

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

日本

1996年3月18日特願平8-61063(主張優先權)  
1996年9月20日特願平8-250201(主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明( 1 )

### 發明背景

本發明係關於一系列已知化合物，包括噻唑啉二酮化合物，嘔唑啉二酮化合物，異嘔唑啉二酮化合物及嘔二噻啉二酮化合物，用於治療及預防胰臟炎之新穎用途。

胰臟炎一般依據去除病因之後病情是否持續存在，粗略歸類為急性胰臟炎或慢性胰臟炎。除了本文特別要求外，此處使用"胰臟炎"一詞包含急性胰臟炎及慢性胰臟炎。

急性胰臟炎病例可能約40%來自於酗酒。其它起因包含自發性、膽石、過食及創傷來源。前三種起因占70至%病例。

近年來慢性胰臟炎病人數目穩定增加，可能與飲酒量增加有關，但也可能與蛋白質及脂肪攝取量增高有關。慢性胰臟炎是一種由於胰臟功能不良導致外分泌功能降低的特徵性病理狀態。慢性胰臟炎中，胰臟實質的破壞始於胰臟腺胞細胞，很快延伸至蘭氏小島。慢性胰臟炎的主要起因是酗酒，其它起因包含膽石，急性胰臟炎及自發性來源(特別常見於女性)。近年來由於酗酒引發慢性胰臟炎發生率增高。

急性胰臟炎的較佳治療包含內服藥物保留治療，例如去除病因，保護胰臟，防止胰臟的自體消化，控制疼痛，對治感染及營養控制。

他方面，欲治療慢性胰臟炎，需要抑制胰臟病理狀態的惡化及再生且恢復組織，但目前並無此種治療。

## 五、發明說明( > )

因此，一般對急性胰臟炎及慢性胰臟炎給予症候治療。多種藥物學曾經用於胰臟炎之藥物治療，最廣用者為蛋白酶抑制劑。相信蛋白酶抑制劑可抑制胰蛋白酶的作用，胰蛋白酶會加速胰臟的自體消化。此外，報告蛋白酶抑制劑可促進胰臟的外分泌組織再生。但此種評估仍有爭議。多種噻唑啉二酮衍生物已知可促進胰島素活性及改良糖尿病狀態 [ Fujiware et al., Diabetes, 37, 1549 (1988) ]。特別，一類包含於 "胰島素敏化劑" 化合物之噻唑啉二酮衍生物證實相當有價值 [ C.A. Hofmann et al., Diabetes Care, 15, 1075, (1992) ]。但過去未曾報告噻唑啉二酮衍生物可用於治療胰臟炎。

發明人今日出乎意外地發現今日稱為 "胰島素敏化劑" 的一類化合物，包含多種噻唑啉二酮化合物，噻唑啉二酮化合物，異噻唑啉二酮化合物，及噻二唑啉二酮化合物可用於治療及預定胰臟炎。

### 發明之簡述

因此本發明之目的係提供一種治療或預防胰臟炎之方法，該方法係經由對哺乳類，可能為人類，其患有或對胰臟炎易感者投予有效劑量之足夠治療或抑制胰臟炎之胰島素敏化劑。

其它目的及優點隨著本發明之說明將顯然自明。

### 發明之詳細說明

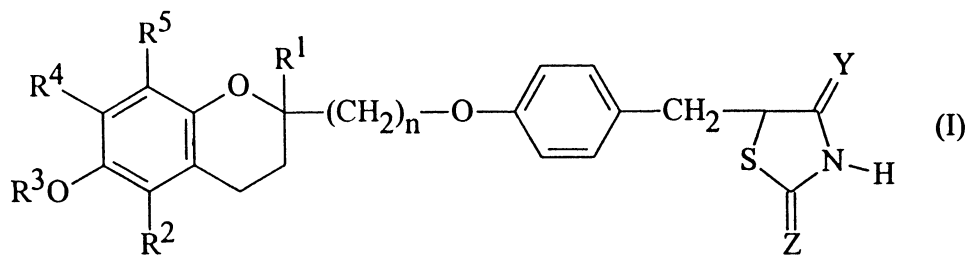
目前發明人之實驗證據提示抑制或預防胰臟炎的活性來自於胰島素敏化劑的作用模式，相信化合物的化學結

## 五、發明說明 ( 3 )

構比較其活性更無重要。因此，任一種具有胰島素敏化活性之化合物皆可用於本發明。

胰島素敏化劑也稱為胰島素抗性改良劑，原先用於預防及／或治療糖尿病。該術語涵蓋廣泛類別化合物，典型為噻唑啉二酮化合物，嘔唑啉二酮化合物，異嘔唑啉二酮化合物，及嘔二噻啉二酮化合物。

可用於本發明方法之一類較佳胰島素敏化劑為式 (I) 噻唑啉二酮化合物：



其中：

$R^1$  及  $R^2$  為相同或相異且各自表示氫原子或含 1 至 5 個碳原子之烷基；

$R^3$  表示氫原子，含 1 至 6 個碳原子之脂族醯基，環烷部份含 5 至 7 個碳原子之環烷羰基，苯甲醯基，萘甲醯基，苯甲醯基或萘甲醯基其可由選自取代基  $\alpha$  (定義如後)中之至少一個取代基取代，雜環系醯基其中雜環部份含 4 至 7 個環原子而其中有 1 至 3 個環原子為選自氮，氧及硫原子之雜原子，苯乙醯基，苯丙醯基，苯乙醯基或苯丙醯基其由至少一個鹵取代基取代，桂皮醯基，烷氧基部份含 1 至 6 個碳原子之烷氧羰基或苄氧羰基；

### 五、發明說明 ( 4 )

$R^4$  及  $R^5$  為相同或相異且各自表示氫原子，含 1 至 5 個碳原子之烷基，或含 1 至 5 個碳原子之烷氧基，或  $R^4$  及  $R^5$  共同表示含 1 至 4 個碳原子之伸烷基二氧基；

$n$  為 1, 2 或 3；

$Y$  及  $Z$  為相同或相異且各自表示氧原子或亞胺基；及取代基  $\alpha$  係選自：含 1 至 4 個碳原子之烷基，含 1 至 4 個碳原子之烷氧基，鹵原子，羥基，胺基，含 1 至 4 個碳原子之烷胺基，各個烷基部份含 1 至 4 個碳原子之二烷胺基，及硝基；

及其醫藥可接受性鹽。

本發明使用之式 (I) 化合物中，此處  $R^1$  表示含 1 至 5 個碳原子之烷基，可為含 1 至 5 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，而其範圍包含甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基及異戊基，其中以甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基及戊基為佳。其中以含 1 至 4 個碳原子之烷基為更佳，以甲基為最佳。

此處  $R^2$  或  $R^5$  表示含 1 至 5 個碳原子之烷基，可為含 1 至 5 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，而其範例包含甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基及異戊基，其中以甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基及戊基為佳。其中以含 1 至 3 個碳原子之烷基為更佳，以甲基為最佳。

此外  $R^3$  表示脂族醯基，可為含 1 至 6 個碳原子之直

## 五、發明說明(5)

鏈或分支鏈，較佳含1至6個碳原子之烷醯基，例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基或己醯基，其中以甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，己醯基為佳。以含1至4個碳原子之脂族醯基，特別烷醯基為佳，而以乙醯基為最佳。

此處 $R^3$ 表示芳族醯基，可為苯甲醯基或萘甲醯基其中芳族環可無取代或由至少一個選自取代基 $\alpha$ 之取代基取代(定義如上)，舉例如下，取代基 $\alpha$ 之範例包含：

含1至4個碳原子之烷基，可為直鏈或分支鏈基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基，其中以甲基及第三丁基為佳；含1至4個碳原子之烷氧基，可為直鏈或分支鏈基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基，其中以甲氧基為佳；

鹵原子，如氟，氯，溴及碘原子，其中以氟及氯原子為佳；

羥基；

胺基；

含1至4個碳原子之烷基，可為直鏈或分支鏈基，如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基，異丁胺基，第二丁胺基及第三丁胺基，其中以甲胺基為佳；各個烷基部份含1至4個碳原子之二烷胺基，其可為直鏈基或分支鏈基，如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺

## 五、發明說明(6)

基，二異丙胺基，二丁胺基，二異丁胺基，二-第二丁胺基，二-第三丁胺基，N-甲基-N-乙基胺基，N-甲基-N-丙基胺基，N-甲基-N-異丙基胺基，N-甲基-N-丁基胺基，N-甲基-N-異丁基胺基，N-甲基-N-第二丁基胺基，N-甲基-N-第三丁基胺基，N-乙基-N-丙基胺基，N-乙基-N-異丙基胺基，N-乙基-N-丁基胺基，N-乙基-N-異丁基胺基，N-乙基-N-第二丁基胺基，N-乙基-N-第三丁基胺基，N-丙基-N-異丙基胺基，N-丙基-N-丁基胺基，N-丙基-N-異丁基胺基，N-丙基-N-第二丁基胺基，N-丙基-N-第三丁基胺基，N-異丙基-N-丁基胺基，N-異丙基-N-異丁基胺基，N-異丙基-N-第二丁基胺基，N-異丙基-N-第三丁基胺基，N-丁基-N-異丁基胺基，N-丁基-N-第二丁基胺基，N-丁基-N-第三丁基胺基，N-異丁基-N-第二丁基胺基，N-異丁基-N-第三丁基胺基及N-第二丁基-N-第三丁基胺基，其中以二甲胺基為佳；及

硝基。

$R^3$  表示取代苯甲醯基或萘甲醯基時，取代基數目並無特殊限制，但可能由於可取代位置數目而有限制(以苯甲醯基為例為5個，或萘甲醯基為7個)可能受到立體約束限制。但通常以1至3個取代基為佳。若超過1個取代基，則取代基可相同或相異。

取代及無取代苯甲醯基或萘甲醯基範例包含苯甲醯基，4-硝基苯甲醯基，3-氟苯甲醯基，2-氯苯甲醯基，3，

## 五、發明說明(7)

4-二氯苯甲醯基，4-胺基苯甲醯基，3-二甲胺基苯甲醯基，2-甲氧基苯甲醯基，3,5-二-第三丁基-4-羥基苯甲醯基及1-及2-萘甲醯基。其中，以無取代苯甲醯基及1-萘甲醯基為佳，以苯甲醯基為最佳。

$R^3$  表示環烷羰基時，環烷環含5至7個碳原子故全基共有6至8個碳原子。此等基之範例包含環戊烷羰基，環己烷羰基及環庚烷羰基，其中以環己烷羰基為佳。

$R^3$  表示環烷系醯基時，乃雜環基附接至羰基之基。雜環系部份含4至7個環原子，更佳5或6個環原子，其中1至3個，更佳1或2個，最佳1個為選自氮，氧及硫原子中之雜原子。若雜環基有3個雜原子，則較佳皆為氮原子或1或2個為氮原子，相對地，2或1個為氮及/或硫原子。雜環基較佳為芳族。較佳雜環系醯基範例包含呋喃甲醯基(更佳2-呋喃甲醯基)，噻吩甲醯基(更佳3-噻吩甲醯基)，3-吡啶羰基(菸鹼醯基)及4-吡啶羰基(異菸鹼醯基)。

若  $R^3$  表示苯乙醯基或苯丙醯基，其較佳於苯基由至少一個鹵取代基取代，則鹵取代基可為氟，氯，溴或碘原子，可含1至5個鹵取代基，較佳1至3個鹵取代基，更佳1個鹵取代基，其範例包含對氯苯乙醯基，對氯苯乙醯基，對溴苯乙醯基，對碘苯乙醯基，鄰氯苯乙醯基，鄰氯苯乙醯基，鄰溴苯乙醯基，鄰碘苯乙醯基，間氯苯乙醯基，間氯苯乙醯基，間溴苯乙醯基，間碘苯乙醯基，2,4-二氯苯乙醯基，2,4-二氯苯乙醯基，2,4-二

## 五、發明說明(8)

溴苯乙醯基，2,4-二碘苯乙醯基，3-(對氯苯基)丙醯基，3-(對氟苯基)丙醯基，3-(對溴苯基)丙醯基，3-(對碘苯基)丙醯基，3-(鄰氯苯基)丙醯基，3-(鄰氟苯基)丙醯基，3-(鄰溴苯基)丙醯基，3-(鄰碘苯基)丙醯基，3-(間氯苯基)丙醯基，3-(間氟苯基)丙醯基，3-(間溴苯基)丙醯基，3-(間碘苯基)丙醯基，3-(2,4-二氯苯基)丙醯基，3-(2,4-二氟苯基)丙醯基，3-(2,4-二溴苯基)丙醯基，3-(2,4-二碘苯基)丙醯基，其中以對氯苯乙醯基為最佳。

$R^3$  表示烷氧羰基時，可為烷氧及部份含1至6個碳原子之直線或分支鏈烷氧羰基，亦即共含2至7個碳原子，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基及己氧羰基，其中以含2至4個碳原子之烷氧羰基為佳而以乙氧羰基為最佳。

$R^4$  表示烷基時，可為含1至5個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基及戊基，其中以含1至4個碳原子之烷基為佳，更佳為甲基或第三丁基，及最佳為甲基。

$R^4$  或  $R^5$  表示烷氧基時，可為含1至5個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基及戊氧基，其中以含1至4個碳原子之烷氧基為佳，更佳為甲氧基或第三丁氧基，及最佳為甲氧基。

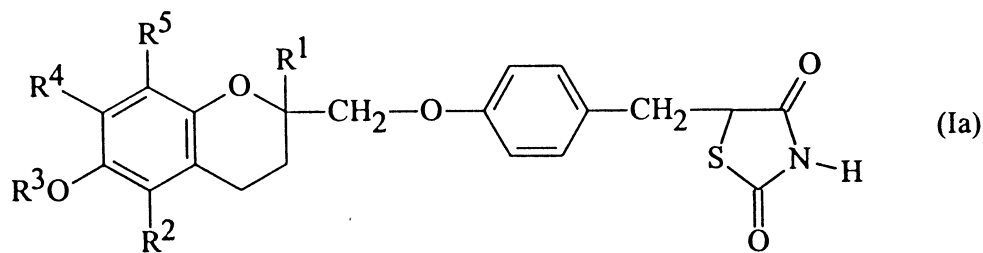
### 五、發明說明(9)

$R^4$  及  $R^5$  共同表示伸烷基二氧基時，且含有 1 至 4 個碳原子及其範例包含亞甲基二氧基，伸乙基二氧基，伸丙基二氧基，三亞甲基二氧基及四亞甲基二氧基，其中以亞甲基二氧基及伸乙基二氧基為佳。

$n$  為 1, 2 或 3, 但較佳為 1。

$Y$  及  $Z$  為相同或相異各自表示氧原子或亞胺基；但較佳皆為氧原子。

本發明之較佳化合物為式 (Ia) 化合物：



其中：

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  及  $R^5$  為相同或相異且各自表示氫原子或含 1 至 5 個碳原子之烷基；及

$R^3$  表示氫原子，含 1 至 6 個碳原子之脂族醯基，苯甲醯基，萘甲醯基，苯甲醯基或萘甲醯基其由至少一個選自取代基  $\alpha$  之取代基取代(定義如後)，或烷氧基部份含 1 至 6 個碳原子之烷氧羰基；

取代基  $\alpha$  係選自含 1 至 4 個碳原子之烷基，含 1 至 4 個碳原子之烷氧基，鹵原子，經基，胺基，含 1 至 4 個碳原子之烷胺基，各個烷基部份含 1 至 4 個碳原子之二烷胺基，及硝基；

## 五、發明說明 ( 10 )

及其醫藥可接受性鹽。

本發明之較佳化合物為式 (I) 或 (Ia) 化合物及其醫藥可接受性鹽，其中

(A)  $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。

(B)  $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。

(C)  $R^3$  表示氫原子，含 1 至 4 個碳原子之脂族醯基，無取代苯甲醯基或萘甲醯基，或含 2 至 4 個碳原子之烷氧羰基。

(D)  $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。

(E)  $R^5$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。

特別，前述化合物中，以下述式 (I) 及 (Ia) 化合物為佳，其中  $R^1$  定義如上 (A)， $R^2$  定義如上 (B)， $R^3$  定義如上 (C)， $R^4$  定義如上 (D)，及  $R^5$  定義如上 (E)。

本發明之更佳化合物類別為式 (I) 及 (Ia) 化合物及其醫藥可接受性鹽，其中：

(F)  $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。

(G)  $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。

(H)  $R^3$  表示氫原子，乙醯基，苯甲醯基或乙氧羰基。

(I)  $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。

(J)  $R^5$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。

特別，前述化合物中，以下述式 (I) 及 (Ia) 化合物為佳，其中  $R^1$  定義如上 (F)， $R^2$  定義如上 (G)， $R^3$  定義如上 (H)， $R^4$  定義如上 (I)，及  $R^5$  定義如上 (J)。

本發明之最佳化合物為式 (I) 及 (Ia) 化合物及其醫藥

## 五、發明說明 ( 11 )

可接受性鹽，其中：

(K)  $R^1$  表示甲基。

(L)  $R^2$  表示氫原子或甲基。

(M)  $R^3$  表示氫原子，乙醯基或乙氧羰基。

(N)  $R^4$  表示甲基或第三丁基。

(O)  $R^5$  表示氫原子或甲基。

特別，前述化合物中，以下述式 (I) 及 (Ia) 化合物為佳，其中  $R^1$  定義如上 (K)， $R^2$  定義如上 (L)， $R^3$  定義如上 (M)， $R^4$  定義如上 (N)，及  $R^5$  定義如上 (O)。

當本發明之式 (I) 化合物於分子內含有至少一個鹼性基時，可形成酸加成鹽。酸加成鹽範例包含與無機酸生成之鹽，特別氫鹵酸 (如氫氟酸，氫溴酸，氫碘酸或氫氯酸)，硝酸，過氧酸，碳酸，硫酸或磷酸；與低碳烷磺酸生成三鹽如甲烷磺酸，三氟甲烷磺酸，或乙烷磺酸；與芳基磺酸生成之鹽，例如苯磺酸或對甲苯磺酸；與有機羧酸生成之鹽例如乙酸，反丁烯二酸，酒石酸，草酸，順丁烯二酸，蘋果酸，丁二酸，苯甲酸，扁桃酸，抗壞血酸，乳酸，葡萄糖酸或檸檬酸；及與胺基酸生成之鹽例如麩胺酸，或天冬酸。此等酸加成鹽方便藉習知手段製備。

本發明化合物以與陽離子，例如金屬生成鹽。此等鹽之範例包含：與鹼金屬如鈉，鉀或鋰生成之鹽；與鹼土金屬如鋇或鈣生成之鹽；與另一種金屬如鎂或鋁生成之鹽；銨鹽；有機鹼鹽，例如單甲胺，二甲胺，三乙胺，

## 五、發明說明 ( 17 )

二異丙胺，環己胺或二環己胺生成之鹽；其與鹼性胺基酸如離胺酸或精胺酸生成之鹽。同理，此等鹽方便藉習知手段製備。

本發明化合物可呈多種異構物存在。

如此，苯駢二氫吡喃環 2-位置之碳原子及噻唑啉環 5-位置之碳原子皆屬非對稱碳原子。式 (I) 及 (Ia) 化合物中，由於非對稱碳原子形成的立體異構物及其等莫耳及非等莫耳混合物皆僅由一式表示。因此，本發明之範圍涵蓋各別異構物及其全部混合物。

式 (I) 化合物中，其中 Y 及 Z 皆表示亞胺基，其中 Y 及 Z 皆表示氧原子及其中 Y 及 Z 中之一者表示氧原子，而另一者表示亞胺基可呈多種互變異構型存在，述於日本特許公開案昭 60-51189，美國專利案 4 572 912 及歐洲專利案 139 421。

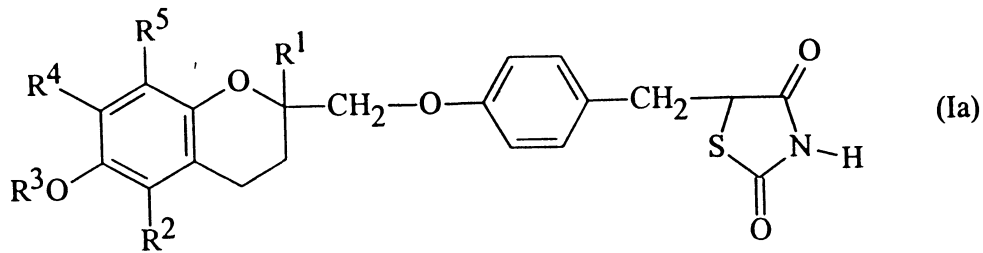
式 (I) 及 (Ia) 化合物中，互變異構物及其等莫耳及非等莫耳混合物皆僅以一式表示。因此本發明之範圍涵蓋全部此等互變異構物及其全部混合物。

本發明化合物也可形成溶劑合物 (例如水合物)，本發明涵蓋全部此等溶劑合物。

本發明額外涵蓋全部所謂的 "原體"，其可於活體內藉代謝改變成任一種式 (I) 化合物或其鹽。

式 (I) 化合物之特例為式 (Ia) 化合物：

## 五、發明說明 ( 13 )



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  及  $R^5$  定義如下表 1。表中，使用下列縮寫：

- Ac：乙醯基
- iBu：異丁基
- tBu：第三丁基
- Byr：丁醯基
- Bz：苯甲醯基
- Etc：乙氧羰基
- Et：乙基
- Me：甲基
- Pn：戊基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

化合物編號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	Me	Me	H	Me	Me
2	H	Me	H	Me	Me
3	Me	H	H	H	H
4	Me	H	H	<i>t</i> Bu	H
5	Et	Me	H	Me	Me
6	<i>i</i> Bu	Me	H	Me	Me
7	Ph	Me	H	Me	Me
8	Me	Me	Ac	Me	Me
9	Me	Me	Bz	Me	Me
10	Me	Me	Etc	Me	Me
11	Me	H	Ac	Me	H
12	Me	H	H	Me	H
13	Me	Me	Byr	Me	Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

## 五、發明說明 ( 15 )

上列化合物中，較佳化合物為化合物編號：

1. 5-〔4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；
4. 5-〔4-(6-羥基-2-甲基-7-第三丁基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；
5. 5-〔4-(6-羥基-2-乙基-5,7,8-三甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；
6. 5-〔4-(6-羥基-2-異丁基-5,7,8-三甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；
8. 5-〔4-(6-乙醯基-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；
10. 5-〔4-(6-乙氧羰基-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苯甲醯基〕噻唑啉-2,4-二酮；

及其醫藥可接受性鹽。

更佳化合物為化合物1, 4及10號，最佳化合物為化合物1號(俗稱"托利塔羅"，後之以此名稱之)。

本發明之式(I)化合物及其鹽為已知化合物，述於例如日本特許公開案昭60-51189，美國專利案4 572 912及歐洲案利案0 139 421。可如此等文獻所述或藉其它已知方法製備。

除前述式(I)噻唑啉衍生物外，發明人發現其它已知胰島素敏化劑也可用於治療或預防胰臟炎，但其作用機轉未知。

此等其它已知化合物之範例包含：

### 五、發明說明 ( 16)

- i. MCC-555: 5- [ 6-(2-氟苄基氧)-2-萘甲基]噻唑啉-2, 4-二酮, 其於 Diabetes, 45, Suppl, 2, 141A (1996) 及 EP 604 983A 實例 4 揭示做為抗脂血症劑及抗糖尿病劑;
- ii. 普羅桂塔羅 (Pioglitazone): 5- { 4- [ 2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧]苄基} 噻唑啉-2, 4-二酮, 其於日本特許公告案昭 62-42903 及和 5-66956 及美國專利案 4 287 200, 4 340 605, 4 438 141, 4 444 779 及 4 725 610 揭示做為胰島素敏化劑;
- iii. 安桂塔羅 (Englitazone): 5-(2-苄基-3, 4-二氫-2H-苯并哌喃-6-基甲基)-噻唑啉-2, 4-二酮, 其於日本特許公告案和 5-86953 及美國專利案揭示做為胰島素敏化劑;
- iv. BRL-49653: 5- [ 4- { 2- [ N-甲基-N-(吡啶-2-基)胺基]乙氧}苄基] -噻唑啉-2, 4-二酮, 其於日本特許公開案和 2-131 169 及美國專利案 5 002 953, 5 194 443, 5 232 925 及 5 260 445 揭示做為胰島素敏化劑;
- v. 化合物 A: 5-(4- { 2- [ 1-(4-2'-吡啶基苄基)亞乙基胺基氧]乙氧}苄基)噻唑啉-2, 4-二酮, 其於歐洲專利案 708 098A 揭示做為胰島素敏化劑;
- vi. 化合物 B: 4- { 4- [ 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧]苄基} -異噁唑啉-3, 5-二酮, 其於 WO 95/18125 揭示做為抗脂血症劑及抗糖尿病劑;
- vii. 化合物 C: 5- { 4-(5-甲氧-3-甲基咪唑并 [ 4, 5-b] 吡啶-2-基甲氧)苄基} -噻唑啉-2, 4-二酮 (及其鹽酸鹽), 其於日本特許公開案和 7-330728 及歐洲專利案 676 398A

## 五、發明說明(17)

揭示做為胰島素敏化劑；

viii.5-[4-(6-甲氧-1-甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，其於歐洲專利案745 600A揭示做為胰島素敏化劑；

ix.5-[4-(1-甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，其於歐洲專利案745 600A揭示做為胰島素敏化劑；

x.5-[4-(5-經基-1,4,6,7-四甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，其於歐洲專利案745 600A揭示做為胰島素敏化劑；

xi.5-[4-(1-甲基吡啶-2-基甲氧)苄基]-噻唑啉-2,4-二酮，其於日本特許公開案和7-330728及歐洲專利案676 398A揭示做為胰島素敏化劑；

xii.答桂塔羅(Darglitazone): 5-{4-[3-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)丙醯基]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮，其於日本特許公開案和1-272574及歐洲專利案332 332A揭示做為降血糖及降血中膽固醇劑。

本發明使用之化合物可經由多種途徑投藥。投藥途徑對本發明而言並無特殊限制，可依據醫藥劑型，病人年齡，性別及情況，以及病情性質之嚴重度決定。例如供口服投藥，化合物可呈錠劑，丸劑，散劑，粒劑，糖漿劑，液體製劑，懸浮液劑，乳液劑，或膠囊劑投藥，注射劑可以本身或與尋常流體補充劑如葡萄糖及胺基酸混合靜脈投藥；或若有所需，可藉本身肌肉，皮肉，皮下或

## 五、發明說明 ( 8 )

腹內投藥。使用栓劑時，可經由直腸投藥。

本發明化合物可單獨投藥，或與製藥領域常用之已知添加劑混合投藥，例如媒劑，黏結劑，崩散劑，潤滑劑，增溶劑，矯味劑及包衣劑。此等製劑可藉已知手段獲得。

當製備錠劑時，可使用業界廣用之載劑，例如：媒劑如乳糖，蔗糖，氯化鈉，葡萄糖，尿素，澱粉，碳酸鈣，高嶺土，結晶纖維素及矽酸；黏結劑如水，乙醇，丙醇，單糖漿，葡萄糖溶液，澱粉溶液，明膠溶液，羧甲基纖維素，純蟲膠，甲基纖維素，磷酸鉀及聚乙炔基吡咯啉酮；崩散劑如乾澱粉，褐藻酸鈉，瓊脂粉，昆布聚糖粉，碳酸氫鈉，碳酸鈣，聚氧伸乙基聚山梨糖醇脂肪酸酯類，月桂基硫酸鈉，硬脂酸一糖甘，澱粉及乳糖；崩散抑制劑如蔗糖，硬脂精，可可油及氫化油；吸收促進劑如第四鈹鹼及月桂基硫酸鈉；濕潤劑如甘油及澱粉；吸附劑如澱粉，乳糖，高嶺土，皂土及膠體矽酸；及潤滑劑如純滑石，硬脂酸鹽，粉狀硼酸及聚伸乙基二醇。此外，若有所需，錠劑可製備成尋常包衣錠，例如糖衣錠，明膠衣錠，腸衣錠，膜衣錠，或雙層錠或多層錠。

製備丸劑時，可使用業界廣泛使用之載劑，例如：媒劑如葡萄糖，乳糖，澱粉，可可油，硬化植物油，高嶺土及滑石；黏結劑如阿拉伯膠，西黃蓍膠粉，明膠及乙醇；及崩散劑如昆布聚糖瓊脂。

製備栓劑時，可使用業界廣用之載劑，例如：聚伸乙

## 五、發明說明(17)

基二醇，可可油，高碳醇類，高碳醇酯類，明膠及半合成糖甘類。

製備注射劑時，可為溶液劑，乳液劑或懸浮液劑，較佳經滅菌且對血液呈等張性。當於製備溶液劑，乳液劑及懸浮液劑時，可使用業界習用之稀釋劑；例如水，乙醇，丙二醇，乙氧-異硬脂基醇，聚氧異硬脂基醇及聚氧伸乙基聚山梨糖醇之脂肪酸酯。此種情況下，足夠調整溶液成等張性之氯化鈉，葡萄糖或甘油包含於製劑；或可添加尋常增溶劑，緩衝劑或疼痛抑制劑。

此外，若有所需，可添加著色劑，保藏劑，香料，芳香劑，增甜劑及任何其它藥物。

活性成分於此等製劑之含量並無特殊限制，可於廣泛範圍內選用。通常，1至70%重量比，較佳1至30%重量比活性成分可包含於整體組成物。

雖然劑量可隨症狀，病人年齡及體重，以及投藥途徑及藥物劑型決定，但較佳對成人每日投予上限5,000mg(較佳1,000mg，更佳500mg)，及下限0.5mg(較佳10mg，及更佳50mg)。

### 生物活性

由於慢性胰臟炎造成胰臟實質數量減少，引起胰臟重量減輕，故抑制胰臟實質數量減少可用作評估胰臟炎改善的指標。此外，由於慢性胰臟炎發生胰臟實質的變性及壞死，且被結締組織替代，故胰臟炎之嚴重程度可於胰臟實質被結締組織替代區域(稱為"癥痕化區域")進行

## 五、發明說明 ( 20 )

組織病理學測量評估。

胰臟重量的量測可於實驗動物藉放血犧牲後，以習知程序進行。

胰臟中，消化酶的分泌受損而消化酶輸送至十二指腸減少。此外，消化酶滲漏入血中及其血中及尿中濃度增高。因此，胰臟炎程度可藉測量滲漏入血中消化酶數量估計 (Methods of Clinical Examination: Kinbara Publisher)。

### 實例

進一步藉下列實例舉例說明本發明，該等實例舉例說明本發明化合物之生物活性，而後方製備例舉例說明本發明組成物之製備。

以下概略程序用來試驗一種化合物是否對胰臟炎有效。

如尋常已知，於實驗動物可藉投予史翠普托斯 (streptozotocin) [(1N-甲基亞硝基胺甲醯基)-D-葡萄糖胺: R.A.Bennett et al., Cancer Res., 41, 2786-2790, (1981); Sigma化學公司產物]，刺激引發胰臟炎，該化合物特別可摧毀蘭氏小島B細胞，因而誘使胰臟重量減輕。史翠普托斯靜脈投予實驗動物，然後對一組已知給予史翠普托斯之動物餵給混合試驗化合物粉狀飼料。此組動物後之稱為試驗組。同時，僅含粉狀飼料餵給另一組已經使用史翠普托斯之動物，此組動物後之稱為"對照組"。正常動物(未給藥)經由餵給飼料同時做為相對於實驗動物(給予史翠普托斯)之空白組。試驗化合物

## 五、發明說明 ( 21 )

投予動物一般預定時間後，犧牲更多頭動物測量胰臟重量。

癥痕化區域之測量也可藉習知程序進行。特別雄 WBN1 Kob 大鼠做為自發慢性胰臟炎模式，給飼粉狀飼料混合試驗化合物。然後整體描述各動物胰臟。測量胰臟重量也藉影像分析儀測量癥痕化區相對於切片胰臟組織總剖面積。

也藉習知程序進行消化酶之測量。例如，藥物混合於粉狀飼料投予雄 WBN/Kob 大鼠經歷一段預定時間後，收集血液測量血漿之脂解酶（一種消化酶）活性。

### 實例 1

#### 胰臟重量減輕抑制效果

##### (i) 史翠普托斯之影響

試驗動物為體重約 200g 之 Wistar-Imamichi 大鼠，每組 5 頭。各試驗動物以 20mg/kg 或 40mg/kg 劑量靜脈投予史翠普托斯。7 日後，犧牲大鼠，稱重各動物胰臟。

結果摘述於表 2。

表 2

史翠普托斯 (mg/kg)	胰臟重量 (mg/kg)
0	991 ± 18
20	984 ± 30
40	958 ± 25

## 五、發明說明 ( 22 )

由表 2 明白可知，投予史翠普托斯引起胰臟重量減輕。  
(ii) 抑制效果

試驗動物為體重約 200g 之 Wistar-Imamichi 大鼠，每組 12 頭。史翠普托斯以 25mg/kg 劑量一次靜脈投予動物。投藥後 7 日，一般大鼠給飼粉狀飼料 F2 (Funabashi Farms) 混合 0.2% 托利塔羅 { 5- [ 4- (6-羥基-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧) 苄基 ] -噻唑啉-2,4-二酮 }，連續 14 日。此期間化合物之平均劑量為 170mg/kg/日。此組後來稱為 "處理組"。

同時，另一組大鼠經給飼粉狀飼料 F2。此組後之稱為 "對照組"。他方面，至於相對於投予史翠普托斯之實驗組動物的空白組，未給予史翠普托斯之大鼠經給飼粉狀飼料 F2。此組後之稱為 "正常組"。經一段預定期間後，犧牲大鼠測量各別胰臟重量。

結果摘述於表 3。

表 3

組 別	胰 臟 重 量 (mg)
正 常 組	1333 ± 43
對 照 組	1253 ± 39
處 理 組	1435 ± 40 *

\*  $p < 0.05$  相對於對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 23 )

由表 3 明白可知，托利塔羅可顯著抑制經由投予史翠普托斯引發的胰臟重量減輕。97至98%胰臟屬於外分泌胰臟組織，未觀察到病變如水腫。因此，相信胰臟重量的增加係來自於投予托利塔羅達成的外分泌胰臟組織的增加。

## 實例 2

## 胰臟重量的增加

試驗動物為雄 WBN/Kob 大鼠，其常用做為自發慢性胰臟炎模式，出現胰臟重量減輕及由於胰臟實質之變性及壞死且被結締組織替代出現外分泌胰臟組織功能不良 [ Tsuchitani et al., Laboratory Animals, 19(3), 200-207, (1985) ]。每組 4 頭，動物 12 周齡時用於實驗。動物給飼粉狀飼料 F2 混合 0.2% 托利塔羅連續 3 個月。此組後文稱為 "處理組"。其間化合物之平均劑量為 140 mg/kg/日。同時，另外 4 頭大鼠 (對照組) 僅給飼粉狀飼料 F2。大鼠給飼飼料 3 個月後，取出胰臟稱重。結果摘述於表 4。

表 4

試驗組	胰臟重量 (mg)
對照組	773 ± 17
處理組	936 ± 27**

\*\* p < 0.01 相對於對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 24 )

由前之結果可知處理組之胰臟重量比較對照組顯著增高。由於 97 至 98 % 胰臟係由外分泌胰臟組織組成，故考慮胰臟重量增加係來自於外分泌胰臟組織的增加。

## 實例 3

## 抑制胰臟重量的減輕

重複實例 2 所述程序，但試驗化合物為普羅桂塔羅 ("普羅桂塔羅組")，BRL-49653 ("BRL-49653 組")，或化合物 A ("化合物 A 組")。結果示於下表 5，也顯示各組動物頭數及各試驗化合物劑量。

表 5

試驗組	各組頭數	劑量 (%)	平均劑量 (mg/kg/日)	胰臟重量 (mg)
+ 正常組	4	-	-	1152 ± 43
對照組	5	-	-	680 ± 26
普羅桂塔羅組	5	0.05	25	982 ± 52 <sup>***</sup>
BRL-449653 組	5	0.005	2.5	976 ± 51 <sup>***</sup>
化合物 A 組	5	0.005	3.0	853 ± 44 <sup>**</sup>

+ 年齡匹配 Wistar 大鼠

<sup>\*\*\*</sup> p < 0.001, <sup>\*\*</sup> p < 0.01 相對於對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 25 )

### 實例 4

#### 胰臟組織之癥痕化區

欲對實例 2 結果進行組織病理學評估，實例 2 中用於稱量重量之各個胰臟固定於 10% 中性福馬林，然後分成一半脾臟側及一半十二指腸側，各半以 3mm 間隔切片提供剖面組織塊。全部組織塊藉習知程序進行石蠟切片，然後接受 hematoxylin-伊紅染色及 Masson 三鉻染色獲得兩種組織製品，進行組織病理檢查。各製品上胰臟組織塊的總剖面積係使用影像分析儀 (SPICCA II, Olympus 光學公司製造) 測量。結果摘述於表 6。

此外，已經變性及壞死之組織表面區域及外分泌胰臟組織已經被結締組織替代區域 (癥痕化區) 使用影像分析儀測量。結果摘述於表 7。

表 6

胰臟組織塊之總剖面積 (mm<sup>2</sup>)

位 置	對 照 組	處 理 組
脾 臟 側 胰 臟 半 邊	150.5 ± 4.6	172.6 ± 5.3 *
十 二 指 腸 側 半 邊	89.5 ± 6.6	132.8 ± 23.6

\* p < 0.05 相對於對照組

## 五、發明說明 ( 26 )

由前述結果可知處理組之胰臟組織總剖面積比較對照組顯示令人注目的增高。測量中，由於未觀察到可能引起胰臟重量增加的任何組織變化（例如水腫），故相信此種結果指示外分泌胰臟組織增加（亦即單純增生過盛）。

表 7

外分泌胰臟組織之癥痕化區 (mm<sup>2</sup>)

位 置	對 照 組	處 理 組
脾臟側胰臟半邊	5.95 ± 0.90	3.31 ± 0.48 *
十二指腸側半邊	10.84 ± 0.60	6.76 ± 1.37 *

\*  $p < 0.05$  相對於對照組

此例中，處理組顯示比較對照組顯著更低值。如此歸結外分泌胰臟組織之變性及壞死為處理組受到抑制。

### 實例 5

#### 胰臟組織之癥痕化區

欲對實例 3 結果進行組織病理學評估，實例 3 已經測量重量之各個胰臟的總剖面積及癥痕化區藉實例 4 所述程序測量。結果分別摘述於表 8 及 9。

## 五、發明說明 ( 27 )

表 8

胰臟組織塊之總剖面積 (mm<sup>2</sup>)

試驗組	脾臟側胰臟半邊	十二指腸側
對照組	99.3 ± 9.8	90.3 ± 14.9
普羅桂塔羅組	157.8 ± 16.1 <sup>**</sup>	122.0 ± 9.8
BRL-49653組	147.2 ± 14.2 <sup>*</sup>	100.9 ± 2.1
化合物 A 組	100.8 ± 12.5	90.3 ± 10.2

<sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*</sup> p < 0.05 相對於對照組

表 9

外分泌胰臟組織之癥痕化區 (mm<sup>2</sup>)

試驗組	脾臟側胰臟半邊	十二指腸側
對照組	8.11 ± 0.76	5.52 ± 0.86
普羅桂塔羅組	4.98 ± 1.03 <sup>*</sup>	1.12 ± 0.26 <sup>**</sup>
BRL-49653組	5.40 ± 1.35	1.21 ± 0.40 <sup>**</sup>
化合物 A 組	2.62 ± 0.51 <sup>**</sup>	1.17 ± 0.15 <sup>**</sup>

<sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*</sup> p < 0.05 相對於對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 28 )

目前之結果(表8)可知使用試驗化合物各組之胰臟組織總剖面積比較對照組顯著增高。本測量中，由於未見可能引起胰臟重量增加的組織變化(例如水腫)，故相信此種結果表示外分泌胰臟組織增(亦即單純增生過盛)。

此外，使用試驗化合物之各組顯示癥痕化區比較對照組顯著更低值(表9)。如此可歸結此等組之外分泌胰臟組織變性與壞死受到抑制。

### 實施例 6

長期托利塔羅治療對血漿脂解酶活性及胰臟重量增加的影響

試驗動物為雄 WBN/Kob 大鼠。每組 6 頭，使用 12 周齡動物。動物給飼粉狀飼料 F2 混合 0.2% 或 0.05% 托利塔羅計 9.5 個月，後文分別稱為 "0.2% 組" 及 "0.05% 組"。期間化合物平均劑量為 120 mg/kg/日 及 30 mg/kg/日。同時，另外 6 頭大鼠(對照組)僅給飼粉狀飼料 F2。大鼠餵飼 9.5 個月後，斬首收集血液。分離血清使用自動分析儀(型號 7250，日立公司製造)測量血漿脂解酶濃度。0.2% 組及 0.05% 組之血漿脂解酶活性比較對照組顯著降低。

收集血液後，完全取出動物胰臟及稱重。0.2% 組及 0.05% 組之胰臟重量比較對照組顯著增加。結果摘述於表 10。

## 五、發明說明 ( 29 )

表 10

試驗組	血漿脂解酶活性 ( $\text{lu/l}$ )	胰臟重量 (mg)
對照組	$33.7 \pm 7.8$	$804 \pm 35$
0.05% 組	$17.5 \pm 2.2$	$906 \pm 63$
0.2 % 組	$13.2 \pm 1.0^*$	$1164 \pm 52^{***}$

\*\*\*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.05$  相對於對照組

## 實例 7

## 胰臟組織癢痕化區

欲對實例 6 結果進行組織病理學評估，實例 6 稱量重量之各個胰臟的總剖面積及癢痕化區係遵照實例 4 所述程序測量。結果分別擠述於表 11 及 12。

表 11

胰臟組織塊之總剖面積 ( $\text{mm}^2$ )

試驗組	脾臟側胰臟半邊	十二指腸側
對照組	$103.0 \pm 16.9$	$106.1 \pm 6.6$
0.05% 組	$96.2 \pm 8.2$	$110.6 \pm 7.7$
0.2 % 組	$141.9 \pm 10.6^*$	$122.3 \pm 7.4$

\*  $p < 0.05$  相對於對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 30 )

表 12

外分泌胰臟組織之癥痕化區 (mm<sup>2</sup>)

試驗組	脾臟側胰臟半邊	十二指腸側
對照組	4.96 ± 0.82	2.48 ± 0.39
0.05% 組	1.68 ± 0.12 <sup>**</sup>	1.03 ± 0.16 <sup>**</sup>
0.2% 組	1.23 ± 0.19 <sup>**</sup>	0.65 ± 0.06 <sup>**</sup>

<sup>\*\*</sup> p < 0.01 相對於對照組

由前之結果 (表 11) 可知使用試驗化合物各組之胰臟組織總剖面積比較對照組顯著增高。本測量中，由於未見可能引起胰臟重量增加的組織變化 (例如水腫)，故相信此種結果表示外分泌胰臟組織增加 (亦即單純增生過盛)。

此外，使用試驗化合物之各組顯示癥痕化區比較對照組顯著更低值 (表 12)。如此可歸結此等組之外分泌胰臟組織變性與增生受到抑制。

## 實例 8

## 極性毒性

極性毒性係藉習知程序檢定分析。特別，托利塔羅以 300 mg/kg 單一劑量經口投予 3 頭 ddY 小鼠 (雄性)，觀察小鼠 5 日。於此期間結束時，動物全部存活。以相同方

## 五、發明說明 ( 31 )

式測量化合物 2, 3, 4 及 10 號之極性毒性時，於口服劑量 300 mg/kg 或以上後，小鼠全部存活。

## 製備例 1

## 膠囊劑

托利塔羅	100 mg
乳糖	168.3 mg
玉米澱粉	70 mg
硬脂酸鎂	1.7 mg
總量	340.0 mg

前述配方之粉末經混合並通過 20 號篩 ( 泰勒標準篩 )，所得混合粉末填充於明膠膠囊製備膠囊劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱： 一種治療或預防胰臟炎之醫藥組成物 )

胰島素敏化劑，特別噻唑啉二酮化合物，如托利塔羅 (troglitazone)，可用於治療或預防胰臟炎。

英文發明摘要（發明之名稱： A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF PANCREATITIS )

Insulin sensitizers, especially thiazolidinedione compounds, such as troglitazone, are useful for the treatment or prevention of pancreatitis.

# 公告本

申請日期	86.3.17
案 號	86103285
類 別	A61K <sup>31/33</sup>

修正  
 本92年6月8日  
 補充

548102

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	一種治療或預防胰臟炎之醫藥組成物 (92年6月18日修正)
	英 文	A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF PANCREATITIS
二、發明 創作人	姓 名	1. 藤原俊彥 2. 掘越大能 3. 深見征治
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本
	住、居 所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 2. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 3. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居 所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 姓 名	河村喜典

## 六、申請專利範圍

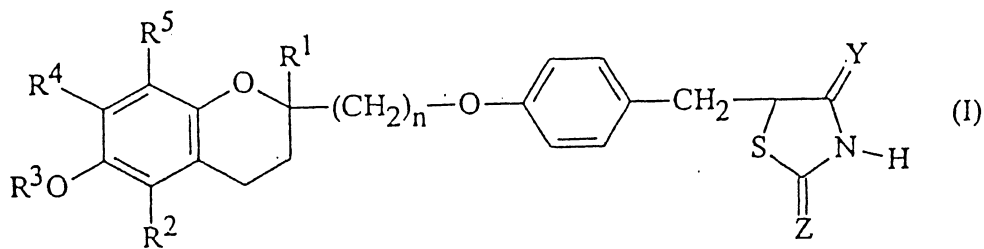
第 86103285 號「一種治療或預防胰臟炎之醫藥組成物」  
專利案

修正  
補充 本92年6月18日

(92年6月18日修正)

六申請專利範圍：

1. 一種用於治療或預防胰臟炎之醫藥組成物，其包括作為有效成分之胰島素敏化劑，該胰島素敏化劑為噻唑啉二酮化合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該胰島素敏化劑為至少一種式 (I) 化合物：



式中

$R^1$  及  $R^2$  為相同或相異且各自表示氫原子或含 1 至 5 個碳原子之烷基；

$R^3$  表示氫原子，含 1 至 6 個碳原子之脂族醯基，環烷部份含 5 至 7 個碳原子之環烷羰基，苯甲醯基，萘甲醯基，其可由選自取代基  $\alpha$  (定義如後) 中至少一個取代基取代之苯甲醯基或萘甲醯基，雜環系醯基其中雜環部份含 4 至 7 個環原子而其中有 1 至 3 個環原子為氮及 / 或氧及 / 或硫原子之雜原子，苯乙醯基，苯丙醯基，被至少一個鹵取代基取代之苯丙醯基或苯乙醯基，桂皮醯基，烷氧基部份

## 六、申請專利範圍

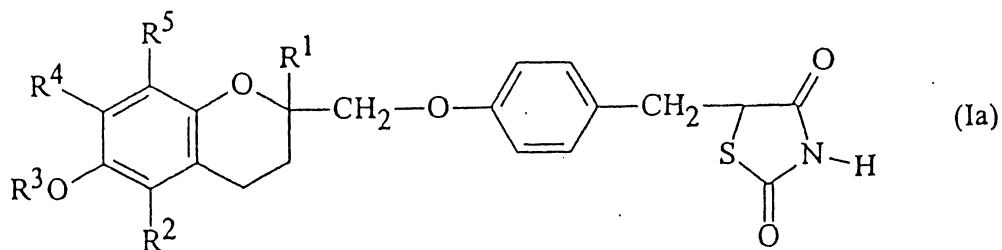
含 1 至 6 個碳原子之烷氧羰基或苄氧羰基；

$R^4$  及  $R^5$  為相同或相異且各自表示氫原子，含 1 至 5 個碳原子之烷基或含 1 至 5 個碳原子之烷氧基，或  $R^4$  及  $R^5$  共同表示含 1 至 4 個碳原子之伸烷基二氧基；  
 $n$  為 1, 2 或 3；

$Y$  及  $Z$  為相同或相異且各自表示氧原子或亞胺基；  
 及取代基  $\alpha$  係選自：含 1 至 4 個碳原子之烷基，含 1 至 4 個碳原子之烷氧基，鹵原子，羥基，胺基，含 1 至 4 個碳原子之烷胺基，各個烷基部份含 1 至 4 個碳原子之二烷胺基，及硝基；

及其醫藥可接受性鹽。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中該胰島素敏化劑為至少一種式 (Ia) 化合物：



式中：

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  及  $R^5$  為相同或相異且各自表示氫原子或含 1 至 5 個碳原子之烷基；及

$R^3$  表示氫原子，含 1 至 6 個碳原子之脂族醯基，苯甲醯基，萘甲醯基，被至少一個選自取代基  $\alpha$  之取代基取代(定義如後)之苯甲醯基或萘甲醯基，或烷氧基部份含 1 至 6 個碳原子之烷氧羰基；

## 六、申請專利範圍

取代基  $\alpha$  係選自含 1 至 4 個碳原子之烷基，含 1 至 4 個碳原子之烷氧基，鹵原子，羥基，胺基，含 1 至 4 個碳原子之烷胺基，各個烷基部份含 1 至 4 個碳原子之二烷胺基，及硝基；

及其醫藥可接受性鹽。

4. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。
5. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
6. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^3$  表示氫原子，含 1 至 4 個碳原子之脂族醯基，未被取代之苯甲醯基或萘甲醯基，或含 2 至 4 個碳原子之烷氧羰基。
7. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。
8. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^5$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
9. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中：
  - $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；
  - $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基；
  - $R^3$  表示氫原子，含 1 至 4 個碳原子之脂族醯基，未被取代之苯甲醯基或萘甲醯基，或含 2 至 4 個碳原子之烷氧羰基；
  - $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；及
  - $R^5$  表示氫原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基。

## 六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^3$  表示氫原子，乙醯基，苯甲醯基或乙氧羰基。
11. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中：
- $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；
- $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基；
- $R^3$  表示氫原子，乙醯基，苯甲醯基或乙氧羰基；
- $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；及
- $R^5$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
12. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^1$  表示甲基。
13. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^2$  表示氫原子或甲基。
14. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^3$  示氫原子，乙醯基，或乙氧羰基。
15. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^4$  表示甲基或第三丁基。
16. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中  $R^5$  示氫原子或甲基。
17. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中：
- $R^1$  表示甲基；
- $R^2$  表示氫原子或甲基；
- $R^3$  表示氫原子，乙醯基或乙氧羰基；
- $R^4$  表示甲基或第三丁基；及
- $R^5$  表示氫原子或甲基。

## 六、申請專利範圍

18. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。
19. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
20. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^3$  表示氫原子，含 1 至 4 個碳原子之脂族醯基，未被取代之苯甲醯基或萘甲醯基，或含 2 至 4 個碳原子之烷氧羰基。
21. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基。
22. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^5$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
23. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中：
- $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；
- $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基；
- $R^3$  表示氫原子，含 1 至 4 個碳原子之脂族醯基，未被取代之苯甲醯基或萘甲醯基，或含 2 至 4 個碳原子之烷氧羰基；
- $R^4$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；及
- $R^5$  表示氫原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基。
24. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中  $R^3$  表示氫原子，乙醯基，苯甲醯基或乙氧羰基。
25. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中：
- $R^1$  表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；
- $R^2$  表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基；

## 六、申請專利範圍

- R<sup>3</sup> 表示氫原子，乙醯基，苯甲醯基或乙氧羰基；
- R<sup>4</sup> 表示含 1 至 4 個碳原子之烷基；及
- R<sup>5</sup> 表示氫原子或含 1 至 3 個碳原子之烷基。
26. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R<sup>1</sup> 表示甲基。
27. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R<sup>2</sup> 表示氫原子或甲基。
28. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R<sup>3</sup> 表示氫原子，乙醯基，或乙氧羰基。
29. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R<sup>4</sup> 表示甲基或第三丁基。
30. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R<sup>5</sup> 表示氫原子或甲基。
31. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中：
- R<sup>1</sup> 表示甲基；
- R<sup>2</sup> 表示氫原子或甲基；
- R<sup>3</sup> 表示氫原子，乙醯基或乙氧羰基；
- R<sup>4</sup> 表示甲基或第三丁基；及
- R<sup>5</sup> 表示氫原子或甲基。
32. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該胰島素敏化劑為選自下列之至少一者：
- 5-[4-(6-羥基-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基]噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-[4-(6-羥基-2-甲基-7-第三丁基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基]噻唑啉-2,4-二酮；

## 六、申請專利範圍

- 5-〔4-(6-羥基-2-乙基-5,7,8-三甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(6-羥基-2-異丁基-5,7,8-三甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(6-乙醯氧-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(6-乙氧羰基氧-2,5,7,8-四甲基苯并二氫吡喃-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔6-(2-氟苄基氧)-2-萘基甲基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-〔2-(5-乙基吡啉-2-基)乙氧〕苄基〕-噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-(2-苄基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基甲基)噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-〔2-〔N-甲基-N-(吡啉-2-基)胺基〕乙氧〕苄基〕-噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-(4-〔2-〔1-(4-2'-吡啉基苄基)亞乙基胺基氧〕乙氧〕苄基)-噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(5-甲氧-3-甲基咪唑并〔4,5-b〕吡啉-2-基甲氧)苄基〕-噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(5-甲氧-3-甲基咪唑并〔4,5-b〕吡啉-2-基甲氧)苄基〕-噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽；
- 5-〔4-(6-甲氧-1-甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；
- 5-〔4-(1-甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 六、申請專利範圍

二 酮 ；

5-〔 4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯并咪唑-2-基甲氧)苄基〕-噻唑啉-2,4-二酮 ；

5-〔 4-(1-甲基吡啶-2-基甲氧)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮 ；

5-〔 4-〔 3-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)丙醯基〕苄基〕噻唑啉-2,4-二酮 ；

及其醫藥可接受性鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線