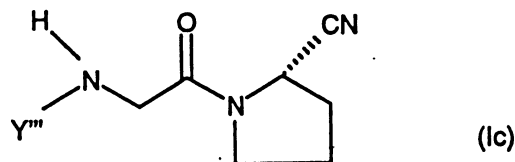
f) 式

基，此處 R_4'

為未經取代苯基環；或含有一個鹵基，三氟甲基，氰基，硝基或 C_{1-6} 烷基取代基之苯基環；

或其酸加成鹽。

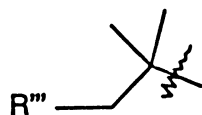
更佳的化合物為具有式 Ic 者：



(Ic)

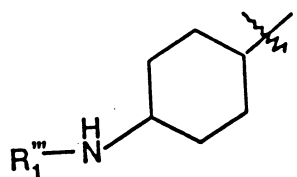
此處 Y''' 為選自下列所構成的組合之中者：

a) 式

基，此處 R'''

為未經取代吡啶或嘧啶環；含有一個氯，三氟甲基或氰基取代基或含二個氯基取代基的吡啶或嘧啶環；未經取代苯甲醯基；含有一個氯，甲基或乙基取代基的苯甲醯基； C_{1-6} 烷基羰基；二- C_{1-6} 烷胺基羰基；未經取代苯胺羰基；或在苯環上含有一個氯取代基之苯胺羰基；

b) 式

基，此處 R_1'''

五、發明說明(7)

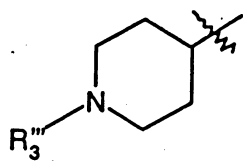
為未經取代吡啶，嘧啶或苯基環；含有一個氯基，三氯甲基或氰基取代基的吡啶，嘧啶或苯基環；未經取代苯磺醯基；在苯基環上含有一個氯或三氯甲基取代基的苯磺醯基；未經取代苯甲醯基；含有一個氯基取代基之苯甲醯基； C_{1-6} 烷基羰基；噻吩磺醯基；未經取代苯并噻唑；或在苯基環上含有氯取代基的苯并噻唑基；

c) 式

基，此處 R_2''' 

為未經取代苯基環；或含一個氯取代基之苯基環；

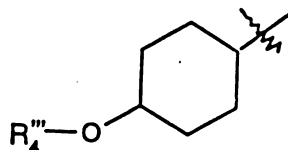
d) 式

基，此處 R_3''' 

為未經取代苯磺醯基；在苯基環上含有氯或三氯甲基取代基的苯磺醯基； C_{1-6} 烷基羰基；二- C_{1-6} 烷胺基羰基；未經取代苯甲醯基；含有一個氯取代基的苯甲醯基；未經取代苯胺羰基；在苯基環上含有一個氯取代基的苯胺羰基；苯基取代噻唑環；或在苯基環上含有一個氯或甲氧基取代基的苯基-取代噻唑環；

e) (4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基；及

f) 式

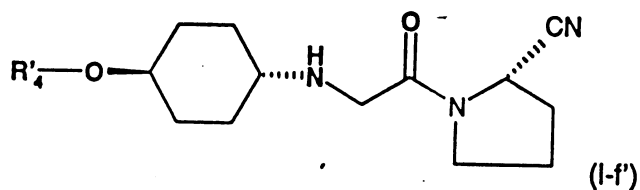
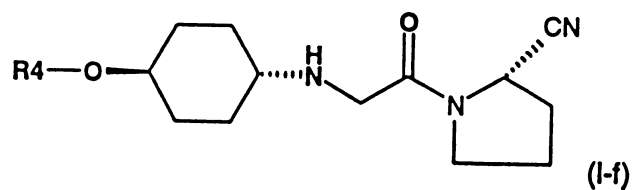
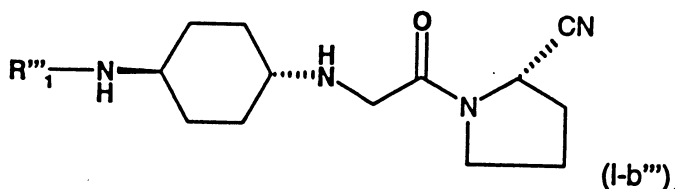
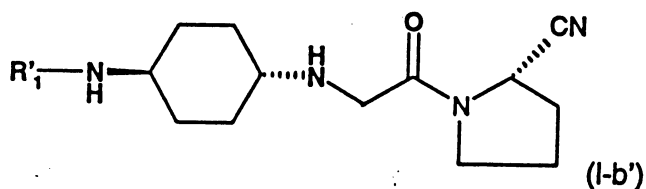
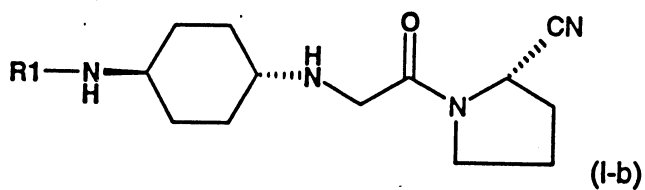
基，此處 R_4''' 

五、發明說明(8)

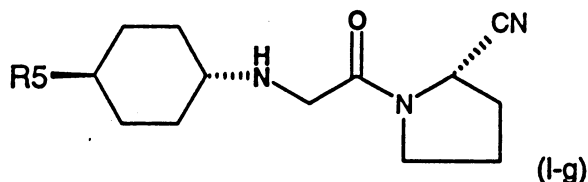
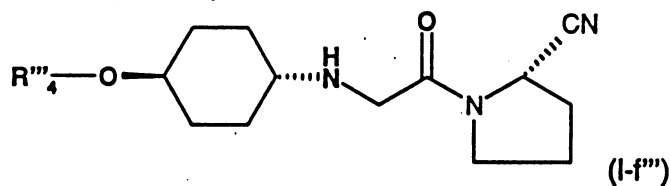
為未經取代苯基環；或為含有一個氯或三氟甲基取代基之苯基環；

或其酸加成鹽。

式I，Ia或Ic中Y表式b)；f)；和g)[其中Z為CH]基之化合物較佳者係呈反式取向，亦即為下列諸式所表者



五、發明說明 (6)



於另一具體實例中，本發明提出醫藥組合物，例如可用以抑制 DPP-IV 者，其包括一醫藥可接受的載劑或稀釋劑和一治療有效量的上述式 I 化合物，或其醫藥可接受的酸加成鹽，較佳者為上述 Ia 化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，更佳者為上述式 Ib 化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，且甚至更佳者為上述式 Ic 化合物，或其醫藥可接受的酸加成鹽。

於又另一具體實例中，本發明提出一種抑制 DPP-IV 的方法，其包括給需要此種處理的哺乳動物服用一治療有效量的上述式 I 化合物，或其醫藥可接受的酸加成鹽，較佳者上述式 Ia 化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，更佳者上述式 Ib 化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，且甚至更佳者，上述式 Ic 化合物，或其醫藥可接受的酸加成鹽。

於又另一具體實例中，本發明提出一種治療由 DPP-IV 抑制所媒介成的徵狀之方法，其包括給有需要此種治療的哺乳動物服用一治療有效量的上述式 I 化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，較佳者上述式 Ia 化合物或其醫藥可接受的酸

五、發明說明(10)

加成鹽，更佳者上述式Ib化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽，且甚至更佳者上述式Ic化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明也有關本發明化合物或其醫藥可接受的酸加成鹽對於例如製造預防或治療與增高的DPP-IV水平相關的疾病或徵狀所用醫藥品之用途。

式I化合物可呈自由形式或酸加成鹽之形式。醫藥可接受(亦即，無毒性，生理上可接受者)鹽為較佳者，不過其他鹽也可用來，例如分離或純化本發明化合物。雖則較佳的酸加成鹽為鹽酸鹽，不過也可以利用甲烷磺酸，硫酸，磷酸，檸檬酸，乳酸和乙酸等的鹽。

本發明化合物可呈光學活性異構物或非鏡像異構物形式存在且可用傳統技術，例如層析術予以分離和回收。

下面列出說明本發明所用各名詞的定義。這些定義係在整個說明書內所用的諸名詞，除非於特殊情況中只有限制，不論是個體地或於較大基的一部份者。

"鹵基"一詞指的是氯基，氟基，溴基或碘基。

"C₁₋₆烷基"及"二-C₁₋₆烷基胺基羰基"的"C₁₋₆烷基"部份指的是有1-6個碳原子；較佳者1至4個碳原子，更佳者1或2個碳原子的直鏈或支鏈型烴基。範例烷基包括甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，第三丁基，異丁基，戊基，己基等。

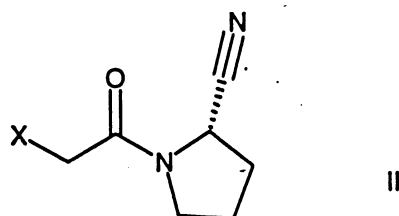
"C₁₋₆烷基羰基"的"C₁₋₆烷基"部份，除了上述定義之外，也指稱環狀烴基，如環丙基，環丁基，環戊基和環己基。

五、發明說明 (11)

C₃₋₈環烷基-羰基的C₃₋₈部份指的是，例如環丙基，環丁基，環戊基和環己基。

含有波浪線的鍵意指"Y"基對甘胺鹽基-2-氰基吡咯啉部份體的接著點。

本發明N-(取代甘胺鹽基)-2-氰基吡咯啉可用，例如下述程序予以製備：將反應性(2-氰基吡咯啉)羰基亞甲基化合物與恰當的經取代胺偶合。更特別者，式I化合物可經由將式II化合物



此處X為反應性基(較佳者為鹵基例如氯，溴或碘，更佳者為氯)與式III化合物反應



此處Y為上面所定義者，並將所得式I化合物以自由形式或酸加成鹽形式回收。

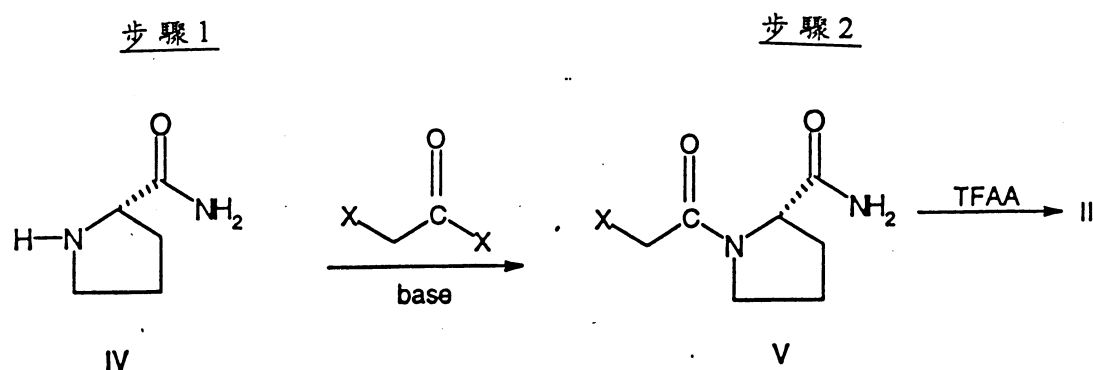
該偶合可經由將式II化合物與1至3當量，較佳者3當量的式III第一胺化合物反應而完成。該反應較佳者是在惰性有機溶劑，較佳者氯化脂族烴例如二氯甲烷，或環狀醚如四氫呋喃之中，於約0°至約35°C，較佳者約0°至約25°C的溫度下進行。

本發明化合物可從反應混合物分離出並用習用方式，如

五、發明說明(12)

層析術，予以純化。

式II起始化合物可用下面的兩步驟反應予以製備：



此處X為上文所定義者。

步驟1包括式IV L-脯胺醯胺化合物與稍微莫耳超量的鹵基乙醯基鹵化物例如氯乙醯基氯或溴乙醯基溴，及鹼，例如，無機鹼例如碳酸鉀，或有機鹼例如三乙胺，之反應。該反應方便地係在惰性有機溶劑，較佳者環狀醚例如四氫呋喃或氯化脂族烴例如二氯甲烷之內，在約0°至約25°C，較佳者約0°至約15°C的溫度下進行。

步驟2係有關步驟1中所製化合物，亦即式V化合物，用1至2當量三氟乙酸酐(TFAA)的脫水反應而得式II化合物。該脫水反應方便地係在惰性有機溶劑內，較佳者環狀醚例如四氫呋喃或氯化脂族烴例如二氯甲烷之內，於約0°至約25°C，較佳者約0°至約15°C的溫度下進行。

到目前為止，彼等的製備都沒有在本文中特別述及，式

五、發明說明 (13)

III第一胺化合物為已知者或可從已知化合物以已知方式或類似於已知的方法或類似於實施例中所述方法製備成。例如，式III胺化合物可經由將超量的1,2-二胺基-2-甲基丙烷與恰當的氯吡啶，氯嘧啶，酸氯化物，胺基甲醯氯或磺醯氯反應而製備成。例如，2-[(5-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基胺可以經由將2,5-二氯吡啶與超量的1,2-二胺基-2-甲基丙烷回流一段2至12小時之期間而製成。下列胺可用類似的方式製得：a)2-[(5-氯基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自5-氯基-2-氯吡啶，b)2-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自5-三氟甲基-2-氯吡啶，c)2-[(3-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自2,3-二氯吡啶，d)2-[(3,5-二氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自2,3,5-三氯吡啶，及e)2-[(3-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自2-氯-3-三氟甲基吡啶。下列胺可用類似方式，在室溫或更低溫下，於有機溶劑，例如四氫呋喃，及鹼，例如碳酸鉀，之存在中製得：a)2-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自對-甲基苯甲醯氯，b)2-[(4-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自2-氯-4-(三氟甲基)吡啶，c)2-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺，得自三甲基乙醯氯；d)2-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自4-氯苯甲醯氯，e)2-[[[(二異基胺基)羰基]胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自二異丙基胺基甲醯氯，及f)2-[[[(4-氯苯基)胺基]羰基]胺基]-1,1-二甲基乙胺，得自4-氯苯基異氰酸

五、發明說明 (14)

酯。此外，式III胺化合物可經由用超量的反-1,4-二胺基環己烷與恰當的氯吡啶，氯嘧啶，酸氯化物，胺基甲醯氯，氯苯并噻唑或磺醯氯反應而製得。例如，1-[4-[(5-氯基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺可用5-氯基-2-氯吡啶和兩當量的1,4-二胺基環己烷在室溫下於有機溶劑例如二氧陸園，及鹼，例如碳酸鉀之存在中反應一段2至48小時之期間而製得。下列胺可用類似方式製得：a) 1-[4-[(苯磺醯基)胺基]環己基]胺，可得自苯磺醯氯，b) 1-[4-(苯甲醯胺基)環己基]胺，得自苯甲醯氯，c) 1-[4-[(4-三氟甲基)-2-嘧啶基]胺基]環己基]胺，得自2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶，d) 1-[4-[(3-三氟甲基)-2-吡啶基]胺基]環己基]胺，得自3-三氟甲基-2-氯吡啶，e) 1-[4-[(4-氯苯基)磺醯基]胺基]環己基]胺，得自4-氯苯磺醯氯，f) 1-[4-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺，得自5-三氟甲基-2-氯吡啶，g) 1-[4-[(2-氯-4-嘧啶基)胺基]環己基]胺，得自2,4-二氯嘧啶，h) 1-[4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]環己基]胺，得自4-氯苯甲醯氯，i) 1-[4-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]環己基]胺，得自三甲基乙醯氯，j) 1-[4-[(2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺，得自2-氯苯并噻唑，在THF中回流18小時，k) 1-[4-[(4-氯基苯基)胺基]環己基]胺，得自4-胺基苄腈，在DMF中100°C下48小時，l) 1-[4-[(環己基羰基)胺基]環己基]胺，得自環己基羰基氯，m) 1-[4-[(5-氯-2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺，得自5-氯-2-氫硫基苯并噻唑，在>200°C下，1,4-二胺基環己烷作為溶劑中，一小時，n) 1-

五、發明說明 (15)

[4-[(4-三氟甲基)苯基]磺醯基]胺基]環己基]胺，得自4-(三氟甲基)苯磺醯氯；及o)1-[4-[(2-噻吩基)磺醯基]胺基]環己基]胺，得自2-(噻吩基)磺醯氯。再者，式III胺化合物可經由用反-4-胺基環己醇與恰當的氯吡啶，氯嘧啶，酸氯化物，胺基甲磺氯，氯苯并噻唑或磺醯氯反應而製得。例如，1-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]環己基]胺可經由將4-氯三氟甲苯(1.25當量)緩慢地添加到氫化鈉(3.00當量)和反-4-胺基環己醇(1.00當量)在DMF中的懸浮液中而製備成。在60°C下攪拌3小時且接著在室溫下攪拌18小時後可得到合意的胺。下列胺可用類似方式製得：a)1-[4-[4-(氯苯氧基)]環己基]胺，得自1-氯-4-氟苯，b)1-[4-[(3-三氟甲基)苯氧基]環己基]胺，得自1-氯-3-三氟甲基苯，及c)1-[4-(3-氯苯氧基)環己基]胺，得自1-氯-3-氟苯。再者，式III胺化合物可經由用第三丁基-4-哌啶基胺基甲酸酯與異氰酸酯和胺基甲磺氯反應，接著解去第三丁基胺基甲酸酯保護基而製備成。例如，1-[1-[(4-氯苯基)胺基]羰基]-4-哌啶基]胺，一鹽酸鹽可經由將4-氯苯基異氰酸酯(1.00當量)添加到第三丁基-4-哌啶基胺基甲酸酯(1.00當量)/四氫呋喃溶液中接著在冰水溫度下攪拌二小時，然後將所得脲解保護基(氯化氫/乙酸乙酯)。1-[1-[(二異丙胺基)羰基]-4-哌啶基]胺可用類似方式從二異丙基胺基甲磺氯製得。更者，式III胺化合物可用第三丁基-4-哌啶基胺基甲酸酯製得其中Z為H，Cl或甲氧基之1-[1-[4-(4-Z-苯基)-2-噻唑基]-4-哌啶基]胺。例如，1-[1-[4-(4-甲氧基苯基)-2-噻唑基]-

五、發明說明 (16)

4-哌啶基]胺，一氯化物可經由將苯甲醯基異硫氰酸酯(1.00當量)添加到第三丁基-4-哌啶基胺基甲酸酯(1.00當量)/四氫呋喃中接著在室溫下攪拌二小時而製備。將所得苯甲醯基異硫氰酸酯水解(K_2CO_3/H_2O ，回流24小時)得到硫脲，將其和1.00當量的2-溴-4'-甲氧基乙醯苯(EtOH, NEt_3 ，回流2小時)反應。解除第三丁基胺基甲酸酯保護基(HCl/乙酸乙酯)而得標的胺一鹽酸鹽。下列胺可用類似方法製得：a) 1-[1-(4-苯基-2-噻唑基)-4-哌啶基]胺，得自2-溴乙醯苯，及b) 1-[1-[4-(4-氯苯基)-2-噻唑基]-4-哌啶基]胺，可得自2-溴-4'-氯乙醯苯。

具有鹼基的式I化合物可經轉化成酸加成鹽，尤其是醫藥可接受的酸加成鹽。例如式I化合物的自由鹼可與鹽酸氣體反應形成相應的一-和二-鹽酸鹽，而將自由鹼與甲烷磺酸反應則形成對應的甲烷磺酸鹽形式。式I化合物的所有醫藥可接受酸加成鹽都要包括在本發明範圍之內。

從自由化合物與呈彼等的鹽形式的化合物之間的密切關係看來，於本文中指稱該化合物之任何時候，也包含對應的鹽，只要此等在該等情勢下為可能或恰當者即可。

諸化合物，包括彼等的鹽，也可以得到為彼等的水合物形式，或包括結晶所用的其他溶劑。

如上文指出者，所有的式I化合物，及彼等的對應醫藥可接受酸加成鹽，可用來抑制DPP-IV。式I化合物及其對應的醫藥可接受酸加成鹽對於抑制DPP-IV的能力可經由採用測量試驗化合物抑制來自人類結腸癌細胞萃取物的DPP-IV活

五、發明說明 (17)

性之能力所用的 Caco-2 DPP-IV 檢定予以證實。人類結腸癌細胞系 Caco-2 係得自 the American Type Culture Collection (ATCC HTB 37)。細胞分化以誘發 DPP-IV 表現係依 Reisher, et al. 在標題為 "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" 的 Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 90, pgs. 5757-5761 (1993) 文中所述者予以完成。細胞萃取物是從溶解化在 10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. 抑肽酶, 0.5% nonidet-P40, pH 8.0 中的細胞 4°C 下以 35,000 g 離心 30 分鐘以脫除細胞碎片而製備。該檢定係經由將 20 微克溶解化 Caco-2 蛋白質稀釋在檢定緩衝液 (25 mM Tris HCl pH 7.4, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, 1% 牛血清白蛋白) 到 125 微升最後體積後添加到微滴板的各洞中。60 分鐘後, 溫浸於室溫中, 經由添加 25 微升 1 mM 受質 (H-丙胺酸-脯胺酸-pNA; pNA 為對-硝基苯胺) 而起始的。在室溫下進行反應 10 分鐘後, 加入 19 微升體積的 25% 冰醋酸以停止反應。試驗化合物典型地係以 30 微升添加而檢定緩衝液體積則減低到 95 微升。使用 0-500 μ M 自由 pNA/檢定緩衝液溶液製作中自由對-硝基苯胺的標準曲線。所產生的曲線為直線並用來內插受質消耗量 [觸媒活性, 單位為毫微莫耳切出的受質/分)。終點係經由在 Molecular Devices UV Max 微滴定板讀機中於 405 nm 測量吸光度而測定的。

試驗化合物作為 DPP-IV 抑制劑的效力以 IC_{50} 表出, 使用 4-參數邏輯函數從 8-點, 劑量-反應曲線計算出的。

得到下列 IC_{50} 值:

五、發明說明 (18)

化 合 物	Caco-2 DPP-IV(nM)
實施例 1	2
實施例 2A	2
實施例 2B	5
實施例 2C	99
實施例 2D	44
實施例 2E	27
實施例 2F	45
實施例 2G	270
實施例 2H	79
實施例 2I	80
實施例 2J	41
實施例 2K	56
實施例 2L	3
實施例 2M	34
實施例 2N	5
實施例 2O	8
實施例 2P	15
實施例 2Q	30
實施例 2R	4
實施例 2S	3
實施例 2T	31
實施例 2U	39
實施例 2V	9

五、發明說明 (19)

實施例 2W	13
實施例 2X	22
實施例 2Y	12
實施例 2Z	66
實施例 2AA	56
實施例 2BB	19
實施例 2CC	29
實施例 2DD	156
實施例 2EE	23
實施例 2FF	15
實施例 2GG	22
實施例 2HH	18
實施例 2II	44
實施例 2JJ	94
實施例 2KK	28
實施例 2LL	61
實施例 2MM	22
實施例 3	124
實施例 4A	24
實施例 4B	35
實施例 4C	83
實施例 4D	114
實施例 5	36

裝
訂
線

五、發明說明(20)

式I化合物和其相應的醫藥可接受酸加成鹽抑制DPP-IV的能力也可以經由測量試驗化合物對於在人類和大鼠血漿內的DPP-IV活性之影響來測量，其中係採用Kubota, et al.在Clin. Exp. Immunol., Vol. 89, pgs. 192-197(1992)中名為"Involve ment of dipeptidylpeptidase IV in an in vivo immune response"文中所述的檢定。簡言之，係將5微升的血漿加到96-洞平底微滴板(Falcon)中，接著添加5微升80 mM $MgCl_2$ /溫浸緩衝液(25 mM HEPES, 140 mM NaCl, 1% RIA-級BSA, pH 7.8)。在室溫下溫浸60分鐘之後，添加10微升含有0.1 mM受質(H-甘胺酸-脯胺酸-AMC；AMC為7-胺基-4-甲基香亞素)以起始反應。用鋁箔覆蓋該板(或保持在黑暗中)並在室溫下溫浸20分鐘。於20分鐘的反應之後，使用CytoFluor 2350螢光計測量螢光(激發380 nm，發射460 nm，敏感度設定4)。試驗化合物典型地係以2微升添加而檢定緩衝液體積則減低到13微升。使用0-50 μM AMC/檢定緩衝液溶液製作自由AMC的螢光度-濃度曲線。所產生的曲線為直線者且用來內插受質消耗量濃度(觸媒活性，單位為毫微莫耳切下的受質/分)。如同前一檢定一般，試驗化合物作為DPP-IV抑制劑的效力係表為 IC_{50} ，其係從8-點，劑量-反應曲線使用4參數邏輯函數計算而得者。

得到下面的 IC_{50} 值：

五、發明說明 (21)

化合物	人類血漿DPP-IV(nM)	大鼠血漿DPP-IV(nM)
實施例1	30	6
實施例2A	10	5
實施例2B	59	11
實施例2C	50	25
實施例2D	93	71
實施例2E	27	19
實施例2F	46	37
實施例2G	153	111
實施例2H	79	46
實施例2I	73	31
實施例2J	421	49
實施例2K	305	38
實施例2L	9	4
實施例2M	10	6
實施例2N	10	5
實施例2O	8	9
實施例2P	16	11
實施例2Q	38	38
實施例2R	23	15
實施例2S	4	2
實施例2T	26	37
實施例2U	27	14

裝
訂
線

五、發明說明(22)

實施例2V	28	11
實施例2W	19	7
實施例2X	47	20
實施例2Y	124	37
實施例2Z	122	88
實施例2AA	33	16
實施例2BB	38	13
實施例2CC	38	21
實施例2DD	66	38
實施例2EE	150	46
實施例2FF	94	42
實施例2GG	20	10
實施例2HH	18	10
實施例2II	37	12
實施例2JJ	45	5
實施例2KK	38	12
實施例2LL	649	123
實施例2MM	71	58
實施例3	204	107
實施例4A	48	20
實施例4B	77	31
實施例4C	68	48
實施例4D	104	59
實施例5	5	4

五、發明說明(23)

從彼等抑制DPP-IV的能力看來，式I化合物和其相應的醫藥可接受酸加成鹽可用來治療由DPP-IV抑制所媒介出的徵狀。基於上述及文獻中的發現，預期本文所揭示的化合物可用來治療病況，例如：非-胰島素-依賴型糖尿病，關節炎，肥胖症，異體移植及降血鈣素型骨疏鬆症。此外，基於似胰增血糖素肽的角色(例如GLP-1和GLP-2)及彼等與DPP-IV抑制的關聯，預期本文所揭示的化合物可用來，例如，產生鎮靜性或解焦慮性效應，或衰減手術後分解代謝變化及對壓力的激素反應，或減低血肌梗塞的死亡率和罹病率，或治療與上述可由GLP-1及/或GLP-2水平媒介成的效應相關之病況。

更特定言之，例如，式I化合物和其相應的醫藥可接受酸加成鹽可改良對於口服葡萄糖挑激(challenge)的早期胰島素反應，因而，可用來治療非-胰島素-依賴型糖尿病。式I化合物和其相應的醫藥可接受酸加成鹽改良對口服葡萄糖挑激的早期胰島素反應之能力可根據下列方法在胰島素抗拒型大鼠體內測量：

將已用高脂肪食物(飽和脂肪=57%卡)2-3週的雄Sprague-Dawley大鼠在試驗日禁食約2小時，分成7-10隻/組，並用10微莫耳/公斤的試驗化合物/羧甲基纖維素經口投服。以10微莫耳/公斤在服用葡萄糖(1克/公斤p.o.)之前給用的每一種試驗化合物可導致在研究中血漿DPP-IV活性的明顯抑制。例如，實施例2N化合物，以10微莫耳/公斤(n=7-8)在服用葡萄糖(1克/公斤p.o.)十分鐘之前給口

五、發明說明 (24)

給用時，可導致研究中血漿DPP-IV活性的80%抑制率。對於從長期頸靜脈插管於不同時點採集到的血樣分析血漿葡萄糖濃度分析。數據係表為相對於媒劑處理的對照動物之血漿葡萄糖曲線下面積的%減低率。得到下列結果：

化 合 物	於10微莫耳/公斤的血漿葡萄糖漂移程度(p=0.01)
實施例2N	39%

要用來治療由DPP-IV抑制所媒介的徵狀之式I化合物及彼等的醫藥可接受酸加成鹽之正確劑量決定於數項因素，包括要治療的徵狀之宿主，本質及嚴重性，給藥方式，及所採用的特別化合物。不過，一般而言，DPP-IV抑制媒介的徵狀可在0.002-5，較佳者0.02-2.5毫克/公斤體重的每日劑量或，對於大部份較大型靈長類，於0.1-250，較佳為1-100毫克的每日劑量下，經腸地，如經口，或非經腸地，如靜脈內，較佳者為經口，給用式I化合物或其對應的醫藥可接受鹽而有效地治療。典型的口服劑量單位為0.01-0.75毫克/公斤，每日一至三次。通常，先給用小劑量再逐漸增高劑量直到定出對於治療下的宿主為最適的劑量為止。劑量的上限係受到副作用所限制且可經由對接受治療的宿主施以試驗而定出。

式I化合物和其醫藥可接受酸加成鹽可與一或多種醫藥可接受的載劑及，視需要者，一或多種習用醫藥佐劑相組合，且可呈錠，膠囊，caplets，等形式經腸給用，或以無菌注射溶液或懸浮液形式，非經腸地，如靜脈內，給用。經腸及非經腸組合物可藉傳統方式予以製備。

裝
訂
線

五、發明說明(25)

式I化合物，及其對應的醫藥可接受酸加成鹽，可經調配成經腸或非經腸用的醫藥組合物，其中含有一量的可以有效地治療由DPP-IV抑制所媒介的症狀之活性物質，該等組合物係呈單位劑量形式且彼等組合物包括醫藥可接受的載劑。

式I化合物(包括其亞範圍內的每一者及每一實施例)可用其鏡像異構地純形式(如，ee>98%，較佳者>99%)或與R鏡像異構物一起，如呈外消旋形式者，進行給藥。上述劑量範圍以基於式I化合物者(排除R鏡像異構物的量)。

本發明更有關一種組合，特別者一種組合製劑或醫藥組合物，包括式I化合物或其醫藥可接受鹽及至少一種不同的抗糖尿病劑(如，一或兩種不同的抗糖尿病劑)或其醫藥可接受鹽。

適當的抗糖尿病劑為，例如，選自下列的組合之中者：胰島素訊息途徑調制劑，如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPases)的抑制劑，非-小分子擬化合物及穀胺醯胺-果糖-6-磷酸轉醯胺基酶之抑制劑(GFAT)，會影響調節不良的肝葡萄糖產生之化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的抑制劑，果糖-1,6-雙磷酸酶(F-1,6-BPase)的抑制劑，肝糖磷酸化酶(GP)的抑制劑，胰增血糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)的抑制劑，丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑，胰島素敏感性增強劑，胰島素分泌增強劑， α -葡萄糖苷酶抑制劑，胃排空抑制劑，胰島素，及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑等供同時，分開或依序使用。

五、發明說明 (26)

"PTPase抑制劑的例子包括，但不限於在下列之中所述及者：美國專利第6,057,316號，美國專利第6,001,867號，WO 99/58518，WO 99/58522，WO 99/46268，WO 99/46267，WO 99/46244，WO 99/46237，WO 99/46236，WO 99/15529及Poucheret et al.的Mol. Cell Biochem. 1998, 188, 73-80。

"非-小分子擬化合物"的例子包括，但不限於在Science 1999, 284; 974-97，特別者L-783,281，及WO 99/58127，特別是CLX-901之中所揭示者。

"GFAT抑制劑"的例子包括，但不限於在Mol. Cell Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77中所揭示者。

"G6Pase抑制劑"一詞於本文中用以指可經由減低或抑制G6Pase活性而減少或抑制肝的糖生成作用之化合物或組合物。彼等化合物的例子揭示於WO 00/14090, WO 99/40062, WO 98/40385, EP 682024, 和Diabetes 1998, 47, 1630-1636。

"F-1,6-BPase抑制劑"一詞於本文中用以指可經由減低或抑制F-1,6-BPase活性而減少或抑制肝的糖生成作用之化合物或組合物。彼等化合物的例子揭示於WO 00/14095，WO 99/47549，WO 98/39344，WO 98/39343，和WO 98/39342。

"GP抑制劑"一詞於本文中意指可經由減低或抑制GP活性而減少或抑制肝的糖生成作用之化合物或組合物。此等化合物的例子揭示於EP 978279，美國專利第5998463號，WO 99/26659，EP 846464，WO 97/31901，WO 96/39384，WO 96/39385中所揭示者和特別者CP-91149如在Proc. Natl. Acad Sci USA 1998, 95, 1776-1781中所述及者。

五、發明說明(27)

"胰增血糖素受體拮抗劑"一詞於本文中特別用來相關於在WO 98/04528中所述的化合物，特別是BAY27-9955，和在下列之中所述及者：Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918，尤其是CP-99,711, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157，尤其是NNC 92-1687；和J. Biol Chem. 1999, 274；8694-8697，尤其是L-168,049，及在US 5,880,139，WO 99/01423，US 5,776,954，WO 98/22109，WO 98/22108，WO 98/21957和WO 97/16442之中所揭示的諸化合物。

"PEPCK抑制劑"一詞於本文中用以指可經由減低或抑制PEPCK活性而減少或抑制肝的葡萄糖生成之化合物或組合物。此等化合物的例子揭示於美國專利第6,030,837號及Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99之中。

"PDHK抑制劑"一詞於本文中意指丙酮酸脫氫酶激酶的抑制劑且包括，但不限於，Aicher et al.在J. Med. Chem. 42(1999)2741-2746中所揭示的化合物。

"胰島素敏感性增強劑"一詞於本文中意指可增強組織對胰島素的敏感性之任何及所有藥學活性化合物。胰島素敏感性增強劑包括，如GSK-3抑制劑，類視色素X受體(RXR)激動劑，Beta-3 AR激動劑，UCPs激動劑，抗糖尿病性噻唑啉二酮(glitazones)，非-glitazone型PPAR γ 激動劑，雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑，抗糖尿病性含鈆化合物及雙胍類，如二甲雙胍(metformin)。

胰島素敏感性增強劑較佳者為選自下列的組合之中者：抗糖尿病性噻唑啉二酮，抗糖尿病性含鈆化合物及二甲雙

五、發明說明(28)

胍。

於一較佳具體實例中，胰島素敏感性增強劑為二甲雙胍。

"GSK-3抑制劑"例子包括，但不限於在WO 00/21927和WO 97/41854中所揭示者。

"RXR激動劑"意指化合物或組合物，其在與RXR同元二體物或雜二體物組合時可增加RXR的轉錄調節活性，如以諳於此技者所知的檢定所測量者，包括，但不限於，在下列之中所述或揭示的"共-轉染"或"順-反"檢定法：美國專利第4,981,784；5,071,773；5,298,429；5,506,102號；WO 89/05355，WO 91/06677，WO 92/05447，WO 93/11235，WO 95/18380，PCT/US93/04399，PCT/US94/03795和CA 2,034,220，彼等皆併於本文中作為參考。其包括，但不限於，可將RXR比將RAR優先活化的化合物(亦即，RXR特異性激動劑)，及可將RXR和RAR兩者活化的激動劑(亦即pan激動劑)。其亦包括可於某些細胞範疇但不在其他者之內活化RXR之化合物(亦即，部份激動劑)。在下列論文、專利和專利申請案中所揭示或所述及而具有RXR激動劑活性的化合物都併於本文作為參考：美國專利第5,399,586和5,466,861號，WO 96/05165，PCT/US95/16842，PCT/US95/16695，PCT/US93/10094，WO 94/15901，PCT/US92/11214，WO 93/11755，PCT/US93/10166，PCT/US93/10204，WO 94/15902，PCT/US93/03944，WO 93/21146，臨時申請案60,004,897及60,009,884；Boehm, et al. J. Med. Chem. 38(16)：3146-3155, 1994；Boehm, et al. J. Med. Chem. 37(18)：2930-2941, 1994；Antras et al., J. Biol. Chem. 266：

五、發明說明(29)

1157-1161(1991); Salazar-Olivo et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 204 : 157-263 (1994) 和 Safanova, Mol. Cell. Endocrin. 104 : 201-211(1994)。RXR特異性激動劑包括，但不限於，LG 100268(亦即，2-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-環丙基]-吡啶-5-羧酸)和LGD 1069(亦即，4-[(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)-2-羧基]-苯甲酸)，及彼等的類似物，衍生物和醫藥可接受鹽。LG 100268和LGD 1069的構造和合成揭示於Boehm, et al. J. Med. Chem. 38(16): 3146-3155, 1994之中，其併於本文作為參考。Pan激動劑包括，但不限於，ALRT 1057(亦即，9-順視黃酸)，和其類似物，衍生物和醫藥可接受鹽。

"Beta-3 AR激動劑"的例子包括，但不限於CL-316,243 (Lederle Laboratories)及在下列之中所揭示者：WO 99/29672，WO 98/32753，WO 98/20005，WO 98/09625，WO 97/46556，WO 97/37646及美國專利第5,705,515號。

"UCPs激動劑"一詞於本文中意指UCP-1，較佳者UCP-2且甚至更佳者UCP-3的激動劑。UCPs揭示於Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82(1997)之中。此種激動劑為可增加UCPs活性的化合物或組合物。

抗糖尿病性噻唑啉二酮類(glitazone)為，例如，(S)-((3,4-二氫-2-(苯甲基)-2H-1-苯并呋喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(englitazone)，5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-酮基丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(darglitazone)，5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基]-甲

五、發明說明(30)

基}-噻唑啉-2,4-二酮(ciglitazone), 5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF 2189), 5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246), 5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637), 雙{4-[(2,4-二酮基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷(YM 268), 5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075), 5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羧胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108), 5-{4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基}-噻唑啉-2,4-二酮, 5-{3-(4-氯苯基)-2-丙炔基-5-萘磺醯基}噻唑啉-2,4-二酮, 5-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮, 5-{[4-(2-甲基-2-吡啶基胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(rosiglitazone), 5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(pioglitazone), 5-{[4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(troglitazone), 5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555), 5-{[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(T-174)和5-(2,4-二酮基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲醯胺(KRP297)。

Glitazones 5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(pioglitazone, EP 0 193 256 A1), 5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑

五、發明說明(31)

啉-2,4-二酮(rosiglitazone, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-(3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-基)甲氧基]-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(troglitazone, EP 0 139 421), (S)-[(3,4-二氫-2-(苯甲基)-2H-1-苯并呋喃-6-基)-甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(englitazone, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-二酮基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲醯胺(KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-氟苄氧基)萘-2-基甲基]噻唑啉-2,4-二酮(MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-酮基丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(darglitazone, EP 0 332 332), 5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637, US 4,997,948), 5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(ciglitazone, US 4,287,200)等於每一例中都概括且特異地揭示於每一物質後面的括號內所引述之文件中, 於每一例中, 特別是操作實施例的化合物揭示及最後產物, 最後產物的主體, 醫藥製劑和申請專利範圍都併於本申請案中作為對這些文獻的參考。DRF2189和5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑啉-2,4-二酮的製備載於B.B. Lohray et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; 實施例2d和3g, 第1627和1628頁中。5-[3-(4-氟苯基)-2-丙炔基]-5-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮和本文提及的其中A為苯乙炔基的其他化合物之製備可根據J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091中所述方法進行。

五、發明說明(32)

特別者，MCC555可按EP 0 604 983 B1第49頁，30至45行中所揭示者予以調配；englitazone可按EP 0 207 605 B1第6頁，52行到第7頁，第6行中所揭示者，或類似於第24頁的實施例27或28予以調配；且darglitazone和5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)可按EP 0 332 332 B1的第8頁，第42行到54行中所揭示者予以調配。AY-31637可按US 4,997,948第4欄，32至51行中所揭示者予以給用而rosiglitazone係揭示於EP 0 306 228 A1的第9頁，32行到40行中，後者較佳者係呈其順丁烯二酸鹽形式。Rosiglitazone可用其在商標名AVANDIATM下所售出之形式給用。Troglitazone可用其在商標名ReZulinTM，PRELAYTM，ROMOZINTM(英國)或NOSCALTM(日本)之下出售的形式給用。Pioglitazone可依EP 0 193 256 A1的實施例2中所揭示者予以給用，較佳者係呈一鹽酸鹽形式者。對應於單一患者的需要，可以按其在如商標名ACTOSTM下出售的形式服用pioglitazone。Ciglitazone可按，例如US 4,287,200的實施例13中所揭示者調配。

非-glitazone型PPAR γ 激動劑為特別者N-(2-苯甲噁基苯基)-L-酪胺酸類似物，如GI-262570，和JTT501。

"雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑"一詞於本文中意指同時為PPAR γ 和PPAR α 的激動劑之化合物。較佳的雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑為特別者 ω -[(酮基噻唑啉基烷氧基)苯基]-烷酸酯及其類似物，非常特別者為化合物DRF-554158，其載於WO 99/08501之中 Fukui在Diabetes 2000,

五、發明說明 (33)

49(5), 759-767中所述的化合物NC-2100。

較佳者，抗糖尿病性含釩化合物為一種雙牙單質子型鉗合劑的生理可耐受性釩錯合物，其中該鉗合劑為 α -羥基吡喃酮或 α -羥基吡啶酮，特別是在US 5,866,563的實施例中所揭示者，其操作實施例併於本文作為參考，或其醫藥可接受鹽。

降糖片(二甲雙胍)和其鹽酸鹽的製備係現有技藝且首先為Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794所揭示。二甲雙胍可用例如在商標名GLUCOPHAGETM之下出售的形式給用。

胰島素分泌增強劑為具有促進胰島素從胰 β 細胞分泌的性質之藥學活性化合物。胰島素分泌增強劑的例子包括胰增血糖素受體拮抗劑(參看上文)，磺醯脲衍生物，腸促胰島素激素，尤其是似胰增血糖素肽-1(GLP-1)或GLP-1激動劑， β -細胞咪唑啉受體拮抗劑，及短期-作用性胰島素促分泌素，如抗糖尿病性苯乙酸衍生物，抗糖尿病性D-苯丙胺酸衍生物及T. Page et al.在Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468中所述的BTS 67582。

磺醯脲衍生物為，例如，glisoxepid，glyburide，glibenclamide，醋磺環己脲(acetohexamide)，chloropropamide，glibornuride，甲苯磺丁脲(tolbutamide)，甲磺氮革脲(tolazamide)，glipizide，氮磺丁脲(carbutamide)，gliquidone，glyhexamide，phenbutamide，或甲磺環己脲(tolcyclamide)；且較佳者為glimepiride或gliclazide，甲苯磺

五、發明說明 (34)

丁脲，glibenclamide，gliclazide，glibornuride，gliquindone，glisoxepid和glimepiride可用彼等分別在商標名RASTINON HOECHST™，AZUGLUCON™，DIAMICRON™，GLUBORID™，GLURENORM™，PRO-DIABAN™和AMARYL™下出售的形式給用。

GLP-1為一種促胰島素蛋白質，載於，如，W.E. Schmidt et al., Diabetologia 28, 1985, 704-707和US 5,705,483之中。
"GLP-1激動劑"一詞於本文中係用以指GLP-1(7-36)NH₂的變異體和類似物，其揭示於，特別者，US 5,120,712，US 5,118,666，US 5,512,549，WO 91/11457及C. Orskov et al., J. Biol. Chem. 264(1989)12826之中。"GLP-1激動劑"一詞特別包括如GLP-1(7-37)之化合物，於該化合物中Arg³⁶的羧基端鹽基官能性係更換為在GLP-1(7-36)NH₂第37位置上的Gly，及其變異體和類似物包括GLN⁹-GLP-1(7-37)，D-GLN⁹-GLP-1(7-37)，乙鹽基-LYS⁹-GLP-1(7-37)，LYS¹⁸-GLP-1(7-37)，及，特別者，GLP-1(7-37)OH，VAL⁸-GLP-1(7-37)，GLY⁸-GLP-1(7-37)，THR⁸-GLP-1(7-37)，MET⁸-GLP-1(7-37)和4-咪唑丙鹽基-GLP-1。特別較佳者的GLP激動劑類似物exendin-4，為Greig et al在Diabetologia 1999, 42, 45-50中所述者。

"β-細胞咪唑啉受體拮抗劑"一詞於本文中係指在WO 00/78726及Wang et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 278 ; 82-89中所述者，例如PMS 812。

抗糖尿病性苯乙酸衍生物較佳者為repaglinide或其醫藥可接受鹽。

五、發明說明 (35)

最佳者，抗糖尿病性D-苯丙胺酸衍生物為nateglinide或其醫藥可接受鹽。

Nateglinide(N-[(反-4-異丙基環己基)-羰基]-D-苯丙胺酸，EP 196222和EP 526171)和repaglinide((S)-2-乙氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]胺基]-2-酮基乙基}苯甲酸，EP 0 147 850 A2，特別是在第61頁的實施例11，及EP 0 207 331 A1)，於每一例中都概括且特定地揭示於每一物質後面括號內引述的文件中，於各例中，特別是操作實施例的化合物揭示和最後產物，最後產物的主體，醫藥製備和申請專利範圍都以引述彼等文章的方式併於本申請案中。nateglinide一詞於本文中係包括晶體變體(同質多晶體)，例如分別揭示於EP 0526171 B1或US 5,488,510之中者，彼等的主體都併於本申請案中，尤其是申請專利範圍第8至10項的主體以及有關B-型晶體變體的對應參考文。較佳者，於本文中係使用B-或H-型，更佳者H-型。Repaglinide可用其在商標名NovoNormTM下出售的形式給用。Nateglinide可用其在商標名STARLIXTM下出售的形式給用。

α -葡萄糖苷酶抑制劑為醫藥活性化合物，其可抑制小腸 α -葡萄糖苷酶酵素，該等酵素可將非-吸附性複合碳水化合物分解成可吸收的單糖類。此等化合物的例子為acarbose，N-(1,3-二羥基-2-丙基)valiolamine(voglibose)和1-去氧野苳黴素衍生物miglitol。Acarbose為4",6"-二去氧-4"-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-三羥基-3-羥甲基-2-環己烯胺基}麥芽三糖。acarbose的構造可描述為O-4,6-二去氧-4-

五、發明說明 (36)

{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-三羥基-3-(羥甲基)-2-環己烯-1-基]-胺基}- α -D-吡喃葡萄糖苷基-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-吡喃葡萄糖苷基-(1 $\rightarrow$ 4)-D-吡喃葡萄糖。Acarbose(US 4,062,950和EP 0 226 121)概括地及特定地揭示於括號中所引述的文件中，特別是操作實施例的化合物揭示及最後產物，最後產物的主體，醫藥製劑及申請專利範圍都併於本申請案以作為對這些文章的參考。對應於單一病人的需要，可以用其在商標名 GLUCOBAYTM之下出售的形式給用 acarbose。Miglitol可用其在商標名 DIASTABOL 50TM下出售的形式給用。

α -葡萄糖苷酶抑制劑較佳者係選自 acarbose，voglibose和 miglitol所成組合之中。

"胃排空抑制劑"除了 GLP-1 以外的例子包括，但不限於在 J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048，之中所揭示者，特別者 CCK-8，及在 Diabetes Care 1998; 21; 897-893 中所揭示者，特別是 Amylin 和其類似物，如 Pramlintide。Amylin 也載於 O.G. Kolterman et al. Diabetologia 39, 1996, 492-499。

" α_2 -腎上腺素能拮抗劑"的例子包括，但不限於在 Diabetes 36, 1987, 216-220 中所述的 midaglizole。

同樣地包括對應的非鏡像異構物以及對應的同質多晶物，如晶體變體，彼等係經揭示於所引述的專利文件中。

於本發明一非常較佳具體實例中，其他的抗糖尿病性化合物係選自下列之中者：nateglinide，repaglinide，二甲雙

五、發明說明(37)

脲，rosiglitazone，pioglitazone，troglitazone，glisoxepid，glyburide，glibenclamide，醋磺環己脲，chloropropamide，glibornuride，甲苯磺丁脲，甲磺氮革脲，glipizide，氮磺丁脲，gliquidone，glyhexamide，phenbutamide，甲磺環己脲，glimepiride和gliclazide，或彼等化合物的醫藥可接受鹽。最佳者為nateglinide，repaglinide或二甲雙脲，及再者，pioglitazone，rosiglitazone或troglitazone。

由條碼，俗名或商品名所識別的活性劑之構造可得自標準摘要本的實際編輯中"The Merck Index"或得自資料庫，如Patents International(如IMS World Publications)。其相應的內容併於本文作為參考。任何諳於此技者都可完全地鑑別該等活性劑且，根據這些參考文獻，同樣能夠製造及以標準檢驗方法，試管內(in vitro)和活體內(in vivo)地，檢驗醫藥適應症和屬性。

本發明組合物特別可用來預防，延緩進展或治療由二肽基肽酶-IV(DPP-IV)所媒介的徵狀，特別是糖尿病，更特別者第2型糖尿病，受損的葡萄糖耐性(IGT)之徵狀，受損的禁食血漿葡萄糖之徵狀，代謝性酸中毒，酮中毒，關節炎，肥胖症和骨疏鬆症；用以預防，延緩進展或治療此等徵狀；此等組合對於哺乳動物的化粧處理(cosmetic treatment)之用途以促成化粧有益的體重減損。

諳於此技者可以完全地選擇相關的動物試驗模型以證明前述及後文提及的治療適應症和有益效應。

本發明更有關一種商業包裝，其包括本發明化合物或本

五、發明說明 (38)

發明組合，加上說明同時，分開或依序使用之指示。

下面諸實施例係顯示出本發明所涵蓋的代表性化合物及彼等的合成。不過，必須清楚地了解彼等是只供闡明目的所用者。

實施例 1

1-[[[2-[(5-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氯基-(S)-吡咯啉，一鹽酸鹽

A. 1-氯乙醯基-2-(S)-氯基吡咯啉

於20.0克(180.0毫莫耳)氯乙醯氯和97克(0.70毫莫耳)碳酸鉀在150毫升四氫呋喃中的機械攪拌溶液中於45分鐘期間滴加入L-脯胺醯胺20.0克(180.0毫莫耳)/500毫升四氫呋喃溶液。再於室溫下機械攪拌此反應二小時。然後過濾反應物以脫除鉀鹽並將濾液以 Na_2SO_4 脫水。過濾脫除掉 Na_2SO_4 並於此無色濾液中一整份地添加三氟乙酸酐(25.0毫升，0.180毫莫耳)。然後在室溫下機械攪拌反應一小時並將所得透明黃/橘色溶液經由rotovap予以濃縮。於濃縮油中添加乙酸乙酯並再經由rotovap濃縮以脫除掉超剩的三氟乙酸酐。此脫除操作經重複實施三次。

將所得油在乙酸乙酯與水之間分溶。然後將產物萃取到乙酸乙酯內並用乙酸乙酯萃洗水層兩次。接著將合併有機層用水和食鹽水依序萃洗，以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮而得黃色固體1-氯乙醯基-2-(S)-氯基吡咯啉。

另外，該反應可經由使用，鹼，混合物如2-乙基-己酸/氫化鈉來進行。

五、發明說明 (39)

B. 呈自由鹼形式的標題化合物之製備

於裝有 60 毫升 CH_2Cl_2 的 200 毫升燒瓶中加入 1.85 克 (9.27 毫莫耳) 2-[(5-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙胺和 3.95 克 K_2CO_3 ，並將混合物置於水浴中冷卻。於此冷卻混合物中慢慢加入 1.20 克 (7.14 毫莫耳) 上面 A) 中所製氯化化合物 / 30 毫升 CH_2Cl_2 。在室溫下攪拌所得混合物 2 天。然後過濾脫除掉 K_2CO_3 並將濾液經由旋轉蒸發予以濃縮。之後將粗製形式在矽膠上採用 SIMS/Biotage 快速層析術系統和 3% 甲醇 / 二氯甲烷溶液作為溶析劑予以純化而得黏稠黃色固體自由鹼形式的標題化合物。

C. 標題化合物之製備

將上面 B) 中所製自由鹼化合物溶解在 20 毫升無水四氫呋喃中，通入氯化氫 20 秒。攪拌反應 5 分鐘後，旋轉蒸發濃縮接著高真空泵乾而得蒼白色固體標題化合物，熔點：164-166°C。 ^{13}C NMR(ppm) = 119.17。

實施例 2

基本上依照實施例 1 的程序，並以一當量的上文所述或市面上可取得之下列胺取代其中的胺：

- a) 1-[2-[(5-氯基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- b) 1-[2-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- c) 1-[2-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- d) 1-[2-[(3-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- e) 1-[2-[(4-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]

五、發明說明(40)

胺；

- f) 1-[2-[(3,5-二氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- g) 1-[2-[(3-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- h) 1-[2-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- i) 1-[2-[(4-氯-苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- j) 1-[2-[(二異丙基胺基)羰基]胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- k) 1-[2-[[4-氯-苯基)胺基]羰基]胺基]-1,1-二甲基乙基]胺；
- l) 1-[4-[(5-氯基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺；
- m) 1-[4-[(苯磺醯基)胺基]環己基]胺；
- n) 1-[4-(苯甲醯胺基)環己基]胺；
- o) 1-[4-[[4-三氟甲基)-2-嘧啶基]胺基]環己基]胺；
- p) 1-[4-[(3-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺；
- q) 1-[4-[(4-氯-苯基)磺醯基]胺基]環己基]胺；
- r) 1-[4-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺；
- s) 1-[4-[(2-氯-4-嘧啶基)胺基]環己基]胺；
- t) 1-[4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]環己基]胺；
- u) 1-[4-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]環己基]胺；
- v) 1-[4-[(2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺；
- w) 1-[4-[(4-氯基-苯基)胺基]環己基]胺；
- x) 1-[4-[(環己基羰基)胺基]環己基]胺；
- y) 1-[4-[(5-氯-2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺；

五、發明說明(41)

z) 1-[4-[[[(4-三氟甲基)苯基]磺醯基]胺基]環己基]胺；

aa) 1-[4-[[[(2-噻吩基)磺醯基]胺基]環己基]胺；

bb) 1-[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基]胺(市售者)；

cc) 1-(1,1-二甲基-2-苯基乙基)胺(市售者)；

dd) 1-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺(市售者)；

ee) 1-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]環己基]胺；

ff) 1-[4-[4-(氟苯氧基)]環己基]胺；

gg) 1-[4-[(3-三氟甲基)苯氧基]環己基]胺；

hh) 1-[4-(3-氟苯氧基)環己基]胺；

ii) 1-[1-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基]-4-哌啶基]胺；

jj) 1-[1-[(二異丙胺基)羰基]-4-哌啶基]胺；

kk) 1-[1-(4-苯基-2-噻唑基)-4-哌啶基]胺；

ll) 1-[1-[4-(4-氟苯基)-2-噻唑基]-4-哌啶基]胺；和

mm) 1-[1-[4-(4-甲氧基苯基)-2-噻唑基]-4-哌啶基]胺；

製得下列產物，為鹽酸鹽或，若實施例1中的(C)未實施時，為自由鹼：

A) 1-[[[2-[(5-氟基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體自由鹼(熔點=47-49°C，¹³C NMR δ 118.87 ppm(CN))；

B) 1-[[[2-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，蒼白色固體二鹽酸鹽(熔點=170-172°C，¹³C NMR δ 119.31 ppm(CN))；

C) 1-[[[2-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體自由鹼(熔點

五、發明說明 (42)

=40-42°C, ^{13}C NMR δ 118.11 ppm(CN));

D) 1-[[[2-[(3-氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體二鹽酸鹽(熔點=144-146°C, ^{13}C NMR δ 118.21 ppm(CN));

E) 1-[[[2-[(4-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體自由鹼(熔點=38-40°C, ^{13}C NMR δ 119.57 ppm(CN));

F) 1-[[[2-[(3,5-二氯-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體二鹽酸鹽(熔點=108-110°C, ^{13}C NMR δ 119.34 ppm(CN));

G) 1-[[[2-[(3-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體二鹽酸鹽(熔點=112-114°C, ^{13}C NMR δ 118.18 ppm(CN));

H) 1-[[[2-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=225-227°C, ^{13}C NMR δ 119.24 ppm(CN));

I) 1-[[[2-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色結晶固體一鹽酸鹽(熔點=121-123°C, ^{13}C NMR δ 119.34 ppm(CN));

J) 1-[[[2-[[[(二異丙基胺基)羰基]胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 橘色固體一鹽酸鹽(熔點=128-130°C, ^{13}C NMR δ 118.10 ppm(CN));

K) 1-[[[2-[[[(4-氯苯基)胺基]羰基]胺基]-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 黃色固體一鹽酸鹽

五、發明說明(43)

(熔點 = 112-114°C, ^{13}C NMR δ 119.67 ppm(CN));

L) 1-[[[4-[(5-氟基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體二鹽酸鹽(熔點 = 242-244°C, ^{13}C NMR δ 119.31 ppm(CN));

M) 1-[[[4-[(苯磺醯基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點 = 120-122°C, ^{13}C NMR δ 119.25 ppm(CN));

N) 1-[[[4-(苯甲醯胺基)環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色絮狀固體自由鹼(熔點 = 78-80°C, ^{13}C NMR δ 119.68 ppm(CN));

O) 1-[[[4-[(4-三氟甲基)-2-嘧啶基]胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體二鹽酸鹽(分解 > 300°C, ^{13}C NMR δ 119.97 ppm(CN));

P) 1-[[[4-[(3-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體二鹽酸鹽(熔點 = 289-292°C, ^{13}C NMR δ 119.65 ppm(CN));

Q) 1-[[[4-[(4-氟苯基)磺醯基]胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點 = 160-162°C, ^{13}C NMR δ 119.19 ppm(CN));

R) 1-[[[4-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 非常淡的黃色固體二鹽酸鹽(熔點 = 270-273°C, ^{13}C NMR δ 119.02 ppm(CN));

S) 1-[[[4-[(2-氟-4-嘧啶基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體二鹽酸鹽(熔點 = 290-293°C

五、發明說明 (44)

, ^{13}C NMR δ 119.28 ppm(CN)) ;

T) 1-[[[4-[(4-氯苯甲酰基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=260-263°C, ^{13}C NMR δ 119.29 ppm(CN)) ;

U) 1-[[[4-[(2,2-二甲基-1-酮基丙基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=290-294°C, ^{13}C NMR δ 119.3 ppm(CN)) ;

V) 1-[[[4-[(2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體二鹽酸鹽(熔點=246-248°C, ^{13}C NMR δ 119.32 ppm(CN)) ;

W) 1-[[[4-[(4-氯基苯基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色固體二鹽酸鹽(熔點=165-167°C, ^{13}C NMR δ 119.29 ppm(CN)) ;

X) 1-[[[4-[(環己基羰基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=189-190°C, ^{13}C NMR δ 119.34 ppm(CN)) ;

Y) 1-[[[4-[(5-氯-2-苯并噻唑基)胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色絮狀固體二鹽酸鹽(熔點=290-294°C, ^{13}C NMR δ 120.32 ppm(CN)) ;

Z) 1-[[[4-[[[(4-三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 非常淡的黃色固體一鹽酸鹽(熔點=135-137°C, ^{13}C NMR δ 119.17 ppm(CN)) ;

AA) 1-[[[4-[(2-噻吩基)磺酰基]胺基]環己基]胺基]乙酰基]-2-氯基-(S)-吡咯啉, 白色絮狀固體一鹽酸鹽(熔點=75-

五、發明說明 (45)

77°C, ^{13}C NMR δ 119.58 ppm(CN));

BB) 1-[[2-[(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 淡黃色絮狀固體一鹽酸鹽(熔點=198-200°C, ^{13}C NMR δ 119.28 ppm(CN));

CC) 1-[[[(1,1-二甲基-2-苯基乙基)胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=212-214°C, ^{13}C NMR δ 118.61 ppm(CN));

DD) 1-[[[(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 非常淡的黃色絮狀固體一鹽酸鹽(熔點=99-102°C, ^{13}C NMR δ 119.25 ppm(CN));

EE) 1-[[[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體一鹽酸鹽(分解>260°C, ^{13}C NMR δ 119.29 ppm(CN));

FF) 1-[[4-[(4-氟苯氧基)環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體一鹽酸鹽(熔點=232-235°C, ^{13}C NMR δ 119.61 ppm(CN));

GG) 1-[[[4-[(3-三氟甲基)苯氧基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 非常淡的黃色絮狀固體一鹽酸鹽(熔點=120-122°C, ^{13}C NMR δ 119.23 ppm(CN));

HH) 1-[[4-[(3-氟苯氧基)環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 淡黃色絮狀固體一鹽酸鹽(熔點=72-74°C, ^{13}C NMR δ 122.02 ppm(CN));

II) 1-[[[1-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 棕色固體一鹽酸鹽(熔點=172-

五、發明說明(46)

174°C, ^{13}C NMR δ 119.64 ppm(CN));

JJ) 1-[[[1-[(二異丙基胺基)羰基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=82-84°C, ^{13}C NMR δ 118.11 ppm(CN));

KK) 1-[[[1-(4-苯基-2-噁唑基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 白色固體一鹽酸鹽(熔點=141-143°C, ^{13}C NMR δ 119.64 ppm(CN));

LL) 1-[[[1-[4-(4-氯苯基-2-噁唑基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體一鹽酸鹽(熔點=160-162°C, ^{13}C NMR δ 119.3 ppm(CN)); 和

MM) 1-[[[1-[(4-(4-甲氧基苯基)-2-噁唑基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 蒼白色固體一鹽酸鹽(熔點=154-156°C, ^{13}C NMR δ 119.3 ppm(CN))。

實施例3

1-[[[1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉, 一鹽酸鹽

A. 自由鹼形式的標題化合物之製備

於裝有75毫升 CH_2Cl_2 的200毫升燒瓶中加入4.0克(20.0毫莫耳)1-(第三丁氧羰胺基)哌啶和7.4克(53.3毫莫耳) K_2CO_3 並將混合物置於冰浴中冷卻。於此冷卻混合物中緩慢地加入2.30克(13.3毫莫耳)上面1A)中所製氯化化合物/30毫升 CH_2Cl_2 溶液。在室溫下攪拌所得混合物3天。然後過濾脫除掉 K_2CO_3 並將濾液旋轉蒸發濃縮。之後將粗製形式在矽膠上採用SIMS/Biotage快速層析術系統及3%甲醇/二氯甲烷溶液

五、發明說明(47)

作為溶析劑予以純化而得中間體1-[[[1-[第三丁氧羰胺基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，為金色油狀自由鹼形式。將此t-boc胺用4.0 M HCl/二氧陸園在室溫下解保護基5小時而得白色固體1-[[[4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉二鹽酸鹽。於該胺(300毫克，0.97毫莫耳)，30毫升CH₂Cl₂和560毫克(4.02毫莫耳)K₂CO₃的冰冷混合物中慢慢加入170毫克(0.81毫莫耳)4-氯苯磺醯氯/15毫升CH₂Cl₂。在冰冷溫度下攪拌所得混合物2小時，接著在室溫下攪拌18小時。於EtOAc/水收拾處理之後，將粗製形式在矽膠上採用SIMS/Biotage快速層析術系統和3%甲醇/二氯甲烷溶液作為溶析劑予以純化而得自由鹼形式的標題化合物。

B. 標題化合物之製備

在將上面所自由鹼化合物溶解在15毫升4.0 M HCl/二氧陸園中之後，在室溫下攪拌反應5小時，經由旋轉蒸發予以濃縮接著高真空泵乾而得淡綠色固體標題化合物，熔點252-255°C。¹³C NMR(ppm)=119.25。

實施例4

基本上按實施例3的程序，並使用一當量的下列化合物取代其中的4-氯苯磺醯氯：

- a) 環己烷羰基氯；
- b) 4-氯苯甲醯氯；
- c) 4-(三氟甲基)苯磺醯氯；及
- d) 苯磺醯氯；

五、發明說明(48)

而分別得到

A) 1-[[[1-(環己基羰基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體一鹽酸鹽(熔點 $>300^{\circ}\text{C}$ ， ^{13}C NMR δ 119.61 ppm(CN))；

B) 1-[[[1-(4-氟苯甲醯基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體一鹽酸鹽(熔點 $=152-155^{\circ}\text{C}$ ， ^{13}C NMR δ 119.28 ppm(CN))；

C) 1-[[[1-(4-三氟甲基)苯基]磺醯基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體一鹽酸鹽(熔點 $>300^{\circ}\text{C}$ ， ^{13}C NMR δ 119.25 ppm(CN))；和

D) 1-[[[1-(苯基磺醯基)-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，白色固體一鹽酸鹽(熔點 $>300^{\circ}\text{C}$ ， ^{13}C NMR δ 119.58 ppm(CN))。

實施例5

1-[[[4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-基-(S)-吡咯啉，一鹽酸鹽

自由鹼形式的標題化合物之製備：

於裝有30毫升THF的100毫升燒瓶中加入0.325克(1.38毫莫耳)1-[4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]環己基]胺和0.285克 K_2CO_3 並將混合物置於冰浴中冷卻。於此冷卻混合物中慢慢加入0.120克(0.69毫莫耳)1-氯乙醯基-2-(S)-氟基吡咯啉/10毫升THF。在室溫下攪拌所得混合物5天。過濾脫除鉀鹽並將濾液旋轉蒸發濃縮。之後將粗製形式在矽膠上採將SIMS/Biotage快速層析術系統，以5%甲醇/二氯甲烷溶液作

五、發明說明(49)

為溶析劑予以純化而得白色固體自由鹼形式的標題化合物。

標題化合物之製備：

將上面所製自由鹼化合物溶在20毫升無水乙酸乙酯之後，於溶液中通入氯化氫氣體20秒。攪拌反應15分鐘後，旋轉蒸發濃縮，用10毫升無水乙醚洗二次並在高真空泵取下乾燥而得白色固體標題化合物，熔點212-214°C，¹³C NMR 119.29 ppm ((CN)；

起始物可，例如，按下述製得：

親核劑：1-[4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]環己基]胺之合成：

於冰冷的反-1,4-二胺基環己烷(4.32克，37.9毫莫耳)和K₂CO₃(7.0克，50.5毫莫耳)在75毫升CH₂Cl₂中的溶液內，在10分鐘期間加入苯甲醯氯(1.5毫升，12.6毫莫耳)/25毫升CH₂Cl₂溶液。在冰-水溫度下攪拌所得混合物2小時。然後過濾脫除鉀鹽並將濾液旋轉蒸發濃縮。剩餘物在CH₂Cl₂與水之間分溶。然後將產物萃取到CH₂Cl₂層中，以硫酸鈉脫水並濃縮而得1-[4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]環己基]胺為白色固體。

調配物實施例

各含50毫克活性成分，如1-[[[4-(苯甲醯胺基)環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉(自由鹼形式)，可按下列製得：

組成(用於10,000錠)

活性成分	500.0克	-
乳糖	500.0克	

五、發明說明(50)

馬鈴薯澱粉	352.0克
明膠	8.0克
滑石	60.0克
硬脂酸鎂	10.0克
氧化矽(高度分散型)	20.0克
乙醇	適量

將活性成分與乳糖和292克馬鈴薯澱粉混合，並用明膠的醇溶液將混合物濕潤，再利用篩予以造粒。乾燥之後混合入剩餘部份的馬鈴薯澱粉，滑石，硬脂酸鎂和高度分散型氧化矽，並將混合物壓製而得各重145.0毫克及含有50.0毫克活性成分含量之錠，其於需要時，可加上斷裂缺口以供更細的劑量調整作用。

92年8月25日 修正
補充

申請日期	90.6.8
案 號	090113972
類 別	C07D 417/12, 207/16, 401/12, 403/12, 409/12, A61K

A4
C4

公告本

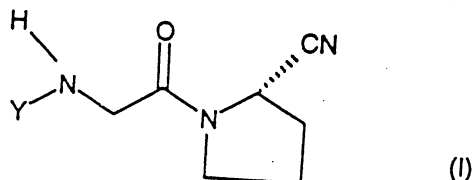
(以上各欄由本局填註) 31/40, 31/4025 中文說明書替換頁(92年8月)583185

發明專利說明書

一、發明 新型名稱	中 文	N-(取代甘胺鹽基)-2-氰基吡咯啉及用以抑制二肽基肽酶-IV或預防或治療與增高的DPP-IV量相關的疾病或徵狀之含彼等之醫藥組合物
	英 文	N-(SUBSTITUTED GLYCYL)-2-CYANOPYRROLIDINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV (DPP-IV) OR FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS ASSOCIATED WITH ELEVATED LEVELS OF DPP-IV COMPRISING THE SAME
二、發明 創作人	姓 名	艾德溫 伯那德 維郝爾 EDWIN BERNARD VILLHAUER
	國 籍	美國
	住、居所	美國紐澤西州莫里斯頓市多洛索路20號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	瑞士商諾華公司 NOVARTIS AG
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號
	代 表 人 姓 名	1. 漢斯 魯道夫 豪斯 HANS-RUDOLF HAUS 2. 亨里特 布魯諾 HENRIETTE BRUNNER

四、中文發明摘要 (發明之名稱： N-(取代甘胺鹽基)-2-氰基吡咯啉及用以抑制二肽基肽酶-IV或預防或治療與增高的DPP-IV量相關的疾病或徵狀之含彼等之醫藥組合物)

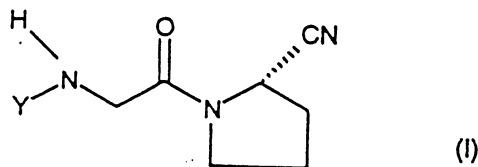
本發明係有關某些式I N-(取代甘胺鹽基)-2-氰基吡咯啉



其中Y為本文中所定義者；其可呈自由形式或酸加成形式。式I化合物可抑制DPP-IV(二肽基-肽酶-IV)活性。因而彼等可用為醫藥品以抑制DPP-IV及治療由DPP-IV所媒介成的徵狀，例如非-胰島素-依賴型糖尿病，關節炎，肥胖病，骨疏鬆症及受損葡萄糖耐性的其他徵狀。

英文發明摘要 (發明之名稱： N-(SUBSTITUTED GLYCYL)-2-CYANOPYRROLIDINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV (DPP-IV) OR FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS ASSOCIATED WITH ELEVATED LEVELS OF DPP-IV COMPRISING THE SAME)

The present invention relates to certain N-(substituted glycyl)-2-cyanopyrrolidines of formula I

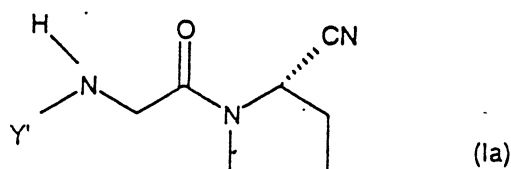


wherein Y is as defined herein, in free form or in acid addition salt form. Compounds of formula I inhibit DPP-IV (dipeptidyl-peptidase-IV) activity. They are therefore indicated for use as pharmaceuticals in inhibiting DPP-IV and in the treatment of conditions mediated by DPP-IV, such as non-insulin-dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, osteoporosis and further conditions of impaired glucose tolerance.

六、申請專利範圍

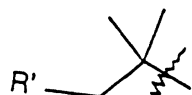
92年8月25日 修正
補充

1. 一種式 Ia 化合物：



此處 Y' 係選自下列所組成之群組：

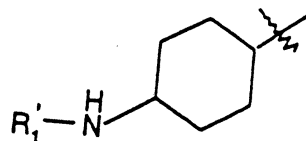
a) 式



基，此處 R'

為未經取代吡啶或嘧啶環；吡啶或嘧啶環，其獨立地經選自下列的取代基單或雙取代：鹵基，三氟甲基或氰基；未經取代的苯甲醯基；經鹵基單取代之苯甲醯基；C₁₋₆ 烷基羰基；二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基；未經取代苯胺羰基；或苯胺羰基，其苯基環係經鹵基或 C₁₋₆ 烷基單取代；

b) 式



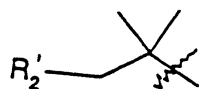
基，此處 R₁'

為未經取代吡啶，嘧啶或苯基環；經鹵基，三氟甲基或氰基單取代之吡啶，嘧啶或苯基環；未經取代苯磺醯基；其苯基環經鹵基，三氟甲基，氰基單取代之苯磺醯基；未經取代苯甲醯基；經鹵基單取代之苯甲醯基；C₁₋₆

六、申請專利範圍

烷基羰基；噻吩磺醯基；未經取代苯并噻唑；或其苯基環經鹵基單取代之苯并噻唑；

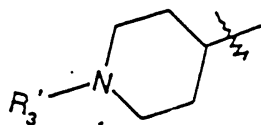
c) 式



基，此處 R_2'

為未經取代苯基環；或經鹵基單取代之苯基環；

d) 式

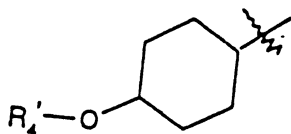


基，此處 R_3'

為未經取代的苯磺醯基；其苯基環經鹵基，三氟甲基單取代之苯磺醯基； C_{1-6} 烷基羰基；二- C_{1-6} 烷胺基羰基；未經取代苯甲醯基；經鹵基單取代之苯甲醯基；未經取代苯胺羰基；其苯基鹵基單取代之苯胺羰基；苯基-取代噻唑環；或其中苯基環係經鹵基或 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基-取代噻唑環；

e) (4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基；

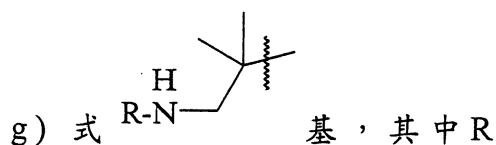
f) 式



基，此處 R_4'

為未經取代苯基環；或經鹵基，三氟甲基單取代之苯基環；及

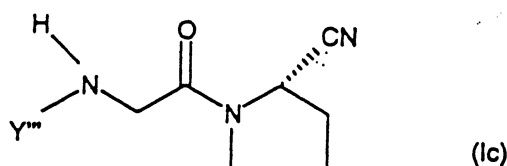
六、申請專利範圍



為未經取代吡啶或嘧啶環；含有一或二個獨立地選自下列取代基之吡啶或嘧啶環：鹵基，三氟甲基或 C₁₋₆ 烷基；未經取代的苯甲醯基；經鹵基或 C₁₋₆ 烷基單-或雙-取代的苯甲醯基；C₁₋₆ 烷基羰基；二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基；未經取代的苯胺基羰基；或其苯環經鹵基或單取代之苯胺基羰基；

或其酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 Ic：



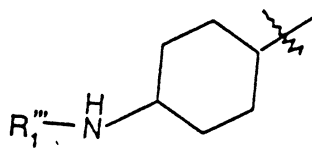
此處 Y'' 為：



為未經取代吡啶或嘧啶環；經氯，三氟甲基或氟基單取代或經氯基二取代的吡啶或嘧啶環；未經取代苯甲醯基；經氯單取代的苯甲醯基；C₁₋₆ 烷基羰基；二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基；未經取代苯胺羰基；或其苯基環經氯單取代之苯胺羰基；

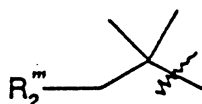


六、申請專利範圍



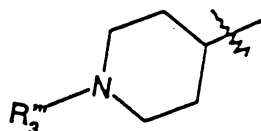
為未經取代吡啶，嘧啶或苯基環；經氯基，三氟甲基或
氟基單取代的吡啶，嘧啶或苯基環；未經取代苯磺醯基
；其苯基環經氯或三氟甲基單取代的苯磺醯基；未經取
代苯甲醯基；經氯基單取代之苯甲醯基；C₁₋₆烷基羰基
；噻吩磺醯基；未經取代苯并噻唑；或其苯基環經氯取
代的苯并噻唑基；

c) 式

基，此處R₂'''

為未經取代苯基環；或經氯單取代之苯基環；

d) 式

基，此處R₃'''

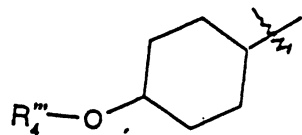
為未經取代苯磺醯基；其苯基環經氯或三氟甲基單取代
的苯磺醯基；C₁₋₆烷基羰基；二-C₁₋₆烷基胺基羰基；未
經取代苯甲醯基；經氯單取代的苯甲醯基；未經取代苯
胺羰基；其苯基環經氯單取代的苯胺羰基；苯基取代噻
唑環；或其苯基環經氯或甲氧基單取代的苯基-取代噻
唑環；

六、申請專利範圍

e) (4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基；及

f) 式

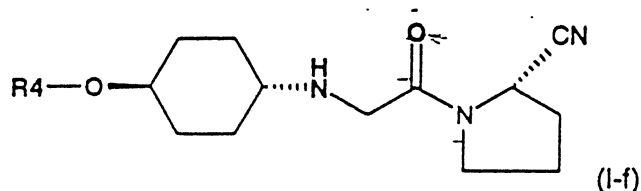
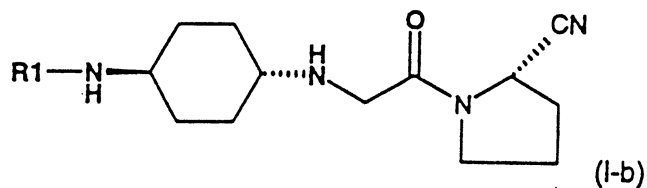
基，此處 R_4'''



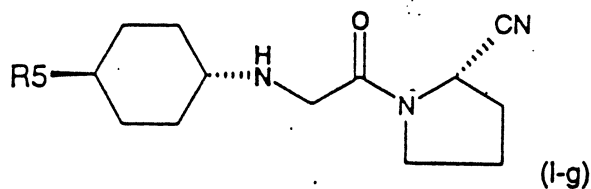
為未經取代苯基環；或為經氯或三氟甲基單取代之苯基環；

或其酸加成鹽。

3. 如申請專利範圍第1至2項中任一項之化合物，其為具有選自下列之中的式者：



和



4. 如申請專利範圍第1至2項中任一項之化合物，其係選

六、申請專利範圍

自下列的組合之中者：

1-[[[4-(苯甲醯胺基)環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，

1-[[[1-[(4-氟苯基)磺醯基]-4-哌啶基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，和

1-[[[4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]環己基]胺基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啉，

或，於各例中，其酸加成鹽。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其係呈自由鹼形式。
6. 一種用於抑制二肽基肽酶-IV或預防或治療與增高的DPP-IV量相關聯的疾病或徵狀之醫藥組合物，其包括一醫藥可接受的載劑或稀釋劑及治療有效量的如申請專利範圍第1至2項中任一項之化合物，或其醫藥可接受之酸加成鹽。
7. 如申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其係用以治療非-胰島素依賴型糖尿病，關節炎，肥胖症，骨疏鬆病及具有受損的葡萄糖耐受性之其他徵狀。