



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I848911 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21) 申請案號：107120499 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 14 日

(51) Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)** **A61K31/4545 (2006.01)**
A61P1/16 (2006.01) **A61P3/04 (2006.01)**
A61P3/10 (2006.01) **A61P35/00 (2006.01)**

(30) 優先權：2017/06/15 美國 62/520,420

(71) 申請人：美國哥倫比亞大學紐約市信託會 (美國) THE TRUSTEES OF COLUMBIA
UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK (US)
美國
開曼群島商貝利特生物股份有限公司 (開曼群島) BELITE BIO, INC (KY)
開曼群島

(72) 發明人：林 雨新 LIN, YU-HSIN TOM (AU)；王正琪 WANG, CHENG-CHI IRENE (TW)；
彼得魯欣 康斯坦丁 PETRUKHIN, KONSTANTIN (US)

(74) 代理人：陳長文
審查人員：簡正芳
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：38 共 124 頁

(54) 名稱

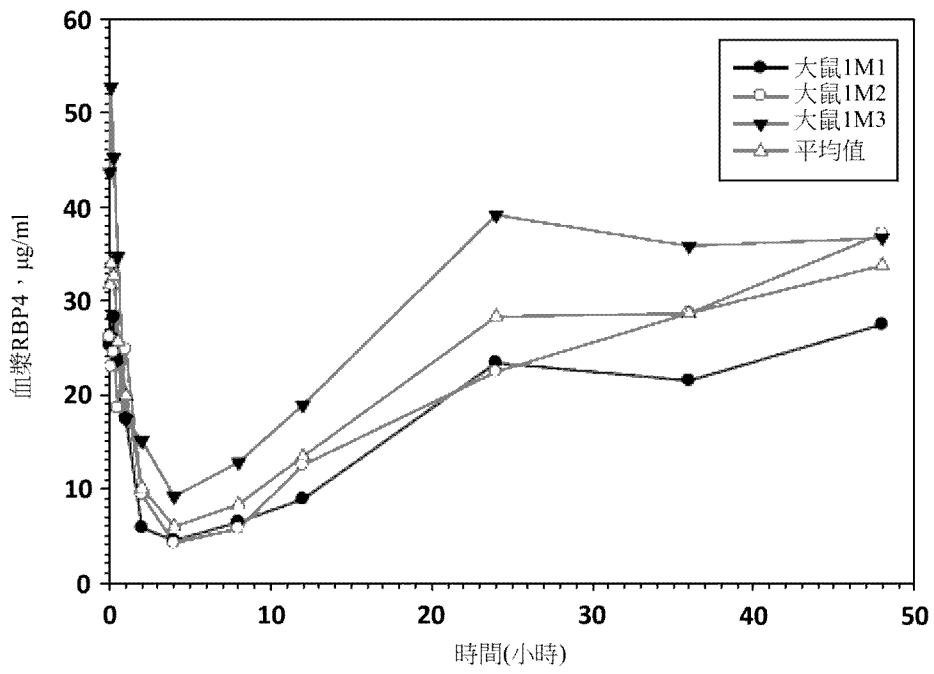
以三唑并吡啶治療 RBP4 相關疾病之方法

(57) 摘要

本發明提供適用於治療視網膜結合蛋白(RBP4)相關疾病(諸如肥胖及類似疾病)之雜環衍生物及包含該等化合物之醫藥組合物。

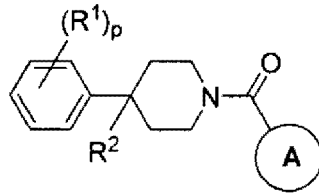
Provided herein are heterocyclic derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds that are useful for the treatment of retinal binding protein (RBP4) related diseases, such as obesity and the like.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式(I)



公告本

I848911

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以三唑并吡啶治療RBP4相關疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING RBP4 RELATED DISEASES WITH TRIAZOLOPYRIDINES

【中文】

本發明提供適用於治療視網膜結合蛋白(RBP4)相關疾病(諸如肥胖及類似疾病)之雜環衍生物及包含該等化合物之醫藥組合物。

【英文】

Provided herein are heterocyclic derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds that are useful for the treatment of retinal binding protein (RBP4) related diseases, such as obesity and the like.

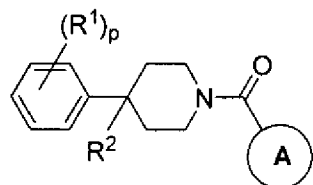
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以三唑并吡啶治療RBP4相關疾病之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING RBP4 RELATED DISEASES WITH
TRIAZOLOPYRIDINES

【技術領域】

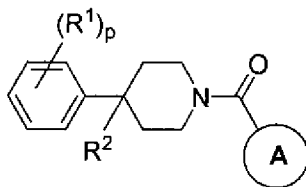
【先前技術】

【0001】 醫藥領域中需要有效治療與視黃醇結合蛋白4 (RBP4)相關的代謝疾病及病症。

【發明內容】

【0002】 本文提供以雜環衍生物及其醫藥組合物治療肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪變性肝炎之方法。

【0003】 本文提供之一些實施例描述治療有需要個體中代謝疾病或病症之方法，該方法包含向該個體投與組合物，該組合物包含治療有效量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：



式(I)

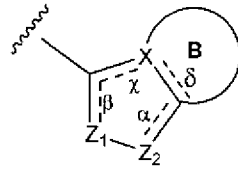
其中：

各 R^1 獨立地為鹵素、鹵烷基或烷基；

R^2 為-H、-OH或鹵素；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z₁為S、O或N；

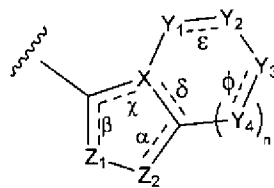
Z₂為S、O、N或NR³；

R³為H、C₁-C₄烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

【0004】 在式(I)化合物之一些實施例中，當 α 存在時，則Z₁及Z₂為N，X為N， β 存在，且 γ 及 δ 不存在。

【0005】 在治療代謝疾病或病症之方法之一些實施例中，其包含式(I)化合物，A具有以下結構



其中：

n為0、1或2；

α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 及 ϕ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

Z₁為S、O或N；

Z₂為S、O、N或NR³，

其中 R^3 為H、 C_1 - C_4 烷基或氧雜環丁烷；

X為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 在每次出現時各自獨立地為 CR^4 、 $C(R^5)_2$ 、 NR^6 、O、N、 SO_2 或 $-(C=O)-$ ，其中：

各 R^4 獨立地為H、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 環烷基、 $-O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_{10}$ 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 或 $-CF_3$ ；

各 R^5 獨立地為H或 C_1 - C_{10} 烷基；及

各 R^6 獨立地為H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-(C_1-C_{10}$ 烷基) CF_3 、 $-(C_1-C_{10}$ 烷基) OCH_3 、 $-(C_1-C_{10}$ 烷基)-鹵素、 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)- CF_3 、 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基) OCH_3 、 $-SO_2(C_1-C_{10}$ 烷基)-鹵素、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基) CF_3 、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基) OCH_3 、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基)-鹵素、 $-C(O)NH(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_{10}$ 烷基) $C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 或氧雜環丁烷。

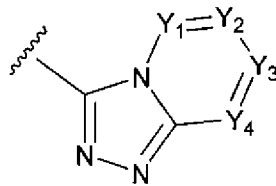
【0006】 在式(I)化合物之一些實施例中，當 α 存在時，則 Z_1 及 Z_2 為N，X為N， β 存在，且 χ 及 δ 不存在；當 ε 及 ϕ 各自存在時，則 $n=1$ ，且 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者獨立地為 $-CR^4-$ 或N；或當 ε 及 ϕ 各自不存在時，則 $n=0$ 、1或2， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者在每次出現時獨立地為 $C(R^5)_2$ 、 NR^6 、O或 SO_2 。

【0007】 在式(I)化合物之一些實施例中，其中 α 、 β 、 ε 及 ϕ 存在； χ 及 δ 不存在； Z_1 為N； Z_2 為N；及X為N。

【0008】 在治療代謝疾病或病症之方法之一些實施例中，其包含式

(I)化合物，

【0009】 A具有以下結構：



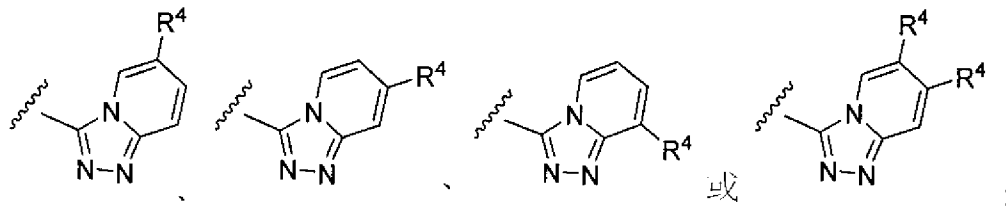
其中：

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 各自獨立地為 CR_4 或N；及

各 R^4 獨立地為H、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 環烷基、 $-O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-SO_2N(C_1$ - C_{10} 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。

【0010】 在治療代謝疾病或病症之方法之一些實施例中，其包含式

(I)化合物，A具有以下結構：



其中：

各 R^4 獨立地為H、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-O(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-NHC(O)N(CH_3)_2$ 。

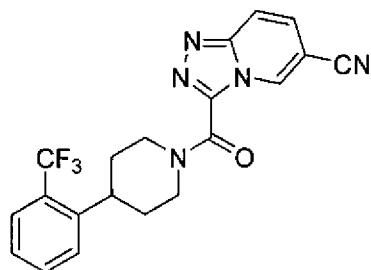
【0011】 在治療代謝疾病或病症之方法之一些實施例中，其包含式

(I)化合物，各 R^1 獨立地為F、Br、Cl、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基。

【0012】 在治療代謝疾病或病症之方法之一些實施例中，其包含式

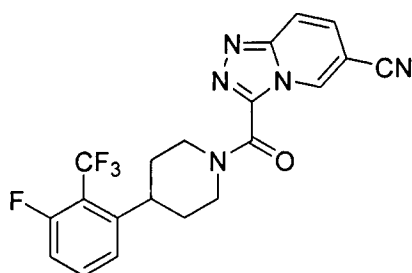
(I)化合物，各 R^1 獨立地為F或 CF_3 。

【0013】 一個實施例提供一種治療有需要個體中代謝疾病或病症之方法，該方法包含向該個體投與組合物，該組合物包含治療有效量之具有以下結構的化合物：



，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0014】 一個實施例提供一種治療有需要個體中代謝疾病或病症之方法，該方法包含向該個體投與組合物，該組合物包含治療有效量之具有以下結構的化合物：



，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0015】 在一些實施例中，代謝疾病或病症為肥胖、II型糖尿病、糖尿病性視網膜病變、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝癌或肝硬化。

【0016】 在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天或約400 mg/天。

【0017】 在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、

溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為約50 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天或約400 mg/天。在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天或至多400 mg/天。在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為至多400 mg/天。在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天、或至多400 mg/天。在一些實施例中，式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體之治療有效量為至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天或至多400 mg/天、至多600 mg/天、至多800 mg/天或至多1000 mg/天。

【0018】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在一些實施例中，在投與

式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0019】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

【0020】 在一些實施例中，疾病或病症為肥胖。在一些實施例中，疾病或病症為II型糖尿病。在一些實施例中，疾病或病症為非增生性糖尿病視網膜病變(NPDR)或增生性糖尿病視網膜病變(PDR)。在一些實施例

中，疾病或病症為肝病。在一些實施例中，疾病或病症為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。在一些實施例中，疾病或病症為非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。在一些實施例中，疾病或病症為肝纖維化。在一些實施例中，疾病或病症為肝硬化。在一些實施例中，疾病或病症為肝癌。

【0021】 在治療代謝病症之方法之一些實施例中，向個體經口或靜脈內投與化合物。在某些實施例中，經口投與式(I)化合物。在某些實施例中，靜脈內投與式(I)化合物。在一些實施例中，投與係用以治療現有疾病或病症。在一些實施例中，該投與係作為預防而提供。

【圖式簡單說明】

【0022】 本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解：

【0023】 圖1說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0024】 圖2說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0025】 圖3說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0026】 圖4說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0027】 圖5說明在2 mg/kg之單次靜脈內劑量後，雄性Sprague

Dawley大鼠中之化合物1血漿含量。

【0028】 圖6說明在5 mg/kg之單次口服劑量後，雄性Sprague Dawley大鼠中之化合物1血漿含量。

【0029】 圖7說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0030】 圖8說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0031】 圖9說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0032】 圖10說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0033】 圖11說明在2 mg/kg之單次靜脈內劑量後，雄性小鼠中之化合物1血漿含量。

【0034】 圖12說明在5 mg/kg之單次口服劑量後，雄性小鼠中之化合物1血漿含量。

【0035】 圖13說明在以0.5 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性米格魯犬中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0036】 圖14說明在以0.5 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物1後，雄性米格魯犬中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0037】 圖15說明在以2 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性米格魯犬中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0038】 圖16說明在以2 mg/kg之單次口服劑量之化合物1後，雄性米格魯犬中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0039】 圖17說明在0.5 mg/kg之單次靜脈內劑量後，雄性米格魯犬中之化合物1血漿含量。

【0040】 圖18說明在2 mg/kg之單次口服劑量後，雄性米格魯犬中之化合物1血漿含量。

【0041】 圖19說明在以1或2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物2後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。大鼠1M3在化合物注射時死亡，且大鼠1M1以1 mg/kg給藥。

【0042】 圖20說明在以1或2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物2後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0043】 圖21說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物2後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血清含量的絕對值。

【0044】 圖22說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物2後，雄性Sprague Dawley大鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0045】 圖23說明在1或2 mg/kg之單次靜脈內劑量後，雄性Sprague Dawley大鼠中之化合物2血漿含量。

【0046】 圖24說明在5 mg/kg之單次口服劑量後，雄性Sprague Dawley大鼠中之化合物2血漿含量。

【0047】 圖25說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物2後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0048】 圖26說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物2後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0049】 圖27說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物2後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量的絕對值。

【0050】 圖28說明在以5 mg/kg之單次口服劑量之化合物2後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0051】 圖29說明在2 mg/kg之單次靜脈內劑量後，雄性小鼠中之化合物2血漿含量。

【0052】 圖30說明在以2 mg/kg之單次靜脈內劑量之化合物2後，雄性小鼠中之RBP4血漿含量相較於給藥前含量的百分比減少。

【0053】 圖31說明在5 mg/kg之單次口服劑量後，雄性小鼠中之化合物2血漿含量。

【0054】 圖32A說明防治性給藥方案，其中在西方高脂飲食(HFD)同時開始化合物2處理。

【0055】 圖32B說明處理給藥方案，其中在一段西方高脂飲食(HFD)調節時間之後，開始化合物2或奧貝膽酸(obeticholic acid, OCA)處理。

【0056】 圖33A說明在以25 mg/kg利用化合物2之預防性給藥方案後，ob/ob小鼠中之RBP4血漿含量。

【0057】 圖33B說明在用化合物2 (50 mg/kg)或奧貝膽酸(OCA, 30 mg/kg)之處理(在西方高脂飲食調節之後)給藥方案後，ob/ob小鼠中之RBP4血漿含量。

【0058】 圖34A及圖34B說明在用化合物2之預防性給藥方案後，ob/ob小鼠中之葡萄糖含量。

【0059】 圖35A說明在用化合物2或奧貝膽酸(OCA)之處理(在西方

高脂飲食調節之後)給藥方案後，ob/ob小鼠中之葡萄糖含量。

【0060】 圖35B說明在用化合物2或奧貝膽酸(OCA)之處理(在西方高脂飲食調節之後)給藥方案後，ob/ob小鼠中之末端胰島素含量。

【0061】 圖36說明對於預防性給藥方案，ob/ob小鼠之脂肪組織中之RBP4含量的西方墨點分析，其中相對於未處理對照(媒劑)，在西方高脂飲食(HFD)同時開始化合物2處理。

【0062】 圖37說明對於在用化合物2處理之後之HFD，ob/ob小鼠中之NASH得分。

【0063】 圖38A說明對於在用對照處理之後之HFD，ob/ob小鼠中之肝組織切片。

【0064】 圖38B說明對於在用化合物2處理之後之HFD，ob/ob小鼠中之肝組織切片。

【實施方式】

交叉參考

【0065】 本申請案主張2017年6月15日申請之美國臨時專利申請案第62/520,420號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

以引用之方式併入

【0066】 出於本文中鑑別之特異性目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

【0067】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種藥劑」，其包括複數種此類藥劑，且提及「該細胞」，其包括提及一或多個(種)細胞(或提及複數個(種)細胞)及熟習此項

技術者已知的其等效物等。當本文所用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變化性(experimental variability)之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍可在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中者，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

【0068】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

【0069】 「胺基」係指-NH₂基團。

【0070】 「氰基」係指-CN基團。

【0071】 「硝基」係指-NO₂基團。

【0072】 「氧雜」係指-O-基團。

【0073】 「側氧基」係指=O基團。

【0074】 「硫酮基」係指=S基團。

【0075】 「亞胺基」係指=N-H基團。

【0076】 「肟基」係指=N-OH基團。

【0077】 「胼基」係指=N-NH₂基團。

【0078】 「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和基

團、具有一至十五個碳原子(例如C₁-C₁₅烷基)的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包括一至八個碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基係選自：甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接於分子之其餘部分。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、胍基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tR^a (其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳

烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0079】「烷氧基」係指式-O-烷基、經由氧原子鍵結的基團，其中烷基為如上文所定義之烷基鏈。

【0080】「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接於分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則烯基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、胍基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基)取代、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經

鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0081】 「炔基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個碳-碳參鍵，具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈炔鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至六個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接於分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則炔基視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、胍基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基)取代、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0082】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接於

基團，僅由碳及氫組成，不含不飽和基團且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點係經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如C₁-C₈伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如C₁-C₅伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如C₁-C₄伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如C₁-C₃伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如C₁-C₂伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如C₁亞烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如C₅-C₈伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅伸烷基)。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烷基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tR^a (其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經

鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0083】 「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。在某些實施例中，伸烯基包含二至八個碳原子(例如C₂-C₈伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至四個碳原子(例如C₂-C₄伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至三個碳原子(例如C₂-C₃伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含五至八個碳原子(例如C₅-C₈伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅伸烯基)。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烯基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tR^a (其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基)取代、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基

取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0084】「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳參鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價炔鏈。伸炔基鏈經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。在某些實施例中，伸炔基包含二至八個碳原子(例如C₂-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至五個碳原子(例如C₂-C₅伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至四個碳原子(例如C₂-C₄伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至三個碳原子(例如C₂-C₃伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含兩個碳原子(例如C₂伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含五至八個碳原子(例如C₅-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含三至五個碳原子(例如C₃-C₅伸炔基)。除非本說明書中另有特定說明，否則伸炔基鏈視情況經以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、胍基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)、-S(O)_tR^a (其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基)取代、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三

氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0085】 「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳，五至十八個碳原子，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即根據Hückel理論，其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。衍生出芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、萸、茛滿、茛、蔡滿及蔡之基團。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「芳基」或前綴「芳」(諸如在「芳烷基」中)意在包括視情況經獨立地選自以下的一或多個取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取

代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0086】 「芳烷基」係指式- R^c -芳基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0087】 「芳烯基」係指式- R^d -芳基之基團，其中 R^d 為如上所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上文針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0088】 「芳炔基」係指式- R^e -芳基之基團，其中 R^e 為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0089】 「芳烷氧基」係指式-O- R^c -芳基、經由氧原子鏈結的基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0090】「碳環基」係指僅由碳原子及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋接環系統，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接於分子之其餘部分。碳環基為飽和(亦即僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即含有一或多個雙鍵或參鍵)的。完全飽和碳環基亦被稱作「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦被稱作「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降冰片烷基(亦即雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「碳環基」意在包括視情況經獨立地選自以下的一或多個取代基取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經

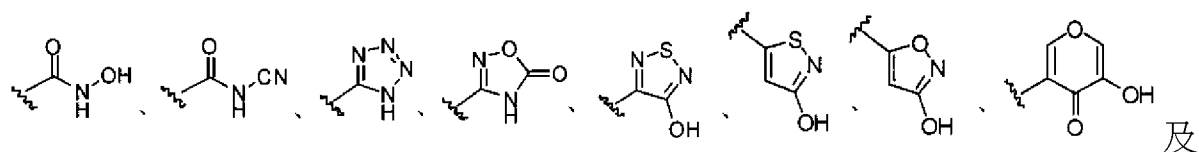
鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代),各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈,且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈,且其中除非另外規定,否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0091】 「碳環基烷基」係指式- R^c -碳環基之基團,其中 R^c 為如上所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基視情況如上文所定義經取代。

【0092】 「碳環基炔基」係指式- R^c -碳環基之基團,其中 R^c 係如上所定義之伸炔基鏈。伸炔基鏈及碳環基視情況如上文所定義經取代。

【0093】 「碳環基烷氧基」係指式-O- R^c -碳環基、經由氧原子鍵結的基團,其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基視情況如上文所定義經取代。

【0094】 如本文所用,「羧酸生物電子等排物體」係指展現與羧酸部分類似物理、生物及/或化學特性之官能基或部分。羧酸生物電子等排物體之實例包括(但不限於)



類似基團。

【0095】 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0096】 「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如

上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似基團。在一些實施例中，氟烷基之烷基部分如上文針對烷基所定義視情況經取代。

【0097】 「雜環基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其視情況包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況四級銨化。雜環基為部分或完全飽和的。雜環基經由環之任何原子連接於分子之其餘部分。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜環基」意在包括視情況經選自以下的一或多個取代基取代的如上文所定義的雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-$

$N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0098】 「*N*-雜環基」或「*N*-連接的雜環基」係指含有至少一個氮且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之氮原子的如上文所定義的雜環基。*N*-雜環基如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*N*-雜環基之實例包括(但不限於)1-嗎啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯啶基、吡啶基、咪啶基及咪啶基。

【0099】 「*C*-雜環基」或「*C*-連接的雜環基」係指含有至少一個雜原子且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之碳原子的如上文所定義的雜環基。*C*-雜環基如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*C*-雜環基之實例包括(但不限於)2-嗎啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-或3-吡咯啶基及類似基團。

【0100】「雜環基烷基」係指式- R^c -雜環基之基團，其中 R^c 為如上所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接於烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0101】「雜環基烷氧基」係指式-O- R^c -雜環基、經由氧原子鍵結的基團，其中 R^c 係如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接於烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0102】「雜芳基」係指自3員至18員芳環基團衍生之基團，其包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文所用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和的，亦即，根據Hückel理論，其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況四級銨化。雜芳基經由環之任何原子連接於分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑

代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外規定，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

【0103】 「*N*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0104】 「*C*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子之其餘部分之連接點係經由雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

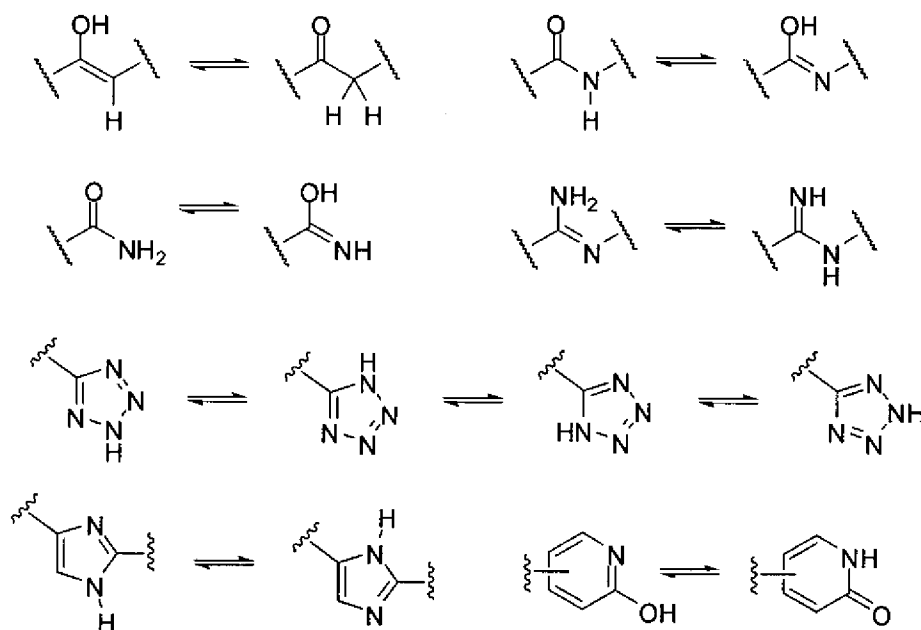
【0105】 「雜芳基烷基」係指式- R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 為如上

所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接於烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0106】 「雜芳基烷氧基」係指式-O-R^c-雜芳基、經由氧原子鍵結的基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處連接於烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0107】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另外說明，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物的所有立體異構形式。當本文所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括*E*及*Z*幾何異構體(例如順式或反式)兩者。同樣，亦意欲包括所有可能的異構體以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構體(例如順式或反式)。術語「位置異構體」係指關於中心環之結構異構體，諸如關於苯環之鄰位、間位及對位異構體。

【0108】 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文中所展現之化合物以互變異構體形式存在。在其中可能有互變異構化之情況中，將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之精確比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



【0109】 在一些實施例中，以富集不同同位素形式來使用本文所揭示之化合物，該等同位素形式例如富含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及/或 ^{14}C 。在一個特定實施例中，化合物在至少一個位置中經氘化。可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中描述之步驟，來製備此類氘化形式。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述，氘化可改善代謝穩定性及/或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

【0110】 除非另外說明，否則本文所描繪之結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，具有本發明結構，但其中氫經氘或氘置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳置換的化合物屬於本發明之範疇內。

【0111】 本發明化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可用同位素，諸如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)標記。經 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I 同位素取代均涵蓋在內。本

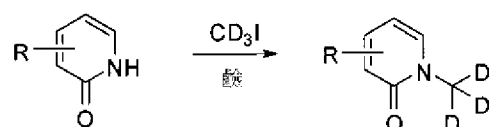
發明化合物之所有同位素變體無論是否具有放射性均涵蓋在本發明之範疇內。

【0112】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物中之一些或全部¹H原子經²H原子置換。合成含氘化合物之方法為此項技術中已知的，且包括(僅藉助於非限制性實例)以下合成方法。

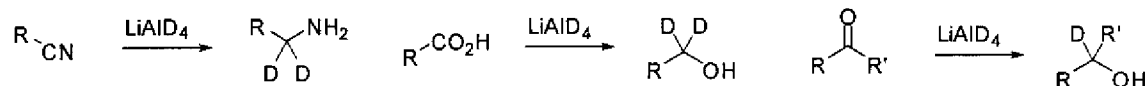
【0113】 使用諸如描述於以下中之各種方法來合成氘取代的化合物：Dean, Dennis C. 編. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: *Curr., Pharm. Des.*, 2000; 6(10)] **2000**, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, **1989**, 45(21), 6601-21；及 Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, **1981**, 64(1-2), 9-32。

【0114】 氘化起始物質可容易地獲得，且經受本文所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及構建塊可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co。

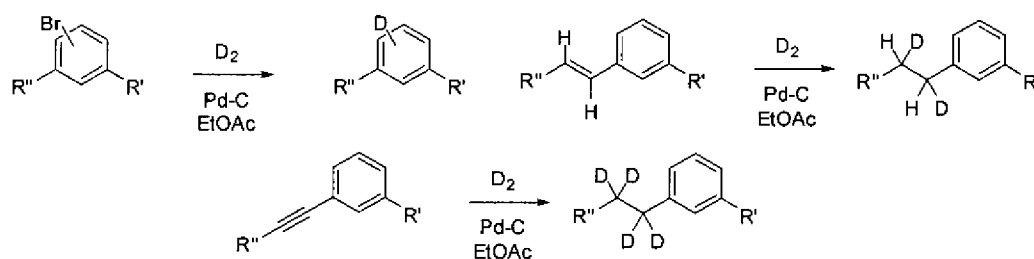
【0115】 適用於親核取代反應之氘轉移試劑(諸如碘甲烷-d₃ (CD₃I))可容易地獲得，且可用以在親核取代反應條件下將氘取代的碳原子轉移至反應受質。在下文反應流程中(僅藉助於實例)來說明CD₃I之用途。



【0116】 氘轉移試劑(諸如氘化鋰鋁(LiAlD₄))用以在還原條件下將氘轉移至反應受質。在下文反應流程中(僅藉助於實例)來說明LiAlD₄之用途。



【0117】 如下文反應流程中所說明(僅藉助於實例)，氘氣及鈀催化劑用以還原不飽和的碳-碳鍵聯(linkage)，且用以執行芳基碳-鹵素鍵之還原取代。



【0118】 在一個實施例中，本文所揭示之化合物含有一個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有兩個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有三個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有四個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有五個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有超過六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物完全經氘原子取代，且不含有非可交換的¹H氫原子。在一個實施例中，藉由其中氘化合成構建塊用作起始物質之合成方法，來測定氘併入之含量。

【0119】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。本文所描述之雜環RBP4抑制化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合的鹽形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加

成鹽。

【0120】「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，在生物學或其他方面沒有不合意之處的彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及類似無極酸形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似有機酸。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似鹽。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M. 等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。在一些實施例中，根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸以產生鹽來製備鹼性化合物之酸加成鹽。

【0121】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，在生物學或其他方面均沒有不合意之處的彼等鹽。此等鹽由

無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似物。參見Berge等人，見上文。

【0122】 如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「緩和」或「改善」可互換使用。此等術語係指獲得有益或所需結果之方法，該等結果包括(但不限於)治療效益及/或預防效益。「治療效益」意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到好轉來達成治療效益，儘管該患者仍罹患潛在病症。對於預防效益而言，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或向報導有疾病之生理症狀中之一或多者但尚未作出此疾病之診斷的患者投與組合物。

【0123】 「前藥」意謂指示一種化合物，在一些實施例中，其在生理學條件下或藉由溶劑分解作用轉化成本文所描述之生物學活性化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅物。

當向個體投與時，前藥通常無活性，但例如藉由水解會在活體內轉化為活性化合物。前藥化合物在哺乳動物生物體中往往提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優勢(參見例如Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24頁 (Elsevier, Amsterdam))。

【0124】 前藥之論述提供於Higuchi, T.等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷, 及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中。

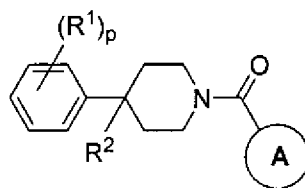
【0125】 術語「前藥」亦意在包括任何共價鍵結的載劑，當向哺乳動物個體投與此類前藥時，其活體內釋放活性化合物。如本文所描述之活性化合物之前藥藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備，其方式為使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巰基鍵結於任何基團的化合物，當向哺乳動物個體投與活性化合物前藥時，該基團裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巰基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物，及其類似物。

RBP4抑制化合物

【0126】 在一些實施例中，本文提供RBP4抑制化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。主題化合物及組合物適用於抑制RBP4及適用於治療代謝疾病或病症，該等代謝疾病或病症諸如NASH、NAFLD、II型糖尿病、糖尿病性視網膜病變、肥胖、纖維化、肝硬化或肝細胞癌。

【0127】 本文提供之一些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化

物、立體異構體或異構體，其用於治療代謝疾病或病症：



式(I)

其中：

各 R^1 獨立地為鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、 $-COR^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基)-CN、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基)- OR^7 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基)- $N(R^7)_2$ 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基) $N(R^8)$ - COR^7 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基)- $SO_2N(R^7)_2$ 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基)- SO_2R^7 、視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基) $N(R^8)$ - $SO_2N(R^7)_2$ 或視情況經取代之(C_0 - C_4 伸烷基) $N(R^8)$ - SO_2R^7 ；

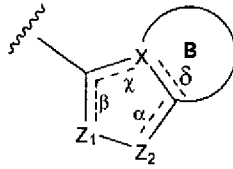
各 R^7 獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基烷基；或兩個 R^{11} 基團連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之N-雜環基；

各 R^8 獨立地選自H或視情況經取代之烷基；

R^2 為-H、-OH、視情況經取代之烷基或鹵素；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z₁為S、O或N；

Z₂為S、O、N或NR³；

R³為H、視情況經取代之烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

【0128】 本文提供之一些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體，其中：

各R¹獨立地為鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₂₋₆雜環基、視情況經取代之C₃₋₁₀雜環基烷基、-COR⁷、-CON(R⁷)₂、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-CN、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-OR⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-N(R⁷)₂、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-COR⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-SO₂N(R⁷)₂、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-SO₂R⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂N(R⁷)₂或視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂R⁷；

各R⁷獨立地選自H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆碳環基、視情況經取代之C₃₋₁₀碳環基烷基、視情況經取代之C₂₋₆雜環基、視情況經取代之C₂₋₁₀雜環基烷基；或兩個R¹¹基團連同其所連接之氮一起

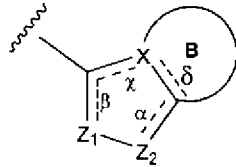
形成視情況經取代之 C_{2-6} N-雜環基；

各 R^8 獨立地選自H或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為-H、-OH、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或鹵素；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z_1 為S、O或N；

Z_2 為S、O、N或 NR^3 ；

R^3 為H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

【0129】 本文提供之某些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體，其中：

各 R^1 獨立地為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜環基、 C_{3-10} 雜環基烷基、 $-COR^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)-CN、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)- OR^7 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)- $N(R^7)_2$ 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基) $N(R^8)$ - COR^7 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)- $SO_2N(R^7)_2$ 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)- SO_2R^7 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基) $N(R^8)$ - $SO_2N(R^7)_2$ 或 $(C_0-C_4$ 伸烷基) $N(R^8)$ - SO_2R^7 ；

各 R^7 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳環基、 C_{3-10} 碳環基烷基、 C_{2-6}

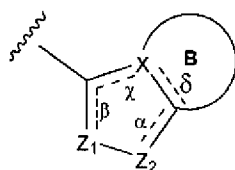
雜環基、 C_{2-10} 雜環基烷基；或兩個 R^{11} 基團連同其所連接之氮一起形成 C_{2-6}
N-雜環基；

各 R^8 獨立地選自H或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為-H、-OH、 C_{1-6} 烷基或鹵素；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z_1 為S、O或N；

Z_2 為S、O、N或 NR^3 ；

R^3 為H、 C_{1-6} 烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

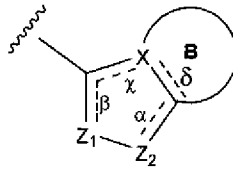
【0130】 本文提供之一些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體，其中：

各 R^1 獨立地為鹵素、鹵烷基或烷基；

R^2 為-H、-OH或鹵素；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z₁為S、O或N；

Z₂為S、O、N或NR³；

R³為H、C₁-C₄烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

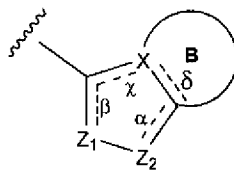
【0131】 本文提供之某些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體，其中：

各R¹獨立地為Br、Cl、F、C₁₋₆氟烷基或C₁₋₆烷基；

R²為-H、-OH、Br、Cl或F；

p為0、1、2、3、4或5；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z₁為S、O或N；

Z₂為S、O、N或NR³；

R^3 為H、 C_1 - C_4 烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

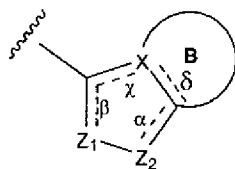
【0132】 本文提供之某些實施例描述一種具有式(I)結構之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體，其中：

各 R^1 獨立地為F或 CF_3 ；

R^2 為-H；

p為1或2；

A具有以下結構：



其中：

α 、 β 、 γ 及 δ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

X為N；

Z_1 為S、O或N；

Z_2 為S、O、N或 NR^3 ；

R^3 為H、 C_1 - C_4 烷基或氧雜環丁烷；及

B為經取代或未經取代之稠合5員、6員或7員環結構。

【0133】 對於式(I)之任何及所有實施例，取代基係選自所列替代物之子集。

【0134】 在一些實施例中，各 R^1 獨立地為鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 雜環基、視情況經取代之 C_{3-10} 雜環基烷基、 $-COR^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、視情況經取代之 $(C_0-C_4$

伸烷基)-CN、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-OR⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-N(R⁷)₂、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-COR⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-SO₂N(R⁷)₂、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)-SO₂R⁷、視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂N(R⁷)₂或視情況經取代之(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂R⁷。在某些實施例中，各R¹獨立地為鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜環基、C₃₋₁₀雜環基烷基、-COR⁷、-CON(R⁷)₂、(C₀-C₄伸烷基)-CN、(C₀-C₄伸烷基)-OR⁷、(C₀-C₄伸烷基)-N(R⁷)₂、(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-COR⁷、(C₀-C₄伸烷基)-SO₂N(R⁷)₂、(C₀-C₄伸烷基)-SO₂R⁷、(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂N(R⁷)₂或(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂R⁷。在一些實施例中，各R¹獨立地為鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-COR⁷、-CON(R⁷)₂、(C₀-C₄伸烷基)-CN、(C₀-C₄伸烷基)-OR⁷或(C₀-C₄伸烷基)-N(R⁷)₂。在其他實施例中，各R¹獨立地為(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-COR⁷、(C₀-C₄伸烷基)-SO₂N(R⁷)₂、(C₀-C₄伸烷基)-SO₂R⁷、(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂N(R⁷)₂或(C₀-C₄伸烷基)N(R⁸)-SO₂R⁷。在一些實施例中，各R¹獨立地為鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-COR⁷、-CON(R⁷)₂、-CN、(C₀-C₄伸烷基)-OR⁷或(C₀-C₄伸烷基)-N(R⁷)₂。在一些實施例中，各R¹獨立地為鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或-CN。在某些實施例中，各R¹獨立地為F、Br、Cl、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆烷基。在特定實施例中，各R¹獨立地為F或CF₃。

【0135】 在一些實施例中，各R⁷獨立地選自H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆碳環基、視情況經取代之C₃₋₁₀碳環基烷基、視情況經取代之C₂₋₆雜環基、視情況經取代之C₂₋₁₀雜環基烷基；或兩個R¹¹基團連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之C₂₋₆ N-雜環基。在一些實

施例中，各 R^7 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 碳環基、 C_{3-10} 碳環基烷基、 C_{2-6} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基烷基；或兩個 R^{11} 基團連同其所連接之氮一起形成 C_{2-6} N-雜環基。在一些實施例中，各 R^7 獨立地選自H、 C_{1-6} 、或 C_{3-6} 碳環基。在某些實施例中，兩個 R^{11} 基團連同其所連接之氮一起形成視情況經取代之 C_{2-6} N-雜環基。在一些實施例中，各 R^7 獨立地選自H或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，各 R^7 為H或Me。

【0136】 在一些實施例中，各 R^8 獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中，各 R^8 獨立地選自H或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，各 R^8 獨立地選自H或Me。在一些實施例中，各 R^8 為H。

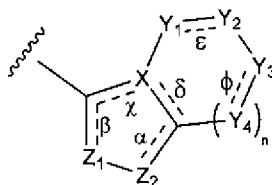
【0137】 在一些實施例中，p為0、1、2、3或4。在一些實施例中，p為0、1、2或3。在一些實施例中，p為0、1或2。在一些實施例中，p為0或1。在一些實施例中，p為1、2或3。在一些實施例中，p為1或2。在一些實施例中，p為1、2、3或4。在一些實施例中，p為2、3或4。在一些實施例中，p為2或3。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為3。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為5。

【0138】 在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、視情況經取代之烷基或鹵素。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、烷基、鹵烷基或鹵素。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或鹵素。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、Me、 CF_3 或鹵素。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、Me、 CF_3 、Cl或F。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH、Me、 CF_3 或F。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH或鹵素。在一些實施例中， R^2 為-H、-OH或F。在一些實施例中， R^2 為-H。在一些實施例中， R^2 為-OH。在一些實施

例中， R^2 為F。在一些實施例中， R^2 為Cl。

【0139】 在一些實施例中， α 存在。在一些實施例中， Z_1 及 Z_2 為N。在一些實施例中， β 存在。在一些實施例中， χ 及 δ 不存在。在某些實施例中， α 存在； Z_1 及 Z_2 為N；X為N； β 存在；及 χ 及 δ 不存在。

【0140】 在一些實施例中，A具有以下結構



其中：

n 為0、1或2；

α 、 β 、 χ 、 δ 、 ϵ 及 ϕ 各自獨立地為不存在或存在，且當存在時，各自為鍵；

Z_1 為S、O或N；

Z_2 為S、O、N或 NR^3 ，

其中 R^3 為H、 C_1 - C_4 烷基或氧雜環丁烷；

X為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 在每次出現時各自獨立地為 CR^4 、 $C(R^5)_2$ 、 NR^6 、O、N、 SO_2 或 $-(C=O)-$ ，其中：

各 R^4 獨立地為獨立地H、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 環烷基、 $-O(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 或 C_1 - C_{10} 鹵烷基；

各 R^5 獨立地為H或 C_1 - C_{10} 烷基；及

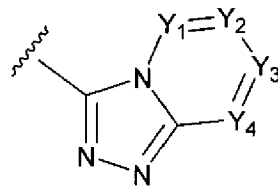
各 R^6 獨立地為H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-(C_1-C_{10} \text{烷基})CF_3$ 、 $-(C_1-C_{10} \text{烷基})OCH_3$ 、 $-(C_1-C_{10} \text{烷基})$ -鹵素、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{烷基})-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{烷基})OCH_3$ 、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{烷基})$ -鹵素、 $-C(O)(C_1-C_{10} \text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_{10} \text{烷基})CF_3$ 、 $-C(O)(C_1-C_{10} \text{烷基})OCH_3$ 、 $-C(O)(C_1-C_{10} \text{烷基})$ -鹵素、 $-C(O)NH(C_1-C_{10} \text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_{10} \text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_{10} \text{烷基})C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 或氧雜環丁烷。

【0141】 在一些實施例中， α 存在。在一些實施例中， Z_1 及 Z_2 為N。在一些實施例中， β 存在。在一些實施例中， χ 及 δ 不存在。在某些實施例中， α 存在； Z_1 及 Z_2 為N；X為N； β 存在；及 χ 及 δ 不存在。

【0142】 在一些實施例中， ε 存在。在一些實施例中， ϕ 存在。在一些實施例中， ε 及 ϕ 各自存在。在一些實施例中， ε 及 ϕ 各自不存在。在一些實施例中， n 為0或1。在一些實施例中， n 為1或2。在一些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為2。在一些實施例中， n 為1。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者獨立地為 $-CR^4-$ 或N。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者在每次出現時獨立地為 $C(R^5)_2$ 、 NR^6 、O或 SO_2 。在一些實施例中， ε 及 ϕ 各自存在； $n=1$ ；及 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者獨立地為 $-CR^4-$ 或N。在某些實施例中， ε 及 ϕ 各自不存在； n 為0、1或2；及 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 中之每一者在每次出現時獨立地為 $C(R^5)_2$ 、 NR^6 、O或 SO_2 。

【0143】 在一些實施例中， α 、 β 、 ε 及 ϕ 存在。在一些實施例中， χ 及 δ 不存在。在一些實施例中， Z_1 為N。在一些實施例中， Z_2 為N。在某些實施例中， α 、 β 、 ε 及 ϕ 存在； χ 及 δ 不存在； Z_1 為N； Z_2 為N；及X為N。

【0144】 在一些實施例中，A具有以下結構：



其中：

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 各自獨立地為 CR^4 或N；及

各 R^4 獨立地為為H、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 環烷基、 $-O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-SO_2N(C_1$ - C_{10} 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 或 C_1 - C_{10} 鹵烷基。

【0145】 在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及 Y_4 為 CR^4 。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 為 CR^4 且 Y_4 為N。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_4 為 CR^4 且 Y_3 為N。在一些實施例中， Y_1 、 Y_3 、 Y_4 為 CR^4 且 Y_2 為N。在一些實施例中， Y_2 、 Y_3 、 Y_4 為 CR^4 且 Y_1 為N。

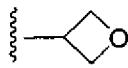
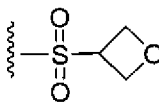
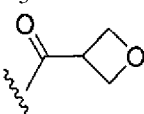
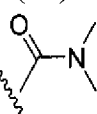
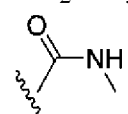
【0146】 在一些實施例中， R^3 為H、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 環烷基、 $-O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_{10} 烷基)、 $-SO_2N(C_1$ - C_{10} 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^3 為H、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 環烷基、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-SO_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。

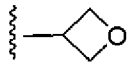
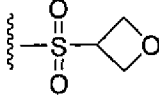
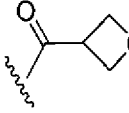
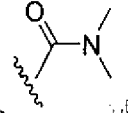
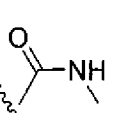
【0147】 在一些實施例中，各 R^4 獨立地為H、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、

C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 環烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHC(O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 或 $-CN$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 環烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 或 $-CN$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 $-CN$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-NHC(O)N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中，各 R_4 獨立地為 H 、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-NHC(O)N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、鹵素、甲基、甲氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-C(O)Me$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、 F 、甲基、甲氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-C(O)Me$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 、 F 、甲基、甲氧基、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。在一些實施例中，各 R^4 獨立地為 H 或 $-CN$ 。

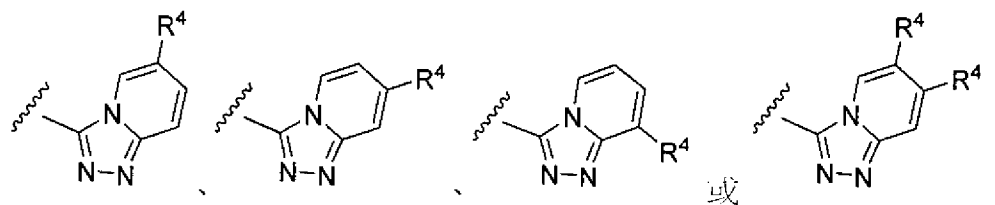
【0148】 在一些實施例中，各 R^5 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^5 為 H 。

【0149】 在一些實施例中，各 R^6 獨立地為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) CF_3 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) OCH_3 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)-鹵素、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6$ 伸烷基)- CF_3 、 $-SO_2(C_1-C_6$ 伸

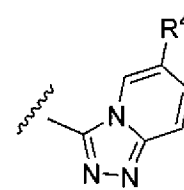
基)OCH₃、-SO₂(C₁-C₆伸烷基)-鹵素、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)CF₃、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)OCH₃、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)-鹵素、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)C(O)OH、-C(O)NH₂或氧雜環丁烷。在一些實施例中，各R⁶獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、-(C₁-C₆伸烷基)CF₃、-(C₁-C₆伸烷基)OCH₃、-(C₁-C₆伸烷基)-鹵素、-SO₂-C₁-C₆烷基、-SO₂(C₁-C₆伸烷基)-CF₃、-SO₂(C₁-C₆伸烷基)OCH₃、-SO₂(C₁-C₆伸烷基)-鹵素、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)CF₃、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)OCH₃、-C(O)(C₁-C₆伸烷基)-鹵素、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)C(O)OH、-C(O)NH₂或氧雜環丁烷。在一些實施例中，各R⁶獨立地為-C(O)(C₁-C₆伸烷基)。在一些實施例中，各R⁶獨立地為H、C₁-C₄烷基、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、t-Bu、-CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂F、、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CH₂CH₂CH₃、-SO₂CH(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH(CH₃)₂、-SO₂(t-Bu)、-SO₂CH₂OCH₃、-SO₂CH₂CF₃、-SO₂CH₂Cl、-SO₂CH₂F、-SO₂CH₂CH₂OCH₃、-SO₂CH₂CH₂CF₃、-SO₂CH₂CH₂Cl、-SO₂CH₂CH₂F、、C(O)CH₃、C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)t-Bu、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂Cl、-C(O)CH₂F、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂CF₃、-C(O)CH₂CH₂Cl、-C(O)CH₂CH₂F、、 或 。在一些實施例中，各R⁶獨立地為-C(O)(C₁-C₆伸烷基)。在一些實施例中，各R⁶獨立地為H、C₁-C₄烷基、

-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、t-Bu、-CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂F 或 。在其他實施例中，各R⁶獨立地為-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CH₂CH₂CH₃、-SO₂CH(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH(CH₃)₂、-SO₂(t-Bu)、-SO₂CH₂OCH₃、-SO₂CH₂CF₃、-SO₂CH₂Cl、-SO₂CH₂F、-SO₂CH₂CH₂OCH₃、-SO₂CH₂CH₂CF₃、-SO₂CH₂CH₂Cl、-SO₂CH₂CH₂F 或 。在某些實施例中，各R⁶獨立地為C(O)CH₃、C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)t-Bu、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)CH₂Cl、-C(O)CH₂F、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂CF₃、-C(O)CH₂CH₂Cl、-C(O)CH₂CH₂F、、 或 。

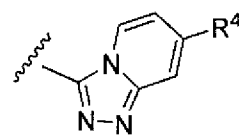
【0150】 在一些實施例中，A具有以下結構：



【0151】 在一些實施例中，A具有以下結構：

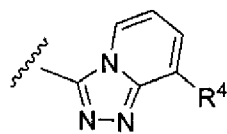


施例中，A具有以下結構：

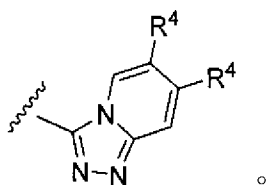


。在一些實施例中，A具有以下

結構：



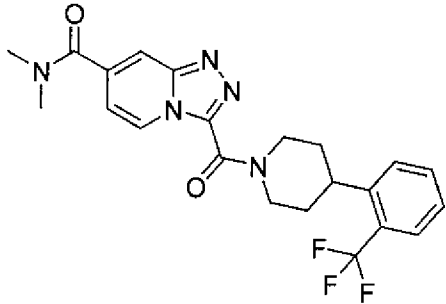
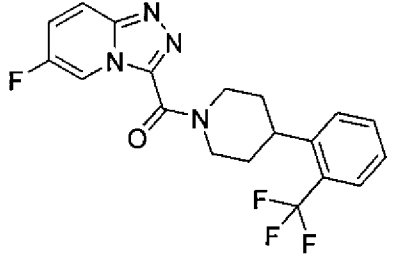
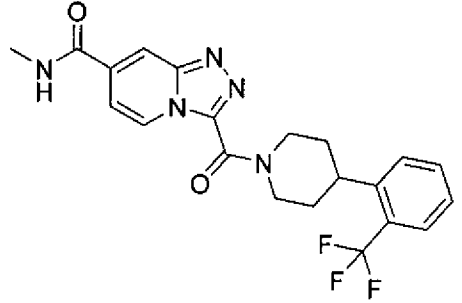
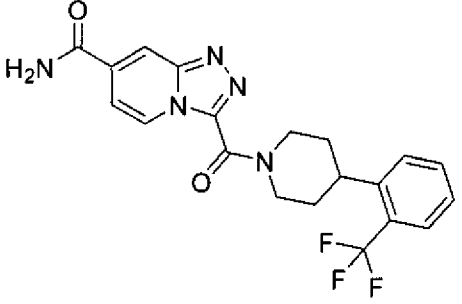
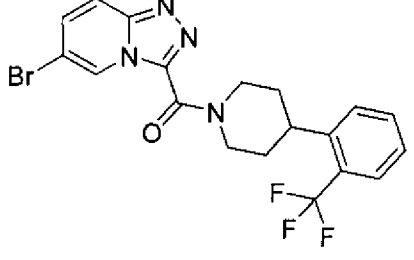
。在一些實施例中，A具有以下結構：

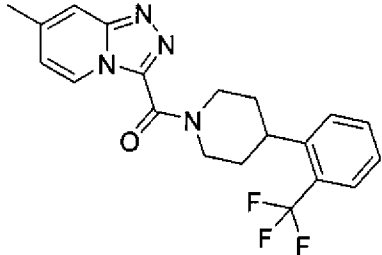
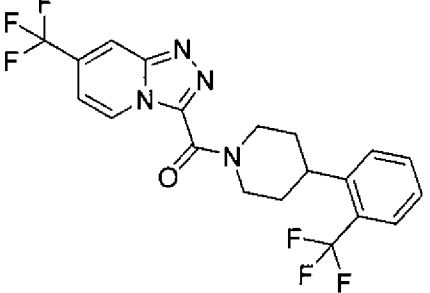
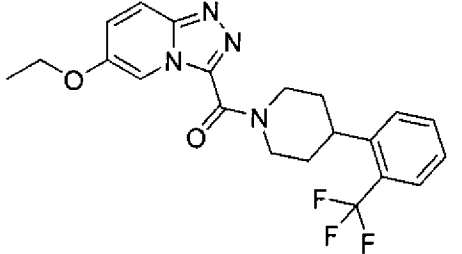
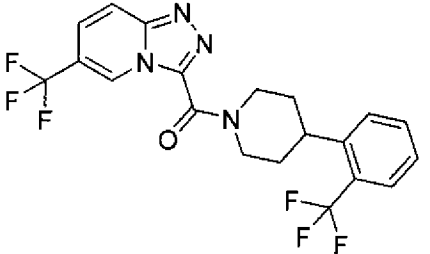
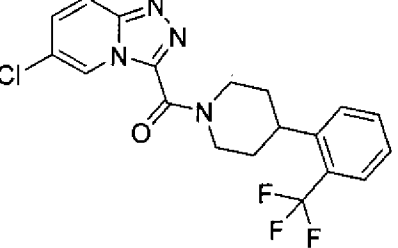
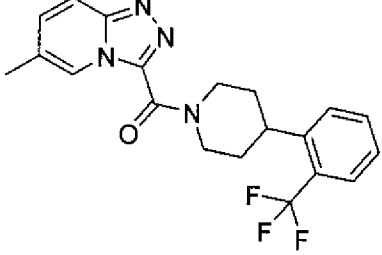


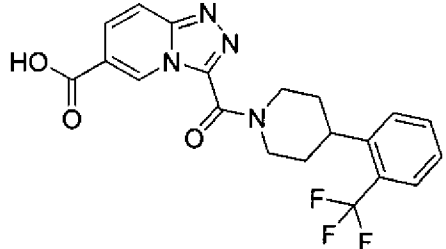
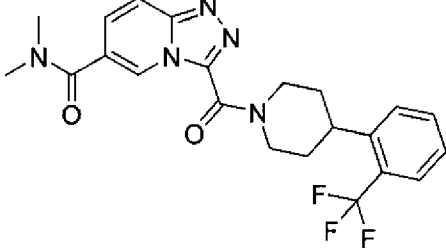
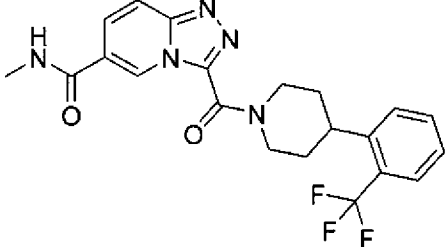
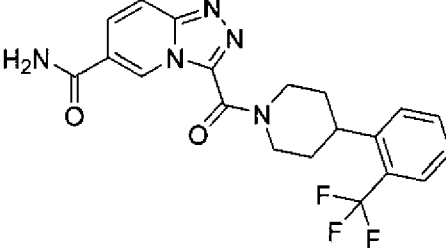
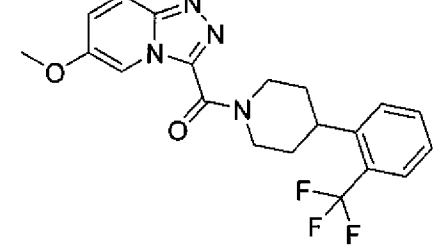
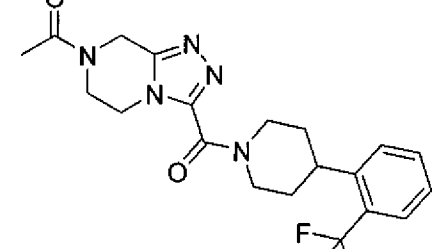
【0152】 在一些實施例中，式(I)之雜環化合物提供於表1中。

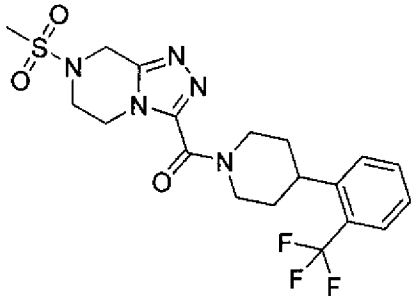
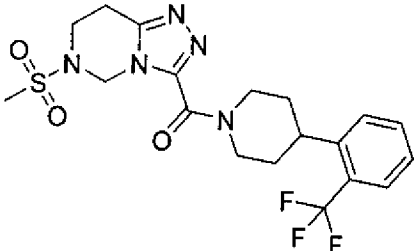
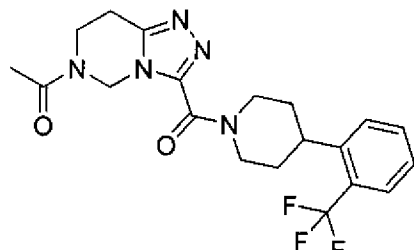
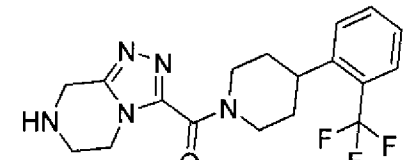
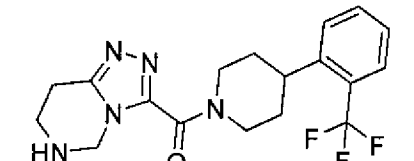
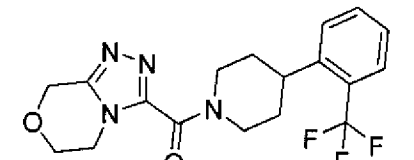
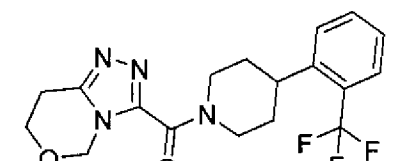
表1

化合物編號	名稱	結構
1	3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
2	3-(4-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
3	1,1-二甲基-3-(3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)脲	
4	3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸	

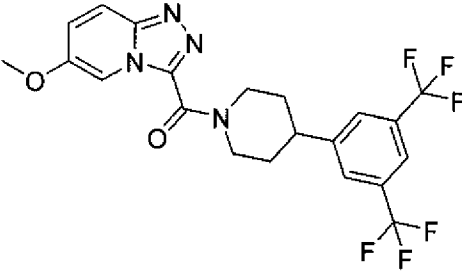
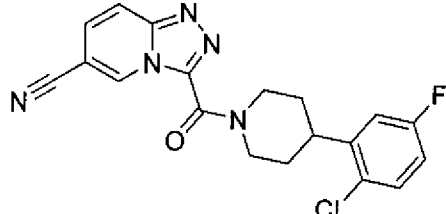
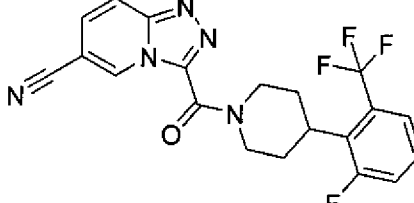
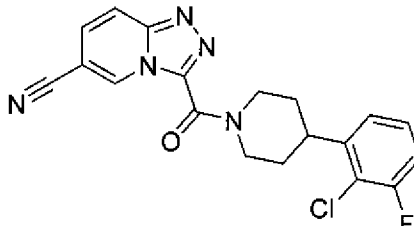
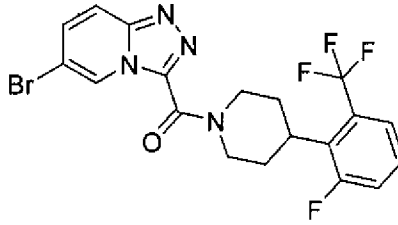
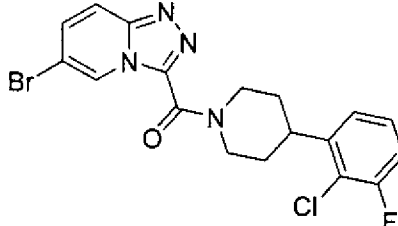
化合物編號	名稱	結構
5	N,N-二甲基-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醯胺	
6	(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
7	N-甲基-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醯胺	
8	3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醯胺	
9	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	

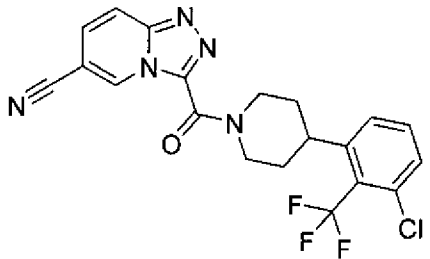
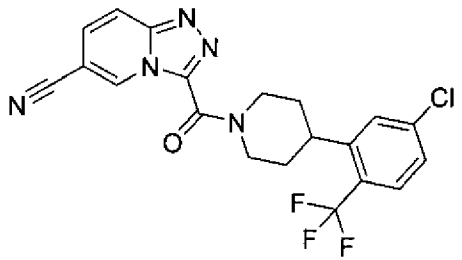
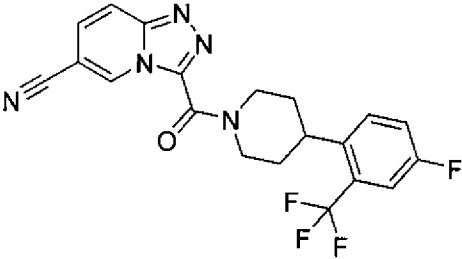
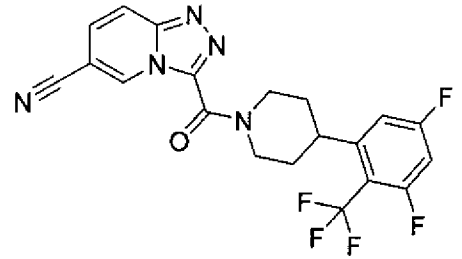
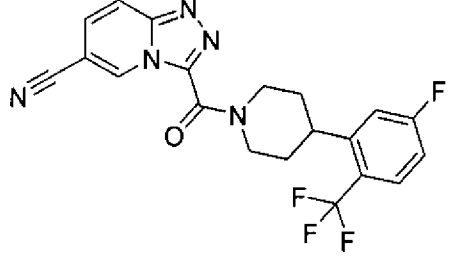
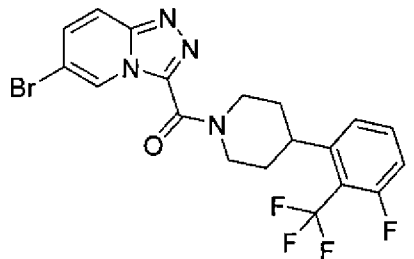
化合物編號	名稱	結構
10	(7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
11	(7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
12	(6-乙氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
13	(6-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
14	(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
15	(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	

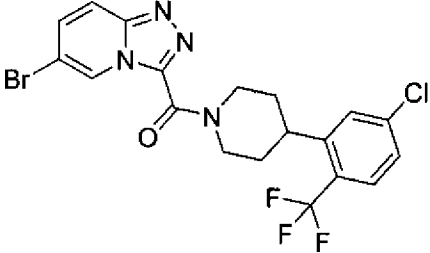
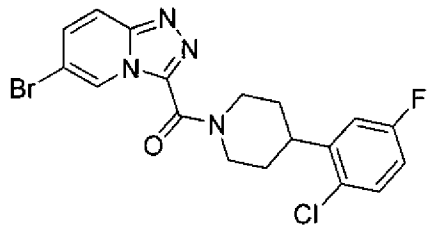
化合物編號	名稱	結構
16	3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸	
17	N,N-二甲基-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲醯胺	
18	N-甲基-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲醯胺	
19	3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲醯胺	
20	(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
21	1-(3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙-1-酮	

化合物編號	名稱	結構
22	(7-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
23	(6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
24	1-(3-(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-7,8-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-6(5H)-基)乙-1-酮	
25	(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
26	(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
27	(5,6-二氫8H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噻嗪-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
28	(7,8-二氫5H-[1,2,4]三唑并[4,3-c][1,3]噻嗪-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	

化合物編號	名稱	結構
29	(7-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
30	(6-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-3-基)(4-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
31	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
32	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
33	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
34	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(3,5-二氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	

化合物編號	名稱	結構
35	(4-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲酮	
36	3-(4-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
37	3-(4-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
38	3-(4-(2-氯-3-氟苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
39	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
40	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-氯-3-氟苯基)哌啶-1-基)甲酮	

化合物編號	名稱	結構
41	3-(4-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
42	3-(4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
43	3-(4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
44	3-(4-(3,5-二氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
45	3-(4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈	
46	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	

化合物編號	名稱	結構
47	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮	
48	(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(4-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-1-基)甲酮	

化合物之製備

【0153】 根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以可商購的化學品及/或化學文獻中描述之化合物為起始物質，來製備在本文所描述之化學反應中使用的化合物。「可商購的化學品」獲自標準商業來源，包括 Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括 Sigma Chemical 及 Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen

AG (Hanover, Germany) 、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ) 、TCI America (Portland, OR) 、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA) 。

【0154】詳述適用於製備本文所描述之化合物之反應物之合成或提供關於描述該製備之論文之參考的合適參考書籍及論叢包括例如：

「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York ; S. R. Sandler等人, 「Organic Functional Group Preparations」,第2版, Academic Press, New York, 1983 ; H. O. House, 「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972 ; T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992 ; J. March, 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。適用於製備本文所描述之化合物之反應物之合成或提供關於描述該製備之論文之參考的其他合適參考書籍及論叢包括例如：Fuhrhop, J. 及 Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5 ; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」 (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5 ; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4 ; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」 第4版 (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2 ; Otera, J. (編) 「Modern Carbonyl Chemistry」 (2000)

Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1 ; Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」 (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9 ; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」 第7版 (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0 ; Stowell, J.C., 「Intermediate Organic Chemistry」 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2 ; 「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」 (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 第8卷 ; 「Organic Reactions」 (1942-2000) John Wiley & Sons, 第55卷 ; 及 「Chemistry of Functional Groups」 John Wiley & Sons, 第73卷。

【0155】 替代地，可經由已知化學品及反應之索引以及經由線上資料庫(美國化學學會(American Chemical Society), Washington, D.C.，可聯繫該等資料庫獲得更多細節)鑑別特定的及類似的反應物，該等索引及反應係由美國化學學會之化學摘要服務社(Chemical Abstract Service)製備，其可在大部分公共圖書館及大學圖書館獲得。已為人所知曉的但商業上還未提供的化學品視情況由定製化學合成機構製備，其中標準化學品供應機構(例如以上所列的彼等機構)中之多者提供定製合成服務。關於本文所描述之雜環RBP4抑制化合物之醫藥鹽的製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

視黃醇結合蛋白4 (RBP4)

【0156】 視黃醇結合蛋白4 (RBP4) (血液中唯一的視黃醇轉運體)係由脂肪細胞及肝分泌。血清RBP4含量與胰島素抗性、其他代謝症候群因

子及心血管疾病高度相關。在一些情況下，血清RBP4提高會引起胰島素抗性及葡萄糖耐受性不良。在一些情況下，血清RBP4的降低可改善胰島素作用及葡萄糖耐受性。在一些實施例中，本文所描述之化合物可降低血清或血漿RBP4，且因此改善胰島素作用及葡萄糖耐受性。

【0157】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少30%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少40%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0158】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異

構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少30%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少40%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0159】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少30%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少40%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4

含量自基線降低至少50%。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0160】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少30%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少40%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例

中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0161】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少20%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少25%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少30%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少40%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少65%。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少80%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶

劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少85%。

【0162】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體48小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

【0163】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、

N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體36小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

【0164】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體24小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

【0165】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異

構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體12小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

【0166】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少1 mg/dL。在其他實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少2 mg/dL。在一些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少5 mg/dL。在某些實施例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少10 mg/dL。在一些實施

例中，在投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體6小時之後，血清或血漿之RBP4含量降低至少15 mg/dL。

治療之方法

【0167】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係用於當投與有需要之個體時，可治療或改善與RBP4路徑改變相關的疾病。在一些情況下，本文所揭示之化合物用於當向有需要之個體投與時治療與RBP4路徑改變相關的疾病或改善該疾病的效果。與RBP4改變相關的例示性疾病包括代謝疾病。在一些情況下，本文所揭示之化合物用於當向有需要之個體投與時治療或改善代謝疾病。例示性代謝疾病包括NASH、NAFLD、II型糖尿病、糖尿病性視網膜病變、肥胖、纖維化、肝硬化或肝癌。在一個實施例中，脂肪肝病係選自由以下組成之群：非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、由肝炎引起之脂肪肝病、由肥胖引起之脂肪肝病、由糖尿病引起之脂肪肝病、由胰島素耐受引起之脂肪肝病、由高三酸甘油血症引起之脂肪肝病、無 β 脂蛋白血症、肝糖貯積症、偉柯二氏疾病(Weber-Christian disease)、伍爾曼氏病(Wolmans disease)、妊娠急性脂肪肝及脂質營養不良。在一些實施例中，本文所揭示之雜環RBP4抑制化合物係用於調節會引起經改善的疾病結果的各種蛋白質含量。舉例而言，蛋白質不同地包括細胞介素或其他蛋白質。在一些實施例中，本文所描述之化合物提供用於降低發炎性細胞介素。在一些實施例中，本文所描述之雜環RBP4抑制化合物提供用於降低IL6、MCP、TNF- α 或其任何組合。在一些實施例中，本文所描述之雜環RBP4抑制化合物提供降低IL6。在一些實施例中，本文所描述之雜環RBP4抑制化合物

提供降低MCP。在一些實施例中，本文所描述之雜環RBP4抑制化合物提供降低TNF- α 。

非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)

【0168】 非酒精性脂肪變性肝炎或NASH為一種常見肝病，其類似於酒精性肝病，但發生在飲用極少酒精或不飲用酒精的人中。NASH之主要特徵為在肝中之脂肪、以及發炎與損傷。在一些情況下，NASH進展為晚期NASH，其尤其表徵為肝纖維化。在某些情況下，NASH進展為肝硬化，其中肝受損、疤痕化，且不再能夠恰當地工作。在一些情況下，患有肝硬化之個人經受液體滯留、肌肉萎縮、腸出血及/或肝臟衰竭。在一些情況下，NASH與心臟血管死亡及II型糖尿病的風險增加相關聯。歸因於NASH之肝硬化增加肝細胞癌之風險。

【0169】 通常首先懷疑在於肝測試中發現具有升高之個人中有NASH，該等肝測試包括於常規血液測試組中，諸如丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)。當進一步評估展示無肝病的明顯原因(諸如藥劑、病毒性肝炎或過度使用酒精)時及當肝之X射線或成像研究展示脂肪時，則懷疑為NASH。診斷NASH，且藉由肝活檢來與NAFLD分開。對於肝活檢，將針插入穿過皮膚以移出一小片肝。當利用顯微鏡檢查組織展示脂肪以及發炎與肝細胞損傷時，診斷為NASH。活檢可提供關於已在肝中發展之疤痕組織之資訊。

【0170】 本文提供之一些實施例描述本文所描述之雜環RBP4抑制化合物之用途，其用於治療有需要個體之NASH。在一些實施例中，雜環RBP4抑制化合物抑制NASH。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物遏止NASH或其臨床症狀之發展。在其他實施例中，雜環RBP4抑制化合物

降低NASH或其臨床症狀之發展。在某些實施例中，雜環RBP4抑制化合物緩解NASH病痛。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物引起NASH之消退、逆轉或改善。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低NASH臨床症狀之數目、頻率、持續時間或嚴重程度。在一些實施例中，本文所描述之RBP4抑制化合物提供減少NASH纖維化得分。在一些實施例中，本文所描述之RBP4抑制化合物提供降低橋接纖維化之數目。在一些實施例中，預防性使用雜環RBP4抑制化合物。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物用於預防發展NASH或降低發展NASH之風險。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物使得在可能易患NASH但並未經歷或顯示NASH之症狀之個體中不發展NASH的臨床症狀。

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)

【0171】非酒精性脂肪肝病(NAFLD)為一種在美國影響多達5分之1至3分之1成人及10分之1兒童的病症，且係指在飲用極少酒精或不飲用酒精之人之肝中積聚過量脂肪的病狀。NAFLD之最常見形式為不嚴重病狀，稱為肝脂肪變性(脂肪肝)，其中在肝細胞中積聚脂肪。NAFLD最通常在個體自身中呈現有一群稱為代謝症候群之風險因子，其表徵為針對餐後葡萄糖具有或不具有不耐受性的空腹血漿葡萄糖(FPG)提高、超重或肥胖、高血液脂質(諸如膽固醇及甘油三酯(TG))及低的高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)含量，及高血壓；但並非所有患者具有所有代謝症候群之表現。肥胖被認為為NAFLD之最常見原因；且一些專家評估，約三分之二之肥胖成人及一半之肥胖兒童可能換有脂肪肝。大部分患有NAFLD之個體不具有症狀及正常身體檢查(儘管肝可能稍微擴大)；兒童可能展現諸如腹痛及疲乏之症狀，且可展示絮狀暗色皮膚變色(黑棘皮病)。通常首先在發現

在常規測試期間超重或肥胖個人之肝血液測試具有輕度升高的超重或肥胖個人中懷疑診斷NAFLD，但NAFLD可與正常肝血液測試一起存在，或在成像研究(諸如腹部超音波或CT掃描)上附帶地偵測。藉由成像研究，最常肝超音波或磁共振成像(MRI)及排除其他原因來確認NAFLD。

【0172】 本文提供之一些實施例描述本文所描述之雜環RBP4抑制化合物之用途，其用於治療有需要個體之NAFLD。在一些實施例中，雜環RBP4抑制化合物抑制NAFLD。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物遏止NAFLD或其臨床症狀之發展。在其他實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低NAFLD或其臨床症狀之發展。在某些實施例中，雜環RBP4抑制化合物緩解NAFLD病痛。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物引起NAFLD之消退、逆轉或改善。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低NAFLD臨床症狀之數目、頻率、持續時間或嚴重程度。在某些實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低脂肪組織中之RBP4濃度。在一些實施例中，降低脂肪組織中之RBP4濃度用於治療NAFLD。

【0173】 在一些實施例中，預防性使用雜環RBP4抑制化合物。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物用於預防發展NAFLD或降低發展NAFLD之風險。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物使得在可能易患NAFLD但並未經歷或顯示NAFLD之症狀之個體中不發展NAFLD的臨床症狀。

II型糖尿病

【0174】 II型糖尿病為一種特徵為高血糖症及葡萄糖-蛋白質及脂質代謝異常的代謝病症。II型糖尿病係由胰島素抗性引起，該胰島素抗性歸因於不充足的 β -細胞分泌性能力而不充分補償。近年來，II型糖尿病及其

慢性併發症已變為人類健康的主要威脅。與II型糖尿病相關之長期高血糖症造成許多組織及器官之損傷，其轉而引起各種糖尿病性慢性併發症，諸如冠心病、動脈粥樣硬化、腦血管疾病及其他糖尿病性大血管疾病、糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病變及其他糖尿病性微血管病、糖尿病神經病變、糖尿病足、糖尿病性黃斑病、糖尿病性白內障、糖尿病性青光眼、屈光變化、虹膜及睫狀體疾病。

【0175】 本文提供之一些實施例描述本文所描述之雜環RBP4抑制化合物之用途，其用於治療有需要個體之II型糖尿病，包括其慢性併發症。在一些實施例中，雜環RBP4抑制化合物抑制II型糖尿病，包括其慢性併發症。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物遏止II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀之發展。在其他實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀之發展。在某些實施例中，雜環RBP4抑制化合物緩解II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀病痛。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物引起II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀之消退、逆轉或改善。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀之數目、頻率、持續時間或嚴重程度。

【0176】 在一些實施例中，預防性使用雜環RBP4抑制化合物。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物用於預防II型糖尿病、其慢性併發症或其臨床症狀，或降低該等疾病之風險。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物使得在可能易患II型糖尿病但並未經歷或顯示II型糖尿病之症狀之個體中不發展II型糖尿病的臨床症狀。在一些實施例中，個體會因為基因性地、環境性地、飲食性地或社會性地容易罹患II型糖尿病。

肥胖

【0177】 肥胖及與肥胖相關之病症(諸如糖尿病)為主要的全球健康問題。肥胖通常與脂肪細胞之異常積聚有關，當所攝入的熱量超過熱量消耗時就會發生。

【0178】 肥胖與糖尿病之風險增加相關聯。大部分肥胖人群為胰島素抗性的，且必須藉由增加胰島素分泌來調適。在一些情況下，個體失去產生足夠量之胰島素來面對胰島素抗性以維持血糖濃度正常之能力時，個體會表現II型糖尿病。

【0179】 肥胖為一種慢性、低度發炎狀態，且認為巨噬細胞在維持脂肪組織中之此狀態中起重要作用。由脂肪組織分泌之許多分子促使脂肪組織發炎。新出現的證據表明促炎性路徑在RBP4誘導的胰島素耐受中的可能作用。脂肪組織中之RBP4表現及血清RBP4含量很大程度上與亞臨床發炎相關，包括血清含量及促炎性細胞介素之脂肪組織表現。

【0180】 本文提供之一些實施例描述本文所描述之雜環RBP4抑制化合物之用途，其用於治療有需要個體之肥胖。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物遏止肥胖或其臨床症狀之發展。在其他實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低肥胖或其臨床症狀之發展。在某些實施例中，雜環RBP4抑制化合物緩解肥胖病痛。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物引起肥胖之消退、逆轉或改善。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物降低肥胖臨床症狀之數目、頻率、持續時間或嚴重程度。

【0181】 在一些實施例中，預防性使用雜環RBP4抑制化合物。在特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物用於預防發展肥胖或降低發展肥胖之風險。在某些特定實施例中，雜環RBP4抑制化合物使得在可能易患肥

胖但並未經歷或顯示肥胖之症狀之個體中不發展肥胖的臨床症狀。在一些實施例中，雜環RBP4抑制化合物會改善血漿胰島素含量。在一些實施例中，雜環RBP4抑制化合物會改善葡萄糖耐受性水準。

醫藥組合物

【0182】 在某些實施例中，如本文所描述之雜環RBP4抑制化合物作為純化學品形式投與。在其他實施例中，本文所描述之雜環RBP4抑制化合物與在所選投藥途徑及標準藥學實踐的基礎上選擇的醫藥學上適合的或可接受的載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合的(或可接受的)賦形劑、生理學上適合的(或可接受的)賦形劑、或生理學上適合的(或可接受的)載劑)組合，如例如 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所描述。

【0183】 本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種雜環RBP4抑制化合物、或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即個體或患者)無害，則該載劑為可接受的或適合的。

【0184】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物以用於經口投與之劑型來提供，該劑型包含本文提供之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0185】 在某些實施例中，如由式(I)所描述之雜環RBP4抑制化合物為實質上純的，其中其含有小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，該等有機小分子諸如例如在合成方法之一或多個步驟產

生中的未反應中間物或合成副產物。

【0186】適合的口服劑型包括例如硬或軟明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中的另一適合材料之錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，使用適合的無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似者。(參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

【0187】在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物經調配用於以錠劑、膠囊、粉末或液體形式經口投與。在一些實施例中，錠劑包含固體載劑或佐劑。液體醫藥組合物一般包含液體載劑，諸如水、石油、動物油或植物油、礦物油或合成油。在一些實施例中，視情況包括生理鹽水溶液、右旋糖或其他糖溶液、或二醇。在一些實施例中，膠囊包含固體載劑，諸如明膠。

【0188】在另一實施例中，醫藥組合物以用於非經腸投藥之劑型提供，該劑型包含本文提供之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。當醫藥組合物經調配用於靜脈內、皮膚或皮下注射時，活性成分將呈非經腸可接受之水溶液形式，其不含熱原質且具有適合的pH、等滲性及穩定性。具有此項技術之相關技能之彼等者能夠很好地使用例如等滲媒劑(諸如氯化鈉注射劑、林格氏注射劑(Ringer's injection)、乳酸化林格氏注射劑)來製備適合的溶液。在一些實施例中，包括防腐劑、穩定劑、緩衝液、抗氧化劑及/或其他添加劑。

【0189】在又一實施例中，醫藥組合物以用於局部投藥之劑型提供，該劑型包含本文提供之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或

載劑。

給藥方法及治療方案

【0190】 視患者之病狀(亦即疾病之階段)、一般健康狀況、年齡及其他因素而定，組合物之劑量不同，該組合物包含如本文所描述之至少一種雜環RBP4抑制化合物。

【0191】 以適合於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。適當劑量及投與之適合的持續時間與頻率將藉由此類因子來測定，如患者之病狀、病患之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案提供呈足以提供治療性及/或預防效益(例如改善的臨床結果)或減輕症狀嚴重程度之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來測定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、重量或血量而定。

【0192】 在一個實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於製備用於治療哺乳動物之疾病或病狀之藥物，該哺乳動物將自投與所揭示之化合物中之任一者受益。用於治療需要此類治療之哺乳動物中的本文所描述之疾病或病狀中之任一者的方法，涉及以治療有效量向該哺乳動物投與醫藥組合物，該醫藥組合物包括至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0193】 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物之組合物以進行預防性及/或治療性治療。在某些治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分遏止疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患

者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0194】 在預防性應用中，向對特定病症、疾病或病狀敏感或另外處於該特定病症、疾病或病狀風險下之患者，投與含有本文所描述之化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦視患者之健康狀況、體重及其類似因素而定。當用於患者中時，對此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。在一個態樣中，預防性治療包括向哺乳動物(其中，該哺乳動物先前罹患所治療之疾病之至少一個症狀且目前緩解)投與醫藥組合物以便防止疾病或病狀之症狀恢復，該醫藥組合物包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0195】 在患者病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時間段，包括患者壽命之整個持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

【0196】 口服劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至四次或更多次。然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg範圍內。在一個態樣中，用於成人治療之劑量為每天約1 mg至約1000 mg。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈現。

【0197】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧

化物、立體異構體或異構體：約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約225 mg、約240 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg或約500 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至多約15 mg、至多約20 mg、至多約25 mg、至多約30 mg、至多約35 mg、至多約40 mg、至多約45 mg、至多約50 mg、至多約55 mg、至多約60 mg、至多約65 mg、至多約70 mg、至多約75 mg、至多約80 mg、至多約85 mg、至多約90 mg、至多約95 mg、至多約100 mg、至多約105 mg、至多約110 mg、至多約115 mg、至多約120 mg、至多約125 mg、至多約130 mg、至多約135 mg、至多約140 mg、至多約145 mg、至多約150 mg、至多約155 mg、至多約160 mg、至多約165 mg、至多約170 mg、至多約175 mg、至多約180 mg、至多約185 mg、至多約190 mg、至多約195 mg、至多約200 mg、至多約225 mg、至多約240 mg、至多約250 mg、至多約275 mg、至多約300 mg、至多約325 mg、至多約350 mg、至多約375 mg、至多約400 mg、至多約425 mg、至多約450 mg、至多約475 mg或至多約500 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量

之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至少15 mg、至少20 mg、至少25 mg、至少30 mg、至少35 mg、至少40 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少55 mg、至少60 mg、至少65 mg、至少70 mg、至少75 mg、至少80 mg、至少85 mg、至少90 mg、至少95 mg、至少100 mg、至少105 mg、至少110 mg、至少115 mg、至少120 mg、至少125 mg、至少130 mg、至少135 mg、至少140 mg、至少145 mg、至少150 mg、至少155 mg、至少160 mg、至少165 mg、至少170 mg、至少175 mg、至少180 mg、至少185 mg、至少190 mg、至少195 mg、至少200 mg、至少225 mg、至少240 mg、至少250 mg、至少275 mg、至少300 mg、至少325 mg、至少350 mg、至少375 mg、至少400 mg、至少425 mg、至少450 mg、至少475 mg或至少500 mg。

【0198】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg或約400 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg或約400 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至多25 mg、至多50 mg、至多75 mg、至多100 mg、至多150 mg、至多200 mg或至多400 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化

合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至多25 mg、至多50 mg、至多75 mg、至多100 mg、至多150 mg、至多200 mg、至多400 mg、至多600 mg、至多800 mg或至多1000 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至少25 mg、至少50 mg、至少75 mg、至少100 mg、至少150 mg、至少200 mg或至少400 mg。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至少25 mg、至少50 mg、至少75 mg、至少100 mg、至少150 mg、至少200 mg、至少400 mg、至少600 mg、至少800 mg或至少1000 mg。

【0199】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天或約400 mg/天。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：約50 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天或約400 mg/天。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天或至多400 mg/天。在一

些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天、至多400 mg/天、至多600 mg/天、至多800 mg/天或至多1000 mg/天。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至少25 mg/天、至少50 mg/天、至少75 mg/天、至少100 mg/天、至少150 mg/天、至少200 mg/天或至少400 mg/天。在一些實施例中，向個體或患者投與呈以下量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體：至少25 mg/天、至少50 mg/天、至少75 mg/天、至少100 mg/天、至少150 mg/天、至少200 mg/天、至少400 mg/天、至少600 mg/天、至少800 mg/天或至少1000 mg/天。

【0200】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多400 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多200 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多150 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多100 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前

藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多75 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多50 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多25 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0201】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多400 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多200 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多150 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多100 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多75 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至多50 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者

投與呈至多25 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0202】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈約400 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約200 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約150 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約100 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約75 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約50 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約25 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0203】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈約400 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約200 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約150 mg/天量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約100 mg/天量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約75 mg/天量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約50 mg/天量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈約25 mg/天量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0204】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約400 mg量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約200 mg量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約150 mg量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約100 mg量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，

向個體或患者投與呈至少約75 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約50 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約25 mg之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0205】 在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約400 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約200 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約150 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約100 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約75 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約50 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向個體或患者投與呈至少約25 mg/天之量之式(I)化合物、其醫藥學上可

接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0206】 在一個實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之許多變數，劑型中活性物之日劑量或量低於或高於本文所指示之範圍。在各種實施例中，每日及單位劑量視許多變數而改變，該等變數包括(但不限於)所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投藥模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

【0207】 一旦患者之病狀發生改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投藥之劑量或頻率或兩者，達到保持改善的疾病、病症或病狀之程度。然而，在某些實施例中，患者需要長期間歇性治療以防任何症狀復發。

【0208】 此類治療方案之毒性及治療效果係藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中來測定，包括(但不限於) LD50及ED50之測定。毒性效果與治療效果之間的劑量比率為治療指數且其可表述為LD50與ED50之間的比率。在某些實施例中，在調配用於哺乳動物(包括人類)之治療有效日劑量範圍及/或治療有效單位劑量中使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料。在一些實施例中，本文所描述之化合物之日劑量處於包括具有最小毒性之ED50的循環濃度之範圍內。在某些實施例中，視所用劑型及所用投藥途徑而定，日劑量範圍及/或單位劑量在此範圍內變化。

【0209】 前述態樣中之任一者為將有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：(a)全身性地投與哺乳動物；及/或(b)經口投與哺

乳動物；及/或(c)靜脈內投與哺乳動物；及/或(d)藉由注射投與哺乳動物；及/或(e)表面投與哺乳動物；及/或(f)非全身性地或局部投與哺乳動物之其他實施例。在一些實施例中，向有需要之個體經口或非經腸投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。如本文所用，非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內、膀胱內及皮下投藥。在一些實施例中，向有需要之個體經口或靜脈內投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體經口投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。在一些實施例中，向有需要之個體靜脈內投與式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異構體。

【0210】 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，其包括其中(i)一天一次投與化合物；或(ii)在一天跨度內向哺乳動物多次(例如每天兩次、三次、四次或更多次)投與化合物的其他實施例。在一些實施例中，以以下來投與本文所描述之雜環RBP4抑制化合物：每天一次、隔日一週3次、每2週、每3週、每4週、每5週、每3天、每4天、每5天、每6天、每週一次、每兩週一次、一週3次、一週4次、一週5次、一週6次、每月一次、一月兩次、一月3次、每2個月一次、每3個月一次、每4個月一次、每5個月一次或每6個月一次。在一些實施例中，每天一次投與本文所描述之雜環RBP4抑制化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、前藥、代謝物、N-氧化物、立體異構體或異

構體。

【0211】 前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物之其他實施例，其包括其中(i)連續或間歇地投與呈單次劑量之化合物；(ii)多次投藥之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向哺乳動物投與化合物；(v)每24小時向哺乳動物投與化合物之其他實施例。

【0212】 在患者之狀況有所改善之某些實施例中，所投與之藥物的劑量暫時減少或暫時暫停一定時長(例如「藥物假期」)。在特定實施例中，藥物假期之長度在2天與1年之間，包括(僅藉助於實例) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或大於28天。藥物假期期間之劑量減少(僅藉助於實例) 10%-100%，包括(僅藉助於實例) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。在其他或替代實施例中，該方法包含藥物假期，其中將化合物之投與暫時暫停或將所投與化合物之劑量暫時降低；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。在一個實施例中，藥物假期之長度在2天至7天間變化。在一個實施例中，藥物假期之長度為7天。在一個實施例中，藥物假期之長度為14天。在一個實施例中，藥物假期之長度為28天。

實例

實例1：化合物1單次劑量大鼠PK研究

【0213】 進行在向雄性Sprague Dawley大鼠投與單次靜脈內或口服劑量後的化合物1的藥物代謝動力學研究，其結果見於表2及圖1至圖6中。

表2

大鼠#	T _{max} (小時) ^a	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (小時)	AUC _{LAST} (hr•ng/ml)	AUC _{inf} (hr•ng/ml)	Cl (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT _{last} (小時)	F (%)
iv , 2 mg/kg									
1	0.083	2365	6.2	2768	2781	719	1932	2.5	NA
2	0.083	1595	8.6	2429	2465	812	2756	2.7	NA
3	0.083	2380	6.1	2711	2722	735	1922	2.4	NA
平均值	0.083	2113	7.0	2636	2656	755	2203	2.6	NA
SD	0.000	449	1.4	181	168	49	479	0.2	
po , 5 mg/kg									
4	1.00	227	6.4	1845	1858	NC	NC	7.9	28.0
5	1.00	548	5.4	2953	2961	NC	NC	5.1	44.6
6	1.00	455	6.1	3646	3663	NC	NC	8.0	55.2
平均值	1.00	410	6.0	2815	2827	NC	NC	7.0	42.6
SD	0.00	165	0.5	908	910			1.6	13.7

^a對於iv組，首個血漿採集時間列為T_{max}；NA = 不適用；NC = 未計算。

實例2：化合物1單次劑量小鼠PK研究

【0214】 進行在向雄性CD-1小鼠投與單次靜脈內或口服劑量後的化合物1的藥物代謝動力學研究，其結果見於表3及圖7至圖12中。

表3

途徑	劑量 (mg/kg)	T _{max} (小時)	C _{max} (ng/ml) ^a	t _{1/2} (小時)	AUC _{LAST} (hr•ng/ml)	AUC _{inf} (hr•ng/ml)	Cl (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT _{last} (小時)	MRT _{inf} (小時)	F (%)
iv	2	0.083 ^b	2973	5.7	12197	12232	163.5	1123	6.7	6.9	NA ^c
po	5	2	1590	4.7	16402	16418	NA	NA	7.2	7.3	53.7

^a在第一時間點觀測到的濃度最大值；^b 首個採集時間；^c NA = 不適用。

實例3：化合物1單次劑量狗PK研究

【0215】 進行在向雄性米格魯犬投與單次靜脈內或口服劑量後的化合物1的藥物代謝動力學研究，其結果見於表4及圖13至圖18中。

表4

動物#	T _{max} (小時) ^a	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (小時) ^b	AUC _{LAST} (hr•ng/ml)	AUC _{inf} (hr•ng/ml)	Cl (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT _{last} (小時)	MRT _{inf} (小時)	F (%)
iv , 0.5 mg/kg										
1	0.083	326	NC	7233	NC	NC	NC	NC	NC	NA
2	0.083	380	NC	7530	NC	NC	NC	NC	NC	NA
3	0.250	308	NC	6556	NC	NC	NC	NC	NC	NA
平均值	0.139	338		7106						NA
SD	0.096	37		500						
po , 2 mg/kg										
4	0.25	279	NC	7892	NC	NC	NC	NC	NC	27.8
5	1.00	293	NC	8155	NC	NC	NC	NC	NC	28.7
6	1.00	243	NC	8380	NC	NC	NC	NC	NC	29.5
平均值	0.75	272		8142						28.6
SD	0.43	26		244						0.9

^a對於iv組，首個血漿採集時間通常列為T_{max}；^b末端階段參數可以不計算，此係因為血漿含量並不穩定地自T_{max}降低；NA =不適用；NC =未計算。

實例4：化合物2單次劑量大鼠PK研究

【0216】 進行在向雄性Sprague Dawley大鼠投與單次靜脈內或口服劑量後的化合物2的藥物代謝動力學研究，其結果見於表5及圖19至圖24中。

表5

大鼠 # ^a	劑量 (mg/kg)	T _{max} (hr) ^b	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (小時)	AUC _{LAST} (hr•ng/ml)	AUC _{inf} (hr•ng/ml)	Cl (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT _{last} (小時)	MRT _{inf} (小時)	F (%) ^c
<i>iv</i> 途徑											
1	1	0.083	528	12.8	769	798	1254	10170	5.92	8.11	NA
2	2	0.083	1494	9.99	1744	1763	1134	4218	3.06	3.72	NA
<i>po</i> 途徑											
4	5	1.00	160	10.77	1504	1548	NC	NC	9.22	10.77	35
5	5	2.00	189	10.29	2038	2125	NC	NC	9.82	12.01	48
平均值		1.50	175	10.53	1771	1837	NC	NC	9.52	11.39	42

^a 大鼠#3緊接在2 mg/kg之劑量之後死亡；以較低劑量(1 mg/kg)投與大鼠#1；^b 對於iv組，首個血漿採集時間列為T_{max}；^c 使用用於使用2 mg/kg(大鼠#2)測定之AUC_{inf}來測定生物可用性(F)；NA =不適用。

實例5：化合物2單次劑量小鼠PK研究

【0217】 進行在向雄性CD-1小鼠投與單次靜脈內或口服劑量後的化合物2的藥物代謝動力學研究，其結果見於表6及圖25至圖31中。

表6

途徑	劑量 (mg/kg)	T _{max} (小時)	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (小時)	AUC _{LAST} (hr•ng/ml)	AUC _{inf} (hr•ng/ml)	Cl (ml/hr/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT _{last} (小時)	MRT _{inf} (小時)	F (%)
iv	2	0.25	649	6.5	5667	5709	350	2954	8.1	8.4	NA
po	5	4	517	6.2	8721	8778	NA	NA	9.7	10.0	61.6

實例6：對於NASH之化合物2小鼠功效研究

【0218】 使用兩個不同實驗設計，利用化合物2在ob/ob小鼠中進行功效研究，其結果見於圖32A至圖38B中。群組1中之小鼠未處理或在餵食

高脂飲食(HFD, 圖32A)同時經口給藥化合物2 (25 mg/kg)。群組2中之小鼠首先用高脂飲食調節, 且接著用對照煤劑、化合物2 (50 mg/kg)或奧貝膽酸(OCA, 30 mg/kg)處理。兩個群組中用化合物2處理之小鼠表明相對於對照, RBP4含量減少(圖33A及圖33B)、血漿胰島素含量改善及葡萄糖耐受性改善(圖34至圖35B)。脂肪組織之西方墨點分析獲自群組1中之四個動物。群組1中用化合物2處理之動物展示相對於未處理對照RBP4表現量降低(圖36)。群組2中之動物展示相對於未處理對照NASH纖維化得分減少, 其反映為橋接纖維化之量降低(圖37、圖38A、圖38B)。

實例7: 化合物1及2之人類臨床研究的階段1方案

【0219】 個體.個體群體由健康志願者組成。

【0220】 目標.研究之目標為表徵單次及多劑量之化合物1或2之全身性及肝安全性、表徵單次及多劑量之化合物1或2之藥物動力學(PK)及測定單次及多劑量之化合物1或2對於視黃醇結合蛋白4 (RBP4) (一種藥效學(PD)標記)之血清含量的效果。

【0221】 研究設計及持續時間.研究為一種隨機化、雙盲、安慰劑對照、依序單次及多遞增劑量研究。在單次劑量分量中存在5個劑量水準, 且在多遞增劑量分量中存在5個劑量水準。各群組由8個個體組成, 6個接受化合物1或2, 且2個接受安慰劑。與NINDS策略一致, 各群組中之3至5個個體為雌性, 且應使得工作包括多種多樣的品種及種族。所有個體均參與持續至多28天之篩選時間, 在其期間評定該等個體的合格性。

【0222】 單次遞增劑量處理組.群組1-3自第-1天至第3天駐留於研究單位; 群組4及5在第-1天至第4天駐留於研究單位。在第-1天, 獲得基線安全性及PD標記。在第1天上午, 個體接受單次口服劑量。至第3天在早

期群組中獲得安全性、PK及PD，但至第4天在晚期中獲得此。電話呼叫詢問不良事件，且在第6天進行伴隨藥物治療。在第8天，個體返回以進行門診問診。

【0223】 多遞增劑量處理組.群組1-3自第-1天至第3天駐留於研究單位；群組4及5在第-1天至第4天駐留於研究單位。在第1天上午，個體接受第一口服劑量。視情況需要，至第3天或第4天獲得安全性、PK及PD，且該等個體帶著研究用產品(IP)從研究單位出院，當作是門診病人。在第6、8及12天，個體返回以進行門診病人方式問診。在第15天上午，該等個體再次進入單位，且在研究單位中接受最終口服劑量。收集安全性、PK及PD，直至在第17天(群組1-3)、第18天(群組4及5)出院為止。在第22天，個體返回以進行最後安全性問診。關於SAD及MAD兩者之安全性、PK及PD採集資料的細節口頭地描述於以下部分中。

【0224】 個體之數目. 40個個體在單次劑量遞增組中，40個個體在多劑量遞增組中，且總共有80個個體。僅替換在第一次IP給藥之前中斷的個體。

【0225】 安全性評估.藉由收集不良事件、身體檢查、眼部檢查(包括裂隙燈活組織檢視法、擴張的檢眼鏡及眼內壓)、視力、D-28彩色視覺文字、視野、夜視調查表(僅多劑量)、生命體徵(血壓、心率、體溫、呼吸速率)、重量、分類CBC及血小板、血清化學、尿分析及ECG，來評價安全性。

【0226】 根據關於在初期臨床試驗中評估患者之QTc延長之ICH E14的建議，來進行十二導聯ECG。在第1、2、8、15及16天，進行ECG，重複三次。使用糖尿病性視網膜病變研究早期治療(ETDRS)視力表

1及2來量測視力。將圖表置放於ETDRS照明盒上，該盒懸掛於壁上之眼睛水平處，或置放於架上。室內照明處於辦公室水準，且在個體與照明盒之間為均勻的。自患者之眼部至視力表之距離為4.0公尺。若在ERG之同一天進行視覺測試，則在散瞳之前完成該等視覺測試。

【0227】 結果量測(PK).在所有個體中進行血漿之PK取樣(例如，給藥前，在第1-3及15-17天給藥後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36及48小時；在其他天之低谷給藥前；及基於毒物動態學結束的時間。使用與質譜儀(LC/MS/MS)方法偶聯之高壓液相層析來測定化合物1或2濃度。在毒理動力學研究期間測定方法，且接著驗證人類應用。驗證包括測定定量極限。若毒物動態學展示顯著的排尿量，則將添加尿液PK方法。若毒物動態學展示顯著的代謝物，則將添加此方法。

【0228】 結果量測(PD).使用經驗證的商業ELISA分析來量測血清RBP4。在使用10%托品醯胺(tropicamide)及在基線與在第1天(大致6小時)、第2天(給藥後24-36小時)及第4天(僅最高劑量群組)暗適應30分鐘散瞳之後，記錄全視野ERG量測。自兩個眼睛同時獲得反應，且包括視覺臨床心電圖國際學會(International Society for Clinical Electrocadiography of Vision, ISCEV)在暗處之標準視桿反應($0.03 \text{ cd/m}^2\text{-秒}$)及組合反應($1.5 \text{ cd/m}^2\text{-秒}$)，及在背景照明(34 cd/m^2)存在下31-Hz閃爍反應($2.25 \text{ cd/m}^2\text{-秒}$)及1-Hz視錐反應($2.25 \text{ cd/m}^2\text{-秒}$)。

【0229】 量測如藉由在光褪色之後ERG b波振幅復原延遲所證明之視覺週期的抑制。在暴露於全視野褪色光(556 cd/m^2) 10分鐘之後，以10分鐘間隔量測ERG之恢復60分鐘。

【0230】 研究用產品. 化合物1或2呈50及200 mg膠囊形式提供。匹配安慰劑呈相同外觀的膠囊形式提供。運送、儲存及操作之說明書於方案中提供。劑量水準為50、100、150、200及400 mg。在上午，以禁食狀態與4-8盎司水(按需要)一起服用化合物1或2。

【0231】 統計分析. 安全性群體中包括接受IP之所有個體。PK分析群體包括接受IP且具有至少一個處理後樣本或測定的所有個體。分析係藉由處理分配。藉由監測AE及藉由在檢查及實驗室研究上自基線之改變來評價安全性。AE係使用調節活動醫學詞典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 來編碼，且由系統器官類別(SOC)及較佳術語、藉由嚴重程度、藉由與研究藥物及研究步驟之關係及藉由研究藥物劑量來概述。所分析之ECG參數包括心率、PR、QRS、QT、QTcB及QTcF間隔。其他檢查之分析在方案中說明。

【0232】 使用藉由處理之描述性統計資料(平均值、標準差、變化係數[CV]、中值、最小值及最大值)來概述PK參數。測定 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 及 C_{max} 之幾何平均值。測定以下PK參數：所觀測的最大血漿濃度(C_{max})及所觀測的最大血漿濃度之時間(T_{max})，其不使用插值法直接自資料獲得；表觀末端消除速率常數(λ_z)，其藉由末端血漿濃度之對數-線性回歸來測定；血漿濃度-時間曲線自時間0至最後可量測濃度之時間下的面積(AUC_{0-t})，其藉由線性梯形方法來計算；表觀血漿末端消除半衰期($t_{1/2}$)，其計算為 $0.693/\lambda_z$ ；血漿濃度-時間曲線自時間0至無窮大下之面積(AUC_{0-inf})，其中 $AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ ，且 C_t 為最後可量測濃度；及表觀總血漿清除率(CL/F)；及在末期期間之表觀分佈體積(V_z/F)。

【0233】 計算ERG之以下結果量測：在各時間點的絕對暗調適的光

褪色視桿振幅；在各時間點的暗調適的光褪色視桿振幅，呈基線%形式；自光褪色之恢復--相對於緊接著在褪色之前的視桿振幅，在60分鐘恢復之視桿振幅%；及自光漂白至>90%視桿振幅恢復之時間。

實例8：人類NASH之治療

【0234】 將患有與非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)相關之症狀之250名成人隨機分為接受化合物1或2，各自以50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、400 mg或安慰劑之每日劑量，持續至多6個月。主要結果為非酒精性脂肪變性肝炎之組織學特徵改善，如利用脂肪變性、小葉發炎、肝細胞膨脹、肝硬化及纖維化中之一或多者之標準化分値之複合來評定。根據熟習此項技術者熟知之以下方法來分析結果。

實例9：人類NAFLD及NASH之治療

【0235】 用50或100 mg/天之化合物1或2之劑量，處理患有NAFLD或NASH之個體6個月。允許個體接受其他常見藥劑(例如抗糖尿病藥劑，諸如二甲雙胍或磺醯胺)但非格列酮(glitazone)、PPAR促效劑、OCA或類似藥劑。在研究之前及在研究期間之間隔處(諸如研究期間之每4週及最後劑量之化合物1或2後之4週)，評定個體之安全性及藥效動力學評估。

【0236】 在研究期間每4週及在完成化合物1或2給藥後4週，獲取個體肝之MRI，以測定肝脂肪；及在研究(以建立診斷)之前及在完成化合物1或2給藥後4週，獲取肝切片。在各問診時，在禁食12小時之後，抽取血液且收集尿液；及進行標準代謝組、全血球計數及標準尿分析。分析血液之總膽固醇、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、TGs、apoB及肝轉胺酶。個體亦保持健康日記，在各問診時將審查該等健康日記。個體展示其疾病的劑量相關的改善，如藉由例如MRI及肝活檢顯示。

實例10：人類肥胖之治療

【0237】 用50或100 mg/天之化合物1或2之劑量，處理超重個體2個月。個體不為咖啡飲用者或任何其他咖啡鹼形式之消費者。個體不改變任何其他行為參數，諸如飲食或運動。在研究之前，及在研究期間間隔處(諸如研究期間每2週及在最後劑量之化合物1或2之後4週)，評定個體之安全性及藥效動力學評估，及體重減輕。

實例11：人類II型糖尿病之治療

【0238】 用50或100 mg/天之化合物1或2之劑量，處理診斷患有2型糖尿病之個體4個月。個體不改變任何其他行為參數，諸如飲食或運動。在研究之前，及在研究期間間隔處(諸如研究期間每2週及在最後劑量之化合物1或2之後4週)，評定個體之安全性及藥效動力學評估，包括血糖、間質葡萄糖及胰島素之標記。

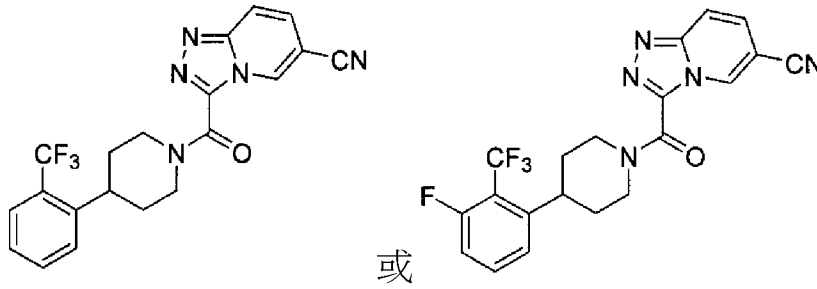
實例12：人類糖尿病性視網膜病變之治療

【0239】 用100或200 mg/天之化合物1或2，處理年齡在35歲與65歲之間的罹患糖尿病(胰島素依賴型或非胰島素依賴型)及糖尿病性視網膜病變(非增生性及增生性糖尿病視網膜病變)的成年患者4個月。個體不改變任何其他行為參數，諸如飲食或運動。提交用雷射先前治療視網膜病變之患者排除在測試外。在研究之前，在研究期間間隔處(諸如研究期間每2週)、在治療期結束時及在最後劑量之化合物1或2之後4週，評定個體之安全性及藥效動力學評估。評估包括血糖、間質葡萄糖及胰島素以及成像之標記，該成像包括眼底攝影、光同調斷層掃描、螢光血管造影檢查及視網膜照相。根據標準方法進行螢光血管造影術及視網膜照相術，且藉由基於ERDRS分類對血漿泌出物及硬泌出物給出得分來對影像分級。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種組合物之用途，其係用於製備治療有需要個體中代謝疾病或病症之藥物，該組合物包含治療有效量之具有以下結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



，其中該代謝疾病或病症係選自非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、II型糖尿病、非增生性糖尿病視網膜病變(NPDR)及增生性糖尿病視網膜病變(PDR)。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該代謝疾病或病症係選自II型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之該治療有效量為至多25 mg/天、至多50 mg/天、至多75 mg/天、至多100 mg/天、至多150 mg/天、至多200 mg/天或至多400 mg/天。

【第4項】

如請求項1之用途，其中在投與該藥物24小時之後，血清或血漿之RBP4含量自基線降低至少50%。

【第5項】

如請求項1之用途，其中在投與該藥物24小時之後，血清或血漿之

第1頁(發明申請專利範圍)

RBP4含量降低至少1 mg/dL。

【第6項】

如請求項1之用途，其中該代謝疾病或病症係選自II型糖尿病、非增生性糖尿病視網膜病變(NPDR)及增生性糖尿病視網膜病變(PDR)。

【第7項】

如請求項1之用途，其中該代謝疾病或病症係選自非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【第8項】

如請求項1之用途，其中該藥物係經口或經靜脈內投與該個體。

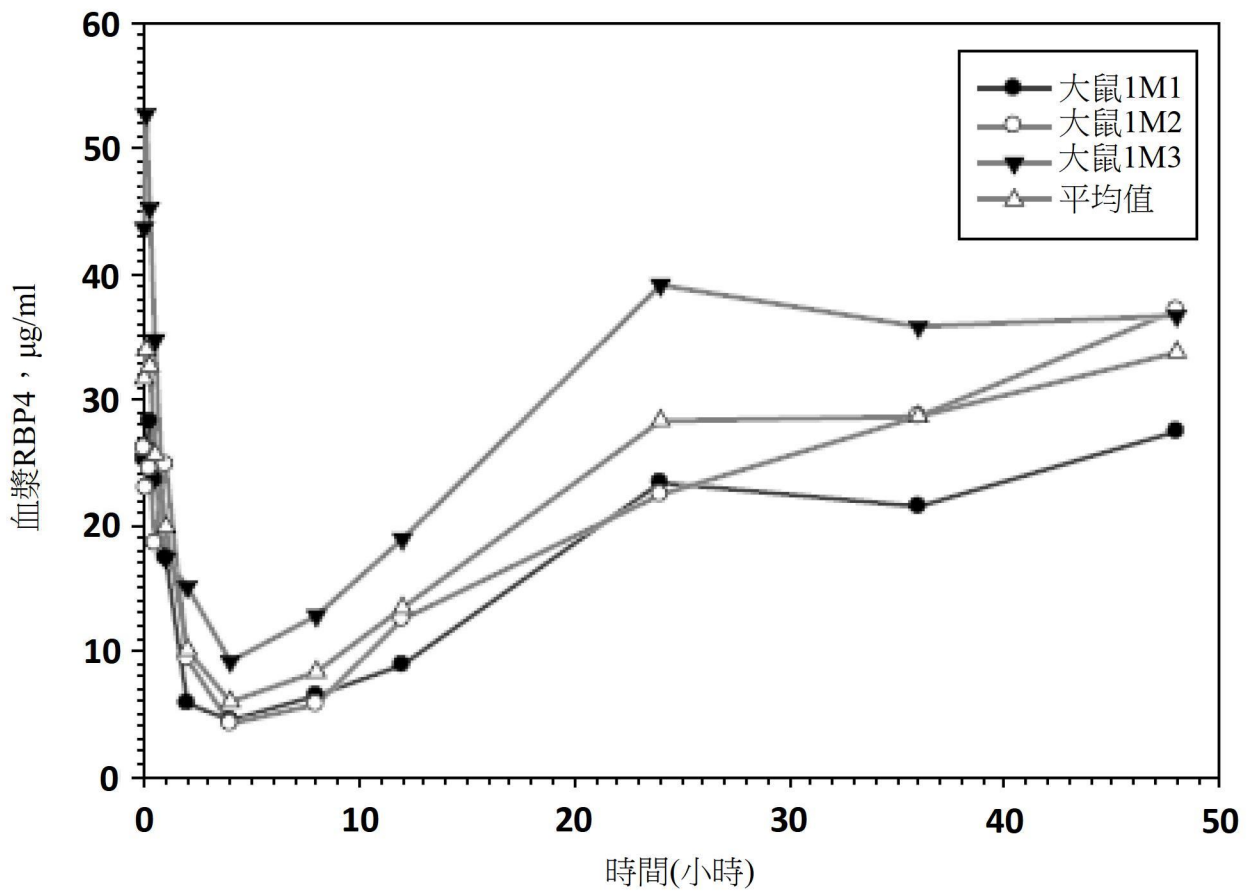
【第9項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用以治療現有疾病或病症。

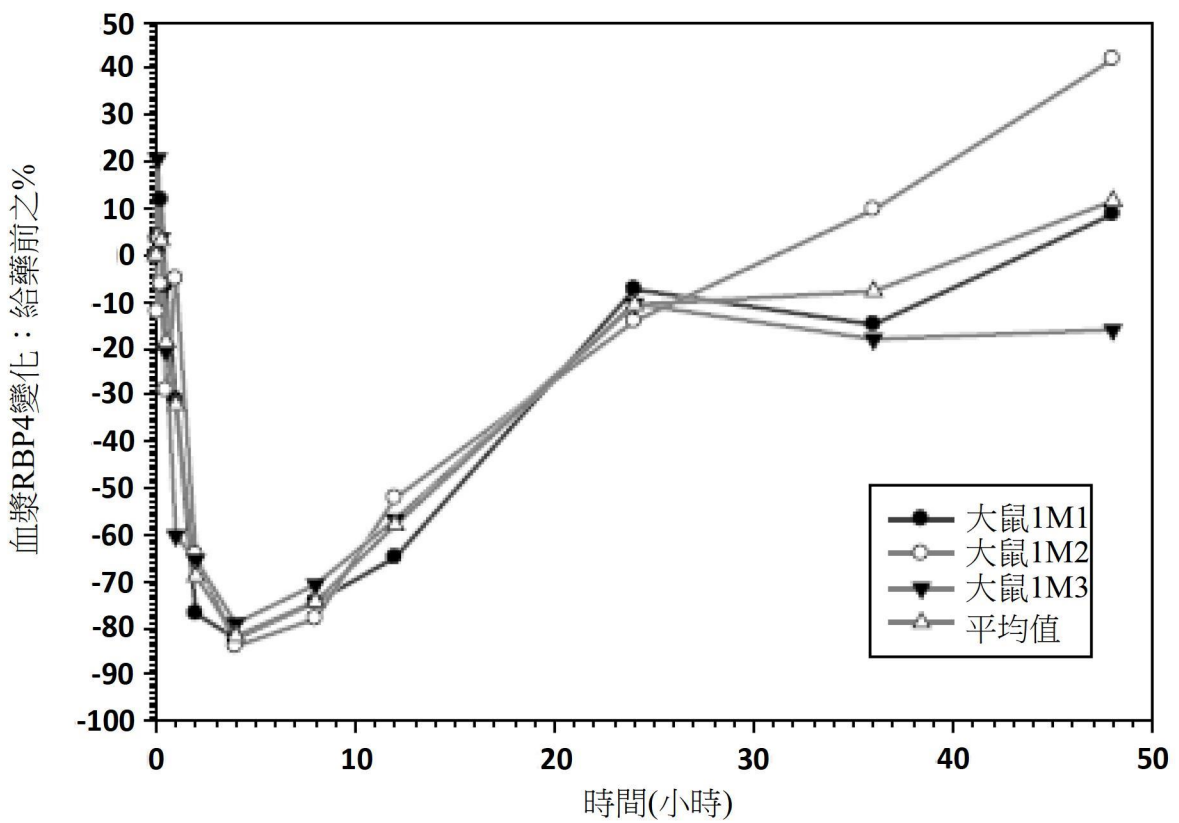
【第10項】

如請求項1之用途，其中該藥物係作為預防而提供。

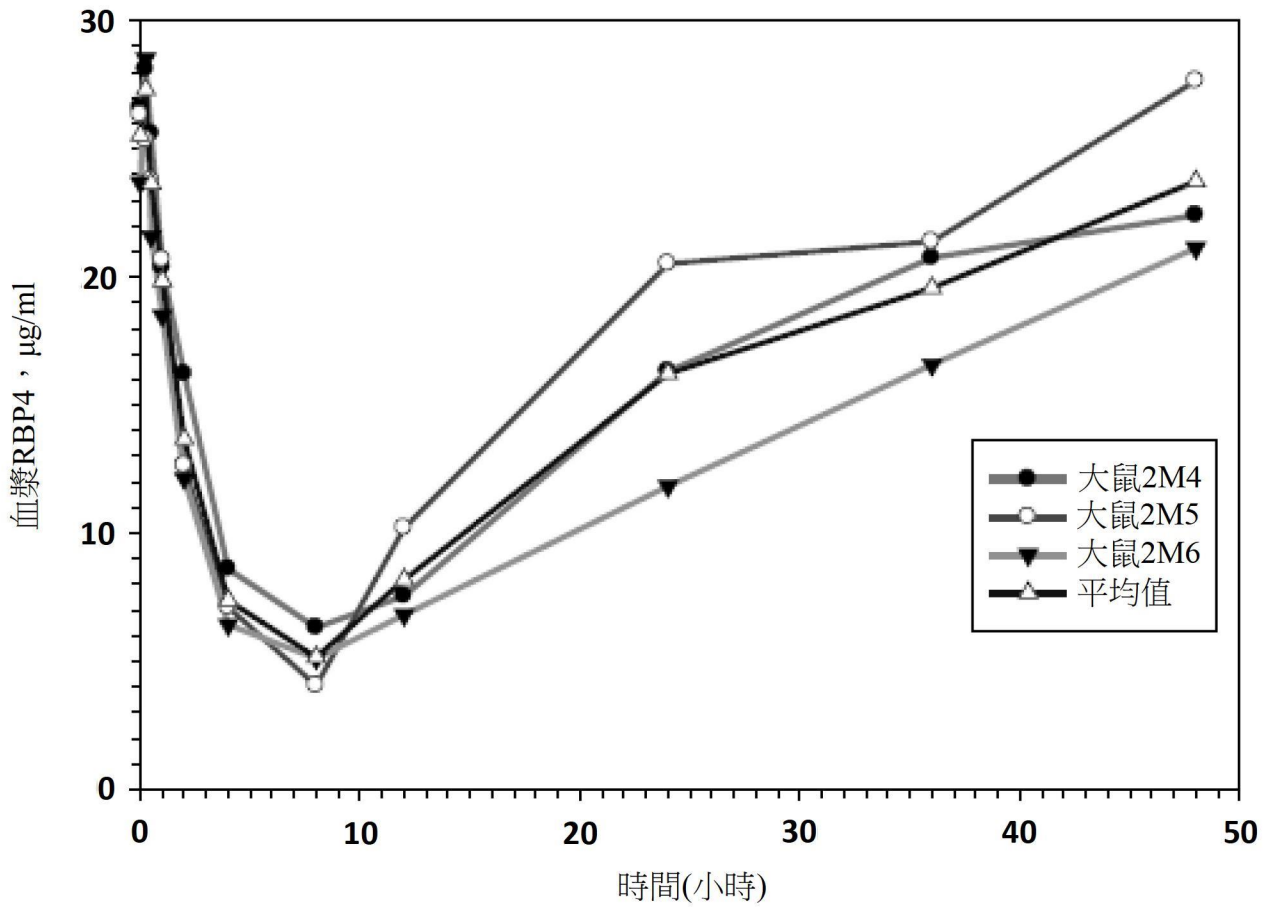
【發明圖式】



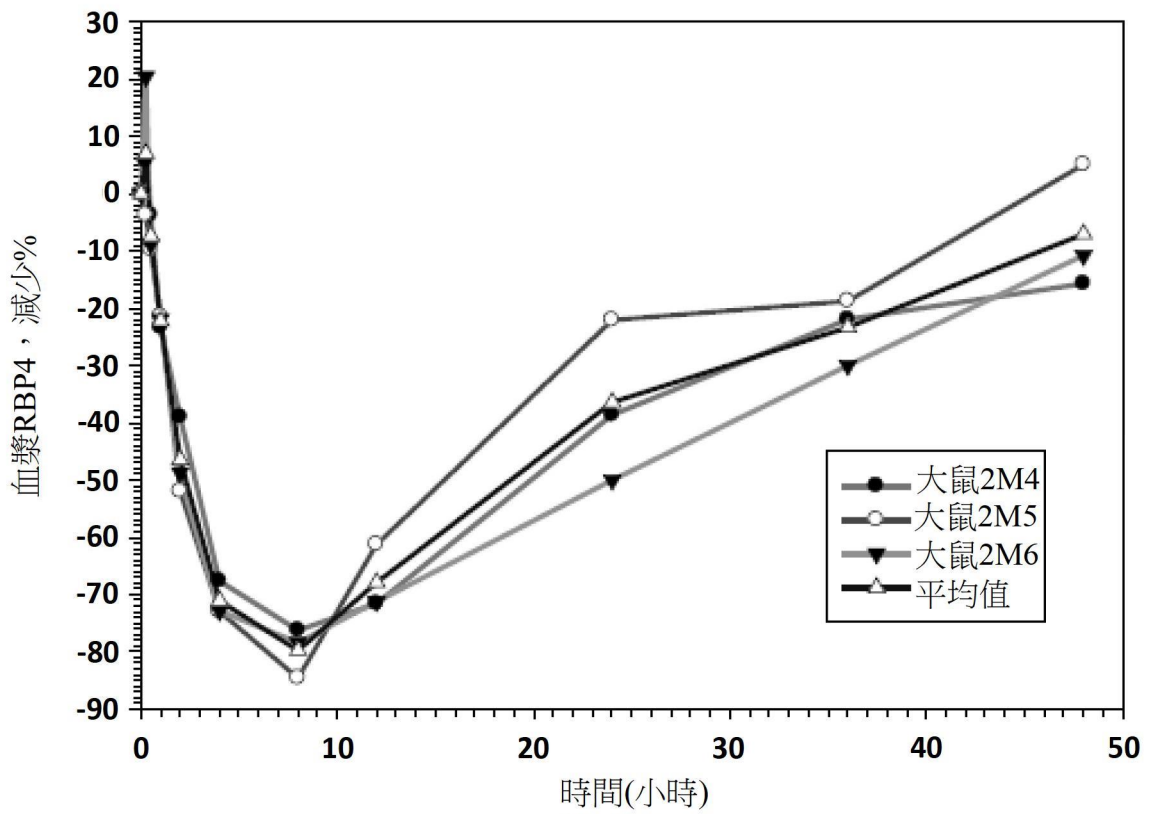
【圖1】



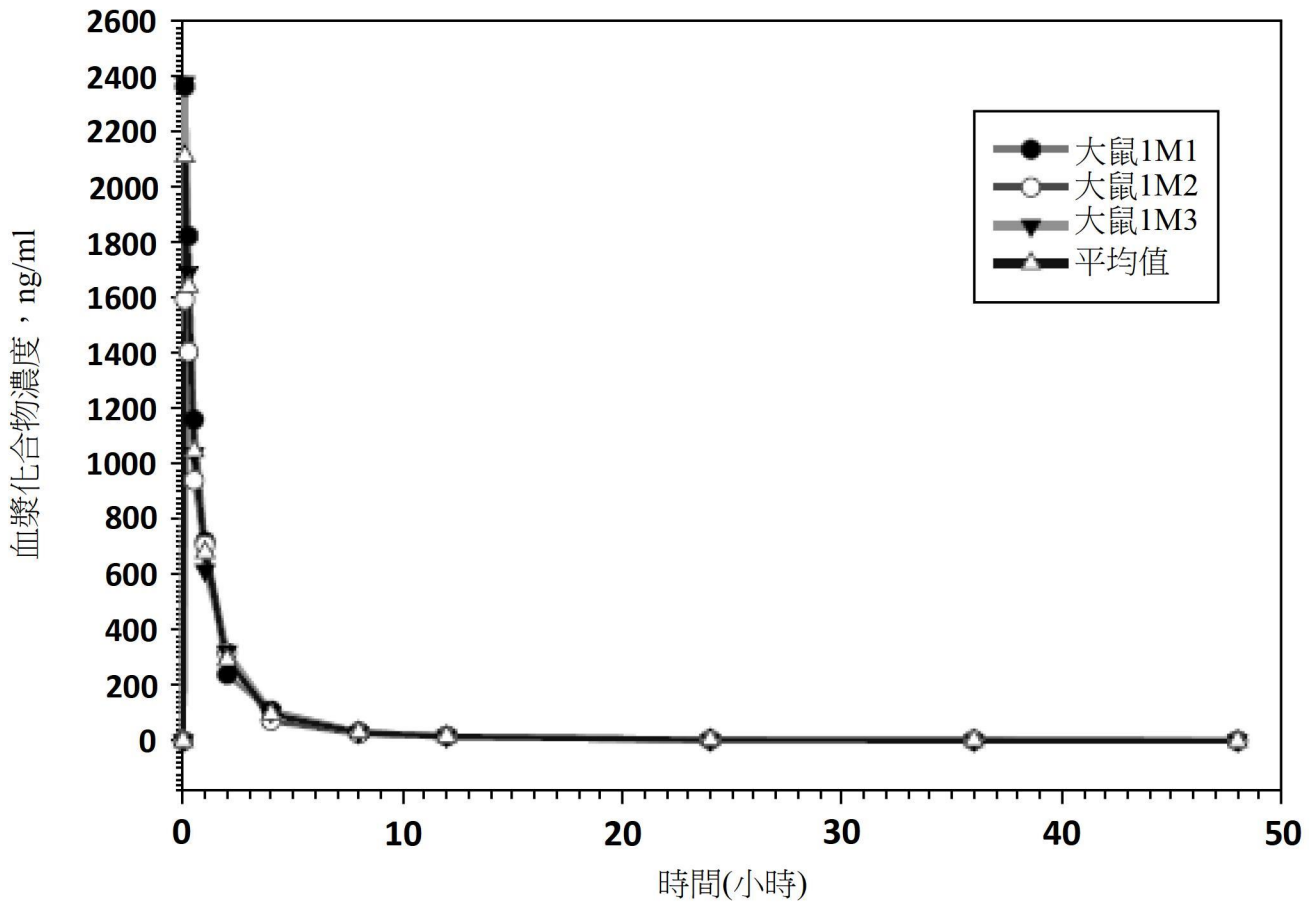
【圖2】



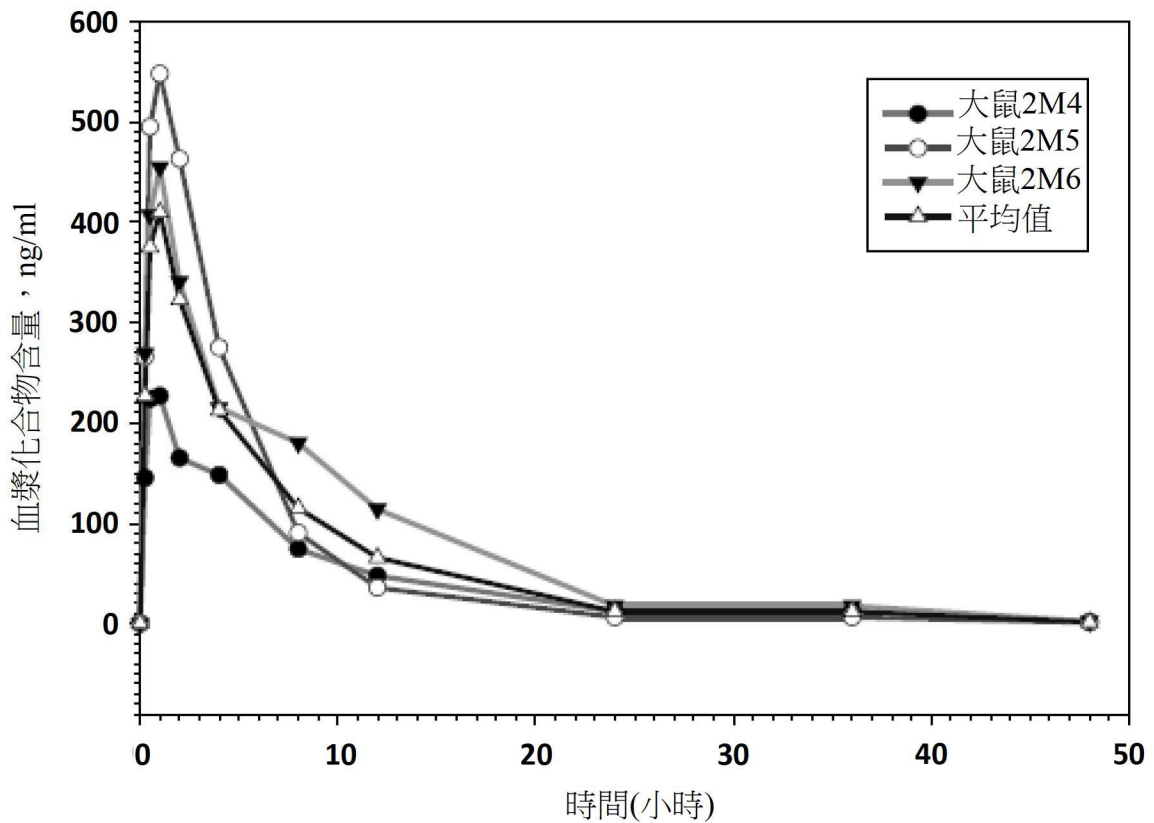
【圖3】



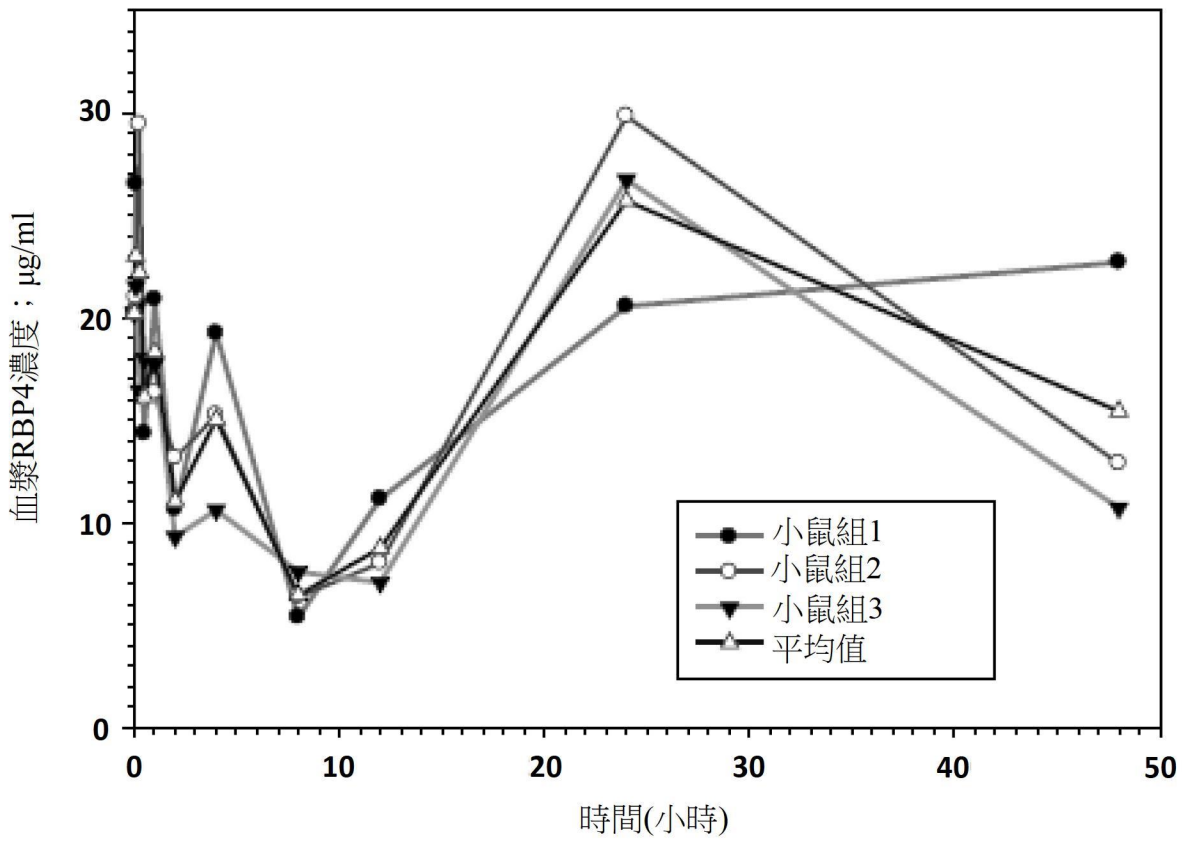
【圖4】



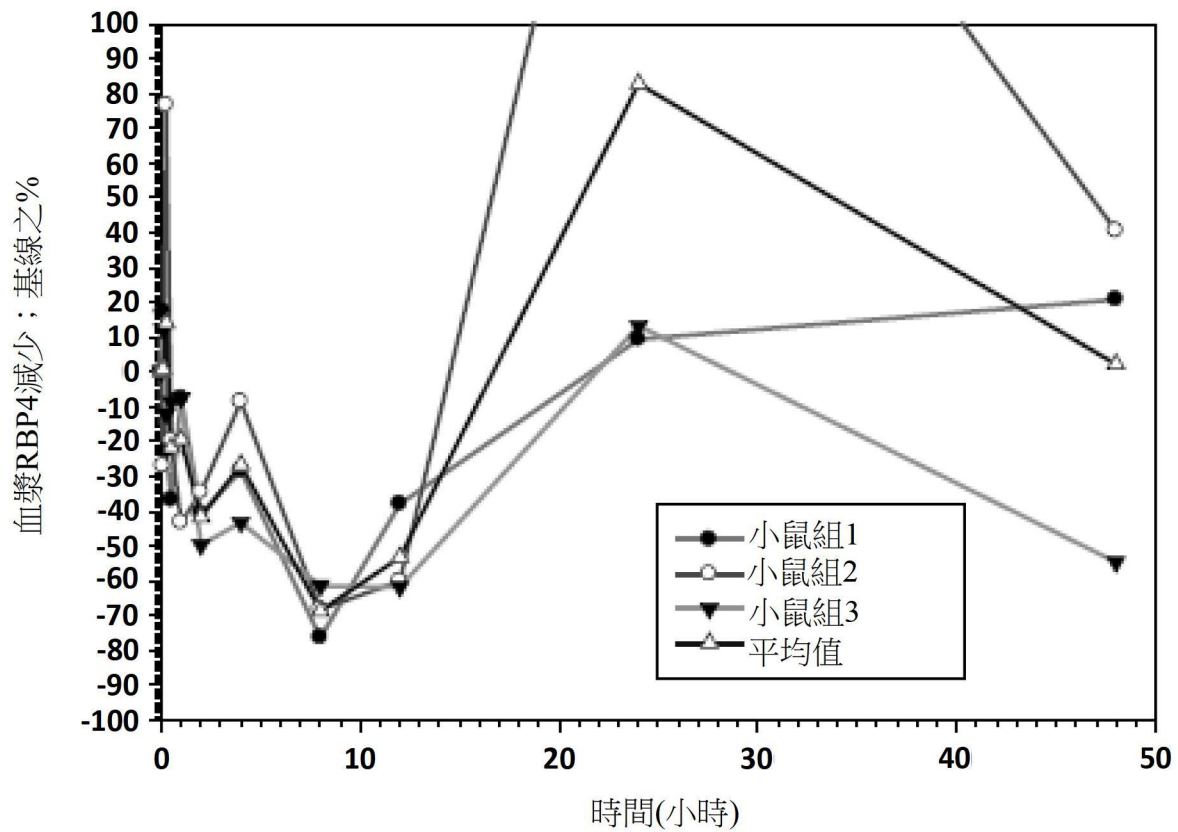
【圖5】



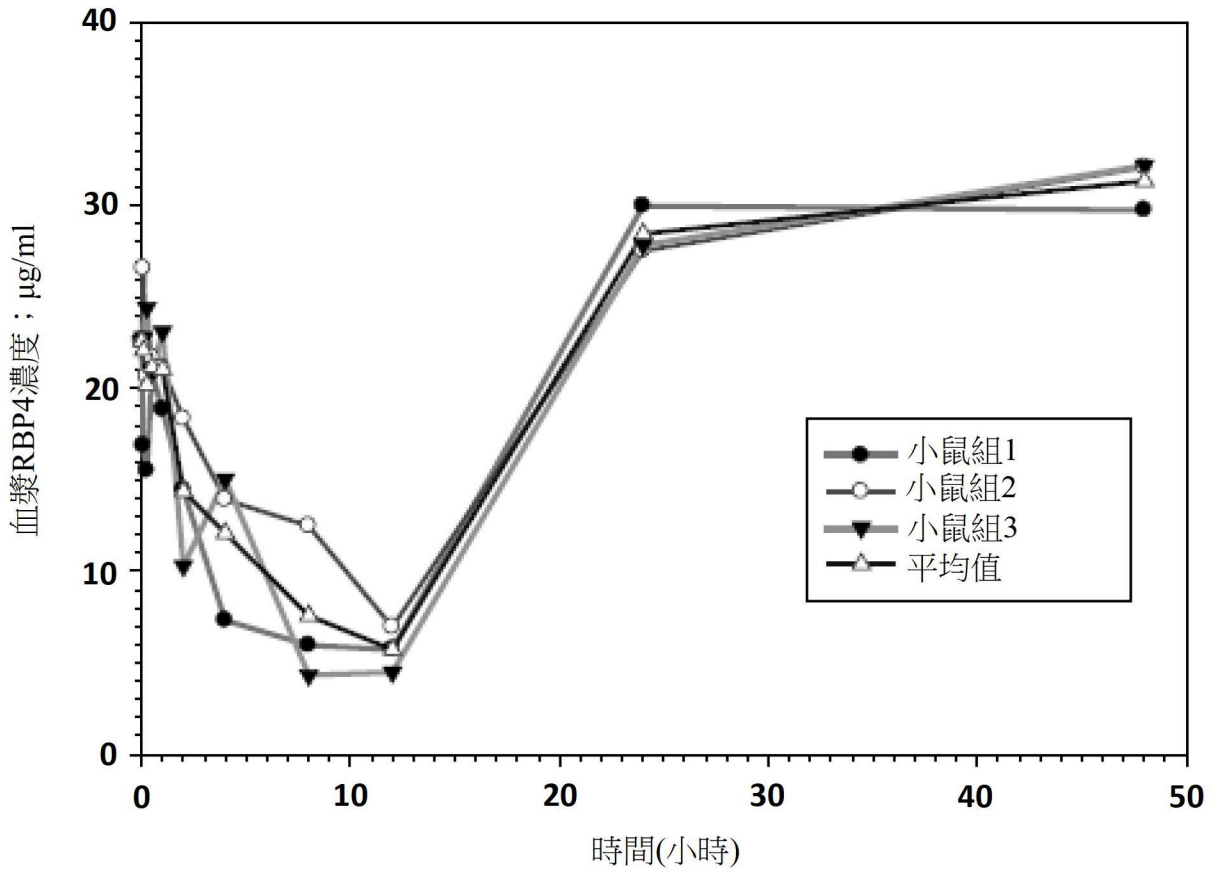
【圖6】



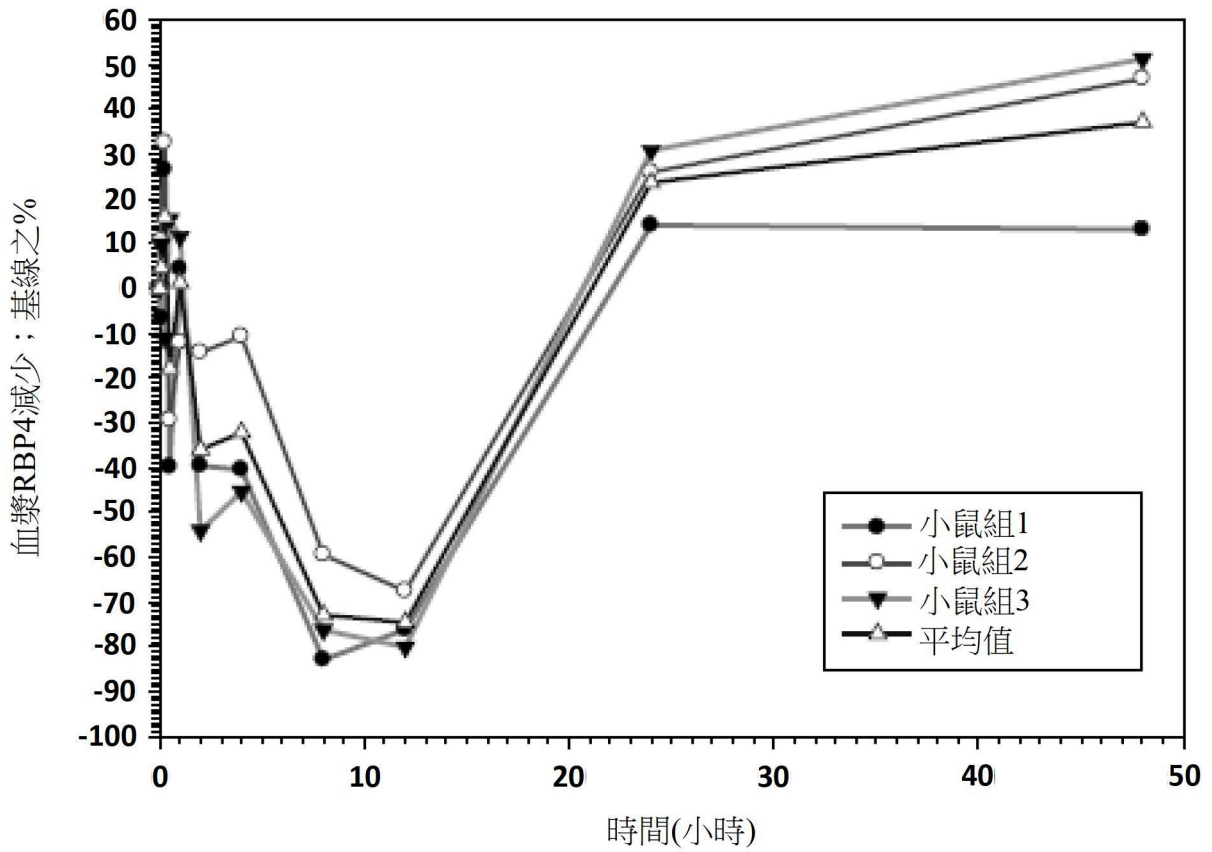
【圖7】



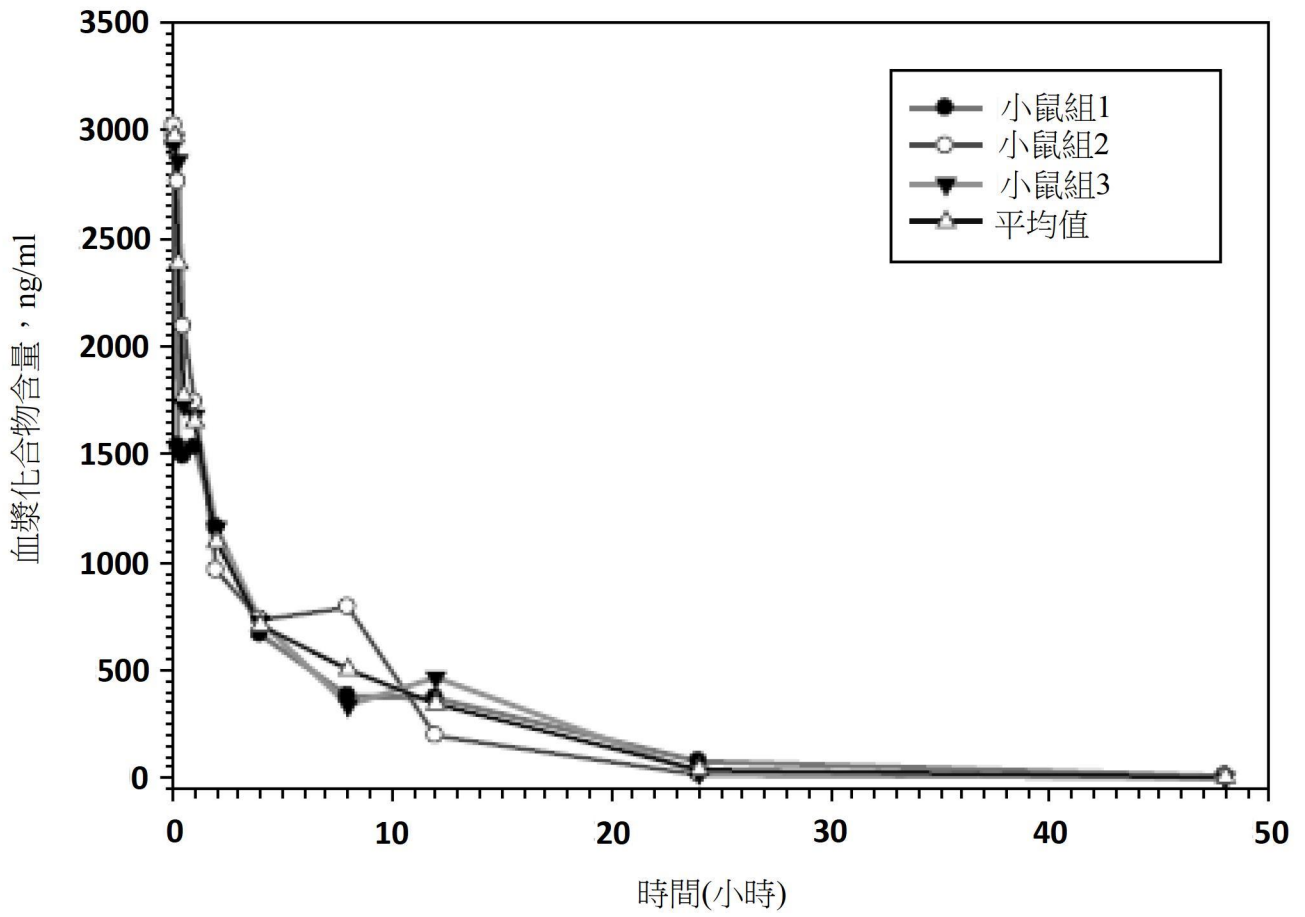
【圖8】



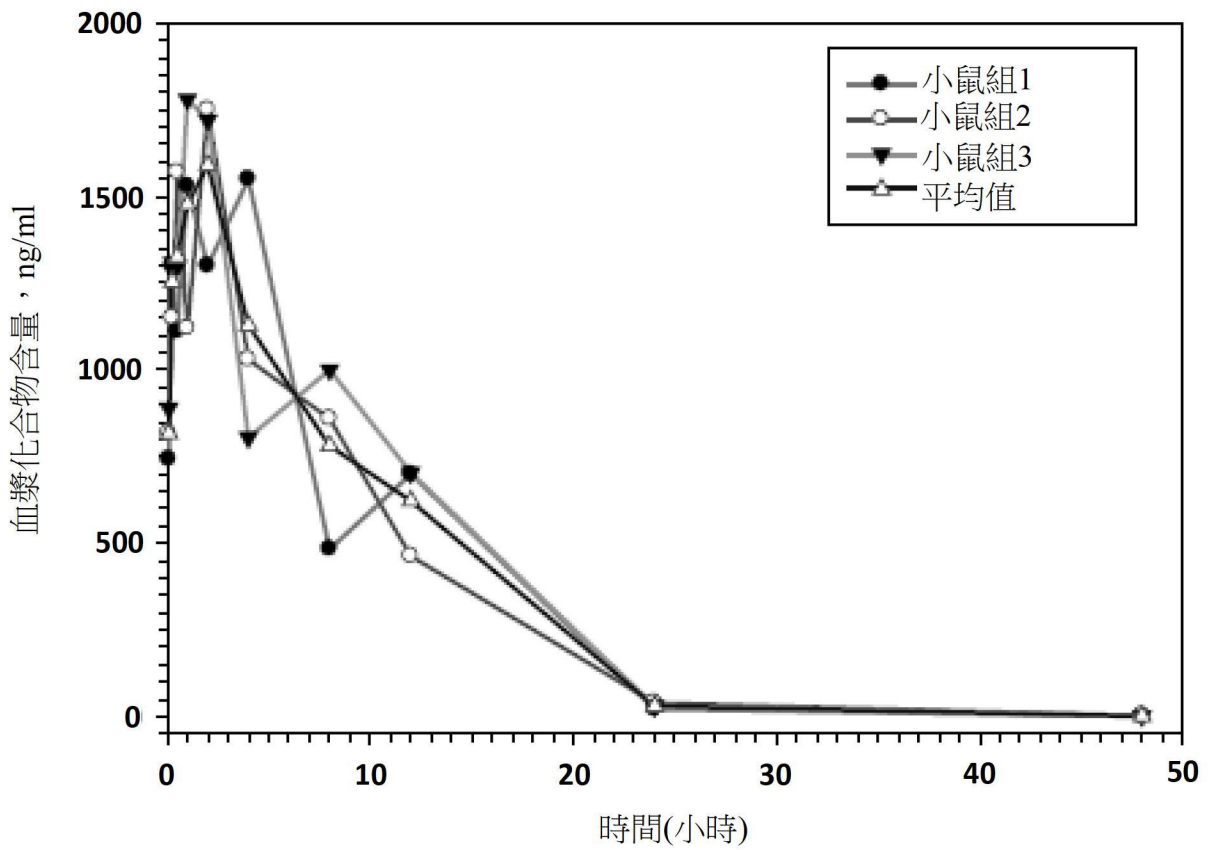
【圖9】



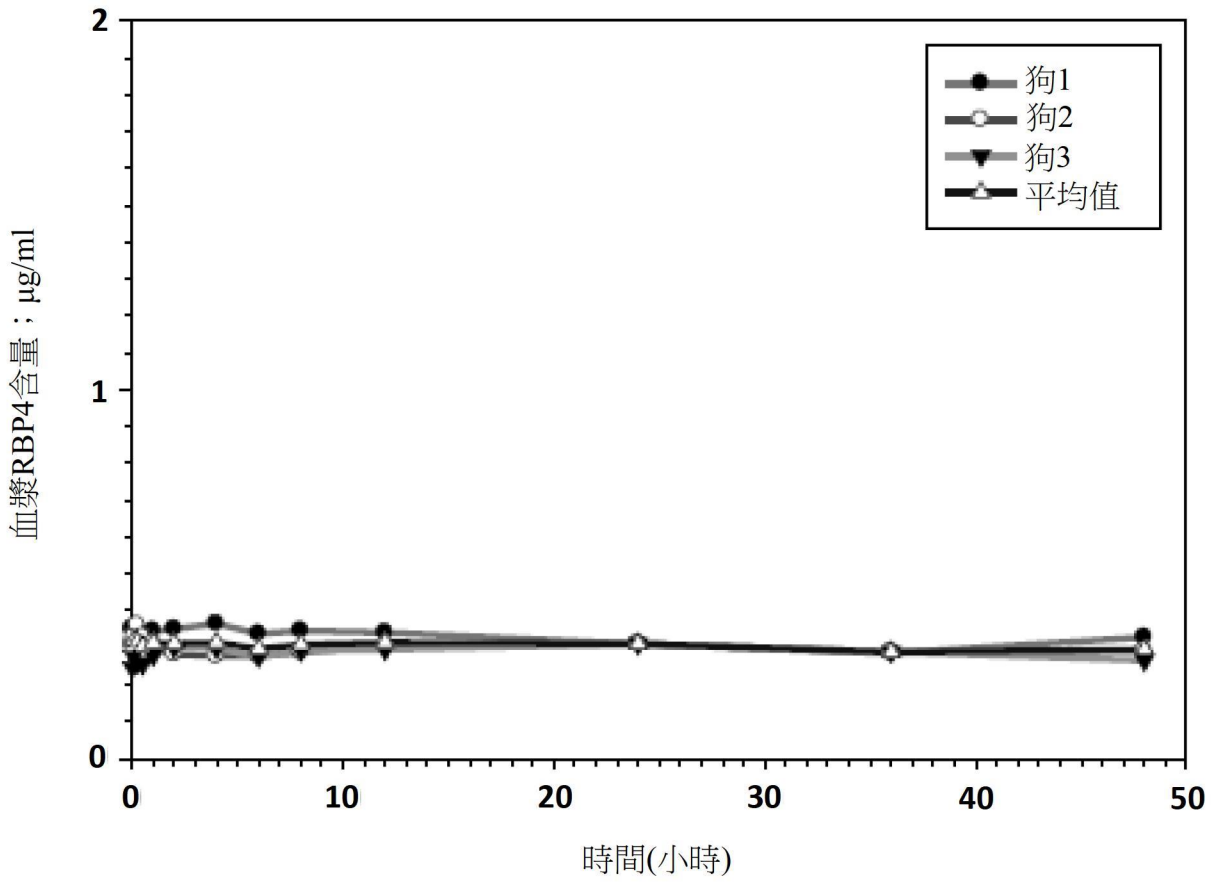
【圖10】



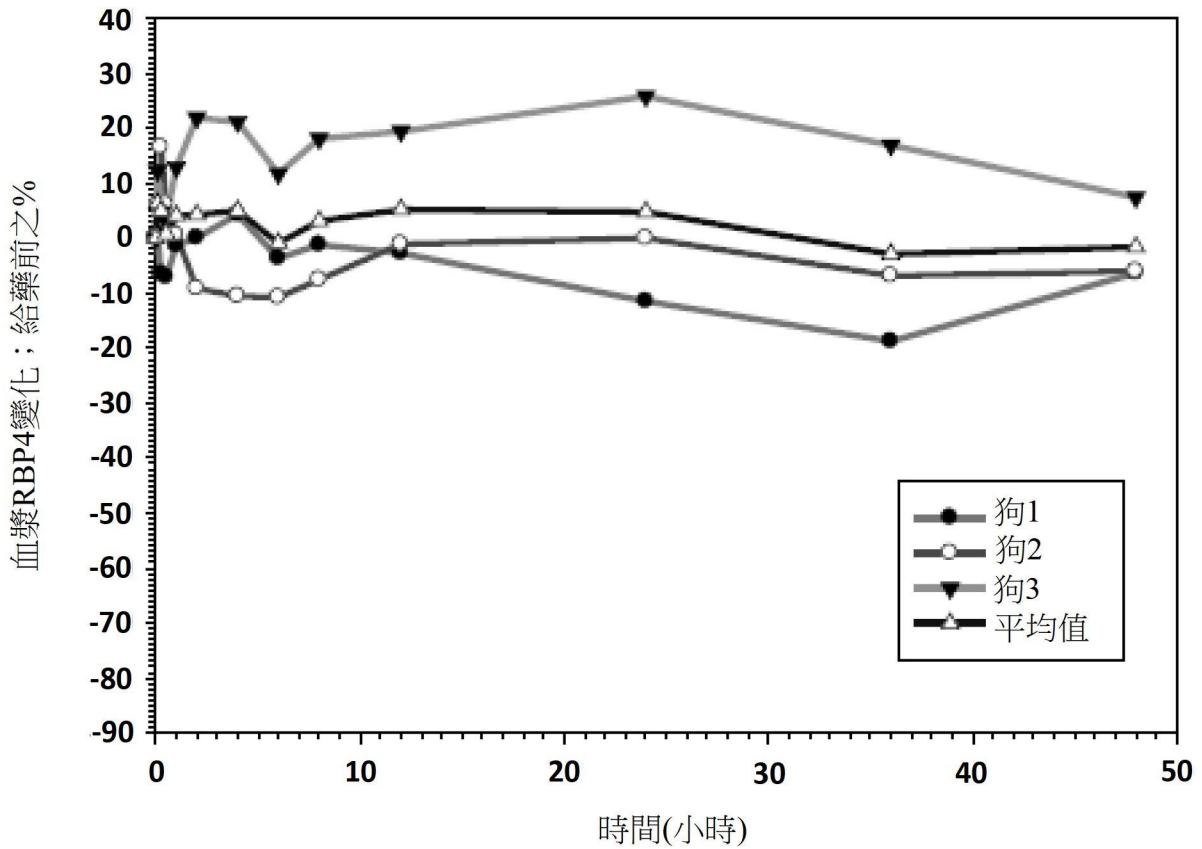
【圖11】



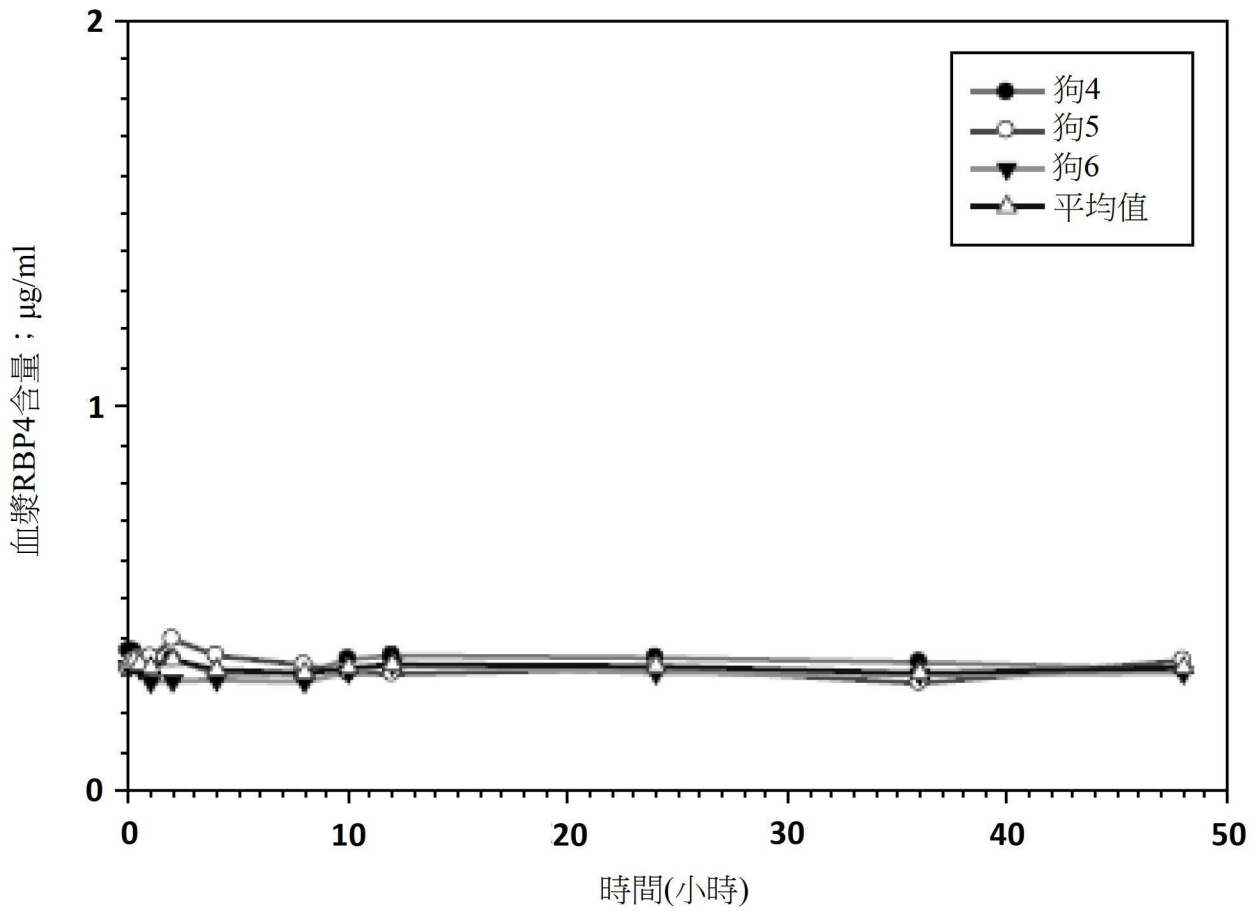
【圖12】



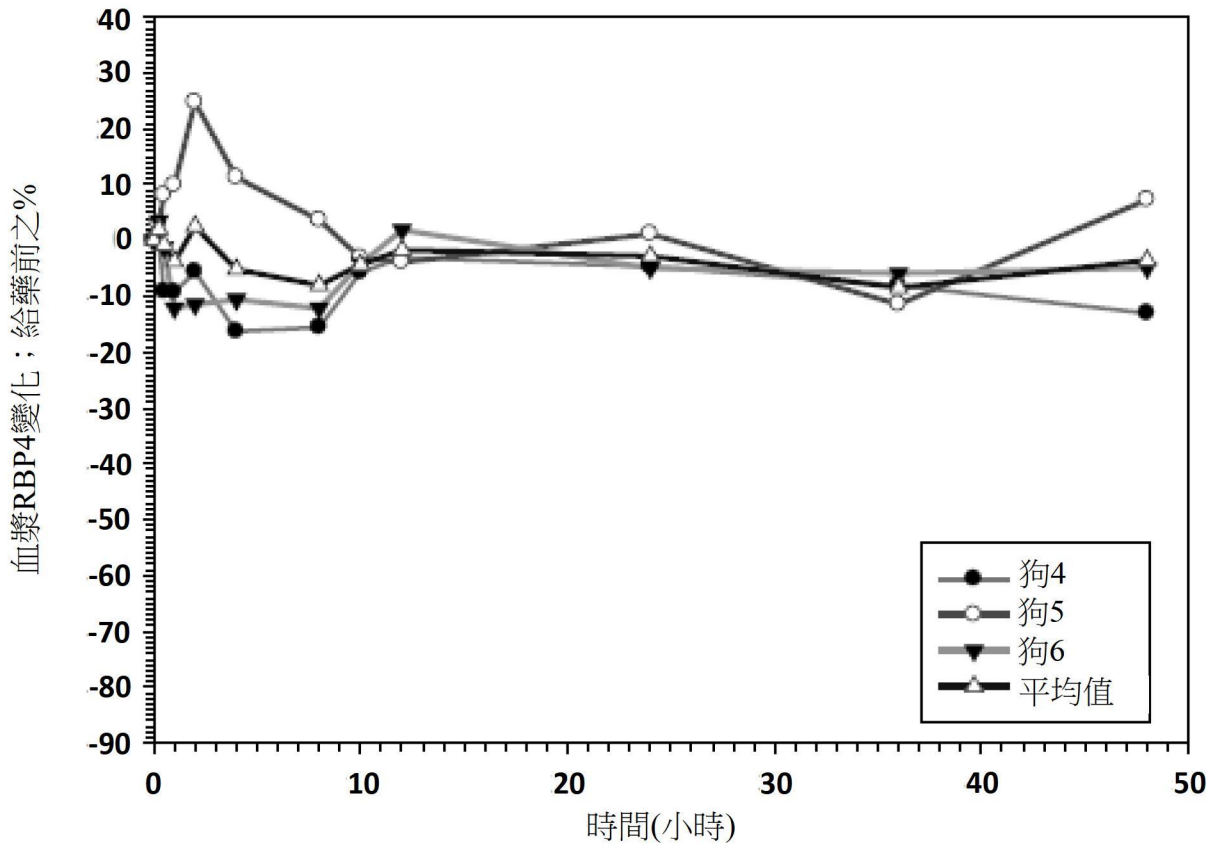
【圖13】



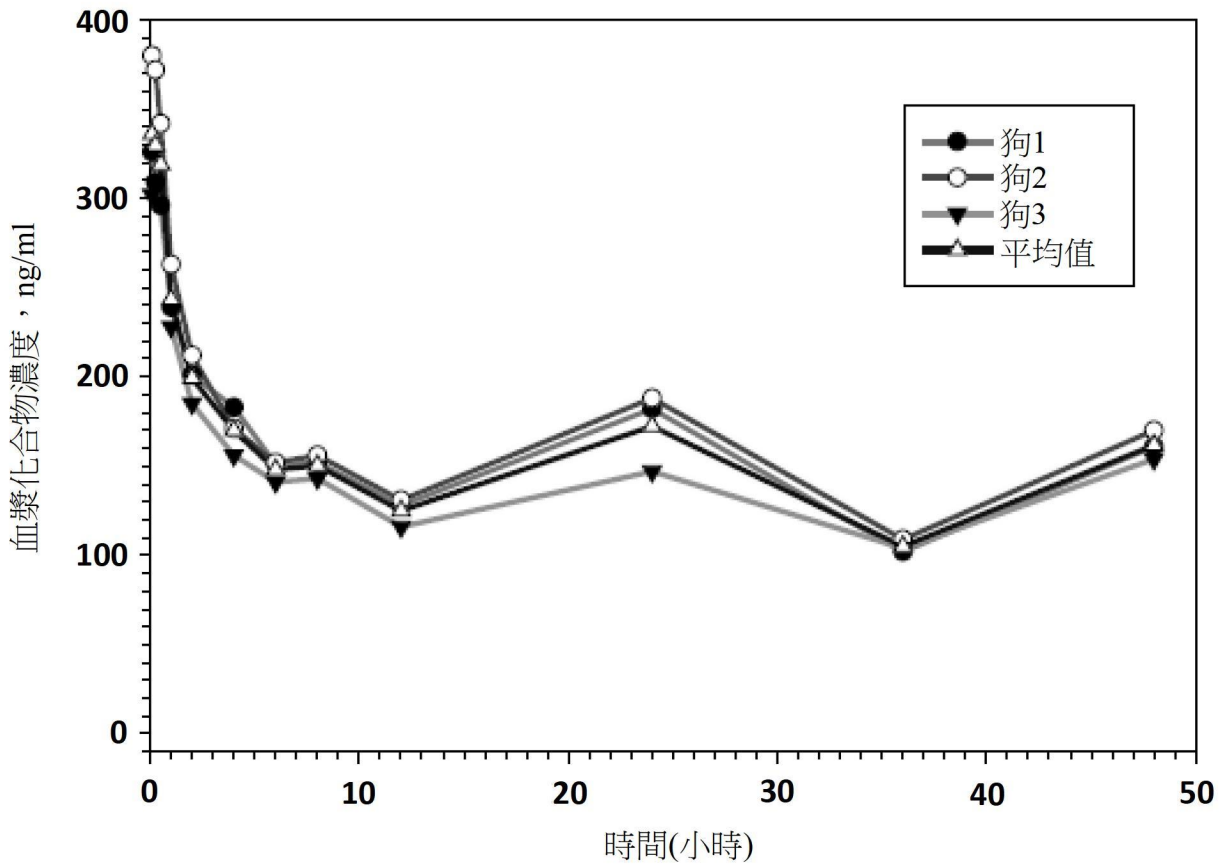
【圖14】



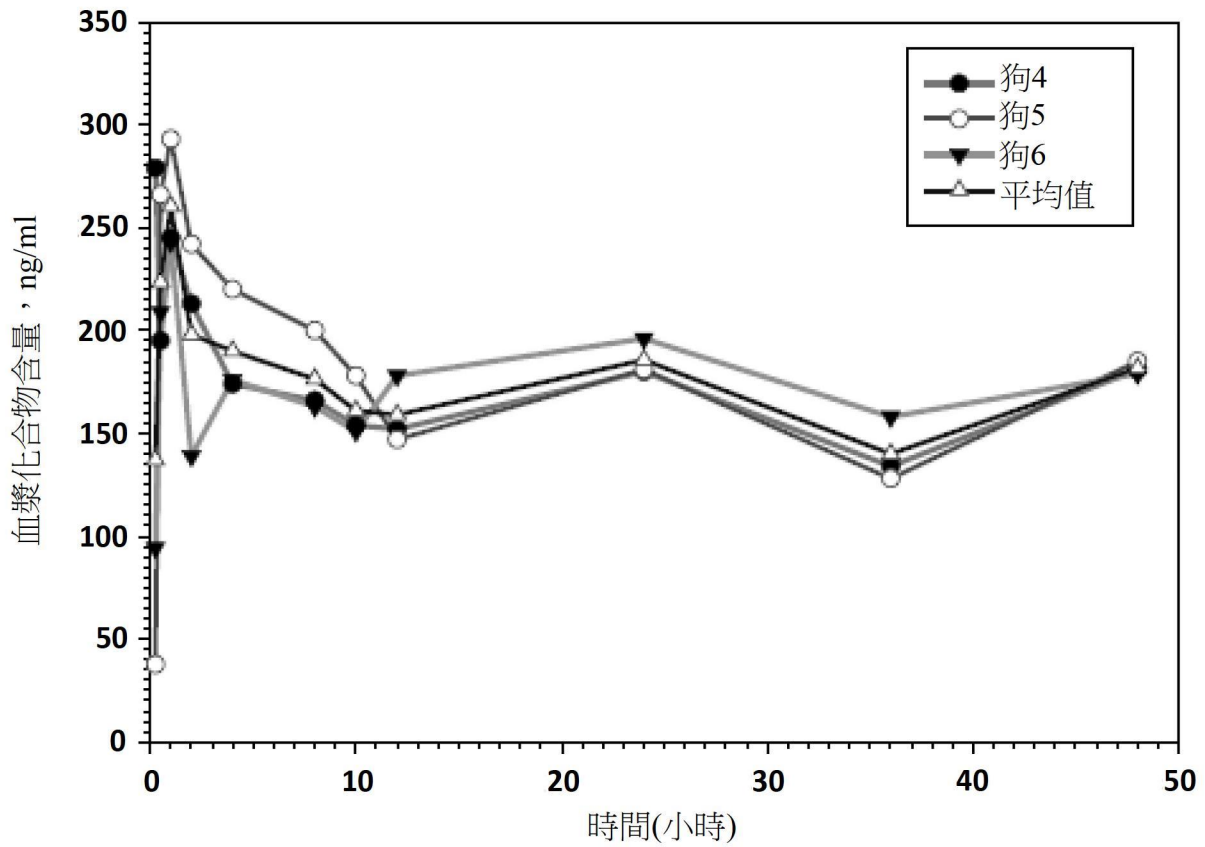
【圖15】



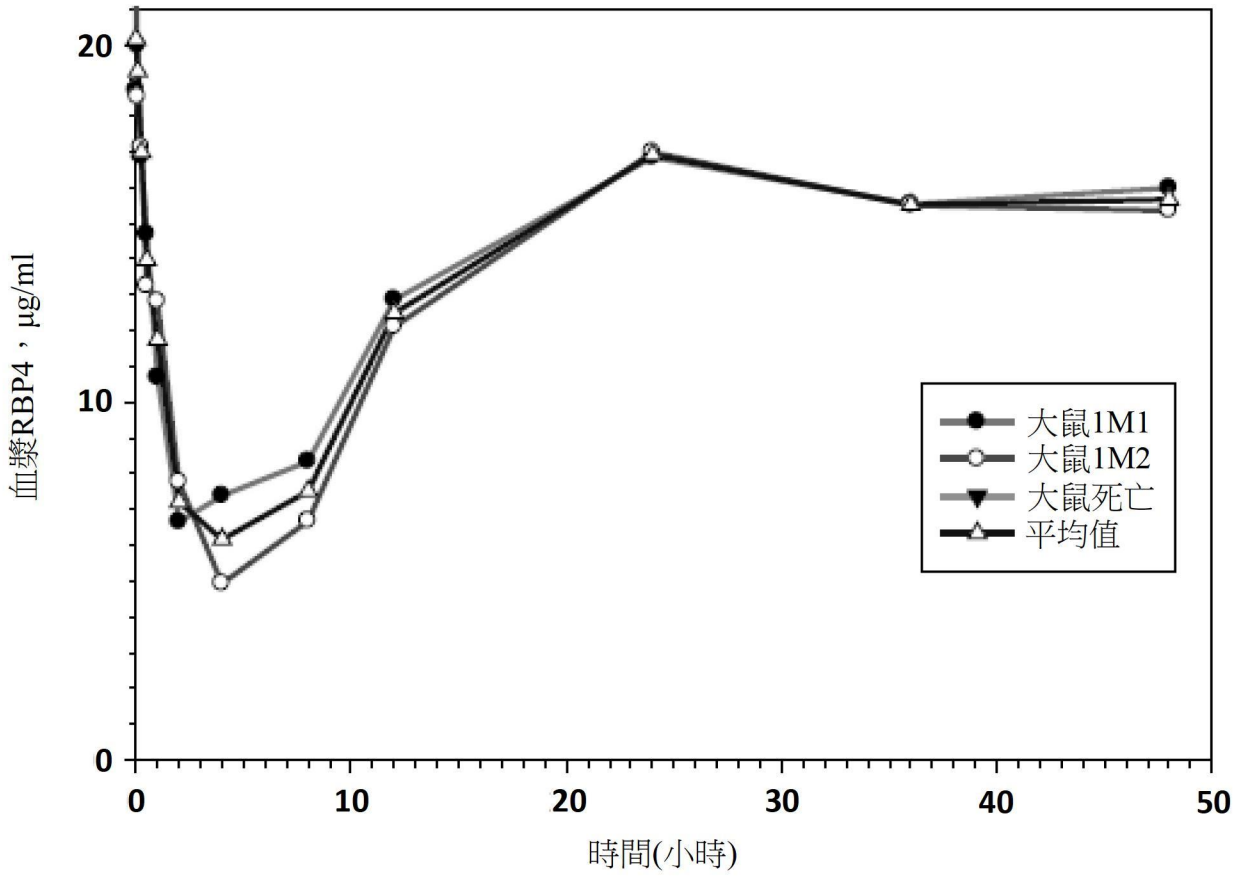
【圖16】



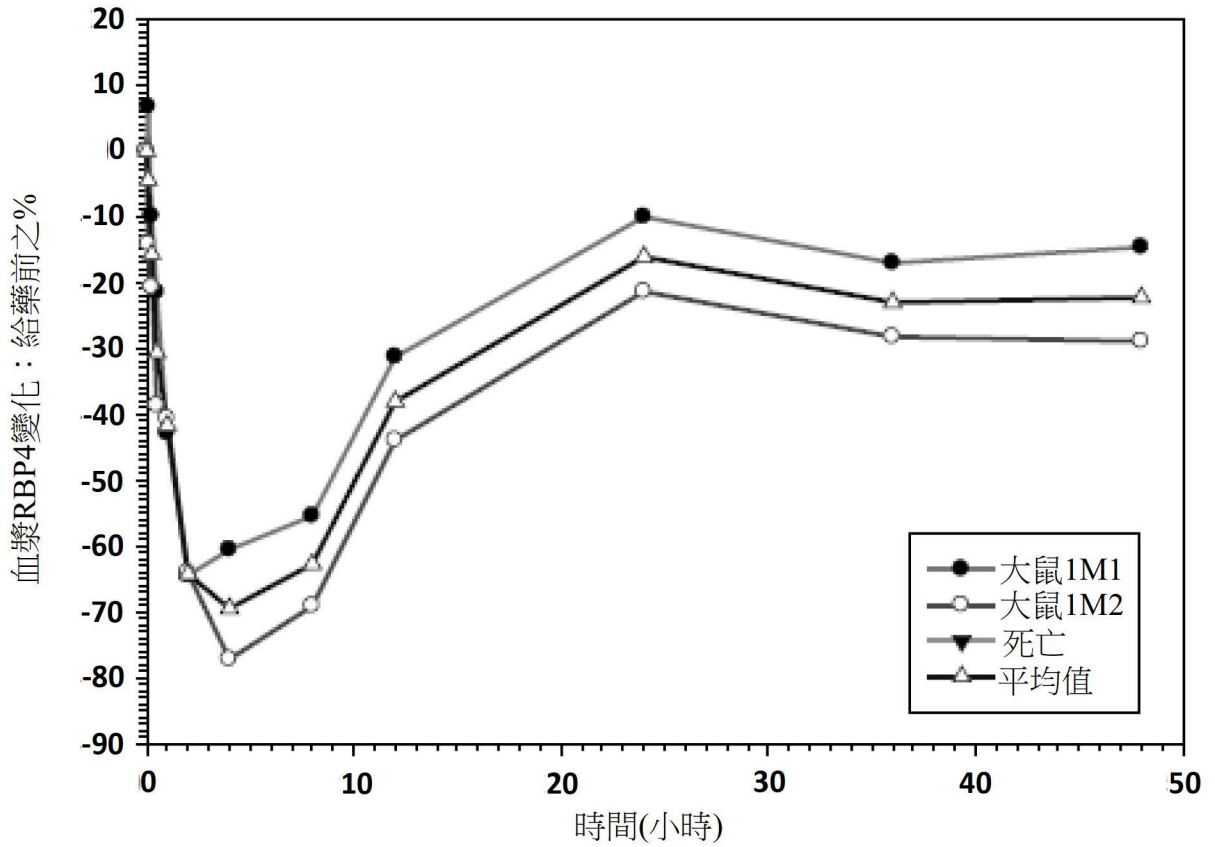
【圖17】



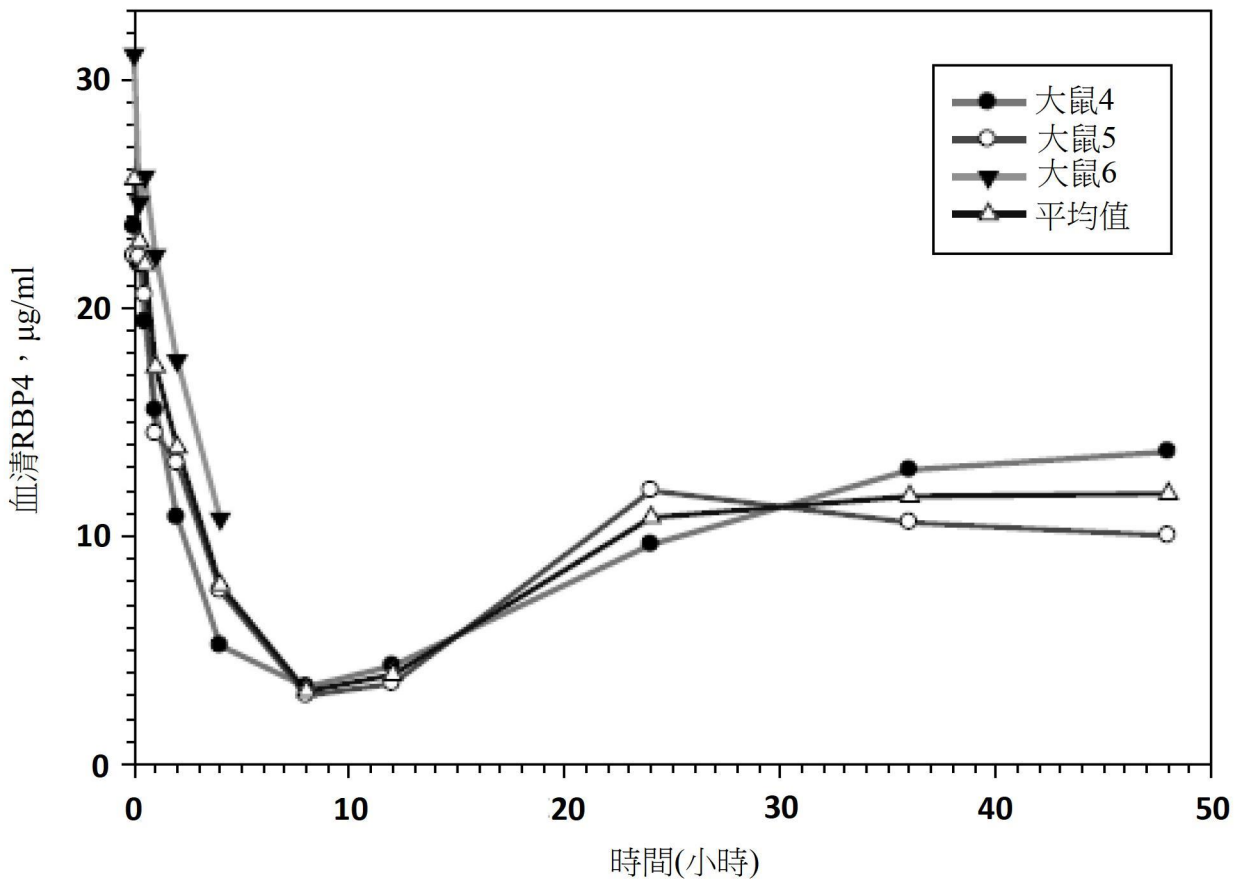
【圖18】



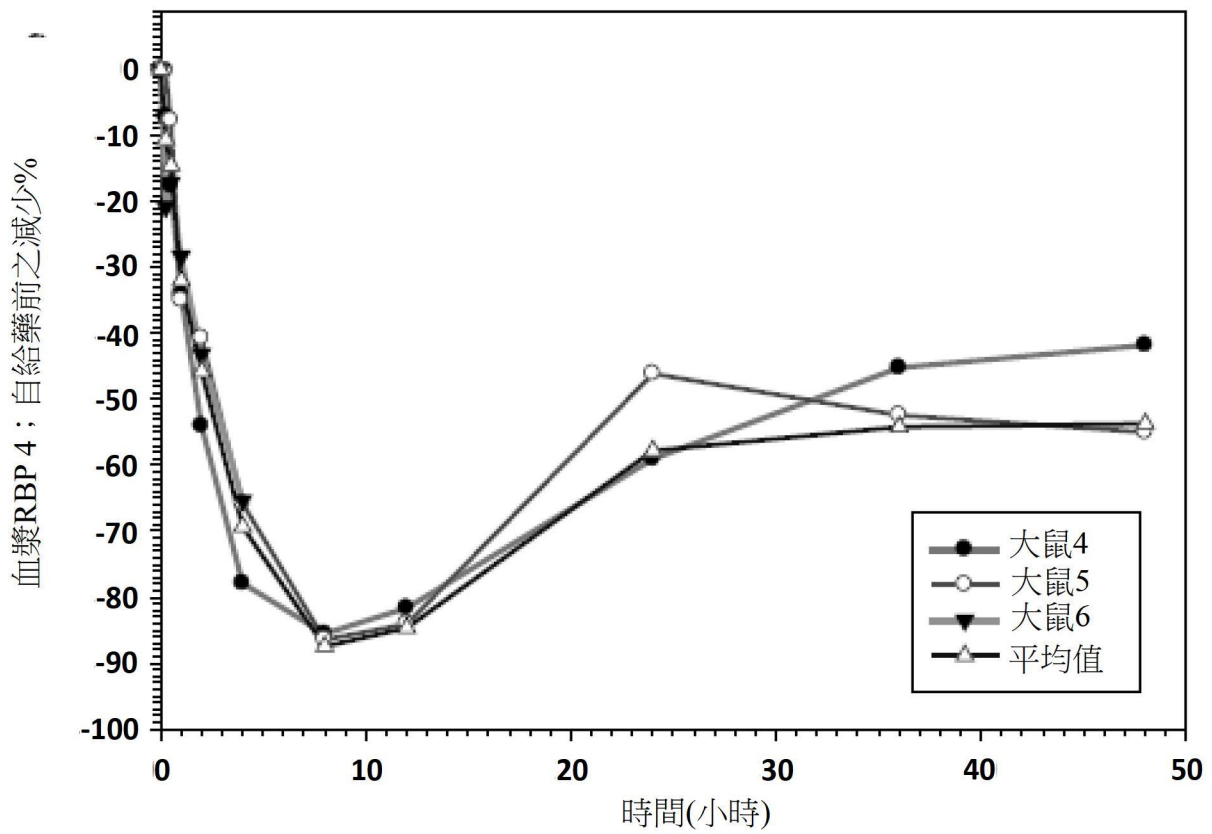
【圖19】



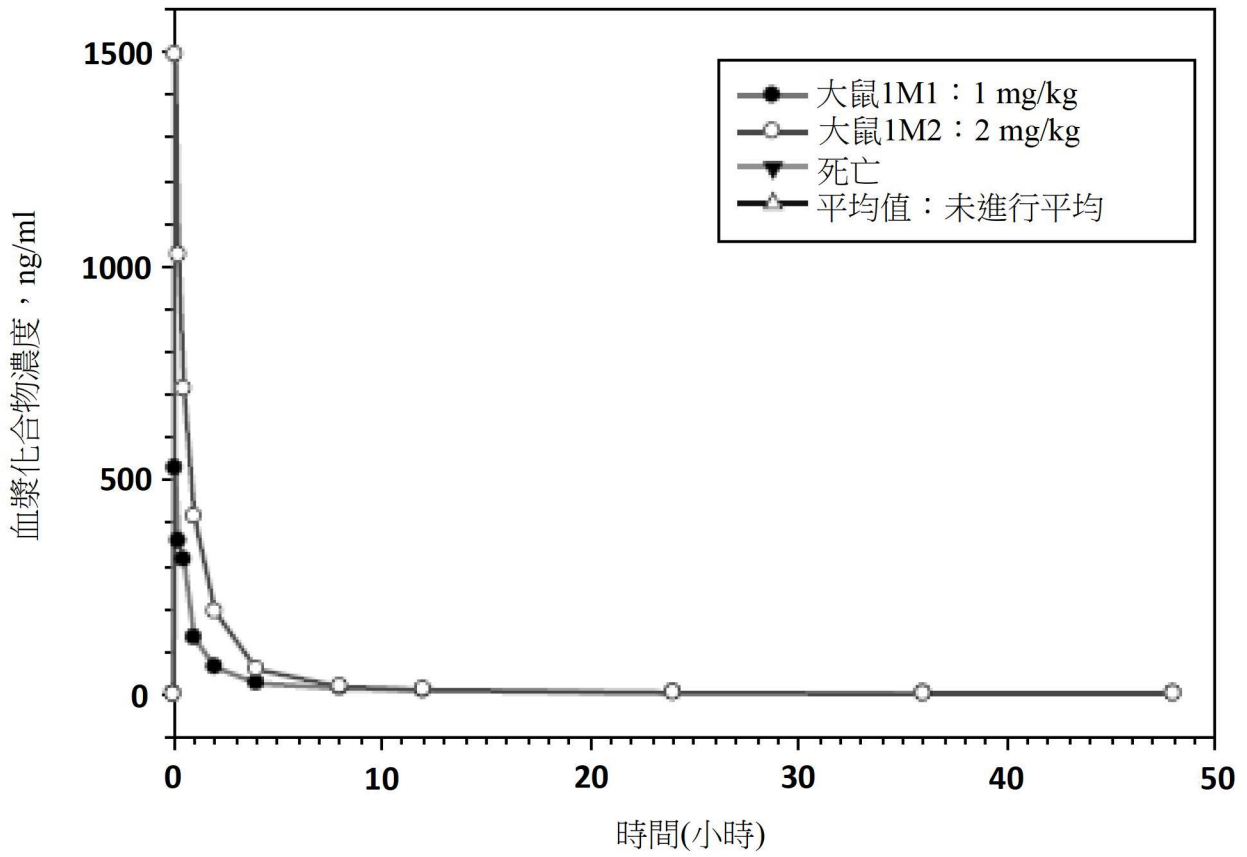
【圖20】



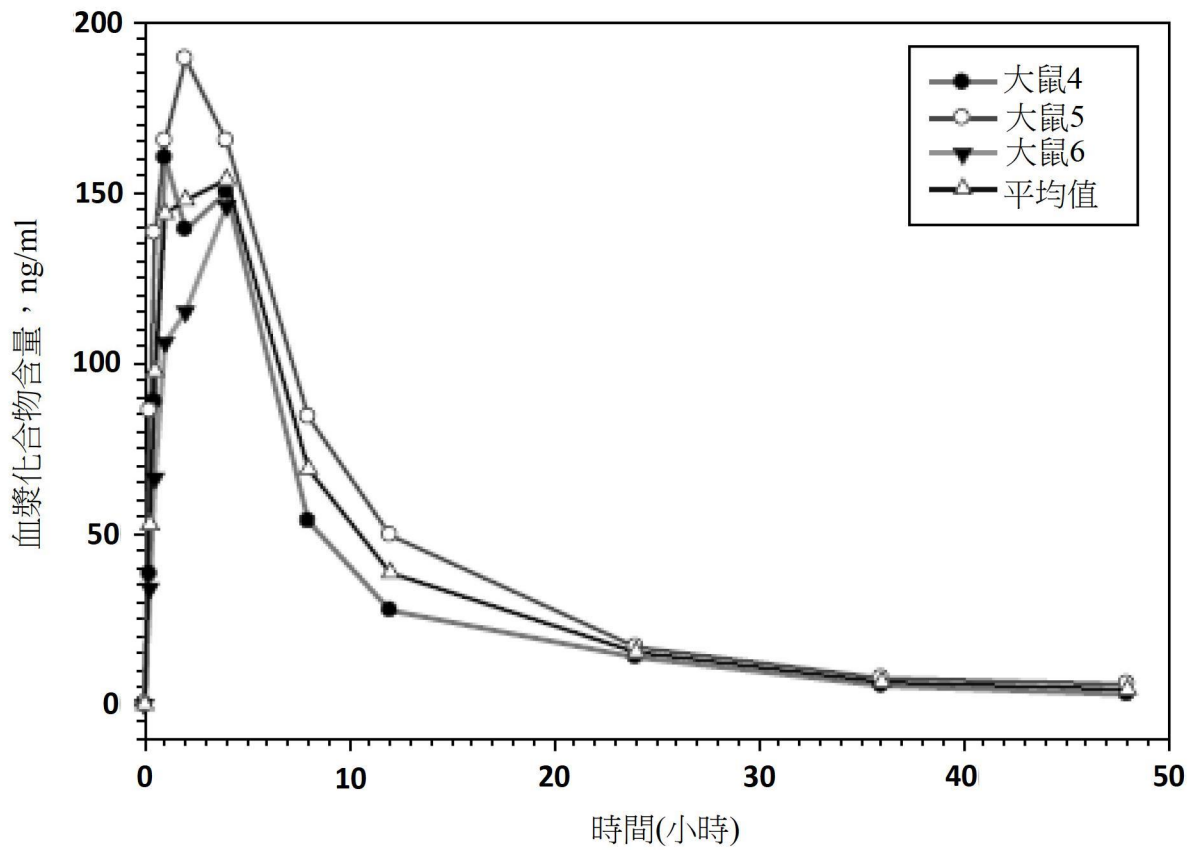
【圖21】



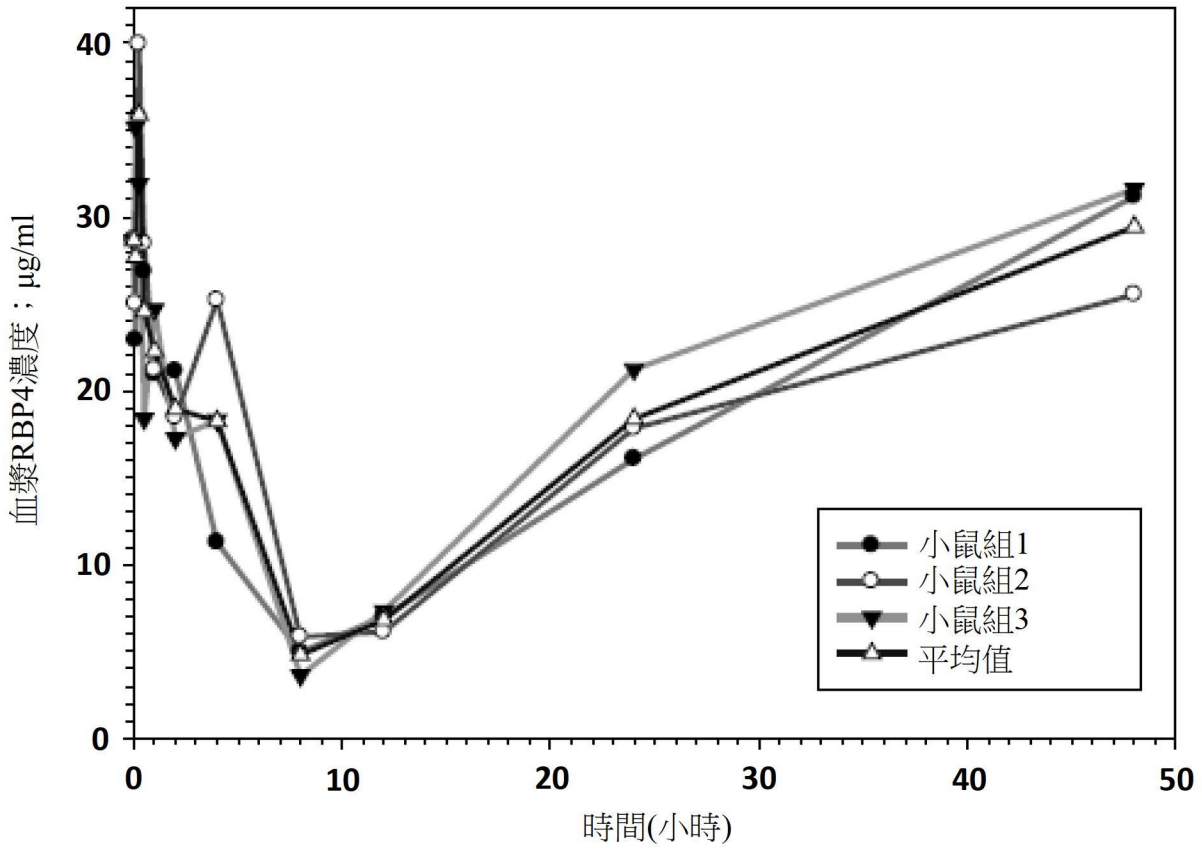
【圖22】



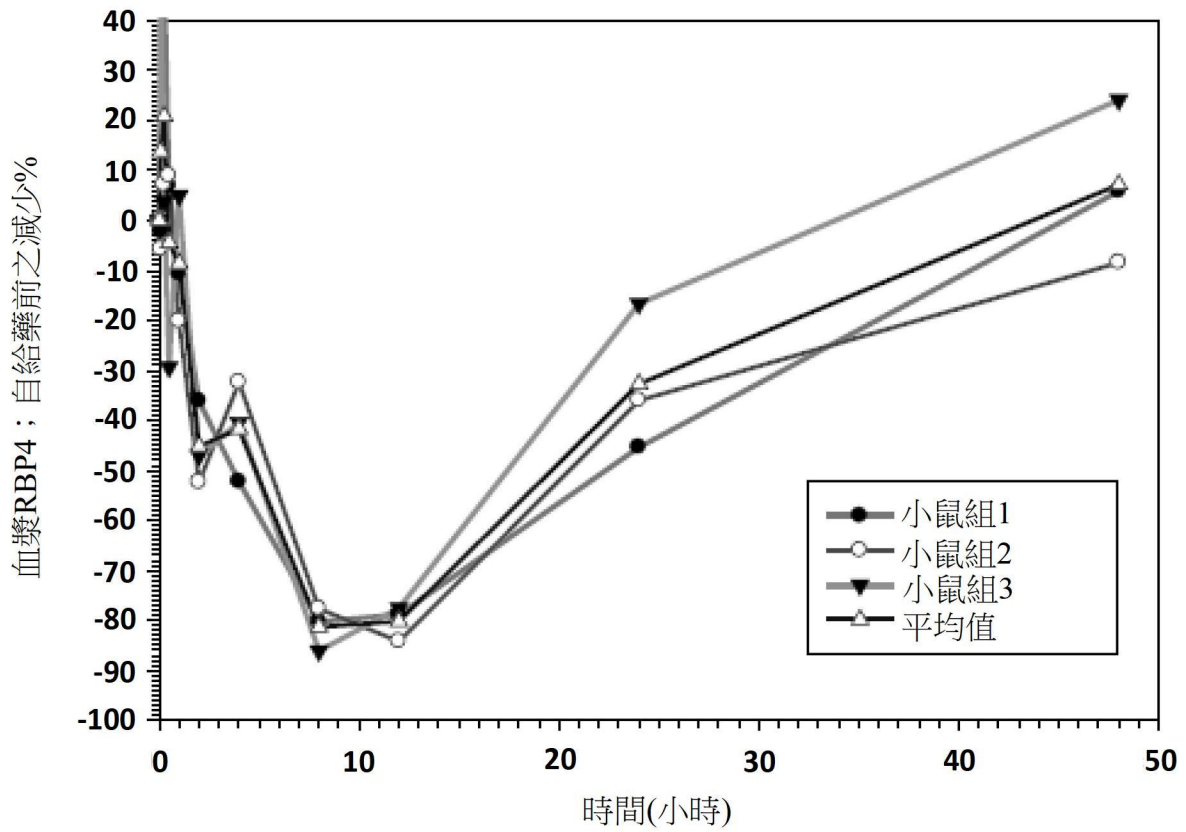
【圖23】



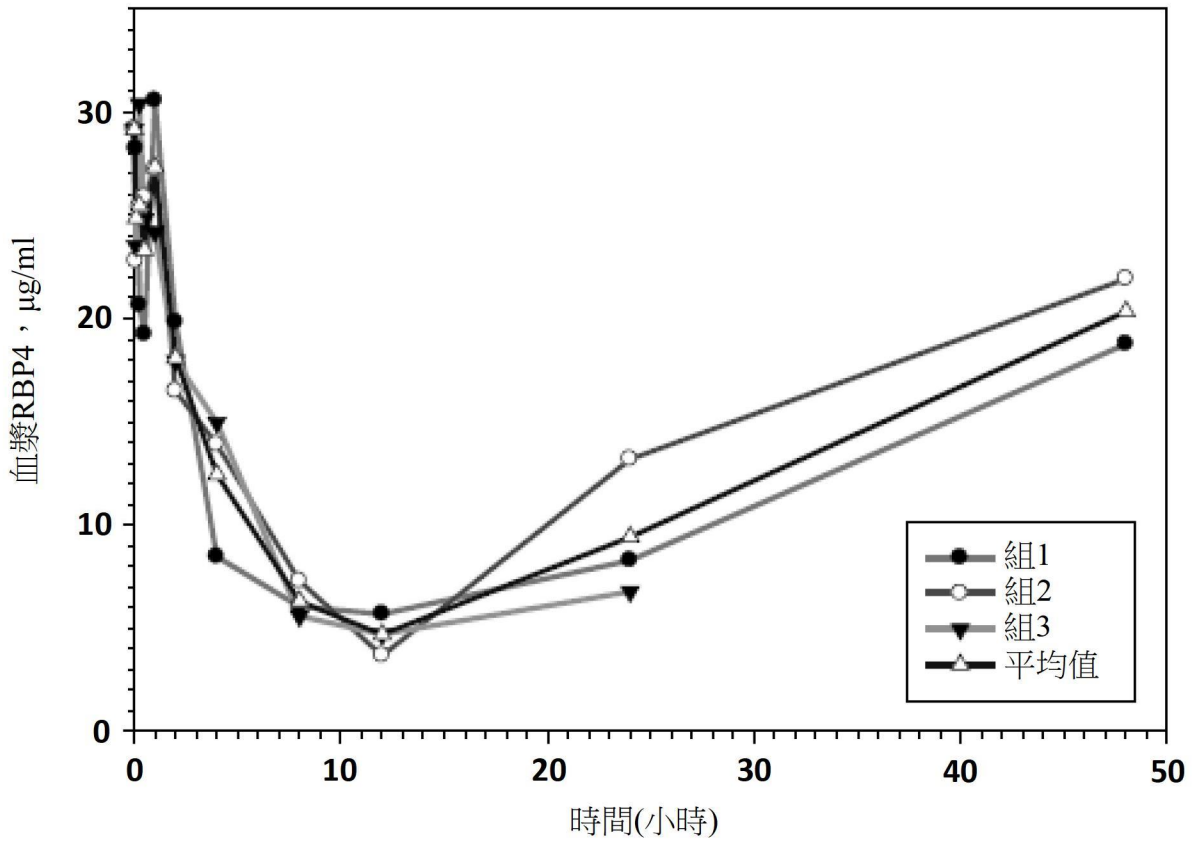
【圖24】



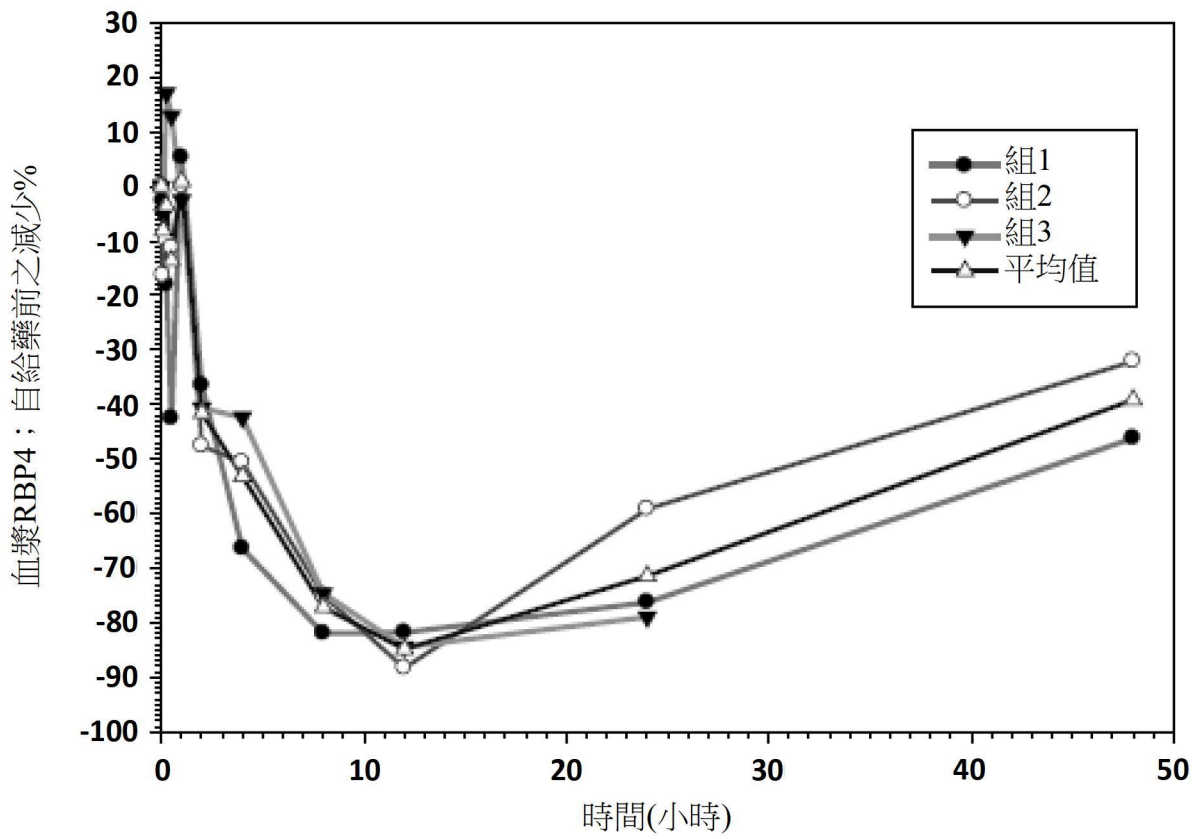
【圖25】



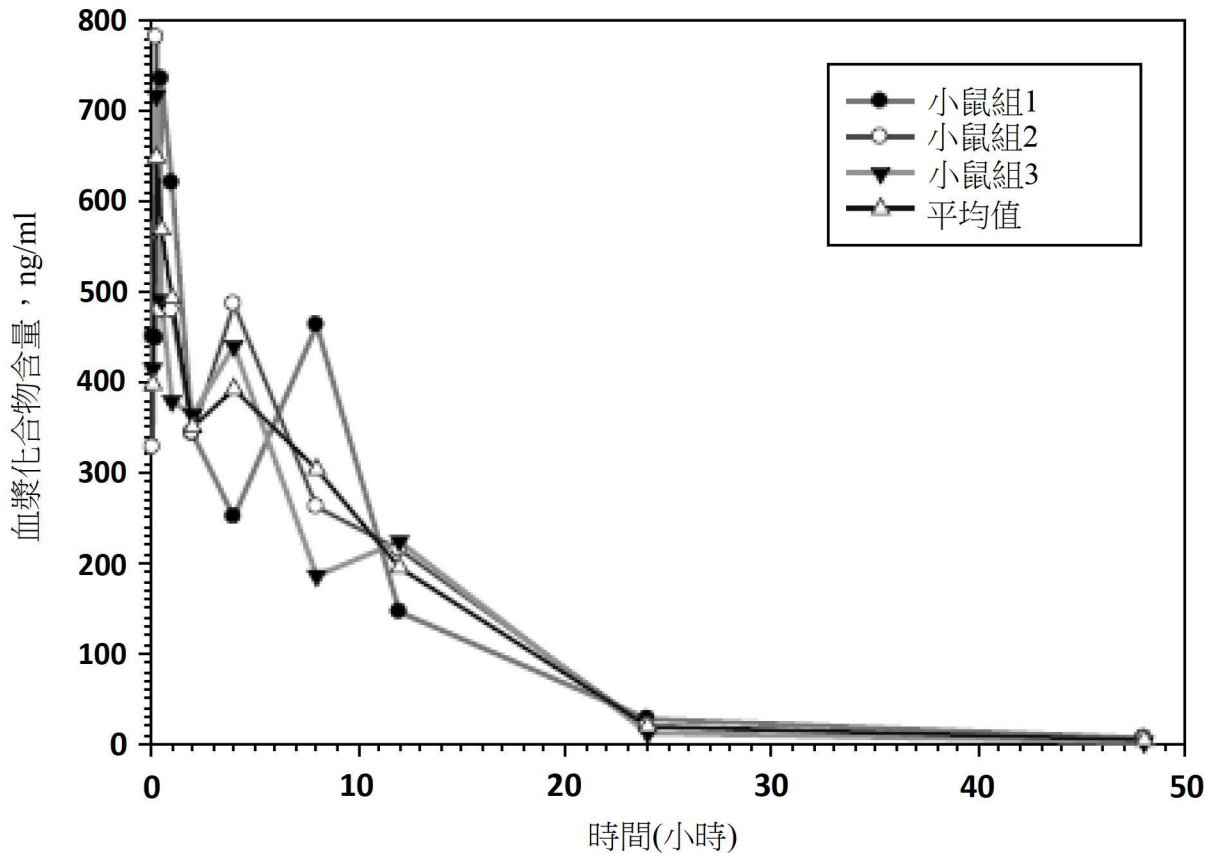
【圖26】



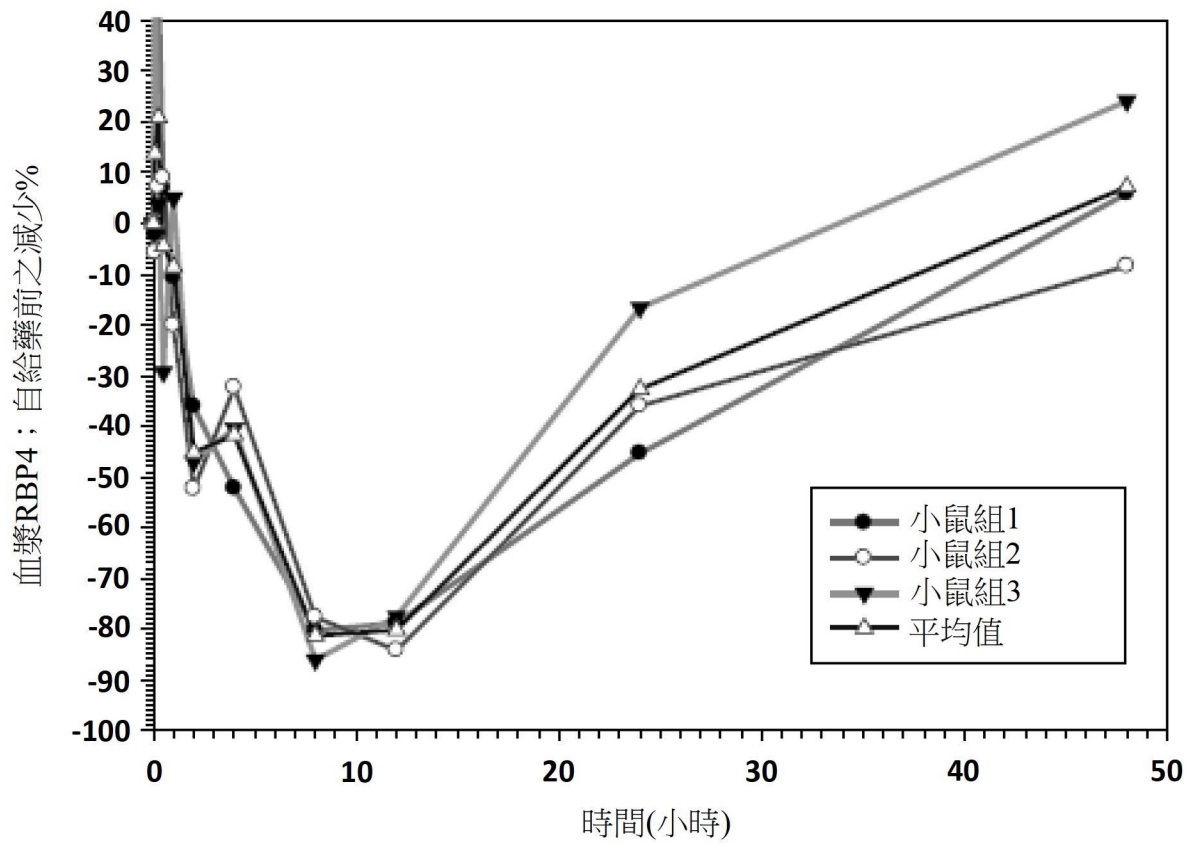
【圖27】



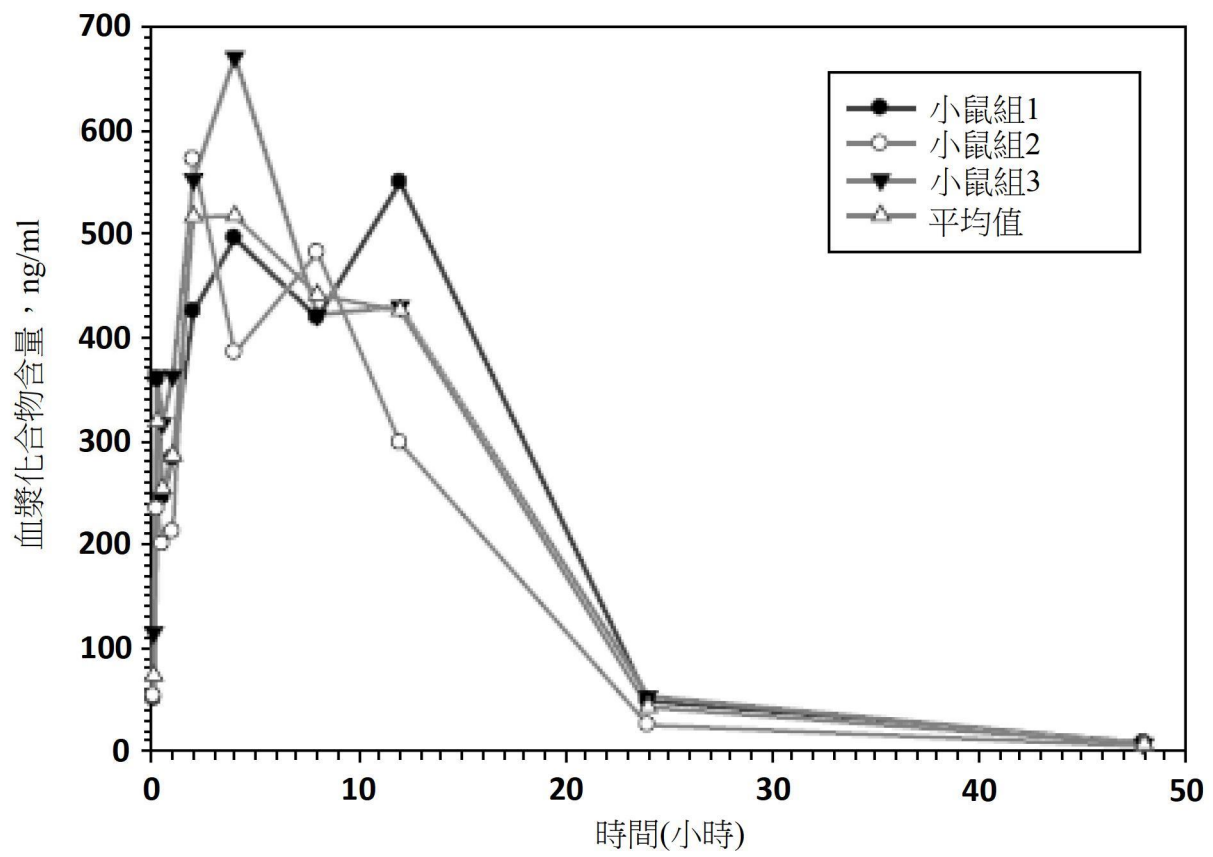
【圖28】



【圖29】



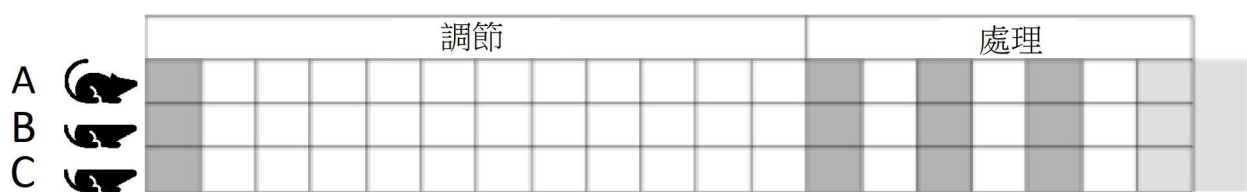
【圖30】



【圖31】

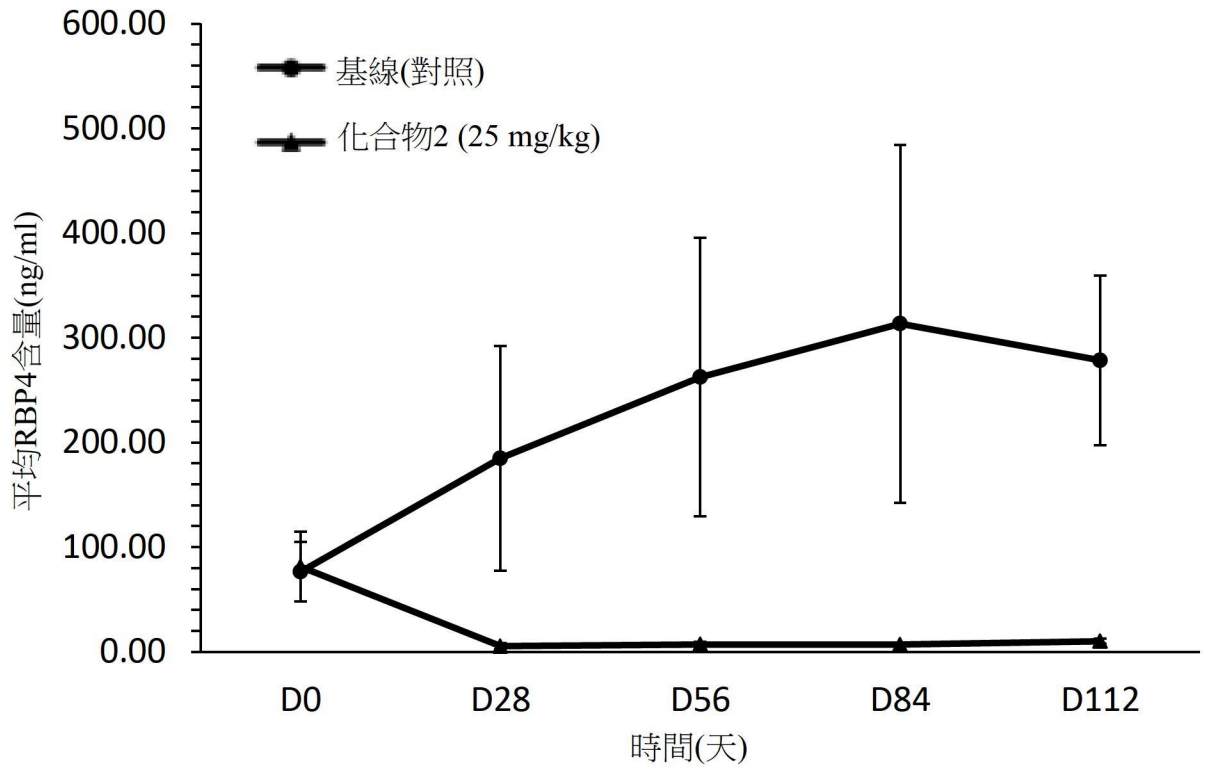


【圖32A】



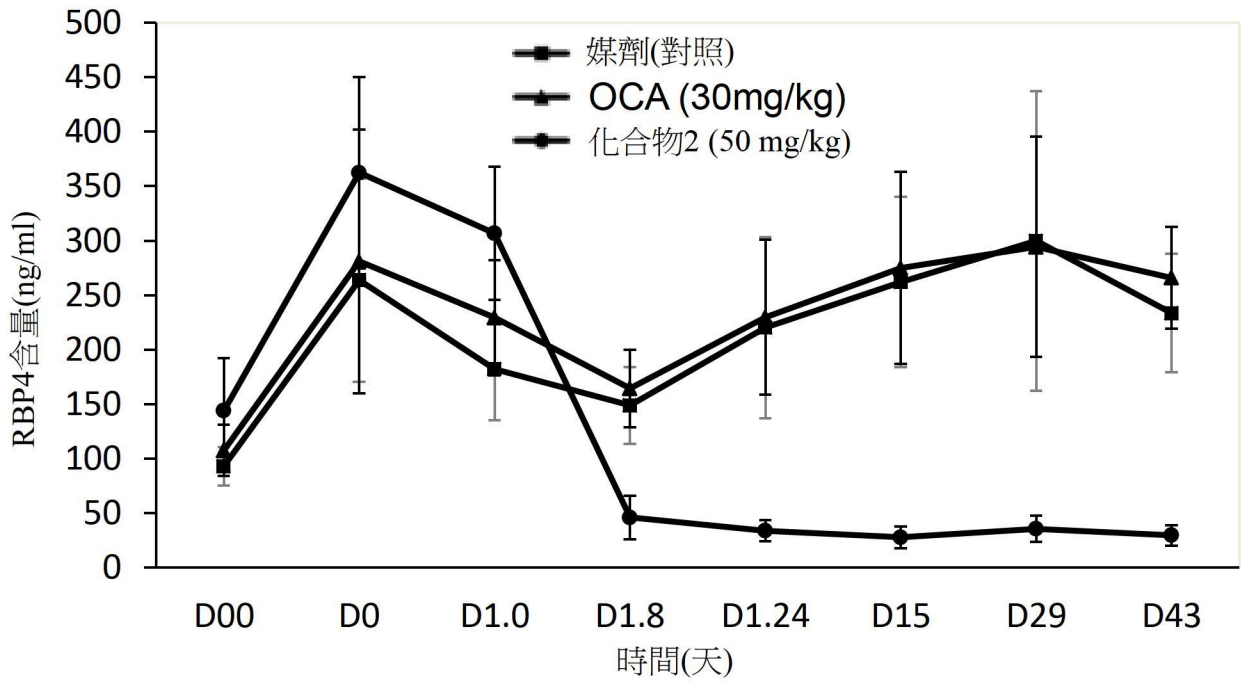
【圖32B】

群組1之隨著時間變化的RBP4含量



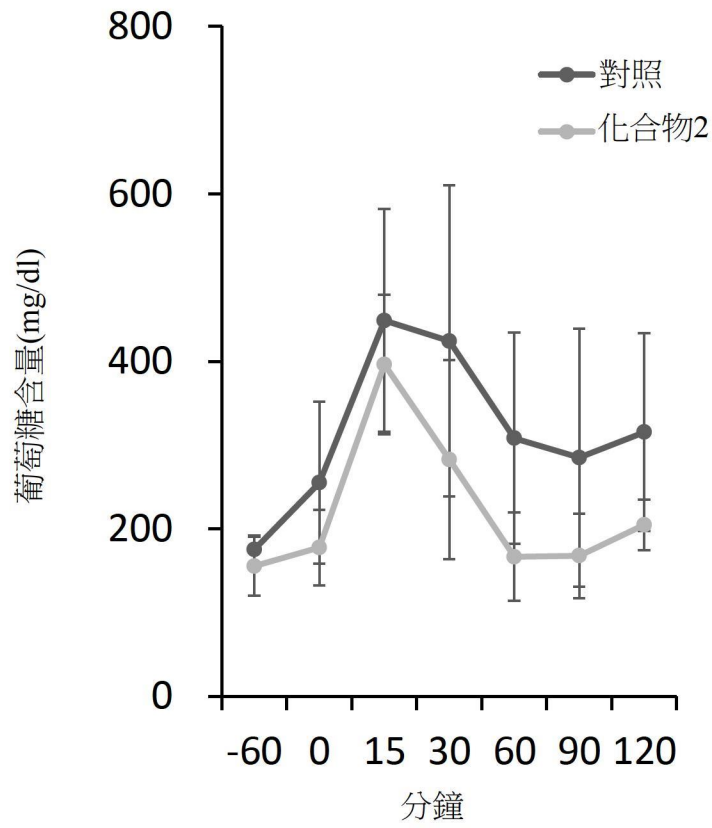
【圖33A】

群組2之隨著時間變化的RBP4含量

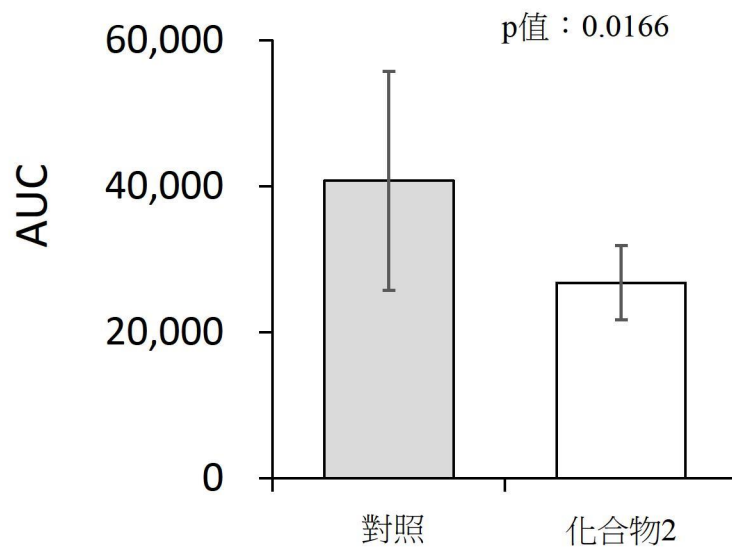


【圖33B】

群組1 OGTT

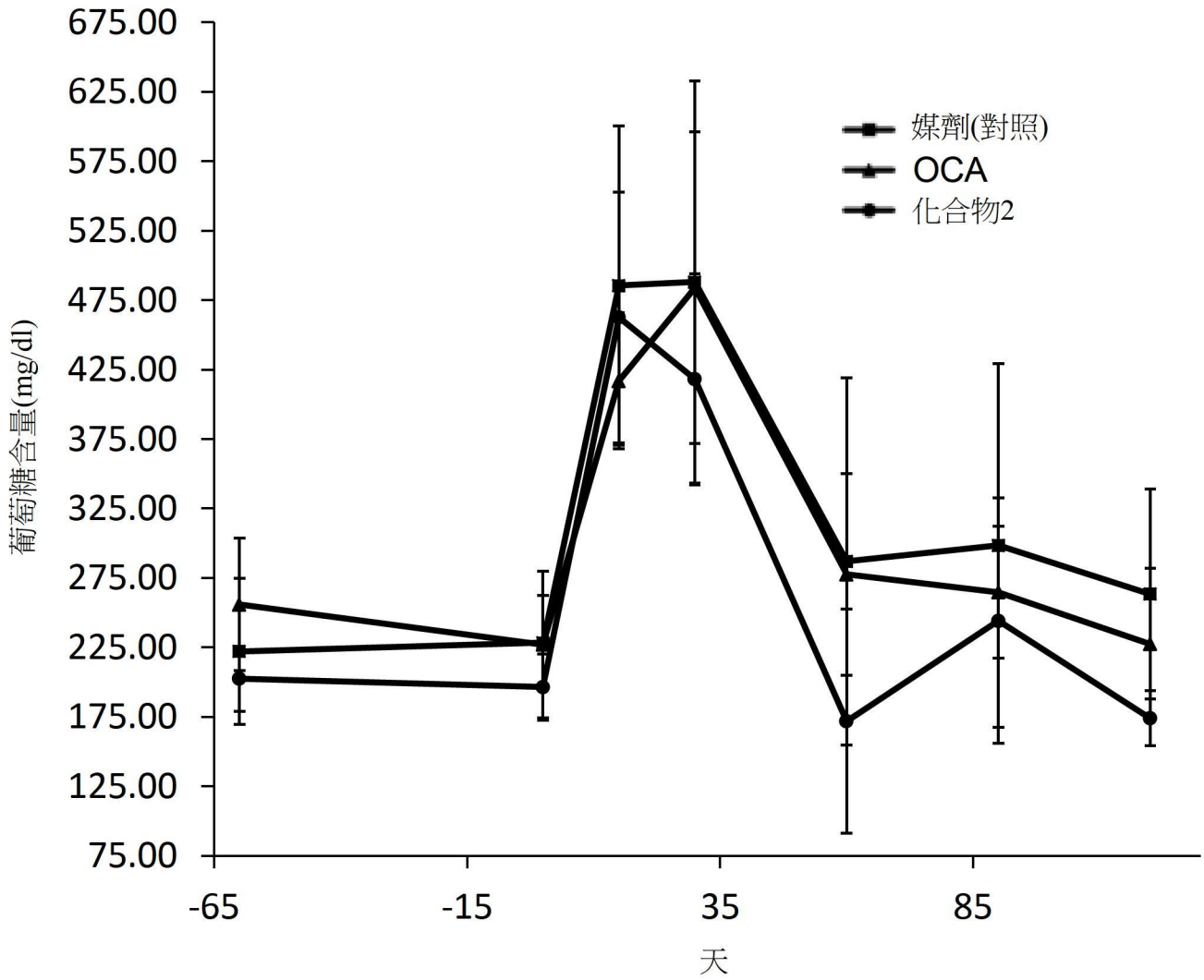


【圖34A】



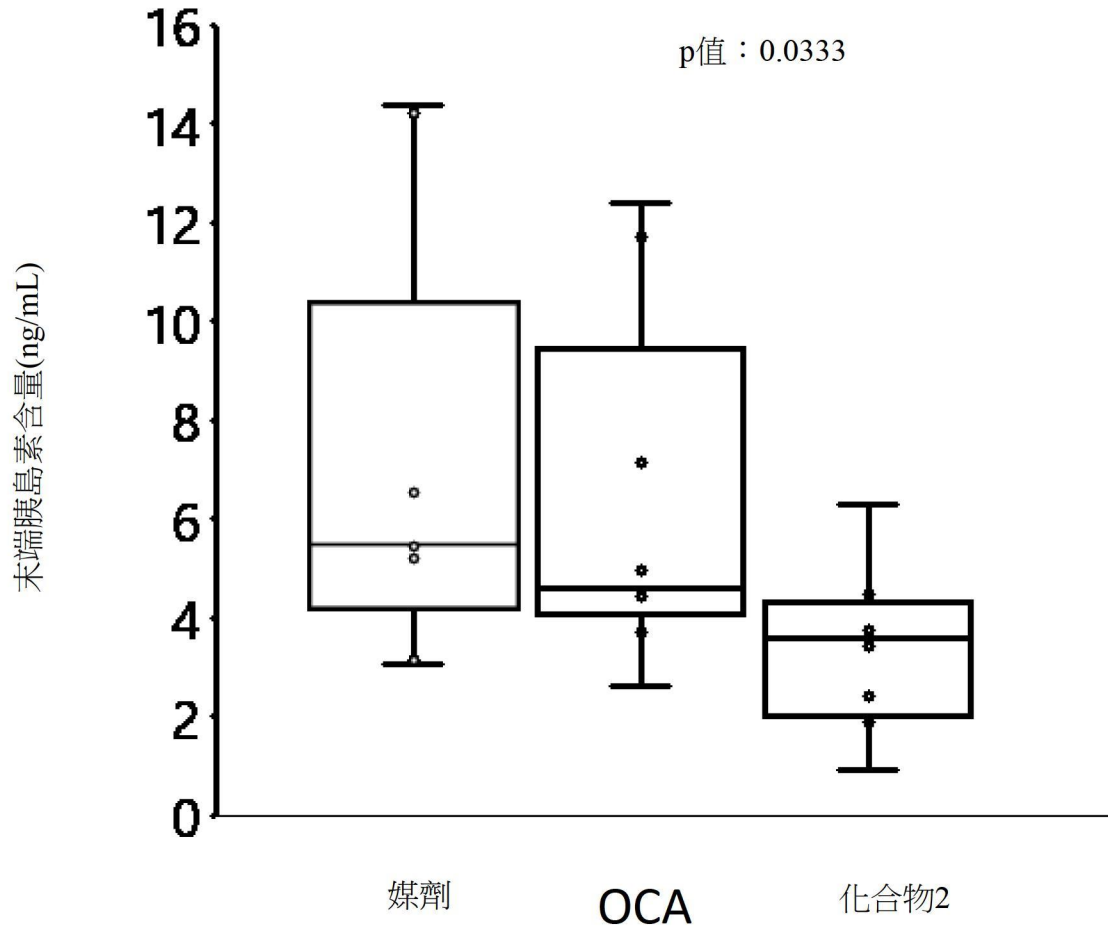
【圖34B】

群組2 OGTT

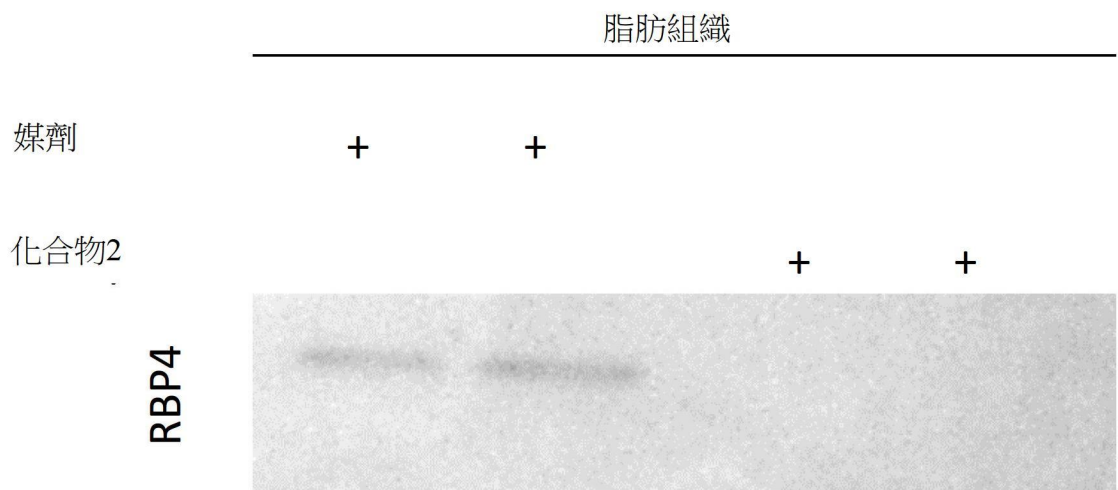


【圖35A】

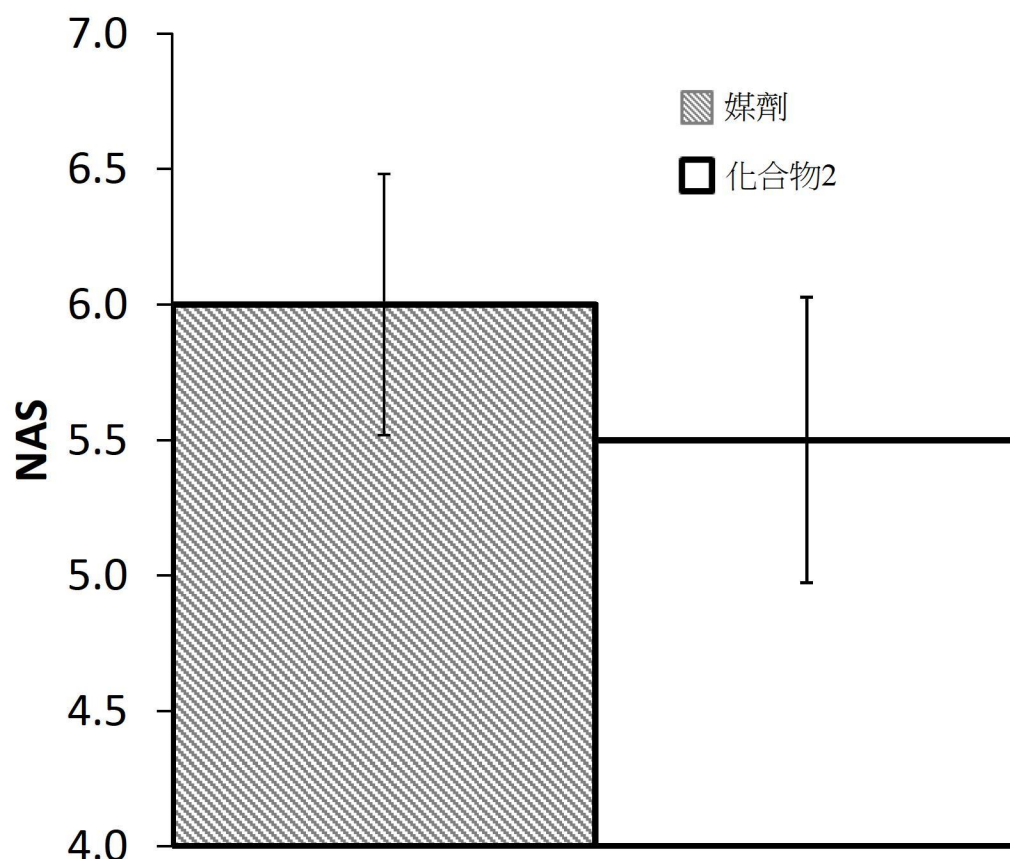
群組2末端胰島素含量



【圖35B】

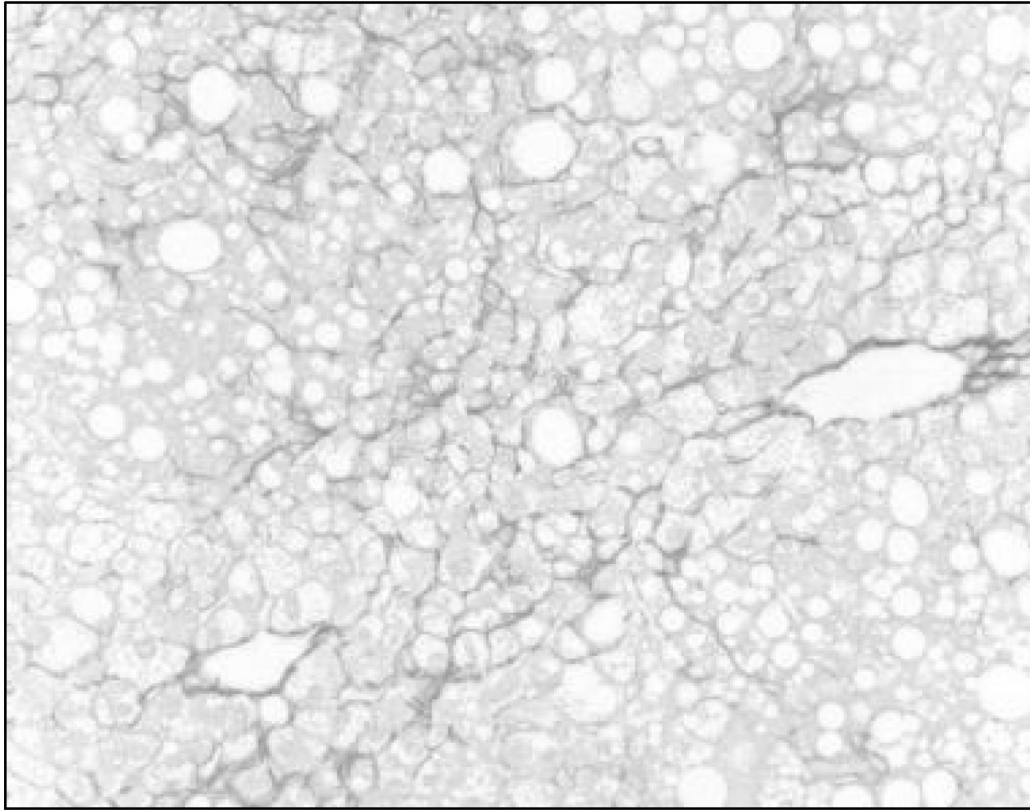


【圖36】



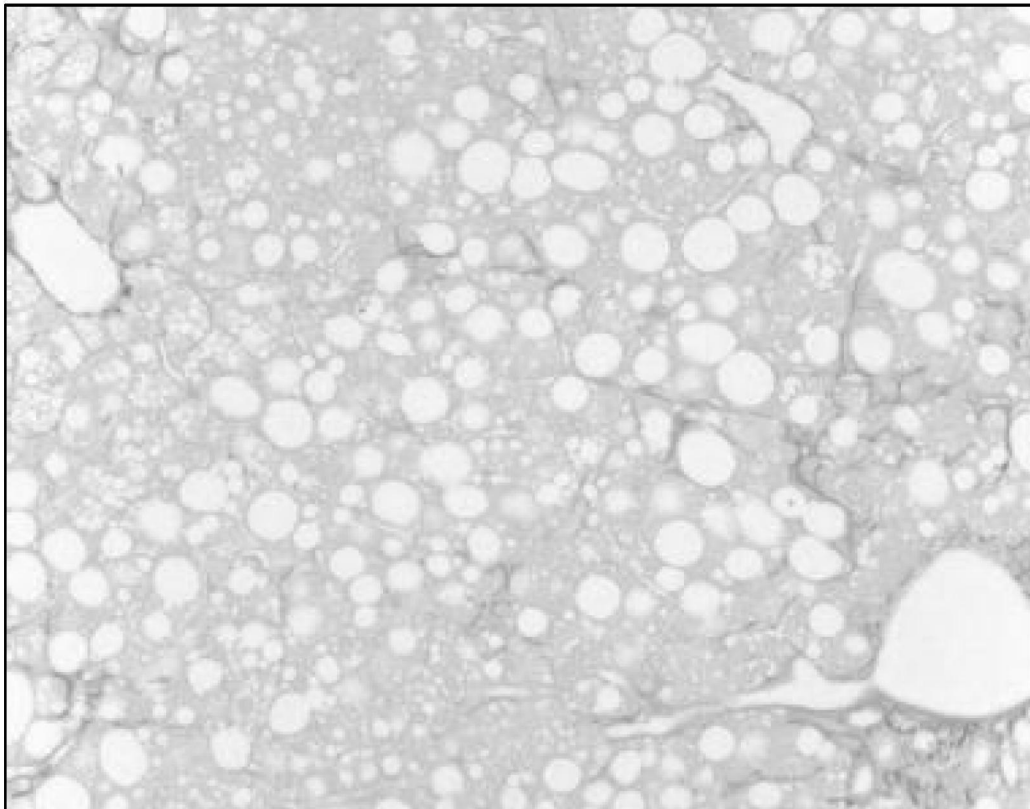
【圖37】

HFD + 媒劑：
平均纖維化得分2.5



【圖38A】

HFD + 化合物2：
平均纖維化得分2.2



【圖38B】