

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權
1997年11月25日特願平9-323182

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

發明背景

本發明係關於一種治療及預防高尿酸血症之組成物及方法，其中活性成份為胰島素抗性促進物，一般稱為"胰島素敏感促進劑"。

高尿酸血症特色於血漿中含異常高量之尿酸。血漿中含7.0毫克/dl尿酸為飽和，若血中尿酸量因尿酸代謝異常而達到7.0毫克/dl或更高，則稱為"高尿酸血症"。當血中尿酸量超過特定標準，則尿酸會以尿酸單鈉鹽析出而沈澱於各種組織，如關節腔或腎。此沈澱會造成痛風，腎異常或血管病。高尿酸血症起因為尿酸排泄降低或生成過量尿酸或二者之組合。亦可源由其它疾病，如嘌呤酵素性代謝異常。其稱為"主要致因"。其它如血球性器官及腎異常，及投予如吡嘮噻胺或thiazide藥物亦可造成高尿酸血症，其稱為"次要致因"。

高尿酸血腎病造成之疾病含痛風（含急性痛風關節炎及慢性沙質性關節炎），尿結石，高尿酸血腎病（慢性痛風腎病，急性高尿酸血腎病）及Lesch-Nyhan症。

高尿酸血症（尤為痛風）之起始治療為投予止痛劑，如秋水仙鹼及/或止痛抗發炎劑，如吲哚美沙辛。長期治療高尿酸血症一般為控制飲食，如限制酒精攝取或控制卡路里攝取。然而，若飲食治療功用不夠充份，則可投予醫藥，如預防性投予如秋水仙鹼之止痛劑，或投予尿酸排泄刺激劑如丙磺舒，舒比唑酮，酮苯丁松，布可龍或茈布馬龍，或如別嘌呤之尿酸合成抑制劑。

五、發明說明 (▶)

近來，已研發胰島素敏感促進劑以防治糖尿病。此處"胰島素敏感促進劑"意指化合物其可無視於現有胰島素而改良失調之胰島素作用。"胰島素敏感促進劑"可含廣泛化合物。典型例子如各種噻唑啉二酮化合物，噁唑啉二酮化合物，異噁唑啉二酮化合物及噁二噻唑啉二酮化合物。其刊載如下：W0 94/01433 (=日本特開平 6-80667)，日本特開平 4-69383，W0 92/02520 (=日本特公平 (PCT) 6-500538)，W0 91/07107 (=日本特開平 3-170478=特公平 7-8862)，美國專利號碼 5132317 (=日本特開平 3-90071)，美國專利號碼 4897405 (=日本特開平 2-292272)，W0 89/08651 (=日本特開平 1-272574)，美國專利號碼 5061717，5120754，5223522 (=日本特開平 1-272573)，美國專利號碼 5002953，5194443，5232925，5260445 (=日本特開平 1-131169)，美國專利號碼 4918091 (=日本特開昭 64-13076)，美國專利號碼 4897393，4948900 (=日本特開昭 64-56675=日本特公平 5-5832)，美國專利號碼 4873255 (=日本特開昭 64-38090)，美國專利號碼 4703052 (=日本特開昭 61-271287=日本特公平 5-86953)，美國專利號碼 4687777 (=日本特開昭 61-267580=日本特公平 5-31079)，美國專利號碼 4725610 (=日本特開昭 61-85372=日本特公平 5-66956)，美國專利號碼 4572912 (=日本特開昭 60-51189=日本特公平 2-31079)，美國專利號碼 4461902 (=日本特開昭 58-118577=日本特公平 2-57546)，美國專利號碼 4287200，4340605，

五、發明說明(3)

4438141, 4444779 (=日本特開昭 55-22636=日本特公昭 62-42903), EP0708098A(日本特開平 9-48779), EP0676398A(=日本特開平 7-330728), W095/18125, EP0745600A, EP0332332A(=日本特開平 1-272574)及 EP0604983A(=日本特開平 6-24945)。

例如 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫嘧喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(此後稱為"妥格坐酮")為噻唑啉衍生物,其可增進胰島素作用且已知用於治療及預防糖尿病(Fujiwara等人,"糖尿病",37,1459(1988); Hofmann C.A.等人,"Diabetes Care",15,1075(1992))。已知此化合物具有抗氧化作用,因而可用以治療胰島素性糖尿病(I型糖尿病:IDDM("糖尿病",37(2),127-129(1994)))。

然而,並未曾報導上述化合物可用以治療及預防高尿酸血症。

曾報導投予CS-045(即妥格坐酮)及尿酸之臨床檢驗值。依此報導,投予妥格坐酮前,尿酸量為 4.7 ± 1.7 ,而投予後稍微降低至 4.4 ± 1.4 。此降低為正常範圍內,且不建議投予妥格坐酮可有效治療及預防高尿酸血症("Rinsho Iyaku(Clinical Medicine)",9,suppl.3(7月),14(1993))。

亦曾報導高尿酸血症及胰島素抗性之關聯。此報導僅建議二者之關聯但不曾提及胰島素敏感促進劑可治療及預防高尿酸血症("糖尿病",40,額外版,239,2P041

五、發明說明(4)

(1997), "Sougo Rinsho (Clinic All-round)", 46(8), 2128-2130(1997)及 "Mebio", 14(9), 90-96(1997))。

亦曾報導 1-(3-溴苯駢[b]呋喃-2-基磺醯基)-乙內醯脲(日本特開平 6-211675)或苯駢呋喃衍生物(日本特開昭 63-107971), 如 {[5-氯-3-(2-甲基)-4-氧-4H-1-苯駢呋喃-7-基]氧}乙酸乙酯可有效治療及預防高尿酸血症, 但其結構與本發明化合物不同。

我們相當異外地發現部份胰島素敏感促進劑化合物亦可治療及預防高尿酸血症。

發明簡結

本發明目的之一係提供治療及預防高尿酸血症之方法。

本發明另一目的係提供可治療及預防高尿酸血症之組成物。

本發明其它目的及優點將隨下列說明而知。

本發明因而提供治療及預防動物高尿酸血症之方法, 含投予該動物以可降低或預防高尿酸血症有效量之胰島素敏感促進劑。

本發明亦提供組成物以治療及預防動物高尿酸血症, 含有效量之胰島素敏感促進劑。

發明之詳細說明

本發明中所用胰島素敏感促進劑係選自一群含噻唑啉二酮化合物, 亞胺噻唑啉酮化合物, 二亞胺噻唑啉化合物, 硫酮噻唑啉酮化合物, 亞胺三唑化合物, 嘔唑啉二酮化合物, 異嘔唑啉二酮化合物及嘔二唑啉二酮化合物

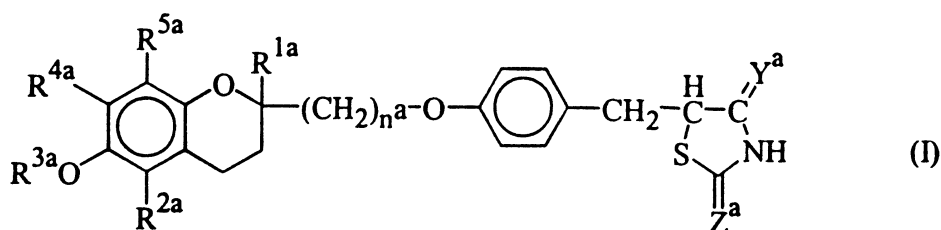
五、發明說明()

，宜為噻唑啉二酮化合物。亦含此化合物之製藥容許鹽。

本發明中可用胰島素敏感促進劑如：

(I) 日本特開昭 60-51189 (日本特公平 2-31079)，
美國專利號碼 4572912 及歐洲專利號碼 139421 中所述：

(1) 下列式 (I) 所示噻唑啉衍生物及其製藥容許鹽：



式中

R^{1a} 及 R^{2a} 為相同或不同且各為氫或 C_{1-5} 烷基；

R^{3a} 為氫， C_{1-6} 脂族酯基， C_{6-8} 環烷羰基，苄酯基或羧甲酯基其為未取代或取代以一以上選自如下取代基 χ ，雜環酯基其中雜環基含 4~7 個環原子且其中 1~3 個係選自 N, O 及 S 之雜原子，苯乙酯基，苯丙酯基，苯乙酯基或苯丙酯基取代以一以上鹵素，桂皮酯基， C_{2-7} 烷氧羰基或苄氧羰基；

該取代基 χ 為各烷基或硝基上含 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基，鹵素，胺基， C_{1-4} 單烷胺基，二 C_{1-4} 烷胺基或硝基；

R^{4a} 及 R^{5a} 為相同或不同且各為氫， C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基，或 R^{4a} 及 R^{5a} 共同表為 C_{1-4} 伸烷二氧基；

Y^a 及 Z^a 為相同或不同且各為氧或亞胺基；且

n^a 為 1~3 整數。

五、發明說明 (b)

上式 (I) 化合物中， R^{1a} ， R^{2a} ， R^{3a} ， R^{4a} ， R^{5a} ， Y^a ， Z^a 及 n^a 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (I) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於日本特開昭 60-51189 (日本特公平 2-31079)，美國專利號碼 4572912 及歐洲專利號碼 139421A，其刊物為參考資料。

詳言之，當 R^{1a} ， R^{2a} ， R^{4a} 或 R^{5a} 為烷基時，其可為直鏈或分枝 C_{1-5} 烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，1-乙基丙基及 2-乙基丙基。其中宜為 C_{1-4} 烷基，最宜為甲基。

當 R^{3a} 為 C_{1-6} 脂族醯基時，其可為直鏈或分枝者。如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基，異戊醯基及己戊醯基。

當 R^{3a} 為環烷羧基時，其可含 6~8 個碳原子 (即 5~7 個碳原子於環烷基)。如環戊羧基，環己羧基及環庚羧基。

當 R^{3a} 為雜環醯基，其可為雜環基結合至羧基。雜環基含 4~7 個環原子，宜為 5~6 個環原子，其中 1~3 個 (宜為 1~2 個且最宜為 1 個) 為選自 N, O 及 S 之雜原子。當雜環基含 3 個雜原子，宜皆為氮原子或 1 或 2 個為氮原子且另 2 或 1 個為氧及 / 或硫原子。雜環基宜為芳環。較佳雜環醯基含呋喃醯基 (宜為 2-呋喃醯基)，噻吩醯基 (宜為 3-噻吩醯基)，3-吡啶羧基 (菸鹼醯基) 及 4-吡啶羧基 (異菸鹼醯基)。

五、發明說明(7)

當 R^{3a} 為烷氧羰基，其可為直鏈或分枝烷氧羰基其含 1~6 個碳原子於烷氧基，即共含 2~7 個碳原子，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基及己氧羰基，其中宜為 C_{2-4} 烷氧羰基，最宜為乙氧羰基。

當取代基 x 為烷基，其可為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，其例子參見 R^{1a} 及 R^{2a} 中所例示。

當取代基 x 為烷氧基，其可為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基，最宜為甲氧基。

當取代基 x 為鹵素，其可為如 F, Cl, Br 或 I。

當取代基 x 為 C_{1-4} 胺基，其可為直鏈或分枝者，如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基，異丁胺基，第二丁胺基或第三丁胺基，最宜為甲胺基。

當取代基 x 為二烷胺基其中各烷基含 1~4 個碳原子，其可為直鏈或分枝者，如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基，二丁胺基，二異丁胺基，二第二丁胺基，二第三丁胺基，N-甲基-N-乙胺基，N-甲基-N-丙胺基，N-甲基-N-異丙胺基，N-甲基-N-丁胺基，N-乙基-N-丙胺基，N-乙基-N-異丙胺基，N-乙基-N-丁胺基，N-乙基-N-異丁胺基，N-乙基-N-第二丁胺基，N-乙基-N-第三丁胺基，N-丙基-N-異丙胺基，N-丙基-N-丁胺基，N-丙基-N-異丁胺基，N-丙基-N-第二丁胺基，N-丙基-N-

五、發明說明(8)

第三丁胺基，N-異丙基-N-丁胺基，N-異丙基-N-異丁胺基，N-異丙基-N-第二丁胺基，N-異丙基-N-第三丁胺基，N-丁基-N-異丁胺基，N-丁基-N-第二丁胺基，N-丁基-N-第三丁胺基，N-異丁基-N-第二丁胺基，N-異丁基-N-第三丁胺基及，N-第二丁基-N-第三丁胺基，其中宜為二甲胺基。

當 R^{4a} 或 R^{5a} 為烷氧基，其可為直鏈或分枝 C_{1-5} 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基及戊氧基，宜為 C_{1-4} 烷氧基且最宜為甲氧基。

當 R^{4a} 或 R^{5a} 為伸烷二氧基，其含 1~4 個碳原子，如亞甲二氧基，伸乙二氧基，伸丙二氧基，三亞甲二氧基及四亞甲二氧基，其中宜為亞甲二氧基及伸乙二氧基。

式(I)化合物之較佳例含：

- (2) 化合物其中 R^{1a} 為 C_{1-4} 烷基。
- (3) 化合物其中 R^{2a} 為氫或 C_{1-3} 烷基。
- (4) 化合物其中 R^{3a} 為氫， C_{1-4} 脂族醯基，未取代苄醯基或苯醯基或 C_{2-4} 烷氧羰基。
- (5) 化合物其中 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷基。
- (6) 化合物其中 R^{5a} 為氫或 C_{1-3} 烷基。
- (7) 化合物其中：

R^{1a} 為 C_{1-4} 烷基，

R^{2a} 為氫或 C_{1-3} 烷基，

R^{3a} 為氫， C_{1-4} 脂族醯基，未取代苄醯基或苯醯基或

五、發明說明(9)

C₂₋₄ 烷 氧 羰 基 ,

R^{4a} 為 C₁₋₄ 烷基 , 且

R^{5a} 為 氫 或 C₁₋₃ 烷基 。

(8) 化 合 物 其 中 R^{3a} 為 氫 , 乙 醯 基 , 苄 醯 基 或 乙 氧 羰 基 。

(9) 化 合 物 其 中 :

R^{1a} 為 C₁₋₄ 烷基 ,

R^{2a} 為 氫 或 C₁₋₃ 烷基 ,

R^{3a} 為 氫 , 乙 醯 基 , 苄 醯 基 或 乙 氧 羰 基 ,

R^{4a} 為 C₁₋₄ 烷基 , 且

R^{5a} 為 氫 或 C₁₋₃ 烷基 。

(10) 化 合 物 其 中 R^{1a} 為 甲 基 。

(11) 化 合 物 其 中 R^{2a} 為 氫 或 甲 基 。

(12) 化 合 物 其 中 R^{3a} 為 氫 , 乙 醯 基 或 乙 氧 羰 基 。

(13) 化 合 物 其 中 R^{4a} 為 甲 基 或 第 三 丁 基 。

(14) 化 合 物 其 中 R^{5a} 為 氫 或 甲 基 。

(15) 化 合 物 其 中 :

R^{1a} 為 甲 基 ,

R^{2a} 為 氫 或 甲 基 ,

R^{3a} 為 氫 , 乙 醯 基 或 乙 氧 羰 基 ,

R^{4a} 為 甲 基 或 第 三 丁 基 , 且

R^{5a} 為 氫 或 甲 基 。

(16) 化 合 物 選 自 :

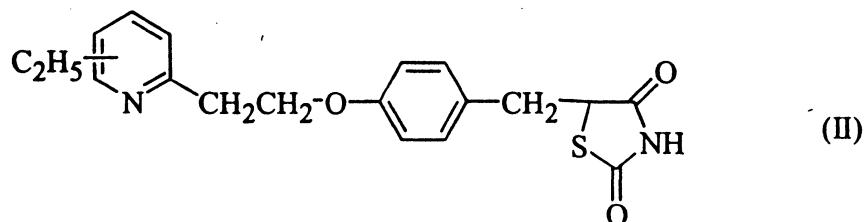
i) 5-[4-(6-經基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲
氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(妥格坐酮)

五、發明說明 (10)

- ii) 5-[4-(6-羥基-2-甲基-7-第三丁苯駢二氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮
- iii) 5-[4-(6-羥基-2-乙基-5,7,8-三甲苯駢二氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮
- iv) 5-[4-(6-羥基-2-異丁基-5,7,8-三甲苯駢二氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮
- v) 5-[4-(6-乙醯氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮, 及
- vi) 5-[4-(6-乙氧羰氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮。

(II)日本特開昭 61-267580 (日本特公平 5-66956) 及美國專利號碼 4687777 中所述:

(1)下列式 (II)所示噻唑啉衍生物及其製藥容許鹽:



上式 (II) 化合物中, 詳細製藥容許鹽種類, 製備方法, 化合物例及製備例子如日本特開昭 61-267580 (日本特開平 5-66956) 及美國專利號碼 4 687 777 所述, 其刊物為參考資料。

式 (II) 化合物之較佳例含:

(2) 化合物係選自

- i) 5-{4-[2-(3-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}噻唑啉-2

五、發明說明()

, 4-二 酮 ,

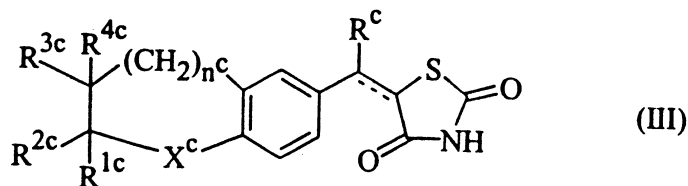
ii) 5-{4-[2-(4-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}噻唑啉-2,4-二 酮 ,

iii) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}噻唑啉-2,4-二 酮 (此後稱為"比格坐酮") 及

iv) 5-{4-[2-(6-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}噻唑啉-2,4-二 酮 。

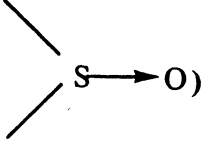
(III) 日本特開昭 61-271287 (日本特公平 5-86953) 及美國專利號碼 4703052 述及 :

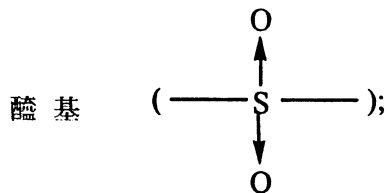
(1) 式 (III) 化合物及其製藥容許鹽



式中 --- 表為單鍵或雙鍵 ;

n^c 為 0, 1, 或 2 ;

X^c 為氧原子, 硫原子, 亞磺醯基 () 或磺



R^c 為氫, 甲基或乙基 ;

R^{1c} 為 C_{5-7} 環烷基, C_{5-7} 環烷基且取代以甲基, 吡

五、發明說明 (12)

啖基，嘧吩基，呋喃基，萘基，對聯苯基，四氫呋喃基，四氫嘧吩基，四氫吡喃基， $C_6H_4W^{2c}$ 之基：

[式中 W^{2c} 為 氫， 羥基， 鹵素 (如 F, Cl 或 Br)， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷硫基]， 或 $alk-W^{2c}$ 之基：

式中 alk 為 C_{1-6} 亞烷基， 亞乙基或亞異丙基， W^{2c} 為 氫， 羥基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基， 吡啶基， 呋喃基， 嘧吩基， 四氫呋喃基， 四氫嘧吩基， 萘基， C_{5-7} 環烷基或 $C_6H_4W^{2c}$ 之基， 其中 W^{2c} 之定義如上；

R^{2c} 為 氫 或 甲 基；

R^{3c} 為 氫， C_{1-6} 烷基， $C_6H_4W^{2c}$ 之基

其中 W^{2c} 之定義如上

或 苄基；

R^{4c} 為 氫，

或

R^{1c} 及 R^{2c} 共形成 C_{4-6} 伸烷基， 而 R^{3c} 及 R^{4c} 皆為 氫；

或

R^{3c} 及 R^{4c} 共形成 C_{4-6} 伸烷基， 而 R^{1c} 及 R^{2c} 皆為 氫；

或

R^{2c} 及 R^{3c} 共形成 C_{3-4} 伸烷基， 而 R^{1c} 及 R^{4c} 皆為 氫；

上式 (III) 化合物中， R^{1c} ， R^{2c} ， R^{3c} ， W^{1c} ， W^{2c} 及 alk 之定義， 製藥容許鹽種類， 製備式 (III) 化合物之方法及製備例子詳述於日本特開昭 61-271287 (日本特公平 5-86953) 及美國專利號碼 4703052， 其刊物為參考資料。

如當 R^{1c} 或 W^{1c} 為環烷基， 其可為環戊基， 環己基或環

五、發明說明 (10)

庚基。

當 R^{2c} 為烷基或烷氧基或 W^{1c} 為烷氧基，其可為如上述取代基 x 中所例示。

當 W 或 W^{2c} 為烷硫基，其可為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基及第三丁硫基，最宜為甲硫基。

當 alk 為 C_{1-6} 伸烷基，其可為直鏈或分枝基且含 1~6 個碳原子，如亞甲基，甲基亞甲基，伸乙基，亞乙基，伸丙基，亞異丙基，亞丙基，三亞甲基，四亞甲基，1-甲基三亞甲基，2-甲基三亞甲基，3-甲基三亞甲基，五亞甲基，六亞甲基，1,1-二甲基三亞甲基，2,2-二甲基三亞甲基，1,1-二甲基四亞甲基及 2,2-二甲基四亞甲基，其中宜為直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷基，更宜為亞甲基或伸乙基。

當 R^{3c} 為 C_{1-6} 烷基，其可為直鏈或分枝基且含 1~6 個碳原子（宜為含 1~4 個碳原子），如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，2-甲基丁基，1-乙基丙基，己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3,3-二甲丁基，2,2-二甲丁基，1,1-二甲丁基，1,2-二甲丁基，1,3-二甲丁基，2,3-二甲丁基及 2-乙基丁基。其中宜為 C_{1-4} 烷基，更宜為甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基及異丁基，最宜為甲基。

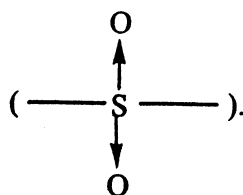
當 R^{1c} 與 R^{2c} 或 R^{2c} 與 R^{3c} 或 R^{3c} 與 R^{4c} 為 C_{4-6} 伸烷基，

五、發明說明 (15)

R^{1c} 及 R^{4c} 各為氫且 X^c 為氧。

(8) 如 (2) 所述化合物其中 (a) R^{1c} 及 R^{2c} 共形成五亞甲基， R^{3c} 及 R^{4c} 各為氫且 X^c 為氧；或 (b) R^{3c} 及 R^{4c} 共形成五亞甲基， R^{1c} 及 R^{2c} 各為氫且 X^c 為氧。

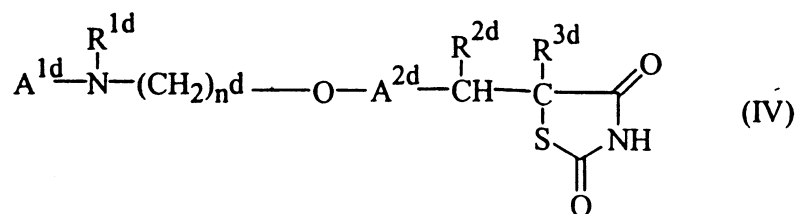
(9) 如 (3) 所述化合物其中 n^c 為 0， R^{1c} 為氫，甲基或苄基且 X^c 為硫原子或磺基



(IV) 日本特開平 1-131169 或美國專利號碼 5002953,

5194443, 5232925 或 5260445 中所述：

(1) 式 (IV) 化合物或其製藥容許鹽：



式中

A^{1d} 為已取代或未取代芳族雜環基，

R^{1d} 為氫，烷基，醯基，芳烷基（該芳烷基中芳基部份可已取代或未取代）或已取代或未取代芳基，

R^{2d} 及 R^{3d} 各為氫或共形成鍵結，

A^{2d} 為苯環其可含不高於 5 個取代基；且

n^d 為 2 ~ 6 整數。

五、發明說明 (16)

上式 (IV) 化合物中， A^{1d} ， R^{1d} ， R^{2d} ， R^{3d} ， A^{2d} 及 n^d 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (IV) 化合物之方法，製備例子及較佳化合物詳述於日本特開平 1-131169 或美國專利號碼 5002953，5194443，5232925 或 5260445，其刊物為參考資料。

如當 A^{1d} 為已取代或未取代芳族雜環基，其可為含 5~7 個環原子之單芳環，其中 1~3 個為選自氮，氧及硫之雜原子，或為連結環其中一以上環為如上述芳族雜環或為芳族雜環基或碳環芳基。當芳族雜環基中含 3 個雜原子，宜皆為氮原子或一或二個為氮原子且剩下二個或一個為氧及 / 或硫原子。

該單環芳族雜環基之例子含呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡啶基，咪唑基，嘧啶基，異嘧啶基，噻唑基，異噻唑基，1,2,3-嘧二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡喃基，吡啶基，噻吩基，噻吩基及吡喃基。宜為 5~7 員芳族雜環基其含一以上氮原子且任意含 1 個額外氮，氧或硫原子。如吡咯基，吡啶基，咪唑基，嘧啶基，異嘧啶基，噻唑基，異噻唑基，1,2,3-嘧二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡喃基，噻吩基及吡喃基。其中更宜為吡喃基，咪唑基，嘧啶基，吡喃基及噻唑基。

上述各種芳族雜環基可與另一環形成稠合環，此稠合環之例子含吡喃基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基，苯駢嘧啶基，苯駢咪唑基，異噻啉基，噻啉基及噻啉基。

五、發明說明(、7)

此芳族雜環基可為未取代或取代以一以上取代基選自定義及例示如下之取代基 π 。取代基數目並無限制，但受限於可取代基位置之數目及立體效應。然而，當此基為已取代，則宜為1~3個。

取代基 π 係選自：

鹵素如氟，氯，溴或碘；

如上述 R^{3c} 定義及例示之 C_{1-6} 烷基；

C_{1-6} 鹵烷基，其為定義及例示如上述 R^{3c} 之烷基取代以一以上如上述鹵素，如氟甲基，氯甲基，溴甲基，碘甲基，三氟甲基，三氯甲基，2-氟乙基，2-氯乙基，2-溴乙基，2-碘乙基，2,2,2-三氟乙基，2,2-二氟乙基，2,2,2-三氯乙基，2,2-二氯乙基，2,2-二溴乙基，3-氟丙基，4-氯丁基，5-氟戊基及6-氟己基；

C_{1-6} 烷氧基，其可為直鏈或分枝且含1~6個碳原子，宜含1~4個碳原子，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，2-甲基丁氧基，1-乙基丙氧基，己氧基，4-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，1-甲基戊氧基，3,3-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，1,1-二甲基丁氧基，1,2-二甲基丁氧基，1,3-二甲基丁氧基，2,3-二甲基丁氧基及2-乙基丁氧基，其中宜為 C_{1-4} 烷氧基，尤為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，

五、發明說明 (18)

丁氧基及異丁氧基，最宜為甲氧基；

C₁₋₆ 脂族羧醯基，如下 R^{1d} 所定義及例示者；

C₁₋₆ 烷磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，異丙磺醯基，丁磺醯基，異丁磺醯基，第二丁磺醯基，第三丁磺醯基，戊磺醯基，異戊磺醯基，新戊磺醯基，2-甲基丁磺醯基，1-乙基丙磺醯基，己磺醯基，4-甲基戊磺醯基，3-甲基戊磺醯基，2-甲基戊磺醯基，1-甲基戊磺醯基，3,3-二甲丁磺醯基，2,2-二甲丁磺醯基，1,1-二甲丁磺醯基，1,2-二甲丁磺醯基，1,3-二甲丁磺醯基，2,3-二甲丁磺醯基及2-乙基丁磺醯基；

C₁₋₆ 鹵烷磺醯基，如氟甲磺醯基，氯甲磺醯基，溴甲磺醯基，碘甲磺醯基，三氟甲磺醯基，三氯甲磺醯基，2-氟乙磺醯基，2-氯乙磺醯基，2-溴乙磺醯基，2-碘乙磺醯基，2,2,2-三氟乙磺醯基，2,2-二氟乙磺醯基，2,2,2-三氯乙磺醯基，2,2-二氯乙磺醯基，2,2-二溴乙磺醯基，3-氟丙磺醯基，4-氯丁磺醯基，5-氟戊磺醯基及6-氟己磺醯基；

羥基，羧基；

烷氧羰基其烷氧基含1~6個碳原子，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新戊氧羰基，2-甲基丁氧羰基，1-乙基丙氧羰基，己氧羰基，4-甲基戊氧羰基，3-

五、發明說明 (19)

甲基戊氧羰基，2-甲基戊氧羰基，1-甲基戊氧羰基，3,3-二甲丁氧羰基，2,2-二甲丁氧羰基，1,1-二甲丁氧羰基，1,2-二甲丁氧羰基，1,3-二甲丁氧羰基，2,3-二甲丁氧羰基及2-乙基丁氧羰基，其中宜為C₂₋₅烷氧羰基，尤為甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基及異丁氧羰基，最宜為甲氧羰基；

C₁₋₆ 醯胺基，其中醯基可如 R^{1d} 所示 C₁₋₅ 醯基；

C₁₋₆ 烷磺醯胺基，其中烷磺醯基可如上述任何烷磺醯基；

C₁₋₅ 鹵烷磺醯胺基，其中鹵烷磺醯基可如上述任何鹵烷磺醯基；

胺基，氰基，及

伸烷二氧基，如 R^{4a} 所定義及例示者；

C₁₋₈ 伸烷基（形成環烷基結合以芳基或雜環），其可為任何上述 alk 所定義及例示伸烷基，及較高基如六亞甲基及八亞甲基。

當 R^{1d} 為烷基時，宜含 1~6 個碳原子，且可為任何上述 R^{3c} 所定義及例示者。

當 R^{1d} 為醯基時，可為：

脂族醯基，宜為含 1~25 個碳原子之烷醯基，更宜含 1~20 個碳原子，又宜含 1~6 個碳原子，最宜含 1~4 個碳原子（如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基，異戊醯基，己醯基

五、發明說明(20)

，庚醯基，辛醯基，十二醯基，十四醯基，十三醯基，十六醯基及硬脂醯基，其中最宜為乙醯基）； C_{2-6} 鹵化烷醯基，尤為鹵化乙醯基（如氯乙醯基，二氯乙醯基，三氯乙醯基及三氟乙醯基）；低烷氧烷醯基，其中烷氧基含1~5個碳原子，宜含1~3個碳原子，且烷醯基含2~6個碳原子且宜為乙醯基（如甲氧乙醯基）；或此基之未飽和類似基，尤為 C_{3-6} 稀醯基或炔醯基（如乙烯醯基，甲基乙烯醯基，丙烯醯基，巴豆醯基，異巴豆醯基及(E)-2-甲基-2-丁烯醯基）；

芳族醯基，宜為芳族羰基其中芳基含6~14個（宜為6~10個，更宜為6或10個，且最宜為6個）環碳原子且為碳環基，其為未取代或含1~5個，宜為1~3個取代基選自一群定義如上取代基 π ，宜為：未取代基（如苄醯基， α -萘醯基及 β -萘醯基）；鹵化芳羰基（如2-溴苄醯基及4-氯苄醯基）；取代以低烷基之芳羰基，其中各烷基取代基含1~5個，宜為1~4個碳原子（如2,4,6-三甲苄醯基及4-甲苯醯基）；取代以低烷氧基之芳羰基，其中各烷氧基取代基含1~5個，宜為1~4個碳原子（如4-甲氧苄基）；取代以硝基之芳羰基（如4-硝苄醯基及2-硝苄醯基）；取代以低烷氧羰基之芳羰基，其中各烷氧羰基取代基含2~6個碳原子（如2-(甲氧羰基)苄醯基）；或取代以芳基之芳羰基，其中芳基取代基定義如上，但

五、發明說明 (>1)

當再取代以另一個芳基時，芳基不本身取代以芳基（如 4-苯基苄醯基）；

烷氧羰基，宜含 2~7 個（更宜為 2~5 個）碳原子，其可未取代（如甲氧羰基，乙氧羰基，第三丁氧羰基及異丁氧羰基）或取代以鹵素或三取代以矽烷基，如三（低烷矽烷基）（如 2,2,2-三氯乙氧羰基及 2-三甲矽烷乙氧羰基）；

烯氧羰基，其中烯基含 2~6 個（宜為 2~4 個）碳原子，如乙烯氧羰基及烯丙氧羰基；及

芳烷氧羰基，其中芳烷基定義及例示如下，其中芳環若為已取代，宜含 1~2 個低烷氧基或硝基取代基（如苄氧羰基，4-甲氧苄氧羰基，3,4-二甲氧苄氧羰基，2-硝苄氧羰基及 4-硝苄氧羰基）。

當 R^{1d} 為芳烷基時，宜為 C_{1-6} 烷基取代以一以上（宜為 1~3 個）芳基，其本身可取代以一以上（宜為 1~3 個）取代基選自定義如上之取代基 π 。芳烷基之較佳例為烷基含 1~4 個（宜為 1~3 個且最宜為 1~2 個）碳原子，其可取代以 1~3 個芳基，其可為未取代基（如苄基，苯乙基，1-苯乙基，3-苯乙基， α -萘甲基， β -萘甲基，二苯甲基，三苯甲基， α -萘二苯甲基及 9-蒽甲基）或芳基上取代以低烷基，低烷氧基，硝基，鹵素，氰基，或 C_{1-3} 伸烷二氧基，宜為亞甲氧基，（如 4-甲苄基，2,4,6-三苄基，3,4,5-三苄基，4-甲氧苄基，4-甲氧苯基，二苯甲基，2-硝苄基，4-硝苄基，4-氯苄醯基，4-溴苄

五、發明說明 (>>)

基，4-氟苄基，4-氟苄二苯甲基，雙(2-硝苯基)甲基及向日葵基)。

當 R^{1d} 為已取代或未取代芳基，其為含 6~14 個 (宜為 6~10 個，最宜為 6 或 10 個) 環碳原子之碳環芳基。此基可含單芳環或二個以上結合芳環。此基可為未取代或取代以一以上取代基選自定義如上之取代基 π 。取代基數目並無特限，但受限於可取代基位置之數目及立體效應。然而，當此基為已取代，則宜為 1~3 個。未取代基例如苯基，1-萘基，2-萘基，茚基，菲烯基及蒽基，其中宜為苯基及萘基，最宜為苯基。

已取代基之例如 2-甲氧苯基，3-甲氧苯基，4-甲氧苯基，2,4-二甲氧苯基，2,3-二甲氧苯基，2,5-二甲氧苯基，3,4-二甲氧苯基，3,5-二甲氧苯基，2,6-二甲氧苯基，3,4,5-三甲氧苯基，2,4,5-三甲氧苯基，2,3,4-三甲氧苯基，2,3,5-三甲氧苯基，2,3,6-三甲氧苯基，2,4,6-三甲氧苯基，2-乙氧苯基，3-乙氧苯基，4-乙氧苯基，2-異丙氧苯基，3-異丙氧苯基，4-異丙氧苯基，2-甲基苯基，3-甲基苯基，4-甲基苯基，2,4-二甲基苯基，2,3-二甲基苯基，2,5-二甲基苯基，3,4-二甲基苯基，3,5-二甲基苯基，2,6-二甲基苯基，3,4,5-三甲基苯基，2,4,5-三甲基苯基，2,3,4-三甲基苯基，2,3,5-三甲基苯基，2,3,6-三甲基苯基，2,4,6-三甲基苯基，2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，2,4-二氯苯基，2,3-二氯苯基，2,5-二氯苯基，3,4-二氯苯基，3,5-二氯苯基

五、發明說明 (2)

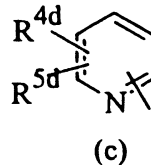
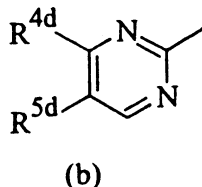
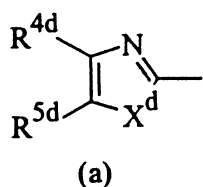
， 2,6-二氯苯基， 3,4,5-三氯苯基， 2,4,5-三氯苯基， 2,3,4-三氯苯基， 2,3,5-三氯苯基， 2,3,6-三氯苯基， 2,4,6-三氯苯基， 2-氟苯基， 3-氟苯基， 4-氟苯基， 2,4-二氟苯基， 2,3-二氟苯基， 3,4-二氟苯基， 3,5-二氟苯基， 2,6-二氟苯基， 3,4,5-三氟苯基， 2,4,5-三氟苯基， 2-三氟甲基苯基， 3-三氟甲基苯基， 4-三氟甲基苯基， 2,4-雙(三氟甲基)苯基， 2,3-雙(三氟甲基)苯基， 3,4-雙(三氟甲基)苯基， 3,5-雙(三氟甲基)苯基， 2,6-雙(三氟甲基)苯基， 3,4,5-三(三氟甲基)苯基， 2,4,5-三(三氟甲基)苯基， 2-乙醯胺苯基， 3-乙醯胺苯基， 4-乙醯胺苯基， 2-甲氧羰苯基， 3-甲氧羰苯基及 4-甲氧羰苯基。

當 A^{2d} 為含最多 5 個取代基之苯環，宜選自定義如上之取代基 π 。

式 (IV) 化合物之較佳例子含：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中 A^{1d} 為已取代或未取代單環或結合芳族雜環，其含不多於 4 個選自氧，硫及氮之雜原子。

(3) 如 (1) 或 (2) 中所述化合物，其中 A^{1d} 為下式 (a), (b) 或 (c) 之基：



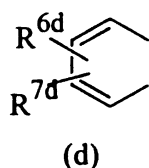
其中 R^{4d} 及 R^{5d} 各為氫，烷基或已取代或未取代芳基；或

五、發明說明 (24)

R^{4d} 及 R^{5d} 與相連碳原子共形成苯環，且苯環中各碳原子可為已取代或未取代；且式 (a) 中 X^d 為氧或硫原子。

(4) 如 (3) 中所述化合物，其中 R^{4d} 及 R^{5d} 各為氫，烷基或已取代或未取代苯基。

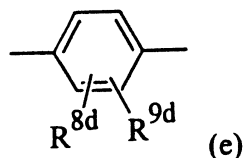
(5) 如 (3) 中所述化合物，其中 R^{4d} 及 R^{5d} 共形成下式 (d) 之基：



式中 R^{6d} 及 R^{7d} 各為氫，鹵素，已取代或未取代烷基或烷氧基。

(6) 如 (5) 中所述化合物，其中 R^{6d} 及 R^{7d} 各為氫。

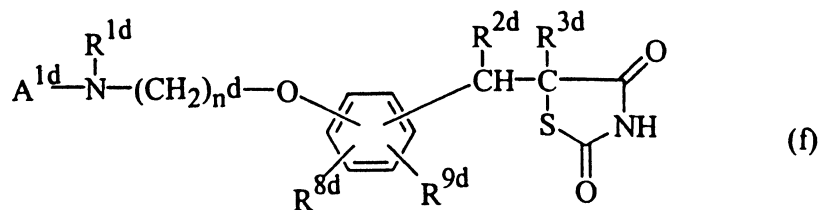
(7) 如 (1) ~ (6) 中所述任一化合物，其中 A^{2d} 為下式 (e) 之基：



式中 R^{8d} 及 R^{9d} 各為氫，鹵素，已取代或未取代烷基或烷氧基。

(8) 如 (7) 中所述化合物，其中 R^{8d} 及 R^{9d} 各為氫。

(9) 如 (1) 中所述化合物及其製藥容許鹽，其如式 (f) 所示：



五、發明說明 (ㄨ)

(式中 A^{1d} , R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} 及 n^d 之定義如上述 (1) 式 (IV) 所示且 R^{8d} 及 R^{9d} 之定義如 (7) 之式 (e) 所示) 。

(10) 如 (1) ~ (9) 中所述任一化合物, 其中 n^d 為 2 或 3 整數。

(11) 如 (1) ~ (10) 中所述任一化合物, 其中 R^{1d} 為甲基。

(12) 如 (1) 中所述化合物其係選自:

i) 5-(4-{2-[N-(2-苯駢噻唑基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

ii) 5-(4-{2-[N-(2-噻啉基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

iii) 5-(4-{2-[N-(4,5-二甲噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

iv) 5-{4-[2-(N-甲基-N-噻啉-2-基胺基)乙氧基]苄基}噻唑啉-2,4-二酮,

v) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-苯噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

vi) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-苯基-5-甲噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

vii) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-甲基-5-苯噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

viii) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(5-苯噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

ix) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4,5-二甲噻啉-2-基)胺基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮,

五、發明說明 (ㄅ)

x) 5-{4-[2-(2-噻啉胺基)乙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮,

xi) 5-{4-[2-(N-乙醯基-N-噻啉-2-基胺基)乙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮,

xii) 5-{4-[2-(N-苯駢噻啉-2-基-N-苄胺基)乙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮,

xiii) 5-{4-[3-(N-甲基-N-苯駢噻啉-2-基胺基)丙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮, 及

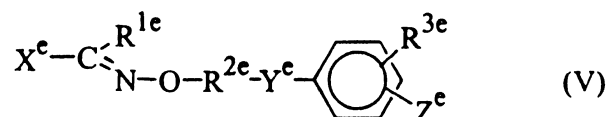
xiv) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啉-2-基胺基)乙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮 (此後稱為"羅格坐酮")

(13) 如(1)中所述化合物, 其為5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啉-2-基胺基)乙氧基]苄基}噻啉啞-2,4-二酮 (羅格坐酮)

(2)~(1)中, R^{4d} , R^{5d} , R^{6d} , R^{7d} , R^{8d} 及 R^{9d} 之定義詳述於如日本特開平 1-131169 或美國專利號碼 5002953, 5194443, 5232925 或 5260445, 其刊物為參考資料。

(V) 日本特開平 9-48779 及歐洲專利公報號碼 708098 中述及:

(1) 式 (V) 之衍生物及其製藥容許鹽:



式中

R^{1c} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基,

五、發明說明 (7)

R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-6} 伸烷基，

R^{3e} 為氫，直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，鹵素，硝基，胺基，直鏈或分枝 C_{1-4} 單烷胺基，直鏈或分枝二烷胺基，其中各烷基含 1~4 個碳原子， C_{6-10} 芳基或 C_{7-12} 芳烷基，

X^a 為 C_{6-10} 芳基，其為未取代或取代以 1~3 個定義如下之取代基 α ，或雜環基其為未取代或取代以 1~3 個定義如下之取代基 α 。

該取代基 α 為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 羥基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 醯氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基，(vii) 直鏈或分枝 C_{7-12} 芳烷氧基，(viii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(ix) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(x) 鹵素，(xi) 硝基，(xii) 胺基，(xiii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 單烷氧基，(xiv) 直鏈或分枝二烷胺基，其中各烷基含 1~4 個碳原子，(xv) C_{7-12} 芳烷基，(xvi) C_{6-10} 芳基，其為未取代或取代以一以上定義如下之取代基 β ，(xvii) C_{6-10} 芳氧基，其為未取代或取代以一以上定義如下之取代基 β ，(xviii) C_{6-10} 芳硫基，其為未取代或取代以一以上定義如下之取代基 β ，(xix) C_{6-10} 芳磺醯基，其為未取代或取代以一以上定義如下之取代基 β ，(xx) C_{6-10} 芳磺醯胺基，其為未取代或取代以一以上定義如下之取代基 β ，其中胺

五、發明說明 (8)

基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(xxi) 雜芳基，(xxii) 雜芳氧基，(xxiii) 雜芳硫基，(xxiv) 雜芳磺基，或 (xxv) 雜芳磺胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基；

該取代基 β 為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，或直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基；

$Y^{\ominus}$ 為氧原子，硫原子或 $>N-R^{4e}$ 之基（其中 R 為氫，直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，或直鏈或分枝 C_{1-8} 酯基）；且 $Z^{\ominus}$ 為 2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或 3,5-二氧嘧啶-2-基甲基。

式 (v) 化合物中， R^{1e} ， R^{2e} ， R^{3e} ， R^{4e} ， α ， β ， $X^{\ominus}$ ， $Y^{\ominus}$ 及 $Z^{\ominus}$ 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (v) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於日本特開平 9-48779 及歐洲專利公報號碼 708098A，其刊物為參考資料。

如當 R^{3e} ，取代基 α 或取代基 β 為 C_{1-4} 烷氧基或鹵素，或當 R^{3e} 或取代基 α 為單或二-烷胺基，其可如上述取代基 x 之定義及例示。

當 R^{3e} ，取代基 α 或取代基 β 為伸烷二氧基，其可如上述 R^{4a} 及 R^{5a} 之定義及例示。

當 R^{3e} 或取代基 α 為烷硫基，其可如上述 W^{2c} 之定義及例示。

五、發明說明 (29)

當 R^{3e} ，取代基 α ，取代基 β 或 R^{4e} 為 C_{1-6} 烷基伸烷二氧基，其可如上述 R^{3c} 之定義及例示。

當 X^e 或取代基 α 為雜環基，其可如上述 A1d 之定義及例示之雜環基。

當 R^{3e} 或取代基 α 為芳烷基，或 R^{3e} ， X^e 或取代基 α 為芳基，其可如上述 R^{1d} 之定義及例示。

當 R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-6} 伸烷基，其可如上述 alk 之定義及例示之伸烷基。

當取代基 α 或取代基 β 為鹵烷基，烷基部份可為直鏈或分枝烷基含 1~6 個碳原子，宜含 1~3 個碳原子。鹵原子數目無特限，但受限於可取代基位置之數目；但一般宜為 1~3 個鹵原子。如三氟甲基，三氯甲基，二氟甲基，二氯甲基，二溴甲基，氟甲基，氯甲基，溴甲基，碘甲基，2,2,2-三氯乙基，2,2,2-三氟乙基，2-溴乙基，2-氯乙基，2-氟乙基，2-碘乙基，2,2-二溴乙基，3-溴丙基，3-氯丙基，3-氟丙基，3-碘丙基，4-溴丁基，4-氯丁基，4-氟丁基，4-碘丁基，5-溴戊基，5-氯戊基，5-氟戊基，5-碘戊基，6-溴己基，6-氯己基，6-氟己基及 6-碘己基，其中宜為三氟甲基，2-溴乙基，2-氯乙基及 2-氟乙基。

當取代基 α 為醯氧基，其可含 1~4 個碳原子且可為直鏈或分枝脂族基。如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基及異丁醯氧基。

當取代基 α 為芳烷氧基，芳氧基，芳硫基，芳磺醯基

五、發明說明(20)

，芳磺醯胺基，雜芳氧基，雜芳硫基，雜芳磺醯基或雜芳磺醯胺基時，芳烷基，芳基或雜芳基可如上述所定義及例示。

當取代基 α 為 C_{1-8} 醯基，其宜為脂族或環芳基，如：

脂族醯基，宜為：含 1~8 個碳原子之烷醯基，更宜含 1~6 個碳原子，最宜含 1~4 個碳原子，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基，異戊醯基及辛醯基，庚醯基及辛醯基，其中最宜為乙醯基； C_{2-6} 鹵化烷醯基，尤為鹵化乙醯基，如氯乙醯基，二氯乙醯基，三氯乙醯基及三氟乙醯基；低烷氧烷醯基，其中烷氧基含 1~5 個碳原子，宜含 1~3 個碳原子，且烷醯基含 2~6 個碳原子且宜為乙醯基，如甲氧乙醯基；及此基之未飽和類似基，尤為 C_{3-6} 烯醯基或炔醯基，如乙烯醯基，甲基乙烯醯基，丙烯醯基，巴豆醯基，異巴豆醯基及 (E)-2-甲基-2-丁烯醯基；及

芳族醯基，宜為芳族羰基如苄醯基， α -萘醯基及 β -萘醯基；鹵化芳羰基如 2-溴苄醯基及 4-氯苄醯基；取代以低烷基之芳羰基如 4-甲苯醯基；取代以低烷氧基之芳羰基，如 4-甲氧苯基；取代以硝基之芳羰基如 4-硝苄醯基及 2-硝苄醯基；及取代以低烷氧羰基之芳羰基，如 2-(甲氧羰基)苄醯基。

式 (V) 化合物宜為：

五、發明說明 (21)

(2) 如(1)中所述化合物，其中 R^{1e} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基。

(3) 如(1)中所述化合物，其中 R^{1e} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-3} 烷基。

(4) 如(1)中所述化合物，其中 R^{1e} 為氫，甲基或乙基。

(5) 如(1)中所述化合物，其中 R^{1e} 為甲基或乙基。

(6) 如(1)中所述化合物，其中 R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-5} 伸烷基。

(7) 如(1)中所述化合物，其中 R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-3} 伸烷基。

(8) 如(1)中所述化合物，其中 R^{2e} 為伸乙基，三亞甲基或甲基伸乙基。

(9) 如(1)中所述化合物，其中 R^{2e} 為伸乙基。

(10) 如(1)中所述化合物，其中 R^{3e} 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，甲氧基，乙氧基，甲硫基，乙硫基或鹵素。

(11) 如(1)中所述化合物，其中 R^{3e} 為氫。

(12) 如(1)中所述化合物，其中 X^e 為 C_{6-10} 芳基，其可為未取代或已取代以 1~3 個取代基選自取代基 α 或含 5~10 個環原子之雜芳基（其可含 1 或 2 個環），其中 1~3 個為選自氮，氧及硫之雜原子且其可為未取代或已取代以 1~3 個選自取代基 α 取代基。

該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 羥基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 醯氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 直鏈或分枝

五、發明說明 (32)

C₁₋₄ 伸烷二氧基，(vii)直鏈或分枝 C₇₋₁₂ 芳烷氧基，(viii)直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷硫基，(ix)直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷磺基，(x)鹵素，(xi)C₇₋₁₂ 芳烷基，(xii)苯基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiii)苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiv)苯硫基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xv)苯磺基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xvi)苯磺酰胺基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，且其中胺基上之氮原子為未取代或取代以一以上直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，(xvii)呋喃基，噻吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基或吡啶磺基，(xviii)咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，(xix)吡啶磺酰胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基；且

該取代基 β 為直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，直鏈或分枝 C₁₋₄ 鹵烷基，直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷氧基，鹵素或直鏈或分枝 C₁₋₄ 伸烷二氧基。

(13)如(1)中所述化合物，其中 X^o 為 C₆₋₁₀ 芳基，其可為未取代或已取代以 1~3 個取代基選自取代基 α 或含 5~10 個環原子之雜芳基（其可含 1 或 2 個環），其中 1~3 個為選自氮，氧及硫之雜原子且其可為未取代或已取代以 1~3 個選自取代基 α 取代基。

五、發明說明 (ㄅ)

該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 經基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷醯氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基，(vii) 直鏈或分枝 C_{7-12} 芳烷氧基，(viii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(ix) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(x) 氟，氯或溴，(xi) C_{7-12} 芳烷基，(xii) 苯基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiii) 苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiv) 苯硫基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xv) 苯磺醯基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xvi) 苯磺醯胺基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，且其中胺基上之氮原子為未取代或取代以一以上直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(xvii) 呋喃基，噻吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基或吡啶磺醯基，(xviii) 咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，及 / 或 (xix) 吡啶磺醯胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基；且

該取代基 β 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素或直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基。

(14) 如 (1) 中所述化合物，其中 $X^{\ominus}$ 為苯基，萘基，咪唑基，噁唑基，吡啶基，吡啶基，噻吩基，噻吩基或異噻吩基，其

五、發明說明 (24)

為未取代或取代以 1~3 個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 經基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷醯氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 亞甲二氧基，(vii) C_{7-12} 芳烷基，(viii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(ix) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(x) 氟，氯或溴，(xi) C_{7-12} 芳烷基，(xii) 苯基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiii) 苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiv) 苯硫基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xv) 苯磺醯基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xvi) 苯磺醯胺基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，且其中胺基上之氮原子為未取代或取代以一以上直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(xvii) 呋喃基，噻吩基，嘔唑基，異嘔唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基或吡啶磺醯基，(xviii) 咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，或 (xix) 吡啶磺醯胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基。

(15) 如 (1) 中所述化合物，其中 $X^{\ominus}$ 為苯基，萘基，咪唑基，嘔唑基，吡啶基，吡啶基，噻吩基或異噻吩基，其

五、發明說明 (25)

為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為(i)直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii)直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii)羥基，(iv)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷醯氧基，(v)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi)亞甲二氧基，苄氧基，苄乙氧基或苄甲氧基，(vii)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(viii)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(ix)氟，氯或溴，(x)苄基，(xi)苯基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xii)苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiii)苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲苯磺醯胺基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶磺醯基，吡啶磺醯胺基或N-甲吡啶磺醯胺基，及/或(xiv)咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基。

(16) 如(1)中所述化合物，其中 X^e 為苯基，萘基，吡啶基，吡啶基，噻吩基，噻吩基或異噻吩基，其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為(i)直鏈或分枝 C_{1-3} 烷基，(ii)三氟甲基，二氟甲基，氟甲基，羥基，甲醯氧基或乙醯氧基，(iii)直鏈或分枝 C_{1-3} 烷氧基，(iv)亞甲二氧基，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基或乙磺醯基，(v)氟，氯或溴，(x)苄基，苯基，4-甲苯基，4-三氟甲苯基，4-甲氧苯基，4-氟苯基，3,4-亞甲二氧苯基，苯氧基，

五、發明說明 (26)

苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲苯磺醯胺基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，N-甲咪唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶磺醯基，吡啶磺醯胺基及／或N-甲吡啶磺醯胺基。

(17) 如(1)中所述化合物，其中 X° 為苯基，萘基，吡啶基，噻啉基或異噻啉基，其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為甲基，乙基，異丙基，三氟甲基，羥基，乙醯氧基，甲氧基，乙氧基，異丙氧基，亞甲二氧基，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基，乙磺醯基，氯，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲苯磺醯胺基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶磺醯基，吡啶磺醯胺基及／或N-甲吡啶磺醯胺基。

(18) 如(1)中所述化合物，其中 X° 為苯基且其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為甲基，羥基，乙醯氧基，氯，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲苯磺醯胺基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基及／或吡啶磺醯基。

(19) 如(1)中所述化合物，其中 X° 為吡啶基且其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為甲氧基，乙氧基，異丙氧基，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基，乙磺醯基，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基及／或N-甲

五、發明說明(37)

苯磺醯胺基。

(20) 如(1)中所述化合物，其中 Y^e 為氧，硫或 $>N-R^{4e}$ 之基（其中 R^{4e} 為氫，直鏈或分枝 C_{1-3} 烷基，或直鏈或分枝 C_{2-5} 烷醯基）。

(21) 如(1)中所述化合物，其中 Y^e 為氧。

(22) 如(1)中所述化合物，其中 Z^e 為2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基或3,5-二氧嘧啶啟-2-基甲基。

(23) 如(1)中所述化合物，其中 Z^e 為2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基或2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(24) 如(1)中所述化合物，其中 Z^e 為2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(25) 如(1)中所述化合物，其中 R^{1e} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，

R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-5} 伸烷基，

R^{3e} 為氫，直鏈分枝 C_{1-4} 烷基，甲氧基，乙氧基，甲硫基，乙硫基，或鹵素，

X^e 為 C_{6-10} 芳基，其可為未取代或已取代以1~3個取代基選自取代基 α 或含5~10個環原子之雜芳基（其可含1或2個環），其中1~3個為選自氮，氧及硫之雜原子且其可為未取代或已取代以1~3個選自取代基 α 取代基。

該取代基 α 各為(i)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，(ii)直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii)羥基，(iv)直鏈或分枝 C_{1-4} 醯氧基，(v)直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi)直鏈或分枝

五、發明說明(28)

C₁₋₄ 伸烷二氧基，(vii)直鏈或分枝 C₇₋₁₂ 芳烷氧基，
 (viii)直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷硫基，(ix)直鏈或分枝 C₁₋₄
 烷磺基，(x)鹵素，(xi)C₇₋₁₂ 芳烷基，(xii)苯基，
 其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，
 (xiii)苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自取代基
 β 之取代基，(xiv)苯硫基，其為未取代或取代以一以
 上選自取代基 β 之取代基，(xv)苯磺基，其為未取
 代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xvi)苯磺
 基胺基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取
 代基，且其中胺基上之氮原子為未取代或取代以一以上
 直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，(xvii)呋喃基，噻吩基，噁唑
 基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基
 或吡啶磺基，(xviii)咪唑基，其中氮原子為未取代或
 取代以直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，(xix)吡啶磺基胺基，
 其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C₁₋₄
 烷基；且

該取代基 β 為直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基，直鏈或分枝 C₁₋₄
 鹵烷基，直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷氧基，鹵素或直鏈或分枝
 C₁₋₄ 伸烷二氧基。

Y^e 為氧，硫或 >N-R^{4e} 之基（其中 R^{4e} 為氫，直鏈或分
 枝 C₁₋₃ 烷基，或直鏈或分枝 C₂₋₅ 烷磺基），且

Z^e 為 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基，2,4-二氧噁唑啉-5-
 基甲基或 3,5-二氧噁唑啉-2-基甲基。

(26) 如(1)中所述化合物，其中：

五、發明說明 (79)

R^{1e} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，

R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-5} 伸烷基，

R^{3e} 為氫，

X^e 為 C_{6-10} 芳基，其可為未取代或已取代以 1~3 個取代基選自取代基 α 或含 5~10 個環原子之雜芳基（其可含 1 或 2 個環），其中 1~3 個為選自氮，氧及硫之雜原子且其可為未取代或已取代以 1~3 個選自取代基 α 取代基。

該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 羥基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷醯氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基，(vii) 直鏈或分枝 C_{7-12} 芳烷氧基，(viii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(ix) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(x) 氟，氯或溴，(xi) C_{7-12} 芳烷基，(xii) 苯基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiii) 苯氧基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xiv) 苯硫基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xv) 苯磺醯基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，(xvi) 苯磺醯胺基，其為未取代或取代以一以上選自取代基 β 之取代基，且其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(xvii) 呋喃基，噻吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基或吡啶磺醯基，(xviii) 咪唑

五、發明說明(40)

基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，及 / 或 (xix) 吡啶磺醯胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基。

該取代基 β 為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素或直鏈或分枝 C_{1-4} 伸烷二氧基。

$Y^{\ominus}$ 為氧，且

$Z^{\ominus}$ 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基。

(27) 如 (1) 中所述化合物，其中：

R^{1e} 為氫或直鏈或分枝 C_{1-3} 烷基，

R^{2e} 為直鏈或分枝 C_{2-3} 伸烷基，

R^{3e} 為氫，

$X^{\ominus}$ 為苯基，萘基，咪唑基，嘧啶基，吡啶基，吡嗪基，噁啉基或異噁啉基，

其為未取代或取代以 1~3 個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 經基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺氧基，(v) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，(vi) 亞甲二氧基，(vii) C_{7-12} 芳烷氧基，(viii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，(ix) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺醯基，(x) 氟，氯或溴，(xi) C_{7-12} 芳烷基，(xii) 苯基，其可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiii) 苯氧基，其苯基可取代以甲基，三

五、發明說明(41)

氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiv) 苯硫基，其苯基可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xv) 苯磺醯基，其苯基可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xvi) 苯磺醯胺基，其苯基可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，且其中胺基上之氮原子可取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(xvii) 呋喃基，咪吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基或吡啶磺醯基，(xviii) 咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，及/或(xix) 吡啶磺醯胺基，其中胺基上之氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基。

$Y^{\ominus}$ 為氧，且

$Z^{\ominus}$ 為 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基。

(28) 如(1)中所述化合物，其中：

R^{1e} 為氫，甲基或乙基，

R^{2e} 為伸乙基，三亞甲基或甲基伸乙基，

R^{3e} 為氫，

$X^{\ominus}$ 為苯基，萘基，咪唑基，噁唑基，吡啶基，吡啶基，噻唑基，噻啉基或異噻啉基，其為未取代或取代以 1~3 個選自取代基 α 之取代基，該取代基 α 各為 (i) 直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基，(ii) 直鏈或分枝 C_{1-4} 鹵烷基，(iii) 經基，(iv) 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷磺氧基，(v) 直鏈或分

五、發明說明 (4>)

枝 C₁₋₄ 烷氧基，(vi)亞甲二氧基，苄氧基，苯乙氧基或萘甲氧基，(vii)直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷硫基，(viii)直鏈或分枝 C₁₋₄ 烷磺基，(ix)氟，氯或溴，(x)苄基，(xi)苯基，其可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xii)苯氧基，其苯基可取代以甲基，三氟甲基，甲氧基，氟及亞甲二氧基之取代基，(xiii)苯硫基，苯磺基，苯磺胺基，N-甲苯磺胺基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡啶磺基，吡啶磺胺基，N-甲吡啶磺胺基及／或(xiv)咪唑基，其中氮原子為未取代或取代以直鏈或分枝 C₁₋₆ 烷基。

Y^e 為氧，且

Z^e 為 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基。

(29) 如(1)中所述化合物，其中：

R^{1e} 為氫，甲基或乙基，

R^{2e} 為仲乙基，三亞甲基或甲基仲乙基，

R^{3e} 為氫，

X^e 為苯基，萘基，吡啶基，吡啶基，噁唑基或異噁唑基，其為未取代或取代以 1~3 個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為 (i)直鏈或分枝 C₁₋₃ 烷基，(ii)三氟甲基，二氟甲基，氟甲基，羥基，甲磺氧基或乙磺氧基，(iii)直鏈或分枝 C₁₋₃ 烷氧基，(iv)亞甲二氧基

五、發明說明(43)

，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基或乙磺醯基，
(v)氟，氯或溴，(x)苄基，苯基，4-甲苯基，4-三氟
甲苯基，4-甲氧苯基，4-氟苯基，3,4-亞甲二氧苯基
，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲
磺醯胺基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，噻唑基，咪唑
基，N-甲咪唑基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基，吡
啶磺醯基，吡啶磺醯胺基及／或N-甲吡啶磺醯胺基。

Y^e 為氧，且

Z^e 為 2,4-二氧噻唑啶-5-基甲基。

(30) 如(1)中所述化合物，其中：

R^{1e} 為氫，甲基或乙基，

R^{2e} 為仲乙基，

R^{3e} 為氫，

X^e 為苯基，萘基，吡啶基，喹啉基或異喹啉基，其
為未取代或取代以 1~3 個選自取代基 α 之取代基，
該取代基 α 各為 (i) 甲基，乙基，異丙基，三氟甲基，
羥基，乙醯氧基，甲氧基，乙氧基，異丙氧基，亞甲
二氧基，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基，乙磺
醯基，氯，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基
，苯磺醯胺基，N-甲磺醯胺基，吡啶基，吡啶氧基
，吡啶硫基，吡啶磺醯基，吡啶磺醯胺基及／或N-甲
吡啶磺醯胺基；

Y^e 為氧，且

Z^e 為 2,4-二氧噻唑啶-5-基甲基。

五、發明說明(44)

(31) 如(1)中所述化合物，其中：

R^{1e} 為甲基或乙基，

R^{2e} 為伸乙基，

R^{3e} 為氫，

X^e 為苯基，其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為甲基，羥基，乙醯氧基，氯，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基，N-甲苯磺醯胺基，吡啶基，吡啶氧基，吡啶硫基及／或吡啶磺醯基。

Y^e 為氧，且

Z^e 為2,4-二氧嘧啶-5-基甲基。

(32) 如(1)中所述化合物，其中：

R^{1e} 為甲基或乙基，

R^{2e} 為伸乙基，

R^{3e} 為氫，

X^e 為吡啶基，其為未取代或取代以1~3個選自取代基 α 之取代基，

該取代基 α 各為甲氧基，乙氧基，異丙氧基，苄氧基，甲硫基，乙硫基，甲磺醯基，乙磺醯基，苄基，苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺醯基，苯磺醯胺基及／或N-甲苯磺醯胺基；

Y^e 為氧，且

Z^e 為2,4-二氧嘧啶-5-基甲基。

五、發明說明 (45)

(33) 如(1)中所述化合物，其係選自

i) 5-(4-{2-[(1-聯苯基-4'-基亞乙基)胺氧基]乙氧基}苄基)噻唑啉-2,4-二酮，

ii) 5-[4-(2-{[1-(4-苯磺醯苯基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，

iii) 5-[4-(2-{[1-(4-吡啶-2'-基苯基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮(此後稱為化合物A")，

iv) 5-[4-(2-{[1-(4-吡啶-3'-基苯基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，

v) 5-[4-(2-{[1-(4-吡啶-4'-基苯基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，

vi) 5-[4-(2-{[1-(2-苯基-5-吡啶基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，

vii) 5-[4-(2-{[1-(2-甲氧基-5-吡啶基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，

viii) 5-[4-(2-{[1-(2-乙氧基-5-吡啶基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，中述及

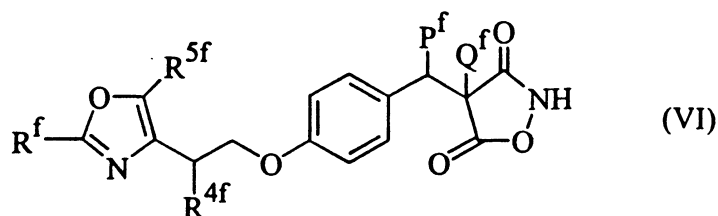
ix) 5-[4-(2-{[1-(2-異丙氧基-5-吡啶基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮，及

x) 5-[4-(2-{[1-(2-苄基-5-吡啶基)亞乙基]胺氧基}乙氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮。

(VI) W095/18125中述及：

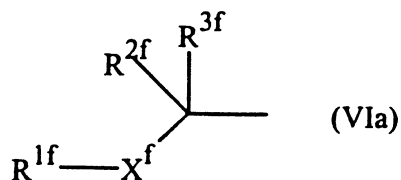
(1)式(VI)之異噁唑啉二酮衍生物及其製藥容許鹽：

五、發明說明 (4b)



式中

R^f 為可取代之芳族烴基，可取代之環脂族烴基，可取代之雜環基，可取代之稠合雜環基或 (VIa) 之基：



(式中 R^{1f} 為可取代之芳族烴基，可取代之環脂族烴基，可取代之雜環基，可取代之稠合雜環基， R^{2f} 及 R^{3f} 為相同或不同且各為氫或低烷基， X^f 為氧，硫或二級胺)；

R^{4f} 為氫或低烷基；

R^{5f} 為低烷基；

P^f 及 Q^f 各為氫或共形成為鍵結。

式 (VI) 化合物中， R^f ， R^{1f} ， R^{2f} ， R^{3f} ， R^{4f} ， R^{5f} ， P^f 及 Q^f 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (VI) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於 W095/18125，其刊物為參考資料。

R^f 及 R^{1f} 所示之芳族烴例子含上述 R^{1d} 所定義及例示之芳基。

五、發明說明(47)

當 R^f 及 R^{1f} 為雜環基或稠合雜環基，其可為任何上述 A^{1d} 所定義及例示之芳族雜環基或稠合雜環基。 R^f 及 R^{1f} 亦可為非芳族（宜為飽和）雜環基，其可含 5~7 個環原子，其中 1~3 個為選自氮、氧及硫之雜原子且宜含一以上個氮。如吡咯啶基，哌啶基，哌嗪基，N-甲哌嗪基，嗎啉基，硫嗎啉基，嘔啞啶基，噻啞啶基，二噻啞啶基，嘔茂烷基，噻茂烷基及全氫吡啶基。

當 R^f 及 R^{1f} 為環脂族烴，宜為環烷基且宜含 3~8 個環碳原子，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基及環辛基，其中宜為環戊基及環己基。此外，亦可為含 5~8 個環碳原子之環烯基，如環戊烯基，環己烯基，環庚烯基及環辛烯基。

R^f 及 R^{1f} 所示基可為已取代或未取代。若為已取代，此基可取代以任何一般如上述取代基 α 之定義及例示之基。

當 R^{2f} ， R^{3f} ， R^{4f} ，或 R^{5f} 為烷基，宜為 C_{1-6} 低烷基，更宜為 C_{1-4} 低烷基，且可如上述 R^{3c} 及取代基 x 之定義及例示之基。

式 (VI) 化合物之較佳例如：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^{4f} 為氫且 R^{5f} 為低烷基。

(3) 如 (2) 中所述化合物，其中 R^f 為可取代之苯基，可取代之 5 或 6 員芳族雜環基且其含 1~2 個選自硫、氧及氮之雜原子，或可取代之稠合雜環基，其係由上述芳族雜環稠合以苯環而得。

五、發明說明(48)

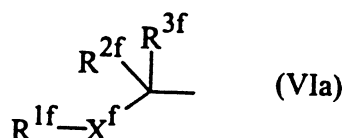
(4) 如(3)中所述化合物，其中 R^f 為苯基，5或6員芳族雜環基其含1~2個選自硫，氧及氮之雜原子，或稠合雜環基，其係由上述芳族雜環稠合以苯環而得。

(5) 如(3)中所述化合物，其中 R^f 為苯基，或稠合雜環基，其係由稠合苯環以含硫之5或6員雜環。

(6) 如(2)中所述化合物，其中 R^f 為苯基，苯駢噻吩基或1-甲基-1-(2-吡啶硫基)甲基。

(7) 如(2)中所述化合物，其中 R^f 為苯基。

(8) 如(2)中所述化合物，其中 R^f 為如下(VIa)基



(9) 如(8)中所述化合物，其中 R^{1f} 為5或6員芳族雜環基且其含1~2個選自硫，氧及氮之雜原子。

(10) 如(8)中所述化合物，其中 R^{1f} 為可取代之5或6員芳族雜環基且其含1~2個選自硫，氧及氮之雜原子。

(11) 如(8)中所述化合物，其中 R^{1f} 為含氮原子之5或6員芳族雜環基。

(12) 如(8)中所述化合物，其中 R^{1f} 為吡啶基。

(13) 如(1)中所述化合物，其係選自：

i) 4-{4-[2-(1-苯基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]苄基}-3,5-異噁唑啉二酮，

ii) 4-{4-[2-(1-苯基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]亞苄

五、發明說明(49)

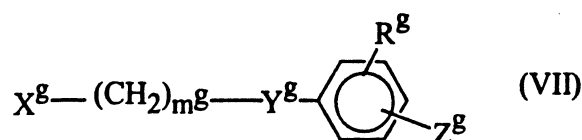
基}-3,5-異噁唑啉二酮,

iii) 4-{4-[2-(2-苯駢噻吩基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]苄基}-3,5-異噁唑啉二酮, 及

iv) 4-[4-(2-{5-甲基-2-[1-(2-吡啶硫基)乙基]-4-噁唑基}乙氧基)苄基]-3,5-異噁唑啉二酮。

(VII) 日本特開平 7-330728 或歐洲專利公報號碼 676398A 中述及:

(1) 式 (VII) 之雜環化合物及其製藥容許鹽:



式中:

X^g 為吡啶, 吡啶啉, 吡啶啉, 吡啶啉啉, 咪唑駢吡啶或咪唑駢噻啉環基, 其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基;

Y^g 為氧或硫原子;

Z^g 為 2,4-二氧噻唑啉-5-叉甲基, 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基, 2,4-二氧噁唑啉-5-基甲基, 3,5-二氧噻唑啉-2-基甲基或 N-羥脲甲基。

R^g 為氫, 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基, 直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基, 鹵素, 羥基, 硝基, 胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基, 或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基;

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基, 直鏈或分枝

五、發明說明 (50)

C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基；且

m^g 為 1~5 之整數，

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如上取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自取代基 ϕ 之取代基；該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基或胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如上取代基 ε 之取代基；

式 (VII) 化合物中， R^g ， X^g ， Y^g ， m^g 及 Z^g 及取代基 δ ，取代基 ε 及取代基 ϕ 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (VII) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於日本特開平 7-330728 或歐洲專利公報號碼 676398A，其刊物為參考資料。

例如，當 R^g ，取代基 δ 或取代基 ϕ 為 C_{1-4} 烷基或烷氧基，其可為如上述所定義及例示之取代基 χ 。當 R^g 或取代基 ε 為芳烷基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例示。當取代基 δ 為烷硫基，其可為如上述 W^{2c} 所定義及例示。當取代基 δ 或取代基 ε 為芳基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例

五、發明說明 (51)

示。當取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-12} 芳醯基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例示。

式 (VII) 化合物之較佳例如：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^g 為吡啶，吡啶啉，氮吡啶，咪唑吡啶或咪唑嘧啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基或胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基；

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基；

(3) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^g 為吡啶，吡啶啉，咪唑吡啶或咪唑嘧啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選

五、發明說明(52)

自定義如下取代基 δ 之取代基；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基或胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基；

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基；

(4) 如(1)中所述化合物，其中 X^g 為吡啶，吡啶啉或咪唑吡啶環基，其為未取代或取代以1~3個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義

五、發明說明 (53)

如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基或胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基；

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基；

(5) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^g 為吡啶或咪唑吡啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基或苯基。

(6) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^g 為咪唑吡啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

該取代基 δ 為甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，苄氧基，氟，氯，苯硫基，甲硫基，乙硫基或苯基。

(7) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^g 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基或鹵素。

五、發明說明 (54)

(8) 如(1)中所述化合物，其中 R^g 為氫，甲氧基，乙氧基，氟或氯。

(9) 如(1)中所述化合物，其中 R^g 為氫或甲氧基。

(10) 如(1)中所述化合物，其中 R^g 為氫。

(11) 如(1)中所述化合物，其中 Y^g 為氧。

(12) 如(1)中所述化合物，其中 Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(13) 如(1)中所述化合物，其中 Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基或 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(14) 如(1)中所述化合物，其中 Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(15) 如(1)中所述化合物，其中：

X^g 為吡啶，吡啶啉，吡啶啉，咪唑啉吡啶或咪唑啉嘧啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

Y^g 為氧或硫原子；

Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基，3,5-二氧嘧啶啟-2-基甲基或 N-脛脲甲基。

R^g 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基或鹵素，且

m^g 為 1~5 之整數，

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4}

五、發明說明 (55)

烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基；

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基。

(16) 如 (1) 中所述化合物，其中：

X^g 為吡啶，吡啶啉，咪唑駢吡啶或咪唑駢噻啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

Y^g 為氧原子；

Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基；

R^g 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基或鹵素；且

m^g 為 1~5 之整數；

五、發明說明 (56)

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ε 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ε 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基。

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如上取代基 ε 之取代基。

(17) 如 (1) 中所述化合物，其中：

X^g 為吡啶，吡啶啉或咪唑啉吡啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

Y^g 為氧原子；

Z^g 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-叉甲基或 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基；

R^g 為氫，甲氧基，乙氧基，氟或氯；且

m^g 為 1~5 之整數；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4}

五、發明說明 (57)

烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϵ 之取代基， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 ϕ 之取代基；

該取代基 ϵ 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基；

該取代基 ϕ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基，胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如上取代基 ϵ 之取代基。

(18) 如 (1) 中所述化合物，其中：

X^g 為吡啶或咪唑嘧啶吡啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

Y^g 為氧原子；

Z^g 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基；

R^g 為氫或甲氧基；且

m^g 為 1~5 之整數；

該取代基 δ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基或苯基。

五、發明說明 (58)

(19) 如 (1) 中所述化合物，其中：

X^g 為咪唑駢吡啶環基，其為未取代或取代以 1~3 個選自定義如下取代基 δ 之取代基；

Y^g 為氧原子；

Z^g 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基；

R^g 為氫；且

m^g 為 1~5 之整數；

該取代基 δ 為甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，苄氧基，氟，氯，苯硫基，甲硫基，乙硫基或苯基。

(20) 如 (1) 中所述化合物，其係選自：

i) 5-{4-(3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，

ii) 5-{4-(5-氯-3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，

iii) 5-{4-(5-甲氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，

iv) 5-{4-(5-羥基-3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，

v) 5-{4-(5-乙氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，

vi) 5-{4-(5-異丙氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]吡啶-2-基甲氧基)苄基}嘧啶-2,4-二酮，及

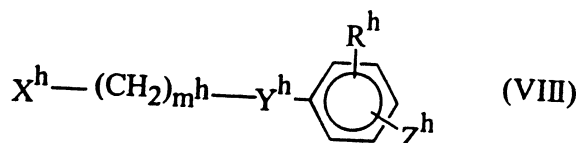
vii) 5-[4-(1-甲吲哚啉-2-基甲氧基)苄基]嘧啶-2,

五、發明說明 (59)

4-二 酮。

(VIII) 歐洲專利公報號碼 745600A 中述及：

(1) 如式 (VIII) 稠合雜環化合物及其製藥容許鹽：



式 中

X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選
自定義如下取代基 γ 之取代基；

Y^h 為氧或硫原子；

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶啉-5-
基甲基，2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基，3,5-二氧嘧啶啉
-2-基甲基或 N-脛脲甲基，

R^h 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4}
烷氧基，鹵素，羥基，硝基，胺基其可為未取代或取代
以一以上選自定義如下取代基 η 之取代基，或直鏈或分
枝 C_{7-11} 芳烷基；且

m^h 為 1~5 之整數，

該取代基 γ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4}
烷氧基，苄氧基，鹵素，羥基，乙醯氧基，苯硫基，直
鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，硝基，胺基其可為
未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 η 之取代基
， C_{6-10} 芳基且其可為未取代或取代以一以上選自定義
如下取代基 λ 之取代基，或直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基且

五、發明說明 (60)

其可為未取代或取代以一以上選自定義如下取代基 λ 之取代基；

該取代基 η 為直鏈或分枝 C_{1-8} 烷基，直鏈或分枝 C_{7-11} 芳烷基， C_{6-10} 芳基，直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基。

該取代基 λ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基，或胺基其可為未取代或取代以一以上選自定義如上取代基 η 之取代基。

式 (VIII) 化合物中， R^h ， X^h ， Y^h ， Z^h ，取代基 γ ， η ， λ 及 m^h 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (VIII) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於歐洲專利公報號碼 745600A，其刊物為參考資料。

當 R^h ，取代基 γ 或取代基 λ 為烷基或烷氧基時，其可為任何上述對取代基 x 所定義及例示之 C_{1-4} 烷基或烷氧基。當 R^h ，取代基 γ 或取代基 η 為芳烷基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例示。當取代基 γ 或取代基 η 為鹵素，其可為如上述取代基 x 所定義及例示者。當取代基 γ 為烷硫基，其可為如上述 W^{2c} 所定義及例示者。當取代基 γ 為芳基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例示者。當取代基 η 為直鏈或分枝 C_{1-11} 脂族醯基， C_{8-12} 芳脂族醯基或 C_{7-11} 芳醯基，其可為如上述 R^{1d} 所定義及例示者。

當取代基 η 為 C_{1-8} 烷基，其可為直鏈或分枝基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基

五、發明說明 (b1)

，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，2-甲基丁基，1-乙基丙基，己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3,3-二甲丁基，2,2-二甲丁基，1,1-二甲丁基，1,2-二甲丁基，1,3-二甲丁基，2,3-二甲丁基，2-乙基丁基，庚基及辛基。其中宜為 C_{1-4} 烷基，更宜為甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基及異丁基，最宜為甲基。

式 (VIII) 化合物之較佳例如：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^h 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基或鹵素。

(3) 如 (1) 中所述化合物，其中 Y^h 為氧原子。

(4) 如 (1) 中所述化合物，其中 Z^h 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基或 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(5) 如 (1) 中所述化合物，其中：

R^h 為氫，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基或鹵素，

Y^h 為氧原子，及

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基，2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基或 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基。

(6) 如 (1) 中所述化合物，其中 Z^h 為 2,4-二氧嘧啶啟-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶啟-5-叉甲基。

(7) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^h 為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟或氯。

五、發明說明 (b>)

(8) 如(1)中所述化合物，其中 m^h 為 1~3 之整數。

(9) 如(1)中所述化合物，其中：

Y^h 為氧原子，

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基，

R^h 為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟或氯，及

m^h 為 1~3 之整數。

(10) 如(1)中所述化合物，其中 X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基。

(11) 如(1)中所述化合物，其中 Z^h 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基。

(12) 如(1)中所述化合物，其中 R^h 為氫，甲基或甲氧基。

(13) 如(1)中所述化合物，其中：

X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為直鏈或分枝 C_{1-4} 烷基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷氧基，苄氧基，鹵素，苯硫基，直鏈或分枝 C_{1-4} 烷硫基，三氟甲基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基。

Y^h 為氧原子，

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基，

五、發明說明 (b3)

R^h 為氫，甲基或甲氧基，及

m^h 為 1~3 之整數。

(14) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，苄氧基，氟，氯，苯硫基，甲硫基，乙硫基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基。

(15) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^h 為氫。

(16) 如 (1) 中所述化合物，其中 m^h 為 1 或 2 之整數。

(17) 如 (1) 中所述化合物，其中：

X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，苄氧基，氟，氯，苯硫基，甲硫基，乙硫基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基。

Y^h 為氧原子，

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基，

R^h 為氫，及

m^h 為 1 或 2 之整數。

(18) 如 (1) 中所述化合物，其中 X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為甲基，甲氧基，羥基，乙醯氧基或苄基。

五、發明說明 (b4)

(19) 如(1)中所述化合物，其中 m^h 為 1。

(20) 如(1)中所述化合物，其中：

X^h 為苯駢咪唑環基，其為未取代或取代以 1~5 個選自
定義如下取代基 γ 之取代基；

該取代基 γ 為甲基，甲氧基，羥基，乙醯氧基或苄基。

Y^h 為氧原子，

Z^h 為 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基，

R^h 為氫，及

m^h 為 1。

(21) 如(1)中所述化合物，其係選自：

i) 5-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]嘧啶-2,
4-二酮，

ii) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]
嘧啶-2,4-二酮 (此後稱為"化合物 B")，

iii) 5-[4-(5-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]
嘧啶-2,4-二酮，

iv) 5-[4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]嘧啶
-2,4-二酮，

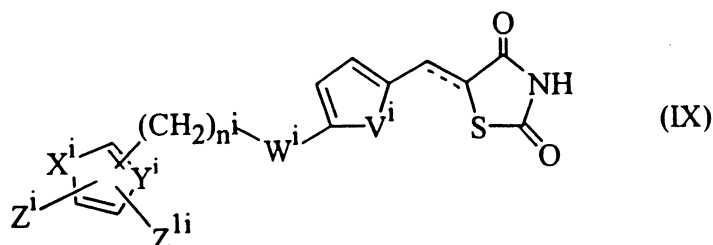
v) 5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)
苄基]嘧啶-2,4-二酮，及

vi) 5-[4-(5-乙醯氧基-1,4,6,7-四甲苯駢咪唑-2-基甲
氧基)苄基]嘧啶-2,4-二酮，

(IX) 日本特開平 1-272574 及歐洲專利公報號碼 332332A
中述及：

五、發明說明 (65)

(1) 式 (IX) 化合物及其製藥容許鹽：



式中

--- 為單鍵或雙鍵；

 V^i 為 $-CH=CH-$ ， $-N=CH-$ 或 $-CH=N-$ 之基或硫原子； W^i 為 $>CH_2$ ， $>CHOH$ ， $>CO$ ， $>C=NO R^{li}$ 或 $-CH=CH-$ 之基， X^i 為硫或氧原子或 $>NR^{li}$ ， $-CH=N-$ 或 $-N=CH-$ 之基， Y^i 為 $=CH-$ 之基或氮原子， Z^i 為氫， C_{1-7} 烷基， C_{3-7} 環烷基，苯基，萘基，吡啶基，呋喃基，噻吩基或苯基取代以 1~2 個取代基選自 C_{1-3} 烷基，三氟甲基， C_{1-3} 烷氧基，氟，氯及溴， Z^{li} 為氫或 C_{1-3} 烷基， R^i 及 R^{li} 各為氫或甲基，及 n^i 為 1，2 或 3。

式 (IX) 化合物中， V^i ， W^i ， X^i ， Y^i ， Z^i ， Z^{li} ， R^i ， R^{li} 及 n 之定義，製藥容許鹽種類，製備式 (IX) 化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於日本特開平 1-272574 及歐洲專利公報號碼 332332A，其刊物為參考資料。

例如，當 Z^i 為 C_{1-7} 烷基或 Z^{li} 或由 Z 所代表苯基取代

五、發明說明 (bb)

基為 C_{1-9} 烷基，其可選自上述所定義及例示之取代基 η 。
當 Z^i 為 C_{3-7} 環烷基，其可為環丙基，環丁基，環戊基，環己基或環庚基。

式 (IX) 化合物之較佳例如：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中虛線為無鍵結且 W^i 為 $>CO$ 或 $>CHOH-$ 之基。

(3) 如 (2) 中所述化合物，其中 V^i 為 $-CH=CH-$ 或 $-CH=N-$ 之基或硫原子，而 n^i 為 2。

(4) 如 (3) 中所述化合物，其中 X^i 為氧原子， Y^i 為 N 且其形成嘔唑-4-基， Z^i 為 (2-噻吩基)，(2-呋喃基)，苯基，已取代苯基或萘基，而 Z^{1i} 為 5-甲基。

(5) 如 (4) 中所述化合物，其中 V^i 為 $-CH=N-$ 之基或硫原子，而 Z^i 為 2-苯基。

(6) 如 (1) 中所述化合物，其中 V^i 為 $-CH=CH-$ ， W^i 為 $>CO$ ，而 Z^i 為 2-(2-呋喃基)，2-苯基，2-(4-甲苯基) 或 2-(2-萘基)。

(7) 如 (3) 中所述化合物，其中 X^i 為氧或硫原子， Y^i 為氮原子，其形成嘔唑-5-基，噻唑-4-基或噻唑-5-基。

(8) 如 (3) 中所述化合物，其中 X^i 為 $-CH=N-$ 之基且 Y^i 為 CH，其形成吡啶-2-基；或 X^i 為氧原子且 Y^i 為 CH，其形成呋喃-2-基。

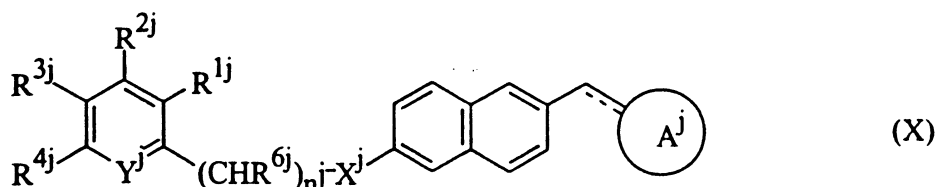
(9) 如 (1) 中所述化合物，其為 5-{4-[3-(5-甲基-2-苯基嘔唑-4-基)丙醯基]苄基}噻唑啉-2,4-二酮。

(X) 日本特開平 6-247945 及歐洲專利公報號碼 604983A 中

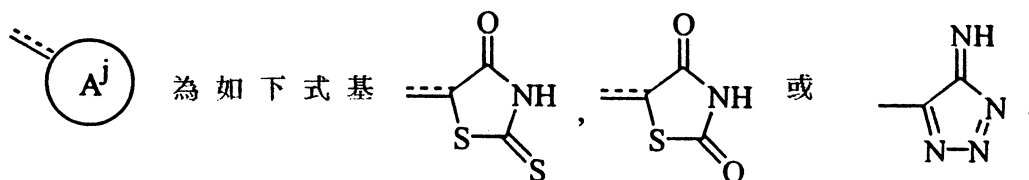
五、發明說明(67)

述及：

(1) 式(X)化合物之苯衍生物及其製藥容許鹽：



式中



$-X^j$ 為氧或硫原子；

$=Y^j$ 為 $=N-$ 之基或 $=CR^{5j}$ 之基，

R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 及 R^{5j} 各為氫，鹵素，烷基，芳基，烷氧基，烷氧烷氧基，芳氧基，烷醯氧基，芳羧基，羧基，烷氧羧基，芳氧羧基，胺甲醯基，烷胺羧基，芳胺羧基，胺基，烷胺基，烷醯胺基，芳胺胺基，仲乙二氧甲基，甲醯基，氰基，硝基或三鹵甲基， R^{6j} 為氫，可取代之烷基或可取代之芳基，而

n^j 為 0 或 1~3 之整數；

及 $---$ 可為單鍵或雙鍵。

式(X)化合物中， A^j , X^j , Y^j , R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} , R^{5j} , R^{6j} 及 n^j 之定義，製藥容許鹽種類，製備式(X)化合物之方法，化合物例子及製備例子詳述於日本特開平

五、發明說明 (68)

6-247945及歐洲專利公報號碼604983A，其刊物為參考資料。

當 R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 或 R^{5j} 為鹵素，烷基，芳基或烷氧基，其可各如上述取代基 χ , R^{3c} 或 R^{4a} 所定義及例示者。當 R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 或 R^{5j} 為烷氧烷氧基，芳氧基，烷醯氧基，芳羧氧基，烷氧羧基，芳氧羧基，烷胺羧基，芳胺羧基，烷醯胺基或芳羧胺基，此基相對部份可如上述所定義及例示者。

當 R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 或 R^{5j} 為烷胺基，其可為如上述取代基 χ 所定義及例示之單或二烷胺基。

當 R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 或 R^{5j} 為三鹵甲基，其可為三氟甲基，三氯甲基，三溴甲基或三碘甲基，宜為三氟甲基。

式 (X) 化合物之較佳例含：

(2) 如 (1) 中所述化合物，其中 R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 及 R^{5j} 各為氫，鹵素， C_{1-8} 烷基， C_{6-12} 芳基， C_{1-8} 烷氧基， C_{2-6} 烷氧烷氧基， C_{6-12} 芳氧基， C_{2-9} 烷醯氧基， C_{7-13} 芳羧氧基，羧基， C_{2-9} 烷氧羧基， C_{7-13} 芳氧羧基，胺甲醯基， C_{2-9} 烷胺羧基， C_{7-12} 芳胺羧基，胺基， C_{1-8} 烷胺基， C_{2-9} 烷醯胺基， C_{7-13} 芳羧胺基，伸乙二氧甲基，甲醯基，氰基，硝基或三鹵甲基，而 R^{6j} 為氫， C_{1-8} 烷基且其為未取代或取代以一以上選自苯基，鹵素，硝基及氰基之取代基，或 C_{6-12} 芳基且其為未取代或取代以一以上選自 C_{1-8} 烷基，鹵素，硝基及氰基之取代基。

(3) 如 (1) 中所述化合物，其中：

五、發明說明 (69)

R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 及 R^{5j} 各為氫, 鹵素, C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基, C_{2-6} 烷氧烷氧基, C_{2-9} 烷醯氧基, C_{7-13} 芳羧氧基, 羧基, C_{2-9} 烷氧羧基, 胺甲醯基, C_{2-9} 烷胺羧基, C_{7-13} 芳胺羧基, 胺基, C_{1-8} 烷胺基, C_{2-9} 烷醯胺基, C_{7-13} 芳胺胺基, 伸乙二氧甲基, 甲醯基, 氰基, 硝基或三鹵甲基; 而

R^{6j} 為氫, C_{1-8} 烷基或 C_{6-12} 芳基且其可取代以鹵素。

(4) 如 (1) 中所述化合物, 其中:

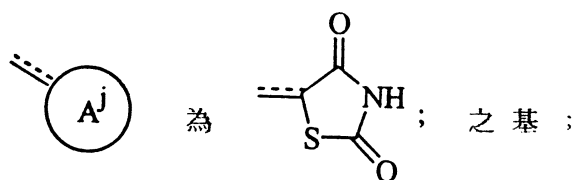
$-X^j-$ 為氧原子;

Y^i 為 $=CR^{5j}-$ 之基,

R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} , R^{4j} 及 R^{5j} 各為氫, 鹵素, C_{1-5} 烷基, C_{1-5} 烷氧基, C_{2-6} 烷氧烷氧基, C_{2-6} 烷醯氧基, 羧基, C_{2-6} 烷氧羧基, C_{7-13} 芳胺羧基, 胺基, C_{2-6} 烷醯胺基, 伸乙二氧甲基, 甲醯基, 氰基, 硝基或三鹵甲基; 而

R^{6j} 為氫, C_{1-5} 烷基或 C_{6-12} 芳基且其可取代以鹵素。

(5) 如 (1) 中所述化合物,



$-X^j-$ 為氧原子, Y^j 為 $=CR^{5j}-$ 之基;

R^{1j} , R^{2j} , R^{3j} 及 R^{4j} 各為氫或鹵素;

R^{5j} 為氫;

五、發明說明 (70)

R^{6j} 為 氫 ；

n^j 為 1 ； 而

---- 為 單 鍵 。

(6) 如 (1) 中 所 述 化 合 物 ， 其 為 5-[6-(2-氟 苄 氧 基)-2-萘 甲 基]噻 唑 啉 -2,4-二 酮 。

當 式 (I) ~ (X) 化 合 物 或 其 製 藥 容 許 鹽 可 以 各 種 異 構 物 形 式 存 在 ， 如 因 含 不 對 稱 碳 原 子 之 光 學 異 構 物 [如 式 (I) 化 合 物 中 苯 駢 二 氫 嘧 喃 環 中 第 2 位 或 噻 唑 啉 環 中 第 5 位 之 碳 原 子 為 不 對 稱 碳]， 同 一 化 學 式 可 代 表 因 含 不 對 稱 碳 原 子 之 光 學 異 構 物 及 其 任 何 比 例 混 物 。 所 有 異 構 物 及 其 混 物 皆 於 本 發 明 範 圍 內 。

式 (I) ~ (X) 化 合 物 或 其 製 藥 容 許 鹽 中 ， 如 2,4-二 氧 噻 唑 啉 -5-基 甲 基 有 各 種 互 變 異 構 物 。 式 (I) ~ (X) 中 ， 同 一 化 學 式 可 代 表 此 異 構 物 及 其 任 何 比 例 混 物 。 所 有 異 構 物 及 其 混 物 皆 於 本 發 明 範 圍 內 。

本 發 明 中 ， 當 式 (I) ~ (X) 化 合 物 或 其 製 藥 容 許 鹽 可 形 成 媒 合 物 (如 水 合 物)， 其 亦 於 本 發 明 範 圍 內 。 如 當 式 (I) ~ (X) 化 合 物 及 其 製 藥 容 許 鹽 置 於 空 氣 中 或 於 水 中 再 結 晶 時 會 形 成 媒 合 物 而 吸 收 水 。 此 媒 合 物 亦 於 本 發 明 範 圍 內 。

本 發 明 亦 含 所 有 前 藥 ， 即 式 (I) ~ (X) 化 合 物 之 衍 生 物 且 於 生 理 情 況 下 會 轉 為 式 (I) ~ (X) 化 合 物 或 其 製 藥 容 許 鹽 者 。

本 發 明 式 (I) ~ (X) 所 示 化 合 物 之 較 佳 例 子 含 如 下 化 合 物 及 其 製 藥 容 許 鹽 ：

五、發明說明(71)

- i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(妥格坐酮),
- ii) 5-[4-(6-羥基-2-甲基-7-第三丁苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- iii) 5-[4-(6-羥基-2-乙基-5,7,8-三甲苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- iv) 5-[4-(6-羥基-2-異丁基-5,7,8-三甲苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- v) 5-[4-(6-乙醯氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- vi) 5-[4-(6-乙氧羰氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫哌喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- vii) 5-{4-[2-(3-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- viii) 5-{4-[2-(4-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- ix) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(比格坐酮),
- x) 5-{4-[2-(6-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- xi) 5-[(2-苄基-2,3-二氫苯駢呋喃-5-基)甲基]-噻唑啉-2,4-二酮,
- xii) 5-[(2-苄基-3,4-二氫-2H-苯駢吡喃-6-基)甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(英格坐酮),

五、發明說明(7>)

- xiii) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(2-苯駢噻唑基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xiv) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(2-噻啉基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xv) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4,5-二甲噻唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xvi) 5-{4-[2-(N-甲基-N-噻唑-2-基胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- xvii) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-苯基噻唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xviii) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-苯基-5-甲噻唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xix) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4-甲基-5-苯基噻唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xx) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(5-苯基噁唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xxi) 5-(4-{2-[N-甲基-N-(4,5-二甲噁唑-2-基)胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,
- xxii) 5-{4-[2-(2-噻啉胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- xxiii) 5-{4-[2-(N-乙醯基-N-噻啉-2-基胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,
- xxiv) 5-(4-{2-[N-(2-苯駢噻唑基)-N-苄胺基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

五、發明說明 (73)

xxv) 5-(4-{3-[N-甲基-N-(2-苯駢呋唑基)胺基]丙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxvi) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啶-2-基胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅格坐酮),

xxvii) 5-(4-{2-[1-(4-聯苯基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxviii) 5-(4-{2-[1-(4-苯磺醯苯基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxix) 5-(4-{2-[1-(4-吡啶-2'-基苯基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮(化合物A),

xxx) 5-(4-{2-[1-(4-吡啶-3'-基苯基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxi) 5-(4-{2-[1-(4-吡啶-4'-基苯基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxii) 5-(4-{2-[1-(2-苯基-5-吡啶基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxiii) 5-(4-{2-[1-(2-甲氧基-5-吡啶基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxiv) 5-(4-{2-[1-(2-乙氧基-5-吡啶基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxv) 5-(4-{2-[1-(2-異丙氧基-5-吡啶基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

xxxvi) 5-(4-{2-[1-(2-苄基-5-吡啶基)亞乙胺氧基]乙氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮,

五、發明說明(74)

xxvii) 4-{4-[2-(2-苯基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]

苄基}-3,5-異噁唑啉二酮,

xxviii) 4-{4-[2-(2-苯基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]

亞苄基}-3,5-異噁唑啉二酮,

xxix) 4-{4-[2-(2-苯駢噻吩基-5-甲基-4-噁唑基)乙

氧基]苄基}-3,5-異噁唑啉二酮,

xl) 4-[4-(2-{5-甲基-2-[1-(2-吡啶硫基)乙基]-4-噁

唑基]乙氧基]苄基}-3,5-異噁唑啉二酮,

xli) 5-{4-(3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-基甲氧基)苄

基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xlii) 5-{4-(5-氯-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-基甲氧

基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xliii) 5-{4-(5-甲氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-

基甲氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xliv) 5-{4-(5-羥基-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-基甲

氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xlv) 5-{4-(5-乙氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-基

甲氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xlvi) 5-{4-(5-異丙氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-

基甲氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xlvii) 5-[4-(1-甲吡啶啉-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉

-2,4-二酮,

xlviii) 5-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]-噻唑

啉-2,4-二酮,

五、發明說明 (75)

xlix) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄

基]-噻唑啉-2,4-二酮(化合物B),

l) 5-{4-(5-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)-苄基}-
-噻唑啉-2,4-二酮,

li) 5-[4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]-噻唑啉
-2,4-二酮,

lii) 5-{4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲苯駢咪唑-2-基甲氧
基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

liii) 5-{4-(5-乙醯氧基-1,4,6,7-四甲苯駢咪唑-2-基
甲氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

liv) 5-{4-[3-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)丙醯基]苄基}-
-噻唑啉-2,4-二酮, 及

lv) 5-[6-(2-氟苄氧基)-2-萘甲基]-噻唑啉-2,4-二酮。

其中, 更宜為如下化合物及其製藥容許鹽:

i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃-2-基甲
氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(妥格坐酮),

ii) 5-[4-(6-乙醯氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃-2-
基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,

iii) 5-[4-(6-乙氧羰氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃
-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮,

iv) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉
-2,4-二酮(比格坐酮),

v) 5-[(2-苄基-3,4-二氫-2H-苯駢吡喃-6-基)甲基]-噻
唑啉-2,4-二酮(英格坐酮),

五、發明說明(76)

vi) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啶-2-基胺基)乙氧基]苄基}-
-噻唑啉-2,4-二酮(羅格坐酮),

vii) 5-(4-{2-[1-(4-吡啶-2'-基苯基)亞乙胺氧基]乙
氧基}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮(化合物A),

viii) 4-{4-[2-(2-苯基-5-甲基-4-噁唑基)乙氧基]苄
基}-3,5-異噁唑啉二酮,

ix) 5-{4-(5-甲氧基-3-甲咪唑駢[4,5-b]-吡啶-2-基甲
氧基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

x) 5-[4-(1-甲吡啶啉-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-
二酮,

xi) 5-[4-(1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,
4-二酮,

xii) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]
-噻唑啉-2,4-二酮(化合物B),

xiii) 5-{4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲苯駢咪唑-2-基甲氧
基)苄基}-噻唑啉-2,4-二酮,

xiv) 5-{4-[3-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)丙醯基]苄基}
-噻唑啉-2,4-二酮, 及

xv) 5-[6-(2-氟苄氧基)-2-萘甲基]-噻唑啉-2,4-二酮。

其中, 又更宜為如下化合物及其製藥容許鹽:

i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫呋喃-2-基甲
氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(妥格坐酮),

ii) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉
-2,4-二酮(比格坐酮),

五、發明說明 (77)

- iii) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啶-2-基胺基)乙氧基]苄基}-
-噻唑啶-2,4-二酮(羅格坐酮),
iv) 5-(4-{2-[1-(4-吡啶-2'-基苯基)亞乙胺氧基]乙氧
基}苄基)-噻唑啶-2,4-二酮(化合物A), 及
v) 5-[4-(6-甲氧基-1-甲苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]-
-噻唑啶-2,4-二酮(化合物B)。

病人血中尿酸含量可依習用方法測量。特言之，將患高尿酸血症病人各於投予藥物特定期間前後取血，如依尿酶觸媒方法[Kageyama: Clin. Chim. Acta., 31,421-426 (1971)]測量血中尿酸含量。依此方法之測量試劑套組為市售可得("Uricolor 400", 商品名; Ono Pharmaceutical Co., Ltd之產品)。

本發明所用胰島素敏感促進劑可以各種形式投予。投予形式並無特限，且視處方，年齡，性別或其它病情及/或嚴重性而定。如口投予時，此化合物可為錠劑，丸，粉，顆粒，漿液，溶液，懸浮液，乳化劑或膠囊。靜脈投予時，此化合物可為含或不含習用填充液(如葡萄糖或胺基酸)之注射液。亦可視需要單獨由肌肉，皮膚，皮下或腹腔投予。亦可以栓劑由肛門投予。但宜為口投予。

上述各種製劑可使用習用已知佐劑，如賦形劑，結合劑，崩散劑，潤滑劑，溶解劑，調味劑，被覆劑等而處方。

於錠劑處方中，可使用各種習用已知載體。如賦形劑

五、發明說明 (78)

，如乳糖，多糖，氯化鈉，葡萄糖，尿，澱粉，碳酸鈣，高嶺土，結晶纖維素及矽酸；結合劑，如水，乙醇，丙醇，單一漿液，葡萄糖溶液，澱粉溶液，明膠溶液，羧甲基纖維素，蟲膠，甲基纖維素，磷酸鉀及聚乙烯吡啶酮糖；崩散劑，如乾澱粉，藻酸鈉，瓊脂粉，昆布糖粉，重碳酸鈉，碳酸鈣，聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯，十二基硫酸鈉，硬脂酸單甘油，澱粉及乳糖；嵌入壓縮劑，如多糖，硬脂酸蠟，可可奶油及氫化油；吸收增進劑，如四級氨及十二基硫酸鈉；保濕劑，如甘油及澱粉，吸收劑，如澱粉，乳糖，高嶺土，矽酸鋁及膠狀矽酸；及潤滑劑，如純化滑石，硬脂酸鹽，硼酸粉及聚乙烯乙二醇。錠劑可視需要予以被覆，如以糖被覆，以明膠被覆，以腸被覆或以薄膜被覆；此錠劑可形成雙層或多層錠劑。

於丸劑處方中，可使用各種習用已知載體。如賦形劑，如葡萄糖，乳糖，澱粉，可可油，氫化油，高嶺土及滑石；結合劑，如阿拉伯膠粉，西黃蓍膠粉，明膠及乙醇；及崩散劑，如昆布糖瓊脂。

於栓劑處方中，可使用各種習用已知載體。如聚乙烯乙二醇，可可油，高碳醇，高碳醇酯，明膠及半合成甘油。

於注射液處方中，宜使用與血等張之無菌液或懸浮液。於製備溶液，乳化劑或懸浮液時，可使用各種習用稀釋劑。如水，乙醇，丙烯乙二醇，乙氧化異硬脂酸醇，聚

五、發明說明(79)

氧化異硬脂酸醇及聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯。亦可含足量氯化鈉，葡萄糖或甘油以製備等張溶液，或加入習用佐劑以溶解，緩衝劑，鬆弛劑等。此外，亦可視需要加入著色劑，保存劑，芳香劑，增味劑，增甜劑及／或其它醫藥。

上述醫藥製劑中所含活性化合物量並無特限。其量可視需要而定，但一般總成份中宜含重量為1~70%之化合物，更宜含重量為1~30%之化合物。

胰島素敏感促進劑之劑量可視病徵，年齡，體重，病人情況及投予途徑而定。於口投予時，宜視病徵每日投予成人以至少0.1毫克(宜1毫克)，且不多於1000毫克(宜500毫克)，其可為單一劑量或次分劑量。於靜脈投予時，宜視病徵每日投予成人以至少0.01毫克(宜0.1毫克)且不多於500毫克(宜200毫克)，可為單一劑量或次分劑量。

本發明將由下列例子，其闡述本發明化合物活性，及處方例而闡述。

實例

高尿酸血症(H.U.)之改善

將患有糖尿病及高尿酸血症且其血中尿酸量不低於7.0毫克/dl之成人4位每日由口投予以200毫克妥格坐酮二次(早上及下午)。持續投予4週。於投予前後取血並測量血中尿酸量。

結果列於下表。

五、發明說明(80)

病人	痛風合併發 症之病歷	治療H.U.同時 使用其它醫藥	血中尿酸量 (毫克/dl)	
			0 週	4 週
1 (男)	無	無	7.2	5.2
2 (男)	無	無	7.6	5.3
3 (女)	無	無	7.9	5.6
4 (男)	無	無	7.2	5.2

如上表所示，當投予妥格坐酮至患有高尿酸血症且其血中尿酸量不低於7.0毫克/dl之病人，其血中尿酸量降至6.0毫克/dl或更低之正常範圍。

試驗急性毒性

依習用方法可測量妥格坐酮之急性毒性。特言之，由口投予300毫克/公斤妥格坐酮至三隻ddY鼠(雄)後觀察5天。所有皆存活。

處方例1粉劑

五、發明說明 (81)

將 5 克 妥 格 坐 酮，895 克 乳 糖 及 100 克 玉 米 粉 於 攪 拌 器 中 混 合 可 得 粉 劑。

處方例 2

粒 劑

將 5 克 妥 格 坐 酮，865 克 乳 糖 及 100 克 低 取 代 羥 丙 基 纖維素加至含 300 克之 10% w/v 羥 丙 基 纖維素混液，混合並使用排出製粒器製粒後乾燥可得粒劑。

處方例 3

膠 囊

將 5 克 妥 格 坐 酮，115 克 乳 糖，58 克 玉 米 澱 粉 及 2 克 硬脂酸鎂於 V 形攪拌器中混合後以 180 毫克填充至 3 號膠囊而得。

處方例 4

錠 劑

將 5 克 妥 格 坐 酮，90 克 乳 糖，34 克 玉 米 澱 粉，20 克 結晶纖維素及 1 克硬脂酸鎂於攪拌器中混合，後製錠器中製錠而得。

處方例 5

粉 劑

將 5 克 比 格 坐 酮，895 克 乳 糖 及 100 克 玉 米 澱 粉 於 攪 拌 器 中 混 合 可 得 粉 劑。

處方例 6

粒 劑

將 5 克 羅 格 坐 酮，865 克 乳 糖 及 100 克 低 取 代 羥 丙 基 纖

五、發明說明 (82)

維素加至含300克之10% w/v羥丙基纖維素混液，混合並使用排出製粒器製粒後乾燥可得粒劑。

處方例 7

膠囊

將5克化合物A，115克乳糖，58克玉米澱粉及2克硬脂酸鎂於V形攪拌器中混合後以180毫克填充至3號膠囊而得。

處方例 8

錠劑

將5克化合物A，90克乳糖，34克玉米澱粉，20克結晶纖維素及1克硬脂酸鎂於攪拌器中混合，後於製錠器中製錠而得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

公告本

91.4.11

申請日期	1998. 11. 24
案 號	87119452
類 別	A61k ³¹ / ₄₂

A4
C4

9815023 592697

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物 (91年4月11日修正)
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF HYPERURICEMIA
二、發明人 姓名、國籍、住所	姓 名	1. 藤原俊彦 2. 岩崎孝一 3. 堀越大能
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 2. 東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號 3. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 人 姓 名	河村喜典

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (14)

修正
補充

本發明係於2月20日

其可為直鏈或分枝基，如四亞甲基，1-甲基三亞甲基，2-甲基三亞甲基，3-甲基三亞甲基，五亞甲基，六亞甲基，1,1-二甲基三亞甲基，2,2-二甲基三亞甲基，1,1-二甲基四亞甲基及2,2-二甲基四亞甲基。

當 W^{1c} 或 W^{2c} 為 C_{1-4} 烷氧基或 W^{2c} 為鹵素或 C_{1-4} 烷基，其可為如上述取代基 x 中所例示。

式 (III) 化合物之較佳例含：

(2) 如 (1) 所述化合物其中 R^c 為氫， $---$ 為單鍵且 n^c 為 0 或 1。

(3) 如 (2) 所述化合物其中 R^{2c} ， R^{3c} 及 R^{4c} 為氫， R^{1c} 為氫，環己基， $C_6H_4W^{2c}$ 之基 (式中 W^{2c} 為氫，F，Cl，Br，甲基或甲氧基)，或 $alk-W^{1c}$ 之基 (式中 alk 為 C_{1-4} 伸烷基，亞乙基或亞異丙基，且 W^{1c} 為氫，羥基， C_{1-4} 烷氧基，環己基，或 $C_6H_4W^{2c}$ 之基其中 W^{2c} 之定義如上)。

(4) 如 (3) 所述化合物其中 X^c 為氧， R^{1c} 為環己基，環己甲基，苄基，氟苄基， C_{1-4} 烷基，羥甲基，甲氧甲基或乙氧乙基。

(5) 如 (4) 所述化合物其中 R^{1c} 為苄基。

(6) 如 (5) 所述化合物其為 5-[(2-苄基-2,3-二氫苯駢呋喃-5-基)甲基]噻唑啉-2,4-二酮或 5-[(2-苄基-3,4-二氫-2H-苯駢吡喃-6-基)甲基]噻唑啉-2,4-二酮 (英格坐酮) 或其鹽，宜為其鈉鹽。

(7) 如 (2) 所述化合物其中 R^{2c} 及 R^{3c} 共形成四亞甲基，

修正
補充

本91年4月11日

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物

如妥格坐酮之胰島素敏感促進劑可治療及預防高尿酸血症，因而可防治如痛風，尿結石，高尿酸血腎病，及 Lesch-Nyhan 症。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

英文發明摘要（發明之名稱：PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE
TREATMENT AND PREVENTION OF HYPERURICEMIA）

Insulin sensitivity enhancers, such as troglitazone, have the ability to treat and/or prevent hyperuricemia and may thus be used for the therapy or prophylaxis of such diseases as gout, urinary calculus, hyperuricemic nephropathy and Lesch-Nyhan syndrome.

訂

線

公 告 本

六、申請專利範圍

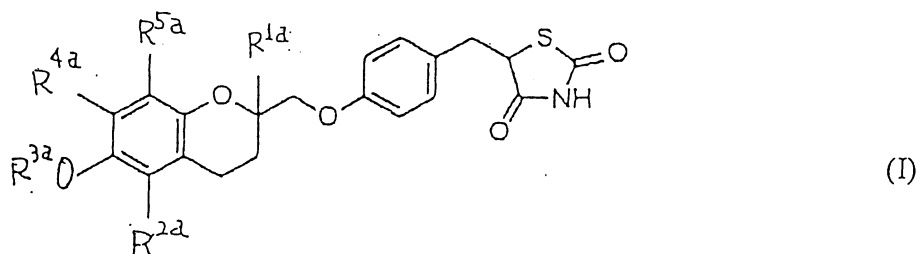
修正
補充 本 93 年 3 月 8 日

第 87119452 號 「治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物」
專利案

(93 年 3 月 8 日修正)

六、申請專利範圍：

1. 一種用於治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物，其係包含有效量之做為胰島素敏感促進劑之式 (I) 化合物或其製藥容許鹽：

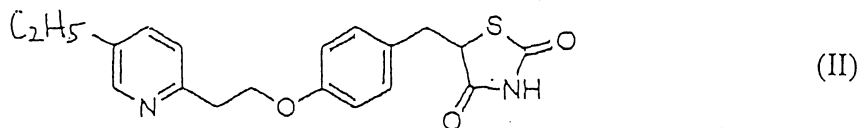


式中

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 及 R^{5a} 為相同或不同且各為氫或 C_{1-5} 烷基；

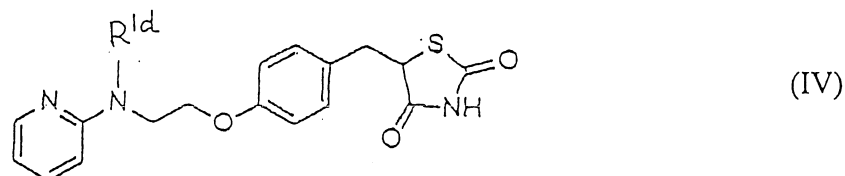
R^{3a} 為氫或 C_{1-6} 烷醯基。

2. 一種用於治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物，其係包含有效量之做為胰島素敏感促進劑之式 (II) 化合物或其製藥容許鹽：



六、申請專利範圍

3. 一種用於治療及預防高尿酸血症之醫藥組成物，其係包含有效量之做為胰島素敏感促進劑之式(IV)化合物或其製藥容許鹽：



式中

R^{1d} 為氫或 C_{1-4} 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之醫藥組成物，其中該胰島素敏感促進劑為如下化合物或其製藥容許鹽：
- i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，
 - ii) 5-[4-(6-羥基-2-甲基-7-第三丁基駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，
 - iii) 5-[4-(6-羥基-2-乙基-5,7,8-三甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，
 - iv) 5-[4-(6-羥基-2-異丁基-5,7,8-三甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，
 - v) 5-[4-(6-乙醯氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，
 - vi) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮，

六、申請專利範圍

或

vii) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啶-2-基胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮。

5. 如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之醫藥組成物，其中該胰島素敏感促進劑為如下化合物或其製藥容許鹽：

i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，

ii) 5-[4-(6-乙醯氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，

iii) 5-[4-(6-乙氧羰氧基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，

iv) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮，

或

v) 5-{4-[2-(N-甲基-N-吡啶-2-基胺基)乙氧基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮。

6. 如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之醫藥組成物，其中該胰島素敏感促進劑為如下化合物或其製藥容許鹽：

i) 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲苯駢二氫吡喃-2-基甲氧基)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，

ii) 5-{4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基}-噻唑

六、申請專利範圍

啖 - 2, 4 - 二 酮 ,

或

iii) 5 - { 4 - [2 - (N - 甲 基 - N - 吡 啖 - 2 - 基 胺 基) 乙 氧 基] 苄 基 } - 噻 唑 啖 - 2, 4 - 二 酮 。