



(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 I488844 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：099117252

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D233/54 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/28

美國

61/181,736

2010/05/26

世界智慧財產權組織

PCT/US2010/036211

(71)申請人：埃克塞利希斯專利有限責任公司(美國) EXELIXIS PATENT COMPANY LLC (US)

美國

必治妥美雅史谷比公司(美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

美國

(72)發明人：布區 布萊特 B BUSCH, BRETT B. (US)；史蒂芬 威廉 C 二世 STEVENS, WILLIAM C., JR. (US)；奇克 艾倫 K KICK, ELLEN K. (US)；張海盈 ZHANG, HAIYING (CN)；布魯 凡卡塔艾 BOLLU, VENKATAIAH (IN)；馬丁 理查 MARTIN, RICHARD (CA)；摩漢 拉爵 MOHAN, RAJU (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/002563A1

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 87 頁

(54)名稱

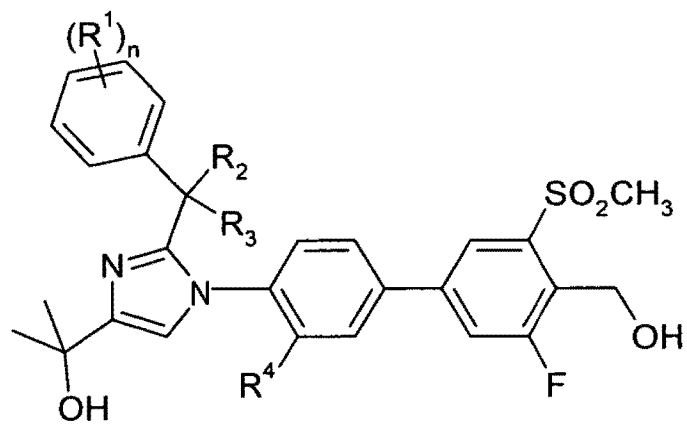
L X R 調節劑

LXR MODULATORS

(57)摘要

揭露了本發明化合物、其藥學上可接受的鹽類、異構物或前藥，其對於做為肝異受體(LXRs)活性的調節劑是有用的。揭露了包含該化合物及利用該化合物的方法的藥學組成物。

Compounds, pharmaceutically acceptable salts, isomers, or prodrugs thereof, of the invention are disclosed, which are useful as modulators of the activity of liver X receptors (LXR). Pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of using the compounds are also disclosed.



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99117252

C07D 233/54 (2006.01)

※申請日： 99.5.28

※IPC 分類： A61K 31/4164 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/28 (2006.01)

LXR 調節劑

A61P 2/10 (2006.01)

LXR MODULATORS

A61P 9/10 (2006.01)

二、中文發明摘要：

A61P 3/06 (2006.01)

揭露了本發明化合物、其藥學上可接受的鹽類、異構物或前藥，其對於做為肝異受體 (LXRs) 活性的調節劑是有用的。揭露了包含該化合物及利用該化合物的方法的藥學組成物。

三、英文發明摘要：

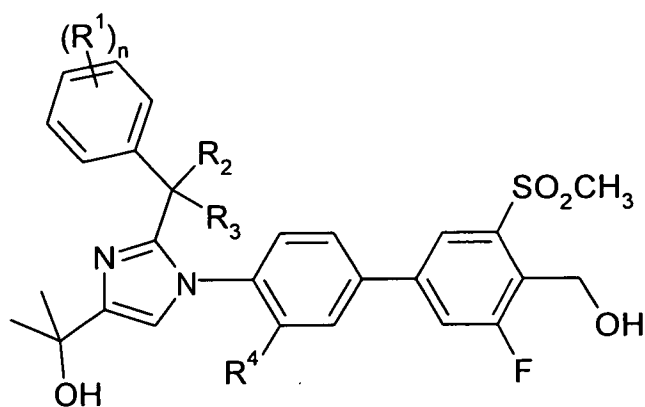
Compounds, pharmaceutically acceptable salts, isomers, or prodrugs thereof, of the invention are disclosed, which are useful as modulators of the activity of liver X receptors (LXR). Pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of using the compounds are also disclosed.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

此發明關於調節肝異受體 (liver X receptor, LXRs) 活性的化合物。本發明也提供了包含本發明化合物的藥學組成物以及使用那些組成物而用以調節肝異受體活性的方法。特別是，咪唑異構物以及衍生物被提供用以調節 LXR 的活性。

【先前技術】

核受體

核受體是結構上與功能性上相關之調節蛋白的總科超科，且該調節蛋白是例如類固醇、類視色素、維他命 D 以及甲狀腺激素的受體 (見，例如，Evans (1988) Science 240:889 895)。這些蛋白質與結合它們標靶基因之啟動子中的至順式作用元件結合，並對該受體的配位體做出反應而調節基因表現。

核受體可基於它們的 DNA 結合特性而分類 (見，例如，前述的 Evans 以及 Glass (1994) Endocr. Rev. 15:391 407)。例如，核受體的一種種類包括糖皮質素、雌激素、雄激素、黃體激素以及礦皮質素受體，其以同型二聚體而結合至以反向重覆序列組成的激素反應元件 (HREs) (見，例如，前述的 Glass)。第二種種類的受體，包括那些由視黃酸、甲狀腺激素、維他命 D3、脂肪酸/過氧化體增生劑 (即，過氧化體增生劑活化受體或 PPARs) 以及蛻皮激素活化的受體，與共同的伙伴，該類視色素 X 受體 (即，RXRs，也為已知的該 9 順式視黃酸受體；見，例如，Levin et al. (1992) Nature 355:359 361 以及 Heyman et al. (1992) Cell 68:397 406)，而以異型二聚體結合至 HREs。

在核受體之中間，RXRs 是獨特的，因為它們以同型二聚體而結合 DNA，且為許多額外核受體用以結合 DNA 所需的異型二聚體伙伴 (見，例如，Mangelsdorf et al. (1995) Cell 83:841 850)。後者的受體，稱為第 II 型核受體次家族，包括許多被建立或被暗指為基因表現的重要調節劑。

有 3 個 RXR 基因(見,例如,Man 凝膠 geldorf et al. (1992) Genes Dev. 6:329 344) 編碼 RXR α 、 β 以及 γ , 其全部能夠與任何的第 II 型受體形成二聚體,雖然在活體中似乎伙伴受體對於確切的 RXR 子型有偏好(見,例如,Chiba et al. (1997) Mol. Cell. Biol. 17:3013 3020)。在成人的肝臟中,RXR α 是三種 RXRs 中最大量的(見,例如,Man 凝膠 geldorf et al. (1992) Genes Dev. 6:329 344),這暗示其在受第 II 型核受體調節有關的肝功能中可能具有重要的角色。也見, Wan et al. (2000) Mol. Cell. Biol. 20:4436 4444。

LXR α 以及 LXR β

LXR α 主要發現於肝臟中,少量發現於腎臟、腸、脾臟以及腎上腺組織中(見,例如,Willy, et al. (1995) 基因 Dev. 9(9):1033 1045)。LXR β 普遍存在於哺乳類中,且發現於幾乎所有檢驗的組織中。LXRs 被特定自然發生的膽固醇氧化衍生物活化(見,例如,Lehmann, et al. (1997) J. Biol. Chem. 272(6):3137 3140)。LXR α 被羥膽固醇活化,並促進膽固醇的代謝(Peet et al. (1998) Cell 93:693 704)。因此,LXRs 似乎在例如膽固醇的代謝中扮演了角色(見,例如,Janowski, et al. (1996) Nature 383:728 731)。

核受體 LXR 在膽酸、膽固醇與三酸甘油酯代謝的調節控制中扮演了關鍵的角色的,以維持脂肪的體內平衡。LXRs 以及膽酸/氧化性膽固醇(oxysterol)調節的基因是用以發展降低血清膽固醇之藥物治療以及治療心血管與肝臟疾病的潛在標的。在 LXR 具有活性的化合物對於脂肪的體內平衡可具有深刻的作用,且可更有效地控制與 LXR 有關的疾病或失調。這通過與膽固醇體內平衡有關之多個基因的調節而實現,包括 Cyp7a1,細胞色素 p450 酵素家族的一員,以及膽酸合成中的速率限制步驟,以及 ABC 細胞膜上轉運子 ABCA1、ABCG1、ABCG5 以及 ABCG8。ABCA1 在膽固醇以及磷脂流出至脂肪

貧乏的脂蛋白（例如 ApoA-I）中是重要的，因此促成了血漿中 HDL 量的增加。此外，ABCG5 以及 ABCG8 似乎媒介了減少了的膽固醇的腸吸收，並幫助膽固醇從肝細胞流出至膽汁中。不幸的是，除了 LXR 促效劑之抗粥狀動脈硬化的作用之外，在細胞培養以及動物模型系統中的研究已證明 LXR 促效劑增加了血漿三酸甘油酯的量以及肝的脂質生成，並促使增加 VLDL 脂蛋白顆粒的產生。Schultz et al., Genes & Development 14:2831-2838 (2000)；Repa et al. Genes & Development 14:28119-2830 (2000)。最小化不想要脂肪作用的策略包括識別 LXR 選擇性的化合物，該 LXR 選擇性化合物也是部分促效劑。部分促效劑可顯現組織特異性的核受體活化作用或抑制作用，如同抗雌激素泰莫西芬（tamoxifen）所顯現的，其作用是做為乳房組織中雌激素訊息傳遞的拮抗劑以及子宮中的促效劑。LXR 異構體特異性的缺失的小鼠的特徵指出 LXR α 是肝臟中 LXR 活性的主要媒介者。然而，在巨噬細胞中，LXR β 單獨即足以媒介 LXR 配位體對標靶基因表現的作用。因此，具有有限 LXR α 活性的化合物應具有抗粥狀動脈硬化的活性，同時限制不想要的肝作用。

【發明內容】

因此，我們認定有調節 LXR 核受體活性之化合物、組成物與方法的需要，其以將所對於膽固醇代謝動脈粥狀化形成的所想要作用從增加血漿三酸甘油酯量與增加肝脂質生成分離出的方式而調節 LXR 核受體活性。雖然 LXR 的完全促效劑導致想要與不想要的作用，本發明描述了具有在該兩者之間有益分離的化合物，且該化合物在增加的逆向膽固醇運輸以及對血漿三酸甘油酯與 LDL-膽固醇的有害作用之間具有改善的醫療指數。

在一方面中，本發明包含化合物或個別的異構物或異構物的混合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其對於做為肝

異受體 (LXR_s) 活性的調節劑是有用的。

提供了用於組成物中的化合物以及用於調節核受體活性的方法。特別是，有用於調節該肝臟 X 受體、LXR_α 以及 LXR_β，且特別是 LXR_β 的本發明化合物。

在一方面中，本文中所提供的該化合物是 LXR 的促效劑。在另一方面中，本文中所提供的化合物是 LXR 的拮抗劑。在特定的方面中，展現低功效的促效劑是拮抗劑。

本發明的另一方面是針對治療、抑制或改善疾病或失調症狀的方法，該疾病或失調被 LXR 活性調節或被 LXR 活性影響，或其中牽連了 LXR 活性，該方法包含將醫療有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類投予至需要其的個體。

本發明的另一方面是針對對需要其的個體調節膽固醇代謝的方法，該方法包含投予調節膽固醇代謝有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一方面是針對在需要其的個體中預防或治療動脈粥狀硬化的方法，該方法包含投予降低膽固醇量之有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一方面是針對對需要其的個體調節 LXR 活性的方法，包含將該核受體與本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類接觸。

本發明的另一方面是針對在需要其的個體中治療、抑制或改善一或更多的低膽固醇血症症狀的方法，該方法包含投予醫療有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一方面是針對在增加膽固醇從需要其之個體的細胞流出的方法，該方法包含投予增加膽固醇流出有效量的

本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一方面是針對在需要其的個體的細胞中增加 ATP 結合卡匣 (ATP 結合卡匣) A1 (ABCA1) 以及 ATP 結合卡匣 G1 (ABCG1) 表現的方法，該方法包含投予增加 ABCA1 以及 ABCG1 表現有效量的本發明化合物、或個別的異構物或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一方面是針對治療、抑制、或改善一或更多疾病或失調之症狀的方法，該一或更多的疾病或失調受膽固醇或膽酸量的影響，該方法包含將醫療有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類投予至需要其的個體。

本發明的另一方面是針對藥學組成物，該藥學組成物包含本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類以及至少一藥學上可接受的載體或賦形劑。

本發明的另一方面是針對在需要其的個體中逆向膽固醇運輸以及發炎性訊息傳遞路徑的調節，該逆向膽固醇運輸以及發炎性訊息傳遞路徑牽涉人類疾病病理學，包括動脈粥狀硬化以及有關的疾病，例如心肌梗塞以及缺血性中風，該方法包含投予調節逆向膽固醇運輸以及發炎性訊息傳遞路徑有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

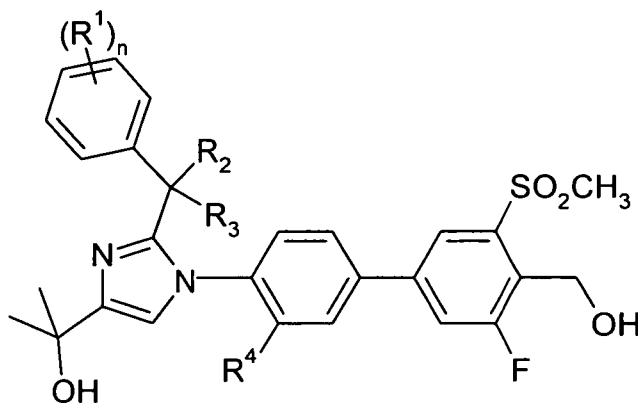
本發明的另一方面是針對在需要其的個體中代謝症候群的治療，該代謝症候群包含一群身體代謝的失調，包括肥胖、高血壓、胰島素抗性以及糖尿病，包括導因於衰減代謝與免疫力之疾病的治療，包括動脈粥狀硬化與糖尿病，以及自體免疫失調以及疾病，該治療包含投予醫療有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽

類。

本發明的另一方面是針對在需要其的個體中治療動脈粥狀硬化、胰島素抗性、骨性關節炎、中風、高血糖症、血脂異常、乾癬、老化以及取決於 UV 曝露的皮膚皺紋、糖尿病、癌症、阿茲海默氏症、發炎、免疫失調、脂肪失調、肥胖、黃斑部退化、特徵為擾亂表皮屏障功能的症狀、表皮或黏膜分化異常或過度增生的症狀、或心血管疾病，該治療包含投予醫療有效量的本發明化合物、或個別的異構物、或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類。

【實施方式】

在一方面中，本發明包含分子式 I 的化合物，



I

或其藥學上可接受的鹽類，其中：

R^1 是氯、氟、甲基或三氟甲基；

R^2 是 H 或甲基；

R^3 是 H 或甲基；

R^4 是 H、氯、氟或甲基；以及

n 是 1 或 2。

在一些具體實施例中，該分子式 I 的化合物是一個其中 R^2 以及 R^3 是甲基的化合物。

在一些具體實施例中，該分子式 I 的化合物是一個其中 R^1 是氯或氟的化合物。在一些這種具體實施例中， R^2 以及 R^3

是甲基。

在一些具體實施例中，該分子式 I 的化合物是一個其中 R^4 是氟的化合物。在一些這種具體實施例中， R^1 是氯或氟以及 R^2 以及 R^3 是甲基

在一些具體實施例中，該分子式 I 的化合物是一個其中 R^2 以及 R^3 是 H 的化合物。在一些這種具體實施例中， R^1 是氯或氟。

在一些具體實施例中，該分子式 I 的化合物是一個其中 R^2 是甲基以及 R^3 是 H 的化合物。在一些這種具體實施例中， n 是 2， R^1 是氯以及 R^4 是氟。

在另一方面中，本發明包含根據任何前述具體實施例的結構分子式 I 化合物與一或更多的藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑。

在另一方面中，本發明包含治療疾病或失調的方法，包含將醫療有效量的(a)根據任何前述具體實施例的結構分子式 I 化合物或(b)包含根據任何前述具體實施例的結構分子式 I 化合物的藥學組成物與一或更多的藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑投予至需要其的個體，其中該疾病或失調是動脈粥狀硬化、高膽固醇血症、高脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、脂肪營養不良、高血糖症、糖尿病、血脂異常、動脈粥狀硬化、膽結石疾病、青春痘、痤瘡皮膚症狀、糖尿病、帕金森氏症、癌症、阿茲海默氏症、發炎、免疫失調、脂肪失調、肥胖、特徵為擾亂表皮屏障功能的症狀、表皮或黏膜分化異常或過度增生的症狀或心血管疾病。

在一些具體實施例中，治療的該疾病或失調是高膽固醇血症、高脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、脂肪營養不良、高血糖症、動脈粥狀硬化、糖尿病或血脂異常。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
1	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
2	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-3-甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
3	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
6	2-(2-(2-(2-氯-苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)-丙烷-2-醇；
7	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
8	2-{1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-2-[2-(2-氟苯基)丙烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-丙烷-2-醇；
9	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
10	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[(¹³ CD ₃) ₂]丙烷-2-醇；
11	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
12	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
13	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氯-4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
14	2-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
15	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
16	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；

17	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-甲基苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
18	2-(2-(2,6-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
19	2-[2-(2-氯-5-氟-苄基)-1-(3'-氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；
20	2-[2-(2-氯-苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；或
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
1	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苄基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
2	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苄基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-3-甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
3	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氟苄基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
6	2-(2-(2-(2-氯-苄基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)-丙烷-2-醇；
7	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苄基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
8	2-{1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-2-[2-(2-氟苄基)丙烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-丙烷-2-醇；或
9	2-(2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
11	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
12	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
13	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氯-4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
14	2-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
15	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
16	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
17	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-甲基苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
18	2-(2-(2,6-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
19	2-[2-(2-氯-5-氟-苄基)-1-(3'-氟-4'-羥甲基-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；或
20	2-[2-(2-氯-苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
3	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氟苄基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；

9	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；或
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，其是 2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。

在另一個具體實施例中，本發明包含化合物、同位素或其藥學上可接受的鹽類，其是 2-{2-[1-(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

本文中所描述的各種化合物或它們藥學上可接受的鹽類，可包含一或更多的不對稱中心，且可因此引起異構物，例如鏡像異構物、非鏡像異構物以及其他立體異構物形式。依據絕對立體化學，這種形式可被定義為(R)-或(S)-，或對於胺基酸則定義為(D)-或(L)-。本發明意欲包含所有這種可能的個別

立體異構物以及其混合物，包括它們的消旋以及光學純鏡像異構物或非鏡像異構物的形式。該化合物通常被製備為消旋物，且可就其本身而方便地被使用，或光學活性(+)以及(-)、(R)-以及(S)-或(D)-以及(L) -異構物或相應的非鏡像異構物可使用對掌性合成組元或對掌性試劑而製備，或它們可使用傳統的技術而從消旋混合物解析出，例如對掌性層析或逆向 HPLC。當本文中所描述的化合物包含烯烴的雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另外具體說明，其意欲該化合物包含 *E* 以及 *Z* 幾何異構物。

本發明也包含同位素標記的本發明化合物，其中一或更多的原子被具有相同原子序、但原子量或質量數與自然界中常發現的原子量或質量數不同的原子所取代。適合包含於本發明化合物中的同位素範例包括氫的同位素，例如 ^2H 或 D 以及 ^3H 或 T，碳的同位素，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 以及 ^{14}C ，氯的同位素，例如 ^{36}Cl ，氟的同位素，例如 ^{18}F ，碘的同位素，例如 ^{123}I 以及 ^{125}I ，氮的同位素，例如 ^{13}N 以及 ^{15}N ，氧的同位素，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 、以及 ^{18}O ，磷的同位素，例如 ^{32}P 以及硫的同位素，例如 ^{35}S 。特定的同位素標記之本發明化合物，例如，那些合併了放射性同位素的化合物，有用於藥物及/或受質的組織分布研究。有鑑於它們容易併入以及靈敏的偵測方式，放射性同位素氚 (^3H) 以及碳-14 (^{14}C)，特別有用於此目的。以較重的同位素取代，例如氘 (^2H 或 D)，可提供導因於較高代謝穩定性的特定醫療優勢，例如，增加活體內半衰期或減低劑量需求，並因此可在一些情況下為較佳的。以正子射出同位素的取代，例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 以及 ^{13}N ，在用於檢驗受質受體佔有的正子放射斷層攝影術 (PET) 研究中可為有用的。

同位素標記的本發明化合物通常可使用適當的同位素標記試劑取代另外使用的未標記試劑，藉由本領域技術人員已知的傳統技術來製備，或藉由類似於本文中所描述的那些製程來

製備。

定義

下述用語以及本文中所使用的措辭具有所指出的意義。

「核受體」意指活化或抑制核中一或更多基因轉錄的受體（但也可具有第二訊息傳遞動作），典型地與其他的轉錄因子結合。該核受體被該受體的天然同源配位體活化。核受體通常發現於細胞質或核中，而不是膜鍵結的。核受體是調節蛋白質超科的一員，該調節蛋白質是各種內生性小分子的受體，例如，類固醇、類視色素、維他命 D 以及甲狀腺激素。這些蛋白質結合至它們標靶基因中啟動子的順式作用元件，並對配位體做出反應而調節基因表現。核受體可基於它們的 DNA 結合特性而分類。例如，糖皮質素、雌激素、雄激素、黃體激素以及礦皮質素受體做為同型二聚體，以反向重覆序列組成而結合至激素反應元件（HREs）。另一個範例是與共同伙伴，類視色素 X 受體（RXR），而做為異型二聚體結合至 HREs 的受體，包括那些被視黃酸、甲狀腺激素、維他命 D₃、脂肪酸/過氧化體增生劑以及蛻皮激素活化的受體。

「肝臟 X 受體」或「LXR」意指牽涉膽固醇生物合成的核受體。如同本文中所使用的，該用語 LXR 意指 LXR_α 以及 LXR_β，在哺乳類中所發現之蛋白質的兩種形式。肝臟 X 受體-α 或 LXR_α 意指於美國專利號第 5,571,696、5,696,233 與 5,710,004 號中以及 Willy et al. (1995) Gene Dev. 9(9):1033-1045 中所描述的受體。肝臟 X 受體-β 或 LXR_β 意指於 Peet et al. (1998) Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Song et al. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 761:38-49; Alberti et al. (2000) Gene 243(1-2):93-103; 以及其中所引用的參考文獻；以及美國專利號第 5,571,696、5,696,233 與 5,710,004 號中所描述的受體。

「藥學上可接受的」意指在健全的醫學判斷範圍內，適合用於與人類與動物組織接觸而不具過度毒性、刺激性、過敏

反應或其他問題或相稱有合理益處/風險比的併發症的那些化合物、材料、組成物及/或劑量形式，或該化合物、材料、組成物及/或劑量形式已被美國食品及藥物管理局核准做為可接受用於人類或家畜。

「藥學上可接受的鹽類」意指酸以及鹼加成鹽。

「藥學上可接受的酸加成鹽」意指那些保留游離鹼之生物有效性與特性的鹽類，其非生物或其他不想要的，且其以無機酸或有機酸形成，無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及諸如此類，有機酸例如醋酸、三氟醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、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、水楊酸以及諸如此類。

「鹼加成鹽」意指那些保留游離酸之生物有效性與特性的鹽類，其非生物或其他不想要的。這些鹽類是從無機鹼或有機鹼加成至該游離酸而製備。衍生自無機鹼的鹽類包括但不限於，鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽以及諸如此類。較佳的無機鹽類是銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽以及鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽類包括但不限於，一級、二級以及三級胺、被取代的胺，包括天然發生的取代胺、環胺以及鹼離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、哈胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基還原葡糖胺、可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂以及諸如此類。特別較佳的有機鹼是異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼以及咖啡因。

「醫療有效量」意指當投予至個體時，足以造成本文中所描述之疾病或失調治療的化合物量。構成「醫療有效量」的化合物量將依據該化合物、該失調與其嚴重程度以及將被治療

之個體的年齡而不同，但可被本領域具一般技藝的技術人員常規地決定。

「調節 (modulating)」或「調節 (modulate)」意指功能、症狀或失調的治療、預防、抑制、增加或誘導。例如，相信該本發明化合物可藉由在人類中刺激膽固醇從動脈粥狀硬化的損害處移除而調節動脈粥狀硬化。

如本文中所使用的，「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」涵蓋本文中所描述之疾病或失調在個體、較佳為人類中的治療，且包括：

抑制疾病或失調，即，阻止其發展；或

緩和疾病或失調，即，導致該失調的退化。

「個體」意指溫血動物，例如哺乳動物，較佳為人類或人類孩童，其受到或具有潛在可能會受到本文中所描述之一或更多疾病以及失調的折磨。

「動脈粥狀硬化」意指藉由動脈粥狀硬化斑塊在動脈管壁的內層內形成而導致動脈粥狀硬化心血管疾病的過程。動脈粥狀硬化心血管疾病可被從事於醫學相關領域的醫生所辨識並了解，且包括而不限於，再狹窄、冠狀心臟疾病（也已知為冠狀動脈疾病或缺血性心臟疾病）、腦血管疾病，包括缺血性中風、多發性梗塞痴呆以及周邊血管疾病，包括間歇性跛行以及勃起功能障礙。

「血脂異常」意指在血漿中脂蛋白的不正常量，包括降低及/或升高的脂蛋白量，例如，升高的低密度脂蛋白 (LDL)、非常低密度脂蛋白 (VLDL) 量以及降低的高度脂蛋白 (HDL) 量。

「EC₅₀」意指在特定反應之最大表現的 50% 引起劑量依賴反應之特定測試化合物的劑量、濃度或量，該特定反應被該特定測試化合物所誘發、誘導或成為潛在可能。

「膽固醇」意指為細胞膜與髓鞘之必要成分的類固醇，

且如同本文中所使用的，「膽固醇」併入了其一般的使用。膽固醇也做為類固醇荷爾蒙以及膽酸的前驅物。

「三酸甘油酯」或「TG」意指酯化成甘油分子的三個脂肪酸分子，且用以儲存脂肪酸，該脂肪酸由肌肉細胞使用做為能量產生或由脂肪組織攝入與儲存。

「IC₅₀」意指在測量這種反應的分析法中達到最大反應的50%抑制之特定測試化合物的量、濃度或劑量，例如核受體的調節，包括該 LXR_α 或 LXR_β 活性。

「LXR」或「LXRs」意指 LXR_α 以及 LXR_β。

「LXR_α」(LXR alpha) 意指這種受體的所有哺乳動物形式，包括，例如，替代的剪接異構體 (splice isoforms) 以及自然發生的異構體。代表性的 LXR_α 物種包括但不限於該受體的大鼠 (Genbank Accession NM_031627)、小鼠 (Genbank Accession BC012646) 以及人類 (GenBank Accession No. U22662) 形式。

「LXR_β」(LXR beta) 意指這種受體的所有哺乳動物形式，包括，例如，替代的剪接異構體以及自然發生的異構體。代表性的 LXR_β 物種包括但不限於該受體的大鼠 (GenBank Accession NM_031626)、小鼠 (Genbank Accession NM_009473) 以及人類 (GenBank Accession No. U07132) 形式。

「肥胖的」以及「肥胖」意指男性的身體質量指數 (BMI) 大於 27.8 kg/m² 以及女性的身體質量指數大於 27.3 kg/m² (BMI 等於重量(kg) / (高度)²(m²))。

效用

該本發明化合物展現了有用的藥理學特性以及有用於做為 LXR 促效劑、拮抗劑、反向促效劑、部分促效劑以及拮抗劑，或對 LXR_α 或對 LXR_β 具選擇性。本發明化合物有用於治療本文中所描述的疾病或失調，例如那些與由改變膽固醇運

輸、逆向膽固醇運輸、脂肪酸代謝、膽固醇吸收、膽固醇再吸收、膽固醇分泌、膽固醇排泄或膽固醇代謝併發症有關的疾病或失調，或具有由該併發症所引起之症狀的疾病或失調。

這些疾病包括，例如，動脈粥狀硬化、動脈粥狀硬化的心血管疾病，(見，例如，國際專利申請公開號第 WO 00/57915 以及 WO 00/37077 號)、血脂異常、高血糖症、胰島素抗性、糖尿病、肥胖、X 症候群(美國專利申請公開號第 20030073614 號、國際專利申請公開號第 WO 01/82917 號)、過多脂肪沉積於周邊組織中，例如皮膚(黃色瘤)(見，例如，美國專利第 6,184,215 以及 6,187,814 號)、中風、周邊阻塞性疾病、記憶喪失(*Brain Research* (1997), Vol. 752, pp. 189-196)、視神經以及視網膜病理學(即，黃斑部退化、視網膜色素變性)、中樞或周邊神經系統外傷性損傷的修復(*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530)、由於老化造成之退化過程的預防(*American Journal of Pathology* (1997), Vol. 151, pp. 1371-1377)或阿茲海默氏症(見，例如，國際專利申請公開號第 WO 00/17334 號；*Trends in Neurosciences* (1994), Vol. 17, pp. 525-530)、發生於疾病中(例如糖尿病的神經病變)之退化性神經病變的預防(見，例如，國際專利申請公開號第 WO 01/82917 號)、多發性硬化症(*Annals of Clinical Biochem.* (1996), Vol. 33, No. 2, pp. 148-150)以及自體免疫疾病(*J. Lipid Res.* (1998), Vol. 39, pp. 1740-1743)。

也提供的是增加結合卡匣(ABCA1)表現的方法(見，例如，國際專利申請公開號第 WO 00/78972 號)，藉此使用申請專利範圍之化合物以及組成物而增加在哺乳類動物細胞中的逆向膽固醇運輸。

因此，在另一方面中，本發明也包括在具有動脈粥狀硬化或由這種疾病的臨床症候所證實之動脈粥狀硬化心血管疾病的個體中從組織沉積移除膽固醇的方法，組織沉積例如動脈

粥狀硬化斑塊或黃色瘤，其中該方法包含將醫療有效量的本發明化合物或組成物投予至該個體。此外，本發明也提供了預防或減低動脈粥狀硬化心血管疾病事件的初次或後續發生風險的方法，包括缺血性的心臟疾病、缺血性中風、多發性梗塞痴呆以及間歇性跛行，該方法包含將預防疾病有效量的本發明化合物或組成物投予至具這種事件風險的個體。

本發明化合物也可用於減少高血糖症以及胰島素抗性的方法中，即，用於治療糖尿病的方法中（國際專利申請公開號第 WO 01/82917 號），以及用於治療、預防或改善與糖尿病、高血糖症或胰島素抗性相關之失調或糖尿病、高血糖症或胰島素抗性所引起之併發症的失調的方法，包括組成「X 症候群」的該群疾病狀態、症狀或失調（見美國專利申請案第 20030073614 號），包含將醫療有效量的本發明化合物或組成物投予至需要這種治療的個體中。此外，本發明也提供用於預防或減低在個體中發展高血糖症、胰島素抗性、糖尿病或 X 症候群之風險的方法，該方法包含將有效量的本發明化合物或組成物投予至具有這種事件風險的個體中。

糖尿病（Diabetes mellitus），常稱為糖尿病（diabetes），意指衍生自多種起因因素的疾病過程，且特徵在於升高的血漿葡萄糖（被稱為高血糖症）。見，例如，LeRoith, D. et al., (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1996)。由於大血管疾病風險的增加，包括腎病變、神經病變、視網膜病變、高血壓、腦血管疾病以及冠狀心臟疾病，未控制的高血糖症與增加以及過早的死亡有關。因此，葡萄糖體內平衡的控制是治療糖尿病的關鍵重要方式。

有 2 種主要形式的糖尿病：第 1 型糖尿病（從前稱為胰島素依賴型糖尿病或 IDDM）以及第 2 型糖尿病（從前稱為非胰島素依賴型糖尿病或 NIDDM）。第 2 型糖尿病是特徵為胰

島素抗性並伴隨相對而非絕對胰島素缺乏的疾病。第 2 型糖尿病的範圍可從具有相對胰島素缺乏的主要胰島素抗性至具一些胰島素抗性的主要胰島素缺乏。胰島素抗性是胰島素的能力減低，而需橫跨廣範圍的濃度以發揮其生物作用。在胰島素抗性的個體中，該身體分泌異常高量的胰島素以補償此缺陷。當存在不適當量的胰島素以補償胰島素抗性以及葡萄糖的適當控制時，會發展出減弱的葡萄糖耐受性。在許多個體中，胰島素的分泌進一步減少，且血漿葡萄糖量提高，導致糖尿病的臨床狀態。第 2 型糖尿病的原因可為在主要胰島素敏感的組織中對於葡萄糖以及脂肪代謝之胰島素刺激調節作用的深刻抗性，主要胰島素敏感的組織：肌肉、肝臟以及脂肪組織。此對於胰島素反應性的抗性導致胰島素在肌肉中不足以活化葡萄糖攝入、氧化與儲存活化，且胰島素不適當抑制在脂肪組織中的脂肪分解及在肝臟中葡萄糖的產生與分泌。在第 2 型糖尿病中，游離的脂肪酸量常於肥胖與一些不肥胖的個體中增加，且脂肪氧化作用是增加的。

動脈粥狀硬化的過早發展以及心血管與周邊血管疾病的增加率是具有糖尿病之個體的特徵。高血脂症是這些疾病的重要加速因素。高血脂症是一種失調，通常特徵為血流中血清脂肪的異常增加，例如，膽固醇以及三酸甘油酯，且高血脂症是發展動脈粥狀硬化以及心臟疾病的重要風險因素。對於脂肪代謝失調的檢閱，見，例如，Wilson, J. et al., (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Chapter 23, Textbook of Endocrinology, 9th Edition, (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. U.S.A. 1998)。高血脂症通常被分類為原發性與次發性高血脂症。原發性高血脂症通常由基因缺陷所造成，而次發性高血脂症通常是由其他因素所造成，例如各種疾病狀態、藥物以及飲食因素。或者，高血脂症可導因於高血脂症的原發性與次發性原因的結合。升高的膽固醇量與許多疾病狀態有關，包括冠狀動脈

疾病、心絞痛、頸動脈疾病、中風、腦動脈硬化以及黃色瘤。

血脂異常或血漿中的脂蛋白量異常常發生於糖尿病患中，且已顯示為促成糖尿病個體中增加的冠狀事件與死亡發生率的主要因素之一（見，例如，Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, pp. 1061-1079）。從那時開始的流行病學研究已確認該關係，且當與非糖尿病個體比較時，已顯示在糖尿病個體中數倍增加的冠狀死亡（見，例如，Garcia, M. J. et al., Diabetes (1974), Vol. 23, pp. 105-11 (1974); 以及 Laakso, M. and Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, No. 4, pp. 294-315）。數種脂蛋白異常已被描述於糖尿病個體中（Howard B., et al., Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, pp. 153-162）。

本發明進一步提供的是使用本發明化合物以治療肥胖以及肥胖之併發症的方法。肥胖與各種醫學失調有關，包括糖尿病以及高血脂症。肥胖也是發展第 2 型糖尿病的已知風險因素（見，例如，Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989), Vol. 11, pp. 172-181；以及 Knowler, et al., Am. J Clin. Nutr. (1991), Vol. 53, pp. 1543-1551）。

投藥投予以及配方

本發明化合物可藉由任何被接受的投予路徑而投予至需要其的個體。可接受的投予路徑包括但不限於，口腔的、皮膚的、子宮頸內的、竇內的、氣管內的、腸內的、硬腦脊膜的、間質的、腹部內的、動脈內的、支氣管內的、囊內的、顱內的、腦池內的、冠狀內的、皮內的、管內的、十二指腸內的、硬腦膜內的、表皮內的、食道內的、胃中的、齒齦內的、迴腸內的、淋巴內的、髓內的、腦膜內的、肌肉內的、卵巢內的、腹膜內的、前列腺內的、肺中的、靜脈洞內、脊椎內的、滑液內的、睪丸內的、鞘內的、小管內的、腫瘤內的、子宮內的、血管內的、靜脈內的、鼻的、鼻胃管的、口服的、非口服的、經皮的（percutaneous）、硬膜外的、直腸的、呼吸的（吸入）、皮下

的、舌下的、黏膜下的、局部的、經皮的 (transdermal)、經黏膜的、經氣管的、子宮的、尿道的以及陰道的。

本發明化合物可以任何接受的固態、半固態、液態或氣態劑量形式而被投予。可接受的劑量形式包括但不限於，氣溶膠、膠囊、乳霜、乳化液、氣體、凝膠、顆粒、搽劑、洗劑、軟膏、糊狀物、粉末、溶液、懸浮液、糖漿以及錠劑。可接受的運送系統包括但不限於，生物可分解的植入物(例如，聚(DL-乳酸交酯)、乳酸交酯/乙交酯共聚物以及乳酸交酯/己內酯共聚物)、膠囊、灌洗器、灌腸器、吸入器、子宮內裝置、噴霧器、貼片、幫浦以及栓劑。

本發明的劑量形式可僅包含本發明化合物，或本發明化合物可與傳統的賦形劑、藥學載體、佐劑及/或其他藥用或藥學試劑一起配製。可接受的賦形劑包括但不限於，(a)隔離劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、羧甲基澱粉鈉、微晶型纖維素、澱粉以及滑石；(b)黏結劑，例如纖維素、明膠、羥丙基纖維素、乳糖、麥芽糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、山梨糖醇、澱粉、糖、蔗糖以及木糖醇；(c)包膜，例如纖維素、蟲膠、玉米醇溶蛋白以及腸溶劑；(d)崩解劑，例如纖維素、交聯聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、微晶型纖維素、羧甲基澱粉鈉以及澱粉；(e)填充劑，例如碳酸鈣、纖維素、磷酸二鈣、葡萄糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇以及蔗糖；(f)調味劑；(g)調色劑；(h)助流劑，例如硬脂酸鈣、膠狀二氧化矽、扁油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、氫化蔬菜油、硬脂酸鎂、三矽酸鎂、礦物油、聚乙二醇、二氧化矽、澱粉、硬脂酸鹽、硬脂酸、滑石、硬脂富馬酸鈉、苯甲酸鈉以及鋅；(i)潤滑劑，例如硬脂酸鈣、氫化蔬菜油、硬脂酸鎂、礦物油、聚乙二醇、硬脂富馬酸鈉、硬脂、硬脂酸以及滑石；以及(j)防腐劑，例如氯丁醇、檸檬酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、對羥苯甲酸甲酯、酚、酚對羥基苯甲酸丙酯、

棕櫚酸視黃酯、硒、檸檬酸鈉、山梨酸、維他命 A、維他命 C 以及維他命 E。膠囊可包含任何前述所列之賦形劑，且可額外包含半固態或液態載體，例如聚乙二醇或蔬菜為基礎的油。藥學載體包括可溶的聚合物、由不可溶或生物可分解的天然與合成聚合物所構成的微粒、微膠囊或微球體、脂蛋白、微脂體以及微膠粒。

該藥學組成物可為液體形式，例如，醃劑、糖漿、溶液、乳化液、懸浮液或其他類似形式，或可為乾燥產物而呈現，用於在使用前以水或其他適合的運送工具再溶解。液態的配製品可包含傳統的添加物，例如(a)液體稀釋劑，例如水、食鹽水、林格氏 (Ringer's) 溶液、固定油，例如合成的單或雙甘油酯，或聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他的溶劑；(b)界面活性劑、懸浮劑或乳化劑，例如聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、飽和的聚乙醇化的甘油酯、單甘油酯、脂肪酸酯、環氧乙烷以及環氧丙烷的塊體共聚合物、聚氧乙烯硬脂酸酯、乙氧基化的蓖麻油以及乙氧基化的羥基硬脂酸；(c)緩衝液，例如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；(d)螯合劑，例如乙二胺四醋酸；(e)抗菌劑，例如苧醇或對羥苯甲酸甲酯；(f)抗氧化劑，例如抗壞血酸或重亞硫酸鈉；(g)等張劑，氯化鈉或右旋葡萄糖；以及甜味劑與調味劑、染料以及防腐劑。

本發明的藥學組成物將包含醫療有效量之為個別立體異構物或立體異構物混合物的本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽類，該藥學組成物的剩餘物包含一或更多的藥學上可接受的賦形劑。一般而言，投予為個別立體異構物或立體異構物混合物的本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽類將包含從 1% 至 99% 重量的藥學上可接受的組成物，該組成物的剩餘物包含一或更多的藥學上可接受的賦形劑。典型地，為個別立體異構物或立體異構物混合物的本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽類將包含從 5% 至 75% 重量的藥學上可接受的組成物，該

組成物的剩餘物包含一或更多的藥學上可接受的賦形劑。對於非口服的投予，為個別立體異構物或立體異構物混合物的本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽類將包含從 0.01% 至 1% 重量的藥學上可接受的組成物。用以製備本發明劑量形式的方法對本領域的技術人員是已知，或將為顯而易見的；例如，見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。

醫療有效量的本發明化合物將依據各種因素，包括該化合物的活性、代謝穩定性、排泄速率與作用持續時間、該個體的年齡、重量、一般健康、性別、飲食與種族、該化合物的投予模式與時間、組成物中佐劑或額外醫療活性成分的存在以及尋求醫療效用之疾病的嚴重程度而不同。

本發明化合物可以範圍為每天約 0.1 至約 10,000 mg 的劑量水準而投予至人類個體。具有約 70 公斤體重的正常成人可被每天投予範圍為每公斤體重約 0.15 μg 至約 150 mg 的劑量。典型地，正常成人將每天被投予每公斤體重約 0.1 mg 至約 25 mg 或 0.5 mg 至約 10 mg。本發明化合物可以一或更多的單位劑量形式而被投予。該單位劑量一天可被投予一至四次，或一天兩次，或一天一次。在描述有效劑量的替代方法中，口服單位劑量是達到在個體中約 0.05 至 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或約 1 至 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的血清含量所需的單位劑量。對於特定個體的本發明化合物最理想之劑量可由本領域具一般技藝之技術人員所決定。

本發明化合物、或個別的異構物或異構物的混合物、或其藥學上可接受的鹽類，也可與一或更多的下述醫療劑的投予同時、在該一或更多的下述醫療劑之前或在該一或更多的下述醫療劑之後投予。這種組合療法包括包含本發明化合物與一或更多的額外活性劑之單一藥學劑量配方的投予，以及本發明化合物與每種活性劑以自己分開的藥學劑量配方的投予。例如，本發明化合物以及 HMG-CoA 還原酶抑制劑可於單一口服劑

量組成物（例如錠劑或膠囊）中而一起投予至該個體，或每種試劑以分開的口服劑量配方而投予。當使用分開的劑量配方時，本發明化合物以及一或更多的額外活性劑可於實質上相同的時間，即同時投予，或於分開交錯的時間，即連續地投予；組合療法是被了解的，以包括所有的這些方案。

在一具體實施例中，本發明化合物與一或更多的下述醫療劑組合，而用於治療動脈粥狀硬化：抗高血脂症劑、血漿 HDL 提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑〔例如 HMG CoA 還原酶抑制劑，例如洛伐他汀（lovastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、普伐他汀（pravastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、阿伐他汀（atorvastatin）以及西立伐他汀（rivarastatin）〕、醯基輔酶 A：膽固醇轉醯酶（ACAT）抑制劑、普羅布考（probucol）、雷洛昔芬（raloxifene）、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽酸隔離劑〔例如陰離子交換樹脂，或四級胺（例如，消膽胺（cholestyramine）或降膽寧（colestipol）〕、低密度脂蛋白受體誘導物、安妥明、非諾貝特（fenofibrate）、benzofibrate、環丙貝特（cipofibrate）、吉非貝齊（gemfibrozil）、維他命 B₆、維他命 B₁₂、抗氧化維他命、β-阻斷劑、抗糖尿病劑、第 II 型血管收縮素拮抗劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、血小板聚集抑制劑、纖維蛋白原受體拮抗劑、阿斯匹靈或纖維酸衍生物。

在另一個具體實施例中，本發明化合物用於與一或更多的下述醫療劑結合，以處理膽固醇生物合成抑制劑，特別是 HMG-CoA 還原酶抑制劑。該用語 HMG-CoA 還原酶抑制劑意欲包括所有的藥學上可接受鹽類、酯類、游離酸以及內酯形式的化合物，該化合物具有 HMG-CoA 還原酶抑制活性，以及因此，這種鹽類、酯類、游離酸以及內酯形式的使用包含在本發明的範圍內。具有 HMG-CoA 還原酶抑制活性的化合物可使用本技術領域所熟知的分析法而立即識別。例如，適合的分

析法描述或揭露於美國專利第 4,231,938 號以及 WO 84/02131 中。適合 HMG-CoA 還原酶抑制劑的範例包括但不限於洛伐他汀 (MEVACOR®; 見, 美國專利第 4,231,938 號); 辛伐他汀 (ZOCOR®; 見, 美國專利第 4,444,784 號); 普伐他汀鈉 (PRAVACHOL®; 見, 美國專利第 4,346,227 號); 氟伐他汀鈉 (LESCOL®; 見, 美國專利第 5,354,772 號); 阿伐他汀鈣 (LIPITOR®; 見, 美國專利第 5,273,995 號) 以及西立伐他汀 [也已知為西立伐他汀 (cerivastatin); 見, 美國專利第 5,177,080 號]。可用以與本發明化合物結合的這些以及額外 HMG-CoA 還原酶抑制劑的結構分子式描述在 M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996) 的第 87 頁中。在目前較佳的具體實施例中, 該 HMG-CoA 還原酶抑制劑選自洛伐他汀以及辛伐他汀。

在額外的具體實施例中, 本發明化合物用於與一或更多的下述醫療劑結合, 以依據所想要的標靶療法而處理一或更多的額外活性糖尿病劑(見, 例如, Turner, N. et al., *Prog. Drug Res.* (1998), Vol. 51, pp. 33-94; Haffner, S., *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 160-178; 以及 DeFronzo, R. et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997), Vol. 5, No. 4)。許多研究已調查與口服劑之合併療法的益處(見, 例如, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999), Vol. 84, pp. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998), Vol. 21, pp. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), *Current Therapy In Endocrinology And Metabolism*, 6th Edition (Mosby--Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., *Ann. Intern. Med.* (1994), Vol. 121, pp. 928-935; Coniff, R. et al., *Clin. Ther.* (1997), Vol. 19, pp. 16-26; Coniff, R. et al., *Am. J. Med.* (1995), Vol. 98, pp. 443-451; Iwamoto, Y. et al., *Diabet. Med.* (1996), Vol. 13, pp. 365-370; Kwiterovich, P., *Am. J. Cardiol* (1998), Vol. 82 (12A),

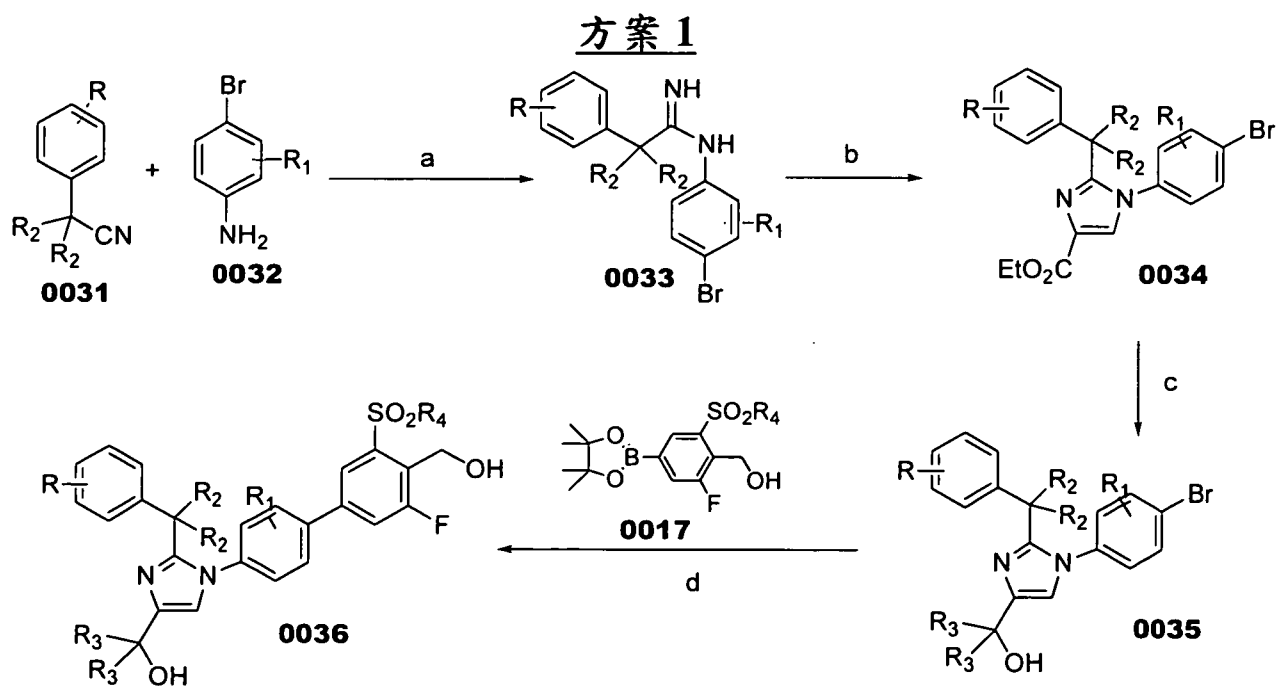
pp. 3U-17U)。這些研究指出糖尿病以及高血脂症的調節可進一步藉由將第二試劑加至該醫療方案而改善。

在進一步的具體實施例中，本發明化合物用以與一或更多的下述醫療劑結合以治療糖尿病：磺醯基尿素〔例如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、乙醯苯磺醯環己脲、妥拉磺脲 (tolaz 醯胺)、格列苯脲 (glyburide)、格列齊特 (gliclazide)、glynase、格列美脲 (glimepiride) 以及格列吡嗪 (glipizide)、雙胍類 (例如 metformin)、噻唑啉二酮類〔例如噻格列酮 (ciglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone) 以及羅格列酮 (rosiglitazone)] 以及相關的胰島素敏化劑，例如 PPAR α 、PPAR β 以及 PPAR γ 的選擇性與非選擇性活化劑；去氫表雄甾酮 (也稱為 DHEA 或其共軛硫酸酯，DHEA-SO₄)；抗糖皮質素；TNF α 抑制劑； α -葡萄糖苷酶抑制劑〔例如阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol) 以及伏格列波糖 (voglibose)]、普蘭林肽 (人類荷爾蒙澱粉酶的合成類似物)、其他的胰島素促泌素〔例如瑞格列奈 (repaglinide)、格列喹酮 (gliquidone) 以及那格列奈 (nateglinide)]、胰島素以及上述所討論用於治療動脈粥狀硬化的醫療劑。

仍在其他的具體實施例中，本發明化合物用以與一或更多的下述醫療劑結合，以治療肥胖或肥胖相關的失調。這種試劑，包括但不限於，苯基丙醇胺、芬他命 (phentermine)、二乙胺苯丙酮、馬引哌 (mazindol)、芬芙拉命 (fenfluramine)、右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、非利拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體促效劑；諾美婷 (sibutramine)、胃腸的解脂酶抑制劑〔例如奧利司他 (orlistat)] 以及瘦體素。用於治療肥胖或肥胖相關失調的其他試劑包括神經肽 Y、腸體制素、膽囊收縮素、鈣蟾素、澱粉素、組織胺 H₃ 受體、多巴胺 D₂ 受體調節劑、促黑激素、腎皮釋素、甘丙胺素以及 γ 胺基丁酸 (GABA)。

合成

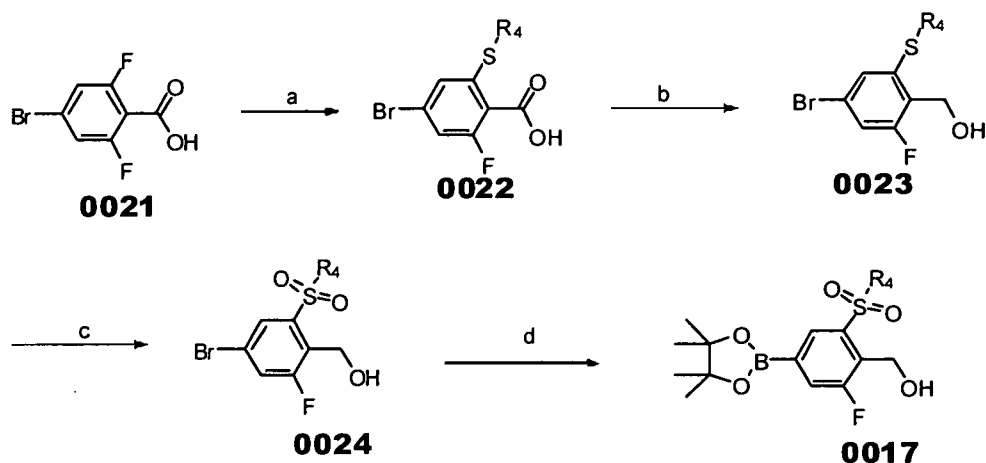
本發明化合物可以本領域的技術人員所熟知的許多方法來製備，包括但不限於那些下面描述的方法，或藉由應用本有機合成領域的技術人員已知的標準技術而經由這些方法的修飾來製備。該化合物使用 ChemDraw Ultra 9.0 或 10.0 (CambridgeSoft) 來命名。該試劑以及起始材料為商業可得的，或由本領域具一般技藝之技術人員藉由熟知的技術而立即合成的。所了解的是，在下述的描述中，所描繪分子式的取代基及/或變異的組合是可允許的，只要這種貢獻產生穩定的化合物。除非另外指出，與 NMR 及/或質譜資料相關的所有化合物被製備，且該 NMR 以及質譜被測量。



(a) Me_3Al ，甲苯， 0°C - 80°C ；(b) i. 溴丙酮酸乙酯， NaHCO_3 ， THF ， 70 - 80°C ；ii. AcOH ，甲苯或 TFA ， EtOH ， 80°C ；(c) R_3MgBr ， THF 或 $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， 0°C - rt ；(d) K_2CO_3 ， $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ， $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ ， 80°C 。

一般而言，分子式(0036)的化合物在三甲基鋁的存在下，藉由分子式(0032)苯胺與 2-(苯基)-2-甲基丙腈(0031)的第一反應而製備，以在標準分離程序(方案 1)之後產生分子式(0033)的化合物。在隨後的步驟中，在鹼性環境下，於升高的溫度中，脛(0033)曝露至鹵酯（例如 α -溴丙酮酸乙酯），接著藉由去氫環境（在乙醇中的三氟醋酸），在標準分離程序之後提供了分子式(0034)的 1*H*-咪唑。分子式(0034)的化合物然後進行功能性轉換，例如從酯轉換成甲醇（carbinol）。在鈀媒介的耦合反應中，例如，鈴木反應，分子式(0035)的化合物然後與(2-氟-6-(磺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(0017)反應（見下面方案 2），以在標準分離程序之後提供分子式(0036)的化合物。

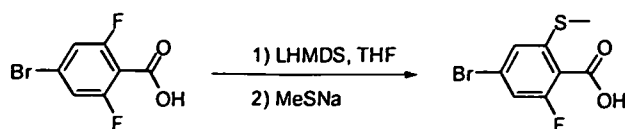
方案 2



a) i. 1.0 M LHMDs 於 THF 中 ; ii. R_4SNa ，回流 ; b) BH_3-THF ， $0\text{ }^{\circ}C$ -回流 ; c) $mCPBA$ ， CH_2Cl_2 ; d) $PdCl_2(dppf)$ ，聯硼酸頻那醇酯， $KOAc$ ， $DMSO$ ， $80\text{ }^{\circ}C$ 。

方案 2：步驟 2a

4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸的製備



將 4-溴-2,6-二氟苯甲酸 (16.0 g, 67.5 mmol) 以及無水 THF (110 mL) 加至附接有冷凝器的 500 mL 圓底燒瓶中。在逐滴加入 1.0 M 雙-(三甲基矽基)醯胺鋰 (74 mL, 1.1 當量) 之前將該反應燒瓶於冰浴中冷卻。在加入甲氧基硫鈉 (5.21 g, 74.2 mmol) 之前將該反應懸浮液於室溫下攪拌 20 分鐘。允許該反應溶液在回流下攪拌 3 小時。在稀釋的 aq. HCl 中淬熄反應部分以及進行 GCMS：發現 $m/z = 265, 267$ 母離子之後，決定該反應完成。以 H_2O 淬熄冷卻的反應混合物，並將其以 EtOAc (200 mL) 稀釋。將該反應混合物轉置至分離漏斗，並加入 1.0 N aq. HCl，以產生 pH = 2-3 的溶液。分離該醋酸乙酯層，將其以鹽水沖洗，通過 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮，以提供 14.6 g (81 % 產率) 為蠟白色固體的該中間產物 6-氟-4-溴-2-甲基硫烷基-苯甲酸。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); GCMS $m/z = 265, 267$ $[M]^+$ 。

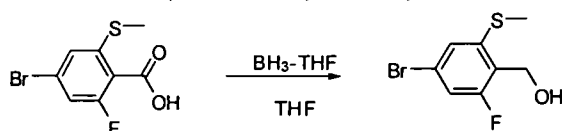
或者，如下述而製備該中間產物 6-氟-4-溴-2-甲基硫烷基-苯甲酸：

將二甲基甲醯胺 (14.5 L, 10.0 體積) 裝入 20L 燒瓶中，接著裝入氫氧化鈉 (293.7 g, 1.2 eq)，並將該反應物料冷卻至 -15 至 -10°C。在 10-15 分鐘的期間內，於 -15 至 -10°C 加入 4-溴-2,6-二氟苯甲酸 (1450 g, 1.0 當量)，並攪拌額外的 10-15 分鐘。在 5-10 分鐘的期間內，於 -10 至 -5°C 加入甲氧基硫鈉 (514.6 g, 1.2 當量)。加入完成時，該反應的溫度在 45 至 60 分鐘的期間內被提升至 25-28°C，並維持在那個溫度 1.5-2 小時。然後該反應的溫度在 30-60 分鐘的期間內被提升至 60-65°C，並維持在 60-65°C 5 小時，直到該反應被視為完成。

然後將該反應混合物冷卻 20-25°C，並以 2N HCl (5.045 L 的 12N HCl 於 30.3 L 的水中) 的冷卻 (5-10 °C) 溶液淬熄。在淬熄之後，加入醋酸乙酯 (14.5 L, 10 體積)，並將該混合物攪拌 10-15 分鐘。分離該相，並以醋酸乙酯 (7.25 L, 5 體積) 萃取該水層。分離該兩相，並以鹽水溶液 (725 g 的 NaCl 於 3.625 L 的水中) 沖洗合併的有機層。分離該相，並以水 (5.0 體積, 7.25 L) 沖洗該有機層。分離該相，並將該有機層通過硫酸鈉 (1450 g) 乾燥。過濾該有機層以移除該硫酸鈉，然後以醋酸乙酯 (2.9 L, 2 體積) 沖洗。在減壓下於 45-50°C/ 30-40 mm Hg 將該有機層濃縮至~1 至 1.2 體積，並在 15-20 分鐘的期間內於 40-45°C 加入石油醚 (7.25 L, 5 體積)。在 20-25 分鐘的期間內將該溶液冷卻至 20-25°C。過濾該固體，並以石油醚 (2.9 L, 2.0 體積) 沖洗，並在真空下於 25-28°C、0.4 至 0.7 mbar 乾燥該產物，以提供 1410 g (87%, 99.40 區域%) 的該中間產物 6-氟-4-溴-2-甲基硫烷基-苯甲酸。

步驟 2b

(4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯基) 甲醇的製備



將 6-氟-4-溴-2-甲基硫烷基-苯甲酸 (14.6 g, 55.0 mmol) 以及無水 THF (70 mL) 加入充入 N₂ 附接有冷凝器的 500 mL 圓底燒瓶中。在逐滴加入在 THF 中的 1.0 M BH₃-THF (83 mL, 1.5 當量) 溶液之前允許該反應溶液冷卻至 0°C。於室溫下攪拌該反應溶液，然後回流額外的 2 小時。在以 1:1 H₂O/THF 溶液淬熄之前冷卻該反應溶液。將該反應溶液轉置至具有 EtOAc (100 mL) 的分離漏斗，並加入 K₂CO₃ 的水溶液。分離該醋酸乙酯相，以鹽水沖洗，通過 Na₂SO₄ 乾燥，並在真空

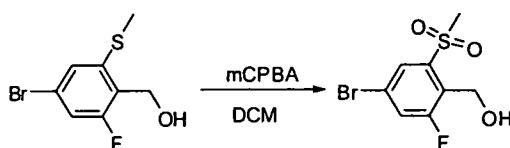
中濃縮。使用 100%Hx 至 55%EtOAc 的溶劑梯度經由 110g SiO₂ 管柱層析該粗產物。獲得為固體白蠟的純化標題產物 (13.7 g, 99 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 7.06 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.05 (br s, 1H); GCMS $m/z = 251, 253$ [M]⁺。

或者，如下述而製備該中間產物(4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯基)甲醇：

在氮氣下將 4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸 (1400 g, 1.0 eq) 裝入 20 L 燒瓶中，接著裝入 THF (14 L, 10 體積)。於 25-28°C 在 30-45 分鐘的期間內將硼烷-二甲基硫醚複合物 (802.41 g, 1000 mL) 加入至此溶液中。在 30-45 分鐘的期間內將該反應溫度提升至 60-65 °C，並維持該溫度直到 HPLC 顯示 <1 % 的 4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸 (~3-4 小時)。該反應完成時，在 30-40 分鐘的期間內將該混合物冷卻至 10-15°C。然後在 1 至 1½ 小時的期間內於 10-15°C 以甲醇 (2.1 L, 1.5 體積) 淬熄該反應。然後在真空下於 40-50°C/ 0.4 至 0.7 mbar 將該反應物料濃縮至 1 至 1.5 體積。所產生的混合物溶解於 DCM (8.4 L, 6 體積) 中。以氯化銨溶液 (560 g NH₄Cl 於 2.8 L 的水中, 2 體積) 沖洗該有機層。分離該相，並以 10% NaHCO₃ 溶液 (2.8 L, 2 體積)、飽和的鹽水溶液 (2.1 L, 1.5 體積) 以及水 (4.2 L, 3 體積) 沖洗該有機層。分離該有機層，並通過硫酸鈉 (700 g) 乾燥。藉由過濾移除該硫酸鈉，並以 DCM (2.8 L, 2 體積) 沖洗。在真空下於 40-45°C/ 0.4 至 0.7 mbar 將該有機層濃縮至 1 至 1.2 體積，以提供在真空下於 45-50 °C/ 0.4 至 0.7 mbar 乾燥的該產物。以 90% 產率 (1200 g) 而獲得具有 90.07 區域% 的該標題產物。

步驟 2c

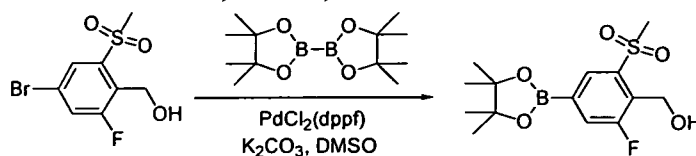
(4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯基)- 甲醇的製備



將(4-溴-2-氟-6-(甲磺基)苯基)甲醇 (13.7 g, 54.6 mmol) 以及無水二氯甲烷 (125 mL) 加入 500 mL 燒瓶中。在逐批加入 3-氯過苯甲酸 (77% max., Aldrich) (18.8 g, 2 當量) 之前將該溶液於冰浴中冷卻至 0-3°C。然後允許該反應溶液回溫至室溫，在其中保持 18 小時。然後在真空中濃縮該反應，以移除二氯甲烷，並以醋酸乙酯以及 1 M aq. NaOH 而將剩餘物沖洗至分離漏斗中。分離該醋酸乙酯層，以 1 M aq. NaOH 沖洗，通過 Na₂SO₄ 乾燥，並在真空中濃縮。將該剩餘物藉由快速層析純化(Biotage, 65 x 200 mm SiO₂ 管柱，從 100% 己烷至 90 % 醋酸乙酯梯度洗提)。合併適當的片段，並在真空中濃縮，以提供為無色、半結晶固體的該標題化合物，產量：8.1 g (52%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) -111.8 ppm; GCMS *m/z* = 283, 285 [*M*]⁺。

步驟 2d

(2-氟-6-(甲磺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基) 甲醇的製備



將充入乾 N₂ 的 100 mL 圓底燒瓶稱重(4-溴-2-氟-6-(甲磺基)苯基)-甲醇 (1.98 g, 6.99 mmol)、聯硼酸頻那醇酯 (2.13 g 1.2 當量)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物 (560 mg, 10 mol%)、碳酸鉀 (2.06 g, 3 當量) 以及 DMSO (25 mL)。允許所產生的懸浮液於 90°C 攪拌 3 小時。

如 LCMS 分析所確定，發現部分的反應溶液不再包含起始的溴化物。以醋酸乙酯 (50 mL) 以及水 (50 mL) 稀釋該冷卻反應懸浮液，並經由矽藻土墊的布氏 (Buchner) 漏斗過濾。將所產生的濾液轉置至分離漏斗，並分離該有機相。以醋酸乙酯萃取該水相，並以鹽水沖洗合併的醋酸乙酯相，通過 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠快速層析 (Biotage SP-1, 40g SiO_2 管柱，梯度洗提從 100% 己烷至 60% 醋酸乙酯) 純化該剩餘物，以提供澄清黏油狀物。藉由溶解於二氯甲烷中，以及加入己烷後所產生的再沉澱而分離為非晶形的白色粉末產物。該標題化合物被分離為固體白色粉末，產量：1.9 g (82 % 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H) 3.05 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -116.3 ppm。

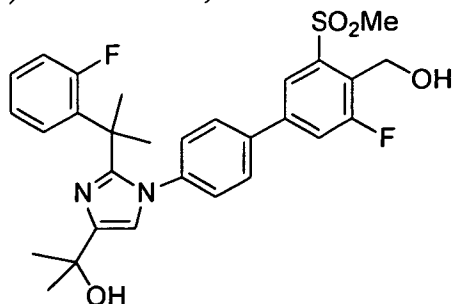
或者，如下述而製備該中間產物(2-氟-6-(甲基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇：

將甲基四氫呋喃 (MeTHF) (75 mL, 5 體積) 裝入配備有攪拌子、溫度探針、回流冷凝器以及氮入口的 500 mL 封套反應器，接著裝入醋酸鉀 (5.2 g, 52.98 mmol, 1 當量) 以及 (氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基磷) (322 mg; 597.3 μmol , 0.01125 當量) 以及聯硼酸頻那醇酯 (17.51 g, 68.95 mmol, 1.3 當量)。將該反應燒瓶排空至低於 150 Torr，然後以氮回充。重覆 3 次此去除氣體的程序。將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (94.2 mg; 419.6 μmol , 0.0075 當量) 裝入至該反應器中，並將該反應燒瓶排空至低於 150 Torr，然後以氮回充，並重覆該次序 3 次。允許所產生的泥漿於 20-25°C 成熟 15 分鐘。完成該 15 分鐘的成熟後，將該泥漿加熱至 80°C 的內部溫度。當該反應器中的該混合物被加熱至溫度時，在分開的燒瓶中裝入(4-溴-2-氟-6-(甲磺醯基)苯基)-甲醇 (15.03 g, 53.09 mmol, 1 當量)，接著裝入 MeTHF (75 mL, 5 體積)。在使用之前，藉由於表面下產生氮氣泡而

將所產生的溶液去除氣體至少 15 分鐘。一旦被催化的混合物已達到回流，將於 MeTHF 中去除氣體的(4-溴-2-氟-6-(甲磺基)苯基)-甲醇溶液以單一批次加至該反應中，並允許反應。在加入受質之後，該反應典型地花費~20 小時完成。完成之後（典型地<0.75 RAP 的起始材料），將該反應物冷卻至 20-25°C。一旦在 RT 下，以 MeTHF（75 ml, 5 體積）稀釋該反應物，並以 5 wt%NaCl 溶液（7.5 體積, 110 mL）沖洗至少 15 分鐘。分離該相，並經由矽藻土過濾富含上層產物的 MeTHF 流，以移除不可溶的鈰剩餘物。以 MeTHF（75 ml, 5 體積）沖洗該矽藻土濾餅。以官能化的二氧化矽（30 當量）處理該反應物，以移除鈰以及顏色。攪動該泥漿至少 60 分鐘，然後過濾以移除該二氧化矽。以 MeTHF（5 體積, 75 mL）沖洗所使用的二氧化矽。以水（5 體積, 75 mL）沖洗所結合的有機相。在真空下（60-70 Torr, 30°C 的浴溫）將該有機物蒸餾至 5 體積（75 mL）。當到達該 75 ml 界標時，停止該蒸餾作用，並逐滴地將庚烷（75 ml, 5 體積）加入至該反應溶液中。在已加入~35 ml 的庚烷之後，該產物開始從該溶液中結晶。在完成加入時，藉由過濾分離該產物，並以 MeTHF-庚烷（1:9）溶液（2 x 75 mL）沖洗該濕濾餅，並於 50 °C 乾燥。獲得為白色固體的該標題產物，13.64 g，（78% 產率）具有 99.58 區域%。

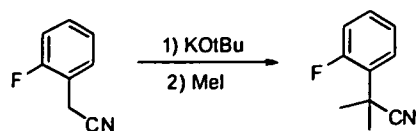
範例 1

2-(1-(3-氟-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲磺基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇



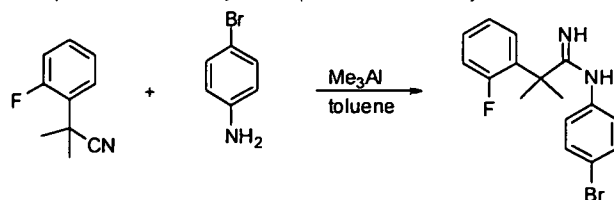
範例 1a

2-(2-氟苯基)-2-甲基丙腈的製備



將 2-氟苯基乙腈 (11.0 g, 81.4 mmol) 以及無水 THF (70 mL) 加至已充入乾 N₂、附接有添加漏斗的 500 mL 3 頸圓底燒瓶中。在逐滴加入於 THF 中之 1.0 M 叔丁醇鉀溶液 (195 mL, 2.4 莫耳當量) 之前將該反應溶液冷卻至 -10 °C。在加入碘甲烷 (15.2 mL, 244 mmol) 之前將該反應溶液於 -10 °C 攪拌 20 分鐘。允許該反應溶液攪拌回溫至室溫 4 小時。藉由加入 aq NH₄Cl 淬熄該反應溶液，並以 EtOAc (200 mL) 稀釋。分隔該有機相，以 aq NH₄Cl 沖洗，通過 Na₂SO₄ 乾燥，將之過濾、在真空中濃縮，並使用 100 % Hx 至 50 % EtOAc 的溶劑梯度經由 240 g SiO₂ 管柱在 Biotage SP-1 上層析，以提供 10.1 g (76 % 產率) 的標題產物。 GCMS *m/z* = 163 [M]⁺。

範例 1b

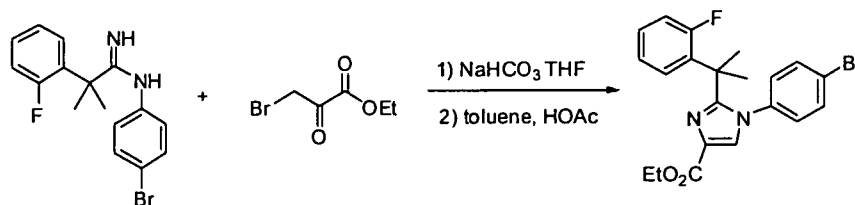
N-(4-溴苯基)-2-(2-氟苯基)-2-甲基丙腈的製備

將 4-溴苯胺 (7.31 g, 42.5 mmol) 以及無水甲苯 (40 mL) 加至附接有添加漏斗、以烘箱乾燥、充入 N₂ 的 250 mL 圓底燒瓶中。將 2.0 M Me₃Al (32 mL, 1.5 莫耳當量) 溶液加至在 0°C 的該反應溶液中。將該反應溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後將於甲苯 (25 mL) 中之 2-(2-氟苯基)-2-甲基丙腈 (7.62 g, 46.7 mmol) 溶液加至該反應燒瓶中。允許該反應溶液於 90°C 攪拌 5 小時。以酒石酸鉀鈉溶液淬熄該冷卻的反應溶液。靜置 20 分鐘之後，分隔該有機相，並以酒石酸鉀鈉溶液沖洗。以 1N aq

HCl (100 mL x 3) 萃取該有機溶液。藉由加入 1N aq NaOH 而中和合併的 aq HCl 溶液，並以二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。通過 Na₂SO₄ 乾燥該二氯甲烷產物溶液，將其過濾並在真空中濃縮，以提供該標題化合物 (5.5 g, 39 % 產率)。 GCMS m/z = 334, 336 [M]⁺。

範例 1c

1-(4-溴苯基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸 乙酯的製備



將 N-(4-溴苯基)-2-(2-(2-氟苯基)-2-甲基丙脒 (5.0 g, 15 mmol)、無水 THF (80 mL)、NaHCO₃ (2.52 g, 30 mmol) 以及 90% 溴丙酮酸乙酯 (1.90 mL, 15.1 mmol) 加至附接有冷凝器的 250 mL 圓底燒瓶中。在藉由 LCMS 分析之前，將該反應混合物於 70°C 攪拌 2 小時。倒出該冷卻的反應混合物，並在真空中濃縮。將移入該剩餘物甲苯 (65 mL) 以及醋酸 (1.8 mL) 中。於回流下將該溶液攪拌 1 小時。以 H₂O (150 mL x 3) 沖洗該冷卻溶液，通過 Na₂SO₄ 乾燥，將其過濾、在真空中濃縮，並使用 100% Hx 至 70% EtOAc 梯度而經由 SiO₂ 管柱層析，以提供純化的標題化合物 (4.3 g, 67% 產率)。 LCMS (ES): m/z = 431.3, 433.3 [M+H]⁺。

範例 1d

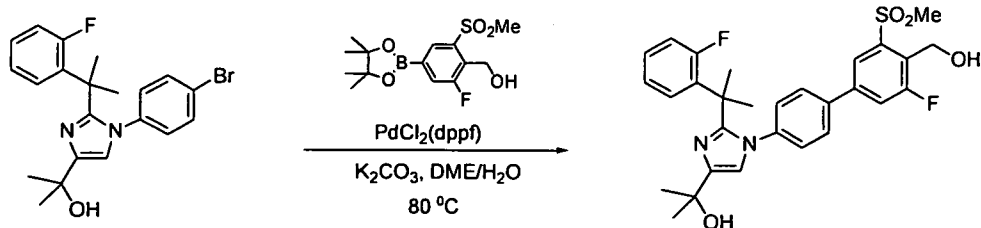
2-(1-(4-溴苯基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基) 丙烷-2-醇的製備



將於 Et₂O 中的 3.0M MeMgBr (12 mL, 3.7 當量) 溶液加至附接有添加漏斗、充入乾 N₂ 的 250 mL 圓底燒瓶中。在逐滴加入於無水二氯甲烷 (80 mL) 溶液中的 1-(4-溴苯基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (4.22 g, 9.78 mmol) 之前將該燒瓶冷卻至 0°C。允許該反應溶液於 1 小時的期間內攪拌、回溫至室溫。藉由加入 aq NH₄Cl 而淬熄該反應溶液。將該混合物倒入分離漏斗，並分隔該二氯甲烷層，通過 Na₂SO₄ 乾燥，將其過濾、濃縮，並使用 100 % Hx 至 70 % EtOAc 的梯度經由 40 g SiO₂ 管柱層析，以產出該標題化合物 (3.19 g, 78 % 產率)。LCMS (ES): *m/z* = 417.3, 419.3 [M+H]⁺。

範例 1

2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇的製備

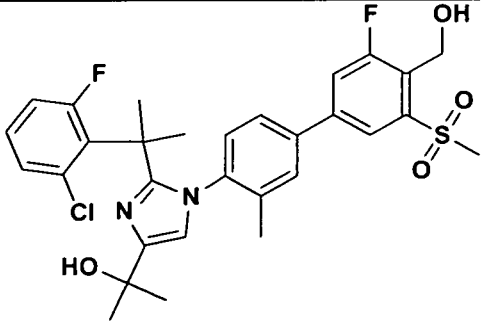


將 2-(1-(4-溴苯基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇 (380 mg, 911 μmol)、DME (25 mL) 以及 H₂O (6 mL) 加至 50 mL 圓底燒瓶中。在加入 (2-氟-6-(甲基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇 (360 mg, 1.09 mmol)、碳酸鉀 (380 mg, 2.73 mmol) 以及二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物 (74 mg, 91 μmol) 之前將 N₂ 引入該溶液中 10 分鐘。允許該反應混合

物於 80°C 攪拌 2 小時。以 EtOAc (30 mL) 稀釋該冷卻的反應溶液，並經由矽藻土墊的布氏漏斗過濾。以 aq NH₄Cl (150 mL x 2) 沖洗該濾液。通過 Na₂SO₄ 乾燥該有機相，將其過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠快速層析 (Biotage SP-1, 25 g SiO₂ 管柱，從 5 % EtOAc 至 100 % EtOAc 的梯度洗提) 純化該剩餘物，以提供該標題化合物 (100 mg, 20 % 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 10 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.08-7.16 (mult, 1H), 6.85-6.92 (mult, 3H), 6.77-6.84 (mult, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.30 (2, 3H), 3.02 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -112.1, -113.5 ppm; LCMS (ES) *m/z* = 541.3 [M+H]⁺, 563.2 [M+Na]⁺。

範例 2-8

所有的下述化合物以與範例 1 中所描述之相似的方式，使用適當的苯胺以及 2-(苯基)-2-甲基丙腈而被製造。如果不是商業可得的，腈類是使用對本領域技術人員立即明顯的標準技術來製造。

編號	名稱	結構	資料
2	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-3-甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 589.3 [M+H] ⁺

編號	名稱	結構	資料
3	2-(1-(3-氯-3'-氯-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 627.2 [M+H] ⁺
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氯-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 575.3 [M+H] ⁺
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氯-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 591.5 [M+H] ⁺
6	2-(2-(2-(2-氯-苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氯-4'-羥甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)-丙烷-2-醇		MS (ES): 575.3 [M+H] ⁺
7	2-(2-(2-(2-氯-6-氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氯-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES) 593.3, 595.3 [M+H] ⁺
8	2-{1-(3,3'-二氯-4'-羥甲基-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-2-[2-(2-氯苯基)丙烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-丙烷-2-醇		MS (ES): 559.2 [M+H] ⁺

化合物 2 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.4, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.0, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 2.4, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.4, 3H), 1.59 (s, 6H)。

化合物 3 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.1, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 2.1, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.4, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.0, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

化合物 4 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 10.0, 1.8, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3, 2H), 6.92 – 6.71 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 7.0, 1.6, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.0, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.60 (s, 6H)。

化合物 5 具有下列 NMR 特徵：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89-7.90 (mult, 1H), 7.82-7.85 (mult, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07-7.09 (mult, 2H), 6.94-6.98 (mult, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.95 (mult, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.45 (s, 6H)。

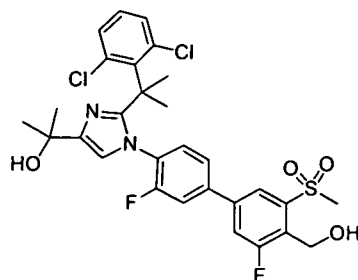
化合物 6 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.9, 1.8, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.3, 1.9, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 23.4, 9.0, 4.0, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.4, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.9, 1H), 1.61 (s, 12H)。

化合物 7 具有下列 NMR 特徵：¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, *J* = 11, 1.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 9.5, 1.5 Hz), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.57 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz), 4.95 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 4.71 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.46 (s, 6H)。

化合物 8 具有下列 NMR 特徵：¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.96-7.90 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, *J* = 11, 1.5 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 9.5, 1.5 Hz), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.57 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz), 4.94 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 4.70 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.47 (s, 6H)。

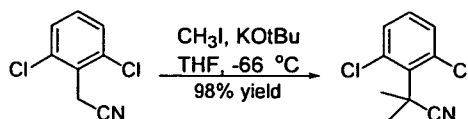
範例 9

2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1*H*-咪唑-4-基)丙烷-2-醇



範例 9a

2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙腈的製備

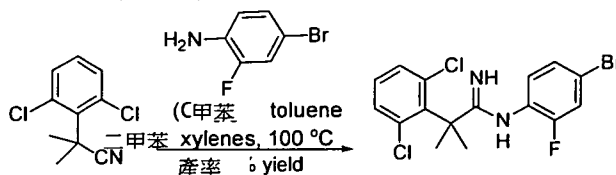


於-66°C (丙酮/乾冰) 下將於無水 THF (150 mL) 中的 2-(2,6-二氯苯基)乙腈 (25.0 g, 134 mmol) 緩慢地加至叔丁醇鉀 (403 mL, 403 mmol) 的 1 M 溶液中。將該混合物於-66°C 攪拌 20 分鐘。然後，於-66°C 下在 25 分鐘的期間內逐滴地加入碘甲烷 (33.6 mL, 538 mmol)。在此階段，其為放熱的，且觀察到大量的淡黃色沉澱物。將該懸浮液於-60°C 攪拌 30 分

鐘。以 200 mL 冰水淬熄該反應混合物，並以醚萃取（3 x 150 mL）。結合該有機物，以 150 mL 鹽水沖洗，通過 Na₂SO₄ 乾燥，並在旋轉蒸發器上濃縮。藉由管柱層析（ISCO，330 g 二氧化矽，20% EtOAc 於己烷中）純化該粗產物（30 g，黃色油狀物），以提供為淡黃色油狀物的 2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙腈（28.2 g, 132 mmol, 98% 產率）。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 (d, 2H, *J* = 8.03 Hz), 7.16 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.09 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 134.6, 133.8, 131.4, 129.0, 124.1, 38.6, 29.2; MS *m/e* 214.10 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 3.16 分鐘。

範例 9b

N-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙腈的製備

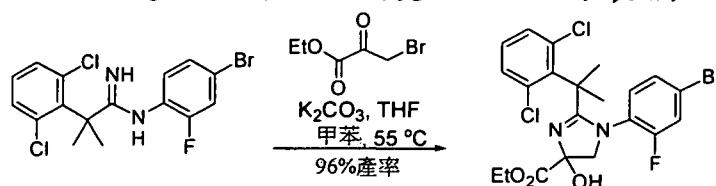


將 2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙腈（20 g, 93 mmol）以及 4-溴-2-氟苯胺（28.4 g, 149 mmol）溶解於無水鄰二甲苯（200 mL）中，並在 N₂ 下加熱至 100°C。當於 100°C 攪拌該反應混合物的同時，在 2.5 小時的期間內逐滴地加入（每分鐘~0.9 mL）於甲苯（140 mL, 280 mmol）中的三甲基鋁（2 M）。在加入之後，將該反應混合物於 100°C 攪拌 30 分鐘，然後冷卻至 -5°C。非常小心地以酒石酸鈉鉀（20 g 於 100 mL 水中）淬熄該反應混合物。（小心：氣體以及熱的形成）。經由矽藻土 545 過濾該反應混合物。以 1N HCl（4 X 70 mL）沖洗該濾液。以 2N NaOH 中和該水溶液，並以 EtOAc（4 X 100 mL）萃取。合併該有機物，以鹽水沖洗，以 Na₂SO₄ 乾燥，並在旋轉蒸發

器上濃縮，以提供 24 g 的粗產物。以 72 mL 的 MTBE 以及 240 mL 的己烷再結晶該粗產物，以產生為白色固體的 N-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙脒 (17.5 g, 43.3 mmol, 46.4% 產率)(純度: 99%)。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.11 (s, 6H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 166.5, 156.1, 153.7, 140.6, 138.5, 135.9, 131.4, 128.6, 128.0, 125.7, 119.5, 112.9, 50.0, 29.2; MS *m/e* 403.09 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 2.32 分鐘。

範例 9c

1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-4-羥基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的製備

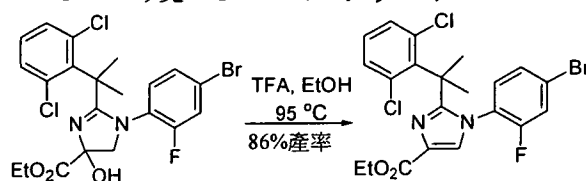


在 50 分鐘的期間內，將於 24 mL 的 THF 中的 3-溴-2-丙酮酸乙酯 (23.3 mL, 166 mmol) 溶液於 55°C 下緩慢地加至在甲苯 (180 mL) 以及 THF (180 mL) 中之 N-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2,6-二氯苯基)-2-甲基丙脒 (48.0 g, 119 mmol)、K₂CO₃ (41.0 g, 297 mmol) 的混合物中。將該反應混合物維持在 55 °C 1.5 小時。觀察到白色泥漿。將該反應混合物冷卻至 5°C。逐滴地加入 HCl (0.5N, 450 mL) (終點 pH = 9~10)。加入之後，將該懸浮液冷卻至 0°C。藉由過濾收集該固體，以水 (2 x 50 mL) 沖洗，然後在真空箱中於 60°C 隔夜乾燥。獲得為白色固體的 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-4-羥基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (59 g, 114 mmol, 96% 產

率)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.11 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 6.72 (t, 1H, *J* = 8.28 Hz), 4.35 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.80 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 173.0, 171.5, 159.8, 157.8, 137.3, 135.7, 132.1, 131.1, 128.1, 127.4, 125.6, 122.2, 120.1, 93.5, 62.5, 45.5, 30.2, 14.0; MS *m/e* 517.05 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 2.74 分鐘。

範例 9d

1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的製備

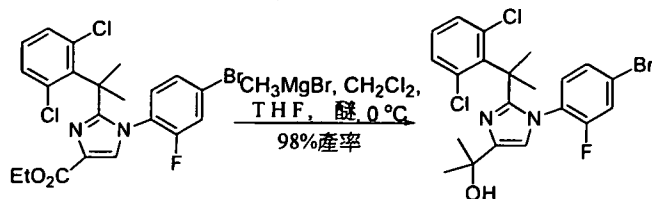


將 TFA (25.0 g, 220 mmol) 加至在 EtOH (200 mL) 中的 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-4-羧基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (38 g, 73 mmol) 混合物中。隨後將該混合物加熱至 95°C。2.5 小時後的 HPLC 分析顯示剩下 < 1% 的醇類中間產物。以 300 mL 的 CH₂Cl₂ 稀釋該混合物，並以冰浴冷卻至近乎 5°C。以 1N NaOH (120 mL) 中和該混合物，並分離該有機層。以 CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) 萃取該水層。在旋轉蒸發器上濃縮合併的有機層，以產生粗材料。在 EtOH (5 mL / 1 g) 中的再結晶作用提供了為灰白色固體的 32 g 的 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (86% 產率)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.25 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.94 (s, 6H), 1.27 (t,

3H, $J = 8.0$ Hz); MS m/e 502.68 ($M+H^+$); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H_3PO_4 , 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H_3PO_4 , 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 3.87 分鐘。

範例 9e

2-(1-(4-溴-2-氯苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇的製備

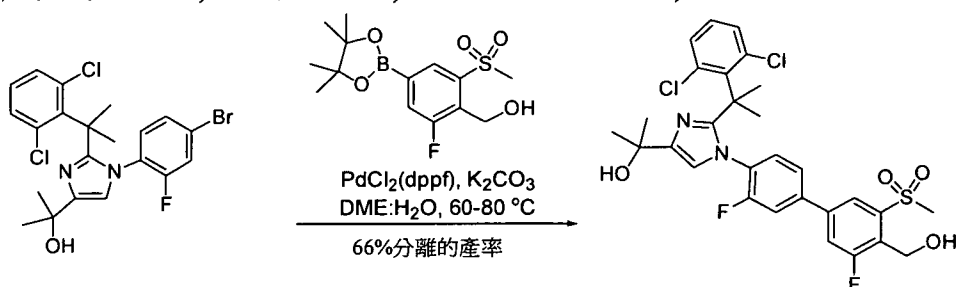


在 45 分鐘的期間內，將在 65 mL 的 CH_2Cl_2 與 87 mL 的 THF 中之 1-(4-溴-2-氯苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (30 g, 60 mmol) 溶液緩慢地加至在 120 mL 以冰/鹽浴冷卻 (-15 至 $-17^\circ C$) 的 THF 中之甲基溴化鎂 (60.0 mL, 180 mmol, 3M 於醚中) 的混合物中。將該內部溫度小心地維持在 $0^\circ C$ 以下。更使用 2 X 20 mL 的 CH_2Cl_2 以向前沖洗該剩餘材料。將該反應混合物溫度維持在 $0^\circ C$ 以下 1 小時，並同時攪拌。然後以 100 mL 的 CH_2Cl_2 稀釋該反應混合物，並緩慢地加入飽和的 NH_4Cl 。以 CH_2Cl_2 (2 X 80 mL) 萃取所產生的混合物。合併有機物，以鹽水沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥，並在旋轉蒸發器上濃縮，以提供為白色固體的 2-(1-(4-溴-2-氯苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇 (28.5 g, 58.6 mmol, 98% 產率)。 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.13 (dd, 1H, $J = 9.03, 2.01$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (t, 1H, $J = 8.16$ Hz), 6.55 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.58 (s, 6H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 158.1, 156.1, 154.5, 147.8, 139.3, 135.7, 131.3, 130.3, 127.8, 126.9, 122.7, 119.8, 115.1, 68.7, 44.8, 31.1, 29.9; MS m/e 485.05

(M+H⁺); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 2.78 分鐘。

範例 9

2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇的製備



在氮氣下將 2-(1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇 (12.0 g, 24.7 mmol)、[2-氟-6-甲烷磺醯基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷-2-基)-苯基]-甲醇 (9.78 g, 29.6 mmol)、K₂CO₃ (10.2 g, 74 mmol)、DME (120 mL) 以及水 (12 mL) 加至 1 L 3 頸圓底燒瓶中。將該混合物加熱至 60°C，然後在氮氣下加入 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈣(II)複合物 (4.06 g, 4.94 mmol)。將該反應混合物加熱至 80°C 30 分鐘。以冰浴冷卻所產生的深色混合物，並分隔於 200 mL 的 CH₂Cl₂ 以及 200 mL 的水中。合併該有機層，並以 Na₂SO₄ 乾燥。在濃縮之後，藉由快速層析 (ISCO, 330g 二氧化矽, 0% 至 100% EtOAc 於己烷中) 純化該粗產物，以提供為淡黃色固體的 12.79 g 的粗產物 (85% 產率)。

藉由將 9.5 g 的粗產物溶解於 65°C 的丙酮 (80 mL) 中而進行再結晶作用。在 5 小時的期間內，將所產生的溶液緩慢地冷卻至 25°C，然後冷卻至 0°C 額外的 30 分鐘。在 45°C，結晶開始形成。藉由過濾收集該固體，並以冷丙酮潤洗。在烤

箱中在真空下於 45°C 乾燥 14 小時之後，獲得 4.9 g 的純產物。為了回收額外的結晶產物，將該母液體濃縮至近乎 10 mL，並將其通過二氧化矽墊。使用 EtOAc (100 mL) 以洗提該化合物。在真空下濃縮該濾液，以產生粗固體。遵從上述程序，在丙酮中再結晶該粗固體，以提供額外的 2.5 g 的產物。在再結晶作用之後的 2 次收成合併的回收物為 78% 產率。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.94 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H, *J* = 11.29, 1.51 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 9.54 Hz), 7.14 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.58 (t, 2H, *J* = 5.27 Hz), 4.96 (d, 2H, *J* = 4.27 Hz), 4.70 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.45 (s, 6H); MS *m/e* 609.16 (M+H⁺); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/min, 溶劑 A: 10 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 溶劑 B: 90 % MeOH/水具有 0.2 % H₃PO₄, 在 4 分鐘的期間內以 0-100 % B 梯度): 2.56 分鐘。

或者，範例 9 如下述而製備：

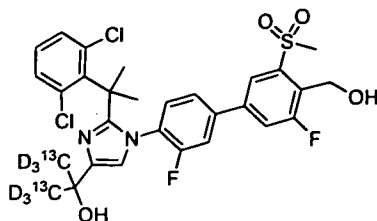
將甲基四氫呋喃 (「MeTHF」, 6.9 kg)、2-(1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇 (1.994 kg, 4.1 莫耳) 以及 (2-氟-6-(甲基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇 (1.38 kg, 4.19 莫耳) 加至在氮氣下的 1 L 3 頸圓底燒瓶中。將該混合物於 23°C 攪動 15 分鐘，直到所有的固體溶解。此時期結束時，經由表面下的管線而加入為泥漿的(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基磷) (0.022 kg, 0.041 莫耳) 以及 Pd(OAc)₂ (0.01 kg, 0.045 莫耳)。加完之後，以額外的 MeTHF (1.65 kg) 潤洗該混合物。將所產生的混合物排空至低於 80 Torr，並以氮回充。此程序再重覆 2 次。完成該去除氣體的順序後，將該反應混合物攪動至少 15 分鐘，並觀察到澄清的金色。在分開的反應容器中，製備在水 (10.00 kg) 中的氫氧化鉀 (0.352 kg) 溶液，並在使用之前藉由將氮氣引入至該溶液至少 15 分鐘而去除氣

體。藉由真空而將該 KOH 溶液 (10.35 kg) 轉置入該反應器中。該反應溫度展現已知的 20°C 至 29°C 的放熱。加完之後，藉由一系列的變壓而將所產生的雙相混合物去除氣體。將該混合物回溫至 45-50°C 之間，其中其攪拌至少 2 小時。在此時之後，藉由 HPLC 分析該反應混合物，其指出該反應完成。將該反應混合物冷卻至 23°C，並停止攪拌。允許該混合物分離 30 分鐘，並移除較低用過的 KOH 流。將富含產物的有機物通過硫脲官能化的矽膠 (0.782 kg) (Silicycle) 管柱，以每分鐘 ~0.1 kg 而移除該鈹。以 5% NaHCO₃ 溶液 (5 體積) 沖洗該富含產物的有機相，並分離該相。以水 (5 體積) 沖洗該有機相，並分離該有機相以及水相。

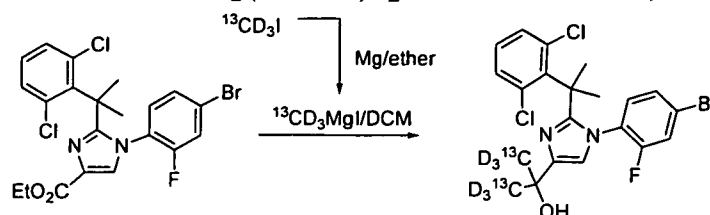
該富含產物的有機相精鍊過濾至乾淨的反應容器中，然後在真空下 (80 Torr, T_{jacket} = 60 °C) 濃縮至 ~8 體積 (~16 L)。一旦在所指定的體積，允許該反應混合物冷卻至 25°C。一旦在所指定的溫度，以 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氯-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇 (0.5%, 0.008 kg) 播種該反應混合物。將所產生的泥漿於 25°C 攪拌 18 小時。在此時期結束時，在真空下 (150 Torr, T_{jacket} = 60 °C) 將該反應混合物濃縮至 ~8 L。一旦在所指定的體積，將該反應混合物加熱至 50°C，並在 90 分鐘的期間將醋酸異丙酯 (IPAc, 13.90 kg) 加至該反應器中。加完之後，在 3 小時的期間將該反應混合物冷卻至 25°C。一旦在所指定的溫度，將該反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。在此時期結束時，過濾該反應混合物，將其去除液體 (deliquored)，並以額外的 IPAc (10.4 kg) 沖洗。在乾氮流下在該濾紙上經由抽吸乾燥該濾餅，以產出白色固體。將該白色固體轉置至乾燥器，並在完全真空下於 50°C 乾燥，以提供 2.03 kg 的產物 (81% 產率, 99.40 AP, 98 wt%)。

範例 10

2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]丙烷-2-醇



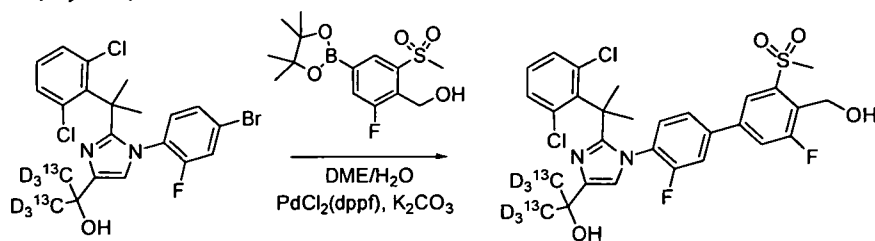
2-(1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]丙烷-2-醇的製備



在氫下將烘箱乾燥的鎂（86 mg, 3.52 mmol）以及無水二乙醚（3.20 mL）轉置至烘箱乾燥的 25 mL 14/20 圓底燒瓶中。於室溫下加入[$^{13}\text{CD}_3$]-碘甲烷（467 mg, 3.20 mmol），並於 33°C 攪拌 1 小時。可見的象徵指出格林納（Grignard）試劑形成（澄清的懸浮液變成具有泡沫與放熱的混濁混合物）。將該溶液冷卻至室溫，並在氫下經由插管轉置至於無水二氯甲烷（2.60 mL）中的 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯（400 mg, 0.800 mmol）冰冷溶液（冰/水浴）中。將製備該格林納試劑的燒瓶以無水醚（2 x 400 μL ）潤洗，並經由插管轉置至含有該乙酯的燒瓶中。允許該反應混合物緩慢地回溫至室溫，並攪拌 1 小時。HPLC 分析指出存在 < 0.3% 的起始材料。將該反應冷卻至 0°C，以無水二氯甲烷（800 μL ）稀釋，並藉由緩慢、小心地加入飽和氯化銨水溶液（8 mL）而淬熄。分離該兩層，並以二氯甲烷（3 x 4 mL）萃取該水層。在真空中濃縮合併的有機萃取物，以獲得 443.5 mg 為白色固體的粗產物。將上述粗產物與從相似反應獲得的

244.3 mg (白色固體) 結合。藉由矽膠快速層析 (Isco RediSep 卡匣, 12 g) 純化合併的產物, 並以於己烷中的 10 至 20% EtOAc 洗提。收集 30 mL 的片段。藉由 TLC (二氧化矽, 50% EtOAc, 50% 己烷, $R_f = 0.41$) 以及 HPLC 確認該片段。結合含有純產物的片段, 並在真空中濃縮, 以產出 531.2 mg 為白色固體的產物 (90% 產率): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.47–7.58(m, 7H), 2.01(br s, 6H). HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 μm , 150 x 4.6 mm, 移動相 A = 0.05% TFA 於 H_2O 中, 移動相 B = 0.05% TFA 於 ACN 中, 0 分鐘 50% B, 9 分鐘 95% B, 15 分鐘 95% B, 15.5 分鐘 50%B。流速 = 1 ml/min) T_r = 9.23 分鐘 (於 220 nm, 化學純度 = 98.8%), LCMS (+ ion) m/z = 487(0%), 493(59%), 495(100%), 497(47%), 498(8%)。

2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[$(^{13}\text{CD}_3)_2$]丙烷-2-醇的製備



在氫下將加入 2-(1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)[$(^{13}\text{CD}_3)_2$]丙烷-2-醇 (0.283 g, 0.572 mmol)、(2-氟-6-(甲基磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)甲醇 (0.227 g, 0.686 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物 (0.094 g, 0.114 mmol)、碳酸鉀 (0.237 g, 1.716 mmol)、DME (4.30 mL) 以及已事先引入氫的水 (0.215 mL) 加至 25 mL 14/20 圓底燒瓶中。將該混合物加熱至 80 $^{\circ}\text{C}$ 1 小時。HPLC 以及 LCMS 分析指出起始材料已被耗盡, 以冰水浴冷卻該反應混合物, 將其分

隔於二氯甲烷 (10 mL) 以及水 (10 mL) 之間。以二氯甲烷 (3 x 10 mL) 萃取該水層。在真空中濃縮合併的有機萃取物，以產生 643.6 mg 的深色半固體。

先前，該 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]丙烷-2-醇之製備的相似反應已完成，提供了 462.3 mg 的深色固體。將來自兩個實驗的粗產物結合，並在溶解於二氯甲烷中且預吸收在矽膠上之後藉由矽膠快速層析 (Isco RediSep 卡匣，80 g) 純化。以於己烷中的 25-50% EtOAc 洗提該快速管柱。收集 30 mL 片段。在結合包含純產物的片段以及在真空中濃縮之前，藉由 TLC (二氧化矽，50% EtOAc，50% 己烷， $R_f = 0.09$) 以及 HPLC 確認片段，以產生 468.3 mg 為黃色固體的 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[($^{13}\text{CD}_3$)₂]丙烷-2-醇。

此材料進一步藉由再結晶而純化，該再結晶在 5 小時的期間內於 65°C 的丙酮 (4 mL) 中緩慢地冷卻至 25°C (結晶在 40°C 開始形成)，然後冷卻至 0°C 額外的 30 分鐘。藉由過濾收集該固體，將其以冷丙酮潤洗，並在真空中乾燥，以產生 66.2 mg 為灰白色固體的該標題化合物。

濃縮來自此第一再結晶作用的母溶液，並使用上述概述的相同程序而從最小量的丙酮 (1 mL) 再結晶出該剩餘物，以獲得第二收成的 276.4 mg 為灰白色固體的結晶產物。

濃縮來自該第二再結晶作用的母溶液，並藉由製備型 HPLC 純化， $T_r = 15.0$ 分鐘 (Prep HPLC 條件: Synergi Hydro-RP 管柱，4 μ , 80Å，21.2 x 250 mm，移動相 A = H₂O，移動相 B = ACN，0 分鐘 30% B，25 分鐘 100% B。流速 = 16.0 ml/min。UV 在 220 nm.)。

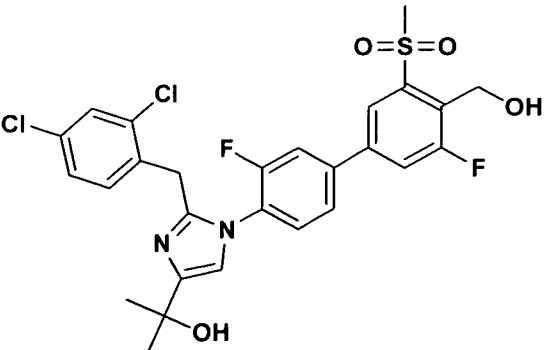
結合併該 3 個純化的分離物，以產生 401.1 mg 為淡黃色

固體的 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基) [(¹³CD₃)₂]丙烷-2-醇 (64% 產率)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.86–7.96(m, 2H), 7.62 (dd, J=11.33 Hz, 2.01 Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.31 Hz, 1.76 Hz, 1H), 7.09–7.19(m, 3H), 6.99–7.09(m, 1H), 6.81(s, 1H), 5.53–5.62(m, 1H), 4.89–4.99(m, 2H), 4.67(t, J=3.15 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.08 (剩餘丙酮, 8 mol%), 1.95(s, 6H). ¹³C-NMR (400 MHz, D6-DMSO) 29.61(t, J=109.88 Hz)

HPLC: (YMC ODS-AQ, 3 μm, 150 x 4.6 mm, 移動相 A = 0.05% TFA 於 H₂O 中, 移動相 B = 0.05% TFA in ACN, 0 分鐘 50% B, 9 分鐘 95% B, 15 分鐘 95% B, 15.5 分鐘 50% B。流速 = 1 ml/min) T_r= 9.66 分鐘 (於 220 nm, 化學純度 = 99.8%)。LCMS (+ ion) m/z = 609(0%), 617(100%), 618(31%), 619(74%), 620(22%), 621(16%), 622(4.3%), 623(1.3%)。

範例 11-20

以與範例 1 中所描述的類似方式,藉由取代苯基乙腈試劑來取代為起始材料的 2-(苯基)-2-甲基丙腈而各種製造下述化合物：

編號	名稱	結構	資料
11	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 581.3, 583.3 [M+H] ⁺

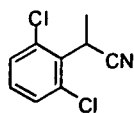


編號	名稱	結構	資料
12	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 581.3 [M+H] ⁺
13	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氯-4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 581.3, 583.3[M+H] ⁺
14	2-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 565.3 [M+H] ⁺
15	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 563.2, 565.2 [M+H] ⁺
16	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 531.2 [M+H] ⁺

編號	名稱	結構	資料
17	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-甲基苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 509.5 [M+H] ⁺ ; 531.2 [M+Na] ⁺
18	2-(2-(2,6-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇		MS (ES): 586.5 [M+H] ⁺
19	2-[2-(2-氯-5-氟-苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇		MS (ES): 547.3 [M+H] ⁺
20	2-[2-(2-氯-苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇		MS (ES): 547.3 [M+H] ⁺

範例 21

化合物 21 的範例



將 25.0 g (134 mmol) 的 2,6-二氯苯基乙腈以及 250 mL 的無水 THF 稱重至 1 L 燒瓶中。將所產生的溶液冷卻至 -70°C ，並加入 134 mL 於 THF 中的 1.0 M 叔丁醇鉀 (1.0 M，接著加入 8.4 mL 的碘甲烷 (1.0 eq)。將該反應物於 -70°C 攪拌 1 小時，然後允許其在 3 小時的期間內回溫至室溫。在真空中濃縮該反應物以移除 THF，然後以醋酸乙酯以及 1 M HCl 將其沖洗至分離漏斗中。分離該醋酸乙酯，以重亞硫酸鹽、鹽水沖洗，將其乾燥 (Na_2SO_4)，並在真空中濃縮。藉由矽膠快速層析 (Biotage, 300 g SiO_2 ，在 1 小時的期間內從 100% 己烷至 10% 醋酸乙酯的梯度洗提) 純化該剩餘物。結合適當的片段，並在真空中濃縮，以提供為無色油狀的產物，~99% 純藉由 GC，產量：12.2 g (45%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22(t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.84(q, $J = 7$ Hz, 1H), 1.07(d, $J = 7$ Hz, 3H)。

使用適當的苯胺以及 2-(苯基)丙腈為起始材料，以類似於範例 1 中所描述的方式製造化合物 21。

編號	名稱	結構	資料
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇		

化合物 11 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 5.3$, 3.2, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.3$, 2.1, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 4.4$, 2H), 4.09

(s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 17.4$, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.63 (s, 6H)。

化合物 12 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.99 – 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.57 (t, $J = 5.3$, 1H), 4.95 (d, $J = 4.7$, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

化合物 13 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.2$, 2.1, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.6$, 6.1, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.5$, 2.6, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.63 (2, $J = 5.5$, 6H)。

化合物 14 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (t, $J = 4.5$, 2H), 7.70 (dd, $J = 11.4$, 1.8, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.3$, 1.7, 1H), 7.35 (t, $J = 8.2$, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8$, 2.6, 1H), 7.03 – 6.80 (m, 3H), 5.35 (t, $J = 5.3$, 1H), 4.73 (d, $J = 4.1$, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.4$, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。

化合物 15 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 3H), 7.28 (dd, $J = 18.0$, 4.9, 5H), 7.15 (dd, $J = 8.3$, 2.1, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

化合物 16 具有下列 NMR 特徵： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.9$, 1.8, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8$, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 7.0$, 1.6, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.0$, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

化合物 17 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.00 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.5, 1H), 5.08 (dd, *J* = 7.1, 1.7, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.1, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.16 (d, *J* = 8.6, 3H), 1.64 (s, 6H) 。

化合物 18 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.6, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.0, 1H), 1.55 (s, 6H)。

化合物 19 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 12.0, 8.4, 1.8, 3H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.29 (br s, 4H), 2.91 (s, 1H), 1.65 (s, 6H) 。

化合物 20 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.9, 1.8, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 10.3, 9.2, 2.0, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 0.7, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 1.64 (s, 6H) 。

化合物 21 具有下列 NMR 特徵：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.8, 1.6, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.6, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.9, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (q, *J* = 7.0, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.39 (d, *J* = 24.5, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.63 (s, 6H) 。

標準生理學、藥理學以及生化程序可用以測試該化合物，以識別那些具有生物活性以調節該 LXR(LXR_α 以及 LXR_β) 的化合物。這種分析法包括，例如，生化分析法，例如結合分析法、螢光偏極性分析法、FRET 為基礎的共活化劑網羅分析

法 (FRET-based coactivator recruitment 分析法) (見, 一般而言, Glickman et al., J. Biomolecular Screening (2002), Vol. 7, No. 1, pp. 3-10) 以及細胞基礎的分析法, 包括該共轉染分析法, 使用 LBD-Gal 4 嵌合體以及蛋白質-蛋白質交互作用分析法(見, Lehmann. et al., J. Biol Chem. (1997), Vol. 272, No. 6, pp. 3137-3140)。

本發明化合物顯示優於本領域先前揭露之化合物的預期外優點, 例如那些揭露於 PCT 公開號第 WO 2007/002563 號中的化合物。在例如下列描述分析法中, 本化合物已顯示具有想要的部分 LXR 促效劑特性, 在人類全血中具有增加效力以及具有低 LXR 功效。此外, 在人類肝臟微粒體分析法中, 該本發明化合物也展現了代謝穩定性。這種化合物應更有用於治療、抑制或改善本文中所討論之一或更多的疾病或失調。

範例 A

親近閃爍檢測法 (SPA)

該 SPA 分析法測量由 ^3H -24,25-ep 羥膽固醇結合至 $\text{LXR}_\alpha\text{-RXR}_\alpha$ 或 $\text{LXR}_\beta\text{-RXR}_\alpha$ 異型二聚體所產生的放射性訊號。該分析法的基礎是使用包含閃爍物的 SPA 小珠, 使得當結合至該受體將所標記的配位體帶到該小珠近處時, 來自該標記的能量刺激該閃爍物放出光線。使用標準微盤閃爍讀取器測量該光線。可藉由估計該化合物可競爭掉放射性標記配位體的程度而測量配位體結合至受體的能力, 該放射性標記配位體具有已知的對該受體的親和力。

所需材料:

1. 標記: ^3H -24,25-環氧-膽固醇 (NEN Life Science Products / Perkin Elemer)
2. LXR_α 溶解產物: 被製造出為粗溶解產物的桿狀病毒表現的 $\text{LXR}_\alpha/\text{RXR}$ 異型二聚體, 兩者都具有 6-HIS 標籤

3. LXR β 溶解產物：被製造出為粗溶解產物的桿狀病毒表現的 LXR β /RXR 異型二聚體，兩者都具有 6-HIS 標籤
4. SPA 小珠：Ysi 銅組胺酸標籤 (His-tag) SPA 小珠 (Amersham)
5. 盤：非結合表面的 384 孔盤 (Corning)
6. 蛋白質溶解產物稀釋緩衝液：(20 mM Tris-HCl pH 7.9, 500 mM NaCl, 5 mM 咪唑)。
7. 2x SPA 緩衝液：(40 mM K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH7.3, 100 mM NaCl, 0.05% Tween 20, 20% 甘油, 4 mM EDTA)
8. 2x SPA 緩衝液 w/o EDTA：(40 mM K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH7.3, 100mM NaCl, 0.05% Tween 20, 20% 甘油)

儲存溶液

- 0.5 M K₂HPO₄/KH₂PO₄ pH 7.3
- 0.5 M EDTA pH 8.0
- 5 M NaCl
- 10% Tween-20
- 甘油

蛋白質 溶解產物的製備

遵從標準程序而藉由將適當的全長 cDNA 選殖入 pBacPakhis2 載體 (Clontech, CA) 以製造出人類 RXR α (登錄編號 NM_002957)、LXR α (登錄編號 U22662) 以及 LXR β (登錄編號 U07132) 的桿狀病毒表現質體。將該 cDNAs 插入該 pBacPakhis2 載體的多酶連接子 (polylinker) 而創造出該 cDNA 至存在於 pBacPakhis1 中之 N 端多組胺酸標籤的符合讀碼融合 (in frame fusion)。藉由限制酶圖譜及/或定序而確認正確的選殖。

藉由以 1.25×10^6 /ml 的密度於 27°C 下感染健康的 Sf9 昆蟲細胞而製備細胞溶解產物於 500 mL 的總體積中 (每 1L 大

小的旋轉培養瓶)，將其於標準條件下培養。為了製備該 LXR_{α} 溶解產物，將昆蟲細胞共轉染 2.0 之 M.O.I. 的該 LXR_{α} 表現卡匣以及近乎 1.0 之 M.O.I. 的該 RXR 表現卡匣。為了製備該 LXR_{β} 溶解產物，將昆蟲細胞共轉染近乎 2.0 之 M.O.I. 的該 LXR_{β} 表現卡匣以及近乎 1.0 之 M.O.I. 的該 RXR 表現卡匣。在兩個例子中，在收成之前，將細胞於 27°C 以不停的晃動培養 48 小時。

在培養之後，藉由離心收成細胞並將其沉澱。將細胞沉澱物再懸浮於 2 倍體積之冰冷新鮮製備的萃取緩衝液中 [20mM Tris pH 8.0, 10mM 咪唑, 400mM NaCl, 每 10 ml 萃取緩衝液包含一個無 EDTA 之蛋白酶抑制劑錠劑 (Roche 目錄編號: 1836170)]。

使用 Dounce 均質機將細胞在冰上緩慢地均質化，以達到 80-90% 的細胞溶解。將該均質物於預冷的轉子 (Ti50 或 Ti70 或相等物) 中於 4°C 以 45,000 rpm 離心 30 分鐘。將部分的上清液於乾冰上冷凍，並冷凍儲存於 -80°C，直到定量與品管。在該 SPA 分析法中測試部分的該溶解產物，以確保批次至批次的一致性，並在使用 Ni-NTA 樹脂 (Qiagen) 純化之後經由 SDS-PAGE 分析，並在用於篩檢分析法之前調整蛋白質濃度以及表現量。

篩檢試劑的製備

$[^3H]$ 24,25 Ep 羥膽固醇 (EC) 溶液：對單一的 384 孔盤 (或 400 孔)，將 21 μ L 的 $[^3H]$ EC (特異性活性 76.5 Ci/mmol, 濃度 3.2 mCi/mL) 加至 4.4 mL 的 2x SPA 緩衝液中，以提供 200 nM 的最終濃度。對於每個額外的 384 孔盤，將額外 19.1 μ L 的 $[^3H]$ EC 加至 4.0 mL 的額外 2x SPA 緩衝液中。於該孔中的 $[^3H]$ EC 最終濃度為 50 nM。

以蛋白質溶解產物稀釋緩衝液稀釋 LXR_{α} 溶解產物 (如上述而製備)。每 384 孔盤 (或 200 孔) 製備 1400 μ L 的稀釋

LXR $_{\alpha}$ 溶解產物，以及對於每個額外的 384 孔盤製備 1120 μ L 的稀釋 LXR $_{\alpha}$ 溶解產物。

以蛋白質溶解產物稀釋緩衝液稀釋 LXR $_{\beta}$ 溶解產物(如上述而製備)。每 384 孔盤(或 200 孔)製備 1400 μ L 的稀釋 LXR $_{\beta}$ 溶解產物，以及對於每個額外的 384 孔盤製備 1120 μ L 的稀釋 LXR $_{\beta}$ 溶解產物。

SPA 小珠溶液：對於 384 孔盤(或 400 孔)，將 3.75 mL 的 2x SPA 緩衝液 w/o EDTA、2.25 mL 的 H₂O 以及 1.5 mL 的 Ysi 組胺酸標籤 SPA 小珠(在取用前劇裂混合好)混合在一起。對於每個額外的 384 孔盤，將額外的 3.5 mL 的 2x SPA 緩衝液 w/o EDTA、2.1 mL 的 H₂O 以及 1.4 mL 的 Ysi 組胺酸標籤 SPA 小珠混合在一起。

程序：

在 96 孔盤中製備每種化合物的適當稀釋，並將其以吸量管移至 384 孔盤的適當孔中(每孔 3.5 μ L)。

將 9.1 μ L 的 [³H] EC 加至該多孔盤之 2-23 欄的每個孔中。

將 5 μ L 的稀釋 LXR $_{\alpha}$ 溶解產物加至該多孔盤奇數列上的 2-23 欄的每個孔中。

將 5 μ L 的稀釋 LXR $_{\beta}$ 溶解產物加至該多孔盤偶數列上的 2-23 欄的每個孔中。

將 17.5 μ L 的 SPA 小珠溶液加至該多孔盤之 2-23 欄的每個孔中。

以透明的密封物蓋上該盤，並將該盤置於室溫下的培養箱中近乎 30 分鐘。

在培養之後，使用 n ABASE 3H_384DPM 程式，使用冷光盤判讀器(MicroBeta, Wallac)分析該盤。n ABASE 3H_384DPM 的設定是：

計數模式：DPM；

樣本類型：SPA；

ParaLux 模式：低背景；

計數時間：30 秒。

以相同的方式進行 LXR_{α} 以及 LXR_{β} 的分析法。所決定的 K_i 代表至少 2 個獨立劑量反應實驗的平均。每個化合物的結合親和力可使用一側競爭方程式 (one site competition formula) 而藉由非線性回歸分析來決定，以決定該 IC_{50} ，其中：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{X - \log IC_{50}})$$

然後使用 Cheng 以及 Prusoff 等式計算該 K_i ，其中：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{配位體的濃度}] / \text{配位體的 } K_d)$$

對於此分析法，典型地該配位體的濃度 = 50 nM 以及該受體之 EC 的 K_d 是 200 nM，如同飽和結合所決定。

當在此分析法中測試時，本發明化合物展現了結合至 LXR_{α} 及/或 LXR_{β} 的能力。

範例 B

共轉染分析法

為了測量化合物在細胞基礎分析法中活化或抑制 LXR 轉譯活性的能力，使用了共轉染分析法。已顯示 LXR 與 RXR 做為異型二聚體而作用。對於該共轉染分析法， LXR_{α} 以及 LXR_{β} 的表現質體與螢光素酶報告質體一起經由過渡性轉染而被分別地導入哺乳類動物細胞中，該螢光素酶報告質體包含一份被 LXR - RXR 異型二聚體鍵結的 DNA 序列 ($LXRE$; Willy, P. et. al. 1995)。 LXR 與內生性的 RXR 形成異型二聚體。以 LXR 促效劑處理轉染細胞增加了 LXR 的轉譯活性，其藉由增加的螢光素酶活性而測量。同樣地，可藉由決定化合物競爭性地抑制 LXR 促效劑活性的能力而測量 LXR 拮抗劑活性。

所需材料

CV-1 非洲綠猴腎臟細胞

共轉染表現質體，包含全長 LXR_{α} (pCMX-h LXR_{α}) 或 LXR_{β} (pCMX-h LXR_{β})，報告質體 (LXREx1-Tk-螢光素酶) 以及控制組 (pCMX-半乳糖苷酶表現載體) (Willey et al. Genes & Development 9 1033-1045 (1995))。

轉染試劑，例如 FuGENE6 (Roche)。

1x 細胞溶解緩衝液：

22.4 mM 三胺 (Tricine) pH 8.0

0.56 mM EGTA pH 8.0

5.6 mM $MgSO_4$

0.6% Triton X-100

5.6% 甘油

10x 螢光素酶受質溶液：

10 mM HEPES pH 6.5

2.75 mM D-螢光素

0.75 mM 輔酶-A

3.7 mM ATP

96 mM DTT

篩檢試劑的製備

在實驗 24 小時之前，藉由將細胞轉盤至 T-175 培養瓶或 500 cm^2 培養皿而準備 CV-1 細胞，以在轉染當天達到 70-80% 的密度。將轉染的細胞數藉由將篩選的盤數而決定。384 孔盤的每一孔需要~8000 個細胞。遵從陽離子脂肪轉染試劑 FuGENE6 (Roche) 中所提供的指示，藉由混合所需的質體 DNA 與該試劑而製備 DNA 轉染試劑。每個細胞株的最理想 DNA 量是憑經驗以及將轉染的容器大小來決定的。對於每個 T175 cm^2 培養瓶，混合並加入共 20 μ g 的 DNA、60 μ l 的 Fugene 6 以及 1 ml 的 Optimem。然後於 37°C 培養細胞至少 5 小時，以製備篩檢細胞。

在使用之前藉由結合下述溶液而製備螢光素酶分析法試劑：

1 等分 10x 螢光素酶受質溶液

9 等分 1X 細胞溶解緩衝液。

程序

藉由分配 384 孔盤每孔 5 μL 的化合物來準備分析盤，以達到 10 μM 的最終化合物濃度，且不高於 0.5% DMSO。從該篩檢細胞移除培養基，以胰蛋白酶處理該細胞，藉由離心收成細胞，將其計數並以每孔近乎 8000 個細胞的密度、以約 45 μL 的體積而轉盤至上述準備的該 384 孔分析盤中。將包含兩種化合物以及篩檢細胞（總體積 50 μL ）的分析盤於 37°C 培養 20 小時。

在與化合物培養之後，從該細胞移除培養基，並加入螢光素酶分析試劑（30 μL /孔）。在室溫~2 分鐘之後，在冷光儀上判讀該分析盤（具有在機上的注射器之 PE Biosystems Northstar 判讀器或相等物）。

可使用該 LXR/LXRE 共轉染分析法以建立 $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$ 的效力以及百分比活性或抑制功效。功效定義了化合物相對於高控制組（*N*-(3-((4-氟苯基)-(萘-2-磺醯基)氨基)丙基)-2,2-二甲基丙醯胺）或低控制組（DMSO/運送工具）的活性。該劑量反應曲線是從具有 $\frac{1}{2}$ LOG 單位差異的濃度 10 點曲線而產生。每個點代表來自 384 孔盤資料的 4 孔平均。

來自此分析法的資料符合下列等式，從其該 EC_{50} 值可被解出：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log \text{EC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

該 $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$ 因此被定義為促效劑或拮抗劑引起反應的濃度，該反應是頂部值（最大值）與底部值（基線）之間的半路。所呈現的 $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$ 值是至少 2 個、且通常為 3 個獨立實驗的

平均。藉由與((*N*-(3-((4-氟苯基)-(萘-2-磺醯基)-氨基)丙基)-2,2-二甲基丙醯胺)所達到的最大反應比較，來決定促效劑的相對功效或控制%，該最大反應是在每個劑量反應實驗中個別地測量。

對於該拮抗劑分析法，可將 LXR 促效劑加至 384 孔盤的每個孔中，以引起反應。該每個拮抗劑的抑制%因此是該促效劑活性抑制的測量。在此範例中，100%的抑制將代表特定濃度的 LXR 促效劑活性已被減低至基線水準，該基線水準定義為只存在 DMSO 的該分析法活性。

本發明化合物在直接上述的 LXR α 分析法中測試，並顯示具有低於或等於 25%該控制組化合物的功效。

本發明化合物在直接上述的 LXR β 分析法中測試，並顯示具有高於或等於 30%該控制組化合物的功效。

範例 C

人類全血分析法

將人類全血收集於含 EDTA 的管子中，並將 0.5 mL 的部分與於 0.5% DMSO 中之測試化合物的適當序列稀釋立即混合於 96 孔塊中。將化合物與血液於 37 °C 持續地搖動而培養 4 小時。在培養之後，將細胞溶解於 ABI 核酸純化溶解溶液 (Applied Biosystems 目錄編號 4305895) 中，並冷凍於 -80°C 中。在細胞溶解之後，根據該製造商所提供的流程使用 ABI 6100 RNA 準備站 (prep station) 而純化全 RNA。cDNA 被合成，並在 ABI Prism 7900HT 定序偵測系統上使用 SYBR 綠定量 PCR (Q-PCR) 以及使用來自 Quanta Bioscience Inc (Quanta Bioscience 目錄編號 95047 以及 95055) 的試劑而定量 mRNA。

表 2.1: 藉由 RT-PCR 用於 mRNA 定量的引子		
基因	前置引子	反置引子
ABCA1	GGTGATGTTTCTGACCAATGTGA	TGTCCTCATACCAGTTGAGAGAC
ABCG1	GACTGCGTGTCTGCAAAATC	GATGGGGGCATGATGACAATG
L-30	GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG	CCAATTTCGCTTTGCCTTGTC
B2M	GGCTATCCAGCGTACTCCAAA	CGGCAGGCATACTCATCTTTTT

藉由該 $\Delta\Delta CT$ 法 (Michael W. Pfaffl .A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. Nucleic Acids Research, 2001, Vol. 29, No. 9 e45) 來決定每個 mRNA 的量，並標準化成兩個控制組 mRNA 的量，即核糖體蛋白質 L-30 (L-30) 以及 beta-2-微球蛋白 (B2M)。由測試化合物誘導的 ABCA1 以及 ABCG1 被繪圖成參考化合物的百分比，2-(4-(5-(5-氟基-1-(2,4-二氟苄基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-2-基)噻吩-2-基)-3-甲基苄基)醋酸，並藉由符合 S 形反應曲線而計算效力 (EC_{50}) 以及活性 (% MAX)，該 S 形反應曲線為使用 XLFit 軟體而根據等式 $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ 的轉化化合物濃度的對數函數。該全 LXR α 以及 LXR β 作用劑 (pan agonist) 2-(4-(5-(5-氟基-1-(2,4-二氟苄基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-2-基)噻吩-2-基)-3-甲基苄基)醋酸，(EC_{50} 1-2 μM) 被使用為參考化合物，且其最大活性被定義為 100%。

將本發明化合物在直接上述的分析法中測試，並顯示在低於 1,000 nM 具有效力，較佳地，低於 100 nM，更佳地為低於 20 nM。

範例 D

在人類微粒體中的高產出量 (HT) 代謝穩定性

在 10 分鐘的培養之後，該代謝穩定性分析法使用人類肝臟微粒體評估了試管中 CYP 媒介的代謝穩定性。

接收於 100% DMSO 中為 3.5 mM 儲存溶液的測試化合物。稀釋化合物，以產生包含 1.4% DMSO 的 50 μ M 乙腈 (ACN) 溶液，然後做為 100x 儲存物而用於與人類肝臟微粒體培養。每種化合物被二重覆地測試。結合化合物、NADPH 以及肝臟微粒體溶液而在 3 個步驟中培養：

152 μ l 的肝臟微粒體懸浮液，於 100 mM NaP_i 中的 1.1 mg/ml 蛋白質濃度，pH 7.4，5 mM MgCl₂ 緩衝液，於 37°C 預加溫。

將 1.7 μ l 的 50 μ M 化合物 (98.6% ACN, 1.4% DMSO) 加至相同的管子中，並於 37 °C 中預培養 5 分鐘。

藉由加入 17 μ l 的預加溫於 100 mM NaP_i、pH 7.4 中的 10 mM NADPH 溶液而起始該反應。

均勻混合反應成分，並立即將 75 μ l 轉置至 150 μ l 的淬熄/終止溶液中 (零時間點，T₀)。將反應於 37°C 溫育 10 分鐘，然後將額外的 75 μ l 部分是轉置入 150 μ l 的淬熄溶液中。使用包含 100 μ M DMN (用於注射品管的 UV 標準物) 的乙腈做為淬熄溶液以終止代謝反應。

將淬熄混合物以 1500 rpm (~500 X g) 在 Allegra X-12 離心機、SX4750 轉子 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) 中離心 15 分鐘，以沉澱已變性的微粒體。然後將 90 μ l 上清液萃取物的體積，包含母化合物以及其代謝物的混合物，轉置至分開的 96 孔盤而用以進行 UV-LC/MS-MS 分析，以決定在該混合物中之剩餘母化合物的百分比。

UV-LC/MS-MS 樣本分析 – 結構完整性預分析

使用代謝穩定性結構完整性預分析以存取被分析之化合物的純度。化合物以 57 μL 的 3.5 mM DMSO 溶液被接收於 96 孔盤中。以包含等體積乙腈、異丙醇以及 MilliQ-H₂O 的溶液而將該 3.5 mM 化合物 DMSO 儲存溶液稀釋 18 倍。使用 Waters Sentry 2.1 mm 保護管柱以及下表中所描述的 LC 條件，以 5 μL 注射以及 1 ml/min 的流速，藉由 LC-UV/MS 在 Thermo LCQ Deca XP Plus 離子阱質譜儀上以分析所產生之溶液 (200 μM) 的結構完整性。所獲得的資料藉由在 220 nm 的 UV 吸收度反映純度。只有那些純度高於 50% 的化合物的結果被報告。

代謝穩定性 - 結構完整性 HPLC 梯度 *		
梯度時間 (min)	A %	B%
0.00	100	0
4.00	0	100
5.00	0	100
5.10	100	0
6.00	100	0

*移動相的結構完整性預分析：(A) 98%水、具有 10 mM 醋酸銨的 2% 乙腈；(B) 10%水、具有 10 mM 醋酸銨的 90% 乙腈

樣本分析 - 培養的樣本

在配備有藉由自動融合的加熱電噴霧 (H-ESI) 來源的熱 TSQ 量子三重四極棒質譜儀上實施 MS/MS 條件最佳化，以獲得 SRM 轉換以及它們相應的碰撞能量值。在 1:1 甲醇：水中濃度 20 μM 的化合物溶液在 90 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速融合，然後在被導入至該來源之前，在 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速下與該移動相

結合。所有的化合物最初使用移動相 A 以及 B (50% A 以及 50% B) 來最佳化, 如果需要的話, 使用移動相 C 以及 D (也具有 50:50 的組成物) 來最佳化。被最佳化的參數, 包括極性、SRM 轉換以及碰撞能量, 被儲存在 Microsoft Access 資料庫中。

使用從自動融合獲得的質譜條件以分析來自該代謝穩定性分析法的培養樣本。該注射體積是 5 μ l, 且該流速是 0.8 ml/min。所使用的梯度顯示於下表中。所有的樣本最初使用移動相 A 以及 B 而以該梯度注射。如果需要的話 (例如, 用於層析的緣故), 樣本以相同的梯度再次注射, 但使用移動相 C 以及 D。所有的 LC-MS/MS 分析參數在該原始資料檔案中被電子化地擷取。

代謝穩定性 - 樣本分析梯度*		
梯度時間 (分鐘)	A % (或 C%)	B% (或 D%)
0.00	95	5
0.20	95	5
0.30	0	100
1.05	0	100
1.10	95	5
1.50	95	5

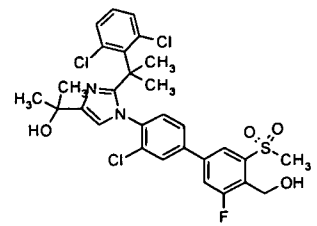
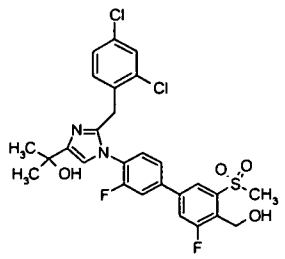
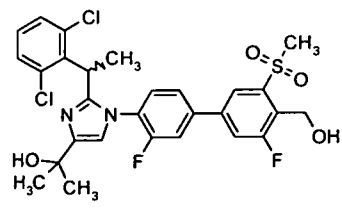
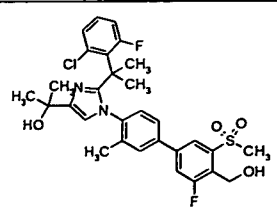
*移動相的反應樣本分析: (A) 98%水、具有 0.1% 甲酸的 2% 乙腈; (B) 2%水、具有 0.1% 甲酸的 98% 乙腈; (C) 0.1%在水中的氫氧化銨; (D) 0.1%在乙腈中的氫氧化銨。

以 Xcalibur™軟體執行峰的積分。藉由比較每個化合物來自該 T_{10minute} 樣本的 LC-MS/MS 峰區域與來自該 T_{0minute} 樣本的 LC-MS/MS 峰區域而進行百分比剩餘計算。

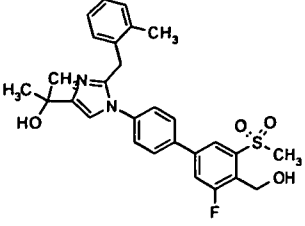
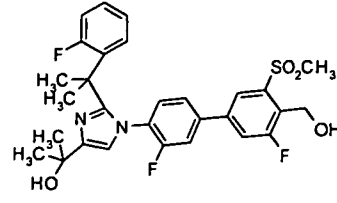
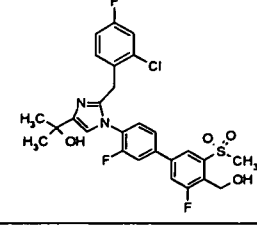
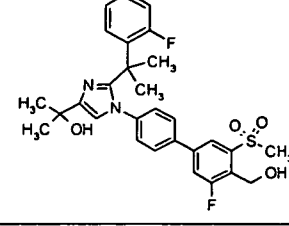
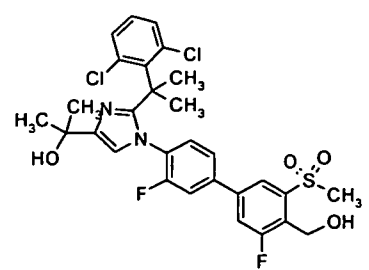
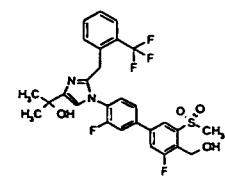
在直接上述的分析法中測試本發明化合物, 並已顯示在 10 分鐘時, 其具有剩下高於 80% 的母化合物。

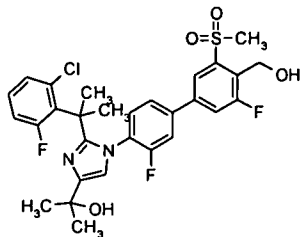
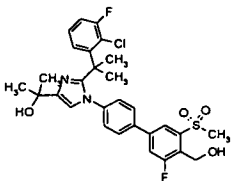
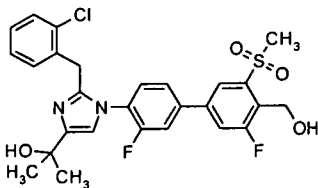
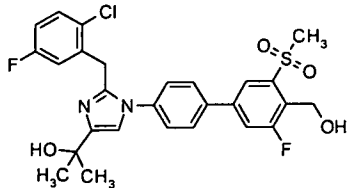
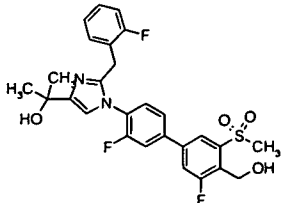
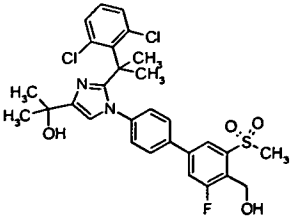
下述表 1 呈現了測量 LXR α EC₅₀ 與功效之 LXR/LXRE 共轉染分析法、測量該化合物結合至 LXR 能力與相對於參考化合物之誘導 ABCA1 基因表現能力的人類全血分析法 (hWBA)、以及該微粒體代謝穩定性分析法的結果。以其中 A 是 ≤ 100 nM、B 是 101 nM 至 $< 1,000$ nM 以及 C 是 $> 1,000$ nM 的範圍給出 EC₅₀ 值。

表 1

結構	#	LXR α EC ₅₀ (nM)	LXR α Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC ₅₀ (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	剩餘的人類微粒體 %
	3	A	6	A	16	>80%
	11	C	---	A	16	>80%
	21	A	18	A	17	>80%
	2	A	10	A	18	>80%



結構	#	LXRα EC50 (nM)	LXRα Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	剩餘 的人類微 粒體 %
	17	B	13	A	20	>80%
	8	A	10	A	23	>80%
	14	A	15	A	24	>80%
	1	B	13	A	28	>80%
	9	A	20	A	28	>80%
	12	A	13	A	32	>80%

結構	#	LXR α EC50 (nM)	LXR α Eff (%)	hWBA hABCA1 L30 EC50 (nM)	hWBA hABCA1 L30 Max P (%)	剩餘 的人類微 粒體 %
	7	A	15	A	33	>80%
	4	A	12	A	34	>80%
	20	B	15	A	35	>80%
	19	C	---	A	35	>80%
	16	A	19	A	41	>80%
	5	A	25	A	43	>80%

人類全血中的增加效力、低 LXR 功效以及在人類肝臟微粒體分析法中的代謝穩定性。

範例 E

活體內效力以及在石蟹獼猴中的最大 *ABCG1* 誘導作用
當口服投藥至石蟹獼猴時，本發明化合物被測試它們在血球細胞中誘導 LXR 標靶基因 *ABCG1* 之 mRNA 的能力。

藉由研磨而將該測試化合物配製於 0.5% 羧甲基纖維素 (CMC, Sigma) 以及 2% Tween 80 (Sigma) 中。每個治療組包含 3 隻公猴，在該研究開始時，每隻重 3.0-6.0 kg。每天早上將測試化合物配製於運送工具中，且在 7 到 7:30 AM 之間經由口服藉由強制餵食以按劑量給藥至已在前晚禁食的動物。對於基線血球細胞 mRNA 的決定，將 1 ml 的靜脈血收集於 EDTA 乾塗層管中，並加入 1 體積不具鈣或鎂的 Dulbecco's 磷酸鹽緩衝食鹽水以及 2 體積的核酸純化溶解溶液 (Applied Biosystems, Inc.)。在 RNA 分離與分析之前，將樣本冷凍於 -80°C 中。在基線樣本的收集之後，按劑量給藥測試化合物。在按劑量給藥 5 小時之後，收集靜脈血，並如上述處理 RNA 的決定。收集額外 0.5 ml 的血，並用於分析化合物的血漿濃度。

RNA 分離。允許冷凍樣本於室溫下解凍，然後置於冰上。根據製造商的指示 (ABI 手冊 #4332809 Rev. B)，使用預先載入的流程而在 ABI 6100 上分離總 RNA。

cDNA 合成以及 Q-PCR 反應。使用來自 Quanta Biosciences, Inc. 的 qScript cDNA 合成套組，以從每個總 RNA 樣本中產生第一股 cDNA。在 96 孔的 Eppendorf AG twin-tec PCR 盤中，在 MJ Research, Inc. 型號 PTC-200 DNA Engine 上進行 20 µl 的反應。對每個反應使用近乎 500 ng 的總 RNA。反應的組成如下：4 µl 5X q-Script 反應混合物，加上 3-5 µl 的

無核酸酶的水，加上 1 μ l q-Script 反轉錄酶，加上 10-12 μ l 輸入 RNA。在混合之後，於室溫下將反應物以 3750 rpm 離心 2 分鐘，並在 MJ 研究用熱循環機中執行「q-Script」流程（25°C、5 分鐘，接著 42°C、30 分鐘，然後 85°C、5 分鐘）。將每個反應物以 30 μ l 無核酸酶的水稀釋，並立即使用於 SYBR-綠 Q-PCR 或儲存於 -20°C。如下述進行 SYBR-綠 Q-PCR 反應。使用有效的前置/反置引子組 [ABCG1 (X-Mmul-ABCG1-F1 以及 X-Mmul-ABCG1-R1); 核糖體蛋白質 L30 (SYBR-hL30-F1 以及 SYBR-hL30-R1)] 製備該 LXR 標靶基因、ABCG1 以及該內部標準標準化基因核糖體蛋白質 L30 的反應混合物。這些引子組序列的資訊被獲得，從「引子銀行」網站 (<http://pga.mgh.harvard.edu/primerbank/index.html>) 獲得 L30 (引子銀行 #4506631a1) 的資訊，以及從 Exelixis, Inc. (南舊金山，加州，USA) 獲得 ABCG1 (Mmul_ABCG1.TaqMan F1/R1) 的資訊。

引子序列

Mmul_ABCG1.TaqMan.F1

5'-ACGCAGACAGCACTGGTGAA-3'

Mmul_ABCG1.TaqMan.R1

5'-CTTCCCTCCACCTGGAACCT-3'

hL30-F1 5'-GCTGGAGTCGATCAACTCTAGG-3'

hL30-R2 5'-CCAATTTGCTTTGCCTTGTC-3'

如下述組合 SYBR-綠反應。每個反應，將 10 μ l 2X PowerSYBR[®] Green Supermix (Applied Biosystems Catalog # 4367659) 加上 2 μ l 的 10 μ M 基因特異前置/反置引子混合物 (每個引子的最終濃度是 500 nM)、加上 4 μ l 水與 4 μ l 的稀釋 RT 反應物混合在一起。將反應混合物以 3750 rpm 於室溫下離心 2 分鐘，並在 Applied Biosystems model 7900HT SDS-Taqman System 上進行反應。

相對 mRNA 量的計算，以及活體內化合物效力與最大活性。使用第二衍生比較 Ct 法 ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) 計算 ABCG1 mRNA 的相對量。在以核糖體蛋白質 L30 mRNA 標準化之後獲得量。以二重覆測試每個樣本，並使用平均 Ct 用於計算。

在石蟹獼猴中化合物活體內效力的計算。標繪出所有劑量組在按劑量給藥後 5 小時時來自每個個別動物血漿中測試化合物的濃度，對上誘導倍數，對上按劑量給藥後 5 小時時每個動物血球細胞中 ABCG1 mRNA 基線的圖。來自所有劑量組的資料包含在每個化合物的相同標繪圖上。使用 S 形劑量反應等式 (Graphpad Prism 4.03 軟體) 藉由非線性曲線符合而決定每個化合物在活體內的效力 (EC_{50}) 以及 ABCG1 mRNA 的最大誘導。

藉由 LC/MS/MS 定量血漿化合物濃度。下述為以串聯式質譜儀之液相層析 (LC/MS/MS) 為基礎的生物分析方法的細節，用以定量石蟹獼猴血漿中的測試化合物。

該測試化合物的 LC/MS/MS 分析針對範圍為 1 至 5000 nM 的標準曲線而進行。該標準曲線與以倒數平方 ($1/x^2$) 權重的線性回歸相符。標準物以單重覆分析。在該標準曲線範圍內的 3 個濃度在空白生物基質中製備品管樣本，並在每個分析組內以重覆分析。所決定出高於 75%QC 的濃度是在它們名義值的 20% 內。

在 Janus 8 爪以及 Janus Mini 96 爪自動液體操作儀上執行樣本製備。以包含 200 nM 之兩個內部標準物 (IS) 之在水中的 1 M 碳酸銨 (pH 9.2 未調整, 50 μ L) 處理來自活體內研究的部分 (50 μ L) 的生物基質 (血漿) 以及標準物/QC 樣本，接著以 300 μ L 甲基 t-丁醚 (MTBE) 處理，並使用 forty fill-expel tip 重覆近乎 3 分鐘而藉由液-液萃取 (LLE) 分隔。然後將該水層以及有機層以 3900 rpm 離心 2 分鐘。將該上層有機層萃取溶劑 MTBE (250 μ L) 移至其他的乾淨 96 孔盤，

並放在氮蒸發器中於 40°C 15 分鐘至乾燥。使用部分 (100 µL) 而以包含 1:1 乙腈/水的移動相而再溶解該乾萃取物。先將 10 µL 的部分注射至該高加速流效能液相層析 (HTLC) 萃取管柱上，然後上第二高效液相層析 (HPLC) 管柱上洗提，以用於 LC/MS/MS 為基礎的分析。

所使用用於所有分析的 LC 系統是 Aria TX-2 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) HPLC 系統，由具有 2 SCL-10AVP 系統控制器 (Columbia, MD, USA) 以及雙臂 CTC Analytics HTS PAL 自動取樣器 (Switzerland) 的 8 Shimadzu LC10AD 幫浦構成，該自動取樣器配備有冷卻塔，該冷卻塔在分析的期間將樣本維持在 10°C。該 HPLC 線上萃取管柱是保持於室溫下的 Cyclone-P 混合聚合物 (0.5 x 50 mm, 50 µM 顆粒, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)。所使用的該 HPLC C18 分析管柱是保持於室溫下的 XBridge C18 (2.1 mm x 50 mm, 5 µM 顆粒, Waters Corporation, Milford, MA, USA)。該移動相，其由在水中的 0.1% 甲酸 (A) 以及在乙腈中的 0.1% 甲酸 (B) 組成，以 1.5 mL/min 的流速被運送至該 HTLC 線上萃取管柱，並以 0.5 mL/min 的流速被運送至該 HPLC C18 分析管柱。這些流速在 0.5 至 1.0 分鐘之間之轉置步驟期間改變。該測試化合物以及內部標準物的滯留時間被記錄。總分析時間是 5.0 分鐘。該梯度摘述於下列表中。

HPLC C18 XBridge 分析管柱的移動相梯度

時間 (分鐘)	% A	% B	流速 (mL/min)	曲線
0 (初始)	95	5	0.5	等度 (isocratic)
0.50	95	5	0.3	等度
1.00	95	5	0.3	等度
1.10	95	5	0.5	等度
2.00	5	95	0.5	線性
2.50	5	95	0.5	等度
2.60	95	5	0.5	階梯

HTLC 線上萃取 Cyclone-P 管柱移動相梯度

時間 (分鐘)	% A	% B	流速 (mL/min)	曲線
0(初始)	100	0	1.5	等度
0.50	100	0	0.2	等度
1.00	100	0	0.2	等度
1.10	0	100	1.5	階梯
2.00	0	100	1.5	等度
2.10	50	50	1.5	階梯
2.50	50	50	1.5	等度
2.60	100	0	1.5	階梯

用於所有分析的質譜儀為 Finnigan Quantum Ultra 串聯質譜儀 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)，該質譜儀配備有在正與負離子化模式中操作的加熱電子噴霧界面。使用超高純度 (UHP) 氮做為鞘氣以及輔助氣體，以 55 psi 的流速

做為鞘氣以及 25 單位做為輔助氣體。該去溶劑化的溫度為 350°C，且該來源溫度為 350°C。每個分析物的偵測經由所選擇的反應監控 (SRM) 而達到。使用正離子化模式以定量該測試化合物以及該內部標準物。在 1.5×10^{-3} 托爾壓力的 UHP 氫被維持在四極 2 的碰撞室中。本發明化合物以及其內部標準物被監控的轉換被記錄。

測試化合物在石蟹獼猴中的活體內效力，以及從劑量給藥後 5 小時之血漿化合物濃度對劑量給藥後 5 小時之 mRNA 誘導倍數的標繪圖所得到的最大 ABCG1 誘導顯示於下列表 2 中。

表 2

化合物	EC ₅₀ ± S.E. (nM)	最大 ABCG1 誘導 (倍數 vs. 基線 ± S.E.)
化合物 編號 19, 表 1, WO 2007/002563	630 ± 168	12.4 ± 1.8
範例 4 本發明	141 ± 53	5.9 ± 0.8
範例 9 本發明	11 ± 6	8.9 ± 0.9

在石蟹獼猴中劑量給藥之後，比起本技術領域已知的化合物，本發明的範例 4 以及 9 有多出 4 與 6 倍的效力。同樣地，相較於本技術領域已知化合物的約 12 倍，範例 4 以及 9 將血中的 ABCG1mRNA 誘導至約 6 與 9 倍的最大量，藉此展現在石蟹獼猴血中的部分 LXR 活性。

所了解的是，本文中所描述的範例以及具體實施例僅用以說明的目的，且按照其的各種修飾與改變將啟發本領域技術人員，且被併入至此申請案的精神與範圍內，以及所附帶之申

請專利範圍的範圍內。本文中所引用的所有出版物、專利以及專利申請案為了所有目的而併入於本文中以為參考。

107年12月19日修正本

第099117252號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(103 年 12 月)

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
1	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
2	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-3-甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
3	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
6	2-(2-(2-(2-氯-苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)-丙烷-2-醇；
7	2-(2-(2-(2-氯-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
8	2-{1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-2-[2-(2-氟苯基)丙烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-丙烷-2-醇；
9	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
10	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[($^{13}\text{CD}_3$) ₂]丙烷-2-醇；

編號	名稱
11	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
12	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
13	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氯-4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
14	2-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
15	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
16	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
17	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-甲基苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
18	2-(2-(2,6-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
19	2-[2-(2-氯-5-氟-苄基)-1-(3'-氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；
20	2-[2-(2-氯-苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；及
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

2. 如請求項 1 的化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
1	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2-氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
2	2-(2-(2-(2-氟-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-3-甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
3	2-(1-(3-氟-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氟苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
4	2-(2-(2-(2-氟-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
6	2-(2-(2-(2-氟-苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)-丙烷-2-醇；
7	2-(2-(2-(2-氟-6-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
8	2-{1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-2-[2-(2-氟苯基)丙烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-丙烷-2-醇；
9	2-(2-(2-(2,6-二氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
10	2-(2-(2-(2,6-二氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[(¹³ CD ₃) ₂]丙烷-2-醇；及
21	2-{2-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

3. 如請求項 1 的化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
11	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
12	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(三氯甲基)苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
13	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氯-4-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
14	2-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
15	2-(2-(2,4-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
16	2-(1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-氟苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
17	2-(1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-甲基苄基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
18	2-(2-(2,6-二氯苄基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
19	2-[2-(2-氯-5-氟-苄基)-1-(3'-氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇；及
20	2-[2-(2-氯-苄基)-1-(3,3'-二氟-4'-羥甲基-5'-甲烷磺醯基-聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基]-丙烷-2-醇。

4. 如請求項 1 的化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，選自：

編號	名稱
3	2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苄基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；

編號	名稱
4	2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
5	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
9	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇；
10	2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)[(¹³ CD ₃) ₂]丙烷-2-醇；及
21	2-{2-[1-(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

5. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其是 2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。
6. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。
7. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。
8. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其是 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙烷-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙烷-2-醇。
9. 一種化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類，其是 2-{2-[1-(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羥甲基)-5'-(甲基

磺醯基)聯苯-4-基]-1H-咪唑-4-基}丙烷-2-醇。

10. 一種組成物，包含如請求項 1 至 9 中任一項的化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類以及一或更多的藥學上可接受的載體。
11. 一種如請求項 1 至 9 中任一項的化合物、其同位素或藥學上可接受的鹽類的用途，其係用於製備治療疾病或失調的藥物，其中該疾病或失調是動脈粥狀硬化、胰島素抗性、骨性關節炎、中風、高血糖症、血脂異常、乾癬、老化以及 UV 曝露相關皮膚皺紋、糖尿病、癌症、阿茲海默氏症、發炎、免疫失調、脂肪失調、肥胖、黃斑點退化、特徵為擾亂表皮屏障功能的症狀、表皮或黏膜分化異常或過度增生的症狀，或心血管疾病。
12. 如請求項 11 的用途，其中該疾病或失調是動脈粥狀硬化、糖尿病、阿茲海默氏症或血脂異常。
13. 如請求項 11 的用途，其中該疾病或失調是動脈粥狀硬化。
14. 如請求項 11 的用途，其中該疾病或失調是糖尿病。
15. 如請求項 11 的用途，其中該疾病或失調是阿茲海默氏症。