

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96128440

※申請日期：96年08月02日

※IPC分類：A61C 275/28 (2006.01)

A61C 21/63 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 作為CPT抑制劑之4-三甲基銨-3-胺基丁酸鹽以及4-三甲基磷-3-胺基丁酸鹽之衍生物

(英) Derivatives of 4-trimethylammonium-3-aminobutyrate and 4-trimethylphosphonium-3-aminobutyrate as CPT-inhibitors

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 西格瑪 陶製藥廠

(英) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.

代表人：(中) 1. 史提法諾 馬瑞諾

(英) 1. MARINO, STEFANO

地 址：(中) 義大利羅馬莎士比亞路四十七號

(英) 47, Viale Shakespeare, 00144 Rome, Italy

國籍：(中英) 義大利 ITALY

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中) 法畢歐 吉安納希

(英) GIANNESI, FABIO

國 籍：(中) 義大利

(英) ITALY

2. 姓 名：(中) 伊曼諾拉 塔索尼

(英) TASSONI, EMANUELA

國 籍：(中) 義大利

(英) ITALY

3. 姓 名：(中) 納塔里納 德爾伍默

(英) DELL'UOMO, NATALINA

國 籍：(中) 義大利

(英) ITALY

4.姓 名：(中) 羅貝多 康堤
(英) CONTI, ROBERTO
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

5.姓 名：(中) 瑪麗亞 汀恩堤
(英) TINTI, MARIA ORNELLA
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2006/08/02 ; 06118338.0 ☒ 有主張優先權

4.姓 名：(中) 羅貝多 康堤
(英) CONTI, ROBERTO
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

5.姓 名：(中) 瑪麗亞 汀恩堤
(英) TINTI, MARIA ORNELLA
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.歐洲 ; 2006/08/02 ; 06118338.0 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係描述一種能抑制肉鹼棕櫚醯基轉移酶（CPT）之新穎種類化合物；本發明亦關於含有至少一種本發明新穎化合物之藥學組成物，以及其於治療高血糖病況如糖尿病及伴隨彼之病理狀態如充血性心臟衰竭及肥胖之治療用途。

【先前技術】

已知的降血糖治療係以具有不同作用機制之藥物的使用為基礎（Arch. Intern. Med. 1997, 157, 1802-1817）。

最常見的療法係基於胰島素或其類似物，其係利用此激素直接的降血糖作用。

其他化合物則間接地藉由刺激胰島素的釋出來作用（磺醯基脲類）。降血糖藥物之另一種瞄準目標係透過抑制腸葡萄糖苷酶來減少葡萄糖在腸道的吸收，或降低胰島素耐受性。高血糖症亦可用糖質新生抑制劑如雙胍來治療。

某些作者還指出糖質新生與肉鹼棕櫚醯基轉移酶間的關係。

肉鹼棕櫚醯基轉移酶會促使細胞質內肉鹼及棕櫚醯基輔酶 A 形成棕櫚醯基肉鹼（一種活化脂肪酸）。棕櫚醯基肉鹼與棕櫚酸不同之處在於其能輕易地通過粒線體膜。棕櫚醯基輔酶 A 會在粒線體基質內自身重組，釋放出肉鹼。棕櫚醯基輔酶 A 會被氧化成乙醯基輔酶 A，其能活化

丙酮酸羧化酶（一種糖質新生途徑之主要酵素）。

有些作者指出糖尿病患者血脂肪酸含量很高，該等脂肪酸會於肝臟氧化成乙醯基輔酶 A、ATP 及 NADH。此等物質的高可利用率會導致糖質新生過度調節，從而使得血糖升高。於此等情況下，抑制 CPT 可限制脂肪酸氧化，繼而限制糖質新生及高血糖症。CPT 抑制劑已述於 J. Med. Chem., 1995, 38 (18), p.3448-50 及相關的歐洲專利申請案 EP-A-574355，其為具有降血糖功用之有效衍生物。

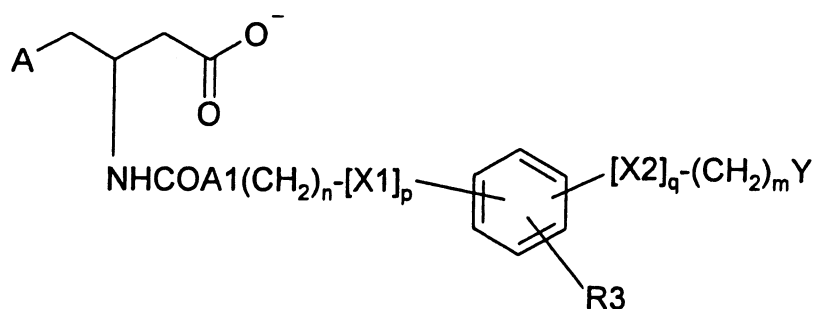
本案申請人之國際專利申請案 WO 99/59957 號說明並主張一類對 CPT 顯示抑制作用之丁酸衍生物之專利權利。此等化合物之一實例為 R-4-三甲基鉍-3-(十四烷基胺甲醯基)-胺基丁酸鹽 (ST1326)。

近來已顯示：藉由實驗性地經腦室投予抑制劑 (icv) 而於下視丘引發 CPT-1 抑制作用可顯著且持續地減少攝食及糖質新生的程度及作用時間長短 (Nature Medicine, 2003, 9 (6), 756-761)。使用化合物 ST1326 亦顯示出此種特性。

找出口服途徑投藥時具有較高效能之化合物亦為本研究的目標。

【發明內容】

本發明係關於一種肉鹼棕櫚醯基轉移酶 I 之新穎抑制劑，其具有如下結構式 (I)：



(I)

其中：

A 係選自 $-\text{N}^+(\text{R} \text{ R}_1 \text{ R}_2)$ 及 $-\text{P}^+(\text{R} \text{ R}_1 \text{ R}_2)$ ，其中 R、 R_1 及 R_2 可相同或不同且係選自 H、 (C_1-C_2) 烷基、苯基及苯基- (C_1-C_2) 烷基；A1 為 O 或 NH 或不存在；

n 為範圍 0 到 20 之整數；

p 為 0 或 1；q 為 0，1；

X1 為 O 或 S；

X2 為 O 或 S；

m 為範圍 1 到 20 之整數；

Y 係選自 H、苯基及苯氧基；

R3 係選自 H、鹵素、線性或分支 (C_1-C_4) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。

較佳地 R、 R_1 及 R_2 皆為甲基。較佳地 m 為範圍 1 到 10 之整數，更佳地為 4 到 8 之整數。

就本發明之目的而言，在此闡明之任一式 (I) 產物可為外消旋混合物 R/S，亦可為各別的異構物型式 R 及 S。

本發明亦包含式 (I) 化合物之互變異構物、幾何異

構物、光學活性形式如對映異構物、非對映異構物及消旋物形式，以及其藥學上可接受之鹽類。本發明涵蓋式（I）化合物所有不同的鹽化可能性。

式（I）化合物較佳的藥學上可接受之鹽類為與藥學上可接受之酸類形成之酸加成鹽，如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或磷酸氫鹽、醋酸鹽、苯甲酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、葡萄糖酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽及對-甲苯磺酸鹽等。

於本發明的架構下，線性或分支（C₁ - C₄）烷基之實例應瞭解為包括甲基、乙基、丙基及丁基以及其可能的異構物如異丙基、異丁基及第三丁基。

如下為本發明化合物中一些最佳化合物：

（R）- 4-三甲基鉍-3-[(10-苯氧癸基)胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽（ST2414）；

（R）- 4-三甲基鉍-3-[[4-[(3-己氧基)-苯氧基]丁基]胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽（ST2425）；

（R）- 4-三甲基鉍-3-[[4-[(3-己氧基)-苯氧基]丁基]胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽（ST2452）；

（R）- 4-三甲基鉍-3-[[4-（庚氧基）-苯基]-胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽（ST2773）；

（R）- 4-三甲基鉍-3-[[2-（苯甲氧基）-苯甲基]-胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽（ST2790）；

（R）- 4-三甲基鉍-3-[[（4-苯甲氧基-3-甲

氧基) -] 苯甲基] 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST2816)

;

(R) - 4 - 三甲基銨 - 3 - [[4 - [(2 - 己氧基) - 苯氧基] 丁基] 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4005) ;

(R) - 4 - 三甲基銨 - 3 - [[4 - [(3 - 己氧基) - 苯氧基] 丙基] 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4024) ; 及

(R) - 4 - 三甲基胺 (ammonio) - 3 - [[3 - (己氧基) 苯氧基] 乙醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4004) 。

在此所述之本發明之另一目標為用於醫學領域之通式 (I) 化合物。

在此所述之本發明之再一目標為一種含有式 (I) 化合物之活性成份以及至少一種藥學上可接受之賦形劑及／或稀釋劑之藥學組成物。

式 (I) 化合物對肉鹼棕櫚醯基轉移酶具有抑制活性。此活性使其可用於治療及／或預防肥胖、高血糖症、糖尿病及相關疾病如糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病。該等式 (I) 化合物亦可用於預防及治療心臟疾病如充血性心臟衰竭。

式 (I) 化合物之抑制活性主要是對肉鹼棕櫚醯基轉移酶第 1 異構型 (CPT-1) 發生作用，以及特別地，也對下視丘發生作用。

在此所述之本發明之再一目標為一種以式 (I) 化合物作為活性成份之藥學組成物，其可用於治療及／或預防肥胖、高血糖症、糖尿病及相關疾病如糖尿病性視網膜病

變、糖尿病性神經病變及心血管疾病。該等式 (I) 化合物亦可用於預防及治療心臟疾病如充血性心臟衰竭。

本發明之另一目標為一種製備任一上述之藥學組成物之方法。其包含把該 (諸) 式 (I) 化合物與適當的賦形劑及／或稀釋劑混合在一起。

在此所述之本發明之再一目標為一種式 (I) 化合物於製備用以治療及／或預防肥胖、高血糖症、糖尿病及相關疾病如糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病之藥物之用途。該等式 (I) 化合物亦可用於預防及治療心臟疾病如充血性心臟衰竭。

本發明之另一目標為一種治療患有肥胖、高血糖症、糖尿病及相關疾病之哺乳動物之方法，其包含投予治療有效量之 (諸) 式 (I) 化合物。

“治療有效量”係指能有效地於受治療個體達到所需醫學效果之份量。該等藥學組成物可含有適當的藥學上可接受之載體、適合投予給動物之生物相容性媒劑（如生理食鹽水）以及有時還含有能促使活性化合物加工成醫藥用製劑之輔助劑（如賦性劑、安定劑或稀釋劑）。

對任一化合物而言，該治療有效劑量起初可先用細胞培養檢定或以動物模式（通常為小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、犬或豬）來推估。

該動物模式亦可用來決定適當的濃度範圍及投藥途徑。而後此等資訊可用來決定人體的適用劑量及投藥途徑。

該等藥學組成物亦可用任何可接受的方式調製以符合

投藥模式之需求。用於藥物傳輸之生物材料及其他聚合物之使用，以及使特定投藥模式生效之不同技術及模型的應用都已揭露在文獻中。

修改本發明化合物以改善其血腦屏障的穿透能力亦很有用。

任何可接受的投藥模式皆可由熟悉此技術之人士來使用及決定。舉例來說，可採用多種非經腸途徑如皮下、靜脈內、皮內、肌肉內、腹膜內、鼻內、經皮、口服或頰含途徑來投藥。

非經腸投藥可為快速注射或經時緩緩灌注。非經腸投藥之製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液，其可含有此技術習知的輔助劑或賦形劑，且可用一般方法製得。此外，當該活性化合物懸浮液為適當的油性注射懸浮液時亦可用來投藥。適當的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油類例如芝麻油，或合成的脂肪酸酯類如油酸乙酯或三甘油酯。

該水性注射懸浮液可含有能增加懸浮液黏稠度之物質，包括例如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇及／或葡聚糖。任意地，該懸浮液亦可含有安定劑。

經鼻投藥之藥學組成物有利地可含有幾丁聚糖。

藥學組成物還包括可用於注射投藥之適當溶液，其含有約 0.01 到 99%（較佳地約 20 到 75%）之活性化合物以及賦形劑。經肛門投藥的組成物包括栓劑。應瞭解地，所投予的劑量將視接受者的年齡、性別、健康狀況及體重

、同時接受之其他治療的種類（若有）、治療頻率及所需效果之本質而定。如同熟悉此技術者所瞭解及可決定地，該劑量將因不同個體而作調整。各個治療所需的總劑量可由多服藥或單獨一服藥來提供。本發明之藥學組成物可單獨投予或搭配針對此病況或針對此病況其他症狀之其他治療劑來投予。通常地，活性成份之每日劑量為每公斤體重 0.01 到 100 毫克之間，較佳地為 0.05 到 50 毫克之間。

本發明之化合物可置於藥學上可接受之載體如生理食鹽水經靜脈內投予給患者。

亦可採用細胞內傳輸肽類之標準方法，如經由脂質體傳輸。此等方法為熟悉此技術之人士所習知。本發明之調合物可非經腸投藥，如經靜脈內、皮下、肌肉內，及腹腔內使用。

如醫學技術所習知地，任一患者之劑量將視多種因素而定，包括患者體型大小、體表面積、年齡、投予之特定化合物、性別、時間及投藥途徑、一般健康狀況，以及同時投藥之其他藥物而定。

本發明之再一具體例為一種製備藥學組成物之方法，其特徵為把一或多種式（I）化合物與適當的賦形劑、安定劑及／或藥學上可接受之稀釋劑混合在一起。

式（I）化合物可使用如下一般方法及製程從易於取得的起始材料製得。除非另以說明，否則應理解地在此雖提供典型或較佳的實驗條件（如反應溫度、時間、反應劑莫耳數、溶劑等），不過亦可採用其他實驗條件。最適的

反應條件可因特定反應劑或所用溶劑而有所不同，不過此等條件可由熟悉此技術之人士藉由尋常的最適化步驟來決定。

製備本發明化合物之方法包含先讓胺基肉鹼及磷胺基肉鹼與對應的異氰酸鹽於雙極性非質子或質子溶劑（較佳地如 THF 或 MeOH），於溫度介於 4℃ 到該溶劑之回流溫度間（較佳地於 25 到 40℃ 之間）反應 1 到 72 小時間（較佳地 24 到 48 小時）之時間。該異氰酸酯可用適當的羧酸與醯基氯作用且後續轉化成醯基疊氮，或使用二苯基磷醯基疊氮就地形成。

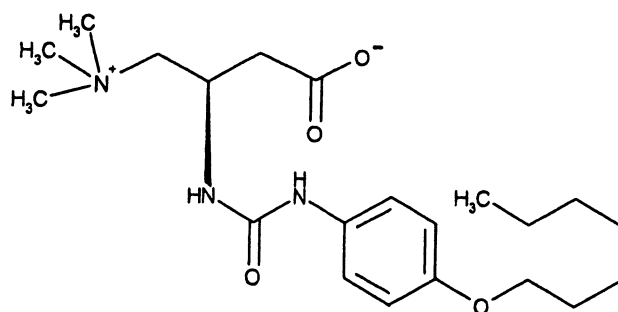
【實施方式】

本發明將藉由如下非限制性實施例，參考後附圖式，更詳細地顯示。

實施例

實施例 1

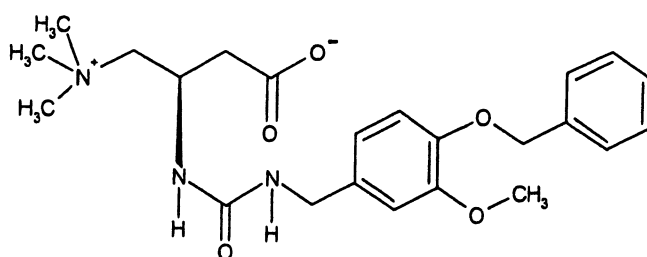
(R) - 4 - 三甲基銨 - 3 - [[4 - (庚氧基) 苯基] - 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST2773) 之製備



於 (R) - 胺基肉鹼 (149 mg, 0.93 mmol) 於無水 MeOH (3.2 ml) 之溶液於 5°C 加入 4 - (庚氧基) 苯基異氰酸酯 (500 mg, 2.14 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 48 小時，然後濾除固體。溶劑利用真空揮發掉且殘餘物用乙醚研製數次，然後用真空乾燥而製得 200 mg 所需產物 (55% 產率)。TLC：矽膠， $R_f=0.49$ (42 : 7 : 28 : 10.5 : 10.5 CHCl₃/異丙醇/MeOH/CH₃COOH/H₂O)； $[\alpha]^{20}_D = -21.5^\circ$ (c=0.5%，MeOH)；¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.32 (d, 2H)，6.92 (d, 2H)，4.68 (br s, 1H)，4.01 (t, 2H)，3.83 – 3.58 (m, 2H)，3.31 (s, 9H)，2.58 (t, 2H)，1.86 – 1.79 (m, 2H)，1.58 – 1.43 (m, 8H)，1.03 – 0.98 (m, 3H)；HPLC：管柱 spherisorb SCX (5 μ m – 4.6 × 250 mm)，移動相 KH₂PO₄ 50 mM/CH₃CN 70/30 v/v，本身 pH 值，室溫，流動率 0.75 mL/分鐘，偵測器 UV 205 nm，停留時間 = 6.7 分鐘；K.F. = 5.8% H₂O；A.E. 符合 C₂₁H₃₅N₃O₄。

實施例 2

(R) - 4 - 三甲基銨 - 3 - [[(4 - 苯甲氧基 - 3 - 甲氧基) - 苯甲基] - 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST2816) 之製備

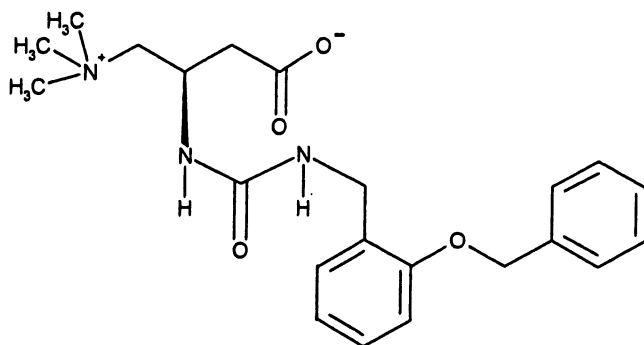


把三乙胺 (357.3 μ L , 2.57 mmol) 加到 4- 苯甲氧基 - 3- 甲氧苯基乙酸 (700 mg , 2.75 mmol) 於 7 ml 無水 THF 之溶液 , 將此溶液於室溫攪拌 30 分鐘。然後加入二苯基磷醯疊氮 (554 μ L , 2.57 mmol) 且讓溶液回流 6 小時。令該溶液冷卻到 5 - 10 $^{\circ}$ C 且加入 (R) - 胺基肉鹼 (206 mg , 1.28 mmol) 於 3.5 mL 無水甲醇之溶液。將如此得到的溶液於室溫攪拌 48 小時, 溶劑利用真空揮發掉且殘餘物用驟層析於矽膠以 CH₃OH/AcOEt 9/1 洗脫純化而製得 390 mg 白色固體產物 (60.6% 產率)。Mp 139 - 141 $^{\circ}$ C ; TLC : 矽膠 , R_f=0.47 (42 : 7 : 28 : 10.5 : 10.5 CHCl₃/ 異丙醇 /MeOH/CH₃COOH/H₂O) ; [α]²⁰D=-16 $^{\circ}$ (c=0.5% , MeOH) ; ¹H NMR (300 MHz , MeOH-d₄) δ 7.5 (d , 1H) , 7.42 (m , 4H) , 7.0 (m , 2H) , 6.85 (dd , 1H) , 5.15 (s , 2H) , 4.60 (m , 1H) , 4.30 (m , 2H) , 3.90 (s , 3H) , 3.70 (dd , 1H) , 3.55 (dd , 1H) , 3.25 (s , 9H) , 2.51 (m , 2H) ; HPLC : 管柱 spherisorb 5S SCX (4.6 $\times$ 250 mm) , 移動相 CH₃CN/ KH₂PO₄ 50mM/ 30/70 v/v , 本身 pH 值 , 室溫 , 流動率 0.7 mL/ 分鐘 , 偵測器 UV205 nm , 停留時間 =7.4 分鐘 ; K.F.=1.15% H₂O A.E.符合 C₂₃H₃₁N₃O₅。

實施例 3

(R) - 4- 三甲基鉍 - 3- [[2- (苯甲氧基) - 苯甲基]

— 胺甲醯基] — 胺基 — 丁酸鹽 (ST2790) 之製備



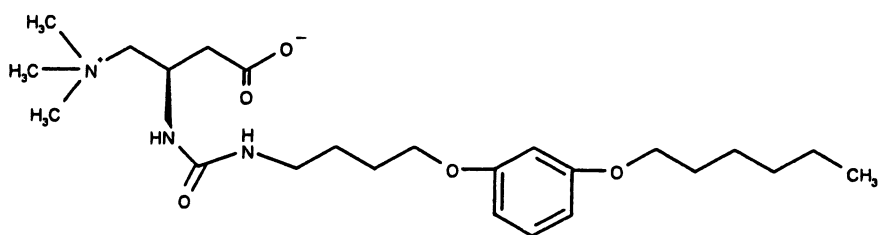
把 2- 苯甲氧苯基乙酸 (900 mg , 3.71 mmol) 於 10 ml 無水 THF 之溶液加到三乙胺 (516 μ L , 3.71 mmol) 中且於室溫攪拌 30 分鐘。然後加入二苯磷醯基疊氮 (796 μ L , 3.71 mmol) 且讓溶液回流 6 小時。令該溶液冷卻到 5 – 10°C 且加到 (R) — 胺基肉鹼 (297 mg , 1.85 mmol) 於 5 mL 無水甲醇之溶液中。將如此得到的溶液於室溫攪拌 48 小時，溶劑利用真空揮發掉且殘餘物用驟層析於矽膠以 CH₃OH/AcOEt 9/1 洗脫純化而製得 420 mg 白色固體產物 (56.7 % 產率) 。 Mp 150 – 152°C ; TLC : 矽膠 , R_f=0.54 (42 : 7 : 28 : 10.5 : 10.5 CHCl₃/異丙醇/MeOH/CH₃COOH/H₂O) ; [α]²⁰D = -20.5° (c=0.5 % , MeOH) ; ¹H NMR (300 MHz , MeOH-d₄) δ 7.50 – 7.20 (m , 7H) , 7.10 (d , 1H) , 6.95 (t , 1H) , 5.16 (s , 2H) , 4.55 (m , 1H) , 4.40 (dd , 2H) , 3.65 – 3.45 (m , 2H) , 3.15 (s , 9H) , 2.45 (m , 2H) ; HPLC : 管柱 spherisorb SCX (5 μ m – 4.6×250 mm) , 移動相 CH₃CN /KH₂PO₄ 50mM/ 30/70 v/v , 本身 pH 值 , 室溫 , 流動率

0.7 mL/分鐘，偵測器 UV 205 nm，停留時間=8.3 分鐘；

K.F.=1.81% H₂O，A.E.符合 C₂₂H₂₉N₃O₄。

實施例 4

(R)-4-三甲基銨-3-[[4-[(3-己氧基)-苯氧基]丁基]-胺甲醯基]-胺基-丁酸鹽 (ST2425) 之製備



中間體 3-己氧苯酚之製備

目標化合物係以間苯二酚 (4.00 g, 36.3 mmol) 於 230 mL 無水 DMF 及 NaH (0.87 g, 36.3 mmol) 為起始物來製備。令該混合物於室溫磁性攪拌 20 分鐘，然後加入 1-溴己烷 (5.99 g, 36.6 mmol)。將反應混合物置於 80 °C 下 72 小時，然後倒入水中 (約 1L) 且用 AcOEt (3 x 250 mL) 萃取。有機層用 Na₂SO₄ 脫水、過濾、揮發掉溶劑且所得殘餘物 (6.50 g, 97% 產率) 無需進一步純化即可使用；¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.10 (brm, 1H), 6.50 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 6H), 0.90 (m, 3H)。

中間體 甲基-5-[(3-己氧基)苯氧基]戊酸酯之製備

目標化合物係以 3-己氧苯酚（如上述製得）（360 mg, 1.85 mmol）於無水 DMF（14.4 mL）及 NaH 80%（61.5 mg, 2.03 mmol）為起始物來製備。1 小時後，加入 5-溴戊酸甲酯（361 mg, 1.85 mmol），令該混合物於 60℃ 磁性攪拌 18 小時，然後加入水（100 mL），且該混合物用 AcOEt（3×30 mL）萃取。合併有機層先用水洗，以 Na₂SO₄ 脫水且於真空揮發。殘餘物用矽膠以兩次層析純化，第一次先用己烷/AcOEt 97/3 洗脫，第二次則用 CH₂Cl₂/己烷 80/20 及 85/15 洗脫，得到 408 mg 油狀產物（70% 產率）；¹H NMR（CDCl₃, 300 MHz），δ 7.10（t, 1H），6.50（m, 3H），3.98（m, 4H），3.70（s, 3H），2.40（brt, 2H），1.98（m, 6H），1.40（m, 6H），0.90（m, 3H）。

中間體 5-[(3-己氧基)苯氧基]戊酸之製備

於甲基 5-[3-(己氧基)苯氧基]戊酸酯（3.4 g, 11.02 mmol）於 216 mL CH₃OH 之溶液中，加入 2N NaOH（11.05 mL）及 H₂O（59 mL）且把反應混合物以 50℃ 加熱 3 小時，然後靜置於室溫下 18 小時。溶液而後置於真空下揮發且殘餘物用水稀釋且用 AcOEt 萃取。鹼性水相用 2N HCl 酸化至 pH 2，且用 AcOEt（3×250 mL）萃取。合併有機層用水洗，以 Na₂SO₄ 脫水、過濾且然後於真空下揮發而得到 2.7 g 產物（產率 83%），其無需進一步純化即可使用；¹H NMR（CDCl₃, 300 MHz），δ 7.20（t,

1H) , 6.50 (m , 3H) , 3.98 (m , 4H) , 2.50 (m , 2H) , 1.85 (m , 6H) , 1.40 (m , 6H) , 0.95 (m , 3H) 。

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丁 基] - 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 (ST2425) 之 製 備

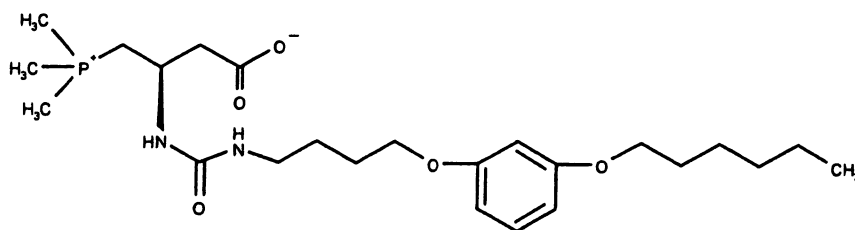
在 5 - [(3 - 己 氧 基) 苯 氧 基] 戊 酸 (1.3 g , 4.41 mmol) 於 CH_2Cl_2 (6.5 mL) 之 溶 液 於 0°C 加 入 CO_2Cl_2 (3.4 g , 26.4 mmol) , 且 令 該 反 應 於 10°C 下 磁 性 攪 拌 2 小 時 。 然 後 利 用 真 空 揮 發 掉 有 機 溶 劑 且 殘 餘 物 用 無 水 乙 醚 清 洗 三 次 。 該 油 狀 殘 餘 物 無 需 進 一 步 純 化 即 可 使 用 。 把 NaN_3 (488 mg , 7.50 mmol) 溶 於 水 (1.7 mL) 且 將 所 得 溶 液 冷 卻 到 $8 - 15^\circ\text{C}$ 。 於 此 溶 液 中 加 入 如 上 製 得 之 醯 基 氯 溶 於 1.7 mL 丙 酮 。 讓 反 應 於 此 溫 度 範 圍 進 行 10 分 鐘 且 於 室 溫 下 再 反 應 1 小 時 。 經 過 這 段 時 間 以 後 , 把 反 應 混 合 物 傾 倒 到 含 有 甲 苯 (5.5 mL) 之 燒 瓶 中 , 且 該 溶 液 以 70°C 加 熱 並 攪 拌 。 將 有 機 層 置 於 真 空 下 揮 發 且 所 得 殘 餘 物 無 需 進 一 步 純 化 即 可 使 用 。

把 得 到 之 異 氰 酸 酯 加 到 (R) - 胺 基 肉 鹼 (706 mg , 4.41 mmol) 溶 於 5°C 無 水 CH_3OH (53 mL) 之 溶 液 且 將 該 混 合 物 於 室 溫 磁 性 攪 拌 18 小 時 。 然 後 將 反 應 混 合 物 置 於 真 空 下 揮 發 且 殘 餘 物 使 用 7/3 到 8/2 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 當 洗 脫 液 以 矽 膠 層 析 純 化 而 得 到 370 mg 白 色 固 體 (18.6% , 產 率) 。 TLC : 矽 膠 , $R_f=0.59$, 洗 脫 液 為 $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{異 丙 醇} : \text{CH}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O}$ 42 : 28 : 7 : 10.5 : 10.5) ;

^1H NMR (MeOH-d_4 , 300 MHz) δ 7.10 (t , 1H) , 6.45 (m , 3H) , 4.50 (brm , 1H) , 3.90 (q , 4H) , 3.50 (m , 2H) , 3.20 (s , 9H) , 2.40 (m , 2H) , 1.75 (m , 6H) , 1.45 (m , 6H) , 1.20 (m , 2H) , 0.90 (t , 3H) ;
HPLC : 管柱 Symmetry-C18 ($5\ \mu\text{m}$) $150\times 4.6\ \text{mm}$, 移動相 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 50 mM / (40/60 v/v) , 本身 pH 值 , 室溫 , 流動率 1.0 mL/分鐘 , 偵測器 UV205 nm , 停留時間 = 5.8 分鐘 ; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -15^\circ$, ($c=0.2\%$ MeOH) ; KF = 3.2 % H_2O , A.E. 符合 $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ 。

實施例 5

(R) - 4 - 三 甲 基 磷 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) 苯 氧 基] 丁 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 (ST2452)



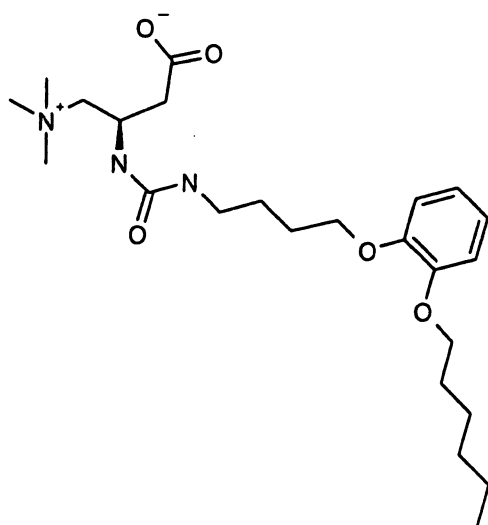
把實施例 4 製得之 4 - [[(3 - 己 氧 基) 苯 氧 基] 丁 基] 異 氰 酸 酯 (ST2425) 溶 於 CH_3OH (20 mL) 以 5°C 冷 卻 , 於 此 溶 液 中 加 入 (R) - 磷 胺 基 肉 鹼 (781 mg , 4.41 mmol) 溶 於 CH_3OH (38 mL) 之 溶 液 。 把 反 應 混 合 物 磁 性 攪 拌 72 小 時 , 然 後 將 溶 劑 揮 發 掉 且 殘 餘 物 用 矽 膠 層 析 純 化 且 以 7/3 到 8/2 之 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 洗 脫 , 而 得 到 600 mg 產 物

(23% 產率) ; TLC : 矽膠 , $R_f=0.55$, 洗脫液為 CHCl_3 : $i\text{PrOH}$: MeOH : H_2O : CH_3COOH (42 : 7 : 28 : 10.5 : 10.5) ; $[\alpha]^{20}_D = -14.4^\circ$, $c=0.5\%$ MeOH ; ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) : δ 7.15 (t , 1H) , 6.45 (m , 3H) , 4.40 (m , 1H) , 3.95 (q , 4H) , 3.20 (t , 2H) , 2.70 – 2.40 (m , 4H) , 1.90 – 1.30 (m , 21H) , 0.90 (t , 3H) ; HPLC : 管柱 Symmetry C18 ($5\mu\text{m}$) $4.6\times 150\text{ mm}$, $T=30^\circ\text{C}$, 移動相 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 50 mM (35/65 v/v) , 本身 pH 值 , 室溫 , 流動率 1 mL/分鐘 , 偵測器 = RI , UV 205 nm , 停留時間 = 10.1 分鐘 ; A.E. 符合 $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; KF = 2.2% H_2O .

實施例 6

(R) - 4 - 三甲基銨 - 3 - [[4 - [(2 - 己氧基) - 苯氧基] 丁基] 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4005)

掌徵性



中間體 甲基 - 5 - [(2 - 己氧基) 苯氧基] 丁酸鹽之製備

該目標化合物係以 2-己氧苯酚（如實施例 4 中 3-己氧苯酚般製得）（750 mg, 3.82 mmol）於無水 CH_3CN （60 mL）及 KOH （256 mg, 4.58 mmol）為起始物來製得。於 1 小時後，加入 5-溴戊酸甲酯（0.745 mg, 3.82 mmol），讓反應混合物於 60°C 下攪拌 48 小時。將該反應混合物置於真空下揮發，然後加入水（100 mL）且混合物用 AcOEt （3×30 mL）萃取。合併有機層用水洗，以 Na_2SO_4 脫水且於真空下揮發而得到 705 mg 油狀產物（產率 60%）。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 6.9 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.90 (m, 8H), 0.90 (m, 3H)。

中間體 5-[(2-己氧基)苯氧基]丁酸之製備

於 5-[2-(己氧基)苯氧基]丁酸甲酯（1.8 g, 5.79 mmol）於 100 mL CH_3OH 之溶液加入 2 N NaOH （22 mL）及 H_2O （29 mL）且把反應混合物以 50°C 加熱 3 小時。然後讓溶液於真空揮發且殘餘物用水稀釋並用 AcOEt 萃取。鹼性水相用 2 N HCl 酸化成 pH 2，且以 AcOEt （3×250 mL）萃取。合併有機層用水洗，以 Na_2SO_4 脫水、過濾且於真空揮發而得到 940 mg 產物（產率 55%），其無需進一步純化即可使用。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 6.90 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.20 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)。

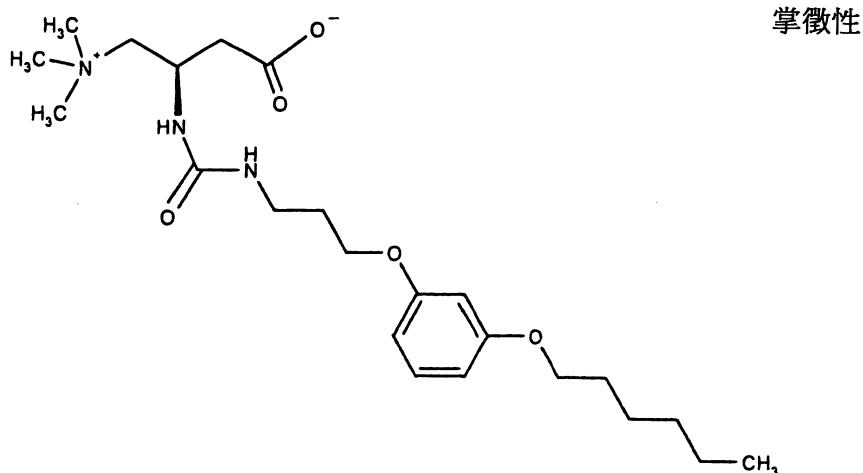
(R) - 4 - 三 甲 基 鉸 - 3 - [[4 - [(2 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丁 基] - 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 (ST4005) 之 製 備

在 5 - [(2 - 己 氧 基) 苯 氧 基] 丁 酸 (500 mg , 1.68 mmol) 於 無 水 THF (8.7 mL) 之 溶 液 於 0℃ 下 加 入 TEA (170 mg , 1.68 mmol) 、 二 苯 基 磷 醯 基 疊 氮 (463 mg , 1.68 mmol) , 且 令 該 反 應 混 合 物 於 80℃ 磁 性 攪 拌 18 小 時 。

這 段 時 間 以 後 , 加 入 (R) - 胺 基 肉 鹼 (240 mg , 1.5 mmol) 溶 於 5 - 10℃ 無 水 MeOH (12.4 mL) 之 溶 液 且 令 反 應 混 合 物 於 室 溫 磁 性 攪 拌 18 小 時 。 然 後 將 反 應 混 合 物 置 於 真 空 下 揮 發 且 殘 餘 物 使 用 7/3 到 8/2 之 CH₃OH/AcOEt 當 洗 脫 液 以 矽 膠 層 析 純 化 而 得 到 310 mg 白 色 固 體 (48% , 產 率) 。 TLC : 矽 膠 , R_f=0.56 , 洗 脫 液 為 CHCl₃ : MeOH : 異 丙 醇 : CH₃COOH : H₂O (42 : 28 : 7 : 10.5 : 10.5) ; ¹H NMR (MeOH-d₄ , 300 MHz) δ 6.9 (m , 4H) , 4.50 (brm , 1H) , 4.00 (q , 4H) , 3.50 (m , 2H) , 3.20 (m , 11H) , 2.40 (m , 2H) , 1.85 (m , 6H) , 1.45 (m , 6H) , 0.90 (t , 3H) ; ESI-MS [M+H⁺] 452.2 ; [M+Na⁺] 474.2 。

實 施 例 7

(R) - 4 - 三 甲 基 鉸 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丙 基] - 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 (ST4024) 之 製 備



中間體 甲基 - 5 - [(3 - 己氧基) 苯氧基] 丁酸鹽之製備

該目標化合物係以 3 - 己氧苯酚 (如實施例 4 所述製得) (1 g , 5.47 mmol) 於無水 CH_3CN (80 mL) 及 K_2CO_3 (856 mg , 6.17 mmol) 為起始物來製得。於 1 小時後，加入 4 - 溴丁酸甲酯 (1.8 g , 10.3 mmol) ，讓反應混合物於 60°C 下磁性攪拌 18 小時，然後加入水 (100 mL) 且混合物用 AcOEt (3×30 mL) 萃取。合併有機層用水洗，以 Na_2SO_4 脫水且於真空下揮發。殘餘物用兩次層析於矽膠第一次先以己烷 / AcOEt 98/2 洗脫純化而得到 1.35 g 油狀產物 (產率 66%) 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) , δ 7.20 (t , 1H) , 6.50 (m , 3H) , 3.98 (dt , 4H) , 3.65 (s , 3H) , 2.60 (t , 2H) , 2.1 (m , 2H) , 1.90 (m , 2H) , 1.4 (m , 6H) , 0.95 (t , 3H) 。

中間體 5 - [(3 - 己氧基) 苯氧基] 丁酸之製備

於 4 - [3 - (己氧基) 苯氧基] 丁酸甲酯 (1.35 g ,

4.58 mmol) 於 80 mL CH_3OH 之溶液中加入 2 N NaOH (17 mL) 及 H_2O (23 mL) 且把反應混合物以 50°C 加熱 3 小時。然後讓溶液於真空下揮發且殘餘物用水稀釋並用 AcOEt 萃取。鹼性水相用 2 N HCl 酸化成 pH 2, 且以 AcOEt (3x 250 mL) 萃取。合併有機層用水洗, 以 Na_2SO_4 脫水、過濾且於真空下揮發而得到 1.2 g 白色固體產物 (產率 92%), 其無需進一步純化即可使用。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7.20 (t, 1H), 6.50 (m, 3H), 3.98 (dt, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.4 (m, 6H), 0.95 (t, 3H)。

(R) - 4 - 三甲基鉍 - 3 - [[4 - [(3 - 己氧基) - 苯氧基]丙基] - 胺甲醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4024) 之製備

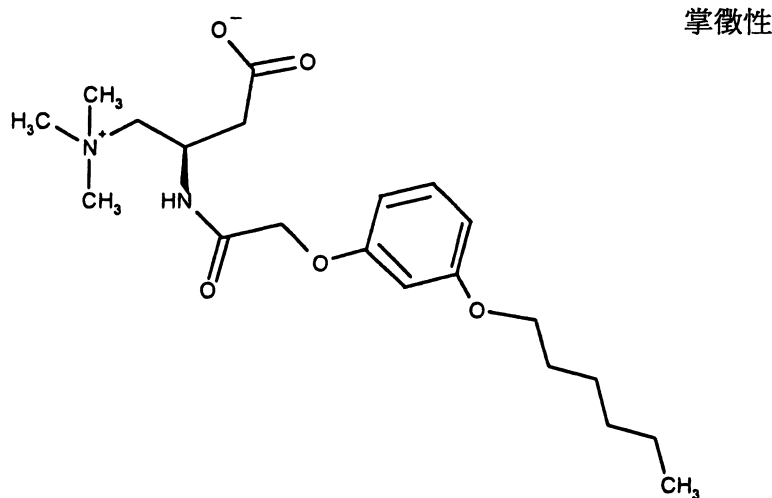
在 5 - [(3 - 己氧基) 苯氧基]丁酸 (1 g, 3.55 mmol) 於無水 THF (18.3 mL) 之溶液於 0°C 加入 TEA (0.359 mg, 3.55 mmol)、二苯基磷醯基疊氮 (976 mg, 3.55 mmol), 且令該反應混合物於 80°C 磁性攪拌 18 小時。

經過這段時間以後, 加入 (R) - 胺基肉鹼 (506 mg, 3.16 mmol) 溶於 $5 - 10^\circ\text{C}$ 無水 MeOH (12.4 mL) 之溶液且令反應混合物於室溫磁性攪拌 18 小時。然後將反應混合物置於真空下揮發且殘餘物使用 7/3 到 8/2 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOEt}$ 當洗脫液以矽膠層析純化而得到 635 mg 白色固體 (46%, 產率)。TLC: 矽膠, $R_f=0.57$, 洗脫液為 CHCl_3 : MeOH : 異丙醇: CH_3COOH : H_2O (42: 28: 7:

10.5 : 10.5) ; ^1H NMR (MeOH_{d4} , 300 MHz) δ 7.10 (t , 1H) , 6.45 (m , 3H) , 4.50 (brm , 1H) , 3.90 (m , 4H) , 3.50 (m , 2H) , 3.30 (m , 2H) , 3.20 (s , 9H) , 2.40 (m , 2H) , 1.90 (m , 2H) , 1.71 (m , 2H) , 1.45 (m , 2H) , 1.30 (m , 4H) , 0.90 (t , 3H) ; ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 460 。

實施例 8

(R) - 4 - 三 甲 基 胺 - 3 - [[3 - (己 氧 基) - 苯 氧 基] 乙 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 (ST4004) 之 製 備



中 間 體 乙 基 - 2 - [(3 - 己 氧 基) 苯 氧 基] 乙 酸 酯 之 製 備

該 目 標 化 合 物 係 以 3 - 己 氧 苯 酚 (如 實 施 例 4 所 述 般 製 得) (1 g , 5.47 mmol) 於 無 水 CH_3CN (80 mL) 及 K_2CO_3 (853 mg , 6.1 mmol) 為 起 始 物 來 製 得 。 於 1 小 時 後 , 加 入 乙 基 - 2 - 溴 乙 酸 酯 (1.14 mL , 1.7 g , 10.3 mmol) , 讓 反 應 混 合 物 於 60°C 下 磁 性 攪 拌 18 小 時 。 反 應

混合物過濾後於真空下揮發而生成 1.4 g 油狀化合物，其無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) , δ 7.20 (t , 1H) , 6.50 (m , 3H) , 4.65 (s , 2H) , 4.25 (q , 2H) , 3.98 (t , 2H) , 1.80 (m , 2H) , 1.50 (m , 2H) , 1.3 (m , 7H) , 0.95 (m , 3H) 。

中間體 2- [(3- 己氧基) 苯氧基] 乙酸之製備

於 2- [3- (己氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯 (1.25 g , 4.46 mmol) 於 78 mL 乙醇之溶液加入 2 N NaOH (15 mL) 及 H_2O (22 mL) 且把反應混合物以 50°C 加熱 3 小時。然後讓溶液於真空下揮發且殘餘物用水稀釋並用 AcOEt 萃取。鹼性水相用 2 N HCl 酸化成 pH 2 , 且以 AcOEt (3 x 250 mL) 萃取。合併有機層用水洗 , 以 Na_2SO_4 脫水且然後於真空下揮發而得到 1 g 產物 (產率 89%) , 其無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) , δ 7.20 (t , 1H) , 6.50 (m , 3H) , 4.65 (s , 2H) , 3.98 (t , 2H) , 1.80 (m , 2H) , 1.50 (m , 2H) , 1.3 (m , 4H) , 0.95 (m , 3H) 。

(R) - 4 - 三甲基胺 - 3 - [[3 - (己氧基) 苯氧基] 乙醯基] - 胺基 - 丁酸鹽 (ST4004) 之製備

在 2- [(3- 己氧基) 苯氧基] 乙酸 (400 mg , 1.58

mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (6 mL) 之溶液於 0°C 加入 1-氯-2-N,N-三甲基-1-丙烯胺 (255 mg, 1.9 mmol), 且令該反應混合物於室溫磁性攪拌 3 小時。然後將有機溶劑利用真空揮發掉且殘餘物使用無水乙醚清洗三次。該化合物無需進一步純化即可使用且把該化合物溶於無水 CH_2Cl_2 (1 mL) 且逐滴加到 R-4-三甲基胺-3-胺基-丁酸鹽 (203 mg, 1.27 mmol) 於無水 MeOH (8 mL)。讓該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。

反應混合物而後於真空下揮發且殘餘物用矽膠層析以 7/3 到 9/1 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOEt}$ 為洗脫液純化而得到 106 mg 化合物 (22%, 產率)。TLC: 矽膠, $R_f=0.54$, 洗脫液為 CHCl_3 : MeOH: 異丙醇: CH_3COOH : H_2O 42: 28: 7: 10.5: 10.5; ^1H NMR (MeOH-d_4 , 300 MHz) δ 7.10 (t, 1H), 6.60 (m, 3H), 4.80 (brm, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (s, 9H), 2.50 (dq, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ESI-MS [$\text{M}+\text{Na}^+$] 417。

生物研究

CPT1 之試管內抑制作用

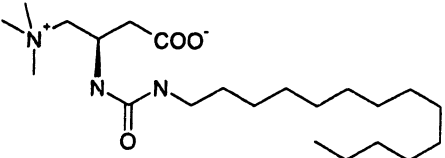
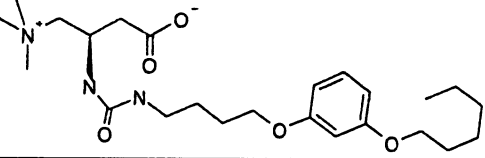
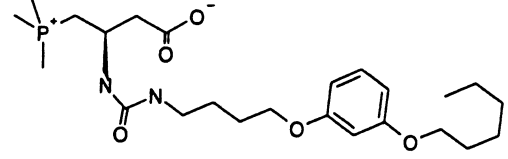
CPT 之抑制作用係採用來自正常餵食之費雪大鼠之肝臟或心臟之粒線體來評估; 該等取自肝臟或心臟之粒線體被懸浮於 75 mM 蔗糖緩衝液, EGTA 1 mM, pH 7.5。把 100 μl 含有 50 μM [^{14}C]棕櫚醯基-CoA (spec.act. 10000

dpm/莫耳) 及 10 mM L-肉鹼之粒線體懸浮液與梯狀濃度 (0-3 mM) 之待檢驗產物一起於 37°C 下培育。

反應時間：1 分鐘。

然後測定 IC₅₀ 值。結果示於表 1。

表 1：大鼠粒線體 CPT 1 抑制曲線之 IC₅₀

化合物	結構	IC ₅₀ (心臟)	IC ₅₀ (肝臟)	比率
ST1326		48.8 μM	0.36 μM	135
ST2425		31.6 μM	0.27 μM	117
ST2452		57.3 μM	0.12 μM	478

ST2425 及 ST2452 相較於 ST1326 對活體內酮體製造之抑制作用

由 ST2425 及 ST2452 所作用、對 CPT 及後續 β-羥基丁酸鹽製造之抑制作用係於禁食 17 小時之活體大鼠內，以相當於 10 mg/kg 參考化合物 ST1326 之等莫耳劑量之實驗化合物來評估。β-羥基丁酸鹽量係在單次口服投藥治療後 3 及 6 小時測定。如利用 ST2425 及 ST2452 之第 1 圖所顯示，相對於 ST1326，該 ST2425 及 ST2452 之 β-羥基丁酸鹽減少較多且較快，且於 3 小時後達到最低程度

並能維持 3 個小時。

對化合物 ST2425 而言，在單次口服投藥後 9 小時、已測定過 β -羥基丁酸鹽量減少情形之後，再對禁食 16 小時之大鼠以 0、1、3、7 及 10 mg/kg 之劑量評估其對酮體製造之抑制作用。ED₅₀ 值（以第 0 到 9 小時之 AUC 為基礎來計算）相當於 3.7 mg/kg，其低於 ST1326 之測量值（ED₅₀=14.5 mg/kg）。如第 2 圖所示，此化合物有更快速的引發作用。

ST2425 及 ST2452 於 db/db 小鼠之抗高血糖活性

ST2425 及 ST2452 係以 30 mg/kg/天的劑量對 db/db 小鼠投藥達 12 天，使用較高劑量（80 mg/kg/天）投藥之 ST1326 作為參考化合物。治療結束時，讓小鼠禁食 16 小時及於投藥 2 小時後測定小鼠體內血清的血糖量。結果示於表 2，其顯示 ST2425 可降低 41% 血糖量及 ST2452 可降低 30% 血糖量，而 ST1326 雖然使用近乎三倍的高劑量卻只觀察到 26% 血糖減少量。

表 2：抗－高血糖活性

化合物	劑量	血糖量 (mg/dL)
對照組	媒劑	709±79
ST1326	80 mg/kg	521*±131
ST2425	30 mg/kg	418*±114
ST2452	30 mg/kg	492*±108

平均值±SD(n=7); * = p<0.05 相對於對照組, Student's t 測試

重覆地經腦室投予 ST2425 對攝食及體重之影響

兩組各 8 隻 C57BL/6J 小鼠（ST2425 及對照組）分別用 250 pmole (0.113 μ g) ST2425 溶於 RPMI 1640（媒劑）以 icv (3 μ l) 注射 4 天（從第 0 天開始）。利用異氟烷麻醉使動物意識恍惚。把動物的頭部置於無需劃開皮膚即能顯露出“實際前囟（virtual bregma）”之裝置上。注射係以針筒，採用來自前囟之如下座標：中央縱切縫左側 1 mm 及後方 3 mm（側腦室），於深度 3.5 mm 處進行。該等動物係於下午 5 點接受治療且於隔天早上 8 點監測其攝食情形。從首次治療隔天開始，早上 8 點到下午 5 點間會移去食物。

使用二元重覆測量 ANOVA，接著以 Student，Newman，Keuls 測試作為後設驗證分析來進行統計分析。

結果示於表 3 及表 4 且其顯示：於整個實驗期間，相對於對照組，ST2425 能減少實驗組之攝食量（-25%）及小鼠體重（-7%）。於第 3 及第 4 天（約 30%）觀察到之攝食減少程度，以及於第 2 天（-5%）、第 3 及 4 天（-10%）觀察到之小鼠體重減少程度皆具有統計上的顯著性。

表 3：重覆地經腦室投予 ST2425 對 C57BL6/J 小鼠之攝食影響

物種 / 品系 / 數目 / 性別	實驗日	24 小時攝食量 (g) 平均 ± 標準差	
		對照組	ST2425 組
小鼠 / C57BL6J / 8 / 雄性	0	-	-
	1	3.67 ± 0.49	3.15 ± 0.61
	2	3.93 ± 0.45	3.31 ± 0.70
	3	5.13 ± 0.46	3.35 ± 0.73 *
	4	5.14 ± 0.46	3.55 ± 0.63 *

每組皆有 8 隻動物。

二元重覆測量 ANOVA，組別， $F_{(1,14)}=41.4$ ， $p<0.001$ ；時間， $F_{(3,42)}=14.9$ ， $p<0.001$ ；組別 x 時間， $F_{(3,63)}=7.32$ ， $p<0.001$ ；後設驗證分析，因子處理比較；
* = $p<0.05$ vs. 對照組。

表 4：重覆地經腦室投予 ST2425 對小鼠體重之影響

物種 / 品系 / 數目 / 性別	實驗日	小鼠體重 (g) 平均 ± 標準差	
		對照組	ST2425 組
小鼠 / C57BL6J / 8 / 雄性	0	21.7 ± 1.23	22.2 ± 0.91
	1	21.7 ± 0.95	21.2 ± 0.96
	2	21.7 ± 0.72	20.5 ± 1.14 *
	3	22.4 ± 0.75	20.0 ± 0.69 *
	4	22.6 ± 0.66	20.1 ± 0.64 *

每組皆有 8 隻動物。

二元重覆測量 ANOVA，組別， $F_{(1,14)}=22.1$ ， $p<0.001$ ；時間， $F_{(3,42)}=1.8$ ，ns；組別 x 時間， $F_{(3,63)}=12.6$ ， $p<0.001$ ；後設驗證分析，因子處理比較；* = $p<0.05$ vs. 對照組。

鼻內投予 ST2425 對正常大鼠攝食之影響

爲了測試鼻內投予本發明化合物 ST2425 對攝食影響之活性，所以在暗循環前 2 小時把 ST2425 投予給正常餵食之史柏格達利大鼠（ $320 \mu\text{g}/40 \mu\text{L}$ /大鼠，於檸檬酸鹽緩衝液 10 mmol/L pH 5.0，均分到兩個鼻孔）。投予該化合物 3 天（從第 0 天開始）且監測接下來 24 小時之攝食量。每組含 5 隻大鼠。

如第 3 圖所示，相對於對照組，在第二次投予 ST2425 之隔天開始即發現到實驗組的攝食量顯著地減少了。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示口服投予新穎的式 (I) CPT1 抑制劑對禁食大鼠之酮體製造的影響。該等化合物係在禁食 17 小時（ $n=5$ ）後於 9:00 經口投予，其劑量相當於 10 mg/kg ST1326（其係用來作為參考化合物）之莫耳數。

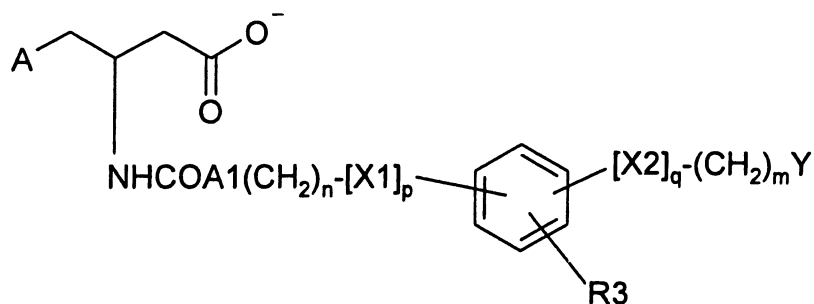
第 2 圖顯示化合物 ST2425 對禁食大鼠酮體量之劑量－相關影響。可發現到此化合物有更快速的引發作用。

第 3 圖顯示於史柏格達利大鼠以均分到兩個鼻孔之 ST2425（ $320 \mu\text{g}/40 \mu\text{L}$ /大鼠）經鼻投藥治療 3 天期間該等大鼠之攝食情況（以 g/kg 體重來表示）（平均值 $\pm$ S.D.（ $n=5$ ）。一元 ANOVA 後設驗證（post-hoc）測試 SNK* $p \leq 0.05$ vs 對照組）。

五、中文發明摘要

發明名稱：作為 CPT 抑制劑之 4-三甲基銨-3-胺基丁酸鹽以及 4-三甲基磷-3-胺基丁酸鹽之衍生物

本發明提供一種具有式 (I) 結構之能抑制肉鹼棕櫚醯基轉移酶 (CPT) 之新穎種類化合物，



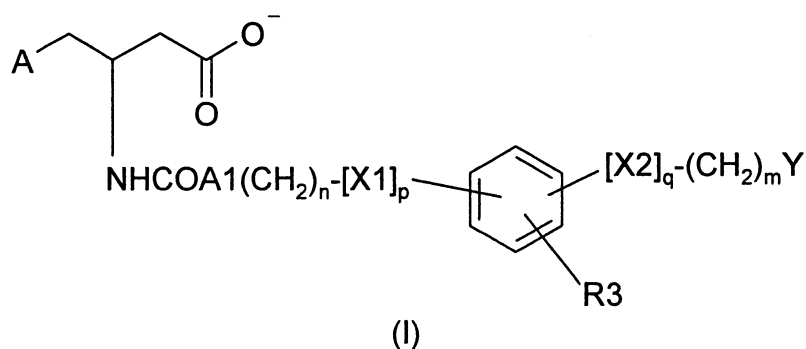
本發明亦關於含有至少一種本發明新穎化合物之藥學組成物，以及其於治療高血糖病況如糖尿病及伴隨彼之病理狀態如充血性心臟衰竭及肥胖之治療用途。

六、英文發明摘要

發明名稱：

DERIVATIVES OF 4-TRIMETHYLAMMONIUM-3-AMINO BUTYRATE AND 4-TRIMETHYLPHOSPHONIUM-3-AMINO BUTYRATE AS CPT-INHIBITORS

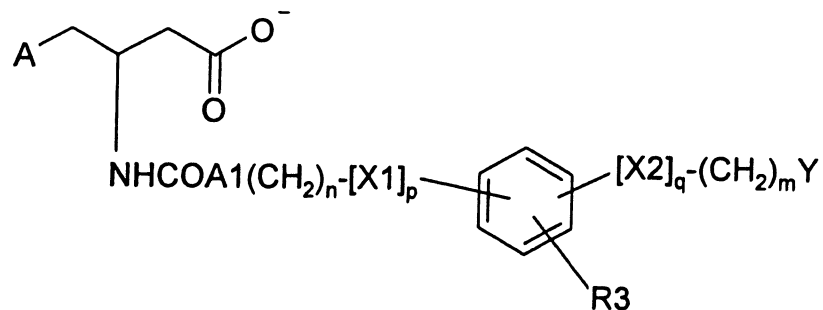
The invention provides a new class of compounds capable of inhibiting carnitine palmitoyl transferase (CPT) having formula (I)



The invention also relates to pharmaceutical compositions, which comprise at least one new compound according to the invention, and their therapeutic use in the treatment of hyperglycaemic conditions such as diabetes and the pathologies associated with it, such as for example congestive heart failure and obesity.

十、申請專利範圍

1. 一種具有如下式 (I) 之化合物：



(I)

其中：

A 係選自 $-\text{N}^+(\text{R} \text{ R}_1 \text{ R}_2)$ 及 $-\text{P}^+(\text{R} \text{ R}_1 \text{ R}_2)$ ，其中 R、 R_1 及 R_2 係相同或不同且係選自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基、苯基及苯基- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基所組成之群；A1 為 O 或 NH 或不存在；

n 為範圍 0 到 20 之整數；

p 為 0 或 1；q 為 0 或 1；

X1 為 O 或 S；

X2 為 O 或 S；

m 為範圍 1 到 20 之整數；

Y 係選自 H、苯基及苯氧基；

R_3 係選自 H、鹵素、線性或分支 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；以及其藥學上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R、 R_1 及 R_2 皆為甲基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係選自下列族群：

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [(10 - 苯 氧 癸 基) 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丁 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 磷 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丁 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[4 - (庚 氧 基) - 苯 基] - 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[2 - (苯 甲 氧 基) - 苯 甲 基] - 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[(4 - 苯 甲 氧 基 - 3 - 甲 氧 基) -] 苯 甲 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[4 - [(2 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丁 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ；

(R) - 4 - 三 甲 基 鉍 - 3 - [[4 - [(3 - 己 氧 基) - 苯 氧 基] 丙 基] 胺 甲 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 ； 及

(R) - 4 - 三 甲 基 胺 (ammonio) - 3 - [[3 - (己 氧 基) 苯 氧 基] 乙 醯 基] - 胺 基 - 丁 酸 鹽 。

4. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 3 項 中 任 一 項 之 化 合 物 ， 其 係 作 為 藥 品 。

5. 一 種 製 備 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 3 項 中 任 一 項 之 化 合 物 之 方 法 ， 其 包 含 讓 胺 基 肉 鹼 及 磷 胺 基 肉 鹼 與 對 應 之 異 氰 酸 酯 於 雙 極 性 非 質 子 或 質 子 溶 劑 中 於 溫 度 介 於 4℃ 至 該 溶 劑 之 回 流 溫 度 之 間 反 應 1 至 72 小 時 間 之 時 間 。

6. 一種申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備具抗高血糖活性之藥物。

7. 一種申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物的用途，其係供製備治療及／或預防肥胖、高血糖症、糖尿病及糖尿病－相關的疾病之藥物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該糖尿病相關的疾病為糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變及心血管疾病。

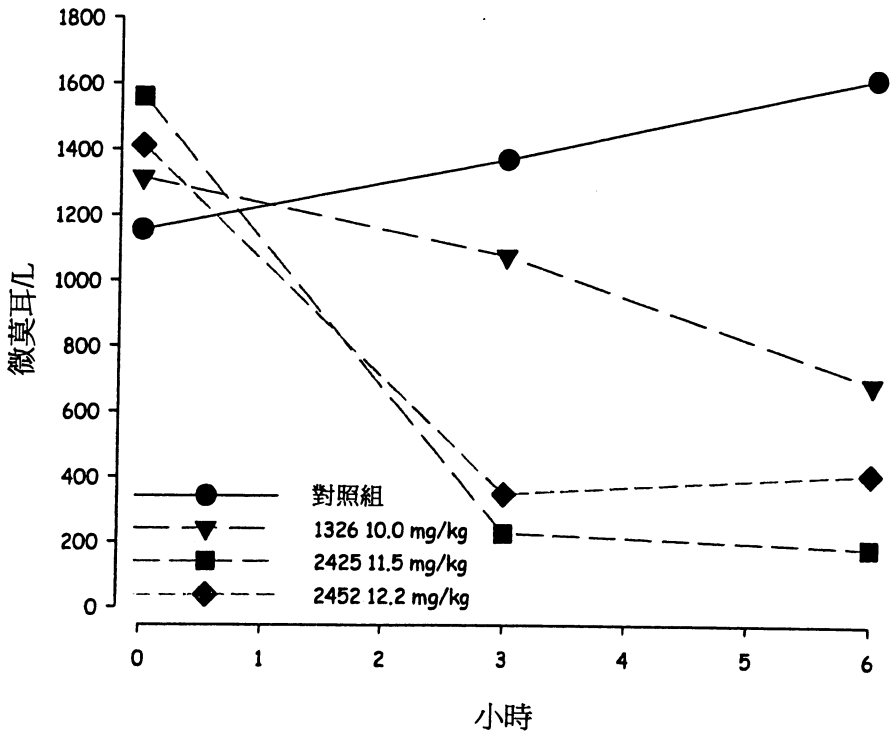
9. 一種申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物的用途，其係供製備治療及／或預防心臟疾病之藥物。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該心臟疾病為充血性心臟衰竭。

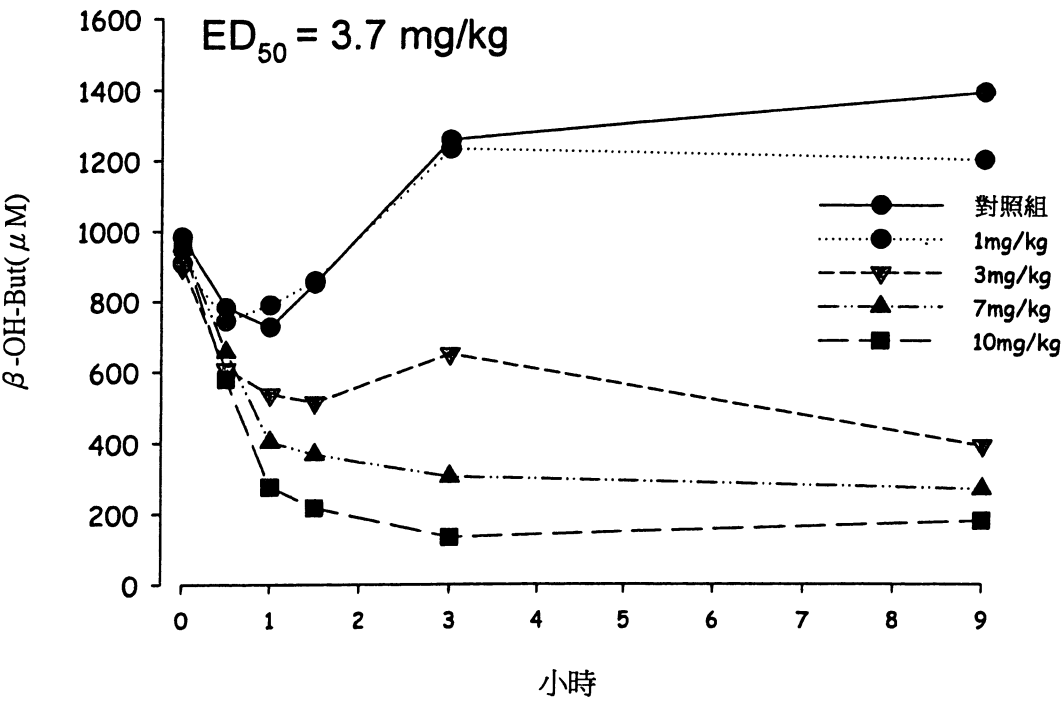
11. 一種藥學組成物，其含有申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物作為活性成份，以及至少一種藥學上可接受之賦形劑及／或稀釋劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其係供治療及／或預防任何一種申請專利範圍第 7 至 10 項中所述之疾病。

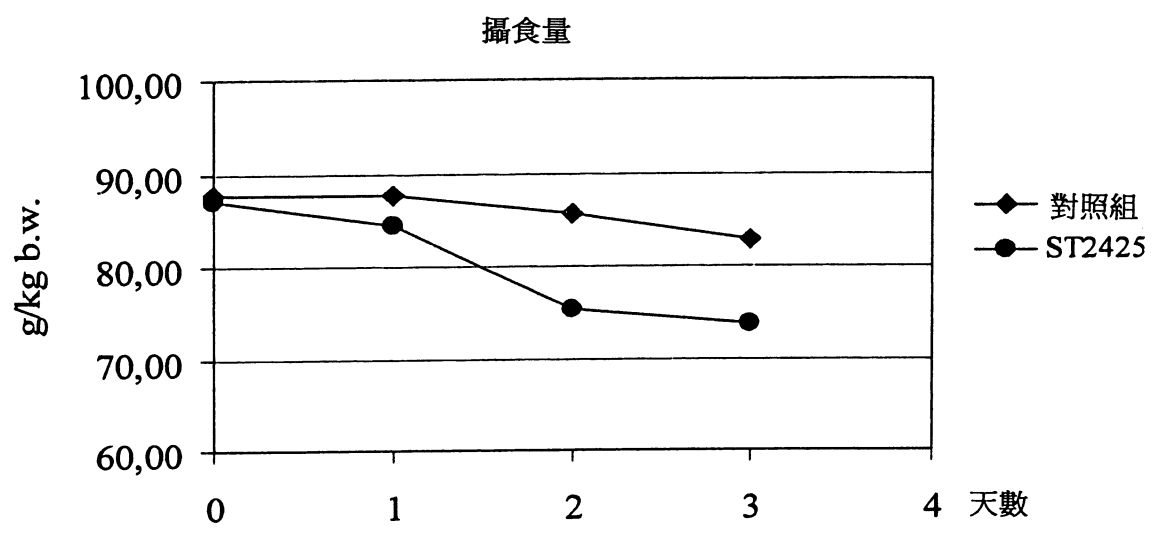
13. 一種製備申請專利範圍第 11 或 12 項之組成物之方法，其包含把申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物（一或多個）與至少一種藥學上可接受之賦形劑及／或稀釋劑相混合。



第1圖



第2圖



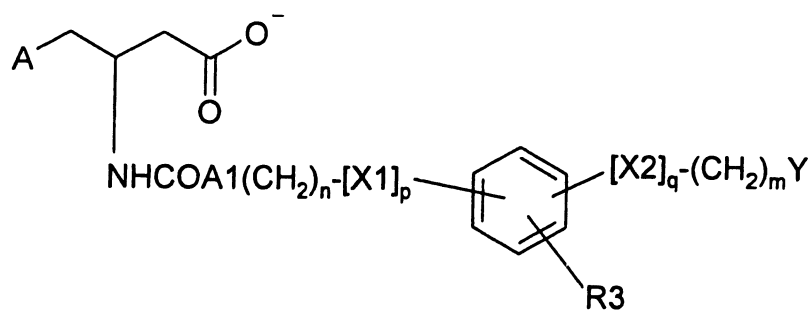
第3圖

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 (I)



(I)