

200902508

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；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：97107941

C07D 277/34 (2006.01)

※ 申請日期：97.3.06

※IPC 分類：C07D 263/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/426

作為雌激素相關之受體- α 調節劑之經取代的苯氧基四氫噻唑二酮類

A61K 31/421

SUBSTITUTED PHENOXY THIAZOLIDINEDIONES AS ESTROGEN

RELATED RECEPTOR- α MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 稷：(中文/英文)

比利時/ BELGIUM

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 高麥克/GAUL, MICHAEL
2. 金亞歷/KIM, ALEXANDER
3. 李立立/SEARLE, LILY LEE
4. 裴雷蒙/PATCH, RAYMOND
5. 任慈沛/RENTZEPERIS, DIONISIOS
6. 徐國章/XU, GUOZHANG

7. 朱熹鎮/ZHU, XIZHEN

國 籍：(中文/英文)

1.-5.均為美國/U.S.A.

6.為中國大陸/CHINA

7.為加拿大/CANADA

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：

美國；西元 2007 年 03 月 07 日；60/893,453

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。

7. 朱熹鎮/ZHU, XIZHEN

國 籍：(中文/英文)

1.-5.均為美國/U.S.A.

6.為中國大陸/CHINA

7.為加拿大/CANADA

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：

美國；西元 2007 年 03 月 07 日；60/893,453

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：

相互參照之相關申請案

本申請案主張美國臨時申請案第 60/893,453 號(2007 年 3 月 7 日提出)之利益，其於本文中一併作為參考。

5

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某些新穎化合物、用於製備其化合物、組成物、中間產物及衍生物之方法、與用於治療例如癌症，關節炎，炎症性氣管性疾病、及代謝性異常之症狀。更具體而言，本發明化合物為雌激素相關受體 α (ERR- α)調節劑，用於治療、改善、預防或抑制經 ERR- α 活性調控之疾病狀態、異常及症狀之進展。

【先前技術】

核受體為轉錄因子超家族之成員，此家族之成員共有結構上之相似性，並調節不同的一套生物效果(Olefsky, J. M. J. Biol. Chem. 2001, 276(40), 36863-36864)。配位體活化或抑制這些涉及代謝、分化及複製之控制基因的轉錄因子(Laudet, V. and H. Gronmeyer. The Nuclear Factbooks. 2002, San Diego : Academic Press)。目前，人類基因組計畫已確定此家族約 48 個成員，且同族配位體已被確定約其中之 28 個(Giguere, V. Endocrine Rev. 1999, 20(5), 689-725)。此蛋白質家族由模數結構功能域組成，其可與

家族成員交替而不會失去功能。典型核受體含有高變 N 端、保留 DNA 結合功能域(DBD)、鉸鏈區、及保留配位體結合功能域(LBD)。DBD 之功能為標定受體至特定 DNA 序列(NHR 反應元件或 NREs)，且 LBD 之功能為辨識出其同族配位體。在核受體之序列中，有區域涉及轉錄活化。

5 AF-1 功能域位於 N 端，且本質上活化轉錄(Rochette-Egly, C. et al. Cell 1997, 90, 97-107；Rochette-Egly, C. et al. Mol. Endocrinol. 1992, 6, 2197-2209)，同時 AF-2 功能域被嵌進 LBD，且其轉錄活化為配位體依賴性(Wurtz, J.M. et al. Nat. Struct. Biol. 1996, 3, 87-94)。核受體可以單體、均二聚物或異二聚物存在，且結合於直接或倒置核苷酸重複區(Laudet and Gronmeyer, 2002；Aranda, A. and A. Pascual. Physiol. Rev. 2001, 81(3), 1269-1304)。

10 此家族成員以活化或抑制基本生物狀態存在。基因活化之基本機制包括共調節蛋白質之配位體依賴性替換，這些共調節蛋白質被稱為共活化子或共抑制子(McKenna, L.J. et al. Endocrine Rev. 1999, 20, 321-344)。在抑制狀態之核受體被結合至其 DNA 反應元件，並與補充組蛋白去乙醯酶(HDACs)之共抑制子蛋白質有關(Jones, P.L. and Y.B. Shi. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2003, 274, 237-268)。在促進劑存在下，共抑制子與共活化子交替，其依次補充轉錄因子，聚集進入 ATP 依賴性染色質-重塑複合物。組蛋白被高乙醯化，引起染色質單體攤開，並減低抑制。AF-2 功能域扮演配位體依賴性分子轉換，用於共調節蛋白質之

交替。在促進劑存在下，AF-2 功能域受到構造的變化，且於 LBD 上存在一表面與共活化子蛋白質交互作用。在促進劑不存在或拮抗劑存在下，AF-2 功能域存在一表面，其促進與共抑制子蛋白質交互作用。LBD 上用於共活化子及共抑制子之交互作用表面重疊，並對於基因活化或抑制提供一保存分子機制，其經由此轉錄因子家族成員負責(Xu, H.E. et al. *Nature* 2002, 415 (6873), 813-817)。

調控核受體生物活性之天然配位體已被鑑定約已知核受體之一半，對於未被鑑定之天然配位體之受體被稱為“孤兒受體”。與孤兒受體相互作用之配位體或化合物的發現將加速理解核受體在生理學及疾病上扮演之角色，並使新的治療方法容易進行，雌激素相關受體(ERRs)組成這些受體的次類別，其中尚無配位體被鑑定。

ERR- α (亦已知為 ERR-1)為一孤兒受體，其為孤兒核受體(ERR- α 、 β 、 γ)之雌激素受體相關次家族的三種經鑑定成員之第一種。ERR 次家族與雌激素受體(ER- α 及 ER- β)有關，ERR- α 及 ERR- β 系首先經由低嚴苛度雜交篩選分離(Giguere, V. et al. *Nature* 1988, 331, 91-94)，隨後發現ERR- γ (Hong, H. et al. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 22618-22626)。ERRs 及 ERs 在其 DBDs 中被觀察到共有最高同源之序列相似性，約 60%，且皆與傳統之 DNA 雌激素反應原件交互作用。近來生化證據建議，ERRs 及 ERs 共有標的基因，包括 pS2、乳鐵蛋白、芳香酶及骨調素(osteopontin)，並共有共調節劑蛋白(Giguere, V. *Trends in*

Endocrinol. Metab. 2002, 13, 220-225 ; Vanacker, J.M. et al. EMBO J. 1999, 18, 4270-4279 ; Kraus, R.J. et al. J. Biol. Chem. 2002, 272, 24286-24834 ; Hong et al., 1999 ; Zhang, Z. and C.T. Teng. J. Biol. Chem. 2000, 275, 20387-20846)。因此，ERR 主要功能之一為調節雌激素反應基因之反應。類固醇荷爾蒙雌激素之效力最初在乳房、骨骼及子宮內膜被調整。因此，可與 ERRs 交互作用之化合物的確認應提供治療骨格相關疾病、乳癌及生殖上之利益。

ERR- α 顯示存在於一般及乳癌組織(Ariazi, E.A. et al. Cancer Res. 2002, 62, 6510-6518)。已有報告 ERR- α 在一般乳房組織之主要功能為一種雌激素反應基因之抑制劑，在乳癌或非雌激素反應之細胞株(ER- α 陰性)中，ERR- α 已被報告為一種活化狀態(Ariazi et al., 2002)。因此，與 ERR- α 交互作用之化合物對於治療 ER- α 陰性之乳癌及對於傳統抗雌激素治療無反應者可為一種有用之藥劑，或對於抗雌激素反應乳癌可使用作為添加劑，這些藥劑可經由在這些特定組織中降低 ERR- α 之生物活性而作為拮抗劑。

許多更年期後婦女感受到骨質疏鬆症，其為一種由雌激素產生減少所造成之症狀，降低雌激素程度造成骨質流失增加(Turner, R.T. et al. Endocrine Rev. 1994, 15(3), 275-300)。在骨質生長之合成代謝效果上，對於患有骨質疏鬆症之更年期後病患的雌激素管理已被關注(Pacifci, R. J. Bone Miner. Res. 1996, 11(8), 1043-1051)，但分子機制仍未知，因為雌激素之作用被典型地調控時，在 ER- α 及 ER- β

剃除之動物具有較少的骨骼缺陷(Korach, K. S. Science 1994, 266, 1524-1 527 ; Windahl, S.H. et al. J. Clin. Invest. 1999, 104(7), 895-901)。ERR- α 在骨骼中的表現被雌激素所調控(Bonnelye, E. et al. Mol. Endocrin. 1997, 11, 905-916 ; Bonnelye, E. et al. J. Cell Biol. 2001, 153, 971-984)。ERR- α 於在成骨細胞分化階段期間被維持，在大鼠頭頂骨成骨細胞中 ERR- α 之過度表現(一種骨細胞分化之公認模式)造成骨小結形成增加，同時大鼠頭頂骨成骨細胞以 ERR- α 反義抑制(antisense)處理，造成骨小結形成減少。ERR- α 亦調節骨調素，其為一種相信被包含於骨基質形成中之蛋白質。因此，可經由增加其活性而調節 ERR- α 之化合物對於骨質密度再生可具有合成代謝效果，並且提供益處於現行防止骨質流失但無合成代謝效果之方法。此類化合物可經由二種可能機制增加受體活性：i)增強受體與蛋白質之結合，該蛋白質增強其活性或改善受體安定性；及 ii)增加細胞內受體濃度及其隨後之活性。相反地，關於造成不正常骨生長之骨疾病，與 ERR- α 作用並減少其生物活性之化合物可提供經由延緩骨生長而治療這些疾病之利益，受體與共活化劑蛋白質結合的拮抗作用減少受體之活性。

ERR- α 亦存在於心臟、脂肪及肌肉組織，且形成具有 PGC-1 共活化劑家族之轉錄活性複合物，共活化劑影響能量恆定性、粒線體之生源、肝臟葡萄糖生成作用及調節關於脂肪酸 β -氧化之基因(Kamei, Y. et al. Proc. Natl. Acad.

Sci. USA 2003, 100(21), 12378-12383)。ERR- α 調節中鏈醯基輔酶 A 去氫酶(medium chain acyl-CoA dehydrogenase；MCAD)啟動子之表現，中鏈醯基輔酶 A 去氫酶為一種有關脂肪酸 β -氧化起始反應之基因，其被相信在脂肪組織中 5
ERR- α 經由 MCAD 之調節而調節能量消耗(Sladek, R. et al. Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 5400-5409；Vega, R.B. and D.P. Kelly. J. Biol. Chem. 1997, 272, 31693-31699)。在大鼠頭頂
10 骨成骨細胞中之反義抑制表現上，除了抑制骨小結形成之外，亦有增加包括 aP2 及 PPAR- γ 之脂肪細胞分化標幟(Bonnelye, E. et al. Endocrinology 2002, 143, 3658-3670)。近來，ERR- α 削除模式已被描述，相對於野生型呈現降低的脂肪質量，且 DNA 片段分析資料指出，基因表現程度的改變涉及脂肪生成及能量代謝(Luo, J. et al. Mol. Cell. Biol. 2003, 23(22), 7947-7956)。最近，顯示 ERR- α 調節內 15 皮細胞氧化氮合成酶之表現，其為一種對於動脈硬化具有保護機制之基因(Sumi, D. and L.J. Ignarro. Proc Natl. Acad. Sci. 2003, 100, 14451-14456)。生化證據支持 ERR- α 涉及代謝恆定性及細胞分化成脂肪細胞。因此，與 ERR- α 作用之化合物可影響能量恆定性，故可提供一種對於治療肥胖症及關於疾病適應症之代謝性徵候群的利益，包括動脈硬化 20 及糖尿病(Grundy, S.M. et al. Circulation 2004, 109(3), 433-438)。

Lion Bioscience AG 已揭示某些吡唑衍生物作為
ERR- α 結抗劑之用途，以治療癌症、骨質疏鬆、肥胖症、

脂質異常及心血管疾病，及用於調節生育力(歐洲公開之專利申請案 1398029)。

對於新的 ERR- α 反向激動劑(inverse agonist)有持續性需求，且對於用於治療以下症狀之 ERR- α 反向激動劑亦有需求，該症狀包括，但不限於骨相關性疾病、骨形成者、乳癌(包括抗雌激素治療無反應者)、軟骨形成、軟骨損傷、軟骨喪失、軟骨退化、軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、溶解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化病、Paget 氏症、風濕性泛肌肉痛、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、傳染性關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎、幼年關節炎、Reiter 氏徵候群、反覆緊迫性損傷、牙周病、慢性炎症性氣管疾病、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、代謝性徵候群、肥胖症、能量恆定性異常、糖尿病、脂質異常、心血管疾病、動脈粥狀硬化、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。

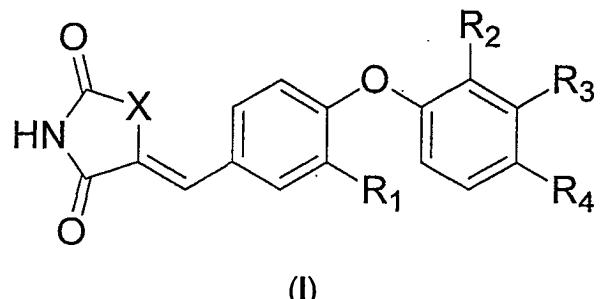
【發明內容】

發明摘述

在許多具體實施例中，本發明提供一種使用作為例如 ERR- α 反向激動劑之新穎化合物，製備此類化合物之方法、含一或多種此類化合物之醫藥組成物、製備含一或多種此類化合物之醫藥組成物之方法、及此類化合物或醫藥組成物於製造治療、預防、抑制或改善一或多種與 ERR- α

有關疾病的藥劑上之用途。

本發明之一觀點特徵在於一種式(I)化合物，



其中

R_1 為鹵素、可選擇經取代 C_{1-4} 烷基、可選擇經取代 C_{1-4} 烷氨基、或羥基；

R_2 選自經鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、氟基、鹵素、 $-C(O)NH_2$ 、及 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成芳基，該芳基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；

10 R_3 為 H、或者是 R_3 與 R_2 連接在一起形成芳基，該芳基
與 R_3 及 R_2 連接之苯環稠合；

R₄ 為鹵素、氰基、-C≡CH、經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、或-S(O₂)-C₁₋₄ 烷基；及 X 為 S 或 O；

15 或其光學異構物、對映體、非鏡像異構物、順反式異構物、外消旋物、前藥或醫藥可接受性鹽類。

本發明另一觀點的特徵在於一種含至少一種式(I)化合物及至少一種醫藥可接受性載劑之醫藥組成物。

本發明之特徵亦為一種以治療上有效量之至少一種式(I)化合物製造藥劑之用途，該藥劑用於治療罹患或被診斷出經ERR- α 活性調節之疾病、異常或症狀之病患，此疾

病、異常或症狀可包括骨相關性疾病、骨形成者、乳癌(包括抗雌激素治療無反應者)、軟骨形成、軟骨損傷、軟骨喪失、軟骨退化、軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、溶解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化病、Paget 氏症、風濕性泛肌肉痛、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、傳染性關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎、幼年關節炎、Reiter 氏徵候群、反覆緊迫性損傷、牙周病、慢性炎症性氣管疾病、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、代謝性徵候群、肥胖症、能量恆定性異常、糖尿病、脂質異常、心血管疾病、動脈粥狀硬化、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。該式(I)化合物之治療上有效量可約為 0.1 毫克/日至約 5000 毫克/日。

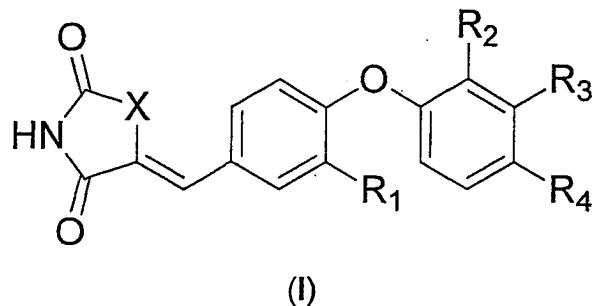
本發明另一特徵為一種製備含混合任何式(I)化合物與醫藥可接受性載劑之醫藥組成物的方法。

本發明另外之具體化及優點將由以下詳細之討論、流程圖、實施例及申請專利範圍呈現。

發明之詳細說明

本發明係關於新穎 ERR- α 調節劑及其組成物，用於治療、改善、預防或抑制許多症狀，包括(但不限於)癌症、關節炎、炎症性氣管疾病、骨相關性疾病、代謝性異常、及其相關徵狀或併發症。

本發明之一觀點特徵在於一種式(I)化合物，



其中

R_1 為鹵素、可選擇經取代 C_{1-4} 烷基、可選擇經取代 C_{1-4} 烷氧基、或羥基；

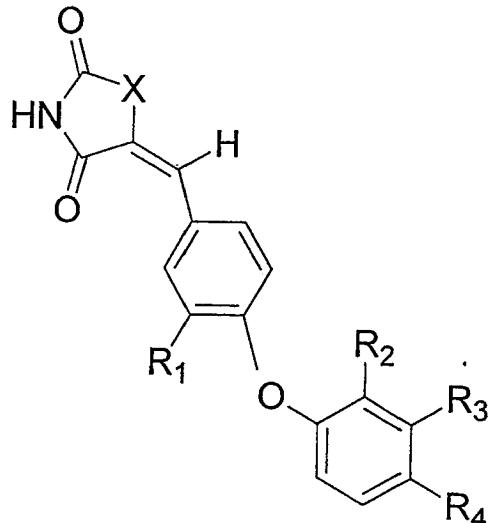
R_2 選自經鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、氰基、鹵素、 $-C(O)NH_2$ 、及 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成芳基，該芳基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；

R_3 為 H、或者是 R_3 與 R_2 連接在一起形成芳基，該芳基與 R_3 及 R_2 連接之苯環稠合；

10 R₄ 為鹵素、氰基、-C≡CH、經鹵素取代之 C₁₋₃ 烷基、
-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、或-S(O₂)-C₁₋₄ 烷基；及
X 為 S 或 O；

或其光學異構物、對映體、非鏡像異構物、順反式異構物、外消旋物、前藥或醫藥可接受性鹽類。

15 特別是，本發明包括一種式(I)化合物之順反式異構物，其具有下列結構：



明確而言，R₁ 為 OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、F、Cl、或 Br。更明確而言，R₁ 為-O-CH₃ 或-O-CH₂CH₃。在一具體實施例中，R₁ 為-O-CH₃。

明確而言，R₂ 為 CF₃、-C(O)NH₂、CN、-C(O)O-CH₃、Cl 或 Br。

明確而言，R₃ 為 H。

明確而言，R₂ 與 R₃ 連接在一起形成苯基，該苯基與 R₂ 及 R₃ 連接之苯環稠合。

明確而言，R₂ 為 CF₃，且 R₃ 為 H，或者是 R₂ 與 R₃ 連接在一起形成苯基，該苯基與 R₂ 及 R₃ 連接之苯環稠合。

明確而言，R₄ 為 Br、氟基、CF₃、-C≡CH、-C(O)O-CH₃、-C(O)NH₂、或-S(O₂)-CH₃。更明確而言，R₄ 為氟基、-C(O)O-C₃、或-C(O)NH₂。

明確而言，X 為 S。

明確而言，本發明包括一種式(I)化合物，其中 R₁ 為 OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、F、Cl、或 Br； R₂ 為 CF₃、-C(O)NH₂、CN、-C(O)O-CH₃、Cl 或 Br；或

者是， R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；

R_3 為 H，或者是， R_3 與 R_2 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_3 及 R_2 連接之苯環稠合；

5 R_4 為 Br、氰基、 CF_3 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-CH_3$ ；及

X 為 S；

或其光學異構物、對映體、非鏡像異構物、外消旋物、順反式異構物、前藥或醫藥可接受性鹽類。

10 更明確而言，本發明包括一種式(I)化合物，其中

R_1 為 C_{1-2} 烷氧基；

R_2 為 CF_3 ；或者是， R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；

15 R_3 為 H，或者是， R_3 與 R_2 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_3 及 R_2 連接之苯環稠合；

R_4 為 氰基、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-CH_3$ ；及

X 為 S。

在一具體實施例中，本發明為一種式(I)化合物，其中

20 R_1 為 $-O-CH_3$ ；

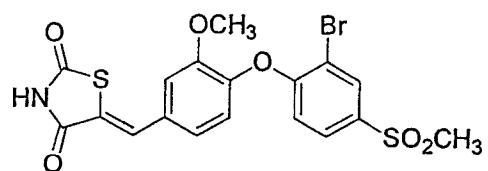
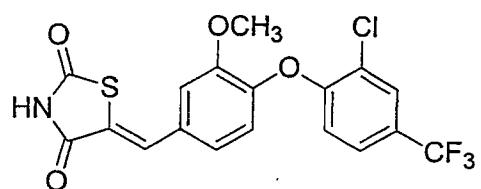
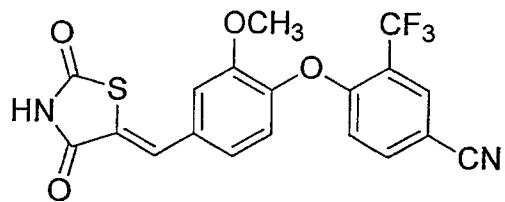
R_2 為 CF_3 ；

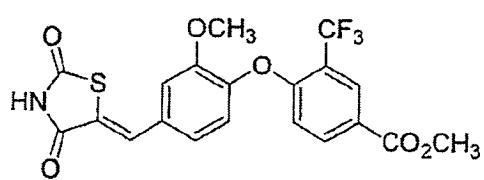
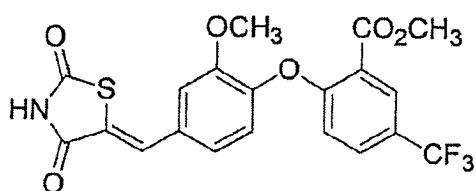
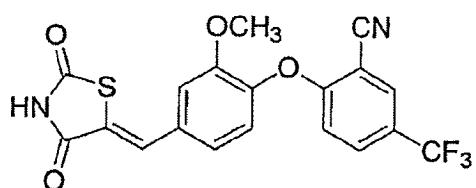
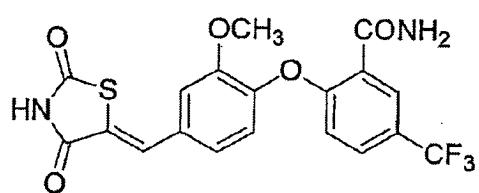
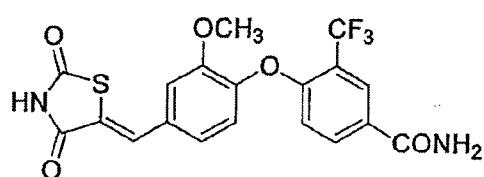
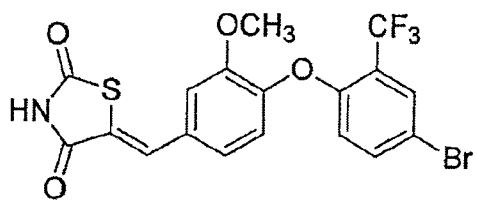
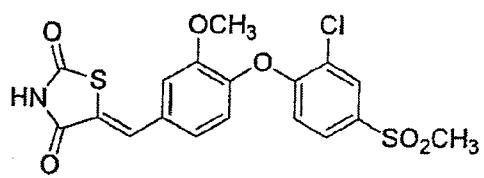
R_3 為 H；

R_4 為 氰基；及

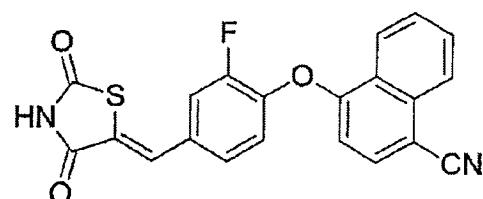
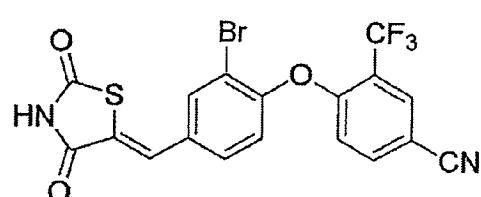
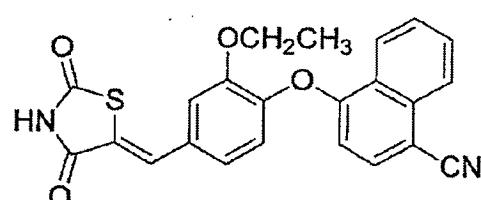
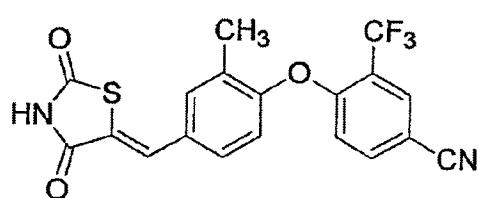
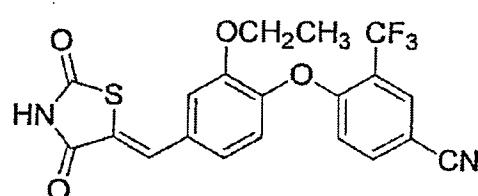
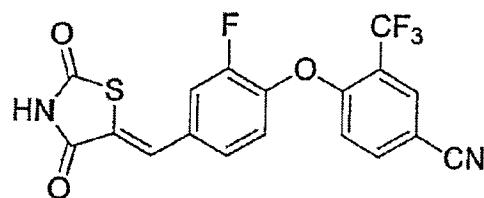
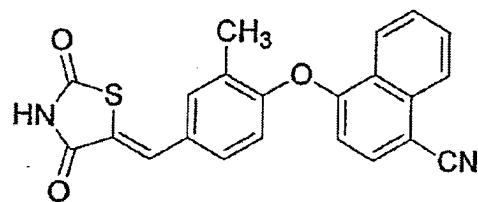
X 為 S。

本發明之具體實施例所提供之化合物係選自：

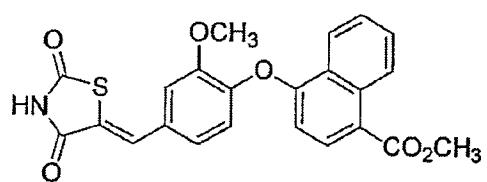
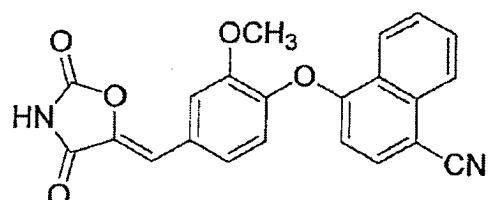
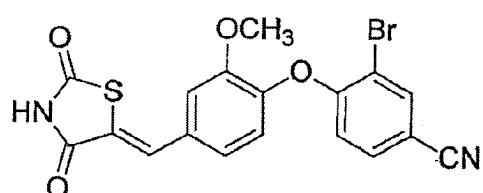
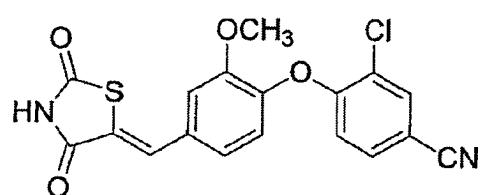
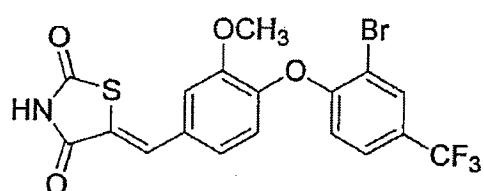
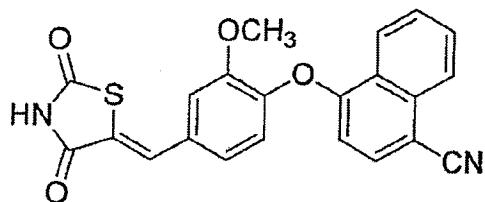
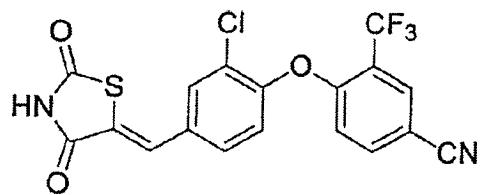


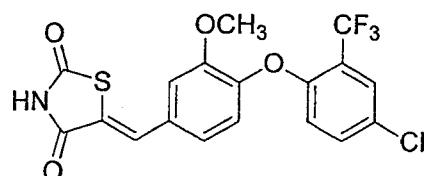
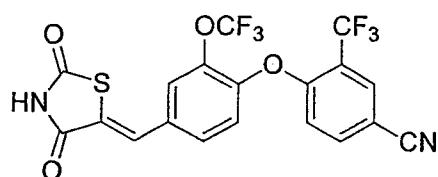
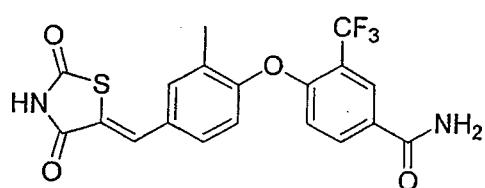
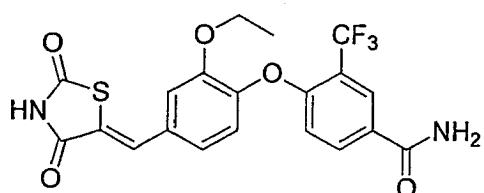
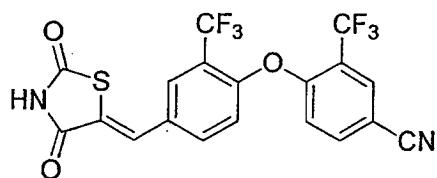
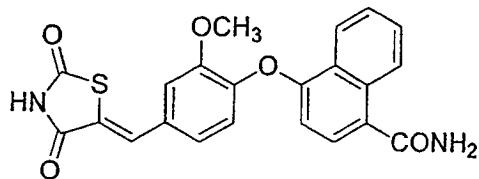


200902508

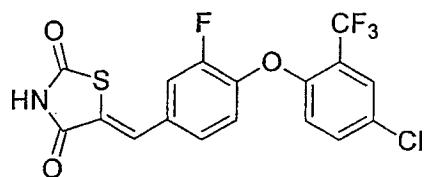


200902508

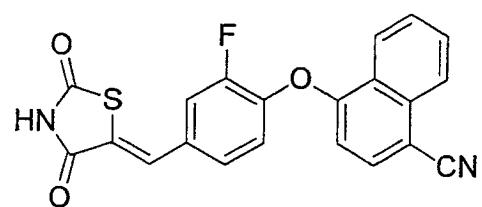
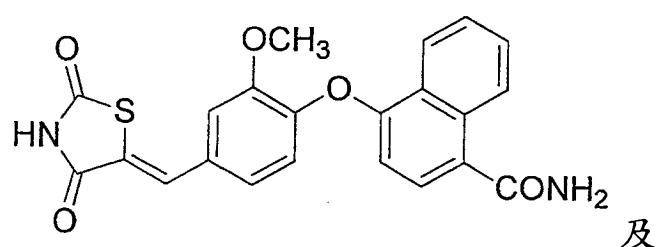
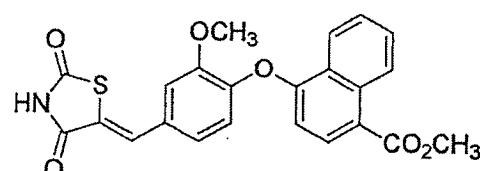
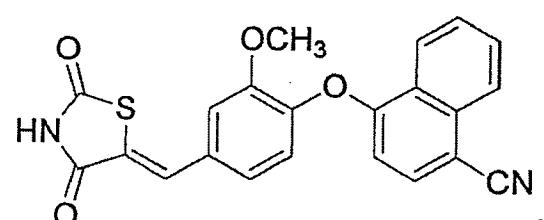
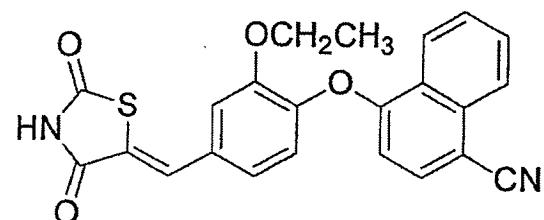
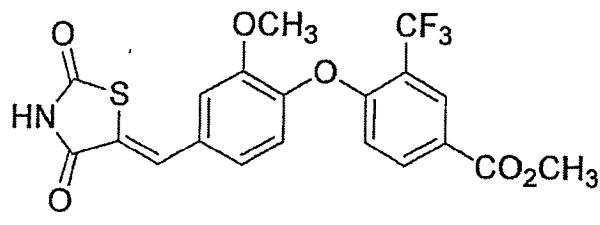
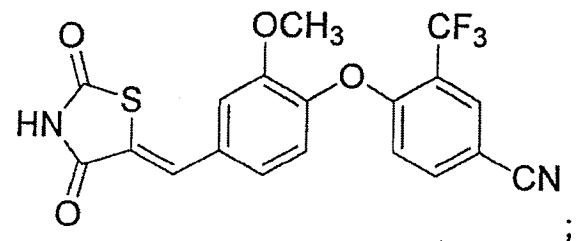




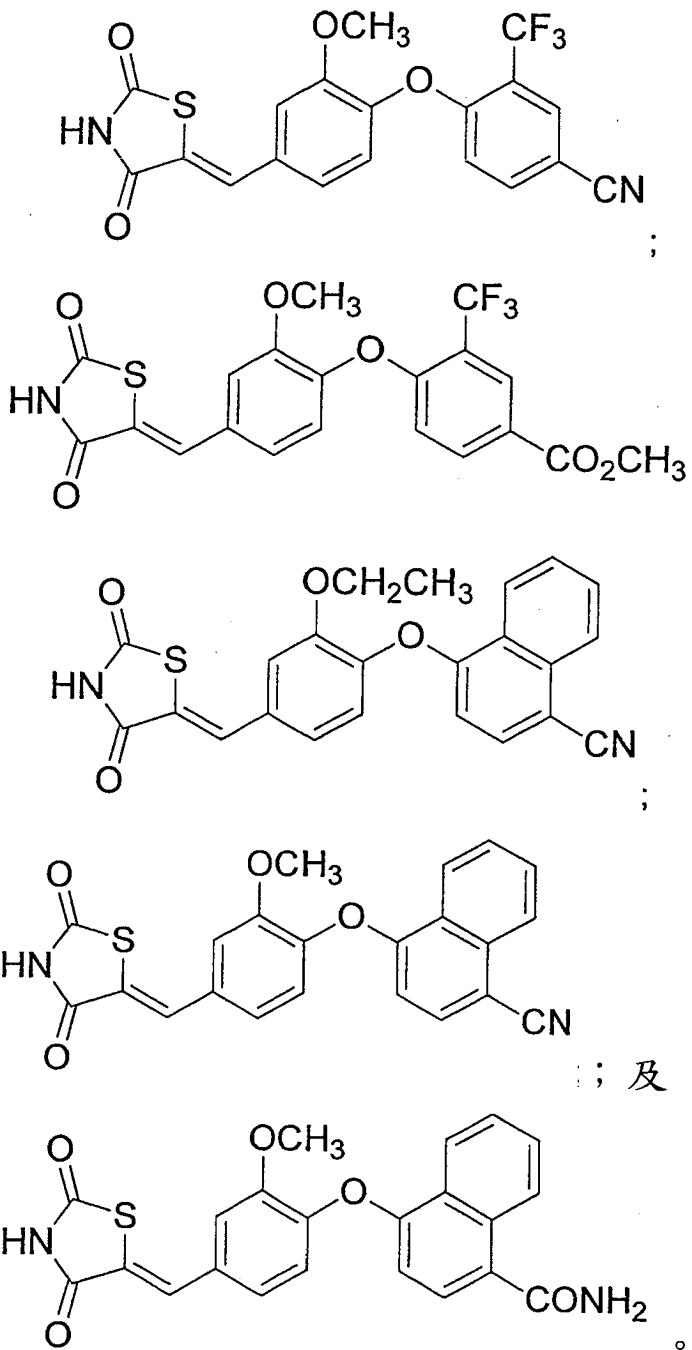
及



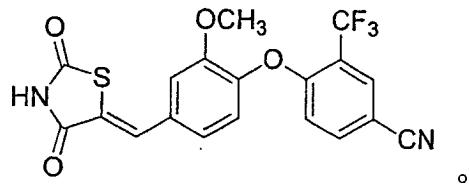
具體而言，本發明提供一種選自下列之化合物：



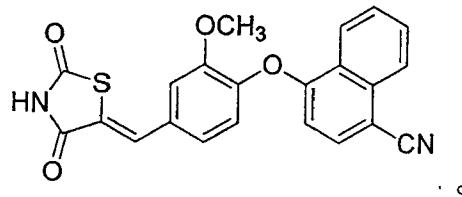
更具體而言，本發明提供一種選自下列之化合物：



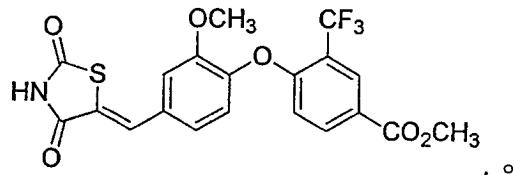
具體而言，本發明提供一種化合物：



具體而言，本發明提供一種化合物：

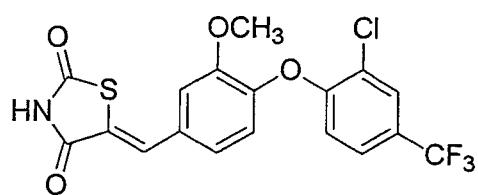
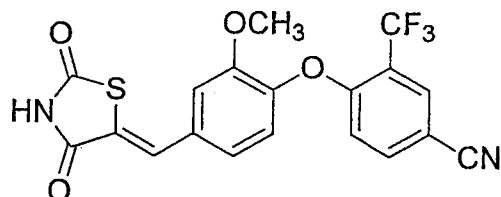


具體而言，本發明提供一種化合物：

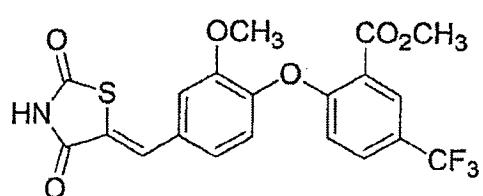
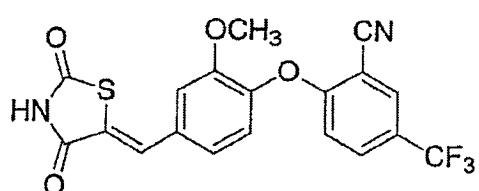
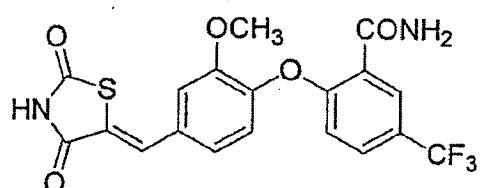
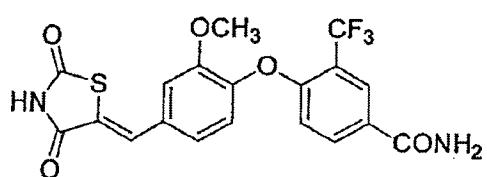
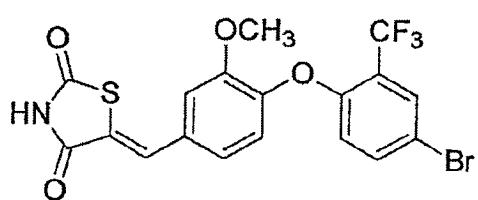
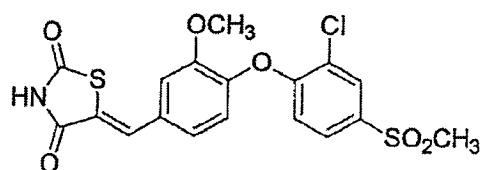
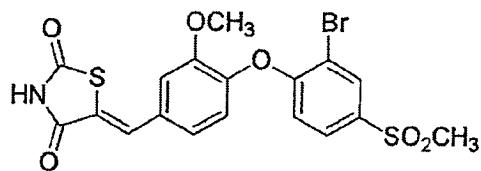


5

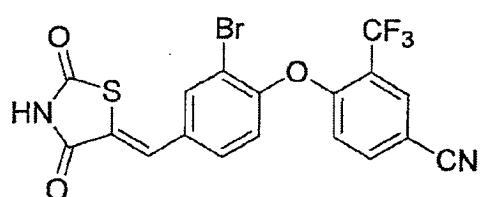
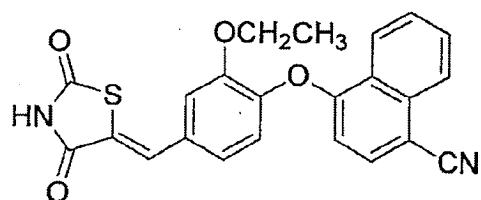
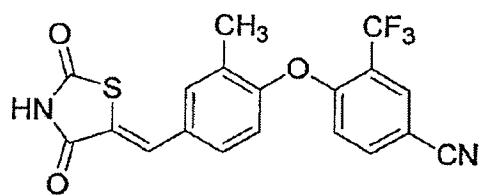
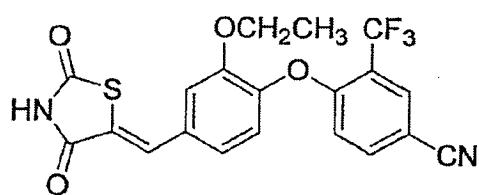
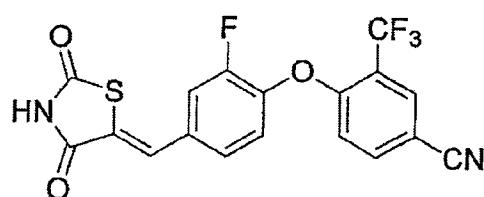
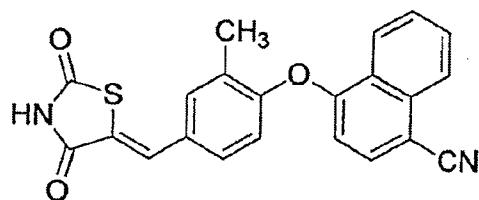
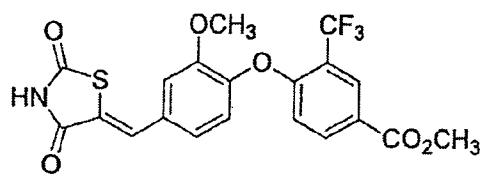
本發明另一觀點之特徵為一種醫藥組成物，其包含至少一種式(I)化合物及至少一種醫藥可接受性載劑。明確而言，本發明之醫藥組成物可進一步包含至少一種添加劑、藥物、藥劑、抗體及/或抑制劑，用於治療、改善或緩和ERR- α 調節之疾病。更明確而言，本發明醫藥組成物包含10
一選自下列之化合物：



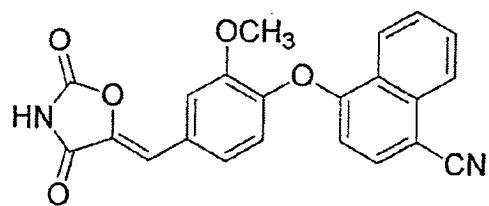
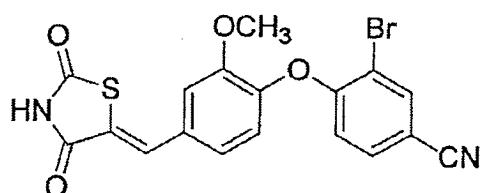
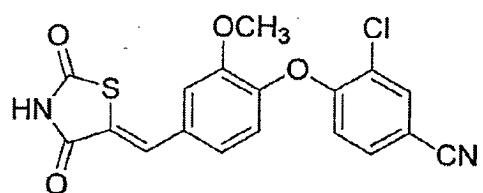
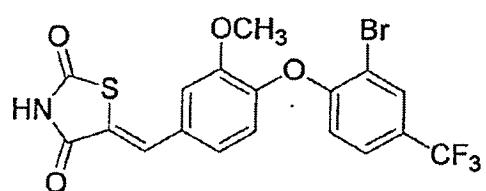
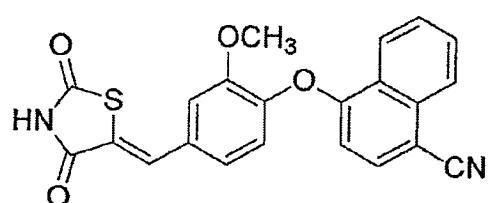
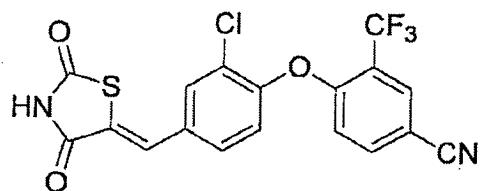
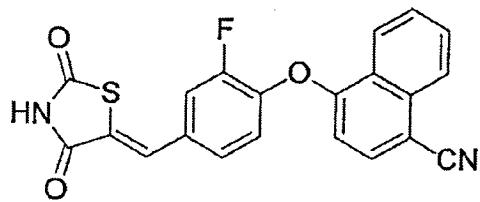
200902508

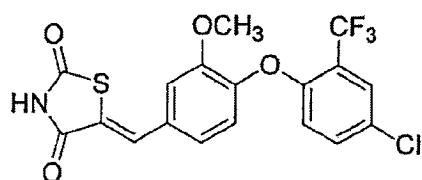
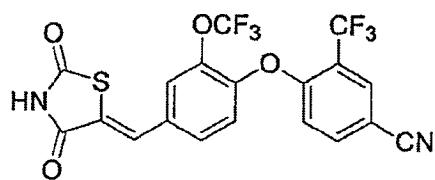
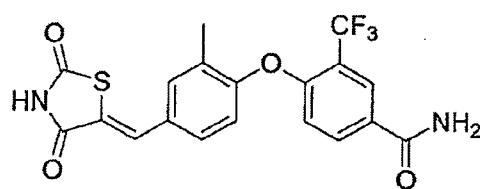
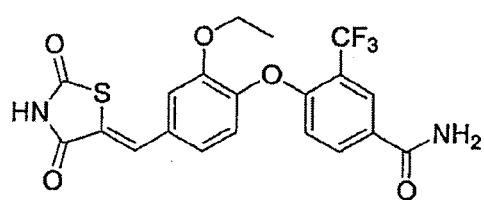
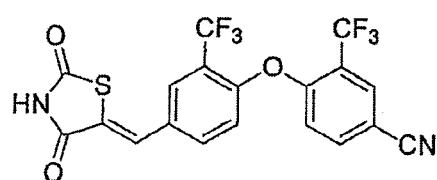
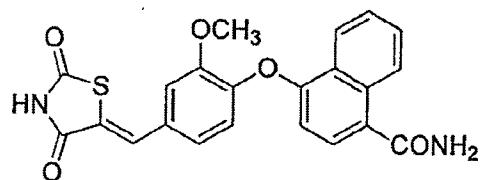
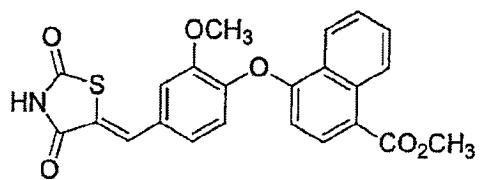


200902508

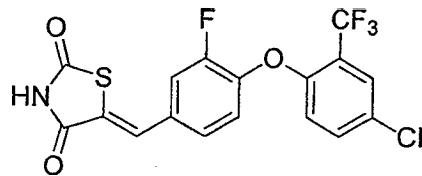


200902508

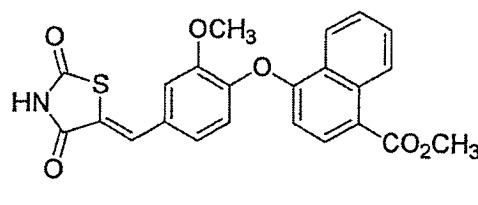
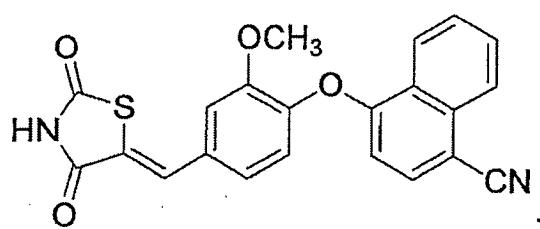
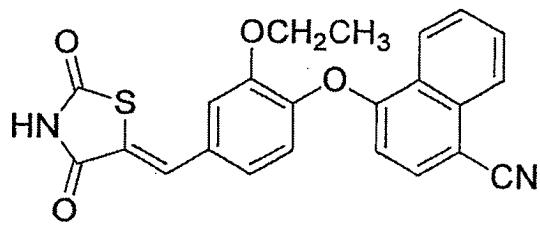
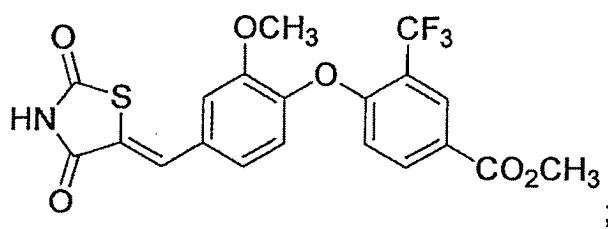
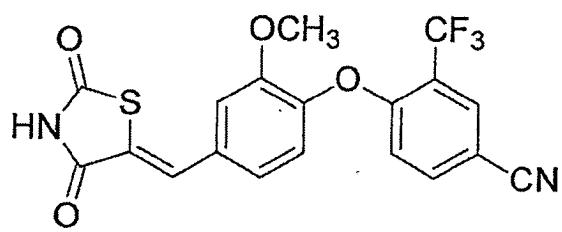


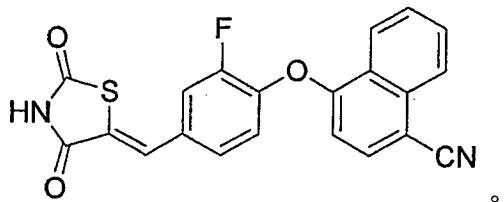
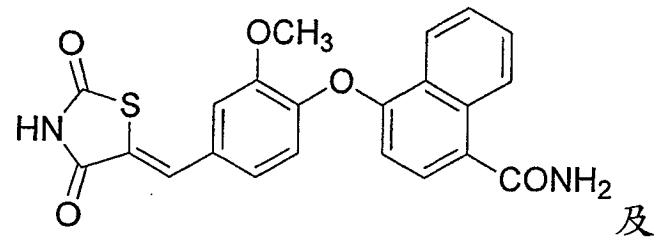


及



列之化合物：





本發明之特徵亦為一種以治療上有效量之至少一種式

5 (I)化合物製備藥劑之用途，該藥劑用於治療罹患或被診斷出經 ERR- α 活性調節之疾病、異常或症狀之病患，

本發明之特徵亦為一種以治療上有效量之至少一種式

10 (I)化合物製備藥劑之用途，該藥劑用於所需病患預防或緩和 ERR- α -調節之症狀的進展。

本發明之特徵亦為一種以治療上有效量之至少一種式

15 (I)化合物製備藥劑之用途，該藥劑用於所需病患治療前糖尿病症狀。

此類疾病、異常或症狀可包括骨相關性疾病、骨形成者、乳癌(包括抗雌激素治療無反應者)、軟骨形成、軟骨喪失、軟骨退化、軟骨損傷、軟骨損傷、軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、溶解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化病、Paget 氏症、風濕性泛肌肉痛、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、傳染性關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎、幼年關節炎、Reiter 氏徵候群、反覆緊迫性損傷、牙周病、慢性炎症性氣管疾病、慢性支

氣管炎、慢性阻塞性肺病、代謝性徵候群、肥胖症、能量恆定性異常、糖尿病、脂質異常、心血管疾病、動脈粥狀硬化、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。

根據本發明之一觀點，所揭示之化合物及組成物用於
5 下列相關症狀及疾病之徵狀改善、治療及/或疾病進展之抑制：骨相關性疾病、骨形成、軟骨形成、軟骨喪失、軟骨退化、軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、溶解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化病、Paget 氏症、風濕性泛肌肉痛、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、傳染性關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎、幼年關節炎、Reiter 氏徵候群、及反覆緊迫性損傷。

根據本發明另一觀點，所揭示之化合物及組成物用於
10 下列相關症狀及疾病之徵狀改善、治療及疾病進展之減緩及/或抑制：牙周病、慢性炎症性氣管疾病、慢性支氣管炎、及慢性阻塞性肺病。

根據本發明另一觀點，所揭示之化合物及組成物用於
15 乳癌之徵狀改善、治療及疾病進展之減緩及/或抑制。

根據本發明另一觀點，所揭示之化合物及組成物用於
20 下列相關症狀及疾病之徵狀改善、治療及疾病進展之減緩及/或抑制：代謝性徵候群、肥胖症、能量恆定性異常、糖尿病、脂質異常、心血管疾病、動脈粥狀硬化、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。

明確而言，本發明之特徵為一種藥劑之用途，該藥劑

含有治療上有效量之(a)至少一種式(I)化合物，其與(b)至少一種添加劑合併投與，該添加劑選自第二ERR- α 反向激動劑、ERR- α 拮抗劑、葡萄糖激酶(glucokinase)調節劑、抗糖尿病藥劑、抗肥胖症藥劑、脂質降低藥劑、抗栓塞藥劑、直接凝血抑制劑、及降血壓劑，該投與可為任何順序。更明確而言，(b)中之添加劑為一種不同於(a)中化合物之第二ERR- α 反向激動劑。更明確而言，(b)中之添加劑為一種抗肥胖症藥劑，選自CB1拮抗劑、單胺回收抑制劑、及脂肪酶抑制劑。更明確而言，(b)中添加劑選自利莫那班(rimonabant)、諾美婷(sibutramine)及羅氏鮮(orlistat)。

本發明之特徵亦為一種用於治療或抑制一或多種經ERR- α -調節之症狀的方法，該方法包含投與所需治療之病患醫藥上有效量之本發明組成物。

本發明另一具體實施例提供一種用於製造含混合任何式(I)化合物及醫藥可接受性載劑之醫藥組成物的方法。

本發明之特徵亦為包括，但不限於一或多種揭示之化合物、及醫藥可接受性載劑或賦形劑之醫藥組成物。

在本發明另一具體實施例中，治療上有效量之至少一種式(I)化合物用於製備一種治療或改善所需治療病患的經ERR- α -調控之症狀的藥劑，其中該治療上有效量之式(I)化合物約為0.1毫克/劑量至約5克/劑量。具體而言，治療上有效量之式(I)化合物約為0.5毫克/劑量至約1000毫克/劑量。更明確而言，治療上有效量之式(I)化合物約為1毫克/劑量至約100毫克/劑量。在本發明另一具體實施例中，

5

式(I)化合物之每日劑量數為 1 至 3 劑量。在本發明另一具體實施例中，該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.001 毫克/公斤/日至約 30 毫克/公斤/日。更明確而言，該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.01 毫克/公斤/日至約 2 毫克/公斤/日。

10

在本發明另一具體實施例中，將治療上有效量之至少一種式(I)化合物，用於製備一種減緩或抑制所需治療病患的經 ERR- α -調控之症狀進展的藥劑，其中該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。明確而言，治療上有效量之式(I)化合物約為 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。在本發明另一具體實施例中，式(I)化合物之每日劑量數為 1 至 3 劑量。在本發明另一具體實施例中，治療上有效量之式(I)化合物約為 0.001 毫克/公斤/日至約 30 毫克/公斤/日。更明確而言，該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.01 毫克/公斤/日至約 2 毫克/公斤/日。

15

20

在本發明另一具體實施例中，治療上有效量之至少一種式(I)化合物用於製備一種治療所需治療病患的前糖尿病症狀的藥劑，其中治療上有效量之式(I)化合物約為 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。明確而言，該治療上有效量之式(I)化合物約為 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。在本發明另一具體實施例中，式(I)化合物之每日劑量數為 1 至 3 劑量。在本發明另一具體實施例中，該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.001 毫克/公斤/日至約 30 毫克/公斤/日。更明確而言，該治療上有效量之式(I)化合物約為 0.01 毫克

/公斤/日至約 2 毫克/公斤/日。

本發明進一步描述如下。

A)術語

一些術語定義如下，且其適用於本文之全部。

除另有說明外，本文所使用之“烷基”無論單獨使用或為取代基之一部分，係指自親本烷類之單一碳原子移除一氫原子所衍生之飽和、支鏈或直鏈單價碳氫化合物殘基。典型烷基包括，但不限於甲基；乙基類，例如乙基；丙基類，例如丙-1-基、丙-2-基、環丙-1-基；丁基類，例如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、環丁-1-基等。在較佳具體實施例中，烷基為 C_{1-6} 烷基，以 C_{1-3} 者更佳。“烷氧基”殘基為由前述直鏈或支鏈烷基形成之氧醚。在一些具體實施例中，烷基或烷氧基各自經一至五個基取代，較佳為一至三個，其包括，但不限於酮基、胺基、烷氧基、羧基、羥基、及鹵素(F、Cl、Br 或 I)。

“芳基”一詞係指含由碳原子組成之安定六員單環或十員雙環或十四員三環之芳香環系統之芳基。芳基之實例包括，但不限於苯基或萘基。在一些具體實施例中，“芳基”被取代，例如，“芳基”可經例如可選擇經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵素、羥基、-CN、-C(O)OH、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NR'R"、-SR'、-OR'、-C(O)R'、-N(R')(R")、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R")，其中 R' 及 R" 各自選自 H、 C_{1-6} -烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

“烯基”一詞係指具有至少一個碳-碳雙鍵之未飽和支

鏈、直鏈或環狀單價碳氫化合物殘基，其衍生自親本烯類之單一碳原子移除一氫原子。該殘基關於雙鍵可為順式或反式構造。典型烯基包括，但不限於乙烯基；丙烯基，例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基；環丙-2-烯-1-基；丁烯基，例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基等；等等。在一些具體實施例中，烯基經一至五個基取代，較佳為一至三個，其包括，但不限於酮基、胺基、烷氨基、羧基、雜環基、羥基及鹵素。

“炔基”一詞係指具有至少一個碳-碳三鍵之未飽和支鏈、直鏈或環狀單價碳氫化合物殘基，其衍生自親本炔類之單一碳原子移除一氫原子。典型炔基包括，但不限於乙炔基；丙炔基類，例如丙-1-炔-1-基，丙-2-炔-1-基等；丁炔基類，例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；等等。在一些具體實施例中，該炔基經一至五個基取代，較佳為一至三個，其包括，但不限於酮基、胺基、烷氨基、羧基、雜環基、羥基及鹵素。

“雜芳基”一詞係指衍生自親本雜芳香環系統之單一碳原子移除一氫原子之單價雜芳香族殘基。典型雜芳基包括單環及雙環系統，其中一或二個環為雜芳香族，雜芳香族環可含有1-4個選自O、N及S之雜原子。實例包括，但不限於衍生自之殘基咔唑、咪唑、吲唑、吲哚、吲阱、異

5 呤哚、異喹啉、異噻唑、異𫫇唑、噁啶、𫫇二唑、𫫇唑、嘌呤、吡阱、吡唑、嗒阱、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯阱、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、喹𫫇啉、𫫇四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、二苯并哌喃等。在一些具體實施例中，“雜芳基”被取代，例如，“雜芳基”可經例如可選擇經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵素、羥基、-CN、-C(O)OH、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NR'R"-OR'、-SR'-C(O)R'、-N(R')(R")、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R")，其中 R' 及 R" 各自選自 H、 C_{1-6} -烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

10 “雜環基”或“雜環”一詞為由碳原子及由 1 至 6 個選自 N、O 及 S 之雜原子所組成之 3-至 8-員飽和、或部分飽和單一或稠合環系統，雜環基可連接於產生安定結構之任何雜原子或碳原子。雜環基之實例包括，但不限於 2-咪唑啉、咪唑啶；嗎啉、𫫇唑啉、2-吡咯啶、3-吡咯啶、吡咯啶、吡啶酮、嘧啶酮、哌阱、哌啶、呡哚啉、四氫呋喃、2-吡咯啶、3-吡咯啶、2-咪唑啉、2-吡唑啉、及呡哚酮。在一些具體實施例中，“雜環基”或“雜環”各自被取代，例如“雜環基”或“雜環”可經例如可選擇經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵素、酮基、羥基、-CN、-C(O)OH、-C(O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NR'R"-OR'、-SR'-C(O)R'、-N(R')(R")、-S(O)₂-R'、及-S(O)₂-N(R')(R")，其中 R' 及 R" 各自選自 H、 C_{1-6} -烷基、芳基、雜芳基、及/或雜環基。

15 “酮基”一詞無論單獨使用或為取代基之一部份係指連接至碳或硫原子之 O=。例如，酞醯亞胺及糖精為具有酮

基取代基化合物之實例。

5 “順反式異構物”一詞係指立體異構烯烴或環烷(或異原子類似物；hetero-analogues)，相對於參考平面，其在原子位置(或基)上相異：在順式異構物中，原子在同一側；在反式異構物中，原子在對側。

“經取代”一詞係指一殘基之一或多個氫原子各自以相同或相異取代基置換。

“組成物”一詞欲包含含指定量之指定成分的產物，且直接或間接由合併指定量之指定成份產生之任何產物。

10 本文所使用之“病患”一詞係指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類，其為治療、觀察或實驗之病患。

15 欲指出，任何取代基或於分子特定位置上之變化的定義並不影響其在該分子上其他位置之定義。須了解，在本發明化合物上之取代基及取代模式可經由熟悉通常技術者選擇，以提供化學上穩定之化合物，且該化合物可經由技藝上已知之技術及本文所提出之方法容易地合成。

本文所使用之“反向激動劑”一詞係指在具有激動劑不存在下減少受體活化之本質程度能力的化合物或物質，以替代單單阻斷因激動劑結合於受體所引起的活化。

20 代謝性異常、疾病或症狀包括，但不限於糖尿病、肥胖症、及其相關之徵狀或併發症。包含此類症狀如IDDM(胰島素依賴型糖尿病)、NIDDM(非胰島素依賴型糖尿病)、IGT(葡萄糖耐受喪失)、IFG(空腹血糖異常)、徵候群X(或代謝性徵候群)、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、

及胰島素抗性。例如 IGT 或 IFG 之症狀亦已知為“前糖尿病症狀”或“前糖尿病狀態”。

對於所揭示醫藥組成物或所揭示藥物組合，無論是否調配於相同組成物中，決定治療及預防目的之有效劑量的方法係為技術上已知。關於治療目的，本文所使用之“治療上有效量”意指各活性化合物或藥劑之量單獨或組合上，經研究員、獸醫師、醫師或其他臨床人員探求而在組織系統、動物或人類誘導出生物或藥理反應，包括受治療之疾病或異常徵狀的緩和。關於預防目的(即，抑制異常之發作或進展)，“治療上有效量”一詞係指各活性化合物或藥劑之量單獨或組合上，經研究員、獸醫師、醫師或其他臨床人員探求，治療或抑制病患疾病異常之發作或進展。因此，本發明提供二或多種藥物之組合，其中例如，(a)各藥物各自以治療或預防有效量投與；(b)至少一種藥物組合，以單獨投與時之局部治療或局部預防之量投與，但當與本發明第二或額外藥物組合投與時為治療或預防；或(c)二種(或多種)藥物，以單獨投與時之局部治療或局部預防之量合併投與，但當一起投與時為治療或預防。

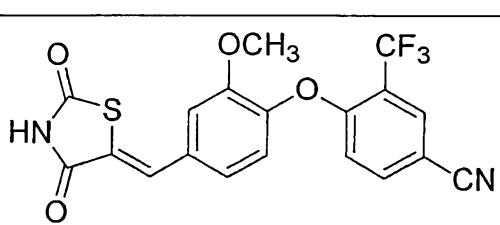
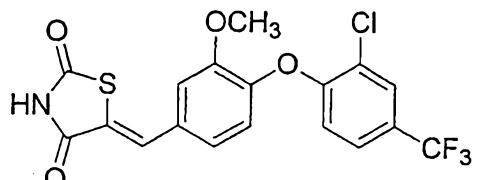
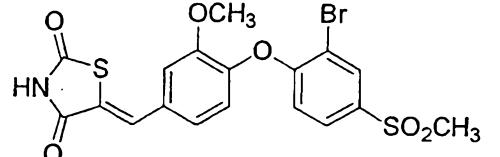
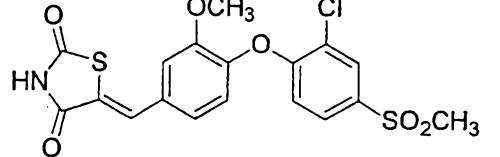
“醫藥可接受性鹽類”一詞係指無毒性醫藥可接受性鹽類(Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217；J. Pharm.Sci., 1997(Jan), 66, 1, 1)，然而，其他熟悉技術者已知之鹽類可用於製備本發明化合物或其醫藥可接受性鹽類。代表性之有機或無機酸包括，但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、

乙醇酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苯乙醇酸、甲礦酸、羥基乙礦酸、苯礦酸、草酸、亞甲基雙羥基酸、2-萘礦酸、對甲苯礦酸、環己烷氨基礦酸、水揚酸、葡萄糖二酸或三氟乙酸。代表性之有機或無機鹼包括，但不限於鹼性或陽離子鹽類，例如 N,N' -雙苄基申乙基二胺、氯普魯卡因 (chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、 N -甲基葡萄糖胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

B) 化合物

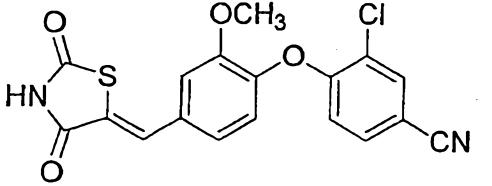
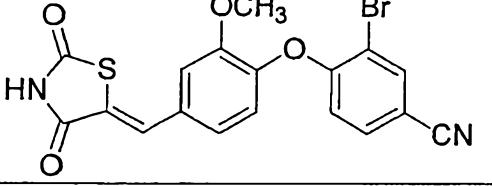
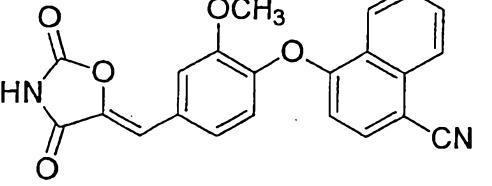
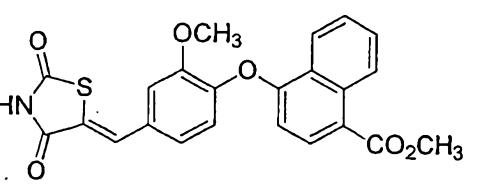
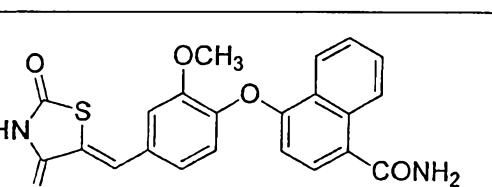
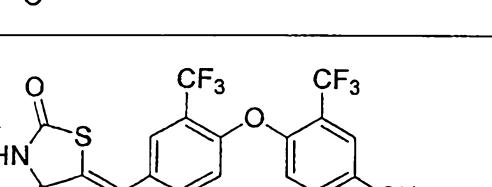
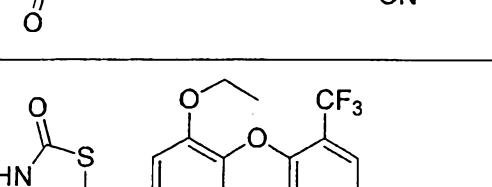
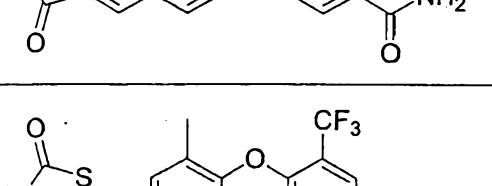
代表性之本發明化合物列於下表 I：

表 I

結構	化合物 編號	名稱
	1	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	2	5-[4-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮
	3	5-[4-(2-溴-4-甲礦醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮
	4	5-[4-(2-氯-4-甲礦醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮

	5	5-[4-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮
	6	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺
	7	2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺
	8	2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	9	2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯
	10	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯
	11	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-萘-1-甲腈
	12	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

	13	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	14	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	15	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈
	16	4-[2-溴-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	17	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-萘-1-甲腈
	18	4-[2-氯-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	19	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈
	20	5-[4-(2-溴-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基)-3-(三氟甲基)-苯基]-2,4-二酮

	21	3-氯-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]苯甲腈
	22	3-溴-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]苯甲腈
	23	4-[4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈
	24	4-[4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-羧酸甲酯
	25	4-[4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-羧酸醯胺
	26	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-三氟甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	27	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺
	28	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

	29	4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-三氟甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈
	30	5-[4-(4-氯-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮
	31	5-[4-(4-氯-2-三氟甲基-苯氧基)-3-氟-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮

C) 合成

本發明根據傳統有機合成方法及混合或組合之合成方法，提供一種製備揭示化合物之方法。流程圖 1 敘述提議之合成路徑，利用流程圖、以下之準則及實施例，熟悉技術者可開發類似或相似之方法，以獲得本發明範圍內之化合物。這些方法為代表性合成流程圖，但非解釋為對於本發明範圍之限制。

此外，一些化合物之結晶形式可存在多形體，且其欲包含於本發明。此外，一些化合物可與水(即水合物)或一般有機溶劑形成溶劑化物，且此溶劑化物亦欲包含於本發明之範圍內。

所述合成路徑之實例包括流程圖 1、實施例 1 至 31、及一般製程 A-D。類似於這些實施例之標的化合物的化合物可根據相似路徑製備，所揭示之化合物使用作為本文所述之藥劑。

本文所述之縮寫或縮寫字首包括：

AIBN (2,2'-偶氮雙異丁腈)

Boc (胺基甲酸第三丁酯)

BOP (苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鏘 六氟磷酸鹽)

5

BuLi (丁基鋰)

DIBAL-H (氫化二異丁基鋁)

DMAP (4-(二甲基胺基)吡啶)

DME (乙二醇二甲醚)

DMF (二甲基甲醯胺)

10

DMPU (1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮)

DMSO (二甲亞砜)

EDC (N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺)

EDCI (1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺 鹽酸鹽)

Et (乙基)

15

EtOAc (乙酸乙酯)

h 或 hr (小時)

HATU (O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸酯)

HMPA (六甲基磷醯胺)

HOBT (1-羥基苯并三唑 單水合物)

20

LCMS (具質譜儀之高壓液層析)

LDA (二異丙基醯胺鋰)

LHMDS (六甲基二矽胺化鋰)

Me (甲基)

Mg (毫克)

MOM (甲氧基甲基)

NaHMDS (六甲基二矽胺化鈉)

NaO^tBu (第三丁基醇鈉)

NBS (N-溴丁二醯亞胺)

5

NMP (N-甲基吡咯啶酮)

rt 或 RT (室溫)

SPE (固相萃取)

TBTU (O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸鹽)

TEMPO (2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基，游離基)

10

TFA (三氟乙酸)

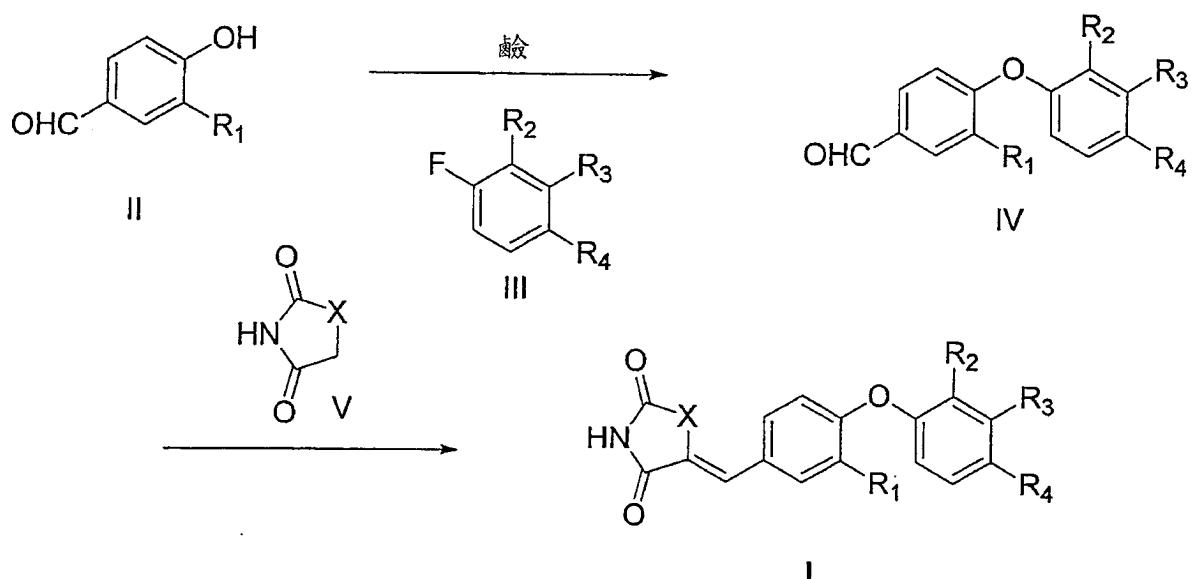
THF (四氫呋喃)

TLC (薄層層析)

一般規則

15

流程圖 1

式(I)化合物(其中 X、R₁、R₂、R₃、及 R₄ 如本文之定

義)可經由說明於流程圖 1 中一般合成路徑之概述合成。適當的羥基苯甲醛 II 及氟化芳基 III(其二者可於商業上獲得或可由商業上獲得之起始物質製備)以例如 K_2CO_3 之鹼，在例如 DMF 之溶劑中，於較佳介於 25-150°C 溫度間處理，可提供苯氧基醛 IV。在催化量之鹼(例如哌啶)及酸(例如苯甲酸)存在下，醛 IV 與環二酮 V 之克萊文蓋爾反應(Knoevenagel reaction)可提供式(I)化合物。克萊文蓋爾反應一般在例如甲苯之非質子溶劑中，於較佳介於 100-200°C 溫度間完成。醛 IV 及環二酮 V 間之反應亦可以例如乙酸鈉之鹼，在例如乙腈之溶劑中，於較佳介於 50-150°C 之高溫間完成，或在乙酸銨存在下，於乙酸中，在較佳介於 50-150°C 之高溫間完成。

【實施方式】

一般製程 A：將含適當經取代苯甲醛(1.65 克, 10.86 毫莫耳)及氟化芳基(10.26 毫莫耳)之 DMF(15 毫升)之溶液以 K_2CO_3 (2.83 克, 21.72 毫莫耳)處理，並將混合物於 80°C 油浴中加熱 12 小時。將反應冷卻至 RT 並分佈於 EtOAc 與 H_2O 之間，有機相以水清洗(3x)，於 Na_2SO_4 上乾燥，並於真空中濃縮。以矽凝膠層析(EtOAc/己烷)提供純產物。

一般製程 B：將噻唑啶-2,4-酮(2.55 克, 21.79 毫莫耳)與來自製程 A 之醛(21.79 毫莫耳)溶於甲苯(150 毫升)，並以苯甲酸(3.27 毫莫耳)及哌啶(2.83 毫莫耳)處理。將燒瓶裝上

Dean-Stark 分離器(trap)，並將反應於 130°C 油浴中回流 12 小時。冷卻至 RT 後，過濾收集產物並與己烷研磨而提供純產物。

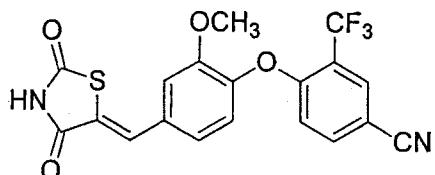
5 一般製程 C：將噻唑啶-2,4-酮(19 克, 0.16 毫莫耳)、來自上述製程 A 之醛(0.098 毫莫耳)及乙酸鈉(30 毫克, 0.37 毫莫耳)懸浮於 CH₃CN(2 毫升)並加熱至 105°C(鋁加熱器)。將 CH₃CN 蒸發超過 10-12 分鐘，然後使用二份額外之 CH₃CN(2 毫升) 重複。將固體殘餘物冷卻至室溫，然後添加 H₂O(2 毫升)，將混合物加熱至 75°C 10 分鐘。將混合物冷卻至 RT 並過濾收集產物，溶於丙酮中，於 Na₂SO₄ 上乾燥並於真空中濃縮，產生純產物。

10 一般製程 D：在噻唑啶-2,4-酮(117 毫克, 1.0 毫莫耳)及來自製程 A 之醛(1.0 毫莫耳)混合物中，添加乙酸(1.0 毫升)及 NH₄OAc(2.0 毫莫耳)。將懸浮液於 100°C 加熱(鋁加熱器)2 小時。過濾收集產物，以水清洗，並與 EtOAc/己烷研磨而提供純產物。

20 實施例 1

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲腈

基]-3-三氟甲基-苯甲腈



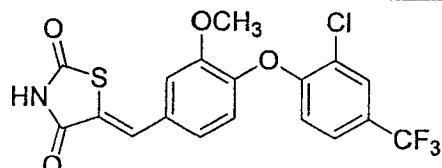
- 5 A. 依一般製程 A，由香草醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲腈製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。 ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 10.00(s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322.1(估計值 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$, 322.06)。
- 10 B. 根據一般製程 B，使用 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈。 ^1H NMR (400 Hz, DMSO-d_6) δ 12.68 (NH), 8.32 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.77 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 421.0 (估計值 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 421.04)。

15

實施例 2

5-[4-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-

噻唑啶-2,4-二酮



20

- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 3-氯-1-氟-4-三氟甲基苯，製備 4-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛。LC/MS (m/z) $[\text{M}]^+$ 330.0 (估計值 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$, 330.03)。
- B. 依一般製程 C，使用 4-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-3-甲

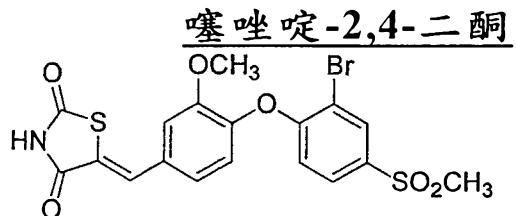
5

氧基-苯甲醛，製備 5-[4-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮。¹H NMR (400 Hz, 丙酮-d₆) δ 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.91 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 430.8 (估計值 C₁₈H₁₂C1F₃NO₄S, 430.00)。

實施例 3

5-[4-(2-溴-4-甲磺醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-

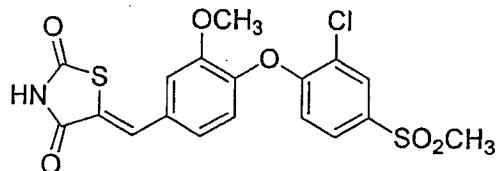
10



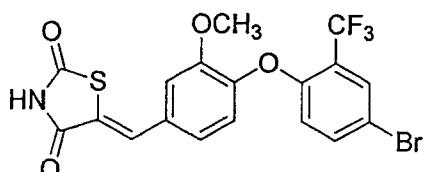
5

- A. 依一般製程 A，由香草醛及 2-溴-4-甲磺醯基苯，製備 4-(2-溴-4-甲磺醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。
- B. 根據一般製程 C，使用 4-(2-溴-4-甲磺醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛，製備 5-[4-(2-溴-4-甲磺醯基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮。¹H NMR (400 Hz, 丙酮-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 484.8 (估計值 C₁₈H₁₅BrNO₆S₂, 483.9)。

20

實施例 45-[4-(2-氯-4-甲磺酰基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亚甲基]-噻唑啶-2,4-二酮噻唑啶-2,4-二酮

- 5 A. 依一般製程 A，由香草醛及 2-氯-1-氯-4-甲磺酰基苯，製備 4-(2-氯-4-甲磺酰基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛。 ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。
- 10 B. 依一般製程 C，使用 4-(2-氯-4-甲磺酰基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛，製備 5-[4-(2-氯-4-甲磺酰基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亚甲基]-噻唑啶-2,4-二酮。 ^1H NMR (400 Hz, 丙酮- d_6) δ 8.06 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 440.8 (估計值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_6\text{S}_2$, 440.0)。

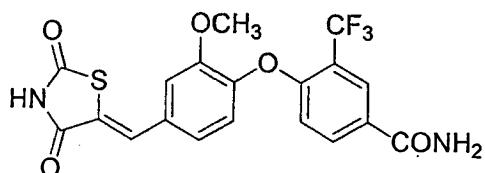
實施例 55-[4-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亚甲基]-噻唑啶-2,4-二酮

- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-溴-1-氟-2-三氟甲基苯，製備 4-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.547 (dd, 1H), 7.545 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.88 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1+41]⁺ 416.7 (估計值 C₁₅H₁₁BrF₃O₃, 374.98)。
- B. 依一般製程 C，使用 4-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯甲醛，製備 5-[4-(4-溴-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啶-2,4-二酮。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 8.50 (bs, NH), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 474.9 (估計值 C₁₈H₁₃BrF₃NO₄S, 474.95)。

實施例 6

4[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-

三氟甲基-苯甲醯胺

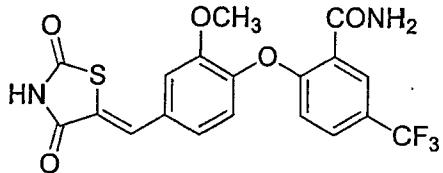


- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲醯胺，製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1+41]⁺ 380.9 (估計值 C₁₆H₁₃F₃NO₄, 340.07)。

B. 根據一般製程 C，使用 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺。¹H NMR (400 Hz, CD₃OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 3.82 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 439.0 (估計值 C₁₉H₁₄F₃N₂O₅S, 439.05)。

實施例 7

2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯甲醯胺



A. 根據一般製程 A，由香草醛及 2-氟-5-三氟甲基苯甲醯胺，製備 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲醯胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.44 (brs, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.82 (brs, NH), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+41+1]⁺ 381.0 (估計值 C₁₆H₁₂F₃NO₄, 339.07)。

B. 根據一般製程 C，使用 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲醯胺，製備 2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯甲醯胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, 1H), 8.36 (br s,

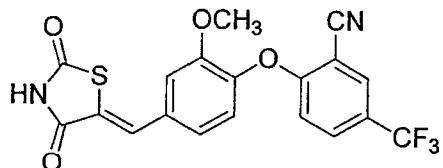
NH), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (brs, NH), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.97 (brs, NH), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+41+1]^+$ 479.9 (估計值 $C_{19}H_{13}F_3N_2O_5S$, 438.05)。

5

實施例 8

2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧

基-5-三氟甲基-苯甲腈



10

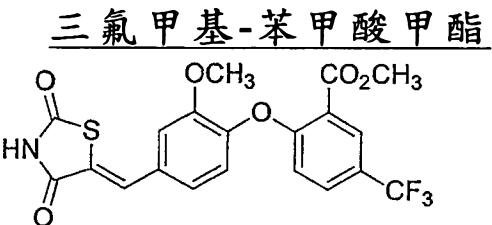
A. 根據一般製程 A，由香草醛及 2-氟-5-三氟甲基苯甲腈，製備 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 分子離子未發現(估計值 $C_{16}H_{10}F_3NO_3$, 321.06)。

15

B. 根據一般製程 C，使用 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲腈，製備 2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯甲腈。

20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (brs, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 分子離子未發現(估計值 $C_{19}H_{11}F_3N_2O_4S$, 420.04)。

實施例 92-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-5-

5 A. 2-氟-5-三氟甲基苯甲酸甲酯。在含 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(500 毫克，2.404 毫莫耳)之 MeOH(2.5 毫升)溶液中，添加硫酸(0.2 毫升)。混合物在微波爐中於 150°C 照射 2 分鐘，並使反應冷卻至室溫。將反應分佈於乙醚(5 毫升)及水(5 毫升)之間。然後，有機層以飽和碳酸氫鈉(5 毫升)及鹽水(5 毫升)清洗。乾燥合併之有機層(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，提供標題化合物之白色液體。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.97 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 分子離子未發現(估計值 $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_2$, 222.03)。

10 B. 根據一般製程 A，由香草醛及 2-氟-5-三氟甲基苯甲酸甲酯，製備 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 354.9 (估計值 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, 354.07)。

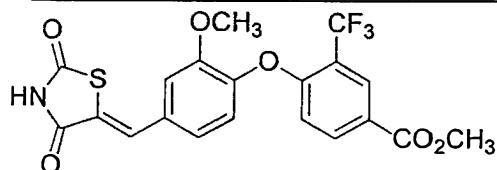
15 C. 根據一般製程 B，使用 2-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧

基)-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯，製備 2-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 453.9 (估計值 C₂₀H₁₄F₃NO₆S, 453.05)。

實施例 10

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧

基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯



A. 使用如實施例 9A 之製程，由 4-氟-3-三氟甲基苯甲酸，製備 4-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.95 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 分子離子未發現(估計值 C₉H₆F₄O₂, 222.03)。

B. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯，製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 分子離子未發現(估計值 C₁₇H₁₃F₃O₅, 354.07)。

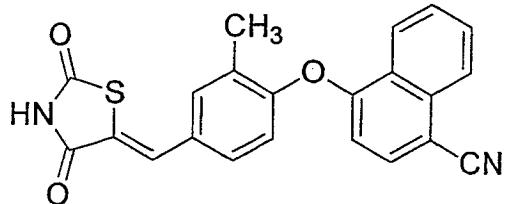
C. 根據一般製程 B，使用 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.17 (br s, NH), 8.08 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); LC/MS(m/z) $[\text{M}+1]^+$ 分子離子未發現(估計值 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, 453.05)。

10

實施例 11

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-

萘-1-甲腈



15

A. 根據一般製程 A，由 4-羥基-3-甲基苯甲醛及 4-氟-萘-1-甲腈，製備 4-(4-甲醯基-2-甲基-苯氧基)-萘-1-甲腈。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=1.17$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

20

B. 根據一般製程 D，使用 4-(4-甲醯基-2-甲基-苯氧基)-萘-1-甲腈，4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-萘-1-甲腈製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

5

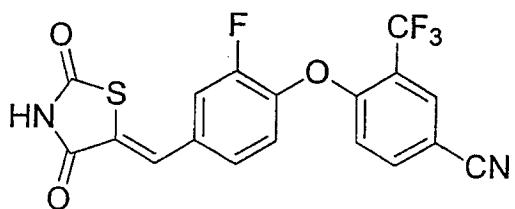
δ 12.64 (br, 1H), 8.42 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.22$, 6.66 及 1.18 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.21$ 及 2.34 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 387.3 (估計值 $C_{22}H_{15}N_2O_3S$ 387.1)。

實施例 12

10

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-3-三氟

甲基-苯甲腈



A. 根據一般製程 A，由 3-氟-4-羥基苯甲醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲腈，製備 4-(2-氟-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (d, $J = 1.56$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)。

B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-氟-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.38 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6$ 及 1.96 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 11.34$

15

20

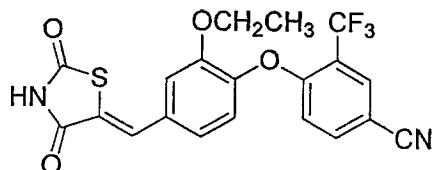
及 1.95 Hz, 1H), 6.71 (dd, $J= 8.22$ and 2.35 Hz, 1H), 6.62 (t, $J= 8.22$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 409.2 (估計值 $C_{18}H_9F_4N_2O_3S$ 409.0)。

5

實施例 13

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

基]-3-三氟甲基-苯甲腈



A. 根據一般製程 A，由 3-乙氧基-4-羥基苯甲醛及 4-氟-3-10 三氟甲基苯甲腈，製備 4-(2-乙氧基-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 7.97 (d, $J= 1.96$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J= 8.61$ 及 1.96 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J= 7.82$ 及 1.95 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.77 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J= 6.65$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J= 7.04$ Hz, 3H)。

B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-乙氧基-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈。

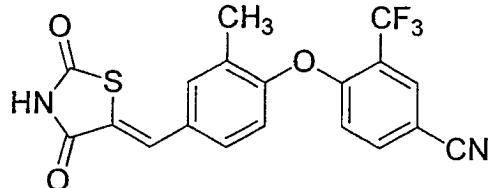
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (br, 1H), 7.97 (d, $J= 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (dd, $J= 8.61$ 及 1.95 Hz, 1H), 7.26 (d, $J= 7.43$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J= 8.22$ and 2.35 Hz, 1H), 7.10 (d, $J= 1.95$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J= 8.61$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J= 7.04$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J= 7.04$ Hz,

3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 435.3(估計值 $C_{20}H_{14}F_3N_2O_4S$ 435.1)。

實施例 14

5

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈



10

A. 根據一般製程 A，由 4-羥基-3-甲基苯甲醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲腈，製備 4-(4-甲醯基-2-甲基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.83$ 及 1.57 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.61$ 及 2.35 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。

15

B. 根據一般製程 D，使用 4-(4-甲醯基-2-甲基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19(br, 1H), 8.01 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.61$ 及 1.96 Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.61$ 及 2.35 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 2.26 30 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 405.2 (估計值

20

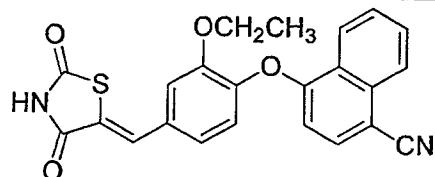
$C_{19}H_{12}F_3N_2O_3S$ 405.0)。

實施例 15

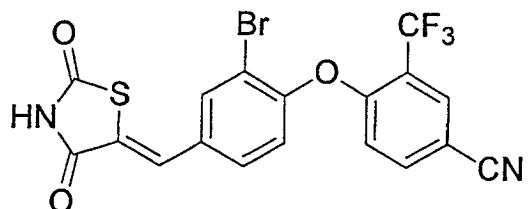
4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈

5

基]-萘-1-甲腈



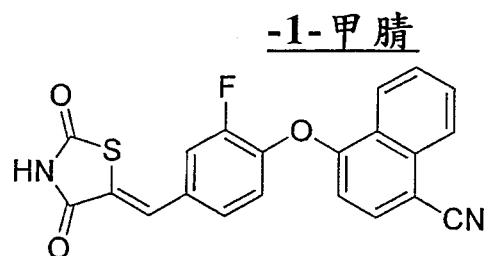
- A. 根據一般製程 A，由 3-乙氧基-4-羥基苯甲醛及 4-氟-萘-1-甲腈，製備 4-(2-乙氧基-4-甲醯基-苯氧基)-萘-1-甲腈。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 8.44 (d, $J= 8.61$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J= 8.22$ Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, $J= 1.95$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J= 7.83$ 及 1.57 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.68 (d, $J= 7.83$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J= 7.05$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J= 7.05$ Hz, 3H)。
- B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-乙氧基-4-甲醯基-苯氧基)-萘-1-甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.66 (br, 1H), 8.42 (d, $J= 8.22$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J= 8.21$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J= 8.22$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (d, $J= 1.95$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J= 8.21$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J= 8.22$ and 1.96 Hz, 1H), 6.70 (d, $J= 8.22$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J= 6.66$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J= 7.04$ Hz, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 417.3 (估計值 $C_{23}H_{17}N_2O_4S$ 417.1)。

實施例 164-[2-溴-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

- 5 A. 根據一般製程 A，由 3-溴-4-羥基苯甲醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲腈，製備 4-(2-溴-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.23 (d, $J= 1.96$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J= 1.96$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J= 8.21$ 及 1.95 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J= 9.0$ 及 2.35 Hz, 1H), 7.22 (d, $J= 8.22$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J= 8.61$ Hz, 1H)。
- 10 B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-溴-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[2-溴-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (br, 1H), 8.02 (d, $J= 1.96$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J= 2.35$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, $J= 8.61$ 及 1.96 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J= 9.0$ 及 2.74 Hz, 1H), 7.21 (d, $J= 8.61$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 469.2 (估計值 $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 468.9)。

20

實施例 174-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-萘

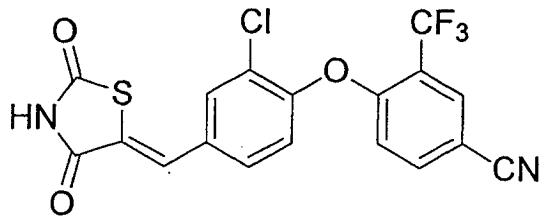


A. 根據一般製程 A，由 3-氟-4-羥基苯甲醛及 4-氟-萘-1-甲腈，製備 4-(2-氟-4-甲醯基-苯氧基)-萘-1-甲腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.77-7.84 (3H), 7.69-7.74 (2H), 7.29 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H)。

B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-氟-4-甲醯基-苯氧基)-萘-1-甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-氟-苯氧基]-萘-1-甲腈。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (br, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.76-7.83 (3H), 7.50-7.56 (2H), 6.96 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 391.2 (估計值 C₂₁H₁₂FN₂O₃S 391.1)。

實施例 18

4-[2-氟-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

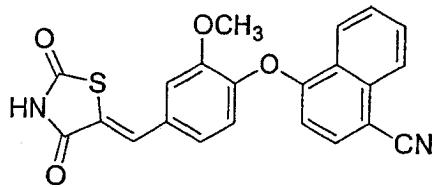


- A. 根據一般製程 A，由 3-氯-4-羥基苯甲醛及 4-氟-3-三氟甲基苯甲腈，製備 4-(2-氯-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.96 Hz), 8.02 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.22 及 1.96 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.61 及 1.96 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H)。
- B. 根據一般製程 D，使用 4-(2-氯-4-甲醯基-苯氧基)-3-三氟甲基-苯甲腈，製備 4-[2-氯-4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-苯氧基]-3-三氟甲基苯甲腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (br, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.95 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.61 及 1.96 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.61 及 1.96 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 425.1 (估計值 C₁₈H₉ClF₃N₂O₃S 425.0)。

實施例 19

4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]-

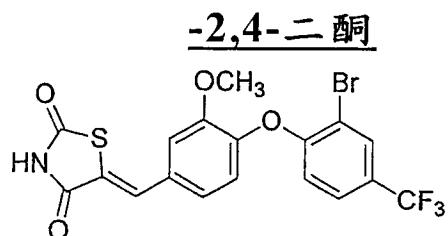
荼-1-甲腈



- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-氟-萘-1-甲腈，製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基苯氧基)萘-1-甲腈。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.43 (dq, 1H), 8.26 (dq, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.84 (s, 3H)。
- B. 根據一般製程 C，使用 4-(4-甲醯基-2-甲氧基苯氧基)萘-1-甲腈，製備 4-[4-(2,4-二酮基噻唑-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]萘-1-甲腈。¹H NMR (300 Hz, DMSO-d₆) δ 12.62 (br.s, 1H), 8.54 (d, H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺: 402.0 (估計值 C₂₂H₁₄N₂O₄S, 402.42)。

實施例 20

5-[4-(2-溴-4-三氟甲基苯氧基)-3-甲氧基苯亞甲基]噻唑啶



- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 2-溴-1-氟-4-三氟甲基

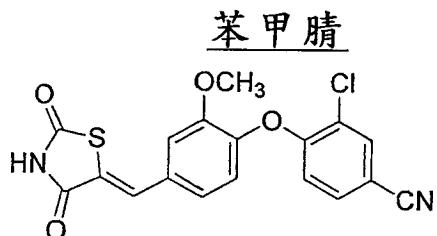
苯，製備 4-(2-溴-4-三氟甲基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛。 ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (dq, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.85 (s, 3H)。

- 5 B. 根據一般製程 C，使用 4-(2-溴-4-三氟甲基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛，製備 5-[4-(2-溴-4-三氟甲基苯氧基)-3-甲氧基苯亞甲基]噻唑啶-2,4-二酮。 ^1H NMR (300 Hz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br.s, 1H), 8.08 (d, H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$: 474.9 (估計值 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474.25)。
- 10

實施例 21

3-氯-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]

15



- A. 根據一般製程 A，由香草醛及 3-氯-4-氟苯甲腈，製備 4-(2-氯-4-氟基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛。 ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (br d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)。
- 20 B. 根據一般製程 C，使用 4-(2-氯-4-氟基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛，製備 5-[4-(2-氯-4-氟基苯氧基)-3-甲氧基苯亞甲基]噻唑啶-2,4-二酮。 ^1H NMR (300 Hz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br.s, 1H), 8.08 (d, H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$: 474.9 (估計值 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474.25)。

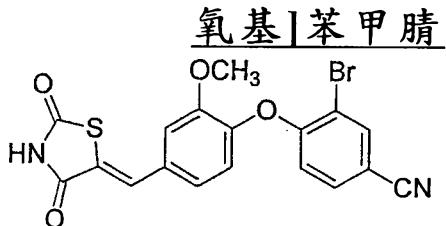
5

基苯甲醛，製備 3-氯-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]-苯甲腈。¹H NMR (300 Hz, DMSO-d₆) δ 12.62 (br.s, 1H), 8.17 (d, H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.79 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺: 385.9 (估計值 C₁₈H₁₁C1N₂O₄S, 386.81)。

實施例 22

3-溴-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯

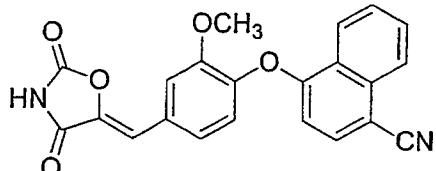
10



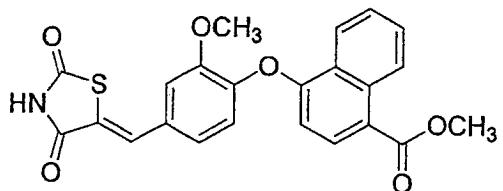
A. 根據一般製程 A，由香草醛及 3-溴-4-氯苯甲腈，製備 4-(2-溴-4-氯基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (br. S, 1H) 7.54-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.85 (s, 3H)。

B. 根據一般製程 C，使用 4-(2-溴-4-氯基苯氧基)-3-甲氧基苯甲醛，製備 3-溴-4-[4-(2,4-二酮基噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基苯氧基]-苯甲腈。¹H NMR (300 Hz, DMSO-d₆) δ 12.62 (br.s, 1H), 8.28 (d, H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺: 431.8 (估計值 C₁₈H₁₁BrN₂O₄S, 431.26)。

20

實施例 234-[4-(2,4-二酮基-𫫇唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-甲腈

5 在冷卻至-78°C 之含 2,4-二酮 (50.5 毫克, 0.50 毫莫耳)、LiCl (128 毫克, 3.0 毫莫耳) 及無水 THF (5.0 毫升) 之混合物中，逐滴添加含 1.7 M 第三丁基鋰溶液之戊烷 (0.616 mL, 1.05 毫莫耳)。於-78°C攪拌 20 分鐘後，將反應混合物溫熱至 0°C 5 分鐘。再次冷卻混合物至-78°C，並逐滴添加含 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-萘-1-甲腈 (實施例 19a) 溶液。於-78°C攪拌 15 分鐘後，逐滴添加 1N HCl (1.05 毫升, 1.05 莫耳)，將反應混合物溫熱至室溫。蒸發大部份溶劑後，添加對甲苯磺酸單水合物 (85 毫克, 0.5 毫莫耳) 及甲苯 (25 毫升)。以 Dean-Stark 分離器 (trap) 將混合物加熱至回流 5 小時。移除溶劑後，以 DMF 與甲醇之混合物收取殘餘物，並在預備 HPLC [Waters Xterra® Prep MS C₈ OBDTM Column (5 微米, 30 x 50 毫米)，使用 0.1%TFA 水溶液及乙腈混合物之梯度] 純化。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.73 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 386.9 (估計值 C₂₂H₁₄N₂O₅, 386.1)。

實施例 244-[4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-羧酸甲酯

5 A. 4-氟-萘-1-羧酸甲酯。將含 4-氟-萘-1-羧酸(475 毫克，0.25 毫莫耳)、甲醇(3.5 毫升)及濃硫酸(1 滴)之混合物在 Biotage Initiator 微波爐於 160°C 加熱 30 分鐘。將混合物倒入 2M 碳酸氫鈉溶液(50 毫升)上，並以乙酸乙酯(30 毫升)萃取。有機層以 2M 碳酸氫鈉溶液(15 毫升)、水(20 毫升)及鹽水(20 毫升)清洗。有機層於無水硫酸鈉上乾燥，蒸發溶劑而提供一棕色固體(480 毫克)。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 9.01 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 204.9 (估計值 C₁₂H₉FO₂, 204.1)。

10 B. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-氟-萘-1-羧酸甲酯，製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-萘-1-羧酸甲酯。¹H NMR (400 Hz, 丙酮-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 337.0 (估計值 C₂₀H₁₆O₅, 336.1)。

15 C. 4-[4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧

5

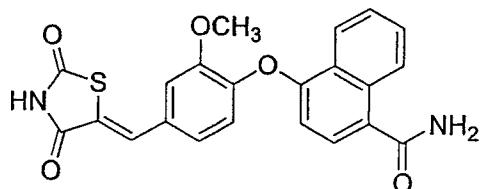
10

基]-萘-1-羧酸甲酯。將含 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-萘-1-羧酸甲酯(33.6 毫克, 0.10 毫莫耳)、噻唑啶-2,4-二酮(14.3 毫克, 0.11 毫莫耳)、乙酸鈉(24.6 毫克, 0.30 毫莫耳)、哌啶(1 滴)及乙醇(2 毫升)/乙腈(4 毫升)於回流加熱隔夜。將溶劑蒸發至 2 毫升之體積。冷卻至室溫後，過濾收集沉澱物並以乙腈及水清洗。 ^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 436.3 (估計值 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{S}$, 436.1)。

實施例 25

15

4-f4-(2,4-二酮基-噁唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-萘-1-羧酸醯胺



20

A. 4-氟-萘-1-羧酸苯基酯。在含 4-氟萘甲酸(380 毫克, 2.0 毫莫耳)及草醯氯(0.7 mL, 8.0 毫莫耳)之無水二氯甲烷(10 毫升)溶液中，添加 DMF(1 滴)。攪拌混合物直至停止起泡，獲得澄清溶液。蒸發溶劑後，將殘餘物溶於無水二氯甲烷。再次蒸發溶劑，獲得白色固體。添加無水二氯甲烷(10 毫升)、酚(200 毫克, 2.1 毫莫耳)及三

乙基胺(0.1 毫升)，將混合物於室溫攪拌整個週末。濃縮混合物並以己烷/乙酸乙酯(4:1) 使用預備 TLC 純化，獲得白色固體(420 毫克)。 ^1H NMR (400 Hz, 丙酮- d_6) δ 9.08 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 6H)。

- 5
- B. 根據一般製程 A，由香草醛及 4-氟-荼-1-羧酸苯基酯，製備 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-荼-1-羧酸苯基酯。 ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.90 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 398.8 (估計值 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 398.1)。
- 10
- C. 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-荼-1-羧酸醯胺。在 5 毫升微波試管中添加 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-荼-1-羧酸苯基酯(154 毫克)及無水甲醇(2 毫升)。將冷卻至-78°C 之混合物於無水氮(ca. 0.5 毫升)中起泡，密封式管並於室溫攪拌隔夜。蒸發氮後，添加二氯甲烷形成澄清溶液。將溶液填充至預備 TLC 板上，並以己烷/乙酸乙酯(4:1)擴展，獲得淡黃色固體(120 毫克)。LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322.1 (估計值 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4$, 322.1)。
- 15
- D. 4-[4-(2,4-二酮基-𫫇唑啶-5-亞基甲基)-2-甲氧基-苯氧基]-荼-1-羧酸醯胺。將含 4-(4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-荼-1-羧酸醯胺(117 毫克, 0.36 毫莫耳)、塞唑啶-2,4-二酮(47.5 毫克, 0.36 毫莫耳)、乙酸鈉(164 毫克, 2.0 毫
- 20

5

10

莫耳)及乙醇(3 毫升)混合物於回流加熱隔夜。在混合物中添加乙酸，之後添加 3 滴水，以形成澄清溶液。將此溶液充填至預備 HPLC[Waters Xterra® Prep MS C₈ OBD™ Column (5 微米，30 x 50 毫米)]上，並以 0.1% TFA 水溶液及乙腈混合物之梯度洗提。與甲醇研磨並乾燥後，獲得純產物。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 421.0 (估計值 C₂₂H₁₇N₂O₅S, 421.1)。

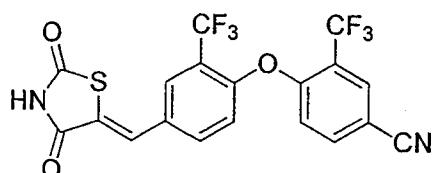
實施例 26-31 使用適當的苯甲醛及氟化芳基，如實施例 1 所述製備。

15

實施例 26

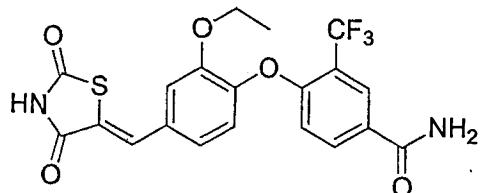
4-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-三氟甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲腈

基



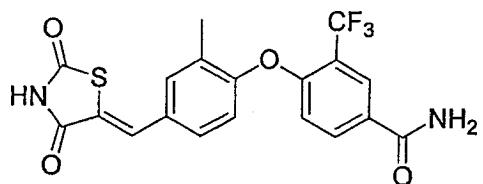
20

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 8.28 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 1H); (估計值 C₁₉H₈F₆N₂O₃S, 458.33)。

實施例 274-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-乙氧基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯醯胺

5 ^1H NMR (400 Hz, DMSO) δ 8.26 (d, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.05 (qt, 2H), 1.10 (t, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 453.0 (估計值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 452.40)。

10

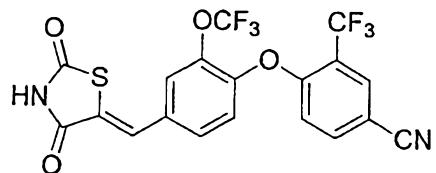
實施例 284-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-甲基-苯氧基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

15 ^1H NMR (400 Hz, DMSO) δ 8.30 (d, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 2.22 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 423.0 (估計值 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 422.38)。

20

實施例 294-[4-(2,4-二酮基-噻唑啶-5-亞基甲基)-2-三氟甲氧基-苯氧

基-1-3-三氟甲基-苯甲腈

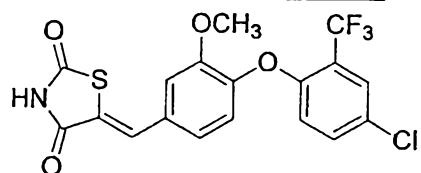


¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (d, 1H); (估計值 C₁₉H₈F₆N₂O₄S, 474.33)。

實施例 30

5-[4-(4-氯-2-三氟甲基-苯氧基)-3-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑

啶-2,4-二酮

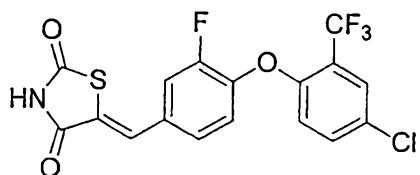


¹H NMR (400 Hz, DMSO) δ 7.85 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 430.9 (估計值 C₁₈H₁₁ClF₃NO₄S, 429.80)。

實施例 31

5-[4-(4-氯-2-三氟甲基-苯氧基)-3-氟-苯亞甲基]-噻唑啶

-2,4-二酮



¹H NMR (400 Hz, DMSO) δ 7.93 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.20 (d, 1H); LC/MS

(m/z) $[M+1]^+$ 418.9 (估計值 $C_{17}H_8ClF_4NO_3S$, 417.76)。

D) 一般用法、配方及劑量

本化合物為 ERR- α 反向激動劑，因此用於治療、減緩、或抑制經 ERR- α 調節症狀之進展，該症狀例如僵直性脊椎炎、動脈粥狀硬化、關節炎(例如風濕性關節炎、傳染性關節炎、幼年關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎)、骨相關性疾病(包括與骨形成相關者)、乳癌(包括以抗雌激素治療無反應者)、心血管疾病、軟骨相關性疾病(例如軟骨損傷/喪失、軟骨退化及關於軟骨形成者)、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎症性氣管疾病、慢性阻塞性肺病、糖尿病、能量恆定性異常、痛風、假性痛風、脂質異常、代謝性徵候群、多發性骨髓瘤、肥胖症、骨關節炎、成骨不全症、溶解性骨轉移、骨軟化病、骨質疏鬆症、Paget 氏症、牙周病、風濕性多肌痛、Reiter 氏徵候群、反覆緊迫性損傷、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性及其他相關異常、疾病、或症狀。

本發明另一特徵為一種治療具有經 ERR- α 調節疾病之病患的方法，該方法包含投與病患治療上有效量之含本發明化合物之醫藥組成物。特別是，本發明亦提供一種治療或抑制病患乳癌、關節炎、炎症性氣管疾病、或代謝性異常、及其相關徵狀或併發症進展之方法，其中該方法包含投與病患治療上有效量之含本發明化合物之醫藥組成物。

本發明化合物之前藥包括於本發明範圍內。一般而言，此前藥為化合物之官能性衍生物，其在活體內可立即轉換成所需化合物。因此，在本發明之治療方法中，“投與”一詞應包含以具體揭示之化合物治療各種異常，或以未被具體揭示，但可在投與病患後於其體內轉換成特定化合物之化合物治療各種異常。對於選擇及製備適當前藥衍生物的習知程序已被揭示，例如 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

一些化合物之結晶形式可存在多形體，且其欲包含於本發明。此外，一些化合物可與水(即水合物)或一般有機溶劑形成溶劑化物，且此溶劑化物亦欲包含於本發明之範圍內。

製備本發明化合物之方法而產生立體異構物之混合物中，這些異構物可經由習知技術分離，例如預備性層析。化合物可經由立體特異性合成或解析作用，製備成消旋形式或個別之對映體或非鏡像異構物。化合物可經由標準技術，解析成例如其之組成對映體或非鏡像異構物，該技術例如與光學活性鹼形成鹽而形成立體異構物對，之後部分結晶化並產生游離酸。經由形成立體異構物酯類或醯胺類，之後層析分離並移除對掌輔助劑(chiral auxiliary)，化合物亦可被解析。或者是，化合物亦可使用對掌 HPLC 管柱解析。必須了解，所有立體異構物、銷旋混合物、非鏡像異構物、幾何異構物、及其對映體皆包含於本發明之範圍內。

E) 用途

1. 劑量

熟悉治療經 ERR- α 調節之異常、疾病、或症狀技術之人可由下文之測試結果及其他資訊決定每日有效量。確切的劑量及投藥頻率依據所使用之本發明化合物、特定病患之特定治療症狀、治療症狀之嚴重性、年齡、重量及一般生理症狀及病患所攝取之其他藥物治療，此為熟悉技術者所熟知。此外，顯然該每日有效量可依據受治療病患之反應及/或依據指定本發明化合物之醫師評估而減少或增加。故，本文中所提及之每日有效量範圍僅為實施本發明之指南。

較佳地，使用任何本文所述之化合物治療本發明所述之 ERR- α 異常之方法中，劑量型式將包含一種含約 0.1 毫克至約 5000 毫克之醫藥可接受性載劑；明確而言約 0.5 毫克至約 1000 毫克；且，更明確而言，約 1 毫克至約 100 毫克之化合物，且可構成適於選擇投與模式之任何型式。然而，劑量可根據病患所需、治療症狀之嚴重性及使用之化合物而變化。可運用每日投與或週期後用藥之用法。

本文之醫藥組成物，每單位劑量單位，例如錠劑、膠囊、粉劑、注射劑、栓劑、茶匙等，包含約 0.001 毫克/公斤/日至約 10 毫克/公斤/日(明確而言，約 0.01 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日；且更明確而言，約 0.1 毫克/公斤/日至約 0.5 毫克/公斤/日)，且一計量可給予約 0.001 毫克/公斤/日至約 30 毫克/公斤/日(明確而言約 0.01 毫克/公斤/

日至約 2 毫克/公斤/日，更明確而言約 0.1 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日，且再明確而言約 0.5 毫克/公斤/日至約 1 毫克/公斤/日)。

較佳地，這些組成物為單位劑量型式，例如錠劑、丸劑、膠囊、還原或吸入用之乾粉劑、顆粒、菱形錠、無菌腸道外溶液或懸浮液、定量氣溶膠或液體噴霧、滴劑、安瓿、自動注射裝置或栓劑，以經口、鼻內、舌下、眼內、經皮、非經腸道、直腸、陰道、乾粉吸入器或其他吸入或吹入方式投與。或者是，組成物可製備成適於每週一次或每月一次投與之型式；例如，一種活性化合物之非溶解性鹽類，例如癸酸鹽，適於提供一種肌肉注射用儲存製劑。

關於製備例如錠劑之固體醫藥組成物，主要之活性成分與醫藥載劑混合，例如習知錠劑化成分，例如稀釋劑、結合劑、膠合劑、崩解劑、潤滑劑、抗黏著劑及助流劑助流劑。適當之稀釋劑包括，但不限於澱粉(即玉米、小麥或馬鈴薯澱粉，其可被水解)、乳糖(乾燥、無水之顆粒或粉末)、蔗糖、蔗糖基稀釋劑(果糖；蔗糖加上約 7 至 10 重量百分比轉化糖；蔗糖加上約 3 重量百分比改質糊精；蔗糖加上轉化糖，約 4 重量百分比轉化糖，約 0.1 至 0.2 重量百分比玉米澱粉及硬脂酸鎂)、右旋糖、肌醇、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纖維素(即 AVICELTM 微晶纖維素，獲自 FMC Corp.)、磷酸氫鈣、硫酸鈣二水合物、乳酸鈣三水合物等。適當之結合劑及膠合劑包括，但不限於阿拉伯樹膠、瓜爾豆膠、紫雲英樹膠、蔗糖、明膠、葡萄糖、澱粉、及纖維

素物質(即，甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素、
羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等)、水溶性或分散
性結合劑(即褐藻酸及其鹽類、矽酸鎂鋁、羥基乙基纖維素
[即 TYLOSETM，獲自 Hoechst Celanese]、聚乙二醇、多醣
5 酸、皂土、聚乙烯吡咯啶酮、聚甲基丙烯酸酯及預明膠化
澱粉)等。適當之崩解劑包括，但不限於澱粉(玉米、馬鈴
薯等)、澱粉二乙醇鈉、預明膠化澱粉、黏土、(矽酸鎂鋁)、
纖維素(例如交聯羧基甲基纖維素鈉及微晶纖維素)、褐藻
膠、預明膠化澱粉(即玉米澱粉等)、樹膠(即洋菜、瓜爾豆、
10 角豆、刺梧桐、果膠及紫雲英樹膠)、交聯聚乙烯吡咯啶酮
等。適當之潤滑劑及抗黏著劑包括，但不限於硬脂酸鹽
(鎂、鈣及鈉)、硬脂酸、滑石蠟、硬脂濕劑(stearowet)、硼
酸、氯化鈉、DL-白胺酸、卡波蠟(carbowax)4000、卡波蠟
15 6000、油酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂
基硫酸鎂等。適當之助流劑包括，但不限於滑石、玉米澱
粉、二氧化矽(即 CAB-O-SILTM 二氧化矽，獲自 Cabot、
SYLOIDTM 二氧化矽，獲自 W.R. Grace/Davison、及
AEROSILTM 二氧化矽，獲自 Degussa)等。甘味劑及風味劑
20 可添加至咀嚼固體劑量型式，以改善口服劑量型式之口
味。此外，為了易於藥物之識別或美觀之目的，色素及塗
層可添加或施用於固體劑量型式。這些載劑與醫藥活性物
調配，以提供準確、適當的具有治療釋放輪廓之醫藥活性
物劑量。

一般而言，這些載劑與醫藥活性物混合，形成含本發

明醫藥活性物型式或其醫藥可接受性鹽類之均質混合物的固體預調配組成物。一般而言，預調配物經由三種一般方法之一種形成：(a)濕性粒化、(b)乾性粒化及(c)乾混合。當提及這些預調配組成物為均質時，其意指活性成分均勻分散於組成物中，因此組成物可輕易地細分成均等的有效劑量型式，例如錠劑、丸劑及膠囊。然後此固體預調配組成物細分成上述類型之單位劑量，含有約 0.1 毫克至約 500 毫克本發明活性成分。含新穎組成物之錠劑或丸劑亦可調配成多層錠劑或丸劑，以提供持續產物或提供二重釋放產物。例如，二重釋放錠劑或丸劑可包含一內層劑量及外層劑量成分，後者形成形體外部之殼層。二種成分可以腸衣分離，該腸衣在胃中可抵抗崩解並使內部成分完整通過並進入十二指腸或延遲釋放。各種物質可用於此腸衣或塗層，此類物質包括多種聚合物質，例如蟲膠、乙酸纖維素(即乙酸纖維素酞酸酯、乙酸纖維素苯偏三甲酸酯)、乙酸聚乙烯基酞酸酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基乙酸纖維素琥珀酸酯、異丁烯酸鹽酯與乙基丙烯酸酯共聚物、異丁烯酸鹽酯與甲基異丁烯酸鹽酯共聚物等。持續釋放錠劑亦可使用溶液中微溶性或不溶性物質，經由薄膜塗層或濕性顆化製造(其在濕性顆化作為黏合劑)或低熔點固體、熔融型式(其在濕性顆化可合併活性成分)。這些物質包括天然及合成聚合物蠟、氫化油類、油酸及醇類(即蜜蠟、巴西蠟棕蠟、十六醇、十六基硬脂醇等)、油酸金屬皂酯、及其他可用於顆粒、塗層、阱(entrap)或其他限制活性

成分溶解度可接受性物質，以達成延長或持續釋放之產物。

合併之本發明新穎組成物以經口與或注射之液體型式包括，但不限於水溶液、適當風味之糖漿、水溶液或油懸浮液、及食用油之風味乳劑，例如棉花子油、芝麻油、椰子油、或花生油，及馳劑與類似之醫藥媒劑。用於水性懸浮液之適當懸浮劑包括合成及天然樹膠，例如阿拉伯樹膠、洋菜、褐藻膠(即伸丙基褐藻膠、褐藻膠鈉等)、瓜爾豆、刺梧桐、角豆、果膠、黃蓍膠及礦原膠、纖維素物質例如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羟基甲基纖維素、羟基乙基纖維素、羟基丙基纖維素及羟基丙基甲基纖維素、及其組合，合成聚合物例如聚乙烯基吡咯啶酮、卡波姆(carbomer，即聚羧乙烯)、及聚乙二醇；黏土，例如皂土、膨潤土、阿泰母岩砂(attapulgite)或海泡石(sepiolite)；及其他醫藥可接受性懸浮劑，例如卵磷脂、明膠等。適當之表面活化劑包括，但不限於琥珀辛酯鈉、月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯、辛基酚聚醚-9、壬苯醇醚-10、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、Polyoxamer 188、Polyoxamer 235 及其組合。適當之去絮凝劑或分散劑包括醫藥級卵磷脂。適當之絮凝劑包括，但不限於簡單天然電解質(即氯化鈉、氯化鉀等)、高價不溶聚合物及多元電解質種類、水溶性二價或三價離子(即鈣鹽、明礬或硫酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽(其可共同用於調配物，作為pH緩衝劑及絮凝劑)。適當的防腐劑包括，但不限於對羟苯甲酸酯(即甲基、乙基、正丙基及正丁基)、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉、

四級銨鹽、苯甲基醇、苯甲酸、氯己啶葡萄糖酸鹽(chlorhexidine gluconate)、苯基乙醇等。然而，有許多可用於液體醫藥劑量型式之液體媒劑，該用於液體醫藥劑量型式之液體媒劑必須與懸浮劑相容。例如，非極性液體媒劑(例如脂肪酸酯)及油性液體媒劑為最佳使用於懸浮劑，例如低 HLB(親水性-親油性平衡)表面活化劑、司拉氯銨膨潤土、非水溶性樹脂、非水溶性薄膜形成聚合物等。相反地，極性液體，例如水、酒精、多元醇及二醇最適於與懸浮劑使用，例如高 HLB 表面活化劑、矽酸黏土、樹膠、水溶性纖維素物質、水溶性聚合物等。關於非經腸道投與，需要無菌懸浮液及溶劑。用於非經腸道投與之液體型式包括無菌溶液、乳劑及懸浮液。當欲靜脈內投與時，使用一般含適當防腐劑之等張製劑。

此外，本發明化合物可以鼻內劑量型式經由局部使用適當鼻內載具投與，或經皮膚貼布投與，其之組成為熟悉通常技術者所熟知。對於以經皮輸藥系統之方式投與，治療劑量當然為連續投與，而非間斷的劑量療法。

本發明化合物亦可以微脂體輸藥系統方式投與，例如單層小微脂體、單層大微脂體、多層微脂體等。微脂體可由各種磷脂質形成，例如膽固醇、硬脂胺、卵磷脂膽鹼等。

本發明醫藥組成物之每日劑量可在 0.1 毫克至約 5000 毫克之廣大範圍內變化；較佳地，劑量在人類平均為每日約 1 毫克至約 100 毫克範圍內。對於經口投與，組成物較佳以錠劑方式提供，其根據受治療病患之徵狀調整的劑量

可含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 或 500 毫克之活性成分。有利地，本發明化合物可以每日單一劑量投與，或整日劑量分成每日二、三或四次之技量投與。

5 對於熟悉技術者亦為顯而易知的是，本發明活性化合物或其醫藥組成物之治療上有效劑量將根據所欲效果改變。因此，最理想之投與劑量可容易地經由熟悉技術者所決定，且將依所使用之特定化合物、投與模式、製劑之強度、及疾病症狀之進展而改變。此外，與特定受治療病患 10 有關之因素，包括病患年齡、體重、飲食及投與時間，將導致需要調整對於適當治療程度之劑量。因此上述劑量為平均情況之例示，當然，其可為應受之較高或較低劑量範圍的個別例子，且其皆包含於本發明範圍內。

每當所需病患需要使用本發明化合物作為 ERR- α 反向 15 激動劑，本發明化合物可以任何前述組成物及劑量療法投與，或以該些組成物及技術上所建立之劑量療法的方式投與。

2. 調配物

關於製備本發明醫藥組成物，作為活性成分之一或多 20 種式(I)化合物或其鹽類與醫藥載劑根據習知醫藥化合技術充份混合，該載劑可根據投與(例如經口或非經腸道)所欲製劑之型式而廣泛的變化。適當之醫藥可接受性載劑為技術上所熟知，對於一些此類醫藥可接受性載劑之描述可在

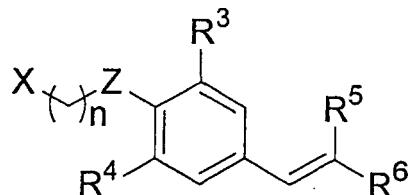
The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain 發行)中發現。

本發明化合物為了投與之目的可調配成不同的醫藥形式，調配醫藥組成物之方法已揭示於許多刊物中，例如 Pharmaceutical Dosage Forms : Tables, Second Edition, Revised and Expanded (1-3 冊，Lieberman 等人編輯)； Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medications (1-2 冊，Avis 等人編輯)；及 Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems (1-2 冊，Lieberman 等人編輯； Marcel Dekker, Inc. 發行)。

3. 合併治療

本發明化合物可用於合併一或多種醫藥活性劑，這些藥劑包括 ERR- α 拮抗劑、葡萄糖激酶調節劑、抗糖尿病劑、其他脂質降低劑、直接凝血抑制劑(DTI)，而脂質降低劑例如施德丁(statin)藥物及纖維酸衍生物(fibrate)。

ERR- α 拮抗劑包括例如 US-2006-0014812-A1 揭示之所有化合物，明確而言為具有下式者



其中：

n 為 0 或 1；

Z 為-O-、-S-、>NH、或>NR^a，其中 R^a 為烷基、環烷基、苯基、或雜環烷基；

X 為芳基或雜芳基；

R³ 為-H 或-O-烷基，該烷基未經取代或經一或多個取代基取代，該取代基各選自由-OH、鹵素、-CN、-O-烷基、及-N(R^w)R^x 所組成之群組，其中 R^w 及 R^x 各為-H 或烷基；

R⁴ 選自-H、鹵素、-O-烷基、-CN、-NO₂、及-COOH 所組成之群組；及

R⁵ 及 R⁶ 各自為-CN；-COOH；或選自由-COO-烷基、-(C=O)烷基、-(S=(O)_m)-芳基(其中 m 為 0、1 或 2、環烷基)、雜環烷基、-(C=O)苯基、雜芳基及-(C=O)雜環烷基所組成之基之一部分；或 R⁵ 及 R⁶ 一起與其相連接之碳形成可選擇苯并稠合雜環烷基或環烷基部分；

其中各個此部份係未經取代或經一或多種取代基取代，該取代基各自選自下列機所組成之群組：-OH；=O；=S；烷基，可選擇經-OH、-O-烷基、苯基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、鹵素、-CE₃、-COOH、或-COO-烷基取代；-O-烷基；苯基；-O-苯基；苯甲基；-O-苯甲基；環烷基；-O-環烷基；-CN；-NO₂；-N(R^y)R^z，其中 R^y 及 R^z 各自為-H、烷基、或-(C=O)烷基、或 R^y 及 R^z 一起與其相連接之氮形成一雜環烷基，其中一碳環原子可選擇以>O、>NH 或>N-烷基置換，且其中一碳環原子可選擇經-OH 或=O 取代；-(C=O)N(R^y)R^z；

- $(N-R^t)SO_2$ 烷基，其中 R^t 為-H 或烷基；- $(C=O)$ 烷基；- $(S=(O)_n)$ 烷基，其中 n 為 0、1 或 2；- $SO_2N(R^y)R^z$ ，其中 R^y 及 R^z 如上之定義；- SCF_3 ；鹵素；- CF_3 ；- OCF_3 ；- $COOH$ ；及- COO 烷基；

5 或此化合物之醫藥可接受性鹽類、醫藥可接受性前藥、或醫藥活性代謝物。

10 抗肥胖症藥劑可根據作用機制區分成數種類，這些藥劑包括選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素激動劑、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑、胰脂肪酶抑制劑、 $\beta 3$ -腎上腺素受體激動劑、NPY 拮抗劑、黑色皮質素受體激動劑、瘦體素標靶藥劑、CB1 拮抗劑(例如利莫那班)、單胺回收抑制劑(例如諾美婷)、及脂肪酶抑制劑(例如羅氏鮮)。

15 血清素激動劑，例如當使用右芬氟拉明(dexfenfluramine)及芬氟拉明(fenfluramine)於規定劑量合併芬他命(phentermine)使用時，被報導引起心血管異常，選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)一般用於治療抑鬱。這些藥劑包括氟西汀(fluoxetine；Prozac)、帕羅西汀(paroxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)及舍曲林(sertraline)。

20 代表性的血清素調節劑列示於下：

(A) 選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)

1. 西酞普蘭(Citalopram；1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃甲腈，亦已知為溴化氫西酞普蘭(USAN)、nitalopram、nitalapram、ZD 211、LU

10171 、 Lu 10-171 、 LU 10171-B 、 CIPRAMIL 、 SEROPRAM 、 CIPRAM 、 ELOPRAM 、 LUPRAM 、 SEPRAM 、 PRISDAL 、 或 CELEXA) ；

5 2. 氟西汀(Fluoxetine；苯基丙胺，N- 甲基- γ -[4-(三氟甲基)苯氧基} - 、 (±) 氯化氫，亦已知為 LY 110140 、 RENEURON 、 SARAFEM 、 或 PROZAC) ；

10 3. 氟伏沙明(Fluvoxamine；5- 甲氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1- 戊酮(E)-O-(2- 氨基乙基)肟，亦已知為順丁烯二酸鹽 氟伏沙明(USAN) 、 DU 23000 、 MK264 、 SME 3110 、 FEVARIN 、 FLOXYFRAL 、 LUVOX 、 DUMYROX 、 DUMIROX 、 FLAVOXYL 、 FAVERIN 、 或 DEPROMEL) ；

15 4. 节洛秦(Indeloxazine；(+,-)-2-((节-7-基氧基)甲基)吗啉，亦已知為 ideloxazine 、 YM 08054 、 CI 874 、 ELEN 、 或 NOIN) ；

20 5. 鹽酸帕羅西汀(Paroxetine；(3S,4R)-3-((1,3- 苯并二𫫇唑-5- 基氧基)甲基)-4-(4- 氟苯基)哌啶 氯化氫、或哌啶，3-((1,3- 苯并二𫫇唑-5- 基氧基)甲基)-4-(4- 氟苯基)-，(3S- 反)-，亦已知為 FR 7051 、 FG-7051 、 BRL 29060 、 BRL 29060A 、 NNC 207051 、 SI 211103 、 CASBOL 、 SEROXAT 、 AROPAX 、 PAXIL 、 TAGONIS 、 FROSINOR 、 DEROXAT 、 SEREUPIN 、 MOTIVAN 、 或 PAXIL CR) ；

6. 舍曲林(Sertraline；1- 萘胺、4-(3,4- 二氯苯基)-1,2,3,4-

四氫-N-甲基-、(1S-順式)-或 1-萘胺，4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫-N-甲基-，(1S-順式)，亦已知為 CP 51974 、 CP 51974 01 、 AREMIS 、 BESITRAN 、 GLADEM 、 LUSTRAL 、 SERAD 、 SERLAIN 、 SERLIFT 、
5 TATIG 、或 ZOLOFT)；

7. 噻萘普汀(Tianeptine; 7-((3-氯-6,11-二氫-6-甲基二苯并(c,f)(1,2)硫氮雜卓-11-基)氨基)庚酸 S,S-二氧化物，亦已知為 S 1574 、或 STABLON)；
8. 色普巴井 (Centpropazine ; 1-(p-丙醯基苯氧基)-3-(N^{sup}(4)-苯基哌啶基)-丙-2-醇)；
10
9. 帕羅西汀(Paroxetine, GEOMATRIX 藥物輸送系統)(哌啶，3-((1,3-苯并二𫫇唑-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-，(3S-反式)-，亦已知為 paroxetine 、 GEOMATRIX 、 PAXIL CR)；
- 15 10. 西酞普蘭(Escitalopram ; (1S)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃甲腈，或 5-異苯并呋喃甲腈，1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-，(S)-，亦已知為 escitalopram 、 xalate(USAN) 、 citalopram 、 (S)(+)-西酞普蘭 、 LU 26042 、 LU 26054 、 Lu26-054 、或 CIPRALEX)；
20
11. 利托西汀(Litoxetine ; 4-[(2-萘基)甲氧基]哌啶，亦已知為 SL 810385)；
12. (S)-氟西汀((S)-Fluoxetine ; (S)-N-甲基-γ-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基丙胺)；

13. 西文氯胺(Cericlamine；(+,-)-3,4-二氯-β-(二甲基胺基)-β-甲基苯基丙醇，亦已知為 JO 1017(+,-)、JO 1239(-)、或 JO 1240(+))；
14. 達泊西汀(Dapoxetine；(+)-(S)-N,N-二甲基-α-(2-(1-萘基-氧基)乙基)苯甲基胺 HCl，亦已知為 LY-210448 或 LY-243917)；
15. 6-硝基喹哌啶(6-Nitroquipazine)衍生物；
16. 經取代 6-喹哌啶類系列(Pharmaprojects No.339 1)；
17. AAL 13(2-(4-(3-氯丙基)-1-哌啶基)喹啉)；
18. 抑鬱治療(Vita Invest, Spain)；
19. DUP 631($C_{13}H_{23}NO_2S$)；
20. Fl 4503(Ferrer, Spain)；
21. 吲哚基環己基胺類系列(Pharmaprojects No.6443, American Home Products)；
22. LY280253(N-甲基-N-[3-[4-(甲基硫基)苯氧基]-3-苯基丙基]胺)；
23. LY 285974(Lilly)；
24. 奧米西汀(Omiloxetine；乙酮，2-((3R,4S)-3-((1,3-苯并二𫫇唑-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-1-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-，rel-，亦已知為 FI-4500、FI-4501、FI-4503)；及
25. WF 31(8-甲基-2β-丙醯基-3β-(4-(1-甲基乙基)-苯基)-8-吖雙環[3.2.1])；

(B) 血清素激動劑及部分激動劑

1. 右芬氟拉明；及

2. 芬氟拉明；

(C) 具有血清素激動劑活性之血清素再吸收抑制劑

1. EMD-68843(2-苯并呋喃甲醯胺，5-(4-(4-(5-氟基-1H-5
哩哚-3-基)丁基)-1-哌啶基)-，亦已知為 SB-659746-A)；

2. OPC-14523(2(1H)-噁唑酮，1-(3-(4-(3-氯苯基)-1-哌啶基)丙基)-3,4-二氫-5-甲氧基)；

3. 維拉佐酮(Vilazodone；5-{4-[4-(5-氟基-3-哩哚基)-丁基]-1-哌啶基}-苯并呋喃-2-甲醯胺，亦已知為 EMD
10 68843 或 SB 659746A)；

4. 濃縮噻唑類系列(3-(苯并(b)噻吩-3-基)-5,6-二氫咪唑
(2,1-b)噻唑 單溴化氫二水合物，Pharmaprojects
No.5274, Abbott)；及

5. VN-2222(VN-8522，Vita Invest, Spain)。

15 血清素調節劑較佳之實例包括選擇性血清素再吸收抑制劑，例如西酞普蘭、氟西汀、氟伏沙明、節洛泰、帕羅西汀 氯化氫、舍曲林、噻萘普汀、色普巴井、帕羅西汀、西酞普蘭及利托西汀。

下列亦為用於本發明合併治療之抗肥胖症藥劑：

20 (A) 澱粉素及澱粉素類似物

1. 普蘭林肽(Pramlintide；1-離胺醯基-1-半胱胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-蘇胺醯基-1-丙胺醯基-1-蘇胺醯基-1-半胱胺醯基-1-丙胺醯基-1-蘇胺醯基-1-麩醯胺醯基-1-精胺醯基-1-白胺醯基-1-丙胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-苯基丙

5 胍醯基-1-白胺醯基-1-異纈胺醯基-1-組胺醯基-1-絲胺醯基-1-絲胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-苯丙胺醯基甘胺醯基-1-胺醯基-1-異白胺醯基-1-白胺醯基-1-胺醯基-1-胺醯基-1-蘇胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-異纈胺醯基甘胺醯基-1-絲胺醯基-1-天門冬醯胺醯基-1-蘇胺醯基-1-酪胺醯胺環狀(2-7)-二硫化物，亦已知為乙酸普蘭林肽、AC 137、ACO 137、AC 0137、SYMLIN、Tripro-amylin、或 NORMYLIN)；

- 10 2. 濕粉素激動劑；
3. ACO 253(AC 253、GG 747、GR 1150747A、或 ANTAM)；

15 (B) 睫狀神經營養因子(Ciliary neurotrophic factors; CNTF)

1. AXOKINE；
2. PEG-AXOKINE；
3. 睫狀神經營養因子之胜肽擬態(CNTF 擬態，亦已知為 MYELOS)；

20 4. 睫狀神經營養因子(CNTF，Fidia, Italy)；

(C) 類昇糖素肽胜-1(Glucagon-like peptide-1)

1. AC-2993(亦已知為 exendin-4、AC-2993 LAR、Medisord Exendin、AC-2993、Medisorb、或 extendin-4、Amylin)；
2. Exendin(醋酸艾塞那肽)4(His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-醯胺，亦已知為 AC

2993、AC 2993 LAR、Medisord Exendin、或 AC-2993、Medisorb)；

3. GLP-1(類昇糖素肽胜-17-36 鹼胺)；
4. 類昇糖素肽胜-1 口服經黏膜調配物；
5. Exendin 3 (His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-醯胺)；

(D) 瘦體素(Leptin)及瘦體素擬態物

1. 瘦體素(第二代)；
2. 瘦體素激動劑；
3. 瘦體素表現調節劑；
4. 瘦體素標誌路徑調節劑；
5. 瘦體素調節劑；
6. 瘦體素(IC Innovations, UK)；
7. 瘦體素受體，單株抗體；
8. 重組天然瘦體素；
9. LY-355101；
10. 瘦體素、澱粉素

(E) 黑色皮質素受體激動劑(MC4)

1. HP-228(甘胺醯胺，N-乙醯基-L-正白胺醯基-L-麩醯胺醯基-L-組胺醯基-D-苯基丙胺醯基-L-精胺醯基-D-色胺醯胺-)；
2. 黑色皮質素-4 受體激動劑(Palatin, USA)；

3. 黑色皮質素 4 激動劑(Pharmacopeia, Roche)；
4. MC-4 激動劑(Millennium, Chiron)
5. 黑色皮質素-4 激動劑(Melacure Therapeutics, Sweden);
6. 黑色皮質素受體調節劑(Pharmaprojects No.5224 ,
5 Neurocrine Biosciences , US)；
7. Pharmaprojects No.5967 , Trega/Novartis；

(F) NPY 拮抗劑

1. AXC 0216；
2. AXC 1829；
3. SA-0204(神經勝肽 Y 拮抗劑，細胞凋亡刺激劑，脂質
10 代謝調節劑)；
4. α -三肌醇(D-myo-肌醇，1,2,6-參(二氫磷酸鹽)，亦已知
為 PP-56)；
5. H 40922(H 409/22)；
- 15 6. BMS-192548(1,11(4H,5H)-稠四苯二酮，2-乙醯基
-4a,12a-二氫-3,4a,10,12,12a-五羥基-8-甲氧基-，TAN
1612 異構物)；
7. Alanex(1,4-雙{(4-胺基-6-甲氧基苯基胺基-1,2-二氫
-1,3,5-參氮雜苯-2-基)-4-苯氧基甲基}苯，神經勝肽 Y
20 衍生物)；
8. PD-160170(6-(2-異丙基-苯磺醯基)-5-硝基-噁唑啉-8-
基胺)；
9. 2,4-二胺基吡啶衍生物(6-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基硫
甲基)-4-嗎啉并-2-(3-(2-丙烯氧基羰基胺基)苯甲基胺

基)吡啶，Pharmaprojects No.5618, Banyu/Merck)；

10. 阿普米定(Arpromidine)類似物；
11. 神經勝肽 Y 拮抗劑(Pharmaprojects No.4990, Pfizer)；
12. 4 甲基經取代苯并咪唑(NPY-1 拮抗劑，NPY-2 拮抗劑)；
13. LY-366337(神經勝肽 Y1 拮抗劑)；
14. S-2501、S-25579、S-25584、S-25585、S-19528、S-34354(所有神經勝肽 Y1/5 拮抗劑)；
15. 神經勝肽 Y 拮抗劑(亞型 1 及 5)及神經節肽(Galanin)受體拮抗劑(Pharmaprojects No.4897, Bristol-Myers Squibb)；
16. 芬甲基胺衍生物(1-芳基哌啶基-1-烷基苯基-4-烷基環烷)；
17. J-104870(神經勝肽 Y1 拮抗劑，食慾抑制劑)；
18. LY-357897(神經勝肽 Y1 拮抗劑)；
19. 神經勝肽 Y1 拮抗劑(Pfizer/Neurogen)；
20. SR-120107A(神經勝肽 Y1 拮抗劑)；
21. BIBO-3304((R)-N-((4-(胺基羧基胺基甲基)-苯基)甲基)-N2-(二苯基乙醯基)-精胺醯胺 三氟乙酸鹽)；
22. BIBP 3226((R)-N-((4-((胺基亞胺基甲基)胺基)-1-(((4-羥基苯基)甲基)胺基)羧基)丁基)- α -苯基苯乙醯胺，或苯乙醯胺，N-((1R)-4-((胺基亞胺基甲基)胺基)-1-(((4-羥基苯基)甲基)胺基)羧基)丁基)- α -苯基-；
23. SR 120819A(苯丙醯胺，N-(1-(((4-((二甲基胺基)

甲基)環己基)甲基)胺基)亞胺基甲基)苯基)甲基)-2-酮基-2-(1-吡咯啶基)乙基)- α -(2-萘磺醯基)胺基)-，
(α R-(N(R*(順))， α R*))-)；

24. NGD-95-1(CP-422935，NGD 951)；
- 5 25. 具有苯氮呼核之化合物(神經勝肽 Y1 拮抗劑)；
26. 神經勝肽 Y1 拮抗劑(Yamanouchi Pharmaceutical)；
27. Gl-264879A(神經勝肽 Y1 拮抗劑)；
- 10 28. GW-1229(Ile-Glu-Pro-Dpr-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr-CONH₂ 之[2',4],[2,4']同質二聚物，其中 Dpr 為二胺基丙酸，亦已知為 1229U91、MN-24、GR-231118)；
29. BIIE-0246(環戊烷乙醯胺，N-[(1 S)-4-[(胺基亞胺基甲基)胺基]-1-[[2-(3,5-二酮基-1,2-二苯基-1,2,4-三唑啶-4-基)乙基]胺基]羰基]丁基]-1-[2-[4-(6,11-二氫-6-酮基-5H-二苯并[b,e]氮呼-11-基)-1-哌啶基]-2-酮基乙基]-)；
- 15 30. 神經勝肽 Y2 拮抗劑(Neurogen, USA)；
31. 鹽胺衍生物(神經勝肽 Y5 拮抗劑)；
32. 神經勝肽 Y 激動劑及拮抗劑 - 亞型 1 及 5 (Schering-Plough)
- 20 33. N-(磺醯胺基)烷基-[3a,4,5,9b-四氫-1H-苯并[e]吲哚-2-基]胺(RWJPRI)；
34. 神經勝肽 Y5 拮抗劑(Novartis)；
35. 神經勝肽 Y5 拮抗劑(Pfizer/Neurogen)；
36. 吡咯并[3,2-d]嘧啶基神經勝肽 Y5 拮抗劑類；
37. CGP-71683(Pharmaprojects No. 5651，CGP-71683A)；

38. 神經勝肽 Y5 激動劑/拮抗劑(Pharmaprojects No.5664, Bayer)；

(G) 組織胺 H3 受體拮抗劑

1. GT-2331(3-((1R,2R)-2-(5,5-二甲基-1-己炔基)環丙基)-1H-咪唑，亦已知為 PERCEPTIN)；
2. 西普辛發(Ciproxifan；環丙基-(4-(3-1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯基)甲酮，亦已知為 BP 2359 或化合物 359)；
3. 化合物 421(咪唑基丙醇衍生物，INSERM (France)/Bioprojet)；
4. FUB 181(3-(4-氯苯基)丙基-3-(1H-咪唑-4-基)丙基醚)；
5. GR 175737(3-((4-氯苯基)甲基)-5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1,2-噁二唑)；
6. GT 2227(4-(6-環己基-3(Z)-己烯基)咪唑 順丁烯二酸鹽)；
7. GT 2394((1 R, 2R)-(反-2-咪唑-4-基環丙基)-(環己基甲氧基)甲醯胺)；
8. GT-2016(哌啶，1-(5-環己基-1-酮基戊基)-4-(1H-咪唑-4-基)-)；
9. 印普辛發(Imoproxifan；1-(4-(3-(1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯基)乙-1-酮肟)；
10. 印憑他明(Impentamine；Berlin Free University)；
11. 用於注意力缺乏過動異常(ADHD)之 Abbott Laboratories H3 拮抗劑；
12. 用於飲食異常之 Glatech(USA)H3 拮抗劑；

13. 新穎胺基甲酸酯系列，如具有 N-烷基鏈之 3-(1H-咪唑-4-基)丙醇衍生物；
14. 連接至 4-(1H-咪唑-4-基甲基)苯之天然連接劑的類似物系列；
- 5 15. 脰，N-4-(1H-咪唑-4-基甲基)苯基甲基-N'-(3,5-二氯苯基)-，單氯化氫；
16. Sch-50971(1H-咪唑，4-[(3R,4R)-4-甲基-3-吡咯啶基]-)；
17. 硫丙咪胺(Thioperamide；N-環己基-4-(1H-咪唑-4-基)-1-哌啶甲硫醯胺，亦已知為 MR 12842)；
- 10 18. UCL-1283(University College London)；
19. UCL-1390(4-(3-(1H-咪唑-4-基)丙氧基)苯甲腈)；
20. UCL-1409((苯氧基烷基)咪唑)；
21. UCL-1972(University College London)；
22. 佛羅格胺(Verongamine；苯丙醯胺，3-溴- α -(羥基亞胺基)-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-甲氧基-，(E)-)；
- 15 23. VUF-9153(甲硫脲酸(Carbamimidothioic acid), [(4-氯苯基)甲基]-，3-(1H-咪唑-4-基)丙酯，亦已知為 Clobenpropit)；

(H) 脂肪酶抑制劑

- 20 1. 羅氏鮮(L-白胺酸，N-甲醯基-，1-((3-己基-4-酮基-2-氧環丁烷基)甲基)十二酯，(2S-(2 α (R*),3 β))-，或 N-甲醯基-L-白胺酸(2S-(2 α (R*),3 β))-1-((3-己基-4-酮基-2-氧環丁烷基)甲基)十二酯，亦已知為 Orlistat、RO 180647、Tetrahydrolipstatin(THL)、XENICAL、或

ZENICAL)；

2. ATL 962(亦已知為 AZM 119 或 Alizyme)；
3. GelTex(抗肥胖症療法)；
4. AZM-131(Yakurigaku Chuo Kenkyusho/Institute of Food Research)；
5. RED 103004(XiMed Group(United Kingdom)/BioClin)；
(I) α 黑色素細胞刺激荷爾蒙類似物
 1. 美拉諾坦 II(Melanotan II；乙醯基-正白胺醯基-天門冬胺醯基-組胺醯基-D-苯基丙胺醯基-精胺醯基-色胺醯胺-離胺醯胺 C-4.2-N-6.7-內醯胺，亦已知為 MT II)；
 2. MBU-23、MBU-23、MBU-24、MBU-27、MBU-28 及 MBU-29(全部揭示於 WO 009827113)；
 3. MSH 融合毒素(亦已知為 DAB389MSH、抗黑色素瘤、嵌合體)
 4. SHU-9119(L-離胺醯胺，N-乙醯基-L-正白胺醯基-L- α -天門冬胺醯基-L-組胺醯基-3-(2-萘基)-D-丙胺醯基-L-精胺醯基-L-色胺醯胺-，(2.fwdarw.7)-內醯胺，亦已知為 MBX 36)
 5. SHU-9005(α -MSH 之經取代衍生物)
 6. ZYC-200(α -MSH，Schepens/ZYCOS 以 BIOTOPE 表現卡式系統)
- (J) 混合血清素再吸收抑制劑與血清素或 α 腎上腺素拮抗劑活性
 1. 奈法唑酮(Nefazodone；2-(3-(4-(3-氯苯基)-1-哌啶基)

丙基)-5-乙基-2,4-二氫-4-(2-苯氧基乙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮，亦已知為 MJ 13754、MS 13754、BMY 13754、
BMY 137541、SERZONE、DUTONIN、RESERIL、
NEFADAR、NIFEREL、MENFAZONA、RULIVAN、
5 DEPREFAX 或 SERZONIL)；

2. YM 992((5)-2-(((7-氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)甲基)嗎啉 氯化氫，或(S)-2-(((7-氟-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基)甲基)嗎啉 氯化氫，亦已知為 YM 35992)；
3. A 80426((R)-N-甲基-N-((1,2,3,4-四氫-5-甲氧基-1-萘基)甲基)-6-苯并呋喃乙胺)；
4. 5-HTIA 拮抗劑(Vita-Invest, Spain)；
5. 奈法唑酮代謝物(Sepracor, USA)；
6. 血清素再吸收抑制劑/血清素 1A 拮抗劑(Wyeth-Ayerst)
10 (K) 通過腎上腺素機制作用之食慾抑制劑
1. 芳非他明(benzphetamine)；
2. 芬美曲秦(phenmetrazine)；
3. 芬他命(phentermine)；
4. 二乙基丙酸酯；
5. 馬吲哚(mazindol)；
- 15 6. 諾美婷；
7. 苯基丙醇胺；
8. 麻黃素
- 20 (L) 混合血清素及多巴胺再吸收抑制劑
1. BL-1834(1-丙胺，3-二苯并(b,e)氧雜庚烷-11(6H)-亞基

-N,N-二甲基)；

2. NS-2389 或 NS-2347(GW-650250A，GW 650250)；
3. (R)-諾美婷；
4. NS-2359(NeuroSearch, Denmark)；
5. RTI-112 或 RTI-113 或 RTI-177(8-吖雙環(3.2.1)辛烷-2-羧酸，3-(4-氯-3-甲基苯基)-8-甲基-，甲酯，氯化氫，(1R,2S,3S,5S))；
6. BSF-74681(Abbott)；
7. 貫葉金絲桃素(Hyperforin)三甲氧基苯甲酸鹽(IDN-5491)；

10 (M) 混合血清素再吸收抑制劑與多巴胺拮抗劑

1. SLV-310(Solvay, Belgium)；
2. EMD 86006(3-(2-(3-(4-氯苯基)苯甲基胺基)乙氧基)苯甲腈)；
3. SLV 301(Solvay)；

15 (N) 正腎上腺素及血清素再吸收抑制劑(NSRI)

1. 米那普蘭(Milnacipran；環丙烷甲醯胺，2-(胺基甲基)-N,N-二乙基-1-苯基-，順-(-/-)-，或(±)-順-2-(胺基甲基)-N-二乙基-1-苯基環丙烷甲醯胺氯化氫，亦已知為F-2207、F-2641、TN-912、DALCIPRAN、IXEL、MIDACIPRAN、MIDALCIPRAN、MILNACIPRAN SR、TOLEDOMIN)；
2. 特拉嗎竇(Tramadol)，Purdue(環己醇，2-((二甲基胺基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-，順-(-/-)-，亦已知為

TRAMADOL、Tramadol、CR、或 Toray)；

3. 米那普嵒(藥物輸送系統，持續釋放)；
4. 度洛西汀(Duloxetine；(S)-N-甲基- γ -(1-荼氧基)-2-噻吩丙胺，或(+)-(S)-N-甲基- γ -(1-荼氧基)-2-噻吩-丙基胺氯化氫，亦已知為 LY 248686、度洛西汀草酸鹽、LY-223332、LY 223743、LY-223994、LY-227750、LY-227942、LY -228993、LY-248686、LY-264452、LY-264453、LY-267826”
5. 納曲酮(Naltrexone)+特拉嗎竇(嗎啡喃-6-酮，17-(環丙基甲基)-4,5-環氧基-3,14-二羥基-，(5 α)-，混合環己醇，2-((二甲基胺基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-，順-(+/-)-，亦已知為 PTI-601、特拉嗎竇+納曲酮、Pain T)
6. (S)諾美婷((S)-1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙基)環丁烷甲胺)；
7. 特拉嗎竇，Labopharm(環己醇，2-((二甲基胺基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基)-，順-(+/-)-，亦已知為特拉嗎竇，Contramid)；
8. F 98214TA(FAES，Spain)；
9. S 33005((-)-1-(1-二甲基胺基甲基-5-甲氧基苯并環丁-1-基)環戊醇)；
10. 他可林(Tacrine)類似物，SIDR；
(O) 血清素、正腎上腺素及多巴胺再吸收抑制劑
 1. 諾美婷(環丁烷甲胺，1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙基)-，或 1-(4-氯苯基)-N,N-二甲基- α -(2-甲基丙

基)環丁烷甲胺 氯化氫單水合物，亦已知為西布曲明 (Sibutramine) 氯化氫單水合物、BTS-54354、BTS-54505、BTS-54524、KES-524、MERIDIA、REDUCTIL、RADUCTIL、REDUCTASE、PLENTY、
5 ECTIVA)；

2. 文拉法辛 (Venlafaxine；環己醇，1-[2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]，亦已知為 WY 45030、WY 45651、WY 45655、DOBUPAL、EFFECTIN、EFEXOR、EFFEXOR、ELAFAX、VANDRAL、TREVILOR)；
- 10 3. 文拉法辛 XR(環己醇，1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-，氯化氫，亦已知為 EFFEXOR XR、I EFFEXOR ER、EFFEXOR XL、EFFEXOR LP、DOBUPAL RETARD、VANDRAL RETARD、EFFEXOR-EXEL 75、EFEXOR XR、EFEXOR DEPOT、
15 ELAFAX XR)；
4. 文拉法辛(藥物輸送系統，OROS 口服控制釋放，亦已知為文拉法辛、OROS、,或 EFEXOR XR)
5. (+)-去甲基諾美婷(亦已知為 DDMS、二去甲基諾美婷-
-Sepracor)；
- 20 6. BTS-74398(1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]-2-(3-二甲基胺基丙基硫基)乙酮，Abbott Pharmaprojects No. 6247)；
7. 去甲基文拉法辛(Sepracor)；
- (P) 經由多巴胺機制作用之食慾抑制劑
1. 阿撲嗎啡(Apomorphine)；

(Q) 選擇性正腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制劑

1. 瑞波西汀(Reboxetine；(2S)-rel-2-((R)-(2-乙氧基苯氧基)苯基甲基)嗎啉，或嗎啉，2-[(2-乙氧基苯氧基)苯基甲基]-，(R,S)-，甲烷礦酸鹽，亦已知為瑞波西汀甲礦酸鹽(USAN)、FCE 20124、FCE 21684、PNU 155950E、EDRONAX、PROLIFT、VESTRA、IRENON、NOREBOX)；
2. 托莫西汀(Tomoxetine；(γ.R)-N-甲基-γ-(2-甲基苯氧基)苯丙胺，或(-)-N-甲基-3-苯基-3-(o-甲苯氧基)-丙基胺氯化氫，亦已知為 LY 139603、LY 135252、LY 139602)；
3. 羥基去甲替林(hydroxynortriptyline；(E)-10-11-二氫-5-(3-(甲基胺基)丙亞基)-5H-二苯并-(a,d)環庚-10-醇)；
4. LY 368975((R)-N-甲基-3-[2-(甲基礦醯基)苯氧基]-3-苯基-丙胺 氯化氫)；

(R) 混合正腎上腺素與多巴胺再吸收抑制劑

1. 安非他酮(Bupropion；1-(3-氯苯基)-2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-丙酮，亦已知為鹽酸安非他酮(USAN)、bupropin、amfebutamone、BW 323U、WELLBUTRIN、QUOMEM、或 ZYBAN)；
2. GW 320659((2S-(2α,3α,5α))-2-(3,5-二氟苯基)-3,5-二甲基-2-嗎啉醇 氯化氫，亦已知為 1555、1555U88、BW 1555U88)；
3. 羥基安非他酮(亦已知為安非他酮，R-，或 R-安非他酮)；

4. (-)二去甲基諾美婷(亦已知為(S)-二去甲基諾美婷、去甲基諾美婷、(-)-DDMS 或 MERIDIA(泌尿道))；

(S) 混合正腎上腺素再吸收抑制劑及其他神經傳導拮抗劑

1. 佐替平(Zotepine；2-((8-氯二苯并(b,f)硫雜卓-10-基)氧基)-N,N-二甲基乙胺，亦已知為 LODOPIN、NIPOLEPT、ZOLEPTIL、ZOPITE、SETOUS、MAJORPIN)；

2. MCI 225(4-(2-氯苯基)-2-甲基-6-(哌啶-1-基)-3a,7a-二氫噻吩(2,3-d)嘧啶，或 4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-哌啶并噻吩[2,3-d]嘧啶 氯化氫水合物)；

3. A 75200((R*,R*)-(+,-)-3-苯基-1-((6,7,8,9-四氫萘吩(1,2-d)-1,3-二𫫇唑-6-基)甲基)吡咯啶)；

(T) 混合血清素再吸收抑制劑與 σ 受體拮抗劑

1. E-5296(Esteve, Spain)；

2. E-6276(Esteve, Spain)；

3. E-5842(吡啶，4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氫-1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基)-,2-羥基-1,2,3-丙烷三羧酸酯(1:1))；

4. E 5826(E-5842 之檸檬酸鹽)；

(U) 其他具有血清素或正腎上腺素吸收抑制劑活性之神經傳導調節劑

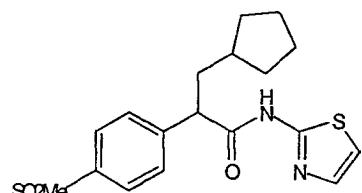
1. 吡啶(PIRLINDOLE；1H-吡啶并(3,2,1-jk)咔唑，2,3,3a,4,5,6-六氫-8-甲基-，亦已知為 CAS-125、Pyrazidol、pirazidol、LIFRIL、IMPLEMENTOR)；

2. NS-2330(NeuroSearch , Denmark) ;
 3. VAN-H36(Vita-Invest, Spain) ;
 4. UR1827(2-(1-苯甲基哌啶-4-基)-1-[4-(5-甲基嘧啶-4-基胺基)苯基]-1-乙酮) ;
- 5 (V) C-75(脂肪酸合成酶抑制劑)
- (W) S 15261(L-4-(2-(2-(9-茀基)乙醯胺)乙基)苯甲酸 2-(2-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基)乙酯)
- (X) S 100B(神經親合因子)
- (Y) 解偶聯蛋白質官能之刺激劑
- 10 (Z) 膽囊收縮素激動劑
- (AA) 雄性激素
1. 去氫皮質酮 ;
 2. 去氫皮質酮衍生物(例如還原睪固酮) ;
- (BB) 睪固酮
- 15 (CC) 合成類固醇(例如氧甲氫龍(oxandrolone))
- (DD) 類固醇荷爾蒙類
- (EE) 澱粉酵素抑制劑
- (FF) 腸抑制素(Enterostatin)激動劑/擬態藥物
- (GG) 食慾激素/下視丘分泌素拮抗劑
- 20 (HH) 尾加壓素(Urocortin)拮抗劑
- (II) 蛙皮素(Bombesin)激動劑
- (JJ) 蛋白質激酶 A 之調節劑
- (KK) 促腎上腺皮質激素釋放因子擬態藥物
- (LL) 古柯鹼-及安非他命-調節轉錄擬態藥物

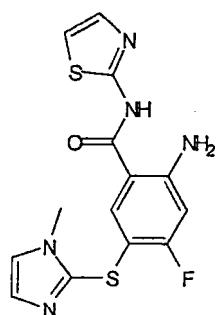
(MM) 降血鈣素-基因相關性胜肽擬態藥物

(NN) 尼扎替丁 (Nizatidine ; Axid)

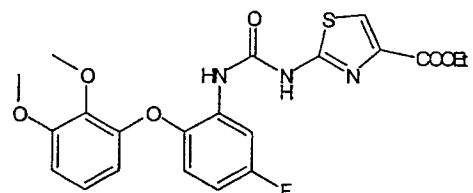
用於本發明合併治療之其他藥劑包括葡萄糖激酶調節劑，包括：



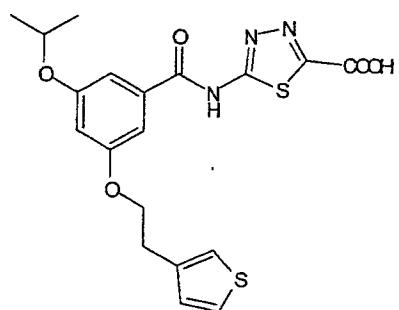
Ro-28-1675



Banyu/Merck 葡糖激酶活化劑



Novo Nordisk IV



Astra Zeneca 葡糖激酶活化劑

抗糖尿病藥劑包括 RXR 調節劑，例如：

- (1) 蓓薩羅丁 (bexarotene ; 4-(1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-

四氫-2-萘基)乙烯基)苯甲酸，已知如 TARGRETIN、TARGRETYN、TARGREXIN；亦已知為 LGD 1069、LG 100069、LG 1069、LDG 1069、LG 69、RO 264455)；

- 5 (2) 9-順-視黃酸；
10 (3) AGN-4326(亦已知為 ALRT-4204、AGN-4204、ALRT-326、ALRT-324、或 LGD 1324)；
(4) LGD 1324(ALRT 324)；
(5) LG 100754；
(6) LY-510929；
(7) LGD 1268(6-(1,1,4,4,6-五甲基-1,2,3,4-四氫-萘-7-基環丙-1-基)菸鹼酸，已知如 ALRT 268 或 LG 100268)；及
(8) LG 100264。

15 抗糖尿病藥劑亦包括噻唑啶二酮及非噻唑啶二酮胰島素增敏劑，其經由增強胰島素在標的器官及組織上的效果來減少周圍胰島素抗性。

20 下列藥劑已知為結合並活化核受體過氧化體增生劑活化受體- γ (PPAR γ)，其增加特定胰島素反應基因之轉錄。PPAR- γ 激動劑之實例為四氫噻唑二酮，例如：

- (1) 羅格列酮(rosiglitazone；2,4-噻唑二酮，5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基)苯基)甲基)-，(Z)-2-丁烯二酸鹽(1：1)或 5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑二酮，已知如 AVANDIA；亦

已知為 BRL 49653、BRL 49653C、BRL 49653c、SB 210232、或順丁烯二酸羅格列酮)；

- 5 (2) 吡格列酮(pioglitazone；2,4-噻唑二酮，5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-，單氯化氫，(+)-或 5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑二酮，已知如 ACTOS、ZACTOS、或 GLUSTIN；亦已知為 AD 4833、U 72107、U 72107A、U 72107E、鹽酸吡格列酮(USAN))；
- 10 (3) 曲格列酮(troglitazone；5-((4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并哌喃-2-基)甲氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑二酮，已知如 NOSCAL、REZULIN、ROMOZIN、或 PRELAY；亦已知為 CI 991、CS 045、GR 92132、GR 92132X)；
- 15 (4) 依格列酮(isaglitazone；(-1-)-5-[[6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑二酮或 5-((6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-萘基)甲基-2,4-噻唑二酮或 5-(6-(2-氟苯甲氧基)萘-2-基甲基)噻唑-2,4-二酮，亦已知為 MCC-555 或新格列酮(neoglitazone))；及
- (5) 5-BTZD。

20 此外，作為胰島素增敏劑之非四氫噻唑二酮包括，但不限於：

- (1) JT-501(JTT 501、PNU-1827、PNU-716-MET-0096、或 PNU 182716：異噻唑啶-3,5-二酮，4-((4-(2-苯基-5-甲基)-1,3-噁唑基)乙基苯基-4)甲基-)；

- 5 (2) KRP-297(5-(2,4-二酮基噻唑啶-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲醯胺或 5-((2,4-二酮基-5-噻唑啶)甲基)-2-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲醯胺)；及
- 10 (3) 法格列酮(Farglitazar；L-酪胺酸，N-(2-苯甲醯基苯基)-o-(2-(5-甲基-2-苯基-4-𫫇唑基)乙基)-或 N-(2-苯甲醯基苯基)-o-(2-(5-甲基-2-苯基-4-𫫇唑基)乙基)-L-𫫇唑基，或 GW2570 或 GI-262570)。

15 其他抗糖尿病藥劑亦已顯示具有 PPAR 調節劑活性，例如 PPAR γ 、SPPAR γ 、及/或 PPAR δ/γ 激動劑活性。實例列示於下：

- 20 (1) AD 5075；
- (2) R 119702((+)-5-(4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)苯甲基)噻唑啉-2,4-二酮 氯化氫，或 CI 1037 或 CS 011)；
- (3) CLX-0940(過氧化體增生劑活化受體 α 激動劑/過氧化體增生劑活化受體 γ 激動劑)；
- (4) LR-90(2,5,5-參(4-氯苯基)-1,3-二𫫇烷-2-羧酸，PPAR δ/γ 激動劑)；
- (5) Tularik(PPAR γ 激動劑)；
- (6) CLX-0921(PPAR γ 激動劑)；
- (7) CGP-52608(PPAR 激動劑)；
- (8) GW-409890(PPAR 激動劑)；
- (9) GW-7845(PPAR 激動劑)；

- (10) L-764406(PPAR 激動劑)；
- (11) LG-101280(PPAR 激動劑)；
- (12) LM-4156(PPAR 激動劑)；
- (13) Risarestat(CT-112)；
- 5 (14) YM 440(PPAR 激動劑)；
- (15) AR-H049020(PPAR 激動劑)；
- (16) GW 0072(4-(4-((2S,5S)-5-(2-(雙(苯基甲基)胺基)-2-酮基乙基)-2-庚基-4-酮基-3-噻唑啶基)丁基)苯甲酸)；
- (17) GW 409544(GW-544 或 GW-409544)；
- 10 (18) NN 2344(DRF 2593)；
- (19) NN 622(DRF 2725)；
- (20) AR-H039242(AZ-242)；
- (21) GW 9820(纖維酸衍生物)；
- (22) GW 1929(N-(2-苯甲醯基苯基)-O-(2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙基)-L-酪胺酸，已知如 GW 2331、PPA α/γ 激動劑)；
- 15 (23) SB 219994((S)-4-(2-(2-苯并𫫇唑基甲基胺基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)苯丙酸，或 3-(4-(2-(N-(2-苯并𫫇唑基)-N-甲基胺基)乙氧基)苯基)-2(S)-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸，或苯丙酸，4-(2-(2-苯并𫫇唑基甲基胺基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)-，(α S)-，
20 PPAR α/γ 激動劑)；
- (24) L-796449(PPAR α/γ 激動劑)；
- (25) 非諾貝特(Fenofibrate；丙酸，2-[4-(4-氯苯甲醯基)苯

5 氧基]-2-甲基-, 1-甲基乙酯, 已知如 TRICOR、
LIPCOR、LIPANTIL、LIPIDIL MICRO PPAR α 激動
劑)；

- 10 (26) GW-9578(PPAR α 激動劑)；
(27) GW-2433(PPAR α/γ 激動劑)；
(28) GW-0207(PPAR γ 激動劑)；
(29) LG-100641(PPAR γ 激動劑)；
(30) LY-300512(PPAR γ 激動劑)；
(31) NID525209(NID-525)；
(32) VDO-52(VDO-52)；
(33) LG 100754(過氧化體增生劑活化受體激動劑)；
15 (34) LY-510929(過氧化體增生劑活化受體激動劑)；
(35) 蓓薩羅丁(bexarotene; 4-(1-(3,5,5,8,8-戊甲基-5,6,7,8-
四氫-2-萘基)乙烯基)苯甲酸, 已知如 TARGRETIN、
TARGRETYN、TARGREXIN；亦已知為 LGD 1069、
LG 100069、LG 1069、LDG 1069、LG 69、RO
264455)；及
(36) GW-1536(PPAR α/γ 激動劑)。

20 其他胰島素增敏劑包括, 但不限於：

- (1) INS-1(D-對掌性肌醇或 D-1,2,3,4,5,6-六羥基環己
烷)；
(2) 蛋白質酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制劑；
(3) 肝糖合成酶激酶-3(GSK3)抑制劑；
(4) β 3 腎上腺素受體激動劑, 例如 ZD

2079((R)-N-(2-(4-(羧基甲基)苯氧基)乙基)-N-(2-羟基-2-苯乙基)铵 氯化物，亦已知為 ICI D 2079)或 AZ 40140；

- 5 (5) 肝糖磷酸化酶抑制劑；
- 10 (6) 果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑；
- (7) 吡啶甲酸鉻，硫酸氹釔(硫酸氹釔)；
- (8) KP 102(有機氹釔化合物)；
- (9) 聚菸酸鉻；
- (10) 鉀通道激動劑 NN 414；
- (11) YM 268(5,5'-亞甲基-雙(1,4-伸苯基)雙亞甲基雙(噻唑啶-2,4-二酮)；
- (12) TS 971；
- (13) T 174((+)-5-(2,4-二酮基噻唑啶-5-基甲基)-2-(2-菸基甲基)苯并𫫇唑)；
- 15 (14) SDZ PGU 693((+)-反-2(S-((4-氯苯氧基)甲基)-7 α -(3,4-二氯苯基)四氹吡咯并(2,1-b)𫫇唑-5(6H)-酮)；
- (15) S 15261((-)-4-(2-((9H-茀-9-基乙醯基)胺基)乙基)苯甲酸 2-((2-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)乙酯)；
- 20 (16) AZM 134(Alizyme)；
- (17) ARIAD；
- (18) R 102380；
- (19) PNU 140975(1-(肼基亞胺基甲基)肼基)乙酸；

- (20) PNU 106817(2-(胼基亞胺基甲基)胼基)乙酸；
- (21) NC 2100(5-((7-(苯基甲氧基)-3-噁唑啉基)甲基)-2,4-噻唑啶二酮；
- (22) MXC 3255；
- 5 (23) MBX 102；
- (24) ALT 4037；
- (25) AM 454；
- (26) JTP 20993(2-(4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基)苯甲基)-丙二酸 二甲基二酯)；
- 10 (27) 低里波塔(Dexlipotam；5(R)-(1,2-二氫噻吩-3-基)戊酸，亦已知為(R)- α 硫辛酸或(R)-硫辛酸)；
- (28) BM 170744(2,2-二氯-12-(p-氯苯基)十二酸)；
- (29) BM 152054(5-(4-(2-(5-甲基-2-(2-噻吩基)噁唑-4-基)乙氧基)苯并噻吩-7-基甲基)噻唑啶-2,4-二酮)；
- 15 (30) BM 131258(5-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并噻吩-7-基甲基)噻唑啶-2,4-二酮)；
- (31) CRE 16336(EML 16336)；
- (32) HQL 975(3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯基)-2(S)-(丙基胺基)丙酸)；
- 20 (33) DRF 2189(5-((4-(2-(1-吲哚基)乙氧基)苯基)甲基)噻唑啶-2,4-二酮)；
- (34) DRF 554158；
- (35) DRF-NPCC；
- (36) CLX 0100、CLX 0101、CLX 0900、或 CLX 0901；

- (37) I κ B 激酶(IKK B)抑制劑
- (38) 促有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑
p38 MAPK 刺激劑
- (39) 卵磷脂-肌醇三磷酸鹽
- 5 (40) 腺島素循環受體抑制劑
- (41) 葡萄糖輸送劑 4 調節劑
- (42) TNF- α 拮抗劑
- (43)漿細胞分化抗原-1(PC-1)拮抗劑
- (44) 脂肪細胞脂質結合蛋白質(ALBP/aP2)抑制劑
- 10 (45) 磷聚醣
- (46) 高帕拉(Galparan)；
- (47) 里西普通(Receptron)；
- (48) 腺島細胞老化因子；
- (49) 腺島素增效因子(IPF 或腺島素增效因子-1)；
- 15 (50) 與結合蛋白質偶合之促生長因子 C(亦已知為 IGF-BP3、IGF-BP3、SomatoKine)；
- (51) Diab II(已知如 V-411)或 Glucanin，Biotech Holdings Ltd. 或 Volque Pharmaceutical 製造；
- (52) 葡萄糖-6 磷酸酶抑制劑；
- 20 (53) 脂肪酸葡萄糖輸送蛋白質；
- (54) 醣皮質素受體拮抗劑；及
- (55) 麥胺醯胺：6-磷酸-果糖醯基轉移酶(G FAT)調節劑。
- 抗糖尿病藥劑可進一步包括雙胍類，其可降低肝臟葡萄糖製造並增加葡萄糖之吸收。雙胍類之實例包括甲福明

(metformin)，例如：

- (1) 1,1-二甲基雙胍(例如，甲福明-DepoMed、甲福明-Biovail Corporation、或 METFORMIN GR(甲福明胃留滯聚合物))；及
- 5 (2) 鹽酸甲福明(N,N-二甲基亞醯胺二碳亞胺酸二醯胺單氯化氫，亦已知為 LA 6023、BMS 207150、GLUCOPHAGE、或 GLUCOPHAGE XR)。

此外，抗糖尿病藥劑包括 α -葡萄糖苷酶抑制劑，其抑制 α -葡萄糖苷酶。 α -葡萄糖苷酶轉換果糖成為葡萄糖，因此延遲碳水化合物之消化。胃消化之碳水化合物隨後在腸道被裂解，降低膳食後葡萄糖之尖峰。 α -葡萄糖苷酶抑制劑之實例包括，但不限於：

- 10 (1) 阿卡波糖(acarbose；D-葡萄糖，O-4,6-二去氧-4-(((1S-(1 α ,4 α ,5 β ,6 α))-4,5,6-三羥基-3-(羥基甲基)-2-環己烯-1-基)氨基)- α -D-葡萄糖喃糖基-(1-4)-O- α -D-葡萄糖喃糖基-(1-4)-，亦已知為 AG-5421、Bay-g-542、BAY-g-542、GLUCOBAY、PREC0SE、GLUCOR、PRANDASE、GLUMIDA、或 ASCAROSE)；
- 15 (2) 米格列醇(Miglitol；3,4,5-哌啶三醇，1-(2-羥基乙基)-2-(羥基甲基)-，(2R(2 α ,3 β ,4 α ,5 β))-，或(2R,3R,4R,5S)-1-(2-羥基乙基)-2-(羥基甲基-3,4,5-哌啶三醇，亦已知為 BAY 1099、BAY M 1099、BAY-m-1099、BAYGLITOL、DIASTABOL、GLYSET、

MIGLIBAY、MITOLBAY、PLUMAROL)；

- 5 (3) CKD-711(0-4-去氧-4-((2,3-环氧-3-羟基甲基-4,5,6-三羟基环己烷-1-基)氨基)- α -D-葡萄糖基-(1-4)- α -D-葡萄糖基-(1-4)-D-葡萄糖基)；
- 10 (4) 乙格列酯(emiglitate；4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟基甲基)-1-哌啶基)乙氧基)苯甲酸乙酯，亦已知為 BAY o 1248 或 MKC 542)；
- (5) MOR 14(3,4,5-哌啶三醇，2-(羟基甲基)-1-甲基-，
(2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 β))-，亦已知為 N-甲基去氧野尻黴素
(nojirimycin)或 N-甲基莫拉諾林(moranoline))；及
- 15 (6) 伏格列波糖(Voglibose；3,4-二去氧-4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)氨基)-2-C-(羟基甲基)-D-epi-肌醇，或
D-epi-肌醇，3,4-二去氧-4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)
氨基)-2-C-(羟基甲基)-，亦已知為 A 71100、AC 128、
BASEN、GLUSTAT、VOGLISTAT。

抗糖尿病藥劑亦包括胰島素類，例如普通或短效、中效、及長效胰島素、非注射性或吸入性胰島素、組織選擇性胰島素、葡萄糖磷酸基激肽(D-對掌性肌醇)、胰島素類似物例如在天然胺基酸序列具有較少差異之胰島素分子及胰島素之小分子擬態物(胰島素擬態藥劑)，及核內體調節劑。實例包括，但不限於：

- (1) Biota；
(2) LP 100；
(3) (SP-5-21)-酮基雙(1-吡咯啶二硫代氨基甲酸-S,S')钒，

- 5 (4) 門冬胰島素(insulin aspart；人類胰島素(28B-L-天門
冬氨酸)或 B28-Asp-胰島素，亦已知為胰島素 X14、
INA-X14 、 NOVORAPID 、 NOVOMIX 、 或
NOVOLOG)；
- 10 (5) 地特胰島素(insulin detemir；人類 29B-(N6-(1-酮基四
癸基)-L-離氨酸)-(1A-21A) , (1B-29B)-胰島素或 NN
304)；
- 15 (6) 賴脯胰島素(insulin lispro；“28B-L-離氨酸-29B-L-脯
氨酸人類胰島素，或 Lys(B28)、Pro(B29)人類胰島素
類似物，亦已知為 lys-pro 胰島素、LY 275585、
HUMALOG、HUMALOG MIX 75/25，或 HUMALOG
MIX 50/50)；
- 20 (7) 甘精胰島素(insulin glargine；人類(A21-甘氨酸，B31-
精氨酸、B32-精氨酸)胰島素 HOE 901，亦已知為
LANTUS、OPTISULIN)；
- (8) 胰島素鋅懸浮液，長效(Ultralente)，亦已知為
HUMULIN U 或 ULTRALENTE；
- (9) 胰島素鋅懸浮液(Lente)，70%結晶及 30%非晶形胰島
素懸浮液，亦已知為 LENTE ILETIN II、HUMULIN
L、或 NOVOLIN L；
- (10) HUMULIN 50/50(50%等向胰島素及 50%胰島素注射
液)；
- (11) HUMULIN 70/30(70%等向胰島素 NPH 及 30%胰島素
注射液)，亦已知為 NOVOLIN 70/30、NOVOLIN 70/30

PenFill、NOVOLIN 70/30 Prefilled；

- (12) 腺島素等向懸浮液，例如 NPH ILETIN II、NOVOLIN N、NOVOLIN N PenFill、NOVOLIN N Prefilled、HUMULIN N；
- 5 (13) 普通胰島素注射液，例如 ILETIN II Regular、NOVOLIN R、VELOSULIN BR、NOVOLIN R PenFill、NOVOLIN R Prefilled、HUMULIN R、或 Regular U-500(Concentrated)；
- (14) ARIAD；
- 10 (15) LY 197535；
- (16) L-783281；及
- (17) TE-17411。

抗糖尿病藥劑亦可包括胰島素分泌調節劑，例如：

- (1) 類昇糖素胜肽-1(GLP-1)及其擬態藥物；
- 15 (2) 葡萄糖-促胰島素胜肽(GIP)及其擬態藥物；
- (3) 艾塞那肽(exendin)及其擬態藥物；
- (4) 二肽醯蛋白酶(DPP 或 DPPIV)抑制劑，例如
- 20 (4a) DPP-728 或 LAF 237(2-吡咯啶甲腈、1-(((2-((5-氰基-2-吡啶基)胺基)乙基)胺基)乙醯基)，已知如 NVP-DPP-728、DPP-728A、LAF-237)；
- (4b) 西他列汀(Sitagliptin)，亦已知為 Januvia；
- (4c) P 3298 或 P32/98(二-(3N-((2S,3S)-2-胺基-3-甲基-戊醯基)-1,3-噻唑啶)反丁烯二酸鹽)；
- (4d) TSL 225(色胺醯胺-1,2,3,4-四氫異噃啉-3-羧

酸)；

(4e) 精胺酸吡咯啶(valpyr)；

(4f) 1-氨基烷基異噁啉酮-4-羧酸酯及其類似物；

(4g) SDZ 272-070(1-(L-異精胺醯基)吡咯啶)；

(4h) TMC-2A、TMC-2B、或 TMC-2C；

(4i) 二胜肽亞硝酸鹽(2-氰基吡咯啶)；

(4j) CD26 抑制劑；及

(4k) SDZ 274-444；

(5) 升糖素拮抗劑，例如 AY-279955；及

(6) 澱粉素激動劑，其包括，但不限於普蘭林肽(pramlintide；AC-137、Symlin、tripro-amylin 或乙酸普蘭林肽)。

已知的抗糖尿病藥劑包括胰島素、磺醯脲類、雙胍類、美格替耐類(meglitinides)、AGI's(α -葡萄糖苷酶抑制劑；例如 Glyset)、PPAR α 激動劑、及 PPAR γ 激動劑、及雙重 PPAR α/γ 激動劑。

降脂劑之實例包括膽酸螯合劑、纖維酸鹽衍生物、菸鹼酸、及 HMGCoA 還原酶抑制劑。特定實例包括施德丁類(statins)，例如 LIPITORR、ZOCORR、PRAVACHOLR、LESCOLR、及 MEVACORR，及匹伐他汀(pitavastatin)(尼伐他汀(nisvastatin))(Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis)及其延長釋放型式，例如 ADX-159(延長釋放洛伐他汀(lovastatin))，及 Colestid、Locholest、Questran、Atromid、Lopid 及 Tricor。

降血壓藥之實例包括抗高血壓藥劑，例如血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑(Accupril、Altace、Captopril、Lotensin、Mavik、Monopril、Prinivil、Univasc、Vasotec、及Zestril)、腎上腺素阻斷劑(例如Cardura、Dibenzyline、Hylorel、Hytrin、Minipress、及Minizide)、 α/β 腎上腺素阻斷劑(例如Coreg、Normodyne、及Trandate)、鈣離子通道阻斷劑(例如Adalat、Calan、Cardene、Cardizem、Covera-HS、Dilacor、DynaCirc、Isoptin、Nimotop、Norvace、Plendil、Procardia、Procardia XL、Sula、Tiazac、Vascor、及Verelan)、利尿劑類、血管收縮素II受體拮抗劑(例如Atacand、Avapro、Cozaar、及Diovan)、 β 腎上腺素阻斷劑(例如Betapace、Blocadren、Brevibloc、Cartrol、Inderal、Kerlone、Lavatol、Lopressor、Sectral、Tenormin、Toprol-XL、及Zebeta)、血管擴張劑(例如Deponit、Dilatrate、SR、Imdur、Ismo、Isordil、Isordil Titradose、Monoket、Nitro-Bid、Nitro-Dur、Nitrolingual Spray、Nitrostat、及Sorbitrate)、及其組合(例如Lexxel、Lotrel、Tarka、Teczem、Lotensin HCT、Prinzide、Uniretic、Vaseretic、Zestoretic)。

此外，第二ERR- α 調節劑，如上B)及E)部分所述，若其不同於第一ERR- α 調節劑，亦可被使用作為第三種抗糖尿病藥劑。

F)生物學實施例

TR-FRET分析

進行時差性螢光共振能量轉移 (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer ; TR-FRET) 試驗，以檢測 ERR1(亦已知為 ERR- α 或 ERR-1) 配位體之功能反應。本文所述之 TR-FRET 分析根據 ERR1 結合至共活化劑
 5 胜肽之構造：當測試化合物結合至 ERR1，並改變其型態，其可分裂共活化劑胜肽之鍵結。此同種類第二分析之成分包括： 6 His-標誌-ERR1 LBD、GST-標示-hSRC2 共活化劑多胜肽及來自 CIS 生物國際 htrf/ 生物分析 (CIS bio international htrf/bioassays ; Bedford, MA) 之螢光給予體/接受體對，使用 α -GST Europium Cryptate(Eu) 標示及 α 6 His-XL665(別藻藍素(allophycocyanin)) 螢光團。
 10

關於 TR-FRET 測量法，反應在 25mM Tris pH8、2.5mM Hepes、20mM KCl、1mM DTT、及 0.05mg/mL BSA(-脂類) 中緩衝。試劑之最終濃度為 6nM ERRI LBD、6nM GST-SRC-2 胜肽、30nM Eu 穴狀化合物、及 7.5 nM XL665。在 LJL Biosystems 之分析儀 (Molecular Devices Sunnyvale, CA) 收集資料前，將反應於 25°C 達到平衡 4-18 小時。關於時差性方法，樣本於 340 nM 激發，並於各具有 400 及 75 μ s 延遲之 615 及 665 nm 收集輻射 1 ms。使用雙曲線方程式套用劑量反應曲線，且所報告之資料為三次獨立實驗之平均。
 15
 20

列於下表 II 之化合物以上述分析測試，且其為所有 ERR1 之活性調節劑。

表 II. TR-FRET 資料

化合物 #	TR-FRET EC ₅₀ (μM)
1	0.054
2	0.13
3	1.03
4	0.55
5	0.57
6	0.51
8	0.55
9	0.48
10	0.012
11	0.48
12	0.15
13	0.18
14	0.20
15	0.037
16	0.60
17	0.10
18	0.52
19	0.12
20	0.38
21	0.43

22	0.48
23	0.48
24	0.001
25	0.015
26	1
27	0.33
28	0.44
29	0.18
30	0.008
31	0.033

活體內研究

AKR/J 小鼠肥胖症模型

AKR/J 小鼠為一種飲食誘導性肥胖症之多基因模型，其特徵在於高三酸甘油酯血症及高胰島素血症。接收七週齡 AKR/J 小鼠，並於馴養一週，然後置於高脂肪飲食(45% 卡路里來自脂肪)五週。以 3 mpk (毫克/公斤)及 30 mpk 化合物 1(實施例 1)每日口服二次治療動物。食物攝取於第四日測量。於第五日，於屍檢前，紀錄體重且身體成分以 Q-NMR(定量核磁共振；Quantitative Nuclear Magnetic Resonance)測量。動物以二氧化碳麻醉，並經由心臟穿刺收集血液。黎新獲得血漿並用於測定循環胰島素濃度及臨床化學，包括肝功能測試，其依製造商之說明，使用商業可獲得套組。收集數種組織，於液態氮中冷凍並於使用前

存放於-80°C。

此使用化合物 1 之研究結果顯示於第 1 圖及表 III 及 IV(顯著性用於所有活體內研究：*表示 $p<0.05$ ；**表示 $p<0.01$ ；***表示 $p<0.001$)。

如第 1 圖所示，化合物 1(實施例 1)降低體重並減少食物攝取。相似地，表 III 證實與賦形劑對照組比較下，總體脂肪及體脂肪百分比的下降。

10

表 III. 化合物 1(實施例 1)於體組織上之影響

	賦形劑	3 mpk	30 mpk
總體脂肪(克)	3.96±0.35	3.87±0.29	2.7±0.2**
淨體重(克)	20.5±0.4	20.2±0.3	20.0±0.2
%體脂肪	13.5±1.2	12.7±0.8	9.3±0.6**

表 IV 證實與賦形劑對照組比較下，循環胰島素濃度之降低及三酸甘油酯之降低。

15

表 IV. 化合物 1(實施例 1)於代謝參數之影響

	賦形劑	3 mpk	30 mpk
胰島素 ng/mL	8.5±0.9	9.6±1.5	2.8±0.8***
三酸甘油酯 (mg/dL)	159.1±19.5	160.0±18.9	80.0±9.8**
葡萄糖 (mg/dL)	163.9±6.8	165.0±5.0	185.0±10.01
FFA(游離脂肪酸):NEFA(非酯化脂肪酸), mM	0.53±0.04	0.59±0.07	0.41±0.05

3-羥基-丁酯 (x 10-5)	8.9±0.8	8.3±0.9	12.6±1.8
---------------------	---------	---------	----------

C57/BI6 飲食誘導性肥胖症小鼠模型

置於高脂肪飲食之 C57/Bl6 小鼠特徵在於高三酸甘油酯血症、葡萄糖耐受性下降及漸進性肝脂肪變性。接受四十隻七週齡 C57/BL6 雄性小鼠，並於馴養一週，置於高脂肪飲食(Test Diet 58Y1 60%卡路里來自脂肪)六週，然後以相同飲食單獨圈養另外五週。身體質量組成及胰島素使用隨機分成三組之動物，小鼠以賦形劑 10 mpk 及 30 mpk 之實施例 1，每日服藥一次，共 18 天。於此研究所使用之賦形劑由 15% 維他命 E-TEPG(生育酚聚乙二醇)、30% PEG400 及 55% 水組成。十隻額外動物維持於低脂肪飲食(4%卡路里來自脂肪)，且在研究期間每日經口給予賦形劑一次。由尾部收集血液以評估葡萄糖、三酸甘油酯、FFA 及胰島素濃度，亦紀錄體重及身體組成。在 $\text{CO}_2:\text{O}_2$ 麻醉，犧牲下，受屍檢之動物由眼靜脈竇取血，並收集數種組織，並於液態氮中冷凍並於使用前存放於-80°C。於含 EDTA 試管中離心製備血漿樣本，轉至 96 孔盤並存放於-80°C。胰島素、FFA 及三酸甘油酯濃度經由第 10 日尾部血液獲得。在第 14 日，進行 OGTT(口服葡萄糖耐受性試驗)，決定以化合物治療之 C57B16 小鼠葡萄糖處理速率。

此使用化合物 1 之研究結果顯示於第 2 圖及表 V-VII。如第 2 圖及表 VI 所示，依口服葡萄糖耐受性試驗，化合物 1(實施例 1)降低空腹血漿葡萄糖。相似地，表 V 及

VII 證實與賦形劑對照組比較下，於高脂肪飲食下，於例如三酸甘油酯、游離脂肪酸及胰島素濃度之代謝參數上的降低。

5 表 V: C57B16 小鼠以化合物 1 治療 10 日，在代謝性參數上之影響

	賦形劑 高脂肪飲食 (HFD)	化合物 1 10 mpk (HFD)	化合物 1 30 mpk (HFD)	賦形劑 食物 (低脂肪飲食)
三酸甘油酯 mg/dL	72	58**	59*	67
FFA mEq/L	0.64	0.38*	0.40*	0.49
胰島素 μg/L	2.5	1.4*	1.3*	1.3*

表 VI: C57/BL6 DIO OGTT 在以化合物 1 治療 14 日後，於葡萄糖之 AUC(曲線下面積；Area Under the Curve)上之影響

治療	AUC 0-60 分鐘 (mg/dL/1 hr)	AUC 0-120 分鐘 (mg/dL/2hr)
賦形劑	17043	29863
化合物 1 10 mpk	15077	27984
化合物 1 30 mpk	14425*	28540

表 VII: D1O C57/BL6 以化合物 1 治療 18 日，於代謝參數之影響

	賦形劑	10 mpk	30 mpk
三酸甘油酯 (mg/dL)	174	123	58***
葡萄糖 (mg/dL)	192	176	174
FFA (NEFA, mEq)	0.70	0.49	0.38*
3-羥基-丁酯 (x 10-5)	6.1	6.0	9.1*
LDLmg/dL	12	12	7*

5

ZDF 糖尿病大鼠模型

10

15

ZDF 大鼠為第 II 型糖尿病之單基因模型，其具有在 *fa* 基因刪除瘦體素 (leptin) 受體並防止其與其之勝肽荷爾蒙交互作用之突變，此突變造成攝食過度表現型之結果，且齧齒動物展現肥胖症、高血脂症、禁食高血糖症及第 II 型糖尿病。在第 7 週齡之模型展現高胰島素血症，之後因為 β 胰島衰竭而展現喪失葡萄糖刺激的胰島素分泌。接收 50 隻四週齡之 ZDF *fa/fa* 雄性大鼠，並於馴養一週。在五週齡時，將動物單獨圈養於 12 小時白天/黑夜循環之控溫室的籠中，使其可任意攝取水及食物，且研究全程維持於 Purina 5008 飲食。首先根據葡萄糖濃度，然後為體重 (於 7 週齡，平均飼養葡萄糖濃度及體重分別為 488 mg/dL 及 282 克) 將動物分選成 5 組。每日早晨經口給予動物 3 mpk、10 mpk 及 30 mpk 之化合物 1 一次，共 25 日。獨立的組別

以賦形劑每日投藥。此研究中用於化合物 1 之賦形劑由 15%VE-TEPG、30% PEG400 及 55%水組成。研究全程使用尾靜脈所收集之血液監測食物攝取、體重、葡萄糖、胰島素、三酸甘油酯及游離脂肪酸濃度。在研究之第 11 日，

5

進行胰島素耐受性試驗(ITT)，以評估末梢胰島素感受性。在第 19 日，進行 OGTT 以確定葡萄糖處理速率。體組成分析，如以 Q-NMR 判斷，在研究第 0 及第 19 日進行。在屍檢之日，在 $\text{CO}_2:\text{O}_2$ 麻醉下，大鼠由眼靜脈竇取血，犧牲動物並收集數種組織，並於液態氮中冷凍並於使用前存放於 -80°C 。於含 EDTA 試管中離心製備血漿樣本，轉至 96 孔盤並存放於 -80°C 。此使用化合物 1 之研究結果顯示於第 3-9 圖及表 VIII-IX。

10

如第 3 圖所示，與賦形劑對照組比較下，化合物 1(實施例 1)降低進食三酸甘油酯及游離脂肪酸濃度。第 4 圖證明在胰島素之腹膜內輸送上，循環葡萄糖濃度之降低。第 5 圖顯示禁食 16 小時後，禁食葡萄糖濃度之降低。第 6 圖說明依口服葡萄糖耐受性試驗，化合物 1 在降低禁食血漿葡萄糖上之影響，同時第 7 圖說明依口服葡萄糖耐受性試驗，在胰島素釋放程度上之增加。第 8 圖證明在進食葡萄糖濃度之降低及在 Hb1Ac 濃度上之降低，且第 9 圖顯示化合物 1 在增加進食血漿胰島素濃度及胰臟胰島素含量上之影響。表 VIII 說明化合物 1 在體重及食物攝取上之影響，且表 IX 證實降低三酸甘油酯及血漿酮類濃度。

15

20

表 VIII: 實施例 1 在體重、食物攝取、體組成上之影響

	體重變化 (0-25 日)	總食物攝取 (0-25 日)	第 18 日 脂肪 %
賦形劑	46.3	774	55
3 mpk 化合物 1	62.7*	727	58**
10 mpk 化合物 1	49.3	720	59**
30 mpk 化合物 1	65.3*	703**	60***

表 IX: 於第 26 日 ZDF 大鼠效力研究上，化合物 1 在代謝
5 參數之影響

	賦形劑	3 mpk	10 mpk	30 mpk
三酸甘油酯 (mg/dL)	608.56	596.33	402.39**	320.94***
葡萄糖 (mg/dL)	609.92	584.88	549.63	545.64
FFA (NEFA, mM)	0.62	0.65	0.54	0.48
酮 (umol/L)	192.99	183.97	144.61	134.84*
膽固醇 mg/dL	138.91	145.70	156.08*	169.92**

於 0.08、0.4、2 及 10 mpk 之 ZDF 糖尿病大鼠模型

簡略而言，接收 65 隻四週齡之 ZDF *fa/fa* 雄性大鼠，並於馴養一週。在五週齡時，將動物單獨圈養於 12 小時白天/黑夜循環之控溫室的籠中，使其可任意攝取水及食物，且研究全程維持於 Purina 5008 飲食。首先根據葡萄糖

濃度，然後為體重(於 7 週齡，平均飼養葡萄糖濃度及體重分別為 517 mg/dL 及 293 克)將動物分選成 5 組。每日早晨經口給予動物 0.08、0.4、2.0 及 10 mpk 之化合物 1 一次，共 28 日。此研究中用於化合物 1 之賦形劑由 15%VE-TEPG、30%PEG400 及 55%水組成。研究全程使用尾靜脈所收集之血液監測食物攝取、體重、葡萄糖、胰島素、三酸甘油酯及游離脂肪酸濃度。在研究之第 16 日，進行胰島素耐受性試驗(ITT)，以評估末梢胰島素感受性。在第 22 日，進行 OGTT 以確定葡萄糖處理速率。在屍檢之日，在 $\text{CO}_2:\text{O}_2$ 麻醉下，大鼠由眼靜脈竇取血，犧牲動物並收集數種組織，並於液態氮中冷凍並於使用前存放於-80 °C。於含 EDTA 試管中離心製備血漿樣本，轉至 96 孔盤並存放於-80 °C。此使用化合物 1 之研究結果顯示於第 10-14 圖及表 X-XI。

如第 10 圖所示，化合物 1(實施例 1)證實在胰島素之腹膜內輸送上，降低循環葡萄糖濃度。第 11 圖顯示於 4 及 16 小時禁食後，於禁食葡萄糖濃度上之降低。第 12 圖說明依口服葡萄糖耐受性試驗，化合物 1 在降低禁食血漿葡萄糖上之影響。第 13 圖證明進食血漿葡萄糖濃度之降低，同時第 14 圖說明在總胰臟胰島素釋放程度上之影響。表 X 說明化合物 1 在體重及食物攝取上之影響，且表 XI 證實血漿葡萄糖及酮類濃度之降低。

表 X: 化合物 1 在體重、食物攝取、體組成上之影響

	體重變化 (0-28 日)	總食物攝取 (0-28 日)
賦形劑	69.4	821.0
0.08 mpk 化合物 1	71.7	804.5
0.4 mpk 化合物 1	61.9	792.3
2.0 mpk 化合物 1	80.4	792.6
10 mpk 化合物 1	95.4	771.4

表 XI：於第 28 日 ZDF 效力研究上，化合物 1 在代謝參數
之影響

5

	賦形劑	0.08 mpk	0.4 mpk	2.0 mpk	10.0 mpk
三酸甘油酯(mg/dL)	7.4	770	672	605	506
葡萄糖(mg/dL)	445	444	419	376	274*
FFA(NEFA, mM)	0.93	1.2	0.61	0.87	0.75
酮(umol/L)	133	162	113	95*	85*
膽固醇 mg/dL	113	118	119	117	121
%Hb1Ac	10.1	10.1	10.0	8.8	7.7

當前述說明書教示本發明之原則且實施例供說明目的時，其可被了解，發明之實施包含所有一般的變化、適應及/或修改，而其包含於下列申請專利範圍及其等效物之範圍內。

【圖式簡單說明】

本發明前述及其他特徵及優點將由以下，更具體而言為本發明較佳具體實施例之描述體現，如以伴隨圖式說明。

5 第 1 圖說明化合物 1(實施例 1)在體重及食物攝取上之影響。

第 2 圖說明在雄性 C57/BL6 小鼠治療 14 日後，化合物 1 於 OGTT 上葡萄糖偏差之影響。

10 第 3 圖說明化合物 1 於 ZDF 大鼠在進食三酸甘油酯及 FFA 濃度上之影響。

15 第 4 圖說明於雄性 ZDF 大鼠糖尿病模型中，在 ITT 期間投藥 11 日後，化合物 1 在循環葡萄糖濃度上之影響。左圖顯示，在胰島素之腹膜內輸送上葡萄糖濃度之下降，可見所有化合物 1 治療群組於 30 分鐘時間點上可正常化葡萄糖濃度。右圖顯示，在 ITT 期間於 0-60 及 0-120 分鐘時間點，葡萄糖之 AUC 的下降。

20 第 5 圖說明在 ZDF 大鼠中，以化合物 1 治療，在經禁食之葡萄糖濃度的降低。左圖顯示在治療之第 11 日，4 小時禁食之葡萄糖濃度。右圖顯示在治療之第 20 日，16 小時禁食之葡萄糖濃度。

第 6 圖說明於雄性 ZDF 大鼠中，化合物 1 於 OGTT 中在葡萄糖偏差上之影響。左圖顯示在各時間點，相對葡萄糖注射之血液葡萄糖濃度。右圖顯示來自 OGTT 0-120 分鐘的葡萄糖之 AUC。

第 7 圖說明在雄性 ZDF 大鼠中，化合物 1 於 OGTT 期間在胰島素釋放上之影響。左圖顯示於各時間點上血液胰島素之濃度。右圖顯示自 OGTT 0-120 分鐘的胰島素之 AUC。

5 第 8 圖說明於雄性 ZDF 大鼠中，化合物 1 在血糖控制上之影響。左圖顯示研究之前三週期間進食葡萄糖之濃度。右圖顯示治療 26 日後，糖化血紅素之濃度。

10 第 9 圖說明在雄性 ZDF 大鼠模型中，化合物 1 在胰島素濃度上之影響。左圖顯示進食血漿胰島素濃度。右圖顯示總胰臟胰島素含量。

15 第 10 圖說明在雄性 ZDF 大鼠糖尿病模型中，化合物 1 在 ITT 期間於投藥 11 日後，在循環葡萄糖濃度上之影響。左圖顯示，在胰島素之腹膜內輸送上葡萄糖濃度之下降，可見所有化合物 1 治療群組於 30 分鐘時間點上可正常化葡萄糖濃度。右圖顯示，在 ITT 期間於 0-60 及 0-120 分鐘時間點，葡萄糖之 AUC 的下降。

20 第 11 圖說明在 ZDF 大鼠中，以化合物 1 治療，在經禁食之葡萄糖濃度的降低。左圖顯示在治療之第 16 日，4 小時禁食之葡萄糖濃度。右圖顯示在治療之第 22 日，16 小時禁食之葡萄糖濃度。

第 12 圖說明於雄性 ZDF 大鼠中，化合物 1 於 OGTT 中在葡萄糖偏差上之影響。左圖顯示在各時間點血液葡萄糖之濃度，且右圖顯示來自 OGTT 0-160 分鐘的葡萄糖之 AUC。

第 13 圖說明於雄性 ZDF 大鼠中，化合物 1 在血糖控制上之影響。該圖顯示研究之前三週期間進食葡萄糖之濃度。

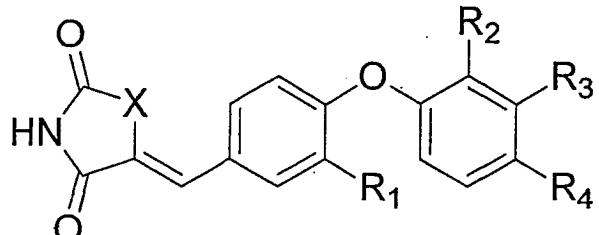
第 14 圖說明在雄性 ZDF 大鼠模型中，化合物 1 在胰島素濃度上之影響。該圖顯示在受治療之 ZDF 動物中總胰臟胰島素含量。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物，

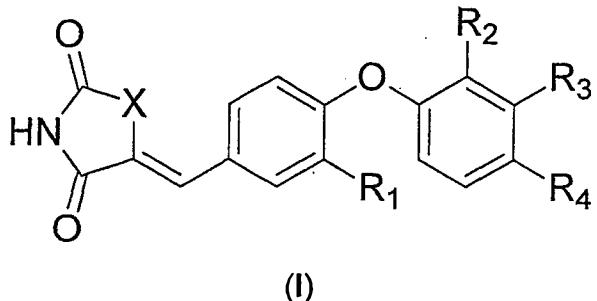


(I)

製備這些化合物、組成物、中間產物及其衍生物之方法，
 5 及治療下列(但不限於)之症狀：僵直性脊椎炎、動脈粥狀
 硬化、關節炎(例如風濕性關節炎、傳染性關節炎、幼年關
 節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎)、骨相關性疾病(包
 括與骨形成相關者)、乳癌(包括以抗雌激素治療無反應
 10 者)、心血管疾病、軟骨相關性疾病(例如軟骨損傷/喪失、
 軟骨退化、及關於軟骨形成者)、軟骨發育異常、軟骨肉瘤、
 慢性背損傷、慢性支氣管炎、慢性炎症性氣管疾病、慢性
 阻塞性肺病、糖尿病、能量恆定性異常、痛風、假性痛風、
 15 脂質異常、代謝性徵候群、多發性骨髓瘤、肥胖症、骨關
 節炎、成骨不全症、溶解性骨轉移、骨軟化病、骨質疏鬆
 症、Paget 氏症、牙周病、風濕性泛肌肉痛、Reiter 氏徵候
 群、反覆緊迫性損傷、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、
 及胰島素抗性。

六、英文發明摘要：

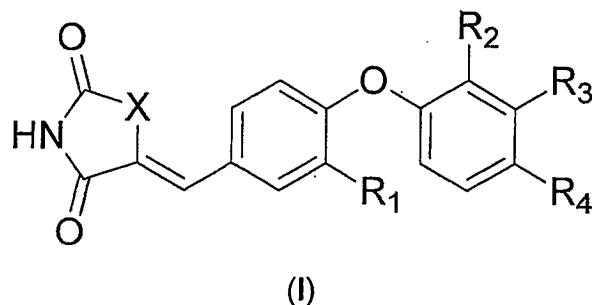
The present invention relates to compounds of Formula (I),



methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and for treating a condition including but not limited to ankylosing spondylitis, atherosclerosis, arthritis (such as rheumatoid arthritis, infectious arthritis, childhood arthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis), bone-related diseases (including those related to bone formation), breast cancer (including those unresponsive to anti-estrogen therapy), cardiovascular disorders, cartilage-related disease (such as cartilage injury/loss, cartilage degeneration, and those related to cartilage formation), chondrodysplasia, chondrosarcoma, chronic back injury, chronic bronchitis, chronic inflammatory airway disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, disorders of energy homeostasis, gout, pseudogout, lipid disorders, metabolic syndrome, multiple myeloma, obesity, osteoarthritis, osteogenesis imperfecta, osteolytic bone metastasis, osteomalacia, osteoporosis, Paget's disease, periodontal disease, polymyalgia rheumatica, Reiter's syndrome, repetitive stress injury, hyperglycemia, elevated blood glucose level, and insulin resistance.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



5

其中

R_1 為鹵素、可選擇經取代 C_{1-4} 烷基、可選擇經取代 C_{1-4} 烷氧基、或羥基；

10

R_2 選自經鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、氰基、鹵素、
 $-C(O)NH_2$ 、及 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成芳基，該芳基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；

15

R_3 為 H、或者是 R_3 與 R_2 連接在一起形成芳基，該芳基與 R_3 及 R_2 連接之苯環稠合；

20

R_4 為鹵素、氰基、 $-C\equiv CH$ 、經鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、
 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-C_{1-4}$ 烷基；
 及

X 為 S 或 O；

或其光學異構物、對映體、非鏡像異構物、順反式異構物、外消旋物、前藥或醫藥可接受性鹽類。

25

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為 OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、F、Cl、或 Br。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_1 為 $-O-CH_3$ 或 $-O-CH_2CH_3$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為 CF_3 、 $-C(O)NH_2$ 、 CN 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 Cl 、或 Br 。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為 H 。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為 CF_3 ，且 R_3 為 H ，或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 為 Br 、氰基、 CF_3 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-CH_3$ 。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_4 為 氰基、 $-C(O)O-CH_3$ 、或 $-C(O)NH_2$ 。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S 。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為 OH 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 F 、 Cl 、或 Br ； R_2 為 CF_3 、 $-C(O)NH_2$ 、 CN 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 Cl 、或 Br ，或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合； R_4 為 Br 、氰基、 CF_3 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-CH_3$ ；及 X 為 S ；或其光學異構物、對映體、非鏡像異構物、外消旋物、

順反式異構物、前藥或醫藥可接受性鹽類。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中

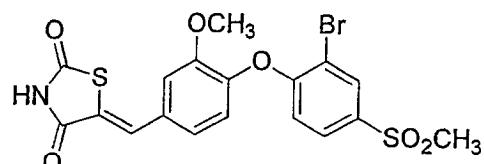
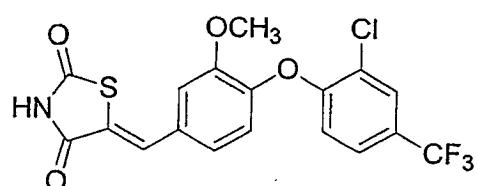
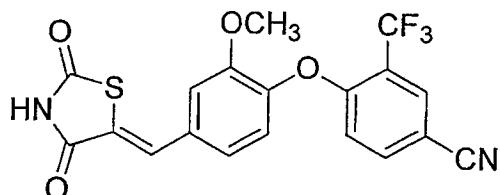
R_1 為 C_{1-2} 烷氧基；

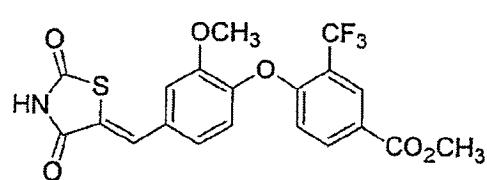
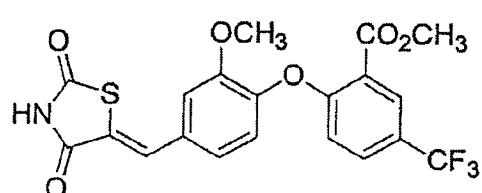
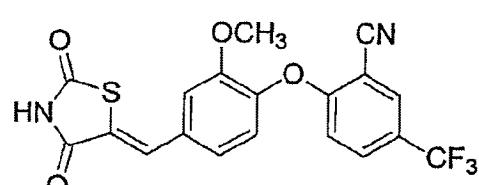
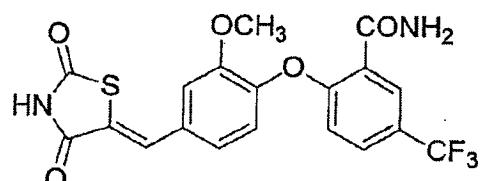
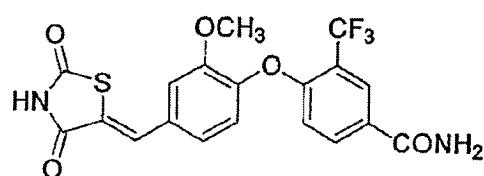
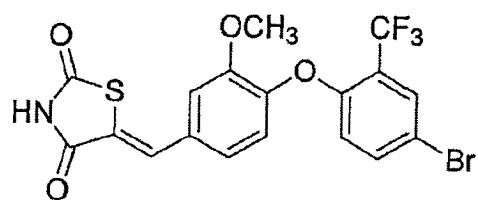
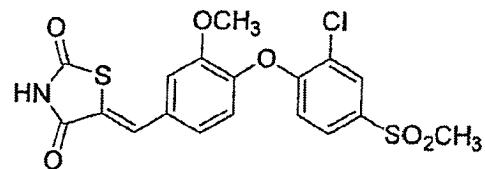
5

R_2 為 CF_3 ，或者是 R_2 與 R_3 連接在一起形成苯基，該苯基與 R_2 及 R_3 連接之苯環稠合；及

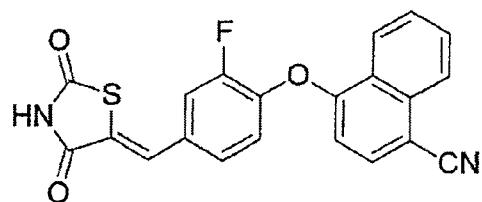
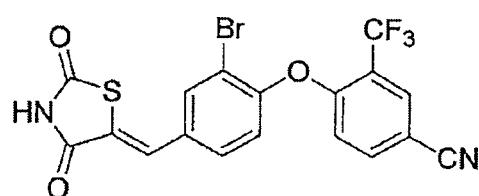
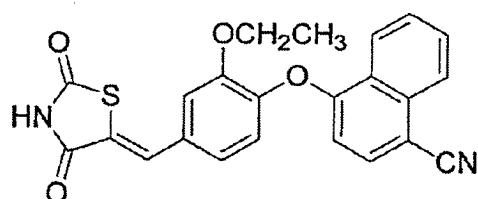
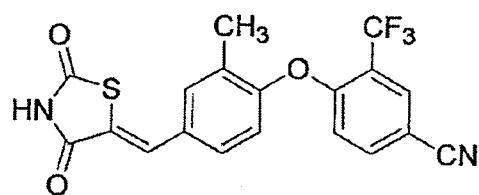
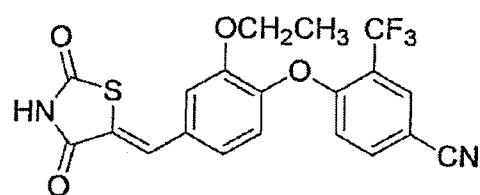
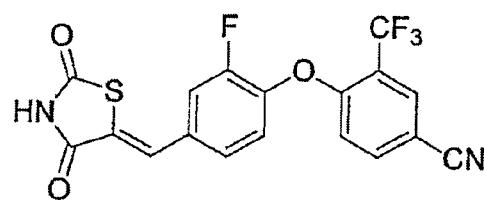
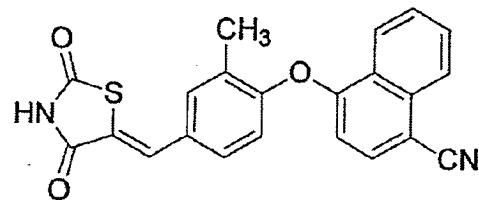
R_4 為 氰基、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(O)O-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-S(O_2)-CH_3$ 。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自

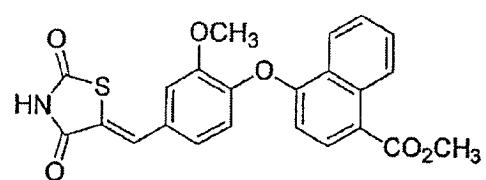
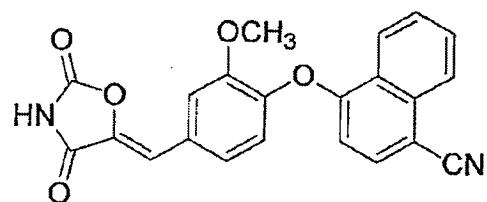
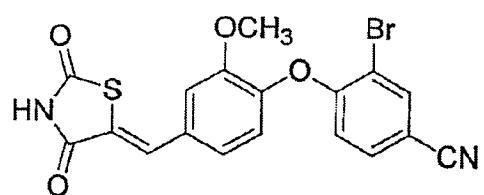
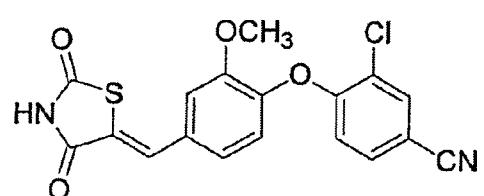
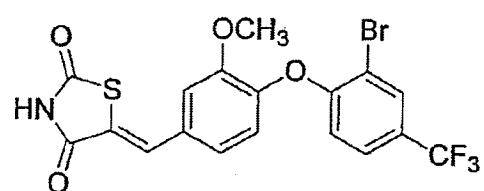
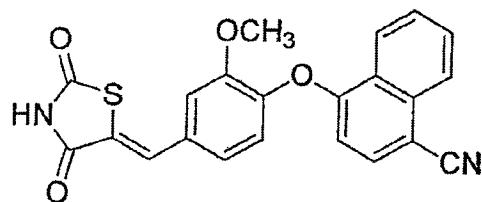
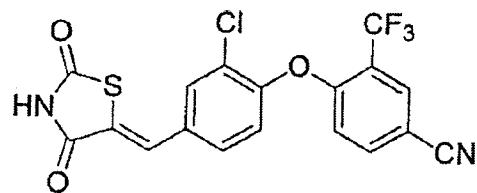


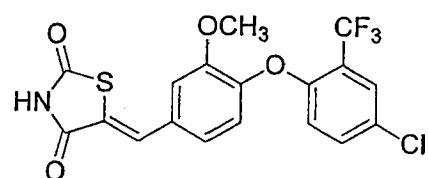
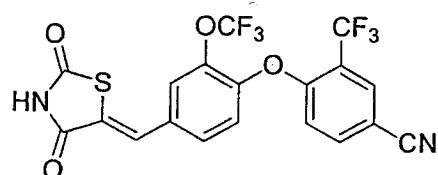
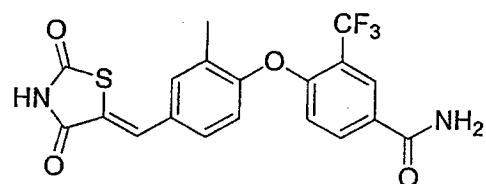
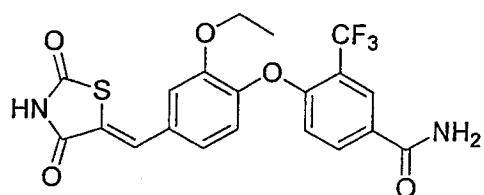
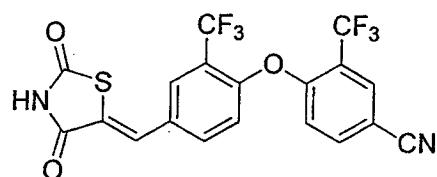
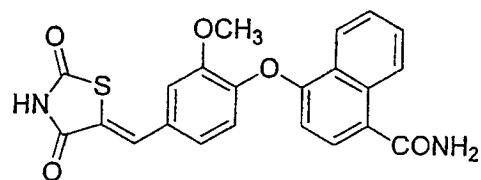


200902508

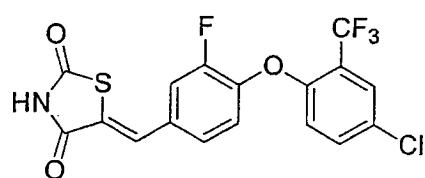


200902508

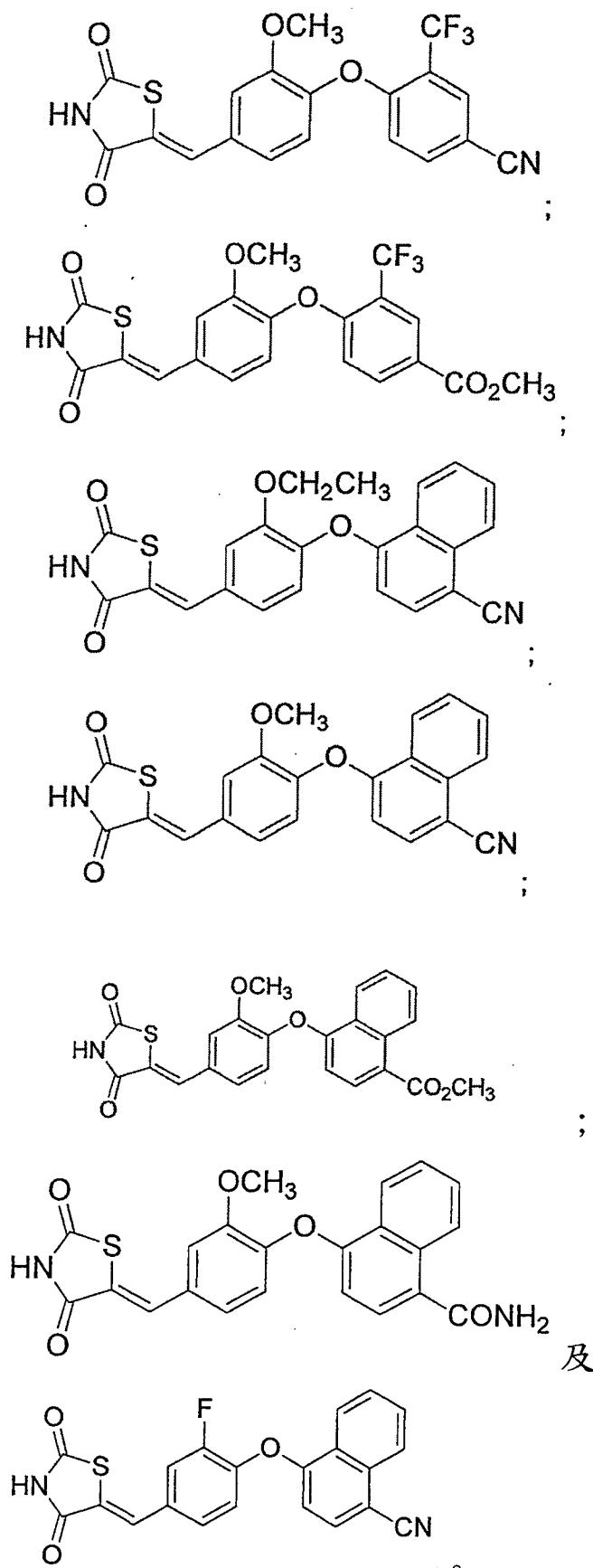




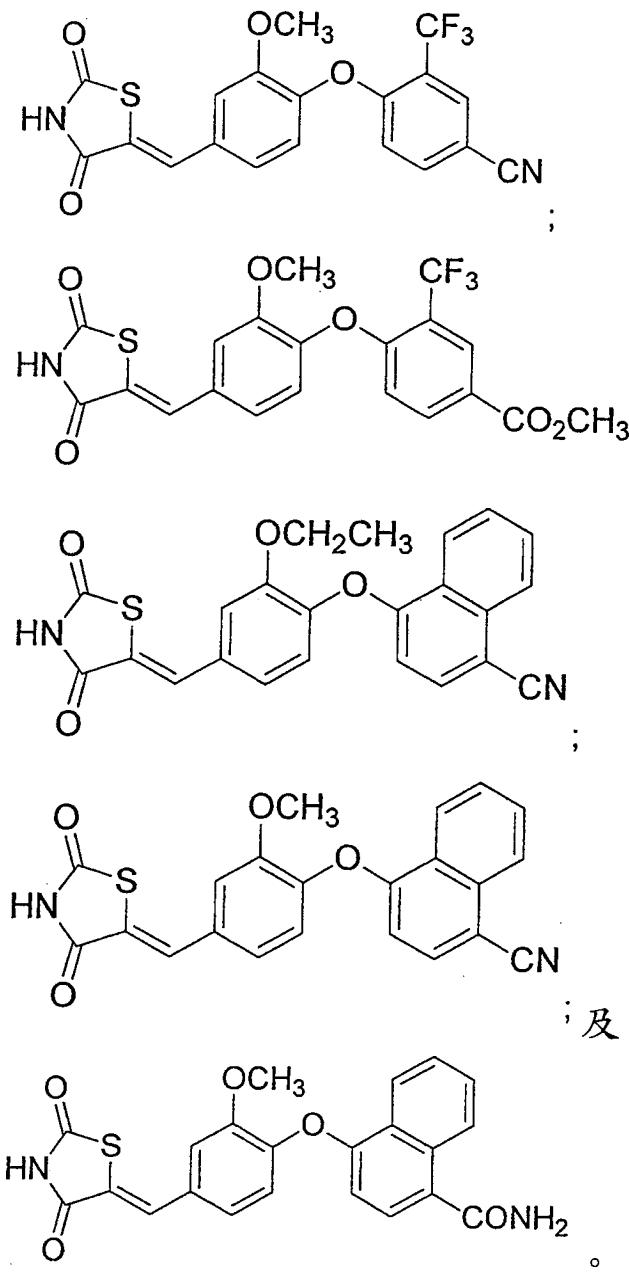
及



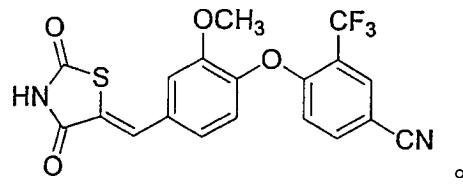
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自



15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其選自



16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其為

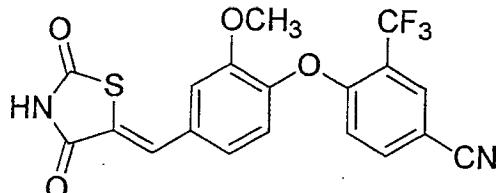


5

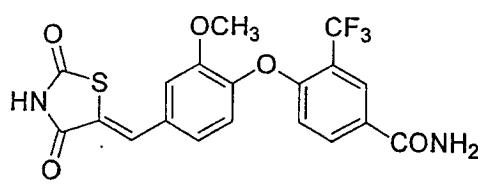
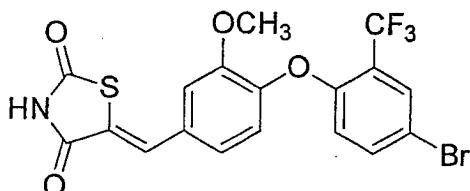
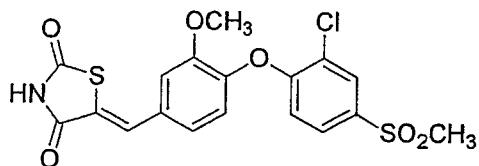
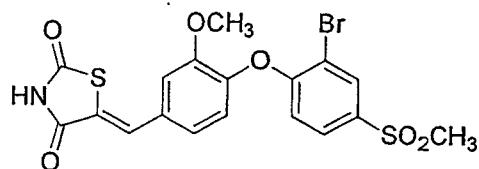
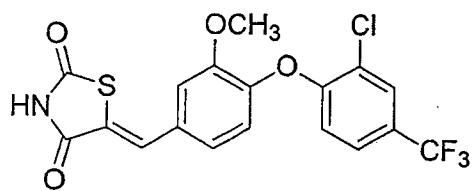
17. 一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物及至少一種醫藥可接受性載劑。
18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其進一步包含

至少一種添加劑、藥物、藥劑、抗體及/或抑制劑以治療、改善或減緩 $ERR-\alpha$ 調節之疾病的進展。

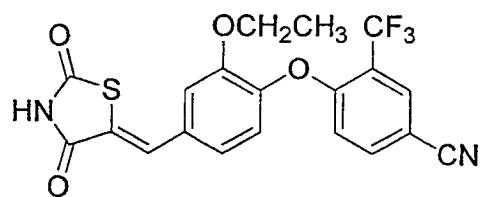
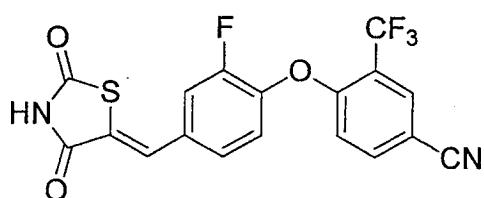
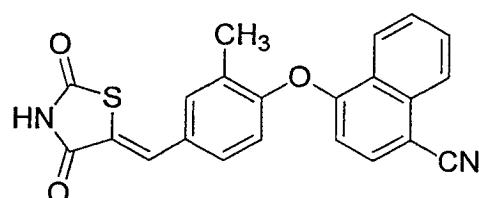
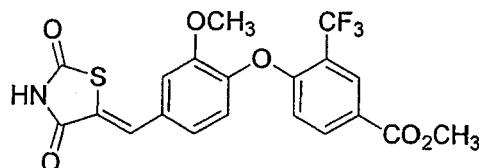
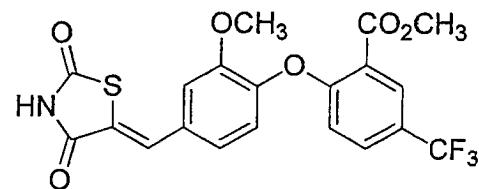
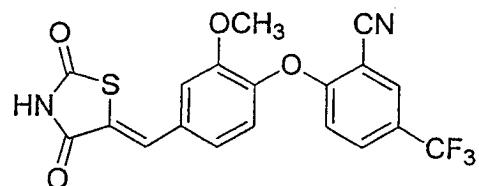
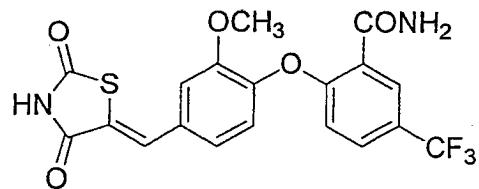
19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其包含至少一種選自下列之化合物

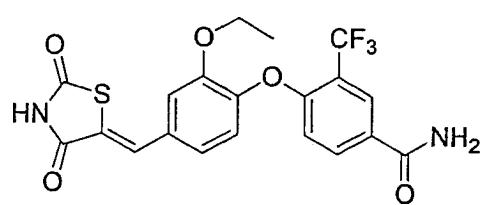
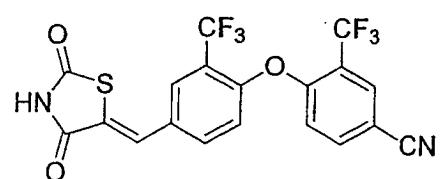
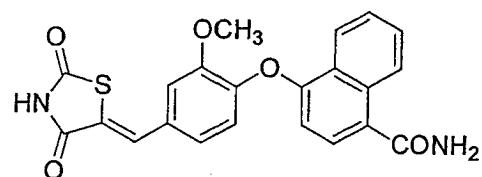
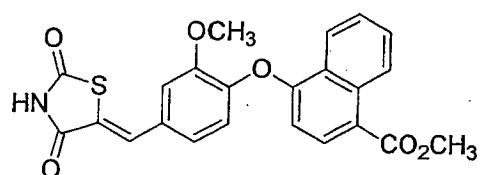
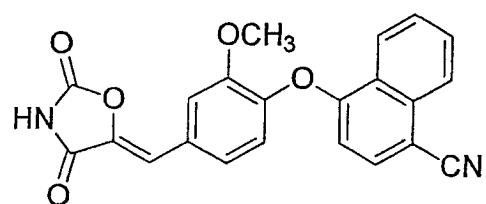
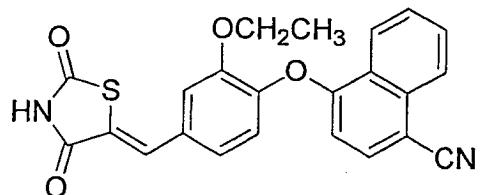
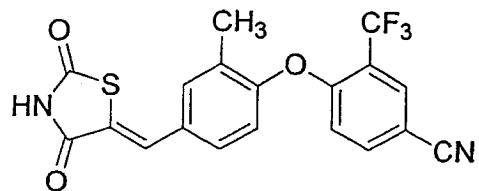


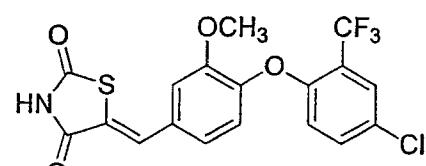
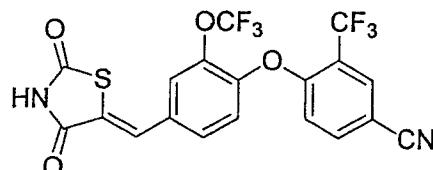
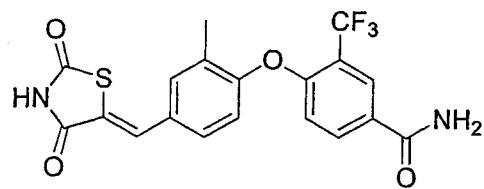
5



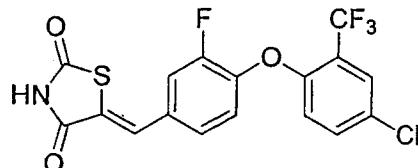
200902508





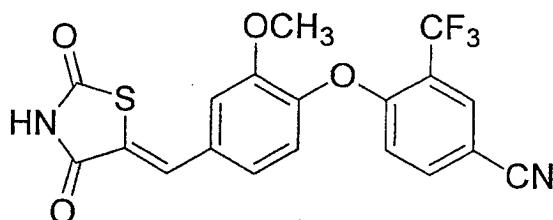


及

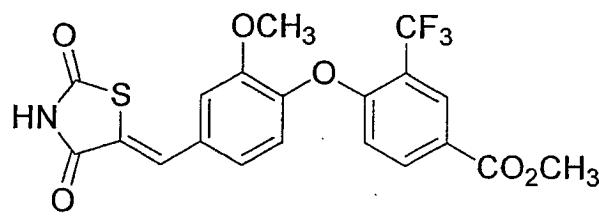


。

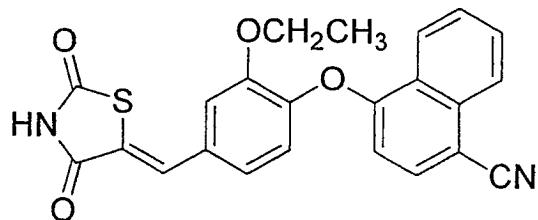
20. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其包含至少一種選自下列之化合物



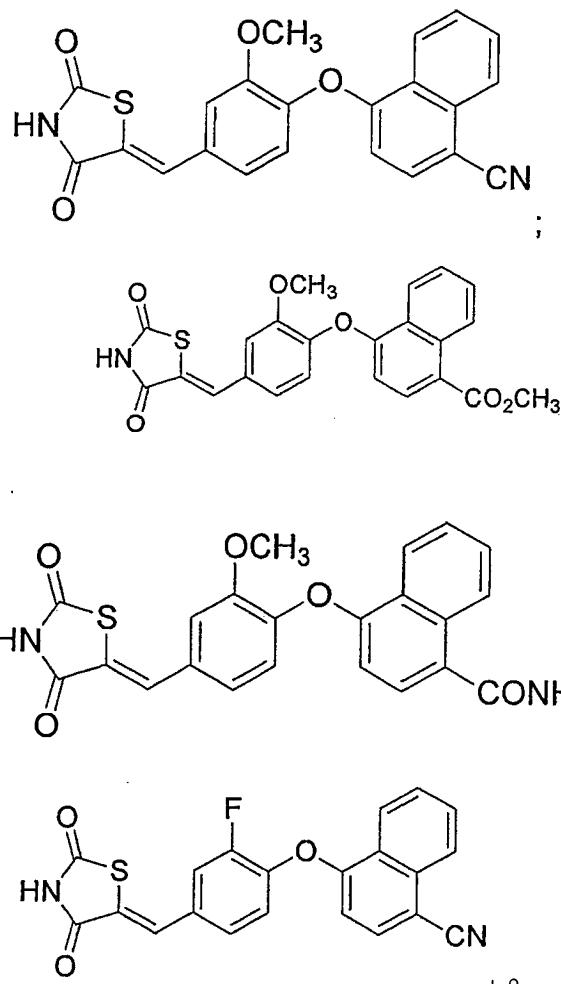
；



；



；



21. 一種以治療上有效量之至少一種申請專利範圍第 1 項之化合物製造藥劑之用途，該藥劑用以治療罹患或被診斷出經 $\text{ERR-}\alpha$ 活性調節之疾病、異常、或症狀之病患。
22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該疾病、異常、或醫學症狀選自下列所組成之群組：骨相關性疾病、骨形成、軟骨形成、軟骨喪失、軟骨退化、軟骨損傷、僵直性脊椎炎、慢性背損傷、痛風、骨質疏鬆症、溶解性骨轉移、多發性骨髓瘤、軟骨肉瘤、軟骨發育異常、成骨不全症、骨軟化病、Paget 氏症、風濕性泛肌肉痛、假性痛風、關節炎、風濕性關節炎、傳染性關

5 節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎、幼年關節炎、Reiter 氏徵候群、及反覆緊迫性損傷。

- 10 23. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該疾病、異常、或症狀選自下列所組成之群組：牙周病、慢性炎症性呼吸道疾病、慢性支氣管炎、及慢性阻塞性肺病。
- 15 24. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該疾病、異常、或症狀為乳癌。
- 20 25. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該疾病、異常、或症狀選自下列所組成之群組：代謝性徵候群、肥胖症、能量恆定性異常、糖尿病、脂質異常、心血管疾病、動脈硬化症、高血糖症、血中葡萄糖濃度上升、及胰島素抗性。
26. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該藥劑與(b)至少一種添加劑合併投與，該添加劑選自第二 ERR- α 反向激動劑、ERR- α 拮抗劑、葡萄糖激酶調節劑、抗糖尿病藥劑、抗肥胖症藥劑、脂質降低藥劑、抗栓塞藥劑、直接凝血抑制劑、及降血壓劑，該投與可為任何順序。
27. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中(b)中之添加劑為不同於申請專利範圍第 1 項之化合物的第二 ERR- α 反向激動劑。
28. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中(b)中之添加劑為抗肥胖症藥劑，選自 CB1 拮抗劑、單胺回收抑制劑、及脂肪酶抑制劑。
29. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中(b)中添加劑選自

利莫那班(rimonabant)、諾美婷(sibutramine)及羅氏鮮(orlistat)。

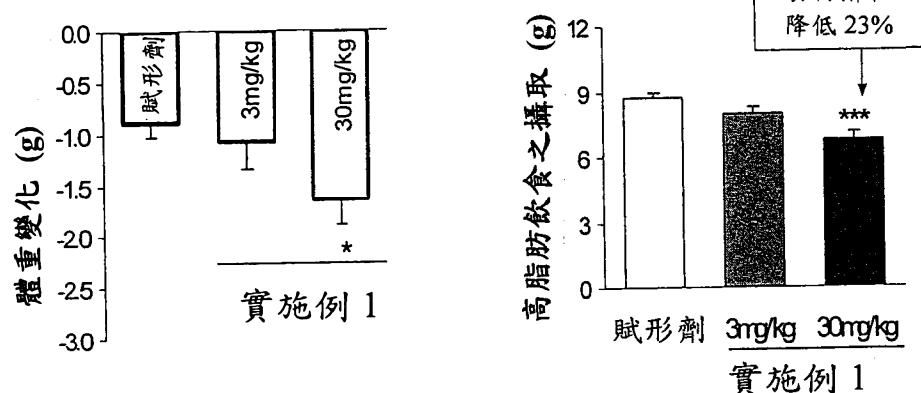
- 5 30. 一種以治療上有效量之至少一種申請專利範圍第 1 項之化合物製造藥劑之用途，該藥劑用以預防或抑制所需病患的經 ERR- α 調節症狀之進展。
- 10 31. 一種以治療上有效量之至少一種申請專利範圍第 1 項之化合物製造藥劑之用途，該藥劑用以治療所需病患的前糖尿病症狀。
- 15 32. 如申請專利範圍第 21、30 或 31 項中任一項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療上有效量約為 0.1 毫克/劑量至約 5 克/劑量。
33. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療上有效量約為 0.5 毫克/劑量至約 1000 毫克/劑量。
- 20 34. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物的治療上有效量約為 1 毫克/劑量至約 100 毫克/劑量。
35. 一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合任何申請專利範圍第 1 項之化合物與醫藥可接受性載劑。

200902508

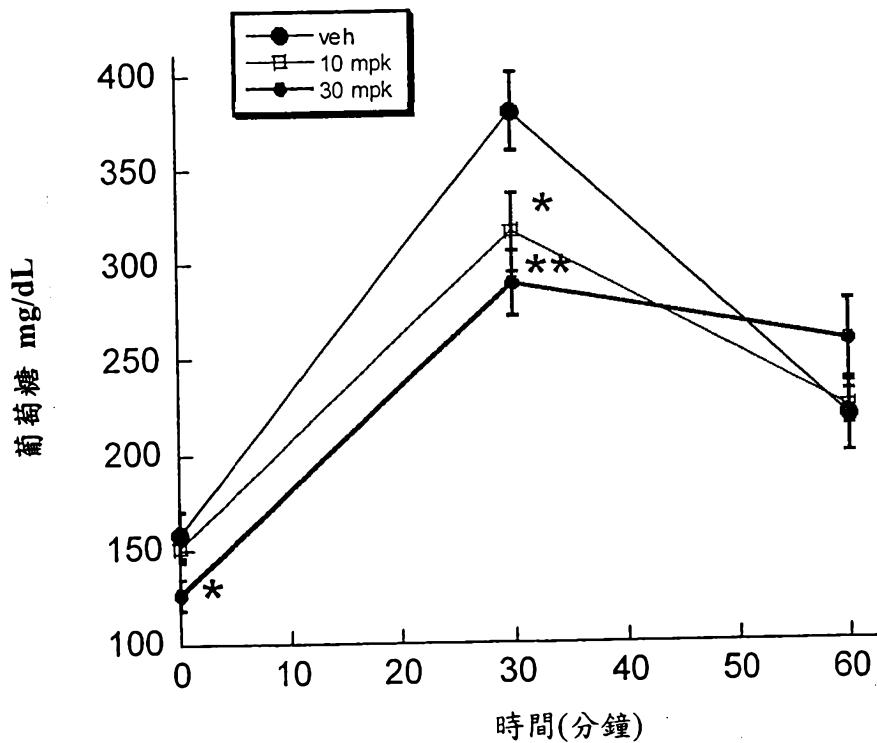
十一、圖式：

1/7

第 1 圖



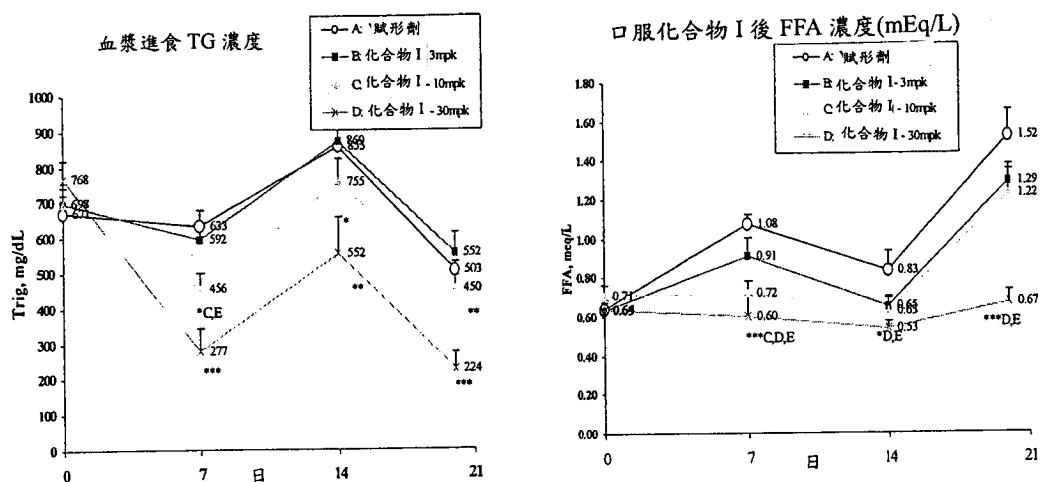
第 2 圖



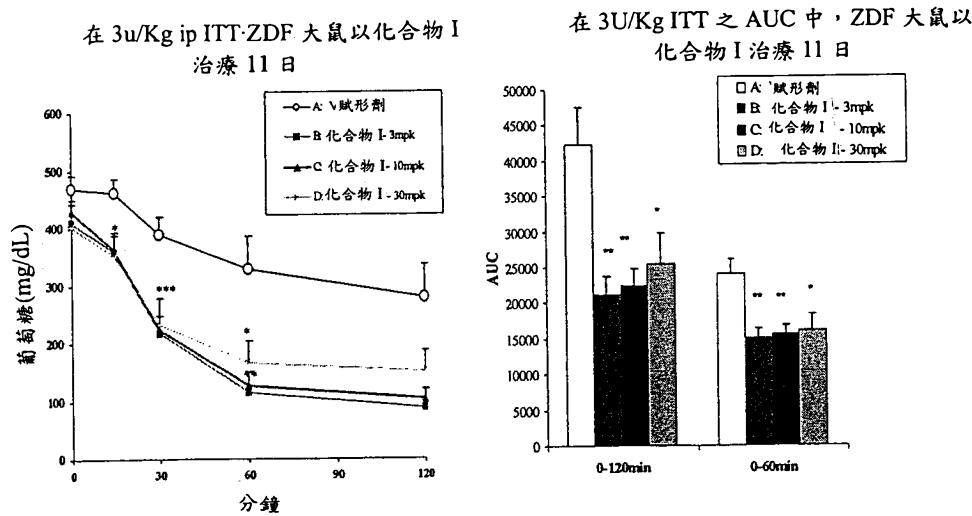
200902508

2/7

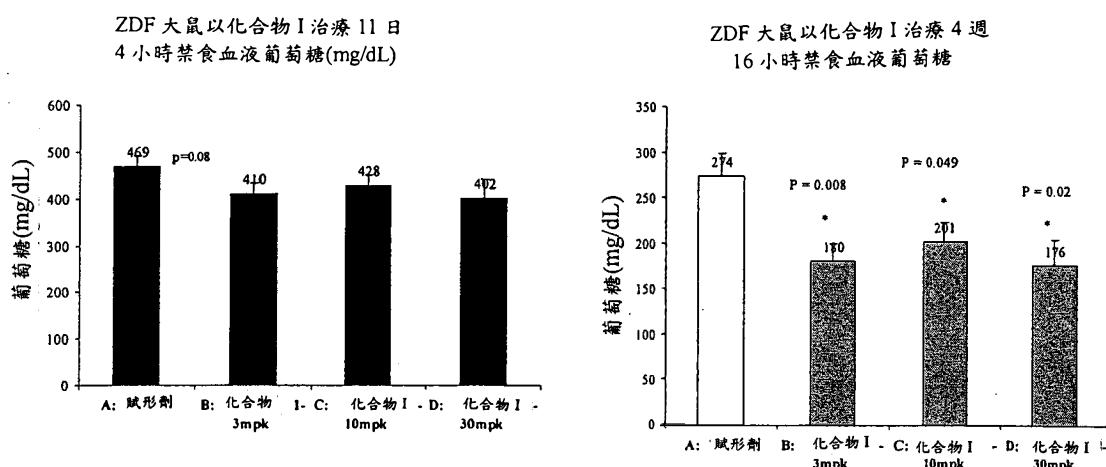
第 3 圖



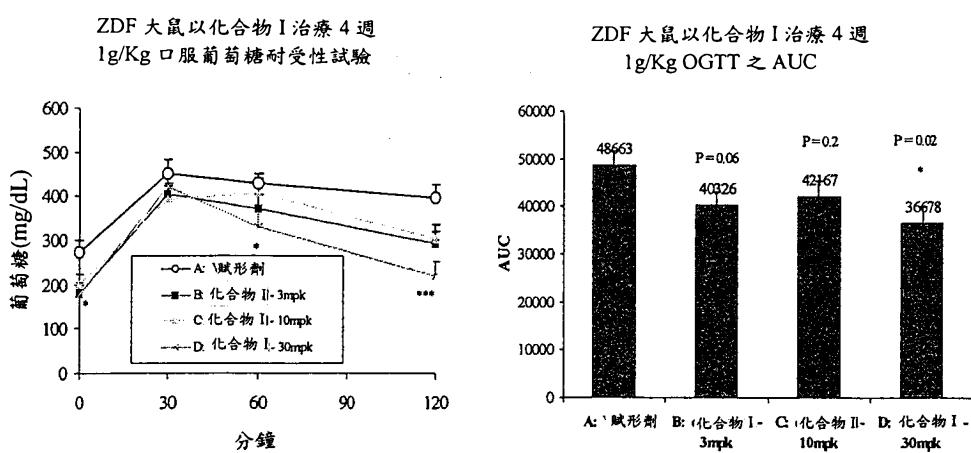
第 4 圖



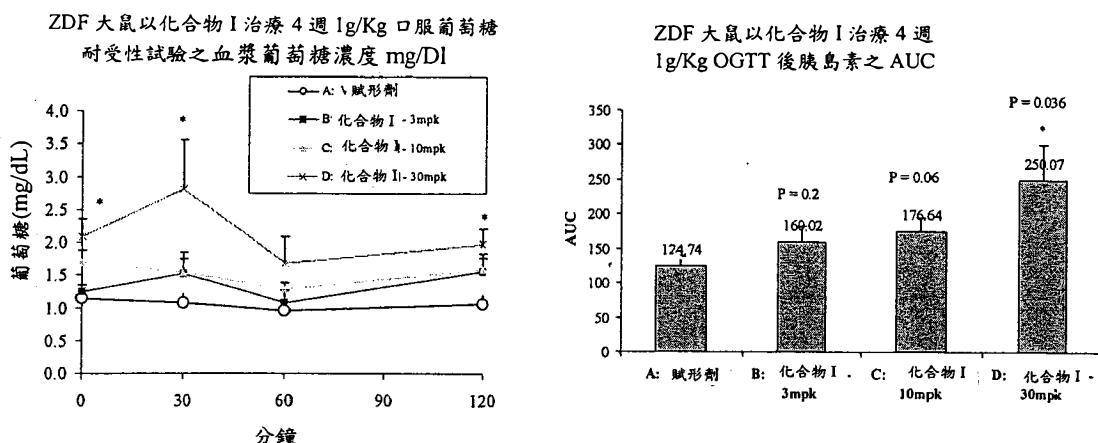
第 5 圖



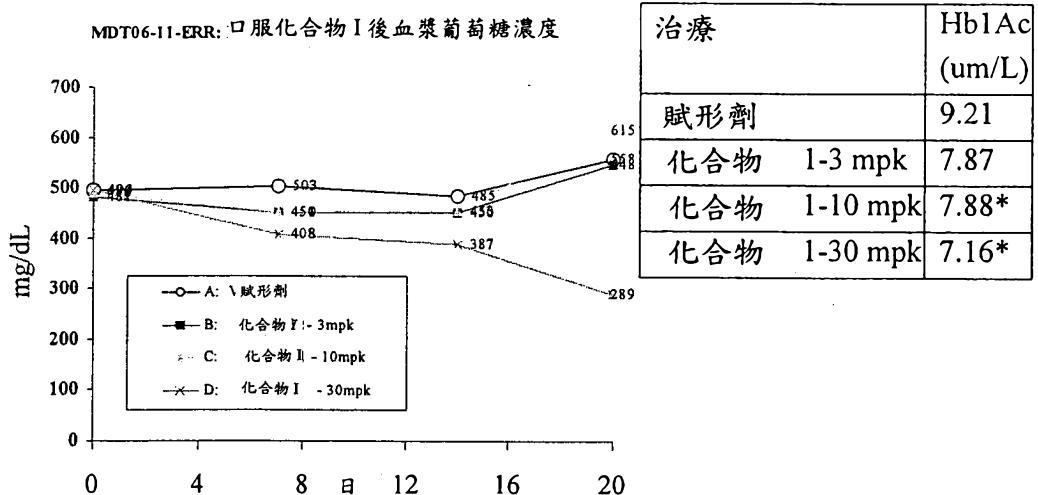
第 6 圖



第 7 圖



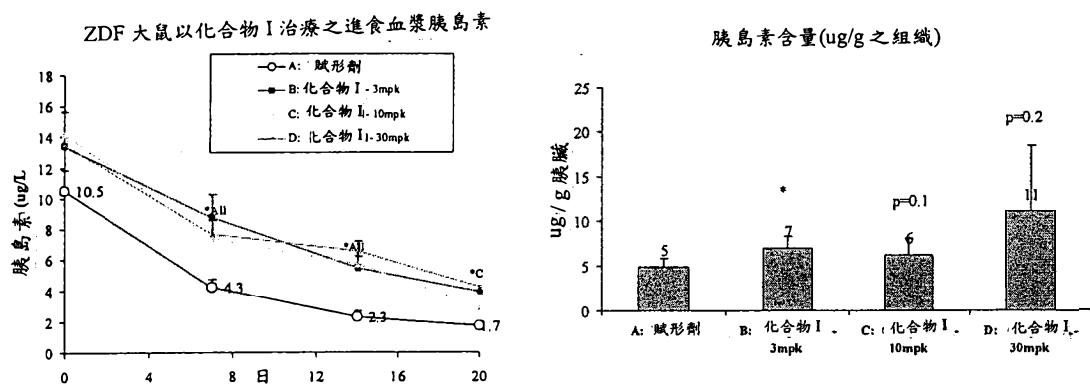
第 8 圖



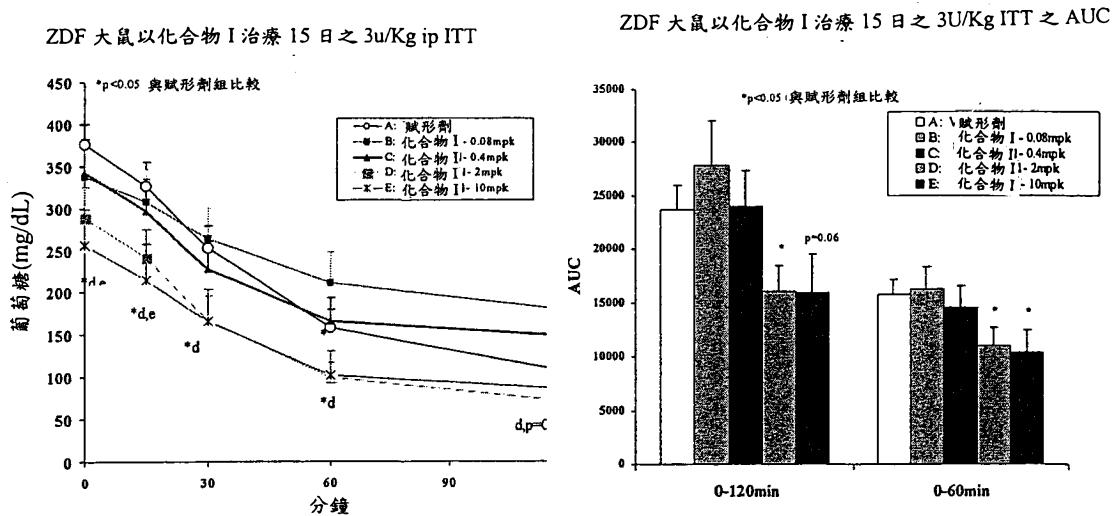
200902508

5/7

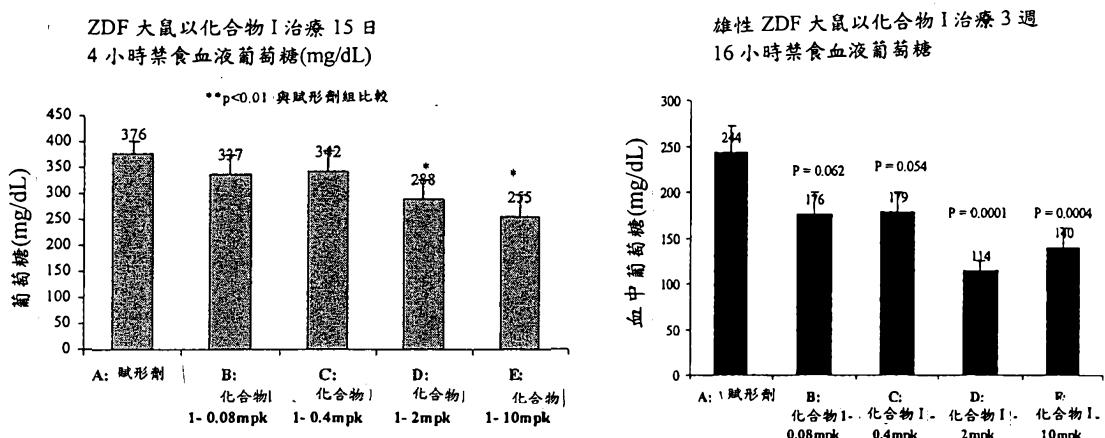
第 9 圖



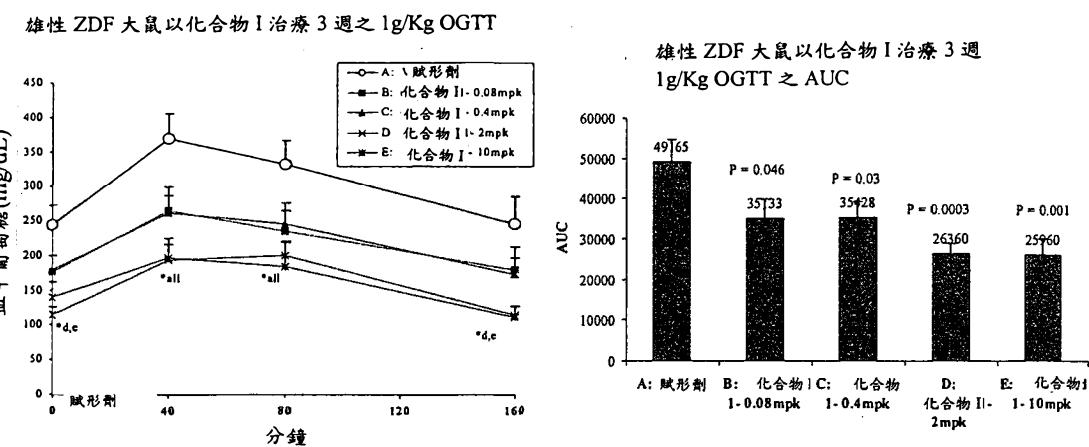
第 10 圖



第 11 圖



第 12 圖

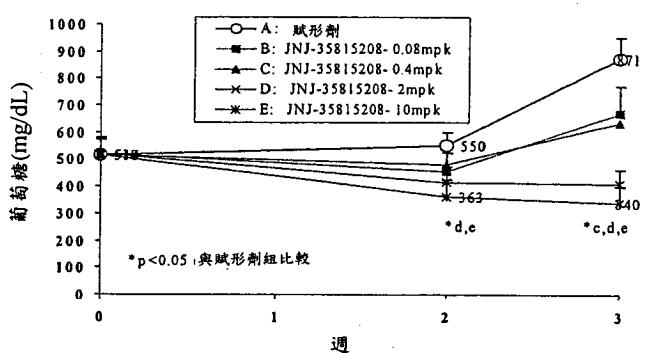


200902508

7/7

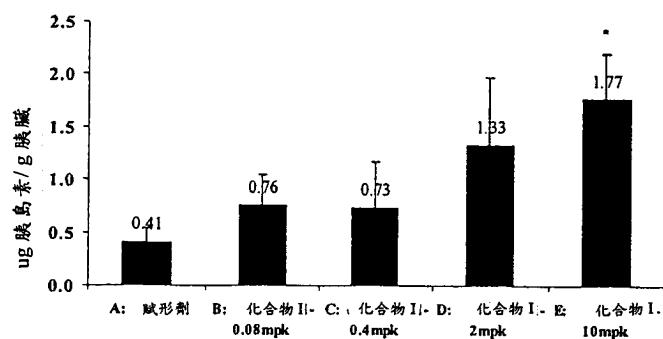
第 13 圖

雄性 ZDF 大鼠以化合物 I 治療 3 週之進食血漿胰島素



第 14 圖

化合物 I 於胰島素含量上之影響



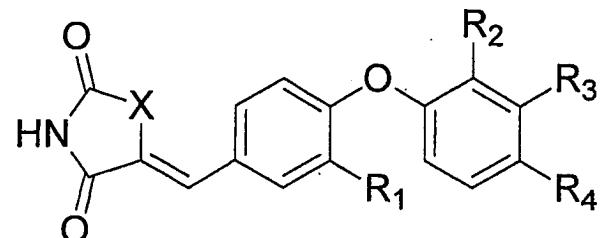
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)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)