



(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 I717712 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：108110541

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07C217/54 (2006.01)

A61K31/09 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/26 美國

62/648,381

(71)申請人：南韓商普洛科技股份有限公司 (南韓) PROTECH CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：權 容兌 KWON, YONG TAE (US) ; 喇 悟 GANIPISSETTI, SRINIVASRAO

(IN) ; 成基云 SUNG, KI WOON (KR) ; 鄭宜靜 JUNG, EUI JUNG (KR) ; 裴泰鉉

BAE, TAE HYON (KR) ; 文修蘭 MUN, SURAN (KR) ; 鄭燦勳 JUNG, CHAN HOON

(KR)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2013/022919A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：16 共 56 頁

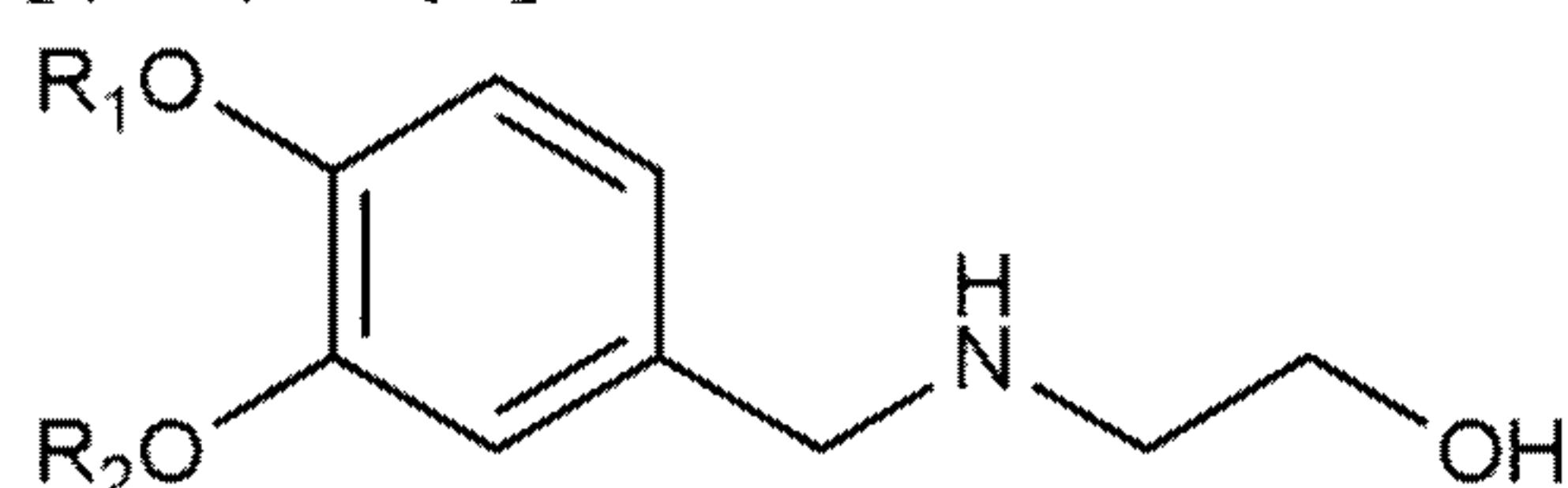
(54)名稱

新穎化合物及包含其之用於預防或治療肥胖或代謝症候群的藥學組成物

(57)摘要

本發明提供一種由下列化學式 1 所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其可有效地被使用於預防或治療肥胖或代謝症候群，以及一種包含其的藥學組成物。

[化學式1]

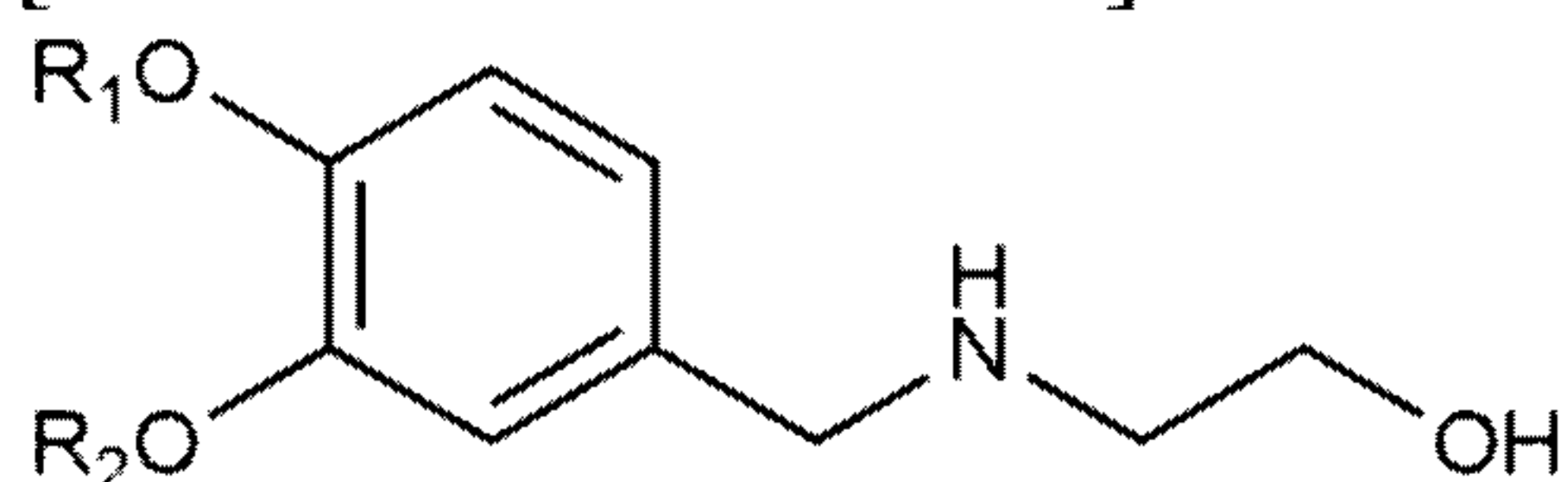


在化學式 1 中，

R₁ 和 R₂ 與在說明書中所定義的相同。

The present invention provides a compound represented by the following Chemical Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof which can be effectively used for preventing or treating obesity or metabolic syndrome, and a pharmaceutical composition comprising the same.

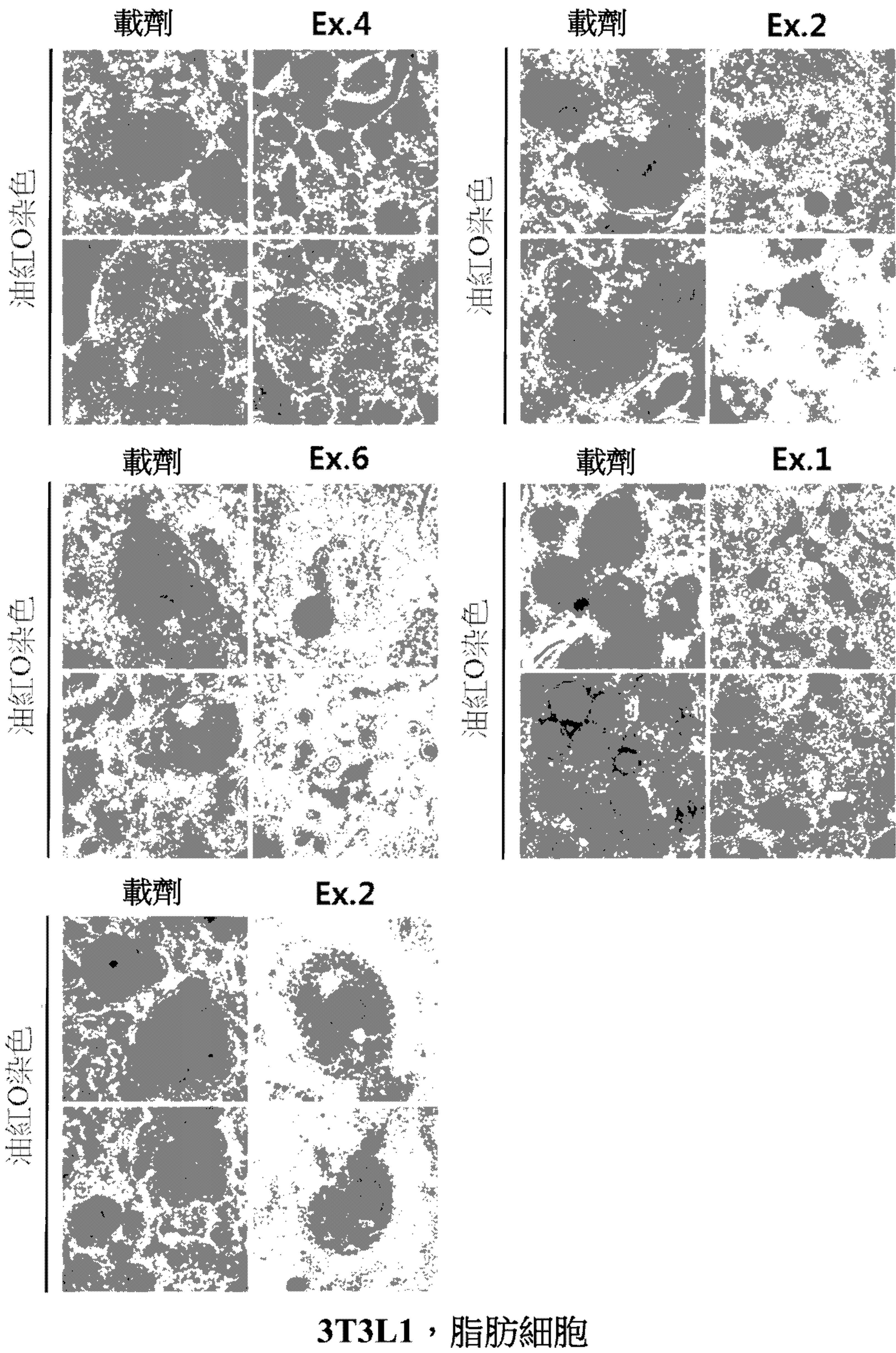
[Chemical Formula 1]



in Chemical Formula 1,

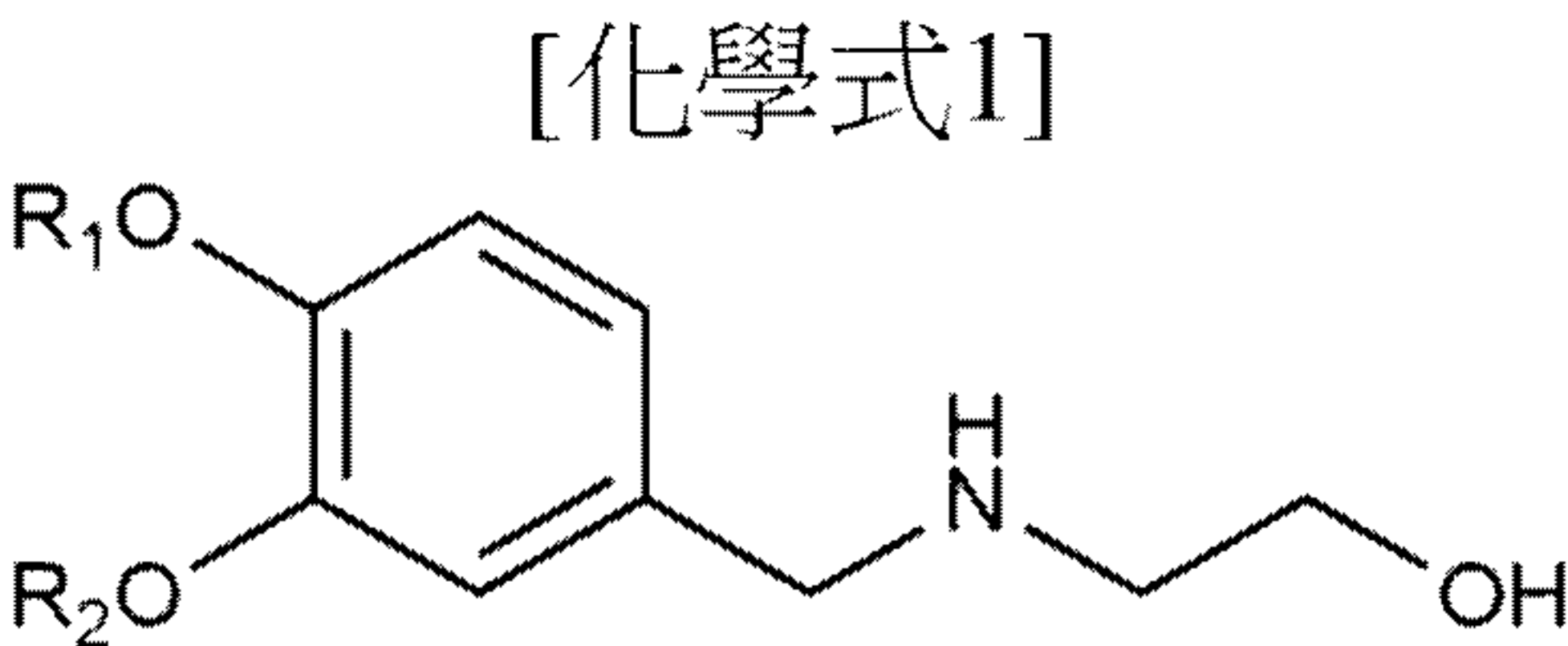
R₁ and R₂ are the same as defined in the specification.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I717712

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穎化合物及包含其之用於預防或治療肥胖或代謝症候群的藥學組成物

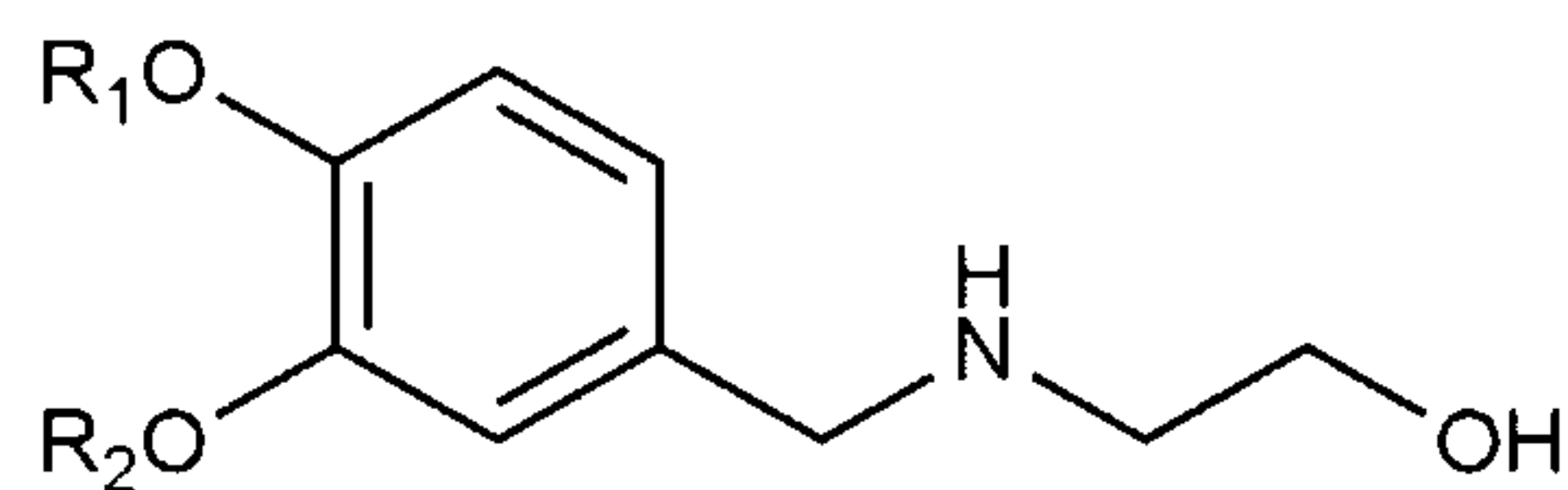
【英文發明名稱】

NOVEL COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING OBESITY OR METABOLIC SYNDROME COMPRISING THEREOF

【中文】

本發明提供一種由下列化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其可有效地被使用於預防或治療肥胖或代謝症候群，以及一種包含其的藥學組成物。

[化學式1]



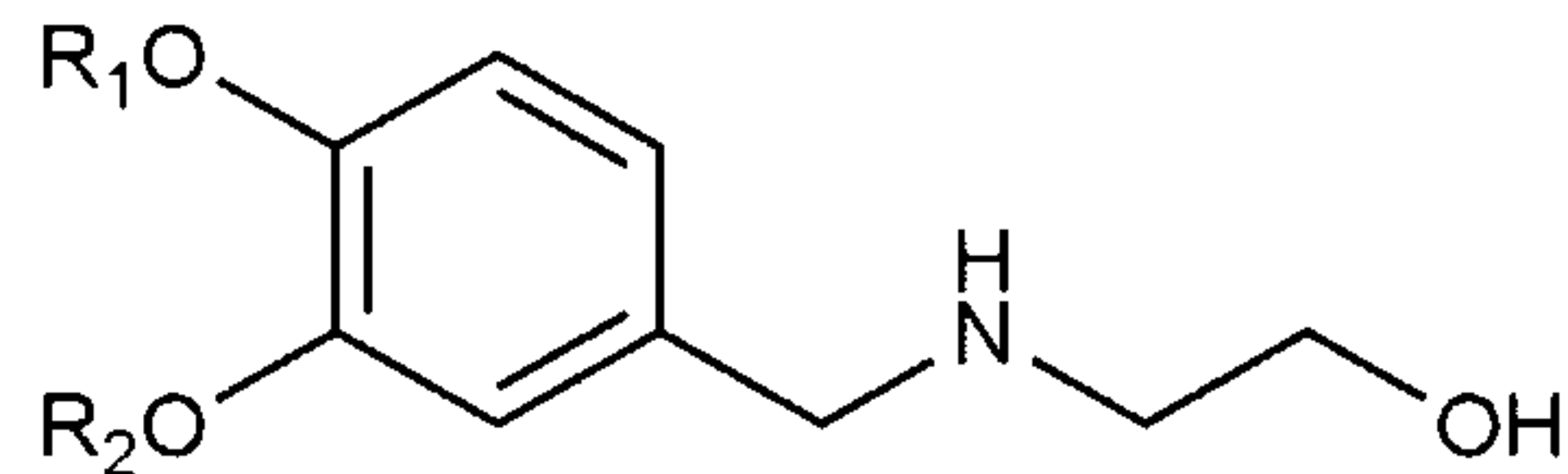
在化學式1中，

R₁和R₂與在說明書中所定義的相同。

【英文】

The present invention provides a compound represented by the following Chemical Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof which can be effectively used for preventing or treating obesity or metabolic syndrome, and a pharmaceutical composition comprising the same.

[Chemical Formula 1]



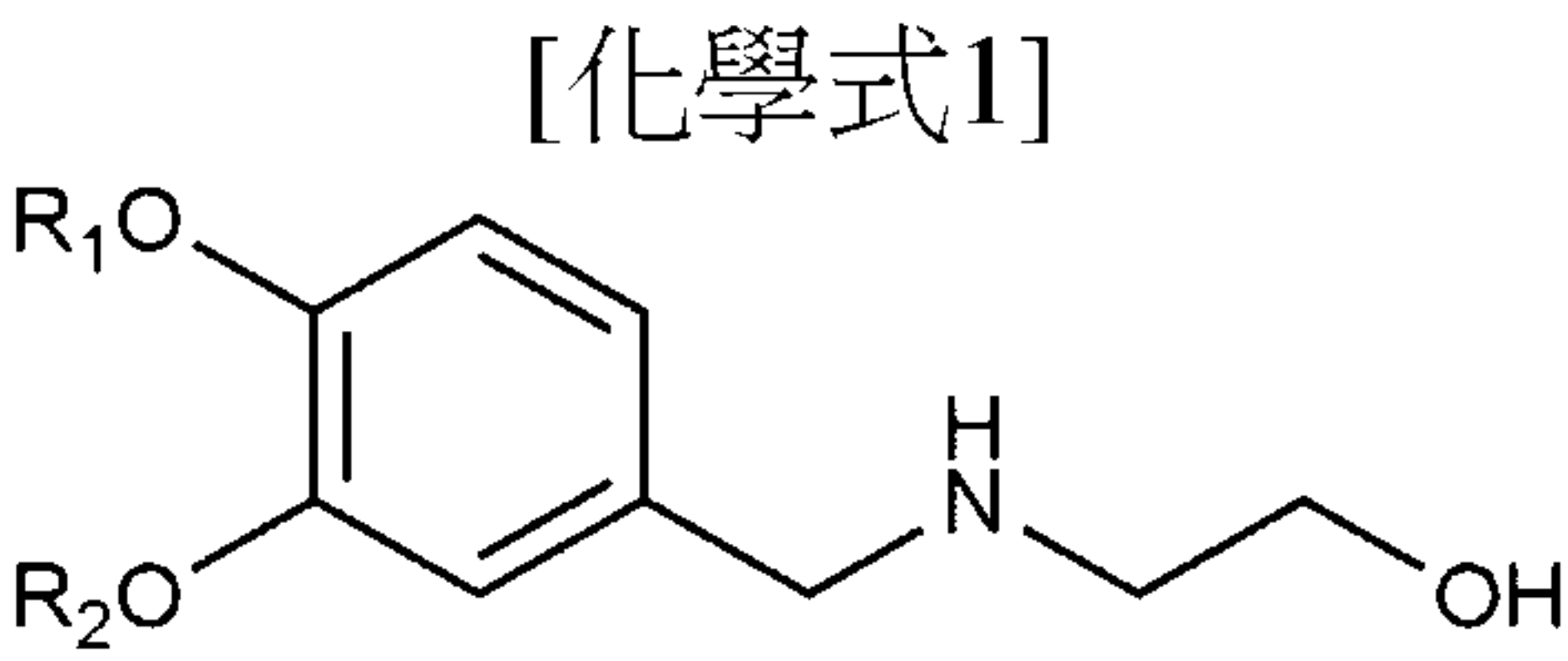
in Chemical Formula 1,

R₁ and R₂ are the same as defined in the specification.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎化合物及包含其之用於預防或治療肥胖或代謝症候群的藥學組成物

【英文發明名稱】

NOVEL COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING OBESITY OR METABOLIC SYNDROME COMPRISING THEREOF

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明有關於一種可有效地被使用於預防或治療肥胖或代謝症候群的新穎化合物，以及一種包含其的藥學組成物。

【先前技術】

【0002】發明背景

肥胖(其被認為是一簡單的疾病)現今已被分類為一疾病，並且已被報導的是：肥胖與代謝症候群(諸如第2型糖尿病、心血管疾病以及某些癌症)的發病有關[1]。肥胖是一種起因於各種不同原因(諸如社會環境、遺傳性、精神性和內分泌因素)的一組合的疾病。依據世界衛生組織(WHO)，自1980年以來，肥胖的全球盛行率已增加一倍[2]，並且在美國，在2013年大概34%的美國人是肥胖的[3]。事實是：為了降低由肥胖所引起的社會經濟損失，美國政府每年使用10%的總國家醫療費用用於肥胖-相關的

健康照護服務、運動等等。近年來，在亞洲和非洲國家的肥胖率亦已顯著地增加。依據英國醫學雜誌‘*The Lancet*’，在中國有超過9000萬人是肥胖的[4]。WHO確認肥胖的嚴重性，並且在2004年5月提出“在飲食、身體活動和健康上的全球戰略”議程以努力聚焦在減少超重和肥胖。然而，到目前為止，全球沒有肥胖已減少的國家已被報導。

【0003】依據麥肯錫報告，在2012年與肥胖有關的健康照護成本大概\$2兆[5]。這個要比韓國的年度GDP更高得多，並且亦要比由酒精消費所引起的社會經濟成本更高。雖然肥胖是上升的全球健康問題，僅5種抗-肥胖藥物已由US食品和藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)所核准供臨床使用[6]。

【0004】從US FDA所核准的藥物的機制可被分成3類：經由攝取的食物抑制在小腸中的脂質吸收，藉由改變在大腦的中樞神經系統中的餵食中心的活動以誘發一虛構的飽足感而減少營養攝取和誘發減重，以及釋放一流入體內的能量成為一熱能而沒有呈脂質的形式儲存它。然而，這些藥物可引起與代謝問題(諸如營養不均衡)和情緒變化(諸如嗜睡和憂鬱)有關的副作用[6]。

【0005】因此，用於治療和預防肥胖的最佳方式是移除過多的體脂肪本身，那是致病物質。然而，至今，除了手術治療之外，沒有安全和有效的治療以選擇性地移除過多的累積脂肪。因此，若與選擇性移除過剩的脂肪而沒有

副作用有關的問題可被解決，除了個體的健康問題以外，將可能減少由肥胖所引起的社會經濟成本等等。此外，它在緩解代謝症候群(其中肥胖被知曉是主要原因)(諸如心血管和腦血管疾病、第2型糖尿病和脂肪肝)可以是有效的。

【0006】在組織和血液中脂質的過度累積是多種代謝症候群與體重增加的主要原因。由一高脂肪飲食所增加的腹部脂肪影響體脂肪和糖代謝，並且增加在血液中的三酸甘油酯位準。在血液中增加三酸甘油酯位準引起在各種不同的組織中的三酸甘油酯的累積。肝疾病可被提及作為一代表性代謝症候群，其中在組織中所累積的脂肪是該疾病的一直接原因。三酸甘油酯的累積導致超過5%的肝細胞被定義為肝脂肪變性(hepatic steatosis)，其可發展成脂性肝炎(steatohepatitis)[7]。因此，為了預防和治療肝疾病，它是有效地移除在組織中累積的脂質的最有效方法。使用藥物以預防或治療肥胖的主要目的不是簡單的減重，而是目標應該是改正起因於累積的過剩體脂肪的代謝異常，並且最後，焦點應該是在改善可由肥胖所引起的代謝症候群(諸如糖尿病和肝疾病)的預後。因此，抗-肥胖藥物的首要目標應該是選擇性地減少累積的脂肪而沒有改變代謝率。

【0007】至今，沒有可僅選擇性地移除在身體中所累積的過多脂肪的化合物，並且在這個上的研究亦缺乏。為了維持標準的體脂肪並且僅移除不必要的脂肪，破壞脂肪的最佳方式可能是存在以維持細胞內恆定的最有效系統。存在一自噬機制，其藉由使用一被稱為溶體的器官分解和

重新使用在細胞內受損的或不必要的胞器和成分(諸如蛋白質)。當被暴露至一應力情況或進入一營養缺乏情況時，一細胞被活化，並且該細胞利用這些機制以適當地維持一細胞內環境。視要被降解的基質而定，它不同地被分類成線粒體自噬(Mitophagy)、異體吞噬(Xenophagy)、脂肪破壞(Lipophagy)以及類似之物[8]。脂肪破壞系統被知曉作用以移除在細胞中所累積的脂質小滴，以及Mark J. Czaja和Ana Maria Cuervo進行了一項聯合研究計畫，並且結果被發表在2009年自然雜誌：在細胞中所累積的脂質小滴藉由脂肪破壞的作用而被移除。之後，在它的機制和活化方法上的研究被主動地進行中。因此，若脂肪破壞過程可藉由一技術方法而被控制，它可被使用作為一有效的治療劑，其可經由調節餵食模式和能量代謝而代替預防脂質累積的現存的抗-肥胖劑。

【0008】因此，本發明人已進行深入的研究以發展一如上所描述的藥物，並且結果已發現：一稍後所描述的新穎化合物滿足如上所描述的性質，因此完成本發明。

[參考文獻]

- 【0009】 1. Cummings DE, and Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;54:453-471
2. World Health Organization: Regional for Europe. Obesity [Internet]. Geneva: World Health Organization, c2013 [cited 2013 Mar 30]. Available

from:

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/healthtopics/noncommunicable-disease/obesity/facts-and-figures>.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and Obesity: Adults Obesity Facts [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention 2012 [updated 2012; cited 2013 Mar 6]. Available from <http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>.

4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Graetz N, Margono C, Mullany EC et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014;384:766-781

5. Dobbs R. et al., Overcoming obesity: An initial economic analysis. McKinsey Global Institute, 2014

6. Daneschvar HL, Smetana GW. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. *The Am J Med* 2016;129:879.e1-879.e6

7. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary cause of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap. Adv. Gastroenterol* 2012;5:199-207

8. Anding AL, Baehrecke EH. Cleaning House: Selective autophagy of organelles. *Developmental cell*

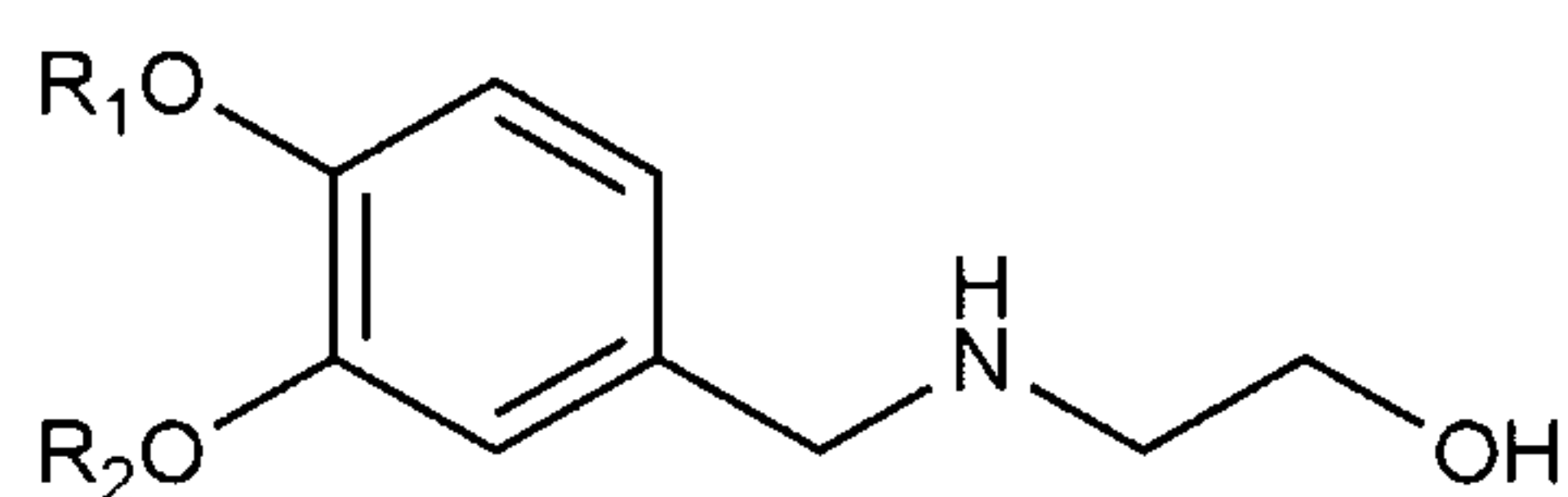
2017;10:41:10-22

9. Kaushik S, Cuervo AM. Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis. *Nat cell Biol* 2015;17:759-770

【發明內容】

【0010】依據本發明之一實施例，係特地提出一種由下列化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，

[化學式1]



在化學式1中，

R₁是-L₁-(苯基)，

R₂是氫，或-L₂-(苯基)，

L₁是C₁₋₅伸烷基(alkylene)，以及

L₂是C₁₋₅伸烷基，

有條件的是：R₁和R₂這兩者不是苄基。

【圖式簡單說明】

【0011】圖1和圖2顯示經由油紅O染色確認藉由本發明的化合物減少在3T3-L1脂肪細胞和Hep G2肝細胞中的脂質小滴尺寸的效用的結果。

【0012】圖3顯示經由BODIPY染色確認藉由本發明的化合物減少在3T3-L1脂肪細胞中的脂質小滴尺寸和數

目的效用的結果。

【0013】圖4顯示經由免疫螢光染色確認本發明的化合物活化在3T3-L1脂肪細胞(圖4A)和Hep G2肝細胞(圖4B)中的脂肪破壞過程並且該被活化的脂肪破壞過程減少在細胞中所累積的脂質小滴的尺寸和數目的現象的結果。

【0014】圖5顯示為了證明本發明的化合物已經由脂肪破壞過程移除脂質小滴，確認本發明的化合物和作為脂肪破壞的作用的一抑制劑的巴弗洛黴素(Bafilomycin)一起的處理不導致脂質小滴的移除的結果。

【0015】圖6顯示確認為了確認在活體位準的本發明的化合物的抗-肥胖效用，肥胖經由高-脂肪飲食在野生型小鼠中被誘發，以及在安慰劑和本發明的化合物的處理之後，體重和腹部脂肪組織尺寸被減少的結果。

【0016】圖7顯示記錄藉由安慰劑和本發明的化合物的處理每週在體重的變化的結果。

【0017】圖8是一顯示為了確認藉由本發明的化合物的處理所展現的減重效用是由一在脂肪組織重量的減少所引起，各個組織的重量的測量結果的圖。

【0018】圖9是一顯示藉由本發明的化合物所減少的脂肪組織的重量的比較的結果的圖。

【0019】圖10是一比較被萃取的各個組織的實際外觀以確認單獨的脂肪組織的重量已減少的照片。在各個照片中，左側是被處理以載劑的一者，右側是被處理以本發明的化合物的一者。

【0020】圖11是一顯示經由本發明的化合物所減少的體重的百分比的圖。此外，身高的測量的結果被顯示以比較在投藥的期間發育的程度。為了測定減重效用是否起因於一在餵食攝取的減少，調查餵食攝取的結果被顯示。

【0021】圖12顯示為了瞭解由本發明的化合物所引起的減重具有一在血脂成分、血糖以及組織的病理狀況上的效用，已檢查取自於安慰劑-處理的小鼠和化合物-投藥的小鼠的血液樣品的項目的結果。

【0022】圖13顯示為了確認藉由本發明的化合物在組織中所累積的脂質小滴的移除效用，經由HnE染色的小鼠脂肪組織的觀察的結果。

【0023】圖14顯示為了確認藉由本發明的化合物脂肪細胞的尺寸被減少，經由HnE染色的小鼠脂肪組織的觀察的結果。

【0024】圖15顯示為了確認藉由本發明的化合物所展現的減重和脂質小滴-減少效用是由脂肪破壞的作用所引起，經由組織免疫化學染色確認作為一脂肪破壞活性的標記的LC3蛋白質的表現的改善的結果。

【0025】圖16顯示為了觀察本發明的化合物對抗由脂質小滴的過多累積所引起的在肝組織的發炎症狀的緩和效用，經由組織免疫化學染色的巨噬細胞(其是發炎細胞)的表現模式的觀察的結果。

【實施方式】

【0026】較佳實施例之詳細說明

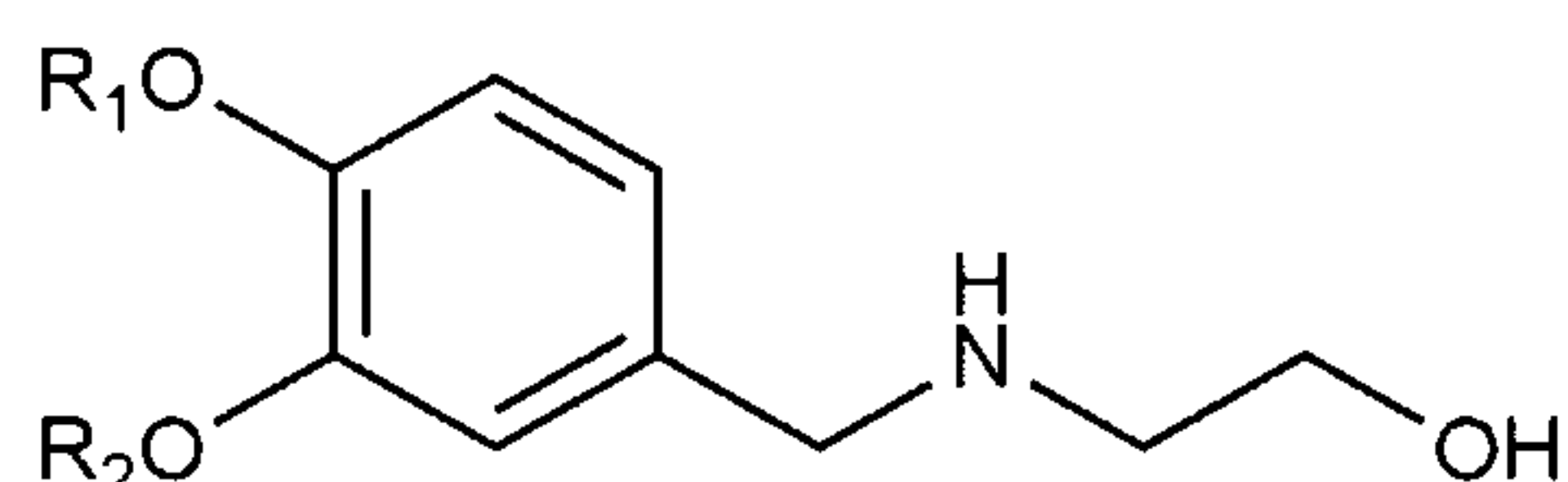
[技術問題]

本發明的一目的是提供一種可有效地被使用於預防或治療肥胖或代謝症候群的新穎化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，以及一包含其的藥學組成物。

[技術方案]

【0027】為了達到上面的目的，本發明提供一種由下列化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類。

[化學式1]



在化學式1中，

R_1 是 $-L_1-$ (苯基)，

R_2 是氫，或 $-L_2-$ (苯基)，

L_1 是 C_{1-5} 伸烷基，以及

L_2 是 C_{1-5} 伸烷基，

有條件的是： R_1 和 R_2 這兩者不是苄基。

【0028】較佳地， L_1 是一線性 C_{1-5} 伸烷基。更佳地， L_1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0029】較佳地， L_2 是一線性 C_{1-5} 伸烷基。更佳地， L_2 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0030】較佳地， R_1 是 $-\text{CH}_2-$ (苯基)；以及 R_2 是氫、

-CH₂CH₂-(苯 基) 、 -CH₂CH₂CH₂-(苯 基) ， 或
-CH₂CH₂CH₂CH₂-(苯 基) 。

【0031】較佳地，R₁和R₂彼此是相等的。更佳地，R₁和 R₂ 是 -CH₂CH₂-(苯 基) 、 -CH₂CH₂CH₂-(苯 基) ， 或
-CH₂CH₂CH₂CH₂-(苯 基) 。

【0032】由化學式1所表示的化合物的代表性實例如下：

- 1) 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇，
 - 2) 2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇，
 - 3) 2-(3,4-雙(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇，
 - 4) 2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚，
 - 5) 2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇，
 - 6) 2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇，
- 以及
- 7) 2-(4-(苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇。

【0033】同時，由上面化學式1所表示的化合物可呈藥學上可接受的鹽類的形式而被使用；並且作為鹽類，一呈一藥學上可接受的自由酸形式而被形成的酸加成鹽是有用的。該酸加成鹽是從無機酸(諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、azilic acid或亞磷酸)、無毒有機酸(諸如脂族單-或二-羧酸鹽、苯基-取代的鏈烷酸鹽(phenyl-substituted alkanates)、羥基鏈烷酸鹽(hydroxyalkanoates)或鏈烷二酸鹽(alkanedioates)、芳香酸(aromatic acids)、脂族或芳族磺酸)，以及有機酸(諸如

乙酸、苯甲酸、檸檬酸、乳酸、馬來酸、葡萄糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸、延胡索酸)而被獲得。如上面所描述的藥學上無毒鹽類包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、硫化物、二硫化物、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽(methaphosphate)、焦磷酸鹽氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽(decanoate)、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽(caprate)、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、延胡索酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酮酸鹽(butyne-1,4-dionate)、己烷-1,6-二酸鹽(hexane-1,6-dioate)、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽(phthalate)、對苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽(glycolate)、馬來酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙醇酸鹽(mandelate)，以及類似之物。

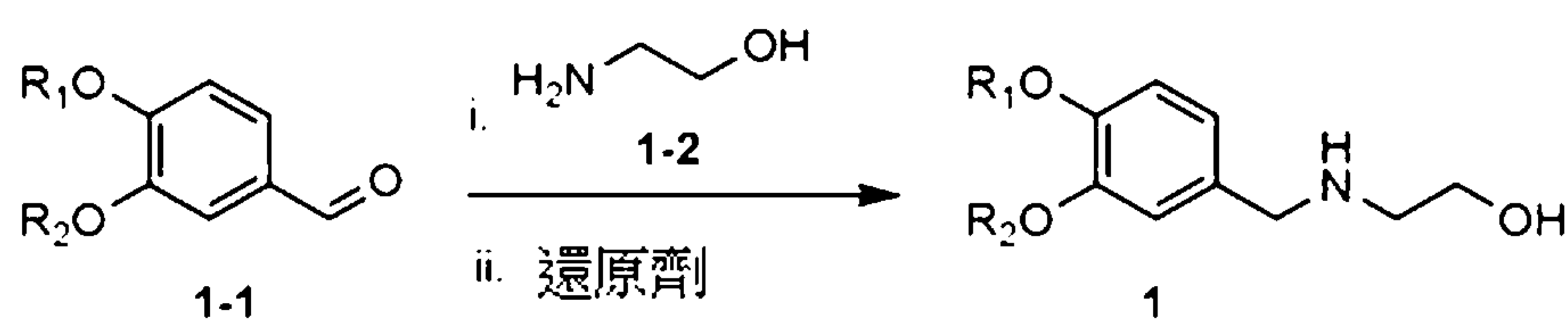
【0034】該酸加成鹽可藉由一慣常方法而被製備。例如，該酸加成鹽可藉由溶解具有化學式1的胺基酸衍生物在一有機溶劑(諸如甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙腈或類似之物)中，添加一有機或無機酸，以及過濾和乾燥所產生的沉澱物，或者另擇地在減壓下蒸餾一溶劑和一過量的酸，繼而在一有機溶劑的存在下乾燥或結晶而被獲得。

【0035】此外，一藥學上可接受的金屬鹽可使用一鹼而被製備。一鹼金屬或鹼土金屬鹽可例如藉由溶解該化合物在一過多數量的一鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物溶液中，過濾未被溶解的化合物鹽，以及接著蒸發和乾燥濾液而被製備。在這個例子中，製備一鈉、鉀或鈣鹽作為一金屬鹽是藥學上適合的。此外，一對應於此的鹽類可藉由令鹼金屬或鹼土金屬鹽與一適合的銀鹽(例如，硝酸銀)反應而被獲得。

【0036】進一步，本發明不僅包括在化學式1所表示的化合物和它的藥學上可接受的鹽類，而且能夠從此而被製備的所有溶劑合物、光學異構體、水合物，以及類似之物。

【0037】進一步，本發明提供，例如，一種如被顯示在下列反應途徑1的用於製備一由化學式1所表示的化合物的製程。

[反應途徑1]



【0038】在反應途徑1中， R_1 和 R_2 與上面所定義的相同。

【0039】該反應是一藉由令由化學式1-1所表示的化合物與由化學式1-2所表示的化合物反應而用於製備由化學式1所表示的化合物的反應，並且實質上由2個步驟組

成。特別地，由化學式1-1所表示的化合物是與由化學式1-2所表示的化合物反應俾以製備一亞胺化合物，其接著被還原以製備由化學式1所表示的化合物。

【0040】可被使用在上面反應的溶劑可以是水、乙醇、四氫呋喃、二氯甲烷、甲苯或乙腈，沒有被限制於此。又，反應溫度沒有特別地被限制，但是反應可在10℃至90℃、較佳地10℃至30℃或者60℃至80℃下被執行。進一步，還原劑沒有特別地被限制，以及NaBH₄可被使用作為一實例。此外，在反應以後，一純化步驟如需要可被包括。

【0041】進一步，本發明提供一種用於預防或治療肥胖或代謝症候群的藥學組成物，其包含有由化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類。

【0042】如在稍後所描述的實驗實施例所確認的，被發現的是：經由油紅-O染色法，依據本發明的化合物選擇性地分解在脂肪細胞中被過度地累積的脂質小滴俾以減少所累積的脂質小滴的尺寸。進一步，如在高-脂肪飲食-餵食的小鼠中本發明的化合物的減重效用所確認的，當在高-脂肪飲食誘發的肥胖小鼠中被腹膜內地注射時，相較於對照藥物-處理的小鼠，一統計學上顯著位準的減重效用被確認。

【0043】這些結果證明：依據本發明的化合物可選擇性地減少或消除僅已被過度地累積的脂肪細胞，它，脂肪細胞可能是一導致疾病的原因。因此，依據本發明的化合

物可以是涉及副作用的發生的先前藥物的一有效替代物，藉由經由在代謝過程的變化誘發一在能量消耗的增加或餵食方式的一變化。

【0044】代謝症候群的實例包括選自於由心肌梗塞、動脈硬化、高血脂症、高血壓、腦梗塞、腦出血、脂肪肝以及第2型糖尿病所構成的群組的任一者。除了高-脂肪飲食的攝取外，此一代謝症候群作為肥胖的主要原因起因於在體能活動的減少，並且是一伴隨代謝異常(諸如增加的體脂肪、血壓升高，和血脂異常)的疾病。因此，經由移除過多的累積體脂肪而治療或預防肥胖在改善代謝症候群的預後可以是有效的。

【0045】在此所使用的術語“預防”意指藉由本發明的藥學組成物投藥抑制或延遲上面所提到的疾病的發生、擴散或複發的所有活動，以及術語“治療”意指藉由本發明的藥學組成物的投藥更好地改善或改變上面疾病的症狀的所有活動。

【0046】依據標準藥學實施，依據本發明的藥學組成物可呈一口服投藥形式或一非經腸道的投藥形式而被配方。除了活性成分以外，劑型可含有添加劑，諸如藥學上可接受的載體、佐劑或稀釋劑。適合的載體可包括，例如，一鹽水溶液、聚乙二醇、乙醇、植物油和肉荳蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)以及類似之物，稀釋劑可包括，例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纖維素和/或甘胺酸以及類似之物，沒有被限制於此。並且，本發明

的化合物可被溶解在慣常地被使用於製備一注射溶液的油、丙二醇或其他溶劑中。並且，對於局部作用，本發明的化合物可被配方成一軟膏(ointment)或乳霜(cream)。並且，對於局部投藥，本發明的化合物可被配方成軟膏、凝膠或乳霜。

【0047】本發明的化合物的較佳投藥數量依據一病患的病況和體重、疾病的嚴重性、藥物的形式、投藥途徑和期間而被變化，但是可由一熟習此技藝者而被適當地選擇。然而，為了達到較佳的效用，較佳的是呈每天一為0.0001至100 mg/kg(體重)、較佳地0.001至100 mg/kg(體重)的數量投藥依據本發明的由化學式1所表示的化合物。它可被口服地或非經腸道地投藥一天一次或呈分開的劑量。

【0048】依據投藥方法，依據本發明的藥學組成物可含有0.001至99 wt%，較佳地0.01至60 wt%的依據本發明的由化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類。

【0049】本發明的藥學組成物可經由各種不同的途徑而被投藥給哺乳動物，包括大鼠、小鼠、家畜和人類。投藥的所有模式可被預期，並且例如，它可被口服地、直腸地，或者藉由靜脈內的、肌肉內的、皮下的、子宮內的或腦室內的注射而被投藥。

[有利的效用]

【0050】如上面所描述的，依據本發明的化合物或它

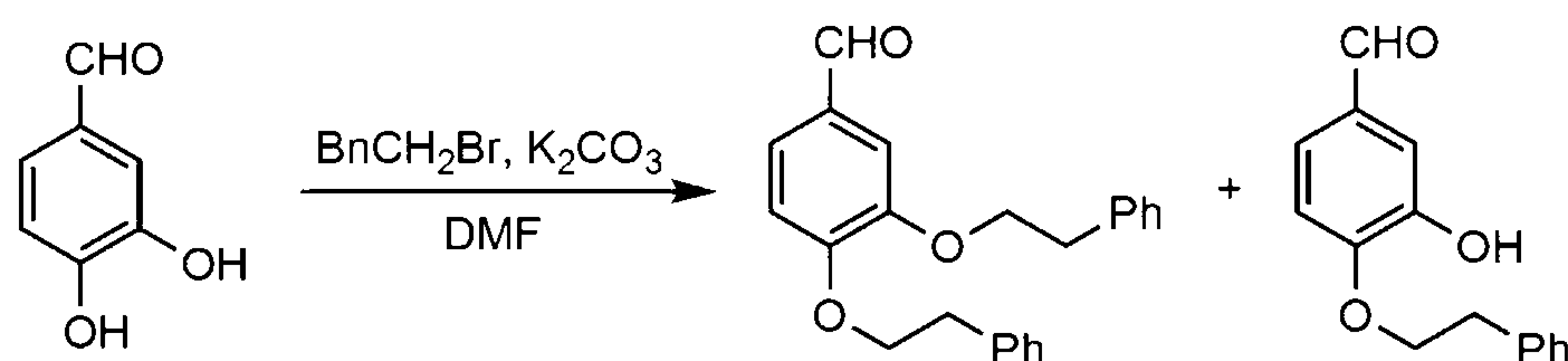
的一藥學上可接受的鹽類可被有效地使用於預防或治療肥胖或代謝症候群。

[具體例的詳細描述]

【0051】在下文中，本發明將參考下列實施例和實驗實施例而被詳細地描述。然而，這些實施例和實驗實施例僅為了例示說明的目的而被呈現，並且本發明的範疇不限於此。

實施例1：2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

步驟1) 3,4-二苯乙氧基苯甲醛和3-羥基-4-苯乙氧基苯甲醛的製備



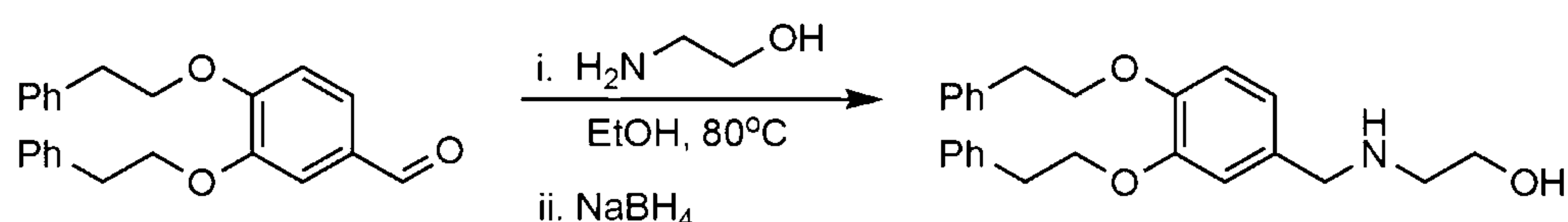
【0052】一個3,4-二羥基苯甲醛(0.50 g, 3.62 mmol)的溶液被稀釋以DMF (10 mL)並且攪拌。(2-溴乙基)苯(1.24 mL, 9.05 mmol)被緩慢地添加並且無水K₂CO₃ (2.5 g, 18.1 mmol)被添加。混合物在室溫下被攪拌歷時2小時，以及K₂CO₃ (2.4 g, 17.3 mmol)被進一步添加，予以加熱至70℃歷時30分鐘並且接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水(120 mL)與醚(120 mL)之間。有機層被分離並且水性層以醚(3 x 50 mL)而被萃取。該被萃取的有機層以水(2 x 50 mL)清洗並且以水性NaCl溶液(50 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥，以己烷(75 mL)予以清洗並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽

膠管柱層析法(silica gel column chromatography)使用乙酸乙酯：己烷(1：4)而被純化俾以提供分別地有如一奶油色固體的3,4-二苯乙氧基苯甲醛(6.57 g, 95%)和有如一奶油色固體的3-羥基-4-苯乙氧基苯甲醛。

【0053】 3-羥基-4-苯乙氧基苯甲醛：¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz)：δ 9.78 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 12H), 6.91 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.23 (td, 4H, J = 3.0和6.0 Hz), 3.15 (td, 4H, J = 3.0和6.0 Hz)；ESI MS：m/z 243.17 [M+H]⁺

3,4-二苯乙氧基苯甲醛：¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz)：δ 9.84 (s, 1H), 7.26-7.43 (m, 7H), 6.96 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.62 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.17 (t, 2H, J = 6.0 Hz)；ESI MS：m/z 347.33 [M+H]⁺

【0054】 步驟2) 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇的製備



【0055】 2-胺基乙醇(27 mg (27 μL), 0.45 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的3,4-二苯乙氧基苯甲醛(100 mg, 0.3 mmol)同時攪拌它們。混合物在80℃下被攪拌歷時12小時並且接著被冷卻至室溫。NaBH₄ (17 mg, 0.45 mmol)被添加並且進一步被攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發並且殘餘物被溶解在水中以及接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在Na₂SO₄

上予以乾燥並且在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱 (flash column) 而被純化俾以提供 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇 (96 mg, 85%)。

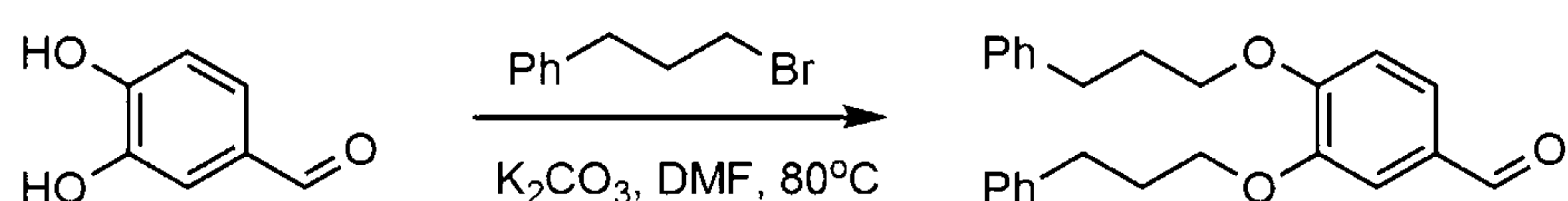
ESI MS : m/z 392.92 $[M+H]^+$

【0056】步驟3) 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0057】在先前步驟2所製備的 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇 (1.0 g, 2.75 mmol) 被溶解在甲醇 (25 mL) 中並且 HCl 氣體被導入歷時 1 小時。混合物進一步被攪拌歷時 2 小時並且予以蒸發至約 1 mL，以及接著己烷被添加以製備一固體，其接著被過濾和乾燥俾以提供最終化合物 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽 (720 mg, 65%)。

實施例2：2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0058】步驟1) 3,4-雙(3-苯基丙氧基)苯甲醛的製備

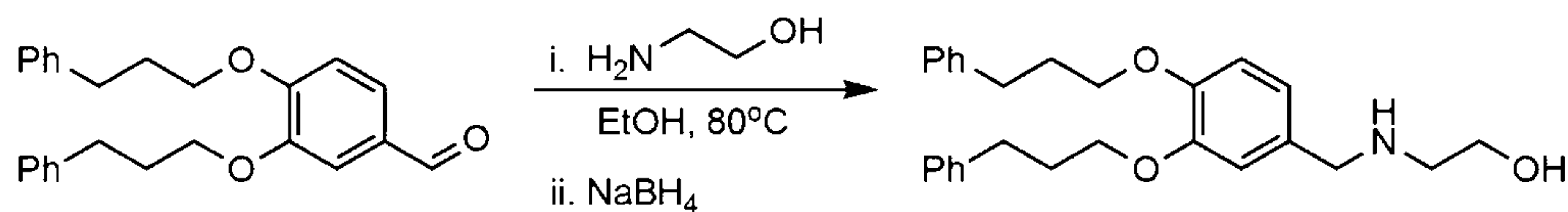


【0059】3,4-二羥基苯甲醛 (500 mg, 3.62 mmol) 被稀釋以 DMF (10 mL)，並且無水 K_2CO_3 (1.5 g, 10.86 mmol) 和 (3-溴丙基) 苯 (1.2 mL, 7.96 mmol) 以這個順序被緩慢地添加。混合物被加熱至 $80^\circ C$ 並且予以攪拌歷時 2 小時以及接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水 (50 mL) 與醚 (50 mL) 之間。有機層被分離並且水以醚 (3 x 50 mL) 而被萃取。該被萃取的有機層以水 (2 x 50 mL) 清洗並且以

水性NaCl溶液(50 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥，以己烷(75 mL)清洗並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用乙酸乙酯：己烷(1：4)而被純化俾以提供有如一奶油色固體的3,4-雙(3-苯基丙氧基)苯甲醛(1.3 g，96%)。

【0060】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 9.86 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 3.0$ 和9.0 Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.22-7.34 (m, 10H) 6.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.12 (td, 4H, $J = 3.0$ 和9.0 Hz), 2.87 (td, 4H, $J = 3.0$ 和9.0 Hz), 2.17-2.28 (m, 4H)。

【0061】 步驟2) 2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苳基胺基)乙醇的製備



【0062】 2-胺基乙醇(25 mg (25 μL), 0.40 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的3,4-雙(3-苯基丙氧基)苯甲醛(100 mg, 0.27 mmol)同時攪拌它們，並且混合物在60°C下被攪拌歷時12小時。反應溶液被冷卻至室溫。NaBH₄ (15.2 mg, 0.40 mmol)被緩慢地添加，並且進一步被攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發並且殘餘物被溶解在水中以及接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在Na₂SO₄上予以乾燥，以及接著予以過濾並且在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化俾以提供2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苳基胺基)乙醇(96 mg，86%)。

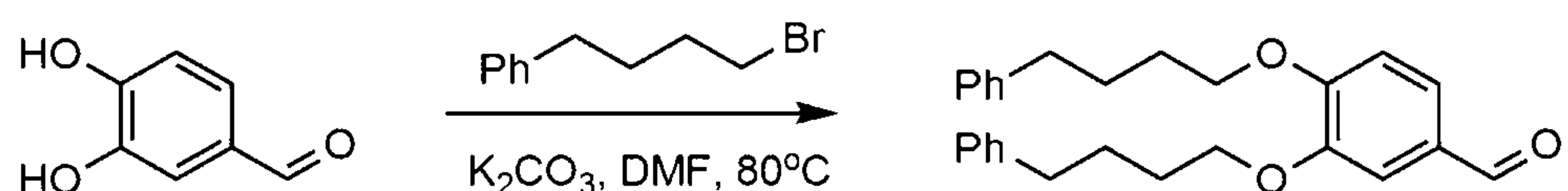
ESI MS : m/z 421.0 $[M+2H]^+$

【0063】步驟3) 2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)-苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0064】在先前步驟2所製備的2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇(1.0 g, 2.75 mmol)被溶解在甲醇(25 mL)中並且HCl氣體被導入歷時1小時。混合物進一步被攪拌歷時2小時並且予以蒸發至約1 mL，以及接著己烷被添加以製備一固體，其接著被過濾和乾燥俾以提供2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)-苄基胺基)乙醇鹽酸鹽(720 mg, 65%)。

實施例3：2-(3,4-雙(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇的製備

【0065】步驟1) 3,4-雙(4-苯基丁氧基)苯甲醛的製備



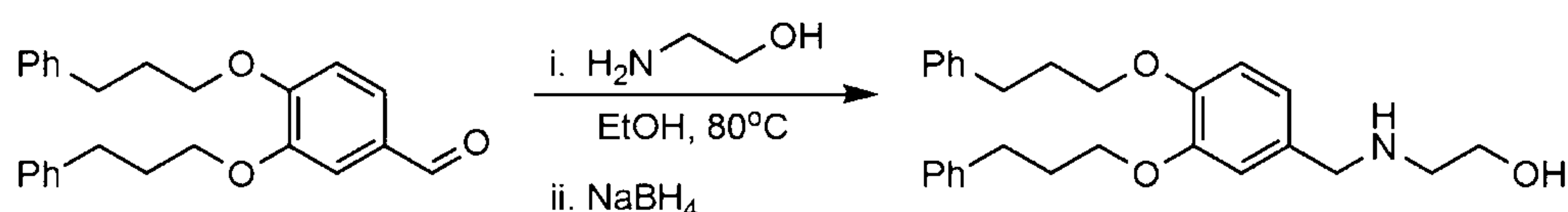
【0066】3,4-二羥基苯甲醛(147 mg, 1.07 mmol)被稀釋以DMF (10 mL)，以及無水 K_2CO_3 (442 mg, 3.20 mmol)和(4-溴丁基)苯(0.4 mL, 2.35 mmol)以這個順序被緩慢地添加。混合物被加熱至80°C並且予以攪拌歷時2小時以及接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水(50 mL)與醚(50 mL)之間。有機層被分離並且水以醚(3 x 50 mL)而被萃取。該被萃取的有機層以水(2 x 50 mL)清洗並且以水性NaCl溶液(50 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥，以己烷(75 mL)予以清洗並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用甲醇(1%至5%配於DCM)而被純化俾以提供有如一奶油色固體的

3,4-雙(4-苯基丁氧基)苯甲醛(398 mg, 93%)。

【0067】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.46-7.26 (m, 10H), 6.84 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.38 (dd, 1H, $J = 3.0$ 和9.0 Hz), 5.12 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.03 (td, 1H, $J = 3.6$ 和5.1 Hz), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H, $J = 8.1$ 和12.0 Hz), 1.12 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz)

ESI MS m/z : 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0068】 步驟2) 2-(3,4-雙(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇的製備



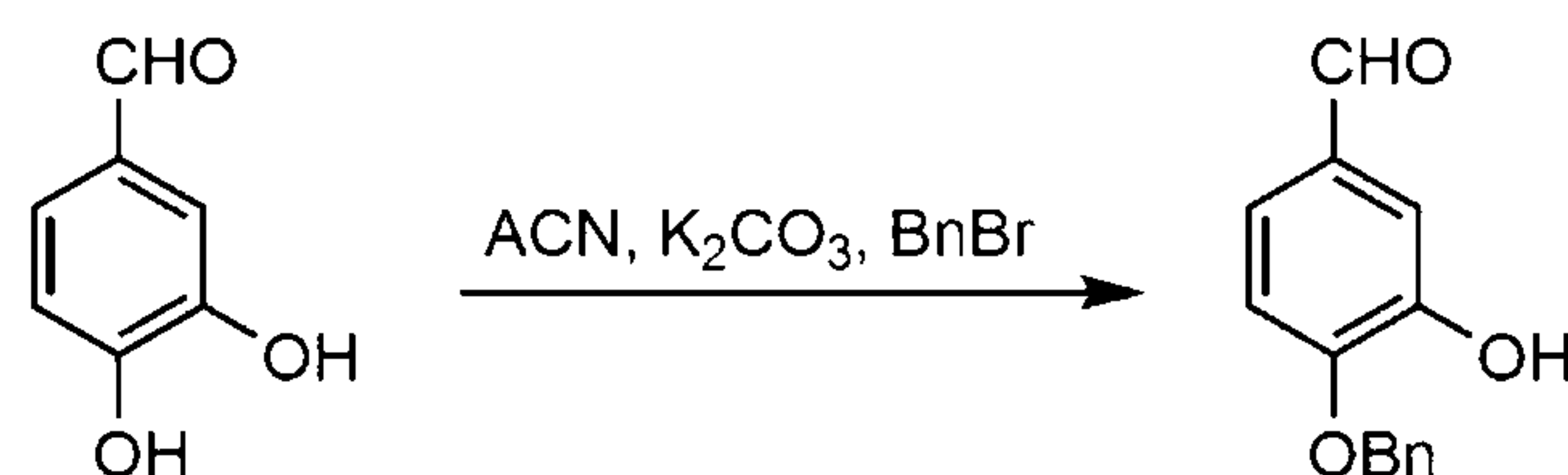
【0069】 2-胺基乙醇(106 mg, 1.74 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的3,4-雙(4-苯基丁氧基)苯甲醛(0.35 g, 0.87 mmol)同時攪拌它們，並且混合物在60°C下被攪拌歷時12小時。反應溶液被冷卻至室溫。NaBH₄ (33 mg, 0.87 mmol)被緩慢地添加並且進一步被攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發以及殘餘物被溶解在水中並且接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在Na₂SO₄上予以乾燥，以及接著予以過濾並且在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化俾以提供2-(3,4-雙(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇(0.33 g, 85%)。

ESI MS : m/z 449.0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

實施例4：2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚鹽酸鹽

的製備

【0070】步驟1) 4-苄氧基-3-羥基苯甲醛的製備

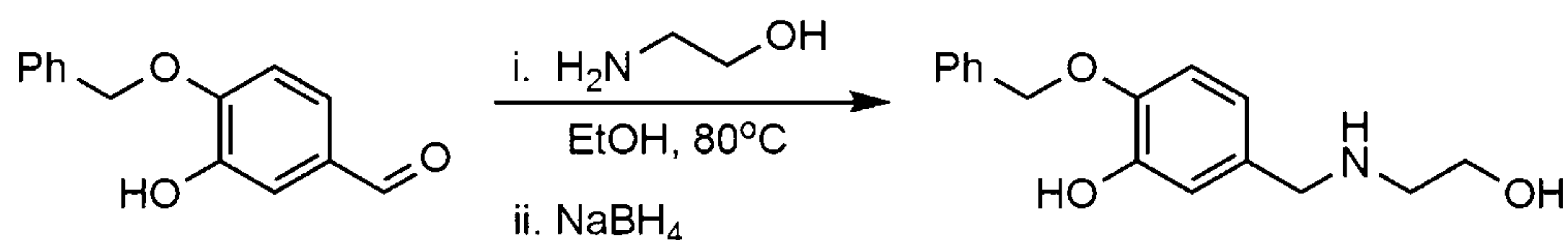


【0071】 K_2CO_3 (2.5 g, 18.1 mmol) 在室溫在一惰性氣體(N_2)氛圍下被添加至一配於無水乙腈(30 mL)的3,4-二羥基苯甲醛(2.5 g, 18.1 mmol)的溶液同時攪拌它們，以及溴化苄(3.44 mL, 29.0 mmol)被緩慢地添加。混合物被加熱至回流並且予以攪拌歷時2小時以執行反應。反應溶劑藉由在減壓下蒸發而被移除，以及一冷的10% NaOH 溶液被添加至結果並且予以攪拌歷時10分鐘，以及接著乙酸乙酯(100 mL)被添加。所形成的雙相混合物被分離並且水性層以4N HCl 而被酸化並且以DCM (3 x 300 mL)予以萃取。有機層以鹽水和水而被清洗，在 Na_2SO_4 上予以乾燥並且在減壓下予以濃縮俾以提供一殘餘物，其藉由從乙酸乙酯的結晶而被純化俾以提供有如一白色粉末的4-苄氧基-3-羥基苯甲醛(2.90 g, 70%)。

【0072】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.83 (s, 1H, CHO), 7.39-7.46 (m, 7H, ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 5.88 (s, 1H, OH), 5.20 (s, 2H, OCH_2Ph)

ESI MS: m/z 229.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0073】步驟2) 2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚的製備



【0074】 2-胺基乙醇(81 mg (80 μ L), 1.32 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的4-(苄氧基)-3-羥基苯甲醛(200 mg, 0.88 mmol)同時攪拌它們，並且混合物在60°C下被攪拌歷時12小時以及接著被冷卻至室溫。NaBH₄ (50 mg, 1.32 mmol)被緩慢地添加並且進一步攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發殘餘物被溶解在水中並且接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在Na₂SO₄上予以乾燥，並且接著予以過濾以及在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化以提供2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚 (0.22 g, 92%)。

ESI MS : m/z 274.75 [M+H]⁺

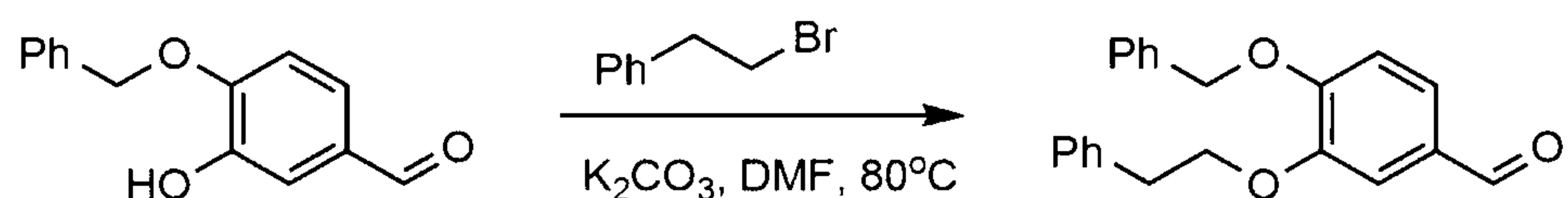
【0075】 步驟3) 2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚鹽酸鹽的製備

【0076】 在先前步驟2所製備的2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚(1.0 g, 2.75 mmol)被溶解在甲醇(25 mL)並且HCl氣體被導入歷時1小時。該混合物被攪拌歷時2小時並且予以蒸發至約1 mL，以及接著己烷被添加以製備一固體，其接著被過濾和乾燥俾以提供2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚鹽酸鹽 (720 mg, 65%)。

實施例5: 2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0077】 步驟1) 4-(苄基苄氧基)-3-苯氧基苯甲醛的

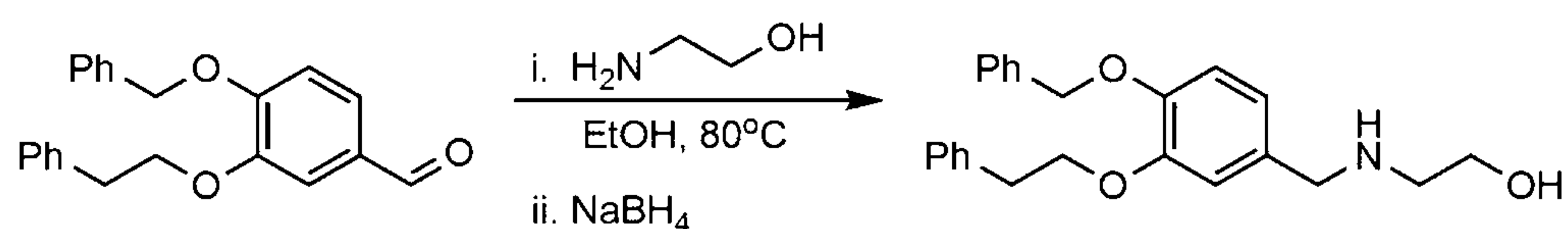
製備



【0078】 4-(苄基苄氧基)-3-羥基苯甲醛(0.50 g, 2.19 mmol)被稀釋以DMF (10 mL)，以及無水 K_2CO_3 (604 mg, 4.38 mmol)和(2-溴乙基)苯(0.36 mL, 2.63 mmol)以這個順序被緩慢地添加。混合物在70°C下被加熱歷時2小時並且接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水(20 mL)與醚(20 mL)之間。有機層被分離以及水性層以醚(3 x 20 mL)而被萃取。該被萃取的有機層以水(2 x 20 mL)清洗並且以水性NaCl溶液(20 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用乙酸乙酯：己烷(1：9)而被純化俾以提供有如一奶油色固體的4-(苄基苄氧基)-3-苯氧基苯甲醛(0.66 g，90%)。

【0079】 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)： δ 9.80 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 12H), 6.98 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 4.27 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 6.0 Hz)

【0080】 步驟2) 2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇的製備



【0081】 2-胺基乙醇(22 mg (22 μ L), 0.36 mmol)被添加至一配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的4-(苄基

苄氧基)-3-苯氧基苯甲醛(100 mg, 0.30 mmol)的溶液同時攪拌它們。反應混合物在60°C下被攪拌歷時12小時並且被冷卻至室溫。NaBH₄ (17.1 mg, 0.45 mmol)被緩慢地添加同時攪拌，以及進一步予以攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發以及殘餘物被溶解在水中並且接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在Na₂SO₄上予以乾燥並且接著予以過濾以及在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化俾以提供2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇(0.10 g, 90%)。

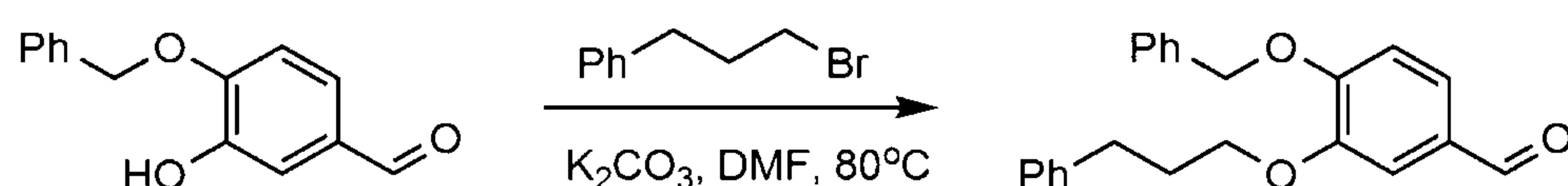
ESI MS : m/z 378.9 [M+H]⁺

【0082】步驟3) 2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0083】在先前步驟2所製備的2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇(1.0 g, 2.75 mmol)被溶解在甲醇(25 mL)中以及HCl氣體被導入歷時1小時。混合物被攪拌歷時2小時並且予以蒸發至約1 mL，以及接著己烷被添加以製備一固體，其接著被過濾和乾燥俾以提供2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇鹽酸鹽(720 mg, 65%)。

實施例6：2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

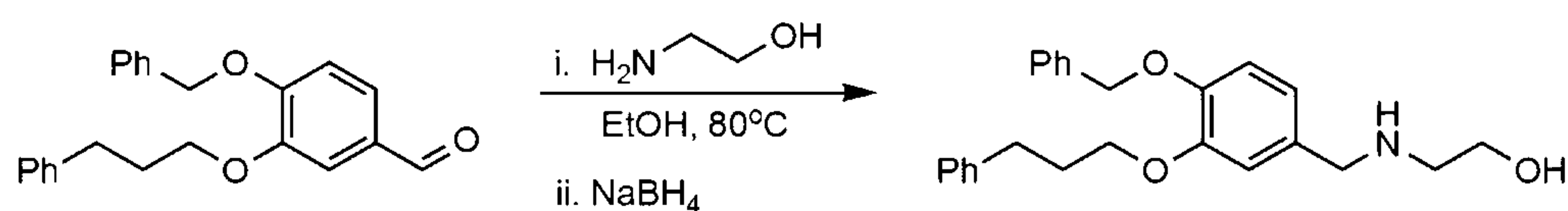
【0084】步驟1) 4-(苄基苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苯甲醛的製備



【0085】 4-(苄基苄氧基)-3-羥基苯甲醛(0.50 g, 2.19 mmol)被稀釋以DMF (10 mL)，並且無水K₂CO₃ (604 mg, 4.38 mmol)和(2-溴丙基)苯(0.4 mL, 2.63 mmol)以這個順序被緩慢地添加。混合物在70℃下被加熱歷時2小時並且接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水(20 mL)與醚(20 mL)之間。有機層被分離以及水性層以醚(3 x 20 mL)而被萃取。該被萃取的有機層以水(2 x 20 mL)清洗並且以水性NaCl溶液(20 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用乙酸乙酯：己烷(1：9)而被純化俾以提供有如一奶油色固體的4-(苄基苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苯甲醛(0.68 g，90%)。

【0086】 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz)：δ 9.81 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 12H), 7.00 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.23 (s, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.12-2.22 (m, 2H)

【0087】 步驟2) 2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇的製備



【0088】 2-胺基乙醇(22 mg (22 μL), 0.36 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的4-(苄基苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苯甲醛(100 mg, 0.29 mmol)同時攪拌它們。反應混合物在60℃下被攪拌歷時12小時並且接

著被冷卻至室溫。 NaBH_4 (16.7 mg, 0.44 mmol)被緩慢地添加，以及進一步予以攪拌歷時12小時。溶劑在真空中被蒸發以及殘餘物被溶解在水中並且接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在 Na_2SO_4 上予以乾燥，以及接著予以過濾並且在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化俾以提供2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇(93 mg, 82%)。

ESI MS : m/z 392.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0089】步驟3) 2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇鹽酸鹽的製備

【0090】在先前步驟2所製備的2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇(1.0 g, 2.75 mmol)被溶解在甲醇(25 mL)中，以及HCl氣體被導入歷時1小時。混合物進一步被攪拌歷時2小時並且予以蒸發至約1 mL，以及接著己烷被添加以製備一固體，其接著被過濾和乾燥俾以提供2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇鹽酸鹽(720 mg, 65%)。

實施例7：2-(4-(苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇的製備

步驟1) 4-(苄基苄氧基)-3-羥基苯甲醛的製備

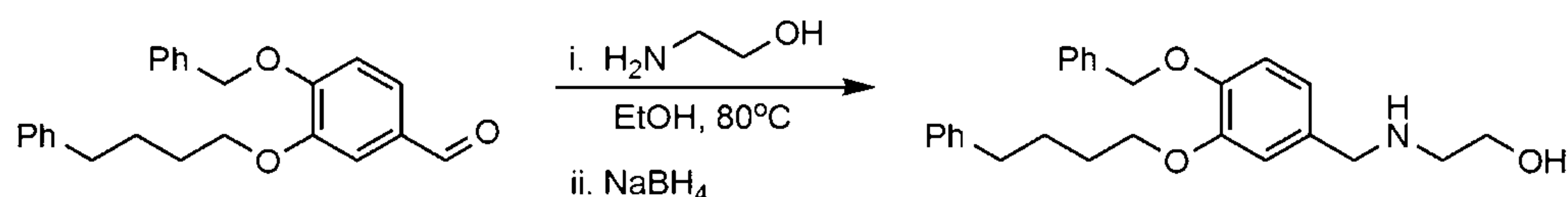


【0091】4-(苄基苄氧基)-3-羥基苯甲醛(0.50 g, 2.19 mmol)被稀釋以DMF (10 mL)，以及無水 K_2CO_3 (604 mg,

4.38 mmol)和(4-溴丙基)苯(0.46 mL, 2.63 mmol)以這個順序被緩慢地添加。混合物在70°C下被加熱歷時2小時並且接著被冷卻至室溫。該混合物被分配在水(20 mL)與醚(20 mL)之間。有機層被分離以及水性層以醚(3 x 20 mL)而被萃取。該被萃取的有機層以水(2 x 20 mL)清洗並且以水性NaCl溶液(20 mL)予以飽和。淺淡黃色萃取物在無水硫酸鈉上被乾燥並且接著予以濃縮。所形成的殘餘物藉由矽膠管柱層析法使用乙酸乙酯：己烷(1：9)而被純化俾以提供有如一奶油色固體的4-(苄基苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苯甲醛(0.69 g, 88%)。

【0092】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 9.86 (s, 1H), 7.29-7.48 (m, 8H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 5.25 (s, 2H), 4.14 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.87-1.94 (m, 4H)

【0093】 步驟2) 2-(4-(苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇的製備



【0094】 2-胺基乙醇(25.6 mg (25 μL), 0.42 mmol)被添加至配於乙醇(5 mL)的在先前步驟1所製備的4-(苄基苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苯甲醛(100 mg, 0.28 mmol)同時攪拌它們。反應混合物在60°C下被攪拌歷時12小時並且接著被冷卻至室溫。NaBH₄ (16 mg, 0.42 mmol)被緩慢地添加，以及進一步予以攪拌歷時12小時。溶劑在真空中

被蒸發以及殘餘物被溶解在水中並且接著以乙酸乙酯予以萃取。有機層被合併，在 Na_2SO_4 上予以乾燥並且接著予以過濾以及在真空中予以蒸發。殘餘物藉由閃蒸管柱而被純化俾以提供2-(4-(苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇(99 mg, 89%)。

【0095】 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) : δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 8H), 7.05 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 1.8$ & 8.1 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.70-2.65 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 4H)

LC-MS (ESI) : m/z 406 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 以及345 ($\text{M} - 60$) $^+$

【0096】 實驗實施例1：經由油紅O染色分析藉由本化合物分解在3T3-L1前脂肪細胞中的脂質小滴的效用

【0097】 為了評估藉由本發明的化合物減少在細胞中所累積的脂質小滴的效用，下列實驗被進行。

【0098】 3T3-L1前脂肪細胞被購自韓國細胞株銀行 (Korean Cell Line Bank)，並且被培養和維持在新生小牛血清 (NCS, Invitrogen Corporation, Auckland, New Zealand)和高-葡萄糖DMEM (高葡萄糖杜貝可氏改良的依格氏培養基 (high glucose Dulbecco's modified Eagle's Medium), Sigma Co., St. Louis, Mo., USA)中。關於脂肪細胞分化，具有一為100,000細胞/ml的濃度的3T3-L1以10%胎牛血清(FBS)和高-葡萄糖DMEM而成長

至匯聚(confluence)歷時2天，接著被培養在含有0.5 mM IBMX (3-異丁基-1-甲基黃嘌呤)、0.5 μ M地塞米松(dexamethasone)和5 μ g/ml胰島素(MDI)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時2天，以及進一步被培養在僅含有5 μ g/ml胰島素(I)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時4天，繼而再次培養在單獨10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時另外6天。因此，該等細胞被培養歷時一總計10天以分化成脂肪細胞。在匯聚培養以後，每次培養基被更換時，該等細胞被處理以在一為10 μ M的濃度的該等化合物。在分化後第10天，該等被培養的細胞被固定以4%多聚甲醛(paraformaldehyde)並且接著以油紅O染色溶液予以染色。油紅O染色藉由以60%蒸餾水稀釋0.5 g/200 ml異丙醇儲備溶液而被執行，以及經由一顯微鏡在400X放大率下而被觀察。結果被例示說明在圖1。

【0099】 在圖1中，一紅色圓形結構代表一在細胞中所累積的脂質小滴。如在圖1所例示說明的，它顯示：脂質小滴的尺寸和數目藉由依據本發明的化合物的處理而被減少。因此，可被確認的是：依據本發明的化合物對於移除在3T3-L1前脂肪細胞中的脂質小滴是有效的。

【0100】 實驗實施例2：經由油紅O染色分析藉由本發明的化合物分解在Hep G2細胞中的脂質小滴的效用

【0101】 下列實驗被進行以評估本化合物在細胞中的脂質小滴上的減少效用。

【0102】 詳細地，Hep G2細胞被培養在補充以10%

胎牛血清(Hyclone, USA)、100 U/mL青黴素和100 mg/mL鏈黴素(Hyclone, USA)的DMEM培養基中。當細胞是大概50%匯聚時，該培養基被代替以含有1mM油酸和0.5mM棕櫚酸的DMEM培養基俾以誘發細胞內脂質累積，以及該等細胞被培養歷時24小時。該培養基接著被代替以含有10 μ M的經由本發明所合成的各個化合物的DMEM培養基以及該等細胞被進一步培養歷時24小時。在完成以後，該等細胞被固定以4%多聚甲醛歷時10分鐘並且以PBS予以清洗3次。該等細胞接著以60%異丙醇而被沖洗並且接著以稀釋的油紅O溶液(儲備溶液(3 mg/mL配於異丙醇)，使用溶液(被稀釋在水中的60%油紅O儲備溶液))予以染色歷時1小時。油紅O染色藉由以60%蒸餾水稀釋0.5 g/200 ml異丙醇儲備溶液而被執行，以及經由一顯微鏡在400X放大率下而被觀察。結果被例示說明在圖2。

【0103】 在圖2中，一紅色圓形結構代表一在細胞中所累積的脂質小滴。如在圖2所例示說明的，它顯示：脂質小滴的尺寸和數目藉由依據本發明的化合物的處理而被減少。因此，可被確認的是：依據本發明的化合物具有一移除在Hep G2肝細胞中的脂質小滴的效用。

【0104】 實驗實施例3：經由BODIPY染色分析藉由本發明的化合物分解在3T3-L1和Hep G2細胞的脂質小滴的效用

【0105】 下列實驗被進行以藉由免疫螢光染色評估本化合物在細胞中的脂質小滴上的減少效用。

【0106】3T3-L1前脂肪細胞被購自韓國細胞株銀行，並且被培養和維持在新生小牛血清(NCS, Invitrogen Corporation, Auckland, New Zealand)和高葡萄糖DMEM (高葡萄糖杜貝可氏改良的依格氏培養基，Sigma Co., St. Louis, Mo., USA)中。關於脂肪細胞分化，具有一為100,000細胞/ml的濃度的3T3-L1以10%胎牛血清(FBS)和高-葡萄糖DMEM而成長至匯聚(confluence)歷時2天，接著被培養在含有0.5 mM IBMX (3-異丁基-1-甲基黃嘌呤)、0.5 μ M地塞米松和5 μ g/ml胰島素(MDI)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時2天，以及進一步被培養在僅含有5 μ g/ml胰島素(I)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時4天，繼而再次培養在10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時另外6天。因此，該等細胞被培養歷時一總計10天以分化成脂肪細胞。在匯聚培養以後，每次培養基被更換時，該等細胞被處理以在一為10 μ M的濃度的該等化合物。在分化後第10天，該等被培養的細胞被固定以4%多聚甲醛並且接著脂質小滴使用BODIPY (一脂質小滴的標記)而被染色，以及在細胞中的細胞核經由DAPI染色而被標記。結果被例示說明在圖3。

【0107】在圖3中，一綠色圓形結構代表一在細胞中所累積的脂質小滴，其顯示：脂質小滴的尺寸和數目藉由依據本發明的化合物的處理而被減少。因此，被確認的是：依據本發明的化合物對於移除在前脂肪細胞中的脂質小滴是有效的。

【0108】實驗實施例4：藉由本發明的化合物經由脂肪破壞分解在3T3-L1和Hep G2細胞中的脂質小滴的效用的分析

【0109】下列實驗被進行以確認：脂質小滴藉由本發明的化合物經由脂肪破壞而被分解。

【0110】3T3-L1前脂肪細胞被購自韓國細胞株銀行，並且被培養和維持在新生小牛血清(NCS, Invitrogen Corporation, Auckland, New Zealand)和高-葡萄糖DMEM (高葡萄糖杜貝可氏改良的依格氏培養基，Sigma Co., St. Louis, Mo., USA)。關於脂肪細胞分化，具有一為100,000細胞/ml的濃度的3T3-L1以10%胎牛血清(FBS)和高葡萄糖DMEM而成長至匯聚(confluence)歷時2天，接著被培養在含有0.5 mM IBMX (3-異丁基-1-甲基黃嘌呤)、0.5 μ M地塞米松和5 μ g/ml胰島素(MDI)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時2天，以及進一步被培養在僅含有5 μ g/ml胰島素(I)的10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時4天，繼而再次培養在單獨10% FBS/高-葡萄糖DMEM歷時另外6天。因此，該等細胞被培養歷時一總計10天以分化成脂肪細胞。在匯聚培養以後，每次培養基被更換時，該等細胞被處理以在一為10 μ M 的濃度的該等化合物。

【0111】此外，Hep G2肝細胞被接種至一含有一蓋玻片的24井細胞培養盤內，予以培養在一含有1mM油酸和0.5mM棕櫚酸的DMEM培養基歷時24小時以誘發脂質累積，其接著被處理以10 μ M的各個化合物並且被培育歷時

另外24小時。

【0112】隨後，各個細胞接著以PBS溶液清洗2次，以4%多聚甲醛溶液予以固定歷時15分鐘，並且在含有2%BSA的PBS溶液中被阻斷歷時1小時。在阻斷完成後，進行一個一級抗體反應，一級抗體反應在4℃下使用LC3兔多株抗體(1：300，Sigma-Aldrich, USA)而被執行過夜。在一級抗體反應完成後，蓋玻片以PBS清洗2次，並且一個二級抗體(1：500，山羊抗兔Alexa flour 555，Thermo Fisher, US)在室溫下被反應歷時1小時。在二次抗體反應完成以後，該等細胞以PBS清洗2次，以及接著BODIPY 493/503在室溫下被反應歷時10分鐘並且使用一封固劑而被固定在一載玻片上。該等被染色的細胞使用一共軛焦顯微鏡而被攝影，以及結果被例示說明在圖4中。

【0113】在圖4a中，一綠色環狀結構代表一在細胞中所累積的脂質小滴，並且可被確認的是：在3T3-L1前脂肪細胞中的脂質小滴在分化過程的期間被累積至脂肪細胞內。當完成分化成脂肪細胞時處理本發明的化合物，可被確認的是：如與被處理以安慰劑的細胞相比較，紅色染色的LC3 (其是一能夠追蹤脂肪破壞活性的位準的標記)被增加。此外，比較在脂質小滴與LC3之間的重疊的程度，可被證實的是：當被處理以本發明的化合物時，如與被處理以安慰劑的細胞相比較，重疊的程度顯著地被增加。因此，可被看見的是：由於藉由本發明的化合物所增加的脂肪破壞的作用，在3T3-L1脂肪細胞中所產生的脂質小滴的

尺寸和數目被減少。

【0114】進一步，在圖4b中，綠色圓形結構代表在細胞中所累積的脂質小滴，並且可被確認的是：藉由處理油酸和棕櫚酸(其是一類型的脂肪酸)，如與被處理以BSA的對照組相比較，脂質小滴的累積被誘發。當在以油酸和棕櫚酸處理之後被處理以依據本發明的化合物時，可被確認的是：紅色染色的LC3 (其是一能夠追蹤脂肪破壞活性的位準的標記)被增加。亦被顯示的是：LC3 (一脂肪破壞的標記)經由藉由重疊綠色-染色的脂質小滴的一影像和紅色-染色的LC3的一影像所獲得的影像是位於脂質小滴的表面上。因此，可被看見的是：藉由本發明的化合物所展現的減少脂質小滴的數目和尺寸的效用藉由脂肪破壞的作用而被調節。

【0115】此外，為了確認藉由依據本發明的化合物的處理移除脂質小滴起因於脂肪破壞的作用，巴佛洛黴素(Bafilomycin)(脂肪破壞的作用的一抑制劑)和5 nM的本發明的化合物一起被處理至自前-脂肪細胞所分化的脂肪細胞俾以累積脂質小滴，但是被確認的是：脂質小滴的移除效用沒有被展現。結果被例示說明在圖5。

【0116】在圖5中，紅色圓形結構代表脂質小滴，其顯示：藉由本發明的化合物所減少的脂質小滴沒有反應巴佛洛黴素的處理而降低。因此，鑒於當被處理以依據本發明的化合物時，脂質小滴的數目和尺寸的減少效用沒有出現的事實，可被看見的是：藉由本化合物移除脂質小滴的

效用是藉由脂肪破壞的作用而被引起。

【0117】實驗實施例5：在高-脂肪飲食-餵食小鼠中分析本發明的化合物的減重效用

【0118】為了誘發在實驗小鼠中的肥胖，野生型C57BL6小鼠（6週大）被供應自首爾國立大學的實驗動物資源發展醫學中心(Medical Center for Experimental Animal Resource Development)，並且經由隨機分配而被分成一般餵食攝取組(LFD)和高卡路里飲食攝取組(HFD)。高-脂肪攝取組再次被分成一被處理以安慰劑的組和一被處理以本發明的化合物的組，並且被分成一總計3組以同時進行肥胖誘發和化合物處理。結果，分析該化合物是否可有效地移除過度地流入的脂肪並且因此預防肥胖。

【0119】特別地，已被供應的小鼠在飼養籠中一週的適應期間之後容許自由地飲水。至於飲食，高-脂肪飲食(蛋白質：10%，醣類：30%)(其中60%的總卡路里(4.60 kcal/g)是由脂肪組成)，以及正常飲食(蛋白質：18.8%，醣類：63.9%)(其中17.2%的總卡路里(3.8 kcal/g)是由脂肪組成)分別被供應。為了評估肥胖等等的預防和治療效用，本發明的化合物在1 μ L/mg (v/w)下被溶解在DMSO，接著以PBS予以稀釋，並且在一為20 μ g/g小鼠體重的濃度下被腹膜內地投藥每週3次。在安慰劑-處理組中，相同數量的DMSO以PBS而被稀釋並且被投藥。為了評估與高-脂肪飲食攝取有關的體重增加以及與本發明的化合物的投藥有

關的減重抑制效用，小鼠體重被測量一週3次。為了證明在小鼠中的體脂肪的移除效用，在最終給予之後24小時(包括一為8小時禁食期間)以後，安樂死藉由過量供應CO₂而被誘發，並且接著剖腹術被執行，以及在體脂肪的變化被觀察。由於高脂肪飲食和依據本發明的化合物的給予，體脂肪移除效用、在體重的變化、在餵食攝取的差異以及在高度的差異的結果分別被例示說明在圖6、7、8、9、10和11。

【0120】如在圖6所例示說明的，當本發明的化合物被投藥時，可被確認的是：如與安慰劑-處理組相比較，累積的腹部脂肪的尺寸顯著地被減少。在體脂肪的一顯著降低最終導致減重，並且結果被例示說明在圖7。

【0121】鑑於一在餵食攝取的顯著差異沒有被展現的事實，從圖8至10可被確認的是：起因於白色脂肪組織的重量減少的減重不是一起因於一在脂肪流入至身體內的減少的現象，而是白色脂肪組織的消失直接地發生在身體。結果顯示：僅脂肪組織的重量被減少，而沒有藉由其他組織而被影響。

【0122】進一步，經由依據本發明的化合物的減重的百分比、在高度的變化以及在餵食攝取的變化被例示說明在圖11。為了決定減重效用是否是起因於餵食攝取的減少，這些結果被衍生自餵食攝取的調查結果，指示沒有顯著的差異被展現。

【0123】進一步，為了瞭解由本發明的化合物所引起

的減重具有一在血脂成分、血糖和組織的病理狀況的效用，已檢測取自安慰劑-處理的小鼠和化合物-處理的小鼠的血液樣品的項目的結果被例示說明在圖12。結果，被確認的是：在血液中的三酸甘油酯位準顯著地被減少。

【0124】實驗實施例6：使用HnE染色法分析本發明的化合物在移除在高-脂肪飲食-餵食小鼠的組織中的脂質小滴上的效用

【0125】為了確認藉由本發明的化合物的在組織中所累積的脂質小滴的移除效用，先前實驗實施例5的小鼠的肝組織經由HnE染色法而被觀察，並且結果被例示說明在圖13。在圖13中，由黃色箭頭所指出的白色圓形結構代表脂質小滴，從中可被看見的是：藉由本發明的化合物的處理，在肝細胞中所累積的脂質小滴的尺寸和數目被減少。

【0126】為了確認脂肪細胞的尺寸藉由本發明的化合物而被減少，先前實驗實施例5的小鼠的脂肪組織經由HnE染色法而被觀察，並且結果被例示說明在圖14。在圖14中，由藍色箭頭以及黑色和黃色點所指示的結構代表在脂肪組織中的脂肪細胞，從中可被看見的是：脂肪細胞的尺寸藉由該等化合物的處理而被減少。

【0127】實驗實施例7：使用免疫組織化學染色法分析藉由脂肪破壞的作用移除脂質小滴的效用

【0128】先前實驗實施例5的小鼠被解剖以經由免疫組織化學染色法分析在肝臟中脂質小滴的減少或移除是

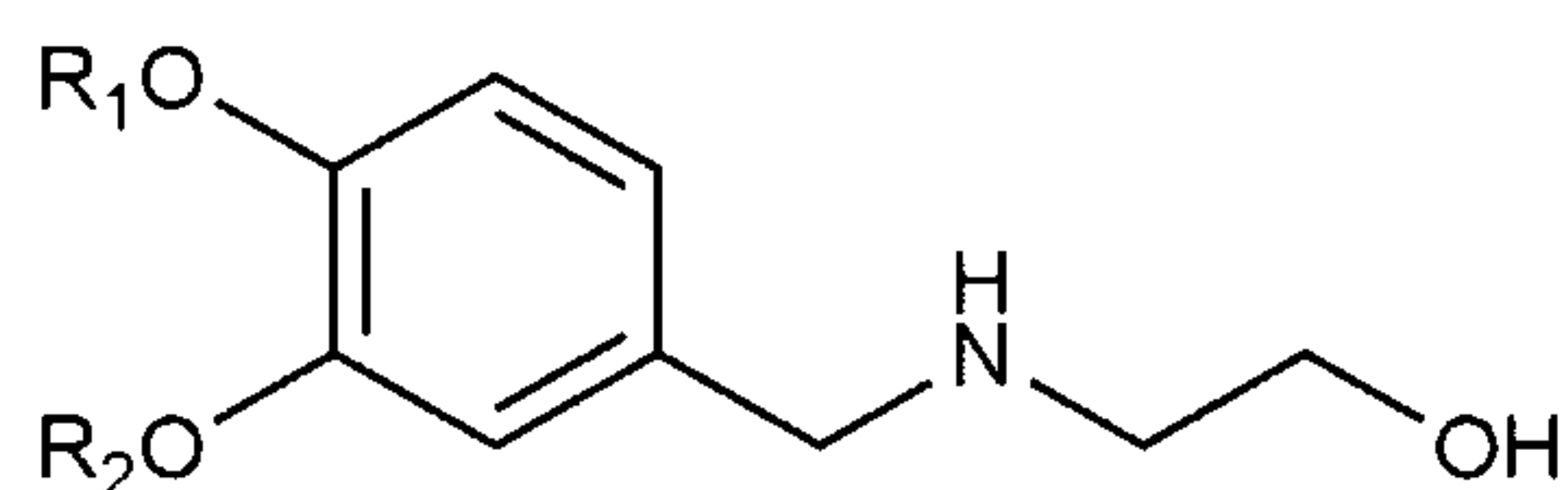
否已發生。被使用於免疫組織化學染色的染色溶液被購自 **Sigma-Aldrich**。所有操作程序在室溫下在被包埋在石蠟的肝組織的5- μm 切片上而被進行。在免疫組織化學染色之前，在100°C下在水浴中抗原再生在福馬林固定的組織上被執行歷時15分鐘。內生性過氧化酶活性藉由過氧化氫而被阻斷。一級抗體以**HRP**-綴合的聚合物而被偵測並且藉由**DAB**而被顯影。載玻片接著以蘇木精(**hematoxylin**)複染，以及進行多級醇脫水並且以一封固劑予以固定。結果被例示說明在圖15。在圖15中，可被看見的是：在脂質小滴的表面上呈棕色被染色的**LC3**蛋白質被置於由黃色方塊所指示的區域中。由此可被看見的是：脂質小滴的移除直接地藉由在脂質小滴的表面上發生的脂肪破壞的作用而引起。

【0129】此外，為了觀察本發明的化合物在由脂質小滴的過多累積所引起的在肝組織中的發炎症狀的鬆弛效用，巨噬細胞(它是發炎細胞)的表現模式經由組織免疫化學染色法而被觀察到，結果被例示說明在圖16。在圖16中，褐色標記的細胞代表巨噬細胞，從中可被看見的是：在肝組織中所累積的巨噬細胞藉由本發明的化合物的處理而被減少。因此，可被看見的是：在肝組織中所累積的巨噬細胞藉由本發明的化合物的處理而被減少。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由下列化學式1所表示的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，

[化學式1]



在化學式1中，

R_1 是 $-L_1-$ (苯基)，

R_2 是氫、或 $-L_2-$ (苯基)，

L_1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，以及

L_2 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【請求項2】 如請求項1的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其中 R_1 是 $-\text{CH}_2-$ (苯基)，以及 R_2 是氫、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)。

【請求項3】 如請求項1的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其中 R_1 和 R_2 彼此是相等的。

【請求項4】 如請求項3的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其中 R_1 和 R_2 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (苯基)。

【請求項5】 如請求項1的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類，其中該化合物是選自於由下列所構成的群組

的任一者：

- 1) 2-(3,4-二苯乙氧基苄基胺基)乙醇，
- 2) 2-(3,4-雙(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇，
- 3) 2-(3,4-雙(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇，
- 4) 2-(苄氧基)-5-((2-羥基乙基胺基)甲基)酚，
- 5) 2-(4-(苄氧基)-3-苯乙氧基苄基胺基)乙醇，
- 6) 2-(4-(苄氧基)-3-(3-苯基丙氧基)苄基胺基)乙醇，

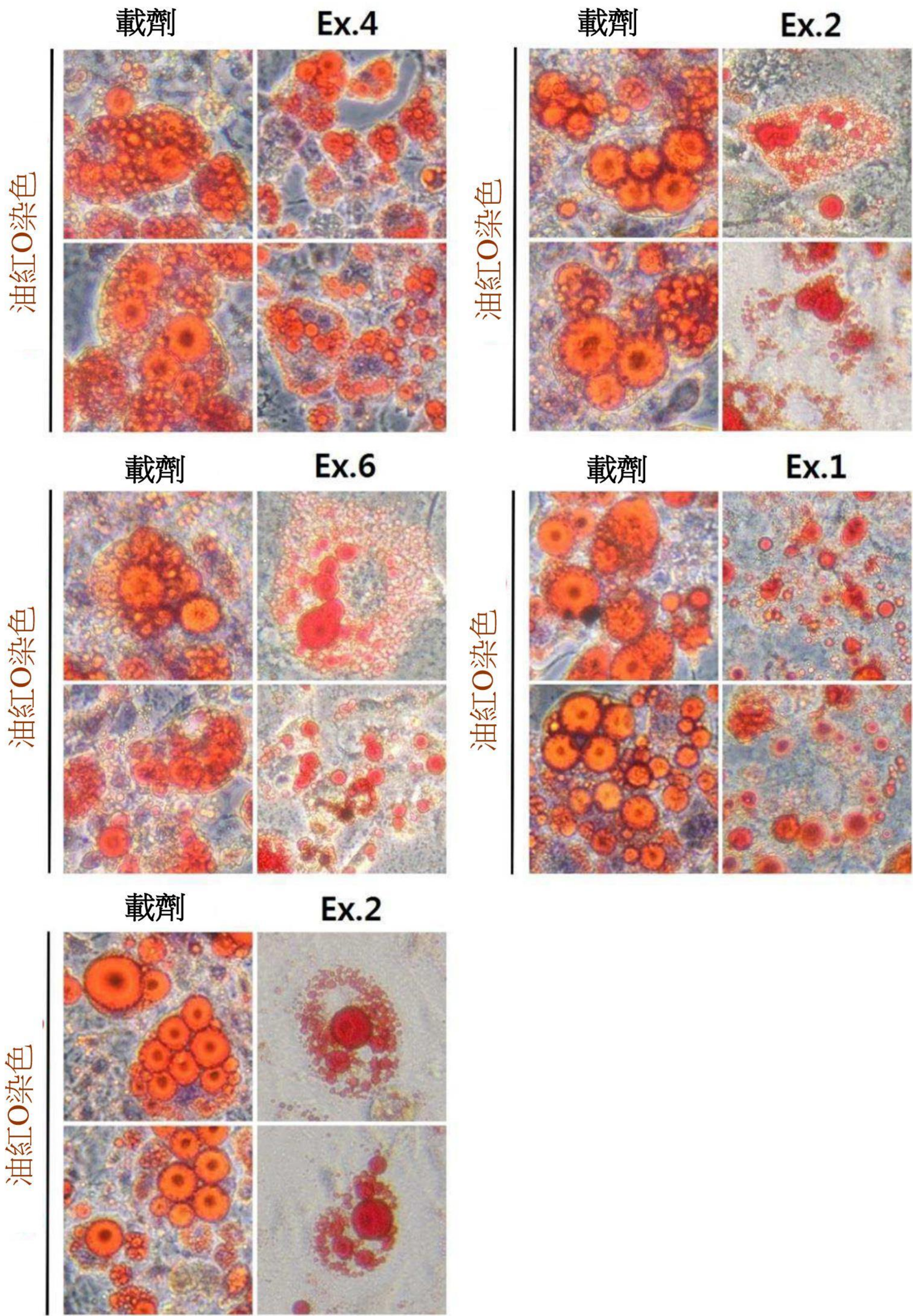
以及

- 7) 2-(4-(苄氧基)-3-(4-苯基丁氧基)苄基胺基)乙醇。

【請求項6】 一種用於預防或治療肥胖或代謝症候群的藥學組成物，其包含有如請求項1至5中任一項的化合物或它的一藥學上可接受的鹽類。

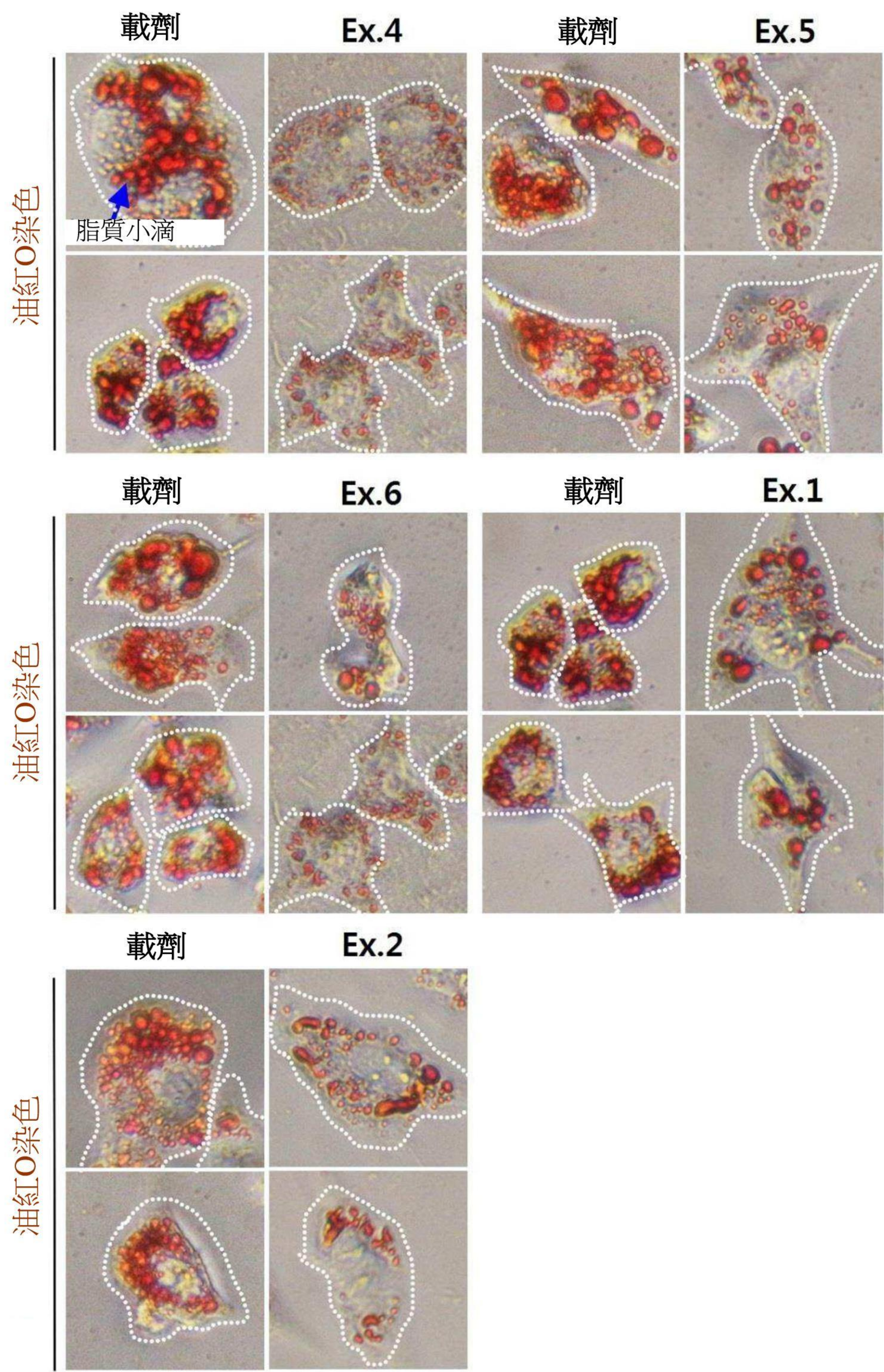
【請求項7】 如請求項6的藥學組成物，其中該代謝症候群是選自於由下列所構成的群組的任一者：心肌梗塞、動脈硬化、高血脂症、高血壓、腦梗塞、腦出血、脂肪肝、以及第2型糖尿病。

【發明圖式】



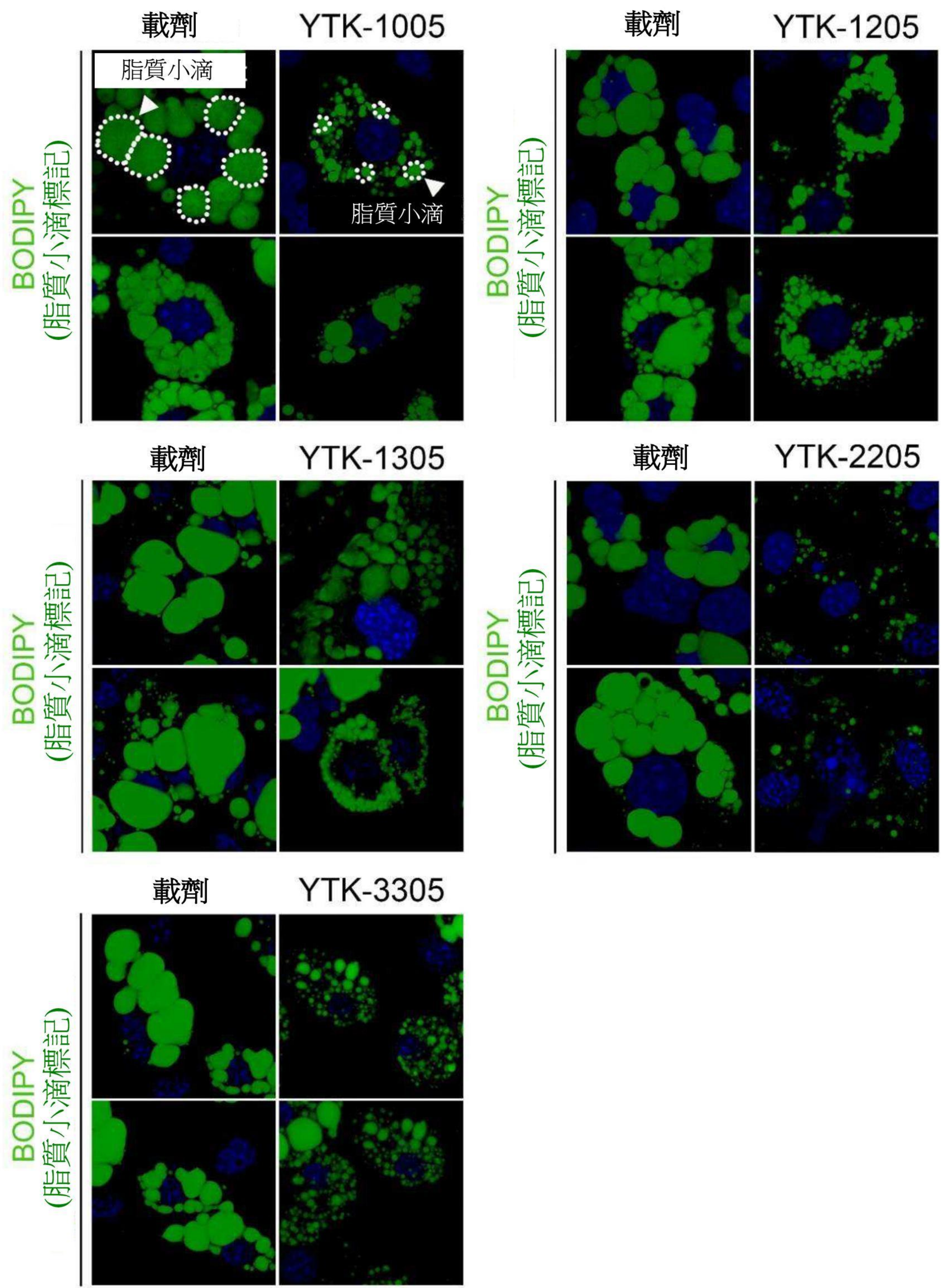
3T3L1，脂肪細胞

【圖1】



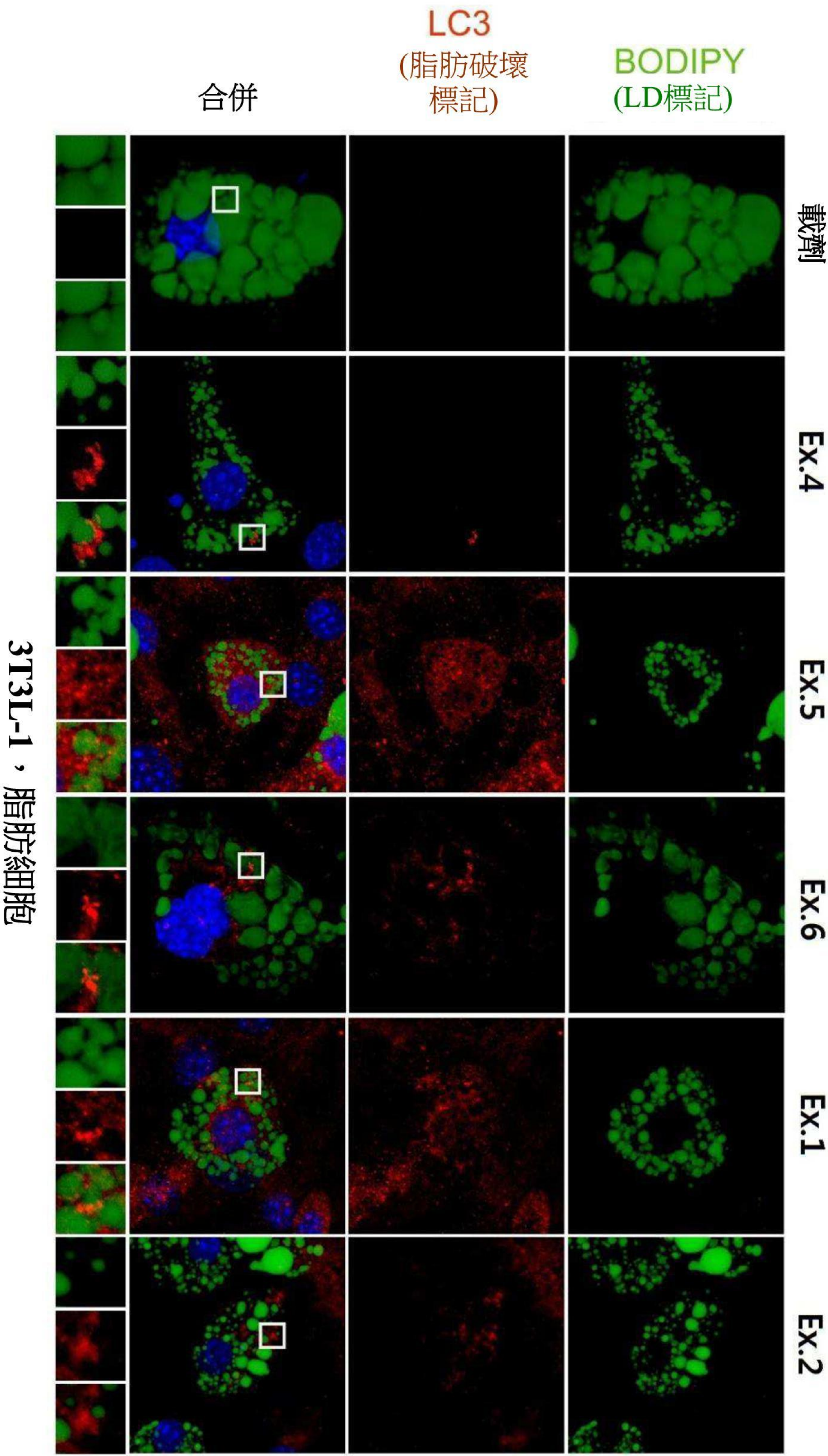
Hep G2細胞，肝細胞

【圖2】



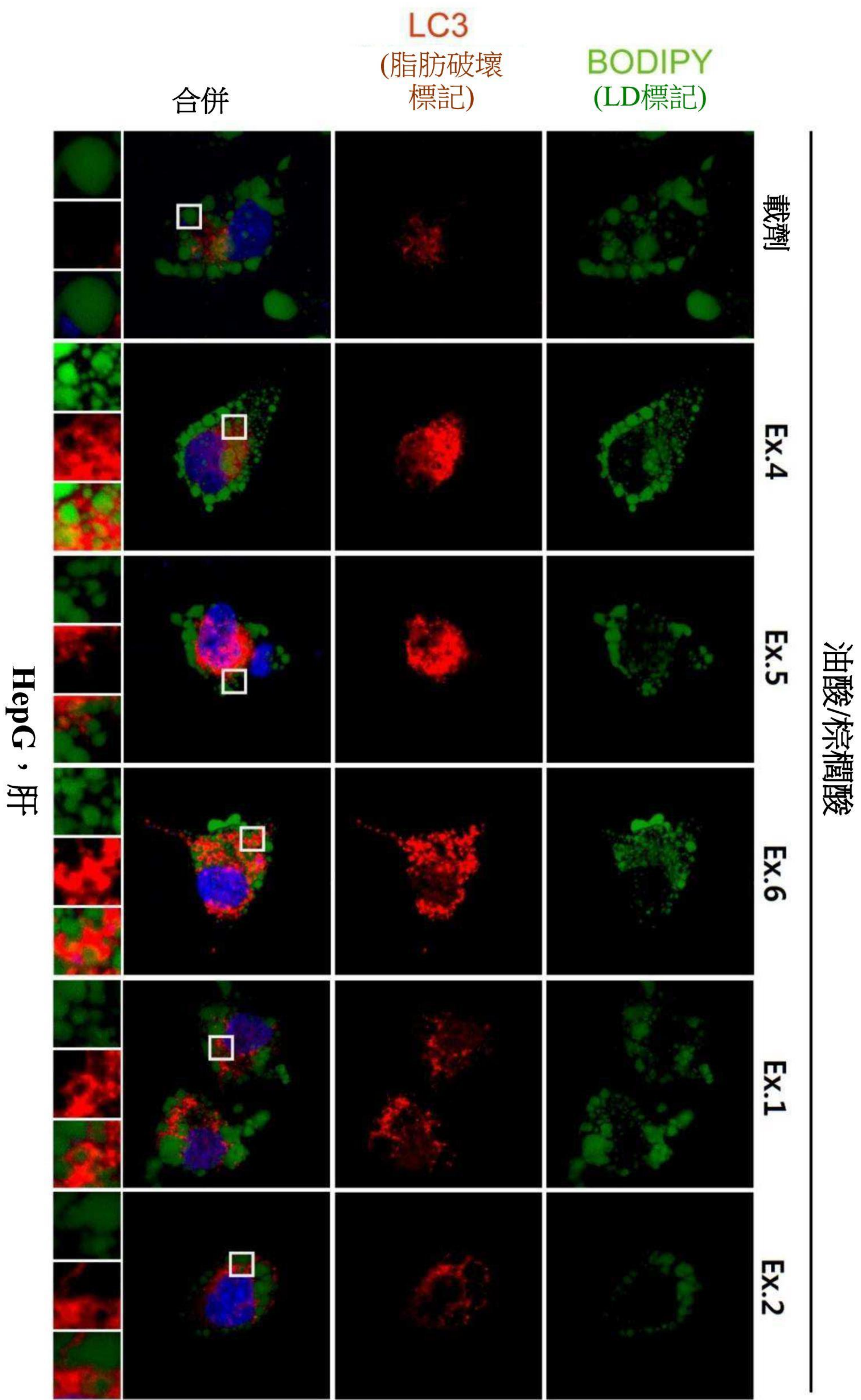
3T3L1，脂肪細胞

【圖3】

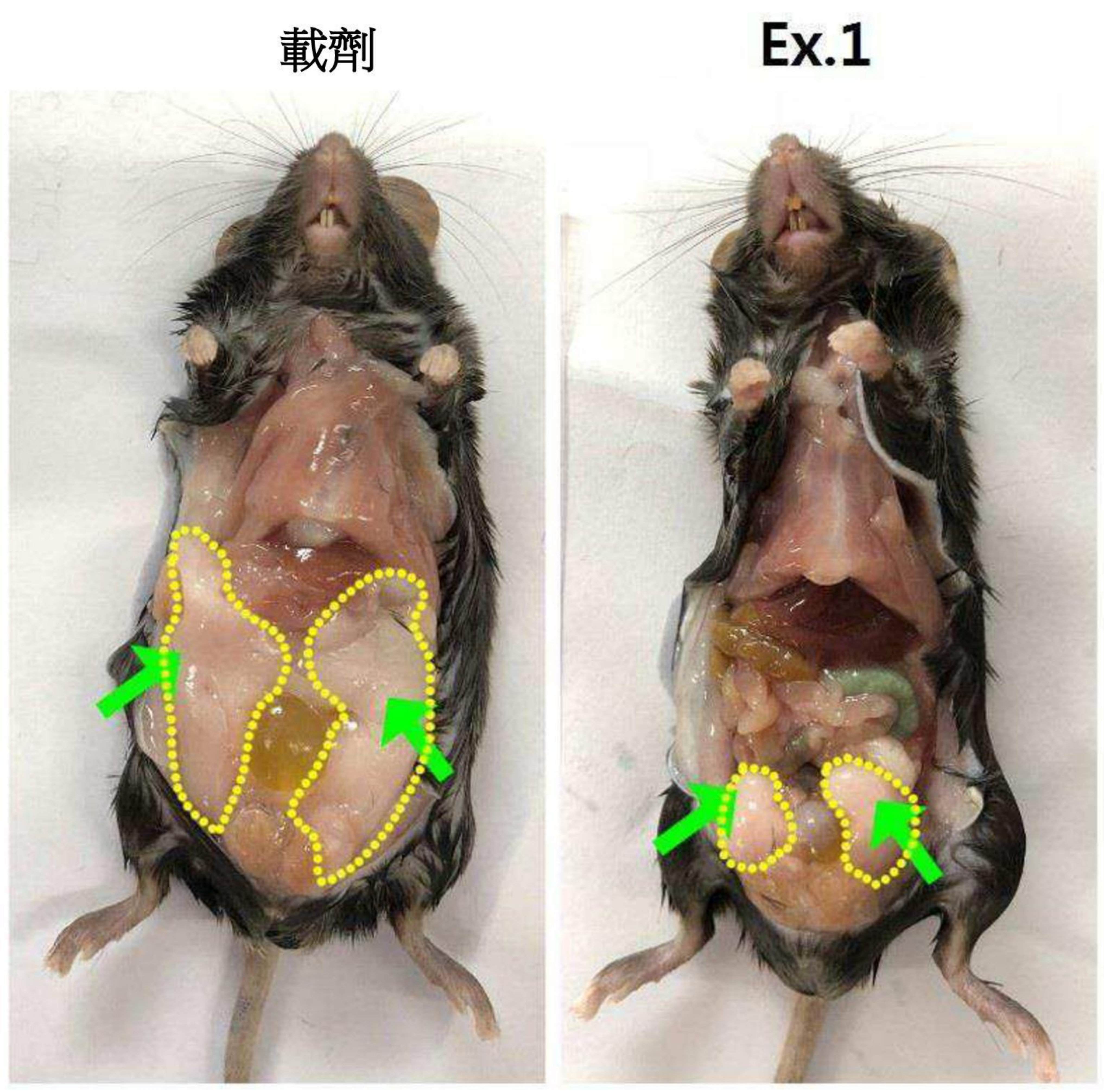
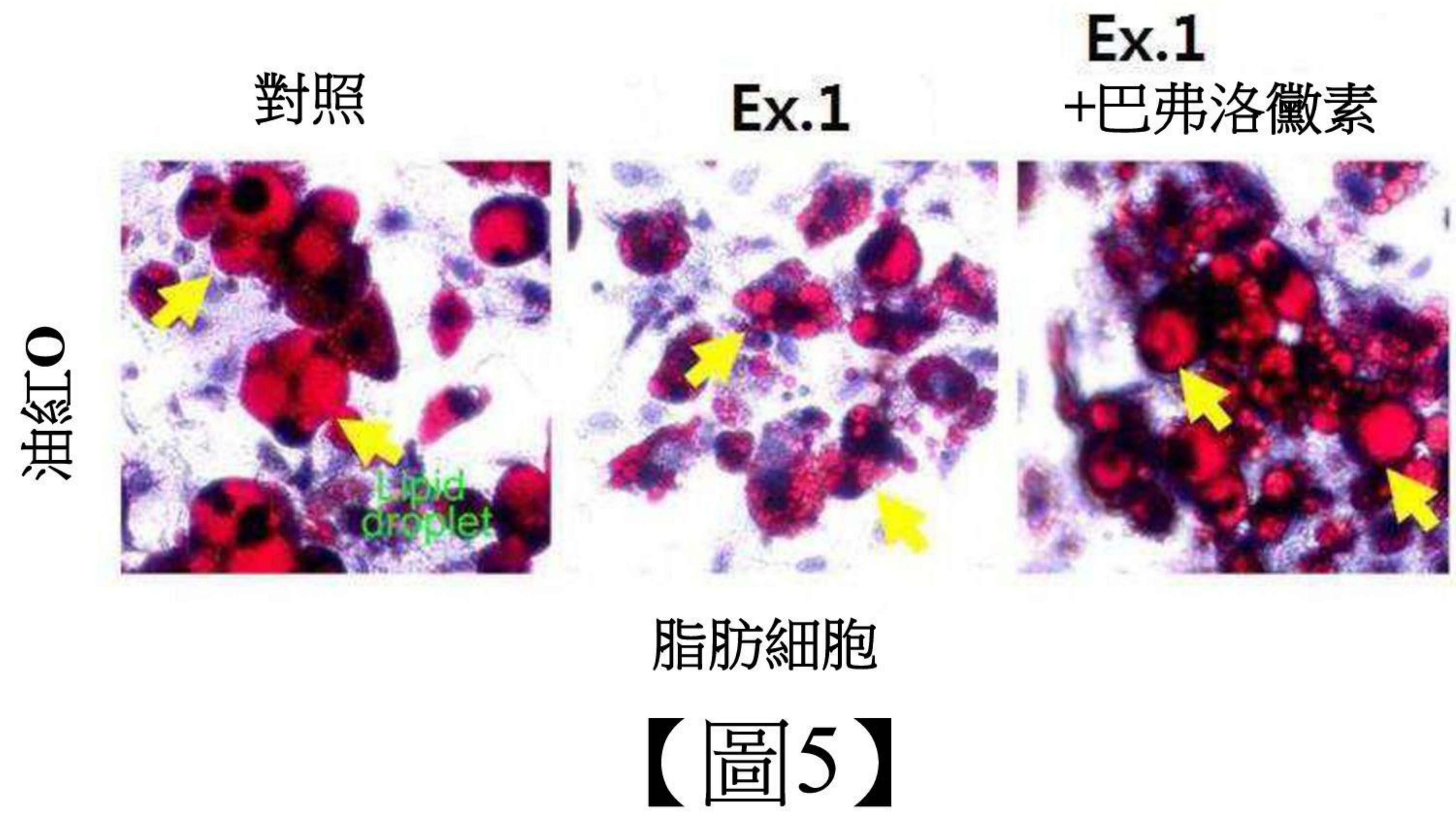


3T3L-1，脂肪細胞

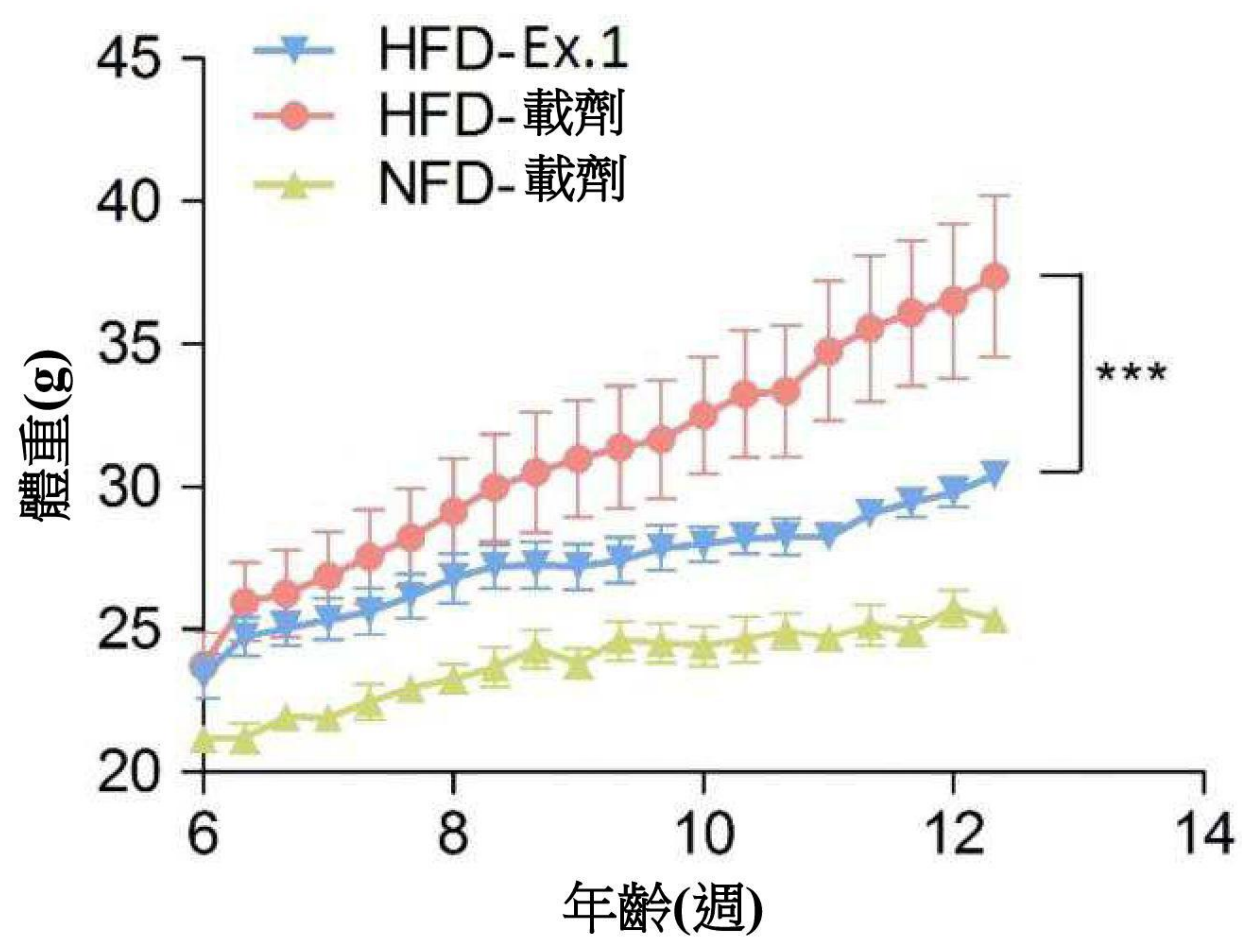
【圖4a】



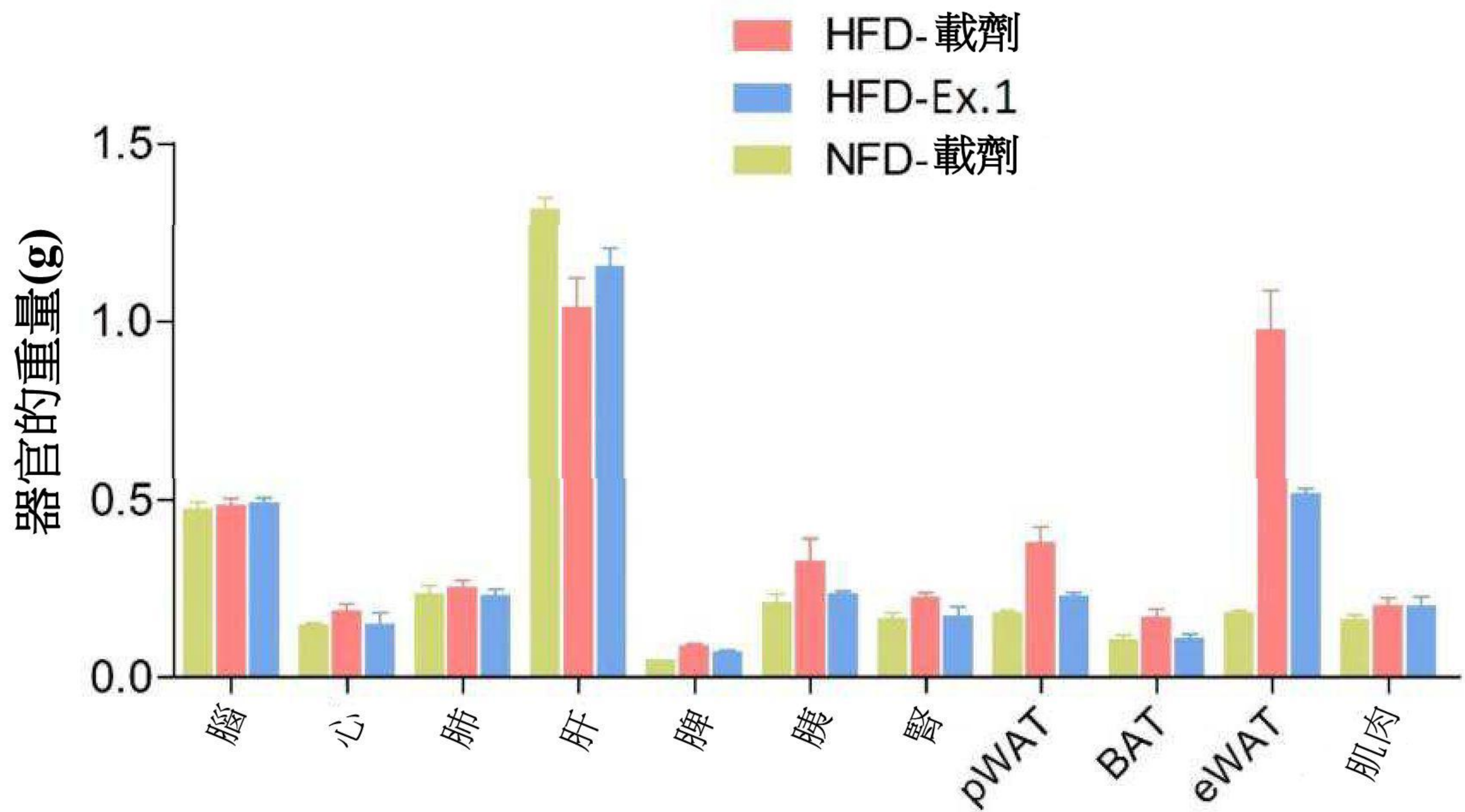
【圖4b】



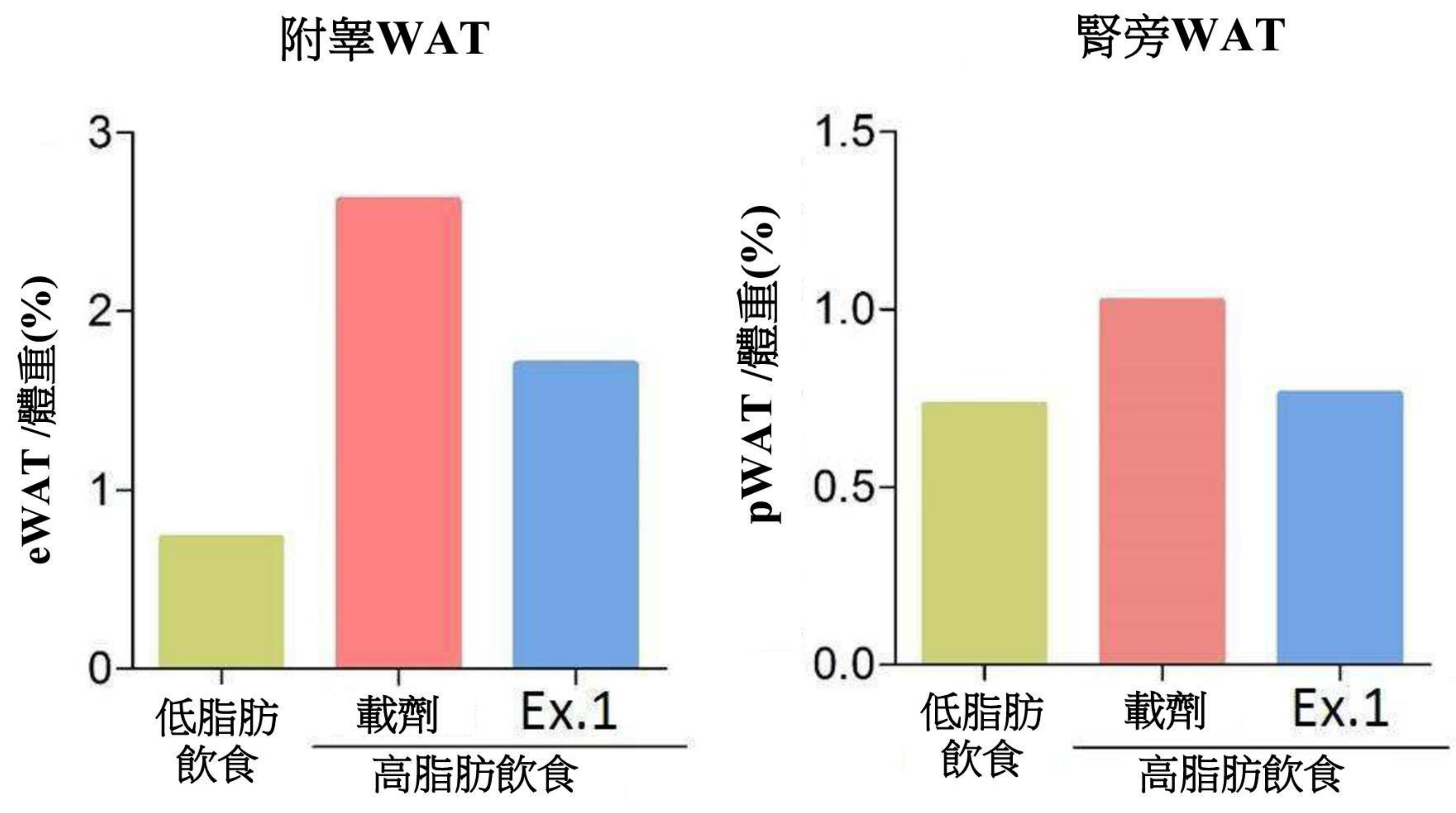
【圖6】



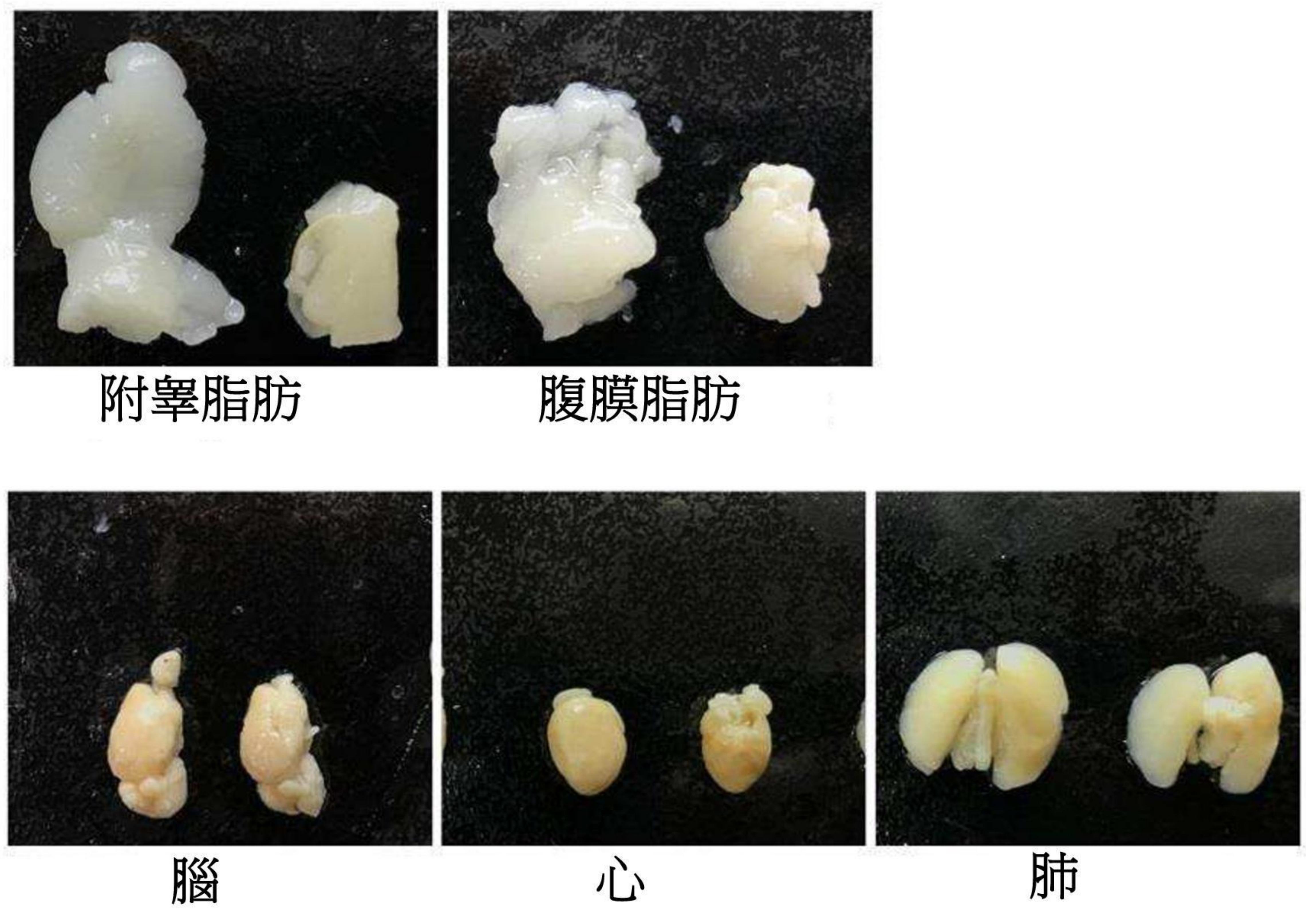
【圖7】



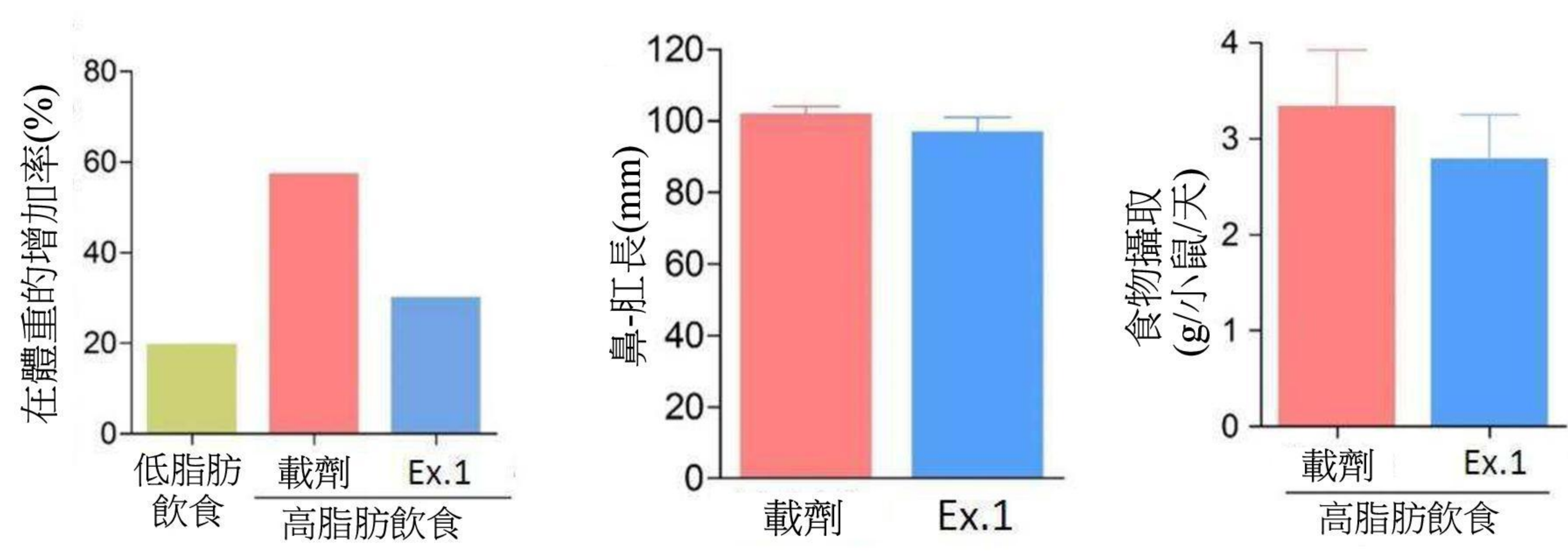
【圖8】



【圖9】



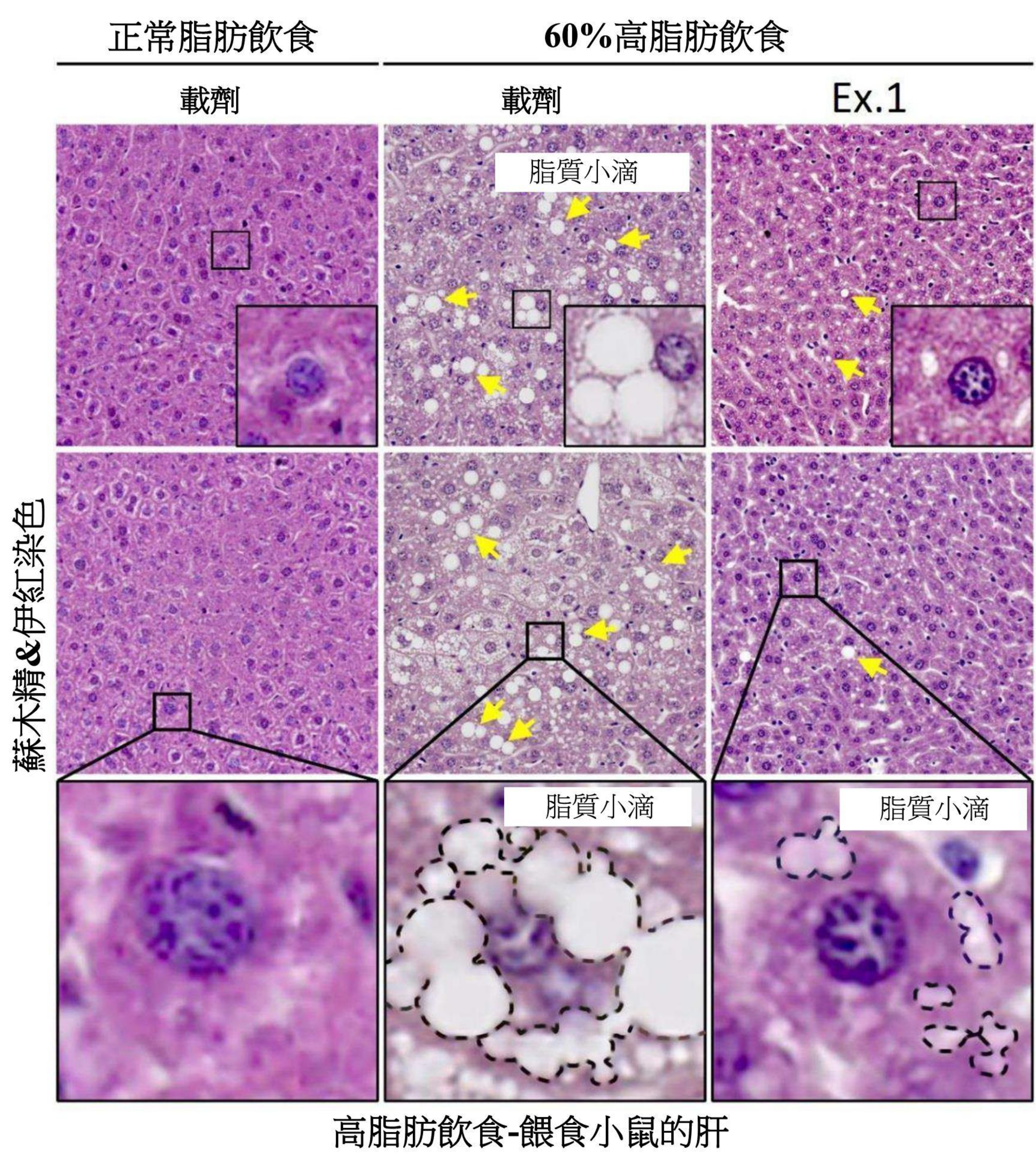
【圖10】



【圖11】

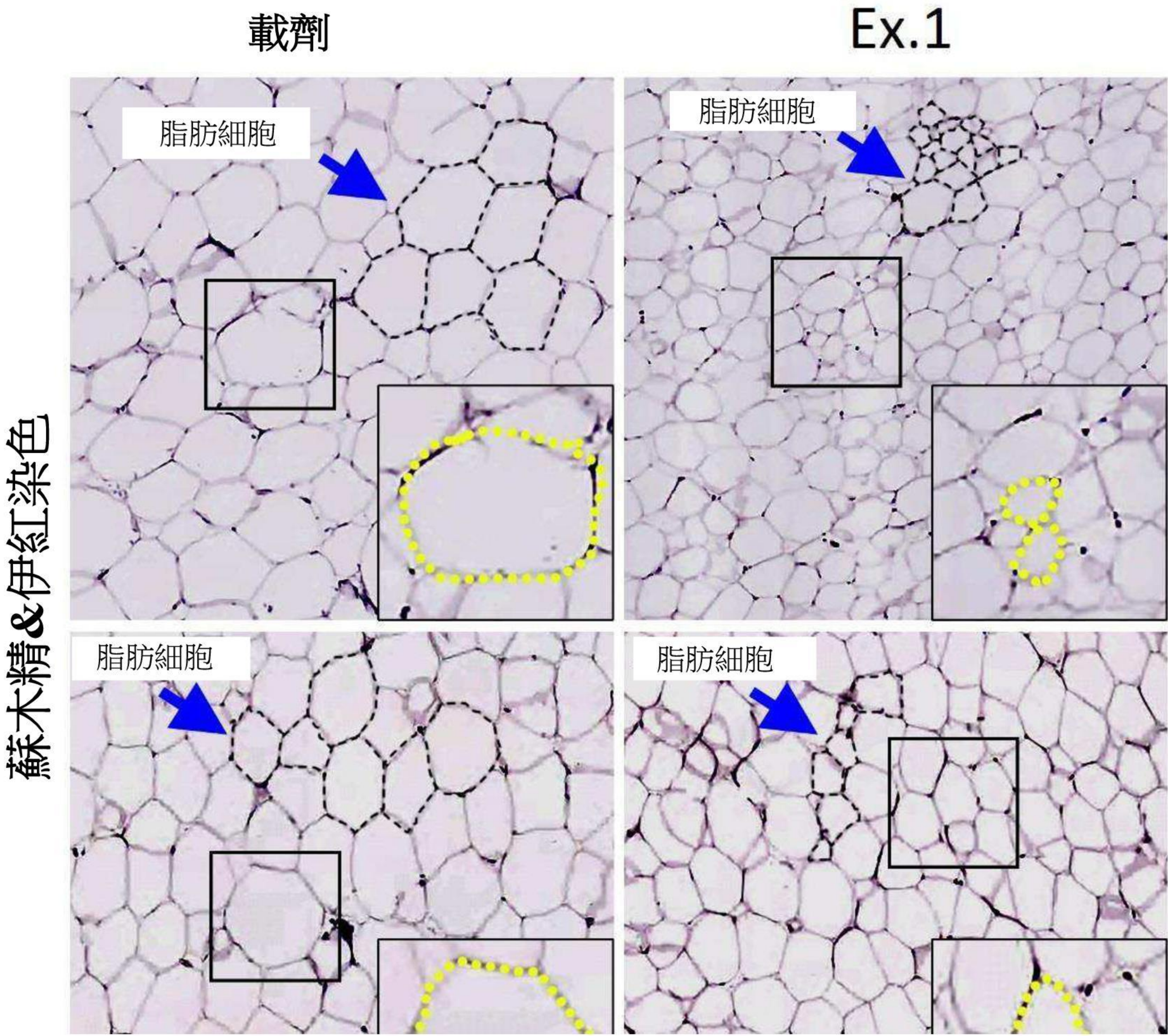
	載劑	Ex.1
無機磷 (2.5-4.5 mg/dl)	8.57	8.37
血脲氮 (7-20 mg/dl)	24.33	29.87
尿酸 (0.5-1.5 mg/dl)	2.00	2.00
總蛋白質 (6.4-8.0 g/dl)	4.77	4.77
白蛋白 (3.5-4.5 g/dl)	1.80	1.80
葡萄糖 (70-100 mg/dl)	151.33	142.00
三酸甘油酯 (3.89 mmol/L)	17.67	14.00

【圖12】

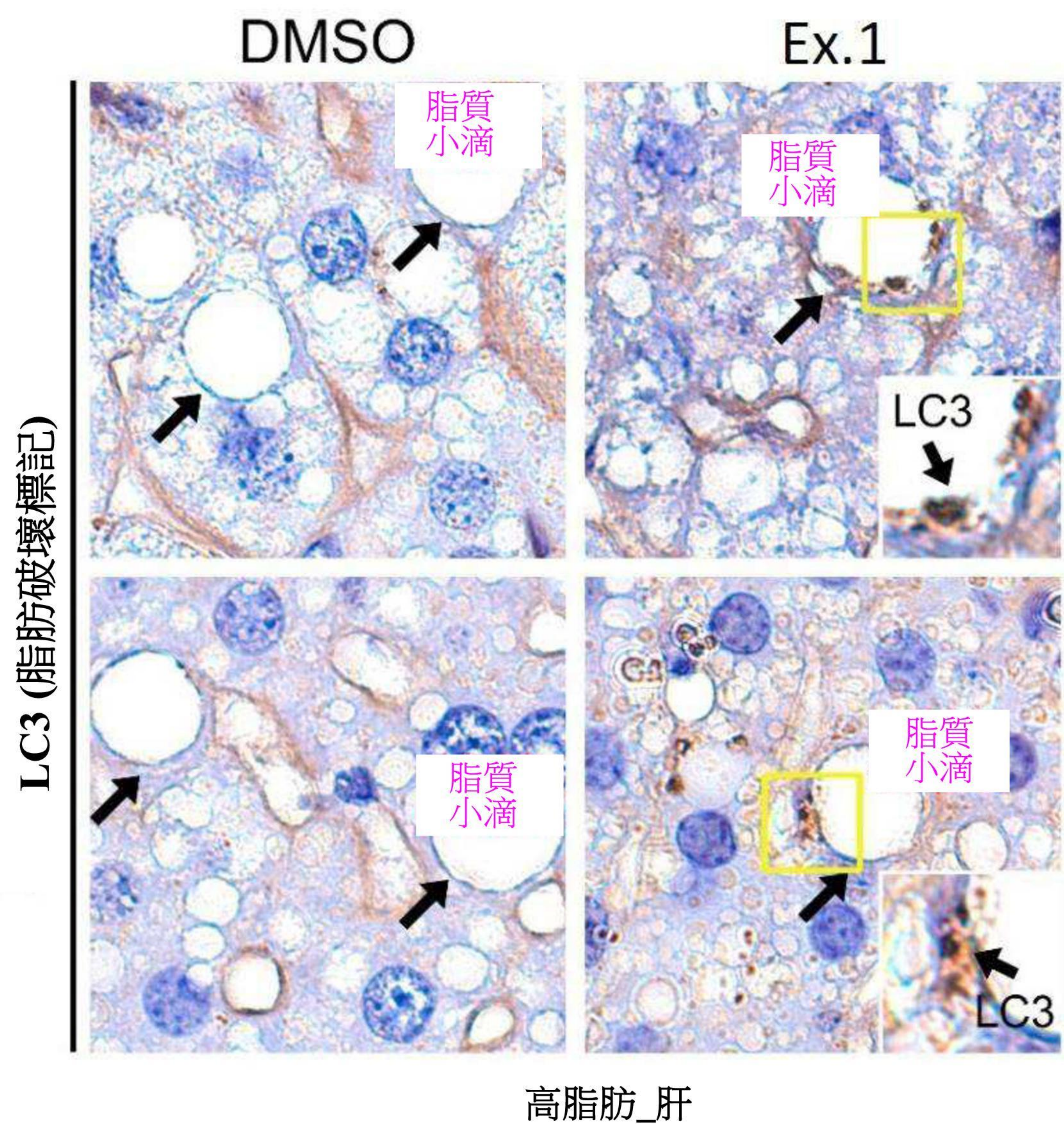


【圖13】

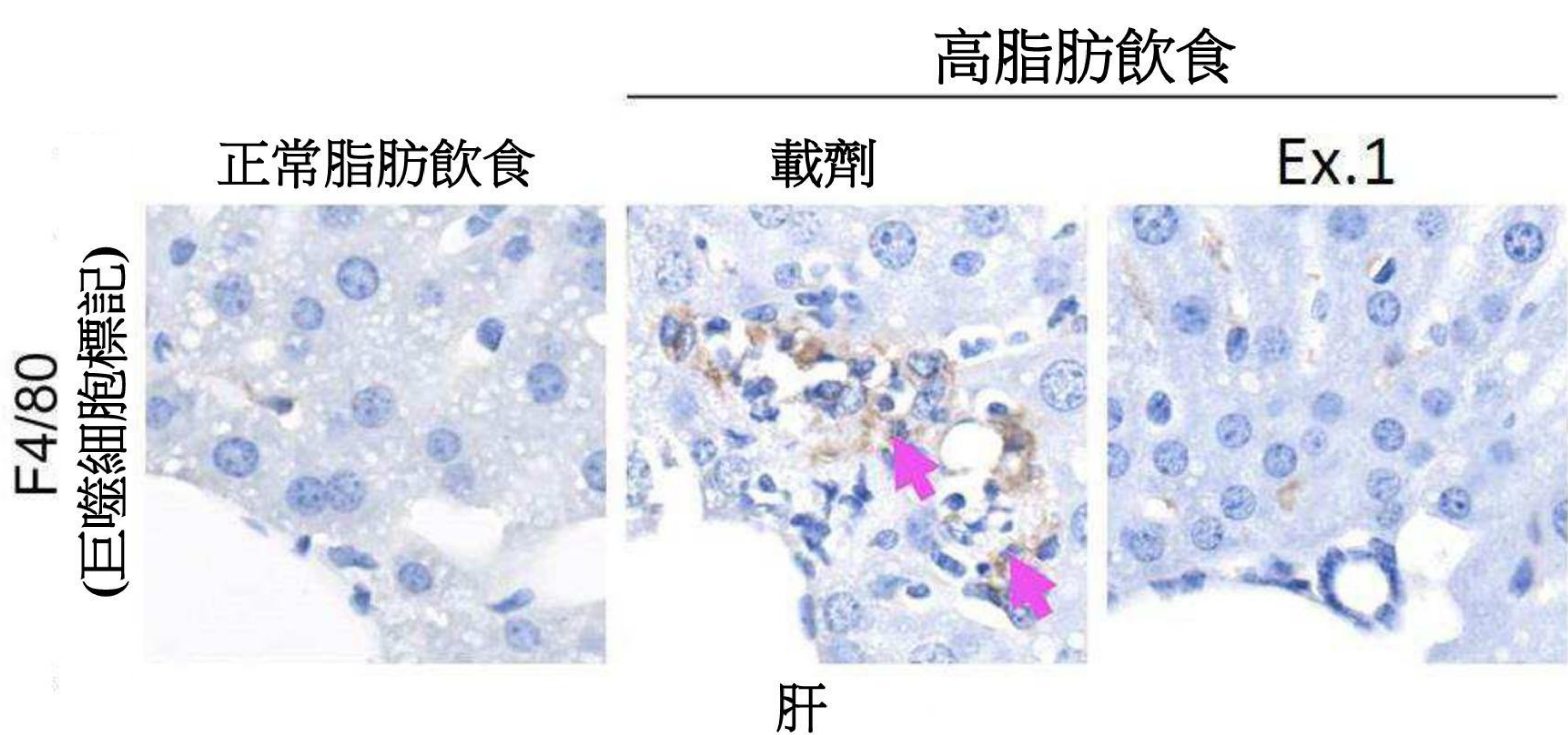
60%高脂肪飲食



【圖14】



【圖15】



【圖16】