



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201136916 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：100110831

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 29 日

(51) Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30) 優先權：2010/03/30 美國

61/318,814

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：梅爾斯 查理斯 MEYERS, CHARLES (US) ; 瑟拉諾 伍 麥克 H SERRANO-WU,

MICHAEL H. (US) ; 索倫 湯姆 THUREN, TOM (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 64 頁

(54) 名稱

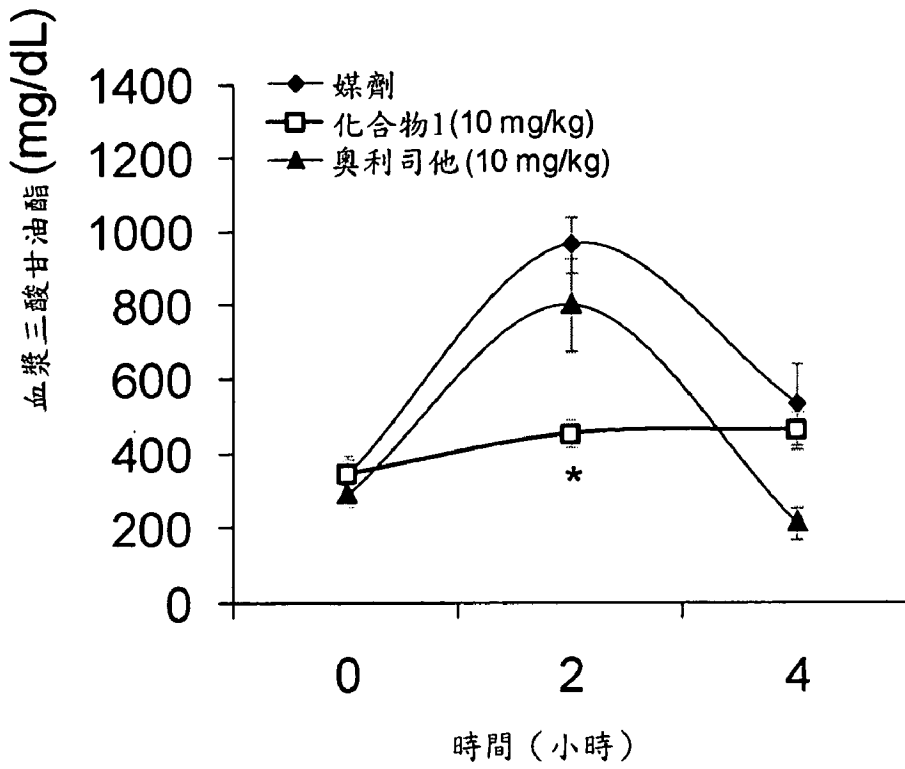
新穎用途

NEW USES

(57) 摘要

本發明係關於 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症。本發明進一步係關於包含 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物的用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症。

HF-STZ大鼠中化合物1對英脫利匹特誘發之血漿TG激增之作用；





(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201136916 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：100110831

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 29 日

(51) Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30) 優先權：2010/03/30 美國

61/318,814

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：梅爾斯 查理斯 MEYERS, CHARLES (US)；瑟拉諾 伍 麥克 H SERRANO-WU,

MICHAEL H. (US)；索倫 湯姆 THUREN, TOM (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 64 頁

(54) 名稱

新穎用途

NEW USES

(57) 摘要

本發明係關於 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症。本發明進一步係關於包含 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物的用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於治療疾病或病狀或預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。本發明進一步係關於包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物的用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

【先前技術】

高脂質血症或血液中脂質含量增高之出現可呈高膽固醇血症(膽固醇增高)、高三酸甘油酯血症(三酸甘油酯增高)或兩者之組合的形式。高膽固醇血症(其可經進一步細分)通常與動脈粥樣硬化心血管疾病之風險增加相關。高三酸甘油酯血症在三酸甘油酯之身體產量或攝取量超過身體自血液代謝或移除三酸甘油酯之能力時發生。高三酸甘油酯血症之最嚴重形式為乳糜微粒血症(亦稱為高乳糜微粒血症)且與胰臟炎之風險增加相關。乳糜微粒為將所吸收之膳食脂肪自腸道經血液載運至其他身體組織之脂蛋白粒子且通常僅在進餐時間期間存在。乳糜微粒血症定義為空腹時間期間血液中存在乳糜微粒且通常與總血漿三酸甘油酯含量高於1000 mg/dL相關。

乳糜微粒血症症候群係指一組與高乳糜微粒含量相關之臨床併發症。通常，乳糜微粒血症症候群患者之空腹三酸甘油酯含量顯著增高(1000-2000 mg/dL)且在經口攝取脂肪後顯著激增(高達5000 mg/dL及5000 mg/dL以上)。血漿三酸甘油酯含量整體增高與許多臨床發現及併發症相關，包括復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管之乳粉色外觀(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。

基於對脂蛋白質之超速離心，乳糜微粒血症症候群可進一步細分為兩個組(圖1)(參見「A system for phenotyping hyperlipoproteinemia」，Fredrickson D.S., Lees R.S. *Circulation*, 1965年3月；31，第321-327頁)。弗雷德森分類(Fredrickson classification)I型(亦稱為家族性乳糜微粒血症症候群(FCS))患者之血液中僅具有乳糜微粒之積聚，而弗雷德森分類V型(亦稱為V型高脂蛋白血症)患者之血液中具有乳糜微粒與極低密度脂蛋白(VLDL)兩者之積聚。

家族性乳糜微粒血症症候群(FCS或I型高脂蛋白血症)由自血液清除乳糜微粒中同種接合子或化合物異種接合子缺陷引起。FCS之最常見起因為脂蛋白脂肪酶(LPL)缺陷，該脂蛋白脂肪酶為水解乳糜微粒上載運之三酸甘油酯之蛋白質。FCS之其他起因包括脂蛋白元CII(apoCII，LPL之共活化因子)缺陷或糖基磷脂醯環己六醇錨定之高密度脂蛋白-結合蛋白1(GPIHBP1，LPL之錨定蛋白)缺陷。

通常由早期發病(如初期高三酸甘油酯血症及胰臟炎)識

別I型患者。因此，FCS患者在兒童期通常呈現三酸甘油酯含量整體增高(>2,000 mg/dL)及由胰臟炎引起之復發性腹痛。進入成人期後，三酸甘油酯含量保持增高且患者通常經歷多次腹痛及胰臟炎，其可導致住院治療及死亡。患者亦經歷其他症狀，包括發疹性黃瘤、脂血性視網膜、肝脾腫大及輕度神經認知缺陷。FCS治療之主要治療目標為經由降低三酸甘油酯來預防或治療胰臟炎。

不幸的是，標準脂質降低療法(諸如纖維酸酯、 ω -3脂肪酸、士他汀(statin)及菸鹼酸衍生物(菸鹼))並不有效降低FCS患者之三酸甘油酯。因此，用於FCS患者之護理療法之標準為極低脂肪膳食(卡路里 \leq 10%)，但患者極難終生保持順應此膳食標準 [The Familial Chylomicronemia Syndrome. Santamarina-Fojo S. Lipid Disorders 1998. 27(3): 551-567]。

處於研究中之另一種治療FCS之方法為基因療法，其使用複製缺陷腺相關病毒載體肌肉內傳遞LPL之天然存在之『有益』變異體(Glybera®)。然而，此療法僅暫時有效且需要用黴酚酸酯(mycophenolate)、環孢靈(cyclosporine)及類固醇進行免疫抑制 [Alipogene tiparvovec, and adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. Burnett JR., Hooper AJ. Curr Opin Mol Ther 2009. 6:681-691]。

因此當前無用於治療FCS之有效藥物療法且因此需要治

療家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)(亦稱為I型高脂蛋白血症)之新方法。

V型高脂蛋白血症患者代表第二個具有罹患乳糜微粒血症症候群之風險的群組且通常在成年時由重度高三酸甘油酯血症診斷。此群組為處於多因子高三酸甘油酯血症之範圍之最末端的異種群組。V型高脂蛋白血症患者通常具有高三酸甘油酯血症之潛在遺傳性起因及一或多種後天性起因。該等潛在遺傳性起因包括充分表徵之血脂異常，諸如家族性混合型高脂質血症(IIA型)、異常 β -脂蛋白血症(III型)及家族性高甘油三酯血症(VI型)，及一組未充分表徵之血脂異常(例如異種接合子LPL缺乏、apoA及apoC基因缺陷、脂肪酸結合及轉運蛋白缺陷)。高三酸甘油酯血症之後天性起因包括伴發疾病(例如2型糖尿病、肥胖症、胰島素抗性、脂肪代謝障礙、甲狀腺功能低下)、藥物(例如 β 阻斷劑、噻嗪利尿劑、雌激素、糖皮質激素、移植藥物)及其他因素(例如懷孕、酒精攝取)。

在V型患者中療法之主要目標為降低三酸甘油酯含量，且因此降低患胰臟炎之風險。可藉由解決三酸甘油酯增高之潛在後天性起因來成功地治療大部分患者，諸如降低膳食脂肪攝取量、治療不受控制之伴發疾病(諸如T2DM(2型糖尿病))、停用有害藥物及開始使用脂質降低藥物(諸如纖維酸酯、 ω -3脂肪酸或菸鹼酸衍生物(菸鹼)) [Chylomicronemia Syndrome. Chait A., Brunzell J. Adv Intern Med 1992. 37:249-73]。

儘管使用最佳療法，但一些V型患者之三酸甘油酯含量仍然過高。因此需要治療V型高脂蛋白血症之新方法。

【發明內容】

本發明者發現DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯以臨床顯著程度降低患者，尤其乳糜微粒血症症候群患者(包括家族性乳糜微粒血症症候群患者及V型高脂蛋白血症患者)之餐後三酸甘油酯含量。

因此，本發明提供一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

亦提供一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之餐後三酸甘油酯含量。

亦提供一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎。

亦提供一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之

三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。在另一實施例中，提供一種DGAT1抑制劑，其係用於預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之症狀、延緩該等患者之症狀之進程或治療該等患者之症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。

在本發明之另一態樣中，提供一種包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

亦提供一種包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物，其係用於如上文所定義之用途。

在另一態樣中，亦提供一種預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀之方法，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症，該方法包含向需要該治療之個體(例如人類個體)投與治療有效量或預防有效量之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

亦提供一種降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的

患者之餐後三酸甘油酯含量之方法，其包含向需要該治療之個體(例如人類)投與治療有效量之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

亦提供一種預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎的方法，該方法包含向需要該治療之個體(例如人類)投與治療有效量之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

亦提供一種用於預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀之方法，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷，該方法包含向需要該治療之個體(例如人類)投與治療有效量之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

在另一實施例中，提供一種用於預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀之方法，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷，該方法包含向罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的人類個體投與治療有效量之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

因此，本發明提供DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之

鹽或酯之用途，其係用於製造用以預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀之藥劑，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

因此，本發明提供DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用以預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀之藥劑，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

亦提供DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用於以下一或多種目的之藥劑：

(a)降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之餐後三酸甘油酯含量；

(b)預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎；

(c)預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷；

(d)預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之症

狀、延緩該等患者之症狀之進程或治療該等患者之症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。

在另一態樣中，提供一種用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀之醫藥組合物，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症，該醫藥組合物包含作為活性成份之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明亦關於DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於降低患者，尤其乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群或V型高脂蛋白血症患者之餐後三酸甘油酯含量。

在本發明之另一態樣中，本發明係關於DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯；或包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物的用途，其係用於預防以下疾病、延緩該等疾病之進程或治療該等疾病：胰臟炎(例如復發性胰臟炎)、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中乳白色三酸甘油酯沈積(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷，尤其為罹患乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之患者的該等疾病。

【實施方式】

本發明之方法及組合物包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上

可接受之鹽或酯。適用於本發明組合物中之DGAT1抑制劑可為此項技術中已知之任何DGAT1抑制劑。

舉例而言，DGAT1抑制劑可選自WO 2007/126957及WO 2009/040410中描述之DGAT1抑制劑。

DGAT1抑制劑在性質上可為肽性或非肽性，然而較佳使用非肽性DGAT1抑制劑。

或者，DGAT1抑制劑可選自以下文獻中描述之DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受者：

WO 2004047755 ; WO 0204682: Polymorphisms In A Diacylglycerol Acyltransferase Gene, And Methods Of Use Thereof ; WO 9745439: DNA Encoding Acylcoenzyme A: Cholesterol Acyltransferase And Uses Thereof ; US 20030154504: Methods And Compositions For Modulating Carbohydrate Metabolism ; US 20030167483: Diacylglycerol O-acyltransferase ; WO 9967403: Diacylglycerol O-acyltransferase ; WO 9967268: Diacylglycerol O-acyltransferase ; WO 05013907: Pyrrolo[1,2-b]pyridazine Derivatives ; WO 05044250: Use Of Sulfonamide Compounds For The Treatment Of Diabetes And/or Obesity ; WO 06064189: Oxadiazole Derivatives As DGAT Inhibitors ; WO 06004200: Urea Derivative ; WO 06019020: Substituted Ureas ; US 20040209838: Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression ; US 20040185559: Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression ; WO

04047755: Fused Bicyclic Nitrogen-containing Heterocycles ;
US 20040224997: Preparation And Use Of Aryl Alkyl Acid
Derivatives For The Treatment Of Obesity ; WO 05072740:
Anorectic Compounds ; JP 2006045209: Urea Derivative ;
WO 06044775: Preparation And Use Of Biphenyl-4-yl-
carbonylamino Acid Derivatives For The Treatment Of
Obesity ; JP 2004067635: DGAT Inhibitor ; JP 2005206492:
Sulfonamide Compound ; 及 US 6100077: Isolation Of A
Gene Encoding Diacylglycerol Acyltransferase 。

或者，DTAGT1抑制劑可選自以下文獻中描述之DGAT1
抑制劑：

WO 2004047755 ；

WO 2005013907 ；

WO 2006082952 ； WO 2006004200 ； WO 2006044775 ； WO
2006113919 ；

WO 2006120125 ； WO 2006134317 ；

WO 2007060140 ； WO 2007071966 ； WO 2007137103 ； WO
2007137107 ；

WO 07138304 ； WO 07138311 ； WO 07141502 ；

WO 07141517 ； WO 07141538 ； WO 07141545 ； WO
07144571 ；

WO 2008011130 ； WO 2008011131 ； WO 08129319 ； WO
08067257 ；

WO 08134690 ； WO 08134693 ； WO 2008141976 ； WO

08148840 ;

WO 2008148849 ; WO 08148851 ; WO 2008148868 ;

WO 2009011285 ; WO 2009016462 ; WO 2009024821 ; WO
2009071483 ; WO 2009081195 ; WO 2009119534 ; WO
2009126624 ; WO 2009126861 ;

WO 2009147170 ;

WO 2010059602 ; WO 2010059606 ; WO 2010059611 ;

WO 2010084979 ; WO 2010086820 ; WO 2010146395 ;

JP 2010132590 ; JP 2010132590 ;

US 20090076275 ; US 20090093497 ; US 20090105273 ;

US 20090170864及

US 2010152445 。

可使用熟習此項技術者已知之通用合成技術由市售試劑製備本發明之化合物。

以下列舉用於描述本發明之化合物之各種術語的定義。此等定義如其在本說明書中所使用而應用於該等術語，除非其個別或作為較大基團之一部分而另外限於特定情況，例如其中某一基團之連接點限於該基團之特定原子。

術語「經取代或未經取代之烷基」係指具有1-20個碳原子，較佳1-10個碳原子且含有0至3個取代基之直鏈或分支鏈烴基。例示性未經取代之烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基及其類似基團。經取代之烷基包括(但不限於)經一或多個以下基團取代之烷基：

鹵基、羥基、烷醯基、烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基氧基、烷醯氧基、硫氫基、烷硫基、烷基硫羰基、烷基磺醯基、胺磺醯基、磺醯胺基、胺甲醯基、氰基、羧基、醯基、芳基、烯基、炔基、芳烷基、芳烷醯基、芳烷硫基、芳基磺醯基、芳硫基、芳醯基、芳醯氧基、芳氧羰基、芳烷氧基、胍基、視情況經取代之胺基、雜環基。

術語「低碳烷基」係指具有1-7個，較佳2-4個碳原子之如上所述之烷基。

術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

術語「烯基」係指具有至少兩個碳原子且進一步於連接點含有碳-碳雙鍵之任一以上烷基。具有2-4個碳原子之基團為較佳。

術語「炔基」係指具有至少兩個碳原子且進一步於連接點含有碳-碳參鍵之任一以上烷基。具有2-4個碳原子之基團為較佳。

術語「伸烷基」係指由單鍵連接之4-6個碳原子之直鏈橋，例如 $-(\text{CH}_2)_x-$ ，其中 x 為4-6，其可雜有一或多個選自O、S、S(O)、S(O)₂或NR之雜原子，其中R可為氫、烷基、環烷基、芳基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基、醯基、胺甲醯基、磺醯基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基及其類似基團；且伸烷基可進一步經一或多個選自視情況經取代之烷基、環烷基、芳基、雜環基、側氧基(oxo)、鹵素、羥基、羧基、烷氧基、烷氧羰基及其類似基團之取代之基取代。

術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子之視情況經取代之單環、雙環或三環烴基，其各自可含有一或多個碳-碳雙鍵，或環烷基可經一或多個取代基取代，諸如烷基、鹵基、側氧基、羥基、烷氧基、烷醯基、醯胺基、胺甲醯基、烷基胺基、二烷基胺基、硫氫基、烷硫基、氰基、羧基、烷氧羰基、磺醯基、磺醯胺基、胺磺醯基、雜環基及其類似基團。

術語「羧醯胺」係指 $-C(O)-NHR_{\alpha}$ ，其中 R_{α} 係選自氫、 C_1-C_8 烷基、環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基，且羧醯胺較佳為 $-C(O)-NH_2$ 。

例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基及其類似基團。

例示性雙環烴基包括萘基、吡啶基、六氫吡啶基、四氫萘基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。

例示性三環烴基包括金剛烷基及其類似基團。

術語「烷氧基」係指烷基-O-。

術語「烷醯基」係指烷基-C(O)-。

術語「烷醯氧基」係指烷基-C(O)-O-。

術語「烷基胺基」及「二烷基胺基」分別係指烷基-NH-及(烷基)₂N-。

術語「烷醯胺基」係指烷基-C(O)-NH-。

術語「烷硫基」係指烷基-S-。

術語「烷基硫羰基」係指烷基-S(O)-。

術語「烷基磺醯基」係指烷基-S(O)₂-。

術語「烷氧羰基」係指烷基-O-C(O)-。

術語「烷氧羰基氧基」係指烷基-O-C(O)O-。

術語「胺甲醯基」係指H₂NC(O)-、烷基-NHC(O)-、(烷基)₂NC(O)-、芳基-NHC(O)-、烷基(芳基)-NC(O)-、雜芳基-NHC(O)-、烷基(雜芳基)-NC(O)-、芳烷基-NHC(O)-、烷基(芳烷基)-NC(O)-及其類似基團。

術語「胺磺醯基」係指H₂NS(O)₂-、烷基-NHS(O)₂-、(烷基)₂NS(O)₂-、芳基-NHS(O)₂-、烷基(芳基)-NS(O)₂-、(芳基)₂NS(O)₂-、雜芳基-NHS(O)₂-、芳烷基-NHS(O)₂-、雜芳烷基-NHS(O)₂-及其類似基團。

術語「磺醯胺基」係指烷基-S(O)₂-NH-、芳基-S(O)₂-NH-、芳烷基-S(O)₂-NH-、雜芳基-S(O)₂-NH-、雜芳烷基-S(O)₂-NH-、烷基-S(O)₂-N(烷基)-、芳基-S(O)₂-N(烷基)-、芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-、雜芳基-S(O)₂-N(烷基)-、雜芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-及其類似基團。

術語「磺醯基」係指烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、雜芳烷基磺醯基及其類似基團。

術語「視情況經取代之胺基」係指可視情況經取代基取代之第一級胺基或第二級胺基，該取代基諸如為醯基、磺醯基、烷氧羰基、環烷氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基、芳烷氧羰基、雜芳烷氧羰基、胺甲醯基及其類似基團。

術語「芳基」係指於環部分中具有6-12個碳原子之單環

或雙環芳族烴基，諸如苯基、聯苯、萘基及四氫萘基，其各自可視情況經1-4個取代基取代，諸如視情況經取代之烷基、三氟甲基、環烷基、鹵基、羥基、烷氧基、醯基、烷醯氧基、芳氧基、視情況經取代之胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、烷基硫羰基、磺醯基、磺醯胺基、雜環基及其類似基團。

術語「單環芳基」係指如芳基所述之視情況經取代之苯基。

術語「芳烷基」係指經由烷基直接鍵結之芳基，諸如苯甲基。

術語「芳烷醯基」係指芳烷基-C(O)-。

術語「芳烷硫基」係指芳烷基-S-。

術語「芳烷氧基」係指經由烷氧基直接鍵結之芳基。

術語「芳基磺醯基」係指芳基-S(O)₂-。

術語「芳硫基」係指芳基-S-。

術語「芳醯基」係指芳基-C(O)-。

術語「芳醯氧基」係指芳基-C(O)-O-。

術語「芳醯胺基」係指芳基-C(O)-NH-。

術語「芳氧羰基」係指芳基-O-C(O)-。

術語「雜環基」或「雜環」係指視情況經取代、完全飽和或不飽和、芳族或非芳族環基，例如其為於含有至少一個碳原子之環中具有至少一個雜原子之4至7員單環、7至12員雙環或10至15員三環系統。含有雜原子之雜環基團之各環可具有1、2或3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜

原子，其中該等氮及硫雜原子亦可視情況經氧化。雜環基團可於雜原子或碳原子處連接。

例示性單環雜環基團包括吡咯啉基、吡咯基、吡唑基、氧雜環丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、三唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啉基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、4-哌啉酮基、吡啉基、吡啉基N-氧化物、吡嗪基、嘧啉基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧雜環戊烷及四氫-1,1-二側氧基噻吩基、1,1,4-三側氧基-1,2,5-噻二唑啉-2-基及其類似基團。

例示性雙環雜環基包括吲哚基、二氫吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、吡啶基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啉基、呋喃并吡啉基(諸如呋喃并[2,3-c]吡啉基、呋喃并[3,2-b]-吡啉基)或呋喃并[2,3-b]吡啉基)、二氫異吲哚基、1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基、二氫喹啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基)、酞嗪基及其類似基團。

例示性三環雜環基團包括咔唑基、二苯并氮呋基、二噻

吩并氮呿基、苯并吡啶基、啡啶基、吡啶基、啡啶基、啡噁基、啡噁基、吡基、呿基及其類似基團。

術語「雜環基」包括經取代之雜環基團。經取代之雜環基團係指經1、2或3個取代基取代之雜環基團。例示性取代基包括(但不限於)以下基團：

- (a) 視情況經取代之烷基；
- (b) 羥基(或經保護之羥基)；
- (c) 鹵基；
- (d) 側氧基，亦即=O；
- (e) 視情況經取代之胺基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 環烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 雜環氧基；
- (j) 烷氧羰基，諸如未經取代之低碳烷氧羰基；
- (k) 巰基；
- (l) 硝基；
- (m) 氰基；
- (n) 胺磺醯基；
- (o) 烷醯氧基；
- (p) 芳醯氧基；
- (q) 芳硫基；
- (r) 芳氧基；
- (s) 烷硫基；

(t) 甲醯基；

(u) 胺甲醯基；

(v) 芳烷基；或

(w) 視情況經烷基、環烷基、烷氧基、羥基、胺基、醯胺基、烷基胺基、二烷基胺基或鹵基取代之芳基。

術語「雜環氧基」表示經由氧橋鍵結之雜環基團。

術語「飽和或不飽和雜環烷基」或「雜環烷基」係指如上所述之非芳族雜環或雜環基團。

術語「雜芳基」係指芳族雜環，例如單環或雙環芳基，諸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶基N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基及其類似基團，其視情況經例如低碳烷基、低碳烷氧基或鹵基取代。

術語「雜芳基磺醯基」係指雜芳基-S(O)₂-。

術語「雜芳醯基」係指雜芳基-C(O)-。

術語「雜芳醯胺基」係指雜芳基-C(O)NH-。

術語「雜芳烷基」係指經由烷基鍵結之雜芳基。

術語「雜芳烷醯基」係指雜芳烷基-C(O)-。

術語「雜芳烷醯胺基」係指雜芳烷基-C(O)NH-。

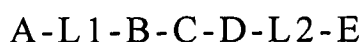
術語「醯基」係指烷醯基、芳醯基、雜芳醯基、芳烷醯基、雜芳烷醯基及其類似基團。

術語「醯胺基」係指烷醯胺基、芳醯胺基、雜芳醯胺

基、芳烷醯胺基、雜芳烷醯胺基及其類似基團。

術語「二價」係指鍵聯至至少兩個殘基且視情況具有其他取代基之殘基。舉例而言，在本發明之上下文中，表述「經取代或未經取代之二價苯基殘基」視為等效於表述「經取代或未經取代之伸苯基殘基」。

在本發明之一實施例中，適用於本發明組合物中之DGAT1抑制劑為具有以下結構之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中

- A為經取代或未經取代之烷基、環烷基、芳基或雜環基，
- L1係選自由以下組成之群：
 - * 胺基-NH-
 - * 式-N(CH₃)-、-CH₂-NH-或-CH₂-CH₂-NH-之經取代之胺基，
 - * 醯胺基-C(O)-NH-
 - * 磺醯胺基-S(O)₂-NH-，或
 - * 脲基-NHC(O)-NH-
- B為經取代或未經取代之單環、5或6員二價雜芳基，
- C-D係選自以下環狀結構：
 - * C-D共同為經取代或未經取代之二價聯苯基團，
 - * C為經取代或未經取代之二價苯基且D為單鍵，
 - * C為經取代或未經取代之二價苯基且D為經取代或未經取代之二價非芳族單環，其係選自飽和或不飽和二

價環烷基或飽和或不飽和二價雜環烷基，

* C-D共同為螺殘基，其中

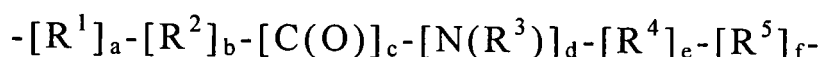
- 第一環狀組份為苯并稠合環狀組份，其中與苯基部分稠合之環為5或6員環，視情況包含一或多個雜原子，該第一環狀組份經其苯基部分連接至部分B，及

- 第二環狀組份為連接至L2之環烷基或亞環烷基殘基，

- L2係選自由以下組成之群：

* 單鍵，

* 具有以下結構之二價殘基：



其中

a為0或1，

b為0或1，

c為0或1，

d為0或1，

e為0或1，

f為0或1，

其限制條件為(a+b+c+d+e+f) > 0且若d=1，則c=1，

R¹、R²、R⁴及R⁵可相同或不同，其為經取代或未經取代之二價烷基、環烷基、烯基、炔基、伸烷基、芳基或雜環基殘基，

R³為H或烴基，或R³及R⁴與其所連接之氮原子共同形

成5或6員雜環烷基，

其限制條件為若 $c=1$ 且 $d=e=f=0$ 且羰基碳原子連接至部分E，則 R^1 與 R^2 兩者皆不為烷基，

* 經由雙鍵鍵聯至部分D之亞烷基，及

- E係選自由以下組成之群：

* 磺酸基及其衍生物，

* 羧基及其衍生物，其中羧基碳原子連接至L2，

* 膦酸基及其衍生物，

* α -酮羧烷基，

* 羧烷基，其中鍵結至該羧基之碳原子進一步經一個或兩個三氟甲基取代，

* 於環中具有至少兩個雜原子及至少一個碳原子之經取代或未經取代之5員雜環基殘基，其中

• 該環之至少一個碳原子鍵結至兩個雜原子；

• 該環之碳原子所鍵結的雜原子中之至少一者為環成員；

• 且該環之碳原子所鍵結的雜原子中之至少一者或該環之雜原子中之至少一者帶有氫原子；

其限制條件為

- 若該部分D為單鍵，則L2不為單鍵或二價烷基，

- 若該部分D為未經取代之二價苯基且E為羧酸或其衍生物，則L2不為單鍵，

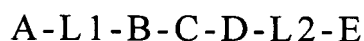
- 若L2包含醯胺基，則E不為羧醯胺基，

- 若D為單鍵且L2為 $-N(CH_3)-C(O)-$ 基團，其中羰基碳原子

連接至該部分E，則E不為-COOH基團，

- 若該部分E為吡啶基-1,2,4-三唑基，則L2不為二價N-甲基哌啶基。

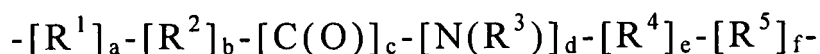
在本發明之一實施例中，適用於本發明組合物中之DGAT1抑制劑為具有以下結構之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中

- A為經取代或未經取代之烷基、環烷基、芳基或雜環基，
- L1係選自由以下組成之群：
 - * 胺基-NH-
 - * 式-N(CH₃)-、-CH₂-NH-或-CH₂-CH₂-NH-之經取代之胺基，
 - * 醯胺基-C(O)-NH-
 - * 磺醯胺基-S(O)₂-NH-，或
 - * 脲基-NHC(O)-NH-
- B為經取代或未經取代之單環、5或6員二價雜芳基，
- C-D係選自以下環狀結構：
 - * C-D共同為經取代或未經取代之二價聯苯基團，
 - * C為經取代或未經取代之二價苯基且D為單鍵，
 - * C為經取代或未經取代之二價苯基且D為經取代或未經取代之二價非芳族單環，其係選自飽和或不飽和二價環烷基或飽和或不飽和二價雜環烷基，
 - * C-D共同為螺殘基，其中

- 第一環狀組份為苯并稠合環狀組份，其中與苯基部分稠合之環為5或6員環，視情況包含一或多個雜原子，該第一環狀組份經其苯基部分連接至部分B，及
 - 第二環狀組份為連接至L2之環烷基或亞環烷基殘基，
- L2係選自由以下組成之群：
- * 單鍵，
 - * 具有以下結構之二價殘基：



其中

a為0或1，

b為0或1，

c為0或1，

d為0或1，

e為0或1，

f為0或1，

其限制條件為 $(a+b+c+d+e+f) > 0$ 且若 $d=1$ ，則 $c=1$ ，

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 可相同或不同，其為經取代或未經取代之二價烷基、環烷基、烯基、炔基、伸烷基、芳基或雜環基殘基，

R^3 為H或烴基，或 R^3 及 R^4 與其所連接之氮原子共同形成5或6員雜環烷基，

其限制條件為若 $c=1$ 且 $d=e=f=0$ 且羰基碳原子連接至部

分E，則R¹與R²兩者皆不為烷基，

- * 經雙鍵連接至部分D之亞烷基，及
- E係選自由以下組成之群：
 - * 磺酸基及其衍生物，
 - * 羧基及其衍生物，其中羧基碳原子連接至L2，
 - * 膦酸基及其衍生物，
 - * α -酮羧烷基，
 - * 羧烷基，其中鍵結至該羧基之碳原子進一步經一個或兩個三氟甲基取代，
 - * 於環中具有至少兩個雜原子及至少一個碳原子之經取代或未經取代之5員雜環基殘基，其中
 - 該環之至少一個碳原子鍵結至兩個雜原子；
 - 該環之碳原子所鍵結的雜原子中之至少一者為環成員；
 - 且該環之碳原子所鍵結的雜原子中之至少一者或該環之雜原子中之至少一者帶有氫原子；

其限制條件為

- 若該部分D為單鍵，則L2不為單鍵或二價烷基，
- 若該部分D為未經取代之二價苯基且E為羧酸或其衍生物，則L2不為單鍵，
- 若L2包含醯胺基，則E不為羧醯胺基，
- 若D為單鍵且L2為-N(CH₃)-C(O)-基團，其中羰基碳原子連接至部分E，則E不為-COOH基團，
- 若該部分E為吡啶基-1,2,4-三唑基，則L2不為二價N-甲

基哌啶基，

- 當C為經取代或未經取代之二價苯基且D為單鍵時，L2不為 $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ 。

在本發明之一實施例中，適用於本發明組合物中之DGAT1抑制劑為具有以下結構之化合物

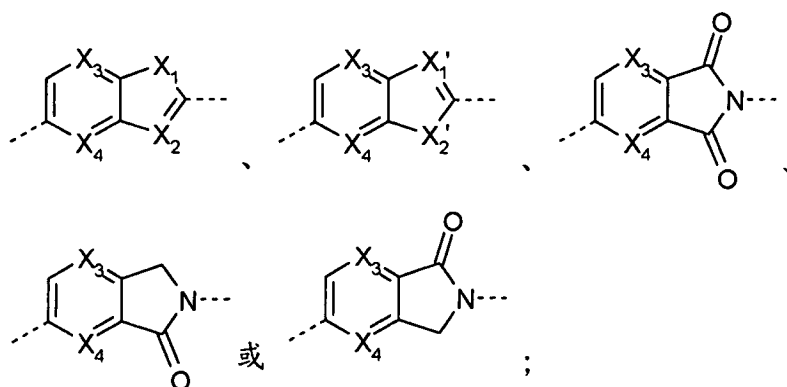
A-Q-B-C-D

其中

A為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代之胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之雜環基；

Q為二價或三價5員雜環或雜芳基；

B為選自以下基團中之一者的經取代或未經取代之二價雜芳基：

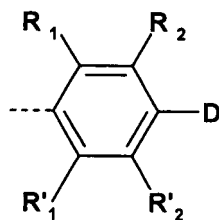


其中

X₁及X₂'係獨立地選自O、NH、NR₉或S，其中R₉係選自低碳烷基、低碳烷基胺基、低碳烷氧基烷基、低碳羥烷基，

X₁'、X₂、X₃及X₄係獨立地選自N或CH，

C 為



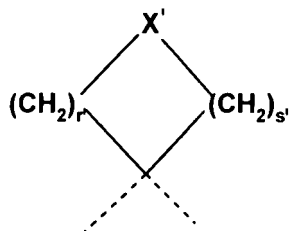
其中

- R_1 係選自氫、氟基、低碳烷基磺醯胺基、烷醯胺基、鹵素、低碳烷基、三氟甲基、低碳烷氧基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及 NO_2 ，
- R'_1 、 R_2 及 R'_2 係獨立地選自氫、鹵素、三氟甲基、芳氧基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及 NO_2 ，或
- C 亦可為經取代或未經取代之雙環芳基或雜芳基，
- D 係選自氫、鹵素、羥基、氟基、烷醯胺基、羧基、胺甲醯基、 $-\text{O}-\text{L}_2-\text{E}$ 、 $-\text{S}-\text{L}_2-\text{E}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_2-\text{E}$ 、 $-\text{L}_2-\text{E}''$ 及 $-\text{NR}_6-\text{L}_2-\text{E}'$ ，
- L_2 為 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CR}_5\text{R}'_5)_p-(\text{CH}_2)_m-$ ，
- E 為烷基、醯基、烷氧羰基、膦酸、膦酸酯基、環烷氧羰基、芳氧羰基、雜環氧基羰基、羧基、胺甲醯基、磺醯基、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、胺磺醯基、磺醯基胺甲醯基、磺醯氧基、磺醯胺基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$ 、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基，且當 $n'+m'+p'$ 等於 0 時，E 不為磺醯氧基或磺醯胺基，
- E' 為烷基、醯基、烷氧羰基、環烷氧羰基、芳氧羰

基、雜環氧基羰基、羧基、胺甲醯基、磺醯基胺甲醯基、磺醯基、 $-\text{SO}_2\text{-OH}$ 、胺磺醯基、磺醯胺基、膦酸、膦酸酯基、磺醯氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R-PRO}$ 、經取代或未取代之芳基、經取代或未取代之雜環基或經取代或未取代之雜芳基，且當 $n'+m'+p'$ 等於 0 時， E' 不為胺磺醯基、磺醯胺基、膦酸、膦酸酯基或磺醯氧基，

$-E''$ 為烷基、醯基、烷氧羰基、膦酸、膦酸酯基、環烷氧羰基、芳氧羰基、雜環氧基羰基、羧基、胺甲醯基、磺醯基、胺磺醯基、磺醯氧基、磺醯胺基、 $-\text{SO}_2\text{-OH}$ 、磺醯基胺甲醯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R-PRO}$ 、經取代或未取代之芳基、經取代或未取代之雜環基或經取代或未取代之雜芳基，

- m' 、 n' 及 p' 彼此獨立地為整數 0 至 4，
- $n' + m' + p'$ 介於 0 與 12 之間，
- R_5 及 $R_{5'}$ 彼此獨立地為氫、鹵素、羥基、低碳烷氧基或低碳烷基，或 R_5 與 $R_{5'}$ 結合在一起形成下式之螺殘基



其中

- $-X'$ 為 NR_x 、 O 、 S 或 $\text{CR}_x\text{R}_{x''}$ ，
- r' 及 s' 彼此獨立地為 0 或整數 1 至 3，

-R_x為氫或低碳烷基，

-R_{x'}為氫、鹵素、羥基、烷氧基或低碳烷基，

-R_{x''}為氫或低碳烷基；或

其立體異構體、對映異構體或互變異構體，其醫藥學上可接受之鹽，或其前藥。

除非另有說明，否則上式所提供之化合物意欲包括其醫藥學上可接受之鹽、前藥、酯、立體異構體、結晶形式或多晶型。

在另一實施例中，以上列舉之化合物呈其相應鉀鹽、鈉鹽、鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽或硫酸鹽形式。可例如藉由WO 2007126957及WO 2009/040410中描述之方法製備本發明之DGAT1抑制劑及其鹽。

在另一實施例中，DGAT1抑制劑為選自以下之化合物：

(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、

(3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(3-氯苯基胺基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基胺基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-

2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸、

[3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

(3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-丙基)-膦酸、

[3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

3-{4-[6-(5-甲氧基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-3,5-二甲基苯基}-丙酸及

3-(3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸、

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，DGAT1抑制劑為選自以下之化合物：

(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基胺基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸及

[3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-

2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，DGAT1抑制劑為反-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-2-基]-苯基}-環己基)-乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，DGAT1抑制劑為反-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-2-基]-苯基}-環己基)-乙酸或其鈉鹽。

包含DGAT1抑制劑之醫藥組合物之用途

本發明亦提供包含如上文所定義之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物的用途。

該醫藥組合物包含治療有效量之DGAT1抑制劑。各劑量單位可含有日劑量或可含有日劑量之一部分，諸如劑量之三分之一。

特定言之，以上組合物係指包含0.1至1000 mg DGAT1抑制劑，較佳0.1至300 mg DGAT1抑制劑，更佳1至100 mg DGAT1抑制劑之組合物。

在一實施例中，以5-40 mg、10-40 mg或20-40 mg之劑量使用DGAT1抑制劑。在另一實施例中，以5、10、15、20、25、30或40 mg之劑量使用DGAT1抑制劑。在一較佳實施例中，以5、10或20 mg之劑量使用DGAT1抑制劑。

應理解，本文中所述之劑量係指DGAT1抑制劑本身。當使用DGAT1抑制劑之醫藥學上可接受之鹽時，將需要相應地調整所用劑量。

組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑，例如稀釋劑或

載劑。該醫藥學上可接受之賦形劑可選自由以下組成之群：填充劑，例如糖及/或糖醇，例如乳糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麥芽糊精等；界面活性劑，例如月桂基硫酸鈉、Brij 96或Tween 80；崩解劑，例如羥基乙酸澱粉鈉、玉米澱粉或其衍生物；黏合劑，例如聚維酮、交聯聚維酮、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素；潤滑劑，例如硬脂酸或其鹽；流動性增強劑，例如二氧化矽；甜味劑，例如阿斯巴甜糖(aspartame)；及/或著色劑，例如b-胡蘿蔔素。

適用於本發明之組合物可包含a) 0.1至1000 mg DGAT1抑制劑及選自以下之群的視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑：約0.1至約10 g填充劑、約0.05至約3.0 g界面活性劑、約0.05至約2.0 g(較佳)崩解劑、約0.02至約2.0 g黏合劑、約0.001至約1.0 g潤滑劑、約0.1至約5.0 g流動性增強劑、約0.01至約4.0 g甜味劑及約0.001至約0.5 g著色劑。DGAT1抑制劑為任一種以上列舉之較佳化合物。

在另一實施例中，組合物可包含a) 0.1至1000 mg DGAT1抑制劑及選自以下之群的視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑：約0.05至約10 g填充劑、約0.05至約3.0 g界面活性劑、約0.05至約2.0 g崩解劑、約0.005至約2.0 g黏合劑、約0.001至約1.0 g潤滑劑、約0.005至約5.0 g流動性增強劑、約0.01至約4.0 g甜味劑及約0.001至約0.5 g著色劑。DGAT1抑制劑為任一種以上列舉之較佳化合物。

口服劑型為適用於本發明之較佳組合物且此等口服劑型為用於該種投藥之已知醫藥形式，例如錠劑、膠囊、藥棒

(bar)、藥囊、顆粒、糖漿及水性或油性懸浮液。藥劑學技術中已知醫藥學上可接受之賦形劑(稀釋劑及載劑)。錠劑可由活性化合物與以下物質之混合物形成：填充劑，例如磷酸鈣；崩解劑，例如玉米澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；黏合劑，例如微晶纖維素或聚乙烯吡咯啉酮；及此項技術中已知允許藉由已知方法對混合物製錠之其他視情況選用之成份。類似地，可藉由已知方法製備含有添加或未添加賦形劑之活性化合物的膠囊，例如硬明膠膠囊或軟明膠膠囊。可使用已知方法調配膠囊之內含物以提供活性化合物之持續釋放。舉例而言，錠劑及膠囊宜各含有上述量之DGAT1抑制劑。

其他用於經口投藥之劑型包括例如含有於存在無毒懸浮劑(諸如羧甲基纖維素鈉)之水性介質中之活性化合物的水性懸浮液，及含有於適合植物油(例如花生油)中之活性化合物的油性懸浮液。活性化合物可調配為含有或不含其他賦形劑之顆粒。顆粒可由患者直接攝取或其可在攝取前添加至適合液體載劑(例如水)中。顆粒可含有崩解劑(例如由酸及碳酸鹽或碳酸氫鹽形成之起泡劑對(effervescent pair))以促進在液體介質中分散。

在本發明之組合物中，活性化合物可在需要時與其他相容性藥理學活性成份締合。視情況選用之維生素補充劑可與本發明之化合物一起投與。

在用餐期間或在用餐前或用餐後1-2小時投與化合物或組合物。在一實施例中，在用餐前(較佳在早餐前)1-2小時

投與本發明之化合物。在另一實施例中，每天一次投與本發明之化合物，較佳在用餐前1-2小時。

以上化合物僅說明可用於本發明組合物中之DGAT1抑制劑。因為此化合物清單不欲為詳盡的，所以本發明之方法可使用任何DGAT1抑制劑且不限於化合物之任何特定結構類別。

本發明之組合物可與亦可適用於治療、預防或控制包含該等組合物之化合物所適用之肥胖症、糖尿病、與肥胖症相關之糖尿病及糖尿相關病症的其他藥物組合使用。

該等其他藥物可藉由某一途徑且以因此通常所用之量與本發明之組合物同時或依序投與。當本發明之組合物與一或多種其他藥物同時使用時，呈含有該等其他藥物及本發明之組合物的單位劑型之醫藥組合物為較佳。然而，組合療法亦包括按不同重疊時程投與本發明之組合物及一或多種其他藥物之療法。亦可預期當與一或多種其他活性成份組合使用時，本發明之組合物及其他活性成份可以比單獨使用每一者時低的劑量使用。因此，除本發明之化合物外，本發明之醫藥組合物亦包括含有一或多種其他活性成份之組合物。

詳言之，組合搭配物可選自WO 2007/126957及WO 2009/040410中描述之組合搭配物。因此，其他活性成份可選自包含選自抗糖尿病劑、降血脂劑、抗肥胖劑及抗高血壓劑或過氧化體增殖物活化受體 (peroxisome proliferator-activator receptor) 促效劑之化合物的醫藥組合

物。

應理解，術語化合物「之投與」及/或「投與」化合物意謂向需要治療之個體提供本發明之化合物或本發明之化合物之前藥。用以實踐本發明治療方法之本發明組合物之投與係藉由向需要該治療或預防之個體投與含治療有效量之化合物的組合物來執行。經由使用熟知風險因素來確定對進行根據本發明之方法之預防性投藥的需要。在最終分析中，由負責本案之醫師來確定個別化合物之有效量，但其視諸如所治療之確切疾病、患者所患疾病及其他疾病或病狀之嚴重程度、所選投藥途徑、患者可能同時需要之其他藥物及治療以及醫師判斷中之其他因素的因素而定。

如本文中所使用之術語「治療有效量」意謂會在研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探討之組織、系統、個體或人類中引發生物學或醫學反應(包括減輕所治療病症之症狀)的組合物中活性化合物之用量。

如本文中所使用之術語「預防有效量」意謂會在研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探討之組織、系統、個體或人類中引發生物學或醫學反應從而預防具有發展病症之風險之個體的乳糜微粒血症症候群或家族性乳糜微粒血症症候群發作之組合物中活性化合物之用量。

當然，組合物之活性成份之預防性或治療性劑量的量值將隨所治療病狀之嚴重程度及組合物中之特定化合物及其投藥途徑而變化。其亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變化。

一般而言，以單次給藥或分次給藥形式，DGAT1抑制劑之日劑量範圍在每公斤個體體重約0.0001 mg至約100 mg，較佳約0.001 mg至約50 mg之範圍內。在一實施例中，以單次給藥或分次給藥形式，DGAT1抑制劑之日劑量範圍為每公斤個體體重約0.01 mg至約40 mg，較佳為約0.01 mg至約20 mg。另一方面，在一些情況下可能需要使用此等限度以外的劑量。

在使用口服組合物情況下，組合物中各化合物之適合劑量範圍為例如每天約0.001 mg/kg至約100 mg/kg，較佳為每天約0.01 mg至約2000 mg。對於經口投藥，較佳根據症狀調整劑量，以含有0.01 mg至2,000 mg，例如0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850、1,000及2,000毫克各活性成份之錠劑形式向所治療之個體提供組合物。可調整此給藥方案以提供最佳治療反應。舉例而言，可在若干天或若干週(1、2、3、4週或4週以上)期間每天一次投與DGAT1抑制劑。在另一實施例中，每天一次或若干次(例如1次、2次、3次)投與DGAT1抑制劑。

評估DGAT1抑制劑之活性的方法

可例如藉由以下方法或WO 2007/126957中描述之方法評估本發明之化合物作為DGAT1抑制劑之活性。

實例1：在重度高三酸甘油酯血症模型中化合物1對血漿三酸甘油酯之作用

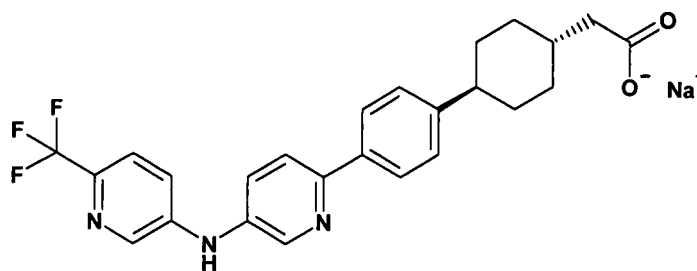
實例1證明已表明DGAT1抑制劑降低重度高三酸甘油酯血症動物(STZ大鼠)之餐後三酸甘油酯含量。

如下文描述，表明在重度高三酸甘油酯血症模型中化合物1有效減緩血漿三酸甘油酯之增加。

材料及方法

研究12週齡之雄性史泊格多利(Sprague Dawley, SD)大鼠。自Sigma(St. Louis, MO)購得奧利司他(Orlistat, O4139-100MG)及鏈佐黴素(Streptozotocin, S0130-1G)。

化合物1，反-4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]苯基]環己烷乙酸鈉鹽之化學結構展示如下：



根據WO 2007126957中描述之方法合成化合物1。

化合物製備

使化合物懸浮於媒劑(含有0.1% Tween-80之0.5%甲基纖維素)中以使化合物1與奧利司他(Sigma, St. Louis, MO)兩者皆達成4 ml/kg之劑量體積及10 mpk之劑量濃度。

研究前動物準備

食用60%高脂肪膳食2週，用40 mpk劑量之鏈佐黴素處理動物(以含10 mM檸檬酸鈉之生理鹽水(pH=4.5)靜脈內(iv)給與STZ)。9天後，基於6小時空腹TG濃度將動物分為三個實驗組(媒劑、10 mpk化合物1或10 mpk奧利司他)

(n=10隻/組)。研究當天早晨(動物分配入實驗組中後14天)，使動物空腹6小時，接著在1100小時時開始研究，藉由將尾部切口放入裝填有乙二胺四乙酸之試管(Sarstedt, Nümbrecht, Germany)中來收集基線血液。

藥物投與及血液收集

在即將投與化合物前收集基線血樣(80 µl)。在1100小時時開始給大鼠以管飼法經口餵食藥物或媒劑(4 ml/kg)。30分鐘後，給所有大鼠以管飼法經口餵食10 ml/kg英脫利匹特(Intralipid)，表示t=0小時。投與英脫利匹特後2小時及4小時，獲取尾部切口血樣以評估血漿TG。

血樣處理及分析

在收集後使血樣保持於冰上不超過30分鐘，接著進行離心(10分鐘，4°C，1000 g)且將所得血漿等分以用於血漿TG分析。

計算

使用梯形法則，以自基線之變化百分比(% TG)及0-4小時內之基線上面積(AABtg0-4h)，基於絕對值比較血漿TG(三酸甘油酯)(針對甘油進行校正)。自基線之變化百分比計算如下：

自基線之變化%=(2小時或4小時時之[TG])-(基線[TG])×
100倍基線[TG]

統計分析

資料報導為平均值±SEM。當進行任何非時間依賴性比較(體重、研究前血漿TG、AABtg0-4h)時，單因子ANOVA

(變異數分析)評估組間差異。為評估英脫利匹特大丸劑在媒劑組中引起血漿TG顯著增加，重複量測(RM)單因子ANOVA與塔氏事後檢驗(Tukey's posthoc test)一起使用，該塔氏事後檢驗用以比較2小時及4小時時之血漿參數平均值與處理前之濃度。使用RM雙因子ANOVA評估血漿參數(TG及% TG)之隨時間處理相互作用之顯著性，接著進行布氏t檢驗(Bonferroni's t-test)以比較組間差異。使用用於離群值之古氏檢驗(Grubb's Test)測定離群值。顯著性設定為 $P \leq 0.05$ 。

結果

以管飼法經口餵食10 ml/kg英脫利匹特會引起顯著血漿TG激增(圖2)，使得在媒劑組中，2小時及4小時時之血漿TG濃度高於給藥前之值($P \leq 0.001$)。2小時時，與媒劑組及奧利司他組相比，化合物1組中之血漿TG顯著較低($P \leq 0.001$ ，在圖2中由星號表示)。4小時時，經化合物1處理之組與經媒劑處理之組之間血漿TG相同，而經奧利司他處理之動物的血漿TG低於其他2個組($P \leq 0.001$)。

處理	給藥前之 TG (mg/dL)	2小時時之血漿 TG (mg/dL)	4小時時之血漿 TG (mg/dL)
媒劑	339.2 ± 42.8	966.2 ± 74.9	531.3 ± 108.6
化合物1	346.1 ± 49.6	494.5 ± 54.2	461.5 ± 52.5
奧利司他	288.4 ± 27.4	891.8 ± 97.8	236.3 ± 37.9

實例2-使三酸甘油酯清除障礙模型中血漿三酸甘油酯之增加減緩

實例2證明DGAT1抑制劑降低LPL失活之動物(Triton大

鼠)中乳糜微粒之形成速率。

材料及方法

研究9週齡及10週齡之雄性史泊格多利大鼠且在研究前夜空腹隔夜。經化合物處理之組以4 mL/kg接受投於含有0.1% Tween-80之0.5%甲基纖維素中之10 mg/kg化合物1懸浮液。以體積匹配方式給與經媒劑處理之組含有0.1% Tween-80之0.5%甲基纖維素。在各研究開始前一天以單一批次配置媒劑及化合物。以4 mL/kg投與呈於含有0.1% Tween-80之0.5%甲基纖維素中之懸浮液形式的奧利司他。使用英脫利匹特作為高脂肪膳食。使Triton WR-1339(10%重量:重量)溶解於生理鹽水中且以1 mL/kg之體積以100 mg/kg投與(靜脈內)。

藉由在即將投與化合物前(在0830與0900小時之間)將尾部切口放入裝填有乙二胺四乙酸之試管(Sarstedt, Nümbrecht, Germany)中來收集基線血樣。在0830小時時開始給大鼠以管飼法餵食藥物或媒劑(4 mL/kg)。30分鐘後，給所有大鼠以管飼法餵食10 ml/kg英脫利匹特，表示 $t=-30$ 分鐘。又，30分鐘後，表示時間=0分鐘，經由尾靜脈給與所有大鼠含Triton WR-1339(100 mg/kg及1 mL/kg)之生理鹽水。在-30分鐘(即將給與英脫利匹特/水前)、-15分鐘、0分鐘(即將投與Triton WR-1339前)以及投與Triton WR-1339後30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘及240分鐘時獲取血樣。在收集後使血樣保持於冰上不超過30分鐘，接著進行離心。離心(10分鐘，4°C，1000×g)後，將血漿等分以用

於血漿TG分析。

統計分析

資料報導為平均值±SEM。使用重複量測雙因子ANOVA評估血漿TG之隨時間處理相互作用之顯著性，接著進行塔氏事後檢驗以比較組間差異。顯著性設定為 $P < 0.05$ 且在圖3中以星號表示。

結果

投與英脫利匹特大丸劑後，在投與Triton WR-1339後90分鐘且120分鐘時，與媒劑及奧利司他處理相比，化合物1處理引起血漿TG顯著降低($P \leq 0.05$ ，圖3)。

處理	投與 Triton 前之 TG(mg/dL)	90分鐘時之血漿 TG(mg/dL)	120分鐘時之血漿 TG(mg/dL)
媒劑	66.0 ± 9.4	1053 ± 377.8	1180 ± 339.0
化合物1	35.6 ± 5.6	290.2 ± 89.7	479.3 ± 123.4
奧利司他	114.5 ± 13.0	747.3 ± 203.7	984.9 ± 251.7

此等資料表明化合物1抑制由高脂肪膳食引起之三酸甘油酯之吸收率。

實例3：包含DGAT1抑制劑之錠劑。

以下為適用於本發明之代表性醫藥劑型之實例：

包含DGAT1抑制劑之無包衣錠劑(5 mg活性成份，基於化合物1之游離酸)

成份	毫克/錠劑
反-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-2-基]-苯基}-環己基)-乙酸鈉鹽	5.26
微晶纖維素	86.24

交聯聚維酮	7.0
膠態二氧化矽	0.5
硬脂酸鎂	1.0
總重量	100 mg

包含DGAT1抑制劑之無包衣錠劑(基於10 mg活性成份，基於化合物1之游離酸)

成份	毫克/錠劑
反-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-2-基]-苯基}-環己基)-乙酸鈉鹽	10.51
微晶纖維素	172.49
交聯聚維酮	14.0
膠態二氧化矽	1.0
硬脂酸鎂	2.0
總重量	200 mg

製備方法

在低剪切混合器中混合反-(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-吡啶-2-基]-苯基}-環己基)-乙酸鈉鹽以及微晶纖維素(部分)及交聯聚維酮(粒內)。使經混合之內含物以及剩餘微晶纖維素通過配備有適合篩網之振動研磨機。在低剪切混合器中混合經篩選之內含物適合時間量。混合經由適合篩網篩選之膠態二氧化矽與來自先前步驟之摻合物且混合內含物適合時間量。向預摻合物中添加經適合篩號篩選之硬脂酸鎂且混合適合時間量。在進料速率、輥壓速率及輥壓力之最佳參數下使經潤滑之粒內預摻合物通過用於

密化之輓壓系統。收集來自該過程之摻合物帶且使其通過配備有適合篩網之振動研磨機以得到所需經研磨之物質。接著混合經研磨之物質與粒外預篩選交聯聚維酮且在低剪切混合器中混合適合時間量。向混合物中添加經預篩選之硬脂酸鎂且混合適合時間量。接著壓縮最終摻合物至所需錠劑重量以獲得最佳厚度、硬度及崩解時間。

實例 4：

對 12 名乳糜微粒血症患者 (6 名患者罹患 FCS 且 6 名患者罹患 V 型) 執行開放標籤、多種劑量、平行組臨床研究以評估化合物 1 之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學。

材料及方法

使用以下方法測定乳糜微粒血症患者 (FCS 與 V 型) 中化合物 1 之多種劑量之安全性及耐受性，以及研究人群中口服化合物 1 對空腹及餐後血漿三酸甘油酯之作用。

臨床研究為用於評估乳糜微粒血症患者 (FCS 與 V 型) 中持續 21 天每天一次投與化合物之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學的開放標籤、門診平行組基團。招募各表現型之 6 名患者且持續 21 天每天用 20 mg 化合物 1 處理。在多達 90 天之篩選期後，合格患者經歷 7 天基線期、21 天處理期、最後一天處理後之 14 天隨訪期及研究完成評估。

V 型患者之招募標準為大於或等於 1000 mg/dL 空腹三酸甘油酯 (TG) 之篩選基線及經證明之異種接合子脂蛋白脂肪酶缺乏病史。家族性乳糜微粒血症症候群 (FCS) 患者之招募標準為大於或等於 1000 mg/dL 空腹三酸甘油酯之篩選基

線及經證明之同種接合子脂蛋白脂肪酶缺乏病史。

在篩選訪問時檢查患者且若發現滿足招募標準，則參與研究。此時，如此人群之護理標準，其得到在研究時段期間堅持極低脂肪膳食(<15公克/天)之指示。亦向患者提供用於在基線評估前3天(第-4天、第-3天及第-2天)食用之3天量的標準化極低脂肪餐。

空腹隔夜後，患者在第-1天清晨到達研究點進行餐食耐量測試(MTT)以評估基線餐後三酸甘油酯(TG)反應。MTT為約700 kcal之液體餐食，含13%脂肪、65%碳水化合物及22%蛋白質。在MTT前及9小時內之每小時時間點時，獲取血樣以用於三酸甘油酯及其他代謝性量測。在完成此評估後解散患者且在第二天早晨(第1天)返回研究點以在用餐後約24小時，在投與第一劑量之研究藥物(化合物1錠劑)前進行血液收集。

第1天早晨，患者在臨床點接受第一劑量之化合物1。向患者提供用於剩餘21天處理期之藥物供應，指示患者持續21天每天一次在早餐前約1小時經口服用藥物。亦指示患者繼續堅持極低脂肪膳食。接著患者解散回家。

在處理期期間，患者每週一次向研究點報到以進行安全性及藥物動力學評估、藥物管理及檢查餐食計劃及食物日誌。此外，在臨床訪問期間研究點工作人員至少一次打電話給患者以檢查患者健康及監測藥物投藥順應性及低脂肪餐指示。

再次給與患者第18天、第19天及第20天食用之預先製備

之極低脂肪餐。空腹隔夜後，患者在第21天清晨返回研究點以食用第二份測試餐食(MTT)且頻繁收集血樣以評估餐後TG反應。MTT及相關第21天評估後，患者解散回家。其在第22天早晨返回以獲取三酸甘油酯之24小時血樣。

結果

在接受持續3週每天20 mg之處理的所有12名患者中，化合物1處理安全且良好耐受。

在用化合物1處理3週後，兩組患者之三酸甘油酯含量皆降低。

表1：FCS患者中化合物1對三酸甘油酯之作用

I型患者之參數(n=6)	平均基線	自基線之平均 Δ
空腹TG	1968.0 mg/dL	-38.4%
餐後峰值TG	1913.1 mg/dL	-36.4%
餐後TG AUC ₀₋₉	15044.5 mg×h/dL	-35.4%

mg×h/dL=毫克小時/分升

FCS患者之空腹三酸甘油酯降低38.4%(圖4及表1)。此外，此等患者之餐後三酸甘油酯降低類似量值。因此，三酸甘油酯含量降低約40%至接近胰臟炎風險增加之臨限值(約1000 mg/dL)。

表2：V型患者中化合物1對三酸甘油酯之作用

V型患者之參數(n=6)	平均基線	自基線之平均 Δ
空腹TG	745.8 mg/dL	-23.6%
餐後峰值TG	835.2 mg/dL	-25.8%
餐後TG AUC ₀₋₉	6873.0 mg×h/dL	-27.3%

mg×h/dL=毫克小時/分升

三酸甘油酯含量降低且良好地保持低於胰臟炎風險增加之臨限值(約1000 mg/dL)。因此，V型患者之空腹三酸甘油酯降低23.6%(圖5及表2)。此外，此等患者之餐後三酸甘油酯降低類似量值。

【圖式簡單說明】

圖1描繪高三酸甘油酯血症及乳糜微粒血症之分類；

圖2展示在重度高三酸甘油酯血症模型中DGAT1抑制劑對血漿三酸甘油酯之作用；

圖3展示在三酸甘油酯清除障礙模型中DGAT1抑制劑對血漿三酸甘油酯之作用；

圖4展示在FCS患者中化合物1對三酸甘油酯之作用；及

圖5展示在V型患者中化合物1對三酸甘油酯之作用。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100110831

C07D401/12 (2006.01)

※申請日： 100. 3. 29

※IPC 分類：A61K 31/444 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P3/06 (2006.01)

新穎用途

NEW USES

二、中文發明摘要：

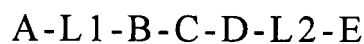
本發明係關於DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。本發明進一步係關於包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物的用途，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to the use of a DGAT1 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the prevention, delay of progression or treatment of a disease or condition which is selected from chylomicronemia syndrome, familial chylomicronemia syndrome and Type V hyperlipoproteinemia. The present invention further relates to the use of a pharmaceutical composition comprising a DGAT1 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the prevention, delay of progression or treatment of a disease or condition which is selected from chylomicronemia syndrome, familial chylomicronemia syndrome and Type V hyperlipoproteinemia.

七、申請專利範圍：

1. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯；其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。
2. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之餐後三酸甘油酯含量。
3. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎。
4. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其係用於預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。
5. 如請求項1至4中任一項使用之DGAT1抑制劑，其中該DGAT1抑制劑為具有以下結構之化合物



其中

A為經取代或未經取代之烷基、環烷基、芳基或雜環

基，

L1係選自由以下組成之群：

胺基 -NH-，

式 -N(CH₃)-、-CH₂-NH- 或 -CH₂-CH₂-NH- 之經取代之

胺基，

醯胺基 -C(O)-NH-，

磺醯胺基 -S(O)₂-NH-，或

脲基 -NHC(O)-NH-，

B為經取代或未經取代之單環、5或6員二價雜芳基，

C-D係選自由以下環狀結構：

C-D共同為經取代或未經取代之二價聯苯基團，

C為經取代或未經取代之二價苯基且D為單鍵，

C為經取代或未經取代之二價苯基且D為經取代或未經取代之二價非芳族單環，其係選自由飽和或不飽和二價環烷基或飽和或不飽和二價雜環烷基，

C-D共同為螺殘基，其中

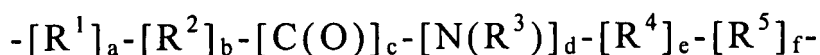
第一環狀組份為苯并稠合環狀組份，其中與該苯基部分稠合之環為5或6員環，視情況包含一或多個雜原子，該第一環狀組份經其苯基部分連接至部分B，及

第二環狀組份為連接至L2之環烷基或亞環烷基殘基，

L2係選自由以下組成之群：

單鍵，

具有以下結構之二價殘基：



其中

a 為 0 或 1，

b 為 0 或 1，

c 為 0 或 1，

d 為 0 或 1，

e 為 0 或 1，

f 為 0 或 1，

其限制條件為 $(a+b+c+d+e+f) > 0$ 且若 $d=1$ ，則 $c=1$ ，

R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 可相同或不同，其為經取代或未經取代之二價烷基、環烷基、烯基、炔基、伸烷基、芳基或雜環基殘基，

R^3 為 H 或烴基，

或 R^3 及 R^4 與其所連接之氮原子共同形成 5 或 6 員雜環烷基，

其限制條件為若 $c=1$ 且 $d=e=f=0$ 且羰基碳原子連接至部分 E，則 R^1 與 R^2 兩者皆不為烷基，

經由雙鍵鍵聯至部分 D 之亞烷基，及

E 係選自由以下組成之群：

磺酸基及其衍生物，

羧基及其衍生物，其中該羧基碳原子連接至 L2，

膦酸基及其衍生物，

α -酮羧烷基，

羧烷基，其中鍵結至該羧基之碳原子進一步經一個或兩個三氟甲基取代，

於環中具有至少兩個雜原子及至少一個碳原子之經取代或未經取代之5員雜環基殘基，其中

該環之至少一個碳原子鍵結至兩個雜原子；

該環之碳原子所鍵結的雜原子中之至少一者為環成員；

且該環之碳原子所鍵結的該等雜原子中之至少一者或該環之該等雜原子中之至少一者帶有氫原子；

其限制條件為

若該部分D為單鍵，則L2不為單鍵或二價烷基，

若該部分D為未經取代之二價苯基且E為羧酸或其衍生物，則L2不為單鍵，

若L2包含醯胺基，則E不為羧醯胺基，

若D為單鍵且L2為-N(CH₃)-C(O)-基團，其中羰基碳原子連接至該部分E，則E不為-COOH基團，

若該部分E為吡啶基-1,2,4-三唑基，則L2不為二價N-甲基哌啶基，

當C為經取代或未經取代之二價苯基且D為單鍵時，L2不為-C(O)-[R⁴]_e-[R⁵]_f，

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

6. 如請求項1至4中任一項使用之DGAT1抑制劑，其中該DGAT1抑制劑為選自以下之化合物：

反-4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]苯基]環己烷乙酸、

(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-

2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、

(3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(3-氯苯基胺基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基胺基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸、

3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、

3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸、

[3-(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

(3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-丙基)-膦酸、

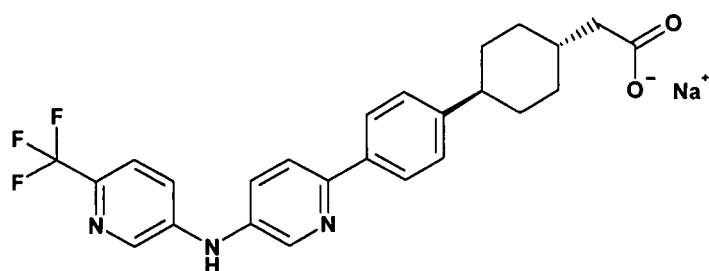
[3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、

3-{4-[6-(5-甲氧基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-3,5-二甲基苯基}-丙酸及

3-(3,5-二氯-4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸、

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項 1 至 4 中任一項使用之 DGAT1 抑制劑，其中該 DGAT1 抑制劑為反-4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]苯基]環己烷乙酸或其醫藥學上可接受之鹽。
8. 如請求項 1 至 4 中任一項使用之 DGAT1 抑制劑，其中該 DGAT1 抑制劑為反-4-[4-[5-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基]-2-吡啶基]苯基]環己烷乙酸鈉鹽：



9. 如請求項 1 至 4 中任一項使用之 DGAT1 抑制劑，其中該 DGAT1 抑制劑係以 5-40 mg 之劑量使用。
10. 一種包含 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的醫藥組合物，其係用於預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症。
11. 一種包含 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的醫藥組合物，其係用於降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及 V 型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之餐後三酸甘油酯含量。
12. 一種包含 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的醫藥組合物，其係用於預防罹患選自乳糜微粒血症症候

- 群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎。
13. 一種包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的醫藥組合物，其係用於預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。
 14. 如請求項10至13中任一項使用之包含DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的醫藥組合物，其中該DGAT1抑制劑如請求項5至9中任一項所定義。
 15. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用以預防疾病或病狀、延緩疾病或病狀之進程或治療疾病或病狀之藥劑，該疾病或病狀係選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症。
 16. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用以降低罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之疾病或病狀的患者之餐後三酸甘油酯含量的藥劑。
 17. 一種DGAT1抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用以預防罹患選自乳糜微粒血症症候群、家族性乳糜微粒血症症候群及V型高脂蛋白血症之

疾病或病狀的患者之胰臟炎、延緩該等患者之胰臟炎之進程或治療該等患者之胰臟炎的藥劑。

18. 一種 DGAT1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造用以預防症狀、延緩症狀之進程或治療症狀之藥劑，該症狀係選自復發性胰臟炎、皮膚中呈發疹性黃色瘤形式之三酸甘油酯沈積、肝脾腫大、眼底血管中之乳白色三酸甘油酯(脂血性視網膜)及輕度神經認知缺陷。
19. 如請求項 15 至 18 中任一項之用途，其中該個體為人類。
20. 如請求項 16 至 18 中任一項之用途，其中該 DGAT1 抑制劑如請求項 5 至 9 中任一項所定義。

八、圖式：

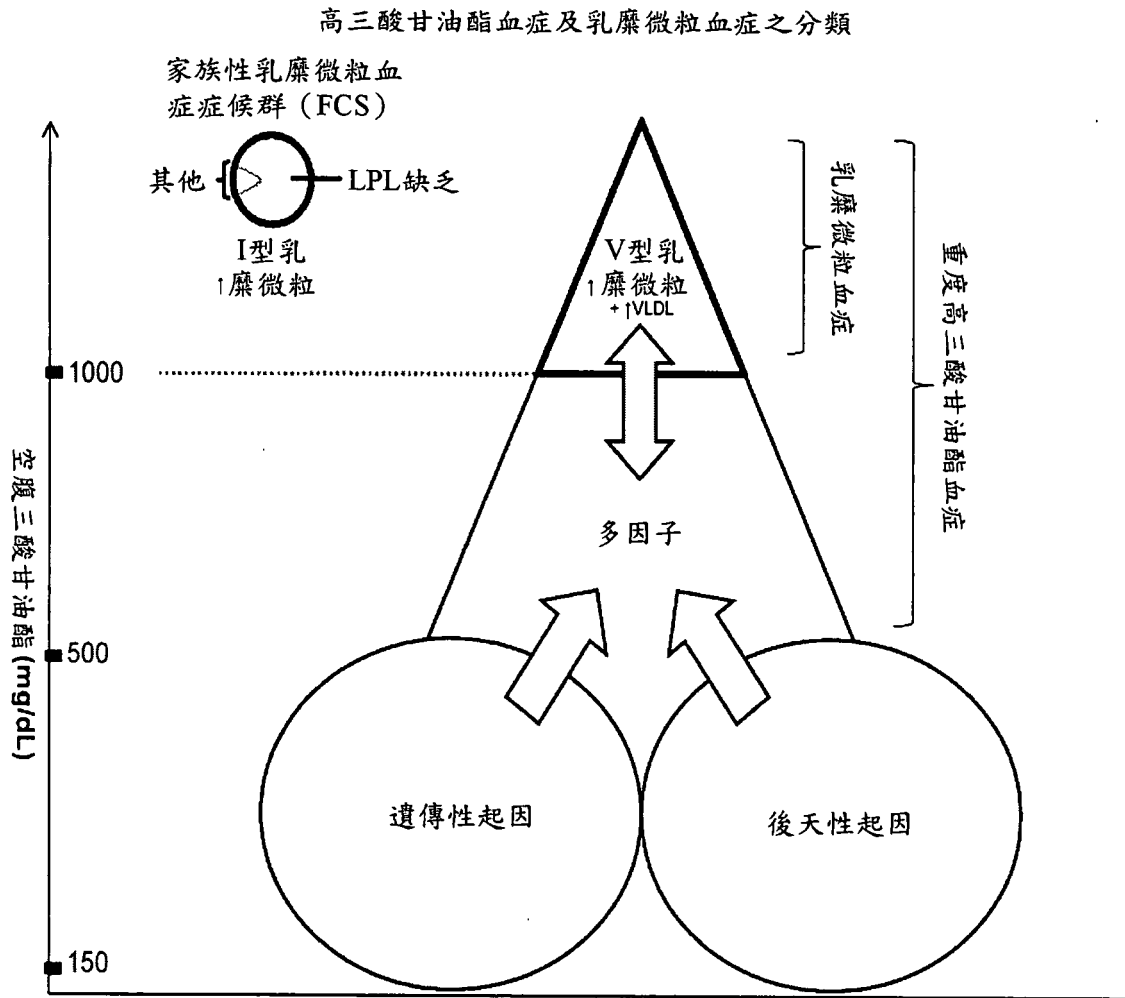


圖 1

HF-STZ大鼠中化合物1對英脫利匹特誘發之血漿TG激增之作用；

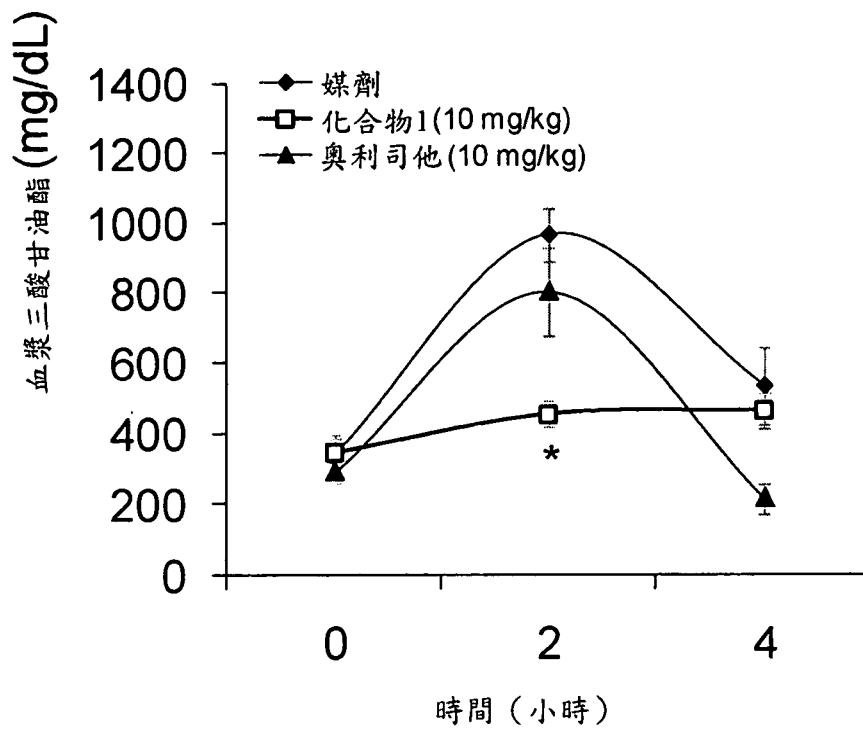


圖2

在三酸甘油酯清除障礙模型中DGAT1抑制劑對血漿三酸甘油酯之作用。

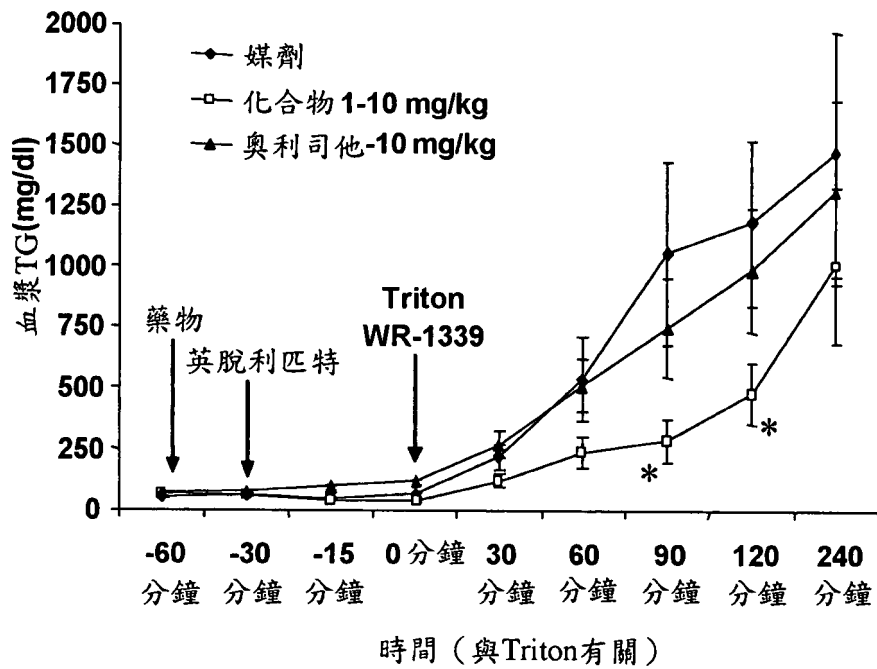


圖3

FCS患者中化合物1對三酸甘油酯之作用

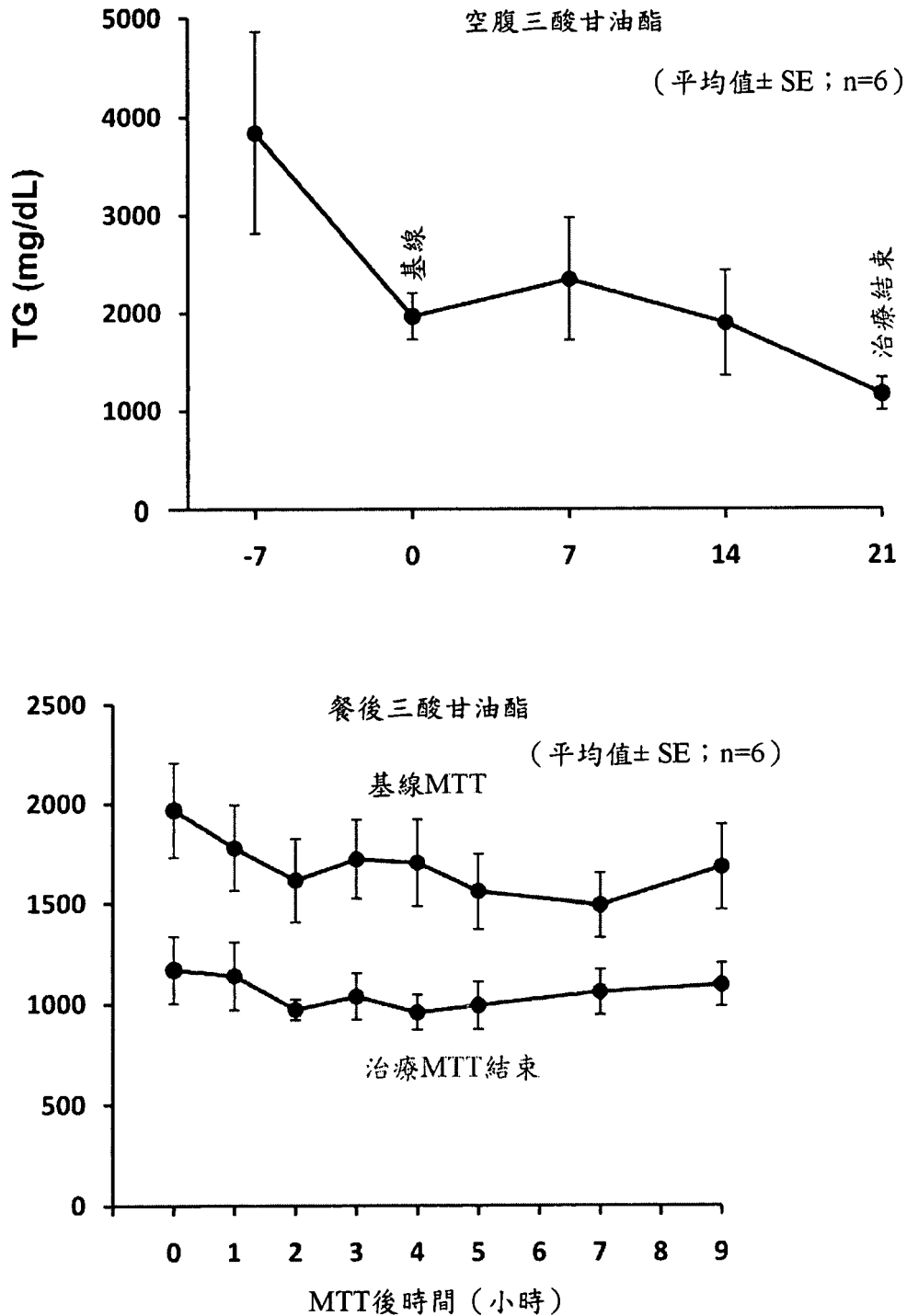


圖4

V型患者中化合物1對三酸甘油酯之作用

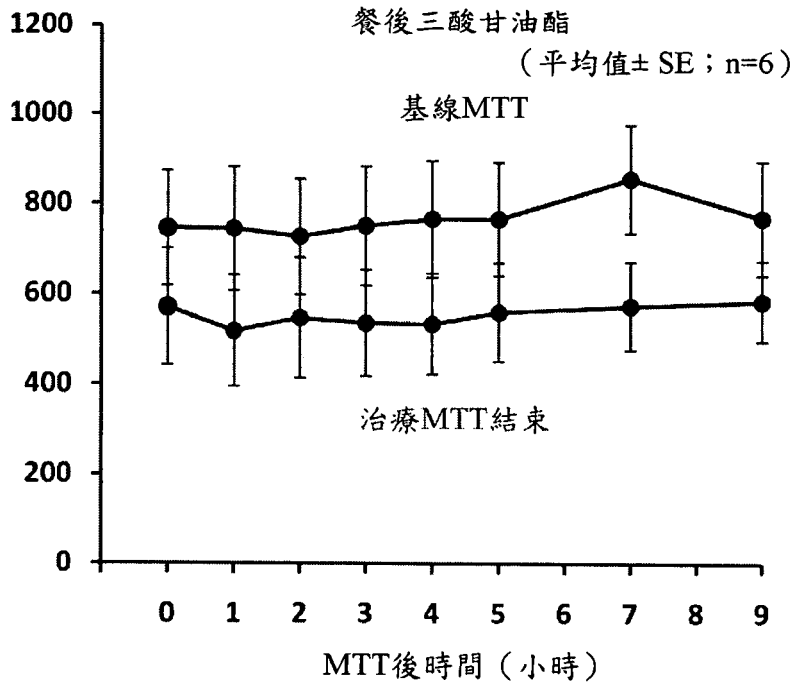
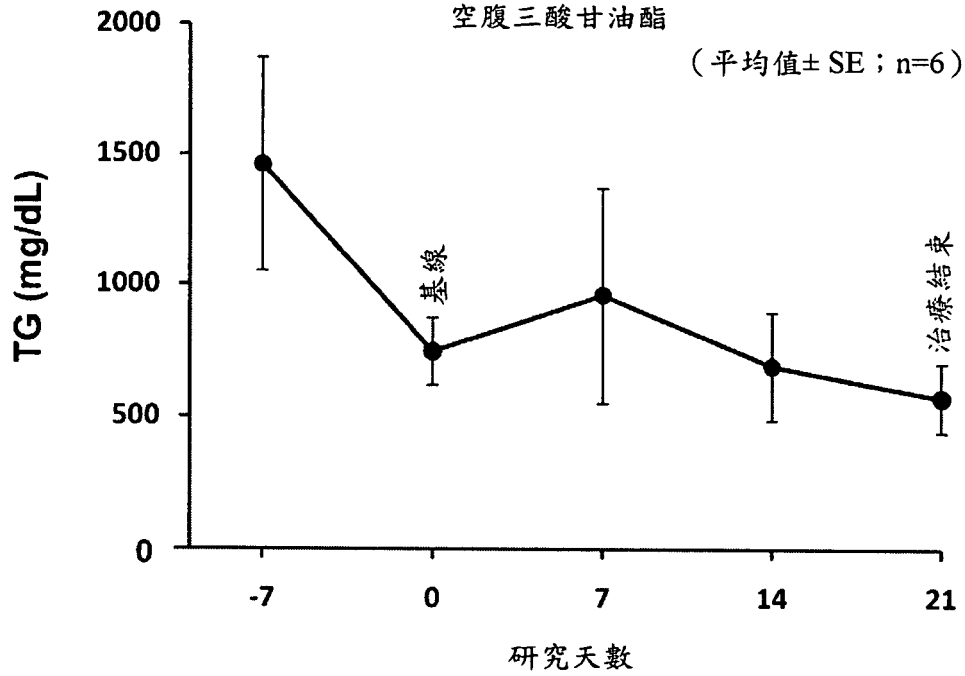


圖5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

