200837073

# 發明專利說明書 C07H 5/04 (2006.01)

（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：96142676

※ 申請日期：96.11.12 ※IPC 分類：A61K 31/38 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01) C07D 337/08 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) C07D 409/02 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

## 一、發明名稱：（中文/英文）

具有改良性質之新穎 1,4-苯并硫呯 1,1-二氧化物衍生物，製備彼等之方法，含此類化合物之醫藥品，及其用途

NOVEL 1,4-BENZOTHIEPINE 1,1-DIOXIDE DERIVATIVES HAVING IMPROVED PROPERTIES, METHOD FOR THEIR PREPARATION, PHARMACEUTICALS COMPRISING THESE COMPOUNDS, AND THE USE THEREOF

## 二、申請人：（共 1 人）

**姓名或名稱：**（中文/英文）

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

**代表人：**（中文/英文）

1.魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2.魯波/RUPP

**住居所或營業所地址：**（中文/英文）

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 Frankfurt am Main, Germany

**國　籍：**（中文/英文）

德國/Germany

## 三、發明人：（共 6 人）

**姓　名：**（中文/英文）

1. 葛倫比/GLOMBIK, HEINER
2. 傅立克/FRICK, WENDELIN
3. 史帝芬/THEIS, STEFAN

4. 霍伊爾/HEUER, HUBERT
5. 薛漢斯/SCHAEFER, HANS-LUDWIG
6. 克拉默/KRAMER, WERNER

**國　籍：**（中文/英文）

1.-6.均為德國/Germany

## 四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 11 月 14 日；10 2006 053 634.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

4. 霍伊爾/HEUER, HUBERT
5. 薛漢斯/SCHAEFER, HANS-LUDWIG
6. 克拉默/KRAMER, WERNER

**國　籍：**（中文/英文）

1.-6.均為德國/Germany

## 四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 11 月 14 日；10 2006 053 634.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之 1,4-苯並噻吩 1,1-二氧化物衍生物及其生理上可容忍的鹽類。

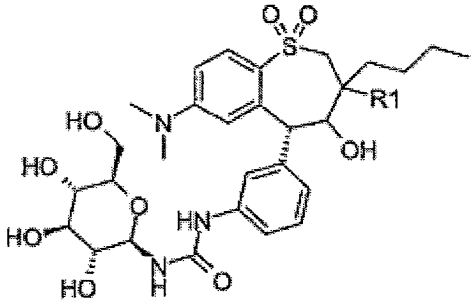
【先前技術】

1,4-苯並噻吩 1,1-二氧化物衍生物及其於治療高脂血症，動脈硬化及高膽固醇血症之用途業已揭示於前(US 5,994,391)。

本發明之目的在於提供與 US 5,994,391 中所說明之化合物相較顯示出顯著改良功效之化合物。

【發明內容】

因此，本發明係關於式 I 化合物




I

其中，定義為

R1 $(C_1\text{-}C_4)$-烷基；

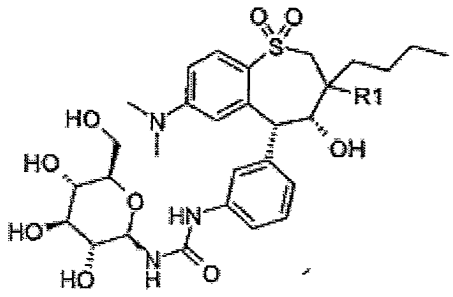
及其製藥上可接受的鹽類。

於一個具體例中，式 I 化合物為其中 R1 為乙基者。

於一個具體例中，式 I 化合物為其中 R1 為丁基者。

於一個具體例中，式 I 化合物宜為其中結構式如下之

式 I 化合物：



本發明又關於式 I 化合物之立體異構物及關於式 I 之純立體異構物，及關於式 I 之非對映立體異構物之混合物以及該純非對映立體異構物。該混合物係例如藉由色層分離法來分離。

本發明係關於式 I 化合物，其係為其等之互變異構體，消旋物，消旋混合物，立體異構物之混合物，純立體異構物，非對映立體異構物之混合物及純非對映立體異構物。該混合物係例如藉由色層分離法來分離。

於 R1 取代基上之烷基基團可為直鏈或分支。

由於其等於水中之溶解度大於起始或基本化合物者，製藥上可接受的鹽類特別適於醫藥應用。此等鹽類必須具有製藥上可接受的陰離子或陽離子。本發明化合物之適當的製藥上可接受的酸加成鹽類為無機酸，例如，氫氯酸，氫溴酸，磷酸，偏磷酸，硝酸及硫酸，及有機酸例如，醋酸，苯磺酸，苯甲酸，檸檬酸，乙烷磺酸，反式丁烯二酸，葡糖酸，乙醇酸，羥乙基磺酸，乳酸，乳糖醛酸，順式丁烯二酸，羥基丁二酸，甲烷磺酸，琥珀酸，對甲苯磺酸及酒石酸之鹽類。適當的製藥上可接受的鹼性鹽類為銨

鹽，鹼金屬鹽類 (例如鈉及鉀鹽類)，鹼土金屬鹽類(例如鎂及鈣鹽類)，氨丁三醇(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)，二乙醇胺，離胺酸或乙二胺。

含製藥上不可接受之陰離子的鹽類例如三氟醋酸鹽同樣的係隸屬於本發明之架構中作為有用之中間體以製備或純化製藥上可接受的鹽類及/或於試管內應用時用作為非治療劑。

本發明之化合物亦具有各種多晶型物型式，例如，為非晶型物及結晶多晶型物型式。根據本發明之化合物的所有多晶型物型式均隸屬於本發明之架構內且為本發明之另一方面。

下文中所有的"式 I 化合物"係指前文中所說明之式 I 化合物，及本文中所說明之鹽類及溶劑合物。

烷基係指具有至多 8 個碳原子之直鏈或分支烴鏈，例如，甲基，乙基，異丙基，第三丁基，己基，庚基，辛基。該烷基基團可如上所述被取代一次或多於一次。

式 I 化合物亦可與其他活性組成份一起合併給藥。

為了達到想要的生物效應所需要之式 I 化合物的量係依多種因子，例如，所選擇之特定化合物，所想要之用途，給藥之模式及病患之臨床症狀而定。每日劑量一般係在每公斤體重每天由 0.3 毫克至 100 毫克(典型的由 3 毫克至 50 毫克)範圍，例如 3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可為，例如，由 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤範圍，其可以每分鐘適當的由 10 毫微克至 100 毫微克/公斤灌注給藥。用於

此等目的之適當灌注溶液每毫升可含有，例如，由 0.1 毫微克至 10 毫克，典型的由 1 毫微克至 10 毫克。單一劑量可含有，例如，由 1 毫克至 10 克活性組成份。因此，注射用安瓿可含有，例如由 1 毫克至 100 毫克，且可口服給藥之單一劑量配劑，例如錠劑或膠囊，可含有例如由 1.0 至 1000 毫克，典型地由 10 至 600 毫克。雖然式 I 化合物可以化合物本身用於上述症狀之治療，但其等以含有可接受的載體之醫藥組成物的型式為宜。當然，該載體必須是可接受的，意指其與組成物之其他組成份相容且無害於患者健康。該載體可為固態或液態或二者且宜與化合物調配為單一劑量，例如為錠劑，其可含有由 0.05 至 95 重量% 之活性組成份。其他製藥上的活性物質，包括另外的式 I 化合物可同樣地存在。本發明之醫藥組成物可藉由已知製藥方法中之一種，其主要包括將組成份與藥理上可接受的載體及/或賦形劑混合而製得。

本發明之醫藥組成物為那些適於口服，直腸，局部，經口(例如舌下)及非經腸胃(例如皮下，肌肉內，真皮內或靜脈內)給藥者，雖然最適當的給藥模式係依各種個別情況中所治療之症狀的性質及嚴重性且依各情況中所使用之式 I 化合物的型式而定。經包埋的配劑及經包埋的緩釋配劑亦涵蓋於本發明之範圍內。較佳者為酸-及胃液-阻抗配劑。適當的胃液-阻抗包埋劑包括纖維素醋酸酯酞酸酯，聚乙烯基醋酸酯酞酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯及甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子聚合物。

用於口服給藥之適當醫藥化合物可為分離單位型式，例如，膠囊，扁囊劑，錠片或錠劑，其各個含有特定量之式 I 化合物；如粉末或顆粒；如於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或如水包油或油包水乳濁液。此等組成物可，如已提及者，藉由任何包括使活性組成份與載體(其可包含一種或多種其他組成份)接觸之步驟的適當製藥方法來製備。組成物通常係藉著將活性組成份與液態及/或極度分散之固態載體均勻且均一地混合，之後如果需要將產物予以成形而製備。因此例如錠劑可藉著將化合物之粉末或顆粒，如果適當與一種或多種其他組成份壓縮或模塑而製得。壓製的錠劑可藉著將流動型式，例如粉末或顆粒之化合物，如果適當與黏合劑，潤滑劑，惰性稀釋劑及/或一種(或多種)表面活化劑/分散劑於適當的機器中進行成錠而製備。模塑的錠劑可藉著將呈粉狀型式並用惰性液態稀釋劑濕化之化合物於適當的機器中予以模製。

適用於經口(舌下)給藥之醫藥組成物包括可吸式錠片其含有式 I 化合物及香味劑，通常為蔗糖，及阿拉伯膠或黃著膠及糖錠劑，其包括含於惰性基質，例如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠中之化合物。

適用於非經腸胃給藥之醫藥組成物宜包括式 I 化合物之無菌水性製劑，其宜與預定接受者之血液等滲壓。此等製劑雖然亦可藉由皮下，肌肉內或皮內注射而給藥，其宜經靜脈給藥。此等製劑宜藉著將化合物與水混合且使所得到的溶液無菌並與血液等滲壓而製造。本發明注射用組成

物通常含有由 0.1 至 5 重量%之活性化合物。

適用於直腸給藥之醫藥組成物宜為單一劑量栓劑型式。此等可藉著將式 I 化合物與一種或多種習用固態載體，例如椰子油混合，且將所產生的混合物予以成形而製備。

適用於局部施用於皮膚上之醫藥組成物宜為軟膏，乳劑，洗劑，糊劑，噴霧劑，氣溶膠或油的型式。可使用的載體包括礦脂，羊毛脂，聚乙二醇，醇類及二種或多種此等物質之組合。該活性組成份通常以組成物重量計由 0.1 至 15%的濃度存在，例如 0.5 至 2%。

亦可能經表皮給藥。適用於經皮施用之醫藥組成物可為單一敷片的型式，其適合用於長期緊密接觸病患之表皮。此等敷片適當地含有活性組成份於水溶液中，其係經緩衝，如果適當，溶解及/或分散於黏著劑中或分散於聚合物中。適當的活性組成份濃度為由約 1%至 35%，宜由約 3%至 15%。釋放活性組成份之特別方法可為藉由電子傳送或離子透入法，例如於製藥研究，2 (6)：318 (1986)中所說明者。

適用於組合產品之其他活性組成份為：

於羅特里斯特 2006，第 12 章中提及之所有的抗糖尿病藥；於羅特里斯特 2006，第 1 章中提及之所有的減重劑/食慾遏抑劑；於羅特里斯特 2006，第 58 章中提及之所有的脂肪-降低劑。其等可與本發明之式 I 化合物合併，特別用於協乘性的改進效應。活性組成份組成物之給藥可藉著

將活性組成份分開給藥至病患或以其中多種活性組成份出現於一種醫藥製劑中之組合產物的型式進行給藥。下文中提及之多數活性組成份係揭示於 USAN 之 USP 字典及國際藥物名稱，美國藥典，洛克維爾 2001 中。

抗糖尿病藥包括胰島素及胰島素衍生物例如，蘭特斯®(Lantus®)(參見www.lantus.com)或 HMR 1964或里維密兒(Levimir®)(胰島素 detemir)或那些於 WO2005005477 (諾佛諾迪斯克公司(Novo Nordisk))中所說明者，快速作用胰島素(參見 US 6,221,633)，可吸入性胰島素例如，艾速巴拉®(Exubera®)，或口服胰島素例如，IN-105(諾貝克斯(Nobex))或口服-lyn™(珍納雷生物科技公司)，GLP-1-衍生物例如，艾森納太(exenatide)，里拉魯太(liraglutide)或那些其業已揭示於諾佛諾迪斯克 A/S 公司之 WO98/08871，WO2005027978，WO2006037811 或 WO2006037810 中者，於西蘭公司(Zealand)之 WO01/04156 中者或於保佛-里普森公司(Beaufour-lpsen)之 WO00/34331 中者，普林太(Pramlintide)醋酸鹽(Symlin；亞麥林製藥公司(Amylin Pharmaceuticals))，及口服有效的降血糖活性組成份。

口服有效的降血糖活性組成份宜包括：

磺醯脲，

雙胍，

咪吉提尼，

噁二唑烷二酮，

噻唑烷二酮，

葡糖甙酶抑制劑，

糖原磷酸化酶抑制劑，

升血糖素拮抗劑，

葡萄糖激酶活化劑，

果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑，

葡萄糖運送體 4 (GLUT4)調節劑，

谷醯胺-果糖-6-磷酸鹽醯胺基轉移酶(GFAT)抑制劑，

GLP-1 激動劑，

鉀道開啟劑，例如，那些業已揭示於諾佛諾迪斯克公司之 WO97/26265 及 WO99/03861 中者，

那些揭示於 WO2006045799(索威)中者，

二胜肽殘基肽酶IV (DPP-IV)抑制劑，

胰島素敏感劑，

涉及刺激糖質新生及/或糖原分解之肝臟酵素抑制劑，

葡萄糖吸收，葡萄糖運送及葡萄糖再吸收之調節劑，

11β-HSD1 抑制劑，

蛋白質酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B)抑制劑，

鈉-依賴葡萄糖運送體 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)之調節器，改變脂質代謝之化合物，例如，抗高脂血活性組成份及抗脂血活性組成份，

降低食物攝取的化合物，

增加熱產生之化合物，

PPAR 及 RXR 調節體及

作用於β細胞 ATP-依賴鉀道上之活性組成份。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 HMGCoA 還原酶抑制劑例如，辛瓦司塔丁(simvastatin)，弗瓦司塔丁(fluvastatin)，波瓦司塔丁(pravastatin)，洛瓦司塔丁(lovastatin)，阿托瓦司塔丁(atorvastatin)，希瑞瓦司塔丁(cerivastatin)，洛蘇瓦司塔丁(rosuvastatin)或 L-659699 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與膽固醇吸收抑制劑例如，伊茲提米(ezetimibe)，提克西(tiqueside)，巴馬克西(pamaqueside)，FM-VP4 (穀甾醇/甾醇抗壞血酸磷酸酯；弗貝斯醫藥技術公司(Forbes Medi-Tech)，WO2005042692，WO2005005453)，MD-0727 (麥克比公司，WO2005021497，WO2005021495)或與 WO2002066464 (寿製藥有限公司)，或 WO2005044256 或 WO2005062824 (默克公司)或 WO2005061451 及 WO2005061452 (亞斯特珊尼卡公司(AstraZeneca AB))，及 WO2006017257(Phenomix)或 WO2005033100 (里波頓生技公司) 中所說明的化合物合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 Vytorin$^{TM}$(一種伊茲提米及辛瓦司塔丁之固定組合)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與伊茲提米及菲諾纖維物(fenofibrate)之固定組合合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與菲諾纖維物及洛蘇瓦司塔丁之固定組合合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 ISIS-301012(一種能調節載脂蛋白 B 基因之反義寡核苷酸)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPARγ 激動劑例如若西利塔唑(rosiglitazone)，皮歐利塔唑(pioglitazone)，JTT-501，GI 262570，R-483，CS-011(芮吉利塔唑(rivoglitazone))合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 Competact™(一種皮歐利塔唑氫氯酸鹽及二甲雙胍氫氯酸鹽之固定組合)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 duetact™(一種皮歐利塔唑氫氯酸鹽及米派脲(glimepiride)之固定組合)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 Avandamet™(一種若西利塔唑順式丁烯二酸鹽及二甲雙胍氫氯酸鹽之固定組合)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPARα 激動劑例如 GW9578，GW-590735，K-111，LY-674，KRP-101，DRF-10945 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPARα/γ 激動劑例如納瓦利塔唑(naveglitazor)，LY-510929，ONO-5129，E-3030，AVE 8042，AVE 8134，AVE 0847，或如於 PCT/US 00/11833，PCT/US 00/11490，DE 10142734.4 或於 J.P.博格等於藥理科學趨勢 28(5)，244-251，2005 中

說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPARδ 激動劑例如 GW-501516 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與間吉塔生(metaglidasen)或與 MBX-2044 或其他的部分 PPARγ-激動劑/拮抗劑合併給藥。

於本發明之另一個具體例中，式 I 化合物係與 AMP-活化之蛋白質激酶(AMPK)例如 A-769662 或那些於 US 20050038068 中說明之化合物合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與纖維物例如菲諾纖維物，克落纖維物(clofibrate)或賓沙纖維物(bezafibrate)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 MTP 抑制劑例如英皮塔哌(implitapide)，BMS-201038，R-103757，或 WO2005085226，WO2005121091，WO2006010423 中說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 CETP 抑制劑例如，妥西特必(torcetrapib)或 JTT-705 或那些於 WO2006002342，WO2006010422，WO2006012093 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與膽汁酸吸收抑制劑(參見，例如，US 6,245,744，US 6,221,897 或 WO00/61568)，例如，HMR 1741 或那些於 DE 10 2005 033099.1 及 DE 10 2005 033100.9 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與聚合性膽汁酸吸附劑例如，消膽胺或可西維嵐(colesevelam)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 LDL 受體誘導劑(參見 US 6,342,512)，例如，HMR1171，HMR1586 或那些於 WO2005097738 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與歐馬可®(Omacor®)(ω-3 脂肪酸；高度濃縮之二十碳五烯酸及二十二碳六烯酸的乙酯)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 ACAT 抑制劑，例如，阿瓦西米貝(avasimibe)或 SMP-797 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與抗氧化劑例如，OPC-14117，普羅布可(probucol)，生育酚，抗壞血酸，β-胡蘿蔔素或硒合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與維生素，例如，維生素 B6 或維生素 B12 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與脂蛋白脂肪酶調節劑，例如，伊布洛利平(ibrolipim)(NO-1886)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 ATP 檸檬酸裂解酶抑制劑，例如，SB-204990 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與角鯊烯合

成酶抑制劑，例如，BMS-188494 或於 WO2005077907 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與脂蛋白(a)拮抗劑，例如，占卡本(gemcabene)(CI-1027)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 GPR109A(HM74A 受體激動劑)之激動劑，例如，菸酸或與 MK-0524A 或說明於 WO2006045565，WO2006045564，WO2006069242 中之那些化合物結合之延遲釋放的菸酸合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與例如於 WO2006067531，WO2006067532 中所說明之 GPR116 激動劑合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與脂肪酶抑制劑，例如，使你酷 (orlistat) 或希提利斯塔 (cetilistat)(ATL-962)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與胰島素合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與磺醯脲，例如，甲苯磺丁脲，優降糖，吡磺環己脲或米派脲(glimepiride)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與促進胰島素分泌之物質，例如 KCP-265(WO2003097064)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與葡萄糖-依賴之抗胰島素 (insulinotropic) 受體 (GDIR) 之激動劑，例如，APD-

668 合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與雙胍，例如，二甲雙胍合併給藥。

於另一個具體例中，式 I 化合物係與咪吉提尼，例如，雷帕里奈(repaglinide)或拿鐵里奈(nateglinide)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與噻唑烷二酮，例如，脫利塔唑(troglitazone)，希膠塔唑(ciglitazone)，皮歐利塔唑(pioglitazone)，若西利塔唑(rosiglitazone)或於雷迪博士研究基金會之 WO97/41097 中所揭示的化合物，特別為 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-酮基-2-喹唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與 α-葡糖甙酶抑制劑，例如，米格利妥(miglitol)或阿卡波(acarbose)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與作用於 β 細胞 ATP-依賴鉀道上之活性組成份，例如，甲苯磺丁脲，優降糖，吡磺環己脲，米派脲或雷帕里奈合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與超過一種之上述化合物合併給藥，例如，與磺醯脲及二甲雙胍，磺醯脲及阿卡波，雷帕里奈及二甲雙胍，胰島素及磺醯脲，胰島素及二甲雙胍，胰島素及脫利塔唑，胰島素及洛瓦司塔丁合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與糖原磷酸化酶抑制

劑，例如，PSN-357 或 FR-258900 或那些於 WO2003084922，WO2004007455，WO2005073229-31 或 WO2005067932 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與升血糖素受體拮抗劑，例如，A-770077，NNC-25-2504 或於 WO2004100875 或 WO2005065680 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與葡糖激酶活化劑，例如，LY-2121260(WO2004063179)，PSN-105，PSN-110，GKA-50 或那些例如於 WO2004072031，WO2004072066，WO2005080360，WO2005044801，WO2006016194，WO2006058923 中說明者。

於一個具體例中，式 I 化合物係與糖質新生抑制劑，例如，FR-225654 合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與果糖-1,6-雙磷酸化酶(FBP酶)抑制劑，例如，CS-917(MB-06322)或 MB-07803 或那些於 WO2006023515 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與葡萄糖運送體 4 (GLU4)調節劑，例如，KST-48 (D.-O 李氏等：阿茲奈姆-弗氏(Arzneim.-Forsch.)藥物研究 54 (12)，835 (2004))合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與谷醯胺-果糖-6-磷酸酯醯胺基轉移酶(GFAT)抑制劑，例如於 WO2004101528 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與二胜肽殘基肽酶IV

(DPP-IV)抑制劑，例如，維大利普丁(vildagliptin)(LAF-237)，西達利普丁(sitagliptin)(MK-0431)，沙薩利普丁(saxagliptin)(BMS-477118)，GSK-823093，PSN-9301，SYR-322，SYR-619，TA-6666，TS-021，GRC-8200，GW-825964X，DP-893 或於 WO2003074500，WO2003106456，WO200450658，WO2005058901，WO2005012312，WO2005012308，WO2006039325，WO2006058064，PCT/EP2005/007821，PCT/EP2005/008005，PCT/EP2005/ 008002，PCT/EP2005/008004，PCT/EP2005/008283，DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與 Januvia™(一種西達利普丁磷酸鹽與二甲雙胍氫氯酸鹽之固定組合)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與 11-β-羥基類固醇脫氫酶1 (11β-HSD1)抑制劑，例如，BVT-2733，JNJ-25918646，INCB-13739 或那些於 WO200190090-94，WO200343999，WO2004112782，WO200344000，WO200344009，WO2004112779，WO2004113310，WO2004103980，WO2004112784，WO2003065983，WO2003104207，WO2003104208，WO2004106294，WO2004011410，WO2004033427，WO2004041264，WO2004037251，WO2004056744，WO2004058730，WO2004065351，WO2004089367，WO2004089380，

WO2004089470-71，WO2004089896，WO2005016877，WO2005097759，WO2006010546，WO2006012227，WO2006012173，WO2006017542，WO2006034804，WO2006040329，WO2006051662，WO2006048750，WO2006049952，WO2006048331，WO2006050908，WO2006024627，WO2006040329，WO2006066109 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與蛋白質酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B)抑制劑如，例如於 WO200119830-31，WO200117516，WO2004506446，WO2005012295，WO2005116003，PCT/EP2005/005311，PCT/EP2005/005321，PCT/EP2005/007151，PCT/EP2005/01294 或 DE 10 2004 060542.4 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與鈉-依賴葡萄糖運送體 1 或 2 (SGLT1，SGLT2)調節劑，例如，KGA-2727，T-1095 及 SGL-0010，AVE2268 及 SAR7226 或，例如於 WO2004007517，WO200452903，WO200452902，PCT/EP2005/005959，WO2005085237，JP2004359630，WO2005121161，WO2006018150，WO2005085237，JP 2004359630 或由 A.L.韓德隆於專家意見治療專利案(205) 15(11)，1531-1540 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與 GPR40 調節劑合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與例如

WO2004041274 中所說明之 GPR119b 調節劑合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與例如 WO2005061489(PSN-632408)中所說明之 GPR119 調節劑合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與荷爾蒙-敏感性脂肪酶(HSL)抑制劑，例如於 WO2005073199 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與乙醯基-CoA 羧基酶(ACC)抑制劑，例如，那些於 WO199946262，WO200372197，WO2003072197，WO2005044814，WO2005108370，JP2006131559 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與磷酸烯醇丙酮酸鹽羧基激酶(PEPCK)抑制劑，例如，那些於 WO2004074288 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)抑制劑，例如於 US 2005222220，WO2005085230，PCT/EP2005/005346，WO2003078403，WO2004022544，WO2003106410，WO2005058908，US 2005038023，WO2005009997，US 2005026984，WO2005000836，WO2004106343，EP 1460075，WO2004014910，WO2003076442，WO2005087727 或 WO2004046117 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與蛋白質激酶Cβ(PKCβ)抑制劑，例如，魯波西萄林(ruboxistaurin)合

併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與內皮素 A 受體拮抗劑，例如，阿弗森坦(avosentan)(SPP-301)合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與"I-kappaB 激酶"抑制劑 (IKK 抑制劑)，例如於 WO2001000610，WO2001030774，WO2004022553 或 WO2005097129 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，式 I 化合物係與腎上腺糖皮質激素受體調節劑，例如於 WO2005090336 中所說明者合併給藥。

於其他具體例中，式 I 化合物係與 CART 調節劑(參見"老鼠中經古柯鹼-安非他命-調節之轉錄影響熱能代謝作用，焦慮及胃排空"淺川 A.等：荷爾蒙及代謝的研究(2001)，33 (9)，554-558)；

NPY 拮抗劑例如，萘-1-磺酸{4-[(4-胺基喹唑啉-2-基胺基)甲基]環己基甲基}醯胺氫氯化物(CGP 71683A)；

NPY-5 受體拮抗劑，例如 L-152804，S-2367 或例如於 WO2006001318 中所說明者。

胜肽YY 3-36 (PYY3-36)或類似的化合物，例如，CJC-1682 (PYY3-36 經由 Cys34 與人類血清蛋白肮共軛)，CJC-1643(PYY3-36 之衍生物其係於生體內共軛至血清蛋白肮)或那些於 WO2005080424 中所說明者；

CB1R(大麻鹼受體 1)拮抗劑，(例如，里莫納伴(rimonabant)，SR147778 或那些，例如於 EP 0656354，WO00/15609，WO02/076949，WO2005080345，

WO2005080328，WO2005080343，WO2005075450，WO2005080357，WO200170700，WO2003026647-48，WO200302776，WO2003040107，WO2003007887，WO2003027069，US6,509,367，WO200132663，WO2003086288，WO2003087037，WO2004048317，WO2004058145，WO2003084930，WO2003084943，WO2004058744，WO2004013120，WO2004029204，WO2004035566，WO2004058249，WO2004058255，WO2004058727，WO2004069838，US20040214837，US20040214855，US20040214856，WO2004096209，WO2004096763，WO2004096794，WO2005000809，WO2004099157，US20040266845，WO2004110453，WO2004108728，WO2004000817，WO2005000820，US20050009870，WO200500974，WO2004111033-34，WO200411038-39，WO2005016286，WO2005007111，WO2005007628，US20050054679，WO2005027837，WO2005028456，WO2005063761-62，WO2005061509，WO2005077897，WO2006047516，WO2006060461，WO2006067428，WO2006067443 中所說明者)；

MC4 激動劑(例如，1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-酮基-2,3,3a-4,6,7-六氫吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-酮基乙基]醯胺；(WO01/91752))或 LB53280，LB53279，LB53278 或 THIQ，MB243，RY764，CHIR-785，PT-141 或那些於 WO2005060985，

WO2005009950，WO2004087159，WO2004078717，WO2004078716，WO2004024720，US20050124652，WO2005051391，WO2004112793，WOUS20050222014，US20050176728，US20050164914，US20050124636，US20050130988，US20040167201，WO2004005324，WO2004037797，WO2005042516，WO2005040109，WO2005030797，US20040224901，WO200501921，WO200509184，WO2005000339，EP1460069，WO2005047253，WO2005047251，EP1538159，WO2004072076，WO2004072077 或 WO2006021655-57 中所說明者；

阿立辛受體拮抗劑(例如 1-(-2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲氫氯化物(SB-334867-A)或那些例如於 WO200196302，WO200185693，WO2004085403，WO2005075458 或 WO2006067224 中所說明者)；

組織胺 H3 受體激動劑(例如，3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸鹽(WO00/63208)或那些於 WO200064884，WO2005082893 中所說明者)；

CRF 拮抗劑(例如，[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮雜芴(fluoren)-4-基]二丙胺(WO00/66585))；

CRF BP 拮抗劑(例如，尿皮質素)；

尿皮質素激動劑；

β3 腎上腺素能的受體激動劑，例如，1-(4-氯-3-甲烷磺醯

基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-6-基氧基)乙基胺基]乙醇氫氯化物(WO01/83451)；或索拉必貢(GW-427353)或N-5984(KRP-204)或那些說明於 JP2006111553 中者；

MSH (促黑荷爾蒙)激動劑；

MCH (黑素-濃縮荷爾蒙)受體拮抗劑(例如，NBI-845，A-761，A-665798，A-798，ATC-0175，T-226296，T-71，GW-803430 或例如於 WO2003/15769，WO2005085200，WO2005019240，WO2004011438，WO2004012648，WO2003015769，WO2004072025，WO2005070898，WO2005070925，WO2004039780，WO2003033476，WO2002006245，WO2002089729，WO2002002744，WO2003004027，FR2868780，WO2006010446，WO2006038680，WO2006044293，WO2006044174 中所說明之化合物)；

CCK-A 激動劑(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺基甲醯基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}醋酸三氟醋酸鹽(WO99/15525)，SR-146131(WO0244150)或 SSR-125180)或那些於 WO2005116034 中所說明者；

血清素再吸收抑制劑(例如，地氟苯丙胺)；

混合的血清素與去甲腎上腺素能的化合物(例如，WO00/71549)；

5-HT 受體激動劑，例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)六氫吡咔草酸鹽(WO01/09111)；

5-HT2C 受體激動劑(例如，羅卡希啉(lorcaserin)氫氯化物

(APD-356)，BVT-933 或那些於 WO200077010，WO20077001-02，WO2005019180，WO2003064423，WO200242304 或 WO2005082859 中所說明者)；

5-HT6 受體拮抗劑如，例如，於 WO2005058858 中所說明者；

蛙皮素受體激動劑(BRS-3 激動劑)；

甘丙素受體拮抗劑；

生長荷爾蒙(例如，人類生長荷爾蒙或 AOD-9604)；

生長荷爾蒙釋放化合物(6-苄基氧基-1-(2-二異丙基胺基乙基胺基甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三-丁酯(WO01/85695))；

生長荷爾蒙促泌素受體拮抗劑(葛雷林(ghrelin)拮抗劑)，例如，A-778193 或那些，例如於 WO2005030734 中所說明者；

TRH 激動劑(參見，例如，EP 0 462 884)；

未偶合之蛋白質 2 或 3 調節劑；

來普亭激動劑(參見，例如，丹尼爾 W.李氏；馬修 C.雷農；馬里納羅沙夫斯卡雅-亞里納；佩翠西亞葛拉索；來普亭激動劑於治療肥胖時作為具潛力的通路。未來藥物(2001)，26(9)，873-881)；

DA 激動劑(溴克利普亭(bromocriptine)或多普辛(Doprexin))；

脂肪酶/澱粉酶抑制劑(例如 WO00/40569)；

二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGATs)抑制劑，例如於

US2004/0224997，WO2004094618，WO200058491，WO2005044250，WO2005072740，JP2005206492，WO2005013907，WO2006004200，WO2006019020，WO2006064189 中所說明者；

脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑，例如，C75 或那些於 WO2004005277 中所說明者；

歐新脫莫杜林(oxyntomodulin)；

油醯基-求偶素；

或甲狀腺荷爾蒙受體激動劑，例如：KB-2115 或那些於 WO20058279，WO200172692，WO200194293，WO2003084915，WO2004018421 或 WO2005092316 中所說明者合併給藥。

於一個具體例中，該其他的活性組成份為維芮尼賴(varenicline)酒石酸鹽，其為 α4-β2 菸鹼乙醯膽鹼受體之部分激動劑。

於一個具體例中，該其他的活性組成份為唑達奎嗪(trodusquemine)。

於一個具體例中，該其他的活性組成份為 SIRT1酶調節劑，其為人類 sirtuin酶家族之一員。

於本發明之一個具體例中，其他活性組成份為來普亭；參見，例如，"來普亭於治療用途上的展望"，薩爾瓦多，加維爾；古美滋-安布洛西，加維爾；福魯具克，古馬，藥物治療學上的專家意見(2001)，2(10)，1615-1622。

於一個具體例中，其他活性組成份為地塞非他命

(dexamphetamine)或安非他命。

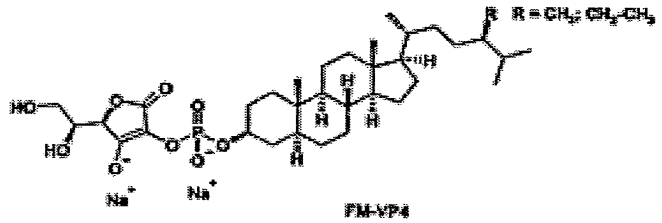
於一個具體例中，其他活性組成份為氟苯丙胺或地氟苯丙胺。

於另一個具體例中，其他活性組成份為希卜他胺(sibutramine)。

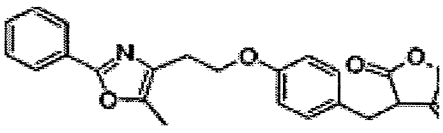
於一個具體例中，其他活性組成份為氯苯咪吲哚或苯丁胺。

於一個具體例中，式 I 化合物係與膨化劑合併給藥，其宜為不溶性膨化劑(參見，例如，角豆/卡洛馬斯®(Caromax®)(孫福特 H J 等，用於治療高膽固醇血症之角豆果泥製劑，先進治療法(2001 年 9 月-10 月)，18(5)，230-6))。卡洛馬斯為含有角豆的產物，其係來自努提諾瓦(Nutrinova)，營養專家&食物組成份公司，赫斯脫工業區，65926 法蘭克福/Main。含卡洛馬斯®之組成物可能包含於一製劑中或將式 I 化合物與卡洛馬斯®分開給藥。因此，卡洛馬斯®亦可以食品產物，例如，於烘焙產物或乾果棒(muesli bars)的型式給藥。

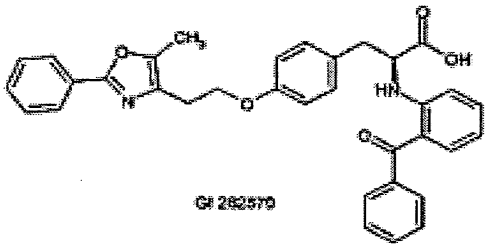
應可領會的是，本發明化合物與一種或多種上述化合物及任意一種或多種其他藥理上活性物質之每一適當的組成物將視為本發明所保護的範圍。



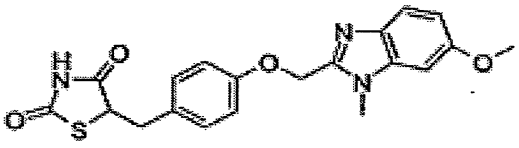

FM-VP4



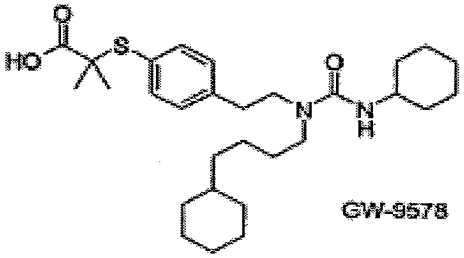

JTT-501




GI 262570



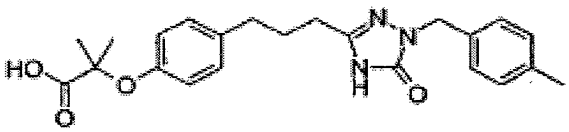

CS-011
芮吉利塔唑



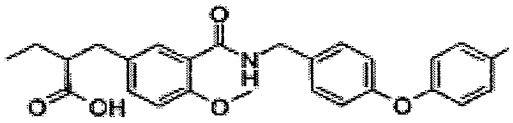

GW-9578



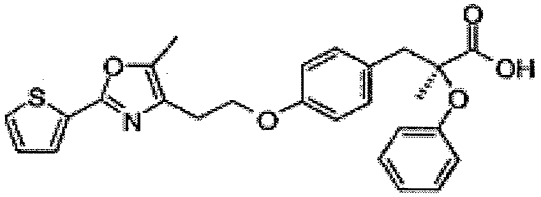

K-111



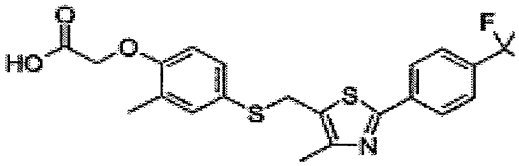

LY-674



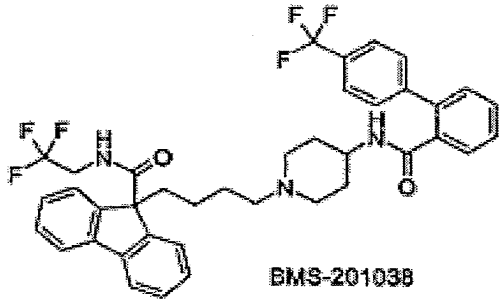

KRP-101



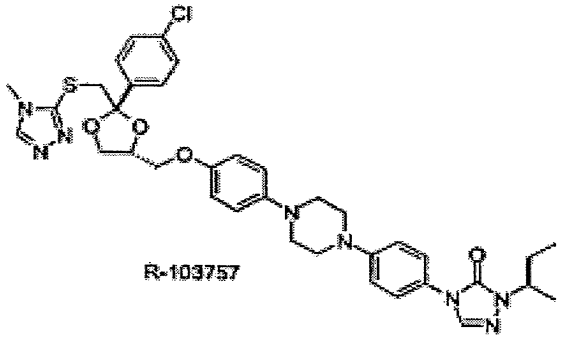

LY-510929



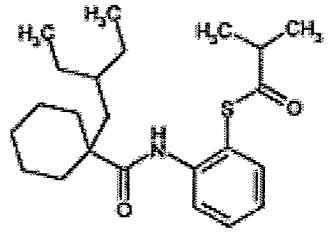

GW-501516



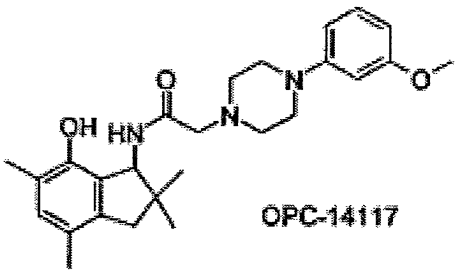

BMS-201038



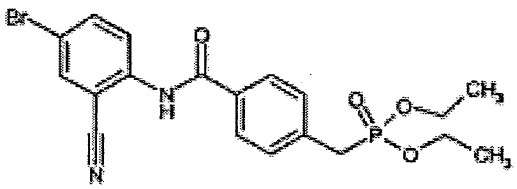

R-103757



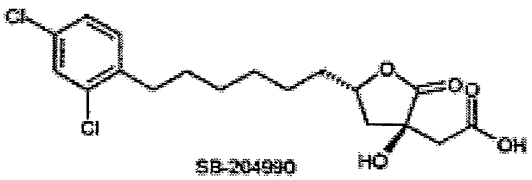
JTT-705



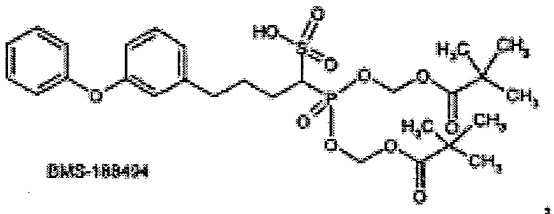
OPC-14117



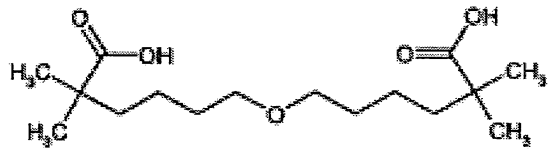
NO-1886



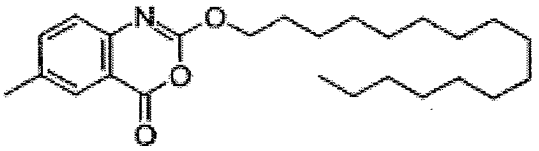
SB-204990



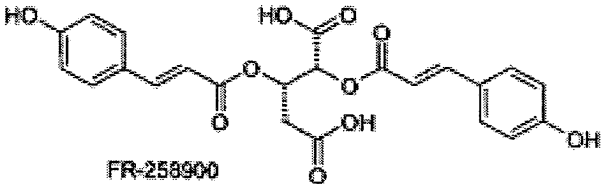
BMS-188494



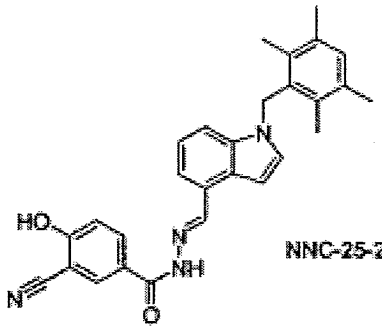
CI-1027



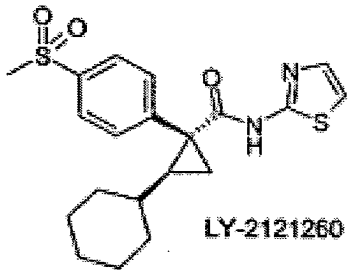
ATL-962



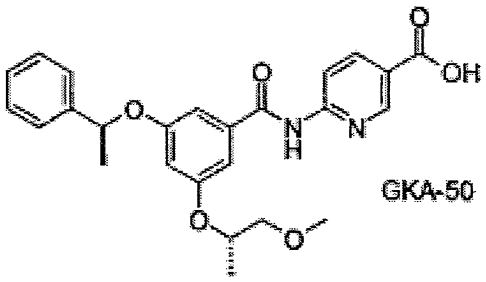
FR-258900



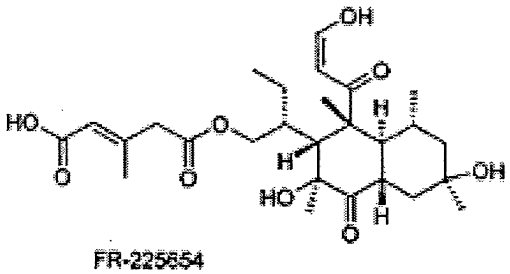
NNC-25-2504



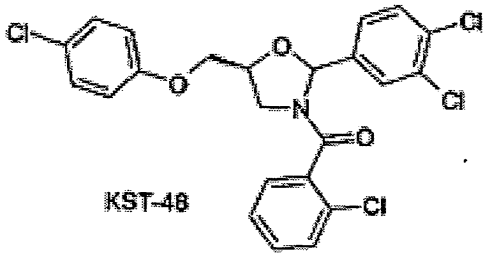
LY-2121260



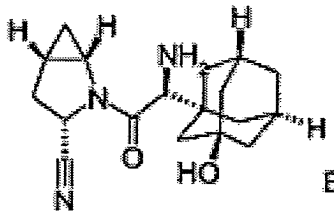
GKA-50



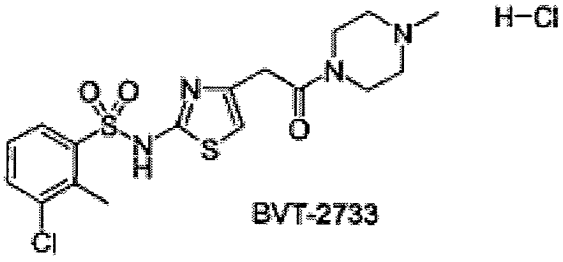
FR-225654



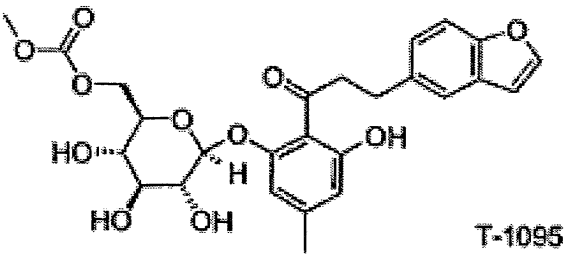
KST-46



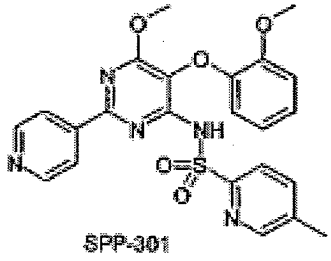
BMS-477118



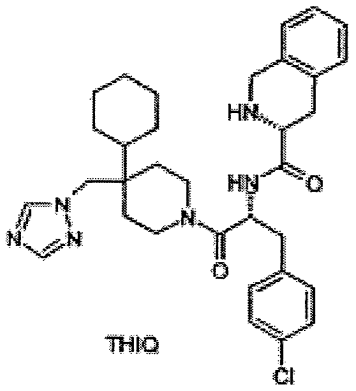
BVT-2733



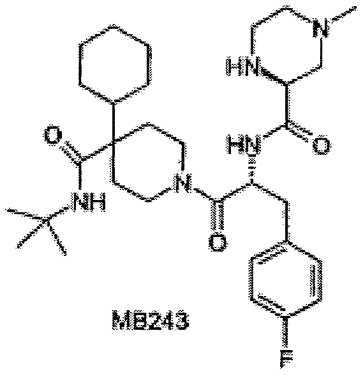
T-1095



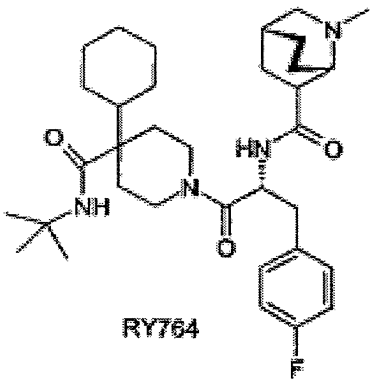
SPP-301



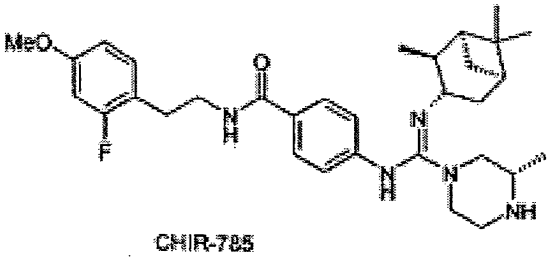
THIQ



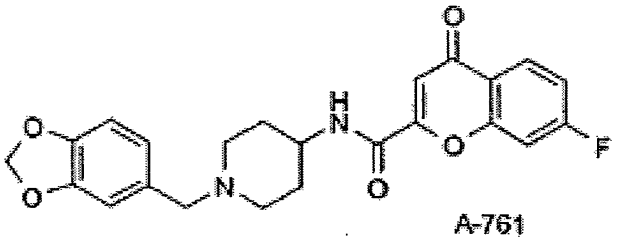
MB243



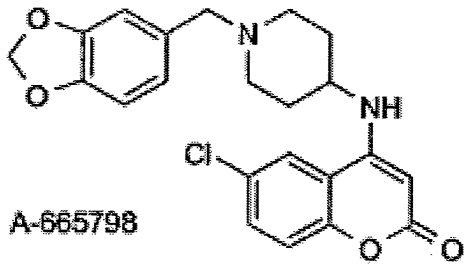
RY764



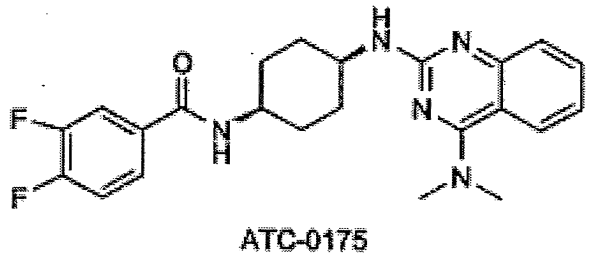
CHIR-785



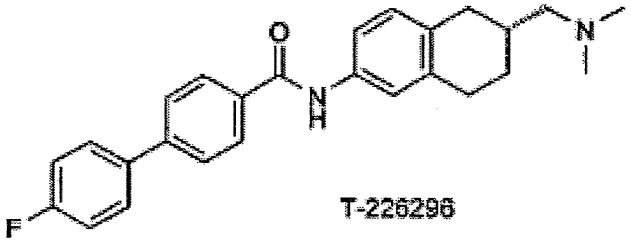
A-761



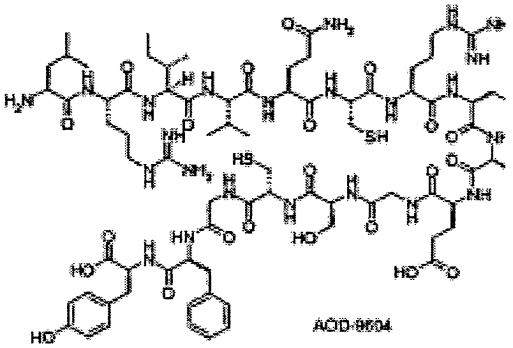
A-665798



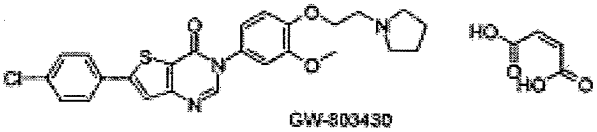
ATC-0175



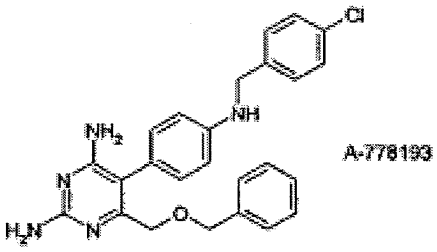
T-226296



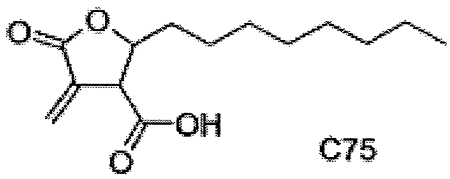
AOD-9604



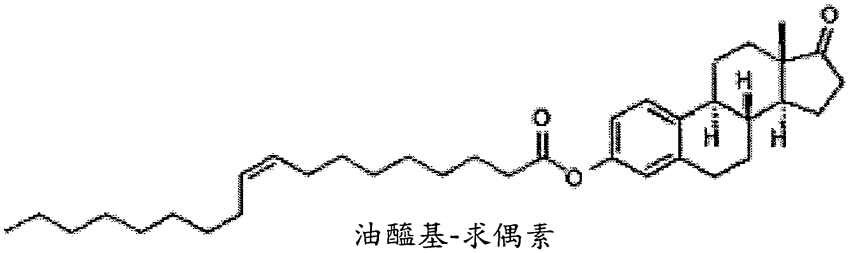
GW-803430



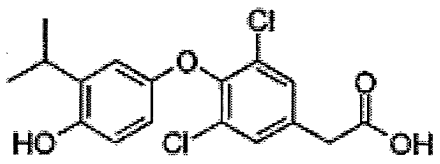
A-778193



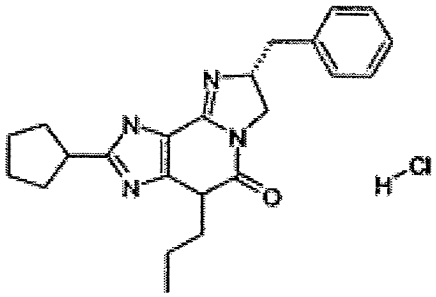
C75



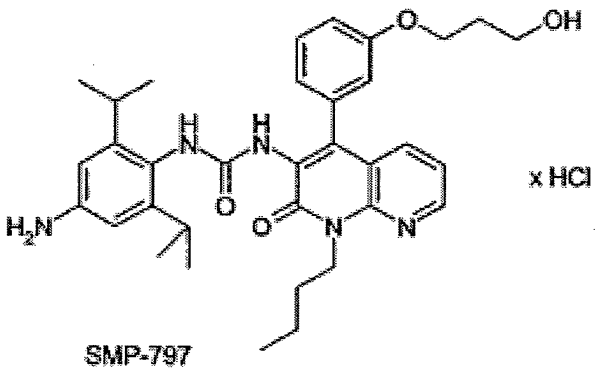
油醯基-求偶素



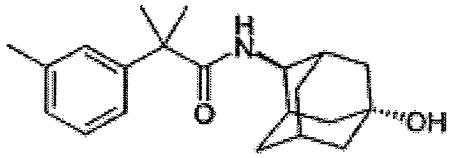
KB-2115



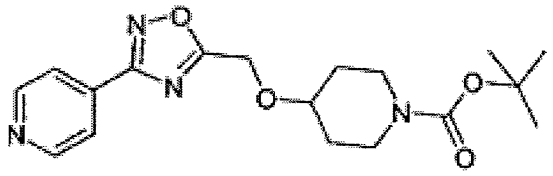
KCP-265



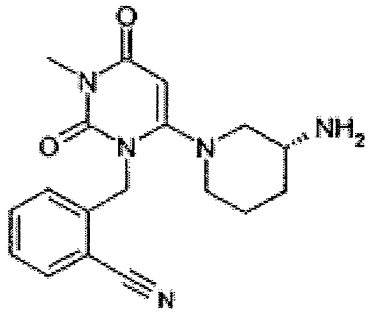
SMP-797



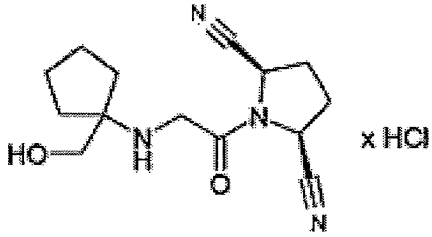
JNJ-25918646



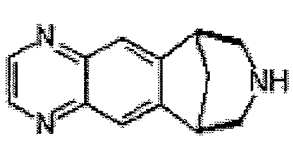
PSN-632408

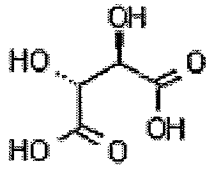


SYR-322

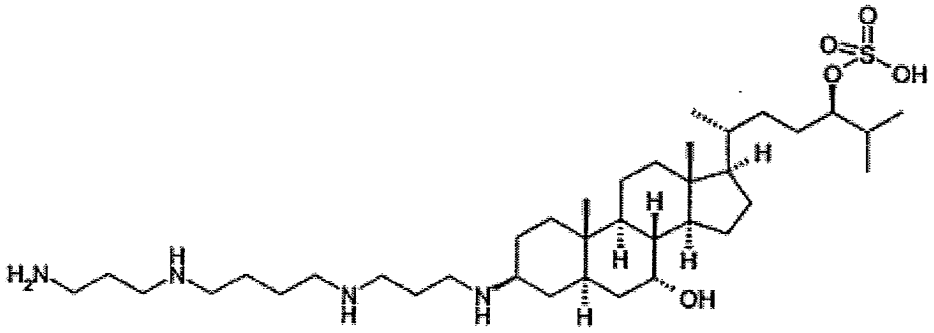


DP-893

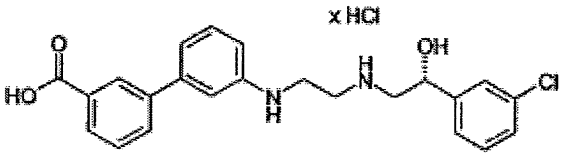




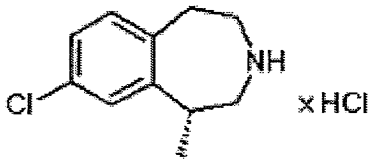
維芮尼賴酒石酸鹽



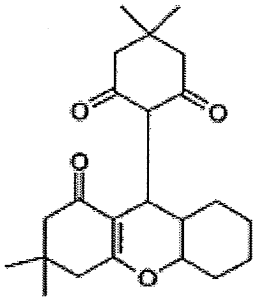
唑達奎嗪



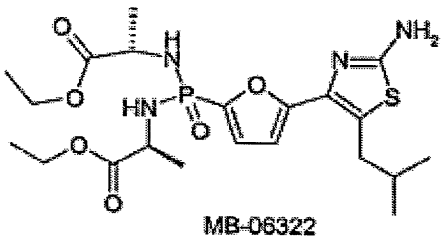
索拉必貢



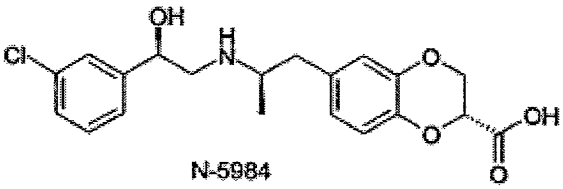
羅卡希咻氫氯化物



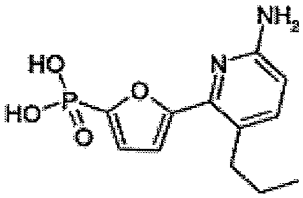
L-152804



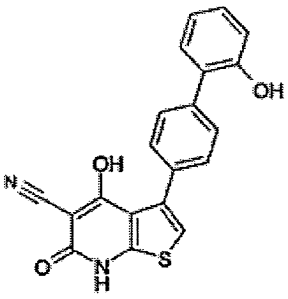
MB-06322



N-5984



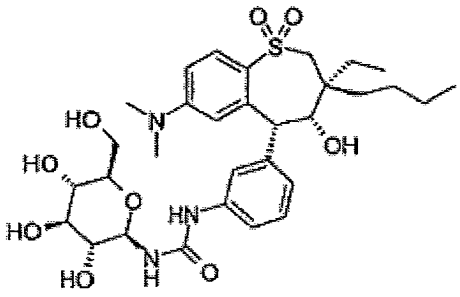
MB-07803



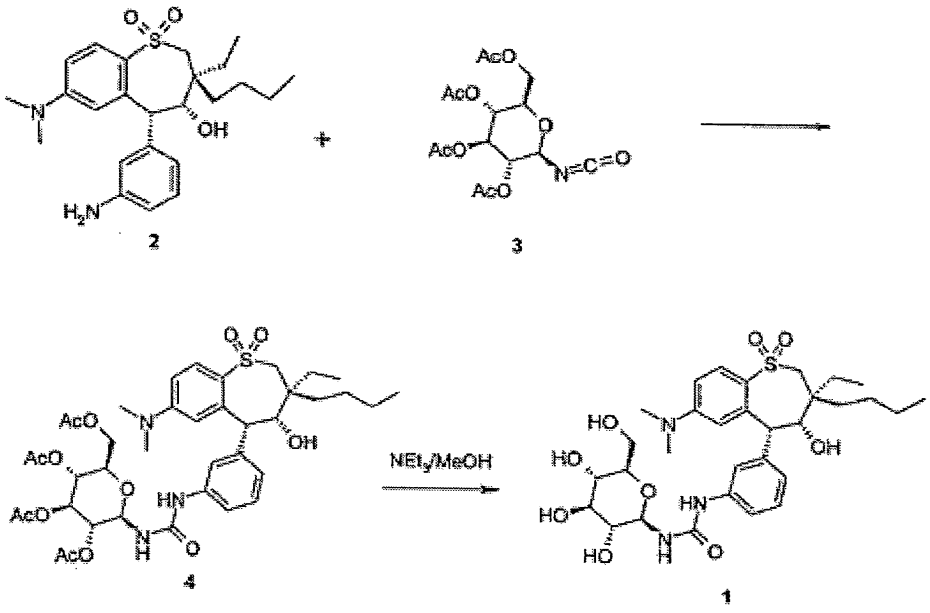
A-769662

【實施方式】

實例 1



實例 1 係如下製備：



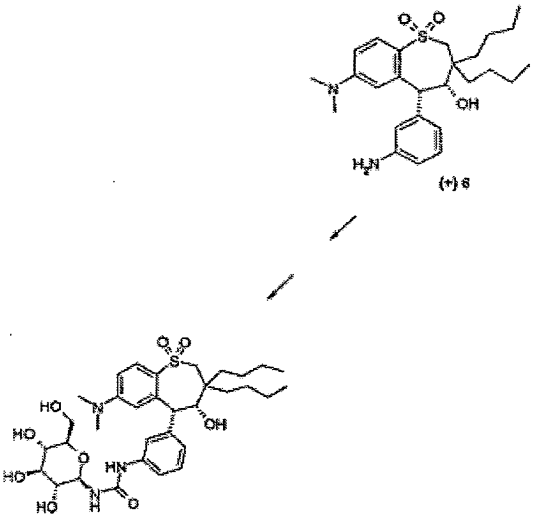

化合物 4 之合成法：

將 3.0 克(7.0 毫莫耳)醯替苯胺 2(US 5,994,391)及 3.0 克(8.0 毫莫耳)異氰酸化物 3(Synlett 2003，1，47-50)於室溫時溶解於 50 毫升二氯甲烷中。於室溫一小時後，將混合物濃縮並將殘質藉由閃蒸色層分離法予以純化。得到 5.0 克(89%)無色固體 4。TLC (正庚烷/醋酸乙酯 1：2)。$R_f$ = 0.3。$C_{39}H_{53}N_3O_{13}S$ (803.93)，MS $(M+H)^+$ = 804.63。

實例 **1** 之合成法：

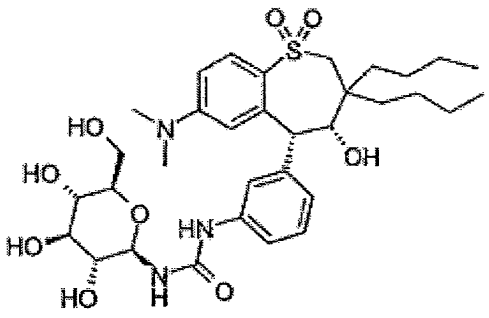
將 5.0 克(6.2 毫莫耳) **4** 溶解於 120 毫升甲醇及 40 毫升三乙胺中並於室溫靜置 16 小時。將溶液濃縮並將殘質溶解於 60 毫升熱醋酸乙酯中。於冷卻至室溫後，將 50 毫升醋酸乙酯/正庚烷(4：1)加入。將懸浮液攪拌 30 分鐘，並將沉澱用空吸法過濾出來並用 30 毫升醋酸乙酯/正庚烷(4：1)/清洗 。得到 3.65 克(92%)呈無定形固體之 **1** 及 50 毫克母液(含有 40 - 50% **1**)。TLC (二氯甲烷/甲醇/濃氨 30/10/3)。$R_f$ = 0.5。$C_{31}H_{45}N_3O_9S$ (635.78)，MS $(M+H)^+$ = 636.60。

實例 **2** 係如下製備：



實例 **2**

實例 **2**



實例 **2** 之合成法：

將 200 毫克(+)醯替苯胺 **6** (99.9%ee)及 300 毫克異氰酸化物 **3** (Synlett 2003，1，47-50)於 10 毫升二氯甲烷中依類似於實例 **1** 之製備法進行反應，並得到 336 毫克呈無色固體之實例 **2**。TLC(二氯甲烷/甲醇/濃氨 30/10/3)。$R_f$= 0.55。$C_{33}H_{49}N_3O_9S$ (663.84)，MS $(M+H)^+$ = 664.6。

試管內 IBAT 抑制分析中之製備及過程：

1. 人類 IBAT 表現載體之選殖

IBAT 試管內抑制分析之製備及方法：

1. 人類IBAT表現載體之選殖

人類 IBAT 之 cDNA(互補去氧核糖核酸)係藉由分子生物的標準方法，例如於分子選殖中所說明者予以選殖：依據約瑟夫山布洛克及大衛羅素之實驗手冊，且將來自於英維特金公司(Invitrogen)之 pcDNA1 載體導入。該隨即之插入物順序顯示與人類 IBAT 鹼基順序之 599 至 1645 鹼基完全相同，其係由 P.A.道森所說明且存入基因庫順序資料庫中(基因庫登錄號碼：U10417)。鹼基 599 至 1645 相當於人類 IBAT 之完整編碼區。

2.具有人類IBAT組成性表現之重組體細胞系的製備

用於人類 IBAT 之表現載體係藉由穩定轉染而導入 CHO(中國倉鼠卵巢)細胞中。將 400 微克/毫升基尼丁辛(Geneticin)加至細胞培養介質中(添加 10%胎牛血清，100 單位/毫升盤尼西林，100 單位/毫升鏈黴素之漢氏 F12 介質)中，以選出單一細胞選殖。由選擇所產生之單一細胞選

殖的官能性係經由其等對於經放射標記之牛磺膽酸([$^3$H]-TCA)的吸收活性來分析。將下文中稱為 CHO-hIBAT 之具有[$^3$H]-TCA 之最高吸收活性的細胞選殖選擇出來用於進一步分析且進一步於 400 微克/毫升基尼丁辛存在之下培育。

3. 本發明化合物於IBAT-依賴吸收牛磺膽酸進入細胞之抑制效應的測定。

將 CHO-hIBAT 細胞以每孔洞含 40 000 個細胞之濃度接種於經聚-D-離胺酸-包埋之 96-孔洞平盤中的細胞培養介質中且予以培育達 24 小時。然後將細胞用不含鈉之輸送分析緩衝液(140 mM 膽鹼氯化物，2 mM 氯化鉀，1 mM 氯化鎂，1 mM 氯化鈣，10 mM HEPES/Tris，pH 7.5)清洗一次且隨即用不含鈉之輸送分析緩衝液作為負控制組或用含鈉之輸送分析緩衝液(140 mM 氯化鈉，2 mM 氯化鉀，1 mM 氯化鎂，1 mM 氯化鈣，10 mM HEPES /Tris，pH 7.5)作為正控制組，於室溫培育達 30 分鐘。同時，亦將分析孔洞在不同濃度之測試化合物存在之下於含-鈉之輸送分析緩衝液中，於室溫時培育達 30 分鐘。將試驗物質於輸送分析緩衝液(40 微升/孔洞)中適當地稀釋，由含有 10 mM 儲備溶液於二甲亞碸中起始。然後該分析係藉著添加 10 微升/孔洞經放射標記之牛磺膽酸([$^3$H]-TCA)及未標記之牛磺膽酸的混合物而起始。分析中牛磺膽酸之最終濃度為 10 μM。於室溫下培育 60 分鐘後，反應係藉著添加 100 微升/孔洞不含鈉之輸送分析緩衝液(4°C)，且將各孔洞用不含鈉之輸送分析緩衝液予以清洗三次而終止。最後，將 100 微

升閃爍液體加至各孔洞中，且將細胞中所提取之放射活性用來自華拉克公司之 MicroBeta 閃爍微滴定盤讀數器測定。

試驗化合物之半-最大抑制效應(IC50 值，抑制濃度 50)係以下列方式測定：

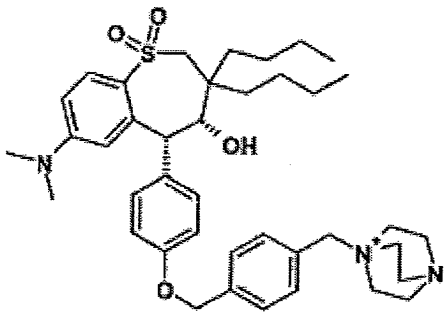
1. 0%抑制值之測定。此測定係在不含物質，於含-鈉輸送分析緩衝液中測定。
2. 100%抑制值之測定。此測定係在不含物質，於不含鈉之輸送分析緩衝液中測定。
3. 那些於各種濃度之所研究化合物存在之下所進行之測定的抑制劑百分比之計算。然後，由此可能發現降低 50%牛磺膽酸提取(IC50 值)之化合物的濃度。

表 1：生物活性

| 實例 | IC-50(人類 IBAT) μM |
|---|---|
| 1 | 0.0025 |
| 2 | 0.006 |

由所測定之數據可以推論本發明之式 I 化合物非常適合用於治療高脂血症。

為了比較，該結構最為類似於 US5,994,391 之化合物可同樣的測定：



IC50(人類 IBAT)：0.015μM

因此，來自實例 1 之本發明的化合物與結構最為類似於 US5,994,391 之化合物對照時顯示出明顯提高的功效。

式 I 化合物於治療或預防其他疾病上之用途可想而知。此等疾病之實例為：

1. - 脂肪酸代謝之疾病及葡萄糖葡萄糖利用障礙
   - 涉及胰島素阻抗之疾病
2. 糖尿病，尤其是2型糖尿病，包括預防伴隨其之後遺症
   - 關於此特別的方面為
   - 高血糖症，
   - 胰島素阻抗之改進，
   - 葡萄糖耐受性之改進，
   - 胰臟β細胞之保護，
   - 巨大-及微血管疾病之預防，
3. 不良脂血症及其等之後遺症例如，動脈粥樣硬化，冠狀動脈心臟疾病，腦血管疾病等，尤其是那些(但非侷限於)其特徵在於具有一種或多種下列因子：

- 高血漿三甘油脂濃度，高進食後血漿三酸甘油脂濃度，
- 低HDL膽固醇濃度
- 低apoA脂蛋白濃度
- 高LDL膽固醇濃度
- 小密集LDL膽固醇粒子
- 高apoB脂蛋白濃度
- 去飽和指數(例如，比例18：1 / 18：0 n-9，16：1 / 16：0 n-7或18：1 n-9 + 16：1 n-7 / 16：0 脂肪酸)

4. 可能伴隨著代謝症候群或X症候群之各種其他症狀，例如：
   - 增加的腹圍
   - 不良脂血症(例如高三酸甘油脂血症及/或低HDL)
   - 胰島素阻抗
   - 高凝狀態
   - 高尿酸血症
   - 微蛋白血症
   - 栓塞，高凝性及前栓塞期(動脈及靜脈)
   - 高血壓
   - 心臟衰竭例如，(但非侷限於)於心肌梗塞，高血壓性心臟疾病或特發性心肌病之後者
5. 肝的疾病及與其相關的症狀
   - 脂肪肝
   - 肝脂肪變性

- 非-酒精性肝炎
- 非-酒精性脂肪性肝炎(NASH)
- 酒精性肝炎
- 急性脂肪肝
- 姙娠脂肪肝
- 藥物-引發的肝炎
- 鐵超載疾病
- 肝纖維變性
- 肝硬化
- 肝腫瘤
- 病毒性肝炎

6. 皮膚疾病及症狀及那些與多不飽和脂肪酸相關者
   - 濕疹
   - 痤瘡
   - 牛皮癬
   - 瘢瘤疤形成或預防
   - 與黏膜脂肪酸組成物相關的其他疾病
7. 於下列之後的原發性高三酸甘油脂血症或次發性高三酸甘油脂血症：
   - 家族性組織細胞性網狀細胞增多症
   - 脂蛋白脂肪酶缺乏
   - 高脂蛋白血症
   - 載脂蛋白缺乏(例如apoCll或apoE缺乏)
8. 與新生細胞增生相關之疾病或症狀

- 良性或惡性腫瘤
- 癌症
- 腫瘤形成
- 腫瘤轉移
- 致癌作用

9. 與神經系統，精神病學性或免疫疾病或症狀相關的疾病或症狀

10. 其中，例如涉及發炎反應或細胞分化之其他疾病或症狀：

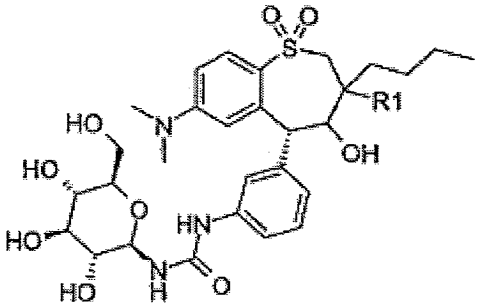
- 動脈粥樣硬化例如，(但非侷限於)冠狀性硬化包括心絞痛或心肌梗塞，中風，缺血性中風及短暫性缺血發作(TIA)
- 末梢閉塞性疾病
- 血管再狹窄或再閉塞
- 慢性發炎性腸道疾病例如，克隆氏症及潰瘍性結腸炎
- 胰臟炎
- 竇炎
- 其他發炎性症狀
- 視網膜病變，缺血性視網膜病變
- 脂肪細胞腫瘤
- 脂瘤性癌例如，脂肪肉瘤
- 固態腫瘤及新生例如，(但非侷限於)胃腸道，肝臟，膽管及胰臟的癌症，內分泌腫瘤，肺臟，腎臟及尿道，生殖道的癌症，攝護腺癌等

- 急性及慢性脊髓增生疾病及淋巴瘤
- 血管生成
- 神經變性疾病
- 阿茲海默氏症
- 多發性硬化
- 帕金森氏症
- 紅斑性-鱗狀皮膚病例如，牛皮癬
- 尋常痤瘡
- 其他皮膚疾病及由PPAR所調整的皮膚症狀
- 濕疹及神經性皮膚炎
- 皮膚炎例如，皮脂漏性皮膚炎或光皮膚炎
- 角膜炎及角化病例如，皮脂漏性角化病，老年角化病，光化角化病，由光-所引發的角化病或角化病性毛囊炎
- 癩瘤與癩瘤預防
- 疣，包括濕疣或尖性濕疣
- 人類乳突病毒(HPV)感染例如，花柳乳突瘤，病毒性疣例如，傳染性軟疣，白斑
- 丘疹性皮膚病例如，扁平苔癬
- 皮膚癌例如，基底細胞癌，黑瘤或皮膚T-細胞淋巴瘤
- 局部化良性表皮腫瘤例如，皮膚角化病，表皮斑痣
- 凍瘡
- 高血壓
- X症候群

- 多囊卵巢徵候群(PCOS)
- 氣喘
- 胰囊性纖維變性
- 骨關節炎
- 紅斑性狼瘡(LE)或發炎性風濕疾病例如，類風濕性關節炎
- 血管炎
- 虛勞(惡病質)
- 痛風
- 局部缺血/再灌注症候群
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)
- 病毒性疾病及感染
- 脂肪代謝障礙及脂肪代謝障礙之症狀，亦用於處理不利的藥物效應(例如於服用治療HIV或腫瘤之醫藥品後)
- 肌病及脂質肌病(例如肉毒鹼軟脂酸基轉化酶I或II缺乏)

## 五、中文發明摘要：

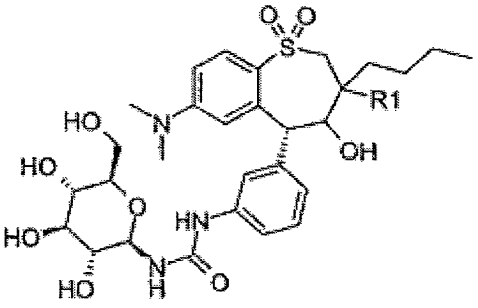
本發明係關於式 I 化合物



及關於其生理上可容忍的鹽類。該化合物例如適於用作為降血脂劑。

## 六、英文發明摘要：

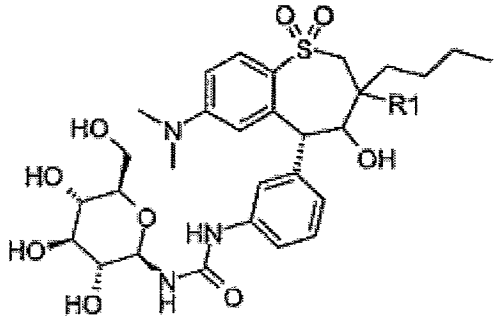
The invention relates to the compounds of the formula I



and to the physiologically tolerated salts thereof. The compounds are suitable for example as hypolipidemics.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



I

其中，定義為

R1　　$(C_1-C_4)$-烷基；

及其製藥上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項的化合物，其係用作為醫藥品。

3. 一種藥物，其係包括如申請專利範圍第1項的化合物。

4. 一種藥物，其係包括如申請專利範圍第1項的化合物及至少一種其他活性組成份。

5. 如申請專利範圍第4項的藥物，其包括一種或多種可使脂質代謝正常化之化合物作為其他的活性組成份。

6. 如申請專利範圍第4項的藥物，其包括作為其他的活性組成份之一種或多種抗糖尿病劑，降血糖活性組成份，HMGCoA還原酶抑制劑，膽固醇吸收抑制劑，PPARγ激動劑，PPAR α 激動劑，PPAR α/γ激動劑，PPARδ激動劑，纖維物，MTP抑制劑，膽汁酸吸收抑

制劑，MTP抑制劑，CETP抑制劑，聚合膽汁酸吸收劑，LDL受體誘導劑，ACAT抑制劑，抗氧化劑，脂蛋白脂肪酶抑制劑，ATP-檸檬酸裂解酶抑制劑，角鯊烯合成酶抑制劑，脂蛋白(a)拮抗劑，HM74A受體激動劑，脂肪酶抑制劑，胰島素，磺醯脲類，雙胍類，咪吉提尼(meglitinide)，噻唑烷二酮，α-葡糖甙酶抑制劑，作用於β 細胞ATP-依賴鉀通道上之活性組成份，糖原磷酸化酶抑制劑，升血糖素受體拮抗劑，葡糖激酶活化劑，糖質新生抑制劑，果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑，葡萄糖運送體4 調節劑，谷醯胺-果糖-6-磷酸酯醯胺基轉化酶抑制劑，二胜肽殘基肽酶IV抑制劑，11-β-羥基類固醇脫氫酶 1抑制劑，蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑，鈉-依賴葡萄糖運送體1或2調節劑，GPR40調節劑，荷爾蒙-敏感脂肪酶抑制劑，乙醯基-CoA羧基酶抑制劑，磷酸烯醇丙酮酸鹽羧基激酶抑制劑，糖原合成酶激酶-3β 抑制劑，蛋白質激酶C β抑制劑，內皮素-A受體拮抗劑，I kappaB 激酶抑制劑，腎上腺糖皮質激素受體調節劑，CART激動劑，NPY激動劑，MC4激動劑，阿立辛激動劑，H3激動劑，TNF激動劑，CRF激動劑，CRF BP拮抗劑，尿皮質素激動劑，β3激動劑，CB1受體拮抗劑，MSH(黑素細胞刺激荷爾蒙)激動劑，CCK激動劑，血清素再吸收抑制劑，混合的血清素與去甲腎上腺素能的化合物，5HT激動劑，蛙皮素激動劑，甘丙素拮抗劑，生長荷

爾蒙，生長荷爾蒙-釋放化合物，TRH激動劑，未偶合之蛋白質2或3調節劑，萊普亭激動劑，DA激動劑(溴克利普亭，多普辛)，脂肪酶/澱粉酶抑制劑，PPAR調節劑，RXR調節劑或TR-β激動劑或安非他命。

7. 如申請專利範圍第2，3，4，5或6項的藥物，其包括一種或多種金屬鹽作為其他賦形劑。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用作為醫藥品以治療脂質代謝疾病。

9. 一種製備包括如申請專利範圍第1項中所請求之化合物之製藥的方法，其包括將活性組成份與製藥上適當的載體摻合並將此混合物轉化為適於給藥之型式。

10. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療高脂血症之醫藥品的用途。

11. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來降低血清膽固醇濃度之醫藥品的用途。

12. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療動脈硬化現象之醫藥品的用途。

13. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療胰島素阻抗之醫藥品的用途。

14. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療CNS疾病之醫藥品的用途。

15. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療精神分裂之醫藥品的用途。

16. 一種如申請專利範圍第1項之化合物於製備用來治療阿茲海默氏症之醫藥品的用途。

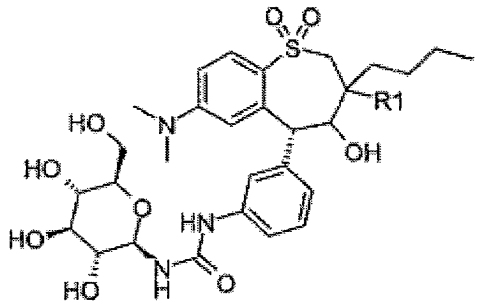
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：




I