

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96106502

※申請日期：96年02月26日

※IPC分類：

C07D 277/54 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 新穎的雜環二苯基醚類化合物

(英) Novel heterocyclic diphenyl ethers

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 畢索藥物股份有限公司
(英) BEXEL PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中) 1. 畢許瓦吉 奈格

(英) 1. NAG, BISHWAJIT

地 址：(中) 美國加州猶尼昂市阿瓦拉多奈爾斯路三二九九〇號九一〇室

(英) 32990 Alvarado Niles Road, Suite 910, Union City, CA 94587,
U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 帕沙 尼奧基
(英) NEOGI, PARTHA

國 籍：(中) 印度
(英) INDIA

2. 姓 名：(中) 畢許瓦吉 奈格
(英) NAG, BISHWAJIT

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 迪邊德拉尼斯 戴
(英) DEY, DEBENDRANATH

國 籍：(中) 印度
(英) INDIA

4. 姓 名：(中) 阿布西奇 奈格
(英) NAG, ABHIJEET

國 籍：(中) 印度
(英) INDIA

5. 姓 名：(中) 彼雷德拉 巴特卡亞
(英) BHATTACHARYA, BIRENDRA KUMAR

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓 名：(中) 維諾 塞因
(英) SINGH, VINOD KUMAR

國 籍：(中) 印度
(英) INDIA

7. 姓 名：(中) 蘇蘭卓德 傑亞古瑪
(英) JAYAKUMAR, SURENDRADOSS

國 籍：(中) 印度
(英) INDIA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/02/21 ; 11/359,657 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：新穎的雜環二苯基醚類化合物

本發明有關新穎之雜環二苯基醚及二苯基胺類化合物、其衍生物、類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物及含有單一或組合之此等化合物的醫藥上可接受之組成物。本發明化合物可有效地降低血糖、血清胰島素、游離脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯水平，且可用於治療及/或預防糖尿病。本發明化合物可有效地治療肥胖、發炎、自體免疫性疾病（諸如多發性硬化及類風濕性關節炎）及免疫性疾病，包括治療癌症。此外，該等化合物可用於治療與抗胰島素現象有關之病症。

六、英文發明摘要

發明之名稱：**NOVEL HETEROCYCLIC DIPHENYL ETHERS**

The present invention relates to novel heterocyclic diphenyl ether and diphenyl amine compounds, derivatives, analogs, tautomeric forms, stereoisomers, polymorphs, hydrates, solvates, pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable solvates thereof and pharmaceutically acceptable compositions containing these singly or in combination. The compounds of the present invention are effective in lowering blood glucose, serum insulin, free fatty acids, cholesterol and triglyceride levels and are useful in the treatment and / or prophylaxis of diabetes. The compounds of the present invention are effective in treatment of obesity, inflammation, autoimmune diseases such as multiple sclerosis and rheumatoid arthritis and immunological diseases, including the treatment of cancer. Furthermore, the compounds are useful for the treatment of disorders associated with insulin resistance.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(1)圖

(二)、本代表圖之元件符號簡單說明：無

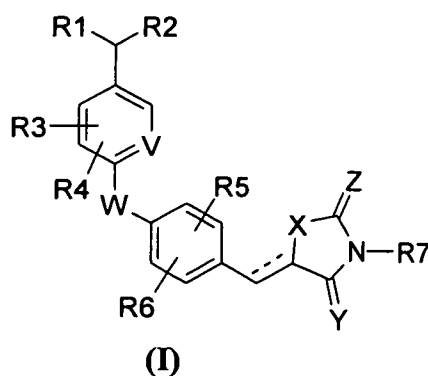
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明有關新穎之通式 (I) 雜環化合物、其衍生物、類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，及含有單一或組合之任何此等化合物的醫藥上可接受之組成物。本發明特別提供新穎之通式 (I) 化合物，其中 R_1 至 R_7 、W、X、Y、Z 及 V 係如本文所定義：



【先前技術】

第 I 及 II 型糖尿病之病因尚未明朗，唯遺傳及環境似乎皆為影響因子。第 I 型係為自身免疫疾病，患者必須使用胰島素以維持生命。更常見之形式的第 II 型糖尿病係為因為身體對於製造足量之胰島素或適當地使用所製造之胰島素的不穩定性所致之新陳代謝障礙。胰島素分泌及抗胰島素現象被視為主要缺陷，然而該機制中所涉及之明確遺傳因子尚未明瞭。

糖尿病患者通常具有一或多項以下缺陷：

胰腺製造較少之胰島素；

肝臟過度分泌葡萄糖；

(2)

與骨骼肌之葡萄糖攝取無關；

葡萄糖轉運體缺陷，胰島素受體失敏；及

多醣之新陳代謝分解缺陷。

除了非經腸或皮下之胰島素投藥外，另外使用的有約四種經口降血糖劑，即磺醯脲、雙胍、 α 葡萄糖苷抑制劑及噻唑烷二酮。

目前使用於治療糖尿病之每一種藥劑各具有某些缺點。是故，仍需要鑑定且發展可經口投藥用以治療糖尿病之新穎藥物。

前文列出之噻唑烷二酮類型近年來較廣泛用於治療第 II 型糖尿病，尤其可作為胰島素敏化劑以對抗「抗胰島素現象」，此現象係為患者對於胰島素之作用較無反應的狀況。仍需要無毒性、更廣效之胰島素敏化劑。

誘發型一氧化氮合成酶（iNOS，亦稱為 NOS2）（其表現係由 IKK β -NF- κ B 調節）被設定為介導涉及發炎之抗胰島素現象的候選物。愈來愈多之證據顯示 iNOS 及抗胰島素現象之間關連密切。雖然 iNOS 最初是在巨噬細胞中鑑定出來，但現在已知其廣泛表現於啮齒類動物及人類之許多組織中，包括胰島素-敏感性器官，諸如骨骼肌、脂肪組織及肝臟（Fujimoto 等人 *Diabetes*, 2005, 54, 1340）。iNOS 之表現係由大部分（若非所有）抗胰島素現象之誘發劑所開啓，包括發炎前驅細胞激素、肥胖、游離脂肪酸、血糖過高、內毒素及氧化壓力。實際上，高脂飲食飼養之小鼠之骨骼肌中、在 Zucker 糖尿病肥胖大鼠之心臟

(3)

中且於第 II 型糖尿病患者之骨骼肌及血小板中發現高度之 iNOS 表現。經常與 iNOS 表現有關之硝化蛋白質修飾，諸如酪胺酸硝化，在第 II 型或與肥胖有關之糖尿病的患者及嚙齒類模型之血漿、骨骼肌、血管系統及視網膜中增高。此外，iNOS 誘發在培養之骨骼肌中導致較低之胰島素-刺激葡萄糖攝取。

目前對於涉及急性及慢性發炎疾病及癌症之介體的科學瞭解之進步已使有效療法之研究產生新的策略。傳統研究包括直接標的介入，諸如使用專一性抗體、受體拮抗劑或酶抑制劑。各種介體之轉錄及轉譯所涉及之調節機制解釋中最近的突破導致針對於基因轉錄水平之治療研究的重要性增加。

如前文所述，本發明亦有關免疫性疾病或發炎之治療，該等疾病顯然係由細胞激素或環氧合酶所介導。免疫系統之主要成份係為巨噬細胞或抗原呈現細胞、T 細胞及 B 細胞。其他免疫細胞（諸如 NK 細胞、嗜鹼細胞、肥大細胞及樹突狀細胞）之角色係已知，但其於原發性免疫系統病症中之角色不確定。巨噬細胞對於發炎及提供 T 細胞刺激及增殖所需之「協助」兩者皆為重要介體。最重要的是巨噬細胞製造 IL 1、IL 12 及 TNF- α ，皆為強效發炎前驅分子且亦對 T 細胞提供協助。此外，巨噬細胞之活化導致酶（諸如環氧合酶 II (COX-2)、誘發型一氧化氮合成酶 (iNOS)）之誘發，且製造可傷害正常細胞之自由基。有許多因子活化巨噬細胞，包括細菌產物、超抗原及干擾素

(4)

γ (IFN γ)。相信酪胺酸磷酸化激酶 (PTKs) 及其他不確定之細胞激酶涉及該活化過程。

細胞激素係為免疫細胞所分泌之分子，對於介導免疫反應具有重要性。細胞激素製造可能導致其他細胞激素之分泌、改變細胞功能、細胞分裂或分化。發炎係為身體對於傷害或感染的正常反應。然而，在發炎性疾病（諸如類風濕性關節炎）中，病理性發炎過程會導致發病及死亡。細胞激素腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 在免疫反應中扮演著重要角色，已被標定為發炎性疾病之介入點。TNF- α 係為活化之巨噬細胞及其他細胞所釋出之多肽激素。在低濃度下，TNF- α 藉由活化白血球且促進其向發炎之血管外部位移動而參與保護性發炎反應 (Moser 等人, *J Clin Invest*, 83: 444-55, 1989)。在高濃度下，TNF- α 可作為強效致熱原，誘發其他發炎前驅細胞激素之製造 (Haworth 等人, *Eur J Immunol*, 21: 2575-79, 1991; Brennan 等人, *Lancet*, 2: 244-7, 1989)。TNF- α 亦刺激急性期蛋白之合成。在類風濕性關節炎（一種危害約 1% 之美國成年人口的慢性且漸進之發炎性疾病）中，TNF- α 介導細胞激素瀑布效應，導致關節損傷及破壞 (Arend 等人, *Arthritis Rheum*, 38: 151-60, 1995)。TNF- α 之抑制劑，包括可溶性 TNF 受體 (依那西普 (etanercept)) (Goldenberg, *Clin Ther*, 21: 75-87, 1999) 及抗-TNF- α 抗體 (因福利美 (infliximab)) (Luong 等人, *Ann Pharmacother*, 34: 743-60, 2000)，最近已由美國食品藥品管理局 (FDA)

(5)

核准作為治療類風濕性關節炎之藥劑。

高水平之 $\text{TNF-}\alpha$ 亦顯示與許多其他病症及病況有關，包括惡病質、敗血性休克症候群、骨關節炎、發炎性腸疾諸如克隆氏症 (Crohn's disease) 及潰瘍性結腸炎等。

因此，可見 $\text{TNF-}\alpha$ 之抑制劑可能可用於治療各式各樣之疾病。雖然先前技術已努力提供用於抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 、 COX-2 或其他視為導致免疫反應、發炎或發炎性疾病（例如，關節炎）之因子的化合物，但仍需要用以有效地治療且抑制該等疾病的新穎及改良化合物。

$\text{TNF-}\alpha$ 對於抗胰島素現象之改善具有重要之角色。其加速脂質分解，且增加循環中之游離脂肪酸水平。其減少胰島素受體、胰島素受體受質-1 (IRS-1) 及葡萄糖轉運體 (GLUT-4) 之合成。其增加 IRS-1 絲胺酸-蘇胺酸之磷酸化及磷酸酪胺酸磷酸酶 (PTPase) 活性。其抑制胰島素受體自體磷酸化、IRS-1 之酪胺酸磷酸化、PPAR- γ 合成及胰島素-刺激之葡萄糖轉運。

針對發展用以降低第 II 型糖尿病之血糖、游離脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯水平且用以治療自體免疫性疾病（諸如多發性硬化及類風濕性關節炎）之新穎化合物的目的，發現共讓受的美國專利編號 6,794,401 所揭示之化合物 5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)苯氧基)苄基]-噻唑烷-2,4-二酮鹽酸鹽代謝成 {4-[4-(2,4-二酮基噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-苄基}-乙酸（此係在式 (I) 之範圍內）。

(6)

因此，本發明之目的係提供新穎之通式 (I) 雜環化合物、其衍生物、類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，及含有單一或組合之任何此等化合物的醫藥上可接受之組成物。

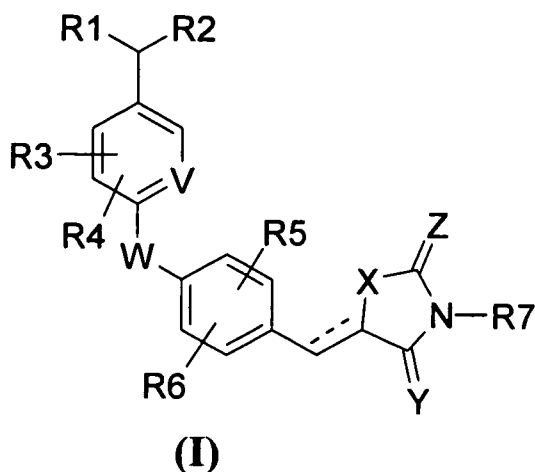
本發明另一目的係提供使用此等化合物及組成物進行治療之方法，其係用於治療與抗胰島素現象有關之病症，諸如多囊性卵巢症候群及血脂過高、冠狀動脈疾病及周邊血管疾病，且用於治療發炎及免疫性疾病，尤其是由細胞激素（諸如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ ）及環氧合酶（諸如 COX-2 ）所介導者。細胞激素諸如 $\text{TNF}\alpha$ 之介導亦可提供使用該等化合物治療癌症之方法。

本發明另一目的係提供具有較高活性而無毒性或具有較低毒性之化合物及組成物。

【發明內容】

發明總論

本發明有關新穎之通式 (I) 雜環化合物



(7)

其類似物、其互變異構形式、其立體異構物、其多晶型物、其水合物、其醫藥上可接受之鹽、其醫藥上可接受之溶劑合物，其中----係表示視情況存在之鍵；V係表示CH或N；Y係表示O或S；W係表示O或NR₈；R₈係選自氫或直鏈或支鏈、經取代或未經取代（C₁-C₆）烷基；X係表示CR₉、O或S，其中R₉係為氫或R₉與Z一起形成含有1至2個選自O、S或N之雜原子的5員或6員芳族或雜芳族環系統；Z係表示O、S或與R₉一起形成含有1至2個選自O、S或N之雜原子的5至6員芳族或雜芳族環系統；R₁及R₂可相同或相異且係獨立選自氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、COR₁₀或直鏈、支鏈、經取代或未經取代（C₁-C₆）烷基；或經取代或未經取代（C₁-C₆）烷氧基；R₁₀係表示-OR₁₁或NR₁₂R₁₃；其中R₁₁係表示氫、選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、雜芳基之經取代或未經取代基團或抗衡離子；R₁₂及R₁₃可相同或相異且係獨立地表示H或經取代或未經取代烷基、烯基或芳基；或R₁₂及R₁₃一起形成雜脂族或雜芳族環；R₃、R₄、R₅及R₆係選自氫、鹵素；羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈、經取代或未經取代（C₁-C₆）烷基或烷氧基；鹵烷基、羧酸及其衍生物；經取代或未經取代（C₁-C₆）烷氧基；硫醇、硫烷基、經取代或未經取代磺醯胺、磺醯基甲基；R₇係表示氫、經取代或未經取代烷基、烯基、-CH₂COOR、芳基或抗衡離子；其中R係表示H或（C₁-C₆）烷基。

(8)

可使用之類型的化合物包括式 (I) 化合物，其中 Y 係為 O；X 係為 S 或 CR₉；R₁ 係為 COR₁₀；且 R₂ 係為氫或烷基。此類中特別之子群係包括化合物，其中 R₃ 係為氫或鹵基；R₄ 及 R₆ 係為氫；R₅ 係為氫、鹵基、鹵烷基或烷氧基；且 R₇ 係為氫、-CH₂COOR 或抗衡離子。

另一子群之式 (I) 化合物係包括其中 V 係為 CH；X 係為 S；Y、Z 及 W 係為 O；R₁₀ 係為 -OR₁₁；R₁₁ 係為氫或抗衡離子；R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 係為氫；且 R₇ 係為氫或抗衡離子。

可使用類型之式 (I) 化合物的醫藥上可接受之鹽係包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、苯磺酸鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。

本發明提供一種醫藥組成物，其包含足以降低個體血漿之葡萄糖、脂肪酸、膽固醇或三酸甘油酯水平之治療有效量之式 (I) 化合物或化合物混合物、其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑合物。

另外提供一種醫藥組成物，其包含足以治療個體之肥胖、自體免疫性疾病、發炎、免疫性疾病、糖尿病或與抗胰島素現象有關之病症之治療有效量之式 (I) 化合物或化合物混合物、其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物。

(9)

該等醫藥組成物較佳係於錠劑、膠囊、粉劑、糖漿、氣溶膠或懸浮液形式下經口使用。

提供一種治療方法，其係用於治療糖尿病、肥胖、自體免疫性疾病、發炎及免疫性疾病，包括治療癌症，該方法包含將有效量之式 (I) 化合物或化合物混合物、其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物投予有需要之患者。

提供用以降低血漿中葡萄糖、游離脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯水平之方法，其包含將有效量之式 (I) 化合物或化合物混合物、其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物投予有需要之患者。

提供一種用於治療與抗胰島素現象有關之病症的方法，其包含將有效量之式 (I) 化合物或化合物混合物、其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物投予有需要之患者。

發明之詳細說明

術語“類似物”係包括一種其一或多個 C、N、O 或 S 原子異於親代結構之化合物。因此，在其中親代結構之一 N 原子被 S 原子所置換之化合物中，後者係為前者之類似物。

(10)

術語“立體異構物”係包括原子之空間排列彼此相異，但其化學式及結構在其他方面相同的異構物。立體異構物係包括鏡像異構物及非鏡像異構物。

術語“互變異構物”係包括化合物可立即相互轉化而處於平衡之異構形式。烯醇-酮基互變異構現象係為一例。

術語“多晶型物”係包括具有化學上相同之結構的化合物結晶學上相異之形式。

術語“醫藥上可接受之溶劑合物”係包括溶劑分子與溶質化合物之分子或離子的組合物。

術語“經取代”係表示一或多個氫原子被取代基所置換，該取代基係包括但不限於烷基、烷氧基、烷二氧基、胺基、脒基、芳基、芳烷基（例如苄基）、芳基氧基（例如苯氧基）、芳烷氧基（例如苄基氧基）、羧烷氧基（例如鹽氧基）、羧基烷基（例如酯類）、羧鹽胺基、胺基羧基、氰基、羧基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基氧基、雜芳烷氧基、硝基、硫烷基、亞磺鹽基、磺鹽基及硫代。此外，該取代基可經取代。

術語“衍生物”係表示藉簡單之化學方法，將一或多個官能基轉化（諸如藉氧化、氫化、烷基化、酯化、鹵化反應及諸如此類者），而自式（I）之化合物其類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物製得之化合物。

R₈ 所示之適當基團係選自氫、直鏈或支鏈、經取代或未經取代（C₁-C₆）烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙

(11)

基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；**X** 係表示 CR_9 、**O** 或 **S**，其中 R_9 係為氫或 R_9 與 **Z** 一起形成含有 1 至 2 個選自 **O**、**S** 或 **N** 之雜原子的 5 員或 6 員芳族或雜芳族環系統；**Z** 係表示 **O**、**S** 或與 R_9 一起形成含有 1 或 2 個選自 **O**、**S** 或 **N** 之雜原子的 5 員或 6 員芳族或雜芳族環系統；**R**₁ 及 **R**₂ 係選自氫、鹵素（諸如氟、氯、溴或碘）；羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、 COR_{10} 、直鏈或支鏈、經取代或未經取代（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；經取代或未經取代（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及諸如此類者；**R**₁₀ 係表示 -OR_{11} 或 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ；其中 **R**₁₁ 係表示氫、經取代或未經取代（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；可經取代（ $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ ）烯基，諸如乙烯基、丙烯基、丁烯基及諸如此類者；可經取代之芳基，包括 5 至 14 員單環、雙環或三環之環系統，諸如苯基、萘基及諸如此類者，芳烷基，諸如苄基、苯基乙基、苯基丙基及諸如此類者，雜芳基，包括 5 至 14 員單環、雙環或三環之環系統，諸如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基及諸如此類者，其可經取代；或抗衡離子諸如鈉、鉀或鎂；**R**₁₂ 及 **R**₁₃ 可相同或相異且係獨

(12)

立地表示 H、經取代或未經取代 (C_1-C_6) 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；可經取代之 (C_2-C_{20}) 烯基，諸如乙烯基、丙烯基、丁烯基及諸如此類者；芳基，諸如苯基、萘基及諸如此類者；或 R_{12} 及 R_{13} 一起形成雜脂族或雜芳族環，諸如嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、吡啶基環及諸如此類者； R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係選自氫、鹵素（諸如氟、氯、溴或碘）；羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈、經取代或未經取代 (C_1-C_6) 烷基烷氧基，諸如甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；可經取代之 (C_1-C_6) 鹵烷基，諸如氯甲基、氯乙基、三氟甲基、三氟乙基、二氯甲基、二氯乙基、三氯甲基、二氟甲基及諸如此類者；可經取代之羧酸及其衍生物，經取代或未經取代 (C_1-C_6) 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及諸如此類者；硫醇、可經取代之硫烷基、經取代或未經取代磺醯胺及磺醯基甲基； R_7 係表示氫、經取代或未經取代 (C_1-C_6) 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及諸如此類者；可經取代之 (C_2-C_{20}) 烯基，諸如乙烯基、丙烯基、丁烯基及諸如此類者；可經取代之芳基，包括 5 至 14 員單環、雙環或三環之環系統，諸如苯基、萘基及諸如此類者， $-CH_2COOR$ 或抗衡離子；其中 R 係表示 H 或可經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

(13)

當基團 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 經取代時，取代基可選自鹵素、羥基、硝基、氰基、疊氮基、胺基、肼、烷基、芳基、環烷基、烷氧基、芳基氧基、鹽基、鹵基鹽基、鹽氧基鹽基、雜環基、雜芳基、單烷基胺基、二烷基胺基、鹽基胺基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、烷氧基羰基氧基烷基、芳基氧基羰基氧基烷基、環烷氧基羰基氧基烷基、烷鹽基氧基烷基、環烷鹽基氧基烷基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、烷硫基、芳硫基、胺磺鹽基、烷氧基烷基或羧酸及其衍生物。

可使用之類型的化合物包括式 (I) 化合物，其中 Y 係為 O ； X 係為 S 或 CR_9 ； R_1 係為 COR_{10} 及 R_2 係為氫或烷基。此類中一特定子群係包括化合物，其中 R_3 係為氫或鹵基； R_4 及 R_6 係為氫； R_5 係為氫、鹵基、鹵烷基或烷氧基；且 R_7 係為氫、 $-CH_2COOR$ 或抗衡離子。

另一可使用之子群的式 (I) 化合物係包括其中 V 係為 CH ； X 係為 S ； Y 、 Z 及 W 係為 O ； R_{10} 係為 $-OR_{11}$ ； R_{11} 係為氫或抗衡離子； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係為氫；且 R_7 係為氫或抗衡離子者。

本發明化合物可有效地降低血糖、血清胰島素、游離脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯水平，且可用於治療及/或預防第 II 型糖尿病。本發明化合物可有效地治療肥胖、發炎、自體免疫性疾病（諸如多發性硬化及類風濕性關節炎）。令人驚異的是，此等化合物增加纖瘦素水平且不具有肝毒性。

(14)

此外，本發明化合物可用於治療與抗胰島素現象有關之病症，諸如多囊性卵巢症候群及血脂過高、冠狀動脈疾病及周邊血管疾病，且用於治療發炎及免疫性疾病，尤其是由細胞激素（諸如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ ）及環氧合酶（諸如 COX-2 ）所介導者，包括治療癌症。此類化合物亦可用於治療糖尿病併發症，如視網膜病變、神經病變及腎病變及諸如此類者。

形成本發明之一部分的術語“醫藥上可接受之鹽”係包括鹼加成鹽，諸如鹼金屬鹽，如 Li 、 Na 及 K 鹽，鹼土金屬鹽，如 Ca 及 Mg 鹽，有機鹼（諸如離胺酸、精胺酸、胍、二乙醇胺、膽鹼及諸如此類者）之鹽，鉍或經取代之鉍鹽。鹽類可包括酸加成鹽，其係為硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、高氯酸鹽、硼酸鹽、氫鹵酸鹽、乙酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、棕櫚酸鹽、甲磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、羥基萘甲酸鹽、苯磺酸鹽、抗壞血酸鹽、甘油磷酸鹽、酮基戊二酸鹽及諸如此類者。較佳類型之鹽類係包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、苯磺酸鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣及鎂鹽。醫藥上可接受之溶劑合物可為水合物或包含其他結晶溶劑，諸如醇類。本發明提供一種醫藥組成物，其含有單一或組合之如前文定義之通式（I）化合物、衍生物、類似物、互變異構形式、立體異構物、多晶型物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，連同一般醫藥上使用之載劑、稀釋劑及諸如此類者，此醫藥組成物可用於治療個體之

(15)

肥胖、自體免疫性疾病、發炎、免疫性疾病、糖尿病或與抗胰島素現象有關之病症。

該醫藥組成物可為一般採用之形式，諸如錠劑、膠囊、粉劑、糖漿、溶液、氣溶膠、懸浮液及諸如此類者；可在適當之固體或液體載劑或稀釋劑中含有調味劑、甜味劑等，或在適當之無菌介質中形成可注射之溶液或懸浮液。該等組成物一般含有 1 至 20 %，較佳 1 至 10 重量 % 之活性化合物，組成物之其餘部分係為醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或溶劑。用於經口投藥之較佳組成物係為錠劑、膠囊、粉劑、糖漿、氣溶膠或懸浮液形式。

術語「醫藥上可接受之載劑（稀釋劑、賦形劑或溶劑）」係包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及諸如此類者。該等介質及用劑於醫藥活性物質之使用係技術界所熟知。除了任何習用介質或用劑與活性成份不相容，否則預期其使用於該治療組成物中。亦可於該組成物中摻入附加之活性成份。

術語「治療有效量」或「有效量」係表示該量之化合物在投藥於需要該種治療之哺乳類（包括人類）時，足以進行治療，如下文所定義。治療有效量係視待治療之個體及疾病狀況、個體之體重及年齡、疾病狀況之嚴重性、所選擇之特定化合物、欲遵循之投藥方案、投藥時機、投藥方式及諸如此類者而定，所有因素降可由一般技術者輕易決定。

術語「治療」係表示哺乳類之疾病的任何治療，包括

(16)

:

a) 預防疾病，即，使疾病之臨床症狀不再發展；

b) 抑制疾病，即，減緩或遏止臨床症狀之發展；及 /

或

c) 減輕疾病，即，使臨床症狀緩解。

可使用之本發明化合物包括：

1. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸；
2. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸二鈉鹽；
3. { 4- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸；
4. { 4- [4- (3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸；
5. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -2-氟-苯氧基] -苯基 } -乙酸；
6. { 4- [2-氯-4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸；
7. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -2-三氟甲基-苯氧基] -苯基 } -乙酸；
8. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -2-甲氧基-苯氧基] -苯基 } -乙酸；
9. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -3-氟-苯氧基] -苯基 } -乙酸；

(17)

10. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
11. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) -2-三氟甲基-苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
12. { 4- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -2-三氟甲基-苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
13. { 4- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
14. { 4- [4- (3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) -苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
15. { 4- [4- (3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -3-氟-苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;
16. { 6- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -吡啶-3-基 } -乙酸 ;
17. { 6- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -吡啶-3-基 } -乙酸 ;
18. { 6- [4- (3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) -苯氧基] -吡啶-3-基 } -乙酸 ;
19. { 6- [4- (2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-3-基甲基) -苯氧基] -吡啶-3-基 } -乙酸 ;
20. { 6- [4- (2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-3-基甲基) -2-三氟甲基-苯氧基] -吡啶-3-基 } -乙酸 ;
21. { 4- [4- (2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-3-基甲基) -2-三氟甲基-苯氧基] -苯基 } -乙酸 ;

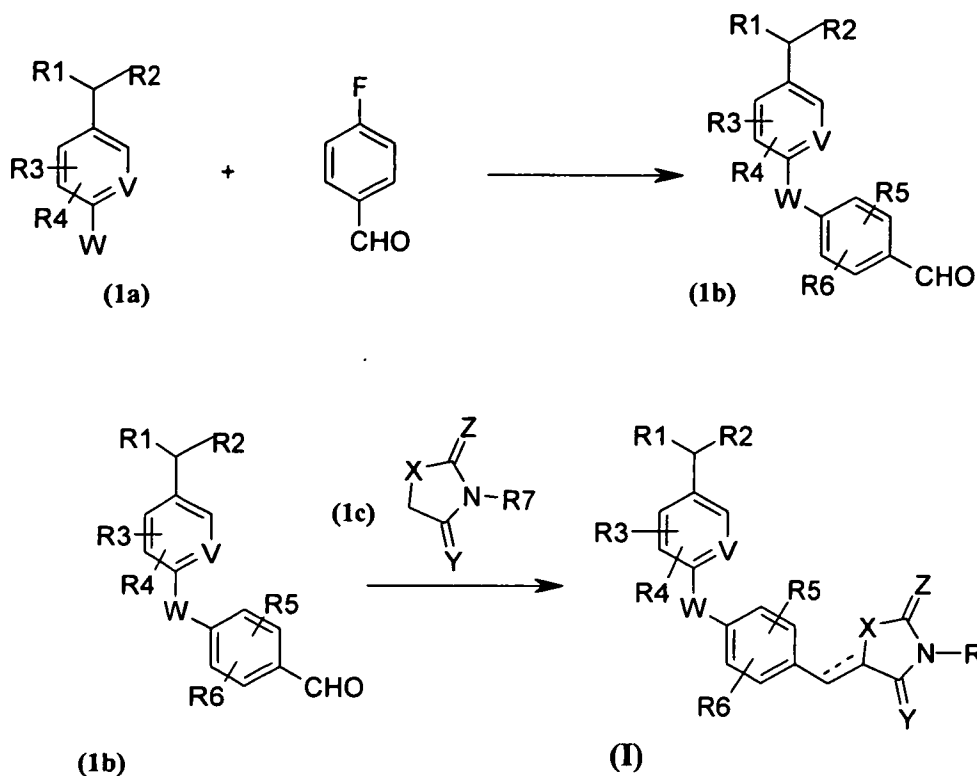
(18)

22. { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 2-氟-苯基 } - 乙酸 ;
23. 2- { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - N,N-二甲基-乙醯胺 ;
24. 2- { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙醯胺 ;
25. 5- { 4- [4- (2-酮基-2-六氫吡嗪-1-基-乙基) - 苯氧基] - 苄基 } - 噻唑烷-2,4-二酮 ;
26. 5- { 4- [4- (2-嗎啉-4-基-2-酮基-乙基) - 苯氧基] - 苄基 } - 噻唑烷-2,4-二酮 ;
27. 2- { 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 丁酸 ;
28. (4- { [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯基] - 甲基-胺基 } - 苯基) - 乙酸 ; 及
29. 5- { 4- [4- (2-酮基-2-六氫吡嗪-1-基-乙基) - 苯氧基] - 3-三氟甲基-苄基 } - 噻唑烷-2,4-二酮。

根據本發明另一特色，提供一種製備通式 (I) 化合物之方法。

(19)

一般流程圖



前述方法中所述之反應較佳係使用本發明所述方法進行：

步驟 -I：

式 (1a) 化合物與 4-氟苯甲醛產生式 (1b) 化合物之反應可於溶劑 (諸如四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲基亞砜、DME 及諸如此類者) 存在下進行，或可使用溶劑混合物。該反應可於惰性氛圍中進行。反應可於鹼 (諸如 K₂CO₃、Na₂CO₃、第三丁醇鉀、NaH 或其混合物) 存在下進行。反應溫度範圍可自 60 °C 至 100 °C，較佳係於 80 °C 至 100 °C 範圍之溫度。反應經歷時間範圍可自 1 至 24 小時，較佳係自 15 至 20 小時。

(20)

步驟 -II :

式 (Ib) 化合物與式 (Ic) 化合物之反應係於鹼存在下且於溶劑 (諸如甲苯、甲氧基乙醇或其混合物) 存在下進行，產生式 (I) 之化合物。反應溫度範圍可自 60 °C 至 180 °C。亦可採用適當之觸媒，諸如乙酸或苯甲酸六氫吡啶鎘、乙酸鈉或觸媒之混合物。反應中所產生之水可使用汀斯達克 (Dean Stark) 水分離器或使用吸水劑 (如分子篩) 移除。

步驟 -III :

本發明另一具體實施態樣中，提供一種製備式 (I) 化合物之方法，其係還原式 (I) (其中 --- 係表示鍵結) 之倒數第二步驟。當 ---- 係表示無鍵結且所有其他符號係如前定義時，不需要此還原步驟。式 (I) 化合物產生一般式 (I) 化合物之還原可於氫氣及觸媒 (諸如 Pd/C、Rh/C、Pt/C、阮氏鎳 (Raney Nickel) 及諸如此類者) 存在下進行。亦可使用觸媒混合物。反應可於溶劑 (諸如甲醇、二氯甲烷、二噁烷、乙酸、乙酸乙酯及諸如此類者) 存在下進行。亦可使用溶劑混合物。可採用大氣壓至 100 psi 之壓力。觸媒可為 5 至 10% Pd/C，且觸媒用量範圍可自 50 至 300% 重量 / 重量。

已知在任何前述反應中，受質分子中之任一反應性官能基皆可根據習用化學方法加以保護。適用於此等反應中任一反應之保護基係為習用於技術界者，形成及移除該等

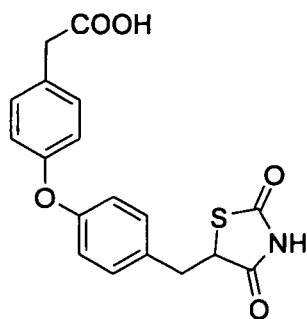
(21)

保護基之方法係為適於待保護之分子的習用方法。

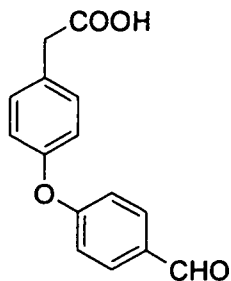
本發明係詳細說明於以下實施例中，該等實施例係僅供說明，因此不應對本發明之範圍構成限制。

【實施方式】

{ 4- [4- (2,4-二酮基噻唑烷-5-基甲基) 苯氧基] -苯基 }
乙酸 (化合物 1) 之合成



步驟 I：[4- (4-甲醯基苯氧基) 苯基] 乙酸之合成

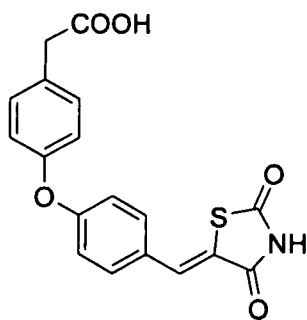


4-羥基苯基乙酸 (5.8 克，38.2 毫莫耳) 於無水 DMF (50 毫升) 中之懸浮液於氬下添加 K_2CO_3 (15.8 克，114.5 毫莫耳) 及 4-氟苯甲醛 (23.7 克，190.8 毫莫耳)，反應混合物於 $78 \pm 2^\circ C$ 在氬下攪拌 18 小時 (註：反應混合物在添加 4-氟苯甲醛後迅速變得極為黏稠，慢慢地再次液化)。之後，將反應混合物冷卻至室溫，之後倒入水

(22)

(250 毫升) 中並攪拌 15 分鐘。水層以乙酸乙酯萃取 (2 x 75 毫升) ; 丟棄有機層且形成之水層以 HCl (~ 6M) 酸化至 pH 2.0。水層以乙酸乙酯萃取 (2 x 100 毫升) , 結合之有機層以鹽水洗滌 (50 毫升) , 以無水硫酸鎂乾燥, 於減壓下蒸發, 產生混合物, 其藉矽膠層析純化, 使用含有 1% 乙酸之己烷-乙酸乙酯 (7 : 3) 作為溶離劑, 產生淡黃色固體 (2.5 克, 25.6 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm : 12.34 (br, 1H) , 9.92 (s, 1H) , 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H) , 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H) , 7.11 (重疊 d, J = 8.8 Hz, 2H) , 7.10 (重疊 d, J = 8.8 Hz, 2H) , 3.61 (s, 2H) 。

步驟 II : { 4- [4- (2,4-二酮基噻唑烷-5-亞基甲基) 苯氧基] 苯基 } 乙酸之合成

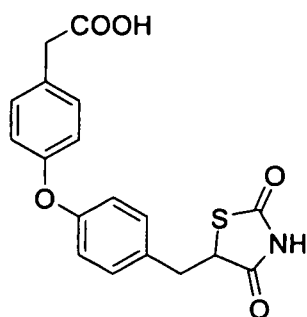


來自步驟 I 之醛 (2.22 克, 8.67 毫莫耳) 溶解於甲苯 (30 毫升) 中, 依序添加苯甲酸 (0.16 克, 1.30 毫莫耳) 、六氫吡啶 (0.096 克, 1.13mM) 及 2,4-噻唑烷二酮 (1.22 克, 10.40 毫莫耳) 。自前述反應混合物共沸移除水歷經約 2 小時。之後, 將反應混合物冷卻至室溫, 並過濾

(23)

。分離出來之淡黃色固體於乙酸乙酯（50 毫升）中沸煮 5 分鐘，冷卻並過濾。再重覆一次此程序，產生產物 2.63 克，85.4%。¹H NMR (MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.42 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (J = 8.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H)。

步驟 III: { 4- [4- (2,4-二酮基噻唑烷-5-基甲基) 苯氧基] 苯基 } 乙酸之合成



碳上鈹（10%，0.5 克）、甲酸鉍（3.55 克，56.34 毫莫耳）及步驟 II 之物質（1.0 克，2.82 毫莫耳）於惰性氛圍下依序添加於乙酸（10 毫升），反應混合物回流 15 小時。因為在 15 小時後反應仍未完全，故再添加碳上鈹（10%，0.5 克）及甲酸鉍（3.55 克，56.34 毫莫耳），反應回流另外 15 小時。之後，反應混合物冷卻至室溫，經 Celite® 床過濾。該床以乙酸乙酯充分洗滌（2 x 50 毫升）並蒸發溶劑。殘留物使用含乙酸（1%）之己烷-乙酸乙酯（3:2）混合物以矽膠層析純化，產生所需之化合物。產量：0.52 克，52%。m.p. 166°C。¹H NMR (MHz, DMSO-d₆

(24)

) δ ppm : 12.28 (br, 1H) , 12.05 (br, 1H) , 7.26 (重疊 d, $J = 8.8$ Hz, 2H) , 7.25 (重疊 d, $J = 8.8$ Hz, 2H) , 6.94 (重疊 d, $J = 8.8$ Hz, 2H) , 6.93 ($J = 8.8$ Hz, 2H) , 4.90 (dd, $J = 9.6$ 和 4.4 Hz, 1H) , 3.55 (s, 2H) , 3.36 (dd, 14.4 和 4.8 Hz, 1H) , 及 3.11 (dd, 14.4 和 9.2 Hz, 1H) ; MS m/z 356 [$M - 1$] 。其二鈉鹽，化合物 2，係藉著混合化合物 1 與二當量之 NaCl 溶液且將混合物冷凍乾燥而製備。

生物試驗

葡萄糖攝取

參考圖 1，3T3-L1 纖維母細胞藉含有胰島素、地塞米松 (dexamethasone) 及 IBMX 之雞尾酒混合物分化成脂肪細胞歷經四日。完全分化之脂肪細胞以化合物 ($1.0 \mu\text{M}$ 濃度) 或 0.1% DMSO 處理 72 小時，之後在不添加任何胰島素下進行葡萄糖攝取。基礎攝取係藉由添加放射性 ^{14}C -2-脫氧葡萄糖而啟動，在 10 分鐘後，以混合有冷葡萄糖之冷 PBS 洗滌。最後，細胞以 0.1% SDS 增溶溶解，於 Beckman 閃爍計數器中計數。兩化合物 1 及 2 皆誘發高於基礎水平之葡萄糖攝取。

胞毒性

參考圖 2，人類肝臟細胞 (HepG2) 可如先前所記載般地代謝藥物。曲格列酮 (Troglitazone) -最先上市之噻

(25)

唑烷二酮-下市之原因係為嚴重之肝毒性。為發現此類新穎噻唑烷二酮化合物 (TZD) 之胞毒性影響，將其於 HepG2 細胞中培育 24 小時，之後藉比色反應以 MTS 測量生存性。兩化合物 1 及 2 即使在 100 μ M 濃度亦皆未顯示任何毒性。

脂肪新生

所有已知之 PPAR- γ 激動劑 (TZD 或非 TZD 兩者) 皆誘發纖維母細胞之分化。此等化合物之脂肪生成潛力係與其對此受體之親和性有關。參考圖 3，為檢測化合物 1 及 2 是否對此等受體具有任何親和性，3T3-L1 纖維母細胞以 DMSO 對照組或作為陽性對照組之羅列格酮 (rosiglitazone) (皆為 10 μ M 濃度) 或此兩種化合物於不同濃度下處理數日。在第 11 日，分化之脂肪細胞以 Oil-red-O (Sigma) 染色並充分洗滌以移除未結合之染劑。染色之分化脂肪細胞於高解析度顯微鏡下檢視。PPAR- γ 激動劑羅列格酮 (rosiglitazone) 於此細胞系統中大幅誘發脂肪新生，而兩化合物 1 及 2 皆保持不變，即其為非脂肪生成性且可能不是。

血糖降低及體重

參考圖 4，十週大之 db/db (自發性模型) 糖尿病雄鼠以 50 毫克/公斤體重之劑量的化合物 1 經口治療，每日早晨在給予下一劑量之前以快速血糖計 (one touch

(26)

glucometer) 測量血糖。

葡萄糖耐受性

參考圖 5，db/db 小鼠（6 至 8 週大）每日以化合物 2（50 毫克/公斤）處理一次歷經 14 日。在第 14 日，動物禁食隔夜，灌食化合物 2，一小時之後進行經口葡萄糖試驗（2 克/公斤 BW）。在投藥前、在 30、60、90、120、180 及 210 分鐘偵測血糖水平，顯示葡萄糖耐受性改善。

血清膽固醇

參考圖 6，db/db 小鼠（6 至 8 週大）每日以化合物 2（50 毫克/公斤）處理一次歷經 14 日。在研究結束時，以比色法測量血清膽固醇。

TNF α 抑制

化合物 1 及 2 於自志願者單離之人類週邊血液單核細胞中抑制主要發炎前驅細胞激素。參考圖 7，培養人類 PBMC 細胞並以 10 μ M 濃度之化合物 1 及 2 培育。細胞（ 1×10^6 /毫升）以濃度（100 毫微克/毫升）之脂多醣（LPS）試驗 20 小時。TNF 係以 ELISA 測量。

LPS-誘導之 NO 製造的抑制

小鼠巨噬細胞（RAW 264.7）接種於 6 孔板（2 百萬個細胞/孔），且於 37°C 以 LPS（200 毫微克/毫升 +

(27)

IFN- γ 10 U/毫升) 培育 18 小時。藉 Griess 試劑測量亞硝酸根水平。結果顯示於圖 8。所有化合物皆於 30 μ M 濃度下測試。

【圖式簡單說明】

圖 1 係為本發明化合物 1 及 2 於 3T3-L1 脂肪細胞之基礎葡萄糖攝取結果的顯示圖。

圖 2 顯示化合物 1 及 2 與曲格列酮 (Troglitazone) (TZD) 比較之抗衡胞毒性。

圖 3 顯示比較由羅列格酮 (rosiglitazone) 及化合物 1 及 2 誘導之抗衡脂肪新生的染色纖維母細胞顯微影像。

圖 4 顯示糖尿病小鼠以化合物 2 經口治療時之血糖降低效果及對體重之影響。

圖 5 顯示糖尿病小鼠經口投予化合物 2 時之葡萄糖耐受性。

圖 6 顯示化合物 1 對糖尿病小鼠之血清膽固醇降低效果。

圖 7 顯示化合物 1 及 2 對人類週邊血液細胞的 TNF α 抑制效果。

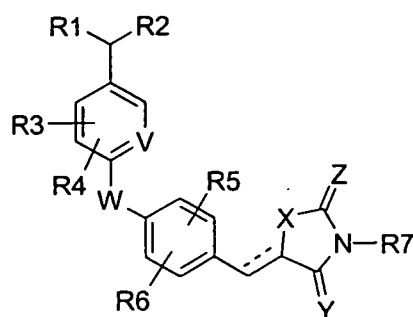
圖 8 顯示化合物 1 及 2 對小鼠巨噬細胞的 LPS-誘導 NO 製造 (測量亞硝酸根濃度) 之抑制。

附件3A : 第096106502號申請專利範圍修正本

民國 101 年 11 月 8 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 之化合物



(I)

及其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，其中 --- 係表示任意的鍵；V 係表示 CH 或 N；Y 係表示 O 或 S；W 係表示 O 或 NR₈；R₈ 係選自氫或直鏈、支鏈、經取代或未經取代（C₁-C₆）烷基；X 係表示 CR₉、O 或 S，其中 R₉ 係為氫或 R₉ 與 Z 一起形成含有 1 至 2 個選自 O、S 或 N 之雜原子的 5 員或 6 員芳族或雜芳族環系統；Z 係表示 O、S 或與 R₉ 一起形成含有 1 至 2 個選自 O、S 或 N 之雜原子的 5 至 6 員芳族或雜芳族環系統；R₁ 係選自鹵素、硝基、氰基、甲醯基、-COR₁₀ 或經取代或未經取代（C₁-C₆）烷氧基；R₂ 係選自氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、-COR₁₀ 或直鏈、支鏈、未經取代的（C₁-C₆）烷基、或經取代或未經取代的（C₁-C₆）烷氧基；R₁₀ 係表示 -OR₁₁ 或 -NR₁₂R₁₃；其中 R₁₁ 係表示氫、選自烷基、烯基、芳基、芳烷基、雜芳基之經取代或未經取代基團或抗衡離子；R₁₂ 及 R₁₃

可相同或相異且係獨立地表示 H 或經取代或未經取代烷基、烯基或芳基；或 R_{12} 及 R_{13} 一起形成雜脂族或雜芳族環； R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係選自氫、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈、經取代或未經取代 (C_1 - C_6) 烷基或烷氧基；鹵烷基、羧酸及其衍生物；未經取代之磺醯胺、磺醯基甲基； R_7 係表示氫、經取代或未經取代烷基、烯基、 $-CH_2COOR$ 、芳基或抗衡離子；其中 R 係表示 H 或 (C_1 - C_6) 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，及其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，其中 Y 係為 O；X 係為 S 或 CR_9 ； R_1 係為 $-COR_{10}$ ；及 R_2 係為氫或烷基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，及其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，其中 R_3 係為氫或鹵基； R_4 及 R_6 係為氫； R_5 係為氫、鹵基、鹵烷基或烷氧基；且 R_7 係為氫、 $-CH_2COOR$ 或抗衡離子。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，及其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之溶劑合物，其中 V 係為 CH；X 係為 S；Y、Z 及 W 係為 O； R_{10} 係為 $-OR_{11}$ ； R_{11} 係為氫或抗衡離子； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係為氫；且 R_7 係為氫或抗衡離子。

5. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，及其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽及醫藥上

可接受之溶劑合物，其係選自：

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸二鈉鹽；

{ 4- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 2-氟-苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [2-氯-4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 2-三氟甲基-苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 2-甲氧基-苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 3-氟-苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (2,4-二酮基-噻唑烷-5-亞基甲基) - 2-三氟甲基-苯氧基] - 苯基 } - 乙酸；

{ 4- [4- (4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基) - 2-三

氟甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸；

{ 4-[4-(4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-亚基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；

{ 4-[4-(3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-亚基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；

{ 4-[4-(3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基)-3-氟-苯氧基]-苯基}-乙酸；

{ 6-[4-(2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-吡啶-3-基}-乙酸；

{ 6-[4-(4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-吡啶-3-基}-乙酸；

{ 6-[4-(3-羧基甲基-4-酮基-2-硫酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-吡啶-3-基}-乙酸；

{ 6-[4-(2-酮基-2,3-二氢-1H-吡啶-3-基甲基)-苯氧基]-吡啶-3-基}-乙酸；

{ 6-[4-(2-酮基-2,3-二氢-1H-吡啶-3-基甲基)-2-三氟甲基-苯氧基]-吡啶-3-基}-乙酸；

{ 4-[4-(2-酮基-2,3-二氢-1H-吡啶-3-基甲基)-2-三氟甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸；

{ 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-2-氟-苯基}-乙酸；

2-{ 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基]-苯基}-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-{ 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑烷-5-基甲基)-苯氧基

] - 苯基 } - 乙醯胺 ;

5 - { 4 - [4 - (2 - 酮基 - 2 - 六氫吡嗪 - 1 - 基 - 乙基) - 苯氧基] - 苄基 } - 噻唑烷 - 2,4 - 二酮 ;

5 - { 4 - [4 - (2 - 嗎啉 - 4 - 基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 苯氧基] - 苄基 } - 噻唑烷 - 2,4 - 二酮 ;

2 - { 4 - [4 - (2,4 - 二酮基 - 噻唑烷 - 5 - 基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 丁酸 ;

(4 - { [4 - (2,4 - 二酮基 - 噻唑烷 - 5 - 基甲基) - 苯基] - 甲基 - 胺基 } - 苯基) - 乙酸 ; 或

5 - { 4 - [4 - (2 - 酮基 - 2 - 六氫吡嗪 - 1 - 基 - 乙基) - 苯氧基] - 3 - 三氟甲基 - 苄基 } - 噻唑烷 - 2,4 - 二酮 。

6. 一種化合物，其係為 { 4 - [4 - (2,4 - 二酮基 - 噻唑烷 - 5 - 基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸 。

7. 一種化合物，其係為 { 4 - [4 - (2,4 - 二酮基 - 噻唑烷 - 5 - 基甲基) - 苯氧基] - 苯基 } - 乙酸二鈉鹽 。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、苯磺酸鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽 。

9. 一種醫藥組成物，其包含足以降低個體血漿中之葡萄糖、脂肪酸、膽固醇或三酸甘油酯含量之治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或化合物混合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑合物 。

10. 一種醫藥組成物，其包含足以治療個體之肥胖、自體免疫性疾病、發炎、免疫性疾病、糖尿病或與抗胰島素現象有關之病症之治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或化合物混合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物。

11. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其係為錠劑、膠囊、粉劑、糖漿、氣溶膠或懸浮液形式。

12. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其係為錠劑、膠囊、粉劑、糖漿、氣溶膠或懸浮液形式。

13. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供降低有需要之患者的血漿葡萄糖含量用之藥劑的用途。

14. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供降低有需要之患者的血漿游離脂肪酸含量用之藥劑的用途。

15. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供降低有需要之患者的血漿膽固醇含量用之藥劑的用途。

16. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之

鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供降低有需要之患者的血漿三酸甘油酯含量用之藥劑的用途。

17. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的糖尿病用之藥劑的用途。

18. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的肥胖用之藥劑的用途。

19. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的自體免疫疾病用之藥劑的用途。

20. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的癌症用之藥劑的用途。

21. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的發炎用之藥劑的用途。

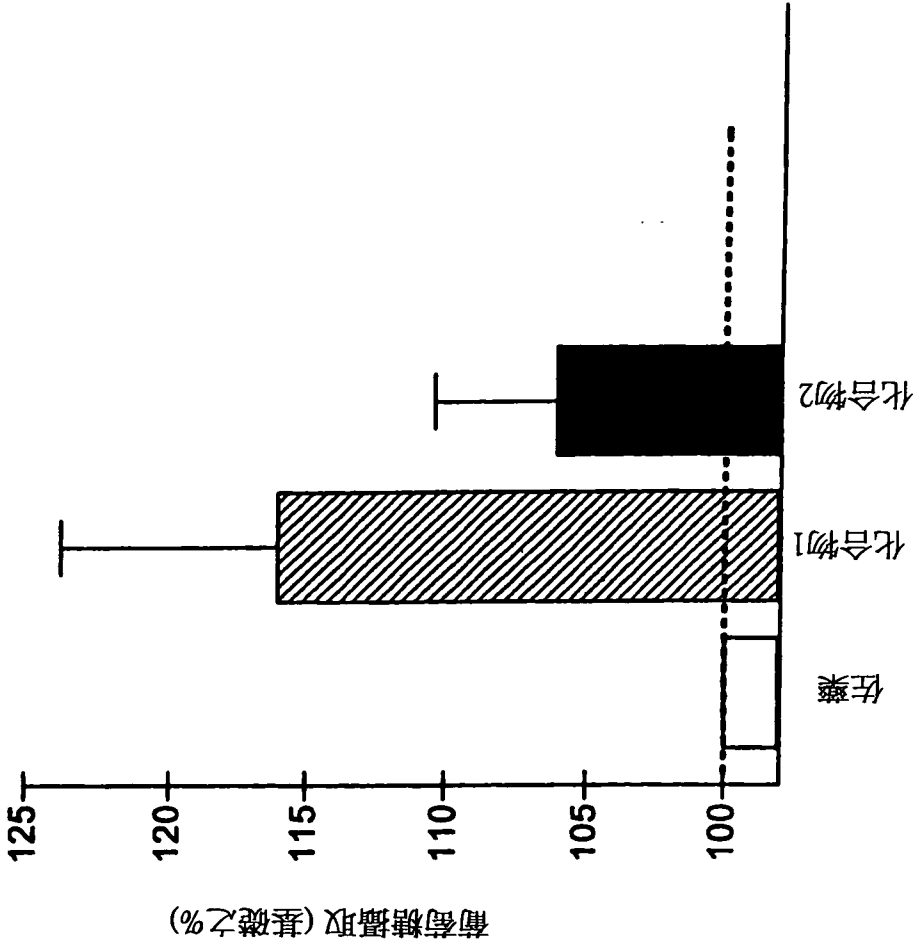
22. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之

鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的免疫性疾病用之藥劑的用途。

23. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、其互變異構形式、立體異構物、水合物、醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之溶劑合物之於製造供治療有需要之患者的與抗胰島素現象有關之病症用之藥劑的用途。

851927

圖1



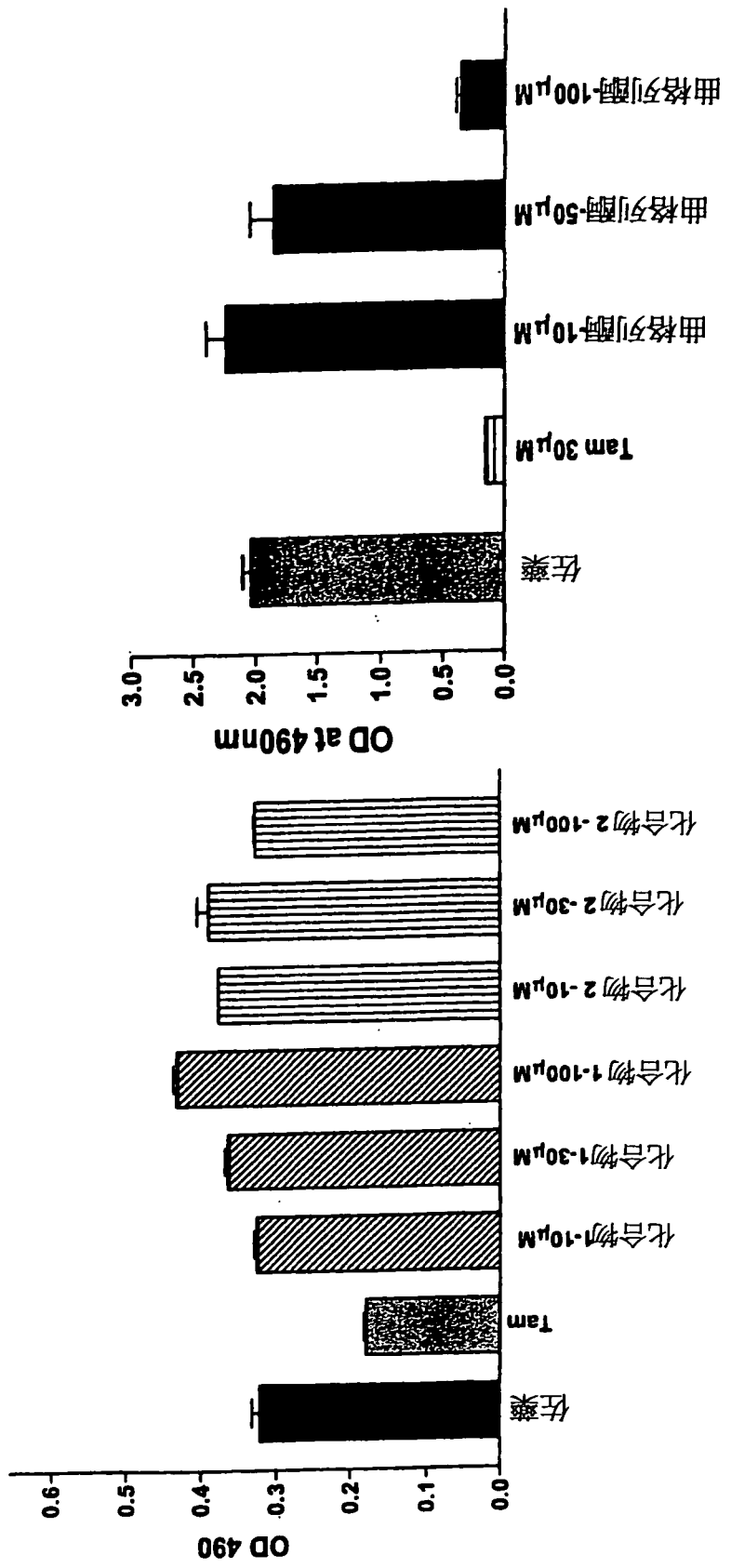
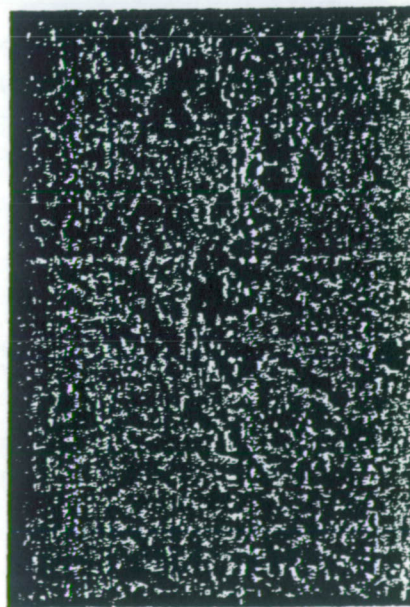


圖 2

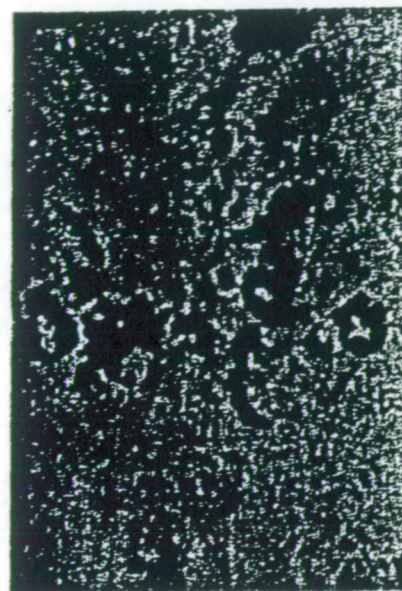
圖3

15日處理之後Oil Red O 染色, 化合物1及2

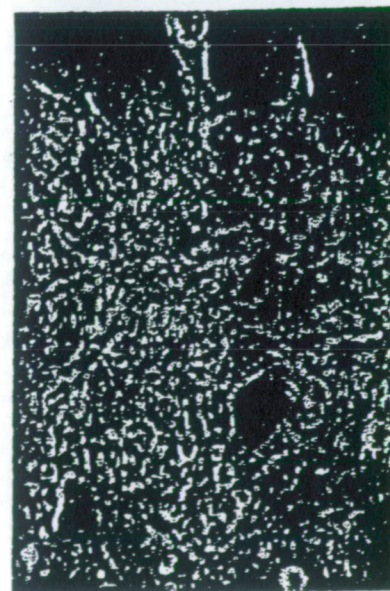
佐藥



羅列格酮 (10 μ M)



化合物 1 (10 μ M)



化合物 2 (10 μ M)



圖4

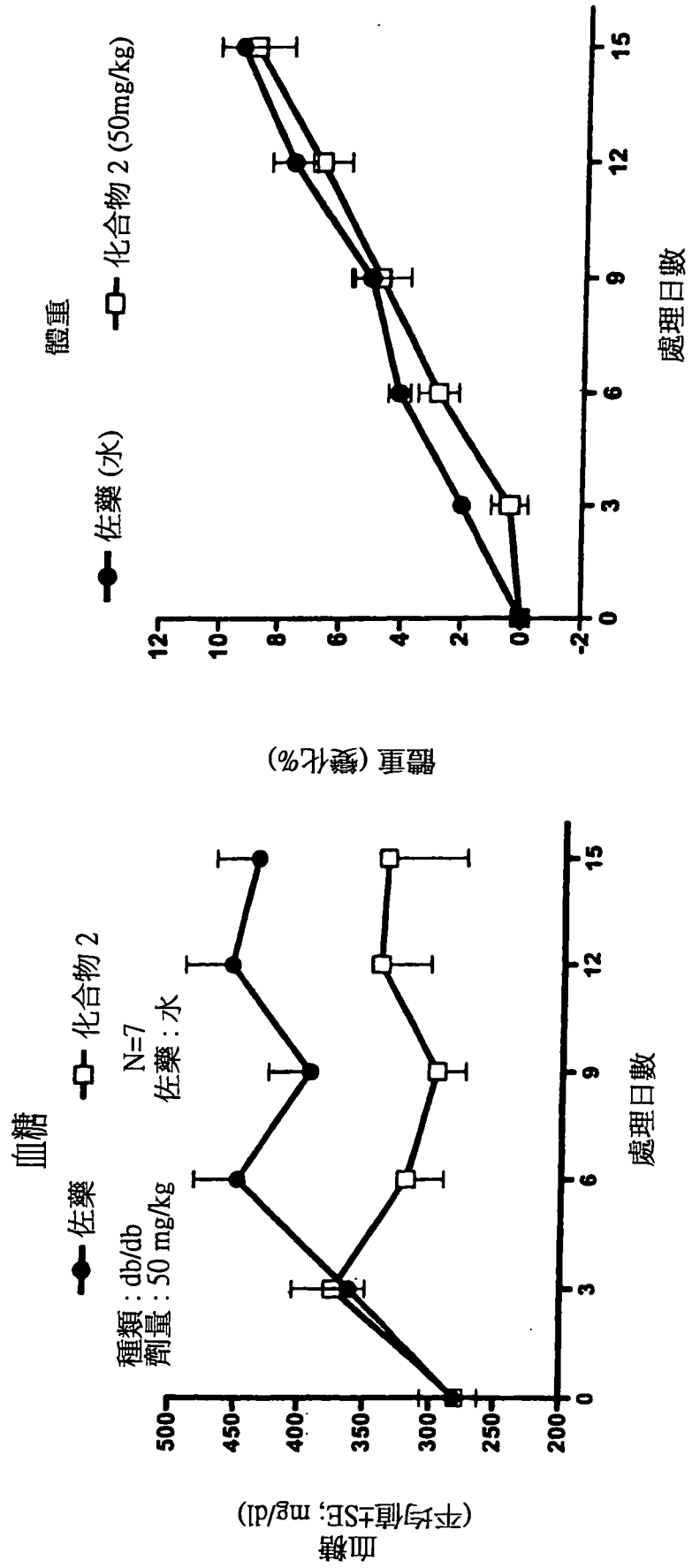


圖5

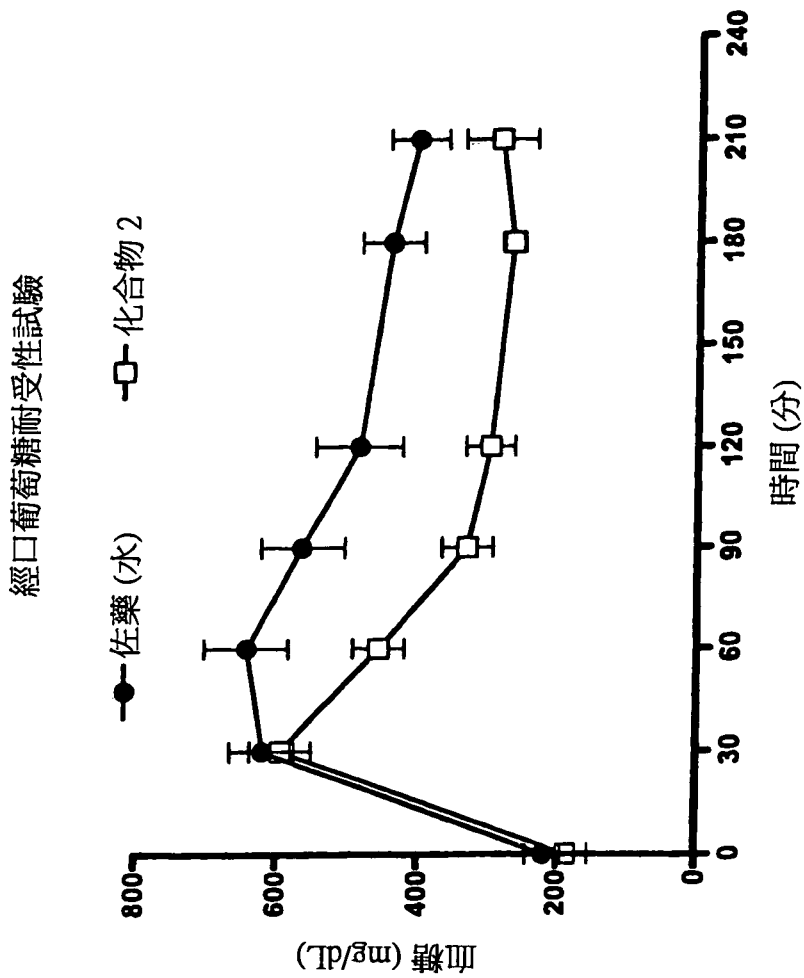


圖6

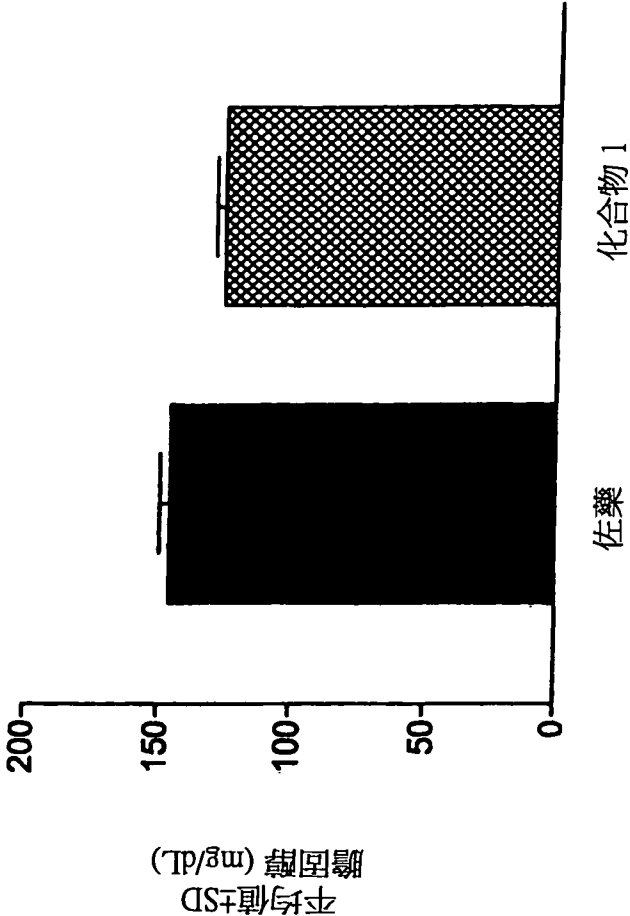
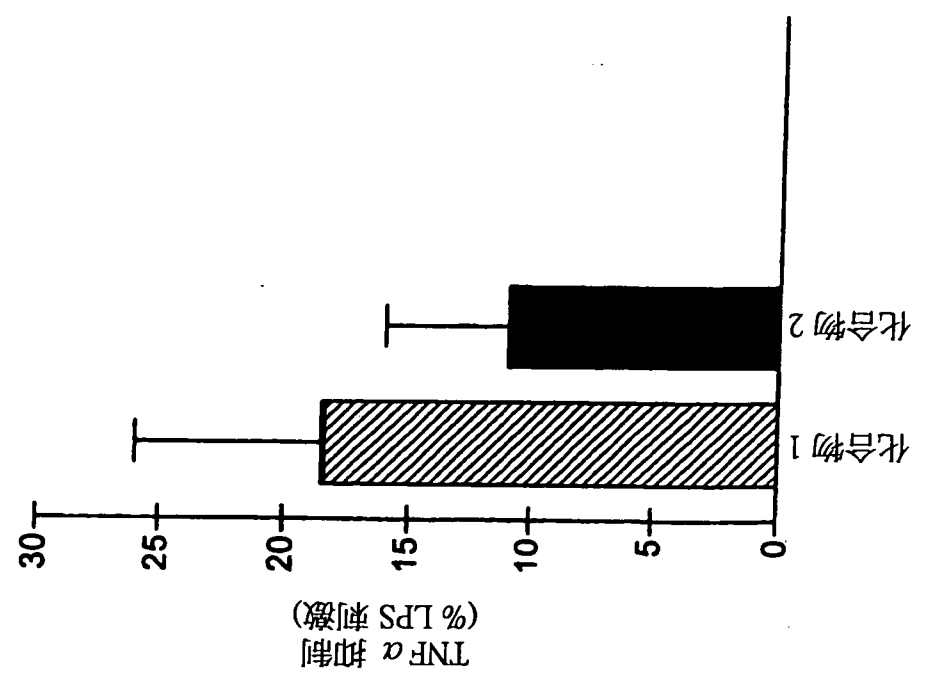


圖7



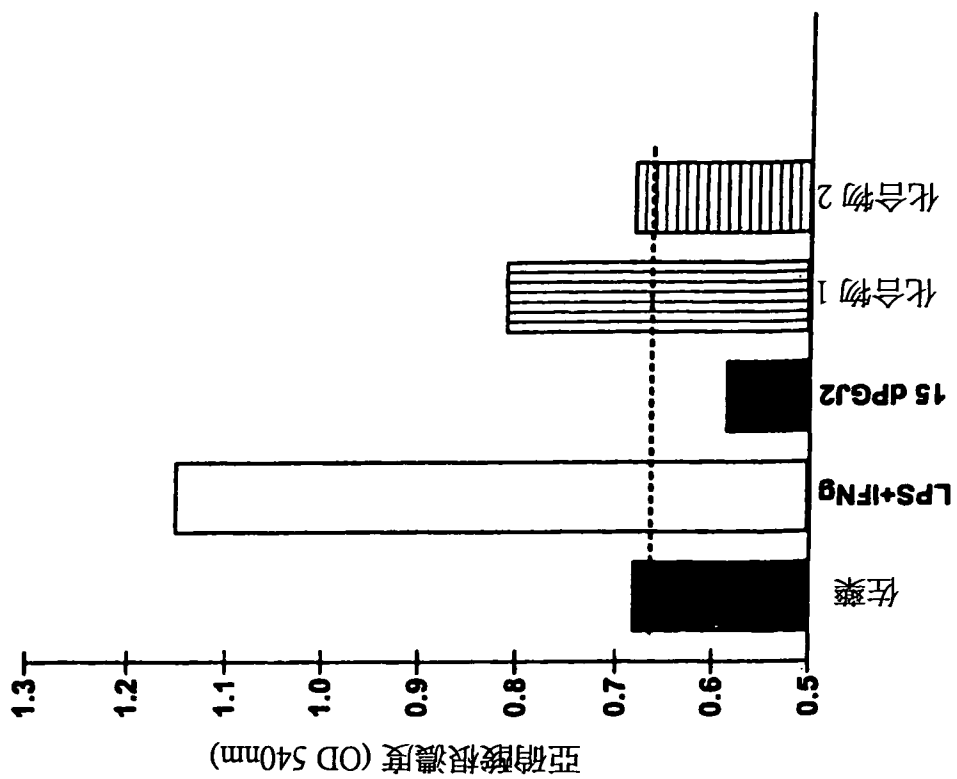


圖 8