

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

93/32275

※ 申請日期：

93/10/22

※IPC 分類：

A61K 31/454,

31/415,

A61P 3/06, 3/04 (2006.1)

一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑衍生物在製備有用於預防及治療血脂異常及與血脂異常及/或肥胖有關之疾病的藥物之用途

USE OF A PYRAZOLE DERIVATIVE FOR PREPARING MEDICINAL PRODUCTS THAT ARE USEFUL IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DYSLIPIDAEMIAS AND OF DISEASES RELATED TO DYSLIPIDAEMIAS AND-OR TO OBESITY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔

THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道 174 號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國

FRANCE

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 米榭爾 亞儂
ARNONE, MICHELE
2. 莫哈梅 班賽德
BENSAID, MOHAMMED
3. 詹 馬可 赫伯
HERBERT, JEAN MARC
4. 哈山 馬紹 海希馬提
HESHMATI, HASSAN MASSOUD
5. 菲利普 佳奈克
JANIAK, PHILIP

國 籍：(中文/英文)

- 1.3.5.均法國 FRANCE
- 2.法國及摩洛哥 FRANCE & MOROCCO
- 4.伊朗 IRAN

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：

1. 法國；2003 年 10 月 24 日；0312553
2. 法國；2003 年 12 月 15 日；0314763
3. 法國；2004 年 02 月 05 日；0401193
4. 法國；2004 年 03 月 26 日；0403252

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 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】

本發明係關於作為大麻鹼CB₁受體拮抗劑的衍生自吡唑之化合物之用途，其係用於製備有用於預防及治療血脂異常及與血脂異常及/或肥胖有關之疾病(特定言之，例如代謝症候群，且亦為心血管風險及肝臟疾病)的藥物。

【先前技術】

血脂異常係定義為甘油三酯及LDL-c(低密度脂蛋白膽固醇)含量升高、低濃度之HDL-c(高密度脂蛋白膽固醇)、全部膽固醇/HDL-c之比率增加及存在LDL之小粒子。通常呈現於肥胖個體中的此血脂異常亦公認為具有導致動脈粥樣化之分佈，即增加動脈粥樣化疾病之風險之分佈。

肥胖現今公認為一主要公眾健康問題。其與相當多之心血管疾病(尤其為動脈硬化、糖尿病)、肝臟疾病(尤其為非酒精性脂性肝炎)、癌症以及呼吸道病症相關，且其與死亡率之增加有關。據世界衛生組織(WHO)估計，每年由肥胖之身體併發症造成的花費佔世界健康預算三分之一。

代謝症候群不僅係指包括血脂異常(低HDL-c含量，高甘油三酯含量)、腹圍增加/肥胖之一組風險因素，亦指胰島素抗性(空腹高血糖症)及動脈高血壓。此症候群影響著遍及世界的幾百萬個體，使他們暴露於較高的發展具有腎臟機能不全及視網膜病之併發症的糖尿病之風險，或引起諸如冠狀動脈疾病、冠狀動脈機能不全、心肌梗塞、心絞痛、動脈粥樣硬化、動脈硬化、大腦卒中、血栓形成、動脈粥樣

化血栓形成症或青光眼之心血管疾病、或諸如脂肪變性、非酒精性脂性肝炎或非酒精性脂肪肝疾病之肝臟疾病之風險。藉由改良代謝症候群之各參數、特定言之係藉由預防及治療組成血脂異常及肥胖之要素，處於風險中的患者之代謝症候群之該預防及治療可對減少心血管疾病及2型糖尿病或肝臟疾病之出現有所貢獻。

由美國國家膽固醇教育計劃(NCEP, USA)給出的代謝症候群沒有全球統一之定義，在ATP III(成人治療第III版)之上下文中專家組選擇下表中所列之標準。當患者滿足所指出之5個標準即腹圍增加/肥胖、血脂異常、動脈高血壓、高血糖症中至少3個時，他們就患有代謝症候群。

表 1

ATP III	
腹圍	腰：
	男性 > 102 cm
	女性 > 88 cm
脂質	甘油三酯(TG)：
	≥150 mg/dl
	HDL-c(高密度脂蛋白膽固醇)
血壓	男性 < 40 mg/dl
	女性 < 50 mg/dl
	≥130/85 mm Hg
空腹血糖	≥110 mg/dl

根據本發明，"衍生自吡唑之大麻鹼受體拮抗劑"辭句意謂選自歐洲專利656354中所述之N-六氫吡啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡唑-3-羧醯胺(國際通用名為利莫那班(rimonabant))及歐洲專利1150961中所述之N-六氫

吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡啶-3-羧醯胺的化合物。

以利莫那班進行之臨床研究已表明其自定量與定性觀點對飲食攝取起作用且減輕肥胖患者之體重(G. Le Fur, 2003, 35, First European Workshop on Cannabinoid Research, Madrid, Spain, 2003年4月4-5日及 Heshmati H.M. 等人, Obesity Research, 2001, 9(補充3), 70)。

現已發現選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡啶-3-羧醯胺的衍生自吡啶之大麻鹼CB₁受體拮抗劑呈現降血脂特性(在血脂異常個體中)，其可能因此對減少呈現此代謝症候群之患者之代謝症候群且降低與肥胖及/或血脂異常有關之心血管疾病及肝臟疾病之風險有貢獻。

【發明內容】

因此，根據本發明，選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡啶-3-羧醯胺的作為大麻鹼CB₁受體拮抗劑的衍生自吡啶之化合物可用於製備有用於預防及治療血脂異常及代謝症候群之藥物，更特定言之，作為大麻鹼CB₁受體拮抗劑之該化合物可用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之心血管疾病及肝臟疾病之風險。

"與血脂異常及/或肥胖有關之心血管風險"辭句意謂諸如冠狀動脈疾病、冠狀動脈機能不全、動脈粥樣硬化、動脈硬化、大腦卒中、心肌梗塞、心絞痛、血栓形成、動脈粥

樣化血栓形成症或青光眼之心血管疾病。

"與血脂異常及/或肥胖有關之肝臟疾病"辭句意謂肝臟脂肪變性、非酒精性脂性肝炎、非酒精性脂肪肝疾病。

根據本發明之醫藥組合物含有有效劑量的選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺的作為大麻鹼CB₁受體拮抗劑的衍生自吡唑之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

根據醫藥形式及所需之投用模式，該等賦形劑係選自熟習此項技術者所已知之常用賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌內、靜脈內、表面、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投用的本發明之醫藥組合物中，活性成分可作為與習知之醫藥賦形劑之混合物以單位投用形式投與動物或人以用於預防或治療上述病症或疾病。

合適之單位投用形式包含：用於經口投用之形式，例如錠劑、軟質或硬質明膠膠囊、散劑、顆粒及口服溶液或懸浮液；用於舌下、口腔、氣管內、眼內或鼻內投用之形式及用於藉由吸入來投用之形式；用於局部、經皮、皮下、肌內或靜脈內投用之形式；用於直腸投用及植入之形式。就局部應用而言，根據本發明之化合物可以乳劑、凝膠、軟膏或洗劑來使用。

諸如明膠膠囊或錠劑之用於經口投用之形式較佳。

更特定言之，含有劑量在5至50 mg之間、更特定言之劑量為5至20 mg的利莫那班之明膠膠囊或錠劑較佳。

就根據本發明之用途而言，選自利莫那班及N-六氫吡啶

基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺的衍生自吡唑之大麻鹼受體拮抗劑可與另一活性成分併用，該活性成分係選自下列一種治療劑類別：

- 血管收縮素II AT₁受體拮抗劑，其係單獨使用或與利尿劑併用；

- 轉換酶抑制劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；

- 鈣拮抗劑；

- β-阻斷劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；

- 降血脂劑或降血膽固醇劑；

- 抗糖尿病劑；

- 另一抗肥胖劑。

因此，本發明之目的亦係含有併用的選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺的衍生自吡唑之大麻鹼CB₁受體拮抗劑及另一活性成分的組合物，該活性成分係選自下列一種治療劑類別：

- 血管收縮素II AT₁受體拮抗劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；

- 轉換酶抑制劑，其係單獨使用或與利尿劑併用；

- 鈣拮抗劑；

- β-阻斷劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；

- 降血脂劑或降血膽固醇劑；

- 抗糖尿病劑；

- 另一抗肥胖劑。

"血管收縮素II AT₁受體拮抗劑"辭句意謂諸如坎地沙坦西利西替(candesartan cilexetil)、依普沙坦(eprosartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦(telmisartan)或巹沙坦(valsartan)之化合物，該等化合物每一化合物均可能與諸如氫氯苯塞(hydrochlorothiazide)之利尿劑併用。

"轉換酶抑制劑"辭句意謂諸如阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、西拉普利(cilazapril)、依拉普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)或佐芬普利(zofenopril)之化合物，該等化合物每一化合物均可能與諸如氫氯苯塞或吲達帕胺(indapamide)之利尿劑或與諸如氫氯地平(amlodipine)、地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平(felodipine)或維拉帕米(verapamil)之鈣拮抗劑併用。

術語"鈣拮抗劑"意謂諸如氫氯地平、阿雷地平(aranidipine)、貝尼地平(benidipine)、苜普地爾(bepidil)、西尼地平(cilnidipine)、地爾硫卓、鹽酸依福地平乙醇(efonidipine hydrochloride ethanol)、法舒地爾(fasudil)、非洛地平、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、鹽酸樂卡地平(lercanidipine hydrochloride)、馬尼地平

(manidipine)、鹽酸米貝拉地爾(mibefradil hydrochloride)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、特羅地林(terodiline)或維拉帕米之化合物。

術語" β -阻斷劑"意謂諸如醋丁洛爾(acebutolol)、烯丙洛爾(alprenolol)、氨磺洛爾(amosulalol)、阿羅洛爾(arotinolol)、阿替洛爾(atenolol)、苯呋洛爾(befunolol)、倍他洛爾(betaxolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、布庫洛爾(bucumolol)、布非洛爾(bufetolol)、布尼洛爾(bunitrolol)、丁非洛爾(butofilolol)、卡拉洛爾(carazolol)、卡替洛爾(carteolol)、卡維地洛(carvedilol)、氯拉洛爾(cloranolol)、依泮洛爾(epanolol)、艾司洛爾(esmolol)、茛諾洛爾(indenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、蘭地洛爾(landiolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、左莫普洛爾(levomoprolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、美替洛爾(metipranolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、奈必洛爾(nebivolol)、硝苯洛爾(nifenalol)、尼普洛爾(nipradilol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propanolol)、沙美特羅(salmeterol)、索他洛爾(sotalol)、他林洛爾(talinolol)、特他洛爾(tertatolol)、替利洛爾(tilisolol)、替莫洛爾(timolol)、噻嗎洛爾(xamoterol)或希苯洛爾(xibenolol)之化合物。

"降血脂劑"或"降血膽固醇劑"辭句意謂選自以下藥物之化合物：貝特類(fibrate)，例如氯貝丁酸鋁(alufibrate)、苜氯貝特(beclobrate)、苯紫貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝特(clofibrate)、依託貝特(etofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)；斯達汀類(statin)(HMG-CoA 還原酶抑制劑)，例如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀鈉(fluvastatin sodium)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)；或者其意謂諸如阿西莫司(acipimox)、菸酸鋁、阿紫膽醇(azacosterol)、考來烯胺(cholestyramine)、右旋甲狀腺素(dextrothyroxine)、美格魯托(meglutol)、戊四菸酯(niceritrol)、尼可氯酯(nicoclonate)、菸酸、 β -斯托特林(sitosterine)或硫地醇(tiadenol)之化合物。更特定言之，本發明之目的係含有併用的利莫那班及阿托伐他汀或普伐他汀、或較佳為利莫那班及辛伐他汀之醫藥組合物。

術語"抗糖尿病劑"意謂屬於下列一種類別中之化合物：磺醯尿素類(sulphonylurea)；雙胍類(biguanidine)； α -葡萄糖苷酶抑制劑類；噻唑烷二酮類；美替列茶類(metiglinide)，例如阿卡波糖(acarbose)、醋磺己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列苯脲(glibenclamide)、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、

格列派特(glisoxepide)、格列丁唑(glybuzole)、格列嘧啶(glymidine)、美他己脲(metahexamide)、二甲雙胍(metformin)、米格列醇(miglitol)、那格列茶(nateglinide)、吡格列酮(pioglitazone)、瑞格列茶(repaglinide)、羅格列酮(rosiglitazone)、安拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、曲格列酮(troglitazone)或伏格列波糖(voglibose)。

術語"另一抗肥胖劑"意謂諸如安非拉酮(amfepramone)、苯氟雷司(benfluorex)、苄非他明(benzphetamine)、節達雷司(indanorex)、馬嗪啉(mazindole)、美芬雷司(mefenorex)、甲基安非他明(methamphetamine)、右旋去甲基偽麻黃鹼(D-norpseudoephedrine)或其它大麻鹼CB₁受體拮抗劑之化合物。

更特定言之，本發明之目的係含有併用的利莫那班及血管收縮素II AT₁受體拮抗劑之醫藥組合物，該血管收縮素II AT₁受體拮抗劑尤其為伊貝沙坦、洛沙坦或巔沙坦。更特定言之，本發明之目的係含有併用的利莫那班及伊貝沙坦、或N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺及伊貝沙坦之醫藥組合物，且係含有併用的利莫那班、伊貝沙坦及氫氯苯塞、或N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺、伊貝沙坦及氫氯苯塞之醫藥組合物。

根據另一特定實施例，本發明之目的係含有併用的利莫那班及辛伐他汀之醫藥組合物。

根據本發明之另一態樣，選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺的衍生自吡唑之大麻鹼受體拮抗劑可與另一併用之活性成分同時地、獨立地或以在時間上隔開之方式投用。

術語"獨立使用"意謂同時投用根據本發明之組合物之兩種化合物，每一種均包括於不同之醫藥形式中。

"在時間上隔開使用"辭句意謂相繼投用包括於醫藥形式中的根據本發明之組合物之第一種化合物及包括於不同醫藥形式中的根據本發明之組合物之第二種化合物。

在此"在時間上隔開使用"之狀況下，投用根據本發明之組合物之第一種化合物與投用根據本發明之相同組合物之第二種化合物之間所經過之週期一般不超過24小時；若一種或另一種化合物以允許之醫藥形式提供，則該週期可較長，例如，每週投用一次。

包含構成根據本發明之組合物之化合物中之一種或該等兩種化合物或(若適當)三種化合物之組合的醫藥形式可(例如)適用於經口、經鼻、非經腸或經皮投用，其可以上述之各種使用類型來使用。

因此，在"獨立使用"及"在時間上隔開使用"之狀況下，兩種不同之醫藥形式意欲可用於相同投用路徑或不同投用路徑(經口及經皮、或經口及經鼻、或非經腸及經皮、等)。

因此本發明亦關於含有選自利莫那班及N-六氫吡啶基-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-乙基吡唑-3-羧醯胺的衍生自吡唑之大麻鹼CB₁受體拮抗劑及另一活性成分或(若適

當)兩種組合之活性成分的套組，在該套組中該衍生自吡啶之大麻鹼CB₁受體拮抗劑及該活性成分或(若適當之)兩種組合之活性成分係處於不同隔室及類似或不同之封裝中，且意欲用於同時地、獨立地或以在時間上隔開之方式來投用。

【實施方式】

實例1：利莫那班對肥胖小鼠中血脂含量之作用

在具有已確定之肥胖的小鼠中研究以利莫那班長期(兩個月)治療所引起之效應。

研究在接受正常飲食或脂肪飲食之小鼠中進行。肥胖在接受脂肪飲食之小鼠中發展並在五個月後穩定。接著將小鼠分成三組：

組1：維持脂肪飲食且以具有0.1%吐溫(Tween)80的水(媒劑)中之10 mg/kg/日之利莫那班經口治療2個月；

組2：維持脂肪飲食且投用媒劑(水+0.1%吐溫80)；

組3：恢復正常飲食且投用媒劑(水+0.1%吐溫80)；

組4係由開始就接受正常飲食及媒劑之大鼠組成。

在接受脂肪飲食5個月後，小鼠顯示重量增加46%且血液瘦體素、胰島素、葡萄糖及全部膽固醇含量顯著增加。

量測該等肥胖小鼠之HDLc(高密度脂蛋白膽固醇)及LDLc(低密度脂膽固醇)含量，且觀察到該等含量均增加，同時伴有HDLc/LDLc比率之減小。

經利莫那班治療2個月後，組1之小鼠之重量減少了 34.5 ± 0.8 g，意即與恢復至正常飲食的組3之小鼠之比例相同(33.7

± 0.6 g)。

同樣地，經利莫那班治療2個月後，組1之小鼠顯示了血液瘦體素、胰島素及葡萄糖血液含量之減少；類似地，組3之小鼠之該等含量亦有所減少。

在用於甘油三酯及膽固醇脂蛋白之檢定中所量測之資料給出於下表中：

表 2

治療2個月後或恢復正常飲食後肥胖小鼠中甘油三酯及膽固醇之分佈

組	n	甘油三酯 mmol/L	全部膽固醇 g/L
1	28	0.74 $\pm$ 0.04	1.73 $\pm$ 0.07 #
2	74	0.93 $\pm$ 0.03 *	2.04 $\pm$ 0.04 *
3	9	0.72 $\pm$ 0.03	1.21 $\pm$ 0.05
4	31	0.78 $\pm$ 0.03	1.15 $\pm$ 0.02
		*：相對於其它組，p<0.001	*：相對於其它組，p<0.001 #：相對於組3及4，p<0.01

表 3

治療2個月後或恢復正常飲食後肥胖小鼠中膽固醇部分之分佈

組	N	HDLc mg/dL	LDLc mg/dL	HDLc/全部 膽固醇%	LDLc/全部 膽固醇%	HDLc/ LDLc%
1	28	107.8 $\pm$ 4.5*	9.3 $\pm$ 0.5	62.2 $\pm$ 0.5#	5.5 $\pm$ 0.3*	12.4 $\pm$ 0.8#
2	74	115.7 $\pm$ 2.0*	16.2 $\pm$ 0.8 *	57.1 $\pm$ 0.4*	7.7 $\pm$ 0.2	7.9 $\pm$ 0.2*
3	9	78.2 $\pm$ 4.5	7.3 $\pm$ 0.6	64.3 $\pm$ 2.0#	6.1 $\pm$ 0.6*	11.5 $\pm$ 1.3
4	31	77.7 $\pm$ 1.8	8.1 $\pm$ 0.4	67.5 $\pm$ 0.8	7.1 $\pm$ 0.3	10.3 $\pm$ 0.6
		*：相對於組3及4，p<0.001	*：相對於其它組，p<0.001	*：相對於其它組，p<0.001 #：相對於組4，p<0.05	*：相對於組2，p<0.05	*：相對於其它組，p<0.001 #：相對於組4，p<0.05

➤
n：動物數目。

根據表2及3，可以看出以如組1動物所投予之利莫那班治

療矯正了餵予脂肪飲食之動物(組2)中所觀察到之高甘油三酯血症。

根據表2及3，可以看出利莫那班之治療可能降低全部膽固醇含量，但未必使其正常化；此相同治療可能使LDLc含量正常化，其結果係增加HDLc/LDLc比率。

雖然全部膽固醇含量之降低係適中的，但是該治療使甘油三酯及LDLc含量正常化，同時保持HDLc之"保護性"含量很高，且因此遵循利莫那班治療的肥胖動物中之HDLc/LDLc比率較以媒劑單獨治療的肥胖動物中之HDLc/LDLc比率要高，無論其經受脂肪飲食或是正常飲食。
實例2：治療4週後，利莫那班對於脂質參數之臨床作用。

對287位肥胖患者進行為期4週之臨床試驗，其中該等肥胖患者之身體質量指數(BMI)在30與40之間。在接受空白對照劑2週後，讓患者隨機接受劑量為5、10或20 mg/日的利莫那班或該空白對照劑。

治療結束後4週，進行檢查出診。

研究期間，要求患者遵循低卡路里飲食(小於500 kcal / 日)。

治療結束時所觀察之結果給出於下表中：

表 4

治療組	重量損失 (kg)	甘油三酯之 減少≥10%	HDLc之增 加≥10%	血液葡萄糖 含量mmol/l	代謝症候 群之改良
空白對照劑	1.1	34 %	34 %	+ 0.26	19 %
5 mg/d	3.4 *	36 %	43 %	- 0.09 **	42 %
10 mg/d	3.7 *	34 %	45 %	- 0.02 ***	39 %
20 mg/d	4.5 *	51 %	44 %	+ 0.03	21 %

*相對於空白對照劑組， $p<0.005$ 。

**相對於空白對照劑組， $p<0.01$ 。

***相對於空白對照劑組， $p<0.05$ 。

注意到經利莫那班治療的個體之重量減少伴隨有甘油三酯減少及HDLc增加之趨勢。平行地，經利莫那班治療之組中患者之血液葡萄糖含量保持穩定或個別減少，而空白對照劑組中患者之血液葡萄糖含量增加。

如此觀察到肥胖患者中利莫那班之治療對於在評估由ATP III定義之代謝症候群中所考慮的各種生物學參數之影響。其導致經利莫那班治療之患者中代謝症候群之改良傾向。

實例3：治療12月後，利莫那班對於脂質參數及代謝症候群之發病率之臨床作用

在患有血脂異常之1036個肥胖個體中進行的為期12個月的Rio Lipids臨床研究將20 mg劑量之利莫那班在重量減少、脂質參數之改良及代謝症候群之發病率上之效應與空白對照劑產品進行比較。治療組及空白對照劑組均經受低卡路里飲食。

以20 mg劑量之利莫那班治療12個月的個體顯示重量損失，該重量損失較空白對照劑組中所觀察到之重量減少高 6.3 ± 0.5 kg($p<0.001$)。

在此相同人群中，HDLc含量之增加超過空白對照劑組中所觀察到的HDLc含量之增加 $11.3\pm1.7\%$ 。

治療組中甘油三酯含量之減少超過空白對照劑組中甘油

三酯含量之減少 $12.2 \pm 3.7 (p < 0.001)$ 。

在以 20 mg 劑量之利莫那班治療之年末，亦注意到脂聯素自 $5.8 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 增加至 $8.2 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ 。

脂聯素反映胰島素-抵抗狀態：其含量之變化與胰島素抗性之變化成反比。因此，在該狀況下，脂聯素含量之增加表示胰島素抗性含量之減少。

最後，在以利莫那班治療的組中，60.2%之患者停止顯示代謝症候群之特徵，而在空白對照劑組中，該比例為40.4% ($p < 0.001$)。

由於空白對照劑組如同治療組一樣亦經受相同低卡路里飲食，因此看來利莫那班在減少代謝症候群上具有特定效應。

因此，在持續一年之臨床試驗中，觀察利莫那班對於血脂異常參數、組成代謝症候群之若干要素及代謝症候群本身之作用。

實例 4：利莫那班對於肥胖大鼠之脂肪變性及脂性肝炎之效應

在肥胖 fa/fa Zucker 大鼠中研究了利莫那班對於脂肪變性及脂性肝炎之效應

其中瘦體素受體在功能上具有缺陷的肥胖 fa/fa Zucker 大鼠顯示與高瘦體素血症、高胰島素血症及血脂異常有關之肥胖且呈現脂性肝炎。

形成 3 組以用於此研究：

- 瘦大鼠 / 媒劑組：以媒劑 (水與 0.1% 吐溫 80) 治療之瘦

Zucker大鼠；

-肥胖大鼠/媒劑組：以媒劑(水與0.1%吐溫80)治療之肥胖之fa/fa Zucker大鼠；

-肥胖大鼠/利莫那班組：以媒劑(水與0.1%吐溫80)中之30 mg/kg/日之利莫那班經口治療2個月的肥胖fa/fa Zucker大鼠。

治療2個月後，量測每只大鼠之體重及肝臟重量，並進行肝臟內脂肪負荷之組織病理學分析。

結果顯示：與瘦大鼠/媒劑組相比，肥胖大鼠/媒劑組中肝臟重量/體重之比率要高出41%。

與肥胖/媒劑組中所觀察到之增量相比，以利莫那班治療肥胖fa/fa大鼠使肝臟重量/體重之比率之增量減少80%，以達到值與瘦大鼠/媒劑組中所觀察到之值相當的比率(表5)。

表5

經利莫那班治療2個月後，肥胖fa/fa Zucker大鼠中肝臟重量/體重之比率之減少

動物/治療物	動物數目	肝臟重量/體重之比率(%)
瘦大鼠/媒劑	12	3.48±0.13
肥胖大鼠/媒劑	12	4.92±0.14 **
肥胖大鼠/利莫那班	10	3.86±0.07 ##

**：與瘦大鼠/媒劑組相比， $p<0.01$

##：與肥胖大鼠/媒劑組相比， $p<0.01$ 。

肝臟中之脂肪超負荷之組織病理學分析顯示肥胖大鼠/媒劑組之肝臟呈現大體上之脂肪超負荷。以利莫那班治療

該等大鼠引起此脂肪超負荷消失。得自肥胖大鼠/利莫那班組之肝臟切片顯示與得自瘦大鼠/媒劑組之肝臟切片之組織學分佈相當的組織學分佈。該等資料顯示以利莫那班進行治療大大減少肥胖 fa/fa 大鼠之肝臟中之脂肪超負荷，即肝臟脂肪變性。

實例 5：利莫那班及伊貝沙坦對於肥胖大鼠中之血漿脂質含量之作用

在肥胖 fa/fa Zucker 大鼠中研究了利莫那班單獨使用或與伊貝沙坦併用之效應。形成 7 組以用於此研究：

組 1：以媒劑治療之瘦 Zucker 大鼠，

組 2：以媒劑治療之肥胖 fa/fa Zucker 大鼠，

組 3：以 1 mg/kg/日之利莫那班治療之肥胖 fa/fa Zucker 大鼠，

組 4：以口服之 3 mg/kg/日之利莫那班治療的肥胖 fa/fa Zucker 大鼠，

組 5：以口服之 3 mg/kg/日之伊貝沙坦治療的肥胖 fa/fa Zucker 大鼠，

組 6：以口服之 1 mg/kg/日之利莫那班及口服之 3 mg/kg/日之伊貝沙坦治療的肥胖 fa/fa Zucker 大鼠，

組 7：以口服之 3 mg/kg/日之利莫那班及口服之 3 mg/kg/日之伊貝沙坦治療的肥胖 fa/fa Zucker 大鼠。

治療 3 個月後，利莫那班與伊貝沙坦之併用顯著減少肥胖 fa/fa Zucker 大鼠中血漿膽固醇及甘油三酯之含量。

注意到利莫那班與伊貝沙坦之間的協同效應。投用併用

之該等兩種化合物改善經治療動物之HDLc/LDLc比率。

實例6：用於投與患者之醫藥組合物，將利莫那班調適入以濕式製粒法製備之醫藥組合物中

組份		
微粉化之利莫那班	20.0 mg	5.0 mg
玉米澱粉	67.50 mg	45.0 mg
乳糖一水合物	111.66 mg	82.8 mg
聚乙烯吡咯酮*	5.25 mg	3.5 mg
交聯羧甲纖維素鈉	18.75 mg	12.5 mg
月桂基硫酸鈉	0.34 mg	0.2 mg
微晶纖維素	75.0 mg	50.0 mg
硬脂酸鎂	1.50 mg	1 mg
錠劑，其終重量為	300 mg	200 mg

*聚乙烯吡咯酮在歐洲藥典中定義如下：聚(1-(2-氧基-1-吡咯啶基)乙烯)，且係由1-乙烯吡咯啶-2-酮之線性聚合物組成。

該等錠劑較佳用合適之賦形劑塗覆。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一作為大麻鹼CB₁受體拮抗劑之吡唑衍生性化合物之用途，其可單獨使用或與另一活性成分併用，其係用於製備用以預防及治療血脂異常及諸如代謝症候群、心血管風險及肝臟疾病之與血脂異常及/或肥胖有關之疾病的藥物。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

十、申請專利範圍：

1. 一種利莫那班(rimonabant)於製備有用於以治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病的藥物之用途，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性(steatosis)。
2. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於預防及治療代謝症候群。
3. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於預防及治療脂肪變性。
4. 如請求項1之用途，其中該利莫那班係與另一活性成分併用，該活性成分係選自一種下列治療劑類別：
 - 血管收縮素II AT₁受體拮抗劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；
 - 轉換酶抑制劑，其係單獨使用或與利尿劑併用；
 - 鈣拮抗劑；
 - β-阻斷劑，其係單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用；
 - 降血脂劑或降血膽固醇劑；
 - 抗糖尿病劑；
 - 另一抗肥胖劑。
5. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該利莫那班係以介於5 mg與50 mg之間的劑量使用。
6. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及單獨使用或與利尿劑併用之血管收縮素II AT₁受體拮抗劑。

7. 如請求項6之醫藥組合物，其含有組合方式之利莫那班及伊貝沙坦(irbesartan)。
8. 如請求項6之醫藥組合物，其含有組合方式之利莫那班、伊貝沙坦及氫氯苯塞(hydrochlorothiazide)。
9. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及單獨使用或與利尿劑併用之轉換酶抑制劑。
10. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及鈣拮抗劑。
11. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及單獨使用或與利尿劑或鈣拮抗劑併用之 β -阻斷劑。
12. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及降血脂劑或降血膽固醇劑。
13. 一種用於治療及預防與肥胖及/或血脂異常有關之疾病之醫藥組合物，該等疾病係選自代謝症候群及脂肪變性，其含有組合方式之利莫那班及抗糖尿病劑。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其含有組合方式之利莫那班及辛伐他汀(simvastatin)。