

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97120173 (07D401/12 (2006.01))
 ※申請日期：97.7.5 ※IPC 分類：A61K31/496 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2、4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物及含有其之醫藥

2,4-BIS (TRIFLUOROETHOXY) PYRIDINE COMPOUND AND DRUG
 CONTAINING THE COMPOUND

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商興和股份有限公司

KOWA COMPANY LTD.

代表人：(中文/英文)

三輪 芳弘

MIWA, YOSHIHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號

6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625,
 JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 涉谷 公幸
SHIBUYA, KIMIYUKI
2. 扇谷 忠明
OHGIYA, TADAAKI
3. 松田 隆行
MATSUDA, TAKAYUKI
4. 三浦 徹
MIURA, TORU

國 籍：(中文/英文)

- 1.-4.均日本 JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2003 年 07 月 07 日；特願 2003-192853

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關2,4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物及其製造中間體，藉由口服，其對醯基輔酶A膽固醇醯基轉移酶具強烈抑制作用，有効於高脂血症、各種動脈硬化症等之預防及治療。

【先前技術】

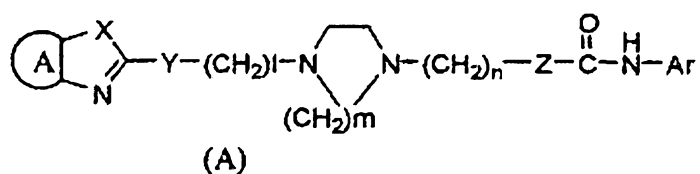
醯基輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)係催化自膽固醇至膽固醇酯之合成的酶，係對膽固醇代謝及於消化管之吸收具有重要作用者。作為迄今為止之抗高脂血症劑、抗動脈硬化劑之ACAT抑制劑，多數係作用於小腸、肝臟之ACAT酶，促進其對血中膽固醇之降低作用者，但該等之腸管出血、腸管損害、腹瀉及肝損害等副作用成為問題。

於近期之研究，藉由抑制於動脈硬化病灶形成起中心作用之巨噬細胞泡沫化，可期待動脈硬化病灶其本身縮小。即在粥樣動脈硬化之病灶中觀察到泡沫化之巨噬細胞(將膽固醇酯作為脂肪滴貯存在細胞內)，發現該巨噬細胞之泡沫化與病變惡化深刻相關。再者，從於動脈硬化病變部位，存在於血管壁之ACAT活性亢進，由膽固醇酯蓄積於血管壁之事發現，血管壁之ACAT活性與動脈硬化症之關係很深(非專利文獻1)。

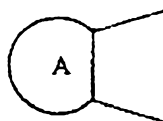
因此，藉由血管壁ACAT抑制劑來抑制膽固醇酯化，關係到游離膽固醇向血管壁細胞內之蓄積，因蓄積之游離膽固醇經高密度脂蛋白(HDL)自細胞內去除，運送至肝臟(藉由

HDL之逆轉送)代謝，可期待抑制動脈硬化病變部位之膽固醇酯之蓄積(非專利文獻2)。如此，認為抑制存在於血管壁之ACAT之ACAT抑制劑有直接抗動脈硬化作用。

先前本發明者等認為，選擇性抑制存在於血管壁之ACAT，可得到比抑制巨噬細胞泡沫化之藥劑副作用小的動脈硬化症預防・治療劑，進行專心檢討之結果，發現示於下列式一般式(A)之化合物，該等鹽或該等溶劑化物有效作為高脂血症及動脈硬化症之預防・治療劑，係選擇性抑制存在於血管之ACAT的化合物(專利文獻1)



(式中，Ar表示有取代基亦可之芳基，



表示有取代基亦可之苯、吡啶、環己烷、或萘之2價殘基，X表示NH、氧原子或硫原子，Y表示硫原子等，Z表示單鍵等，l表示自0至15之整數，m表示2或3之整數，n表示自1至3之整數)。

[非專利文獻1]

Exp. Mol. Pathol., 44, 329-339 (1986)

[非專利文獻2]

Biochim. Biophys. Acta. 2001 15, 1530 (1) : 111-122

[專利文獻1]

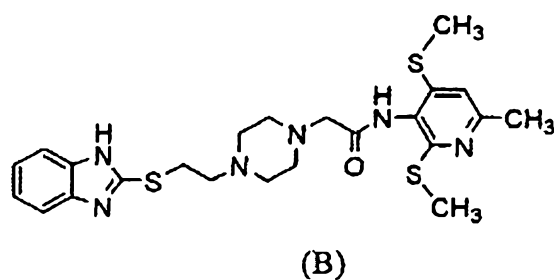
國際公開第98/54153號手冊

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

於專利文獻1記載之化合物中，示於下列式(B)之化合物及其鹽有高水溶性與強ACAT抑制作用，於各種動物模型亦已證實具特徵性藥效。但是，化合物(B)代表之專利文獻1記載之化合物，雖然於動物實驗之基於ACAT抑制作用之藥效優異，於使用人肝臟微粒體之活體外實驗，已明確其代謝快且未變化體殘存率低。因此，於人體中該等化合物之血中濃度令人擔憂。進而，近年來，從藥物相互作用之觀點來看，從代謝拮抗性相對高之化合物可成為安全性相對高之藥劑之思想來看，於人肝臟微粒體，期待代謝拮抗性相對高之化合物。

然而，化合物(B)有多數一般於生物體中易代謝之官能基，因考慮到該等官能基對藥理活性之表現亦重要，所以認為維持ACAT抑制作用，提高代謝穩定性之難度極高。

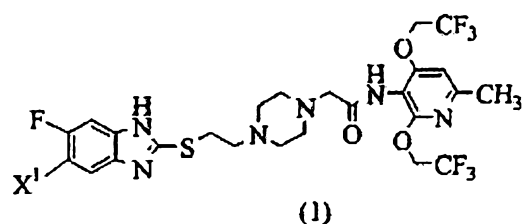


[解決課題之手段]

於是，本發明者為發現改善對人肝臟微粒體之代謝拮抗

性，經口吸收性好，能得到高血中濃度之化合物，進行多種檢討之結果，極其意外地明確，示於下列式(1)之2,4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物雖然與化合物(B)相比，其水溶性低，但具高血中濃度(Cmax)，及大血中濃度時間曲線下面積(AUC)值，具良好經口吸收性。再者，從該等具優異ACAT抑制活性，發現其有效作為高脂血症及動脈硬化症預防·治療劑，進而完成本發明。

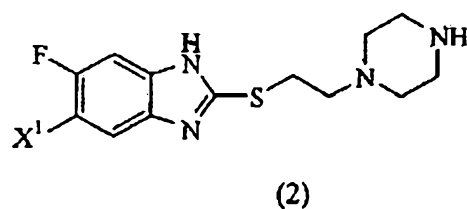
即，本發明係提供示於下列一般式(1)之



(式中，X¹表示氟原子或氫原子)

2,4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物或其鹽、及其製造法者。

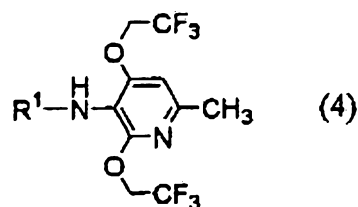
再者，本發明係提供示於下列一般式(2)之



(式中，X¹表示氟原子或氫原子)

哌嗪化合物或其鹽者。

再者，本發明係提供示於下列一般式(4)之



(式中， R^1 表示氫原子、氯乙醯基、溴乙醯基或碘乙醯基)

吡啶化合物或其鹽者。

再者，本發明係提供2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶者。

再者，本發明係提供N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺者。

再者，本發明係提供以示於上述一般式(1)之化合物或其鹽為有效成分之醫藥者。

再者，本發明係提供示於上述一般式(1)之化合物或其鹽之對於醫藥製造之使用者。

進而再者，本發明係提供動脈硬化症之處置方法者，其特徵在於以示於上述一般式(1)之化合物或其鹽之有效量用藥。

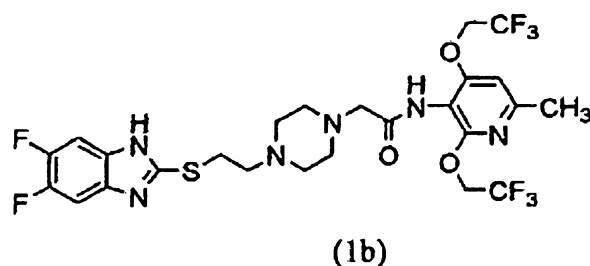
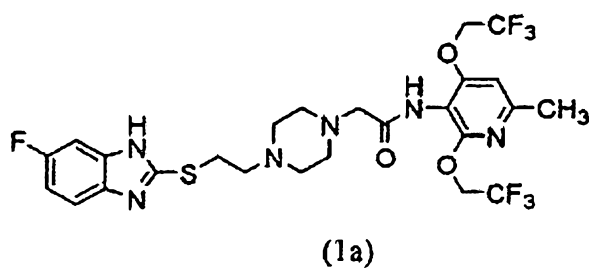
[發明效果]

本發明化合物(1)選擇性抑制存在於血管壁之ACAT，有優異的人肝臟微粒體代謝穩定性，具良好經口吸收性，作為對高脂血症及動脈硬化症等之預防·治療劑有用。

【實施方式】

本發明化合物(1)，其構造上之特徵在於苯並咪唑環上有1或2個氟原子，且吡啶環上有2個2,2,2-三氟乙氧基。如此特殊之化學構造，於專利文獻1中完全無記載。

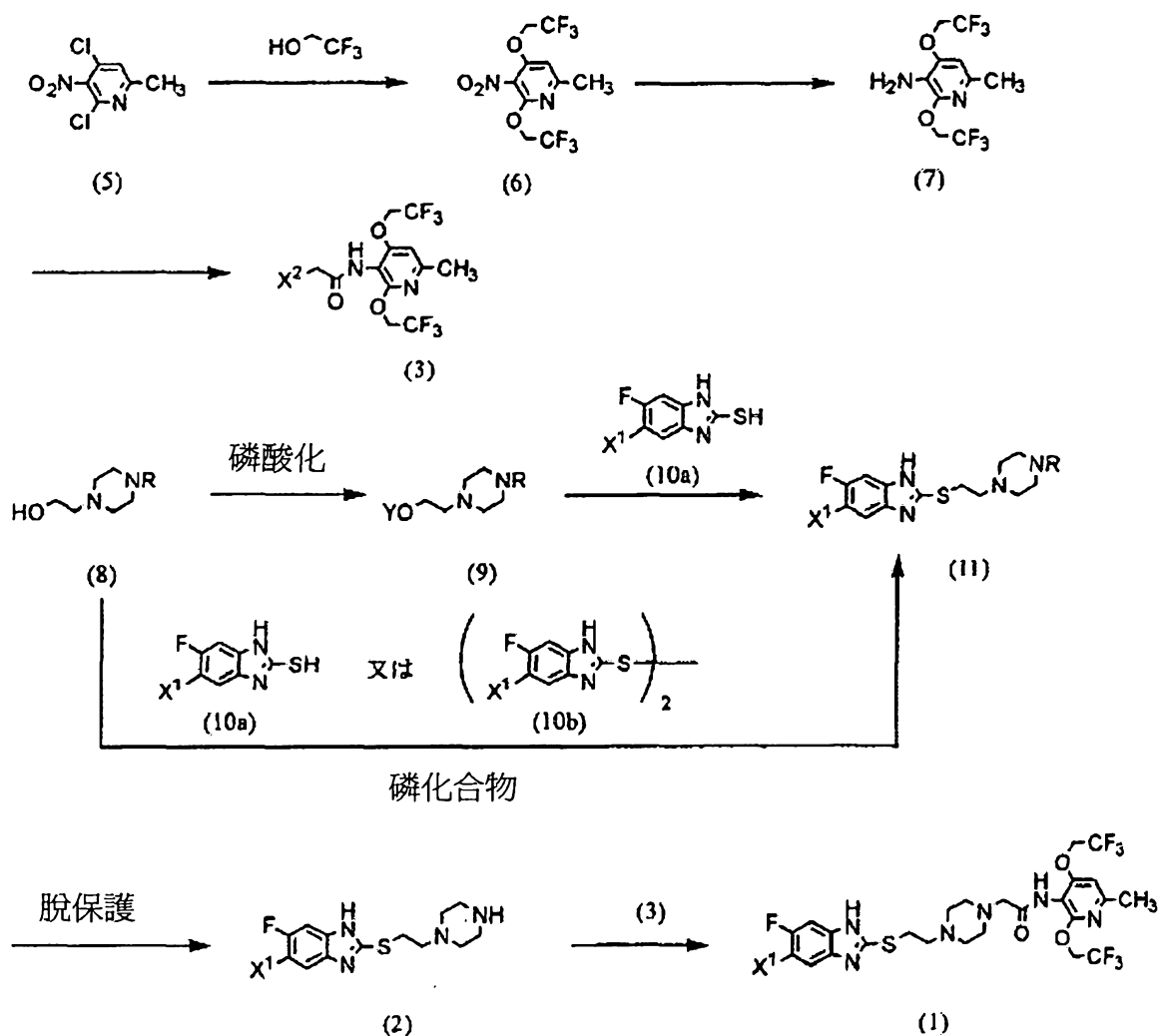
本發明中包含下述2個化合物及該等鹽。



作為本發明化合物(1)之鹽，例如可列舉為鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽，及甲基磺酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、檸檬酸鹽、酪酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、水楊酸鹽、泛酸鹽、單寧酸鹽、乙基雙磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-對甲苯磺酸鹽、谷氨酸鹽、天冬氨酸鹽、三氟醋酸鹽、雙羥萘酸鹽、葡萄糖酸鹽等有機酸鹽等。

再者，本發明化合物(1)或其鹽，為溶劑化物之形態亦可。作為溶劑化物，係將製造時、純化時等使用之溶劑，例如水、酒精等附加者，只要為不對ACAT抑制作用等帶來不良影響者，就非特別限定者。作為溶劑化物，水化物為佳。

本發明化合物(1)，例如可藉由以下製造方法得到。



(式中，R表示保護基，Y表示烷基或芳硫基， X^1 表示氫原子或氟原子， X^2 表示氯原子、溴原子或碘原子)

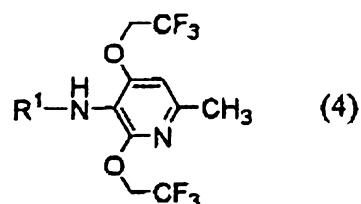
即，使2,2,2-三氟乙醇與2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(5)反應，得到化合物(6)，還原該硝基作為化合物(7)，隨後藉由使鹵化醋酸或該反應性衍生物與其反應，得到化合物(3)。

再者，將保護胺基之哌嗪乙醇類(8)磷酸化得到化合物(9)，使乙硫醇衍生物(10a)與該化合物(9)反應，作為化合物(11)。再者，亦可於磷化合物存在下，使化合物(8)與乙硫醇衍生物(10a)或(10b)反應，作為化合物(11)。藉由使該化合物(11)之保護基(R)脫離，得到化合物(2)。

藉由使化合物(3)與如此得到之化合物(2)反應，得到本發

明化合物(1)。

因此，上述化合物(2)、下述化合物(4)及上述化合物(6)，作為本發明化合物(1)之製造中間體為有用。



(式中， R^1 表示氫原子、氯乙醯基、溴乙醯基或碘乙醯基)

以下，對上述每道反應工序進行說明。

2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(5)與2,2,2-三氟乙醇之反應，係將2,2,2-三氟乙醇作為溶劑，或在其與二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃(THF)、二甲亞砜(DMSO)等混合溶劑中，於碳酸鉀、碳酸鈉等碳酸鹼金屬；氫氧化鉀、氫氧化鈉等氫氧化鹼金屬；或氫化鈉、氫化鉀、氫化鋰等氫化鹼金屬等鹼之存在下，藉由於室溫以上之回流溫度使其反應5小時-24小時進行，於回流溫度使其反應15-20小時為佳。

化合物(6)之還原，藉由1)二亞硫磺酸鈉、硫化鈉、硫化氫鈉、硫化氫等含硫還原劑，2)鋅、鐵、氯化亞錫等金屬還原劑之還原反應；或3)於氫氣氣氛環境下之接觸還原反應者為佳。藉由含硫還原劑之反應，例如將化合物(6)溶解於異丙醇、乙醇、THF等溶劑，於80℃加含硫還原劑水溶液，藉由使其反應10分鐘-2小時而進行。藉由金屬還原劑之反應，例如將化合物(6)溶解於乙醇、異丙醇等醇溶劑、醋酸及該等含水溶劑，於0-100℃藉由使其反應30分鐘-24小時而

進行。反應根據需要，亦可添加鹽酸、硫酸等酸。再者，接觸還原反應，係將化合物(6)溶解於二氧陸圓、醋酸、甲醇、乙醇、異丙醇等單一或混合溶劑，於雷尼鎳、鈀碳、氫氧化鈀、鈀黑等觸媒存在下，於氫氣氣氛環境下，藉由使其於0-50℃反應30分鐘-12小時而進行，於室溫使其反應30分鐘-3小時為佳。

作為與化合物(7)反應之鹵化醋酸，可列舉為氯化醋酸、溴化醋酸、碘化醋酸。作為鹵化醋酸之反應性衍生物，可列舉為鹵化醋酸鹵化物、鹵化醋酸無水物等。使化合物(7)與鹵化醋酸鹵化物反應為佳。化合物(7)與鹵化醋酸鹵化物之反應、係例如可於二氯甲烷、氯仿、醋酸乙酯、乙腈、甲苯等溶劑中，於N,N-二甲基苯胺、三乙胺、吡啶、4-二甲胺基吡啶、4-吡咯烷吡啶等鹼之存在下，藉由使其於0-50℃反應10分鐘-5小時而進行，於0℃使其反應10-60分鐘為佳。

自哌嗪乙醇類(8)至化合物(11)之合成，可使用用烷化或芳硫化反應之路徑A與用藉由磷化合物之反應之路徑b。

於路徑a，哌嗪乙醇類(8)之烷化或芳硫化反應，係於DMF、THF、醋酸乙酯、乙腈等溶劑中，於三乙胺、吡啶、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、4-二甲胺基吡啶等鹼之存在下，作為烷化或芳硫化劑使用甲烷磺醯氯、苯磺醯氯、p-對甲苯磺醯氯等磺醯氯體，藉由使其於0-50℃反應30分鐘-3小時而進行。

於此，作為哌嗪乙醇類(8)之胺基保護基(R)，可使用用於

肽合成之各種保護基。作為適宜保護基，可列舉為苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、tert-丁氧羰基等烷氧羰基、甲醯基等。

化合物(9)與化合物(10a)之反應，係於DMF、DMSO、乙腈等溶劑中，於碳酸鉀、碳酸鈉等鹼及18-冠-6醚等觸媒之存在下，藉由使其於室溫-100℃反應1-5小時而進行，於50-80℃使其反應1-2小時為佳。

於路徑b，使哌嗪乙醇類(8)與乙硫醇衍生物(10a)或(10b)在磷化合物存在下反應而進行。

作為磷化合物，可列舉為包含用於光延反應之磷化氫試劑、該磷化氫試劑及偶氮系試劑或馬來酸二甲酯、N,N,N',N'-四甲基延胡索酸胺等乙烯二羧酸試劑之磷試劑，及磷ylide等。

作為該路徑b之適宜態樣，可列舉為1)於磷化氫試劑及偶氮系試劑或馬來酸二甲酯、N,N,N',N'-四甲基延胡索酸胺等乙烯二羧酸試劑之存在下，使乙硫醇衍生物(10a)反應之方法(A法)；2)於磷ylide試劑之存在下，使乙硫醇衍生物(10a)反應之方法(B法)，3)於磷化氫試劑之存在下，使乙硫醇衍生物(10b)反應之方法(C法)。

< A法 >

A法，係藉由將化合物(8)、乙硫醇衍生物(10a)及磷化氫試劑溶解於反應溶劑，向其添加偶氮系試劑或乙烯二羧酸試劑，於氫氣或氮氣氣氛環境下，可藉由使其於0-100℃反應2-24小時而進行，室溫-80℃為佳。

作為用於本反應之磷化氫試劑，例如可列舉為三甲基磷化氫、三乙基磷化氫、三丙基磷化氫、三異丙基磷化氫、三丁基磷化氫、三異丁基磷化氫、三環己基磷化氫等三烷基磷化氫及三苯基磷化氫、二苯基磷化氫聚苯乙烯等三芳基磷化氫，其中三甲基磷化氫、三丁基磷化氫、三苯基磷化氫為佳。

作為偶氮系試劑，例如可列舉為二甲基偶氮二羧酸(DEAD)、1,1-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)(TMAD)、1,1'-(偶氮二羧基)二吡啶(ADDP)、1,1'-偶氮雙(N,N-二異丙基甲醯胺)(TIPA)、1,6-二甲基-1,5,7-六氫-1,4,6,7-四氮雜-2,5-二酮(DHTD)等，特別是二甲基偶氮二羧酸為佳。

作為反應溶劑，可使用DMF、THF、二氧陸圓、乙腈、硝基甲烷、丙酮、醋酸乙酯、苯、氯苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷等，其中DMF、THF、二氧陸圓、乙腈為佳，DMF、THF特別佳。

< B法 >

B法，係藉由將化合物(8)、乙硫醇衍生物(10a)及磷內鎢鹽試劑溶解於反應溶劑，於氫氣或氮氣氣氛環境下，可藉由使其於室溫-120℃反應2-12小時而進行，80-100℃為佳。

作為用於本反應之磷內鎢鹽試劑，例如可列舉為脂醯基甲基三烷基磷、脂醯基甲基三芳基磷、烷氧羰基甲基三烷基磷、烷氧羰基甲基三芳基磷、氰甲基三烷基磷、氰甲基三芳基磷等。於此，作為三烷基，可列舉為三甲基、三乙基、三丙基、三異丙基、三丁基、三異丁基、三環己基等。

作為三芳基，可列舉為三苯基、三苯基聚苯乙烯等。

再者，本反應，係向反應溶劑中加化合物(8)、乙硫醇衍生物(10a)、鹼及鹵化磷試劑，於反應系中使用生成鹵化磷試劑之方法亦可。

作為該情形使用之鹵化磷試劑，例如可列舉為(氰甲基)三烷基鹵化磷、(氰甲基)三芳基鹵化磷、(烷羧甲基)三烷基鹵化磷、(烷羧甲基)三芳基鹵化磷、(烷氧羧甲基)三烷基鹵化磷、(烷氧羧甲基)三芳基鹵化磷等。

再者，上述鹵化磷試劑中，(氰甲基)三烷基鹵化磷、(氰甲基)三芳基鹵化磷、可藉由使對應之鹵化乙腈與對應之三烷基磷化氫或三芳基磷化氫反應而調製(Tetrahedron, 57卷, 5451-5454頁, 2001年)，至於其它，可藉由同樣使對應之脂醯基鹵化甲烷、烷氧羧基鹵化甲烷與對應之三烷基磷化氫或三芳基磷化氫反應而調製。

作為於此使用之三烷基磷化氫及三芳基磷化氫，可列舉為與A法顯示者相同者，其中三甲基磷化氫、三丁基磷化氫、三苯基磷化氫為佳，三甲基磷化氫特別佳。

作為上述脂醯基鹵化甲烷之脂醯基，可列舉為甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基等，該等中，乙醯基、丙醯基為佳。作為烷氧羧基鹵化甲烷之烷氧基，可列舉為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等，該等中，甲氧基、乙氧基、丁氧基為佳。

再者作為鹵素原子，氯、溴、碘為佳。

作為鹼，可列舉為三甲基胺、N,N-二異丙基甲基胺、1,4-

二氮雜環[2,2,2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜環[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,5-二氮雜環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)等有機鹼，及碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鋰、鋰二異丙基胺、鉀六甲基乙矽氮烷等無機鹼。其中，N,N-二異丙基甲基胺、碳酸鉀、鋰二異丙基胺、鉀六甲基乙矽氮烷為佳，N,N-二異丙基甲基胺、碳酸鉀特別佳。

作為反應溶劑，二氧陸圓、THF、甲苯、苯、DMF、DMSO、乙腈、丙腈等為佳，丙腈特別佳。

< C法 >

C法，係藉由將化合物(8)、乙硫醇衍生物(10b)及磷化氫試劑溶解於與A法相同之反應溶劑，於氫氣或氮氣氣氛環境下，可藉由使其於室溫-100℃反應2-48小時而進行，60-100℃為佳。

作為用於本反應之磷化氫試劑，係與顯示於A法者相同之三烷基磷化氫及三芳基磷化氫，具體地，可列舉為三甲基磷化氫、三乙基磷化氫、三丙基磷化氫、三異丙基磷化氫、三丁基磷化氫、三異丁基磷化氫、三環己基磷化氫、三苯基磷化氫、二苯基磷化氫聚苯乙烯等，其中三甲基磷化氫、三丁基磷化氫、三苯基磷化氫為佳，三甲基磷化氫、三苯基磷化氫特別佳。

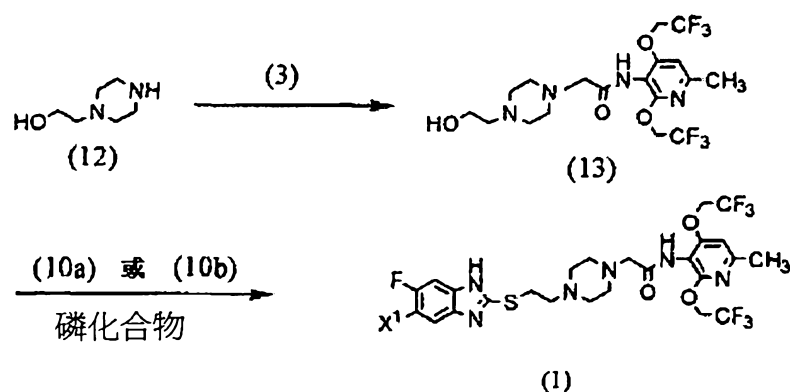
再者，乙硫醇衍生物(10a)可藉由上述專利文獻1記載之方法或相當於其之方法製造。乙硫醇衍生物(10b)可自乙硫醇衍生物(10a)容易製造。

化合物(11)之脫保護反應，可藉由對應於保護基之方

法，例如水解、還原反應等進行。

如此得到之化合物(2)與化合物(3)之反應，可藉由於碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉等鹼之存在下，於DMF、THF、乙腈單一或該等之含水溶劑中，使其於室溫-50℃反應5-30小時而進行，於室溫使其反應10-20小時為佳。

再者，本發明化合物(1)，亦可藉由示於下述反應式之方法，即使鹵化乙醯胺化合物(3)與1-(2-羥乙基)哌嗪(12)反應，得到化合物(13)，於磷化合物之存在下，使乙硫醇衍生物(10a)或(10b)反應而得到。



(式中，X¹與上述相同)

化合物(12)與化合物(3)之反應，可按照自化合物(2)合成化合物(1)之方法進行。

化合物(13)與乙硫醇衍生物(10a)或(10b)之反應，可按照化合物(8)與乙硫醇衍生物(10a)或(10b)之反應進行。

因此，上述化合物(13)，作為本發明化合物(1)之製造中間體為有用。

得到之本發明化合物(1)之單離純化手段，可適宜組合清洗、萃取、再結晶、各種色譜等進行。再者，向上述酸附

加鹽之變換亦可藉由常法進行。

於體外檢討對人肝臟微粒體之代謝時，如圖1所示，30分鐘後未變化體之殘存率，化合物(B)鹽酸鹽為16%，而化合物(1a)為27%，於化合物(1b)，則顯示62%之高值。由此，可理解本發明化合物(1)對人肝臟微粒體之代謝拮抗性被大幅改善。

再者，於檢討對水之溶解度時，如表3所示，本發明化合物(1)，與化合物(B)鹽酸鹽相比溶解度顯著下降。由此，於口服之本發明化合物(1)之低吸收性令人擔憂。

然而，於使用雌雄大鼠進行口服實驗時，相對於化合物(B)鹽酸鹽，本發明化合物(1)極其意外地，於血中濃度(Cmax)顯示2-3倍；於血中濃度時間曲線下總面積(AUC)顯示2-4倍之高值。由此可確認本發明化合物(1)與化合物(B)鹽酸鹽相比，具高經口吸收性。

進而，於體外之ACAT抑制活性，如表1所示，本發明化合物(1)與化合物(B)鹽酸鹽具同等之強抑制活性。

自以上結果，因本發明化合物(1)，具與化合物(B)同等之強ACAT抑制活性，與化合物(B)相比，具高人肝臟微粒體拮抗性，進而具高經口吸收性，故本發明化合物(1)作為高脂血症及動脈硬化症之預防・治療劑為有用。

本發明化合物(1)，藉由其優異ACAT抑制作用，作為高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、缺血性心髒病、缺血性腸疾病、冠狀動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、急性腸間膜血

管閉鎖症、慢性腸絞痛、缺血性大腸炎、大動脈瘤、閉鎖性動脈硬化症(ASO)等之預防・治療劑為有用。

於將本發明化合物(1)作為醫藥使用之情形，可將本發明化合物(1)或其鹽單獨或使用藥學上容許之賦形劑、結合劑、稀釋劑等載體，製成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、粉末劑、注射劑、坐劑等劑型。該等製劑可用眾所週知之方法製造。例如於口服製劑之情形，可藉由將本發明化合物(1)與澱粉、甘露醇、乳糖等賦形劑；羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素等結合劑；結晶纖維素、羧甲基纖維素鈣等崩解劑；滑石、硬脂酸鎂等潤滑劑；輕質無水矽酸等流動性向上劑等適宜組合配藥而製造。

本發明之醫藥，雖藉由口服或非口服用藥，但藉由口服用藥為佳。

本發明之醫藥之用量，根據患者之體重、年齡、性別、症狀等不同，作為本發明化合物(1)，通常於成人之情形，1日1-500 mg，將5-200 mg分1-3回用藥為佳。

【實施例】

以下，舉實施例，進而具體說明本發明，但本發明之技術範圍並非限定於該等實施例者。

製造例1

5,6-二氟-2-硫醇基苯並咪唑之製造：

將4,5-二氟-2-硝基苯胺(5.75 g, 33.03 mmol)溶解於醋酸(100 mL)及濃鹽酸(2.3 mL)，於冰浴中邊激烈攪拌邊加10分鐘添加鋅末(6.91 g, 105.6 mmol)。於相同溫度攪拌20分鐘

後，於室溫攪拌130分鐘。進而，於相同溫度花5分鐘添加鋅末(1.20 g, 18.35 mmol)，於相同溫度攪拌30分鐘。減壓濃縮反應液，將得到之殘渣用飽和小蘇打水中和，氟鎂石(Sellaite)過濾。將濾液用氯仿萃取，用飽和食鹽水清洗有機層。用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，得到褐色油狀物(4.73 g)。

將該褐色油狀物溶解於乙醇(200 mL)，添加O-乙基黃原酸鉀(15.75 g, 98.25 mmol)，加熱回流14小時。減壓濃縮反應液，將得到之殘渣用醋酸乙酯-1mol/L鹽酸萃取，用飽和食鹽水清洗有機層。用無水硫酸鈉乾燥後，將減壓濃縮得到之殘渣藉由氯仿-己烷進行結晶化，作為淡褐色粉末得到5,6-二氟-2-硫醇基苯並咪唑(5.58 g, 總計收率91%)。

製造例2

1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪之製造：

向1-tert-丁氧羰基-4-(2-羥乙基)哌嗪(7.40 g, 32.13 mmol)之THF(100 mL)溶液中，於冰冷環境攪拌下，依次添加三甲基胺(4.36 g, 43.09 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(200 mg, 1.64 mmol)及甲烷磺醯氯(7.40 g, 38.76 mmol)。返回室溫後攪拌50分鐘。過濾反應液，將減壓濃縮濾液得到之殘渣溶解於DMF(200 mL)，於室溫依次添加5,6-二氟-2-硫醇基苯並咪唑(5.00 g, 26.86 mmol)、碳酸鉀(8.64 g, 62.51 mmol)及18-冠-6醚(500 mg, 1.92 mmol)，於80℃攪拌90分鐘。將減壓濃縮反應液得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(矽凝膠200 g, 己

烷：丙酮=8：1-1：1)純化。藉由丙酮-醚-己烷結晶化，作為無色結晶得到1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪(7.26 g，收率68%)。

mp 192.3-193.0°C

IR (KBr) : 3061, 2976, 2836, 1672, 1475, 1427(cm^{-1}).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.51-2.68 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.28 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 6.85-7.62 (2H, m)。

實施例 1

1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪·3三氟醋酸鹽之製造：

將1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪(7.26 g，18.22 mmol)於冰冷環境下，於攪拌下，花15分鐘添加至三氟醋酸(50 mL)，溶解。於冰冷環境下攪拌10分鐘後，向反應液中添加醚(100 mL)及己烷(100 mL)，過濾得到生成之結晶。將得到之結晶藉由乙醇-醚再結晶，作為淡黃色粉末得到1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪·3三氟醋酸鹽(9.58 g，收率82%)。

mp 141.2-142.9°C

IR (KBr) : 3417, 3026, 2749, 2483, 1671, 1484 (cm^{-1})。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.78-3.26 (10H, m), 3.49 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.51 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 8.76 (2H, m)。

製造例 3

1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲鹽哌嗪之製造：

將 1-甲醯基-4-(2-羥甲基)哌嗪(1.11 g, 7.0 mmol)、5,6-二氟-2-硫醇基苯並咪唑(1.30 g, 7.0 mmol)、二異丙基乙基胺(3.62 g, 28.0 mmol)溶解於異丙腈(50 mL)，添加氰甲基三甲基碘化磷(6.80 g, 28.0 mmol)，於氫氣氣氛環境下於 92°C 攪拌 1 小時。放冷後，注入水(100 mL)中，用氯仿(100 mL×3)萃取。用飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。藉由將得到之粗生成物用丙酮-醚進行結晶化，作為黃色結晶性粉末得到 1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲醯哌嗪 1.78 g，(收率 78%)。

mp 197.0-198.0°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 2825, 1648, 1476, 1431, 1363.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 2.44 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 2.69 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.23-3.38 (4H, m), 3.41 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.38-7.58 (2H, m), 7.97 (1H, s), 12.8 (1H, s)。

MS (m/z) : 326 (M^+), 140 (100)。

實施例 2

1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪之製造：

將 1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲醯哌嗪(1.70 g, 5.2 mmol)溶解於甲醇(20 mL)，添加 12N 鹽酸(2 mL)，於室溫攪拌 18 小時。減壓濃縮反應液，添加飽和氫-甲醇溶液，於室溫攪拌 5 分鐘。將減壓濃縮溶劑得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(氯仿：飽和氫-甲醇=100：3)純化，作為褐色油狀物得到 1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌

嗪 1.40 g(收率 90%)。

IR (KBr) cm^{-1} : 2925, 2853, 1664, 1602, 1478, 1435, 1364.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.61-2.82 (4H, m), 3.00 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.16-7.42 (2H, m)。

MS (m/z) : 298 (M^+), 70 (100)。

製造例 4

2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶之製造：

將 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶(30 g, 144.9 mmol)溶解於 2,2,2-三氟乙醇(250 mL)，添加碳酸鉀(50 g, 361.8 mmol)，加熱回流 21 小時。用水稀釋反應液，用氯仿萃取。用飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，作為淡黃色固體得到 2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶(45.40 g, 收率 94%)。

mp 72.8-73.2°C

IR (KBr) : 3432, 3111, 2975, 1610, 1585, 1535 (cm^{-1})。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 4.49 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.85 (2H, q, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.53 (1H, s)。

作為元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$

計算值：C, 35.94；H, 2.41；N, 8.38，

實測值：C, 35.94；H, 2.45；N, 8.49。

實施例 3

3-胺基-2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶之製造：

於攪拌下，於 80°C，向 2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基

-3-硝基吡啶(45.00 g, 134.7 mmol)之異丙醇(300 mL)溶液中，添加二亞硫磺酸鈉(78.00 g, 448.0 mmol)之水(300 mL)溶液，反應開始15分鐘後，添加二亞硫磺酸鈉(16.50 g, 94.8 mmol)之水(51 mL)溶液，進而於反應開始25分鐘後，添加二亞硫磺酸鈉(11.10 g, 63.8 mmol)之水(51 mL)溶液，繼續進行10分鐘攪拌。反應結束後，向反應液中添加4 mol/L硫酸水溶液(201 mL)，於90℃攪拌30分鐘。放冷後，於冰冷環境下，添加28%氨水(360 mL)，攪拌30分鐘。用水稀釋反應液，用氯仿萃取。用飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之結晶用己烷再結晶，作為淡黃色針狀晶體得到3-胺基-2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶(32.91 g, 收率80%)。

mp 53.5-53.8℃

IR (KBr) : 3453, 3314, 2968, 1603, 1505, 1456 (cm⁻¹)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 3.66 (2H, br. s), 4.39 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.79 (2H, q, J=8.6 Hz), 6.35 (1H, s)。

作為元素分析 C₁₀H₁₀F₆N₂O₂ · 0.55H₂O

計算值：C, 38.24；H, 3.56；N, 8.92，

實測值：C, 37.96；H, 3.19；N, 8.94。

實施例4

2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺之製造：

向3-胺基-2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶(42.29

g, 139.0 mmol)之二氯甲烷(600 mL)溶液中加入N,N-二甲基苯胺(20.46 g, 168.8 mmol), 於冰冷環境下, 於攪拌下, 添加溴乙醯溴(28.73 g, 142.3 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液, 攪拌10分鐘。用水稀釋反應液, 用氯仿萃取。用飽和食鹽水清洗有機層, 用無水硫酸鈉乾燥後, 減壓濃縮。將得到之結晶用氯仿-己烷進行再結晶, 作為無色針狀晶體得到2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(50.25 g, 收率85%)。

mp 152.8-154.0°C

IR (KBr): 3250, 3053, 1677, 1597, 1541, 1456 (cm⁻¹)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.42 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.78 (2H, q, J=8.5 Hz), 6.47 (1H, s), 7.49 (1H, br s)。

作為元素分析C₁₂H₁₁BrF₆N₂O₃

計算值: C, 33.90; H, 2.61; N, 6.59,

實測值: C, 34.13; H, 2.66; N, 6.65。

實施例5

2-[4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(化合物1b)之製造:

向1-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪·3三氟醋酸鹽(4.00 g, 6.25 mmol)及碳酸鉀(31.26 mmol)之乙腈(100 mL)及水(30 mL)之混合溶液中, 於冰冷環境下, 於攪拌下, 花15分鐘添加2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶

-3-基]乙醯胺(2.20 g, 5.22 mmol)。回複室溫攪拌15小時後，用水稀釋反應液，用氯仿萃取。用飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(矽凝膠150 g, 己烷：丙酮=4：1-2：1-1：1)純化。將得到之結晶藉由氯仿-己烷再結晶，作為無色結晶得到2-[4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(3.04 g, 收率91%)。

mp 191-192°C

IR (KBr) : 3275, 1686, 1604, 1591, 1509 (cm⁻¹)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.38 (3H, s), 2.42-2.62 (8H, m), 2.67 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.30 (2H, s), 3.40 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 4.90 (2H, q, J=8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 7.47 (2H, m), 8.77 (1H, s), 12.82 (1H, br. s)。

作為元素分析C₂₅H₂₆F₈N₆O₃

計算值：C, 46.73；H, 4.08；N, 13.08，

實測值：C, 46.55；H, 4.12；N, 12.94。

製造例5

5-氟-2-硫醇基苯並咪唑之製造：

將4-氟-2-硝基苯胺(8.00 g, 51.22 mmol)溶解於甲醇(100 mL)，添加10%鈀-碳粉末(0.80 g)，於氫氣氣氛環境下，於室溫攪拌4小時。過濾反應液，將減壓濃縮濾液得到之殘渣用柱色譜(矽凝膠150 g, 己烷：醋酸乙酯=1：4)純化，得到褐色油狀物(5.67 g, 收率88%)。

將該褐色油狀物(5.64 g, 44.72 mmol)溶解於乙醇(150 mL)，添加O-乙基黃原酸鉀(8.60 g, 53.65 mmol)，加熱回流3小時。繼續添加O-乙基黃原酸鉀(1.43 g, 8.92 mmol)，加熱回流2小時。將減壓濃縮反應液得到之殘渣用柱色譜(矽凝膠150 g, 己烷：醋酸乙酯=2：1)純化，作為褐色粉末得到5-氟-2-硫醇基苯並咪唑(5.93 g, 收率79%)。

製造例6

1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪之製造：

將1-tert-丁氧羰基-4-(2-羥乙基)哌嗪(6.00 g, 26.05 mmol)溶解於THF(36 mL)，添加三乙基胺(3.43 g, 33.90 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(159 mg, 1.30 mmol)後，於冰冷環境下，滴下甲烷磺醯氯(3.58 g, 31.25 mmol)之THF(9 mL)溶液。攪拌1小時後，過濾反應液，將減壓濃縮濾液得到之殘渣溶解於DMF(90 mL)。於室溫邊攪拌邊依次添加5-氟-2-硫醇基苯並咪唑(4.82 g, 28.66 mmol)、碳酸鉀(5.40 g, 39.07 mmol)及18-冠-6醚(688 mg, 2.60 mmol)，於80℃攪拌2小時。向減壓濃縮反應液得到之殘渣添加水，用醋酸乙酯萃取，用水、飽和食鹽水清洗有機層。用無水硫酸鈉乾燥後，將減壓濃縮得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(矽凝膠150 g, 己烷：醋酸乙酯=2：1-1：1-1：2)純化，得到1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪(7.28 g, 收率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.63 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.29 (2H, t, $J=5.9$ Hz),

3.58 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.93 (1H, td, $J=9.2, 2.5$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=9.2, 2.5$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=9.2, 4.9$ Hz)。

實施例 6

1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪·3三氟醋酸鹽之製造：

將 1-tert-丁氧羰基-4-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪 (6.50 g, 17.08 mmol) 於冰冷環境下，於攪拌下花 30 分鐘添加至三氟醋酸 (17 mL)，溶解。回復室溫後攪拌 30 分鐘後，添加醚及己烷，過濾得到生成之固形物。將其用醚清洗，作為褐色粉末得到 1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪·3三氟醋酸鹽 (10.50 g，收率 99%)。

Mp 127.7-129.3°C

IR (KBr) : 3143, 3032, 2731, 1789, 1747, 1660 (cm^{-1})

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.29-3.47 (8H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.62 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 4.4$ Hz), 9.36 (2H, br), 13.76 (3H, br)。

製造例 7

1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲醯哌嗪之製造：

將 1-甲醯基-4-(2-羥乙基)哌嗪 (1.20 g, 7.6 mmol)、5-氟-2-硫醇基苯並咪唑 (1.28 g, 7.6 mmol)、二異丙基甲基胺 (3.93 g, 30.4 mmol) 溶解於丙腈 (50 mL)，添加氰甲基三甲基碘化磷 (7.39 g, 30.4 mmol)，於氫氣氣氛環境下於 92°C 攪拌 1 小時。放冷後，注入水 (100 mL) 中，用氯仿 (100 mL×3) 萃取。

用飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之粗生成物用丙酮-醚進行結晶化，作為褐色結晶性粉末得到1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲醯哌嗪1.87 g(收率80%)。

Mp 173.0-175.0°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3051, 2953, 2825, 1648, 1503, 1446.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 2.44 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 2.70 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.22-3.38 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.87-6.98 (1H, m), 7.23 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 12.6 (1H s)。

MS (m/z) : 308 (M^+), 140 (100)。

實施例 7

1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪之製造：

將1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]-4-甲醯哌嗪(1.80 g, 5.8 mmol)溶解於甲醇(20 mL)，添加12N鹽酸(2 mL)，於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，添加飽和氨-甲醇溶液，於室溫攪拌5分鐘。將減壓下蒸餾溶劑得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(氯仿：飽和氨-甲醇=100：3)純化，作為褐色油狀物得到1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪1.33 g(收率81%)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3059, 2947, 2815, 1626, 1602, 1482, 1444, 1408.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.30-2.45 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.67 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.39 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

6.90-6.98 (1H, m), 7.23 (1H, dd, $J=9.5, 2.5$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.8, 4.9$ Hz)。

MS (m/z) : 280 (M^+), 70 (100)。

實施例 8

2-[4-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(化合物 1a)之製造：

向 1-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪•3 三氟醋酸鹽 (6.92 g, 11.12 mmol) 及 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺 (4.50 g, 10.59 mmol) 之乙腈 (90 mL) 懸濁液中，緩慢添加碳酸鉀 (5.85 g, 42.33 mmol)。於室溫攪拌 5 小時後，向反應液中添加水 (100 mL)，用醋酸乙酯萃取，用飽和食鹽水清洗有機層。用無水硫酸鈉乾燥後，將減壓濃縮得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(氯仿：甲醇=50：1)純化。將得到之結晶藉由丙酮-醚再結晶，作為淡褐色棱晶得到 2-[4-[2-(5-氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺 (4.72 g, 收率 71%)。

mp 182.0-182.7°C

IR (KBr) : 3282, 2824, 1509, 1413, 1272, 1166 (cm^{-1})。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.66-2.91 (8H, m), 2.97 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.25 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.29 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J=8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J=8.5$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.93 (1H, td, $J=9.0, 2.3$ Hz), 7.10-7.56 (2H, m), 8.28

(1H, s), 13.14 (1H, br. s)。

作為元素分析 $C_{25}H_{27}F_7N_6O_3S$

計算值：C, 48.08；H, 4.36；N, 13.46，

實測值：C, 47.98；H, 4.38；N, 13.31。

實施例 9

N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-乙醯胺之製造：

向 1-(2-羥乙基)哌嗪(1.95 g, 15.0 mmol)及 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶-3-基]乙醯胺(5.00 g, 12.5 mmol)之乙腈(30 mL)溶液中，添加碳酸鉀(2.25 g, 16.3 mmol)，於室溫攪拌5小時。用水稀釋反應液，用醋酸乙酯萃取。用水、飽和食鹽水依次清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(擴展劑：氬飽和甲醇/氯仿=1/20)純化，作為無色結晶得到N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-乙醯胺 5.40 g，(收率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.48-2.82 (8H, m), 2.57 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.17 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J=8.5$ Hz), 6.47 (1H, s), 8.38 (1H, br. s)。

實施例 10

2-[4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(化合物 1b)之製造：

於氫氣氣氛環境下，向N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]-2-[4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-乙醯胺(4.0 g, 8.43 mmol)、5,6-二氟-2-硫醇基苯並咪唑(5.8 g, 31.2 mmol)及三苯基磷化氫(7.8 g, 29.7 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(170 mL)溶液中，於冰冷環境下，滴下偶氮二羧酸二甲酯(40% w/v 甲苯溶液，11.0 mL, 25.3 mmol)，於相同溫度下攪拌1.5小時。向反應液中添加醋酸乙酯及1 mol/L鹽酸，分離水層，進而用1 mol/L鹽酸萃取有機層。混合水層，以1 mol/L氫氧化鈉水溶液使其成鹼性，用醋酸乙酯萃取。用水及飽和食鹽水依次清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾。將得到之殘渣用矽凝膠柱色譜(擴展劑；氯仿：氫飽和甲醇=100：3)純化，作為無色結晶得到2-[4-[2-(5,6-二氟苯並咪唑-2-硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]乙醯胺(4.9 g, 收率90.1%)。

試驗例1 於J774A細胞之ACAT抑制活性試驗

將J774A細胞(2×10^5 細胞/孔)接種於24孔板，於500 μ L之DMEM(10%FBS)中培養24小時。更換培养基後，添加25-羥基膽固醇(10 μ g/mL)及ACAT抑制劑(終濃度0, 10^{-9} - 10^{-5} mol/L)，培養18小時。用0.9%氯化鈉清洗後，用己烷-異丙醇(3:2)250 μ L萃取脂質。再次用己烷-異丙醇(3:2)250 μ L萃取脂質，蒸餾萃取溶劑後，藉由螢光酶法定量膽固醇酯(CE)。再者，對脂質萃取後之細胞實施蛋白定量(micro BCA法)，求出平均每1 mg蛋白質之CE量。自對於對照之被檢物質CE之生成

比算出 IC_{50} (50%抑制CE生成之藥劑濃度)。於N=4實施。

其結果如表1所示，證實化合物(1a)及(1b)有強ACAT抑制活性。

表 1

	ACAT抑制活性：J774A細胞： IC_{50} (nM)
化合物(1a)	87
化合物(1b)	75
化合物(B)·HCl	59

試驗例2人肝臟微粒體代謝穩定性試驗

根據下述表2，向0.1 mol/L磷酸緩衝液(pH 7.4)添加NRS(NADPH生成系)試劑、16%人血清白蛋白，然後加入供試化合物(100 μ M)之乙腈(0.01 mL)溶液。於37℃溫浴中孵育5分鐘後，添加人肝臟微粒體(POOLED HUMAN LIVER MICROSOMES，Lot. No. 20 GENTEST社)，於37℃溫浴中進行30分鐘反應。反應開始0及30分鐘後，分取0.25 mL，進行萃取操作*，使用HPLC測定檢測物質。30分鐘後檢測物質之殘存率(30分鐘後之峰面積/0分鐘之峰面積)以 $\times 100$ 算出。

其結果如圖1所示，證實化合物(1a)及化合物(1b)與化合物(B)鹽酸鹽相比，對人肝臟微粒體代謝之穩定性大幅提高。

表 2

人肝臟微粒體(1 mL)之反應混合物之組成

人肝臟微粒體(混合)： 0.05 mL中含1mg蛋白	0.05 mL
NRS(NADPH形成系)溶液： 0.25 mL中含	0.25 mL

2 mg β -菸鹼醯胺腺嘌呤雙核甘酸，氧化型 2 mg D-葡萄糖 6-磷酸鈉 及 0.8 單位葡萄糖 6-磷酸鈉脫氫酶	
16%人血清白蛋白	0.25 mL
0.1 mol/L磷酸緩衝液(pH 7.4)	0.44 mL
被檢物之乙腈溶液(100 μ M)	0.01 mL
合計	1 mL

* 萃取操作

向各樣品添加甘氨酸緩衝液(pH 10) 1.0 mL，內標準物 0.1 mL及tert-丁基甲基醚 5.0 mL，振蕩 10分鐘，於 2500轉進行 10分鐘離心，分取有機層。

試驗例 3 溶解性試驗(日局 I 液)

將各供試化合物溶解於乙腈，製成 100 μ M之溶液，將該溶液加入日局 I 液，製成 1000 ng/mL之溶液。將其溶液攪拌 10分鐘後，用注射器取 1 mL，通過孔徑 0.2 μ m之膜(HLC-DISK 13水相・溶劑相 關東化學株式會社)。使用濾液 0.5 mL，進行萃取操作*，以HPLC測定檢測物量。

其結果如表 3 所示，化合物(1a)及化合物(1b)之溶解度與化合物(B)鹽酸鹽相比為低。預計基於溶解度之本發明化合物之經口吸收性低。

表 3

	溶解度：日局 I 液(pH 1.2)(ng/mL)
化合物(1a)	562
化合物(1b)	422
化合物(B)·HCl	12,500,000

* 萃取操作

與人肝臟微粒體代謝穩定性試驗同樣進行。

試驗例 4 於大鼠之口服試驗

將供試化合物溶解於0.01 N鹽酸溶液，按10 mg/5 mL/kg/雄性或雌性SD大鼠口服。於給藥後30、60、120、180、240、360分鐘，各採血0.25 mL。將採出之血液於4℃，9,000 g之條件下，進行5分鐘離心，得到血漿。得到之血漿於-30℃保存至測定時，進行萃取操作*，用LC/MS/MS法測定化合物之血漿中濃度。其結果如表4所示，化合物(1a)及化合物(1b)與化合物(B)鹽酸鹽相比具高C_{max}，及高時間曲線下AUC值，由此證實與化合物(B)鹽酸鹽相比有良好經口吸收性。

表 4

	C _{max} (ng/mL)		AUC (μg·min/mL)	
	雄性大鼠	雌性大鼠	雄性大鼠	雌性大鼠
化合物(1a)	418	3411	22	306
化合物(1b)	614	2836	55	393
化合物(B)·HCl	207	1167	12	148

(10 mg/kg·p.o.)

* 萃取操作

與人肝臟微粒體代謝穩定性試驗同樣進行。

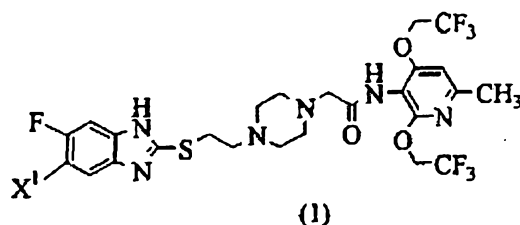
與專利文獻1記載之化合物(B)相比，本發明化合物(1)具優異之人肝臟微粒體代謝穩定性，保持強ACAT抑制活性。於同化合物(B)鹽酸鹽之比較，本發明化合物(1)雖對水之溶解性差，但於藉由雌雄大鼠之口服試驗顯示良好經口吸收性。由此，可期待於人具良好生物學利用率。

【圖式簡單說明】

圖1圖1係表示化合物(1a)、(1b)及化合物(B)鹽酸鹽之對人肝臟微粒體代謝穩定性之圖。

五、中文發明摘要：

本發明係有關一種2,4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物或其鹽，及以其為有效成分之醫藥，其示於一般式(1)。

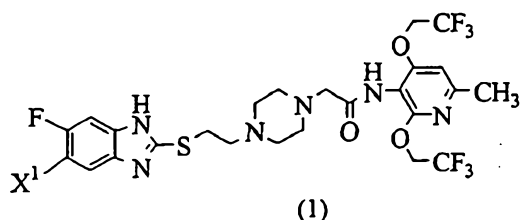


(式中，X¹表示氟原子或氫原子)

其具對人肝臟微粒體之代謝拮抗性、良好的經口吸收性，及有優異的ACAT抑制活性。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to a 2,4-bis(trifluoroethoxy)pyridine compound represented by formula (1):



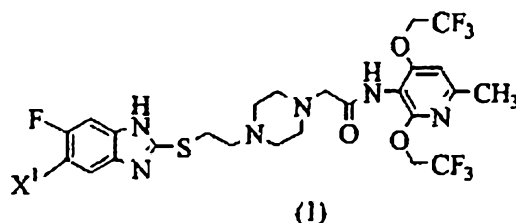
(wherein X¹ represents a fluorine atom or a hydrogen atom) or a salt thereof, and to a drug containing the compound or the salt as an active ingredient.

The compound has metabolic resistance in human liver microsome, good absorbability upon oral administration, and excellent ACAT inhibitory activity.

公告本

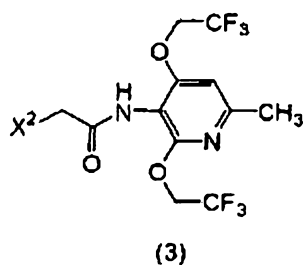
十、申請專利範圍：

1. 一種2,4-雙(三氟乙氧基)吡啶化合物或其鹽，其係示於一般式(1)



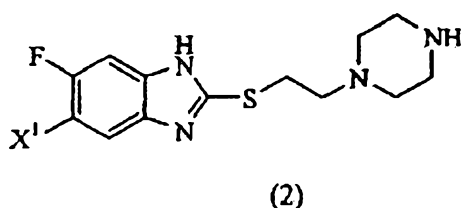
(式中， X^1 表示氟原子或氫原子)者。

2. 一種醫藥，其係以如請求項1之化合物或其鹽作為有效成分。
3. 如請求項2之醫藥，其係高血脂症及/或動脈硬化症之預防・治療藥。
4. 一種製造法，其係用於如請求項1之化合物或其鹽，其特徵在於使示於一般式(3)



(式中， X^2 表示氯原子、溴或碘原子)

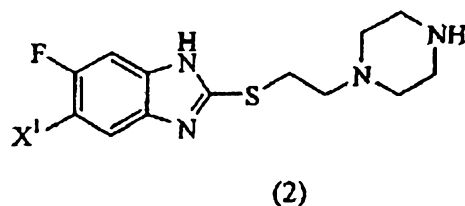
之吡啶化合物與示於一般式(2)



(式中， X^1 表示氟原子或氫原子)

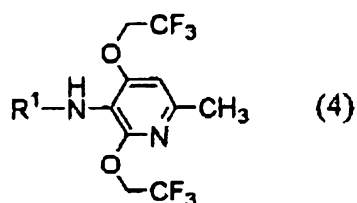
之哌嗪化合物進行反應。

5. 一種哌嗪化合物或其鹽，其係示於一般式(2)者。



(式中，X¹表示氟原子或氫原子)

6. 一種吡啶化合物或其鹽，其係示於一般式(4)者。



(式中，R¹表示氫原子、氯乙醯基、溴乙醯基或碘乙醯基)

7. 一種化合物，其係2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶。
8. 一種化合物，其係N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺。
9. 一種醫藥組合物，其係包含如請求項1之化合物或其鹽及藥學上能容許之載體者。

公告本

十一、圖式：

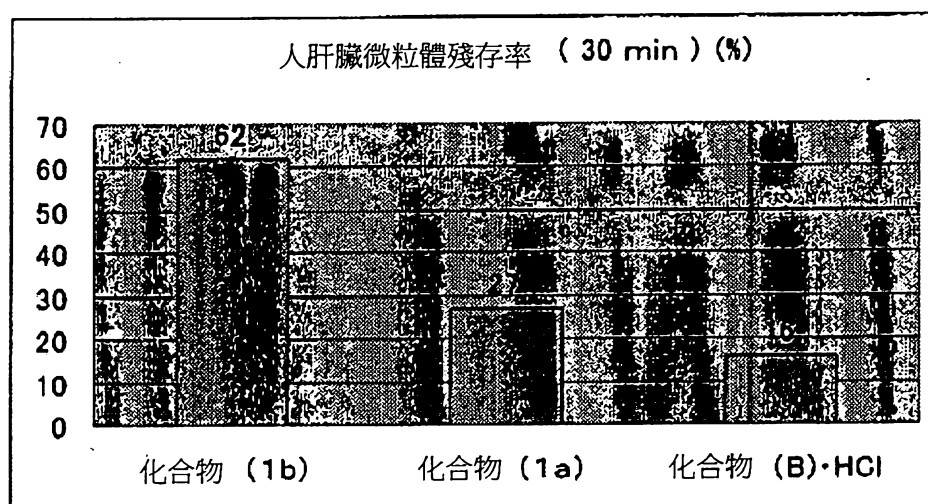


圖 1

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

