

公告本

A4
C4

申請日期	91. 7. 5
案 號	9111499.0
類 別	C07D ^{487/04} . A61K ^{31/4} 985. A61P ^{3/10}

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	用於治療或預防糖尿病之貝塔-胺基雜環二肽基肽酶抑制劑
	英 文	BETA-AMINO HETEROCYCLIC DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES
二、發明 創作人	姓 名	1.史考特 D. 艾德蒙森 2.麥可 H. 費雪 SCOTT D. EDMONDSON MICHAEL H. FISHER 3.金都燒 4.馬爾康 馬寇斯 DOOSEOP KIM MALCOLM MACCOSS
	國 籍	1.2.均美國 U.S.A. 3.南韓 KOREA 4.英國 UNITED KINGDOM
三、申請人	住、居所	均美國新澤西州雷維市東林肯大道126號 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠 MERCK & CO., INC.
	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	約瑟. 夫. 迪普瑞瑪 JOSEPH F. DIPRIMA

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	5.艾瑪 R. 帕米 6.楚金優 EMMA R. PARMEE JINYOU XU 7.安 E. 威伯 ANN E. WEBER
	國 籍	5.英國 UNITED KINGDOM 7.美國 U.S.A. 6.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
	住、居所	均美國新澤西州雷維市東林肯大道126號 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

美國 2001年07月06日 60/303,474 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明背景

糖尿病係指一種由於多重誘發因子所導致的疾病過程，糖尿病係以口服葡萄糖耐性試驗，於空腹狀態或投予葡萄糖後血漿葡萄糖濃度升高或高血糖為其特徵。持續性或未經控制的高血糖造成罹病率的增高及死亡的提早。經常葡萄糖異常之體內平衡直接間接與脂質、脂蛋白以及載脂蛋白的代謝改變以及其它代謝病及血流動力學疾病有關聯。因此第2型糖尿病病人有特高的巨觀以及微觀血管併發症的風險，此等併發症包括冠心病、中風、周邊血管病、高血壓、腎病變、神經病變及視網膜病變。因此於臨床上處理與治療糖尿病，治療性控制葡萄糖之體內平衡、脂質代謝及高血壓具有關鍵重要性。

糖尿病通常分成兩種形式。第1型糖尿病或稱做胰島素-依賴型糖尿病(IDDM)，病人之胰島素產量極少或未產生任何胰島素，胰島素為調節葡萄糖利用之激素。於第2型糖尿病或稱做非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)，病人經常有血漿胰島素濃度與非糖尿病個體相等或甚至更高，但NIDDM病人於主要胰島素敏感組織包括肌肉、肝臟及脂肪組織對於胰島素對葡萄糖代謝及脂質代謝刺激作用產生抗阻，血漿胰島素濃度雖然增高但不足以克服嚴重胰島素抗阻。

胰島素抗阻主要並非由於胰島素接受器數目的減少，反而係由於後胰島素接受器結合缺陷，該項機轉目前尚未明瞭。此種對胰島素反應的抗阻結果導致於肌肉對葡萄糖再

五、發明說明(2)

吸收、氧化及儲存之胰島素活化作用不足，以及於脂肪組織胰島素壓抑脂肪分解不足，以及於肝臟葡萄糖的製造及分泌的抑制不足。

目前可使用之第二型糖尿病治療實質上已經多年未變，發現有其限制。雖然運動以及減少膳食對熱量的攝取可顯著改善糖尿病病情，但此種治療方法之順從性不佳，原因在於已經習慣於靜坐不動的生活方式以及食量過大，特別是含高量飽和脂肪之食物食用過量。經由投予刺激胰臟 β 細胞分泌更多量胰島素之磺醯脲類(例如托布它麥(tolbutamide)及葛皮載(glipizide))或美葛替奈(meglitinide)，及/或當磺醯脲類或美葛替奈無效時經由注射胰島素來提高血漿胰島素濃度，可導致胰島素濃度夠高而可刺激胰島素抗阻組織。但由於投予胰島素或胰島素分泌類似物(磺醯脲類或美葛替奈)可能導致血漿葡萄糖過低的風險，且可能因血漿胰島素濃度增高而造成胰島素抗阻程度升高。縮二脲類提高胰島素敏感度，可獲得高血糖的略微矯正。但兩種縮二脲類芬風明(phenformin)及麥風明(metformin)可能誘生乳酸中毒以及噁心/腹瀉。麥風明的負作用比芬風明少，經常處方用於治療第2型糖尿病。

葛塔宗類(glitazones)(亦即5-苄基噻唑啉-2,4-二酮類)是較為新近提出之化合物類別，具有改善多種第2型糖尿病症狀之潛力。此種藥劑實質提高若干第2型糖尿病動物實驗模式之肌肉、肝臟及脂肪組織之胰島素敏感度，結果獲得血漿葡萄糖濃度升高之部分或完全矯正而未發生低血

五、發明說明 (3)

糖。目前上市的葛塔宗類為過氧化物酶小體增殖劑活化接受器(PPAR)促效劑，主要屬於PPAR- γ 亞型。一般認為PPAR- γ 促效作用使用葛塔宗類觀察得胰島素敏化的改善。更新近適應用於治療第2型糖尿病之PPAR- γ 促效劑為 α 、 γ 或 δ 亞型或其組合形式促效劑，大部分案例之化學與葛塔宗類不同(換言之，其非為噻唑啉二酮類)。使用某些葛塔宗類例如車葛塔宗(troglitazone)出現嚴重副作用(例如肝毒性)。

其它治療糖尿病之方法目前仍在研究當中。晚近介紹且仍在發展當中的新穎生物化學方法包括使用 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如阿卡播斯(acarbose))以及蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑治療。

屬於二肽基肽酶IV(「DP-IV」或「DPP-IV」)抑制劑之化合物目前也正研究作為糖尿病特別第2型糖尿病治療用藥。例如參考WO 97/40832，WO 98/19998，美國專利第5,939,560號，生物有機醫藥化學函件，6(10)，1163-1166(1996)；以及生物有機醫藥化學函件，6(22)，2745-2748(1996)。DP-IV抑制劑用於治療第2型糖尿病之用途係基於DP-IV於活體內容易失活化仿升糖素(glucagon)肽-1(GLP-1)以及胃抑制肽(GIP)。GLP-1及GIP為腸降血糖素(incretins)，於攝取食物時產生。腸降血糖素刺激胰島素的製造。抑制DP-IV結果導致腸降血糖素失活化的減少，如此又導致腸降血糖素刺激胰臟製造胰島素效果的增高。因此DP-IV的抑制導致血清胰島素增加。較好腸降血糖素

五、發明說明 (4)

只有在食用食物時才由身體產生，因此預期DP-IV的抑制不會在不當的時間例如在兩餐中間提高胰島素濃度，可能導致血糖過低(低血糖)。因此預期DP-IV的抑制可增加胰島素而未提高低血糖風險，低血糖是使用胰島素分泌類似物時之危險性副作用。

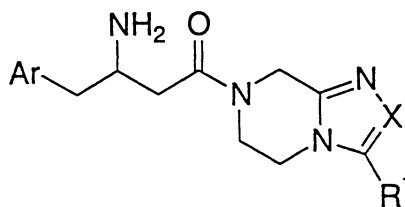
如此處討論，DP-IV抑制劑也有其它治療用途。DP-IV抑制劑今日尚未經過徹底研究，特別用於糖尿病以外的其它用途。需要新穎化合物，發現改良的DP-IV抑制劑可用於治療糖尿病以及其它潛在疾病及病情。

發明概要

本發明係有關作為二肽基肽酶IV抑制劑之化合物(「DP-IV抑制劑」)，其可用於治療或預防二肽基肽酶IV相關疾病，例如糖尿病，特別為第2型糖尿病。本發明亦係關於一種包含此等化合物之醫藥組成物，以及此等化合物及組成物用於預防或治療二肽基肽酶IV相關疾病之用途。

發明之詳細說明

本發明係關於式I化合物：



I

其中：

Ar為無取代或經以1至5個R³取代之苯基，其中R³分別

五、發明說明 (5)

選自下列組成的組群：

- (1) 鹵原子，
- (2) C_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以 1 至 5 個鹵原子取代，
- (3) OC_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以 1 至 5 個鹵原子取代，以及
- (4) CN；

X 係選自下列組成的組群：

- (1) N，以及
- (2) CR^2 ；

R^1 及 R^2 分別選自下列組成的組群：

- (1) 氫，
- (2) CN，
- (3) C_{1-10} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以 1 至 5 個鹵原子或苯基取代，該苯基為未經取代或經以 1 至 5 個分別選自鹵原子、CN、OH、 R^4 、 OR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 SO_2R^4 、 CO_2H 及 CO_2C_{1-6} 烷基 (其中 CO_2C_{1-6} 烷基為直鏈或分支) 之取代基取代，
- (4) 苯基其為未經取代或經以 1 至 5 個鹵原子取代，該苯基為未經取代或經以 1 至 5 個分別選自鹵原子、CN、OH、 R^4 、 OR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 SO_2R^4 、 CO_2H 及 CO_2C_{1-6} 烷基 (其中 CO_2C_{1-6} 烷基為直鏈或分支) 之取代基取代，以及
- (6) 5 或 6 員雜環其可為飽和或未飽和包含 1 至 4 個分別選自 N、S 及 O 之雜原子，雜環為未經取代或經以 1 至 3 個分別

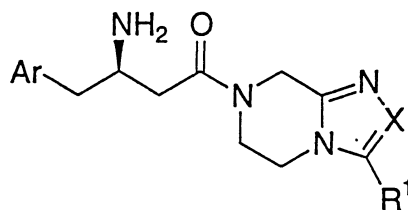
五、發明說明(6)

選自氧基、OH、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、及 OC_{1-6} 烷基(其中 C_{1-6} 烷基及 OC_{1-6} 烷基為直鏈或分支且視需要經以1至5個鹵原子取代)之取代基取代；

R^4 為 C_{1-6} 烷基其為直鏈或分支且為未經取代或經以1至5個分別選自鹵原子、 CO_2H 及 CO_2C_{1-6} 烷基(其中 CO_2C_{1-6} 烷基為直鏈或分支)之基團取代，

及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物。

本發明之一具體實施例包括式Ia化合物：

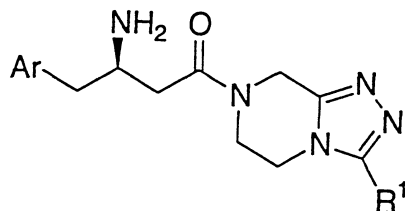


Ia

其中X、Ar及 R^1 定義如此處；

及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物。

本發明之另一具體實施例包括式Ib化合物：



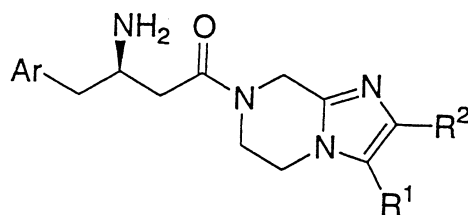
Ib

其中Ar及 R^1 定義如此處；

及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物。

本發明之一具體實施例包括式Ic化合物：

五、發明說明(7)



Ic

其中 Ar、R¹及 R²定義如此處；

及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物。

本發明中，較好 Ar 為苯基，其為未經取代或經以 1 至 5 個分別選自下列組成之組群之取代基取代：

- (1) 氟，
- (2) 溴，以及
- (3) CF₃。

本發明中，更好 Ar 係選自下列組成的組群：

- (1) 苯基，
- (2) 2-氟苯基，
- (3) 3,4-二氟苯基，
- (4) 2,5-二氟苯基，
- (5) 2,4,5-三氟苯基，
- (6) 2-氟-4-(三氟甲基)苯基，以及
- (7) 4-溴-2,5-二氟苯基。

本發明中，較好 R¹係選自下列組成的組群：

- (1) 氫，以及
- (2) C₁₋₆ 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以苯基或 1-5 個氟取代。

五、發明說明(8)

本發明中，更好 R^1 係選自下列組成的組群：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 乙基，
- (4) CF_3 ，
- (5) CH_2CF_3 ，
- (5) CF_2CF_3 ，
- (6) 苯基，以及
- (7) 苄基。

本發明中，更好 R^1 係選自下列組成的組群：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 乙基，
- (4) CF_3 ，以及
- (5) CH_2CF_3 。

本發明中，又更好 R^1 為氫或 CF_3 。

本發明中，較好 R^2 係選自：

- (1) 氫，
- (2) C_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以1-5個氟取代，
- (3) 苯基，其為未經取代或經以1-3個分別選自氟、 OCH_3 及 OCF_3 之取代基取代。

本發明中，更好 R^2 係選自下列組成的組群：

- (1) 氫，

五、發明說明(9)

- (2) 甲基，
- (3) 乙基，
- (4) CF_3 ，
- (5) CH_2CF_3 ，
- (5) CF_2CF_3 ，
- (6) 苯基，
- (7) (4-甲氧基) 苯基，
- (8) (4-三氟甲氧基) 苯基，
- (9) 4-氟苯基，以及
- (10) 3,4-二氟苯基。

本發明中，又更好 R^2 為 CF_3 或 CF_2F_3 。

本發明中，較好 R^3 為 F、Br 或 CF_3 。

本發明化合物含有一或多個非對稱中心，因而可呈外消旋體及外消旋混合物、單一對映異構物、非對映異構物混合物以及個別非對映異構物。本發明化合物有一個非對稱中心於 β -碳原子。依據分子之各個取代基性質而定，可存在有其它非對稱中心。各個此種非對稱中心將分別產生兩種光學異構物，預期全部可能的光學異構物、以及非對映異構物混合物、以及純質或部分純化化合物皆涵括於本發明之範圍。本發明涵蓋全部此等化合物之異構形式。

若干此處所述化合物含有烯屬雙鍵，但除非特別載明，否則包括 E 及 Z 幾何異構物二者。

若干此處所述化合物可呈互變異構物存在，互變異構物具有晶圓之不同附著點伴隨由一或多個雙鍵位移。例如，

五、發明說明 (10)

酮與其烯醇形式構成酮-烯醇互變異構物。個別互變異構物及其混合物皆涵蓋於本發明之範圍。

式I顯示該類化合物結構但非較佳立體化學。式Ia顯示附接於製備化合物之原料之 β 胺基酸胺基之碳原子的較佳立體化學。

此等非對映異構物之個別合成或其藉層析術分離可如熟諳技藝人士已知經由適當修改此處揭示之方法達成。其絕對立體化學可藉結晶產物或結晶中間物之x光晶相攝影術決定，若有所需此等產物或中間物可使用含有一個已知其絕對組態之非對稱中心之反應劑衍生而得。

若有所需可分離化合物之外消旋混合物，因而分離個別對映異構物。可利用業界眾所周知之方法進行分離，例如化合物之外消旋混合物偶合至對映異構純質化合物而形成非對映異構物混合物，接著藉標準方法如分選結晶或層析術分離個別非對映異構物。偶合反應經常係使用對映異構純質酸或鹼形成鹽。然後非對映異構衍生物可藉割斷添加的光學活性殘基而被轉成純質對映異構物。化合物之外消旋混合物也可利用業界眾所周知之方法藉光學活性靜相進行層析之方法直接分離。

另外，化合物之任一種對映異構物皆可藉業界眾所周知之方法使用具有已知組態之光學純質起始物料或反應劑藉立體選擇性合成獲得。

「醫藥可接受性鹽」一詞表示由醫藥可接受性無毒鹼或酸包括無機或有機鹼以及無機或有機酸形成之鹽。衍生自

五、發明說明(11)

無機鹼之鹽包括鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳鹽類、亞錳、鉀、鈉、鋅等。特佳為銨、鈣、鎂、鉀及鈉鹽。固體形式之鹽可呈多於一種晶體結構存在，也可呈水合物形式。衍生自醫藥可接受性有機無毒鹼之鹽包括第一、第二、及第三胺鹽、經取代之胺鹽包括天然經取代之胺鹽、環狀胺鹽以及鹼性離子交換樹脂鹽，例如精胺酸、萊鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苳基伸乙基二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、伸乙基二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓巴明(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂、波卡因(procaine)、嘌呤類、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇(tromethamine)等。

本發明化合物為鹼性時，可由醫藥可接受性無毒酸製備鹽，包括無機酸及有機酸。此等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、硝酸、巴母酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸等。特佳為檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸及酒石酸。

須了解，用於此處，述及式I化合物也包括其醫藥可接受性鹽。

如熟諳技藝人士了解，鹵或鹵原子用於此處意圖包括

五、發明說明 (12)

氟、氯、溴及碘。同理，於C₁₋₈烷基之C₁₋₈定義為該基團含有1、2、3、4、5、6、7或8個碳呈直鏈或分支排列，因此C₁₋₈烷基特別包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基及辛基。同理，例如於C₀烷基之C₀定義為表示存在有一個直接共價鍵。被標示為分別經以取代基取代之基團可分別經以多個此種取代基取代。用於此處「雜環」一詞意圖包括5或6員環系其係屬於下表列舉之範圍：苯并咪唑基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并二噁唑基、苯并二唑基、卡巴唑基、卡巴啉基、苯并二氫吡喃基、噁啉基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異噻啶基、異噻唑基、異噻吩基、奈啶基、噁二唑基、噻唑基、吡嗪基、吡嗪基、吡啶并吡啶基、嗒嗪基、吡啶基、噻啶基、吡咯基、噻啶基、噻啶基、噻吩基、四唑基、噻二唑基、噻啶基、噻啶基、噻吩基、三唑基、吡啶基、1,4-二噁烷基、六氫氮雜草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噻唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、二氫異噻啶基、二氫異噻啶基、二氫噻二唑基、二氫噻啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻啶基、二氫吡咯基、二氫噻啶基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻啶基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫吡啶

五、發明說明 (13)

基、亞甲二氧苯甲醯基、四氫呋喃基、四氫咪唑基、四氫異喹啉基及四氫噻吩基。

本發明將以實例及此處揭示之化合物之用途舉例說明。

屬於本發明範圍之特定化合物包括選自下列實例揭示之化合物及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物組成的組群。

本化合物可用於需要抑制二肽基肽酶IV之病人例如哺乳類抑制二肽基肽酶IV之方法，包含投予有效量化合物。本發明係關於使用此處揭示化合物作為二肽基肽酶IV活性抑制劑。

除了靈長類如人類外，多種其它哺乳類可根據本發明方法處理。哺乳類例如包括但非限於牛、羊、山羊、馬、犬、貓、天竺鼠、大鼠或其它牛、羊、馬、犬、貓、齧齒類或鼠類種屬。但該方法也可用於其它種屬例如禽類(如雞)。

本發明進一步係關於一種製造於人體或動物體抑制二肽基肽酶IV活性之藥物之方法，包含組合本發明化合物與醫藥可接受性載劑或稀釋劑。

本方法處理之個體通常為哺乳類較好為人類包括雄性或雌性，而其需要抑制二肽基肽酶IV。「治療有效量」一詞表示該化合物將提引出組織、系統、動物或人體之生物或醫藥反應而該反應為研究學者、獸醫師、醫生或其它臨床工作人員所尋求之反應。

「組成物」一詞用於此處意圖涵蓋包含特定成分特定數

五、發明說明 (14)

量之產物，以及任一種由特定成分以特定量組合而直接或間接獲得的產物。有關醫藥組成物一詞意圖涵蓋一種產物其包含活性成分、以及組成載劑之惰性成分，以及任一種經由任二種成分組合、錯合或凝聚、或由其中一或多種成分溶解、或由其中一或多種成分之其它類型反應或交互作用而直接或間接獲得之產物。如此，本發明之醫藥組成物涵蓋經由混合物本發明化合物及醫藥可接受性載劑製成之任一種組成物。「醫藥可接受性」一詞表示載劑、稀釋劑或賦形劑必須與配方之其它成分相容而對接受者無害。

「投藥」或「投予」化合物一詞須了解表示提供本發明化合物或本發明化合物之前驅藥給需要治療的個體。

根據本發明化合物用作為二肽基肽酶IV活性抑制劑可由業界已知方法獲得證實。抑制常數測定如後。使用酶基質 Gly-Pro-AMC 進行連續螢光檢定分析，該酶基質可藉 DP-IV 割斷而釋放出螢光 AMC 離去基。描述此種反應之動力學參數說明如後： $K_m=50 \mu\text{M}$ ； $k_{act}=75 \text{ s}^{-1}$ ； $k_{cat}/K_m=1.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。典型反應含有約 50 pM 酶、50 μM Gly-Pro-AMC 及緩衝液 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.1 毫克/毫升 BSA) 總反應容積 100 微升。使用 360 奈米之激光波長以及 460 奈米之發光波長於 96 孔平板螢光計連續監視 AMC 的釋放。此種情況下，於 25°C 於 30 分鐘產生約 0.8 μM AMC。此種研究產生之酶為可溶性 (穿膜領域及胞質延長除外) 人類蛋白質，於桿病毒表現系統 (Bac-To-Bac, Gibco BRL) 製造。Gly-Pro-AMC 及 GLP-1 水解動力學常數係符合天然酶之參考文

五、發明說明 (15)

獻數值。為了測量化合物之解離常數，添加抑制劑於DMSO溶液至含酶及酶基質反應(終DMSO濃度為1%)。全部實驗皆係使用前文說明之標準反應條件於室溫進行。為了測定解離常數(K_i)，藉非線性回歸將反應速率帶入麥克曼藤(Michaelis-Menton)競爭抑制方程式。重複再現解離常數之誤差典型低於兩倍。

特別下列實例化合物具有於前述檢定分析中，抑制二肽基肽酶IV之活性，通常具有 IC_{50} 小於約 $1 \mu M$ 。此種結果指示化合物用作為二肽基肽酶IV活性抑制劑之特有活性。

二肽基肽酶IV(DP-IV)為細胞表面蛋白質，其具有寬廣多種生物功能。有寬廣組織分布(腸、腎、肝、胰、胎盤、胸腺、脾、上皮組織、血管內皮、淋巴細胞及骨髓細胞、血清)，以及具有組織類型之細胞類型不同的表現程度。DP-IV係與T細胞活化標記CD26完全相同，於試管試驗中可割斷多種免疫調節肽、內分泌肽、及神經肽。提示此種肽酶於人體或其它種屬之多種疾病過程可能扮演某種角色。

如此本化合物可用於預防或治療下列疾病、病症及病情之方法。

第2型糖尿病及相關病症：已經確知腸降血糖素GLP-1及GIP於活體內被DP-IV所快速失活化。使用DP-IV^(-/-)-缺陷小鼠進行研究以及初步臨床研究指出DP-IV的抑制提高GLP-1及GIP穩態濃度，結果導致葡萄糖耐性改善。類似GLP-1及GIP，可能涉及葡萄糖調節之其它升糖素族群肽也

五、發明說明 (16)

可藉DP-IV失活化(例如PACAP、升糖素)。此等肽藉DP-IV失活化也於葡萄糖體內平衡扮演某種角色。

因此本發明之DP-IV抑制劑可用於治療第2型糖尿病，以及用於治療及預防多種經常伴隨著第2型糖尿病之病情，包括代謝性X症候群、反應性低血糖、以及糖尿病性血脂異常。肥胖(討論如後)為另一種常見於第2型糖尿病之病情，肥胖使用本發明化合物治療也有效。

下列疾病、病症及病情係與第2型糖尿病相關，因此可藉本發明化合物處理而治療、控制或於某些病例預防：(1)高血糖，(2)葡萄糖耐性低，(3)胰島素抗阻，(4)肥胖，(5)脂質障礙，(6)血脂異常，(7)血脂過高，(8)血中三酸甘油酯過高，(9)血中膽固醇過高，(10)HDL濃度低，(11)LDL濃度高，(12)動脈粥狀硬化及其後遺症，(13)血管狹窄，(14)激躁性腸症候群，(15)發炎性腸病包括克隆氏症及潰瘍性結腸炎，(16)其它發炎病情，(17)胰炎，(18)異常肥胖，(19)神經退化疾病，(20)視網膜病變，(21)腎病變，(22)神經病變，(23) X症候群，(24)卵巢雄激素過高(多囊性卵巢症候群)以及其它胰島素抗阻屬於其中一種組成元體的病症。

肥胖：DP-IV抑制劑可用於治療肥胖。此係基於觀察得GLP-1及GLP-2對食物攝取及胃部排空的抑制作用。於人體外在投予GLP-1而顯著減少食物的攝取以及減慢胃部的排空(美國生理期刊277，R910-R916(1999))。大鼠及小鼠ICV投予GLP-1也對食物的攝取產生重大影響(自然醫藥2，

五、發明說明 (17)

1254-1258(1996))。此種對進食的抑制作用未見於GLP-1R^(-/-)小鼠，指示此種效果係透過腦部GLP-1接受器媒介。類似GLP-1，GLP-2也可藉DP-IV調節。ICV投予GLP-2也可抑制食物的攝取，類似GLP-1觀察得的效果(自然醫藥6，802-807(2000))。

生長激素缺陷：DP-IV抑制作用可用於治療生長激素缺陷，此種效果係基於下述假說，可刺激生長激素由腦垂腺前葉分泌之肽亦即生長激素釋放因子(GRF)於活體內藉DP-IV割斷(WO 00/56297)。下述資料證實GRF為內生性酶基質：(1)試管中GRF被有效割斷而產生失活化產物GRF[3-44] (BBA 1122，147-153(1992))；(2)GRF於血漿快速分解成為GRF[3-44]；此種快速分解可藉DP-IV抑制劑戴波廷(diprotin)A抑制；以及(3)GRF[3-44]出現於人類GRF轉移基因小鼠的血漿(臨床研究期刊83，1533-1540(1989))。如此DP-IV抑制劑可用於生長激素分泌類似物的相同適應症範圍。

腸道傷害：DP-IV抑制劑用於治療腸道受傷的可能性係由研究結果提示，研究指出仿升糖素肽-2(GLP-2)可能是DP-IV的內生性酶基質，可抑制對腸道上皮之趨向性效應(調節肽90，27-32(2000))。投予GLP-2導致齧齒類的小腸質量增加，於結腸炎以及腸炎的大鼠實驗模式中可緩和腸道傷害。

免疫抑制：基於研究指示DP-IV作用於T細胞的活化以及化學激肽的處理、以及DP-IV抑制劑於活體疾病模式的效

五、發明說明 (18)

果，指示DP-IV抑制可用於調節免疫反應。DP-IV顯然與CD26相同，CD26為活化免疫細胞之細胞表面標記。CD26的表現係由免疫細胞分化肽及活化肽調節。一般認為CD26於T細胞活化的試管研究模式係作為共同刺激分子。多種化學激肽於倒數第二位置含有脯胺酸，推定可保護化學激肽不會因非特異性胺基肽酶分解。其中多種於試管內可藉DP-IV處理。若干例中(RANTES, LD78- β , MDC, 伊歐泰欣(eotaxin), SDF-1 α), 割斷導致趨化性檢定分析以及發訊檢定分析之活性改變。若干案例(RANTES)中, 接受器選擇性顯然也可修改。於試管內細胞培養系統識別出多種化學激肽之N端截頭形式包括預測DP-IV水解產物。

DP-IV抑制劑顯示於動物移植及關節炎研究模式為有效免疫抑制劑。波帝屏(Prodipine)(脯胺酸-脯胺酸-二苯基-膦酸酯)為DP-IV之不可逆性抑制劑顯示可加倍大鼠心臟異種移植的存活時間由7日至14日(移植63, 1495-1500(1997))。DP-IV抑制劑於大鼠之膠原及烷基二胺誘發關節炎模式進行試驗, 顯示後腳腫脹程度顯著改善具有統計學意義(國際免疫藥理期刊19, 15-24(1997), 免疫藥理學40, 21-26(1998))。DP-IV於多種自體免疫病包括類風濕性關節炎、多發性硬化、葛蕾夫氏病及橋本氏甲狀腺炎被向上調節(今日免疫學20, 367-375(1999))。

HIV感染：由於多種抑制HIV入侵細胞之化學激肽為DP-IV之可能酶基質, 故DP-IV的抑制也可用於治療或預防HIV感染或愛滋病(今日免疫學20, 367-375(1999))。以SDF-1 α

五、發明說明 (19)

為例，割斷可降低抗病毒活性 (PNAS 95, 6331-6(1998))。如此透過抑制 DP-IV 穩定 SDF-1 α 預期可降低 HIV 的感染力。

造血：由於 DP-IV 涉及造血，故 DP-IV 抑制可用於治療或預防造血作用。一種 DP-IV 抑制劑 Val-Boro-Pro 於塞羅佛麥 (cyclophosphamide) 誘生嗜中性血球缺乏之小鼠研究模式可刺激造血 (WO 99/56753)。

神經元病症：因多種涉及多種神經元處理過程之胜肽於試管試驗可藉 DP-IV 割斷，故 DP-IV 抑制可用於治療或預防多種神經元或精神病症。因此 DP-IV 抑制劑用於治療神經元病症有療效。腦內啡-2、 β -卡梭嗎啡 (casomorphin) 以及物質 P 皆於試管試驗顯示為 DP-IV 之酶基質。各種情況下，試管內的割斷高度有效，具有 $k_{cat}/K_m \sim 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 或以上。於大鼠止痛作用之電擊跳起試驗模式中 DP-IV 抑制劑顯示顯著效果，該效果與是否存在有外生性腦內啡-2 無關 (腦研究 815, 278-286 (1999))。

腫瘤侵襲與轉移：由於包括 DP-IV 在內的數種胞外肽酶表現的增減，於正常細胞轉成惡性表線型期間觀察到，故 DP-IV 抑制可用於治療或預防腫瘤侵襲與轉移 (實驗醫藥期刊 190, 301-305(1999))。此種蛋白質之向上以及向下調節顯然為組織及細胞類型特異性。例如 CD26/DP-IV 表現增加可於 T 細胞淋巴瘤、T 細胞急性淋巴母細胞性白血病、細胞衍生甲狀腺癌、基底細胞癌及乳癌觀察到。如此 DP-IV 抑制劑可用於治療此等癌症。

五、發明說明 (20)

良性攝護腺肥大：因患有BPH病人的攝護腺組織發現DP-IV活性增高，故DP-IV抑制可用於治療良性攝護腺肥大(歐洲臨床化學，臨床生物化學期刊30，333-338(1992))。

精蟲活動力/男性避孕：DP-IV抑制可用於變更精蟲活動力以及用於男性避孕，原因在於精液中攝護腺小體亦即對精蟲活動力具有重要性之前列腺衍生小器官具有極高度DP-IV活性(歐洲臨床化學臨床生物化學期刊30，333-338(1992))。

齒齦炎：由於DP-IV活性出現於齒齦裂隙流體，某些研究中DP-IV活性與牙周病嚴重程度有交互關係，故DP-IV的抑制可用於治療齒齦炎(口腔生物學論文集37，167-173(1992))。

鬆骨病：因GIP接受器存在於成骨細胞，故DP-IV抑制可用於治療或預防鬆骨病。

本發明化合物可用於治療如下一或多種病情或疾病：(1)高血糖，(2)葡萄糖耐性低，(3)胰島素抗阻，(4)肥胖，(5)脂質障礙，(6)血脂異常，(7)血脂過高，(8)血中三酸甘油酯過高，(9)血中膽固醇過高，(10)HDL濃度低，(11)LDL濃度高，(12)動脈粥狀硬化及其後遺症，(13)血管狹窄，(14)激躁性腸症候群，(15)發炎性腸病包括克隆氏症及潰瘍性結腸炎，(16)其它發炎病情，(17)胰炎，(18)異常肥胖，(19)神經退化疾病，(20)視網膜病變，(21)腎病變，(22)神經病變，(23)X症候群，(24)卵巢雄激素過高(多囊性卵巢症候群)，(25)第2型糖尿病，(26)

五、發明說明 (21)

生長激素缺陷，(27)嗜中性血球缺乏，(28)神經元病症，(29)腫瘤轉移，(30)良性攝護腺肥大，(32)齒齦炎，(33)高血壓，(34)鬆骨病以及其它可經由抑制DP-IV而治療或預防的疾病。

本化合物進一步可組合其它藥劑用於預防或治療前述疾病、病症及病情。

本發明化合物可組合一或多種藥物用於治療、預防、抑制或改善式I化合物或其它藥物有用的疾病或病情，此處藥物組合比任一種單獨藥物更安全或更有效。此等其它藥物可藉常用投藥途徑及數量與式I化合物同時或循序投予。當式I化合物與一或多種藥物同時投藥時，以含有此種其它藥物以及式I化合物呈單位劑型之醫藥組成物為佳。但組合治療也包括式I化合物以及一或多種其它藥物係以不同的重疊投藥計畫投予治療。也預期當組合一或多種其它活性成分使用時，本發明化合物及其它活性成分可以比較個別單獨使用更低的劑量使用。如此，本發明之醫藥組成物除了式I化合物外，含有一或多種其它成分。

可組合式I化合物投藥包括分開投藥或於同一醫藥組成物投藥之其它活性成分例如包括但非限於：

(a)其它二肽基肽酶IV (DP-IV)抑制劑；

(b)胰島素敏化劑包括(i)PPAR γ 促效劑如葛塔宗類(例如車葛塔宗、皮葛塔宗(pioglitazone)、恩葛塔宗(englitazone)、MCC-555、羅希葛塔宗(rosiglitazone)等)及其它PPAR配位子包括PPAR α/γ 雙重促效劑例如KRP-297

五、發明說明 (22)

以及PPAR α -促效劑如菲諾費克酸(fenofibric acid)衍生物(真費波吉(gemfibrozil)、克洛費貝(clofibrate)、菲諾費貝(fenofibrate)及卑澤費貝(bezafibrate))，(ii)縮二脲類例如麥風明及芬風明，以及(iii)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑；

(c)胰島素或擬胰島素作用劑；

(d)磺醯脲類及其它胰島素分泌類似物例如托布它麥及葛皮載、美葛替奈及相關物質；

(e) α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如阿卡播斯)；

(f)升糖素接受器拮抗劑例如述於WO 98/04528、WO 99/01423，WO 00/39088及WO 00/69810；

(g) GLP-1、擬GLP-1作用劑及GLP-1接受器促效劑如WO 00/42026及WO 00/59887之揭示；

(h) GIP及擬GIP作用劑例如揭示於WO 00/58360以及GIP接受器促效劑；

(i) PACAP，擬PACAP作用劑及PACAP接受器3促效劑例如揭示於WO 01/23420；

(j)膽固醇下降劑例如(i) HMG-CoA還原酶抑制劑(洛史塔汀(lovastatin)、幸史塔汀(simvastatin)、帕史塔汀(pravastatin)、芙史塔汀(fluvastatin)、亞托史塔汀(atorvastatin)、瑞史塔汀(rivastatin)、伊塔史塔汀(itavastatin)、洛蘇史塔汀(rosuvastatin)及其它史塔汀類)，(ii)隔離劑(消膽胺、柯雷提波(colestipol)及交聯葡萄糖二烷胺基烷基衍生物)，(iii)菸鹼醇、菸鹼酸或其鹽、

五、發明說明 (23)

(iv) PPAR α 促效劑如菲諾費克酸衍生物(真費波吉、克洛費貝、菲諾費貝及卑澤費貝)，(v) PPAR α/γ 雙重促效劑如 KRP-297，(vi) 膽固醇吸收抑制劑例如 β 麩固醇及伊澤提麥(ezetimibe)，(vii) 醯基 CoA：膽固醇醯基轉移酶抑制劑例如亞維希麥(avasimibe)及(viii) 抗氧化劑如波布可(probuco1)；

(k) PPAR δ 促效劑，例如揭示於 WO 97/28149；

(l) 抗肥胖化合物例如芬芙拉明(fenfluramine)、德芬芙拉明(dexfenfluramine)、芬特明(phentermine)、希布車明(sibutramine)、歐立斯泰(orlistat)、神經肽 Y5 抑制劑以及 β 3 腎上腺激性接受器促效劑；

(m) 迴腸膽酸轉運因子抑制劑；以及

(n) 預期用於發炎病情之藥劑例如阿司匹靈、非類固醇抗炎藥、糖皮質固醇類、亞祖菲定(azulfidine)及環氧合酶 2 選擇性抑制劑。

前述組合不僅包括本發明化合物與另一種活性化合物的組合，同時也包括於兩種或多種其它活性化合物的組合。非限制性實例包括式 I 化合物於兩種或多種選自縮二脲類、磺醯脲類、HMG-CoA 還原酶抑制劑、PPAR 促效劑、PTP-1B 抑制劑、其它 DP-IV 抑制劑以及抗肥胖化合物等活性化合物的組合。

同理，本發明化合物可組合其它可用於治療/預防/抑制或改善本發明化合物有用之疾病或病情之藥物。此等其它藥物可藉常用途徑以及常用量與本發明化合物同時或循序

五、發明說明 (24)

投予。當本發明化合物與一或多種其它藥物同時使用時，以除了本發明化合物外含有此等其它藥物之醫藥組成物為佳。如此，本發明之醫藥組成物除本發明化合物外包括也含有一或多種其它活性成分。

本發明化合物之化合物對第二活性成分重量比可依據各種成分之有效劑量改變及決定。通常須使用有效劑量。如此例如當本發明化合物組合另一種藥劑使用時，本發明化合物對其它藥劑之重量比通常為約1000：1至約1：1000，較好約200：1至約1：200。本發明化合物与其它活性成分的組合也屬於前述範圍，但各例中須使用有效劑量之各種活性成分。

此種組合中，本發明化合物及其它活性劑可分開或組合投藥。此外，一種組成分的投予可在另一種藥劑之投予前、同時或隨後進行。

本發明化合物可經口、腸道外(例如肌肉、腹內、靜脈、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、經吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、經舌下或經局部途徑投藥，本發明化合物可單獨或組合調配成含有習知無毒醫藥可接受性載劑、佐劑、及酶劑適合經各途徑投藥之適當單位劑型調配劑。除了用於治療溫血動物如小鼠、大鼠、馬、牛、羊、犬、貓、猴等外，本發明化合物可有效用於人體。

投予本發明化合物用之醫藥組成物可方便地製備成單位劑型，或可藉藥業眾所周知之任一種方法製備。全部方法

五、發明說明 (25)

皆包括將活性成分組合載劑，載劑構成一或多種附屬成分。通常醫藥組成物係經由將活性成分均勻緻密地組合液體載劑或細分固體載劑或二者，若有所需將產物成形為預定調配劑製成。醫藥組成物中，活性目的化合物之涵括量係足夠對疾病過程或病情產生預定效果之量。用於此處「組成物」一詞意圖涵蓋包含特定成分之特定量之產物，以及由特定成分以特定量組合而直接或間接獲得的任一種產物。

含活性成分之醫藥組成物例如可呈適合口服使用劑型例如錠劑、含片、口含錠、水性或油性懸浮液劑、分散性散劑或粒劑、乳液劑、硬或軟膠囊劑、或糖漿劑或酏劑。意圖供口服使用之組成物可根據醫藥組成物製造業界已知之任一種方法製備，此種組成物含有一或多種選自甜味劑、矯味劑、著色劑及保藏劑組成的組群之任一種化學劑，俾提供美感怡人之醫藥製劑。錠劑含有活性成分混合適合用於製造錠劑之無毒醫藥可接受性賦形劑。此等賦形劑例如為惰性稀釋劑如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩散劑如玉米澱粉或褐藻酸；黏結劑如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未包衣，或可藉已知技術包衣來延遲於胃腸道的崩散及吸收，因而提供較長時間的持續作用。例如可採用時間延遲材料如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可藉美國專利4,256,108、4,166,452及4,265,874所述技術包衣而形成控制釋放之滲透壓治療錠。

五、發明說明 (26)

口服用調配劑也可呈硬明膠膠囊其中活性成分混合惰性固體稀釋劑如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土；或呈軟明膠膠囊其中活性成分混合水或油介質如花生油、液體石蠟或橄欖油。

水性懸浮液劑含有活性成分混合適合用於製造水性懸浮液劑之賦形劑。此等賦形劑為懸浮劑例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯基-吡咯啉酮、西黃耆膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然磷脂例如卵磷脂或環氧烷與脂肪酸之縮合產物如聚氧伸乙基硬脂酸酯；或環氧乙烷與長鏈脂肪酸之縮合產物如十七伸乙基氧鯨蠟醇；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物如聚氧伸乙基山梨糖醇一油酸酯；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酞類部分酯之縮合產物，例如聚伸乙基聚山梨糖醇一油酸酯。水性懸浮液劑也含有一或多種保藏劑例如乙基、或正丙基、對-羥苯甲酸酯、一或多種著色劑、一或多種矯味劑、以及一或多種甜味劑如蔗糖或糖精。

油性懸浮液劑可經由將活性成分懸浮於植物油如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油或懸浮於礦物油如液體石蠟調配。油性懸浮液含有增稠劑如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟。甜味劑如前述者及矯味劑可添加其中而獲得可口口服製劑。此等組成物可藉添加抗氧化劑如抗壞血酸保藏。

適合用於藉加水製備水性懸浮液劑之可分散劑及粒劑提供活性成分混合分散或濕潤劑、懸浮劑及一或多種保藏

五、發明說明 (27)

劑。適當分散或濕潤劑及懸浮劑以前文說明者為例。也可存在有其它賦形劑如甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明之醫藥組成物也可呈水包油型乳液劑。油相可為植物油如橄欖油或花生油或礦物油如液體石蠟或其混合物。適當乳化劑包括天然樹膠如阿拉伯膠或西黃蓍膠、天然磷脂類如大豆磷脂、卵磷脂以及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯類或部分酯類例如聚山梨糖醇一油酸酯以及部分酯環氧乙烷之縮合產物如聚氧伸乙基聚山梨糖醇一油酸酯。乳液也含有甜味及矯味劑。

糖漿及醃劑可使用甜味劑如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖調配。調配劑也含有潤滑劑、保藏劑、及矯味及著色劑。

醫藥組成物可呈無菌注射用水性或油性懸浮液劑。此等懸浮劑可使用適當分散劑或濕潤劑及前述懸浮劑調配。無菌注射用製劑也可於無毒腸道外投藥可接受性稀釋劑或溶劑之無菌注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇之溶液。有用之可接受性媒劑及溶劑有水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外無菌固定由習用作為溶劑或懸浮介質。用於此項目的可採用任一種品牌的固定油包括合成一-或二酸甘油酯。此外，脂肪酸如油酸可用於注射劑。

本發明化合物也可呈栓劑劑型供直腸投予藥物使用。此種組成物之製法係將藥物混合適當非刺激性賦形劑，該賦形劑於常溫為固體但於直腸溫度為液體，因此將於直腸融化而釋放出藥物。此等物質包括可可脂及聚乙二醇類。

五、發明說明 (28)

供局部使用，採用含本發明化合物之乳膏劑、軟膏劑、凍膠劑、溶液劑或懸浮液劑等。(用於本案目的，局部投藥包括口部洗劑及漱口水。

本發明之醫藥組成物及方法進一步包含如此處所述其它治療活性化合物，其常用於治療前述病理情況。

於治療或預防需要抑制二肽基肽酶IV活性之病情時，適當劑量通常為每日每千克病人體重約0.01至500毫克分成單劑或多劑投藥。較好劑量約為0.1至約250毫克/千克/日；更好約0.5至約100毫克/千克/日。適當劑量約0.01至250毫克/千克/日，約0.05至約100毫克/千克/日或約0.1至50毫克/千克/日。於此範圍劑量可為0.05至0.5、0.5至5或5至50毫克/千克/日。供經口投藥，組成物較好係呈錠劑劑型含有1.0至1000毫克活性成分特別1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克活性成分用於對欲治療病人做症候性劑量調整。化合物可以每日1至4次較好每日1或2次投藥。

當治療或預防本發明化合物之適應症亦即糖尿病及/或高血糖或血中三酸甘油酯過高或其它病症時，當本發明化合物係以每千克動物體中約0.1毫克至約100毫克之每日劑量投藥較好呈每日單劑或平分多劑每日2至6次投藥或呈持續釋放劑型投藥時可獲得滿意的結果。例如對大部分哺乳動物而言，總每日劑量為約1.0毫克至約1000毫克，較好約1毫克至約50毫克。以70千克成人為例，總每日劑量通常

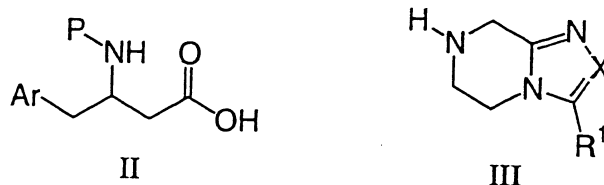
五、發明說明 (29)

約為7毫克至約350毫克。此種用法用量可調整而獲得最理想的治療反應。

但須了解特定病人之特殊劑量及投藥頻次可改變，將依據多種因素決定，包括採用的特定化合物活性，該化合物之代謝安定性及作用時間長短、病人年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄率、藥物組合、特定病情嚴重程度、以及接受治療的宿主決定。

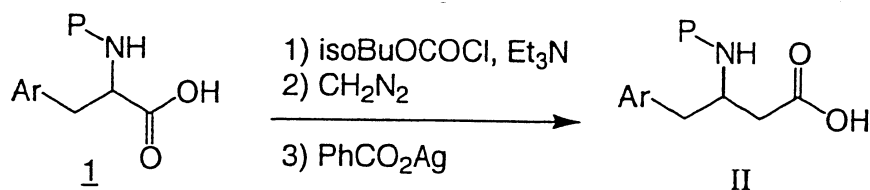
如下反應圖及實例將舉例說明若干製備本發明化合物之方法。起始物料係根據業界已知或此處舉例說明之程序製備。

本發明化合物可由β胺基酸中間物如式II中間物以及經取代之雜環中間物如式III中間物，使用標準肽偶合條件反應接著脫去保護製備。中間物之製備述於如下反應圖。



此處Ar、X及R¹定義如前以及P為適當氮保護基如第三丁氧羰基、苄氧羰基或9-芴基甲氧羰基。

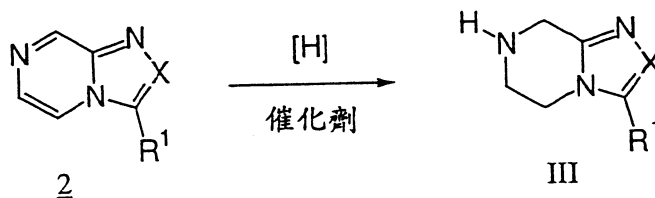
反應圖1



五、發明說明 (30)

式II化合物為市售、參考文獻已知、或可藉多種熟諳技藝人士已知方法製備。一種常用途徑舉例說明於反應圖1。酸1可由市面上購得或方便由對應胺基酸製備，其製法係例如經由使用二碳酸二第三丁酯(用於P=Boc)、甲醯苄醯氯(用於P=Cbz)或N-(9-芴基甲氧羰基氧)丁二醯亞胺(用於P=Fmoc)保護，使用氯甲酸異丁酯及鹼如三乙胺或二異丙基乙基胺處理，接著使用重氮甲烷處理製備。然後結果所得之重氮酮使用苯甲酸銀於溶劑如甲醇或水性二噁烷處理，可遵照Sewald等人合成837(1997)之程序接受超音波處理獲得β胺基酸II。如熟諳技藝人士已知，用於製備對應純質β胺基酸II，可使用對應純質α胺基酸1。獲得此等化合物之另一種途徑可參考下列綜論：E. Juaristi, β胺基酸之對映異構選擇性合成，編輯Wiley-VCH，紐約：1997年；Juaristi等人，Aldrichimica Acta, 27, 3(1994)；Cole等人，四面體，32, 9517(1994)。

反應圖2

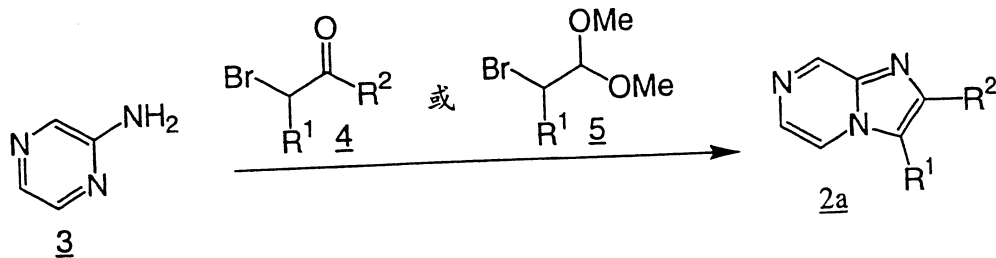


化合物III為市售、參考文獻已知或可方便藉熟諳技藝人士熟悉之多種方法製備。一種方便方法顯示於反應圖2。未飽和衍生物2例如經由使用氫氣及催化劑如鈀/碳或氧化

五、發明說明 (31)

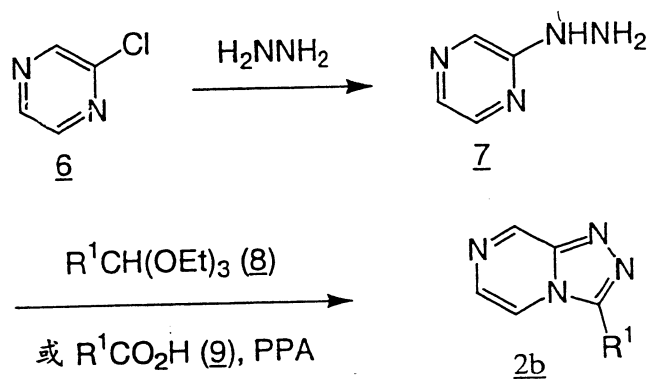
鉑於溶劑如甲醇或乙醇處理還原獲得化合物 III。

反應圖 3



得自反應圖 2 之中間物 2 本身為市售、參考文獻已知或可方便藉熟諳技藝人士熟悉之多種方法製備。當 X 為 CR^2 時其中一種方法舉例說明於反應圖 3。胺吡啶 3 使用 2-鹵酮如 2-溴酮 4 於溶劑如甲醇或乙醇處理，獲得中間物 2a。另外，用於製備中間物 2a 此處 R^2 為 H，2-溴-二甲縮醛 5 及催化量之酸如鹽酸可用來替代中間物 4。

反應圖 4

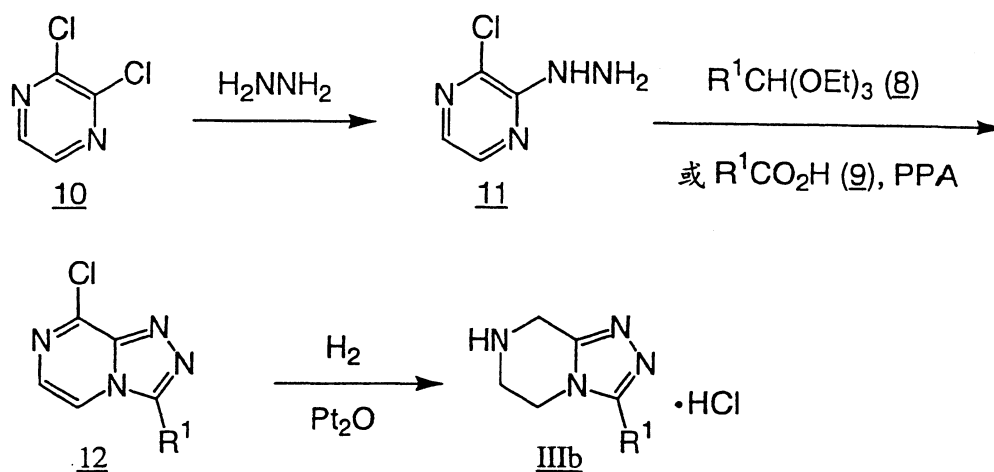


方便製備中間物 2b，此處 X 為 N 之方法舉例說明於反應圖 4。氯吡啶 6 使用肼處理獲得肼基吡啶 7。化合物 7 可與原酸酯例如原酸三乙酯 8 縮合獲得 2b、或以羧酸 9 於三聚磷酸於

五、發明說明 (32)

升高溫度縮合獲得 2b。

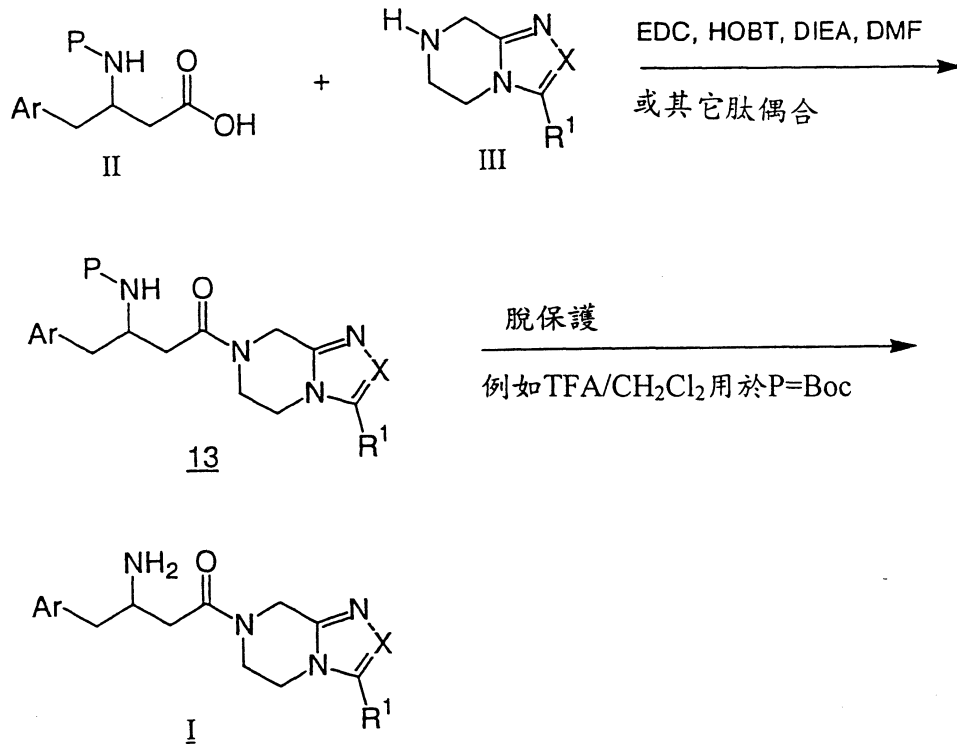
反應圖 5



另一種製備化合物 IIIb 其中 X 為 N 之途徑舉例說明反應圖 5。化合物 12 係根據前文摘述方法採用二氯吡啶 10 替代氯吡啶 6 製備。然後化合物 12 使用催化劑如氧化鉑進行催化氫化獲得化合物 IIIb 呈一鹽酸鹽。

五、發明說明 (33)

反應圖 6



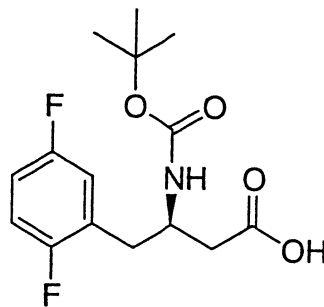
中間物 II 及 III 係於標準肽偶合條件下偶合，例如使用 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)甲二醯亞胺 (EDC)、1-羥苯并三唑 (HOBT) 及鹼通常為二異丙基乙基胺於溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) 或二氯甲烷於室溫經 3 至 48 小時時間偶合獲得中間物 13，如反應圖 6 所示。然後以 Boc 為例，保護基係使用三氟乙酸或甲醇系氯化氫去除獲得預定胺 I。若有所需產物藉再結晶、濕磨、製備性薄層層析術、矽膠急速層析術如 W.C. Still 等人，有機化學期刊 43，2923 (1978) 所述，或 HPLC 而由非期望的副產物中純化。藉 HPLC 純化之化合物可呈對應鹽分離。可以相同方式達成中間物之純化。

五、發明說明 (34)

若干例中，反應圖6所述由偶合反應獲得之中間物13於去除保護基之前例如可藉由操縱X或R¹取代基修改。此等操縱包括但非限於熟諳技藝人士常用之還原、氧化、烷化、醃化及水解反應。

某些情況下，可變更執行各種反應之順序俾輔助反應或避免非期望的反應產物。提出下列實例因而可更完整了解本發明。此等實例僅供舉例說明之用而非視為圍限本發明。

中間物1



(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸

步驟A. (R,S)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,5-二氟苯基丙胺酸

於0.5克(2.49毫莫耳) 2,5-二氟-DL-苯基丙胺酸於5毫升第三丁醇之溶液內循序加入1.5毫升2 N氫氧化鈉水溶液及543毫克二碳酸二第三丁酯。反應於周圍溫度攪拌16小時及以乙酸乙酯稀釋。有機相循序以1 N鹽酸及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。粗製物質藉急速層析術(矽膠，97：2：1二氯甲烷：甲醇：乙酸)純化獲得671毫克標

五、發明說明 (35)

題化合物。MS 302 (M+1)。

步驟 B. (R,S)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-1-重氮-4-(2,5-二氟-苯基)丁-2-酮

於 2.23 克 (7.4 毫莫耳) (R,S)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,5-二氟苯基丙胺酸於 100 毫升乙醚之溶液內於 0°C 循序加入 1.37 毫升 (8.1 毫莫耳) 三乙胺及 0.931 毫升 (7.5 毫莫耳) 氣甲酸異丁酯，反應於此溫度攪拌 15 分鐘。然後加入冷重氮甲烷醚系溶液至黃色持續不退，又持續攪拌 16 小時。藉逐滴加入乙酸淬熄過量重氮甲烷，反應於乙酸乙酯稀釋，循序以 5% 鹽酸飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。藉急速層析術 (矽膠，4:1 己烷:乙酸乙酯) 純化獲得 1.5 克重氮酮。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03-6.95(m, 1H), 6.95-6.88(m, 2H), 5.43(bs, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.97-2.80(m, 1H), 1.38(s, 9H)。

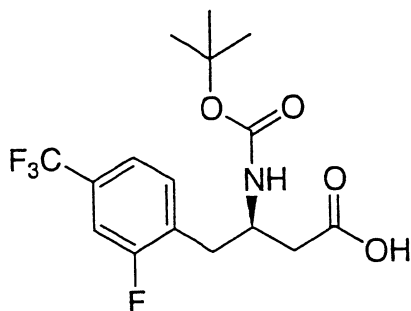
步驟 C. (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸

於 2.14 克 (6.58 毫莫耳) (R,S)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-1-重氮-4-(2,5-二氟-苯基)丁-2-酮溶解於 100 毫升甲醇之溶液內於 -30°C 循序加入 3.3 毫升 (19 毫莫耳) 二異丙基乙基胺及 302 毫克 (1.32 毫莫耳) 苯甲酸銀。反應以乙酸乙酯稀釋前攪拌 90 分鐘，以 2 N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水循序洗滌。有機相以硫酸鎂脫水，真空濃縮，對映異構物藉製備性對掌 HPLC (開洛派克 (Chiralpak) AD 管柱，

五、發明說明 (36)

5%乙醇於己烷類)分離獲得550毫克預定(R)-對映異構物，其首先洗提出。此種物質溶解於50毫升四氫呋喃：甲醇：1 N氫氧化鋰(3：1：1)混合於50°C攪拌4小時。反應經冷卻，以5%稀鹽酸酸化及以乙酸乙酯萃取。合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得360毫克標題化合物呈白色發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.21(m, 1H), 6.98(m, 2H), 6.10(bs, 1H), 5.05(m, 1H), 4.21(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.60(m, 2H), 1.38(s, 9H)。

中間物 2



(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸

步驟 A. (2R,5S)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-(2'-氟-4'-(三氟甲基)苄基)-5-異丙基吡嘧

於3.32克(18毫莫耳)市售(2S)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基吡嘧於100毫升四氫呋喃之溶液內於-70°C加入12毫升(19毫莫耳) 1.6 M丁基鋰於己烷類之溶液。於此溫度攪拌20分鐘後，加入5克(19.5毫莫耳) 2-氟-4-三氟甲基苄基溴於20毫升四氫呋喃，持續攪拌3小時隨後將反應溫熱至周

五、發明說明 (37)

圍溫度。反應以水淬熄，真空濃縮，及以乙酸乙酯萃取。合併有機相以鹽水洗滌，脫水，及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，0-5%乙酸乙酯於己烷類)純化獲得5.5克標題化合物。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25(m, 3H), 4.35-4.31(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.60(t, 1H, $J=3.4$ Hz), 3.33(dd, 1H, $J=4.6, 13.5$ Hz), 3.03(dd, 1H, $J=7, 13.5$ Hz), 2.25-2.15(m, 1H), 1.0(d, 3H, $J=7$ Hz), 0.66(d, 3H, $J=7$ Hz)。

步驟B. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2-氟-4-(三氟甲基)苄基-丙胺酸甲酯

於5.5克(15毫莫耳)(2R,5S)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-(2'-氟-4'-(三氟甲基)苄基)-5-異丙基吡咩於50毫升乙腈：二氯甲烷(10:1)混合物之溶液內加入80毫升1 N三氟乙酸水溶液。反應攪拌6小時，真空去除有機溶劑。加入碳酸鈉直到溶液為鹼性($>\text{pH } 8$)，然後反應以100毫升四氫呋喃稀釋，加入10克(46毫莫耳)二碳酸二第三丁酯。所得漿液攪拌16小時，真空濃縮，以乙酸乙酯萃取。合併有機相以鹽水洗滌，脫水及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，20%乙酸乙酯於己烷類)純化獲得5.1克標題化合物。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28(m, 3H), 5.10(bd, 1H), 4.65-3.98(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.32-3.25(m, 1H), 3.13-3.05(m, 1H), 1.40(s, 9H)。

步驟C. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2-氟-4-(三氟甲基)苄基-丙胺酸

五、發明說明 (38)

5.1克(14毫莫耳)(R,S)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯基-丙胺酸甲酯於350毫升四氫呋喃：甲醇：1 N氫氧化鋰(3：1：1)之混合物之溶液於50°C攪拌4小時。反應經冷卻，以5%稀鹽酸酸化及以乙酸乙酯萃取。合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得4.8克標題化合物。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.38(m, 3H), 4.44-4.40(m, 1H), 3.38-3.33(m, 1H), 2.98(dd, 1H, J=9.6, 13.5 Hz), 1.44(s, 9H)。

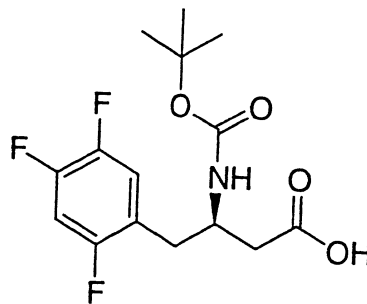
步驟D. (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸

於3.4克(9.7毫莫耳)步驟C產物於60毫升四氫呋喃之溶液內於0°C循序加入2.3毫升(13毫莫耳)二異丙基乙基胺及1.7毫升(13毫莫耳)氯甲酸異丁酯，反應於此溫度攪拌30分鐘。然後加入重氮甲烷醚系冷溶液至黃色持續不退為止，繼續攪拌16小時。藉逐滴加入乙酸淬熄過量重氮甲烷，反應以乙酸乙酯稀釋及循序以5%鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，9：1己烷：乙酸乙酯)純化獲得0.5克重氮酮。0.5克(1.33毫莫耳)重氮酮溶解於100毫升甲醇之溶液內於0°C循序加入0.7毫升(4毫莫耳)二異丙基乙基胺及32毫克(0.13毫莫耳)苯甲酸銀。反應攪拌2小時然後以乙酸乙酯稀釋，循序以2 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。有機相以硫酸鎂脫水，真空濃縮及溶解於50毫升四氫呋喃：甲醇：1 N氫氧化鋰水溶液(3：1：1)之混合物，於50°C攪拌

五、發明說明 (39)

3小時。反應經冷卻，以5%稀鹽酸酸化及以乙酸乙酯萃取。合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得410毫克標題化合物呈白色發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.33(m, 3H), 4.88(bs, 1H), 4.26-3.98(m, 1H), 3.06-3.01(m, 1H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.58-2.50(m, 2H), 1.29(s, 9H)。

中間物3



(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5三氟苯基)丁酸

步驟 A. (2S,5R)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基-5-(2',4',5'-三氟苜基)吡咩

標題化合物(3.81克)係由3.42克(18.5毫莫耳)(2S)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基吡咩使用中間物2步驟A所述程序製備。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.01(m, 1H), 6.85(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.78(m, 3H), 3.64(m, 3H), 3.61(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.20(m, 1H), 0.99(d, 3H, J=8 Hz), 0.62(d, 3H, J=8 Hz)。

步驟 B. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,4,5-三氟苜基丙胺

五、發明說明 (40)

酸甲酯

於3.81克(11.6毫莫耳)(2S,5R)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基-5-(2',4',5'-三氟-苄基)吡啶於20毫升乙腈之溶液內加入20毫升2 N鹽酸。反應攪拌72小時及真空濃縮。殘餘物溶解於30毫升二氯甲烷，加入10毫升(72毫莫耳)三乙胺及9.68克(44.8毫莫耳)二碳酸二第三丁酯。反應攪拌16小時，以乙酸乙酯稀釋及循序以1 N鹽酸及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水，真空濃縮及藉急速層析術(矽膠，9：1己烷類：乙酸乙酯)純化獲得2.41克標題化合物。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 6.99(m, 1H), 6.94(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.58(m, 1H), 3.78(m, 3H), 3.19(m, 1H), 3.01(m, 1H), 1.41(s, 9H)。

步驟C. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙胺酸

標題化合物(2.01克)係由2.41克(7.5毫莫耳)(R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙胺酸甲酯使用中間物2步驟C所述程序製備。MS(M+1)-BOC 220.9。

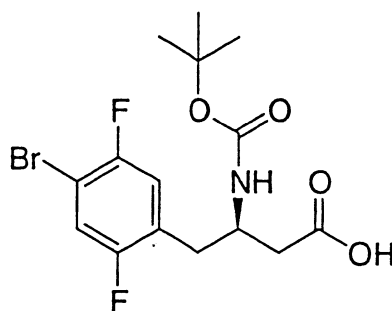
步驟D. (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5三氟苯基)丁酸

於0.37克(1.16毫莫耳)(R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙胺酸於10毫升乙醚之溶液內於-20°C循序加入0.193毫升(1.3毫莫耳)三乙胺及0.18毫升(1.3毫莫耳)氯甲酸異丁酯，反應於此溫度攪拌15分鐘。然後加入重氮甲烷冷卻醚溶液直到黃色持續不退為止，又持續攪拌1小

五、發明說明 (41)

時。過量重氮甲烷藉逐滴加入乙酸淬熄，反應以乙酸乙酯稀釋，循序以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，3:1己烷：乙酸乙酯)純化獲得0.36克重氮酮。於0.35克(1.15毫莫耳)重氮酮溶解於12毫升1,4-二噁烷：水(5：1)之溶液內加入26毫克(0.113毫莫耳)苯甲酸銀。所得溶液以乙酸乙酯稀釋前以超音波處理2小時，以1 N鹽酸及鹽水循序洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，97：2：1二氯甲烷：甲醇：乙酸)純化獲得401毫克標題化合物。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.06(m, 1H), 6.95(m, 1H), 5.06(bs, 1H), 4.18(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.61(m, 2H), 1.39(s, 9H)。

中間物4



(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)氨基]-4-(4-溴-2,5-二氟苯基)丁酸

步驟A. 4-溴-2,5-二氟苄基溴

於2克(8.44毫莫耳)4-溴-2,5-二氟苯甲酸(根據Ishikawa等人，工業化學期刊，972-979頁，1970年所述程序製備)

五、發明說明 (42)

於20毫升四氫呋喃之溶液內加入40毫升1 M硼烷-四氫呋喃複體溶液。溶液回流加熱64小時，冷卻至周圍溫度，加入100毫升甲醇。然後反應又加熱2小時，冷卻及真空濃縮。藉急速層析術(矽膠，9：1己烷：乙酸乙酯)純化獲得1.6克4-溴-2,5-二氟苄醇。於1.3克(5.6毫莫耳) 4-溴-2,5-二氟苄醇於20毫升二氯甲烷之溶液內於0°C加入2.27克(6.7毫莫耳)四溴化碳及1.8克(6.7毫莫耳)三苯基膦。反應於此溫度攪拌2小時，真空去除溶劑，殘餘物以100毫升乙醚攪拌。溶液經過濾、真空濃縮及藉急速層析術(矽膠，9：1己烷：乙酸乙酯)純化獲得1.5克標題化合物。

步驟B. (2S,5R)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基-5-(4'-溴-2',5'-二氟苄基)吡吡

標題化合物(1.61克)係由0.865克(4.7毫莫耳) (2S)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基吡吡及1.5克(5.2毫莫耳) 4-溴-2,5-二氟苄基溴使用中間物2步驟A所述程序製備。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.21(m, 1H), 6.97(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.70-3.64(m, 4H), 3.25-3.18(m, 1H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 1.01(d, 3H, J=8 Hz), 0.65(d, 3H, J=8 Hz)。

步驟C. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-溴-2,5-二氟苄基丙胺酸甲酯

於1.61克(4.14毫莫耳) (2S,5R)-2,5-二氫-3,6-二甲氧-2-異丙基-5-(4'-溴-2',5'-二氟苄基)吡吡於10毫升乙腈之溶液內加入10毫升2 N鹽酸。反應攪拌16小時及真空濃縮。

五、發明說明 (43)

殘餘物溶解於30毫升二氯甲烷及加入5.6毫升(40毫莫耳)三乙胺及2.2克(10毫莫耳)二碳酸二第三丁酯。反應攪拌16小時，以乙酸乙酯稀釋，循序以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。有機相以硫酸鎂脫水，真空濃縮及藉急速層析術(矽膠，9:1己烷類：乙酸乙酯)純化獲得1.22克標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.15(m, 1H), 6.98-6.93(m, 1H), 5.08(bs, 1H), 4.61-4.55(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.23-3.18(m, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 1.41(s, 9H)。

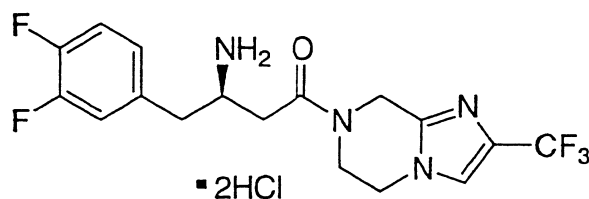
步驟D. (R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-溴-2,5-二氟苯基丙胺酸

標題化合物(1.34克)係由1.4克(3.5毫莫耳)(R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-溴-2,5-二氟苯基丙胺酸甲酯使用中間物2步驟C所述程序製備。MS(M+1)380.3及382.3。

步驟E. (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(4'-溴-2',5'-二氟苯基)丁酸

標題化合物(0.36克)係由0.6克(1.57毫莫耳)(R)-N-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-溴-2,5-二氟苯基丙胺酸使用中間物3步驟D所述程序製備。MS(M+1)394.1及396.1。

實例 1



五、發明說明 (44)

7-[(3R)-3-胺基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽

步驟A. 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶

於2-胺基吡啶(5.25克，55.2毫莫耳)於乙醇(120毫升)之溶液內加入1-溴-3,3,3-三氟丙酮(5.73毫升，55.2毫莫耳)。反應回流攪拌20小時。蒸發去除溶劑後，殘餘物分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物藉急速層析術(矽膠，1:1乙酸乙酯:己烷，然後100%乙酸乙酯)純化獲得2.35克標題化合物呈固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.02(m, 2H), 8.13(m, 1H), 9.22(s, 1H)。ESI-MS 188(M+1)。

步驟B. 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶

於2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(2.0克，10.46毫莫耳，得自步驟A)於甲醇(100毫升)之溶液內加入10%鈀/碳(400毫克)。混合物於周圍溫度於氫氣氣氛下攪拌14小時。混合物經希萊特(Celite)過濾及以甲醇洗滌(3次)。濾液經濃縮及藉急速層析術(矽膠，10%甲醇於乙酸乙酯，然後15%甲醇於氯仿含1%水性氫氧化銨)純化獲得1.33克標題化合物呈固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.93(bs, 1H), 3.26(t, 2H, J=5.5 Hz), 3.99(t, 2H, J=5.5 Hz), 4.10(s, 1H), 7.16(s, 1H)。ESI-MS 192(M+1)。

步驟C. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]

五、發明說明 (45)

吡咩

於2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡咩(64.3毫克, 0.34毫莫耳, 得自步驟B)以及(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁酸(105.9毫克, 0.34毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)之溶液內於0°C加入HOBT(54.5毫克, 0.42毫莫耳)。反應於0°C攪拌10分鐘然後加入EDC(96.6毫克, 0.50毫莫耳)。移開冰浴槽後, 讓反應於周圍溫度攪拌4小時。混合物經濃縮及藉HPLC(吉爾森(Gilson); YMC-派克普羅(Pack Pro)C18管柱, 100x20毫米內徑; 溶劑梯度由10%乙腈, 90%水及0.1%三氟乙酸至90%乙腈, 10%水, 及0.1%三氟乙酸)純化獲得115毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.36(s, 9H), 2.62(m, 2H), 2.86(m, 2H), 3.34(bs, 1H), 3.86(m, 1H), 4.05(m, 4H), 4.85(m, 1H), 5.30-5.38(m, 1H), 6.97(m, 3H), 7.28(m, 1H)。LC/MS 489(M+1)。

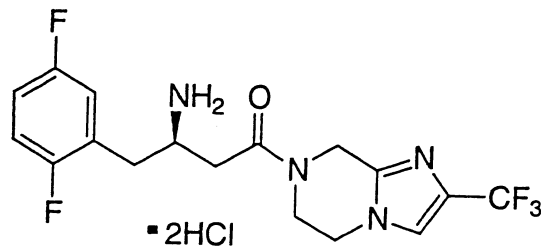
步驟D. 7-[(3R)-3-胺基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡咩, 二鹽酸鹽

於7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡咩(110.8毫克, 0.226毫莫耳, 得自步驟C)加入2毫升以氯化氫飽和之甲醇。反應於周圍溫度攪拌1小時。濃縮獲得89.5毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.97-3.10(m, 4H), 3.91-4.34(m, 5H), 4.90-5.04(m, 2H), 7.16-7.33(m, 2H), 8.01-8.08(m, 1H)。ESI-

五、發明說明 (46)

MS 389(M+1)。

實例 2



7-[(3R)-3-胺基-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽

步驟 A. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶

標題化合物係由 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(277 毫克, 1.45 毫莫耳, 得自實例 1 步驟 B), (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸(中間物 1, 416 毫克, 1.32 毫莫耳), DIPEA(226 毫克, 1.58 毫莫耳), HOBT(216 毫克, 1.98 毫莫耳)及 HATU(753 毫克, 1.98 毫莫耳)於 DMF(6 毫升)使用類似實例 1 步驟 C 所述程序製備, 但純化方法除外。化合物係藉製備性 TLC(矽膠, 20% 己烷於乙酸乙酯, 然後 10% 甲醇於二氯甲烷)純化獲得 360 毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.35(s, 9H), 2.62(m, 2H), 2.88(m, 2H), 3.88-4.16(m, 5H), 4.73(s, 1H), 4.85(m, 1H), 5.26-5.39(m, 1H), 6.90(bs, 1H), 7.06(m, 2H), 7.24(m, 1H)。ESI-MS 489(M+1)。

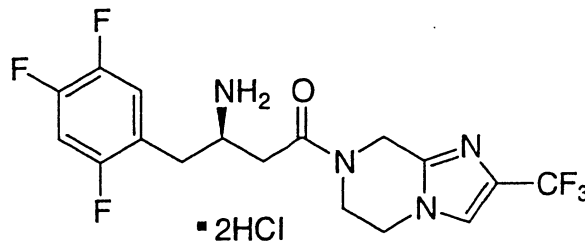
步驟 B. 7-[(3R)-3-胺基-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-

五、發明說明 (47)

四氫咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(349.8毫克，0.72莫耳，得自步驟A)於1.5毫升以氯化氫飽和之甲醇使用類似實例1步驟D所述程序製備。蒸發去除溶劑獲得299毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) : δ 3.10-3.17(m, 2H), 2.89-2.99(m, 2H), 3.94-4.22(m, 4H), 4.33(m, 1H), 4.91-5.48(m, 2H), 7.07-7.23(m, 3H), 8.05(m, 1H)。ESI-MS 389(M+1)。

實例3



7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽

步驟A. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶

標題化合物係由2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(31.7毫克，0.166毫莫耳，得自實例1步驟B)，(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(中間物3，57毫克，0.166毫莫耳)，HOBT(26.9毫克，0.199毫莫耳)及EDC(47.8毫克，0.249毫莫耳)於4毫升二氯

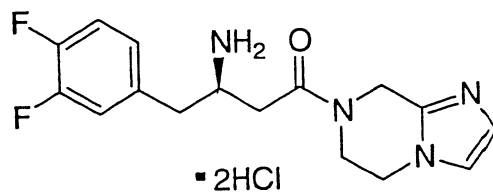
五、發明說明 (48)

甲烷，使用類似實例1步驟C所述程序製備，但純化方法除外。化合物係藉製備性TLC(矽膠，100%己烷於乙酸乙酯，然後10%甲醇於二氯甲烷)純化獲得40毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.35(s, 9H), 3.00(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.93(m, 1H), 4.04-4.24(m, 2H), 4.23(s, 1H), 4.35(m, 1H), 4.97-5.48(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.44(m, 1H), 8.04(m, 1H)。ESI-MS 507(M+1)。

步驟 B. 7-[(3R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(38毫克，0.075毫莫耳，得自步驟A)於1.5毫升以氯化氫飽和之甲醇使用類似實例1步驟D所述程序製備。蒸發去除溶劑獲得34毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) : δ 2.59-2.66(m, 2H), 2.92(m, 2H), 3.89-4.16-4.22(m, 5H), 4.70-4.84(m, 2H), 5.42(m, 1H), 6.86(m, 1H), 7.06(m, 1H), 7.24(m, 1H)。ESI-MS 407(M+1)。

實例4



7-[(3R)-3-氨基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪

五、發明說明 (49)

咪唑并[1,2-a]吡啶，二鹽酸鹽步驟A. 咪唑并[1,2-a]吡啶

於2-胺基吡啶(2.0克，21.03毫莫耳)於乙醇(40毫升)之溶液內加入2-溴-1,1-二甲氧乙烷(2.5毫升，21.03毫莫耳)接著加入5滴濃鹽酸。回流14小時後，蒸發去除溶劑。殘餘物分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。水層以乙酸乙酯萃取(3次)。合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物藉急速層析術(100%乙酸乙酯，10%甲醇於乙酸乙酯然後10%甲醇於二氯甲烷)純化獲得536毫克標題化合物呈固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.70(bs, 1H), 7.82(bs, 1H), 7.89(d, 1H, J=4.4 Hz), 8.10(d, 1H, J=4.6 Hz), 9.12(s, 1H)。

步驟B. 5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶

標題化合物係由咪唑并[1,2-a]吡啶(500毫克，4.20毫莫耳，得自步驟A)及氧化鉑(250毫克)於甲醇(50毫升)使用類似實例1步驟B所述程序製備。濃縮獲得標題化合物(512毫克)呈黏稠油。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 3.37(t, 1H, J=5.5 Hz), 4.18(t, 2H, J=5.6 Hz), 4.88(s, 1H), 7.27(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33(d, 1H)。

步驟C. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶

標題化合物係由5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(31.3毫克，0.254毫莫耳，得自步驟B)，(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁酸(80毫克，毫莫耳)，

五、發明說明 (50)

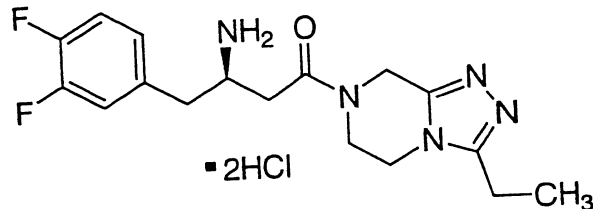
DIPEA(32.8毫克, 0.254毫莫耳), HOBT(41.2毫克, 0.305毫莫耳)及EDC(73毫克, 0.381毫莫耳)於5毫升二氯甲烷使用類似實例1步驟C所述程序製備。藉HPLC(吉爾森; YMC-派克普羅C18管柱, 100x20毫米內徑; 溶劑梯度系統由10%乙腈, 90%水及0.1%三氟乙酸至90%乙腈, 10%水, 及0.1%三氟乙酸)純化獲得75毫克標題化合物呈黏稠油。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.38(s, 9H), 2.05(bs, 1H), 2.62(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.81-4.04(m, 5H), 4.64-4.88(m, 2H), 5.38(m, 1H), 6.88(m, 2H), 7.05(m, 3H)。ESI-MS 421(M+1)。

步驟D. 7-[(3R)-3-胺基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶, 二鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)-胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶(72毫克, 0.171毫莫耳, 得自步驟C)於1.5毫升以氯化氫飽和之甲醇使用類似實例1步驟D所述程序製備。蒸發去除溶劑獲得66毫克標題化合物呈發泡固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.96-3.13(m, 4H), 3.93(m, 1H), 4.13(m, 2H), 4.26-4.38(m, 2H), 4.26-4.38(m, 2H), 4.90-5.04(m, 2H), 7.19-7.36(m, 3H), 7.58(m, 1H)。ESI-MS 321(M+1)。

五、發明說明 (51)

實例 5



7-[(3R)-3-胺基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶，二鹽酸鹽

步驟 A. 8-氯-3-乙基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

於 3-氯-2-胍基吡啶 (3.0 克，20.75 毫莫耳) [由 2,3-二氯吡啶及胍使用類似參考文獻 (Huynh-Dinh 等人，有機化學期刊 1979，44，1028) 所述程序製備] 內加入 8 毫升原丙酸三乙酯。回流 10 小時後，反應冷卻至周圍溫度及過濾出沈澱。固體藉急速層析術 (100% 乙酸乙酯，然後 10% 甲醇於乙酸乙酯) 純化獲得 2.73 克標題化合物呈固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (t, 3H, J=7.6 Hz), 3.16 (q, 2H, J=7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J=4.5 Hz), 7.83 (d, 1H, J=4.8 Hz)。

步驟 B. 3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶，鹽酸鹽

標題化合物係由 8-氯-3-乙基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶 (2.70 克，14.8 毫莫耳，得自步驟 A) 及氧化鉑 (0.4 克) 於 200 毫升甲醇於巴爾振搖器於氫氣 (50 psi) 氣氛下經歷 14 小時製備。經希萊特過濾接著濃縮獲得標題化合物呈固體。¹H

五、發明說明 (52)

NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.36(t, 3H, J=6.0 Hz), 2.84(q, 2H, J=6.0 Hz), 3.70(t, 2H, J=8.0 Hz), 4.28(t, 2H, J=8.0 Hz), 4.06(s, 2H)。ESI-MS 153(M+1)。

步驟C. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

標題化合物係由3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶鹽酸鹽(400毫克, 2.12毫莫耳, 得自步驟B), (3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁酸(668毫克, 2.12毫莫耳), DIPEA(1.1毫升, 4.24毫莫耳), HOBT(343.8毫克, 2.54毫莫耳)及EDC(609.6毫克, 3.18毫莫耳)於20毫升二氯甲烷使用類似實例1步驟C所述程序製備。粗產物藉HPLC(吉爾森; YMC-派克普羅C18管柱, 100x20毫米內徑; 溶劑梯度系統由10%乙腈, 90%水及0.1%三氟乙酸至90%乙腈, 10%水, 及0.1%三氟乙酸)純化獲得366.3毫克標題化合物呈黏稠油。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.34(m, 12H), 2.67-2.92(m, 6H), 4.03-4.12(m, 4H), 5.03-5.31(m, 3H), 6.93(s, 1H), 7.05(m, 2H)。ESI-MS 450 (M+1)。

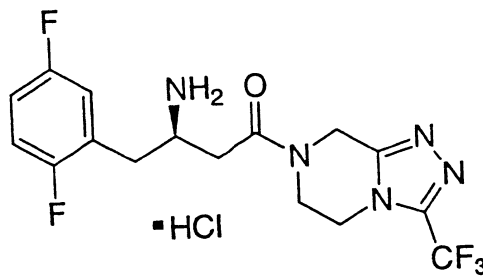
步驟D. 7-[(3R)-3-胺基-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶, 二鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)-胺基]-4-(3,4-二氟苯基)丁醯基]-3-乙基-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶(30毫克, 0.067毫莫耳得自步驟C)於1.5

五、發明說明 (53)

毫升以氯化氫飽和之甲醇使用類似實例1步驟D所述程序製備。蒸發去除溶劑獲得28毫克標題化合物呈黏稠油。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.45(t, 3H), 2.93-3.07(m, 6H), 3.90-4.31(m, 5H), 5.08(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.31(m, 2H)。ESI-MS 350(M+H)。

實例6



7-[(3R)-3-胺基-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶，鹽酸鹽

步驟A. 3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

2-胍基吡啶(820毫克，7.45毫莫耳)[由2-氯吡啶及胍使用類似參考文獻所述程序製備(P.J. Nelson及K.T. Potts，有機化學期刊，1962，27，3243，但粗產物係萃取入10%甲醇/二氯甲烷及過濾，濾液經濃縮及於矽膠藉急速層析術純化，使用100%乙酸乙酯接著為10%甲醇於二氯甲烷洗提)]，TFA(2.55克，22.4毫莫耳)及三聚磷酸(10毫升)之混合物以攪拌加熱至140°C歷18小時。溶液加入冰，藉添加氫氧化銨中和。水溶液以乙酸乙酯萃取(3次)，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水。濃縮接著為急速層析(矽膠，1：

五、發明說明 (54)

1己烷：乙酸乙酯，然後10%乙酸乙酯)獲得標題化合物呈固體(861毫克)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.20(m, 2H), 9.54(s, 1H)。LC/MS(M+1) 189。

步驟B. 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡
吡

3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡吡(540毫克，2.87毫莫耳，得自步驟A)於氫氣氣氛下使用10%鈀/碳(200毫克)作為催化劑於乙醇(10毫升)於周圍溫度氫化18小時。經希萊特過濾接著濃縮獲得暗色油。二氯甲烷加至如上油，過濾出不溶性黑色沈澱。濾液經濃縮獲得標題化合物呈油(495毫克)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 2.21(br, 1H), 3.29(t, 2H, J=5.5 Hz), 4.09(t, 2H, J=5.5 Hz), 4.24(s, 2H)。LC/MS (M+1) 193。

步驟C. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,5-二
氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并
[4,3-a]吡吡

標題化合物係由(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)-胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸(中間物1，50毫克，0.16毫莫耳)及3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡吡(30毫克，0.16毫莫耳)使用類似實例1步驟C所述程序製備。粗產物係藉製備性TLC(矽膠，100%乙酸乙酯，然後為10%甲醇/二氯甲烷(2X))純化獲得標題化合物(38.1毫克)呈固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.38(s, 9H), 2.57-3.05(m, 4H), 3.85-4.30(m, 5H), 4.90(s, 1H), 4.95-5.15(m,

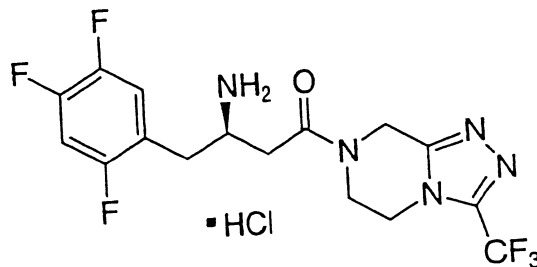
五、發明說明 (55)

1H), 5.22-5.40(br, 1H), 6.86-7.24(m, 3H)。LC/MS(M+1-t-Boc) 390。

步驟D. 7-[(3R)-3-胺基-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶，鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)-胺基]-4-(2,5-二氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶(19.1毫克，0.039毫莫耳，得自步驟C)使用類似實例1步驟D所述程序製備。濃縮獲得標題化合物(16.1毫克)呈固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.75-3.16(m, 4H), 3.86-4.35(m, 5H), 4.95-5.05(m, 2H), 7.03-7.20(m, 3H)。LC/MS (M+1) 390。

實例7



7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶)鹽酸鹽

步驟A. 7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

標題化合物係由(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)-胺基]-

五、發明說明 (56)

4-(2,4,5三氟苯基)丁酸(中間物3, 50.1毫克, 0.15毫莫耳)及3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶(39.2毫克, 0.20毫莫耳)使用類似實例1步驟C所述程序製備。粗產物藉製備性TLC(矽膠, 100%乙酸乙酯)純化獲得標題化合物(29毫克)呈固體。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.37(s, 9H), 2.61-3.00(m, 4H), 3.92-4.30(m, 5H), 4.93(s, 1H), 4.95-5.12(m, 1H), 5.22-5.35(br, 1H), 6.83-6.95(m, 1H), 7.02-7.12(m, 1H)。LC/MS(M+1-t-Bu)452。

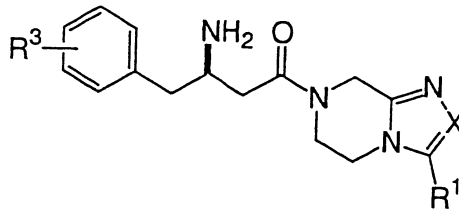
步驟B. 7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶, 鹽酸鹽

標題化合物係由7-[(3R)-3-[(1,1-二甲基乙氧羰基)胺基]-4-(2,4,5-二氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶(22毫克, 0.039毫莫耳, 得自步驟A)使用類似實例1步驟D所述程序製備。濃縮獲得標題化合物(16.5毫克)呈固體。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.75-3.15(m, 4H), 3.82-4.35(m, 5H), 4.90-5.05(m, 2H), 7.16-7.25(m, 1H), 7.30-7.42(m, 1H)。LC/MS (M+1) 408。

大致遵照實例1-7摘述之程序, 製備表1列舉的化合物。

五、發明說明 (57)

表 1



實例	R ³	X	R ¹	MS(M+1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F, 4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF ₃	H	371
12	3-F, 4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F, 4-F	C-Ph	H	397
14	3-F, 4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F, 4-F	C-(3-F, 4-F-Ph)	H	433
16	3-F, 4-F	C-(4-OCF ₃ -Ph)	H	481
17	3-F, 4-F	C-C ₂ F ₅	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F, 4-F	N	Et	336
20	2-F	N	Me	318
21	2-F, 5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304

五、發明說明 (58)

23	3-F, 4-F	N	H	322
24	3-F, 4-F	N	CF ₃	390
25	2-F, 4-CF ₃	N	CF ₃	440
26	3-F, 4-F	N	CH ₂ CF ₃	404
27	2-F, 5-F	N	CH ₂ CF ₃	404
28	2-F	CH	CH ₂ Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF ₃	C-CF ₃	H	439
31	2-F, 4-F, 5-F	C-CF ₂ CF ₃	H	379
32	4-Br, 2-F, 5-F	C-CF ₃	H	467, 469
33	4-Br, 2-F, 5-F	N	CF ₃	468, 470

雖然已經參照某些特定具體實施例說明本發明，但熟諳技藝人士了解可未悖離本發明之精髓及範圍做出各種程序及方案之調整、改變、修改、取代、刪除或增添。例如除前文列舉之特定劑量以外之有效劑量也適用，係依據接受處理用於本發明化合物適用之各種適應症之哺乳類之反應變化調整。觀察得之特定藥理反應將依據選用之特定活性化合物或是否存在有醫藥載劑以及調配劑類型及採用的投藥模式改變，此等預期之結果變化或差異皆係屬於本發明之目的及實務範圍。因此意圖本發明係由如下申請專利範圍之範圍界定而此申請專利範圍將以合理範圍廣義解釋。

四、中文發明摘要(發明之名稱:用於治療或預防糖尿病之貝塔-胺基雜環二肽基
肽酶抑制劑)

本發明係有關作為二肽基肽酶IV抑制劑之化合物(「DP-IV抑制劑」),其可用於治療或預防二肽基肽酶IV相關疾病,例如糖尿病,特別為第2型糖尿病。本發明亦係關於一種包含此等化合物之醫藥組成物,以及此等化合物及組成物用於預防或治療二肽基肽酶IV相關疾病之用途。

英文發明摘要(發明之名稱: BETA-AMINO HETEROCYCLIC DIPEPTIDYL
PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE
TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES)

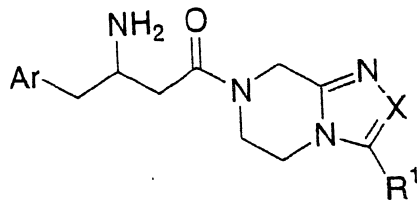
The present invention is directed to compounds which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme ("DP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本93年10月5日

1. 一種式I化合物：



I

其中：

Ar為無取代或經以1至5個 R^3 取代之苯基，其中 R^3 分別選自下列組成的組群：

(1) 鹵原子，及

(2) C_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以1至5個鹵原子取代；

X係選自下列組成的組群：

(1) N，以及

(2) CR^2 ；

R^1 及 R^2 分別選自下列組成的組群：

(1) 氫，

(2) C_{1-10} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以1至5個鹵原子或苯基取代，該苯基為未經取代或經以1至5個分別選自鹵原子、CN、OH、 R^4 、 OR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 SO_2R^4 、 CO_2H 及 CO_2C_{1-6} 烷基(其中 CO_2C_{1-6} 烷基為直鏈或分支)之取代基取代，及

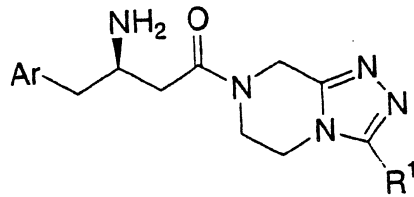
(3) 苯基，其為未經取代或經以1至5個鹵原子或 OR^4 取代，以及

六、申請專利範圍

R^4 為 C_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以 1 至 5 個鹵原子取代，

及其醫藥可接受性鹽及其個別非對映異構物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，具有式 Ib：



Ib

其中 Ar 及 R^1 定義如申請專利範圍第 1 項；

及其醫藥可接受性鹽及個別非對映異構物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar 為苯基，其為未經取代或經以 1 至 5 個分別選自下列組成之組群之取代基取代：

- (1) 氟，
- (2) 溴，以及
- (3) CF_3 。

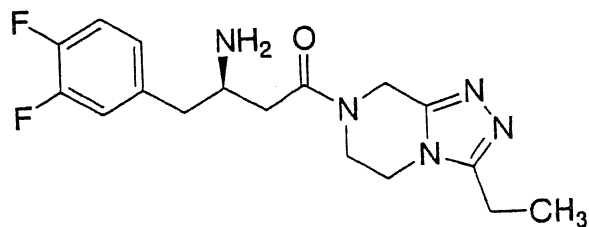
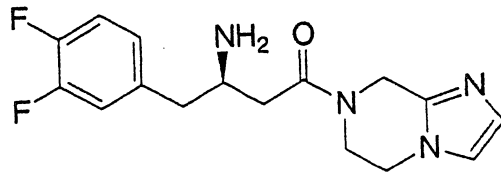
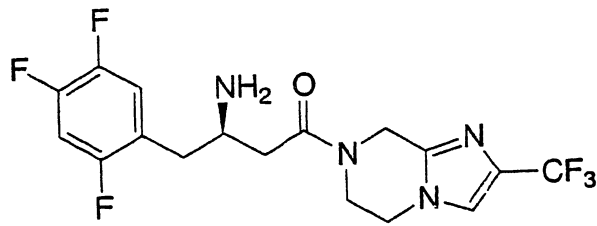
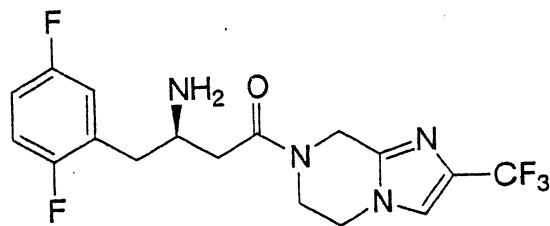
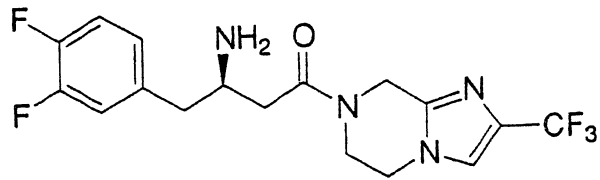
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 係選自下列組成的組群：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 乙基，
- (4) CF_3 ，
- (5) CH_2CF_3 ，

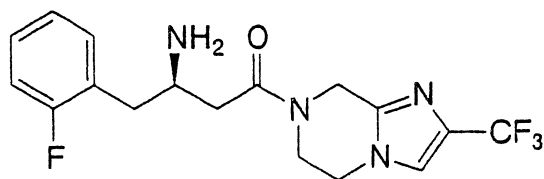
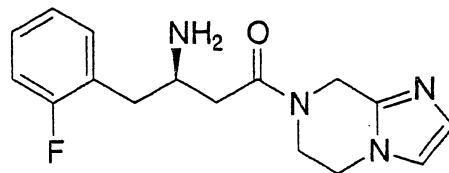
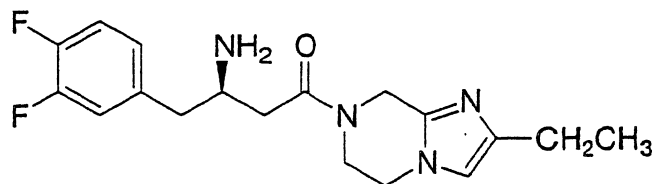
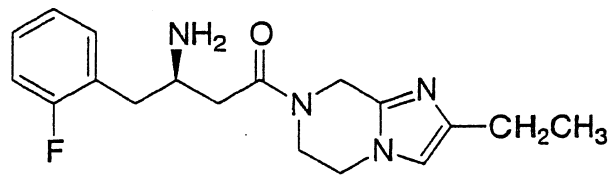
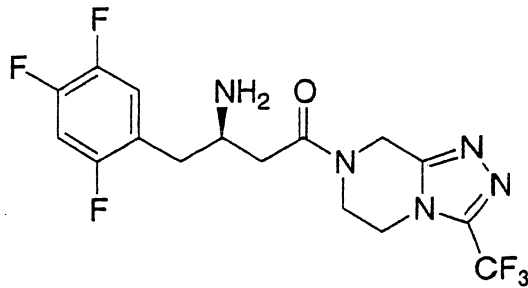
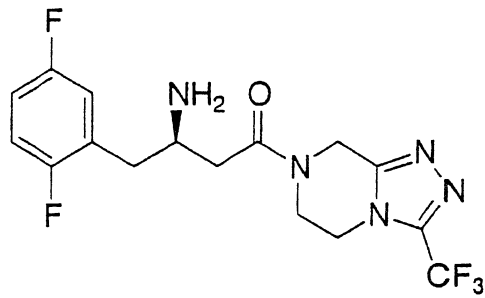
六、申請專利範圍

- (5) CF_2CF_3 ，
 - (6) 苯基，以及
 - (7) 苄基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為氫或 CF_3 。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 係選自：
- (1) 氫，
 - (2) C_{1-6} 烷基，其為直鏈或分支且為未經取代或經以1-5個氟取代，及
 - (3) 苯基，其為未經取代或經以1-3個分別選自氟、 OCH_3 及 OCF_3 之取代基取代。
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 係選自下列組成的組群：
- (1) 氫，
 - (2) 甲基，
 - (3) 乙基，
 - (4) CF_3 ，
 - (5) CH_2CF_3 ，
 - (5) CF_2CF_3 ，
 - (6) 苯基，
 - (7) (4-甲氧基) 苯基，
 - (8) (4-三氟甲氧基) 苯基，
 - (9) 4-氟苯基，以及
 - (10) 3,4-二氟苯基。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列組成的組群：

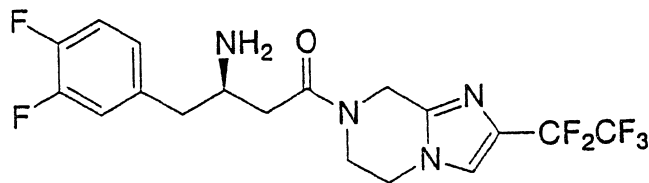
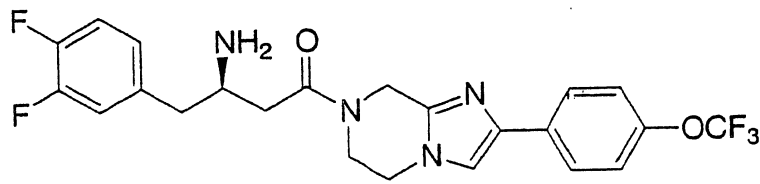
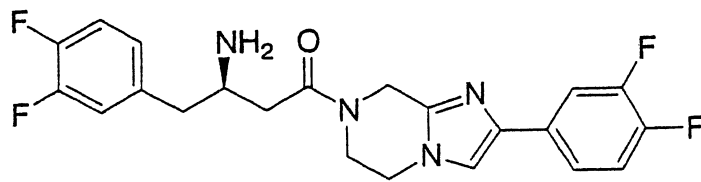
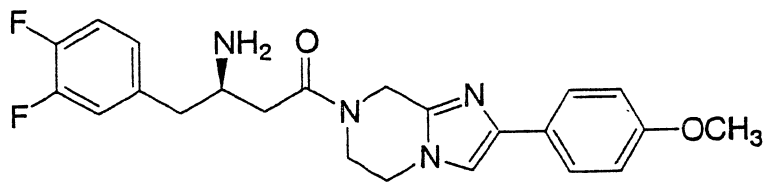
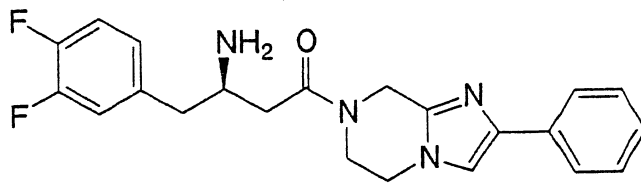
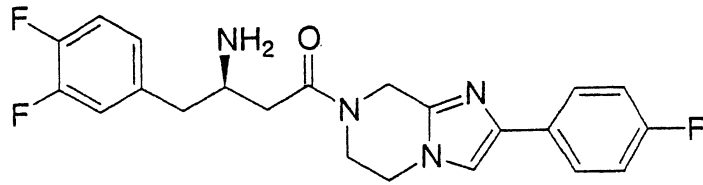
六、申請專利範圍



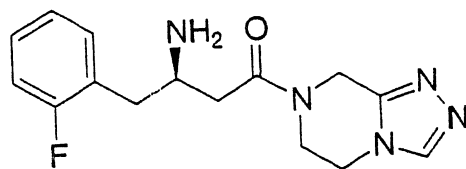
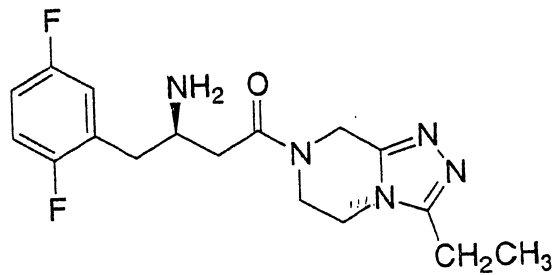
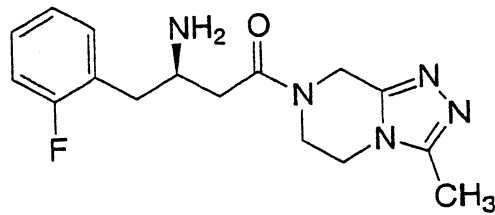
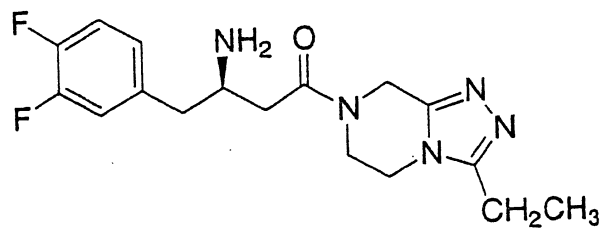
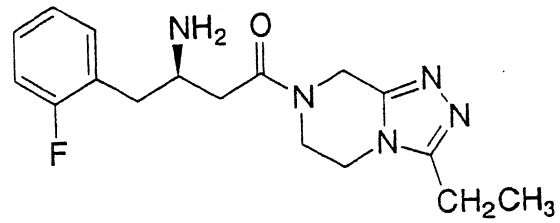
六、申請專利範圍



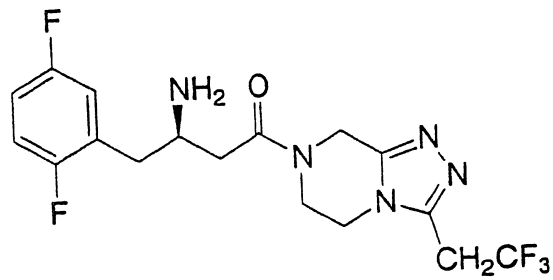
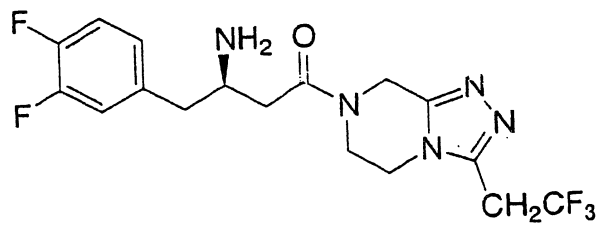
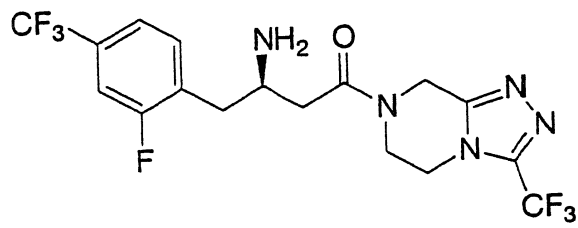
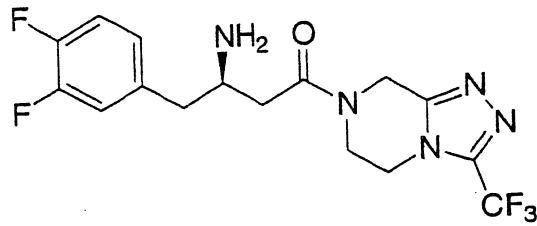
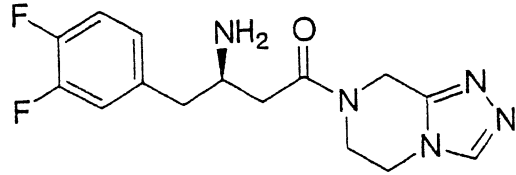
六、申請專利範圍



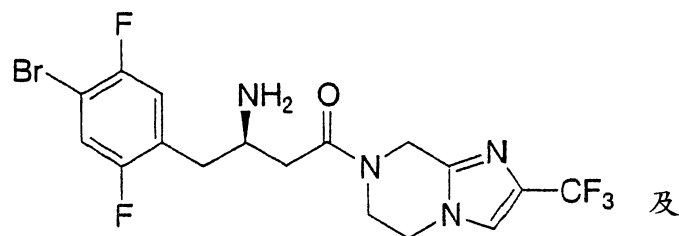
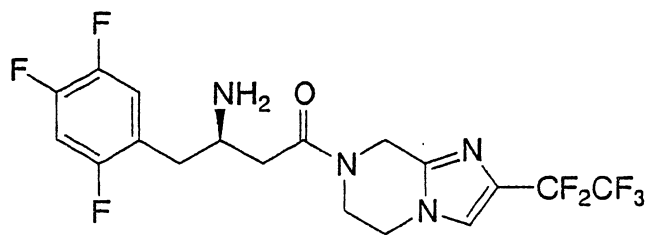
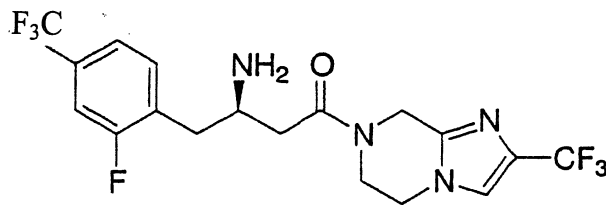
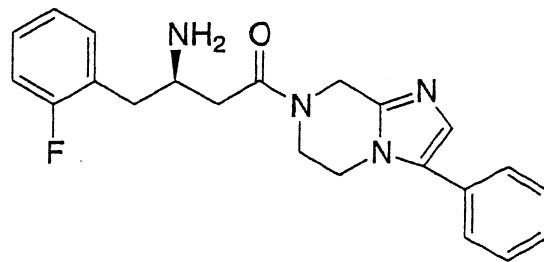
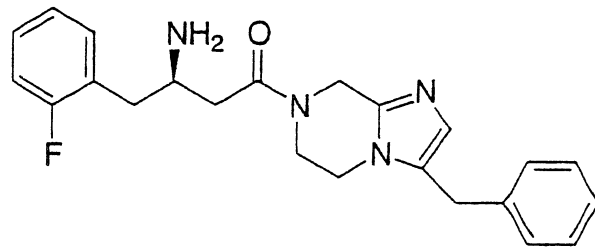
六、申請專利範圍



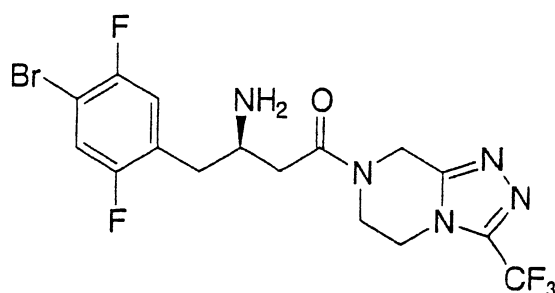
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

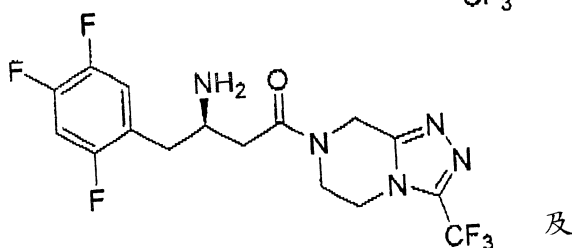
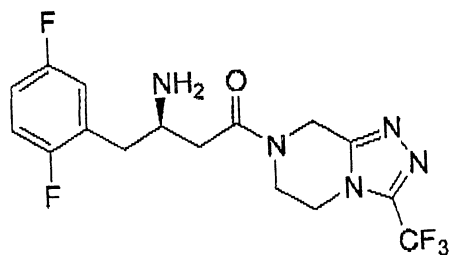
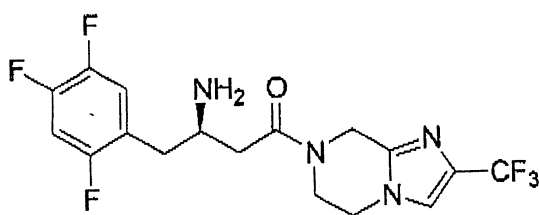
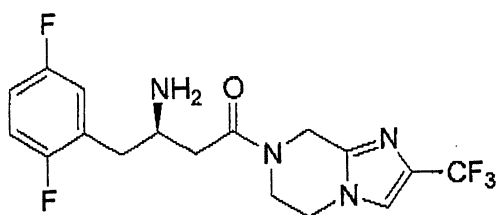


六、申請專利範圍



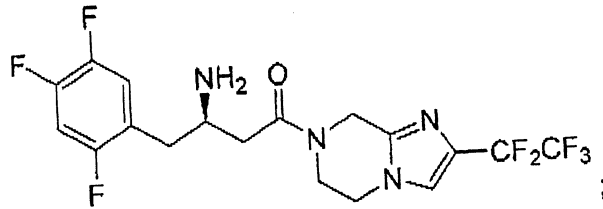
及其醫藥可接受性鹽。

9. 一種用於治療、控制或預防糖尿病之醫藥組成物，其包含惰性載劑以及如申請專利範圍第1項之化合物。
10. 如申請專利範圍第8項之化合物，其係選自下列組成的群組：



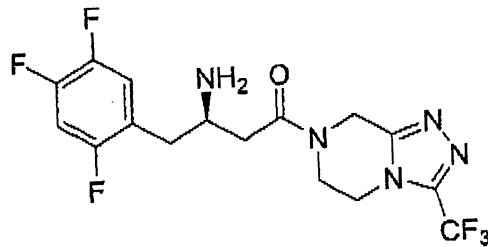
及

六、申請專利範圍



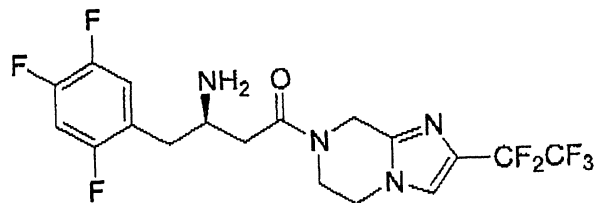
及其醫藥可接受性鹽。

11.如申請專利範圍第10項之化合物，其係為



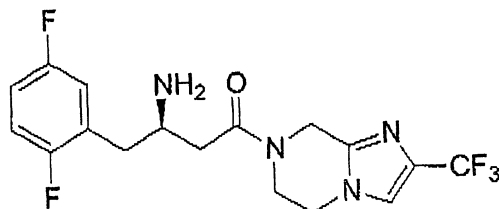
或其醫藥可接受性鹽。

12.如申請專利範圍第10項之化合物，其係為



或其醫藥可接受性鹽。

13.如申請專利範圍第10項之化合物，其係為



或其醫藥可接受性鹽。