

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：95135652

※ 申請日期：95.9.27

※IPC 分類：

C07D 287/2 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

N-[1,3,4]-噻二唑-2-基-苯磺胺類，製造彼等之方法及其作為醫藥品之用途
N-[1,3,4]-THIADIAZOL-2-YL-BENZENE SULFONAMIDES, PROCESSES
FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共8人)

姓名：(中文/英文)

1. 克埃爾/KEIL, STEFANIE

2. 麥特爾/MATTER, HANS

3. 史凱爾/SCHOENAFINGER, KARL

4. 厄曼恩/URMANN, MATTHIAS

5. 葛麥克/GLIEN, MAIKE

6. 溫德勒/WENDLER, WOLFGANG

7. 史漢司/SCHAEFER, HANS-LUDWIG

8.游吉恩/FALK, EUGEN

國 籍：(中文/英文)

1.-8.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：

歐洲專利公約；西元 2005 年 10 月 06 日；05021785.0

☐ 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。

8.游吉恩/FALK, EUGEN

國 籍：(中文/英文)

1.-8.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：

歐洲專利公約；西元 2005 年 10 月 06 日；05021785.0

☐ 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】

本發明係關於顯現 PPARdelta 或 PPARdelta 及 PPARgamma 興奮劑活性之 N-[1,3,4]-噻二唑-2-基-苯磺胺類及彼等之生理可接受的鹽類及生理功能的衍生物。

【先前技術】

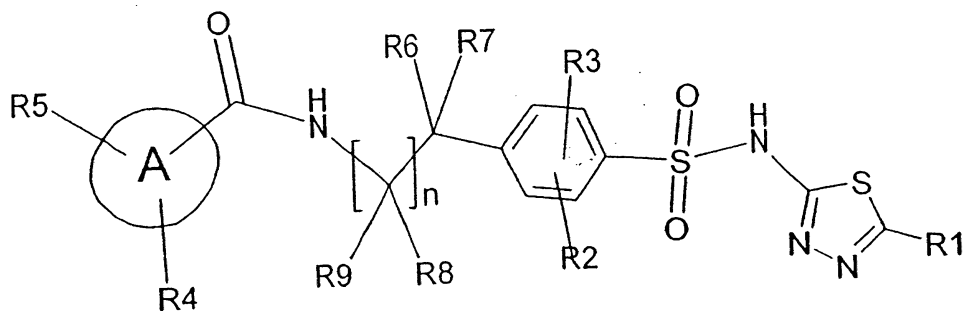
結合至 PPARs 的苯磺胺基化合物被揭露於 WO2005/005421 中，包含顯現降血糖的活性之磺醯胺化合物類被披露於 Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1987), 21(8), 965-8，由 WO 97/40017，具有苯基被連結至雜環的化合物，為已知作為具有磷酸胺酸(phosphotyrosine)識別單元分子之調節劑。

【發明內容】

本發明係想提供一種化合物，其具有對脂質及/或蛋白質代謝的治療可利用的調節作用且適於供預防及/或治療疾患，例如第 2 型糖尿病及動脈粥樣硬化及彼等之多樣的後遺症，本發明的另一目的係用於治療髓鞘脫失性的及其他中樞的及周圍的神經系統之神經退化性疾病。

目前已發現一系列用於調節 PPA 受體的活性之新穎化合物，這類化合物適於，特別是供活化 PPARdelta 或 PPARdelta 及 PPARgamma，然而，也有可能相關的活化作用視此特殊的化合物而改變。

本發明的化合物以化學式 I 為代表式：



formula I

其中

n 為 0, 1, 2;

R1 為 (C1-C6) 烷基, (C0-C6) 伸烷基, (C3-C6) 環烷基, (C0-C6) 伸烷基-O-(C1-C6) 烷基, (C0-C6) 伸烷基-O-(C3-C6) 環烷基, (C0-C6) 伸烷基-(C6-C14) 芳基, (C0-C6) 伸烷基-(C5-C15) 雜芳基, 其中烷基, 伸烷基, 芳基, 雜芳基及環烷基可為無取代的或經 1, 2 或 3 個的下述取代基取代: F, Cl, Br, (C1-C6) 烷基, O-(C1-C6) 烷基, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) 烷基, COO(C1-C6) 烷基, CON((C0-C6) 伸烷基-H)((C0-C6) 伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6) 烷基;

R2, R3 獨立地為 H, 鹵素, (C1-C6) 烷基, (C0-C4) 伸烷基-O-(C0-C4) 伸烷基-H, CN, COO(C1-C6) 烷基, CON((C0-C6) 伸烷基-H)((C0-C6) 伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6) 烷基, 其中烷基及伸烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

A 為(C6-C14)芳基或(C3-C12)雜芳基；

R4, R5獨立地為H, (C1-C6)烷基, CN, CO-(C1-C6)烷基, COO-(C1-C6)烷基, CON((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6)烷基, N((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), N((C0-C6)伸烷基-H)-CO-(C1-C6)烷基, N((C0-C6)伸烷基-H)-CO-(C1-C6)烷基, 鹵素, (C0-C6)伸烷基-O-(C0-C6)伸烷基-H, (C0-C6)伸烷基-O(C6-C14)芳基, SCF₃, S(O)₂CF₃, -NO₂, 其中烷基及伸烷基為無取代的或經1, 2或3個的F取代；

R6, R7, R8 獨立地為H, (C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C6)環烷基, (C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基, (C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C15)雜環烷基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C15)雜環烯基, 其中烷基, 伸烷基及環烷基為無取代的或經1, 2或3個的鹵素, (C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-O-(C0-C6)伸烷基-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6)烷基, COO-(C1-C6)烷基, CON((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6)烷基取代, 且其中芳基, 環烷基, 雜環烷基, 雜環烯基及雜芳基為無取代的或經1, 2或3個的鹵素, CF₃, (C1-C6)烷基及(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H取代；

m 為0, 1, 2；

包括其全部的立體異構物型式、鏡像物型式及以任一比例

形成之混合物、以及其生理可接受的鹽類及互變異構物型式，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
5 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

●
根據本發明之另一具體實施例為式 1 之化合物，其中
10 A 為(C6-C14)芳基或(C5-C15)雜芳基。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 之化合物，其中
一或多個取代基具有下述的意義：

n 為 0，1；

15 R1 為(C1-C6)烷基，(C0-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基，
● (C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基，(C3-C6)環烷基，其中
烷基，伸烷基及芳基為無取代的或經 1，2 或 3 個的 F 取
代；

A 為(C6-C14)芳基，(C5-C6)雜芳基；

20 R2及R3為H；

R4 為鹵素，(C1-C4)烷基，O-(C1-C4)烷基，CN，其中烷
基為無取代的或經 1，2 或 3 個的 F 取代；

R5 為H，鹵素，(C1-C4)烷基，O-(C1-C4)烷基，SO₂CH₃，
其中烷基為無取代的或經 1，2 或 3 個的 F 取代；

R6, R7, R8, R9取代基中一者為H, (C1-C6)烷基, (C0-C2)伸烷基-(C3-C6)環烷基, (C0-C2)伸烷基-(C6-C10)芳基, (C0-C2)伸烷基-(C5-C10)雜芳基, (C0-C2)伸烷基-(C3-C10)雜環烷基, (C0-C2)伸烷基-(C3-C10)雜環烯基, 其中烷基, 環烷基, 芳基, 雜環烷基, 雜環烯基及雜芳基為無取代的或經1, 2或3個的F, Cl, CF₃, (C1-C4)烷基及(C0-C4)-伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H取代;

而其他的三個取代基

R6, R7, R8, R9為H,

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺, 不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 之化合物, 其中一或多個取代基具有下述的意義:

n 為0, 1;

R1 為(C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基, 其中烷基, 伸烷基及芳基為無取代的或經1或2個的F取代;

A 為(C6-C14)芳基;

R2及R3為H;

R4 為O-(C1-C4)烷基；

R5 為(C1-C4)烷基，經取代1，2或3個的F；

R6，R7，R8，R9等取代基之一為(C1-C6)烷基，(C0-C2)伸烷基-(C3-C6)環烷基，(C0-C2)伸烷基-(C6-C10)芳基，(C0-C2)伸烷基-(C5-C10)雜芳基，(C0-C2)伸烷基-(C3-C10)雜環烷基，(C0-C2)伸烷基-(C3-C10)雜環烯基，其中烷基，環烷基，芳基，雜環烷基，雜環烯基及雜芳基為無取代的或經1，2或3個的F，Cl，CF₃，(C1-C4)烷基及(C0-C4)-伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H取代；

而另三個取代基

R6，R7，R8，R9為H。

根據本發明之另一具體實施例為式I之化合物，其中一或多個取代基具有下述的意義：

n 為0，1；

R1 為(C1-C6)烷基，環丙基，苯基，其中烷基為無取代的或經1，2或3個的F取代；

A 為苯基，萘，吡啶，噻吩；

R2及R3為H；

R4 為F，Cl，Br，(C1-C4)烷基，O-(C1-C4)烷基，CN，其中烷基為無取代的或經1，2或3個的F取代；

R5 為H，F，Cl，(C1-C4)烷基，O-(C1-C4)烷基，SO₂CH₃，其中烷基為無取代的或經1，2或3個的F取代；

R6 為H，(C1-C4)烷基，(C0-C2)伸烷基-(C6-C10)芳基，
其中烷基，伸烷基及芳基為無取代的或經1，2或3個
的F及(C0-C4)-伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H取代；

R7，R8，R9為H，

5 其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

10

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
R1 為(C1-C6)烷基，苯基，(C3-C6)環烷基，
其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
15 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

20

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
R1 為異丙基，
其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
A 為苯基，

5 R4 為 CF₃ 且係位於對位的位置，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
● 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
10 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
n 為 1 且

A 為 (C₆-C₁₄) 芳基，

15 其中

● 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
20 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
A 為苯基，萘基或吡啶基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-(1,3,4)噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及
 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

5 根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 A 為苯基，

其中

● 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

10 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 A 為苯基，

15 R4 為位於鄰位之位置且

● R5 為位於對位之位置，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

20 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
 醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在
 內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中

A 為苯基，

R4 為 O-(C1-C4)烷基且為位於鄰位之位置，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

5 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中

10 R4 為甲氧基或乙氧基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

15 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中

A 為苯基，

R4 為甲氧基或乙氧基且為位於鄰位之位置，

20 其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 A 為苯基，
 R4 為乙氧基且為位於鄰位之位置。

5 根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 A 為苯基，
 R5 為(C1-C4)烷基，在對位經取代1，2或3個的F。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 10 R5 為CF₃。

根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 R6 為(C1-C6)烷基。

15 根據本發明之另一具體實施例為式 I 的化合物，其中
 R7 為H，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及
 20 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
 基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

根據本發明之另一具體實施例，係下述的化合物：
 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

5-第三-丁基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

5 乙基}-2-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2,4-二甲氧基-苯甲醯胺

● N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2,6-二甲氧基-菸鹼醯胺

10 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲醯胺

1-甲氧基-萘-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺

4-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

15 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

● 3,6-二甲氧基-吡啶-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲醯胺

20 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲氧基-5-甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-3,5-二甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2,6-二甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

5 乙基}-2-丙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

● N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲
基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲醯胺

10 N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲
基]-3,5-二甲基-苯甲醯胺

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲
基]-2,6-二甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

15 乙基}-4-甲氧基-苯甲醯胺

● 3-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-苯甲醯胺

4-氟基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

20 4-氟基-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯
甲基]-苯甲醯胺

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲
基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲

基]-4-甲氧基-苯甲醯胺

3-氯-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-苯甲醯胺

5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
5 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯甲醯胺

● 5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

10 5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

5-氯-2-甲基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
15 苯基]-乙基}-苯甲醯胺

● 2,5-二氯-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

5-氯-2-甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

20 N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,5-二氯-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲基-苯甲醯胺

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

5 基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺

2-異丙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺

醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

10 2-乙氧基-4-三氟甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑

-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

(R)-2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基

15 磺醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

(S)-2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺

醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

20 (R)-2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基

磺醯基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

(S)-2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺

醯基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯

基]-乙基}-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲醯胺

3-溴-5-甲基-噻吩-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑

5 -2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺

2-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-4-甲磺醯基-苯甲醯胺

2,4-二氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

10 2,4-二氟-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

2-氟-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

15 乙基}-2-三氟甲氧基-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{4-乙氧基-2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基

胺基磺醯基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-

乙基}-2-甲基-6-三氟甲基-菸鹼醯胺

20 N-{2-[4-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯

基]-乙基}-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{3-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑

-2-基胺基磺醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯

基)-苯基]-2-甲基-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺
 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]
 噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺
 2-乙氧基-N-{2-甲基-2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基
 5 胺基磺醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

本發明也包含所有的所述的較佳目標之組合物。

就本說明書中，烷基可理解的係廣義地代表飽和的烴殘基，其可以是線型的，即直鏈式的，或支鏈式的，如果
 10 未特別再說明，烷基具有 1 至 8 個碳原子，例如，"-(C1-C8)-
 烷基"係指含有 1，2，3，4，5，6，7 或 8 個碳原子之烷
 基殘基，為甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基
 或辛基，這些基之所有的正-異構物，異丙基，異丁基，
 1-甲基丁基，異戊基，新戊基，2,2-二甲基丁基，2-甲基
 15 戊基，3-甲基戊基，異己基，第二-丁基，第三-丁基或第
 三-戊基；"-(C0-C8)-烷基"係指含有 1，2，3，4，5，6，7
 或 8 個碳原子烴殘基，其中"-C0-烷基"係指共價鍵，所有
 這些說明適用於伸烷基。

在本文中，烯基可理解的係廣義地代表具有 1 至 4 個
 20 雙鍵且可以是線型的，即直鏈式的，或支鏈式的烴殘基，
 如果未特別再說明，烯基具有 2 至 8 個碳原子，例如，
 "-(C2-C8)-烯基"係指含有 2，3，4，5，6，7 或 8 個碳原
 子之烯基殘基，例如，乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基(=烯
 丙基)，2-丁烯基，3-丁烯基，2-甲基-2-丁烯基，3-甲基-2-

丁烯基，5-己烯基或 1,3-戊二烯基，所有這些說明也適用於伸烯基。

在本文中，炔基可理解的係廣義地代表具有 1 至 4 個三鍵且可以是線型的，即直鏈式的，或支鏈式的烴殘基，如果未特別再說明，炔基具有 2 至 8 個碳原子，例如，
 5 "-(C2-C8)-炔基"係指含有 2，3，4，5，6，7 或 8 個碳原子之炔基殘基，例如，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基，所有這些說明也適用於亞烷基。

所有這些說明也適用於，當烷基出現作為另種殘基之
 10 取代基時，例如，在烷氧基、烷氧基羰基或芳基烷基殘基中出現之烷基。

如果未另外定義，烷基，伸烷基，烯基，伸烯基，炔基及伸炔基係無取代的或可經取代 1，2 或 3 個彼此獨立地被挑選之適當的取代基，例如，F，Cl，Br，I，CF₃，
 15 NO₂，CN，COOH，CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，CO-O-(C1-C4)烷基，CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H，CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基，(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，(C2-C6)-烯基，(C2-C6)-炔基，
 20 O-(C0-C6)-烷基，O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，

O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C12)環烷基，O-(C0-C4)伸烷基
 -(C3-C15)雜環，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，
 O-CO-O-(C1-C4)烷基，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)
 環烷基，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，S-(C1-C4)
 5 烷基，S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，S-(C0-C4)伸烷基
 -(C6-C10)芳基，S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，
 SO-(C1-C4)烷基，SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，
 SO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，SO-(C0-C4)伸烷基
 -(C3-C15)雜環，SO₂-(C1-C4)烷基，SO₂-(C0-C4)伸烷基
 10 -(C3-C13)環烷基，SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，
 SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-H，SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)
 伸烷基-(C3-C13)環烷基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 15 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中的芳基環或雜環
 性環為無取代的或經1或2個的下述取代基取代：F，Cl，
 Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，(C1-C6)-
 烷基，N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H；
 N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，N((C0-C4)伸烷基
 20 基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基，N((C0-C4)伸烷基
 基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)

伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)
伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)
伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
-H)-CO-O-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基
5 -H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸
烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)
伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基
● -(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷
基-H)-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-
10 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸
烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基
-(C3-C15)雜環，其中芳基環或雜環性環為無取代的或經 1
或 2 個的下述取代基取代：F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，
CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，(C1-C6)-烷基，N((C0-C4)-
15 伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，SO₂-CH₃，COOH，
● COO-(C1-C6)-烷基，SF₅，CONH₂。

環烷基可理解的係指含有 3 至 13 個碳原子之飽和的
烴環，形成單環或雙環的、稠合的、架橋的或螺環狀的環
者，(C3-C13)-環烷基環形烷基殘基之實例為，含有 3，4，
20 5，6，7，8，9，10，11，12 或 13 個環碳原子之環烷基殘
基，例如，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，
環辛基，環壬基，環癸基，環十一碳基或環十二碳基；環
烷基一詞也包括雙環的基，其中任一上述的環烷基環被稠
合至苯環之環，例如，茚滿及 1,2,3,4-四氫萘。

環烯基可理解的係指含有 3 至 13 個碳原子之不飽和的烴環，形成單環或雙環的、稠合的或架橋的環者，其中 1, 2 或 3 個雙鍵不位於環形烷基內而形成芳族系統者，不飽和的環烯基之實例為，環戊烯基或環己烯基，其可經由任一碳原子被連結，環烯基也包含其中任一上述的環烯基環被稠合至苯環上之雙環基，例如，1,2-二氫萘，1,4-二氫萘及 1H-茚。

如果未再另予定義，環烷基或環烯基為無取代的或經取代 1, 2 或 3 個獨立地挑選的適當取代基，例如，F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C6-C10)芳基，CO-O-(C1-C4)烷基，CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C13)環烷基，CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C15)雜環，CO-N((C0-C4)伸烷基 -H)-(C1-C6)伸烷基 -H，CO-N((C0-C4)伸烷基 -H)-(C1-C6)環烷基，CON((C0-C4)伸烷基 -H)-(C0-C4)伸烷基 -(C6-C12)-芳基，(C0-C4)伸烷基 -(C3-C6)環烷基，(C3-C6)烷基，(C2-C6)-烯基，(C2-C6)-炔基，(C0-C4)伸烷基 -(C6-C10)芳基，(C0-C4)伸烷基 -(C3-C15)雜環，O-(C0-C6)-烷基，(C0-C4)伸烷基 -O-(C0-C4)烷基，(C0-C4)伸烷基 -O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C13)環烷基，(C0-C4)伸烷基 -O-(C0-C4)伸烷基 -(C6-C10)芳基，(C0-C4)伸烷基 -O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C15)雜環，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C6-C10)芳基，O-CO-O-(C1-C4)烷基，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C13)環烷基，O-CO-O-(C0-C4)伸烷基 -(C3-C15)雜環，O-CO-N((C0-C4)

伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，O-CO-N((C0-C4)
 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H，O-CO-N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，O-CO-N((C0-C4)伸
 烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，S-(C1-C4)烷基，
 5 S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，S-(C0-C4)伸烷基
 -(C6-C10)芳基，S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，
 SO-(C1-C4)烷基，SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，
 SO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，SO-(C0-C4)伸烷基
 -(C3-C15)雜環，SO₂-(C1-C4)烷基，SO₂-(C0-C4)伸烷基
 10 -(C3-C13)環烷基，SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，
 SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-H，SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)
 伸烷基-(C3-C13)環烷基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基
 15 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中芳基環或雜環性
 環為無取代的或經1或2個的下述取代基取代：F，Cl，
 Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，(C1-C6)-
 烷基，N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H；
 N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，N((C0-C4)伸烷基
 20 基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基，N((C0-C4)伸烷基
 基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)

伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)
伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)
伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
-H)-CO-O-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基
5 -H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸
烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)
伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基
● -(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷
基-H)-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-
10 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸
烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基
-(C3-C15)雜環，其中芳基或雜環性環為無取代的或經 1
或 2 個的下述取代基取代：F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，
CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，(C1-C6)-烷基，N((C0-C4)-
15 伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，SO₂-CH₃，COOH，
● COO-(C1-C6)-烷基，SF₅，CONH₂ 取代。

"芳基"一詞可理解的，係指含有 6 至 14 個碳原子，成
單環或雙環之芳族烴環，(C6-C14)-芳基環之實例為：苯
基，萘基，例如，1-萘基及 2-萘基，聯苯基，例如，2-聯
20 苯基，3-聯苯基及 4-聯苯基，蒽基或葑基，聯苯基環，萘
基環，以及，特別是，苯基環為芳基環之另外的具體例。

雜環一詞，係指含有 3 至 15 個碳原子，成單環或雙
環的、稠合的、架橋的或螺形環之飽和的(雜環烷基)、部
分地不飽和的(雜環烯基)或不飽和的(雜芳基)烴環，其中 3

至 15 個環碳原子中之 1 至 5 個碳原子被取代成雜原子，
 例如氮、氧或硫，其中雜原子可再被氧化成，例如， $N=O$ 、 $S=O$ 、 SO_2 ；雜環的實例為：吡啶基(acridinyl)，氮雜吡啶
 (1H-吡咯並吡啶基)，氮雜苯並咪唑基，氮雜螺癸基，氮呋
 基(azepinyl)，雜氮環丁烷基(azetidiny)，氮丙啶基
 (aziridinyl)，苯並咪唑基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，
 苯並硫呋喃基，苯並硫苯基，苯並噁唑基，苯並噻唑基，
 苯並三唑基，苯並四唑基，苯並異噁唑基，苯並異噻唑基，
 卟啉基(carbazolyl)，4aH-卟啉基，卟啉基(carbolinyl)，
 色滿基(chromanyl)，色烯基(chromenyl)，噌啉基
 (cinnolinyl)，十氫喹啉基(decahydrochinolinyl)，4,5-二氫
 噁唑啉基，二噁唑基，二噁呋基，1,3-二噁烷基，1,3-二噁
 烯基，3,3-二噁並[1,3,4]噁噻呋基，6H-1,5,2-二噻呋基，
 二氫呋喃並[2,3-b]-四氫呋喃基，呋喃基，呋咱基
 (furazanyl)，咪唑啶基，咪唑啉基，咪唑基，1H-吡啶基，
 吡啶基，吡啶呋基，吡啶基，3H-吡啶基，異苯並呋喃
 基，異色滿基，異吡啶基，異吡啶基，異噻呋基，異噻
 呋基(苯並咪唑基)，異噻唑基，異噻唑啶基，異噻唑啉基，
 異噁唑基，異噁唑啉基，異噁唑啶基，2-異噁唑啉基，酮
 基六氫吡呋基，嗎啉基，茶啶基，八氫異喹啉基，噁二唑
 基，1,2,3-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,3,4-
 噁二唑基，1,2-氧雜-噻呋基(thiepanyl)，1,2-氧硫雜環戊烷
 基(oxathiolanyl)，1,4-氧雜氮環庚烷基(oxazepanyl)，1,4-
 氧雜氮呋基(oxazepinyl)，1,2-噁呋基，1,3-噁呋基，1,4-

噁吡基，噁唑啉基，噁唑啉基，噁唑基，雜氧環丁烷基
 (oxetanyl)，雜氧環戊烷基(oxocanyl)，菲啉基
 (phenanthridinyl)，菲啉基(phenanthrolinyl)，菲吡基
 (phenazinyl)，吩噻吡基(phenothiazinyl)，吩噁辛基
 5 (phenoxathiinyl)，菲噁吡基(phenoxazinyl)，酞吡基
 (phthalazinyl)，六氫吡吡基(piperazinyl)，六氫吡啉基
 (piperidinyl)，蝶啉基，嘌呤基，吡喃基，吡吡基，吡啉基
 基，吡啉基，吡啉基，噻吡基，吡啉並噁唑基，吡啉並
 咪唑基，吡啉並噻唑基，吡啉基(pyridinyl)，吡啉基
 10 (pyridyl)，噻啉基，吡咯啉基，吡咯啉酮基
 (pyrrolidinonyl)，吡咯啉基(pyrrolinyl)，2H-吡咯基，吡咯
 基，喹啉基，喹啉基，4H-喹啉基，喹噁啉基，喹克
 啉基(quinuclidinyl)，四氫呋喃基，四氫異喹啉基，四氫喹
 啉基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，四氫吡啉基，四氫硫苯
 15 基，四吡基，四唑基，6H-1,2,5-噻二吡基，1,2,3-噻唑基，
 1,2,4-噻唑基，1,2,5-噻唑基，1,3,4-噻唑基，噻蒾基
 (thianthrenyl)，1,2-噻吡基，1,3-噻吡基，1,4-噻吡基，1,3-
 噻唑基，噻唑基，噻唑啉基，噻唑基，噻吩基，雜硫環
 丁烷基(thietanyl)，噻吩並噻唑基，噻吩並噁唑基
 20 (thienooxazolyl)，噻吩並咪唑基(thienoimidazolyl)，硫嗎
 啉基，硫苯酚基(thiophenolyl)，硫苯基，硫吡喃基，1,2,3-
 三吡基，1,2,4-三吡基，1,3,5-三吡基，1,2,3-三唑基，1,2,3-
 三唑基，1,2,4-三唑基，1,2,5-三唑基，1,3,4-三唑基以及二
 苯並吡喃基(xanthenyl)。

此雜環形環為無取代的或經 1, 2 或 3 個適當的取代基取代, 例如, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, CO-O-(C1-C4) 烷基, CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C1-C6) 伸烷基-H, CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C1-C6) 環烷基, CON((C0-C4) 伸烷基-H)-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C12)-芳基, (C0-C4) 伸烷基 -(C3-C6) 環烷基, (C3-C6) 烷基, (C2-C6)-烯基, (C2-C6)-炔基, (C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, (C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, O-(C0-C6)-烷基, (C0-C4) 伸烷基 -O-(C0-C4) 烷基, (C0-C4) 伸烷基 -O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, (C0-C4) 伸烷基 -O-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, (C0-C4) 伸烷基 -O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, O-CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, O-CO-O-(C1-C4) 烷基, O-CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, O-CO-O-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, O-CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, O-CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C0-C4) 伸烷基-H, O-CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, O-CO-N((C0-C4) 伸烷基-H)-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, S-(C1-C4) 烷基, S-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, S-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基, S-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C15) 雜環, SO-(C1-C4) 烷基, SO-(C0-C4) 伸烷基 -(C3-C13) 環烷基, SO-(C0-C4) 伸烷基 -(C6-C10) 芳基,

SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，SO₂-(C1-C4)烷基，
 SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，SO₂-(C0-C4)伸烷基
 -(C6-C10)芳基，SO₂-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，
 SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳
 基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H，
 SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷
 基，SO₂-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜
 環，其中芳基環或雜環形環為無取代的或經1或2個的F，
 Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，
 (C1-C6)-烷基，N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H取
 代；

N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，N((C0-C4)
 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基，N((C0-C4)
 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷
 基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)
 伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)
 伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)
 伸烷基-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-O-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基
 -H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸
 烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，N((C0-C4)
 伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基

-(C6-C12)-芳基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基，N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中芳基或雜環形環為無取代的或經 1 或 2 個的 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C1-C6)-烷基，(C1-C6)-烷基，N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H，SO₂-CH₃，COOH，COO-(C1-C6)-烷基，SF₅，CONH₂ 取代。

"氧代-殘基"或"=O"一詞，係指像是羰基(-CO-)、亞硝基(-N=O)，亞磺醯基(-SO-)或磺醯基(-SO₂-)之基。

鹵素係指氟，氯，溴或碘。

存在於式 I 化合物中之光學活性的碳原子彼此可獨立地具有 R 組態或 S 組態，式 I 化合物存在的型式可以為純的鏡像物或純的非鏡像物或為鏡像物及/或非鏡像物之混合物，例如外消旋混合物之型式，本發明係關於純的鏡像物及鏡像物之混合物以及純的非鏡像物及非鏡像物之混合物，本發明包含兩種或多於兩種之式 I 的立體異構物的混合物且包含以任何比例混合之所有立體異構物；當式 I 化合物可呈 E 異構物或 Z 異構物(或是，順式或反式異構物)時，本發明係相關於純的 E 異構物及純的 Z 異構物以及各種比例之 E/Z 混合物，本發明也包含式 I 化合物之所有的互變異構物型式。

非鏡像物，包括 E/Z 異構物，可被分成個別的異構物，

例如，藉由層析法；外消旋異構物可藉由傳統的方法被分離成兩種鏡像物，例如，藉由於對掌相上之層析或是藉由解析法，例如，使其與光學活性的酸類或鹼類形成非鏡像物之鹽後，經結晶分劃之；式 I 之立體化學均一的化合物也可藉由應用立體化學均一的起始材料或立體選擇性反應而製備。

式 I 的化合物可能呈現為外消旋異構物、外消旋異構物混合物、純的鏡像物、非鏡像物及非鏡像物的混合物以及其互變異構物型式存在，本發明涵蓋式 I 化合物之所有的這些異構性的及互變型式的化合物；這些異構的型式可由已知的方法製得，甚至是未明確地被說明於一些例子中者。

藥學上可接受的鹽類為，由於其在水中的溶解性要比原化合物或鹽基態化合物之溶解度高，特別適宜供醫藥的應用，這些鹽類需具有藥學上可接受的陰離子或陽離子；本發明的化合物之適當的藥學上可接受的酸加成鹽類為與下述酸類形成之鹽類：像是無機酸類之鹽酸，氫溴酸，磷酸，偏磷酸，硝酸及硫酸，以及有機酸類之乙酸，苯磺酸，苯甲酸，檸檬酸，乙磺酸，反丁烯二酸，葡萄糖酸，羥基乙酸，羥基乙磺酸，乳酸，乳糖酸，順丁烯二酸，蘋果酸，甲磺酸，琥珀酸，對-甲苯磺酸與酒石酸；適當的藥學上可接受的鹼性鹽類為銨鹽類、鹼金屬鹽類(例如鈉與鉀鹽)、鹼土金屬鹽類(例如鎂與鈣鹽)、以及與 trometamol (2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、

離胺酸或乙二胺形成的鹽。

與藥學上不可接受的陰離子形成的鹽類，例如，三氟乙酸鹽等，也屬於本發明的範圍，彼等有用於供製備或純化藥學上可接受的鹽類及/或供非治療性目的使用，例如，在試管之應用。

這兒所稱之"生理官能的衍生物"，係指本發明的式 I 化合物之任一種生理容許的衍生物，例如，一種酯，其被投與給哺乳動物(例如人類)後，能(直接地或間接地)形成一種式 I 的化合物或其活性代謝物。

生理官能的衍生物類也包括本發明的化合物之前劑，例如，揭露於，例如，H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中者，這類前劑可在生體內被代謝成本發明的化合物，這些前劑本身可以具有活性或不具活性。

本發明的化合物也可能呈現各種的多形體型式，例如，不定形及晶體之多型體，本發明的化合物之所有的多形體型式均被涵蓋於本發明的範圍之內且為本發明的目標。

之後，所有稱之為"式 I 之化合物(類)"，係指被描述如上面之式 I 化合物、及其鹽類、溶劑化物及生理官能的衍生物。

用途

本發明尚包括式 I 化合物及彼等之配藥學的組成物，作為 PPAR 配體之用途，本發明的 PPAR 配體適於作為

PPAR 活性的調節物。

過氧化體增生劑活化的受體 (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 係可被受體活化之轉錄因子且屬於細胞核荷爾蒙受體族群，有三類的 PPAR 等形 (isoforms)，PPARalpha, PPARgamma 及 PPARdelta (相同於 PPARbeta)，它們由不同的基因編碼 (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): 結構、活化機制及各種功能: Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77)。

在人類，PPARgamma 有三種型式，PPARgamma₁, gamma₂, 及 gamma₃, 係由使用不同的啟動子及獨特的 mRNA 剪切之結果，不同的 PPARs 具有不同的組織分佈及調節不同的生理功能，PPARs 在大量基因的調控之各方面扮演關鍵性角色，基因的產物直接地或間接地關鍵地介入於脂質及碳水化合物之代謝，於是，例如，PPARalpha 受體在肝臟中之脂肪酸分解作用或脂蛋白新陳代謝的調節上扮演極重要的部分，而 PPARgamma 關鍵地介入於，例如，調節脂肪細胞之分化，此外，PPARs 也介入於許多其他生理過程之調節，包括那些非直接地相關的碳水化合物或脂質之代謝，不同的 PPARs 的活性可受各種的脂肪酸類、脂肪酸衍生物類及合成的化合物調節至多種的程度，就相關的功能、生理影響及病理學之回顧，可參考: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550;

Kliwer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32)。

5 三種 PPAR-等形中，PPARdelta 的生理功能長期以來
依然是謎，首次被提出之 PPARdelta 藥理學角色為膽固醇
規律調節(膽固醇 homeostasis)之控制，已有證明，在糖尿
病動物模式下，有些選擇性 PPARdelta 配體 L-165041 增
高血漿膽固醇(Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274,
10 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3),
333-336)，在肥胖的、胰島素抗性的恆河猴 (rhesus
monkeys)，有潛力的及選擇性的 PPARdelta 配體
GW501516 升高 HDL-膽固醇，減少血漿 LDL-膽固醇、甘
油三酸酯及胰島素值(Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad.
15 Sci., 2001, 98, 5306-5311)，雙重的 PPARdelta/PPARalpha
興奮劑 YM-16638 明顯地降低恆河猴與狒狒(cynomolgus
monkeys)之血漿脂質(Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996,
118, 174-178)且在兩星期的臨床試驗中，於健康的志願者
得到類似的作用結果(Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res.,
20 1996, 38, 86-92)，更近期的刊物強調了：PPARdelta 係用於
治療血脂異常(dyslipidemia)、胰島素抗性、第 2 型糖尿病、
動脈粥樣硬化及 X 徵候簇之重要標靶(Wang, Y-X. et al.,
Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003,
17, 209-226; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100,

15924-15929; Holst, D. et al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457)。

5 除了作為脂質-、葡萄糖-及膽固醇-新陳代謝的調節劑外，PPARdelta 被認為在胚胎的發育、植入及骨頭形成中扮演重要角色(Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. et al., Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., J Biol Chem., 10 2000, 275(11), 8126-32)。

無數的公開報告證明，PPARdelta 觸發角質細胞(keratinocytes)的增生及分化，這指向其在皮膚疾病及傷口癒合中之角色(Di-Poi, N. et al., J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 15 2002, 132(7-8), 83-91)。

PPARdelta 似乎明顯地被表現於 CNS; 然而其中許多功能迄今仍未明，然而有一點令人感興趣的是，發現 PPARdelta 被表現於啮齒類之寡樹突膠質細胞(oligodendrocytes)內，其為 CNS 的主要的脂質產生細胞(J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)，再者，也發現，PPARdelta 選擇性興奮劑被發現明顯地增加老鼠培養物中之寡樹突神經膠質細胞的髓磷脂基因表現及髓磷脂鞘直徑(I. Saluja et al., Glia, 2001, 33, 194-204)，

於是，PPARdelta 活化劑可有用途用於治療脫髓鞘的 (demyelinating) 及髓鞘生成異常的 (dysmyelinating) 疾病，使用過氧化體增生物活化的受體 delta 拮抗劑類供治療 MS 及其他的脫髓鞘的疾病，被披露於 WO2005/097098。

5 脫髓鞘的狀況被應證於髓磷脂(一種覆在許多神經纖維上之脂質及蛋白質之多重密實層)之損失，這些層次由在中樞神經系統 (CNS) 中之少突神經膠質細胞 (oligodendroglia)，以及在周圍神經系統(PNS)中之許旺氏細胞(Schwann cells)提供，在有脫髓鞘狀況之患者，脫髓鞘可能是不可逆的；通常伴隨或接著發生神經軸突退化 (axonal degeneration)，並常被細胞降解，脫髓鞘的出現可能為神經元的傷害或髓磷脂本身傷害結果 - 不管是否係由於異常的免疫反應、局部傷害、缺血、代謝性疾病、毒物、或病毒感染 (Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

20 中樞的脫髓鞘(CNS 之脫髓鞘)出現於許多的狀況，常是由於某種不確定的病因學，再被知道為一種主要的脫髓鞘疾病，在這些中，多發性硬化症(MS)係最盛行者，其他主要的脫髓鞘的疾病類包括腎上腺腦白質失養症(ALD)，腎上腺髓質神經病變(adrenomyeloneuropathy)，AIDS-空泡

性脊髓病(vacuolar myelopathy)，HTLV-相關的脊髓病，
Leber's 遺傳的視覺萎縮(Leber's hereditary optic
atrophy)，進展性多病灶的腦白質病變(progressive
multifocal leukoencephalopathy, PML)，亞急性硬化泛腦炎
5 (subacute sclerosing panencephalitis)，急性無力肢體麻痺
症候群(Guillian-Barre syndrome)及熱帶痙攣性下肢無力
(tropical spastic paraparesis)；此外，有些急性狀況會在
● CNS 中出現脫髓鞘現象，例如，急性散播性腦脊髓炎
(ADEM)及急性病毒性腦炎；此外，一種不知原因的在一
10 或多節相臨的胸節影響灰、白質之急性橫貫性脊髓炎
(acute transverse myelitis)也會造成脫髓鞘現象；此外，髓
磷脂形成的膠質細胞受傷時，包括脊髓傷害、神經病變及
神經傷害，也會造成脫髓鞘現象。

本發明係關於適於作為調節 PPARs 的活性，尤其是
15 PPARdelta 及 PPARalpha 的活性之式 I 的化合物，視調節
● 的概況，式 I 的化合物適於供治療、控制及預防後面陳述
的病徵，以及供相關彼等之許多其他醫藥應用上(參考，
例如，Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435;
Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550;
20 Klierwer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63;
Fruchart, J.C. et al., 2001, Pharmacological Research, 44(5),
345-52; Kersten, S. et al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra,
I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254)。

本類型的化合物特別適於供治療及/或預防：

1. - 脂肪酸新陳代謝的疾病及葡萄糖利用疾病類
 - 胰島素抗性介入之疾病類
2. 糖尿病，特別是第2型糖尿病，包括與其相關的後遺症之預防。

特別是相關的方面為

- 高血糖症
 - 胰島素抗性的改善
 - 葡萄糖耐性的改善
 - 胰臟 β 細胞的保護
 - 大-及微-血管疾病的預防
3. 脂質代謝異常症及其後遺症，例如，動脈硬化症，冠心病，腦血管疾病等等，尤其是那些(但不限於)具有一或多種下述因子為特徵者：
 - 高血漿三酸甘油酯濃度，高餐後的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
 - 低密度LDL膽固醇粒子
 - 高ApoB脂蛋白濃度
 4. 可能與代謝症候群相關之各種其他的病況，例如：
 - 肥胖(過重)，包括中央性肥胖
 - 血栓症，過度可凝結的與前凝血狀態(動脈與靜脈的)

- 高血壓
- 心臟衰竭，例如(但不限於)，發生於心肌梗塞、高血壓性心臟病或心肌病變後者

5. 其中發炎反應介入的疾病或病況：

- 5 - 動脈硬化(atherosclerosis)，例如(但不限於)，包括心絞痛或心肌梗塞的冠狀動脈硬化(coronary sclerosis)，中風
- - 血管再狹窄或再阻塞
- 10 - 慢性炎性腸疾，例如，克隆氏病(Crohn's disease)與潰瘍性結腸炎
- 哮喘
- 紅斑性狼瘡(LE)或炎性風濕性疾病，例如，風濕性關節炎
- 其他炎性狀態

15 6. 細胞周期或細胞分化過程的疾病類：

- - 脂肪細胞腫瘤
- 脂肪細胞癌，例如，脂肉瘤(liposarcomas)
- 固體腫瘤與贅瘤，例如(但不限於)，胃腸道癌、肝癌、膽管與胰臟癌，內分泌腺腫瘤，肺癌，腎癌與尿道癌，生殖器癌，前列腺癌等等
- 20 - 急性與慢性的骨髓增生性疾病類與淋巴瘤
- 血管新生

7. 髓鞘脫失性(demyelinating)及其他中樞與周圍的神經系統之神經退化性疾病，包括：

- 阿滋海默氏症 (Aizheimer's disease)
- 多發性硬化症
- 巴金森氏症 (Parkinson's disease)
- 腎上腺腦白質失養症 (adrenoleukodystrophy, ALD)
- 5 - 腎上腺髓質神經病變 (adrenomyeloneuropathy)
- AIDS-空泡性脊髓病 (vacuolar myelopathy)
- HTLV-相關的脊髓病
- - Leber's 遺傳的視覺萎縮 (Leber's hereditary optic atrophy)
- 10 - 進展性多病灶的腦白質病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
- 亞急性硬化泛腦炎 (subacute sclerosing panencephalitis)
- 急性無力肢體麻痺症候群 (Guillian-Barre syndrome)
- 15 - 熱帶痙攣性下肢無力 (tropical spastic paraparesis)
- - 急性散播性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis (ADEM))
- 急性病毒性腦炎 (acute viral encephalitis)
- 急性橫貫性脊髓炎 (acute transverse myelitis)
- 20 - 脊髓及腦創傷 (spinal cord and brain trauma)
- 巧口-瑪利-吐司氏症 (Charcot-Marie-Tooth disease)

8. 皮膚疾病及/或傷口癒合過程的疾病類：

- 紅斑-鱗片皮膚病，例如，牛皮癬
- 痤瘡

- 其他的皮膚病與受PPAR調節的皮膚的病況
- 濕疹與神經皮膚炎
- 皮膚炎，例如，脂溢性皮膚炎或光敏感性皮膚炎
- 角膜炎(keratitis)與角化病(keratosis)，例如，脂溢性
5 角化病，老年性角化病(senile keratoses)，光化性角化
病(actinic keratosis)，光-誘發的角化病或毛囊角化病
(keratosis follicularis)
- 蟹足腫與蟹足腫預防
- 疣，包括濕疣(condylomata)或尖形濕疣(condylomata
10 acuminata)
- 人類乳突病毒的(HPV)感染，例如，venereal
papillomata，病毒疣，例如，傳染性軟疣(molluscum
contagiosum)，白斑(leukoplakia)
- 丘疹皮膚病(papular dermatoses)，例如，苔癬丘疹
15 (lichen planus)
- 皮膚癌，例如，基底細胞癌，黑色素瘤或皮下的T-細
胞淋巴瘤
- 局部化的良性內皮腫瘤，例如，角化性皮膚病
(keratoderma)，epidermal naevi
- 凍瘡
- 傷口癒合
- 9. 其他的疾病類
- 高血壓
- 胰臟炎

- X徵候群
- 多囊性卵巢徵候簇(PCOS)
- 哮喘
- 骨關節炎
- 5 - 紅斑性狼瘡(LE)或炎性風濕性疾病，例如，風濕性關節炎
- 血管炎
- - 消耗性疾病(惡病質)
- 痛風
- 10 - 缺血性/再灌注徵候簇
- 急性呼吸窘迫徵候簇(ARDS)

配製劑

- 用於達到所要的生物的效果的式 I 的化合物的量，視
- 15 許多的因素而定，例如，被選用的特殊化合物，使用目的，
- 投與模式與患者之臨床的狀況，每日的劑量通常對於每公斤體重，使用自 0.001 毫克至 100 毫克(典型地為，自 0.01 毫克至 50 毫克)範圍的量，例如，0.1-10 毫克/公斤/天；
- 用於靜脈內的劑量可為，例如，自 0.001 毫克至 1.0 毫克/
- 20 公斤的範圍，其可適當地以每分鐘對每公斤體重灌注 10 奈克至 100 奈克的量；供此目的之適當的灌注溶液可含有，例如，在每毫升中自 0.1 奈克至 10 毫克，典型地為自 1 奈克至 10 毫克；單劑量中可含有，例如，自 1 毫克至 10 克的活性成分；於是，供注射的安瓿劑可含有，例

如，自 1 毫克至 100 毫克的量，且可經口服投與的單-劑量配製劑，例如，錠劑或膠囊劑，可含有，例如，自 0.05 至 1000 毫克的量，典型地為自 0.5 至 600 毫克；供治療上述的病況時，此式 I 的化合物可以化合物本身被使用，但它們宜與一種可接受的載劑被配成藥學的組成物型式被使用，此載劑，當然應為可接受的，即，能與組成物中之其他組成分相容且無害於患者的健康者，載劑可以是固體或液體或兩者且宜與化合物被配製成一種單獨劑量，例如，作成一種錠劑，其可含有自 0.05% 至 95% 重量計的活性成分；其他藥學的活性物質同樣地可出現於配製劑中，包括其他的式 I 化合物；本發明的藥學的組成物可根據行家所知的製藥學方法製備，主要係將各組成分與藥學上可接受的載劑類及/或賦形劑予以混合。

本發明的藥學的組成物為那些適於供口服，經直腸，局部的，經口的(例如，舌下)與非經消化道的(例如，皮下的，肌肉內的，經皮膚的或靜脈內的)方式投與者，雖然最適當的投與模式要視個體狀況與受治療的病況之嚴重度以及所用的式 I 化合物的本質而定；經塗覆的配製劑與經塗覆的慢速-釋放的配製劑也屬於本發明的範圍內，較佳者係被配製成耐酸與耐胃液的配製劑，適當的耐胃液的塗覆物包含纖維素醋酸酯酞酸鹽，聚乙烯醋酸酯酞酸鹽，羥丙基甲基纖維素酞酸酯與異丁烯酸的陰離子聚合物以及異丁烯酸甲酯。

供口服投與之適當的藥學的製劑可呈分離的單元之

型式，例如，膠囊，藥囊(cachets)，可吮吸之錠劑或一般錠劑，各含有一定量的式 I 之化合物；成粉末或粒劑型式；成為在水性或非水性液體內之溶液或懸浮劑型式；或成油-於-水或水-於-油中之乳液型式，這些組成物可以，如已提及者，以任何適當的製藥學的方法製備，包括將活性組成分與載劑(其可由一或多種額外的組成分組成)密切地混合在一起，組成物通常由均勻且均質地混合活性成分與液體及/或微細的固體載劑產生，之後，有必要的話再將產物塑形，於是，例如，可藉由壓製或模塑粉末狀或粒狀的化合物而製備得錠劑，其間適當地加有一或多種另外的組成分；壓製的錠片可由呈自由流動型式的化合物(例如，粉末或顆粒物)，在適當的機器內，經混合入適當的粘結劑、滑動劑、惰性稀釋劑及/或一(或多種)種界面活性劑/分散劑(類)被壓製產生，模塑的錠劑可將呈粉末的化合物以惰性液體稀釋劑潤溼後，在適當的機器內模塑產生。

適於供經口(舌下)投與之藥學的組成物包含可吮吸的錠片，其內包含式 I 的化合物與風味劑，通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃蓍膠(tragacanth)，與包含化合物於惰性基質(例如動物膠與甘油或蔗糖及阿拉伯膠)之糖錠(pastilles)。

適於供非經胃腸投與之藥學的組成物包含，較佳地為式 I 化合物之無菌的水溶液製劑，其宜為與接受者的血液為具有等張性的液體，這類製劑宜為經靜脈內的投與，雖然也可經由皮下、肌肉內或經皮膚注射；這些製劑的產生宜將化合物與水混合並將所得的溶液消毒及作成具有與

血液為等張性之液體，本發明的可注射的組成物通常含有自 0.1 至 5%重量計之活性化合物。

適於供經直腸投與之藥學的組成物，宜呈現單獨-劑量的栓劑型式，可由式 I 的化合物被與一或多種傳統的固體載劑(例如，可可脂)，經混合、並將所得混合物塑型而產生。

適於供局部使用於皮膚上之藥學的組成物，宜呈現為油膏、乳液、洗劑、糊劑、噴劑、氣溶液或油質之型式，可被使用的載劑為凡士林、綿羊油、聚乙二醇、醇類以及由兩種或多種這類物質所成之混合物，活性組分的濃度通常為佔組成物的自 0.1 至 15%重量計，例如，自 0.5 至 2%。

經皮膚的投與也是可能的，適於供經皮膚使用之藥學的組成物，可以是適於長期接觸在患者的皮膚上、呈單個膏藥之型式者，這樣的膏藥適宜地含有活性成分於經適當緩衝的水性溶液內，再被溶解於及/或分散於粘著劑中或分散於聚合物內，適當的活性組成分的濃度為約 1%至 35%，宜為約 3%至 15%，特別的可能性為，活性化合物的釋放係藉由已被揭露之電傳導法(electrotransport)或離子導入法(iontophoresis)方式，例如，參見: Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)。

式 I 的化合物對於代謝性疾病類具有明顯有利的影響，它們有利地影響脂質與糖的新陳代謝，特別是，它們降低三酸甘油酯值並適於供預防及治療第 2 型糖尿病與動脈粥樣硬化症及彼等之多樣的後遺症。

與其他醫藥品的組合物

本發明的化合物可被單獨使用或併用一或多種其他的藥學上活性物質，特別的，本發明的化合物可併用具有類似藥學的作用之活性成分，例如，它們可併用對於代謝紊亂或常相隨其間之疾病具有有利影響的活性成分，這類醫藥品之實例為：

1. 降血糖的醫藥品，抗糖尿病藥
2. 供治療血脂異常症的活性成分
3. 抗動脈粥樣硬化的醫藥品
4. 抗肥胖藥
5. 抗炎性的活性成分
6. 供治療惡性腫瘤的活性成分
7. 抗血栓的活性成分
8. 供治療高血壓的活性成分
9. 供治療心衰竭的活性成分，以及
10. 供治療及/或預防由糖尿病造成的或相隨於糖尿病的併發症之活性成分
11. 供治療神經退化症的活性成分
12. 供治療中樞神經系統的疾病之活性成分
13. 供治療毒癮、尼古丁及酒癮的活性成分
14. 止痛劑

它們可被與本發明的式 I 化合物併用，特別是具有協乘性的活性增強效果，此活性成分組合物之投與，可分開的投與活性成分給患者，或是將多種的組成分合併在一藥

學的製劑中成組合產物被投與。

特別適宜作為組合製劑之另外的活性成分為：

在 Rote Liste 2006, 第 12 章內提及之所有的抗糖尿病藥；在 Rote Liste 2006, 第 1 章內提及之所有的減肥藥/食慾抑制劑類；在 Rote Liste 2006, 第 58 章內提及之所有的降脂質藥，它們可被併用根據本發明之式 I 的化合物，特別是用於活性的協乘性增強作用，此活性化合物組合物之投與，可分開的投與活性成分給患者，或是將多種的組成分合併在一藥學的製劑中成組合產物被投與，列於下面之大部分的活性化合物被披露於 USP Dictionary of USAN 與 International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001。

抗糖尿病藥類包括胰島素及胰島素衍生物類，例如，Lantus® (見，www.lantus.com) 或 HMR 1964 或那些揭露於 WO2005005477 (Novo Nordisk) 中者，速效性的胰島素類 (見 US 6,221,633)，可吸入之胰島素類，例如，Exubera® 或口服胰島素類，例如，IN-105 (Nobex) 或 Oral-lyn™ (Generex Biotechnology)，GLP-1 衍生物類，例如，Exenatide、Liraglutide 或那些由 Novo Nordisk A/S 揭露於 WO 98/08871 或 WO2005027978 中、由 Zealand 揭露於 WO 01/04156 或由 Beaufour-Ipsen 揭露於 WO 00/34331 中者，pramlintide acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals)，以及也包括口服地有效的降血糖活性成分。

此活性化合物宜包括：

磺醯基脲類，

雙胍類，

美格利耐得類(meglitinides)，

氧雜二唑啉二酮類(oxadiazolidinediones)，

5 噻唑啉二酮類(thiazolidinediones)，

葡萄糖苷酶抑制劑類(glucosidase inhibitors)，

肝醣磷酸化酶的抑制劑類(inhibitors of glycogen phosphorylase)，

升糖素拮抗劑類(glucagon antagonists)，

10 葡萄糖激酶活化劑類(glucokinase activators)。

果糖-1,6-二磷酸酶的抑制劑類，

葡萄糖運輸子 4 (GLUT4)之調節劑類，

穀胺醯胺：果糖-6-磷酸鹽醯胺基轉移酶(GFAT)的抑制劑類，

15 GLP-1 興奮劑類，

● 鉀通道開啟物，例如，被 Novo Nordisk A/S 披露於 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中者，

二肽基胜肽酶 IV (DPP-IV)的抑制劑類，

胰島素增敏劑類，

20 介入於刺激糖質新生(gluconeogenesis)及/或肝醣分解(glycogenolysis)的肝臟酵素之抑制劑類，

葡萄糖攝入、葡萄糖運輸及葡萄糖再吸收的調節劑類，

11 β -HSD1 的抑制劑類，

蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B)的抑制劑類，

鈉/葡萄糖共運輸子 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的調節劑類，

改變脂質代謝之化合物類，例如抗高血脂症活性成分及抗脂血活性成分，

減少食物攝入或吸收的化合物類，

增加飲食生熱效應(thermogenesis)的化合物類，

PPAR 及 RXR 調節劑類，以及

作用於 β 細胞的 ATP-依賴的鉀通道之活性成分。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 HMGCoA 還原酶抑制劑，例如，辛伐斯他汀(simvastatin)，伏伐斯他汀(fluvastatin)，普伐斯他汀(pravastatin)，羅伐斯他汀(lovastatin)，阿托伐斯他汀(atorvastatin)，薛利伐斯他汀(cerivastatin)，羅蘇伐斯他汀(rosuvastatin)或 L-659699。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種膽固醇吸收抑制劑，例如，伊澤替米貝(ezetimibe)，替奎安(tiqueside)，帕馬昔(pamaqueside)，FM-VP4 [麥胚固醇(sitostanol)/菜油固醇抗壞血酸基磷酸酯(campesterol ascorbyl phosphate); Forbes Medi-Tech, WO2005042692]，MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497)或併用揭露於 WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、WO2005062824 (Merck & Co.) 或 WO2005061451 及 WO2005061452 (AstraZeneca AB)中之化合物。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 PPARgamma 興奮劑，例如，羅格列酮(rosiglitazone)，吡格列酮(pioglitazone)，JTT-501，GI 262570，R-483 或 CS-011 [里沃格列酮(rivoglitazone)]。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 PPARalpha 興奮劑，例如，GW9578，GW-590735，K-111，LY-674，KRP-101 或 DRF-10945。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種混合的 PPARalpha/gamma 興奮劑，例如，
10 muraglitazar，tesaglitazar，naveglitazar，LY-510929，ONO-5129，E-3030 或如揭露於 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、
15 WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115、及 WO2006018116 中者，或於 J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 中者。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 PPARdelta 興奮劑，例如，GW-501516 或被揭露於
20 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763、及 WO2006029699 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 metaglidasen 或 MBX-2044 或其他部分的 PPARgamma 興奮劑類/拮抗劑類。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種纖維酸(fibrate)，例如，非諾貝特(fenofibrate)，氯苯丁酯(clofibrate)，或本札貝特(bezafibrate)。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 MTP 抑制劑，例如，implitapide，BMS-201038，R-103757 或那些被揭露於 WO2005085226 中者。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 CETP 抑制劑，例如，torcetrapib 或 JTT-705。

10 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種膽酸再吸收抑制劑(參見，例如，US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)，例如，HMR 1741 或那些被揭露於 DE 10 2005 033099.1 及 DE 10 2005 033100.9 中者。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種聚合性膽酸吸收劑，例如，貴舒醇(cholestyramine)或考來維倫(colesevelam)。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 LDL 受體誘發物(見：US 6,342,512)，例如，HMR1171，HMR1586 或那些被揭露於 WO2005097738 中者。

20 一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 Omacor® (omega-3 脂肪酸類；高度地濃縮的廿碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)及廿二碳六烯酸(docosahexaenoic acid)之乙基酯類。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以

一種 ACAT 抑制劑，例如，avasimibe。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種抗氧化劑，例如，OPC-14117，普布克(probucol)，生育醇(tocopherol)，抗壞血酸， β -胡蘿蔔素或硒。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種維生素，例如，維生素 B6 或維生素 B12。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種脂蛋白解脂酵素(lipase)調節劑類，例如，ibrolipim(NO-1886)。

10 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 ATP-檸檬酸裂解酶抑制劑，例如，SB-204990。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種角鯊烯合成酶(squalene synthetase)抑制劑，例如，BMS-188494 或被揭露於 WO2005077907 中之化合物。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種脂蛋白拮抗劑，例如，gemcabene(CI-1027)。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 HM74A 受體興奮劑類，例如，菸鹼酸。

20 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以解脂酶抑制劑，例如，羅氏纖(orlistat)或 cetilistat(ATL-962)。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以胰島素。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以

一種磺醯基脲，例如，甲糖寧(tolbut 醯胺)，格列本脲(glibencl 醯胺)，減糖尿(glipizide)或瑪爾胰(glimepiride)。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種雙胍(biguanide)，例如，二甲雙胍(metformin)。

5 本發明的另一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種美格利耐得(meglitinide)，例如，瑞格列奈(repaglinide)或那特格利耐得(nateglinide)。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種噻唑啉二酮，例如，曲格列酮(troglitazone)，西格列酮(ciglitazone)，吡格列酮(pioglitazone)，羅格列酮(rosiglitazone)或被揭露於 WO 97/41097 by Dr. Reddy's Research Foundation 中的化合物，特別是 5-[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種 α -葡萄糖苷酶抑制劑，例如，米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種作用於 beta 細胞之 ATP-依賴的鉀通道之活性成分，例如，甲糖寧(tolbutamide)，格列本脲(glibenclamide)，減糖尿(glipizide)，瑪爾胰(glimepiride)或瑞格列奈(repaglinide)。

20 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以多於一種的上述化合物，例如，併用磺醯基脲與二甲雙

胍，併用磺醯基脲與阿卡波糖，併用瑞格列奈與二甲雙胍，併用胰島素與磺醯基脲，併用胰島素與二甲雙胍，併用胰島素與曲格列酮，併用胰島素與羅伐斯他汀，等等。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種肝醣磷酸化酶之抑制劑，例如，PSN-357 或 FR-258900 或那些被揭露於 WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 中者。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以升糖素 (glucagons) 受體拮抗劑類，例如，A-770077，
10 NNC-25-2504 或像是被揭露於 WO2004100875 或 WO2005065680 中之化合物。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以葡萄糖激酶的活化劑類，例如，RO-4389620，LY-2121260(WO2004063179)，PSN-105，PSN-110，GKA-50
15 或例如，由 Prosidion 揭露於 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021 或 WO 06016178；由 Roche 揭露於 WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO
20 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939 或 WO 04052869；由 Novo Nordisk 揭露於 EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145 或 WO 05123132；由 Merck/Banyu 揭露於 WO 03080585、WO 03097824、WO 04081001、WO 05063738 或 WO

05090332；由 Eli Lilly 揭露於 WO 04063194；或由 Astra Zeneca 揭露於 WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種糖質新生 (gluconeogenesis) 之抑制劑，例如，FR-225654。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以果糖-1,6-二磷酸酶 (FBPase) 之抑制劑類，例如，CS-917。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以葡萄糖運輸子 4 (GLUT4) 之調節劑類，例如，KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004))。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以穀胺鹽胺：果糖-6-磷酸鹽胺基轉移酶 (GFAT) 的抑制劑類，例如，被揭露於，例如，WO2004101528 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以二肽基胜肽酶 IV (DPP-IV) 的抑制劑類，例如，vildagliptin (LAF-237)，sitagliptin (MK-0431)，saxagliptin ((BMS-477118)，GSK-823093，PSN-9301，SYR-322，SYR-619，TA-6666，TS-021，GRC-8200，GW-825964X 或像是被揭露於 WO2003074500、WO2003106456、

WO200450658 、 WO2005058901 、 WO2005012312 、
WO2005/012308 、 PCT/EP2005/007821 、
PCT/EP2005/008005 、 PCT/EP2005/008002 、
PCT/EP2005/008004 、 PCT/EP2005/008283 、 DE 10 2005
5 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
11- β -羥基固醇脫氫酶-1(11 β -HSD1)的抑制劑類，例如，
BVT-2733 或那些被揭露於，例如，WO200190090-94 、
WO200343999 、 WO2004112782 、 WO200344000 、
10 WO200344009 、 WO2004112779 、 WO2004113310 、
WO2004103980 、 WO2004112784 、 WO2003065983 、
WO2003104207 、 WO2003104208 、 WO2004106294 、
WO2004011410 、 WO2004033427 、 WO2004041264 、
WO2004037251 、 WO2004056744 、 WO2004065351 、
15 WO2004089367 、 WO2004089380 、 WO2004089470-71 、
WO2004089896、WO2005016877 或 WO2005097759 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B)的抑制劑類，例如，被揭
露於，WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、
20 WO2005012295 、 PCT/EP2005/005311 、
PCT/EP2005/005321 、 PCT/EP2005/007151 、 PCT/EP2005/
或 DE 10 2004 060542.4 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
鈉/葡萄糖共運輸子 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的調節劑類，

例如，KGA-2727，T-1095 及 SGL-0010 或如被揭露於，
例如，WO2004007517、WO200452903、WO200452902、
WO2005121161、WO2005085237、JP2004359630 中者，
或在 A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005)
5 15(11), 1531-1540 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
對荷爾蒙-敏感的解脂酵素(HSL)之抑制劑類，例如，那些
被揭露於，例如，WO01/17981、WO01/66531、
WO2004035550、WO2005073199 或 WO03/051842 中者。

10 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
乙醯基-CoA 羧酸化酶(ACC)的抑制劑類，例如那些被揭露
於 WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或
WO2005044814 中者。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
磷烯醇丙酮酸羧基激酶 (phosphoenolpyruvate
carboxykinase, PEPCK)之抑制劑類，例如，那些被揭露於
WO2004074288 中者。

20 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
一種肝糖合成酶激酶-3 beta (GSK-3 beta)的抑制劑類，例
如，那些被揭露於 US2005222220、WO2004046117、
WO2005085230、WO2005111018、WO2003078403、
WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、
US2005038023、WO2005009997、US2005026984、
WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、

WO2004014910 、 WO2003076442 、 WO2005087727 或 WO2004046117 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以蛋白質激酶 C beta (PKC beta) 之抑制劑，例如，
5 ruboxistaurin。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以一種內皮素-A 受體拮抗劑，例如，avosentan (SPP-301)。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 "I-kappaB 激酶" (IKK 抑制劑類) 之抑制劑類，例如，那些
10 被揭露於 WO2001000610 、 WO2001030774 、 WO2004022553 或 WO2005097129 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以糖皮質素(glucocorticoid)受體的調節劑類，例如，被揭露於 WO2005090336 中者。

15 本發明的另一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 CART 調節劑類[見： "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice(小鼠之可卡因-安非他命-調控的轉錄影響能量代謝、焦慮及胃排空)" Asakawa, A. et al.: Hormone
● and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558]；

NPY 拮抗劑類，例如，{4-[(4-胺基喹啉-2-基胺基)甲基]-環己基甲基}萘-1-磺醯胺鹽酸鹽(CGP 71683A)；

胜肽 YY 3-36 (PYY3-36)或類似的化合物，例如，CJC-1682 (經由 Cys34 被共軛於人類血清白蛋白之

PYY3-36), CJC-1643 (PYY3-36 的衍生物, 其在生體內被共軛結合至血清白蛋白) 或那些被揭露於 WO2005080424 中者;

大麻鹼受體 1 拮抗劑類, 例如, 利莫那班 (rimonabant), SR147778 或那些被揭露於, 例如, EP 0656354、WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897 中者;

MC4 興奮劑類(例如，[2-(3a-苯甲基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡唑並[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧乙基]-1-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-2-羧醯胺；(WO 01/91752))或 LB53280，LB53279，LB53278 或 THIQ，
 5 MB243，RY764，CHIR-785，PT-141 或那些被揭露於 WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、
 ● US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、
 10 US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP 1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、
 15 WO2004072076、WO2004072077 或 WO2006024390 中者；

● 俄列新(orexin)受體拮抗劑類(例如，1-(2-甲基苯並噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲鹽酸鹽(SB-334867-A)或那些被揭露於，例如 WO200196302、WO200185693、WO2004085403 或 WO2005075458 中者)；

20 組織胺 H3 受體興奮劑類(例如，3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑並[4,5-c]吡啶-5-基)-丙-1-酮草酸鹽(WO 00/63208)或那些被揭露於 WO200064884、WO2005082893 中者)；

CRF 拮抗劑類(例如，[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯

基)-9H-1,3,9-三氮雜芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))；

CRF BP拮抗劑類(例如，尿皮質素(urocortin))；

尿皮質素(urocortin)興奮劑類；

β3 興奮劑類(例如，1-(4-氯-3-甲磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧)乙基胺基]乙醇鹽酸鹽(WO 01/83451))；

MSH (黑色素細胞-刺激的荷爾蒙)興奮劑類；

MCH (黑色素-濃縮的荷爾蒙)受體拮抗劑類(例如，NBI-845，A-761，A-665798，A-798，ATC-0175，T-226296，T-71，GW-803430 或那些被揭露於 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2006018280、WO2006018279、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780)中之化合物；

CCK-A 興奮劑類(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)-噻唑-2-基胺基甲磺基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙酸三氟乙酸鹽(WO 99/15525)，SR-146131(WO 0244150)或 SSR-125180)；

血清素再攝取抑制劑類(例如，右旋芬氟拉明(dexfenfluramine))；

混合的血清素能的-及正腎上腺素能的化合物類(例如，WO 00/71549)；

5-HT 受體興奮劑類，例如，1-(3-乙基苯並呋喃-7-基)六氫吡啶草酸鹽(WO 01/09111)；

5-HT_{2C} 受體興奮劑類(例如，APD-356，BVT-933 或那些被揭露於 WO200077010、WO20077001-02、
5 WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 中之化合物)；

5-HT₆ 受體拮抗劑類，例如，被揭露於 WO2005058858 中之化合物；

蛙皮素(bombesin)受體興奮劑類(BRS-3 興奮劑類)；

galanin 受體拮抗劑類；

生長激素(例如，人類生長激素或 AOD-9604)；

生長激素釋放的化合物[第三-丁基之 6-苯甲氧基-1-(2-二異丙基胺基-乙基胺基甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸酯(WO 01/85695)]；

15 生長激素提昇素(secretagog)受體拮抗劑類(ghrelin 拮抗劑類)，例如，A-778193 或那些被揭露於 WO2005030734 中者；

TRH 興奮劑類(見，例如，EP 0 462 884)；

脫耦合的蛋白質 2 或 3 調節劑類；

20 瘦體素(leptin)興奮劑類(見，例如，Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)；

DA 興奮劑類[退奶藥(bromocriptine)或 Doprexin]；

解脂酵素/澱粉酶抑制劑類(被揭露於，例如，WO 00/40569)；

二醯基丙三醇 O-醯基轉移酶(DGATs)的抑制劑類，
例如，被揭露於 US2004/0224997、WO2004094618、
WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、
JP2005206492 或 WO2005013907 中者；

脂肪酸合成酶(FAS)的抑制劑類，例如，C75 或那些
被揭露於 WO2004005277 中者；

胃泌酸調節素(oxyntomodulin)；

油醯基-雌酮(oleoyl-estrone)；

或是甲狀腺激素受體興奮劑類，例如，KB-2115 那些
被揭露於 WO20058279、WO200172692、WO200194293、
WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 中者。

本發明的一具體實施例中，另種的活性成分為瘦體素
(leptin)；見，例如，"Perspectives in the therapeutic use of
leptin", Salvador, Javier: Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck,
Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10),
1615-1622.

本發明的一具體實施例中，另種的活性成分為右旋安
非他命(dexamphetamine)或安非他命(amphetamine)。

本發明的一具體實施例中，另種的活性成分為芬氟拉
明(fenfluramine)或右旋芬氟拉明(dexfenfluramine)。

本發明的另一具體實施例中，另種的活性成分為諾美

婷(sibutramine)。

本發明的一具體實施例中，另種的活性成分為馬咧啉(mazindol)或芬特明(phentermine)。

一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以大容積劑(bulking agents)，較佳地係不溶解的粗糙物(參見，例如，
5 carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hyperchlesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)，Caromax 係一種
● 含 carob，由 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food
10 Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 提供的產物)，Caromax®之併用可與式 I 的化合物作成一劑使用或分開地使用式 I 的化合物及 Caromax®; Caromax®也可成為食物產品之型式被投與，
例如，加在烘培食品或作成穆斯里棒被食用。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
● PDE(磷酸二酯酶)抑制劑類，例如，被揭露於 WO2003/077949 或 WO2005012485 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
NAR-1 (菸鹼酸受體)興奮劑類，例如，被揭露於
20 WO2004094429 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以
CB2(大麻鹼受體)興奮劑類，例如，被揭露於
US2005/143448 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以

組織胺 1 興奮劑類，例如，被揭露於 WO2005101979 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係與安非它酮(bupropion)併用，例如，被揭露於 WO2006017504 中者。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以鴉片拮抗劑類，例如，被揭露於 WO2005107806 或 WO2004094429 中者。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以中性肽鏈內切酶(endopeptidase)抑制劑類，例如，被揭露於 WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、
10 WO2002040022 或 WO2002047670 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 NPY 抑制劑類(神經肽 Y)，例如，被揭露於 WO2002047670 中者。

15 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以鈉/氫交換抑制劑類，例如，被揭露於 WO2003092694 中者。

● 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以醣皮質素受體的調節劑類，例如，被揭露於 WO2005090336 中者。

20 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以如所述之菸鹼受體興奮劑類，如被揭露於 WO2004094429 中者。

本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 NRIs (正腎上腺素再攝入抑制劑類)，例如，被揭露於

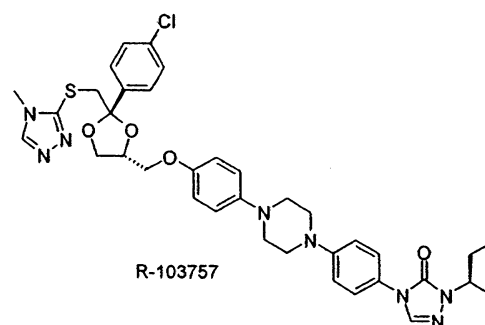
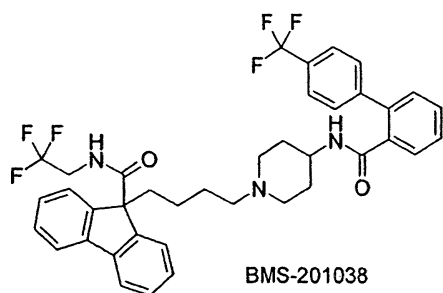
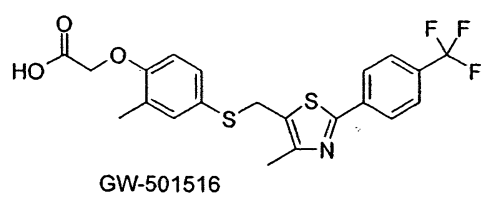
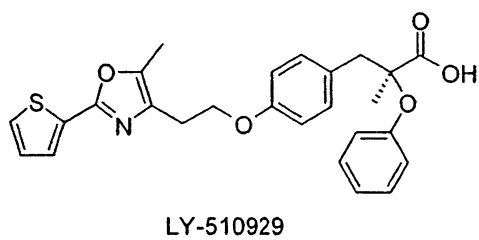
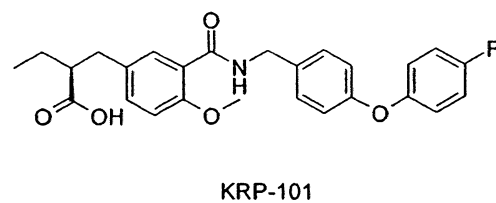
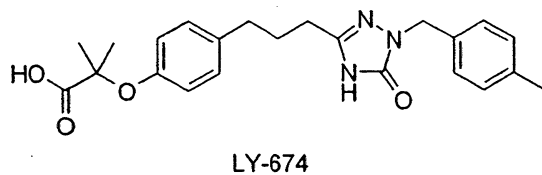
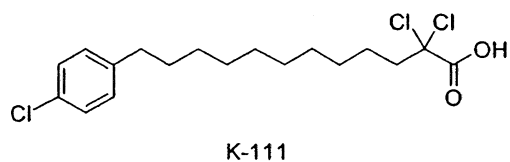
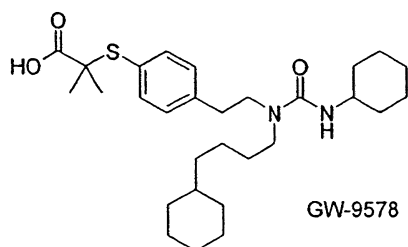
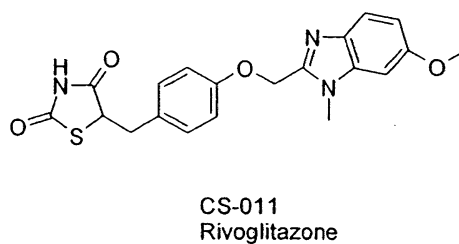
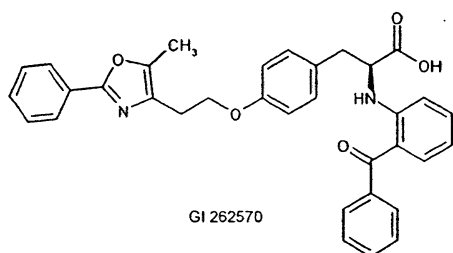
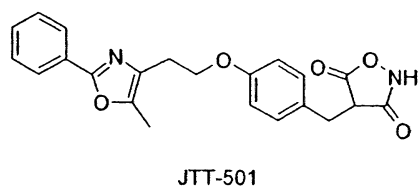
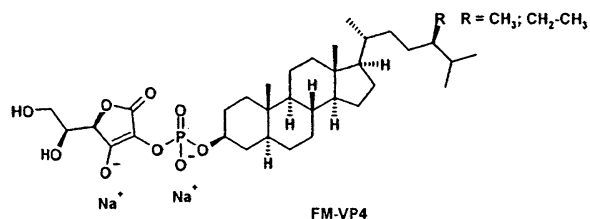
WO2002053140 中者。

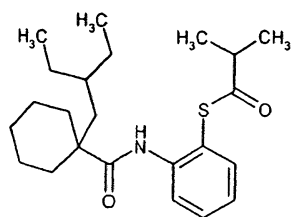
本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以 MOA (E-beta-甲氧基丙烯酸酯)，例如，色格林(segeline)，或如被揭露於 WO2002053140 中者。

5 本發明的一具體實施例中，式 I 的化合物係被併用以抗血栓的活性成分類，例如，氯吡格雷(clopidrogel)。

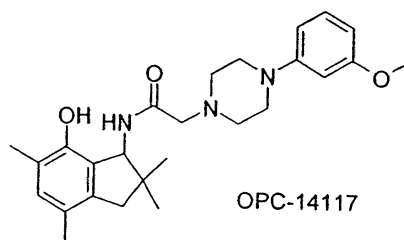
可理解的，根據本發明的化合物與上述的一或多種的化合物以及選擇地一或多種其他的配藥學地活性物質之各種適當的組合，均係本發明涵蓋的範圍。

10 就上面提及者，一些產物代碼之化學式如下：

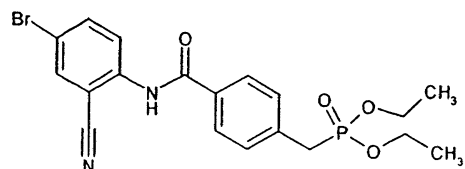




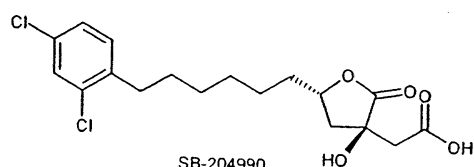
JTT-705



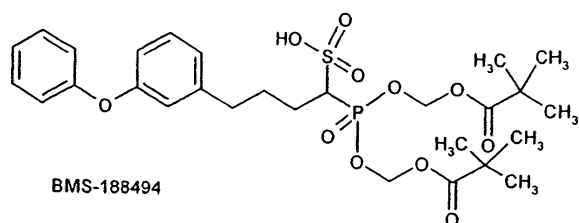
OPC-14117



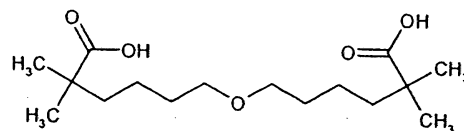
NO-1886



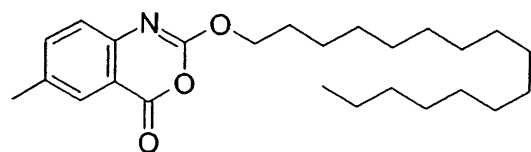
SB-204990



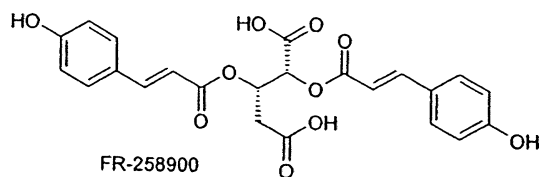
BMS-188494



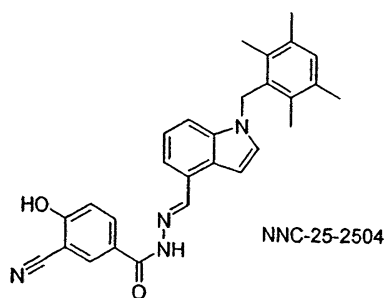
CI-1027



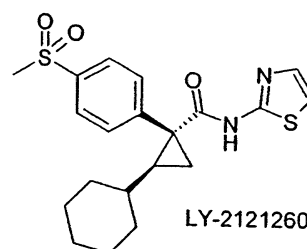
ATL-962



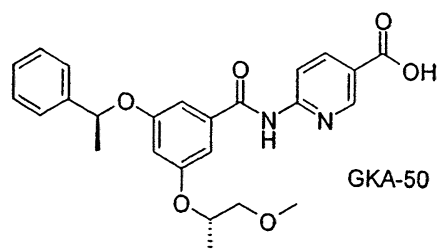
FR-258900



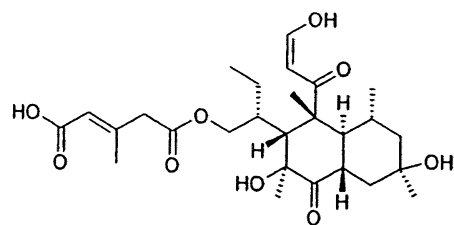
NNC-25-2504



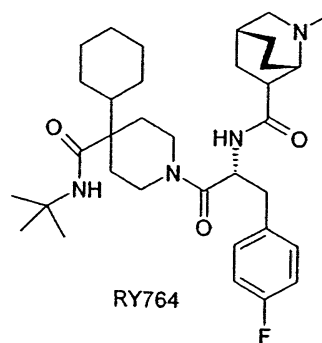
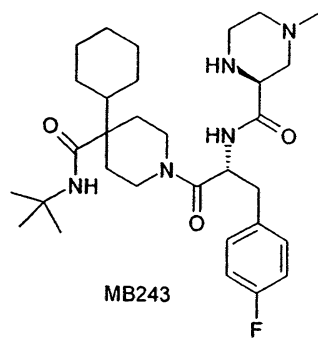
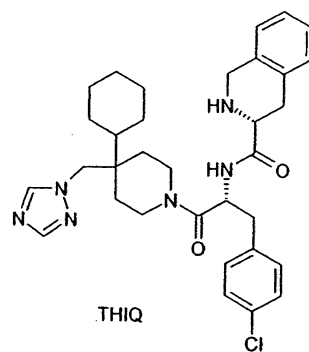
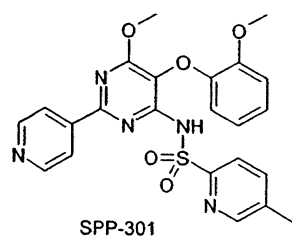
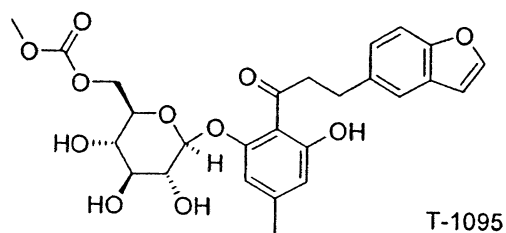
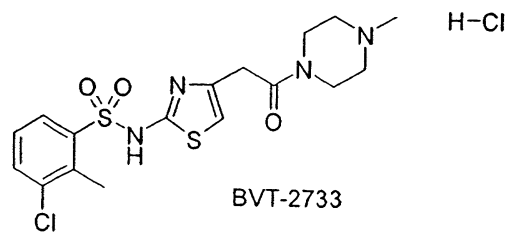
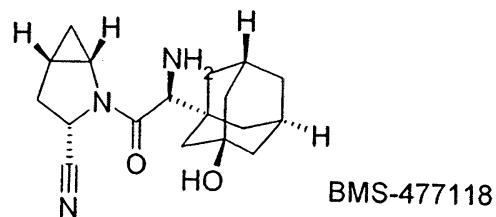
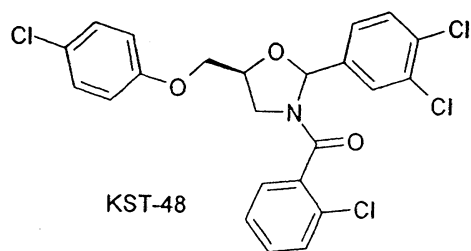
LY-2121260

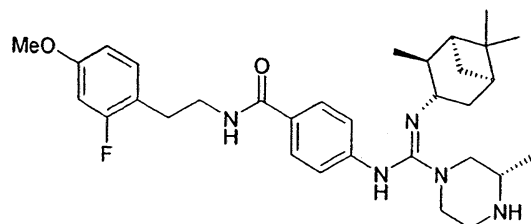


GKA-50

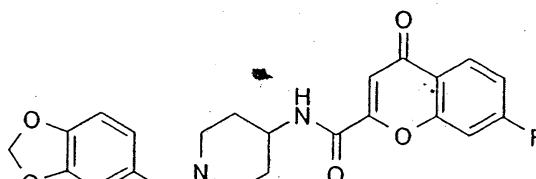


FR-225654

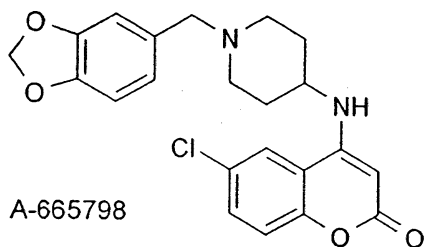




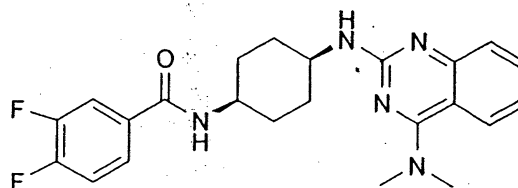
CHIR-785



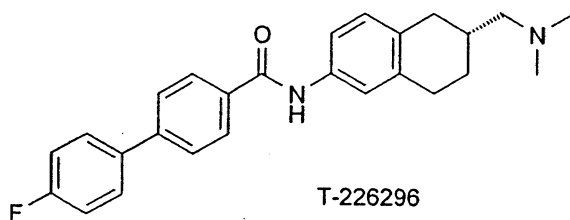
A-761



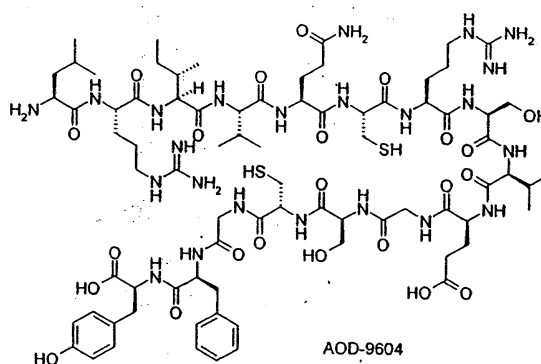
A-665798



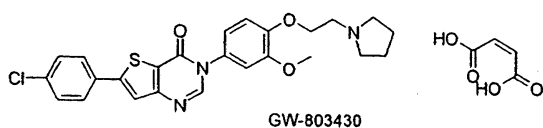
ATC-0175



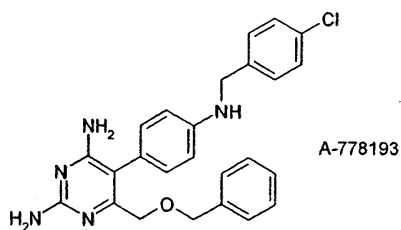
T-226296



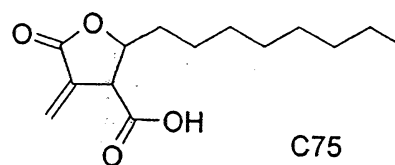
AOD-9604



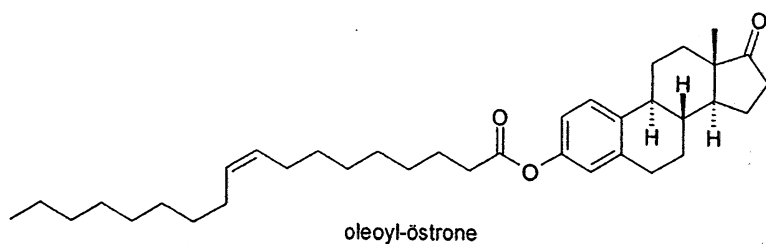
GW-803430



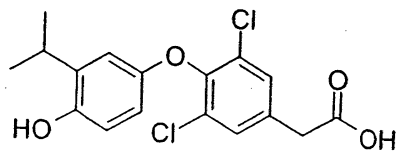
A-778193



C75



oleoyl-östrone



KB-2115

5 【實施方式】

化合物的活性依下述方法被測試：

在細胞的PPARalpha分析中測定PPAR興奮劑類之EC50值
原理

結合至人類 PPARalpha 並以興奮劑的方式活化它的
物質之潛力的分析，係使用一種已穩定地被轉移感染之
HEK 細胞系 (HEK=人類胚胎腎)，其在這兒被當作
PPARalpha 通訊細胞系，其含有兩種基因的元素：蟲螢光
素酶(luciferase)通訊元素(pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo)與一種
PPARalpha 融合蛋白質 (GR-GAL4- 人類
PPARalpha-LBD)，其視 PPARalpha 配體而介導蟲螢光素
酶通訊元素的表現；此穩定地及結構地被表現的融合蛋白
質 GR-GAL4-人類 PPARalpha-LBD，在 PPARalpha 通訊細
胞系的細胞核內，經由 GAL4 蛋白質部分，結合至已穩定
地被整合於細胞系的基因體中的蟲螢光素酶通訊元素的
GAL4 DNA 結合的主題(binding motifs) 5'-上游，如果以剔
除脂肪酸之胎兒牛血清(cs-FCS)用於分析時，在未加入
PPARalpha 配體時，蟲螢光素酶通訊基因僅有少量表現；
PPARalpha 配體結合並活化 PPARalpha 融合蛋白質並因此
刺激蟲螢光素酶通訊基因的表現，所形成的蟲螢光素酶可

利用適當的受質藉由化學冷光法(化學發光)偵測。

PPARalpha通訊細胞系的建構

PPARalpha 通訊細胞系依兩階段製備，首先，建構蟲螢光素酶通訊元素並穩定地被轉移感染進入 HEK 細胞，為進行此步驟，將酵母轉錄因子 GAL4 的五個結合位置(登錄號為 #AF265724)經無性繁殖進入 68 bp-長最小的 MMTV 起動子(登錄號為 #V01175)之 5'-上游，此最小的 MMTV 起動子部分含有一個 CCAAT 盒與一個 TATA 元素以便能被 RNA 聚合酶 II 有效轉錄，GAL4-MMTV 結構物的無性繁殖與序列化，使用類似於 Sambrook J. et. al. 揭露的方法進行 (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)，再將完全的 *Photinus pyralis* 基因(登錄號 # M15077)無性繁殖至 GAL4-MMTV 元素之 3'-下游，序列化後，包含五個 GAL4 結合位置、MMTV 啟動子與蟲螢光素酶基因之蟲螢光素酶通訊元素被再克隆(subcloned)進入質粒，其賦予 zeocin 抗性以便取得質粒 pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo; 此載體被轉殖感染進入 HEK 細胞，係根據 Ausubel, F.M. et al. 之方法 (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995)，然後使用含 zeocin 的培養基(0.5 毫克/毫升)以便選用適當的，顯現極低的基本的蟲螢光素酶基因表現的細胞繁殖系。

在第二階段中，PPARalpha 融合蛋白質(GR-GAL4-人

類 PPARalpha-LBD)被引入至所述的穩定之細胞繁殖系，
為進行此步驟，首先將編碼糖皮質酮(glucocorticoid)受體
的 N-端 76 個胺基酸之 cDNA(登錄號 # P04150)連結至編
碼酵母轉錄因子 GAL4 的胺基酸 1-147 之 cDNA 段落(登錄
5 號 #P04386)，人類 PPARalpha 受體的配體-結合區域之
cDNA(胺基酸 S167-Y468；登錄號 #S74349)被克隆於此
GR-GAL4 結構體之 3'-端，以這種方式製備得之融合的結
● 構 (GR-GAL4- 人類 PPARalpha-LBD) 被接種進入質粒
pcDNA3 (Invitrogen)，以便藉由巨細胞病毒
10 (cytomegalovirus)啟動子進行結構的表現，此質粒被以一
種限制內切酶(restriction endonuclease)線型化並穩定地被
轉殖感染進入前述的含有蟲螢光素酶通訊元素之細胞
系，將含有蟲螢光素酶通訊元素與結構地表現 PPARalpha
融合蛋白質 (GR-GAL4- 人類 PPARalpha-LBD) 之完成的
15 PPARalpha 通訊細胞系分離，係利用 zeocin (0.5 毫克/毫升)
● 與 G418(0.5 毫克/毫升)進行選擇。

分析過程

以 3 天的分析法測定 PPARalpha 興奮劑的活性，方法
20 如下：

第一天

將 PPARalpha 通訊細胞系在 DMEM 培養基 (#
41965-039, Invitrogen)中培育至 80%匯合度，培養基中混
合有下列添加物：10% cs-FCS (胎兒牛血清；#SH-30068.03,

Hyclone), 0.5 毫克/毫升的 zeocin (#R250-01, Invitrogen), 0.5 毫克/毫升的 G418 (#10131-027, Invitrogen), 1% 的青黴素-鏈黴素溶液(#15140-122, Invitrogen)與 2 mM 的 L-谷胺醯胺(#25030-024, Invitrogen), 此培養被置於標準的細胞培養瓶(# 353112, Becton Dickinson)內, 在 37°C、5%二氧化碳存在下之細胞培養箱中進行, 80%-匯合的細胞經 15 毫升 PBS(#14190-094, Invitrogen)洗滌後, 加入 3 毫升的胰蛋白酶溶液(#25300-054, Invitrogen), 在 37°C 下經 2 分鐘, 置入於 5 毫升上述的 DMEM 培養基內, 在細胞計數器上計數, 經稀釋至 500 000 細胞/毫升後, 取 35 000 細胞播種入具透明塑膠底部之 96 槽微滴定板(#3610, Corning Costar)中之各槽內, 將板子培育於 37°C 下, 含 5% 二氧化碳之細胞培養箱中, 經 24 小時。

第二天

將欲被試驗的 PPARalpha 興奮劑溶解入 DMSO, 濃度為 10 mM, 此儲備液被稀釋於 DMEM 培養基(#41965-039, Invitrogen), 其中混合有 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM 的 L-谷胺醯胺(#25030-024, Invitrogen)與前述的抗生素(zeocin、G418、青黴素與鏈黴素)。

試驗的物質以範圍自 10 μ M 至 100 pM 之 11 種不同濃度被測試, 較有潛力的化合物之試驗濃度範圍為自 1 μ M 至 10 pM 的濃度或介於 100 nM 與 1 pM 間。

在第一天被播種的 PPARalpha 通訊細胞系之培養基經吸氣完全抽除, 立即加入經稀釋於培養基之試驗物質至

細胞上，稀釋及添加物質係以機械操作(Beckman FX)，被稀釋於培養基中之試驗物質的最後體積為在 96 槽微滴定板中每槽 100 微升；在分析液中之 DMSO 濃度應少於 0.1% v/v，以避免造成溶劑的細胞毒性影響。

5 各板子被載入標準的 PPARalpha 興奮劑，其同樣地被稀釋成 11 種不同濃度，以證明各個別板子的分析之功能，此分析板子被培育於 37°C 下，含 5%二氧化碳之細胞培養箱中，經 24 小時。

第三天

10 PPARalpha 通訊細胞經試驗物質處理後，自培養箱中取出，吸除培養基，在 96 槽微滴定板中之每槽置入 50 微升的 Bright Glo 試劑(得自 Promega)，在室溫下、黑暗中培養 10 分鐘後將細胞溶解後，微滴定板被置於冷光儀(Trilux from Wallac)中測定，對微滴定板之每槽測定的時間為 1 秒鐘。

評估

將得自冷光儀之粗數據轉移至 Microsoft Excel 檔案，劑量-效果繪圖與 PPAR 興奮劑類的 EC50 值，使用製造商(IDBS)特別指定的 XL.Fit 程式計算。

在細胞的PPARdelta分析中測定PPAR興奮劑類之EC50值
原理

結合至人類 PPARdelta 並以興奮劑的方式活化它的物

質之潛力的分析，係使用一種已穩定地被轉移感染之 HEK 細胞系 (HEK=人類胚胎腎)，其在這兒被當作 PPARdelta 通訊細胞系，以類似於上述用於分析 PPARalpha 的方法，此 PPARdelta 通訊細胞系也含有兩種基因元素，一種蟲螢光素酶通訊元素 (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) 與一種 PPARdelta 融合蛋白質 (GR-GAL4-人類 PPARalpha-LBD)，其視 PPARdelta 配體而介導蟲螢光素酶通訊元素的表現；此穩定地及結構地被表現的融合蛋白質 GR-GAL4-人類 PPARdelta-LBD，在 PPARdelta 通訊細胞系的細胞核內，經由 GAL4 蛋白質部分，結合至已穩定地被整合於細胞系的基因體中的蟲螢光素酶通訊元素的 GAL4 DNA 結合的主題(binding motifs) 5'-上游，如果以剔除脂肪酸之胎兒牛血清(cs-FCS)用於分析時，在未加入 PPARdelta 配體時，蟲螢光素酶通訊基因僅有少量表現；PPARdelta 配體結合並活化 PPARdelta 融合蛋白質並因此刺激蟲螢光素酶通訊基因的表現，所形成的蟲螢光素酶可利用適當的受質藉由化學冷光法(化學發光)偵測。

PPARdelta通訊細胞系的建構

穩定的 PPARdelta 通訊細胞系的產生係根據以蟲螢光素酶通訊元素穩定地轉移感染的 HEK 細胞系，此步驟已被描述於上一段的”PPARalpha 通訊細胞系之建構“中，在第二步驟中，PPARdelta 融合蛋白質 (GR-GAL4-人類 PPARdelta-LBD)被穩定地引入至此細胞繁殖系內，為進行

此步驟，首先將編碼糖皮質酮(glucocorticoid)受體的 N-端 76 個胺基酸之 cDNA(登錄號 #P04150)被連結至編碼酵母轉錄因子 GAL4 的胺基酸 1-147 之 cDNA 段落(登錄號 #P04386)，人類 PPARdelta 受體的配體-結合區域之 cDNA(胺基酸 S167-Y468；登錄號 #S74349)被克隆於此 GR-GAL4 結構體之 3'-端，以這種方式製備得之融合的結構 (GR-GAL4-人類 PPARdelta-LBD)被再克隆進入質粒 pcDNA3(Invitrogen)，以便藉由巨細胞病毒 (cytomegalovirus)啟動子進行結構的表現，此質粒被以一種限制內切酶(restriction endonuclease)線型化並穩定地被轉殖感染進入前述的含有蟲螢光素酶通訊元素之細胞系，將含有蟲螢光素酶通訊元素與結構地表現 PPARdelta 融合蛋白質 (GR-GAL4-人類 PPARdelta-LBD)之產生的 PPARdelta 通訊細胞系分離，係利用 zeocin (0.5 毫克/毫升)與 G418(0.5 毫克/毫升)進行選擇。

分析過程及評估

PPARdelta 興奮劑的活性測定，係於 3-天分析中，除了係使用 PPARdelta 通訊細胞系及專性的 PPARdelta 興奮劑作為標準以對照試驗的效力外，以完全相同於已述的用於評估 PPARalpha 通訊細胞系的方法進行。

PPARdelta EC50 值的範圍在自 5 nM 至 >10 μ M 者，供描述於此應用中實例 1 至 59 的 PPAR 興奮劑類之測定，本發明式 I 之化合物活化 PPARdelta 受體。

在細胞的PPARgamma分析中測試PPAR興奮劑之EC50值原理

應用暫時的轉移感染系統以測定 PPAR 興奮劑類的細胞之 PPARgamma 活性，其係基於使用蟲螢光素酶 (luciferase) 通訊質粒 (pGL3basic-5xGAL4-TK) 與一種 PPARgamma 表現質粒 (pcDNA3-GAL4-人類 PPARgammaLBD)，兩種質粒被暫時地轉移感染至人類胚胎腎臟細胞(HEK 細胞)，然後在這些細胞表現融合蛋白質 GAL4-人類 PPARgammaLBD，其結合至通訊質粒的 GAL4 結合位置，在 PPARgamma-活化的配體存在下，此經活化的融合蛋白質 GAL4-人類 PPARgammaLBD 誘發蟲螢光素酶通訊基因的表現，其可在添加蟲螢光素酶受質後，經偵測形成的化學冷光訊號而知，至於與得自穩定地轉移感染的 PPARalpha 通訊細胞系之差別在於，在細胞的 PPARgamma 分析中，兩組分(蟲螢光素酶通訊質粒與 PPARgamma 表現質粒)為暫時地轉殖感染進入 HEK 細胞，乃因 PPARgamma 融合蛋白質的穩定的且永久的表現，對細胞是有毒性的。

質粒的建構

蟲螢光素酶通訊質粒 pGL3basic-5xGAL4-TK 係使用得自 Promega 的載體 pGL3basic，此通訊質粒的製備係藉由無性繁殖酵母轉錄因子 GAL4 的五個結合位置(各結合位置具有序列為 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3')，一

起與一個 160 bp-長的胸苷激酶(thymidine kinase)啟動子
段落(基因庫登錄號 #AF027128) 5'-上游，進入
pGL3basic，胸苷激酶啟動子的 3'-下游係得自 *Photinus
pyralis* 之完全的蟲螢光素酶基因(基因庫登錄號
5 #M15077)，其已為所用的質粒 pGL3basic 的組成分；質粒
pGL3basic-5xGAL4-TK 的無性繁殖與序列化係利用類似
於 Sambrook J. *et. al.* 揭露的方法進行(Molecular cloning,
Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)。

PPARgamma 表現質粒 pcDNA3-GAL4-人類
10 PPARgammaLBD 之製備方法為：首先將供酵母轉錄因子
GAL4 的胺基酸 1-147 編碼的 cDNA(基因庫登錄號
#P04386)無性繁殖進入巨細胞病毒(cytomegalovirus)啟動
子之質粒 pcDNA3(得自 Invitrogen) 3'-下游，接著，無性
繁殖入 GAL4 DNA 結合區域的人類 PPARgamma 受體(胺
15 基酸 1152-Y475；登錄號#g1480099) 3'-下游的配體-結合
的區域(LBD)之 cDNA；PPARgamma 表現質粒
pcDNA3-GAL4-人類 PPARgammaLBD 的無性繁殖與序列
化，再以類似於 Sambrook J. *et. al.* 描述的方法進行
(Molecular cloning. Cold Spring Harbor Laboratory Press,
20 1989)；除了蟲螢光素酶通訊子質粒
pGL3basic-5xGAL4-TK 與 PPARgamma 表現質粒
pcDNA3-GAL4-人類 PPARgammaLBD，也被使用於供細
胞的 PPARgamma 分析者為參考質粒 pRL-CMV(得自
Promega)與得自 Stratagene 之質粒 pBluescript SK(+)，所

有四種質粒的製備係使用得自 Qiagen 之質粒製備套組，其保證在轉移感染進入 HEK 細胞前，具有最小內毒素含量之質粒品質。

5 分析程序

PPARgamma 興奮劑的活性係以下述的 4-天的分析程序進行，在轉移感染之前，HEK 細胞被培養於 DMEM 培養基中 (#41965-039, Invitrogen)，其中混有下述添加物：10% FCS (#16000-044, Invitrogen)，1% 的青黴素-鏈黴素溶液 (#15140-122, Invitrogen) 與 2 mM 的 L-谷胺醯胺 (#25030-024, Invitrogen)。

第一天

首先，製備溶液 A，一種轉移感染混合物，其除了前述的 DMEM 培養基外，含有所有先前描述的四種質粒，就供一次分析之每一 96-槽微滴定板之下述量物質，補充入達 3 毫升的溶液 A：2622 微升不含抗生素及血清的 DMEM (#41965-039, Invitrogen)，100 微升的參考質粒 pRL-CMV (1 奈克/微升)，100 微升的蟲螢光素酶通訊質粒 pGL3basic-5xGAL4-TK (10 奈克/微升)，100 微升的 PPARgamma 表現質粒 pcDNA3-GAL4-人類 PPARgammaLBD (100 奈克/微升) 與 78 微升的質粒 pBluescript SK(+) (500 奈克/微升)，然後製備 2 毫升的溶液 B，係將 1.9 毫升的 DMEM (#41965-039, Invitrogen) 與 100 微升的 PolyFect 轉移感染試劑 (得自 Qiagen) 混合，供

各 96-槽微滴定板使用，接著，將 3 毫升的溶液 A 與 2 毫升的溶液 B 混合，製得 5 毫升的溶液 C，經吸管多次抽吸充分混合，置於室溫下培育 10 分鐘。

在容量為 175 cm^2 的細胞培養瓶中已有 80%-匯流的 HEK 細胞，經 15 毫升的 PBS(#14190-094, Invitrogen)洗滌一遍後，加入 3 毫升的胰蛋白酶溶液(#25300-054, Invitrogen)，在 37°C 下處理 2 分鐘，再將細胞置於 15 毫升的 DMEM(#41965-039, Invitrogen)，其中混有 10%的 FCS(# 16000-044, Invitrogen)，1%的青黴素-鏈黴素溶液(#15140-122, Invitrogen)與 2 mM 的 L-谷胺醯胺(#25030-024, Invitrogen)，在細胞計數器內將細胞懸浮液計數後，將懸浮液稀釋至 250 000 細胞/毫升之濃度，取 15 毫升的此種細胞懸浮液與 5 毫升的溶液 C 混合供一微滴定板使用，在具有透明塑膠底部之 96-槽微滴定板(#3610, Coming Costar)之每一槽種入 200 微升的懸浮液，將板子培育於 37°C 下，含 5%二氧化碳之細胞培養箱中，經 24 小時。

第二天

將欲被試驗的 PPAR 興奮劑類溶解入 DMSO，濃度為 10 mM，此儲備液被稀釋於 DMEM(# 41965-039, Invitrogen)，其中混合有 2%的 Ultroser(#12039-012, Biosepra)，1%的青黴素-鏈黴素溶液(#15140-122, Invitrogen)與 2 mM 的 L-谷胺醯胺(#25030-024, Invitrogen)；試驗的物質以範圍自 10 μM 至 100 pM 之 11

種不同濃度被測試，較具潛力的化合物以範圍自 1 μ M 至 10 pM 的濃度被測試。

在第一天被轉移感染及播種的 HEK 細胞之培養基經吸氣完全抽除，立即加入經稀釋於培養基之試驗物質至細胞上，物質之稀釋及添加係以機械操作(Beckman FX)，被稀釋於培養基中之試驗物質的最後體積為在 96 槽微滴定板中每槽 100 微升；各板子被載入標準的 PPARgamma 興奮劑，其同樣被稀釋成 11 種不同濃度，以證明各個別板子的分析之功能，此分析板子被培育於 37°C 下，含 5%二氧化碳之細胞培養箱中。

第四天

經吸除培養基後，根據製造商之指示，對各槽加入 50 微升的 Dual-GloTM 試劑(Dual-GLoTM 蟲螢光素酶分析系統；Promega)以便溶解細胞並提供受質給形成於細胞中之螢火蟲螢光素酶(*Photinus pyralis*)作用，在室溫、黑暗中培育 10 分鐘後，在測定儀器中測量螢火蟲之蟲螢光素酶-介導的化學發光(每槽之測量時間為 1 秒鐘；Trilux from Wallac)，然後對每槽置入 50 微升的 Dual-GoTM Stop & Glo 試劑(Dual-GloTM 蟲螢光素酶分析系統；Promega)，中止螢火蟲的蟲螢光素酶之活性並提供受質給參考質粒 pRL-CMV 表現的 Renilla 蟲螢光素酶，在室溫下、黑暗中再培養 10 分鐘後，於測量儀器中再對微滴定板之每槽測定 1 秒鐘受 Renilla 蟲螢光素酶介導的化學發光。

評估

將得自冷光儀之粗數據轉移至 Microsoft Excel 檔案，對每槽測定螢火蟲/Renilla 蟲螢光素酶活性比例，此劑量-效果繪圖與 PPAR 興奮劑類的 EC50 值，使用製造商 (IDBS) 特別指定的 XL.Fit 程式由比例值計算而得。

PPARgamma EC50 值的範圍在自 90 nM 至 >10 μM 者，供描述於此應用中實例 1 至 59 的 PPAR 興奮劑類之測定，本發明式 I 之化合物活化 PPARgamma 受體。

下面表 I 中的實例，用於說明本發明，非指本發明僅限於此。

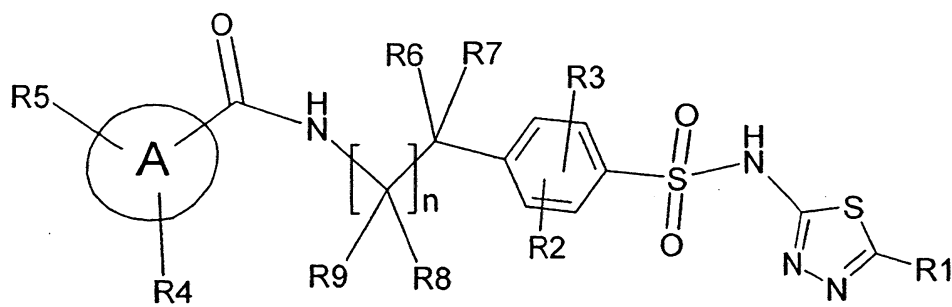
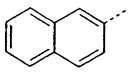
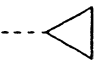
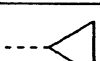


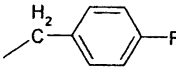
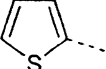
表 I
其中 R3，R7，R8，R9 = H，
且點線代表附接至鹽胺之點。

Ex.	R1	n	R2	A	R4	R5	R6	R7
1	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH3	4-CF3	H	H
2	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH3	5-C(CH3)3	H	H
3	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH3	4-CH3	H	H
4	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH3	4-OCH3	H	H
5	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH3	6-OCH3	H	H

Ex.	R1	n	R2	A	R4	R5	R6	R7
6	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	5-OCF ₃	H	H
7	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	H	H	H
8	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	4-Cl	H	H
9	-CH(CH ₃) ₂	1	H		3-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H
10	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	5-CF ₃	H	H
11	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	5-CH ₃	H	H
12	-CH(CH ₃) ₂	1	H		3-CH ₃	5-CH ₃	H	H
13	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-CH ₃	6-CH ₃	H	H
14	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₃	4-OCF ₃	H	H
15	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	H
16	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	H
17	-CH(CH ₃) ₂	0	H		2-OCH ₃	5-CH ₃	H	H
18	-CH(CH ₃) ₂	0	H		3-CH ₃	5-CH ₃	H	H
19	-CH(CH ₃) ₂	0	H		2-CH ₃	6-CH ₃	H	H
20	-CH(CH ₃) ₂	1	H		4-OCH ₃	H	H	H
21	-CH(CH ₃) ₂	1	H		3-Cl	H	H	H
22	-CH(CH ₃) ₂	1	H		4-CN	H	H	H

Ex.	R1	n	R2	A	R4	R5	R6	R7
23	-CH(CH ₃) ₂	0	H		4-CN	H	H	H
24	-CH(CH ₃) ₂	0	H		4-CF ₃	H	H	H
25	-CH(CH ₃) ₂	0	H		4-OCH ₃	H	H	H
26	-CH(CH ₃) ₂	0	H		3-Cl	H	H	H
27		1	H		2-OCH ₃	5-Cl	H	H
28	-C(CH ₃) ₃	1	H		2-OCH ₃	5-Cl	H	H
29	-CF ₃	1	H		2-OCH ₃	5-Cl	H	H
30		1	H		2-OCH ₃	5-Cl	H	H
31		1	H		2-Cl	5-Cl	H	H
32		1	H		2-CH ₃	5-Cl	H	H
33	-CF ₃	1	H		2-Cl	5-Cl	H	H
34	-CF ₃	1	H		2-CH ₃	5-Cl	H	H
35	-C(CH ₃) ₃	1	H		2-Cl	5-Cl	H	H
36	-C(CH ₃) ₃	1	H		2-CH ₃	5-Cl	H	H
37		1	H		2-Cl	5-Cl	H	H
38		1	H		2-CH ₃	5-Cl	H	H
39	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-Cl	5-Cl	H	H

Ex.	R1	n	R2	A	R4	R5	R6	R7
40	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-CH ₃	5-Cl	H	H
41	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH(CH ₃) ₂	4-CF ₃	H	H
42	-CF ₃	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	H
43	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₃ (外消旋物)	H
43a	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₃ 鏡像物-1	H
43b	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₃ 鏡像物-2	H
44	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₂ CH ₃ (外消旋物)	H
44a	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₂ CH ₃ 鏡像物-1	H
44b	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-CH ₂ CH ₃ 鏡像物-2	H
45	-CHF ₂	1	H		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	H
46	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-OCH ₂ CF ₃	4-CF ₃	H	H
47	-CH(CH ₃) ₂	1	H		3-Br	5-CH ₃	H	H
48	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-Cl	4-SO ₂ CH ₃	H	H
49	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-Cl	4-Cl	H	H
50	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-F	4-F	H	H
51	-CH(CH ₃) ₂	1	H		2-F	4-CF ₃	H	H

Ex.	R1	n	R2	A	R4	R5	R6	R7
52	-CH(CH3)2	1	H		2-OCF3	H	H	H
53	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH2CH3	4-CF3	CH2CH2OEt	H
54	-CH(CH3)2	1	H		2-CH3	6-CF3	H	H
55	-CHF2	1	H		2-OCH2CH3	4-CF3	H	H
56	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH2CH3	4-CF3		H
57	-CH(CH3)2	1	H		2-OCH2CH3	4-CF3	CH3	CH3
58	-CH(CH3)2	1	H		3-OCH2CH3	5-CF3	H	H
59	-CF3	1	H		2-OCH2CH3	4-CF3	CH3	CH3

一些所述實例之效力被出示於下面表中：

實例	PPARdelta EC50 (μM)	PPARgamma EC50 (μM)
1	0.11	0.38
2	0.44	0.18
5	1.10	1.11
16	0.046	n.d.
24	0.76	1.53
32	3.61	4.87
35	2.80	0.27
43	0.02	0.09

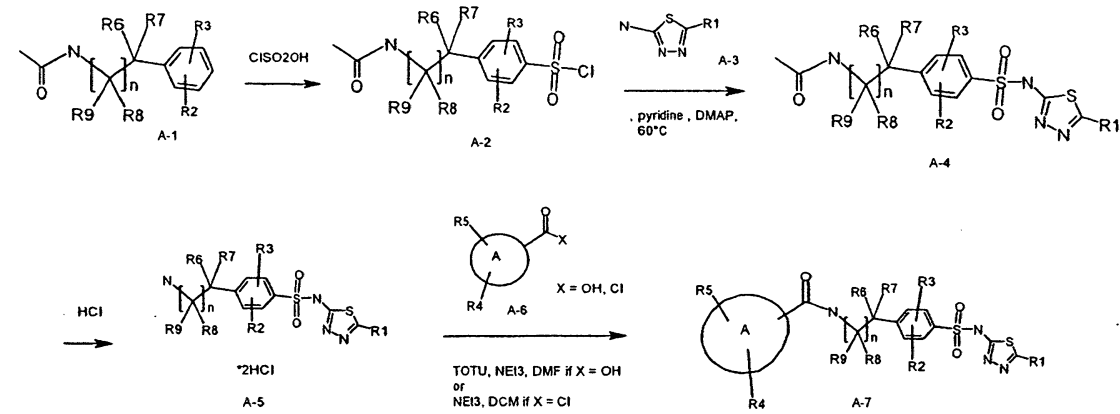
43a	0.04	0.07
43b	0.02	0.07
44a	0.04	0.03
44b	0.01	0.01
47	0.06	1.87

製法

根據本發明的式 I 化合物可根據下述之反應圖表被製備：

製法 A

本製法被用於合成式 A-7 之化合物，其中，A，n，R1，R3，R4，R5，R6，R7 及 R8 如之前的定義。



式 A-1 的乙醯胺，其中，n，R2，R3，R6，R7，R8 及 R9 的定義如前，被與氯磺酸反應，製得式 A-2 之苯磺醯基氯，此式 A-2 之苯磺醯基氯被與式 A-3 之[1,3,4]噻二唑-2-基胺偶合，其中，R1 的定義如前，係在吡啶及催化劑量的 N,N-二甲基胺基吡啶存在下進行，製得式 A-4 之

磺醯基醯胺，置於 2N 鹽酸內迴流後，N-乙醯基被除去，製得呈鹽酸鹽之式 A-5 之胺。

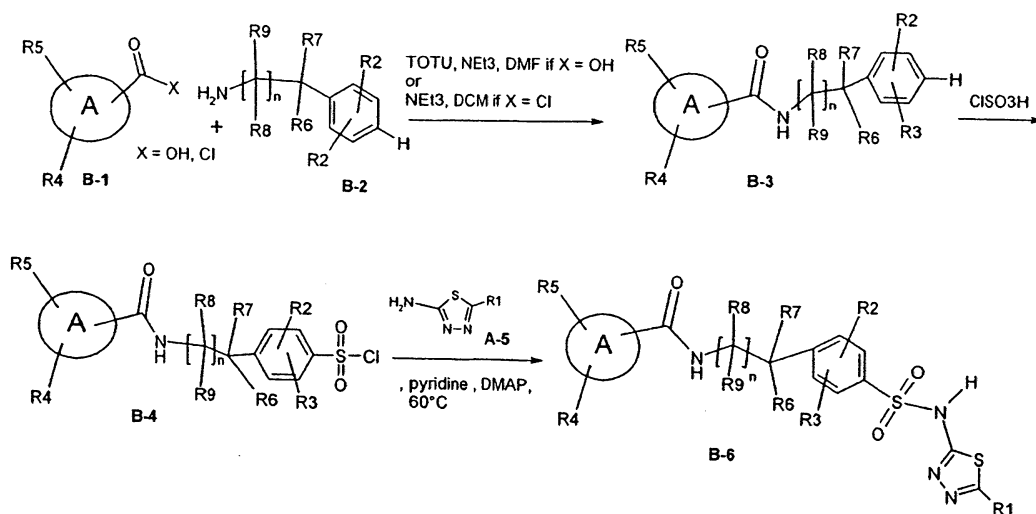
式 A-5 之胺被與式 A-6 之羧酸偶合，其中 $X = OH$ 且，A，R4，R5 的定義如前，使用偶合劑，例如，O-((乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基鏽四氟硼酸鹽，在鹼(例如，三乙基胺)存在下，於像是二甲基甲醯胺的溶劑內反應，製得式 A-7 之化合物，或者，式 A-5 之胺，被與式 A-6 之羧基氯偶合，其中， $X = Cl$ 且 A，R4，R5 之定義同前，係於溶劑(例如，二氯甲烷)內進行，製得式 A-7 之化合物。

實例 1-26 以及 41-59 的化合物係根據製法 A 製備。

其他的化合物可根據類似方法或已知的方法進行。

製法 B

此製法被用於合成式 B-6 之化合物，其中，A，n，R1，R2，R3，R4，R5，R6 及 R7 如已被定義者。



式 B-2 之一種胺，其中， n ， R_2 ， R_3 ， R_6 ， R_7 ， R_8 及 R_9 如已被定義者，被與式 B-1 之羧酸偶合，其中， $X = OH$ 且 A ， R_4 ， R_5 如已被定義者，係與一種偶合劑，例如 O-((乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基)- N,N,N',N' -四甲基四氟硼酸鹽，在鹼(例如，三乙基胺)存在下，於溶劑(例如，二甲基甲醯胺)內進行，製得式 B-3 之化合物，或者，式 B-2 的胺被與式 B-1 的羧基氯偶合，其中 $X = Cl$ 且 A ， R_4 ， R_5 的定義如前，係於溶劑(例如，二氯甲烷)內進行，製得式 B-3 的化合物，式 B-3 的化合物經氯磺酸處理後，製得式 B-4 之苯磺醯基氯，此式 B-4 之苯磺醯基氯被與式 B-5 之[1,3,4]噻二唑-2-基胺偶合，其中 R_1 之定義同前，係在吡啶中，催化劑量的 N,N -二甲基胺基吡啶存在下反應，製得式 B-6 之磺醯基醯胺。

實例 27-40 係根據製法 B 被製備得到。

其他化合物可根據類似方法或藉由已知的製法製備得到。

縮寫字一覽表

Ac	乙醯基
AIBN	2,2'-氮雜雙(2-甲基丙腈)
Bn	苯甲基
BOC	第三-丁基-氧-羰基
iBu	異丁基
tBu	第三-丁基

BuLi	正-丁基鋰
Bz	苯甲醯基
Cy	環己基
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCI	直接化學離子化(MS)
DCM	二氯甲烷
DMAP	N,N-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EE	乙酸乙酯
eq	當量
ESI	電灑-離子化(MS)
FG	釋離基
GC	氣相層析法
Hal	鹵素
HPLC	高效能液相層析法
LC-MS	液相層析及質譜法
Me	甲基
MeCN	乙腈
MS	質譜法
MS 4A	分子篩4Å
MsCl	甲磺醯基氯
MW	微波
NBS	N-溴琥珀醯亞胺

NMR	核磁共振
p	對位
Pd/C	鈀/碳
iPr	異丙基
nPr	正-丙基
Rf	滯留因子(TLC)
tert	三級的
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TOTU	O-((乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基鎘-四氟硼酸鹽

其他的式 I 的化合物可根據已知的方法被製備。

供製備上述的實例之實驗的程序被說明如下：

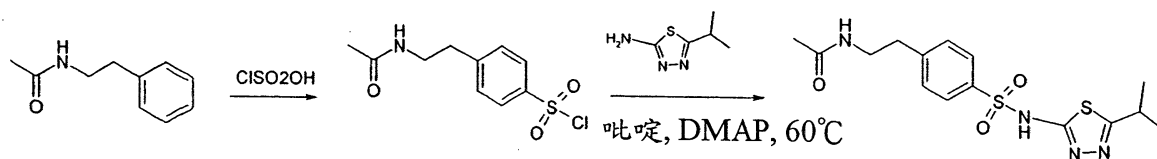
隨後的實例係根據方法 A 被製備：

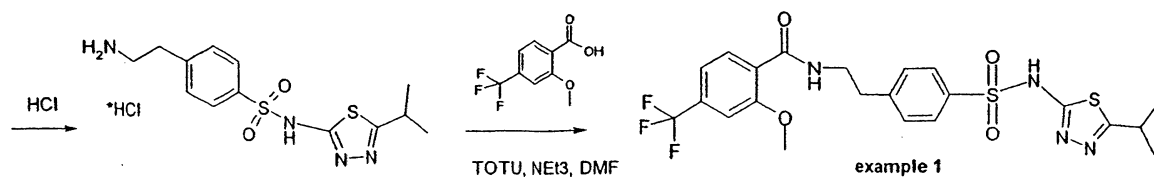
5

實例 1

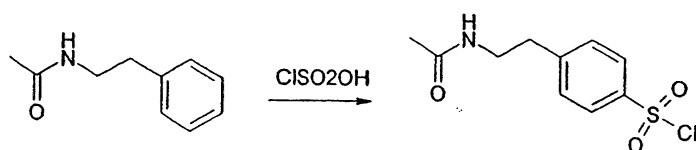
N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

10





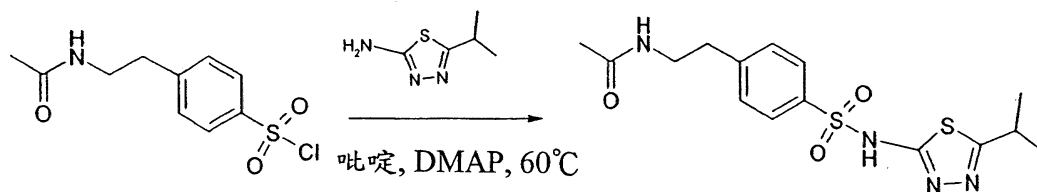
5 4-(2-乙醯基胺基-乙基)-苯磺醯基氯



將 30.6 毫升的氯磺酸一次加入至 25.0 克的 N-苯乙基-乙醯胺內，在室溫下攪拌 1 小時，再加入 100 毫升的二氯甲烷並將反應混合物倒至冰水內，分出有機層，以 50 毫升的鹽水洗滌二遍，再以 MgSO₄ 乾燥，真空下除去溶劑，製得 22.0 克的 4-(2-乙醯基胺基-乙基)-苯磺醯基氯，為白色固體。

15 C₁₀H₁₂ClNO₃S (261.73)，MS(ESI): 262.2 (M+H⁺).

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-乙醯胺

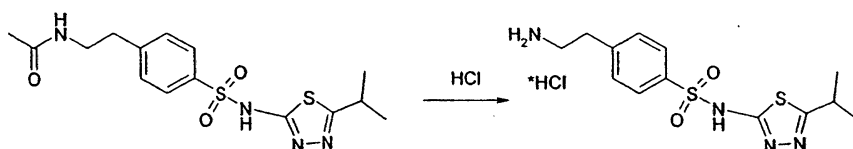


將 22.0 克的 4-(2-乙醯基胺基-乙基)-苯磺醯基氯、12.0 克的 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺及 1.0 克的 4-二

甲基胺基吡啶溶解於 300 毫升的吡啶後，在 60°C 下攪拌 30 分鐘，真空下除去吡啶後，殘留物再與每次 100 毫升的甲苯共同蒸發三遍，殘留物置於矽膠上以層析法純化，以 95:5 之二氯甲烷:甲醇溶離，製得 16.8 克，呈固體之 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺基)-苯基]-乙基}-乙醯胺。

C₁₅H₂₀N₄O₃S₂ (368.48), MS(ESI): 369.0 (M+H⁺), R_f(二氯甲烷:甲醇=10:1) = 0.36。

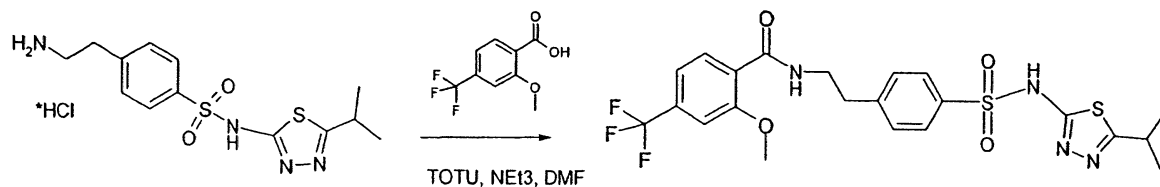
4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽



將 16.8 克的 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺基)-苯基]-乙基}-乙醯胺懸浮於 120 毫升 1N 的鹽酸內，加熱迴流 6 小時，冷卻後的反應混合物被置於真空下濃縮，殘留物置於 300 毫升的乙醇內後，以 MgSO₄ 乾燥，真空下除去乙醇後，製得 21.0 克的 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽，為不定形固體，含鹽之雜質，此物質未再精製下被使用。

C₁₅H₁₇N₄O₂S₂.Cl (362.86), MS(ESI): 327.0 (M+H⁺).

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

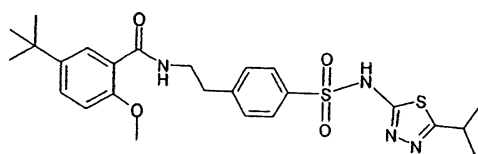


將 6.53 克的 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽溶解於 150 毫升二甲基甲醯胺後，加入 8.54 毫升的 N,N-二異丙基乙基胺，3.6 克的 2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸及 6.44 克的 O-((乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸，在室溫下攪拌過夜，於真空下除去溶劑，所得殘留物藉由 RP-HPLC 被純化，製得 5.0 克的 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺，為白色固體。

C₂₂H₂₃F₃N₄O₄S₂ (528.58)，MS(ESI): 529.1 (M+H⁺).

實例2

5-第三-丁基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

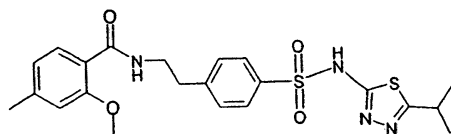


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及 5-第三-丁基-2-甲氧基-苯甲酸，製得 5-第三-丁基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₅H₃₂N₄O₄S₂ (516.69), MS(ESI): 517.2 (M+H⁺).

實例 3

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺

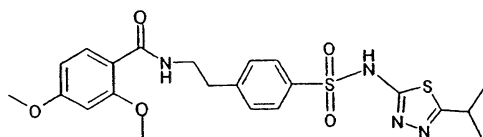


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-(1,3,4)噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及 2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺

C₂₂H₂₆N₄O₄S₂ (474.60), MS(ESI): 475.2 (M+H⁺).

實例 4

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,4-二甲氧基-苯甲醯胺

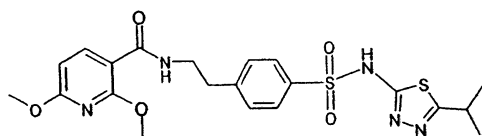


5 根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及 2,4-二甲氧基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,4-二甲氧基-苯甲醯胺。

10 C₂₂H₂₆N₄O₅S₂ (490.60)，MS(ESI): 491.2 (M+H⁺).

實例 5

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,6-二甲氧基-菸鹼醯胺

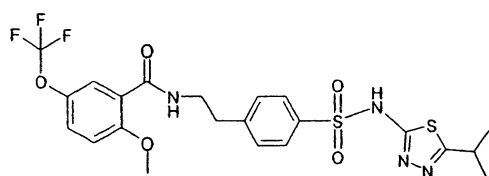


20 根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2,6-二甲氧基-菸鹼酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,6-二甲氧基-菸鹼醯胺。

C₂₁H₂₅N₅O₅S₂ (491.59)，MS(ESI): 492.2 (M+H⁺).

實例 6

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲醯胺

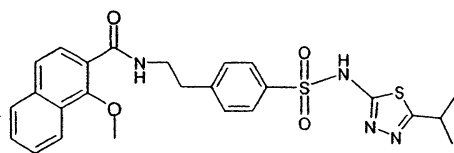


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₃F₃N₄O₅S₂ (544.48), MS(ESI): 545.2 (M+H⁺).

實例 7

1-甲氧基-萘-2-羧酸{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-醯胺



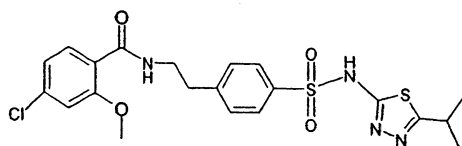
根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 1-甲氧基-萘-2-羧酸，製得 1-甲氧基-萘-2-羧酸

{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺。

C₂₅H₂₆N₄O₄S₂ (510.64), MS(ESI): 511.2 (M+H⁺).

5 實例8

4-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

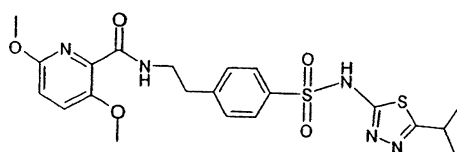


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸，製得 4-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₃ClN₄O₄S₂ (495.02), MS(ESI): 495.2 (M+H⁺).

實例9

3,6-二甲氧基-吡啶-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺

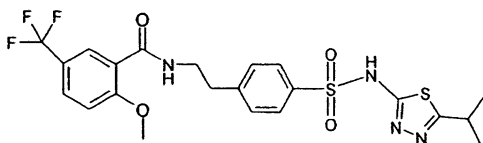


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 3,6-二甲氧基-吡啶-2-羧酸，製得 3,6-二甲氧基-吡啶-2-羧酸{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺。

C₂₁H₂₅N₅O₅S₂ (491.59), MS(ESI): 492.1 (M+H⁺).

實例 10

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲醯胺

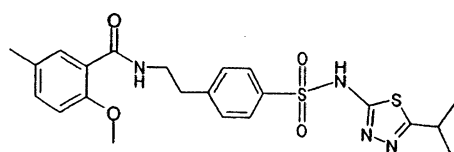


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₃F₃N₄O₄S₂ (528.58), MS(ESI): 529.1 (M+H⁺).

實例 11

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-甲基-苯甲醯胺

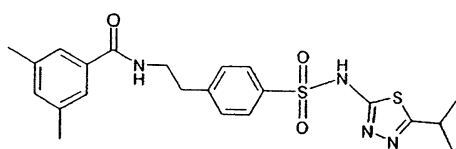


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以
及 2-甲氧基-5-甲基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]
噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-5-甲基-
苯甲醯胺。

C₂₂H₂₆N₄O₄S₂ (474.60), MS(ESI): 475.2 (M+H⁺).

實例 12

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-
乙基}-3,5-二甲基-苯甲醯胺



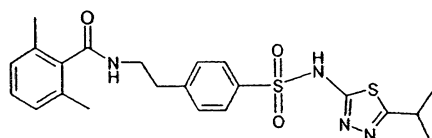
根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以
及 3,5-二甲基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻
二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-3,5-二甲基-苯甲醯
胺。

C₂₂H₂₆N₄O₃S₂ (458.61), MS(ESI): 459.1 (M+H⁺).

實例 13

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-2,6-二甲基-苯甲醯胺

5



10

根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2,6-二甲基-苯甲酸製備得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-2,6-二甲基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₆N₄O₃S₂ (458.61), MS(ESI): 459.1 (M+H⁺).

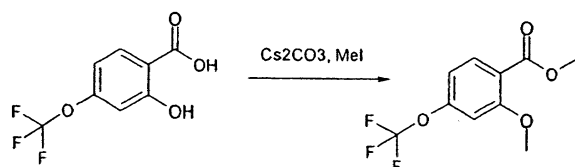
15

實例 14

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基]-乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲醯胺

2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸甲基酯

20

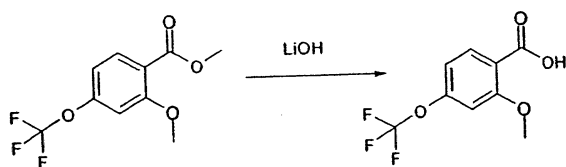


將 1.0 克的 2-羥基-(三氟甲氧基)苯甲酸溶解於 30 毫

升的二甲基甲醯胺，加入 640 毫克的碘甲烷及 4.70 克的碳酸鉍，在室溫下攪拌 3 小時，添加 100 毫升的乙基乙酯將其稀釋，以 30 毫升的水及鹽水洗滌後，經 MgSO_4 乾燥，於真空下除去溶劑，製得 590 毫克的 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸之甲基酯。

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ (250.18), MS(ESI): 251.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

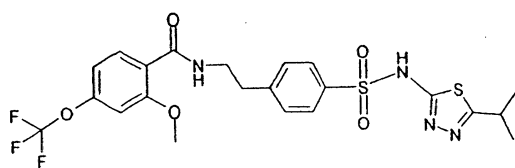
2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸



將 590 毫克的 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸之甲基酯溶解於 30 毫升四氫呋喃及 10 毫升水之混合液內後，加入 367 毫克的氫氧化鋰，在 60°C 下將反應混合物攪拌 2 小時，冷卻下來的反應液經滴入濃鹽酸將其酸化，混合物再以 80 毫升的乙酸乙酯分批萃取三遍，合併有機層，經 MgSO_4 乾燥，於真空下除去溶劑，製得 518 毫克的 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸。

$\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_4$ (236.15), MS(ESI): 237.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

N-{2-(4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基)-乙基}-2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲醯胺

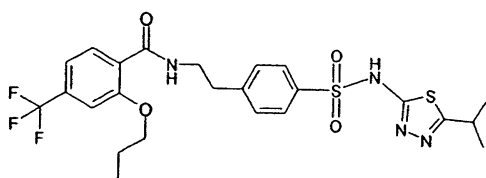


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以
及 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸，製備得 N-{2-[4-(5-異
丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺酰基]-苯基}-乙基}-2-甲氧
基-4-三氟甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₃F₃N₄O₅S₂ (544.48)，MS(ESI): 545.3 (M+H⁺).

實例 15

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺酰基]-苯基}-
乙基}-2-丙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

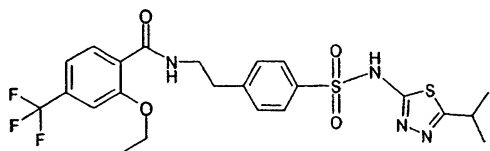


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以
及 2-丙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸(根據實例 14 中描述的方法，
衍生自 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸及 1-碘丙烷)，製備得 N-{2-[4-(5-異
丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺酰基]-苯基}-乙基}-2-丙氧基-4-三
氟甲基-苯甲醯胺。

C₂₄H₂₇F₃N₄O₄S₂ (556.63)，MS(ESI): 557.3 (M+H⁺).

實例 16

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

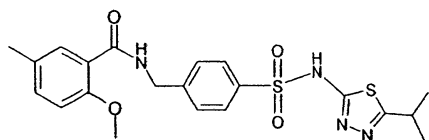


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及 2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸（根據實例 14 中描述的方法，衍生自 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸及碘乙烷），製備得 2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺。

C₂₃H₂₅F₃N₄O₄S₂ (542.60), MS(ESI): 543.3 (M+H⁺).

實例 17

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲醯胺



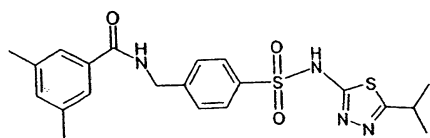
根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽[根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 2-甲氧基-5-甲基-苯甲酸，製備得

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺基)-苯甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₄N₄O₄S₂ (460.58), MS(ESI): 461.1 (M+H⁺).

實例18

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺基)-苯甲基]-3,5-二甲基-苯甲醯胺

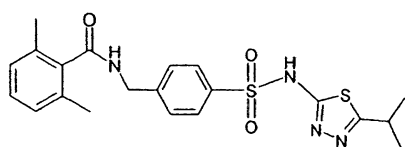


根據描述於實例中之方法，可由 4-氨基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽 [根據實例1中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 3,5-二甲基-苯甲酸，製備得 N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺基)-苯甲基]-3,5-二甲基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₄N₄O₃S₂ (444.58), MS(ESI): 445.1 (M+H⁺).

實例19

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)氨基磺基)-苯甲基]-2,6-二甲基-苯甲醯胺

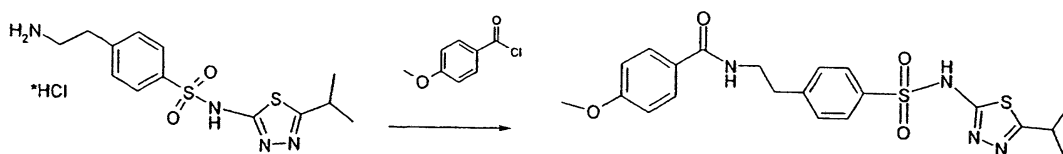


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽 [根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺與 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 2,6-二甲基-苯甲酸，製備得 N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲基]-2,6-二甲基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₄N₄O₃S₂ (444.58), MS(ESI): 445.1 (M+H⁺).

實例 20

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-甲氧基-苯甲醯胺

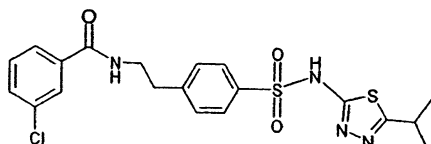


將 21.4 毫克的 4-甲氧基-苯甲醯基氯以及 50 毫克的 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽溶解於 2 毫升的二氯甲烷後，在室溫下攪拌 2 小時，添加 50 毫升的二氯甲烷予以稀釋後，以 30 毫升的水分批洗滌三遍，再經 MgSO₄ 乾燥，於真空下除去溶劑，殘留物經 RP-HPLC 純化，製得 21.4 毫克之 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₄N₄O₄S₂ (460.58), MS(ESI): 461.2 (M+H⁺).

實例21

3-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-
 苯基]-乙基}-苯甲醯胺

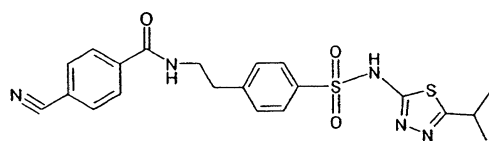


根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
 基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及
 3-氯-苯甲醯基氯，製備得 3-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]
 噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₀H₂₁ClN₄O₃S₂ (465.00), MS(ESI): 465.1 (M+H⁺).

實例22

4-氰基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯
 基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

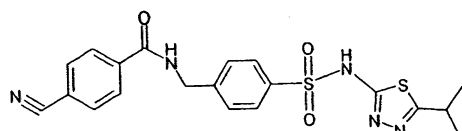


根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙
 基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽及
 4-氰基苯甲醯基氯，製備得 4-氰基-N-{2-[4-(5-異丙基
 -[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₁N₅O₃S₂ (455.56), MS(ESI): 456.1 (M+H⁺).

實例 23

4-氰基-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯
甲基]-苯甲醯胺

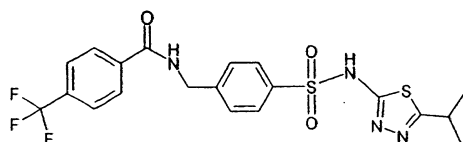


根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽[根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 4-氰基苯甲醯基氯，製得 4-氰基-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯甲基]-苯甲醯胺。

C₂₀H₁₉N₅O₃S₂ (441.53), MS(ESI): 442.1 (M+H⁺).

實例 24

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯甲
基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺



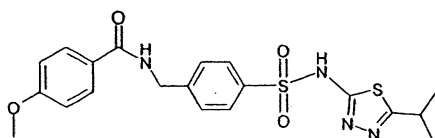
根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽[根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 4-(三氟甲基)苯甲醯基氯，製備得

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯甲基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺。

C₂₀H₁₉F₃N₄O₃S₂ (484.52), MS(ESI): 485.1 (M+H⁺).

5 實例25

N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯甲基]-4-甲氧基-苯甲醯胺

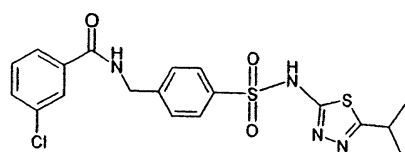


根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽 [根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺] 以及 4-甲氧基-苯甲醯基氯，製備得 N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基甲磺基]-苯甲基]-4-甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₀H₂₂N₄O₄S₂ (446.55), MS(ESI): 447.1 (M+H⁺).

實例26

3-氯-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯甲基]-苯甲醯胺



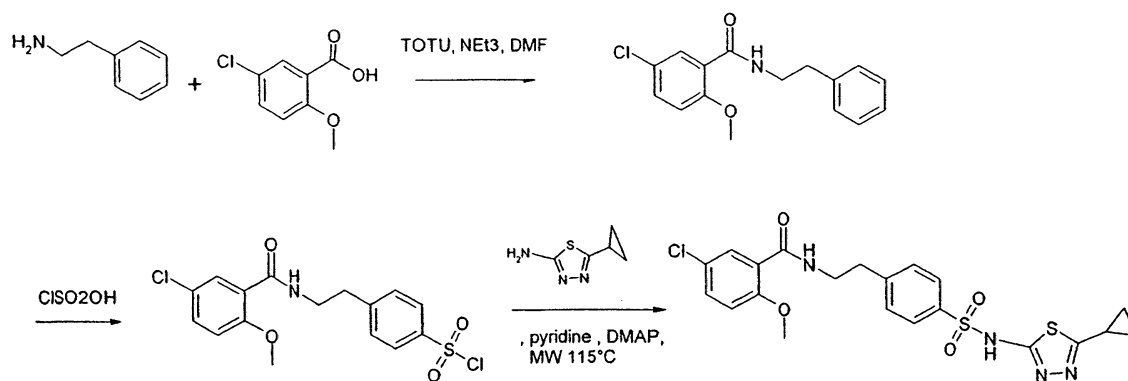
根據描述於實例 20 中之方法，可由 4-胺基甲基-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽[根據實例 1 中描述的方法，衍生自 N-苯甲基乙醯胺及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺]以及 3-氯-苯甲醯基氯，製備得 3-氯-N-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯甲基]-苯甲醯胺。

C₁₉H₁₉ClN₄O₃S₂ (450.97), MS(ESI): 451.1 (M+H⁺).

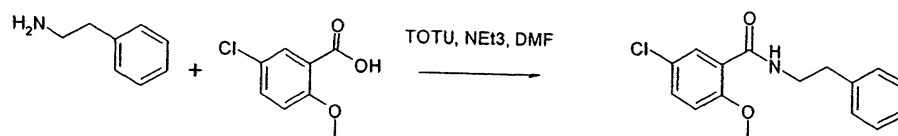
隨後的實例係根據方法 B 被製備：

實例 27

5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺



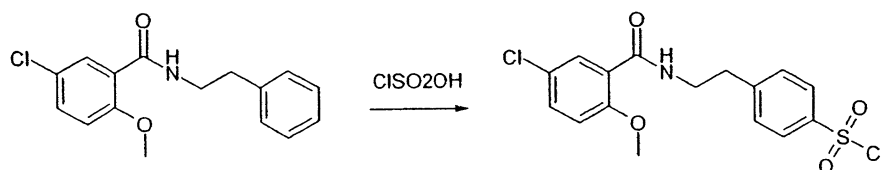
5-氯-2-甲氧基-N-苯乙基-苯甲醯胺



將 3.0 克的苯乙基胺、5.0 克的 5-氯-2-甲氧基-苯甲酸、及 2.72 毫升的三乙基胺溶解於 100 毫升的二甲基甲醯胺後，分批加入 8.80 克的 O-((乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鹽，在室溫下攪拌 3 小時，加入 300 毫升的乙酸乙酯，混合物以 50 毫升飽和的 NaHCO₃ 洗滌三遍及鹽水洗滌，有機層經 MgSO₄ 乾燥，再於真空下除去溶劑，製得 6.5 克的 5-氯-2-甲氧基-N-苯乙基-苯甲醯胺。

C₁₆H₁₆ClNO₂ (289.76), MS(ESI): 290.1 (M+H⁺).

4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯

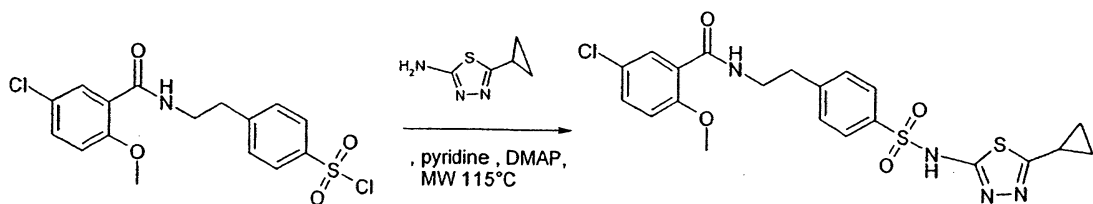


將 4.5 毫升的氯磺酸一次加入至 6.5 克的 5-氯-2-甲氧基-N-苯乙基-苯甲醯胺，在室溫下攪拌 1 小時後，再加入 100 毫升的二氯甲烷，將反應混合物倒入至冰水，分出的有機層經 50 毫升鹽水洗滌後，以 MgSO₄ 乾燥，於真空下除去溶劑，製得 5.53 克的 4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯。

C₁₆H₁₅Cl₂NO₄S (388.27), MS(ESI): 388.3 (M+H⁺).

5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-

苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺



5

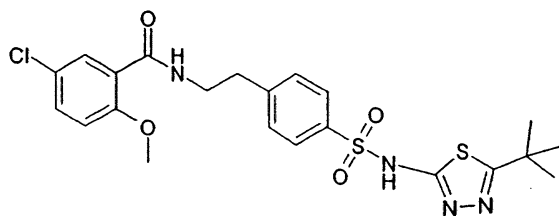
將 1.1 克的 4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯、483 毫克的 5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺與 35.0 毫克的 4-二甲基胺基吡啶溶解於 5 毫升的吡啶，以微波照射、在 115°C 下攪拌 2 小時，真空下除去吡啶，殘留物與各 20 毫升的甲苯一起濃縮三遍，再經 RP-HPLC 純化，製得 590 毫克的 5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺。
C₂₁H₂₁ClN₄O₄S₂ (493.01), MS(ESI): 493.3 (M+H⁺).

10

15

實例 28

N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯甲醯胺



20

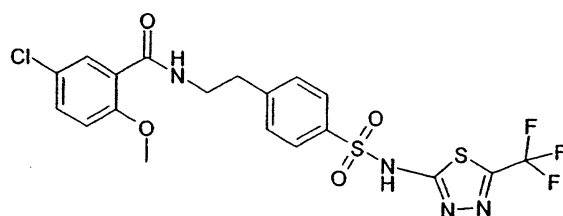
根據描述於實例 27 中之方法，可由 4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯以及 5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製得 N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]

噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₅ClN₄O₄S₂ (509.05), MS(ESI): 509.3 (M+H⁺).

5 實例29

5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

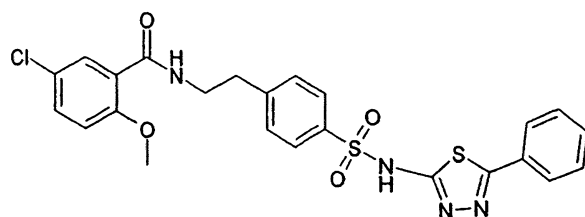


根據描述於實例 27 中之方法，可由 4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯以及 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製得 5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-d ,3,4)噻二唑-2-基胺基磺醯基]-苯基}-乙基}-苯甲醯胺。

C₁₉H₁₆ClF₃N₄O₄S₂ (520.94), MS(ESI): 521.2 (M+H⁺).

實例30

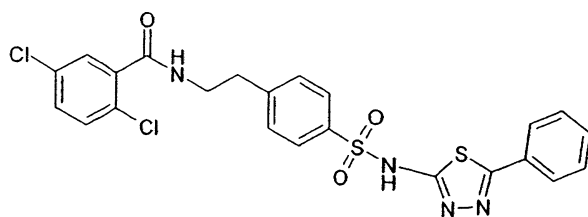
5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺



根據描述於實例 27 中之方法，可由 4-[2-(5-氯-2-甲氧基-苯甲醯基胺基)-乙基]-苯磺醯基氯以及 5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製得 5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。
 5 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S₂ (529.04)，MS(ESI): 529.3 (M+H⁺).

實例31

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

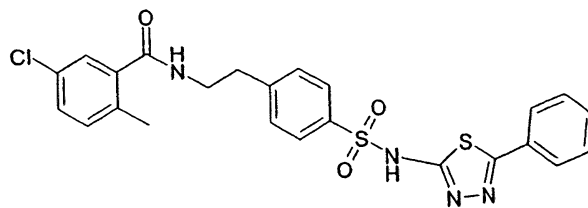


根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、2,5-二氯-苯甲酸及 5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 2,5-二氯-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₃H₁₈Cl₂N₄O₃S₂ (533.46)，MS(ESI): 533.2 (M+H⁺).

實例32

5-氯-2-甲氧基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺



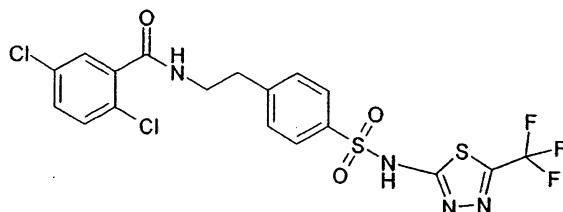
5 根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、5-氯-2-甲基-苯甲酸及 5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 5-氯-2-甲基-N-{2-[4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₄H₂₁ClN₄O₃S₂ (513.04), MS(ESI): 513.3 (M+H⁺).

10

實例 33

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺



15

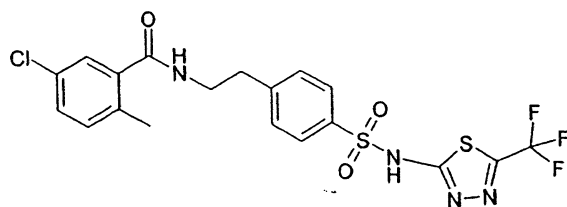
根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、2,5-二氯-苯甲酸及 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 2,5-二氯-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

20

C₁₈H₁₃Cl₂F₃N₄O₃S₂ (525.36), MS(ESI): 525.2 (M+H⁺).

實例 34

5-氯-2-甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

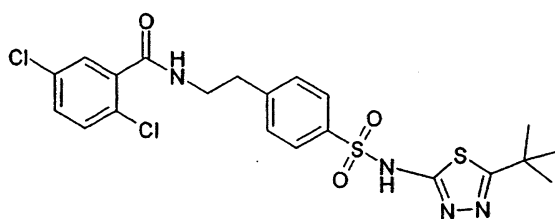


根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、5-氯-2-甲基-苯甲酸及 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 5-氯-2-甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₁₉H₁₆ClF₃N₄O₃S₂ (504.94), MS(ESI): 505.2 (M+H⁺).

實例 35

N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,5-二氯-苯甲醯胺

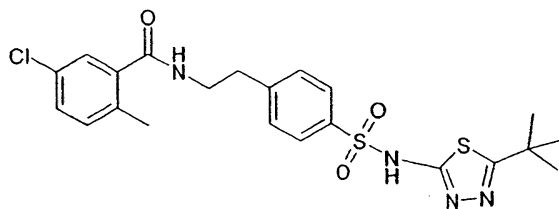


根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、2,5-二氯-苯甲酸及 5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2,5-二氯-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃S₂ (513.47), MS(ESI): 513.2 (M+H⁺).

實例36

N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲基-苯甲醯胺

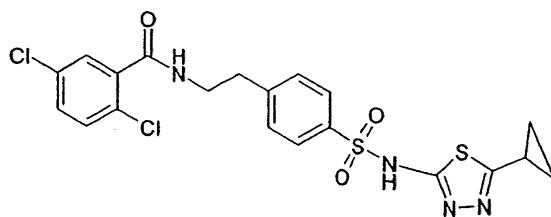


根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、5-氯-2-甲基-苯甲酸及 5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 N-{2-[4-(5-第三-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-5-氯-2-甲基-苯甲醯胺。

C₂₂H₂₅ClN₄O₃S₂ (493.05), MS(ESI): 493.3 (M+H⁺).

實例37

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

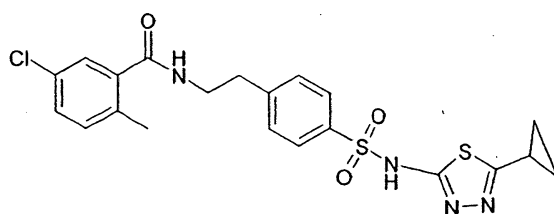


根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、2,5-二氯-苯甲酸及 5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 2,5-二氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₀H₁₈Cl₂N₄O₃S₂ (497.43), MS(ESI): 497.2 (M+H⁺).

實例38

5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
5 苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺

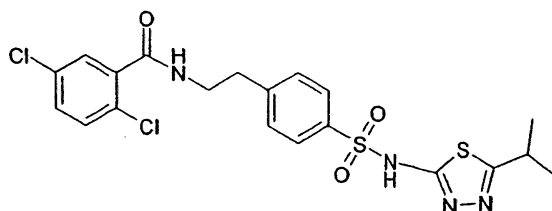


10 根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、5-氯-2-
甲基-苯甲酸及 5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得
5-氯-N-{2-[4-(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₁ClN₄O₃S₂ (477.01), MS(ESI): 477.3 (M+H⁺).

實例39

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺



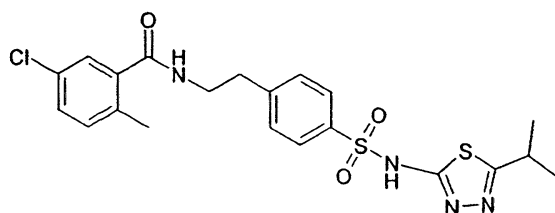
20 根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、2,5-
二氯-苯甲酸及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得

2,5-二氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₀H₂₀Cl₂N₄O₃S₂ (499.44), MS(ESI): 499.2 (M+H⁺).

5 實例40

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺



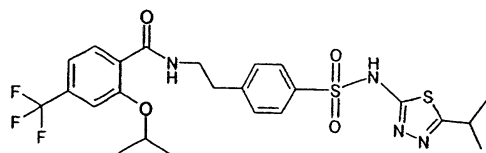
根據描述於實例 27 中之方法，可由苯乙基胺、5-氯-2-甲基-苯甲酸及 5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺，製備得 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-甲基-苯甲醯胺。

C₂₁H₂₃ClN₄O₃S₂ (479.02), MS(ESI): 479.3 (M+H⁺).

隨後的實例係根據方法 A 被製備：

20 實例41

2-異丙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

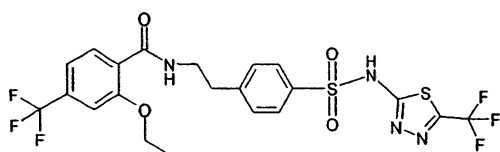


根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2-異丙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸(根據實例 14 中描述的方法衍生自 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸及 1-碘異丙烷)，製備得 2-異丙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺。

C₂₄H₂₇F₃N₄O₄S₂ (556.63)，MS(ESI): 557.3 (M+H⁺)。

實例 42

2-乙氧基-4-三氟甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺



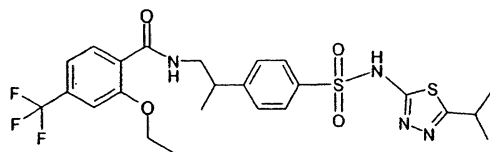
根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸 (根據實例 14 中描述的方法衍生自 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸與 1-碘乙烷)，製備得 2-乙氧基-4-三氟甲基-N-{2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺。

C₂₁H₁₈F₆N₄O₄S₂ (568.52)，MS(ESI): 569.2 (M+H⁺)。

實例 43

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

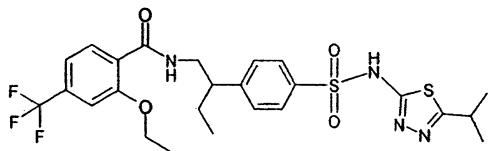


5 根據描述於實例 1 中之方法，可由 N-(2-苯基-丙基)-
乙醯胺、5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺以及 2-乙氧基-4-
三氟甲基-苯甲酸(根據實例 14 中描述的方法衍生自 2-羥
基-4-三氟甲基-苯甲酸及 1-碘乙烷)，製備得 2-乙氧基
-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯
基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺，所得的外消旋物可藉由
10 本技藝中已知的方法(例如，藉由在對掌相上進行層析法)
被分離成其鏡像物(實例: 43a 及 43b)。

C₂₄H₂₇F₃N₄O₄S₂ (556.63)，MS(ESI): 557.3 (M+H⁺).

15 實例 44

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯
基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺



20 根據描述於實例 1 中之方法，可由 N-(2-苯基-丁基)-
乙醯胺、5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺及 2-乙氧基-4-三
氟甲基-苯甲酸(根據描述於實例 14 之方法，衍生自 2-羥
基-4-三氟甲基-苯甲酸及 1-碘乙烷)，製得 2-乙氧基

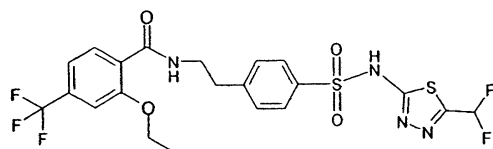
-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺，此外消旋混合物可藉由本技藝中已知的方法(例如，於對掌相上之層析法)被分開成其鏡像物(實例: 44a 以及 44b)。

5 C₂₅H₂₉F₃N₄O₄S₂ (570.66), MS(ESI): 571.2 (M+H⁺).

實例 45

● N-{2-[4-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

10



根據描述於實例 1 中之方法，可由 5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺¹ (¹ US3564002)、4-(2-乙醯基胺基-乙基)-
 15 苯磺醯基氯以及 2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸(根據實例 14 之方法，衍生自 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸及 1-碘乙烷)，製得 N-{2-[4-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺。

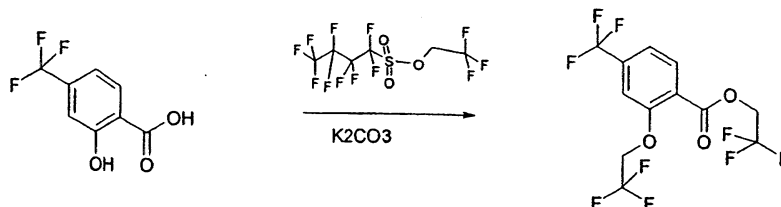
C₂₁H₁₉F₅N₄O₄S₂ (550.53), MS(ESI): 551.1 (M+H⁺).

20

實例 46

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲醯胺

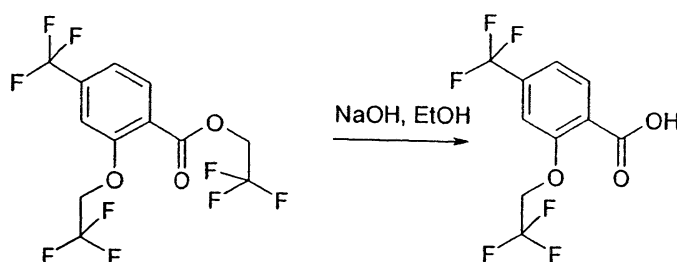
2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸2,2,2-三氟-乙基酯



將 1.0 克的 2-羥基-4-三氟甲基-苯甲酸溶解於 50 毫升的丁烷-2-酮後，加入 1.54 克的碳酸鉀，再滴入 4.26 克的 2,2,2-三氟乙基九氟丁烷磺酸酯，在 80°C 下將此懸浮液攪拌過夜，於真空下除去溶劑，殘留物被溶解入甲苯，以水洗滌，有機層經 MgSO₄ 乾燥，再於真空下除去溶劑，製得 1.48 克的 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸之 2,2,2-三氟-乙基酯，為無色油質物。

C₁₂H₇F₉O₃ (370.17)，MS(ESI): 371.1 (M+H⁺).

2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸

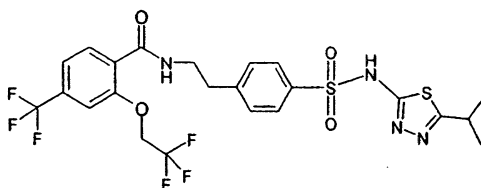


將 1.48 克的 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸之 2,2,2-三氟-乙基酯溶解於 10 毫升的乙醇，加入溶解於 10 毫升水的 0.34 克的氫氧化鈉，攪拌下迴流過夜，再

於真空下除去乙醇，加入 30 毫升的水稀釋，滴加濃鹽酸將溶液酸化，於是沈澱出白色固體之 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸，濾下固體，溶解入 50 毫升的乙酸乙酯，並經 MgSO₄ 乾燥，真空下除去溶劑，製得 826 毫克的 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸，為白色固體。

C₁₀H₆F₆O₃ (288.15), MS(ESI): 329.9 (乙腈加合物), 288.9 (M+H⁺).

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基}-乙基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲醯胺



根據描述於實例 1 中之方法，可由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽以及 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸，製得 N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺基磺醯基]-苯基}-乙基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲醯胺。

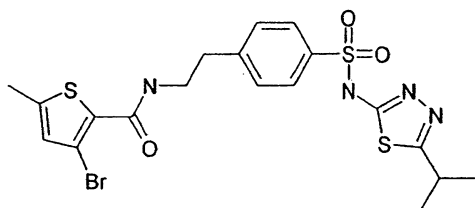
C₂₃H₂₂F₆N₄O₄S₂ (596.97), MS(ESI): 597.4 (M+H⁺).

隨後之實例 47 至 59 係根據製法 A 被製備。

實例47

3-溴-5-甲基-噻吩-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺

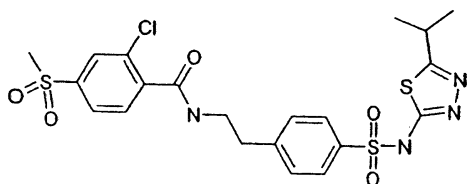
MS(ESI): 530 (M+H+).



實例48

2-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-甲磺醯基-苯甲醯胺

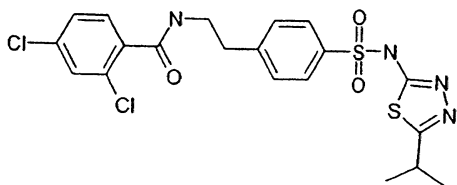
MS(ESI): 543 (M+H+).



實例49

2,4-二氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

MS(ESI): 499 (M+H+).

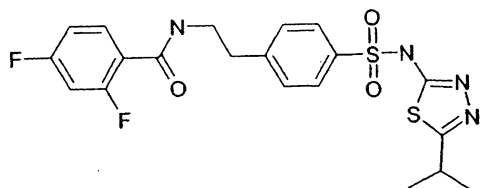


實例 50

2,4-二氟-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-苯甲醯胺

MS(ESI): 467 (M+H+).

5



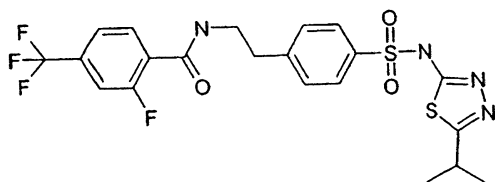
實例 51

10

2-氟-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

MS(ESI): 517 (M+H+).

15

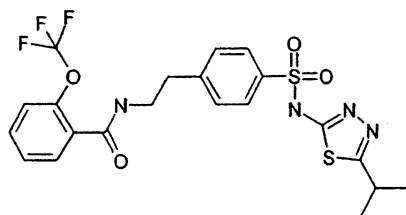


實例 52

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-2-三氟甲氧基-苯甲醯胺

20

MS(ESI); 515 (M+H+).

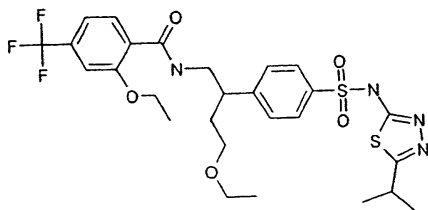


實例53

2-乙氧基-N-{4-乙氧基-2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基
胺基磺醯基)-苯基]-丁基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺

MS(ESI): 615 (M+H+).

5



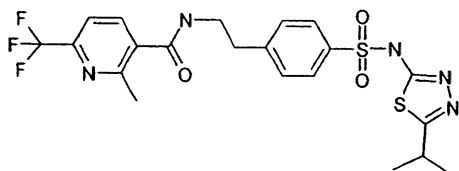
實例54

10

N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-
乙基}-2-甲基-6-三氟甲基-菸鹼醯胺

MS(ESI): 514 (M+H+).

15

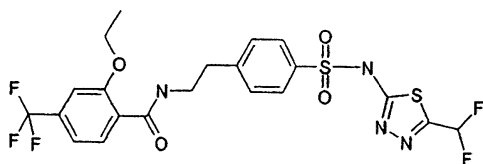


實例55

N-{2-[4-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-
乙基}-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲醯胺

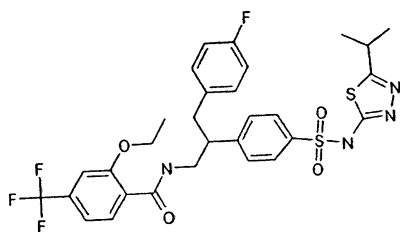
20

MS(ESI): 551 (M+H+).



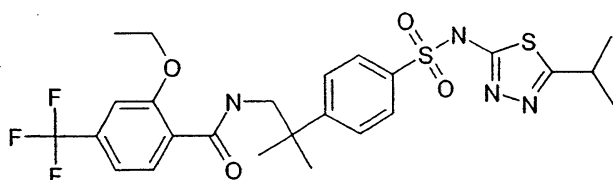
實例 56

2-乙氧基-N-{3-(4-氟-苯基)-2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺
MS(ESI): 651 (M+H+).



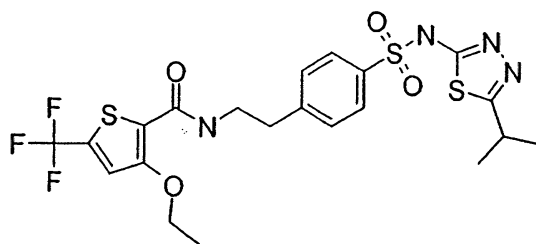
實例 57

2-乙氧基-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺
MS(ESI): 571 (M+H+).



實例 58

3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸 {2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-乙基}-醯胺
MS(ESI): 549 (M+H+).

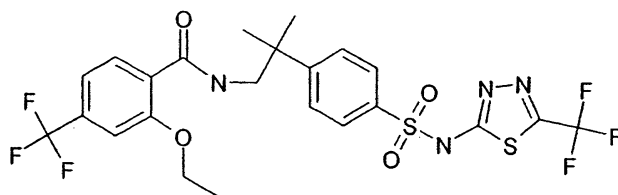


此化合物係由 4-(2-胺基-乙基)-N-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺醯胺鹽酸鹽與 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸(熔點: 143.7°C)反應而得，後者係由 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸之甲基酯與氫氧化鋰，在水/甲醇內被水解而得。

此 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸之甲基酯(熔點: 93.6°C)係由已知的析出物 3-羥基-5-三氟甲基-噻吩-2-羧酸之甲基酯(Synthesis 2000, No.8, 1078-1080)，在 DMF 之溶劑內，碳酸鉀存在下，與乙基碘進行烷基化反應而得。

實例 59

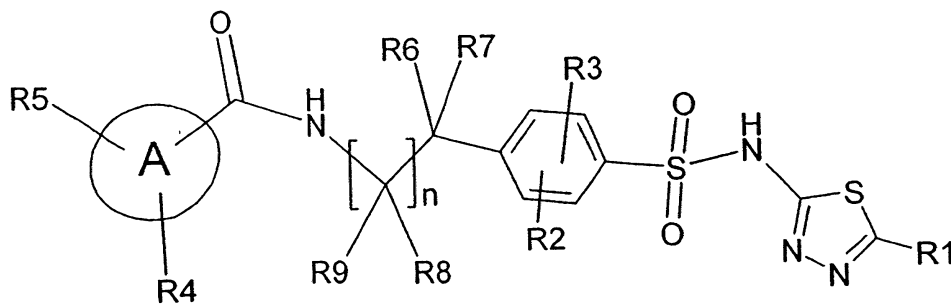
2-乙氧基-N-{2-甲基-2-[4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲基-苯甲醯胺
MS(ESI): 597 (M+H+).



五、中文發明摘要：

本發明係關於顯現 PPARdelta 及 PPARgamma 興奮劑的活性之 N-[1,3,4]-噻二唑-2-基-苯磺胺類及彼等之生理可接受的鹽類及生理功能的衍生物。

所描述者係具式 I 之化合物

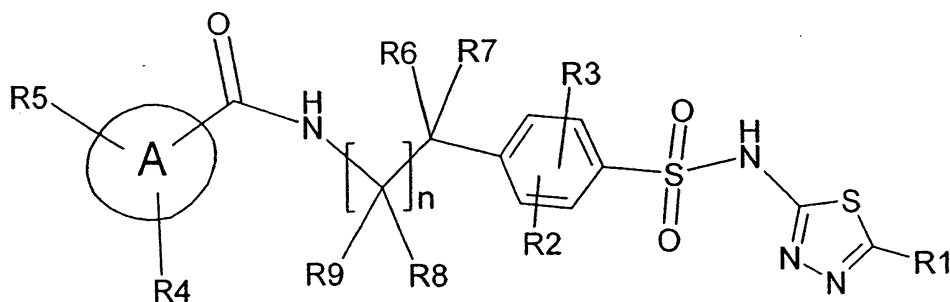


其中各基在說明書中被定義，以及彼等之生理可接受的鹽類及製造彼等之方法，此類化合物適於供治療及/或預防脂肪酸代謝的疾病與葡萄糖利用上的疾患以及牽涉到胰島素抗性的疾患及髓鞘脫失性與其他中樞的及周圍神經系統之神經退化性疾病。

六、英文發明摘要：

The invention relates to N-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl-benzene
sulfonamides and to their physiologically acceptable salts and
physiologically functional derivatives showing PPARdelta and
5 PPARgamma agonist activity.

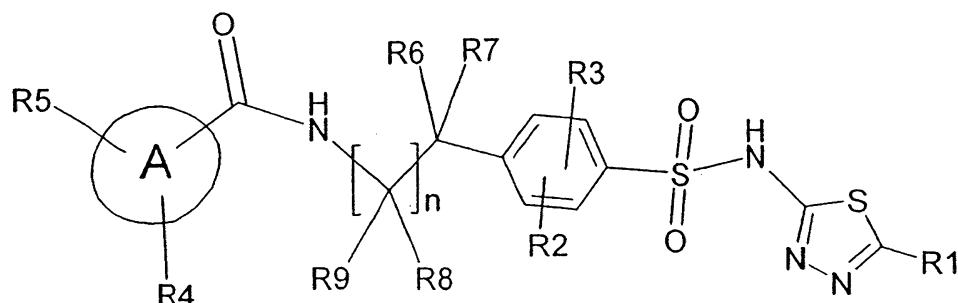
What is described are compounds of the formula I,



in which the radicals are as defined, and their physiologically
acceptable salts and processes for their preparations. The
15 compounds are suitable for the treatment and/or prevention of
disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization
disorders as well as of disorders in which insulin resistance is
involved and demyelinating and other neurodegenerative
disorders of the central and peripheral nervous system.

十、申請專利範圍：

1. 具式 1 的化合物：



其中

n 為 0, 1, 2;

R_1 為 (C1-C6) 烷基, (C0-C6) 伸烷基-(C3-C6) 環烷基, (C0-C6) 伸烷基-O-(C1-C6) 烷基, (C0-C6) 伸烷基-O-(C3-C6) 環烷基, (C0-C6) 伸烷基-(C6-C14) 芳基, (C0-C6) 伸烷基-(C5-C15) 雜芳基, 其中烷基, 伸烷基, 芳基, 雜芳基及環烷基可為無取代的或經 1, 2 或 3 個的下述取代基取代: F, Cl, Br, (C1-C6) 烷基, O-(C1-C6) 烷基, CF_3 , OCF_3 , CN, CO-(C1-C6) 烷基, COO (C1-C6) 烷基, CON ((C0-C6) 伸烷基-H)((C0-C6) 伸烷基-H), $S(O)_m$ (C1-C6) 烷基;

R_2 , R_3 獨立地為 H, 鹵素, (C1-C6) 烷基, (C0-C4) 伸烷基-O-(C0-C4) 伸烷基-H, CN, COO (C1-C6) 烷基, CON ((C0-C6) 伸烷基-H)((C0-C6) 伸烷基-H), $S(O)_m$ (C1-C6) 烷基, 其中烷基及伸烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

A 為 (C6-C14) 芳基或 (C5-C15) 雜芳基;

R4, R5 獨立地為 H, (C1-C6)烷基, CN, CO-(C1-C6)烷基, COO-(C1-C6)烷基, CON((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6)烷基, N((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), N((C0-C6)伸烷基-H)-CO-(C1-C6)烷基, N((C0-C6)伸烷基-H)-CO-(C1-C6)烷基, 鹵素, (C0-C6)伸烷基-O-(C0-C6)伸烷基-H, (C0-C6)伸烷基-O(C6-C14)芳基, SCF₃, S(O)₂CF₃, -NO₂, 其中烷基及伸烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

R6, R7, R8 及 R9 獨立地為 H, (C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C6)環烷基, (C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基, (C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C15)雜環烷基, (C0-C6)伸烷基-(C3-C15)雜環烯基, 其中烷基, 伸烷基及環烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的鹵素, (C1-C6)烷基, (C0-C6)伸烷基-O-(C0-C6)伸烷基-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6)烷基, COO-(C1-C6)烷基, CON((C0-C6)伸烷基-H)((C0-C6)伸烷基-H), S(O)_m(C1-C6)烷基取代, 且其中芳基, 環烷基, 雜環烷基, 雜環烯基及雜芳基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的鹵素, CF₃, (C1-C6)烷基及(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H 取代;

m 為 0, 1, 2;

包括其全部的立體異構物型式、鏡像物型式及以任一比例形成之混合物、以及其生理可接受的鹽類及互變異構

物型式，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，以及

5 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物，其中

n 為 0，1；

10 R1 為 (C1-C6) 烷基，(C0-C6) 伸烷基-O-(C1-C6) 烷基，
(C0-C6) 伸烷基-(C6-C14) 芳基，(C3-C6) 環烷基，其
中烷基，伸烷基及芳基為無取代的或經 1，2 或 3 個
的 F 取代；

A 為 (C6-C14) 芳基，(C5-C6) 雜芳基；

R2 及 R3 為 H；

15 R4 為鹵素，(C1-C4) 烷基，O-(C1-C4) 烷基，CN，其中
烷基為無取代的或經 1，2 或 3 個的 F 取代；

R5 為 H，鹵素，(C1-C4) 烷基，O-(C1-C4) 烷基，
SO₂CH₃，其中烷基為無取代的或經 1，2 或 3 個的
F 取代；

20 R6, R7, R8, R9 取代基中一者為 H, (C1-C6) 烷基，(C0-C2)
伸烷基-(C3-C6) 環烷基，(C0-C2) 伸烷基-(C6-C10) 芳
基，(C0-C2) 伸烷基-(C5-C10) 雜芳基，(C0-C2) 伸烷
基-(C3-C10) 雜環烷基，(C0-C2) 伸烷基-(C3-C10) 雜
環烯基，其中烷基，環烷基，芳基，雜環烷基，雜

環烯基及雜芳基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F, Cl, CF₃, (C₁-C₄)烷基及(C₀-C₄)-伸烷基-O-(C₀-C₄)亞烷基-H 取代;

而其他的三個取代基

5 R₆, R₇, R₈, R₉ 為 H,

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
● 苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
10 醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺, 不被包括在內。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的式 I 化合物, 其中

n 為 0, 1;

R₁ 為(C₁-C₆)烷基, 環丙基, 苯基, 其中烷基為無取代
的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

15 A 為苯基, 萘, 吡啶, 噻吩;

● R₂ 及 R₃ 為 H;

R₄ 為 F, Cl, Br, (C₁-C₄)烷基, O-(C₁-C₄)烷基, CN,
其中烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

R₅ 為 H, F, Cl, (C₁-C₄)烷基, O-(C₁-C₄)烷基, SO₂CH₃,
20 其中烷基為無取代的或經 1, 2 或 3 個的 F 取代;

R₆ 為 H, (C₁-C₄)烷基, (C₀-C₂)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基,
其中烷基, 伸烷基及芳基為無取代的或經 1, 2 或 3
個的 F 及(C₀-C₄)-伸烷基-O-(C₀-C₄)亞烷基-H 取代;

R₇, R₈, R₉ 為 H,

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項的式 I 化合物，其中
R1 為(C1-C6)烷基，苯基，(C3-C6)環烷基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項的式 I 化合物，其中
R1 為異丙基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項的式 I 化合物，其中
A 為苯基，

R4 為 CF₃ 且係位於對位的位置，

7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項的式 I 化合物，其中
n 為 1 且

A 為(C6-C14)芳基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

8. 根據申請專利範圍第 1 至 7 項的式 I 化合物，其中

A 為苯基，萘基或吡啶基，

其中

10 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-(1,3,4)噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

9. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項的式 I 化合物，其中

15 A 為苯基，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

20 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

10. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項的式 I 化合物，其中

A 為苯基，

R4 為位於鄰位之位置且

R5 為位於對位之位置，

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項的式 I 化合物，其中
A 為苯基，

R4 為 O-(C1-C4)烷基且為位於鄰位之位置，
其中

5 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 11 項的式 I 化合物，其中

10 R4 為甲氧基或乙氧基，
其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

15 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項的式 I 化合物，其中
A 為苯基，

R4 為甲氧基或乙氧基且為位於鄰位之位置，
其中

20 5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 13 項的式 I 化合物，其中

A 為苯基，

R4 為乙氧基且為位於鄰位之位置。

15. 根據申請專利範圍第 1 至 14 項的式 I 化合物，其中

A 為苯基，

5 R5 為(C1-C4)烷基，在對位經取代 1，2 或 3 個的 F。

16. 根據申請專利範圍第 1 至 15 項的式 I 化合物，其中

R5 為 CF₃。

17. 根據申請專利範圍第 1 至 16 項的式 I 化合物，其中

R6 為(C1-C6)烷基。

10 18. 根據申請專利範圍第 1 至 17 項的式 I 化合物，其中

R7 為 H，

其中

5-氯-N-{2-[4-(5-異丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺醯基)-
苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺以及

15 5-氯-N-{2-[4-(5-(2-甲基丙基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺基磺
醯基)-苯基]-乙基}-2-甲氧基-苯甲醯胺，不被包括在內。

19. 一種醫藥品，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 18 項中
一或多項的一或多種的式 I 化合物。

20. 一種醫藥品，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 18 項中
一或多項的一或多種的式 I 化合物以及對於代謝紊亂或
20 常相隨其間之疾病具有有利影響之一或多種活性物質。

21. 一種醫藥品，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 18 項中
一或多項的一或多種的式 I 化合物以及一或多種的抗糖
尿病藥。

22. 一種醫藥品，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的一或多種的式 I 化合物以及一或多種的脂質調節劑。

23. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防脂肪酸代謝及葡萄糖利用方面之疾病。

24. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防其中胰島素抗性牽涉其中的疾病類。

25. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防糖尿病，包括預防相隨其間之後遺症。

26. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防血脂異常及彼等之後遺症。

27. 根據申請專利範圍第 1 至 17 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防可能相隨於代謝症候群之病況。

28. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物之用途，係用於供治療及/或預防脫髓鞘的及其他中樞神經的與周圍神經系統之神經退化性疾病。

29. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物與至少一種另外的用於治療脂肪酸代謝及葡萄糖利用方面疾病之活性化合物的組合物之用途。

30. 根據申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項的式 I 化合物併用至少一種另外的活性化合物用於治療胰島素抗性介入的疾病之用途。

5 31. 製備一種包含一或多種根據申請專利範圍第 1 至 18 項中之一或多項的化合物之醫藥品之方法，係包括將活性化合物與藥學上適當的載劑混合並將混合物做成適於投與之劑型。

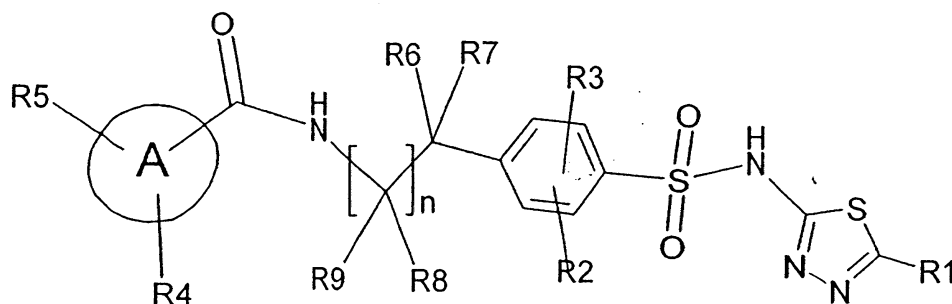
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



formula I

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： 95135652

※ 申請日期： 95.9.27 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

N-[1,3,4]-噻二唑-2-基-苯磺胺類，製造彼等之方法及其作為醫藥品之用途
N-[1,3,4]-THIADIAZOL-2-YL-BENZENE SULFONAMIDES, PROCESSES
FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

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 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克埃爾/KEIL, STEFANIE

2. 麥特爾/MATTER, HANS

3. 史凱爾/SCHOENAFINGER, KARL

4. 厄曼恩/URMANN, MATTHIAS

5. 葛麥克/GLIEN, MAIKE

6. 溫德勒/WENDLER, WOLFGANG

7. 史漢司/SCHAEFER, HANS-LUDWIG