



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202313579 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111120675

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D281/10 (2006.01)

A61K31/554 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P5/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/03

印度

202111024711

(71)申請人：瑞典商艾爾比瑞歐公司(瑞典) ALBIREO AB (SE)

瑞典

(72)發明人：吉博格 玻 高瑞 GILLBERG, PER-GORAN (SE)；史塔克 英吉馬 STARKE, INGEMAR (SE)；可卡尼 聖托斯 S KULKARNI, SANTOSH S. (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 230 頁

(54)名稱

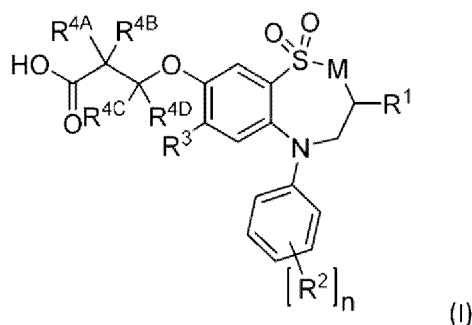
苯并噻(二)氮吡(BENZOTHIA(DI)AZEPINE)化合物及其作為膽酸調節劑之用途

(57)摘要

本發明係關於式(I)之 1,5-苯并噻氮吡及 1,2,5-苯并噻二氮吡衍生物。此等化合物為具有頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)及/或肝臟膽酸轉運蛋白(LBAT)抑制活性之膽酸調節劑。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，以及此等化合物在治療心血管疾病、脂肪酸代謝及葡萄糖利用病症、胃腸道疾病及肝臟疾病中之用途。

The invention relates to 1,5-benzothiazepine and 1,2,5-benzothiadiazepine derivatives of formula (I). These compounds are bile acid modulators having apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and/or liver bile acid transport (LBAT) inhibitory activity. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and to the use of these compounds in the treatment of cardiovascular diseases, fatty acid metabolism and glucose utilization disorders, gastrointestinal diseases and liver diseases.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

苯并噻(二)氮唑(BENZOTHIA(DI)AZEPINE)化合物及其作為膽酸調節劑之用途

【英文發明名稱】

BENZOTHIA(DI)AZEPINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS BILE ACID MODULATORS

【中文】

本發明係關於式(I)之1,5-苯并噻氮唑及1,2,5-苯并噻二氮唑衍生物。此等化合物為具有頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)及/或肝臟膽酸轉運蛋白(LBAT)抑制活性之膽酸調節劑。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，以及此等化合物在治療心血管疾病、脂肪酸代謝及葡萄糖利用病症、胃腸道疾病及肝臟疾病中之用途。

【英文】

The invention relates to 1,5-benzothiazepine and 1,2,5-benzothiadiazepine derivatives of formula (I). These compounds are bile acid modulators having apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and/or liver bile acid transport (LBAT) inhibitory activity. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and to the use of these compounds in the treatment of cardiovascular diseases, fatty acid metabolism and glucose utilization disorders, gastrointestinal diseases and liver diseases.

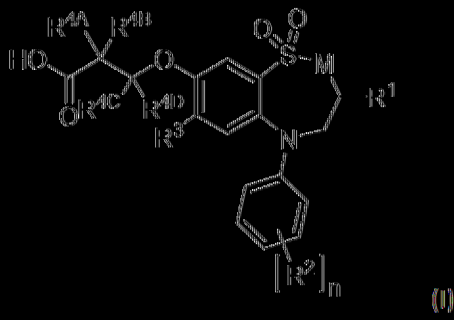
【指定代表圖】

無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

苯并噻(二)氮吡(BENZOTHIA(DI)AZEPINE)化合物及其作為膽酸調節劑之用途

【英文發明名稱】

BENZOTHIA(DI)AZEPINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS BILE ACID MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)之1,5-苯并噻氮吡及1,2,5-苯并噻二氮吡衍生物。此等化合物為具有頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)及/或肝臟膽酸轉運蛋白(LBAT)抑制活性之膽酸調節劑。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，以及此等化合物在治療心血管疾病、脂肪酸代謝及葡萄糖利用病症、胃腸道疾病及肝臟疾病中之用途。

【先前技術】

【0002】 膽酸為生理清潔劑，其在腸道吸收及脂質、營養物及維生素之轉運方面起重要作用。其亦為活化核受體及調節脂質、葡萄糖及能量代謝的細胞信號傳導路徑的信號傳導分子。膽酸為類固醇酸，其由肝臟中之膽固醇合成且以混合微胞形式儲存於膽囊中。在消化過程中，十二指腸觸發引起膽囊收縮之激素的釋放，從而在小腸中釋放膽酸，其使得能夠在小腸中吸收脂溶性維生素及膽固醇。當其到達迴腸時，膽酸自腸道再吸收且分泌至門靜脈血液中，以經由門靜脈循環返回肝臟。因此，超過90%之膽酸再循環且返回肝臟。此等膽酸隨後穿過肝細胞之竇狀隙膜轉運且穿過小管膜再分泌至膽汁中。在此第一道中，75至90%之膽酸由肝細胞吸收，

完成一輪腸肝循環。避開肝臟中之清除的膽酸部分進入全身循環，其中游離膽酸由腎小球過濾，在近端小管中被有效回收且輸出回全身循環。有趣的是，大多數穿過小管膜分泌至膽汁中之膽酸來源於再循環池，而少於10%來自重新開始的新的肝臟合成。在迴腸中未被再吸收之小部分膽酸到達結腸。在腸腔內，初級膽酸在腸道細菌之作用下轉化成次級膽酸，主要藉由類固醇核之單一或雙重去羥基反應。避開腸道吸收之膽酸此後排泄至糞便中。

【0003】 總體而言，高效的轉運系統有助於維持恆定的膽酸池，確保腸道中有足夠高的結合膽酸含量，以促進脂質吸收以及減少小腸細菌負荷。系統亦藉由消除潛在的細胞毒性清潔劑而使糞便及尿膽酸損失降至最低且保護腸道及肝膽隔室(如由Kosters及Karpen (Xenobiotica 2008,第38卷，第1043-1071頁)；Chiang (J. Lipid Res. 2009,第50卷，第1955-1966頁)；及Dawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011,第201卷，第169-203頁)所綜述)。

【0004】 已發現膽酸池大小之調節藉由膽固醇至膽酸之肝轉化而在膽固醇內穩定中起關鍵作用，其代表自身體消除膽固醇之主要途徑。肝臟在自身體移除內源性及外源性化合物中起至關重要的作用。正常的肝膽分泌及腸肝循環為自身體消除諸如膽固醇及膽紅素之內源性化合物及其代謝物所必需的，從而維持脂質及膽酸內穩定。(Kosters及Karpen, Xenobiotica 2008,第38卷，第1043-1071頁)。

【0005】 迴腸中膽酸之再吸收可藉由頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)抑制劑化合物來抑制。據報導，抑制膽酸再吸收適用於治療數種疾病，包括血脂異常、糖尿病、肥胖、便秘、膽汁鬱積性肝臟疾病、非酒

精性脂肪變性肝炎及其他肝病。在過去數十年中已揭示多種ASBT抑制劑化合物，參見例如WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 02/50051、WO 03/020710、WO 03/022286、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/061663、WO 03/091232、WO 03/106482、WO 2004/006899、WO 2004/076430、WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110883、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887、WO 2022/029101、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913及EP 3210977。

【0006】 儘管先前已報導許多ASBT抑制劑化合物，但仍需要額外的膽酸調節化合物，其在效力、選擇性及生物可用性方面具有最佳化特徵。

【發明內容】

【實施方式】

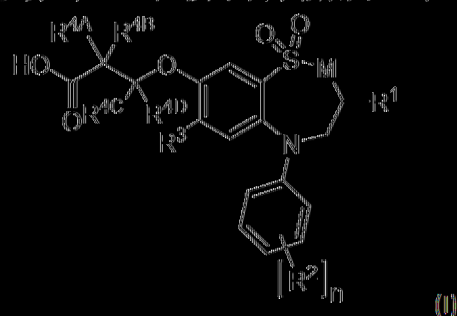
【0007】

相關申請案之交互參考

本申請案主張於2021年6月3日申請之印度專利申請案第202111024711號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

[(0008)] 已發現某些1,5-苯并噁嗪衍及1,2,5-苯并噁嗪二氮衍生物為頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)及/或肝臟膽酸轉運蛋白(LIBAT)之有效抑制劑，且可適用於治療需要抑制膽酸循環之疾病。

[(0009)] 在第一態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物：



其中

M係選自-CH₂-及-NR⁵-；

R¹為C₁₋₄烷基；

R²獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、氫基、硝基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷基羧胺基、C₃₋₆環烷基羧胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基羧基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基羧基、C₁₋₄烷氧基羧胺基、C₃₋₆環烷氧基羧胺基、C₁₋₄烷基磺醯胺基及C₃₋₆環烷基磺醯胺基；

m為整數1、2或3；

R³係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氫基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆環烷硫基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基及N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基；

R^{4A}及R^{4B}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷

基及C₁₋₄烷氧基；或R^{4A}及R^{4B}與其所連接之碳原子一起形成3員至5員飽和碳環；

R^{4C}及R^{4D}各自獨立地選自由氫及C₁₋₄烷基組成之群；及

R⁵係選自由氫及C₁₋₄烷基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一些實施例中，R¹為C₂₋₄烷基。在較佳實施例中，R¹為正丙基。在另一較佳實施例中，R¹為正丁基。

【0011】 在一些實施例中，R²係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、溴、羥基、甲氧基、胺基、甲胺基及二甲胺基。在較佳實施例中，n為1，亦即苯基環僅經一個取代基R²取代。在另一較佳實施例中，R²處於對位。

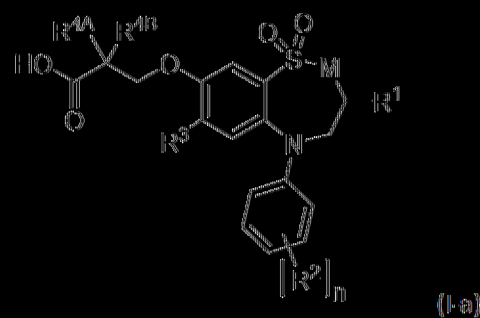
【0012】 在一些實施例中，R³係選自由以下組成之群：氟、氯、溴、甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、胺基、甲胺基及二甲胺基。

【0013】 在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，或R^{4A}及R^{4B}與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}各自獨立地為氟、甲基或甲氧基，或與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

【0014】 在一些實施例中，R^{4C}及R^{4D}各自獨立地為氫或甲基。在一些實施例中，R^{4C}及R^{4D}各自為氫。

【0015】 在一些實施例中，R⁵為氫。在一些實施例中，R⁵為甲基。

【0016】 在較佳實施例中，式(I)化合物為式(I-a)化合物：



其中

M係選自由以下組成之群： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NCH}_2-$ 及 $-\text{NCH}_3-$ ；

R¹為C₂₋₄烷基；

R²獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基；

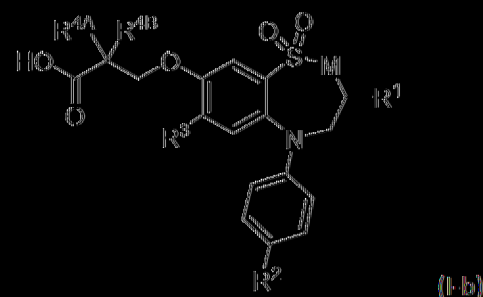
m為整數1或2；

R³係選自由以下組成之群：鹵素、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基及N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基；

R^{4A}及R^{4B}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，或R^{4A}及R^{4B}與其所連接之碳原子一起形成環內基環；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[(0017)] 在較佳實施例中，式(I)化合物為式(I-b)化合物：



其中

M係選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NCH}_2-$ 及 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 組成之群；

R¹為C₂₋₄烷基，更佳正丙基或正丁基；

R²獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、氯、溴、羥基、甲氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基；

R³係選自由以下組成之群：氟、氯、溴、甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、胺基、甲胺基及二甲胺基；

R^{4A}及R^{4B}各自獨立地為氫、氟、甲基、甲氧基或乙氧基，或與其所連接之碳原子一起形成環丙基環；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】較佳之本發明化合物為如上文所定義之式(I-b)化合物，其中M、R¹、R²、R³、R^{4A}及R^{4B}如下表1中所指示，或其醫藥學上可接受之鹽：

表1

M	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}	R ^{4B}
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F

M	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}	R ^{4B}
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	

M	R ¹	R ²	R ³	R ^{4A}	R ^{4B}
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	SCH ₂ CH ₃	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	SCH ₂ CH ₃	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	F	F
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ -	
NCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	N(CH ₃) ₂	F	F

【0019】 在特定實施例中，式(I)化合物係選自由以下組成之群：

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代(dioxido)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-

苯并噻氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(S)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(S)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(R)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(R)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)丙酸；

(S)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并

噻氮呋-8-基)氧基)丙酸；

(R)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并

噻氮呋-8-基)氧基)丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-乙氧基丙酸；

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸；

3-((3-乙基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(S)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(R)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(S)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(R)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；及

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0020】如本文所用，術語「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

【0021】如本文所用，術語「C₁₋₆烷基」係指具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，且術語「C₁₋₄烷基」係指具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。C₁₋₄烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。

【0022】如本文所用，術語「C₁₋₄鹵烷基」係指如本文所定義之直鏈或分支鏈C₁₋₄烷基，其中一或多個氫原子已經鹵素置換。C₁₋₄鹵烷基之實例包括氯甲基、氟乙基及三氟甲基。

【0023】如本文所用，術語「C₁₋₄烷氧基」及「C₁₋₄烷硫基」係指分別經由氧或硫原子與分子之其餘部分連接的直鏈或分支鏈C₁₋₄烷基。

【0024】如本文所用，術語「C₃₋₆環烷基」係指具有3至6個碳原子之單環飽和烴環。C₃₋₆環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0025】術語「芳基」表示由6個碳原子構成之芳族單環或由10個碳原子構成之芳族雙環系統。芳基之實例包括苯基、萘基及蒽基。

【0026】術語「胺基」係指-NH₂基團。如本文所用，術語「N-(C₁₋₄烷基)胺基」及「N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基」係指一個或兩個氫原子分別經直鏈或分支鏈C₁₋₄烷基置換之胺基。N-(C₁₋₄烷基)胺基之實例包括甲胺基、乙胺基及三級丁胺基，且N,N-二-(C₁₋₄烷基)胺基之實例包括二甲胺基及二乙胺基。

【0027】 如本文所用，術語「*N*-(芳基- C_{1-4} 烷基)胺基」係指氫原子經芳基- C_{1-4} 烷基置換之胺基。*N*-(芳基- C_{1-4} 烷基)胺基之實例包括苯甲基胺基及苯乙基胺基。術語「 C_{1-6} 烷基羰胺基」係指氫原子經 C_{1-6} 烷基羰基置換之胺基。 C_{1-6} 烷基羰胺基之實例包括乙醯胺基及三級丁基羰胺基。術語「 C_{1-4} 烷氧基羰胺基」係指氫原子經 C_{1-4} 烷氧基羰基置換之胺基。 C_{1-4} 烷氧基羰胺基之實例為三級丁氧基羰胺基。術語「 C_{1-4} 烷基磺醯胺基」及「 C_{3-6} 環烷基磺醯胺基」係指氫原子分別經 C_{1-4} 烷基磺醯基或 C_{3-6} 環烷基磺醯基置換之胺基。

【0028】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」係指適用於人類醫藥用途且一般為安全、無毒、既非生物學上亦非其他方面不合需要的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0029】 如本文所用，術語「約」係指本文中之值或參數，包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。例如，提及「約20」之描述包括「20」之描述。數值範圍包括限定該範圍之數字。一般而言，術語「約」係指變數之指定值及變數在指定值之實驗誤差內(例如，在平均值之95%信賴區間內)或在指定值之10%內的所有值，以較大者為準。

【0030】 式(I)之1,5-苯并噻氮呋及1,2,5-苯并噻二氮呋化合物或其醫藥學上可接受之鹽為頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白之抑制劑(ASBT抑制劑)、肝臟膽酸轉運蛋白之抑制劑(LBAT抑制劑)或頂端鈉依賴性膽酸及肝臟膽酸轉運蛋白兩者之抑制劑(雙重ASBT/LBAT抑制劑)。因此，其適用於治療或預防需要抑制膽酸循環之病狀、病症及疾病，諸如心血管疾病、脂肪酸代謝及葡萄糖利用病症、胃腸道疾病及肝臟疾病。

【0031】 心血管疾病以及脂肪酸代謝及葡萄糖利用病症包括但不限

於高膽固醇血症；脂肪酸代謝病症；1型及2型糖尿病；糖尿病之併發症，包括白內障、微血管疾病及大血管疾病、視網膜病變、神經病變、腎病變及傷口癒合延遲、組織局部缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞疾病、心肌病、心臟衰竭、心律紊亂及血管再狹窄；糖尿病相關疾病，諸如胰島素抗性(葡萄糖內穩定受損)、高血糖症、高胰島素血症、脂肪酸或甘油之血液含量升高、肥胖、血脂異常、包括高三酸甘油酯血症之高脂質血症、代謝症候群(症候群X)、動脈粥樣硬化及高血壓；且用於增加高密度脂蛋白含量。

【0032】 胃腸道疾病及病症包括便秘(包括慢性便秘、功能性便秘、慢性特發性便秘(CIC)、間歇性/偶發性便秘、因糖尿病繼發之便秘、因中風繼發之便秘、因慢性腎病繼發之便秘、因多發性硬化症繼發之便秘、因帕金森氏病(Parkinson's disease)繼發之便秘、因全身性硬化症繼發之便秘、藥物誘發之便秘、伴有便秘之大腸急躁症(IBS-C)、混合型大腸急躁症(IBS-M)、小兒功能性便秘及類鴉片誘發之便秘)；克羅恩氏病(Crohn's disease)；原發性膽酸吸收障礙；大腸急躁症(IBS)；發炎性腸病(IBD)；迴腸發炎；及逆流性疾病及其併發症，諸如巴雷特氏食道(Barrett's esophagus)、膽汁逆流性食道炎及膽汁逆流性胃炎。

【0033】 如本文所定義之肝臟疾病為肝臟及與其連接之器官(諸如胰臟、門靜脈、肝實質、肝內膽道樹(biliary tree)、肝外膽道樹及膽囊)中的任何疾病。在一些情況下，肝臟疾病為膽酸依賴性肝臟疾病。肝臟疾病及病症包括但不限於肝臟之遺傳性代謝病症；先天性膽酸合成缺陷(inborn error of bile acid synthesis)；先天性膽管異常；膽道閉鎖；葛西術後

(post-Kasai)膽道閉鎖；肝臟移植後膽道閉鎖；新生兒肝炎；新生兒膽汁鬱積；遺傳形式之膽汁鬱積；腦腱性黃瘤病(cerebrotendinous xanthomatosis)；BA合成之繼發性缺陷；齊薇格氏症候群(Zellweger's syndrome)；囊腫性纖維化相關肝臟疾病； $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症；阿拉吉歐症候群(Alagilles syndrome, ALGS)；拜勒症候群(Byler syndrome)；膽酸(BA)合成之原發性缺陷；進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)，包括PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3及未指定型PFIC、膽汁分流術後(post-biliary diversion) PFIC及肝臟移植後PFIC；良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)，包括BRIC1、BRIC2及未指定型BRIC、膽汁分流術後BRIC及肝臟移植後BRIC；自體免疫性肝炎；原發性膽汁性肝硬化(PBC)；肝纖維化；非酒精性脂肪肝病(NAFLD)；非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；門靜脈高血壓；膽汁鬱積；唐氏症候群(Down syndrome)膽汁鬱積；藥物誘發之膽汁鬱積；妊娠之肝內膽汁鬱積(妊娠期間之黃疸)；肝內膽汁鬱積；肝外膽汁鬱積；非經腸營養相關膽汁鬱積(PNAC)；低磷脂相關膽汁鬱積；淋巴水腫膽汁鬱積症候群1 (LCS1)；原發性硬化性膽管炎(PSC)；免疫球蛋白G4相關膽管炎；原發性膽汁性膽管炎；膽石症(膽結石(gallstone))；膽道結石(biliary lithiasis)；輸膽管結石；膽結石胰臟炎；卡羅利病(Caroli disease)；膽管惡性腫瘤；引起膽道樹堵塞之惡性腫瘤；膽道狹窄；AIDS膽管病(cholangiopathy)；缺血性膽管病；由膽汁鬱積或黃疸引起之搔癢病；胰臟炎；導致進行性膽汁鬱積之慢性自體免疫性肝臟疾病；肝脂肪變性；酒精性肝炎；急性脂肪肝；妊娠脂肪肝；藥物誘發之肝炎；鐵過載症(iron overload disorder)；1型先天性膽酸合成缺陷(1型BAS缺陷)；藥物誘發之肝損傷(DILI)；肝纖維化；先天性肝纖維化；肝硬化；蘭格漢氏細

胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)；新生兒魚鱗癬硬化性膽管炎(neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis, NISCH)；紅血球生成性原卟啉症(erythropoietic protoporphyria, EPP)；特發性成人期膽管缺失症(idiopathic adulthood ductopenia, IAD)；特發性新生兒肝炎(INH)；非症候型小葉間膽管缺乏(non syndromic paucity of interlobular bile ducts, NS PILBD)；北美印第安兒童期肝硬化(North American Indian childhood cirrhosis, NAIC)；肝類肉瘤病；澱粉樣變性；壞死性小腸結腸炎；血清膽酸引起之毒性，包括在血清膽酸譜異常之情況下的心臟節律紊亂(例如，心房微顫)、與肝硬化相關之心肌病(「膽心病(cholecardia)」)及與膽汁鬱積性肝臟疾病相關之骨骼肌肉萎縮；多囊性肝臟疾病；病毒性肝炎(包括A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎及E型肝炎)；肝細胞癌(肝腫瘤(hepatoma))；膽管癌；膽酸相關之胃腸道癌症；及由肝臟、膽道及胰臟之腫瘤及贅瘤引起的膽汁鬱積。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦適用於增強肝臟疾病中的皮質類固醇療法。

【0034】可藉由式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療或預防的其他疾病包括超吸收症候群(hyperabsorption syndrome) (包括無 β 脂蛋白血症(abetalipoproteinemia)、家族性低 β 脂蛋白血症(familial hypobetalipoproteinemia, FHBL)、乳糜微粒滯留病(CRD)及植固醇血症(sitosterolemia))；維生素過多症及骨質石化病；高血壓；腎小球高過濾；多囊性腎病(PKD)，包括體染色體顯性多囊性腎病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)及體染色體隱性多囊性腎病(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)；及腎衰竭

之搔癢病。化合物亦適用於針對肝臟疾病或代謝疾病相關腎損傷的保護。

【0035】 人體內膽酸之轉運受SLC10溶質載體蛋白家族成員之作用控制，尤其 Na^+ -牛膽酸鹽協同轉運多肽(NTCP，亦稱為肝臟膽酸轉運蛋白(LBAT)；基因符號*SLC10A1*)，其在肝細胞之竇狀隙膜中表現；及頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT，亦稱為迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)、ISBT、ABAT或NTCP2；基因符號*SLC10A2*)，其在迴腸上皮細胞、近端腎小管細胞、膽道上皮、大膽管細胞及膽囊上皮細胞之頂端膜中表現。在肝臟中，膽酸係藉由肝臟膽酸轉運蛋白(LBAT)自門靜脈血中有效提取，且藉由膽汁鹽輸出泵(BSEP；基因符號*ABCB11*)再分泌穿過小管膜。迴腸中膽酸之再吸收係由頂端鈉依賴性膽酸轉運蛋白(ASBT)操控，其中其通常稱為迴腸膽酸轉運蛋白(IBAT)。LBAT及ASBT均充當起電鈉-溶質協同轉運蛋白，每分子溶質移動兩個或更多個 Na^+ 離子。

【0036】 外生物及內生物，包括膽酸，係由肝臟自門靜脈血吸收且藉由具有個別化受質特異性之不同轉運蛋白分泌於膽汁中。甘胺酸結合之膽酸及牛磺酸結合之膽酸以陰離子形式存在且不能藉由擴散穿過膜，因此完全依賴於膜轉運蛋白進入或離開肝細胞(Kosters及Karpen, *Xenobiotica* 2008,第38卷，第1043-1071頁)。ASBT及LBAT偏好甘胺酸結合之膽汁鹽及牛磺酸結合之膽汁鹽超過其未結合之對應物，且表現出對二羥基膽汁鹽之親和力高於對三羥基膽汁鹽之親和力。尚未鑑別出ASBT之非膽酸受質，然而，亦發現LBAT轉運多種類固醇硫酸鹽、激素及外生物。

【0037】 就藥物抑制要求而言，LBAT未如ASBT一般徹底表徵。Dong等人已鑑別出FDA核准之抑制人類LBAT之藥物，且比較LBAT及ASBT抑制要求。使用FDA核准之藥物，配合迭代計算模型開發進行一系

列LBAT抑制研究。篩選研究鑑別出27種藥物作為新穎的LBAT抑制劑，包括依貝沙坦(irbesartan, $K_i = 11.9 \mu\text{M}$)及依澤替米貝(ezetimibe, $K_i = 25.0 \mu\text{M}$)。共同特徵藥效基團表明兩個疏水物及一個氫鍵受體對於抑制LBAT為重要的。自活體外篩選之72種藥物中，共有31種藥物抑制LBAT，而51種藥物(亦即超過一半)抑制ASBT。因此，雖然存在抑制劑重疊，但ASBT意外地比LBAT更容許藥物抑制，且此可與LBAT具有較少的藥效基團特徵相關(Dong等人, Mol. Pharm. 2013,第10卷，第1008-1019頁)。

【0038】 Vaz等人將LBAT缺乏症之鑑別描述為具有相對輕微臨床表型之新穎的先天性代謝缺陷。LBAT缺乏症之鑑別證實，此轉運蛋白為結合膽汁鹽進入肝臟之主要輸入系統，且亦表明輔助轉運蛋白能夠在其不存在時維持腸肝循環(Vaz等人, Hepatology 2015,第61卷，第260-267頁)。此等發現支持LBAT抑制為安全作用機制的假設，因為肝細胞仍有可能吸收必需量之膽酸。

【0039】 Liu等人描述與*SLC10A1* (LBAT)中p.Ser267Phe突變之純合性相關之新型高膽烷血症的鑑別。基因*SLC10A1*中此突變之等位基因頻率在不同群體中有所不同，其中最高的發病率出現在中國南方(中國漢族及傣族分別為8%及12%)及越南(11%)。咸信此「隱藏的」高膽烷血症影響0.64%之中國南方漢族人口、1.44%之傣族人口以及1.21%之越南人口。亦觀察到純合個體中結合及未結合之血清BA含量的增加。Liu等人提出，此發現最可能歸因於自門靜脈循環至肝細胞中之BA轉運減少。此支持以下假設：腸肝循環之生理功能不僅為使膽酸再循環，且亦自循環清除膽酸以達成內穩定(Karpen及Dawson, Hepatology 2015,第61卷，第24-27頁)。替代地，肝臟可合成含量增加之膽酸以補償純合載體中減少的腸肝

再循環。由於LBAT亦轉運未結合之膽酸，故在此研究中未結合之膽酸的增加並不出人意料(Liu等人, Scientific Reports 2017, 7: 9214,第1-7頁)。

【0040】 已發現LBAT在數種形式之膽汁鬱積性肝損傷及膽汁鬱積中被下調，而發現ASBT在多種胃腸道病症，諸如克羅恩氏病、原發性膽酸吸收障礙、發炎性腸病及迴腸發炎中被下調，但在膽汁鬱積中被上調。LBAT亦充當B型肝炎病毒(HBV)及D型肝炎病毒(HDV)之病毒進入的細胞受體，其又為肝臟疾病及肝細胞癌之主要原因。

【0041】 已研究ASBT抑制用於降低血漿膽固醇含量及改良胰島素抗性，以及減輕膽汁鬱積性肝臟疾病中之肝膽酸負荷。另外，已發現ASBT抑制恢復胰島素含量及血糖濃度正常，從而確立ASBT抑制為2型糖尿病之有前景的治療。ASBT抑制劑亦用於治療功能性便秘。

【0042】 由於ASBT主要在迴腸中表現(在此其通常稱為IBAT)，因此ASBT抑制劑不必全身可用。另一方面，ASBT亦在腎臟之近端小管細胞中表現。因此，全身可用之ASBT抑制劑亦可抑制腎臟中膽酸之再吸收。咸信，此將導致尿液中膽酸含量增加，及經由尿液增加膽酸自身體之移除。因此，預期不僅在迴腸中而且在腎臟中發揮其作用之全身可用的ASBT抑制劑比僅在迴腸中發揮其作用之非全身可用的ASBT抑制劑引起膽酸含量更大程度的減少。

【0043】 具有高ASBT抑制效力之化合物尤其適用於治療引起膽汁鬱積之肝臟疾病，諸如進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、阿拉吉歐症候群、膽道閉鎖及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0044】 膽道閉鎖為一種罕見的小兒肝臟疾病，其涉及大膽管之部分或完全阻塞(或甚至缺失)。此阻塞或缺失造成膽汁鬱積，導致膽酸積

聚，從而損害肝臟。在一些實施例中，膽酸之積聚發生在肝外膽道樹中。在一些實施例中，膽酸之積聚發生在肝內膽道樹中。目前的護理標準為葛西手術(Kasai procedure)，其為移除阻塞的膽管且將一部分小腸直接連接至肝臟的手術。目前沒有針對此病症之核准的藥物療法。

【0045】 本文提供用於治療有需要之受試者之膽道閉鎖的方法，該等方法包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，受試者在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前已進行葛西手術。在一些實施例中，在進行葛西手術之前，向受試者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，膽道閉鎖之治療降低受試者中之血清膽酸的含量。在一些實施例中，血清膽酸的含量係藉由例如ELISA酶分析或量測總膽酸之分析來測定，如Danese等人, PLoS One. 2017,第12(6)卷: e0179200中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，血清膽酸的含量可降低例如在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的血清膽酸含量的10%至40%、20%至50%、30%至60%、40%至70%、50%至80%或大於90%。在一些實施例中，膽道閉鎖之治療包括搔癢病之治療。

【0046】 PFIC為一種罕見的遺傳病症，據估計影響每50,000至100,000名全球出生之兒童中的一名且造成進行性、危及生命的肝臟疾病。

【0047】 PFIC之一種表現形式為搔癢病，其通常導致生活品質嚴重下降。在一些情況下，PFIC導致肝硬化及肝功能衰竭。目前的療法包括部分外膽汁分流(Partial External Biliary Diversion, PEBD)及肝臟移植，然而，此等選項可帶來相當大的具有手術後併發症，以及心理及社會

問題的風險。

【0048】 已鑑別出三種替代性基因缺陷，其與稱為1型、2型及3型之三種單獨的PFIC亞型相關：

- PFIC 1型，其有時稱為「拜勒病(Byler disease)」，係由因ATP8B1基因突變所致的膽汁分泌受損引起，該基因編碼之蛋白有助於維持稱為磷脂之脂肪在膽管之細胞膜中的適當平衡。此等磷脂之不平衡與膽汁鬱積及肝臟中之膽酸升高相關。受PFIC 1型影響之受試者通常在出生後的前幾個月患有膽汁鬱積，且在沒有手術治療之情況下，在生命的第一個十年結束之前進展為肝硬化及末期肝臟疾病。

- PFIC 2型，其有時稱為「拜勒症候群」，係由因ABCB11基因突變所致的膽汁鹽分泌受損引起，該基因編碼一種稱為膽汁鹽輸出泵之蛋白，其將膽酸自肝臟移出。患有PFIC 2型之受試者通常在出生後的前幾年內患有肝功能衰竭，且患有一類稱為肝細胞癌之肝癌的風險增加。

- PFIC 3型，其通常在兒童期之最初幾年出現進行性膽汁鬱積，係由ABCB4基因突變引起，該基因編碼將磷脂移動穿過細胞膜之轉運蛋白。

【0049】 另外，已提出TJP2基因、NR1H4基因或Myo5b基因突變為PFIC之原因。另外，一些患有PFIC之受試者在ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4或Myo5b基因中之任一者中均沒有突變。在此等情況下，病狀之原因為未知的。

【0050】 ATP8B1基因或所得蛋白的例示性突變列於表2及表3中，其中基於人類野生型ATP8B1蛋白(例如，SEQ ID NO: 1)或基因(例如，SEQ ID NO: 2)編號。ABCB11基因或所得蛋白的例示性突變列於表4及5

中，其中基於人類野生型 ABCB11 蛋白(例如，SEQ ID NO: 3)或基因(例如，SEQ ID NO: 4)編號。

【0051】 如熟習此項技術者可瞭解，參考蛋白序列中對應於SEQ ID NO: 1或3之特定胺基酸位置的胺基酸位置可藉由將參考蛋白序列與SEQ ID NO: 1或3比對來確定(例如，使用軟體程式，諸如ClustalW2)。此等殘基之變化(在本文中稱為「突變」)可包括單個或多個胺基酸取代、序列內或側邊之插入以及序列內或側邊之缺失。如熟習此項技術者可瞭解，參考基因序列中對應於SEQ ID NO: 2或4之特定核苷酸位置的核苷酸位置可藉由將參考基因序列與SEQ ID NO: 2或4比對來確定(例如，使用軟體程式，諸如ClustalW2)。此等殘基之變化(在本文中稱為「突變」)可包括單個或多個核苷酸取代、序列內或側邊之插入以及序列內或側邊之缺失。亦參見 Kooistra 等人，「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database」，Nucleic Acids Res. 2016,第44卷，第D1期，第D365-D371頁，其以全文引用的方式併入本文中。

【0052】

ATP8B1之典型蛋白序列(SEQ ID NO: 1) - Uniprot ID O43520

MSITIRDSKITT IINNNISQINNN VVIYSSNNNNK IINNNNQGSAY IPIKQNRVNRK ANNNNNNNNRK
KCTWQVKANN RKYNNQNNNM NNTKICIKKS KYANNANNTY KYNANNTNPM NNNTQIKKAA
NNYNNANNN QANNQISNTA WYNTNVINNV VIGVNTAKNN VNNVARNKMM KINNNTCTAV
IKKGRKVKAK WKKQVGVNI KKKNNNVPA IINNSSSKPI NSTCYVNTAK IINGNTNKAK
MSITKITTQYI QKNNNNNTN GNTKCKNNN KNNNTYNTN WNNNTSNTN IINKNNRGCVI
KNTNNCHGV IINAGANNKIM KNSGKNTNRK IKNNNMNYM VYNTNVNTI ISAGIATGHA
YWFQVGNSS WYIYNGKNNI PSYRGNTNFW GYIIVINIMV IISIVSVIV IIRGQSSNNIN
WNTQMYNKK IINPAKANNNT IINKQIGQNNY IINNNKNTNTN QNNNTKKCC IINGQIYGNNR
IASQNNNNKI KQVNNSWNTY ANGKIANNNN YNNQIQSEK IINVRQNTNT IAVCHNTVMNV
IINNGQINNYQA ASINNGANNVN AARNNGNTN AKRQNTNTIS IIGNTNTYNNV IANNNNNSNR
KRMSTNVKTI KENTKIYCKE ANNVNNTN IIMNTYKQNTQ IANNNNTNT IINTCTCYK
IINKQNTNWN KKMMAASVLS IINNNANNNK VNNNNKNNNN ICAIANNKI QDEVNTTSK
IAKADIKIWW IIGKKNNTN NIGACIANT IINTTCYGI IINSTJNARM NQNNRGVYA
KANNPVQSI IINPGNNAN IIGSWNNKI IINKKKNKI IINKNTNTN IIRMMRTQSKR
IKIANNGVG SGQKMQAVM SSNNSTAQIR YNQNNJVIIG RWSYIRMKI IIRYNTYKNNT
IINTVNNWYSI INGYSAQNTY IINWNTNTYNN IYNTSNNVNM GINNQNVSK IISNTNTGITYI
VGQNNNNNY KRNVSNNIG VNTSMNNNT IIGAYIQTVG QNGKNTSNTY SIAVNTASAI
VNTVNTQIG IISYWNNTVNA ISNTGSTANT IIGIMNNNSA GNNNTNTSNT QNTGNTASNA
RQNTYNTNT IAVAVCINN VANNNTSMNT WNTSNNKIQK IINKKKNKQ WQNRQQVNRK
GVSTNRSAVA ISNQRGYANN ISSGSRNRK RSPNNANN IINNTAKYNTNT S

(0053)

ATP8B1之典型DNA序列(SEQ ID NO: 2)

ATT AGT ACA GAA AGA GAC TCA GAA ACG ACA TTG GAC GAG GAT TCT CAG CCT
AAT GAC GAA GTG GTT CCC TAC AGT GAT GAT GAA ACA GAA GAT GAA CTT GAT
GAC CAG GGG TCT GCT GTT GAA CCA GAA CAA AAC CCA GTC AAC AGG GAA GCA
GAG GAG AAC CGG GAG CCA TTG AGA AAA GAA TGT ACA TGG CAA GTC AAA GCA
AAC GAT CGC AAG TAC CAC GAA CAA CCT CAC TTT ATT AAC ACA AAA TTG TTG
TGT ATT AAG GAG AGT AAA ATT GCG AAT AAT GCA ATT AAA ACA TAC AAG TAC
AAC GCA TTT ACC TTT ATA CCA ATT AAT CTG TTT GAG CAG TTT AAG AGA GCA
GCC AAT TTA TTA TTT CTG GCT CTT CTT ATT TTA CAG GCA GNT CCT CAA ATC
TCT ACC CTG GCT TGG TAC ACC ACA ATA GTG CCC CTG CTT GTG GTG GTG GGC
GTC ACT GCA ATC AAA GAC CTG GTG GAC GAT GTG GCT CGC CAT AAA ATT GAT
AAG GAA ATC AAC AAT AGG ACG TGT GAA GTC AAT AAG GAT GGC AGG TTT AAA
GTT GCT AAG TGG AAA GAA ATT CAA GTT GGA GAC GTC ATT CGT CTG AAA AAA
AAT GAT TTT GTT CCA GCT GAC ATT CTG CTG CTG TCT AGC TCT GAG CCT AAC
AGC CTC TGC TAT GTG GAA ACA GCA GAA CTG GAT GGA GAA ACC AAT TTA AAA

CAT GTT CTC TTT CCA TCT GCA TTT CAA TTT ACA GGC ACA GCT TCA AAC GCT
CTG AGA CAG CCA TAC ATT TGG TTA ACT ATT ATC CTG GCT GTT GCT GTG TGC
TTA CTA CCC GTC GTT GCC ATT CGA TTC CTG TCA ATG ACC ATT TGG CCA TCA
GAA AGT GAT AAG ATC CAG AAG CAT CGC AAG CGG TTG AAG GCG GAG GAG CAG
TGG CAG CGA CGG CAG CAG GTG TTC CGC CGG GGC GTG TCA ACG CGG CGC TCG
GCC TAC GCC TTC TCG CAC CAG CGG GGC TAC GCG GAC CTC ATC TCC TCC GGG
CGC AGC ATC CGC AAG AAG CGC TCG CCG CTT GAT GCC ATT GTG GCG GAT GCG
ACC GCG GAG TAC AGG CGC ACC GGG GAC AGC TGA

[(0054)]

表2. 例示性A1TPSB1突變

胺基酸位置3 (例如P3K) ²⁷
胺基酸位置23 (例如P23L) ⁵
胺基酸位置45 (例如N45I) ^{5,8,9}
胺基酸位置46 (例如R46X) ^{A,25}
胺基酸位置62 (例如I62R) ²⁸
胺基酸位置63 (例如P63I) ⁴¹
胺基酸位置70 (例如D70N) ^{1,6}
胺基酸位置71 (例如R71H) ⁴³
胺基酸位置78 (例如D78Q) ¹⁹
胺基酸位置82 (例如P82I) ⁴¹
胺基酸位置92 (例如Y92Y) ⁴¹
胺基酸位置93 (例如A93A) ⁶
胺基酸位置96 (例如A96G) ²⁷
胺基酸位置114 (例如D114Q) ⁸
胺基酸位置127 (例如L127P ⁶ 、L127V ³⁶)
胺基酸位置177 (例如P177I) ⁶
胺基酸位置179 (例如D179X) ²⁹
Δ胺基酸位置185-282 ⁴⁴
胺基酸位置197 (例如G197Lfs*10) ²²
胺基酸位置201 (例如R201S ²⁷ 、R201H ³⁵)
胺基酸位置203 (例如K203E ^{5,8} 、K203R ⁹ 、K203fs ²⁵)
胺基酸位置205 (例如N205fs ⁶ 、N205Kfs*2 ³⁵)
胺基酸位置209 (例如P209I) ⁴
胺基酸位置217 (例如S217N) ⁴³
胺基酸位置232 (例如D232D) ³⁰
胺基酸位置233 (例如G233R) ³⁸
胺基酸位置243 (例如L243fs*28) ³³
胺基酸位置265 (例如I265R) ²⁵
胺基酸位置271 (例如R271X ¹³ 、R271R ³⁰)
胺基酸位置288 (例如L288S) ⁶
胺基酸位置294 (例如L294S) ⁴³
胺基酸位置296 (例如R296C) ¹¹
胺基酸位置305 (例如D305I) ²⁸

胺基酸位置306 (例如C306R) ²³
胺基酸位置307 (例如H307L) ³⁵
胺基酸位置308 (例如G308V ¹ 、G308D ⁶ 、G308S ³⁵)
胺基酸位置314 (例如G314S) ¹³
胺基酸位置320 (例如M320Vfs*13) ¹¹
胺基酸位置337 (例如M337R) ¹⁸
胺基酸位置338 (例如N338K) ¹⁸
胺基酸位置340 (例如M340V) ¹⁸
胺基酸位置344 (例如I344F) ^{6,20}
胺基酸位置349 (例如I349T) ⁴¹
胺基酸位置358 (例如G358R) ²⁸
胺基酸位置367 (例如G367G) ⁴¹
胺基酸位置368 (例如N368D) ⁴¹
胺基酸位置393 (例如I393V) ²⁷
胺基酸位置403 (例如S403Y) ⁶
胺基酸位置407 (例如S407N) ⁴⁰
胺基酸位置412 (例如R412P) ⁶
胺基酸位置415 (例如Q415R) ²⁷
胺基酸位置422 (例如D422H) ³⁵
胺基酸位置429 (例如E429A) ⁶
胺基酸位置446 (例如G446R) ^{4,11}
胺基酸位置453 (例如S453Y) ⁶
胺基酸位置454 (例如D454G) ⁶
胺基酸位置455 (例如K455N) ⁴³
胺基酸位置456 (例如T456M ^{3,6} 、T456K ³⁵)
胺基酸位置457 (例如G457G ⁶ 、G457fs*6 ³³)
胺基酸位置469 (例如C469G) ⁴¹
胺基酸位置478 (例如H478H) ⁴¹
胺基酸位置500 (例如Y500H) ⁶
胺基酸位置525 (例如R525X) ⁴
Δ胺基酸位置529 ⁶
胺基酸位置535 (例如H535L ⁶ 、H535N ⁴¹)
胺基酸位置553 (例如P553P) ⁴³
胺基酸位置554 (例如D554N ^{1,6} 、D554A ³⁵)
Δ胺基酸位置556-628 ⁴⁴
Δ胺基酸位置559-563 ³⁵
胺基酸位置570 (例如L570L) ⁴¹
胺基酸位置577 (例如I577V) ¹⁹
胺基酸位置581 (例如E581K) ³⁵
胺基酸位置554及581 (例如D554A+E581K) ³⁵
胺基酸位置585 (例如E585X) ²¹
胺基酸位置600 (例如R600W ^{2,4} 、R600Q ⁶)

胺基酸位置602 (例如R602X) ^{3,6}
胺基酸位置628 (例如R628W) ⁶
胺基酸位置631 (例如R631Q) ²⁸
Δ胺基酸位置645-699 ⁴
胺基酸位置661 (例如I661T) ^{1,4,6}
胺基酸位置665 (例如E665X) ^{4,6}
胺基酸位置672 (例如K672fs ⁶ 、K672Vfs*1 ³⁵)
胺基酸位置674 (例如M674T) ¹⁹
胺基酸位置78及674 (例如H78Q/M674T) ¹⁹
胺基酸位置684 (例如D684D) ⁴¹
胺基酸位置688 (例如D688G) ⁶
胺基酸位置694 (例如I694T ⁶ 、I694N ¹⁷)
胺基酸位置695 (例如E695K) ²⁷
胺基酸位置709 (例如K709fs ⁶ 、K709Qfs*41 ¹³)
胺基酸位置717 (例如T717N) ⁴
胺基酸位置733 (例如G733R) ⁶
胺基酸位置757 (例如Y757X) ⁴
胺基酸位置749 (例如L749P) ²¹
胺基酸位置792 (例如P792fs) ⁶
Δ胺基酸位置795-797 ⁶
胺基酸位置809 (例如I809L) ²⁷
胺基酸位置814 (例如K814N) ²⁸
胺基酸位置833 (例如R833Q ²⁷ 、R833W ⁴¹)
胺基酸位置835 (例如K835Rfs*36) ³⁵
胺基酸位置845 (例如K845fs) ²⁵
胺基酸位置849 (例如R849Q) ²⁴
胺基酸位置853 (例如F853S、F853fs) ⁶
胺基酸位置867 (例如R867C ¹ 、R867fs ⁶ 、R867H ²³)
胺基酸位置885 (例如K885T) ⁴¹
胺基酸位置888 (例如T888T) ⁴¹
胺基酸位置892 (例如G892R) ⁶
胺基酸位置912 (例如G912R) ³⁵
胺基酸位置921 (例如S921S) ⁴¹
胺基酸位置924 (例如Y924C) ²⁸
胺基酸位置930 (例如R930X ⁶ 、R930Q ²⁸)
胺基酸位置941 (例如R941X) ³⁵
胺基酸位置946 (例如R946T) ⁴¹
胺基酸位置952 (例如R952Q ^{5,9,15} 、R952X ⁶)
胺基酸位置958 (例如N958fs) ⁶
胺基酸位置960 (例如A960A) ⁴¹
Δ胺基酸位置971 ⁴³
胺基酸位置976 (例如A976E ⁴¹ 、A976A ⁴³)

胺基酸位置981 (例如E981K) ²⁰
胺基酸位置994 (例如S994R) ⁴
胺基酸位置1011 (例如L1011fs*18) ³³
胺基酸位置1012 (例如S1012I) ¹⁰
胺基酸位置1014 (例如R1014X) ^{6,11}
胺基酸位置1015 (例如F1015L) ²⁷
胺基酸位置1023 (例如Q1023fs) ⁶
胺基酸位置1040 (例如G1040R) ^{1,6}
胺基酸位置1044 (例如S0144L) ³⁴
胺基酸位置1047 (例如L1047fs) ⁶
胺基酸位置1050 (例如I1050K) ³¹
胺基酸位置1052 (例如L1052R) ²⁸
胺基酸位置1095 (例如W1095X) ¹¹
胺基酸位置1098 (例如V1098X) ³⁵
胺基酸位置1131 (例如Q1131X) ⁴⁴
胺基酸位置1142 (例如A1142Tfs*35) ⁴³
胺基酸位置1144 (例如Y1144Y) ⁴³
胺基酸位置1150 (例如I1150T) ⁴¹
胺基酸位置1152 (例如A1152T) ³⁰
胺基酸位置1159 (例如P1159P) ^{25,43}
胺基酸位置1164 (例如R1164X) ⁶
胺基酸位置1193 (例如R1193fs*39) ³³
胺基酸位置1197 (例如V1197L) ⁴¹
胺基酸位置1208 (例如A1208fs) ⁶
胺基酸位置1209 (例如Y1209Lfs*28) ⁴
胺基酸位置1211 (例如F1211L) ²⁷
胺基酸位置1219 (例如D1219H ⁵ 、D1219G ²⁷)
胺基酸位置1223 (例如S1223S) ⁴¹
胺基酸位置1233 (例如P1233P) ⁴¹
胺基酸位置1241 (例如G1241fs) ⁶
胺基酸位置1248 (例如T1248T) ⁴³
剪接位點突變IVS3+1_+3delGTG ⁶
剪接位點突變IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
剪接位點突變IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
剪接位點突變IVS17-1G>A ⁶
剪接位點突變IVS18+2T>C ⁶
剪接位點突變IVS20-4CT>AA
剪接位點突變IVS21+5G>A ⁶
剪接位點突變IVS23-3C>A ⁶
剪接位點突變IVS26+2T>A ⁶

g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.145C>T ¹²
c.181-72G>A ⁹
c.182-5T>A ⁴¹
c.182-72G>A ⁴¹
c.246A>G ⁹
c.239G>A ³⁹
c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶
c.280-2A>G ⁴⁶
c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
c.554+122C>T ⁹
c.555-3T>C ²⁷
c.625+5 G>T ⁴
胺基酸位置209 (例如P209T)及c.625+5 G>T ⁴
c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹
c.782-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-797 ¹⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.852A>C ²⁷
c.941-1G>A ⁴⁶
c.1014C>T ⁹
c.1029+35G>A ⁹
c.1221-8C.G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c.1429+1G>A ⁴⁶
c.1429+2T>G ¹³
c.1429+49G>A ⁴¹
c.1430-42A>G ⁴¹
c.1493T>C ¹²
c.1587_1589delCTT ⁴⁶
c.1630+2T>G ²⁷
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ³¹
c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁷
c.1933-1G>AK ⁴⁶
c.2097+2T>C ³²
c.2097+60T>G ⁴¹

c.2097+89T>C ⁴¹
c.2097+97T>G ⁴¹
c.2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
c.2285+29C.T ⁴¹
c.2285+32A>G ⁴¹
c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c.2418+5G>A ⁴⁶
c.2707+3G>C ²⁷
c.2707+9T>G ⁴¹
c.2707+43A>G ⁴¹
c.2709-59T>C ⁴¹
c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ⁴⁶
c.2932+59T>A ⁹
c.2937A>C ²⁷
c.3016-9C>A ³¹
c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 G>A ¹⁴
c.3400+2T>A ⁴⁶
c.3401-175C>T ⁹
c.3401-167C>T ⁹
c.3401-108C>T ⁹
c.3531+8G>T ^{9,15}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
跳過外顯子(Skipped Exon) 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
g.92918del565 ³¹
GC在外顯子16之前(例如引起4 bp缺失) ⁴²
自外顯子16之5'端框移 ⁴²
5' 1.4 kb缺失 ⁴⁶

【0055】

表3.與PFIC-1相關之所選ATP8B1突變

胺基酸位置23 (例如P23L) ⁵
胺基酸位置78 (例如H78Q) ¹⁹
胺基酸位置93 (例如A93A) ⁶
胺基酸位置96 (例如A96G) ²⁷
胺基酸位置127 (例如L127P) ⁶
胺基酸位置197 (例如G197Lfs*10) ²²
胺基酸位置205 (例如N205fs) ⁶
胺基酸位置209 (例如P209T) ⁴
胺基酸位置233 (例如G233R) ³⁸
胺基酸位置243 (例如L243fs*28) ³³
胺基酸位置288 (例如L288S) ⁶
胺基酸位置296 (例如R296C) ¹¹
胺基酸位置308 (例如G308V ^{1,6})
胺基酸位置320 (例如M320Vfs*13) ¹¹
胺基酸位置403 (例如S403Y) ⁶
胺基酸位置407 (例如S407N) ⁴⁰
胺基酸位置412 (例如R412P) ⁶
胺基酸位置415 (例如Q415R) ²⁷
胺基酸位置429 (例如E429A) ⁶
胺基酸位置446 (例如G446R) ⁴
胺基酸位置456 (例如T456M) ^{3,6}
胺基酸位置457 (例如G457G ⁶ 、G457fs*6 ³³)
胺基酸位置500 (例如Y500H) ⁶
胺基酸位置525 (例如R525X) ⁴
Δ胺基酸位置529 ⁶
胺基酸位置535 (例如H535L) ⁶
胺基酸位置554 (例如D554N) ^{1,6}
胺基酸位置577 (例如I577V) ¹⁹
胺基酸位置585 (例如E585X) ²¹
胺基酸位置600 (例如R600W) ⁴
胺基酸位置602 (例如R602X) ^{3,6}
胺基酸位置661 (例如I661T) ^{4,6}
胺基酸位置665 (例如E665X) ^{4,6}
Δ胺基酸位置645-699 ⁴
胺基酸位置672 (例如K672fs) ⁶
胺基酸位置674 (例如M674T) ¹⁹
胺基酸位置78及674 (例如H78Q/M674T) ¹⁹
胺基酸位置688 (例如D688G) ⁶
胺基酸位置694 (例如I694N) ¹⁷

胺基酸位置695 (例如E695K) ²⁷
胺基酸位置709 (例如K709fs) ⁶
胺基酸位置717 (例如T717N) ⁴
胺基酸位置733 (例如G733R) ⁶
胺基酸位置749 (例如L749P) ²¹
胺基酸位置757 (例如Y757X) ⁴
胺基酸位置792 (例如P792fs) ⁶
胺基酸位置809 (例如I809L) ²⁷
胺基酸位置853 (例如F853S、F853fs) ⁶
胺基酸位置867 (例如R867fs) ⁶
胺基酸位置892 (例如G892R) ⁶
胺基酸位置930 (例如R930X ⁶ 、R952Q ¹⁵)
胺基酸位置952 (例如R952X) ⁶
胺基酸位置958 (例如N958fs) ⁶
胺基酸位置981 (例如E981K) ²⁰
胺基酸位置994 (例如S994R) ⁴
胺基酸位置1014 (例如R1014X) ^{6,11}
胺基酸位置1015 (例如F1015L) ²⁷
胺基酸位置1023 (例如Q1023fs) ⁶
胺基酸位置1040 (例如G1040R) ^{1,6}
胺基酸位置1047 (例如L1047fs) ⁶
胺基酸位置1095 (例如W1095X) ¹¹
胺基酸位置1208 (例如A1208fs) ⁶
胺基酸位置1209 (例如Y1209Lfs*28) ⁴
胺基酸位置1211 (例如F1211L) ²⁷
胺基酸位置1219 (例如D1219H ⁵ 、D1219G ²⁷)
剪接位點突變IVS3+1_+3delGTG ⁶
剪接位點突變IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
剪接位點突變IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
剪接位點突變IVS17-1G>A ⁶
剪接位點突變IVS18+2T>C ⁶
剪接位點突變IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
胺基酸位置209 (例如P209T)及c.625+5 G>T ⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.1493T>C ¹²
c.1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
c.2707+3G>C ²⁷

c.2097+2T>C ³²
c.3033-3034del ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴
Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
GC在外顯子16之前(例如引起4 bp缺失) ⁴²
自外顯子16之5'端框移 ⁴²

^A突變為『X』表示早期終止密碼子(early stop codon)

【0056】

表2及表3之參考文獻

¹ Folmer等人, Hepatology. 2009,第50(5)卷,第1597-1605頁。

² Hsu等人, Hepatol Res. 2009,第39(6)卷,第625-631頁。

³ Alvarez等人, Hum Mol Genet. 2004,第13(20)卷,第2451-2460頁。

⁴ Davit-Spraul等人, Hepatology 2010,第51(5)卷,第1645-1655頁。

⁵ Vitale等人, J Gastroenterol. 2018,第53(8)卷,第945-958頁。

⁶ Klomp等人, Hepatology 2004,第40(1)卷,第27-38頁。

⁷ Zarenezhad等人, Hepatitis Monthly: 2017,第17(2)卷; e43500。

⁸ Dixon等人, Scientific Reports 2017,第7卷, 11823。

⁹ Painter等人, Eur J Hum Genet. 2005,第13(4)卷,第435-439頁。

¹⁰ Deng等人, World J Gastroenterol. 2012,第18(44)卷,第6504-6509頁。

¹¹ Giovannoni等人, PLoS One. 2015,第10(12)卷: e0145021。

¹² Li等人, Hepatology International 2017,第11卷,第1期,增刊1,

第S180頁摘要編號：OP284。

¹³ Togawa等人, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018,第67卷，增刊1，第S363頁摘要編號：615。

¹⁴ Miloh等人, Gastroenterology 2006,第130卷，第4期，增刊2，第A759-A760頁。會議資訊：Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. 5月19日。

¹⁵ Dröge等人, Zeitschrift fur Gastroenterologie 2015,第53卷，第12期摘要編號：A3-27。會議資訊：32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Germany。2016年1月22日- 2016年1月23日

¹⁶ Mizuochi等人, Clin Chim Acta. 2012,第413(15-16)卷，第1301-1304頁。

¹⁷ Liu等人, Hepatology International 2009,第3卷，第1期，第184-185頁。摘要編號：PE405。會議資訊：19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver。Hong Kong, China。2009年2月13日- 2009年2月16日

¹⁸ McKay等人, Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32。數位物件識別碼(DOI): 10.12688/f1000research.2-32.v2

¹⁹ Hasegawa等人, Orphanet J Rare Dis. 2014,第9:89卷。

²⁰ Stone等人, J Biol Chem. 2012,第287(49)卷，第41139-51頁。

²¹ Kang等人, J Pathol Transl Med. 2019年5月16日。數位物件識別碼: 10.4132/jptm.2019.05.03。[列印之前以電子文檔出版(Epub ahead of

print)]

²² Sharma等人, BMC Gastroenterol. 2018,第18(1)卷,第107頁。

²³ Uegaki等人, Intern Med. 2008,第47(7)卷,第599-602頁。

²⁴ Goldschmidt等人, Hepatol Res. 2016,第46(4)卷,第306-311頁。

²⁵ Liu等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010,第50(2)卷,第179-183頁。

²⁶ Jung等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007,第44(4)卷,第453-458頁。

²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) 第75卷,第1C期。序列編號: AAI10588329。ProQuest Dissertations & Theses。

²⁸ Stolz等人, Aliment Pharmacol Ther. 2019,第49(9)卷,第1195-1204頁。

²⁹ Ivashkin等人, Hepatology International 2016,第10卷,第1期,增刊1,第S461頁。摘要編號: LBO-38.會議資訊: 25th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japan。2016年2月20日- 2016年2月24日

³⁰ Blackmore等人, J Clin Exp Hepatol. 2013,第3(2)卷,第159-161頁。

³¹ Matte等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010,第51(4)卷,第488-493頁。

³² Squires等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017,第64(3)卷,第425-430頁。

- ³³ Hayshi等人, EBioMedicine. 2018,第27卷,第187-199頁。
- ³⁴ Nagasaka等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007,第45(1)卷,第96-105頁。
- ³⁵ Wang等人, PLoS One. 2016;第11(4)卷:e0153114。
- ³⁶ Narchi等人, Saudi J Gastroenterol. 2017,第23(5)卷,第303-305頁。
- ³⁷ Alashkar等人, Blood 2015,第126卷,第23期。會議資訊: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. 2015年12月05 -08日, Amer Soc Hematol。
- ³⁸ Ferreira等人, Pediatric Transplantation 2013,第17卷,增刊1,第99頁。摘要編號: 239。會議資訊: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland。2013年7月13日- 2013年7月16日。
- ³⁹ Pauli-Magnus等人, J Hepatol. 2005,第43(2)卷,第342-357頁。
- ⁴⁰ Jericho等人, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015,第60(3)卷,第368-374頁。
- ⁴¹ van der Woerd等人, PLoS One. 2013,第8(11)卷:e80553。
- ⁴² Copeland等人, J Gastroenterol Hepatol. 2013,第28(3)卷,第560-564頁。
- ⁴³ Dröge等人, J Hepatol. 2017,第67(6)卷,第1253-1264頁。
- ⁴⁴ Chen等人, Journal of Pediatrics 2002,第140(1)卷,第119-124頁。
- ⁴⁵ Jirsa等人, Hepatol Res. 2004,第30(1)卷,第1-3頁。
- ⁴⁶ van der Woerd等人, Hepatology 2015,第61(4)卷,第1382-1391

頁。

[(0057)] 在 一些實施例中，ATP8B1 中之突變係選自 L127P、G308V、T456M、D554N、E529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X 及 G1040R。

[(0058)]

ABCB11 之典型蛋白質序列(SEQ ID NO: 3) : Uniprot ID O95342
MSDSVLRST KKQGMNDGF KSDKSYNNDK KSKIQDKKKG DGVIRVGFQI MRSSSTNDIW
IMFVGSICAF DNGIAQPCVI DDFGMMDF DDDYDVAQDI QDFGKACVNN TIVWNTSSIN
QNMINGTRCG DNDIKSIMIK FASYAAGIAV AVIITGYIQI CFWVIAAARQ IQMKRKYIR
RIMRMKIGWF DCNSVGFJNT RFSDIDNKIN DAIADQMAIJ IQRMISITCG DTGDFRGWK
IDTAVISVSP DFGICAAITG ISVSKITDYK IKAYAKACVV ADNVISSMRT VAAFGGKRR
VIRYKNIIV AQRWGIRKGI VMGFTTGFVW CIIITCYAJA FMYGSTIVJD KGYITPGTIV
QITSVIVGA DNDGNASPCI KAFATGRAAA TSDIKTIDRK PTDICMSIDG YKIDRIKGI
IDNNVITDYP SKPAVKIDND INMVTIKGIM TAINVGPSCAG KSTAIQITQR FYNPCMGMT
VIDGDIRSTN IQWIRIQIGI VIKQIVITST TIAINIRYGR IDAIDMIDIVQ AAKKANAYND
IMDIPQQIYT IVGKGGGQMS GGQQRVATA RAIDIRNPKIT IDDMATSAJD NKSAMVQIV
ISKIQHGHIT ISVAIRISIV RAADITIGM DGTAVIRGTI IDIIRKGVY ITTAVTQSQG
NQAINKQDIK DAIKIDMIAK TFSRGSYQDS IRASIRQRSK SQISYIVMDP IDAVVIDKST
YIDIRKIDDI IVQIVVIAIP VIRIDIKSAP KWPYMIVGSV GAAVNGTIVT IYAIIDISQIT
GTFSDIDDKQ QRSQINGVCI DVAMGCVSI ITQITQGYAP AKSGIJJTKR IDKIGIRAMI
GQDIAWIDND RNSPGAJTIR DAIIDASQVQG AAGSQIGMIV NSITNVIVAM IDAISISWKI
STVIDCHIPP DAI SGATQIR MDTGFASIRK QAIIMVCGIT NPAISNIRIV AGIGKIDRI
KAIITIDIDDI IKTAIQKANI YGICIAIAGC IDMTANSASY RYGGYITSNK GIDISYVIRV
ISAVVISATA IGRAPSYTIS YAKAKISAAR ITQIDIRQIP ISVYNITAGIK WIDNQQKIDND
VIDCKITYPISR IDISQVINGIS VSTSPGQITA IVGSSGCGKS TSTQITIRIY IDIDQKVMID
GIDSKKVNQ IDRSNIGIVS QIPVITACSI MIDIKYGINI KKIIMIRVIA AAKQAQIDND
VMSIIPKYPIT NVGSQGSQIS RGIKQRTAIA RAIVIRNPKIT IDDKATSAJD ITSKKIVQVA
IDKARRGRIC IDVIRISIT QNADITAVMA QGVVIDKGTI IDIMAQKAY YKIVITGSPI S

[(0059)]

ABCB11 之典型 DNA 序列(SEQ ID NO: 4)

GGG ACC GTC ACA CCC TTG TAT GCC TTT TTA TTC AGC CAG ATT GTT GGG ACT
TTT TCA ATT CTT GAT AAA GAG GAA CAA AGG TCA CAG ATC AAT GGT GTG TGC
CTA GTT TTT GTA GCA ATG GGC TGT GTA TCT CTT TTC ACC CAA TTT CTA CAG
GGA TAT GCC TTT GCT AAA TCT GGG GAG CTC CTA ACA AAA AGG CTA CGT AAA
TTT GGT TTC AGG GCA ATG CTG GGG CAA GAT ATT GCC TGG TTT GAT GAC CTC
AGA AAT AGC CTT GGA GCA TTG ACA ACA AGA CTT GCT ACA GAT GCT TCC CAA
GTT CAA GGG GCT GCC GGC TCT CAG ATC GGG ATG ATA GTT AAT TCC TTC ACT
AAC GTT ACT GTG GCC ATG ATC ATT GCC TTC TCC TTT AGC TGG AAG CTG AGC
CTG GTT ATT TTG TGC TTC TTC CCC TTC TTG GCT TTA TCA GGA GCC ACA CAG
ACC AGG ATG TTG ACA GGA TTT GCC TCT CGA GAT AAG CAG GCC CTG GAG ATG
GTG GGA CAG ATT ACA AAT GAA GCC CTC AGT AAC ATC CGC ACT GTT GCT GGA
ATT GGA AAG GAG AGG CGG TTC ATT GAA GCA CTT GAG ACT GAG CTG GAG AAG
CCC TTC AAG ACA GCC ATT CAG AAA GCC AAT ATT TAC GGA TTC TGC TTT GCC
TTT GCC CAG TGC ATC ATG TTT ATT GCG AAT TCT GCT TCC TAC AGA TAT GGA
GGT TAC TTA ATC TCC AAT GAG GGG CTC CAT TTC AGC TAT GTG TTC AGG GTG
ATC TCT GCA GTT GTA CTG AGT GCA ACA GCT CTT GGA AGA GCC TTC TCT TAC
ACC CCA AGT TAT GCA AAA GCT AAA ATA TCA GCT GCA CGC TTT TTT CAA CTG
CTG GAC CGA CAA CCC CCA ATC AGT GTA TAC AAT ACT GCA GGT GAA AAA TGG
GAC AAC TTC CAG GGG AAG ATT GAT TTT GTT GAT TGT AAA TTT ACA TAT CTT
TCT CGA CTT GAC TCG CAA GTT CTG AAT GGT CTT TCA GTG TCG ATT AGT CCA
GGG CAG ACA CTG GCG TTT GTT GGG AGC AGT GGA TGT GGC AAA AGC ACT AGC
ATT CAG CTG TTG GAA CGT TTC TAT GAT CTT GAT CAA GGG AAG GTG ATG ATA
GAT GGT CAT GAC AGC AAA AAA GTA AAT GTT CAG TTC CTC CGC TCA AAC ATT
GGA ATT GTT TCC CAG GAA CCA GTG TTG TTT GCC TGT AGC ATA ATG GAC AAT
ATC AAG TAT GGA GAC AAC ACC AAA GAA ATT CCC ATG GAA AGA GTT ATA GCA
GCT GCA AAA CAG GCT CAG CTG CAT GAT TTT GTT ATG TCA CTC CCA GAG AAA
TAT GAA ACT AAC GTT GGG TCC CAG GGG TCT CAA CTC TCT AGA GGG GAG AAA
CAA CGC ATT GCT ATT GCT CGG GCC ATT GTT CAA GAT CTT AAA ATC TTG CTA
CTA GAT GAA GCC ACT TCT GCC TTA GAC ACA GAA AGT GAA AAG ACG GTG CAG
GTT GCT CTA GAC AAA GCC AGA GAG GGT CGG ACC TGC ATT GTT ATT GCC CAT
CGC TTG TCC ACC ATC CAG AAC GCG GAT ATC ATT GCT GTT ATG GCA CAG GGG
GTG GTG ATT GAA AAG GGG ACC CAT GAA GAT ATG GCC CAA AAA GGA GCC
TAC TAC AAA CTA GTT ACC ACT GGA TCC CCC ATC AGT TGA

| (0060) |

表4. 示例性ABCEB11突變

胺基酸位置1 (例如M1V) ⁹
胺基酸位置4 (例如S4X) ^{A,64}
胺基酸位置8 (例如R8X) ⁸⁸
胺基酸位置19 (例如G19R) ⁵⁶
胺基酸位置24 (例如K24X) ³⁵
胺基酸位置25 (例如S25X) ^{5,14}
胺基酸位置26 (例如Y26[fs*]) ³⁸
胺基酸位置36 (例如D36D) ²⁷
胺基酸位置38 (例如K38.R[fs*24]) ⁷³
胺基酸位置43 (例如V43I) ⁵⁷
胺基酸位置49 (例如Q49X) ⁷³
胺基酸位置50 (例如L50S、L50W) ⁵⁷
胺基酸位置52 (例如R52W ²⁶ 、R52R ²⁸)
胺基酸位置56 (例如S56L) ⁵⁸

胺基酸位置58 (例如D58N) ⁶²
胺基酸位置62 (例如M62K) ⁹
胺基酸位置66 (例如S66N) ¹⁷
胺基酸位置68 (例如C68Y) ⁴¹
胺基酸位置50 (例如L50S) ^{5,7}
胺基酸位置71 (例如L71H) ⁷³
胺基酸位置74 (例如I74R) ⁷¹
胺基酸位置77 (例如P77A) ⁷³
胺基酸位置87 (例如T87R) ⁶⁷
胺基酸位置90 (例如F90F) ^{7,27}
胺基酸位置93 (例如Y93S ¹³ 、Y93X ⁸⁸)
胺基酸位置96 (例如E96X) ⁸⁸
胺基酸位置97 (例如L97X) ³⁹
胺基酸位置101 (例如Q101Dfs*8) ⁹
胺基酸位置107 (例如C107R) ³⁶
胺基酸位置112 (例如I112T) ⁹
胺基酸位置114 (例如W114R) ^{2,9}
胺基酸位置123 (例如M123T) ⁶⁷
胺基酸位置127 (例如T127Hfs*6) ⁵
胺基酸位置129 (例如C129Y) ²⁵
胺基酸位置130 (例如G130G) ⁷⁷
胺基酸位置134 (例如I134I) ²⁸
胺基酸位置135 (例如E135K ^{7,13} 、E135L ¹⁷)
胺基酸位置137 (例如E137K) ⁷
胺基酸位置157 (例如Y157C) ⁵
胺基酸位置161 (例如C161X) ³⁹
胺基酸位置164 (例如V164Gfs*7 ³⁰ 、V164I ⁸⁵)
胺基酸位置167 (例如A167S ⁴ 、A167V ⁷ 、A167T ^{9,17})
胺基酸位置181 (例如R181I) ³⁵
胺基酸位置182 (例如I182K) ⁹
胺基酸位置183 (例如M183V ⁸ 、M183T ⁹)
胺基酸位置185 (例如M185I) ⁷³
胺基酸位置186 (例如E186G) ^{2,7,22}
胺基酸位置188 (例如G188W) ⁷³
胺基酸位置194 (例如S194P) ⁷
胺基酸位置198 (例如L198P) ⁷
胺基酸位置199 (例如N199Ifs*15X) ⁸⁸
胺基酸位置206 (例如I206V) ²⁸
胺基酸位置212 (例如A212T) ⁷³
胺基酸位置217 (例如M217R) ⁸⁸
胺基酸位置225 (例如T225P) ⁵⁷
胺基酸位置226 (例如S226L) ⁹

胺基酸位置232 (例如L232Cfs*9) ⁹
胺基酸位置233 (例如L233S) ⁸⁶
胺基酸位置238 (例如G238V) ^{2,7}
胺基酸位置242 (例如T242I) ^{5,7}
胺基酸位置245 (例如I245Tfs*26) ⁵⁷
胺基酸位置256 (例如A256G) ⁹
胺基酸位置260 (例如G260D) ⁷
胺基酸位置269 (例如Y269Y) ²⁷
胺基酸位置277 (例如A277E) ⁷⁷
胺基酸位置283 (例如E283D) ⁷³
胺基酸位置212及283 (例如A212T+E283D) ⁷³
胺基酸位置284 (例如V284L ^{7,39} 、V284A ⁷ 、V284D ²³)
胺基酸位置297 (例如E297G ^{1,2,5,7} 、E297K ⁷)
胺基酸位置299 (例如R299K) ²⁸
胺基酸位置303 (例如R303K ⁸ 、R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
胺基酸位置304 (例如Y304X) ²⁶
胺基酸位置312 (例如Q312H) ⁷
胺基酸位置313 (例如R313S) ^{5,7}
胺基酸位置314 (例如W314X) ⁵⁷
胺基酸位置318 (例如K318Rfs*26) ²⁹
胺基酸位置319 (例如G319G) ⁷
胺基酸位置327 (例如G327E) ^{5,7}
胺基酸位置330 (例如W330X) ²⁴
胺基酸位置336 (例如C336S) ^{2,7}
胺基酸位置337 (例如Y337H) ^{21,27}
胺基酸位置342 (例如W342G) ⁵⁰
胺基酸位置354 (例如R354X) ⁹
胺基酸位置361 (例如Q361X ⁵⁷ 、Q361R ⁷⁴)
胺基酸位置366 (例如V366V ²⁸ 、V366D ⁵⁷)
胺基酸位置368 (例如V368Rfs*27) ⁵
胺基酸位置374 (例如G374S) ³
胺基酸位置380 (例如L380Wfs*18) ⁵
胺基酸位置382 (例如A382G) ⁸⁸
Δ胺基酸位置382-388 ⁵
Δ胺基酸位置383-389 ⁵⁷
胺基酸位置387 (例如R387H) ⁹
胺基酸位置390 (例如A390P) ^{5,7}
胺基酸位置395 (例如E395E) ²⁸
胺基酸位置404 (例如D404G) ⁹
胺基酸位置410 (例如G410D) ^{5,7}
胺基酸位置413 (例如L413W) ^{5,7}
胺基酸位置415 (例如R415X) ⁴²

胺基酸位置416 (例如I416I) ²⁷
胺基酸位置420 (例如I420T) ⁹
胺基酸位置423 (例如H423R) ¹³
胺基酸位置432 (例如R432T) ^{1,2,7}
胺基酸位置436 (例如K436N) ⁴⁰
胺基酸位置440 (例如D440E) ⁸⁸
胺基酸位置444 (例如V444A) ²
胺基酸位置454 (例如V454X) ⁴⁹
胺基酸位置455 (例如G455E) ⁹
胺基酸位置457 (例如S457Vfs*23) ⁸⁸
胺基酸位置461 (例如K461E) ^{2,7}
胺基酸位置462 (例如S462R) ⁸⁸
胺基酸位置463 (例如T463I) ^{5,7}
胺基酸位置466 (例如Q466K) ^{5,7}
胺基酸位置470 (例如R470Q ^{5,7} 、R470X ⁹)
胺基酸位置471 (例如Y472X) ⁵
胺基酸位置472 (例如Y472C ^{5,27} 、Y472X ¹⁴)
胺基酸位置473 (例如D473Q ³⁵ 、D473V ⁸⁸)
胺基酸位置475 (例如C475X) ²⁹
胺基酸位置481 (例如V481E) ^{5,7}
胺基酸位置482 (例如D482G) ^{2,5,7}
胺基酸位置484 (例如H484Rfs*5) ⁹
胺基酸位置487 (例如R487H ² 、R487P ⁵)
胺基酸位置490 (例如N490D) ^{5,7}
胺基酸位置493 (例如W493X) ⁸
胺基酸位置496 (例如D496V) ⁸⁸
胺基酸位置498 (例如I498T) ^{2,7}
胺基酸位置499 (例如G499E) ⁷³
胺基酸位置501 (例如V501G) ⁶⁸
胺基酸位置504 (例如E504K) ⁷⁹
胺基酸位置510 (例如T510T) ⁷
胺基酸位置512 (例如I512T) ^{5,7}
胺基酸位置515 (例如N515T ^{5,7} 、N515D ⁶⁴)
胺基酸位置516 (例如I516M) ¹⁷
胺基酸位置517 (例如R517H) ^{5,7}
胺基酸位置520 (例如R520X) ⁵
胺基酸位置523 (例如A523G) ¹³
胺基酸位置528 (例如I528Sfs*21 ⁵ 、I528X ⁹ 、I528T ⁷³)
胺基酸位置535 (例如A535A ⁷ 、A535X ⁸⁹)
胺基酸位置540 (例如F540L) ⁴⁶
胺基酸位置541 (例如I541L ^{5,7} 、I541T ^{5,17})
胺基酸位置546 (例如Q546K ³⁹ 、Q546H ⁷³)

胺基酸位置548 (例如F548Y) ^{5,7}
胺基酸位置549 (例如D549V) ⁹
胺基酸位置554 (例如E554K) ²¹
胺基酸位置556 (例如G556R) ⁶⁷
胺基酸位置558 (例如Q558H) ²³
胺基酸位置559 (例如M559T) ⁵⁷
胺基酸位置562 (例如G562D ^{5,7} 、G562S ⁷³)
胺基酸位置570 (例如A570T ^{2,5,7} 、A570V ²⁶)
胺基酸位置575 (例如R575X ^{2,5} 、R575Q ²¹)
胺基酸位置580 (例如L580P) ⁵⁷
胺基酸位置586 (例如T586I) ⁷
胺基酸位置587 (例如S587X) ⁷³
胺基酸位置588 (例如A588V ^{5,7} 、A588P ⁷³)
胺基酸位置591 (例如N591S) ^{2,7}
胺基酸位置593 (例如S593R) ^{2,7}
胺基酸位置597 (例如V597V ⁹ 、V597L ¹³)
胺基酸位置603 (例如K603K) ⁵⁵
胺基酸位置609 (例如H609Hfs*46) ²⁶
胺基酸位置610 (例如I610Gfs*45 ⁹ 、I610T ⁵⁷) ⁹
胺基酸位置615 (例如H615R) ²⁶
胺基酸位置616 (例如R616G ²⁸ 、R616H ⁷³)
胺基酸位置619 (例如T619A) ²⁸
胺基酸位置623 (例如A623A) ²⁸
胺基酸位置625 (例如T625Nfs*5) ²⁶
胺基酸位置627 (例如I627T) ⁷
胺基酸位置628 (例如G628Wfs*3) ⁷⁰
胺基酸位置636 (例如E636G) ²
胺基酸位置648 (例如G648Vfs*6 ⁵ 、G648V ⁵⁰)
胺基酸位置655 (例如T655I) ⁷
胺基酸位置669 (例如I669V) ²⁶
胺基酸位置676 (例如D676Y) ¹¹
胺基酸位置677 (例如M677V) ^{7,13}
胺基酸位置679 (例如A679V) ⁵⁸
胺基酸位置685 (例如G685W) ⁶⁰
胺基酸位置696 (例如R696W ²⁷ 、R696Q ⁵⁸)
胺基酸位置698 (例如R698H ^{7,9} 、R698K ⁶¹ 、R698C ⁸⁸)
胺基酸位置699 (例如S699P) ⁹
胺基酸位置701 (例如S701P) ⁵⁸
胺基酸位置702 (例如Q702X) ⁸⁹
胺基酸位置709 (例如E709K) ⁷
胺基酸位置710 (例如P710P) ⁷
胺基酸位置712 (例如L712L) ²⁸

胺基酸位置721 (例如Y721C) ⁸⁸
胺基酸位置729 (例如D724N) ³⁹
胺基酸位置731 (例如P731S) ²³
胺基酸位置740 (例如P740Qfs*6) ⁷³
胺基酸位置758 (例如G758R) ⁵
胺基酸位置766 (例如G766R) ^{5,24}
胺基酸位置772 (例如Y772X) ⁵
胺基酸位置804 (例如A804A) ⁷
胺基酸位置806 (例如G806D ⁴⁴ 、G806G ⁵⁵)
胺基酸位置809 (例如S809F) ⁸¹
胺基酸位置817 (例如G817G) ⁸⁸
胺基酸位置818 (例如Y818F) ⁷
胺基酸位置824 (例如G824E) ⁴²
胺基酸位置825 (例如G825G) ⁷³
胺基酸位置830 (例如R830Gfs*28) ⁷³
胺基酸位置832 (例如R832C ^{7,26} 、R832H ⁴¹)
胺基酸位置842 (例如D842G) ²
胺基酸位置848 (例如D848N) ⁷³
胺基酸位置855 (例如G855R) ¹¹
胺基酸位置859 (例如T859R) ^{5,7}
胺基酸位置865 (例如A865V) ²⁷
胺基酸位置866 (例如S866A) ⁵⁷
胺基酸位置868 (例如V868D) ⁷³
胺基酸位置869 (例如Q869P) ⁷³
胺基酸位置875 (例如Q875X) ⁷³
胺基酸位置877 (例如G877R) ⁵⁶
胺基酸位置879 (例如I879R) ⁸⁸
胺基酸位置893 (例如A893V) ⁵⁷
胺基酸位置901 (例如S901R ¹⁷ 、S901I ⁷³)
胺基酸位置903 (例如V903G) ⁵⁷
Δ胺基酸位置919 ¹²
胺基酸位置923 (例如T923P) ^{2,7}
胺基酸位置926 (例如A926P) ^{2,7}
胺基酸位置928 (例如R928X ¹⁵ 、R928Q ⁴⁰)
胺基酸位置930 (例如K930X ⁵ 、K930Efs*79 ^{5,10} 、K930Efs*49 ²⁶)
胺基酸位置931 (例如Q931P) ²⁷
胺基酸位置945 (例如S945N) ⁵⁷
胺基酸位置948 (例如R948C) ^{5,7,26}
胺基酸位置958 (例如R958Q) ²⁸
胺基酸位置969 (例如K969K) ⁸⁸
Δ胺基酸位置969-972 ⁵
胺基酸位置973 (例如T973I) ⁵⁷

胺基酸位置976 (例如Q976R ⁵⁸ 、Q976X ⁸⁸)
胺基酸位置979 (例如N979D) ^{5,7}
胺基酸位置981 (例如Y981Y) ²⁸
胺基酸位置982 (例如G982R) ^{2,5,7}
胺基酸位置444及982 (例如V444A+G982R) ³⁸
胺基酸位置995 (例如A995A) ²⁸
胺基酸位置1001 (例如R1001R) ⁹
胺基酸位置1003 (例如G1003R) ²⁴
胺基酸位置1004 (例如G1004D) ^{2,7}
胺基酸位置1027 (例如S1027R) ²⁶
胺基酸位置1028 (例如A1028A ^{7,10,88} 、A1028E ⁸⁸)
胺基酸位置1029 (例如T1029K) ⁵
胺基酸位置1032 (例如G1032R) ¹²
胺基酸位置1041 (例如Y1041X) ⁹
胺基酸位置1044 (例如A1044P) ⁸⁸
胺基酸位置1050 (例如R1050C) ^{2,7,57}
胺基酸位置1053 (例如Q1053X) ⁵⁷
胺基酸位置1055 (例如L1055P) ³⁶
胺基酸位置1057 (例如R1057X ² 、R1057Q ⁵⁸)
胺基酸位置1058 (例如Q1058Hfs*38 ⁹ 、Q1058fs*38 ¹⁷ 、Q1058X ⁷³)
胺基酸位置1061 (例如I1061Vfs*34) ⁹
胺基酸位置1083 (例如C1083Y) ⁴⁷
胺基酸位置1086 (例如T1086T) ²⁸
胺基酸位置1090 (例如R1090X) ^{2,5}
胺基酸位置1099 (例如L1099Lfs*38) ²⁶
胺基酸位置1100 (例如S1100Qfs*38) ¹³
胺基酸位置1110 (例如A1110E) ^{5,7}
胺基酸位置1112 (例如V1112F) ⁷⁰
胺基酸位置1116 (例如G1116R ⁷ 、G1116F ^{9,17} 、G1116E ³⁶)
胺基酸位置1120 (例如S1120N) ⁸⁸
胺基酸位置1128 (例如R1128H ^{2,7} 、R1128C ^{5,7,13})
胺基酸位置1131 (例如D1131V) ²⁷
胺基酸位置1144 (例如S1144R) ⁷
胺基酸位置1147 (例如V1147X) ⁵
胺基酸位置1153 (例如R1153C ^{2,5,7} 、R1153H ⁵)
胺基酸位置1154 (例如S1154P) ^{5,7}
胺基酸位置1162 (例如E1162X) ³⁹
Δ胺基酸位置1165 ⁸⁸
胺基酸位置1164 (例如V1164Gfs*7)
胺基酸位置1173 (例如N1173D) ⁵⁷
胺基酸位置1175 (例如K1175T) ⁵⁸
胺基酸位置1186 (例如E1186K) ⁷

胺基酸位置1192 (例如A1192Efs*50) ⁹
胺基酸位置1196 (例如Q1196X) ⁸⁸
胺基酸位置1197 (例如L1197G) ⁷
胺基酸位置1198 (例如H1198R) ²⁷
胺基酸位置1204 (例如L1204P) ⁸⁸
胺基酸位置1208 (例如Y1208C) ⁷³
胺基酸位置1210 (例如T1210P ^{5,7} 、T1210F ⁵⁷)
胺基酸位置1211 (例如N1211D) ⁷
胺基酸位置1212 (例如V1212F) ³⁶
胺基酸位置1215 (例如Q1215X) ⁵
胺基酸位置1221 (例如R1221K) ⁵³
胺基酸位置1223 (例如E1223D) ⁷
胺基酸位置1226 (例如R1226P) ⁷³
胺基酸位置1228 (例如A1228V) ⁷
胺基酸位置1231 (例如R1231W ^{5,7} 、R1231Q ^{5,7})
胺基酸位置1232 (例如A1232D) ¹⁷
胺基酸位置1235 (例如R1235X) ^{5,12}
胺基酸位置1242 (例如L1242I) ^{5,7}
胺基酸位置1243 (例如D1243G) ⁶⁷
胺基酸位置1249 (例如L1249X) ⁷³
胺基酸位置1256 (例如T1256fs*1296) ⁸³
胺基酸位置1268 (例如R1268Q) ^{2,7}
胺基酸位置1276 (例如R1276H) ³⁰
胺基酸位置1283 (例如A1283A ²⁸ 、A1283V ⁸⁸)
胺基酸位置1292 (例如G1292V) ⁷³
胺基酸位置1298 (例如G1298R) ⁵
胺基酸位置1302 (例如E1302X) ⁵
胺基酸位置1311 (例如Y1311X) ⁵⁷
胺基酸位置1316 (例如T1316Lfs*64) ¹⁵
胺基酸位置1321 (例如S1321N) ⁵⁷
內含子4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
剪接位點突變3'內含子5 c.3901G>A ⁵
剪接位點突變5；內含子7 c.6111G>A ⁵
剪接位點突變IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
剪接位點突變5'內含子9 c.9081delG ⁵
剪接位點突變5'內含子9 c.9081G>T ⁵
剪接位點突變5'內含子9 c.9081G>A ⁵
剪接位點突變IVS9+1G>T ¹⁴
剪接位點突變3'內含子13 c.143513_1435-8del ⁵
剪接位點突變IVS13del-13^8 ¹⁴

剪接位點突變3'內含子16 c.20128T>G ⁵
剪接位點突變IVS16-8T>G ¹⁴
剪接位點突變5'內含子18 c.21781G>T ⁵
剪接位點突變5'內含子18 c.21781G>A ⁵
剪接位點突變5'內含子18 c.21781G>C ⁵
剪接位點突變3'內含子18 c.21792A>G ⁵
剪接位點突變IVS18+1G>A ¹⁴
剪接位點突變5'內含子19 c.2343+1G>T ⁵
剪接位點突變5'內含子19 c.2343+2T>C ⁵
剪接位點突變IVS19+2T>C ¹⁴
剪接位點突變IVS19+1G>A ²²
剪接位點突變3'內含子21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
剪接位點突變5'內含子24 c.32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
推定的剪接突變1198-1G>C ¹⁷
推定的剪接突變1810-3C>G ¹⁷
推定的剪接突變2178+1G>A ¹⁷
推定的剪接突變2344-1G>T ¹⁷
推定的剪接突變c.2611-2A>T ³⁹
推定的剪接突變3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ^{44,78}
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
c.245T>C ⁸⁷
c.249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c.611+1G>A ⁷⁰
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
c. 784+1G>C ⁴⁹
807T>C ⁵⁴
c.886C>T ³¹

c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
c.909-15A>G ⁶⁶
957A>G ⁵⁴
c.1084-2A>G ⁵⁷
1145 1bp缺失 ⁹⁰
1281C>T ^{54,57}
c.1309-165C > T ¹⁹
c.1434 + 174G > A ¹⁹
c.1434 + 70C > T ¹⁹
c.1530C>A ⁵⁷
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ^{33,59}
c.1638+32T>C ⁶⁶
c.1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c.2075+3A>G ⁵³
c.2081T>A ³¹
c.2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c.2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c.2178+1G>T ^{36,39}
c.2179-17C>A ⁶⁶
c.2344-157T>G ⁶⁶
c.2344-17T>C ⁶⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2541delG ⁸⁷
c.2620C>T ^{32,33}
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3084A>G ^{48,54}
c.3213 +4 A>G ^{9,37}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
3285A>G ⁵⁴
c.3382C>T ⁷⁵
3435A>G ⁵⁴
c.3491delT ⁷²
c.3589C>T ⁵⁷
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3766-34A>G ⁶⁶
c.3767-3768insC ⁶
c.3770delA ⁶⁷

c.3826C>T ⁷²
c.3846C>T ⁵⁷
c.3929delG ⁶⁷
c.*236A>G ⁶⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

【0061】

表5.與PFIC-2相關之所選ABCB11突變

胺基酸位置1 (例如M1V) ⁹
胺基酸位置4 (例如S4X) ⁶⁴
胺基酸位置19 (例如G19R) ⁵⁶
胺基酸位置25 (例如S25X) ¹⁴
胺基酸位置26 (例如Y26Ifs*7) ³⁸
胺基酸位置50 (例如L50S) ^{7,57}
胺基酸位置52 (例如R52W) ²⁶
胺基酸位置58 (例如D58N) ⁶²
胺基酸位置62 (例如M62K) ⁹
胺基酸位置66 (例如S66N) ¹⁷
胺基酸位置68 (例如C68Y) ⁴¹
胺基酸位置93 (例如Y93S) ¹³
胺基酸位置101 (例如Q101Dfs*8) ⁹
胺基酸位置107 (例如C107R) ³⁶
胺基酸位置112 (例如I112T) ⁹
胺基酸位置114 (例如W114R) ^{2,9}
胺基酸位置129 (例如C129Y) ²⁵
胺基酸位置135 (例如E135K ¹³ 、E135L ¹⁷)
胺基酸位置167 (例如A167V ⁷ 、A167T ^{9,17})
胺基酸位置182 (例如I182K) ⁹
胺基酸位置183 (例如M183V ⁸ 、M183T ⁹)
胺基酸位置225 (例如T225P) ⁵⁷
胺基酸位置226 (例如S226L) ⁹
胺基酸位置232 (例如L232Cfs*9) ⁹
胺基酸位置233 (例如L233S) ⁸⁶
胺基酸位置238 (例如G238V) ^{2,7}
胺基酸位置242 (例如T242I) ⁷
胺基酸位置245 (例如I245Tfs*26) ⁵⁷
胺基酸位置256 (例如A256G) ⁹
胺基酸位置260 (例如G260D) ⁵⁷
胺基酸位置284 (例如V284L) ⁷
胺基酸位置297 (例如E297G) ^{2,7}
胺基酸位置303 (例如R303K ⁸ 、R303M ⁶³ 、R303fsX321 ⁸³)

胺基酸位置304 (例如Y304X) ²⁶
胺基酸位置312 (例如Q312H) ⁷
胺基酸位置313 (例如R313S) ⁷
胺基酸位置314 (例如W314X) ⁵⁷
胺基酸位置318 (例如K318Rfs*26) ²⁹
胺基酸位置327 (例如G327E) ⁷
胺基酸位置330 (例如V330X) ²⁴
胺基酸位置336 (例如C336S) ^{2,7}
胺基酸位置337 (例如Y337H) ²¹
胺基酸位置342 (例如W342G) ⁵⁰
胺基酸位置354 (例如R354X) ⁹
胺基酸位置361 (例如Q361X) ⁵⁷
胺基酸位置366 (例如V366D) ⁵⁷
胺基酸位置386 (例如G386X) ³⁴
Δ胺基酸位置383-389 ⁵⁷
胺基酸位置387 (例如R387H) ⁹
胺基酸位置390 (例如A390P) ⁷
胺基酸位置410 (例如G410D) ⁷
胺基酸位置413 (例如L413W) ⁷
胺基酸位置415 (例如R415X) ⁴²
胺基酸位置420 (例如I420T) ⁹
胺基酸位置454 (例如V454X) ⁴⁹
胺基酸位置455 (例如G455E) ⁹
胺基酸位置461 (例如K461E) ^{2,7}
胺基酸位置463 (例如T463I) ⁷
胺基酸位置466 (例如Q466K) ⁷
胺基酸位置470 (例如R470Q ⁷ 、R470X ⁹)
胺基酸位置472 (例如Y472X ¹⁴ 、Y472C ²⁷)
胺基酸位置475 (例如C475X) ²⁹
胺基酸位置481 (例如V481E) ⁷
胺基酸位置482 (例如D482G) ^{2,7}
胺基酸位置484 (例如H484Rfs*5) ⁹
胺基酸位置487 (例如R487H ² 、R487P ⁸⁴)
胺基酸位置490 (例如N490D) ⁷
胺基酸位置493 (例如W493X) ⁸
胺基酸位置498 (例如I498T) ⁷
胺基酸位置501 (例如V501G) ⁶⁸
胺基酸位置512 (例如I512T) ⁷
胺基酸位置515 (例如N515T ⁷ 、N515D ⁶⁴)
胺基酸位置516 (例如I516M) ¹⁷
胺基酸位置517 (例如R517H) ⁷
胺基酸位置520 (例如R520X) ⁵⁷

胺基酸位置523 (例如A523G) ¹³
胺基酸位置528 (例如I528X) ⁹
胺基酸位置540 (例如F540L) ⁴⁶
胺基酸位置541 (例如I541L ⁷ 、I541T ¹⁷)
胺基酸位置548 (例如F548Y) ⁷
胺基酸位置549 (例如D549V) ⁹
胺基酸位置554 (例如E554K) ²¹
胺基酸位置559 (例如M559T) ⁵⁷
胺基酸位置562 (例如G562D) ⁷
胺基酸位置570 (例如A570T ⁷ 、A570V ²⁶)
胺基酸位置575 (例如R575X ² 、R575Q ²¹)
胺基酸位置588 (例如A588V) ⁷
胺基酸位置591 (例如N591S) ^{9,17}
胺基酸位置593 (例如S593R) ^{2,7}
胺基酸位置597 (例如V597V ⁹ 、V597L ¹³)
胺基酸位置591及597 (例如N591S+V597V) ⁹
胺基酸位置603 (例如K603K) ⁵⁵
胺基酸位置609 (例如H609Hfs*46) ²⁶
胺基酸位置610 (例如I610Gfs*45) ⁹
胺基酸位置615 (例如H615R) ²⁶
胺基酸位置625 (例如T625Nfs*5) ²⁶
胺基酸位置627 (例如I627T) ⁷
胺基酸位置636 (例如E636G) ²
胺基酸位置669 (例如I669V) ²⁶
胺基酸位置698 (例如R609H) ⁹
胺基酸位置112及698 (例如I112T+R698H) ⁹
胺基酸位置699 (例如S699P) ⁹
胺基酸位置766 (例如G766R) ²⁴
胺基酸位置806 (例如G806G) ⁵⁵
胺基酸位置824 (例如G824E) ⁴²
胺基酸位置832 (例如R832C ^{7,26} 、R832H ⁴¹)
胺基酸位置842 (例如D842G) ²
胺基酸位置859 (例如T859R) ⁷
胺基酸位置865 (例如A865V) ⁴⁵
胺基酸位置877 (例如G877R) ⁵⁶
胺基酸位置893 (例如A893V) ⁵⁷
胺基酸位置901 (例如S901R) ¹⁷
胺基酸位置903 (例如V903G) ⁵⁷
Δ胺基酸位置919 ¹²
胺基酸位置928 (例如R928X) ^{15,21}
胺基酸位置930 (例如K930Efs*79 ¹⁰ 、K930Efs*49 ²⁶)
胺基酸位置948 (例如R948C) ^{7,26}

胺基酸位置979 (例如N979D) ⁷
胺基酸位置982 (例如G982R) ^{2,7}
胺基酸位置444及982 (例如V444A+G982R) ³⁸
胺基酸位置1001 (例如R1001R) ⁹
胺基酸位置1003 (例如G1003R) ²⁴
胺基酸位置1004 (例如G1004D) ^{2,7}
胺基酸位置1027 (例如S1027R) ²⁶
胺基酸位置1028 (例如A1028A) ¹⁰
胺基酸位置1032 (例如G1032R) ¹²
胺基酸位置1041 (例如Y1041X) ⁹
胺基酸位置1050 (例如R1050C) ⁵⁷
胺基酸位置1053 (例如Q1053X) ⁵⁷
胺基酸位置1055 (例如L1055P) ³⁶
胺基酸位置1057 (例如R1057X) ²
胺基酸位置1058 (例如Q1058Hfs*38 ⁹ 、Q1058fs*38 ¹⁷)
胺基酸位置1061 (例如I1061Vfs*34) ⁹
胺基酸位置1083 (例如C1083Y) ⁴⁷
胺基酸位置1090 (例如R1090X) ²
胺基酸位置1099 (例如L1099Lfs*38) ²⁶
胺基酸位置1100 (例如S1100Qfs*38) ¹³
胺基酸位置1110 (例如A1110E) ⁷
胺基酸位置1116 (例如G1116R ⁷ 、G1116F ^{9,17} 、G1116E ³⁶)
胺基酸位置1128 (例如R1128C) ^{7,13}
胺基酸位置1131 (例如D1131V) ²⁷
胺基酸位置1144 (例如S1144R) ⁷
胺基酸位置1153 (例如R1153C ^{2,7} 、R1153H ^{7,26})
胺基酸位置1154 (例如S1154P) ⁷
胺基酸位置1173 (例如N1173D) ⁵⁷
胺基酸位置1192 (例如A1192Efs*50) ⁹
胺基酸位置1198 (例如H1198R) ²⁷
胺基酸位置1210 (例如T1210P ⁷ 、T1210F ⁵⁷)
胺基酸位置1211 (例如N1211D) ⁷
胺基酸位置1212 (例如V1212F) ³⁶
胺基酸位置1231 (例如R1231W ⁷ 、R1223Q ⁷)
胺基酸位置1232 (例如A1232D) ¹⁷
胺基酸位置1235 (例如R1235X) ¹²
胺基酸位置1242 (例如L1242I) ⁷
胺基酸位置1256 (例如T1256fs*1296) ⁸³
胺基酸位置1268 (例如R1268Q) ^{2,7}
胺基酸位置1302 (例如E1302X) ⁵⁷
胺基酸位置1311 (例如Y1311X) ⁵⁷
胺基酸位置1316 (例如T1316Lfs*64) ¹⁵

内含子4 ((+3)A>C) ¹
剪接位點突變IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
剪接位點突變IVS9+1G>T ¹⁴
剪接位點突變IVS13del-13 ⁸ -8 ¹⁴
剪接位點突變IVS16-8T>G ¹⁴
剪接位點突變IVS18+1G>A ¹⁴
剪接位點突變IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
推定的剪接突變1198-1G>C ¹⁷
推定的剪接突變1810-3C>G ¹⁷
推定的剪接突變2178+1G>A ¹⁷
推定的剪接突變2344-1G>T ¹⁷
推定的剪接突變3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ⁷⁸
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁸⁴
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
1273 1bp缺失 ⁹¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹⁴
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶
c.2343+1 G>T ⁸⁰
c.2178+1G>T ³⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2620C>T ³²
c.2815-8A>G ⁵⁵

c.3003A>G ³⁷
c.3213 +4 A>G ^{9,37}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
c.3382C>T ⁷⁵
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

^A突變為『X』表示早期終止密碼子

【0062】

表4及表5之參考文獻

¹ Noe等人, J Hepatol. 2005,第43(3)卷，第536-543頁。

² Lam等人, Am J Physiol Cell Physiol. 2007,第293(5)卷，第C1709-16頁。

³ Stindt等人, Liver Int. 2013,第33(10)卷，第1527-1735頁。

⁴ Gao等人, Shandong Yiyao 2012,第52(10)卷，第14-16頁。

⁵ Strautnieks 等人, Gastroenterology. 2008,第 134(4) 卷，第 1203-1214頁。

⁶ Kagawa等人, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008,第 294(1)卷，第G58-67頁。

⁷ Byrne等人, Hepatology. 2009,第49(2)卷，第553-567頁。

⁸ Chen等人, J Pediatr. 2008,第153(6)卷，第825-832頁。

⁹ Davit-Spraul等人, Hepatology 2010,第51(5)卷，第1645-1655頁。

¹⁰ Dröge等人, Sci Rep. 2016,第6卷：24827。

¹¹ Lang等人, Pharmacogenet Genomics. 2007,第17(1)卷，第47-60頁。

¹² Ellinger等人, World J Gastroenterol. 2017,第23(29)卷，第:5295-

5303頁。

¹³ Vitale等人, J Gastroenterol. 2018,第53(8)卷,第945-958頁。

¹⁴ Knisely等人, Hepatology. 2006,第44(2)卷,第478-86頁。

¹⁵ Ellis等人, Hepatology. 2018,第67(4)卷,第1531-1545頁。

¹⁶ Lam等人, J Hepatol. 2006,第44(1)卷,第240-242頁。

¹⁷ Varma等人, Hepatology 2015,第62(1)卷,第198-206頁。

¹⁸ Treepongkaruna等人, World J Gastroenterol. 2009,第15(34)卷,第4339-4342頁。

¹⁹ Zarenezhad等人, Hepatitis Monthly: 2017,第17(2)卷; e43500。

²⁰ Hayashi等人, Hepatol Res. 2016,第46(2)卷,第192-200頁。

²¹ Guorui等人, Linchuang Erke Zazhi 2013,第31(10)卷, 905-909。

²² van Mil等人, Gastroenterology. 2004,第127(2)卷,第379-384頁。

²³ Anzivino等人, Dig Liver Dis. 2013,第45(3)卷,第226-232頁。

²⁴ Park等人, World J Gastroenterol. 2016,第22(20)卷,第4901-4907頁。

²⁵ Imagawa等人, J Hum Genet. 2018,第63(5)卷,第569-577頁。

²⁶ Giovannoni等人, PLoS One. 2015,第10(12)卷: e0145021。

²⁷ Hu等人, Mol Med Rep. 2014,第10(3)卷,第1264-1274頁。

²⁸ Lang等人, Drug Metab Dispos. 2006,第34(9)卷,第1582-1599頁。

²⁹ Masahata等人, Transplant Proc. 2016,第48(9)卷,第3156-3162頁。

³⁰ Holz等人, Hepatol Commun. 2018,第2(2)卷,第152-154頁。

³¹ Li等人, Hepatology International 2017,第11卷,第1期,增刊1,第S180頁。摘要編號:OP284。

³² Francalanci等人, Laboratory Investigation 2011,第91卷,增刊1,第360A頁。摘要編號:1526。

³³ Francalanci等人, Digestive and Liver Disease 2010,第42卷,增刊1,第S16頁。摘要編號:T.N.5。

³⁴ Shah等人, J Pediatr Genet. 2017,第6(2)卷,第126-127頁。

³⁵ Gao 等人, Hepatitis Monthly 2017,第17(10)卷,e55087/1-e55087/6。

³⁶ Evason等人, Am J Surg Pathol. 2011,第35(5)卷,第687-696頁。

³⁷ Davit-Spraul等人, Mol Genet Metab. 2014,第113(3)卷,第225-229頁。

³⁸ Maggiore等人, J Hepatol. 2010,第53(5)卷,第981-6頁。

³⁹ McKay等人, Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32。數位物件識別碼:10.12688/f1000research.2-32.v2

⁴⁰ Liu等人, Pediatr Int. 2013,第55(2)卷,第138-144頁。

⁴¹ Waisbourd-Zinman等人, Ann Hepatol. 2017,第16(3)卷,第465-468頁。

⁴² Griffin, 等人, Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016,第2016。摘要編號:A200。會議資訊:2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, United States. 2016年2月26日- 2016年2月29日

- ⁴³ Qiu等人, Hepatology 2017,第65(5)卷,第1655-1669頁。
- ⁴⁴ Imagawa等人, Sci Rep. 2017, 7:41806。
- ⁴⁵ Kang等人, J Pathol Transl Med. 2019年5月16日。數位物件識別碼: 10.4132/jptm.2019.05.03。[列印之前以電子文檔出版]
- ⁴⁶ Takahashi等人, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007,第19(11)卷,第942-6頁。
- ⁴⁷ Shimizu等人, Am J Transplant. 2011,第11(2)卷,第394-398頁。
- ⁴⁸ Krawczyk等人, Ann Hepatol. 2012,第11(5)卷,第710-744頁。
- ⁴⁹ Sharma等人, BMC Gastroenterol. 2018,第18(1)卷,第107頁。
- ⁵⁰ Sattler等人, Journal of Hepatology 2017,第66卷,第1期,增刊S,第S177頁。會議資訊: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Amsterdam, NETHERLANDS. 2017年4月19 -23日。European Assoc Study Liver。
- ⁵¹ Jung等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007,第44(4)卷,第453-458頁。
- ⁵² Sciveres. Digestive and Liver Disease 2010,第42卷,增刊5,第S329頁。摘要編號: CO18。會議資訊: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 2010年10月07日- 2010年10月09日
- ⁵³ Sohn等人, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019,第22(2)卷,第201-206頁。
- ⁵⁴ Ho等人, Pharmacogenet Genomics. 2010,第20(1)卷,第45-57頁。

⁵⁵ Wang等人, Hepatol Res. 2018,第48(7)卷,第574-584頁。

⁵⁶ Shaprio等人, J Hum Genet. 2010,第55(5)卷,第308-313頁。

⁵⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016)第75卷,第1C期。序列編號: AAI10588329。ProQuest Dissertations & Theses。

⁵⁸ Stolz等人, Aliment Pharmacol Ther. 2019,第49(9)卷,第1195-1204頁。

⁵⁹ Jankowska等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014,第58(1)卷,第92-95頁。

⁶⁰ Kim. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016,第62卷,增刊1,第620頁。摘要編號: H-P-045。會議資訊: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Greece. 2016年5月25日- 2016年5月28日。

⁶¹ Pauli-Magnus等人, Hepatology 2003,第38卷,第4期增刊1,列印版第518A頁。會議資訊: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. 2003年10月24-28日. American Association for the Study of Liver Diseases。

⁶² Li等人, Hepatology International 2017,第11卷,第1期,增刊1,第S362頁。摘要編號: PP0347。會議資訊: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 2017年2月15日- 2017年2月19日。

⁶³ Rumbo等人, Transplantation 2018,第102卷,第7期,增刊1,第

S848頁。摘要編號：P.752。會議資訊：27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 2018年6月30日-2018年7月05日。

⁶⁴ Lee等人, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017,第20(2)卷,第114-123頁。

⁶⁵ Sherrif 等人, *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013,第33卷,第8期,第1266-1270頁。

⁶⁶ Blackmore等人, *J Clin Exp Hepatol.* 2013,第3(2)卷,第159-161頁。

⁶⁷ Matte等人, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010,第51(4)卷,第488-493頁。

⁶⁸ Lin等人, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018,第20(9)卷,第758-764頁。

⁶⁹ Harmanci等人, *Experimental and Clinical Transplantation* 2015,第13卷,增刊2,第76頁。摘要編號：P62。會議資訊：1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 2015年5月20日-2015年5月22日。

⁷⁰ Herbst等人, *Mol Cell Probes.* 2015,第29(5)卷,第291-298頁。

⁷¹ Moghadamrad等人, *Hepatology.* 2013,第57(6)卷,第2539-2541頁。

⁷² Holz等人, *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016,第54卷,第8期。摘要編號：KV275。會議資訊：Viszeralmedizin 2016, 71.

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie - 10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 2016年9月21日 - 2016年9月24日。

⁷³ Wang等人, PLoS One. 2016;第11(4)卷: e0153114。

⁷⁴ Hao 等人, International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2017,第10(3)卷,第3480-3487頁。

⁷⁵ Arnell等人, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010,第51(4)卷,第494-499頁。

⁷⁶ Sharma等人, Indian Journal of Gastroenterology 2017,第36卷,第1期,增刊1,第A99頁。摘要編號:M-20。會議資訊:58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 2017年12月14日 - 2017年12月17日。

⁷⁷ Beauséjour等人, Can J Gastroenterol. 2011,第25(6)卷,第311-314頁。

⁷⁸ Imagawa 等人, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016,第63卷,增刊2,第S51頁。摘要編號:166。會議資訊:World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Montreal, QC, Canada. 2016年10月05日 - 2016年10月08日。

⁷⁹ Peng等人, Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics) 2018,第56卷,第6期,第440-444頁。

⁸⁰ Tibesar等人, Case Rep Pediatr. 2014,第2014卷: 185923。

⁸¹ Ng 等人, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018,第66卷, 增刊2, 第860頁。摘要編號: H-P-127。會議資訊: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Switzerland。2018年5月09日- 2018年5月12日。

⁸² Wong等人, Clin Chem. 2008,第54(7)卷, 第1141-1148頁。

⁸³ Pauli-Magnus等人, J Hepatol. 2005,第43(2)卷, 第342-357頁。

⁸⁴ Jericho等人, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60,第3卷, 第368-374頁。

⁸⁵ Scheimann等人, Gastroenterology 2007,第132卷, 第4期, 增刊2, 第A452頁。會議資訊: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Washington, DC, USA. 2007年5月19 -24日。Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract。

⁸⁶ Jaquotot-Haerranz等人, Rev Esp Enferm Dig. 2013,第105(1)卷, 第52-54頁。

⁸⁷ Khosla等人, American Journal of Gastroenterology 2015,第110卷, 增刊號1, 第S397頁。會議資訊: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, USA. 2015年10月16 -21日。

⁸⁸ Dröge等人, J Hepatol. 2017,第67(6)卷, 第1253-1264頁。

⁸⁹ Liu等人, Liver International 2010,第30(6)卷, 第809-815頁。

⁹⁰ Chen等人, Journal of Pediatrics 2002,第140(1)卷,第119-124頁。

⁹¹美國專利第9,295,677號

【0063】 在一些實施例中, ABCB11中之突變係選自A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C及R1268Q。

【0064】 提供治療個體中之PFIC (例如PFIC-1及PFIC-2)的方法,其包括對由個體獲得之樣本進行分析以確定個體是否具有與PFIC相關之突變(例如ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4或Myo5b突變),且向確定具有與PFIC相關之突變的個體投與(例如特異性或選擇性投與)治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中,突變為ATP8B1或ABCB11突變。例如,如表1-4中之任一者所提供之突變。在一些實施例中,ATP8B1中之突變係選自L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X及G1040R。在一些實施例中,ABCB11中之突變係選自A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C及R1268Q。

【0065】 亦提供治療有需要個體之PFIC (例如PFIC-1及PFIC-2)的方法,該方法包含:(a)偵測個體中與PFIC相關之突變(例如ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4或Myo5b突變);及(b)向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中,用於治療PFIC之方法可包括向具有與PFIC相關之突變(例如ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4或Myo5b突變)的個體投與治療有效量

之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，突變為ATP8B1或ABCB11突變。例如，如表1-4中之任一者所提供之突變。在一些實施例中，ATP8B1中之突變係選自L127P、G308V、T456M、D554N、F529del、I661T、E665X、R930X、R952X、R1014X及G1040R。在一些實施例中，ABCB11中之突變係選自A167T、G238V、V284L、E297G、R470Q、R470X、D482G、R487H、A570T、N591S、A865V、G982R、R1153C及R1268Q。

【0066】 在一些實施例中，經由使用任何技術公認之測試，包括下一代定序(NGS)，在個體或來自個體之活組織檢查樣本中確定個體具有與PFIC相關之突變。在一些實施例中，使用管理機構核准(例如FDA核准)之用於鑑別個體或來自個體之活組織檢查樣本中與PFIC相關之突變的測試或分析，或藉由進行本文所描述之分析之非限制性實例中的任一者來確定個體具有與PFIC相關之突變。診斷PFIC之另外方法描述於Gunaydin, M.等人, Hepat Med. 2018,第10卷，第95-104頁中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0067】 在一些實施例中，PFIC (例如，PFIC-1或PFIC-2)之治療降低受試者中之血清膽酸的含量。在一些實施例中，血清膽酸的含量係藉由例如ELISA酶分析或量測總膽酸之分析來測定，如Danese等人, PLoS One. 2017,第12(6)卷: e0179200中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，血清膽酸的含量可降低例如在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的血清膽酸含量的10%至40%、20%至50%、30%至60%、40%至70%、50%至80%或大於90%。在一些實施例中，PFIC之治療包括搔癢病之治療。

【0068】 由於LBAT在肝細胞上表現，故LBAT及雙重ASBT/LBAT抑制劑物質需要在血液中具有至少一些生物可用性及游離分數。因為LBAT抑制劑化合物僅需要自腸道存活至肝臟，所以預期此類化合物之相對較低的全身暴露將為足夠的，從而使身體其餘部分中任何副作用之潛在風險降至最低。預期LBAT及ASBT之抑制將至少在降低肝內膽酸濃度方面具有累加效應。亦預期雙重ASBT/LBAT抑制劑可能夠降低膽酸含量而不誘發腹瀉，因為有時亦在ASBT抑制劑下觀察到此情況。

【0069】 預期具有高LBAT抑制效力及足夠生物可用性之化合物尤其適用於治療肝炎。預期具有雙重ASBT/LBAT抑制效力及足夠生物可用性之化合物尤其適用於治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0070】 NASH為一種常見且嚴重的慢性肝臟疾病，類似於酒精性肝臟疾病，但發生在少喝酒或不喝酒的人中。在NASH患者中，肝臟中之脂肪堆積，稱為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或脂肪變性，及諸如高LDL膽固醇及胰島素抗性之其他因素誘發肝臟中之慢性發炎，且可導致組織之進行性瘢痕形成，稱為纖維化及肝硬化，最終導致肝功能衰竭及死亡。已發現NASH患者在空腹條件(NASH增加2.2至2.4倍)及所有餐後時間點(NASH增加1.7至2.2倍)下的總血清膽酸濃度顯著高於健康受試者。此等為牛磺酸結合及甘胺酸結合之初級及次級膽酸增加所驅動的。NASH患者在其空腹及餐後膽酸概況中表現出較大的可變性。此等結果表明，NASH患者在空腹及餐後更高地暴露於膽酸，包括更多疏水性及細胞毒性二級物種。增加的膽酸暴露可涉及肝損傷以及NAFLD及NASH之發病機制(Ferslew等人, Dig Dis Sci. 2015, 第60卷，第3318-3328頁)。因此，ASBT及/或LBAT抑制可能有益於NASH之治療。

【0071】 NAFLD之特徵在於肝脂肪變性而沒有肝脂肪變性之繼發性原因，包括過量飲酒、其他已知肝臟疾病或長期使用致脂(steatogenic)藥物(Chalasani 等人，Hepatology 2018, 第 67(1) 卷，第 328-357 頁)。NAFLD 可分類為非酒精性脂肪肝(NAFL)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。根據Chalasani等人，NAFL定義為存在≥ 5%肝脂肪變性而沒有呈肝細胞膨脹形式之肝細胞損傷的證據。NASH定義為存在≥ 5%肝脂肪變性及肝細胞損傷(例如，膨脹)之發炎，伴有或不伴有任何肝纖維化。NASH亦通常與肝發炎及肝纖維化相關，其可進展為肝硬化、末期肝臟疾病及肝細胞癌。雖然肝纖維化並非總是存在於NASH中，但纖維化(當存在時)之嚴重程度可能與長期結果有關。

【0072】 存在許多方法用於評定及評估受試者是否患有NAFLD，且若患有，則評定及評估疾病之嚴重程度，包括區分NAFLD為NAFL或NASH。在一些實施例中，可使用NAS評定NAFLD之嚴重程度。在一些實施例中，可使用NAS評定NAFLD之治療。在一些實施例中，可如Kleiner等人，Hepatology. 2005, 41(6):1313-1321中所描述確定NAS，其以全文引用之方式併入本文中。關於改編自Kleiner之簡化NAS方案，參見例如表6。

【0073】

表6.具有纖維化分期之NAFLD活性評分(NAS)的實例

特徵	程度	評分
脂肪變性	<5%	0
	5-33%	1
	>33-66%	2
	>66%	3
小葉發炎	無病灶	0
	<2個病灶/200x	1
	2至4個病灶/200x	2
	>4個病灶/200x	3

膨脹變性	無	0
	極少	1
	許多細胞/顯著膨脹	2
纖維化	無	0
	竇周或門靜脈周	1
	竇周及門靜脈/門靜脈周	2
	橋接纖維化	3
	肝硬化	4

【0074】 在一些實施例中，NAS係非侵入性地確定的，例如，如美國申請案公開號2018/0140219中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，確定來自受試者之樣本的NAS。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時間段期間或之後確定NAS。在一些實施例中，與投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之時間段期間或之後的NAS評分較低指示NAFLD (例如NASH)之治療。例如，NAS降低1、2、3、4、5、6或7指示NAFLD (例如NASH)之治療。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，NAS為7或更低。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間，NAS為5或更低、4或更低、3或更低或者2或更低。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間，NAS為7或更低。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間，NAS為5或更低、4或更低、3或更低或者2或更低。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段之後，NAS為7或更低。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段之後，NAS為5或更低、4或更低、3或更低或者2或更低。

【0075】 評定及評估受試者之NASH的其他方法包括確定肝脂肪變

性(例如，肝臟中之脂肪堆積)；肝發炎；指示肝損傷、肝發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的生物標誌物(例如，血清標誌物及組)中的一或多者。NASH之生理指標的其他實例可包括肝臟形態、肝臟硬度及受試者肝臟之大小或重量。

【0076】 在一些實施例中，受試者之NASH係藉由肝脂肪之堆積及指示肝損傷之生物標誌物的偵測來證明。例如，升高之血清鐵蛋白及低效價之血清自體抗體可為NASH之常見特徵。

【0077】 在一些實施例中，評定NASH之方法包括磁共振成像、藉由光譜分析或藉由質子密度脂肪分率(MRI-PDFF)來量化脂肪變性、瞬時彈性成像(FIBROSCAN®)、肝靜脈壓力梯度(HPVG)、使用MRE之肝硬度量測以診斷顯著肝纖維化及/或肝硬化，以及評定肝臟活組織檢查之組織學特徵。在一些實施例中，磁共振成像用於偵測脂肪變性肝炎(NASH-MRI)、肝纖維化(Fibro-MRI)及脂肪變性中之一或多者。參見例如美國申請案公開號2016/146715及2005/0215882，其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0078】 在一些實施例中，NASH之治療可包括在投與一或多次劑量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，受試者之與NASH相關之一或多個症狀減少；肝脂肪變性之量減少；NAS降低；肝發炎減少；指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的生物標誌物含量降低；及纖維化及/或肝硬化減少、纖維化及/或肝硬化沒有進一步進展或纖維化及/或肝硬化進展減緩。

【0079】 在一些實施例中，NASH之治療包含受試者之與NASH相關之一或多個症狀減少。例示性症狀可包括肝臟增大、疲勞、右上腹疼

痛、腹部腫脹、皮膚表面正下方血管增大、男性乳房增大、脾臟增大、紅掌、黃疸及搔癢病中之一或多者。在一些實施例中，受試者無症狀。在一些實施例中，受試者之總體重不增加。在一些實施例中，受試者之總體重降低。在一些實施例中，受試者之身體質量指數(BMI)不增加。在一些實施例中，受試者之身體質量指數(BMI)降低。在一些實施例中，受試者之腰臀(WTH)比不增加。在一些實施例中，受試者之腰臀(WTH)比降低。

【0080】 在一些實施例中，NASH之治療可藉由量測肝脂肪變性來評定。在一些實施例中，NASH之治療包含在投與如本文所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽後肝脂肪變性減少。在一些實施例中，肝脂肪變性係藉由選自由以下組成之群的一或多種方法來確定：超音波檢查術、電腦斷層掃描(CT)、磁共振成像、磁共振光譜分析(MRS)、磁共振彈性成像(MRE)、瞬時彈性成像(TE) (例如FIBROSCAN®)、量測肝臟大小或重量或者藉由肝臟活組織檢查(參見例如Di Lascio等人, *Ultrasound Med Biol.* 2018,第44(8)卷，第1585-1596頁；Lv等人, *J Clin Transl Hepatol.* 2018,第6(2)卷，第217-221頁；Reeder等人, *J Magn Reson Imaging.* 2011,第34(4)卷，spcone；及de L é dinghen V等人, *J Gastroenterol Hepatol.* 2016,第31(4)卷，第848-855頁，其各自以全文引用的方式併入本文中)。經診斷患有NASH之受試者可具有大於約5%肝脂肪變性，例如大於約5%至約25%、約25%至約45%、約45%至約65%或大於約65%肝脂肪變性。在一些實施例中，具有大於約5%至約33%肝脂肪變性之受試者具有1期肝脂肪變性，具有約33%至約66%肝脂肪變性之受試者具有2期肝脂肪變性，且具有大於約66%肝脂肪變性之受試者具有3期肝脂肪變性。

【0081】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前測定肝脂肪變性之量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後測定肝脂肪變性之量。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後，肝脂肪變性之量減少指示NASH之治療。例如，肝脂肪變性之量減少約1%至約50%、約25%至約75%或約50%至約100%指示NASH之治療。在一些實施例中，肝脂肪變性之量減少約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%指示NASH之治療。

【0082】 在一些實施例中，肝發炎之存在係藉由選自由以下組成之群的一或多種方法來確定：指示肝發炎之生物標誌物及來自受試者之肝臟活組織檢查樣本。在一些實施例中，肝發炎之嚴重程度係由來自受試者之肝臟活組織檢查樣本來確定。例如，肝臟活組織檢查樣本中之肝發炎可如Kleiner等人, Hepatology 2005,第41(6)卷，第1313-1321頁及Brunt等人, Am J Gastroenterol 1999,第94卷，第2467-2474頁中所描述來評定，其各自特此以全文引用之方式併入。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前確定肝發炎之嚴重程度。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後確定肝發炎之嚴重程度。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後，肝發炎之嚴重程度降低指示NASH之治療。例如，肝發炎之嚴重程度降低約1%至約50%、約25%至約75%或約50%至約100%指示

NASH之治療。在一些實施例中，肝發炎之嚴重程度降低約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%指示NASH之治療。

【0083】 在一些實施例中，NASH之治療包含纖維化及/或肝硬化之治療，例如纖維化之嚴重程度降低、纖維化及/或肝硬化沒有進一步進展或纖維化及/或肝硬化之進展減緩。在一些實施例中，纖維化及/或肝硬化之存在係藉由選自由以下組成之群的一或多種方法來確定：瞬時彈性成像(例如FIBROSCAN®)、肝纖維化之非侵入性標誌物及肝臟活組織檢查之組織學特徵。在一些實施例中，纖維化之嚴重程度(例如分期)係藉由選自由以下組成之群的一或多種方法來確定：瞬時彈性成像(例如FIBROSCAN®)、纖維化評分系統、肝纖維化之生物標誌物(例如，非侵入性生物標誌物)及肝靜脈壓力梯度(HVPG)。纖維化評分系統之非限制性實例包括NAFLD纖維化評分系統(參見例如Angulo等人, Hepatology 2007,第45(4)卷，第846-54頁)；Brunt等人, Am. J. Gastroenterol. 1999, 第94卷，第2467-2474頁中之纖維化評分系統；Kleiner等人, Hepatology 2005,第41(6)卷，第1313-1321頁中之纖維化評分系統；及ISHAK纖維化評分系統(參見Ishak等人, J. Hepatol. 1995,第22卷，第696-699頁)，其各自之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0084】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前確定纖維化之嚴重程度。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後確定纖維化之嚴重程度。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相

比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後，纖維化之嚴重程度降低指示NASH之治療。在一些實施例中，纖維化之嚴重程度降低、纖維化及/或肝硬化沒有進一步進展或纖維化及/或肝硬化之進展減緩指示NASH之治療。在一些實施例中，使用評分系統，諸如本文所描述之纖維化評分系統中的任一者來確定纖維化之嚴重程度，例如，評分可指示纖維化之分期，例如0期(無纖維化)、1期、2期、3期及4期(肝硬化)(參見例如，Kleiner等人)。在一些實施例中，纖維化分期之降低為纖維化嚴重程度之降低。例如，1、2、3或4期之降低為纖維化嚴重程度之降低。在一些實施例中，分期之降低，例如自4期至3期、自4期至2期、自4期至1期、自4期至0期、自3期至2期、自3期至1期、自3期至0期、自2期至1期、自2期至0期或自1期至0期指示NASH之治療。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，纖維化之分期自4期至3期、自4期至2期、自4期至1期、自4期至0期、自3期至2期、自3期至1期、自3期至0期、自2期至1期、自2期至0期或自1期至0期降低。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間，纖維化之分期自4期至3期、自4期至2期、自4期至1期、自4期至0期、自3期至2期、自3期至1期、自3期至0期、自2期至1期、自2期至0期或自1期至0期降低。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段之後，纖維化之分期自4期至3期、自4期至2期、自4期至1期、自4期至0期、自3期至2期、自3期至1期、自3期至0期、自2期至1期、自2期至0期或自1期至0期降低。

【0085】 在一些實施例中，NASH之存在係藉由指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物或其評分系統來確定。在一些實施例中，NASH之嚴重程度係藉由指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物或其評分系統來確定。生物標誌物之含量可藉由例如量測、定量及監測編碼生物標誌物之基因或mRNA以及/或者生物標誌物之肽或蛋白的表現量來測定。指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的生物標誌物及/或其評分系統的非限制性實例包括天冬胺酸轉胺酶(AST)相對於血小板比率指數(APRI)；天冬胺酸轉胺酶(AST)與丙胺酸轉胺酶(ALT)比率(AAR)；FIB-4評分，其係基於APRI、丙胺酸轉胺酶(ALT)含量及受試者年齡(參見例如McPherson等人, Gut 2010,第59(9)卷，第1265-9頁，其以全文引用之方式併入本文中)；玻尿酸；促發炎細胞介素；與受試者之年齡及性別相結合的一組由 $\alpha 2$ -巨球蛋白、結合球蛋白、脂蛋白元A1、膽紅素、 γ 麩胺醯基轉胺酶(GGT)組成的生物標誌物，以產生肝臟中纖維化及壞死性發炎活性的量度(例如FIBROTEST®、FIBROSURE®)，與受試者之年齡及性別相結合的一組由膽紅素、 γ -麩胺醯基轉移酶、玻尿酸、 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成之生物標誌物(例如HEPASCORE®；參見例如Adams等人, Clin. Chem. 2005,第51(10)卷，第1867-1873頁)，及一組由金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、玻尿酸及 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成的生物標誌物(例如FIBROSPECT®)；一組由金屬蛋白酶1之組織抑制劑(TIM-1)、III型膠原之胺基端前肽(PIIINP)及玻尿酸(HA)組成的生物標誌物(例如增強型肝纖維化(ELF)評分，參見例如Lichtinghagen R等人, J Hepatol. 2013年8月;59(2):236-42，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，

纖維化之存在係藉由FIB-4評分，與受試者之年齡及性別相結合的一組由 $\alpha 2$ -巨球蛋白、結合球蛋白、脂蛋白元A1、膽紅素、 γ 麩胺醯基轉胺酶(GGT)組成的生物標誌物，以產生肝臟中纖維化及壞死性發炎活性的量度(例如FIBROTEST®、FIBROSURE®)，與受試者之年齡及性別相結合的一組由膽紅素、 γ -麩胺醯基轉移酶、玻尿酸、 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成之生物標誌物(例如HEPASCORE®；參見例如Adams等人, Clin. Chem. 2005,第51(10)卷，第1867-1873頁)，及一組由金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、玻尿酸及 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成的生物標誌物(例如FIBROSPECT®)；及一組由金屬蛋白酶1之組織抑制劑(TIMP-1)、III型原膠原之胺基端前肽(PIIINP)及玻尿酸(HA)組成的生物標誌物(例如增強型肝纖維化(ELF)評分)中的一或多者來確定。

【0086】 在一些實施例中，天冬胺酸轉胺酶(AST)之含量不增加。在一些實施例中，天冬胺酸轉胺酶(AST)之含量降低。在一些實施例中，丙胺酸轉胺酶(ALT)之含量不增加。在一些實施例中，丙胺酸轉胺酶(ALT)之含量降低。在一些實施例中，酶之「含量」係指酶之濃度，例如在血液中。例如，AST或ALT之含量可表示為單位/公升(Units/L)。

【0087】 在一些實施例中，纖維化之嚴重程度係藉由FIB-4評分，與受試者之年齡及性別相結合的一組由 $\alpha 2$ -巨球蛋白、結合球蛋白、脂蛋白元A1、膽紅素、 γ 麩胺醯基轉胺酶(GGT)組成的生物標誌物，以產生肝臟中纖維化及壞死性發炎活性的量度(例如FIBROTEST®、FIBROSURE®)，與受試者之年齡及性別相結合的一組由膽紅素、 γ -麩胺醯基轉移酶、玻尿酸、 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成之生物標誌物(例如HEPASCORE®；參見例如Adams等人, Clin. Chem. 2005,第51(10)卷，

第1867-1873頁，其以全文引用之方式併入本文中)，及一組由金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、玻尿酸及 $\alpha 2$ -巨球蛋白組成的生物標誌物(例如FIBROSPECT®)；及一組由金屬蛋白酶1之組織抑制劑(TIMP-1)、III型原膠原之胺基端前肽(PIIINP)及玻尿酸(HA)組成的生物標誌物(例如增強型肝纖維化(ELF)評分)中的一或多者來確定。

【0088】 在一些實施例中，肝發炎係藉由肝臟發炎生物標誌物，例如促發炎細胞介素之含量來確定。指示肝臟發炎之生物標誌物的非限制性實例包括介白素-(IL) 6、介白素-(IL) 1 β 、腫瘤壞死因子(TNF)- α 、轉化生長因子(TGF)- β 、單核球趨化蛋白(MCP)-1、C反應蛋白(CRP)、PAI-1及膠原蛋白同功異型物諸如Colla1、Colla2及Col4a1 (參見例如Neuman等人, Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014,第28(11)卷，第607-618頁及美國專利第9,872,844號，其各自以全文引用之方式併入本文中)。肝臟發炎亦可藉由巨噬細胞浸潤之變化，例如量測CD68表現量之變化來評定。在一些實施例中，肝臟發炎可藉由量測或監測介白素-(IL) 6、介白素-(IL) 1 β 、腫瘤壞死因子(TNF)- α 、轉化生長因子(TGF)- β 、單核球趨化蛋白(MCP)-1及C反應蛋白(CRP)中之一或多者的血清含量或循環含量來確定。

【0089】 在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前，測定來自受試者之樣本的指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後，測定指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量。在一些實施例中，與在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽之前相比，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間或之後，指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量降低指示NASH之治療。例如，指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%指示NASH之治療。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽後，指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段期間，指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在一些實施例中，在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的時間段之後，指示肝損傷、發炎、肝纖維化及/或肝硬化中之一或多者的一或多種生物標誌物的含量降低至少約5%、至

少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。

【0090】 在一些實施例中，NASH之治療降低受試者之血清膽酸的含量。在一些實施例中，血清膽酸的含量係藉由例如ELISA酶分析或量測總膽酸之分析來測定，如 Danese 等人, PLoS One. 2017, 第12(6)卷: e0179200中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，血清膽酸的含量可降低例如在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的血清膽酸含量的10%至40%、20%至50%、30%至60%、40%至70%、50%至80%或大於90%。在一些實施例中，NASH為伴隨膽汁鬱積之NASH。在膽汁鬱積中，膽汁(包括膽酸)自肝臟之釋放被阻塞。膽酸會導致肝細胞損傷(參見例如Perez MJ, Briz O. World J. Gastroenterol. 2009,第15(14)卷，第1677-1689頁)，從而可能導致或增加纖維化(例如肝硬化)之進展及增加肝細胞癌之風險(參見例如Sorrentino P等人, Dig. Dis. Sci. 2005,第50(6)卷，第1130-1135頁以及Satapathy SK及Sanyal AJ. Semin. Liver Dis. 2015,第35(3)卷，第221-235頁，其各自以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，NASH之治療包括搔癢病之治療。在一些實施例中，伴隨膽汁鬱積之NASH的治療包括搔癢病的治療。在一些實施例中，患有伴隨膽汁鬱積之NASH的受試者患有搔癢病。

【0091】 NASH之例示性生物標誌物提供於表7中。

【0092】

表7.例示性NASH生物標誌物

肝纖維化生物標誌物

天冬胺酸轉胺酶(AST)相對於血小板比率指數(APRI)

天冬胺酸轉胺酶(AST)與丙胺酸轉胺酶(ALT)比率(AAR)

FIB-4評分¹

玻尿酸

促發炎細胞介素

與受試者之年齡及性別相結合的一組包括 α 2-巨球蛋白、結合球蛋白、脂蛋白元A1、膽紅素、 γ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)，以產生肝臟中纖維化及壞死性發炎活性的量度(例如FIBROTEST®、FIBROSURE®)

與受試者之年齡及性別相結合的一組包括膽紅素、 γ -麩胺醯基轉移酶、玻尿酸、 α 2-巨球蛋白(例如HEPAScore®)

一組包括金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、玻尿酸及 α 2-巨球蛋白(例如FIBROSPECT®)

一組包括金屬蛋白酶1之組織抑制劑(TIMP-1)、III型原膠原之胺基端前肽(PIIINP)及玻尿酸(HA)(例如增強型肝纖維化(ELF)評分³)

肝臟發炎生物標誌物^{4,5}

介白素-(IL) 6

介白素-(IL) 1 β

腫瘤壞死因子(TNF)- α

轉化生長因子(TGF)- β

單核球趨化蛋白(MCP)-1

C反應蛋白(CRP)

PAI-1

膠原蛋白同功異型物(例如Col1a1、Col1a2及Col4a1)

巨噬細胞浸潤之變化(例如CD68表現量之變化)

【0093】

表7之參考文獻

¹ McPherson等人, Gut. 2010,第59(9)卷,第1265-1269頁。

² Adams,等人Clin Chem. 2005,第51(10)卷,第1867-1873頁。

³ Lichtinghagen,等人J Hepatol. 2013,第59(2)卷,第236-242頁。

⁴ Neuman,等人Can J Gastroenterol Hepatol. 2014,第28(11)卷,第607-618頁。

⁵美國專利第9,872,844號

【0094】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在血漿中顯示出較高游離分率。在一些實施例中，游離分率大於約0.2%，諸如大於約0.4%，諸如大於約0.6%，諸如大於約0.8%，諸如大於約1.0%，諸如大於約1.25%，諸如大於約1.5%，諸如大於約1.75%，諸如大於約2.0%，諸如大於約2.5%，諸如大於約3%，諸如大於約4%，諸如大於約5%，諸如大於約7.5%，諸如大於約10%或諸如大於約20%。

【0095】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在尿液中被排出。在一些實施例中，尿液中排出之化合物的分率大於約0.2%，諸如大於約0.4%，諸如大於約0.6%，諸如大於約0.8%，諸如大於約1.0%，諸如大於約2%，諸如大於約3%，諸如大於約5%，諸如大於約7.5%，諸如大於約10%，諸如大於約15%，諸如大於約20%，諸如大於約30%或諸如大於約50%。

【0096】 由腸道吸收之後，一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經由腸肝循環進行循環。在一些實施例中，經由腸肝循環進行循環之化合物分率大於約0.1%，諸如大於約0.2%，諸如大於約0.3%，諸如大於約0.5%，諸如大於約1.0%，諸如大於約1.5%，諸如大於約2%，諸如大於約3%，諸如大於約5%，諸如大於約7%，諸如大於約10%，諸如大於約15%，諸如大於約20%，諸如大於約30%或諸如大於約50%。

【0097】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可引起腎臟分泌膽汁鹽。在一些實施例中，藉由腎途徑分泌之循環膽酸的分率大於約1%，諸如大於約2%，諸如大於約5%，諸如大於約7%，諸如大於約10%，諸如大於約15%，諸如大於約20%或諸如大於約25%。

【0098】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可顯示出經改良

或最佳滲透率。滲透率可在Caco2細胞中量測，且值係以表觀滲透率(Papp)值給出，單位為cm/s。在一些實施例中，滲透率大於至少約 0.1×10^{-6} cm/s，諸如大於約 0.2×10^{-6} cm/s，諸如大於約 0.4×10^{-6} cm/s，諸如大於約 0.7×10^{-6} cm/s，諸如大於約 1.0×10^{-6} cm/s，諸如大於約 2×10^{-6} cm/s，諸如大於約 3×10^{-6} cm/s，諸如大於約 5×10^{-6} cm/s，諸如大於約 7×10^{-6} cm/s，諸如大於約 10×10^{-6} cm/s，諸如大於約 15×10^{-6} cm/s。

【0099】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可顯示出經改良或最佳生物可用性。在一些實施例中，經口生物可用性大於約5%，諸如大於約7%，諸如大於約10%，諸如大於約15%，諸如大於約20%，諸如大於約30%，諸如大於約40%，諸如大於約50%，諸如大於約60%，諸如大於約70%或諸如大於約80%。在其他實施例中，經口生物可用性在約10%與約90%之間，諸如在約20%與約80%之間，諸如在約30%與約70%之間或諸如在約40%與約60%之間。

【0100】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為腎臟中相關轉運蛋白之受質。

【0101】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在腸道、肝臟及血清中產生不會引起不利胃腸道作用之膽酸濃度。

【0102】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可降低肝臟中之膽酸濃度而不會引起諸如腹瀉之胃腸道病症。

【0103】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文所描述之疾病或病症或者其一或多種症狀，延緩其發作或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，可在不存在症狀之情況下投與治療。例如，治療可

在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延緩其復發。

【0104】 本發明化合物之適合的醫藥學上可接受之鹽為例如本發明化合物之鹼加成鹽，其具有足夠的酸性，諸如鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)、銨鹽或與提供生理學上可接受之陽離子之有機鹼的鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或參-(2-羥乙基)胺的鹽。

【0105】 一些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有對掌性中心及/或幾何異構中心(E-及Z-異構體)。應理解，本發明涵蓋具有ASBT及/或LBAT抑制活性之所有此類光學異構體、非鏡像異構體及幾何異構體。本發明亦涵蓋具有ASBT及/或LBAT抑制活性之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的任何及所有互變異構形式。某些式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化以及溶劑化形式，諸如水合形式存在。應理解，本發明涵蓋具有ASBT及/或LBAT抑制活性之所有此類溶劑化形式。

【0106】 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。賦形劑可例如包括填充劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑及潤滑劑。一般而言，醫藥組合物可使用習知賦形劑以習知方式製備。

【0107】 適合之填充劑的實例包括但不限於二水合磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖(諸如單水合乳糖)、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、微晶纖維素、乾澱粉、水解澱粉及預膠凝化澱粉。

【0108】 適合之黏合劑的實例包括但不限於澱粉、預膠凝化澱粉、

明膠、糖(諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖及山梨糖醇)、聚乙二醇、蠟、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠及黃蓍膠)、海藻酸鈉、纖維素衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素(或羥丙甲纖維素)、羥丙基纖維素及乙基纖維素)及合成聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸共聚物及聚乙炔吡咯啉酮(普維酮(povidone)))。

【0109】 適合之崩解劑的實例包括但不限於乾澱粉、改質澱粉(諸如(部分)預膠凝化澱粉、羥基乙酸澱粉鈉及羧甲基澱粉鈉)、褐藻酸、纖維素衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素及低取代之羥丙基纖維素(L-HPC))及交聯聚合物(諸如羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及交聯PVP (交聯普維酮(crospovidone)))。

【0110】 適合之滑動劑及潤滑劑的實例包括但不限於滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、山嶺酸甘油酯(glyceryl behenate)、膠態二氧化矽、水性二氧化矽、合成矽酸鎂、細粒氧化矽、澱粉、月桂基硫酸鈉、硼酸、氧化鎂、蠟(諸如巴西棕櫚蠟)、氫化油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、聚乙二醇及礦物油。

【0111】 醫藥組合物可習知地包覆有一或多個包衣層。亦涵蓋用於延緩或靶向釋放式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的腸溶包衣層或包衣層。包衣層可包含一或多種包衣劑，且可視情況包含塑化劑及/或顏料(或著色劑)。

【0112】 適合之包衣劑的實例包括但不限於基於纖維素之聚合物(諸如乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(或羥丙甲纖維素)、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素

及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素)、基於乙烯基之聚合物(諸如聚乙烯醇)及基於丙烯酸及其衍生物之聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸共聚物)。

【0113】適合之塑化劑的實例包括但不限於檸檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、檸檬酸三丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯及聚乙二醇。

【0114】適合之顏料的實例包括但不限於二氧化鈦、氧化鐵(諸如黃色、棕色、紅色或黑色氧化鐵)及硫酸鋇。

【0115】醫藥組合物可呈適用於經口投與、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內及血管內注射)、局部投與或直腸投與之形式。在較佳實施例中，醫藥組合物呈適用於經口投與之形式，諸如錠劑或膠囊。

【0116】治療性或預防性治療所需之劑量將取決於投與途徑、疾病之嚴重程度、患者之年齡及體重，以及當確定適於特定患者之方案及劑量時主治醫師通常考慮的其他因素。

【0117】欲投與化合物的量將對於所治療之患者變化，且可由每天每公斤體重約1 μg 至每公斤體重約50 mg變化。諸如錠劑或膠囊之單位劑型將通常含有約1至約250 mg活性成分，諸如約1至約100 mg，或諸如約1至約50 mg，或諸如約1至約20 mg，例如約2.5 mg，或約5 mg，或約10 mg，或約15 mg。日劑量可以單次劑量形式投與或分成一個、兩個、三個或更多個單位劑量。經口投與之膽酸調節劑的日劑量較佳在約0.1至約250 mg內，更佳在約1至約100 mg內，諸如在約1至約5 mg內，諸如在約1至約10 mg內，諸如在約1至約15 mg內，或諸如在約1至約20 mg內。

【0118】 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥物。本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為藥物之用途。

【0119】 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防本文中所列舉之任何疾病。本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療或預防本文中所列舉之任何疾病之藥物中的用途。本發明亦關於治療或預防受試者(諸如人類)之本文中所列舉之任何疾病的方法，其包含向需要此類治療或預防之受試者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0120】

組合療法

在本發明之一個態樣中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種其他治療活性劑，諸如與一種、兩種、三種或更多種其他治療活性劑組合投與。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種其他治療活性劑可同時、依次或分開投與。適合與式(I)化合物組合之治療活性劑包括但不限於可用於治療任何前述病狀、病症及疾病的已知活性劑。

【0121】 在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一種ASBT抑制劑組合投與。適合的ASBT抑制劑揭示於WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO

01/68096、WO 02/32428, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022286, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/106482, WO 2004/006899, WO 2004/076430, WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110883、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887、WO 2022/029101、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913及EP 3210977中，其皆以全文引用之方式併入本文中。適合ASBT抑制劑之特定實例包括1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(*R*)-1'-苯基-1'-[*N'*-(羧基甲基)胺甲醯基]甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋(依洛昔巴(elobixibat))及1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-羧丙基)胺甲醯基]-4-羥苯甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋(奧德維昔巴(odevixibat))。

【0122】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與膽酸黏合劑(亦稱為膽酸錯隔劑或樹脂)，諸如考來維侖(colesevelam)、消膽胺(cholestyramine)或降膽寧(cholestipol)組合投與。在此類組合之較佳實施例中，膽酸黏合劑經調配用於結腸釋放。此類調配物之實例揭示於例如 WO 2017/138877、WO 2017/138878、WO 2019/032026 及 WO 2019/032027中，其皆以全文引用的方式併入本文中。

【0123】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與DPP-IV抑制劑，包括列汀類(gliptins)，諸如西他列汀(sitagliptin)、維格

列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)、戈塞列汀(gosogliptin)及多格列汀(dutogliptin)或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0124】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HMG CoA 還原酶抑制劑，諸如氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、美伐他汀(mevastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、貝伐他汀(bervastatin)或達伐他汀(dalvastatin)或者其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0125】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與膽固醇吸收抑制劑，諸如依澤替米貝或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0126】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與PPAR α 促效劑，包括貝特類(fibrates)，諸如氯貝特(clofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、可琳貝特(clinofibrate)、氯貝胺(clofibrade)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、氯菸貝特(ronifibrate)及雙貝特(simfibrate)或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0127】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與PPAR γ 促效劑，包括噻唑啉二酮類(thiazolidinediones)，諸如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及洛貝格列酮(lobeglitazone)或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0128】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與

雙重 PPAR α/γ 促效劑，包括格列紮類 (glitazars)，諸如沙格列紮 (saroglitazar)、阿格列紮 (aleglitazar)、莫格列紮 (muraglitazar) 或替格列紮 (tesaglitazar) 或者其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0129】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雙重 PPAR α/δ 促效劑，諸如艾拉貝諾 (elafibranor) 組合投與。

【0130】在又另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與泛 (pan) PPAR 促效劑 (亦即對以下所有亞型具有活性之 PPAR 促效劑： α 、 γ 及 δ)，諸如 IVA337 組合投與。

【0131】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與法尼醇 X 受體 (farnesoid X receptor, FXR) 調節劑，包括 FXR 促效劑，諸如咖啡醇 (cafestol)、鵝去氧膽酸 (chenodeoxycholic acid)、6 α -乙基-鵝去氧膽酸 (奧貝膽酸 (obeticholic acid; INT-747)、非沙拉明 (fexaramine)、曲匹氟索 (tropifexor)、希羅氟索 (cilofexor) 及 MET409 組合投與。

【0132】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與 TGR5 受體調節劑，包括 TGR5 促效劑，諸如 6 α -乙基-23(S)-甲基膽酸 (INT-777) 組合投與。

【0133】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雙重 FXR/TGR5 促效劑，諸如 INT-767 組合投與。

【0134】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與熊去氧膽酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 組合投與。在又另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與去甲熊去氧膽酸 (nor-UDCA) 組合投與。

【0135】在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與

FGF19調節劑，諸如NGM282組合投與。

【0136】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與FGF21促效劑，諸如BMS-986036組合投與。

【0137】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與整合素抑制劑，諸如PLN-74809及PLN-1474組合投與。

【0138】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與CCR2/CCR5抑制劑，諸如森尼韋若(cenicriviroc)組合投與。

【0139】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與凋亡蛋白酶抑制劑，諸如恩利卡生(emricasan)組合投與。

【0140】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02組合投與。

【0141】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與硬脂醯基-CoA去飽和酶(SCD)抑制劑，諸如阿雷美羅(aramchol) (二十烷基醯胺基膽酸)組合投與。

【0142】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與細胞凋亡信號調節激酶1 (ASK1)抑制劑，諸如司隆色替(selonsertib)組合投與。

【0143】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與LOXL2抑制劑，諸如辛圖珠單抗(simtuzumab)組合投與。

【0144】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與ACC抑制劑，諸如GS-0976組合投與。

【0145】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與甲狀腺激素受體- β 促效劑，諸如MGL3196組合投與。

【0146】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與GLP-1促效劑，諸如利拉魯肽(liraglutide)組合投與。

【0147】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雙重類升糖素肽及升糖素受體促效劑，諸如SAR425899組合投與。

【0148】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與粒線體丙酮酸載體抑制劑，諸如MSDC-0602K組合投與。

【0149】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗氧化劑，諸如維生素E組合投與。

【0150】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與SGLT1抑制劑、SGLT2抑制劑或雙重SGLT1及SGLT2抑制劑組合投與。此類化合物之實例為達格列淨(dapagliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依帕列淨(empagliflozin)、LIK066及SGL5213。

【0151】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與二醯基甘油O-醯基轉移酶2 (DGAT2)抑制劑，諸如DGAT2RX及PF-06865571組合投與。

【0152】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與脂肪酸合成酶(FASN)抑制劑，諸如TVB-2640組合投與。

【0153】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化劑，諸如PXL-770組合投與。

【0154】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與糖皮質激素受體拮抗劑(GR)、鹽皮質激素受體拮抗劑(MR)或雙重GR/MR拮抗劑組合投與。此類化合物之實例為MT-3995及CORT-118335。

【0155】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與大麻素受體1 (CB1)拮抗劑，諸如IM102組合投與。

【0156】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與Klotho β (KLB)及纖維母細胞生長因子受體(FGFR)活化劑，諸如MK-3655 (先前稱為NGM-313)組合投與。

【0157】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與趨化因子(c-c模體(motif))配位體24 (CCL24)抑制劑，諸如CM101組合投與。

【0158】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與A3拮抗劑，諸如PBF-1650組合投與。

【0159】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與P2x7受體拮抗劑，諸如SGM 1019組合投與。

【0160】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與P2Y13受體促效劑，諸如CER-209組合投與。

【0161】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與硫酸化氧固醇(oxysterol)，諸如Dur-928組合投與。

【0162】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與白三烯D4 (LTD4)受體拮抗劑，諸如MN-001組合投與。

【0163】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與1型自然殺手T細胞(NKT1)抑制劑，諸如GRI-0621組合投與。

【0164】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗脂多醣(LPS)化合物，諸如IMM-124E組合投與。

【0165】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與

VAP1抑制劑，諸如BI1467335組合投與。

【0166】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與A3腺苷受體促效劑，諸如CF-102組合投與。

【0167】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與SIRT-1活化劑，諸如NS-20組合投與。

【0168】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與菸鹼酸受體1促效劑，諸如ARI-3037MO組合投與。

【0169】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與TLR4拮抗劑，諸如JKB-121組合投與。

【0170】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與己酮糖激酶抑制劑，諸如PF-06835919組合投與。

【0171】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與脂聯素受體促效劑，諸如ADP-335組合投與。

【0172】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與自分泌運動因子抑制劑，諸如PAT-505及PF8380組合投與。

【0173】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與趨化因子(c-c模體)受體3 (CCR3)拮抗劑，諸如柏替木單抗(bertilimumab)組合投與。

【0174】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與氯通道刺激劑，諸如科普斯酮(cobiprostone)及魯比前列酮(lubiprostone)組合投與。

【0175】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與熱休克蛋白47 (HSP47)抑制劑，諸如ND-L02-s0201組合投與。

【0176】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與固醇調節元件結合蛋白(SREBP)轉錄因子抑制劑，諸如CAT-2003及MDV-4463組合投與。

【0177】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與雙胍(biguanidine)，諸如二甲雙胍(metformin)組合投與。

【0178】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與胰島素組合投與。

【0179】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與肝糖磷酸化酶抑制劑及/或葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑組合投與。

【0180】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與磺醯脲，諸如格列吡嗪(glipizid)、格列本脲(glibenklamid)及格列美脲(glimepirid)組合投與。

【0181】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與美格替耐(meglitinide)，諸如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)及奧格替耐(ormiglitinide)組合投與。

【0182】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與葡萄糖苷酶抑制劑，諸如阿卡波糖(acarbose)或米格列醇(miglitol)組合投與。

【0183】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與角鯊烯合成酶抑制劑，諸如TAK-475組合投與。

【0184】 在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與PTPB1抑制劑，諸如特羅杜明(trodesquamine)、埃替他非(ertiprotafib)、JTT-551及克拉若明(claramine)組合投與。

【0185】**化合物製備**

本發明之化合物可藉由下文所描述之製程製備為游離酸或其醫藥學上可接受之鹽。在整個以下對此類製程之描述中，應理解，在適當的情況下，將以熟習有機合成技術者容易理解的方式將適合之保護基團添加至各種反應物及中間物中，且隨後自各種反應物及中間物移除。使用此類保護基團的習知程序以及適合之保護基團的實例例如描述於P.G.M Wutz及T.W. Greene之*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*,第4版, John Wiley & Sons, Hoboken, 2006中。

【0186】**通用方法**

所用的所有溶劑均為分析級。常規使用市售無水溶劑進行反應。起始物質可購自商業來源或根據文獻程序製備。3-丁基-8-羥基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物及3-乙基-8-羥基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物可如WO 2021/110883中所描述製備(分別為中間物7及18)。室溫係指20-25℃。溶劑混合物組成以體積百分比或體積比給出。

【0187】**LCMS：**

儀器名稱：Agilent 1290 infinity II。

方法A：移動相：A：0.1% HCOOH/水:ACN (95:5)，B：ACN；流動速率：1.5 mL/min；管柱：ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm) 3.5 μM。

方法B：移動相：A：10 mM NH_4HCO_3 /水，B：ACN；流動速率：1.2 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm)，3.5 μM 。

方法C：移動相：A：0.1% HCOOH /水:ACN (95:5)，B：ACN；流動速率：1.5 mL/min；管柱：ATLANTIS dC18 (50×4.6 mm)，5 μM 。

方法D：移動相：A：10 mM NH_4OAc /水，B：ACN；流動速率：1.2 mL/min；管柱：Zorbax Extend C18 (50×4.6mm) 5 μM 。

方法E：移動相：A：0.1% TFA/水:ACN (95:5)，B：0.1% TFA/ACN；流動速率：1.5 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm)，3.5 μM 。

方法F：移動相：A：0.1% TFA/水，B：0.1% TFA/ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50×2.1 mm)，1.8 μm 。

方法G：移動相：A：0.1% TFA/水，B：0.1% TFA/ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm)，1.7 μm 。

方法H：移動相：A：10 mM NH_4OAc ，B：100% ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50) mm；1.7 μm 。

方法I：移動相：A：0.1% HCOOH /水:ACN (95:5)，B：ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (2.1×50) mm，1.8 μm 。

方法J：移動相：A：0.1% TFA/水，B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；管柱：Zorbax Extend C18 (50×4.6 mm)，5 μM 。

方法K：移動相：A：0.1% TFA/水，B：0.1% TFA/ACN；流動速率：1.5 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm)，3.5 μm。

【0188】

UPLC：

儀器名稱：waters Acquity I Class

方法A：移動相：A：0.1% HCOOH/水，B：0.1% HCOOH/ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：Acquity UPLC HSS T3 (2.1×50) mm；1.8 μm。

儀器名稱：Shimadzu Nexera X2 LC / 2020 MSD

方法B：移動相：A：0.1% HCOOH/水，B：ACN；流動速率：0.8 mL/min；管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50) mm；1.7 μm。

【0189】 HPLC：

儀器名稱：Agilent 1260 Infinity II系列儀器，如下使用%與UV偵測(maxplot)。

方法A：移動相：A：10 mM NH₄HCO₃/水，B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm，3.5 μm)。

方法B：移動相：A：0.1% TFA/水，B：0.1% TFA/ACN；流動速率：2.0 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm，3.5 μm)。

方法C：移動相：A：10 mM NH₄OAc/milli-q水，B：ACN；流動速率：1.0 ml/min；管柱：Phenomenex Gemini C18 (150×4.6 mm，3.0 μm)。

方法D：移動相：A：0.1% TFA/水，B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；管柱：ATLANTIS dC18 (250×4.6 mm，5.0 μm)。

方法E：移動相：A：0.1% TFA/水，B：ACN，流動速率：2.0 mL/min；管柱：X-Bridge C8 (50×4.6 mm，3.5 μm)。

【0190】

對掌性SFC：

儀器名稱：PIC SFC 10 (分析型)

CO₂與共溶劑之間的比率在60:40與80:20之間

方法A：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：YMC Amylose-SA (250×4.6 mm，5 μm)。

方法B：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak AD-H (250×4.6 mm，5 μm)。

方法C：移動相：20 mM氨/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC (250×4.6 mm，5 μm)。

方法D：移動相：甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×4.6 mm，5 μm)。

方法E：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：5 mL/min；管柱：Lux C4。

方法F：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC。

方法G：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1。

方法H：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×4.6 mm，5 μm)。

方法I：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：

對掌性CCS (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法J：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：5 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC AD-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法K：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：4 mL/min；管柱：(R,R)-Whelk-01 (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法L：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralcel OX-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法M：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：5 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法N：移動相：甲醇，流動速率：5 mL/min；管柱：Chiralcel OX-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法O：移動相：0.1%異丙胺/IPA: 甲醇(1:1)，流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak AS-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法P：移動相：0.5%異丙胺/甲醇，流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak AS-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法Q：移動相：IPA，流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法R：移動相：0.1%異丙胺/IPA: 甲醇(1:1)，流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法S：移動相：0.5%異丙胺/甲醇，流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak OX-H (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法T：移動相：0.5%異丙胺/IPA，流動速率：4 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SB (250×4.6 mm , 5 μm)。

方法U：移動相：0.5%異丙胺/IPA，流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak AS-H (250×4.6 mm，5 μm)。

【0191】

製備型HPLC：

儀器名稱：Agilent 1290 Infinity II

方法A：移動相：A：0.1% TFA/水；移動相；B：0.1% TFA/ACN；流動速率：2.0 mL/min；管柱：X-Bridge C8 (50×4.6 mm，3.5 μm)。

方法B：移動相：A：10 mM NH₄OAc/水；B：ACN；流動速率：35 mL/min；管柱：X select C18 (30×150 mm，5 μm)。

方法C：移動相：A：10 mM NH₄HCO₃/水；B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；管柱：XBridge C8 (50×4.6 mm，3.5 μm)。

方法D：移動相：A：0.1% HCOOH/水；B：ACN；流動速率：1.0 mL/min；管柱：X-select C18 (30×150 mm，5 μm)。

【0192】

對掌性製備型SFC：

儀器名稱：PIC SFC 100及PSC SFC 400

CO₂與共溶劑之間的比率在60:40與80:20之間

方法A：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：YMC Amylose-SA (250×30 mm，5 μm)。

方法B：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralpak AD-H (250×30 mm，5 μm)。

方法C：移動相：20 mM氨/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：

YMC Cellulose-SC (250×30 mm , 5 μm) 。

方法D：移動相：甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：對掌性CCS (250×30 mm , 5 μm) 。

方法E：移動相：甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×30 mm , 5 μm) 。

方法F：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Lux A1 (250×30 mm , 5 μm) 。

方法G：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：3 mL/min；管柱：對掌性CCS (250×30 mm , 5 μm) 。

方法H：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：4 mL/min；管柱：(R,R)-Whelk-01 (250×30 mm , 5 μm) 。

方法I：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：5 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC (250×30 mm , 5 μm) 。

方法J：移動相：0.5%異丙胺/IPA；流動速率：3 mL/min；管柱：Chiralcel OX-H (250×30 mm , 5 μm) 。

方法K：移動相：0.5%異丙胺/甲醇；流動速率：5 mL/min；管柱：YMC Cellulose-SC (250×30 mm , 5 μm) 。

方法L：移動相：甲醇；流動速率：5 mL/min；管柱：Chiralcel OX-H (250×30 mm , 5 μm) 。

【0193】

縮寫

ACN	乙腈
BOC	三級丁氧基羰基

DBAD	偶氮二甲酸二三級丁酯
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲醯胺
HPLC	高效液相層析
IPA	異丙醇
LCMS	液相層析-質譜分析
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
PE	石油醚
SFC	超臨界流體層析
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
UPLC	超高效液相層析

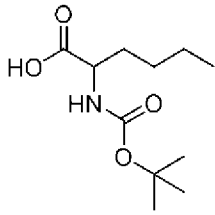
【0194】 現將藉由以下實例描述本發明，該等實例不在任何方面限制本發明。所有列舉之文獻及參考文獻均以引用之方式併入。

【0195】

實例

中間物1

2-((三級丁氧基羰基)胺基)己酸



向2-胺基己酸(25 g，0.19 mol)於水(250 mL)及THF (250 mL)中之溶液中添加NaHCO₃ (48 g，0.57 mol)及Boc-酐(52.2 mL，0.23 mol)，且在

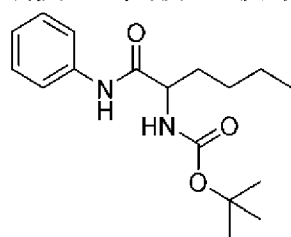
室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻，淬滅且使用1.5 N HCl酸化。用EtOAc (2×150 mL)萃取反應混合物。合併之有機層用冰冷水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到標題化合物。**產量**：45.5 g (粗物質，白色固體)。

【0196】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。**LCMS**：(方法E) 132.2 (M⁺-Boc+H), Rt. 2.36 min, 99.98% (max)。

【0197】

中間物2

(1-側氧基-1-(苯胺基)己-2-基)胺基甲酸三級丁酯



向2-((三級丁氧基羰基)胺基)己酸(中間物1；45.5 g，0.196 mol)於DMF (150 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(54.83 mL，0.39 mol)且將反應混合物冷卻至0℃。添加1-丙烷膦酸酐溶液(50%於EtOAc中；75.1 g，0.23 mol)及苯胺(18 g，0.196 mol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物用冰冷水(50 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL)稀釋。水層用冰冷水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，且隨後經無水Na₂SO₄乾燥且濾出。在真空下濃縮有機部分，得到標題化合物。**產率**：82% (49.7 g，白色固體)。

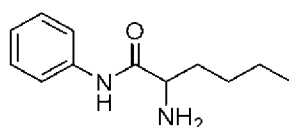
【0198】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

LCMS : (方法E) 207.0 (M^+ -Boc+H), Rt. 2.69 min, 91.20% (max)。

【0199】

中間物3

2-胺基-N-苯基己醯胺



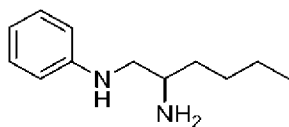
在0℃下，向(1-側氧基-1-(苯胺基)己-2-基)胺基甲酸三級丁酯(中間物2；49.7 g，0.162 mol)於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中添加HCl於1,4-二噁烷(4 M，199 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物且用 NaHCO_3 飽和溶液淬滅所獲得之殘餘物。用EtOAc (2×200 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。將有機部分過濾且在真空下濃縮，得到標題化合物。**產率**：95% (32 g，無色膠狀物)。

【0200】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H)。**LCMS** : (方法B) 207.2 (M^+ +H), Rt. 2.03 min, 84.36% (max)。

【0201】

中間物4

N1-苯基己烷-1,2-二胺

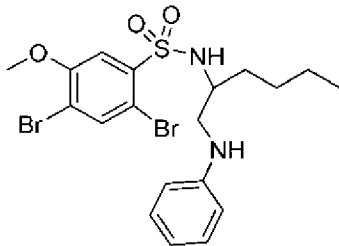


在0℃下，向2-胺基-N-苯基己醯胺(中間物3；32 g，0.15 mol)於THF (320 mL)中之溶液中添加硼烷二甲基硫醚(2 M於THF中之溶液，117 mL，0.23 mol)，且在75℃下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻至0℃，用甲醇(150 mL)淬滅，且隨後在60℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。將所獲得之殘餘物分配於水(50 mL)與EtOAc (50 mL)之間。用EtOAc (2×250 mL)萃取水層。用水(250 mL)及鹽水(250 mL)洗滌合併之有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：93% (28 g，黃色油狀物)。**LCMS**：(方法B) 193.3 (M⁺+H), Rt. 1.98 min, 76.9% (max)。

【0202】

中間物5

2,4-二溴-5-甲氧基-N-(1-(苯胺基)己-2-基)苯磺醯胺



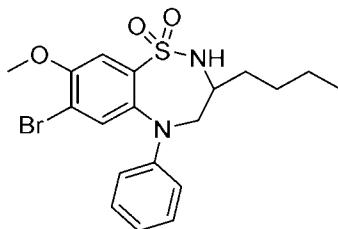
在0℃下，向2,4-二溴-5-甲氧基苯磺醯氯(3.2 g，8.79 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加N1-苯基己烷-1,2-二胺(中間物4；1.3 g，6.76 mmol)及三乙胺(2.8 mL，20.3 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物且將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc (60 mL)中。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗

滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：18% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：97% (3.5 g，棕色膠狀物)。**LCMS**：(方法E) 521.0 ($\text{M}^+\text{+H}$), Rt. 3.14 min, 93.57% (max)。

【0203】

中間物6

7-溴-3-丁基-8-甲氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物

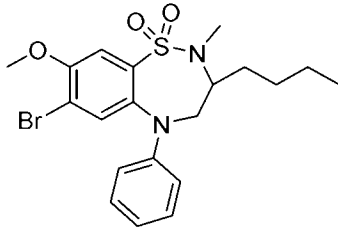


向2,4-二溴-5-甲氧基-N-(1-(苯胺基)己-2-基)苯磺醯胺(中間物5；3.5 g，6.72 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.73 g，12.5 mmol)及銅粉(0.42 g，6.72 mmol)。在 N_2 氛圍下使反應混合物脫氣5分鐘，且隨後在 115°C 下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用冰冷水(25 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc與PE之1:1混合物(2×50 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：25% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：51% (1.5 g，棕色膠狀物)。**LCMS**：(方法A) 439.0 ($\text{M}^+\text{+H}$), Rt. 2.83 min, 82.06% (max)。

【0204】

中間物7

**7-溴-3-丁基-8-甲氧基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡
1,1-二氧化物**



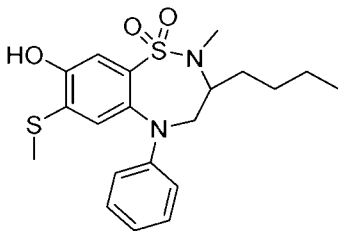
向7-溴-3-丁基-8-甲氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡
1,1-二氧化物(中間物6；4.5 g，10.24 mmol)於N-甲基-2-吡咯啉酮(20
mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (6.7 g，20.5 mmol)及隨後添加碘甲烷(3.2
mL，51.2 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由
TLC監測)後，用水(25 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc與PE之混合物(30%，
2×75 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄
乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質不經任何進一步純化即按原樣轉遞至下
一步驟。**產率**：4.5 g (粗物質，淺棕色固體)。

【0205】 LCMS：(方法E) 452.8 (M⁺+H), Rt. 3.19 min, 95.26%
(max)。

【0206】

中間物8

**3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮
吡1,1-二氧化物**



向7-溴-3-丁基-8-甲氧基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二
氮吡1,1-二氧化物(中間物7；4.5 g，9.92 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液

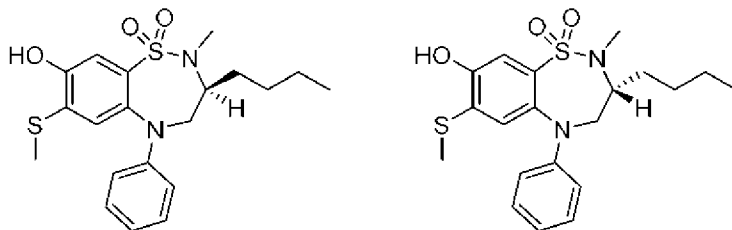
中添加甲硫醇鈉(3.5 g, 49.6 mmol), 且在80℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後(藉由UPLC監測), 用冰冷水(25 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (4×50 mL)萃取水層。合併之有機層用水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑: 26% EtOAc PE; 矽膠: 230-400目)純化, 得到標題化合物。**產率**: 77% (3.1 g, 灰白色固體)。

【0207】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 4H), 0.93-0.90 (m, 3H)。**LCMS**: (方法A) 406.9 (M⁺+H), Rt. 2.65 min, 92.05% (max)。

【0208】

中間物9

(S)-3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物及(R)-3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



藉由SFC儀器(方法E)分離外消旋3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物8; 10.0 g, 24.59 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離

份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

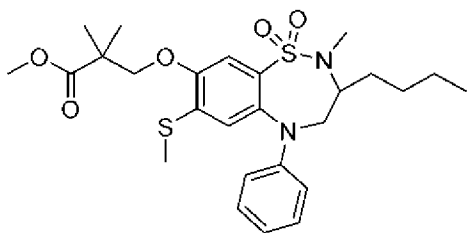
【0209】 鏡像異構體1：**產率**：42% (4.3 g，灰白色固體)。¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 407.1 (M⁺+H), Rt. 2.56 min, 98.41% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.43 min, 98.58% (Max)。**對掌性SFC**：(方法D) Rt. 1.83 min, 100% (Max)。

【0210】 鏡像異構體2：**產率**：34% (4.2 g，灰白色固體)。¹**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.98-0.85 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 407.2 (M⁺+H), Rt. 2.56 min, 98.25% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.43 min, 97.49% (Max)。**對掌性SFC**：(方法D) Rt. 3.06 min, 99.76% (Max)。

【0211】

中間物10

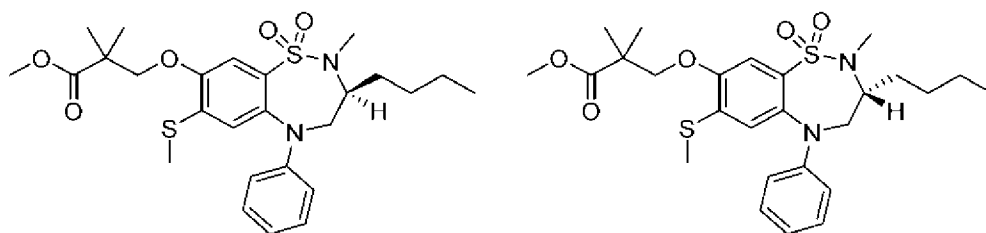
3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



在0℃下，向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物8；0.2 g，0.49 mmol)於THF (5 ml)中之攪拌溶液中添加3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.07 g，0.49 mmol)及三苯膦(0.19 g, 0.73 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.22 g，0.98 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：60% (0.15 g，白色固體)。

【0212】 LCMS：(方法K) 521.1 (M⁺+H), Rt. 3.23 min, 75.58% (Max)。

【0213】
中間物11
(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯及(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



在0℃下，向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物9；0.1 g，0.24 mmol)於THF (5 mL)中之鏡像異構體1的攪拌溶液中添加3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.04 g，0.24 mmol)及三苯膦(0.09 g，0.36 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後添加DBAD (0.11 g，0.48 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物之鏡像異構體1。

【0214】 遵循相同程序，以0.3 g之中間物9的鏡像異構體2為起始物質獲得標題化合物之鏡像異構體2。反應完成後，在真空下濃縮反應混合物且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：8% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0215】 鏡像異構體1：**產率**：80% (80 mg，白色固體)。**LCMS**：(方法K) 521.0 (M⁺+H), Rt. 3.24 min, 91.11% (Max)。

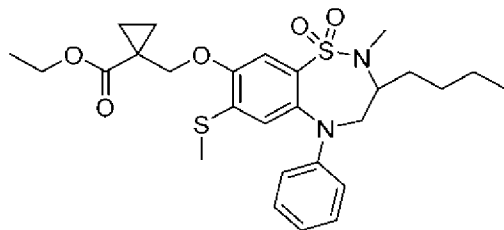
【0216】 鏡像異構體2：**產率**：99% (0.4 g，黃色固體)。**LCMS**：(方法K) 521.0 (M⁺+H), Rt. 3.26 min, 95.22% (Max)。

【0217】

中間物12

1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯

并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



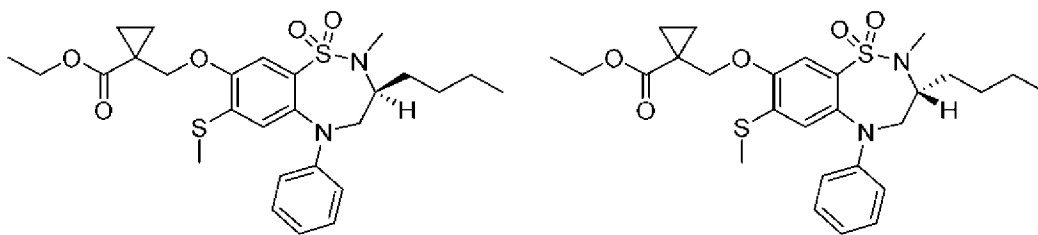
在0℃下，向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物8；0.1 g，0.25 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.04 g，0.25 mmol)及三苯膦(0.09 g，0.37 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.09 g，0.37 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率：**46% (0.12 g，白色固體)。

【0218】 LCMS：(方法K) 533.3 (M⁺+H), Rt. 3.10 min, 39.60%。

【0219】

中間物13

(S)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯及(R)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



遵循如上文針對中間物12所描述的程序，以0.1 g之中間物9的鏡像異構體1為起始物質獲得標題化合物之鏡像異構體1。遵循相同程序，但以0.1 g之中間物9的鏡像異構體2為起始物質獲得標題化合物之鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

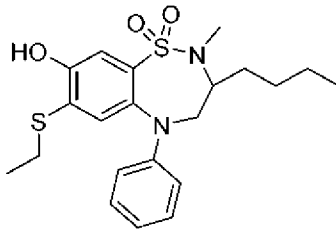
【0220】 鏡像異構體1：產率：72% (0.12 g，白色固體)。LCMS：(方法K) 533.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.29 min, 78.91% (Max)。

【0221】 鏡像異構體2：產率：66% (0.13 g，白色固體)。LCMS：(方法K) 533.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.29 min, 66.72% (Max)。

【0222】

中間物14

3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



向7-溴-3-丁基-8-甲氧基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物7；0.3 g，0.66 mmol)於N-甲基-2-吡咯啉酮(5 mL)中之溶液中添加乙硫醇鈉(0.27 g，3.31 mmol)，且在100°C下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用冰冷水(25 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×50 mL)萃取水層。合併之有機層用冰冷水(50 mL)

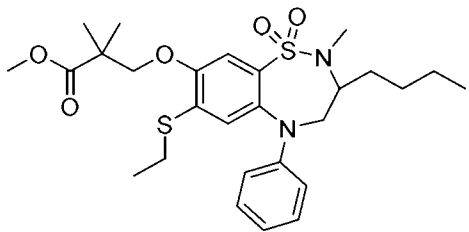
及鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：69% (0.2 g，灰白色固體)。

【0223】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57-1.31 (m, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。LCMS：(方法E) 421.0 (M⁺+H), Rt. 3.04 min, 95.23% (max)。

【0224】

中間物15

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



在0℃下，向3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物14；0.15 g，0.36 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.05 g，0.36 mmol)及三苯膦(0.14 g，0.54 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.12 g，0.54 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且隨後過濾且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離

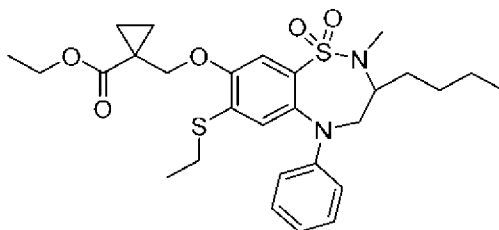
劑：22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率：**
32% (0.16 g，白色固體)。

【0225】 LCMS：(方法A) 535.2 ($M^+ + H$), Rt. 3.08 min, 38.01% (Max)。

【0226】

中間物16

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



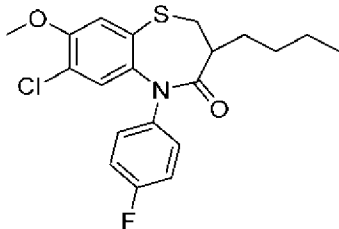
在0℃，向3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-2-甲基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物14；0.15 g，0.36 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.05 g，0.36 mmol)及三苯膦(0.14 g，0.54 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃添加DBAD (0.12 g，0.54 mmol)且在室溫攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率：**81% (0.16 g，白色固體)。

【0227】 LCMS：(方法A) 547.2 ($M^+ + H$), Rt. 3.06 min, 98.17% (Max)。

【0228】

中間物17

3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3-二氫-1,5-苯并噻氮呋-4(5H)-酮



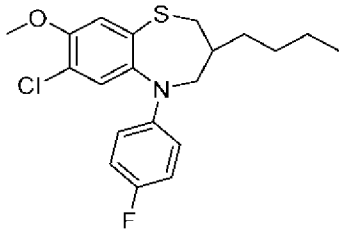
向3-丁基-7-氯-8-甲氧基-2,3-二氫-1,5-苯并噻氮呋-4(5H)-酮(6 g, 20.01 mmol)於1-溴-4-氟苯(88 g, 500 mmol)中之攪拌溶液中添加碘化銅(I) (0.38 g, 2.00 mmol)及K₂CO₃ (5.53 g, 40.0 mmol), 且將溶液用氮氣吹掃20分鐘以脫氣。隨後在氮氣氛圍下添加參[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺(1.30 g, 4.00 mmol)且在135℃加熱所得反應混合物40小時。反應完成後(藉由UPLC監測), 經由矽藻土過濾反應混合物且用EtOAc (100 mL)洗矽藻土墊。在真空下濃縮濾過物且所得粗物質用Isolera管柱層析(溶離劑: 15-20% EtOAc/PE; 矽膠: 230-400目)純化, 得到標題化合物。產率: 64% (5.5 g, 灰白色固體)。

【0229】 LCMS: (方法E) 394.0 (M⁺+H), Rt. 3.19 min, 91.57%。

【0230】

中間物18

3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋



在0℃下, 向3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3-二氫-1,5-苯并

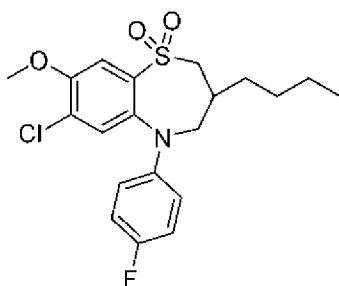
噻氮呋-4(5H)-酮(中間物17；5.5 g，13.96 mmol)於THF (60 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加硼烷二甲基硫醚(140 mL，140 mmol)，且使反應混合物在75°C下回流40小時。反應完成後(藉由UPLC監測)，將反應混合物冷卻至0°C且用甲醇(100 mL)淬滅。將所得溶液在65°C下加熱2小時，隨後冷卻至室溫且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：15-20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：77% (4.5 g，無色液體)。

【0231】 LCMS：(方法A) 380.0 (M⁺) Rt. 3.61 min, 90.76% (Max)。

【0232】

中間物19

3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物



向3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋(中間物18；4.5 g，11.84 mmol)於THF (45 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加過硫酸氫鉀(oxone) (36.4 g，59.2 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成(藉由TLC監測)後，經由布赫納漏斗(Büchner funnel)過濾反應混合物且用EtOAc (2×200 mL)萃取過濾物。合併之有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10-13% EtOAc/PE；矽膠：

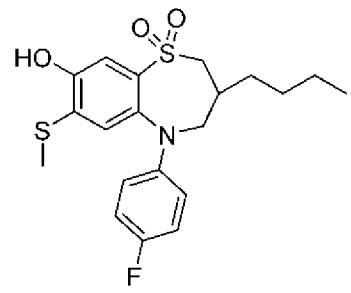
230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：84% (4.1 g，無色固體)。

LCMS：(方法A) 412.1 (M⁺+H), Rt. 2.83 min, 96.78% (Max)。

【0233】

中間物20

3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物



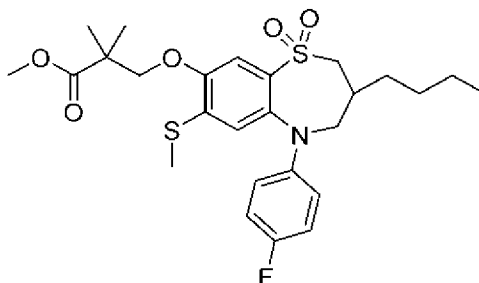
在室溫下，向3-丁基-7-氯-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物(中間物19；1 g，2.42 mmol)於DMF (12 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(0.85 g，12.14 mol)，且在100℃下攪拌所得混合物隔夜。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30-35% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：30% (0.300 g，灰白色固體)。

【0234】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.94 (m, 2H), 6.62-6.64 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.41-3.42 (m, 1H), 2.96-2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37-1.37 (m, 4H), 1.29-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。**LCMS**：(方法A) 408.2 (M⁺-H), Rt. 2.54 min, 98.39% (Max)。

【0235】

中間物21

3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



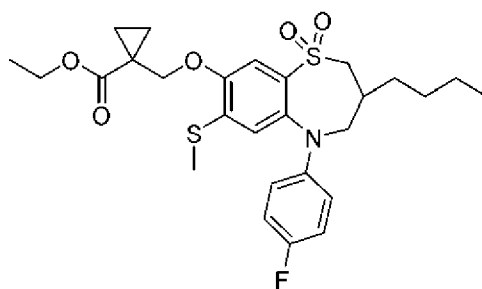
在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋1,1-二氧化物(中間物20；0.1 g，0.25 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加methyl 3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.03 g，0.25 mmol)及三苯膦(0.09 g，0.37 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.08 g，0.37 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：73% (0.12 g，白色固體)。

【0236】 LCMS：(方法A) 524.1 (M⁺+H), Rt. 3.33 min, 77.91% (Max)。

【0237】

中間物22

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



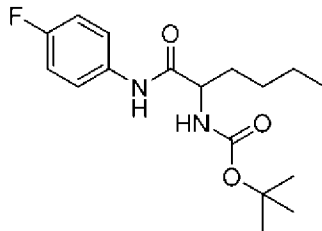
在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡1,1-二氧化物(中間物20；0.1 g，0.25 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.04 g，0.25 mmol)及三苯膦(0.09 g，0.37 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.08 g，0.37 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：82% (0.11 g，白色固體)。

【0238】 LCMS：(方法A) 536.2 (M⁺+H), Rt. 3.35 min, 97.37% (Max)。

【0239】

中間物23

(1-((4-氟苯基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸三級丁酯



在0℃下，向2-((三級丁氧基羰基)胺基)己酸(93.0 g，402 mmol)於DMF (930 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三乙胺(112 mL，804 mmol)。隨

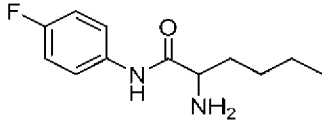
後添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(307 g, 483 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。隨後逐滴添加4-氟苯胺(44.7 g, 402 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用冰冷水(500 mL)稀釋反應混合物且沈澱固體產物。過濾所得固體，用水(2×100 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到標題化合物。所得粗物質不經任何進一步純化即按原樣轉遞至下一步驟。**產率**：69% (90 g，淡黃色固體)。

【0240】 LCMS：(方法K) 225.2 ($M^+ + H - Boc$), Rt. 2.66 min, 99.41% (max)。

【0241】

中間物24

2-胺基-N-(4-氟苯基)己醯胺



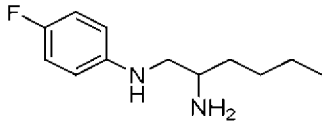
在0℃下，向(1-((4-氟苯基)胺基)-1-側氧基己-2-基)胺基甲酸三級丁酯(中間物23；90 g, 277 mmol)於1,4-二噁烷(900 mL)中之攪拌溶液中添加HCl/二噁烷(4 M於1,4-二噁烷中，360 mL, 1280 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物且用10% $NaHCO_3$ 溶液(400 mL)鹼化所獲得之殘餘物。用EtOAc (2×500 mL)萃取水層且合併之有機層用水(2×100 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質不經任何進一步純化即按原樣轉遞至下一步驟。**產率**：91% (60 g，淡棕色液體)。

【0242】 LCMS：(方法K) 225.1 ($M^+ + H$), Rt. 1.97 min, 94.23% (max)。

【0243】

中間物25

*N*1-(4-氟苯基)己烷-1,2-二胺



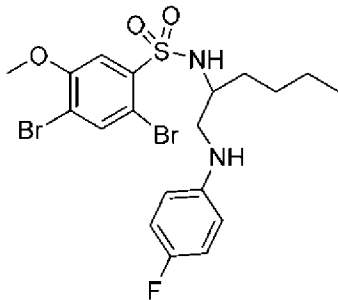
在0℃下，向2-胺基-*N*-(4-氟苯基)己醯胺(中間物24；60 g，268 mmol)於THF (300 mL)中之攪拌溶液中添加硼烷二甲基硫醚(1M於THF中，401 mL，401 mmol)，且在75℃下加熱反應混合物24小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在0℃下用甲醇(200 mL)淬滅反應混合物且在75℃下加熱反應混合物2小時。在真空下濃縮反應混合物且將所獲得之殘餘物溶解於DCM (500 mL)中。有機層用水(2×200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且隨後在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：5-20% MeOH/DCM；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：87% (53 g，棕色液體)。

【0244】 LCMS：(方法K) 211.2 (M⁺+H)，Rt. 1.97 min, 92.44% (max)。

【0245】

中間物26

2,4-二溴-*N*-(1-((4-氟苯基)胺基)己-2-基)-5-甲氧基苯磺醯胺



在0℃下，向*N*1-(4-氟苯基)己烷-1,2-二胺(中間物25；20 g，95

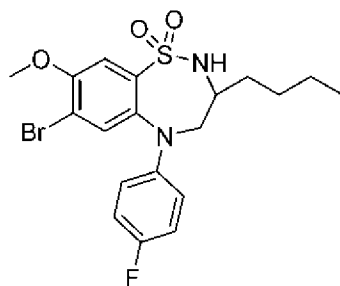
mmol)於THF (200 mL)中之攪拌溶液中添加2,4-二溴-5-甲氧基苯磺醯氯(41.6 g, 114 mmol)及三乙胺(39.8 mL, 285 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後, 用EtOAc (400 mL)稀釋反應混合物。有機層用水(2×100 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑: 15% EtOAc/PE; 矽膠: 230-400目)純化, 得到標題化合物。**產率**: 86% (45.5 g, 棕色固體)。

【0246】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02-7.90 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.31-6.26 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15-0.98 (m, 3H), 0.73 (t, *J* = 8.80 Hz, 3H)。LCMS: (方法A) 538.9 (M⁺+H), Rt. 3.04 min, 85.57% (max)。

【0247】

中間物27

7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



在室溫下, 向2,4-二溴-*N*-(1-((4-氟苯基)胺基)己-2-基)-5-甲氧基苯磺醯胺(中間物26; 45 g, 84 mmol)於DMF (450 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(23.11 g, 167 mmol)及碘化銅(1.59 g, 8.36 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣15分鐘。隨後在室溫下添加參[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺

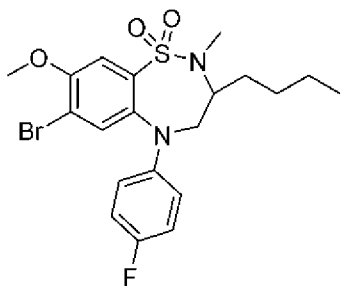
(5.41 g, 16.72 mmol)且將反應混合物在130℃下加熱16小時。反應完成(藉由TLC監測)後,反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌矽藻土墊。在真空下濃縮過濾物部分。用EtOAc (400 mL)稀釋所獲得殘餘物且用水(2×100 mL)洗滌有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑: 12% EtOAc/PE; 矽膠: 230-400目)純化,得到標題化合物。**產率**: 55% (22.0 g, 白色固體)。

【0248】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.50-7.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H)。LCMS: (方法A) 455.0 (M⁺-H), Rt. 2.71 min, 95.55% (max)。

【0249】

中間物28

7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



在0℃下,向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物27; 5.8 g, 12.68 mmol)於N-甲基-2-吡咯啉酮(24 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (8.26 g, 25.4 mmol)且攪拌反應混合物15分鐘。隨後在0℃下逐滴添加碘甲烷(1.58 mL, 25.4 mmol),且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)

後，用EtOAc (100 mL)稀釋反應混合物且用水(50 mL)洗滌有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：15% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。

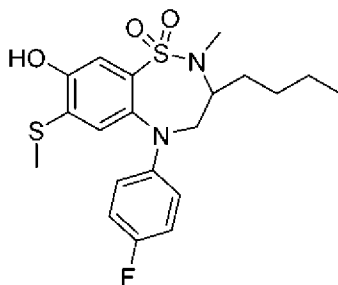
產率：75% (5.1 g，白色固體)。

【0250】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 5H), 3.40-3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 5H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 471.0 (M⁺+H), Rt. 2.89 min, 88.26% (max)。

【0251】

中間物29

3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



在室溫下，向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物28；2.0 g，4.24 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(1.48 g，21.21 mmol)，且在100°C下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)淬滅。用EtOAc (2×30 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：15-20% EtOAc/PE；矽

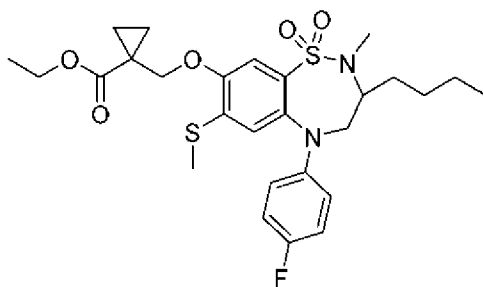
膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：81% (1.6 g，淡黃色固體)。

【0252】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 425.2 ($\text{M}^+\text{+H}$), Rt. 2.56 min, 90.64% (max)。

【0253】

中間物30

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物29；0.06 g，0.14 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.02 g，0.14 mmol)及三苯膦(0.056 g，0.212 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.05 g，0.21 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：22-25% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純

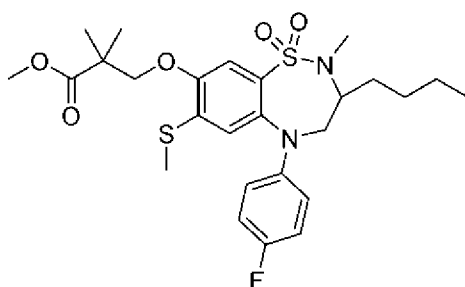
化，得到標題化合物。**產率**：69% (70 mg，灰白色固體)。

【0254】 **LCMS**：(方法A) 551.2 (M^+H), Rt. 2.96 min, 77.38% (Max)。

【0255】

中間物31

3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



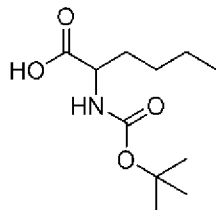
在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物29；0.05 g，0.12 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(0.02 g，0.12 mmol)及三苯膦(0.05 g，0.18 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.04 g，0.18 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：57% (60 mg，棕色固體)。

【0256】 **LCMS**：(方法A) 538.8 (M^+), Rt. 3.03 min, 60.90% (Max)。

【0257】

中間物32

2-((三級丁氧基羰基)胺基)己酸



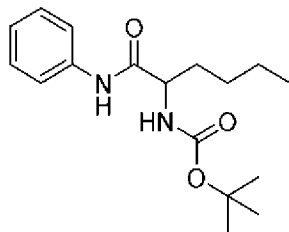
向2-胺基己酸(25 g, 0.19 mol)於水(250 mL)及THF (250 mL)中之溶液中添加 NaHCO_3 (48 g, 0.57 mol)及Boc-酐(52.2 mL, 0.23 mol), 且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後, 使反應混合物冷卻, 淬滅且使用1.5 N HCl酸化。用EtOAc (2×150 mL)萃取反應混合物。合併之有機層用冰冷水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮, 得到標題化合物。**產量**: 45.5 g (粗物質, 白色固體)。

【0258】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.10-4.98 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS: (方法E) 132.2 ($\text{M}^+ - \text{Boc} + \text{H}$), Rt. 2.36 min, 99.98% (max)。

【0259】

中間物33

(1-側氧基-1-(苯胺基)己-2-基)胺基甲酸三級丁酯



向2-((三級丁氧基羰基)胺基)己酸(中間物32; 45.5 g, 0.196 mol)於DMF (150 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(54.83 mL, 0.39 mol)且將反

第 127 頁(發明說明書)

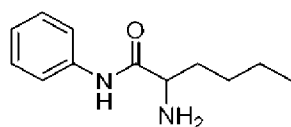
應混合物冷卻至0℃。添加1-丙烷膦酸酐溶液(50%於EtOAc中；75.1 g，0.23 mol)及苯胺(18 g，0.196 mol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物用冰冷水(50 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL)稀釋。水層用冰冷水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，且隨後經無水Na₂SO₄乾燥且濾出。在真空下濃縮有機部分，得到標題化合物。**產率：**82% (49.7 g，白色固體)。

【0260】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 13H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
LCMS：(方法E) 207.0 (M⁺-Boc+H), Rt. 2.69 min, 91.20% (max)。

【0261】

中間物34

2-胺基-N-苯基己醯胺



在0℃下，向(1-側氧基-1-(苯胺基)己-2-基)胺基甲酸三級丁酯(中間物33；49.7 g，0.162 mol)於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中添加HCl於1,4-二噁烷(4 M，199 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物且用NaHCO₃飽和溶液淬滅所獲得之殘餘物。用EtOAc (2×200 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。將有機部分過濾且在真空下濃縮，得到標題化合物。**產率：**95% (32 g，無色膠狀物)。

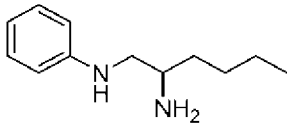
【0262】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.20-9.66 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H),

3.29-3.26 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 3H)。LCMS：(方法B) 207.2 ($M^+ + H$), Rt. 2.03 min, 84.36% (max)。

【0263】

中間物35

N1-苯基己烷-1,2-二胺

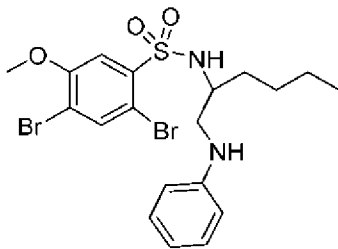


在0℃下，向2-胺基-N-苯基己醯胺(中間物34；32 g，0.15 mol)於THF (320 mL)中之溶液中添加硼烷二甲基硫醚(2 M於THF中之溶液，117 mL，0.23 mol)，且在75℃下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻至0℃，用甲醇(150 mL)淬滅，且隨後在60℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。將所獲得之殘餘物分配於水(50 mL)與EtOAc (50 mL)之間。用EtOAc (2×250 mL)萃取水層。用水(250 mL)及鹽水(250 mL)洗滌合併之有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：93% (28 g，黃色油狀物)。LCMS：(方法B) 193.3 ($M^+ + H$), Rt. 1.98 min, 76.9% (max)。

【0264】

中間物36

2,4-二溴-5-甲氧基-N-(1-(苯胺基)己-2-基)苯磺醯胺



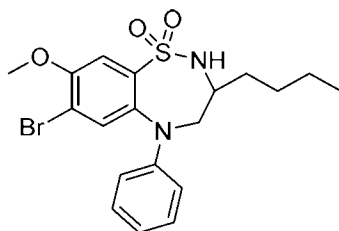
第 129 頁(發明說明書)

在0℃下，向2,4-二溴-5-甲氧基苯磺醯氯(3.2 g，8.79 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加N1-苯基己烷-1,2-二胺(中間物35；1.3 g，6.76 mmol)及三乙胺(2.8 mL，20.3 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物且將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc (60 mL)中。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：18% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：97% (3.5 g，棕色膠狀物)。LCMS：(方法E) 521.0 (M⁺+H), Rt. 3.14 min, 93.57% (max)。

【0265】

中間物37

7-溴-3-丁基-8-甲氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物



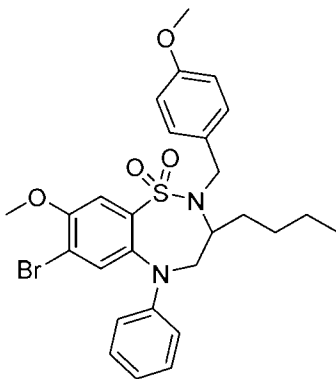
向2,4-二溴-5-甲氧基-N-(1-(苯胺基)己-2-基)苯磺醯胺(中間物36；3.5 g，6.72 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.73 g，12.5 mmol)及銅粉(0.42 g，6.72 mmol)。在N₂氛圍下使反應混合物脫氣5分鐘，且隨後在115℃下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用冰冷水(25 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc與PE之1:1混合物(2×50 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：25%

EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：51% (1.5 g，棕色膠狀物)。**LCMS**：(方法A) 439.0 ($M^+ + H$), Rt. 2.83 min, 82.06% (max)。

【0266】

中間物38

7-溴-3-丁基-8-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



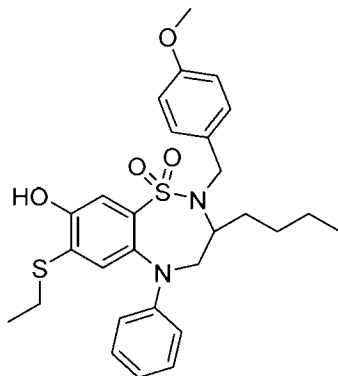
在0℃下，向7-溴-3-丁基-8-甲氧基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物37；2 g，4.55 mmol)於NMP (15 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (1.78 g，5.46 mmol)且攪拌反應混合物15分鐘。隨後在0℃下逐滴添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(1.37 g，6.83 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且用水(2×10 mL)洗滌有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：46% (2.1 g，白色固體)。

【0267】 **LCMS**：(方法K) 559.1 (M^+), Rt. 2.99 min, 56.12% (Max)。

【0268】

中間物39

3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



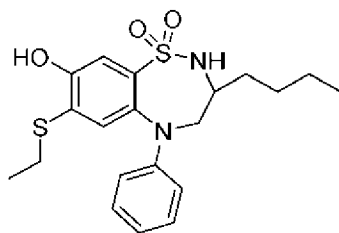
在室溫下，向7-溴-3-丁基-8-甲氧基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物38；1.0 g，1.79 mmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉(0.75 g，8.94 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)淬滅。用EtOAc (2×30 mL)萃取水層，且合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌且隨後經無水Na₂SO₄乾燥。在真空下濃縮有機部分且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：29% (0.3 g，白色固體)。

【0269】 LCMS：(方法A) 527.1 (M⁺+H)，Rt. 2.89 min, 91.85% (Max)。

【0270】

中間物40

3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



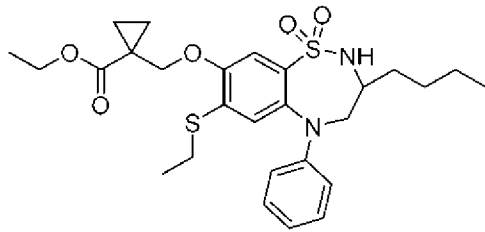
在0℃下，向3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物39；0.4 g，0.76 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加三苯胺(0.09 g，0.38 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1.73 g，15.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(10 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：25% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：30% (0.2 g，白色固體)。

【0271】 LCMS：(方法B) 407.1 (M⁺+H), Rt. 2.58 min, 47.18% (Max)。

【0272】

中間物41

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



在0℃下，向3-丁基-7-(乙硫基)-8-羥基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物40；0.05 g，0.12 mmol)於THF (5 mL)

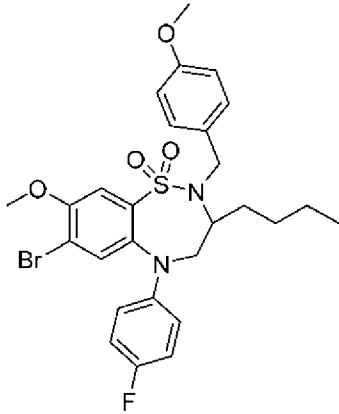
中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.03 g, 0.18 mmol)及三苯膦(0.05 g, 0.18 mmol), 且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0°C下添加DBAD (0.04 g, 0.19 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後, 用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑: 20-22% EtOAc/PE; 矽膠: 230-400目)純化, 得到標題化合物。產率: 76% (50 mg, 白色固體)。

【0273】 LCMS : (方法 A) 532.7 (M⁺), Rt. 3.00 min, 98.06% (Max)。

【0274】

中間物42

7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物27; 5 g, 10.93 mmol)於NMP (50 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (7.12 g, 21.86 mmol)且在0°C下攪拌反應混合物30分鐘。隨後添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(3.30 g, 16.40 mmol)且在室溫下

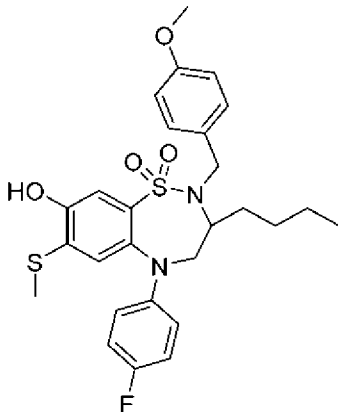
攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物經由矽藻土床過濾且用EtOAc (2×20 mL)洗滌矽藻土床。在真空下濃縮濾過物且粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：15-20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：73% (6 g，灰白色固體)。

【0275】 LCMS：(方法A) 578.1 ($M^+ + H$), Rt. 3.49 min, 75.44%。

【0276】

中間物43

3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



在室溫下，向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物42；1 g，1.23 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(0.43 g，6.14 mmol)，且在100℃下攪拌所得混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(50 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×50 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10-15% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：66% (500 g，灰白色固體)。

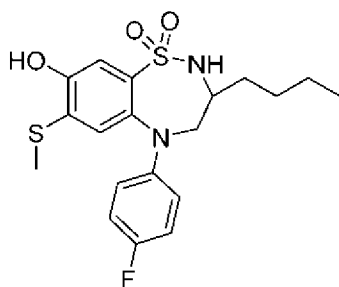
【0277】 LCMS：(方法B) 529.1 ($M^+ - H$), Rt. 3.20 min, 85.70%

(Max)。

【0278】

中間物44

3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-(4-甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物43；0.2 g，0.37 mmol)於甲苯(10 ml)中之攪拌溶液中添加三苯胺(0.09 g，0.37 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(0.04 g，0.37 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(10 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-25% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：90% (0.15 g，白色固體)。

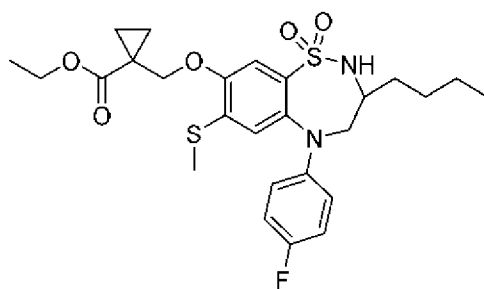
【0279】 LCMS：(方法A) 411.0 (M⁺+H), Rt. 2.26 min, 93.21% (Max)。

【0280】

中間物45

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯

第 136 頁(發明說明書)



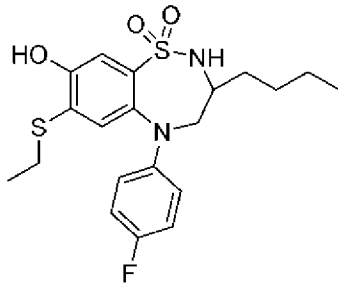
在0℃下，向3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-羥基-7-(甲硫基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物44；0.05 g，0.12 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.02 g，0.12 mmol)及三苯膦(0.05 g，0.18 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.04 g，0.18 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-22% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：51% (0.1 g，白色固體)。

【0281】 LCMS：(方法B) 536.2 (M⁺), Rt. 2.79 min, 96.56% (Max)。

【0282】

中間物46

3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物



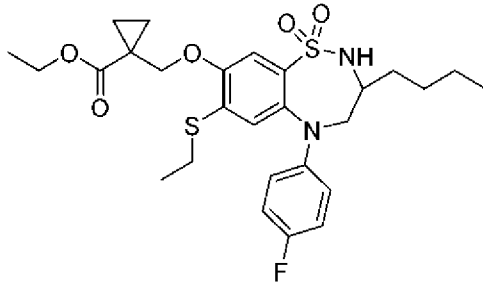
在室溫下，向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物42；0.3 g，0.52 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉(0.22 g，2.60 mmol)，且在100℃下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×30 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：97% (0.23 g，白色固體)。

【0283】 LCMS：(方法A) 425.1 (M⁺+H), Rt. 2.97 min, 92.88% (Max)。

【0284】

中間物47

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯



在0℃下，向3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物46；0.1 g，0.24 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.102 g，0.71 mmol)及三苯膦(0.19 g，0.71 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃下添加DBAD (0.16 g，0.71 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯

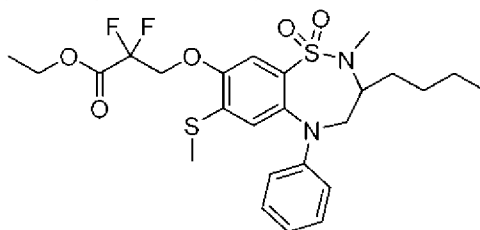
(2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：22-25% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：49% (70 mg，棕色固體)。

【0285】 LCMS：(方法A) 551.1 (M⁺+H), Rt. 2.93 min, 90.19% (Max)。

【0286】

中間物48

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸乙酯



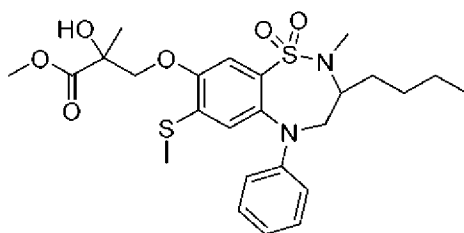
在0℃下，向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物8；0.1 g，0.25 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (0.12 g，0.37 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。隨後添加3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯(0.07 g，0.30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。在TLC顯示起始物質尚未完全耗盡之後，在60℃下加熱反應混合物2小時。隨後用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：8-10% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：33% (0.1 g，棕色固體)。

【0287】 UPLC：(方法B) 543.2 ($M^+ + H$), Rt. 2.55 min, 43.90% (Max)。

【0288】

中間物49

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯



在0℃下，向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物8；0.5 g，1.22 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.78 g，2.4 mmol)及2-甲基環氧乙烷-2-甲酸甲酯(0.42 g，3.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物72小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層，且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層。有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。產率：27% (0.17 g，棕色固體)。

【0289】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.3 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 3H)。LCMS：(方法K) 523.1 ($M^+ + H$), Rt.

苯并噻[4,5-b]吡[8,3-基]氣基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯及(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻[4,5-b]吡[8,3-基]氣基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯(個別的非鏡像異構體)



藉由對掌性SFC儀器(方法N)分離中間物50 (0.3 g, 0.58 mmol)之兩種非鏡像異構體。在40°C下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於非鏡像異構體1且第二溶離份對應於非鏡像異構體2。隨後獨立處理兩種溶離份中之各者以供進一步純化。所獲得之殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用稀HCl (1.5 N, 10 mL)及水(10 mL)洗滌。有機部分隨後經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮, 得到標題化合物之經純化非鏡像異構體。兩種非鏡像異構體之絕對組態為未知的。

[0293] 非鏡像異構體1: 產率: 43% (0.13 g, 灰白色膠狀物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 0.93-0.92 (m, 3H)。LCMS: (方法H) 523.0 (M+H), R_t 2.50 min, 96.90% (Max)。HPLC: (方法E) R_t 5.62 min, 98.27% (Max)。對掌性SFC: (方法L) R_t 3.73 min, 98.36% (Max)。

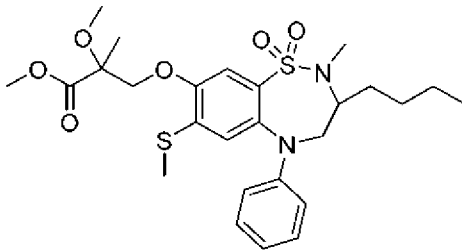
[0294] 非鏡像異構體2: 產率: 41% (0.13 g, 灰白色膠狀物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H),

7.04 (s, 1H), 6.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.04 (bs, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.69 (s, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 7H), 0.91 (m, 4H) 。 **LCMS** : (方法H) 523.0 ($M^+ + H$), Rt. 2.50 min, 93.08% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.63 min, 94.12% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法L) Rt. 4.68 min, 98.75% (Max) 。

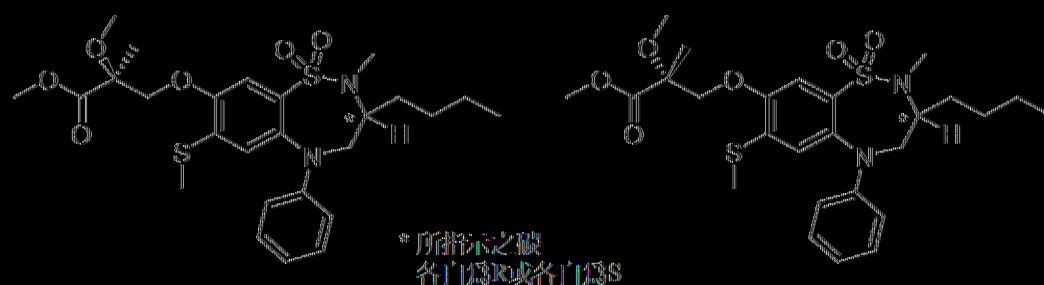
【0295】

中間物52

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呿-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呿-8-基)氧基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯(中間物49；0.17 g，0.32 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(6.5 mg，0.16 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(0.23 g，1.62 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10-12% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：75% (0.13 g，棕色固體)。



遵循與中間物52所描述之相同程序，標題化合物之非鏡像異構體1及2分別由中間物51之非鏡像異構體1 (0.13 g)及非鏡像異構體2 (0.13 g)製備。在處理反應混合物後，粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：22% EtOAc/PE；收膠：230-400 nm)純化，得到標題化合物。兩種非鏡像異構體之絕對組態為未知的。

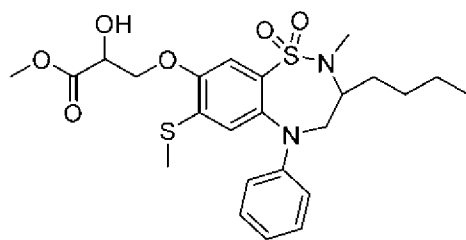
[(0300)] 非鏡像異構體1：產率：69% (95 mg，淺黃色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.36 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 537.1 (M⁺H), R_t 2.89 min, 96.63% (Max)。

[(0301)] 非鏡像異構體2：產率：64% (90 mg，淺黃色固體)。LCMS：(方法A) 537.1 (M⁺H), R_t 2.89 min, 95.04% (Max)。

[(0302)]

中間物55

3-((3-甲基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1,2-氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二嗪-8-基)氧基)-2-羧基丙酸甲酯



向3-丁基-8-羥基-2-甲基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡1,1-二氧化物(中間物8；0.5 g，1.22 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (0.79 g，2.45 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。隨後添加環氧乙烷-2-甲酸甲酯(0.37 g，3.68 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物72小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物用稀HCl (1.5 N，15 mL)淬滅且用水(10 mL)稀釋。用EtOAc (2×15 mL)萃取水層，且用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層。有機部分經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：10% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率：**29% (0.18 g，無色膠狀物)。

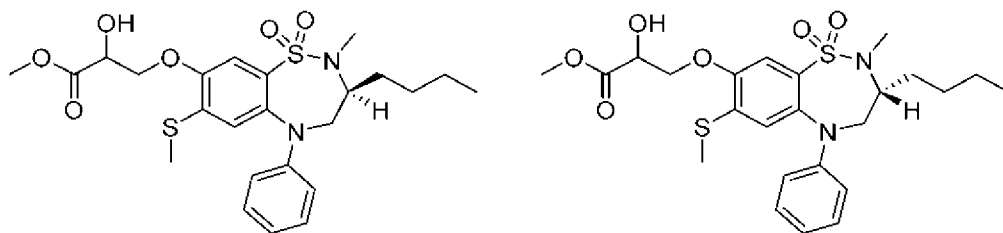
【0303】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.72-6.56 (m, 2H), 5.91-5.89 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.32 (m, 3H) 2.57-2.19 (m, 6H), 1.42-1.39 (m, 6H), 0.7-0.81 (m, 3H)。**LCMS：**(方法B) 509.0 (M⁺+H), Rt. 2.57 min, 99.63% (Max)。

【0304】

中間物56

3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯及3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2-

羧基丙酸甲酯



遵循與針對中間物55所描述之相同程序，標題化合物之立體異構體1及2分別由中間物9之鏡像異構體1 (0.3 g)及鏡像異構體2 (0.3 g)製備。兩種立體異構體之絕對組態為未知的。

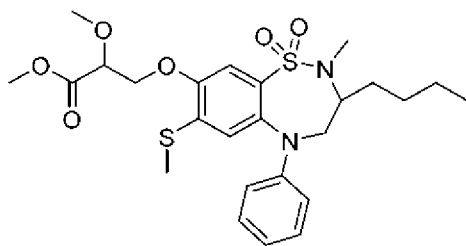
【0305】 立體異構體1：產率：47.1% (0.18 g，棕色固體)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.24 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 509.1 (M⁺+H) Rt. 2.92 min, 98.11% (Max)。

【0306】 立體異構體2：產率：44.8% (0.17 g，灰白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.39 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.24 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H)。LCMS：(方法E) 508.9 (M⁺+H) Rt. 2.72 min, 98.85% (Max)。

【0307】

中間物57

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸甲酯



在0℃，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯(中間物55；180 mg，0.35 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加在0℃的氫化鈉(7.06 mg，0.17 mmol)於DMF (2 mL)中之懸浮液，且在室溫攪拌反應混合物10分鐘。隨後在0℃逐滴添加碘甲烷(109 mL，1.76 mmol)/DMF (1 mL)，且在室溫攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物用稀HCl (1.5 N，1 mL)淬滅，用水(5 mL)稀釋且水層用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20-30% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：31.4% (55 mg，棕色固體)。

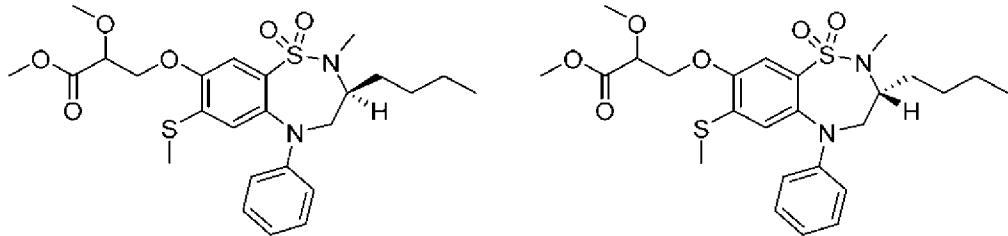
【0308】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.73-3.73 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 4H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
LCMS：(方法E) 522.8 (M⁺+H), Rt. 2.87 min, 95.53% (Max)。

【0309】

中間物58

3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-

苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸甲酯及3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸甲酯



遵循與針對中間物57所描述之相同程序，標題化合物之立體異構體1及2分別由中間物56之立體異構體1 (0.25 g)及立體異構體2 (0.24 g)製備。兩種立體異構體之絕對組態為未知的。

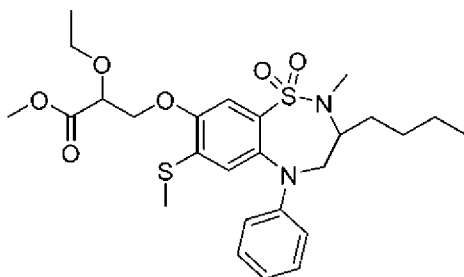
【0310】 立體異構體1：產率：54.9% (0.15 g，白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.28 (m, 3H)。LCMS：(方法B) 523.1(M⁺+H) Rt.2.71 min, 94.97% (Max)。

【0311】 立體異構體2：產率：38.6% (0.1 g，白色固體)。LCMS：(方法B) 523.0(M⁺+H) Rt. 2.71 min, 95.14% (Max)。

【0312】

中間物59

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-乙氧基丙酸甲酯



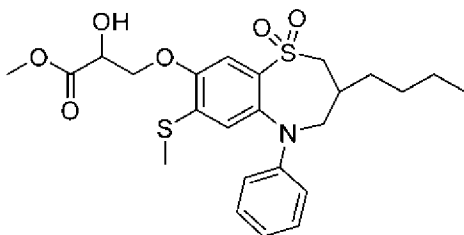
在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯(中間物55；140 mg，0.28 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(5.5 mg，0.14 mmol)，且攪拌反應混合物5分鐘。隨後逐滴添加碘乙烷(0.11 mL，1.38 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，1 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30-45% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：20% (0.03 g，灰白色膠狀物)。

【0313】 LCMS：(方法E) 537.0 (M⁺+H) Rt. 3.12 min, 73.10% (Max)。

【0314】

中間物60

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯



在0℃下，向3-丁基-8-羥基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯

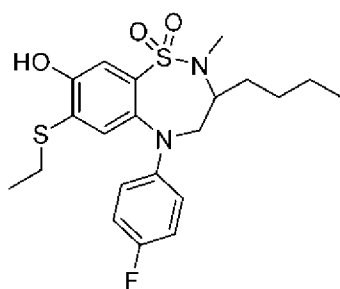
并噻氮呋1,1-二氧化物(0.2 g, 0.51 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加環氧乙烷-2-甲酸甲酯(0.16 g, 1.53 mmol)及Cs₂CO₃ (0.33 g, 1.02 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物16小時。由於TLC顯示不完全轉化, 所以添加更多的環氧乙烷-2-甲酸甲酯(0.16 g, 1.53 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。儘管TLC顯示並非所有起始物質均已耗盡, 但用稀HCl (1.5 N, 5 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×15 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分, 在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑: 40% EtOAc/PE; 矽膠: 230-400目)純化, 得到標題化合物。**產率**: 67% (0.17 g, 棕色膠狀物)。

【0315】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.04 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.32 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.04 Hz, 2H), 5.91 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.34 -3.32 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39-1.18 (m, 7H), 0.92-0.89 (m, 3H)。LCMS: (方法E) 494.1 (M⁺+H) Rt. 2.44 min, 95.67% (Max)。

【0316】

中間物61

3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物



第 151 頁(發明說明書)

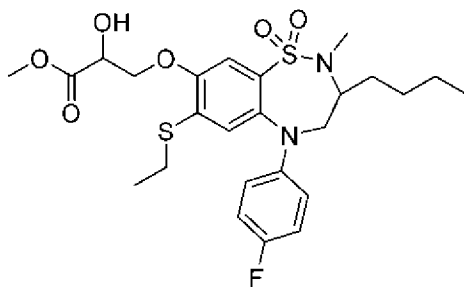
向7-溴-3-丁基-5-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物28；0.500 g，1.06 mmol)於NMP (4 mL)中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉(0.45 g，5.30 mmol)且在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，且有機部分經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：30-50% EtOAc/PE；矽膠：230-400 目)純化，得到標題化合物。**產率**：86% (0.4 g，微黃色(yellowish)固體)。

【0317】 LCMS：(方法A) 439.1(M⁺+H) Rt. 2.69 min, 54.66% (Max)。

【0318】

中間物62

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯



向3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-8-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋1,1-二氧化物(中間物61；100 mg，0.23 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (153 mg，0.47 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。隨後逐滴添加環氧乙烷-2-甲酸甲酯(68.4 mg，0.69 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成(藉由TLC監測)

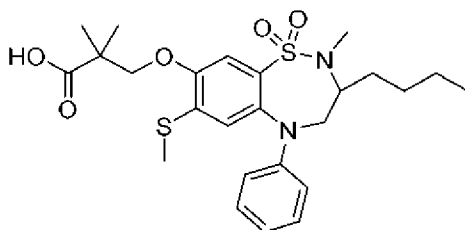
後，用稀HCl (1.5 N，2 mL)酸化反應混合物且用EtOAc (2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：0-20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：79.6% (55 mg，白色固體)。

【0319】 LCMS：(方法B) 541.2 (M⁺+H) Rt. 2.65 min, 79.63% (Max)。

【0320】

實例1

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



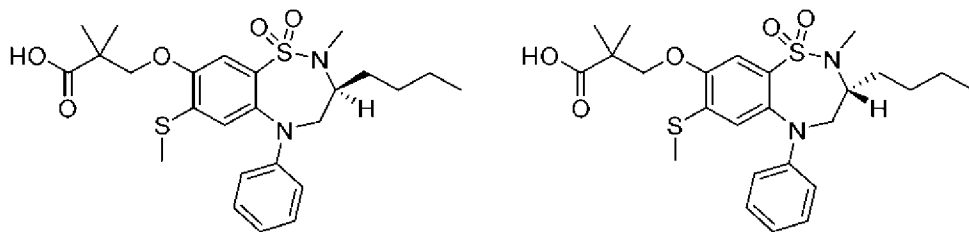
在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物10；0.15 g，0.28 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2；5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(24 mg，0.50 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：7% (10 mg，白色固體)。

【0321】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 6H), 0.9 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) 。 **LCMS** : (方法K) 506.9 (M⁺+H), Rt. 2.85 min, 95.20% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.85 min, 97.92% (Max) 。

【0322】

實例2

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸及(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物11；80 mg，0.06 mmol)之鏡像異構體1於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2；5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(15 mg，0.11 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在

真空下濃縮且所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物之鏡像異構體1。

【0323】 遵循相同程序，以0.4 g之中間物11的鏡像異構體2為起始物質獲得標題化合物之鏡像異構體2。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法B)來純化，得到標題化合物。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

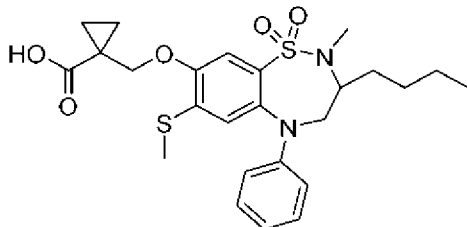
【0324】 鏡像異構體1：**產率**：75% (15 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.98-3.8 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.28 (m, 10H), 0.94 - 0.90 (m, 3H)。**LCMS**：(方法K) 507.0 (M⁺+H), Rt. 3.04 min, 98.00% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 6.02 min, 99.04% (Max)。**對掌性純度**：(方法D) Rt. 1.90 min, 100.00% (Max)。

【0325】 鏡像異構體2：**產率**：13% (50 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.98-3.8 (m, 1H), 3.25-3.1 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.94-0.92 (m, 3H)。**LCMS**：(方法H) 507.0 (M⁺+H), Rt. 2.82 min, 96.15% (Max)。**HPLC**：(方法D) Rt. 5.94 min, 95.57% (Max)。**對掌性純度**：(方法D) Rt. 2.61 min, 97.52% (Max)。

【0326】

實例3

1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



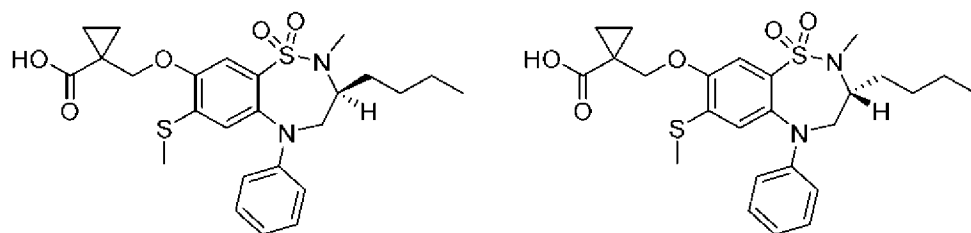
在0℃下，向1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物12；0.12 g，0.23 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2，5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10.79 mg，0.45 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：22% (25 mg，白色固體)。

【0327】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 3.6, 10.0 Hz, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H)。 **LCMS**：(方法K) 505.3 (M⁺+H), Rt. 2.76 min, 99.10% (Max)。 **HPLC**：(方法E) Rt. 5.70 min, 98.59% (Max)。

【0328】

實例4

(S)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸及(R)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物13；0.12 g，0.23 mmol)之鏡像異構體1於1,4-二噁烷與水(3:2；5 mL)之混合物中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10.79 mg，0.45 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層，且合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。

【0329】 遵循相同程序，以0.13 g之中間物13的鏡像異構體2為起始物質獲得標題化合物之鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0330】 鏡像異構體1：產率：26% (30 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.28

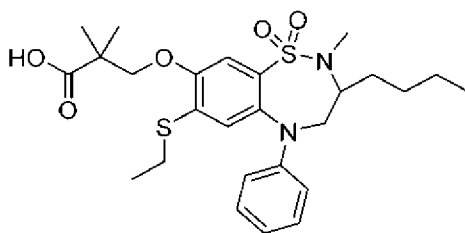
- 4.26 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.47 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.63-1.62 (m, 1H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 4H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.10-1.09 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H)。**LCMS**：(方法K) 505.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.01 min, 96.72% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.61 min, 97.75% (Max)。**對掌性純度**：(方法H) Rt. 3.19 min, 99.69% (Max)。

【0331】鏡像異構體2：**產率**：20% (25 mg，白色固體)。 **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.50-1.49 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 4H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.11-1.10 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 3H)。**LCMS**：(方法K) 505.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.01 min, 97.62% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.61 min, 98.84% (Max)。**對掌性純度**：(方法H) Rt. 4.18 min, 99.55% (Max)。

【0332】

實例5

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-

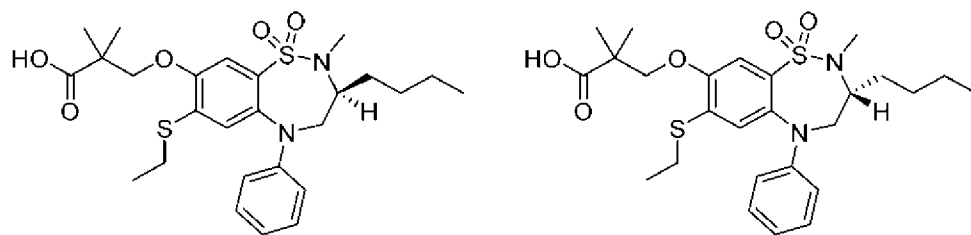
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物 15 ; 0.16 g , 0.30 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2 , 5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.02 g , 0.60 mmol) , 且在室溫下攪拌反應混合物2 小時。反應完成(藉由TLC監測)後 , 用稀HCl (1.5 N , 5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化 , 得到標題化合物。產率 : 38% (60 mg , 白色固體)。

【0333】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.02-2.8 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 2H), 1.42-1.3 (m, 5H), 1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。 LCMS : (方法B) 521.0 (M⁺+H), Rt. 2.05 min, 96.18% (Max) 。 HPLC : (方法E) Rt. 5.94 min, 97.88% (Max) 。

【0334】

實例6

(S)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸及(R)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



藉由對掌性SFC儀器(方法F)分離外消旋3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸(實例5；50 mg，0.09 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0335】 鏡像異構體1：產率：37% (20 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H)。LCMS：(方法K) 521.2 (M⁺+H), Rt. 3.13 min, 98.08% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.91 min, 91.39% (Max)。對掌性SFC：(方法H) Rt. 1.72 min, 95.81% (Max)。

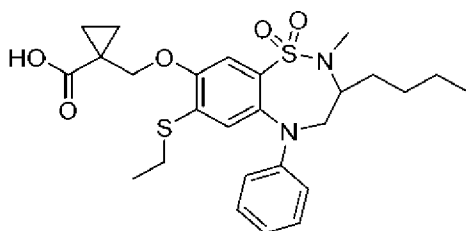
【0336】 鏡像異構體2：產率：23% (15 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.08-3.80 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.2 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H)。

LCMS : (方法D) 521.0 ($M^+ + H$), Rt. 3.13 min, 94.38% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.93 min, 94.93% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法H) Rt. 2.30 min, 95.03% (Max) 。

【0337】

實例7

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物16；0.05 g，0.091 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2，5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(4.38 mg，0.18 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：30% (15 mg，白色固體)。

【0338】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.54-1.49

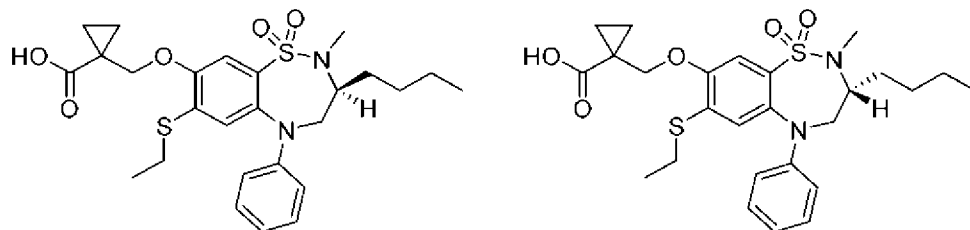
(m, 1H), 1.35 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 5H), 1.09 (m, 2H), 0.93 (m, 3H)。

LCMS : (方法K) 519.2 ($M^+ + H$), Rt. 2.83 min, 94.83% (Max)。**HPLC** : (方法E) Rt. 5.79 min, 94.74% (Max)。

【0339】

實例8

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸及(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



藉由對掌性SFC儀器(方法H)分離外消旋1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸(實例7；60 mg，0.12 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0340】 鏡像異構體1：產率：24% (15 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.9 (t, *J* =

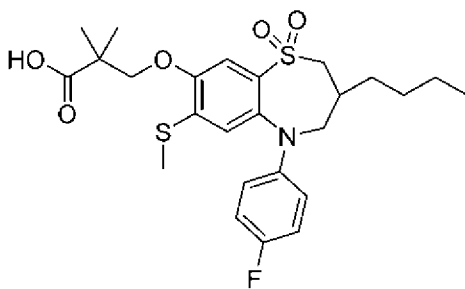
6.8 Hz, 3H) 。 **LCMS** : (方法A) 519.2 ($M^+ + H$), Rt. 3.15 min, 97.05% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.94 min, 97.46% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法K) Rt. 2.87 min, 99.75% (Max) 。

【0341】 鏡像異構體2 : **產率** : 23% (15 mg , 灰白色固體) 。 **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.12 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法A) 519.1 ($M^+ + H$), Rt. 2.70 min, 95.84% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.79 min, 94.28% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法K) Rt. 3.61 min, 99.46% (Max) 。

【0342】

實例9

3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



在 0℃ 下，向 3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物 21 ; 0.12 g , 0.23 mmol)於 1,4-二噁烷與水之混合物(3:2 ; 5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10.97 mg , 0.46 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合

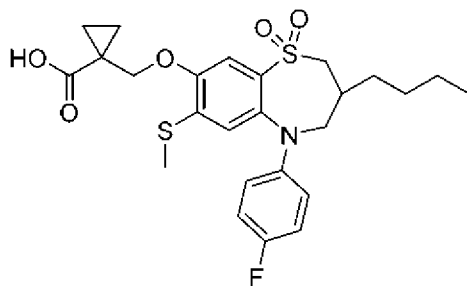
物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：17% (20 mg，白色固體)。

【0343】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.58-6.54 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 8H), 0.91 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 510.0 (M⁺+H), Rt. 3.03 min, 98.51% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.67 min, 99.12% (Max)。

【0344】

實例10

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物22；0.1 g，0.19 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(5:1，6 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(8.94 mg，0.373 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應

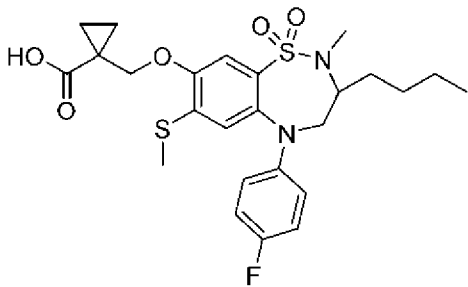
混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：15% (15 mg，白色固體)。

【0345】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.57-6.54 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 508.1 (M⁺+H), Rt. 2.96 min, 94.20% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.53 min, 94.35% (Max)。

【0346】

實例11

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物30；80 mg，0.15 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:2，5 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(6.96 mg，0.29 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)

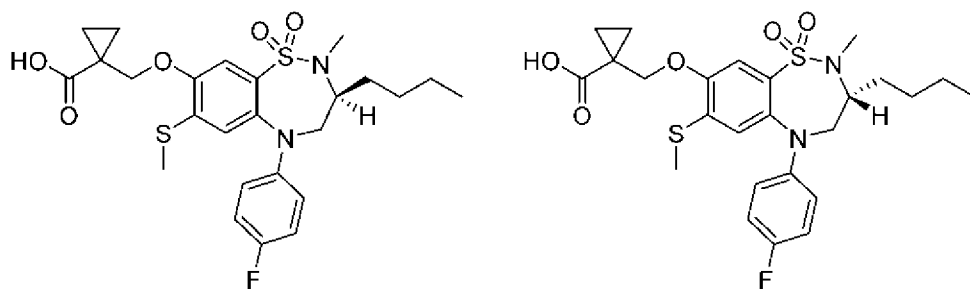
及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：29% (22 mg，白色固體)。

【0347】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-6.82 (m, 3H), 6.72-6.48 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 3H)。**LCMS**：(方法B) 523.0 (M⁺+H), Rt. 2.10 min, 98.06% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.75 min, 99.00% (Max)。

【0348】

實例12

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸及(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



藉由對掌性SFC儀器(方法A)分離外消旋1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸(實例11；40 mg，0.077 mmol)之兩種鏡像異構體。在40°C下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離

份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

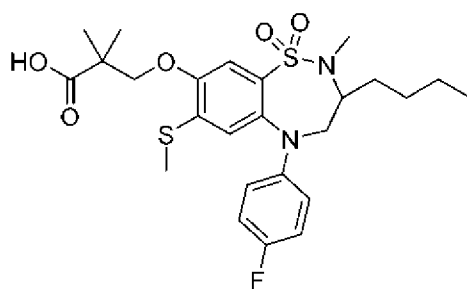
【0349】 鏡像異構體1：**產率**：25% (10 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 3H), 6.59 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.4-1.3 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 523.1 (M⁺+H), Rt. 3.05 min, 97.58% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.66 min, 99.56% (Max)。**對掌性SFC**：(方法U) Rt. 2.37 min, 99.39% (Max)。

【0350】 鏡像異構體2：**產率**：36% (15 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.65-6.48 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.9 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。**LCMS**：(方法A) 523.1 (M⁺+H), Rt. 3.05 min, 96.30% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.62 min, 95.65% (Max)。**對掌性SFC**：(方法U) Rt. 2.93 min, 99.67% (Max)。

【0351】

實例13

3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物31；0.04 g，0.074 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(5:1，6 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(3.56 mg，0.15 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。**產率**：25% (10 mg，白色固體)。

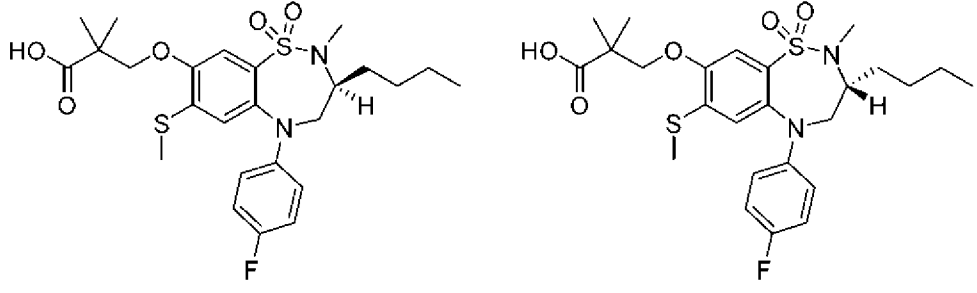
【0352】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13-6.82 (m, 3H), 6.70-6.40 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 6H), 0.95-0.88 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 524.8 (M⁺), Rt. 2.74 min, 95.76% (Max)。**HPLC**：(方法E) Rt. 5.75 min, 96.44% (Max)。

【0353】

實例14

(S)-3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸及(R)-3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮吡-8-

基)氧基)-2,2-二甲基丙酸



藉由對掌性SFC(方法G)分離外消旋3-((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呼-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸(實例13；0.025 g，0.143 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0354】 鏡像異構體1：產率：33.2% (0.025 g，灰白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60-1.41 (m, 2H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 0.93-0.91 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 525.1 (M⁺+H), Rt.3.18 min, 99.48% (Max)。HPLC：(方法B) Rt. 5.88 min, 99.62% (Max)。對掌性HPLC：(方法G) Rt. 1.65 min, 100% (Max)

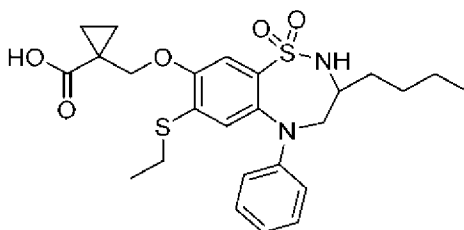
【0355】 鏡像異構體2：產率：26.6% (0.020 g，灰白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.24-3.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.27-1.24 (m, 6H), 0.93-0.91 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 525.2 (M⁺+H), Rt.3.17 min, 98.37% (Max)。HPLC：(方法B) Rt.

5.88 min, 99.71% (Max)。對掌性HPLC (方法G) Rt. 2.22 min, 99.76% (Max)

【0356】

實例15

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物41；0.05 g，0.09 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(5:1，6 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(4.50 mg，0.19 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。產率：20% (10 mg，白色固體)。

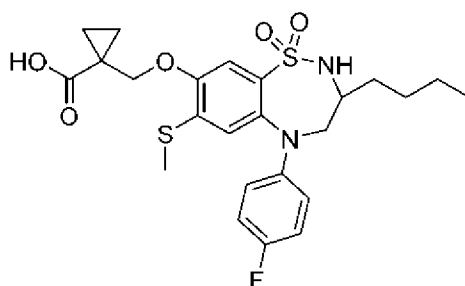
【0357】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.12-1.08 (m,

2H), 0.9 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 505.1 ($M^+ + H$), Rt. 2.52 min, 92.00% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.55 min, 92.07% (Max)。

【0358】

實例16

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物45；0.03 g，0.06 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(5:1，6 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(2.68 mg，0.11 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。產率：33% (10 mg，白色固體)。

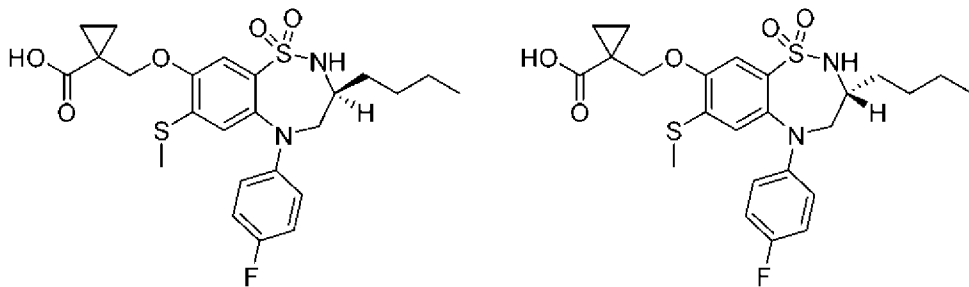
【0359】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.72-6.55 (m, 2H), 4.42-4.22 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.70-1.25 (m, 10H), 1.00-0.92 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 509.1 ($M^+ + H$), Rt. 2.41 min, 91.15% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.40 min, 93.38%

(Max)。

【0360】

實例17

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸及(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



藉由對掌性SFC儀器(方法M)分離外消旋1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸(實例16；0.1 g，0.19 mmol)之兩種鏡像異構體。在40°C下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

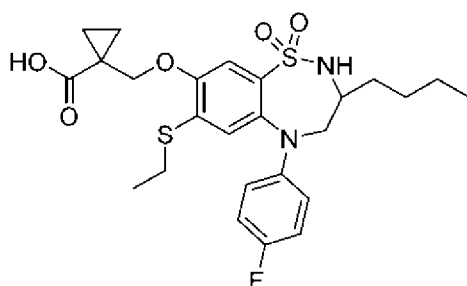
【0361】 鏡像異構體1：產率：40% (40 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62-6.48 (m, 2H), 4.38-4.15 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65-1.42 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。LCMS：(方法K) 509.2 (M⁺+H), Rt. 2.40 min, 98.25% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.51 min, 99.22% (Max)。對掌性SFC：(方法G) Rt. 1.41 min, 100% (Max)。

【0362】 鏡像異構體2：產率：40% (40 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.92 (m, 3H), 6.65-6.48 (m, 2H), 4.38-4.18 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H)。LCMS：(方法B) 508.9 (M⁺+H), Rt. 1.88 min, 96.57% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.51 min, 98.55% (Max)。對掌性SFC：(方法G) Rt. 2.13 min, 99.05% (Max)。

【0363】

實例18

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



在0℃下，向1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸乙酯(中間物47；0.07 g，0.13 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(5:1，6 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(6.09 mg，0.25 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，3 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。產

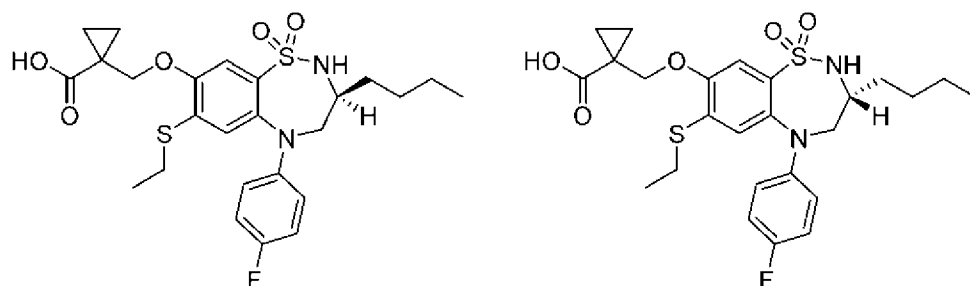
率：58% (40 mg，白色固體)。

【0364】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.68-6.45 (m, 2H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.48-1.22 (m, 7H), 1.22-1.18 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 521.3 (M⁺-H), Rt. 3.02 min, 95.10% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.61 min, 97.11% (Max)。

【0365】

實例19

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸及(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸



藉由對掌性SFC儀器(方法M)分離外消旋1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸(實例18；30 mg，0.06 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0366】 鏡像異構體1：產率：30% (9 mg，灰白色固體)。¹H

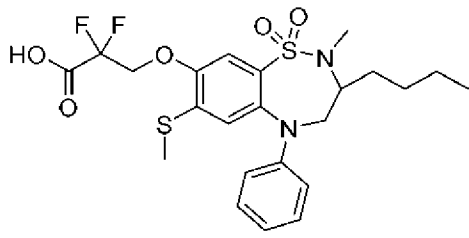
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65-6.52 (m, 2H), 4.38-4.12 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H), 1.20-1.18 (m, 3H), 1.12-1.02 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法A) 521.2 (M⁺-H), Rt. 3.01 min, 95.40% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.63 min, 99.21% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法G) Rt. 2.2 min, 99.74% (Max) 。

【0367】 鏡像異構體2 : **產率** : 23% (7 mg , 灰白色固體) 。 **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.68-6.50 (m, 2H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 6H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法A) 521.1 (M⁺-H), Rt. 3.00 min, 97.25% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.70 min, 97.41% (Max) 。 **對掌性SFC** : (方法G) Rt. 3.45 min, 99.49% (Max) 。

【0368】

實例20

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-

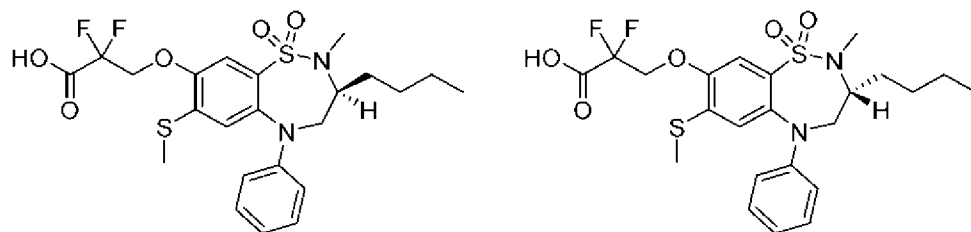
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸乙酯(中間物 48 ; 0.1 g , 0.18 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(3:1 , 4 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(8.83 mg , 0.37 mmol) , 且在室溫下攪拌反應混合物 16小時。反應完成(藉由TLC監測)後 , 用稀HCl (1.5 N , 5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分且在真空下濃縮。所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化 , 得到標題化合物。產率 : 14% (14 mg , 灰白色固體)。

【0369】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H)。**LCMS** : (方法K) 515.2 (M⁺+H), Rt. 2.46 min, 95.16% (Max)。**HPLC** : (方法E) Rt. 5.57 min, 96.09% (Max)。

【0370】

實例21

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸及(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸



藉由對掌性SFC儀器(方法F)分離外消旋3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呼-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸(實例20；40 mg，0.08 mmol)之兩種鏡像異構體。在40°C下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0371】 鏡像異構體1：產率：12% (5 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.98-0.88 (m, 3H)。LCMS：(方法B) 515.0 (M⁺+H), Rt. 2.09 min, 94.41% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.52 min, 98.13% (Max)。對掌性SFC：(方法H) Rt. 3.26 min, 100% (Max)。

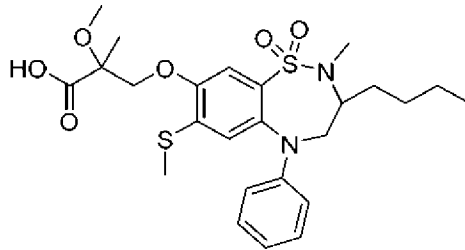
【0372】 鏡像異構體2：產率：13% (5 mg，灰白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H)。LCMS：(方法B) 515.1 (M⁺+H), Rt. 2.09 min, 93.89% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.53 min,

99.76% (Max)。對掌性SFC：(方法H) Rt. 5.93 min, 100% (Max)。

【0373】

實例22

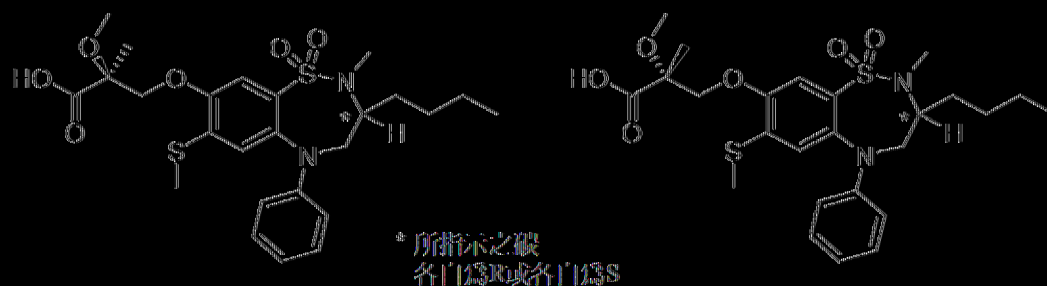
3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯(中間物52；0.13 g，0.24 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(2:1，3 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.02 g，0.48 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。有機部分經過濾，在真空下濃縮且所得粗物質藉由製備型HPLC純化(方法A)來純化，得到標題化合物。產率：25% (30 mg，白色固體)。

【0374】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.15 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.7-1.3 (m, 9H), 0.94-0.92 (m, 3H)。LCMS：(方法K) 522.9 (M⁺+H), Rt. 2.94 min, 98.59% (Max)。HPLC：(方法E) Rt. 5.54 min, 98.79%

7-(甲硫基)-1,1-二取代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻吩-2-基)氣基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸(個別的非鏡像異構體)



遵循如針對實例21所描述之相同程序，標題化合物之非鏡像異構體1及2分別由中間物54之非鏡像異構體1 (95 mg)及非鏡像異構體2 (90 mg)製備。在處理反應混合物之後，粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：4% MeOH/DCM；矽膠：230-400|)|純化，得到標題化合物。兩種非鏡像異構體之絕對組態為未知的。

[0378] 非鏡像異構體1：產率：51% (55 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.7-1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.28 (m, 8H), 0.95-0.88 (m, 3H)。HPLC: (方法K) 523.3 (M⁺H), R_t: 2.71 min, 98.96% (Max)。HPLC: (方法E) R_t: 5.45 min, 97.51% (Max)。對映性純度：(方法E) R_t: 9.02 min, 98.10% (Max)。

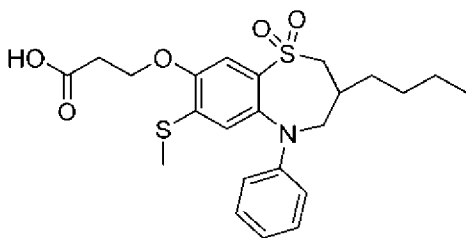
[0379] 非鏡像異構體2：產率：49% (45 mg，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.3-4.18 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.7-1.45 (m, 5H),

1.45-1.28 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法K) 523.3 ($M^+ + H$), Rt. 2.71 min, 98.20% (Max) 。 **HPLC** : (方法E) Rt. 5.45 min, 98.01% (Max) 。 **對掌性純度** : (方法H) Rt. 7.83 min, 98.92% (Max) 。

【0380】

實例25

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡-8-基)氧基)丙酸



向3-丁基-8-羥基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡1,1-二氧化物(0.2 g, 0.05 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.063 g, 0.06 mmol)及氧環丁(oxetan)-2-酮(0.04 g, 0.06 mmol)，且在50℃下攪拌反應混合物3小時。由於TLC顯示不完全轉化，所以添加更多的氧環丁-2-酮(0.04 g, 0.06 mmol)且在50℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (5 mL, 1.5 N HCl)酸化反應混合物且用EtOAc (2×15 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：20% EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：31% (75 mg, 白色固體)。

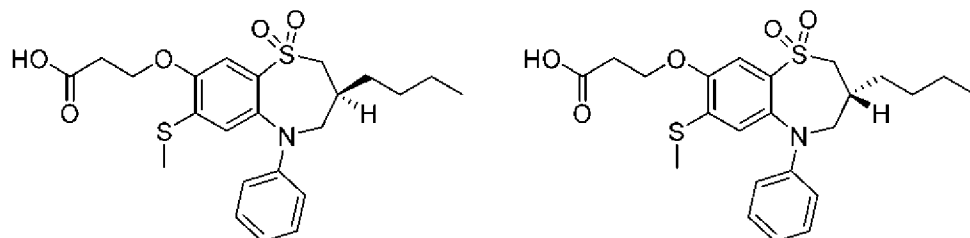
【0381】 **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.51 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.14-3.05

(m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法E) 464.1 ($M^+ + H$) Rt. 4.81 min, 95.14% (Max) 。 **HPLC** : (方法B) Rt. 5.36 min, 95.27% (Max) 。

【0382】

實例26

(S)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呼-8-基)氧基)丙酸及(R)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧離子-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呼-8-基)氧基)丙酸



藉由對掌性SFC (方法D)分離外消旋3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呼-8-基)氧基)丙酸(實例25 ; 68 mg , 0.15 mmol)之兩種鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於鏡像異構體1且第二溶離份對應於鏡像異構體2。兩種鏡像異構體之絕對組態為未知的。

【0383】 鏡像異構體1 : **產率** : 35% (0.024 g , 白色固體) 。 ^1H **NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 3H) 。 **LCMS** : (方法A) 464.1 ($M^+ + H$) Rt. 2.54 min, 94.45% (Max) 。 **HPLC** : (方法B) Rt. 5.36 min, 97.37% (Max) 。 **對掌性HPLC** : (方法D) Rt.

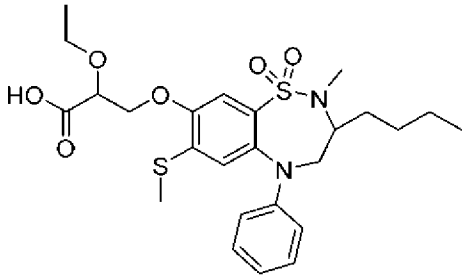
2.07min, 100% (Max)。

【0384】鏡像異構體2：產率：12% (0.008 g，白色固體)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.39 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.34-4.30 (m, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 464.2 (M⁺+H) Rt. 2.55 min, 99.61% (Max)。HPLC：(方法B) Rt. 5.35 min, 99.92% (Max)。對掌性HPLC：(方法D) Rt. 3.28 min, 99.26% (Max)。

【0385】

實例27

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-乙氧基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-乙氧基丙酸甲酯(中間物59；30 mg，0.06 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(4.69 mg，0.11 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成(藉由TLC監測)後，用稀HCl (1.5 N，1 mL)反應混合物淬滅且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空中濃縮且所得粗物質藉由製備型

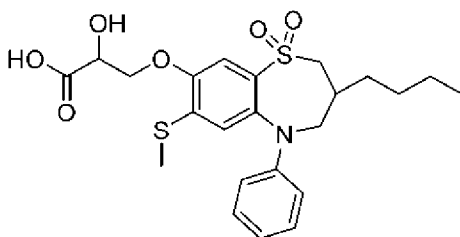
HPLC (方法A)純化，得到標題化合物。**產率**：13% (4 mg，灰白色固體)。

【0386】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.21 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 3H)。**LCMS**：(方法E) 523.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$) Rt. 2.89 min, 95.56% (Max)。**HPLC**：(方法B) Rt. 5.59 min, 93.21 % (Max)。

【0387】

實例28

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯(中間物60；0.17 g，0.34 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加稀HCl (6 N，2 mL)且在80℃下加熱反應混合物3小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用水(5 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，且有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾有機部分，在真空

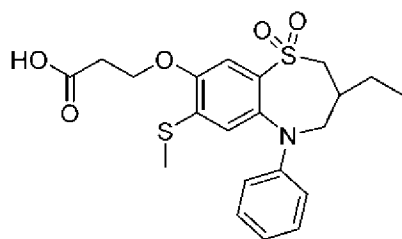
下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：3-10% MeOH/DCM；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。**產率**：30% (50 mg，淡棕色固體)。

【0388】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 3H), 0.91-0.88 (m, 3H)。**LCMS**：(方法E) 480.1 ($\text{M}^+\text{+H}$) Rt. 2.68 min, 98.95% (Max)。**HPLC**：(方法B) Rt. 4.91 min, 97.58% (Max)。

【0389】

實例29

3-((3-乙基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡-8-基)氧基)丙酸



在0℃下，向3-乙基-8-羥基-7-(甲硫基)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮吡1,1-二氧化物(0.2 g，0.55 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加KO^tBu (0.07 g，0.60 mmol)及氧環丁-2-酮(0.04 g，0.60 mmol)，且在50℃下攪拌反應混合物3小時。由於TLC顯示不完全轉化，所以添加更多的氧環丁-2-酮(0.04 g，0.06 mmol)且在50℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，用稀HCl (1.5 N，5 mL)酸化反應混合物且用EtOAc (2×15

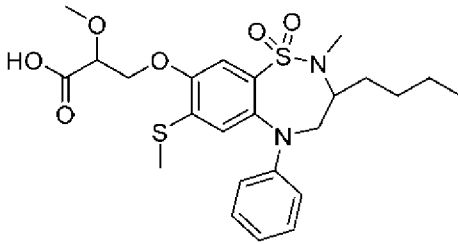
mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮且所得粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：45% EtOAc:PE；矽膠：230-400目)純化。所得物質藉由製備型HPLC純化(方法A)再純化，得到標題化合物。**產率**：6.2% (15 mg，淡棕色固體)。

【0390】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.39 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.31-4.25 (m, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H)。**LCMS**：(方法A) 436.1(M⁺+H) Rt. 2.10 min, 98.88% (Max)。**HPLC**：(方法B) Rt. 4.33 min, 99.77% (Max)。

【0391】

實例30

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸甲酯(中間物57；55 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷與水之混合物(2:1，3 mL)中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10 mg，0.21 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成(藉由TLC監測)後，反應混合物用稀HCl (1.5 N，pH約4)

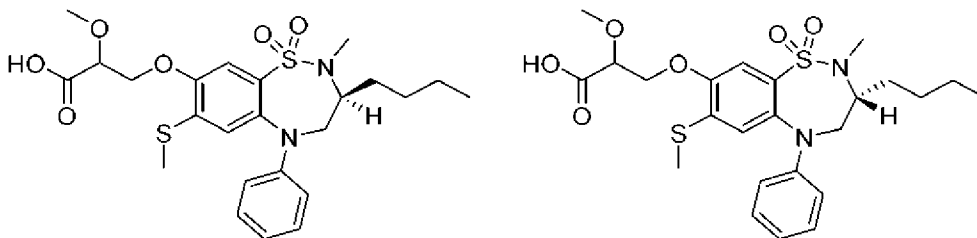
酸化且用冰冷水(2 mL)稀釋。用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空下濃縮，得到標題化合物。**產率**：28% (15 mg，白色固體)。

【0392】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.02 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.93-0.92 (m, 3H)。 **LCMS**：(方法E) 508.9 (M⁺+H), Rt. 2.87 min, 96.57% (Max)。 **HPLC**：(方法B) Rt. 5.44 min, 98.31% (Max)。

【0393】

實例31

3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呼-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸及3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呼-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸



遵循與針對實例30所描述之相同程序，標題化合物之立體異構體1及2分別由中間物58之立體異構體1 (0.15 g)及立體異構體2 (0.1 g)製備。在處理反應混合物後，粗物質藉由Isolera管柱層析(溶離劑：0至30%

EtOAc/PE；矽膠：230-400目)純化，得到標題化合物。兩種立體異構體之絕對組態為未知的。

【0394】 立體異構體1：**產率**：71.3% (0.11 g，棕色固體)。**¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.19-4.19 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.18-3.17 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 3H), 1.60-1.62 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H)。**LCMS**：(方法E) 509.2 (M⁺+H) Rt.2.64 min, 94.06% (Max)。**HPLC**：(方法B) Rt. 5.33 min, 94.60% (Max)。

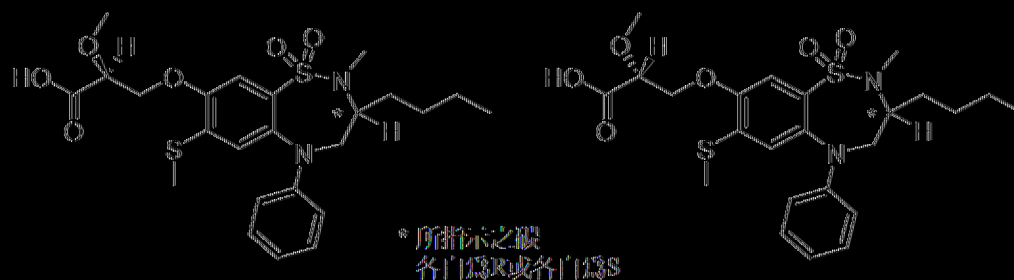
【0395】 立體異構體2：**產率**：66.7% (0.07 g，白色固體)。**¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.33-4.33 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.92 (m, 3H)。**LCMS**：(方法A) 509.0(M⁺+H) Rt. 2.90 min, 99.65% (Max)。**HPLC**：(方法B) Rt. 5.29 min, 99.81% (Max)。

【0396】

實例32

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸及(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲

氨基酸(個別的非鏡像異構體)



藉由SFC (方法H)分離實例31之立體異構體2的兩種非鏡像異構體。在40℃下在真空下濃縮物質。第一溶離份對應於非鏡像異構體1且第二溶離份對應於非鏡像異構體2。兩種非鏡像異構體之絕對組態為未知的。

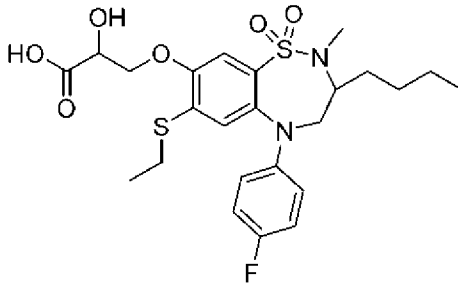
[0397] 非鏡像異構體1：產率：15.37% (0.01 g，白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.94-0.86 (m, 3H)。LCMS：(方法B) 508.9 (M⁺H) R_t 2.91 min, 98.24% (Max)。HPLC：(方法B) R_t 5.30 min, 99.93% (Max)。對映性HPLC (方法H) R_t 4.33 min, 100% (Max)。

[0398] 非鏡像異構體2：產率：22.96% (0.02 g，白色固體)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.60 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.94-0.86 (m, 3H)。LCMS：(方法A) 508.9 (M⁺H) R_t 2.91 min, 98.61% (Max)。HPLC：(方法B) R_t 5.30 min, 99.48% (Max)。對映性HPLC (方法H) R_t 5.41 min, 99.23% (Max)。

【0399】

實例33

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸



在0℃下，向3-((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸甲酯(中間物 63；55 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷中之攪拌溶液中逐滴添加稀HCl (6 N，3 mL)，且在80℃下加熱反應混合物16小時。反應完成(藉由TLC監測)後，用冷水(5 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機部分，在真空中濃縮且所得粗物質藉由製備型HPLC (方法C)純化，得到標題化合物。**產率**：18.11% (0.01 g，白色固體)。

【0400】 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.84 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.60-6.57 (m, 2H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H)。LCMS：(方法A) 527.1 (M⁺+H) Rt. 2.42 min, 93.98% (Max)。HPLC：(方法B) Rt. 5.31 min, 95.21% (Max)。

【0401】

生物分析

IBAT (h/m) 分析方案

將10,000個細胞(人類或小鼠IBAT過度表現細胞)接種於96孔盤(Corning CLS3809)中之200 μL MEM- α 培養基(Gibco 12571-063)中，該培養基補充有含有嘌呤黴素(Gibco A1113803) (10 $\mu\text{g/mL}$)之10% FBS(Gibco 10438026)，且在37°C下5% CO_2 中培育48小時。培育後，自孔中傾析出培養基且用300 μL 基礎MEM- α 培養基(不含FBS)洗滌細胞兩次。每次傾析基礎MEM- α 培養基後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除殘餘培養基。

【0402】 將在DMSO (Sigma D2650)中製備之測試抑制劑稀釋液(最高測試濃度為10 μM ，3倍連續稀釋，10個點)添加於含有0.25 μM 3H-牛膽酸(ARC ART-1368)及5 μM 冷牛膽酸(Sigma T4009)之培育混合物中(維持0.2%最終DMSO濃度)。隨後將50 μL 含有測試抑制劑之培育混合物添加至孔中(一式兩份)，且將盤在 CO_2 培育箱中在37°C下培育20分鐘。培育後，藉由將盤保持在冰水混合物上2-3分鐘來停止反應，且隨後自孔中完全吸出培育混合物。用溶解於HEPES (Gibco 15630080)緩衝之(10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7.4)中的250 μL 冷卻的未經標記之1 mM牛膽酸洗滌孔兩次。每次洗滌後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除阻斷緩衝液。

【0403】 將100 μL MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621)添加至孔中且在室溫下保持隔夜，隨後在來自PerkinElmer之TopCount NXT™微量盤閃爍及發光計數器中根據3H測試方案(設定為每孔120秒讀取時間)讀取各盤。

【0404】*LBAT (h/m) 分析方案*

將20,000個細胞(人類或小鼠LBAT過度表現細胞)接種於96孔盤(Corning CLS3809)中之100 μ L MEM- α 培養基(Gibco 12571-063)中，該培養基補充有含有遺傳黴素(Gibco 10131-027) (1 mg/mL)之10% FBS(Gibco 10438026)，且在37°C下5% CO₂中培育24小時。培育後，自孔中傾析出培養基且用300 μ L基礎MEM- α 培養基(不含FBS)洗滌細胞兩次。每次傾析基礎MEM- α 培養基後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除殘餘培養基。

【0405】 對於人類LBAT，藉由將測試抑制劑稀釋液(在DMSO(Sigma D2650)中之3倍連續稀釋液，10個點)添加於含有0.3 μ M 3H-牛膽酸(ARC ART-1368)及7.5 μ M冷牛膽酸(Sigma T4009)之MEM- α (無FBS)中(維持0.2%最終DMSO濃度)來製備培育混合物。對於小鼠LBAT，藉由將測試抑制劑稀釋液(在DMSO中之3倍連續稀釋液，10個點)添加於含有0.3 μ M 3H-牛膽酸及25 μ M冷牛膽酸之MEM- α (無FBS)中(維持0.2%最終DMSO濃度)來製備培育混合物。

【0406】 隨後將50 μ L含有測試抑制劑之培育混合物添加至孔中(一式兩份)，且將盤在CO₂培育箱中在37°C下培育20分鐘。培育後，藉由將盤保持在冰水混合物上2-3分鐘來停止反應，且隨後自孔中完全吸出培育混合物。用溶解於HEPES (Gibco 15630080)緩衝之(10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7.4)中的250 μ L冷卻的未經標記之1 mM牛膽酸洗滌孔兩次。每次洗滌後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除阻斷緩衝液。

【0407】 將100 μ L MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621)添加至孔中且在室溫下保持隔夜，隨後在來自PerkinElmer之TopCount NXT™微量盤閃爍及發光計數器中根據3H測試方案(設定為每孔120秒讀取時間，正常盤方向)讀取各盤。

【0408】

雙向滲透率分析(Caco-2細胞)

將Caco-2細胞(Evotec)以70,000個細胞/孔之密度接種於Millicell® 24孔插入式細胞培養盤中，且維持於培育箱(37°C，5% CO₂，95% RH)中持續21天，伴隨隔天更換一次培養基。

【0409】 在二甲亞砜(DMSO)中製備測試化合物阿替洛爾(atenolol) (低滲透率標誌物)、普萘洛爾(propranolol) (高滲透率標誌物)及地高辛(digoxin) (P-gp轉運路徑之受質)的儲備溶液(10 mM)。藉由用90 μ L純DMSO稀釋10 μ L之10 mM母儲備溶液來製備中間儲備溶液(1 mM)。藉由用4950 μ L之FaSSIF緩衝液稀釋50 μ L之1 mM來製備工作儲備溶液(10 μ M)。向FaSSIF添加化合物後，對樣本進行音波處理持續2小時，且在37°C下以4000 RPM離心30分鐘。將4 mL所得上清液直接用於分析中。轉運實驗中之最終DMSO濃度為1%。

【0410】 分析當天，用轉運緩衝液(HBSS，pH 7.4)洗滌Caco-2單細胞層兩次，且在培育箱中預培育30分鐘(37°C，5% CO₂，95% RH)。用Millicell® - ERS系統量測單細胞層之電阻。選擇具有大於350 ohm.cm²之跨上皮電阻(trans-epithelial electrical resistance，TEER)值之單細胞層用於分析。

【0411】 沿吸收方向(A2B)及分泌方向(B2A)進行分析。藉由在孔

細胞(Biopredic International HPR116080)。將每孔70,000個細胞接種於96孔盤(Corning CLS3809)中之100 μ L補充有200 mM Glutamax之HepaRG解凍/接種/通用培養基中，且在37°C下5% CO₂中培育24小時。培育後，將接種培養基替換為HepaRG維持/代謝培養基(Biopredic International ADD620C)且培育6天，每48小時補充新鮮的HepaRG維持/代謝培養基。接種後培育7天後，自孔中傾析出培育培養基，且用250 μ L威廉姆斯氏E基礎培養基(William's E Basal Media) (Gibco 12551032)洗滌細胞兩次。每次傾析威廉姆斯氏E基礎培養基後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除殘餘培養基。

【0414】藉由將測試抑制劑稀釋液(在DMSO (Sigma D2650)中之3倍連續稀釋液)添加於含有0.3 μ M 3H-牛膽酸(ARC ART-1368)及7.5 μ M 冷牛膽酸(Sigma T4009)之威廉姆斯氏E培養基(基礎)中(維持0.2%最終DMSO濃度)來製備培育混合物。隨後將50 μ l含有測試抑制劑之培育混合物添加至孔中(一式兩份)，且將盤在5% CO₂培育箱中在37°C下培育30分鐘。培育後，藉由將盤保持在冰水混合物上2-3分鐘來停止反應，且隨後自孔完全吸出培育混合物。用溶解於HEPES (Gibco 15630080)緩衝之(10 mM) HBSS (Gibco 14175079) (pH 7.4)中的250 μ L冷卻的未經標記之1 mM牛膽酸洗滌孔兩次。每次洗滌後，將盤用紙巾輕拍以確保最大程度地移除阻斷緩衝液。

【0415】將100 μ L MicroScint-20 (PerkinElmer 6013621)添加至孔中且在室溫下保持隔夜，隨後在來自PerkinElmer之TopCount NXT™微量盤閃爍及發光計數器中根據3H測試方案(設定為每孔120秒讀取時間，正常盤方向)讀取各盤。

【0416】*測試化合物稀釋液之製備*

所有測試化合物均在室溫下以粉末形式提供。製備測試化合物之10 mM DMSO儲備液，等分且儲存於-20℃下。由化合物之10 mM DMSO儲備液製備3倍DMSO連續稀釋液，得到總共10個測試化合物稀釋液。將0.5 μL此DMSO稀釋液添加至含有3H-牛膽酸及冷牛膽酸之250 μL不含FBS的基礎培養基中以製備培育混合物。

【0417】*生物可用性研究*

使用8至9週齡之雄性小鼠(C57BL/6或CD1)或威斯塔大鼠(Wistar rat)。對於各測試化合物，使用兩組，各組3隻動物。一組經由尾部靜脈投與1 mg/kg (媒劑100% DMSO)之單次靜脈內劑量，另一組經由管飼針投與10 mg/kg之單次經口劑量。投與經口劑量之組禁食隔夜。在靜脈內投與後0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8及24小時後以及經口投與後0.25、0.5、1、2、4、6、8及24小時後收集血液樣本。血液樣本取自於隱靜脈。使用0.2% EDTA作為抗凝血劑。藉由開發用於估計血漿中之測試化合物的發現級生物分析方法，使用LC-MS/MS系統分析樣本。

【0418】*結果*

實例之化合物的生物資料示於下表8中。

表8

實例	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	滲透率(Caco-2)		生物可用 率(%)
			P _{app} A2B (×10 ⁻⁶ 公分/秒)	P _{app} B2A (×10 ⁻⁶ 公分/秒)	
1	9.8				
2，鏡像異構體1	2278	10000			
2，鏡像異構體2	2.3	682	13.2	15.2	100
3	13	274	20.8	12.9	
4，鏡像異構體1	673	10000			
4，鏡像異構體2	7.4	294	18.8	13.0	17
5	8.9	615	9.4	7.2	
6，鏡像異構體1	536	10810			
6，鏡像異構體2	6.2	290	8.6	6.5	
7	25	405	8.1	3.8	
8，鏡像異構體1	5.0	166	15.8	5.0	40.0
8，鏡像異構體2	591	4971			
9	5.3	2697			
10	10	678			
11	4.5	167			
12，鏡像異構體1	9.4	3007			
12，鏡像異構體2	8.5	96	12.9	9.1	33
13	3.3	360	10.8	8.6	
14，鏡像異構體1	918	1949			
14，鏡像異構體2	3	193	12.2	7.3	100
15	4.2	>3333			
16	3.4	464			
17，鏡像異構體1	2.8	234	7.7	10.6	11
17，鏡像異構體2	131	1254			
18	3.3	460			
19，鏡像異構體1	1.3	274	7.2	7.0	
19，鏡像異構體2	106	>3333			
20	1.1	259			
21，鏡像異構體1	>333	>10000			
21，鏡像異構體2	0.6	203			
22	28	428	11.7	21.5	
23	14	257	10.6	30.2	
24，非鏡像異構體1	8.4	1030	8.6	15.9	
24，非鏡像異構體2	16	412	16.3	24.0	
25	93				
26，鏡像異構體1	59				
28	187				
30	64				
31，立體異構體1	5682				
31，立體異構體2	22	2093			
32，非鏡像異構體1	22	2404	5.2	15.9	

實例	hLBAT IC ₅₀ (nM)	hIBAT IC ₅₀ (nM)	滲透率(Caco-2)		生物可用 率(%)
			P _{app} A2B (×10 ⁻⁶ 公分/秒)	P _{app} B2A (×10 ⁻⁶ 公分/秒)	
32，非鏡像異構體2	32	4784			
33	6	117	2.2	4.3	

PD 模型：測試化合物對雄性C57BL6 小鼠之總膽酸含量的評估。

【0419】 使用8-9週齡之C57BL/6N Tac小鼠來研究膽酸調節劑對膽酸含量的影響。在檢疫及適應期結束後，將動物基於體重隨機分成x個實驗組：(i)媒劑對照，及(ii)每日一次po y mg/kg測試化合物。用測試化合物處理動物7天。在研究之第5天，將動物單獨圈養於新籠中。在第7天，自各籠收集糞便，隨後經由後眼眶(retro-orbital)途徑自各動物抽取血液。對動物實施安樂死以自各動物收集肝臟及末端迴腸用於進一步分析。每週兩次量測體重及食物消耗。在第7天之血清樣本中分析血清脂質概況。在第7天之血清樣本中量測血清中之總膽酸。在第7天之糞便樣本中量測糞便膽汁排泄。CYP7A1及SHP之肝表現在第7天之肝臟樣本中定量。在第7天之肝臟樣本中分析肝臟甘油三酯及總膽固醇。

【0420】 *尿膽酸模型：測試化合物對雄性C57BL/6N 小鼠之尿膽酸含量的評估。*

【0421】 使用8-9週齡之C57BL/6N Tac小鼠來研究膽酸調節劑對膽酸含量的影響。在檢疫及適應期結束後，將動物基於體重隨機分成x個實驗組：(i)媒劑對照，及(ii)每日一次po y mg/kg測試化合物。用測試化合物處理動物7天。在研究之第6天，將動物轉移至代謝籠中。在第7天，自各代謝籠收集糞便及尿液，隨後經由後眼眶途徑自各動物抽取血液。對動物實施安樂死以自各動物收集腎臟用於進一步分析。每週量測體重兩次。在第7天之血清樣本中量測血清中之總膽酸。在第7天之糞便樣本中量測糞便膽酸排泄。在第7天之樣本中量測膽酸之尿排泄。在第7天之樣本中量化ASBT、OSTa、OSTAb及MRP2之腎臟表現。

【序列表】

<110> 瑞典商艾爾比瑞歐公司(ALBIREO AB)

<120> 苯并噻(二)氮呋(BENZOTHIA(DI)AZEPINE)化合物及其作為膽酸調節劑之用途

<130> NP0608TW

<150> IN 202111024711

<151> 2021-06-03

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1251

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met	Ser	Thr	Glu	Arg	Asp	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Asp	Glu	Asp	Ser	Gln
1				5					10					15	
Pro	Asn	Asp	Glu	Val	Val	Pro	Tyr	Ser	Asp	Asp	Glu	Thr	Glu	Asp	Glu
			20					25					30		
Leu	Asp	Asp	Gln	Gly	Ser	Ala	Val	Glu	Pro	Glu	Gln	Asn	Arg	Val	Asn
			35					40					45		
Arg	Glu	Ala	Glu	Glu	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Cys	Thr	Trp
	50					55					60				
Gln	Val	Lys	Ala	Asn	Asp	Arg	Lys	Tyr	His	Glu	Gln	Pro	His	Phe	Met
65					70					75					80
Asn	Thr	Lys	Phe	Leu	Cys	Ile	Lys	Glu	Ser	Lys	Tyr	Ala	Asn	Asn	Ala
				85						90				95	
Ile	Lys	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Asn	Ala	Phe	Thr	Phe	Ile	Pro	Met	Asn	Leu
			100					105						110	

Phe	Glu	Gln	Phe	Lys	Arg	Ala	Ala	Asn	Leu	Tyr	Phe	Leu	Ala	Leu	Leu
115					120					125					
Ile	Leu	Gln	Ala	Val	Pro	Gln	Ile	Ser	Thr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Thr	Thr
130					135					140					
Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Val	Thr	Ala	Ile	Lys	Asp	Leu
145					150					155					160
Val	Asp	Asp	Val	Ala	Arg	His	Lys	Met	Asp	Lys	Glu	Ile	Asn	Asn	Arg
165					170					175					
Thr	Cys	Glu	Val	Ile	Lys	Asp	Gly	Arg	Phe	Lys	Val	Ala	Lys	Trp	Lys
180					185					190					
Glu	Ile	Gln	Val	Gly	Asp	Val	Ile	Arg	Leu	Lys	Lys	Asn	Asp	Phe	Val
195					200					205					
Pro	Ala	Asp	Ile	Leu	Leu	Leu	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Asn	Ser	Leu	Cys
210					215					220					
Tyr	Val	Glu	Thr	Ala	Glu	Leu	Asp	Gly	Glu	Thr	Asn	Leu	Lys	Phe	Lys
225					230					235					240
Met	Ser	Leu	Glu	Ile	Thr	Asp	Gln	Tyr	Leu	Gln	Arg	Glu	Asp	Thr	Leu
245					250					255					
Ala	Thr	Phe	Asp	Gly	Phe	Ile	Glu	Cys	Glu	Glu	Pro	Asn	Asn	Arg	Leu
260					265					270					
Asp	Lys	Phe	Thr	Gly	Thr	Leu	Phe	Trp	Arg	Asn	Thr	Ser	Phe	Pro	Leu
275					280					285					
Asp	Ala	Asp	Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Gly	Cys	Val	Ile	Arg	Asn	Thr	Asp
290					295					300					
Phe	Cys	His	Gly	Leu	Val	Ile	Phe	Ala	Gly	Ala	Asp	Thr	Lys	Ile	Met

305 310 315 320

Lys Asn Ser Gly Lys Thr Arg Phe Lys Arg Thr Lys Ile Asp Tyr Leu
325 330 335

Met Asn Tyr Met Val Tyr Thr Ile Phe Val Val Leu Ile Leu Leu Ser
340 345 350

Ala Gly Leu Ala Ile Gly His Ala Tyr Trp Glu Ala Gln Val Gly Asn
355 360 365

Ser Ser Trp Tyr Leu Tyr Asp Gly Glu Asp Asp Thr Pro Ser Tyr Arg
370 375 380

Gly Phe Leu Ile Phe Trp Gly Tyr Ile Ile Val Leu Asn Thr Met Val
385 390 395 400

Pro Ile Ser Leu Tyr Val Ser Val Glu Val Ile Arg Leu Gly Gln Ser
405 410 415

His Phe Ile Asn Trp Asp Leu Gln Met Tyr Tyr Ala Glu Lys Asp Thr
420 425 430

Pro Ala Lys Ala Arg Thr Thr Thr Leu Asn Glu Gln Leu Gly Gln Ile
435 440 445

His Tyr Ile Phe Ser Asp Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Ile Met
450 455 460

Thr Phe Lys Lys Cys Cys Ile Asn Gly Gln Ile Tyr Gly Asp His Arg
465 470 475 480

Asp Ala Ser Gln His Asn His Asn Lys Ile Glu Gln Val Asp Phe Ser
485 490 495

Trp Asn Thr Tyr Ala Asp Gly Lys Leu Ala Phe Tyr Asp His Tyr Leu
500 505 510

Ile Glu Gln Ile Gln Ser Gly Lys Glu Pro Glu Val Arg Gln Phe Phe
515 520 525

Phe Leu Leu Ala Val Cys His Thr Val Met Val Asp Arg Thr Asp Gly
530 535 540

Gln Leu Asn Tyr Gln Ala Ala Ser Pro Asp Glu Gly Ala Leu Val Asn
545 550 555 560

Ala Ala Arg Asn Phe Gly Phe Ala Phe Leu Ala Arg Thr Gln Asn Thr
565 570 575

Ile Thr Ile Ser Glu Leu Gly Thr Glu Arg Thr Tyr Asn Val Leu Ala
580 585 590

Ile Leu Asp Phe Asn Ser Asp Arg Lys Arg Met Ser Ile Ile Val Arg
595 600 605

Thr Pro Glu Gly Asn Ile Lys Leu Tyr Cys Lys Gly Ala Asp Thr Val
610 615 620

Ile Tyr Glu Arg Leu His Arg Met Asn Pro Thr Lys Gln Glu Thr Gln
625 630 635 640

Asp Ala Leu Asp Ile Phe Ala Asn Glu Thr Leu Arg Thr Leu Cys Leu
645 650 655

Cys Tyr Lys Glu Ile Glu Glu Lys Glu Phe Thr Glu Trp Asn Lys Lys
660 665 670

Phe Met Ala Ala Ser Val Ala Ser Thr Asn Arg Asp Glu Ala Leu Asp
675 680 685

Lys Val Tyr Glu Glu Ile Glu Lys Asp Leu Ile Leu Leu Gly Ala Thr
690 695 700

Ala Ile Glu Asp Lys Leu Gln Asp Gly Val Pro Glu Thr Ile Ser Lys

705 710 715 720

Leu Ala Lys Ala Asp Ile Lys Ile Trp Val Leu Thr Gly Asp Lys Lys
725 730 735

Glu Thr Ala Glu Asn Ile Gly Phe Ala Cys Glu Leu Leu Thr Glu Asp
740 745 750

Thr Thr Ile Cys Tyr Gly Glu Asp Ile Asn Ser Leu Leu His Ala Arg
755 760 765

Met Glu Asn Gln Arg Asn Arg Gly Gly Val Tyr Ala Lys Phe Ala Pro
770 775 780

Pro Val Gln Glu Ser Phe Phe Pro Pro Gly Gly Asn Arg Ala Leu Ile
785 790 795 800

Ile Thr Gly Ser Trp Leu Asn Glu Ile Leu Leu Glu Lys Lys Thr Lys
805 810 815

Arg Asn Lys Ile Leu Lys Leu Lys Phe Pro Arg Thr Glu Glu Glu Arg
820 825 830

Arg Met Arg Thr Gln Ser Lys Arg Arg Leu Glu Ala Lys Lys Glu Gln
835 840 845

Arg Gln Lys Asn Phe Val Asp Leu Ala Cys Glu Cys Ser Ala Val Ile
850 855 860

Cys Cys Arg Val Thr Pro Lys Gln Lys Ala Met Val Val Asp Leu Val
865 870 875 880

Lys Arg Tyr Lys Lys Ala Ile Thr Leu Ala Ile Gly Asp Gly Ala Asn
885 890 895

Asp Val Asn Met Ile Lys Thr Ala His Ile Gly Val Gly Ile Ser Gly
900 905 910

Gln Glu Gly Met Gln Ala Val Met Ser Ser Asp Tyr Ser Phe Ala Gln
915 920 925

Phe Arg Tyr Leu Gln Arg Leu Leu Leu Val His Gly Arg Trp Ser Tyr
930 935 940

Ile Arg Met Cys Lys Phe Leu Arg Tyr Phe Phe Tyr Lys Asn Phe Ala
945 950 955 960

Phe Thr Leu Val His Phe Trp Tyr Ser Phe Phe Asn Gly Tyr Ser Ala
965 970 975

Gln Thr Ala Tyr Glu Asp Trp Phe Ile Thr Leu Tyr Asn Val Leu Tyr
980 985 990

Thr Ser Leu Pro Val Leu Leu Met Gly Leu Leu Asp Gln Asp Val Ser
995 1000 1005

Asp Lys Leu Ser Leu Arg Phe Pro Gly Leu Tyr Ile Val Gly Gln
1010 1015 1020

Arg Asp Leu Leu Phe Asn Tyr Lys Arg Phe Phe Val Ser Leu Leu
1025 1030 1035

His Gly Val Leu Thr Ser Met Ile Leu Phe Phe Ile Pro Leu Gly
1040 1045 1050

Ala Tyr Leu Gln Thr Val Gly Gln Asp Gly Glu Ala Pro Ser Asp
1055 1060 1065

Tyr Gln Ser Phe Ala Val Thr Ile Ala Ser Ala Leu Val Ile Thr
1070 1075 1080

Val Asn Phe Gln Ile Gly Leu Asp Thr Ser Tyr Trp Thr Phe Val
1085 1090 1095

Asn Ala Phe Ser Ile Phe Gly Ser Ile Ala Leu Tyr Phe Gly Ile

1100	1105	1110
Met Phe Asp Phe His Ser Ala Gly Ile His Val Leu Phe Pro Ser		
1115	1120	1125
Ala Phe Gln Phe Thr Gly Thr Ala Ser Asn Ala Leu Arg Gln Pro		
1130	1135	1140
Tyr Ile Trp Leu Thr Ile Ile Leu Ala Val Ala Val Cys Leu Leu		
1145	1150	1155
Pro Val Val Ala Ile Arg Phe Leu Ser Met Thr Ile Trp Pro Ser		
1160	1165	1170
Glu Ser Asp Lys Ile Gln Lys His Arg Lys Arg Leu Lys Ala Glu		
1175	1180	1185
Glu Gln Trp Gln Arg Arg Gln Gln Val Phe Arg Arg Gly Val Ser		
1190	1195	1200
Thr Arg Arg Ser Ala Tyr Ala Phe Ser His Gln Arg Gly Tyr Ala		
1205	1210	1215
Asp Leu Ile Ser Ser Gly Arg Ser Ile Arg Lys Lys Arg Ser Pro		
1220	1225	1230
Leu Asp Ala Ile Val Ala Asp Gly Thr Ala Glu Tyr Arg Arg Thr		
1235	1240	1245
Gly Asp Ser		
1250		
<210> 2		
<211> 3756		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 2		
atgagtacag aaagagactc agaaacgaca tttgacgagg attctcagcc taatgacgaa		

gtggttccct acagtgatga tgaacagaa gatgaacttg atgaccaggg gtctgctgtt	120
gaaccagaac aaaaccgagt caacagggaa gcagaggaga accgggagcc attcagaaaa	180
gaatgtacat ggcaagtcaa agcaaacgat cgcaagtacc acgaacaacc tcactttatg	240
aacacaaaat tcttgtgtat taaggagagt aaatatgcga ataatgcaat taaaacatac	300
aagtaaacg catttiacctt tataccaatg aatctgtttg agcagtttaa gagagcagcc	360
aatttatatt tcttggctct tcttatctta caggcagttc ctcaaatctc taccctggct	420
tggtaacca cactagtgcc cctgcttgtg gtgctgggcg tcaatgcaat caaagacctg	480
gtggacgatg tggctcgcca taaaatggat aaggaaatca acaataggac gtgtgaagtc	540
attaaggatg gcaggttcaa agttgctaag tggaaagaaa ttcaagttag agacgtcatt	600
cgctgaaaa aaaatgattt tgttcagct gacattctcc tgctgtctag ctctgagcct	660
aacagcctct gctaigtgga aacagcagaa ctggatggag aaaccaattt aaaatttaag	720
atgtcacttg aaatcacaga ccagtacctc caaagagaag atacattggc tacatttgat	780
ggttttattg aatgtgaaga acccaataac agactagata agtttacagg aacactattt	840
tggagaaaca caagttttcc tttggatgct gataaaattt tgttacgtgg ctgtgtaatt	900
aggaacaccg atttctgcca cggttagtc atttttgcag gtgctgacac taaaataatg	960
aagaatagtg ggaaaaccag atttaaaaga actaaaattg attacttgat gaactacatg	1020
gtttacacga tctttgttgt tcttattctg ctttctgctg gtcttgccat cggccatgct	1080
tattgggaag cacaggtggg caattcctct tggtaacctt atgatggaga agacgataca	1140
ccctcctacc gtggattcct catTTTTctgg ggctatatca ttgttctcaa caccatggtg	1200
cccatctctc tctatgtcag cgtggaagtg attcgtcttg gacagagtca ctteatcaac	1260
tgggacctgc aaatgtacta tgctgagaag gacacacccg caaaagctag aaccaccaca	1320
ctcaatgaac agctcgggca gatccattat atcttctctg ataagacggg gacactcaca	1380
caaaaatatca tgacctttaa aaagtgtgt atcaacgggc agatatatgg ggaccatcgg	1440
gatgcctctc aacacaacca caacaaaata gagcaagtg attttagctg gaatacatat	1500
gctgatggga agcttgcat tttatgaccac tatcttattg agcaaatcca gtcagggaaa	1560

gagccagaag tacgacagtt cttcttcttg ctgcagttt gccacacagt catggtggat	1620
aggactgatg gtcagctcaa ctaccaggca gccctctccg atgaagggtgc cctggtaaac	1680
gctgccagga actttggctt tgccttcctc gccaggacce agaacacat caccatcagt	1740
gaactgggca ctgaaaggac ttacaatgtt cttgccattt tggacttcaa cagtgaccgg	1800
aagcgaatgt ctatcattgt aagaacccca gaaggcaata tcaagcttta ctgtaaaggt	1860
gctgacactg ttatttatga acggttacct cgaatgaatc ctactaagca agaaacacag	1920
gatgccctgg atatctttgc aaatgaaact cttagaaccc tatgcccttg ctacaaggaa	1980
attgaagaaa aagaatttac agaatggaat aaaaagtta tggctgccag tgtggcctcc	2040
accaaccggg acgaagctct ggataaagta tatgaggaga ttgaaaaaga cttaatctc	2100
ctgggagcta cagctattga agacaagcta caggatggag ttccagaaac catttcaaaa	2160
cttgcaaaag ctgacattaa gatctgggtg cttactggag acaaaaagga aactgctgaa	2220
aatataggat ttgcttgtga acttctgact gaagacacca ccatctgcta tggggaggat	2280
attaattctc ttcttcatgc aaggatggaa aaccagagga atagaggtgg cgtctacgca	2340
aagtttgca ctcctgtgca ggaatctttt ttccacccg gtggaaaccg tgccttaatc	2400
atcactggtt cttggttgaa tgaaattctt ctcgagaaaa agaccaagag aaataagatt	2460
ctgaagctga agttcccaag aacagaagaa gaaagacgga tgcggacca aagtaaaagg	2520
aggctagaag ctaagaaaga gcagcggcag aaaaactttg tggacctggc ctgcgagtgc	2580
agcgcagtca tctgtgccg cgtcaccccc aagcagaagg ccatggtggt ggacctggtg	2640
aagaggtaca agaaagccat cacgctggcc atcggagatg gggccaatga cgtgaacatg	2700
atcaaaactg cccacattgg cgttggaata agtggacaag aaggaatgca agctgtcatg	2760
tcgagtgact attcctttgc tcagttccga tatctgcaga ggctactgct ggtgcatggc	2820
cgatggctctt acataaggat gtgcaagttc ctacgatact tcttttaca aaactttgcc	2880
tttactttgg ttcaattctg gtactccttc ttcaatggct actctgcgca gactgcatac	2940
gaggattggt tcatcaccct ctacaacgtg ctgtacacca gcctgcccgt gctcctcatg	3000
gggctgctcg accaggatgt gagtgacaaa ctgagcctcc gattccctgg gttatacata	3060

gtgggacaaa gagacttact attcaactat aagagattct ttgtaagctt gttgcatggg 3120

gtcctaacat cgatgatcct cttcttcata cctcttggag cttatctgca aaccgtaggg 3180

caggatggag aggcaccctc cgactaccag tcttttggcg tcaccattgc ctcgtctctt 3240

gtaataacag tcaatttcca gattggcttg gatacttctt attggacttt tgtgaatgct 3300

ttttcaattt ttggaagcat tgcactttat ttggcatca tgtttgactt tcatagtgt 3360

ggaatacatg ttctctttcc atctgcattt caatttacag gcacagcttc aaacgtctg 3420

agacagccat acatttggtt aactatcacc ctggctgttg ctgtgtgctt actacccgtc 3480

gttgccattc gattcctgtc aatgaccatc tggccatcag aaagtataa gatccagaag 3540

catcgcaagc ggttgaaggc ggaggagcag tggcagcgac ggacagcagg gtccgcggg 3600

ggcgtgtcaa cgcggcgctc ggcctacgcc ttctcgcacc agcggggcta cgcggacctc 3660

atctcctccg ggcgagcat ccgcaagaag cgctcgccgc ttgatgccat cgtggcggat 3720

ggcaccgcgg agtacaggcg caccggggac agctga 3756

<210> 3

<211> 1321

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Met Ser Asp Ser Val Ile Leu Arg Ser Ile Lys Lys Phe Gly Glu Glu
1 5 10 15

Asn Asp Gly Phe Glu Ser Asp Lys Ser Tyr Asn Asn Asp Lys Lys Ser
20 25 30

Arg Leu Gln Asp Glu Lys Lys Gly Asp Gly Val Arg Val Gly Phe Phe
35 40 45

Gln Leu Phe Arg Phe Ser Ser Ser Thr Asp Ile Trp Leu Met Phe Val
50 55 60

Gly Ser Leu Cys Ala Phe Leu His Gly Ile Ala Gln Pro Gly Val Leu

202313579

65						70						75					80
Leu	Ile	Phe	Gly	Thr	Met	Thr	Asp	Val	Phe	Ile	Asp	Tyr	Asp	Val	Glu		
				85					90					95			
Leu	Gln	Glu	Leu	Gln	Ile	Pro	Gly	Lys	Ala	Cys	Val	Asn	Asn	Thr	Ile		
			100					105					110				
Val	Trp	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn	Gln	Asn	Met	Thr	Asn	Gly	Thr	Arg		
		115					120					125					
Cys	Gly	Leu	Leu	Asn	Ile	Glu	Ser	Glu	Met	Ile	Lys	Phe	Ala	Ser	Tyr		
	130					135					140						
Tyr	Ala	Gly	Ile	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Ile	Thr	Gly	Tyr	Ile	Gln	Ile		
145					150					155					160		
Cys	Phe	Trp	Val	Ile	Ala	Ala	Ala	Arg	Gln	Ile	Gln	Lys	Met	Arg	Lys		
			165					170						175			
Phe	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Met	Arg	Met	Glu	Ile	Gly	Trp	Phe	Asp	Cys		
		180						185					190				
Asn	Ser	Val	Gly	Glu	Leu	Asn	Thr	Arg	Phe	Ser	Asp	Asp	Ile	Asn	Lys		
		195					200					205					
Ile	Asn	Asp	Ala	Ile	Ala	Asp	Gln	Met	Ala	Leu	Phe	Ile	Gln	Arg	Met		
	210					215					220						
Thr	Ser	Thr	Ile	Cys	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Phe	Phe	Arg	Gly	Trp	Lys		
225					230					235					240		
Leu	Thr	Leu	Val	Ile	Ile	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Ile	Gly	Ile	Gly	Ala		
			245					250						255			
Ala	Thr	Ile	Gly	Leu	Ser	Val	Ser	Lys	Phe	Thr	Asp	Tyr	Glu	Leu	Lys		
			260					265				270					

Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Val Val Ala Asp Glu Val Ile Ser Ser Met
275 280 285

Arg Thr Val Ala Ala Phe Gly Gly Glu Lys Arg Glu Val Glu Arg Tyr
290 295 300

Glu Lys Asn Leu Val Phe Ala Gln Arg Trp Gly Ile Arg Lys Gly Ile
305 310 315 320

Val Met Gly Phe Phe Thr Gly Phe Val Trp Cys Leu Ile Phe Leu Cys
325 330 335

Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Ser Thr Leu Val Leu Asp Glu Gly
340 345 350

Glu Tyr Thr Pro Gly Thr Leu Val Gln Ile Phe Leu Ser Val Ile Val
355 360 365

Gly Ala Leu Asn Leu Gly Asn Ala Ser Pro Cys Leu Glu Ala Phe Ala
370 375 380

Thr Gly Arg Ala Ala Ala Thr Ser Ile Phe Glu Thr Ile Asp Arg Lys
385 390 395 400

Pro Ile Ile Asp Cys Met Ser Glu Asp Gly Tyr Lys Leu Asp Arg Ile
405 410 415

Lys Gly Glu Ile Glu Phe His Asn Val Thr Phe His Tyr Pro Ser Arg
420 425 430

Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn Asp Leu Asn Met Val Ile Lys Pro Gly
435 440 445

Glu Met Thr Ala Leu Val Gly Pro Ser Gly Ala Gly Lys Ser Thr Ala
450 455 460

Leu Gln Leu Ile Gln Arg Phe Tyr Asp Pro Cys Glu Gly Met Val Thr

465 470 475 480

Val Asp Gly His Asp Ile Arg Ser Leu Asn Ile Gln Trp Leu Arg Asp
485 490 495

Gln Ile Gly Ile Val Glu Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Thr Thr Ile
500 505 510

Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Ala Thr Met Glu Asp Ile
515 520 525

Val Gln Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asn Phe Ile Met Asp Leu
530 535 540

Pro Gln Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Gly Gly Gly Gln Met Ser
545 550 555 560

Gly Gly Gln Lys Gln Arg Val Ala Ile Ala Arg Ala Leu Ile Arg Asn
565 570 575

Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Met Ala Thr Ser Ala Leu Asp Asn Glu
580 585 590

Ser Glu Ala Met Val Gln Glu Val Leu Ser Lys Ile Gln His Gly His
595 600 605

Thr Ile Ile Ser Val Ala His Arg Leu Ser Thr Val Arg Ala Ala Asp
610 615 620

Thr Ile Ile Gly Phe Glu His Gly Thr Ala Val Glu Arg Gly Thr His
625 630 635 640

Glu Glu Leu Leu Glu Arg Lys Gly Val Tyr Phe Thr Leu Val Thr Leu
645 650 655

Gln Ser Gln Gly Asn Gln Ala Leu Asn Glu Glu Asp Ile Lys Asp Ala
660 665 670

Thr Glu Asp Asp Met Leu Ala Arg Thr Phe Ser Arg Gly Ser Tyr Gln
675 680 685

Asp Ser Leu Arg Ala Ser Ile Arg Gln Arg Ser Lys Ser Gln Leu Ser
690 695 700

Tyr Leu Val His Glu Pro Pro Leu Ala Val Val Asp His Lys Ser Thr
705 710 715 720

Tyr Glu Glu Asp Arg Lys Asp Lys Asp Ile Pro Val Gln Glu Glu Val
725 730 735

Glu Pro Ala Pro Val Arg Arg Ile Leu Lys Phe Ser Ala Pro Glu Trp
740 745 750

Pro Tyr Met Leu Val Gly Ser Val Gly Ala Ala Val Asn Gly Thr Val
755 760 765

Thr Pro Leu Tyr Ala Phe Leu Phe Ser Gln Ile Leu Gly Thr Phe Ser
770 775 780

Ile Pro Asp Lys Glu Glu Gln Arg Ser Gln Ile Asn Gly Val Cys Leu
785 790 795 800

Leu Phe Val Ala Met Gly Cys Val Ser Leu Phe Thr Gln Phe Leu Gln
805 810 815

Gly Tyr Ala Phe Ala Lys Ser Gly Glu Leu Leu Thr Lys Arg Leu Arg
820 825 830

Lys Phe Gly Phe Arg Ala Met Leu Gly Gln Asp Ile Ala Trp Phe Asp
835 840 845

Asp Leu Arg Asn Ser Pro Gly Ala Leu Thr Thr Arg Leu Ala Thr Asp
850 855 860

Ala Ser Gln Val Gln Gly Ala Ala Gly Ser Gln Ile Gly Met Ile Val

865 870 875 880

Asn Ser Phe Thr Asn Val Thr Val Ala Met Ile Ile Ala Phe Ser Phe
885 890 895

Ser Trp Lys Leu Ser Leu Val Ile Leu Cys Phe Phe Pro Phe Leu Ala
900 905 910

Leu Ser Gly Ala Thr Gln Thr Arg Met Leu Thr Gly Phe Ala Ser Arg
915 920 925

Asp Lys Gln Ala Leu Glu Met Val Gly Gln Ile Thr Asn Glu Ala Leu
930 935 940

Ser Asn Ile Arg Thr Val Ala Gly Ile Gly Lys Glu Arg Arg Phe Ile
945 950 955 960

Glu Ala Leu Glu Thr Glu Leu Glu Lys Pro Phe Lys Thr Ala Ile Gln
965 970 975

Lys Ala Asn Ile Tyr Gly Phe Cys Phe Ala Phe Ala Gln Cys Ile Met
980 985 990

Phe Ile Ala Asn Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Gly Gly Tyr Leu Ile Ser
995 1000 1005

Asn Glu Gly Leu His Phe Ser Tyr Val Phe Arg Val Ile Ser Ala
1010 1015 1020

Val Val Leu Ser Ala Thr Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ser Tyr Thr
1025 1030 1035

Pro Ser Tyr Ala Lys Ala Lys Ile Ser Ala Ala Arg Phe Phe Gln
1040 1045 1050

Leu Leu Asp Arg Gln Pro Pro Ile Ser Val Tyr Asn Thr Ala Gly
1055 1060 1065

Glu	Lys	Trp	Asp	Asn	Phe	Gln	Gly	Lys	Ile	Asp	Phe	Val	Asp	Cys
1070						1075					1080			
Lys	Phe	Thr	Tyr	Pro	Ser	Arg	Pro	Asp	Ser	Gln	Val	Leu	Asn	Gly
1085						1090					1095			
Leu	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Leu	Ala	Phe	Val	Gly
1100						1105					1110			
Ser	Ser	Gly	Cys	Gly	Lys	Ser	Thr	Ser	Ile	Gln	Leu	Leu	Glu	Arg
1115						1120					1125			
Phe	Tyr	Asp	Pro	Asp	Gln	Gly	Lys	Val	Met	Ile	Asp	Gly	His	Asp
1130						1135					1140			
Ser	Lys	Lys	Val	Asn	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	Asn	Ile	Gly	Ile
1145						1150					1155			
Val	Ser	Gln	Glu	Pro	Val	Leu	Phe	Ala	Cys	Ser	Ile	Met	Asp	Asn
1160						1165					1170			
Ile	Lys	Tyr	Gly	Asp	Asn	Thr	Lys	Glu	Ile	Pro	Met	Glu	Arg	Val
1175						1180					1185			
Ile	Ala	Ala	Ala	Lys	Gln	Ala	Gln	Leu	His	Asp	Phe	Val	Met	Ser
1190						1195					1200			
Leu	Pro	Glu	Lys	Tyr	Glu	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Gln	Gly	Ser	Gln
1205						1210					1215			
Leu	Ser	Arg	Gly	Glu	Lys	Gln	Arg	Ile	Ala	Ile	Ala	Arg	Ala	Ile
1220						1225					1230			
Val	Arg	Asp	Pro	Lys	Ile	Leu	Leu	Leu	Asp	Glu	Ala	Thr	Ser	Ala
1235						1240					1245			
Leu	Asp	Thr	Glu	Ser	Glu	Lys	Thr	Val	Gln	Val	Ala	Leu	Asp	Lys

1250	1255	1260
Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser		
1265	1270	1275
Thr Ile Gln Asn Ala Asp Ile Ile Ala Val Met Ala Gln Gly Val		
1280	1285	1290
Val Ile Glu Lys Gly Thr His Glu Glu Leu Met Ala Gln Lys Gly		
1295	1300	1305
Ala Tyr Tyr Lys Leu Val Thr Thr Gly Ser Pro Ile Ser		
1310	1315	1320
<210> 4		
<211> 3966		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 4		
atgtctgact cagtaattct tcgaagtata aagaaatttg gagaggagaa tgatggtttt	60	
gagtcagata aatcatataa taatgataag aaatcaaggt tacaagatga gaagaaaggt	120	
gatggcgtaa gagttggctt ctttcaattg tttcggtttt cttcatcaac tgacatttgg	180	
ctgatgtttg tgggaagttt gtgtgcattt ctccatggaa tagcccagcc aggcgtgcta	240	
ctcatttttg gcacaatgac agatgttttt attgactacg acgttgagtt acaagaactc	300	
cagattccag gaaaagcatg tgtgaataac accattgtat ggactaacag ttcctcaac	360	
cagaacatga caaatggaac acgtttgtggg ttgctgaaca tcgagagcga aatgatcaaa	420	
tttgccagtt actatgctgg aattgctgtc gcagtacitc tcacaggata tattcaaata	480	
tgcttttggg tcattgccgc agctcgtcag atacagaaaa tgagaaaatt ttactttagg	540	
agaataatga gaatggaaat aggggtggtt gactgcaatt cagtggggga gctgaataca	600	
agattctctg atgatattaa taaaatcaat gatgccatag ctgaccaaat ggcccttttc	660	
attcagcgca tgacctcgac catctgttgt ttcctgtttg gatttttcag gggttggaaa	720	
ctgaccttgg ttattatttc tgtcagccct ctcatfggga ttggagcagc caccatttgt	780	

ctgagtgtgt ccaagtttac ggactatgag ctgaaggcct atgccaaagc aggggttgtg	840
gctgatgaag tcatttcac aatgagaaca gtggctgctt ttgggtggta gaaaagagag	900
gttgaaaggt atgagaaaaa tcttgtgttc gccagcggtt ggggaattag aaaaggaata	960
gtgatgggat tctttactgg attcgtgtgg tgtctcatct ttttgtgtta tgcactggcc	1020
ttctgggtacg gctccacact tgtcctggat gaaggagaat atacaccagg aaccttgtc	1080
cagattttcc tcagtgtcat agtaggagct ttaaattctg gcaatgcctc tccttgtttg	1140
gaagcctttg caactggacg tgcagcagcc accagcattt ttgagacaat agacaggaaa	1200
cccatcattg actgcatgtc agaagatggt tacaagttag atcgaatcaa gggtgaaatt	1260
gaattccata atgtgacctt ccattatcct tccagaccag aggtgaagat tctaaatgac	1320
ctcaacatgg tcattaaacc aggggaaatg acagctctgg taggaccagc tggagctgga	1380
aaaagtacag cactgcaact cattcagcga ttctatgacc cctgtgaagg aatggtgacc	1440
gtggatggcc atgacattcg ctctcttaac attcagtggc ttagagatca gattgggata	1500
gtggagcaag agccagttct gtctcttacc accattgcag aaaatattcg ctatggcaga	1560
gaagatgcaa caatggaaga catagtccaa gctgccaagg aggccaatgc ctacaacttc	1620
atcatggacc tgccacagca atttgacacc ctgtttggag aaggaggagg ccagatgagt	1680
ggtggccaga aacaaagggt agctatcgcc agagccctca tccgaaatcc caagattctg	1740
cttttgaca tggccacctc agctctggac aatgagagtg aagccatggt gcaagaagtg	1800
ctgagtaaga ttcagcatgg gcacacaatc atttcagttg ctcatcgctt gtctacggtc	1860
agagctgcag ataccatcat tggttttgaa catggcactg cagtggaaag agggacccat	1920
gaagaattac tggaaaggaa aggtgtttac ttcactctag tgactttgca aagccaggga	1980
aatcaagctc ttaatgaaga ggacataaag gatgcaactg aagatgacat gcttgcgagg	2040
acctttagca gagggagcta ccaggatagt ttaagggctt ccatccggca acgtccaag	2100
tctcagcttt cttacctggt gcacgaacct ccattagctg ttgtagatca taagtctacc	2160
tatgaagaag atagaaagga caaggacatt cctgtgcagg aagaagtga acctgcccc	2220
gttaggagga ttctgaaatt cagtgtccca gaatggccct acatgctggt agggctctgtg	2280

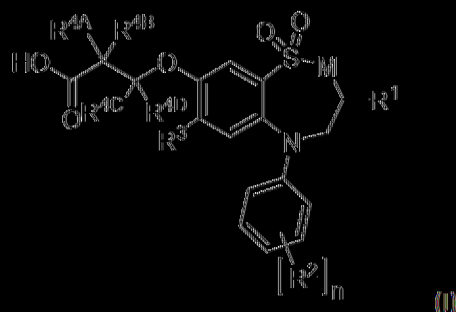
gggtgcagctg tgaacggggac agtcacaccc ttgtatgcct ttttattcag ccagattctt	2340
gggacttttt caattccctga taaagaggaa caaagggtcac agatcaatgg tgtgtgccta	2400
ctttttgtag caatgggctg tgtatctctt ttcacccaat ttctacaggg atatgccttt	2460
gctaaatctg gggagctcct aacaaaaagg ctacgtaaat ttggtttcag ggcaatgctg	2520
gggcaagata ttgcctgggt tgatgacctc agaaatagcc ctggagcatt gacaacaaga	2580
cttgtctacag atgcttccca agttcaaggg gctgccggct ctcagatcgg gatgatagtc	2640
aattccttca ctaacgtcac tgtggccatg atcattgcct tctcctttag ctggaagctg	2700
agcctggtea tcttgtgctt cttcccttc ttggctttat caggagccac acagaccagg	2760
atgttgacag gatttgcctc tcgagataag caggccctgg agatgggtggg acagattaca	2820
aatgaagccc tcagtaacat ccgcactgtt gctggaattg gaaaggagag gcggttcatt	2880
gaagcacttg agactgagct ggagaagccc ttcaagacag ccattcagaa agccaatatt	2940
tacggattct gctttgcctt tgcccagtgc atcatgttta ttgcgaattc tgcttctac	3000
agatatggag gttacttaat ctccaatgag gggctccatt tcagctatgt gttcagggtg	3060
atctctgcag ttgtactgag tgcaacagct cttggaagag ccttctctta caccccaagt	3120
tatgcaaaag ctaaaatata agctgcacgc ttttttcaac tgctggaccg acaaccccca	3180
atcagtgtat acaatactgc aggtgaaaaa tgggacaact tccaggggaa gattgatttt	3240
gttgattgta aatttacata tctttctoga cctgactcgc aagtctgaa tggctctca	3300
gtgtcgatta gtccagggca gacactggcg tttgttggga gcagtggatg tggcaaaagc	3360
actagcattc agctgttga acgtttctat gatcctgac aagggaaggt gatgatagat	3420
ggtcattgaca gcaaaaaagt aaatgtccag ttccctccgt caaacattgg aattgtttcc	3480
caggaaccag tgttgtttgc ctgtagcata atggacaata tcaagtatgg agacaacacc	3540
aaagaaattc ccatggaaag agtcatagca gctgcaaac aggtcagct gcatgatttt	3600
gtcatgtcac tcccagagaa atatgaaact aacgttgggt cccaggggtc tcaactctct	3660
agaggggaga aacaacgcat tgctattgct cgggccattg tacagatcc taaaatcttg	3720
ctactagatg aagccacttc tgcccttagac acagaaagtg aaaagacggt gcaggttgct	3780

ctagacaaag ccagagaggg teggacctgc attgtcattg cccatcgctt gtccaccatc	3840
cagaacgcgg atatcattgc tgtcatggca caggggggtgg tgattgaaaa ggggacccat	3900
gaagaactga tggcccaaaa aggagcctac tacaaactag tcaccactgg atcccccatc	3960
agttga	3966

|(發明)申請專利範圍|

|(請求項1)|

一種式(I)化合物：



其中

M係選自-CH₂-及-NR⁵-；

R¹為C₁₋₄烷基；

R²獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、經基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、氫基、硝基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₆烷基羰胺基、C₃₋₆環烷基羰胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基羰基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基羰基、C₁₋₄烷氧基羰胺基、C₃₋₆環烷氧基羰胺基、C₁₋₄烷基磺醯胺基及C₃₋₆環烷基磺醯胺基；

n為整數1、2或3；

R³係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氫基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆環烷硫基、胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基及N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基；

R^{4A}及R^{4B}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、經基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或R^{4A}及R^{4B}與其所連接之碳原子一起形成3員至5員飽和碳環；

R^{4C} 及 R^{4D} 各自獨立地選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群；及

R^5 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為 C_{2-4} 烷基。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為正丙基或正丁基。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、氯、溴、羥基、甲氧基、胺基、甲胺基及二甲胺基。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：氟、氯、溴、甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、胺基、甲胺基及二甲胺基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^{4A} 及 R^{4B} 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，或 R^{4A} 及 R^{4B} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^{4C} 及 R^{4D} 各自獨立地為氫或甲基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中 R^5 為氫或甲基。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化(dioxido)-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-

1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-2-甲基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

(R)-3-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二甲基丙酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-5-(4-氟苯基)-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(S)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

(R)-1-(((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

(S)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

(R)-3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2,2-二氟丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(S)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(S)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(R)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四

氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

(R)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四

氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸；

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻

氮呋-8-基)氧基)丙酸；

(S)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并

噻氮呋-8-基)氧基)丙酸；

(R)-3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并

噻氮呋-8-基)氧基)丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-

1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-乙氧基丙酸；

3-((3-丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻

氮呋-8-基)氧基)-2-羟基丙酸；

3-((3-乙基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻

氮呋-8-基)氧基)丙酸；

3-((3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-

1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-

1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氫-

1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(S)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四

氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(R)-3-(((R)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(S)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；

(R)-3-(((S)-3-丁基-2-甲基-7-(甲硫基)-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-甲氧基丙酸；及

3-((3-丁基-7-(乙硫基)-5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,1-二氧代-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二氮呋-8-基)氧基)-2-羥基丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用作藥物。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用於治療或預防心血管疾病，或脂肪酸代謝病症，或葡萄糖利用病症，諸如高膽固醇血症；脂肪酸代謝病症；1型及2型糖尿病；糖尿病之併發症，包括白內障、微血管疾病及大血管疾病、視網膜病變、神經病變、腎病變及傷口癒合延遲、組織局部缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞疾病、心肌病、心臟衰竭、心律紊亂及血管再狹窄；糖尿病相關疾病，諸如胰島素抗性(葡萄糖內穩定受損)、高血糖症、高胰島素血症、脂肪酸或甘油之血液含量升高、肥

胖、血脂異常、包括高三酸甘油酯血症之高脂質血症、代謝症候群(症候群X)、動脈粥樣硬化及高血壓；及用於增加高密度脂蛋白含量。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用於治療或預防胃腸道疾病或病症，諸如便秘(包括慢性便秘、功能性便秘、慢性特發性便秘(CIC)、間歇性/偶發性便秘、糖尿病繼發之便秘、中風繼發之便秘、慢性腎病繼發之便秘、多發性硬化症繼發之便秘、帕金森氏病(Parkinson's disease)繼發之便秘、全身性硬化症繼發之便秘、藥物誘發之便秘、伴有便秘之大腸急躁症(IBS-C)、混合型大腸急躁症(IBS-M)、小兒功能性便秘及類鴉片誘發之便秘)；克羅恩氏病(Crohn's disease)；原發性膽酸吸收障礙；大腸急躁症(IBS)；發炎性腸病(IBD)；迴腸發炎；及逆流性疾病及其併發症，諸如巴雷特氏食道(Barrett's esophagus)、膽汁逆流性食道炎及膽汁逆流性胃炎。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之化合物，其用於治療或預防肝臟疾病或病症，諸如肝臟之遺傳性代謝病症；先天性膽酸合成缺陷(inborn error of bile acid synthesis)；先天性膽管異常；膽道閉鎖；葛西術後(post-Kasai)膽道閉鎖；肝臟移植後膽道閉鎖；新生兒肝炎；新生兒膽汁鬱積；遺傳形式之膽汁鬱積；腦腱性黃瘤病(cerebrotendinous xanthomatosis)；BA合成之繼發性缺陷；齊薇格氏症候群(Zellweger's syndrome)；囊腫性纖維化相關肝臟疾病； $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症；阿拉吉歐症候群(Alagilles syndrome, ALGS)；拜勒症候群(Byler syndrome)；膽酸(BA)合成之原發性缺陷；進行性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)，包括PFIC-1、PFIC-2、

PFIC-3及未指定型PFIC、膽汁分流術後(post-biliary diversion) PFIC及肝臟移植後PFIC；良性復發性肝內膽汁鬱積(BRIC)，包括BRIC1、BRIC2及未指定型BRIC、膽汁分流術後BRIC及肝臟移植後BRIC；自體免疫性肝炎；原發性膽汁性肝硬化(PBC)；肝纖維化；非酒精性脂肪肝病(NAFLD)；非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；門靜脈高血壓；膽汁鬱積；唐氏症候群(Down syndrome)膽汁鬱積；藥物誘發之膽汁鬱積；妊娠之肝內膽汁鬱積(妊娠期間之黃疸)；肝內膽汁鬱積；肝外膽汁鬱積；非經腸營養相關膽汁鬱積(PNAC)；低磷脂相關膽汁鬱積；淋巴水腫膽汁鬱積症候群1 (LCS1)；原發性硬化性膽管炎(PSC)；免疫球蛋白G4相關膽管炎；原發性膽汁性膽管炎；膽石症(膽結石(gallstones))；膽道結石(biliary lithiasis)；輸膽管結石；膽結石胰臟炎；卡羅利病(Caroli disease)；膽管惡性腫瘤；引起膽道樹(biliary tree)堵塞之惡性腫瘤；膽道狹窄；AIDS膽管病(cholangiopathy)；缺血性膽管病；由膽汁鬱積或黃疸引起之搔癢病；胰臟炎；導致進行性膽汁鬱積之慢性自體免疫性肝臟疾病；肝脂肪變性；酒精性肝炎；急性脂肪肝；妊娠脂肪肝；藥物誘發之肝炎；鐵過載症(iron overload disorder)；1型先天性膽酸合成缺陷(1型BAS缺陷)；藥物誘發之肝損傷(DILI)；肝纖維化；先天性肝纖維化；肝硬化；蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis，LCH)；新生兒魚鱗癬硬化性膽管炎(neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis，NISCH)；紅血球生成性原卟啉症(erythropoietic protoporphyria，EPP)；特發性成人期膽管缺失症(idiopathic adulthood ductopenia，IAD)；特發性新生兒肝炎(INH)；非症候型小葉間膽管缺乏(non syndromic paucity of interlobular bile ducts，NS PILBD)；北美印第安兒童期肝硬化(North

American Indian childhood cirrhosis, NAIC); 肝類肉瘤病; 澱粉樣變性; 壞死性小腸結腸炎; 血清膽酸引起之毒性, 包括在血清膽酸譜異常之情況下的心臟節律紊亂(例如心房微顫)、與肝硬化相關之心肌病(「膽心病(cholecardia)」), 及與膽汁鬱積性肝臟疾病相關之骨骼肌肉萎縮; 多囊性肝臟疾病; 病毒性肝炎(包括A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎及E型肝炎); 肝細胞癌(肝腫瘤(hepatoma)); 膽管癌; 膽酸相關之胃腸道癌症; 及由肝臟、膽道及胰臟之腫瘤及贅瘤引起的膽汁鬱積; 或用於增強肝臟疾病之皮質類固醇療法。

【請求項15】

如請求項1至9中任一項之化合物, 其用於治療或預防超吸收症候群(hyperabsorption syndromes) (包括無 β 脂蛋白血症(abetalipoproteinemia)、家族性低 β 脂蛋白血症(familial hypobetalipoproteinemia, FHBL)、乳糜微粒滯留病(CRD)及植固醇血症(sitosterolemia)); 維生素過多症及骨質石化病; 高血壓; 腎小球高過濾; 多囊性腎病(PKD), 包括體染色體顯性多囊性腎病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)及體染色體隱性多囊性腎病(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD); 及腎衰竭之搔癢病; 或用於針對肝臟疾病或代謝疾病相關腎損傷的保護。