



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102834099 B

(45) 授权公告日 2015.05.27

(21) 申请号 201180016229.9

(22) 申请日 2011.03.29

(30) 优先权数据

61/318,814 2010.03.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/030234 2011.03.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/123401 EN 2011.10.06

(73) 专利权人 诺华有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 C·迈耶斯 M·H·塞拉诺-吴

T·图勒恩

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 沈端

(51) Int. Cl.

A61K 31/42(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2007/126957 A2, 2007.11.08,

WO 2007/126957 A2, 2007.11.08,

Gang Zhao, et al. Validation of Diacyl Glycerolacyltransferase I as a Novel Target for the Treatment of Obesity and Dyslipidemia Using a Potent and Selective Small Molecule Inhibitor. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2008, 第 51 卷 380-383.

Gang Zhao, et al. Validation of Diacyl Glycerolacyltransferase I as a Novel Target for the Treatment of Obesity and Dyslipidemia Using a Potent and Selective Small Molecule Inhibitor. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2008, 第 51 卷 380-383.

Gang Zhao, et al. Validation of Diacyl Glycerolacyltransferase I as a Novel Target for the Treatment of Obesity and Dyslipidemia Using a Potent and Selective Small Molecule Inhibitor. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2008, 第 51 卷 380-383.

审查员 杨倩

权利要求书2页 说明书23页 附图5页

(54) 发明名称

DGAT1 抑制剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症中的用途,所述疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。本发明进一步涉及包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物在预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症中的用途,所述疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

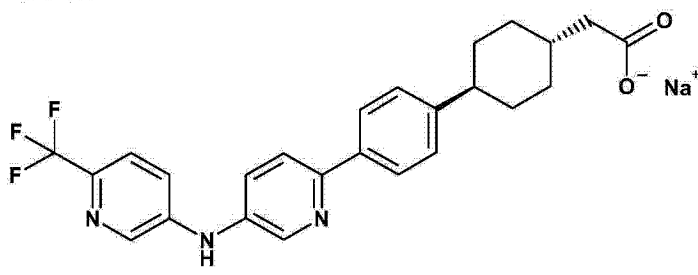
1. DGAT1 抑制剂反式 -4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]-2-吡啶基]苯基]环己烷乙酸或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于预防、延缓或治疗家族性乳糜微粒血症综合征或 V 型高脂蛋白血症患者的乳糜微粒血症。

2. 如权利要求 1 所述的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂用于降低所述患者的餐后甘油三酯水平。

3. 如权利要求 1 所述的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂用于预防、延缓或治疗所述患者的症状,所述症状选自反复发作的皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、视网膜脂血症和轻度神经认知缺陷。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的 DGAT1 抑制剂的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂以 5-40mg 的剂量被使用。

5. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的 DGAT1 抑制剂的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂为反式 -4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]-2-吡啶基]苯基]环己烷乙酸钠盐:



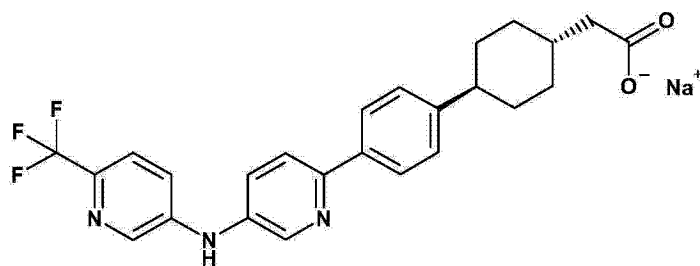
6. 如权利要求 5 所述的 DGAT1 抑制剂的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂以 5-40mg 的剂量被使用。

7. 包含 DGAT1 抑制剂反式 -4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]-2-吡啶基]苯基]环己烷乙酸或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、延缓或治疗家族性乳糜微粒血症综合征或 V 型高脂蛋白血症患者的乳糜微粒血症。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物的用途,其特征在于,所述药物组合物用于制备降低所述患者的餐后甘油三酯水平的药物。

9. 如权利要求 7 所述的药物组合物的用途,其特征在于,所述药物组合物用于制备预防、延缓或治疗所述患者的症状的药物,所述症状选自反复发作的皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、视网膜脂血症、和轻度神经认知缺陷。

10. 如权利要求 7-9 中任一项所述的药物组合物的用途,其特征在于,所述 DGAT1 抑制剂是反式 -4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]-2-吡啶基]苯基]环己烷乙酸钠盐:



5

DGAT1 抑制剂的用途

[0001] 本发明涉及 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症中的用途,所述疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。本发明进一步涉及包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物在预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症中的用途,所述疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

[0002] 高脂质血症或血液中脂质含量出现增高可呈高胆固醇血症(胆固醇增高)、高甘油三酯血症(甘油三酯增高)或两者的组合的形式。高胆固醇血症(其可经进一步细分)通常与动脉粥样硬化心血管疾病的风险增加相关。当身体对甘油三酯的生成或摄取超过身体对甘油三酯进行代谢或将其从血液中除去的能力时,高甘油三酯血症发生。高甘油三酯血症的最严重形式为乳糜微粒血症(也称为高乳糜微粒血症),且与胰腺炎的风险增加相关。乳糜微粒是将所吸收的膳食脂肪自肠道经血液载运至其他身体组织的脂蛋白粒子且通常仅在进餐时间存在。乳糜微粒血症定义为在空腹期间血液中存在乳糜微粒,且通常与高于 1000mg/dL 的总血浆甘油三酯水平相关。

[0003] 乳糜微粒血症综合征是指一组与高乳糜微粒水平相关的临床并发症。通常,乳糜微粒血症综合征患者的空腹甘油三酯水平显著增高(1000–2000mg/dL)且在口服摄取脂肪后显著激增(高达 5000mg/dL 及以上)。血浆甘油三酯水平整体增高与许多临床发现和并发症相关,包括反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管的乳粉色外观(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷。

[0004] 基于对脂蛋白物质的超速离心,乳糜微粒血症综合征可进一步细分为两个组(图 1)(参见“A system for phenotyping hyperlipoproteinemia”,Fredrickson D. S., Lees R. S. Circulation, 1965 年 3 月;31,第 321–327 页)。弗雷德森分类(Fredrickson classification)I 型(也称为家族性乳糜微粒血症综合征(FCS))患者的血液中仅具有乳糜微粒的积聚,而弗雷德森分类 V 型(也称为 V 型高脂蛋白血症)患者的血液中具有乳糜微粒与极低密度脂蛋白(VLDL)两者的积聚。

[0005] 家族性乳糜微粒血症综合征(FCS 或 I 型高脂蛋白血症)由将乳糜微粒从血液中清除中的纯合缺陷或复合杂合缺陷而引起。FCS 的最常见起因为脂蛋白脂肪酶(LPL)缺陷,该脂蛋白脂肪酶水解乳糜微粒上运载的甘油三酯。FCS 的其他起因包括载脂蛋白 CII(apoCII, LPL 的共活化因子)缺陷或糖基磷脂酰肌醇锚定的高密度脂蛋白-结合蛋白 1(GPIHBP1, LPL 的锚定蛋白)缺陷。

[0006] 通常由早期发病(高甘油三酯血症和胰腺炎的早发)识别 I 型患者。因此, FCS 患者在儿童期通常呈现甘油三酯水平整体增高(>2,000mg/dL)和由胰腺炎引起的反复发作的腹痛。进入成人期后,甘油三酯水平保持增高且患者通常经历多发性腹痛和胰腺炎,其可导致住院治疗和死亡。患者也经历其他症状,包括发疹性黄色瘤、视网膜脂血症、肝脾肿大和轻度神经认知缺陷。FCS 治疗的主要治疗目标为通过降低甘油三酯来预防或治疗胰腺炎。

[0007] 不幸的是,标准的降脂疗法(诸如贝特类(fibrates)、 ω -3 脂肪酸、他汀类(statins)和烟酸衍生物(烟酸))并不能有效降低 FCS 患者的甘油三酯。因此,用于 FCS 患者的护理疗法的标准为极低脂肪膳食(卡路里 $\leq$ 10%),但患者极难终生保持顺应此膳食标准 [The Familial Chylomicronemia Syndrome. Santamarina-Fojo S. Lipid Disorders 1998. 27 (3):551-567]。

[0008] 处于研究中的另一种治疗 FCS 的方法为基因疗法,其使用复制缺陷型腺相关病毒载体肌肉内递送天然存在的 LPL 的“有益”变体(Glybera®)。然而,此疗法仅暂时有效且需要用霉酚酸酯(mycophenolate)、环孢灵(cyclosporine)和类固醇进行免疫抑制 [Alipogene tiparvovec, and adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. Burnett JR., Hooper AJ. Curr Opin Mol Ther 2009. 6:681-691]。

[0009] 因此当前没有治疗 FCS 的有效药物疗法且因此需要用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)(也称为 I 型高脂蛋白血症)的新方法。

[0010] V 型高脂蛋白血症患者代表了第二类具有罹患乳糜微粒血症综合征风险的群组且通常由成年时的重度高甘油三酯血症加以诊断。此群组为处于多因子高甘油三酯血症范围的最末端的异种群组。V 型高脂蛋白血症患者通常具有高甘油三酯血症的潜在遗传性起因和一或多种后天性起因。该等潜在遗传性起因包括充分表征的血脂异常,诸如家族性混合型高脂血症(IIA 型)、异常 β -脂蛋白血症(III 型)和家族性高甘油三酯血症(VI 型),和一组未充分表征的血脂异常(例如杂合的 LPL 缺乏、apoA 和 apoC 基因缺陷、脂肪酸结合和转运蛋白缺陷)。高甘油三酯血症的后天性起因包括伴发疾病(例如 2 型糖尿病、肥胖症、胰岛素抗性、脂肪代谢障碍、甲状腺功能低下)、药物(例如 β 阻断剂、噻嗪利尿剂、雌激素、糖皮质激素、移植药物)和其他因素(例如怀孕、酒精摄取)。

[0011] 在 V 型患者中疗法的主要目标为降低甘油三酯水平,且因此降低患胰腺炎的风险。可通过解决甘油三酯增高的潜在后天性起因来成功地治疗大部分患者,诸如通过降低膳食脂肪摄取量、治疗不受控制的伴发疾病(诸如 T2DM(2 型糖尿病))、停用有害药物和开始使用降脂药物(诸如贝特类、 ω -3 脂肪酸或烟酸衍生物(烟酸)) [Chylomicronemia Syndrome. Chait A., Brunzell J. Adv Intern Med 1992. 37:249-73]。

[0012] 尽管使用最佳疗法,但一些 V 型患者的甘油三酯水平仍然过高。因此需要治疗 V 型高脂蛋白血症的新方法。

发明内容

[0013] 本发明人发现 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯以临床显著程度降低患者,尤其是乳糜微粒血症综合征患者(包括家族性乳糜微粒血症综合征患者和 V 型高脂蛋白血症患者)的餐后甘油三酯水平。

[0014] 因此,本发明提供一种 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯,其用于预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症,该疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

[0015] 本发明还提供一种 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯,其用于降低患者的餐后甘油三酯水平,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征

和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症。

[0016] 本发明还提供一种 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯,其用于预防患者的胰腺炎、延缓患者的胰腺炎的进程或治疗患者的胰腺炎,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症。

[0017] 本发明还提供一种 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯,其用于预防症状、延缓症状的进程或治疗症状,该症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷。在另一实施方案中,提供一种 DGAT1 抑制剂,其用于预防患者的症状、延缓患者的症状的进程或治疗患者的症状,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症,所述症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷。

[0018] 在本发明的另一方面,提供一种包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物,其用于预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症,该疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

[0019] 本发明还提供一种包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物,其用于如上文所定义的用途。

[0020] 在另一方面,还提供一种预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症的方法,该疾病或病症是选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症,该方法包含向需要该治疗的个体(例如人类个体)施用治疗有效量或预防有效量的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0021] 本发明还提供一种降低罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症的患者的餐后甘油三酯水平的方法,该方法包含向需要该治疗的个体(例如人类)施用治疗有效量的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0022] 本发明还提供一种预防患者的胰腺炎、延缓患者的胰腺炎的进程或治疗患者的胰腺炎的方法,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症,所述方法包含向需要该治疗的个体(例如人类)施用治疗有效量的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0023] 本发明还提供一种用于预防症状、延缓症状的进程或治疗症状的方法,该症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷,该方法包含向需要该治疗的个体(例如人类)施用治疗有效量的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0024] 在另一实施方案中,提供一种用于预防症状、延缓症状的进程或治疗症状的方法,该症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷,该方法包含向罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症的人类个体施用治疗有效量的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0025] 因此,本发明提供 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在制造用于预防疾病

或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症的药物中的用途,该疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

[0026] 因此,本发明提供 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在制造用于预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症的药物中的用途,该疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症。

[0027] 本发明还提供 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在制造用于以下一或多种目的的药物中的用途:

[0028] (a) 降低患者的餐后甘油三酯水平,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症;

[0029] (b) 预防患者的胰腺炎、延缓患者的胰腺炎的进程或治疗患者的胰腺炎,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症;

[0030] (c) 预防症状、延缓症状的进程或治疗症状,该症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷;

[0031] (d) 预防患者的症状、延缓患者的症状的进程或治疗患者的症状,所述患者罹患选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的疾病或病症,所述症状选自反复发作的胰腺炎、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中的乳白色甘油三酯(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷。

[0032] 在另一方面,提供一种用于预防疾病或病症、延缓疾病或病症的进程或治疗疾病或病症的药物组合物,该疾病或病症选自乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症,该药物组合物包含作为活性成份的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。

[0033] 本发明还涉及 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯在降低患者,尤其是乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征或 V 型高脂蛋白血症患者的餐后甘油三酯水平中的用途。

[0034] 在本发明的另一方面,本发明涉及 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯、或包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物在预防以下疾病、延缓该疾病的进程或治疗该疾病中的用途,尤其是在罹患乳糜微粒血症综合征、家族性乳糜微粒血症综合征和 V 型高脂蛋白血症的患者中的此类用途:胰腺炎(例如反复发作的胰腺炎)、皮肤中呈发疹性黄色瘤形式的甘油三酯沉积、肝脾肿大、眼底血管中乳白色甘油三酯沉积(视网膜脂血症)和轻度神经认知缺陷。

[0035] 发明的详细说明

[0036] 附图简要说明

[0037] 图 1 描述了高甘油三酯血症和乳糜微粒血症的分类。

[0038] 图 2 显示了在重度高甘油三酯血症模型中 DGAT1 抑制剂对血浆甘油三酯的作用。

[0039] 图 3 显示了在受损的甘油三酯清除模型中 DGAT1 抑制剂对血浆甘油三酯的作用。

[0040] 本发明的方法和组合物包含 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯。适用于本发明组合物中的 DGAT1 抑制剂可以是本领域已知的任何 DGAT1 抑制剂。

[0041] 例如,DGAT1 抑制剂可选自 WO 2007/126957 和 WO 2009/040410 中描述的 DGAT1 抑制剂。

[0042] DGAT1 抑制剂在性质上可为肽性或非肽性,然而优选使用非肽性 DGAT1 抑制剂。

[0043] 或者,DGAT1 抑制剂可选自以下文献中描述的 DGAT1 抑制剂或其药学上可接受的盐或酯:

[0044] WO 2004047755 ;WO 0204682:Polymorphisms In A Diacylglycerol Acyltransferase Gene,And Methods Of Use Thereof(甘油二酯酰基转移酶基因的多态性及其使用方法);WO 9745439:DNA Encoding Acylcoenzyme A:Cholesterol Acyltransferase And Uses Thereof(编码酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶的 DNA 及其应用);US 20030154504:Methods And Compositions For Modulating Carbohydrate Metabolism(调节碳水化合物代谢的方法和组合物);US 20030167483:Diacylglycerol O-acyltransferase(甘油二酯 O-酰基转移酶);WO 9967403:Diacylglycerol O-acyltransferase(甘油二酯 O-酰基转移酶);WO9967268:Diacylglycerol O-acyltransferase(甘油二酯 O-酰基转移酶);WO05013907:Pyrrolo[1,2-b]pyridazine Derivatives(吡咯[1,2-b]哒嗪衍生物);WO05044250:Use Of Sulfonamide Compounds For The Treatment Of Diabetes And/or Obesity(磺胺化合物在治疗糖尿病和/或肥胖中的用途);WO 06064189:Oxadiazole Derivatives As DGAT Inhibitors (作为 DGAT 抑制剂的噁二唑衍生物);WO 06004200:Urea Derivative(尿素衍生物);WO 06019020:Substituted Ureas(取代的尿素);US 20040209838:Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression(甘油二酯酰基转移酶 1 表达的调节);US20040185559:Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression (甘油二酯酰基转移酶 1 表达的调节);WO 04047755:Fused Bicyclic Nitrogen-containing Heterocycles(稠合二环的含氮杂环);US 20040224997:Preparation And Use Of Aryl Alkyl Acid Derivatives For The Treatment Of Obesity(酰基烷基酸衍生物的制备及其在治疗肥胖中的用途);WO 05072740:Anorectic Compounds(厌食化合物);JP 2006045209:Urea Derivative(尿素衍生物);WO 06044775:Preparation And Use Of Biphenyl-4-yl-carbonylamino Acid Derivatives For The Treatment Of Obesity(联苯-4-基-羰基氨基酸衍生物的制备及其在治疗肥胖中的用途);JP 2004067635:DGAT Inhibitor(DGAT 抑制剂);JP 2005206492:Sulfonamide Compound(磺胺化合物);和 US 6100077:Isolation Of A Gene Encoding Diacylglycerol Acyltransferase(编码甘油二酯酰基转移酶的基因的分离)。

[0045] 或者,DTAG T1 抑制剂可选自以下文献中描述的 DGAT1 抑制剂:

[0046] WO 2004047755 ;

[0047] WO 2005013907 ;

[0048] WO 2006082952 ;WO 2006004200 ;WO 2006044775 ;WO 2006113919 ;

[0049] WO 2006120125 ;WO 2006134317 ;

[0050] WO 2007060140 ;WO 2007071966 ;WO 2007137103 ;WO 2007137107 ;

[0051] WO 07138304 ;WO 07138311 ;WO 07141502 ;

[0052] WO 07141517 ;WO 07141538 ;WO 07141545 ;WO 07144571 ;

[0053] WO 2008011130 ;WO 2008011131 ;WO 08129319 ;WO 08067257 ;
[0054] WO 08134690 ;WO 08134693 ;WO 2008141976 ;WO 08148840 ;
[0055] WO 2008148849 ;WO 08148851 ;WO 2008148868 ;
[0056] WO 2009011285 ;WO 2009016462 ;WO 2009024821 ;WO 2009071483 ;
[0057] WO 2009081195 ;WO 2009119534 ;WO 2009126624 ;WO 2009126861 ;
[0058] WO 2009147170 ;
[0059] WO 2010059602 ;WO 2010059606 ;WO 2010059611 ;
[0060] WO 2010084979 ;WO 2010086820 ;WO 2010146395 ;
[0061] JP 2010132590 ;JP 2010132590 ;
[0062] US 20090076275 ;US 20090093497 ;US 20090105273 ;US 20090170864 和
[0063] US 2010152445。

[0064] 可使用本领域技术人员已知的通用合成技术由市售试剂制备本发明的化合物。

[0065] 以下列举用于描述本发明的化合物的各种术语的定义。这些定义在整篇说明书中适用于相应术语,除非在特别情形下,其被单独地或作为较大基团的一部分而另外限定,例如其中某一基团的连接点限于该基团的特定原子。

[0066] 术语“经取代或未经取代的烷基”是指具有 1-20 个碳原子,优选 1-10 个碳原子且含有 0 至 3 个取代基的直链或支链烃基。示例性未经取代的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等。经取代的烷基包括但不限于经一或多个以下基团取代的烷基:卤素、羟基、烷酰基、烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基氧基、烷酰氧基、巯基、烷硫基、烷基硫羰基(alkylthiono)、烷基磺酰基、氨磺酰基(sulfamoyl)、磺酰氨基(sulfonamido)、氨甲酰基、氰基、羧基、酰基、芳基、烯基、炔基、芳烷基、芳烷酰基、芳烷硫基、芳基磺酰基、芳硫基、芳酰基、芳酰氧基、芳氧羰基、芳烷氧基、胍基、任选经取代的氨基、杂环基。

[0067] 术语“低级烷基”是指具有 1-7 个,优选 2-4 个碳原子的如上所述的烷基。

[0068] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0069] 术语“烯基”是指具有至少两个碳原子且进一步于连接点含有碳-碳双键的任一以上烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

[0070] 术语“炔基”是指具有至少两个碳原子且进一步于连接点含有碳-碳三键的任一以上烷基。优先具有 2-4 个碳原子的基团。

[0071] 术语“亚烃基”是指由单键连接的 4-6 个碳原子的直链桥,例如 $-(CH_2)_x-$, 其中 x 为 4-6,其可杂有一或多个选自 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR 的杂原子,其中 R 可为氢、烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、酰基、氨甲酰基、磺酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基等;且亚烃基可进一步经一或多个取代基取代,所述取代基选自任选经取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、氧基(oxo)、卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧羰基等。

[0072] 术语“环烷基”是指具有 3-12 个碳原子的任选经取代的单环、双环或三环烃基,其各自可含有一或多个碳-碳双键,或环烷基可经一或多个取代基取代,诸如烷基、卤素、氧基、羟基、烷氧基、烷酰基、酰氨基、氨甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、氰基、羧基、烷氧羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、杂环基等。

[0073] 术语“甲酰胺”是指 $-C(O)-NHR_a$, 其中 R_a 是选自氢、C₁-C₈ 烷基、环烷基、经取代或

未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基,且甲酰胺优选为 $-C(O)-NH_2$ 。

[0074] 示例性单环烃基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

[0075] 示例性双环烃基包括冰片基 (bornyl)、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、双环 [2.1.1] 己基、双环 [2.2.1] 庚基、双环 [2.2.1] 庚烯基、6,6-二甲基双环 [3.1.1] 庚基、2,6,6-三甲基双环 [3.1.1] 庚基、双环 [2.2.2] 辛基等。

[0076] 示例性三环烃基包括金刚烷基等。

[0077] 术语“烷氧基”是指烷基 $-O-$ 。

[0078] 术语“烷酰基”是指烷基 $-C(O)-$ 。

[0079] 术语“烷酰氧基”是指烷基 $-C(O)-O-$ 。

[0080] 术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别是指烷基 $-NH-$ 和 $(\text{烷基})_2N-$ 。

[0081] 术语“烷酰氨基”是指烷基 $-C(O)-NH-$ 。

[0082] 术语“烷硫基”是指烷基 $-S-$ 。

[0083] 术语“烷基硫羰基”是指烷基 $-S(O)-$ 。

[0084] 术语“烷基磺酰基”是指烷基 $-S(O)_2-$ 。

[0085] 术语“烷氧羰基”是指烷基 $-O-C(O)-$ 。

[0086] 术语“烷氧羰基氧基”是指烷基 $-O-C(O)O-$ 。

[0087] 术语“氨甲酰基”是指 $H_2NC(O)-$ 、烷基 $-NHC(O)-$ 、 $(\text{烷基})_2NC(O)-$ 、芳基 $-NHC(O)-$ 、烷基(芳基) $-NC(O)-$ 、杂芳基 $-NHC(O)-$ 、烷基(杂芳基) $-NC(O)-$ 、芳烷基 $-NHC(O)-$ 、烷基(芳烷基) $-NC(O)-$ 等。

[0088] 术语“氨磺酰基”是指 $H_2NS(O)_2-$ 、烷基 $-NHS(O)_2-$ 、 $(\text{烷基})_2NS(O)_2-$ 、芳基 $-NHS(O)_2-$ 、烷基(芳基) $-NS(O)_2-$ 、 $(\text{芳基})_2NS(O)_2-$ 、杂芳基 $-NHS(O)_2-$ 、芳烷基 $-NHS(O)_2-$ 、杂芳烷基 $-NHS(O)_2-$ 等。

[0089] 术语“磺酰氨基”是指烷基 $-S(O)_2-NH-$ 、芳基 $-S(O)_2-NH-$ 、芳烷基 $-S(O)_2-NH-$ 、杂芳基 $-S(O)_2-NH-$ 、杂芳烷基 $-S(O)_2-NH-$ 、烷基 $-S(O)_2-N(\text{烷基})-$ 、芳基 $-S(O)_2-N(\text{烷基})-$ 、芳烷基 $-S(O)_2-N(\text{烷基})-$ 、杂芳基 $-S(O)_2-N(\text{烷基})-$ 、杂芳烷基 $-S(O)_2-N(\text{烷基})-$ 等。

[0090] 术语“磺酰基”是指烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基等。

[0091] 术语“任选经取代的氨基”是指任选经取代基取代的伯氨或仲氨基团,该取代基诸如是酰基、磺酰基、烷氧羰基、环烷氧羰基、芳氧羰基、杂芳氧羰基、芳烷氧羰基、杂芳烷氧羰基、氨甲酰基等。

[0092] 术语“芳基”是指在环部分中具有 6-12 个碳原子的单环或双环芳族烃基,诸如苯基、联苯基、萘基和四氢萘基,其各自可任选经 1-4 个取代基取代,诸如任选经取代的烷基、三氟甲基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰氧基、芳氧基、任选经取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、杂环基等。

[0093] 术语“单环芳基”是指如芳基所述的任选经取代的苯基。

[0094] 术语“芳烷基”是指经由烷基直接键合的芳基,诸如苯甲基。

[0095] 术语“芳烷酰基”是指芳烷基 $-C(O)-$ 。

- [0096] 术语“芳烷硫基”是指芳烷基-S-。
- [0097] 术语“芳烷氧基”是指经由烷氧基直接键合的芳基。
- [0098] 术语“芳基磺酰基”是指芳基-S(O)₂-。
- [0099] 术语“芳硫基”是指芳基-S-。
- [0100] 术语“芳酰基”是指芳基-C(O)-。
- [0101] 术语“芳酰氧基”是指芳基-C(O)-O-。
- [0102] 术语“芳酰氨基”是指芳基-C(O)-NH-。
- [0103] 术语“芳氧羰基”是指芳基-O-C(O)-。
- [0104] 术语“杂环基”或“杂环”是指任选经取代的、完全饱和或不饱和的、芳族或非芳族环基,例如其为4至7元单环、7至12元双环或10至15元三环系统,所述环系统在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的各环可具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中该氮和硫杂原子也可任选经氧化。杂环基团可于杂原子或碳原子处连接。
- [0105] 示例性单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧基哌嗪基、2-氧基哌啶基、2-氧基吡咯烷基、2-氧基氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶基N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砷、噻吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧基噻吩基、1,1,4-三氧基-1,2,5-噻二唑-2-基等。
- [0106] 示例性双环杂环基团包括吡啶基、二氢吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(诸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]-吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、1,3-二氧基-1,3-二氢异吡啶-2-基、二氢喹啉基(诸如3,4-二氢-4-氧基-喹啉基)、酞嗪基等。
- [0107] 示例性三环杂环基团包括咔唑基、二苯并氮杂环庚烷基、二噻吩并氮杂环庚烷基、苯并吡啶基、啡啉基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、氧杂蒽基、咔啉基等。
- [0108] 术语“杂环基”包括经取代的杂环基团。经取代的杂环基团是指经1、2或3个取代基取代的杂环基团。示例性取代基包括但不限于以下基团：
- [0109] (a) 任选经取代的烷基；
- [0110] (b) 羟基(或经保护的羟基)；
- [0111] (c) 卤素；
- [0112] (d) 氧基,即=O；
- [0113] (e) 任选经取代的氨基；
- [0114] (f) 烷氧基；
- [0115] (g) 环烷基；
- [0116] (h) 羧基；

- [0117] (i) 杂环氧基；
- [0118] (j) 烷氧羰基, 诸如未经取代的低级烷氧羰基；
- [0119] (k) 巯基；
- [0120] (l) 硝基；
- [0121] (m) 氰基；
- [0122] (n) 氨磺酰基；
- [0123] (o) 烷酰氧基；
- [0124] (p) 芳酰氧基；
- [0125] (q) 芳巯基；
- [0126] (r) 芳氧基；
- [0127] (s) 烷硫基；
- [0128] (t) 甲酰基；
- [0129] (u) 氨甲酰基；
- [0130] (v) 芳烷基 ;或
- [0131] (w) 任选经烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。
- [0132] 术语“杂环氧基”表示经由氧桥键合的杂环基团。
- [0133] 术语“饱和或不饱和杂环烷基”或“杂环烷基”是指如上所述的非芳族杂环或杂环基团。
- [0134] 术语“杂芳基”是指芳族杂环, 例如单环或双环芳基, 诸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶基 N- 氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等, 其任选经例如低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。
- [0135] 术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基 $-S(O)_2-$ 。
- [0136] 术语“杂芳酰基”是指杂芳基 $-C(O)-$ 。
- [0137] 术语“杂芳酰氨基”是指杂芳基 $-C(O)NH-$ 。
- [0138] 术语“杂芳烷基”是指经由烷基键合的杂芳基。
- [0139] 术语“杂芳烷酰基”是指杂芳烷基 $-C(O)-$ 。
- [0140] 术语“杂芳烷酰氨基”是指杂芳烷基 $-C(O)NH-$ 。
- [0141] 术语“酰基”是指烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基等。
- [0142] 术语“酰氨基”是指烷酰氨基、芳酰氨基、杂芳酰氨基、芳烷酰氨基、杂芳烷酰氨基等。
- [0143] 术语“二价”是指与至少两个残基连接且任选具有其他取代基的残基。例如, 在本发明的上下文中, 表述“经取代或未经取代的二价苯基”视为等同于表述“经取代或未经取代的亚苯基”。
- [0144] 在本发明的一实施方案中, 适用于本发明组合物中的 DGAT1 抑制剂为具有以下结构的化合物
- [0145] A-L1-B-C-D-L2-E
- [0146] 或其药学上可接受的盐或酯, 其中

- [0147] -A 为经取代或未经取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基，
- [0148] -L1 选自以下基团：
- [0149] * 胺基 -NH-，
- [0150] * 式 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-CH_2-NH-$ 的经取代的胺基，
- [0151] * 酰氨基 $-C(O)-NH-$ ，
- [0152] * 磺酰氨基 $-S(O)_2-NH-$ ，或
- [0153] * 脲基 $-NHC(O)-NH-$ ，
- [0154] -B 为经取代或未经取代的单环、5 或 6 元二价杂芳基，
- [0155] -C-D 是选自以下环状结构：
- [0156] *C-D 共同成为经取代或未经取代的二价联苯基团，
- [0157] *C 为经取代或未经取代的二价苯基且 D 为单键，
- [0158] *C 为经取代或未经取代的二价苯基，且 D 为经取代或未经取代的
- [0159] 二价非芳族单环，其是选自饱和或不饱和二价环烷基、或饱和或不饱和二价杂环烷基，
- [0160] *C-D 共同成为螺环残基，其中
- [0161] • 第一环状组份为苯并稠合环状组份，其中与苯基部分稠合的环为 5 或 6 元环，任选包含一或多个杂原子，该第一环状组份经其苯基部分连接至部分 B，和
- [0162] • 第二环状组份为连接至 L2 的环烷基或亚环烷基，
- [0163] -L2 选自如下基团：
- [0164] * 单键，
- [0165] * 具有以下结构的二价残基：
- [0166] $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$
- [0167] 其中
- [0168] a 为 0 或 1，
- [0169] b 为 0 或 1，
- [0170] c 为 0 或 1，
- [0171] d 为 0 或 1，
- [0172] e 为 0 或 1，
- [0173] f 为 0 或 1，
- [0174] 其前提条件为 $(a+b+c+d+e+f) > 0$ ，且若 $d=1$ ，则 $c=1$ ，
- [0175] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 可相同或不同，其为经取代或未经取代的二价烷基、环烷基、烯基、炔基、亚烷基、芳基或杂环基，
- [0176] R^3 为 H 或烃基，或 R^3 和 R^4 与其所连接的氮原子共同形成 5 或 6 元杂环烷基，
- [0177] 其前提条件为若 $c=1$ 且 $d=e=f=0$ 且羰基碳原子连接至部分 E，则 R^1 与 R^2 两者不皆为烷基，
- [0178] * 经由双键连接至部分 D 的亚烷基，和
- [0179] -E 选自以下基团：
- [0180] * 磺酸基和其衍生物，
- [0181] * 羧基和其衍生物，其中羧基碳原子连接至 L2，

- [0182] * 膦酸基和其衍生物，
- [0183] * α -酮羟烷基，
- [0184] * 羟烷基，其中键合至羟基的碳原子进一步经一个或两个三氟甲基取代，
- [0185] * 在环中具有至少两个杂原子和至少一个碳原子的经取代或未经取代的 5 元杂环基，其中
- [0186] • 该环的至少一个碳原子键合至两个杂原子；
- [0187] • 该环的碳原子所键合的杂原子中的至少一个是成环原子；
- [0188] • 且该环的碳原子所键合的杂原子中的至少一个或该环的杂原子中的至少一个带有氢原子；
- [0189] 其前提条件为
- [0190] - 若部分 D 为单键，则 L2 不为单键或二价烷基，
- [0191] - 若部分 D 为未经取代的二价苯基且 E 为羧酸或其衍生物，则 L2 不为单键，
- [0192] - 若 L2 包含酰氨基，则 E 不为甲酰氨基，
- [0193] - 若 D 为单键且 L2 为 $-N(CH_3)-C(O)-$ 基团，其中羰基碳原子连接至部分 E，则 E 不为 $-COOH$ 基团，
- [0194] - 若部分 E 为吡啶基-1,2,4-三唑基，则 L2 不为二价 N-甲基哌啶基。
- [0195] 在本发明的一实施方案中，适用于本发明组合物中的 DGAT1 抑制剂为具有以下结构的化合物
- [0196] A-L1-B-C-D-L2-E
- [0197] 或其药学上可接受的盐或酯，其中
- [0198] -A 为经取代或未经取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基，
- [0199] -L1 选自以下基团：
- [0200] * 胺基 $-NH-$ ，
- [0201] * 式 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-CH_2-NH-$ 的经取代的胺基，
- [0202] * 酰氨基 $-C(O)-NH-$ ，
- [0203] * 磺酰氨基 $-S(O)_2-NH-$ ，或
- [0204] * 脲基 $-NHC(O)-NH-$ ，
- [0205] -B 为经取代或未经取代的单环、5 或 6 元二价杂芳基，
- [0206] -C-D 选自以下环状结构：
- [0207] *C-D 共同成为经取代或未经取代的二价联苯基团，
- [0208] *C 为经取代或未经取代的二价苯基且 D 为单键，
- [0209] *C 为经取代或未经取代的二价苯基且 D 为经取代或未经取代的二价非芳族单环，其选自饱和或不饱和二价环烷基或饱和或不饱和二价杂环烷基，
- [0210] *C-D 共同成为螺环残基，其中
- [0211] • 第一环状组份为苯并稠合环状组份，其中与苯基部分稠合的环为 5 或 6 元环，任选包含一或多个杂原子，该第一环状组份经其苯基部分连接至部分 B，和
- [0212] • 第二环状组份为连接至 L2 的环烷基或亚环烷基，
- [0213] -L2 选自以下基团：
- [0214] * 单键，

[0215] * 具有以下结构的二价残基：

[0216] $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$

[0217] 其中

[0218] a 为 0 或 1，

[0219] b 为 0 或 1，

[0220] c 为 0 或 1，

[0221] d 为 0 或 1，

[0222] e 为 0 或 1，

[0223] f 为 0 或 1，

[0224] 其前提条件为 $(a+b+c+d+e+f)>0$ 且若 $d=1$ ，则 $c=1$ ，

[0225] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 可相同或不同，其为经取代或未经取代的二价烷基、环烷基、烯基、炔基、亚烷基、芳基或杂环基，

[0226] R^3 为 H 或烷基，或 R^3 和 R^4 与其所连接的氮原子共同形成 5 或 6 元杂环烷基，

[0227] 其前提条件为若 $c=1$ 且 $d=e=f=0$ 且羰基碳原子连接至部分 E，则 R^1 与 R^2 两者不皆为烷基，

[0228] * 经双键连接至部分 D 的亚烷基，和

[0229] -E 选自以下基团：

[0230] * 磺酸基和其衍生物，

[0231] * 羧基和其衍生物，其中羧基碳原子连接至 L2，

[0232] * 膦酸基和其衍生物，

[0233] * α -酮羟烷基，

[0234] * 羟烷基，其中键合至羟基的碳原子进一步经一个或两个三氟甲基取代，

[0235] * 在环中具有至少两个杂原子和至少一个碳原子的经取代或未经取代的 5 元杂环基，其中

[0236] • 该环的至少一个碳原子键合至两个杂原子；

[0237] • 该环的碳原子所键合的杂原子中的至少一个为成环原子；

[0238] • 且该环的碳原子所键合的杂原子中的至少一个或该环的杂原子中的至少一个带有氢原子；

[0239] 其前提条件为

[0240] - 若部分 D 为单键，则 L2 不为单键或二价烷基，

[0241] - 若部分 D 为未经取代的二价苯基且 E 为羧酸或其衍生物，则 L2 不为单键，

[0242] - 若 L2 包含酰氨基，则 E 不为羧酰氨基，

[0243] - 若 D 为单键且 L2 为 $-N(CH_3)-C(O)-$ 基团，其中羰基碳原子连接至部分 E，则 E 不为 $-COOH$ 基团，

[0244] - 若部分 E 为吡啶基-1, 2, 4-三唑基，则 L2 不为二价 N-甲基哌啶基，

[0245] - 当 C 为经取代或未经取代的二价苯基且 D 为单键时，L2 不为 $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ 。

[0246] 在本发明的一实施方案中，适用于本发明组合物中的 DGAT1 抑制剂为具有以下结构的化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体，或其药学上可接受的盐，或其前

药：

[0247] A-Q-B-C-D

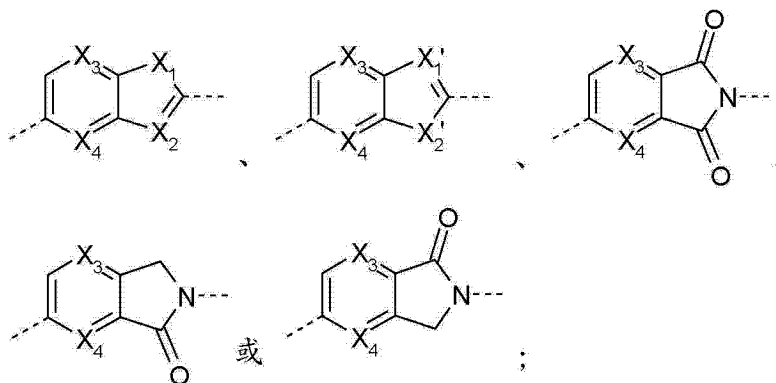
[0248] 其中

[0249] A 为经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、任选经取代的氨基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、或经取代或未经取代的杂环基；

[0250] Q 为二价或三价 5 元杂环或杂芳基；

[0251] B 为选自以下基团的经取代或未经取代的二价杂芳基：

[0252]



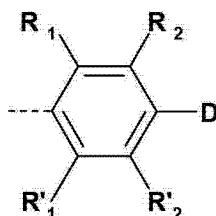
[0253] 其中

[0254] X₁和 X₂' 独立地选自 O、NH、NR₉或 S, 其中 R₉选自低级烷基、低级烷基氨基、低级烷氧基烷基、低级羟烷基,

[0255] X₁'、X₂、X₃和 X₄独立地选自 N 或 CH,

[0256] C 是

[0257]



[0258] 其中

[0259] -R₁选自氢、氰基、低级烷基磺酰氨基、烷酰氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂,

[0260] -R'₁、R₂和 R'₂独立地选自氢、卤素、三氟甲基、芳氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂, 或

[0261] -C 也可以是经取代或未经取代的双环芳基或杂芳基,

[0262] -D 选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰氨基、羧基、氨甲酰基、-O-L₂-E、-S-L₂-E'、-C(O)-O-L₂-E、-L₂-E'' 和 -NR₆-L₂-E' ,

[0263] -L₂为 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m' - ,

[0264] -E 为烷基、酰基、烷氧羰基、膦酸、膦酸酯基、环烷氧羰基、芳氧羰基、杂环氧羰基、羧基、氨甲酰基、磺酰基、-SO₂-OH、氨磺酰基、磺酰基氨甲酰基、磺酰氧基、磺酰氨

基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基,且当 $n'+m'+p'$ 等于 0 时, E 不为磺酰氧基或磺酰氨基,

[0265] $-E'$ 为烷基、酰基、烷氧羰基、环烷氧羰基、芳氧羰基、杂环氧羰基、羧基、氨甲酰基、磺酰基氨甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯基、磺酰氧基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基,且当 $n'+m'+p'$ 等于 0 时, E' 不为氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯基或磺酰氧基,

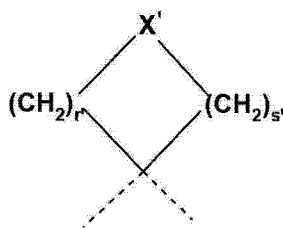
[0266] $-E''$ 为烷基、酰基、烷氧羰基、膦酸、膦酸酯基、环烷氧羰基、芳氧羰基、杂环氧羰基、羧基、氨甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰氧基、磺酰氨基、 $-SO_2-OH$ 、磺酰基氨甲酰基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基,

[0267] $-m'$ 、 n' 和 p' 彼此独立地为 0 至 4 的整数,

[0268] $-n'+m'+p'$ 介于 0 与 12 之间,

[0269] $-R_5$ 和 R_5' 彼此独立地为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基,或 R_5 与 R_5' 结合在一起形成下式的螺环残基

[0270]



[0271] 其中

[0272] $-X'$ 为 NR_x 、O、S 或 $CR_x'R_x''$,

[0273] $-r'$ 和 s' 彼此独立地为 0 或 1 至 3 的整数,

[0274] $-R_x$ 为氢或低级烷基,

[0275] $-R_x'$ 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基,

[0276] $-R_x''$ 为氢或低级烷基。

[0277] 除非另有说明,上式所提供的化合物意欲包括其药学上可接受的盐、前药、酯、立体异构体、结晶形式或多晶型。

[0278] 在另一实施方案中,以上列举的化合物呈其相应钾盐、钠盐、盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硫酸盐形式。可例如通过 WO 2007126957 和 WO2009/040410 中描述的方法制备本发明的 DGAT1 抑制剂和其盐。

[0279] 在另一实施方案中, DGAT1 抑制剂为选自以下的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0280] (4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、

[0281] (3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸、

[0282] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

[0283] 3-(4-{6-[5-(3-氯苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

[0284] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

[0285] 3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

[0286] 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸、

[0287] [3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

[0288] (3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-丙基)-膦酸、

[0289] [3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

[0290] 3-{4-[6-(5-甲氧基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-3,5-二甲基苯基}-丙酸和

[0291] 3-(3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸。

[0292] 在另一实施方案中, DGAT1 抑制剂为选自以下的化合物, 或其药学上可接受的盐:

[0293] (4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、

[0294] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

[0295] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0296] 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸和

[0297] [3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸。

[0298] 在一实施方案中, DGAT1 抑制剂为反式-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸或其药学上可接受的盐。在另一实施方案中, DGAT1 抑制剂为反式-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸或其钠盐。

[0299] 包含 DGAT1 抑制剂的药物组合物的用途

[0300] 本发明还提供包含如上文所定义的化合物和一或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物的用途。

[0301] 该药物组合物包含治疗有效量的 DGAT1 抑制剂。各剂量单位可含有日剂量或可含有日剂量的一部分, 如剂量的三分之一。

[0302] 特别地, 以上组合物是指包含 0.1 至 1000mg DGAT1 抑制剂, 优选 0.1 至 300mg

DGAT1 抑制剂,更有选 1 至 100mg DGAT1 抑制剂的组合物。

[0303] 在一实施方案中,以 5-40mg、10-40mg 或 20-40mg 的剂量使用 DGAT1 抑制剂。在另一实施方案中,以 5、10、15、20、25、30 或 40mg 的剂量使用 DGAT1 抑制剂。在一优选实施方案中,以 5、10 或 20mg 的剂量使用 DGAT1 抑制剂。

[0304] 应理解,本文中所述的剂量是指 DGAT1 抑制剂本身。当使用 DGAT1 抑制剂的药学上可接受的盐时,将需要相应地调整所用剂量。

[0305] 组合物可包含药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂或载体。药学上可接受的赋形剂可选自:填充剂,例如糖和 / 或糖醇,例如乳糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糊精等;表面活性剂,例如月桂基硫酸钠、Brij 96 或 Tween 80;崩解剂,例如羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉或其衍生物;粘合剂,例如聚维酮、交联聚维酮、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸或其盐;流动性增强剂,例如二氧化硅;甜味剂,例如阿斯巴甜(aspartame);和 / 或着色剂,例如 b-胡萝卜素。

[0306] 适用于本发明的组合物可包含 a) 0.1 至 1000mg DGAT1 抑制剂和选自以下的任选的药学上可接受的赋形剂:约 0.1 至约 10g 填充剂、约 0.05 至约 3.0g 表面活性剂、约 0.05 至约 2.0g (优选) 崩解剂、约 0.02 至约 2.0g 粘合剂、约 0.001 至约 1.0g 润滑剂、约 0.1 至约 5.0g 流动性增强剂、约 0.01 至约 4.0g 甜味剂和约 0.001 至约 0.5g 着色剂。DGAT1 抑制剂为任一种以上列举的优选化合物。

[0307] 在另一实施方案中,组合物可包含 a) 0.1 至 1000mg DGAT1 抑制剂和选自以下的任选的药学上可接受的赋形剂:约 0.05 至约 10g 填充剂、约 0.05 至约 3.0g 表面活性剂、约 0.05 至约 2.0g 崩解剂、约 0.005 至约 2.0g 粘合剂、约 0.001 至约 1.0g 润滑剂、约 0.005 至约 5.0g 流动性增强剂、约 0.01 至约 4.0g 甜味剂和约 0.001 至约 0.5g 着色剂。DGAT1 抑制剂为任一种以上列举的优选化合物。

[0308] 口服剂型为适用于本发明的优选组合物且口服剂型为用于此类施用的已知药物形式,例如片剂、胶囊、药棒(bar)、药囊、颗粒、糖浆和水性或油性悬浮液。药学上可接受的赋形剂(稀释剂和载体)是药剂学领域中已知的。片剂可由活性化合物与以下物质的混合物形成:填充剂,例如磷酸钙;崩解剂,例如玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁;粘合剂,例如微晶纤维素或聚乙烯吡咯酮;和其他任选的本领域已知允许通过已知方法将混合物制片的成份。类似地,可通过已知方法制备含有添加或未添加赋形剂的活性化合物的胶囊,例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊。可使用已知方法配制胶囊的内容物以提供活性化合物的持续释放。例如,片剂和胶囊可方便地各自含有上述量的 DGAT1 抑制剂。

[0309] 其他口服剂型包括例如在无毒悬浮剂(诸如羧甲基纤维素钠)的存在下在水性介质中包含活性化合物的水性悬浮液,和在适合的植物油(例如花生油)中包含活性化合物的油性悬浮液。活性化合物可被配制成含有或不含其他赋形剂的颗粒。颗粒可由患者直接摄取或其可在摄取前添加至适合的液体载体(例如水)中。颗粒可含有崩解剂(例如由酸和碳酸盐或碳酸氢盐形成的泡腾对(effervescent pair))以促进在液体介质中的分散。

[0310] 在本发明的组合物中,活性化合物可在需要时与其他相容的药理学活性成份组合。任选地,维生素补充剂可与本发明的化合物一起施用。

[0311] 在用餐期间、或在餐前或餐后 1-2 小时施用化合物或组合物。在一实施方案中,在餐前(优选在早餐前)1-2 小时施用本发明的化合物。在另一实施方案中,每天一次施用本

发明的化合物,优选在餐前 1-2 小时。

[0312] 以上化合物仅示例了可用于本发明组合中的 DGAT1 抑制剂。因为该化合物清单并不是穷尽的,所以本发明的方法可使用任何 DGAT1 抑制剂且不限于化合物的任何特定结构类别。

[0313] 本发明的组合可以同样适用于治疗、预防或控制肥胖症、糖尿病、与肥胖症相关的糖尿病和糖尿相关病症的其他药物组合使用,组成该组合的化合物对这些疾病适用。

[0314] 所述其他药物可通过常用途径以常用量与本发明的组合同时或依序施用。当本发明的组合与一或多种其他药物同时使用时,包含此类其他药物和本发明的组合的单位剂型的药物组合为优选。然而,组合疗法也包括如下疗法,其中本发明的组合与一或多种其他药物以不同的相互重叠的方案被施用。也可预期当与一或多种其他活性成份组合使用时,本发明的组合和其他活性成份可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此,除本发明的化合物外,本发明的药物组合也包括含有一或多种其他活性成份的组合。

[0315] 特别地,组合搭配物可选自 WO 2007/126957 和 WO 2009/040410 中描述的物质。因此,其他活性成份可选自包含化合物的药物组合,所述化合物选自抗糖尿病剂、降血脂剂、抗肥胖剂和抗高血压剂或过氧化物酶体增殖物活化受体 (peroxisome proliferator-activator receptor) 激动剂。

[0316] 应理解,术语化合物“的施用”和 / 或“施用”化合物应被理解为向需要治疗的个体提供本发明的化合物或本发明的化合物的前药。为实践本发明治疗方法而对本发明组合的施用是通过向需要该治疗或预防的个体施用含治疗有效量的化合物的组合来进行的。通过使用熟知的风险因素来确定根据本发明的方法进行预防性施用的必要性。在最终分析中,由负责病例的医师来确定个别化合物的有效量,但依据诸如待治疗的确切疾病、患者所患疾病和其他疾病或病症的严重程度、所选择的施用途径、患者可能同时需要的其他药物和治疗以及医师判断中的其他因素等因素来决定。

[0317] 本文中所使用的术语“治疗有效量”意指将在组织、系统、个体或人类中引发研究人员、兽医、医生或其他临床医师所追寻的生物学或医学反应 (包括减轻所治疗病症的症状) 的组合中活性化合物的用量。

[0318] 如本文中所使用的术语“预防有效量”意指将在组织、系统、个体或人类中引发研究人员、兽医、医生或其他临床医师所追寻的生物学或医学反应从而在具有发展病症的风险的个体中防止乳糜微粒血症综合征或家族性乳糜微粒血症综合征发作的组合中活性化合物的用量。

[0319] 当然,组合物的活性成份的预防性或治疗性剂量的量值将随所治疗病症的严重程度和组合中的特定化合物和其施用途径而变化。其也将根据个别患者的年龄、体重和反应而变化。

[0320] 一般而言,以单次给药或分次给药形式,DGAT1 抑制剂的日剂量范围在每公斤个体体重约 0.0001mg 至约 100mg,优选约 0.001mg 至约 50mg 的范围内。在一实施方案中,以单次给药或分次给药形式,DGAT1 抑制剂的日剂量范围为每公斤个体体重约 0.01mg 至约 40mg,优选为约 0.01mg 至约 20mg。另一方面,在一些情况下可能需要使用此等限度以外的剂量。

[0321] 在使用口服组合物的情况下,组合中各化合物的适合剂量范围例如每天约

0.001mg/kg 至约 100mg/kg, 优选为每天约 0.01mg 至约 2000mg。对于口服施用, 优选根据症状调整剂量, 以含有 0.01mg 至 2,000mg, 例如 0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850、1,000 和 2,000 毫克各活性成份的片剂形式向所治疗的个体提供组合物。可调整此给药方案以提供最佳治疗反应。例如, 可在若干天或若干周 (1、2、3、4 周或 4 周以上) 期间每天一次施用 DGAT1 抑制剂。在另一实施方案中, 每天一次或若干次 (例如 1 次、2 次、3 次) 施用 DGAT1 抑制剂。

[0322] 评估 DGAT1 抑制剂的活性的方法

[0323] 可例如通过以下方法或 WO 2007/126957 中描述的方法评估本发明的化合物作为 DGAT1 抑制剂的活性。

[0324] 实施例 1: 在重度高甘油三酯血症模型中化合物 1 对血浆甘油三酯的作用

[0325] 实施例 1 证实, 已显示 DGAT1 抑制剂降低重度高甘油三酯血症动物 (STZ 大鼠) 的餐后甘油三酯水平。

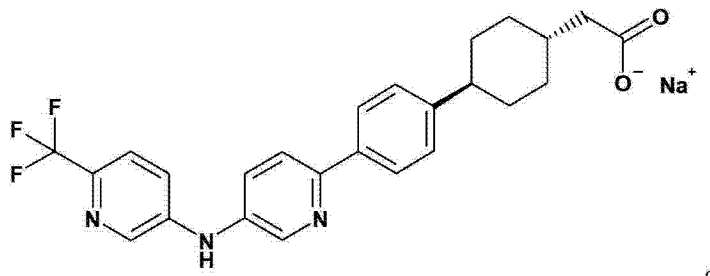
[0326] 如下文描述, 已显示化合物 1 在重度高甘油三酯血症模型中有效减弱血浆甘油三酯的增加。

[0327] 材料和方法

[0328] 研究 12 周龄的雄性史泊格多利 (Sprague Dawley, SD) 大鼠。自 Sigma (St. Louis, MO) 购得奥利司他 (Orlistat, 04139-100MG) 和链脲霉素 (Streptozotocin, S0130-1G)。

[0329] 化合物 1, 反式-4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]-2-吡啶基]苯基]环己烷乙酸钠盐的化学结构显示如下:

[0330]



[0331] 根据 WO 2007126957 中描述的方法合成化合物 1。

[0332] 化合物制备

[0333] 将化合物悬浮于运载体 (vehicle) (含有 0.1% Tween-80 的 0.5% 甲基纤维素) 中, 以使化合物 1 与奥利司他 (Sigma, St. Louis, MO) 两者皆达到 4ml/kg 的剂量体积和 10mpk 的剂量浓度。

[0334] 研究前动物准备

[0335] 食用 60% 高脂肪膳食 2 周, 用 40mpk 剂量的链脲霉素处理动物 (以含 10mM 柠檬酸钠的生理盐水 (pH=4.5) 静脉内 (iv) 给予 STZ)。9 天后, 基于 6 小时空腹 TG 浓度将动物分为三个实验组 (运载体、10mpk 化合物 1、或 10mpk 奥利司他) (n=10 只/组)。研究当天早晨 (动物分配入实验组中后 14 天), 使动物空腹 6 小时, 接着在 1100 小时开始研究, 从尾部切口将基线血液收集进乙二胺四乙酸内衬的试管 (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) 中。

[0336] 药物施用和血液收集

[0337] 在施用化合物前即刻收集基线血样 (80 μ l)。在 1100 小时开始给大鼠以管饲法经口喂食药物或运载体 (4ml/kg)。30 分钟后, 给所有大鼠以管饲法经口喂食 10ml/kg 英脱利匹特 (Intralipid), 表示 t=0 小时。施用英脱利匹特后 2 小时和 4 小时, 获取尾部切口血样以评估血浆 TG。

[0338] 血样处理和分析

[0339] 在收集后将血样保持于冰上不超过 30 分钟, 接着进行离心 (10 分钟, 4°C, 1000g), 将所得血浆等分以用于血浆 TG 分析。

[0340] 计算

[0341] 使用梯形法则, 以自基线的变化百分比 (%TG) 和 0-4 小时中基线以上面积 (AABtg0-4h), 基于绝对值比较血浆 TG (甘油三酯) (针对甘油进行校正)。自基线的变化百分比计算如下:

[0342] 自基线的变化 % = (2 小时或 4 小时时的 [TG]) - (基线 [TG]) $\times$ 100 基线 [TG]

[0343] 统计分析

[0344] 数据报道为平均值 $\pm$ SEM。当进行任何非时间依赖性比较 (体重、研究前血浆 TG、AABtg0-4h) 时, 单因子 ANOVA (方差分析) 评估组间差异。为评估英脱利匹特大丸剂在运载体组中引起血浆 TG 显著增加, 重复测量 (RM) 单因子 ANOVA 与塔氏事后检验 (Tukey's posthoc test) 一起使用, 该塔氏事后检验用以比较 2 小时和 4 小时时的血浆参数平均值与处理前的浓度。使用 RM 双因子 ANOVA 评估血浆参数 (TG 和 %TG) 的随时间处理相互作用的显著性, 接着进行布氏 t 检验 (Bonferroni's t-test) 以比较组间差异。使用用于离群值的古氏检验 (Grubb's Test) 测定离群值。显著性设定为 $P \leq 0.05$ 。

[0345] 结果

[0346] 以管饲法经口喂食 10ml/kg 英脱利匹特会引起显著血浆 TG 激增 (图 2), 使得在运载体组中, 2 小时和 4 小时时的血浆 TG 浓度高于给药前的值 ($P \leq 0.001$)。2 小时时, 与运载体组和奥利司他组相比, 化合物 1 组中的血浆 TG 显著较低 ($P \leq 0.001$, 在图 2 中由星号表示)。4 小时时, 经化合物 1 处理的组与经运载体处理的组之间血浆 TG 相同, 而经奥利司他处理的动物的血浆 TG 低于其他 2 个组 ($P \leq 0.001$)。

[0347]	处理	给药前的 TG (mg/dL)	2小时时的血浆 TG (mg/dL)	4小时时的血浆 TG (mg/dL)
	运载体	339.2 $\pm$ 42.8	966.2 $\pm$ 74.9	531.3 $\pm$ 108.6
	化合物1	346.1 $\pm$ 49.6	494.5 $\pm$ 54.2	461.5 $\pm$ 52.5
	奥利司他	288.4 $\pm$ 27.4	891.8 $\pm$ 97.8	236.3 $\pm$ 37.9

[0348] 实施例 2- 在受损甘油三酯清除模型中减弱血浆甘油三酯的增加

[0349] 实施例 2 证实, DGAT1 抑制剂在 LPL 已经失活的动物 (Triton 大鼠) 中降低乳糜微粒的形成速率。

[0350] 材料和方法

[0351] 研究 9 周龄和 10 周龄的雄性史泊格多利大鼠且在研究前晚空腹过夜。化合物处理组以 4mL/kg 接受化合物 1 在 0.1% Tween-80 和 0.5% 甲基纤维素中的悬浮液, 化合物 1 的施用量为 10mg/kg。以体积匹配方式向运载体处理组给予 0.1% Tween-80 和 0.5% 甲基纤维素。在各研究开始前一天以单一批次配制运载体和化合物。以 4mL/kg 施用奥利司他在

0.1%Tween-80和0.5%甲基纤维素中的悬浮液。使用英脱利匹特作为高脂肪膳食。将Triton WR-1339(10%重量：重量)溶解于生理盐水中且以1mL/kg的体积以100mg/kg施用(静脉内)给药。

[0352] 在施用化合物前(在0830与0900小时之间)即刻通过尾部切口将基线血样收集进乙二胺四乙酸内衬的试管(Sarstedt, Nümbrecht, Germany)。在0830小时开始给大鼠以管饲法喂食药物或运载体(4mL/kg)。30分钟后,给所有大鼠以管饲法喂食10mL/kg英脱利匹特,表示 $t=-30$ 分钟。再次地,30分钟后,表示时间 $=0$ 分钟,经由尾静脉给与所有大鼠含Triton WR-1339(100mg/kg和1mL/kg)的生理盐水。在 -30 分钟(在给予英脱利匹特/水之前即刻)、 -15 分钟、 0 分钟(施用Triton WR-1339前即刻)以及施用Triton WR-1339后30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和240分钟时获取血样。在收集后将血样保持在冰上不超过30分钟,接着进行离心。离心(10分钟,4°C,1000×g)后,将血浆等分以用于血浆TG分析。

[0353] 统计分析

[0354] 数据报道为平均值 $\pm$ SEM。使用重复量测双因子ANOVA评估血浆TG的随时间处理相互作用的显著性,接着进行塔氏事后检验以比较组间差异。显著性设定为 $P<0.05$ 且在图3中以星号表示。

[0355] 结果

[0356] 施用英脱利匹特大丸剂后,在施用Triton WR-1339后90分钟和120分钟时,与运载体和奥利司他处理相比,化合物1的处理引起血浆TG显著降低($P\leq 0.05$,图3)。

处理	施用 Triton 前的 TG(mg/dL)	90分钟时的血浆 TG(mg/dL)	120分钟时的血浆TG(mg/dL)
[0357] 运载体	66.0 $\pm$ 9.4	1053 $\pm$ 377.8	1180 $\pm$ 339.0
化合物1	35.6 $\pm$ 5.6	290.2 $\pm$ 89.7	479.3 $\pm$ 123.4
奥利司他	114.5 $\pm$ 13.0	747.3 $\pm$ 203.7	984.9 $\pm$ 251.7

[0358] 这些数据表明化合物1抑制由高脂肪膳食引起的甘油三酯的吸收率。

[0359] 实施例3:包含DGAT1抑制剂的片剂

[0360] 以下为适用于本发明的代表性药物剂型的实例:

[0361] 包含DGAT1抑制剂的无包衣片剂(5mg活性成份,基于化合物1的游离酸)

[0362]

成份	毫克/片
反式-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸钠盐	5.26
微晶纤维素	86.24

[0363]

	交联聚维酮	7.0
	胶态二氧化硅	0.5
	硬脂酸镁	1.0
	总重量	100 mg
[0364]	<u>包含 DGAT1 抑制剂的无包衣片剂 (基于 10mg 活性成份, 基于化合物 1 的游离酸)</u>	
[0365]	成份	毫克/片
	反式-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸钠盐	10.51
	微晶纤维素	172.49
	交联聚维酮	14.0
	胶态二氧化硅	1.0
	硬脂酸镁	2.0
	总重量	200 mg

[0366] 制备方法

[0367] 在低剪切混合器中混合反式-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸钠盐以及微晶纤维素 (部分) 和交联聚维酮 (粒内)。使经混合的内容物以及剩余的微晶纤维素通过配备有适合筛网的振动研磨机。在低剪切混合器中混合经筛选的内容物合适的时间量。将经由合适的筛网筛选的胶态二氧化硅与来自先前步骤的掺合物混合, 且将内容物混合合适的时间量。向预掺合物中添加经合适筛网筛选的硬脂酸镁并混合合适的时间量。在进料速率、辊压速率和辊压力的最佳参数下, 使经润滑的粒内预掺合物通过用于密化的辊压系统。收集来自该过程的带状掺合物且使其通过配备有适合筛网的振动研磨机以得到所需的经研磨的材料。接着将经研磨的材料与粒外预筛选交联聚维酮混合并在低剪切混合器中混合合适的时间量。向混合物中添加经预筛选的硬脂酸镁并混合合适的时间量。接着压缩最终的掺合物至所需片剂重量以获得最佳厚度、硬度和崩解时间。

[0368] 实施例 4:

[0369] 对 12 名乳糜微粒血症患者 (6 名患者罹患 FCS, 6 名患者罹患 V 型) 执行开放标签、多剂量、平行组临床研究以评估化合物 1 的安全性、耐受性、药物动力学和药效学。

[0370] 材料和方法

[0371] 使用以下方法测定乳糜微粒血症患者 (FCS 与 V 型) 中化合物 1 的多种剂量的安全性和耐受性, 以及研究人群中口服化合物 1 对空腹和餐后血浆甘油三酯的作用。

[0372] 临床研究为开放标签、门诊平行组研究, 以评估乳糜微粒血症患者 (FCS 与 V 型) 中持续 21 天每天一次施用化合物的安全性、耐受性、药物动力学和药效学。招募各表型的 6 名患者且持续 21 天每天用 20mg 化合物 1 治疗。在多达 90 天的筛选期后, 合格患者经历 7 天基线期、21 天治疗期、最后一天治疗后的 14 天随访期和研究完成评估。

[0373] V型患者的招募标准为大于或等于 1000mg/dL 空腹甘油三酯 (TG) 的筛选基线和经证明的杂合脂蛋白脂肪酶缺乏病史。家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) 患者的招募标准为大于或等于 1000mg/dL 空腹甘油三酯的筛选基线和经证明的纯合脂蛋白脂肪酶缺乏病史。

[0374] 在筛选访问时检查患者,且若发现其满足招募标准,则被招募入本研究。此时,如同该人群的护理标准,给予所述人群在研究期间坚持极低脂肪膳食 (<15 公克 / 天) 的指示。也向患者提供用于在基线评估前 3 天 (第 -4 天、第 -3 天和第 -2 天) 食用的 3 天量的标准化极低脂肪餐。

[0375] 空腹过夜后,患者在第 -1 天清晨到达研究点进行餐食耐量测试 (MTT) 以评估基线餐后甘油三酯 (TG) 反应。MTT 为约 700kcal 的液体餐食,含 13% 脂肪、65% 碳水化合物和 22% 蛋白质。在 MTT 前和 9 小时内的每小时时间点时,获取血样以用于甘油三酯和其他代谢性测量。在完成此评估后患者解散且在第二天早晨 (第 1 天) 返回研究点以在用餐后约 24 小时,在施用第一剂量的研究药物 (化合物 1 片剂) 前进行血液收集。

[0376] 第 1 天早晨,患者在临床点接受第一剂化合物 1。向患者提供用于剩余 21 天治疗期的药物,指示患者持续 21 天每天一次在早餐前约 1 小时经口服用药物。也指示患者继续坚持极低脂肪膳食。接着患者解散回家。

[0377] 在治疗期期间,患者每周一次向研究点报到以进行安全性和药物动力学评估、药物管理和检查餐食计划和食物日记。此外,在各次临床访问之间,研究点工作人员至少一次打电话给患者以检查患者的健康状况,并监测对药物施用和极低脂肪膳食指示的顺从性。

[0378] 再次给与患者在第 18 天、第 19 天和第 20 天食用的预先制备的极低脂肪餐。空腹过夜后,患者在第 21 天清晨返回研究点以食用第二份测试餐食 (MTT) 并频繁收集血样以评估餐后 TG 反应。在 MTT 和相关第 21 天评估后,患者解散回家。其第 22 天早晨返回以获取甘油三酯的 24 小时血样。

[0379] 结果

[0380] 在持续 3 周接受每天 20mg 的治疗的所有 12 名患者中,化合物 1 治疗安全且良好耐受。

[0381] 在用化合物 1 治疗 3 周后,两组患者的甘油三酯水平皆降低。

[0382] 表 1 :FCS 患者中化合物 1 对甘油三酯的作用

[0383]

I 型患者的参数 (n=6)	平均基线	自基线的平均 Δ
空腹 TG	1968. 0mg/dL	-38. 4%
餐后峰值 TG	1913. 1mg/dL	-36. 4%
餐后 TG AUC_{0-9}	15044. 5mg $\times$ h/dL	-35. 4%

[0384] $mg \times h/dL = \text{毫克小时} / \text{分升}$

[0385] FCS 患者的空腹甘油三酯降低 38. 4%(图 4 和表 1)。此外,这些患者的餐后甘油三酯以类似量度降低。因此,甘油三酯水平降低约 40% 从而接近胰脏炎风险增加的阈值 (约 1000mg/dL)。

[0386] 表 2 :V 型患者中化合物 1 对甘油三酯的作用

[0387]

<u>V 型患者的参数 (n=6)</u>	<u>平均基线</u>	<u>自基线的平均 Δ</u>
<u>空腹 TG</u>	<u>745.8mg/dL</u>	<u>-23.6%</u>
<u>餐后峰值 TG</u>	<u>835.2mg/dL</u>	<u>-25.8%</u>
<u>餐后 TG AUC₀₋₉</u>	<u>6873.0mg×h/dL</u>	<u>-27.3%</u>

[0388] mg×h/dL= 毫克小时 / 分升

[0389] 甘油三酯水平降低且良好地保持在胰脏炎风险增加的阈值（约 1000mg/dL）以下。因此，V 型患者的空腹甘油三酯降低 23.6%（图 5 和表 2）。此外，这些患者的餐后甘油三酯以类似量度降低类似。

高甘油三酯血症和乳糜微粒血症的分类

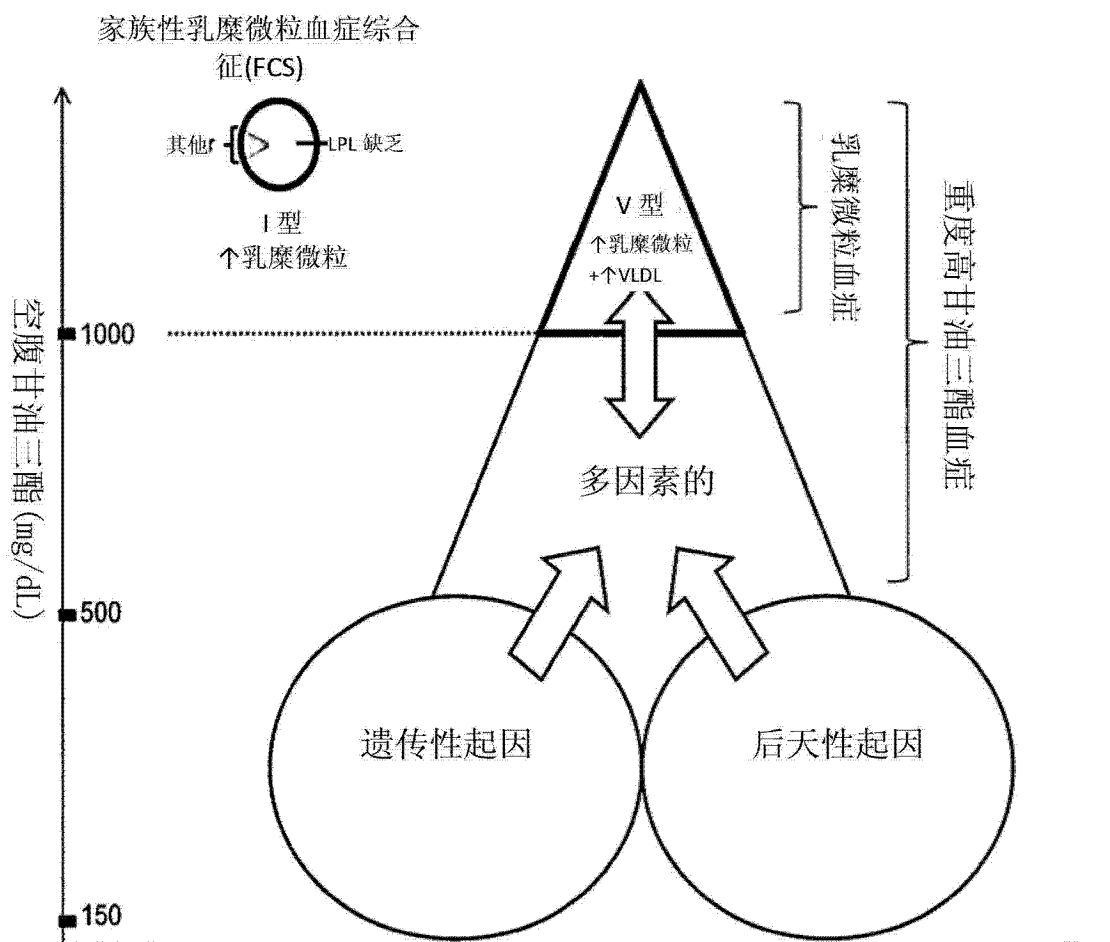


图 1

在 HF-STZ 大鼠中化合物 1 对由英脱利匹特诱导的血浆 TG 激增的作用

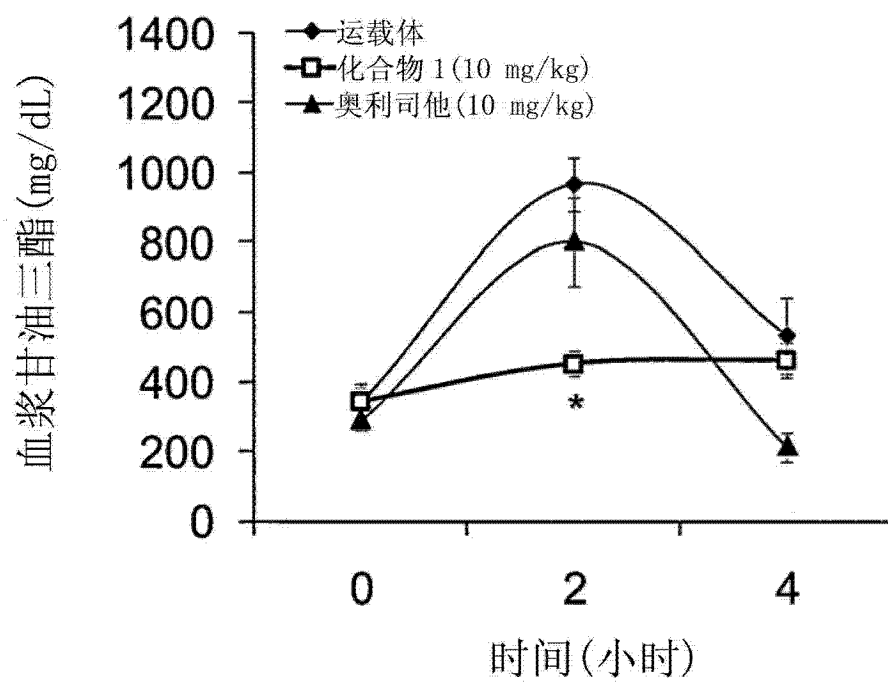


图 2

在受损的甘油三酯清除模型中 DGAT1 抑制剂对血浆甘油三酯的作用

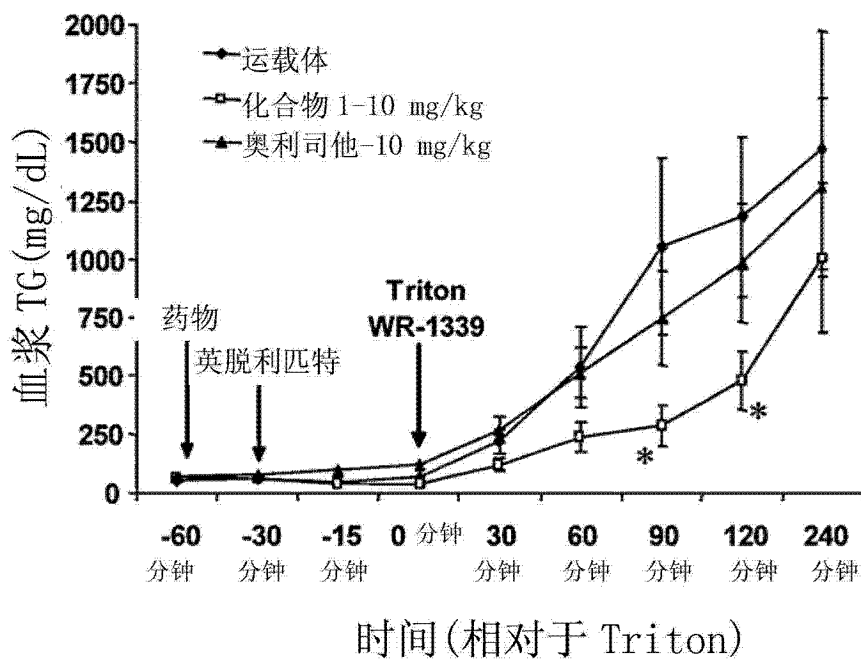


图 3

在 FCS 患者中化合物 1 对甘油三酯的作用

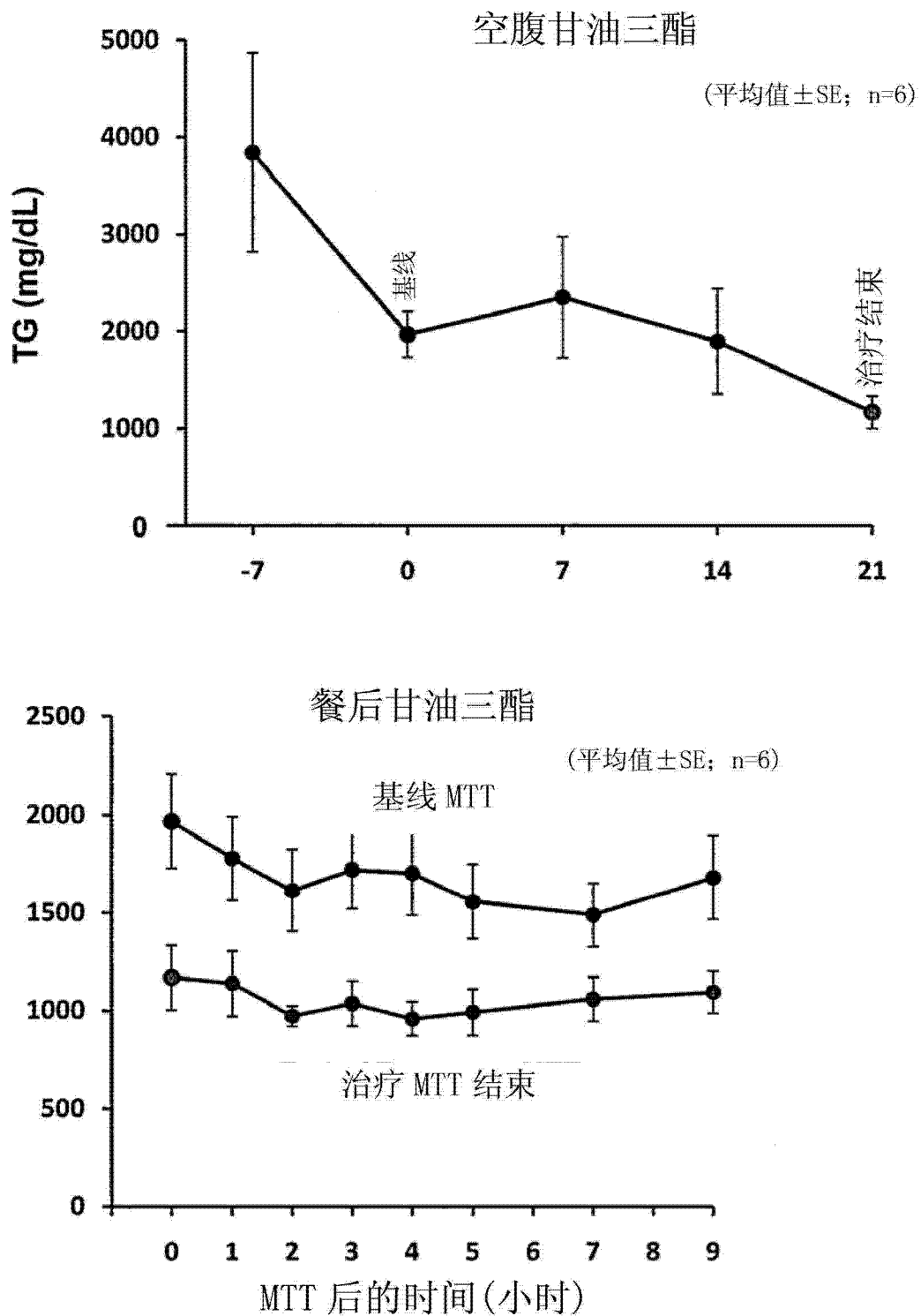


图 4

在 V 型患者中化合物 1 对甘油三酯的作用

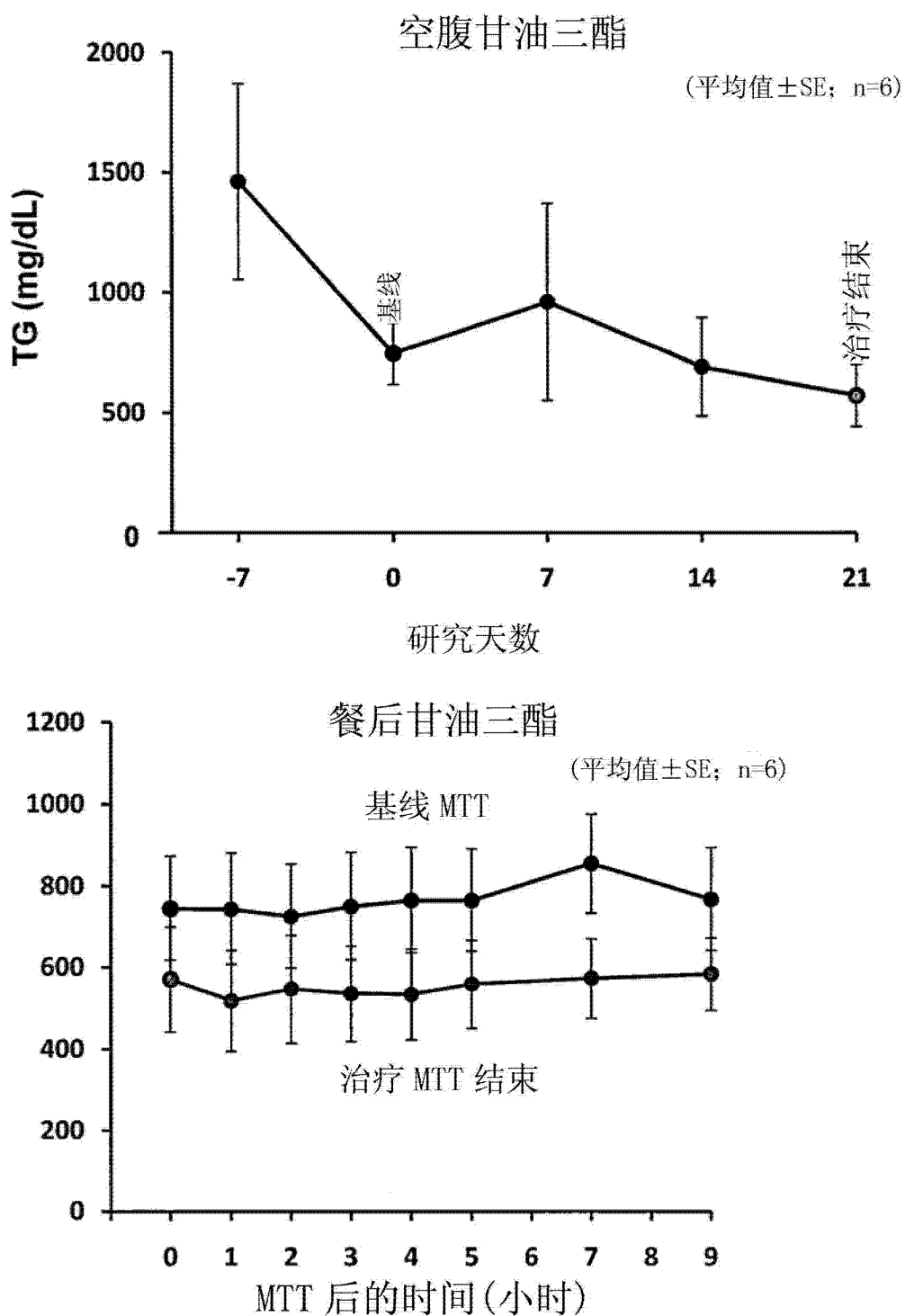


图 5