

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804391.4

[43] 公开日 2002 年 3 月 27 日

[11] 公开号 CN 1342169A

[22] 申请日 2000.10.27 [21] 申请号 00804391.4

[30] 优先权

[32]1999.10.29 [33]US [31]09/431,551

[32]1999.11.17 [33]US [31]60/165,960

[32]2000.7.18 [33]US [31]09/618,328

[86] 国际申请 PCT/US00/29641 2000.10.27

[87] 国际公布 WO01/32616 英 2001.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.29

[71] 申请人 约翰·贾森·金特里·穆林斯

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 约翰·贾森·金特里·穆林斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 10 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 氧杂环丁烷酮衍生物

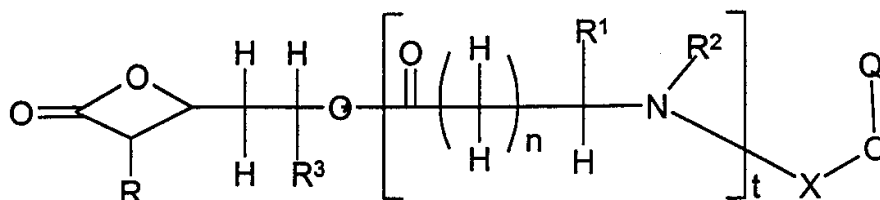
[57] 摘要

本发明涉及一种新型的氧杂环丁烷酮衍生物以及这种用作脂肪酶抑制剂的衍生物的制备方法。本发明还涉及盐以及包含至少一种氧杂环丁烷酮衍生物或其盐的药用组合物的制备方法,以及这些化合物和组合物作为脂肪酶抑制剂的使用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

# 权 利 要 求 书

1、以下结构式的新型氧杂环丁烷酮衍生物:



其中:

t 为 0 至 1 之间的整数

X-O-Q 是一种醚键连接, 其中:

该醚键连接中的 X 为成桥基, 并且

该醚键连接中的 Q 是一种多糖, 其具有足够分子量或功能使得在哺乳动物如狗、猫、非人类灵长目动物或人类灵长目动物的消化系统中不被吸收, 所述多糖将在以下作进一步描述;

R 是选自于以下组中的基团:

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键的直链或支链 C<sub>1-17</sub> 烷基;

饱和的或可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链 C<sub>1-17</sub> 烷基;

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键, 同时在不饱和碳原子的非 α 位上可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链 C<sub>1-17</sub> 烷基;

由 0 至 4 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的苯基;

由 0 至 4 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的

苜基;

由 0 至 6 个选自于一C<sub>1-6</sub> 烷氧基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷硫基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷基—OH 和—C<sub>1-6</sub> 烷基—SH 中的基团取代的联苯基;

由 0 至 6 个选自于一C<sub>1-6</sub> 烷氧基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷硫基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷基—OH 和—C<sub>1-6</sub> 烷基—SH 中的基团取代的苯氧基亚苯基;

由 0 至 6 个选自于一C<sub>1-6</sub> 烷氧基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷硫基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷基—OH 和—C<sub>1-6</sub> 烷基—SH 中的基团取代的苯硫基亚苯基; 以及

苯基—C<sub>1-6</sub> 烷基—苯基, 其中在一个或多个苯基环和—C<sub>1-6</sub> 烷基上的 0 至 6 个氢原子可独立地被选自于一C<sub>1-6</sub> 烷氧基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷硫基—C<sub>1-6</sub> 烷基、—C<sub>1-6</sub> 烷基—OH 和—C<sub>1-6</sub> 烷基—SH 中的基团取代;

R<sup>1</sup> 是选自于以下组中的基团:

氢,

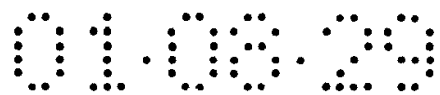
Ar,

Ar—C<sub>1-5</sub> 烷基, 以及

C<sub>1-10</sub> 烷基, 其插有 0—3 个选自于以下组中的基团: 氧原子、硫原子、磺酰基、亚磺酰基、—N(—R<sup>4</sup>)—基、—C(=O)—N(—R<sup>4</sup>)—基、和—N(—R<sup>4</sup>)—C(=O)—基, 其中 C<sub>1-10</sub> 烷基的 0—3 个碳原子可以分别被选自于以下组中的基团取代: 羟基、巯基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷硫基、—N(—R<sup>5</sup>, —R<sup>6</sup>)基、—C(=O)—N(—R<sup>7</sup>, —R<sup>8</sup>)基和—N(—R<sup>9</sup>)—C(=O)—R<sup>10</sup> 基;

R<sup>2</sup> 是选自于以下组中的基团:

氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基, 或者 R<sup>2</sup> 与 R<sup>1</sup> 一起形成含 0—4 个氮原子的 4—6 员



饱和环，其中所述环可被 0—4 个  $R^{II}$  基团取代；

$R^3$  是选自于以下组中的基团：

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

饱和的或可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键，同时在不饱和碳原子的非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯基；

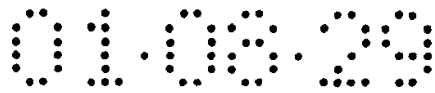
由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苜基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的联苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯氧基亚苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯硫基亚苯基；以及

苯基  $-C_{1-6}$  烷基  $-$  苯基，其中在一个或多个苯基环和  $-C_{1-6}$  烷基上的 0 至 6 个氢原子可独立地被选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷



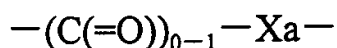
基-SH 中的基团取代;

$R^4-R^{10}$  分别为选自于氢和  $C_{1-6}$  烷基中的基团;

$n$  为 0-3 之间的整数,

及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 是以下的基团:



其中

$Xa$  是选自于以下组中的基团:

饱和的或可任选插入高达 8 个的双键或三键的直链或支链二价  $C_{1-17}$  亚烷基;

饱和的或可任选插入一个或多个选自于以下组中的基团的直链或支链二价  $C_{1-17}$  亚烷基:

氧原子,

硫原子,

磺酰基,

亚磺酰基,

取代或未取代的 6-10 元单环或双环芳基或具有 1-4 个杂原子的杂环基, 其中杂原子选自于 O、N、S,

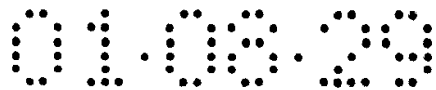
-NH-基, 其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代,

-C(=O)-基,

-NH-C(=O)-基, 其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代, 及

-C(=O)-NH-基, 其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代,

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键, 同时在不饱和碳原子的



非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于以下组中的基团的直链或支链二价  $C_{1-17}$  亚烷基；

氧原子，

硫原子，

磺酰基，

亚磺酰基，

取代或未取代的 6-10 元单环或双环芳基或具有 1-4 个

杂原子的杂环基，其中杂原子选自于 O、N、S，

-NH-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，

-C(=O)-基，

-NH-C(=O)-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，及

-C(=O)-NH-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，

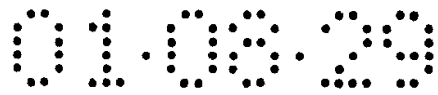
由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的二价亚苯基或二价亚萘基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的二价亚联苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的苯氧基亚苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的二价苯硫基亚苯基，

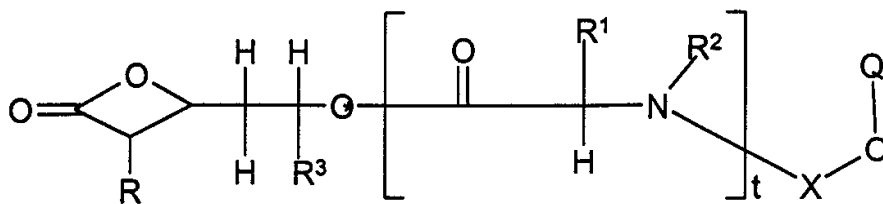
及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。



3、如权利要求 2 所述的化合物，其中 R 为  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-\text{CH}_3$ ，而  $\text{R}^3$  选自  $-(\text{CH}_2)_{8-14}-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{2-8}-\text{CH}_3$ ，及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

4、如权利要求 2 所述的化合物，其中 R 为  $-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ，而  $\text{R}^3$  选自  $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ ，及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

5、如权利要求 2 所述的化合物，其中 n 为 0 形成下式的化合物：



其中：

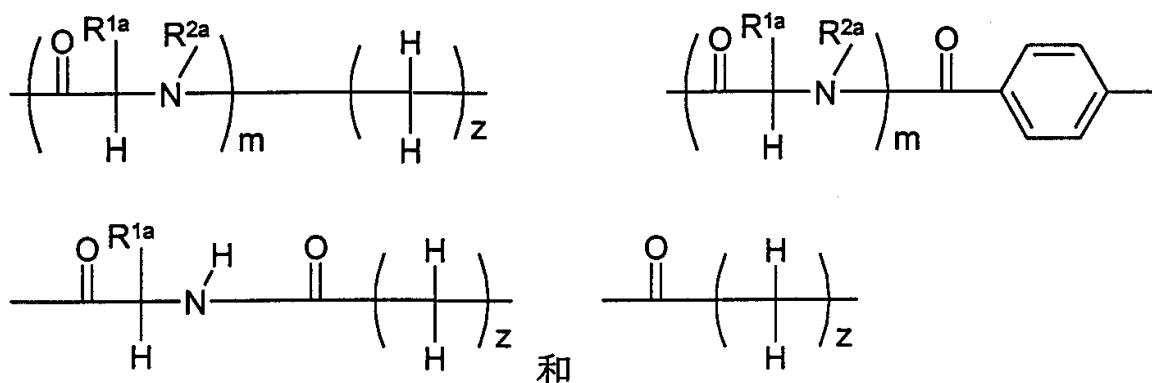
X、t、Q、R、 $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 2 所述，及其异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

6、如权利要求 5 所述的化合物，其中 R 为  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-\text{CH}_3$ ，而  $\text{R}^3$  选自  $-(\text{CH}_2)_{8-14}-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{2-8}-\text{CH}_3$ ，及其异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

7、如权利要求 5 所述的化合物，其中 R 为  $-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ，而  $\text{R}^3$  选自  $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ ，及其异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

8、如权利要求 5 所述的化合物，其中 t 为 0，及其异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

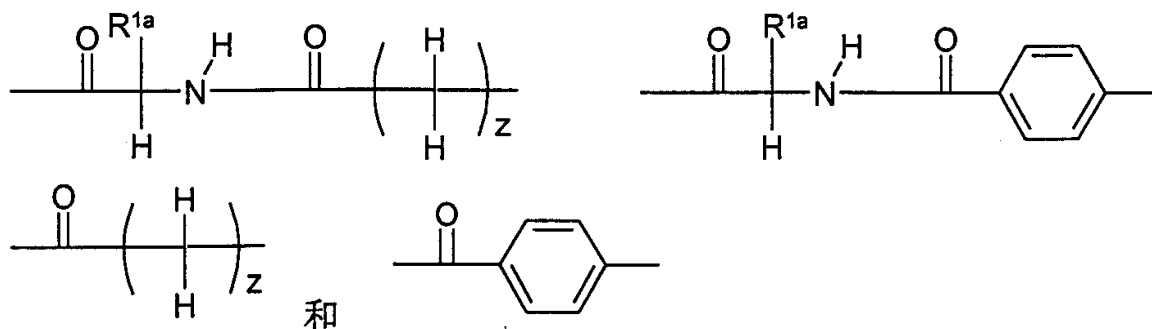
9、如权利要求 2 所述的化合物，其中 t 为 0 或 1，而 X 为选自于以下组中的基团：



其中  $R^{1a}$  独立地与  $R^1$  定义相同， $R^{2a}$  独立地与  $R^2$  定义相同，m 为 0—10、优选为 0—5、更优选为 0—2 之间的整数，z 为 1—20、优选为 2—10、更优选为 2—4 之间的整数，

及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：

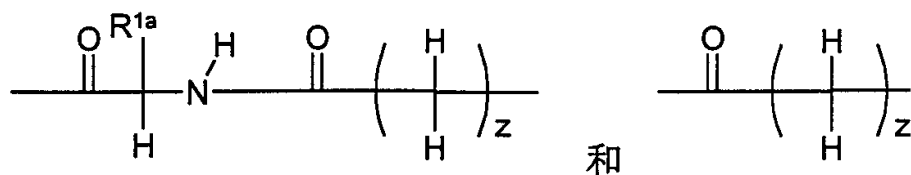




其中 z 为 0—10、优选为 0—5、更优选为 0—2 之间的整数，

及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

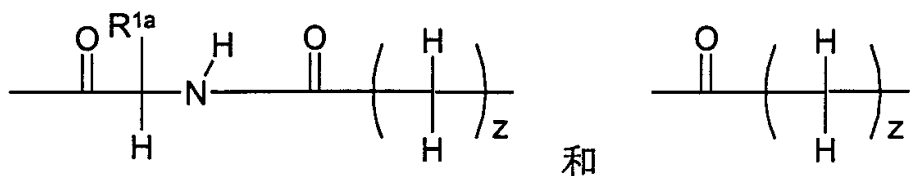
11、如权利要求 9 所述的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：



其中 z 为 0—18 之间的整数，

及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

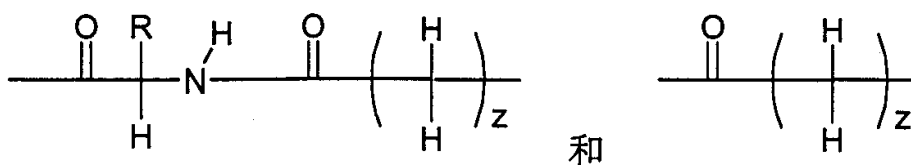
12、如权利要求 9 所述的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：



其中 z 为 6—12 之间的整数，

及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

13、如权利要求 9 所述的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：

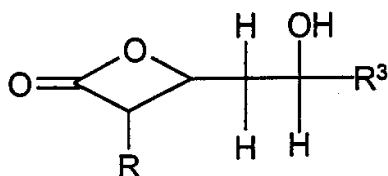


其中  $z$  为 6—12 之间的整数，

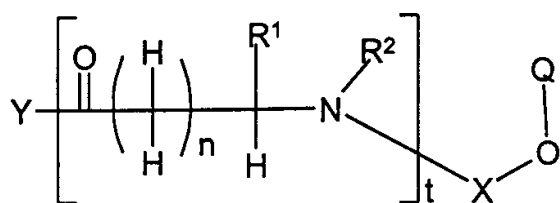
及其所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

14、如权利要求 13 所述的化合物，其中 Q 基团是一种脱乙酰壳多糖化合物，其被足量的有机酰基修饰使得改性脱乙酰壳多糖吸收或结合脂质和水，并且与油和水形成基本均匀的凝胶。

15、一种制备如权利要求 1 所述的化合物的方法，其中包括使以下式的化合物

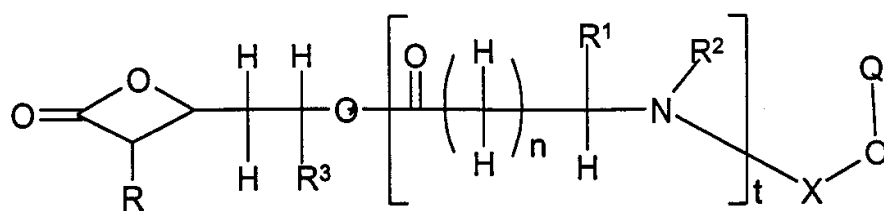


与下式化合物反应，



其中  $t$  为 0 或 1，Y 为与羟基进行醚化或酯化反应的离去基团，

形成以下式的化合物或其盐：



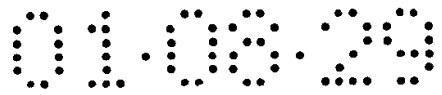
16、一种药物组合物，其包含至少一种药学可接受的载体和赋形剂以及对于限制或防止某些摄入脂肪吸收为治疗有效量的至少一种如权利要求 1 所述的化合物。

17、如权利要求 16 所述的药物组合物，其还包含治疗有效量的吸油有效量的多糖，如脱乙酰壳多糖。

18、一种使用如权利要求 1 所述的化合物作为治疗剂用于治疗哺乳动物中至少一种因摄入脂肪的不必要吸收所导致的疾病或者用于有效降低摄入脂肪的哺乳动物的吸收热量的方法。

19、如权利要求 18 所述的方法，其可作为用于治疗或控制不必要的体重增加和肥胖症的方法的一部分。

20、一种使用如权利要求 16 所述的药物组合物作为治疗剂用于治疗哺乳动物中至少一种因摄入脂肪的不必要吸收所导致的疾病或者用于有效降低摄入脂肪的哺乳动物的吸收热量的方法。



# 说明书

## 氧杂环丁烷酮衍生物

本专利申请是对 2000 年 7 月 18 日申请的 09/618, 328 的部分继续申请，其中 09/618, 328 是对 1999 年 10 月 29 日申请的 09/431, 151 的部分继续申请，后者是对 1999 年 11 月 17 日申请的 60/165, 960 的部分继续申请。

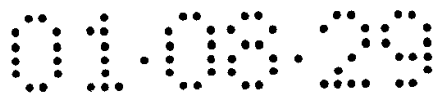
### 发明领域

本发明涉及一种新型的氧杂环丁烷酮 (oxetanone) 衍生物以及这种用作脂肪酶抑制剂的衍生物的制备方法。本发明还涉及盐以及包含至少一种氧杂环丁烷酮衍生物或其盐的药用组合物的制备方法，以及这些化合物和组合物作为脂肪酶抑制剂的使用方法。在本发明的一方面中涉及脂肪酶抑制剂，其在相同的分子上包含可抑制脂肪酶的氧杂环丁烷酮衍生物片断以及共价连接或形成盐的非吸收性片断如多糖。在本发明的一个优选方面中，非吸收性片断为亲脂性的并且与油或脂肪缔合。通过直接或间接地共价连接非吸收性片断并由此产生新型的非吸收性脂肪酶抑制剂，可使吸收性氧杂环丁烷酮脂肪酶抑制剂转变成非吸收性的。

### 方面背景

一些抑制脂肪酶的氧杂环丁烷酮以及制备它们的中间体已为人所熟知。参见例如第 5,931,463、4,189,438 和 4,202,824 号美国专利。但是现仍需要改进型的氧杂环丁烷酮，它们毒性更低并且基本不被哺乳动物如狗、猫、非人灵长目动物和人灵长目动物的消化系统所吸收。

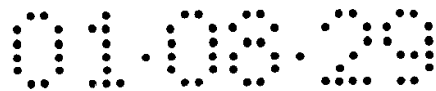
脂肪酶抑制剂如 esterastin (参见 U. S. 4,189,438)、tetrahydroesterastin



(3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-二羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等, 是众所周知的脂肪酶抑制剂以及胰胆固醇酯化酶抑制剂。但是除此之外这些酶抑制剂口服时还是免疫抑制剂(参见 U. S. 4,189,438 和 U. S. 4,202,824), 这在正常或免疫抑制的人体内可能造成不希望的副反应。这些脂肪酶抑制剂是 3, 5 二羟基 1, 3 内酯衍生物, 其中在 5 位上 5 位羟基可以被酯化或者水解成游离羟基。

基本为非吸收性的流行脂肪酶抑制剂是已知的 Orlistat ((2S, 3S, 5S) -5-[(S)-2-甲酰胺基-4-甲基-戊酰氧基]-2-己基-3-羟基-十六烷酸 1, 3 内酯, 参见 U.S.5,643,874)。该化合物是 tetrahydroesterastin 的立体异构体衍生物, 其中 5 位羟基被 S-2-甲酰胺基-4-甲基-戊酰氧基酯化。Orlistat 已被用于抑制体内的脂肪酶, 从而防止了食物中脂肪的吸收。在吃含脂肪的肉之前(或者在吃肉后 1 小时以内)摄入 120mg 剂量的 Orlistat, 则对于常人来说所摄入肉中高达 1/3 的脂肪将不被吸收并且不被用作饮食脂肪热量。这些未被吸收的脂肪作为油直接通过消化系统并以未消化的油的形式从肠中消除。

某些多糖是非吸收性的并且某些多糖具有降低体内脂肪吸收的附加好处。脱脂的米芽胚多糖和硫酸化多糖也作为脂肪酶抑制剂, 它们是不具有内酯片断的大分子化合物, 其作用机制有所不同, 当从消化系统中释放出来后它们结合脂肪并将其从消化系统中排出。作为一种由甲壳类动物甲壳质衍生的脱乙酰多糖, 超纤维状的脱乙酰壳多糖具有吸收脂肪和胆固醇的作用, 特别是与维生素 C 联用时。脱乙酰壳多糖组合物实际上可以吸收其重量 6 至 8 倍的脂肪和油。虽然来自甲壳类动物的多糖类似于粗纤维素植物纤维, 但与植物纤维相比在消化系统中它有显著的结合脂肪的能力。此外, 由于多糖, 包括那些结合油的能力并不强于结合水的能力的多糖, 在动物如人、非人类灵长目动物、狗和猫的消化系统



中不被吸收，这些多糖没有热值，它们在通过消化系统时没有被吸收并且基本上没有变化。非吸收性多糖的实例有分子量大于 8kDa 的多糖，例如葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼脂、脱乙酰壳多糖等等。

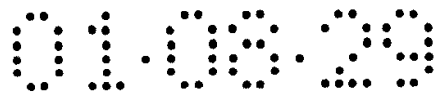
在本领域中对于非吸收性脂肪酶抑制剂以及改进的减肥组合物存在着需求，同时对于为降低食物中脂肪热量的吸收但不需要绝对低脂肪食物的方法也存在着需求。

### 发明简述

在本发明的一个方面中涉及一种新型的脂肪酶抑制剂衍生物，它是一种非吸收性化合物，其在同一分子或盐中包含至少一个脂肪酶抑制剂片断和至少一个非吸收性聚合物片断。相对于聚合物片断的重量，在非吸收性化合物中脂肪酶抑制剂片断的重量比为约 1: 10 至 1: 60，优选为 1: 20 至 1: 40，更优选为 1: 25 至 1: 35。在发明的一个方面中，这种脂肪酶抑制剂包含至少一个与所述多糖片断直接或间接相连的脂肪酶抑制剂片断。本发明还包括药物组合物，其包含有效量的所述脂肪酶抑制剂以及药学可接受的载体或稀释剂，该组合物中还包含有效量的亲脂性的、非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物。

在本发明的另一个方面中涉及一种新型的非吸收性脂肪酶抑制剂的盐以及非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物。本发明还包括药物组合物，其包含有效量的所述脂肪酶抑制剂以及药学可接受的载体或稀释剂，该组合物中还包含有效量的亲脂性的、非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物。

在本发明的一个优选方面中涉及 1, 3 氧杂环丁烷酮脂肪酶抑制剂的新型非吸收性衍生物，其包含至少一个共价或非共价结合于非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断上的 1, 3 氧杂环丁烷酮

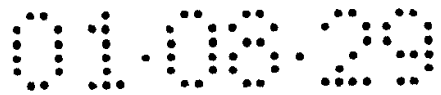


脂肪酶抑制片断，从而形成新型的脂肪酶抑制剂。优选的化合物具有抑制脂肪酶和吸收脂肪的双重作用，其中该新型脂肪酶抑制剂中的非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断将结合脂肪，将脂肪与其自身一起带出消化系统并使得未被吸收的脂肪以未消化的形式从消化系统中消除。由本发明聚合物片断直接或间接衍生化的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断起始时可以是可吸收性的或非吸收性的，它通过直接或间接与聚合物片断连接进行衍生，从而形成新型的非吸收性脂肪酶抑制剂，优选在 1, 3 氧杂环丁烷酮片断的 5 位羟基上进行衍生。

在一个优选的方面中，本发明提供的化合物中所述两个片断要么采取非共价连接，要么采取在消化系统中水解或消化的共价连接方式，条件是在消化系统中释放的抑制脂肪酶的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断基本为非吸收性的。

在另一个优选的方面中，本发明提供的化合物中所述两个片断要么采取非共价连接，要么采取在消化系统中不水解或消化的共价连接方式，使得抑制脂肪酶的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断通过所述非共价或共价连接与聚合物片断保持连接，而且不被释放在消化系统中。

在本发明的一个方面中，可吸收性脂肪酶抑制片断如 esterastin 片断、tetrahydroesterastin、或类似片断，通过与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖直接或间接连接而转化成非吸收性的，使得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。优选的通过这种连接被转化成非吸收性的脂肪酶抑制剂片断包括至少一种选自于 esterastin、tetrahydroesterastin (3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-二羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等的脂肪酶抑制剂。优选地，所述脂肪酶抑制剂与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖连接，使

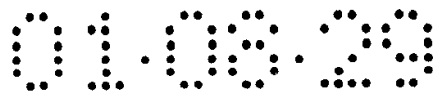


得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。特别优选的多糖包括至少一种选自于葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼脂、脱乙酰壳多糖、脱乙酰多糖甲基苯甲酸酯醚衍生物等的多糖。特别优选的结合脂肪酶抑制剂是通过脂肪酶抑制剂上的衍生基团如衍生的氮、酸或醇基团与聚合物片断上的基团如衍生的醇，酸或氨基基团连接的脂肪酶抑制剂。优选地，在脂肪酶抑制剂和聚合物片断间形成双醚桥键，该双醚桥键由脂肪酶抑制剂中的醇基团和聚合物中的醇基团各自与醚化成桥基团反应而形成。其他优选的化合物是其中的氧杂环丁烷酮片断经衍生具有氨基，然后该氨基再被衍生为羰酰胺基，此后羰酰胺基与聚合物片断中的酸或醇基通过桥键连接，其中聚合物片断已经衍生化而具有供连接的酸或醇基。在以下的优选实施方案中将描述这些连接的实例。

在本发明的另一方面中涉及药物组合物，其包含脂肪酶抑制有效量的至少一种连接在消化道非吸收性片断上的脂肪酶抑制剂。优选的组合物包含有效量的连接在非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖上的脂肪酶抑制剂，其中脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。

在另一方面中，本发明涉及治疗肥胖症的方法，其中在摄入含脂肪的肉之前或者之后一小时之内对患者给药一定量的至少一种脂肪酶抑制剂，该脂肪酶抑制剂按有效抑制该肉中高达 1/3 的摄入脂肪的吸收的量结合在非吸收性聚合物片断上。特别地，优选的方法包括给药至少一种选自 esterastin、tetrahydroesterastin (3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-二羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等的脂肪酶抑制剂，其中所述脂肪酶抑制剂与非吸收性的、生物相容性的、药学可





接受的聚合物片断如多糖连接，使得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。特别优选的多糖是至少一种选自于葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼脂、脱乙酰壳多糖等的多糖。特别优选的结合脂肪酶抑制剂是通过衍生的氮、酸或醇基团与聚合物片断上的基团如衍生的醇、酸或氨基基团连接的脂肪酶抑制剂。

在脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断间形成的末端双醚桥键、或末端醚桥键/酯桥键，是由脂肪酶抑制剂中的醇基团和聚合物中的醇基团各自与成桥键基团反应而形成的，这是脂肪酶抑制剂和聚合物片断间的优选连接形式。

在脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断之间的其他优选桥键包括至少一个由聚合物片断中的醇基形成的醚桥和至少一个羰酰胺键。其他优选的化合物中至少一个氨基酸衍生物位于桥键中，并且通过酯键直接或间接连接于 1, 3 氧杂环丁烷酮片断的 5 位羟基上。

优选的化合物还包含它们的药学可接受的异构体、水合物、溶剂化物、盐以及前药衍生物。

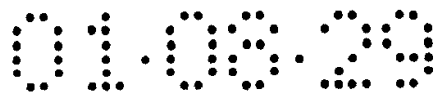
## 发明详述

### 定义

除非另有说明，依据本发明，此处使用的以下术语由以下含义加以定义。

术语“链烯基”指三价直链或支链不饱和的脂肪族基团。术语“链炔基”指至少包含两个由三键连接的碳原子的直链或支链脂肪族基团。如果对链烯基和链炔基的碳原子数目未作规定，则表示基团含有 2—12 个碳原子。

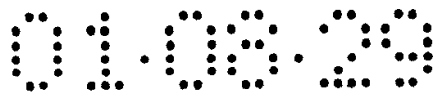
术语“烷基”指饱和的脂肪族基团，包括含有规定数目碳原子的直



链、支链和环状基团，如果对碳原子数目未作规定，则表示含高达 12 个碳原子。此处采用术语“环烷基”指含有 3 至 14 个碳原子、优选为 3 至 7 个碳原子的单、二、或三环脂肪族基团。

术语“成桥基”指双官能链状基团或间隔基团，该基团能够与脂肪酶抑制剂化合物中一个和多个官能团反应，然后再与聚合物中的第二个相同或不同基团反应，从而在两个化合物之间形成连接结构或结合。在成桥基和两个片断之间形成的键优选采取可以抵抗消化环境的裂解的形式，当键裂解发生时连接的脂肪酶抑制剂转变为可吸收性的。在一个方面中，成桥基的分子式为  $X-R-X$ ，其中 R 为选自直链或支链的烷基、直链或支链的链烯基、直链或支链的链炔基、单酰基、双酰基等等，链的 R 部分可以包含环烷基或芳基，而 X 为在以下描述的特殊反应条件下具有反应性的官能团如卤素或酸基团。特别优选的成桥基形成抵抗消化环境裂解的双醚、双酰基或醚/酰基桥。在一个方面中，成桥基被消化环境裂解后释放基本为非吸收性的脂肪酶抑制剂的情况也是优选的。形成亚烷基二氯成桥基的化合物的实例为二氯甲烷，1, 2-二氯乙烷，1, 2-和 1, 3-二氯丙烷，1, 2-、1, 3-和 1, 4-二氯丁烷等等。酰基二氯成桥基所形成的化合物的实例为草酰二氯、丙二酰二氯、琥珀酰二氯、戊二酰二氯、己二酰二氯、庚二酰二氯、辛二酰二氯、富马酰二氯、苹果酰二氯、谷氨酰二氯、对苯二甲酰二氯、间苯二甲酰二氯、卤代烷基苯甲酸等等。其他成桥基试剂例如是表氯醇、三氯氧磷、焦磷酸四酰氯等等。

此处采用术语“碳环结构”和“ $C_{3-16}$  碳环单、二或三环结构”或类似术语指仅利用碳原子作成环原子的稳定环结构，其中环结构是选自于以下组中的取代或未取代环结构：具有 6 个碳原子的稳定的芳香性单环；具有 3 至 7 个碳原子的稳定的非芳香性单环；共具有 7 至 12 个碳原子的稳定的双环，其中双环结构选自于两个环均为芳香性的双环、一

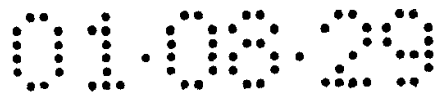


个环为芳香性的双环以及两个环均为非芳香性的双环；以及共具有 10 至 16 个碳原子的稳定的三环，其中三环结构选自三个环均为芳香性的三环、两个环为芳香性的三环以及三个环均为非芳香性的三环。在各情况中，存在于单、双或三环结构中的非芳香性环可以分别为饱和的、部分或完全饱和的。此处不作界定，这些碳环结构的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷（十氢化萘）、[2.2.2] 二环辛烷、苈基、苯基、萘基、2, 3-二氢化茛基、金刚烷基或四氢萘基（四氢化萘）。此外，此处所描述的环结构可以通过任何形成稳定结构的碳原子被连接至一个或多个指定的侧基上。与碳环结构联合使用的术语“取代”指此处所描述的环结构中连接碳原子的氢原子被一个或多个指定结构的取代基取代，只要这种取代可产生稳定化合物即可。

术语“碳环结构”中包括的术语“芳基”指未取代的或取代的芳香环，由选自低级烷氧基、低级烷基、低级烷胺基、羟基、卤素、氰基、羧基、巯基、硝基、硫代烷氧基、醛羰基、羧基、烷氧羰基和胺酰羰基中的一个、二个或三个基团所取代，此处不作界定，还包括碳环芳基、杂环芳基以及联芳基等，它们均可被任意取代。优选的芳基包括苯基、卤代苯基、低级烷基苯基、萘基、联苯基、菲基和蒽基。

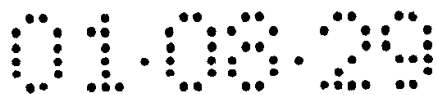
术语“碳环结构”中包括的术语“芳烷基”指带有一个、二个或三个具有指定数目的碳原子的芳基并具有指定的数目碳原子的烷基。此处不作界定，适用的芳烷基包括苄基、吡啶甲基、萘甲基、苯乙基、benzydryl 和三苯甲基等，它们均可被任意取代。

此处采用术语“杂环”或“杂环结构”指选自于以下组中未取代的或取代的杂环结构：环本身具有 5 至 7 个环原子的稳定单环，其中具有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂环原子；两个环中总共具有 7 至 12 个原子的稳定双环结构，其中至少一个环具有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂



环原子，包括任何上述稳定的单环杂环与环己烷和苯稠合的双环结构；以及三个环中总共具有 10 至 16 个原子的稳定三环结构，其中至少一个环具有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂环原子。任何存在于这些杂环结构环中的氮和硫原子可以被氧化。除非另有说明，否则术语“杂环”或“杂环结构”包括芳香环，以及可以是饱和、部分饱和或完全饱和的非芳香性环的非芳香性环。此外，除非另有说明，否则术语“杂环体系”包括所有环中包含至少一个杂原子的环结构以及一半以下环中包含至少一个杂原子的环结构，例如一个环为苯环而另一个环具有一个或多个杂原子的双环结构以及两个环中均含有至少一个杂原子的双环结构均包含在术语“杂环体系”的定义中。而且，此处所描述的环结构可以通过造成稳定结构的杂原子或碳原子被连接至一个或多个指定的侧基上。此外，术语“取代”指在此处所描述的环结构的各环内碳原子或氮原子上的一个或多个氢原子可以被一个或多个指定的取代基取代，只要这种取代可产生稳定化合物即可。环结构内的氮原子可以被季铵化，但这种化合物将被具体指出或者包括在术语“药学可接受的盐”中作为一种特殊的化合物。当单个杂环中 O 和 S 原子的总数大于 1 时，优选的情况是这些原子不处于相邻位置。优选地，在给定杂环结构中不大于 1 个的环内 O 和 S 原子处于同一环中。

单环和双环杂环体系的实例按字母顺序排列为吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、1, 2-二氮杂萘基、十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、

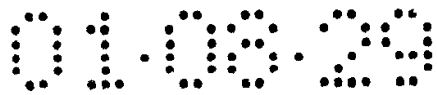


异吡啶基、异喹啉基（苯并咪唑基）、异噻唑基、异恶唑基、吗啉基、1, 5-二氮杂萘基、八氢异喹啉基、恶二唑基、1, 2, 3-恶二唑基、1, 2, 4-恶二唑基、1, 2, 5-恶二唑基、1, 3, 4-恶二唑基、恶唑基、恶唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、酚恶嗪基、2, 3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基（pyridinyl）、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、喹宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并恶唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 5-三唑基、1, 3, 4-三唑基、以及咕吨基。此处不作界定，优选的杂环结构包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、恶唑啉基或 isatinoyl。同时还包含骈环和螺环化合物，其中包含如上述的杂环结构。

此处采用的术语“芳香性杂环体系”基本与单环和双环体系的定义相同，只是环体系中至少一个环为芳香性杂环或者对于双环来说，其中一个环为芳香性而另一个环则为与芳香性杂环结构稠合的非芳香性杂环。

此处采用术语“卤代”或“卤素”指 Cl、Br、F 和 I 取代基。术语“卤烷基”或类似术语指至少一个氢原子被 Cl、Br、F 和 I 取代的脂肪族基团，其中包括混合取代的情况。例如，三卤烷基包括优选的三氟烷基等等。

术语“亚甲基”指  $-\text{CH}_2-$ 。



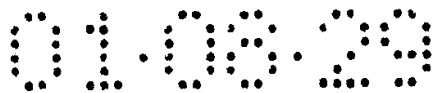
术语“药学可接受的盐”包括化合物与有机或无机酸衍生的盐。这些化合物的游离碱和盐都是有用的。实际上使用盐相当于使用碱；酸和碱加成盐均在本发明范围之内。

“药学可接受的酸加成盐”指仍保持游离碱生物效能和性质并且不是生物学或其他方面不希望的盐，它们是与以下酸形成的：无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，以及有机酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

“药学可接受的碱加成盐”包括有无机碱衍生的盐，例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。特别优选的是铵、钾、钠、锂、钙和镁盐。由药学可接受的无毒有机碱衍生的盐包括与以下胺所形成的盐：一级、二级和三级胺，取代胺，包括天然的取代胺，环状胺或碱性离子交换树脂，如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、三甲胺、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、hydrabamine、胆碱、甜菜碱、亚乙基二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的无毒有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

此处“生物学性质”指通常在体内试验中由本发明化合物直接或间接表现的体内效应器或抗原性功能或活性。效应器功能包括受体或配基结合，任何酶活性或酶调节功能，任何载体结合活性，任何激素活性，任何促进或抑制细胞粘附于细胞外基质或细胞表面分子上的活性，或任何结构因子。抗原性功能包括可以与抗体反应从而使抗体与之对抗的抗原决定簇或抗原性位置的占据。

在本发明的化合物中，与四个不同取代基键合的碳原子为非对称



的。因此，化合物可能存在非对映异构体、对映异构体或其混合物。在此处所描述的合成中可以采用消旋体、对映异构体或非对映异构体作为起始原料或中间体。由这些合成方法得到的非对映异构体可以通过色谱或结晶或本领域中其他已知方法加以分离。类似地，对映异构体的混合物可以通过相同方法或本领域中其他已知方法加以分离。存在于本发明化合物中的各个非对称碳原子可以有两种构型（R 或 S），二者均在本发明范围之内。

### 优选实施方案

在本发明的一个方面中涉及一种新型的脂肪酶抑制剂衍生物，它是非吸收性的，而且在同一分子中包含脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断。本发明还包括药物组合物，其包含有效量的所述脂肪酶抑制剂以及药学可接受的载体或稀释剂，该组合物中还包含有效量的亲脂性的、非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物。相对于聚合物片断的重量，脂肪酶抑制剂的重量比为约 1: 10 至 1: 60，优选为 1: 20 至 1: 40，更优选为 1: 25 至 1: 35。在发明的一个方面中，这种脂肪酶抑制剂包含至少一个与聚合物片断直接或间接相连的脂肪酶抑制剂片断。

在本发明的另一方面中涉及非吸收性脂肪酶抑制剂和亲脂性的、非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物形成的新型盐。本发明还包括药物组合物，其包含有效量的所述脂肪酶抑制剂以及药学可接受的载体或稀释剂，该组合物中还包含有效量的亲脂性的、非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的吸油性聚合物。

在本发明的一个优选方面中涉及 1, 3 氧杂环丁烷酮脂肪酶抑制剂的新型非吸收性衍生物，其包含至少一个共价或非共价结合于非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断之上的 1, 3 氧杂环丁烷

酮脂肪酶抑制片断，从而形成一种新型的脂肪酶抑制剂。优选的化合物具有抑制脂肪酶和吸收脂肪的双重作用，其中该新型脂肪酶抑制剂中的非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断将结合脂肪，将脂肪与其自身一起带出消化系统并使得未被吸收的脂肪以未消化的形式从消化系统中消除。由本发明聚合物片断直接或间接衍生化的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断起始时可以是可吸收性的或非吸收性的，它通过直接或间接与聚合物片断连接进行衍生，从而形成一种新型的非吸收性脂肪酶抑制剂，优选在 1, 3 氧杂环丁烷酮片断的 5 位羟基上进行衍生。

在一个优选的方面中，本发明提供的化合物中所述两个片断要么采取非共价连接，要么采取在消化系统中水解或消化的共价连接方式，只有在消化系统中释放的脂肪酶抑制的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断基本为非吸收性的即可。

在另一个优选的方面中，本发明提出的化合物中两片断要么采取非共价连接，要么采取在消化系统中不水解或消化的共价连接方式，使得抑制脂肪酶的 1, 3 氧杂环丁烷酮片断通过所述非共价或共价连接与聚合物片断保持连接，而且不被释放在消化系统中。

在本发明的一个方面中，可吸收性脂肪酶抑制片断如 esterastin 片断、tetrahydroesterastin、或类似片断，通过与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖直接或间接连接而转化成非吸收性的，使得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。通过这种连接被转化成非吸收性的优选的吸收性脂肪酶抑制剂片断包括至少一种选自于 esterastin、tetrahydroesterastin (3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-二羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等的脂肪酶抑制剂。优选地，所述脂肪酶抑制剂与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖连



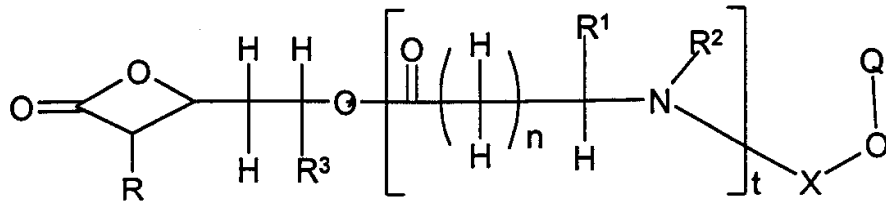
接，使得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类消化系统中基本不被吸收。特别优选的多糖包括至少一种选自于葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼脂、脱乙酰壳多糖、脱乙酰多糖甲基苯甲酸酯醚衍生物等的多糖。特别优选的结合脂肪酶抑制剂是通过脂肪酶抑制剂上的衍生基团如衍生的氮、酸或醇基团与聚合物片断上的基团如衍生的醇、酸或氨基基团连接的脂肪酶抑制剂。优选地，在脂肪酶抑制剂和聚合物片断间形成双醚桥键，该双醚桥键由脂肪酶抑制剂中的醇基团和聚合物中的醇基团各自与醚化成桥基团反应而形成。其他优选的化合物是其中的氧杂环丁烷酮片断经衍生具有氨基，然后该氨基再被衍生为羰酰胺基，此后羰酰胺基与聚合物片断中的酸或醇基通过桥键连接，其中聚合物片断已经衍生化而具有供连接的酸或醇基。在以下的优选实施方案中将描述这些连接的实例。

在脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断间形成的末端双醚桥键、或末端醚桥键/酯桥键，是由脂肪酶抑制剂中的醇基团和聚合物中的醇基团各自与成桥键基团反应而形成的，这是脂肪酶抑制剂和片断间的优选连接形式。

在脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断之间的其他优选桥键包括至少一个由聚合物片断中的醇基形成的醚桥和至少一个羰酰胺键。其他优选的化合物中至少一个氨基酸衍生物位于桥键中，并且通过酯键直接或间接连接于 1, 3 氧杂环丁烷酮片断的 5 位羟基上。

优选的化合物还包含它们的药学可接受的异构体、水合物、溶剂化物、盐以及前药衍生物。

本发明的一个优选方面涉及由以下式 I 所表示的新型氧杂环丁烷酮衍生物以及所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物：



其中：

t 为 0 至 1 之间的整数

X—O—Q 是一种醚键连接，其中：

该醚键连接中的 X 为成桥基，并且

该醚键连接中的 Q 是一种多糖，其具有足够分子量或功能使得在哺乳动物如狗、猫、非人类灵长目动物或人类灵长目动物的消化系统中不被吸收，以下将对多糖作进一步描述；

R 是选自于以下组中的基团：

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

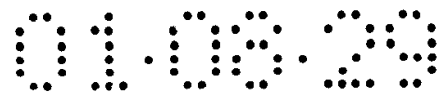
饱和的或可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键，同时在不饱和碳原子的非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的苯基；

由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的苄基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的联苯基；



由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的苯氧基亚苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代的苯硫基亚苯基；以及

苯基- $C_{1-6}$  烷基-苯基，其中在一个或多个苯基环和  $-C_{1-6}$  烷基上的 0 至 6 个氢原子可独立地被选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH 和  $-C_{1-6}$  烷基-SH 中的基团取代；

$R^1$  是选自于以下组中的基团：

氢，

Ar，

Ar- $C_{1-5}$  烷基，以及

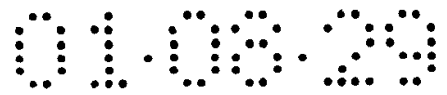
$C_{1-10}$  烷基，其插有 0-3 个选自于以下组中的基团：氧原子、硫原子、磺酰基、亚磺酰基、 $-N(-R^4)-$ 基、 $-C(=O)-N(-R^4)-$ 基、和  $-N(-R^4)-C(=O)-$ 基，其中  $C_{1-10}$  烷基的 0-3 个碳原子可以分别被选自于以下组中的基团取代：羟基、巯基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷硫基、 $-N(-R^5, -R^6)$ 基、 $-C(=O)-N(-R^7, -R^8)$ 基和  $-N(-R^9)-C(=O)-R^{10}$ 基；

$R^2$  是选自于以下组中的基团：

氢和  $C_{1-6}$  烷基，或者  $R^2$  与  $R^1$  一起形成含 0-4 个氮原子的 4-6 员饱和环，其中所述环可被 0-4 个  $R^{11}$  基团取代；

$R^3$  是选自于以下组中的基团：

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；饱和的或可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或



亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键，同时在不饱和碳原子的非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基；

由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯基；

由 0 至 4 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苜基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的联苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯氧基亚苯基；

由 0 至 6 个选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代的苯硫基亚苯基；以及

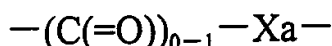
苯基  $-C_{1-6}$  烷基  $-$  苯基，其中在一个或多个苯基环和  $-C_{1-6}$  烷基上的 0 至 6 个氢原子可独立地被选自于  $-C_{1-6}$  烷氧基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷硫基  $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基  $-OH$  和  $-C_{1-6}$  烷基  $-SH$  中的基团取代；

$R^4-R^{10}$  分别为一种基团，选自氢和  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  为 0-3 之间的整数。

分子式 I 的优选化合物是如下化合物以及所有的药学可接受的异构

体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物，其中 X 是下式基团：



其中：

Xa 是选自于以下组中的基团：

饱和的或可任选插入高达 8 个的双键或三键的直链或支链二价  $C_{1-17}$

亚烷基；

饱和的或可任选插入一个或多个选自于以下组中的基团的直链或支

链二价  $C_{1-17}$  亚烷基：

氧原子，

硫原子，

磺酰基，

亚磺酰基，

取代或未取代的 6-10 元单环或双环芳基或具有 1-4 个

杂原子的杂环基，其中杂原子选自于 O、N、S，

-NH-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，

-C(=O)-基，

-NH-C(=O)-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，及

-C(=O)-NH-基，其中氢原子可被  $C_{1-10}$  烷基取代，

饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键，同时在不饱和碳原子的

非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于以下组中的基团的直链

或支链二价  $C_{1-17}$  亚烷基；

氧原子，

硫原子，

磺酰基，

亚磺酰基，

取代或未取代的 6-10 元单环或双环芳基或具有 1-4 个

杂原子的杂环基，其中杂原子选自于 O、N、S，

-NH-基，其中氢原子可被 C<sub>1-10</sub> 烷基取代，

-C(=O)-基，

-NH-C(=O)-基，其中氢原子可被 C<sub>1-10</sub> 烷基取代，及

-C(=O)-NH-基，其中氢原子可被 C<sub>1-10</sub> 烷基取代，

由 0 至 4 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的二价亚苯基或二价亚萘基；

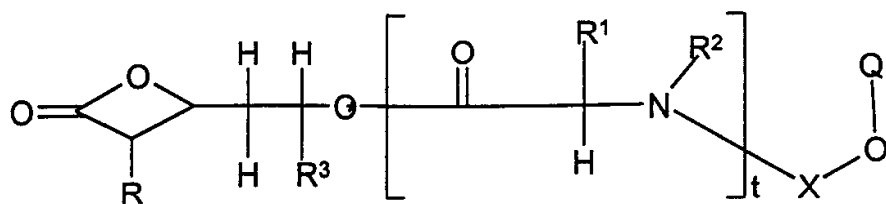
由 0 至 6 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的二价亚联苯基；

由 0 至 6 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的苯氧基亚苯基；

由 0 至 6 个选自于 -C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷硫基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基 -OH 和 -C<sub>1-6</sub> 烷基 -SH 中的基团取代的二价苯硫基亚苯基。

本发明化合物的优选亚群是以下化合物，其中 R 为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-CH<sub>3</sub>，R<sup>3</sup> 选自于 -(CH<sub>2</sub>)<sub>8-14</sub>-CH<sub>3</sub> 和 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-8</sub>-CH<sub>3</sub>。更为优选的化合物中 R 为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>，R<sup>3</sup> 选自于 -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 和 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>。

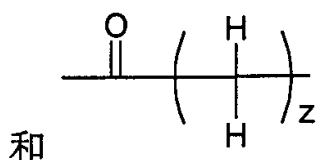
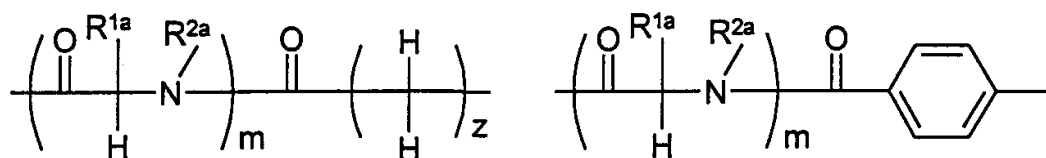
在一个优选实施方案中，本发明涉及新型的氧杂环丁烷酮衍生物以及所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物，其中上述式中 n 为 0 时即形成下式的化合物：



其中：

X、t、Q、R、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如上所述。其优选亚群是以下化合物，其中R为-(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-CH<sub>3</sub>，而R<sup>3</sup>选自于-(CH<sub>2</sub>)<sub>8-14</sub>-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-8</sub>-CH<sub>3</sub>。更为优选的化合物中R为-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>，而R<sup>3</sup>选自于-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>。更为优选的化合物中t为0，而X为如上所定义的一C(=O)-Xa-。

更为优选的化合物中t为1，X为选自于以下组中的基团：

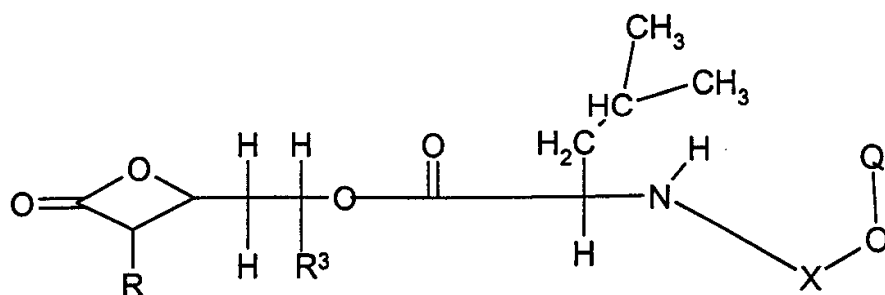


其中R<sup>1a</sup>独立地与R<sup>1</sup>定义相同，R<sup>2a</sup>独立地与R<sup>2</sup>定义相同，m为0-10、优选为0-5、更优选为0-2之间的整数，z为1-20、优选为2-10、更优选为2-4之间的整数，

以及这些化合物的所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

在另一个优选实施方案中，本发明涉及具有以下结构式的新型式 I 氧杂环丁烷酮衍生物以及所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶

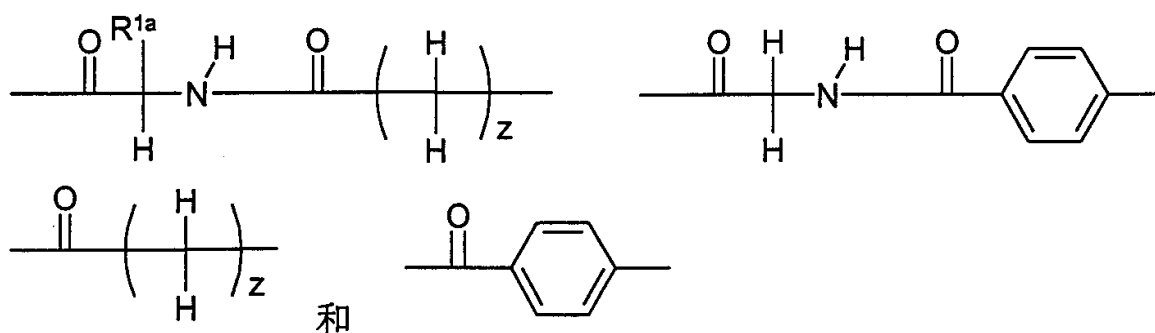
剂化物和前药衍生物:



其中:

X、Q、R 和  $R^3$  如上所定义。其优选亚群是如下的化合物，其中 R 为一  $(CH_2)_{3-6}-CH_3$ ，而  $R^3$  选自于  $-(CH_2)_{8-14}-CH_3$  和  $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{2-8}-CH_3$ 。更为优选的化合物中 R 为一  $-(CH_2)_5-CH_3$ ，而  $R^3$  选自于  $-(CH_2)_{10}-CH_3$  和  $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$ 。

更为优选的化合物是其中 X 为选自于以下组中的基团:



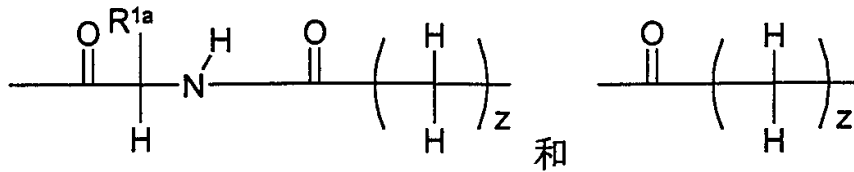
其中 z 为 0—10、优选为 0—5、更优选为 0—2 之间的整数，

以及这些化合物所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

其他的优选化合物中 t 为 0 或 1，X 为选自于以下组中的基团:



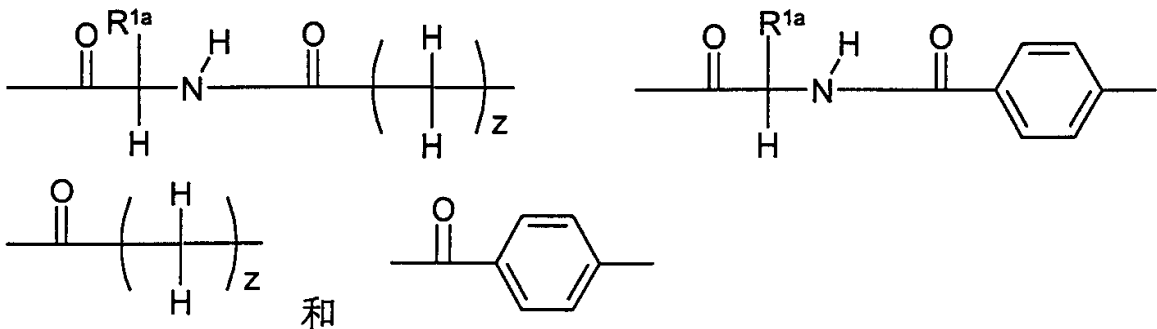




其中  $R^{1a}$  独立地与  $R^1$  定义相同,  $R^{2a}$  独立地与  $R^2$  定义相同,  $m$  为 0—10、优选为 0—5、更优选为 0—2 之间的整数,  $z$  为 1—20、优选为 2—10、更优选为 2—4 之间的整数,

以及这些化合物的所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

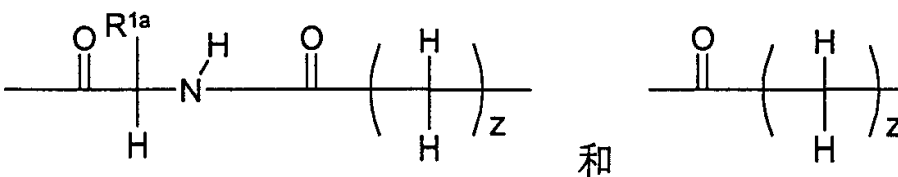
如权利要求 9 所述的化合物, 其中  $X$  是选自于以下组中的基团:



其中  $z$  为 0—10、优选为 0—5、更优选为 0—2 之间的整数,

以及这些化合物所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

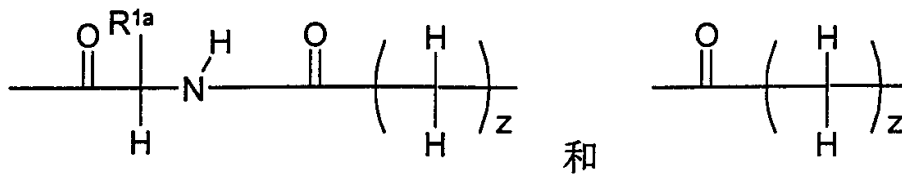
更为优选的化合物是如下化合物, 其中  $X$  是选自于以下组中的基团:



其中  $z$  为 0—18 之间的整数，

以及这些化合物所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

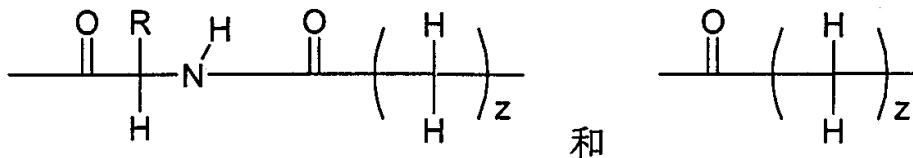
其他的优选化合物是如下的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：



其中  $z$  为 6—12 之间的整数，

以及这些化合物所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

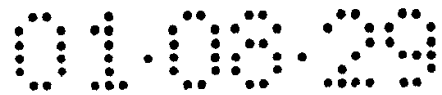
更为优选的化合物是如下的化合物，其中 X 是选自于以下组中的基团：



其中  $z$  为 6—12 之间的整数，

以及这些化合物所有的药学可接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

上述化合物中特别优选的 Q 基团是一种非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物如多糖，它优选为亲脂性的并且结合脂肪，同时在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类的消化系统中为非吸收性的。特别优选的多糖包括至少一种选自葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼



脂、脱乙酰壳多糖等的多糖。特别优选的 Q 基团具有羟基、酰基或氨基，或者可以被衍生化而具有羟基、酰基或氨基，这些基团可以与 R 片断或 X-R-X 基团结合。优选地，通过 X-R-X 桥在脂肪酶抑制剂片断和聚合物片断之间至少形成一个或两个醚键，其中桥键由脂肪酶抑制剂的羟基或氨基以及 Q 基团中的羟基、酰基和氨基形成。更为优选的 Q 基团是一种改性的脱乙酰壳多糖，它被末端具有有机酸基团的醚基团所修饰。更为优选的改性脱乙酰壳多糖 Q 基团中有机酰基分别为直链或支链烷酰基。最为优选的改性脱乙酰壳多糖 Q 基团中有机酰基改性脱乙酰壳多糖所导致的极性使得改性脱乙酰壳多糖吸收脂质和水，并且与油和水形成基本均匀的凝胶。

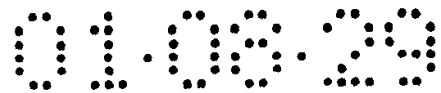
最为优选的化合物为以上所列化合物，其中 Q 基团是一种脱乙酰壳多糖化合物，它被足量的有机酰基修饰使得改性脱乙酰壳多糖吸收或结合脂质和水，并且与油和水形成基本均匀的凝胶。相对于脂肪酶抑制剂中酯化的羟基的摩尔数，在改性脱乙酰壳多糖中存在的有机酰基的摩尔数为 1 至 8 倍，优选为 2 至 5 倍，更优选为 3 至 4 倍。

## 化合物的制备

本发明的脂肪酶抑制剂、聚合物片断和成桥基可以合成得到或购买得到。聚合物成桥基、成桥偶联方法以及化合物纯化方法，特别是通过双醚桥、醚/酯桥、酯/酮桥等进行的醇基偶联的相关方法在标准教科书中有所描述，可以作为参考。标准的聚合物教科书通常是指双官能成桥基和偶联方法。

在这些方法中所采用的起始原料是来自化学品经销商如 Aldrich、Sigma、Nova Biochemicals、Bachem、Biosciences 等的商品或可以按已知方法合成得到。

除非另有说明，否则在标准的温度和压力下采用标准的实验室玻璃



器皿和反应器进行反应。

在这些化合物的合成期间，可以采用保护基对官能团进行保护以防偶联过程中的交叉反应。适用的保护基的实例及其用途在“*The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*”, Academic Press, 第3卷 (Gross 等人编辑, 1981) 以及第9卷 (1987) 中有描述，此处引入作为参考。

具有游离羟基的脂肪酶抑制剂片断如 tetrahydroesterastin (3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等，容易和具有游离羟基的聚合物片断如纤维素、脱乙酰壳多糖和其他具有游离羟基的多糖偶联。在与另一片断反应之前，脂肪酶抑制剂和聚合物片断之一或二者可以被衍生化而形成部分连接桥键。例如，如多糖化学所示，脂肪酶抑制剂分子可以和一个双卤基化合物或端卤端酰基化合物（酰基可被一个酸基保护）缩合形成醚或酯键，然后再与具有游离羟基的多糖偶联。在一个方法中，聚合物片断如脱乙酰壳多糖可与一个化合物如卤代甲基苯甲酸酯等反应，然后酯水解产生可与衍生化的脂肪酶抑制剂反应形成羰基、羰酰胺结构的游离羧基。在本发明的一个优选方面中，两片断之一与不对称的双卤基成桥基如亚烷基二卤（如 1, 2-溴代氯代乙烷、1, 3-溴代氯代丙烷等）按摩尔比 1:1 反应，以醚化游离羟基，取代氨基中的一个氢原子，或者与羧基形成羰基，所得的中间体然后可与聚合物片断反应，与游离羟基反应形成醚键，在置换氨基上的氢原子，或者与羧基形成羰基。特别优选的聚合物片断是具有多个游离羟基的多糖，偶联后可被任意地磺化，使脂肪酶片断本身成为脂肪酶抑制剂。在本领域中醚化、胺化和形成羰基结构的方法是众所周知的并且处于一般技术人员的能力范围之内。此外，其他的用于使具有反应性官能团的化合物与聚合物片断连接的成桥基及其方法也是本领域众所周知的。优选的化合物也包括这些化合物所有的药学可



接受的异构体、盐、水合物、溶剂化物和前药衍生物。

成桥基是指一种双官能团链或间隔基，它可与脂肪酶抑制剂中的一个或多个官能团反应，然后再与聚合物中的第二个相同或不同的官能团反应，使得在两个化合物之间形成连接结构或缀合。成桥基和各化合物间形成的键优选是可以对抗消化环境断裂的键。在一个方面中，成桥基的结构式为  $X-R-X$ ，其中  $R$  为选自直链或支链的烷基、直链或支链的链烯基、直链或支链的链炔基、单酰基、双酰基等等，而  $X$  为在以下描述的特殊反应条件下具有反应性的官能团如卤素。特别优选的成桥基形成抵抗消化环境裂解的双醚或双酰基桥。

形成亚烷基二氯成桥基的化合物的实例为二氯甲烷，1, 2-二氯乙烷，1, 2-和 1, 3-二氯丙烷，1, 2-、1, 3-和 1, 4-二氯丁烷，1, 2-二溴乙烷、1, 2-和 1, 3-溴代氯代丙烷等等。

形成酰基二氯成桥基的化合物的实例为草酰二氯、丙二酰二氯、琥珀酰二氯、戊二酰二氯、己二酰二氯、庚二酰二氯、辛二酰二氯、富马酰二氯、苹果酰二氯、谷氨酰二氯、对苯二甲酰二氯、间苯二甲酰二氯等。

卤素酰基成桥基的实例包括氯代甲基苯甲酸或其酯、3-溴丙酸、2-氯乙酸、6-溴己酸或其酯、12-溴十二烷酸或其酯、其他  $n$ -卤代烷基酸或其酯等等。

其他成桥基试剂如表氯醇、三氯氧磷、焦磷酸四酰氯等等。

优选的成桥基为末端具有溴和氯取代基的二卤成桥基，或者末端为酰基和卤素取代基的成桥基。更为优选的成桥基为  $n$ -卤代（优选为  $n$ -溴代）- $C_4-C_{18}$ （优选为  $C_6-C_{14}$ ）烷基酸或其酯。将双官能团试剂如二酰基二氯化合物、亚烷基二氯化合物或溴代酰基酯化合物溶于一种基本与水不混溶的有机溶剂中，然后按基本为 1:1 的摩尔比缓慢加到脂肪酶抑制剂的碱性水溶液中进行反应。在两个相互不混溶的溶液的界

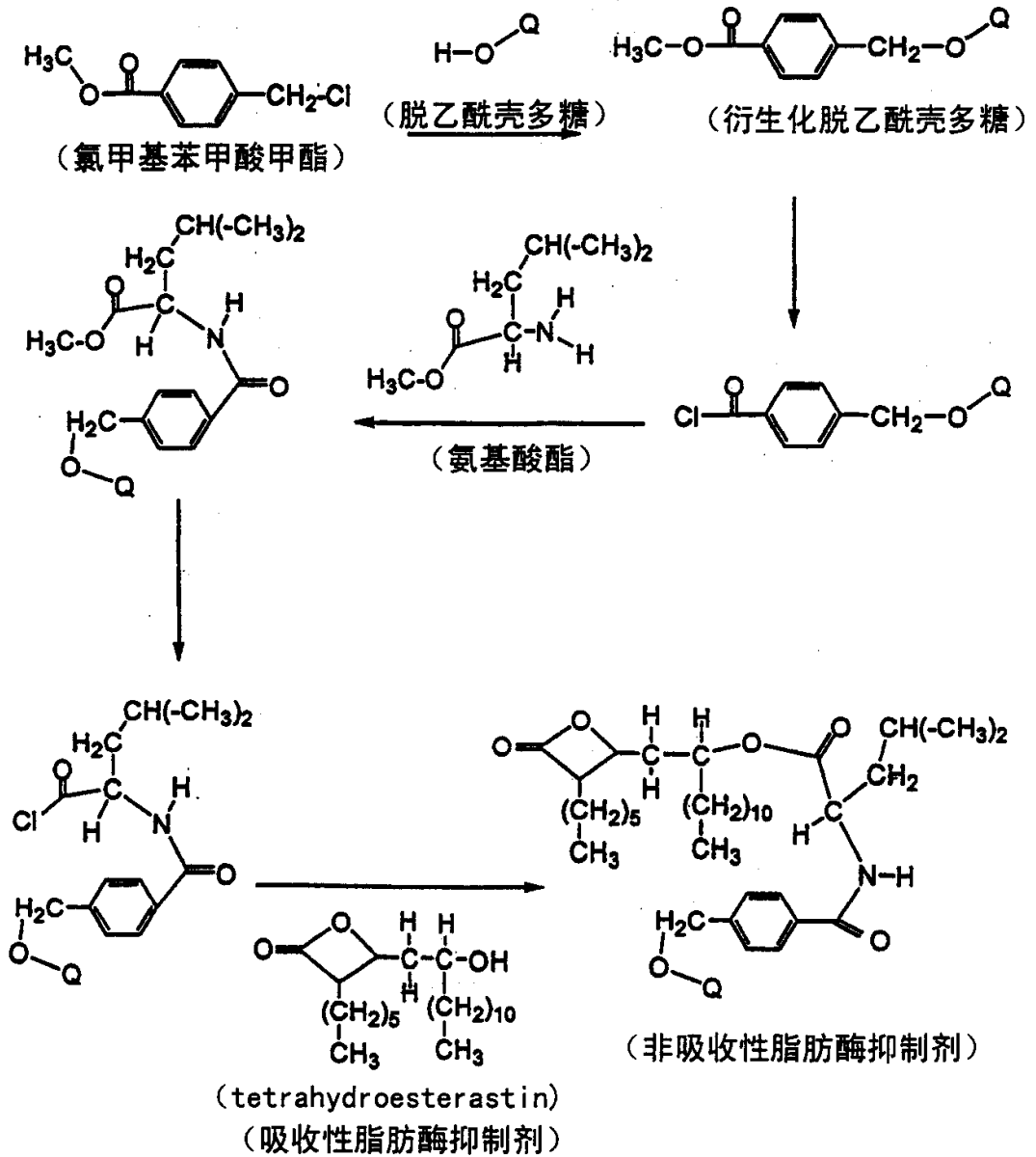
面上进行界面间缩合反应并产生多糖衍生物或类似物。已经发现在有机溶液和水溶液界面上进行的反应对多糖的一级羟基具有专属性。应该认识到等价的反应物如双环氧化合物和卤代烷基环氧乙烷如表氯醇也可进行反应并产生新的和有用的醚桥。

通过适当选择成桥基的类型，具有不同化学性质的不同结构基团可以被引入所得桥键中并且多种类型的脂肪酶抑制剂可以被连接至非吸收性的聚合物片断之上，例如多糖，优选为脱乙酰壳多糖。反应温度和其他反应条件以及反应物比例的控制处于一般技术人员的能力范围之内。通过以上讨论，对于本领域一般技术人员来说，其他基团和改进是显而易见的。

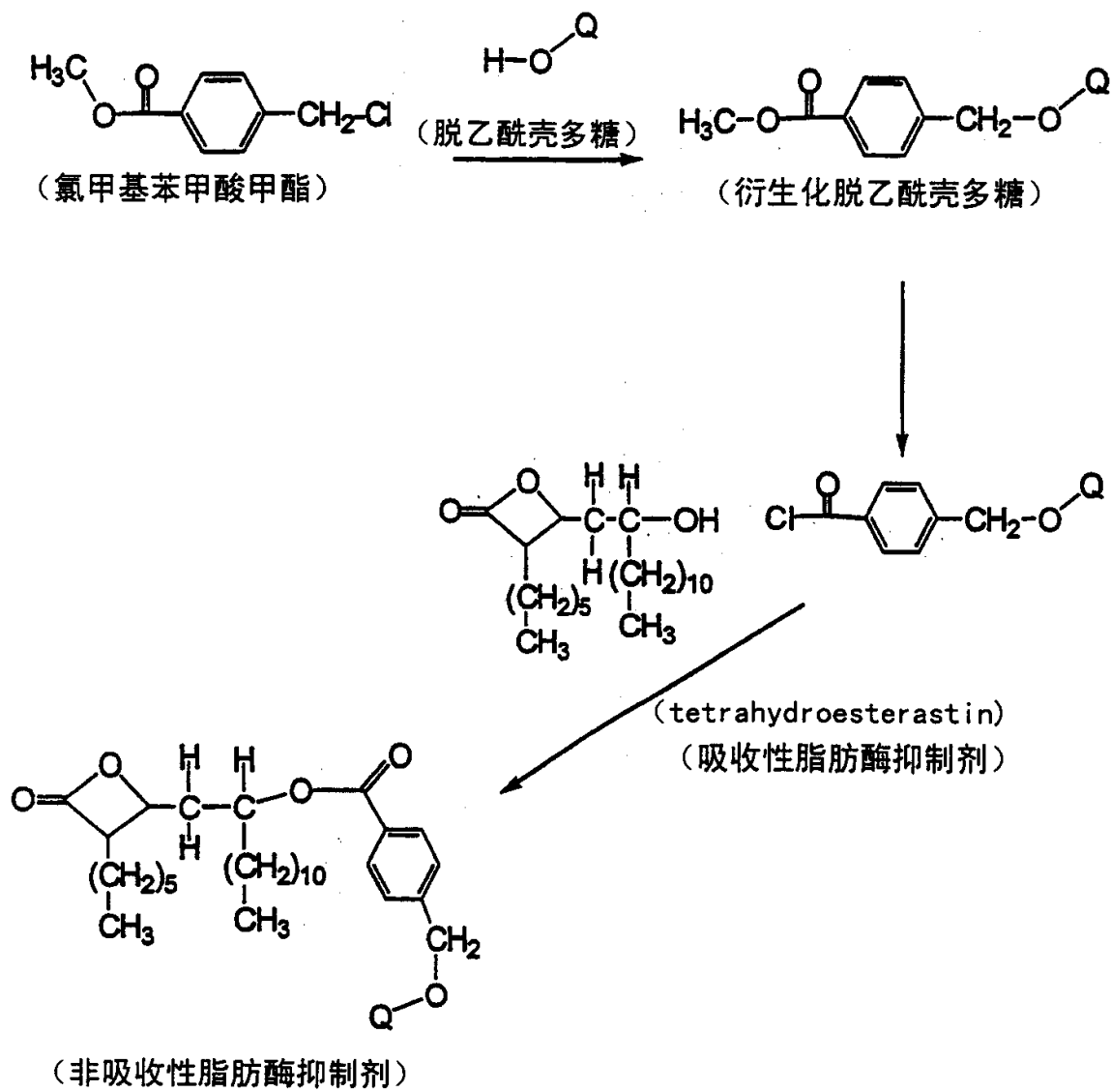
有关偶联的脂肪酶抑制剂中脂肪酶抑制剂的功能性可以采用众所周知的试验进行测量。对病人可以给药治疗有效量的结合脂肪酶抑制剂。其他脂肪结合聚合物可以任意添加至组合物中。

针对本发明化合物的制备，以下不起界定作用的反应路线 I、II、III和IV描述了本发明的优选实施方案。

合成线路 I

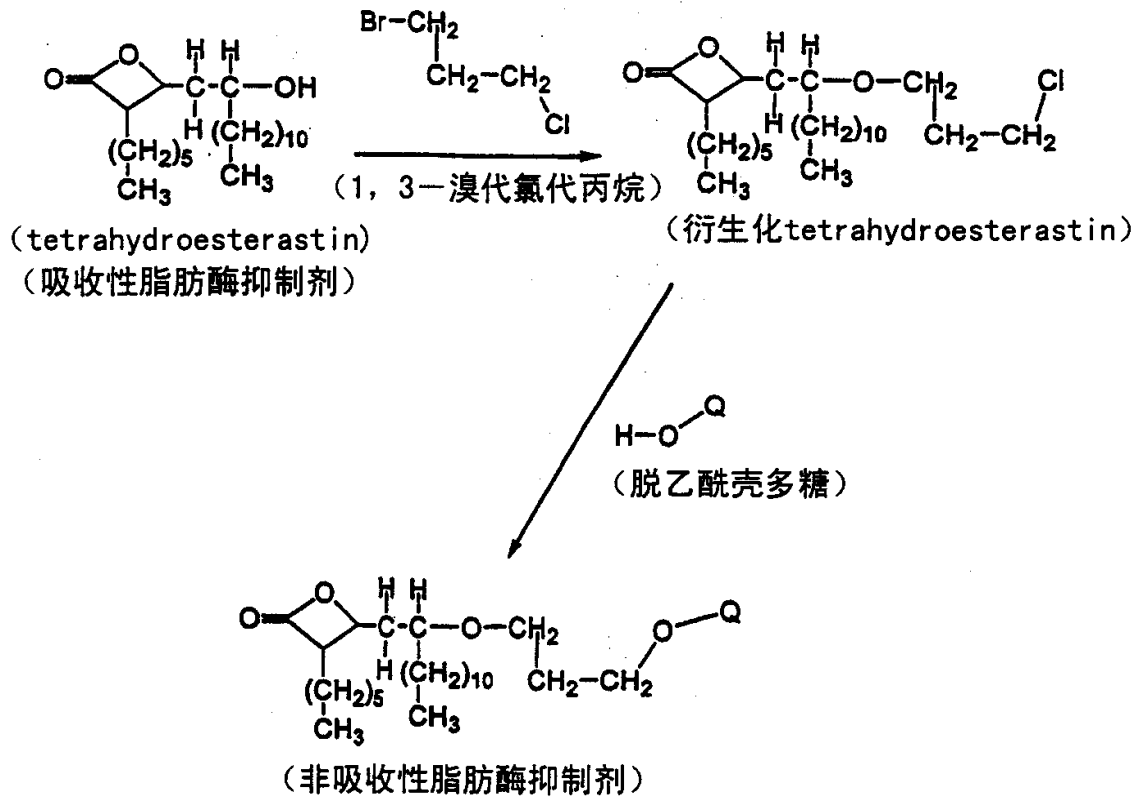


合成线路II

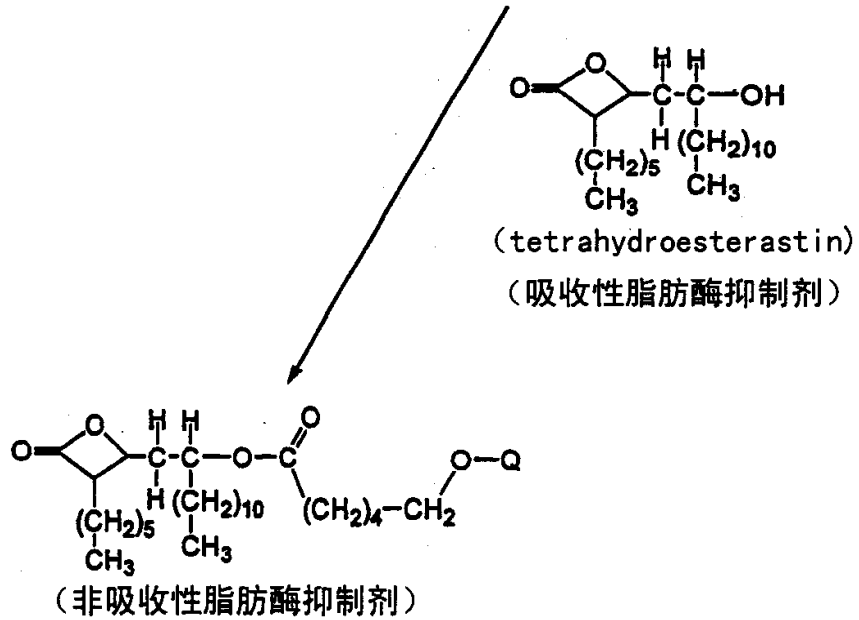
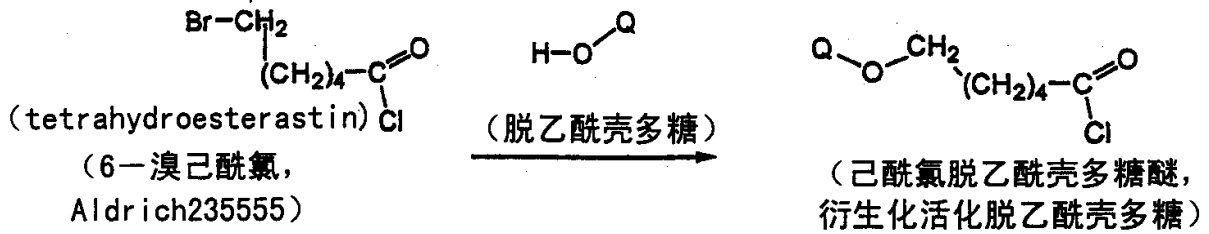




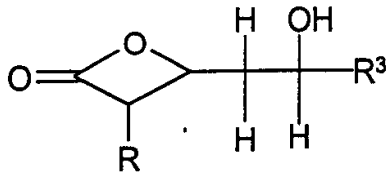
## 合成线路III



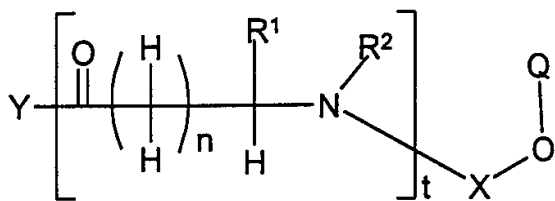
## 合成线路IV



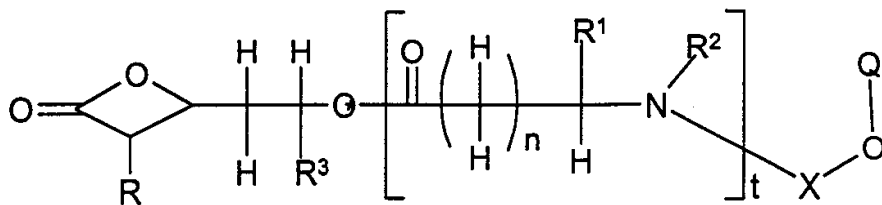
因此，在本发明的一个优选方面中提供一种制备如权利要求 1 所述的化合物的方法，其中包括使以下式的化合物



与下式化合物反应，



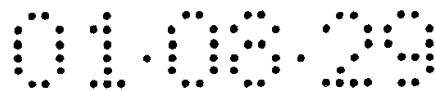
其中  $t$  为 0 或 1， $Y$  为与羟基进行醚化或酯化反应的离去基团，形成以下式的化合物或其盐：



### 药物组合物和可食用的组合物

在一个方面中，本发明提供一种运动饮料、小食品、营养补充物、食品或粉末，在其中配有抑制脂肪酶治疗有效量的本发明的脂肪酶抑制剂组合物。

在另一个方面中，本发明涉及药物组合物，其含有脂肪酶治疗有效量的至少一种与消化道不吸收的片断偶联的脂肪酶抑制剂。优选的药物组合物含有有效量的与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合

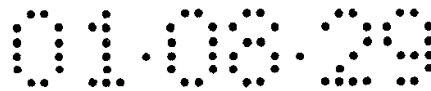


物片断如多糖偶联的脂肪酶抑制剂，其中脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类的消化系统中基本不被吸收。在摄入含脂肪的肉之前或之后一小时之内对患者给药药物组合物，可抑制肉中高达 1/3 的摄入脂肪的吸收。

在另一方面中，本发明涉及治疗肥胖症的方法，其中在摄入含脂肪的肉之前或者之后一小时之内对患者给药一定量的至少一种脂肪酶抑制剂，该脂肪酶抑制剂按有效抑制该肉中高达 1/3 的摄入脂肪的吸收的量结合在非吸收性聚合物片断上。特别地，优选的方法包括给药至少一种选自于 esterastin、tetrahydroesterastin (3, 5-羟基-2-十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯)、3, 5-二羟基-2-己基十六碳-7, 10-二烯酸 1, 3-内酯、3, 5-二羟基-2-己基十六烷酸 1, 3-内酯等的脂肪酶抑制剂，其中所述脂肪酶抑制剂与非吸收性的、生物相容性的、药学可接受的聚合物片断如多糖连接，使得脂肪酶抑制剂在动物如狗、猫、非人类灵长目动物和人类的消化系统中为非吸收性的。特别优选的多糖是至少一种选自于葡聚糖、分子微晶纤维素、麦麸、燕麦麸、脱脂米胚芽、藻酸、果胶、支链淀粉、壳多糖、粗纤维素、琼脂、脱乙酰壳多糖等的多糖。特别优选的结合脂肪酶抑制剂是通过衍生的氮、酸或醇基团与聚合物片断上的基团如衍生的醇、酸或氨基基团连接的脂肪酶抑制剂。在脂肪酶抑制剂和聚合物片断之间通过脂肪酶抑制剂中的醇基团和聚合物中的醇基团各自与成桥基反应形成双醚桥键，是脂肪酶抑制剂和聚合物片断间的优选连接方式。

本发明的化合物可以游离酸或游离碱的形式得以纯化或者采用多种无机或有机酸和碱转化成盐。这些盐也在本发明范围之内。在分离和纯化过程中无毒和生理相容性的盐是特别有用的，虽然其他不是很理想的盐也可以使用。

可采用上述以及本领域技术人员已知的多种方法制备上述的盐。例



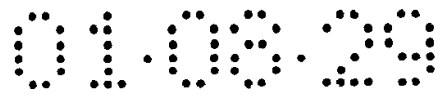
如，在盐不溶的溶剂或混合溶剂中，将一种化合物的游离酸或游离碱与一当量或大于一当量的所需酸或碱进行反应，反应也可在溶剂如水中进行，此后通过蒸发、蒸馏或冻干除去溶剂。

此外，可以将产品的游离酸或游离碱通过离子交换树脂转变成所需盐的形式，或者采用相同方法将产品的一种盐转化成另一种盐。

### 化合物的前药衍生物

本发明还包括化合物的前药衍生物。术语“前药”是指母体药物的无药效衍生物，在体内需要通过生物转化、自发的酸/碱反应或酶反应释放活性药物。前药是本发明化合物的变体或衍生物，它具有在消化系统环境中可断裂的基团。当在生理条件下进行溶剂解或酶降解时，前药转化成在体内具有药物活性的本发明化合物。依据在体内释放活性药物所需的生物转化步骤的多少，本发明的前药可以被称为一级前药、二级前药、三级前药等，并用于指征存在于前药中的功能基的数目。在哺乳动物体内前药常常具有溶解性、消化道相容性或缓释等优点（参见，Bundgard, *Design of Drugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992）。本领域众所周知的前药包括本领域技术人员所熟知的酸衍生物，例如母体酸与适当的醇反应所得的酯，或母体酸化合物与胺反应所得的酰胺，或与碱性基团反应生成酰化的碱衍生物。此外，为提高生物利用度，本发明的前药可以是上述优点的综合。

将所需纯度的化合物、生理学可接受载体、赋形剂、稳定剂等混合制备供储存和给药的本发明制剂，并可以制成持续释放或定时释放的制剂。在药学领域中药用可接受的载体或稀释剂是众所周知的，例如，它们被描述在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A.



R. Gennaro 编辑, 1985) 中。这些材料在所采用的剂量和浓度下无毒, 并且包括缓冲剂如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸盐, 抗氧化剂包括抗坏血酸, 低分子量 (小于 10 个残基) 肽如聚精氨酸, 蛋白如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白, 亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮, 氨基酸如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸或精氨酸, 单糖、二糖、以及其他糖, 包括纤维素及其衍生物、葡萄糖、甘露糖或糊精, 螯合剂如 EDTA, 糖醇如甘露醇或山梨醇, 抗衡离子如钠和/或非离子表面活性剂如 Tween、Pluronic 或聚乙二醇。

用于治疗性给药的本发明制剂必须是无菌的。由无菌膜如  $0.2\ \mu\text{m}$  膜中过滤或通过其他常规方法, 可容易地做到无菌。典型地, 制剂以冻干剂或水溶液的形式进行储存。本发明制剂的典型 pH 为 3—11, 优选为 5—9, 最优选为 7—8。应该认识到使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂会导致环状多肽盐的形成。

可以通过体外或体内方法确定治疗有效剂量。对于本发明各具体化合物, 需要逐一确定各自的最佳剂量。治疗有效剂量的范围将受到给药途径、治疗目标和病人情况等因素的影响。因此, 为得到最佳治疗效果, 临床医生需要测量剂量并改善给药方式。对于本领域技术人员来说, 有效剂量, 即获得所需治疗效果的所需剂量水平的确定是容易的。典型地, 从低剂量开始给药化合物, 逐渐增加剂量直至获得所需疗效为止。

本发明化合物可口服给药, 在治疗方案中以每 kg 包含脂肪的肉计, 每天的有效剂量范围为约 10 至 400 mg/kg, 优选为约 50 至 300 mg/kg, 更优选为约 100 至 200 mg/kg, 分 1 次或 2 至 4 次服用。优选剂量 (如约 100 至 200mg/kg) 的脂肪酶抑制效果与口服 Orlistat 120mg (约 1—2mg/kg 剂量) 相似。可以通过众所周知的脂肪酶抑制试验, 可采用体外试验、体内试验或同时采用两种试验, 确定等价的脂肪酶抑制效果。通过对比摄入脂肪酶抑制等效量的本发明脂肪酶抑制剂的病人和仅摄入

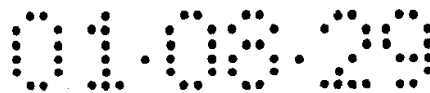


Orlistat 病人的肛门脂肪排泄量，可以观察本发明亲脂性脂肪酶抑制剂的脂肪吸收性能。采用肛门脂肪作为对照指标，对比 Orlistat 或实际对比动物和人的肛门排泄量，饲养小鼠显示当给药本发明亲脂性脂肪酶抑制剂时降低了肛门脂肪排泄量。

典型地，通过所谓的为人所接受的药物处理方法，将 500 mg 至 2 g 的本发明化合物或化合物的混合物以游离酸或游离碱的形式或药学可接受盐的形式与生理学可接受的媒介、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、染料、香料等混合。组合物中活性成分的用量使得可以获得指范围的适当剂量。

可加到片剂、胶囊等中的典型辅料为粘合剂如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶，以及赋形剂如微晶纤维素，崩解剂如玉米淀粉或藻酸，润滑剂如硬脂酸镁，甜味剂如蔗糖、或乳糖，或者香料。当剂型为胶囊时，除上述材料外还可以包含液体载体如水、生理盐水或脂肪油。其它多种类型的材料可以作为包衣或作为剂型物理性质的改良剂。按照常规药学方法可以配制注射用的无菌组合物。例如可以配制活性化合物在载体中的溶液或混悬液，其中载体例如是油或合成脂肪载体如油酸乙酯或者配制在脂质体中。通过为人所接受的药物处理方法可以将缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等加入。

在本发明的某些方面中，所提供的化合物可以作为确定脂肪酶活性的诊断试剂。在另一方面中，本发明包括药物组合物，其包含药学有效量的本发明化合物以及药学可接受的载体。在另一方面中，本发明包括使用上述化合物和药物组合物防止或治疗疾病的方法，或者通过在被储存的脂肪产品或样品中抑制脂肪酶作用从而稳定脂肪的方法，其中疾病的特征在于具有非所希望的脂质或脂肪吸收，例如肥胖症、高血脂、动脉硬化以及哺乳动物血液凝固过程中的 ateirosclerosis 病。任选地，本发明的方法包括药物组合物与其他治疗剂如抗胆固醇剂、食欲抑制剂、代



谢促进剂等联合给药。

优选的化合物还包括它们的药学可接受的异构体、水合物、溶剂化物、盐以及前药衍生物。

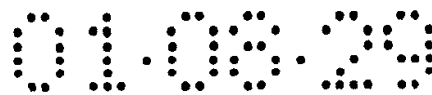
在一个实施方案中，本发明提供一种用于限制或防止某些摄入脂肪吸收的药物组合物，其包含至少一种药学可接受的载体赋形剂和治疗有效量的至少一种上述本发明的化合物。在一个优选实施方案中，药物组合物包含一种治疗有效量的微生物或植物来源的缓释脂蛋白脂肪酶，这种脂肪酶与吸油有效量的多糖如脱乙酰壳多糖联用时可选择性水解末端三甘油酯基，其中相对于吸油多糖的重量，所述脂蛋白脂肪酶的比例小于 25%。

在另一个实施方案中，本发明提供一种用于限制或防止某些摄入脂肪吸收的药物组合物，其包含至少一种药学可接受的载体赋形剂和治疗有效量的至少一种上述本发明的化合物、以及吸油有效量的多糖，其中脂肪酶抑制剂选择性抑制非水解末端三甘油酯基的脂肪酶，该脂肪酶抑制剂基本不抑制维生素 A，D 和 E 的吸收。

在另一个实施方案中，本发明提供一种采用所述化合物和药物组合物作为治疗剂的方法，用于治疗哺乳动物中至少一种因摄入脂肪的不必要吸收所导致的疾病，或者用于有效降低摄入脂肪的哺乳动物的吸收热量，该方法可用于治疗不必要的体重增加和肥胖症。

本发明的化合物也可用于制备治疗剂的中间体，或者用作用于治疗哺乳动物中因摄入脂肪的不必要吸收所导致的疾病的治疗剂。制备起始原料的方法可在第 4,931,463 号美国专利中找到，此处引入作为参考。本发明优选的氧杂环丁烷酮是如下的化合物，其中 R 为甲基、乙基、丙基、己基、癸基、十六烷基、烯丙基和苄基，其中最优选为己基；R<sup>1</sup> 为氢、甲基、乙基、丙基、2-丁基、异丁基、苄基和甲硫基己基，最优选为氢或异丁基；R<sup>2</sup> 为氢、甲基或乙基，最优选为氢；n 为 0 或 1，





而且当  $t$  为 1 时， $X$  优选通过氨基酸连接到  $N$  上，所述氨基酸例如是缬氨酸、丙氨酸，优选为丙氨酸； $R^3$  优选为饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基，或者  $R^3$  是饱和的或可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基，或者  $R^3$  是饱和的或可任选插入高达 8 个双键或三键、同时在不饱和碳原子的非  $\alpha$  位上可任选插入一个或多个选自于氧原子、硫原子、磺酰基或亚磺酰基中的基团的直链或支链  $C_{1-17}$  烷基。

依据本发明所制备的化合物也可用作中间体用于形成可与其它治疗或诊断剂联合使用的化合物。在某些优选的实施方案中，通过本发明中间体制备的化合物可以和其它用于治疗这些疾病的典型化合物共同给药，这些在通常为人所接受的医疗实践中使用的典型化合物是其它一些控制膳食的药物，用于治疗因摄入脂肪吸收所导致或造成的疾病。通过本发明中间体制备的化合物可以和其它药物形成协同作用，这些化合物也使得其它的胆固醇抑制剂、食欲抑制剂和代谢促进剂等的剂量降低。这些化合物可在体内，通常在哺乳动物如灵长目动物（非人类和人类）、羊、马、牛、猪、狗、猫、大鼠和小鼠中使用，或在体外使用。

在这些方法中所采用的起始原料是来自化学品经销商如 Aldrich、Sigma、Lancaster、TCI 等的商品或可以按已知方法合成得到。

除非另有说明，否则在标准的温度和压力下采用标准的实验室玻璃器皿和反应器进行反应，这些反应在本领域的文献中已为人所熟知。此外，上述所声明的本发明的方法可以按商业规模进行，其中采用了本领域中在商业情况下为制备大量化合物而使用的反应器和标准扩大设备。对于商品化合物制备领域中的一般技术人员来说，这些装置和扩大方法是众所周知的。

在这些化合物的合成过程中可以采用保护基对氨基或羧基进行保护以防止在某些反应过程中氨基或羧基发生不必要的反应。保护基的保护

和脱保护的方法在本领域中是常规性的，对于本领域中的一般技术人员来说是众所周知的。

以上显示了三种不起界定作用的示例性的合成反应路线，它们均为本发明的优选实施方案。在以上所概括的处理步骤中也可进一步包含起始步骤，如 *J. Med. Chem.*, Vol. 15, No. 8(1972)中描述的起始步骤，或者对氨基修饰使得产生所需的官能团，如在脂肪抑制领域所描述的基团处理步骤。在本领域中氨基偶联反应是众所周知的。此外，在上述优选实施方案的反应路线中列出了具体的步骤。通过常规方法，典型的是采用相容性溶剂萃取，进行反应产物的分离和纯化。优选的溶剂为低分子量的烷基醚和烷基醇；对于溶剂萃取或重结晶操作，乙醚和异丙醇是优选的。可以形成羧酸侧链基的酯，使得通过溶剂萃取或重结晶可以选择性分离 R 和 S 型对映异构体。D-alaninol 是优选的对映异构体拆分试剂，但是其它拆分试剂或类似的方法也可采用，如酒石酸衍生物等。产品可通过柱色谱或其它适当的方法进一步纯化。

### 光学异构体拆分和酸盐的形成

从上述结构式和讨论中可清楚地看到，采用上述反应可以得到消旋的苯并二氢吡喃乙酸，它可被任选地拆分以得到富含 R 或 S 对映异构体的消旋混合物，或者可完全拆分成一种几乎为纯的对映异构体。在本领域的文献中讨论了拆分对映异构体的常规方法的实例。

### 盐酸盐中间体化合物的偶联反应

依据上述本发明所产生的上述化合物可以被分离并进一步反应，从而用所需基团取代氨基上的一个或多个氢原子，利用此所需基团与游离羟基或游离酰基进行偶联反应。

## 组合物和制剂

本发明的化合物可以游离酸或游离碱的形式得以纯化或者采用多种无机或有机酸和碱转化成盐。这些盐也在本发明范围之内。在分离和纯化过程中无毒和生理相容性的盐是特别有用的，虽然其他不是很理想的盐也可以使用。

可采用上述以及本领域技术人员已知的多种方法制备上述的盐。例如，在盐不溶的溶剂或混合溶剂中，将具有上述结构的化合物的游离酸或游离碱与一当量或大于一当量的所需酸或碱进行反应，反应也可在溶剂如水中进行，此后通过蒸发、蒸馏或冻干除去溶剂。此外，可以将产品的游离酸或游离碱通过离子交换树脂转变成所需盐的形式，或者采用相同方法将产品的一种盐转化成另一种盐。

在诊断应用中本发明化合物典型采用的制剂为溶液或混悬液。在应对不必要的脂肪吸收时本发明的化合物可以在用于口服给药的组合物中使用，例如片剂、胶囊或酞剂，或者在无菌的溶液或混悬液等中，或加到成型的物品之中。需要采用本发明化合物治疗的对象（典型为哺乳动物）可以采用最佳疗效的剂量。给药剂量和方法因对象而异，依据于所治疗哺乳动物的类型、性别、体重、饮食、同期进行的医疗情况、整体的临床情况、所采用的具体化合物、化合物的具体使用方法以及医疗领域技术人员所知道其它一些因素而定。

将所需纯度的化合物与生理学可接受的载体、赋形剂、稳定剂等混合制备供储存和给药的本发明制剂，并可以制成持续释放或定时释放的制剂。在药学领域中药用的可接受的载体或稀释剂是众所周知的，例如，它们被描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 编辑, 1985) 中。这些材料在所采用的剂量和浓度下无毒，并且包括缓冲剂如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸盐，抗氧剂包括抗坏血酸，低分子量（小于 10 个残基）肽如聚精氨酸，蛋白如血清白

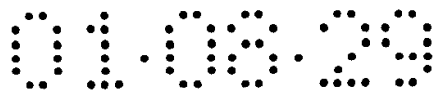
蛋白、明胶或免疫球蛋白，亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮，氨基酸如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸或精氨酸，单糖、二糖、以及其他糖，包括纤维素及其衍生物、葡萄糖、甘露糖或糊精，螯合剂如 EDTA，糖醇如甘露醇或山梨醇，抗衡离子如钠和/或非离子表面活性剂如 Tween、Pluronic 或聚乙二醇。

用于治疗性给药的本发明制剂必须是无菌的。由无菌膜如  $0.2\ \mu\text{m}$  膜中过滤或通过其他常规方法，可容易地做到无菌。典型地，制剂以冻干剂或水溶液的形式进行储存。本发明制剂的典型 pH 为 3—11，优选为 5—9，最优选为 7—8。应该认识到使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂会导致环状多肽盐的形成。虽然优选的给药途径是口服片剂、胶囊或其它给药方式如液体剂，也可预计其它的给药方法，例如以多种剂量形式配在食物中。本发明的化合物优选被配在可能含有脂肪的食物中，用于防止脂肪的吸收。

本发明的化合物也可与适当的聚合物联合使用以提高其治疗效果。这些聚合物可包括亲脂性聚合物，例如多糖等。

可以通过体外或体内方法确定治疗有效剂量。对于本发明各具体化合物，需要逐一确定各自的最佳剂量。治疗有效剂量的范围将受到给药途径、治疗目标和病人情况等因素的影响。对于给药途径，鉴于脂肪的摄入量，必须用药学中已知的方法测量各脂肪酶抑制剂的抑制活性。因此，为得到最佳治疗效果，临床医生需要测量剂量并改善给药方式。对于本领域技术人员来说有效剂量，即获得所需治疗效果的所需剂量水平的确定是容易的。典型地，从低剂量开始给药化合物，然后逐渐增加剂量直至获得所需疗效为止。

典型地，通过所谓的为人所接受的药物处理方法，将 500 mg 至 3 g 的本发明脂肪酶抑制剂化合物或者脂肪酶抑制剂化合物的混合物以游离酸或游离碱的形式或药学可接受盐的形式与生理学可接受的媒介、载



体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、染料、香料等混合。组合物中活性成分的用量使得可以获得指定范围的适当剂量。其他一种或多种治疗成分，例如吸收脂肪的多糖和纤维、脂肪特异性的脂肪酶抑制剂或脂肪酶、以及其他常规节食剂，可以治疗有效量使用。

可加到片剂、胶囊等中的典型辅料为粘合剂如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶，以及赋形剂如微晶纤维素，崩解剂如玉米淀粉或藻酸，润滑剂如硬脂酸镁，甜味剂如蔗糖、或乳糖，或者香料。当剂型为胶囊时，除上述材料外可以包含液体载体如水、生理盐水或脂肪油。其它多种类型的材料可以作为包衣或作为剂型物理性质的改良剂。按照常规药学方法可以配制注射用的无菌组合物。通过为人所接受的药物处理方法，可以将缓冲剂、防腐剂、抗氧剂等加入。

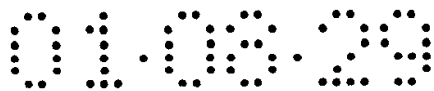
在实施本发明的方法时，本发明的化合物可单独使用或联合使用，或与其它治疗或诊断剂联合使用。在某些优选实施方案中，本发明化合物可以和其它在通常为人所接受的医疗实践中被用于治疗这些疾病的典型化合物共同给药，例如

本发明化合物可在体内，通常在哺乳动物如灵长目动物（非人类和人类）、羊、马、牛、猪、狗、猫、大鼠和小鼠中使用，或在体外使用。

以下采用不起界定作用的实施例进一步描述本发明。

### 实施例 1

在一个 500 ml 装配有搅拌器、温度计和电加热器的烧瓶中，于 50 °C 下将 10 g 低粘度的脱乙酰壳多糖溶于 190 g 二甲基亚砷和 10 g 多聚甲醛的混合物中。加入 0.1 g 氢氧化钠细粉后，在此温度下加入 400 mg 对一氯甲基苯甲酸甲酯和 10 g 二甲基亚砷的溶液，耗时约 30 分钟。混合物在 50 °C 下搅拌 4 小时。反应混合物冷却至室温后，于剧烈搅拌下倒入乙醇中。将固体抽滤并反复悬浮于乙醇中，直至所有可溶性物质被



除去，从而得到粗产品。粗产品在含水的 1N 氢氧化钠乙醇溶液中搅拌，然后用盐酸酸化至脱乙酰壳多糖的中性 pH 范围内。固体用冷乙醇和冷水洗 2 遍，然后将固体干燥得到约 10g 醚官能化的脱乙酰壳多糖。分析结果表明脱乙酰壳多糖聚合物骨架上约 1% 至 3% 的游离羟基被对-甲基苯甲酸基团醚化。

## 实施例 2

将 3, 5-二羟基-2-己基-十六烷酸 1, 3-内酯无色粉末 (6 g, 按美国专利 4,202,824 中第 11 和 12 页中所述方法制备) 溶于 500ml THF 中，加入 Boc-(L)-2-氨基-4-甲基戊酰氯 (3 g, Boc-(L)-亮氨酸)。搅拌反应混合物并加热回流直至 HPLC 显示酯化完全为止。将有机相蒸干，残渣在硅胶上采用甲苯-乙酸乙酯色谱纯化，得到 5-[Boc-(L)-2-酰胺基-4-甲基戊酰氧基]-2-己基-十六烷酸 1, 3 内酯 (6 g)。

## 实施例 3

室温下在 120 ml THF 中于 10%Pd/C 的存在下将实施例 2 中制得的产品 (6 mg) 的 Boc 基团通过氢化除去。氢化完全后，滤除催化剂，将滤液蒸干得到具有游离氨基的粗品，将其加到 100 ml THF 中。将实施例 1 中制得的官能化脱乙酰壳多糖加到 200 ml THF 中并搅拌，同时在室温下缓慢滴加具有游离氨基的粗品。于搅拌下将混合物逐渐加热至 40 °C，直至 HPLC 显示羰酰胺联接的产品形成为止。所得产品为 5-[2-{(4-脱乙酰壳多糖甲基醚)苯甲酰胺基}-4-甲基戊酰氧基]-2-己基-十六烷酸 1, 3 内酯 (约 15 g)。

## 实施例 4

在 1 升的烧瓶中加入 20g 已经溶于 350ml DMF (N, N-二甲基甲

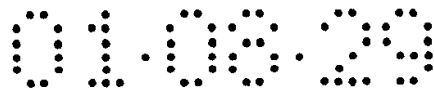
酰胺)中的脱乙酰壳多糖,搅拌并将温度升至 50°C。搅拌下缓慢加入 0.2 g 的 NaOH、1 g 的 6-溴己酸和 20 ml DMF 的混合物,耗时约 30 分钟。混合物在 50°C 下搅拌 4 小时。反应混合物冷却至室温后倒入 500 ml 乙醇中。将固体抽滤并用冷乙醇洗三遍。粗沉淀在 1N 氢氧化钠乙醇溶液中处理 3 小时,然后添加盐酸中和。固体用冷乙醇和水 (4:1) 洗 3 遍并干燥,得到约 19.7 g 官能化的脱乙酰壳多糖。

### 实施例 6

向 200 ml THF (四氢呋喃) 中加入 9.3g 在实施例 5 中制得的官能化脱乙酰壳多糖并进行搅拌。向此混合物中加入溶于 10 ml DMF 中的 10 mmol HBTU (1H-苯并三唑-1-[双, (二甲氨基)亚甲基]-六氟磷酸盐(1-)-3-氧化物)。搅拌下滴加溶于 100 ml THF 中的 tetrahydrostatin L-亮氨酸酯 (约 525 mg)。然后通过添加 DIEA (二异丙基乙基胺) 将 pH 调为约 8.5, 混合物在室温下搅拌过夜。在真空下蒸去约 50% 体积减少反应混合物的体积并加入 500 ml 己烷。将混合物过滤并将固体滤饼用冷己烷洗三遍, 此后用冷乙醇/水 (3:1) 洗三遍。滤饼在冻干机干燥得 9.3g 终产品 2S, 3S, 4S [2-{(己酸修饰的脱乙酰壳多糖 6-己酰胺基)-4-甲基戊酰氧基}-2-己基-十六烷酸 1, 3 内酯 (化合物 A)。

### 实施例 7

向 200 ml THF 中加入 9.65 g 在实施例 5 中制得的官能化脱乙酰壳多糖并进行搅拌。然后加入 2 mmol HBTU。混合物搅拌 15 分钟, 然后加入溶于 30 ml THF (四氢呋喃) 中的 3.50 mg 2S, 3S, 4S 2-己基-4-羟基-十六烷酸 1, 3 内酯。然后通过添加 DIEA 将 pH 调为约 8.5, 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物过滤并将固体用冷己烷洗三遍, 此后用冷乙醇/水 (3:1) 洗三遍。滤饼在冻干机干燥得 11.1 g 终产品 4



—[(己酸修饰的脱乙酰壳多糖 6-己酰氧基)—2-己基—十六烷酸 1, 3 内酯 (化合物 B)。

## 生物和其他试验的实施例

### 实施例 8

采用化合物 A 和 B 基本按以下方法进行脂肪酶抑制试验。

制备 1L 1N NaOH 母液并通过稀释该母液制备 500 mL 0.025N NaOH 母液。同时制备 0.2N HCl 母液。将 100ml TRIZMA (来自 Aldrich 脂肪酶分析试剂盒, 目录号: 800B) 用 100ml 变性乙醇和 300 ml 水稀释形成 500 ml TEW 溶液。将实施例 6 中的化合物 A (100 mg) 加到一份 0.2N HCl 母液中并用相同的 HCl 母液稀释成最终体积为 300 ml, 形成化合物 A 母液。将实施例 7 中的化合物 B 加到一份 0.2N HCl 母液中并用相同的 HCl 母液稀释成最终体积为 80 ml, 形成化合物 B 母液。将 Aldrich 脂肪酶 PS 标准 (人脂肪酶 3 ml×3, Aldrich 产品号: 8054) 用等渗生理盐水稀释至 25 ml 的体积 (脂肪酶 1# 溶液)。类似地, 将 Aldrich 猪胰脂肪酶 (EC3.1.1.3, 产品号: 32313) 用等渗生理盐水稀释至 25 ml 的体积 (脂肪酶 2# 溶液)。Aldrich Sigma 脂肪酶底物标准 (3×100, 300 ml, 产品目录号: 62314) 被作为脂肪源。

在一个装配有热源和磁力搅拌器的 500 ml 烧杯中加入 100 ml 蒸馏水、10 ml TEW 溶液、10 ml Sigma 脂肪酶底物和 20 ml 样品 (样品对照是 20 ml 0.2N HCl 母液, 样品 A 是 20 ml 化合物 A 母液, 样品 B 是 20 ml 化合物 B 母液)。使用 pH 计通过添加 1N NaOH 将 pH 调整至约为 8, 记录 pH 计的读数并将其作为 pH 调整的基线值。将温度调为 37.5°C 并分别加入 1ml 脂肪酶 1# 溶液和脂肪酶 2# 溶液, 用计时器进行 30 分钟的计时。搅拌混合物并将温度维持在 35°C 至 37°C 之间。反应结束时, 搅拌混合物并用 0.025N NaOH 进行滴定。NaOH 溶液的添加体积使 pH





回到记录的基线值。采用使样品 A 或样品 B 的 pH 回到基线值所需 NaOH 体积减去使对照样的 pH 回到基线值所需平均 NaOH 体积计算样品 A 或样品 B 的百分抑制率（平行 3 次试验），差值除以使对照样的 pH 回到基线值所需平均 NaOH 体积，然后将所得结果乘以 100%，得到样品 A 或样品 B 的百分抑制率。

与对照相比，样品 A 或样品 B 对脂肪酶 1# 溶液和脂肪酶 2# 溶液的百分抑制率分别为约 50%。

### 实施例 9

采用化合物 A 和 B 基本按以下方法进行油脂结合试验。

向 4 或 7 ml 的样品瓶中添加 Star 牌橄榄油（颜色非常浅的橄榄油）制得 6 个对照，在 10 英寸的距离上按以下方式采用 IZONE POLAROID 照相机拍照。对照 1 是在 7 ml 的样品瓶中添加 3 ml 橄榄油制得的对照，其显示透明但反光的油。对照 2 是在 7 ml 的样品瓶中添加 3 ml 橄榄油并加入 10 滴 McCormick Schilling 食用红色素（RFC）制得的对照，其显示在瓶底部有非油溶性的色素，在红色素之上漂浮着 3 ml 反光的橄榄油。对照 3 是在 7 ml 的样品瓶中添加 3 ml 橄榄油并加入 3 ml 水以及 5 滴 RFC 制得的对照，其显示在瓶底部的红色水相与漂浮于其上的反光的橄榄油具有清晰的界面。对照 4 是将 1.5 g 橄榄油加入 1 g 脱乙酰壳多糖（Natural Max 牌，大于 90% 的脱乙酰壳多糖）中并用混合器将二者搅拌，然后加入 4 ml 水以及 5 滴 RFC 制得的对照，其显示在瓶底部有油牢固结合的脱乙酰壳多糖，其上漂浮着食用红色素水层（基本观察不到清晰的漂浮油的弯月面）。对照 5 是将 1.5 g 橄榄油加入 1 g 纤维素（Avicel）中并用混合器将二者搅拌，然后加入 4 ml 水以及 5 滴 RFC 制得的对照，其显示在瓶底部有一些油结合纤维素，其上漂浮着食用红色素水层，再向上是漂浮的清晰油层，约 3/4 ml（可以观察到清晰的漂

浮油的弯月面，表明纤维素不能牢固结合超过其重量的油)。对照 6 是将 8 g 橄榄油加入 1 g 脱乙酰壳多糖中并用混合器将二者搅拌，然后加入 1 ml 水以及 5 滴 RFC 制得的对照，其显示被围绕在瓶中部脱乙酰壳多糖所结合的沙漏状油，在最窄处存在食用红色素水溶液（脱乙酰壳多糖结合油并且基本上将所有水排除在结合混合物之外）。

与对照 4（油/脱乙酰壳多糖为 1.5: 1）相比，将化合物 A 和 B 分别与相同比例的油混合（油/化合物为 1.5: 1，在化合物 A 样品瓶的水相中加入食用绿色素，在化合物 B 样品瓶的水相中加入食用兰色素）。与对照 4 中的脱乙酰壳多糖相比，化合物 A 和 B 也显示了相同的结果，其中油被牢固结合在样品的底部并且基本不存在漂浮的油，而且各个弯月面是清晰的绿色的和兰色的弯月面。其中化合物 B 与油的结合程度要比脱乙酰壳多糖或化合物 A 更为牢固。

与对照 6（油/脱乙酰壳多糖为 8: 1 并加入 1ml 食用染料的水溶液）相比，向化合物 B 中加入 8 倍重量的油并搅拌均匀。加入 1ml 水和 5 滴食用红色素。在搅拌中油和化合物 B 膨胀形成粒状的凝胶状物，它均匀吸收 1ml 食用染料的水溶液，形成均匀的凝胶组合物，该凝胶组合物甚至在放置 24 小时后仍然是基本均匀的。这表明化合物 B 具有结合油的能力并且随后吸收至少等于其本身重量的水而形成粒状凝胶样的均匀混合物，当用水进行水合时它仍然牢固地结合油。

通过上述的描述可以相信一般技术人员就可以实现本发明。上述的实施例是非界定性的，在不背离本发明主要概念的条件之下，参考以上描述一般技术人员可以容易地构想出其它改变或变化。这些改变或变化也在本发明范围之内。