

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2002/10/12	10247680.2	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

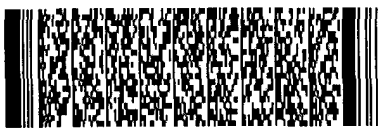
有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明(1)

激素敏感型脂酶之新穎雙環抑制劑

說明

[發明所屬之技術領域]

5 本發明為激素敏感型脂酶之新穎雙環抑制劑。

[先前技術]

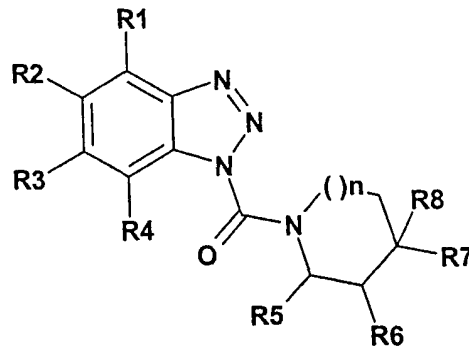
10 苯並三唑在很多領域均已熟知，例如光化學(US 4,255,510, 柯達)或俄列新(orexin)拮抗劑(WO 02/090355, SKB)。苯並三唑的合成製備亦被說明於 Katritzky et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 4155 ~ 4158。氨基甲酸只用於脂酶亦為熟知，例如 Shamkant Patkar et al., Paul Woolley, Steffen B. Petterson (ed), Lipase (1994) 207-227 或 WO 03/051842。

很訝異的，本發明顯示苯並三唑具有相關於 HSL，激素敏感型脂酶之活性。

[發明內容]

本發明是有關於式 I 之苯並三唑，

15



其中：

20 R1 到 R8 H，

其中 R2 或 R3 之一可代表：

Br, Cl, CH₃, CN, NH₂, NO₂, CF₃, OCH₃, 苯氧基, 苯甲醯基, CH(OH)-苯基, S-環己基, CO-OCH₃；
或

此系列之二個取代基為：

R1 = Cl 且 R3 = CF₃ 或

五、發明說明 (2)

R2 = F 且 R3 = Cl ;

n 為 0, 1 或 2 之整數 ; 且

R6 或 R7 取代基之一可代表 :

R6 CH₃ ;

R7 CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CF₃, Br, Cl, 苯甲基或 CO-OC₂H₅ ; 或

R6 與 R7 均為 CH₃ ; 或

該環可含有雙鍵而非 R6 與 R7 或

R5 與 R6 或 R6 與 R7 可與帶彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環或若 n = 0 則為環己烷二基, 其中當 R6/R7 環閉合的情況下此取代基可選擇性的被選自 NH₂, NO₂ 單取代或被 OCH₃ 單或雙取代 ; 且

R7 與 R8 一起為環戊烷, 二氮雜萘或 =CH₂ ;

其中 R1 到 R5 及 R8 = H, n = 1 且 R6/R7 為苯並稠合環且 R1, R3-R8 = H, R2 = CH₃ 且 n = 1 不包含在內。

本發明包含式 I 之化合物其消旋體, 消旋混合物及純的鏡像異構物及其非對映異構物與其混合物。

烷基可為直鏈或支鏈。鹵素為氟, 氯或溴, 尤其是氟或氯。

較適宜的是式 I 之苯並三唑中其中之意義為 :

R1 到 R8 H,

其中 R2 或 R3 之一可代表 :

R2 Br, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCH₃, 苯氧基, 苯甲醯基, CH(OH)-苯基, S-環己基, CO-OCH₃ ;

R3 CH₃, CN, Br, Cl, NH₂, NO₂, 苯甲醯基 ;

特別適宜的是式 I 之苯並三唑中其中之意義為 :

R1 到 R8 H,

其中 R2 或 R3 之一可代表 :

R2 Br, Cl, NO₂, OCH₃, 苯氧基, CO-OCH₃ ;

R3 NH₂ ; 或

此系列之二個取代基為 :

五、發明說明 (3)

$R_2 = F$ 且 $R_3 = Cl$;

n 0, 1 或 2 之整數; 且

R_6 或 R_7 取代基之一可代表:

R_6 CH_3 ;

R_7 CH_3 , CF_3 或 Br ; 或

該環可含有雙鍵而非 R_6 與 R_7 或

- 5 R_6 與 R_7 可與帶有彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環其可選擇性的被 NH_2 單取代或被 OCH_3 單或雙取代; 且

R_7 與 R_8 一起為環戊烷; 或

n 0 之整數; 且

R_6 與 R_7 可與帶有彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環或環己烷二基; 或

- 10 式 I 之苯並三唑其中

R_1 到 R_8 H ,

其中這些基團 R_2 或 R_3 之一可代表:

R_2 Br , CN , CF_3 , OCH_3 , 苯氧基, 苯甲醯基, $CH(OH)$ -苯基, S -環己基;

R_3 CN , Br , Cl , NO_2 , 苯甲醯基; 或

此系列之二個取代基為:

$R_1 = Cl$ 且 $R_3 = CF_3$;

- 15 n 1 之整數; 且

R_6 或 R_7 取代基之一可代表:

R_6 CH_3 ;

R_7 CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, 苯甲基或 $CO-OC_2H_5$; ; 或

R_6 與 R_7 均為 CH_3 ; 或

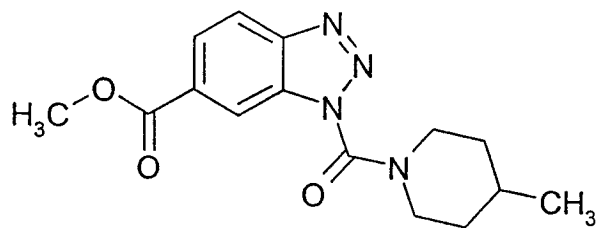
該環可含有雙鍵而非 R_6 與 R_7 或

- 20 R_5 與 R_6 或 R_6 與 R_7 可與帶有彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環; 其中 R_1 到 R_5 及 $R_8 = H$, $n = 1$ 且 R_6/R_7 為苯並稠合環不包含在內。

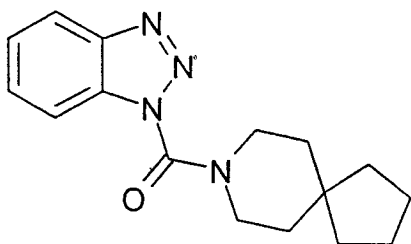
非常喜好的是下列結構之苯並三唑:

裝
訂
線

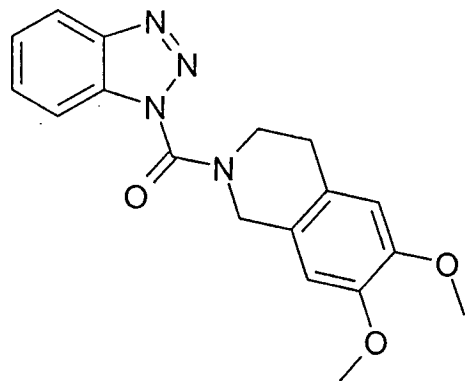
五、發明說明(4)



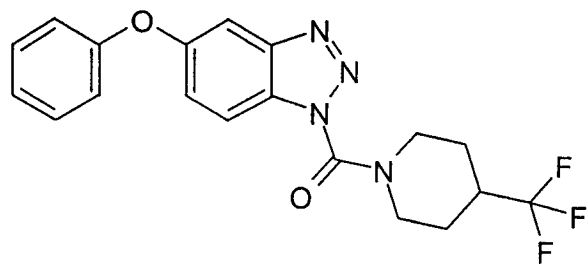
5



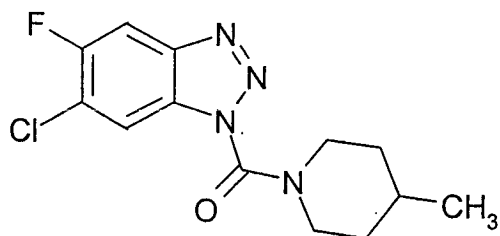
10



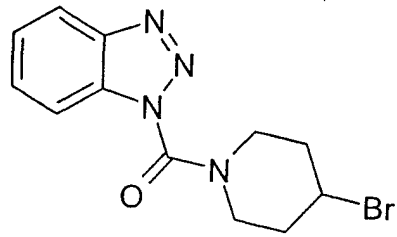
15



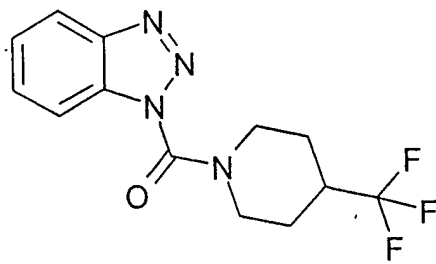
20



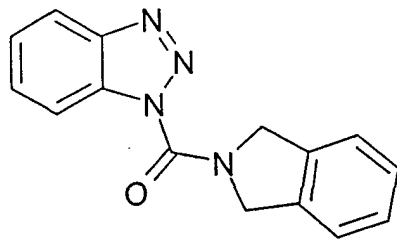
五、發明說明 (5)



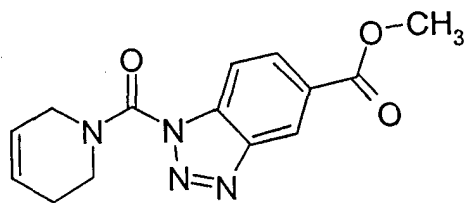
5



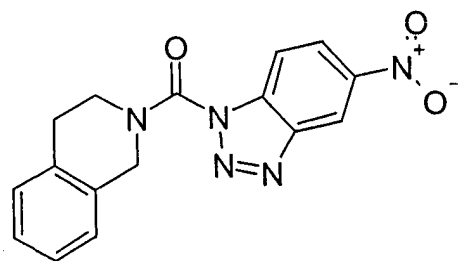
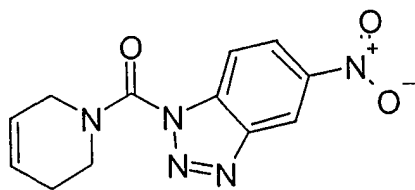
10



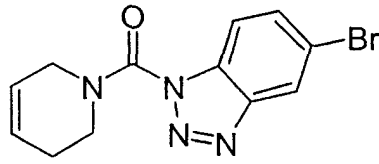
15



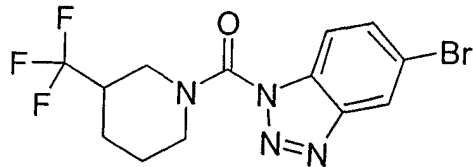
20



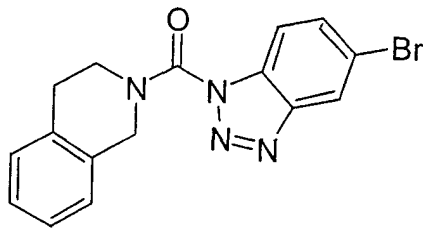
五、發明說明(6)



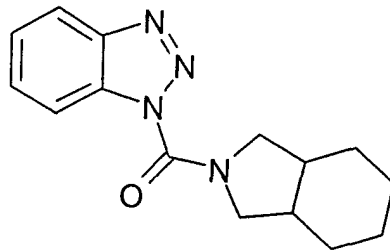
5



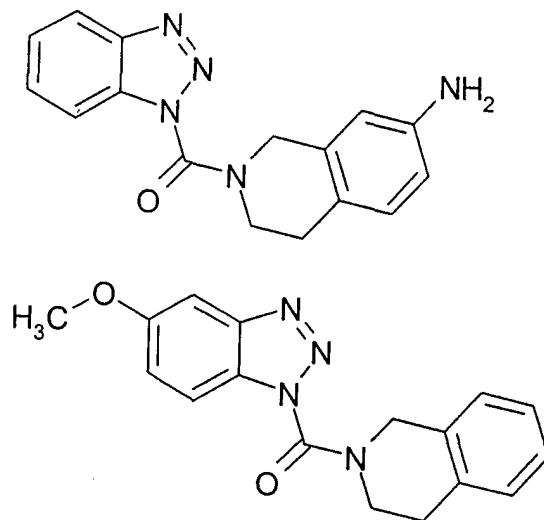
10



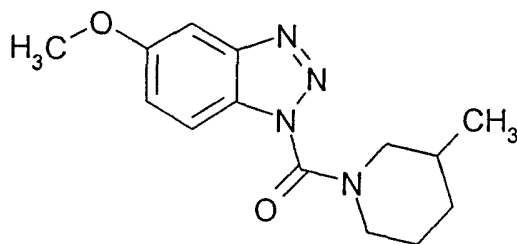
15



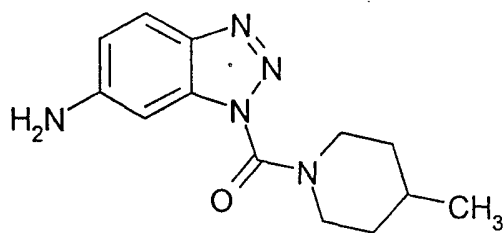
20



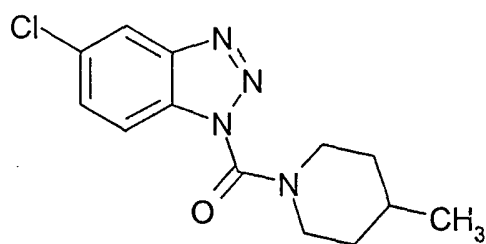
五、發明說明 (7)



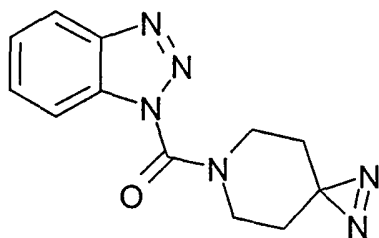
5



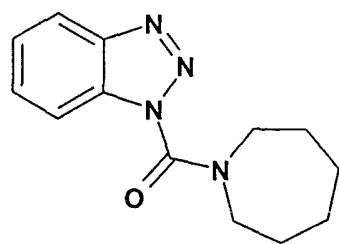
10



15



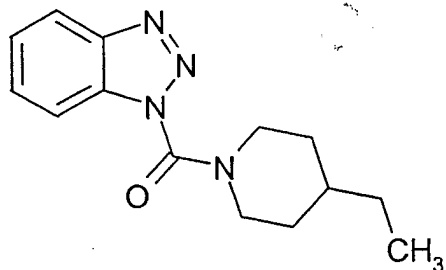
20



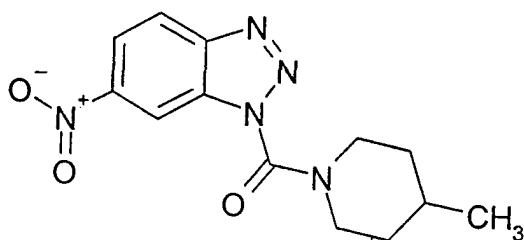
五、發明說明(8)

或下列結構之苯並三唑：

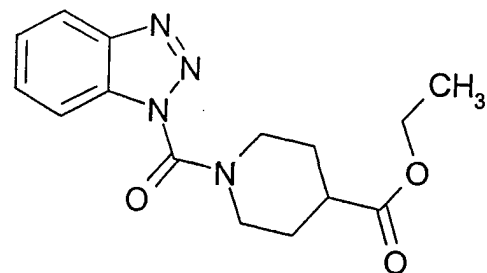
5



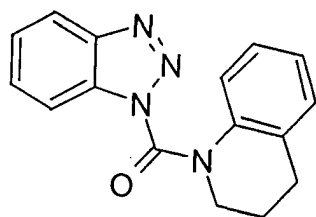
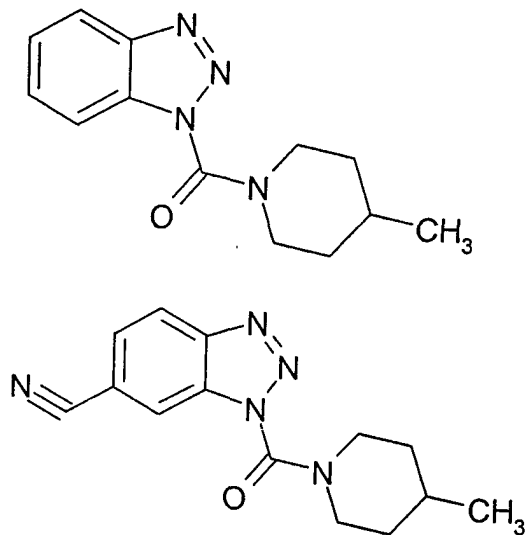
10



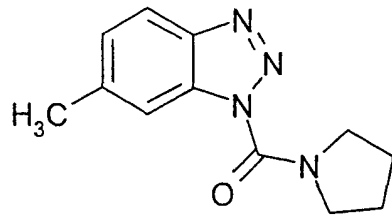
15



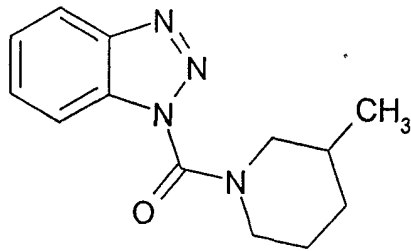
20



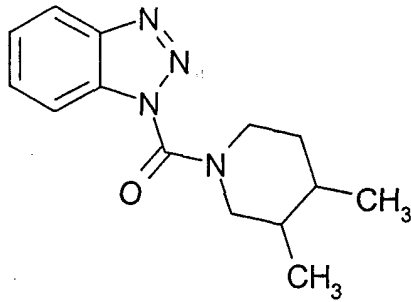
五、發明說明 (9)



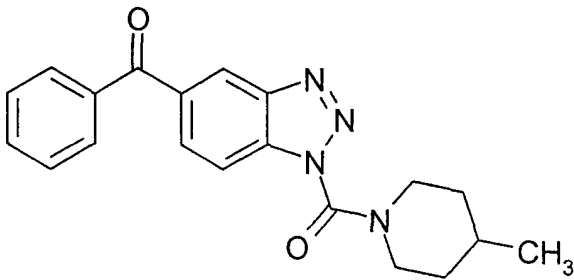
5



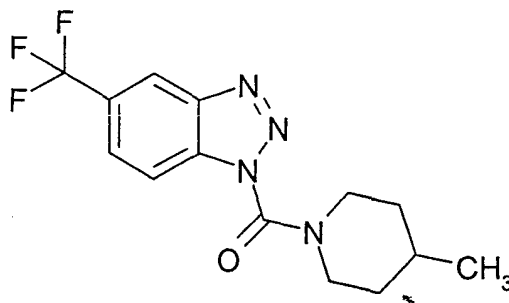
10



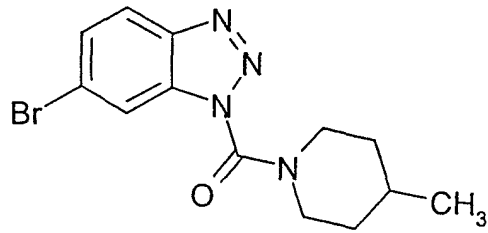
15



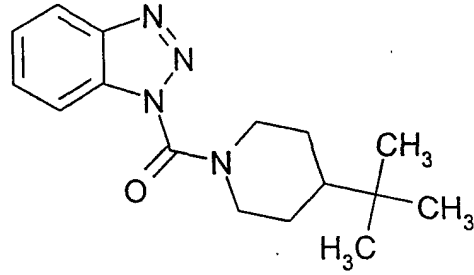
20



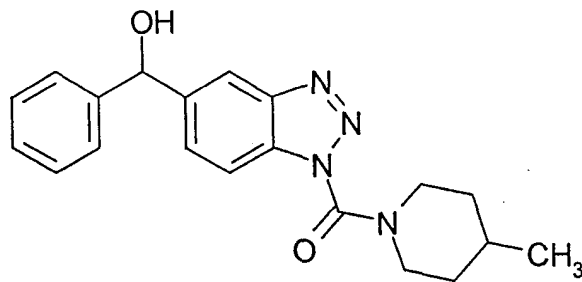
五、發明說明 (10)



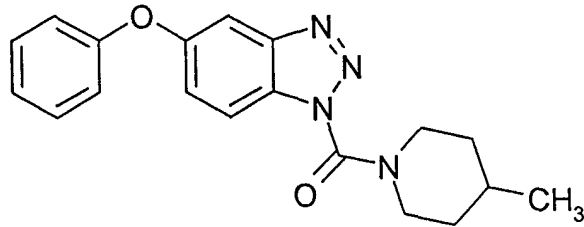
5



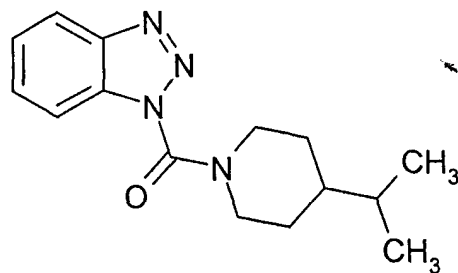
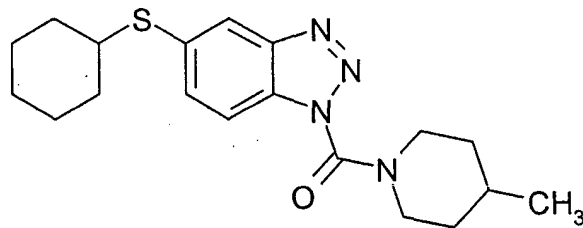
10



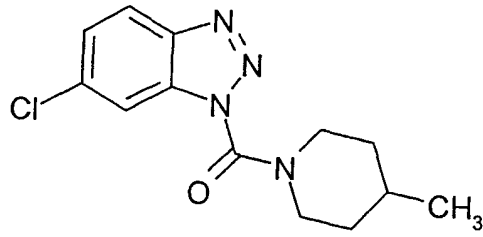
15



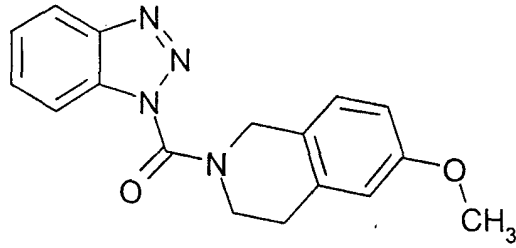
20



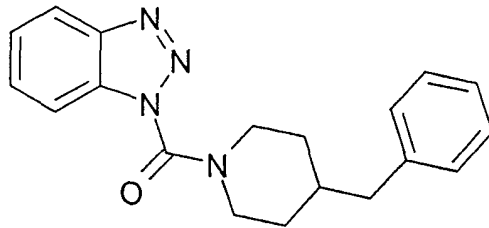
五、發明說明 (11)



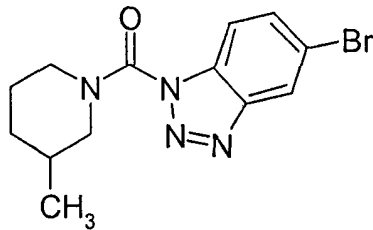
5



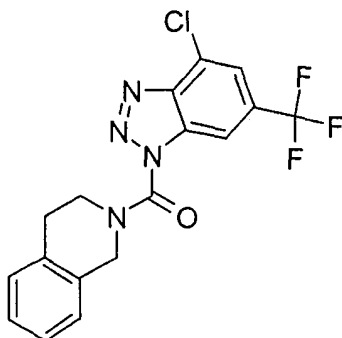
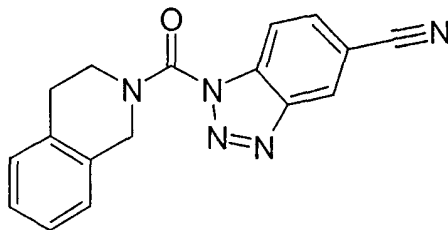
10



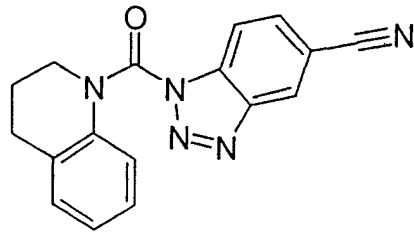
15



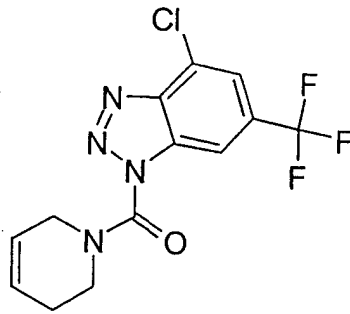
20



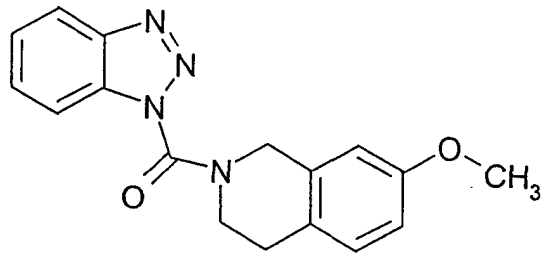
五、發明說明 (12)



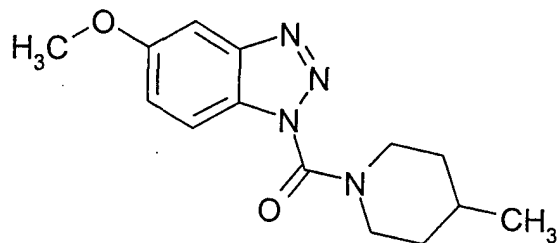
5



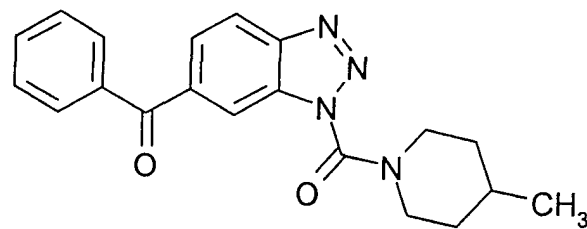
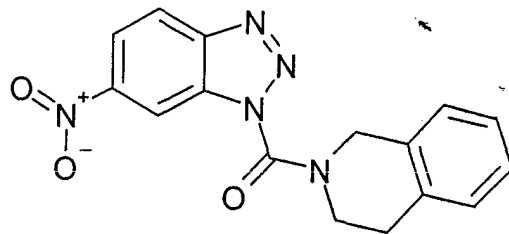
10



15

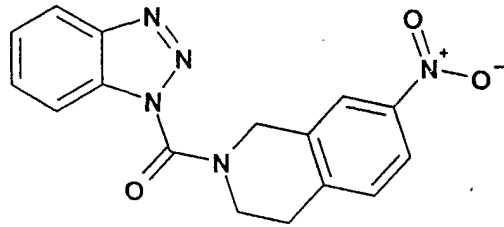


20

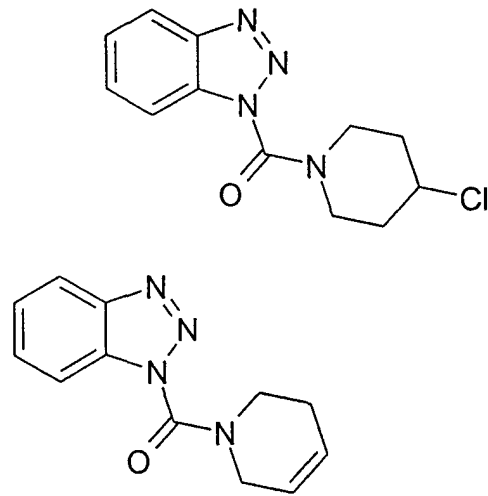


五、發明說明 (13)

5

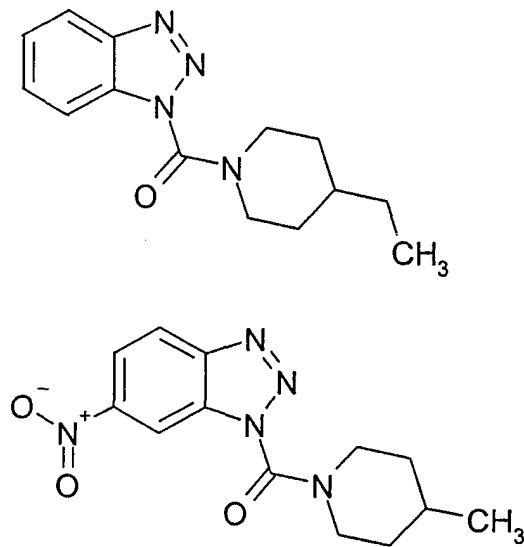


10



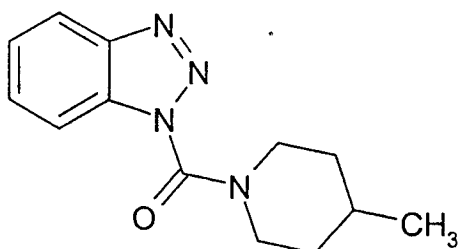
15 非常特別喜好的是下列結構之苯並三唑：

20

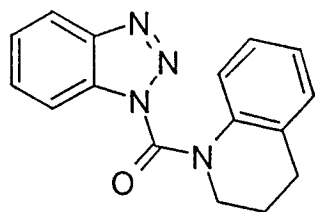


五、發明說明 (14)

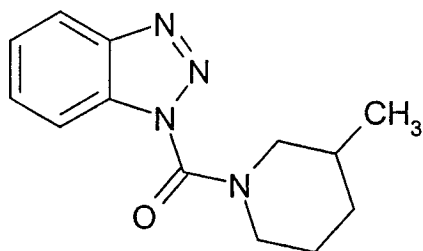
5



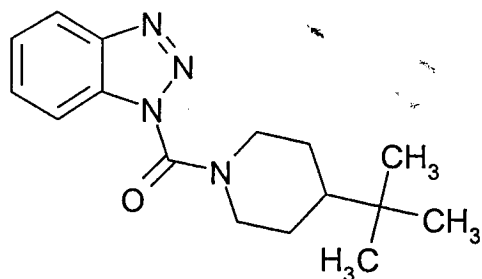
10



15

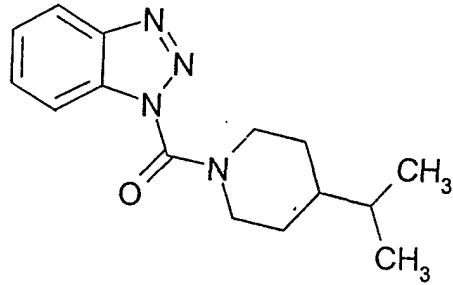


20

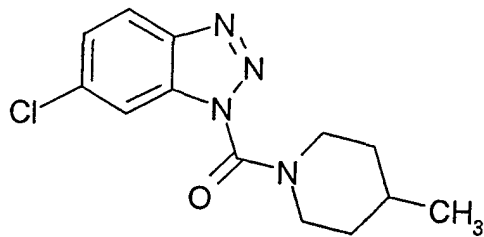


五、發明說明 (15)

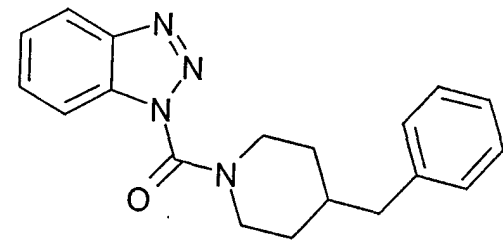
5



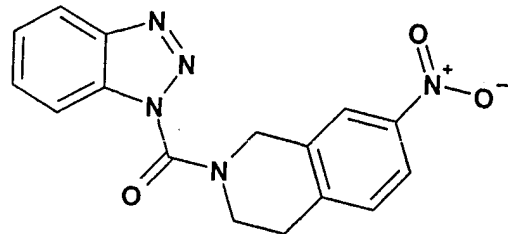
10



15



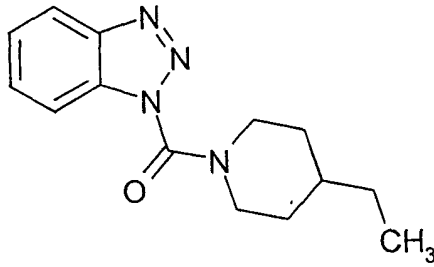
20



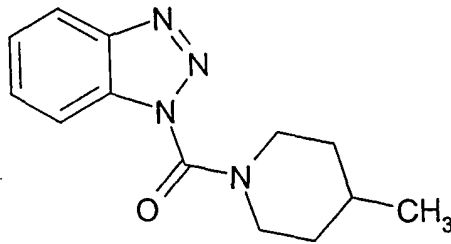
五、發明說明 (16)

及下列結構之苯並三唑：

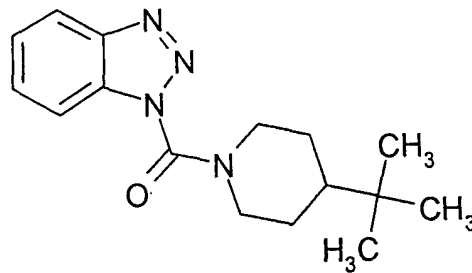
5



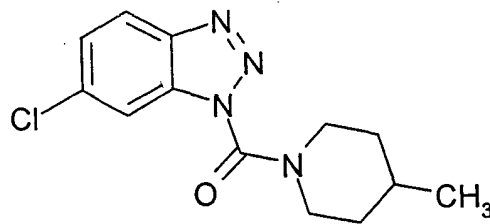
10



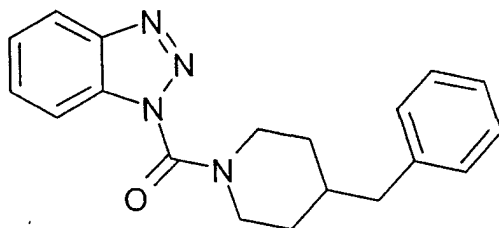
15



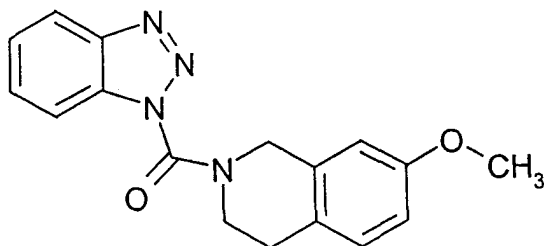
20



五、發明說明 (17)



5



10

因為它們在水中的溶解度較其起始物或鹼性化合物還佳，藥物可接受鹽特別適用於藥物的應用。這些鹽類可為藥物可接受陰離子或陽離子。本發明之化合物的適宜的藥物可接受酸加成鹽可為無機酸的鹽類例如鹽酸，溴酸，磷酸，偏磷酸，硝酸及硫酸，及有機酸例如，醋酸，苯磺酸，苯甲酸，檸檬酸，乙烷磺酸，反丁烯二酸，葡萄糖酸，羥基乙酸，2-羥基乙烷磺酸，乳酸，乳糖醛酸，順丁烯二酸，蘋果酸，甲烷磺酸，琥珀酸，對-甲苯磺酸及酒石酸。適宜的藥物可接受鹼鹽是銨鹽，鹼金屬鹽(例如鈉和鉀鹽)，鹼土金屬鹽(例如鎂和鈣鹽)，2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇，二乙醇胺，離胺酸或乙二胺。

15

20

含一藥物不可接受陰離子之鹽類例如，三氟乙酸屬於本發明骨架中藥物可接受鹽之製備或純化有用的中間體及/或用於非治療性的，體外試驗的應用。此處所用的”生理學的功能衍生物”一項是有關於本發明中式 I 化合物之任何生理學上可容許的衍生物，例如一酯類，其在服用於哺乳類動物，例如人類時，可(直接或間接)形成式 I 化合物或一活性的新陳代謝物質等。

生理學的功能衍生物亦包含本發明化合物之前驅藥物，如所描述的，例如，在 H. Okada et al., Chem.

五、發明說明 (18)

Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61。這些前驅藥物在體內可代謝成本發明之化合物。這些前驅藥物本身可具或不具活性。

5 本發明化合物亦可以不同的多晶形型態存在，例如為非晶形及結晶多晶型態。本發明化合物之所有多晶形式均屬於本發明之骨架且亦屬本發明之領域。

自此以後所有有關於”式 I 化合物”均為上述所描述的式 I 化合物，及其鹽類，溶劑化物及此處所描述的生理學的功能衍生物。

式 I 化合物亦可和其他活性成分一起被服用。

10 式 I 化合物欲達所求的生物效能的所需用量決定於許多因素，例如特定化合物的選擇，所想要的，服用的模式及病人的臨床條件。一般而言每天的劑量在每天且每公斤體重 0.3 毫克至 100 毫克之範圍(較典型的是 3 毫克至 50 毫克)，例如 3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可能為，例如，0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤，其可適用於每分鐘每公斤 10 ng 至 100 ng 之注射量。這些目的

15 注入溶液可包含，例如，每毫升自 0.1 ng 至 10 毫克，典型的是自 1 ng 至 10 毫克。單一藥劑可包含，例如，1 毫克至 10 克的活性成分。因此，一注射針劑的量可包含，例如，1 毫克至 100 毫克，且單一藥劑形式其可為口服，例如，膠囊或片劑者，可包含，例如，1.0 至 1000 毫克典型的是 10 至 600 毫克。對上述提過之條件的治療，式 I 化合物可以化合物本身，但較佳是以含

20 可接受載體之藥學組合物使用。當然，此載體必須和化合物之其他成份相容且對病人之健康無害。此載體可為固體或液體或二者兼具且最好是和化合物形成單一藥劑，例如片劑，其可含 0.05% 至 95% 重量百分比之活性成份。其他藥物可接受活性物質亦可存在，包括其他之式 I 化合物。本發明之藥學組合物可用熟知的藥學方法，其基本上由活性成份和藥物可接受載體

五、發明說明 (19)

及/或賦形劑之混合組成，之一製造之。

- 本發明之藥學組合物可適用於口服，經直腸，局部的，經口的(例如舌下的)及非經腸的(例如皮下的，肌內的，皮內的或靜脈的)服用方式，雖然大部分服用方式依各個情況的特性及條件的嚴苛性來處理式 I 化合物用於各種情況之特性。包圍的形式及包圍緩慢釋放之形式亦屬於本發明之列。較佳是給予酸或抗胃液之形式。適宜的抗胃液之包圍包含乙酸酯鄰苯二甲酸酯纖維素，聚乙烯基乙酸酯鄰苯二甲酸酯，鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素及甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子聚合物。
- 5
- 適宜的口服藥學組合物包含個別單位的形式，例如，膠囊，薄片，吸收性片劑或片劑，每一個均含有式 I 化合物所需要的量；可為粉末或顆粒；可為溶液或懸浮在水溶液或非水溶液中；或為油在水中或水在油中之乳狀物。如前述，這些組合物可用適宜的藥學方法製造其包括下列步驟其中活性成份與載體(可由一個或多個其他成份組成)充分接觸。這些組合物一般由均一的或均相的活性成份與液體或微細固體之載體的混合物製成，其後如有必要再製成所須之形狀。例如，片劑可壓縮或模塑化合物之粉末或顆粒，較佳是和一種或多種其他成份。壓縮片劑可由可自由流動之化合物，例如粉末或顆粒，其較適宜與黏結劑，潤滑劑，惰性稀釋劑及/或一種(或多種)表面活性/分散劑在適宜的機器中壓片。模塑片劑則由化合物之粉末以惰性液體稀釋劑濕潤後，在適宜的機器中壓模。
- 10
- 15
- 20
- 適用於經口(舌下)服用的藥學組合物含有可吸收的片劑其中包含式 I 化合物及甘味劑，一般為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠，及香錠劑其中包含化合物於惰性基質中例如白明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠。

適用於非經腸服用的藥學組合物較佳為包含式 I 化

五、發明說明 (20)

物之無菌水溶液配方，較佳是和欲接納者之血液是等滲透壓的。這些配方較佳是以靜脈注射服用者，雖然亦可能被皮下，肌內的或皮內注射所取代。這些配方較佳是由化合物和水混合而得無菌且和血液等滲透壓的結果。本發明之可注射的組合物一般含有 0.1 至 5% 重量百分比之活性化合物。

適用於直腸使用的藥學組合物最好是為單一製劑栓劑之形式。這些可由是 I 化合物和一個或多個常用的固體載體，例如可可亞奶油，混合並成型之。

適合局部使用在皮膚之藥學組合物較佳是為眼膏，乳霜，軟膏，噴霧劑或油狀之形式。可使用的載體如石蠟油，羊毛脂，聚乙二醇，醇類及二種或二種以上之此類物質之結合使用。一般活性物質存在的濃度為組合物之 0.1 至 15% 重量百分比，例如 0.5 至 2%。

經皮的服用亦是可能的。適用於經皮使用的藥學組合物可為單一的膏藥其適用於長期與病人的表皮緊密接觸。這類膏藥包含水溶液之活性成份其可經適當的緩衝，及/或溶解或分散在一黏滯性物質或分散在聚合物中。適宜的活性成份的濃度是 1% 至 35%，較佳為 3% 至 15%。如文獻所載，例如 *Pharmaceutical Research*, (6): 318 (1986)，其中活性成份可能是以電荷轉移或電離子透入法釋出。

更多的活性成份適用於所有的抗糖尿病的組合物，如在 *Rote Liste 2001*, 第 12 章所提的。它們可和本發明之式 I 化合物結合以得一特殊的效應之改良。活性成份組合物之服用可為活性成份個別服用於病人或在一藥學配方中多種活性成份組合物的形式服用。下列所活性成份大都揭露於 *USP USAN* 及國際藥物名稱字典，*US Pharmacopeia*, Rockville 2001。

抗糖尿病藥包括胰島素及胰島素之衍生物，例如，

五、發明說明 (21)

Lantus® (見 www.lantus.com) 或 HMR 1964, 快速作用之胰島素(見 US 6,221,633), GLP-1 衍生物, 例如, 揭露於 Novo Nordisk A/S 之 WO 98/08871, 及對血糖過低有效的口服活性成分。

- 5 對血糖過低有效的口服活性成分較佳包括有磺醯基脲, 雙胍, 氣茴苯酸類(meglitinides), 噁二唑啉二酮, 噻唑烷二酮, 苦杏仁酶抑制劑, 胰島素結構拮抗物, GLP-1 促效藥, 鉀通道開啟劑例如, 揭露於 WO 97/26265 及 Novo Nordisk A/S 之 WO 99/03861, 胰島素敏感劑, 包含於葡萄糖分解及/或肝糖分解之刺激, 葡萄糖吸收調整器之肝酶, 可改變脂酶新陳代謝之化合物, 例如抗血中脂質過多之活性成份及抗脂質過多之活性成份, 可降低食物吸收之化合物, PPAR 及 PXR 拮抗物及活性成份其作用在與 ATP 有關之乙型細胞(beta cells)之鉀通道。
- 10

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一 HMGC_oA 分解酶抑制劑例如辛伐他汀(simvastatin), 氟伐他汀(fluvastatin), 普伐他汀(pravastatin), 洛伐他汀(lovastatin), 阿托發司他汀(atorvastatin), 西立伐他汀(cerivastatin), 羅素伐他汀(rosuvastatin)組合後服用。

- 15 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種膽固醇吸收抑制劑例如依替米貝(ezetimibe), 提黃賽德(tiqueside), 帕碼黃賽德(pamaqueside)組合後服用。

- 20 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 PPAR γ -促效藥例如羅可知列酮(rosiglitazone), 吡格列酮(pioglitazone), JTT-501, GI262570 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 PPAR α -促效藥例如 GW 9578, GW 7647 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種混合

五、發明說明 (22)

PPAR α / γ -促效藥例如 GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, 或如 WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269 所描述者, 組合後服用。

5 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種降血脂劑例如非諾貝特(fenofibrate), 安妥明, 苯札貝特 (bezafibrate) 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 MTP 抑制劑例如因他派得(implitapide), BMS-201038, R-103757 組合後服用。

10 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種膽汁酸吸收抑制劑(見, 例如, US 6,245,744 或 US 6,221,897), 例如 HMR 1741 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 CETP 抑制劑, 例如 JTT-705 組合後服用。

15 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種聚合型膽汁酸吸收抑制劑, 例如, 吸附膽固醇之陰離子交換樹脂, 可凡蘭(colesevelam) 組合後服用。

20 在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 LDL 受體誘導劑(見 US 6,342,512), 例如 HMR 1171, HMR1586 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種 ACAT 抑制劑, 例如阿伐米特(avasimibe) 組合後服用。

在本發明之一種組合物中, 式 I 化合物與一種抗氧化

五、發明說明 (23)

劑，例如 OPC-14117 結合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種脂蛋白脂酶劑，例如，NO-1886 組合後服用。

- 5 在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種 ATP-檸檬酸鹽分解酶抑制劑，例如，SB-204990 組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種角鯊烯合成酶抑制劑，例如，BMS-188494 組合後服用。

- 10 在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種脂蛋白拮抗劑，例如，CI-1027 或菸酸組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種脂酶抑制劑，例如，奧列司地(orlistat)組合後服用。

- 15 在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與胰島素組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種磺醯基脲，例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)，苯磺環己脲(glibenclamide)，格列皮賽(glipicid)或格列美脲(glimepiride)組合後服用。

- 20 在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種雙亞氨基甲二胺，例如二甲雙胍(metformin)組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種氯茴苯酸類，例如，瑞格列奈(repaglinide)組合後服用。

五、發明說明 (24)

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種噻唑烷二酮，例如，曲格列酮 (troglitazone)，環格列酮 (ciglitazone)，吡格列酮，羅可知列酮 或 Dr.Reddy's Research Foundation 揭露於 WO 97/41097 之化合物，尤其是 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-氧-2-噻哪啶基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種 α -配糖酶抑制劑，例如，米格列醇 (miglitol) 或安卡糖 (acarbose) 組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與一種活性劑其可作用在與 ATP 有關之乙型細胞 (beta cells) 之鉀通道，例如，甲苯磺丁脲，苯磺環己脲，格列皮賽，格列美脲或瑞格列奈組合後服用。

在本發明之一種組合物中，式 I 化合物與多於一種之前述化合物亦即與磺基尿素及二甲雙胍結合，與磺基尿素及安卡糖，瑞格列奈及二甲雙胍，胰島素及磺基尿素，胰島素及二甲雙胍，胰島素及曲格列酮，胰島素及羅伐他汀，等等組合後服用。

在更進一步的組合物中，式 I 化合物可以和 CART 調整器 (見 "老鼠中古柯鹼-安非他命-調整轉譯影響能量新陳代謝，焦慮及空胃" Asakawa, A. et al., M. : Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558)，NPY 拮抗藥，(例如，茶-1-硫酸 {4-[(4-胺基噻哪啶-2-基胺基)甲基]-環己基甲基} 醯胺鹽酸鹽 (CGP 71683))，MC4 促效藥 (例如，1-胺基-1,2,3,4-四氫茶基-2-縮酸 [2-(3a-苯甲基-2-甲基-3-氧-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶 [4,3-c] 吡啶-5-基)-1-(環戊烷基)-2-氧乙基]-醯胺；(WO 01-91752))，俄列新拮抗藥 (例如，1-(2-甲基苯甲氧-6-基)-3-[1,5]茶啶-4-基尿

五、發明說明 (25)

素鹽酸鹽(SB-334867-A))，H3 促效藥(3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑[4,5-c]吡啶-5-基)丙基-1-酮草酸鹽(WO 00/63208))；TNF 促效藥，CRF 拮抗劑(例如，

[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯)-9-H-1,3,9-三氮胍氟-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))，CRF BP 拮抗劑(亦即，urocortin)，優洛可汀(urocortin)促效藥， β 3 促效藥(例如，1-(4-氯-3-甲烷磺酸基甲基-苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基胺基]-乙醇鹽酸鹽(wo 01/83451))，MSH(黑細胞刺激激素)促效藥，CCK-A 促效藥(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基氨基甲酸基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}醋酸三氟乙酸鹽(WO 99/15525))，5-羥基色胺再吸收抑制劑(亦即，dexfenfluramine)，混合的 5-羥色胺能與去甲腎上腺素能的化合物(亦即，WO 00/71549))，5HT 促效藥，例如，1-(3-乙基苯氧吡喃-7-基)哌嗪草酸鹽(WO 01/09111)，邦北辛(bombesin)促效藥，嘎拉寧(galanin)拮抗劑，生長激素(例如，人類生長激素)，生長激素釋放化合物(6-苯甲氧基-1-(2-二異丙基胺基乙基氨基甲酸基)-3,4-二氫-1H-異喹林-2-羧酸第三丁基酯(WO 01/85695))，TRH 促效藥(見，例如，EP 0 462 884)，未偶合蛋白質 2 或 3 調節器，利普汀(leptin)促效藥(見，例如，Lee, Daniel W., Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 利普汀促效藥具作為肥胖治療之潛力。Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)，DA 促效藥(bromocriptin, Doprexin)，脂酶/澱粉酵素抑制劑(例如，WO 00/40569)，PPAR 調節器(例如，WO 00/78312)，RXR 調節器或 TR- β 促效藥。

在本發明之一種組合物中，其他活性劑為利普汀；見，例如，"Prespective in the therapeutic use of leptin", Salvador, ; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-

五、發明說明 (26)

1622。

在本發明之一種組合物中，其他活性劑為右安非他命或安非他命。

在本發明之一種組合物中，其他活性劑為芬氟勒胺(fenfluramine)或迪克斯芬氟勒胺(dexfenfluramine)。

在其他的組合物中，其他的活性成分是斯普特胺(sibutramine)。

在一組合物中，其他的活性成份是奧利司地。

在一組合物中，其他的活性成份是碼秦醇(mazindol)或芬特明(phentermine)。

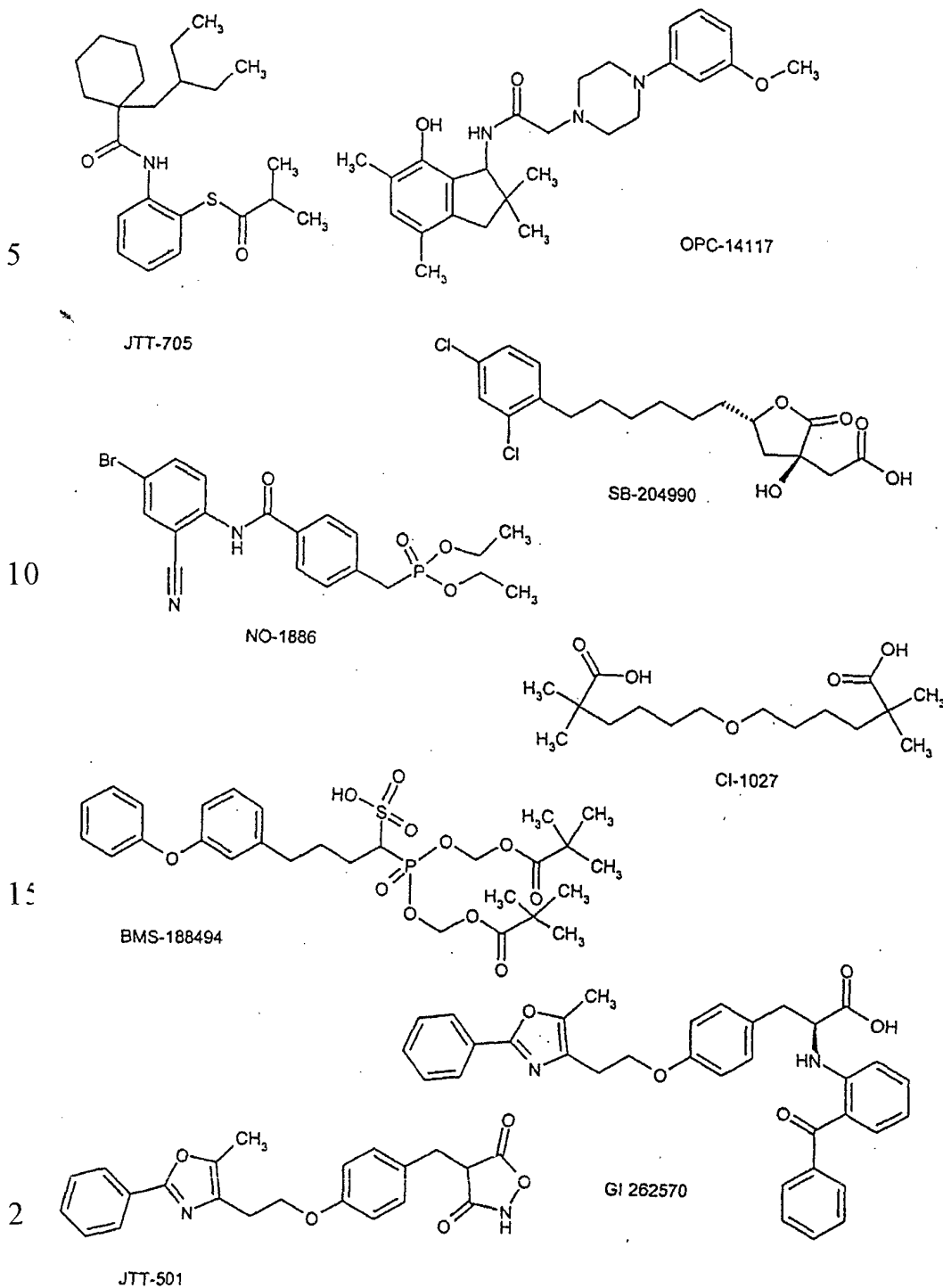
在一組合物中，式 I 化合物與堆積形試劑混合後服用，較佳是不可溶的堆積形試劑(見，例如，carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp 血膽固醇過高治療配方，ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)。Caromax 為一來自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)含 carob 產物)。在一配方中與 Caromax® 結合或式 I 化合物與 Caromax® 個別使用是可能的。在此環節中 Caromax® 亦可能以食物的形式服用，例如在烘焙製品或穆茲利棒。

每一個式 I 化合物與一個或多個前述化合物及選擇性的一個或多個藥學活性物質的組合均落在本發明的保護協議中。

式 I 之本發明的苯並三唑可以熟知的方法製備，例如，取代的或未取代苯並三唑 2 以氨基甲酸氯乙醯化(方法 A)，或苯並三唑和光氣分二步驟反應所得的苯並三唑醯氯再進一步與氨或苯胺反應(方法 B)。

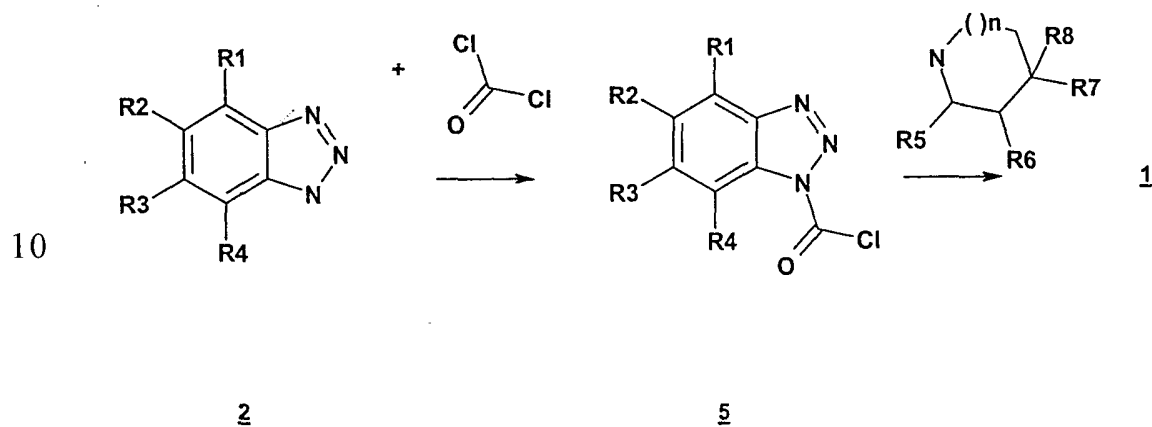
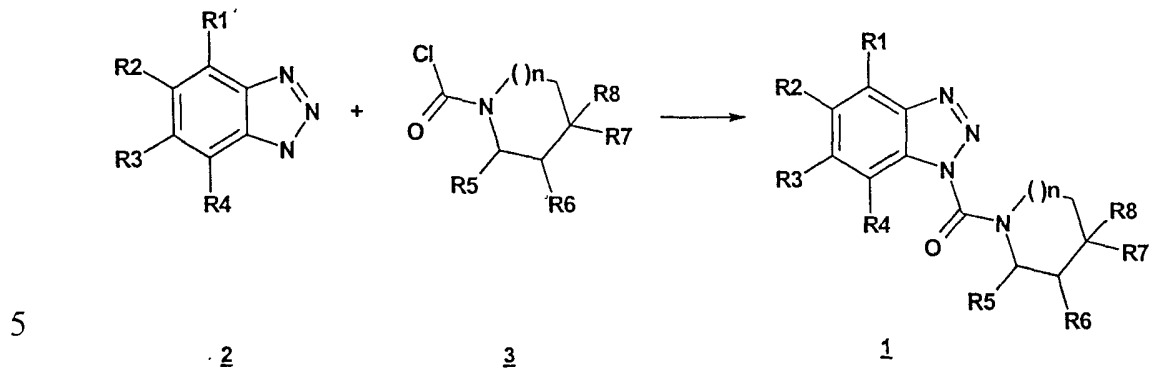
(方法 A)

五、發明說明 (27)



(方法 B)

五、發明說明 (28)



15 因在這些反應中經常會釋放出酸，最好是加入適當的鹼如吡啶，三乙基胺，氫氧化鈉溶液或鹼金屬碳酸鹽以提增反應速率。反應可於很寬廣的溫範圍中進行。一般在 0°C 製所用之溶劑的沸點中進行是有好處的。可用的溶劑例如二氯乙烷，THF，DMF，甲苯，乙酸乙酯，正-庚烷，二噁烷，二乙基醚。

20 本發明式 I 化合物很驚訝地具有激素敏感型脂酶，HSL，一種含脂肪細胞的變構酵素，其可被胰島素抑制且對脂肪細胞之脂肪的崩裂與脂肪之成份轉移到血液中有感應，之抑制效應。因此此酵素之抑制相當於一種本發明化合物之似胰島素效應，其可引導血液中及血糖中自由脂肪酸的減少。它們可被用在新陳代謝障礙，例如，非胰島素型的糖尿病，胰島素症候群，症候群 X 及胰臟受損等。

五、發明說明 (29)

在乙形細胞中 HSL 之抑制會導致胰島素釋放的直接回復(M. Winzell et al., Diabetes, Vol 52, August 2003, 2057-2065)。因此根據目前發明之式 I 化合物可用作胰島素釋放。

- 5 本發明式 I 化合物的效應是在下列的酵素試驗系統下進行測試：

受質製備：

NAG (NBD 單乙醯甘油酯)受質之製備：

- 6 毫克磷脂醯膽鹼及 6 毫克磷脂醯肌醇各別溶於 1 毫升的氯仿中。10 毫克 NAG 溶於 1 毫升氯仿中。吸取 2 份的磷脂醯肌醇溶液(例如 83.5 μ l)及 1 份的磷脂醯膽鹼溶液(例如 41.5 μ l)與 100 μ l 的 NAG 溶液至一塑膠計數瓶中(本試驗最後濃度：0.0375 毫克磷脂/毫升；0.05 毫克 NAG/毫升)。氯仿(225 μ l)可在氮氣流中完全去除。乾的受質可在 4°C 下儲存 3 天。為了以插入的 NAG 製得磷脂囊/微胞(在試驗當天)，乾的受質放入 20 毫升的試驗緩衝溶液(25 mM Tris/HCl, pH 7.4；150 mM NaCl)及[間隙]以超音波探棒進行 2 次超音波處理
- 15 (Branson Sonifier Type II, standard microtip)：第一次處理設定 2，2 \times 1 分鐘，每一次在冰上 1 分鐘；第二次設定 4，每一次在冰上 1 分鐘。在這過程中，由於在囊胞/微胞中 NAG 在磷脂分子間作用，受質溶液的顏色會由黃色(最大吸收度之波長在 481 nm)變為紅色(最大吸收度之波長在 550 nm)。在用作受質之前(在接下來的 2 小時內)，此溶液須再保持在冰中 15 分鐘。

- 20 間接 NAG 試驗：

此試驗是在 1.5 毫升之 Eppendorf 瓶或 96 管板中 30°C 下進行 60 分鐘。為得 HSL 抑制劑，10 微升(μ l)的試驗物質注入 16.6% DMSO 存在之試驗緩衝液(25mM Tris/HCl, pH 7.4；150 mM NaCl)中。加入 80 微升的受質溶液(20 微克/毫升磷脂醯膽鹼，10 微克/毫升磷脂

五、發明說明 (30)

醯肌醇，50 微克/毫升 NAG 在試驗緩衝液中)。在 30°C 下預先保持 15 分鐘後，加入 20 微升在試驗緩衝溶液中之的酵素溶液(稀釋 1-4 倍)，並立即在小管光度計中(0.5 毫升小管) 480 nm 下測試其吸收度。在 30 下孵化 60 分鐘後，在測一次吸收。在 480 nm 下之吸收度的提增即是酵素活性的量度。在標準條件下，20 微克部份純化之 HSL 會導致吸收度有 $0.4 = 4000$ arb. 單位的變化。

直接 NAG 試驗：

當改變受質溶液之消光度之變化的量測時，HSL 反應產物可由相分離/薄層層析來探究。為達此目的，1.3 毫升之甲醇/氯仿/庚烷 (10:9:7) 及 0.4 毫升 0.1 M NaOH 溶液加入培育之混合液(總體積 200 微升，見間接 NAG 試驗)在 2 毫升的 Eppendorf 瓶中。在劇烈混合(10 秒)後，開始以離心方式(800x g, 20 分鐘，室溫下)進行相分離。自上層水相中取出當量體積(例如 0.4 毫升)，在光度計中測其在 481 nm 之吸收度。對薄層層析而言，將水相乾燥，加入 50 微升 THF 中。取 5 微升的樣品放到矽膠 Si-60 板(默克公司)上。於 78 毫升二乙醚/22 毫升石油醚/1 毫升冰醋酸沖提下進行層析。釋出之螢光性 NBD 脂肪酸的量可由 Phosphorimaging (Molecular Dynamics, Storm 840 and ImageQuant Software)在 460 nm 激發波長及 540-560 nm 之放射波長下決定之。

酵素製備

部分純化之 HSL 之製備：

隔離的老鼠脂肪細胞可依據已公開之方法(例如 S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson et al., J. Biol. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem., 251, 1976, 813-819)。以膠原酵素處理的方式自未處理之小鼠(Wistar, 220-250

五、發明說明 (31)

克)的附羣脂肪組織中取得。自 10 隻老鼠中取得的脂肪細胞以懸浮的方式每次以 50 毫升均質的緩衝液 (25mM Tris/HCl, pH 7.4; 0.25 M 葡萄糖, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 微克/毫升硫匹汀(leupeptin), 10 微克/毫升抗痛劑(antipain), 10 微克/毫升派他汀(pepstatin))清洗三次, 最後加入 10 毫升均質化的緩衝液。脂肪細胞可在鐵弗龍/玻璃均質化器(Braun-Melsungen)中 15°C 1500 rpm 下 10 衝程使之均質化。隨後離心之(Sorvall SM24 管狀, 5000 rpm, 10 分鐘, 4°C)。去除上端的脂肪層及小浮球後再次離心。所得的上層物再離心一次(Sorvall SM24 管狀, 20000 rpm, 45 分鐘, 4°C)。去除上層物, 加入 1 克肝磷脂-Sepharose(Pharmacia-Biotech, CL-6B, 以 25mM Tris/HCl, pH 7.4; 150 mM NaCl 洗 5 次)。每隔 15 分鐘搖擺), 混合物離心(Sorvall SM24 管狀, 3000 rpm, 10 分鐘, 4°C)。浮在表面者以冰醋酸調節其 pH 值至 5.2 並在 4°C 下孵化 30 分鐘。離心(Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 分鐘, 4°C)收集沉澱物並於 2.5 毫升 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 13% 葡萄糖, 1 mM DTT, 10 微克/毫升硫匹汀/抗痛劑/派他汀中懸浮。懸浮物在 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50% 甘油, 1 mM DTT, 10 微克/毫升硫匹汀, 抗痛劑, 派他汀, 在 4°C 下透析隔夜且放到氫氧磷灰石管柱(每一毫升懸浮物 0.1 克, 並以 10 mM 磷酸鉀, pH 7.0, 30% 甘油, 1 mM DTT 平衡之)。此管柱以 4 倍體積的平衡緩衝液及每小時 20-30 毫升之流速沖洗)。HSL 以一體積的含有 0.5 M 磷酸鉀的平衡緩衝液沖提而後透析(如上)並在 4°C 以超過濾法(Amicon Diaflo PM 10 Filter)濃縮 5-10 倍。此部分純化之 HSL 可於 -70°C 下儲存 4-6 週。

試驗：

為製備受質, 25-50 μCi [3H]三油脂醯甘油(在甲苯中), 6.8 μmol 未標示的三油脂醯甘油及 0.6 毫克的磷

五、發明說明 (32)

脂(磷脂醯膽鹼/磷脂醯肌醇 3:1 w/v)混合，在氮氣下乾燥並以超音波(Branson 250, microtip, setting 1-2, 2 x1 分鐘/間隔 1 分鐘)處理溶入 2 毫升 0.1 M KPi (pH 7.0)。再加入 1 毫升 KPi 並重新以超音波(在冰上 4x30 秒/間隔 30 秒)處理後，加入 1 毫升 20%BSA(在 KPi 中)(最終的三油脂醯甘油濃度為 1.7 mM)。對此反應，100 微升受質溶液吸取到 100 微升之 HSL 溶液中(HSL 如上法製備，在 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 微克/毫升派他汀, 10 微克/毫升硫匹汀中稀釋)並在 37°C 下培育 30 分鐘。加入 3.25 毫升之甲醇/氯仿/庚烷(10:9:7)隨後加入 1.05 毫升之 0.1 M 的碳酸鉀，0.1 M 硼酸(pH 10.5)後充分混合最後離心之(800 x g, 20 分鐘)。相分離之後，去除一等量的上層液(1 毫升)並以液體計數測量方式決定其輻射活性。

評估：

物質一般在四種不相關的混合物中測試。HSL 被測試物質催化活性之抑制可與未抑制之控制反應比較而決定。IC50 可由抑制性對至少 10 種濃度之測試物質之作圖中計算出來。數據之分析是採用 GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT 套裝軟體來處理。

在此試驗中實施例 1 至 55 之化合物顯示在 IC50 範圍 0.04-5 μ M 之抑制性。

[實施方式]

下列實施例更詳細的描述本發明但不限制本發明。

實施例：

下列實施例是根據下列所敘述的方法製備：

五、發明說明 (33)

方法 A：

在 2 毫莫耳之 1H-苯並三唑/吡啶(5 毫升)及二氯甲烷(10 毫升)溶液中加入相當的氯化胺甲醯基(1 毫莫耳)/二氯甲烷(10 毫升)溶液。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，然後在加入醋酸乙酯(15 毫升)混合，並在濾液濃縮前經矽膠過濾。產物以製備的 HPLC 及冷凍乾燥純化。

方法 B 實施例：

a) 苯並三唑-1-碳醯氯溶液之製備

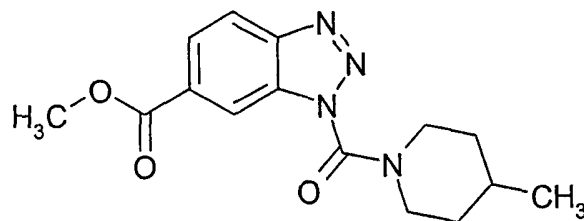
苯並三唑(6 克，50.4 毫莫耳)之 THF(100 毫升)溶液逐滴加入光氣溶液(20% 甲苯；90 毫升；182 毫莫耳)中然後於冰中冷卻。去除冰浴並將溶液於室溫下攪拌 2 小時。將溶劑以蒸餾去除且殘餘物溶入 THF 中使總體積為 25 毫升。

b) 苯並三唑碳醯氯反應以得相對的苯並三唑-1-碳醯胺及苯胺化物

在每個例子中 10 胺或苯胺(2 毫莫耳)放入 THF (1 毫升)中，並加入吡啶(0.2 毫升)。混合物與苯並三唑-1-碳醯氯溶液(1 毫升，~2 毫莫耳)培育並在室溫下攪拌 16 小時。然後將混合物以醋酸乙酯(5 毫升)稀釋再經矽膠過濾，濾液在真空中蒸發至乾。粗產物乙閃光層析純化。

實施例 1：

甲基 3-(4-甲基哌啶-1-羰基)-3H-苯並三唑-5-羧酸酯

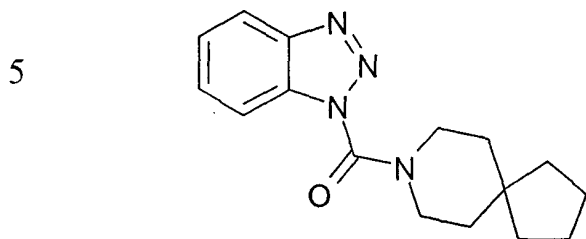


五、發明說明 (34)

M+H⁺ : 303.14

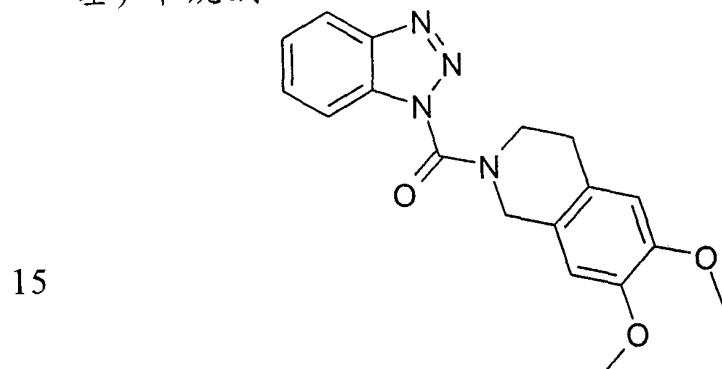
實施例 2 :

(8-氮雜-螺[4,5]十烷-8-基)-苯並三唑-1-基 甲烷酮

M+H⁺ : 285.16

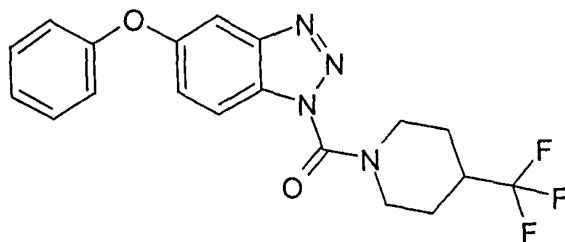
實施例 3 :

10 苯並三唑-1-基-(6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H 異喹啉-2-基)-甲烷酮

M+H⁺ : 339.13

實施例 4 :

20 酮 (5-苯氧基苯並三唑-1-基)-(4-三氟甲基哌啶-1-基)-甲烷



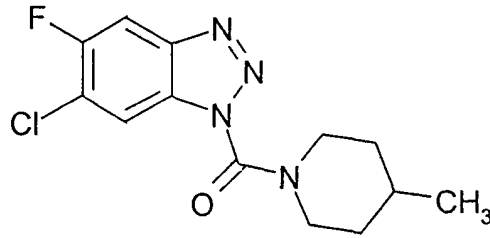
五、發明說明 (35)

M+H⁺ : 391.13

實施例 5 :

(6-氯-5-氟苯並三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)-甲烷酮

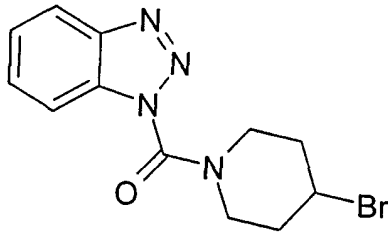
5

M+H⁺ : 297.74

實施例 6 :

10

苯並三唑-1-基-(4-溴哌啶-1-基)-甲烷酮

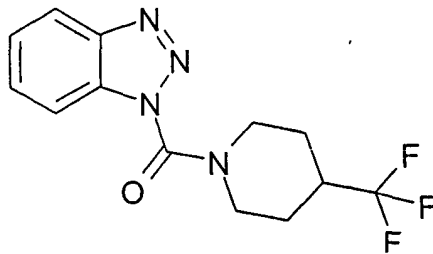
M+H⁺ : 310.3

15

實施例 7 :

苯並三唑-1-基-(4-三氟甲基哌啶-1-基)-甲烷酮

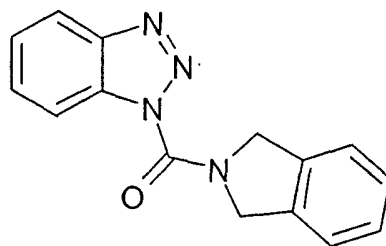
20

M+H⁺ : 299.18

實施例 8 :

苯並三唑-1-基-(1,3-二氫異吲哚-2-基)-甲烷酮

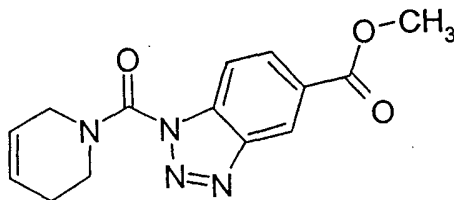
五、發明說明 (36)

M+H⁺ : 265.0

5

實施例 9 :

甲基 3-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-羰基)-1H-苯並三唑-5-羧酸
酯



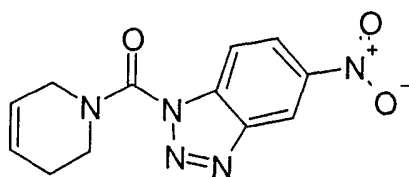
10

M+H⁺ : 287.04

實施例 10 :

(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-(5-硝基-苯並三唑-1-基)-甲烷
酮

15

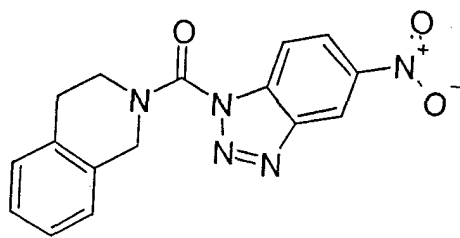
M+H⁺ : 296.21

20

實施例 11 :

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(5-硝基-苯並三唑-1-基)-甲
烷酮

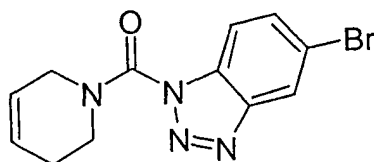
五、發明說明 (37)

M+H⁺ : 324.10

5

實施例 12 :

(5-溴-苯並三唑-1-基)-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-甲烷酮

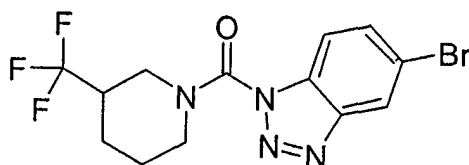


10

M+H⁺ : 306.98

實施例 13 :

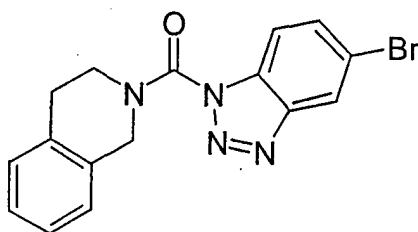
(5-溴-苯並三唑-1-基)-(3-三氟甲基-吡啶-1-基)-甲烷酮



15

M+H⁺ : 377.30

實施例 14 :

(5-溴-苯並三唑-1-基)-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲
20 酮

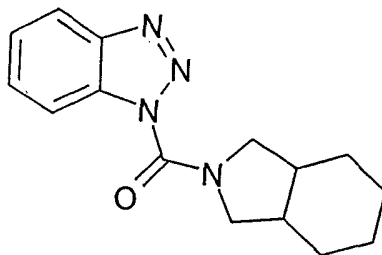
五、發明說明 (38)

M+H⁺ : 357.04

實施例 15 :

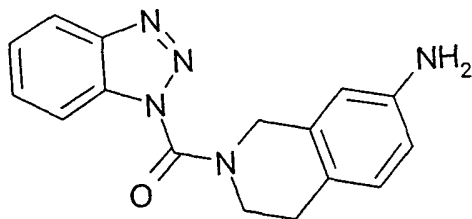
苯並三唑-1-基-(八氫異吲哚-2-基)-甲烷酮

5

M+H⁺ : 271.15

實施例 16 :

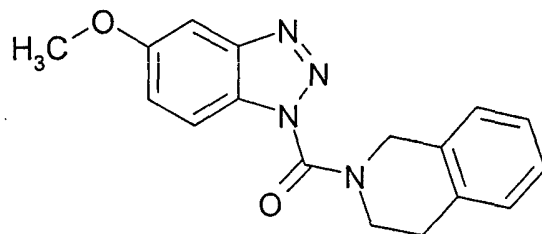
10 (7-氨基 3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苯並三唑-1-基-甲烷酮

15 M+H⁺ : 294.0

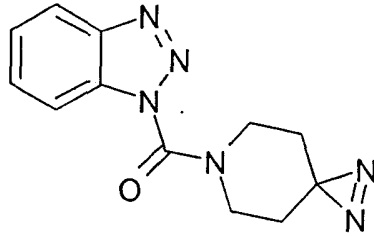
實施例 17 :

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(5-甲氧基苯並三唑-1-基)-
甲烷酮

20

M+H⁺ : 309.04

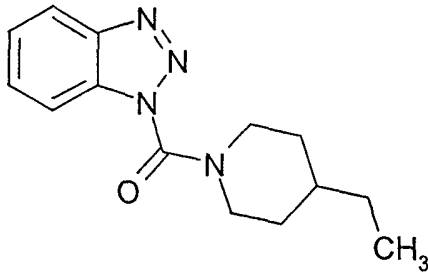
五、發明說明 (40)

M+H⁺ : 279.19

5

實施例 22 :

苯並三唑-1-基-(4-乙基-哌啶-1-基)-甲烷酮

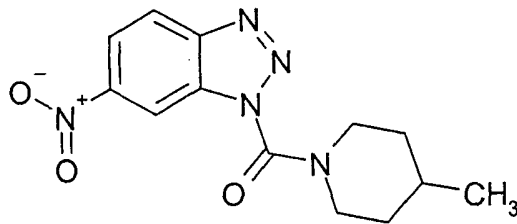


10

M+H⁺ : 259.04

實施例 23 :

(4-甲基-哌啶-1-基)-(6-硝基苯並三唑-1-基)-甲烷酮



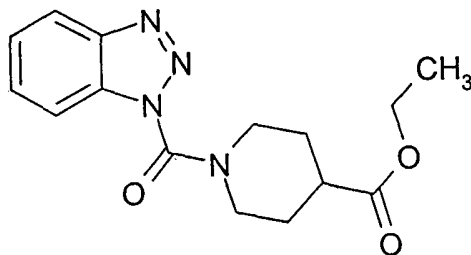
15

M+H⁺ : 290.4

實施例 24 :

20

乙基 1-(苯並三唑-1-羰基)-哌啶-4-碳酸酯



-42-

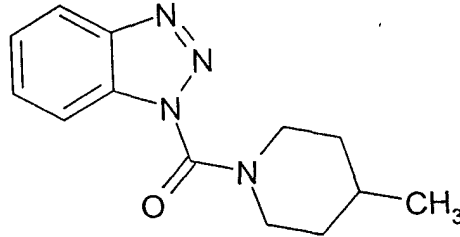
五、發明說明 (41)

M+H⁺ : 303.13

實施例 25 :

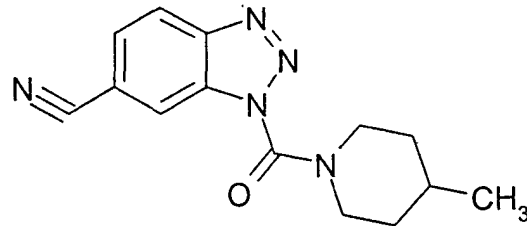
苯並三唑-1-基-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

5

M+H⁺ : 245

實施例 26 :

10 3-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-3H-苯並三唑-5-腈酸

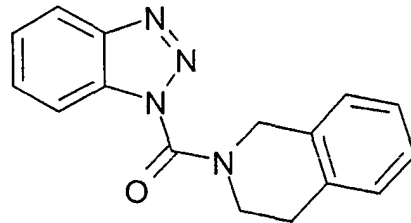
M+H⁺ : 279.11

15

實施例 27 :

苯並三唑-1-基-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲烷酮

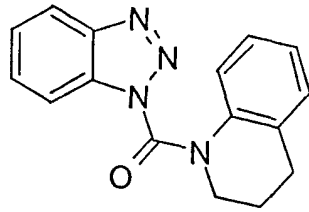
20

M+H⁺ : 279.11

實施例 28 :

苯並三唑-1-基-(3,4-二氫-1H-異喹啉-1-基)-甲烷酮

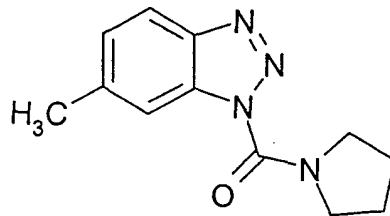
五、發明說明 (42)

M+H⁺ : 279.2

5

實施例 29 :

(6-甲基苯並三唑-1-基)-吡咯烷-1-基-甲烷酮

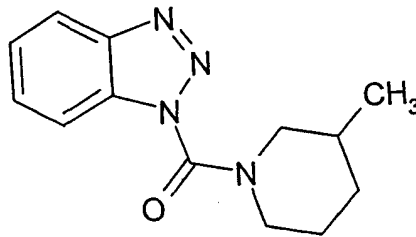


10

M+H⁺ : 231.11

實施例 30 :

苯並三唑-1-基-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

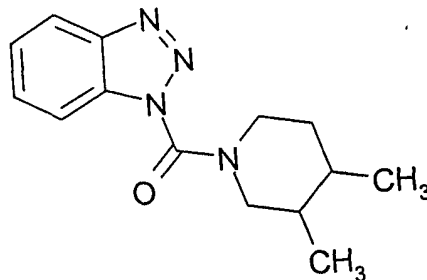


15

M+H⁺ : 245.13

實施例 31 :

20 苯並三唑-1-基-(3,4-二甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮



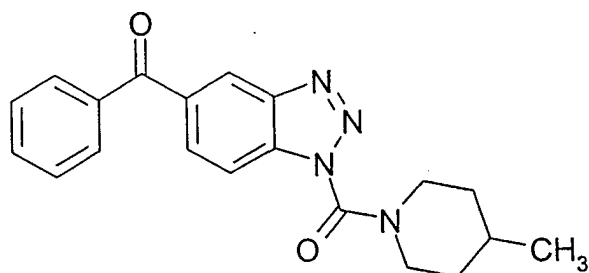
五、發明說明 (43)

M+H⁺ : 259.14

實施例 32 :

[1-(4--甲基-哌啶-1-羰基)-1H-苯並三唑-5-基]-苯基甲烷
酮

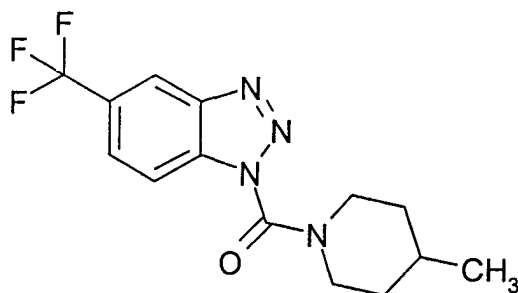
5

M+H⁺ : 349.15

10 實施例 33 :

(4-甲基-哌啶-1-基)-(5-三氟甲基-苯並三唑-1-基)-甲
酮

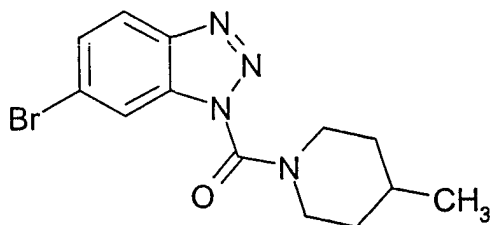
15

M+H⁺ : 313.5

實施例 34 :

(6-溴-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲
酮

20

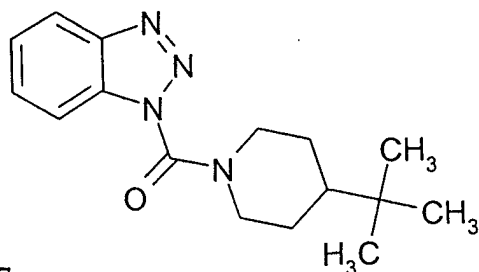
M+H⁺ : 324

五、發明說明 (44)

實施例 35：

苯並三唑-1-基-(4-叔-丁基-哌啶-1-基)-甲烷酮

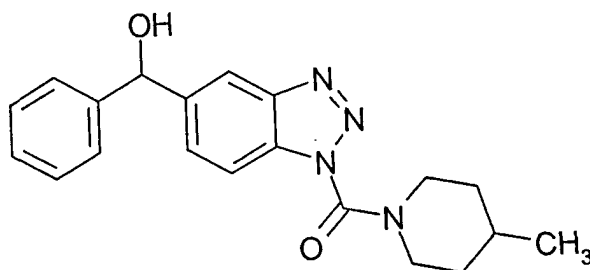
5

M+H⁺ : 287.17

實施例 36：

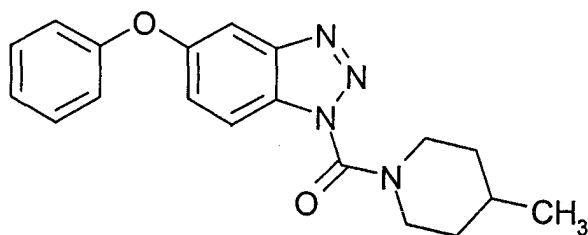
[5-(羥基苯基甲基)-苯並三唑-1-基]-(4-甲基-哌啶-1-基)-
甲烷酮

10

M+H⁺ : 350.17

15 實施例 37：

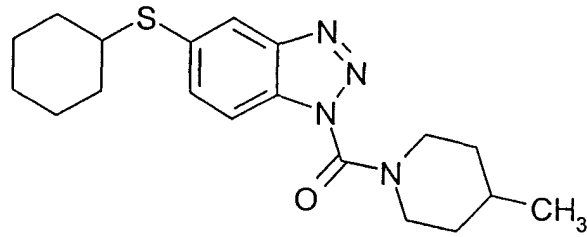
(4-甲基-哌啶-1-基)-(5-苯氧基-苯並三唑-1-基)-甲烷酮

20 M+H⁺ : 337.3

實施例 38：

(6-環己基硫基-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-
甲烷酮

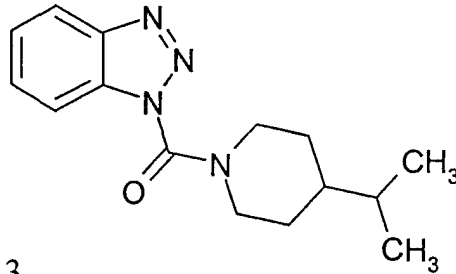
五、發明說明 (45)

M+H⁺ : 359.17

5

實施例 39 :

苯並三唑-1-基-(4-異丙基-哌啶-1-基)-甲烷酮

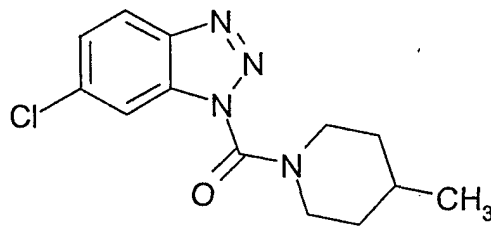


10

M+H⁺ : 273.3

實施例 40 :

(6-氯-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

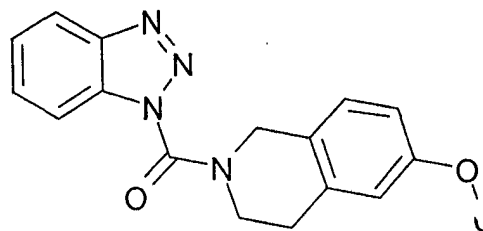


15

M+H⁺ : 279.5

實施例 41 :

苯並三唑-1-基-(6-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲烷酮



20

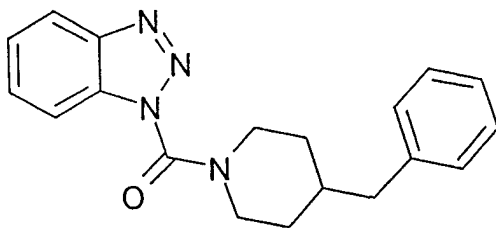
五、發明說明 (46)

M+H⁺ : 309.3

實施例 42 :

苯並三唑-1-基-(4-苯甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

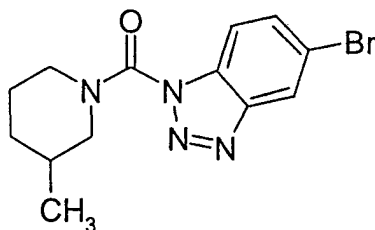
5

M+H⁺ : 321.1

實施例 43 :

10

(5-溴-苯並三唑-1-基)-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

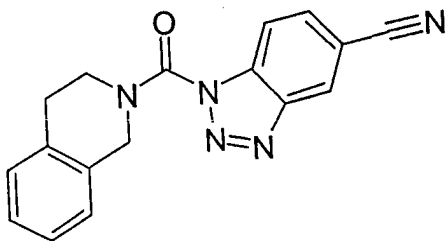
M+H⁺ : 325.31

15

實施例 44 :

1-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羰基)-1H-苯並三唑-5-甲腈

20

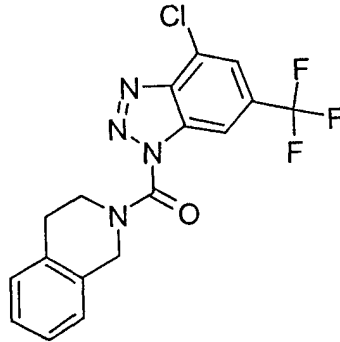
M+H⁺ : 270.12

實施例 45 :

五、發明說明 (47)

(4-氯-6-三氟甲基-苯並三唑-1-基)-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲烷酮

5

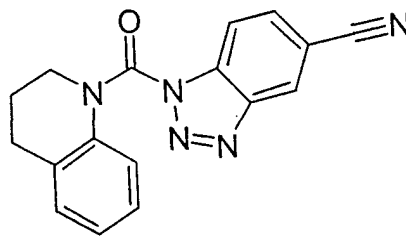


M+H⁺ : 381.06

實施例 46 :

1-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-羰基)-1H-苯並三唑-5-甲腈

10



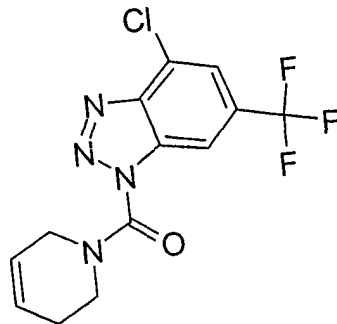
M+H⁺ : 304.11

15

實施例 47 :

(4-氯-6-三氟甲基-苯並三唑-1-基)-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-甲烷酮

20

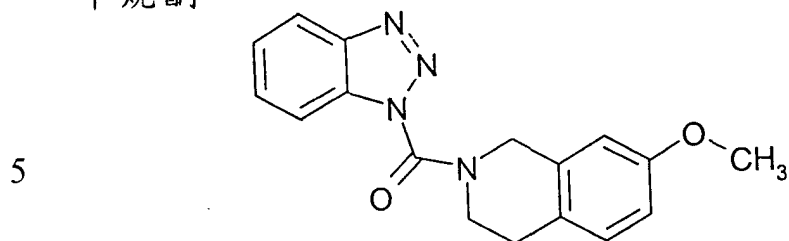


M+H⁺ : 331.04

五、發明說明 (48)

實施例 48 :

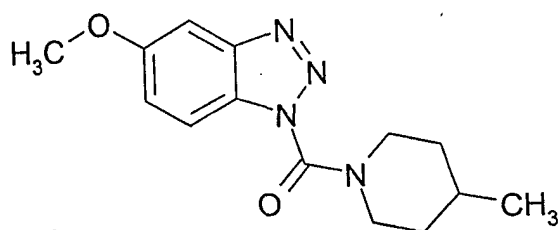
苯並三唑-1-基-(7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-
 甲烷酮

M+H⁺ : 309.1

實施例 49 :

(5-甲氧基-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

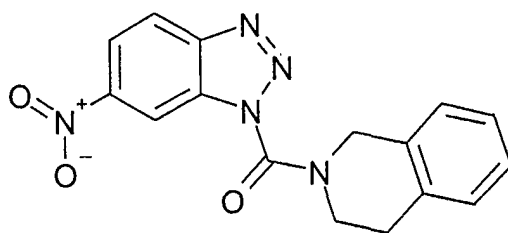
10

M+H⁺ : 275.3

15 實施例 50 :

(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-(6-硝基-苯並三唑-1基)-甲
 烷酮

20

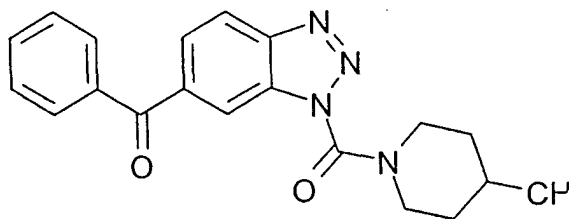
M+H⁺ : 324.3

實施例 51 :

(6-苯甲酰基-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲

五、發明說明 (49)

酮

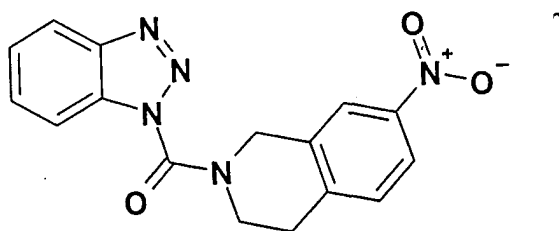


5 M+H+ : 349.15

實施例 52 :

苯並三唑-1-基-(7-硝基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲
 烷酮

10

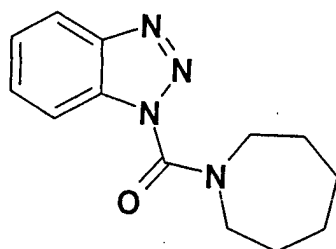


M+H+ : 324.1

15 實施例 53 :

氮雜-1-基-苯並三唑-1-基-甲
 烷酮

20

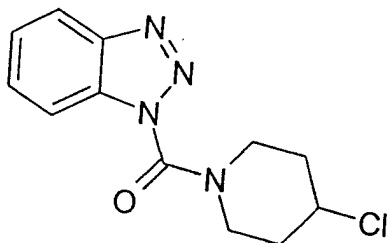


M+H+ : 245.3

實施例 54 :

苯並三唑-1-基-(4-氯-哌啶-1-基)-甲
 烷酮

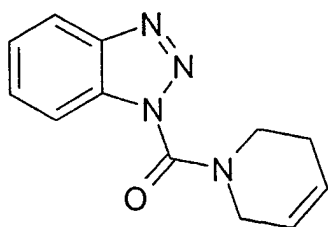
五、發明說明 (50)

M+H⁺ : 265.7

5

實施例 55 :

苯並三唑-1-基-(3,6-二氯-2H-吡啶-1-基)-甲烷酮



10

M+H⁺ : 229.2

[簡單圖示說明]

無

15

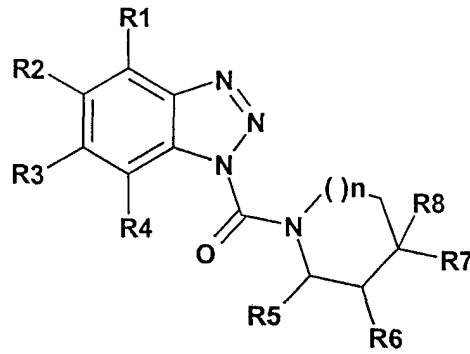
20

四、中文發明摘要（發明之名稱：

激素敏感型脂酶之新穎雙環抑制劑

式 I 之苯並三唑，

5

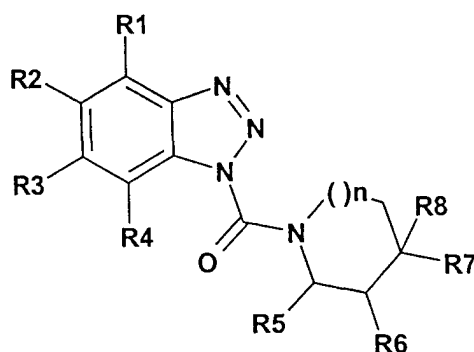


10 其中 R1 製 R8 如文中所定義及其製備流程。此化合物顯示對激素敏感型脂酶具有抑制效應。

裝
訂
線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: NOVEL BICYCLIC INHIBITORS OF HORMONE SENSITIVE LIPASE)

Benzotriazoles of the formula I



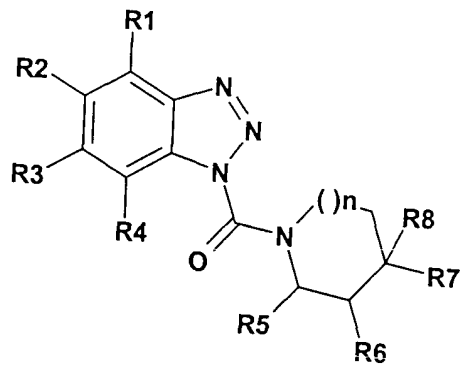
in which R1 to R8 have the abovementioned meanings and process for their preparation are described. The compounds show an inhibitory effect on hormone-sensitive lipase.

(一)、本案指定代表圖為：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

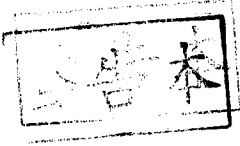
無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



95年4月29日修(更)正替換頁

95年4月29日



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： 92127898 C07D 249/18, 401/06, (2006.01)
 ※ 申請日期： 92.10.8 ※IPC 分類： A61K 31/4192, (2006.01)
A61P 3/10

一、發明名稱：(中文/英文)

激素敏感型脂酶之新穎雙環抑制劑
 NOVEL BICYCLIC INHIBITORS OF HORMONE SENSITIVE
 LIPASE

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 5 人)

姓 名：(中文/英文)
 1. 派 崔/PETRY, STEFAN
 2. 柏瑞浩/BARINGHAUS, KARL-HEINZ
 3. 泰諾傑/TENNAGELS, NORBERT
 4. 慕 勒/MUELLER, GUENTER
 5. 海 爾/HEUER, HUBERT
 國 籍：(中文/英文)
 1-5 均為德國/GERMANY

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

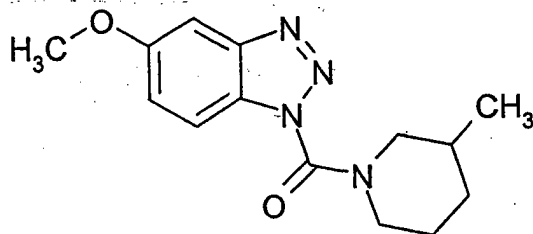
五、發明說明 (39)

97 年 1 月 25 日修正替換頁

實施例 18：

(5-甲氧基-苯並三唑-1-基)-(3-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

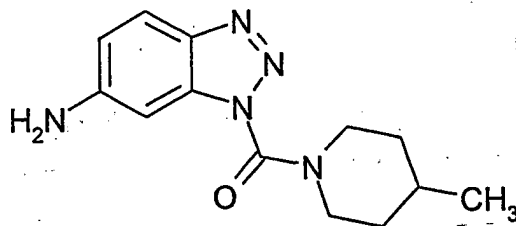
5



M+H+ : 275.5

實施例 19：

10 (6-氨基-苯並三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)-甲烷酮

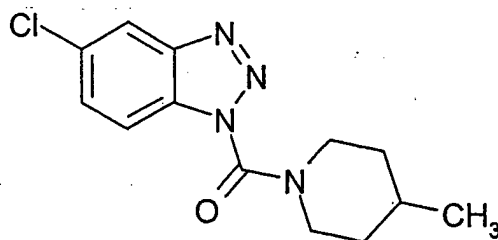


15 M+H+ : 260.1

實施例 20：

(5-氯-苯並三唑-1-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲烷酮

20



M+H+ : 279.6

25

實施例 21：

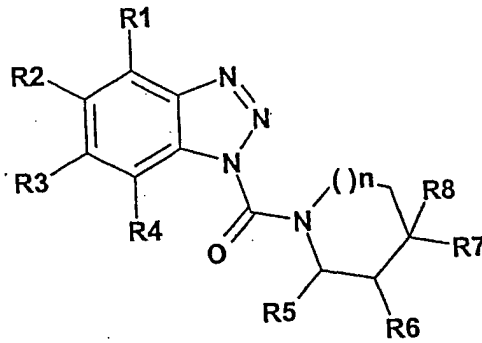
苯並三唑-1-基-(1,2,6-三氮雜-螺[2,5]辛-1-烯-6-基)-甲
烷酮

六、申請專利範圍

1. 一種具式 I 之苯並三唑，

97年1月25日修(更)正本

5



10 其中意指：

R1 到 R8 H，

其中 R2 或 R3 之一可代表：

Br，Cl，CH₃，CN，NH₂，NO₂，CF₃，OCH₃，苯氧基，苯甲醯基，CH(OH)-苯基，S-環己基，CO-OCH₃；

15 或

此系列之二個取代基為：

R1 = Cl 且 R3 = CF₃ 或

R2 = F 且 R3 = Cl；

n 為 0，1 或 2 之整數；且

20 R6 或 R7 取代基之一可代表：

R6 CH₃；R7 CH₃，C₂H₅，CH(CH₃)₂，C(CH₃)₃，CF₃，Br，Cl，苯甲基或 CO-OC₂H₅；或

六、申請專利範圍

R6 與 R7 均為 CH_3 ；或

該環可含有雙鍵而非 R6 與 R7 或

R5 與 R6 或 R6 與 R7 可與帶彼等取代基之碳原子結合
而代表苯並稠合環或若 $n = 0$ 則為環己烷二

5 基，其中當 R6/R7 環閉合的情況下此取代
基可選擇性的被選自 NH_2 ， NO_2 單取代或
被 OCH_3 單或雙取代；且

R7 與 R8 一起為環戊烷，二氮吲(diazirine)或 $=\text{CH}_2$ ；

其中 R1 到 R5 及 $\text{R8} = \text{H}$ ， $n = 1$ 且 R6/R7 為苯並稠合環

10 且 R1 ， $\text{R3-R8} = \text{H}$ ， $\text{R2} = \text{CH}_3$ 且 $n = 1$ 之化合物不包含在
內。

2.如申請專利範圍第 1 項之式 I 之苯並三唑，

其中意指：

R1 到 R8 H，

15 其中 R2 或 R3 之一可代表：

R2 Br，Cl，CN， NO_2 ， CF_3 ， OCH_3 ，苯氧基，
苯甲醯基， $\text{CH}(\text{OH})$ -苯基，S-環己基，
 CO-OCH_3 ；

R3 CH_3 ，CN，Br，Cl， NH_2 ， NO_2 ，苯甲氧基。

20

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之具式 I 之苯並三唑，其
中意指：

R1 到 R8 H，

六、申請專利範圍

其中 R2 或 R3 之一可代表：

R2 Br, Cl, NO₂, OCH₃, 苯氧基, CO-OCH₃;

R3 NH₂; 或

此系列之二個取代基為：

5 R2 = F 且 R3 = Cl;

n 0, 1 或 2 之整數; 且

R6 或 R7 取代基之一可代表：

R6 CH₃;

R7 CH₃, CF₃ 或 Br; 或

10 該環可含有雙鍵而非 R6 與 R7 或

R6 與 R7 可與帶有彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環其可選擇性的被 NH₂ 單取代或被 OCH₃ 單或雙取代; 且

R7 與 R8 一起為環戊烷; 或

15 n 0 之整數; 且

R6 與 R7 可與帶有彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環或環己烷二基。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之具式 I 之苯並三唑, 其

20 中意指：

R1 到 R8 H,

其中這些基團 R2 或 R3 之一可代表：

R2 Br, CN, CF₃, OCH₃, 苯氧基, 苯甲醯基,

六、申請專利範圍

CH(OH)-苯基，S-環己基；

R3 CN, Br, Cl, NO₂, 苯甲醯基；或

此系列之二個取代基為：

R1 = Cl 且 R3 = CF₃；

5 n 為整數 1；且

R6 或 R7 取代基之一可代表：

R6 CH₃；

R7 CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, 苯甲基或
CO-OC₂H₅；；或

10 R6 與 R7 均為 CH₃；或

該環可含有雙鍵而非 R6 與 R7 或

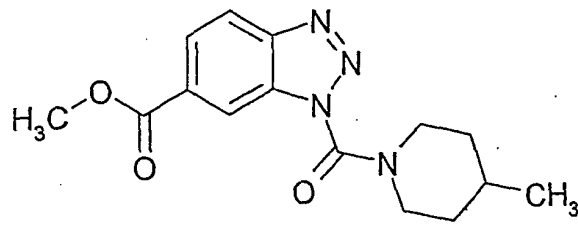
R5 與 R6 或 R6 與 R7 可與帶有彼等取代基之碳原子結
合而代表苯並稠合環；其中 R1 到 R5 及 R8 =
H, n = 1 且 R6/R7 為苯並稠合環不包含在內。

15

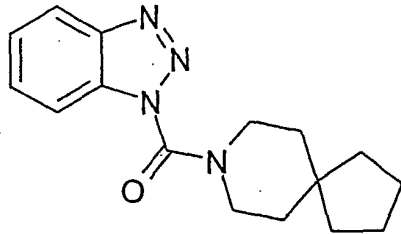
5. 具下列結構之苯並三唑：

20

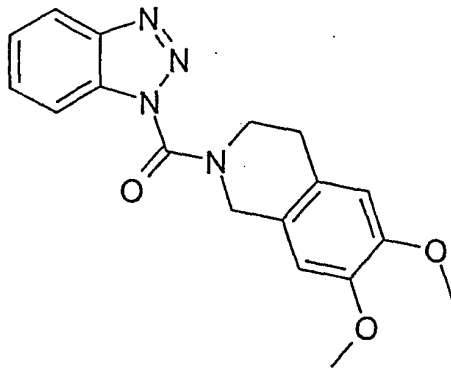
六、申請專利範圍



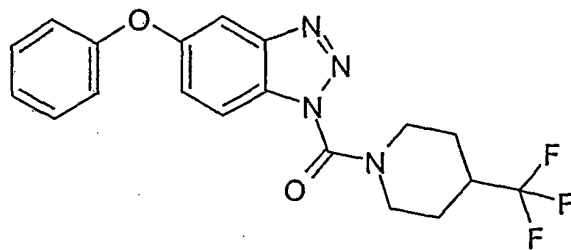
5



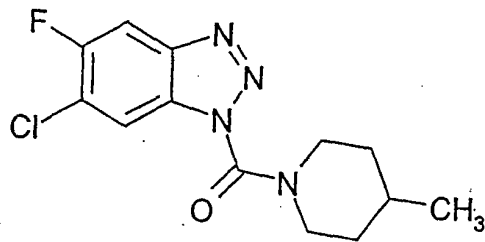
10



15

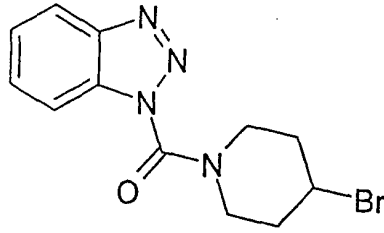


20

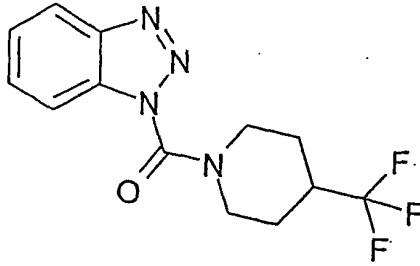


六、申請專利範圍

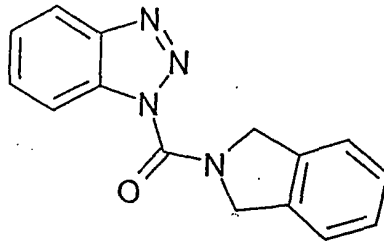
5



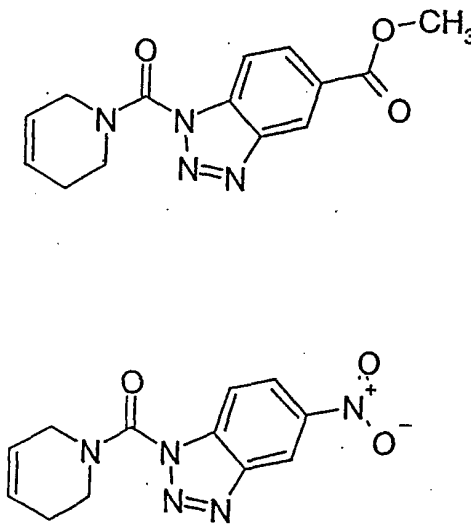
10



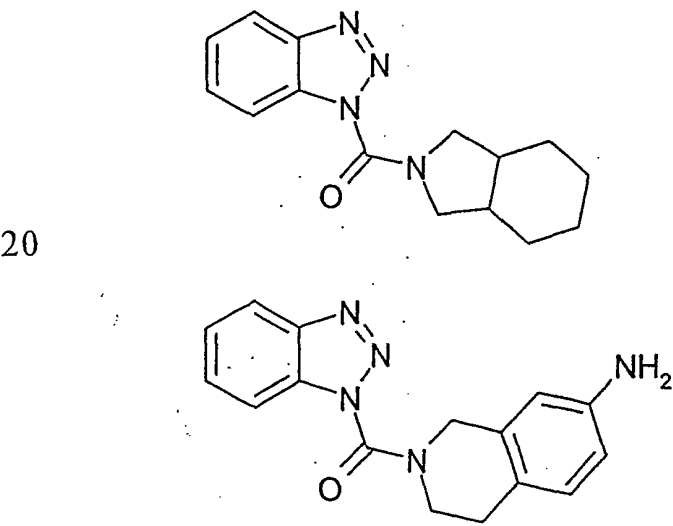
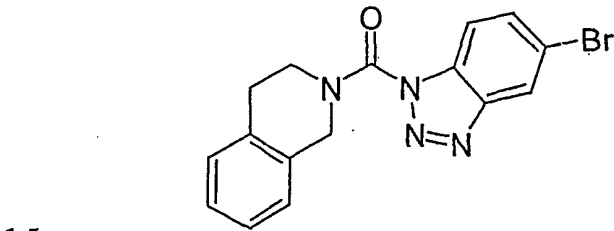
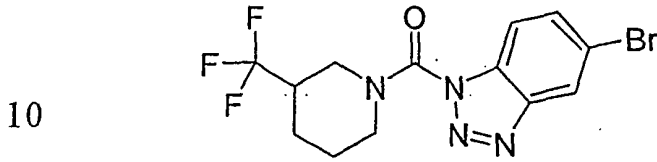
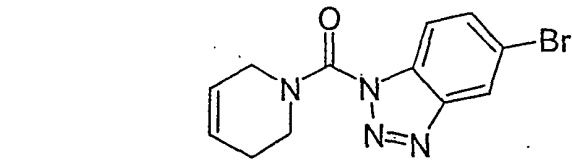
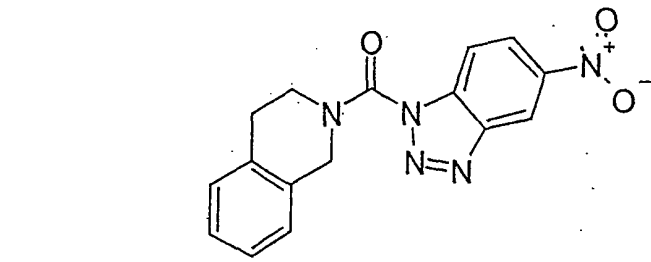
15



20



六、申請專利範圍

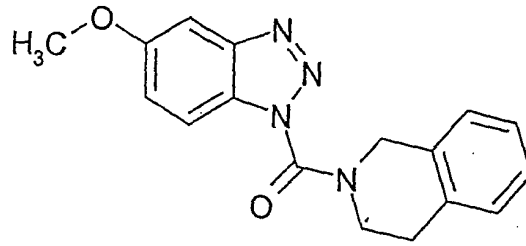


裝
訂
線

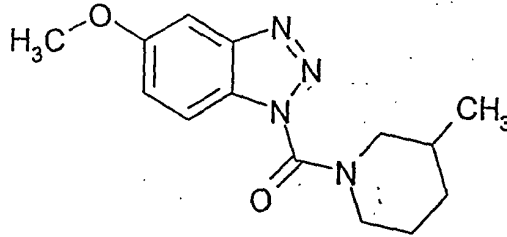
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

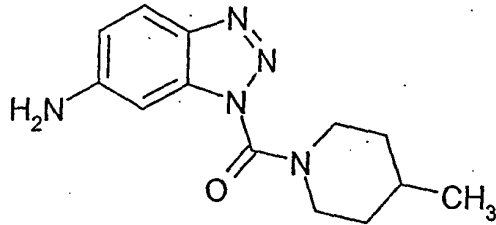
5



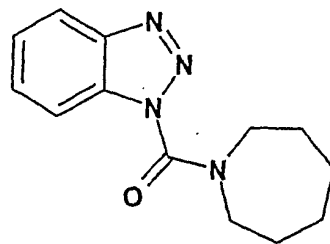
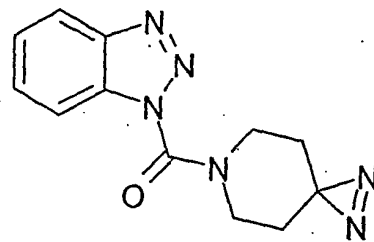
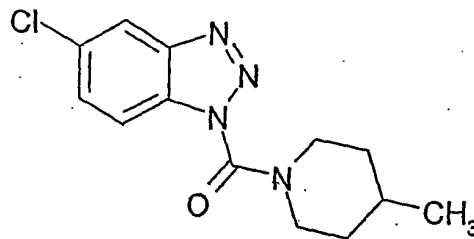
10



15



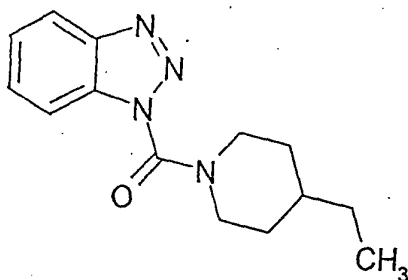
20



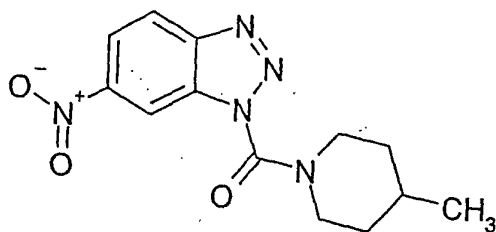
六、申請專利範圍

6. 具下列結構之苯並三唑：

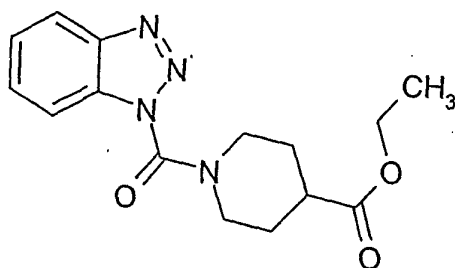
5



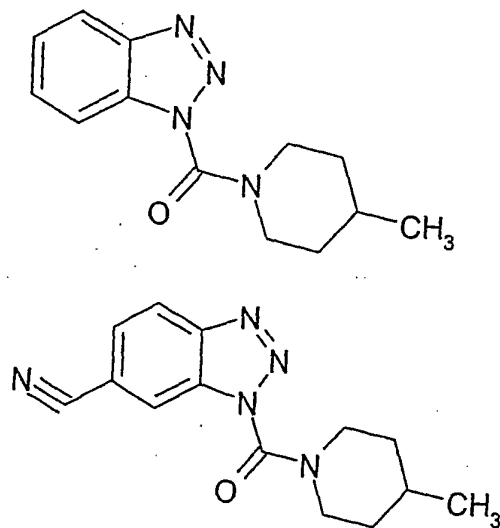
10



15

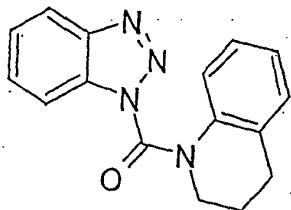


20

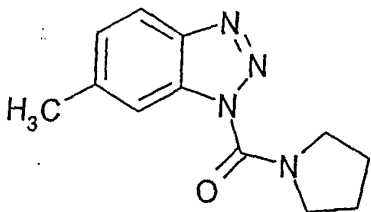


六、申請專利範圍

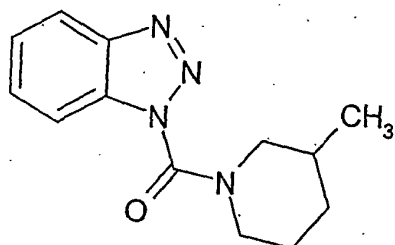
5



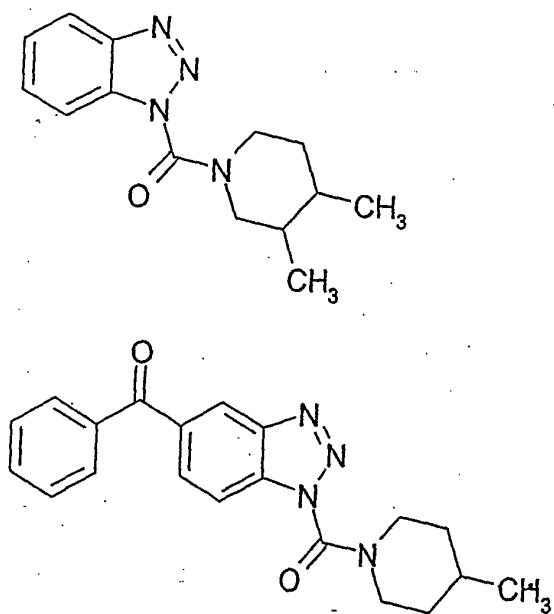
10



15

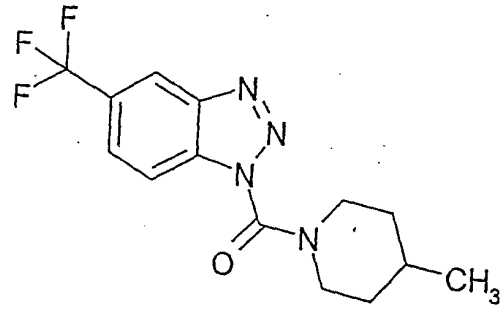


20

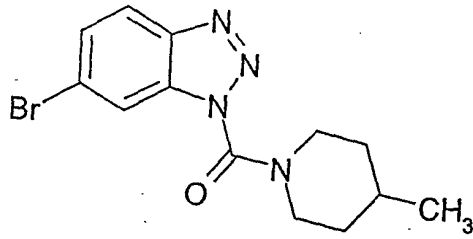


六、申請專利範圍

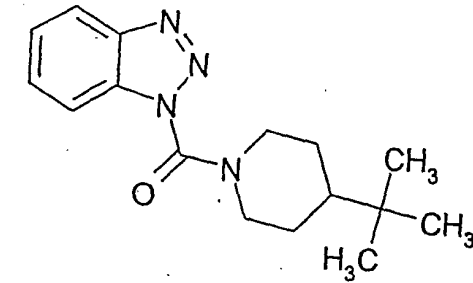
5



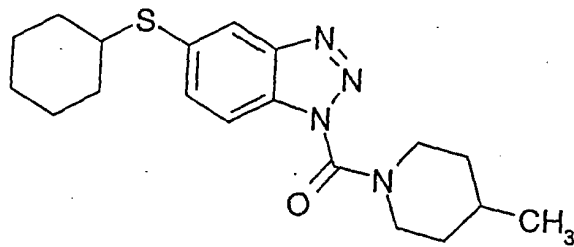
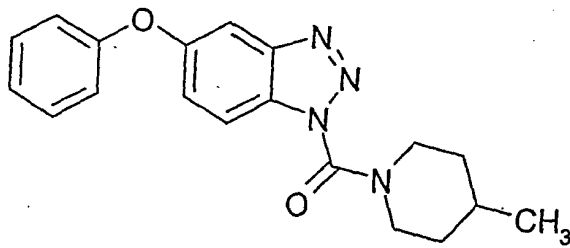
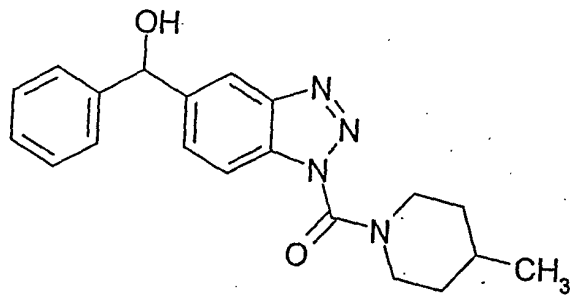
10



15



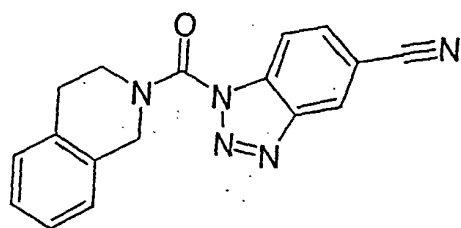
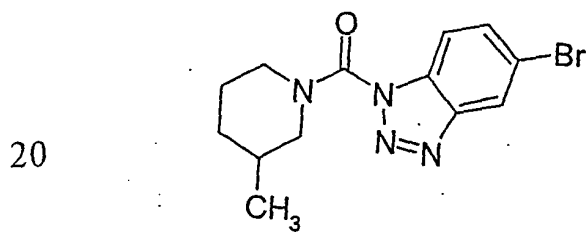
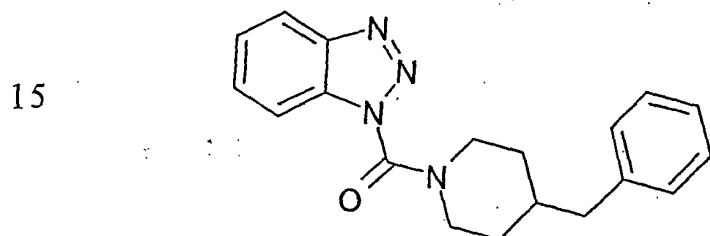
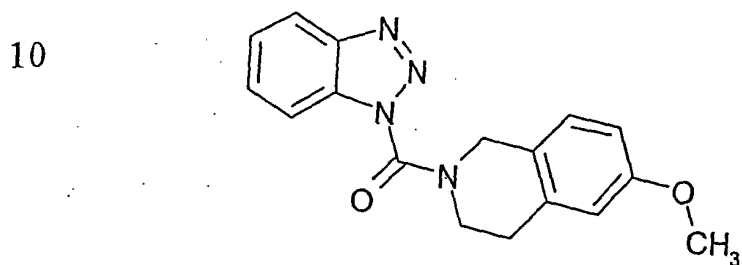
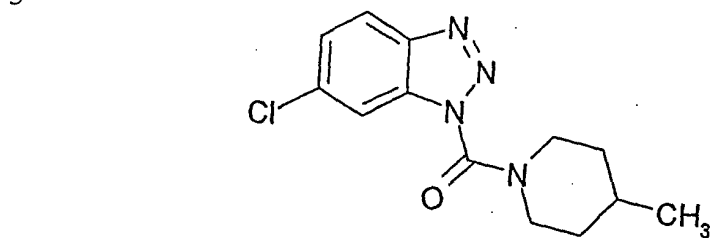
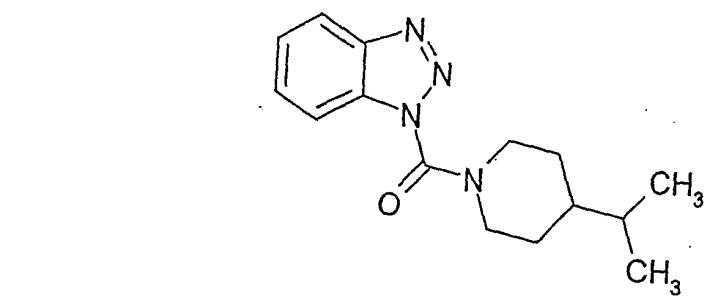
20



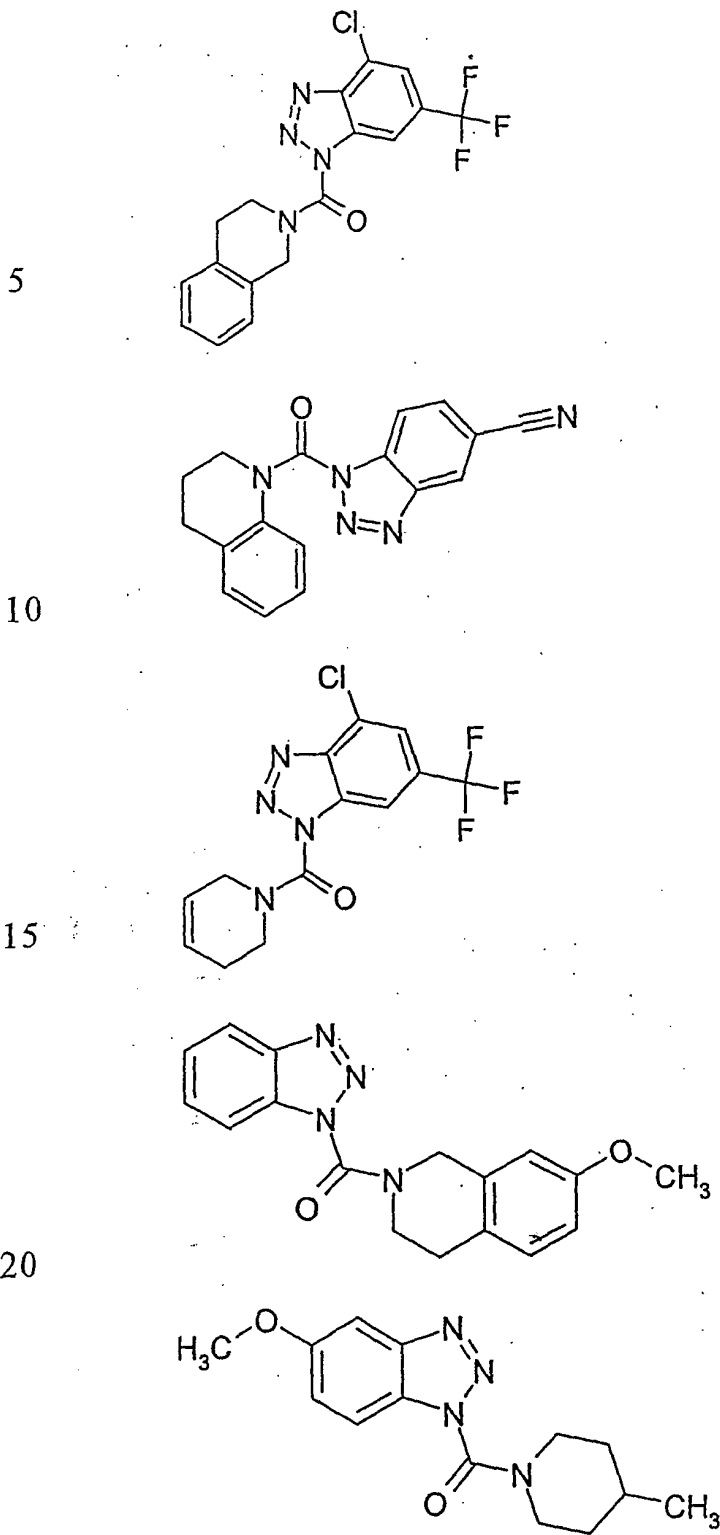
經濟部智慧財產局公告

裝訂線

六、申請專利範圍

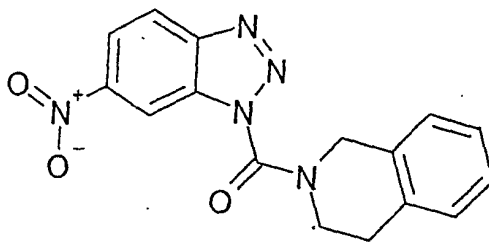


六、申請專利範圍

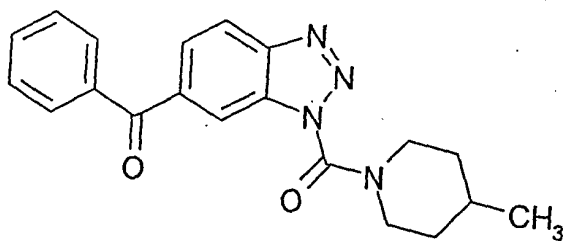
裝
訂
線

六、申請專利範圍

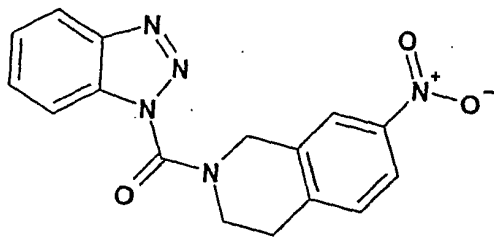
5



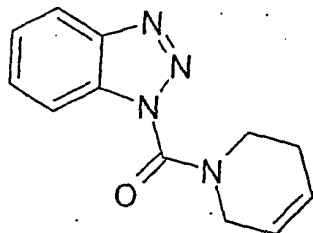
10



15

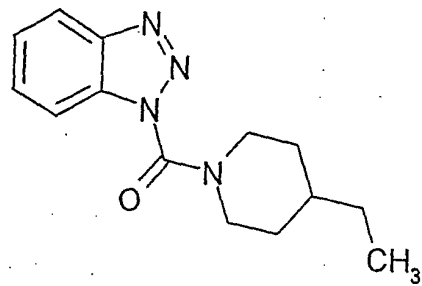


20

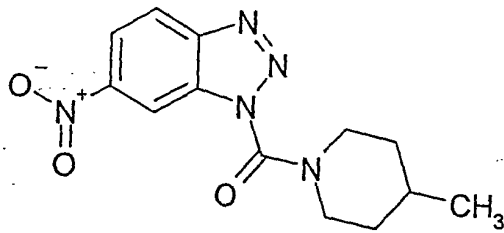


7.如申請專利範圍第6項之具下列結構之苯並三唑：

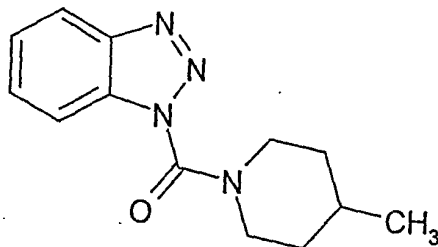
六、申請專利範圍



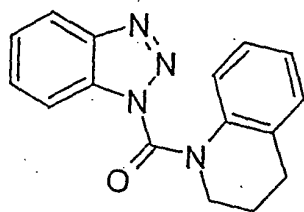
5



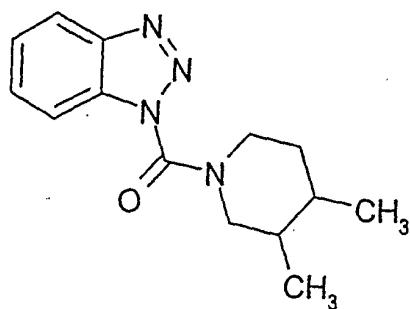
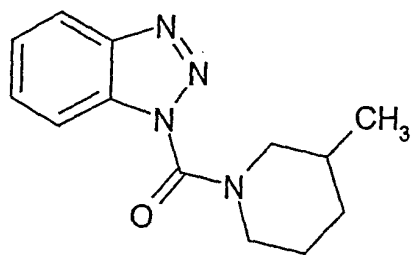
10



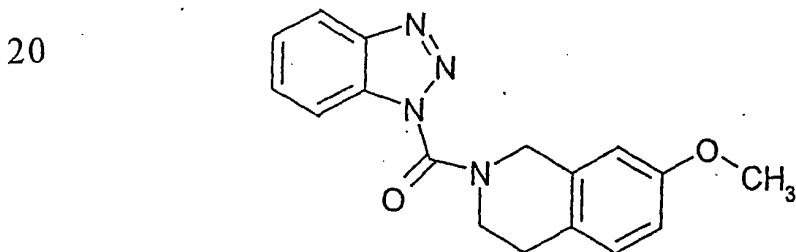
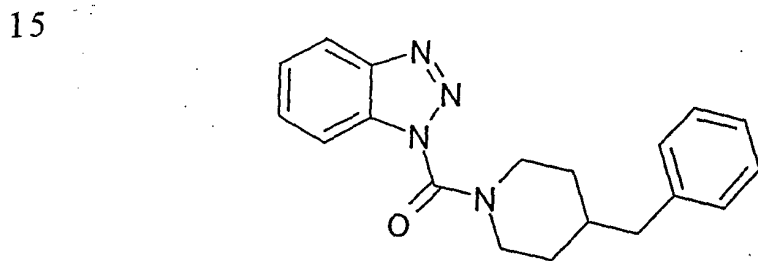
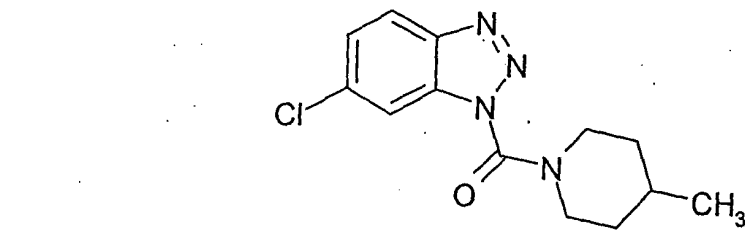
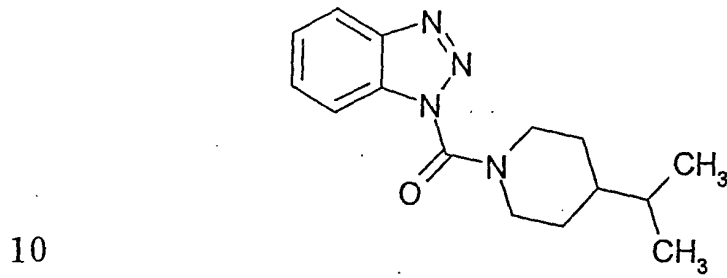
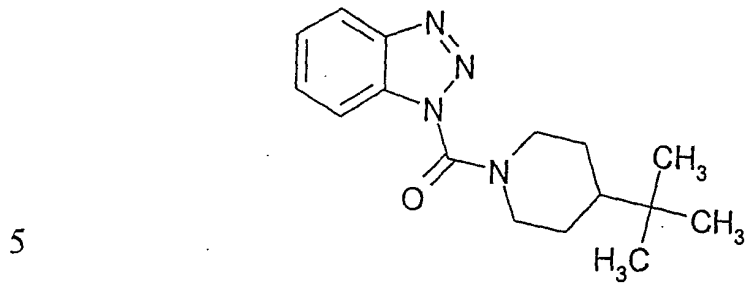
15



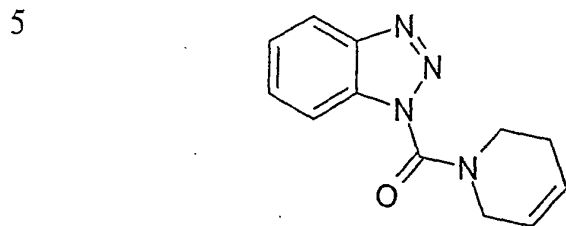
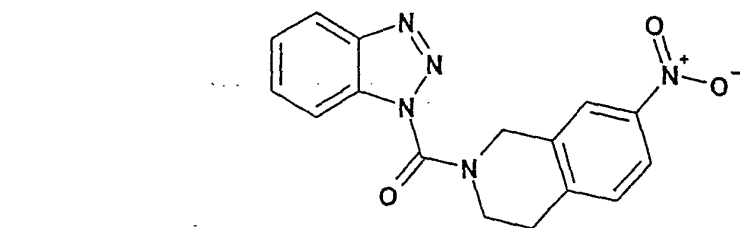
20



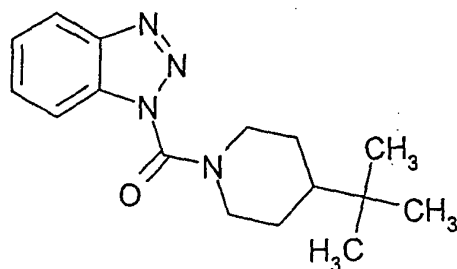
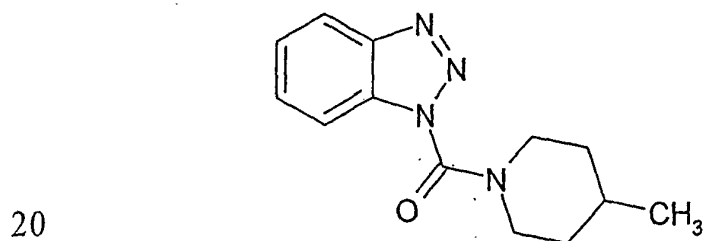
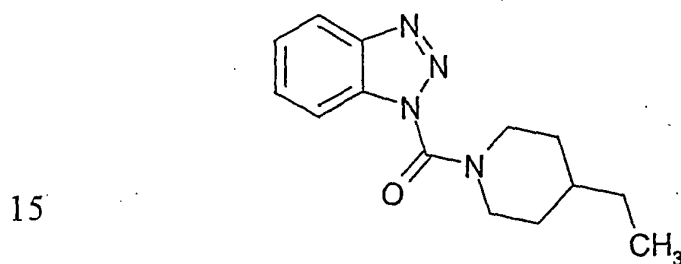
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

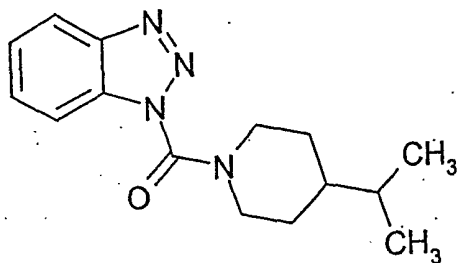


8. 如申請專利範圍第 7 項之具下列結構之苯並三唑：

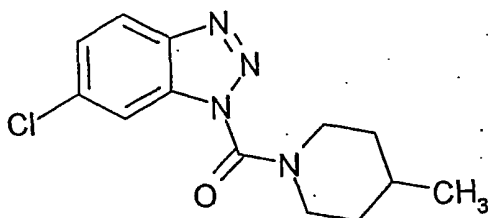


六、申請專利範圍

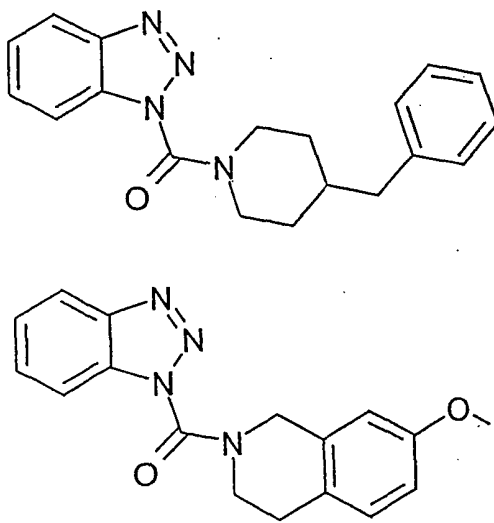
5



10



15



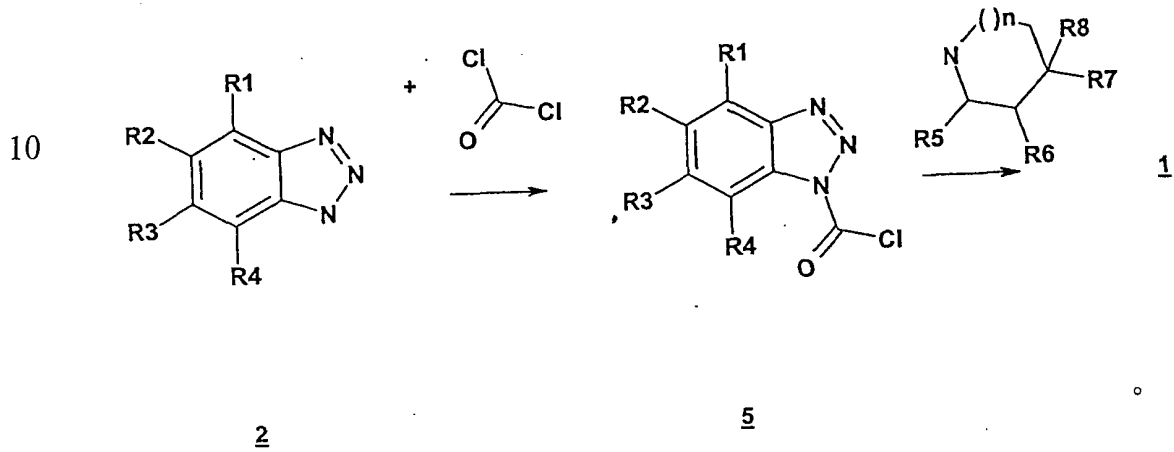
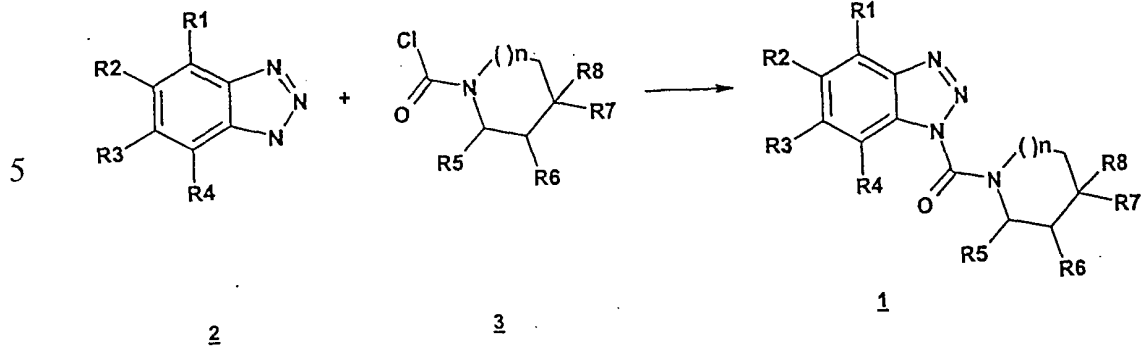
20 9. 一種製備如申請專利範圍第 1 到 4 項之式 I 化合物的方法，其包含

a) 苯並三唑以氯化胺甲醯基 3 醯基化，或

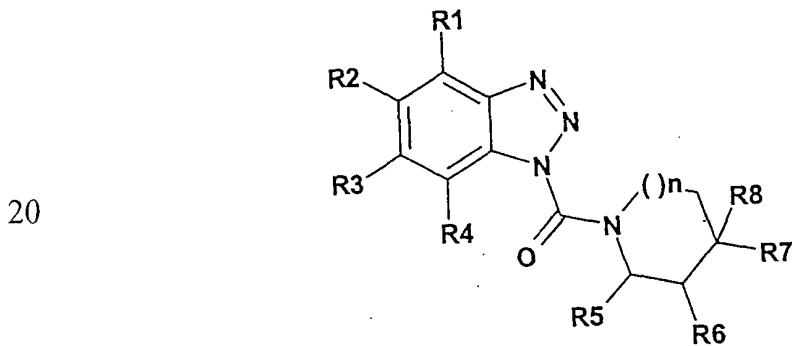
b) 以光氣起始苯並三唑之反應然後所得之苯並三唑羧

六、申請專利範圍

基氯 5 與胺反應以得式 I 化合物，其中取代基如上所定義



15 10. 一種具有激素敏感型脂酶之抑制作用之醫藥組成物，其包含式 I 之苯並三唑，



其中意指：

六、申請專利範圍

R1 到 R8 H，

其中 R2 或 R3 之一可代表：

Br，Cl，CH₃，CN，NH₂，NO₂，CF₃，OCH₃，苯氧基，苯甲醯基，CH(OH)-苯基，S-環己基，CO-OCH₃；

5 或

此系列之二個取代基為：

R1 = Cl 且 R3 = CF₃ 或

R2 = F 且 R3 = Cl；

n 為 0，1 或 2 之整數；且

10 R6 或 R7 取代基之一可代表：

R6 CH₃；

R7 CH₃，C₂H₅，CH(CH₃)₂，C(CH₃)₃，CF₃，Br，Cl，苯甲基或 CO-OC₂H₅；或

R6 與 R7 均為 CH₃；或

15 該環可含有雙鍵而非 R6 與 R7 或

R5 與 R6 或 R6 與 R7 可與帶彼等取代基之碳原子結合而代表苯並稠合環或若 n = 0 則為環己烷二基，其中當 R6/R7 環閉合的情況下此取代基可選擇性的被選自 NH₂，NO₂ 單取代或

20 被 OCH₃ 單或雙取代；且

R7 與 R8 一起為環戊烷，二氮吡或 =CH₂；

作為藥物之用。

六、申請專利範圍

11. 一種治療非胰島素型糖尿病或糖尿病症狀用之藥劑，其包含至少一個如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物中之式 I 化合物。

裝

訂

線