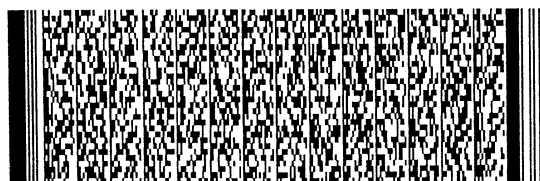


申請日期： 92-6-17	IPC分類
申請案號： 92116319	C01P 2005/04; A61K 31/299; A61P 3/66, 3/10

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200404774

一、 發明名稱	中 文	經環取代之二苯基吡啶酮，製備其之方法，包含此化合物之醫藥品及其用途
	英 文	Ring-substituted diphenylazetidinones, process for their preparation, medicaments comprising these compounds and their use
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	1. 傑葛哈 2. 符溫林 3. 法史尼
	姓 名 (英文)	1. Gerhard Jaehne 2. Wendelin Frick 3. Stefanie Flohr
	國 籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 德國法蘭克福城希貝街22號 2. 德國赫史登市史雄街3號 3. 瑞士貝塞爾市蓋爾路142號
	住居所 (英文)	1. Seebachstraße 22, 65929 Frankfurt, Germany 2. Schornmühlstraße 3, 65510 Hunstetten-Beuerbach, Germany 3. St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel, Switzerland
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 德國阿凡提斯藥品德意志有限公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國 籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國法蘭克福城伯洛格街50號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Bruningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代表人 (中文)	1. 吉瑪斯、費漢根
	代表人 (英文)	1. Dr. Markus Jacobi、Dr. Hans-Jurgen Fischer



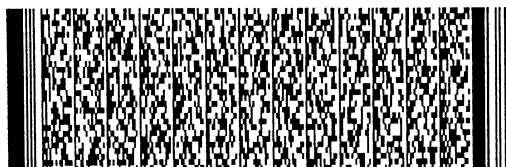
92251(9A)ENGH.prd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中 文)	4. 林安德 5. 葛漢恩 6. 克溫恩
	姓 名 (英 文)	4. Andreas Lindenschmidt 5. Heiner Glombik 6. Werner Kramer
	國 籍 (中 英 文)	4. 5. 6.
	住 居 所 (中 文)	4. 德國貝索登市布萊德街4號 5. 德國侯夫漢市安洛特街42號 6. 德國門芝市亨利街19號
	住 居 所 (英 文)	4. Brahmsstr. 4, 65812 Bad Soden, Germany 5. Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim, Germany 6. Henry-Moisand-Straße 19, 55130 Mainz-Laubenheim, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



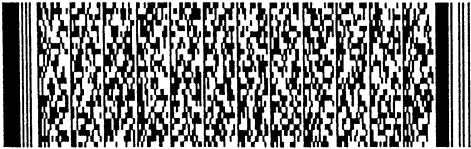
92251(9AVENGH).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共8人)	姓 名 (中 文)	7. 郝赫伯 8. 史漢斯
	姓 名 (英 文)	7. Hubert Heuer 8. Hans-Ludwig Schaefer
	國 籍 (中 英 文)	7. 8.
	住 居 所 (中 文)	7. 德國史瓦漢市安史柏街74號 8. 德國侯夫漢市史丹格街7號
	住 居 所 (英 文)	7. Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim, Germany 8. Steingasse 7, 65239 Hochheim, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

德國 DE

2002/06/19

10227506.8

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明 (1)

發明說明

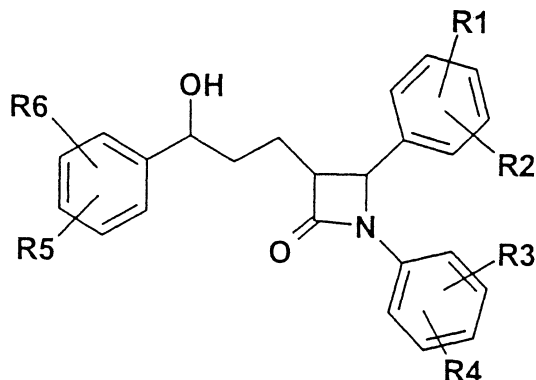
本發明係關於經環取代之二苯基吡丁啉酮，關於其生理上可接受的鹽類及具有生理官能之衍生物。

二苯基吡丁啉酮(例如，依茲嘜(ezetimibe))及其於治療高脂血症及動脈硬化及高膽固醇血症之用途業經說明[參見未來藥物 2000，25(7)：679-685 及 US 5,756,470]。

本發明之目的在於提供具有治療上有用之降血脂作用的其他化合物。特別的，其目的在於找尋新穎的化合物，其與已知技藝中所述化合物相較具有非常低程度的吸收。應瞭解的是非常低之吸收性係指腸吸收性小於10%，宜小於或等於5%。

特別的，該新穎化合物之吸收性必須小於依茲嘜者。非常低之吸收程度的製藥活性化合物通常具有相當少的副作用。

因此，本發明係關於式 I 化合物



其中，

R1，R2，R3，R4，R5，R6 各自獨立為(C₁-C₃₀)-伸烷基-

五、發明說明(2)

(LAG)_n，其中， $n = 1-5$ 且其中伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R7 取代至多四次之芳基或雜芳基所代替，或被經 R7 取代至多三次之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基中一個或多個碳原子可被-S(O)_n-，其中， $n=0-2$ ，-O-，-(C=O)-，-(C=S)-，-CH=CH-，-C≡C-，-N((C₁-C₆)-烷基)-，-N(苯基)，-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-，-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-或-NH-所代替；

H，F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO(C₁-C₆)-烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)-烷基，CON[(C₁-C₆)-烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中， $n=0-6$ 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 至多取代兩次；

NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，NH(C₁-C₇)-鹼基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中， $n=0-6$ ，其中，該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-

五、發明說明(3)

(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 所單-至三取代；

R7 為 F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)-烷基，CON[(C₁-C₆)-烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

PO₃H₂，SO₃H，SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中，n = 0 - 6 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 至多取代兩次；

C(NH)(NH₂)，NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，NH(C₁-C₇)-鹼基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中，n = 0 - 6，且該苯基可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 取代一至三次；

(LAG)_n 為一糖殘基，二糖殘基，三糖殘基，四糖殘基；一糖酸，一胺基糖；

一胺基酸殘基，一含有 2 至 9 個胺基酸之寡肽殘基，

一非環狀，單-，二-或三環三烷基銨基團，一非環狀單

-，二-或三環三烷基銨烷基基團，-O-(SO₂)-OH；-

(CH₂)₀₋₁₀-SO₃H；-(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂，-(CH₂)₀₋₁₀-O-

五、發明說明 (4)

$P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_{0-10}-COOH$, $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NH_2)$; $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$; $-NR_8-C(=NR_9)(NR_{10}R_{11})$; 其中, $n = 1 - 5$ 且 R_8, R_9, R_{10} 及 R_{11} 各自獨立為 H , (C_1-C_6) -烷基, 苯基, (C_1-C_6) -烷基-苯基, (C_3-C_8) -環烷基,

且其中於每一個情況中, 至少 R_1 至 R_6 基團中之一個必須具有 (C_1-C_{30}) -伸烷基- $(LAG)_n$ 之定義, 其中, $n=1-5$ 且其中伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R_7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替, 或被經 R_7 取代至多四次之 (C_3-C_{10}) -環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基上之一個或多個碳原子可被- $S(O)_n$ -, 其中, $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-CH=CH-$, $-C \equiv C-$, $-N((C_1-C_6)\text{-烷基})-$, $-N(\text{苯基})-$, $-N((C_1-C_6)\text{-烷基-苯基})-$, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ 或 $-NH-$ 所代替, 及其生理上可接受的鹽類。

較佳之式 I 化合物為其中, 至少基團 R_1 至 R_6 中之一個具有 (C_1-C_{30}) -伸烷基- $(LAG)_n$ 之定義, 其中 $n = 1-5$ 且伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R_7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替, 或被經 R_7 取代至多四次之 (C_3-C_{10}) -環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基上之一個或多個碳原子可被- $S(O)_n$ -, 其中 $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-CH=CH-$, $-C \equiv C-$, $-N((C_1-C_6)\text{-烷基})-$, $-N(\text{苯基})-$, $-N((C_1-C_6)\text{-烷基-苯基})-$, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ 或 $-NH-$ 所代替。

特別佳之式 I 化合物為其中, 至少基團 R_1 或 R_3 中之一個具有 (C_1-C_{30}) -伸烷基- (LAG) 之定義, 其中伸烷基中一個或

五、發明說明 (5)

多個碳原子可被經 R7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替，或被經 R7 取代至多三次之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基上之一個或多個碳原子可被-S(O)_n-，其中 n = 0 - 2，-O-，-(C=O)-，-N(CH₃)-，-N(苯基)-，-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-或-NH-所代替。

最佳之式 I 化合物為其中，至少基團 R1 或 R3 中之一個具有 -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₀-C₂₅)-伸烷基 -(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG) 或 -(CH₂)₀₋₁-(C=O)₀₋₁-NH-(C₀-C₂₅)-伸烷基-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG)之定義；其中伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替，或被經 R7 取代至多三次之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基上之一個或多個碳原子可被氧原子，NH，N(CH₃)或 SO₂ 所代替，且其中 R13 可為 H 或 CH₃。

又特別佳之式 I 化合物為其中 LAG 基團為一單糖殘基，一非環狀單-，二-或三環三烷基胺烷基基團，一磺酸或一羧酸。

應瞭解的是芳基基團係指一苯基，萘基，聯苯基，四氫萘基， α 或 β -萘滿酮，氫茛基或氫茛-1-酮基。

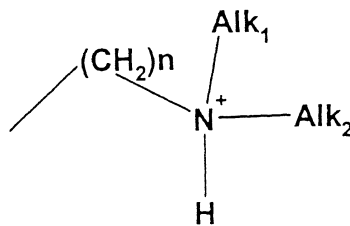
應瞭解的是雜芳基基團係指一吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，噻吩-3-酮基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，1,2,4-三唑基，吡嗪基，苯並咪唑基，噻吩基，呋喃基，噻唑基，噁唑基，異噁唑基或異噻唑基。

應瞭解的是雜環烷基係指(C₃-C₁₀)-環烷基，其中，至少一個至三個各自獨立之碳原子被 NR8，O 或 S(O)_n，其中，n

五、發明說明(6)

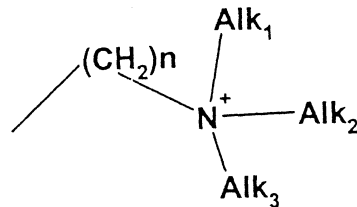
= 0 - 2 所代替。實例為吡啶基，吡咯基，六氫吡啶基，嗎福啉基，1,4-二噁基，四氫呋喃基，六氫吡喃基或噻吩基(thiepanyl)。

應瞭解的是一非環狀三烷基銨基團係指下列基團



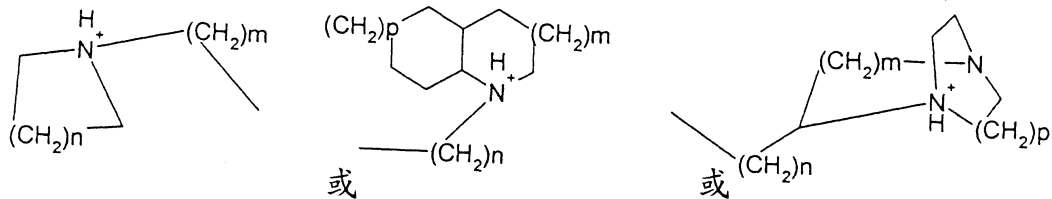
其中， $n = 0$ 至 10 且 Alk_1 及 Alk_2 各自獨立為一具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或分支烷基。

應瞭解的是一非環狀三烷基銨烷基團係指下列基團



其中， $n = 0$ 至 10 且 Alk_1 ， Alk_2 ， Alk_3 各自獨立為一具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或分支烷基。P6L9

應瞭解的是一單-，二-或三環三烷基銨基團係指例如下列基團，例如

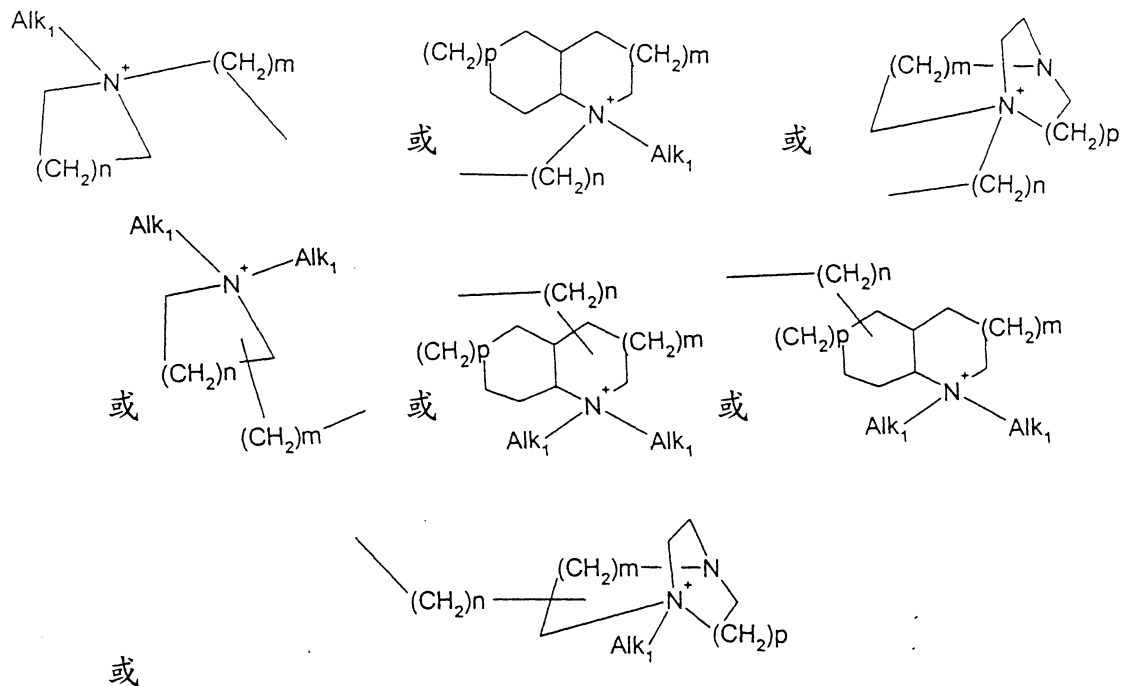


其中， n ， m 及 p 各自獨立可為 0 至 10 且一個或多個 CH_2 基團可各自獨立被 O ， $\text{S}(\text{O})_n$ ，其中 n 可為 $0 - 2$ ， NH ， N-

五、發明說明 (7)

(C₁-C₁₀)-烷基，N-苯基或 N-CH₂-苯基所代替。

應瞭解的是一單-，二-或三環三烷基銨烷基基團係指例如下列基團，例如



其中，n，m 及 p 各自獨立可為 0 至 10 且一個或多個 CH₂ 基團可各自獨立被 O，S(O)_n，其中 n 可為 0 - 2，NH，N-(C₁-C₁₀)-烷基，N-苯基或 N-CH₂-苯基所代替且 Alk₁ 為一具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或分支烷基。

由於其於水中所提高之溶解度，與母化合物相較，製藥上可接受的鹽類特別適合於醫藥應用。這些鹽類必須具有製藥上可接受的陰離子或陽離子。根據本發明之化合物之適當的製藥上可接受的酸加成鹽類為與無機酸，例如氫氯酸，氫溴酸，磷酸，甲磷酸，硝酸，磺酸及硫酸，及與有機酸，例如，醋酸，苯磺酸，苯甲酸，檸檬酸，乙烷磺酸，反式丁烯

五、發明說明(8)

二酸，葡糖酸，乙醇酸，異硫逐酸，乳酸，乳糖醛酸，順式丁烯二酸，蘋果酸，甲烷磺酸，琥珀酸，對甲苯磺酸，酒石酸及三氟醋酸之鹽類。於醫藥目的，特別佳者為使用氯化物鹽。適當的製藥上可接受的鹼性鹽類為銨鹽類，鹼金屬鹽類(例如，鈉及鉀鹽)及鹼土金屬鹽類(例如，鎂及鈣鹽)。

本發明之範圍亦包括具有一製藥上不可接受之陰離子的鹽類，該鹽類可為有用之中間體以製備或純化製藥上可接受的鹽類及/或用於例如試管內之非治療性應用。

於本文中，"具有生理官能性之衍生物"一詞係指根據本發明之化合物的任何生理上可接受的衍生物，例如，於給藥至一哺乳類，例如，人類時，可，例如，形成此種化合物或一活性代謝物(直接或間接)之酯。

本發明之另一目的為根據本發明之化合物的前藥。此等前藥可於生體內代謝得到根據本發明之化合物。這些前藥本身可為或不為活性。

根據本發明之化合物亦可以多種多晶型物型式存在，例如，以多晶型物及以結晶多晶型物型式。本發明之範圍包括所有的根據本發明之化合物的多晶型物型式，其為本發明之另一目標。

於下文中，所有"式(I)化合物"之參照係指如上所說明之式(I)化合物，及其鹽類，溶劑合物及具有生理官能性之衍生物，如於本文中所說明者。

式 I 化合物及其製藥上可接受的鹽類及具有生理官能性之衍生物為治療一受損之脂肪代謝，特別為高脂血症的理想

五、發明說明(9)

醫藥品。式 I 化合物亦適用來調節血清膽固醇濃度以及預防和治療動脈硬化狀況。

式(I)化合物亦可與其他活性化合物一起合併給藥。

可達到所要的生物效應之式(I)化合物的量係根據多種因子，例如，所選化合物之種類，所要的用途，給藥型式及患者之臨床狀況。通常，每日劑量範圍為每天每公斤體重由 0.1 毫克至 100 毫克(典型的為由 0.1 毫克至 50 毫克)，例如，0.1-10 毫克/公斤/天。錠劑或膠囊中可含有，例如，由 0.01 至 100 毫克，典型的為由 0.02 至 50 毫克。於製藥上可接受之鹽類之情況時，上述重量數據係指由該鹽所衍生之二苯基吡啶酮離子之重量。於預防或治療上述狀況時，式(I)化合物本身可用作為化合物，但宜以含有可接受之載體之製藥組成物的型式呈現。該載體當然必須為可接受的，亦即其為可與組成物之其他組成份相容且對於患者之健康無危害者。該載體可為固體或液體或兩者且宜與化合物調製成個別劑量，例如，一錠劑，其可含有由 0.05%至 95%重量之活性化合物。亦可出現其他製藥活性物質，包括其他式(I)化合物。根據本發明之製藥組成物可藉由已知之製藥方法之一來製備，其主要包括將組成份與藥理上可接受的載體及/或輔助劑調合。

根據本發明之製藥組成物為那些適用於口服或經口給藥(例如，舌下)者，雖然最適於給藥之方式係於各個情況根據將要治療之情況的性質及嚴重性及根據於每一情況中所使用之式(I)化合物而定。包埋配劑及包埋延遲釋放配

五、發明說明 (10)

劑亦包含於本發明之範圍中。以抗酸及腸配劑為較佳。適當的腸衣包括纖維素醋酸酯酞酸酯，聚乙烯醋酸酯酞酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯及甲基丙烯酸及甲基丙酸甲酯之陰離子性聚合物。

適用於口服給藥之製藥化合物可以分離單位，例如，膠囊，豆狀膠囊，藥片或錠劑存在，其於每一情形中含有特定量之式(I)化合物；以粉末或顆粒；以含於水性或非水性液體之溶液或懸浮液；或以水包油或油包水乳濁液存在。誠如所述，這些組成物可根據任何適當的製藥方法製備，其包括一個步驟，其中，將該活性化合物及載體(其可含有一個或多個其他組成份)予以接觸。通常，該組成物係藉由將活性化合物與一液體及/或極度分散之固態載體均勻及均一化的混合，之後，如果需要，將產物定型。例如，可藉由將化合物之粉末或顆粒壓製或定型而製備，如果適當，可含有一個或多個其他的組成份。經壓製之錠劑可藉由將呈自由流動型式，例如，一粉末或顆粒之化合物壓成錠，如果適當，可與一黏合劑，潤滑劑，惰性稀釋劑及/或一個(或多個)表面活化/分散劑於一適當的機器中混合。成型之錠劑可藉由將用一惰性液態稀釋劑潤溼之粉末狀化合物於一適當機器中定型。

適用於經口(舌下)給藥之製藥組成物包括錠片，其含有式(I)化合物及一矯味劑，通常有蔗糖及金合歡膠或西黃蓍膠，及錠劑，其含有於一惰性基質，例如，明膠及丙三醇或蔗糖及金合歡膠中之化合物。

五、發明說明 (11)

適用於組合製劑中的其他活性化合物為：於 Rote Liste 2001，第 12 章中提及之所有的抗糖尿病劑。其可與根據本發明之式 I 化合物合併以特別達成一協同之增強作用。該活性化合物組合可藉由將活性化合物各別給藥至患者或以包含多種活性化合物於一個製藥製劑之組合製劑型式來給藥。

抗糖尿病劑包括胰島素衍生物，例如，Lantus[®]或 HMR1964，GLP-1 衍生物，例如，那些由 Novo Nordisk A/S 於 WO 98/08871 中揭示者，及口服降血糖活性化合物。

該口服降血糖活性化合物宜包括磺醯脲，雙胍 (biguadines)，咪啉尼 (meglitinides)，噁二唑啉二酮，噻唑啉二酮，糖甙酶抑制劑，葡萄糖拮抗劑，GLP-1 激動劑，鉀道開口劑，例如，那些由 Novo Nordisk A/S 於 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中揭示者，胰島素致敏劑，包含於刺激性糖質新生及/或糖原生成作用之肝酶抑制劑，葡萄糖吸收調節劑，調節脂肪代謝之化合物，例如，抗高脂血活性化合物及抗脂血活性化合物，降低食物攝取之化合物，PPAR 及 PXR 激動劑及作用於 β 細胞之 ATP-依賴鉀道的活性化合物。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 HMGCoA 還原酶抑制劑，例如，辛瓦斯塔丁 (simvastatin)，弗瓦斯塔丁 (fluvastatin)，波瓦斯塔丁 (pravastatin)，羅瓦斯塔丁 (lovastatin)，歐拖瓦斯塔丁 (atorvastatin)，希瓦斯塔丁

五、發明說明 (12)

(cerivastatin)，諾思瓦斯塔丁(rosuvastatin)合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與膽固醇吸收抑制劑，例如，依茲嘜，提奎塞(tiqueside)，帕瑪奎塞(pamaqueside)合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 PPAR γ 激動劑，例如，魯溪膠坦酮(rosiglitazone)，皮羅膠坦酮(pioglitazone)，JTT-501，GI 262570 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 PPAR α 激動劑，例如，GW 9578，GW 7647 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與混合之 PPAR α/γ 激動劑，例如，GW 1536，AVE 8042，AVE 8134，AVE 0847 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與纖銳(fibrate)，例如，菲諾纖銳(fenofibrate)，可羅纖銳(clofibrate)，苯薩纖銳(bezafibrate)合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 MTP 抑制劑，例如 Bay 13-9952，BMS-201038，R-103757 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與膽汁酸吸收抑制劑，例如，HMR 1453 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 CETP 抑制劑，例如，Bay 194789 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與膽汁酸吸附劑，例如，消膽胺，可利索凡(colesolvam)合併使用。

五、發明說明 (13)

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 LDL 受體誘導劑，例如，HMR 1171，HMR 1586 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 ACAT 抑制劑，例如，阿瓦斯嘜(avasimibe)合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與抗氧化劑，例如，OPC-14117 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與一脂蛋白脂酶抑制劑，例如，NO-1886 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與 ATP 檸檬酸鹽裂解酶抑制劑，例如，SB-204990 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與角鯊烯合成酶抑制劑，例如，BMS-188494 合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與脂蛋白拮抗劑，例如，CI-1027 或菸酸合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與脂肪酶抑制劑，例如，奧利斯特(Orlistat)合併使用。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物係與胰島素合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與磺醯脲，例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)，膠苯克嘜(glibenclamide)，膠皮辛(glipizide)或膠靠辛(gliclazide)合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與雙胍，例如，二甲雙胍合併使用。

於另一具體例中，式 I 化合物係與咪啉尼，例如，瑞

五、發明說明 (14)

巴膠尼(repaglinide)合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與噻唑啉二酮，例如，
唑膠坦酮(troglitazone)，希膠坦酮(ciglitazone)，皮羅膠坦
酮，魯溪膠坦酮，或瑞迪博士研究基金會於 WO 97/41097
中揭示之化合物，特別為 5-[[4-[3,4-二氫-3-甲基-4-酮基-2-
噻唑啉基-甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與 α -糖甙酶抑制劑，例
如，嘜膠醇(miglitol)或阿卡波(acarbose)合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與一作用在 β 細胞之
ATP-依賴鉀道的活性化合物，例如，甲苯磺丁脲，膠苯克
嘜，膠皮辛，膠亞辛(gliazide)或瑞巴膠尼合併使用。

於一具體例中，式 I 化合物係與多於一個之上述化合
物合併使用，例如，與磺醯脲及二甲雙胍，磺醯脲及阿卡
波，瑞巴膠及二甲雙胍，胰島素及磺醯脲，胰島素及二甲
雙胍，胰島素及唑膠坦酮，胰島素及羅瓦斯塔丁等合併。

於另一具體例中，式 I 化合物係與下列者合併給藥：
CART 激動劑，NPY 激動劑，MC3 及 MC4 激動劑，奧瑞
辛(orexin)激動劑，H3 激動劑，TNF 激動劑，CRF 激動
劑，CRF BP 拮抗劑，脲可甞(urocortin)激動劑， β 3-激動
劑，MCH(黑色素濃縮荷爾蒙)拮抗劑，CCK 激動劑，血清
素再吸收抑制劑，混合之血清素及去甲腎上腺素能的化合
物，5HT 激動劑，蛙皮素激動劑，甘丙素拮抗劑，生長荷
爾蒙，生長荷爾蒙釋放化合物，TRH 激動劑，去偶合之蛋
白質 2 或 3 調節劑，賴甞(leptin)激動劑，DA 激動劑(溴隱

五、發明說明 (15)

亭，多普辛(doprexin))，脂肪酶/澱粉酶抑制劑，PPAR 調節劑，RXR 調節劑或 TR- β 激動劑。

於一具體例中，其他活性化合物為賴酐。

於一具體例中，其他化合物為地塞匹胺(dexamphetamine)或苯丙胺。

於一具體例中，其他活性化合物為啡呋胺(fenfluramine)或地啡呋胺(dexfenfluramine)。

於另一具體例中，其他活性化合物為希標祖胺(sibutramine)。

於一具體例中，其他活性化合物為奧利絲特。

於一具體例中，其他活性化合物為氯苯咪唑啉或苯丁胺。

於一具體例中，式 I 化合物係與纖維，宜為不溶性纖維，例如，Caromax[®]合併給藥。含 Caromax[®]之組合可於一製劑中給藥或將式 I 化合物及 Caromax[®]分開給藥。本文中，Caromax[®]亦可以食物之型式，例如，烘焙食物或 muesli 棒給藥。與個別活性化合物相較，式 I 化合物與 Caromax[®]之組合，除了所加強之作用，特別為關於降低 LDL 膽固醇，其改良之容忍性亦為特點。

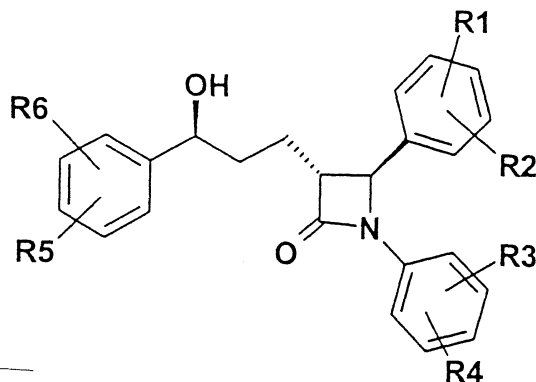
無需贅言，根據本發明之化合物與一個或多個上述化合物，任意的，及一個或多個其他製藥活性物質之各個適當的組合係涵蓋於本發明之範疇中。

本發明又提供式 I 之立體異構混合物以及式 I 之純立體異構物，及式 I 之非對映立體異構混合物及純非對映立

五、發明說明 (16)

體異構物。該混合物係藉由色層分離法分離。

較佳者為具有下列結構之消旋性及鏡像異構上純的式 I 化合物：



應瞭解的是糖殘基係指由具有 3 至 7 個碳原子且屬於 D 或 L 系列之醛式糖及酮式糖所衍生之化合物；亦包括胺基酸類，糖醇類或糖酸類。可舉例提及者為葡萄糖，甘露糖，蔗糖，半乳糖，核糖，赤蘚糖，甘油醛，景天庚醛糖，葡糖胺，半乳糖胺，葡糖醛酸，半乳糖醛酸，葡糖酸，半乳糖酸，甘露糖酸，還原葡糖胺，3-胺基-1,2-丙二醇，葡呋日酸 (glucaric acid) 及半乳糖塔日酸 (galactaric acid)。

二糖為含有兩個糖單位之糖類。二-，三-或四糖類係由兩個或多個糖藉由似乙縮醛結合而形成。本文中，該鍵可以為 α -或 β -形式。可提及為例者為乳糖，麥芽糖及纖維二糖。

如果該糖被取代，該取代宜在糖之 OH 基團的氫原子上。

糖類之羥基上的適當保護基實質上為：苄基，乙醯

五、發明說明 (17)

基，苯甲醯基，三甲基乙醯基，三苯甲基，第三丁基二甲基矽烷基，亞苺基，亞環己基或亞異丙基保護基。

“胺基酸”或“胺基酸殘基”係指，例如，下列化合物之立體異構型式，亦即，D 或 L 型式：

丙胺酸	甘胺酸	脯胺酸
半胱胺酸	組胺酸	谷醯胺
門冬胺酸	異白胺酸	精胺酸
谷胺酸	離胺酸	絲胺酸
苯丙胺酸	白胺酸	蘇胺酸
色胺酸	蛋胺酸	纈胺酸
酪胺酸	門冬醯胺	

2-胺基己二酸	2-胺基異丁酸
3-胺基己二酸	3-胺基異丁酸
β -丙胺酸	2-胺基庚二酸
2-胺基丁酸	2,4-二胺基丁酸
4-胺基丁酸	desmosine
六氫吡啶羧酸	2,2-二胺基庚二酸
6-胺基己酸	2,3-二胺基丙酸
2-胺基庚酸	N-乙基甘胺酸
2-(2-噻吩基)谷胺酸	3-(2-噻吩基)丙胺酸
青黴素胺	肌胺酸
N-乙基門冬醯胺	N-甲基異白胺酸
羥基離胺酸	6-N-甲基離胺酸

五、發明說明 (18)

allo-羥基離胺酸	N-甲基纈胺酸
3-羥基脯胺酸	原纈胺酸
4-羥基脯胺酸	原白胺酸
異 desmosine	鳥胺酸
allo-異白胺酸	
N-甲基甘胺酸	

於縮寫胺基酸時，係使用習用符號法(參見 Schröder, Lübke, 肽類，第一冊，紐約 1965，第 XXII-XXIII 頁；Houben-Weyl, 有機化學方法，第 XV/1 及 2 冊，Stuttgart 1974)。胺基酸 pGlu 為焦谷鹽基，Nal 為 3-(2-萘基)丙胺酸，azagly-NH₂-為式 NH₂-NH-CONH₂ 之化合物且 D-Asp 為門冬胺酸之 D 型式。根據其化學性質，肽類為鹽胺，且於水解時其分解為胺基酸。

應瞭解的是一寡肽係指由 2 至 9 個上述胺基酸所構成之肽。

胺基酸之適當的保護基主要為(參見，例如，T.W. Greene, "於有機合成法中之保護基")：

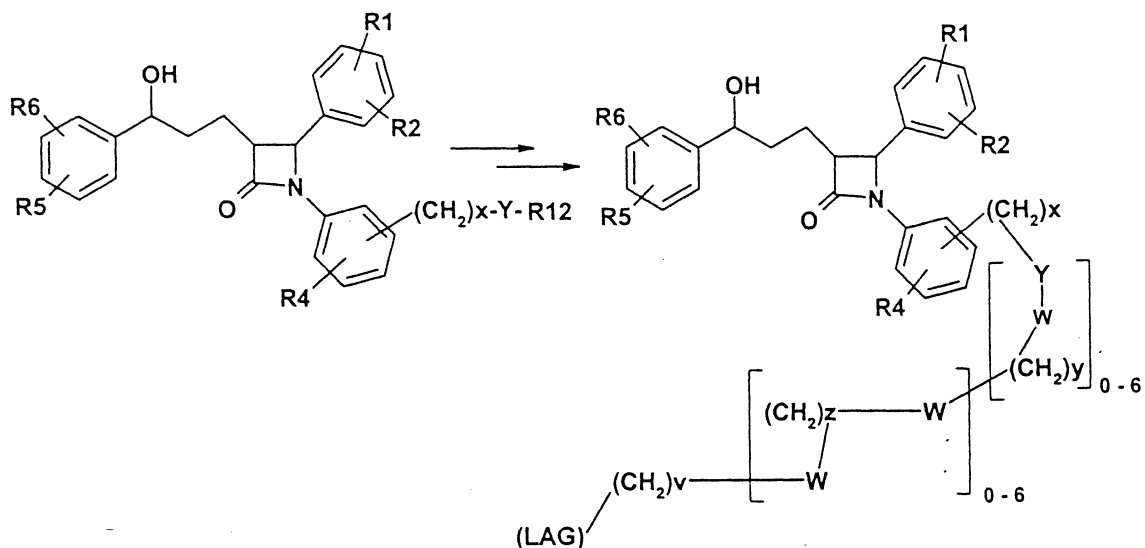
Arg(Tos) , Arg(Mts) , Arg(Mtr) , Aerg(PMV) , Asp(OBzl) , Asp(Obut) , Cys(4-MeBzl) , Cys(Acm) , Cys(SBut) , Glu(Obzl) , Glu(Obut) , His(Tos) , His(Fmoc) , His(Dnp) , His(Trt) , Lys(Cl-Z) , Lys(Boc) , Met(O) , Ser(Bzl) , Ser(But) , Thr(Bzl) , Thr(But) , Trp(Mts) , Trp(CHO) , Tyr(Br-Z) , Tyr(Bzl)或 Tyr(But)。

較宜使用之胺基保護基為苄氧羰基(Z)基團，其可藉由

五、發明說明 (19)

催化性氫化作用移除，2-(3,5-二甲氧基苯基)丙基(2)氧基羰基(Ddz)或三苯甲基(Trt)基團，其可藉由弱酸移除，第三丁基胺基甲酸基(BOC)基團，其可藉由 3M 之氫氯酸移除，及 9-芴基甲氧羰基(Fmoc)基團，其可藉由使用第二胺而移除。

本發明亦關於式 I 之二苯基吡丁啉酮衍生物的製法。



Y 可為 S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C $\equiv$ C, N((C₁-C₆)-烷基), N(苯基), N((C₁-C₆)-烷基-苯基), N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)或 NH;

R12 可為 H 或，如果 Y=(C=O)或(C=S)，為 OH;

W 可，獨立於 Y，為至多經三次取代之芳基或雜芳基或至多四次取代之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基或-S(O)_n，其中，n = 0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C $\equiv$ C-, -N((C₁-C₆)-烷基)-, -N(苯基), -N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-或-NH-或一鍵;

v, x, y 及 z 各自獨立為 0 至 10。

五、發明說明 (20)

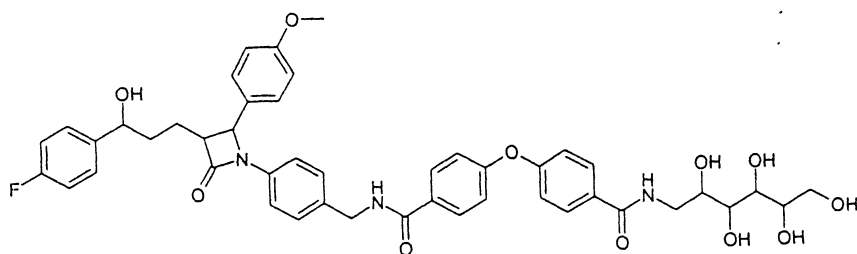
於化合物 II 中， $-(CH_2)_x-Y-R12$ 亦可連接到另一個二苯基環之一者上面。

製備式 I 化合物之方法中包括，例如，將式 II 之胺與一烷基化或醯基化試劑，其宜為於 ω 位置攜有另一個官能團-如果適當為以保護型式，進行反應。該官能團(於去保護之後)係用來連接(LAG)，例如，以生成醚，胺或醯胺鍵。

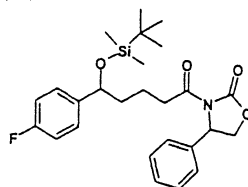
下列實例係用來更詳細的闡明本發明，而非用來限制本發明至實例中所說明之產物及具體例。

實例 I

4-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄基胺甲醯基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己基醯胺(7)：



(a) 3-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-戊醯基]-4-苯基噁唑啉-2-酮(1)：



將 27 克 3-[5-(4-氟苯基)-5-羥基戊醯基]-4-苯基噁唑啉-2-酮，13.6 克第三丁基二甲基矽烷基氯化物及 10.2 克咪唑溶解於 36 毫升二甲基甲醯胺中並於 60°C 攪拌 90 分鐘。於

五、發明說明 (21)

反應停止之後，將混合物溶解於醋酸乙酯中並用水萃取兩次。將有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾並於減壓下濃縮。得到 3-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-戊醯基]-4-苯基嘧啶-2-酮(1)，分子量為 471.65($C_{26}H_{34}FNO_4Si$)；MS(ESI)：340.28($MH^+-HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$)。

(b) 4-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-酮基-4-苯基嘧啶-3-羰基)戊基胺基]苄腈(2)：

將 16.2 克 3-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-戊醯基]-4-苯基嘧啶-2-酮(1)溶解於 350 毫升二氯甲烷中。將 19.8 毫升 Hunig 鹼及 10.14 克 4-[(4-甲氧基苯基亞胺基)甲基]苄腈加入，並將溶液冷卻至 $-10^{\circ}C$ 。將 8.52 毫升三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯加到冷卻之溶液中，並將混合物於 $-10^{\circ}C$ 攪拌 30 分鐘。然後將溶液冷卻至 $-30^{\circ}C$ ，並將 44 毫升四氯化鈦溶液加入。將反應混合物於由 $-30^{\circ}C$ 至 $-40^{\circ}C$ 時攪拌 2 小時。然後將溶液予以回暖至室溫並將反應溶液連續用 200 毫升 2N 硫酸，300 毫升 20%強度之亞硫酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液清洗。將有機相於硫酸鎂上乾燥並於減壓下濃縮，並將殘質於矽膠上用正庚烷/醋酸乙酯 3/1 予以純化。得到 4-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-酮基-4-苯基嘧啶-3-羰基)戊基胺基]苄腈(2)，分子量為 707.93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5Si$)；MS(ESI)：590.51 ($MH^+-C_7H_5N_2$)。

(c) 4-[3-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-(4-氟苯基)丙基]-2-

五、發明說明 (22)

(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄腈(3)：

將 13.2 克 4-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-(2-酮基-4-苯基嘔啶-3-羰基)戊基胺基]苄腈(2)溶解於 380 毫升甲基第三丁基醚中，將 18.6 毫升 N,O-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺及 1.86 毫升 1M 之含四丁銨化氟於四氫呋喃之溶液加入並將混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應停止之後，將 10 毫升醋酸加入，將反應混合物於減壓下濃縮並將殘質於矽膠上用甲苯/醋酸乙酯 50/1 予以純化。得到 4-[3-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-(4-氟苯基)丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]-苄腈(3)，分子量為 544.75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$)；MS(ESI)：545.56 ($M+H^+$)。

(d)4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄腈(4)：

將 3.5 克 4-[3-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-(4-氟苯基)丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]-苄腈(3)溶解於 65 毫升四氫呋喃中，將 0.74 毫升醋酸及 8.03 毫升 1 M 之四丁銨化氟於四氫呋喃之溶液加入並將混合物於室溫攪拌 2 小時。然後將另一份 4.82 毫升之四丁銨化氟加入，並將混合物於回流溫度中再攪拌 3 小時。將冷卻之反應混合物於減壓下濃縮並將殘質藉由矽膠色層分離法用正庚烷/醋酸乙酯 2/1 予以純化。得到 4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]-苄腈(4)，分子量為 430.48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$)；MS(ESI)：431.24 ($M+H^+$)。

(e)1-(4-胺基甲基苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲

五、發明說明 (23)

氧基苯基)-吡啶-2-酮(5)：

將 1.22 克 4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄腈(4)溶解於 90 毫升乙醇中，將 10 毫升濃氨溶液及過量之阮來鎳加入，並將混合物於 60℃ 及 10 巴氫氣壓下攪拌 8 小時。過夜後，將反應混合物冷卻至室溫並於次日將催化劑移除，將濾出液於減壓下濃縮並將殘質藉由矽膠色層分離法用二氯甲烷/甲醇/氨溶液 10/1/0.1 予以純化。得到 1-(4-胺基甲基苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(5)；分子量為 434.51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$)；MS(ESI)：418.2 (MH^+-NH_3)。

(f) 4,4'-氧基雙苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(6)：

於室溫時，將 0.52 克 4,4'-氧基雙苯甲酸及 0.36 克 D-谷醯胺懸浮於 10 毫升無水二甲基甲醯胺中，將 0.31 克 HOBt 及 0.39 克 EDC 加入並將混合物於室溫攪拌 12 小時。將反應混合物蒸發至乾並於高度真空中乾燥。將殘質用水徹底碾製，將產生的懸浮液過濾並將殘質用甲醇碾製並再次過濾。將濾液用一旋轉蒸發器濃縮至其體積的一半，並將溶液於一冰浴中冷卻。將產生的沉澱用空吸法過濾出來，用一點點冰冷的甲醇清洗並於減壓下乾燥。得到 4,4'-氧基雙苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(6)，分子量為 421.40 ($C_{20}H_{23}NO_9$)；MS(ESI)：422.28 (MH^+)。

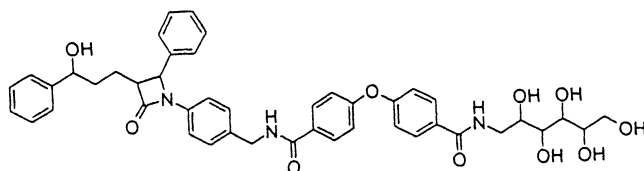
g) 4-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄基胺甲醯基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(7)：

五、發明說明 (24)

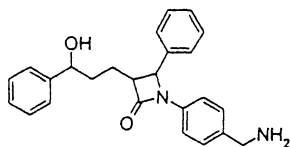
將 87 毫克於 e) 中所製備之化合物及 90 毫克於 f) 中所製備之化合物於室溫時溶解於 3 毫升無水二甲基甲醯胺中，將 31 毫克 HOBt 及 39 毫克 EDC 加入並將混合物於室溫攪拌 12 小時。將反應混合物於高度真空中蒸發至乾並將殘質用二氯甲烷碾製，用空吸法過濾出來，用二氯甲烷清洗並於減壓下乾燥。得到 4-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄基胺甲醯基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺 (7)，分子量為 837.90 ($C_{46}H_{48}FN_3O_{11}$)；MS(ESI)：838.39 (MH^+)。

實例 II

4-(4-{4-[3-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-酮基-4-苯基吡啶-1-基]苄基胺甲醯基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺 (9)：



a) 1-(4-胺基甲基苯基)-3-(3-羥基-3-苯基丙基)-4-苯基吡啶-2-酮 (8)：



此化合物係如上於 1-(4-胺基甲基苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基苯基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮中所述，但使用 3-[5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-5-苯基戊醯基]-4-苯基噁唑啉-2-酮及 4-(亞苄基胺基)-苄腈而製備。得到 1-(4-胺基甲基

五、發明說明 (25)

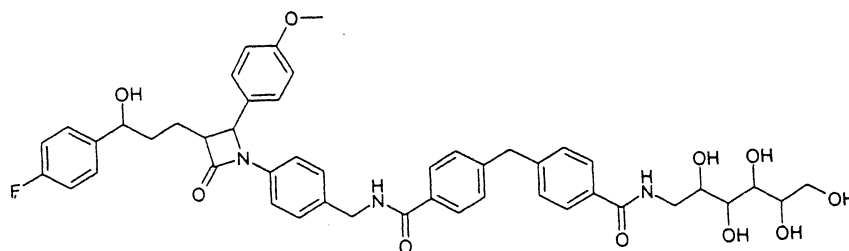
苯基)-3-(3-羥基-3-苯基丙基)-4-苯基吡啶-2-酮(8)，分子量為 386.50 ($C_{25}H_{26}N_2O_2$)；MS(ESI)：370.2 (MH^+-NH_3)。

b) 4-(4-{4-[3-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-酮基-4-苯基吡啶-1-基]苄基胺甲鹽基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(9)：

將來自 IIa 之苄基胺與來自 If 之 4,4'-氧基雙苯甲酸如實例 I 中所說明者進行反應。得到 4-(4-{4-[3-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-酮基-4-苯基吡啶-1-基]苄基胺甲鹽基}苯氧基)苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(9)，分子量為 789.89 ($C_{45}H_{47}N_3O_{10}$)；MS(ESI)：790.26 (MH^+)。

實例 III

4-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄基胺甲鹽基}苄基)-苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(10)：

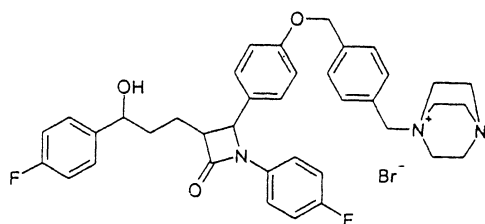


實例 III 之化合物係如類似於實例 I 中之過程，但用二苯基甲烷-4,4'-二羧酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺而製備。如此得到 4-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]苄基胺甲鹽基}苄基)-苯甲酸之 2,3,4,5,6-五羥基己醯胺(10)，分子量為 835.93 ($C_{47}H_{50}FN_3O_{10}$)；MS(ESI)：836.18 (MH^+)

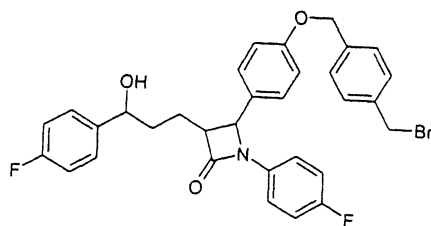
五、發明說明 (26)

實例 IV

1-[4-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡
 啶-2-基}苯氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷
 溴化物(13)：



a) 4-[4-(4-溴甲基苄氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯
 基)-3-羥基丙基]吡啶-2-酮(12)：



將 3.0 克 1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-
 羥基苯基)-吡啶-2-酮(11)，7.0 克 1,4-雙溴甲基苯及 5.0 克
 碳酸鉀溶解於 100 毫升二甲基甲醯胺中並於室溫攪拌 90 分
 鐘。反應停止之後，將混合物溶解於醋酸乙酯中並用水萃取
 兩次。將有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將
 殘質藉由閃蒸色層分離法(正庚烷/醋酸乙酯)予以純化。產
 量：3.2 克無色結晶(12)，分子量為 592.49
 (C₃₂H₂₈BrF₂NO₃)；MS(ESI)：592.2 (MH⁺)。

b) 1-[4-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮
 基吡啶-2-基}苯氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環

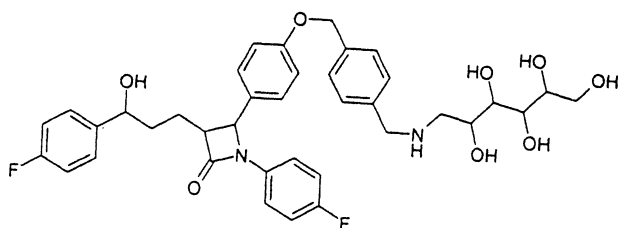
五、發明說明 (27)

[2.2.2]辛烷溴化物(13)：

將 180 毫克(12)及 300 毫克 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO)溶解於 5 毫升甲苯中並於 80°C 攪拌 90 分鐘。於反應停止之後，將混合物予以冷卻並將無色固體用空吸法過濾出來。如此得到 195 毫克產物(13)；分子量為 704.66 ($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$)；MS(ESI)：624.30 (MH^+)。

實例 V

1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-{4-[(2,3,4,5,6-五羥基己基胺)甲基]苄氧基}苯基)吡啶-2-酮(14)：

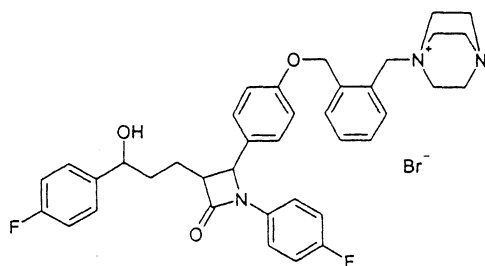


將 60 毫克(12)及 150 毫克還原葡糖胺溶解於 5 毫升二甲基甲醯胺中並於 80°C 攪拌 90 分鐘。於反應停止之後將混合物溶解於醋酸乙酯中並用水萃取兩次。將有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘質藉由閃蒸色層分離法(二氯甲烷/甲醇/濃氨 30/10/3)予以純化。產量為 33 毫克無色固體(14)；分子量為 692.76 ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$)；MS(ESI)：693.5 (MH^+)。

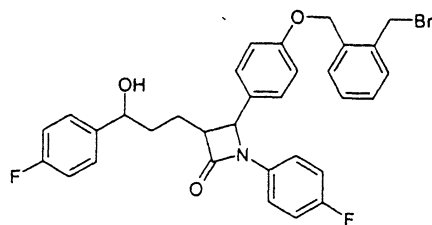
實例 VI

1-[4-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苄氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(16)：

五、發明說明 (28)



- (a) 4-[4-(2-溴甲基苄氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮(15)：



將 1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-羥基苯基)-吡啶-2-酮(11)與 1,2-雙溴甲基苯及碳酸鉀類似於實例 IV 進行反應，得到無色固體(15)；分子量為 592.49 ($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$)；MS (ESI)：592.2 (MH^+)

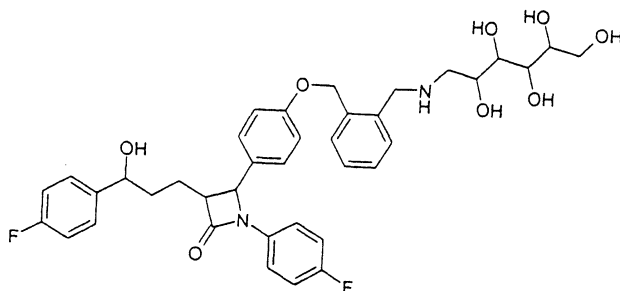
- (b) 1-[4-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苄氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(16)：

將(15)及 DABCO 溶解於甲苯中並依類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 704.66 之無色固體產物(16)；($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$)；MS (ESI)：624.30 (MH^+)。

實例 VII

- 1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-{2-[(2,3,4,5,6-五羥基己基胺)甲基]苄氧基}苯基)吡啶-2-酮(17)：

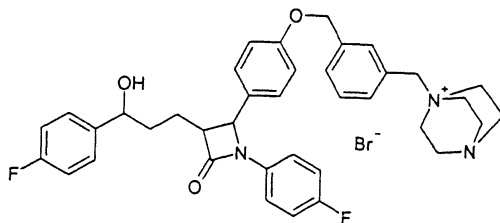
五、發明說明 (29)



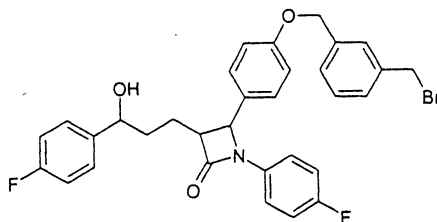
將(15)及還原葡糖胺溶解於二甲基甲醯胺中並依類似於實例 V 進行反應得到分子量為 692.76 之無色固體產物 (17); ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$); MS (ESI): 693.5 (MH^+)。

實例 VIII

1-[3-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苯氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(19):



a) 4-[4-(3-溴甲基苄氧基)苄基]-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]吡啶-2-酮(18):



將 1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-羥基苄基)吡啶-2-酮(11)與 1,3-雙溴甲苯及碳酸鉀類似於實例 IV 進行反應，得到分子量為 592.49 之無色固體產物(18);

五、發明說明 (30)

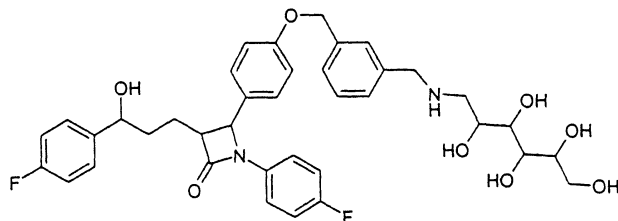
($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$) ; MS (ESI) : 592.2 (MH^+) 。

b) 1-[3-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苯氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(19)：

將(18)及 DABCO 溶解於甲苯中類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 704.66 之無色固體產物 (19) ; ($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$) ; MS (ESI) : 624.30 (MH^+) 。

實例 IX

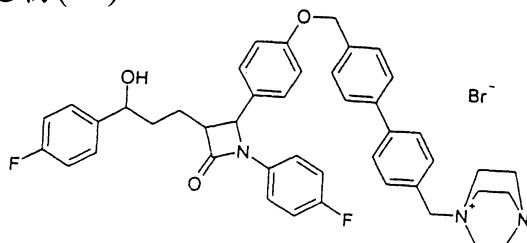
1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-{3-[(2,3,4,5,6-五羥基己基胺)甲基]苄氧基}苯基)吡啶-2-酮(20)：



將(18)及還原葡糖胺溶解於二甲基甲醯胺中並類似於實例 V 進行反應得到分子量為 692.76 之無色固體產物(20) ; ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$) ; MS (ESI) : 693.5 (MH^+) 。

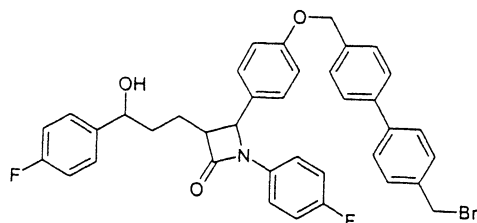
實例 X

1-[4'-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苄氧基甲基)聯苯基-4-基甲基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(22)：



五、發明說明 (31)

- a) 4-[4-(4'-溴甲基聯苯基-4-基甲氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]吡啶-2-酮(21)：



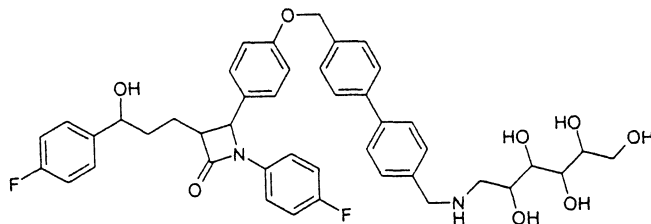
將 1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-羥基苯基)吡啶-2-酮(11)與 4,4'-雙溴甲基聯苯基及碳酸鉀類似於實例 IV 進行反應，得到分子量為 668.54 之無色固體(21)；(C₃₈H₃₂BrF₂NO₃)；MS (ESI)：668.1 (MH⁺)。

- b) 1-[4'-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苯氧基甲基)聯苯基-4-基甲基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(22)：

將(21)及 DABCO 溶解於甲苯中並類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 780.76 之無色固體產物(22)；(C₄₄H₄₄BrF₂N₃O₃)；MS (ESI)：700.3 (MH⁺)。

實例 XI

1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-{4'-(2,3,4,5,6-五羥基己基胺)甲基}-聯苯基-4-基甲氧基}-苯基)吡啶-2-酮(23)：

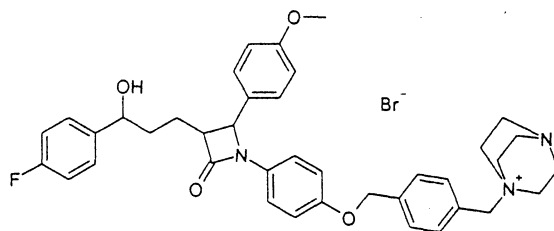


五、發明說明 (32)

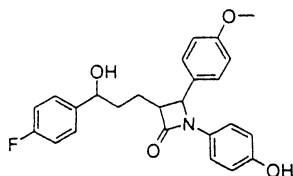
將(21)及還原葡萄糖胺溶解於二甲基甲醯胺中並類似於實例 V 進行反應得到分子量為 768.86 之無色固體產物(23)；
($C_{44}H_{46}F_2N_2O_8$)；MS (ESI)：769.3 (MH^+)。

實例 XII

1-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]-苯氧基甲基)苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(26)：



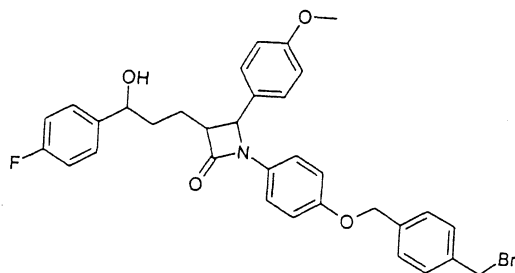
a) 3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-1-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(24)：



此化合物係如於 1-(4-胺基甲基苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-酮(步驟 a, b, c, 及 d) 中說明者，但使用 4-[(4-甲氧基亞苄基)-胺基]-苯酚而製備。此可得到分子量為 421.47 之 3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-1-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(24)；
($C_{25}H_{24}FNO_4$)；MS (ESI)：422.2 (MH^+)。

b) 1-[4-(4-溴甲基苄氧基)-苯基]-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(25)：

五、發明說明 (33)



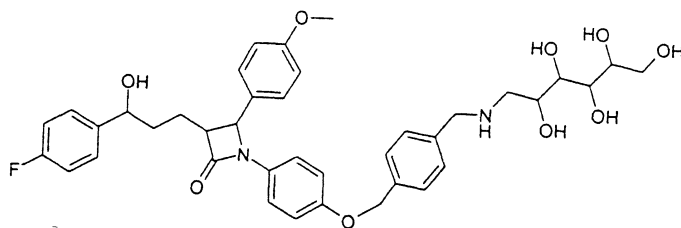
將 3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-1-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮與 1,4-雙溴甲基苯及碳酸鉀類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 604.52 之無色固體(25)； $(C_{33}H_{31}BrFNO_4)$ ；MS (ESI)：605.2 (MH^+)。

c) 1-(4-{4-[3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-1-基]-苯氧基甲基}苄基)-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(26)：

將(25)及 DABCO 溶解於甲苯中並類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 716.70 之無色固體產物(26)； $(C_{39}H_{43}BrFN_3O_4)$ ；MS (ESI)：636.3 (MH^+)。

實例 XIII

3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4-{4-[(2,3,4,5,6-五羥基己基胺)甲基]苄氧基}苯基)吡啶-2-酮(27)：



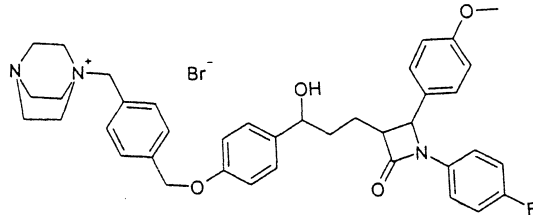
將(25)及還原葡萄糖胺溶解於二甲基甲醯胺中並依類似於實例 V 進行反應得到分子量為 704.80 之無色固體產物

五、發明說明 (34)

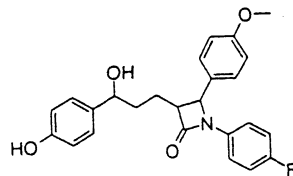
(27); ($C_{39}H_{45}FN_2O_9$); MS (ESI): 705.31 (MH^+)。

實例 XIV

1-[4-(4-{3-[1-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-3-基]-1-羥基丙基}-苯氧基甲基)-苄基)-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(30):

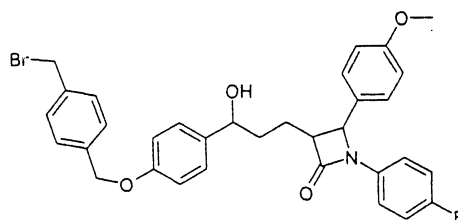


a) 1-(4-氟苯基)-3-[3-羥基-3-(4-羥基苯基)-丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(28):



此化合物係如於 1-(4-胺基甲基苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-酮中所說明，但使用 3-[5-(4-羥基苯基)-5-羥基戊醯基]-4-苯基嘧啶-2-酮及(4-氟苯基)-(4-甲氧基亞苄基)胺而製備。此可得到分子量為 421.47 之 1-(4-氟苯基)-3-[3-羥基-3-(4-羥基苯基)-丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(28); ($C_{25}H_{24}FNO_4$); MS (ESI): 422.2 (MH^+)。

b) 3-{3-[4-(4-溴甲基苄氧基)-苯基]-3-羥基丙基}-1-(4-氟苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮(29):



五、發明說明 (35)

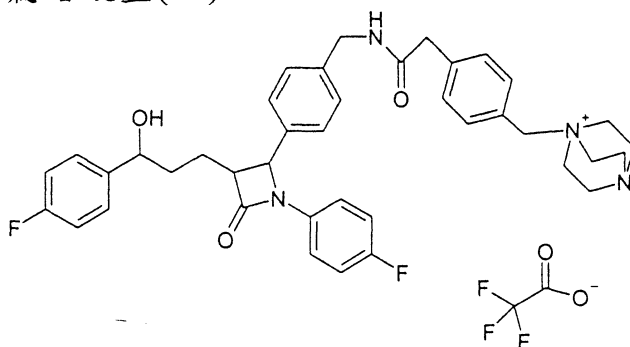
將 1-(4-氟苯基)-3-[3-羥基-3-(4-羥基苯基)-丙基]-4-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-酮與 1,4-雙溴甲基苯及碳酸鉀類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 604.52 之無色固體(29)；
($C_{33}H_{31}BrFNO_4$)；MS (ESI)：605.2 (MH^+)。

c) 1-[4-(4-{3-[1-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基吡啶-3-基]-1-羥基丙基}-苯氧基甲基)-苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(30)：

將(29)及 DABCO 溶解於甲苯中並類似於實例 IV 進行反應得到分子量為 716.70 之無色固體產物(30)；
($C_{39}H_{43}BrFN_3O_4$)；MS (ESI)：636.3 (MH^+)。

實例 XV

1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷三氟醋酸鹽(35)：



a) 1-(4-羧基甲基苄基)-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(31)：

於 70°C 時，將含於 5 毫升二甲亞碸之(3-溴甲基苯基)醋酸添加到一含有 1.5 克 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷於 10 毫升二甲亞碸之溶液中。於 1 小時後，將 100 毫升水加入並將混

五、發明說明 (36)

合物凍乾。將殘質用丙酮消化。此殘質中含有分子量為 261.35 之產物(陽離子： $C_{15}H_{21}N_2O_2^+$)；MS (ESI) 261.1 (M^+)。

b) 4-[5-(4-氟苯基)-1-(4-氟苯基胺基)-5-羥基-2-(2-酮基-4-苯基嘧啶-3-羰基)-戊基]-苄腈(32)：

於氬氣中，將 2.5 克 3-[5-(4-氟苯基)-5-羥基戊基]-4-苯基嘧啶-2-酮溶解於 30 毫升二氯甲烷中，將 3.9 克 4-[(4-氟苯基亞胺基)甲基]-苄腈加入並將混合物冷卻至 $-10^{\circ}C$ 。將 6.4 毫升二異丙基乙胺及，於 30 分鐘期間，將 4.05 毫升三甲基矽烷基氯化物加至此混合物中使得溫度不超過 $-5^{\circ}C$ 。將混合物於此溫度再攪拌 1 小時且然後冷卻至 $-25^{\circ}C$ 。然後將 0.8 毫升四氯化鈦緩緩的加入。將暗色混合物於由 -25 至 $-30^{\circ}C$ 攪拌過夜且然後用 35 毫升 7 百分比強度之酒石酸溶液分解且然後於室溫再攪拌 1 小時。然後將 15 毫升 20 百分比強度之碳酸氫鈉溶液加入，並將混合物再次攪拌 1 小時。於相分離之後，將有機相用 30 毫升水清洗，於硫酸鎂上乾燥並濃縮至約 10 毫升。於加入 2 毫升雙三甲基矽烷基乙醯胺之後，將混合物於回流中加熱 30 分鐘且然後於減壓下濃縮。將殘質用醋酸乙酯/庚烷予以結晶。將產物用空吸法過濾出來並於減壓下乾燥。得到分子量為 653.81 之產物。 $(C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si)$ ；MS(ESI+)：654.3 ($M+H^+$)，582.2 ($M+H^+ - Si(CH_3)_3$)。

c) {1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡丁

五、發明說明 (37)

啖-2-基}-苄腈(33)：

將 2 克 4-[5-(4-氟苯基)-1-(4-氟苯基氨基)-5-羥基-2-(2-酮基-4-苯基-噁唑啉-3-羰基)-戊基]-苄腈溶解於 20 毫升甲基第三丁基醚中且，與 100 毫克四丁銨化氟三水合物及 1.3 毫升雙三甲基矽烷基乙醯胺一起，於 40°C 加熱約 1 小時。將反應藉由薄層色層分離法監控。於反應停止之後，最先將 0.2 毫升冰醋酸加入並將混合物攪拌 30 分鐘且然後濃縮。將 20 毫升異丙醇/2N 硫酸=10：1 之混合物加到殘質中，並將混合物攪拌 1 小時。於加入一刮勺尖之碳酸氫鈉固體之後，將混合物於減壓下再次濃縮，將殘質於醋酸乙酯中提取並將有機相用水清洗並乾燥，且將殘質於移除溶劑之後藉由管柱色層分離法(SiO_2 , CH_2Cl_2 /甲醇=100：1)予以純化。得到分子量為 418.45 之產物 ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$)；MS (DCI^+)：419 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

d) 4-(4-氨基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮(34)：

將 200 毫克{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄腈溶解於 20 毫升乙醇中且，與 0.5 毫升濃氨於阮來鐳上於 25°C 之 75 巴氫氣壓時氫化 30 小時。將催化劑用空吸法過濾出來，將混合物於減壓下濃縮並將殘質藉由管柱過濾法(SiO_2 , CH_2Cl_2 /甲醇/濃 NH_3 =100：10：1)予以純化。得到分子量為 422.5 之產物 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$)；

五、發明說明 (38)

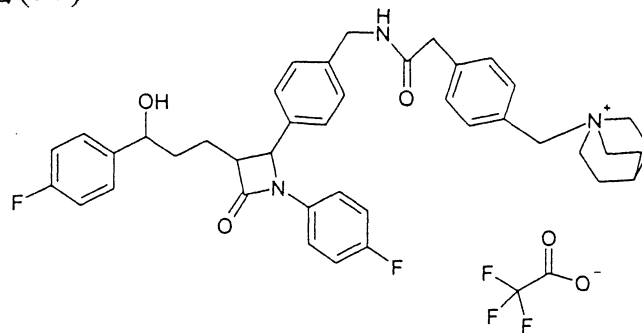
MS(DCI⁺): 423 (M+H⁺), 405 (M+H⁺ - H₂O)。

e) 1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷；三氟醋酸酯(35)：

將一含有 70 毫克 4-(4-胺基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮，及 23 微升三乙胺於 0.5 毫升二甲基甲醯胺之溶液添加到一含有 84 毫克 1-(4-羧基甲基苄基)-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物，64 微升二異丙基碳化二亞胺及 56 毫克羥基苯並三唑於 2 毫升之二甲基甲醯胺之溶液中，並將混合物於室溫攪拌 12 小時。將反應溶液濃縮並藉由 HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18，水(0.1% 三氟醋酸)/乙腈(0.1% 三氟醋酸)=80/20 → 10/90)分離。如此得到分子量為 665.81 之產物(陽離子：C₄₀H₄₃F₂N₄O₃)；MS (ESI)：665.33 (M⁺)。

實例 XVI

1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1-偶氮二環[2.2.2]辛三氟醋酸酯(37)：



五、發明說明 (39)

a) 1-(4-羧基甲基苄基)-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物(36)：

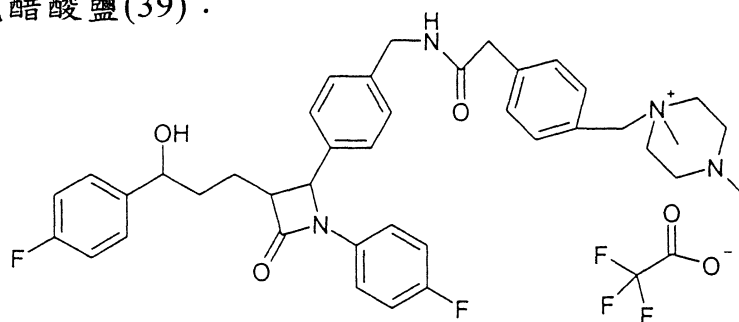
合成法係類似於實例 XVa)用 1.67 克 1-氮雜二環[2.2.2]辛烷開始而進行。如此得到分子量為 260.36 之產物(陽離子： $C_{16}H_{22}N_1O_2^+$)；MS (ESI)：260.1 (M^+)。

b) 1-{4-[(4-{1-(4-氟苄基)-3-[3-(4-氟苄基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷三氟醋酸酯(37)：

合成法係類似於實例 XVe)用 70 毫克 4-(4-胺基甲基苄基)-1-(4-氟苄基)-3-[3-(4-氟苄基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮及 85 毫克 1-(4-羧基甲基苄基)-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物開始而進行。如此得到分子量為 664.82 之產物(陽離子： $C_{41}H_{44}F_2N_3O_3^+$)；MS (ESI)：664.33 (M^+)。

實例 XVII

1-{4-[(4-{1-(4-氟苄基)-3-[3-(4-氟苄基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1,4-二甲基六氫吡啶-1-基三氟醋酸鹽(39)：



a) 1-(4-羧基甲基苄基)-1,4-二甲基吡啶-1-基溴化物(38)：

合成法係類似於實例 XVa)用 1.02 毫升 1,4-二甲基六氫吡啶開始而進行。如此得到分子量為 263.36 之產物(陽離

五、發明說明 (40)

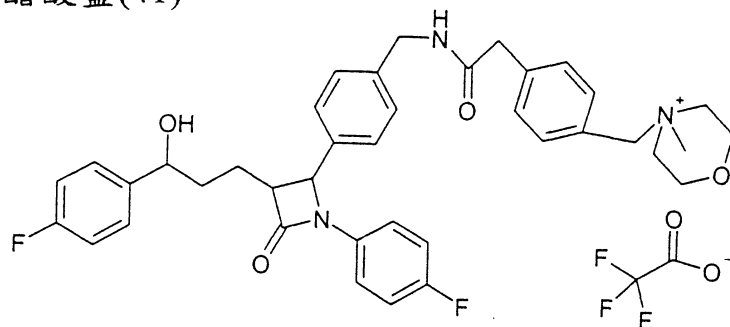
子： $C_{15}H_{23}N_2O_2^+$ ；MS (ESI)：263.1 (M^+)。

- b) 1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1,4-二甲基六氫吡啶-1-基三氟醋酸鹽(39)：

合成法係類似於實例 XVe)用 70 毫克 4-(4-胺基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮及 86 毫克 1-(4-羧基甲基苄基)-1,4-二甲基六氫吡啶-1-基溴化物開始而進行。如此得到分子量為 667.82 之產物(陽離子： $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$)；MS (ESI)：667.34 (M^+)。

實例 XVIII

- 4-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-4-甲基嗎鐸福鎂-4-基三氟醋酸鹽(41)：



- a) 4-(4-羧基甲基苄基)-4-甲基嗎鐸福鎂-4-基溴化物(40)：

合成法係類似於實例 XVa)用 1.65 毫升 N-甲基嗎福啉開始而進行。如此得到分子量為 250.32 之產物(陽離子： $C_{14}H_{20}N_1O_3^+$)；MS (ESI)：250.1 (M^+)。

- b) 4-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-4-甲基嗎鐸福

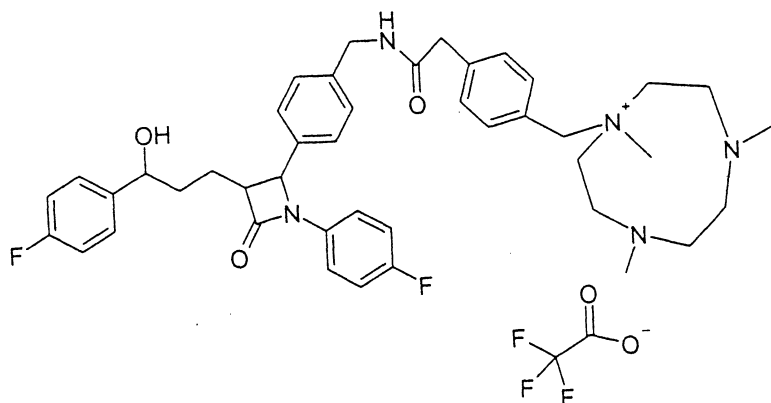
五、發明說明 (41)

銻-4-基三氟醋酸鹽(41)：

合成法係類似於實例 XVe)用 70 毫克 4-(4-氨基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮及 82 毫克 4-(4-羧基甲基苄基)-4-甲基鎢福銻-4-基溴化物開始而進行。如此得到分子量為 654.78 之產物(陽離子： $C_{39}H_{42}F_2N_3O_4^+$)；MS (ESI)：654.31 (M^+)。

實例 XIX

1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1,4,7-三甲基-[1,4,7]三唑酮烷(triazonan)-1-基三氟醋酸鹽(43)：



a) 1,4,7-三甲基-1-[4-(2-酮基丙基)-苄基]-[1,4,7]三唑酮烷-1-基溴化物(42)：

合成法係類似於實例 XVa)用 500 毫克 1,4,7-三甲基-[1,4,7]三唑酮烷開始而進行。如此得到分子量為 321.47 之產物(陽離子： $C_{18}H_{31}N_3O_2^+$)；MS (ESI)：321.2 (M^+)。

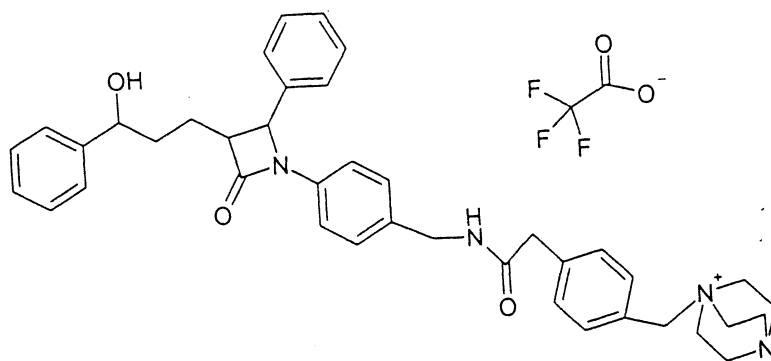
b) 1-{4-[(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基}-1,4,7-三甲基-[1,4,7]三唑酮烷-1-基三氟醋酸鹽(43)：

五、發明說明 (42)

合成法係類似於實例 XVe) 用 70 毫克 4-(4-胺基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮及 200 毫克 1,4,7-三甲基-1-[4-(2-酮基丙基)-苄基]-[1,4,7]三唑酮烷-1-基溴化物開始而進行。如此得到分子量為 724.92 之產物(陽離子： $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$)；MS (ESI)：724.40 (M^+)。

實例 XX

1-[4-({4-[3-(3-羥基-3-苯基丙基)-2-酮基-4-苯基吡啶-1-基]-苄基胺甲鹽基}-甲基)-苄基]-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷三氟醋酸鹽(44)：



合成法係類似於實例 XVe) 用 60 毫克 1-(4-胺基甲基苯基)-3-(3-羥基-3-苯基丙基)-4-苯基吡啶-2-酮(8)及 82 毫克 1-(4-羧基甲基苄基)-4-氮雜-1-偶氮二環[2.2.2]辛烷溴化物開始而進行。如此得到分子量為 629.83 之產物(陽離子： $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$)；MS (ESI)：629.35 (M^+)。

實例 XXI

N-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基)-2-{4-[(2,3,4,5,6-五羥基己基胺基)-甲基]-苄基}-乙醯胺(46)：

OCC(O)C(O)C(O)CNCc1ccc(cc1)C(=O)NCc2ccc(cc2)C3C(=O)N(c4ccc(F)cc4)C3CCC(CO)c5ccc(F)cc5

- N-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基)-2-(4-{[甲基-(2,3,4,5,6-五羥基己基)-胺基]-甲基}-苯基)-乙醯胺(48):

CC1(C)C(C(C1)C(CCC(O)C2=CC=C(C=C2)F)C(=O)N3C(=O)C(C3)C4=CC=C(C=C2)F)C(=O)C5=CC=C(C=C5)CNC6=CC=C(C=C6)CNC7=CC=C(C=C7)C(C(C(C(C(C7)O)O)O)O)O

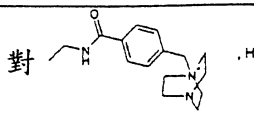
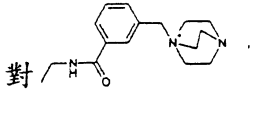
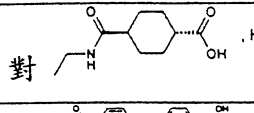
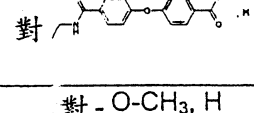
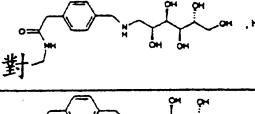
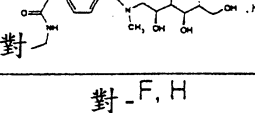
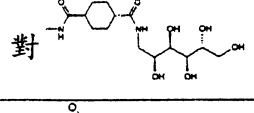
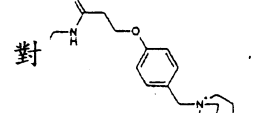
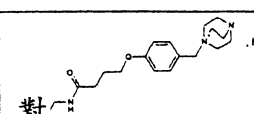
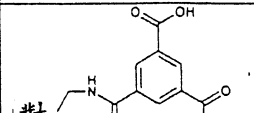
b) N-(4-{1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-酮基吡啶-2-基}-苄基)-2-(4-{[甲基-(2,3,4,5,6-五羥基己基)-胺基]-甲基}-苯基)-乙醯胺(48):

合成法係類似於實例 XVe)用 70 毫克 4-(4-胺基甲基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-[3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-吡啶-2-酮及 114 毫克(4-{[甲基-(2,3,4,5,6-五羥基己基)-胺基]-甲基}-苯基)-醋酸開始而進行。如此得到分子量為 747.84 之產物 ($C_{41}H_{47}F_2N_3O_8^+$)；MS (ESI)：748.35 ($M+H^+$)。

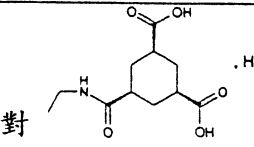
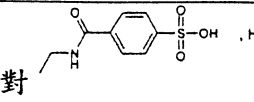
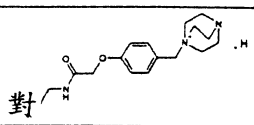
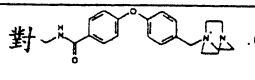
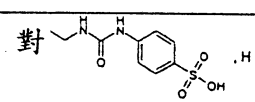
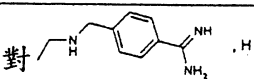
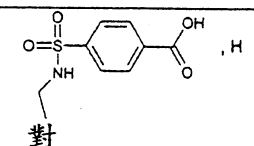
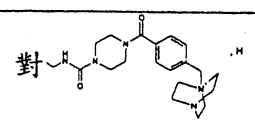
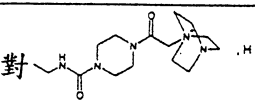
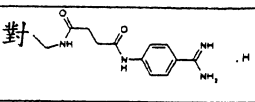
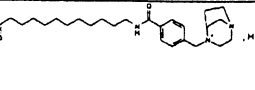
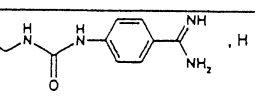
化合物

Chemical structure diagram showing a substituted isoxazoline derivative. The structure includes a central isoxazoline ring (a four-membered ring with one nitrogen and one oxygen atom). The nitrogen atom is substituted with a phenyl ring (labeled R3 and R4). The carbon atom adjacent to the nitrogen is substituted with a phenyl ring (labeled R1 and R2). The other carbon atom of the isoxazoline ring is substituted with a 1-hydroxy-3-phenylpropyl group. The phenyl ring of this group is labeled R5 and R6.

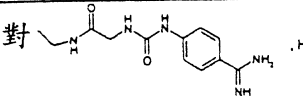
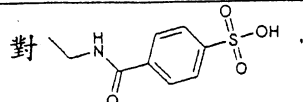
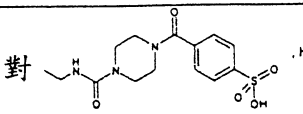
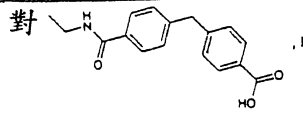
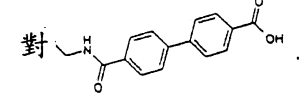
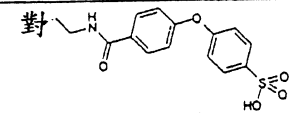
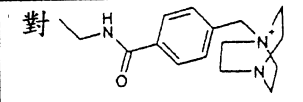
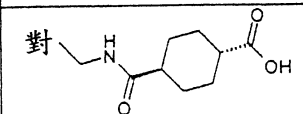
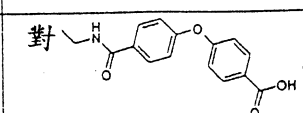
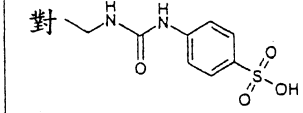
五、發明說明 (45)

實例	R1, R2	R3, R4	R5, R6	鹽	游離鹼或 酸之分子 量(計算值)	分子量 (實測值)
XXIII		對 - F, H	對 - F, H	Cl ⁻	651.78	651.31 (M ⁺)
XXIV		對 - F, H	對 - F, H	CF ₃ C OO ⁻	651.78	651.31 (M ⁺)
XXV		對 - F, H	對 - F, H	-	567.64	577.25 (MH ⁺)
XXVI		對 - F, H	對 - F, H	-	662.69	663.22 (MH ⁺)
XXVII	對 - O-CH ₃ , H		對 - F, H	CF ₃ C OOH	745.85	746.34 (MH ⁺)
XXVIII	對 - O-CH ₃ , H		對 - F, H	CF ₃ C OOH	759.88	760.35 (MH ⁺)
XXIX		對 - F, H	對 - F, H	-	739.82	740.33 (MH ⁺)
XXX		對 - F, H	對 - F, H	CF ₃ C OO ⁻	695.84	659.34 (M ⁺)
XXXI		對 - F, H	對 - F, H	CF ₃ C OO ⁻	709.86	709.35 (M ⁺)
XXXII		對 - F, H	對 - F, H	-	614.60	597.18 (MH ⁺ - H ₂ O)

五、發明說明 (46)

XXXIII		對-F, H	對-F, H	-	620.65	621.24 (MH ⁺)
XXXIV		對-F, H	對-F, H	-	606.65	607.32 (MH ⁺)
XXXV		對-F, H	對-F, H	CF ₃ C OO ⁻	681.33	681.5 (M ⁺)
XXXVI	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	Cl ⁻	755.92	755.36 (M ⁺)
XXXVII	對-O-CH ₃ , H		H, H	-	615.71	616.21 (MH ⁺)
XXXVIII		對-F, H	對-F, H	CF ₃ C OOH	554.65	555.20 (MH ⁺)
XXXIX		對-F, H	對-F, H	-	606.65	607.39 (MH ⁺)
XL	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	Cl ⁻	775.95	775.40 (M ⁺)
XLI	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	Cl ⁻	699.85	699.33 (M ⁺)
XLII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	HCl	651.74	652.38 (MH ⁺)
XLIII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	Br ⁻	860.51	860.6 (M ⁺)
XLIV	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	595.67	596.38 (MH ⁺)

五、發明說明 (47)

XLV	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	CF ₃ C OOH	652.73	653.37 (MH ⁺)
XLVI	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	618.68	617.33 (M-H ⁺ ; 以負型式 測定)
XLVII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	730.81	731.41 (MH ⁺)
XLVIII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	672.76	655.28 (MH ⁺ - H ₂ O)
IL	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	658.73	659.27 (MH ⁺)
L	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	710.78	693.25 (MH ⁺ - H ₂ O)
LI	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	Cl ⁻	663.82	663.28 (M ⁺)
LII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	588.68	589.34 (MH ⁺)
LIII	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	674.73	657.35 (MH ⁺ - H ₂ O)
LIV	對-O-CH ₃ , H		對-F, H	-	633.70	615.70 (M ⁺ - H ₂ O)

五、發明說明 (49)

使用下述方法，可檢測本發明式 I 化合物之活性：

使用小老鼠(mice)或大老鼠(rat 或 hamsters)之糞便排泄物 檢測膽固醇吸收+³H-牛磺膽酸分泌之效應

將 NMRI 小老鼠，偉斯特大鼠或 Golden Syrian 大老鼠 (以 4-6 隻為一組)置於代謝籠中，餵以標準飲食(Altromin, Lage (Lippe))。於給予放射活性追蹤物(¹⁴C-膽固醇)之前的下午，將飲食移除並讓動物適應於柵欄。

此外，於將測試飲食(¹⁴C-膽固醇於 Intralipid® 20, (Pharmacia-Upjohn)經口投予之前 24 小時，將動物用 ³H-TCA(牛磺膽酸)經由 s.c.標示(例如，1 μCi/小老鼠多至 5 μCi/大老鼠)。

膽固醇吸收測試：將 0.25 毫升/小老鼠 Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn)(於 0.1 毫克膽固醇中加入 0.25 μCi 之 ¹⁴C-膽固醇)用胃管經口投予。

分別於 0.5% 甲基纖維素(Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen)或一適當的載體中製備測試物質。

測試物質之給藥體積為 0.5 毫升/小老鼠。測試物質係於測試飲食(用 ¹⁴C-膽固醇標記之 Intralipid)(膽固醇吸收測試)之前立即給予。

收集 24 小時期間之糞便：於 24 小時後測定糞便排泄物

五、發明說明 (50)

之 ^{14}C -膽固醇及 ^3H -牛磺膽酸(TCA)。

將肝臟移出並予以均質化，並將各份於一 oximate(型號 307, Packard)中焚燒以測定被吸收之 ^{14}C -膽固醇量。

評估：

糞便樣品：

測量總重量，該樣品係用水調成既定的體積且然後均質化，且將一份蒸發至乾並於一 oximate 中焚燒(型號 307，來自 Packard 用來焚燒經放射性標記之樣品)：將放射性 ^3H - H_2O 及 ^{14}C - CO_2 之量分別外推至所分泌之 ^3H -牛磺膽酸及 ^{14}C -膽固醇的量(二同位素技術)。由一劑量-效應曲線所對應之 ED_{200} 值係如同那些劑量(其時 TCA 或膽固醇之分泌為雙倍)根據同時處理之控制組而內推。

肝樣品：

由肝所提取之 ^{14}C -膽固醇的量係根據給藥劑量而定。該 ED_{50} 值係由劑量-效應曲線如同那些劑量(其時，肝所吸收的 ^{14}C -膽固醇減半(50%))根據控制組而內推。

下列 ED_{50} 值證明了根據本發明之式 I 化合物的活性。

五、發明說明 (51)

實例號碼	ED ₅₀ (肝)[毫克/小老鼠]
I	< 0.1
II	< 1.0
IV	< 0.1
V	< 0.1
VI	0.3
VII	< 1.0
VIII	< 1.0
IX	< 0.1
XV	< 1.0
XXIII	0.3
XXV	0.3
XXVI	0.1
XXVII	0.3
XXIX	0.3
XXXI	0.3
XXXVI	0.03

五、發明說明 (52)

XXXVII	0.1
XXXVIII	0.1
XLI	0.03
XLIII	0.3
XLIV	0.3
XLVI	0.3
XLVIII	0.03
L	0.1
LII	0.3
LIII	0.03

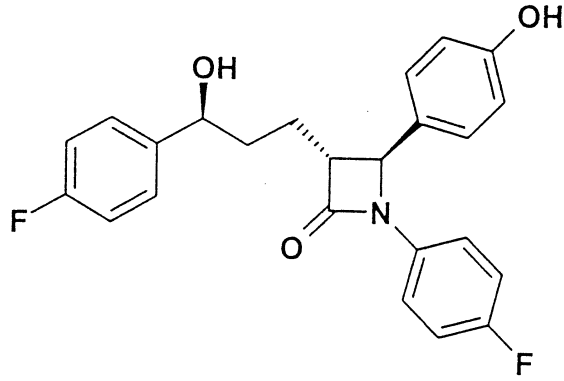
由上表可知，式 I 化合物具有很好的膽固醇降低作用。

生物吸收性：

式 I 化合物之生物吸收性係用 Caco 細胞模型檢驗(A.R. Hilgers 等，用作為藥物通透腸黏膜之模型的 Caco-2 細胞單層，Pharm. Res. 1990，7，902)。

由所測得之數據可知，根據本發明之式 I 化合物的生物吸收性遠較已知技藝中說明之化合物(參考結構式)為低：

五、發明說明 (53)



參考結構式：

依茲嘜

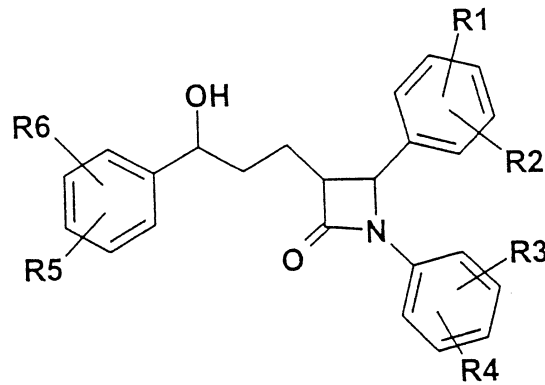
裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：經環取代之二苯基吡啶酮，製備其
之方法，包含此化合物之醫藥品及其
用途

本發明係關於式 I 化合物，

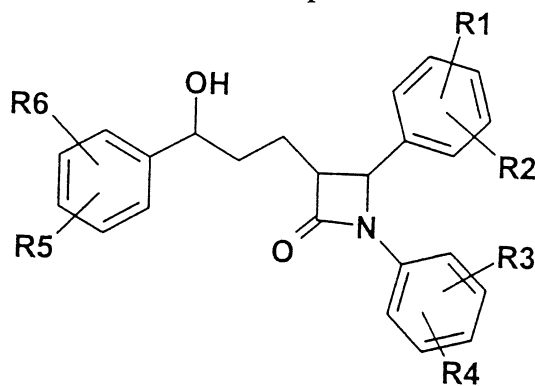


5

其中，R1，R2，R3，R4，R5 及 R6 具有下述定義，及其
生理上可接受的鹽類。該化合物可適用作為，例如，降血
10 脂劑。

四、英文發明摘要（發明之名稱： Ring-substituted diphenylazetidin-ones,)
process for their preparation,
medicaments comprising these
compounds and their use

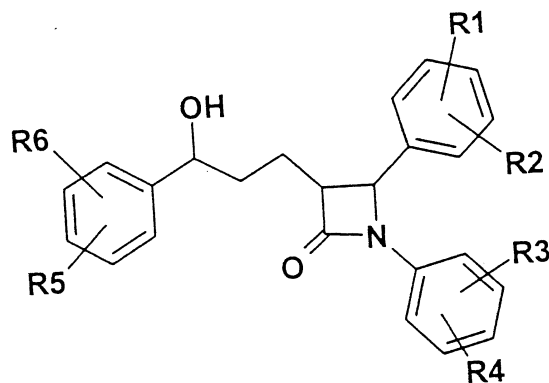
The invention relates to compounds of the formula I,



in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the meanings given below, and to their physiologically acceptable salts. The compounds are suitable for use, for example, as hypolipidemics.

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物



其中，

R1, R2, R3, R4, R5, R6 各自獨立為 (C_1-C_{30}) -伸烷基- $(LAG)_n$ ，其中， $n = 1 - 5$ 且其中伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R7 取代至多四次之芳基或雜芳基所代替，或被經 R7 取代至多三次之 (C_3-C_{10}) -環烷基或雜環烷基所代替且其中，伸烷基中一個或多個碳原子可被 $-S(O)_n-$ ，其中， $n=0 - 2$ ， $-O-$ ， $-(C=O)-$ ， $-(C=S)-$ ， $-CH=CH-$ ， $-C \equiv C-$ ， $-N((C_1-C_6)\text{-烷基})-$ ， $-N(\text{苯基})-$ ， $-N((C_1-C_6)\text{-烷基-苯基})-$ ， $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ 或 $-NH-$ 所代替；

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $CON[(C_1-C_6)\text{-烷基}]_2$, $(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $(C_2-C_6)\text{-烯基}$, $(C_2-C_6)\text{-炔基}$, $O-(C_1-C_6)\text{-烷基}$ ，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]_2$, $S-(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $S-(CH_2)_n\text{-苯基}$, $SO-(C_1-C_6)\text{-烷基}$, $SO-$

六、申請專利範圍

$(\text{CH}_2)_n$ -苯基， SO_2 -(C_1 - C_6)-烷基， SO_2 -(CH_2) $_n$ -苯基，其中， $n = 0 - 6$ 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH， CF_3 ， NO_2 ，CN， OCF_3 ，O-(C_1 - C_6)-烷基，(C_1 - C_6)-烷基， NH_2 至多取代兩次；

NH_2 ，NH-(C_1 - C_6)-烷基， $\text{N}((\text{C}_1$ - C_6)-烷基) $_2$ ，NH(C_1 - C_7)-鹼基，苯基，O-(CH_2) $_n$ -苯基，其中， $n = 0 - 6$ ，其中，該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH， CF_3 ， NO_2 ，CN， OCF_3 ，O-(C_1 - C_6)-烷基，(C_1 - C_6)-烷基， NH_2 ，NH(C_1 - C_6)-烷基， $\text{N}((\text{C}_1$ - C_6)-烷基) $_2$ ， SO_2 - CH_3 ， COOH ， COO -(C_1 - C_6)-烷基， CONH_2 所單-至三取代；

R7 為 F，Cl，Br，I， CF_3 ， NO_2 ， N_3 ，CN， COOH ， COO -(C_1 - C_6)-烷基， CONH_2 ， $\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_6)-烷基， $\text{CON}[(\text{C}_1$ - C_6)-烷基] $_2$ ，(C_1 - C_6)-烷基，(C_2 - C_6)-烯基，(C_2 - C_6)-炔基，O-(C_1 - C_6)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

PO_3H_2 ， SO_3H ， SO_2 - NH_2 ， $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6)-烷基， $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1$ - C_6)-烷基] $_2$ ，S-(C_1 - C_6)-烷基，S-(CH_2) $_n$ -苯基，SO-(C_1 - C_6)-烷基，SO-(CH_2) $_n$ -苯基， SO_2 -(C_1 - C_6)-烷基， SO_2 -(CH_2) $_n$ -苯基，其中， $n = 0 - 6$ 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH， CF_3 ， NO_2 ，CN， OCF_3 ，O-(C_1 - C_6)-烷基，(C_1 - C_6)-烷基， NH_2 至多取代兩次；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ ， NH_2 ，NH-(C_1 - C_6)-烷基， $\text{N}((\text{C}_1$ - C_6)-烷基) $_2$ ，NH(C_1 - C_7)-鹼基，苯基，O-(CH_2) $_n$ -苯基，其中， $n = 0 - 6$ ，且該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH， CF_3 ，

六、申請專利範圍

NO_2 , CN , OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基}$,
 NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基}$, $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$,
 COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基}$, CONH_2 取代一至三次 ;
 $(\text{LAG})_n$ 為一糖殘基 , 二糖殘基 , 三糖殘基 , 四糖殘基 ; 一
 糖酸 , 一胺基糖 ;

一胺基酸殘基 , 一含有 2 至 9 個胺基酸之寡肽殘基 ,
 一非環狀 , 單- , 二-或三環三烷基銨基團 , 一非環狀單
 - , 二-或三環三烷基銨烷基基團 , $-\text{O}-(\text{SO}_2)\text{-OH}$; -
 $(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-SO}_3\text{H}$; $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-O-}$
 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NHOH})$; $-\text{NR}_8\text{-C}(=\text{NR}_9)(\text{NR}_{10}\text{R}_{11})$; 其中 , $n = 1 - 5$ 且 R_8 , R_9 , R_{10}
 及 R_{11} 各自獨立為 H , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基}$, 苯基 , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷}$
 基-苯基 , $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-環烷基}$,

且其中於每一個情況中 , 至少 R_1 至 R_6 基團中之一個必須
 具有 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})\text{-伸烷基}-(\text{LAG})_n$ 之定義 , 其中 , $n=1-5$ 且伸烷
 基中一個或多個碳原子可被至多經三次取代之芳基或雜芳基
 所代替 , 或被至多經四次取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{-環烷基}$ 或雜環烷基
 所代替且另外可被 $-\text{S}(\text{O})_n-$, 其中 , $n = 0 - 2$, $-\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})-$,
 $-(\text{C}=\text{S})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C} \equiv \text{C}-$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基})-$,
 $-\text{N}(\text{苯基})-$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烷基-苯基})-$, $-\text{N}(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH})-$
 或 $-\text{NH}-$ 所代替 ;

及其製藥上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 , 其中 ,

六、申請專利範圍

R2, R4, R5, R6 各自獨立為 H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-烷基, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-烷基, CON[(C₁-C₆)-烷基]₂, (C₁-C₆)-烷基, (C₂-C₆)-烯基, (C₂-C₆)-炔基, O-(C₁-C₆)-烷基, 其中烷基上之一個, 多個或所有的氫可被氟代替;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-烷基, SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂, S-(C₁-C₆)-烷基, S-(CH₂)_n-苯基, SO-(C₁-C₆)-烷基, SO-(CH₂)_n-苯基, SO₂-(C₁-C₆)-烷基, SO₂-(CH₂)_n-苯基, 其中, n= 0 - 6 且該苯基可被 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂ 至多取代兩次;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-烷基, N((C₁-C₆)-烷基)₂, NH(C₁-C₇)-鹼基, 苯基, O-(CH₂)_n-苯基, 其中, n=0 - 6, 其中, 該苯基環可被 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂, NH(C₁-C₆)-烷基, N((C₁-C₆)-烷基)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-烷基, CONH₂ 所單-至三取代;

R1, R3 各自獨立為為(C₁-C₃₀)-伸烷基-(LAG), 其中, 伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替, 或被經 R7 取代至多三次之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且伸烷基中一個或多個碳原子可被-S(O)_n-, 其中, n= 0 - 2, -O-, -(C=O)-, -N(CH₃)-, -N(苯基), -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-或-NH-所

六、申請專利範圍

代替；

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-烷基, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-烷基, CON[(C₁-C₆)-烷基]₂, (C₁-C₆)-烷基, (C₂-C₆)-烯基, (C₂-C₆)-炔基, O-(C₁-C₆)-烷基, 其中烷基上之一個, 多個或所有的氫可被氟代替；

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-烷基, SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂, S-(C₁-C₆)-烷基, S-(CH₂)_n-苯基, SO-(C₁-C₆)-烷基, SO-(CH₂)_n-苯基, SO₂-(C₁-C₆)-烷基, SO₂-(CH₂)_n-苯基, 其中, n= 0 - 6 且該苯基可被 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂ 至多取代兩次；

NH₂, NH-(C₁-C₆)-烷基, N((C₁-C₆)-烷基)₂, NH(C₁-C₇)-鹽基, 苯基, O-(CH₂)_n-苯基, 其中, n=0 - 6, 其中, 該苯基環可被 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷基, NH₂, NH(C₁-C₆)-烷基, N((C₁-C₆)-烷基)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-烷基, CONH₂ 所單-至三取代；

R7 為 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-烷基, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-烷基, CON[(C₁-C₆)-烷基]₂, (C₁-C₆)-烷基, (C₂-C₆)-烯基, (C₂-C₆)-炔基, O-(C₁-C₆)-烷基, 其中, 於烷基上之一個, 多個或所有的氫可被氟所代替；

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-烷基,

六、申請專利範圍

$\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}]_2$ ， $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-苯基}$ ， $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-苯基}$ ， $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-苯基}$ ，其中， $n = 0 - 6$ 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH， CF_3 ， NO_2 ，CN， OCF_3 ， $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， NH_2 至多取代兩次；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ ， NH_2 ， $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ ， $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-鹼基}$ ， 苯基 ， $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-苯基}$ ，其中， $n = 0 - 6$ ，且該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH， CF_3 ， NO_2 ，CN， OCF_3 ， $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， NH_2 ， $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ ， $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ， COOH ， $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， CONH_2 取代一至三次；

(LAG) 為一糖殘基，二糖殘基，三糖殘基，四糖殘基；一糖酸，一胺基糖；

一胺基酸殘基，一含有 2 至 9 個胺基酸之寡肽殘基，一非環狀，單-，二-或三環三烷基銨基團，一非環狀單-，二-或三環三烷基銨烷基基團， $-\text{O}-(\text{SO}_2)\text{-OH}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-SO}_3\text{H}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ， $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ， $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-COOH}$ ， $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NHOH})$ ； $-\text{NR}_8\text{-C}(=\text{NR}_9)(\text{NR}_{10}\text{R}_{11})$ ；其中， $n = 1 - 5$ 且 R_8 ， R_9 ， R_{10} 及 R_{11} 各自獨立為 H， $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ， 苯基 ， $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-苯基}$ ， $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-環烷基}$ ，

且其中於每一個情況中，至少 R_1 或 R_3 基團中之一個必須具有 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})\text{-伸烷基}-(\text{LAG})$ 之定義，其中，伸烷基中一個或

六、申請專利範圍

多個碳原子可被至多經三次取代之芳基或雜芳基所代替，或被至多經三次取代之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且可另外被-S(O)_n-，其中，n = 0 - 2，-O-，-(C=O)-，-N(CH₃)-，-N(苯基)-，-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-或-NH-所代替，

及其生理上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中，

R₂，R₄，R₅，R₆ 各自獨立為 H，F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO(C₁-C₆)-烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)-烷基，CON[(C₁-C₆)-烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中，n = 0 - 6 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 至多取代兩次；

NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，NH(C₁-C₇)-鹽基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中，n = 0 - 6，其中，該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-

六、申請專利範圍

(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 所單-至三取代；

R1，R3 各自獨立為(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₀-C₂₅)-伸烷基-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG)或-(CH₂)₀₋₁-(C=O)₀₋₁-NH-(C₀-C₂₅)-伸烷基-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG)，其中，伸烷基中一個或多個碳原子可被經 R7 取代至多三次之芳基或雜芳基所代替，或被經 R7 取代至多三次之(C₃-C₁₀)-環烷基或雜環烷基所代替且其中，伸烷基中一個或多個碳原子可被氧原子所代替；

H，F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO(C₁-C₆)-烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)-烷基，CON[(C₁-C₆)-烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或所有的氫可被氟所代替；

SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中，n= 0 - 6 且該苯基可被 F，Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 至多取代兩次；

NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，NH(C₁-C₇)-鹼基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中，n=0 - 6，該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-CH₃，COOH，COO-(C₁-

六、申請專利範圍

C₆)-烷基，CONH₂ 所單-至三取代；

R7 為 F，Cl，Br，I，CF₃，NO₂，N₃，CN，COOH，COO-
(C₁-C₆)-烷基，CONH₂，CONH(C₁-C₆)-烷基，CON[(C₁-
C₆)-烷基]₂，(C₁-C₆)-烷基，(C₂-C₆)-烯基，(C₂-C₆)-炔
基，O-(C₁-C₆)-烷基，其中，於烷基上之一個，多個或
所有的氫可被氟所代替；

PO₃H₂，SO₃H，SO₂-NH₂，SO₂NH(C₁-C₆)-烷基，
SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂，S-(C₁-C₆)-烷基，S-(CH₂)_n-苯基，
SO-(C₁-C₆)-烷基，SO-(CH₂)_n-苯基，SO₂-(C₁-C₆)-烷基，
SO₂-(CH₂)_n-苯基，其中，n = 0 - 6 且該苯基可被 F，
Cl，Br，OH，CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷
基，(C₁-C₆)-烷基，NH₂ 至多取代兩次；

C(NH)(NH₂)，NH₂，NH-(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷
基)₂，NH(C₁-C₇)-醯基，苯基，O-(CH₂)_n-苯基，其中，n
= 0 - 6，其中，該苯基環可被 F，Cl，Br，I，OH，
CF₃，NO₂，CN，OCF₃，O-(C₁-C₆)-烷基，(C₁-C₆)-烷
基，NH₂，NH(C₁-C₆)-烷基，N((C₁-C₆)-烷基)₂，SO₂-
CH₃，COOH，COO-(C₁-C₆)-烷基，CONH₂ 取代一至三
次；

(LAG)_n 為一糖殘基，二糖殘基，三糖殘基，四糖殘基；一
糖酸，一胺基糖；

一胺基酸殘基，一含有 2 至 9 個胺基酸之寡肽殘基，

一非環狀，單-，二-或三環三烷基銨基團，一非環狀單

-，二-或三環三烷基銨烷基基團，-O-(SO₂)-OH；-

六、申請專利範圍

$(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-SO}_3\text{H}$; $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$; $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-C}(=\text{NH})(\text{NHOH})$; $-\text{NR}_8\text{-C}(=\text{NR}_9)(\text{NR}_{10}\text{R}_{11})$; 其中, $n = 1 - 5$ 且 $\text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}$ 及 R_{11} 各自獨立為 H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$, 苯基, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-苯基}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-環烷基}$,

R_{13} 為 H 或 CH_3 ;

且其中於每一個情況中, 至少 R_1 或 R_3 基團中之一個必須具有 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-NH-C}(=\text{O})_{0-1}\text{-(C}_0\text{-C}_{25})\text{-伸烷基}$ $-(\text{C}=\text{O})_{0-1}\text{-N(R}_{13})_{0-1}\text{-(LAG)}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-(C}=\text{O})_{0-1}\text{-NH-(C}_0\text{-C}_{25})\text{-伸烷基}$ $-(\text{C}=\text{O})_{0-1}\text{-N(R}_{13})_{0-1}\text{-(LAG)}$ 之定義, 且伸烷基中一個或多個碳原子可被至多經三次取代之芳基或雜芳基所代替, 或被至多經三次取代之 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-環烷基}$ 或雜環烷基所代替且可另外被 $\text{S}(\text{O})_n\text{-}$, 其中 $n = 0 - 2$, $-\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$, $-\text{N}(\text{苯基})\text{-}$ 或 $-\text{NH-}$ 所代替;

及其生理上可接受的鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中一或多項之式 I 化合物, 其中

(LAG) 為一單糖殘基, 一非環狀單-, 二-或三環三烷基
銨烷基基團, 一磺酸或一羧酸,

及其製藥上可接受的鹽類。

5. 一種醫藥品, 其含有一或多項如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物。
6. 一種醫藥品, 其含有一或多項如申請專利範圍第 1 至

六、申請專利範圍

- 4 項中一或多項之化合物及至少一種其他的活性化合物。
7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥品，其含有一個或多個可使脂肪代謝正常化之化合物作為其他的活性化合物。
8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項之醫藥品，其包括一個或多個下列者作為其他活性化合物：

抗糖尿病劑，降血糖活性化合物，HMGCoA 還原酶抑制劑，膽固醇吸收抑制劑，PPAR γ 激動劑，PPAR α 激動劑，PPAR α/γ 激動劑，纖銳(fbrates)，MTP 抑制劑，膽汁酸吸收抑制劑，CETP 抑制劑，聚合膽汁酸吸附劑，LDL 受體誘導劑，ACAT 抑制劑，抗氧化劑，脂蛋白脂肪酶抑制劑，ATP 檸檬酸鹽裂解酶抑制劑，角鯊烯合成酶抑制劑，脂蛋白拮抗劑，脂肪酶抑制劑，胰島素，磺醯脲，雙胍，咪啉尼(meglitinides)，噻唑啉二酮， α -糖甙酶抑制劑，作用在 β 細胞之 ATP-依賴之鉀道的活性化合物，CART 激動劑，NPY 激動劑，MC4 激動劑，奧瑞辛(orexin)激動劑，H3 激動劑，TNF 激動劑，CRF 激動劑，CRF BP 拮抗劑，脲可酞(urocortin)激動劑， β 3-激動劑，MSH(黑色素刺激荷爾蒙)激動劑，CCK 激動劑，血清素再吸收抑制劑，混合之血清素及去甲腎上腺素能的化合物，5HT 激動劑，蛙皮素激動劑，甘丙素拮抗劑，生長荷爾蒙，生長荷爾蒙釋放化合物，TRH 激動

六、申請專利範圍

劑，去偶合之蛋白質 2 或 3 調節劑，賴酩(leptin)激動劑，DA 激動劑(溴隱亭，多普辛(doprexin))，脂肪酶/澱粉酶抑制劑，PPAR 調節劑，RXR 調節劑或 TR- β 激動劑或苯丙胺。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物於作為醫藥品以治療受損之脂肪代謝的用途。
10. 一種製備含有一或多項如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物之醫藥品的方法，其包括將活性化合物與製藥上可接受的載體混合且使此混合物形成適當的給藥型式。
11. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物於製備用來治療高脂血症之醫藥品的用途。
12. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物於製備用來降低血清膽固醇濃度之醫藥品的用途。
13. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物於製備用來治療動脈硬化現象之醫藥品的用途。
14. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項之化合物於製備用來治療胰島素抗性之醫藥品的用途。

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

