

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號： 97107936

※ 申請日期： 97.3.06

※IPC 分類：

C07D 277/34 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為雌激素相關之受體- α 調節劑之經取代的 N-烷基化之四氫噻唑二酮類

SUBSTITUTED PHENOXY N-ALKYLATED THIAZOLIDINEDIONES

AS ESTROGEN RELATED RECEPTOR- α MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

☐ 指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/ BELGIUM

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 高麥克/GAUL, MICHAEL

2. 李立立/SEARLE, LILY LEE

3. 任慈沛/RENTZEPERIS, DIONISIOS

國 籍：(中文/英文)

1.-3.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2007 年 03 月 07 日；60/893,458

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之對照參考

本申請案主張 2007 年 3 月 7 日申請之美國臨時申請案號 60/893,458 之利益，其併於此參考。

5

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於特定新穎化合物、製備化合物、其組成物、中間體及衍生物之方法及治療病症，如癌症、關節炎、炎性氣管疾病及代謝失調之方法。更特別地，本發明之化合物為雌激素相關之受體阿伐（alpha）（ERR- α ）調節劑，其有效用於治療、改善或抑制由 ERR- α 傳介之疾病、失調及病症之開始。

10

【先前技術】

核受體為轉錄因子超族之一員。此族之成員具結構相似性且調節多元之生物效果(Olefsky, J.M. J. Biol. Chem. 2001, 276(40), 36863-36864)。配體活化或抑制控制參與代謝、分化及生殖之基因的此等轉錄因子(Laudet, V. and H. Gronmeyer. The Nuclear Receptor Factbook. 2002, San Diego: Academic Press)。目前，人類基因組計畫已鑑別出約 48 個此族的成員且其中之約 28 個已鑑別出同族配體(Giguere, V. Endocrine Rev. 1999, 20(5), 689-725)。此蛋白質族由可在族內成員互換而無損失功能之 modular 結構區域組成。典型之核受體含有高變異性 N-端、保留之 DNA

15

20

結合區域(DBD)、鉸鏈區及保留之配體結合區域(LBD)。LBD 之功能為使受體瞄準特定 DNA 序列(NHR 反應元件或 NREs) 且 LBD 之功能為識別其同族配體。在核受體序列內具有參與轉錄活化之區域。AF-1 區域位於 N-端且組成性活化轉錄(Rochette-Egly, C. et al. Cell 1997,90,97-107; Rochette-Egly, C. et al. Mol. Endocrinol. 1992, 6, 2197-2209), 而 AF-2 區域嵌入 LBD 內且其轉錄活化為配體依存性的 (Wurtz, J.M. et al. Nat. Struct. Biol. 1996, 3, 87-94)。核受體可為單體、同型二聚體或異型二聚體並與直接或反向核苷酸重複序列 (Laudet and Gronmeyer, 2002; Aranda, A. and A. Pascual. Physiol. Rev. 2001, 81(3), 1269-1304)。

此族之成員或為活化或為抑制之基礎生物狀態。基因活化之基本機制包含共調節蛋白質之配體依存性交換。此等共調節蛋白質稱為輔助活化子或輔助抑制子 (McKenna, L.J. et al. Endocrine Rev. 1999, 20, 321-344)。抑制狀態之核受體結合至其 DNA 反應元件且與補充組織蛋白脫乙酰基酶(HDACs)之輔助抑制蛋白質聯合 (Jones, P.L. and Y.B. Shi. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2003, 274, 237-268)。作用劑存在下, 輔助抑制子與輔助活化子交換, 其繼而補充組合為 ATP 依存性染色質改造複合物之轉錄因子。組織蛋白為高乙酰基化, 造成核小體解開而減少抑制、AF-2 區域作為交換共調節蛋白質之配體依存性分子開關。作用劑存在下, AF-2 區域進行構型轉變且在 LBD 表面上以與

輔助活化蛋白質相互作用。輔助活化子與輔助抑制子二者之 LBD 上之相互作用表面重疊並提供此族轉錄因子成員共有之基因活化或抑制的保守分子機轉 (Xu, H.E. et al. Nature 2002, 415 (6873), 813-817)。

5 調節核受體生物活性之天然配體僅已鑑別出約二分之一的已知核受體者。無天然配體被鑑別出之受體稱為“孤兒受體”。發現與孤兒受體相互作用之配體或化合物將加速生理及疾病中核受體之角色的瞭解並有利於尋求新治療方向。未鑑別出天然配體之此等受體亞類為雌激素相關受體(ERs)。

10 ERR- α (亦已知為 ERR-1), 一種孤兒受體, 為孤兒核受體之雌激素受體相關亞族的三種已鑑別成員 (ERR- α 、 β 、 γ) 之第一種。ERR 亞族與雌激素受體 (ER- α 及 ER- β) 緊密相關。ERR- α 及 ERR- β 先藉由低嚴格度雜交篩選單離出 (Giguere, V. et al. Nature 1988, 331, 91-94), 接著發現 ER- γ (Hogen, H. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, 22618-22626)。ERs 及 Ers 之序列相似度約 60%, 最高同源性在其 DBDs 觀察到且所有均與傳統 DNA 雌激素反應元件相互作用。近來生化證據顯示 ERs 及 Ers 共有標的基因, 包括 pS₂、乳鐵蛋白、芳香化酶及骨橋蛋白及共有共調節子蛋白質 (Giguere, V. Trends in Endocrinol. Metab. 2002, 13, 220-225; Vanacker, J.M. et al. EMBO J, 1999, 18, 4270-4279; Kraus, R.J. et al. J. Biol. Chem. 2002, 272, 24286-24834; Hong et al., 1999; Zhang, Z. and C.T.

Teng. J. Biol. Chem. 2000, 275, 20387-20846)。因此，ERR
主要功能之一為調節雌激素反應性基因之反應。類固醇激
素雌激素之效果主要在乳房、骨及子宮內膜中傳介。因
此，將與 ERRs 相互作用之化合物的鑑別應提供了治療骨
5 相關疾病、乳癌及生殖之利益。

已顯現 ERR- α 存在於正常及乳癌組織二者中 (Ariazi,
E.A. et al. Cancer Res. 2002, 62, 6510-6518)。已報導正常
乳房組織中 ERR- α 之主要功能為雌激素反應性基因之抑
制子。乳癌或非雌激素反應性 (ER- α 陰性) 之細胞株中，
10 ERR- α 已被報導係處於活化狀態 (Ariazi et al., 2002)。因
此，將與 ERR- α 相互作用之化合物可有效作為治療 ER- α
陰性且對傳統之抗雌激素療法無反應之乳癌的藥劑，或可
用作抗雌激素反應性乳癌之佐劑。此等藥劑可藉由降低此
等特定組織中 ERR- α 之活性而用作拮抗劑。

15 許多停經後婦女患有骨質疏鬆症，一種降低雌激素產
生之病症。降低雌激素含量造成骨流失之增加 (Turner, R.
T. et al. Endocrine Rev. 1994, 15(3), 275-300)。骨發育上厭
氧之效果已在投予雌激素至患有骨質疏鬆症之停經病患
上觀察到 (Pacific, R. J. Bone Miner. Res. 1996, 11(8),
20 1043-1051)，但因剔除 ER- α 及 ER- β 之動物具有微小之骨
骼缺陷，其中雌激素之作用典型地被傳介，故分子機制是
未知的 (Korach, K.S. Science 1994, 266, 1524-1527;
Windahl, S. H. et al. J. Clin. Invest. 1999, 104(7),
895-901)。ERR- α 於骨之表現被雌激素調節 (Bonnelye, E.

et al. Mol. Endocrin. 1997, 11, 905-916; Bonnelye, E. et al. J. Cell Biol. 2001, 153, 971-984)。ERR- α 在整個骨細胞分化階段期間被維持。ERR- α 在大鼠顱蓋骨細胞（骨分化之確立模型）之過度表現造成骨結節形成之增加，而使用 ERR- α 反義治療大鼠顱蓋骨細胞則造成骨結節形成之降低。ERR- α 亦調節骨橋蛋白，一種參與骨質形成之蛋白質。因此，將藉由增加 ERR- α 活性調節 ERR- α 之化合物可對骨密度之再生具有厭氧效果且相較於目前預防骨流失但不具厭氧效果之方法更具優點。此等化合物可藉由兩種可能之機制強化受體活性：i) 強化受體與蛋白質之聯合作用，其強化它的活性或改善受體之安定性；及 ii) 增加受體之細胞內濃度及隨後增加其活性。相反地，關於異常骨生長造成之骨疾病，將與 ERR- α 相互作用及降低其活性之化合物可藉由延遲骨生長而提供治療此等疾病之利益。受體與輔助活化子蛋白質之聯合的拮抗作用降低了受體之活性。

ERR- α 亦存在於心、脂肪及肌肉組織及與 PGC-1 輔助活化子族群、涉及能量體內平衡、粒腺體生合成、肝醣新生作用及參與脂肪酸貝他-氧化之基因調節之輔助活化子形成轉錄活化複合物 (Kamei, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(21), 12378-12383)。ERR- α 調節中鏈醯基-CoA 脫氫酶啟動子 (MCAD) 之表現。中鏈醯基-CoA 脫氫酶為參與脂肪酸貝他-氧化作用之起始反應之基因。咸信在脂肪組織中 ERR- α 透過調節 MCAD 來調節能量支出

(Sladek, R. et al. Mol. Cell. Biol. 1997, 17,5400-5409; Vega, R. B. and D. P. Kely. J. Biol. Chem. 1997, 272, 31693-31699)。大鼠顱蓋骨細胞之反義實驗中，除了抑制骨結節形成外，包括 aP2 及 PPAR- γ 之脂肪細胞分化標記亦增加 (Bonnelye, E. et al. Endocrinology 2002, 143, 3658-3670)。近來 ERR- α 剔除模型已被揭露顯現相對於野生型較降低之脂肪質量且 DNA 晶片分析顯示參與脂肪生成及能量代謝之基因的表現量之改變 (Luo, J. et al. Mol. Cell. Biol. 2003, 23(22), 7947-7956)。最近已顯示 ERR- α 調節內皮氮氧化物合成酶之表現，其為一種對動脈硬化症具保護機制之基因 (Sumi, D. and L. J. Ignarro. Proc Natl. Sci. 2003, 100, 14451-14456)。ERR- α 於代謝性體內平衡及細胞分化為脂肪細胞之參與為生化證據所支持。因此，與 ERR- α 相互作用之化合物可影響能量體內平衡及因此可對治療肥胖及代謝症候群相關之疾病症狀，包括動脈硬化症及糖尿病，提供利益 (Grundy, S.M. et al. Circulation 2004, 109(3), 433-438)。

Lion BioScience AG 已揭露使用特定吡唑衍生物作為 ERR- α 之拮抗劑以治療癌症、骨質疏鬆症、肥胖、脂質失調及心血管疾病及調節不孕 (歐洲公告之專利申請案 1398029)。

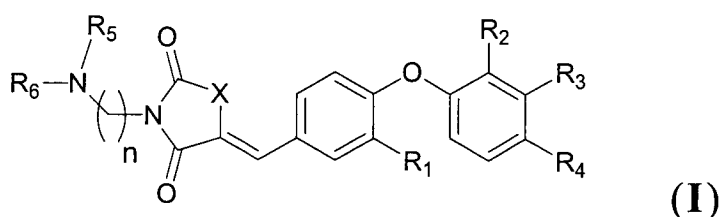
對於新的 ERR- α 反向作用劑有持續性需求。亦對有效用於治療包括但不限於僵直性脊椎炎、動脈硬化症、關節炎 (如風濕性關節炎、感染性關節炎、幼年型關節炎、牛

皮癬性關節炎、反應性關節炎)、骨相關之疾病(包括彼等與骨形成相關者)、乳癌(包括彼等對抗-雌激素療法無反應者)、心血管疾病、軟骨相關之疾病(如軟骨損傷/流失、軟骨退化及彼等與軟骨形成相關者)、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎性氣管疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、能量體內平衡失調、痛風、假性痛風、脂質失調、代謝症候群、多發性骨髓瘤、肥胖、骨關節炎、成骨不全症、骨解性骨轉移、骨軟化症、骨質疏鬆症、柏哲德氏症(Paget's disease)、牙周病、風濕性多發性肌痛症、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、反覆性壓力損傷、高血糖、升高之血液葡萄糖含量及胰島素抗性之病症之 ERR- α 反向作用劑有需求。

【發明內容】

許多具體例中，本發明提供有效用作如 ERR- α 反向作用劑之新穎的化合物、製備此等化合物之方法、包含一或多種此等化合物之醫藥組成物、製備包含一或多種此等化合物之醫藥組成物的方法及此等化合物或醫藥組成物於製造治療、預防、抑制或改善一或多種與 ERR- α 相關連之疾病的醫藥品之用途。

本發明之一特點為式(I)化合物



其中

X 為 S 或 O；

n 為 1-4；

R₁ 為鹵素、視情況經取代之 C₁₋₄ 烷基、視情況經取代之
5 C₁₋₄ 烷氧基或羥基；

R₂ 選自經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、氰基、鹵素、-C(O)NH₂
及 -C(O)O-C₁₋₄ 烷基或另擇地 R₂ 與 R₃ 連接在一起形成
稠合至苯基環之芳基，其中 R₂ 與 R₃ 連接至苯基環；

R₃ 為 H 或另擇地，R₃ 與 R₂ 連接在一起形成稠合至苯基
10 環之芳基，其中 R₃ 與 R₂ 連接至苯基環；

R₄ 為鹵素、氰基、經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、-C≡CH，
-C(O)O-C₁₋₄ 烷基，-C(O)NH₂，或 -S(O₂)-C₁₋₄ 烷基；
及

R₅ 與 R₆ 獨立為氫或視情況經取代之 C₁₋₄ 烷基，或另擇地，
15 R₅ 與 R₆ 與其連接之 N 原子一起形成視情況經取代之
5-9 員含氮雜芳基或視情況經取代之 5-7 員含氮雜環
基；

或其光學異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、順式-反式
異構物、外消旋物、前藥或醫藥容許鹽。

20 本發明之另一特點為一種醫藥組成物，其包含至少一
種式(I)化合物及至少一種醫藥容許載劑。

本發明之特點亦為治療有效量之至少一種式(I)化合
物於製造治療患有或診斷有藉 ERR-α 活性傳介之疾病、失

調或病症之患者的醫藥品之用途。此疾病、失調或病症可包括，但不限於僵直性脊椎炎、動脈硬化症、關節炎（如風濕性關節炎、感染性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎）、骨相關之疾病（包括彼等與骨形成相關者）、乳癌（包括彼等對抗-雌激素療法無反應者）、心血管疾病、軟骨相關之疾病（軟骨損傷/流失、軟骨退化及彼等與軟骨形成相關者）、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎性氣管疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、能量體內平衡失調、痛風、假性痛風、脂質失調、代謝症候群、多發性骨髓瘤、肥胖、骨關節炎、成骨不全症、骨解性骨轉移、骨軟化症、骨質疏鬆症、柏哲德氏症（Paget's disease）、牙周病、風濕性多發性肌痛症、萊特氏症候群（Reiter's syndrome）、反覆性壓力損傷、高血糖、升高之血液葡萄糖含量及胰島素抗性。治療有效量之式(I)化合物可自約 0.1 毫克/天至約 5000 毫克/天。

本發明之特點又為一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合任一根據式(I)之化合物與醫藥容許載劑。

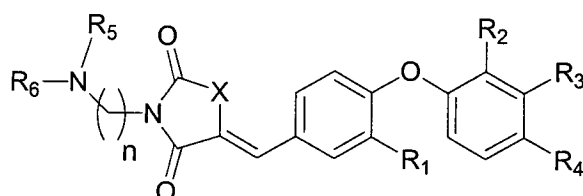
本發明之額外的具體例及優點由下列詳細討論、圖示、實施例及申請專利範圍而為顯而易見。

發明之詳細說明

本發明係關於供治療、改善、預防或抑制各種病症，包括但不限於癌症、關節炎、炎性氣管疾病、骨相關之疾

病、代謝失調及其相關之症狀或併發症之新穎的 ERR- α 調節劑及其組成物。

本發明之一特點為式(I)化合物



(I)

其中

X 為 S 或 O；

n 為 1-4；

R₁ 為鹵素、視情況經取代之 C₁₋₄ 烷基、視情況經取代之 C₁₋₄ 烷氧基或羥基；

R₂ 選自經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、氰基、鹵素、-C(O)NH₂ 及 -C(O)O-C₁₋₄ 烷基或另擇地 R₂ 與 R₃ 連接在一起形成稠合至苯基環之芳基，其中 R₂ 與 R₃ 連接至苯基環；

R₃ 為 H 或另擇地，R₃ 與 R₂ 連接在一起形成稠合至苯基環之芳基，其中 R₃ 與 R₂ 連接至苯基環；

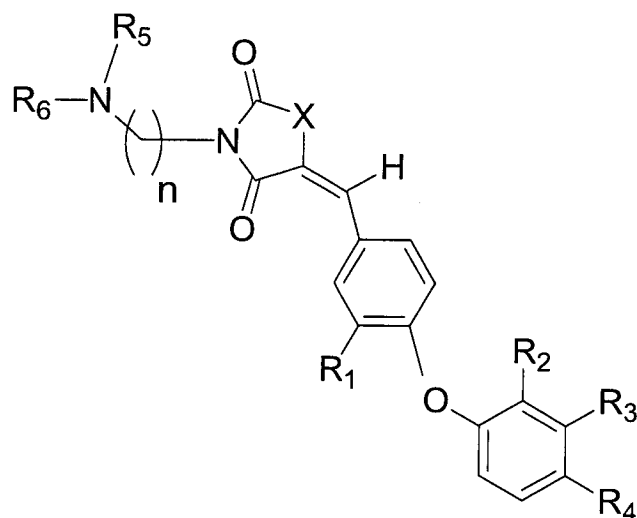
R₄ 為鹵素、氰基、經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、-C≡CH，-C(O)O-C₁₋₄ 烷基，-C(O)NH₂，或-S(O₂)-C₁₋₄ 烷基；及

R₅ 及 R₆ 獨立為氫或視情況經取代之 C₁₋₄ 烷基，或另擇地，R₅ 及 R₆ 與其連接之 N 原子一起形成視情況經取代之 5-9 員含氮雜芳基或視情況經取代之 5-7 員含氮雜環

基；

或其光學異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、順式-反式異構物、外消旋物、前藥或醫藥容許鹽。

特別地，本發明包括式(I)化合物之順式-反式異構物，其具下列結構，其中 X、n、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 如上述：



特別地，R₁ 為未經取代之 C₁₋₄ 烷氧基。更特別地，R₁ 為 -O-CH₃。

特別地，R₂ 為 CF₃。

特別地，R₃ 為 H。

特別地，R₂ 與 R₃ 連接在一起形成稠合至苯基環之芳基，其中顯示 R₂ 與 R₃ 連接至苯基環。更特別地，R₂ 與 R₃ 連接在一起形成稠合至苯基環之苯基，其中顯示 R₂ 與 R₃ 連接至苯基環。

特別地，R₂ 為 CF₃ 及 R₃ 為 H。

特別地，R₄ 為氰基。更特別地，R₄ 為氰基且 R₂ 為 CF₃。

特別地，X 為 S。

特別地，本發明包括式(I)化合物，其中

R₁ 為 -O-CH₃；

R₂ 為 CF₃；

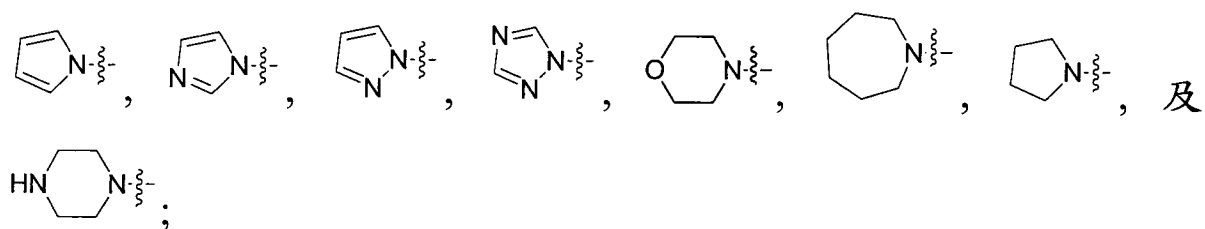
5 R₃ 為 H；

R₄ 為 CN；

X 為 S；

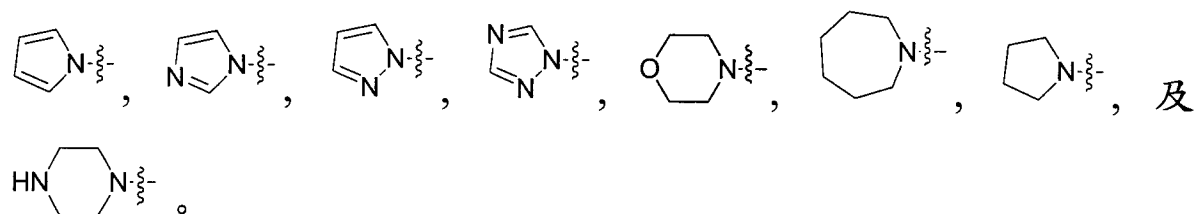
R₅ 及 R₆ 獨立為 C₁₋₄ 烷基，或 R₅ 及 R₆ 與其連接之 N 原子一起形成視情況經取代之選自下列的一員

10



或其光學異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物、順式-反式異構物、前藥或醫藥容許鹽。

更特別地，本發明之例子包括式(I)化合物，其中 R₅ 及 R₆ 為 -CH₃，或另擇地，R₅ 及 R₆ 與其連接之 N 原子一起形成視情況經取代之選自下列的一員



本發明之具體例係提供選自下列之化合物：

20

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

5 4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

10 4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

15 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

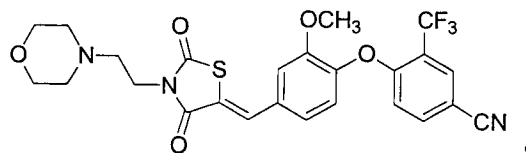
20 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

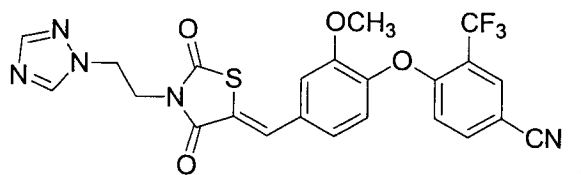
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；及

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈。

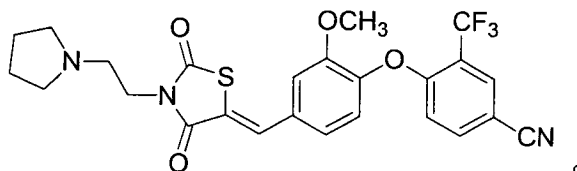
更特別地，化合物為



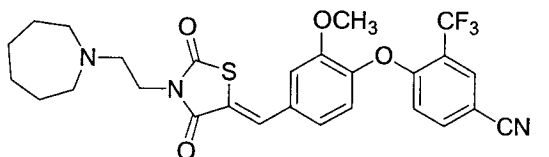
更特別地，化合物為



更特別地，化合物為



更特別地，化合物為



本發明之另一面向的特點為一種醫藥組成物，其包含至少一種式(I)化合物及至少一種醫藥容許載劑。特別地，本發明之醫藥組成物可又包含至少一種用於治療、改善或預防經 ERR- α 傳介之疾病的另一作用劑、藥物、醫藥品、抗體及/或抑制劑。更特別地，本發明之醫藥組成物包含選自下列之化合物：

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

5 4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

10 4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

15 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

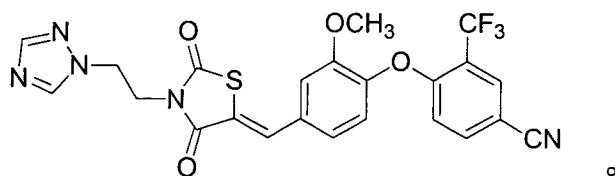
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

20 4-{4-[3-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；及

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈。

更特別地，本發明之醫藥組成物包含至少



本發明之特點亦為治療有效量之至少一種式(I)化合物於製造治療罹患或診斷經 ERR- α 活性傳介之疾病、失調或病症之患者的醫藥品之用途。

本發明之特點亦為治療有效量之至少一種式(I)化合物於製造在需要之患者上預防或抑制經 ERR- α 活性傳介之病症之惡化的醫藥品之用途。

本發明之特點亦為治療有效量之至少一種式(I)化合物於製造在需要之患者上治療前糖尿病病症之醫藥品之用途。

此疾病、失調或病症可包括但不限於僵直性脊椎炎、動脈硬化症、關節炎（如風濕性關節炎、感染性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎）、骨相關之疾病（包括彼等與骨形成相關者）、乳癌（包括彼等對抗-雌激素療法無反應者）、心血管疾病、軟骨相關之疾病（如軟骨損傷/流失、軟骨退化及彼等與軟骨形成相關者）、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎性氣管疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、能量體內平衡失調、痛風、假性痛風、脂質失調、代謝症候群、多發性骨髓瘤、肥胖、骨關節炎、成骨不全症、骨解性骨轉移、骨軟化症、骨質疏鬆症、柏哲德氏症（Paget's

disease)、牙周病、風濕性多發性肌痛症、萊特氏症候群 (Reiter's syndrome)、反覆性壓力損傷、高血糖、升高之血液葡萄糖含量及胰島素抗性。

5 根據本發明之一面向，揭露之化合物及組成物有效用於改善下列疾病之症狀、治療下列疾病及預防或抑制下列疾病及症狀之惡化：骨相關之疾病、骨形成、軟骨形成、軟骨流失、軟骨退化及軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、骨解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化症、柏哲德氏症 (Paget's disease)、風濕性多發性肌痛症、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、感染性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、幼年型關節炎、萊特氏症候群 (Reiter's syndrome) 及反覆性壓力損傷。

15 根據本發明之另一面向，揭露之化合物及組成物有效用於改善下列疾病之症狀、治療下列疾病及預防或抑制下列疾病及症狀之惡化：牙周病、慢性炎性氣管疾病、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾病。

20 根據本發明之又一面向，揭露之化合物及組成物有效用於改善乳癌之症狀、治療乳癌及預防或抑制乳癌之惡化。

根據本發明之另一面向，揭露之化合物及組成物有效用於改善下列疾病之症狀、治療下列疾病及預防或抑制下列疾病及症狀之惡化：代謝症候群、肥胖、能量體內平衡之失調、糖尿病、脂質失調、心血管疾病、動脈硬化症、

高血糖症、高血糖含量及胰島素抗性。

特別地，本發明之特點在於醫藥品之用途，其包含治療有效量之(a) 至少一種式(I)化合物，其與(b)至少一種選自第二 ERR- α 反向作用劑、ERR- α 拮抗劑、葡糖激酶調節劑、抗糖尿病劑、抗肥胖劑、降脂質劑、抗血栓劑、直接血栓抑制劑及降血壓劑之額外作用劑組合投予，該投予為任一順序。更特別地，(b)中之額外作用劑為不同於(a)中化合物之第二 ERR- α 反向作用劑。更特別地，(b)中之額外作用劑為選自 CB1 拮抗劑、單胺再攝取抑制劑及脂肪酶抑制劑之抗肥胖劑。更特別地，(b)中之額外作用劑選自利莫那班(rimonabant)、諾美婷(sibutramine)及羅氏群(orlistat)。

本發明之特點亦為治療或預防一或多種經 ERR- α 傳介之病症之惡化的方法，該方法包含投予醫藥有效量之本發明組成物至有需要之患者。

本發明之又一具體例係題供製造醫藥組成物之方法，其包含混合任一根據式(I)之化合物與醫藥容許載劑。

本發明之特點亦為醫藥組成物，其包括，並無限制，一或多種揭露之化合物及醫藥容許載劑或賦形劑。

本發明之另一具體例中，治療有效量之至少一種式(I)化合物係用於製造治療或改善有需要之患者中經 ERR- α 傳介之病症之醫藥品，其中治療有效量之式(I)化合物為約 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。特別地，治療有效量之式(I)化合物為約 0.5 毫克/劑量至約 1000 毫克/劑量。更特別

地，治療有效量之式(I)化合物為約 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。本發明之另一具體例中，式(I)化合物每天之劑量數為 1 至 3 個劑量。本發明之另一具體例中，治療有效量之式(I)化合物為約 0.001 毫克/公斤/天至約 30 毫克/公斤/天。更特別地，治療有效量之式(I)化合物為約 0.01 毫克/公斤/天至約 2 毫克/公斤/天。

本發明之另一具體例中，治療有效量之至少一種式(I)化合物係用於製造預防或抑制有需要之患者中經 ERR- α 傳介之病症之醫藥品，其中治療有效量之式(I)化合物為約 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。特別地，治療有效量之式(I)化合物為約 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。本發明之另一具體例中，式(I)化合物每天之劑量數為 1 至 3 個劑量。本發明之另一具體例中，治療有效量之式(I)化合物為約 0.001 毫克/公斤/天至約 30 毫克/公斤/天。更特別地，治療有效量之式(I)化合物為約 0.01 毫克/公斤/天至約 2 毫克/公斤/天。

本發明之另一具體例中，治療有效量之至少一種式(I)化合物係用於製造治療有需要之患者中之前糖尿病症之醫藥品，其中治療有效量之式(I)化合物為約 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。特別地，治療有效量之式(I)化合物為約 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。本發明之另一具體例中，式(I)化合物每天之劑量數為 1 至 3 個劑量。本發明之另一具體例中，治療有效量之式(I)化合物為約 0.001 毫克/公斤/天至約 30 毫克/公斤/天。更特別地，治療有效量之式(I)

化合物為約 0.01 毫克/公斤/天至約 2 毫克/公斤/天。

本發明進一步說明如后。

A) 術語

5 特定術語定義如下並用於此揭露之全文。

除非指明，"烷基"用於此，不論是單獨使用或作為取代基之部分，係指自母烷之單一碳原子去除一個氫原子衍生之飽和、分支或直鏈單價烴基。典型之烷基包括，但不限於，甲基；乙基，如乙烷基；丙基，如丙烷-1-基、丙烷-2-基、環丙烷-1-基；丁基，丁烷-1-基、丁烷-2-基、2-甲基-丙烷-1-基、2-甲基-丙烷-2-基、環丁烷-1-基等。較佳之具體例中，烷基為 C_{1-6} 烷基， C_{1-3} 特佳。"烷氧基"為自前述直鏈或支鏈烷基形成之氧醚。特定具體例中，烷基或烷氧基獨立地經一至五個，較佳一至三個基團取代，該基團包括，但不限於氧基、胺基、烷氧基、羧基、雜環基、羰基及鹵素（F、Cl、Br 或 I）。

術語"烯基"係指不飽和分支、直鏈或環狀單價烴基，其具有至少一個碳-碳雙鍵，自母烯之單一碳原子去除一個氫原子衍生而來。該基可為相對於雙鍵之順式或反式構型。典型之烯基包括，但不限於，乙烯基；丙烯基，如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基、環丙-2-烯-1-基；丁烯基，丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯

10

15

20

-C(O)NR'R''-OR'、-SR'-C(O)R'、-N(R')(R'')、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R'')，其中 R'及 R''獨立選自 H、C₁₋₆-烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

“芳基”一詞係指含由碳原子組成之安定六員單環或十員雙環或十四員三環之芳香環系統之芳基。芳基之實例包括，但不限於苯基或萘基。在一些具體實施例中，“芳基”被取代，例如，“芳基”可經下列取代基取代：例如可選擇經取代之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵素、羥基、-CN、-C(O)OH、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NR'R''、-SR'、-OR'、-C(O)R'、-N(R')(R'')、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R'')，其中 R'及 R''各自選自 H、C₁₋₆-烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

“雜環基”或“雜環”一詞為由碳原子及由 1 至 6 個選自 N、O 及 S 之雜原子所組成之 3-至 8-員飽和、或部分飽和單一或稠合環系統，雜環基可連接於產生安定結構之任何雜原子或碳原子。雜環基之實例包括，但不限於 2-咪唑啉、咪唑啉；嗎啉、喹啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、吡咯啉、吡啶酮、嘧啶酮、哌啶、哌啶、吲哚啉、四氫呋喃、2-吡咯啉、3-吡咯啉、2-咪唑啉、2-吡啶啉、及吲哚啉。在一些具體實施例中，“雜環基”或“雜環”獨立被取代。例如“雜環基”或“雜環”可經下列取代基取代：例如可選擇經取代之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵素、酮基、羥基、-CN、-C(O)OH、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NR'R''-OR'、-SR'-C(O)R'、-N(R')(R'')、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R'')，

其中 R' 及 R'' 獨立選自 H、C₁₋₆-烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

“氧基”一詞無論單獨使用或為取代基之一部份係指連接至碳或硫原子之 O=。例如，酞醯亞胺及糖精為具有
5 酮基取代基化合物之實例。

“順式-反式異構物”一詞係指立體異構烯烴或環烷(或異原子類似物；hetero-analogues)，相對於參考平面，其在原子位置(或基)上相異：在順式異構物中，原子在同一側；在反式異構物中，原子在對側。

10 “經取代”一詞係指一殘基之一或多個氫原子獨立以相同或相異取代基置換。

參照取代基時，“獨立”一詞係指當多於一個取代基可能存在時，此取代基可為相同或彼此不同。

15 “組成物”一詞欲包含含指定量之指定成分的產物，且直接或間接由合併指定量之指定成份產生之任何產物。

本文所使用之“患者”一詞係指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類，其為治療、觀察或實驗之個體。

20 欲指出，任何取代基或於分子特定位置上之變化的定義並不影響其在該分子上其他位置之定義。須了解，在本發明化合物上之取代基及取代模式可經由熟悉通常技術者選擇，以提供化學上穩定之化合物，且該化合物可經由技藝上已知之技術及本文所提出之方法容易地合成。

本文所使用之“反向作用劑”一詞係指在具有作用劑不存在下減少受體活化之本質程度能力的化合物或物

質，以替代單單阻斷因激動劑結合於受體所引起的活化。

代謝失調、疾病或症狀包括，但不限於糖尿病、肥胖症、及其相關之徵狀或併發症。包含此類症狀如 IDDM(胰島素依賴型糖尿病)、NIDDM(非胰島素依賴型糖尿病)、
5 IGT(葡萄糖耐受喪失)、IFG(空腹血糖異常)、徵候群 X(或代謝性徵候群)、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。例如 IGT 或 IFG 之症狀亦已知為“前糖尿病症狀”或“前糖尿病狀態”。

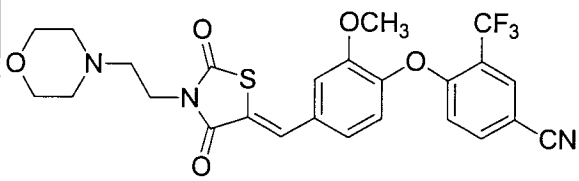
對於所揭示醫藥組成物或所揭示藥物組合，無論是否
10 調配於相同組成物中，決定治療及預防目的之有效劑量的方法係為技術上已知。關於治療目的，本文所使用之“治療有效量”意指各活性化合物或藥劑之量單獨或組合上，經研究員、獸醫師、醫師或其他臨床人員探求而在組織系統、動物或人類誘導出生物或藥理反應，包括受治療之疾
15 病或異常徵狀的緩和。關於預防目的(即，抑制異常之發作或進展)，“治療有效量”一詞係指各活性化合物或藥劑之量單獨或組合上，經研究員、獸醫師、醫師或其他臨床人員探求，治療或抑制病患疾病異常之發作或進展。因此，本發明提供二或多種藥物之組合，其中例如，(a)各藥物各自以治療或預防有效量投與；(b)至少一種藥物組合，以單獨投與時之局部治療或局部預防之量投與，但當與本發明
20 第二或額外藥物組合投與時為治療或預防；或(c)二種(或多種)藥物，以單獨投與時之局部治療或局部預防之量合併投與，但當一起投與時為治療或預防。

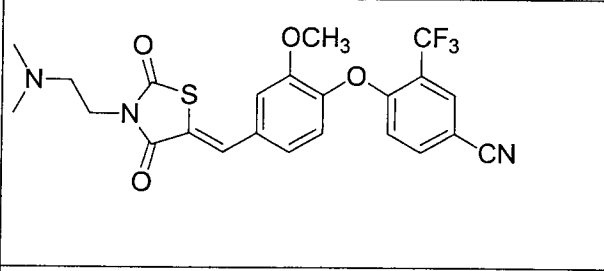
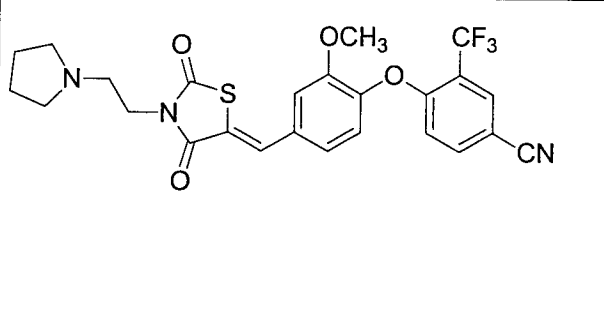
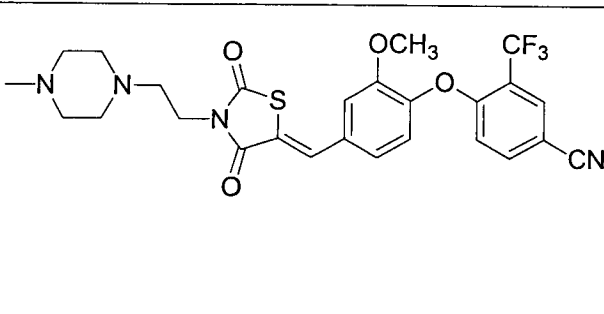
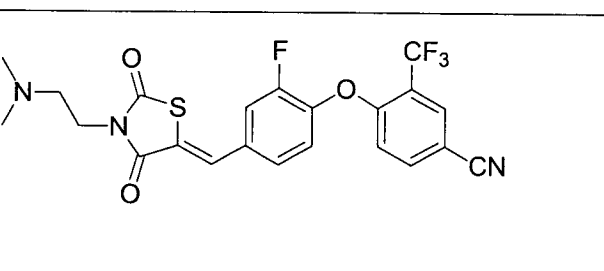
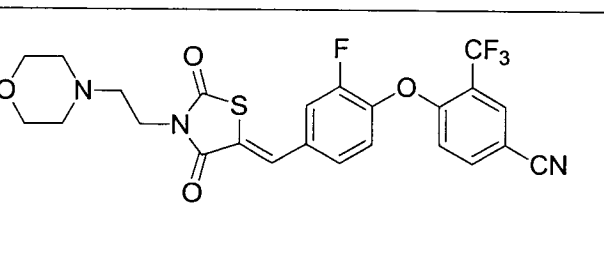
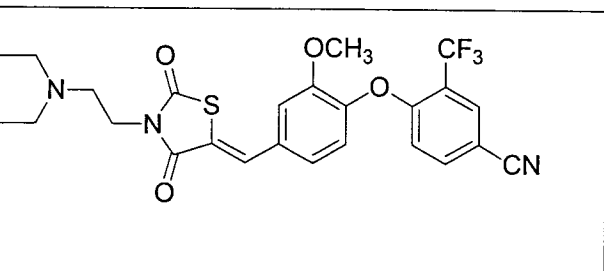
“醫藥容許鹽類”一詞係指無毒性醫藥容許鹽類(Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997(Jan), 66, 1, 1), 然而, 其他熟悉技術者已知之鹽類可用於製備本發明化合物或其醫藥容許鹽類。代表性之有機或無機酸包括, 但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苯乙醇酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、草酸、亞甲基雙羥萘酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸、葡萄糖二酸或三氟乙酸。代表性之有機或無機鹼包括, 但不限於鹼性或陽離子鹽類, 例如 N,N'-雙苄基 N-乙基二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

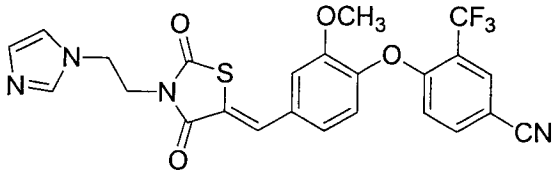
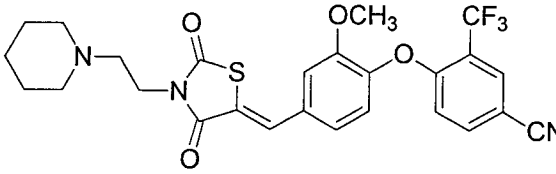
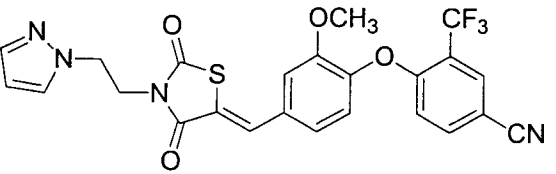
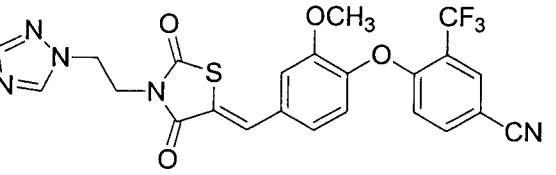
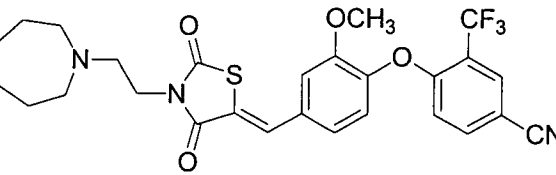
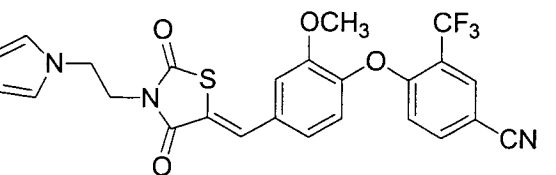
B) 化合物

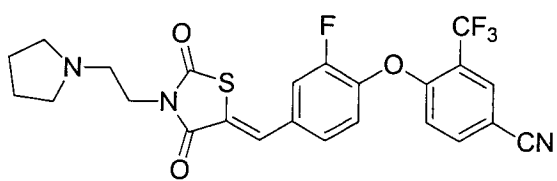
本發明之代表性化合物列於下表 I 中：

表 I

結構	化合物編號	名稱
	1	4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噁唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

	2	4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	3	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	4	4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	5	4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	6	4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	7	4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

	8	4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	9	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	10	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	11	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	12	4-{4-[3-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
	13	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

	14	4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈
---	----	---

C) 合成

本發明提供根據傳統之有機合成方法以及基質(matrix)或組合式合成方法製造揭露之化合物之方法。圖示 1 說明提議之合成路徑。使用圖示、下列指示及實施例，此技藝中具有通常知識者可針對本發明範圍內之特定化合物開發類似或相似之方法。此等方法為合成圖示之代表，但不解釋為本發明範圍之限制。

當根據本發明之化合物具有至少一個手性中心，其因而可為鏡像異構物。當化合物具有二或多個手性中心，其可為非鏡像異構物。當製備根據本發明之化合物的方法產生立體異構物之混合物，此等異構物可藉由習知技術如製備性層析術分離。化合物可製備為外消旋形式或藉由立體特異性合成或解析製備為個別之鏡像異構物或非鏡像異構物。化合物可，例如，藉由標準技術，如藉由與光學活性鹼形成鹽而形成立體異構物對，接著進行分段結晶及游離酸之再生，解析為其成分鏡像異構物或非鏡像異構物。化合物亦可藉由形成立體異構物酯類或鹽胺，接著進行層析分離及去除手性助劑而解析。另擇地，化合物可使用手性 HPLC 管柱解析。可理解其所有之立體異構物、外消旋

混合物、非鏡像異構物、幾何異構物及鏡像異構物均涵括於本發明之範圍內。

又，特定化合物之晶形可為多晶形，且意欲涵蓋於本發明中。此外，特定化合物可與水（水合物）或一般有機溶劑形成溶劑合物，且此溶劑合物亦欲涵蓋於本發明之範圍為內。

所述合成路徑之例子包括圖示 1 及實施例 1 至 4。類似此等實施例之標的化合物之化合物可依據類似路徑製造。所揭露之化合物有效用作如此所述之醫藥作用劑。

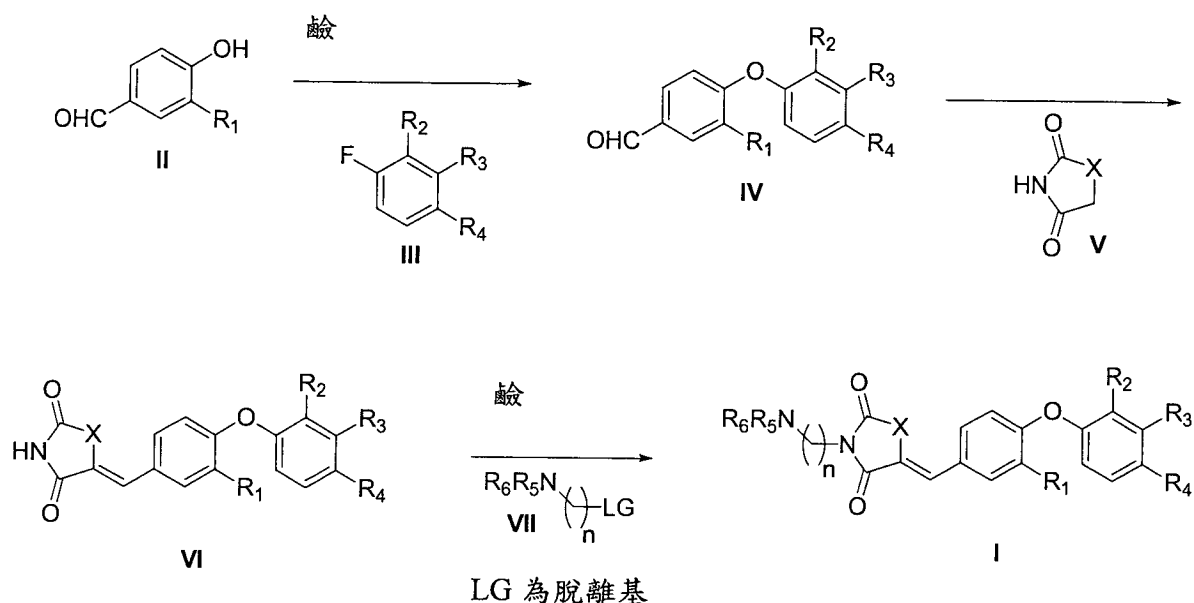
有用於此之簡稱或頭字語包括：

AIBN	(2,2'-偶氮雙異丁腈)
Boc	(第三丁基胺基甲酸酯)
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸酯
BuLi	(丁基鋰)
DIBAL-H	(二異丁基鋁氫化物)
DMAP	(4-(二甲胺基)吡啶)
DME	(乙二醇二甲醚)
DMF	(二甲醯胺)
DMPU	(1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮)
DMSO	(甲基亞砜)
EDC	(N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞醯胺)
EDCI	(1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞醯胺氫氯化物)

	Et	(乙基)
	EtOAc	(乙基醋酸酯)
	h 或 hr	小時
5	HATU	(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)
	HMPA	(六甲基磷醯胺)
	HOBt	(1-羥基苯并三唑單水合物)
	LCMS	(具有質譜儀之高壓液體層析)
	LDA	(鋰二異丙基醯胺)
10	LHMDS	(六甲基二矽胺化鋰)
	NaO ^t Bu	(鈉第三丁氧化物)
	NBS	(N-溴丁二亞醯胺)
	NMP	(N-甲基吡咯啉酮)
	rt 或 RT	(室溫)
15	SPE	(固相萃取)
	TBTU	(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)
	TEMPO	(2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶基氧基，自由基)
	TFA	(三氟醋酸)；
20	THF	(四氫呋喃)
	TLC	(薄層層析術)

一般性導引

圖示 1



式 I 化合物，其中 n 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 如此處所定義，可藉由圖示 1 所說明之一般合成途徑合成。以鹼，如 K_2CO_3 於溶劑，如 DMF 在室溫下(較佳在 25-150°C)處理適當之羥基苯甲醛 II 及芳基氟化物 III(二者或可自市面取得或可由市面上取得之起始物製得)可取得苯氧基醛 IV。醛 IV 與環狀二酮 V 在催化量之鹼(如六氫吡啶)及酸(如苯甲酸)存在下進行克內費納格爾(Knoevenagel)反應可得到苯氧基環狀二酮 VI。克內費納格爾反應典型地在非質子溶劑(如甲苯)中較佳在 100-200°C 之溫度下進行。醛 IV 與環狀二酮 V 之反應亦可使用鹼(如醋酸鈉)在溶劑(如乙烯腈)中較佳在 50-150°C 之溫度下或在醋酸中醋酸鈉存在下較佳在 50-150°C 之溫度下進行。使用適當之胺 VII(其中 LG 為脫離基，如氯化

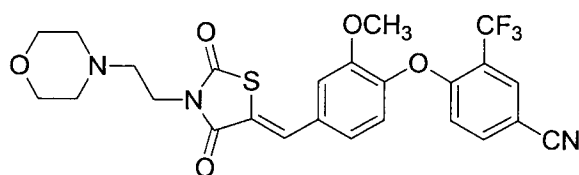
物、溴化物碘化物或甲磺酸鹽)於鹼(如 K_2CO_3)存在下溶劑(如 DMF)中較佳在 25-150°C 之溫度下處理二酮 VI 可得到式 I 化合物。

【實施方式】

實施例

實施例 1

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



A. 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈

使用 K_2CO_3 (2.83 克 1.72 毫莫耳)處理香草醛(1.65 克, 10.86 毫莫耳)及 4-氟-3-三氟甲基-苯甲腈(10.26 毫莫耳)於 DMF(15 毫升)之溶液,於油浴中 80°C 下將混合物加熱達 12 小時。將反應冷卻至 RT 及分配於 EtOAc 及 H_2O 間。有機相以水清洗(3 x)、 Na_2SO_4 上乾燥及真空中濃縮。進行矽凝膠層析術(EtOAc/己烷)取得標題化合物。 1H NMR(400 Hz, $CDCl_3$) δ 10.00 (s,1H), 8.00 (m,1H), 7.68 (dd,1H), 7.58-7.53 (m,2H), 7.29 (d,1H), 6.75 (d,1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z)[M+] $^+$ 322.1 ($C_{16}H_{11}F_3NO_3$ 之計算值, 322.06)

B. 4-[4-(2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

將噻唑啉-2,4-二酮(2.55 克, 21.79 毫莫耳)及 4-(4-甲
 5 醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈(21.79 毫莫耳)
 溶解於甲苯(150 毫升)中及以苯甲酸(3.27 毫莫耳)及六氫
 吡啶(2.83 毫莫耳)處理。燒瓶配備有迪安-斯脫克
 (Dean-Stark)分離器且反應在 130°C 油浴中迴流 12 小時。
 冷卻至 RT 後, 產物藉由過濾收集並以己烷碾製取得標題
 10 化合物。¹H NMR(400 Hz, DMSO-d₆) δ12.68 (NH), 8.32
 (d,1H), 7.83 (s,1H), 7.49 (d,1H), 7.36 (d,1H), 7.26 (dd,1H),
 6.90 (d, 1H, 3.77 (s, 3H); LC/MS (m/z)[M+1]⁺ 421.0
 (C₁₉H₁₂F₃N₂O₄S 之計算值, 421.04)

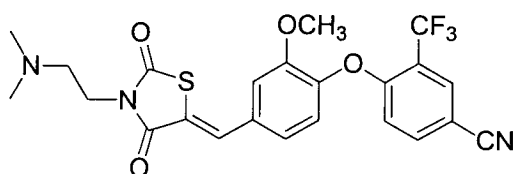
C. 4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻
 15 唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

使用 K₂CO₃ (33 毫克, 0.24 毫莫耳)處理 DMF(1.5 毫
 升)中之 4-[4-(2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯
 氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈(40 毫克, 0.095 毫莫耳)及 4-(2-
 氯-乙基)-嗎福啉(0.095 毫莫耳)並於鋁加熱器中加熱至
 20 80°C。12 小時後, 將反應冷卻至 RT 及分配於 EtOAc (5
 毫升)及 H₂O (5 毫升)間。有機相以水清洗(2 x 5 毫升)、
 Na₂SO₄ 上乾燥及真空中濃縮。進行矽凝膠層析術
 (MeOH/CH₂Cl₂)取得標題化合物。¹H NMR(400 Hz,
 CDCl₃)δ7.97 (d,1H), 7.87 (s,1H), 7.68 (dd,1H), 7.19 (m,3H),

6.76 (d,1H), 3.90 (t,2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (bs, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.51 (bs, 4H); LC/MS (m/z)[M+1]⁺534.2 (C₂₅H₂₃F₃N₃O₅S 之計算值, 534.12)

5 實施例 2

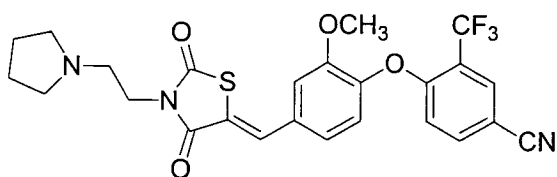
4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



基本上依實施例 1C 所述者製備標題化合物，但使用 (2-氯-乙基)-二甲基胺替代 4-(2-氯-乙基)-嗎福啉。¹H NMR(400 Hz, CDCl₃) δ7.97 (d,1H), 7.87 (s,1H), 7.68 (dd,1H), 7.19 (m,3H), 6.78 (d,1H), 3.90 (t,2H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (bt, 2H), 2.31 (bs, 6H); LC/MS (m/z)[M+1]⁺492.1(C₂₃H₂₁F₃N₃O₄S 之計算值, 492.11)

實施例 3

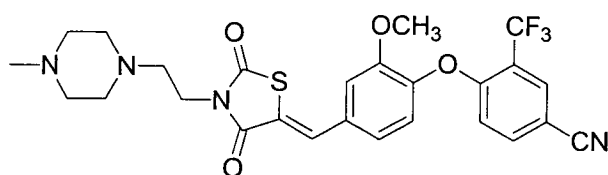
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



基本上依實施例 1C 所述者製備標題化合物，但使用
 1-(2-氯-乙基)-吡咯啉替代 4-(2-氯-乙基)-嗎福啉。¹H
 NMR(400 Hz, CDCl₃) δ7.90 (d,1H), 7.80 (s,1H), 7.61
 (dd,1H), 7.11 (m,3H), 6.68 (d,1H), 3.92 (t,2H), 3.72 (s, 3H),
 2.87 (bs, 2H), 2.72 (bs, 4H), 1.80 (bs, 4H); LC/MS
 (m/z)[M+1]⁺518.1(C₂₅H₂₃F₃N₃O₄S 之計算值, 518.13)

實施例 4

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

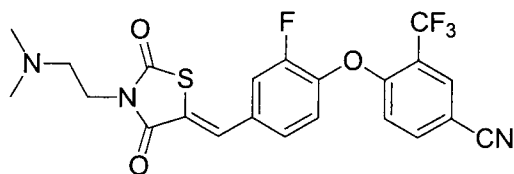


基本上依實施例 1C 所述者製備標題化合物，但使用
 1-(2-氯-乙基)-4-甲基六氫吡啶替代 4-(2-氯-乙基)-嗎福
 啉。¹H NMR(400 Hz, CDCl₃) δ7.88 (d,1H), 7.69 (s,1H), 7.59
 (dd,1H), 7.25 (d,1H), 7.21 (d,1H), 7.09 (d, 1H), 6.70 (d,1H),
 3.93 (br s,2H), 3.76-3.67 (m, 5H), 3.42 (br s, 2H), 3.10
 (t,2H), 2.53 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H); LC/MS
 (m/z)[M+1]⁺547.4 (C₂₆H₂₆F₃N₄O₄S 之計算值, 547.15)

實施例 5

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲

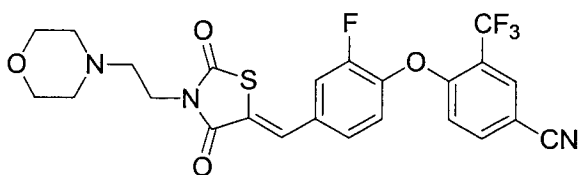
基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



5 使用 4-[4-(2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈及 4-(2-氯-乙基)-二甲胺如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR(400 Hz, CDCl₃) δ 7.95 (d,1H), 7.76 (s,1H), 7.69 (dd,1H), 7.27 (m,3H), 6.84 (d,1H), 3.91 (t,2H), 2.76 (bt, 2H), 2.40 (s, 6H); LC/MS
10 (m/z)[M+1]⁺480.1 (C₂₂H₁₈F₄N₃O₃S 之計算值, 480.45)

實施例 6

4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

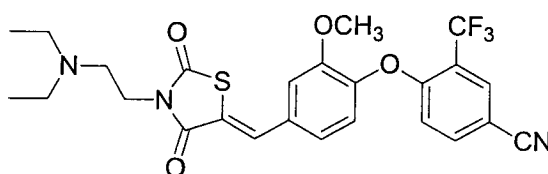


15 使用 4-[4-(2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈及 (2-氯-乙基)-嗎福啉如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR(400 Hz, CDCl₃) δ 8.01 (s,1H), 7.83 (s,1H), 7.74 (dd,1H), 7.34 (m,3H), 6.91 (d,1H), 3.92
20

(t, 2H), 3.69 (bt, 2H), 2.69 (bt, 4H), 2.57 (bs, 2H); LC/MS (m/z)[M+1]⁺ 522.2 (C₂₄H₂₀F₄N₃O₄S 之計算值, 522.49)

實施例 7

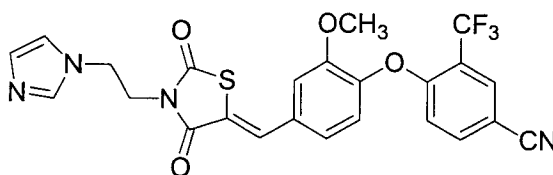
5 4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲
基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



10 使用(2-氯-乙基)-二乙胺如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 1.61 (bs, 3H), 1.18 (bs, 5H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 520.1 (C₂₅H₂₅F₃N₃O₄S 之計算值, 520.54).

實施例 8

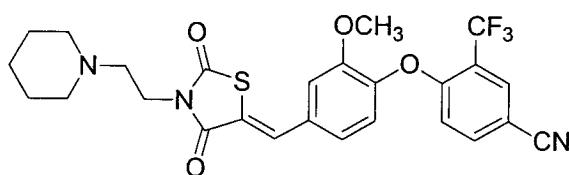
20 4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲
基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 1-(2-氯-乙基)-1H-咪唑如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.49 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.82 (s, 3H); LC/MS (*m/z*) [M+1]⁺ 515.0 (C₂₄H₁₈F₃N₄O₄S 之計算值, 515.48).

實施例 9

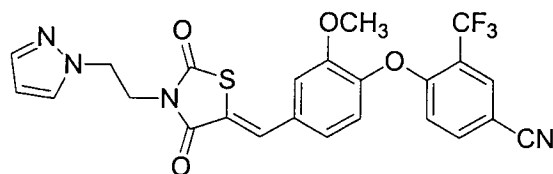
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 1-(2-氯-乙基)-1H-六氫吡啶如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.62 (bs, 8H); LC/MS (*m/z*) [M+1]⁺ 532.3 (C₂₆H₂₅F₃N₃O₄S 之計算值, 532.55).

實施例 10

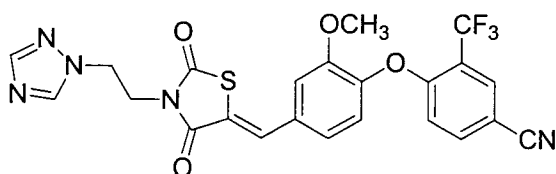
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 1-(2-氯-乙基)-1H-吡啶如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (*m/z*) [M+1]⁺ 515.1 (C₂₄H₁₈F₃N₄O₄S 之計算值, 515.48).

實施例 11

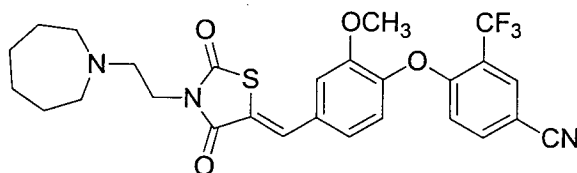
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基
甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 1-(2-氯-乙基)-1H-[1,2,4]三唑如實施例 1 所述製備標題化合物。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 8.93, 8.80 (bs, 1H), 8.13, 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.27 (t, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (*m/z*) [M+1]⁺ 516.1 (calculated for C₂₃H₁₇F₃N₅O₄S, 516.47).

實施例 12

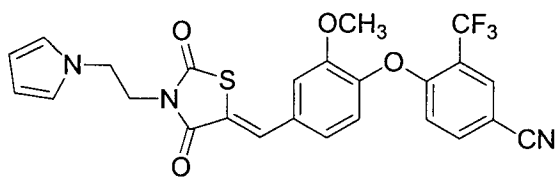
4-{4-[3-(2-氯雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 1-(2-氯-乙基)-氮雜環庚烷如實施例 1 所述製備標題化合物。LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 546.3 ($C_{27}H_{27}F_3N_3O_4S$ 之計算值, 546.57).

實施例 13

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈

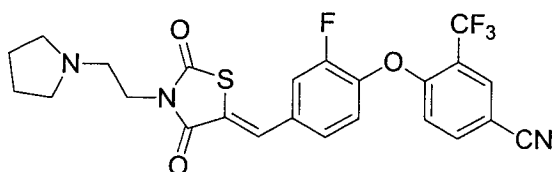


使用 1-(2-氯-乙基)-1H-吡咯如實施例 1 所述製備標題化合物。 1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 5.93 (d, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.94 (t, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.75 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$

514.1 ($C_{25}H_{19}F_3N_3O_4S$ 之計算值, 514.49).

實施例 14

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲
基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈



使用 4-[4-(2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧
基]-3-三氟甲基-苯甲腈及 (2-氯-乙基)-吡咯啉如實施例 1
所述製備標題化合物。 1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 8.49
(s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.64 (m,
2H), 7.31 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 2.76 (bs, 2H), 2.60 (bs, 4H),
1.73 (bs, 4H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 506.2 ($C_{24}H_{20}F_4N_3O_3S$
之計算值, 506.49).

D) 一般性投予、配製物及劑量

本化合物為 ERR- α 反向激動劑，因此用於治療、減
緩、或抑制經 ERR- α 調節症狀之進展，該症狀例如僵直性
脊椎炎、動脈粥狀硬化、關節炎(例如風濕性關節炎、傳
染性關節炎、幼年關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節
炎)、骨相關性疾病(包括與骨形成相關者)、乳癌(包括以
抗雌激素治療無反應者)、心血管疾病、軟骨相關性疾病(例

如軟骨損傷/喪失、軟骨退化及關於軟骨形成者)、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎症性氣管疾病、慢性阻塞性肺病、糖尿病、能量恆定性異常、痛風、假性痛風、脂質異常、代謝性徵候群、多發性骨髓瘤、肥胖症、骨關節炎、成骨不全症、溶解性骨轉移、骨軟化病、骨質疏鬆症、柏哲德氏症、牙周病、風濕性多肌痛、萊特氏徵候群、反覆緊迫性損傷、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性及其他相關異常、疾病、或症狀。

本發明另一特徵為一種治療具有經 ERR- α 傳介之疾病之病患的方法，該方法包含投與病患治療上有效量之含本發明化合物之醫藥組成物。特別是，本發明亦提供一種治療或抑制病患乳癌、關節炎、炎症性氣管疾病、或代謝性異常、及其相關徵狀或併發症進展之方法，其中該方法包含投與病患治療上有效量之含本發明化合物之醫藥組成物。

本發明化合物之前藥包括於本發明範圍內。一般而言，此前藥為化合物之官能性衍生物，其在活體內可立即轉換成所需化合物。因此，在本發明之治療方法中，“投與”一詞應包含以具體揭示之化合物治療各種異常，或以未被具體揭示，但可在投與病患後於其體內轉換成特定化合物之化合物治療各種異常。對於選擇及製備適當前藥衍生物的習知程序已被揭示，例如 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

一些化合物之結晶形式可存在多形體，且其欲包含於本發明。此外，一些化合物可與水(即水合物)或一般有機溶劑形成溶劑化物，且此溶劑化物亦欲包含於本發明之範圍內。

5 製備本發明化合物之方法而產生立體異構物之混合物中，這些異構物可經由習知技術分離，例如預備性層析。化合物可經由立體特異性合成或解析作用，製備成消旋形式或個別之對映體或非鏡像異構物。化合物可經由標準技術，解析成例如其之組成對映體或非鏡像異構物，該
10 技術例如與光學活性鹼形成鹽而形成立體異構物對，之後部分結晶化並產生游離酸。經由形成立體異構物酯類或醯胺類，之後層析分離並移除手性輔助劑(chiral auxiliary)，化合物亦可被解析。或者是，化合物亦可使用手性 HPLC 管柱解析。必須了解，所有立體異構物、外消旋混合物、
15 非鏡像異構物、幾何異構物、及其對映體皆包含於本發明之範圍內。

E) 用途

1. 劑量

20 熟悉治療經 ERR- α 傳介之異常、疾病、或症狀技術之人可由下文之測試結果及其他資訊決定每日有效量。確切的劑量及投藥頻率依據所使用之本發明化合物、特定病患之特定治療症狀、治療症狀之嚴重性、年齡、重量及一般生理症狀及病患所攝取之其他藥物治療，此為熟悉技術者

所熟知。此外，顯然該每日有效量可依據受治療病患之反應及/或依據指定本發明化合物之醫師評估而減少或增加。故，本文中所提及之每日有效量範圍僅為實施本發明之指南。

5 較佳地，使用任何本文所述之化合物治療本發明所述之 ERR- α 異常之方法中，劑量型式將包含一種含約 0.1 毫克至約 5000 毫克之醫藥可接受性載劑；明確而言約 0.5 毫克至約 1000 毫克；且，更明確而言，約 1 毫克至約 100 毫克之化合物，且可構成適於選擇投與模式之任何型式。
10 然而，劑量可根據病患所需、治療症狀之嚴重性及使用之化合物而變化。可運用每日投與或週期後用藥之用法。

 本文之醫藥組成物，每單位劑量單位，例如錠劑、膠囊、粉劑、注射劑、栓劑、茶匙等，包含約 0.001 毫克/公斤/日至約 10 毫克/公斤/日(明確而言，約 0.01 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日；且更明確而言，約 0.1 毫克/公斤/日至約 0.5 毫克/公斤/日)，且一計量可給予約 0.001 毫克/公斤/日至約 30 毫克/公斤/日(明確而言約 0.01 毫克/公斤/日至約 2 毫克/公斤/日，更明確而言約 0.1 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日，且再明確而言約 0.5 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日)。
15
20

 較佳地，這些組成物為單位劑量型式，例如錠劑、丸劑、膠囊、還原或吸入用之乾粉劑、顆粒、菱形錠、無菌腸道外溶液或懸浮液、定量氣溶膠或液體噴霧、滴劑、安瓿、自動注射裝置或栓劑，以經口、鼻內、舌下、眼內、

經皮、非經腸道、直腸、陰道、乾粉吸入器或其他吸入或吹入方式投與。或者是，組成物可製備成適於每週一次或每月一次投與之型式；例如，一種活性化合物之非溶解性鹽類，例如癸酸鹽，適於提供一種肌肉注射用儲存製劑。

5 關於製備例如錠劑之固體醫藥組成物，主要之活性成分與醫藥載劑混合，例如習知錠劑化成分，例如稀釋劑、結合劑、膠合劑、崩解劑、潤滑劑、抗黏著劑及助流劑助流劑。適當之稀釋劑包括，但不限於澱粉(即玉米、小麥或馬鈴薯澱粉，其可被水解)、乳糖(乾燥、無水之顆粒或
10 粉末)、蔗糖、蔗糖基稀釋劑(果糖；蔗糖加上約 7 至 10 重量百分比轉化糖；蔗糖加上約 3 重量百分比改質糊精；蔗糖加上轉化糖，約 4 重量百分比轉化糖，約 0.1 至 0.2 重量百分比玉米澱粉及硬脂酸鎂)、右旋糖、肌醇、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纖維素(即 AVICELTM 微晶纖維素，
15 獲自 FMC Corp.)、磷酸氫鈣、硫酸鈣二水合物、乳酸鈣三水合物等。適當之結合劑及膠合劑包括，但不限於阿拉伯樹膠、瓜爾豆膠、紫雲英樹膠、蔗糖、明膠、葡萄糖、澱粉、及纖維素物質(即，甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等)、
20 水溶性或分散性結合劑(即褐藻酸及其鹽類、矽酸鎂鋁、羥基乙基纖維素[即 TYLOSETM，獲自 Hoechst Celanese]、聚乙二醇、多醣酸、皂土、聚乙烯吡咯啉酮、聚甲基丙烯酸酯及預明膠化澱粉)等。適當之崩解劑包括，但不限於澱粉(玉米、馬鈴薯等)、澱粉二乙醇鈉、預明膠化澱粉、

黏土、(矽酸鎂鋁)、纖維素(例如交聯羧基甲基纖維素鈉及微晶纖維素)、褐藻膠、預明膠化澱粉(即玉米澱粉等)、樹膠(即洋菜、瓜爾豆、角豆、刺梧桐、果膠及紫雲英樹膠)、交聯聚乙烯吡咯啉酮等。適當之潤滑劑及抗黏著劑包括，
5 但不限於硬脂酸鹽(鎂、鈣及鈉)、硬脂酸、滑石蠟、硬脂濕劑(stearowet)、硼酸、氯化鈉、DL-白胺酸、卡波蠟(carbowax)4000、卡波蠟 6000、油酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂等。適當之助流劑包括，
10 但不限於滑石、玉米澱粉、二氧化矽(即 CAB-O-SIL™ 二氧化矽，獲自 Cabot、SYLOID™ 二氧化矽，獲自 W.R. Grace/Davison、及 AEROSIL™ 二氧化矽，獲自 Degussa)等。甘味劑及風味劑可添加至咀嚼固體劑量型式，以改善口服劑量型式之口味。此外，為了易於藥物之識別或美觀之目的，色素及塗層可添加或施用於固體劑量型式。這些
15 載劑與醫藥活性物調配，以提供準確、適當的具有治療釋放輪廓之醫藥活性物劑量。

一般而言，這些載劑與醫藥活性物混合，形成含本發明醫藥活性物型式或其醫藥可接受性鹽類之均質混合物的固體預調配組成物。一般而言，預調配物經由三種一般
20 方法之一種形成：(a)濕性粒化、(b)乾性粒化及(c)乾混合。當提及這些預調配組成物為均質時，其意指活性成分均勻分散於組成物中，因此組成物可輕易地細分成均等的有效劑量型式，例如錠劑、丸劑及膠囊。然後此固體預調配組成物細分成上述類型之單位劑量，含有約 0.1 毫克至約 500

毫克本發明活性成分。含新穎組成物之錠劑或丸劑亦可調配成多層錠劑或丸劑，以提供持續產物或提供二重釋放產物。例如，二重釋放錠劑或丸劑可包含一內層劑量及外層劑量成分，後者形成形體外部之殼層。二種成分可以腸衣分離，該腸衣在胃中可抵抗崩解並使內部成分完整通過並進入十二指腸或延遲釋放。各種物質可用於此腸衣或塗層，此類物質包括多種聚合物質，例如蟲膠、乙酸纖維素(即乙酸纖維素酞酸酯、乙酸纖維素苯偏三甲酸酯)、乙酸聚乙烷基酞酸酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基乙酸纖維素琥珀酸酯、異丁烯酸鹽酯與乙基丙烯酸酯共聚物、異丁烯酸鹽酯與甲基異丁烯酸鹽酯共聚物等。持續釋放錠劑亦可使用溶液中微溶性或不溶性物質，經由薄膜塗層或濕性顆粒化製造(其在濕性顆粒化作為黏合劑)或低熔點固體、熔融型式(其在濕性顆粒化可合併活性成分)。這些物質包括天然及合成聚合物蠟、氫化油類、油酸及醇類(即蜜蠟、巴西蠟棕蠟、十六醇、十六基硬脂醇等)、油酸金屬皂酯、及其他可用於顆粒、塗層、阱(entrap)或其他限制活性成分溶解度可接受性物質，以達成延長或持續釋放之產物。

可併入本發明新穎組成物以經口與或注射之液體型式包括，但不限於水溶液、適當風味之糖漿、水溶液或油懸浮液、及食用油之風味乳劑，例如棉花子油、芝麻油、椰子油、或花生油，及酞劑與類似之醫藥媒劑。用於水性懸浮液之適當懸浮劑包括合成及天然樹膠，例如阿拉伯樹

膠、洋菜、褐藻膠(即伸丙基褐藻膠、褐藻膠鈉等)、瓜爾豆、刺梧桐、角豆、果膠、黃蓍膠及磺原膠、纖維素物質例如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素、及其組合，合成聚合物例如聚乙烷基吡咯啉酮、卡波姆(carbomer，即聚羧乙烯)、及聚乙二醇；黏土，例如皂土、膨潤土、阿泰母岩砂(attapulgit)或海泡石(sepiolite)；及其他醫藥可接受性懸浮劑，例如卵磷脂、明膠等。適當之表面活化劑包括，但不限於琥珀辛酯鈉、月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯、辛基酚聚醚-9、壬基醇醚-10、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、Polyoxamer 188、Polyoxamer 235 及其組合。適當之去絮凝劑或分散劑包括醫藥級卵磷脂。適當之絮凝劑包括，但不限於簡單天然電解質(即氯化鈉、氯化鉀等)、高價不溶聚合物及多元電解質種類、水溶性二價或三價離子(即鈣鹽、明礬或硫酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽(其可共同用於調配物，作為pH緩衝劑及絮凝劑)。適當的防腐劑包括，但不限於對羥苯甲酸酯(即甲基、乙基、正丙基及正丁基)、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉、四級銨鹽、苯甲基醇、苯甲酸、氯己啶葡萄糖酸鹽(chlorhexidine gluconate)、苯基乙醇等。然而，有許多可用於液體醫藥劑量型式之液體媒劑，該用於液體醫藥劑量型式之液體媒劑必須與懸浮劑相容。例如，非極性液體媒劑(例如脂肪酸酯)及油性液體媒劑為最佳使用於懸浮劑，例如低HLB(親水性-親油性平衡)表面活化劑、司拉

氯銨膨潤土、非水溶性樹脂、非水溶性薄膜形成聚合物等。相反地，極性液體，例如水、酒精、多元醇及二醇最適於與懸浮劑使用，例如高 HLB 表面活化劑、矽酸黏土、樹膠、水溶性纖維素物質、水溶性聚合物等。關於非經腸道投與，需要無菌懸浮液及溶劑。用於非經腸道投與之液體型式包括無菌溶液、乳劑及懸浮液。當欲靜脈內投與時，使用一般含適當防腐劑之等張製劑。

此外，本發明化合物可以鼻內劑量型式經由局部使用適當鼻內載具投與，或經皮膚貼布投與，其之組成為熟悉通常技術者所熟知。對於以經皮輸藥系統之方式投與，治療劑量當然為連續投與，而非間斷的劑量療法。

本發明化合物亦可以微脂體輸藥系統方式投與，例如單層小微脂體、單層大微脂體、多層微脂體等。微脂體可由各種磷脂質形成，例如膽固醇、硬脂胺、卵磷脂膽鹼等。

本發明醫藥組成物之每日劑量可在 0.1 毫克至約 5000 毫克之廣大範圍內變化；較佳地，劑量在人類平均為每日約 1 毫克至約 100 毫克範圍內。對於經口投與，組成物較佳以錠劑方式提供，其根據受治療病患之徵狀調整的劑量可含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 或 500 毫克之活性成分。有利地，本發明化合物可以每日單一劑量投與，或整日劑量分成每日二、三或四次之投量投與。

對於熟悉技術者亦為顯而易知的是，本發明活性化合物或其醫藥組成物之治療上有效劑量將根據所欲效果改

變。因此，最理想之投與劑量可容易地經由熟悉技術者所決定，且將依所使用之特定化合物、投與模式、製劑之強度、及疾病症狀之進展而改變。此外，與特定受治療病患有關之因素，包括病患年齡、體重、飲食及投與時間，將導致需要調整對於適當治療程度之劑量。因此上述劑量為平均情況之例示，當然，其可為應受之較高或較低劑量範圍的個別例子，且其皆包含於本發明範圍內。

每當所需病患需要使用本發明化合物作為 ERR- α 反向作用劑，本發明化合物可以任何前述組成物及劑量療法投與，或以該些組成物及技術上所建立之劑量療法的方式投與。

2. 配製物

關於製備本發明醫藥組成物，作為活性成分之一或多種式(I)化合物或其鹽類與醫藥載劑根據習知醫藥化合技術充份混合，該載劑可根據投與(例如經口或非經腸道)所欲製劑之型式而廣泛的變化。適當之醫藥可接受性載劑為技術上所熟知，對於一些此類醫藥可接受性載劑之描述可在 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain 發行)中發現。

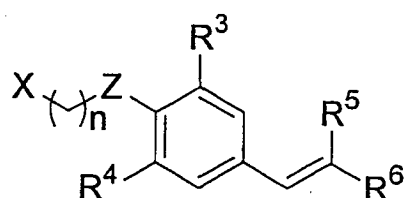
本發明化合物為了投與之目的可調配成不同的醫藥形式，調配醫藥組成物之方法已揭示於許多刊物中，例如 Pharmaceutical Dosage Forms : Tables, Second Edition,

Revised and Expanded (1-3 冊，Lieberman 等人編輯)；
Pharmaceutical Dosage Forms：Parenteral Medications(1-2
 冊，Avis 等人編輯)；及 Pharmaceutical Dosage Forms：
Disperse Systems(1-2 冊，Lieberman 等人編輯；Marcel
 Dekker, Inc.發行)。

3. 合併治療

本發明化合物可用於合併一或多種醫藥活性劑，這些
 藥劑包括 ERR- α 拮抗劑、葡糖激酶調節劑、抗糖尿病劑、
 其他脂質降低劑、直接凝血抑制劑(DTI)，而脂質降低劑
 例如施德丁(statin)藥物及纖維酸衍生物(fibrate)。

ERR- α 拮抗劑包括例如 US-2006-0014812-A1 揭示之
 所有化合物，明確而言為具有下式者



其中：

n 為 0 或 1；

Z 為 -O-、-S-、>NH、或 >NR^a，其中 R^a 為烷基、環烷基、
 苯基、或雜環烷基；

X 為芳基或雜芳基；

R³ 為 -H 或 -O-烷基，該烷基未經取代或經一或多個取代
 基取代，該取代基各選自由 -OH、鹵素、-CN、-O-烷

基、及 $-N(R^w)R^x$ 所組成之群組，其中 R^w 及 R^x 各為 $-H$ 或烷基；

R^4 選自 $-H$ 、鹵素、 $-O$ -烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及 $-COOH$ 所組成之群組；及

5 R^5 及 R^6 各自為 $-CN$ ； $-COOH$ ；或選自由 $-COO$ -烷基、 $-(C=O)$ 烷基、 $-(S(O)_m)$ -芳基(其中 m 為 0、1 或 2、環烷基)、雜環烷基、 $-(C=O)$ 苯基、雜芳基及 $-(C=O)$ 雜環烷基所組成之基之一部分；或 R^5 及 R^6 一起與其相連接之碳形成可選擇苯并稠合雜環烷基或環烷基部分；

10 其中各個此部份係未經取代或經一或多種取代基取代，該取代基各自選自下列所組成之群組： $-OH$ ； $=O$ ； $=S$ ；烷基，可選擇經 $-OH$ 、 $-O$ -烷基、苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、鹵素、 $-CE_3$ 、 $-COOH$ 、或 $-COO$ -烷基取代； $-O$ -烷基；苯基； $-O$ -苯基；苯甲基； $-O$ -苯甲基；環烷基； $-O$ -環烷基；
15 $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-N(R^y)R^z$ ，其中 R^y 及 R^z 各自為 $-H$ 、烷基、或 $-(C=O)$ 烷基、或 R^y 及 R^z 一起與其相連接之氮形成一雜環烷基，其中一碳環原子可選擇以 $>O$ 、 $>NH$ 或 $>N$ -烷基置換，且其中一碳環原子可選擇經 $-OH$ 或 $=O$ 取代；
20 $-(C=O)N(R^y)R^z$ ； $-(N-R^t)SO_2$ 烷基，其中 R^t 為 $-H$ 或烷基； $-(C=O)$ 烷基； $-(S(O)_n)$ 烷基，其中 n 為 0、1 或 2； $-SO_2N(R^y)R^z$ ，其中 R^y 及 R^z 如上之定義； $-SCF_3$ ；鹵素； $-CF_3$ ； $-OCF_3$ ； $-COOH$ ；及 $-COO$ 烷基；

或此化合物之醫藥可接受性鹽類、醫藥可接受性前藥、或醫藥活性代謝物。

抗肥胖症藥劑可根據作用機制區分成數種類，這些藥劑包括選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素激動劑、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑、胰脂肪酶抑制劑、 β 3-腎上腺素受體激動劑、NPY拮抗劑、黑色皮質素受體激動劑、瘦體素標靶藥劑、CB1拮抗劑(例如利莫那班)、單胺回收抑制劑(例如諾美婷)、及脂肪酶抑制劑(例如羅氏鮮)。

血清素激動劑，例如當使用右芬氟拉明(dexfenfluramine)及芬氟拉明(fenfluramine)於規定劑量合併芬他命(phentermine)使用時，被報導引起心血管異常，選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)一般用於治療抑鬱。這些藥劑包括氟西汀(floxetine；Prozac)、帕羅西汀(paroxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)及舍曲林(sertraline)。

代表性的血清素調節劑列示於下：

(A) 選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)

1. 西酞普蘭(Citalopram；1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃甲腈，亦已知為溴化氫西酞普蘭(USAN)、nitalopram、nitalapram、ZD 211、LU 10171、Lu 10-171、LU 10171-B、CIPRAMIL、SEROPRAM、CIPRAM、ELOPRAM、LUPRAM、SEPRAM、PRISDAL、或 CELEXA)；
2. 氟西汀(Fluoxetine；苯基丙胺，N-甲基- γ -[4-(三氟甲基)苯氧基]-、(±)氯化氫，亦已知為 LY 110140、RENEURON、SARAFEM、或 PROZAC)；

3. 氟伏沙明(Fluvoxamine；5-甲氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1-戊酮(E)-O-(2-胺基乙基)肟，亦已知為順丁烯二酸鹽 氟伏沙明(USAN)、DU 23000、MK264、SME 3110、FEVARIN、FLOXYFRAL、LUVOX、DUMYROX、DUMIROX、FLAVOXYL、FAVERIN、或 DEPROMEL)；
4. 節洛秦(Indeloxazine；(+,-)-2-((節-7-基氧基)甲基)嗎啉，亦已知為 ideloxazine、YM 08054、CI 874、ELEN、或 NOIN)；
5. 鹽酸帕羅西汀(Paroxetine；(3S,4R)-3-((1,3-苯并二噁唑-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶氫氯酸鹽、或哌啶，3-((1,3-苯并二噁唑-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-，(3S-反)-，亦已知為 FR 7051、FG-7051、BRL 29060、BRL 29060A、NNC 207051、SI 211103、CASBOL、SEROXAT、AROPAX、PAXIL、TAGONIS、FROSINOR、DEROXAT、SEREUPIN、MOTIVAN、或 PAXIL CR)；
6. 舍曲林(Sertraline；1-萘胺、4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-N-甲基-、(1S-順式)-或 1-萘胺，4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-N-甲基-，(1S-順式)，亦已知為 CP 51974、CP 51974 01、AREMIS、BESITRAN、GLADEM、LUSTRAL、SERAD、SERLAIN、SERLIFT、TATIG、或 ZOLOFT)；
7. 噻萘普汀(Tianeptine；7-((3-氯-6,11-二氫-6-甲基二苯

并(c,f)(1,2)硫氮雜卓-11-基)胺基)庚酸 S,S-二氧化物，亦已知為 S 1574、或 STABLON)；

8. 色普巴井 (Centropazine ; 1-(p-丙醯基苯氧基)-3-(Nsup(4)-苯基哌啶基)-丙-2-醇)；

5 9. 帕羅西汀(Paroxetine·GEOMATRIX 藥物輸送系統)(哌啶，3-((1,3-苯并二噁唑-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-，(3S-反式)-，亦已知為 paroxetine、GEOMATRIX、PAXIL CR)；

10 10. 西酞普蘭(Escitalopram ; (1S)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃甲腈，或 5-異苯并呋喃甲腈，1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-，(S)-，亦已知為 escitalopram、xalate(USAN)、citalopram、(S)(+)-西酞普蘭、LU 26042、LU 26054、Lu26-054、或 CIPRALEX)；

15 11. 利托西汀(Litoxetine ; 4-[(2-萘基)甲氧基]哌啶，亦已知為 SL 810385)；

12. (S)-氟西汀((S)-Fluoxetine;(S)-N-甲基- γ -(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基丙胺)；

20 13. 西文氯胺(Cericlamine ; (+,-)-3,4-二氯- β -(二甲基胺基)- β -甲基苯基丙醇，亦已知為 JO 1017(+,-)、JO 1239(-)、或 JO 1240(+))；

14. 達泊西汀(Dapoxetine ; (+)-(S)-N,N-二甲基- α -(2-(1-萘基-氧基)乙基)苯甲基胺 HCl，亦已知為 LY-210448 或 LY-243917)；

15. 6-硝基喹啶(6-Nitroquipazine)衍生物；
16. 經取代 6-喹啶類系列(Pharmaprojects No.339 1)；
17. AAL 13(2-(4-(3-氯丙基)-1-哌啶基)喹啶)；
18. 抑鬱治療(Vita Invest, Spain)；
- 5 19. DUP 631(C₁₃H₂₃NO₂S)；
20. FI 4503(Ferrer, Spain)；
21. 吡啶基環己基胺類系列(Pharmaprojects No.6443, American Home Products)；
22. LY280253(N-甲基-N-[3-[4-(甲基硫基)苯氧基]-3-苯基
10 丙基]胺)；
23. LY 285974(Lilly)；
24. 奧米西汀(Omiloxetine；乙酮，2-((3R,4S)-3-((1,3-苯
并二呋喃-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-1-哌啶
基)-1-(4-氟苯基)-，rel-，亦已知為 FI-4500、FI-4501、
15 FI-4503)；及
25. WF 31(8-甲基-2β-丙醯基-3β-(4-(1-甲基乙基)-苯
基)-8-吡雙環[3.2.1])；

(B) 血清素激動劑及部分激動劑

- 20 1. 右芬氟拉明；及
2. 芬氟拉明；

(C) 具有血清素激動劑活性之血清素再吸收抑制劑

1. EMD-68843(2-苯并呋喃甲醯胺，5-(4-(4-(5-氟基-1H-

咧 噪 -3- 基) 丁 基)-1- 哌 咩 基)- , 亦 已 知 為
SB-659746-A) ;

2. OPC-14523(2(1H)-喹啉酮, 1-(3-(4-(3-氯苯基)-1-哌咩基)丙基)-3,4-二氫-5-甲氧基);

5 3. 維拉佐酮(Vilazodone; 5-{4-[4-(5-氯基-3-咧噪基)-丁基]-1-哌咩基}-苯并呋喃-2-甲醯胺, 亦已知為 EMD 68843 或 SB 659746A);

4. 濃縮噻唑類系列(3-(苯并(b)噻吩-3-基)-5,6-二氫咪唑 (2,1-b) 噻唑單溴化氫二水合物, Pharmaprojects
10 No.5274, Abbott); 及

5. VN-2222(VN-8522, Vita Invest, Spain)。

血清素調節劑較佳之實例包括選擇性血清素再吸收
抑制劑, 例如西酞普蘭、氟西汀、氟伏沙明、茚洛秦、帕
羅西汀 氯化氫、舍曲林、噻茶普汀、色普巴井、帕羅西
汀、西酞普蘭及利托西汀。
15

下列亦為用於本發明合併治療之抗肥胖症藥劑:

(A) 澱粉素及澱粉素類似物

20 1. 普蘭林肽(Pramlintide; 1-離胺醯基-1-半胱胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-蘇胺醯基-1-丙胺醯基-1-蘇胺醯基-1-半胱胺醯基-1-丙胺醯基-1-蘇胺醯基-1-麩醯胺醯基-1-精胺醯基-1-白胺醯基-1-丙胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-苯基丙胺醯基-1-白胺醯基-1-異纈胺醯基-1-組胺醯基-1-絲胺醯基-1-絲胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-天門

冬醯胺醯基-1-苯丙胺醯基甘胺醯基-1-胺醯基-1-異白
 胺醯基-1-白胺醯基-1-胺醯基-1-胺醯基-1-蘇胺醯基-1-
 天門冬醯胺醯基-1-異纈胺醯基甘胺醯基-1-絲胺醯基
 -1-天門冬醯胺醯基-1-蘇胺醯基-1-酪胺醯胺環狀(2-7)-
 二硫化物，亦已知為乙酸普蘭林肽、AC 137、ACO
 137、AC 0137、SYMLIN、Tripro-amylin、或
 NORMYLIN)；

2. 澱粉素作用劑；

3. ACO 253(AC 253、GG 747、GR 1150747A、或
 ANTAM)；

(B) 睫狀神經營養因子(Ciliary neurotrophic factors；
 CNTF)

1. AXOKINE；

2. PEG-AXOKINE；

3. 睫狀神經營養因子之胜肽擬態(CNTF 擬態，亦已知為
 MYELOS)；

4. 睫狀神經營養因子(CNTF，Fidia, Italy)；

(C) 類昇糖素肽胜-1(Glucagon-like peptide-1)

1. AC-2993(亦已知為 exendin-4、AC-2993 LAR、
 Medisord Exendin、AC-2993、Medisorb、或
 extendin-4、Amylin)；

2. Exendin(醋酸艾塞那肽)

4(His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-
Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-T
rp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
Pro-Ser-醃胺，亦已知為 AC 2993、AC 2993 LAR、
5 Medisord Exendin、或 AC-2993、Medisorb)；

3. GLP-1(類昇糖素肽胜-17-36 醃胺)；
4. 類昇糖素肽胜-1 口服經黏膜調配物；
5. Exendin

3(His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-
10 Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-T
rp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
Pro-Ser-醃胺)；

(D) 瘦體素(Leptin)及瘦體素擬態物

- 15 1. 瘦體素(第二代)；
2. 瘦體素作用劑；
3. 瘦體素表現調節劑；
4. 瘦體素標誌路徑調節劑；
5. 瘦體素調節劑；
- 20 6. 瘦體素(IC Innovations, UK)；
7. 瘦體素受體，單株抗體；
8. 重組天然瘦體素；
9. LY-355101；
10. 瘦體素、澱粉素

(E) 黑色皮質素受體作用劑(MC4)

1. HP-228(甘胺鹽胺，N-乙鹽基-L-正白胺鹽基-L-麩鹽胺鹽基-L-組胺鹽基-D-苯基丙胺鹽基-L-精胺鹽基-D-色胺鹽胺-)；
- 5 2. 黑色皮質素-4 受體作用劑(Palatin, USA)；
3. 黑色皮質素 4 作用劑(Pharmacopeia, Roche)；
4. MC-4 作用劑(Millennium, Chiron)
5. 黑色皮質素 -4 作用劑 (Melacure Therapeutics, Sweden)；
- 10 6. 黑色皮質素受體調節劑(Pharmaprojects No.5224，Neurocrine Biosciences，US)；
7. Pharmaprojects No.5967，Trega/Novartis；

(F) NPY 拮抗劑

- 15 1. AXC 0216；
2. AXC 1829；
3. SA-0204(神經胜肽 Y 拮抗劑，細胞凋亡刺激劑，脂質代謝調節劑)；
4. α -三肌醇(D-myo-肌醇，1,2,6-參(二氫磷酸鹽)，亦已知為 PP-56)；
- 20 5. H 40922(H 409/22)；
6. BMS-192548(1,11(4H,5H)-稠四苯二酮，2-乙鹽基-4a,12a-二氫-3,4a,10,12,12a-五羥基-8-甲氧基-，TAN 1612 異構物)；

7. Alanex(1,4-雙{(4-胺基-6-甲氧基苯基胺基-1,2-二氫-1,3,5-參氮雜苯-2-基)-4-苯氧基甲基}苯，神經胜肽 Y 衍生物)；
8. PD-160170(6-(2-異丙基-苯磺醯基)-5-硝基-喹啉-8-基胺)；
9. 2,4-二胺基吡啶衍生物(6-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基硫甲基)-4-嗎啉并-2-(3-(2-丙烯氧基羰基胺基)苯甲基胺基)吡啶，Pharmaprojects No.5618, Banyu/Merck)；
10. 阿普米定(Arpomidine)類似物；
11. 神經胜肽 Y 拮抗劑(Pharmaprojects No.4990, Pfizer)；
12. 4 甲基經取代苯并咪唑(NPY-1 拮抗劑，NPY-2 拮抗劑)；
13. LY-366337(神經胜肽 Y1 拮抗劑)；
14. S-2501、S-25579、S-25584、S-25585、S-19528、S-34354(所有神經胜肽 Y1/5 拮抗劑)；
15. 神經胜肽 Y 拮抗劑(亞型 1 及 5)及神經節肽(Galanin)受體拮抗劑(Pharmaprojects No.4897，Bristol-Myers Squibb)；
16. 苯甲基胺衍生物(1-芳基哌啶基-1-烷氧基苯基-4-烷基環烷)；
17. J-104870(神經胜肽 Y1 拮抗劑，食慾抑制劑)；
18. LY-357897(神經胜肽 Y1 拮抗劑)；
19. 神經胜肽 Y1 拮抗劑(Pfizer/Neurogen)；
20. SR-120107A(神經胜肽 Y1 拮抗劑)；

21. BIBO-3304((R)-N-((4-(胺基羰基胺基甲基)-苯基)甲基)-N2-(二苯基乙醯基)-精胺醯胺 三氟乙酸鹽)；
22. BIBP 3226((R)-N-(4-((胺基亞胺基甲基)胺基)-1-((((4-
5 羥基苯基)甲基)胺基)羰基)丁基)- α -苯基苯乙醯胺，或
苯乙醯胺，N-((1R)-4-((胺基亞胺基甲基)胺基)-1-((((4-
羥基苯基)甲基)胺基)羰基)丁基)- α -苯基-)；
23. SR 120819A(苯丙醯胺，N-(1-((4-((((4-((二甲基胺基)
甲基)環己基)甲基)胺基)亞胺基甲基)苯基)甲基)-2-酮
基-2-(1-吡咯啉基)乙基)- α -((2-萘磺醯基)胺基)-，
10 (α R-(N(R*(順))， α R*))-)；
24. NGD-95-1(CP-422935，NGD 951)；
25. 具有苯氮吡核之化合物(神經胜肽 Y1 拮抗劑)；
26. 神經胜肽 Y1 拮抗劑(Yamanouchi Pharmaceutical)；
27. GI-264879A(神經胜肽 Y1 拮抗劑)；
- 15 28. GW-1229(Ile-Glu-Pro-Dpr-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr-CONH₂
之[2',4],[2,4']同質二聚物，其中 Dpr 為二胺基丙酸，
亦已知為 1229U91、MN-24、GR-231118)；
29. BIIE-0246(環戊烷乙醯胺，N-[(1 S)-4-[(胺基亞胺基甲
基)胺基]-1-[[[2-(3,5-二酮基-1,2-二苯基-1,2,4-三唑啉
20 -4-基)乙基]胺基]羰基]丁基]-1-[2-[4-(6,11-二氫-6-酮
基-5H-二苯并[b,e]氮吡-11-基)-1-哌啶基]-2-酮基乙
基]-)；
30. 神經胜肽 Y2 拮抗劑(Neurogen, USA)；
31. 醯胺衍生物(神經胜肽 Y5 拮抗劑)；

32. 神經胜肽 Y 作用劑及拮抗劑 - 亞型 1 及 5(Schering-Plough)

33. N-(磺醯胺基)烷基-[3a,4,5,9b-四氫-1H-苯并[e]吡啶-2-基]胺(RWJPRI)；

5 34. 神經胜肽 Y5 拮抗劑(Novartis)；

35. 神經胜肽 Y5 拮抗劑(Pfizer/Neurogen)；

36. 吡咯并[3,2-d]嘧啶基神經胜肽 Y5 拮抗劑類；

37. CGP-71683(Pharmaprojects No. 5651, CGP-71683A)；

10 38. 神經胜肽 Y5 作用劑/拮抗劑(Pharmaprojects No.5664, Bayer)；

(G) 組織胺 H3 受體拮抗劑

1. GT-2331(3-((1R,2R)-2-(5,5-二甲基-1-己炔基)環丙基)-1H-咪唑，亦已知為 PERCEPTIN)；

15 2. 西普辛發(Ciproxifan；環丙基-(4-(3-1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯基)甲酮，亦已知為 BP 2359 或化合物 359)；

3. 化合物 421(咪唑基丙醇衍生物，INSERM (France)/Bioprojet)；

20 4. FUB 181(3-(4-氯苯基)丙基-3-(1H-咪唑-4-基)丙基醚)；

5. GR 175737(3-((4-氯苯基)甲基)-5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1,2-噁二唑)；

6. GT 2227(4-(6-環己基-3(Z)-己烯基)咪唑 順丁烯二酸鹽)；

7. GT 2394((1 R, 2R)-(反-2-咪唑-4-基環丙基)-(環己基甲氧基)甲醯胺)；
8. GT-2016(哌啶，1-(5-環己基-1-酮基戊基)-4-(1H-咪唑-4-基)-)；
- 5 9. 印普辛發(Imoproxifan；1-(4-(3-(1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯基)乙-1-酮 肟)；
10. 印憑他明(Impentamine；Berlin Free University)；
11. 用於注意力缺乏過動異常(ADHD)之 Abbott Laboratories H3 拮抗劑；
- 10 12. 用於飲食異常之 Gliatech(USA)H3 拮抗劑；
13. 新穎胺基甲酸酯系列，如具有 N-烷基鏈之 3-(1H-咪唑-4-基)丙醇衍生物；
14. 連接至 4-(1H-咪唑-4-基甲基)苯之天然連接劑的類似物系列；
- 15 15. 脲，N-4-(1H-咪唑-4-基甲基)苯基甲基-N'-(3,5-二氯苯基)-，單氯化氫；
16. Sch-50971(1H-咪唑，4-[(3R,4R)-4-甲基-3-吡咯啉基]-)；
17. 硫丙咪胺(Thioparamide；N-環己基-4-(1H-咪唑-4-基)-1-哌啶甲硫醯胺，亦已知為 MR 12842)；
- 20 18. UCL-1283(University College London)；
19. UCL-1390(4-(3-(1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯甲腈)；
20. UCL-1409((苯氧基烷基)咪唑)；
21. UCL-1 972(University College London)；

22. 佛羅格胺(Verongamine; 苯丙醯胺, 3-溴- α -(羥基亞胺基)-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-甲氧基-, (E)-);
23. VUF-9153(甲硫脲酸(Carbamimidothioic acid), [(4-氯苯基)甲基]-, 3-(1H-咪唑-4-基)丙酯, 亦已知為 Clobenpropit);

(H) 胰脂肪酶抑制劑

1. 羅氏鮮(L-白胺酸, N-甲醯基-, 1-((3-己基-4-酮基-2-氧環丁烷基)甲基)十二酯, (2S-(2 α (R*),3 β))-, 或 N-甲醯基-L-白胺酸(2S-(2 α (R*),3 β))-1-((3-己基-4-酮基-2-氧環丁烷基)甲基)十二酯, 亦已知為 Orlipastat、RO 180647、Tetrahydrolipstatin(THL)、XENICAL、或 ZENICAL);
2. ATL 962(亦已知為 AZM 119 或 Alizyme);
3. GelTex(抗肥胖症療法);
4. AZM-131(Yakurigaku Chuo Kenkyusho/Institute of Food Research);
5. RED 103004(XiMed Group(United Kingdom)/BioClin);

(I) α 黑色素細胞刺激荷爾蒙類似物

1. 美拉諾坦 II(Melanotan II; 乙醯基-正白胺醯基-天門冬胺醯基-組胺醯基-D-苯基丙胺醯基-精胺醯基-色胺醯基-離胺醯基 C-4.2-N-6.7-內醯胺, 亦已知為 MT II);

2. MBU-23、MBU-23、MBU-24、MBU-27、MBU-28 及 MBU-29(全部揭示於 WO 009827113)；
3. MSH 融合毒素(亦已知為 DAB389MSH、抗黑色素瘤、嵌合體)
- 5 4. SHU-9119(L-離胺醯胺，N-乙醯基-L-正白胺醯基-L- α -天門冬胺醯基-L-組胺醯基-3-(2-萘基)-D-丙胺醯基-L-精胺醯基-L-色胺醯胺-，(2.fwdarw.7)-內醯胺，亦已知為 MBX 36)
5. SHU-9005(α -MSH 之經取代衍生物)
- 10 6. ZYC-200(α -MSH，Schepens/ZYCOS 以 BIOTOPE 表現卡式系統)

(J) 混合血清素再吸收抑制劑與血清素或 α 腎上腺素拮抗劑活性

- 15 1. 奈法唑酮(Nefazodone；2-(3-(4-(3-氯苯基)-1-哌咻基)丙基)-5-乙基-2,4-二氫-4-(2-苯氧基乙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮，亦已知為 MJ 13754、MS 13754、BMY 13754、BMY 137541、SERZONE、DUTONIN、RESERIL、NEFADAR、NIFEREL、MENFAZONA、RULIVAN、DEPREFAX 或 SERZONIL)；
- 20 2. YM 992(((5)-2-(((7-氟-2,3-二氫-1H-茛-4-基)氧基)甲基)嗎啉 氯化氫，或(S)-2-(((7-氟-2,3-二氫-1H-茛-4-基)氧基)甲基)嗎啉 氯化氫，亦已知為 YM 35992)；
3. A 80426((R)-N-甲基-N-((1,2,3,4-四氫-5-甲氧基-1-萘

基)甲基)-6-苯并呋喃乙胺)；

4. 5-HT1A 拮抗劑 (Vita-Invest, Spain)；
5. 奈法唑酮代謝物 (Sepracor, USA)；
6. 血清素再吸收抑制劑 / 血清素 1A 拮抗劑
(Wyeth-Ayerst)

(K) 通過腎上腺素機制作用之食慾抑制劑

1. 苄非他明 (benzphetamine)；
2. 芬美曲秦 (phenmetrazine)；
3. 芬他命 (phentermine)；
4. 二乙基丙酸酯；
5. 馬引哚 (mazindol)；
6. 諾美婷；
7. 苯基丙醇胺；
8. 麻黃素

(L) 混合之血清素及多巴安再吸收抑制劑

1. BL-1834(1-丙胺，3-二苯并(b,e)氧雜庚烷-11(6H)-亞基
-N,N-二甲基)；
2. NS-2389 或 NS-2347(GW-650250A，GW 650250)；
3. (R)-諾美婷；
4. NS-2359(NeuroSearch, Denmark)；
5. RTI-112 或 RTI-113 或 RTI-177(8-吡雙環(3.2.1)辛烷-2-
羧酸，3-(4-氯-3-甲基苯基)-8-甲基-，甲酯，氯化氫，

(1R,2S,3S,5S)) ;

6. BSF-74681(Abbott) ;

7. 貫葉金絲桃素 (Hyperforin) 三 甲 氧 基 苯 甲 酸 鹽
(IDN-5491) ;

5

(M) 混合之血清素再吸收抑制劑與多巴胺拮抗劑

1. SLV-310(Solvay , Belgium) ;

2. EMD 86006(3-(2-(3-(4-氟苯基)苯甲基胺基)乙氧基)苯
甲腈) ;

10

3. SLV 301(Solvay) ;

(N) 正腎上腺素及血清素再吸收抑制劑(NSRI)

1. 米那普崙(Milnacipran ; 環丙烷甲醯胺 , 2-(胺基甲
基)-N,N-二乙基-1-苯基- , 順-(+/-)- , 或(±)-順-2-(胺基
15 甲基)-N-二乙基-1-苯基環丙烷甲醯胺 氯化氫 , 亦已
知為 F-2207、F-2641、TN-912、DALCIPRAN、IXEL、
MIDACIPRAN、MIDALCIPRAN、MILNACIPRAN
SR、TOLEDOMIN) ;

20

2. 特拉嗎竇(Tramadol),Purdue(環己醇,2-((二甲基胺基)
甲基)-1-(3-甲氧基苯基)- , 順-(+/-) , 亦已知為
TRAMADOL、Tramadol、CR、或 Toray) ;

3. 米那普崙(藥物輸送系統,持續釋放) ;

4. 度洛西汀(Duloxetine ; (S)-N-甲基-γ-(1-萘氧基)-2-噻
吩丙胺 , 或(+)-(S)-N-甲基-γ-(1-萘氧基)-2-噻吩-丙基

胺 氯化氫，亦已知為 LY 248686、度洛西汀草酸鹽、LY-223332、LY 223743、LY-223994、LY-227750、LY-227942、LY -228993、LY-248686、LY-264452、LY-264453、LY-267826”

5. 納曲酮(Naltrexone)+特拉嗎竇(嗎啡喃-6-酮，17-(環丙基甲基)-4,5-環氧基-3,14-二羥基-，(5 α)-，混合環己醇，2-((二甲基胺基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-，順-(+/-)-，亦已知為 PTI-601、特拉嗎竇+納曲酮、Pain T)
6. (S)諾美婷((S)-1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙基)環丁烷甲胺)；
7. 特拉嗎竇，Labopharm(環己醇，2-((二甲基胺基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-，順-(+/-)-，亦已知為特拉嗎竇，Contramid)；
8. F 98214TA(FAES，Spain)；
9. S 33005((-)-1-(1-二甲基胺基甲基-5-甲氧基苯并環丁-1-基)環戊醇)；
10. 他可林(Tacrine)類似物，SIDR；

(O) 血清素、正腎上腺素及多巴胺再吸收抑制劑

1. 諾美婷(環丁烷甲胺，1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙基)-，或 1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙基)環丁烷甲胺 氯化氫單水合物，亦已知為西布曲明(Sibutramine) 氯化氫單水合物、BTS-54354、BTS-54505、BTS-54524、KES-524、MERIDIA、

REDUCTIL、RADUCTIL、REDUCTASE、PLENTY、ECTIVA)；

2. 文拉法辛 (Venlafaxine；環己醇，1-[2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]，亦已知為 WY 45030、WY 45651、WY 45655、DOBUPAL、EFECTIN、EFEXOR、EFFEXOR、ELAFAX、VANDRAL、TREVILOR)；
3. 文拉法辛 XR(環己醇，1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-，氯化氫，亦已知為 EFFEXOR XR、I EFFEXOR ER、EFFEXOR XL、EFFEXOR LP、DOBUPAL RETARD、VANDRAL RETARD、EFFEXOR-EXEL 75、EFEXOR XR、EFEXOR DEPOT、ELAFAX XR)；
4. 文拉法辛(藥物輸送系統，OROS 口服控制釋放，亦已知為文拉法辛、OROS、,或 EFEXOR XR)
5. (+)-去甲基諾美婷(亦已知為 DDMS、二去甲基諾美婷-Sepracor)；
6. BTS-74398(1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]-2-(3-二甲基胺基丙基硫基)乙酮，Abbott Pharmaprojects No. 6247)；
7. 去甲基文拉法辛 (Sepracor)；

(P) 經由多巴胺機制作用之食慾抑制劑

1. 阿撲嗎啡 (Apomorphine)；

(Q) 選擇性正腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制劑

1. 瑞波西汀(Reboxetine; (2S)-rel-2-((R)-(2-乙氧基苯氧基)苯基甲基)嗎啉，或嗎啉，2-[(2-乙氧基苯氧基)苯基甲基]-，(R,S)-，甲烷磺酸鹽，亦已知為瑞波西汀甲磺酸鹽(USAN)、FCE 20124、FCE 21684、PNU 155950E、EDRONAX、PROLIFT、VESTRA、IRENON、NOREBOX)；
2. 托莫西汀(Tomoxetine; (γ .R)-N-甲基- γ -(2-甲基苯氧基)苯丙胺，或(-)-N-甲基-3-苯基-3-(o-甲苯氧基)-丙基胺氯化氫，亦已知為 LY 139603、LY 135252、LY 139602)；
3. 羥基去甲替林(hydroxynortriptyline; (E)-10-11-二氫-5-(3-(甲基胺基)丙亞基)-5H-二苯并-(a,d)環庚-10-醇)；
4. LY 368975((R)-N-甲基-3-[2-(甲基磺醯基)苯氧基]-3-苯基-丙胺 氯化氫)；

(R) 混合之正腎上腺素與多巴胺再吸收抑制劑

1. 安非他酮(Bupropion; 1-(3-氯苯基)-2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-丙酮，亦已知為鹽酸安非他酮(USAN)、bupropin、amfebutamone、BW 323U、WELLBUTRIN、QUOMEM、或 ZYBAN)；
2. GW 320659((2S-(2 α ,3 α ,5 α))-2-(3,5-二氯苯基)-3,5-二甲基-2-嗎啉醇 氯化氫，亦已知為 1555、1555U88、

BW 1555U88)；

3. 羥基安非他酮(亦已知為安非他酮，R-，或 R-安非他酮)；
4. (-)二去甲基諾美婷(亦已知為(S)-二去甲基諾美婷、去甲基諾美婷、(-)-DDMS 或 MERIDIA(泌尿道))；

(S) 混合之正腎上腺素再吸收抑制劑及其他神經傳導拮抗劑

1. 佐替平(Zotepine；2-((8-氯二苯并(b,f)硫雜卓-10-基)氧基)-N,N-二甲基乙胺，亦已知為 LODOPIN、NIPOLEPT、ZOLEPTIL、ZOPITE、SETOUS、MAJORPIN)；
2. MCI 225(4-(2-氟苯基)-2-甲基-6-(哌啶-1-基)-3a,7a-二氫噻吩(2,3-d)嘧啶，或 4-(2-氟苯基)-6-甲基-2-哌啶并噻吩[2,3-d]嘧啶 氯化氫水合物)；
3. A 75200((R*,R*)-(+,-)-3-苯基-1-((6,7,8,9-四氫萘吩(1,2-d)-1,3-二噁唑-6-基)甲基)吡咯啶)；

(T) 混合之血清素再吸收抑制劑與 σ 受體拮抗劑

1. E-5296(Esteve, Spain)；
2. E-6276(Esteve, Spain)；
3. E-5842(吡啶，4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氫-1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基)-，2-羥基-1,2,3-丙烷三羧酸酯(1：1))；

4. E 5826(E-5842 之檸檬酸鹽)；

(U) 其他具有血清素或正腎上腺素吸收抑制劑活性之神經傳導調節劑

5 1. 吡唞啉 (Pirlindole ; 1H-吡唞并 (3,2,1-jk) 呋啉 ,
2,3,3a,4,5,6-六氫-8-甲基- , 亦已知為 CAS-125 、
Pyrazidol 、 pirazidol 、 LIFRIL 、 IMPLEMENTOR) ；

2. NS-2330(NeuroSearch , Denmark) ；

3. VAN-H36(Vita-Invest, Spain) ；

10 4. UR1827(2-(1-苯甲基哌定-4-基)-1-[4-(5-甲基嘧啶-4-
基胺基)苯基]-1-乙酮) ；

(V) C-75(脂肪酸合成酶抑制劑)

(W) S 15261(L-4-(2-(2-(9-萸基)乙醯胺)乙基)苯甲酸 2-(2-
甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基)乙酯)

15 (X) S 100B(神經親合因子)

(Y) 解偶聯蛋白質官能之刺激劑

(Z) 膽囊收縮素激動劑

(AA) 雄性激素

20 1. 去氫皮質酮 ；

2. 去氫皮質酮衍生物(例如還原甾固酮) ；

(BB) 甾固酮

(CC) 合成類固醇(例如氧甲氫龍(oxandrolone))

(DD) 類固醇荷爾蒙類

(EE) 澱粉酵素抑制劑

(FF) 腸抑制素(Enterostatin)激動劑/擬態藥物

(GG) 食慾激素/下視丘分泌素拮抗劑

(HH) 尾加壓素(Urocortin)拮抗劑

5 (II) 蛙皮素(Bombesin)激動劑

(JJ) 蛋白質激酶 A 之調節劑

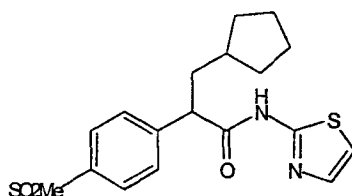
(KK) 促腎上腺皮質激素釋放因子擬態藥物

(LL) 古柯鹼-及安非他命-調節轉錄擬態藥物

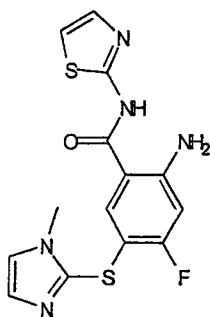
(MM) 降血鈣素-基因相關性胜肽擬態藥物

10 (NN) 尼扎替丁(Nizatidine ; Axid)

用於本發明合併治療之其他藥劑包括葡糖激酶調節劑，包括：

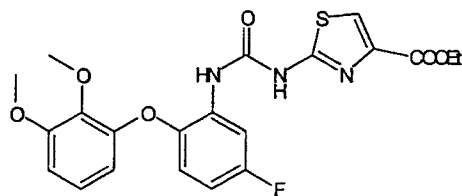


Ro-28-1675

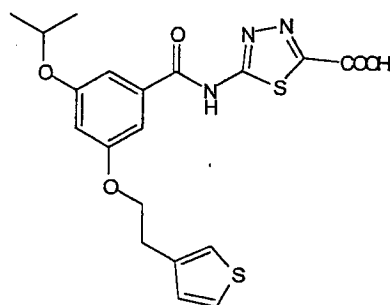


15

Banyu/Merck 葡糖激酶活化劑



Novo Nordisk IV



Astra Zeneca 葡糖激酶活化劑

5 抗糖尿病藥劑包括 RXR 調節劑，例如：

- (1) 蓓薩羅丁(bexarotene；4-(1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)乙烯基)苯甲酸，已知如 TARGRETIN、TARGRETYN、TARGREXIN；亦已知為 LGD 1069、LG 100069、LG 1069、LDG 1069、LG 69、RO 264455)；
- 10 (2) 9-順-視黃酸；
- (3) AGN-4326(亦已知為 ALRT-4204、AGN-4204、ALRT-326、ALRT-324、或 LGD 1324)；
- (4) LGD 1324(ALRT 324)；
- (5) LG 100754；
- 15 (6) LY-510929；
- (7) LGD 1268(6-(1,1,4,4,6-五甲基-1,2,3,4-四氫-萘-7-基環丙-1-基)菸鹼酸，已知如 ALRT 268 或 LG 100268)；及
- (8) LG 100264。

抗糖尿病藥劑亦包括噻唑啉二酮及非噻唑啉二酮胰島素增敏劑，其經由增強胰島素在標的器官及組織上的效果來減少周圍胰島素抗性。

下列藥劑已知為結合並活化核受體過氧化體增生劑活化受體- γ (PPAR γ)，其增加特定胰島素反應基因之轉錄。PPAR- γ 激動劑之實例為四氫噻唑二酮，例如：

- (1) 羅格列酮(rosiglitazone；2,4-噻唑啉二酮，5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基)苯基)甲基)-，(Z)-2-丁烯二酸鹽(1：1)或 5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑啉二酮，已知如 AVANDIA；亦已知為 BRL 49653、BRL 49653C、BRL 49653c、SB 210232、或順丁烯二酸羅格列酮)；
- (2) 吡格列酮(pioglitazone；2,4-噻唑啉二酮，5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-，單氯化氫，(+)-或 5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑啉二酮，已知如 ACTOS、ZACTOS、或 GLUSTIN；亦已知為 AD 4833、U 72107、U 72107A、U 72107E、鹽酸吡格列酮(USAN))；
- (3) 曲格列酮(troglitazone；5-((4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-基)甲氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑啉二酮，已知如 NOSCAL、REZULIN、ROMOZIN、或 PRELAY；亦已知為 CI 991、CS 045、GR 92132、GR 92132X)；
- (4) 依格列酮(isaglitazone；(-1-)-5-[[6-[(2-氟苯基)甲氧基

基]-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮或 5-((6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-萘基)甲基)-2,4-噻唑啉二酮或 5-(6-(2-氟苯甲氧基)萘-2-基甲基)噻唑啉-2,4-二酮，亦已知為 MCC-555 或新格列酮(neoglitazone))；及

5 (5) 5-BTSD。

此外，作為胰島素增敏劑之非四氫噻唑二酮包括，但不限於：

- 10 (1) JT-501(JTT 501、PNU-1827、PNU-716-MET-0096、或 PNU 182716：異噻唑啉-3,5-二酮，4-((4-(2-苯基-5-甲基)-1,3-噁唑基)乙基苯基-4)甲基-)；
- (2) KRP-297(5-(2,4-二酮基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲醯胺或 5-((2,4-二酮基-5-噻唑啉)甲基)-2-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲醯胺)；及
- 15 (3) 法格列酮(Farglitazar；L-酪胺酸，N-(2-苯甲醯基苯基)-o-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙基)-或 N-(2-苯甲醯基苯基)-o-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙基)-L-噁唑基，或 GW2570 或 GI-262570)。

20 其他抗糖尿病藥劑亦已顯示具有 PPAR 調節劑活性，例如 PPAR γ 、SPPAR γ 、及/或 PPAR δ/γ 激動劑活性。實例列示於下：

- (1) AD 5075；
- (2) R 119702((+)-5-(4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基)噻唑啉-2,4-二酮 氯化氫，或 CI 1037 或 CS

011) ;

(3) CLX-0940(過氧化體增生劑活化受體 α 作用劑/過氧化體增生劑活化受體 γ 作用劑) ;

(4) LR-90(2,5,5- 參 (4- 氯 苯 基)-1,3- 二 噁 烷 -2- 羧 酸 ,
PPAR δ / γ 作用劑) ;

(5) Tularik(PPAR γ 作用劑) ;

(6) CLX-0921(PPAR γ 作用劑) ;

(7) CGP-52608(PPAR 作用劑) ;

(8) GW-409890(PPAR 作用劑) ;

(9) GW-7845(PPAR 作用劑) ;

(10) L-764406(PPAR 作用劑) ;

(11) LG-101280(PPAR 作用劑) ;

(12) LM-4156(PPAR 作用劑) ;

(13) Risarestat(CT-112) ;

(14) YM 440(PPAR 作用劑) ;

(15) AR-H049020(PPAR 作用劑) ;

(16) GW 0072(4-(4-((2S,5S)-5-(2-(雙(苯基甲基)胺基)-2-酮
基乙基)-2-庚基-4-酮基-3-噻唑啉基)丁基)苯甲酸) ;

(17) GW 409544(GW-544 或 GW-409544) ;

(18) NN 2344(DRF 2593) ;

(19) NN 622(DRF 2725) ;

(20) AR-H039242(AZ-242) ;

(21) GW 9820(纖維酸衍生物) ;

(22) GW 1929(N-(2-苯甲醯基苯基)-O-(2-(甲基-2-吡啶基胺

基)乙基)-L-酪胺酸，已知如 GW 2331、PPA α/γ 作用劑)；

(23) SB 219994((S)-4-(2-(2-苯并呋唑基甲基胺基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)苯丙酸，或 3-(4-(2-(N-(2-苯并呋唑基)-N-甲基胺基)乙氧基)苯基)-2(S)-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸，或苯丙酸，4-(2-(2-苯并呋唑基甲基胺基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)-，(α S)-，PPAR α/γ 作用劑)；

(24) L-796449(PPAR α/γ 作用劑)；

(25) 非諾貝特(Fenofibrate；丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-，1-甲基乙酯，已知如 TRICOR、LIPCOR、LIPANTIL、LIPIDIL MICRO PPAR α 激動劑)；

(26) GW-9578(PPAR α 作用劑)；

(27) GW-2433(PPAR α/γ 作用劑)；

(28) GW-0207(PPAR γ 作用劑)；

(29) LG-100641(PPAR γ 作用劑)；

(30) LY-300512(PPAR γ 作用劑)；

(31) NID525209(NID-525)；

(32) VDO-52(VDO-52)；

(33) LG 100754(過氧化體增生劑活化受體作用劑)；

(34) LY-510929(過氧化體增生劑活化受體作用劑)；

(35) 蓓薩羅丁(bexarotene；4-(1-(3,5,5,8,8-戊甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)乙烯基)苯甲酸，已知如 TARGRETIN、TARGRETIN、TARGREXIN；亦已知為 LGD 1069、

LG 100069、LG 1069、LDG 1069、LG 69、RO 264455)；
及

(36) GW-1536(PPAR α/γ 作用劑)。

其他胰島素增敏劑包括，但不限於：

- 5 (1) INS-1(D-對掌性肌醇或 D-1,2,3,4,5,6-六羥基環己烷)；
(2) 蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制劑；
(3) 肝糖合成酶激酶-3(GSK3)抑制劑；
(4) β 3 腎上腺素受體作用劑，例如 ZD
2079((R)-N-(2-(4-(羧基甲基)苯氧基)乙基)-N-(2-羥基
10 -2-苯乙基)銨氯化物，亦已知為 ICI D 2079)或 AZ
40140；
(5) 肝糖磷酸化酶抑制劑；
(6) 果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑；
(7) 吡啶甲酸鉻，硫酸氧釩(硫酸氧釩)；
15 (8) KP 102(有機釩化合物)；
(9) 聚菸酸鉻；
(10) 鉀通道作用劑 NN 414；
(11) YM 268(5,5'-亞甲基-雙(1,4-伸苯基)雙亞甲基雙(噻唑
啉-2,4-二酮)；
20 (12) TS 971；
(13) T 174((+)-5-(2,4-二酮基噻唑啉-5-基甲基)-2-(2-萘基
甲基)苯并噁唑)；
(14) SDZ PGU 693((+)-反-2(S-((4-氯苯氧基)甲基)-7 α -(3,4-
二氯苯基)四氫吡咯并(2,1-b)噁唑-5(6H)-酮)；

(15) S 15261((-)-4-(2-((9H-芴-9-基乙醯基)胺基)乙基)苯甲酸 2-((2-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)乙酯)；

(16) AZM 134(Alizyme)；

5 (17) ARIAD；

(18) R 102380；

(19) PNU 140975(1-(胍基亞胺基甲基)胍基)乙酸；

(20) PNU 106817(2-(胍基亞胺基甲基)胍基)乙酸；

(21) NC 2100(5-((7-(苯基甲氧基)-3-喹啉基)甲基)-2,4-噻
10 唑啉二酮)；

(22) MXC 3255；

(23) MBX 102；

(24) ALT 4037；

(25) AM 454；

15 (26) JTP 20993(2-(4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苯甲基)-丙二酸二甲基二酯)；

(27) 低里波塔(Dexlipotam；5(R)-(1,2-二四氫噻吩-3-基)戊酸，亦已知為(R)- α 硫辛酸或(R)-硫辛酸)；

(28) BM 170744(2,2-二氯-12-(p-氯苯基)十二酸)；

20 (29) BM 152054(5-(4-(2-(5-甲基-2-(2-噻吩基)噁唑-4-基)乙氧基)苯并噻吩-7-基甲基)噻唑啉-2,4-二酮)；

(30) BM 131258(5-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并噻吩-7-基甲基)噻唑啉-2,4-二酮)；

(31) CRE 16336(EML 16336)；

(32) HQL 975(3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基嘧啶-4-基)乙氧基)苯基)-2(S)-(丙基胺基)丙酸)；

(33) DRF 2189(5-((4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)噻唑啉-2,4-二酮)；

5 (34) DRF 554158；

(35) DRF-NPCC；

(36) CLX 0100、CLX 0101、CLX 0900、或 CLX 0901；

(37) I κ B 激酶(IKK B)抑制劑

(38) 促有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑

10 p38 MAPK 刺激劑

(39) 卵磷脂-肌醇三磷酸鹽

(40) 胰島素循環受體抑制劑

(41) 葡萄糖輸送劑 4 調節劑

(42) TNF- α 拮抗劑

15 (43) 漿細胞分化抗原-1(PC-1)拮抗劑

(44) 脂肪細胞脂質結合蛋白質(ALBP/aP2)抑制劑

(45) 磷聚糖

(46) 高帕拉(Galparan)；

(47) 里西普通(Receptron)；

20 (48) 胰島細胞老化因子；

(49) 胰島素增效因子(IPF 或胰島素增效因子-1)；

(50) 與結合蛋白質偶合之促生長因子 C(亦已知為 IGF-BP3、IGF-BP3、SomatoKine)；

(51) Diab II(已知如 V-411)或 Glucanin, Biotech Holdings

Ltd.或 Volque Pharmaceutical 製造；

(52) 葡萄糖-6 磷酸酶抑制劑；

(53) 脂肪酸葡萄糖輸送蛋白質；

(54) 醣皮質素受體拮抗劑；及

5 (55) 麩胺醯胺：6-磷酸-果糖醯基轉移酶(G FAT)調節劑。

抗糖尿病藥劑可進一步包括雙胍類，其可降低肝臟葡萄糖製造並增加葡萄糖之吸收。雙胍類之實例包括甲福明(metformin)，例如：

10 (1) 1,1-二甲基雙胍(例如，甲福明-DepoMed、甲福明-Biovail Corporation、或 METFORMIN GR(甲福明胃留滯聚合物))；及

(2) 鹽酸甲福明(N,N-二甲基亞醯胺二碳亞胺酸 二醯胺單氯化氫，亦已知為 LA 6023、BMS 207150、GLUCOPHAGE、或 GLUCOPHAGE XR。

15 此外，抗糖尿病藥劑包括 α -葡萄糖苷酶抑制劑，其抑制 α -葡萄糖苷酶。 α -葡萄糖苷酶轉換果糖成為葡萄糖，因此延遲碳水化合物之消化。胃消化之碳水化合物隨後在腸道被裂解，降低膳食後葡萄糖之尖峰。 α -葡萄糖苷酶抑制劑之實例包括，但不限於：

20 (1) 阿卡波糖(acarbose；D-葡萄糖，O-4,6-二去氧-4-(((1S-(1 α ,4 α ,5 β ,6 α))-4,5,6-三羥基-3-(羥基甲基)-2-環己烯-1-基)胺基)- α -D-葡萄糖哌喃糖基-(1-4)-O- α -D-葡萄糖哌喃糖基-(1-4)-，亦已知為 AG-5421、Bay-g-542、BAY-g-542、GLUCOBAY、PREC0SE、GLUCOR、

PRANDASE、GLUMIDA、或 ASCAROSE)；

- (2) 米格列醇(Miglitol；3,4,5-吡啶三醇，1-(2-羥基乙基)-2-(羥基甲基)-，(2R(2 α ,3 β ,4 α ,5 β))-，或(2R,3R,4R,5S)-1-(2-羥基乙基)-2-(羥基甲基-3,4,5-吡啶三醇，亦已知為 BAY 1099、BAY M 1099、BAY-m-1099、BAYGLITOL、DIASTABOL、GLYSET、MIGLIBAY、MITOLBAY、PLUMAROL)；
- (3) CKD-711(0-4-去氧-4-((2,3-環氧-3-羥基甲基-4,5,6-三羥基環己烷-1-基)胺基)- α -b-葡萄吡喃糖基-(1-4)- α -D-葡萄吡喃糖基-(1-4)-D-葡萄吡喃糖)；
- (4) 乙格列酯(emiglitate；4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羥基-2-(羥基甲基)-1-吡啶基)乙氧基)苯甲酸乙酯，亦已知為 BAY o 1248 或 MKC 542)；
- (5) MOR 14(3,4,5-吡啶三醇，2-(羥基甲基)-1-甲基-，(2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 β))-，亦已知為 N-甲基去氧野尻黴素(nojirimycin)或 N-甲基莫拉諾林(moranoline))；及
- (6) 伏格列波糖(Voglibose；3,4-二去氧-4-((2-羥基-1-(羥基甲基)乙基)胺基)-2-C-(羥基甲基)-D-epi-肌醇，或 D-epi-肌醇，3,4-二去氧-4-((2-羥基-1-(羥基甲基)乙基)胺基)-2-C-(羥基甲基)-，亦已知為 A 71100、AC 128、BASEN、GLUSTAT、VOGLISTAT。

抗糖尿病藥劑亦包括胰島素類，例如普通或短效、中效、及長效胰島素、非注射性或吸入性胰島素、組織選擇性胰島素、葡萄糖磷酸基激肽(D-對掌性肌醇)、胰島素類

似物例如在天然胺基酸序列具有較少差異之胰島素分子及胰島素之小分子擬態物(胰島素擬態藥劑)，及核內體調節劑。實例包括，但不限於：

(1) Biota；

(2) LP 100；

(3) (SP-5-21)-酮基雙(1-吡咯啉二硫代氨基甲酸-S,S')釩，

(4) 門冬胰島素(insulin aspart；人類胰島素(28B-L-天門冬胺酸)或 B28-Asp-胰島素，亦已知為胰島素 X14、INA-X14、NOVORAPID、NOVOMIX、或 NOVOLOG)；

(5) 地特胰島素(insulin detemir；人類 29B-(N6-(1-酮基四癸基)-L-離胺酸)-(1A-21A)，(1B-29B)-胰島素或 NN 304)；

(6) 賴脯胰島素(insulin lispro；“28B-L-離胺酸-29B-L-脯胺酸人類胰島素，或 Lys(B28)、Pro(B29)人類胰島素類似物，亦已知為 lys-pro 胰島素、LY 275585、HUMALOG、HUMALOG MIX 75/25，或 HUMALOG MIX 50/50)；

(7) 甘精胰島素(insulin glargine；人類(A21-甘胺酸，B31-精胺酸、B32-精胺酸)胰島素 HOE 901，亦已知為 LANTUS、OPTISULIN)；

(8) 胰島素鋅懸浮液，長效(Ultralente)，亦已知為 HUMULIN U 或 ULTRALENTE；

(9) 胰島素鋅懸浮液(Lente)，70%結晶及 30%非晶形胰島素懸浮液，亦已知為 LENTE ILETIN II、HUMULIN

L、或 NOVOLIN L；

(10) HUMULIN 50/50(50%等向胰島素及 50%胰島素注射液)；

(11) HUMULIN 70/30(70%等向胰島素 NPH 及 30%胰島素注射液)，亦已知為 NOVOLIN 70/30、NOVOLIN 70/30 PenFill、NOVOLIN 70/30 Prefilled；

(12) 胰島素等向懸浮液，例如 NPH ILETIN II、NOVOLIN N、NOVOLIN N PenFill、NOVOLIN N Prefilled、HUMULIN N；

(13) 普通胰島素注射液，例如 ILETIN II Regular、NOVOLIN R、VELOSULIN BR、NOVOLIN R PenFill、NOVOLIN R Prefilled、HUMULIN R、或 Regular U-500(Concentrated)；

(14) ARIAD；

(15) LY 197535；

(16) L-783281；及

(17) TE-17411。

抗糖尿病藥劑亦可包括胰島素分泌調節劑，例如：

(1) 類昇糖素胜肽-1(GLP-1)及其擬態藥物；

(2) 葡萄糖-促胰島素胜肽(GIP)及其擬態藥物；

(3) 艾塞那肽(exendin)及其擬態藥物；

(4) 二肽醯蛋白酶(DPP 或 DPPIV)抑制劑，例如

(4a) DPP-728 或 LAF 237(2-吡咯啉甲腈、1-(((2-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)乙基)胺基)乙醯基)，已知如

NVP-DPP-728、DPP-728A、LAF-237)；

(4b) 西他列汀(Sitagliptin)，亦已知為 Januvia；

(4c) P 3298 或 P32/98(二-((3N-((2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊醯基)-1,3-噻唑啉)反丁烯二酸鹽)；

5 (4d) TSL 225(色胺醯胺-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸)；

(4e) 纈胺酸吡咯啉(valpyr)；

(4f) 1-氨基烷基異喹啉酮-4-羧酸酯及其類似物；

(4g) SDZ 272-070(1-(L-異纈胺醯基)吡咯啉)；

(4h) TMC-2A、TMC-2B、或 TMC-2C；

10 (4i) 二胞肽亞硝酸鹽(2-氰基吡咯啉)；

(4j) CD26 抑制劑；及

(4k) SDZ 274-444；

(5) 昇糖素拮抗劑，例如 AY-279955；及

(6) 澱粉素激動劑，其包括，但不限於普蘭林肽
15 (pramlintide；AC-137、Symlin、tripro-amylin 或乙酸
普蘭林肽)。

已知的抗糖尿病藥劑包括胰島素、磺醯脲類、雙胍類、
美格替耐類(meglitinides)、AGI's(α -葡萄糖苷酶抑制劑；例
20 如 Glyset)、PPAR α 激動劑、及 PPAR γ 激動劑、及雙重
PPAR α/γ 激動劑。

降脂劑之實例包括膽酸螯合劑、纖維酸鹽衍生物、菸
鹼酸、及 HMGCoA 還原酶抑制劑。特定實例包括施德丁
類(statins)，例如 LIPITORR、ZOCORR、PRAVACHOLR、

LESCOLR、及 MEVACORR，及匹伐他汀(pitavastatin)(尼伐他汀(nisvastatin))(Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis)及其延長釋放型式，例如 ADX-159(延長釋放洛伐他汀(lovastatin))，及 Colestid、Locholest、Questran、Atromid、Lopid 及 Tricor。

降血壓藥之實例包括抗高血壓藥劑，例如血管收縮素轉換酶 (ACE) 抑制劑 (Accupril、Altace、Captopril、Lotensin、Mavik、Monopril、Prinivil、Univasc、Vasotec、及 Zestril)、腎上腺素阻斷劑(例如 Cardura、Dibenzylamine、Hylorel、Hytrin、Minipress、及 Minizide)、 α/β 腎上腺素阻斷劑(例如 Coreg、Normodyne、及 Trandate)、鈣離子通道阻斷劑(例如 Adalat、Calan、Cardene、Cardizem、Covera-HS、Dilacor、DynaCirc、Isoptin、Nimotop、Norvace、Plendil、Procardia、Procardia XL、Sula、Tiazac、Vascor、及 Verelan)、利尿劑類、血管收縮素 II 受體拮抗劑(例如 Atacand、Avapro、Cozaar、及 Diovan)、 β 腎上腺素阻斷劑(例如 Betapace、Blocadren、Brevibloc、Cartrol、Inderal、Kerlone、Lavitol、Lopressor、Sectral、Tenormin、Toprol-XL、及 Zebeta)、血管擴張劑(例如 Deponit、Dilatrate、SR、Imdur、Ismo、Isordil、Isordil Titradosed、Monoket、Nitro-Bid、Nitro-Dur、Nitrolingual Spray、Nitrostat、及 Sorbitrate)、及其組合(例如 Lexxel、Lotrel、Tarka、Teczem、Lotensin HCT、Prinzide、Uniretic、Vaseretic、Zestoretic)。

此外，第二 ERR- α 調節劑，如上 B)及 E)部分所述，

若其不同於第一 ERR- α 調節劑，亦可被使用作為第三種抗糖尿病藥劑。

F)生物學實施例

5 TR-FRET 分析

進行時差性螢光共振能量轉移 (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer ; TR-FRET) 試驗，以檢測 ERR1(亦已知為 ERR- α 或 ERR-1)配位體之功能反應。本文所述之 TR-FRET 分析根據 ERR1 結合至共活化劑胜肽之構造：當測試化合物結合至 ERR1，並改變其型態，其可分裂共活化劑胜肽之鍵結。此同種類第二分析之成分包括：⁶His-標誌-ERR1 LBD、GST-標示-hSRC2 共活化劑多胜肽及來自 CIS 生物國際 htrf/生物分析 (CIS bio international htrf/bioassays ; Bedford, MA)之螢光給予體/接受體對，使用 α -GST Europium Cryptate(Eu)標示及 α^6 His-XL665(別藻藍素(allophycocyanin))螢光團。

關於 TR-FRET 測量法，反應在 25mM Tris pH8、2.5mM Hepes、20mM KCl、1mM DTT、及 0.05mg/mL BSA(-脂類)中緩衝。試劑之最終濃度為 6nM ERR1 LBD、6nM GST-SRC-2 胜肽、30nM Eu 穴狀化合物、及 7.5 nM XL665。在 LJI Biosystems 之分析儀(Molecular Devices Sunnyvale, CA)收集資料前，將反應於 25°C達到平衡 4-18 小時。關於時差性方法，樣本於 340 nM 激發，並於各具有 400 及 75 μ s 延遲之 615 及 665 nm 收集輻射 1 ms。使用雙曲線方程式

套用劑量反應曲線，且所報告之資料為三次獨立實驗之平均。

列於下表 II 之化合物以上述分析測試，且其為所有 ERR1 之活性調節劑。

5

表 II. TR-FRET 數據

化合物 #	TR-FRET EC ₅₀ (μM)
1	0.02
2	0.039
3	0.042
4	0.32
5	0.36
6	0.32
8	0.059
9	0.032
10	0.033
11	0.024
12	0.044
13	0.086
14	0.23

當前述說明書教示本發明之原則且實施例供說明目的時，其可被了解，發明之實施包含所有一般的變化、適應及/或修改，而其包含於下列申請專利範圍及其等效物之範

10

圍內。

【圖式簡單說明】

無

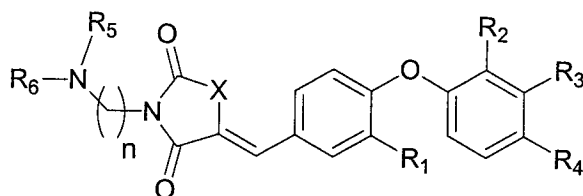
5

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物，

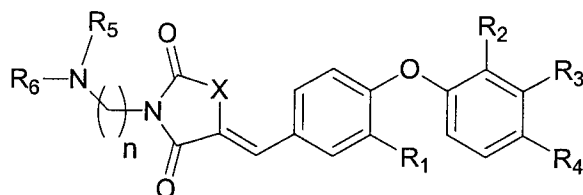


(I)

製備此等化合物、其組成物、中間體及衍生物之方法及治療病症之方法，包括但不限於僵直性脊椎炎、動脈硬化症、關節炎（如風濕性關節炎、感染性關節炎、幼年型關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎）、骨相關之疾病（包括彼等與骨形成相關者）、乳癌（包括彼等對抗-雌激素療法無反應者）、心血管疾病、軟骨相關之疾病（軟骨損傷/流失、軟骨退化及彼等與軟骨形成相關者）、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎性氣管疾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、能量體內平衡失調、痛風、假性痛風、脂質失調、代謝症候群、多發性骨髓瘤、肥胖、骨關節炎、成骨不全症、骨解性骨轉移、骨軟化症、骨質疏鬆症、柏哲德氏症(Paget's disease)、牙周病、風濕性多發性肌痛症、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、反覆性壓力損傷、高血糖、升高之血液葡萄糖含量及胰島素抗性。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of Formula (I),

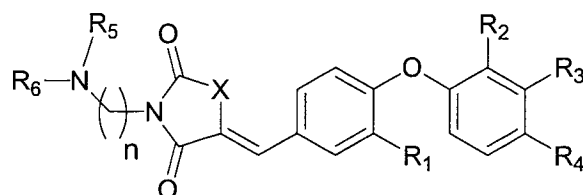


(I)

methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and for treating a condition including but not limited to ankylosing spondylitis, arteriosclerosis, arthritis (such as rheumatoid arthritis, infectious arthritis, childhood arthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis), bone-related diseases (including those related to bone formation), breast cancer (including those unresponsive to anti-estrogen therapy), cardiovascular disorders, cartilage-related disease (such as cartilage injury/loss, cartilage degeneration, and those related to cartilage formation), chondrodysplasia, chondrosarcoma, chronic back injury, chronic bronchitis, chronic inflammatory airway disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, disorders of energy homeostasis, gout, pseudogout, lipid disorders, metabolic syndrome, multiple myeloma, obesity, osteoarthritis, osteogenesis imperfecta, osteolytic bone metastasis, osteomalacia, osteoporosis, Paget's disease, periodontal disease, polymyalgia rheumatica, Reiter's syndrome, repetitive stress injury, hyperglycemia, elevated blood glucose level, and insulin resistance.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



(I)

其中

X 為S或O；

n 為1-4

R₁ 為鹵素、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之C₁₋₄烷氧基或羥基；

R₂ 選自經鹵素取代之C₁₋₃烷基、氰基、鹵素、-C(O)NH₂及-C(O)O-C₁₋₄烷基或另擇地R₂與R₃連接在一起形成稠合至苯基環之芳基，其中R₂與R₃連接至苯基環；

R₃ 為H或另擇地，R₃與R₂連接在一起形成稠合至苯基環之芳基，其中R₃與R₂連接至苯基環；

R₄ 為鹵素、氰基、經鹵素取代之C₁₋₃烷基、-C≡CH, -C(O)O-C₁₋₄烷基，-C(O)NH₂，或-S(O₂)-C₁₋₄烷基；及

R₅及R₆獨立為氫或視情況經取代之C₁₋₄烷基，或另擇地，R₅及R₆與其連接之N原子一起形成視情況經取代之5-9員含氮雜芳基或視情況經取代之5-7員含氮雜環基；

或其光學異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、順式-反式異構物、外消旋物、前藥或醫藥容許鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

5 3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為 $-O-CH_3$ 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為 CF_3 。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為 H。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 與 R_3 連接在一起形成稠合至苯基環之苯基，其中 R_2 與 R_3 連接至苯基環。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為 CF_3 且 R_3 為 H。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 為氰基。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為 CF_3 且 R_4 為氰基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_1 為 $-O-CH_3$ ；

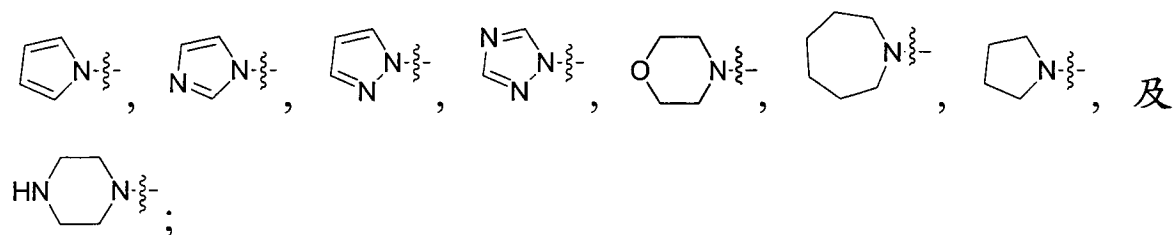
R_2 為 CF_3 ；

20 R_3 為 H；

R_4 為 CN；

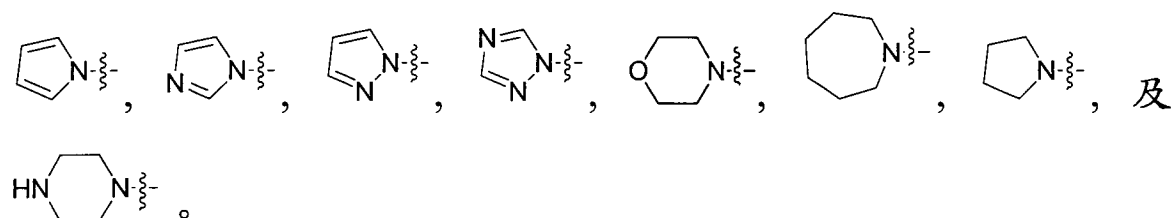
X 為 S；

R_5 及 R_6 獨立為 C_{1-4} 烷基，或 R_5 及 R_6 與其連接之 N 原子一起形成視情況經取代之選自下列的一員



或其光學異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物、順式-反式異構物、前藥或醫藥容許鹽。

- 5 12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R_5 及 R_6 為 $-CH_3$ ，或 R_5 及 R_6 與和其連接之 N 原子連接在一起形成視情況經取代之選自下列的一員



- 10 13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

- 15 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

- 20 4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

5 4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

10 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

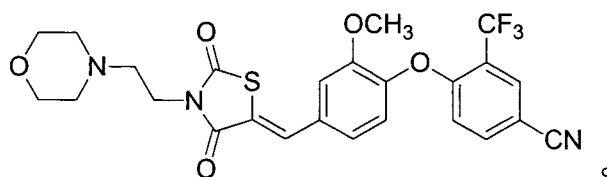
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

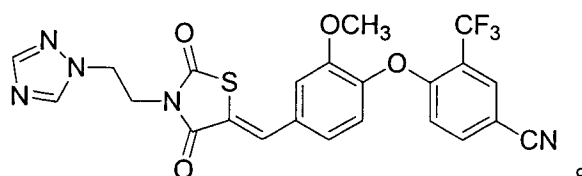
15 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；及

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈。

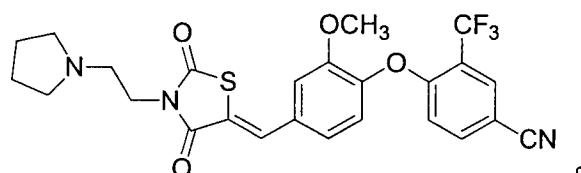
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為



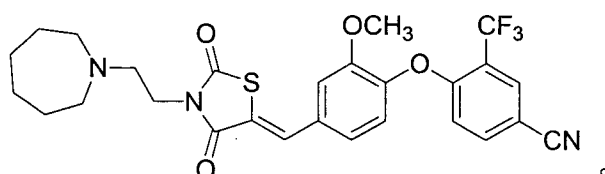
15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為



5 16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為



17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為



18. 一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物及至少一種醫藥容許載劑。

15 19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其又包含至少一種用於治療、改善或預防經 ERR- α 傳介之額外作用劑、藥物、醫藥品、抗體及/或抑制劑。

20. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其包含至少一種

選自下列之化合物

4-{2-甲氧基-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

5 4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

10 4-{2-甲氧基-4-[3-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基}-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-二甲胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{2-氟-4-[3-(2-福嗎啉-4-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

15 4-{4-[3-(2-二乙胺基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-咪唑-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

20 4-{4-[2,4-二氧-3-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

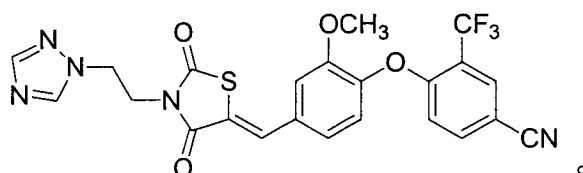
4-{4-[2,4-二氧-3-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[3-(2-氮雜環庚烷-1-基-乙基)-2,4-二氧-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯-1-基-乙基)-噻唑啉-5-基甲基]-2-甲氧基-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈；及

4-{4-[2,4-二氧-3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-噻唑啉-5-亞基甲基]-2-氟-苯氧基}-3-三氟甲基-苯甲腈。

21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其至少包含



22. 一種治療有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造治療罹患或診斷經 ERR- α 活性傳介之疾病、失調或病症之患者的醫藥品之用途。

23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾病、失調或醫學病症係選自由骨相關之疾病、骨形成、軟骨形成、軟骨流失、軟骨退化及軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、骨解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化症、柏哲德氏症 (Paget's disease)、風濕性多發性肌痛症、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、感染性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、幼年型關節炎、萊特氏症候群 (Reiter's syndrome) 及反覆性壓力損傷組

成之群組。

24. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自由牙周病、慢性炎性氣管疾病、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾病組成之群組。

5 25. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾病、失調或病症為乳癌。

26. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自由代謝症候群、肥胖、能量體內平衡之失調、糖尿病、脂質失調、心血管疾病、動脈硬化症、高血糖症、高血糖含量及胰島素抗性組成之群組。

10 27. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該藥劑與(b)至少一種額外作用劑合併投與，該作用劑選自 ERR- α 反向作用劑、第二 ERR- α 拮抗劑、葡糖激酶調節劑、抗糖尿病藥劑、抗肥胖症藥劑、脂質降低藥劑、抗栓塞藥劑、直接凝
15 凝血抑制劑、及降血壓劑，該投與可為任何順序。

28. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中(b)中之額外作用劑為不同於申請專利範圍第 1 項之化合物的第二 ERR- α 反向作用劑。

29. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中(b)中之額外作用劑
20 為抗肥胖症藥劑，選自 CB1 拮抗劑、單胺回收抑制劑、及脂肪酶抑制劑。

30. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中(b)中添加劑選自利莫那班 (rimonabant)、諾美婷 (sibutramine) 及羅氏鮮 (orlistat)。

31. 一種治療有效量之至少一種申請專利範圍第 1 項之化合物製造藥劑之用途，該藥劑用以預防或抑制所需病患的經 ERR- α 傳介症狀之惡化。
- 5 32. 一種治療有效量之至少一種申請專利範圍第 1 項之化合物製造藥劑之用途，該藥劑用以治療所需病患的前糖尿病症狀。
33. 如申請專利範圍第 22、31 或 32 項中任一項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療有效量約為 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。
- 10 34. 如申請專利範圍第 33 項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療上有效量約為 0.5 毫克/劑量至約 1000 毫克/劑量。
35. 如申請專利範圍第 33 項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療上有效量約為 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。
- 15 36. 一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合任何申請專利範圍第 1 項之化合物與醫藥容許載劑。

七、指定代表圖：

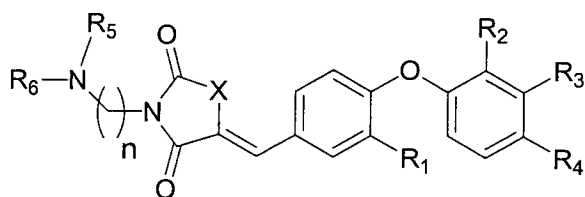
(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

15