



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I519312 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099129538

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/48 (2006.01)**A61K31/455 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/09/01 美國

61/238,903

2010/02/26 美國

61/308,524

2010/03/05 美國

61/310,952

(71)申請人：凱特貝希製藥公司 (美國) CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：傅 契伊 B VU, CHI B. (US)；貝米斯 珍 E BEMIS, JEAN E. (US)；傑若瑟 麥
可 R JIROUSEK, MICHAEL R. (US)；妙納 婕歐 C MILNE, JILL C. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 0161422A1

US 4794115

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：51 項 圖式數：2 共 73 頁

(54)名稱

脂肪酸菸鹼酸共軛物及其用途

FATTY ACID NIACIN CONJUGATES AND THEIR USES

(57)摘要

本發明係關於一種脂肪酸菸鹼酸共軛物；包括有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物之組合物；及一種用於治療或預防代謝疾病之方法，該方法包括投與有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物。

The invention relates to fatty acid niacin conjugates; compositions comprising an effective amount of a fatty acid niacin conjugate; and methods for treating or preventing a metabolic disease comprising the administration of an effective amount of a fatty acid niacin conjugate.

指定代表圖：

符號簡單說明：
(無元件符號說明)

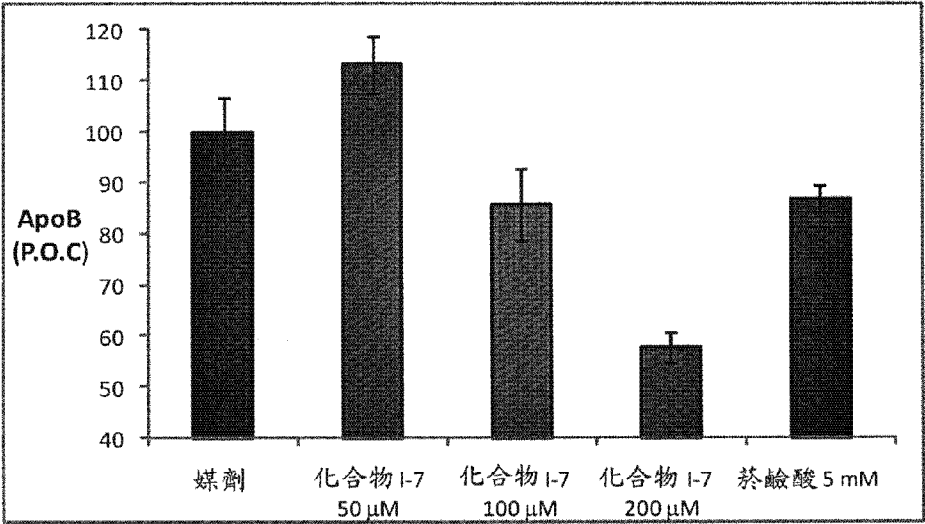
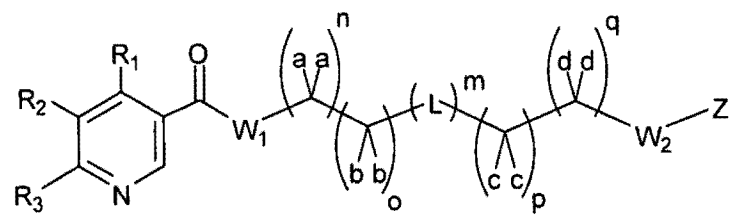


圖 1

特徵化學式：



式I

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)

※ 申請案號：99129538

※ 申請日：99.9.01

※IPC 分類：C11C; A61K; C07D

一、發明名稱：(中文/英文)

脂肪酸菸鹼酸共軛物及其用途

FATTY ACID NIACIN CONJUGATES AND THEIR USES

A61K 97/48 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種脂肪酸菸鹼酸共軛物；包括有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物之組合物；及一種用於治療或預防代謝疾病之方法，該方法包括投與有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物。

(2006.01)

三、英文發明摘要：

The invention relates to fatty acid niacin conjugates; compositions comprising an effective amount of a fatty acid niacin conjugate; and methods for treating or preventing a metabolic disease comprising the administration of an effective amount of a fatty acid niacin conjugate.

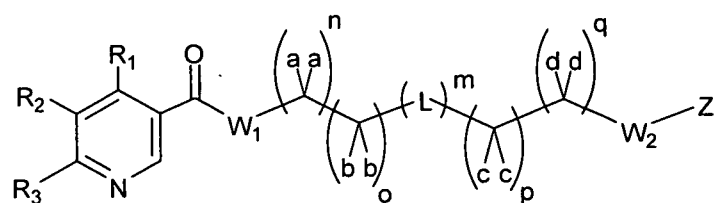
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於脂肪酸菸鹼酸共軛物；包括有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物之組合物；及一種用於治療或預防代謝疾病之方法，該方法包括投與有效量脂肪酸菸鹼酸共軛物。

【先前技術】

富含油脂的深海魚，諸如鮭魚、鱒魚、鮭魚、及金槍魚係食用海產 ω -3脂肪酸的來源，二十碳五烯酸(EPA)與二十二碳六烯酸(DHA)係海產衍生的主要 ω -3脂肪酸。已顯示菸鹼酸與海產 ω -3脂肪酸(EPA與DHA)可降低心血管疾病、冠心病、動脈粥樣硬化及降低患有血脂異常、高膽固醇血症或2型糖尿病及代謝疾病之病患的死亡率。高劑量(1.5至4克/天)之菸鹼酸顯示經由降低載脂蛋白B(「ApoB」)而改良極低密度脂蛋白(「VLDL」)並經由增加肝臟中之載脂蛋白A1(「ApoA1」)而增加高密度脂蛋白(「HDL」)。菸鹼酸亦可抑制TG合成之關鍵酶二醯甘油酯醯基轉移酶-2(Kamanna, V. S.; Kashyap, M. L. Am. J. Cardiol. 2008, 101 (8A), 20B-26B)。不幸的是，菸鹼酸在肝臟外具有破壞其療效的許多作用。菸鹼酸最常見的副作用係潮紅，此將限制病患可容忍之劑量。吾等認為潮紅係經由脈管系統中之GPR109受體發生。

已顯示 ω -3脂肪酸可改良血糖量正常者與肥胖者的胰島素敏感性及葡萄糖耐量。 ω -3脂肪酸亦顯示可改良患有炎性表現型的肥胖與非肥胖病患之胰島素抗性。經由 ω -3脂

肪酸治療已顯示可改良過重高血壓個體的脂質、葡萄糖與胰島素代謝。 ω -3脂肪酸(EPA/DHA)亦顯示除了改良處於心血管事件風險中的病患死亡率以外仍可減少甘油三酸酯並降低起因於心臟心律不整而猝死之風險。 ω -3脂肪酸亦已被用作治療血脂異常的療法中營養補充品之一部份。

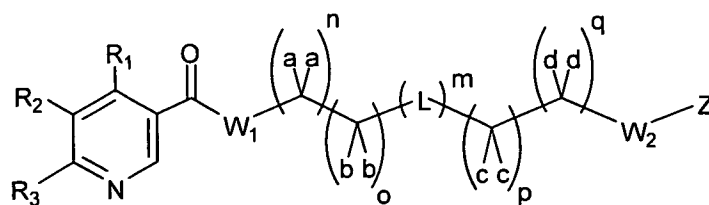
以協同方式提供菸鹼酸與 ω -3脂肪酸的效果之能力極利於治療上述疾病。

【發明內容】

本發明部份係基於脂肪酸菸鹼酸共軛物之發現及其等於改良治療之論證效果，其無法藉由單獨或組合投與菸鹼酸或脂肪酸獲得。此等新穎共軛物係用於治療或預防代謝疾病，包括動脈粥樣硬化、血脂異常、冠心病、高膽固醇血症、2型糖尿病、高膽固醇、代謝症候群及心血管疾病。

因此，在一態樣中，描述一種包括共價鍵結脂肪酸之菸鹼酸的分子共軛物，其中該脂肪酸係選自由 ω -3脂肪酸及體內代謝為 ω -3脂肪酸的脂肪酸組成之群，該共軛物包括至少一種鹽胺，且該共軛物可水解以產生游離菸鹼酸與游離脂肪酸。

在另一態樣中，描述式I化合物：



式 I

及其醫藥可接受鹽、水合物、溶劑化物、前藥、對映體及

立體異構體；

其中，

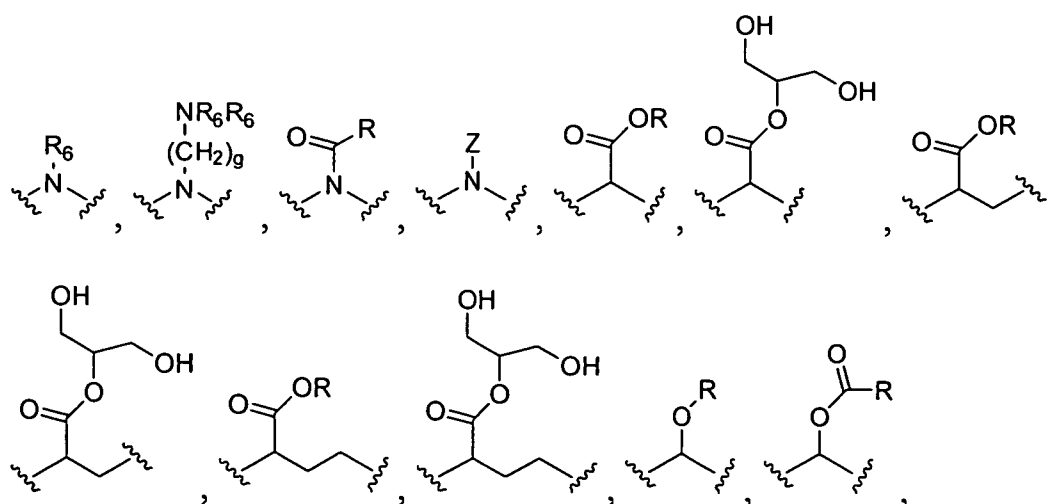
R_1 、 R_2 及 R_3 各獨立地選自由-H、-D、-Cl、-F、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃烷基)、-N(C(O)C₁-C₃烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃烷基、-C(O)OC₁-C₃烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃烷基)、-C(O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C₁-C₃烷基、-O-C₁-C₃烷基、-S(O)C₁-C₃烷基及-S(O)₂C₁-C₃烷基組成之群；

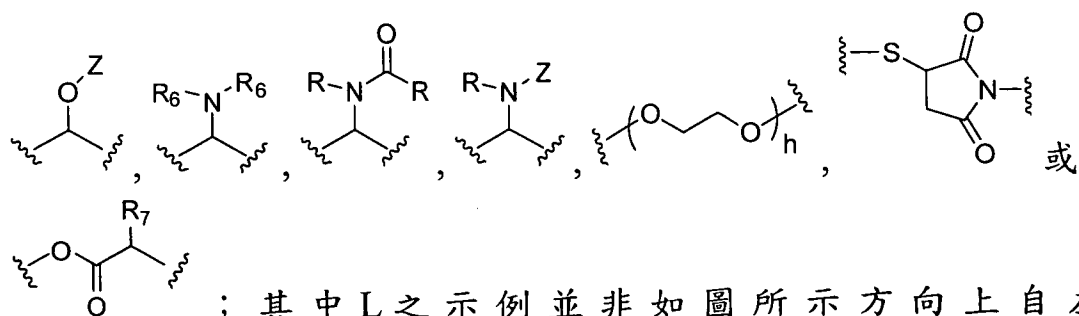
W_1 與 W_2 各獨立地為無效位、O、S、NH、NR，或 W_1 與 W_2 可合在一起形成咪唑啉或哌嗪基，其條件為 W_1 與 W_2 不能同時為O；

a、b、c及d各獨立地為-H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR或-O-Z或苯甲基，或a、b、c及d中之兩者可與其等鍵結之單碳合在一起形成環烷基或雜環；

n、o、p及q各獨立地為0或1；

各L獨立地為-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、





右，而是L之左側或右側可鍵結於式I化合物之W₁側；

各g獨立地為2、3或4；

各h獨立地為1、2、3或4；

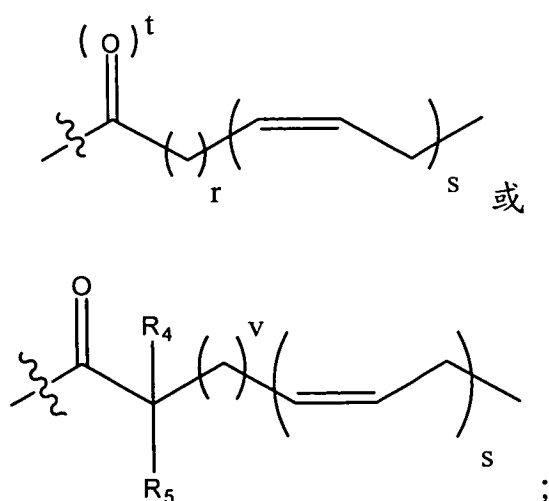
m係0、1、2或3；

各R₆獨立地為H或C₁-C₆烷基、或當兩個R₆基團與連接其等之氮合在一起時，形成雜環；

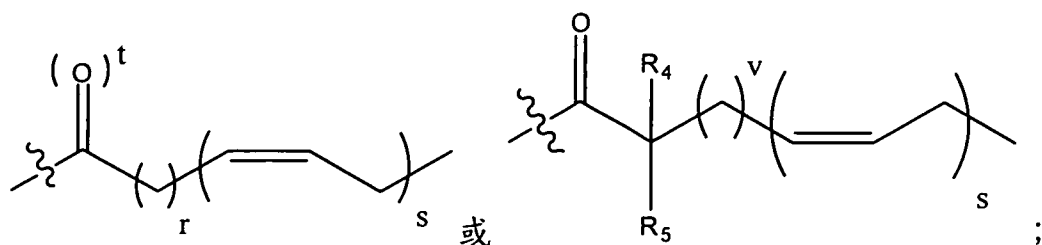
各R₇獨立地為e、H或可視需要經OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、苯基、C₆H₄OH、咪唑或精胺酸取代之直鏈或分支鏈C₁-C₁₀烷基；

各e獨立地為H或天然胺基酸之側鏈中之任一者；

各Z獨立地為-H或



其條件為化合物中存在至少一



各 r 獨立地為 2、3 或 7；

各 s 獨立地為 3、5 或 6；

各 t 獨立地為 0 或 1；

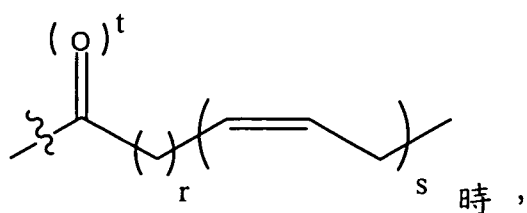
各 v 獨立地為 1、2 或 6；

R_4 與 R_5 各獨立地為 -H、-D、-C₁-C₄ 烷基、-鹵素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O-芳基、-O-苯甲基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯烴、-C₁-C₃ 炔烴、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基；及

各 R 獨立地為 -H、-C(O)-C₁-C₃ 烷基或視需要經 OR、NR₂ 或鹵素取代之直鏈或分支鏈 C₁-C₄ 烷基；

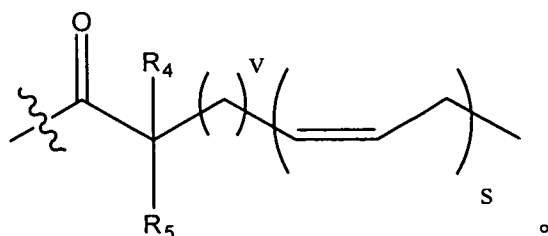
其條件為

當 m 、 n 、 o 、 p 及 q 各為 0， W_1 與 W_2 各為無效位且 Z 係



則 t 必須為 0；及

當 m 、 n 、 o 、 p 及 q 各為 0，且 W_1 與 W_2 各為無效位時，則 Z 不可為



在式 I 中，任何一或多個 H 可由氘取代。亦應瞭解在式 I 中甲基取代基可由 C₁-C₆ 烷基取代。

亦描述一種醫藥調配物，其包括至少一脂肪酸菸鹼酸衍生物。

本文亦描述一種藉由向病患投與有效量脂肪酸菸鹼酸衍生物而治療對此有所需求之病患易以脂肪酸菸鹼酸衍生物治療的疾病的方法。

本文亦描述一種藉由向對此有所需求之病患投與有效量脂肪酸菸鹼酸衍生物而治療代謝疾病之方法。

本發明亦包括醫藥組合物，其包括有效量脂肪酸菸鹼酸衍生物與醫藥可接受載劑。該組合物用於治療或預防代謝疾病。本發明包括以醫藥可接受前藥、水合物、鹽、對映體、立體異構體或其混合物之形式提供的脂肪酸菸鹼酸衍生物。

在以下隨附說明中闡述本發明之詳細情況。雖然類似或等效於本文所述者之方法及物質可用於實施或測試本發明，但現描述說明性方法及物質。自說明與專利申請範圍可明瞭本發明之其他特徵、目標及優點。在技術說明書與隨附專利申請範圍中，除非文中另有明確指明，否則單數形式亦包括複數形式。除非另有指明，否則本文所用之所有科技術語具有與本發明所屬技術一般擅長者所常瞭解相

同的意思。本技術說明書中之所有引述專利與公開案之全文係以引用之方式併入本文中。

【實施方式】

代謝疾病係干擾個體新陳代謝之各種醫學病症。新陳代謝係個體機體用以將食物轉化為能量之過程。患有代謝疾病之個體的新陳代謝以某種方式受到破壞。脂肪酸菸鹼酸衍生物具有治療或預防代謝疾病之能力。

脂肪酸菸鹼酸衍生物已用來將菸鹼酸類似物與 ω -3脂肪酸合在一起形成單分子共軛物。脂肪酸菸鹼酸衍生物之活性實質上較分子共軛物之個別組份之總和大，其暗示脂肪酸菸鹼酸衍生物引起之活性係協同的。

定義

以下定義係與脂肪酸菸鹼酸衍生物聯合使用：

術語「脂肪酸菸鹼酸衍生物」包括本文所述之脂肪酸菸鹼酸衍生物的任何及所有可行異構體、立體異構體、對映體、非對映體、互變異構體、醫藥可接受鹽、水合物、溶劑化物及前藥。

本揭示案中所用之冠詞「一」係指一或更多(即至少一)個冠詞之語法對象。就舉例而言，「一元素」意指一元素或更多元素。

除非另有指明，否則本揭示案中所用之術語「及/或」意指「及」或「或」。

除非另有明確指明，否則術語「芳基」係指具有1至2個芳香環的環狀、芳香烴基，其包括諸如苯基、聯苯基或萘

基之單環或雙環基團。含有兩個芳香環(雙環等)時，芳基之芳香環可結合於單一點(例如聯苯基)或稠合(例如萘基)。在任何附著點，芳基可視需要經一或多個取代基，例如1至5個取代基取代。取代基自身可視需要經取代。

「C₁-C₃烷基」係指含1-3個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。C₁-C₃烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基與異丙基。

「C₁-C₄烷基」係指含1-4個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。C₁-C₄烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第二丁基與第三丁基。

「C₁-C₅烷基」係指含1-5個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。C₁-C₅烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基與第三丁基、異戊基與新戊基。

「C₁-C₆烷基」係指含1-6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。C₁-C₆烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基及新戊基。

術語「環烷基」係指含3-6個碳原子之環烴。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基與環己基。應瞭解環烷基上之任何可取代氫可經鹵素、C₁-C₃烷基、羥基、烷氧基與氰基取代。

如本文所用之術語「雜環」係指含3-6個原子之環烴，其中原子中至少一者係O、N或S。雜環之實例包括(但不

限於)氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丁烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、吡咯啶、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、四氫哌喃、硫代環己烷、咪唑啶、噁唑烷、噻唑烷、二氧雜環戊烷、二硫雜環戊烷、哌嗪、呋嗪、二噻烷及二噁烷。

如本文所用之術語「天然胺基酸之側鏈中之任一者」意指下列胺基酸中任一者之側鏈：異亮胺酸、丙胺酸、亮胺酸、天冬醯胺酸、離胺酸、天冬胺酸、甲硫胺酸、半胱胺酸、苯丙胺酸、谷胺酸、蘇胺酸、穀胺醯胺、色胺酸、甘胺酸、纈胺酸、脯胺酸、精胺酸、絲胺酸、組胺酸及酪胺酸。

如本文所用之術語「脂肪酸」意指 ω -3脂肪酸與體內代謝為 ω -3脂肪酸之脂肪酸。脂肪酸之非限制實例係全-順式7,10,13-十六碳三烯酸、 α -亞麻酸(ALA或全-順式9,12,15-十八碳三烯酸)、十八碳四烯酸(STD或全-順式6,9,12,15-十八碳四烯酸)、二十碳三烯酸(ETE或全-順式11,14,17-二十碳三烯酸)、二十碳四烯酸(ETA或全-順式8,11,14,17-二十碳四烯酸)、二十碳五烯酸(EPA或全-順式5,8,11,14,17-二十碳五烯酸)、二十二碳五烯酸(DPA，鰵魚酸或全-順式7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸)、二十二碳六烯酸(DHA或全-順式4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸)、二十四碳五烯酸(全-順式9,12,15,18,21-二十二碳六烯酸)或二十四碳六烯酸(尼生酸或全-順式6,9,12,15,18,21-二十四碳烯酸)。

如本文所用之術語「菸鹼酸」意指稱為菸鹼酸與其任何

衍生物之分子。

「個體」係哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴且術語「個體」與「病患」於文中可交換使用。

本發明亦包含一種醫藥組合物，其包括有效量之脂肪酸菸鹼酸衍生物與醫藥可接受載劑。本發明包含以其醫藥可接受前藥、水合物、鹽(諸如醫藥可接受鹽)、對映體、立體異構體或其混合物之形式提供的脂肪酸菸鹼酸衍生物。

實例性「醫藥可接受鹽」包含(例如)水溶性及水不溶性鹽，諸如醋酸鹽、(4,4-二胺基二苯乙烯-2,2-二磺酸鹽)氮芪磺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、棒酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依托酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇鹽基阿散酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘酸鹽，embonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸

鹽、多聚半乳糖醛酸、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式醋酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、suramate、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物及戊酸鹽。

如本文所用之術語「代謝疾病」係指涉及血脂異常之病症、疾病及症候群且術語代謝病症、代謝疾病及代謝症候群於本文中可交換使用。

當與脂肪酸菸鹼酸衍生物聯合使用時，「有效量」係指用於治療或預防代謝疾病之有效量。

如本揭示案中所用之術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑與稀釋劑且意指涉及將醫藥製劑自機體之一器官或一部份運送或運輸至機體之另一器官或另一部份的物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。

就個體而言，術語「治療」係指改良個體病症之至少一症狀。治療可為治愈、改良或至少部分地改善病症。

除非另有指明，否則於本揭示案中所用之術語「病症」意指術語疾病、病況或毛病且可交換使用。

如本揭示案中所用之術語「投與」係指向個體直接投與化合物或化合物之醫藥可接受鹽，或向個體投與化合物之前藥衍生物或類似物或化合物之醫藥可接受鹽或組合物，其可於個體體內形成等效量之活性化合物。

如本揭示案中所用之術語「前藥」意指藉由代謝方式(例如藉由水解)於活體內可轉化為脂肪酸菸鹼酸衍生物之

化合物。

本文使用以下縮寫，且其等具有所指出之定義：Boc與BOC係第三-丁氧基羰基，Boc₂O係二碳酸二-第三丁酯，BSA係牛血清白蛋白，CDI係1,1'-羰基二咪唑，DCC係*N,N'*-二環己基碳化二亞胺，DIEA係*N,N*-二異丙基乙基胺，DMAP係4-二甲胺基吡啶，DMEM係杜貝卡氏改質依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)，DMF係*N,N*-二甲基甲醯胺，DOSS係磺基琥珀酸鈉二辛酯，EDC與EDCI係1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，ELISA係酶聯免疫吸附試驗，EtOAc係乙酸乙酯，FBS係胎牛血清，h係小時，HATU係2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽，HIV係人類免疫缺陷病毒，HPMC係羥丙基甲基纖維素，硫酸氫鉀製劑(oxone)係單過硫酸氫鉀，Pd/C係碳載鈀，TFA係三氟乙酸，TGPS係生育酚丙二醇琥珀酸酯及THF係四氫呋喃。

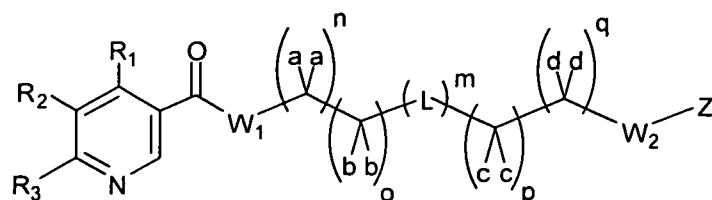
化合物

因此，在一態樣中，本發明提供一種包括共價鍵結之菸鹼酸與脂肪酸的分子共軛物，其中該脂肪酸係選自由 ω -3脂肪酸與體內代謝為 ω -3脂肪酸之脂肪酸組成之群，其中該共軛物包括至少一種醯胺且該共軛物可水解產生游離菸鹼酸與游離脂肪酸。

在一些實施例中，脂肪酸係選自由全-順式7,10,13-十六碳三烯酸、 α -亞麻酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳五烯酸、二

十二碳六烯酸(DHA)、二十四碳五烯酸與二十四碳六烯酸組成之群。在其他實施例中，脂肪酸係選自二十碳五烯酸與二十二碳六烯酸。在一些實施例中，水解係酶促反應。

在另一態樣中，本發明提供如式I之脂肪酸菸鹼酸衍生物：

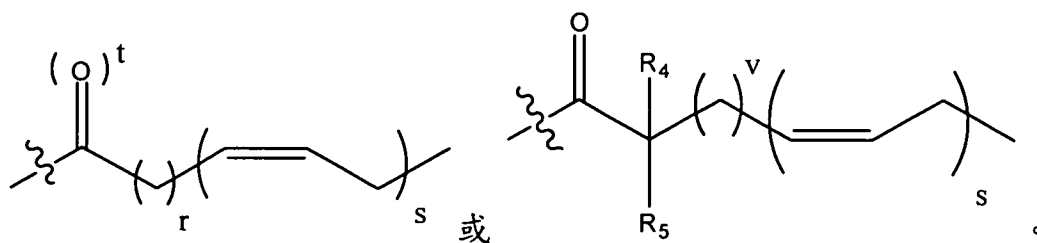


式I

及其醫藥可接受鹽、水合物、溶劑化物、前藥、對映體及立體異構體；

其中式I之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R 、 W_1 、 W_2 、 L 、 a 、 c 、 b 、 d 、 e 、 g 、 h 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 、 t 及 v 係如上所定義，

其條件為化合物中存在至少一



在一些實施例中， R_3 係Cl、F或CN。

在一些實施例中， R_3 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

在一些實施例中， W_1 係NH。

在一些實施例中， W_2 係NH。

在一些實施例中， W_1 係O。

在一些實施例中， W_2 係O。

在一些實施例中，a與c各獨立地係H或 CH_3 。

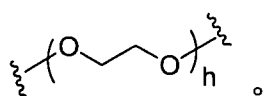
在一些實施例中，m係0。

在其他實施例中，m係1。

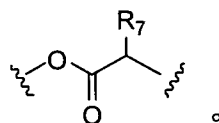
在一些實施例中，L係-S或-S-S-。

在一些實施例中，L係-O-。

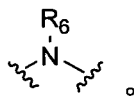
在一些實施例中，L係



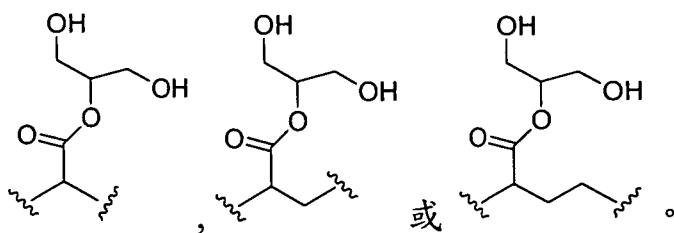
在一些實施例中，L係



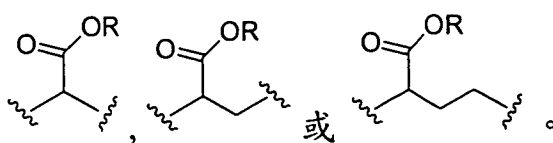
在一些實施例中，L係



在一些實施例中，L係



在一些實施例中，L係



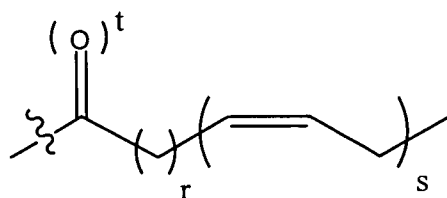
在一些實施例中，L係



.

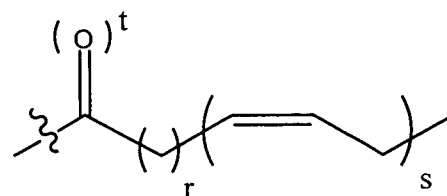


—



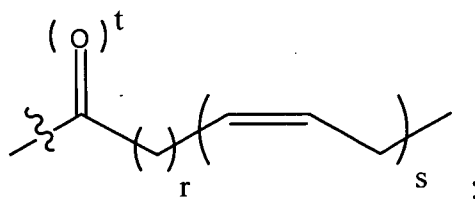
且 r 係 7。

在其他實施例中， Z 係



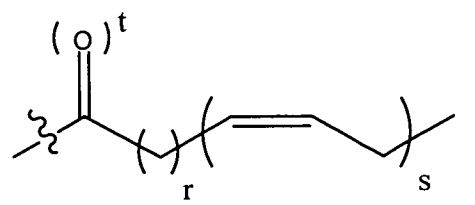
且 s 係 3。

在一些實施例中， Z 係



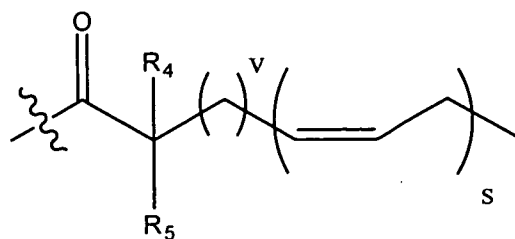
且 s 係 5。

在一些實施例中， Z 係



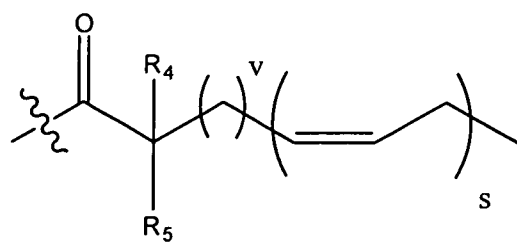
且 s 係 6。

在一些實施例中， Z 係



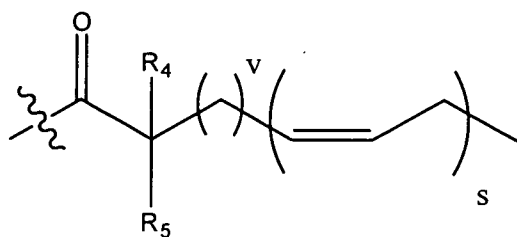
且 v 係 1。

在其他實施例中， Z 係



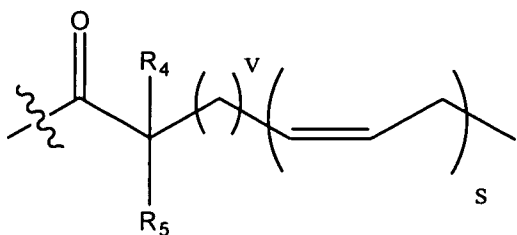
且 v 係 2。

在一些實施例中， Z 係



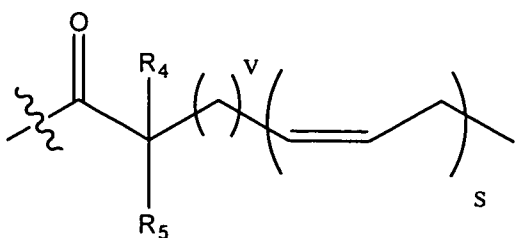
且 v 係 6。

在一些實施例中， Z 係



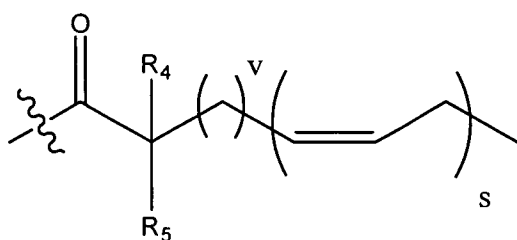
且 s 係 3。

在一些實施例中， Z 係



且 s 係 5。

在其他實施例中， Z 係



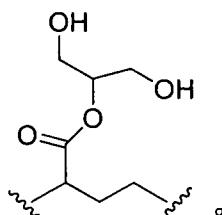
且 s 係 6。

在一些實施例中， t 係 1。

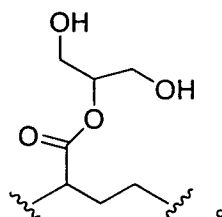
在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 係 1， n 、 o 、 p 及 q 各係 1，及 L 係 O。

在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 係 1， n 、 o 、 p 及 q 各係 1 及 L 係 -S-S-。

在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 係 1， n 與 o 各係 0， p 與 q 各係 1，及 L 係

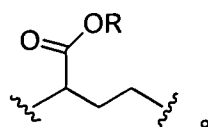


在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 係 1， n 、 o 、 p 及 q 各係 0 及 L 係

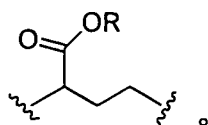


在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 、 n 及 o 各係 0 及 p 與 q 各係 1。

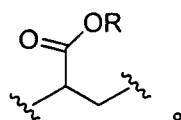
在一些實施例中， r 係 2， s 係 6， W_1 與 W_2 各係 NH， m 係 1， n 與 o 各係 0， p 與 q 各係 1，及 L 係



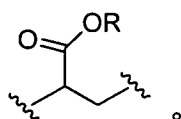
在一些實施例中， r 係2， s 係6， W_1 與 W_2 各係NH， m 係1， n 與 o 各係1， p 與 q 各係0，及L係



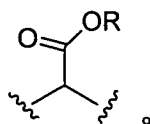
在一些實施例中， r 係2， s 係6， m 係1， n 與 o 各係0， p 與 q 各係1，及L係



在一些實施例中， r 係2， s 係6， m 係1， n 與 o 各係1， p 與 q 各係0，及L係



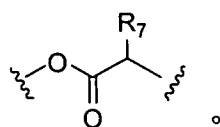
在一些實施例中， r 係2， s 係6， W_1 與 W_2 各係NH， m 係1， n 、 o 、 p 及 q 各係1，及L係



在一些實施例中， r 係2， s 係6， W_1 與 W_2 各係NH， m 係1， n 、 o 、 p 及 q 各係1，及L係 NR_6 。

在一些實施例中， r 係2， s 係6， W_1 與 W_2 各係NH， m 、 n 及 o 各係0，及 p 與 q 各係1，及其中一個 c 係 $-CH_3$ 與另一個 c 係 $-CH_3$ 。

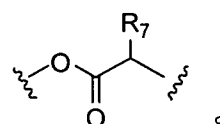
在一些實施例中，r係2，s係6，W₁與W₂各係NH，m係1，n與o各係1，p與q各係0，及L係



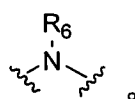
在一些實施例中，r係3，s係5，及L係-S-S-。

在一些實施例中，r係3，s係5，及L係-O-。

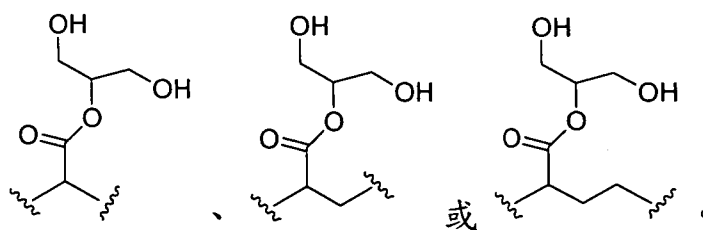
在一些實施例中，r係3，s係5，及L係



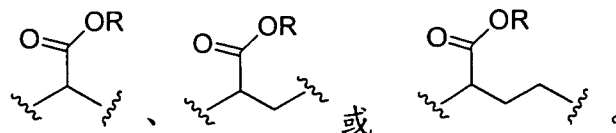
在一些實施例中，r係3，s係5，及L係



在一些實施例中，r係3，s係5，及L係



在一些實施例中，r係3，s係5，及L係



在一些實施例中，r係3，s係5，及n、o、p及q各係1。

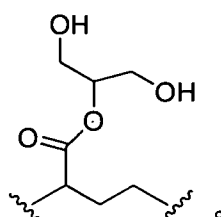
在一些實施例中，r係3，s係5，及n、o、p及q中兩者各係1。

在一些實施例中， r 係3， s 係5及 W_1 與 W_2 各係NH。

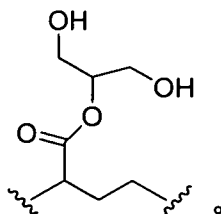
在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 、 o 、 p 及 q 各係1，及 L 係O。

在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 、 o 、 p 及 q 各係1，及 L 係-S-S-。

在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 與 o 各係0， p 與 q 各係1，及 L 係

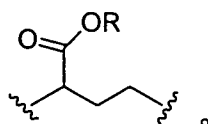


在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 、 o 、 p 及 q 各係0，及 L 係

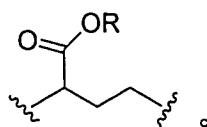


在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 、 n 及 o 各係0，及 p 與 q 各係1。

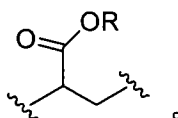
在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 與 o 各係1， p 與 q 各係0，及 L 係



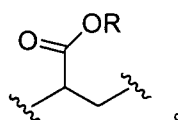
在一些實施例中， r 係3， s 係5， m 係1， n 與 o 各係0， p 與 q 各係1，及 L 係



在一些實施例中，r係3，s係5，m係1，n與o各係0，p與q各係1，及L係



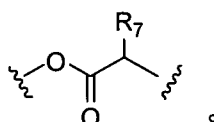
在一些實施例中，r係3，s係5，m係1，n與o各係1，p與q各係0，及L係



在一些實施例中，r係3，s係5，m係1，n、o、p及q各係1，及L係NR₆。

在一些實施例中，r係3，s係5，m、n及o各係0，及p與q各係1及其中一個c係-CH₃及另一個c係-CH₃。

在一些實施例中，r係3，s係5，m係1，n與o各係1，p與q各係0，及L係



在式I中，任一個或多個H可由氘替代。亦應瞭解在式I中，甲基取代基可由C₁-C₆烷基替代。

在其他說明性實施例中，以下闡述式I化合物：

N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺(I-1)；

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-

六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-2)；

N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺(I-3)；

N-(2-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)-2,5-二氧吡咯啉-3-基硫基)乙基)菸鹼醯胺(I-4)；

3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲酯(I-5)；

6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)己酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯(I-6)；

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-7)；

N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-8)；

(2S,3R)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲基酯(I-9)；

(2S,3R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲基酯(I-10)；

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(I-11)；

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸(I-12)；

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(I-13)；

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸(I-14)；

(S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(I-15)；

(S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸(I-16)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸(I-17)；

(S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)戊酸(I-18)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基)-5-(菸鹼醯胺基)戊酸(I-19)；

4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六
烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)丁酸(I-20)；

2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六
烯醯胺基-4-(菸鹼醯胺基)丁酸(I-21)；

3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六
烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)丙酸(I-22)；

2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六
烯醯胺基-3-(菸鹼醯胺基)丙酸(I-23)；

2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙基)-4-(菸鹼醯胺基)丁酸(I-24)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-25) ;

(S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)戊酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-26) ;

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-5-(菸鹼醯胺基)戊酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-27) ;

4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)丁酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-28) ;

2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-4-(菸鹼醯胺基)丁酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-29) ;

3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)丙酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-30) ;

2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-3-(菸鹼醯胺基)丙酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-31) ;

2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)-4-(菸鹼醯胺基)丁酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯 (I-32) ;

N-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基丁基)菸鹼醯胺(I-33) ;

N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基丙基)菸鹼醯胺(I-34) ;

N-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-甲基丙烷-2-基)菸鹼醯胺(I-35) ;

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-甲基丙基)菸鹼醯胺(I-36) ;

N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-37) ;

N-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙胺基)丙基)菸鹼醯胺(I-38) ;

N-(2-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基丙胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-39) ;

N-(2-((3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基丙基)(乙基)胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-40) ;

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(異丁基)胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-41) ;

N-(2-(N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)乙醯胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-42) ;

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(2-嗎啉基乙基)胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-43) ;

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-

六烯醯胺基乙基)(3-(哌嗪-1-基)丙基)胺基)乙基)菸鹼醯胺
(I-44) ;

N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-2-氧丙基)菸鹼醯胺(I-45) ;

N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-2-嗎啉基丙基)菸鹼醯胺(I-46) ;

N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-2-(哌嗪-1-基)丙基)菸鹼醯胺(I-47) ;

N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)菸鹼醯胺(I-48) ;

N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-3-羥基戊基)菸鹼醯胺(I-49) ;

N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-3-嗎啉基戊基)菸鹼醯胺(I-50) ;

N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基-3-(哌嗪-1-基)戊基)菸鹼醯胺(I-51) ;

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)丙酸((R)-1-(菸鹼醯胺基)丙烷-2-基)酯(I-52) ;

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基)-3-甲基丁酸((R)-1-(菸鹼醯胺基)丙烷-2-基)酯(I-
53) ;

N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙氧基)乙氧基)乙基)菸鹼醯胺(I-54) ;

N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-

六烯醯胺基乙硫基)乙基)菸鹼醯胺(I-55)；

(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-己
酸-1-(菸鹼醯胺基)丙烷-2-基酯(I-56)；

(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-己
酸4-甲氧基-3-(菸鹼醯胺基)-4-氧丁-2-基酯(I-57)；

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙基)-6-甲基菸鹼醯胺(I-58)；

N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯
胺基乙基)-6-甲基菸鹼醯胺(I-59)；

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙基)-6-乙基菸鹼醯胺(I-60)；

6-乙基-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-
五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-61)；

6-氯-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-62)；

6-氯-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五
烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-63)；

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
六烯醯胺基乙基)-6-氯菸鹼醯胺(I-64)；

6-氟-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五
烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-65)；

6-氟基-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-
4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-66)；

6-氟基-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-

五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-67)；

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(2-甲基菸鹼醯胺基)己酸(I-68)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-6-(2-甲基菸鹼醯胺基)己酸(I-69)；

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(2-乙基菸鹼醯胺基)己酸(I-70)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-6-(2-乙基菸鹼醯胺基)己酸(I-71)；

(S)-2-(2-氯菸鹼醯胺基)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)己酸(I-72)；

(S)-6-(2-氯菸鹼醯胺基)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)己酸(I-73)；

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(2-氯菸鹼醯胺基)己酸(I-74)；

(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-6-(2-氯菸鹼醯胺基)己酸(I-75)；

(S)-2-(2-氯基菸鹼醯胺基)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)己酸(I-76)；

(S)-6-(2-氯基菸鹼醯胺基)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)己酸(I-77)；

N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)-6-甲基菸鹼醯胺(I-78)；

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-

六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)-6-甲基菸鹼醯胺(I-79)；

N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)-6-甲基菸鹼醯胺(I-80)；

N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)-6-乙基菸鹼醯胺(I-81)；

N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)-6-乙基菸鹼醯胺(I-82)；

N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)-6-乙基菸鹼醯胺(I-83)；

6-氯-N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺(I-84)；

6-氯-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼醯胺(I-85)；

6-氯-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺(I-86)；

6-氰基-N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺(I-87)；

6-氰基-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼醯

胺 (I-88) ;

6- 氟基 -N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)- 二十二碳 - 4,7,10,13,16,19-六烯 醯胺基 乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺 (I-89) ;

使用脂肪酸菸鹼酸衍生物之方法

本發明亦包含用於治療代謝疾病之方法，諸如治療或預防包含動脈粥樣硬化、血脂異常、冠心病、高膽固醇血症、2型糖尿病、高膽固醇、代謝症候群與心血管疾病之代謝疾病。

在一實施例中，該方法包括使細胞與量足以減少甘油三酸酯或 VLDL 或 LDL 之釋放或導致膽固醇逆轉運增加或 HDL 濃度增加之脂肪酸菸鹼酸衍生物接觸。

本發明亦提供一種用於抑制、預防或治療個體之代謝疾病或代謝疾病症狀之方法。此等病症之實例包括(但不限於)動脈粥樣硬化、血脂異常、高甘油三酸酯血症、高血壓、心力衰竭、心律不整、低 HDL 含量、高 LDL 含量、猝死、穩定型心絞痛、冠心病、急性心肌梗塞、心肌梗塞之二級預防、心肌炎、心內膜炎、2型糖尿病、胰島素抵抗、葡萄糖耐受性不良、高膽固醇血症、中風、高脂血症、高脂蛋白血、慢性腎病、間歇性不走走症、血磷酸鹽過高、頸動脈粥樣硬化、周邊動脈疾病、糖尿病腎病、HIV 傳染之高膽固醇血症、急性冠心症(ACS)、非酒精性脂肪肝、動脈閉塞性疾病、腦動脈硬化、腦血管疾病、心肌缺血及糖尿病性自主神經病變。

在一些實施例中，向個體投與有效量之脂肪酸菸鹼酸衍生物。

本發明亦包含用於治療或預防代謝疾病或用於抑制代謝疾病或此等活動中多於一者之醫藥組合物。該組合物可適宜內部使用且包括有效量之脂肪酸菸鹼酸衍生物與醫藥可接受載劑。由於脂肪酸菸鹼酸衍生物表明極低周邊毒性或無周邊毒性，故其等尤其有效。

可在個體中投與量足以治療或預防代謝疾病或預防其發展的每一脂肪酸菸鹼酸衍生物。

可經由治療劑的任何投與方式投與脂肪酸菸鹼酸衍生物。此等方式包括全身或局部投與，諸如經口、鼻內、非經腸、經皮、皮下、陰道、頰內、直腸或外部投與方式。

取決於所期望投與方式，組合物可呈固體、半固體或液體劑型之形式，諸如注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酹劑、乳劑、糖漿、粉劑、液體、懸浮液或其類似物，有時呈單位劑量形式，且配合習知醫藥操作法。同樣地，其等亦可經靜脈內(團藥與輸液)、腹膜內、皮下或肌肉形式投與，其均採用熟習醫藥技術者已知之形式。

說明性醫藥組合物係包含脂肪酸菸鹼酸衍生物與醫藥可接受載劑之錠劑與明膠膠囊，醫藥可接受載劑諸如：a) 稀釋劑，例如純水、甘油三酸酯油，例如氫化或部份氫化之植物油或其混合物、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油，諸如EPA或DHA或其酯或甘油三酸酯或其混合

物、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素鈉、糖精、葡萄糖及/或甘氨酸；b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；若需要時，亦於錠劑中使用c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、諸如葡萄糖或 β -乳糖之天然糖、玉米甜味劑、諸如阿拉伯膠、黃芪膠或海藻酸鈉之天然與合成膠、蠟及/或聚乙烯吡咯啉酮；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、皂土、黃原膠、褐藻酸或其鈉鹽，或泡騰混合物；e)吸收劑、著色劑、香味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如Tween 80、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、HPMC、DOSS、caproyl 909、辛酸癸酸三甘油酯(labrafac)、油酸聚乙二醇甘油酯(labrafil)、油酸甘油酯(peceol)、二乙二醇單乙基醚(transcutol)、單辛烷素(capmul)MCM、單辛烷素(capmul)PG-12、辛酸癸酸甘油酯(captex)355、月桂酸聚乙二醇甘油酯(gelucire)、維生素E TGPS或其他可接受乳化劑；及/或g)促進吸收化合物的製劑，諸如環糊精、 γ -丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

液體，特定言之可注射組合物可例如藉由溶解、分散等進行製備。例如，將脂肪酸菸鹼酸衍生物溶於醫藥可接受溶劑，諸如水、鹽水、水性右旋糖、丙三醇、乙醇及其類似物中或令其與之混合，由此形成可注射等滲溶液或懸浮

液。諸如白蛋白、乳糜微滴顆粒或血清蛋白之蛋白質可用於溶解脂肪酸菸鹼酸衍生物。

亦可將脂肪酸菸鹼酸衍生物調配為可由脂肪乳液或懸浮液製備之栓劑；利用諸如丙二醇之聚烷二醇用作載劑。

亦可以脂質體遞送系統，諸如小單層微脂粒、大單層微脂粒與多層微脂粒之形式投與脂肪酸菸鹼酸衍生物。脂質體可由含膽固醇、硬脂胺或磷酸鹽膽鹼之各種磷脂形成。在一些實施例中，如美國專利第5,262,564號中所述，以藥物水溶液水合脂質組份膜形成囊封藥物之脂質層，該案之全文係以引用之方式併入本文中。

亦可藉由將偶合脂肪酸菸鹼酸衍生物的單克隆抗體用作個別載劑而遞送脂肪酸菸鹼酸衍生物。脂肪酸菸鹼酸衍生物亦可與可溶性聚合物偶合作為可靶向的藥物載劑。此等聚合物可包含聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸鹽胺-苯酚、聚羥乙基天冬鹽胺苯酚或經棕櫚鹽殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，脂肪酸菸鹼酸衍生物可偶合於用於控釋藥物之一類生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯與水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。在一實施例中，脂肪酸菸鹼酸衍生物並不共價鍵結於聚合物，例如多羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

非經腸注射投與通常係用於皮下、肌肉或靜脈注射與輸注。可以習知形式將血管注射劑製成液體溶液或懸浮液或適於在注射前溶於液體中之固體形式。

可分別根據習知混合、造粒或塗覆方法製備組合物，且本發明之醫藥組合物可含有以重量或體積計之約0.1%至約80%，約5%至約60%或約1%至約20%的脂肪酸菸鹼酸衍生物。

根據包含病患類型、物種、年齡、重量、性別與醫學病況的各種因素；欲治療病況之嚴重性；投與途徑；病患之腎功能或肝功能；與所用之特定脂肪酸菸鹼酸衍生物而選擇使用脂肪酸菸鹼酸衍生物之給藥方案。熟習該技術之內科醫生或獸醫可輕易確定並開處所需的有效量藥物以預防、對抗或阻止病況進展。

當用於指示作用時，本發明之有效劑量係在每天約20 mg至約5,000 mg脂肪酸菸鹼酸衍生物之範圍內。體內或體外使用之組合物可含有約20、50、75、100、150、250、500、750、1,000、1,250、2,500、3,500或5,000 mg之脂肪酸菸鹼酸衍生物。在一實施例中，組合物呈可標記之錠劑之形式。脂肪酸菸鹼酸衍生物之有效血漿濃度可在約0.002 mg至約100 mg/kg體重/天範圍內。如於Goodman, L. S.; Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第5版；MacMillan: New York, 1975，第201-226頁中所闡述可確定脂肪酸菸鹼酸衍生物之適宜劑量。

脂肪酸菸鹼酸衍生物可以單日劑量投與，或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。此外，可經由適宜鼻內媒劑之外部使用或經由經皮路徑，利用該技術熟習者熟知之彼等經皮皮膚貼片形式，以鼻內形式投與脂肪

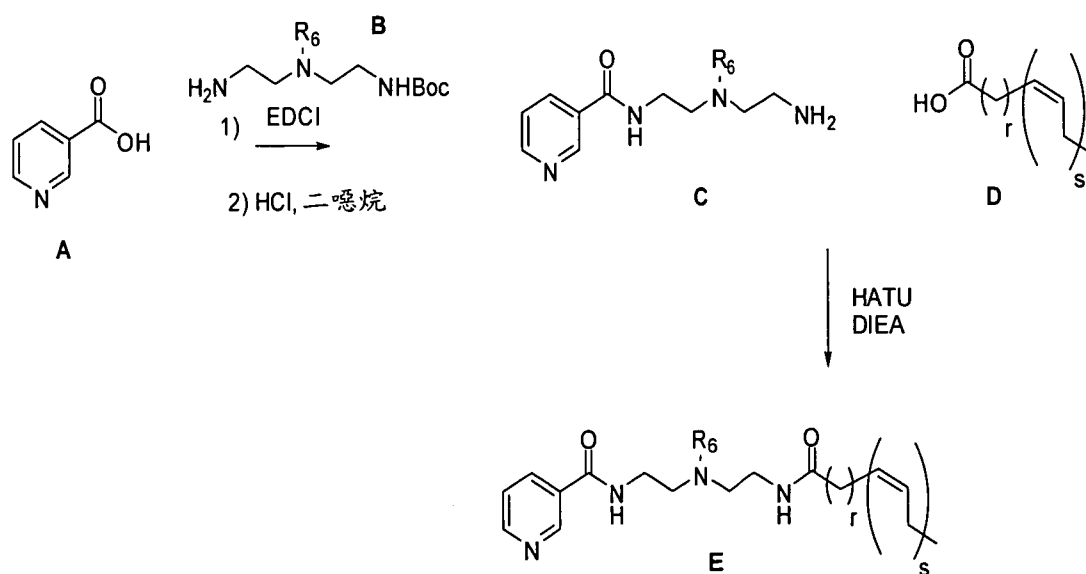
酸菸鹼酸衍生物。為以經皮遞送系統之形式投與，在整個給藥方案中，可連續進行劑量投與而非間斷性的。其他例示性外部製劑包含乳膏、軟膏、乳液、氣溶膠噴霧與凝膠，其中脂肪酸菸鹼酸衍生物之濃度在以w/w或w/v計之約0.1%至約15%範圍內。

製備方法

製備脂肪酸菸鹼酸衍生物之方法

在下列實例中闡述及在示意圖1-9中概述用於製備式I脂肪酸菸鹼酸衍生物之合成路徑實例。

示意圖1

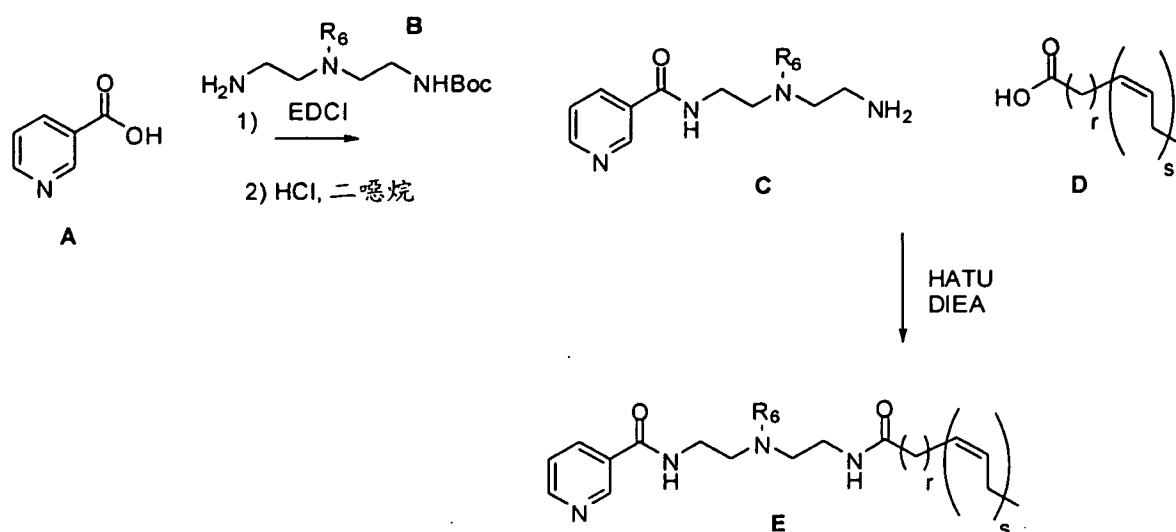


其中， R_6 、r及s係如上所定義。

可由商業來源獲得或根據概括於Krapcho等人 *Synthetic Communications* 1990, 20, 2559-2564中之步驟製備式B經單-BOC保護的胺。利用諸如DCC、CDI、EDC之偶合劑，以胺B或視需要以三級胺鹼及/或催化劑(例如DMAP)醯胺化化合物A，然後以含於溶劑(諸如 CH_2Cl_2 或二噁烷)中之

酸(諸如 TFA 或 HCl)去除 BOC 基之保護，得到經偶合之化合物 C。在諸如 DIEA 之胺存在下，以諸如 HATU 之偶合劑活化化合物 C，然後添加式 D 脂肪酸，得到式 E 化合物。

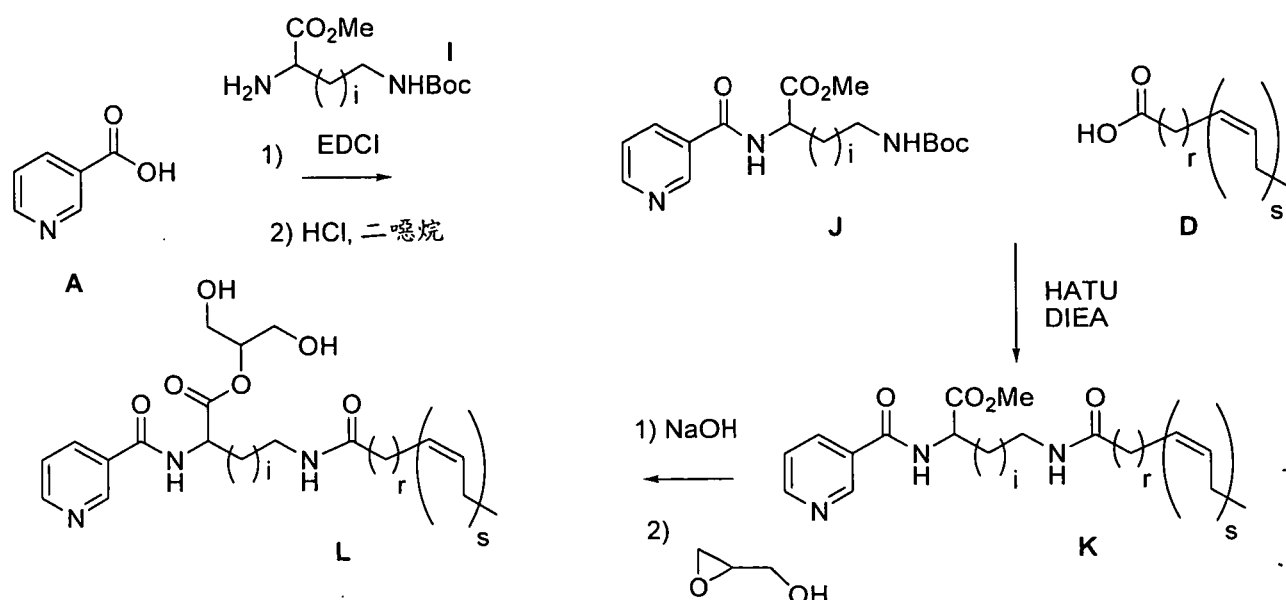
示意圖 2



其中 R、r 及 s 係如上所定義。

利用概括於 Andruszkiewicz 等人，*Synthetic Communications* 2008, 38, 905-913 中之步驟製備式 F 醯化胺。利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以胺 F 或視需要以三級胺鹼及 / 或催化劑(例如 DMAP)醯胺化化合物 A，然後以含於溶劑(諸如 CH₂Cl₂ 或 二噁烷)中之酸(諸如 TFA 或 HCl)去除 BOC 基之保護，得到經偶合之化合物 G。在諸如 DIEA 之胺存在下，以諸如 HATU 之偶合劑活化化合物 G，然後添加式 D 脂肪酸，得到式 H 化合物。

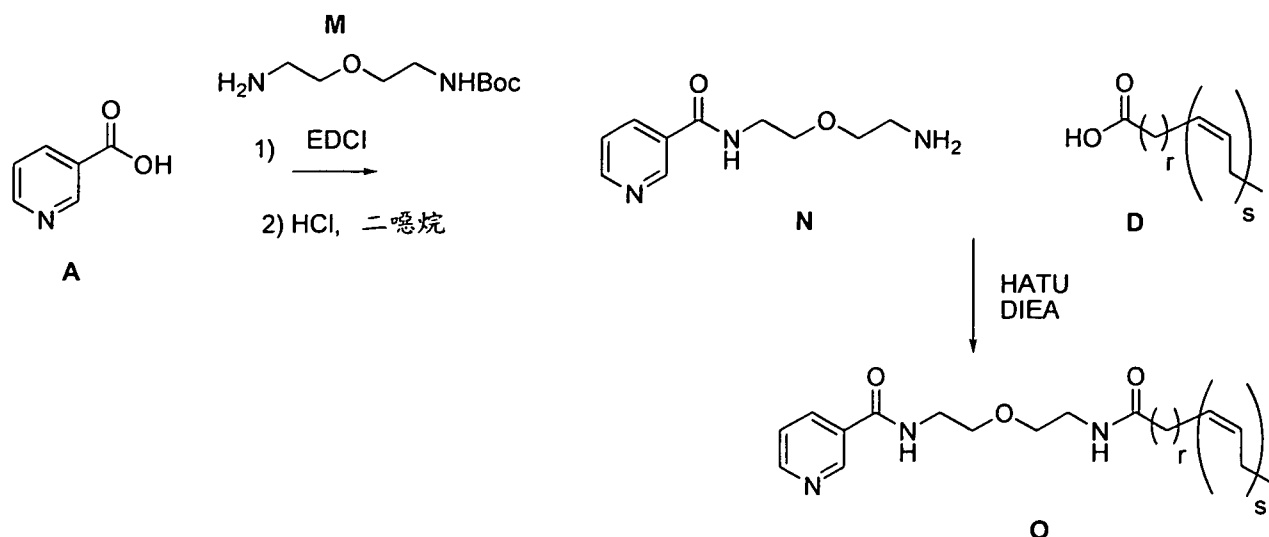
示意圖 3



其中 r 與 s 係如上所定義。

利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以相應胺 I (其中 $i=0$ 、 1 、 2 或 3) 或視需要以三級胺鹼及 / 或催化劑 (例如 DMAP) 醯胺化化合物 A，然後以含於溶劑 (諸如 CH_2Cl_2 或二噁烷) 中之酸 (諸如 TFA 或 HCl) 去除 BOC 基之保護，得到經偶合之化合物 J。在諸如 DIEA 之胺存在下，以諸如 HATU 之偶合劑活化化合物 J，然後添加式 D 脂肪酸，得到式 K 化合物。酯在諸如 NaOH 或 LiOH 之鹼性條件下水解，得到相應酸，其可與縮水甘油偶合得到式 L 化合物。

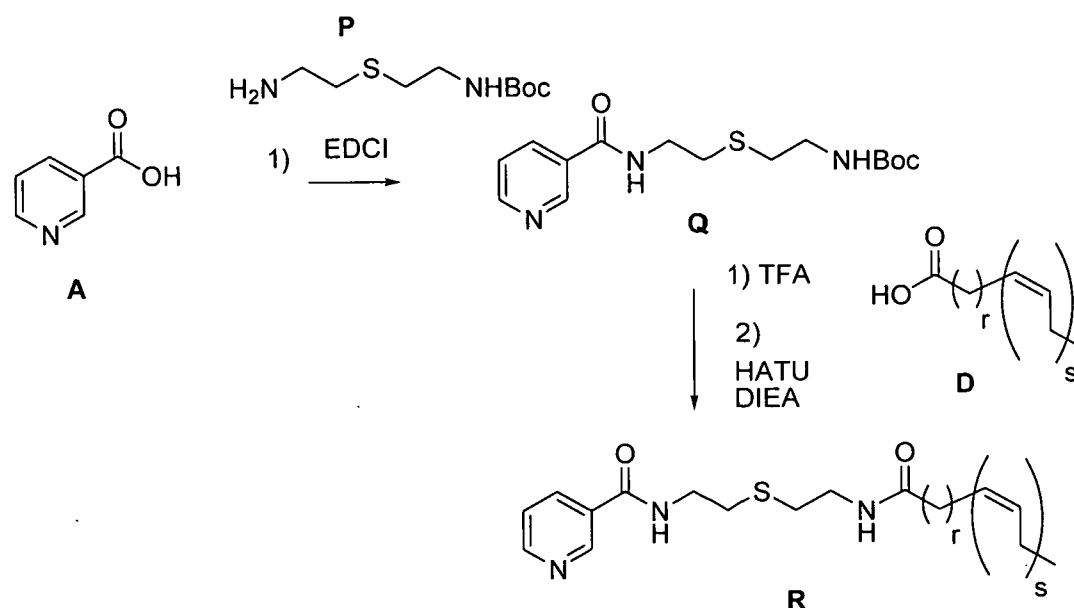
示意圖 4



其中，*r*與*s*係如上所定義。

根據概括於 Dahan 等人 *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2289-2296 中之步驟製備胺 **M**。可利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以胺 **M** 或視需要以三級胺鹼及 / 或催化劑 (例如 DMAP) 醯胺化化合物 **A**，然後以含於溶劑 (諸如 CH₂Cl₂ 或二噁烷) 中之酸 (諸如 TFA 或 HCl) 去除 BOC 基之保護，得到經偶合之化合物 **N**。在諸如 DIEA 之胺存在下，以諸如 HATU 之偶合劑活化化合物 **N**，然後添加式 **D** 脂肪酸，得到式 **O** 化合物。

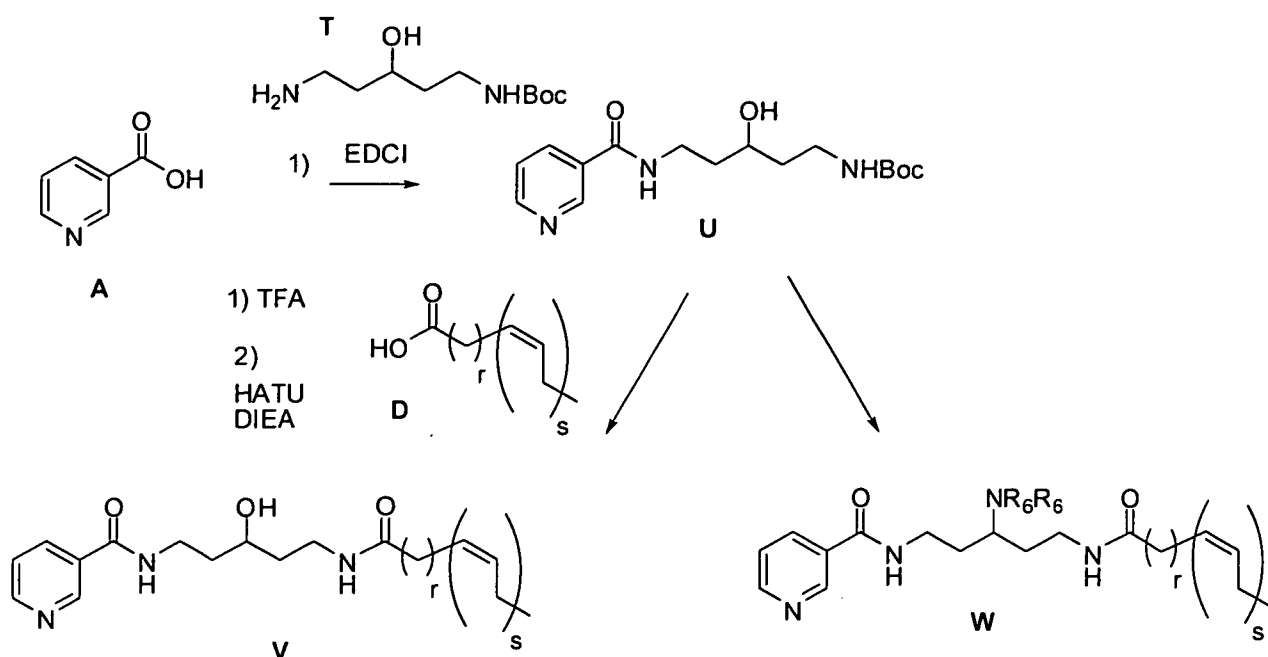
示意圖 5



其中 r 與 s 係如上所定義。

利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以市售可購之胺 **P** 或視需要以三級胺鹼及/或催化劑(例如 DMAP)醯胺化化合物 **A**，得到化合物 **Q**。可以含於溶劑(諸如 CH₂Cl₂ 或 二噁烷)中之酸(諸如 TFA 或 HCl)去除化合物 **Q** 中之 BOC 基且可在諸如 DIEA 之胺存在下，利用諸如 HATU 之偶合劑使所得胺與式 **D** 脂肪酸偶合，得到式 **R** 化合物。對於該技術熟練者而言，可利用諸如 H₂O₂ 或 硫酸氫鉀製劑(oxone)之氧化劑將式 **Q** 中之硫基氧化為相應的亞碸或碸。

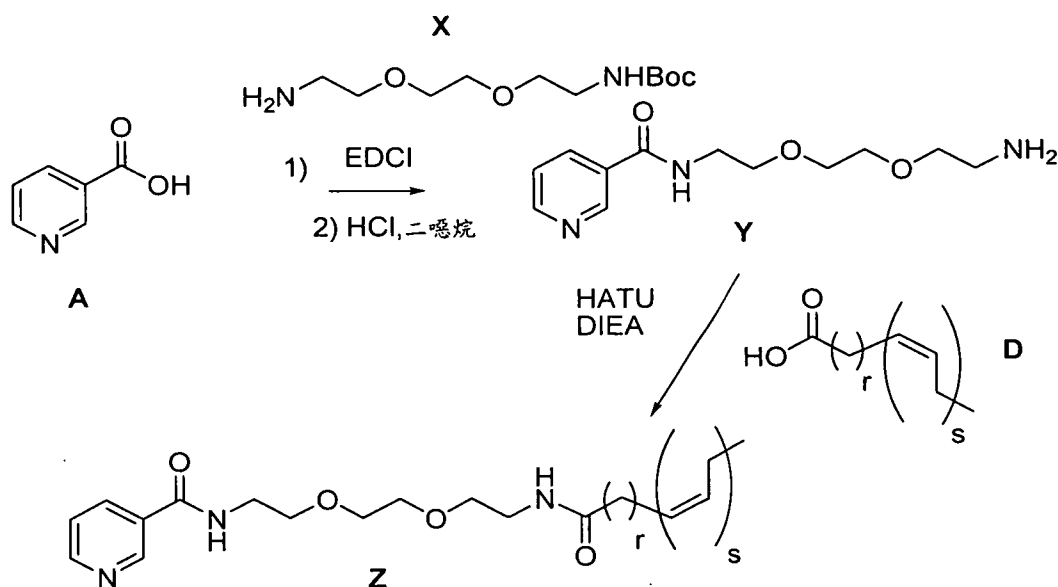
示意圖 6



其中 R₆、r及s係如上所定義。

可根據概括於Dahan等人*J. Org. Chem.* 2007, 72, 2289-2296中之步驟由市售可購之二胺製備胺T。利用諸如DCC、CDI、EDC之偶合劑，以胺T或視需要以三級胺鹼及/或催化劑(例如DMAP)醯胺化化合物A，得到化合物U。以含於溶劑(諸如CH₂Cl₂或二噁烷)中之酸(諸如TFA或HCl)去除化合物U中之BOC基且可在諸如DIEA之胺存在下，利用HATU使所得胺與式D脂肪酸偶合，得到式V化合物。對於該技術熟練者而言，可藉由標準甲磺醯化化學方法將化合物U中之羥基進一步醯化或轉化為胺基，然後以疊氮化鈉置換並在諸如Pd/C之催化劑上氫化。可進一步醯化或烷基化胺，然後去除BOC基。所得胺可與式D脂肪酸偶合，得到式W化合物。

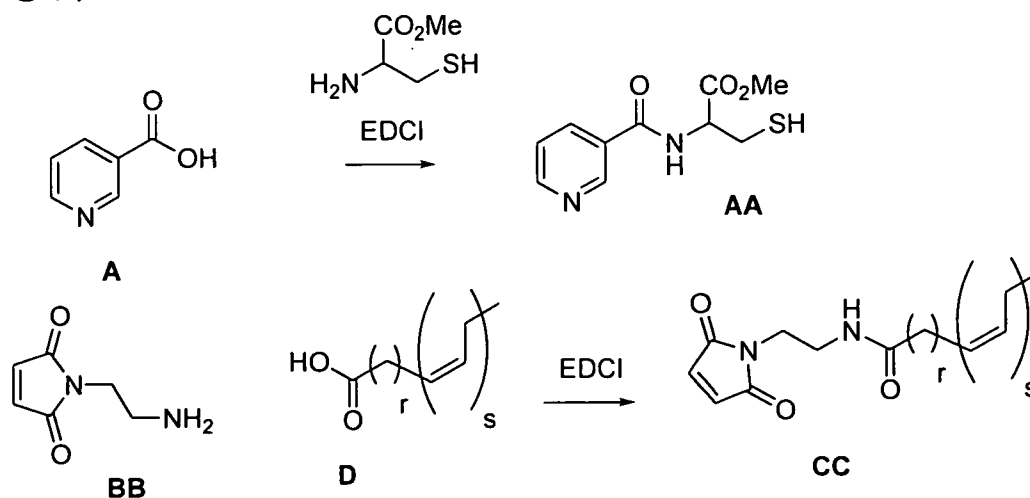
示意圖 7

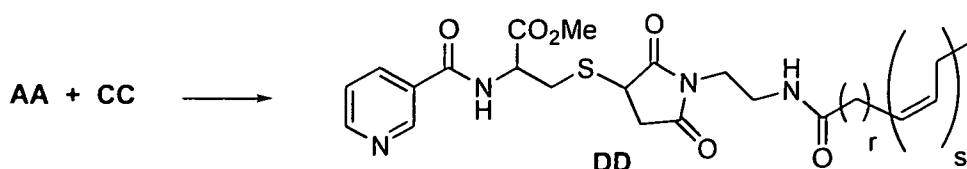


其中 r 與 s 係如上所定義。

可利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以市售可購之胺 **X** 或視需要以三級胺鹼及 / 或催化劑 (例如 DMAP) 醯胺化合物 **A**，得到化合物 **Y**。以含於溶劑 (諸如 CH_2Cl_2 或二噁烷) 中之酸 (諸如 TFA 或 HCl) 去除化合物 **Y** 中之 BOC 基。可在諸如 DIEA 之胺存在下，利用諸如 HATU 之偶合劑使所得胺與式 **D** 脂肪酸偶合，得到式 **Z** 化合物。

示意圖 8

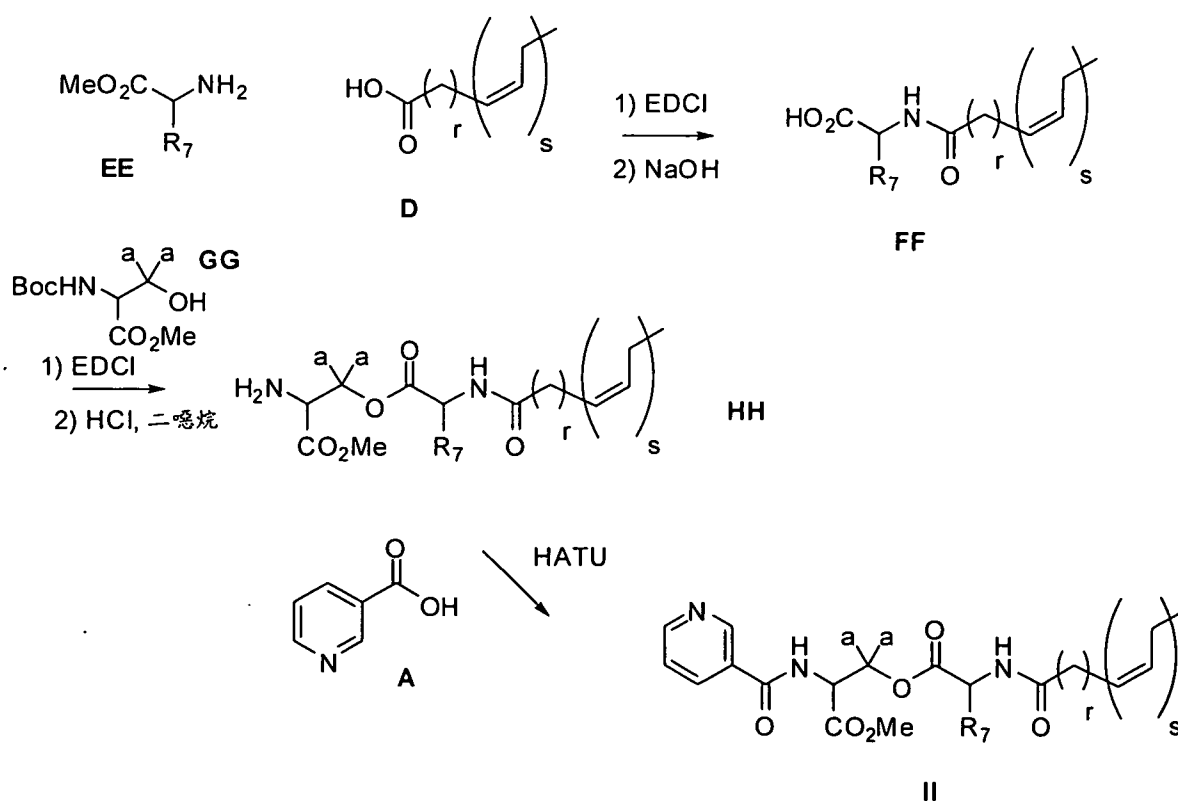




其中 r 與 s 係如上所定義。

可利用諸如 DCC、CDI、EDC 之偶合劑，以市售可購之半胱胺酸甲酯或視需要以三級胺鹼及 / 或催化劑 (例如 DMAP) 醯胺化化合物 A，得到化合物 AA。可利用諸如 HATU 或 EDCI 之偶合劑使市售可購之馬來醯亞胺衍生物 BB 與式 D 脂肪酸偶合，得到式 CC 化合物。在諸如乙腈之溶劑中，化合物 AA 偶合於式 CC 化合物，得到式 DD 化合物。

示意圖 9



其中 R_7 、 a 、 r 及 s 係如上所定義。

可利用諸如 EDCI 或 HATU 之偶合劑，使市售可購之胺基酸酯 EE 與式 D 脂肪酸偶合，然後發生甲酯之鹼解得到式 FF

化合物。可利用諸如EDCI或HATU之偶合劑，使式FF化合物與市售可購之BOC-胺基酸衍生物GG偶合。可藉由諸如TFA或HCl之酸處理去除BOC基得到式HH化合物，然後可與化合物A偶合得到式II化合物。

實例

藉由以下實例進一步闡述本揭示案，但不應認為係將本揭示案限於本文所述之特定步驟的範圍或精神中。應瞭解實例係供以闡述某些實施例且因此無意限制本揭示案之範圍。應進一步瞭解可採用多種其他實施例、修飾與同等物，其等就熟習此項技術者而言未脫離本揭示案之精神及/或隨附專利申請項之範圍。

實例 1

脂肪酸菸鹼酸衍生物對HepG2細胞中的ApoB分泌的作用

據報導菸鹼酸會增加體內HDL對LDL膽固醇之血清水平。同樣地，據報導在HepG2培養基的媒質上清液中菸鹼酸會增加ApoA1之分泌(Jin, F-Y.等人*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17 (10), 2020-2028)同時抑制ApoB的分泌(Jin, F-Y.等人*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 1051-1059)。已證明DHA亦會藉由極其不同機理獨立地減少ApoB(Pan, M.等人*J. Clin. Invest.* 2004, 113, 1277-1287)。因此，ApoB自HepG2細胞的分泌具有作為菸鹼酸-DHA共軛物以及其衍生物之基於細胞讀數的功用。

將HepG2細胞(ATCC)以10,000個細胞/孔種於96孔板中。整夜黏附後，移除生長培養基(DMEM中含10% FBS)並在

含0.1%無脂肪酸牛血清白蛋白(BSA, Sigma)的DMEM中血清飢餓24小時。然後以化合物處理細胞。以5 mM之菸鹼酸用作陽對照。所有處理進行三次。在化合物處理的同時，添加0.1以5:1莫耳比錯合至無脂肪酸BSA的油酸鹽刺激ApoB分泌。以化合物與油酸鹽培養24小時。移除介質上清液並利用ELISA套組(Mabtech AB)量測ApoB濃度。ApoB分泌之抑制百分比係藉由標準化經媒劑處理之孔的數據而加以決定。針對指定化合物，亦可利用4參數-契合抑制曲線模型(Graph Pad Prism®)確定IC₅₀(抑制50% ApoB分泌之濃度)。在各實驗中，利用ATPlite 1-Step套組(Perkin Elmer)確定細胞存活率，以可監測歸因於細胞毒性之化合物作用。

在HepG2細胞中以3個濃度(50、100與200 μ M)評估脂肪酸菸鹼酸共軛物I-7。比較ApoB分泌物與菸鹼酸之含量，以5 mM濃度評估。相較菸鹼酸，脂肪酸菸鹼酸共軛物I-7顯示以更低藥物濃度之ApoB的顯著抑制。

實例2

脂肪酸菸鹼酸衍生物對SREBP-1c靶定基因之作用

將HepG2細胞(ATCC)以20,000個細胞/孔種於96孔板中。整夜黏附後，移除生長培養基(DMEM中含10% FBS)並使細胞在含1%無脂肪酸牛血清白蛋白(BSA, Sigma)的DMEM中血清飢餓24小時。然後利用以5:1莫耳比錯合至無脂肪酸BSA的於1% BSA或0.1%油酸鹽中最終濃度為50 μ M的的四種物質中之一者處理細胞(四種物質係化合物I-7、化合

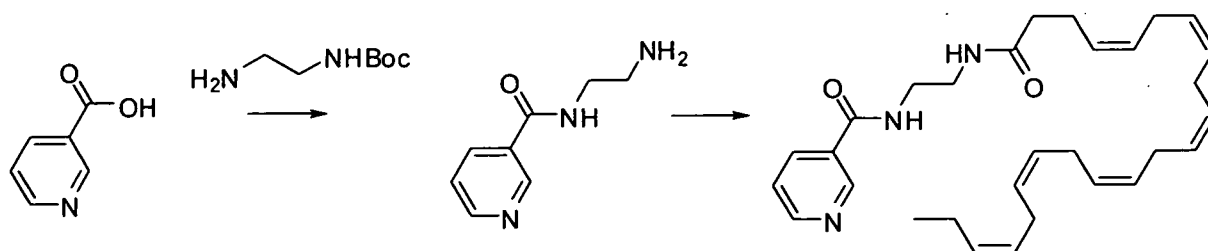
物 I-8、游離菸鹼酸與游離 DHA 的組合、或游離菸鹼酸與游離 EPA 的組合)。培養細胞 6 小時然後以 PBS 洗滌。根據標準協定(概括於 Applied Biosystem StepOne Real-time PCR 協定中)，利用細胞將 RNA 逆轉錄為 cDNA 試劑。三種特定基因 FASN(脂肪酸合成酶)、SCD(硬脂醯基 CoA 去飽和酶)與 ApoA1(載脂蛋白 A1)以 Taqman 試驗進行實時 PCR 轉錄。在三個所有情況下，將 18S-VIC® 用作標準對照。如圖 2 所示，當 HepG2 細胞在 50 μ M 化合物 I-7 與化合物 I-8 存在下以油酸鹽刺激時，可觀察到 FASN 與 SCD 基因表現之統計上顯著抑制及 ApoA1 基因表現之增加。最終濃度為 50 μ M 之含游離菸鹼酸與游離 DHA 或菸鹼酸與游離 EPA 之組合的兩組在表現此等三種特定基因上未發生顯著變化。

化合物

以下非限制化合物實例用於闡述脂肪酸菸鹼酸衍生物的其他實施例。應瞭解列於實例段落中之任何實施例係脂肪酸菸鹼酸衍生物的實施例且本身適用於以上所述之方法及組合物中。

實例 3

N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-7)之製備



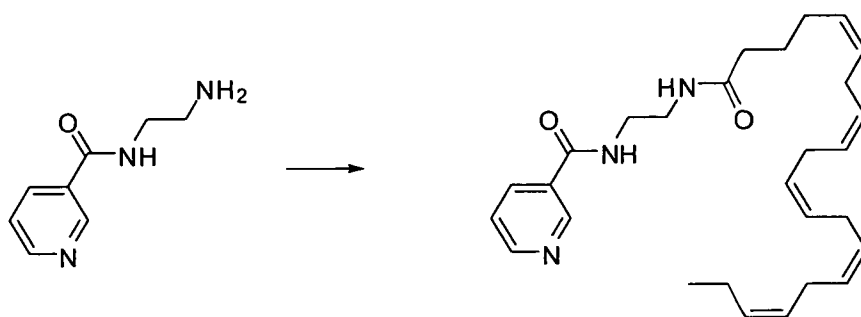
在一典型試驗中，將菸鹼酸(2.0 g, 16.2 mmol)溶解於CH₂Cl₂(20 mL)以及草鹼氯(1.4 mL, 16.2 mmol)中。添加幾滴DMF後，在室溫下攪拌反應混合物直至所有的固體溶解且所有的氣體逸出停止(1 h)。在0°C下將新鮮製備的此鹼基氯溶液逐滴添加至含2-胺基乙基胺基甲酸第三-丁酯(2.6 g, 16.2 mmol)與Et₃N(3.4 mL, 24.2 mmol)的CH₂Cl₂(200 mL)溶液中。使所得反應混合物回升至室溫並攪拌2 h。然後以鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析(CH₂Cl₂)純化，得到2-(菸鹼鹼胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(3.1 g, 74%)。

將2-(菸鹼鹼胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(3.1 g, 11.7 mmol)溶解於含25% TFA之CH₂Cl₂(10 mL)中。使所得反應混合物在室溫下留置1 h。此時，形成大量沉澱並移除澄清濾液。乾燥剩餘固體，得到*N*-(2-胺基乙基)菸鹼鹼胺之TFA鹽(1.6 g)。

將*N*-(2-胺乙基)菸鹼鹼胺之TFA鹽(5.0 mmol)溶解於CH₃CN(20 mL)以及(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸(5.0 mmol)、HATU(5.5 mmol)與DIEA(15 mmol)中。在室溫下攪拌所得反應混合物2 h並以EtOAc稀釋。以飽和水性NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析(5% MeOH-CH₂Cl₂)純化，得到*N*-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯鹼胺基乙基)菸鹼鹼胺。C₃₀H₄₁N₃O₂之MS理論值：475.32；實驗值：[M+H]⁺ 476。

實例 4

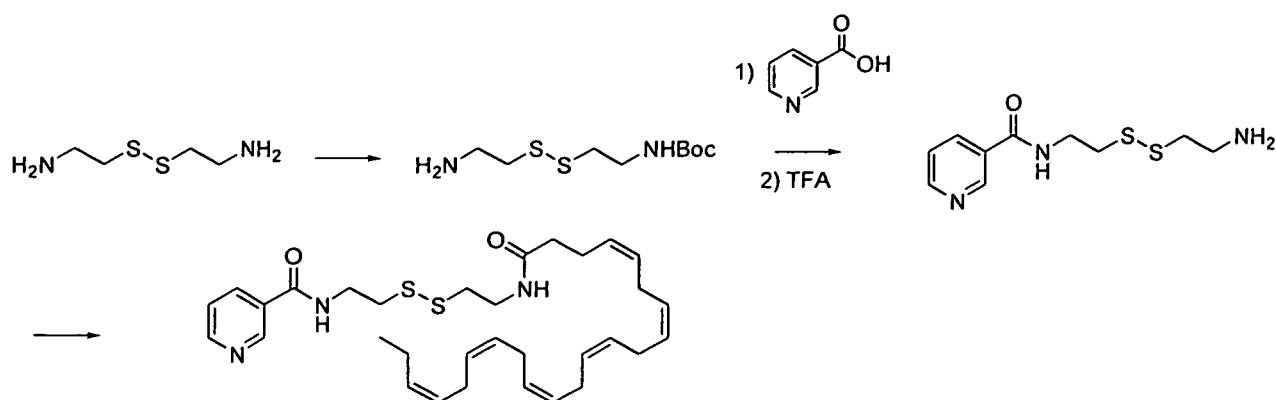
N-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺(I-8)之製備



將 *N*-(2-胺乙基)菸鹼醯胺之 TFA 鹽 (1.6 g, 5.7 mmol) 溶解於 CH₃CN (15 mL) 以及 (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸 (1.7 g, 5.7 mmol)、HATU (2.4 g, 6.3 mmol) 與 DIEA (3 mL, 17 mmol) 中。在室溫下攪拌所得反應混合物 2 h 並以 EtOAc 稀釋。以飽和水性 NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (5% MeOH-CH₂Cl₂) 純化，得到 *N*-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺 (1.6 g, 62%)。C₂₈H₃₉N₃O₂ 之 MS 理論值：449.3；實驗值：[M+H]⁺ 450。

實例 5

N-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺(I-3)之製備



將胱胺二鹽酸鹽 (1.0 g, 4.44 mmol) 溶解於 MeOH (50 mL) 中。在室溫下加入三乙胺 (1.85 mL, 3 當量)，然後逐滴添加 Boc_2O (0.97 g, 4.44 mmol) 之 MeOH 溶液 (5 mL)。室溫下攪拌所得反應混合物 3 h。然後減壓濃縮並將所得殘餘物溶解於 1 M 水性 NaH_2PO_4 (20 mL) 中。以戊烷/EtOAc (10 mL) 之 1:1 溶液洗滌水層，以 1 M 水性 NaOH 鹼化至 pH 9 並以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌合併的有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到 2-(2-(2-胺乙基)二硫基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (500 mg, 44 %)。

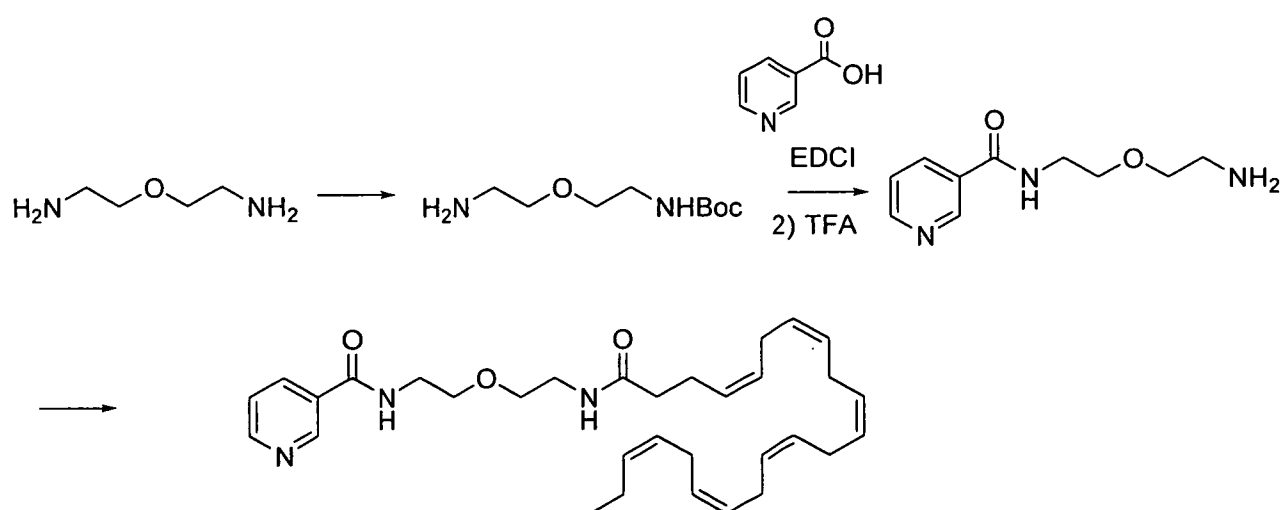
單獨地，將菸鹼酸 (246 mg, 2.0 mmol) 溶解於 CH_3CN (10 mL) 以及 2-(2-(2-胺乙基)二硫基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (503 mg, 2.0 mmol)、EDCI (422 mg, 2.2 mmol) 中。在室溫下攪拌所得反應混合物 4 h 然後以 EtOAc 稀釋。以稀水性 NaHCO_3 、鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (CH_2Cl_2) 純化，得到 2-(2-(2-(菸鹼醯胺基)乙基)二硫基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (400 mg, 56%)。

將 2-(2-(2-(菸鹼醯胺基)乙基)二硫基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (200 mg, 0.56 mmol) 溶解於含 25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液

(5 mL)中並在室溫下留置4 h。然後減壓濃縮反應混合物，得到*N*-(2-(2-(2-胺乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺的TFA鹽。將此物質溶解於CH₃CN(10 mL)以及(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸(184 mg, 0.56 mmol)、HATU(234 mg, 0.62 mmol)與DIEA(0.30 mL)中。室溫下攪拌所得反應混合物2 h。然後以EtOAc稀釋並以飽和水性NaHCO₃與鹽水連續洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析(5% MeOH-CH₂Cl₂)純化，得到(*N*-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺(300 mg, 86%)。C₃₂H₄₅N₃O₂S₂之MS理論值：567.3；實驗值：[M+H]⁺ 568。

實例 6

N-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺(I-1)之製備



在一典型試驗中，將氫氧化鈉(400 mg, 10 mmol)溶解於MeOH(70 mL)中並添加2-(2-胺基乙氧基)乙胺二鹽酸鹽

(1.0 g, 5.65 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 30 min。然後在室溫下，在 15 min 內逐滴加入含 Boc_2O (740 mg, 3.40 mmol) 之 THF (15 mL) 溶液。室溫下攪拌所得反應混合物 18 h。然後減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中並在室溫下強烈攪拌 4 h。過濾混合物並減壓濃縮濾液，得到 2-(2-胺基乙氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (850 mg, 74%)。

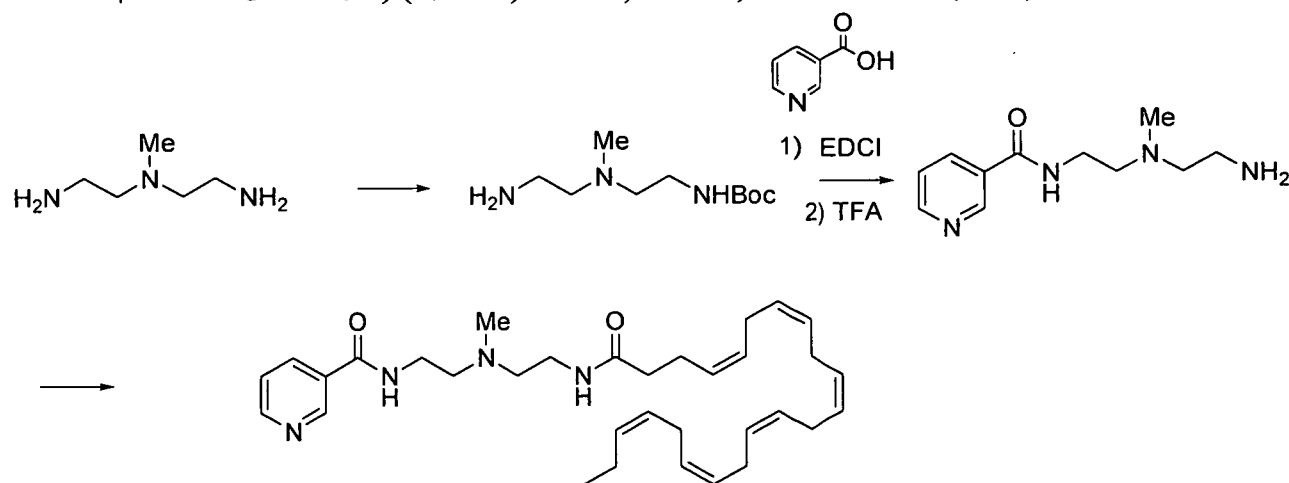
然後將 2-(2-胺基乙氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (420 mg, 2.06 mmol) 溶解於 CH_3CN (20 mL) 以及菸鹼酸 (253 mg, 2.06 mmol) 與 EDCI (434 mg, 2.3 mmol) 中。室溫攪拌所得反應混合物 18 h。然後以 EtOAc (20 mL) 稀釋，以飽和水性 NaHCO_3 、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 純化所得殘餘物，得到 2-(2-(菸鹼醯胺基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (280 mg, 44%)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 之 MS 理論值：309.17；實驗值： $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310。

將 2-(2-(菸鹼醯胺基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (140 mg, 0.453 mmol) 溶解於含 25% TFA 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 中。使反應混合物在室溫下留置 2 h，然後減壓濃縮，得到 *N*-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺之 TFA 鹽。然後將此物質溶解於 CH_3CN (10 mL) 以及 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸 (148 mg, 0.453 mmol)、HATU (190 mg, 0.498 mmol) 與 DIEA (0.24 mL) 中。在室溫下攪拌所得反應混合物 2 h。然後以 EtOAc 稀釋並以飽和水

性 NaHCO_3 與鹽水連續地洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 純化，得到 *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺 (75 mg, 31%)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ 之 MS 理論值：526.34；實驗值： $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527。

實例 7

N-(2-((2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼醯胺 (I-2) 之製備



將 *N*1-(2-胺乙基)-*N*1-甲基乙烷-1,2-二胺 (5.0 g, 42.7 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL) 中並冷卻至 0°C 。然後在 0°C 下，在 15 min 內逐滴添加含 Boc_2O (0.93 g, 4.27 mmol) 之 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液。在 0°C 下攪拌所得反應混合物 30 min 然後回升至室溫。室溫下攪拌 2 h 後，以 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀釋反應混合物。以鹽水 (3×25 mL) 洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到 2-((2-胺乙基)(甲基)胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (1.1 g)。

將 2-((2-胺乙基)(甲基)胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (400

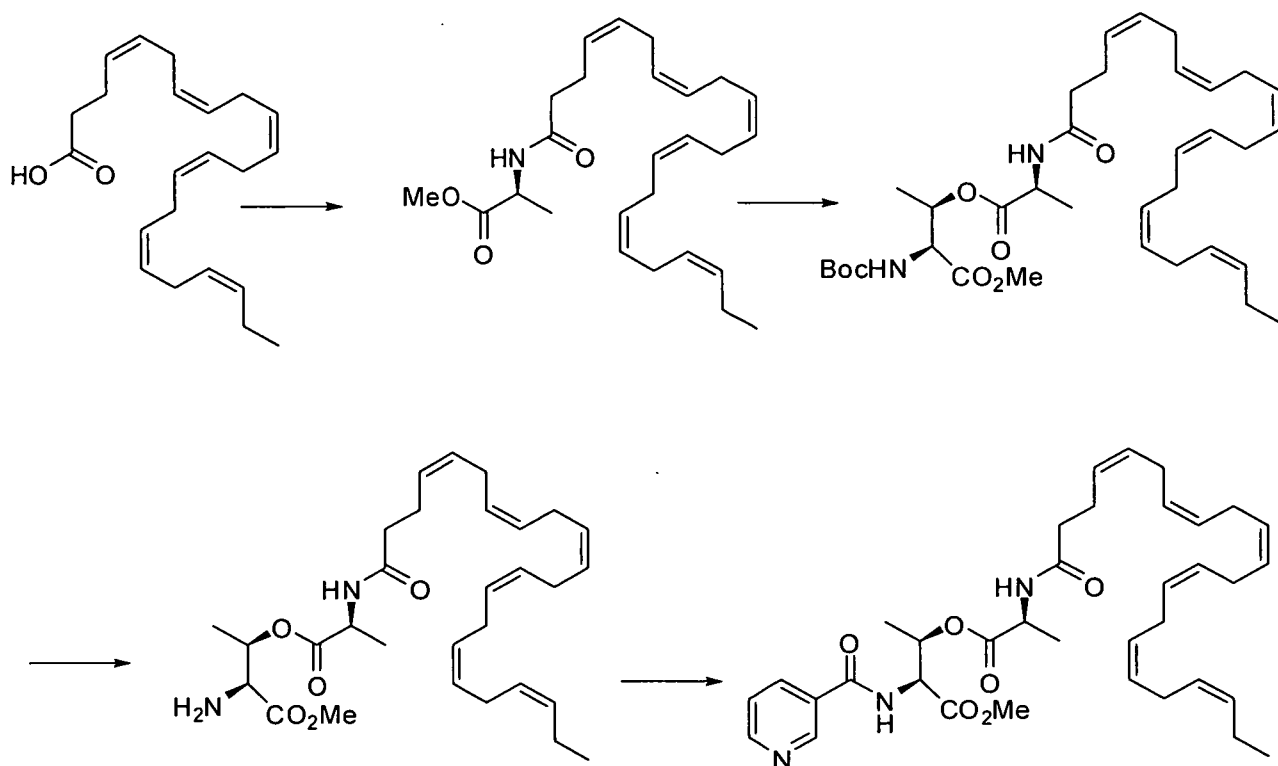
mg, 1.84 mmol) 溶解於 CH₃CN (10 mL) 以及 菸鹼酸 (227 mg, 1.84 mmol) 與 EDCI (353 mg, 2.02 mmol) 中。在室溫下攪拌所得反應混合物 18 h 然後以 EtOAc 稀釋。以飽和水性 NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (5% MeOH-CH₂Cl₂) 純化所得殘餘物，得到 2-(甲基(2-(菸鹼鹽胺基)乙基)胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (180 mg, 30%)。C₁₆H₂₆N₄O₃ 之 MS 理論值：322.2；實驗值：[M+H]⁺ 323。

將 2-(甲基(2-(菸鹼鹽胺基)乙基)胺基)乙基胺基甲酸第三-丁酯 (90 mg, 0.279 mmol) 溶解於含 25% TFA 之 CH₂Cl₂ 溶液 (5 mL) 中並在室溫下留置 3 h。減壓濃縮反應混合物，得到 *N*-(2-((2-胺乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼鹽胺之 TFA 鹽。將此物質溶解於 CH₃CN (10 mL) 以及 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸 (90 mg, 0.279 mmol)、HATU (117 mg, 0.31 mmol) 與 DIEA (0.15 mL) 中。室溫下攪拌所得反應混合物 2 h。然後以 EtOAc 稀釋並以飽和水性 NaHCO₃ 與鹽水連續地洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (5% MeOH-CH₂Cl₂) 純化，得到 *N*-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯鹽胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)菸鹼鹽胺 (30 mg, 20%)。C₃₃H₄₈N₄O₂ 之 MS 理論值：532.38；實驗值：[M+H]⁺ 533。

實例 8

(2S,3R)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-

4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁
酸甲基酯(I-9)之製備



將 L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (0.85 g, 6.1 mmol) 溶解於 CH₃CN (20 mL) 以及 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸 (2.0 g, 6.1 mmol)、EDCI (1.3 g, 6.72 mmol) 與 DIEA (1.3 mL) 中。室溫攪拌所得反應混合物 2 h。然後以 EtOAc 稀釋並以稀水性 NaHCO₃ 與鹽水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾並減壓濃縮，得到 (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙酸甲基酯 (2.0 g, 79%)。

將 (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙酸甲基酯 (2.0 g, 4.8 mmol) 溶解於 THF (8 mL) 以及 5M 水性 NaOH (5 mL) 中並在室溫下強烈攪拌 3 h。以水稀釋反應混合物並減壓濃縮。然後加

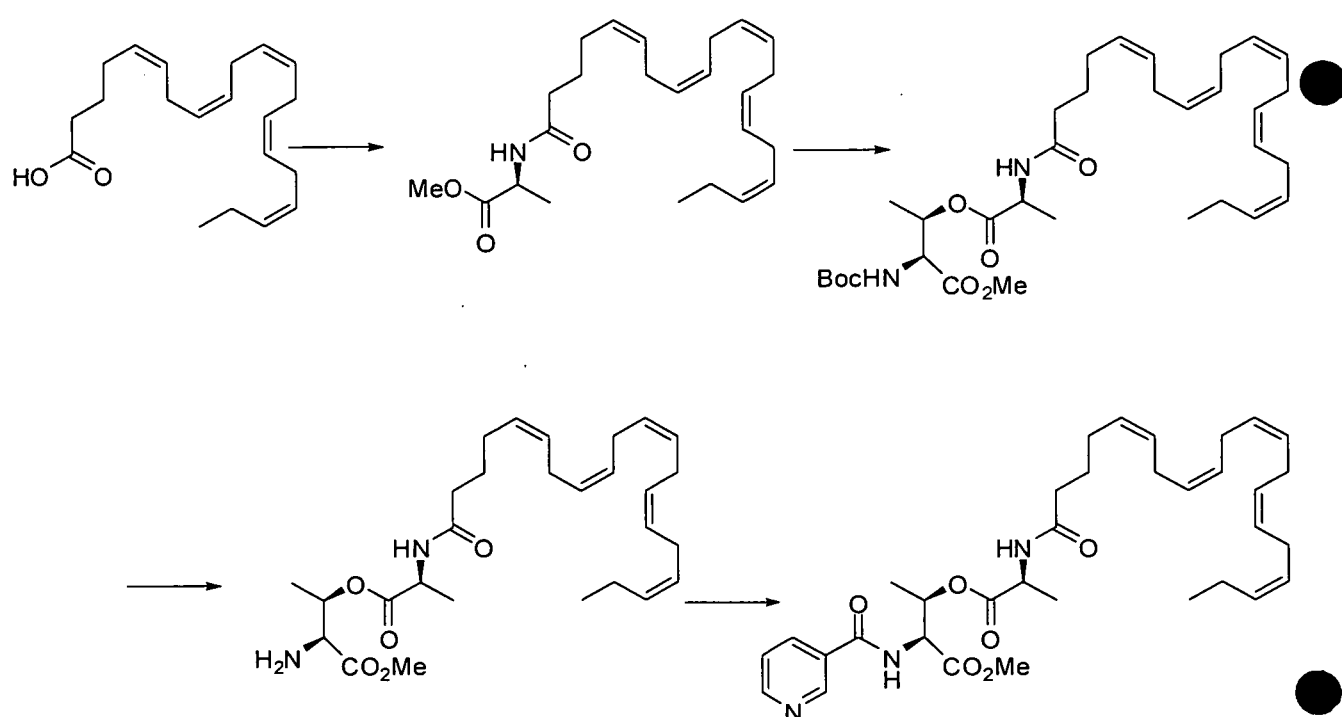
入足量 6 N HCl 以調節 pH 至 2。以 EtOAc 萃取所得混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機層，過濾並減壓濃縮，得到 (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙酸。將此溶解於 CH₃CN (15 mL) 以及 *N*-Boc-L-蘇胺酸甲酯 (1.11 g, 4.78 mmol)、HATU (2.0 g, 5.3 mmol) 與 DIEA (1.2 mL) 中。室溫攪拌所得反應混合物 6 h 並以 EtOAc 稀釋。以 NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (CH₂Cl₂) 純化，得到 (2*S*,3*R*)-2-(第三-丁氧羰基)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)丁酸甲基酯 (1.0 g)。

將 (2*S*,3*R*)-2-(第三-丁氧羰基)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)丁酸甲基酯 (300 mg, 0.488 mmol) 溶解於含 4 M HCl 之二噁烷 (2 mL) 中並在室溫下留置 10 min。然後以 EtOAc 稀釋反應混合物並減壓濃縮，得到 (2*S*,3*R*)-2-胺基-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)丁酸甲基酯之 HCl 鹽。將此物質溶解於 CH₃CN (5 mL) 以及菸鹼酸 (60 mg, 0.488 mmol)、HATU (204 mg, 0.54 mmol) 與 DIEA (0.25 mL, 1.46 mmol) 中。室溫攪拌所得反應混合物 1 h 並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) 純化所得油質殘餘物，得到 (2*S*,3*R*)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六

烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲基酯(120 mg, 40%)。C₃₆H₄₉N₃O₆之MS理論值：619.36；實驗值：[M+H]⁺ 620。

實例 9

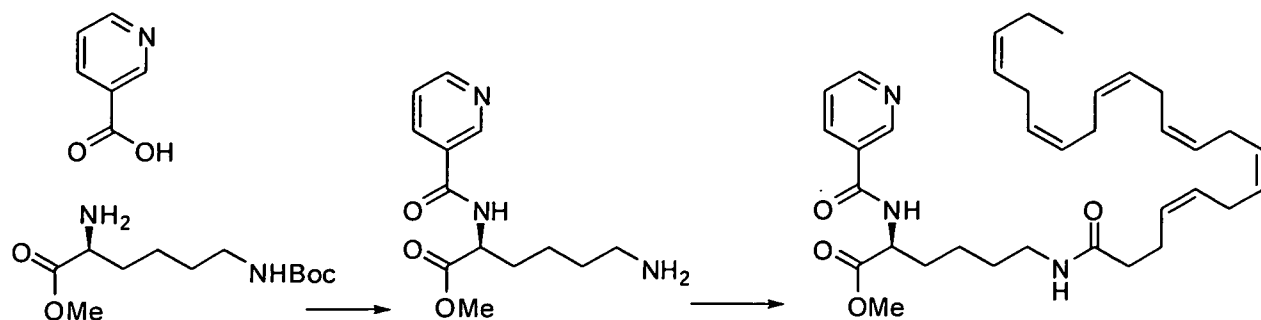
(2S,3R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲基酯(I-10)之製備



使用製備(2S,3R)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)丙醯氧基)-2-(菸鹼醯胺基)丁酸甲基酯之以上所概括的相同合成順序，除使用(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸(EPA)替代DHA外。C₃₄H₄₇N₃O₆之MS理論值：593.35；實驗值：[M+H]⁺ 594。

實例 10

(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(I-11)之製備



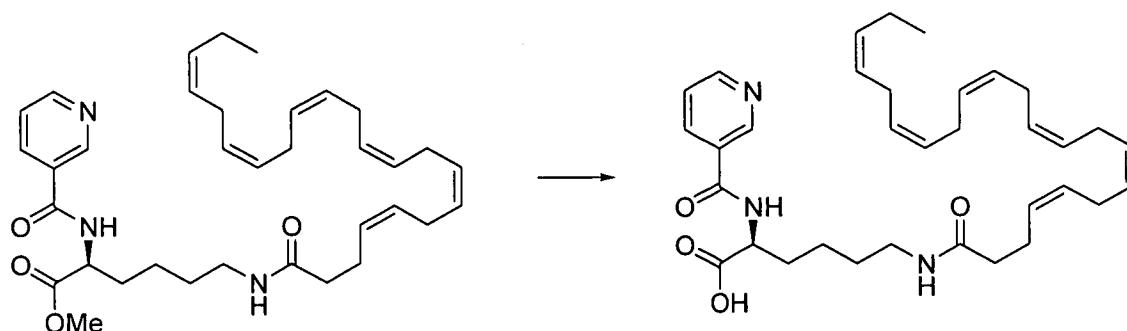
將H-離胺酸-(BOC)-OMe鹽酸鹽(500 mg, 1.68 mmol) 溶解於CH₃CN(10 mL)以及菸鹼酸(207 mg, 1.68 mmol)、EDCI(354 mg, 1.85 mmol)與DIEA(0.90 mL)中。室溫攪拌所得反應混合物18 h並以EtOAc稀釋。以稀水性NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析(CH₂Cl₂)純化，得到(S)-6-(第三-丁氧羰基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(520 mg, 85%)。

將(S)-6-(第三-丁氧羰基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(260 mg, 0.71 mmol)溶解於含4M HCl之二噁烷(2 mL)中並在室溫下留置1 h。以EtOAc稀釋反應混合物並減壓濃縮，得到(S)-6-胺基-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯之HCl鹽。將此物質溶解於CH₃CN(5 mL)以及(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸(233 mg, 0.71 mmol)、HATU(297 mg, 0.78 mmol)與DIEA(0.4 mL)中。室溫攪拌所得反應混合物2 h並以EtOAc稀釋。以稀水性NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。藉由矽膠層析(9:1 CH₂Cl₂/MeOH)純化，得到(S)-6-

((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯
 醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯 (280 mg, 72%)。
 $C_{35}H_{49}N_3O_4$ 之MS理論值：575.37；實驗值： $[M+H]^+$ 576。

實例 11

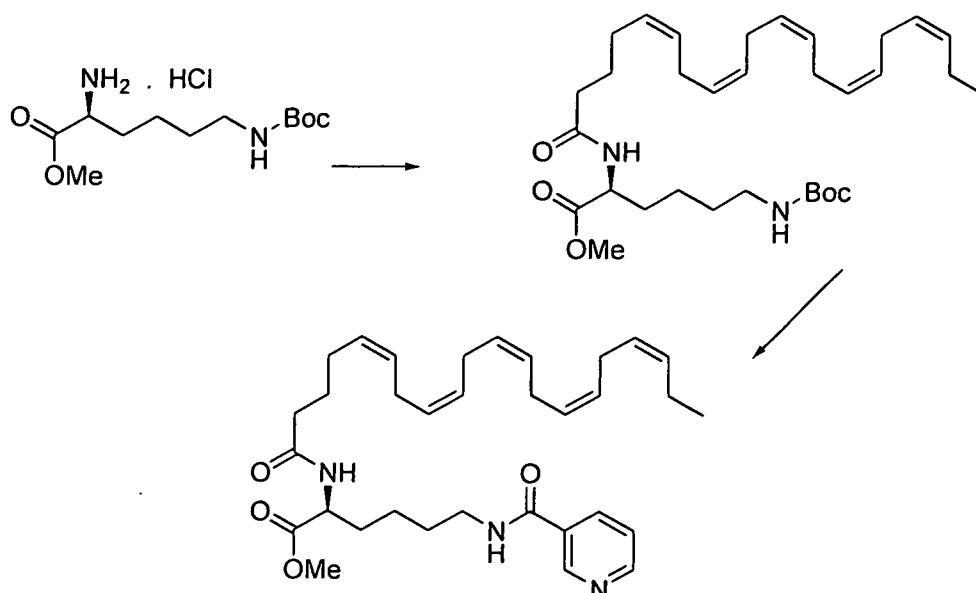
(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
 六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸 (I-12)之製備



將 (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-
 六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯 (40 mg, 0.0695
 mmol) 溶解於 2 mL THF 以及 80 μ L 5 M NaOH 溶液中。室溫
 攪拌所得反應混合物 2 h。然後以 2 N HCl 酸化至 pH 4 再以
 EtOAc 萃取。乾燥 (Na_2SO_4) 合併的有機層並減壓濃縮，得
 到 31 mg (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-
 4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸。
 $C_{34}H_{47}N_3O_4$ 之MS理論值：561.36；實驗值： $[M+H]^+$ 562。

實例 12

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺
 基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯 (I-13)之製備



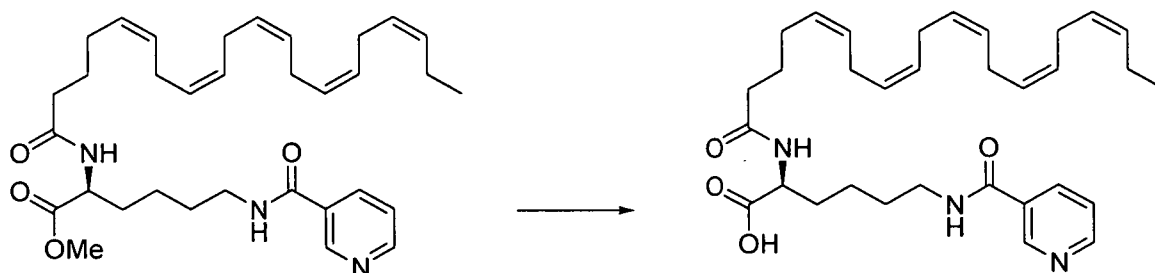
將 H-離胺酸-(BOC)-OMe 鹽酸鹽 (500 mg, 1.68 mmol) 溶解於 25 mL CH_3CN 以及 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸 (EPA, 509 mg, 1.68 mmol)、HATU (702 mg, 1.85 mmol) 與 DIEA (880 μL , 5.04 mmol) 中。室溫攪拌所得反應混合物 2 h。然後以 EtOAc (70 mL) 稀釋並以鹽水 (20 mL) 洗滌。乾燥 (Na_2SO_4) 有機層並減壓濃縮。藉由矽膠層析 (CH_2Cl_2 , 梯度洗提至 90% CH_2Cl_2 , 10% MeOH) 純化所得殘餘物, 得到 870 mg (S)-6-(第三-丁氧羰基)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)己酸甲基酯 (95% 得率)。 $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_5$ 之 MS 理論值: 544.39; 實驗值: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 545。

將 (S)-6-(第三-丁氧羰基)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)己酸甲基酯 (870 mg, 1.60 mmol) 溶解於含 4 N HCl 之 4 mL 二噁烷中並在室溫下留置 10 min。以 10 mL EtOAc 稀釋反應混合物並減壓濃縮, 得到 (S)-6-胺基-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五

烯醯胺基)己酸甲基酯之HCl鹽。將此殘餘物溶解於5 mL CH₃CN以及菸鹼酸(197 mg, 1.60 mmol)、HATU(669 mg, 1.76 mmol)與DIEA(836 mL, 4.8 mmol)中。室溫攪拌所得反應混合物2 h並以EtOAc(20 mL)稀釋。以鹽水(20 mL)洗滌有機層, 乾燥(Na₂SO₄)並減壓濃縮。藉由層析(95% CH₂Cl₂, 5% MeOH)純化所得殘餘物, 得到300 mg (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯。C₃₃H₄₇N₃O₄之MS理論值: 549.36; 實驗值: [M+H]⁺ 550。

實例 13

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸(I-14)之製備



將(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸甲基酯(140 mg, 0.225 mmol)溶解於2 mL THF以及NaOH水溶液(2 mL H₂O中含35 mg)中。室溫攪拌所得反應混合物2 h。然後以2 N HCl酸化至pH 4並接著以EtOAc萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併的有機層並減壓濃縮, 得到31 mg (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸。C₃₄H₄₇N₃O₄之MS理論值: 561.36; 實驗值: [M+H]⁺ 562。

$C_{32}H_{45}N_3O_4$ 之MS理論值：535.34；實驗值： $[M+H]^+$ 536。

本發明不限於實例中所揭示的特定實施例的範圍，該等實例意欲闡述本發明之一些態樣且功能上等效的任何實施例係屬於本發明之範圍內。事實上，熟習此項技術者當明瞭除了本文所示及所述者以外之本發明的各種修飾且該等修飾係屬於隨附專利申請項之範圍內。

同等物

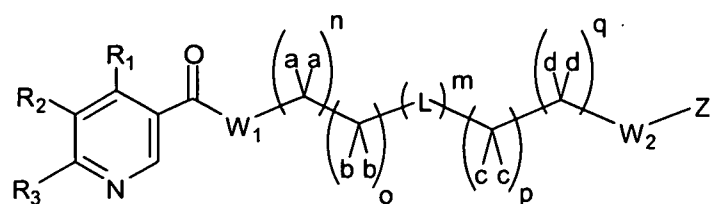
僅利用常規實驗，熟習此項技術者會認得或可確定本文具體描述之特定實施例的許多同等物。此等同等物意欲涵蓋於以下專利申請項之範圍中。

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物I-7對HepG2細胞中ApoB分泌的作用；及
圖2描繪脂肪酸菸鹼酸衍生物對SREBP-1c靶定基因之作用。

七、申請專利範圍：

1. 一種包括菸鹼酸與脂肪酸之分子共軛物，該脂肪酸選自 α -亞麻酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二十四碳五烯酸與二十四碳六烯酸，且其中該共軛物包括至少兩個鹽胺。
2. 一種式 I 化合物：



式 I

或其醫藥可接受鹽、對映體或立體異構體；

其中

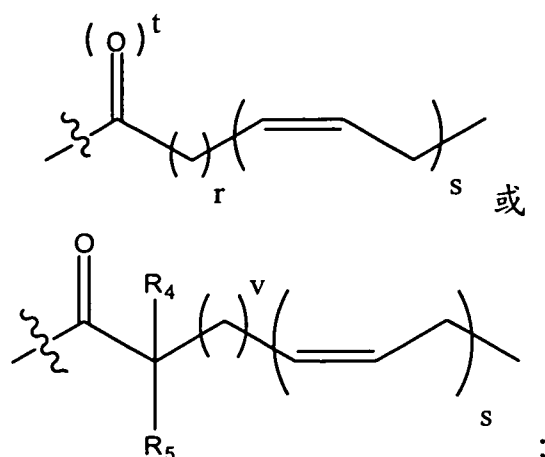
R_1 、 R_2 及 R_3 各獨立地選自由-H、-D、-Cl、-F、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃烷基)、-N(C(O)C₁-C₃烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃烷基、-C(O)OC₁-C₃烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃烷基)、-C(O)N(C₁-C₃烷基)₂、-C₁-C₃烷基、-O-C₁-C₃烷基、-S(O)C₁-C₃烷基及-S(O)₂C₁-C₃烷基組成之群；

W_1 與 W_2 各獨立地為S、NH、NR或 W_1 與 W_2 可合在一起形成咪唑啉或哌嗪基；

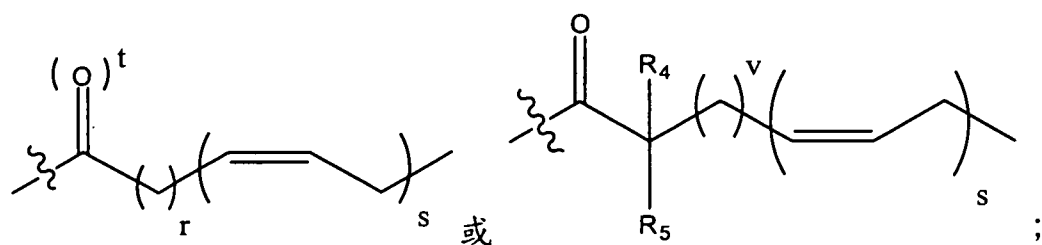
a、b、c及d各獨立地為-H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、-O-Z或苯甲基；或a、b、c及d中之兩者可與其等所鍵結之單碳合在一起形成環烷基或雜



各 Z 獨立地為 -H、



其條件為該化合物中存在至少一個



各 r 獨立地為 2、3 或 7；

各 s 獨立地為 3、5 或 6；

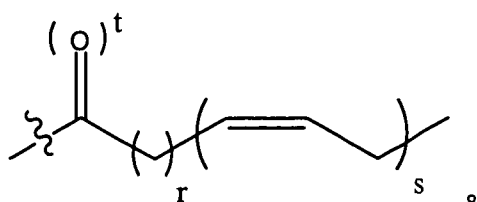
各 t 獨立地為 0 或 1；

各 v 獨立地為 1、2 或 6；

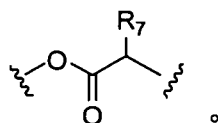
R_4 與 R_5 各獨立地係氫、氘、 $-C_1-C_4$ 烷基、-鹵素、-OH、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、-O-芳基、-O-苯甲基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_2-C_3$ 烯烴、 $-C_2-C_3$ 炔烴、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、-SH、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；及

各 R 獨立地為 -H 或 $-C_1-C_3$ 烷基。

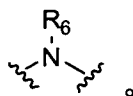
3. 如請求項 2 之化合物，其中 Z 係



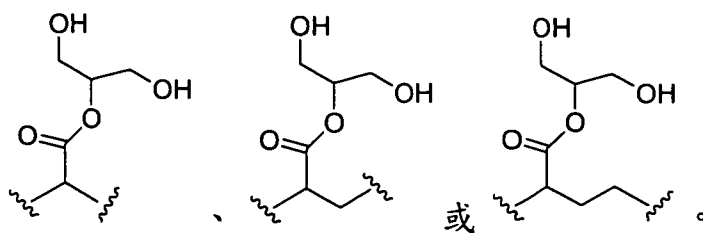
4. 如請求項3之化合物，其中 t 係 1。
5. 如請求項4之化合物，其中 r 係 2 且 s 係 6。
6. 如請求項4之化合物，其中 r 係 3 且 s 係 5。
7. 如請求項4之化合物，其中 r 係 7 且 s 係 3。
8. 如請求項5之化合物，其中 L 係 $-\text{S}-\text{S}-$ 。
9. 如請求項5之化合物，其中 L 係 $-\text{O}-$ 。
10. 如請求項5之化合物，其中 L 係



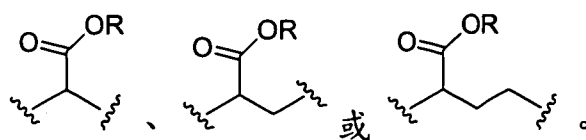
11. 如請求項5之化合物，其中 L 係



12. 如請求項5之化合物，其中 L 係

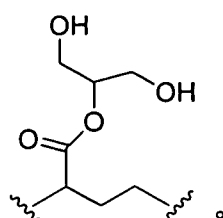


13. 如請求項5之化合物，其中 L 係

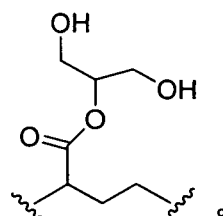


14. 如請求項5之化合物，其中 n 、 o 、 p 及 q 各係 1。

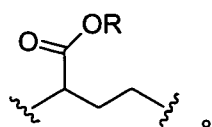
15. 如請求項5之化合物，其中n、o、p及q中兩者各係1。
16. 如請求項5之化合物，其中W₁與W₂各係NH。
17. 如請求項5之化合物，其中m係1；n、o、p及q各係1；及L係O。
18. 如請求項5之化合物，其中m係1；n、o、p及q各係1；及L係-S-S-。
19. 如請求項5之化合物，其中m係1；n與o各係0，p與q各係1；及L係



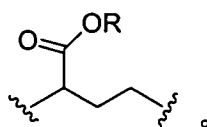
20. 如請求項5之化合物，其中m係1；n、o、p及q各係0；及L係



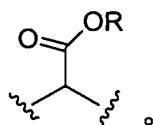
21. 如請求項5之化合物，其中m、n及o各係0；及p與q各係1。
22. 如請求項5之化合物，其中m係1；n與o各係0；p與q各係1；及L係



23. 如請求項5之化合物，其中m係1；n與o各係1；p與q各係0；及L係



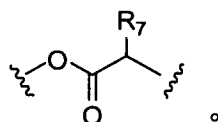
24. 如請求項5之化合物，其中m係1；n、o、p及q各係1；及L係



25. 如請求項5之化合物，其中m係1；n、o、p及q各係1；及L係NR₆。

26. 如請求項5之化合物，其中m、n及o各係0；p與q各係1；其中一個c係-CH₃；而另一個c係-CH₃。

27. 如請求項5之化合物，其中m係1；n與o各係1；p與q各係0；及L係



28. 如請求項2之化合物，其中該化合物係選自由N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙氧基)乙基)菸鹼醯胺；N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)二硫基)乙基)菸鹼醯胺；與N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙胺基)乙基)菸鹼醯胺組成之群。

29. 如請求項2之化合物，其中該化合物係選自由6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)己酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯；與

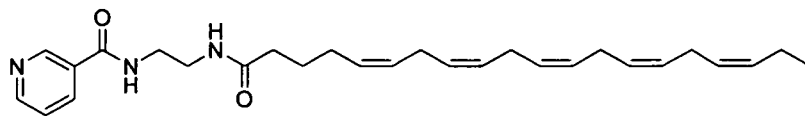
4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-(菸鹼醯胺基)丁酸1,3-二羥基丙烷-2-基酯組成之群。

30. 如請求項2之化合物，其中該化合物係選自由N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺；N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺；與N-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基-2-甲基丙烷-2-基)菸鹼醯胺組成之群。

31. 如請求項2之化合物，其中該化合物係選自由(S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸；(S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸；(S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-2-(菸鹼醯胺基)己酸；(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-6-(菸鹼醯胺基)己酸；與2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯醯胺基乙基)-4-(菸鹼醯胺基)丁酸組成之群。

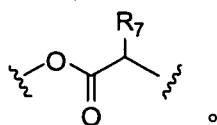
32. 如請求項2之化合物，其中該化合物係選自由(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)丙酸((R)-1-(菸鹼醯胺基)丙烷-2-基)酯、與(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基)-3-甲基丁酸((R)-1-(菸鹼醯胺基)丙烷-2-基)酯組成之群。

33. 如請求項30之化合物，其中該化合物為式I-8之N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯醯胺基乙基)菸鹼醯胺：

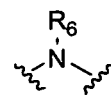


式I-8。

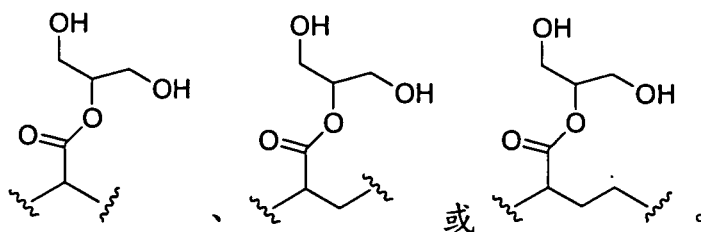
34. 如請求項2之化合物，其中m係0。
35. 如請求項2之化合物，其中n、o、p及q各係1。
36. 如請求項2之化合物，其中n、o、p及q之兩者各係1。
37. 如請求項2之化合物，其中r係3；s係5；及n、o、p及q之兩者各係1。
38. 如請求項2之化合物，其中r係3；s係5；及W₁與W₂各係NH。
39. 如請求項3之化合物，其中r係3；s係5；及L係-S-S-。
40. 如請求項3之化合物，其中r係3；s係5；及L係O。
41. 如請求項3之化合物，其中r係3；s係5；及L係



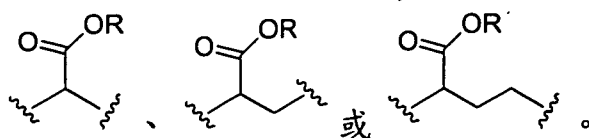
42. 如請求項3之化合物，其中r係3；s係5；及L係



43. 如請求項3之化合物，其中r係3；s係5；及L係



44. 如請求項3之化合物，其中其中r係3；s係5；及L係



45. 一種醫藥組合物，其包括如請求項2之化合物與醫藥可接受載劑。
46. 一種醫藥組合物，其包括如請求項3至32及34至44中任一項之化合物與醫藥可接受載劑。
47. 一種醫藥組合物，其包括如請求項33之化合物與醫藥可接受載劑。
48. 一種如請求項2之化合物的用途，其係用於製造用於治療代謝疾病之藥劑。
49. 一種如請求項3至32及34至44中任一項之化合物的用途，其係用於製造用於治療代謝疾病之藥劑。
50. 一種如請求項33之化合物的用途，其係用於製造用於治療代謝疾病之藥劑。
51. 如請求項48至50中任一項之用途，其中該代謝疾病係選自高甘油三酸酯血症、高膽固醇血症、脂肪肝病、動脈粥樣硬化、冠心病、2型糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病、代謝症候群或心血管疾病。

公告本

八、圖式：

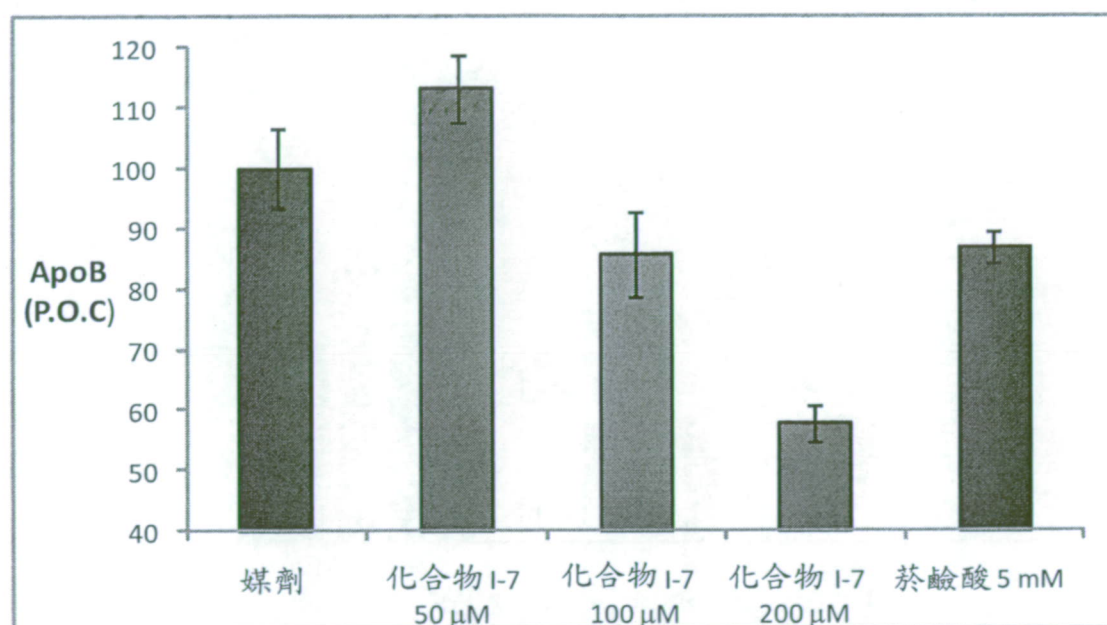
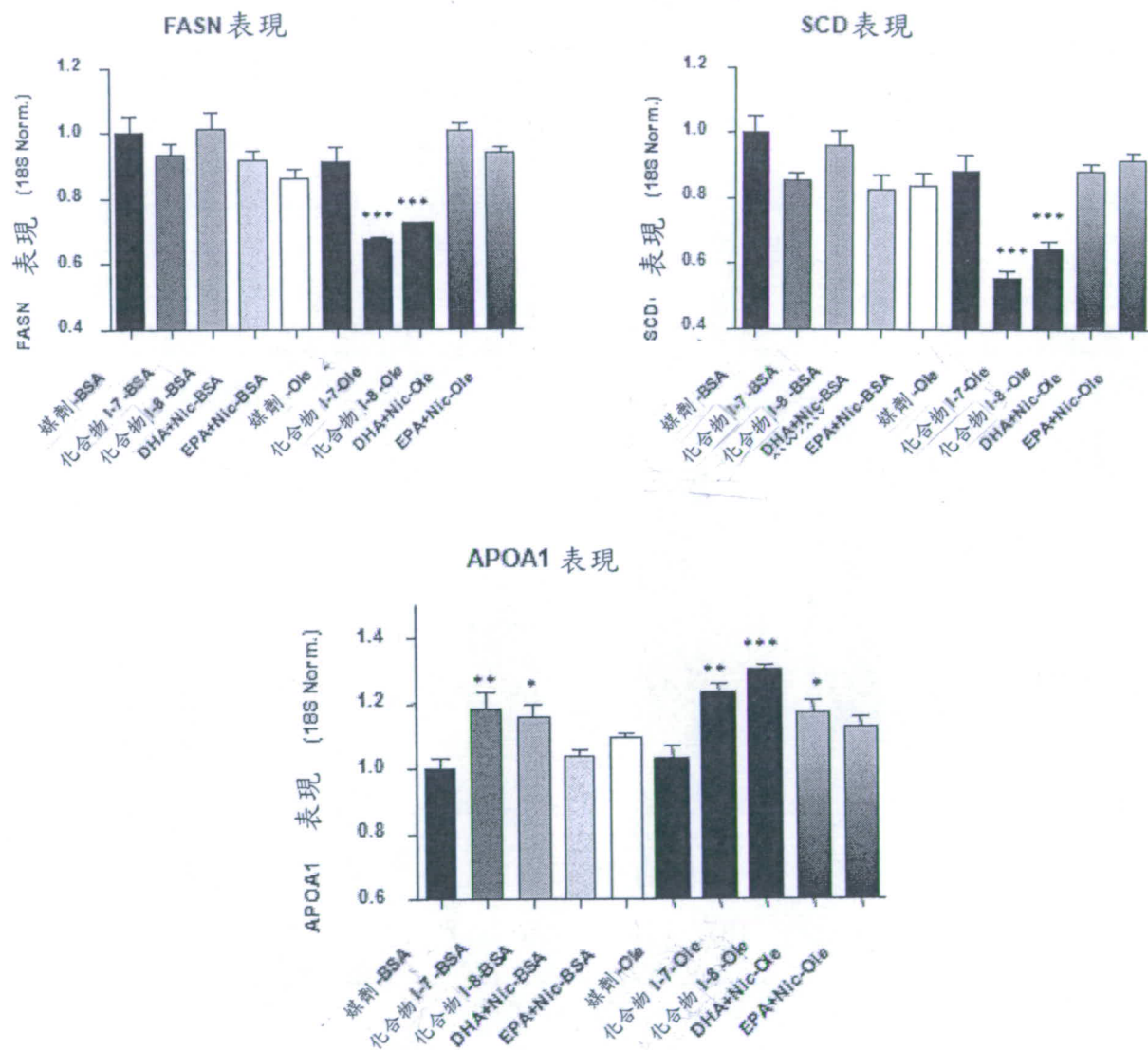


圖 1



*** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, 藉由杜納氏效果測試 (Dunnett's Post test) 之單因子變異數分析 (1-way ANOVA)

圖 2