

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96110767

C07D 471/04

※ 申請日期：96.3.26

※IPC 分類：

A61K 31/437

A61P 3/06

一、發明名稱：(中文/英文)

作為脂酶及磷脂酶之抑制劑的咪唑吡啶-2-酮衍生物

IMIDAZOPYRIDIN-2-ONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
LIPASES AND PHOSPHOLIPASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅卡何/ZOLLER, GERHARD

2. 皮思芬/PETRY, STEFAN

3. 傅曼/FOLLMANN, MARKUS

4. 慕古特/MUELLER, GUENTER

5. 田納格/TENNAGELS, NORBERT

國 籍：(中文/英文)

1.-5.均為德國/GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 3 月 28 日；10 2006 014 685.9

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式 I 之咪唑吡啶-2-酮衍生物，關於其等之製藥上可使用的鹽類及關於其等作為醫藥品的用途。

5 【先前技術】

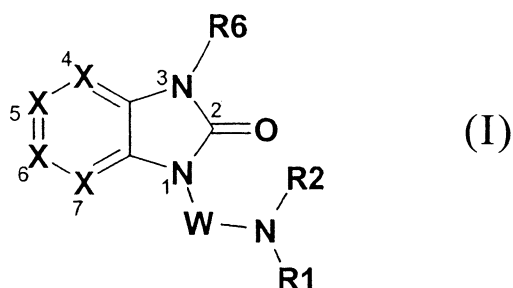
除了本申請案中所說明之咪唑吡啶-2-酮衍生物外，具有藥理作用結構類似之化合物業已說明於先前技術中。例如，US 4144341 說明咪唑吡啶-2-酮衍生物用於治療發燒及疼痛。WO 02/30886 說明血管生成抑制劑其於其他化合物之中具有咪唑吡啶-2-酮衍生物基礎結構。

於內皮脂酶上具有抑制作用之化合物說明於先前技術，例如，於 WO 2004/094394，WO 2004/094393 或 WO 2004/093872 中。

本發明的目的係提供可導致抑制內皮脂酶之替代化合物。

【發明內容】

本發明係提供式 I 之咪唑吡啶-2-酮衍生物



其中：

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中至少一個 X 且

至多二個 X 為 =N-；

W 為 -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-
 鹵素烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基-(C₁-C₃)-伸烷基，芳基，
 5 雜環基，羥基，(C₁-C₆)-烷基氧基，(C₁-C₃)-鹵素烷基
 氧基，芳基氧基，氰基，硝基，-S(O)_p-(C₁-C₆)-烷
 基，其中 p = 0, 1 或 2，胺基磺醯基，五氟硫烷基，
 胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，
 (C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，CO-NR₄R₅，O-CO-
 10 NR₄R₅，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-O-(C₁-C₆)-烷基，
 O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-OH，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-
 CO-NR₄R₅；

R₁，R₁' 為相同或不同且各自為(C₅-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-
 環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳
 15 基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳
 基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷
 基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巯基，胺
 基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-
 (C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，
 20 (C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝
 基，三氟甲基，三氟甲基氧基，五氟硫烷基，(C₁-
 C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

R₁'' 為(C₁-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基
 芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-

C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

R₂ 為氫；

10 R₃ 為相同或不同且為氫，(C₁-C₆)-烷基，苄基；

R₄，R₅ 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，芳基，(C₃-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₃)-伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基；

15 R₆ 為氫，(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，其中芳基宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，氰基，(C₁-C₆)-
20 烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

或

-(C=O)-NR₁'R₂；

或

-(C=O)-O-R₁''；

但附帶條件為，當 R1 為(C₅-C₁₆)-烷基時，R6 不為(C₁-C₄)-伸烷基芳基；

化合物之互變異構型式及其等之生理上可相容的鹽類。

較佳的式 I 化合物為其中

5 W 為 -C(=O)-。

同樣佳的式 I 化合物為其中

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-。

亦佳的式 I 化合物為其中

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-；

10 W 為 -(C=O)-；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，羥基，
 苯氧基，三氟甲基，COOR₃，五氟硫烷基，胺基，
 (C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基，(C₁-C₆)-烷
 基磺醯基，胺基磺醯基，苯基，(C₅-C₇)-雜環基，(C₁-
 15 C₆)-烷基羰基，CO-NR₄R₅，O-CO-NR₄R₅，O-CO-
 (C₁-C₆)-伸烷基-CO-O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-伸
 烷基-CO-NR₄R₅ 或未經取代或經單-或多-F-取代之
 (C₁-C₃)-烷基氧基；

R1，R1' 為相同或不同且各自為(C₆-C₁₂)-烷基，(C₁-C₃)-
 20 伸烷基芳基，(C₁-C₃)-伸烷基-雜環基，(C₁-C₃)-伸烷
 基-(C₄-C₁₂)-環烷基，(C₈-C₁₄)-二環，其中芳基，雜環
 基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-
 烷基氧基，羥基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，(C₁-C₆)-
 烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，三氟甲

基，三氟甲基氧基所單-或多取代；

5 R1'' 為 (C₁-C₁₂)-烷基，(C₁-C₃)-伸烷基芳基，(C₁-C₃)-伸烷基-雜環基，(C₁-C₃)-伸烷基-(C₄-C₁₂)-環烷基，(C₈-C₁₄)-二環，其中芳基，雜環基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基，羥基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-或多取代；

R2 為氫；

10 R3 為氫，(C₁-C₆)-烷基，苄基；

R4，R5 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₁₂)-環烷基，苯基，(C₁-C₄)-伸烷基苯基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₄-C₁₂)-環烷基；

15 R6 為氫，(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-伸烷基-苯基，其中苯基宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基所單-或多取代；

或

20 -(C=O)-NR1'R2

或

-(C=O)-O-R1''；

化合物之互變異構型式及其等之生理上可相容的鹽類。

亦佳之式 I 化合物為其中

X 於位置 5 及 6 中為相同或不同且各自為=C(-R)-，且
於位置 7 或 4 中為=N-。

另外較佳的化合物為那些式 I 者其中

X 於位置 4，5 及 6 中為相同或不同且各自為=C(-R)-，
5 且於位置 7 中為=N-。

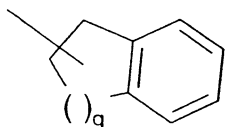
特別佳之式 I 化合物為其中

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-；
W 為-(C=O)-；

10 R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，三氟甲
基，羥基，胺基，(C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，三氟
甲氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，五氟硫烷基，或未經
取代或經單-或多-F-取代之(C₁-C₃)-烷基氧基；

R₁，R₁' 為相同或不同且各自為(C₆-C₁₀)-烷基，-CH₂-苯
基，(C₁-C₂)-伸烷基雜芳基或式 Ic 之二環

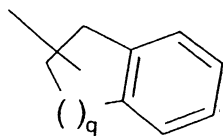
15



Ic

其中，q = 1 或 2，其中苯基，雜芳基或式 Ic 之二環宜
被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，胺
20 基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，
三氟甲基，三氟甲基氧基所單-至二取代；

R₁'' 為(C₁-C₁₀)-烷基，-CH₂-苯基，(C₁-C₂)-伸烷基雜芳基
或式 Ic 之二環



Ic

其中 $q = 1$ 或 2 ，其中苯基，雜芳基或式 Ic 之二環宜被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_6) -烷基氧基，羥基，胺基， (C_1-C_6) -烷氧基羰基， (C_1-C_6) -烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-至二取代；

R2 為氫；

R3 為氫， (C_1-C_6) -烷基；

R6 為氫， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -伸烷基-苯基，其中苯基可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基， (C_1-C_6) -烷氧基羰基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲基所單-或多取代；

或

$-(C=O)-NR_1'R_2$

或

$-(C=O)-O-R_1''$ ；

化合物之互變異構型式及其等之生理上可相容的鹽類。

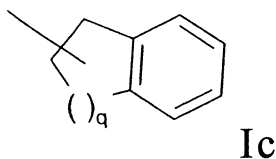
極佳之式 I 化合物為其中

X 為相同或不同且為 $=C(-R)-$ 或 $=N-$ ，其中一個 X 為 $=N-$ ；

W 為 $-(C=O)-$ ；

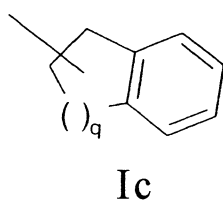
R 為相同或不同且為氫，鹵素，羥基， (C_1-C_6) -烷基氧基，三氟甲基， (C_1-C_6) -烷基羰基或 (C_1-C_6) -烷基；

R1, R1' 為相同或不同且各自為 (C_6-C_{10}) -烷基， $-CH_2-$ 苯基或式 Ic 之二環



其中 $q = 1$ 或 2 ，其中苯基或二環可被鹵素， (C_1-C_6) -
 烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲
 基所單-至二取代；

$R1''$ 為 (C_1-C_{10}) -烷基， $-CH_2$ -苯基或式 Ic 之二環



其中 $q = 1$ 或 2 ，其中苯基或二環可被鹵素， (C_1-C_6) -
 烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲
 基所單-至二取代；

$R2$ 為氫；

$R6$ 為氫， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_2) -伸烷基-苯基，其中苯基
 可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基，
 (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲基所單-或多取代；

或

$-(C=O)-NR1'R2$

或

$-(C=O)-O-R1''$ ；

化合物之互變異構型式及其等之生理上可相容的鹽類。

特別佳之式 I 化合物為其中

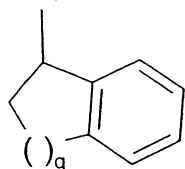
X 為相同或不同且為 $=C(-R)-$ 或 $=N-$ ，其中一個 X 為 $=N-$ ；

W 為 $-(C=O)-$ ；

R 為相同或不同且為氫，甲基；

R1，R1' 為相同或不同且各自為(C₆-C₁₀)-烷基，-CH₂-苯基或式 Id 之二環

5



Id

其中 $q = 1$ ，其中苯基或二環可被甲基所取代；

R2 為氫；

R6 為氫，甲基，或

10 $-(C=O)-NR1'R2$ ；

化合物之互變異構型式及其之生理上可相容的鹽類。

於式 I 化合物之其他較佳的具體例中，

W 為 $-(SO_2)-$ 。

於式 I 化合物之其他較佳的具體例中，

15 R6 為氫或(C₁-C₄)-烷基。

於式 I 化合物之其他較佳的具體例中，

R6 為 $-(C=O)-NR1'R2$ 。

於式 I 化合物之另一較佳的具體例中，

R6 為 $-(C=O)-O-R1''$ 。

20 本發明係關於式 I 化合物其等之鹽類，外消旋物，外消旋混合物及純對映體型式，且亦關於其等之非對映立體異構物及其混合物。

於 R，R1，R1'，R1''，R2，R3，R4，R5 及 R6 取代基中之烷基或伸烷基基團可為直鏈或分支的。鹵素為氟，

氯，溴或碘，特別氟或氯。

鹵素烷基為被鹵素所單一，多重或完全取代之烷基。
較佳的鹵素為氟及氯。

環烷基基團應瞭解係指環系統其包括一個或多個環且
5 為飽和或部份不飽和(具有一個或二個雙鍵)，其僅由碳原子所組成，例如，環丙基，環戊基，環戊烯基，環己基或金剛烷基。

環烷基基團可被適當的基團所單-或多取代，例如：
F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO(C₁-
10 C₆)烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)烷基，CON[(C₁-C₆)烷基]₂，環烷基，(C₁-C₁₀)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-芳基，O-CO-(C₁-C₆)-雜環基；

PO₃H₂，SO₃H，SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，
15 SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-芳基，S-(CH₂)_n-雜環基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-芳基，SO-(CH₂)_n-雜環基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-芳基，SO₂-(CH₂)_n-雜環基，SO₂-NH(CH₂)_n-芳基，SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基，SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基，
20 SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-雜環基，SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂，SO₂-N((CH₂)_n-雜環基)₂，其中 n 可為 0-6 且芳基基團或雜環基團可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 所至多二取代；

$C(NH)(NH_2)$, NH_2 , $NH-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $N((C_1-C_6)$ - 烷基)₂ , $NH(C_1-C_7)$ - 醯基 , $NH-CO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $NH-COO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $NH-CO$ - 芳基 , $NH-CO$ - 雜環基 , $NH-COO$ - 芳基 , $NH-COO$ - 雜環基 , $NH-CO-NH-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $NH-$
5 $CO-NH$ - 芳基 , $NH-CO-NH$ - 雜環基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - $CO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - $COO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - CO - 芳基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - CO - 雜環基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - COO - 芳基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - COO - 雜環基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - $CO-NH-(C_1-C_6)$ - 烷基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - $CO-NH$ - 芳
10 基 , $N(C_1-C_6)$ - 烷基 - $CO-NH$ - 雜環基 , $N((C_1-C_6)$ - 烷基) - $CO-N-((C_1-C_6)$ - 烷基)₂ , $N((C_1-C_6)$ - 烷基) - $CO-N((C_1-C_6)$ - 烷基) - 芳基 , $N((C_1-C_6)$ - 烷基) - $CO-N((C_1-C_6)$ - 烷基) - 雜環基 , $N((C_1-C_6)$ - 烷基) - $CO-N$ - (芳基)₂ , $N((C_1-C_6)$ - 烷基) - $CO-N$ - (雜環基)₂ , N (芳基) - $CO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , N (雜環基) - $CO-$
15 (C_1-C_6) - 烷基 , N (芳基) - $COO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , N (雜環基) - $COO-(C_1-C_6)$ - 烷基 , N (芳基) - CO - 芳基 , N (雜環基) - CO - 芳基 , N (芳基) - COO - 芳基 , N (雜環基) - COO - 芳基 , N (芳基) - $CO-NH-(C_1-C_6)$ - 烷基 , N (雜環基) - $CO-NH-(C_1-C_6)$ - 烷基 , N (芳基) - $CO-NH$ - 芳基 , N (雜環基) - $CO-NH$ - 芳基 , N (芳基) -
20 $CO-N-((C_1-C_6)$ - 烷基)₂ , N (雜環基) - $CO-N-((C_1-C_6)$ - 烷基)₂ , N (芳基) - $CO-N((C_1-C_6)$ - 烷基) - 芳基 , N (雜環基) - $CO-N((C_1-C_6)$ - 烷基) - 芳基 , N (芳基) - $CO-N$ - (芳基)₂ , N (雜環基) - $CO-N$ - (芳基)₂ , 芳基 , $O-(CH_2)_n$ - 芳基 , $O-(CH_2)_n$ - 雜環基 , 其中 n 可為 0-6 , 其中芳基基團或雜環基團可被 F ,

Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂, NH(C₁-C₆)-烷基, N((C₁-C₆)-烷基)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-烷基, CONH₂ 所單-至三取代。

- 5 二環為具有由 8 至 14 個環員且僅具有碳原子作為環員之部份不飽和二環的環系統。含有稠合苯環之環系統係包含於該定義中。可藉實例提及者為四氫萘基, α -或 β -萘滿酮基, 氫茛基或氫茛-1-酮基基團。較佳的二環基團為四氫萘基及氫茛基。二環基團可被適當的基團所單-或多取代, 例如: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)烷基, CONH₂, CONH(C₁-C₆)烷基, CON[(C₁-C₆)烷基]₂, 環烷基, (C₁-C₁₀)-烷基, (C₂-C₆)-烯基, (C₂-C₆)-炔基, O-(C₁-C₆)-烷基, O-CO-(C₁-C₆)-烷基, O-CO-(C₁-C₆)-芳基, O-CO-(C₁-C₆)-雜環基;
- 10 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-烷基, SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂, S-(C₁-C₆)-烷基, S-(CH₂)_n-芳基, S-(CH₂)_n-雜環基, SO-(C₁-C₆)-烷基, SO-(CH₂)_n-芳基, SO-(CH₂)_n-雜環基, SO₂-(C₁-C₆)-烷基, SO₂-(CH₂)_n-芳基, SO₂-(CH₂)_n-雜環基, SO₂-NH(CH₂)_n-芳基, SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基, SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基, SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-雜環基, SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂, SO₂-N((CH₂)_n-雜環基)₂, 其中 n 可為 0-6 且芳基基團或雜環基團可被 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂ 所至多二取
- 15
- 20

代；

- C(NH)(NH₂)，NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，NH(C₁-C₇)-鹼基，NH-CO-(C₁-C₆)-烷基，NH-COO-(C₁-C₆)-烷基，NH-CO-芳基，NH-CO-雜環基，NH-COO-
- 5 芳基，NH-COO-雜環基，NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，NH-CO-NH-芳基，NH-CO-NH-雜環基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-雜環基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-雜環基，N(C₁-
- 10 C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-雜環基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-
- 15 (雜環基)₂，N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基，N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-COO-(C₁-C₆)-烷基，N(芳基)-CO-芳基，N(雜環基)-CO-芳基，N(芳基)-COO-芳基，N(雜環基)-COO-芳基，N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，
- 20 N(芳基)-CO-NH-芳基，N(雜環基)-CO-NH-芳基，N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂，N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)₂，N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N(芳基)-CO-N-(芳基)₂，N(雜環基)-CO-N-(芳基)₂，芳基，O-(CH₂)_n-芳基，O-(CH₂)_n-雜環

基，其中 n 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基團可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 所

5 單-至三取代。

芳基基團應瞭解係指苯基或萘基基團。

芳基基團可被適當的基團所單-或多取代，例如：F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，CN，COOH，COO(C₁-C₆)烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)烷基，CON[(C₁-C₆)烷基]₂，(C₃-C₁₀)-環烷基，(C₁-C₁₀)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-芳基；

PO₃H₂，SO₃H，SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-芳基，S-(CH₂)_n-雜環基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-芳基，SO-(CH₂)_n-雜環基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-芳基，SO₂-(CH₂)_n-雜環基，SO₂-NH(CH₂)_n-芳基，SO₂-NH(CH₂)_n-雜環基，SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基，SO₂-N((C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-雜環基，SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂，SO₂-N((CH₂)_n-(雜環基))₂，其中 n 可為 0-6 且芳基基團或雜環基團可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 所至多二取代；

C(NH)(NH₂)，NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷

基)₂，NH(C₁-C₇)-醯基，NH-CO-(C₁-C₆)-烷基，NH-COO-(C₁-C₆)-烷基，NH-CO-芳基，NH-CO-雜環基，NH-COO-芳基，NH-COO-雜環基，NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，NH-CO-NH-芳基，NH-CO-NH-雜環基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-

5 (C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-雜環基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-COO-雜環基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基，N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-雜環基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-

10 N-((C₁-C₆)-烷基)₂，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-雜環基，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂，N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(雜環基)₂，N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-CO-(C₁-C₆)-烷基，N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-

15 COO-(C₁-C₆)-烷基，N(芳基)-CO-芳基，N(雜環基)-CO-芳基，N(芳基)-COO-芳基，N(雜環基)-COO-芳基，N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，N(雜環基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基，N(芳基)-CO-NH-芳基，N(雜環基)-CO-NH-芳基，N(芳基)-CO-N-((C₁-C₆)-烷基)₂，N(雜環基)-CO-N-((C₁-C₆)-烷基)₂，N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N(雜環基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基，N(芳基)-CO-N-(芳基)₂，N(雜環基)-CO-N-(芳基)₂，芳基，O-(CH₂)_n-芳基，O-(CH₂)_n-雜環基，其中 n 可為 0-6，其中芳基基團或雜環基團可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷

基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 所單-至三取代。

5 雜環為具有由 5 至 12 環員之單-或二環的環系統，其中環系統中至少一個原子係選自包括 N，O 及 S 基團之雜原子。該定義亦包括其中雜環稠合為苯環之環系統。(C₅-C₇)-雜環為單環的環系統；(C₈-C₁₂)-雜環為二環的環系統。

適當的”雜環的環”或”雜環的基團”為吡辛基
 10 (azocinyl)，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并苯硫基，苯并呋唑基，苯并噻唑基，苯并三唑基，苯并四唑基，苯并異呋唑基，苯并異噻唑基，苯并咪唑啉基，
 15 呋唑基，4aH-呋唑基，呋啉基，噻唑啉基，噻啉基，4H-噻吩基，噻喹啉基，吡啶基，吡嗪基，噁啉基，十
 20 氫噻啉基，2H,6H-1,5,2-二噻吩基，二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃基，呋喃基，呋吡基，四氫咪唑基，咪唑啉基，咪
 唑基，1H-吡唑基，吡啶基，吡啉基，吡啶基，3H-吡
 啶基，異苯并呋喃基，異吡基，異吡唑基，異吡啶基，
 異吡啶基，異噻啉基(苯并咪唑基)，異噻唑基，異呋
 20 基，嗎福啉基，萘啶基，八氫異噻啉基，呋二唑基，
 1,2,3-呋二唑基，1,2,4-呋二唑基，1,2,5-呋二唑基，1,3,4-
 呋二唑基，呋唑啶基，呋唑基，呋唑啶基，噻啶基，啡啶
 基，啡啉基，啡吩基，啡噻吩基，啡呋噻基，啡呋吩基，
 呋吩基，六氫吡吩基，六氫吡啶基，喋啶基，嘌呤基，哌

喃基，吡咩基，吡啉基，吡啉基，吡啉基，吡啉基，
 吡啉并呋喃基，吡啉并咪唑基，吡啉并噻唑基，吡啉基
 (pyridinyl)，吡啉基，嘧啉基，四氫吡咯基，二氫吡咯
 基，2H-吡咯基，吡咯基，四氫呋喃基，四氫異噻啉基，
 5 四氫噻啉基，6H-1,2,5-噻二咩基，噻唑基，1,2,3-噻二唑
 基，1,2,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，
 噻吩基，三唑基，四唑基及山基(xanthenyl)。

吡啉基為任何 2-，3-或 4-吡啉基。噻吩基為 2-或 3-噻
 吩基，呋喃基為 2-或 3-呋喃基。

10 亦包含者為此等化合物之相關 N-氧化物，例如，1-氧
 基-2-，-3-或-4-吡啉基。

雜環的環或雜環的基團可被適當的基團所單-或多取
 代，例如：F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，
 COOH，COO(C₁-C₆)烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)烷基，
 15 CON[(C₁-C₆)烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-
 C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基基團中之一個，超
 過一個或所有的氫可被氟所替代；

PO₃H₂，SO₃H，SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，
 SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，
 20 SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，
 SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中 n 可為 0-6 且苯基基團可被 F，
 Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，
 (C₁-C₆)-烷基，NH₂ 所至多二取代；

C(NH)(NH₂)，NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷

- 基)₂，NH(C₁-C₇)-鹼基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中 n 可為 0-6，其中苯環可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，
- 5 COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 所單-至三取代。

雜芳基為具有由 5 至 12 環員之單-或二環芳族的環系統，其中環系統中至少一個原子係選自包括 N，O 及 S 基團之雜原子。該定義亦包括其中雜芳基係稠合至苯環之環系統。

- 10 適當的”雜芳基環”或”雜芳基基團”為例如，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并苯硫基，苯并呋唑基，苯并噻唑基，苯并三唑基，苯并四唑基，苯并異呋唑基，苯并異噻唑基，喹啉基，呋喃基，呋吡基，咪唑基，1H-吡唑基，吡啶基，1,2,3-呋二唑基，1,2,4-呋二唑基，1,2,5-呋二唑基，1,3,4-呋二唑基，嘧啶基，吡嗪基，吡唑基，吡啶基，吡咯基，噻唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，噻吩基。較佳的雜芳基基團為苯并苯硫基及苯硫基。
- 15

- 20 雜芳基環或雜芳基基團可被適當的基團所單-或多取代，例如：F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO(C₁-C₆)烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)烷基，CON[(C₁-C₆)烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基基團中之一個，超過一個或所有的氫可被氟所替代；

PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 ,
 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}]_2$, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基 ,
 $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基 , $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 ,
 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基 , 其中 n 可為 0-6 且苯基基團可被 F ,
 5 Cl , Br , OH , CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 ,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , NH_2 所至多二取代 ;

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基)
 基) $_2$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-}$ 鹼基 , 苯基 , $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基 , 其中 n 可
 為 0-6 , 其中苯環可被 F , Cl , Br , I , OH , CF_3 , NO_2 ,
 10 CN , OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , NH_2 ,
 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基) $_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH ,
 $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基 , CONH_2 所單-至三取代。

由於製藥上可接受之鹽類的較高水溶性 , 其等與啟動
 或基礎化合物相較時 , 特別適合於醫藥應用。此等鹽類必
 15 須具有製藥上可接受的陰離子或陽離子。本發明化合物之
 適當製藥上可接受的酸加成鹽類為無機酸例如氫氯酸 , 氫
 溴酸 , 磷酸 , 偏磷酸 , 硝酸及硫酸 , 及有機酸例如醋酸 ,
 苯磺酸 , 苯甲酸 , 檸檬酸 , 乙烷磺酸 , 反式丁烯二酸 , 葡
 糖酸 , 甘醇酸 , 2-羥乙基磺酸 , 乳酸 , 乳糖醛酸 , 順式丁
 20 烯二酸 蘋果酸 , 甲烷磺酸 , 琥珀酸 , 對-甲苯磺酸及酒石
 酸的鹽類。適當之製藥上可接受的鹼鹽為銨鹽 , 鹼金屬鹽
 (例如鈉及鉀鹽)及鹼土金屬鹽(例如鎂及鈣鹽)及胺丁三醇
 (trometamol)(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇) , 二乙醇胺 ,
 離胺酸或乙二胺的鹽類。

具有製藥上不可接受之陰離子的鹽類，例如三氟醋酸鹽，係同樣地包含於本發明之範疇內以作為有用的中間體而用於製備或純化製藥上可接受的鹽類及/或用於非-治療性，例如試管內應用。

- 5 本文中所用之”生理官能性衍生物”一詞係指本發明式 I 化合物之任何生理上可相容的衍生物，例如酯，其於給藥至哺乳類，例如人類時，能夠(直接或間接)形成式 I 化合物或其活性代謝物。

- 10 生理官能性衍生物亦包括本發明化合物之前藥，如例如 H.岡田等，化學醫藥學報，1994，42，57-61 中所說明者。此等前藥可於生體內代謝而得到本發明之化合物。此等前藥本身可為活性或非活性。

- 15 本發明化合物亦可以各種多晶形型式，例如，為非晶形及結晶多晶型型式出現。本發明化合物之所有多晶型型式係包含於本發明之範疇內且為本發明之其他觀點。

下文中，對”式 I 化合物”所有的參考係關於如上所述之式 I 化合物，以及其等如本文中所說明之鹽類，溶劑合物及生理官能性衍生物。

用途

- 20 式 I 化合物其中，
- X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中至少一個 X 且至多二個 X 為=N-；
- W 為-(C=O)-，-(S=O)-，-(SO₂)-；
- R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-

- 鹵素烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基-(C₁-C₃)-伸烷基，芳基，雜環基，羥基，(C₁-C₆)-烷基氧基，(C₁-C₃)-鹵素烷基氧基，芳基氧基，氰基，硝基，-S(O)_p-(C₁-C₆)-烷基，其中 p = 0, 1 或 2，胺基磺醯基，五氟硫烷基，
- 5 胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，(C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，CO-NR₄R₅，O-CO-NR₄R₅，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-OH，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-NR₄R₅；
- 10 R₁，R₁' 為相同或不同且各自為(C₅-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，
- 15 基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧基，五氟硫烷基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；
- 20 R₁'' 為(C₁-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-

(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

R₂ 為氫；

R₃ 為相同或不同且為氫，(C₁-C₆)-烷基，苄基；

R₄，R₅ 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，芳基，(C₃-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₃)-伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基；

R₆ 為氫，(C₁-C₁₀)-烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-雜環基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基，(C₈-C₁₄)-二環，其中芳基，雜環基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巯基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，氰基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

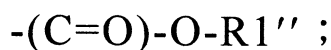
或

-(C=O)-NR₁'R₂；

或

-(C=O)-NH₂；

或



及化合物之互變異構型式以及其等之生理上可相容的鹽類於內脂酶(EL)上具有令人驚奇的抑制效應。具有抗動脈粥樣硬化作用之 HDL，為用於 EL 之較佳受質。HDL 含量降低導致動脈粥樣硬化及其後遺症例如冠狀動脈心臟疾病之進展且另外促進代謝症候群及其糖尿病後遺症之發展。因此，抑制 EL 通常應可預防動脈粥樣硬化性疾病且間接降低具有糖尿病增加風險之個人罹病的可能性。亦已發現的是與其他脂酶相較時，本發明之式 I 化合物之抑制效應係選擇性的。

與類似結構之化合物相較時，於水性介質中，式 I 化合物呈現明顯改進的溶解度，具有至少相同時間的高活性。本發明較佳的化合物與先前技術之化合物相較時，又呈現改善的代謝穩定性。再者，本發明之化合物於血清穩定性上顯示有利。

此等化合物特別適用於治療及/或預防下列者：

1. 不良脂血症及脂質代謝之一般損傷及其等之後遺症，例如，動脈粥樣硬化，冠狀動脈心臟疾病，腦血管疾病等，尤其是那些(但非限定於下列者)其特徵在於下列因子中之一種或多種者：
 - 高血漿三酸甘油酯濃度，高進食後血漿三酸甘油酯濃度，
 - 低 HDL 膽固醇濃度
 - 低 ApoA 脂蛋白濃度

- 高 LDL 膽固醇濃度
- 小密集 LDL 膽固醇粒子
- 高 ApoB 脂蛋白濃度

2. 各種伴隨著代謝症候群之其他症狀，例如：

- 5 - 肥胖症(過重)，包括腹部肥胖型
- 血栓形成，凝固性過高及前栓塞期(動脈及靜脈的)
- 高血壓
- 心臟衰竭，例如(但非限定於下列者)下列心肌梗塞，
 高血壓性心臟疾病或特發性心肌病
- 10 - 糖尿病，特別是 2 型糖尿病，包括伴隨其之後遺症
 (高血糖症，葡萄糖耐受性異常，胰臟 β 細胞損失，
 巨大-及微血管疾病之預防

3. 其中涉及發炎反應或細胞分化之其他疾病或症狀，例如：

- 15 - 動脈粥樣硬化，例如(但非限定於下列者)冠狀性硬化，
 包括心絞痛或心肌梗塞，中風
- 血管再狹窄或再閉塞
- 慢性發炎性腸道疾病，例如，克隆氏症(Crohn's
 disease)及潰瘍性結腸炎
- 20 - 胰臟炎
- 其他發炎狀態
- 視網膜病
- 脂肪細胞腫瘤
- 脂肪細胞癌，例如脂肉瘤

- 固態腫瘤及贅生，例如(但非限定於下列者)胃腸道癌，肝癌，膽管癌及胰臟癌，內分泌腫瘤，肺癌，腎臟癌及尿道癌，生殖道癌，攝護腺癌等。
- 急性及慢性脊髓增生障礙及淋巴瘤
- 5 - 血管生成
- 神經變性疾病
- 阿茲海默氏症
- 多發性硬化
- 帕金森氏症
- 10 - 紅斑性-鱗狀皮膚病，例如，牛皮癬
- 尋常瘡瘡
- 其他皮膚疾病及藉由 PPAR 調節的皮膚症狀
- 濕疹及神經性皮膚炎
- 皮膚炎，例如皮脂漏性皮膚炎或光照性皮膚炎
- 15 - 角膜炎與角化病，例如皮脂漏性角化病，老年角化病，光化角化病，由光-所誘發的角化病或角化病性毛囊炎
- 癍瘤與癍瘤預防
- 疣，包括濕疣或菜花
- 20 - 人類乳突病毒(HPV)感染，例如花柳乳突瘤，病毒性疣，例如觸染性軟疣，白斑
- 丘疹性皮膚病，例如扁平苔癬
- 皮膚癌，例如基底-細胞癌，黑瘤或皮膚 T-細胞淋巴瘤

- 局部化良性表皮腫瘤，例如角皮病，表皮斑痣
- 凍瘡
- 高血壓
- X 症候群

- 5
- 多囊卵巢巢徵候群(PCOS)
 - 氣喘
 - 骨關節炎
 - 紅斑性狼瘡(LE)或發炎性風濕病，例如風濕性關節炎
- 10
- 血管炎
 - 虛勞(惡病質)
 - 痛風
 - 局部缺血/再灌注症候群
 - 急性呼吸窘迫徵候群(ARDS)(“休克肺”)

15 配方

為了達到想要的生物效應所需要之本發明化合物的數量係依一系列因子，例如，所選擇之特定化合物，所想要之用途，給藥之模式及病患之臨床症狀而定。每日劑量一般係在每公斤體重每天由 0.3 毫克至 100 毫克(典型的由 3 毫克至 50 毫克)範圍，例如 3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可為，例如，由 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤範圍且可以每分鐘每公斤適當由 10 毫微克至 100 毫微克/公斤作為灌注給藥。用於此等目的之適當灌注溶液可含有，例如，每毫升由 0.1 毫微克至 10 毫克，典型的由 1 毫微克至 10 毫克。

單一劑量可含有，例如，由 1 毫克至 10 克活性組成份。因此，注射用安瓿可含有，例如由 1 毫克至 100 毫克，且可口服給藥之單一劑量調配物，例如錠劑或膠囊，可含有例如由 0.05 至 1000 毫克，典型地由 0.5 至 600 毫克。雖然式 I 化合物可以化合物本身用於治療上述的症狀，但其等以含有可接受的載體之醫藥組成物的型式為宜。當然，載體必須是可接受的，意指其與組成物之其他組份相容且無害於患者健康。載體可為固態或液態或二者且宜與化合物調配為單一劑量，例如為錠劑，其可含有由 0.05 至 95 重量%之活性組成份。其他製藥上的活性物質，包括另外的本發明化合物可同樣地存在。本發明之醫藥組成物可藉由已知製藥方法之一種，其主要包括組成份與製藥上可接受的載體及/或賦形劑混合而製得。

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

用於口服給藥之適當醫藥製劑可為分離單位，例如，膠囊，扁囊劑，錠片或錠劑，其各個含有特定量之式 I 化

合物；如粉末或顆粒；如於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或如水包油或油包水乳濁液的型式。此等組成物可，如已提及者，藉由任何包括使活性組成份與載體(其可包含一種或多種其他組成份)接觸之步驟的適當製藥方法來製備。一般而言，組成物係藉著將活性組成份與液態載體及/或極度分散之固態載體均勻且均一地混合，之後如果需要將產物予以成形而製備。例如，因此錠劑可藉著將化合物之粉末或顆粒，任意與一種或多種另外的組成份進行壓縮或成型而製得。壓縮的錠劑可藉著將易流動性型式，例如粉末或顆粒之化合物，任意地與黏合劑，潤滑劑，惰性稀釋劑及/或一種(或多種)表面活化劑/分散劑於適當的機器中進行成錠而製備。成型的錠劑可藉著將粉狀的化合物用惰性液態稀釋劑於適當的機器中予以濕化而成型。

15 適合用於經口(舌下)給藥之醫藥組成物包括錠片其含有式 I 化合物及香味劑，習用蔗糖，及阿拉伯膠或西黃蓍膠，及糖錠劑，其包括含於惰性基質，例如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠中之化合物。

20 用於非經腸胃給藥之適當醫藥組成物宜包括式 I 化合物之無菌水性製劑，其宜與預定接受者之血液等滲壓。此等製劑雖然亦可作為注射劑經皮下，肌肉內或皮內給藥，其宜經靜脈給藥。此等製劑宜藉著將化合物與水混合且使所得到的溶液無菌且與血液等滲壓而製造。根據本發明注射用的組成物通常含有由 0.1 至 5 重量%之活性化合物。

用於肛門給藥之適當醫藥組成物宜為單一劑量栓劑的型式。此等可藉著將式 I 化合物與一種或多種習用固態載體，例如椰子油混合且將產生的混合物予以成形而製備。

用於局部施用於皮膚上之適當醫藥組成物宜為軟膏，
5 乳劑，洗劑，糊劑，噴霧劑，氣溶膠或油的型式。有用的載體包括石油膠凍，羊毛脂，聚乙二醇，醇及二種或多種此等物質之組合物。活性組成份通常以組成物重量之由 0.1 至 15% 的濃度存在，宜由 0.5 至 2%。

亦可能經表皮給藥。用於表皮施用之適當醫藥組成物
10 可為單一硬膏劑的型式，其適合用於長-期緊密接觸病患之表皮。此等硬膏劑適當地含有活性組成份於經任意緩衝之水溶液中，溶解及/或分散於黏著劑中或分散於聚合物中。適當的活性組成份濃度為由約 1% 至 35%，宜由約 3% 至 15%。釋放活性組成份之特別方法可為藉由電子傳
15 送或離子透入法，如例如於製藥研究，2 (6)：318 (1986) 中所說明者。

式 I 化合物於脂質代謝疾病上之有利效應係顯著的。其等正性地影響 HDL 對 LDL 的比例且特別增加 HDL 含量且適用於預防及治療不良脂血症及代謝症候群及其等之
20 不利後遺症，例如動脈粥樣硬化，冠心病，心臟衰竭，肥胖症及糖尿病。

含其他醫藥品之組合物

本發明之化合物可單獨或與一種或多種其他製藥上活性的組成份合併給藥。特別的，本發明化合物可與對其等

具有類似藥理效應之活性組成份一起給藥。例如，其等可與於代謝障礙或經常伴隨其之疾病上具有有利效應之活性組成份合併給藥。此等醫藥品之實例為：

1. 降低血糖之醫藥品，抗糖尿病藥，
- 5 2. 用於治療不良脂血症之活性組成份，
3. 抗動脈粥樣硬化之醫藥品，
4. 抗肥胖劑，
5. 抗發炎活性組成份，
6. 用於治療惡性腫瘤之活性組成份，
- 10 7. 抗栓塞之活性組成份，
8. 用於治療高血壓之活性組成份，
9. 用於治療心臟衰竭之活性組成份及
10. 用於治療及/或預防由糖尿病或伴隨著糖尿病所引起之併發症的活性組成份
- 15 11. 用於治療神經變性疾病之活性組成份
12. 用於治療中樞神經系統疾病之活性組成份
13. 用於治療藥物，尼古丁及酒精依賴之活性組成份
14. 止痛劑

其等可與式 I 之本發明化合物合併特別用於改良效應之協乘性。活性組成份組合物之給藥可藉著將活性組成份分開給藥至病患或以其中多數活性組成份出現於一種醫藥製劑中之組合物產物的型式進行。

其他活性組成份特別適於組合產物者為：
於羅特里斯特 2006，第 12 章中提及之所有的抗糖尿病

藥；於羅特里斯特 2006，第 1 章中提及之所有的減重劑/
食慾遏抑劑；於羅特里斯特 2006，第 58 章中提及之所有的
的脂質-降低劑。其等可與式 I 之本發明化合物合併，特
別用於改進效應之協乘性。活性組成份組合物之給藥可藉
5 著將活性組成份分開給藥至病患或以其中多數活性組成份
出現於一種醫藥製劑中之組合物產物的型式進行。下文中
提及之多數活性組成份揭示於 USAN 之 USP 字典及國際
藥物名稱，美國藥典，洛克維爾 2001 中。

抗糖尿病藥包括胰島素及胰島素衍生物例如，蘭特斯
10 ®(Lantus®)(參見 www.lantus.com)或 HMR 1964 或那些於
WO 2005/005477 (諾佛諾迪斯克公司(Novo Nordisk))中所
說明者，快速作用胰島素(參見 US 6,221,633)，可吸入性
胰島素例如，艾速巴拉®(Exubera®)，或口服胰島素例
如，IN-105 (諾貝克斯(Nobex))或口服-lyn™ (珍納雷生物
15 科技公司)，GLP-1-衍生物例如，艾森納太(exenatide)，里
拉魯太(liraglutide)或那些其業已揭示於諾佛諾迪斯克 A/S
公司之 WO 98/08871 或 WO 2005/027978 中者，於西蘭公
司(Zealand)之 WO 01/04156 中者或於保佛-里普森公司
(Beaufour-lpsen)之 WO 00/34331 中者，普林太
20 (Pramlintide)醋酸鹽(Symlyn；亞麥林製藥公司(Amylin
Pharmaceuticals))，及口服有效的低血糖活性組成份。

活性組成份宜包括：

磺醯脲，

雙胍，

- 咪吉提尼，
噁二唑烷二酮，
噻唑烷二酮，
葡糖甙酶抑制劑，
5 肝醣磷酸化酶抑制劑，
升血糖素拮抗劑，
葡糖激酶活化劑，
果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑，
葡萄糖運送器 4 (GLUT4)抑制劑，
10 谷醯胺-果糖-6-磷酸鹽醯胺基轉移酶(GFAT)抑制劑，
GLP-1 激動劑，
鉀道開啟劑，例如，那些業已揭示於諾佛諾迪斯克公司之
WO 97/26265 及 WO 99/03861 中者，
二胜肽殘基肽酶 IV (DPP-IV)抑制劑，
15 胰島素敏感劑，
涉及刺激糖質新生及/或醣原質分解之肝臟酵素抑制劑，
葡萄糖吸收，葡萄糖運送及葡萄糖再吸收之調節劑，
11 β -HSD1 抑制劑，
蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制劑，
20 鈉-依賴葡萄糖運送器 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)之調節器，
改變脂質代謝之化合物，例如，抗高脂血活性組成份及抗
脂血活性組成份，
降低食物攝取的化合物，
增加熱產生之化合物，

PPAR 及 RXR 調節器及

作用於 β 細胞 ATP-依賴鉀道上之活性組成份。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與膽固醇吸
10 收抑制劑例如，伊茲提米(ezetimibe)，提克西(tiqueside)，巴馬克西(pamaqueside)，FM-VP4 (麥胚脂醇(sitostanol)/葉子脂醇抗壞血酸磷酸酯；弗貝斯醫藥技術公司(Forbes Medi-Tech)，WO 2005/042692)，MD-0727 (麥克比公司(Microbia Inc.)，WO 2005/021497)或與 WO 2002/066464
15 (壽製藥有限公司(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))，WO 2005/062824 (默克公司(Merck & Co.)或 WO 2005/061451 及 WO 2005/061452 (亞斯特珊尼卡公司(AstraZeneca AB))中所說明的化合物合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPAR α 激動劑例如，GW9578，GW-590735，K-111，LY-674，

KRP-101 或 DRF-10945 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與混合的 PPAR α/γ 激動劑例如，目拉利塔沙(muraglitazar)，德沙利塔沙(tesaglitazar)，納維利塔沙(naveglitazar)，LY-
5 510929，ONO-5129，E-3030 或如 WO 00/64888, WO 00/64876，WO 03/020269，WO 2004/075891，WO 2004/076402，WO 2004/075815，WO 2004/076447，WO 2004/076428，WO 2004/076401，WO 2004/076426，WO 2004/076427，WO 2006/018118，WO 2006/018115，及
10 WO 2006/018116 中或於 J.P.柏格等，藥理科學趨勢 28(5)，244-251，2005 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PPAR δ 激動劑例如，GW-501516，或如 WO 2005/097762，WO 2005/097786，WO 2005/097763，WO 2006/029699 中所說
15 明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與美他利達森(metaglidasen)或與 MBX-2044 或與其他部份的 PPAR γ 激動劑/拮抗劑合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與纖維酸鹽，例如，芬諾纖維酸鹽(fenofibrate)，克洛纖維酸鹽(clofibrate)或貝沙纖維酸鹽(bezafibrate)合併給藥。
20

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 MTP 抑制劑例如，因普利塔比(implitapide)，BMS-201038，R-103757 或那些如 WO 2005/085226 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 CETP 抑制劑例如，妥西特必(torcetrapib)或 JTT-705 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與膽汁酸吸收抑制劑(參見，例如，US 6,245,744，US 6,221,897 或
5 WO 00/61568)，例如，HMR 1741 或那些如 DE 10 2005 033099.1 及 DE 10 2005 033100.9 中所說明者合併給藥。

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

10 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 LDL 受體誘導劑(參見 US 6,342,512)，例如，HMR1171，HMR1586 或那些如 WO 2005/097738 中所說明者合併給藥。

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

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

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

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

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

藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與角鯊烯合成酶抑制劑，例如，BMS-188494 或如 WO 2005/077907 中所說明者合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 HM74A 受體拮抗劑，例如，菸酸合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與胰島素合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與磺醯脲，例如，甲苯磺丁尿素，優降糖，吡磺環己脲或米派脲(glimepiride)合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與雙胍，例如，二甲雙胍合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與噻唑烷二

酮，例如，脫利塔唑 (troglitazone)，希膠塔唑 (ciglitazone)，皮歐利塔唑，若西利塔唑，或於雷迪博士研究基金會之 WO 97/41097 中所揭示的化合物，特別為 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-酮基-2-噻唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 α -葡糖甙酶抑制劑，例如，米格利妥 (miglitol) 或阿卡波 (acarbose) 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與作用於 β 細胞 ATP-依賴鉀道上之活性組成份，例如，甲苯磺丁脲，優降糖，吡磺環己脲，米派脲或雷帕里奈合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與超過一種之上述化合物合併給藥，例如，與磺醯脲及二甲雙胍，磺醯脲及阿卡波，雷帕里奈及二甲雙胍，胰島素及磺醯脲，胰島素及二甲雙胍，胰島素及脫利塔唑，胰島素及洛瓦司塔丁合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與肝醣磷酸化酶抑制劑，例如，PSN-357 或 FR-258900 或那些如 WO 2003/084922，WO 2004/007455，WO 2005/073229-31 或 WO 2005/067932 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與升血糖素受體拮抗劑，例如，A-770077，NNC-25-2504 或如 WO 2004/100875 或 WO 2005/065680 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與葡糖激酶

活化劑，例如，RO-4389620，LY-2121260 (WO 2004/063179)，PSN-105，PSN-110，GKA-50 或那些如例如，由普洛西迪恩公司(Prosidion)於 WO 2004/072031，WO 2004/072066，WO 05/103021 或 WO 06/016178 中，
5 由羅氏公司(Roche)於 WO 00/058293，WO 00/183465，WO 00/183478，WO 00/185706，WO 00/185707，WO 01/044216，GB 02385328，WO 02/008209，WO 02/014312，WO 02/46173，WO 02/48106，DE 10259786，WO 03/095438，US 04067939 或 WO
10 04/052869 中，由諾佛諾迪斯克公司於 EP 1532980，WO 03/055482，WO 04/002481，WO 05/049019，WO 05/066145 或 WO 05/123132 中，由默克/邦裕公司(Merck / Banyu) 於 WO 03/080585，WO 03/097824，WO 04/081001，WO 05/063738 或 WO 05/090332 中，由禮來
15 公司(Eli Lilly)於 WO 04/063194 中，或由亞斯特珊尼卡公司於 WO 01/020327，WO 03/000262，WO 03/000267，WO 03/015774，WO 04/045614，WO 04/046139，WO 05/044801，WO 05/054200，WO 05/054233，WO 05/056530，WO 05/080359，WO 05/080360 或 WO
20 05/121110 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與糖質新生抑制劑，例如，FR-225654 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與果糖-1,6-雙磷酸化酶(FBP 酶)抑制劑，例如，CS-917 合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與葡萄糖運送器 4 (GLU4)調節劑，例如，KST-48 (D.-O 李氏等：阿茲奈姆-弗氏(Arzneim.-Forsch.)藥物研究 54 (12)，835 (2004))合併給藥。

5 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與谷醯胺-果糖-6-磷酸酯醯胺基轉移酶(GFAT)抑制劑，如例如於 WO 2004/101528 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與二胜肽殘基肽酶 IV (DPP-IV)抑制劑，例如，維大利普丁 (vildagliptin)(LAF-237)，西達利普丁 (sitagliptin)(MK-10 0431)，沙薩利普丁 (saxagliptin)(BMS-477118)，GSK-823093，PSN-9301，SYR-322，SYR-619，TA-6666，TS-021，GRC-8200，GW-825964X 或如 WO 2003/074500，WO 2003/106456，WO 2004/50658，WO 2005/058901，15 WO 2005/012312，WO 2005/012308，PCT/EP2005/007821，PCT/EP2005/008005，PCT/EP2005/008002，PCT/EP2005/008004，PCT/EP2005/008283，DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 11- β -羥基類固醇脫氫酶 1 (11 β -HSD1)抑制劑，例如，BVT-2733 20 或那些如，例如於 WO 2001/90090-94，WO 2003/43999，WO 2004/112782，WO 2003/44000，WO 2003/44009，WO 2004/112779，WO 2004/113310，WO 2004/103980，WO 2004/112784，WO 2003/065983，WO 2003/104207，

WO 2003/104208, WO 2004/106294, WO 2004/011410, WO 2004/033427, WO 2004/041264, WO 2004/037251, WO 2004/056744, WO 2004/065351, WO 2004/089367, WO 2004/089380, WO 2004/089470-71, WO 2004/089896, WO 2005/016877 或 WO 2005/097759 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B) 抑制劑如，例如於 WO 2001/19830-31, WO 2001/17516, WO 2004/506446, WO 2005/012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 或 DE 10 2004 060542.4 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與鈉-依賴葡萄糖運送器 1 或 2 (SGLT1, SGLT2) 調節劑，例如，KGA-2727, T-1095 及 SGL-0010 或如，例如於 WO 2004/007517, WO 2004/52903, WO 2004/52902, WO 2005/121161, WO 2005/085237, JP 2004359630 或由 A.L. 韓德隆於專家意見治療專利案(205) 15(11), 1531-1540 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與荷爾蒙-敏感性脂酶(HSL)抑制劑，如例如於 WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004/035550, WO 2005/073199 或 WO 03/051842 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與乙醯基-

CoA 脫羧酶 (ACC) 抑制劑，例如，那些如於 WO 1999/46262，WO 2003/72197，WO 2003/072197 或 WO 2005/044814 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與磷酸烯醇丙酮酸鹽羧激酶 (PEPCK) 抑制劑，例如，那些如於 WO 2004/074288 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與肝醣合成酶激酶 3β (GSK- 3β) 抑制劑，如例如於 US 2005222220，WO 2004/046117，WO 2005/085230，WO 2005/111018，WO 2003/078403，WO 2004/022544，WO 2003/106410，WO 2005/058908，US 2005038023，WO 2005/009997，US 2005026984，WO 2005/000836，WO 2004/106343，EP 1460075，WO 2004/014910，WO 2003/076442，WO 2005/087727 或 WO 2004/046117 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與蛋白質激酶 $C\beta$ (PKC β) 抑制劑，例如，魯波西蔔林 (ruboxistaurin) 合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 "I-kappaB 激酶" 抑制劑 (IKK 抑制劑)，如例如於 WO 2001/000610，WO 2001/030774，WO 2004/022553 或 WO 2005/097129 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與腎上腺糖皮質激素受體調節劑，如那些例如於 WO 2005/090336 中所說明者合併給藥。

於本發明之其他具體例中，式 I 化合物係與 CART 調節劑(參見”老鼠中經古柯鹼-安非他命-調節之轉錄影響熱能代謝作用，焦慮及胃的倒出物”A.淺川等：荷爾蒙及代謝的研究(2001)，33 (9)，554-558)；NPY 拮抗劑例如，
5 茶-1-磺酸{4-[(4-胺基-噻唑啉-2-基胺基)甲基]環己基甲基}醯胺氫氯化物(CGP 71683A)；胜肽 YY 3-36 (PYY3-36)或
10 類似的化合物，例如，CJC-1682 (PYY3-36 經由 Cys34 與人類血清蛋白朊共軛)，CJC-1643(PYY3-36 之衍生物其係於生體內共軛至血清蛋白朊)或那些如 WO 2005/080424 中所說明者；

大麻鹼受體 1 拮抗劑，例如，里莫納伴(rimonabant)，
15 SR147778 或那些如，例如於 EP 0656354，WO 00/15609，WO 02/076949，WO 2005/080345，WO 2005/080328，WO 2005/080343，WO 2005/075450，WO 2005/080357，WO 2001/70700，WO 2003/026647-48，WO 2003/02776，WO 2003/040107，WO 2003/007887，WO
20 2003/027069，US 6,509,367，WO 2001/32663，WO 2003/086288，WO 2003/087037，WO 2004/048317，WO 2004/058145，WO 2003/084930，WO 2003/084943，WO 2004/058744，WO 2004/013120，WO 2004/029204，WO 2004/035566，WO 2004/058249，WO 2004/058255，WO

2004/058727 , WO 2004/069838 , US 20040214837 , US
20040214855 , US 20040214856 , WO 2004/096209 , WO
2004/096763 , WO 2004/096794 , WO 2005/000809 , WO
2004/099157 , US 20040266845 , WO 2004/110453 , WO
5 2004/108728 , WO 2004/000817 , WO 2005/000820 , US
20050009870 , WO 2005/00974 , WO 2004/111033-34 ,
WO 2004/11038-39 , WO 2005/016286 , WO 2005/
007111 , WO 2005/007628 , US 20050054679 , WO 2005/
027837 , WO 2005/028456 , WO 2005/063761-62 , WO
10 2005/061509 或 WO 2005/077897 中所說明者 ;

MC4 激動劑(例如 , 1-胺基-1,2,3,4-四氫茶-2-羧酸[2-(3a-苄
基-2-甲基-3-酮基-2,3,3a-4,6,7-六氫吡唑并[4,3-c]吡啶-5-
基)-1-(4-氯苯基)-2-酮基乙基]鹽胺 ; (WO 01/91752))或
LB53280 , LB53279 , LB53278 或 THIQ , MB243 ,
15 RY764 , CHIR-785 , PT-141 或那些如 WO 2005/060985 ,
WO 2005/009950 , WO 2004/087159 , WO 2004/078717 ,
WO 2004/078716 , WO 2004/024720 , US 20050124652 ,
WO 2005/051391 , WO 2004/112793 , WOUS
20050222014 , US 20050176728 , US 20050164914 , US
20 20050124636 , US 20050130988 , US 20040167201 , WO
2004/005324 , WO 2004/037797 , WO 2005/042516 , WO
2005/040109 , WO 2005/030797 , US 20040224901 , WO
2005/01921 , WO 2005/09184 , WO 2005/000339 , EP
1460069 , WO 2005/047253 , WO 2005/047251 , EP

1538159，WO 2004/072076，WO 2004/072077 或 WO 2006/024390 中所說明者；

俄列新受體拮抗劑(例如 1-(-2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5] 萘啶-4-基脲氫氯化物(SB-334867-A)或那些如例如於 WO
5 2001/96302，WO 2001/85693，WO 2004/085403 或 WO 2005/075458 中所說明者)；

組織胺 H3 受體激動劑(例如，3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸鹽(WO 00/63208)或那些如 WO 2000/64884，WO 2005/082893 中
10 所說明者)；

CRF 拮抗劑(例如，[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮雜芴(fluoroen)-4-基]二丙胺(WO 00/66585))；

CRF BP 拮抗劑(例如，尿皮質素)；

尿皮質素激動劑；

15 β 3 激動劑(例如，1-(4-氯-3-甲烷磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基胺基]乙醇氫氯化物(WO 01/83451))；

MSH (促黑激素)激動劑；

MCH (黑素-濃縮激素)受體拮抗劑(例如，NBI-845，A-
20 761，A-665798，A-798，ATC-0175，T-226296，T-71，GW-803430 或例如，如 WO 2003/15769，WO 2005/085200，WO 2005/019240，WO 2004/011438，WO 2004/012648，WO 2003/015769，WO 2004/072025，WO 2005/070898，WO 2005/070925，WO 2006/018280，WO

2006/018279，WO 2004/039780，WO 2003/033476，WO 2002/006245，WO 2002/002744，WO 2003/004027 或 FR 2868780 中所說明之化合物)；

5 CCK-A 激動劑(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基胺基甲醯基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}醋酸三氟醋酸鹽(WO 99/15525)，SR-146131 (WO 0244150)或 SSR-125180)；

血清素再吸收抑制劑(例如，地啡呋胺(dexfenfluramine))；

10 混合的含血清素與正腎上腺素的化合物(例如，WO 00/71549)；

5-HT 受體激動劑，例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)六氫吡啶草酸鹽(WO 01/09111)；

15 5-HT_{2C} 受體激動劑(例如，APD-356，BVT-933 或那些如 WO 2000/77010，WO 2007/7001-02，WO 2005/019180，WO 2003/064423，WO 2002/42304 或 WO 2005/082859 中所說明者)；

5-HT₆ 受體拮抗劑如，例如，於 WO 2005/058858 中所說明者；

20 蛙皮素受體激動劑(BRS-3 激動劑)；

甘丙素受體拮抗劑；

生長激素(例如，人類生長激素或 AOD-9604)；

生長激素釋放化合物(6-苄基氧基-1-(2-二異丙基-胺基乙基胺基甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三-丁酯(WO

01/85695))；

生長激素促泌素受體拮抗劑(葛雷林(ghrelin)拮抗劑)，例如，A-778193 或那些如，例如，於 WO 2005/030734 中所說明者；

5 TRH 激動劑(參見，例如，EP 0 462 884)；

非偶合蛋白質 2 或 3 調節劑；

來普亭激動劑(參見，例如，丹尼爾 W.李氏；馬修 C.雷農；馬里納羅沙夫斯卡雅-亞里納；佩翠西亞葛拉索；來普亭拮抗劑作為潛能的機轉用於治療肥胖症。未來的藥物

10 (2001)，26(9)，873-881)；

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

脂酶/澱粉酶抑制劑(如那些例如於 WO 00/40569 中所說明者)；

15 二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGATs)抑制劑，如例如於 US 2004/0224997，WO 2004/094618，WO 2000/58491，WO 2005/044250，WO 2005/072740，JP 2005206492 或 WO 2005/013907 中所說明者；

脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑，例如，C75 或那些如 WO
20 2004/005277 中所說明者；

歐新脫莫杜林(oxyntomodulin)；

油醯基-求偶素；

或甲狀腺激素受體激動劑，例如：KB-2115 或那些如 WO 2005/8279，WO 2001/72692，WO 2001/94293，WO

2003/084915，WO 2004/018421 或 WO 2005/092316 中所說明者合併給藥。

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

於本發明之一個具體例中，其他活性組成份為地塞非他命(dexamphetamine)或安非他命。

10 於本發明之一個具體例中，其他活性組成份為啡呋胺(fenfluramine)或地啡呋胺。

於本發明之另一個具體例中，其他活性組成份為希卜他胺(sibutramine)。

15 於本發明之一個具體例中，其他活性組成份為馬新朵(mazindole)或芬德明(phentermine)。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與膨化劑合併給藥，宜為不溶性膨化劑(參見，例如，角豆/卡洛馬斯®(Caromax®)(H J 孫福特等，角豆果泥製劑用於治療高膽固醇血症，先進治療法(2001 年 9 月-10 月)，18(5)，230-20 6))。卡洛馬斯為含有角豆的產物，其係來自努提諾瓦(Nutrinova)，營養專家&食物成份 GmbH 公司，賀斯特工業區，65926 法蘭克福/Main。含卡洛馬斯®之組合物可能包含於一製劑中或將式 I 化合物與卡洛馬斯®分開給藥。卡洛馬斯®可以此種結合亦可用食品產物，例如，於烘焙

產物或乾果棒(muesli bars)的方式給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 PDE 抑制劑(磷酸二酯酶)如那些例如，於 WO 2003/077949 或 WO 2005/012485 中所說明者合併給藥。

5 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 NAR-1 (菸酸受體)激動劑如那些例如，於 WO 2004/094429 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 CB2 (大麻鹼受體)激動劑如那些例如，於 US 2005/143448 中所說明者合併給藥。
10

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與組織胺 1 激動劑如那些例如，於 WO 2005/101979 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與丁胺苯丙酮(bupropion)如 WO 2006/017504 中所說明者合併給藥。
15

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與類鴉片拮抗劑如那些例如，於 WO 2005/107806 或 WO 2004/094429 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與中性胜肽內酶抑制劑如那些例如，於 WO 2002/02513，WO 2002/06492，WO 2002/040008，WO 2002/040022 或 WO 2002/047670 中所說明者合併給藥。
20

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 NPY 抑制劑(神經胜肽 Y)如那些例如，於 WO 2002/047670 中所

說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與鈉/氫交換抑制劑如那些例如，於 WO 2003/092694 中所說明者合併給藥。

- 5 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與腎上腺糖皮質激素受體調節劑如那些例如，於 WO 2005/090336 中所說明者合併給藥。

- 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與菸鹼受體激動劑如那些例如，於 WO 2004/094429 中所說明者合併
10 給藥。

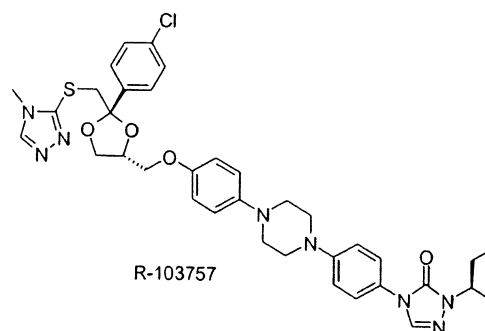
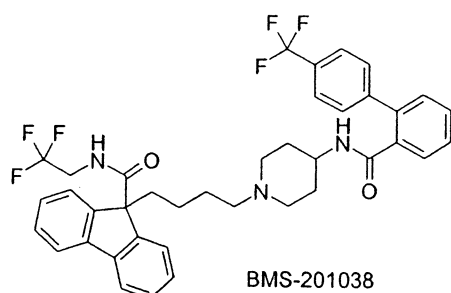
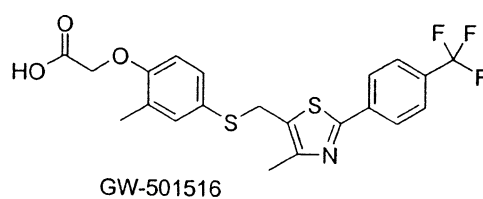
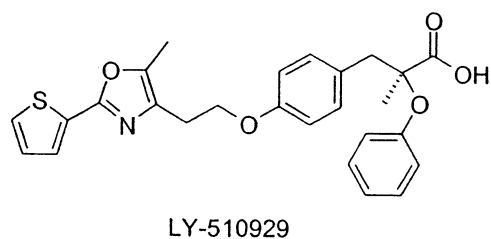
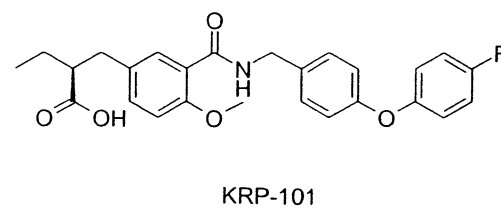
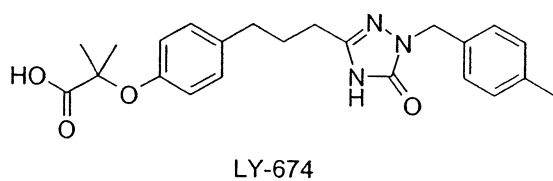
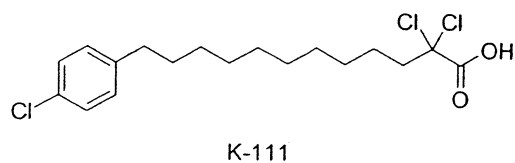
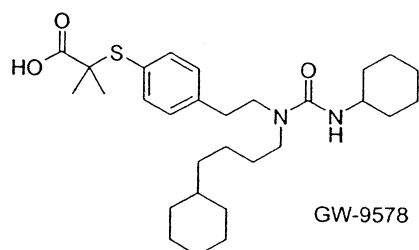
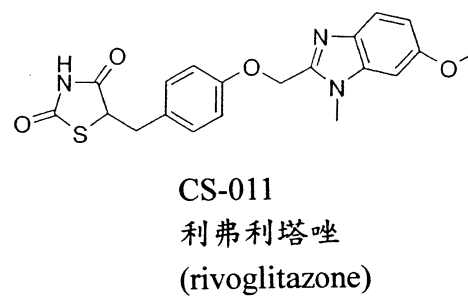
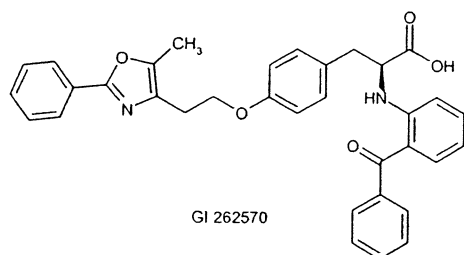
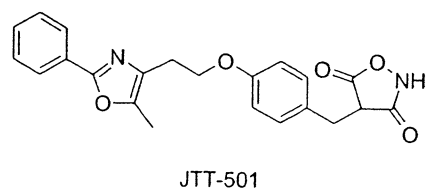
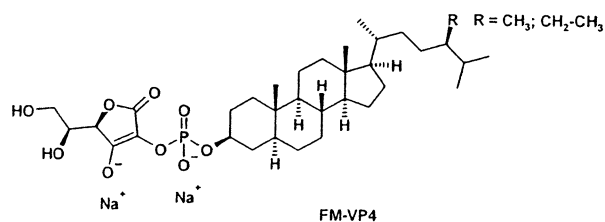
於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 NRIs(正腎上腺素再吸收抑制劑)如那些，例如於 WO 2002/053140 中所說明者合併給藥。

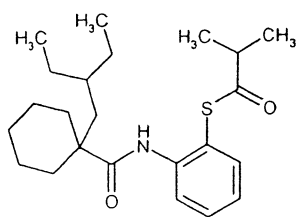
- 於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與 MOA (E-
15 β -甲氧基丙烯酸酯)例如，西吉林(segeline)或如那些例如，於 WO 2002/053140 中所說明者合併給藥。

於本發明之一個具體例中，式 I 化合物係與抗栓塞活性組成份，例如，克必多吉(clopidrogel)合併給藥。

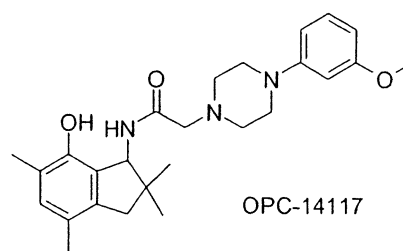
- 應可領會本發明之化合物與一種或多種上述化合物及
20 任意一種或多種其他藥理上活性物質之每一適當的組合物為屬於本發明所賦予的保護內。

前文所提用於發展編碼之某些方程式將詳述於後。

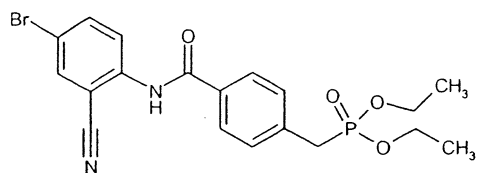




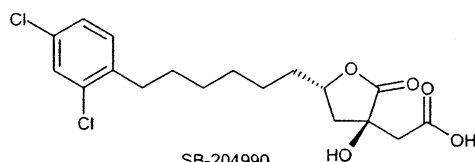
JTT-705



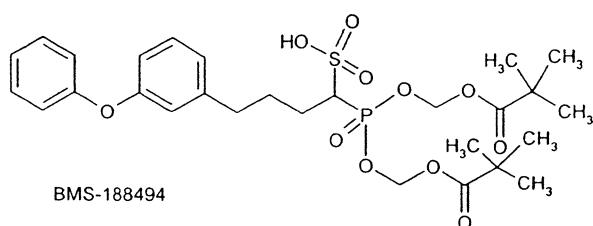
OPC-14117



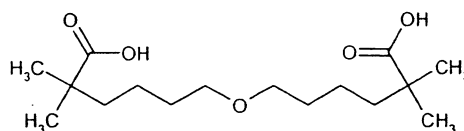
NO-1886



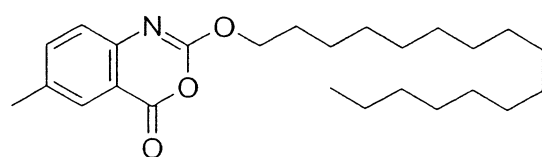
SB-204990



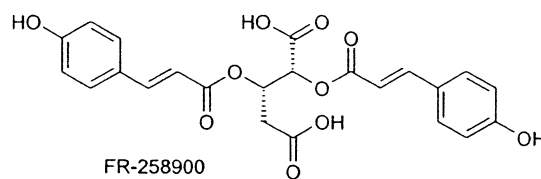
BMS-188494



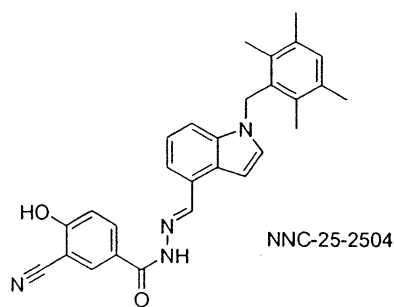
CI-1027



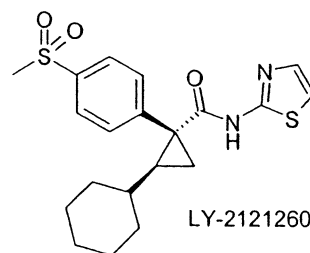
ATL-962



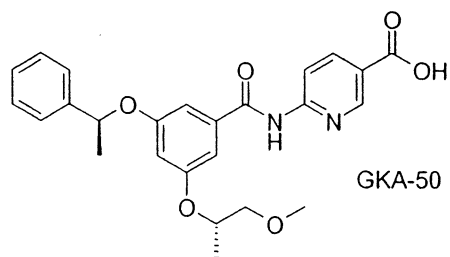
FR-258900



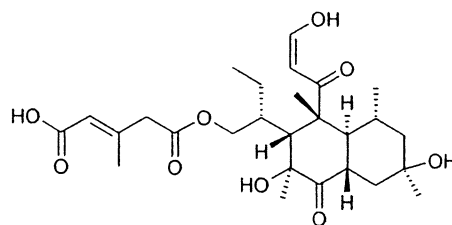
NNC-25-2504



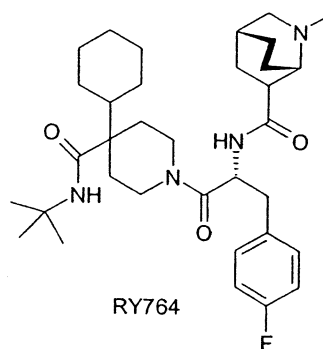
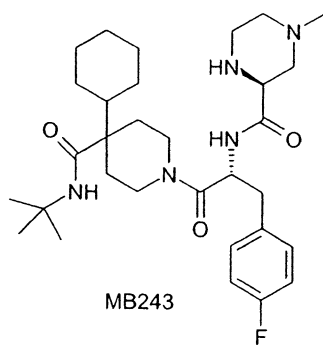
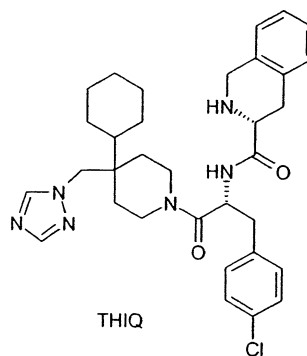
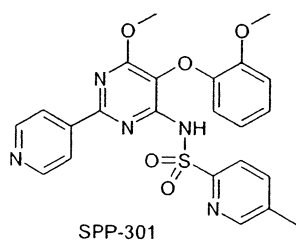
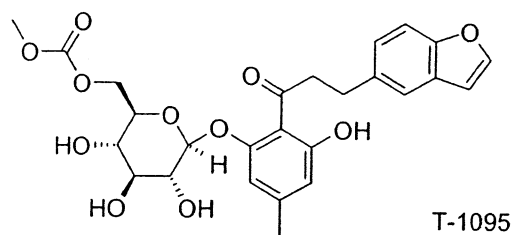
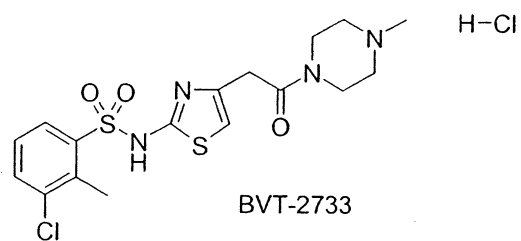
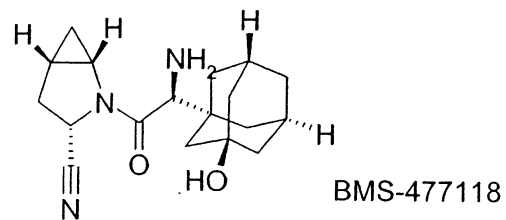
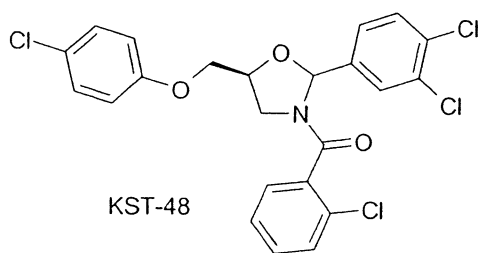
LY-2121260

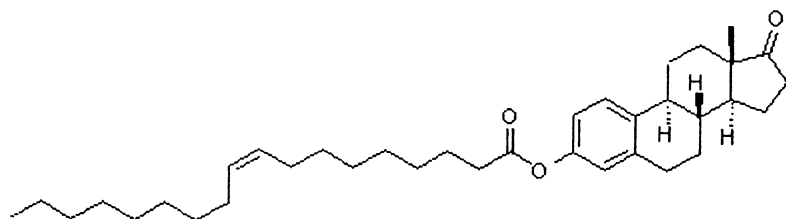
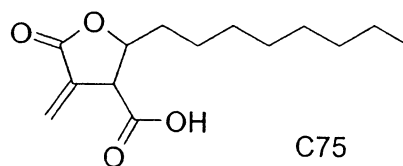
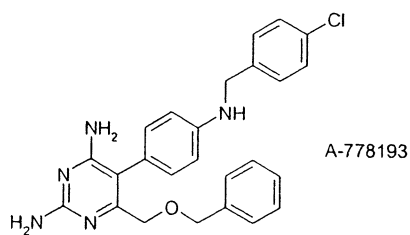
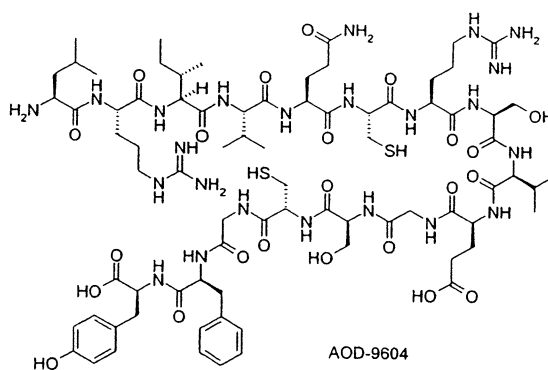
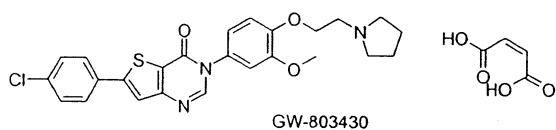
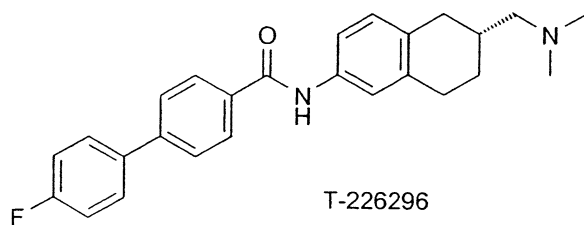
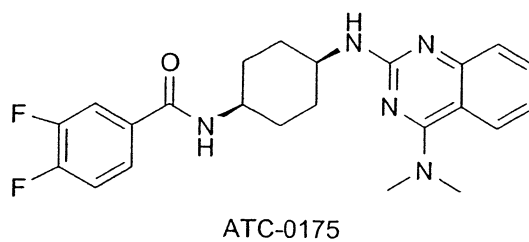
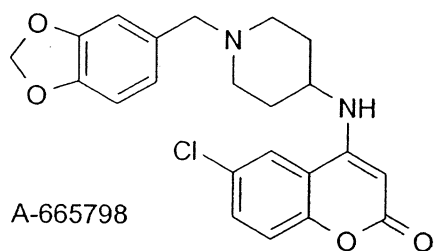
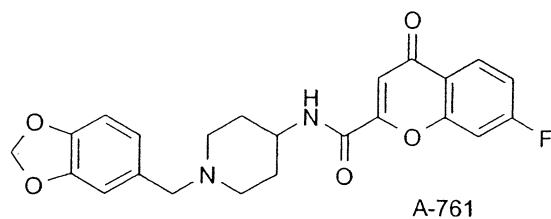
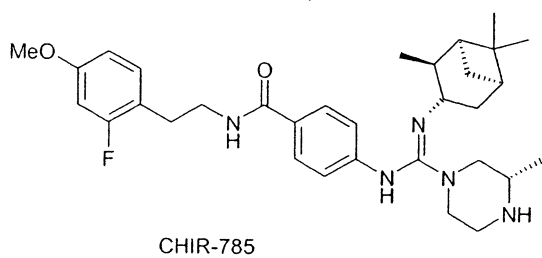


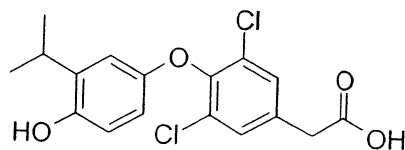
GKA-50



FR-225654







KB-2115

5 式 I 之本發明化合物的活性係在下列酵素分析系統中進行試驗：

EL 抑制分析：

EL 係藉由重組體細胞系 (CHO, HEK293) 釋放如高濃度之分泌蛋白質於細胞培養介質 (經調節的介質) 中。濃縮
10 後，將此用作為酵素溶液。

EL 活性分析

將磷脂酶-特定的基質 1,2-雙(4,4-二氯-5,7-二甲基-4-硼-3a,4a-二氮雜-s-二環戊二烯并苯-3-十一烷鹽基)-sn-甘油-3-磷膽鹼 (製造商分子探索) 用於將內皮脂酶之酵素活性
15 及抑制劑之效應特性化。該磷脂之 A1 酯鍵結藉由酵素之水解可釋放脂肪酸，其經螢光染料 Bodipy 標記可於分離後以薄層色層分離法於 HPTLC 板上 (矽膠 60，默克公司) 或直接於反應瓶中藉著測定螢光而偵測。該基質溶液係藉著將 100 微克 1,2-雙(4,4-二氯-5,7-二甲基-4-硼-3a,4a-二氮
20 雜-s-二環戊二烯并苯-3-十一烷鹽基)-sn-甘油-3-磷-膽鹼 (製造商分子探索) 溶解於 100 微升 DMSO 中且於含有 2.4 毫克三棕櫚酯 (席格馬公司) 之 393 微升氯仿，其包括 20 毫克/毫升 DOP-膽鹼 (1,2-二油鹽基-sn-甘油-3-磷膽鹼) 中提取。將 39.3 微升該脂質混合物轉移至新鮮反應瓶中，且

將溶劑蒸發出來。將該脂質混合物溶解於 4 毫升 200mM TRIS-HCl, 150mM 氯化鈉, pH = 7.4 中, 予以音波分裂二次。後續的酵素反應於 37°C 進行達 90 分鐘。為了此目的, 將 20 微升基質溶液用 2 微升適當濃度之抑制劑(溶解於 10%DMSO 中, 使用 10%強度 DMSO 溶液用於控制組)及 2 微升酵素溶液(經調節的介質)培育。隨即, 將 4 微升分析混合物裝載於 HPTLC 板(矽膠 60, 默克公司)上, 且將脫離的螢光染料分離出來, 用移動相(二乙醚: 石油溶劑油: 醋酸[78: 22: 1])偵測。移動相蒸發後, 將板於螢光掃描器中讀取。以於未經抑制之反應中所觀察到之螢光染料增加的脫離量作為酵素活性的測定。

將所降低的酵素活性作為所使用之抑制劑濃度的功能, 且於最大酵性活性一半時所觀察到之抑制劑濃度稱為 IC_{50} 。

於此等分析中, 實例之化合物具有下列 IC_{50} 值:

實例	$IC_{50}[\mu M]EL$
1	0.06
2	0.24
7	0.146
8	0.226
9	0.232

其他試驗模式

本發明化合物作為活性醫藥組成份之適當性可藉由各種試驗模式來試驗。此等試驗模式可藉下列實例來說明。

於水性系統中之溶解度

物質於水性溶劑系統中之適當溶解度係藥理效應上重要的預要素。於水性系統中之溶解度可藉由各種方法來測定。將溶液沉澱法(“動力溶解度”)及研究固態樣品之不
5 溶性直到平衡的方法(“熱力溶解度”)之適當實例建立起來。

a) 動力溶解度

將試驗化合物之 DMSO 溶液(2.5mM；0.5 微升)以吸管吸至 96-孔洞微量滴定板之 200 微升水性試劑溶液中(例如
10 磷酸鹽-緩衝食鹽水，10x，1M，席格馬公司，調整至 10 mM，pH 7.4)，且混濁性係於試驗化合物產生理論濃度 6.25 μ M 時使用懸液計(例如尼非洛斯塔葛拉西(Nephelostar Galaxy)，BMG Labtech)予以測定。然後將試驗化合物於水性試驗溶液中之濃度藉著添加其他 DMSO 溶液
15 (2.5mM，0.5 μ M)而提升至理論之 12.5 μ M，且重複進行混濁度測定。又於完成測定過程之間添加 DMSO 溶液(1 微升，2.5mM；，0.5 微升，10mM；然後 9 x 1 微升，10mM 產生 25 μ M，50 μ M，100 μ M，150 μ M，200 μ M，250 μ M，300 μ M，350 μ M，400 μ M，450 μ M 及 500 μ M 之理論濃度)
20 並進行測定混濁度。

評估：將得自於懸液計之混濁度值畫出對試驗化合物於水性試驗溶液中之理論濃度值的圖。一旦於理論濃度偵測出明顯的混濁度時(例如，5 倍於水性試驗溶液之控制值)，下文中所說明之濃度基準係為試驗化合物於試驗溶

液中之溶解度限值。因此，最大可能測定範圍顯露為值 $<6.25\mu\text{M}$ ， $6.25\text{--}500\mu\text{M}$ 及 $>500\mu\text{M}$ 。

本發明較佳的化合物顯示於磷酸鹽緩衝液(pH7.4)中之動力溶解度為至少 $12.5\mu\text{M}$ ；更佳為至少 $50\mu\text{M}$ 且甚至更佳為至少 $250\mu\text{M}$ 。

b) 熱力溶解度

試驗化合物於 DMSO 中連續稀釋($500\mu\text{M}$ ， $100\mu\text{M}$ ， $50\mu\text{M}$ ， $10\mu\text{M}$ 及 $1\mu\text{M}$)之 HPLC UV 測定所得到之整合性 UV 吸收顯示與校準系中之濃度呈線性相關。將試驗化合物(500 微克)與試驗水溶液(250 微升)一起於密閉瓶(容量：1.5 毫升)中振盪達 16 小時(埃本朵夫熱振盪器(Eppendorf thermoshaker)，1400rpm， 25°C ，覆蓋保護以避免光線)。然後將樣品以最大旋轉速度予以離心分離，且最後將上澄清液過濾出來。將經過濾的上澄清液樣品直接藉由 HPLC UV 測定(參見前文)予以分析。將其他樣品稀釋(1 份體積上澄清液，39 份體積試驗溶液)後予以分析。

評估：試驗化合物於未經稀釋之上澄清液中的濃度係從上澄清液樣品產生之整合性 UV 吸收以經構築之校準系為基礎計算出來且分別指定為試驗化合物於水性試驗溶液中之溶解度。

試驗水溶液之實例為去離子水或具有各種 pH 值(例如，pH1.2；pH4.0；pH6.8；pH7.4；pH9.0)之水性磷酸鹽緩衝液，其可藉由標準方法從市售溶液(磷酸鹽緩衝食鹽

水，10x，席格馬公司)中稀釋且用磷酸或氫氧化鈉溶液予以調整而製備。

本發明較佳的化合物顯示於磷酸鹽緩衝液(pH7.4)中之溶解度為至少 12.5 μ M；更佳為至少 50 μ M 且甚至更佳為至少 250 μ M。

代謝穩定性

代謝穩定性係藉著將試驗化合物(5 μ M)與原漿微粒的肝臟餾份(1 毫克/毫升蛋白質含 0.1%重量/體積 BSA；1mM NADPH，0.5%DMSO)於 37°C 培育而測定。於 0 及 20 分鐘培育時間之分析係藉由 LCMS/MS 來進行。試驗系統之其他詳細說明及實驗步驟之參考可於 N.普蘭特；今日藥物發現 2004，9(7)，328-336 及 Y.Y.劉氏等；製藥研究 2002，19(11)，1606-1610 中發現。

製備方法

本發明之式 I 化合物係藉由本身已知的方法，例如，藉著將經取代或未經取代之咪唑并吡啶-2-酮衍生物 II 與胺基甲醯氯 III (方法 A)進行醯化或藉著將咪唑并吡啶-2-酮衍生物 II 與光氣或同等物，例如，三氯甲基氯碳酸酯，二(三氯甲基)碳酸酯或 4-硝基苯基氯甲酸酯於二階段中進行反應，且將產生的咪唑并吡啶-2-酮羧酸衍生物與胺 IV (方法 B)再進行反應而製備。同樣地亦可能將咪唑并吡啶-2-酮衍生物 II 與相關異氰酸酯 V R1-N=C=O(方法 C)進行反應。

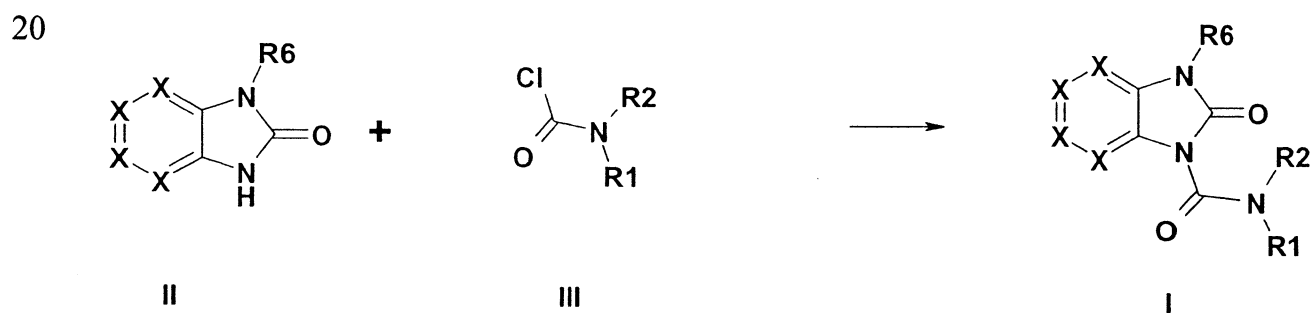
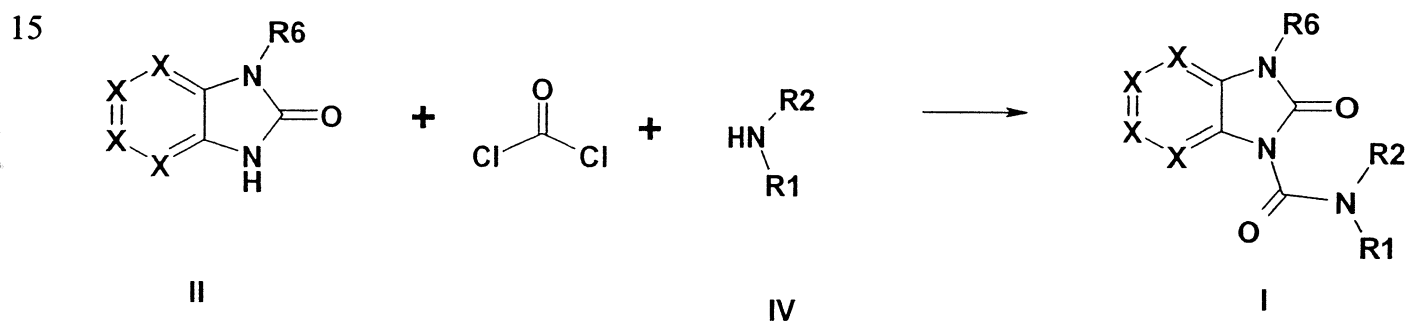
基團 R6 亦可隨即藉由文獻的方法將化合物 I(其中 R6

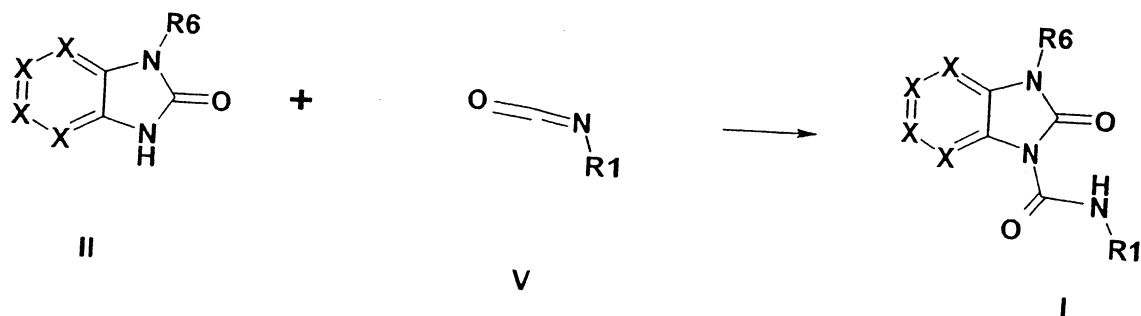
= 氫)進行烷基化作用而導入。

5 $-(C=O)-NR_1'R_2$ 型之 R_6 基團可藉由上述 A, B 或 C 的方法導入。此可藉著使用組成物 IV 與光氣, 或 III 或 V 以 2-倍過量超過相關起始化合物 II 時完成。基團 R_6 亦可隨即藉由上述 A, B 或 C 的方法導入, 尤其當 R_1 與 R_1' 為不同時。

10 $-(C=O)-O-R_1''$ 型之 R_6 基團可藉由文獻方法, 藉著將未經取代之咪唑并吡啶-2-酮與相關之氯甲酸酯進行反應以便達成式 II 化合物, 其係如前文 A, B 或 C 中所說明者進一步反應, 或藉著隨即將式 I 化合物其中 $R_6 = H$ 與相關之氯甲酸酯進行反應而導入。

由上述方法所得到之式 I 化合物可藉由已知的分離方法, 例如色層分離法予以分離, 以便例如, 從二取代之咪唑并吡啶-2-酮中經單取代而單離出來。





5

因為通常於此等反應中釋放出酸，因而，添加鹼例如吡啶，三乙胺，氫氧化鈉溶液或鹼金屬碳酸鹽以加速反應是不利的。反應可在大的溫度範圍內進行。通常，業已發現於所使用之溶劑從 0°C 至沸點下操作係有利的。所使用的溶劑包括，例如，二氯甲烷，THF，DMF，甲苯，醋酸乙酯，正-庚烷，二噁烷，二乙醚或吡啶。當使用無水條件時，亦已發現可用強鹼例如氫化鋰，氫化鈉或第三-丁醇鉀於對質子具惰性的溶劑例如 THF 或 DMF 中。

用作為起始化合物 II 的咪唑并吡啶-2-酮係市售可得者或可藉由文獻方法(例如，G.P.塞西尼，I.脫里尼及 M.P.帕拉迪西，雜環化學期刊(1985) 22，313-318；G.P.塞西尼，I.脫里尼及 M.P.帕拉迪西，雜環化學期刊(1985) 22，1061-1064)而製得。

下文所引用的實例係為了闡明本發明而非用來限制其等。

化合物之認定係藉由質譜儀查驗。

【實施方式】

實例

實例 1：

N-己基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧醯胺

將 1-甲基-1,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(75 毫克，0.5 毫莫耳)及 1-異氰醯基(cyanato)己烷(64 毫克，0.5 毫莫耳)於 80°C 時於 3.5 毫升二噁烷中攪拌達 4 小時。將反應混合物濃縮且以製備性 HPLC (PR18，乙腈/水 0.1% TFA) 予以純化。產量：40 毫克(29%)， $M+H^+$ ：277.16。

實例 2：

N-(2-甲基苄基)-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧醯胺

類似於實例 1，將 75 毫克(0.5 毫莫耳) 1-甲基-1,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮與 74 毫克(0.5 毫莫耳)1-異氰醯基甲基-2-甲基苯於二噁烷中於 80°C 時進行反應。產量：11 毫克(7%)， $M+H^+$ ：297.05。

實例 3：

N-己基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-羧醯胺

類似於實例 1，將 1,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(100 毫克，0.74 毫莫耳)及 1-異氰醯基己烷(113 毫克，0.89 毫莫耳)於二噁烷中進行反應。產量：75 毫克(39%)， $M+H^+$ ：263.15。

實例 4：

N-己基-3-甲基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-羧醯胺

將含有 N-己基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-

羧醯胺(65 毫克, 0.248 毫莫耳), 碘甲烷(70 毫克, 0.5 毫莫耳)及碳酸鉍(80 毫克, 0.25 毫莫耳)於 2.5 毫升 DMF 中於室溫攪拌達 5 小時。濃縮後, 將混合物用水及醋酸乙酯摻合, 且將有機相移除, 濃縮且以製備性 HPLC (PR18, 乙腈/水 0.1% TFA)予以純化。產量: 16 毫克(23%), $M+H^+$: 277.17。

實例 5:

N-己基-7-甲基-2-酮基-1,2-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧醯胺

類似於實例 1, 將 7-甲基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(300 毫克, 1.2 毫莫耳), 1-異氰醯基己烷(183.8 毫克, 1.44 毫莫耳)及 4-二甲基胺基吡啶(14.7 毫克, 0.12 毫莫耳)於甲苯中進行反應。產量: 8 毫克(2%), $M+H^+$: 277.16。

實例 6:

N-己基-7-甲基-2-酮基-1,2-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧醯胺

類似於實例 1, 將 2 克(14.8 毫莫耳) 1,3-二氫咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮及 1-異氰醯基己烷(2.26 克, 17.76 毫莫耳)於甲苯中進行反應。產量: 43 毫克(1%), $M+H^+$: 263.19。

實例 7:

3-己基胺基甲醯基-7-甲基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-羧醯第三-丁酯

類似於實例 1，將 7-甲基-2-酮基-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200 毫克，0.8 毫莫耳)及 1-異氰醯基己烷(113 毫克，0.88 毫莫耳)於二噁烷中進行反應。產量：5 毫克(2%)， $M+H^+$ ：377.20。

5 實例 8：

N,N'-雙己基-2-酮基咪唑并[4,5-c]吡啶-1,3-二羧醯胺

將 N,N'-雙己基-2-酮基咪唑并[4,5-c]吡啶-1,3-二羧醯胺從實例 6 之混合物中單離出來作為其他化合物。產量：16 毫克(1%)， $M+H^+$ ：390.28。

10 實例 9：

1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧酸-(R)-氫茛-1-基醯胺

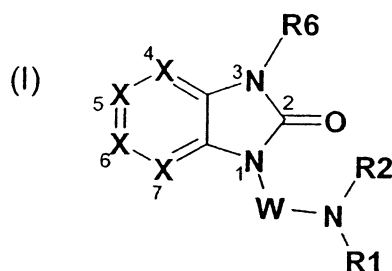
將 1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-羧酸-(R)-氫茛-1-基醯胺類似地製備作為其他實例。： $M+H^+$ ：

15 309.21。

五、中文發明摘要：

本發明係關於具有本說明書中所指明之定義的式 I 咪唑吡啶-2-酮衍生物，關於其等之製藥上可使用的鹽類及關於其等作為醫藥品的用途。

5

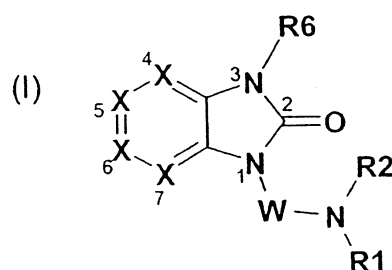


10

六、英文發明摘要：

The present invention relates to imidazopyridin-2-one derivatives of the formula I with the definitions specified in the description, to their pharmaceutically usable salts and to their use as medicaments.

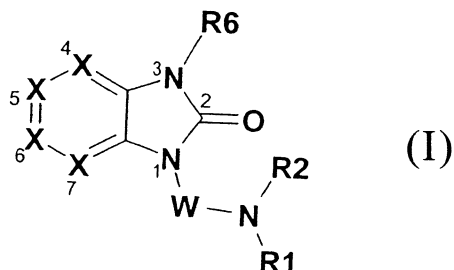
15



20

十、申請專利範圍：

1. 一種具式 I 之化合物



其中：

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中至少一個 X 且至多二個 X 為=N-；

W 為-(C=O)-，-(S=O)-，-(SO₂)-；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-鹵素烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基-(C₁-C₃)-伸烷基，芳基，雜環基，羥基，(C₁-C₆)-烷基氧基，(C₁-C₃)-鹵素烷基氧基，芳基氧基，氰基，硝基，-S(O)_p-(C₁-C₆)-烷基，其中 p = 0, 1 或 2，胺基磺醯基，五氟硫烷基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，(C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，CO-NR₄R₅，O-CO-NR₄R₅，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-OH，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-NR₄R₅；

R₁，R₁' 為相同或不同且各自為(C₅-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳

基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，
 5 (C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧基，五氟硫烷基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

R1'' 為 (C₁-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，
 10 15 氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

R2 為氫；

R3 為相同或不同且為氫，(C₁-C₆)-烷基，苄基；

20 R4，R5 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，芳基，(C₃-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₃)-伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基；

R6 為氫，(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，其中芳基宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，

(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，氰基，(C₁-C₆)-
 5 烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

或

-(C=O)-NR₁'R₂；

或

-(C=O)-O-R₁''；

- 10 但當 R₁ 為(C₅-C₁₆)-烷基時，R₆ 不為(C₁-C₄)-伸烷基芳基；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中，

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-。

- 15 3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中，

W 為-(C=O)-。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物，
 其中，

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-；

- 20 W 為-(C=O)-；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，羥基，
 苯氧基，三氟甲基，COOR₃，五氟硫烷基，胺基，
 (C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基，(C₁-C₆)-烷
 基磺醯基，胺基磺醯基，苯基，(C₅-C₇)-雜環基，(C₁-

C_6)-烷基羰基， $CO-NR_4R_5$ ， $O-CO-NR_4R_5$ ， $O-CO-(C_1-C_6)$ -伸烷基- $CO-O-(C_1-C_6)$ -烷基， $O-CO-(C_1-C_6)$ -伸烷基- $CO-NR_4R_5$ 或未經取代或經單-或多-F-取代之 (C_1-C_3) -烷基氧基；

- 5 R_1 ， R_1' 為相同或不同且各自為 (C_6-C_{12}) -烷基， (C_1-C_3) -伸烷基芳基， (C_1-C_3) -伸烷基-雜環基， (C_1-C_3) -伸烷基- (C_4-C_{12}) -環烷基， (C_8-C_{14}) -二環，其中芳基，雜環基，環烷基或二環宜被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基，胺基， (C_1-C_6) -烷基胺基， (C_1-C_6) -
10 烷基氧基羰基， (C_1-C_6) -烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-或多取代；

- R_1'' 為 (C_1-C_{12}) -烷基， (C_1-C_3) -伸烷基芳基， (C_1-C_3) -伸烷基-雜環基， (C_1-C_3) -伸烷基- (C_4-C_{12}) -環烷基， (C_8-C_{14}) -二環，其中芳基，雜環基，環烷基或二環宜被鹵
15 素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基，胺基， (C_1-C_6) -烷基胺基， (C_1-C_6) -烷基氧基羰基， (C_1-C_6) -烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-或多取代；

R_2 為氫；

- 20 R_3 為氫， (C_1-C_6) -烷基，苄基；

R_4 ， R_5 為相同或不同且各自為氫， (C_1-C_6) -烷基， (C_3-C_{12}) -環烷基，苯基， (C_1-C_4) -伸烷基苯基， (C_1-C_4) -伸烷基- (C_4-C_{12}) -環烷基；

R_6 為氫， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -伸烷基苯基，其中苯基

宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基所單-或多取代；

5 或

-(C=O)-NR₁'R₂；

或

-(C=O)-O-R₁''；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類。

10 5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之式 I 化合物，其中，

X 於位置 5 及 6 中為相同或不同且各自為=C(-R)-，且於位置 7 或 4 中為=N-。

15 6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之式 I 化合物，其中，

X 於位置 4，5 及 6 中為相同或不同且各自為=C(-R)-，且於位置 7 中為=N-。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式 I 化合物，其中，

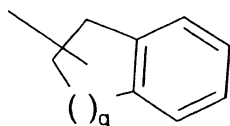
20 X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中一個 X 為=N-；
W 為-(C=O)-；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，三氟甲基，羥基，胺基，(C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，三氟甲氧基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，五氟硫烷基，或未經

取代或經單-或多-F-取代之 (C_1-C_3) -烷基氧基；

R_1 , R_1' 為相同或不同且各自為 (C_6-C_{10}) -烷基， $-CH_2$ -苯基， (C_1-C_2) -伸烷基-雜芳基或式 Ic 之二環

5

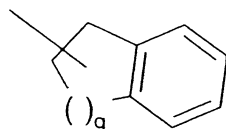


Ic

其中， $q = 1$ 或 2 ，其中苯基，雜芳基或式 Ic 之二環宜被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_6) -烷基氧基，羥基，胺基， (C_1-C_6) -烷基羧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-至二取代；

10

R_1'' 為 (C_1-C_{10}) -烷基， $-CH_2$ -苯基， (C_1-C_2) -伸烷基-雜芳基或式 Ic 之二環



Ic

15

其中 $q = 1$ 或 2 ，其中，苯基，雜芳基或式 Ic 之二環宜被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_6) -烷基氧基，羥基，胺基， (C_1-C_6) -烷基羧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，氰基，三氟甲基，三氟甲基氧基所單-至二取代；

20 R_2 為氫；

R_3 為氫， (C_1-C_6) -烷基；

R_6 為氫， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -伸烷基-苯基，其中苯基可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基， (C_1-C_6) -烷基羧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲基所

單-或多取代；

或

$-(C=O)-NR_1'R_2$

或

5 $-(C=O)-O-R_1''$ ；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式 I 化合物，
其中，

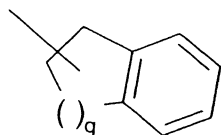
X 為相同或不同且為 $=C(-R)-$ 或 $=N-$ ，其中一個 X 為 $=N-$ ；

10 W 為 $-(C=O)-$ ；

R 為相同或不同且為氫，鹵素，羥基， (C_1-C_6) -烷基氧基，三氟甲基， (C_1-C_6) -烷基羰基或 (C_1-C_6) -烷基；

R_1, R_1' 為相同或不同且各自為 (C_6-C_{10}) -烷基， $-CH_2-$ 苯基或式 Ic 之二環

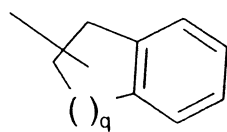
15



Ic

其中， $q = 1$ 或 2 ，其中苯基或二環可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三
20 氟甲基所單-至二取代；

R_1'' 為 (C_1-C_{10}) -烷基， $-CH_2-$ 苯基或式 Ic 之二環



Ic

其中 $q = 1$ 或 2 ，其中苯基或二環可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲基所單-至二取代；

R2 為氫；

- 5 R6 為氫， (C_1-C_4) -烷基， CH_2 -苯基，其中苯基可被鹵素， (C_1-C_6) -烷基， (C_1-C_3) -烷基氧基，羥基， (C_1-C_6) -烷基羰基，三氟甲基所單-或多取代；

或

$-(C=O)-NR_1'R_2$

10 或

$-(C=O)-O-R_1''$ ；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類。

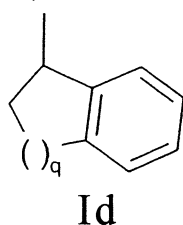
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之式 I 化合物，其中，

- 15 X 為相同或不同且為 $=C(-R)-$ 或 $=N-$ ，其中一個 X 為 $=N-$ ；
W 為 $-(C=O)-$ ；

R 為相同或不同且為氫，甲基；

R1，R1' 為相同或不同且各自為 (C_6-C_{10}) -烷基， $-CH_2$ -苯基或式 Id 之二環

20



其中 $q = 1$ ，其中苯基或二環可被甲基所取代；

R2 為氫；

R6 為氫，甲基，或
 -(C=O)-NR^{1'}R²；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類。

10. 一種包括一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任
 5 一項之式 I 化合物的醫藥品。
11. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥品，其包括一種或多種
 抗糖尿病藥，活性低血糖組成份，HMG-CoA 還原酶抑
 制劑，膽固醇吸收抑制劑，PPAR γ 激動劑，PPAR α
 激動劑，PPAR α / γ 激動劑，纖維酸鹽，MTP 抑制
 10 劑，膽汁酸吸收抑制劑，CETP 抑制劑，聚合膽汁酸吸
 附劑，LDL 受體誘導劑，ACAT 抑制劑，抗氧化劑，
 脂蛋白脂酶抑制劑，ATP 檸檬酸裂解酶抑制劑，角鯊
 烯合成酶抑制劑，脂蛋白(a)拮抗劑，脂酶抑制劑，胰
 島素，磺醯脲，雙胍，咪吉提尼(meglitinides)，噻唑烷
 15 二酮， α -葡糖甙酶抑制劑，作用於 β 細胞 ATP-依賴
 鉀道上之活性組成份，CART 激動劑，NPY 激動劑，
 MC4 激動劑，俄列新(orexin)拮抗劑，H3 激動劑，
 TNF 激動劑，CRF 拮抗劑，CRF BP 拮抗劑，尿皮質素
 激動劑， $\beta 3$ 激動劑，MSH(促黑激素)激動劑，CCK
 20 激動劑，血清素再吸收抑制劑，混合性含血清素與正
 腎上腺素的化合物，5HT 激動劑，蛙皮素激動劑，甘
 丙素拮抗劑，生長激素，生長激素-釋放化合物，TRH
 激動劑，非偶合蛋白質 2 或 3 調節劑，來普亭(leptin)
 激動劑，DA 激動劑(溴克利普亭(bromocriptine)，多普

辛(doprexin))，脂酶/澱粉酶抑制劑，PPAR 調節劑，RXR 調節劑或 TR- β 激動劑或安非他命，作為其他活性組成份。

12. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 I 化合

5 物或式 I 化合物之用途，其中，

X 為相同或不同且為=C(-R)-或=N-，其中至少一個 X 且至多二個 X 為=N-；

W 為-(C=O)-，-(S=O)-，-(SO₂)-；

10 R 為相同或不同且為氫，鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₃)-鹵素烷基，(C₁-C₃)-烷基氧基-(C₁-C₃)-伸烷基，芳基，雜環基，羥基，(C₁-C₆)-烷基氧基，(C₁-C₃)-鹵素烷基氧基，芳基氧基，氰基，硝基，-S(O)_p-(C₁-C₆)-烷基，其中 p = 0, 1 或 2，胺基磺醯基，五氟硫烷基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，
15 (C₁-C₆)-烷基羰基，COOR₃，CO-NR₄R₅，O-CO-NR₄R₅，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-O-(C₁-C₆)-烷基，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-OH，O-CO-(C₁-C₆)-伸烷基-CO-NR₄R₅；

20 R₁，R₁' 為相同或不同且各自為(C₅-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，(C₁-C₆)-烷基巯基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-

(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，
(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，氰基，硝
基，三氟甲基，三氟甲基氧基，五氟硫烷基，(C₁-
C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

- 5 R1'' 為 (C₁-C₁₆)-烷基，(C₅-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基
芳基，(C₁-C₄)-伸烷基雜芳基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₅-
C₁₂)-環烷基，二環，其中芳基，雜芳基，環烷基或二
環宜被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥
基，(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-
10 (C₂-C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-
(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷基氧基羰基，(C₁-
C₆)-烷基羰基，氰基，硝基，三氟甲基，三氟甲基氧
基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取
代；

- 15 R2 為氫；

R3 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，苄基；

R4，R5 為相同或不同且各自為氫，(C₁-C₆)-烷基，芳
基，(C₃-C₁₂)-環烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₃)-
伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基；

- 20 R6 為氫，(C₁-C₁₀)-烷基，(C₁-C₄)-伸烷基芳基，(C₁-C₄)-
伸烷基-雜環基，(C₁-C₄)-伸烷基-(C₃-C₁₂)-環烷基，
(C₈-C₁₄)-二環，其中芳基，雜環基，環烷基或二環宜
被鹵素，(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基氧基，羥基，
(C₁-C₆)-烷基巰基，胺基，(C₁-C₆)-烷基胺基，二-(C₂-

C₁₂)-烷基胺基，單-(C₁-C₆)-烷基胺基羰基，二-(C₂-C₈)-烷基胺基羰基，(C₁-C₆)-烷氧基羰基，(C₁-C₆)-烷基羰基，三氟甲基，三氟甲基氧基，氰基，(C₁-C₆)-烷基磺醯基，胺基磺醯基所單-或多取代；

5 或

-(C=O)-NR₁'R₂；

或

-(C=O)-NH₂；

或

10 -(C=O)-O-R₁''；

化合物之互變異構型式及其生理上可相容的鹽類，其係用於製造用於治療及/或預防脂肪酸代謝障礙及葡萄糖利用障礙之醫藥品。

13. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項或 12 項中任一項之式
15 I 化合物於製造用於治療及/或預防不良脂血症及其等之後果之醫藥品的用途。

14. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項或 12 項中任一項之式
I 化合物於製造用於治療及/或預防伴隨著代謝徵候
群，且亦於疾病之情況中胰島素抗性扮演一個角色之
20 疾病，或用於治療及/或預防糖尿病及相關後遺症之醫藥品的用途。

15. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項或 12 項中任一項之式
I 化合物於製造用於治療及/或預防伴隨著降低的 HDL
含量之疾病之醫藥品的用途。

16.一種如申請專利範圍第 1 至 9 項或 12 項中任一項之式 I 化合物於製造用於治療及/或預防動脈粥樣硬化疾病之醫藥品的用途。

17.一種如申請專利範圍第 1 至 9 項或 12 項中任一項之式 I 化合物與至少一種其他活性組成份合併於製造用於治療及/或預防胰島素抗性於其中扮演一個角色之疾病之醫藥品的用途。

18.一種製造包括一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 I 化合物之醫藥品的方法，其包括將其與製藥上適當的載體混合且將該混合物轉化成適合給藥的型式。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

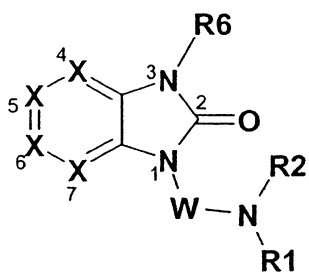
無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15



20