

[19] Patents Registry  
The Hong Kong Special Administrative Region  
香港特別行政區  
專利註冊處

[11] 1237781 B  
CN 106715409 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**  
**轉錄標準專利說明書**

[21] Application no. 申請編號  
17111963.1

[22] Date of filing 提交日期  
16.11.2017

[51] Int. Cl.  
C07D 317/72 (2006.01) C07C 59/72 (2006.01)  
C07C 59/90 (2006.01) C07D 217/04 (2006.01)  
C07D 211/70 (2006.01) C07D 295/096 (2006.01)  
C07D 211/14 (2006.01) C07D 209/44 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) C07D 271/07 (2006.01)  
C07D 277/82 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)  
C07D 213/84 (2006.01) C07D 207/06 (2006.01)  
A61K 31/357 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)  
A61K 31/472 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 5/50 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

[54] COMPOSITE PREPARATION, CONTAINING NOVEL 3-(4-(BENZYL OXY)PHENYL)HEX-4-INOIC ACID DERIVATIVE  
AND ANOTHER ACTIVE INGREDIENT, FOR PREVENTING OR TREATING METABOLIC DISEASES  
包含新型 3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己烯酸衍生物及其它有效成分的代謝性疾病的預防或治療用複合製劑

[30] Priority 優先權  
17.10.2014 KR 10-2014-0141216  
[43] Date of publication of application 申請發表日期  
20.04.2018  
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期  
14.05.2021  
[86] International application no. 國際申請編號  
PCT/KR2015/010976  
[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期  
WO2016/060517 21.04.2016  
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期  
CN 201580050675.X 16.10.2015  
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期  
CN 106715409 24.05.2017  
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期  
11.09.2020

[73] Proprietor 專利所有人  
HYUNDAI PHARM CO., LTD.  
現代藥品株式會社  
200, NAMGWAN-RI, POONGSE-MYEON, CHEONAN-SHI  
CHUNGCHONGNAM-DO 330-911  
REPUBLIC OF KOREA  
[72] Inventor 發明人  
YANG,JIN 梁鎮  
KIM,JIN WOONG 金鎮雄  
LEE,HAN KYU 李漢奎  
KIM, JAE HYUN 金在賢  
SON, CHANG MO 孫昌模  
LEE,KYU HWAN 李揆煥  
CHOI,HYUNG-HO 崔亨豪  
KIM,DAEHOON 金大訓  
HA,TAE-YOUNG 河兌姪  
RHEE,JAEKEOL 李在杰  
[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

	CLT PATENT & TRADEMARK (H.K.) LIMITED Unit 09, 34/F., Office Tower, Convention Plaza No. 1 Harbour Road, Wanchai HONG KONG
--	---



(10)授权公告号 CN 106715409 B

(45)授权公告日 2020.09.11

(21)申请号 201580050675.X

(22)申请日 2015.10.16

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106715409 A

(43)申请公布日 2017.05.24

(30)优先权数据  
10-2014-0141216 2014.10.17 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.03.20

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/KR2015/010976 2015.10.16

(87)PCT国际申请的公布数据  
WO2016/060517 KO 2016.04.21

(73)专利权人 现代药品株式会社  
地址 韩国忠清南道

(72)发明人 梁镇 金镇雄 李汉奎 金在贤  
孙昌模 李揆焕 崔亨豪 金大训  
(续)

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 郑天松

(51)Int.Cl.  
C07D 317/72(2006.01)  
C07C 59/72(2006.01)  
C07C 59/90(2006.01)  
C07D 217/04(2006.01)  
C07D 211/70(2006.01)  
C07D 295/096(2006.01)  
C07D 211/14(2006.01)  
C07D 209/44(2006.01)  
C07D 413/04(2006.01)  
C07D 271/07(2006.01) (续)

(56)对比文件  
WO 2015097713 A1,2015.07.02  
WO 2014171762 A1,2014.10.23  
WO 2011046851 A1,2011.04.21  
CN 1946666 A,2007.04.11  
US 2007213364 A1,2007.09.13

审查员 崔永涛

权利要求书1页 说明书76页 附图8页

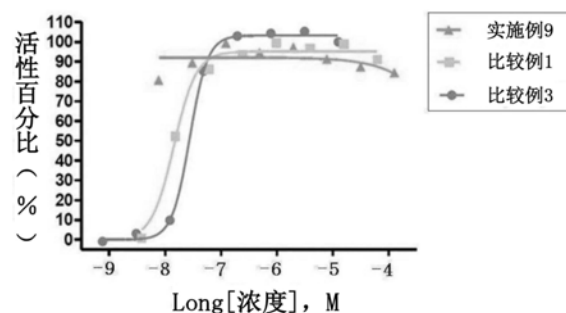
#### (54)发明名称

包含3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物及其它有效成分的代谢性疾病的预防或治疗用复合制剂

#### (57)摘要

本发明涉及可通过选择新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和由二肽基肽酶4(Dipeptidyl peptidase-4,DPPIV)抑制剂类、磺脲(Sulfonylurea)类、噻唑烷二酮(Thiazolidinediones,TZD)类、双胍(Biguanide)类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium/glucose cotransporter 2)抑制剂类药物组成的组中至少一种其它有效成分来以并用或复合剂形态给药的预防或治疗代谢性疾病的药学组合物。可通过利用本发明的组合物来从

各种动物糖尿病疾病模型中获得明显优秀的血糖下降效果,从而可用地适用于针对肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的预防或治疗用药学组合物。



[转续页]

[接上页]

(72)发明人 河兑姪 李在杰

*A61K 31/495*(2006.01)

(51)Int.Cl.

*A61K 31/506*(2006.01)

*C07D 277/82*(2006.01)

*A61K 31/4035*(2006.01)

*C07D 239/42*(2006.01)

*A61K 31/454*(2006.01)

*C07D 213/84*(2006.01)

*A61K 31/496*(2006.01)

*C07D 207/06*(2006.01)

*A61K 31/40*(2006.01)

*A61K 31/357*(2006.01)

*A61P 3/04*(2006.01)

*A61K 31/192*(2006.01)

*A61P 3/10*(2006.01)

*A61K 31/472*(2006.01)

*A61P 5/50*(2006.01)

*A61K 31/4418*(2006.01)

*A61P 3/06*(2006.01)

*A61P 3/00*(2006.01)

1. 组合物用于制造预防或治疗代谢性疾病的药物的用途,其中所述组合物包含:

(a) 作为第一有效物质的选自下列的化合物:

(1) 3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸;

(2) 3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸L-赖氨酸盐;

(3) 4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸;

(4) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸;

(5) (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸;

(6) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸L-赖氨酸盐;

(7) (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸L-赖氨酸盐;和

(8) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)己-4-炔酸钠, 其的光学异构体或其药学上可接受的盐、以及

(b) 作为第二有效物质的选自下列中的一种以上的化合物:二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类,双胍类以及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中上述二肽基肽酶4抑制剂类选自下列中的任一种:西他列汀、维格列汀、沙格列汀、利拉利汀、替格列汀、阿格列汀、吉格列汀、度格列汀、黄连素、以及羽扇豆醇。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中上述磺脲类选自下列中的任一种:氨磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、格列甲脲、格列齐特、格列本脲、格列波脲、格列喹酮、格列派特、格列吡脲以及格列美脲。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中上述噻唑烷二酮类选自下列中的任一种:罗西格列酮、匹格列酮、曲格列酮、萘格列酮、来格列酮、环格列酮以及绕丹宁。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中上述双胍类选自下列中的任一种:二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍、氯胍、氯丙胍、洗必太、聚氨丙基双胍、聚己双胍以及阿立西定。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中上述钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物选自下列中的任一种:恩格列净、坎格列净以及达格列净。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中上述第一有效物质以及第二有效物质的混合重量比为0.03:1至100:1。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中上述组合物用于使G蛋白偶联受体40酶活化。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中上述代谢性疾病选自下列中的任一种:肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症以及X综合征。

## 包含3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物及其它有效成分的代谢性疾病的预防或治疗用复合制剂

### 技术领域

[0001] 本专利申请主张于2014年10月17日向韩国专利局提交的韩国申请权利第10-2014-0141216号的优选权,该专利申请的公开事项引入本说明书作为参考。

[0002] 本发明涉及可通过选择新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和由二肽基肽酶4(Dipeptidyl peptidase-4,DPPIV)抑制剂类、磺脲(Sulfonylurea)类、噻唑烷二酮(Thiazolidinediones,TZD)类、双胍(Biguanide)类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium/glucose cotransporter 2)抑制剂类药物组成的组中选择至少一种其它有效成分来以并用或复合剂形态给药的预防或治疗代谢性疾病的药学组合物。

### 背景技术

[0003] 糖尿病作为在全世界超过1亿人患病疾病,正持续地威胁人们的健康。糖尿病可分为I型及II型的2种临床症状。也被公知为胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的I型糖尿病来源于作为生成胰岛素的胰腺β细胞的自体免疫性破坏,并且需要外源性胰岛素的定期给药。也被公知为非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的II型糖尿病呈现丧失适当地调节血糖水平的能力。人们所患的II型糖尿病的特征在于,II型糖尿病在胰岛素分泌过程中的缺陷或胰岛素抵抗(insulin resistance),即几乎无胰岛素或者无法有效地使用胰岛素。

[0004] 另一方面,在糖尿病中,高数值的葡萄糖积聚于血液及小便的内部,由此产生与过度的排尿、口渴、饥饿、脂肪及蛋白质代谢相关的问题。这种糖尿病可产生威胁生活的并发症,例如失明、肾功能衰竭及心脏疾病,并且成为诱发后眼的视网膜的损伤的原因,而且增加白内障及绿内障的危险性。并且,妨碍感受与腿部及脚部的神经损伤有关的疼痛的能力,而且也成为严重感染的原因。

[0005] 以往,对糖尿病的目前的治疗存在胰岛素、胰岛素分泌促进剂、葡萄糖低下效应物(effector)、过氧化酶体增殖物激活受体(PPAR)的活化剂等。但是,存在包括随着低血糖、体重增加、时间的经过而较低对治疗的反应性的问题、胃肠道问题及浮肿在内的与目前可利用的治疗法相关的问题。为了向市场导入根据上述问题的更有效的新型治疗法,而进行将多种领域作为目标的研究,并且作为一个具体的目标正进行针对G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor,GPCR)的研究。

[0006] 最近,发现了作为G蛋白偶联受体中的一种的G蛋白偶联受体40。其被公知为游离脂肪酸受体1(胰腺1),并且在胰腺的β细胞中过度表现。通过使G蛋白偶联受体40(FFAR1)活化的化合物来增加细胞内的钙浓度,由此,上述G蛋白偶联受体40被公知为促进葡萄糖刺激胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion,GSIS)(非专利文献1)。并且,当在糖耐量试验前向正常小鼠或因基因突变而容易患糖尿病的小鼠给药G蛋白偶联受体40活化剂时,可观察到糖耐量的提升。并且在给药上述G蛋白偶联受体40活化剂的小鼠中还观察到血浆胰岛素水平的短期增加。有关G蛋白偶联受体40的功能被公知为,使作为G蛋白偶联受体40的配体的游离脂肪酸对胰腺β细胞起到作用,由此基于葡萄糖浓度使β细胞分泌胰岛

素。并且,由敲除(knockout)G蛋白偶联受体的小鼠的分析可知,G蛋白偶联受体40可参与肥胖及糖尿病的病理(非专利文献2)。由于这些理由,G蛋白偶联受体40作为新型糖尿病的目标受到瞩目。

[0007] 因此,本发明者们确认到当对新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和选自由二肽基肽酶4类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物组成的组中的至少一种其它有效成分进行并用处理时可呈现优秀的血糖下降效果,由此完成了本发明。

[0008] 在本说明书全文中,参照了多篇论文及专利文献,并表示了其引用。所引用的论文及专利文献的公开内容全部引入本说明书作为参照,从而更加明确说明本发明所属技术领域的水平及本发明的内容。

[0009] <现有技术文献>

[0010] (非专利文献0001) Current Drug Targets, 2008, 9, 899-910

[0011] (非专利文献0002) Can J Diabetes 2012, 36, 275-280。

## 发明内容

[0012] 技术问题

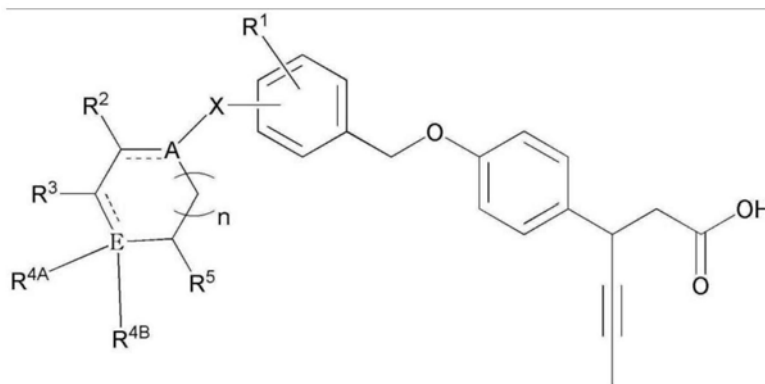
[0013] 本发明的目的在于,提供可通过选择新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物、其的光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐和由二肽基肽酶4类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物组成的组中的至少一种其它有效成分来以并用或复合剂形态给药的针对代谢性疾病的预防或治疗用药学组合物。

[0014] 通过以下发明的详细说明、发明要求保护范围及附图,更加明确本发明的其他目的及优点。

[0015] 解决问题的方案

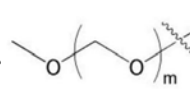
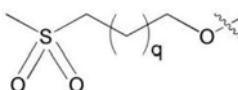
[0016] 为了达成上述目的,本发明提供包含(a)作为第一有效物质的由化学式1表示的化合物、其的光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐以及(b)作为第二有效物质的选自由二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类,双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物组成的组中的一种以上的化合物的预防或治疗代谢性疾病的组合物。

[0017] 化学式1:



[0018] 在上述化学式1中,  $\equiv$  为单键或双键;A以及E分别独立地为 C、N或O;n为0~5;X为单键、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链亚烷基;R<sup>1</sup>为-H、-OH、卤素、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷基、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷氧基、C<sub>5-10</sub>的环烷基或C<sub>5-10</sub>的环烯基;R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>以及R<sup>5</sup>分别独立地为-H、-OH、卤素、C<sub>1-10</sub>

的直链或侧链烷基或C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷氧基;其中,上述 R<sup>2</sup>以及R<sup>3</sup>能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、包含一个以上的选自由N、O以及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂环烷基或包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂芳基;R<sup>4A</sup>为-H、-OH、=O、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基或包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的未取代或取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基,其中,上述取代的C<sub>6-10</sub>芳基以及取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基中的一种以上能够独立地被选自由-OH、卤素、腈基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷基磺酰基、

 以及  组成的组

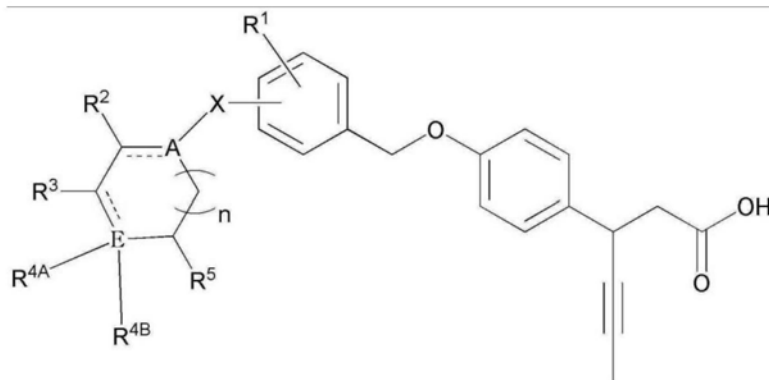
中的一种以上的取代基取代,上述m以及q分别独立地为1~10的整数,并且,在上述未取代或取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基可与苯基稠合(fused);其中,上述R<sup>3</sup>以及R<sup>4A</sup>能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂环烷基或包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂芳基,并且,上述C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、5-10原子杂环烷基以及5-10原子杂芳基能够独立地被C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基取代;R<sup>4B</sup>不存在或者R<sup>4B</sup>能够和与R<sup>4B</sup>相连接的原子以及R<sup>4A</sup>一同形成包含一个以上的选自由N、O以及S组成的组中的杂原子的C<sub>5-10</sub>杂环。

[0019] 其中,上述二肽基肽酶4抑制剂类包括西他列汀(Sitagliptin)、维格列汀(Vildagliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)、利拉利汀(Linagliptin)、特力利汀(Teneligliptin)、阿格列汀(Alogliptin)、吉格列汀(Gemigliptin)、度格列汀(Dutogliptin)、黄连素(Berberine)、羽扇豆醇(Lupeol)、红桉木(redalder (Alnus rubra))及蒲公英咖啡(dandelion coffee),磺脲类选自由氨磺丁脲(Carbutamide)、乙酰苯磺酰环己脲(Acetohexamide)、氯磺丙脲(Chlorpropamide)、甲苯磺丁脲(Tolbutamide)、格列甲嗪(Glipizide)、格列齐特(Gliclazide)、格列本脲(Glibenclamide)、格列波脲(Glibornuride)、格列喹酮(Gliquidone)、格列派特(Glisoxepide)、格列吡脲(Glycropyramide)及格列美脲(Glimepiride)组成的组中的一种;上述噻唑烷二酮类包括罗西格列酮(Rosiglitazone)、匹格列酮(Pioglitazone)、曲格列酮(Troglitazone)、奈格列酮(Netoglitazone)、来格列酮(Rivoglitazone)、环格列酮(Ciglitazone)、绕丹宁(Rhodanine)等,双胍类选自由二甲双胍(Metformin)、苯乙双胍(Phenformin)、丁双胍(Buformin)、氯胍(Proguanil)、氯丙胍(Chlorproguanil)、洗必太(Chlorhexidine)、聚氨丙基双胍(Polyaminopropylbiguanide (PAPB))、聚己双胍(Polihexanide)及阿立西定(Alexidine)组成的组中的一种;上述钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物选自由恩格列净(empagliflozin)、坎格列净(canagliflozin)及达格列净(dapagliflozin)组成的组中的一种。

[0020] 根据本发明的另一实施方式,本发明提供包括向对象(subject)给药组合物的药剂学有效量的步骤的预防或治疗代谢性疾病的方法,上述组合物包含(a)作为第一有效物质的由化学式1表示的化合物、其的光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐以及(b)作为第二有效物质的选自由二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类,双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物组成的组中的一种以上的化合物。



[0021] 化学式1:



[0022] 针对上述化学式1的说明与针对预防或治疗代谢性疾病的组合物的详细的说明相同。

[0023] 在上述第一有效物质及第二有效物质的混合组合物中,虽然会产生根据特别的混合重量比的副作用,当不产生降低功效等现象,因此不对混合重量比进行特别的限制,可通过考虑患者的病理状态及第二有效物质的公知的特性等来以混合适当量的第一有效物质的方式进行并用给药。在一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至100:1。在再一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至30:1,在还有一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至10:1。

[0024] 发明的效果

[0025] 选择本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物,其的光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐和由二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物组成的组中的至少一种其它有效成分来进行并用处理的结果,在多种动物糖尿病疾病模型中呈现明显优秀的血糖下降效果,因此可有用地使用成可选择上述衍生物、其的光学异构体、水化物、溶剂化物,或其药学上可接受的盐和由二肽基肽酶4类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物组成的组中的至少一种其它有效成分来以并用或复合剂形态进行给药的针对肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、不恰当的糖耐量、胰岛素耐性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的预防或治疗用药学组合物。

## 附图说明

[0026] 图1为检测根据实施例9及比较例1、3的化合物的浓度的G蛋白偶联受体40的蛋白质活化程度的曲线图。

[0027] 图2为示出当向斯普拉道来大鼠 (Sprague Dawley rat) 口服给药实施例9的化合物及比较例1的化合物时呈现血中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 浓度的曲线图。

[0028] 图3为示出当向食源性肥胖模型 (Diet-Induced Obesity, DIO) 小鼠单独地给药实施例9的化合物或西他列汀或者并用给药实施例9的化合物及西他列汀时呈现出的血糖降低 (%) 的曲线图。

[0029] 图4为示出当向食源性肥胖模型小鼠单独地给药实施例9的化合物或格列美脲或者并用给药实施例9的化合物及格列美脲时呈现出的血糖降低 (%) 的曲线图。

[0030] 图5为示出当向食源性肥胖模型小鼠单独地给药实施例9的化合物、罗西格列酮或匹格列酮或者并用给药实施例9的化合物及罗西格列酮或实施例9的化合物及匹格列酮时

呈现出的血糖降低(%)的曲线图。

[0031] 图6为示出向Zucker糖尿病性脂肪过多模型(Zucker Diabetic Fatty,ZDF)大鼠单独地给药实施例9的化合物或二甲双胍或者并用给药实施例9的化合物及二甲双胍时呈现出的血糖降低(%)的曲线图。

[0032] 图7为示出向斯普拉道来大鼠单独地给药实施例9的化合物或利拉利汀或者并用给药实施例9的化合物及利拉利汀时呈现出的血糖降低(%)的曲线图。

[0033] 图8为示出向斯普拉道来大鼠单独地给药实施例9的化合物或恩格列净或者并用给药实施例9的化合物及恩格列净时呈现出的血糖降低(%)的曲线图。

[0034] 图9为示出向斯普拉道来大鼠单独地给药实施例9的化合物或二甲双胍或者并用给药实施例9的化合物及二甲双胍时呈现出的血糖降低(%)的曲线。

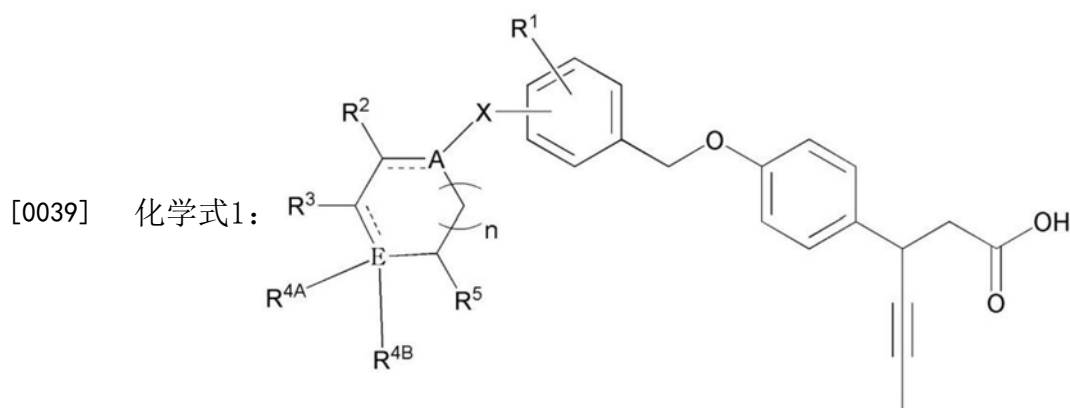
[0035] 图10为示出利用NCI-H716细胞的体外胰高血糖素样肽-1(in vitro GLP-1)分泌分析实验结果的图。

[0036] 图11为示出利用来源于大鼠的胰岛瘤(Insulinoma)细胞株的INS-1细胞的体外胰岛素分泌实验结果的图。

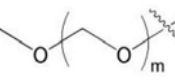
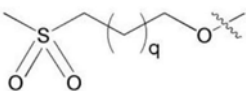
## 具体实施方式

[0037] 以下,详细说明本发明。


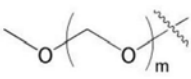
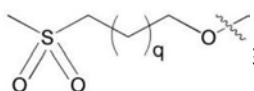
[0038] 根据本发明的一实施方式,本发明提供包含(a)作为第一有效物质的由化学式1表示的化合物、其光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐以及(b)作为第二有效物质的选自由二肽基肽酶-4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类,双胍类以及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物组成的组中的一种以上的化合物的预防或治疗代谢性疾病的组合物。





[0040] 在上述化学式1中,  $\equiv$  为单键或双键; A以及E分别独立地为 C、N或O; n为0~5; X为单键、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链亚烷基; R<sup>1</sup>为-H、-OH、卤素、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷基、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷氧基、C<sub>5-10</sub>的环烷基或C<sub>5-10</sub>的环烯基; R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>以及R<sup>5</sup>分别独立地为-H、-OH、卤素、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷基或C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷氧基; 其中, 上述 R<sup>2</sup>以及R<sup>3</sup>能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、包含一个以上的选自由N、O以及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂环烷基或包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂芳基; R<sup>4A</sup>为-H、-OH、=O、未取代或取代的C<sub>6-10</sub>芳基或包含一个以上的选自由N、O及S组成的组中的杂原子的未取代或取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基, 其中, 上述取代的C<sub>6-10</sub>芳基以

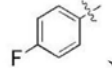
及取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基中的一种以上能够独立地被选自-OH、卤素、腈基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基、C<sub>1-10</sub>的直链或侧链烷基磺酰基、以及组成的组中

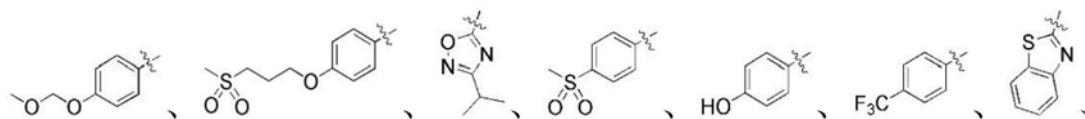
的一种以上的取代基取代,上述m以及q分别独立地为1~10的整数,并且,在上述未取代或取代的C<sub>5-10</sub>的杂芳基中可与苯基稠合;其中,上述R<sup>3</sup>以及R<sup>4A</sup>能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂环烷基或包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-10原子杂芳基,并且,上述C<sub>5-10</sub>的环烷基、C<sub>6-10</sub>的芳基、5-10原子杂环烷基以及5-10原子杂芳基能够独立地被C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基取代;R<sup>4B</sup>不存在或者R<sup>4B</sup>能够和与R<sup>4B</sup>相连接的原子以及R<sup>4A</sup>一同形成包含一个以上的选自N、O以及S组成的组中的杂原子的C<sub>5-10</sub>杂环。

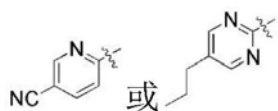
[0041] 在本发明的一具体例中,  为单键或双键;A以及E独立地为C、N或O;n为0~3;X为单键或者C<sub>1-5</sub>直链或侧链亚烷基;R<sup>1</sup>为-H、-OH、卤素、C<sub>1-5</sub>的直链或侧链烷基、C<sub>1-5</sub>的直链或侧链烷氧基、C<sub>5-8</sub>的环烷基或者C<sub>5-8</sub>的环烯基;R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>以及R<sup>5</sup>独立地为-H、-OH、卤素、C<sub>1-5</sub>的直链或侧链烷基或者C<sub>1-5</sub>的直链或侧链烷氧基;其中,能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-8</sub>的环烷基、C<sub>6-8</sub>的芳基、包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-8原子杂环烷基或包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-8原子杂芳基;R<sup>4A</sup>为-H、-OH、=O、未取代或取代的C<sub>6-8</sub>芳基或者包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的未取代或取代的C<sub>5-8</sub>的杂芳基,其中,上述取代的C<sub>6-8</sub>芳基及取代的C<sub>5-8</sub>杂芳基中的一种以上能够独立地被选自-OH、卤素、腈基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷基、未取代或一个以上的卤素被取代的C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基、C<sub>1-8</sub>的直链或侧链烷基磺酰基、以及组成的组中的一种以上的取代基取代,

其中,上述m及q独立地为1-5的整数,并且,上述未取代或取代的C<sub>5-8</sub>的杂芳基可与苯基稠合;其中,上述R<sup>3</sup>及R<sup>4A</sup>能够和与它们相连接的多种原子一同形成C<sub>5-8</sub>的环烷基、C<sub>6-8</sub>的芳基、包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-8原子杂环烷基或者包含一个以上的选自N、O及S组成的组中的杂原子的5-8原子杂芳基,并且,上述C<sub>5-8</sub>的环烷基、C<sub>6-8</sub>的芳基、5-8原子杂环烷基以及5-8原子杂芳基能够独立地被C<sub>1-5</sub>直链或侧链烷氧基取代;R<sup>4B</sup>不存在或者R<sup>4B</sup>能够和与R<sup>4B</sup>相连接的原子以及R<sup>4A</sup>一同形成包含一个以上的选自N、O以及S组成的组中的杂原子的C<sub>5-8</sub>杂环。

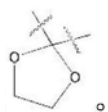
[0042] 在本发明的一具体例中,本发明的  为单键或双键;A以及E独立地为C或N;n为0~1;X为单键或C<sub>1-3</sub>直链或侧链亚烷基;R<sup>1</sup>为-H或;R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>以及R<sup>5</sup>独立地为-H,其中,上述

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>能够以相连接的方式形成苯基;R<sup>4A</sup>为-H、-OH、=O、、、、





其中,上述 $R^3$ 及 $R^{4A}$ 能够和与它们相连接的多种原子一同形成苯基,上述苯基能够被甲氧基取代; $R^{4B}$ 不存在或者 $R^{4B}$ 能够和与 $R^{4B}$ 相连接的原子以及 $R^{4A}$ 一同形成



[0043] 在本发明的一具体例中,本发明的由化学式1表示的化合物选自下述化合物组中的一种。

[0044] (1) 3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0045] (2) 3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐;

[0046] (3) 4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0047] (4) 3-(4-(3-(4-氧代环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0048] (5) 3-(4-(3-(4-羟基环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0049] (6) 3-(4-(3-(4-羟基环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐;

[0050] (7) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0051] (8) (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0052] (9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐;

[0053] (10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐;

[0054] (11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠盐;

[0055] (12) 3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0056] (13) 3-(4-(3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0057] (14) 3-(4-(4-((4-苯基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0058] (15) 3-(4-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0059] (16) 3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0060] (17) 3-(4-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0061] (18) 3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0062] (19) 3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0063] (20) 3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0064] (21) (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

- [0065] (22) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0066] (23) (S) -3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0067] (24) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钾;
- [0068] (25) (S) -3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0069] (26) (S) -3-(4-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0070] (27) (S) -3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0071] (28) (S) -3-(4-(4-((4-苯基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0072] (29) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0073] (30) (S) -3-(4-(4-((4-(5-异丙基-1,2,4-恶二唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0074] (31) (S) -3-(4-(4-((4-(5-异丙基-1,2,4-恶二唑-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0075] (32) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(甲磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0076] (33) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0077] (34) (3S) -3-(4-(4-(1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0078] (35) (S) -3-(4-(4-((4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0079] (36) (S) -3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0080] (37) (S) -3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠;
- [0081] (38) L-赖氨酸(S) -3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0082] (39) (S) -3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0083] (40) (S) -3-(4-(4-((4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0084] (41) (S) -3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠;
- [0085] (42) (S) -3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钾;
- [0086] (43) (S) -3-(4-(4-((4-(苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0087] (44) (S) -3-(4-(4-((4-(5-丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;
- [0088] (45) (S) -3-(4-(4-((4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-

己炔酸;

[0089] (46) (3S)-3-(4-(4-((3-苯基吡咯烷-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0090] (47) (S)-3-(4-(4-((4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠;

[0091] (48) (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0092] (49) (S)-3-(4-(4-(2-(异吲哚啉-2-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;

[0093] (50) (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸;以及

[0094] (51) (S)-3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠。

[0095] 本发明的由化学式1表示的化合物能够以药学上可接受的盐的形态使用,作为盐优选为由药学上可接受的游离酸(freeacid)形成的酸加成盐。酸加成盐从盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸、亚磷酸等的无机酸类、脂肪族单甲酸及二甲酸、苯基取代的链烷酸酯、羟基链烷酸酯及链烷二酸酯、芳香族酸类、脂肪族及芳香族磺酸类等的无毒性有机酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、葡萄糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸、延胡索酸等的有机酸。作为这种药学上无毒的盐的种类包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、重亚硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸酯、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己烷-1,6-二酸盐、苯甲酸酯、氯苯甲酸酯、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸酯、羟基苯甲酸酯、甲氧基苯甲酸酯、邻苯二甲酸酯、对苯二甲酸酯、苯磺酸酯、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、乙酸苯酯、丙酸苯酯、丁酸苯酯、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

[0096] 本发明的酸加成盐可通过常规的方法制备,例如,可将化学式1的衍生物溶解于甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙腈等的有机溶剂,并对添加有机酸或无机酸而生成的沉淀物进行过滤、干燥来制备,或者在对溶剂和过量的酸进行减压蒸馏后进行干燥,并在有机溶剂下通过结晶化来制备。

[0097] 并且,可通过使用盐基来制备药学上可接受的金属盐。碱金属或碱土金属盐可通过如下的方法获得,即,将化合物溶解于过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中,过滤未溶解的盐化合物,并对滤液进行蒸发、干燥。此时,在药学方面,金属盐优选地用于制备钠盐、钾盐或钙盐。并且,使碱金属或碱土金属盐与适当的阴盐(例如,硝酸)发生反应来获得与上述金属盐相对应的盐。

[0098] 并且,可使用在有机酸附着氨基的氨基酸来制备药学上可接受的盐,在药学方面,上述氨基酸盐优选地用于制备如甘氨酸、丙氨酸、苯基丙氨酸、缬氨酸、赖氨酸、谷氨酸等的天然氨基酸,在药学方面,最优选地用于制备L-赖氨酸。

[0099] 并且,本发明不仅包括由上述化学式1表示的化合物及其药学上可接受的盐,还包括所有可由上述化合物制备的溶剂化物、光学异构体、水化物等。

[0100] 本发明的药学组合物可包含有效成分在内的药学上可接受的无处理组。包含在本发明的药学组合物的药学上可接受的无处理组作为制剂过程中通常利用的,包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、甲基纤维素、甲基羟基苯甲酸酯、丙基羟基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸镁及矿物油等,但并不限于此。除了上述成分以外,本发明的药学组合物还可包括润滑剂、润湿剂、甜味剂、香味剂、乳化剂、悬浮剂、保鲜剂等。合适的药学上可接受的无处理组及制剂详细记载于Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)。

[0101] 并且,本发明的化合物的对人体有效的给药量可根据患者的年龄、体重、性别、给药形态、健康状态及疾病程度不同,通常为约 0.001-100mg/kg/日,优选为0.01-35mg/kg/日。当将体重为70kg的成人患者作为基准时,通常为0.07-7000mg/日,优选为0.7-2500mg/日,并且还可根据医生或药剂师的判断按规定时间间隔以1日1次至数次粉刺给药。

[0102] 本发明的药学组合物能够以口服或非口服的方式给药,当以非口服的方式给药时,能够以向皮肤局部涂敷、静脉内注射、皮下注射、肌肉注射、腹腔注射、经皮给药等方式给药。优选地,本发明的药学组合物可实现口服给药,用于口服给药的固体制剂包括片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、糖锭剂等,这种固体制剂通过混合一种以上的本发明的化合物和至少一种赋形剂而成,例如,混合淀粉、碳酸钙、蔗糖(sucrose)、乳糖(lactose)或明胶等来制备。并且,除了单纯的赋形剂以外,还可使用硬脂酸镁滑石等的润滑剂。作为用于口服给药的液相制剂相当于悬浮剂、内用水剂、油剂或糖浆等,并且除了通常使用的作为单纯稀释剂的水、液体石蜡以外,还包括多种赋形剂,例如,润湿剂、甜味剂、芳香剂、保鲜剂等。

[0103] 用于口服给药的制剂包括灭菌的水溶液、非水性溶剂、悬浮溶剂、油剂、冷冻干燥剂、坐剂等。作为非水性溶剂、悬浮溶剂可使用丙二醇,聚乙二醇、橄榄油等的植物油、油酸乙酯等的可注射的酯等。作为坐剂的基剂可使用维特普溶胶(witepsol)、聚乙二醇、吐温(tween) 61、可可脂、月桂酸甘油酯油、丙三醇、明胶等。

[0104] 本发明所属技术领域的普通人员可根据能够容易实现的方法并利用药学上可接受的无处理组和/或者赋形剂来进行制剂化,由此以单位容量形态或者投入多容量容器内来制备本发明的药学组合物。此时剂型可以是油或水性介质中的溶液、悬浮液或乳液形态,也可以是萃取物、粉剂、颗粒剂、片剂或胶囊剂形态,并且还包括分散剂或稳定剂。

[0105] 在本发明的一具体例中,本发明的二肽基肽酶4抑制剂类选自由西他列汀、维格列汀、沙格列汀、利拉利汀、替格列汀、阿格列汀、吉格列汀、度格列汀、黄连素、羽扇豆醇、红桉木及蒲公英咖啡组成的组中的一种。

[0106] 在本发明的一具体例中,本发明的磺脲类选自由氨磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、格列甲脲、格列齐特、格列本脲、格列波脲、格列喹酮、格列派特、格列吡脲及格列美脲组成的组中的一种。

[0107] 在本发明的一具体例中,本发明的噻唑烷二酮类选自由罗西格列酮、匹格列酮、曲格列酮、萘格列酮、来格列酮、环格列酮及绕丹宁组成的组中的一种。

[0108] 在本发明的一具体例中,本发明的双胍类选自由二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍、氯胍、氯丙胍、洗必太、聚氨丙基双胍、聚己双胍及阿立西定组成的组中的一种。

[0109] 在本发明的一具体例中,本发明的钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物选自由恩格列净、坎格列净及达格列净组成的组中的一种。

[0110] 在本发明的一具体例中,本发明的第一有效物质及第二有效物质的混合重量比为0.03:1至100:1。在再一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至30:1,在还有一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至10:1。但是,在本发明的组合物的情况下,特别不会产生根据混合重量比而产生的副作用或者功效降低等的现象,因此不对混合重量比进行特别的限制,可通过考虑到患者的病理状态及第二有效物质的公知的特性等来以混合适当量的第一有效物质的方式进行并用给药。

[0111] 在本发明的一具体例中,本发明的组合物会活化G蛋白偶联受体 40 (G-protein receptor 40) 酶。G蛋白偶联受体40作为与主要表达在胰腺的胰岛素分泌细胞中的G蛋白质耦合的受体 (GPCR), G蛋白偶联受体40表达谱针对包括肥胖及糖尿病的多种代谢性疾病的治疗具有潜在用途。

[0112] 在本发明中,对在单独使用作为第一有效成分的由化学式1表示的化合物,其光学异构体或其药学上可接受的盐时的G蛋白偶联受体 40的受体活性率进行评价的结果,确认到本发明的所有实施例的化合物在低浓度下使G蛋白偶联受体40的受体实现50%的活性化 (EC<sub>50</sub>),由此可知,其活性效果优秀(参照实验例1及实验例2、图1)。

[0113] 并且,在本发明中,与作为第一有效成分的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的药物代谢相关地,对CYP 酶的抑制活性率进行评价的结果,本发明的所有实施例的化合物由于 CYP酶的抑制活性率低,因此当与其它药物并用给药时,没有因并用给药的浓度而产生的毒性,从而确认到当并发症发病时,可实现与其它药物的并用给药(参照实验例3)。

[0114] 进而,在本发明中,实现作为第一有效成分的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的口服葡萄糖耐受性试验的结果,与现有的公知的G蛋白偶联受体40的活性剂相比,本发明的所有实施例的化合物呈现类似或优秀的血糖降低效果,由此可知,上述化合物的在活体内活化G蛋白偶联受体40的有效作用非常卓越(参照实验例4、5、6)。

[0115] 并且,在本发明中,进行用于评价在口服给药作为第一有效成分的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐后的血中胰高血糖素样肽-1的浓度增加率的实验的结果,与葡萄糖治疗组 (Veh.) 相比,比较例1的化合物呈现在给药后未产生血中胰高血糖素样肽-1的浓度上升效果,但向斯普拉道来大鼠给药时,本发明的实施例9的化合物呈现增加血中胰高血糖素样肽-1的浓度的效果(参照

[0116] 实验例7、图2)。

[0117] 进而,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类或钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类等的代表药物时,与单独给药上述药物的情况相比,呈现出具有优秀的血糖降低效果(参照实验例8至实验例12的表8至表14及图3至图9)。

[0118] 总而言之,本发明的药学组合物的活化G蛋白偶联受体40的蛋白质的效果卓越,因此胰岛素分泌促进效果优秀,能够与其它药物实现并用给药,并且使活体内的G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化的有效作用非常优秀。



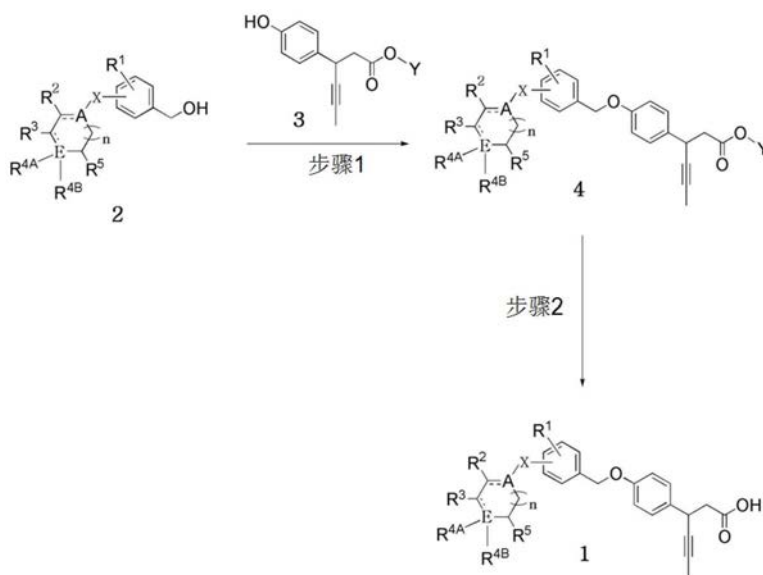
[0119] 在本发明的一具体例中,本发明的代谢性疾病选自由肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症及X综合征组成的组中的一种。当利用本发明的组合物时,可有用地利用于通过血糖下降效果的多种代谢性疾病的预防或治疗。

[0120] 本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法如下。

[0121] 制备方法1

[0122] 如下述反应式1所示地,本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法包括:步骤1,使由化学式2表示的化合物和由化学式3表示的化合物发生缩合反应来制备由化学式4表示的化合物;以及步骤2,对在上述步骤1所制备的由化学式4表示的化合物进行还原反应来制备由化学式1表示的化合物。

[0123] 反应式1:



[0125] (在上述反应式1中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^5$ 、A、E、n及 X与上述化学式1中的定义相同;Y为 $C_{1-10}$ 的直链或侧链烷基)。

[0126] 以下,按不同步骤详细说明本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法。

[0127] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤1 为通过进行由化学式2表示的化合物和由化学式3表示的化合物的偶联反应来制备由化学式4表示的化合物的步骤,更具体地,上述步骤1 为如下的步骤,即,在 $-5^{\circ}\text{C}$ 至 $10^{\circ}\text{C}$ 的温度下,向混合化学式2的化合物、化学式3的化合物及三苯基磷的溶液中缓慢地滴注偶氮羧酸酯试剂来进行光延反应(Mitsunobu reaction),由此制备由化学式4表示的化合物。

[0128] 此时,作为上述偶氮羧酸酯试剂可使用偶氮二甲酸二乙酯(diethyl azodicarboxylate,DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(diisopropyl azodicarboxylate,DIAD),优选地,可使用偶氮二甲酸二异丙酯。

[0129] 并且,作为上述反应溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈等,优选地,可使用四氢呋喃(THF)。

[0130] 进而,优选地,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,当优选为0.5-10小时左右。

[0131] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤2 为在盐基存在下

对在上述步骤1中所制备的由化学式4表示的化合物进行还原反应来制备由化学式1表示的化合物的步骤,更具体地为如下的步骤,即,在常温下使在上述步骤1中所制备的由化学式4表示的化合物和盐基发生反应,由此制备使包含在由化学式4表示的化合物的酯基还原成羧基的由化学式1表示的化合物。

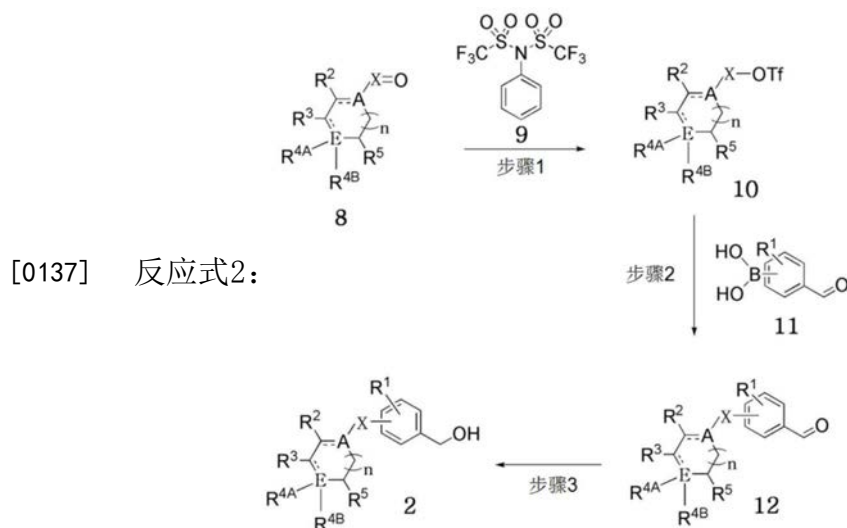
[0132] 此时,作为上述盐基可使用氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)等,优选地,可使用氢氧化钾(KOH)。

[0133] 并且,作为上述反应溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈等,优选地,可使用四氢呋喃(THF)。

[0134] 进而,优选地,反应温度为0℃与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0135] 起始物质(由化学式2表示的化合物)的制备方法

[0136] 在本发明的上述反应式1中,如下述反应式2所示地,作为起始物质使用的由化学式2表示的化合物的制备方法包括:步骤1,使由化学式8表示的化合物和由化学式9表示的化合物发生反应来制备由化学式10表示的化合物;步骤2,使在上述步骤1中所制备的由化学式10表示的化合物和由化学式11表示的化合物发生反应来制备由化学式12表示的化合物;以及步骤3,对在上述步骤2所制备的由化学式12表示的化合物进行还原反应来制备由化学式2表示的化合物。



[0138] (在上述反应式2中, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^5$ 、A、E、n及X与上述化学式1中的定义相同,上述-Otf为三氟甲磺酸基)。

[0139] 以下,按不同步骤详细说明本发明的由化学式2表示的化合物的制备方法。

[0140] 在本发明的由化学式2表示的化合物的制备方法中,上述步骤1为使由化学式8表示的化合物和由化学式9表示的化合物发生反应来制备由化学式10表示的化合物的步骤,更具体地,为如下的步骤,即,在-80℃只-70℃的温度下,向有机溶剂中溶解由化学式8表示的化合物即由化学式9表示的化合物,并在缓慢地滴注双(三甲基甲硅烷基)酰胺金属配合物后,升温至常温并进行搅拌,由此制备由化学式10表示的化合物。

[0141] 此时,作为上述双(三甲基甲硅烷基)酰胺金属配合物可使用双(三甲基硅烷基)氨基钾、双(三甲基硅基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钠,优选地,可使用双(三甲基硅烷基)氨基钾。

[0142] 并且,作为上述有机溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二乙醚、二苯醚、二异丙醚(DIPE)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、氯苯、甲苯、苯等。

[0143] 进而,优选地,反应温度为 $-80^{\circ}\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0144] 在本发明的由化学式2表示的化合物的制备方法中,上述步骤2 为使在上述步骤1中所制备的由化学式10表示的化合物和由化学式11 表示的化合物发生反应来制备由化学式12表示的化合物的步骤,更具体地,为如下的步骤,即,在钯催化剂存在的条件下,通过进行在上述步骤1中所制备的由化学式10表示的化合物和由化学式11表示的硼酸盐化合物的铃木偶联反应(Suzuki coupling reaction)来制备由化学式12表示的化合物。

[0145] 此时,上述钯催化剂可使用四(三苯基膦)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、双(三苯基膦)二氯化钯(II)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、二氯化钯  $\text{PdCl}_2$ 、醋酸钯  $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$  等,优选地,可使用四(三苯基膦)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

[0146] 并且,作为上述有机溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二乙醚、二苯醚、二异丙醚(DIPE)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、氯苯、甲苯、苯等,优选地,可使用甲苯。

[0147] 进而,优选地,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0148] 在本发明的由化学式2表示的化合物的制备方法中,上述步骤3 为在盐基存在的条件下对在上述步骤2中所制备的由化学式12表示的化合物进行还原反应来制备由化学式2表示的化合物的步骤,具体地,为如下的步骤,即,在有机溶剂中溶解在上述步骤2中所制备的由化学式12表示的化合物,并添加盐基,由此制备使包含在由化学式12 表示的化合物的醛基还原成羟基的由化学式2表示的化合物。

[0149] 此时,上述有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、二乙醚或它们的2种以上的混合溶液,优选地,可使用混合四氢呋喃:甲醇(4:1)的溶液。

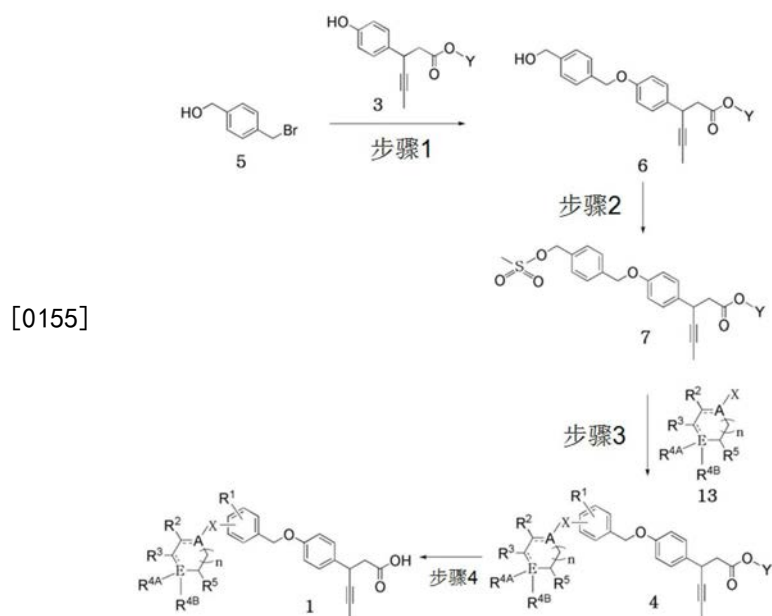
[0150] 并且,上述盐基可使用硼氢化钠( $\text{NaBH}_3$ )、氢化铝锂( $\text{LiAlH}_4$ ) 等,优选地,可使用硼氢化钠( $\text{NaBH}_3$ )。

[0151] 进而,优选地,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0152] 制备方法2

[0153] 如下述反应式3所示地,本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法包括:步骤1,通过进行由化学式5表示的化合物和由化学式3 表示的化合物的偶联反应来制备由化学式6表示的化合物;步骤2,对在上述步骤1中所制备的由化学式6表示的化合物进行甲磺酸反应(Mesylate reaction)来制备由化学式7表示的化合物;步骤3,在上述步骤2中所制备的由化学式7表示的化合物的甲磺酸(Mesylate)位置取代由化学式13表示的化合物来制备由化学式4表示的化合物;以及步骤4,对在上述步骤3中所制备的由化学式4表示的化合物进行还原反应来制备由化学式1表示的化合物。

[0154] 反应式3:



[0156] (在上述反应式3中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^5$ 、A、E、n及 X与上述化学式1中的定义相同; Y为 $C_{1-10}$ 的直链或侧链烷基)。

[0157] 以下,按不同步骤详细说明本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法。

[0158] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤1 为进行由化学式5表示的化合物和由化学式3表示的化合物的偶联反应来制备由化学式6表示的化合物的步骤。

[0159] 此时,作为上述有机溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二乙醚、二苯醚、二异丙醚(DIPE)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、氯苯、甲苯、苯等,优选地,可使用二甲基甲酰胺(DMF)。

[0160] 并且,上述盐基可使用碳酸铯( $Cs_2CO_3$ )、硼氢化钠( $NaBH_3$ )、氢化铝锂( $LiAlH_4$ )等,优选地,可使用碳酸铯( $Cs_2CO_3$ )。

[0161] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ C$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0162] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤2 为在溶剂内使在上述步骤1中所制备的由化学式6表示的化合物进行甲磺酸反应(Mesylate reaction)来制备由化学式7表示的化合物的步骤。

[0163] 此时,在上述甲磺酸反应使用的试样可使用甲磺酰氯(Methanesulfonyl chloride, MsCl)。

[0164] 并且,作为上述有机溶剂可使用三乙胺(TEA)、四氢呋喃(THF)、二乙醚、二苯醚、二异丙醚(DIPE)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、氯苯、甲苯、苯等,优选地,可使用三乙胺(TEA)。

[0165] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ C$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0166] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤3 为在上述步骤2中所制备的由化学式7表示的化合物的甲磺酸(Mesylate)位置取代由化学式13表示的化合物来制备由化学式4表示的化合物的步骤。

[0167] 此时,作为上述有机溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二乙醚、二苯醚、二异丙醚(DIPE)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、氯苯、甲苯、苯等,优选地,可使用二氯甲烷(DCM)。

[0168] 并且,上述盐基可使用碳酸铯( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )、硼氢化钠( $\text{NaBH}_3$ )、氢化铝锂( $\text{LiAlH}_4$ )等,优选地,可使用碳酸铯( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )。

[0169] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0170] 在本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法中,上述步骤4 为在盐基存在的条件下使在上述步骤3中所制备的由化学式4表示的化合物发生还原反应来制备由化学式1表示的化合物的步骤,更具体地,可以为如下的步骤,即,在常温下使在上述步骤3中所制备的由化学式4表示的化合物和盐基发生反应,由此制备使包含在由化学式4 表示的化合物的酯基还原成羧基的由化学式1表示的化合物。

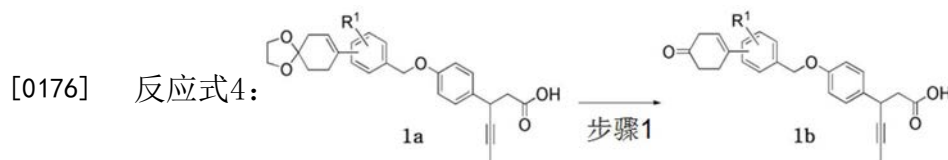
[0171] 此时,作为上述盐基可使用氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)等,优选地,可使用氢氧化钾(KOH)。

[0172] 并且,作为上述反应溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈等,优选地,可使用四氢呋喃(THF)。

[0173] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0174] 制备方法3

[0175] 如下述反应式4所示地,本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法包括对由化学式1a表示的化合物进行开环反应来制备由化学式 1b表示的化合物的步骤1。



[0177] (在上述反应式4中, $\text{R}^1$ 与上述化学式1中的定义相同;由化学式1a及化学式1b表示的化合物包含在由上述化学式1表示的化合物)。

[0178] 以下,按不同步骤详细说明本发明的化学式1的化合物的制备方法。

[0179] 在本发明的化学式1的化合物的制备方法中,上述步骤1为在酸存在的条件下使由化学式1a表示的化合物发生开环反应来制备由化学式1b表示的化合物的步骤,更具体地,为如下的步骤,即,在酸存在的条件下使包含在由上述化学式1表示的化合物的由化学式1a表示的化合物发生开环反应来使由化学式1a表示的化合物的杂环开环,由此制备包含羰基的由化学式1b表示的化合物。

[0180] 此时,作为上述酸可使用盐酸、硫酸、磷酸等的无机酸,更优选地,可使用盐酸。

[0181] 并且,作为上述反应溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈等,优选地,可使用四氢呋喃(THF)。

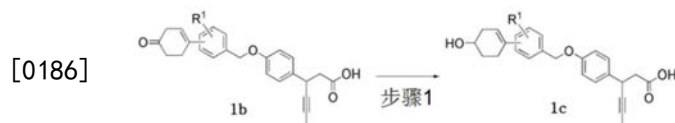
[0182] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0183] 制备方法4



[0184] 如下述反应式5所示地,本发明的由化学式1表示的化合物的制备方法包括使由化学式1b表示的化合物发生还原反应来制备由化学式 1c表示的化合物的步骤1。

[0185] 反应式5:



[0187] (在上述反应式5中, $R^1$ 与上述化学式1中的定义相同;由化学式1b及化学式1c表示的化合物包含在由上述化学式1表示的化合物)。

[0188] 以下,按不同步骤详细说明本发明的化学式1的化合物的制备方法。

[0189] 在本发明的化学式1的化合物的制备方法中,上述步骤1为在盐基存在的条件下使由化学式1b表示的化合物发生还原反应来制备由化学式1c表示的化合物的步骤,更具体地,为如下的步骤,即,在盐基存在的条件下使作为由上述化学式1表示的化合物中的一种化合物的由化学式1b表示的化合物发生还原反应,由此制备使由化学式1b表示的化合物的羰基还原成羟基的由化学式1c表示的化合物。

[0190] 此时,上述盐基可使用硼氢化钠( $\text{NaBH}_3$ )、氢化铝锂( $\text{LiAlH}_4$ )等,优选地,可使用硼氢化钠( $\text{NaBH}_3$ )。

[0191] 并且,作为上述反应溶剂可使用四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、乙腈等,优选地,可使用四氢呋喃(THF)。

[0192] 进而,优选地,反应温度为 $0^\circ\text{C}$ 与溶剂的沸点之间,虽然未对反应时间进行特别的限制,但优选地进行0.5-10小时的反应。

[0193] 本发明的药学组合物的特征在于,使G蛋白偶联受体40的酶活性化。

[0194] G蛋白偶联受体40作为与主要表达在胰腺的胰岛素分泌细胞中的G蛋白质耦合的受体(GPCR),G蛋白偶联受体40表达谱针对包括肥胖及糖尿病的多种代谢性疾病的治疗具有潜在用途。

[0195] 与上述内容相关联地,对本发明的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的G蛋白偶联受体40的受体活性率进行评价的结果,确认到,本发明的所有实施例的化合物在低浓度中使G蛋白偶联受体40的受体实现50%的活性化( $\text{EC}_{50}$ ),由此可知,其活性效果优秀(参照实验例1及实验例2、图1)。

[0196] 并且,与本发明的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的药物代谢相关地,对CYP酶的抑制活性率进行评价的结果,本发明的所有实施例的化合物的CYP酶的抑制活性率低,因此当与其它药物并用给药时,没有因并用给药的浓度而产生的毒性,从而确认到当并发症发病时,可实现与其它药物的并用给药(参照实验例3)。

[0197] 进而,进行本发明的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的口服葡萄糖耐受性试验的结果,与现有的公知的G蛋白偶联受体40的活性剂相比,本发明的所有实施例的化合物呈现类似或优秀的血糖降低效果,由此可知,上述化合物的在体内活化G蛋白偶联受体40的有效作用非常卓越(参照实验例4、5、6)。

[0198] 并且,进行用于评价在服给药本发明的由化学式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐后的血中胰高血糖素样肽-1的浓度增加率的实验的结果,与葡萄糖治疗组(Veh.)相比,比较例1的化合物呈现在给药后未产生血中胰高血糖素样肽-1的浓度上

升效果,但向斯普拉道来大鼠给药时,本发明的实施例9的化合物呈现增加血中胰高血糖素样肽-1的浓度的效果(参照实验例7、图2)。

[0199] 进而,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类、双胍类或钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类等的代表药物时,与单独给药上述药物的情况相比,呈现出具有优秀的血糖降低效果(参照实验例8、9、10、11的表8、9、10、11、图3、4、5、6)。

[0200] 因此,本发明的由化学式1表示的化合物的活化G蛋白偶联受体 40的蛋白质的效果优秀,由此具有优秀的胰岛素分泌促进效果,并且可与其它药物实现并用给药,而且由于使活体内的G蛋白偶联受体40 的蛋白质活性化的有效作用非常优秀,因此包含本发明的由化学式1 表示的化合物作为有效成分的组合可有用地使用成预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、不恰当的糖耐量、胰岛素耐性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X 综合征等代谢性疾病的药学组合物。

[0201] 本发明的由化学式1表示的化合物在临床给药时能够以口服即非口服的多种剂型给药,在制剂化的情况下,可通过使用常规的填充剂、增量剂、结合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂等等的稀释剂或赋形剂来制备。

[0202] 用于口服给药的固体制剂包括片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、糖锭剂等,这种固体制剂通过混合一种以上的本发明的化合物和至少一种赋形剂而成,例如,混合淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖或明胶等来制备。并且,除了单纯的赋形剂以外,还可使用硬脂酸镁滑石等的润滑剂。作为用于口服给药的液相制剂相当于悬浮剂、内用水剂、油剂或糖浆等,并且除了通常使用的作为单纯稀释剂的水、液体石蜡以外,还包括多种赋形剂,例如,润湿剂、甜味剂、芳香剂、保鲜剂等。

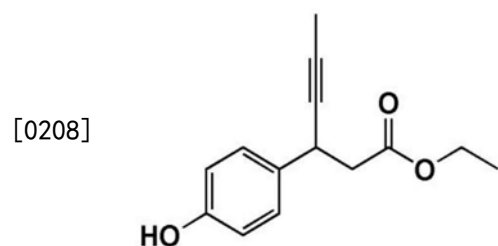
[0203] 用于口服给药的制剂包括灭菌的水溶液、非水性溶剂、悬浮溶剂、油剂、冷冻干燥剂、坐剂等。作为非水性溶剂、悬浮溶剂可使用丙二醇,聚乙二醇、橄榄油等的植物油、油酸乙酯等的可注射的酯等。作为坐剂的基剂可使用维特普溶胶、聚乙二醇、吐温61、可可脂、月桂酸甘油酯油、丙三醇、明胶等。

[0204] 并且,本发明的化合物的对人体有效的给药量可根据患者的年龄、体重、性别、给药形态、健康状态及疾病程度不同,通常为约 0.001-100mg/kg/日,优选为0.01-35mg/kg/日。当将体重为70kg的成人患者作为基准时,通常为0.07-7000mg/日,优选为0.7-2500mg/日,并且还可根据医生或药剂师的判断按规定时间间隔以1日1次至数次粉刺给药。

[0205] 以下,通过实施例及实验例详细说明本发明。

[0206] 但是,下述实施例及实验例仅用于例示本发明,本发明的内容并不限于此。

[0207] <制备例1>3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯的制备



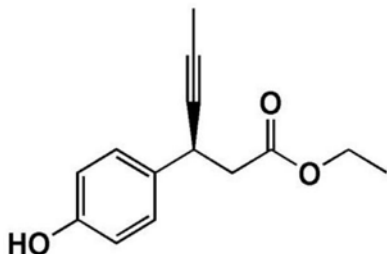
[0209] 在氮气氛围下,向250mL的烧瓶中注入3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸(20.0g)及乙醇(200mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地滴注硫酸(9.6mL)。然后,进行6小时

以上的回流搅拌,若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(150mL),然后通过注入乙酸乙酯(200mL)来进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(19.5g,85.7%)。

[0210]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.25 (2H, d), 6.78 (2H, d), 4.95 (1H, s), 4.14 (2H, m), 4.04 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, d), 1.29 (3H, t)。

[0211] <制备例2> (S)-3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0212]

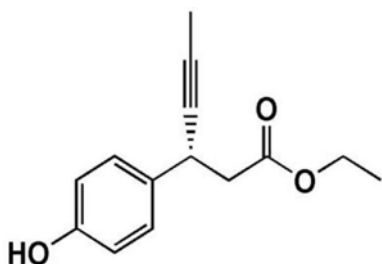


[0213] 在氮气氛下,向250mL的烧瓶中注入(S)-3-(4-羟基苯基)-己-4-炔酸(20.0g)及乙醇(200mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地滴注硫酸(9.6mL)。然后,进行6小时以上的回流搅拌,若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(150mL),然后利用乙酸乙酯(200mL)来进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(21.2g,93.2%)。

[0214]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.25 (2H, d), 6.78 (2H, d), 4.95 (1H, s), 4.14 (2H, m), 4.04 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, d), 1.29 (3H, t)。

[0215] <制备例3> (R)-3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0216]

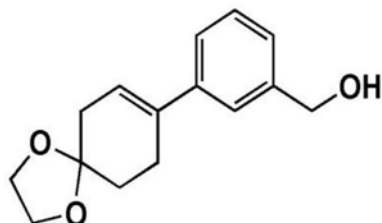


[0217] 在氮气氛下,向250mL的烧瓶中注入(R)-3-(4-羟基苯基)-己-4-炔酸(20.0g)及乙醇(200mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地滴注硫酸(9.6mL)。然后,进行6小时以上的回流搅拌,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水(150mL)后,利用乙酸乙酯(200mL)来进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(20.6g,90.6%)。

[0218]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.25 (2H, d), 6.78 (2H, d), 4.95 (1H, s), 4.14 (2H, m), 4.04 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, d), 1.29 (3H, t)。

[0219] <制备例4> (3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇的制备

[0220]



[0221] 步骤1:1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基三氟甲磺酸酯的制备

[0222] 在氮气氛下,向1000mL的烧瓶中投入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(30.0g)及甲苯(300mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加N-苯基双(三氟甲烷磺酸亚胺)(64.3g)。然后,



在-78℃的温度下,利用滴漏漏斗缓慢地滴注0.7M的双(三甲基硅烷基)氨基钾溶液(257mL),在缓慢地升温至常温后,搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(200mL),在利用乙酸乙酯(300mL)来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(54.7g,98.8%)。

[0223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 5.68 (1H, t), 4.01 (4H, s), 2.55 (2H, t), 2.42 (2H, d), 1.92 (2H, t)。

[0224] 步骤2: 3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯甲醛的制备

[0225] 在氮气氛下,向1000mL的烧瓶中投入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲磺酸酯(54.70g)及甲苯(300mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加3-甲酰基苯硼酸(28.7g)及碳酸铯(156g)。然后,冷却至0℃并缓慢地添加四(三苯基膦)钯(11.09g),重新升温至常温,并搅拌3小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(200mL),在利用乙酸乙酯(300mL)进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(45.9g,99%)。

[0226]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 10.03 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.47 (1H, t), 6.11 (1H, s), 4.05 (4H, s), 2.71 (2H, t), 2.51 (2H, s), 1.97 (2H, t)。

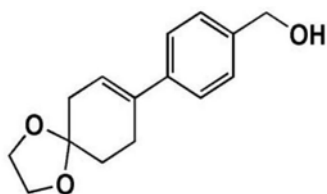
[0227] 步骤3: (3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇的制备

[0228] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯甲醛(46.9g)、四氢呋喃(160mL)及甲醇(40mL),并在通过搅拌来完成溶解后,冷却至0℃。然后,缓慢地添加硼氢化钠(10.9g),在升温至常温后,搅拌3小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(150mL),在利用乙酸乙酯(150mL)来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(37.8g,81.7%)。

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.34 (1H, s), 7.25 (3H, m), 6.01 (1H, m), 4.69 (2H, d), 4.04 (4H, s), 2.68 (2H, m), 2.48 (2H, s), 1.94 (2H, t), 1.80 (1H, t)。

[0230] <制备例5> (4-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇的制备

[0231]



[0232] 步骤1: 4-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯甲醛的制备

[0233] 在氮气氛下,向250mL的烧瓶中投入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲磺酸酯(3.0g)及甲苯(50mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加3-甲酰基苯基硼酸(1.8g)及碳酸铯(8.47g),并冷却至0℃。然后,缓慢地添加四(三苯基膦)钯(601mg),进行升温并搅拌3小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(500mL),在利用乙酸乙酯(100mL)来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(2.0g,78.7%)。

[0234]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 10.00 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.57 (2H, d), 6.19 (1H, s), 4.06 (4H, s), 2.71 (2H, t), 2.53 (2H, s), 1.97 (2H, t)。

[0235] 步骤2: (4-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇的制备

[0236] 在氮气氛下,向250mL的烧瓶中投入4-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯甲醛(2.0g)、四氢呋喃(40mL)及甲醇(10mL),并在通过搅拌来完成溶解后,冷却至0℃。然后,缓慢地添加硼氢化钠(619mg),升温至常温并搅拌3小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注

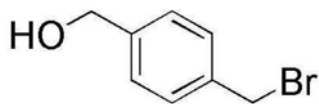
蒸馏水 (50mL), 在利用乙酸乙酯 (100mL) 来进行提取后, 对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物 (1.6g, 52.9%)。

[0237]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.40 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.01 (1H, m), 4.70 (2H, d), 4.13 (4H, s), 2.68 (2H, t), 2.49 (2H, s), 1.93 (2H, t), 1.60 (1H, t)。

[0238] <制备例6>3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯

[0239] 步骤1: (4-(溴甲基)苯基)甲醇的制备

[0240]

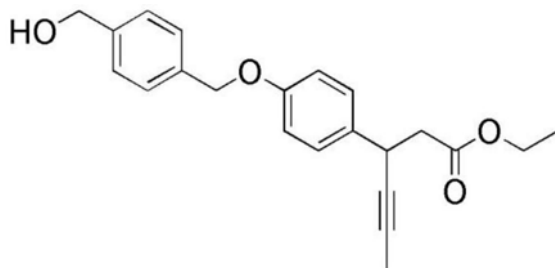


[0241] 在氮气氛下, 向1L的烧瓶中注入5.0g的4-(溴甲基)苯甲酸甲酯及20ml的甲基纤维素 (MC), 并在通过搅拌来完成溶解后, 在 $-78^\circ\text{C}$ 的温度下缓慢地滴注70ml的二异丁基氢铝 (DIBAL-H)。在搅拌5小时左右后, 若完成反应, 则激昂温度降温至 $0^\circ\text{C}$ , 在缓慢地滴注蒸馏水后, 利用甲基纤维素来进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0242]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.42 (2H, d), 7.38 (2H, d), 4.73 (2H, s), 4.52 (2H, m)。

[0243] 步骤2: 3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0244]

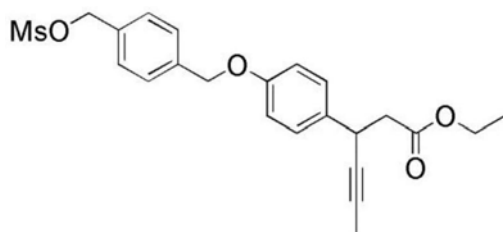


[0245] 在氮气氛下, 在500mL的烧瓶中, 向50ml的二甲基甲酰胺中添加4.0g的在上述制备例1中所获得的3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯和5.0g的在上述步骤1中所获得的(4-(溴甲基)苯基)甲醇, 并通过搅拌来进行溶解, 在滴注9.0g的 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 后, 在常温下搅拌12小时。若完成反应, 则缓慢地滴注蒸馏水, 然后通过乙酸乙酯进行提取, 在以盐水进行清洗后, 以无水硫酸镁进行干燥, 并进行浓缩。然后, 通过硅胶柱色谱法进行分离, 由此获得目标化合物。

[0246]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.42 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.93 (2H, d), 5.06 (2H, s), 4.73 (2H, d), 4.15 (2H, m), 4.06 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

[0247] 步骤3: 3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0248]



[0249] 在氮气氛下, 在500mL的烧瓶中, 向30ml的甲基纤维素中添加 3.0g的在上述步骤2中获得的3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯, 并在通过搅拌来进行溶解后, 在 $0^\circ\text{C}$ 的温度下, 滴注4.0ml 的三乙胺。在30分钟后, 缓慢地滴注2.1ml的 $\text{MsCl}$ , 在1小时后, 若完成反应, 则在缓慢地滴注蒸馏水后, 利用甲基纤维素进行提取。对所提取的有几层进行

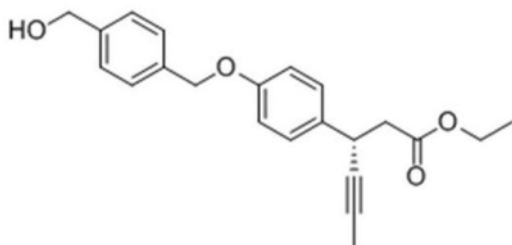
减压干燥来获得目标化合物。

[0250]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.49 (4H, m), 7.29 (2H, d), 6.93 (2H, d), 5.27 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.06 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

[0251] <制备例7> (S)-3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0252] 步骤1: (S)-3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0253]

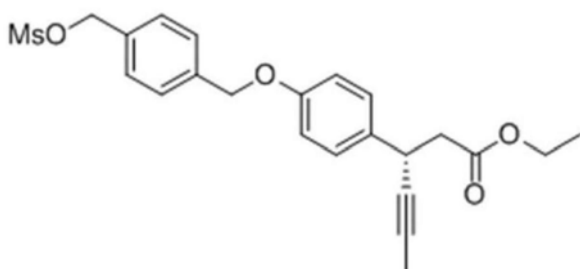


[0254] 除了替换3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯而使用(S)-3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯之外,以与上述制备例6的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0255]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.42 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.93 (2H, d), 5.06 (2H, s), 4.73 (2H, d), 4.15 (2H, m), 4.06 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

[0256] 步骤2: (S)-3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0257]



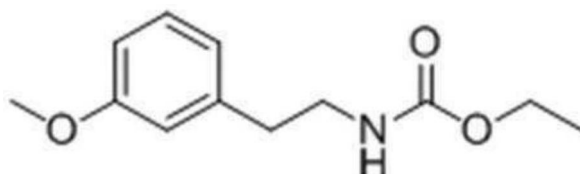
[0258] 除了替换3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯而使用在上述步骤1中所获得的(S)-3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯之外,以与上述制备例6的步骤3相同的方法获得目标化合物。

[0259]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.49 (4H, m), 7.29 (2H, d), 6.93 (2H, d), 5.27 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.06 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

[0260] <制备例8>6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

[0261] 步骤1: 3-甲氧基苄乙基氨基甲酸乙酯的制备

[0262]

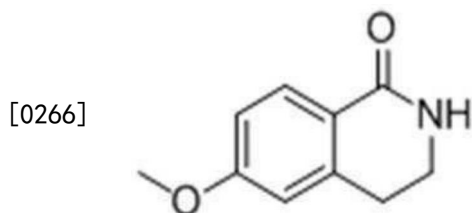


[0263] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向300ml的甲基纤维素中投入25g的2-(3-甲氧基苯基)乙

胺,并在过搅拌来完成溶解后,在℃的温度下滴注 24.2ml的三乙胺。在30分钟后,缓慢地滴注16.6ml的氯甲酸乙酯,在 1小时后,若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水,并利用甲基纤维素进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0264]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.25 (1H, m), 6.79 (3H, m), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.46 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.25 (3H, m)。

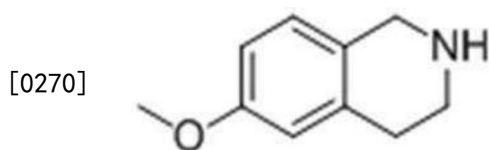
[0265] 步骤2: 6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1 (2H)-酮的制备



[0267] 在氮气氛下,在500mL的烧瓶中搅拌在上述步骤1中所获得的36g 的3-甲氧基苯乙基氨基甲酸乙酯和120g的多聚磷酸来完成溶解,并加热回流3小时以上。在降温至常温后,缓慢地滴注乙酸乙酯和蒸馏水来提取3次以上。在以盐水清洗所提取的有几层后,以无水硫酸镁进行干燥来完成浓缩。然后,以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

[0268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.03 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.72 (1H, s), 6.44 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.57 (2H, m), 2.98 (2H, m)。

[0269] 步骤3: 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

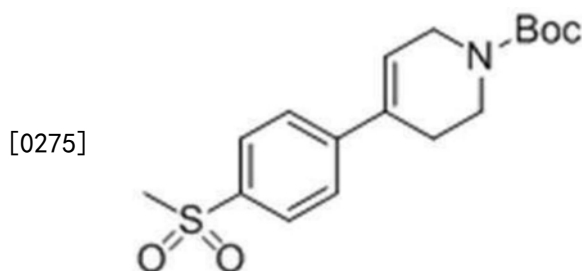


[0271] 在氮气氛下,在烧瓶中,向150ml的四氢呋喃中投入在上述步骤 2中所获得的10g 的6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1 (2H)-酮,在通过搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下缓慢地滴注4.3g的LAH。在加热回流5小时以上后,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以乙酸乙酯进行提取,在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥来完成浓缩。然后,通过固化来获得目标化合物。

[0272]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 6.94 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.65 (1H, s), 4.14 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.13 (2H, m), 2.79 (2H, m)。

[0273] <制备例9> 4-(4-(甲磺酰基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的制备

[0274] 步骤1: 4-(4-(甲磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1 (2H)-甲酸叔丁酯的制备



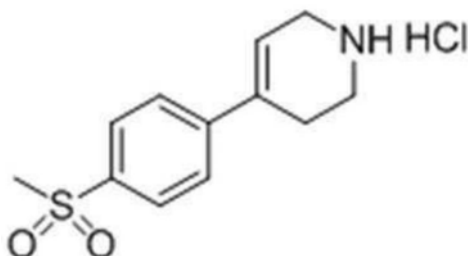
[0276] 在氮气氛下,向1000mL的烧瓶中投入3.31g的4-(三氟甲基磺酰氧基)-5,6-二氢吡啶-1 (2H)-羧酸叔丁酯及50ml的甲苯,并在通过搅拌来完成溶解后,添加2.0g的4-(甲磺酰基)苯基硼酸结6.6g的碳酸铯。然后,冷却至0℃,并缓慢地添加1.16g的四(三苯基膦)钯,并

且重新升温至常温,并搅拌3小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水,在利用乙酸乙酯来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥,然后以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.92 (2H, d), 7.56 (2H, d), 6.21 (1H, s), 4.14 (2H, d), 3.68 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.56 (2H, s), 1.49 (9H, s)。

[0278] 步骤2: 4-(4-(甲磺酰基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的制备

[0279]

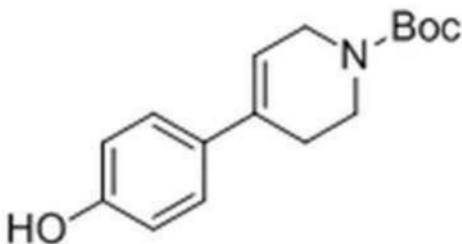


[0280] 在向20ml的甲基纤维素中溶解在上述步骤1中所获得的1.4g的 4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯后,滴注10.4ml的4N的盐酸(HCl)。在5小时后,若完成反应,则在滴注二乙醚后,通过固化来获得目标化合物。

[0281]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.92 (2H, d), 7.56 (2H, d), 6.21 (1H, s), 4.14 (2H, d), 3.68 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.56 (2H, s)。

[0282] <制备例10> 4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚盐酸盐的制备步骤1: 4-(4-羟基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的制备

[0283]

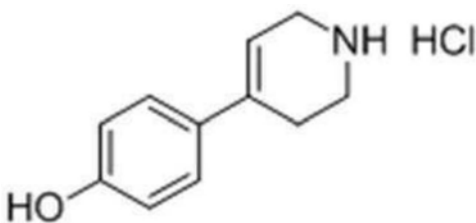


[0284] 除了替换4-(甲磺酰基)苯基硼酸而使用4-羟基苯基硼酸之外,以与上述制备例9的步骤1相同的方法获得目标化合物。

[0285]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.26 (2H, d), 6.83 (2H, d), 5.93 (1H, s), 5.47 (1H, s), 4.07 (2H, s), 3.66 (2H, m), 2.50 (2H, s), 1.52 (9H, s)。

[0286] 步骤2: 4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚盐酸盐的制备

[0287]



[0288] 除了替换4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯而使用在上述步骤1中所获得的4-(4-羟基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯之外,以与上述制备例9的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0289]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.26 (2H, d), 6.83 (2H, d), 5.93 (1H, s), 5.47 (1H, s), 4.07 (2H, s), 3.66 (2H, m), 2.50 (2H, s)。

[0290] <制备例11>4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的制备

[0291] 步骤1:3-(甲磺基)丙基4-甲基苯磺酸酯的制备

[0292]



[0293] 在氮气氛下,在500mL的烧瓶中,向500ml的甲基纤维素中投入 25.4g的3-(甲磺基)丙-1-醇,并在进行搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下滴注44ml的三乙胺。在30分钟后,缓慢地滴注46g的TsCl,并在1小时后,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,利用甲基纤维素来完成提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0294]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.81 (2H, d), 7.38 (2H, d), 4.16 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.94 (2H, m)。

[0295] 步骤2:3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯的制备

[0296]

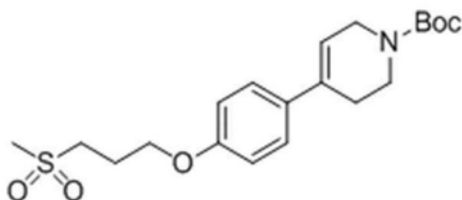


[0297] 在氮气氛下,在烧瓶中,向150/100ml的四氢呋喃/蒸馏水中投入在上述步骤1中所获得的62g的3-(甲磺基)丙基4-甲基苯磺酸酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下滴注310g的过硫酸氢钾制剂(oxone)。在常温下搅拌后12小时,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以乙酸乙酯进行提取,在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥,并通过浓缩来获得目标化合物。

[0298]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.81 (2H, d), 7.38 (2H, d), 4.20 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.23 (2H, m)。

[0299] 步骤3:4-(4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的制备

[0300]

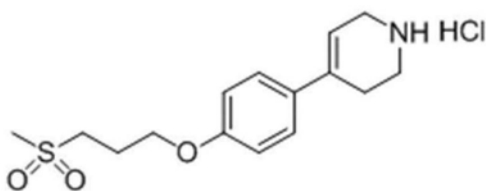


[0301] 除了使用在上述制备例10的步骤1中所获得的4-(4-羟基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯和在上述步骤2所获得的3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯之外,以与上述制备例6的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0302]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.34 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.00 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.28 (2H, m), 3.18 (2H, s), 2.97 (3H, s), 2.72 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.36 (2H, m), 1.52 (9H, s)。

[0303] 步骤4:4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的制备

[0304]

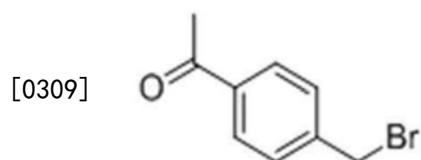


[0305] 除了替换4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯而使用在上述步骤3中所获得的4-(4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯之外,以与上述制备例9的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0306]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.34 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.00 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.28 (2H, m), 3.18 (2H, s), 2.97 (3H, s), 2.72 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.36 (2H, m)。

[0307] <制备例12> (3S)-3-(4-(4-(1-溴乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

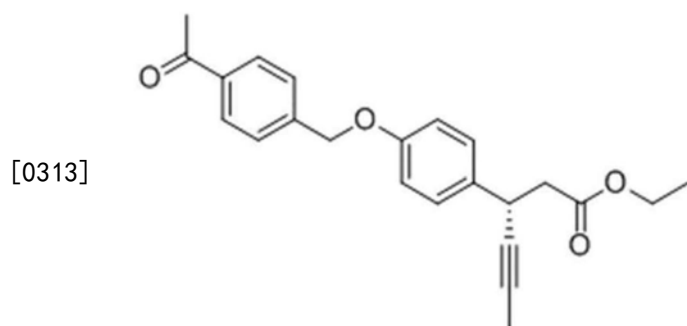
[0308] 步骤1: 1-(4-(溴甲基)苯基)乙酮的制备



[0310] 在氮气氛下,在烧瓶中,向100ml的 $\text{CCl}_4$ 中投入5.0g的1-对甲苯基乙烷,并在通过搅拌来完成溶解后,并在0℃的温度下滴注14.6g的N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)和6.7g的偶氮二异丁腈(AIBN)。在加热回流5小时以上后,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以甲基纤维素记性提取,并在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥来完成浓缩。然后,以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

[0311]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.95 (2H, d), 7.50 (2H, d), 4.52 (2H, s), 2.62 (3H, s)。

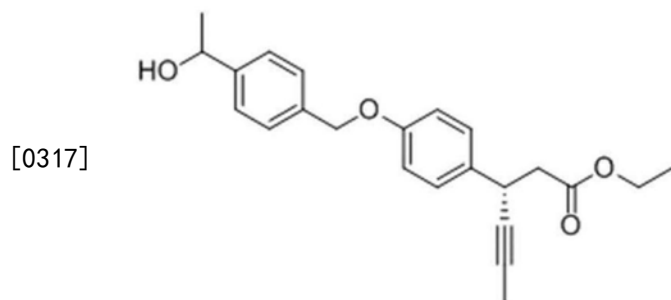
[0312] 步骤2: (S)-3-(4-(4-乙酰基苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备



[0314] 除了使用在上述制备例2中所获得的(S)-3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯和在上述步骤1中所获得的1-(4-(溴甲基)苯基)乙酮之外,以与上述制备例6的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0315]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.99 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.92 (2H, d), 5.13 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.09 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.64 (3H, s), 1.84 (3H, d), 1.24 (3H, m)。

[0316] 步骤3: (3S)-3-(4-(4-(1-羟乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

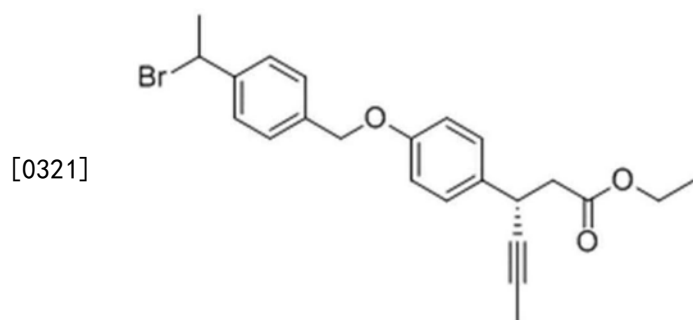


[0318] 在氮气氛下,在烧瓶中,向50ml的四氢呋喃投入在上述步骤2中所获得的1.0g的

(S)-3-(4-(4-乙酰基苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下滴注0.16g的NaBH<sub>4</sub>。在常温下搅拌2小时以上后,若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水,并以EA进行提取,在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥,并通过浓缩来获得目标化合物。

[0319] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.02 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.99 (2H, d), 5.21 (2H, s), 4.23 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.81 (1H, s), 2.75 (2H, m), 2.64 (3H, s), 1.84 (3H, d), 1.24 (3H, m)。

[0320] 步骤4: (3S)-3-(4-(4-(1-溴乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

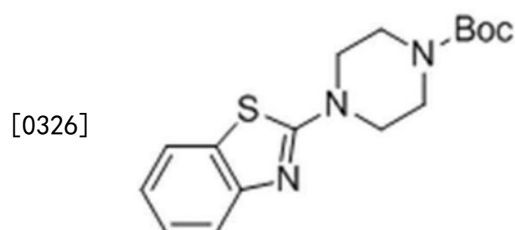


[0322] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向50ml的甲基纤维素中投入在上述步骤3中所获得的0.76g的(3S)-3-(4-(4-(1-羟乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下滴注0.6g的三苯基膦和0.75g的CBr<sub>4</sub>。在常温下搅拌2小时以上后,若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水,并以EA进行提取,在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥,并通过浓缩来获得目标化合物。

[0323] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.02 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.99 (2H, d), 5.21 (2H, s), 4.23 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.92 (1H, s), 2.85 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.86 (3H, d), 1.27 (3H, m)。

[0324] <制备例13>2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噻唑盐酸盐的制备

[0325] 步骤1: 4-(苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



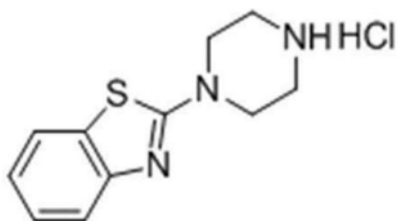
[0327] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向100/50ml的AN/蒸馏水中投入2.0g的哌嗪-1-羧酸叔丁酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在0℃的温度下滴注2.1ml的N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。然后,在滴注0.9g的2-氯苯并[d]噻唑后,加热回流2小时以上,若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以EA进行提取,在以盐水进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥,并通过浓缩来获得目标化合物。

[0328] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.61 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.29 (1H, m), 7.09 (1H, m), 3.77 (4H, m), 2.62 (4H, m), 1.52 (9H, s)。

[0329] 步骤2: 2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噻唑盐酸盐的制备



[0330]



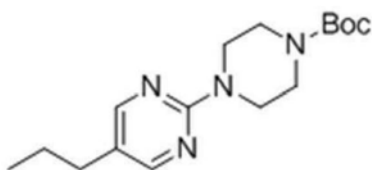
[0331] 除了替代4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯而使用在上述步骤1中所获得的4-(苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯之外,以与上述制备例9的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0332]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.61 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.29 (1H, m), 7.09 (1H, m), 3.77 (4H, m), 2.62 (4H, m)。

[0333] <制备例14>2-(哌嗪-1-基)-5-丙基嘧啶盐酸盐的制备

[0334] 步骤1:4-(5-丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0335]

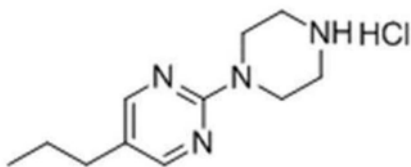


[0336] 除了替代2-氯苯并[d]噻唑而使用2-氯-5-丙基嘧啶之外,以与上述制备例13的步骤1相同的方法来获得目标化合物。

[0337]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.19 (2H, s), 3.77 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.41 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.52 (9H, s), 0.96 (3H, m)。

[0338] 步骤2:2-(哌嗪-1-基)-5-丙基嘧啶盐酸盐的制备

[0339]



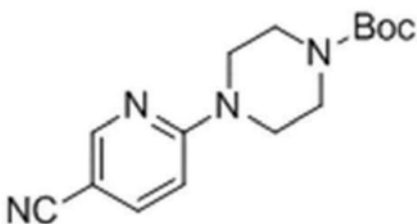
[0340] 除了代替4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯而使用在上述步骤1中所获得的4-(5-丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯之外,以与上述制备例9的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0341]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 8.19 (2H, s), 3.77 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.41 (2H, m), 1.61 (2H, m), 0.96 (3H, m)。

[0342] <制备例15>6-(哌嗪-1-基)烟腈盐酸盐的制备

[0343] 步骤1:4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0344]

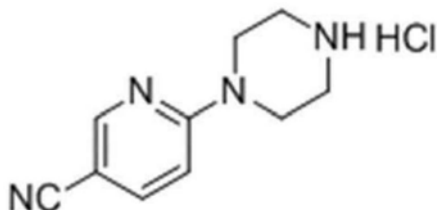


[0345] 除了代替2-氯苯并[d]噻唑而使用6-氯烟腈之外,以与上述制备例 13的步骤1相同的方法来获得目标化合物。

[0346]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.41 (1H, s) 7.61 (1H, d) , 6.59 (1H, d) , 3.77 (4H, m) , 2.62 (4H, m) , 1.52 (9H, s) 。

[0347] 步骤2: 6-(哌嗪-1-基) 烟腈盐酸盐的制备

[0348]



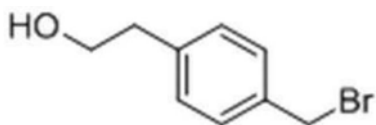
[0349] 除了代替4-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯而使用在上述步骤1中所获得的4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯之外, 以与上述制备例9的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0350]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.41 (1H, s) 7.61 (1H, d) , 6.59 (1H, d) , 3.77 (4H, m) , 2.62 (4H, m) 。

[0351] <制备例16> (S)-3-(4-(4-(2-(甲基磺酰基氧基) 乙基) 苄氧基) 苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0352] 步骤1: 2-(4-(溴甲基) 苯基) 乙醇的制备

[0353]

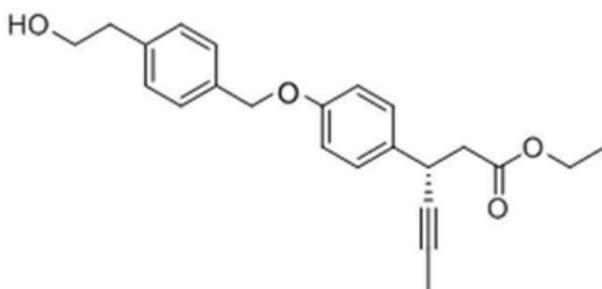


[0354] 在氮气氛下, 向烧瓶中注入5g的2-(4-(溴甲基) 苯基) 乙醇及 100ml的四氢呋喃, 并在通过搅拌来完成溶解后, 在0℃的温度下缓慢地滴注70ml的硼烷-四氢呋喃溶液。在搅拌2小时后, 若完成反应, 则将温度降温至0℃, 并在慢地滴注蒸馏水后, 使用EA来进行提取。对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  37 (2H, d) , 7.24 (2H, d) , 4.51 (2H, s) , 3.89 (2H, m) , 2.89 (2H, m) 。

[0356] 步骤2: (S)-3-(4-(4-(2-羟乙基) 苄氧基) 苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0357]

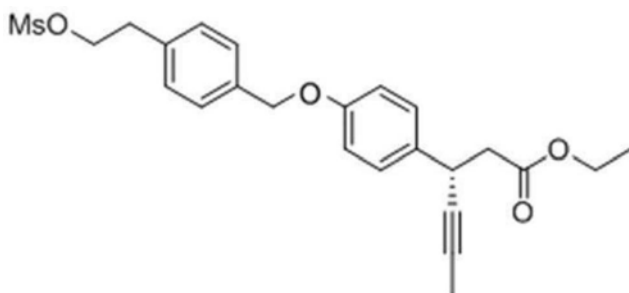


[0358] 除了代替(4-(溴甲基) 苯基) 甲醇而使用在上述步骤1中所获得的2-(4-(溴甲基) 苯基) 乙醇以外, 以与上述制备例6的步骤2 相同的方法获得目标化合物。

[0359]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.40 (2H, d) , 7.30 (2H, d) , 7.27 (2H, d) , 6.95 (2H, d) , 5.04 (2H, s) , 4.18 (2H, m) , 4.11 (1H, m) , 3.89 (2H, m) , 2.91 (2H, m) , 2.71 (2H, m) , 1.84 (3H, s) , 1.38 (1H, m) , 1.25 (3H, m) 。

[0360] 步骤3: (S)-3-(4-(4-(2-(甲基磺酰基氧基) 乙基) 苄氧基) 苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0361]

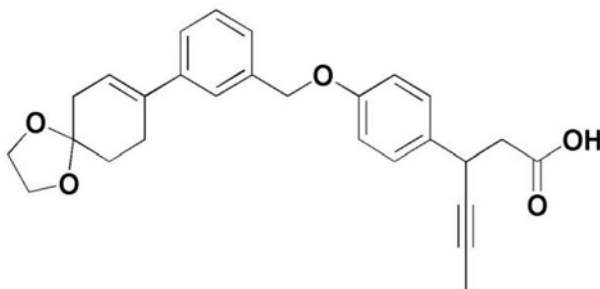


[0362] 除了代替3-(4-(4-(羟甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯而使用在上述步骤2中所获得的(S)-3-(4-(4-(2-羟乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯之外,以与上述制备例6的步骤3相同的方法获得目标化合物。

[0363]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.40 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.95 (2H, d), 5.04 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.11 (1H, m), 3.99 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.93 (2H, m), 2.71 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.25 (3H, m)。

[0364] <实施例1>3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0365]



[0366] 步骤1:3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0367] 在氮气氛下,在500mL的烧瓶中投入在制备例4中所制备的(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇(19.54g)及四氢呋喃(80mL),并在通过搅拌来完成溶解后,缓慢地添加在制备例1中所制备的3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯(18.42g)及三苯基膦(31.21g)。然后,在0℃的温度下利用滴漏漏斗缓慢地滴注偶氮二羧酸二异丙酯(23.4mL),并升温至常温来搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(200mL),并在利用乙酸乙酯(300mL)来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物(32.1g, 87.9%)。

[0368]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.46 (1H, s), 7.31 (5H, m), 6.93 (2H, d), 6.02 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.69 (4H, m), 2.49 (2H, s), 1.94 (2H, t), 1.84 (3H, d), 1.31 (3H, t)。

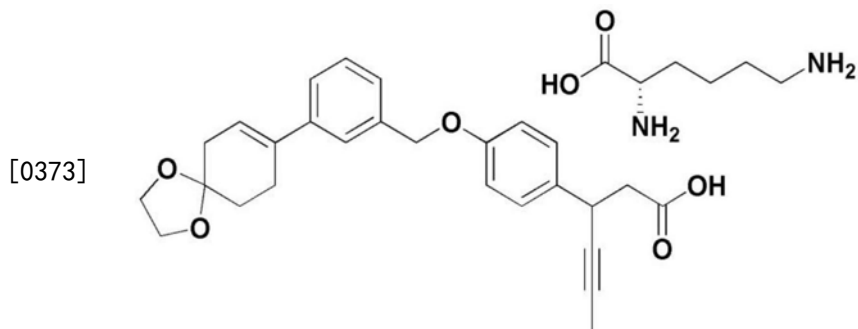
[0369] 步骤2:3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0370] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述步骤1中所制备的3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯(32.1g)、甲醇(50mL)及蒸馏水(50mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温中缓慢地添加氢氧化钾(19.5g),并搅拌1小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3,在利用乙酸乙酯(300mL)来进

行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物 (24.1g,79.9%)。

[0371]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.44 (1H, s), 7.34 (5H, m), 6.91 (2H, d), 6.00 (1H, t), 5.02 (2H, s), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.73 (4H, m), 2.48 (2H, s), 1.92 (2H, t), 1.82 (3H, s)。

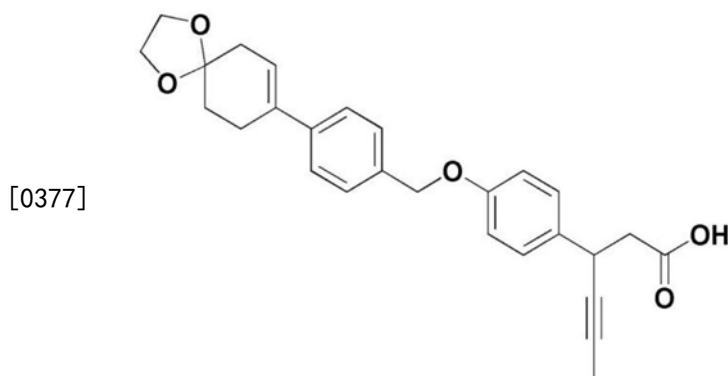
[0372] <实施例2>3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 L-赖氨酸盐的制备



[0374] 在氮气氛围下,向500mL的烧瓶中投入在上述实施例1中所制备的 3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 (24.1g) 及乙醇 (170mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加 L-赖氨酸 (7.33g)。然后,将反应温度升温至50℃,并在50℃的温度下搅拌30分钟左右后,重新冷却至常温并搅拌30分钟左右。若完成反应,则过滤所生成的固体来获得目标化合物 (31.5g,73.3%)。

[0375]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.11 (3H, m), 6.99 (3H, m), 6.64 (2H, d), 5.65 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.79 (5H, s), 3.60 (1H, t), 2.88 (2H, t), 2.35 (2H, d), 2.23 (2H, s), 2.14 (2H, s), 1.75 (2H, m), 1.59 (7H, m), 1.38 (2H, m)。

[0376] <实施例3>4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0378] 步骤1:4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0379] 在氮气氛围下,向100mL的烧瓶中投入在上述制备例5中所制备的 (4-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇 (1.5g) 及四氢呋喃 (20mL),并在通过搅拌来完成溶解后,缓慢地添加在上述制备例 1中所制备的3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯 (1.41g) 及三苯基膦 (2.39g)。然后,在0℃的温度下利用滴漏漏斗缓慢地滴注偶氮二羧酸二异丙酯 (9.38mL),在升温至常温后,搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水 (50mL),在利用乙酸乙酯

(100mL) 进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物 (1.38g, 49.2%)。

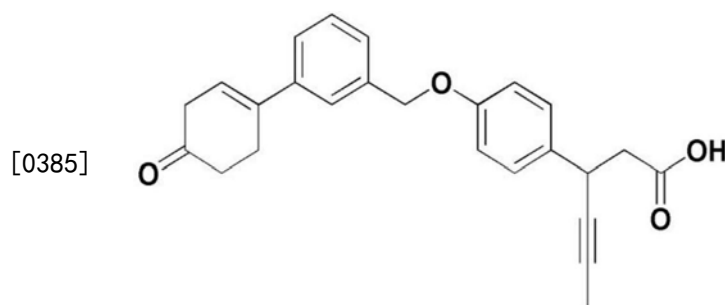
[0380]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.42 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.01 (1H, s), 5.01 (2H, s), 4.14 (2H, m), 4.06 (5H, m), 2.70 (4H, m), 2.49 (2H, s), 1.94 (2H, t), 1.84 (3H, d), 1.24 (3H, t)。

[0381] 步骤2: 4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0382] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述步骤1中所制备的4-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯 (1.38g)、甲醇 (10mL) 及蒸馏水 (10mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地添加氢氧化钾 (1.25g),并搅拌1小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3,在利用乙酸乙酯 (50mL) 进行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物 (0.98g, 75.6%)。

[0383]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.41 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.01 (1H, s), 5.01 (2H, s), 4.04 (5H, m), 2.77 (4H, m), 2.49 (2H, s), 1.96 (2H, t), 1.83 (3H, d)。

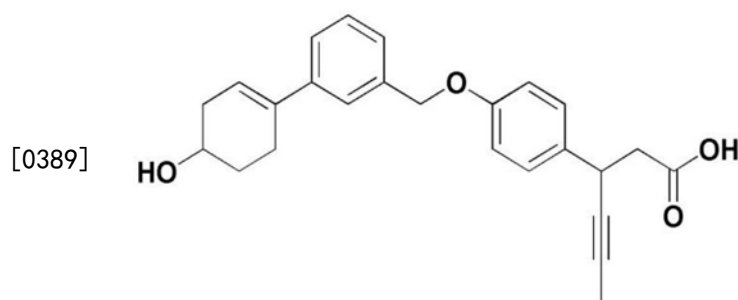
[0384] <实施例4> 3-(4-(3-(4-氧代环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0386] 在氮气氛下,投入在上述实施例1中所制备的3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 (1g) 及四氢呋喃 (5mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加6N的盐酸水溶液 (5mL),并在常温下搅拌1小时以上。若完成反应,缓慢地滴注蒸馏水 (50mL),并在利用乙酸乙酯 (50mL) 来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物 (0.76g, 84.6%)。

[0387]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.48 (1H, s), 7.40 (5H, m), 6.94 (2H, d), 6.13 (1H, s), 5.07 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.10 (1.5H, t), 2.93 (1.5H, t), 2.82 (2H, m), 2.67 (2H, t), 1.85 (3H, s)。

[0388] <实施例5> 3-(4-(3-(4-羟基环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

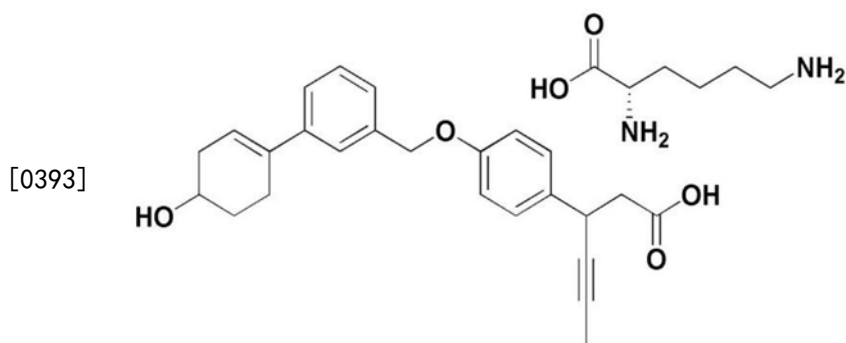


[0390] 在氮气氛下,向100mL的烧瓶中投入在上述实施例4中所制备的 3-(4-(3-(4-氧代环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 (1g) 及乙醇 (10mL),并在通过搅拌来完成溶解后,

添加硼氢化钠(0.3g),并在常温下搅拌3小时以上。若完成反应,则利用1N的盐酸水溶液将pH酸化至4至5,并利用乙酸乙酯(100mL)及蒸馏水(100mL)来进行提取。对所提取的有儿层进行减压干燥来获得目标化合物(0.81g, 80.6%)。

[0391]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.44 (1H, s), 7.33 (5H, m), 6.93 (2H, d), 6.02 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.08 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.55 (2.5H, m), 2.22 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.85 (3H, s)。

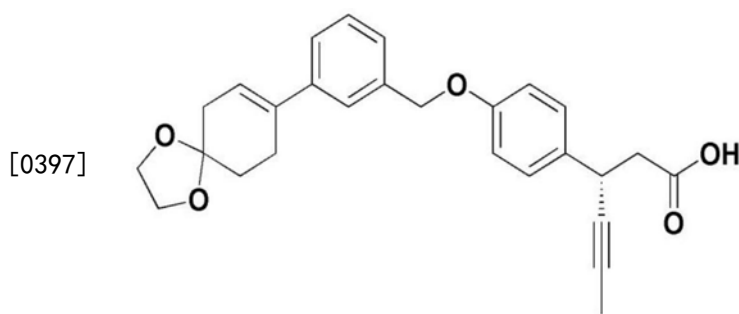
[0392] <实施例6>3-(4-(3-(4-羟基环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐的制备



[0394] 在氮气氛下,向100mL的烧瓶中投入在上述实施例5中所制备的 3-(4-(3-(4-羟基环己基-1-烯基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸(1g)及乙醇(170mL),并在通过搅拌来完成溶解后,添加L-赖氨酸(0.7g)。然后,反应将温度升温至50℃,并在50℃的温度下搅拌30分钟左右后,重新冷却至常温,并搅拌30分钟左右。若完成反应,则通过过滤所生成的固体来获得目标化合物(0.95g, 69.1%)。

[0395]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.11 (3H, m), 6.99 (3H, m), 6.64 (2H, d), 5.65 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.79 (1H, s), 3.60 (1H, t), 2.88 (2H, t), 2.35 (2H, d), 2.23 (2H, s), 2.14 (2H, s), 1.75 (2H, m), 1.59 (7H, m), 1.38 (2H, m)。

[0396] <实施例7>(3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0398] 步骤1:乙基-(3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0399] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述制备例4中所制备的(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇(19.54g)及四氢呋喃(80mL),并在通过搅拌来完成溶解后,缓慢地添加在上述制备例2中所制备的(S)-3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯(18.42g)及三苯基磷(31.21g)。然后,在0℃的温度下利用滴漏漏斗缓慢地滴注偶氮二羧酸二异丙酯(23.4mL),并升温至常温来搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(200mL),并

在利用乙酸乙酯(300mL) 来进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

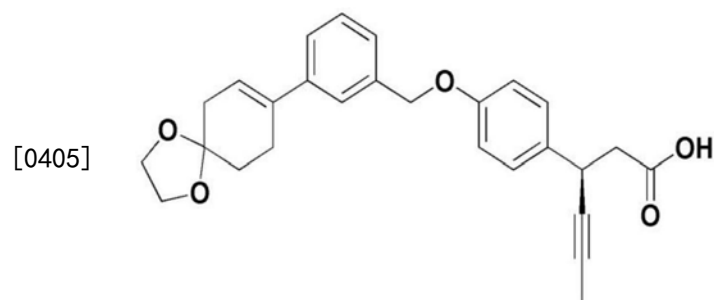
[0400]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.46 (1H, s), 7.31 (5H, m), 6.93 (2H, d), 6.02 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.69 (4H, m), 2.49 (2H, s), 1.94 (2H, t), 1.84 (3H, d), 1.31 (3H, t)。

[0401] 步骤2: (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0402] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述步骤1中所制备的乙基-(3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸(32.1g)、甲醇(50mL)及蒸馏水(50mL),并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地添加氢氧化钾(19.5g),并搅拌1小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3,并在利用乙酸乙酯(300mL)来进行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物(24.1g, 66.2%)。

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.44 (1H, s), 7.34 (5H, m), 6.91 (2H, d), 6.00 (1H, t), 5.02 (2H, s), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.73 (4H, m), 2.48 (2H, s), 1.92 (2H, t), 1.82 (3H, s)。

[0404] <实施例8> (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0406] 步骤1: 乙基-(3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0407] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述制备例4中所制备的(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苯基)甲醇(19.54g)及四氢呋喃(80mL),并在通过搅拌来完成溶解后,缓慢地添加在上述制备例3中所制备的(R)-3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯(18.42g)及三苯基膦(31.21g)。然后,在0℃下利用滴漏漏斗缓慢地滴注偶氮二羧酸二异丙酯(23.4mL)后,升温至常温,并搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水(200mL),在利用乙酸乙酯(300mL)进行提取后,对所提取的有几层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0408]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.46 (1H, s), 7.31 (5H, m), 6.93 (2H, d), 6.02 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.69 (4H, m), 2.49 (2H, s), 1.94 (2H, t), 1.84 (3H, d), 1.31 (3H, t)。

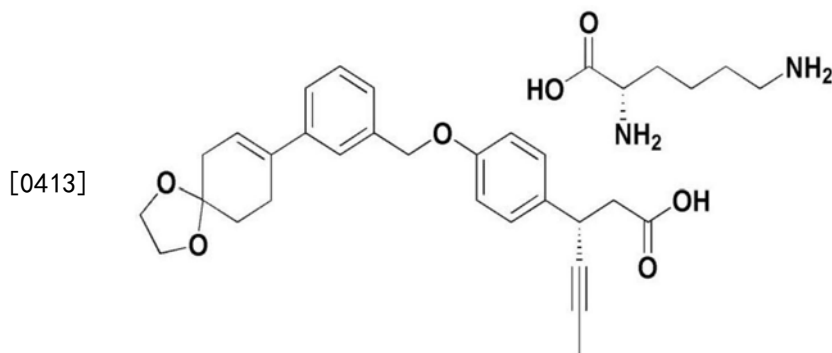
[0409] 步骤2: (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0410] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述步骤1中所制备的乙基-(3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸(32.1g)、甲醇(50mL)及蒸馏

水 (50mL), 并在通过搅拌来完成溶解后, 在常温下缓慢地添加氢氧化钾 (19.5g), 并搅拌1小时以上。若完成反应, 则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3, 在利用乙酸乙酯 (300mL) 进行提取后, 通过减压干燥来获得目标化合物 (17.3g, 47.5%)。

[0411]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (1H, s), 7.34 (5H, m), 6.91 (2H, d), 6.00 (1H, t), 5.02 (2H, s), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.73 (4H, m), 2.48 (2H, s), 1.92 (2H, t), 1.82 (3H, s)。

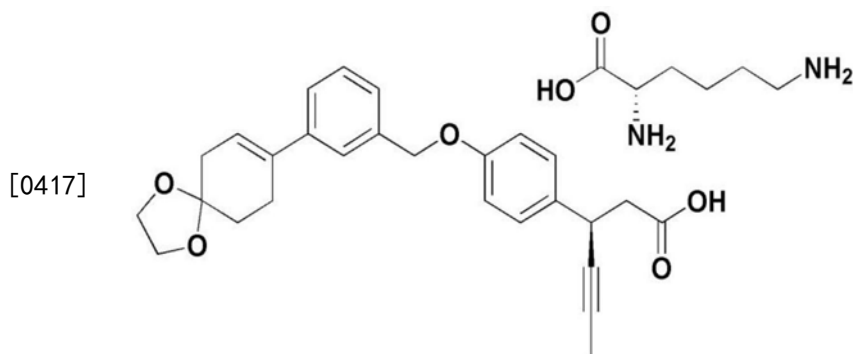
[0412] <实施例9> (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐的制备



[0414] 在氮气氛围下, 向500mL的烧瓶中投入在上述实施例7中所制备的 (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 (24.1g) 及乙醇 (170mL), 并在通过搅拌来完成溶解后, 添加L-赖氨酸 (7.33g)。然后, 将反应温度升温至50℃, 并在50℃的温度下搅拌30分钟左右后, 重新冷却至常温并搅拌30分钟左右。若完成反应, 则过滤所生成的固体来获得目标化合物 (22.5g, 69.8%)。

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.11 (3H, m), 6.99 (3H, m), 6.64 (2H, d), 5.65 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.79 (5H, s), 3.60 (1H, t), 2.88 (2H, t), 2.35 (2H, d), 2.23 (2H, s), 2.14 (2H, s), 1.75 (2H, m), 1.59 (7H, m), 1.38 (2H, m)。

[0416] <实施例10> (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸L-赖氨酸盐的制备

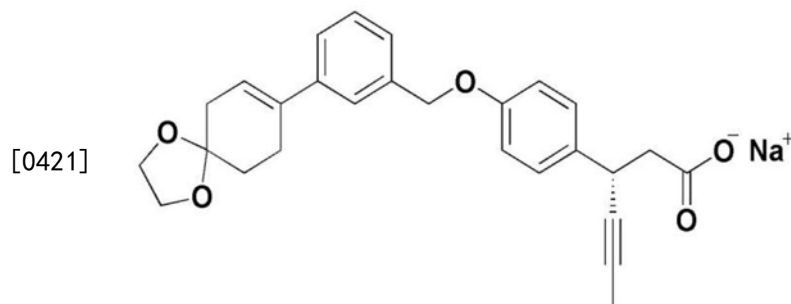


[0418] 在氮气氛围下, 向500mL的烧瓶中投入在上述实施例8中所制备的 (3R)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸 (24.1g) 及乙醇 (170mL), 并在通过搅拌来完成溶解后, 添加L-赖氨酸 (7.33g)。然后, 将反应温度升温至50℃, 并在50℃的温度下搅拌30分钟左右后, 重新冷却至常温并搅拌30分钟左右。若完成反应, 则过滤所生成的固体来获得目标化合物 (16.2g, 71.4%)。



[0419]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$ 7.11 (3H, m), 6.99 (3H, m), 6.64 (2H, d), 5.65 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.79 (5H, s), 3.60 (1H, t), 2.88 (2H, t), 2.35 (2H, d), 2.23 (2H, s), 2.14 (2H, s), 1.75 (2H, m), 1.59 (7H, m), 1.38 (2H, m)。

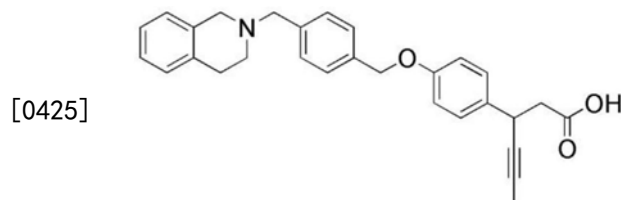
[0420] <实施例11> (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠盐的制备



[0422] 在氮气氛围下,向500mL的烧瓶中投入在上述实施例7中所制备的 (3S)-3-(4-(3-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸(1g)及乙醇(170mL),并在通过搅拌来完成溶解后,滴注 3N的氢氧化钠水溶液(0.77mL)。然后,在常温下搅拌,若完成反应,则在减压浓缩反应溶液后,添加异丙醇(10mL),并过滤所生成的固体来获得目标化合物(0.73g, 69.2%)。

[0423]  $^1\text{H}$  NMR (400,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.44 (1H, s), 7.34 (5H, m), 6.91 (2H, d), 6.00 (1H, t), 5.02 (2H, s), 4.08 (1H, m), 4.04 (4H, s), 2.73 (4H, m), 2.48 (2H, s), 1.92 (2H, t), 1.82 (3H, s)

[0424] <实施例12> 3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0426] 步骤1: 4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0427] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向20mL的二甲基甲酰胺(DMF)中注入 0.5g的1,2,3,4-四氢异喹啉,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下添加1.2g的碳酸铯。在30分钟后,在滴注在上述制备例6中所获得的1.0g的3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯后,在常温下搅拌12小时。若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以乙酸乙酯进行提取,并在以盐水(brine)进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥并完成浓缩。然后,以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

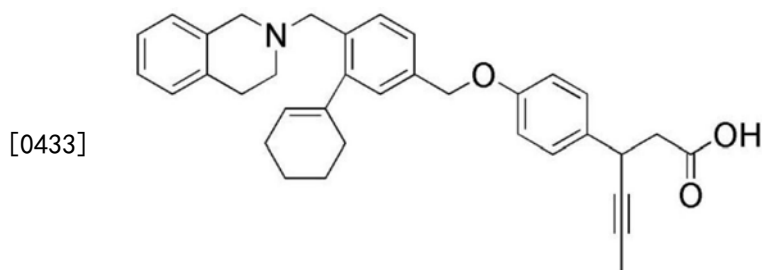
[0428]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.38 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.16 (3H, m), 6.97 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.14 (2H, m), 4.09 (1H, s), 3.91 (1H, d), 3.70 (3H, m), 2.92 (4H, s), 2.73 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.29 (3H, m)。

[0429] 步骤2: 3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0430] 在氮气氛下,向烧瓶中投入在上述步骤1中所制备的0.7g的(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯与四氢呋喃、甲醇及蒸馏水,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地添加0.7g的氢氧化锂,并搅拌1小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3,在利用乙酸乙酯进行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物。

[0431]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.38 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.16 (3H, m), 6.97 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.09 (1H, s), 3.91 (1H, d), 3.70 (3H, m), 2.92 (4H, s), 2.73 (2H, m), 1.83 (3H, s)。

[0432] <实施例13>3-(4-(3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0434] 步骤1: (3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0435] 在氮气氛下,向烧瓶中投入1.0g的(3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苯基)甲醇及30ml的四氢呋喃,并在通过搅拌来完成溶解后,缓慢地添加在上述制备例1中所获得的0.8g地 3-(4-羟基苯基)-4-己炔酸乙酯及0.6g的三苯基膦。然后,在0℃的温度下利用滴漏漏斗缓慢地滴注0.5ml的偶氮二羧酸二异丙酯,并在升温至常温后,搅拌4小时以上。若完成反应,则缓慢地滴注蒸馏水,并在利用乙酸乙酯进行提取后,对所提取的有儿层进行减压干燥来获得目标化合物。

[0436]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 12.56 (1H, s), 8.26 (1H, d), 7.43 (2H, d), 7.25 (6H, m), 7.21 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.89 (2H, d), 5.46 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.14 (2H, m), 4.05 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.35 (1H, s), 3.27 (1H, s), 3.03 (1H, s), 2.83 (2H, m), 2.01 (4H, m), 1.84 (3H, d), 1.51 (4H, m), 1.29 (3H, m)。

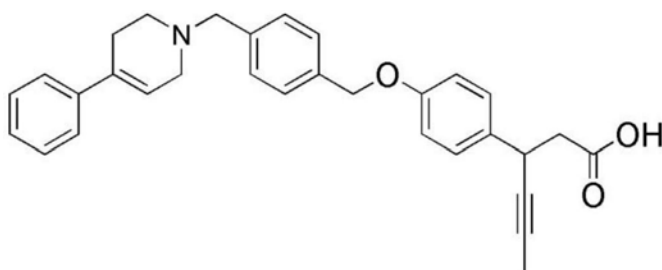
[0437] 步骤2: 3-(4-(3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0438] 除了代替(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯而使用(3-环己烯基-4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-己炔酸乙之外,与上述实施例12的步骤2相同的方法获得目标化合物。

[0439]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 12.56 (1H, s), 8.26 (1H, d), 7.43 (2H, d), 7.25 (6H, m), 7.21 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.89 (2H, d), 5.46 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.05 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.35 (1H, s), 3.27 (1H, s), 3.03 (1H, s), 2.83 (2H, m), 2.01 (4H, m), 1.84 (3H, d), 1.51 (4H, m)。

[0440] <实施例14>3-(4-(4-((4-苯基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0441]

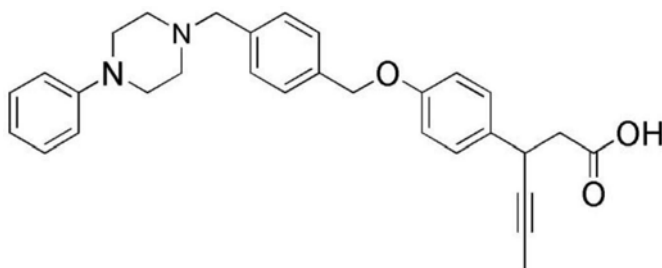


[0442] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0443]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.25 (2H, d), 6.78 (2H, d), 4.95 (1H, s), 4.14 (2H, m), 4.04 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.84 (3H, d), 1.29 (3H, t)。

[0444] <实施例15>3-(4-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0445]

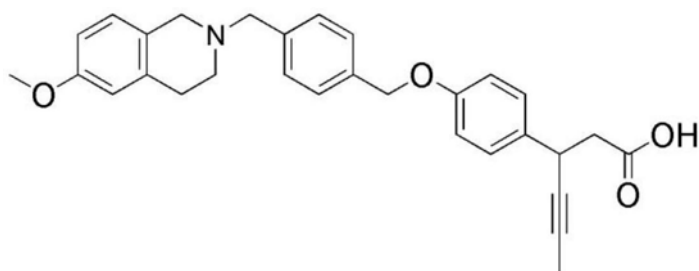


[0446] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-苯基哌嗪之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0447]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.37 (2H, d), 7.29 (4H, m), 7.11 (2H, d), 6.93 (5H, m), 4.96 (2H, s), 4.13 (1H, s), 3.66 (2H, m), 3.23 (4H, s), 2.83 (2H, m), 2.66 (2H, s), 1.82 (3H, s)。

[0448] <实施例16>3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0449]

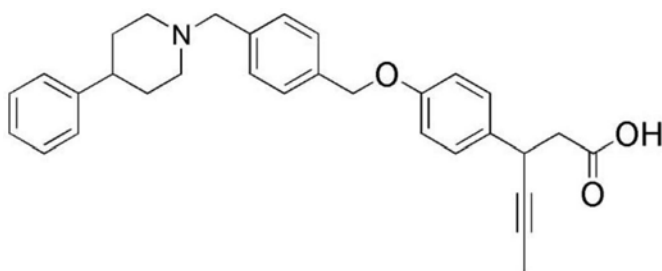


[0450] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例8中所获得的6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0451]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.40 (4H, q), 7.26 (2H, d), 6.92 (3H, q), 6.66 (2H, d), 5.06 (2H, s), 3.94 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.78 (2H, t), 2.62 (2H, t), 2.58 (2H, s), 1.77 (3H, s)。

[0452] <实施例17>3-(4-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0453]

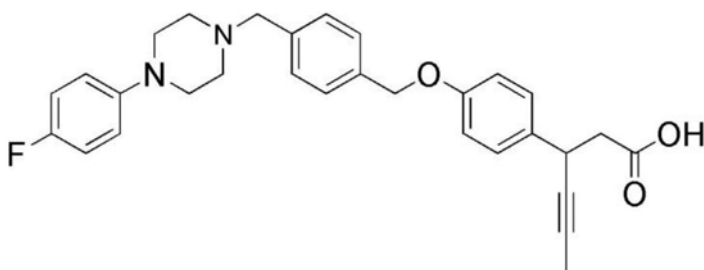


[0454] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-苯基哌啶之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0455]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.44 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.23 (5H, t), 7.13 (2H, d), 6.96 (2H, d), 4.92 (2H, s), 4.16 (1H, s), 3.85 (2H, q), 3.33 (2H, t), 2.90 (1H, d), 2.78 (1H, m), 2.58 (1H, t), 2.38 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.83 (5H, m)。

[0456] <实施例18>3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0457]

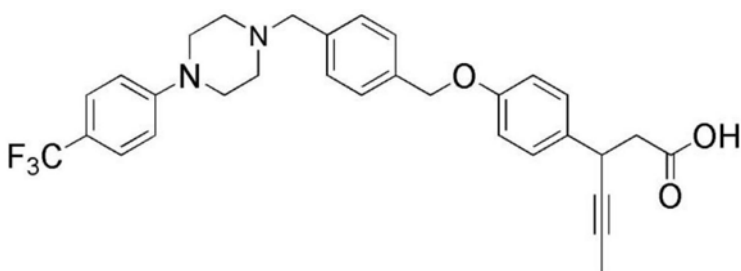


[0458] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-氟苯基)哌嗪之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0459]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.60 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.30 (3H, d), 6.97 (2H, t), 6.86 (4H, m), 5.01 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.04 (1H, t), 3.50 (4H, d), 3.25 (4H, s), 2.78 (2H, m), 1.80 (3H, d)。

[0460] <实施例19>3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0461]

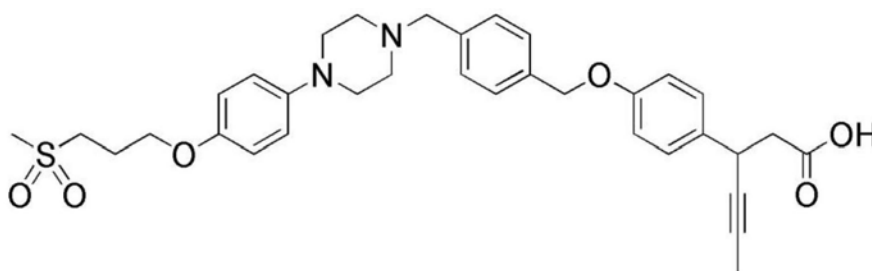


[0462] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0463]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.63 (2H, d), 7.51 (4H, d), 7.21 (2H, d), 6.93 (2H, d), 6.74 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.01 (1H, t), 3.73 (4H, s), 2.96 (4H, s), 2.71 (2H, m), 1.78 (3H, s)。

[0464] <实施例20>3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0465]

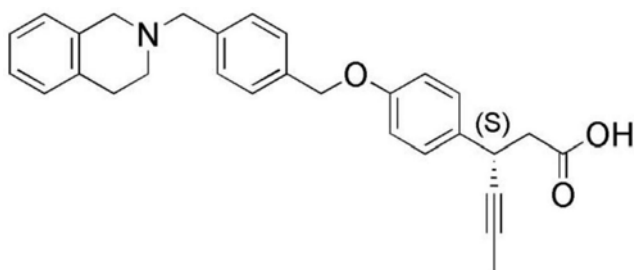


[0466] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪盐酸盐之外,以与上述实施例12相同的方法来获得目标化合物。

[0467]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.87 (6H, m), 5.07 (2H, s), 4.20 (2H, d), 4.08 (2H, t), 4.01 (1H, t), 6.63 (2H, s), 3.49 (4H, m), 3.26 (2H, t), 3.01 (2H, s), 2.97 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.34 (2H, m), 1.83 (2H, d)。

[0468] <实施例21> (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0469]



[0470] 步骤1: (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸烯酸乙酯的制备

[0471] 在氮气氛下,在烧瓶中,向20ml的二甲基甲酰胺注入0.5g的1,2,3,4-四氢异喹啉,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下添加1.1g的碳酸铯。在30分钟后,滴注在上述制备例7中所获得的1.0g的(S)-3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯,然后在常温下搅拌12小时。若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以乙酸乙酯进行提取,并在以盐水(brine)进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥并完成更浓缩。然后,以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.16 (3H, m), 6.97 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.14 (2H, m), 4.09 (1H, s), 3.91 (1H, d), 3.70 (3H, m), 2.92 (4H, s), 2.73 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.29 (3H, m)。

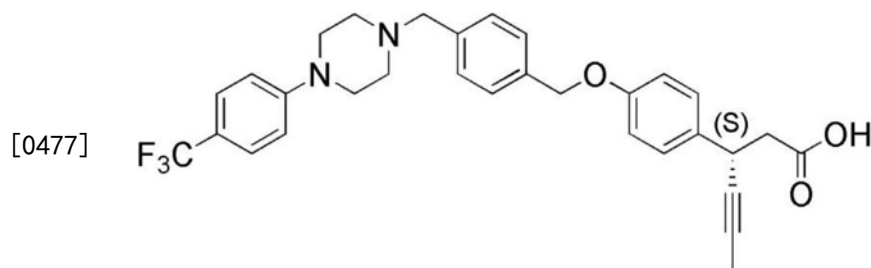
[0473] 步骤2: (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0474] 在氮气氛下,在烧瓶中,向四氢呋喃、甲醇及蒸馏水中投入在上述步骤1中所制备的0.5g的(S)-3-(4-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸烯酸乙酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地添加0.5g的氢氧化锂,并搅拌1小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至3,并在利用乙酸乙酯进行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物。

[0475]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.16 (3H, m), 6.97 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.09 (1H, s), 3.91 (1H, d), 3.70 (3H, m), 2.92 (4H, s), 2.73 (2H,

m), 1.83 (3H, s)。

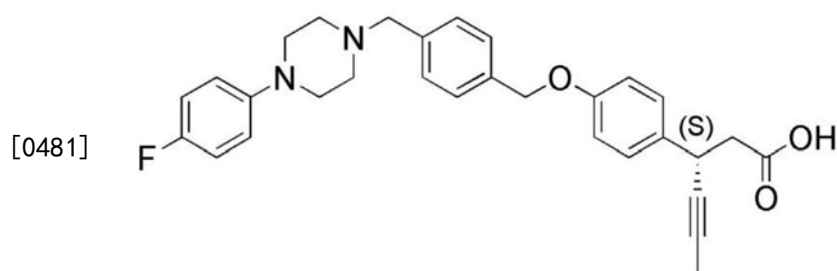
[0476] <实施例22> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0478] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0479]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.65 (2H, d), 7.51 (4H, m), 7.30 (2H, d), 6.61 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.05 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.03 (1H, t), 3.68 (4H, s), 3.49 (2H, s), 2.84 (2H, s), 2.70 (2H, m), 1.82 (3H, s)。

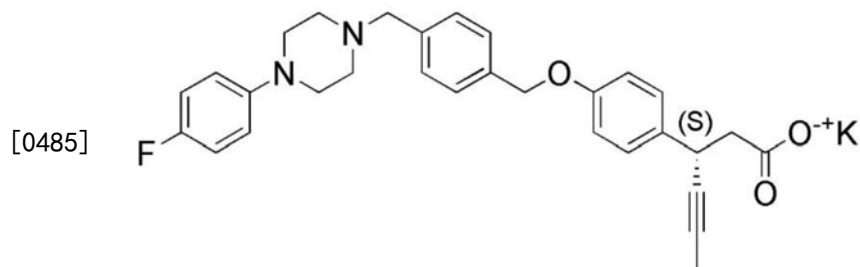
[0480] <实施例23> (S)-3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0482] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-氟苯基)哌嗪之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0483]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.39 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.19 (2H, d), 6.96 (4H, m), 6.87 (2H, m), 4.97 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.81 (1H, d), 3.51 (1H, d), 3.15 (4H, s), 2.80 (6H, m), 1.82 (3H, s)。

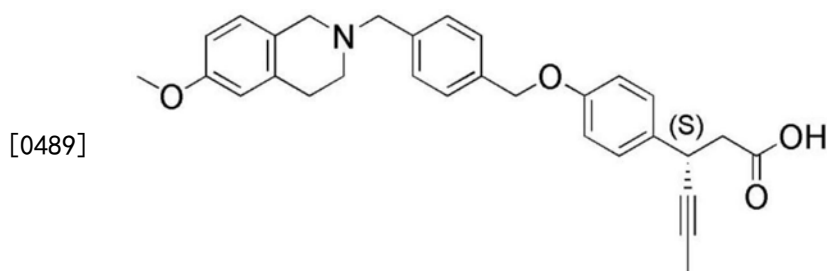
[0484] <实施例24> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钾的制备



[0486] 在氮气氛围下,向烧瓶中投入在上述实施例23中所制备的0.4g的 (S)-3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸及10ml的乙醇,并在通过搅拌来完成溶解后,滴注0.3ml的 3N的氢氧化钾水溶液。然后,在常温下进行搅拌后,若完成反应,则在减压浓缩反应溶液后,添加异丙醇来过滤所生成的固体,由此获得目标化合物。

[0487]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$ 7.10 (4H, m), 6.98 (2H, d), 6.57 (4H, d), 6.38 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.82 (1H, s), 3.07 (2H, s), 2.59 (4H, s), 2.36 (2H, s), 2.13 (4H, s), 1.51 (3H, s)。

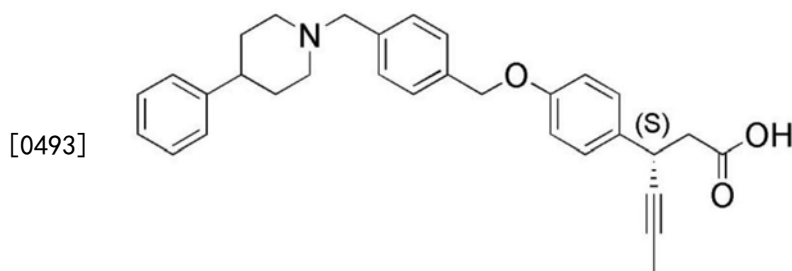
[0488] <实施例25> (S)-3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0490] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0491]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) :  $\delta$ 7.40 (4H, q), 7.26 (2H, d), 6.94 (3H, m), 6.68 (2H, m), 5.06 (2H, s), 3.95 (1H, t), 3.70 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.77 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.57 (2H, d), 1.75 (3H, d)。

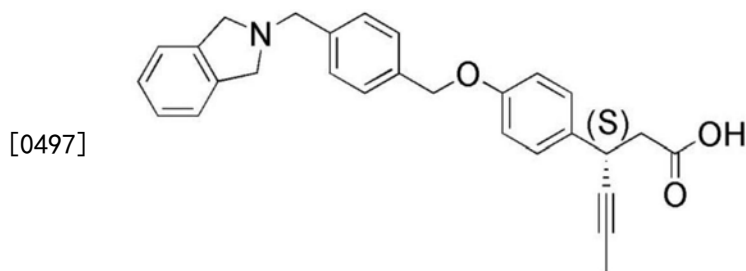
[0492] <实施例26> (S)-3-(4-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0494] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-苯基哌啶之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0495]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.66 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.30 (7H, m), 6.87 (2H, d), 5.04 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.06 (1H, t), 3.59 (2H, d), 2.73 (7H, m), 2.00 (2H, d), 1.82 (3H, s)。

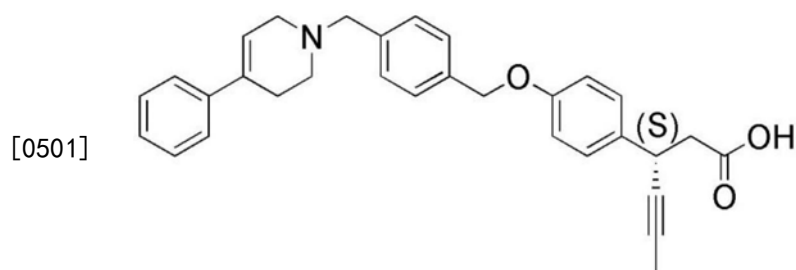
[0496] <实施例27> (S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0498] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用异吲哚啉之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0499]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.68 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.38 (2H, m), 7.30 (4H, m), 6.87 (2H, d), 5.06 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.32 (4H, m), 4.05 (1H, t), 2.81 (2H, m), 1.83 (3H, s)。

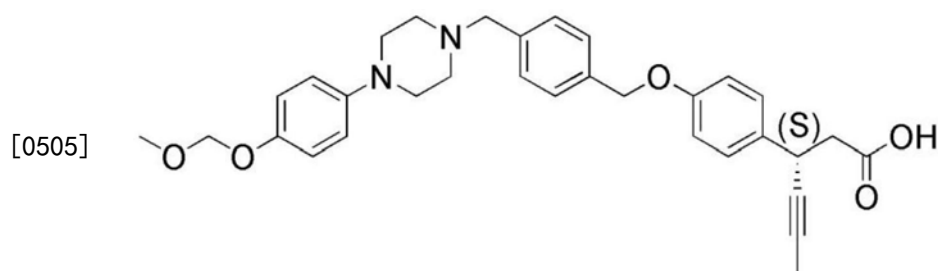
[0500] <实施例28> (S)-3-(4-(4-((4-苯基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0502] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐之外,与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0503]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (2H, d), 7.36 (9H, m), 6.88 (2H, d), 5.99 (1H, s), 4.99 (2H, s), 4.18 (1H, m), 4.06 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.22 (2H, s), 2.82 (4H, m), 1.82 (3H, s)。

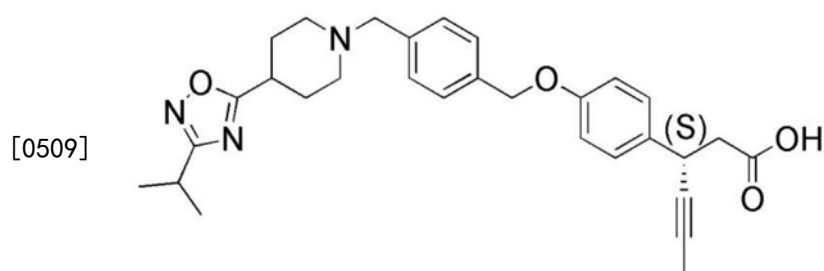
[0504] <实施例29> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0506] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)哌嗪之外,与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0507]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.26 (2H, d), 6.97 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.80 (2H, d), 5.13 (2H, s), 5.01 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.02 (1H, t), 3.51 (11H, m), 2.72 (2H, m), 1.79 (3H, s)。

[0508] <实施例30> (S)-3-(4-(4-((4-(5-异丙基-1,2,4-恶二唑-3-基)哌啶-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

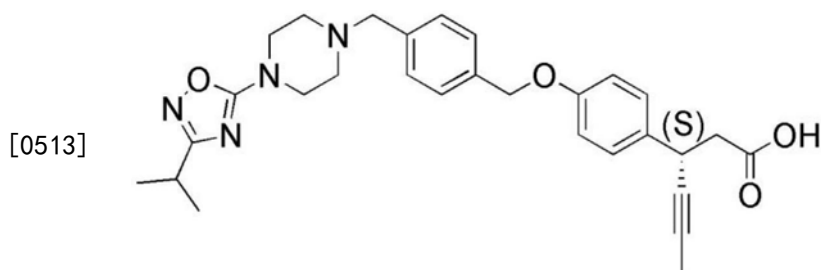


[0510] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-恶二唑之外,与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0511]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.86 (2H, d), 5.05 (2H, d), 4.13 (2H, m), 4.03 (1H, t), 3.61 (1H, s), 3.43 (2H, s), 3.10 (1H, m), 2.92 (4H, m), 2.73 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.32 (6H, d)。



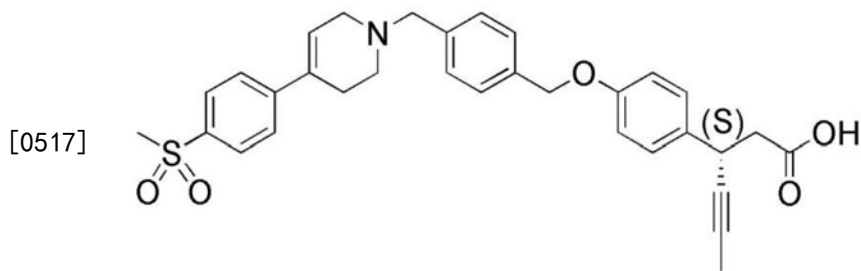
[0512] <实施例31> (S)-3-(4-(4-((4-(5-异丙基-1,2,4-恶二唑-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0514] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用3-异丙基-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-恶二唑之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0515]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.61 (2H, d) , 7.49 (2H, d) , 7.30 (2H, d) , 6.87 (2H, d) , 5.05 (2H, s) , 4.15 (4H, m) , 4.02 (1H, t) , 3.49 (3H, m) , 2.81 (3H, m) , 1.83 (3H, s) , 1.24 (6H, d) .

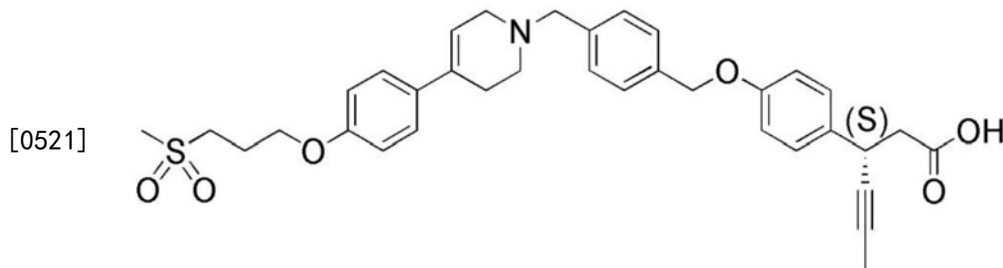
[0516] <实施例32> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(甲磺酰基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0518] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例9中所获得的4-(4-(甲磺酰基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0519]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) :  $\delta$  7.95 (2H, d) , 7.75 (2H, d) , 7.63 (2H, d) , 7.44 (2H, d) , 7.30 (2H, d) , 6.98 (2H, d) , 6.37 (1H, s) , 5.14 (2H, s) , 4.45 (2H, t) , 6.97 (1H, s) , 6.82 (4H, m) , 3.27 (4H, s) , 2.84 (2H, s) , 2.59 (2H, d) , 1.77 (3H, s) .

[0520] <实施例33> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

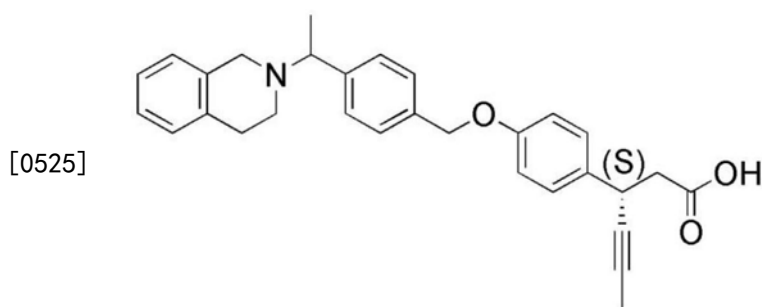


[0522] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例11所获得的4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0523]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.66 (2H, d) , 7.49 (2H, d) , 7.32 (2H, d) , 7.15 (2H, d) ,

6.90 (2H,d) , 6.82 (2H,d) , 5.06 (2H,s) , 4.18 (2H,s) , 4.09 (3H,m) , 3.58 (2H,s) , 3.26 (2H,m) , 2.97 (3H,s) , 2.81 (5H,m) , 2.62 (3H,s) , 2.32 (2H,m) , 1.96 (2H,d) , 1.83 (3H,s) 。

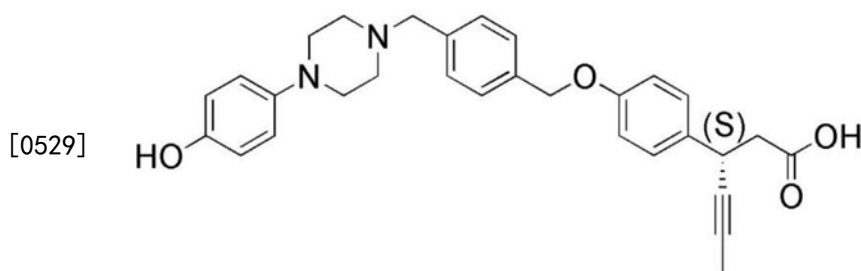
[0524] <实施例34> (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0526] 除了代替 (S)-3-(4-(4-((甲基磺酰氧基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯而使用在上述制备例12中所获得的 (3S)-3-(4-(4-(1-溴乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯之外,以与上述实施例 21 相同的方法来获得目标化合物。

[0527]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 12.98 (1H,s) , 7.61 (6H,m) , 7.30 (4H,m) , 6.92 (2H,t) , 5.08 (2H,s) , 4.29 (2H,s) , 4.06 (1H,s) , 3.81 (1H,s) , 3.51 (2H,s) , 3.21 (2H,m) , 2.75 (2H,m) , 1.95 (2H,d) , 1.84 (3H,s) 。

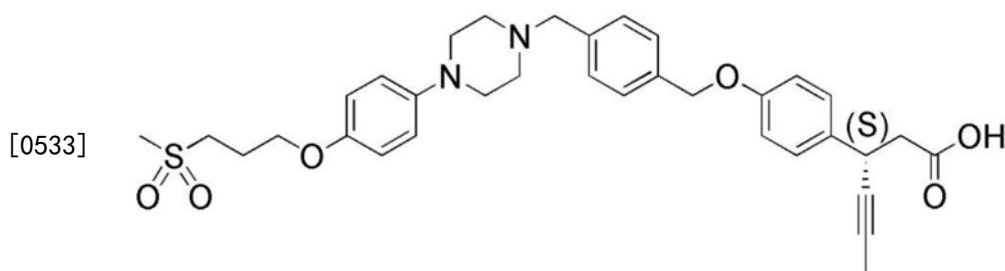
[0528] <实施例35> (S)-3-(4-(4-((4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备



[0530] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例10中所获得的4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0531]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 8.80 (1H,s) , 7.41 (2H,d) , 7.35 (2H,d) , 7.28 (2H,d) , 6.94 (2H,d) , 6.74 (2H,d) , 6.63 (2H,d) , 5.06 (2H,s) , 3.94 (1H,t) , 3.62 (3H,s) , 2.95 (4H,s) , 2.61 (2H,d) , 1.77 (3H,s) 。

[0532] <实施例36> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

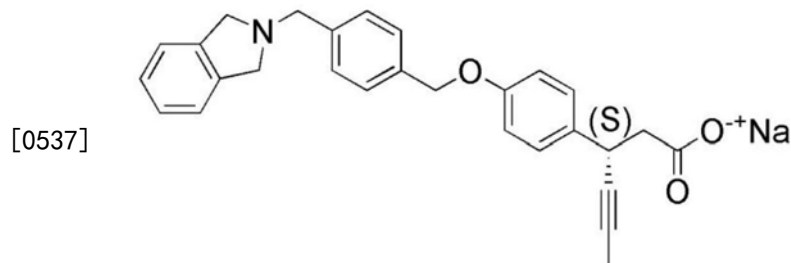


[0534] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1-(4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪盐

酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0535]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 12.32 (1H, s), 7.42 (4H, m), 7.29 (2H, d), 6.96 (2H, d), 6.83 (4H, q), 5.06 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.92 (1H, t), 3.52 (2H, s), 3.25 (2H, t), 3.01 (7H, m), 2.61 (2H, d), 2.09 (2H, m), 1.77 (3H, d)。

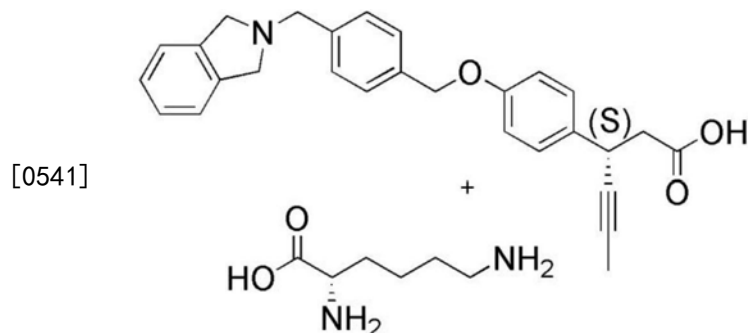
[0536] <实施例37> (S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠的制备



[0538] 在氮气氛下,向500mL的烧瓶中投入在上述实施例27中所制备的0.4g的(S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸及乙醇,并在通过搅拌来完成溶解后,滴注0.3ml的3N的氢氧化钠水溶液。然后,在常温下进行搅拌后,若完成反应,则减压浓缩反应溶液,然后添加异丙醇,并过滤所生成的固体来获得目标化合物。

[0539]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.09 (2H, d), 7.03 (2H, d), 6.97 (2H, d), 6.85 (2H, m), 6.75 (2H, m), 6.57 (2H, d), 4.54 (2H, s), 3.81 (1H, t), 3.36 (4H, s), 3.31 (2H, s), 2.33 (2H, d), 1.54 (3H, d)。

[0540] <实施例38> L-赖氨酸(S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

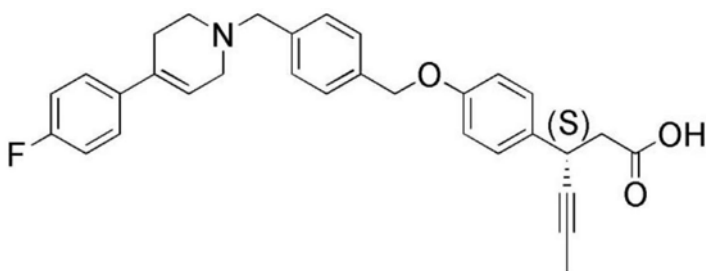


[0542] 在氮气氛下,向烧瓶中投入在上述实施例27中所制备的0.4g的(S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸及乙醇,并在通过搅拌来完成溶解后,添加0.12g的L-赖氨酸。然后,将反应温度升温至50℃,并在50℃的温度下搅拌30分钟左右后,重新冷却至常温,并搅拌30分钟左右。若完成反应,则过滤所生成的固体来获得目标化合物。

[0543]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$ 7.03 (6H, s), 6.83 (2H, s), 6.74 (2H, s), 6.54 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.77 (1H, s), 3.54 (5H, m), 2.88 (2H, t), 2.28 (2H, s), 1.74 (2H, m), 1.62 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.35 (3H, m)。

[0544] <实施例39> (S)-3-(4-(4-(4-(4-氟苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0545]

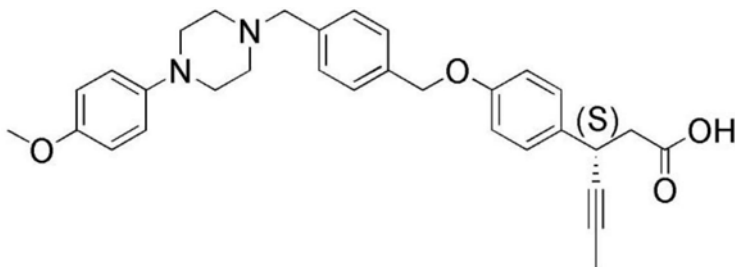


[0546] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0547]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.32 (4H, m), 7.04 (2H, t), 6.86 (2H, d), 5.90 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.02 (1H, t), 3.71 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.31 (2H, s), 2.73 (2H, m), 1.81 (3H, d)。

[0548] <实施例40> (S)-3-(4-(4-((4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0549]

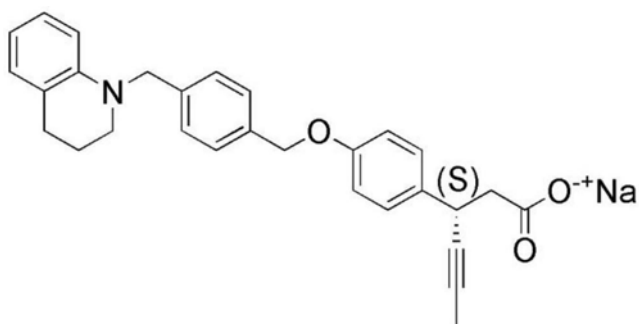


[0550] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0551]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.94 (2H, s), 6.86 (4H, t), 5.04 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.03 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.73 (2H, m), 1.82 (3H, s)。

[0552] <实施例41> (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠的制备

[0553]



[0554] 步骤1: (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0555] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1,2,3,4-四氢喹啉之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0556]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (2H, d), 6.76 (2H, d), 6.69 (2H, d), 6.43 (4H, m), 6.21 (1H, s), 6.02 (1H, s), 4.24 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.68 (2H, s), 2.37 (2H, d), 2.14 (2H,

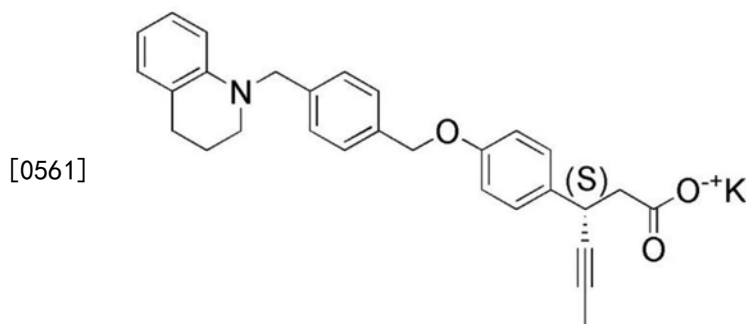
s), 1.47 (3H, s), 1.35 (2H, s)。

[0557] 步骤2: (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠的制备

[0558] 除了代替(S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸而使用在上述步骤1中所获得的(S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸之外,以与上述实施例37相同的方法来获得目标化合物。

[0559]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 7.01 (2H, d), 6.74 (2H, d), 6.68 (2H, d), 6.42 (4H, m), 6.15 (1H, s), 6.02 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.79 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.34 (2H, d), 2.12 (2H, s), 1.45 (3H, s), 1.32 (2H, s)。

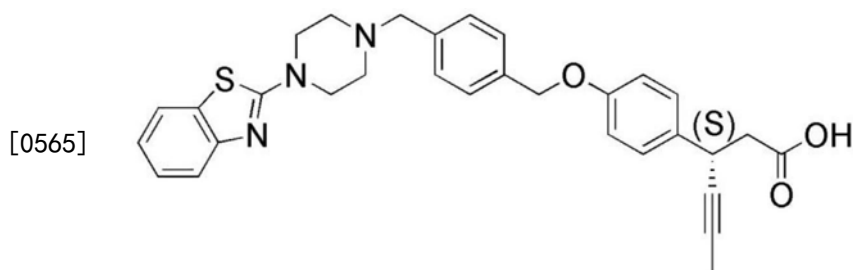
[0560] <实施例42> (S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钾的制备



[0562] 除了代替(S)-3-(4-(4-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸而使用在上述实施例41的步骤1中所获得的(S)-3-(4-(4-((3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸之外,以与上述实施例25相同的方法来获得目标化合物。

[0563]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ 6.97 (2H, d), 6.71 (2H, d), 6.63 (2H, d), 6.45 (2H, s), 6.38 (2H, d), 6.13 (1H, s), 5.98 (1H, s), 4.20 (2H, s), 3.71 (3H, m), 2.58 (2H, s), 2.32 (2H, s), 2.15 (2H, s), 1.43 (3H, s), 1.29 (2H, s)。

[0564] <实施例43> (S)-3-(4-(4-((4-(苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

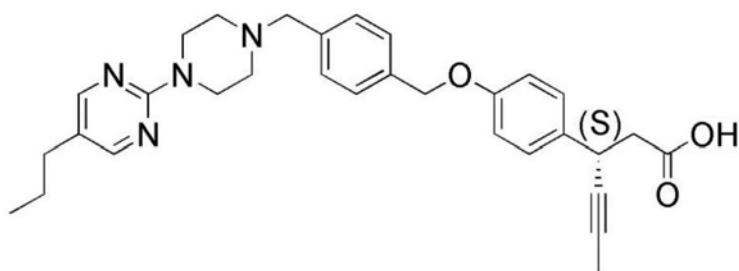


[0566] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例13中所获得的2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噻唑盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0567]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$ 10.87 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.55 (5H, m), 7.31 (3H, m), 7.14 (2H, t), 6.96 (2H, d), 5.13 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.17 (2H, d), 3.95 (1H, t), 3.57 (3H, t), 3.22 (3H, s), 2.57 (2H, d), 1.78 (3H, d)。

[0568] <实施例44> (S)-3-(4-(4-((4-(5-丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0569]

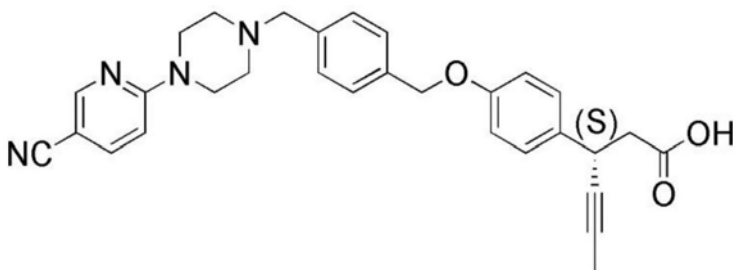


[0570] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例14中所获得的2-(哌嗪-1-基)-5-丙基嘧啶盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0571]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (2H, s), 7.62 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.85 (2H, d), 5.08 (2H, s), 4.80 (2H, d), 4.17 (2H, s), 4.03 (1H, t), 3.84 (1H, t), 3.43 (2H, s), 2.74 (4H, m), 2.43 (2H, t), 1.83 (3H, d), 1.59 (2H, q), 0.94 (3H, t)。

[0572] <实施例45> (S)-3-(4-(4-((4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0573]

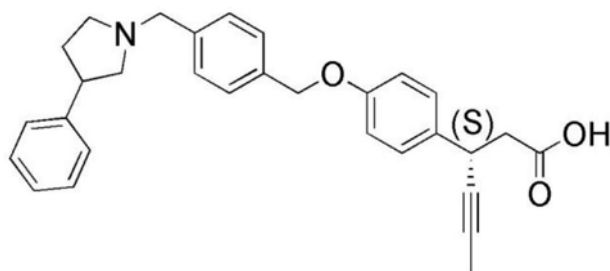


[0574] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用在上述制备例15中所获得的6-(哌嗪-1-基)烟腈盐酸盐之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$  11.20 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.27 (2H, d), 7.04 (1H, d), 6.95 (2H, d), 5.12 (2H, s), 4.57 (2H, d), 4.35 (2H, s), 3.95 (1H, t), 3.39 (5H, m), 2.90 (2H, m), 2.59 (2H, d), 1.77 (3H, d)。

[0576] <实施例46> (3S)-3-(4-(4-((3-苯基吡咯烷-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0577]

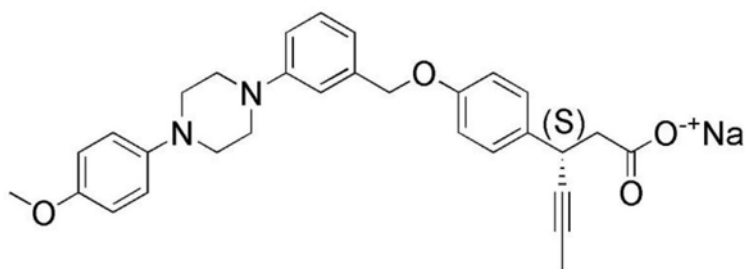


[0578] 除了代替1,2,3,4-四氢异喹啉而使用3-苯基吡咯烷之外,以与上述实施例21相同的方法来获得目标化合物。

[0579]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.64 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.46 (2H, d), 7.32 (7H, m), 6.86 (2H, d), 5.02 (2H, s), 4.28 (2H, m), 4.04 (1H, t), 3.87 (2H, s), 3.73 (1H, s), 3.18 (1H, s), 2.89 (1H, m), 2.84 (3H, m), 2.61 (1H, s), 2.41 (1H, s), 2.19 (1H, s), 1.81 (3H, d)。

[0580] <实施例47> (S)-3-(4-(4-((4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠的制备

[0581]

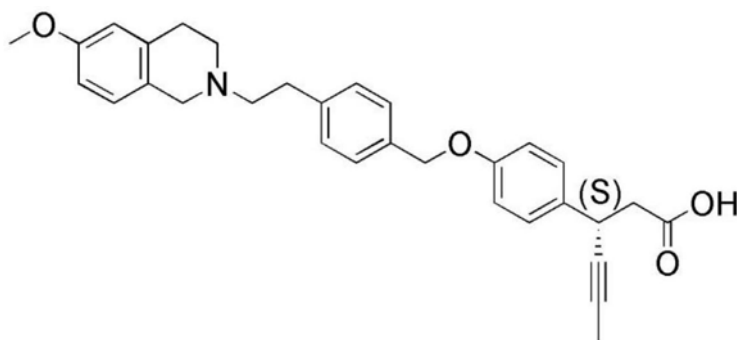


[0582] 除了代替 (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸而使用在上述实施例40中所获得的 (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸之外,以与上述实施例37相同的方法来获得目标化合物。

[0583]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MEOC):  $\delta$  7.33 (2H, d), 7.26 (1H, d), 7.11 (1H, s), 6.96 (8H, m), 5.04 (2H, s), 4.04 (1H, t), 3.76 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.21 (4H, m), 2.52 (2H, m), 1.80 (3H, s)。

[0584] <实施例48> (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0585]



[0586] 步骤1: (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯的制备

[0587] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向20ml的二甲基甲酰胺中注入0.5g的 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温向添加1.1g的碳酸铯。在30分钟后,在滴注在上述制备例16中所制备的1.0g的 (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯后,在常温下搅拌12小时。若完成反应,则在缓慢地滴注蒸馏水后,以乙酸乙酯进行提取,并在以盐水(brine)进行清洗后,以无水硫酸镁进行干燥并完成浓缩。然后,以硅胶柱色谱法进行分离来获得目标化合物。

[0588]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.00 (1H, d), 6.85 (2H, d), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, d), 5.00 (2H, s), 4.30 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.03 (1H, t), 3.80 (3H, s), 3.58 (6H, m), 3.30 (2H, s), 2.78 (2H, m), 1.86 (3H, d), 1.28 (3H, m)。

[0589] 步骤2: (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

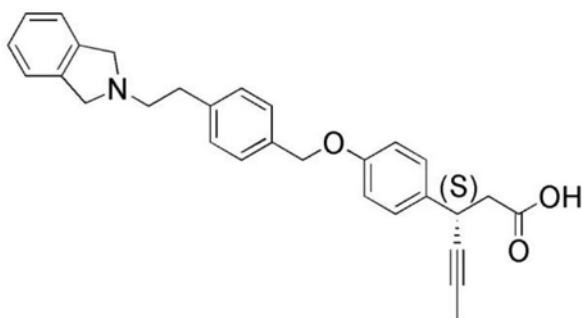
[0590] 在氮气氛围下,在烧瓶中,向四氢呋喃、甲醇及蒸馏水中投入在上述步骤1中所制备的0.5g的 (S)-3-(4-(4-(2-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸乙酯,并在通过搅拌来完成溶解后,在常温下缓慢地添加0.5g的氢氧化锂,并搅拌 1 小时以上。若完成反应,则利用1M的盐酸水溶液将pH酸化至2至 3,并在利用乙酸乙酯来进

行提取后,通过减压干燥来获得目标化合物。

[0591]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.35 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.00 (1H, d), 6.85 (2H, d), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, d), 5.00 (2H, s), 4.30 (2H, m), 4.03 (1H, t), 3.80 (3H, s), 3.58 (6H, m), 3.30 (2H, s), 2.78 (2H, m), 1.86 (3H, d)。

[0592] <实施例49> (S)-3-(4-(4-(2-(异吲哚啉-2-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0593]

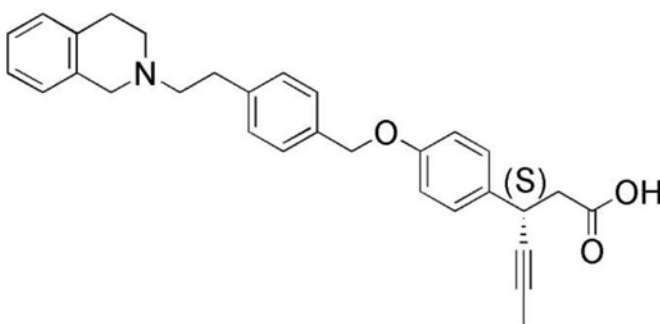


[0594] 除了代替6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉而使用异吲哚啉之外,以与上述实施例48相同的方法来获得目标化合物。

[0595]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 13.57 (1H, s), 7.38 (3H, m), 7.29 (7H, m), 6.90 (2H, d), 5.03 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.08 (1H, t), 3.48 (2H, m), 3.34 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.83 (3H, d)。

[0596] <实施例50> (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸的制备

[0597]



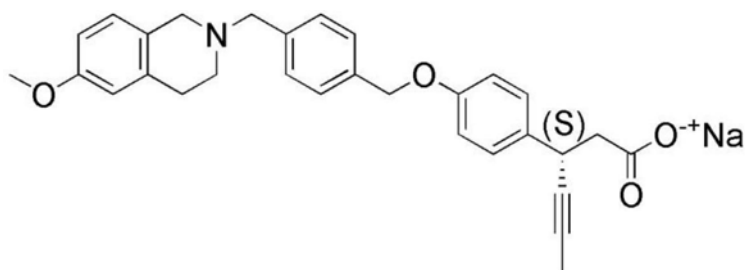
[0598] 除了代替6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉而使用1,2,3,4-四氢异喹啉之外,以与上述实施例48相同的方法来获得目标化合物。

[0599]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$ 7.44 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.27 (5H, m), 7.22 (1H, d), 6.94 (2H, d), 5.07 (2H, s), 4.64 (1H, d), 4.38 (1H, s), 3.95 (1H, t), 3.77 (1H, s), 3.39 (2H, s), 3.16 (4H, m), 2.26 (2H, d), 1.77 (3H, d), 1.84 (3H, d), 1.29 (3H, t)。

[0600] <实施例51> (S)-3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸钠的制备



[0601]

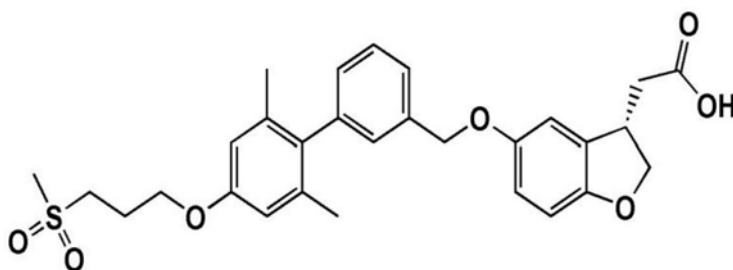


[0602] 除了代替(S)-3-(4-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸而使用在上述实施例25中所获的(S)-3-(4-(4-((6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄氧基)苯基)-4-己炔酸之外,以与上述实施例37相同的方法来获得目标化合物。

[0603]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, D320):  $\delta$ 7.10 (2H, d), 7.02 (2H, d), 6.95 (2H, d), 6.55 (2H, d), 6.40 (1H, d), 6.34 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.83 (1H, t), 3.39 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.37 (4H, m), 2.20 (2H, s), 1.57 (3H, s)。

[0604] <比较例1>[(3S)-6-({(2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]-[1,1'-联苯]-3-基)}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸的制备

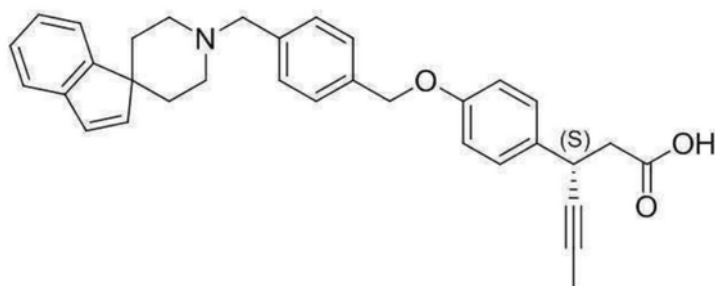
[0605]



[0606] [(3S)-6-({(2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]-[1,1'-联苯]-3-基)}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸通过在国际公开专利第2008/001931号所公开的方法制备。

[0607] <比较例2>(3S)-3-(4-{[4-(1'H-螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)苄基]氧基}苯基)己-4-基硫代酸的制备

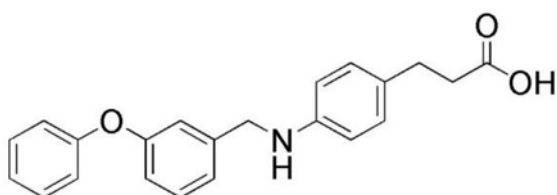
[0608]



[0609] (3S)-3-(4-{[4-(1'H-螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)苄基]氧基}苯基)己-4-基硫代酸通过在国际公开专利W02011/046851号中所公开的方法制备。

[0610] <比较例3>4-(3-苯氧基苄基氨基)苯基丙酸制备

[0611]



[0612] 4-(3-苯氧基苄基氨基)苯基丙酸通过公知的方法制备。

[0613] 在下述表1中整理并示出了在实施例1-51中所制备的化合物的化学结构式。

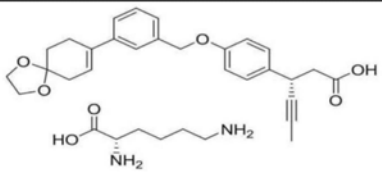
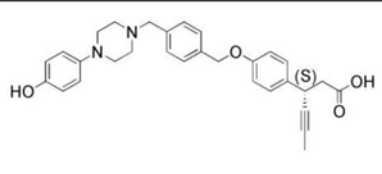
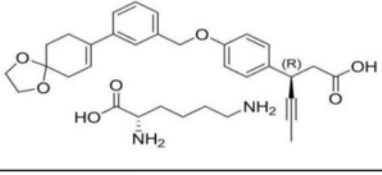
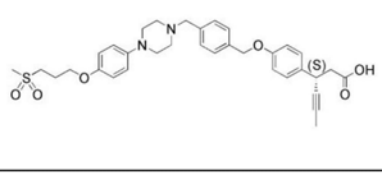
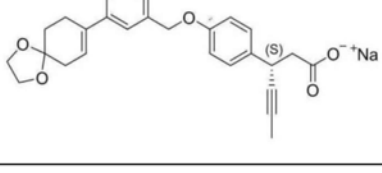
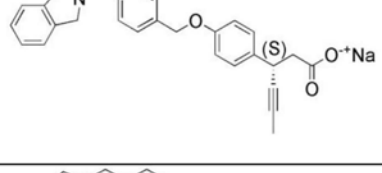
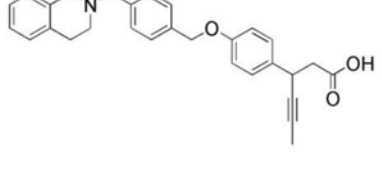
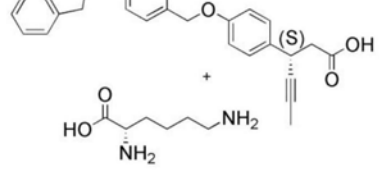
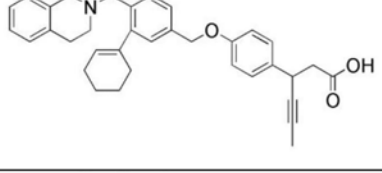
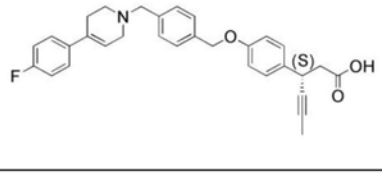
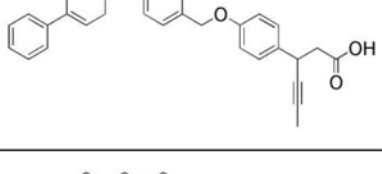
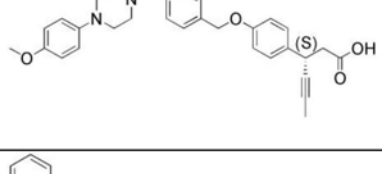
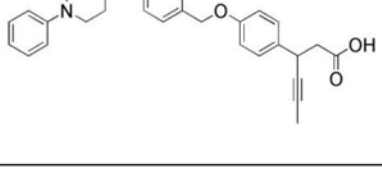
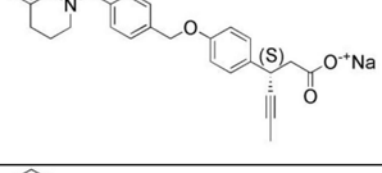
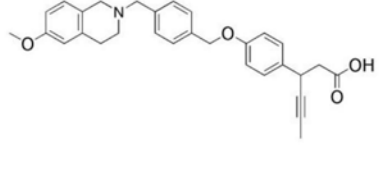
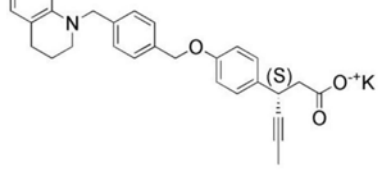
[0614] 表1

[0615]

实施例	化学结构式	实施例	化学结构式
1		27	
2		28	
3		29	
4		30	
5		31	
6		32	
7		33	
8		34	

[0616]

[0617]

9		35	
10		36	
11		37	
12		38	
13		39	
14		40	
15		41	
16		42	

[0618]

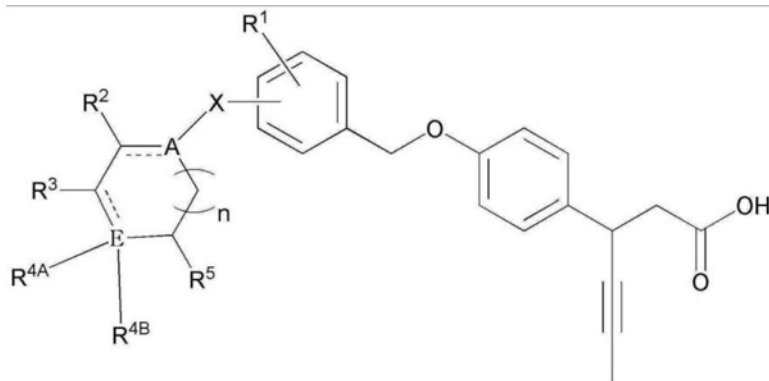
17		43	
18		44	
19		45	
20		46	
21		47	
22		48	
23		49	
24		50	

[0619]

25		51	
26			

[0620] 根据本发明的另一实施方式,本发明提供预防或治疗代谢性疾病的方法,包括向对象给药组合物的药剂学有效量的步骤,上述组合物包含(a)作为第一有效物质的由化学式1表示的化合物、其的光学异构体、水化物、溶剂化物或其药学上可接受的盐以及(b)作为第二有效物质的选自由二肽基肽酶4抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类,双胍类以及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类化合物组成的组中的一种以上的化合物。

[0621] 化学式1:



[0622] 对在上述化学式1中所说明的预防或治疗代谢性疾病的组合物的详细的说明与前述的相同。

[0623] 在上述第一有效物质及第二有效物质的混合组合物中,虽然会产生根据特别的混合重量比的副作用,当不产生降低功效等现象,因此不对混合重量比进行特别的限制,可通过考虑患者的病理状态及第二有效物质的公知的特性等来以混合适当量的第一有效物质的方式进行并用给药。在一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至100:1。在再一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至30:1,在还有一具体例中,上述混合重量比为0.03:1至10:1。

[0624] <实验例1>基于3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的G蛋白偶联受体40的蛋白质的活性程度评价

[0625] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的G蛋白偶联受体40的活性化程度而进行了如下的实验。

[0626] 通过基于G蛋白偶联受体40的蛋白质活性的细胞内的钙浓度变化来评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的G蛋白偶联受体40的蛋白质的活性化程度。首先,在HEK-293细胞中利用 Fugene HD (promega, E2311) 来形质转换成人类G蛋白偶联受体40 基因 (human GPR40DNA) (Origene, RC218370)。将所形质转换的 HEK-293细胞分注在96孔黑色透明底板 (Costar, 3603) 并进行培养。在24小时后,去除细胞培养液,并注入1%的添加有胎牛血清 (Fetal Bovine Serum, FBS) 的密理博高糖培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM, 50ul)。为了检测钙浓度,向每个孔给药50μL的Fluo-4 试剂(美国英杰生命技术有限公司 (Invitrogen), F10471),并在37℃的培养基下培养2小时左右的细胞。在培养的过程中,在20mM的添加有4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸缓冲溶液(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid, HEPES)的1×HBSS (Hank's Buffered Salt Solution) 中稀释实施例的化合物和比较例1,2的化合物来作为对细胞进行处理的试样进行准备。在开始培养并经过2小时后,利用美谷分子仪器 (Molecular Devices) 公司的Flexstation3设备向细胞自动注入所准备的多种试样,并利用SoftMax<sup>®</sup> Pro软件来检测120秒左右的细胞内的钙浓度变化。此时,作为无处理组,向细胞注入二甲基

亚砷 (DMSO) 来检测钙浓度变化。从所检测的钙浓度结果值利用下述数学式1来计算G蛋白偶联受体40的蛋白质活性程度,由此导出基于试样的G蛋白偶联受体40活性EC<sub>50</sub>值。其结果显示在下述表2。

[0627] 数学式1:

$$[0628] \quad \text{G蛋白偶联受体 40 的活性率} = \frac{\text{基于试样所增加的细胞内的钙浓度}}{\text{无处理组的细胞内的钙浓度}} \times 100$$

[0629] 表2

[0630]

实施例	EC <sub>50</sub> (μM)
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	B
7	A
8	C
9	A
10	C
11	A
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	B
22	C
23	B
24	B
25	C
26	C
27	A
28	A

[0631]

29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	C
37	A
38	A
39	B
40	B
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C
46	C
47	B
48	C
49	C
50	C
51	C
比较例 1	B
比较例 2	C

[0632] 在上述表2中,A级小于0.20 $\mu$ M;B级为0.20-0.30 $\mu$ M;C级大于0.30 $\mu$ M。

[0633] 如上述表2所示地,可知本发明的实施例的化合物的在低浓度下使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化的效果优秀。尤其,实施例7、9、11、12、14、27、28、37及38在0.20 $\mu$ M以下的非常低的浓度下使 G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化50%,由此可知,与比较例1(B,0.28 $\mu$ M)相比,可增加细胞内的Ca<sup>2+</sup>浓度的能力非常优秀。

[0634] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的 G蛋白偶联受体40的蛋白质活性率优秀,尤其与现有的被公知为通过使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性来促进胰岛素分泌的抗糖尿剂(比较例1)相比,呈现出类似或提升的G蛋白偶联受体40的蛋白质活性率,因此包含其作为有效成分的药学组合物可有用地使用于肥胖、I型糖尿病、II型糖



尿病、不恰当的糖耐量、胰岛素耐性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的预防或治疗代谢性疾病的药学组合物。

[0635] <实验例2>钙流速 (Calcium Flux) 分析

[0636] 为了评价基于本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的G蛋白偶联受体40的活性化程度的钙流速而依托作为G蛋白偶联受体的测定 (GPCR assay) 专门机构的密理博 (millipore) 来进行。

[0637] 在EMD millipore's G蛋白偶联受体分析仪测定缓冲液 (profiler assay buffer) 中以3倍浓度准备溶解于二甲亚砜 (DMSO, Dimethyl sulfoxide)、磷酸盐缓冲盐水 (PBS, Phosphate buffered saline)、蒸馏水 (DW, Distilled Water) 等的实施例的化合物。相同地, 为了分析的准确性, 而使用无处理组 (vehicle) 和阳性对照组 (比较例1及比较例3)。所有孔使用EMD millipore's G蛋白偶联受体分析仪测定缓冲液来准备。EMD millipore's G蛋白偶联受体分析仪测定缓冲液为包含20mM 的HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半钠盐 (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)) 和2.5mM 的Probenecid (4-(二丙基氨磺酰基) 苯甲酸 (4-(dipropylsulfamoyl) benzoic acid)) 且pH调节成7.4的汉克平衡盐溶液 (HBSS, Hanks Balanced salt solution)。

[0638] 实施例的化合物以在各个浓度下进行再生 (duplicate) 的方式使用。针对各个G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors) 的阳性对照组 (比较例1及比较例3) 以与无处理组 (Vehicle) 相同的方法进行准备。针对各个G蛋白偶联受体的阳性对照组 (比较例1及比较例3) 作为表示最高活性的浓度而包含在 $E_{max}$ 。增进剂分析 (Agonist assay) 利用FLIPR<sup>TETRA</sup>设备来进行, 并检测了荧光性 (fluorescence) 和发光基线 (luminescence baseline), 并且向检测板添加实施例的化合物、无处理组及阳性对照组 (比较例1及比较例3)。为了检测实施例的化合物的活性, 而进行180秒左右的G蛋白偶联受体活性分析。

[0639] 比较阳性对照组 (比较例1及比较例3) 的 $E_{max}$ 和无处理组, 并按百分比计算活性来计算出减去基线值的多种荧光值。并且, 可通过数据计算出比较无处理组和 $EC_{50}$ 值的抑制百分比和为了评价各个板的质量而表示反复数据值之间的活性百分比的统计数值。若分析数据不合适, 则可进行额外的实验。

[0640] 所有浓度依赖性曲线图使用GraphPad Prism来制作。上述曲线图借助S形剂量反应 (Sigmoidal dose response) 修改, 并且将最小值固定为0, 为了预测更好的功效值将最大值固定为100。

[0641] 其结果显示在图1及下述表3。

[0642] 表3

[0643]

化合物	预测 $EC_{50}$ 功效值
实施例9	小于可检测的浓度 (1nM) 的浓度
比较例1	14nM
比较例3	27nM

[0644] 图1为检测实施例9及比较例1、3的化合物的浓度的G蛋白偶联受体40的蛋白质活化程度的曲线图。

[0645] 如图1所示地, 可知, 与比较例1及比较例3相比, 实施例的化合物的使G蛋白偶联受体40的活性达到50%的所需的浓度非常低 (可检测浓度小于1nM)。具体地, 如上述表所示

地,与比较例1 (14nM) 及比较例3 (27nM) 相比,本发明的实施例的化合物在非常小的浓度下使G蛋白偶联受体40活性化。

[0646] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的 G蛋白偶联受体40的蛋白质活性率优秀,尤其与现有的被公知为通过使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性来促进胰岛素分泌的抗糖尿病剂(比较例1及比较例3)相比,G蛋白偶联受体40的蛋白质活性率显著卓越,因此包含其作为有效成分的药学组合物可有用地使用于肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、不恰当的糖耐量、胰岛素耐性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的预防或治疗代谢性疾病的药学组合物。

[0647] <实验例3>CYP抑制分析

[0648] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的药物之间的相互作用而进行如下的实验。

[0649] CYP酶作为参与药物代谢的酶,根据这种酶的抑制作用可预测因药物的给药量及与其它药物的并用给药时的给药浓度而产生的毒性。由此,使用本发明的实施例的化合物来检测了针对存在于人体内的 CYP 3A4、CYP 2C9、CYP 1A2、CYP 2D6及CYP 2C19的抑制效果。此时,CYP 2D6抑制试剂盒使用美国英杰生命技术有限公司(P2862)的,CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 3A4抑制试剂盒使用BD GENTEST公司(459100、459300、459400、459500)的。在美国英杰生命技术有限公司的试剂盒的情况下,将实验物质稀释于蒸馏水,以成为最终实验浓度的 $2.5\times$ 。

[0650] 将在美国英杰生命技术有限公司的试剂盒提供的P450 BACULOSOMES<sup>®</sup>试剂和再生装置(100X)按适合于CYP 450种类的浓度稀释于Vivid<sup>®</sup> CYP 450反应缓冲溶液( $2\times$ )。在混合在U型96-孔板中准备的 $2.5\times$ 试样物质(80 $\mu$ L)和完成稀释的P450 BACULOSOMES<sup>®</sup>试剂混合液(100 $\mu$ L)后,进行20分钟的预培养。将Vivid<sup>®</sup> CYP 450基质和NADP<sup>+</sup>(100 $\times$ )稀释于Vivid<sup>®</sup> CYP 450反应缓冲溶液( $2\times$ ),以成为适合于CYP 450和基质种类的浓度。在完成预培养后,投入基质-磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADP, Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)的混合液(20 $\mu$ L)并反应1小时左右。在完成反应后,将反应物转移到白板,并在酶标仪中读取荧光波长(CYP 2D6的激发波长:400nm,吸收波长:502nm)。

[0651] 在BD GENTEST试剂盒的情况下,将实验物质稀释于乙腈,以成为最终实验浓度的 $50\times$ 。在蒸馏水中按在试剂盒中提示的浓度稀释在试剂盒中提供的辅酶、G6PDH、调节蛋白质来准备NADPH-辅酶混合液。在U型96-孔板中混合 $50\times$ 实验物质(4 $\mu$ L)和NADPH-辅酶混合液(96 $\mu$ L)后,在37℃的培养基中预培养10分钟。根据CYP 450种类指定的浓度,在蒸馏水中稀释在试剂盒中提供的缓冲溶液(0.5M的磷酸钾(pH7.4))、各个CYP 450酶/基质混合液来准备酶/基质混合液。向完成预培养的板中投入100 $\mu$ L的酶/基质混合液,在37℃的培养条件下反应15分钟(CYP 1A2)、30分钟(CYP 3A4及CYP 2C19)或1小时30分钟(CYP 2C9)左右。若完成反应,则将反应物转移到白板,并在酶标仪中读取荧光波长(CYP 1A2及CYP 2C19激发波长:410nm,吸收波长:460nm;CYP 2C9及CYP 3A4激发波长:409nm,吸收波长:530nm)。在上述过程中检测的值中,相对于无处理组,按百分比换算试样物质的抑制率,并在下述表中4示出了其结果。

[0652] 表4

[0653]	实施例 (10 $\mu$ M)	CYP 抑制 (%)				
		1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
	1	0	42.8	18.3	1.9	12.7
	3	0	21.1	19.4	6.0	33.1
	4	0	41.5	45.4	19.3	35.0
[0654]	7	4.3	47.1	3.7	13.9	15.5
	9	4.3	47.1	3.7	13.9	15.5
	21	4.0	75.9	46.5	16.1	27.3
	26	0.7	31.5	13.2	2.3	14.1
	29	0.7	26.7	9.7	18.2	0
	36	16.6	0	10.8	1.8	11.5
	38	2.2	34.4	13.2	15.6	18.1
	40	9.7	18.4	19.5	17.9	0
	比较例 1	0.8	81.2	12.4	4.3	10.0
	比较例 2	0	43.9	34.5	63.2	42.0

[0655] 如上述表4所示,可知,本发明的实施例的化合物的针对CYP 450 的抑制活性低,因此降低因药物之间的相互作用而产生的副作用被产生的危险性。更具体地,本发明的大部分的实施例的化合物针对CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6及CYP 3A4酶呈现约50%以下的酶抑制率。尤其,针对CYP 2C9酶而言,与现有的作为通过使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化来促进胰岛素分泌的抗糖尿病剂而使用的比较例1的化合物(81.2%)相比,实施例的化合物呈现相对非常低的酶抑制活性。并且,针对CYP 2D6酶而言,与比较例2的化合物(63.2%)相比,实施例的化合物呈现相对非常低的酶抑制活性。

[0656] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的 CYP酶抑制活性非常低,由此,包含其作为有效成分的药学组合物可与其它药物实现并用给药,从而可有用地适用于包括肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、不恰当的糖耐量、胰岛素耐性、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的并发症的治疗。

[0657] <实验例4>口服糖耐量测试(Oral Glucose Tolerance Test;OGTT) 1

[0658] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0659] 在使8~10周龄的雄性斯普拉-道来氏大鼠(Sprague Dawley rat) 经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行口服糖耐量测试(OGTT实验)。在绝食16小时至18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以10mg/kg容量口服给药在实施例2、3、4、6、9、12、14、16、25、29、36、37、41、43及44所制备的化合物。此时,作为无处理组(Vehicle)

以相同的量口服给药5%的聚乙二醇/5%的吐温80/0.25%的羧甲基纤维素(CarboxyMethyl Cellulose,CMC)溶液(PEG400/Tween80/0.25%CMC,5%/5%/90%,v/v/v)。在给药试样并经过30分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖(4g/kg)。然后,血糖利用罗氏活力型血糖仪(Accu-chek active strip,Roche diagnostic Co.)检测,检测时间通过在进过葡萄糖给药基准-30分钟、0分钟、20分钟、40分钟、60分钟及120分钟后穿刺尾静脉来进行检测,并以血糖曲线下面积(AUC)的下降率(Reduction ratio of AUC(%))将结果显示在下述表5。

[0660] 表5

实施例	%曲线下面积
2	17.2
3	12.5
4	16.2
6	15.2
9	24.7
12	31.0
14	27.7
16	21.1
25	24.6
29	27.1
36	22.6
37	28.5
41	23.7
43	21.2
44	22.8
比较例 1	16.2

[0663] 如上述表5所示,可知,相对于无处理组,本发明的实施例的化合物具有平均为21.9%的血糖降低效果以及优秀的活体内的有效作用。更具体地,在目前被公知为G蛋白偶联受体40的蛋白质活化剂的比较例1的情况下,虽然确认到具有16.2%的血糖降低效果,但与比较例1相比,本发明的实施例的化合物呈现更优秀的血糖降低效果。尤其,在实施例9、12、14、29、37的情况下,分别呈现24.7%、31.0%、27.7%、27.1%及28.5%的血糖降低功效,因此与比较例1相比,呈现优秀的功效。

[0664] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化的效果卓越,由此具有优秀的胰岛素分泌促进效果,从而血糖降低效果非常优秀,因此包含其作为有效成分的药学组合物可用地使用成治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇

醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的药学组合物。

[0665] <实验例5>口服糖耐量测试 (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) 2

[0666] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0667] 在使22~23周龄的非肥胖形的作为II型糖尿病模型的雄性 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行口服糖耐量测试(OGTT实验)。在绝食16小时至18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以0.3-10mg/kg的容量口服给药在实施例5、9、14、28、37、47中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药5%的聚乙二醇/的5%吐温80/0.25%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 溶液 (PEG400/Tween80/0.25%CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)。在给药试样并经过60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖 (4g/kg)。然后,血糖利用罗氏活力型血糖仪 (Accu-chek active strip, Roche diagnostic Co.) 检测,检测时间通过在经过葡萄糖给药基准-60分钟、0分钟、20分钟、40分钟、60分钟及120分钟后穿刺尾静脉来进行检测,并以血糖曲线下面积的下降率 (Reduction ratio of AUC (%)) 将结果显示在下述表6。

[0668] 表6

[0669]	实施例	给药量 (mg/kg)	%曲线下面积
	实施例 5	0.3	C
		1	C
		3	C
		10	B
	实施例 9	0.3	C
		1	C
		3	A
		10	A
	实施例 14	0.3	C
		1	C
		3	B
		10	B
	实施例 28	0.3	C
		1	C
		3	C
		10	B
	实施例 37	0.3	C
		1	B
		3	B
		10	A
	实施例 47	0.3	C
		1	C
[0670]		3	B
		10	B
	比较例 1	10	B

[0671] 在上述表6中,A级大于35.0%;B级为25.0-35.0%;C级小于 25.0%。

[0672] 如上述表6所示地,在与比较例1相同的给药量(10mg/kg)中,与无处理组相比,本发明的实施例的化合物呈现出平均为30.0%以上的血糖降低效果。更具体地,在比较例1的情况下,虽然在10mg/kg的给药量中呈现出25.3%(B)的血糖降低功效,但在实施例5、9、14、28、37、47的情况下,在3mg/kg的给药组呈现出与比较例1类似的血糖降低功效。尤其,在作为相同的容量的10mg/kg的给药组中,实施例9及实施例37分别呈现35.0%以上的血糖降低,因此与比较例1相比,呈现非常优秀的功效。

[0673] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化的效果卓越,由此具有优秀的胰岛素分泌促进效果,从而血糖降低效果非常优秀,因此包含其作为有效成分的药学组合物可有用地使用成治疗肥胖、I型糖尿病、II

型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的药学组合物。

[0674] <实验例6>口服糖耐量测试 (Oral Glucose Tolerance Test;OGTT) 3

[0675] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0676] 在使29~30周龄的肥胖形的作为II型糖尿病模型的雄性OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) 大鼠经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行口服糖耐量测试(OGTT实验)。在绝食 16小时至18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以 1-10mg/kg的容量口服给药在实施例5、9、14、28、37、47中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药5%的聚乙二醇/5%的吐温80/0.25%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose,CMC) 溶液 (PEG400/Tween80/0.25%CMC,5%/5%/90%,v/v/v)。在给药试样并经过60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖 (4g/kg)。然后,血糖利用罗氏活力型血糖仪 (Accu-chek active strip,Roche diagnostic Co.) 检测,检测时间通过在经过葡萄糖给药基准-60分钟、0分钟、20 分钟、40分钟、60分钟及120分钟后穿刺尾静脉来进行检测,并以血糖曲线下面积的下降率 (Reduction ratio of AUC(%)) 将结果显示在下述表7。

[0677] 表7

[0678]

实施例	给药量 (mg/kg)	%曲线下面积
实施例 5	1	B
	3	B
	10	A
实施例 9	1	B
	3	A
	10	A
实施例 14	1	C
	3	B
	10	B
实施例 28	1	B
	3	B
	10	B
实施例 37	1	A
	3	A
	10	A
实施例 47	1	C
	3	C

[0679]		10	B
	比较例	10	B

[0680] 在上述表7中,A级大于35.0%;B级为25.0-35.0%;C级小于 25.0。

[0681] 如上述表7所示地,在与比较例1相同的给药量(10mg/kg)中,与无处理组相比,本发明的实施例的化合物呈现平均为35.0%以上的血糖降低效果。更具体地,在比较例1的情况下,虽然在10mg/kg的给药量中呈现出31.6%(B)的血糖降低功效,但在实施例9及实施例37的情况下,与比较例1相比,在1mg/kg的给药组呈现出更优秀的血糖降低功效。尤其,在作为相同的容量的10mg/kg的给药组中,实施例9及实施例37分别呈现35.0%以上的血糖降低,因此与比较例1相比,呈现非常优秀的功效。

[0682] 因此,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的使G蛋白偶联受体40的蛋白质活性化的效果卓越,由此具有优秀的胰岛素分泌促进效果,从而血糖降低效果非常优秀,因此包含其作为有效成分的药学组合物可有用地使用成治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病的药学组合物。

[0683] <实验例7>检测口服给药后的血中胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-likepeptide-1) 的浓度增加

[0684] 为了评价本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的口服给药后的血中胰高血糖素样肽-1的浓度增加率而进行如下的实验。

[0685] 在使10~12周龄的雄性斯普拉道来大鼠(Sprague Dawley rat)经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行实验。在绝食 16小时至18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以 10-100mg/kg的容量(给药溶剂体积:5ml/kg)口服给药在实施例9中所制备的化合物。此时,作为无处理组(Vehicle)以相同的量口服给药5%的聚乙二醇/5%的吐温80/0.25%的羧甲基纤维素(CarboxyMethyl Cellulose,CMC)溶液(PEG400/Tween80/0.25%CMC,5%/5%/90%, v/v/v)。在20分钟后,通过借助心脏注射的直接采血来采血约0.5ml 的全血,将完成采血的血液立即盛在供给有二肽基肽酶4抑制剂和乙二胺四乙酸(EDTA,ethylenediaminetetraacetic acid)的样品管,并放置于装有冰块的内来进行冷却处理。完成采血的血液在3600rpm 的条件下进行10分钟的离心分离来分离血浆,所分离的血浆通过胰高血糖素样肽-1检测用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(Millipore, USA)来检测血浆内的胰高血糖素样肽-1的浓度。其结果示出在图2。

[0686] 图2为示出向斯普拉道来大鼠(Sprague Dawley rat)口服给药实施例9的化合物及比较例1的化合物时的血中胰高血糖素样肽-1浓度的曲线图。

[0687] 如图2所示地,可知,与葡萄糖治疗组(Veh.)相比,比较例1 的化合物未呈现出给药后的促进血中胰岛素分泌的胰高血糖素样肽-1 荷尔蒙的浓度上升效果,但实施例9的化合物从给药于斯普拉道来大鼠的浓度中增加血中胰高血糖素样肽-1的浓度。

[0688] 因此,与比较例1相比,本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物的促进胰高血糖素样肽-1荷尔蒙的分泌的功效卓越,尤其,糖尿病病态动物模型中的功效非常优秀。并且,促进胰高血糖素样肽-1的分泌,从而可期待预防β细胞的功能低下和体重增加的可能性,并且可有用地使用成可治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、不恰当的糖耐量、胰



胰岛素耐性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症或X综合征等的代谢性疾病的药学组合物。

[0689] 另一方面,本发明的由上述化学式1表示的化合物可根据目的制剂成多种形态。以下,仅用于例示本发明的包含由上述化学式1表示的化合物作为活性成分的几个制剂化方法,因此本发明并不限于此。

[0690] <实验例8>基于与二肽基肽酶4抑制剂的并用给药的口服糖耐量测试 (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

[0691] 为了评价并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和二肽基肽酶4抑制剂时的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0692] 8-1. 小鼠 (mouse) 模型实验

[0693] 在使29周龄至30周龄的雄性食源性肥胖模型小鼠绝食16-18小时,按每组5只的方式随机分离组,并分别以30-100mg/kg的容量(给药溶剂体积:5ml/kg)口服给药在实施例9中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药0.5%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC)。并且,作为二肽基肽酶4抑制剂而单独给药作为众所周知的药物的10mg/kg的西他列汀 (Sitagliptin)。进而,并用给药10mg/kg的西他列汀 (Sitagliptin) 及在实施例9中所制备的30-100mg/kg的化合物。上述0.5%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 及多种实验物质以5ml/kg进行口服给药。

[0694] 在60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖 (4g/kg)。血糖使用罗氏活力型血糖仪 (Accu-chek active strip, Roche diagnostic Co.) 检测,检测时间通过在葡萄糖给药基准-60、0、20、40、60及120分钟穿刺尾静脉来检测,并以血糖曲线下面积的下降率 (Reduction ratio of AUC(%)) 将结果显示在图3及下述表8。

[0695] 表8

[0696]	化合物	血糖曲线下面积的下降率 (%)
	西他列汀 (10mg/kg)	17.7
	实施例 9 (30mg/kg)	10.1
	实施例 9 (100mg/kg)	15.4
	西他列汀 (10mg/kg) + 实施例 9 (30mg/kg)	20.2
	西他列汀 (10mg/kg) + 实施例 9 (100mg/kg)	26.2

[0697] 如图3及上述表8所述地,与单独使用西他列汀 (10mg/kg) 的情况相比,当以并用的方式给药在实施例9中所制备的化合物 (30mg/kg 或100mg/kg) 时,具有更优秀的血糖下降效果。

[0698] 8-2. 斯普拉道来大鼠模型实验

[0699] 在使8-10周龄的雄性SD (Sprague Dawley) 大鼠经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行OGTT实验。在绝食16-18 小时后,按每组5只的方式随机分离组,然后以3mg/kg的容量给药无处理组 (Vehicle) (0.5%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC)) 或实施例9的化合物以及以1、3、10mg/kg的容量给药利拉利汀 (Linagliptin),在并用给药组中,向实施例9的化合物的3mg/kg容量分别并用给药1、3、

10mg/kg容量的利拉利汀 (Linagliptin)。无处理组和实施例9的化合物以10ml/kg口服给药。在给药无处理组或实施例9的化合物30分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖 (4g/kg)。血糖利用罗氏活力型血糖仪 (Roche diagnostic Co.) 来检测,检测时间通过在葡萄糖给药基准-30、0、20、40、60及120分钟穿刺尾静脉来进行检测,并以血糖曲线下面积的下降率 (Reduction ratio of AUC (%)) 将结果示出。曲线下面积的下降率下是在下述表9及图7。

[0700] 实验成绩以平均值和标准误差 (Mean±SE) 的方式示出,对照组和实验组的差异的显著性检验通过“GraphPad Prism 4”软件 (Graphpad co., La Jolla, CA, USA) 的单因素方差分析 (one-way ANOVA) (a Dunnett method) 来进行,当 $p < 0.05$ 时,判断成存在统计学显著性差异。

[0701] 当并用给药多种容量的利拉利汀和实施例9的化合物时,基于与在实验环境上可观察的阈值接近的值观察到曲线下面积的下降率增加的现象,在各实验组中,与无处理组相比,呈现出约5.8-24.4%的曲线下面积 (area under curve) 的下降效果。这表示,在并用给药实施例9 的化合物和二肽基肽酶4类药物的情况下,即可减少二肽基肽酶4类药物的使用量,又可使功效最大化。

[0702] 表9

[0703]	化合物	血糖曲线下面积的下降率 (%)
	实施例 9 (3mg/kg)	14.8
	利拉利汀 (1mg/kg)	5.8
	利拉利汀 (3mg/kg)	7.9
	利拉利汀 (10mg/kg)	11.8
	实施例 9 (3mg/kg) + 利拉利汀 (1mg/kg)	24.1
	实施例 9 (3mg/kg) + 利拉利汀 (3mg/kg)	24.3
	实施例 9 (3mg/kg) + 利拉利汀 (10mg/kg)	24.4

[0704] 因此,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和二肽基肽酶4类的多种药物时,与单独给药上述多种药物的情况相比,呈现出优秀的血糖降低效果,因此包含本发明的衍生物及其它有效成分的药学组合物可有用地使用于预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病。

[0705] <实验例9>基于与磺脲类药物的并用给药的口服糖耐量测试 (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

[0706] 为了评价并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和磺脲类药物时的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0707] 在使29周龄至30周龄的雄性食源性肥胖模型小鼠绝食16-18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以10-100mg/kg的容量 (给药溶剂体积:10ml/kg) 口服给药在实施例9中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药0.5%的羧甲基纤维素

(CarboxyMethyl Cellulose,CMC)。并且,作为磺脲类药物单独给药 10mg/kg的众所周知的格列美脲(Glimepiride)。进而,并用给药10mg/kg 的格列美脲(Glimepiride)及10-100mg/kg的在实施例9中所制备的化合物。以5ml/kg口服给药上述盐水(saline)及多种实验物质。

[0708] 在60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖(4g/kg)。血糖使用罗氏活力型血糖仪(Accu-chek active strip,Roche diagnostic Co.) 来进行检测,检测时间通过在经过葡萄糖给药基准-60、0、20、40、60 及120分钟穿刺尾静脉来进行检测,以血糖曲线下面积的下降率(Reduction ratio of AUC(%))将结果显示在图4及下述表10。

[0709] 表10

[0710]	化合物	血糖曲线下面积的下降率(%)
	格列美脲(10mg/kg)	44.6
	实施例9(10mg/kg)	9.1
	实施例9(30mg/kg)	11.4
	实施例9(100mg/kg)	12.7
	格列美脲(10mg/kg)+实施例9(10mg/kg)	49.6
	格列美脲(10mg/kg)+实施例9(30mg/kg)	51.6
	格列美脲(10mg/kg)+实施例9(100mg/kg)	53.9

[0711] 如图4及上述表10所示地,与单独使用格列美脲(10mg/kg)的情况相比,以并用的方式给药在实施例9中所制备的化合物(30mg/kg 或100mg/kg)的情况呈现出具有更优秀的血糖下降效果。

[0712] 因此,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物及磺脲类的多种药物时,与单独给药上述多种药物的情况相比,呈现优秀的血糖降低效果,因此本发明的药学组合物可有用地使用于预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病。

[0713] <实验例10>基于与噻唑烷二酮类药物的并用给药的口服糖耐量测试(Oral Glucose Tolerance Test,OGTT)

[0714] 为了评价并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和噻唑烷二酮类药物时的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0715] 在使29周龄至30周龄的雄性食源性肥胖模型小鼠绝食16-18小时后,按每组5只的方式随机分离组,并分别以10-30mg/kg的容量(给药溶剂体积:10ml/kg)口服给药在实施例9中所制备的化合物在实施例9中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药0.5%的羧甲基纤维素(CarboxyMethyl Cellulose,CMC)。并且,作为噻唑烷二酮类药物单独给药10mg/kg的众所周知的罗西格列酮(Rosiglitazone)和匹格列酮(Pioglitazone)。进而,并用给药分别 10mg/kg的罗西格列酮(Rosiglitazone)和匹格列酮(Pioglitazone)及 10-30mg/kg的在实施例9中所制备的化合物。以5ml/kg口服给药上述盐水(saline)及多种实验物质。

[0716] 在60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖(4g/kg)。血糖使用罗氏活力型血糖仪(Accu-chek active stript,Roche diagnostic Co.) 来进行检测,检测时间通过在经过葡萄糖给药基准-60、0、20、40、60 及120分钟穿刺尾静脉来进行检测,以血糖曲线下面积的下降率(Reduction ratio of AUC(%))将结果显示在图5及下述表11。

[0717] 表11

[0718]	化合物	血糖曲线下面积的下降率(%)
	罗西格列酮(5mg/kg)	17.1
	匹格列酮(10mg/kg)	27.9
	实施例9(10mg/kg)	24.9
	实施例9(30mg/kg)	20.2
	罗西格列酮(5mg/kg)+实施例9(10mg/kg)	23.5
	罗西格列酮(5mg/kg)+实施例9(30mg/kg)	23.3
	匹格列酮(10mg/kg)+实施例9(10mg/kg)	29.2
	匹格列酮(10mg/kg)+实施例9(30mg/kg)	27.2

[0719] 如图5及上述表11所示地,与单独使用罗西格列酮(5mg/kg)的情况相比,以并用的方式给药在实施例9中所制备的化合物(10mg/kg 或30mg/kg)的情况呈现出具有更优秀的血糖下降效果。

[0720] 因此,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物及磺脲类的多种药物时,与单独给药上述多种药物的情况相比,呈现优秀的血糖降低效果,因此包含本发明的衍生物及其它有效成分的药学组合物可有用地使用于预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病。

[0721] <实验例11>基于与双胍类药物的并用给药的口服糖耐量测试(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

[0722] 为了评价并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和双胍类药物时的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0723] 11-1. II型糖尿病大鼠(rat)模型实验

[0724] 在使8周龄的雄性Zucker糖尿病性脂肪过多模型(Zucker Diabetic Fatty, ZDF)大鼠绝食16-18小时hou,按每组5只的方式随机分离组,并分别以1-10mg/kg的容量(给药溶剂体积:5ml/kg)口服给药在实施例9中所制备的化合物。此时,作为无处理组以相同的量口服给药无处理组(Vehicle)(0.5%的羧甲基纤维素(CarboxyMethyl Cellulose, CMC))。并且,作为双胍类药物而单独给药50mg/kg的众所周知的二甲双胍(Metformin)。进而,并用给药50mg/kg的二甲双胍(Metformin)及1-10mg/kg的在实施例9中所制备的化合物。

[0725] 在60分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖(4g/kg)。血糖使用罗氏活力型血糖仪(Accu-chek active stript,Roche diagnostic Co.) 来进行检测,检测时间通过在经过葡萄糖给药基准-60、0、20、40、60 及120分钟穿刺尾静脉来进行检测,以血糖曲线下面积

的下降率 (Reduction ratio of AUC(%)) 将结果显示在图6及下述表12。

[0726] 表12

[0727]	化合物	血糖曲线下面积的下降率 (%)
	二甲双胍 (50mg/kg)	21.7
	实施例 9 (1mg/kg)	34.2
	实施例 9 (3mg/kg)	40.9
	实施例 9 (10mg/kg)	37.8
	二甲双胍 (50mg/kg) + 实施例 9 (1mg/kg)	43.0
	二甲双胍 (50mg/kg) + 实施例 9 (3mg/kg)	48.8
	二甲双胍 (50mg/kg) + 实施例 9 (10mg/kg)	48.3

[0728] 如图6及上述表12所示地,与单独使用二甲双胍 (50mg/kg) 的情况相比,以并用的方式给药在实施例9中所制备的化合物 (1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg) 的情况呈现出具有更优秀的血糖下降效果。

[0729] 11-2. 斯普拉道来大鼠 (rat) 模型实验

[0730] 在使8-10周龄的雄性SD (Sprague Dawley) 大鼠经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行OGTT实验。在绝食16-18 小时后,按每组5只的方式随机分离组,然后以3mg/kg的容量给药无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC)) 或实施例9的化合物以及以10、50、100mg/kg的容量给药二甲双胍 (Metformin),在并用给药组中,向实施例9的化合物的3mg/kg容量分别并用给药10、50、100mg/kg容量的二甲双胍 (Metformin)。无处理组和实施例9的化合物以10ml/kg口服给药。在给药无处理组或实施例9的化合物30分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖 (4g/kg)。血糖利用罗氏活力型血糖仪 (Roche diagnostic Co.) 来检测,检测时间通过在葡萄糖给药基准-30、0、20、40、60及120分钟穿刺尾静脉来进行检测,将血糖曲线下面积的下降率 (Reduction ratio of AUC (%)) 的检测结果显示在图8及下述表13。

[0731] 实验成绩以平均值和标准误差 (Mean  $\pm$  SE) 的方式示出,对照组和实验组的差异的显著性检验通过“GraphPad Prism 4”软件 (Graphpad co., La Jolla, CA, USA) 的单因素方差分析 (one-way ANOVA) (a Dunnett method) 来进行,当 $p < 0.05$ 时,判断成存在统计学显著性差异。

[0732] 当并用给药多种容量的二甲双胍和实施例9的化合物时,基于与在实验环境上可观察的阈值接近的值观察到曲线下面积的下降率增加的现象,在各实验组中,与无处理组相比,呈现出约3.9-20.2%的曲线下面积 (area under curve) 的下降效果。这表示,在并用给药实施例9 的化合物和双胍类药物的情况下,即可减少双胍类药物的使用量,又可使功效最大化。

[0733] 表13

[0734]	化合物	血糖曲线下面积的下

[0735]		降率 (%)
	实施例 9 (3mg/kg)	14.5
	二甲双胍 (10mg/kg)	3.9
	二甲双胍 (50mg/kg)	7.3
	二甲双胍 (100mg/kg)	10.0
	实施例 9 (3mg/kg) + 二甲双胍 (10mg/kg)	20.2
	实施例 9 (3mg/kg) + 二甲双胍 (50mg/kg)	16.5
	实施例 9 (3mg/kg) + 二甲双胍 (100mg/kg)	18.7

[0736] 因此,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和双胍类的多种药物时,与单独给药上述多种药物的情况相比,呈现出优秀的血糖降低效果,本发明的药学组合物可有用地使用于预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病。

[0737] <实验例12>基于与钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium/glucose cotransporter 2)抑制剂类药物的并用给药的口服糖耐量测试(Oral Glucose Tolerance Test,OGTT)

[0738] 为了评价并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium/glucose cotransporter 2)抑制剂类药物时的活体内的血糖降低效果而进行如下的实验。

[0739] 在使8-10周龄的雄性斯普拉格-杜勒(SD,Sprague Dawley)大鼠经过最少7日间的驯化周期后,仅利用健康的个体来进行OGTT实验。在绝食16-18小时后,按每组6只的方式随机分离组,然后以3mg/kg 的容量给药无处理组(Vehicle)(0.5%的羧甲基纤维素(CarboxyMethyl Cellulose,CMC))或实施例9的化合物以及以1、3、10mg/kg的容量给药恩格列净(Empagliflozin),在并用给药组中,向实施例9的化合物的3mg/kg容量分别并用给药1、3、10mg/kg容量的恩格列净(Empagliflozin)。无处理组和实施例9的化合物以10ml/kg口服给药。在给药无处理组或实施例9的化合物30分钟后,以5ml/kg的容量口服给药葡萄糖(4g/kg)。血糖利用罗氏活力型血糖仪(Roche diagnostic Co.)来检测,检测时间通过在葡萄糖给药基准-30、0、20、40、60及120 分钟穿刺尾静脉来进行检测,将血糖曲线下面积的下降率(Reduction ratio of AUC(%))的检测结果显示在表14及图9。

[0740] 实验成绩以平均值和标准误差(Mean±SE)的方式示出,对照组和实验组的差异的显著性检验通过“GraphPad Prism 4”软件(Graphpad co.,La Jolla,CA,USA)的单因素方差分析(one-way ANOVA)(a Dunnett method)来进行,当p<0.05时,判断成存在统计学显著性差异。

[0741] 当并用给药多种容量的恩格列净和实施例9的化合物时,基于与在实验环境上可观察的阈值接近的值观察到曲线下面积的下降率增加的现象,在各实验组中,与无处理组相比,呈现出约6.5-36.6%的曲线下面积(area under curve)的下降效果。这表示,在并用给药实施例9 的化合物和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物的情况下,即可减少钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物的使用量,又可使功效最大化。

[0742] 表14

[0743]	化合物	血糖曲线下面积的下降率 (%)
	实施例 9 (3mg/kg)	14.8
	恩格列净 (1mg/kg)	6.5
	恩格列净 (3mg/kg)	9.2
	恩格列净 (10mg/kg)	29.5
	实施例 9 (3mg/kg) + 恩格列净 (1mg/kg)	29.3
	实施例 9 (3mg/kg) + 恩格列净 (3mg/kg)	30.2
	实施例 9 (3mg/kg) + 恩格列净 (10mg/kg)	36.6

[0744] 因此,当并用给药本发明的新型3-(4-(苄氧基)苯基)-4-己炔酸衍生物和钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium/glucose cotransportor 2) 抑制剂类的多种药物时,与单独给药上述多种药物的情况相比,呈现出优秀的血糖降低效果,因此本发明的药学组合物可有用地使用于预防或治疗肥胖、I型糖尿病、II型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗综合征、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多症、异常血脂症、X综合征等的代谢性疾病。

[0745] <实验例13>胰高血糖素样肽-1分泌分析实验

[0746] 向涂覆基底膜(BD)的12孔板中以 $1 \times 10^6$ 细胞/孔(cells/well) 接种NCI-H716细胞后,在保育箱(37℃)中培养48小时。在去除上清液后,以DMEM低浓度葡萄糖(lowglucose) (5.5mM;含有2%的胎牛血清、2mM的L-谷氨酰胺、100IU/ml的青霉素和100ug/ml的链霉素)培养液进行清洗,然后以相同的培养液进行4小时的非喂养(starvation)。在去除上清液后,替换成西他列汀(0.1、1或10 $\mu$ M) 稀释的DMEM高浓度葡萄糖(highglucose) (25mM) 培养液,然后进行30分钟的前处理。在30分钟后,分别以浓度(1、10或30 $\mu$ M) 处理实施例9的化合物,然后在37℃的温度下培养2小时。作为对照组而利用0.1%的二甲基亚砜。利用完成实验的细胞的上清液,并以通过胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1) 试剂盒(Millipore) 检测从NCI-H716细胞分泌的胰高血糖素样肽-1的量(参照表15及图10)。

[0747] 表15

[0748]	化合物	与各实验组的胰高血糖素样肽-1分泌的对照组的相对比率 (%)
	对照组	100.0 $\pm$ 2.3
	西他列汀 (0.1 $\mu$ M)	127.5 $\pm$ 7.3
	西他列汀 (0.1 $\mu$ M) + 实施例 9 (10 $\mu$ M)	155.7 $\pm$ 3.4
	西他列汀 (0.1 $\mu$ M) + 实施例 9 (30 $\mu$ M)	219.6 $\pm$ 3.7***
	西他列汀 (1 $\mu$ M)	128.1 $\pm$ 0.6
	西他列汀 (1 $\mu$ M) + 实施例 9 (10 $\mu$ M)	185.7 $\pm$ 2.0###
	西他列汀 (1 $\mu$ M) + 实施例 9 (30 $\mu$ M)	241.4 $\pm$ 2.0###

[0749]	西他列汀 (10 $\mu$ M)	184.9 $\pm$ 0.2
	西他列汀 (10 $\mu$ M) + 实施例 9 (10 $\mu$ M)	216.9 $\pm$ 6.7
	西他列汀 (10 $\mu$ M) + 实施例 9 (30 $\mu$ M)	221.9 $\pm$ 6.0 <sup>s</sup>

[0750] 其结果,观察到与西他列汀单独处理组相比,在西他列汀及实施例9的化合物的并用处理组中胰高血糖素样肽-1分泌明显地增加。

[0751] <实验例14>胰岛素分泌实验

[0752] 在24孔板中以 $5 \times 10^5$ 细胞/孔(cells/well)培养48小时的来源于大鼠的作为胰岛瘤(Insulinoma)细胞株的INS-1细胞。在以3mM的葡萄糖-KRB缓冲液(118mM的NaCl、4.7mM的KCl、1.2mM的KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.16mM的MgCl<sub>2</sub>、10mM的HEPES、2.5mM的CaCl<sub>2</sub>、25.5mM的NaHCO<sub>3</sub>、0.2%的BSA、pH为7.4)清洗细胞后,以相同的缓冲液培养2小时偶有的细胞,以使细胞内的葡萄糖浓度称为低浓度状态。在25mM的葡萄糖-KRB缓冲液中稀释实验化合物(参照表16),以使最终浓度称为0.1-10M,然后在3mM的葡萄糖条件下,在完成培养的细胞中处理1小时左右来诱导胰岛素分泌。利用完成实验的细胞的上清液来检测由胰岛素酶联免疫吸附测定试剂盒(Morinaga)分泌的胰岛素量(参照表16及图11)。

[0753] 表16

[0754]	化合物	胰岛素 (ng/ml)	SEM
	无处理组	58	2.29
	格列本脲 (0.1 $\mu$ M)	73	2.48
	格列本脲 (1 $\mu$ M)	72	1.51
	实施例 9 (0.01 $\mu$ M)	99	6.41
	实施例 9 (0.01 $\mu$ M) + 格列本脲 (0.1 $\mu$ M)	133	10.98
	实施例 9 (0.01 $\mu$ M) + 格列本脲 (1 $\mu$ M)	128	9.14

[0755] 其结果,观察到与单独给药组实施例9的化合物相比,在格列本脲及实施例9的化合物的并用给药组中增加了胰岛素分泌。

[0756] <制剂例1>药制剂的制备

[0757] 1-1. 散剂的制备

[0758] 化学式1的化合物 500mg

[0759] 乳糖 100mg

[0760] 滑石 10mg

[0761] 混合上述的多种成分,并填充于气密布来制备散剂。

[0762] 1-2. 片剂的制备



- |        |            |       |
|--------|------------|-------|
|        | 化学式 1 的化合物 | 500mg |
| [0763] | 玉米淀粉       | 100mg |
|        | 乳糖         | 100mg |
|        | 硬脂酸镁       | 2mg   |
- [0764] 在混合上述的多种成分后,根据通常的片剂的制备方法进行压片来制备片剂。
- [0765] 1-3. 胶囊剂的制备
- |        |            |       |
|--------|------------|-------|
|        | 化学式 1 的化合物 | 500mg |
| [0766] | 玉米淀粉       | 100mg |
|        | 乳糖         | 100mg |
|        | 硬脂酸镁       | 2mg   |
- [0767] 根据常规的胶囊剂制备方法混合上述的成分,并填充于明胶胶囊来制备胶囊剂。
- [0768] 1-4. 注射剂的制备
- |        |          |       |
|--------|----------|-------|
| [0769] | 化学式1的化合物 | 500mg |
| [0770] | 注射用灭菌蒸馏水 | 适量    |
| [0771] | pH调节剂    | 适量    |
- [0772] 根据常规的注射剂的制备方法,并以按每1安瓿 (2ml) 包含上述的成分含量的方式制备。
- [0773] 1-5. 水剂的制备
- |        |            |       |
|--------|------------|-------|
|        | 化学式 1 的化合物 | 100mg |
| [0774] | 异构化糖       | 10g   |
|        | 甘露醇        | 5g    |
|        | 净化水        | 适量    |
- [0775] 根据常规的水剂的制备方法,向净化水投入各个成分并进行溶解,在适量投入柠檬香精后,混合上述的成分,然后投入净化水,以将整个化合物调节成100ml,然后填充于棕色瓶并进行灭菌来制备液体。
- [0776] 以上,详细记述了本发明的特定的部分,这些具体的技术仅为优选实例,本发明的保护范围并不限于这些优秀实例,这对本发明所属技术领域的普通技术人员是理所当然地。因此,本发明的实质上的范围通过所附的权利要求范围和其等同替代物定于。

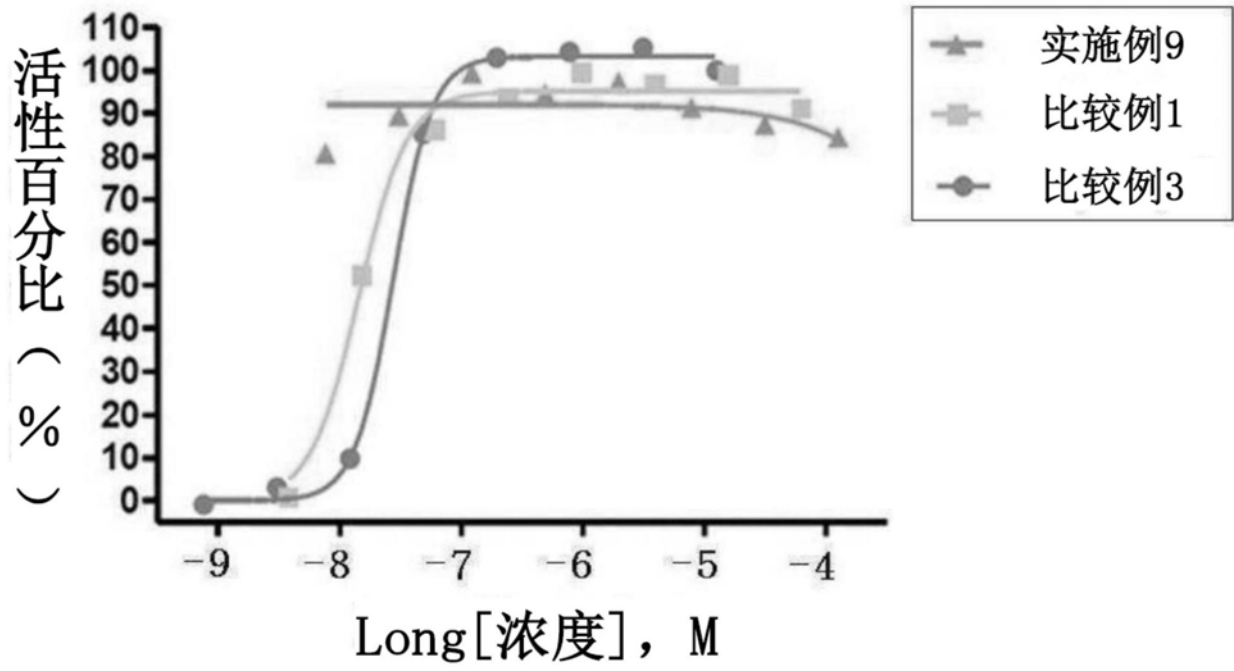


图1

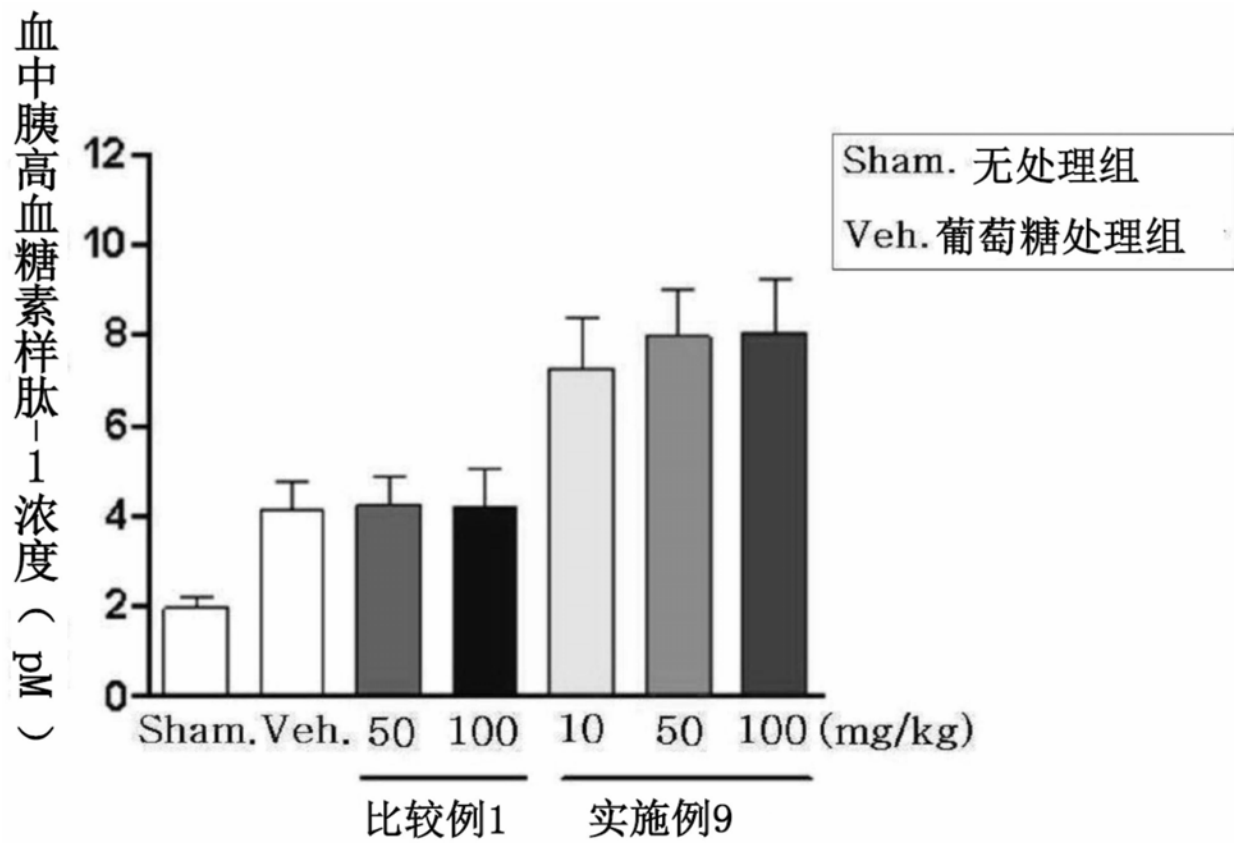
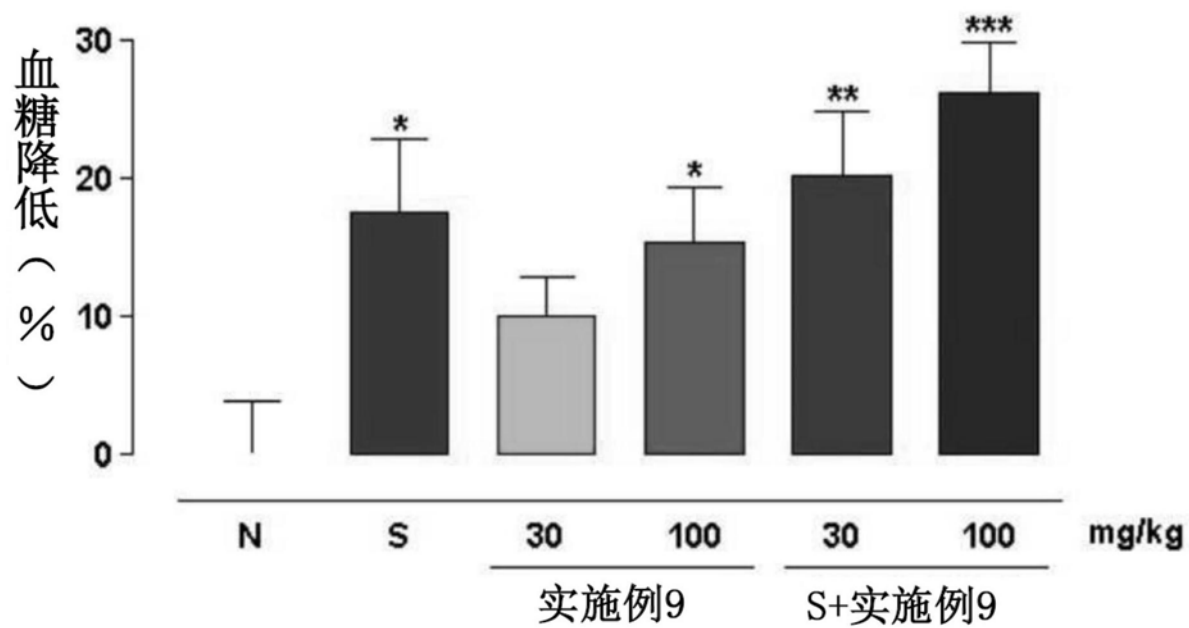
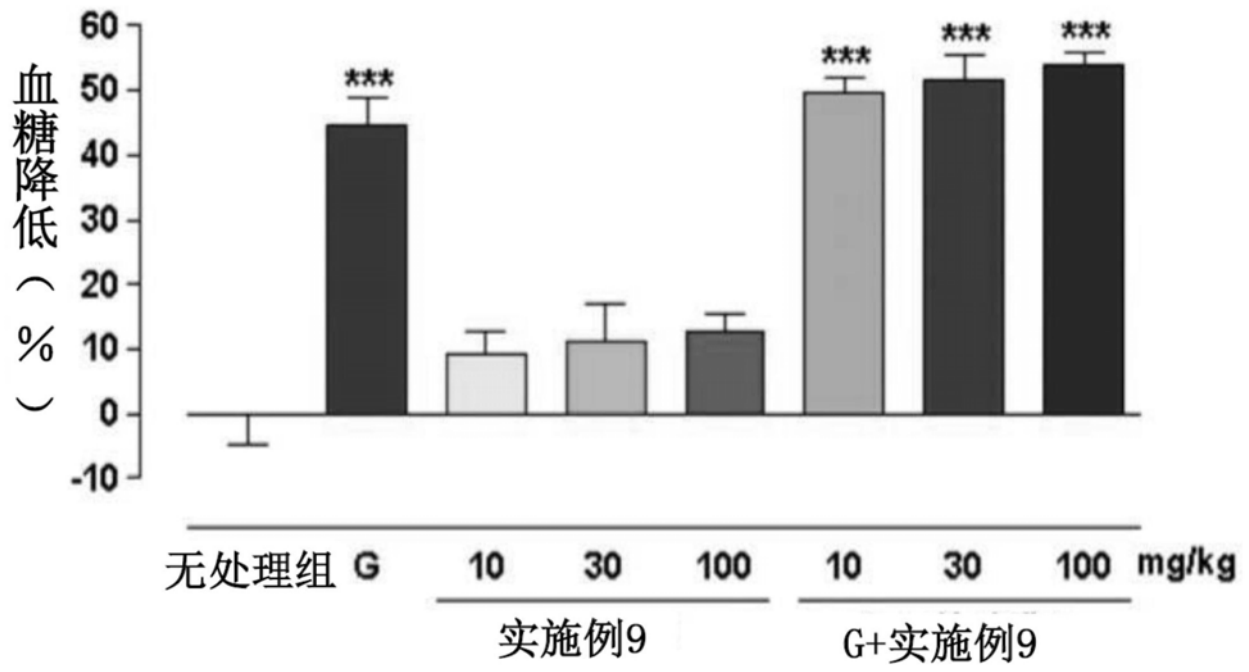


图2



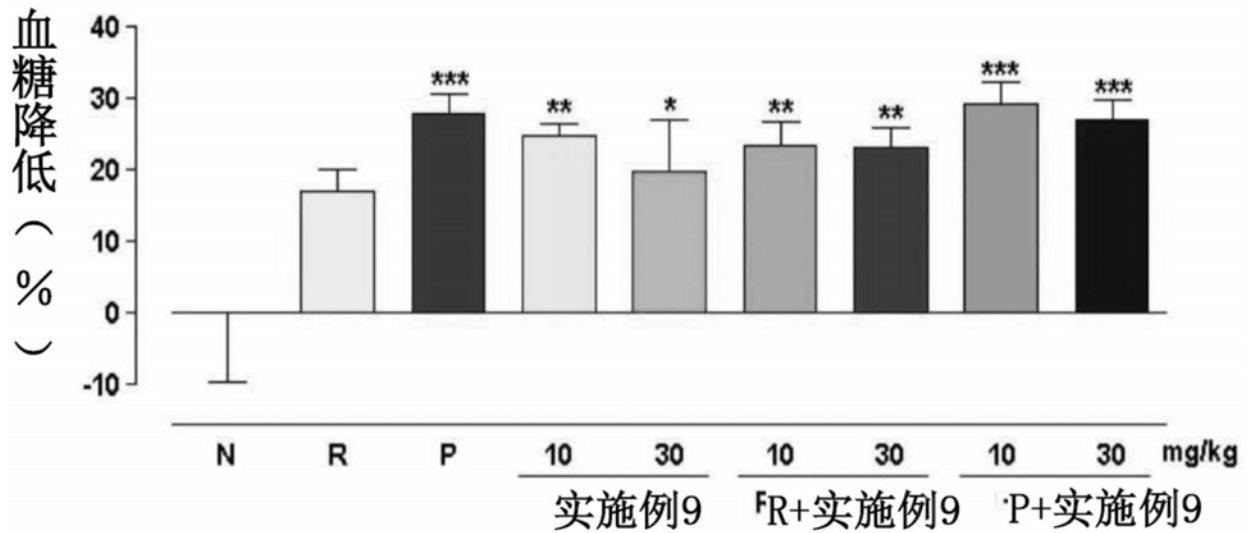
N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC)  
S: 西他列汀

图3



N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CM)  
G: 格列美脲

图4

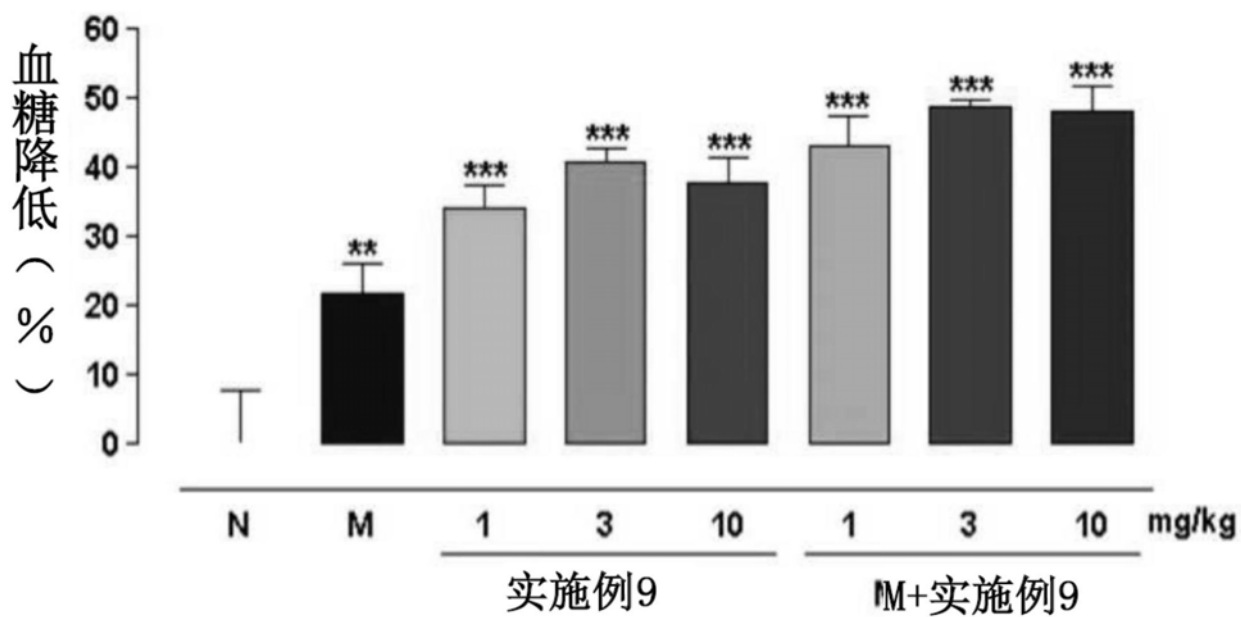


N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC )

R: 罗格列酮

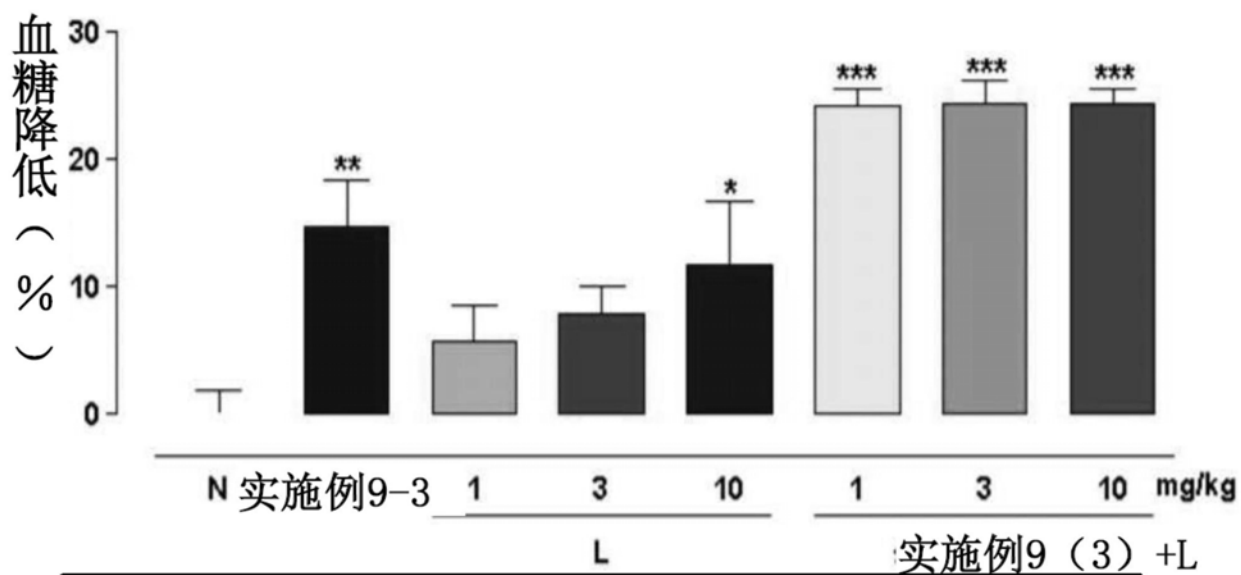
P: 吡格列酮

图5



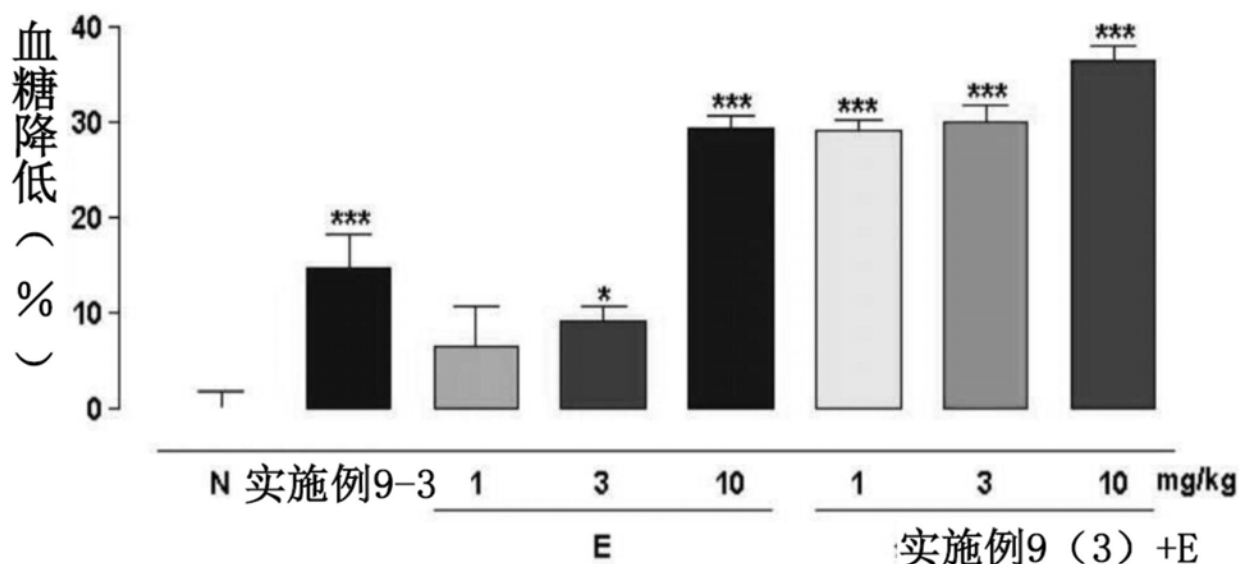
N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC )  
M: 二甲双胍

图6



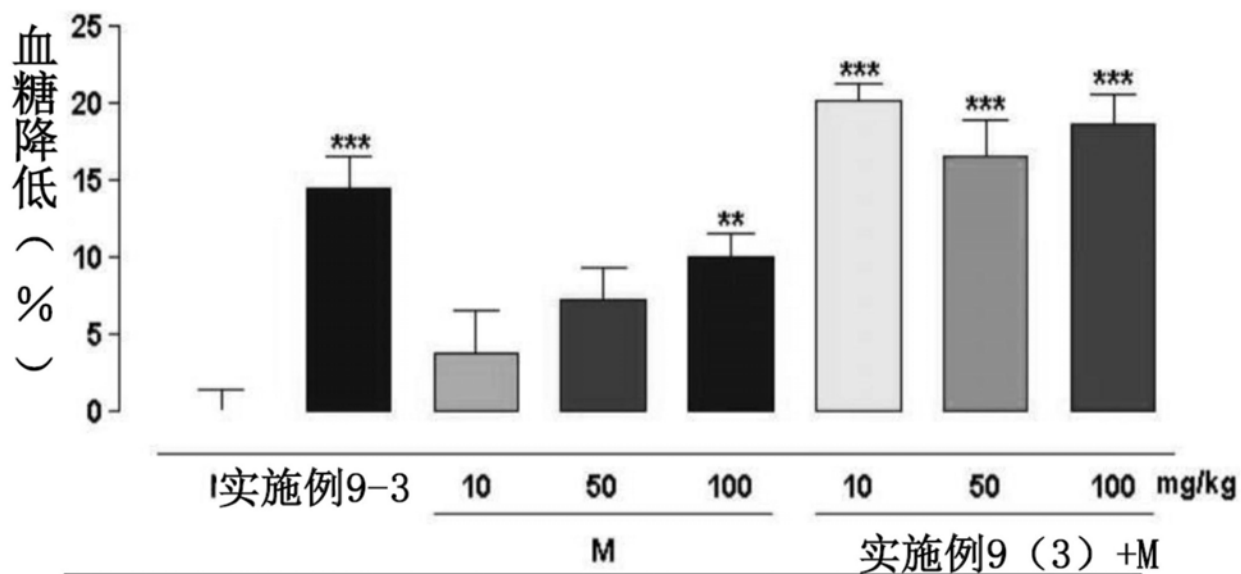
N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC )  
L: 利拉利汀

图7



N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC )  
E: 恩格列净

图8



N: 无处理组 (0.5%的羧甲基纤维素, 0.5%的CMC )  
M: 二甲双胍

图9

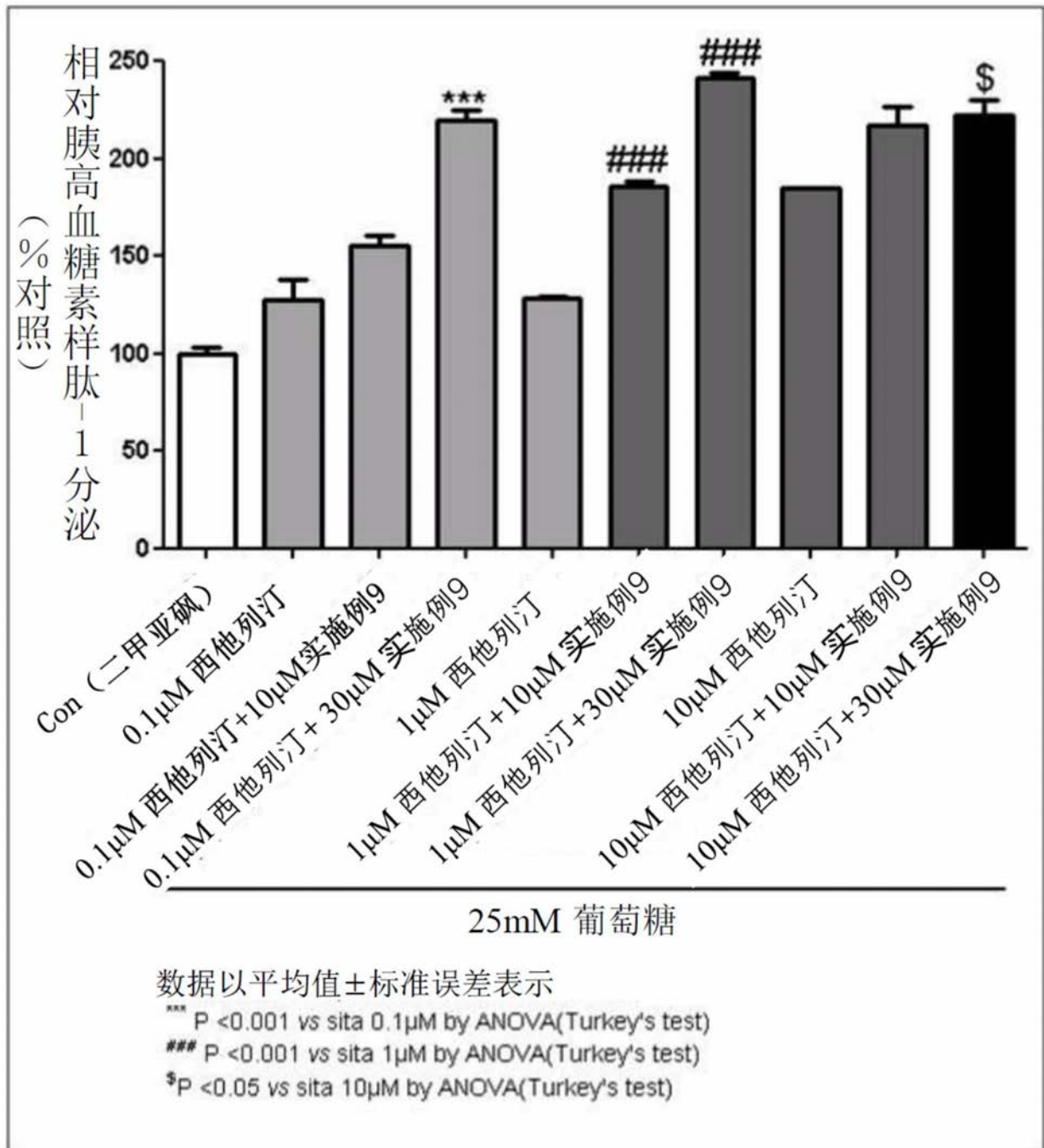


图10



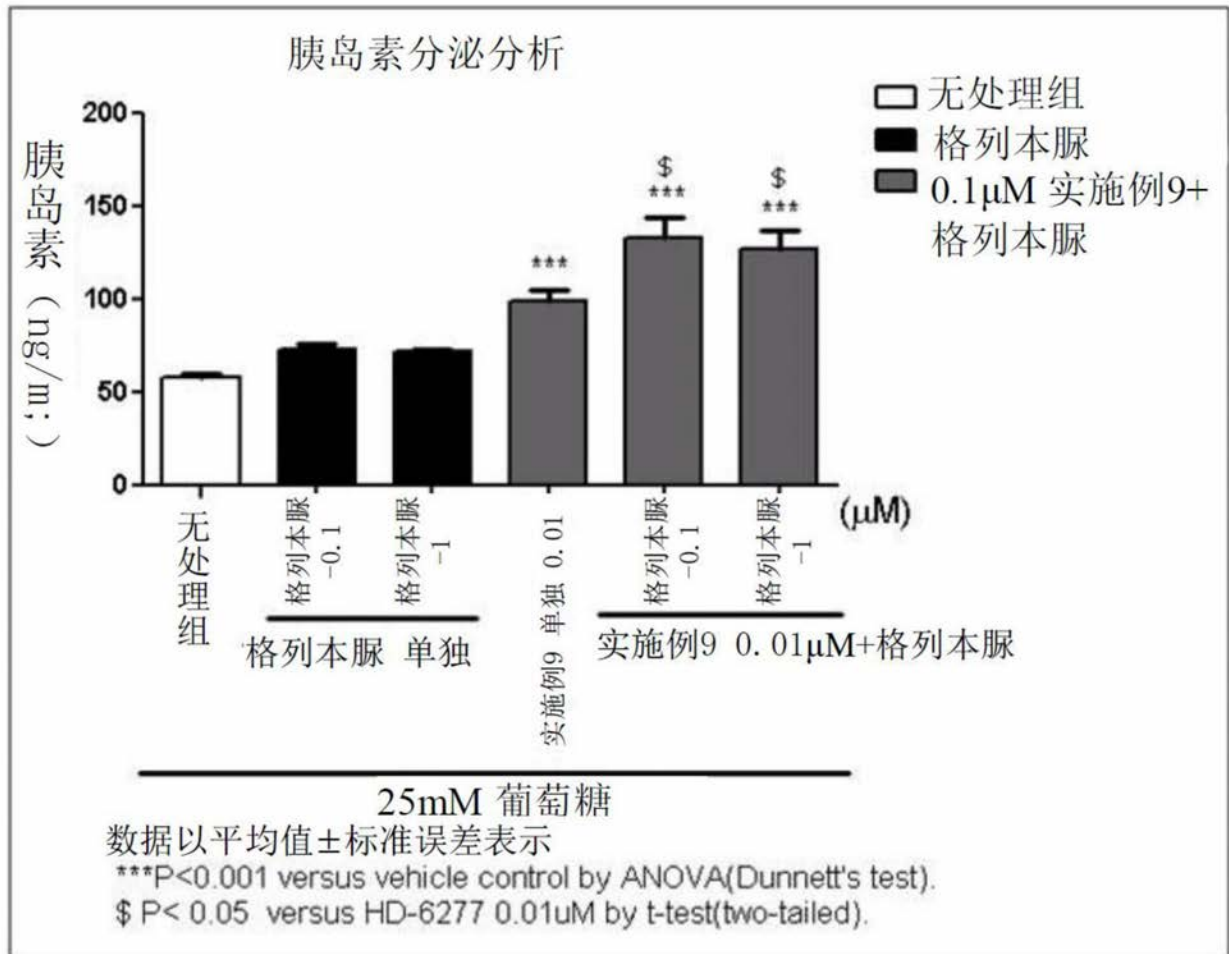


图11