

發明專利說明書

200410678

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91136517 ※IPC分類：A61K 31/192
※申請日期：91 12 18 CO7C 323/56

壹、發明名稱

(中文) 醫療劑
(英文) THERAPEUTIC AGENTS

貳、發明人 (共3人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 伊法-羅特 林德斯泰特 艾爾斯特馬克

(英文) EVA-LOTTE LINDSTEDT ALSTERMARK

住居所地址：(中文) 瑞典蒙德爾市 S-43183

(英文) S-43183 MOLNDAL, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典 (英文) SWEDEN

參、申請人 (共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 英商阿斯特捷利康英國股份有限公司

(英文) ASTRAZENECA UK LIMITED

住居所或營業所地址：(中文) 英國倫敦市史丹霍普路 15 號

(英文) 15 STANHOPE GATE, LONDON, W1K

1LN, UNITED KINGDOM

國籍：(中文) 英國 (英文) UNITED KINGDOM

代表人：(中文) 凱文 比爾

(英文) KEVIN BILL

發明人 2

姓名：(中文) 安那 馬利亞 普瑞多特 波傑

(英文) ANNA MARIA PERSDOTTER BOIJE

住居所地址：(中文) 瑞典蒙德爾市 S-43183

(英文) S-43183 MOLNDAL, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SWEDEN

發明人 3

姓名：(中文) 派屈克 荷姆

(英文) PATRIK HOLM

住居所地址：(中文) 瑞典蒙德爾市 S-43183

(英文) S-43183 MOLNDAL, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SWEDEN

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 瑞典；2001年12月19日；0104333-0

2. _____

3. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 瑞典；2001年12月19日；0104333-0

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明有關某種新穎之3-苯基-2-芳基烷硫基丙酸衍生物、此化合物之製備方法、其用於治療臨床病況(包含無論是否與胰島素抗性有關之脂質障礙(不良血脂症))之利用性、其治療用途之方法及含其之醫藥組合物。

先前技術

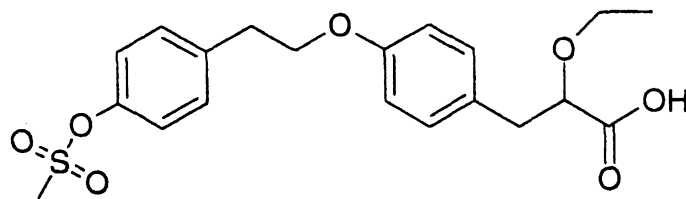
胰島素抗性徵候群(IRS)包含2型糖尿病,其代表包含伴隨著胰島素過多症、可能之2型糖尿病、動脈高血壓、中樞(內臟)肥胖症、混亂之脂蛋白質量(一般特徵為升高之VLDL(極低密度脂蛋白)、小的密實LDL顆粒及降低之HDL(高密度脂蛋白)濃度及降低之纖維蛋白分解)所觀察到之不良血脂症。

最近之流行病學研究指出患有胰島素抗性之個體大為增加心臟血管罹病及致死率之危險性,尤其患有心肌梗塞及中風者。在2型糖尿病中,動脈硬化相關病況佔所有死亡之高達80%。

臨床醫藥中,發覺到需要在IRS罹患病患中增加胰島素敏感性且因此修正不良血脂症(其被視為加速動脈硬化之肇因)。然而,此為目前全球尚未清楚定義之疾病。

下列式C化合物之S-對映異構物:

(2)

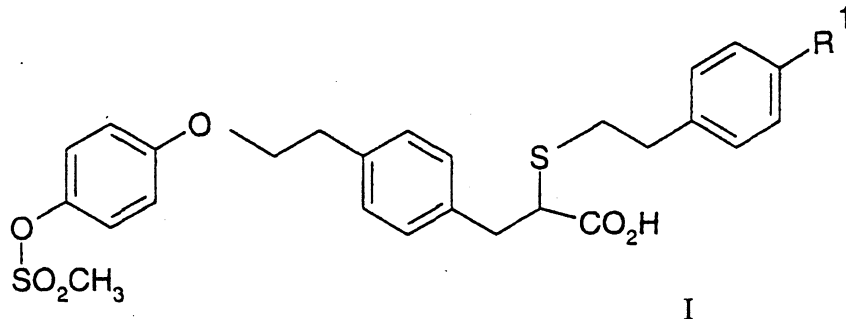


2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲^C烷磺醯基氧基苯基}乙氧基)苯基]丙酸揭示於PCT公報號WO 99/62872。此化合物被報導為過氧化物酶體增植物活化受體(PPAR, 對PPAR之回顧見於T.M. Willson等人, 醫藥化學期刊2000, 卷43, 527)之調節劑且具有組合至PPAR α /PPAR γ 促效活性(結構, 2001, 卷9, 699, P. Cronet等人)。此化合物可有效治療與胰島素抗性有關之病況。

意外地發現一系列化合物為選擇性之PPAR α 調節劑。

發明內容

本發明提供式I之化合物：



其中R¹代表氯、氟或羥基, 以及其光學異構物及消旋物及醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形。

實施方式

熟知本技藝者將了解式I化合物含有光學活性中心且因此展現為對映異構物, 其可如後述般分離。如所預期, 大部分(但非全部)式I化合物活性落於一對映異構物, 可能為S或R對映異構物或(+)或(-)對映異構物。在後述分析中更具活性之對映異構物為本發明較佳型態。需了解本發明

(3)

包含此活性對映異構物與另一對映異構物之所有混合物，例如消旋混合物，其為活性對映異構物之有用中間物。

該活性對映異構物可藉例如使消旋物進行分段結晶、解析或在對掌性管柱(例如 Chiralpak™ AD 250x50 管柱)上進行 HPLC 而單離。此外，活性對映異構物可藉對掌性合成自對掌性起始物在不引起消旋化或差向異構化之條件下合成或藉對掌性試劑衍生化。

本說明書中所用之“前藥”包含羧酸基之衍生物，其在哺乳類特別是人類中可轉化成羧酸基或其鹽或其共軛物。需了解不受理論限制，相信大部分與前藥有關之活性源自由前藥所轉化之式 I 化合物活性。前藥可藉熟知本技藝者所知之例行方法製備。羧基之各種前藥為本技藝已知者。例如此前藥衍生物可參見：

- a) 藥物設計，H. Bundgaard 編輯 (Elsevier, 1985) 及酵素學方法，42: 309-396，K. Widder 等人編輯 (學院出版社，1985)；
- b) 藥物設計及發展參考書，Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編輯，第 5 章“前藥設計及應用”，H. Bundgaard 撰，113-191 頁 (1991)；
- c) H. Bundgaard，高等藥物輸送回顧，8:1-38 (1992)；
- d) H. Bundgaard 等人，醫藥科學期刊，77:285 (1988)；及
- e) N. Kakeya 等人，Chem Pharm Bull, 32:692 (1984)。

上述文件 a 至 e 併入本文供參考。

體內可斷裂之酯僅為原分子之前藥一類型。

式 I 化合物具有作為醫藥之活性，尤其式 I 化合物為 PPAR α 之選擇性促效劑，亦即對 PPAR α 之 EC₅₀ 比其對 PPAR γ 之個別

(4)

EC₅₀ 低至少 10 倍，其中 EC₅₀ 係如本文後述之分析所述般測量及計算。式 I 化合物具強效及選擇性。

本發明特定化合物為：

2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；較好為 (R)-對映異構物或 (S)-對映異構物；

2- {[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；較好為 (R)-對映異構物或 (S)-對映異構物；

2- {[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；較好為 (R)-對映異構物或 (S)-對映異構物；

(-)-2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸及

(-)-2- {[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

及其醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形。

熟知本技藝者將了解當上列中出現 (-)，則所示化合物在使用實驗段落中所述之條件及濃度測量時具有負旋轉。需了解假若特定鹽展現 (+) 旋轉則包含原酸之鹽，但條件為該鹽之絕對組態與 (-)-原酸之組態相同。

本發明特定對映異構物係選自下列之一或多種：

(R)-2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(5)

(S)-2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(R)-2-{{2-(4-羥基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(S)-2-{{2-(4-羥基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(R)-2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(S)-2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(-)-2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

(-)-2-{{2-(4-羥基苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

及其醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形。

本說明書中，“醫藥可接受鹽”之表示法欲定義為(但非限制)鹼鹽如鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、與鹼性胺基酸之鹽、及與有機胺之鹽。

亦將了解本發明某些化合物可展現溶劑化態，例如水合態以及非溶劑化態。需了解本發明包含所有此溶劑化態。本發明某些化合物可展現互變體。需了解本發明包含所有該互變體。

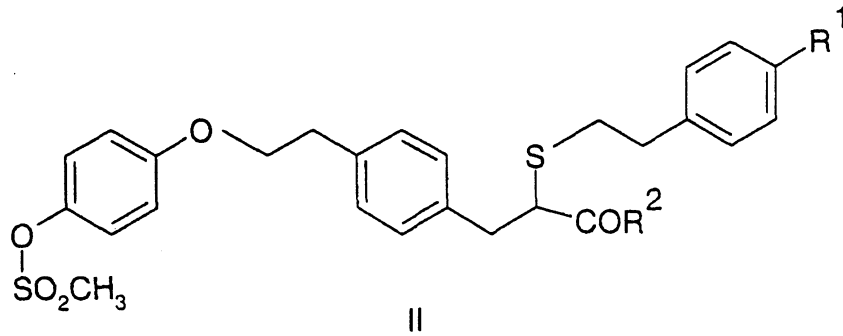
製備方法

本發明化合物可如下列般製備。然而，本發明不限於該

(6)

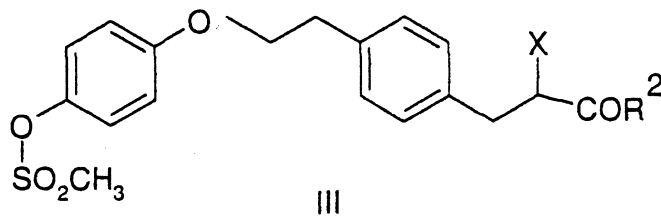
等方法，該化合物亦可如習知技藝中對結構相關化合物所述般製備。該反應可依據標準程序或實驗段落所述般進行。

式 I 化合物可藉使式 II 化合物與去保護試劑反應而製備：

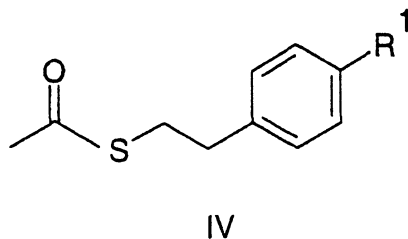


其中 R^1 如前述定義及 R^2 代表羧屬羥基之保護基，如標準參考書“有機合成保護基”第 2 版 (1991) 所述 (Greene 及 Wuts 編輯)。該保護基亦可為樹脂如王氏 (Wang) 樹脂或 2-氯三苯甲基氣樹脂。保護基可依據本技藝悉知技術移除。一此保護基為當 R^2 代表 C_{1-6} 烷氧基或芳基烷氧基如苄氧基時，使得 COR^2 代表酯。此酯可與水解試劑例如氫氧化鋰於 THF 與水之混合物中，在 $0-100^\circ C$ 之溫度範圍反應，獲得式 I 化合物。

式 II 化合物之製備可使式 III 化合物：



其中 R^2 如前述定義及 X 為離去基如鹵基例如氯；與式 IV 化合物反應：



(7)

其中 R¹ 如前述定義或經保護之羥基例如 R¹ 為苄氧基。

式 III 及 IV 化合物可藉實例所述方法或藉本技藝已知類似方法製備。

式 II、III 及 IV 化合物相信為新穎且在本文主張為製備式 I 化合物之有用中間物。

本發明化合物可使用習知技術自其反應混合物單離。

熟知本技藝者將了解為了獲得本發明化合物，在另一狀況及有些狀況中，更便利方式中，前述個別製成步驟可以不同順序進行，及/或個別反應可在整個路徑之不同階段進行(亦即化學轉化可視不同中間物而進行前述有關之特定反應)。

“惰性溶劑”表示法代表不與起始物、試劑、中間物或產物以不利影響所需產物產率之方式反應之溶劑。

醫藥製劑

本發明化合物正常可經口服、非經腸道、靜脈內、肌肉內、皮下或其他可注射方式、頰內、直腸、陰道、經皮及/或鼻內路徑及/或經吸入方式，以包括游離酸或醫藥可接受性有機或無機鹼加成鹽之活性成分之醫藥製劑型式以醫藥可接受性劑型投藥。視欲治療之障礙及病患及投藥路徑而定，該組合物可以各種劑量投藥。

本發明化合物在治療性治療人類之適當日劑量為約 0.0001-100 毫克/公斤體重，較好 0.001-10 毫克/公斤體重。

口服調配物特佳為錠劑或膠囊，其可藉本技藝已知方法調配，而提供活性化合物劑量範圍為 0.5 毫克至 500 毫克，

例如 1 毫克、3 毫克、5 毫克、10 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克及 250 毫克。

依據本發明另一目的，係提供一種醫藥調配物，包括任何本發明化合物或其醫藥可接受性衍生物與醫藥可接受性佐劑、稀釋劑及/或載劑之混合物。

藥理性質

本發明式 (I) 化合物可用於預防及/或治療與對胰島素固有或誘發之降低敏感性有關之臨床病況(胰島素抗性)及有關之代謝障礙(亦稱為代謝徵候群)。該等臨床病況將包含(但不限於)特徵性出現胰島素抗性之一般肥胖症、異常肥胖症、動脈高血壓、胰島素過多症、三酸甘油酯過多症、2 型糖尿病及不良血脂症。此不良血脂症(亦稱為致粥瘤性脂蛋白輪廓)之特徵為中度升高之非酯化脂肪酸、升高之極低密度脂蛋白(VLDL)三酸甘油酯富含顆粒、高 Apo B、低的高密度脂蛋白(HDL)膽固醇、低 apoAI 顆粒量及存在有小的、密實、低密度脂蛋白(LDL)顆粒、表型 B。

本發明化合物預期可用以治療病患組合或混合之高血脂症或各種程度之三酸甘油酯過多症及餐後不良血脂症。

以本發明治療由於抗不良血脂及消炎性質而預期可降低與動脈硬化有關之心臟血管罹病率及致死率。該心臟血管疾病病況包含引起心肌梗塞、充血性心臟衰竭、腦血管疾病及下肢末梢動脈不足之各種內部器官之大血管病理。由於其胰島素敏感效果，式 I 化合物亦預期可預防或延遲自胰島素抗性徵候群發展 2 型糖尿病及妊娠性糖尿病。

(9)

因此預期可延遲與糖尿病中慢性胰島素過多症有關之長期併發症發展，如引起腎疾病、腎損害及下肢末梢血管疾病之大血管病理。再者，該化合物可用於治療心臟血管系統以外之各種病況，無論其是否與胰島素抗性有關，如多囊卵巢徵候群、肥胖症、癌症及發炎疾病狀態，包含神經退化障礙如輕微認知受損、阿茲海默氏疾病、帕金森氏疾病及多發性硬化。此外，本發明化合物亦預期有助於降低動脈硬化及與動脈硬化相關之絕血之其他顯徵，如狹心症、不穩定咽喉炎、通過腎臟之血流降低、腦血管絕血事件如暫時性絕血侵襲(TIAs)及顯現中風或與該等事件有關之續發症。

本發明提供一種治療或預防胰島素抗性及/或代謝障礙(如上述定義)之方法，包括對需要之哺乳類(尤其人類)投予式I化合物。

本發明提供一種治療或預防2型糖尿病之方法，包括對需要之哺乳類(尤其人類)投予有效量之式I化合物。

本發明又一目的係提供式I化合物作為醫藥之用途。

本發明又一目的係提供式I化合物用以製造供治療胰島素抗性及/或代謝障礙之醫藥用途。

組合療法

本發明化合物亦可與可用於治療與動脈硬化發展及進展有關之障礙如高血壓、高血脂症、不良血脂症、糖尿病及肥胖症之其他治療劑組合。患有糖尿病之病患中，本發明化合物亦可與用以治療與大血管病理有關之併發症之

(10)

治療劑組合。

本發明化合物可與其他療法併用而治療代謝徵候群或2型糖尿病及其相關併發症，該等包含雙胍藥物例如減佛明(metformin)、菲佛明(phenformin)及佈佛明(buformin)、胰島素(合成胰島素類似物、愛麥靈(amylin))及口服抗胰島素過多症(該等可區分為餐後葡萄糖調節劑及 α -葡糖苷酶(glucosidase)抑制劑)。 α -葡糖苷酶抑制劑之實例為阿卡糖(acarbose)或瓦葛糖(voglibose)或麥葛醇(miglitol)。餐後葡萄糖調節劑實例為雷帕葛奈(repaglinide)或納特葛奈(nateglinide)。

本發明另一目的中，式I化合物或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥可與其他PPAR調節劑組合投藥。PPAR調節劑包含(但不限於)PPAR α 及/或 γ 促效劑或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。適宜之PPAR α 及/或 γ 促效劑或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥為本技藝已知者。該等包含述於WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、醫藥化學期刊，1996，39，665、治療劑之專業意見，10(5)，623-634(尤其第634頁所列專利公報所述之化合物)及醫藥化學期刊，2000，43，527所述之化合物，該等文獻併於本文供參考。尤其PPAR α 及/或 γ 促效劑代表NN622/雷葛利塔(Ragaglitazar)、BMS 298585、WY-14643、可羅菲伯特(clofibrate)、吩諾菲伯特(fenofibrate)、葛菲伯奇(gemfibrozil)及西普菲伯特(ciprofibrate)；GW 9578、西葛塔宗(ciglitazone)、托葛塔宗(troglitazone)、派葛塔宗(pioglitazone)、羅西葛塔宗(rosiglitazone)

、愛葛塔宗 (eglitazone)、普葛塔宗 (proglitazone)、BRL-49634、KRP-297、JTT-501、SB 213068、GW 1929、GW 7845、GW 0207、L-796449、L-165041 及 GW 2433。尤其 PPAR α 及 / 或 γ 促效劑代表 (S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲烷磺醯基氧基苯基}乙氧基)-苯基]丙酸及其醫藥可接受鹽。

此外，本發明之組合可與磺醯脲組合使用，例如：葛利派來 (glimepiride)、葛班來麥 (glibenclamide)[葛佈來 (glyburide)]、葛來克材 (gliclazide)、葛比材 (glipizide)、葛奎酮 (gliquidone)、氯丙醯胺、妥丁醯胺 (tolbutamide)、乙醯己醯胺 (acetohexamide)、葡糖派喃醯胺 (glycopyramide)、卡丁醯胺 (carbutamide)、葛卜諾來 (glibonuride)、葛索比 (glisoxepid)、葛丁噻唑 (glybuthiazole)、葛丁唑 (glibuzole)、葡糖己醯胺 (glyhexamide)、葡糖啉 (glymidine)、葛比納麥 (glypinamide)、苯丁醯胺 (phenbutamide)、托環醯胺 (tolcylamide) 及 托唑醯胺 (tolazamide)。較好該磺醯脲為葛利派來 (glimepiride) 或葛班來麥 (glibenclamide)[葛佈來 (glyburide)]。因此本發明包含投予本發明化合物及配合一、二或多種上述既有療法。治療 2 型糖尿病及其有關併發症之其他既有療法之處置為本技藝已知者且已認可例如由 FDA 認可用於人體且可見於 FDA 出版之橘皮書。此外，由組合療法衍生之效益結果而可使用較小劑量。

本發明又包含本發明化合物與膽固醇降低劑組合使用。本申請案中所稱之膽固醇降低劑包含(但不限於)HMG-CoA 還原酶之抑制劑(3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶 A 還原酶)。適當地，該 HMG-CoA 還原酶抑制劑為選自下列之斯達汀 (statin)：

(12)

阿托瓦斯達汀 (atorvastatin)、貝瓦斯達汀 (bervastatin)、色瓦斯達汀 (cerivastatin)、達瓦斯達汀 (dalvastatin)、芙瓦斯達汀 (fluvastatin)、愛塔瓦斯達汀 (itavastatin)、羅瓦斯達汀 (lovastatin)、美瓦斯達汀 (mevastatin)、尼可斯達汀 (nicostatin)、尼瓦斯達汀 (nivastatin)、帕瓦斯達汀 (pravastatin) 及希瓦斯達汀 (simvastatin) 或其醫藥可接受鹽，尤其鈉或鈣鹽、或其溶劑化物、或此鹽之溶劑化物。特別之斯達汀為阿托瓦斯達汀、或其醫藥可接受鹽、或其溶劑化物、或此鹽之溶劑化物或其前藥。更特別之斯達汀為阿托瓦斯達汀鈣鹽。然而特別佳之斯達汀之化學名為 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)-胺基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸之化合物 [又稱為 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[N-甲基-N-(甲基磺醯基)-胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸] 或其醫藥可接受鹽、或其溶劑化物、或此鹽之溶劑化物。該化合物 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基-(甲基磺醯基)-胺基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸及其鈣及鈉鹽揭示於歐洲專利申請公報 EP-A-0521471 及生物有機及醫藥化學，(1997)，5(2)，437-444。後者之斯達汀現在俗名為羅蘇瓦斯達汀 (rosuvastatin)。

本申請案中，“膽固醇降低劑”亦包含 HMG-CoA 還原酶抑制劑之化學改質，如酯、前藥及代謝物，無論具活性或不具活性。

本發明又包含本發明化合物與迴腸膽汁酸傳遞系統之抑制劑 (IBAT 抑制劑) 例如述於 WO 93/16055、WO 96/16051、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 97/33882、WO

98/07449、WO 98/03818、WO 99/32478、WO 99/64409、WO 00/01687、WO 00/62810、WO 01/66533、WO 02/32428、WO 02/50051、EP864582、EP489423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595及EP624596所述者，其併於本文供參考。

又一目的中，本發明提供一種醫藥組合物，包括本發明化合物組合以IBAT抑制劑。較佳之IBAT抑制劑包含(但不限於)下列之一：

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'(羧基甲基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(羧基甲基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫醯乙基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-

2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-羧基戊基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-2-氟苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-2-羥基乙基}胺基

甲醯基)苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(乙氧基)(甲基)磷醯基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[R)- α -(N'-(2-[(羥基)(甲基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{R)- α -[N'-(2-甲硫基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[R)- α -(N'-(2-[(甲基)(乙基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)-4-羥基苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[R)- α -(N'-(2-[(甲基)(羥基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)-4-羥基苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{R)- α -[R)-N'-(2-甲基亞磺醯基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-[N-{R)- α -[N'-(2-硫

醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-硫醯

(17)

基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧
基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-
羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-
{(S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲
醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二
吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧
基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧
基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R/S)- α -{N-[1
(R)-2-(S)-1-羥基-1-(3,4-二羥基苯基)丙-2-基]胺基甲醯基}-4-羥
基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚
因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-
(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羥基己基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}

胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；及
 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羥基己基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲
 醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又另一目的，係提供一種組合治療，包括投
 與有效量之式 I 化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、
 此鹽之溶劑化物或其前藥，及視情況與醫藥可接受性稀釋
 劑或載劑而同時、依序或分別投予一或多種選自下列之藥
 劑：

- CETP (膽固醇酯轉移蛋白質) 抑制劑，例如 WO 00/38725 第 7 頁
 第 22 行 - 第 10 頁第 17 行所述者，其併於本文供參考；

- 膽固醇吸收拮抗劑例如氮替啶酮 (azetidiones) 如 SCH 58235 及
 述於 US 5,767,115 所述者，其併於本文供參考；

- MTP (微脂體轉移蛋白質) 抑制劑例如，科學，282，751-54，
 1998 所述者，其併於本文供參考；

- 煙鹼酸衍生物，包含緩釋及組合產物，例如煙鹼酸 (尼可
 辛 (niacin))、阿比莫 (acipimox) 及煙酸戊四醇酯；

- 植物甾醇例如史丹醇 (stanols)；

- 普佈可 (probucol)；

- 抗肥胖症化合物例如歐列斯特 (orlistat) (EP 129,748) 及希卜托
 胺 (sibutramine) (GB 2,184,122 及 US 4,929,629)；

- 抗高血壓化合物例如血管緊張素轉化酵素 (ACE) 抑制劑、
 血管緊張素 II 受體拮抗劑、腎上腺素阻斷劑、 α 腎上腺素阻

(19)

斷劑、 β 腎上腺素阻斷劑、混合之 α/β 腎上腺素阻斷劑、腎上腺素刺激劑、鈣通道阻斷劑、AT-1阻斷劑、鹽尿劑、利尿劑或血管擴張劑；

-CB1拮抗劑或逆促效劑例如 WO 01/70700 及 EP 65635 所述者；

-黑色素濃縮激素(MCH)拮抗劑；

-PDK抑制劑；或

-核受體之調節劑例如 LXR、FXR、RXR 及 ROR α ；

或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥，視情況與醫藥可接受性稀釋劑或載劑一起對需此治療之溫血動物例如人類投藥。

可與本發明式 I 化合物組合使用之特定 ACE 抑制劑或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥(包含活性代謝物)包含(但不限於)下列化合物：阿色比(alacepril)、阿拉催比(alatriopril)、阿催比鈣(altiopril calcium)、恩康委寧(ancovenin)、苯氮比(benazepril)、苯氮比鹽酸鹽、苯氮比酯(benazepril)、苯甲醯卡托比(benzoylcaptopril)、卡托比、卡托比-半胱胺酸、卡托比-穀胱苷肽、色奈比(ceranpril)、色諾比(ceranopril)、色羅比(ceonapril)、希氮比(cilazapril)、希氮比酯(cilazaprilat)、代拉比(delapril)、代拉比-二酸、因納比(enalapril)、因納比酯(enalaprilat)、納比(enapril)、愛比卡托比(epicaptopril)、發希美辛(foroxymithine)、發吩比(fosfenopril)、發森比(fosenopril)、發森比鈉、發辛比(fosinopril)、發辛比鈉、發辛比酯(fosinoprilat)、發辛比酸(fosinoprilic acid)、穀可比(glycopril)、亥嗎啉(hemorphin)-4、愛多比(idrapril)、咪多比(imidapril)、吲哚比(indolapril)、吲哚比

(20)

酯 (indolaprilat)、利苯氮比 (libenzapril)、利辛比 (lisinopril)、枸杞 A、枸杞 B、米薩比 (mixanpril)、莫色比 (moexipril)、莫色比酯 (moexiprilat)、莫維替比 (moveltipril)、胞壁素 (muracein) A、胞壁素 B、胞壁素 C、潘托比 (pantopril)、派多比 (perindopril)、派多比酯 (perindoprilat)、戊羅比 (pivalopril)、皮瓦比 (pivopril)、奎納比 (quinapril)、奎納比鹽酸鹽、奎納比酯 (quinaprilat)、雷米比 (ramipril)、雷米比酯 (ramiprilat)、螺拉比 (spirapril)、螺拉比鹽酸鹽、螺拉比酯 (spiraprilat)、螺比 (spiropril)、螺比鹽酸鹽、坦莫卡比 (temocapril)、坦莫卡比鹽酸鹽、特普肽 (teprotide)、坦多拉比 (trandolapril)、坦多拉比酯 (trandolaprilat)、烏特貝比 (utibapril)、查比希比 (zabicipril)、查比希比酯 (zabiciprilat)、唑吩比 (zofenopril) 及唑吩比酯 (zofenoprilat)。用於本發明之較佳之 ACE 抑制劑為雷米比 (ramipril)、雷米比酯 (ramiprilat)、利辛比 (lisinopril)、因納比 (enalapril) 及因納比酯 (enalaprilat)。用於本發明之更佳 ACE 抑制劑為雷米比 (ramipril) 及雷米比酯 (ramiprilat)。

用於與式 I 化合物組合使用之較佳之血管緊張素 II 拮抗劑、其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥包含 (但不限於) 下列化合物：肯代沙坦 (candesartan)、肯代沙坦希雷替 (cilexetil)、羅莎坦 (losartan)、瓦沙坦 (valsartan)；愛貝沙坦 (irbesartan)、坦索沙坦 (tasosartan)、特米沙坦 (telmisartan) 及普沙坦 (eprosartan)。用於本發明之特佳血管緊張素 II 拮抗劑、其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥為肯代沙坦 (candesartan) 及肯代沙坦希雷替 (cilexetil)。

因此，本發明又一目的係提供一種對需治療之溫血動物

(21)

如人類治療2型糖尿病及其相關併發症之方法，包括對該動物同時、依序或分別投予有效量之式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥以及有效量之此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

因此，本發明又一目的係提供一種對需治療之溫血動物如人類治療高脂質血症病況之方法，包括對該動物同時、依序或分別投予有效量之式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥以及有效量之此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一目的係提供一種醫藥組合物，其包括式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥以及此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一目的係提供一種套組，其包括式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥以及此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一目的係提供一種套組，其包括：

- a) 於第一單位劑型中之式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥；
- b) 於第二單位劑型中之此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或

(22)

其前藥；及

c) 含有該第一及第二單位劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，其包括：

a) 於第一單位劑型中之式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載劑；

b) 於第二單位劑型中之此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥；及

c) 含有該第一及第二單位劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥與此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥用於製造供用於溫血動物如人類治療代謝徵候群或2型糖尿病或其相關併發症之醫藥用途。

依據本發明又一目的係提供一種式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥與此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥用於製造供用於溫血動物如人類治療高脂質血症病況之醫藥用途。

依據本發明又一目的係提供一種組合療法，包括使式I化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥及視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載劑，同時、

(23)

依序或分別與有效量之此組合段落中所述之其他化合物之一、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥及視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載劑一起投予至需此治療之溫血動物如人類。

實例

^1H NMR 及 ^{13}C NMR 測量係在 Varian Mercury 300 或 Varian UNITY plus 400、500 或 600 分光計上進行，分別在 300、400、500 及 600 MHz 之 ^1H 頻率上操作，及分別在 75、100、125 及 150 MHz 之 ^{13}C 頻率上操作。測量係作成 (δ) 規格。

除非另有說明，否則化學位移係以作為內標準之溶劑之 ppm 計。

縮寫

DMSO	二甲基亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
THF	四氫呋喃
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
TFA	三氟乙酸
NH_4OAc	乙酸銨
t	三峰
s	單峰
d	雙峰
q	四峰

(24)

m 多峰

bs 寬單峰

實例 1

2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

(i) [2-(4-氯苯基)乙基]硫代乙酸酯

1-(2-氯乙基)-4-氯苯 (0.700 克, 4.00 毫莫耳)、硫代乙酸 (0.320 克, 4.20 毫莫耳) 及三乙胺 (0.425 克, 4.20 毫莫耳) 溶於 MeOH (8 毫升)。溶液以微波爐在 150°C 加溫 900 秒。混合物未經純化用於次一步驟。

(ii) 2-{{2-(4-氯苯基)乙基}硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

反應容器以氫氣吹洗。於上述反應步驟所得混合物之一部分 0.8 毫升 (0.400 毫莫耳) 中在攪拌下添加硫代甲酸鈉 (56.5 毫克, 0.800 毫莫耳) 之 MeOH (0.2 毫升)。1 小時後, 添加 2-氯-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}丙酸甲酯 (0.200 克, 0.484 毫莫耳, 如實例 2 所述般製備) 之乙腈 (0.800 毫升)。混合物在氫氣中攪拌 16 小時接著在 35°C 真空濃縮。添加 2 毫升 0.5 M LiOH 溶液 (THF/水 7:1) 及混合物激烈攪拌 20 小時。以 12 M HCl (100 微升) 酸化後, 再繼續攪拌 1 小時。粗產物經 Telfon™ 過濾器過濾及使用製備性 HPLC (0.2% TFA/MeCN, 梯度) 進一步純化。收集之溶離液真空濃縮獲得 18 毫克所需產物 (產率 7%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.75-2.95 (m, 5H), 3.06 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 4.14 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.11-7.27 (m, 8H)。

(iii) (-)-2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

藉對掌性層析自消旋物分離 2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸之 (-)-對映異構物。使用 Chiralpak AD JF003 (250x20 毫米內徑)管柱及以乙醇/甲酸 100/0.1% 作為移動相。消旋物 (2 克)溶於乙醇 (20 毫克/毫升)及注入管柱中。收集第一溶離峰及以 UV 偵測。以對映異構純度 = 99.2% 獲得產物 (0.9 克)。藉溶解對映異構物於乙醇中成為濃度 0.5 克/100 毫升測量光學旋轉度為 $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ 。光學旋轉度在 20°C 使用鈉線在 589 奈米測量。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): 7.18-7.25 (6H, m), 7.15 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.16 (2H, d), 3.45 (1H, t), 3.14 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.04 (2H, t), 2.77-2.90 (5H, m)。

實例 2

2- {[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

(i) 2-氯-3-[4-(2-羥基乙基)苯基]丙酸甲酯

2-(4-胺基苯基)乙醇 (11 克, 81 毫莫耳)及 32 毫升濃 HCl 溶於丙酮及冷卻至 0°C。滴加亞硝酸鈉 (5.6 克, 81 毫莫耳)之 20 毫升水。溫度維持在 0°C。1 小時後, 添加丙烯酸甲酯 (70 克, 808 毫莫耳)及 CuI (1.6 克, 8 毫莫耳) (<0°C)。反應混合物在室溫攪拌隔夜。

蒸發溶劑及添加水。水相以 EtOAc 萃取 3 次, 收集有機相及以水洗滌, 脫水 (MgSO_4)及減壓蒸發。粗產物藉快速層析使用 65:35 EtOAc 及庚烷之混合物作為溶離液純化。再藉製備

性 HPLC 純化 (使用 $\text{CH}_3\text{CN}/5\% \text{CH}_3\text{CN}$ -含 $0.1 \text{ M NH}_4\text{OAc}$ 之水相作為溶離液), 獲得 9.7 克油狀產物 (產率 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)。

(ii) 3-(4-{2-[4-(苄氧基)苯氧基]乙基}苯基)-2-氯丙酸甲酯

三苯膦 (2.4 克, 9 毫莫耳) 在氮氣中添加至 2-氯-3-[4-(2-羥基乙基)苯基]丙酸甲酯 (2.1 克, 8.5 毫莫耳) 及 4-(苄氧基)苯酚 (1.7 克, 8 毫莫耳) 之 20 毫升甲苯。溶液溫至 55°C 及添加偶氮二羧酸二異丙酯 (1.8 克, 9 毫莫耳)。反應混合物在 55°C 攪拌隔夜。

使混合物冷卻及減壓蒸發溶劑。粗產物藉快速層析使用 80:20 庚烷及 EtOAc 之混合物作為溶離液純化, 獲得 2.28 克無色結晶之所需產物 (產率 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 5H)。

(iii) 2-氯-3-{4-[2-(4-羥基苯氧基)乙基]苯基}丙酸甲酯

3-(4-{2-[4-(苄氧基)苯氧基]乙基}苯基)-2-氯丙酸甲酯 (1.0 克, 2.4 毫莫耳) 及二甲基硫化物 (0.9 克, 14 毫莫耳) 溶於 60 毫升 CH_2Cl_2 。於攪拌溶液中滴加三氟化硼乙醚化物 (2.0 克, 14 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 2 天。再添加 1 當量 (0.4 克, 2.87 毫莫耳) 三氟化硼乙醚化物及繼續攪拌隔夜。添加水。分離相及水相以 CH_2Cl_2 萃取 2 次。收集有機相, 洗滌 (水、食鹽水), 脫水 (Na_2SO_4) 及減壓蒸發。進一步藉製備性 HPLC

(27)

使用 CH₃CN/5% CH₃CN-含 0.1 M NH₄OAc 之水相作為梯度溶離液，獲得 0.55 克油狀所需產物 (產率 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H)。

(iv) 2-氯-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯

2-氯-3-{4-[2-(4-羥基苯氧基)乙基]苯基}丙酸甲酯 (334 毫克，1.0 毫莫耳) 及三乙胺 (303 毫克，3.0 毫莫耳) 溶於 20 毫升二氯甲烷及在氮氣中冷卻至 -20°C。滴加甲烷磺醯氯 (114 毫克，1.0 毫莫耳)。混合物到達室溫。2 小時後，添加二氯甲烷，混合物經洗滌 (水、食鹽水)，脫水 (Na₂SO₄) 及減壓蒸發，獲得 394 毫克純產物 (產率 96%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.02-3.11 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H)。

(v) 2-({2-[4-(苄氧基)苯基]乙基}硫基)-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯

2-[4-(苄氧基)苯基]乙硫醇 (334 毫克，1.4 毫莫耳)、2-氯-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯 (394 毫克，0.95 毫莫耳) 及碳酸鉀 (189 毫克，1.4 毫莫耳) 溶於 14 毫升無水 DMF 及在氮氣中於室溫攪拌隔夜。

減壓蒸發溶劑及殘留物溶於甲苯。有機相經洗滌 (水、食鹽水)，脫水 (MgSO₄) 及蒸發。藉製備性 HPLC 使用 CH₃CN/5% CH₃CN-含 0.1 M NH₄OAc 之水相作為梯度溶離液進一步純化，獲得 447 毫克所需產物 (產率 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.76-2.89 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.20 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.07-7.24 (m, 8H), 7.31-7.48 (m, 5H)。

(vi) 2-([2-(4-羥基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯

於 2-([2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯 (477 毫克, 0.8 毫莫耳) 及 15 毫升二氯甲烷溶液中, 添加二甲基硫化物 (239 毫克, 3.8 毫莫耳) 及三氟化硼乙醚化物 (545 毫克, 3.8 毫莫耳)。攪拌 18 小時後, 於反應中添加水。分離相及水相以二氯甲烷萃取 2 次。收集有機相, 脫水 (MgSO_4) 及減壓蒸發。獲得 274 毫克油狀所需產物 (產率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.70-2.85 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H)。

(vii) 2-([2-(4-羥基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基]乙基)苯基]丙酸

2-([2-(4-羥基苯基)乙基]硫基)-3-[4-(2-[4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基]乙基)苯基]丙酸甲酯 (105 毫克, 0.2 毫莫耳) 溶於 6.5 毫升 THF 與水之 7:1 混合物中及在冰浴中冷卻。添加氫氧化鋰 (9.4 毫克, 0.4 毫莫耳)。在室溫攪拌 24 小時後, 於反應混合物中添加水。減壓蒸發 THF 及殘留物以 1 M 鹽酸酸化。水相以 EtOAc 萃取 (x3), 收集有機相, 洗滌 (水、食鹽水), 脫水 (MgSO_4) 及蒸發。使用製備性 HPLC (溶離液: $\text{CH}_3\text{CN}/5\% \text{CH}_3\text{CN}$ -

(29)

含 0.1 M NH_4OAc 之水相) 純化, 獲得 74 毫克油狀所需產物 (產率 97%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.68-2.95 (m, 5H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 6H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 33.8, 35.1, 35.5, 37.2, 37.3, 48.1, 69.3, 115.6, 115.8, 123.3, 129.3, 129.4, 129.9, 132.3, 136.2, 136.9, 142.8, 154.4, 158.0, 177.2。

(viii) (-)-2-{\[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

2-{\[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸之消旋物使用對掌性層析分離成其對映異構物。使用 Chiralpak AD JDB01+AS003 (336x100 毫米內徑) 管柱及以乙醇/甲酸 100/0.01% 作為移動相。消旋物 (9 克) 溶於乙醇及注入管柱中。收集第一溶離峰及以 UV 偵測。以對映異構純度 >99% 獲得產物 (4.1 克)。藉溶解對映異構物於甲醇中成為濃度 0.64 克/100 毫升測量光學旋轉度為 $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ 。光學旋轉度在 20°C 使用鈉線在 589 奈米測量。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.17-7.22 (6H, m), 6.99 (2H, d), 6.94 (2H, d), 6.69 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.46 (1H, t), 3.16 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.05 (2H, t), 2.69-2.88 (5H, m)。

實例 3

2-{\[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

(i) [2-(4-氟苯基)乙基]硫代乙酸酯

於 DMF (60 毫升) 及 硫代乙酸 (2.1 克, 28 毫莫耳) 之冰浴中冷卻之溶液中, 添加 碳酸鈉 (9.1 克, 28 毫莫耳)。反應混合物立即轉成橘色。添加 1-(2-氯乙基)-4-氟苯 (4 克, 25 毫莫耳), 移開冰浴及反應攪拌隔夜。蒸發溶劑及殘留物溶於 EtOAc。有機相經洗滌(水), 脫水 (Na_2SO_4) 及減壓蒸發, 獲得 5 克 (99%) 油狀所需產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.17 (m, 2H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 30.8, 30.9, 35.3, 115.4, 115.6, 130.2, 130.3, 135.9, 160.7, 195.8。

(ii) 2-[[2-(4-氟苯基)乙基]硫基]-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}丙酸甲酯)乙基]苯基]丙酸甲酯

[2-(4-氟苯基)乙基]硫代乙酸酯 (96 毫克, 0.48 毫莫耳) 在氮氣中溶於 1 毫升甲醇。於此漿液中添加 硫代甲酸鈉 (33.9 毫克, 0.48 毫莫耳)。攪拌 30 分鐘後, 添加溶於 2 毫升 CH_3CN 之 2-氯-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}丙酸甲酯)乙基]丙酸甲酯 (200 毫克, 0.48 毫莫耳)。所得混合物攪拌隔夜。

蒸發溶劑及殘留物溶於 EtOAc。有機相經洗滌(水), 脫水 (MgSO_4) 及減壓蒸發。進一步以製備性 HPLC (使用 $\text{CH}_3\text{CN}/5\%$ CH_3CN -含 0.1 M NH_4OAc 之水相作為溶離液) 純化, 獲得 82 毫克所需產物 (產率 32%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 2.82-3.00 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.0 (t, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.23 (m, 4H)。

(iii) 2- {[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸

2- {[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸甲酯 (77 毫克, 0.14 毫莫耳) 溶於 2.5 毫升 THF 與水之 4:1 混合物中及在冰浴上冷卻。添加氫氧化鋰 (6.9 毫克, 0.29 毫莫耳)。在室溫攪拌 2 小時後, 添加水。減壓蒸發 THF。水相以 1 M HCl 酸化及以 EtOAc 萃取 3 次。收集有機相, 洗滌 (水、食鹽水), 脫水 (MgSO₄) 及蒸發。粗產物使用製備性 HPLC 純化 (使用 CH₃CN/5% CH₃CN-含 0.1 M NH₄OAc 之水相作為溶離液), 獲得 24 毫克油狀所需產物 (產率 30%)。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.82-3.00 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 6H)。

生物活性

調配物

化合物溶於 DMSO 獲得 16 mM 原料溶液。分析前, 原料溶液再於 DMSO 及培養基介質中稀釋。

一般化學品及試劑

蟲螢光素酶 (Luciferase) 分析試劑購自美國 Packard。限制酵素購自 Boehringer 及 Vent 聚合酶購自新英格蘭 Biolabs。

細胞株及細胞培養條件

U2-OS (造骨癌瘤, 人類) 購自美國 ATCC。細胞擴展及以批次冷凍通過 (passage) 6 次。細胞於含 25 mM 葡萄糖、2 mM 葡糖胺或 4 mM L-丙胺醯基-L-穀胺醯胺、10% 胎牛血清之杜貝克

氏鷹氏培養基 (DMEM) 中在 5% CO₂ 培育。添加無鈣或鎂之磷酸鹽緩衝之食鹽水 (PBS)。所有細胞培養試劑均購自 Gibco (USA) 及 96 洞細胞培養盤購自 Wllach。

異質表現之質體架構

如 Ausubel (7) 所述般進行標準重組 DNA 技術。該蟲螢光素酶受體載劑 pGL5UAS (該純種系由 5 備份 GAL4 DNA 結合序列 5'-CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT-3' 所構成，選殖入 pGL3-啟動子 (Promega) 之 SacI/XhoI 位置)。該帶有 UAS 位置之 SacI/XhoI 片段使用鈍化重疊寡核苷酸架構。

所用之表現載劑視 pSG5 (Stragene) 而定。所有載劑含編碼 GAL4 之 DNA 結合區域 (編碼資料庫寄存號 P04386 之胺基酸位置 1-145) 之 EcoRI/NheI 片段，接著框架內融合至得自多瘤病毒 T 抗原之編碼核局部化序列之片段。該核局部化序列使用會產生 NheI/KpnI 黏著端 (5'-CTAGCGCTCCTAGAAGAAACGCAAGGTTGGTAC-3') 之鈍化之重疊寡核苷酸架構。得自人類及老鼠 PPAR α 及人類及老鼠 PPAR γ 之配位體結合區域如 KpnI/BamHI 片段般予以 PCR 擴增及於框架內選殖入 GAL4 DNA 結合區域及核局部化序列中。所用之所有質體架構物序列藉定序確認。

下列表現載劑用於過渡轉染：

載劑	編碼之 PPAR 亞型	序列參考 ¹
pSGGALhPPa	人類 PPAR α	S74349, nt 625-1530
pSGGALmPPa	鼠科 PPAR α	X57638, nt 668-1573
pSGGALhPPg	人類 PPAR γ	U63415, nt 613-1518
pSGGALmPPg	鼠科 PPAR γ	U09138, nt 652-1577

(33)

¹ 參考用以表現該配位體結合區域之資料庫登錄之核苷酸位置。

過渡轉染

得自通道數6之細胞冷凍原料予以解凍及擴展成通道數8後予以轉染。共融細胞予以胰蛋白酶化，洗滌及在270xg離心2分鐘而粒片化。細胞粒片再度懸浮於冷卻PBS中成細胞濃度約 18×10^6 細胞/毫升。添加DNA後，細胞懸浮液在冰上培育約5分鐘後，在230V、960 μ F於Biorad's Gene Pulser™中以0.5毫升批次電泳。於各批次0.5毫升細胞中添加總量50微克之DNA，包含25微克表現載劑、2.5微克受體載劑及22.5微克非特異DNA (pBluescrip, Stratagene)。

電泳後，細胞於不含酚紅之DMEM中稀釋至濃度320,000細胞/毫升及約25,000細胞/洞接種至96-洞盤中。為了回收細胞，接種之盤在37°C培育3-4小時後，添加測試化合物。於PPAR α 分析中，細胞培養物補充有樹脂-碳汽提之胎牛血清(FCS)以避免FCS中脂肪酸成分之背景活化作用。該樹脂-碳汽提之FCS如下述般產生：對500毫升加熱去活化之FCS而言，添加10克碳及25克Bio-Rad分析級陰離子交換樹脂200-400網目，及溶液在磁攪拌器上在室溫維持隔夜。隔天，使FCS離心及重複汽提程序4-6小時。第二次處理後，使FCS離心及使濾紙殺菌以移除剩餘之碳及樹脂。

分析程序

化合物於DMSO之原料溶液於主板中稀釋為適當濃度範圍。自該母板，使化合物於培養物培養基中稀釋獲得測試

(34)

化合物溶液供最終處置。

細胞培養基於各洞中調整至75微升量後，添加50微升測試化合物溶液。過渡轉染之細胞暴露至化合物中約24小時後，進行蟲螢光素酶偵測分析。就蟲螢光素酶分析而言，以手動於各洞中添加100微升分析試劑及盤放置約20分鐘以使細胞溶解。融胞後，於1420多洞計數器 (Victor，得自Wallach) 中測量蟲螢光素酶活性。

參考化合物

使用TZD派葛塔宗 (pioglitazone) 作為人類及老鼠PPAR γ 兩者活化作用之參考物質。使用5,8,11,14-二十碳四酸 (ETYA) 作為人類PPAR α 之參考物質。

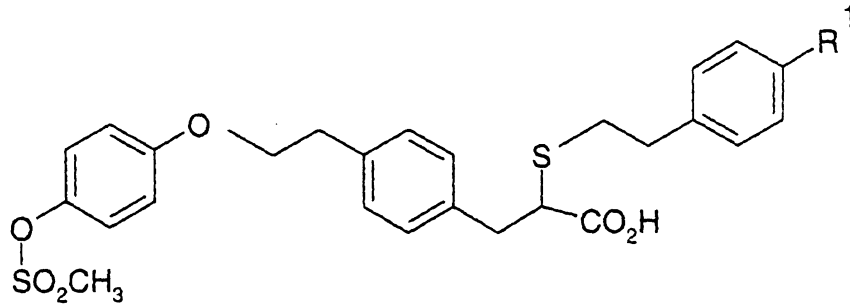
計算及分析

就計算EC₅₀值而言，建立濃度-效率曲線。所用之值係衍生自兩次或三次獨立測量之平均值 (減去背景平均值後) 及以對參考化合物所得之最大活化之百分比表示。該值對測試化合物濃度之對數作圖。藉數據點間之線性插入法評估EC₅₀值並計算達到參考化合物所得之最大活化之50%時所需之濃度。

式I化合物對PPAR α 之EC₅₀小於5微莫耳/升，及較佳化合物之EC₅₀小於1.0微莫耳/升。此外，本發明化合物展現改良之DMPK (藥物代謝及藥效性) 性質，例如其展現改良之體外代謝安定性。該化合物亦具有精確之毒物學輪廓。

肆、中文發明摘要

一種式 I 之化合物：

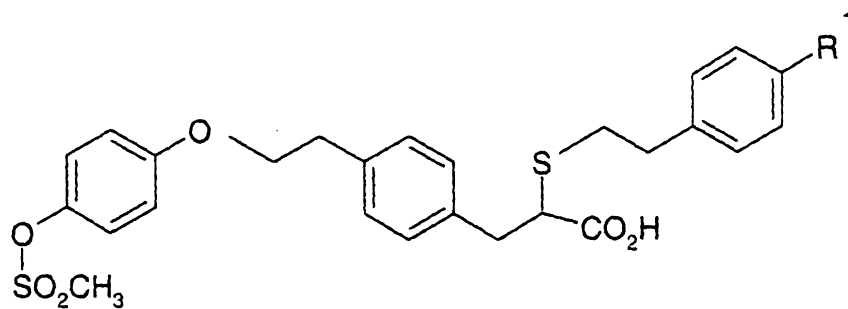


I

其中 R¹ 代表氯、氟或羥基，以及其光學異構物及消旋物以及其醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形、此化合物之製備方法、其用於治療臨床病況，包含無論是否與胰島素抗性有關之脂質障礙(不良血脂症)之利用性、其治療用途之方法及含其之醫藥組合物。

伍、英文發明摘要

A compound of formula I

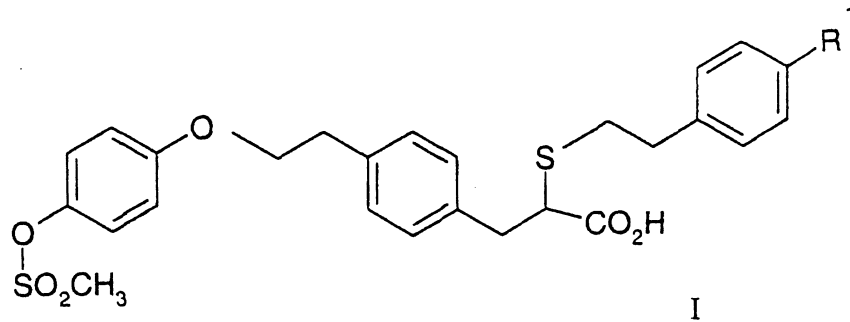


I

wherein R¹ represents chloro, fluoro or hydroxy as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof, to processes for preparing such compounds, to their the utility in treating clinical conditions including lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

拾、申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物，



其中 R¹ 代表氯、氟或羥基，以及其光學異構物及消旋物及醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形。

2. 一種化合物，係選自如下：

2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

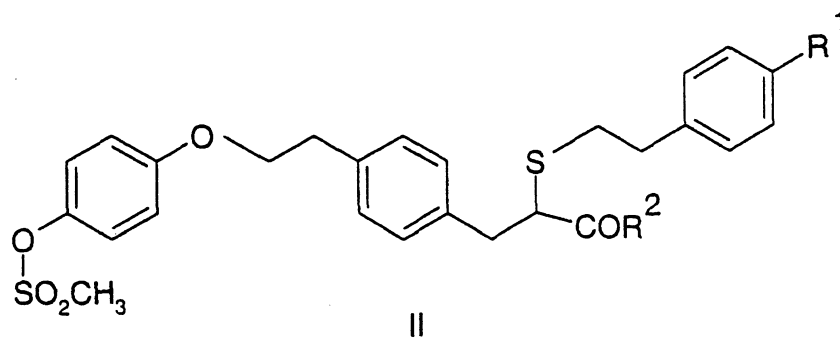
2- {[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；及

2- {[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]苯氧基}乙基)苯基]丙酸；

及其醫藥可接受鹽、前藥、溶劑化物及晶形。

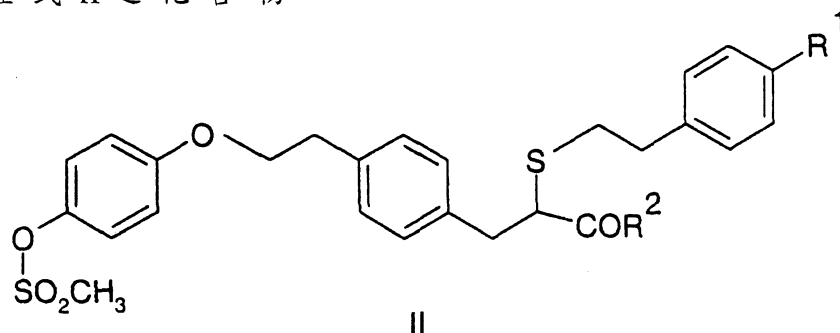
3. 一種 (-)-2- {[2-(4-氯苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]-苯氧基}乙基)苯基]丙酸化合物。
4. 一種 (-)-2- {[2-(4-羥基苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]-苯氧基}乙基)苯基]丙酸化合物。
5. 一種 2- {[2-(4-氟苯基)乙基]硫基}-3-[4-(2-{4-[(甲基磺醯基)氧基]-苯氧基}乙基)苯基]丙酸之 (R)-對映異構物或 (S)-對映異構物。

6. 一種醫藥調配物，包括如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物與醫藥可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑之混合物。
7. 一種醫藥調配物，包括如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物與醫藥可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑之混合物。
8. 一種治療或預防無論是否與胰島素抗性有關之脂質障礙(不良血脂症)之方法，包括對需此治療之哺乳類投予如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物。
9. 一種使用如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物用於製造供治療無論是否與胰島素抗性有關之脂質障礙(不良血脂症)之醫藥應用。
10. 一種製備式I化合物之方法，包括使式II化合物與去保護試劑反應：



其中 R^1 如前述定義及 R^2 代表羧屬羥基之保護基。

11. 一種式II之化合物，



其中 R¹ 如前述定義及 R² 代表羧屬羥基之保護基。

12. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與可用於治療與動脈硬化發展及進展有關之障礙如高血壓、高血脂症、不良血脂症、糖尿病及肥胖症之其他治療劑之組合。
13. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與其他 PPAR 調節劑之組合。
14. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與膽固醇降低劑之組合。
15. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與 HMG-CoA 還原酶抑制劑之組合。
16. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與阿托瓦斯達汀 (atorvastatin)、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、晶形或其前藥之組合。
17. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與羅蘇瓦斯達汀 (rosuvastatin) 或其醫藥可接受鹽之組合。
18. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物與 IBAT 抑制劑之組合。
19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組合物，其中該 IBAT 抑制劑係選自下列之一：
 - 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(羧基甲基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫醯乙基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]甲基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-羧基戊基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-2-氟苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-2-羥基乙基}胺基甲醯基)苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(乙氧基)(甲基)磷醯基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(羥基)(甲基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)苄基]胺

基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-甲硫基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(乙基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)-4-羥基苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(羥基)磷醯基]乙基}胺基甲醯基)-4-羥基苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-甲基亞磺醯基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯

基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-硫醯基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲

醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-羥基-1-(3,4-二羥基苯基)丙-2-基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羥基己基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；及

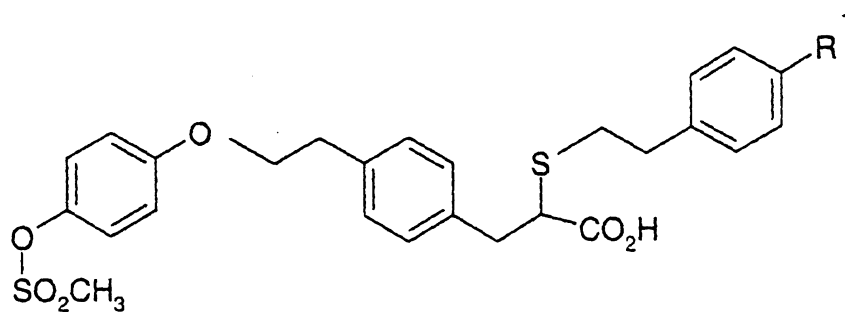
1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羥基己基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I