I840376

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I840376 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：108121413 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl.： ***C07K7/64 (2006.01)*** ***A61P3/06 (2006.01)***

(30)優先權：2018/06/21 美國 62/687,913

(71)申請人：美商默沙東有限責任公司 (美國) MERCK SHARP & DOHME LLC (US)
美國

(72)發明人：沃德 哈洛德 B WOOD, HAROLD B. (US)；喬森 休伯特 B JOSIEN, HUBERT B. (US)；圖克 湯馬士 喬瑟夫 TUCKER, THOMAS JOSEPH (US)；克拉克斯 安琪拉 唐恩 KEREKES, ANGELA DAWN (US)；吳 成威 WU, CHENGWEI (US)；哈 史克希 尼可 HA, SOOKHEE NICOLE (US)；比安奇 伊莉莎貝塔 BIANCHI, ELISABETTA (IT)；布蘭卡 丹尼拉 BRANCA, DANILA (IT)；奈爾 亞倪爾庫馬 G NAIR, ANILKUMAR G. (US)；丁 發祥 DING, FA-XIANG (US)；沃濟 阿巴斯 M WALJI, ABBAS M. (US)；董 林 TONG, LING (US)；劉 將 LIU, JIAN (US)；博加 索巴哈納 巴布 BOGA, SOBHANA BABU (US)；蕭 育聲 XIONG, YUSHENG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/100297A1 WO 2012/109530A1

WO 2012/168491A1

審查人員：方冠岳

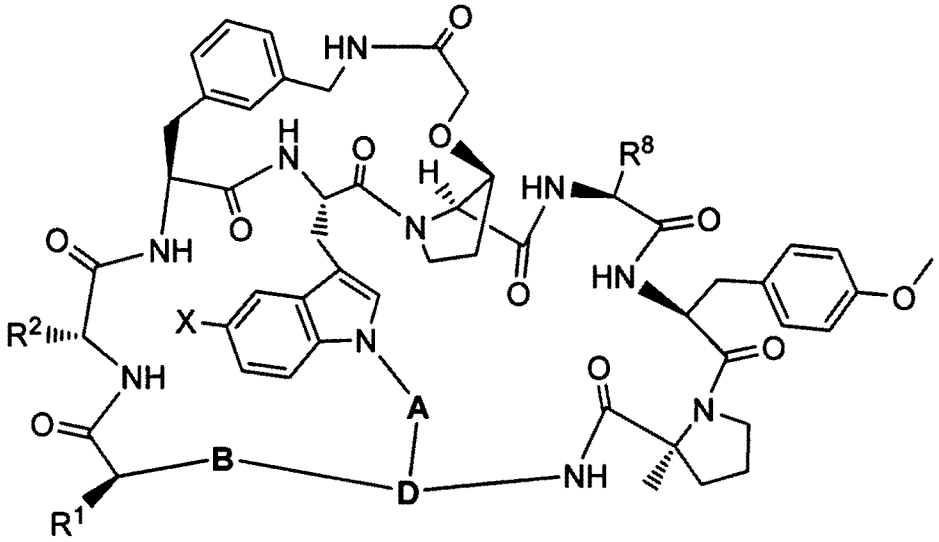
申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 199 頁

(54)名稱

PCSK9 拮抗劑化合物

(57)摘要

本發明揭示式 I 化合物或其鹽：

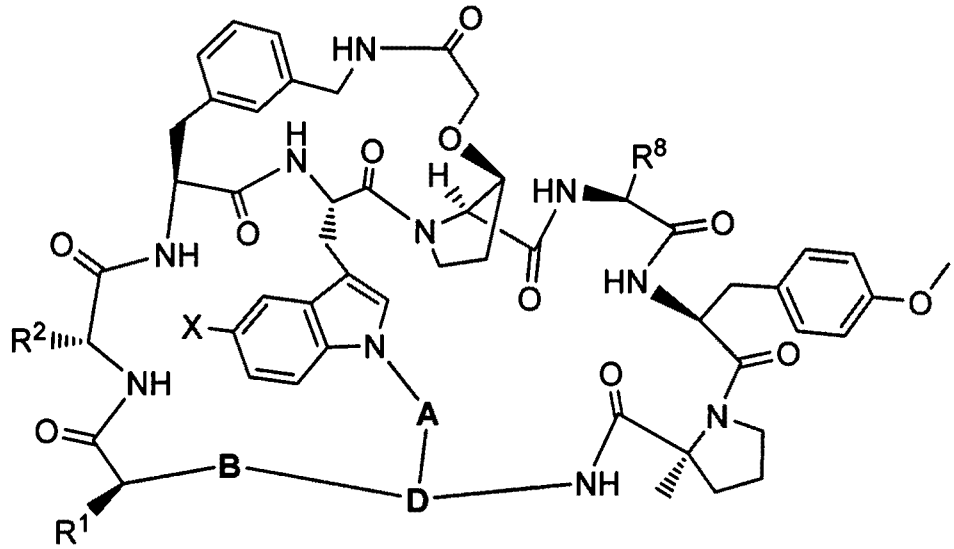


式I

，

其中 **A**、**B**、**D**、X、R^1、R^2 及 R^8 如本文中所定義，該等化合物具有拮抗 PCSK9 之特性。亦描述包含該等式 I 化合物或其鹽之醫藥調配物，以及治療與 PCSK9 活性相關之心血管疾病及病狀的方法，該心血管疾病及病狀例如動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、冠心病、代謝症候群、急性冠狀動脈症候群或相關心血管疾病及心血管代謝病狀。

Disclosed are compounds of**Formula I**, or a salt thereof:

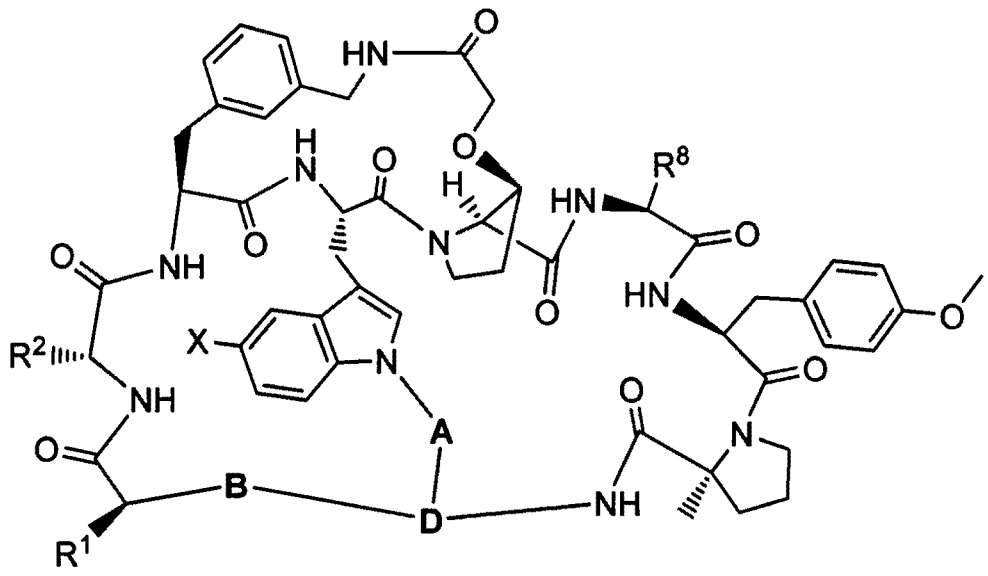


Formula I

，

where**A**,**B**,**D**, X, R^1, $R^2$and $R^8$are as defined herein, which compounds have properties for antagonizing PCSK9. Also described are pharmaceutical formulations comprising the compounds of Formula I or their salts, and methods of treating cardiovascular disease and conditions related to PCSK9 activity, e.g. atherosclerosis, hypercholesterolemia, coronary heart disease, metabolic syndrome, acute coronary syndrome, or related cardiovascular disease and cardiometabolic conditions.

特徵化學式：



式I

公告本

I840376

【發明摘要】

【中文發明名稱】

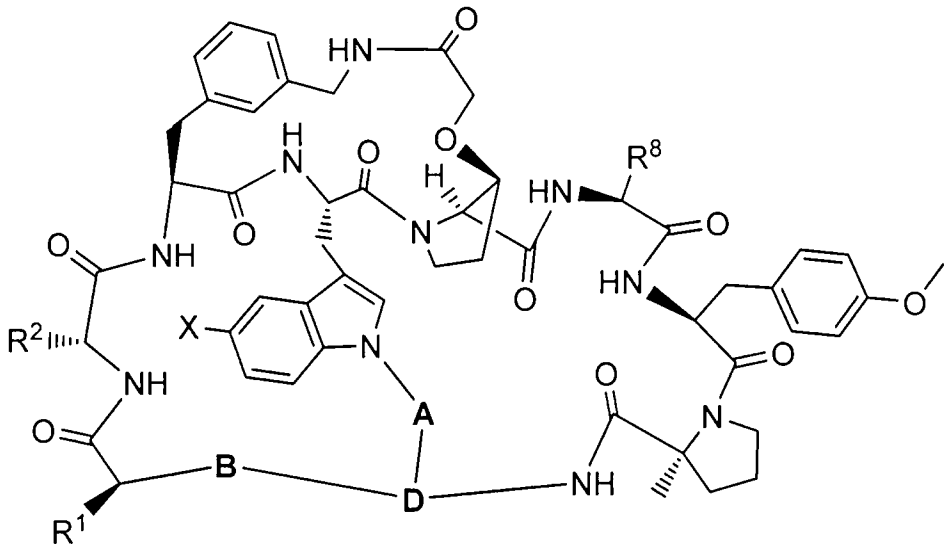
PCSK9拮抗劑化合物

【英文發明名稱】

PCSK9 ANTAGONIST COMPOUNDS

【中文】

本發明揭示**式I**化合物或其鹽：

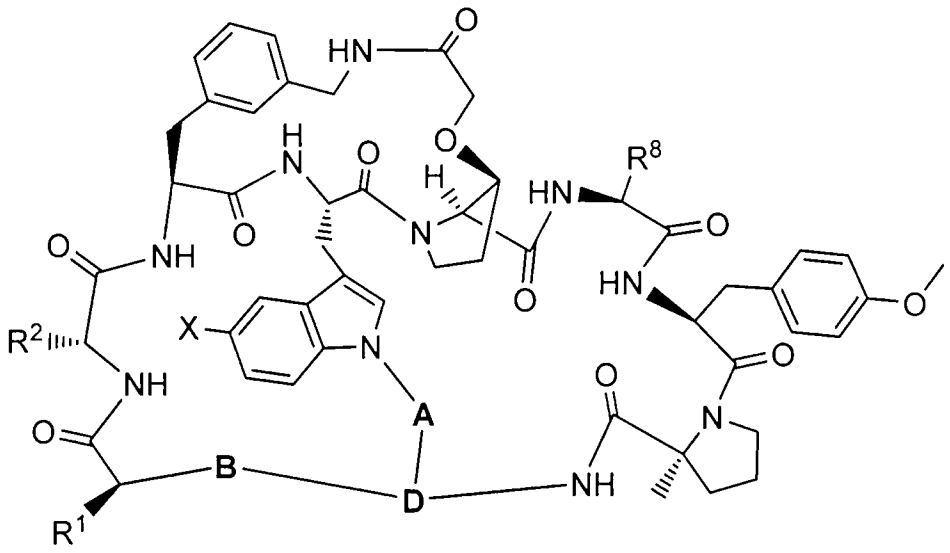


式I，

其中**A**、**B**、**D**、X、R^1、R^2及R^8如本文中所定義，該等化合物具有拮抗PCSK9之特性。亦描述包含該等式I化合物或其鹽之醫藥調配物，以及治療與PCSK9活性相關之心血管疾病及病狀的方法，該心血管疾病及病狀例如動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、冠心病、代謝症候群、急性冠狀動脈症候群或相關心血管疾病及心血管代謝病狀。

【英文】

Disclosed are compounds of **Formula I**, or a salt thereof:



Formula I,

where **A**, **B**, **D**, X, R^1, R^2 and R^8 are as defined herein, which compounds have properties for antagonizing PCSK9. Also described are pharmaceutical formulations comprising the compounds of Formula I or their salts, and methods of treating cardiovascular disease and conditions related to PCSK9 activity, e.g. atherosclerosis, hypercholesterolemia, coronary heart disease, metabolic syndrome, acute coronary syndrome, or related cardiovascular disease and cardiometabolic conditions.

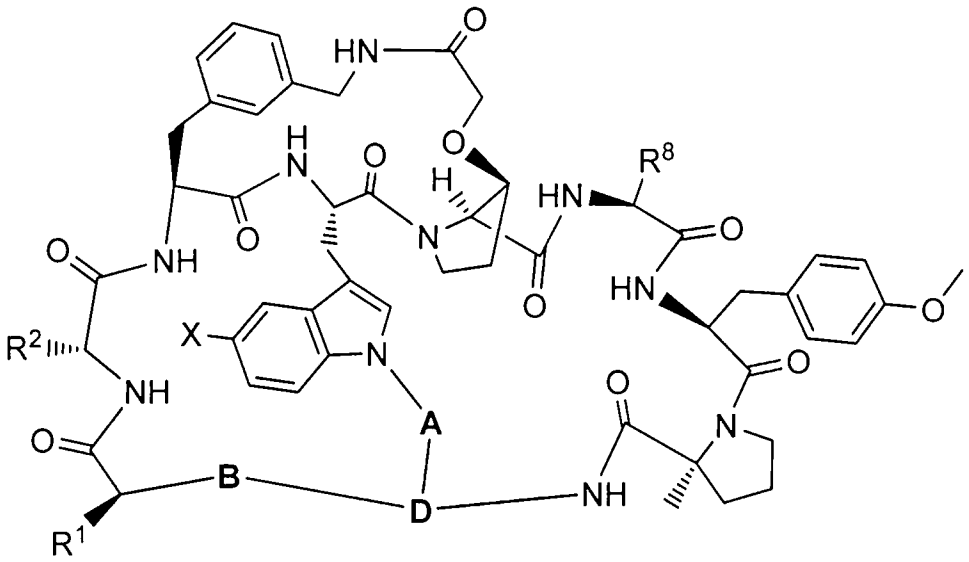
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PCSK9拮抗劑化合物

【英文發明名稱】

PCSK9 ANTAGONIST COMPOUNDS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 對有效治療心血管病痛之化合物及/或試劑之鑑別為高度需要的。在臨床試驗中，LDL膽固醇含量降低已直接與冠狀動脈事件之速率相關；Law等人，2003 *BMJ* 326:1423-1427。血漿LDL膽固醇含量之適度終身降低經發現與冠狀動脈事件之發生率的實質性降低相關；Cohen等人，2006 *N. Engl. J. Med.* 354:1264-1272。甚至在非脂質相關心血管風險因素之高發病率群體中亦係如此情況；同前文獻。因此，將自對LDL膽固醇含量之管理控制中取得較大益處。

【0002】 亦稱為經神經細胞死亡調節之轉化酶1 (「NARC-1」)之第9型前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶-kexin (下文中稱作「PCSK9」)為一種經鑑別為分泌性枯草桿菌酶家族之第9成員的蛋白酶K類枯草桿菌酶；參見Seidah等人，2003 *PNAS* 100:928-933。PCSK9屬於絲胺酸蛋白酶之哺乳動物前蛋白轉化酶家族，且含有N端信號序列、前域、催化域及C端域；參見Seidah等人，2012 *Nat. Rev. Drug Discov.* 11:367-383。對PCSK9轉錄調節之研究表明，其藉由固醇調節元件-結合蛋白(「SREBP」)調節，如涉及膽固醇代謝之其他基因所見；Maxwell等人，2003 *J. Lipid Res.* 44:2109-2119，如涉及脂蛋白代謝之其他基因典型；

Dubuc等人，2004 *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24:1454-1459。士他汀(Statins)已展現出以歸因於藥物之膽固醇降低效果的方式上調PCSK9表現；同前文獻。此外，已展現出PCSK9啟動子擁有參與膽固醇調節之兩個保守位點、固醇調節元件及Sp1位點；同前文獻。

【0003】 當在內質網中時，PCSK9以其僅有催化活性在殘餘物Gln-152與Ser-153之間執行自裂解；參見Naureckiene等人，2003 *Arch. Biochem. Biophys.* 420:55-67；Seidah等人，2003 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*100:928-933。在經由反式高爾基體網絡連續遷移期間，前域保持與催化域緊密相關聯。已表明，經由自裂解之成熟對於PCSK9分泌及後續胞外功能而言至關重要(參見Benjannet等人，2012 *J. Biol. Chem.* 287:33745-33755)。因此，若干條證據表明，PCSK9尤其降低肝LDLR蛋白的量，且因此損害肝臟自循環移除LDL膽固醇之能力。

【0004】 歸因於肝LDLR蛋白之劇烈損失，PCSK9在小鼠肝中之腺病毒介導之過表現導致循環LDL-C之積聚，其中對LDLR mRNA含量無影響；Benjannet等人，2004 *J. Biol. Chem.* 279:48865-48875；Maxwell及Breslow，2004 *PNAS* 101:7100-7105；Park等人，2004 *J. Biol. Chem.* 279:50630-50638；及Lalanne等人，2005 *J. Lipid Res.* 46:1312-1319。PCSK9過表現對升高小鼠體內之循環LDL-C含量的影響完全視LDLR之表現而定，再次指示藉由PCSK9對LDL-C之調節係經由LDLR蛋白之下調介導的。與此等發現一致，缺乏PCSK9或其中PCSK9 mRNA已藉由反義寡核苷酸抑制劑降低之小鼠具有較高含量之肝LDLR蛋白及較大的清除循環LDL-C之能力；Rashid等人，2005 *PNAS* 102:5374-5379；及Graham等人，2007 *J .Lipid Res.* 48(4):763-767。另外，藉由siRNA降低經培養之

人類肝細胞中之PCSK9含量亦導致較高的LDLR蛋白含量及經增加之吸收LDL-C的能力；Benjannet等人，2004 *J. Biol. Chem.* 279:48865-48875；及Lalanne等人，2005 *J. Lipid Res.* 46:1312-1319。總之，此等資料指示PCSK9作用藉由降低LDLR蛋白含量導致經增加之LDL-C。

【0005】 基因PCSK9中之突變數目亦已確鑿地與體染色體顯性高膽固醇血症(「ADH」)相關聯，該體染色體顯性高膽固醇血症為一種由血漿中顯著升高之低密度脂蛋白(「LDL」)粒子表徵之遺傳性代謝病症，其可導致過早的心血管衰竭；參見Abifadel等人，2003 *Nature Genetics* 34:154-156；Timms等人，2004 *Hum. Genet.* 114:349-353；Leren, 2004 *Clin. Genet.* 65:419-422。由Abifadel等人(同前文獻)後期出版之對S127R突變的研究報導，攜帶此突變之患者血漿中呈現較高的總膽固醇及apoB100，此係歸因於(1)諸如低密度脂蛋白(「LDL」)、極低密度脂蛋白(「VLDL」)及中等密度脂蛋白(「IDL」)之含apoB100脂蛋白的過度產生，及(2)該等脂蛋白之清除或轉化之相關聯降低；Ouguerram等人，2004 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24:1448-1453。

【0006】 因此，可毋庸置疑，PCSK9起調節LDL之作用。PCSK9之表現或上調與增加的LDL膽固醇血漿含量相關聯，且PCSK9表現的對應抑制或缺失與降低之LDL膽固醇血漿含量相關聯。已發現，與PCSK9之序列變異相關聯之減小的LDL膽固醇含量賦予對冠心病之防止；Cohen，2006 *N. Engl. J. Med.* 354:1264-1272。

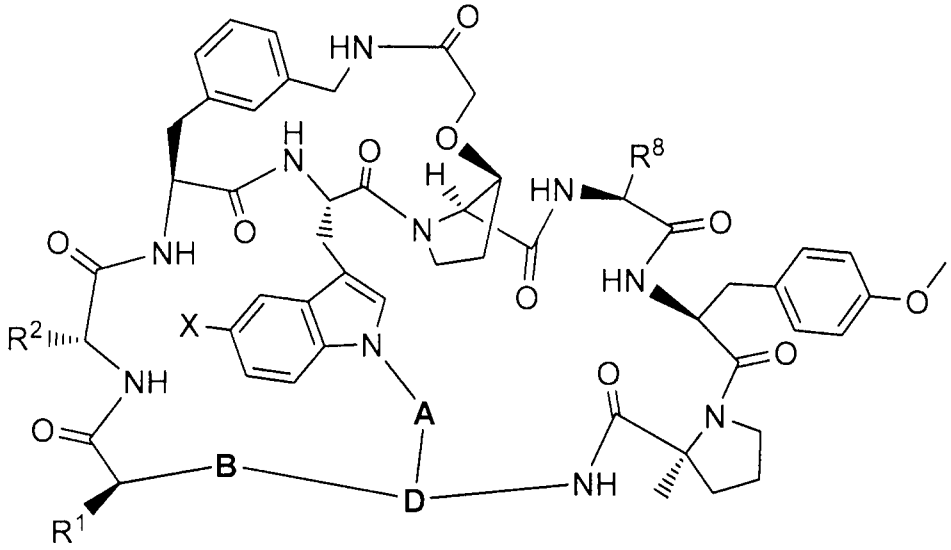
【0007】 因此，對有效治療心血管病痛之化合物及/或藥劑之鑑別為高度需要的，包括PCSK9在LDL調節中之拮抗作用，然而，一般而言，因為PCSK9在血液中循環且對細胞表面LDL受體具有適中結合親和

力，所以迄今對在治療與高血清LDL含量相關之疾病時利用此機制的嘗試已聚焦於使用大生物分子，例如抗體。因此，鮮有公開案反映針對此目標使用小胜肽或小分子來抑制PCSK9之活性，參見例如Zhang等人，2014 J. Biol. Chemistry, 289(2): 942-955。此外，存在極小量之化合物，該等化合物適合於調配為利用給予此類化合物之經口投與途徑的劑型，該經口投與途徑為一種對提供病狀療法(其中對PCSK9活性之調節可發揮作用)將高度符合需要的途徑。

【0008】 本發明藉由提供PCSK9之拮抗劑而推進此等利益，認為該等拮抗劑具有用於抑制PCSK9之活性的用途及PCSK9在各種病狀(PCSK9拮抗劑之投與為其提供療法)中所發揮的對應作用。

【發明內容】

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種**式I**化合物：



式I，

其中：

X為H、F、Cl或Br；

R^1選自：

(a) -H；或

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

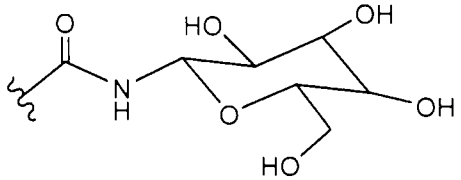
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH2)_{za}-N^+(CH_3)_3$，其中za為3或4；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH2)_2-N^+(CH_3)_3$；

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；或

(aiii) 下式之部分：



；

R^2選自：

(a) -H；及

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

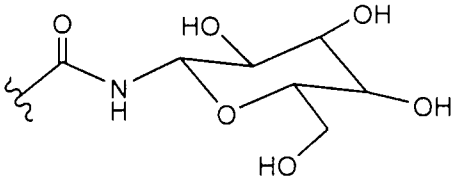
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$，其中zb為3或4；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；

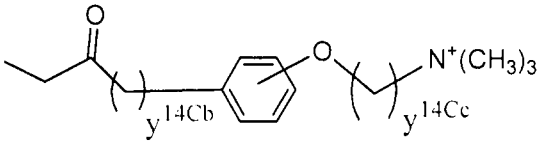
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；

(aiii) 下式之部分：



；或

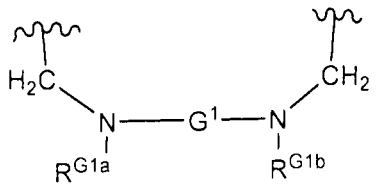
(aiv) 下式之部分：



，

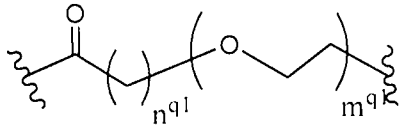
其中R^{14Cb}及R^{14Cc}為1至4；或

R^1與R^2可結合在一起以形成下式之部分：


，其中：

G^1、R^{G1a}及R^{G1b}定義如下：

(a) G^1為下式之連接子部分：

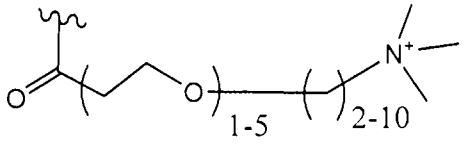

，

其中n^{q1}為1至6，m^{q1}為0、1或2，且同時選擇n^{q1}及m^{q1}之值以使得其所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含在形成羰基部分之鏈中包括碳原子之鏈；

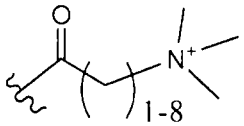
R^{G1a}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；且

R^{G1b}選自：

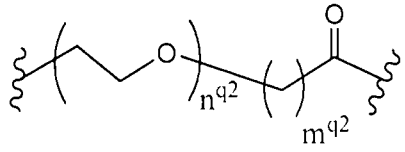
(i) 下式之部分：


；及

(ii) 下式之部分：


；或

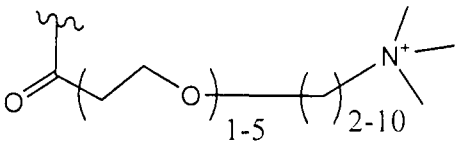
(b) G^1為下式之連接子部分：


，

其中n^{q2}為0、1或2，m^{q2}為1至6，且同時選擇n^{q2}及m^{q2}之值以使得其所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含在形成羰基部分之鏈中包括碳原子之鏈；

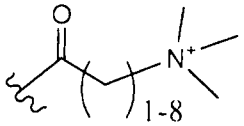
R^{G1a}選自：

(i) 下式之部分：



；及

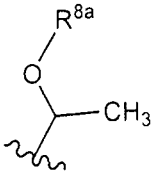
(ii) 下式之部分：



；且

R^{G1b}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；

R^{8}為-CH_3或下式之部分：

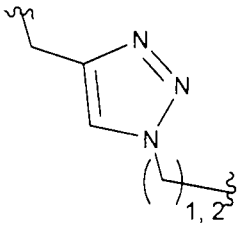


，

其中R^{8a}為-H，或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基；

A選自：

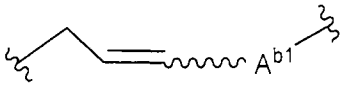
(a) 下式之部分：



；

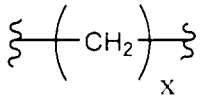
(b) -CH_2-$(CH_2)_y$-CH_2-，其中y為1至6；

(c) 下式之部分：



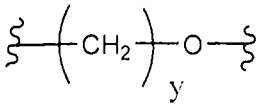
，其中A^{b1}為：

(i) 下式之部分：



，其中x為1至6；或

(ii) 下式之部分：



其中y為1至5；

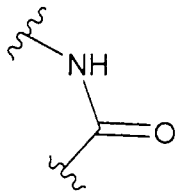
(d) 下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$，其中m=1至5，且n=0或1至4；

B為：

(a) 鍵；

(b) $-(CH_2)_{1-4}$；或

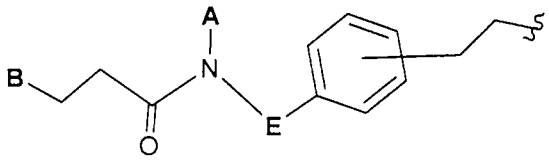
(c) 下式之部分：



；

D為：

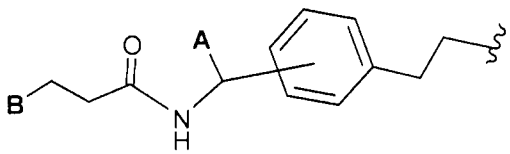
(a) 下式之部分：



，

其中**E**為$-CH_2-$或$-(CH_2)_{2-4}-O-$，且**A**及**B**如上文所定義；

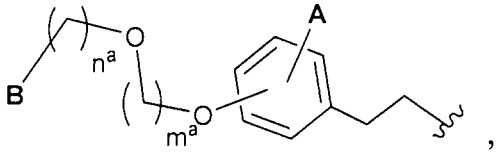
(b) 下式之部分：



，

其中**A**及**B**如上文所定義；

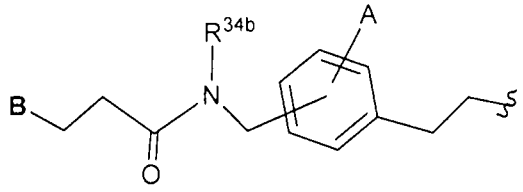
(c) 下式之部分：



，

其中n^a為1、2或3，m^a為2、3或4，且$n^a + m^a$為≥3，且其中**A**及**B**如上文所定義；

(d) 下式之部分：

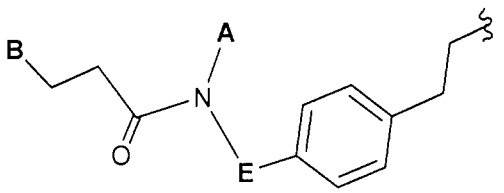


，

其中，R^{34b}為-H或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基，且**A**及**B**如上文所定義，

或其任何醫藥學上可接受之鹽。

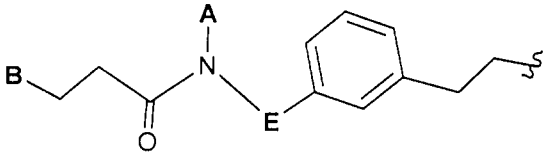
【0010】 在另一實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中**X**為F，或其任何醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中，**E**為-CH_2-或-$(CH_2)_2$-O-，且**A**及**B**如本文中所定義。

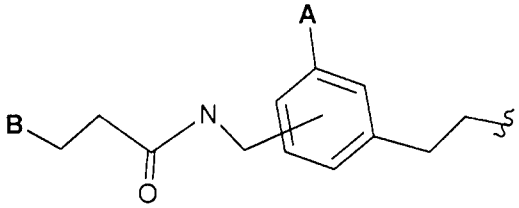
【0011】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中，**E**為-CH_2-或-$(CH_2)_2$-O-，且**A**及**B**如本文中所定義。

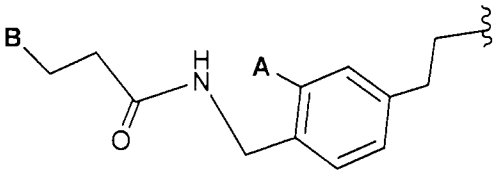
【0012】 在一些實施例中，D較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

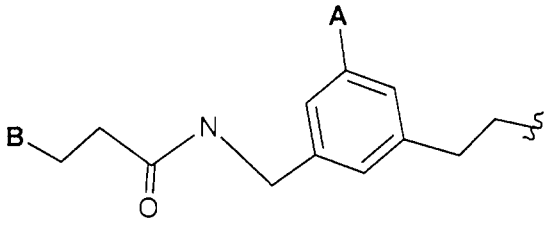
【0013】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

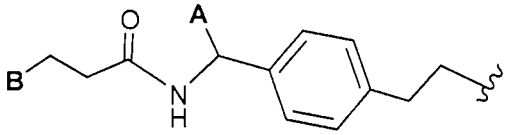
【0014】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

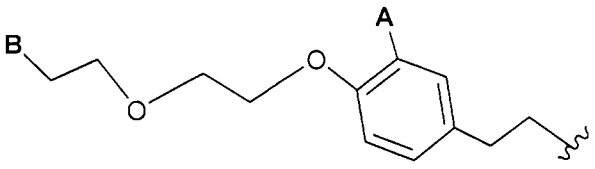
【0015】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

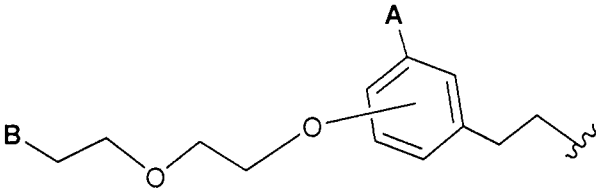
【0016】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

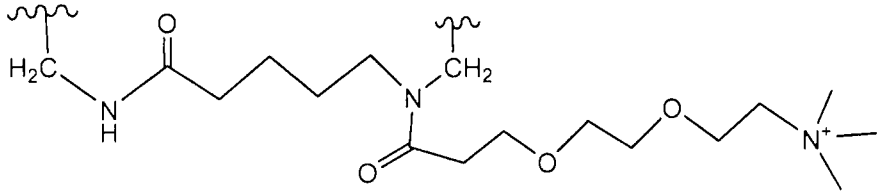
【0017】 在一些實施例中，**D**較佳為下式之部分：



，

其中**A**及**B**如本文中所定義。

【0018】　在其中R^1及R^2連同其所連接之肽環連接在一起藉此形成環狀結構之一些實施例中，R^1及R^2較佳形成以下結構之部分：



。

【0019】 在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物(例如式I化合物)及至少一種醫藥賦形劑之醫藥組合物，較佳地針對經口投與之組合物。

【0020】 在一個態樣中，本發明提供一種在對與PCSK9活性相關之疾病病況提供療法時，藉由向有需要之個體投與治療有效量之較佳地呈醫藥組合物形式的式I化合物或其鹽來對PCSK9進行拮抗之方法，該等疾病病況例如動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、冠心病、代謝症候群、急性冠狀動脈症候群或相關心血管疾病及心血管代謝病狀。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0021】　本申請案主張2018年6月21日申請之第62/687,913號美國申請案之優先權，該美國申請案以其全文引用之方式併入本文中。

【0022】 在以下描述中，採用習知結構性表示且其包括某些非對稱碳中心之習知立體化學標號。

【0023】 因此，本發明之化合物的結構性表示包括展示於實例化合物中之一些非對稱碳中心的習知立體化學標號。因此，在此類情況下，實心黑色「楔形」鍵表示自重現介質之平面突出之鍵，「散列楔形」鍵表示重現介質之平面中之下降鍵，且攜有雙鍵之碳所附接之「波浪」線指示包括可能的順式及反式定向兩者。如習知一樣，普通實線表示所描繪結合之

所有空間構形。因此，在未提供特定立體化學標號時，該表示涵蓋結構性特徵之所有立體化學及空間定向。

【0024】 如本發明之實例中所展示且如上文所提及，特定非對稱碳中心使用習知「實心楔形」及「散列楔形」結合表示來進行結構性表示。大多數情況下，尚未確定實例化合物之絕對構形，但已藉由類比將絕對構形分配至使用相同或類似反應條件及起始反應劑且在相同層析條件下分離所製備的具有已知立體化學構形(藉由X射線結晶測定)之特定實例化合物。因此，除非在所呈現資料中另外指出，否則本文中在結構上呈現之構形的特定分配意謂用以鑑別所製備特定化合物已具有過量的一種特定立體異構體，且在本文中不一定提出為該化合物之立體化學結構之絕對測定的陳述。

【0025】 應瞭解，在獲得異構混合物時，可視需要藉由使用習用方法，例如藉由層析或結晶，或藉由使用用於所描述合成之立體化學上均一起始物質或藉由立體選擇性合成來分離混合物，以顯著百分比之對映異構體過量之形式來進行個別立體異構體的製備。視情況可在分離立體異構體之前進行衍生作用。可在式I化合物合成期間在中間步驟處進行立體異構體混合物之分離或其可對最終外消旋產物進行。

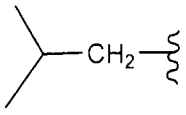
【0026】 當在本文中指示時，藉由結晶產物或結晶中間物之X射線結晶來測定絕對立體化學，該等結晶產物或結晶中間物視需要藉由含有已知構形之立體對稱中心的反應劑衍生。除非指示此類外消旋物、對映異構體或非對映異構體之具體異構體、鹽、溶劑合物(包括水合物)或溶劑化鹽，否則本發明包括全部此類異構體以及此類外消旋物、對映異構體、非對映異構體及其混合物之鹽、溶劑合物(包括水合物)及溶劑化鹽。

【0027】本發明亦包涵經同位素標記之本發明化合物，其結構上等同於本文中所敍述之彼等，但事實上化合物之彼形式中的統計學顯著百分比之一或多種原子經具有不同於在自然界中通常發現之最豐富同位素的原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換，因此更改本發明之化合物中存在之彼同位素之天然存在豐度。本發明意欲包括式I化合物之所有合適的同位素變體。

【0028】可較佳地併入至本發明之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、碘、氟及氯之同位素，例如但不限於：^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。應瞭解，亦可藉由已知手段併入其他同位素。

【0029】特定而言，本發明之某些經同位素標記之化合物(例如以^{3}H、^{11}C及^{14}C標記之彼等)公認為特別適用於使用多種已知技術的化合物及/或受質組織分佈分析中。另外，本發明之化合物涵蓋同位素取代物，其包括不同同位素形式之氫(H)，包括氕(1H)及氘(^{2}H或D)。氕為自然界中存在之主要氫同位素。富集氘可獲得某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或降低劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣本之標準物的化合物。式I內之同位素富集化合物無需過度實驗即可藉由熟習此項技術者熟知的習知技術或藉由與本文中之方案及實例中所描述之彼等類似的製程使用適當的同位素富集反應劑及/或中間物來製備。

【0030】波浪線端接習知鍵(與連接結構內之兩個原子相對)之處指示與結構結合之點，例如：



指示二級丁基部分經由亞甲基經由波浪線封端之鍵而結合。當字母

標號用以描繪取代基部分時，破折號用以指示與所指示受質結合之點，例如：-CH_2-C(O)-CH_2Cl指示氯化乙醯基部分經由該部分之亞甲基部分結合。

【0031】 除非在定義點處另外規定，否則當任何變數(例如n、R^a、R^b等)在任何成分中或在式I中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。一般熟習此項技術者將認識到，對定義於結構性表示中之各種取代基(亦即R^1、R^A等)之組合的選擇將與化學結構連接性及穩定性之熟知原則一致地進行選擇，且取代基及/或變數之組合僅在此類組合產生穩定化合物時為可容許的。

【0032】 「穩定」化合物為可製備及分離之化合物，且其結構及特性仍保持或可導致基本上保持不變持續足以允許將化合物用於本文中所描述之目的的時間段(例如向個體治療性投與)。本發明之化合物限於式I所包涵之穩定化合物。

【0033】 其中任何變數或部分以一定範圍之形式表現，例如$(-CH_2-)_{1-4}$，除其間之所有整數值(亦即實例中之2及3)以外，所指定範圍之極值皆包括在內(亦即實例中之1及4)。

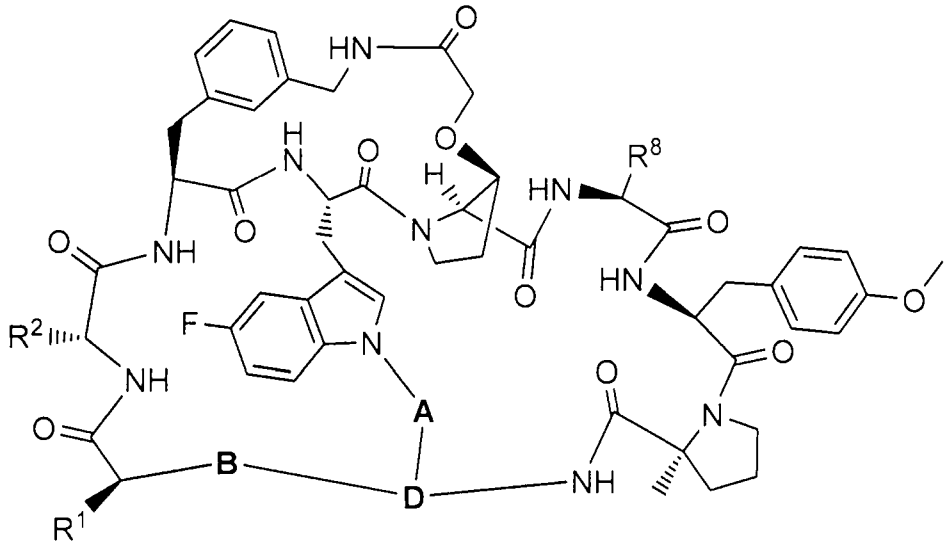
【0034】 除非在使用點處另外規定，否則術語「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。

【0035】 當在本文中使用術語時，「個體」(可替代地「患者」)係指動物，較佳地哺乳動物，且特定而言人類或包括牲畜動物及家畜之非人類動物，包括(但不限於)家牛、馬、綿羊、豬、山羊、家兔、貓、狗及需要治療之其他哺乳動物。在一些實施例中，個體較佳地為人類。如本文中所使用，參考式I化合物之術語「投與」及其變體(例如「投與」化合物)意

謂向需要治療之個體提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0036】 如上文所提及，在一個態樣中，本發明包括提供具有拮抗PCSK9功能之特性的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0037】 在一實施例中，式I化合物具有式IA之結構：



式IA，

其中：

R^1選自：

(a) -H；或

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_{1-4}-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，較佳地-NH-C(O)-

$[(CH_2)_{y12}\text{-}O\text{-}]_2\text{-}(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

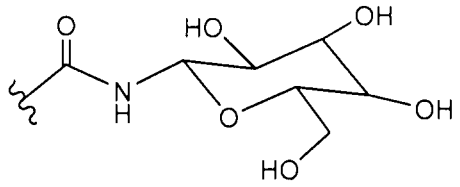
(vii) $-NH\text{-}C(O)\text{-}(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且$R^{14C}$為$-O\text{-}(CH2)_{za}\text{-}N^+(CH_3)_3$，其中za為3或4；及

(viii) $-NH\text{-}C(O)\text{-}(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且$R^{14C}$為：

(ai) $-O\text{-}(CH2)_2\text{-}N^+(CH_3)_3$；

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；或

(aiii) 下式之部分：



；

R^2選自：

(a) -H；及

(b) $-(CH_2)_z\text{-}R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH\text{-}C(O)\text{-}[(CH_2)_2\text{-}O\text{-}]_{1\text{-}4}\text{-}(CH_2)_2R^{14B}$，較佳地$-NH\text{-}C(O)\text{-}[(CH_2)_2\text{-}O\text{-}]_2\text{-}(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH\text{-}C(O)\text{-}[(CH_2)_{y12}\text{-}O\text{-}]_2\text{-}(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

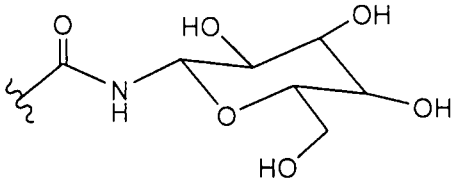
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$，其中zb為3或4；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；

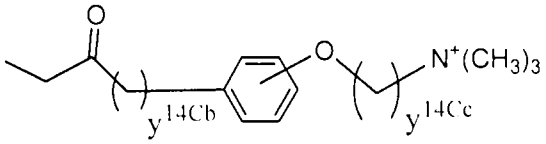
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；

(aiii) 下式之部分：



；或

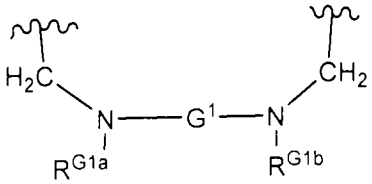
(aiv) 下式之部分：



，

其中Y^{14Cb}及Y^{14Cc}為1至4；或

R^1與R^2可結合在一起以形成下式之部分：

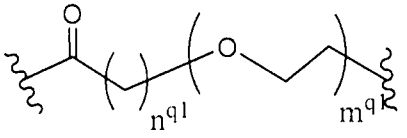


，

其中：

G^1、R^{G1a}及R^{G1b}定義如下：

(a) G^1為下式之連接子部分：



，

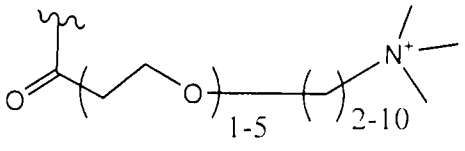
其中n^{q1}為1至6，m^{q1}為0、1或2，且同時選擇n^{q1}及m^{q1}之值以使得其

所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含在形成羰基部分之鏈中包括碳原子之鏈；

R^{G1a}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；且

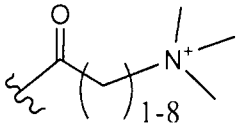
R^{G1b}選自：

(i) 下式之部分：



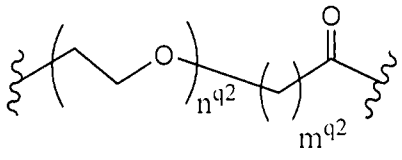
；及

(ii) 下式之部分：



；或

(b) G^1為下式之連接子部分：

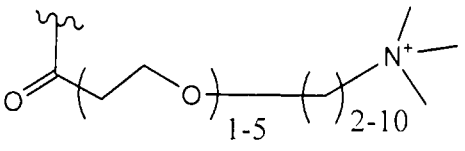


，

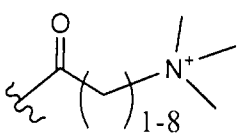
其中n^{q2}為0、1或2，m^{q2}為1至6，且同時選擇n^{q2}及m^{q2}之值以使得其所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含在形成羰基部分之鏈中包括碳原子之鏈；

R^{G1a}選自：

(i) 下式之部分：

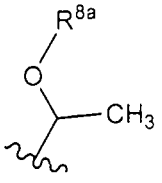


；及

(ii) 下式之部分：；且

R^{G1b}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；

R^8為-CH_3或下式之部分：

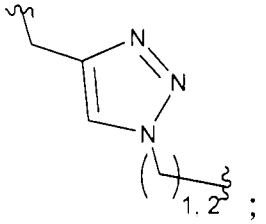


，

其中R^{8a}為-H，或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基；

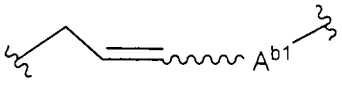
A選自：

(a) 下式之部分：

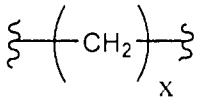


；

(b) -CH_2-$(CH_2)_y$-CH_2-，其中y為1至6；

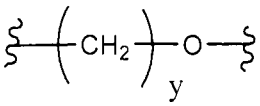
(c) 下式之部分：，其中A^{b1}為：

(i) 下式之部分：



其中x為1至6；或

(ii) 下式之部分：



其中y為1至5；

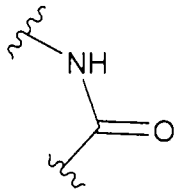
(d) 下式之部分：-CH_2-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-，其中m=1至5，且n=0或1至4；

B為：

(a) 鍵；

(b) -$(CH_2)_{1-4}$；或

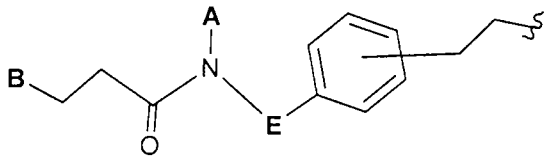
(c) 下式之部分：



；

D為：

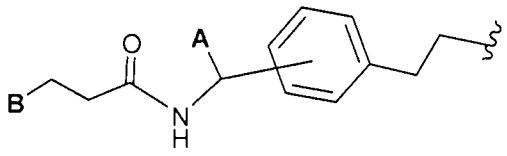
(a) 下式之部分：



，

其中**E**為-CH_2-或-$(CH_2)_{2-4}$-O-，且**A**及**B**如上文所定義；

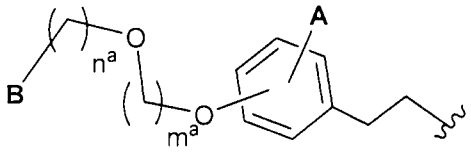
(b) 下式之部分：



，

其中**A**及**B**如上文所定義；

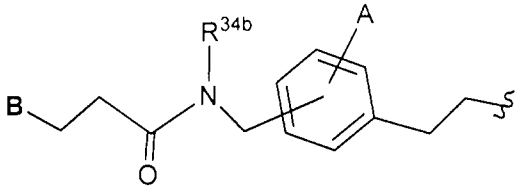
(c) 下式之部分：



，

其中n^a 為1、2或3，m^a為2、3或4，且n^a + m^a為至少3，且其中**A**及**B**如上文所定義；

(d) 下式之部分：



，

其中，R^{34b}為-H或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基，且**A**

及**B**如上文所定義，

或其任何醫藥學上可接受之鹽。

【0038】 在式IA化合物之一實施例中，R^1為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；或

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

R^2為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_{1-4}-(CH_2)_2R^{14B}$，較佳地$-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(iv) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

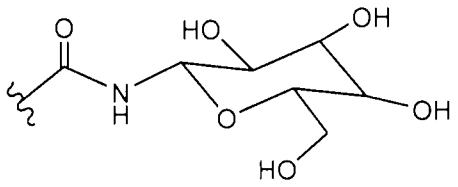
(v) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$，其中zb為3或4；及

(vi) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；

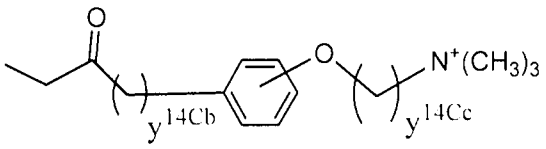
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；

(aiii) 下式之部分：



；或

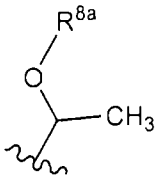
(aiv) 下式之部分：



，

其中Y^{14Cb}及Y^{14Cc}為1至4；或

R^8為$-CH_3$或下式之部分：

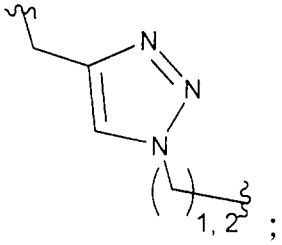


，

其中R^{8a}為-H，或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基；

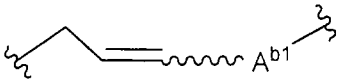
A選自：

(a) 下式之部分：

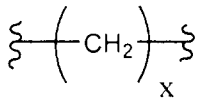


；

(b) $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$，其中y為1至6；

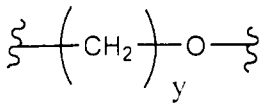
(c) 下式之部分：，其中A^{b1}為：

(i) 下式之部分：



其中x為1至6；或

(ii) 下式之部分：



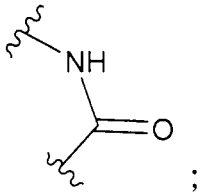
其中y為1至5；及

(d) 下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$，其中m=1至5，且n=0或1至4；

B為：

(a) $-(CH_2)_{1-4}$；或

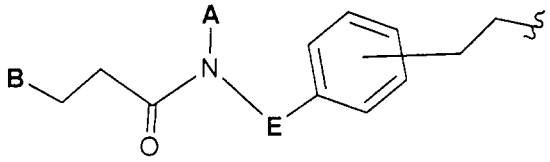
(b) 下式之部分：



；

D為：

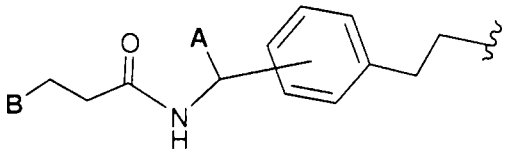
(a) 下式之部分：



，

其中**E**為$-CH_2-$或$-(CH_2)_{2-4}-O-$，且**A**及**B**如上文所定義；

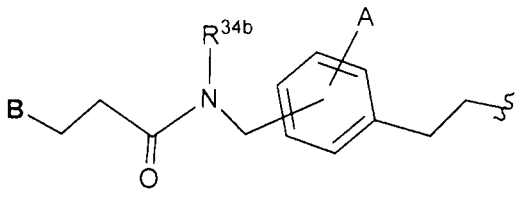
(b) 下式之部分：



，

其中**A**及**B**如上文所定義；或

(c) 下式之部分：

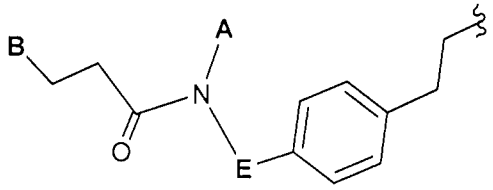


，

其中，R^{34b}為-H或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基，且**A**及**B**如上文所定義，

或其任何醫藥學上可接受之鹽。

【0039】　在式IA化合物之一實施例中，**D**為下式之部分：



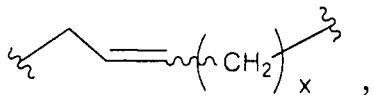
，

其中，**E**為-CH_2-或-$(CH_2)_2$-O-，且**A**及**B**如上文在式IA中所定義。

在式IA化合物之一實施例中，**A**為：

(a) -$(CH_2)_6$；

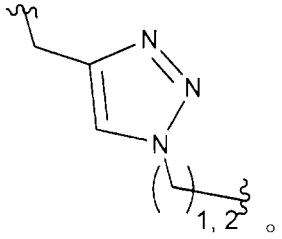
(b)下式之部分：



，

其中x為1至3；或

(c)下式之部分：



。

【0040】　在式IA化合物之另一實施例中，R^2為：

(a)　-$(CH_2)_z$-R^{14A}，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(a)　-H；

(b)　-CH_3；

(c)　-NH_2；

(d)　-N^+H_3；

(e) $-N^+(H_3C)_3$；

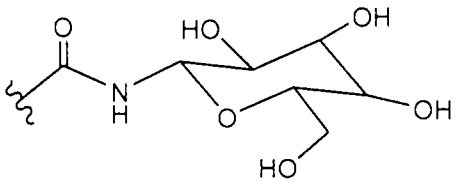
(f) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{2-4}-O-]_{2-4}-(CH_2)_{2-4}R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(g) $-NH-C(O)-[(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且$R^{14C}$為：

(ai) $-O-(CH_2)_{2-4}-N^+(CH_3)_3$；

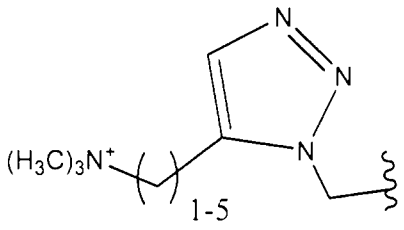
(aii) $-N^+(CH_3)_3$；或

(aiii) 下式之部分：



；或

(b) 下式之部分：



。

【0041】 在式IA化合物之另一實施例中，R^1選自：

(a) -H；

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

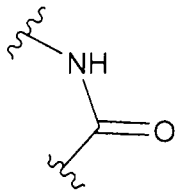
(i) -H；

(ii) $-N^+H_3$；或

(iii) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$。

【0042】 在式IA化合物之又另一實施例中，**A**為$-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$，其中y為3至5。在另一實施例中，A為$-(CH_2)_6$。

【0043】 在式IA化合物之另一實施例中，**B**為下式之部分：

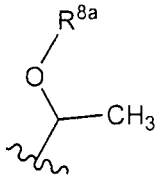


。

【0044】　在式IA化合物之另一實施例中，R^1為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為-H。在式IA化合物之另一實施例中，R^1為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1，且R^{14A}為-H。

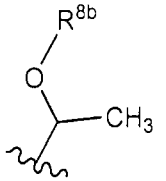
【0045】在式IA化合物之另一實施例中，R^2為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為$-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$。

【0046】　在式IA化合物之另一實施例中，R^8為下式之部分：



，

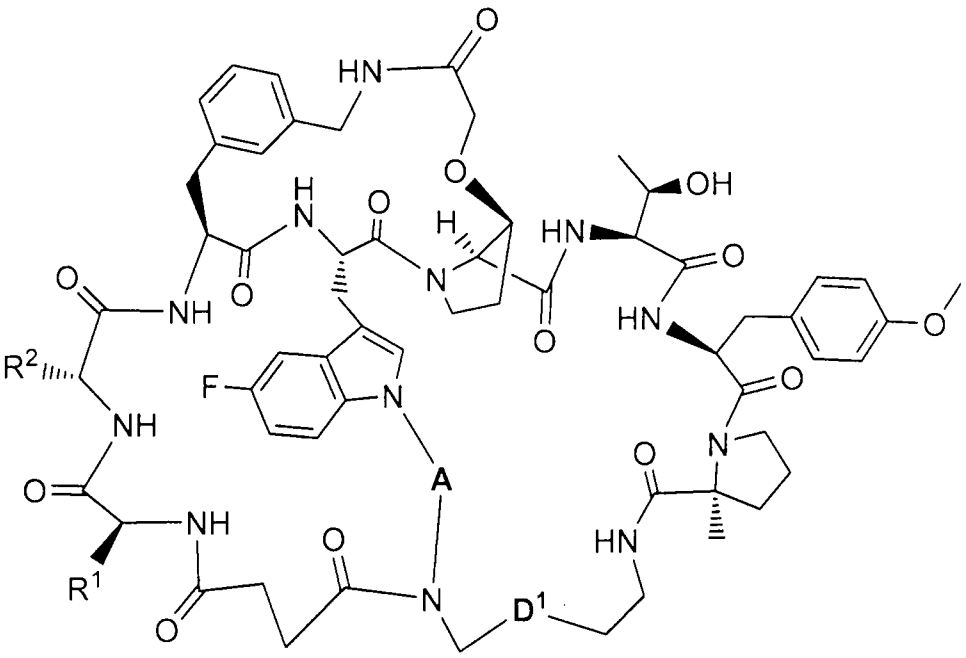
其中R^{8a}為-H或具有至多四個碳原子之直鏈烷基。在另一實施例中，R^8為下式之部分：



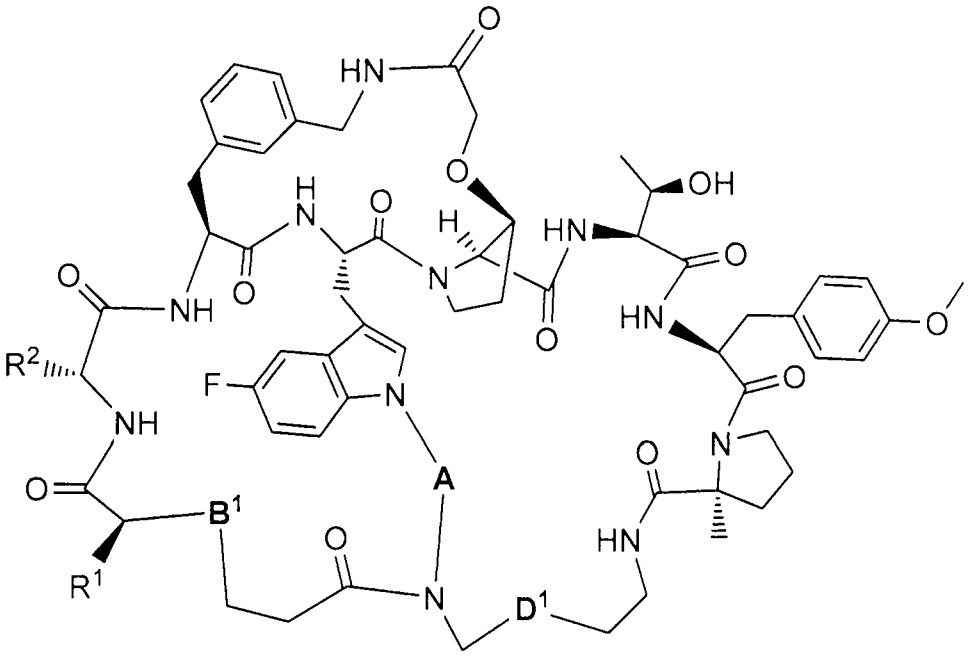
，

其中R^{8b}為-H、$-CH_3$或$-C(CH_3)_3$。

【0047】　在一些實施例中，**式I**化合物較佳具有**式II**或**式IIA之**結構或其醫藥學上可接受之鹽：



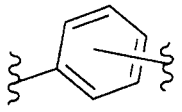
式II，



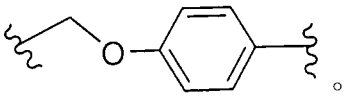
式IIA，

其中，**A**、R^1及R^2如上文在式IA中所定義，且$\mathbf{B^1}$為$-(CH_2)_{0-2}$，且$\mathbf{D^1}$選自：

a)下式之部分：

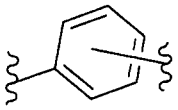
；及

b)下式之部分：

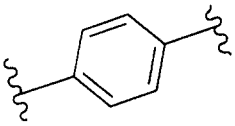


。

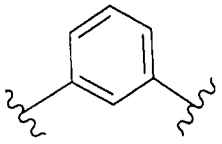
【0048】 在**式II**或**式IIA**之一些實施例中，$\mathbf{D^1}$較佳為下式之部分：



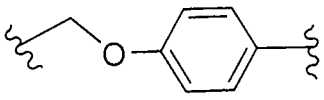
。在**式II**或**式IIA**之一些實施例中，$\mathbf{D^1}$較佳為下式之部分：



。在**式II**或**式IIA**之一些實施例中，$\mathbf{D^1}$較佳為下式之部分：

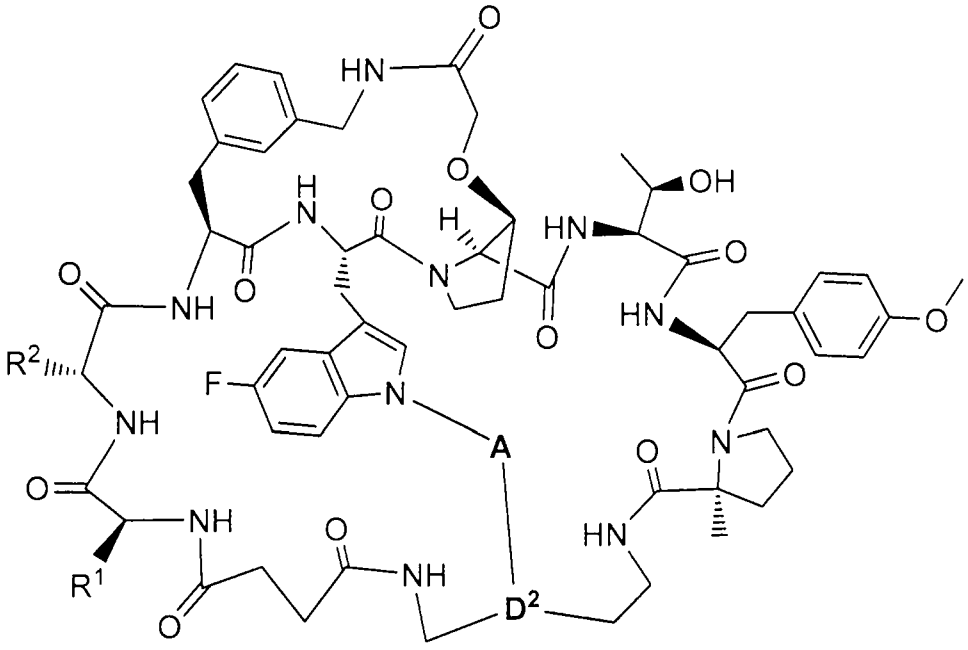


。在**式II**或**式IIA**之一些實施例中，$\mathbf{D^1}$較佳為下式之部分：



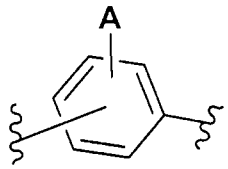
。

【0049】 在一些實施例中，**式I**化合物較佳地為**式III**化合物：



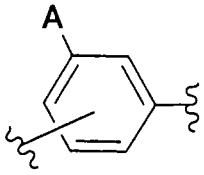
式III，

其中，**A**、$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$如上文在式IA中所定義，且$\mathbf{D^2}$為下式之部分：

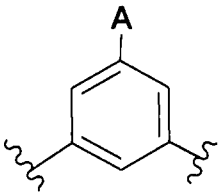


。

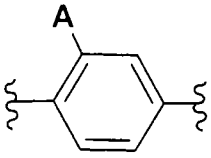
【0050】在**式III**之一些實施例中，**D²**較佳為下式之部分：



。在**式III**之一些實施例中，**D²**較佳為下式之部分：

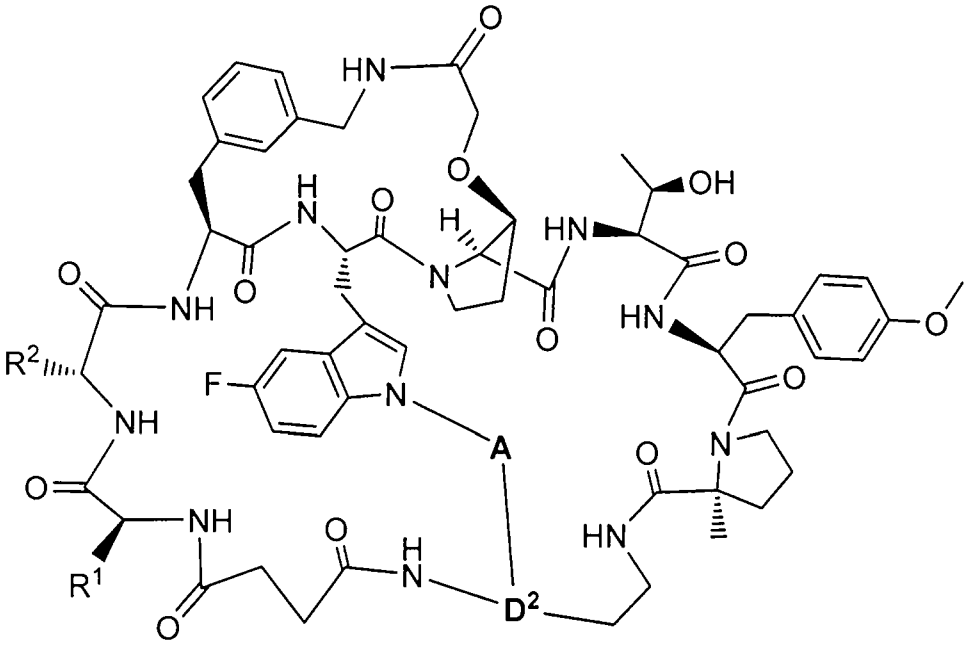


。在**式III**之一些實施例中，**D²**較佳為下式之部分：



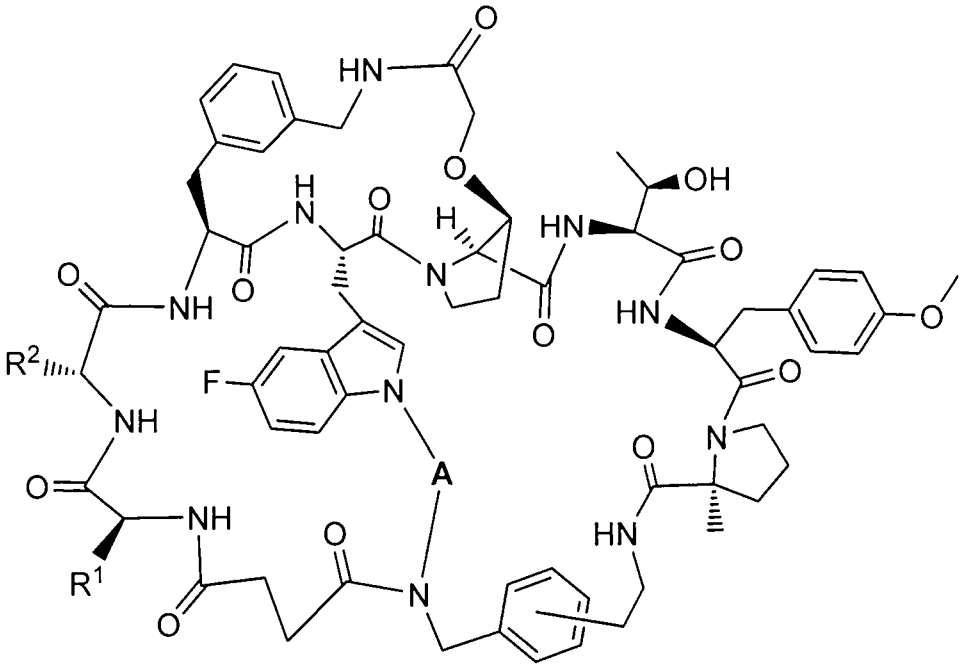
。

【0051】在一些實施例中，**式I**化合物較佳地具有**式IID**之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



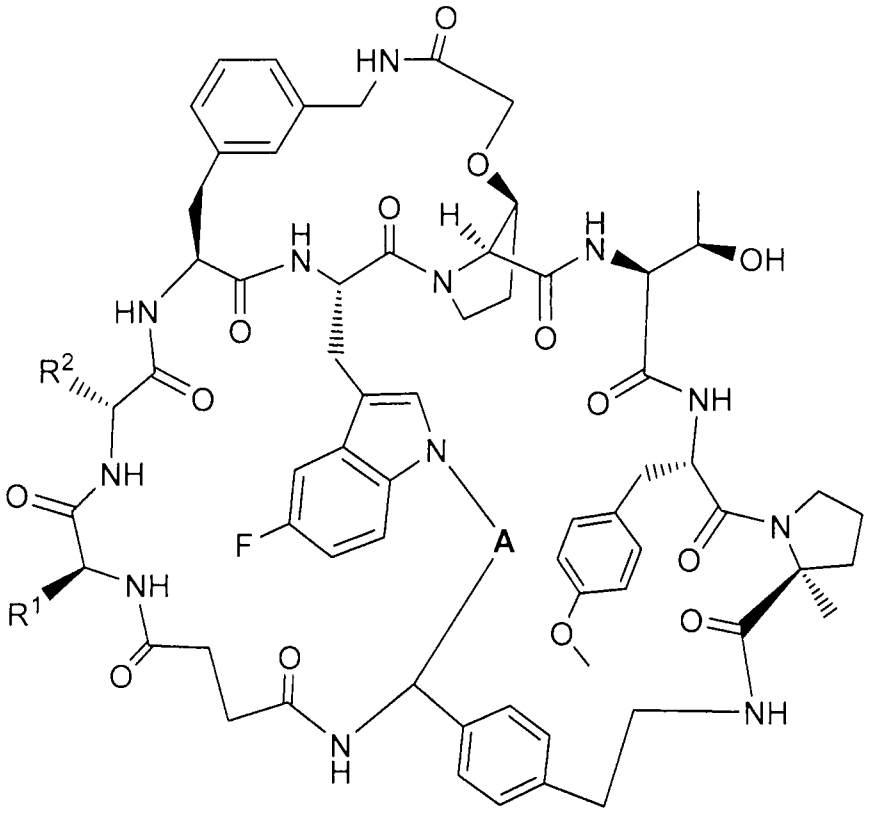
式IID。

【0052】 在一些實施例中，**式I**化合物較佳地具有**式IIE**之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式IIE。

【0053】 在一些實施例中，**式I**化合物較佳地為**式IV**化合物：

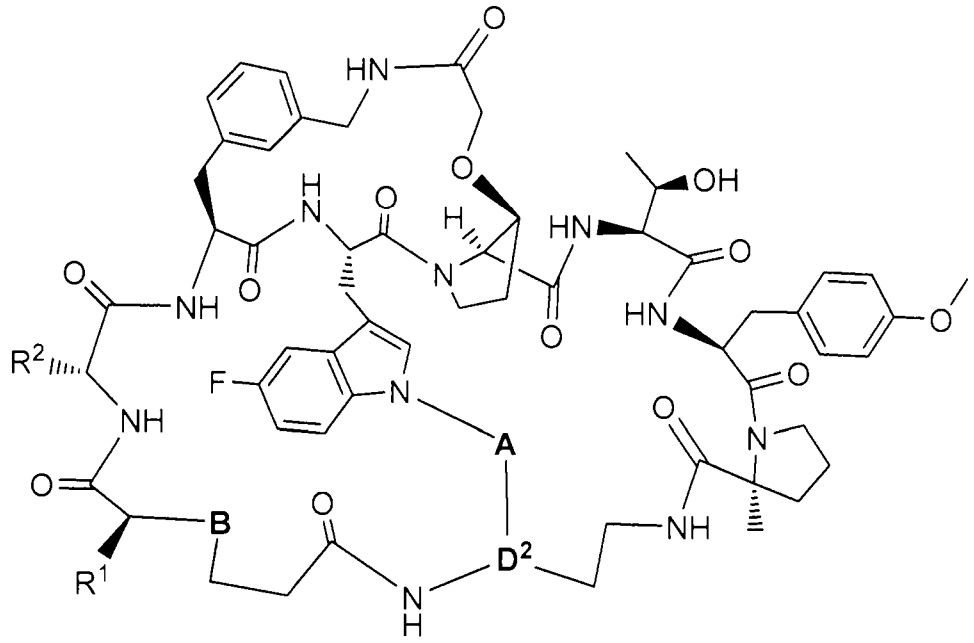


，

式IV，

其中**A**、R^1及R^2如上文在式IA中所定義。

【0054】 在一些實施例中，式I化合物為式V化合物：



，

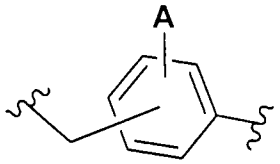
式V，

其中

A、**B**、R^1及R^2如上文在式IA中所定義；且

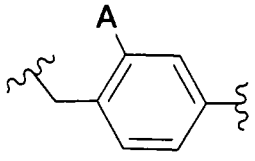
D^2為：

(a) 下式之部分：



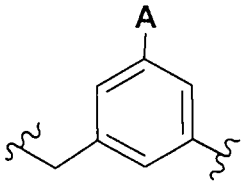
；

(b) 下式之部分：



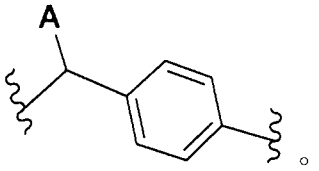
；

(c) 下式之部分：



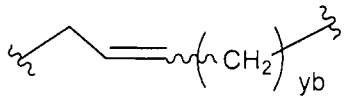
；或

(d) 下式之部分：



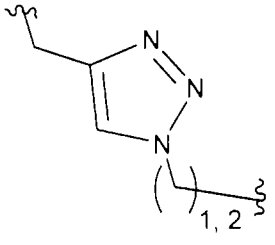
。

【0055】 在**式I**、**式IA**、**式II**、**式IIA**、**式III**、**式IV**或**式V**之一些實施例中，**A**較佳為下式之部分：$-(CH_2)_{ya}$，其中ya為4至6。在**式I**、**式IA**、**式II**或**式IIA**之一些實施例中，**A**較佳為下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{na}-$，其中ma為2或3且na為0或1。在**式III**、**式IV**或**式V**之一些實施例中，**A**較佳為下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{na}-$，其中ma為2或4且na為0、1或2。在**式I**、**式IA**、**式II**、**式IIA**、**式III**、**式IV**或**式V**之一些實施例中，**A**較佳為下式之部分：



，

其中yb為1至3。在**式I**、**式IA**、**式II**、**式IIA**、**式III**、**式IV**或**式V**之一些實施例中，**A**較佳為下式之部分：

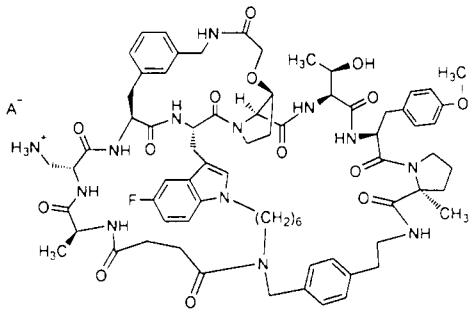
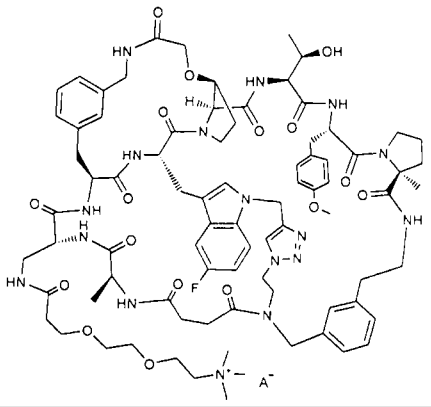
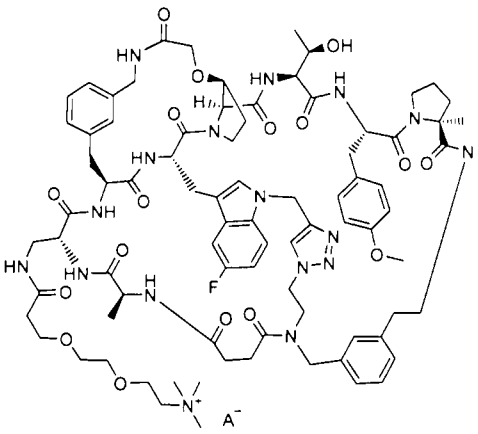
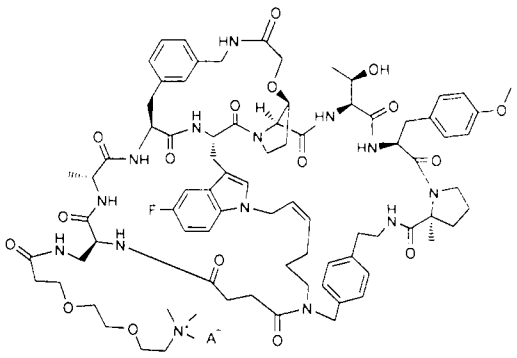
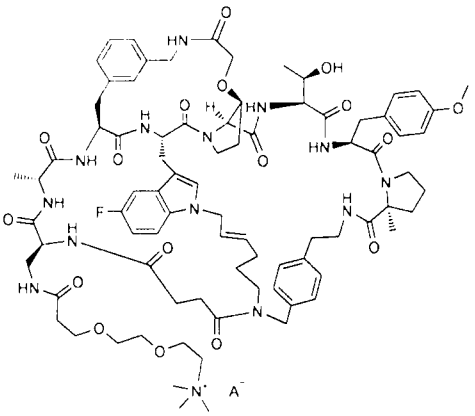
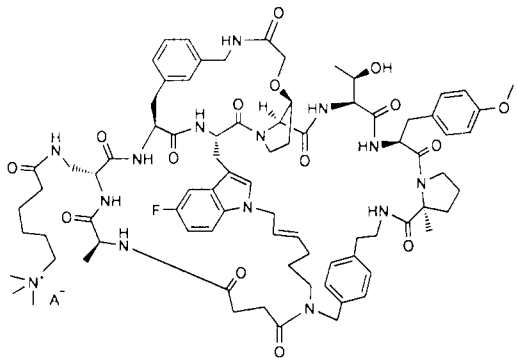


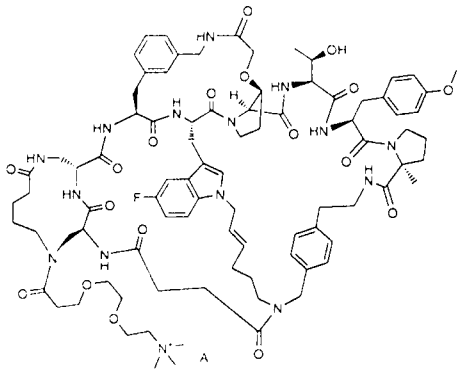
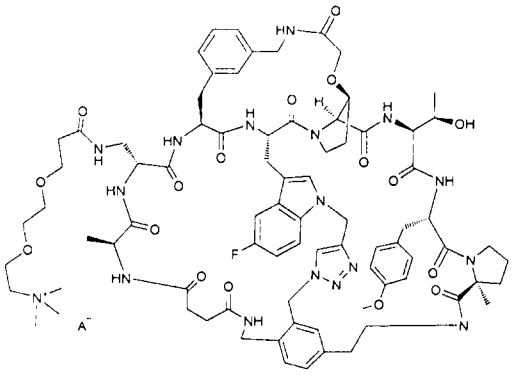
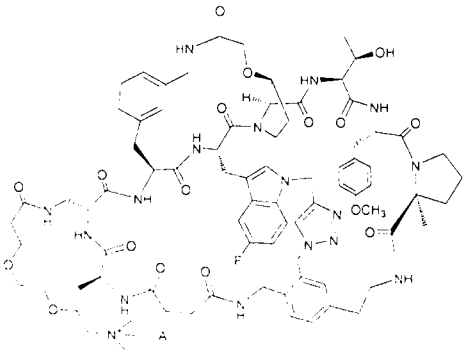
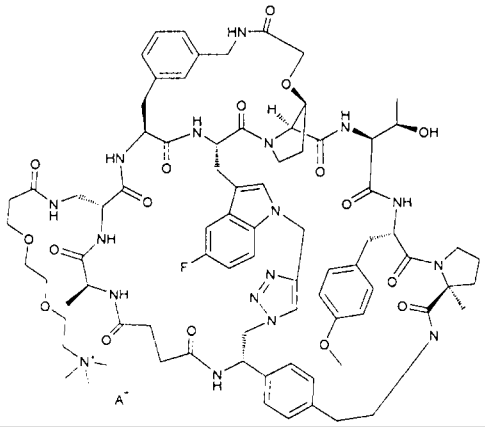
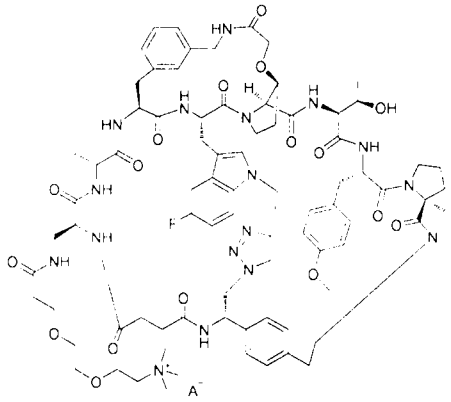
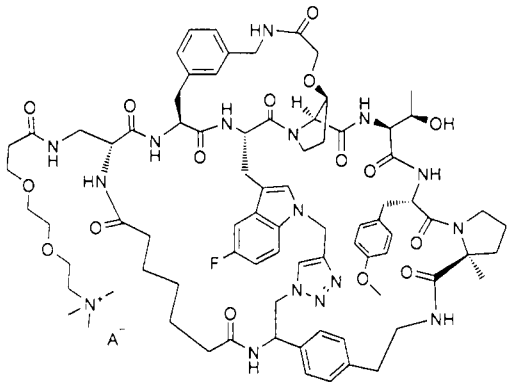
；

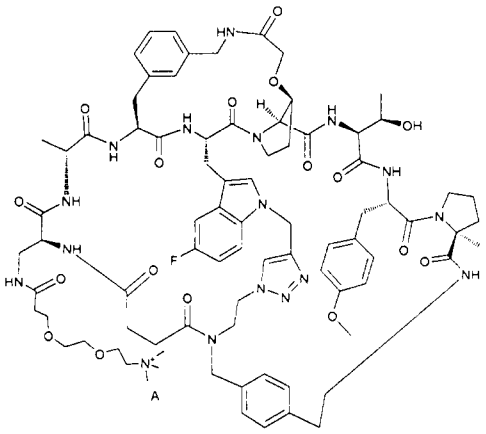
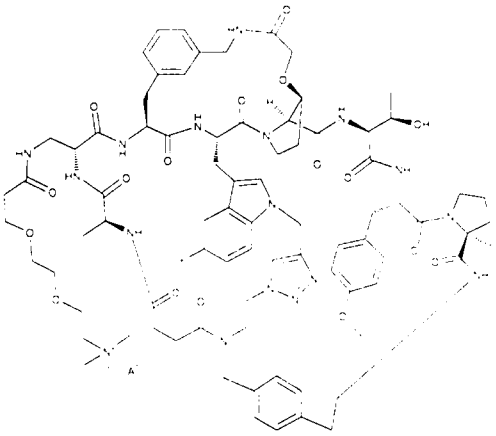
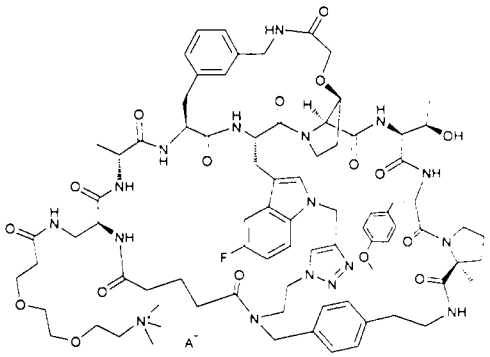
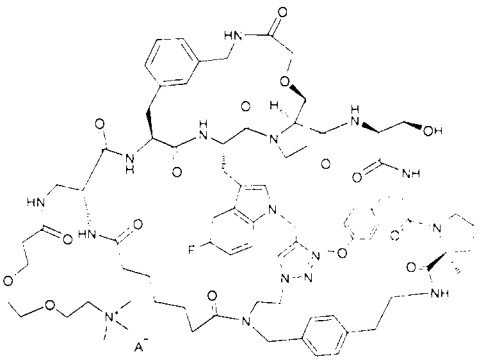
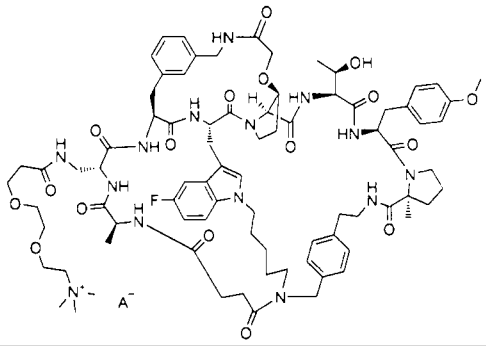
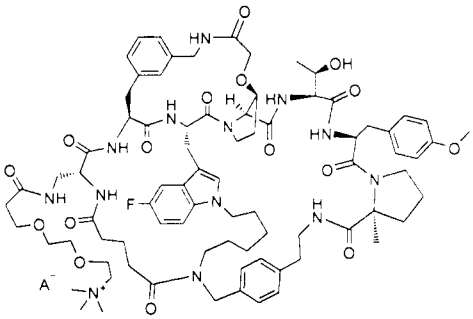
【0056】 作為式I化合物，本發明亦提供以下化合物：Ex-1、Ex-2、Ex-3、Ex-4、Ex-5、Ex-6、Ex-7、Ex-8、Ex-9、Ex-10、Ex-11、Ex-12、Ex-13、Ex-14、Ex-15、Ex-16、Ex-17、Ex-18、Ex-19、Ex-20、Ex-21、Ex-22、Ex-23、Ex-24、Ex-25、Ex-26、Ex-27、Ex-28、Ex-

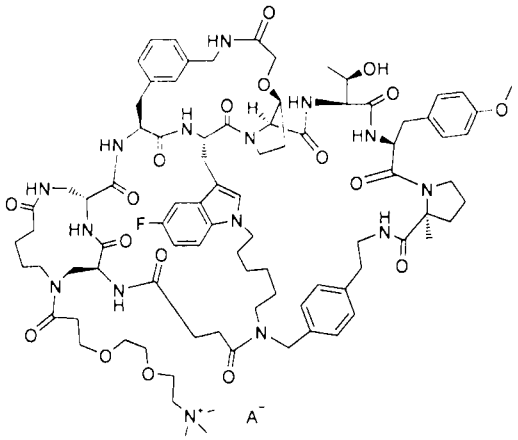
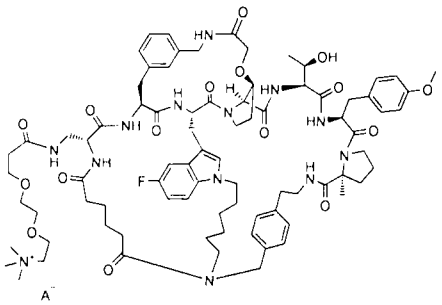
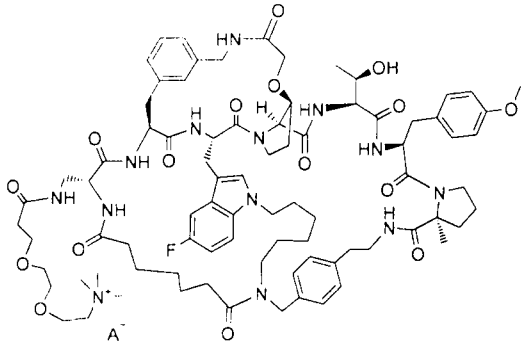
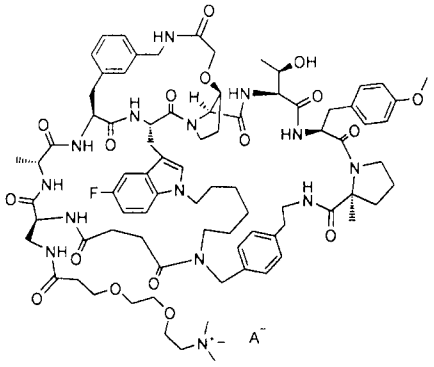
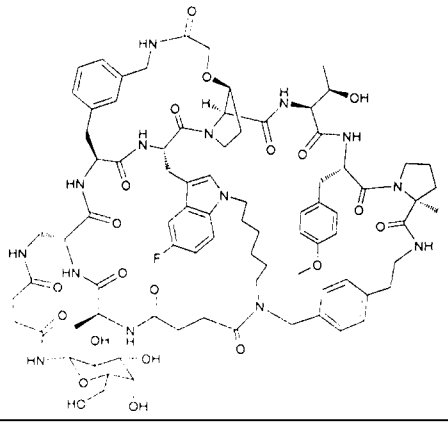
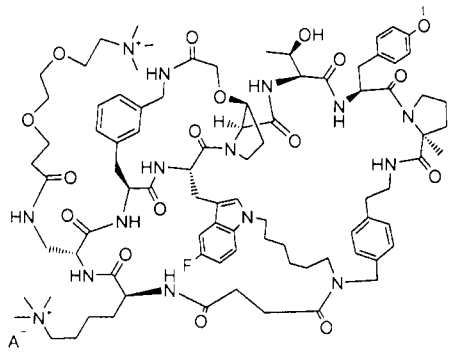
29、Ex-31、Ex-35、Ex-36、Ex-38、Ex-39、Ex-40、Ex-41、Ex-44、Ex-47、Ex-48、Ex-49、Ex-50、Ex-51、Ex-52、Ex-53、Ex-54、Ex-55、Ex-56、Ex-57、Ex-58、Ex-59、Ex-60及Ex-61，或其任何醫藥學上可接受之鹽。揭示於表1中之此等化合物在本文中亦稱為「本發明之化合物」。

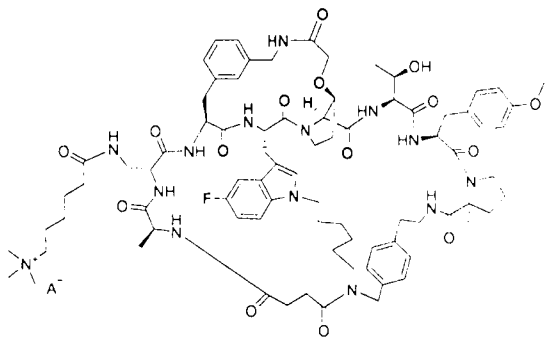
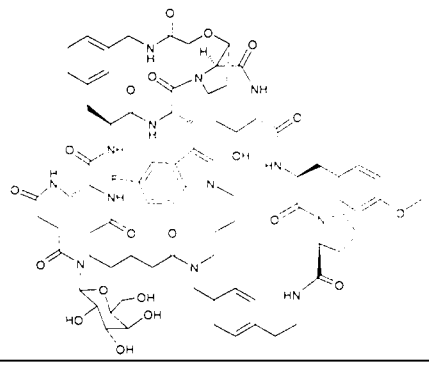
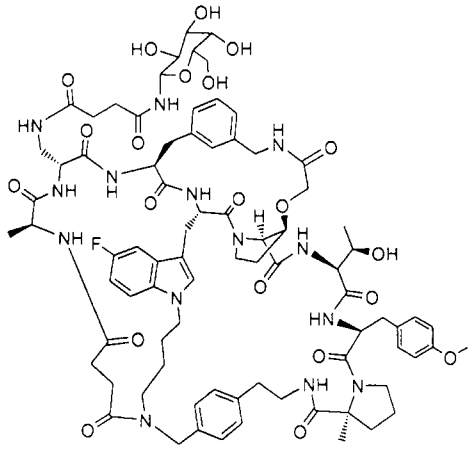
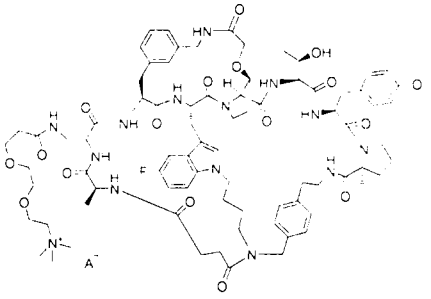
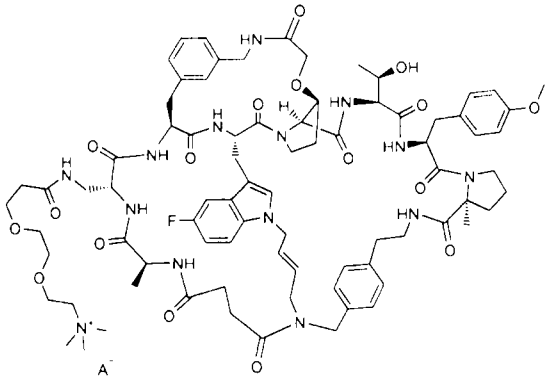
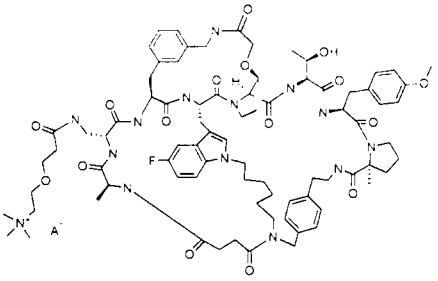
表1

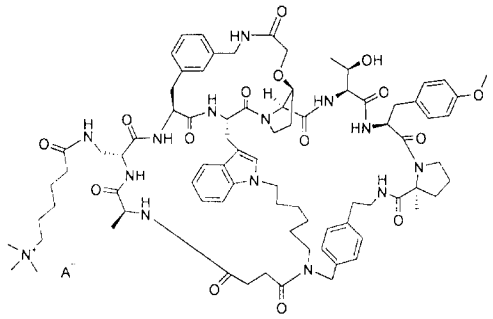
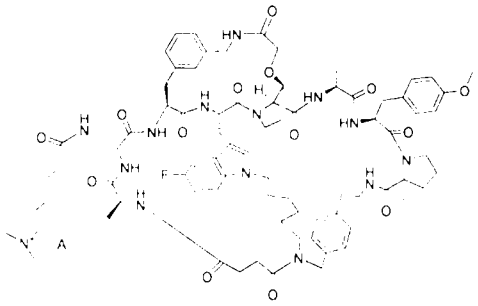
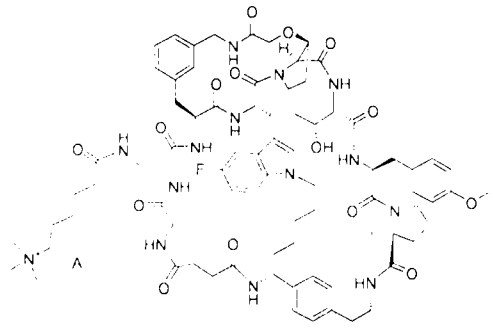
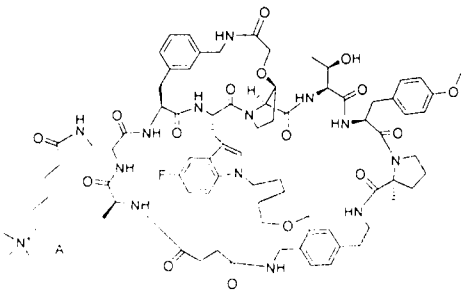
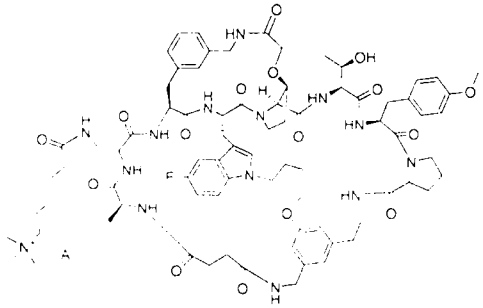
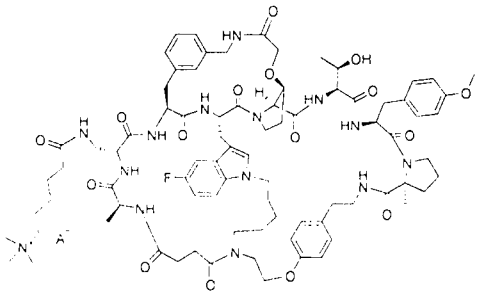
實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-01		Ex-02	
Ex-03		Ex-04	
Ex-05		Ex-06	

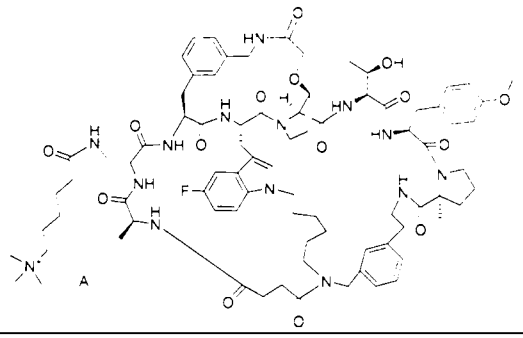
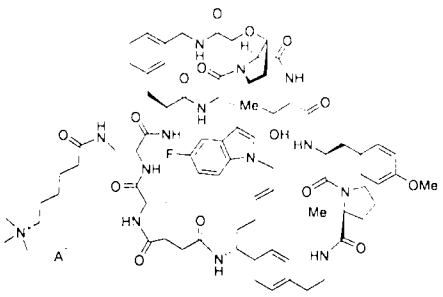
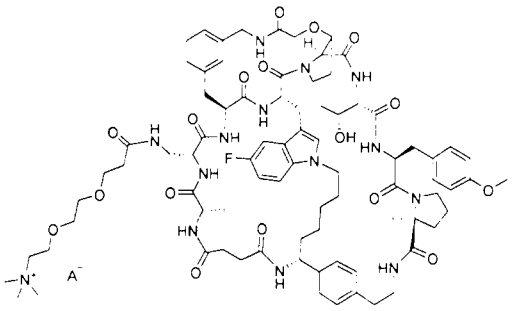
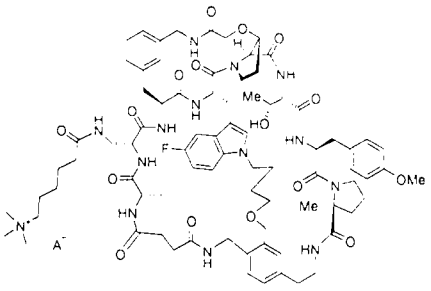
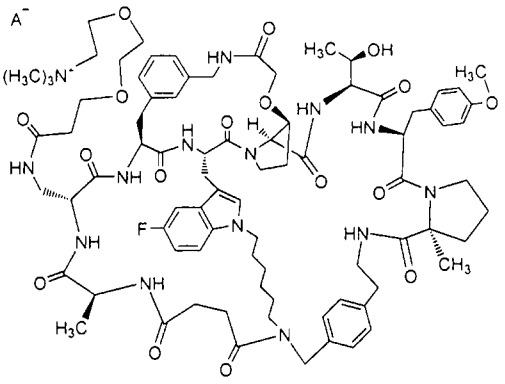
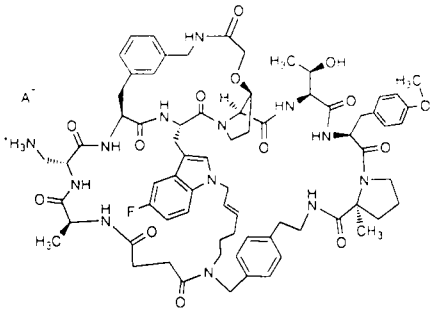
Ex-07		Ex-08	
Ex-09		Ex-10	
Ex-11		Ex-12	

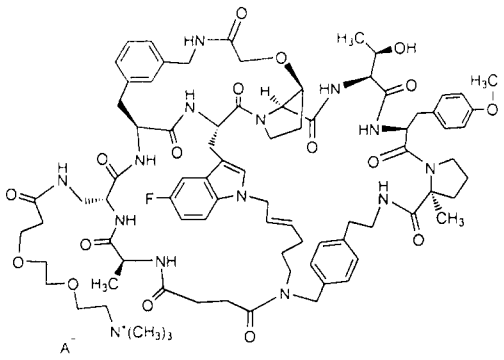
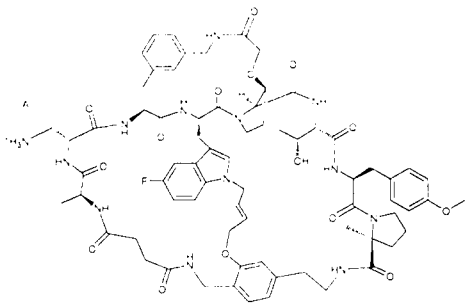
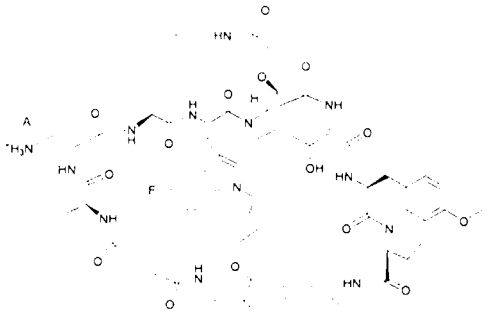
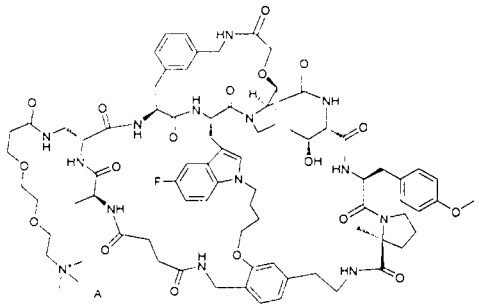
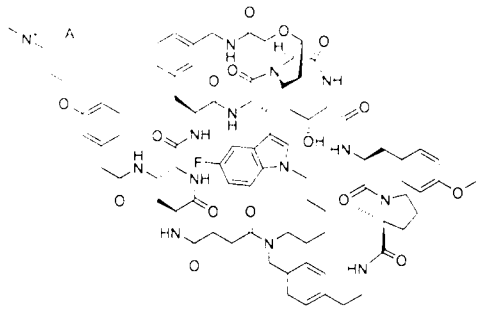
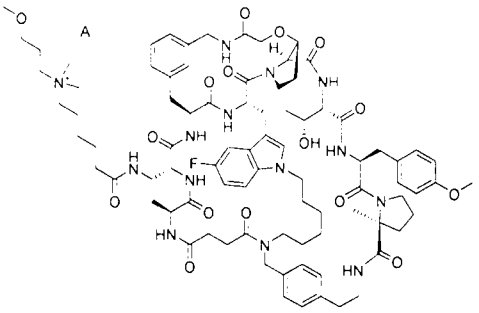
實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-13		Ex-14	
Ex-15		Ex-16	
Ex-17		Ex-18	

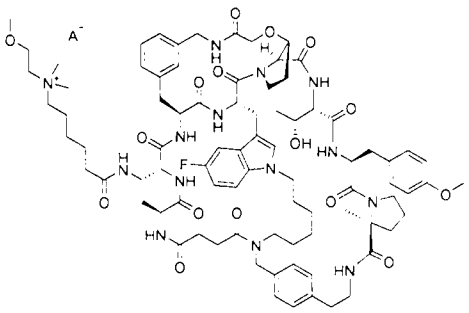
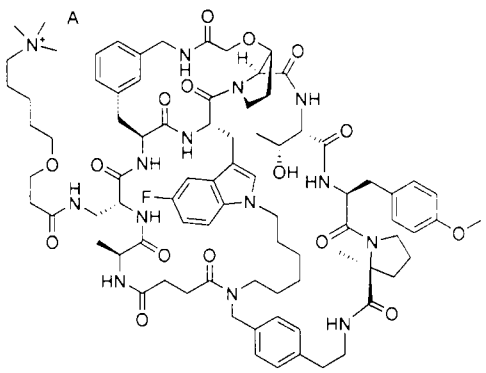
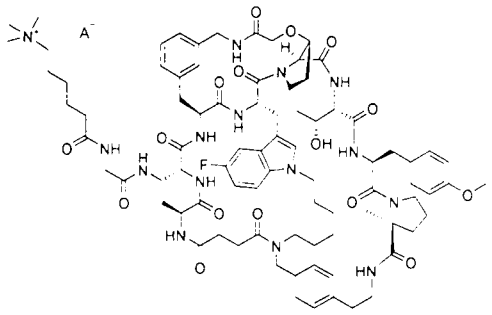
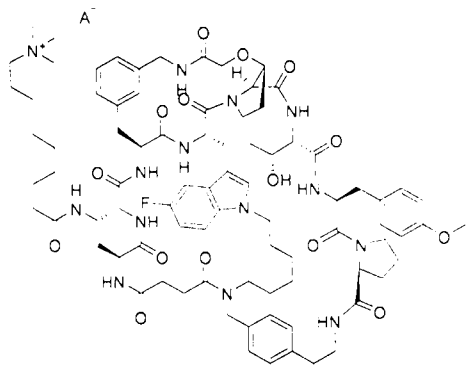
實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-19		Ex-20	
Ex-21		Ex-22	
Ex-23		Ex-24	

實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-25		Ex-26	
Ex-27		Ex-28	
Ex-29		Ex-31	

實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-35		Ex-36	
Ex-38		Ex-39	
Ex-40		Ex-41	

實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-44		Ex-47	
Ex-48		Ex-49	
Ex-50		Ex-51	

實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-52		Ex-53	
Ex-54		Ex-55	
Ex-56		Ex-57	

實例編號	結構	實例編號	結構
Ex-58		Ex-59	
Ex-60		Ex-61	

其中A^-為醫藥學上可接受之陰離子。

【0057】 本文中所採用之術語「鹽」及其在片語「醫藥學上可接受之鹽」中之使用包括以下中之任一者：與無機酸及/或有機酸形成之酸鹽、與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼鹽、兩性離子及四級銨錯合物。本發明之化合物之鹽可藉由一般熟習此項技術者已知的方法，例如藉由使本發明之化合物與一定量(諸如一定當量)之酸或鹼在諸如鹽沈澱之介質或水性介質中反應，隨後凍乾而形成。

【0058】 本發明之化合物含有三配位氮原子，例如一級、二級或三級胺基部分，其中如所已知，駐存於氮原子上之孤電子對可在適當反應條件下藉由適當酸質子化或藉由適當反應劑(例如烷基溴化物)烷基化，以得到藉由該過程中所產生之陰離子(例如鹵素離子或共軛鹼)穩定化之四配位帶電氮。因此，本發明之化合物可以游離鹼之形式來製備，或以四元錯合

物或鹽錯合物之形式來分離。在一些情況下，其中適當酸性質子靠近兩性離子錯合物之鹼氮形成為可能的。當在本文中採用術語時，無論係與無機酸及/或有機酸形成之酸鹽、與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼鹽、所形成之包括兩性離子性質之鹽(例如其中化合物含有鹼性部分，例如但不限於氮原子，例如胺、吡啶或咪唑；及酸性部分，例如但不限於羧酸兩者)及四級銨錯合物，本發明化合物之鹽均包括於本文中所描述的本發明化合物之範疇中。

【0059】 因此，無論以游離鹼形式、鹽形式、兩性離子形成抑或四級銨形式，本發明之化合物之結構性表示亦包括上文所論述之此類化合物的所有其他形式。因此，本發明之一個態樣為以醫藥學上可接受之鹽、兩性離子錯合物或四級銨錯合物形式來提供本發明之化合物。熟習此項技術者將認識到本發明之化合物可形成此類錯合物之彼等實例，包括其中四配位氮可經四級銨化或質子化且帶電氮形式藉由相關聯陰離子穩定化之實例。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指擁有類似於或大於化合物之自由形式之效果且並非生物學上或以其他方式非所要(例如既無毒性亦不以其他方式對其接受者有害)的鹽(包括四級銨錯合物及諸如兩性離子錯合物之內鹽)。

【0060】 藉由例如以下各者來論述自鹼性(或酸性)醫藥化合物來形成醫藥學上有用之鹽：S. Berge等人, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19；P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217；Anderson等人, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York；in The Orange Book (在其網站上之Food & Drug Administration, Washington, D.C.)；及P. Heinrich Stahl,

Camille G. Wermuth (編), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, 第330-331頁。此等揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0061】 本發明涵蓋本發明之化合物的游離鹼形式及所有可供使用之鹽兩者，其包括用於製備醫藥學調配物普遍認為安全之鹽及可在當前一般技術者內形成且稍後經分類為用於醫藥調配物之製備的「普遍認為安全」的彼等，在本文中稱為「醫藥學上可接受之鹽」。如將瞭解，游離鹼化合物可藉由在合成期間控制化合物之分離的條件或藉由中和及與本發明之化合物之鹽形式的離子交換來製備。

【0062】 醫藥學上可接受之酸鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽，其包括三氟乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(諸如本文中所提及之彼等)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate) (亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate)、十一烷酸鹽及其類似者。

【0063】 醫藥學上可接受之鹼鹽之實例包括(但不限於)：銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣及鎂鹽、鋁鹽、鋅鹽)、具有有機鹼(例如有機胺)之鹽(諸如苄星(benzathines)、二乙胺、二環已基

胺、海卓胺(hydrabamines) (藉由N, N-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡糖胺、N-甲基-D-葡糖醯胺、第三丁基胺、哌嗪、苯基環己基-胺、膽鹼、緩血酸胺)及具有胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸)之鹽及其類似者。鹼性含氮基團可轉化為銨離子或藉由諸如以下各者之藥劑經四級銨化：低碳數烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴化物)及其他藥劑。

【0064】 術語「醫藥學上可接受之陰離子」係指適用於形成醫藥學上可接受之鹽的陰離子。

【0065】 可與本發明一起使用之醫藥學上可接受之鹽的其他實例包括(但不限於)氟化物、氯化物、溴化物及碘化物。

【0066】 一般而言，化合物之鹽意欲為在本發明之範疇內的醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 術語化合物之「經純化」、「呈經純化形式」或「呈經分離及純化形式」係指該化合物在自合成製程或天然來源或其組合中分離之後的物理狀態。因此，術語化合物之「經純化」、「呈經純化形式」或「呈經分離及純化形式」係指在自純化製程或本文中所描述或熟習此項技術者所熟知的製程獲得之後且呈藉由本文中所描述或熟習此項技術者熟知的標準分析技術表徵之充分純度的該化合物之物理狀態。本發明之化合物包括化合物之任何形式，其包括呈原位反應混合物以及藉由常規技術獲得之經分離及純化形式。亦包括本發明之化合物的多晶形式及其溶劑合物以及前驅藥。

【0068】 本發明之某些化合物可以不同互變異構形式存在，例如但不限於酮/烯醇互變異構形式、亞胺-烯胺互變異構形式及例如諸如以下部分之雜芳族形式：



。

【0069】 以相同方式，除非另外指示，否則展現呈現互變異構之化合物之任何互變異構形式的結構性表示意謂包括該化合物之所有此類互變異構形式。因此，當本發明之化合物、其鹽以及其溶劑合物及前驅藥可以不同互變異構形式存在或在此類形式中處於平衡時，該化合物之所有此類形式涵蓋於且包括於本發明之範疇內。

【0070】 在另一態樣中，本發明提供包含一或多種本發明之化合物的醫藥組合物。如本文中所使用，術語「醫藥組合物」包含至少一種醫藥活性化合物及至少一種賦形劑，且意欲涵蓋所規定成分以規定量之組合及由所規定成分以規定量之組合直接或間接產生的任何產物兩者。

【0071】 一般熟習此項技術者應瞭解，賦形劑為使組合物適應特定投與途徑或有助於將組合物處理為劑型而自身不發揮活性醫藥效果之任何成分。一般而言，視投與途徑及所投與活性劑之特性而定，組合物包含超過一種賦形劑。向組合物賦予使其更易於操縱或處理之特性的賦形劑之實例包括(但不限於)意欲製成錠劑之粉末藥物中的潤滑劑或壓制助劑及組合物中之乳化穩定劑(其中活性劑以乳化液之形式存在)。使組合物適應於所要投與途徑之賦形劑的實例為例如但不限於：針對經口投與，促進自胃腸道吸收之吸收增進劑；針對經皮或經黏膜投與，滲透增進劑，例如用於黏著性皮膚「貼片」之彼等或用於經頰投與之組合物。

【0072】 儘管功能賦形劑以組合物形式來執行，但賦形劑在本文中統稱為「載劑」。典型地，雖然可以不同比率來製備調配物，但調配物可包含高達約95%的活性成份及餘量載劑。一般而言，可接受醫藥組合物含有合適濃度之活性劑，從而可基於投與途徑以可接受體積之個別劑型提供有效量之PCSK9拮抗劑，以使得該等醫藥組合物可在投與有組合物之個體體內提供治療血清含量之活性劑持續可接受的時間段，且組合物將在可接受溫度範圍內儲存可接受時間段期間保持生物活性。

【0073】 如本文中所使用，醫藥組合物係指散裝組合物，亦即尚未形成為個別劑量單位以供投與之調配材料，及個別劑量單位內所含有之組合物兩者。

【0074】 雖然本發明之組合物可以散裝形式採用，但應瞭解，對於大多數應用，組合物將併入至提供適用於投與患者之個別單元的劑型中，各劑型包含含有有效量之該一或多種式I化合物之一定量的所選組合物。合適劑型之實例包括(但不限於)適用於以下各者之劑型：(i)經口投與，例如液體、凝膠、粉末、固體或半固體醫藥組合物，其經裝載至膠囊中或壓製為錠劑且可另外包含修改其釋放特性之一或多種包衣(例如賦予延遲釋放之包衣)或具有延遲釋放特性之調配物；(ii)適用於經由口腔之組織投與的劑型，例如適用於提供黏膜內投與之速溶錠劑、口含錠、溶液、凝膠、藥囊或針頭陣列；(iii)適用於經由鼻黏膜或上呼吸道腔投與之劑型，例如用於分散在鼻或呼吸道中之溶液、懸浮液或乳化液調配物；(iv)適用於經皮投藥之劑型，例如貼片、乳膏或凝膠；(v)適用於皮內投與之劑型，例如微針陣列；(vi)適用於靜脈內(IV)輸注之劑型，例如歷經長時間段使用靜脈內輸注泵；(vii)適用於肌內投與(IM)之劑型，例如可注射溶液或懸浮

液，且該劑型可適用於形成具有延遲釋放特性之儲槽；(viii)適用於靜脈內滴液投與(IV)之劑型，例如溶液或懸浮液，例如作為IV溶液或待注射至生理鹽水IV袋中之濃縮物；(ix)適用於皮下投與之劑型，包括歷經延長時間段藉由植入棒或將化合物擴散至周圍組織中且藉此提供持續血清治療含量之其他器件來投與；或(x)適用於經由直腸或陰道黏膜遞送之劑型，例如栓劑。

【0075】 醫藥組合物可為固體、半固體或液體。固體、半固體及液體形式製劑可適用於多種投與模式，該等製劑之實例包括(但不限於)可例如用於製錠、囊封或直接投與之粉末、分散性顆粒、微錠劑、珠粒。另外，液體形式製劑包括(但不限於)溶液、懸浮液及乳化液，該等製劑例如但非排他地可採用呈意欲用於攝入、吸入或靜脈內投與(IV) (例如但不限於經由滴液IV或輸注泵、肌肉內注射(IM)之投與(例如歷經延長持續時間釋放之藥團)、直接IV注射)或適用於皮下投與途徑之調配物製劑的形式。

【0076】 可考慮之其他投與途徑包括鼻內投與或一些其他經黏膜投與。經製備以用於各種黏膜投與之調配物亦可包括使其適應於此類投與之額外組分，例如黏度調節劑。

【0077】 雖然在一些實施例中，適用於固體口服劑型(例如錠劑或速熔口腔溶解調配物)之組合物為本發明化合物或其鹽之較佳投與途徑，但本發明之組合物可經調配以經由上文所提及之其他途徑來投與。實例包括例如適用於經由吸入或經由鼻黏膜投與之氣溶膠製劑，可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可與例如惰性壓縮氣體(例如氮)之醫藥學上可接受之推進劑組合。並且，包括意欲在使用前即刻轉化為例如用於經口或非經腸投與之懸浮液或溶液的固體形式製劑。此類固體形式之實例包括(但不限於)

冷凍乾燥調配物及吸附至固體吸收劑介質中之液體調配物。

【0078】舉例而言，本發明之化合物亦可由例如液體、栓劑、乳膏、泡沫、凝膠或快速溶解固體形式經皮或經黏膜遞送。應瞭解，經皮組合物亦可採用乳膏、乳液、噴霧劑及/或乳化液之形式，且可以包括此項技術中已知的任何經皮貼片之單位劑型來提供，該經皮貼片例如併入包含醫藥活性化合物之基質或包含固體或液體形式之醫藥活性化合物之儲槽的貼片。

【0079】醫藥學上可接受之載劑及製造上文提及之各種組合物之方法的實例可在A. Gennaro (編), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, (2000), Lippincott Williams與Wilkins, Baltimore, MD中發現。解決調配物問題之公開案之額外實例可在以下各者中發現：醫藥組合物可藉由此項技術中已知的任何數目之策略來調配，參見例如McGoff及Scher，2000 *Solution Formulation of Proteins/Peptides:* In-McNally, E. J.*編.* Protein Formulation and Delivery.New York, NY: Marcel Dekker; 第139至158頁；Akers及Defilippis, 2000, *Peptides and Proteins as Parenteral Solutions.* In-Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Philadelphia, PA: Taylor and Francis; 第145至177頁；Akers等人, 2002, *Pharm. Biotechnol.* 14: 47-127。

【0080】在另一態樣中，本發明提供採用本文中所描述之PCSK9特異性拮抗劑化合物以拮抗PCSK9功能之方法；該等方法在下文進一步描述。貫穿本申請案使用術語「拮抗」係指向受影響組織提供對抗受影響組織中之PCSK9之作用，抑制、抵消、中和或降低受影響組織中之PCSK9

之一或多種功能的物質。對PCSK9相關聯功能特性中之一或多者之抑制或拮抗可易於根據此項技術所已知的方法來測定(參見例如Barak及Webb, 1981 *J. Cell Biol.* 90: 595-604; Stephan及Yurachek, 1993 *J. Lipid Res.* 34: 325330； 及McNamara等人, 2006 *Clinica Chimica Acta* 369: 158-167)以及本文中所描述之彼等方法。相對於在不存在拮抗劑之情況中所見之彼活性或例如相對於當存在具有不相關特異性之對照拮抗劑時所觀測到之活性所見之彼活性，抑制或拮抗將實現PCSK9活性之降低。較佳地，本發明之PCSK9特異性拮抗劑將PCSK9機能拮抗至所量測參數(包括(但不限於)本文中所揭示之活性)降低至少10%，且更佳地，所量測參數降低至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、 及95%的點 。 對PCSK9機能之此類抑制/拮抗在其中PCSK9機能至少部分地促成負面影響個體之特定表現型、疾病、病症或病狀的彼等情況下尤其有效。

【0081】 在一個態樣中，本發明提供一種用於拮抗PCSK9之活性之方法，該方法包含在允許拮抗劑與PCSK9 (若存在)結合且抑制PCSK9對細胞LDL吸收之抑制的條件下，將能夠受PCSK9 (亦即，其表現及/或包含LDL受體)影響之細胞、細胞群體或組織樣本與本文中所揭示之PCSK9特異性拮抗劑接觸。本發明之一些實施例包括其中細胞為人類細胞的此類方法。本發明之額外實施例包括其中細胞為小鼠細胞之此類方法。

【0082】 在一個態樣中，本發明提供一種用於拮抗個體體內之PCSK9之活性的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明的PCSK9特異性拮抗劑。在一些實施例中，用於拮抗PCSK9功能之方法如本文中所定義係用於PCSK9相關聯疾病、病症或病狀的治療，或可替代地用於在可得益於PCSK9拮抗劑之作用的疾病、病症或病狀中提供療

法。

【0083】 因此，本發明涵蓋本文中所描述之PCSK9特異性拮抗劑在需要拮抗PCSK9功能之各種治療方法中的用途。如本文中所使用，術語「治療方法」係關於導致在本質上可為防治性或治療性的疾病病況之至少一種症狀之變化的行動方針。在一些實施例中，本發明係關於一種用於與PCSK9活性相關聯及/或歸因於PCSK9活性之病狀或其中PCSK9之機能對特定個體為禁忌之病狀的治療方法，該方法包含向個體投與治療有效量的式I之PCSK9拮抗劑化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該病況可為動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、冠心病、代謝症候群、急性冠狀動脈症候群或相關心血管疾病及心血管代謝病狀，或可為其中PCSK9活性為禁忌之疾病病況或病狀。

【0084】 本發明之治療方法包含向個體投與治療(或防治)有效量的本發明之PCSK9特異性拮抗劑。術語「治療有效」或「防治有效」參考一定量之使用係指在為達成所要治療性及/或防治性效果持續所要時間段之預期劑量處所必需的量。所要效果可例如為與所治療病狀相關聯之至少一種症狀的緩解、減輕、降低或停止。如熟習此項技術者將瞭解，此等量將根據各種因素而變化，該等因素包括(但不限於)疾病病況、年齡、性別及個體之體重以及PCSK9特異性拮抗劑在個體體內誘發所要效果之能力。反應可藉由*試管內*檢定、*活體內*非人類動物研究來記錄及/或進一步由臨床試驗來支撐。

【0085】 在一些實施例中，較佳以如本文中所描述之醫藥組合物形式來投與本發明之PCSK9拮抗劑化合物。

【0086】 拮抗劑療法之投予較佳在熟習此項技術者之範圍內，參見

例如Lederman等人，1991 *Int. J. Cancer* 47: 659-664；Bagshawe等人, 1991 *Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 4: 915-922，且該投予將基於大量因素而變化，該等因素例如但不限於上文所提及之彼等，包括患者之病狀、待治療之區域、投與途徑及所需治療(例如防治或急性治療)及其類似者。具有一般技術之醫師或獸醫可易於確定及規定拮抗劑之有效治療量。

【0087】 個體可能需要(in need of/desire)對現有疾病或醫學病狀之治療。如本文中所使用，「需要」治療現有病狀之個體涵蓋需要藉由醫療專業人士之測定以及需要此類治療之個體兩者。當化合物或其鹽與一或多種其他活性劑組合提供時，「投與」及其變型各自理解為包括同期或或同時或歷經一段時間內之單獨投與之療程而提供化合物或其鹽及其他藥劑。當組合之藥劑同時投與時，其可在單個組合物中一起投與或其可單獨投與。應理解，活性劑之「組合」可為含有全部活性劑之單一組合物或各自含有活性劑中之一或多者的多種組合物。在兩種活性劑之情況下，組合可為包含兩種藥劑之單一組合物或各自包含藥劑中之一者之兩種單獨組合物；在三種活性劑之情況下，組合物可為包含全部三種藥劑之單一組合物、各自包含藥劑中之一者之三種單獨組合物，或兩種組合物，其中一者包含藥劑中之兩者且另一者包含第三藥劑；等等。

【0088】 本發明之組合物及組合適宜以有效量投與。術語「有效量」意謂足以拮抗PCSK9且藉此誘發所尋求反應(亦即在對與PCSK9功能相關聯或受PCSK9功能影響之病狀之治療或管理中誘發的治療反應，該等病狀包括但不限於動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、冠心病、代謝症候群、急性冠狀動脈症候群以及動物或人類體內之相關心血管疾病及心血管

代謝病狀)之活性化合物的量。

【0089】 所採用之實際劑量可視患者之需求及所治療病狀之嚴重程度而變化。用於特定情形之適當劑量方案之判定係在此項技術中之技能內，例如如標準文獻中所描述，例如，如「Physicians' Desk Reference」(PDR)中 ， 例 如1996版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 第56版, 2002 (由Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742公開), 或the Physician's Desk Reference, 第57版, 2003 (由Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742公開)所描述；其揭示內容以引用之方式併入本文中。為方便起見，每日總劑量可經劃分且在當日視需要逐份投與或連續遞送。

【0090】 PCSK9特異性拮抗劑可藉由此項技術中所瞭解之任何投與途徑單獨或與經設計以輔助個體之治療的其他藥劑組合而投與至個體，該投與途徑包括(但不限於)經口投與、藉由注射投與(其特定實施例包括靜脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射)或藉由吸入投與、鼻內或局部投與。PCSK9特異性拮抗劑亦可藉由注射器件、注射器筆、無針器件；及皮下貼片遞送系統來投與。投與途徑應基於熟習此項技術者所瞭解之數個考量來確定，該等考量包括(但不限於)所需要的治療生理化學特性。

【0091】 可將一或多個額外藥理學活性劑與式I化合物組合投與。額外活性劑(或藥劑)欲意謂在體內具有活性之醫藥活性劑(或藥劑)，該等醫藥活性劑包括在投與之後轉化為醫藥活性形式之前藥(其不同於式I化合物)，且亦包括該等額外活性劑之游離酸、游離鹼及醫藥學上可接受之鹽。一般而言，包括(但不限於)抗高血壓藥劑、抗動脈粥樣硬化藥劑(諸如脂質改性化合物)、抗糖尿病藥劑及/或抗肥胖藥劑之任何合適的額外活

性劑或藥劑可以與呈單一劑型之式I化合物的任何組合(固定劑量藥物組合)形式來使用，或可以一或多種單獨劑型投與至個體，其允許活性劑之同時或依序投與(單獨活性劑之共同投與)。

【0092】 可採用之額外活性劑之實例包括(但不限於)血管收縮素轉化酶抑制劑(例如阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、西羅普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫維普利(moveltipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)或群多普利(trandolapril))、血管收縮素II受體拮抗劑(例如氯沙坦(losartan)，亦即COZAAR®、纈沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替美沙坦(telmesartan)及與氫氯噻嗪組合使用之此等藥物中之任一者，諸如HYZAAR®)；中性內肽酶抑制劑(例如塞奧芬(thiorphan)及磷醯二肽)、醛固酮拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、腎素抑制劑(例如二胜肽及三胜肽之脲衍生物(參見美國專利第5,116,835號)、胺基酸及衍生物(美國專利5,095,119及美國專利5,104,869)、藉由非肽鍵鍵聯之胺基酸鏈(美國專利5,114,937)、二胜肽及三胜肽衍生物、肽基胺基二醇及肽基β-胺基醯基胺基二醇胺基甲酸酯及小分子腎素抑制劑(包括二醇磺醯胺及亞磺醯)、N-嗎啉基衍生物、N-雜環醇及吡咯咪唑啉酮；另外，胃酶抑素衍生物以及含斯達酮(statone)胜肽之氟衍生物及氯衍生物、依那克林(enalkrein)、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、阿力克倫(aliskiren) (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-胺甲醯

基-2-甲基丙基)-5-胺基-4-羥基-2,7-二異丙基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-辛醯胺半反丁烯二酸鹽)SPP600、SPP630及SPP635)、內皮素受體拮抗劑、磷酸二酯酶-5抑制劑(例如西地那非(sildenafil)、他達非(tadalfil)及伐地那非(vardenafil))、血管擴張劑、鈣離子通道阻斷劑(例如胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、維拉帕米(veraparmil)、地爾硫卓(diltiazem)、加洛帕米(gallopamil)、尼魯地平(niludipine)、尼莫地平(nimodipins)、尼卡地平(nicardipine))、鉀通道活化子(例如尼可地爾(nicorandil)、吡那地爾(pinacidil)、克羅馬卡林(cromakalim)、敏樂定(minoxidil)、阿普里卡林(aprilkalim)、氯普唑侖(loprazolam))、利尿劑(例如氫氯噻嗪)、交感神經阻滯劑、β-腎上腺素阻斷藥物(例如普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡維地洛(carvedilol)、美托洛爾(metoprolol)或美托洛爾(metoprolol)酒石酸鹽)、α腎上腺素阻斷藥物(例如多沙唑星(doxazocin)、哌唑嗪或α甲基多巴(methyldopa))、中央α腎上腺素促效劑、外周血管擴張劑(例如肼酞嗪)；脂質降低藥劑，例如HMG-CoA還原酶抑制劑，諸如作為ZOCOR®及MEVACOR®以內酯前藥形式出售且在投與之後充當抑制劑之辛伐他汀(simvastatin)及洛伐他汀(lovastatin)，及二羥基開環酸HMG-CoA還原酶抑制劑之醫藥學上可接受之鹽，諸如阿托伐他汀(atorvastatin) (特定言之，以LIPITOR®出售之鈣鹽)、羅素他汀(rosuvastatin) (特定言之，以CRESTOR®出售之鈣鹽)、普伐他汀(pravastatin) (特定言之，以PRAVACHOL®出售之鈉鹽)、氟伐他汀(fluvastatin) (特定言之，以LESCOL®出售之鈉鹽)、克伐他汀(crivastatin)及匹伐他汀(pitavastatin)；膽固醇吸收抑制劑，諸如依澤替米貝(ezetimibe)

(ZETIA®)及依澤替米貝(ezetimibe)與諸如上述HMG-CoA還原酶抑制劑之任何其他脂質降低藥劑組合，且尤其與辛伐他汀(VYTORIN®)或與阿托伐他汀鈣組合；呈立即釋放或控制釋放形式且/或具有HMG-CoA還原酶抑制劑之菸酸；菸酸受體促效劑，諸如阿昔莫司(acipimox)及阿昔呋喃(acifran)以及菸酸受體部分促效劑；代謝改變藥劑，包括胰島素及胰島素模擬物(例如胰島素德谷胰島素、甘精胰島素、賴脯胰島素)、二肽基肽酶-IV (DPP-4)抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、利格列汀(linagliptin)、維格列汀(vildagliptin))；胰島素敏化劑，包括(i) PPARγ促效劑，諸如格列酮(例如吡格列酮、AMG 131、MBX2044、匹格列酮(mitoglitazone)、洛貝格列酮(lobeglitazone)、IDR-105、羅格列酮(rosiglitazone)及巴拉列酮(balaglitazone))及其他PPAR配位體，包括(1) PPARα/γ雙重促效劑(例如ZYH2、ZYH1、GFT505、西格列紮(chiglitazar)、莫格列紮(muraglitazar)、阿格列紮(aleglitazar)、索格列紮(sodelglitazar)及那格列紮(naveglitazar))；(2) PPARα促效劑，諸如非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(例如吉非羅齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate))，(3)選擇性PPARγ調節劑(SPPARγM's)，(例如，諸如揭示於WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408及WO 2004/066963中之彼等)；及(4) PPARγ部分促效劑；(ii)雙胍，諸如二甲雙胍及其醫藥學上可接受之鹽，特定言之，二甲雙胍氫氯酸鹽，及其緩釋調配物，諸如Glumetza™、Fortamet™及GlucophageXR™；及(iii)蛋白酪胺酸磷酸酵素-1B (PTP-1B)抑制劑(例如ISIS-113715及TTP814)；胰

島素或胰島素類似物(例如地特(detemir)胰島素、賴麩胰島素、德谷(degludec)胰島素、甘精胰島素、賴脯胰島素及各者之可吸入調配物)；瘦素及瘦素衍生物以及促效劑；澱粉素及澱粉素類似物(例如普蘭林肽(pramlintide))；磺醯脲及非磺醯脲胰島素促分泌物(例如甲苯磺丁尿、格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)、格列美脲(glimepiride)、米格列奈(mitiglinide)、美格替耐(meglitinides)、那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide))；α-葡糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol))；升糖素受體拮抗劑(例如MK-3577、MK-0893、LY-2409021及KT6-971)；腸促胰島素模擬物，諸如GLP-1、GLP-1類似物、衍生物及模擬物；及GLP-1受體促效劑(例如度拉糖肽(dulaglutide)、司美魯肽(semaglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、利司那肽(lixisenatide)、他司魯肽(taspoglutide)、CJC-1131及BIM-51077，包括其鼻內、經皮及每週一次之調配物)；膽酸螯合劑(例如考來替蘭(colestilan)、科利醯胺(colestimide)、考來維蘭(colesevalam)氫氯酸鹽、考來替潑(colestipol)、消膽胺(cholestyramine)及交聯聚葡萄糖之二烷胺基烷基衍生物)，醯基CoA:膽固醇醯基轉移酶抑制劑，(例如阿伐麥布(avasimibe))；減肥化合物；意欲用於發炎病狀中之藥劑，諸如阿司匹林(aspirin)、非類固醇抗炎藥或NSAID、糖皮質激素及選擇性環加氧酶-2或COX-2抑制劑；葡糖激酶活化子(GKA) (例如AZD6370)；11β-羥基類固醇去氫酶1型之抑制劑(例如諸如揭示於美國專利第6,730,690號及第LY-2523199號中之彼等)；CETP抑制劑(例如安特普(anacetrapib)、托徹普(torcetrapib)及伊特普(evacetrapib))；果糖1,6-二磷酸酶之抑制劑(例如，諸如揭示於美國專利

第6,054,587號；第6,110,903號；第6,284,748號；第6,399,782號；及第6,489,476號中之彼等)；乙醯基CoA羧化酶1或2 (ACC1或ACC2)之抑制劑；經AMP活化之蛋白激酶(AMPK)活化子；G蛋白偶合受體之其他促效劑：(i)GPR-109，(ii)GPR-119 (例如MBX2982及PSN821)，及(iii) GPR-40 (例如TAK875)；SSTR3拮抗劑(例如，諸如揭示於WO 2009/001836中之彼等)；神經介肽U受體促效劑(例如，諸如揭示於WO 2009/042053中之彼等，包括(但不限於)神經介肽S (NMS))；SCD調節劑；GPR-105拮抗劑(例如，諸如揭示於WO 2009/000087中之彼等)；SGLT抑制劑(例如ASP1941、SGLT-3、依帕列淨(empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、BI-10773、艾托格列淨(ertugliflozin)、雷莫格列淨(remogloflozin)、TS-071、托格列淨(tofogliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)及LX-4211)；醯基輔酶A:二醯甘油醯基轉移酶1及2 (DGAT-1及DGAT-2)之抑制劑 ；脂肪酸合成酶之抑制劑；醯基輔酶A:單醯甘油醯基轉移酶1及2 (MGAT-1及MGAT-2)之抑制劑；TGR5受體(亦稱為GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131及M-BAR)之促效劑；回腸膽汁酸轉運體抑制劑；PACAP、PACAP模擬物及PACAP受體3促效劑；PPAR促效劑；蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑；IL-1b抗體(例如XOMA052及康納單抗(canakinumab))；及溴麥角環肽(bromocriptine)甲磺酸鹽及其迅速釋放調配物；或與有益於治療上述病狀或病症之其他藥物組合，該等其他藥物包括以上活性劑在化學上可能之游離酸、游離鹼及醫藥學上可接受之鹽形式。

【0093】本發明之化合物可易於根據以下反應流程及實例或其修改，使用容易獲得之起始物質、反應劑及習知合成程序來製備。在此等反

應中，亦有可能利用已知變體。對於使用逆相層析(HPLC或MPLC，如下文所述)來純化該等化合物，使用C18管柱。鑒於以下反應流程及實例，用於製備本發明之化合物的其他方法對於一般熟習此項技術者將顯而易見。可在本文中之例示性流程及/或實例中使用下列縮寫。

ACN為乙腈

AcOH為乙酸

AcO^-NH_4為乙酸銨

Boc_2O為二碳酸二-第三丁酯

Bn為苯甲基

BnBr為苯甲基溴

BzCl為苯甲醯氯

CBr_4為過溴甲烷

Cbz-Cl為氯甲酸苯甲酯

DBU為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCC為二環己基碳化二亞胺

DCE為1,2-二氯乙烷

DCM為二氯甲烷

DEA為N,N-二乙胺

DIAD為(E)-二異丙基二氮烯-1,2-二甲酸酯

DIEA或DIPEA為*N,N-二異丙基乙胺*

DMAP為4-二甲胺基吡啶

DMF為*N,N-二甲基甲醯胺*

DMSO為二甲亞碸

EA或EtOAc為乙酸乙酯

EtOH為乙醇

Et_2O為乙醚

Fmoc為茀基甲氧基羰基保護基

Fmoc-Cl為氯甲酸(9*H*-茀-9-基)甲酯

Fmoc-D-Dap(Boc)-OH為N-α-(9-茀基甲氧基羰基)-N-β-第三丁氧基羰基-D-2,3-二胺基丙酸

Fmoc-Osu為Fmoc N-羥基丁二醯亞胺酯

HATU為3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠

HPLC為高效液相層析

IPA為異丙醇

LiOH為氫氧化鋰

LC/MS為液相層析質譜

Me_3N為三甲基胺

MeOH為甲醇

MPLC為中壓液相層析

MsCl為甲磺醯氯

$NaBH(OAc)_3$為三乙醯氧基硼氫化鈉

NMR為核磁諧振

NsCl為4-硝基苯-1-磺醯基氯化物

PE為石油醚

$Pd_2(dba)_3(HCCl_3)$為參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)-三氯甲烷加合物

PPh_3為三苯膦

$PdCl_2(dppf)$或Pd(ii)$(dppf)Cl_2$為二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)

$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$為二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物

$Pd(PPh_3)_4$為肆(三苯基膦)鈀

PPT_s為對甲苯磺酸吡錠

$[Rh(OAc)_2]_2$為乙酸銠(II)二聚體

RT或r.t.或rt為室溫

tBuOAc為乙酸第三丁酯

TEA為三乙胺

TFA為三氟乙酸

TFE為四氟乙烯

THF為四氫呋喃

Tf_2O為三氟甲磺酸酐

Teoc-OSu為碳酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(2-(三甲基矽烷基)乙酯)

TBAF為氟化四丁銨

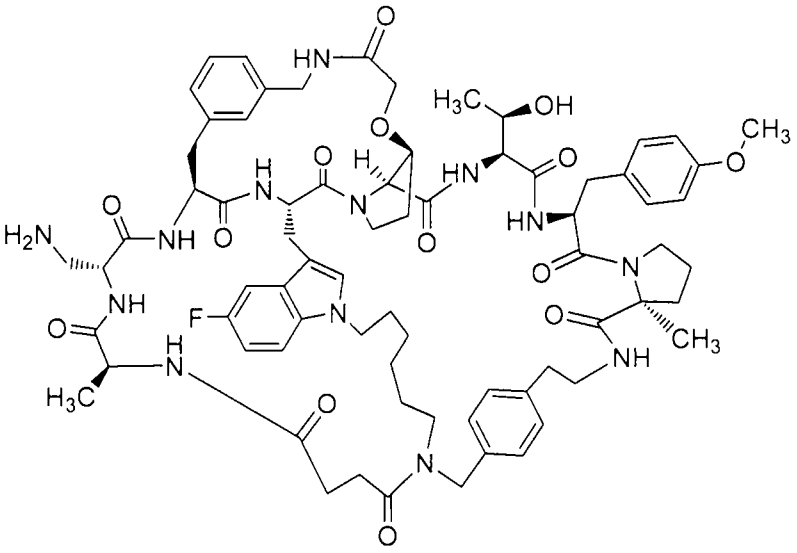
TMS為四甲基矽烷

詹式(Zhan's)催化劑1B為二氯(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啶亞基)((5-((二甲胺基)磺醯基)-2-(1-甲基乙氧基-O)苯基)亞甲基-C)釕(II)

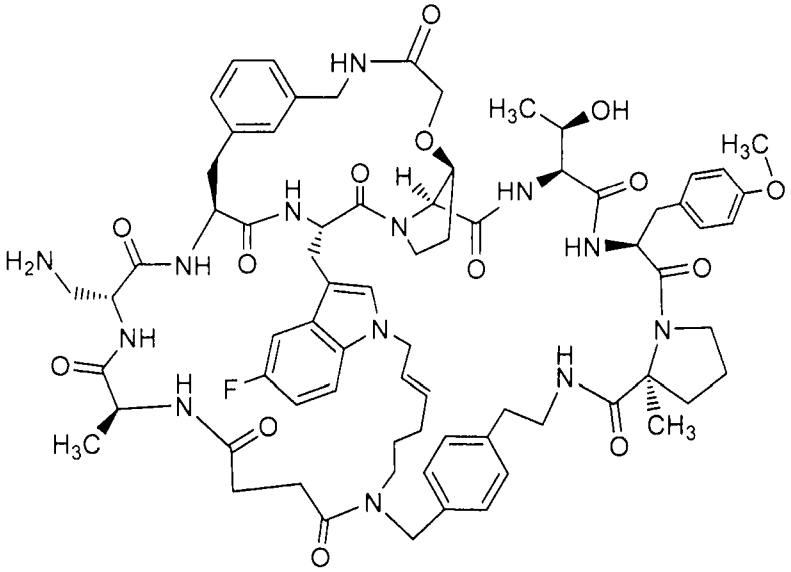
[亦經描述為1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基[2-(異丙氧基)-5-(N,N-二甲基胺基磺醯基)苯基[亞甲基釕(II)二氯化物]

【0094】

實例1 製備Ex-01及Ex-51

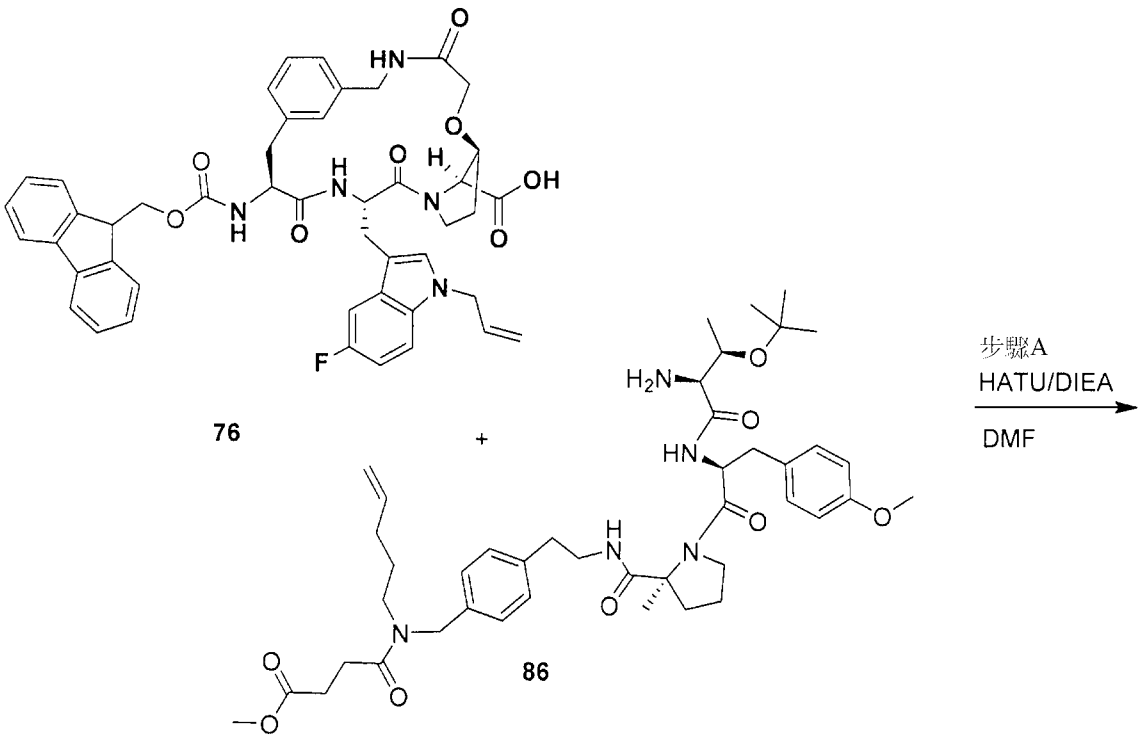


Ex-01，(所說明之游離鹼)

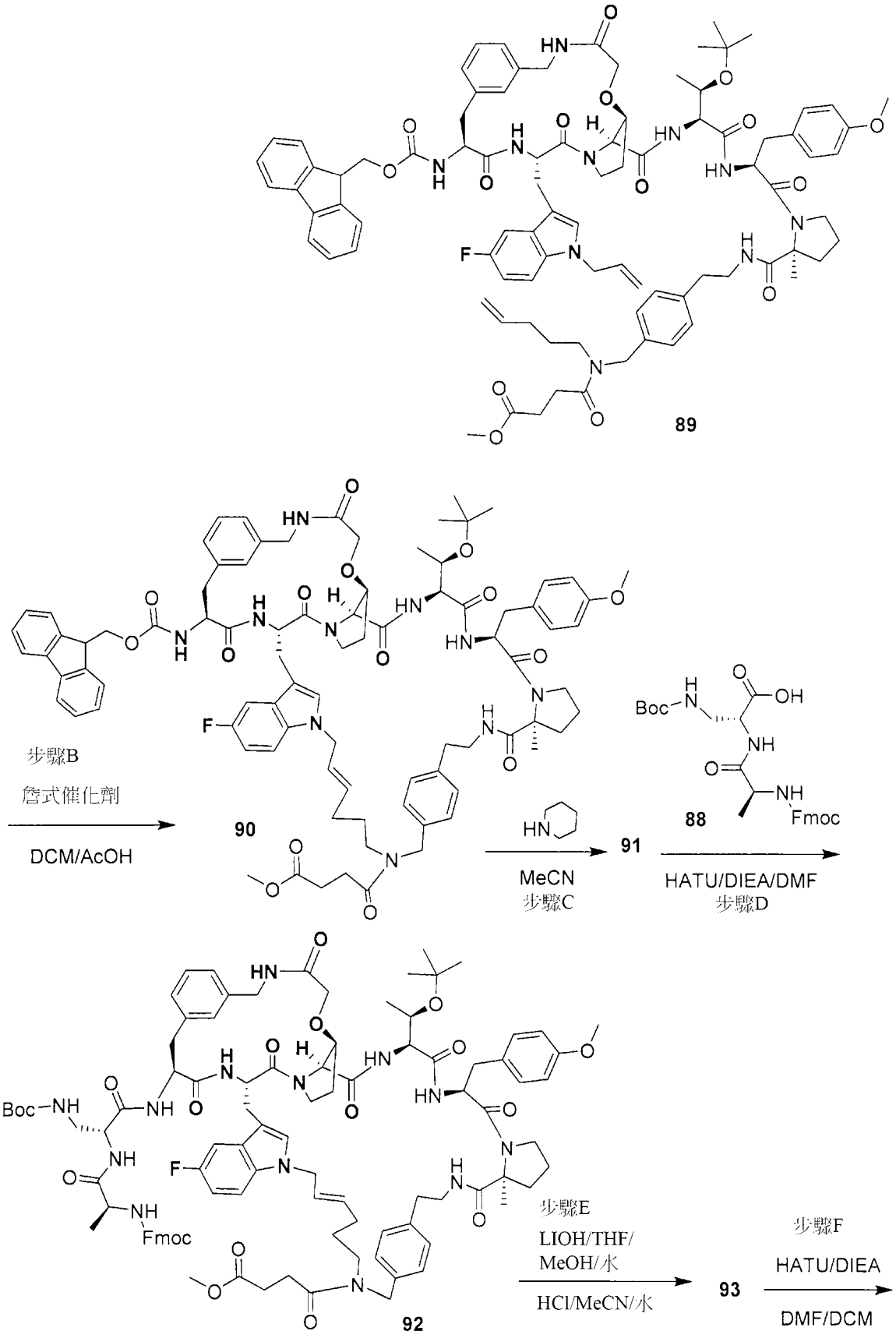


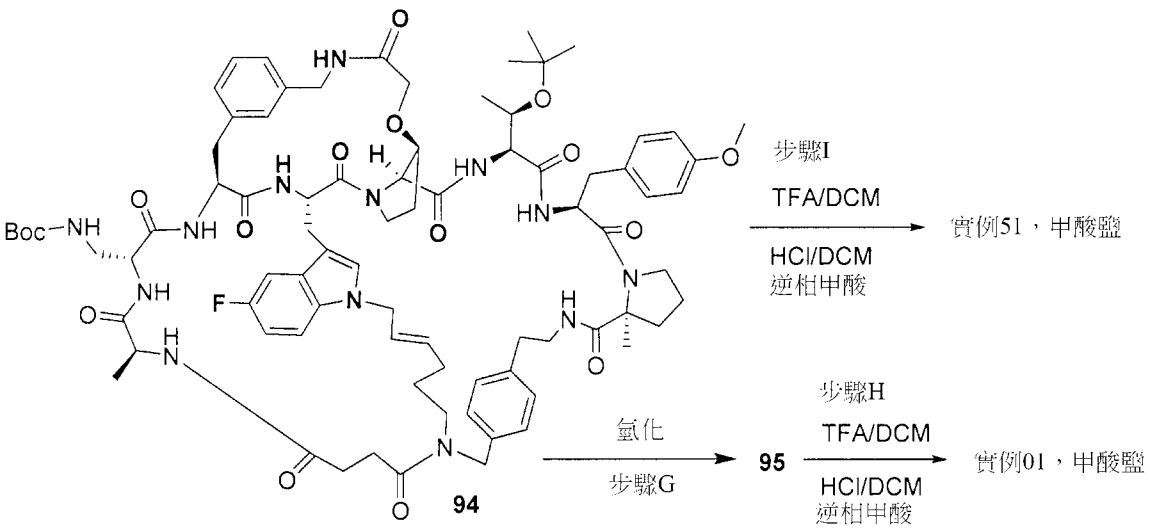
Ex-51，(所說明之游離鹼)

【0095】 根據以下流程由中間物**76**及**86** (以下製劑)來製備化合物**Ex-01**及**Ex-51**之鹽形式：



76 + 86


89
步驟B
啓式催化劑
DCM/AcOH
90
MeCN
步驟C
91
88
HATU/DIEA/DMF
步驟D
92
步驟E
LIOH/THF/
MeOH/水
HCl/MeCN/水
93
步驟F
HATU/DIEA
DMF/DCM



【0096】

*步驟A：製備中間物**89***

向**76** (1.56 g，1.917 mmol，以下製劑)及**86** (1.506 g，1.936 mmol，以下製劑)於DMF (40 ml)中之溶液中添加HATU (0.802 g，2.108 mmol)及DIEA (0.670 ml，3.83 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌50 min，隨後分配於EtOAc (300 mL)與鹽水(100 mL)之間。用鹽水(2 × 100 mL)洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且使用MeOH/DCM作為溶離溶劑在矽膠管柱上純化殘餘物以得到**89**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1573.8。

【0097】

*步驟B：製備中間物**90***

用N_2將**89** (0.68 g，0.432 mmol)於DCM (500 ml)及乙酸(40 mL)中之溶液鼓泡20 min，隨後添加詹氏催化劑-1b (0.222 g，0.302 mmol)。用N_2將所得混合物進一步鼓泡20 min，隨後在55℃下加熱5 h。在冷卻至室溫之後，經由矽藻土過濾混合物，濃縮濾液，且殘餘物使用MeOH/DCM作為溶離溶劑在矽膠管柱上純化以得到**90** (順式/反式混合物)。LC/MS: $(M+1)^+$: 1545.7。

【0098】

*步驟C：製備中間物**91***

向**90** (順式/反式混合物) (65 mg，0.042 mmol)於乙腈(2 ml)中之溶液中添加哌啶(0.042 ml，0.420 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1 h，隨後濃縮，且將殘餘物溶解於乙腈(4 mL)中且再次濃縮。殘餘物進一步在高真空下乾燥30 min以得到**91** (順式及反式混合物)。LC/MS: $(M+1)^+$: 1324.0。

【0099】

*步驟D：製備中間物**92***

在0℃下向**91** (順式/反式混合物) (548 mg，0.414 mmol)及**88** (227 mg，0.455 mmol，以下製劑)於DMF (10 ml)中之溶液添加HATU (181 mg，0.476 mmol)及DIEA (0.166 ml，0.952 mmol)。在0℃下攪拌所得溶液1 h，且溶液藉由逆相MPLC在C18管柱上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化以得到**92** (順式/反式混合物)。LC/MS: $(M+1)^+$: 1803.5。

【0100】

*步驟E：製備中間物**93***

在0℃下向**92** (700 mg，0.388 mmol)於THF (20 ml)、MeOH (6 ml)及水(6 ml)中之溶液中逐滴添加1N LiOH水溶液(3.11 ml，3.11 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液23 h。藉由添加1N HCl將溶液中和至pH 7至8，使揮發物蒸發，將水相酸化至pH 5，且混合物藉由逆相MPLC在C18管柱上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化以得到呈TFA鹽形式之**93**。在0℃下向**93** TFA鹽(427 mg，0.257 mmol)於水(70 mL)及乙腈(70 ml)中之溶液中逐滴添加0.1 N HCl (13.5 ml，1.350 mmol)，在0

℃下攪拌所得溶液5 min，隨後凍乾以得到呈HCl鹽形式之**93**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1567.1。

【0101】

*步驟F：製備中間物**94***

向呈HCl鹽形式之**93** (200 mg，0.125 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加HATU (56.9 mg，0.150 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30 min，隨後用DCM (400 mL)稀釋，隨後添加DIEA (0.065 mL，0.374 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1 h，在旋轉式蒸發器上使揮發物蒸發，且所得DMF溶液藉由逆相MPLC使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化以得到**94**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1549.2。

【0102】

*步驟G：製備中間物**95***

向**94** (14 mg，9.04 μmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (1.924 mg，1.808 μmol)，且在室溫下經由H_2氣囊使所得混合物經歷氫化1 h。經由矽藻土過濾混合物且濃縮濾液以得到中間化合物**95**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1550.9。

【0103】

*步驟H：製備**Ex-01***

將前一步驟中所製備之中間化合物**95** (26 mg，0.017 mmol)溶解於DCM (2 ml)中。向此溶液中添加TFA (6 mL，78 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液30 min，隨後濃縮且將殘餘物溶解於DCM (3 mL)中且用含4N HCl之二噁烷(0.042 mL，0.168 mmol)處理，且再次濃縮以得到呈粗產物形式之**Ex-01**。粗物質**實例01**藉由逆相HPLC使用乙腈(0.1%甲酸)/水

(0.1%甲酸)作為溶離溶劑來純化以得到甲酸鹽形式之**Ex-01**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1394.4。

【0104】

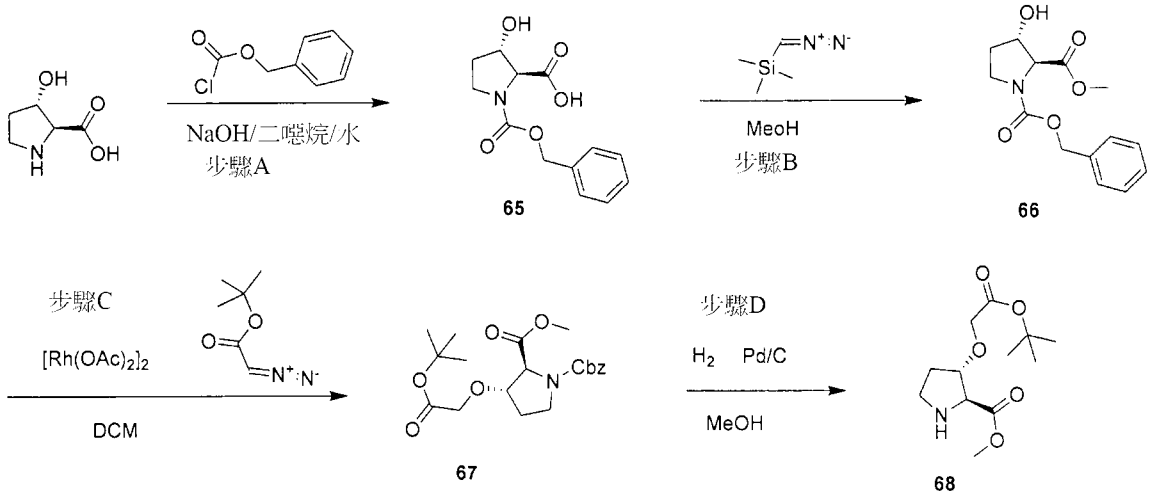
*步驟I：製備**Ex-51***

向中間化合物**94** (30 mg，0.019 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (4 ml，51.9 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘，隨後濃縮。將殘餘物溶解於DCM (2 mL)中，用HCl (4N於二噁烷中) (0.048 ml，0.194 mmol)處理，且濃縮以產生呈HCl鹽形式之**Ex-51**。該化合物藉由逆相HPLC使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作為行動相來純化以得到甲酸鹽形式之**Ex-51**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1392.0。

【0105】 以下流程及程序用以製備用於上文所描述之程序中的中間物**76**、中間物**86**及中間物**88**。

【0106】

製備用於中間物76之製備的中間物68



【0107】

*步驟A：製備中間化合物**65***

在0℃下向(2S,3S)-3-羥基吡咯啶-2-羧酸(5.32 g，40.6 mmol)於二噁

烷(100 ml)中之懸浮液中添加氫氧化鈉(122 ml，122 mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸苯甲酯(6.50 ml，44.6 mmol)。在0℃下攪拌所得懸浮液5 h。在移除揮發物之後，將水相酸化至pH 3，隨後分配於30% IPA/DCM (200 mL)與鹽水(50 mL)之間，進一步用30% IPA/DCM (2 × 100 mL)萃取水相。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到(2S,3S)-1-((苯甲氧基)羰基)-3-羥基吡咯啶-2-羧酸(**65**)。LC/MS: $(M+1)^+$: 266.1。

【0108】

*步驟B：製備中間化合物**66***

向**65** (7.48 g，28.2 mmol)於MeOH (80 ml)中之溶液中逐滴添加TMS-重氮甲烷(70.5 ml，141 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液10 min，隨後藉由逐滴添加乙酸(大約400 uL)來淬滅。將溶液濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**66**。LC/MS: $(M+1)^+$: 280.1。

【0109】

*步驟C：製備中間化合物**67***

用N_2將**66** (4.81 g，17.22 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液鼓泡30 min，隨後添加乙酸銠(ii)二聚體(0.761 g，1.722 mmol)。在冰水浴中冷卻混合物，且在0℃下逐滴添加重氮乙酸第三丁酯(3.58 mL，25.8 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物1.5 h。藉由添加水(100 mL)來淬滅反應，將混合物用DCM (3 × 100 mL)萃取，經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由逆相MPLC使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化。將含有產物之溶離份濃縮且用DCM (2 × 100 mL)萃取水相。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到**67**。LC/MS:

$(M+1)^+$: 394.2。

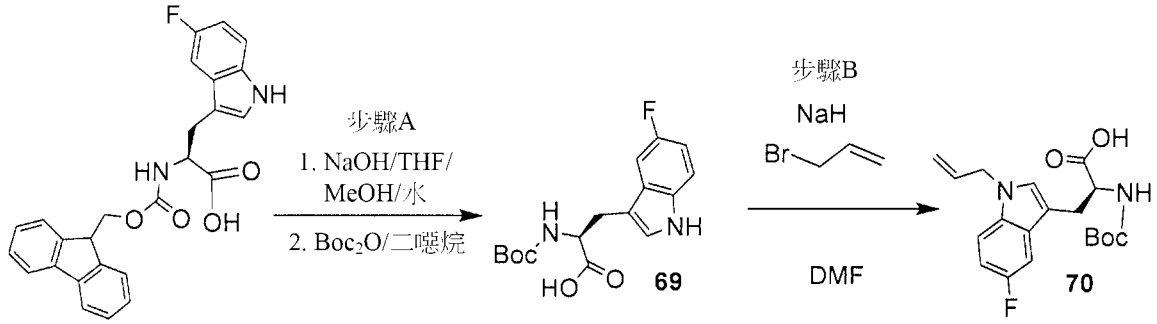
【0110】

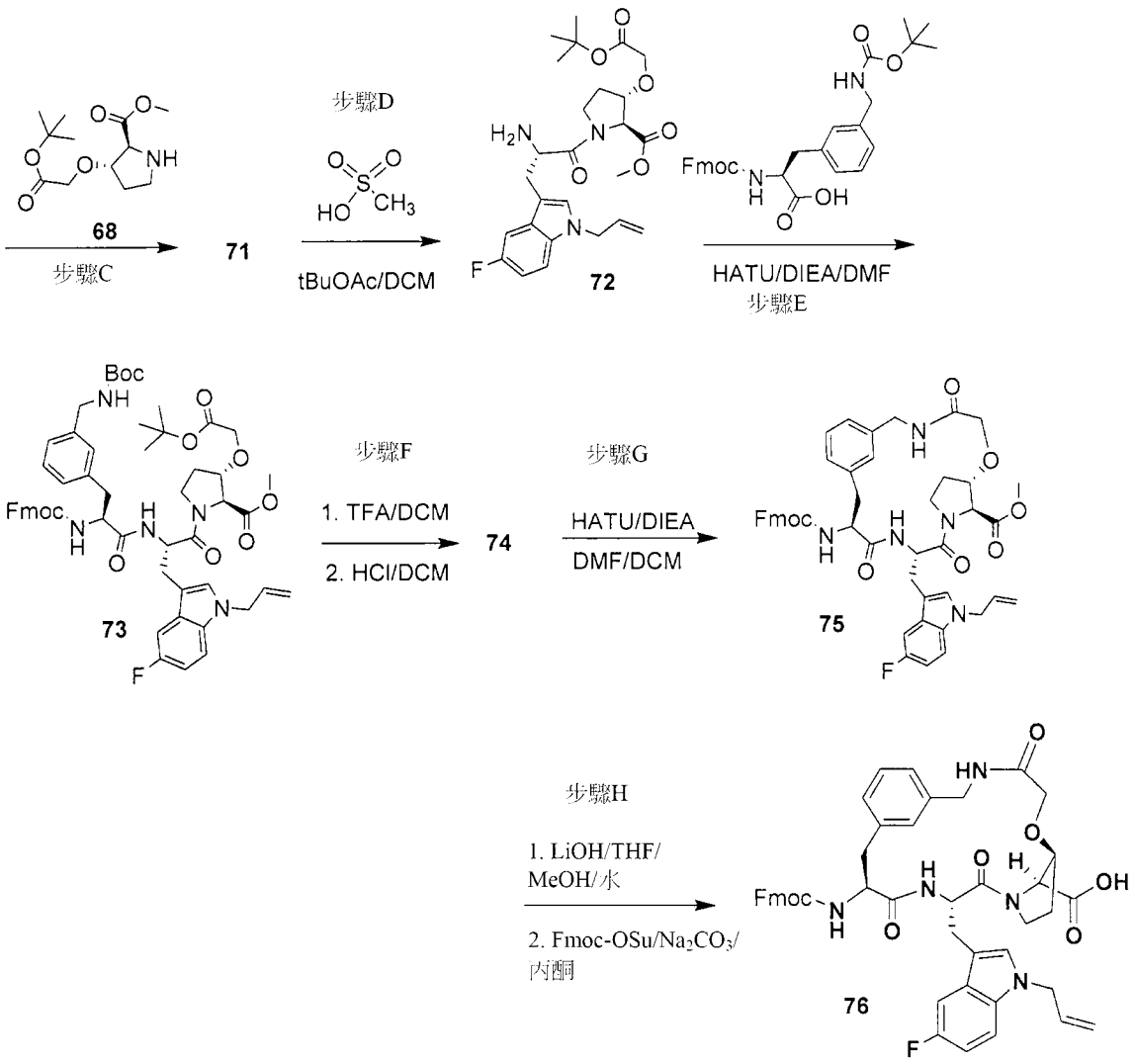
*步驟D：製備中間化合物**68***

向**67** (3.72 g，9.46 mmol)於MeOH (80 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.805 g，0.756 mmol)，且在環境溫度下經由H_2氣囊使所得混合物經歷氫化2小時，隨後經由矽藻土過濾。濃縮濾液以得到**68**。LC/MS: $(M+1)^+$: 259.9。

【0111】

製備中間化合物76





【0112】

*步驟A：製備中間物**69***

在0℃下向(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙酸(3 g，6.75 mmol)於THF (20 ml)、MeOH (10 mL)及水(20.00 ml)中之溶液中添加NaOH (20.25 ml，20.25 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液4小時，隨後使揮發物蒸發。向水性混合物中添加二噁烷(50 ml)及水(20 mL)，將所得溶液冷卻至0℃且將Boc_2O (1.881 ml，8.10 mmol)添加至以上溶液中。在0℃下攪拌所得溶液3小時，移除揮發物且用Et_2O (3×40 mL)萃取水相，酸化至pH 3，隨後用DCM (3 × 100 mL)，隨後用30% IPA/DCM (2 × 80 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且

濃縮以得到**69**。LC/MS: $(M+1)^+$: 322.9。

【0113】

*步驟B：製備中間物**70***

在0℃下向**69** (2.079 g，6.45 mmol)於DMF (40 ml)中之溶液中添加含60% NaH之己烷(0.568 g，14.19 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液50 min，隨後逐滴添加烯丙基溴(1.172 mL，13.54 mmol)。在0℃下攪拌所得溶液1.5 h，隨後藉由添加1N HCl (大約3.68 mL)來淬滅。隨後將溶液分配於EtOAc (200 mL)與水(100 mL)之間，用鹽水(2 × 100 mL)洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用MeOH/DCM作為溶離溶劑來純化以得到**70**。LC/MS: $(M+1)^+$: 363.0。

【0114】

*步驟C：製備中間物**71***

向**70** (2.239 g，6.18 mmol)及**68** (1.842 g，7.11 mmol)於DMF (30 ml)中之溶液中添加HATU (2.82 g，7.41 mmol)及DIEA (2.59 ml，14.83 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液1小時。將混合物分配於EtOAc (200 mL)與鹽水(100 mL)之間，用鹽水(3 × 100 mL)洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**71**。LC/MS: $(M+1)^+$: 604.2。

【0115】

*步驟D：製備中間物**72***

在0℃下向**71** (2.83 g，4.69 mmol)於CH_2Cl_2 (20 ml)及tBuOAc (30 ml)中之溶液中添加甲磺酸(1.218 ml，18.75 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液16.5 h，隨後在環境溫度下持續2.5 h。溶液(**72**)直接用於下一步驟

中。LC/MS: $(M+1)^+$: 504.2。

【0116】

*步驟E：製備中間物**73***

向(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(3-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯基)丙酸(2.66 g，5.16 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加HATU (1.961 g，5.16 mmol)及DIEA (5.32 ml，30.5 mmol)，且將所得溶液在室溫下攪拌30 min，隨後添加至以上所製備之**72**溶液之冰冷浴中。在環境溫度下攪拌所得溶液1小時。在旋轉式蒸發器上使揮發物蒸發，且殘餘物藉由逆相MPLC使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化。在旋轉式蒸發器上濃縮所收集溶離份以得到**73**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1002.1。

【0117】

*步驟F：製備中間物**74***

向**73** (3.235 g，3.23 mmol)於DCM (4 ml)中之溶液中添加TFA (7.46 ml，97 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液1小時，隨後濃縮。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中，用含4N HCl之二噁烷(3.23 ml，12.91 mmol)處理，隨後濃縮，且將殘餘物溶解於乙腈(100 mL)/水(50 mL)中並凍乾以得到**74**。LC/MS: $(M+1)^+$: 846.1。

【0118】

*步驟G：製備中間物**75***

向**74** (2.85 g，3.23 mmol)於DMF (45 ml)中之溶液中添加HATU (1.474 g，3.88 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液30 min，隨後用DCM (600 ml)稀釋，隨後逐滴添加DIEA (1.692 ml，9.69 mmol)。在環

境溫度下攪拌所得溶液1小時。濃縮溶液，且殘餘物藉由逆相MPLC在C18管柱上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化。濃縮含有產物之溶離份，且將含水層分配於DCM (200 mL)與飽和$NaHCO_3$ (200 mL)之間。用DCM (2×100 mL)萃取水相，且經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到**75**。LC/MS: $(M+1)^+$: 828.1。

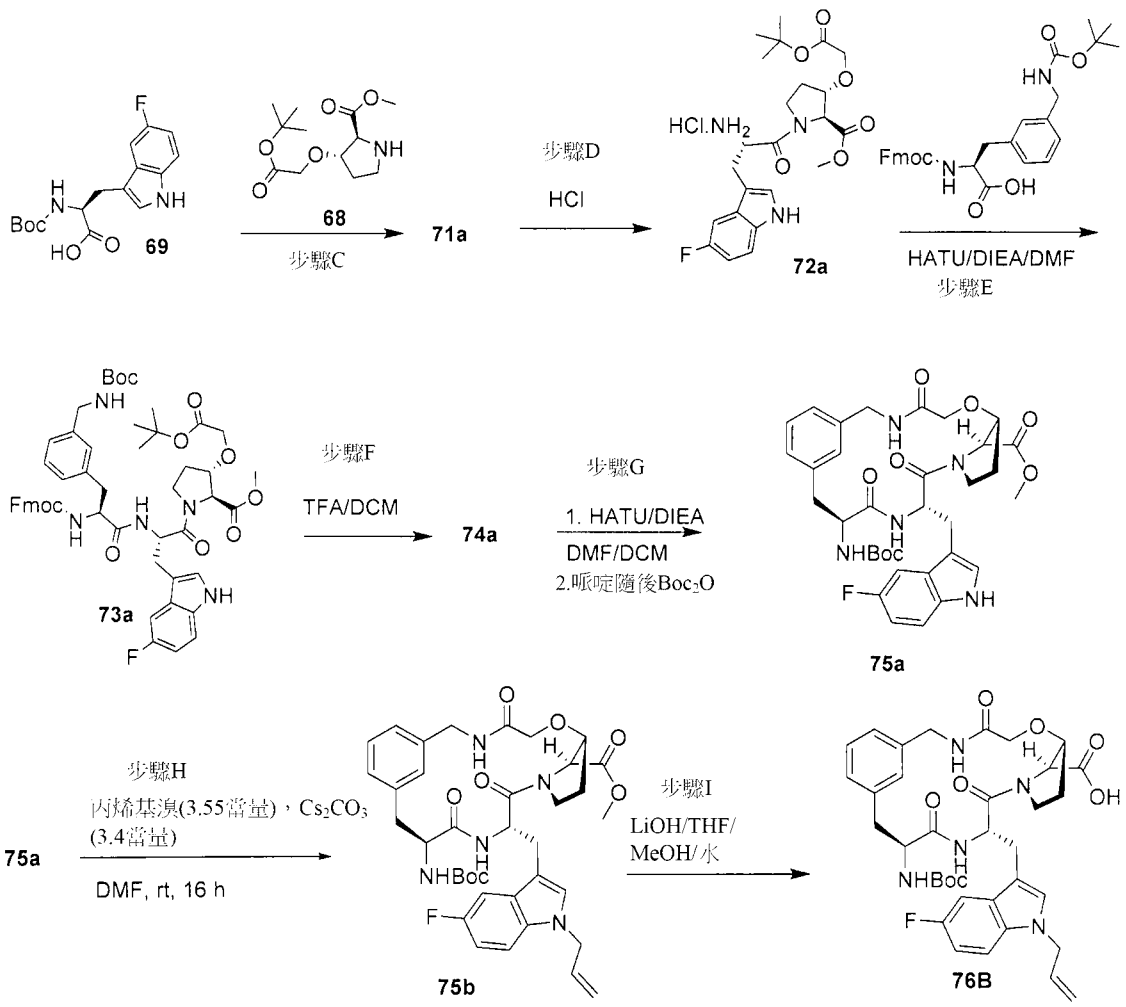
【0119】

*步驟H：製備中間化合物**76***

在0℃下向**75** (1.93 g，2.331 mmol)於THF (60 ml)、MeOH (30 ml)及水(20 ml)中之溶液中逐滴添加1N LiOH水溶液(9.9 ml，9.90 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液16 h，隨後藉由添加HCl (1N，9.9 mL)來淬滅。在旋轉式蒸發器上使揮發物蒸發，且在0℃下向以上溶液添加丙酮(60 ml)、碳酸鈉(0.371 g，3.50 mmol)及Fmoc-Osu (0.802 g，2.378 mmol)。在0℃下攪拌所得溶液6 h，在旋轉式蒸發器上使揮發物蒸發，將水相酸化至pH 4，隨後用30% IPA/DCM (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用MeOH/DCM作為溶離溶劑來純化以得到**76**。LC/MS: $(M+1)^+$: 814.2。

【0120】

中間化合物75b及中間化合物76B自以下之替代性製備



【0121】除了消除步驟B且最終步驟G亦包括藉由Boc保護基替換Fmoc保護基以外，一般遵循上文所描述之用於製備中間化合物**75**的一般程序，由此得到中間化合物**75a**。下文描述**75a**及**76B**之程序。

【0122】

*步驟C：製備中間化合物**71a***

在-50℃下向**69** (5.00 g，15.5 mmol)於DMF (40.0 mL)中之溶液中添加**68**、HATU (5.90 g，15.5 mmol)及DIEA (4.01 g，31.0 mmol)，且在-50℃下攪拌反應混合物3 h。用水(5 mL)淬滅最終溶液，在減壓下濃縮，且殘餘物藉由在C18上進行逆相管柱層析(以乙腈/水+0.01%碳酸氫銨之梯度溶離)來純化以得到**71a**。$C_{28}H_{38}FN_3O_8$ [M+H]+之LCMS (ESI)計算值：564.3，實驗值564.2。

【0123】

*步驟D：製備中間化合物**72a***

在室溫下向2 N HCl於二噁烷(100 mL)及THF (100 mL)中之溶液中添加**71a** (8.40 g，14.9 mmol)，且攪拌反應混合物5 h。在減壓下濃縮最終溶液以得到**72a**。$C_{23}H_{31}ClFN_3O_6$ [M-HCl+H]+之LCMS (ESI)計算值：464.2，實驗值464.3。

【0124】

*步驟E：製備中間化合物**73a***

在-50℃下向**72a** (800 mg，1.60 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(3-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯基)丙酸(827 mg，1.60 mmol)、HATU (608 mg，1.60 mmol)及DIEA (620 mg，4.80 mmol)，且在-50℃下攪拌混合物3 h。用水(50 mL)稀釋所得溶液且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取含水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(以梯度1%至60%之EtOAc/PE溶離)來純化以得到**73a**。$C_{53}H_{60}FN_5O_{11}$ [M+H]+之LCMS (ESI)計算值：962.4，實驗值962.6。

【0125】

*步驟F：製備中間化合物**74a***

在室溫下向**73a** (3.00 g，3.12 mmol)於DCM (15.0 mL)中之溶液中添加TFA (15.0 mL)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。在減壓下濃縮所得溶液，與甲苯及DCM共蒸發以得到**74a**。$C_{46}H_{45}F_4N_5O_{11}$ [M-TFA+H]+之LCMS (ESI)計算值：806.3，實驗值806.7。

【0126】

步驟*G*：製備中間化合物***75a***

在室溫下向**74a** (4.00 g，4.35 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加HATU (1.65 g，4.35 mmol)，且攪拌反應溶液0.5 h。用DCM (450 mL)及DIEA (1.69 g，13.1 mmol)稀釋該溶液，隨後在室溫下攪拌3 h。用水(5 mL)淬滅所得溶液，在減壓下濃縮，且殘餘物藉由在C18上進行逆相管柱層析(以乙腈/水+0.05% TFA之梯度溶離)來純化以得到經Fmoc保護之中間物。$C_{44}H_{42}FN_5O_8$ [M+H]+之LCMS (ESI)計算值：788.3，實驗值788.9。

【0127】在室溫下向以上經Fmoc保護之中間物(200 mg，0.250 mmol)於DCM (5.00 mL)中之溶液中添加哌啶(1.25 mL)，且攪拌反應溶液1 h。在減壓下濃縮最終溶液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(以梯度0%至5%之MeOH/DCM溶離)來純化以得到胺中間物。$C_{29}H_{32}FN_5O_6$ [M+H]+之LCMS (ESI)計算值：566.2，實驗值566.3。

【0128】在室溫下向以上胺中間物(2.86 g，5.06 mmol)於THF (30.0 mL)及水(30.0 mL)中之溶液中添加Boc_2O (2.21 g，10.1 mmol)及碳酸氫鈉(1.70 g，20.2 mmol)，且攪拌反應物3 h。用水(50 mL)稀釋最終溶液且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用鹽水(3 × 100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(以梯度0%至5%MeOH/DCM溶離)來純化以得到**75a**。$C_{34}H_{40}FN_5O_8$ [M+H]+之LCMS (ESI)計算值：666.3，實驗值666.5；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.08 (m, 6H), 6.95-6.79 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 5H),

3.69 (s, 3H), 3.32-2.92 (m, 5H), 2.14-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。*步驟H：製備中間化合物**75b***

【0129】 在0℃下向**75a** (0.665 g，0.99 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.11 g，3.40 mmol)及3-溴丙-1-烯(0.43 g，3.55 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時，且倒入至5 mL之50%飽和鹽水/10%檸檬酸溶液中，隨後用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。用鹽水(3 × 20 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析以1%至5%梯度的MeOH/DCM溶離來純化。將含有中間化合物**75b**之溶離份合併且濃縮以得到標題化合物。$C_{37}H_{44}FN_5O_8$ $[M+H]^+$之LCMS (ESI)計算值：706.3，實驗值706.3。

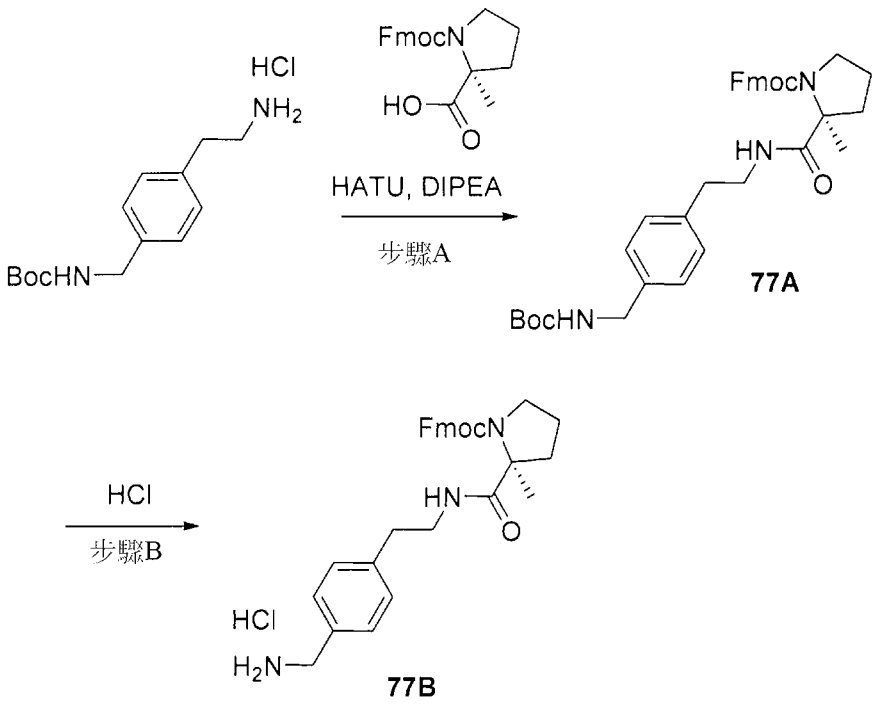
【0130】

*步驟I：製備中間化合物**76B***

遵循類似於中間物**93**之製備中所描述的條件使**75b**與LiOH水解以得到**76B**。

【0131】

製備中間物77B



【0132】

*步驟A：製備中間物**77A***

在0℃下向(S)-1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-2-甲基吡咯啶-2-羧酸(6.16 g，17.54 mmol)及4-(2-胺基乙基)苄基胺基甲酸第三丁酯氫氯酸鹽(5.03 g，17.54 mmol)於DMF (140 ml)中之溶液中添加HATU (8.00 g，21.05 mmol)及DIPEA (9.16 ml，52.6 mmol)，隨後使反應升溫至室溫且攪拌2 h。用水稀釋最終混合物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以0%至60%梯度的EtOAc/己烷溶離)來純化以得到**77A**。MS (ESI): m/z (M+H)+ 584.5。

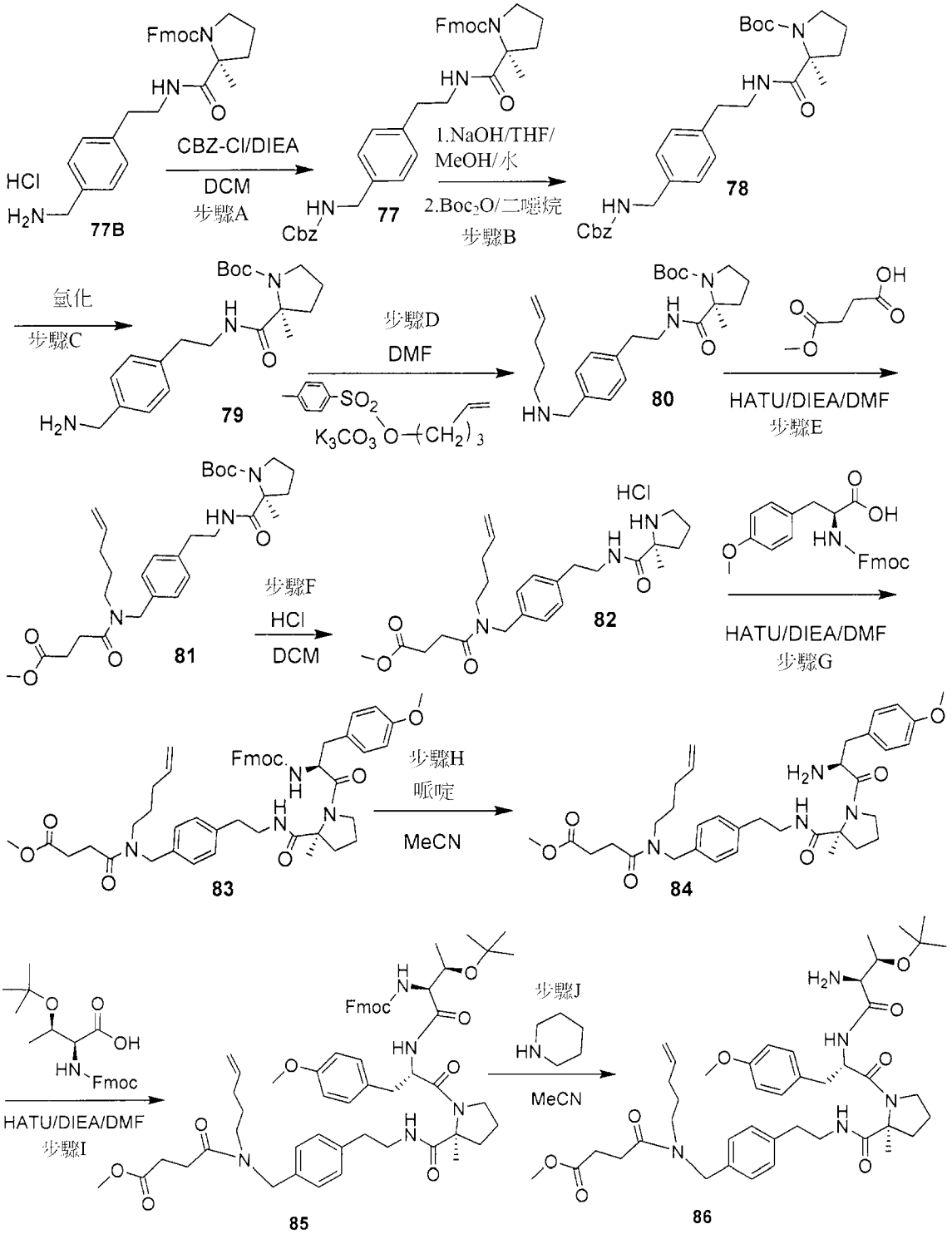
【0133】

*步驟B：製備中間物**77B***

向**77A** (8.92 g，15.28 mmol)於DCM (40 ml)中之溶液中添加含HCl 4N之二噁烷(15.28 ml，61.1 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮混合物以得到**77B**。MS (ESI): m/z (M+H)+ 484.3。

【0134】

製備中間物86



【0135】

步驟A：製備中間物77

在0℃下向2-((4-(氨甲基)苯乙基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸

(S)-(9H-芴-9-基)甲酯氫氯酸鹽(**77B**) (5.87 g，11.29 mmol)於DCM (140 ml)中之溶液中逐滴添加DIEA (5.91 ml，33.9 mmol)及CBZ-Cl (1.726 ml，11.85 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液4 h。將反應溶液分配於水(200 mL)與DCM (200 mL)之間，用DCM (100 mL)萃取水相，經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**77**。LC/MS: $(M+1)^+$: 618.3。

【0136】

*步驟B：製備中間物**78***

向**77** (5.56 g，9.00 mmol)於THF (100 ml)、水(50 ml)及MeOH (30 ml)中之溶液中添加1N NaOH水溶液(45.0 ml，45.0 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液2 h。使揮發物蒸發，且向水溶液中添加二噁烷(200 ml)及含Boc_2O (2.508 ml，10.80 mmol)之二噁烷(20 mL)。自0℃至室溫將所得混合物攪拌隔夜。在旋轉式蒸發器上使揮發物蒸發，且用DCM (3 × 150 mL)萃取水相。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**78**。LC/MS: $(M+1)^+$: 496.2。

【0137】

*步驟C：製備中間物**79***

向**78** (4.04 g，8.15 mmol)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.867 g，0.815 mmol)，且經由H_2氣囊使所得混合物在室溫下經歷氫化持續1.5 h。經由矽藻土過濾混合物，且濃縮濾液以得到**79**。LC/MS: $(M+1)^+$: 362.2。

【0138】

*步驟D：製備中間物**80***

向**79** (2.58 g，7.14 mmol)於DMF (15 ml)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸戊-4-烯-1-基酯(0.858 g，3.57 mmol)及K_2CO_3 (1.973 g，14.27 mmol)，且在80℃下加熱所得混合物6 h。在冷卻至室溫之後，過濾混合物，且過濾物藉由逆相MPLC使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作為溶離溶劑來純化以得到呈TFA鹽形式之產物，將該產物進一步分配於DCM (100 mL)與1N NaOH水溶液(50 mL)之間。用DCM (2 × 50 mL)進一步萃取水相，經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，且濃縮以得到**80**。LC/MS: $(M+1)^+$: 430.3。

【0139】

*步驟E：製備中間物**81***

向**80** (0.95 g，2.211 mmol)於DMF (15 ml)中之溶液中添加4-甲氧基-4-側氧基丁酸(0.321 g，2.433 mmol)、HATU (1.009 g，2.65 mmol)及DIEA (0.927 ml，5.31 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液1 h。將溶液分配於EtOAc (200 mL)與鹽水(100 mL)之間，有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**81**。LC/MS: $(M+1)^+$: 544.2。

【0140】

*步驟F：製備中間物**82***

向**81** (1.165 g，2.143 mmol)於DCM (12 ml)中之溶液中添加HCl (4N於二噁烷中) (5.36 ml，21.43 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液3 h，且濃縮混合物以得到**82**。LC/MS: $(M+1)^+$: 444.2。

【0141】

*步驟G：製備中間物**83***

向**82** (1.003 g，2.089 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加Fmoc-L-Tyr(Me)-OH (0.959 g，2.298 mmol)、HATU (0.914 g，2.403 mmol)及DIEA (1.095 ml，6.27 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液50 min。將溶液分配於EtOAc (200 mL)與鹽水(100 mL)之間，有機相用鹽水(2×100 mL)洗滌，經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**83**。LC/MS: $(M+1)^+$: 843.4。

【0142】

*步驟H：製備中間物**84***

向**83** (1.63 g，1.934 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加哌啶(0.574 ml，5.80 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液1 h，隨後濃縮。使殘餘物再懸浮於乙腈(20 mL)中且再次濃縮，該循環重複一次，且將殘餘物進一步高真空乾燥以得到**84**。LC/MS: $(M+1)^+$: 621.3。

【0143】

*步驟I：製備中間物**85***

向**84** (1.2 g，1.933 mmol)於DMF (15 ml)中之溶液中添加Fmoc-L-Thr(tBu)-OH (0.922 g，2.320 mmol)、HATU (0.919 g，2.416 mmol)及DIEA (0.844 ml，4.83 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液1 h。將溶液分配於EtOAc (200 mL)與鹽水(100 mL)之間，有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上使用EtOAc/己烷作為溶離溶劑來純化以得到**85**。LC/MS: $(M+1)^+$: 1000.2。

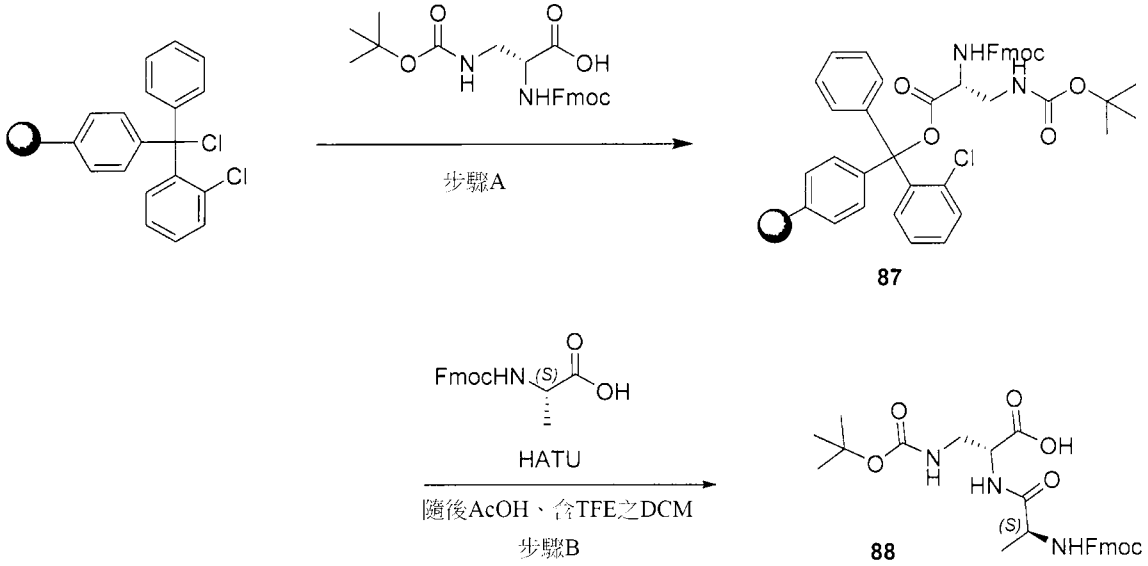
【0144】

*步驟J：製備中間物**86***

向前一步驟中所製備之**85** (1.94 g，1.940 mmol)於乙腈(20 ml)中之溶液中添加哌啶(0.960 ml，9.70 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液30 min，隨後濃縮。將殘餘物再溶解於DCM/乙腈(1:1，20 mL)中，隨後再次濃縮，該循環重複一次，且將殘餘物高真空乾燥以得到**86**。LC/MS: $(M+1)^+$: 778.3。

【0145】

製備中間物88



【0146】

*步驟A-合成中間物**87***

向2-氯-2-氯三苯甲基樹脂1 mmol/g至1.5 mmol/g (7.0 g，1 mmol/g至1.5 mmol/g)中添加乾燥DCM (45 ml)。將樹脂振盪20 min，隨後添加含DIPEA 0.17 N之DCM的一半(3.67 ml，21.00 mmol)、Fmoc-D-Dap(Boc)-OH (3.28 g，7.70 mmol)，隨後添加含DIPEA 0.17 N之DCM的剩餘部分(3.67 ml，21.00 mmol)。在室溫下振盪樹脂隔夜，用DCM沖洗且乾燥。隨後用含5% DIPEA及10% MeOH之DCM (80 mL)使樹脂驟冷，

振盪2 h，隨後過濾，用DCM (3×)、DMF (3×)及DCM (3×)沖洗，隨後在真空下乾燥以得到在下一步驟中按原樣使用之樹脂**87**。

【0147】

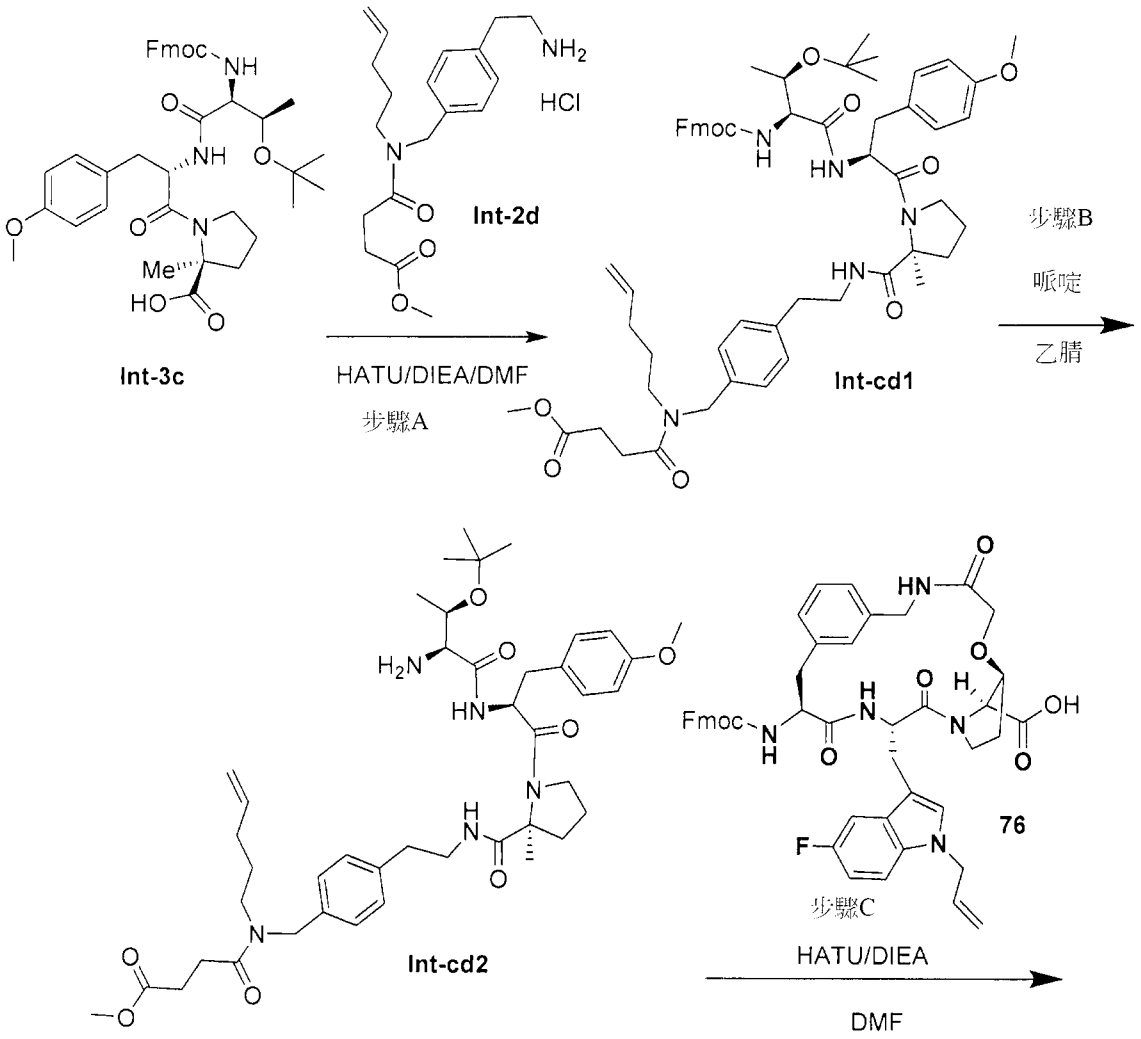
*步驟B-合成中間物**88***

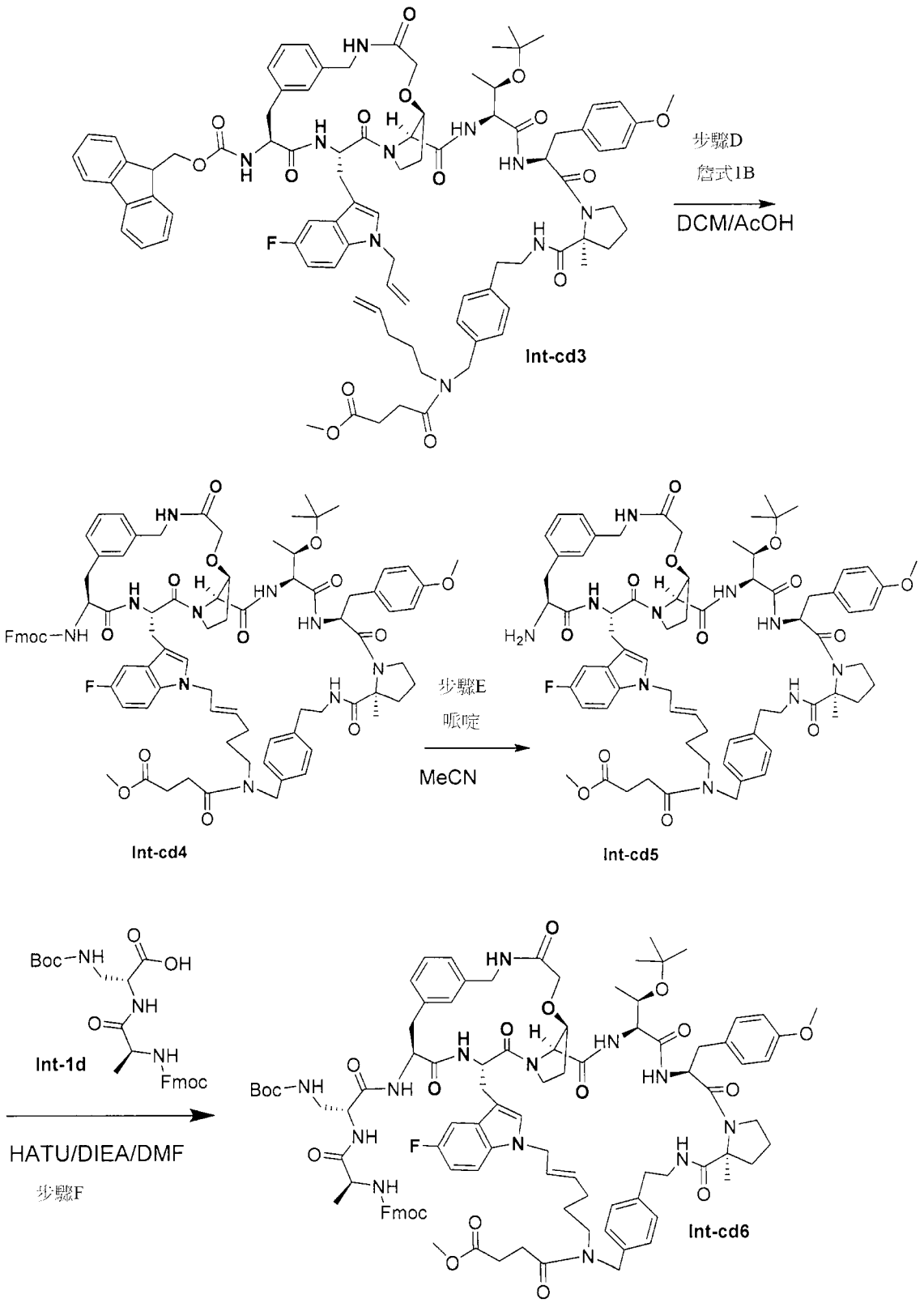
藉由含5%哌啶之DMF (30 ml)將樹脂**87** (4.5 g，2.475 mmol)人工去保護30 min，過濾，藉由含5%哌啶之DMF (30 ml)再處理另外30 min，過濾，隨後藉由DMF及DCM沖洗且乾燥。隨後使樹脂與DMF (30 ml)中之Fmoc-Ala-OH (1.541 g，4.95 mmol)、HATU (1.694 g，4.46 mmol)及DIPEA (1.729 ml，9.90 mmol)人工偶合2 h，隨後過濾，藉由DMF及DCM沖洗，隨後乾燥。隨後用含10% AcOH及TFE之DCM (60 ml)處理該樹脂90 min，過濾且濃縮濾液以得到**88**。LC/MS: $[2M+H]^+$ = 995.01。

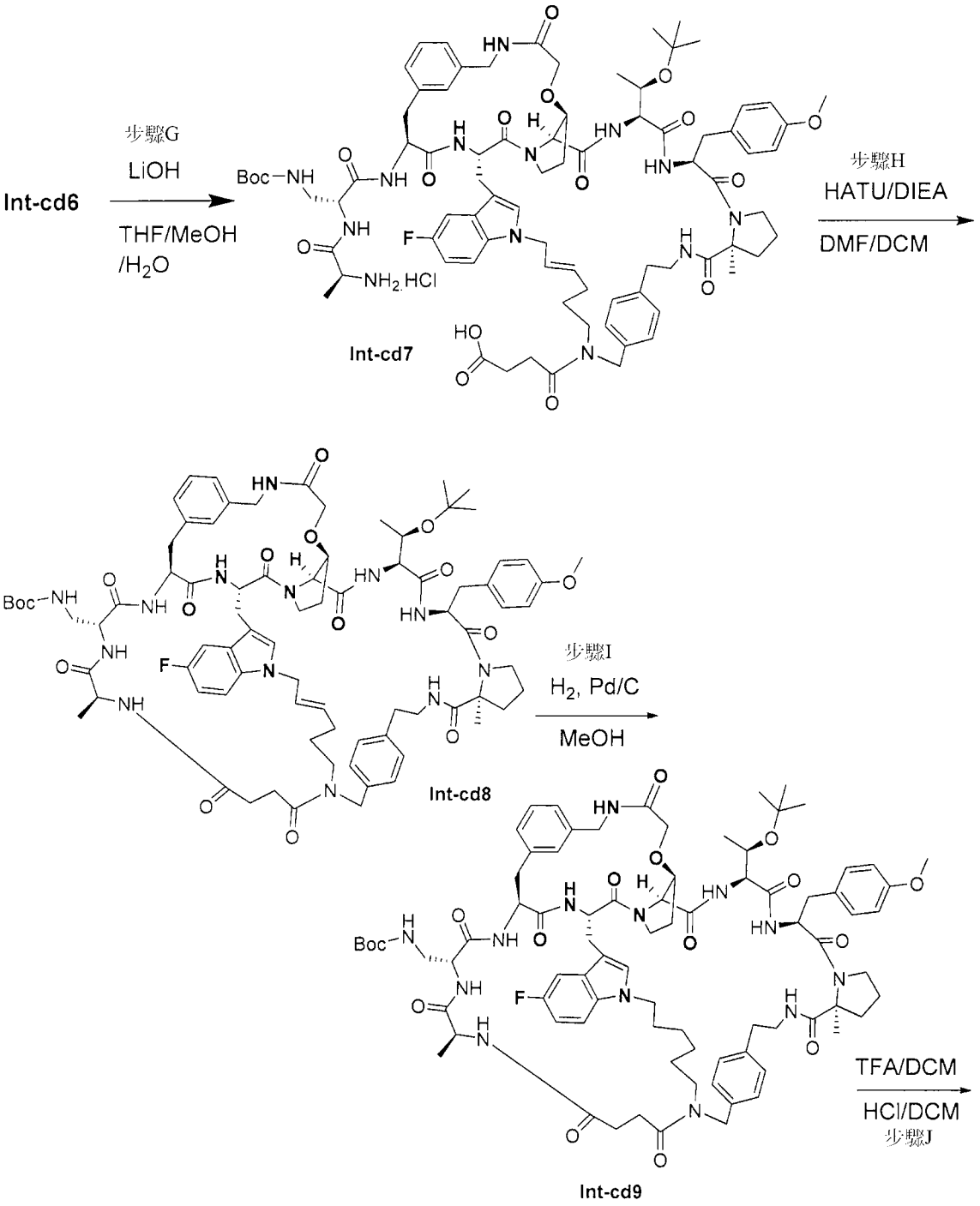
【0148】

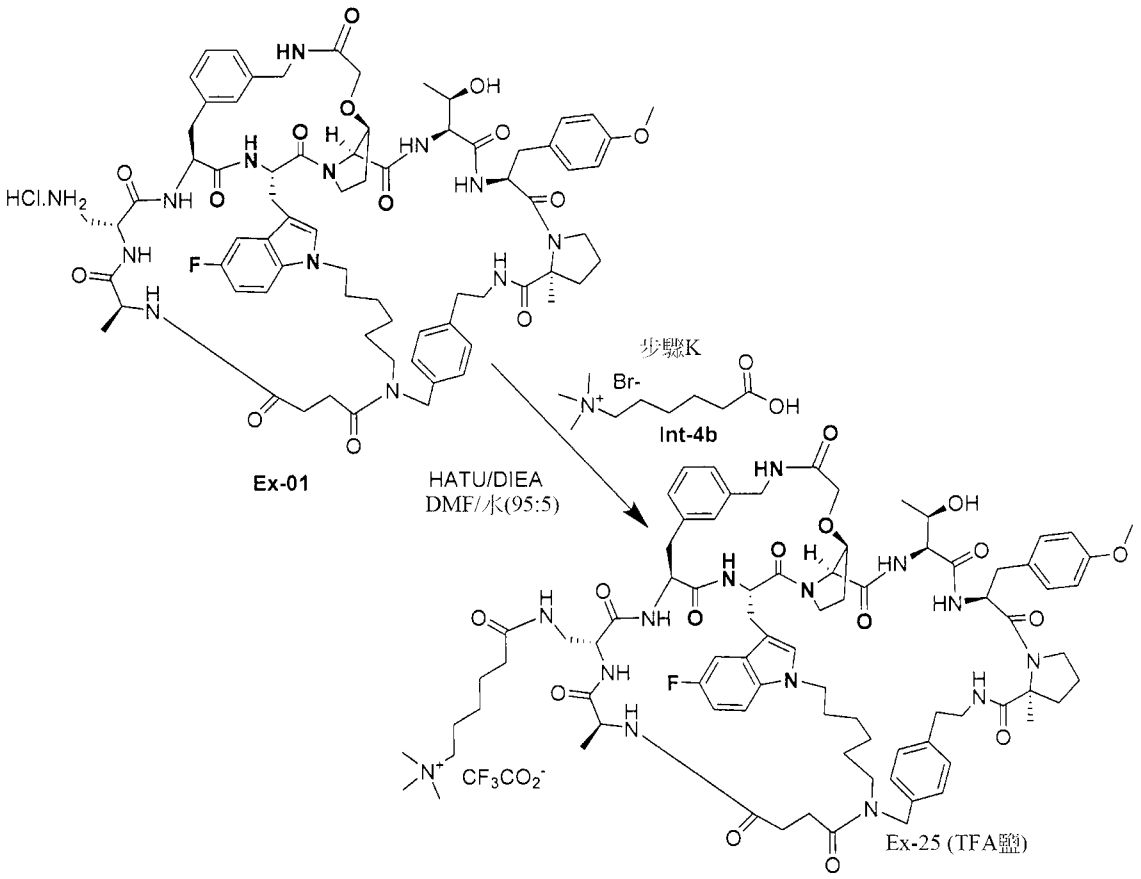
實例1A-Ex-01之替代性合成及由其製備Ex-25：

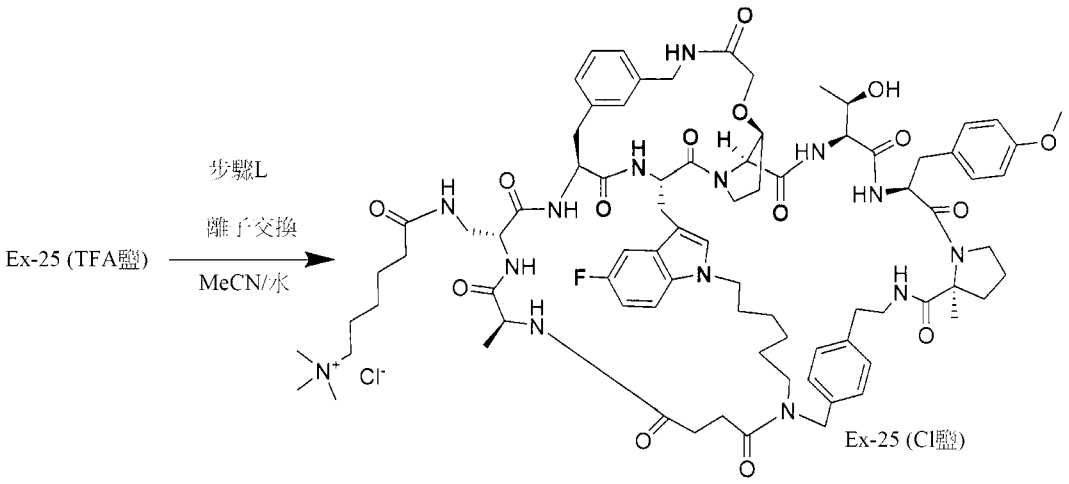
【0149】 以上呈現之化合物**Ex-01**可替代地製備，且化合物**Ex-25**可根據以下流程由**Ex-01**製備：


Fmoc
NH
NH
O
O
N
Me
HO
O
Int-3c
NH2
HCl
Int-2d
HATU/DIEA/DMF
步驟A
Int-cd1
步驟B
哌啶
乙腈
H2N
HN
Int-cd2
HN
OH
F
76
步驟C
HATU/DIEA
DMF


步驟D
替式1B
DCM/AcOH
Int-cd3
步驟E
哌啶
MeCN
Int-cd4
Int-cd5
Int-1d
HATU/DIEA/DMF
步驟F
Int-cd6


步驟G
LiOH
THF/MeOH
/H2O
Int-cd6
Int-cd7
步驟H
HATU/DIEA
DMF/DCM
步驟I
H2, Pd/C
MeOH
Int-cd8
TFA/DCM
HCl/DCM
步驟J
Int-cd9





【0150】

*步驟A-合成中間物**Int-cd1***

在0℃下向**Int-3c** (由下文描述之中間物**107**合成) (7.09 g，10.33 mmol)於DMF (45 ml)中之溶液中添加**Int-2d** (3.63 g，9.84mmol，下文描述之製劑)及HATU (3.74 g，9.84 mmol))，隨後添加含DIPEA之DMF (6.87 ml，39.4 mmol)，且使混合物升溫至室溫並攪拌1 h。在0℃下將混

合物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至80%梯度的乙酸乙酯/石油醚溶離)來純化以得到**Int-cd1**。LC/MS: [M+1]+ = 1000.5。

【0151】

*步驟B-合成中間物**Int-cd2***

向**Int-cd1** (3.48 g，3.48 mmol)於乙腈(50 ml)中之溶液添加哌啶(1.72 ml，17.40 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液3h。濃縮混合物，將殘餘物再溶解於DCM/乙腈(1:1，20 mL)中，再次濃縮，且將殘餘物在真空下乾燥以得到呈粗產物形式之**Int-cd2**。LC/MS: $(M+1)^+$=778.5。

【0152】

*步驟C-合成中間物**Int-cd3***

在0℃下向**76** (在上文實例1中展示之製劑) (2.45 g，3.01 mmol)及**Int-cd2** (2.69 g，3.46 mmol)於DMF (70 ml)中之溶液中添加HATU (1.37 g，3.61 mmol)，隨後添加DIEA (1.05 ml，6.02 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌50 min，隨後分配於EtOAc (500 mL)與鹽水(200 mL)之間。有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至5%梯度的MeOH/DCM溶離)來純化以得到**Int-cd3**。LC/MS: $(M+1)^+$=1574.7。

【0153】

*步驟D-合成中間物**Int-cd4***

藉由N_2將**Int-cd3** (1.91 g，1.21 mmol)於DCM (1500 ml)及乙酸(30 mL)中之室溫溶液鼓泡30 min，隨後添加詹氏催化劑-1B (0.445 g，0.607

mmol)。在室溫下藉由N_2將所得混合物進一步鼓泡30 min，隨後在55℃下加熱5 h。在冷卻至室溫之後，在矽藻土上過濾混合物，濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至5%梯度的MeOH/DCM溶離)來純化以得到**Int-cd4** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。LC/MS: $(M+1)^+$=1546.8。

【0154】

*步驟E-合成中間物**Int-cd5***

向**Int-cd4** (順式與反式烯烴之混合物) (5.49 g，3.55 mmol)於DCM (20 ml)及乙腈(50 ml)中之溶液中添加哌啶(1.76 ml，17.8 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2 h，隨後濃縮，且將殘餘物懸浮於乙腈(20 ml)中，且再次濃縮。隨後在真空下乾燥殘餘物以得到呈粗混合物形式之**Int-cd5** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。LC/MS: $(M+1)^+$=1323.8。

【0155】

*步驟F-合成中間物**Int-cd6***

在0℃下向**Int-cd5** (順式與反式烯烴之混合物) (4.70 g，3.55 mmol)及**Int-1d** (2.21 g，4.44mmol，下文描述之製劑)於DMF (70 ml)中之溶液中添加HATU (1.76 g，4.62 mmol)及DIEA (1.55 ml，8.88 mmol)。將所得溶液升溫至室溫且攪拌1 h，隨後分配於EtOAc (300 mL)與鹽水(200 mL)之間。用EtOAc (200 mL)萃取水相，合併EtOAc相且用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至5%梯度的MeOH/DCM溶離)來純化以得到**Int-cd6** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。LC/MS: $(M+1)^+$= 1802.8

【0156】

*步驟G-合成中間物**Int-cd7***

在0℃下向**Int-cd6** (呈順式與反式烯烴之混合物形式) (5.41 g，3.00 mmol)於THF (100 ml)、MeOH (30 ml)及水(30 ml)中之溶液中逐滴添加1N LiOH水溶液(24.0 ml，24.0 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液3 h。在0℃下藉由添加1N HCl來中和該混合物，使揮發物蒸發，且藉由1N HCl將含水層中和至pH 5。隨後使混合物凍結且凍乾，且殘餘物藉由在C18上進行管柱層析(以乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)之梯度溶離)來純化以得到呈TFA鹽形式之**Int-cd7** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。在0℃下向含由此獲得之**Int-cd7** TFA鹽(呈順式與反式烯烴之混合物形式)的乙腈(750 mL)及水(450 mL)中逐滴添加0.1N HCl水溶液(150 ml，15.00 mmol)，隨後在0℃下攪拌所得溶液5 min，凍結且凍乾以得到呈HCl鹽形式之**Int-cd7** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。LC/MS: $(M+1)^+$=1566.6。

【0157】

*步驟H-合成中間物**Int-cd8***

向自前一步驟獲得之**Int-cd7** HCl鹽(1.01 g，0.630 mmol)於DMF (50 ml)及DCM (1300 ml)中之溶液中添加DIEA (0.330 ml，1.890 mmol)及HATU (0.287 g，0.756 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2 h，使揮發物蒸發，且將殘餘物分配於EtOAc (400 mL)與鹽水(200 mL)之間。用EtOAc (300 mL)萃取水相，經合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至10%梯度的MeOH/DCM溶離)來純化以得到**Int-cd8** (呈順式與反式烯烴之混合物形式)。LC/MS: $(M+1)^+$=1548.8。

【0158】

*步驟I-合成中間物**Int-cd9***

向前一步驟中所獲得之**Int-cd8** (1.22 g，0.788 mmol)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加10% Pd/C (0.645 g，0.607 mmol)，且在環境溫度下經由H_2氣囊將所得混合物氫化7小時。在7小時之後，在矽藻土上過濾反應物，濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至10%梯度的MeOH/DCM溶離)來純化以得到**Int-cd9**。LC/MS: $(M+1)^+$=1550.9。

【0159】

*步驟J-合成呈HCl鹽形式之化合物**Ex-01***

【0160】 向**Int-cd9** (1.14 g，0.735 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加TFA (12 ml，156 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得溶液30 min。隨後濃縮該混合物，且將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及甲苯(20 mL)中。濃縮所得混合物，且將殘餘物再溶解於DCM (20 mL)中且用HCl (4N於二噁烷中) (0.919 ml，3.68 mmol)處理。濃縮所得混合物以得到呈固體形式之產物。將此固體產物再溶解於乙腈(200 mL)及水(100 mL)中，且在0℃下向以上溶液中逐滴添加1N HCl水溶液(3.68 ml，3.68 mmol)。在0℃下攪拌所得溶液2 min，隨後凍結且凍乾以得到呈HCl鹽形式之**Ex-01**。LC/MS: $(M+1)^+$=1394.7。

【0161】

*步驟K-合成呈TFA鹽形式之實例**Ex-25***

向**Ex-01** HCl鹽(870 mg，0.608 mmol)及**Int-4b** (170 mg，0.669mmol，下文描述之製劑)於DMF (1.2 ml)及水(0.6 ml)中之溶液中添加HATU (254 mg，0.669 mmol)及DIEA (425 µl，2.433 mmol)。在室溫

下攪拌所得溶液1 h，隨後藉由添加1.2 mL水來淬滅。過濾該混合物，且過濾物藉由在C18上進行管柱層析(用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)之梯度溶離)來純化以得到呈TFA鹽形式之**Ex-25**。LC/MS: M^+= 1550.6。

【0162】

*步驟L-製備呈Cl鹽形式之實例**Ex-25***

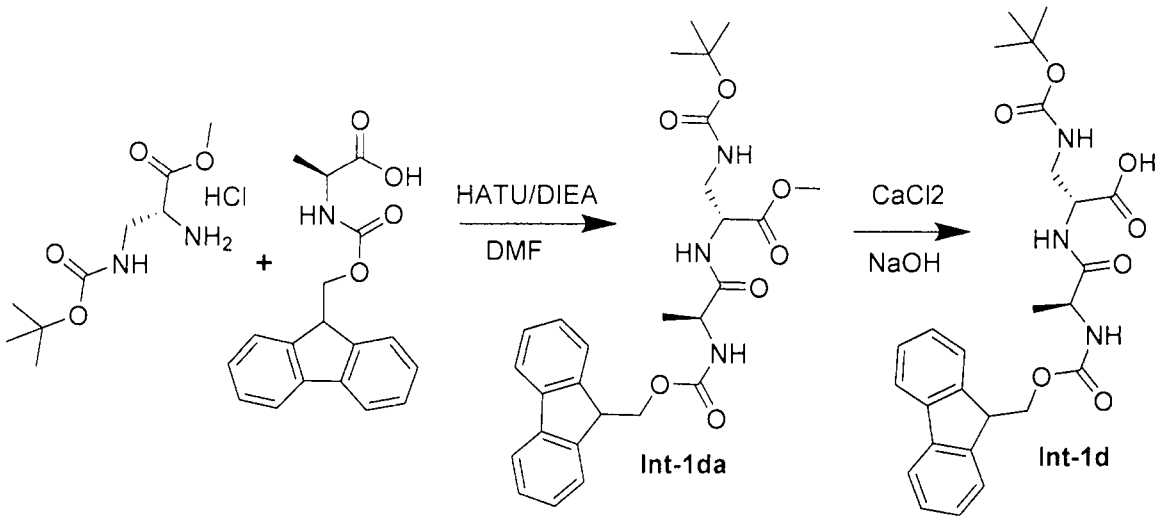
向兩個管柱中封裝73.6 g之AG MP-1離子交換樹脂氯化物形式(目錄號141-1841 BIO-RAD)，其中各管柱中總共36.8 g樹脂。各管柱用水(2 × 80 ml)，隨後用20%乙腈/水(2 × 100ml)洗滌。將前一步驟中所製備之**Ex-25** TFA鹽(737 mg，0.443 mmol)於20%乙腈/水(100 mL)中之溶液均勻裝載至兩個樹脂管柱上，隨後用20%乙腈/水(130 ml)溶離各管柱。將溶離物合併，凍結且凍乾以得到呈氯鹽形式之**Ex-25**。LC/MS: M^+ = 1550.6。

【0163】　下文描述在前文緊接著描述之**Ex-01**及**Ex-25**之合成中有效採用之數個中間物。

【0164】

製備中間物Int-1d

由起始物質根據以下流程來製備中間化合物**Int-1d**：



【0165】

*步驟A-合成**Int-1da***

在0℃下向D-Dap(Boc)-OMe HCl鹽(4.10 g，16.10 mmol)、Fmoc-Ala-OH (5.01 g，16.10 mmol)及HATU (6.43 g，16.90 mmol)於DMF (40 ml)中之溶液中添加DIPEA (7.03 ml，40.2 mmol)，且在0℃下攪拌混合物2 h，隨後保存於冰箱中隔夜。在室溫下將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用半鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc之梯度溶離)來純化以得到**Int-1da**。LC/MS: [M+H]+= 512.3。

【0166】

*步驟B-合成**Int-1d***

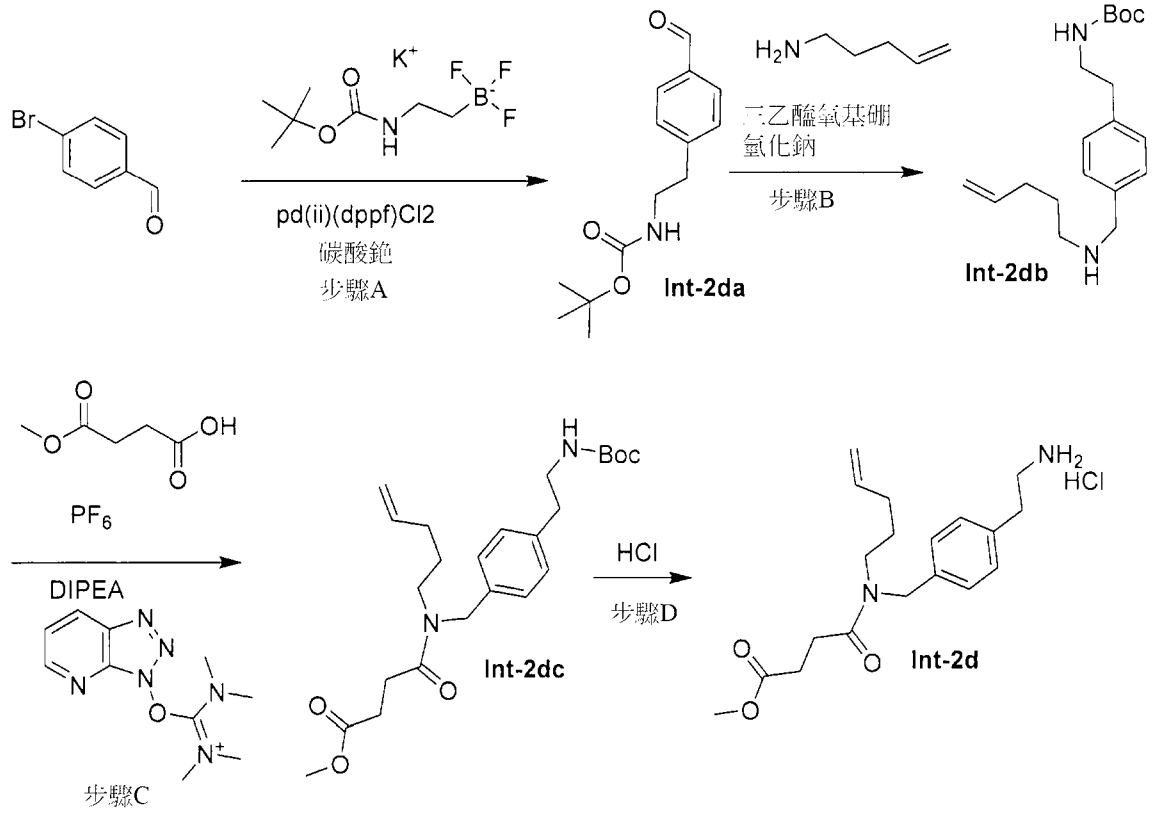
在室溫下向**Int-1da** (8.03 g，15.70 mmol)及0.8 N氯化鈣(19.62 ml，15.70 mmol)於水(40 ml)及2-丙醇(120 ml)中之溶液中添加固體氫氧化鈉(0.691 g，17.27 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物濃縮，用0.5 N酸化至pH 約2 (約40 mL)，立刻用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在C18上進行管柱層析(以乙腈/水+0.1% TFA之梯度溶離)來純化以得到**Int-1d**。LC/MS: [M+H]+ = 498.25。

【0167】 上文描述中間物**Int-1d**之製備以用於製備**Ex-01**及**Ex-25**。分子之此部分可經描述為「連接子」，其將較低胜肽環環化為較高胜肽環。其他類似「連接子」可用於藉由改變用於合成中之間隔基來代替**Int-1d**，包括但不限於使用Dap及D-Ala。

【0168】

製備中間物Int-2d

在製備本發明之化合物時適用作「連接子」之中間物**Int-2d**係根據以下流程來製備：



【0169】

*步驟A-合成**Int-2da***

將4-溴苯甲醛(15.00 g，81 mmol)、第三丁基N-[2-(三氟硼酸基)乙基]胺甲酸鉀(20.97 g，84 mmol)、碳酸銫(52.8 g，162 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物($Pd(II)(dppf)Cl_2$，1.99 g，2.43 mmol)於脫氣甲苯(250 ml)及水(85 ml)中之溶液升溫至76℃且攪拌隔夜。在室溫下將混合物用半飽和氯化銨水溶液淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以DCM/EtOAc之梯度溶離)來純化以得到**Int-2da**。LC/MS: $(M-56+1)^+$= 193.0。

【0170】

*步驟B-合成**Int-2db***

在室溫下在水浴中，向**Int-2da** (12.9 g，51.7 mmol)及戊-4-烯-1-胺(6.61 g，78 mmol)於DCM (120 ml)及AcOH (3 ml)中之溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(32.9 g，155 mmol)，且攪拌混合物30 min。在0℃下用3 ml水將反應緩慢淬滅，倒入至1 N NaOH (500 ml)中，攪拌15 min，隨後用DCM萃取，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以DCM/MeOH之梯度溶離)來純化以得到**Int-2db**。LC/MS: $(M+1)^+$= 319.2。

【0171】

*步驟C-合成**Int-2dc***

向**Int-2db** (8.48 g，20.77 mmol)及4-甲氧基-4-側氧基丁酸(3.02 g，22.85 mmol)於DMF (40 ml)中之溶液中添加HATU (9.48 g，24.92 mmol)及DIPEA (8.71 ml，49.8 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。將混合物分配於EtOAc (500 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)之間，有機相用鹽水(3×200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且殘餘物在矽膠管柱上(以己烷/EtOAc之梯度溶離)純化以得到**Int-2dc**。LC/MS: $(M+1)^+$= 433.4。

【0172】

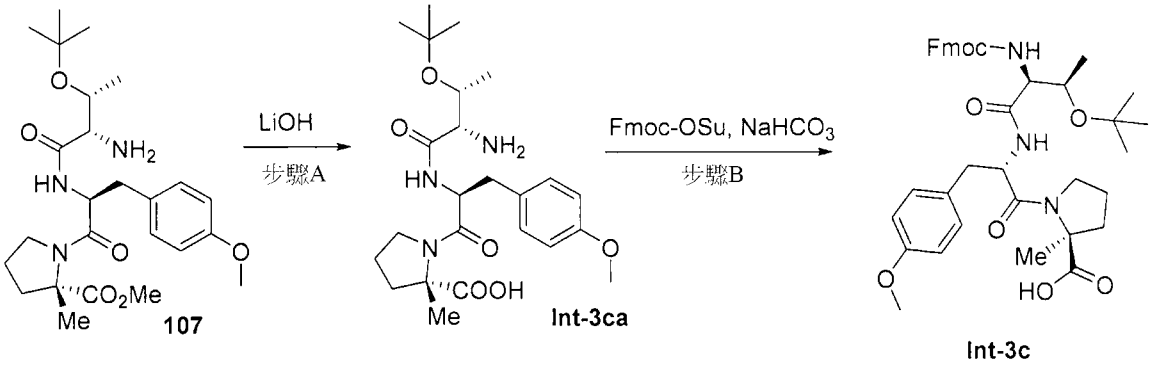
*步驟D-合成**Int-2d***

在室溫下向**Int-2dc** (2.9 g，6.70 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。在減壓下濃縮混合物以得到4-((4-(2-胺基乙基)苯甲基)(戊-4-烯-1-基)胺基)-4-側氧基丁酸甲酯氫氯酸鹽(**Int-2d**)。LC/MS $[M-HCl + H]^+$ = 333.3。

【0173】

由在上文所描述之Ex-01及Ex-25之合成中所使用之107來製備Int-3c

【0174】 根據以下流程來製備中間物**Int-3c**：



【0175】

*步驟A-合成**Int-3ca***

在室溫下向**107** (其製備呈現於**109之**合成中且稍後用於**116**，該中間化合物用於以下實例3中之Ex-53、Ex-54及Ex-55之合成中) (10.34 g，21.65 mmol)於THF (100 ml)中之溶液中添加2 N單水合氫氧化鋰(43.3 ml，87 mmol)，且將混合物升溫至45℃並攪拌隔夜以得到呈粗物質溶液形式之**Int-3ca**。LC/MS: $(M+1)^+$=464.3。將反應混合物冷卻至0℃且用1 M HCl (40 mL)處理。該混合物直接用於下一步驟。

【0176】

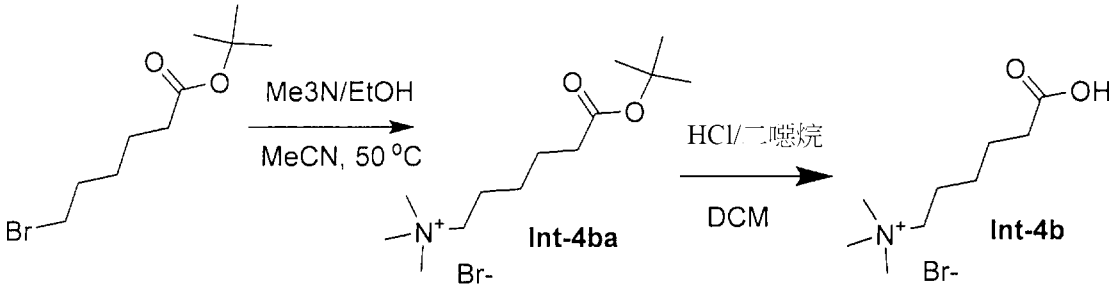
*步驟B-合成**Int-3c***

在0℃下向前一步驟中所製備之粗物質**Int-3ca**中添加$NaHCO_3$ (1.725 g，20.54 mmol)及Fmoc-OSu (3.81 g，11.30 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌2 h，用1 M HCl (20.5 mL)處理，且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，經過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，以2%至5%梯度的MeOH/DCM溶離來純化以得到**Int-3c**。LC/MS: $(M+1)^+$ = 686.4。

【0177】

製備中間物Int-4b

根據以下流程來製備中間物**Int-4b**：



【0178】

*步驟A-由第三丁基-3-(2-羥基乙氧基)丙酸酯合成**Int-4ba***

在0℃下向3-(2-羥基乙氧基)丙酸*第*三丁酯(500.0 mg，2.63 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加CBr_4 (1395 mg，4.21 mmol)及PPh_3 (965 mg，3.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析，以梯度1%至15%的乙酸乙酯/石油醚溶離來純化。將含有所要產物之溶離份合併且濃縮以得到6-溴己酸第三丁酯。如此製備，用三甲胺(13.56 ml，59.7 mmol)處理6-溴己酸第三丁酯(5 g，19.91 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液，且在50℃下加熱所得溶液整夜。濃縮該溶液以得到**Int-4ba**。LC/MS: M^+= 230.3。

【0179】

*步驟B-合成**Int-4b***

向**Int-4ba** (6.8 g，21.92 mmol)於DCM (6 ml)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(27.4 ml，110 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液3 h。隨後濃縮該混合物以得到**Int-4b**。LC/MS: M^+= 174.3。

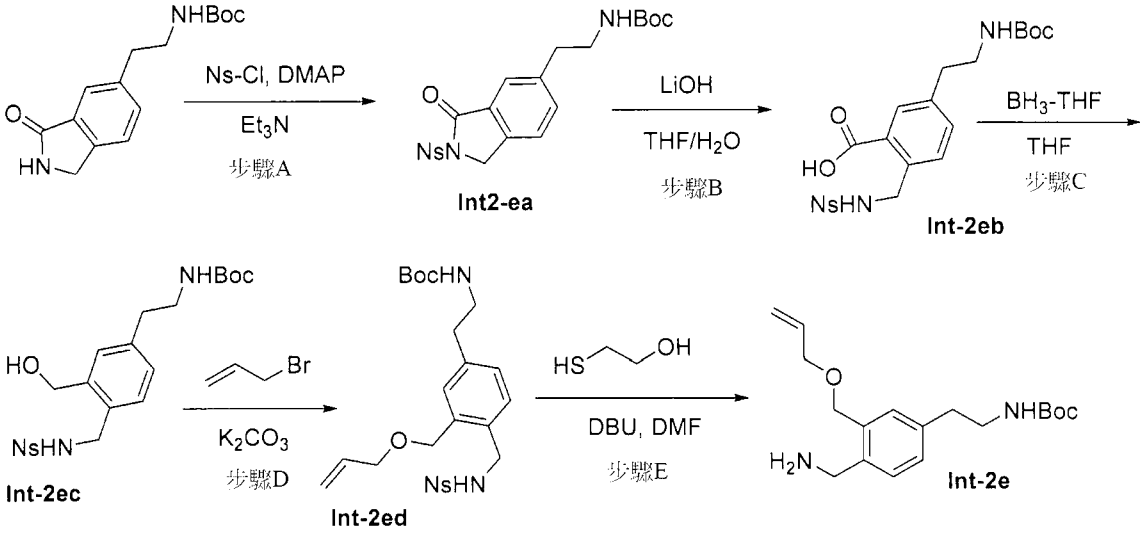
【0180】 上文描述中間物**Int-2d**之製備以用於製備**Ex-01**及**Ex-25**。分子之此部分可描述為「連接子」，其將攜有R^1、R^2及R^8取代基之較低胜

肽環環化。其他類似「連接子」可用於代替**Int-2d**。以下為對可用以製備本文中所描述之本發明之實例的其他「連接子」之描述。

【0181】

製備中間物Int-2e

在製備本發明之化合物時適用作「連接子」之中間物**Int-2e**係根據以下流程來製備：



【0182】

*步驟A-合成中間物**Int-2ea***

向(2-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(1.60 g，5.79 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液中添加NsCl (1.93 g，8.69 mmol)、三乙胺(1.76 g，17.4 mmol)及DMAP (0.141 g，1.16 mmol)。在40℃下將反應混合物攪拌14 h。將反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至40%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2ea**。LC/MS: $(M+Na)^+$:= 484.4。

【0183】

*步驟B-合成中間物**Int-2eb***

向**Int-2ea** (11.3 g，24.5 mmol)於THF (100 mL)及水(100 mL)中之

溶液中添加LiOH (1.76 g，73.5 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物5 h，隨後藉由HCl (1M)將所得溶液調節至pH 4至5。用EtOAc萃取溶液且經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至6%梯度的MeOH/DCM溶離)純化以得到**Int-2eb**。LC/MS: $(M+Na)^+$:= 502.2。

【0184】

*步驟C-合成中間物**Int-2ec***

在0℃下向**Int-2eb** (1.70 g，3.55 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加甲硼烷(0.147 g，10.6 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物14 h，隨後將所得溶液在減壓下濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至50%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2ec**。LC/MS: $(M+NH_4]^+$= 483.2。

【0185】

*步驟D-合成中間物**Int-2ed***

向**Int-2ec** (4.50 g，9.67 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2.01 g，14.5 mmol)及3-溴丙-1-烯(1.41 g，11.6 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌5 h，隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至50%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2ed**。LC/MS: $(M+H)^+$:= 506.2。

【0186】

*步驟E-合成中間物**Int-2e***

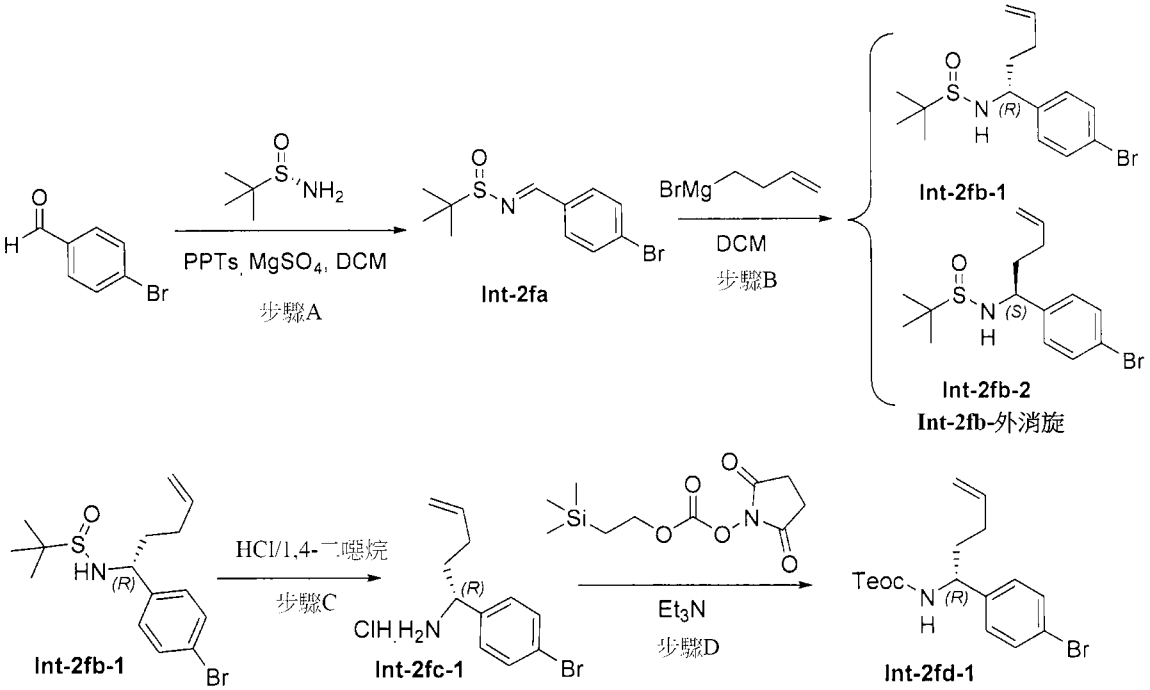
向**Int-2ed** (4.50 g，8.90 mmol)於DMF (35 mL)中之溶液中添加

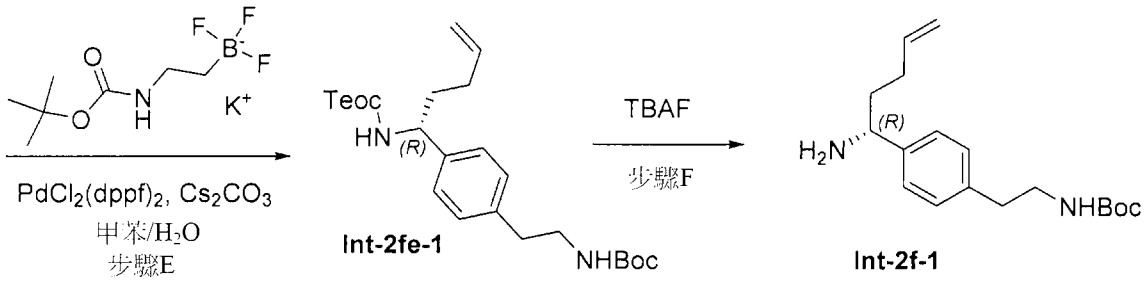
DBU (1.35 g，8.90 mmol)及2-巰基乙醇(2.08 g，26.7 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌14 h，隨後藉由在C18上進行管柱層析(管柱：330 g；行動相A：水/0.05% TFA，行動相B：ACN；流動速率：85 mL/min；梯度：15 min內10% B至20% B，15 min內20% B至45% B；偵測器：UV 210 nm；Rt=20 min)來純化以得到**Int-2e**。LC/MS: $(M+H)^+$:= 321.2。1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.21-7.13 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 1H), 5.96-5.79 (m, 1H), 5.30-5.09 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.43-3.19 (m, 4H), 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0187】

製備中間物Int-2f -1

在製備本發明之化合物時適用作「連接子」之中間物**Int-2f-1**係根據以下流程來製備：





【0188】

*步驟A-合成中間物**Int-2fa***

在氮氣保護下向4-溴苯甲醛(20.0 g，108 mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(12.5 g，103 mmol)、MgSO4 (130 g，1081 mmol)於DCM (225 mL)中之溶液中添加吡啶4-甲基苯磺酸酯(1.35 g，5.40 mmol)。在25℃下攪拌此混合物72 h，隨後過濾所得溶液，且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至15%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化所得以得到**Int-2fa**。LC/MS: $(M+H)^+$:= 287.9, 289.9。

【0189】

*步驟B-合成中間物**Int-2fb** (外消旋物)且分離為對映異構體**Int-2fb-1**及**Int-2fb-2***

在氮氣保護下在-48℃下，向**Int-2fa** (20.0 g，65.9 mmol)於無水DCM (200 mL)中之溶液中緩慢添加丁-3-烯-1-基鎂溴化物(15.7 g，99 mmol)。在-48℃下攪拌混合物2 h，隨後用飽和NH_4Cl (400 mL)水溶液淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且所得殘餘物(含有**Int-2fb**外消旋混合物)藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至35%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2fb-1**及**Int-2fb-2**。LC/MS: $(M+H)^+$:= 344.0, 346.0。

【0190】

*步驟C-合成中間物**Int-2fc-1***

在室溫下向HCl (100 mL，4 N於1,4-二噁烷中)溶液中添加**Int-2fb-1** (17.0 g，46.9 mmol)。將反應溶液攪拌1 h，隨後在減壓下濃縮以得到**Int-2fc-1**。LC/MS: $(M+H-HCl)^+$:= 240.0, 242.0。

【0191】

*步驟D-合成中間物**Int-2fd-1***

在25℃下向**Int-2fc-1** (8.20 g，28.2 mmol)及Teoc-OSu (8.03 g，31.0 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液中添加TEA (8.55 g，84 mmol)。將此混合物攪拌2小時，隨後用水淬滅且用石油醚(PE)萃取。經合併之有機層在減壓下濃縮，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至10%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2fd-1**。LC/MS: $(M+Na+CH_3CN)^+$:= 447.3, 449.3。

【0192】

*步驟E-合成中間物**Int-2fe-1***

在氮氣保護下向**Int-2fd-1** (15.1 g，37.3 mmol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)三氟硼酸鉀(18.7 g，74.6 mmol)、Cs_2CO_3 (36.5 g，112 mmol)於甲苯(285 mL)及水(95 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (1.37 g，1.87 mmol)。在80℃下攪拌混合物40 h。將所得溶液用水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至40%梯度的EtOAc/PE溶離)來純化以得到**Int-2fe-1**。LC/MS: $(M+Na)^+$:= 471.4。

【0193】

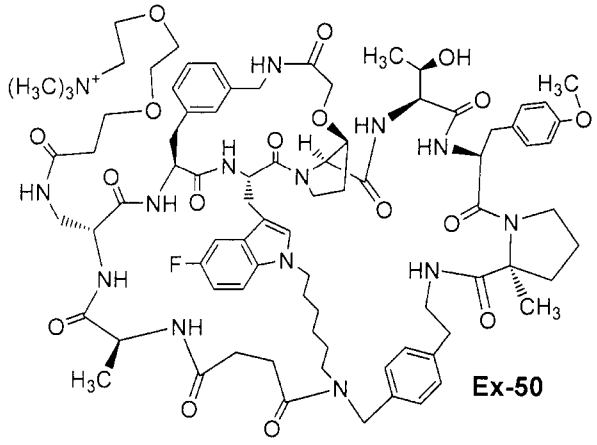
*步驟F-合成中間物**Int-2f-1***

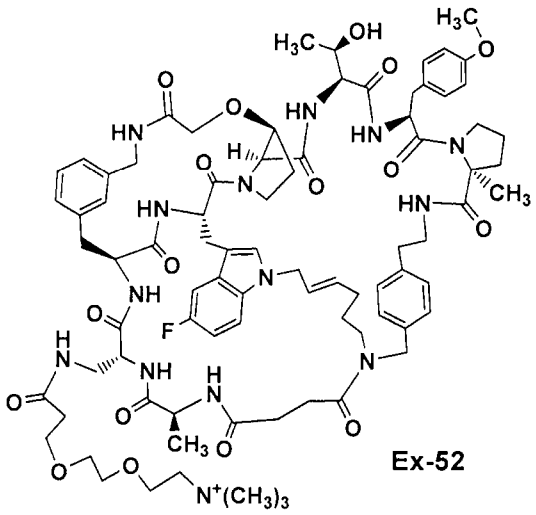
向**Int-2fe1** (10.6 g，22.4 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加含

1N TBAF之THF (44.9 mL，44.9 mmol)。在室溫下將此混合物攪拌16 h，隨後用水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以1%至70%梯度的EtOAc/PE溶離)，隨後藉由在C18上進行管柱層析(管柱：330 g；行動相A：水(10 mm NH4HCO3)，行動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度：10 min內10% B至10% B，10 min內20% B至45% B，20 min內45% B至70% B；偵測器：UV 210 nm；Rt=25 min)來純化以得到**Int-2f-1**。LC/MS: $(M+H)^+$:= 305.1。1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.16 (m, 4H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 2H), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.98-1.72 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

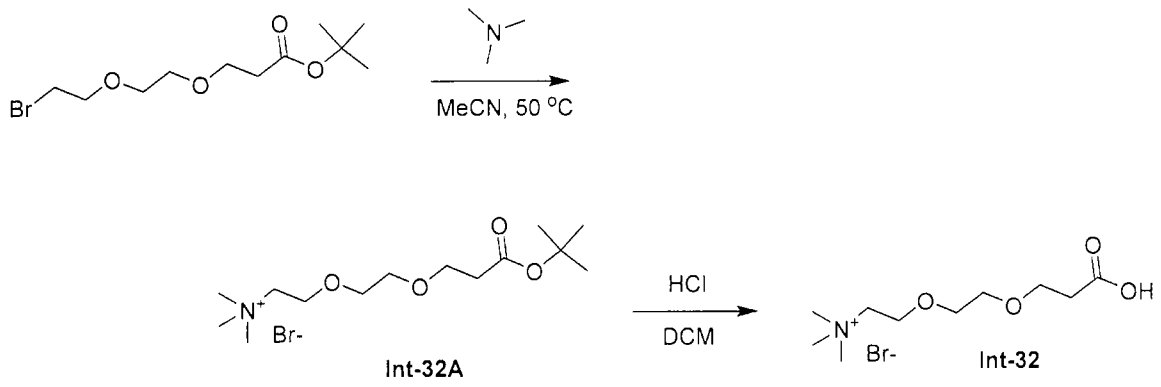
【0194】

實例2 製備Ex-50及Ex-52





【0195】根據以下流程由化合物**Ex-01** (其製備描述於本文實例1中)藉由使其在適當條件下與根據以下流程來製備之中間物**Int 32**反應來製備化合物**Ex-50**：



【0196】

*步驟A：製備中間物**Int-32A***

向3-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)丙酸第三丁酯(5 g，16.82 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加三甲胺(33%於乙醇中，11.46 ml，50.5 mmol)，且在50℃下加熱所得溶液整夜。濃縮該溶液以得到2-(2-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)-N,N,N-三甲基乙醇銨溴化物(Int **32A**)。LC/MS: $(M)^+$: 276.5。

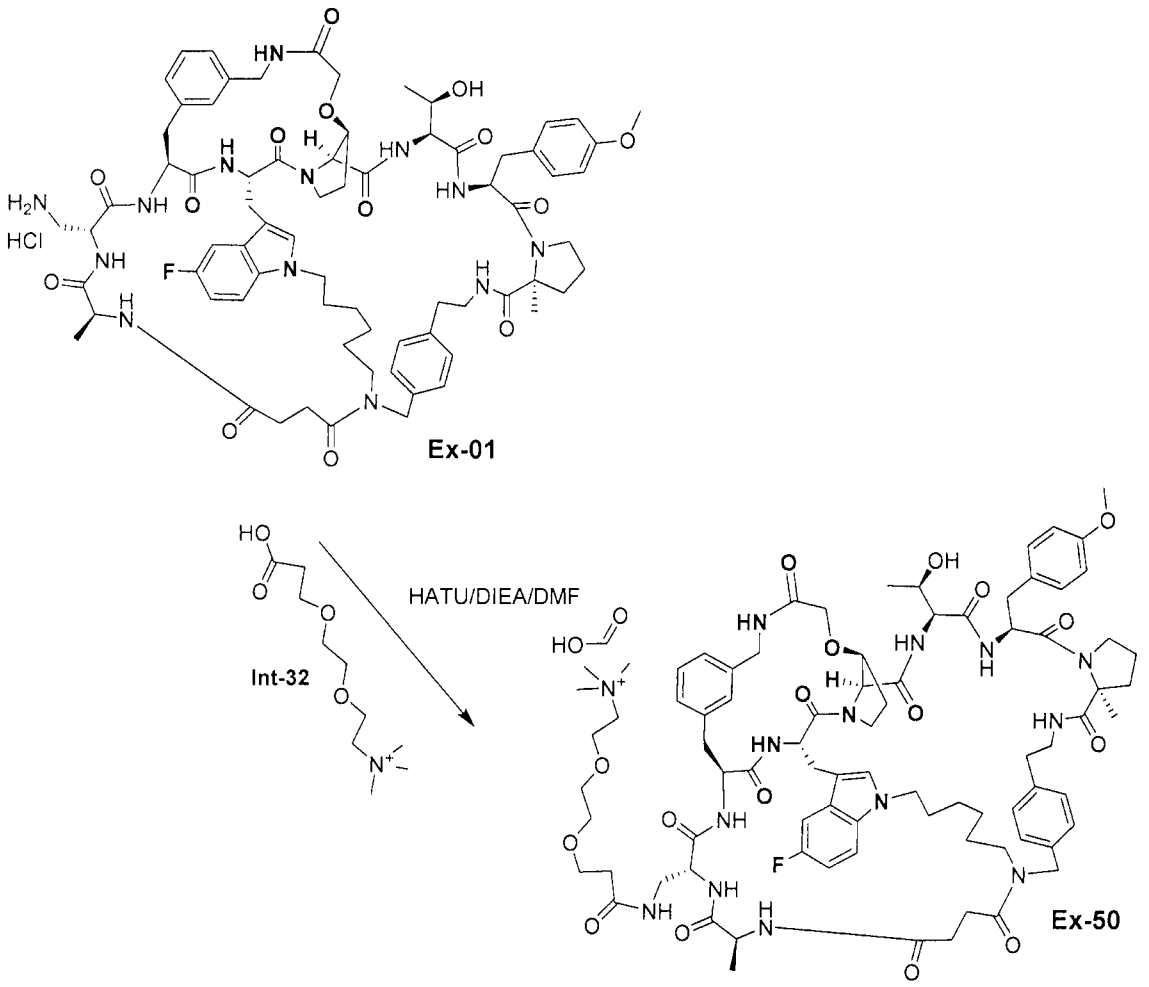
【0197】

*步驟B：製備中間物**Int-32***

向2-(2-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)乙氧基)-N,N,N-三甲基乙醇銨溴化物(**Int-32A**) (5.99 g，16.81 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中添加HCl (4N於二噁烷中) (21.01 ml，84 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮該溶液以得到2-(2-(2-羧基乙氧基)乙氧基)-N,N,N-三甲基乙醇銨溴化物(**Int-32**)。LC/MS: $(M)^+$: 220.1。

【0198】

製備實例化合物Ex-50



向**Ex-01** (粗物質) (17.4 mg，0.012 mmol)及2-(2-(2-羧基乙氧基)乙氧基)-N,N,N-三甲基乙醇銨溴化物(**Int-32**) (4.49 mg，0.015 mmol)於DMF (2 ml)中之溶液中添加HATU (5.69 mg，0.015 mmol)及DIEA (6.54 µl，0.037 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌50 min，隨後藉由逆相HPLC使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作為行動相來純化以得到**Ex-50**。LC/MS: M^+ = 1596.3。

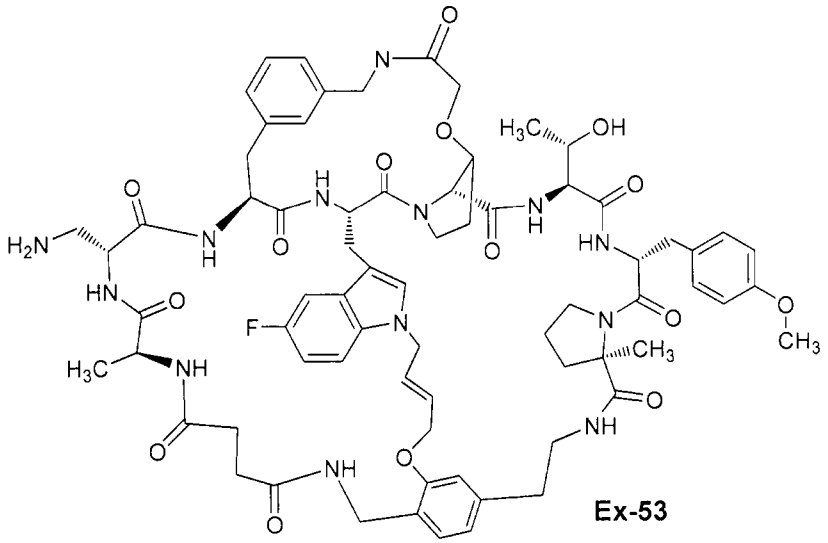
【0199】

製備實例化合物Ex-52

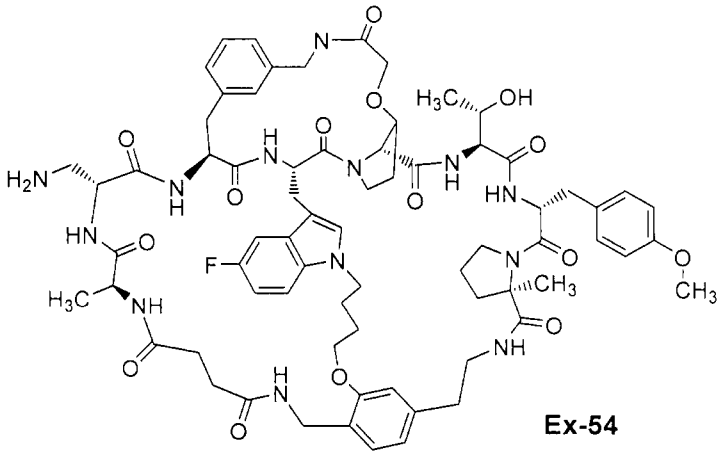
以與製備化合物**Ex-50**相似之方式但使用**Ex-51**替代**Ex-01**來製備化合物**Ex-52**。使用逆相HPLC根據本文中所描述之方法來純化**Ex-52**。LC/MS: M+ = 1593.8。

【0200】

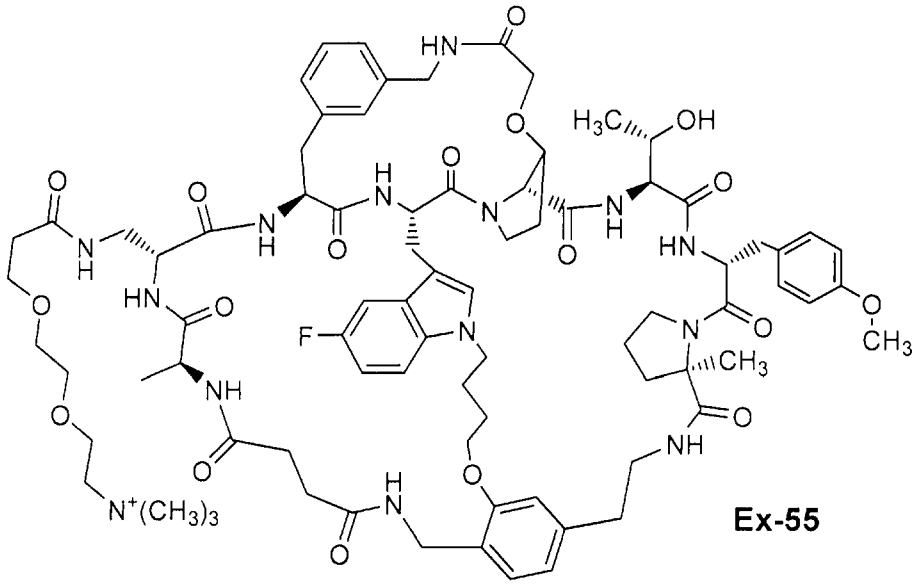
實例3 製備Ex-53、Ex-54及Ex-55



Ex-53



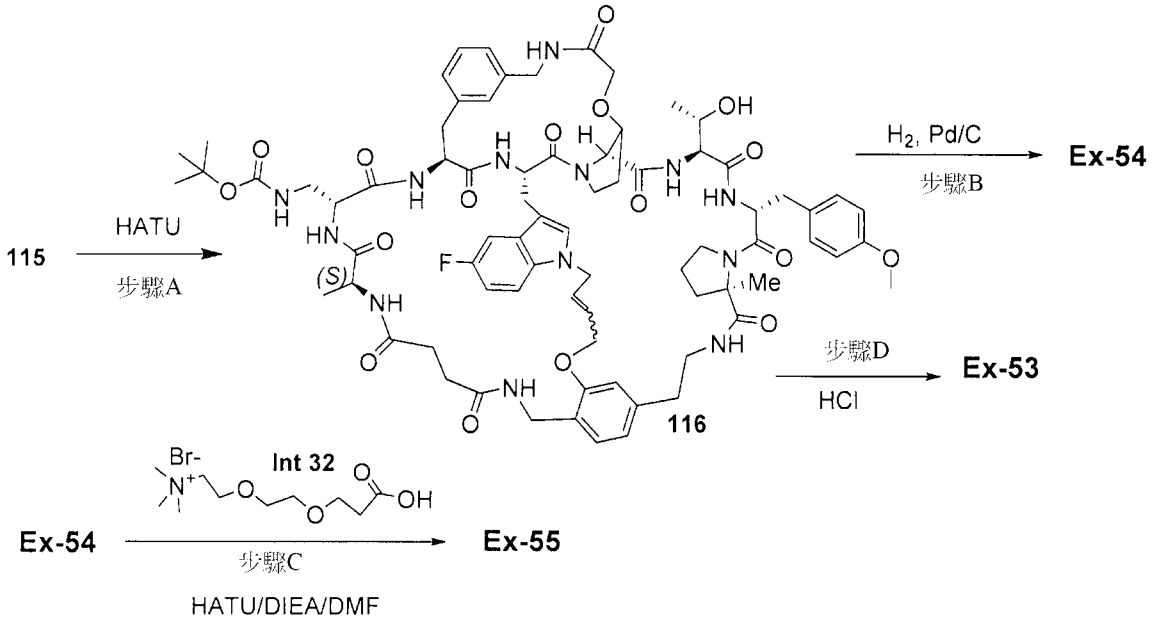
Ex-54



Ex-55

根據以下流程及合成描述以與上文所描述之化合物相似之方式由中

間物**115** (下文描述之製劑)來製備化合物**Ex-53**、化合物**Ex-54**及化合物**Ex-55**：



【0201】

*步驟A-合成中間物**116***

在0℃下向**115** (66.3 mg，0.044 mmol)於DMF (1.5 ml)、DCM (10 ml)及水(0.5 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.030 ml，0.173 mmol)，隨後添加HATU (18.50 mg，0.049 mmol)且攪拌混合物30 min。在真空中將混合物濃縮且藉由在C18上進行管柱層析(30 g，以乙腈+0.05% TFA/水+0.05% TFA 90:10至40:60溶離)來直接純化，以得到呈E異構體與Z異構體之混合物形式之**116**以及呈E異構體或Z異構體之純溶離份形式之**116**。LC/ MS (主要異構體) LC/MS: M^+ = 1481.19；LC/MS (次要異構體): LC/MS: M^+ = 1480。

【0202】

*步驟B-合成化合物**Ex-54***

在1 atm下將**116** (25.1 mg，0.017 mmol)及Pd-C10% (3.61 mg，3.39 μmol)於MeOH (10 ml)中之溶液氫化1 h。將反應混合物經矽藻土過

濾，且濃縮。殘餘物用DCM/TFA 1:1處理30 min，隨後濃縮，用含4N HCl之二噁烷(100 uL)處理，隨後濃縮以得到呈HCl鹽形式之**Ex-54**。LC/MS: M^+ = 1383.44。

【0203】

*步驟C-合成化合物**Ex-55***

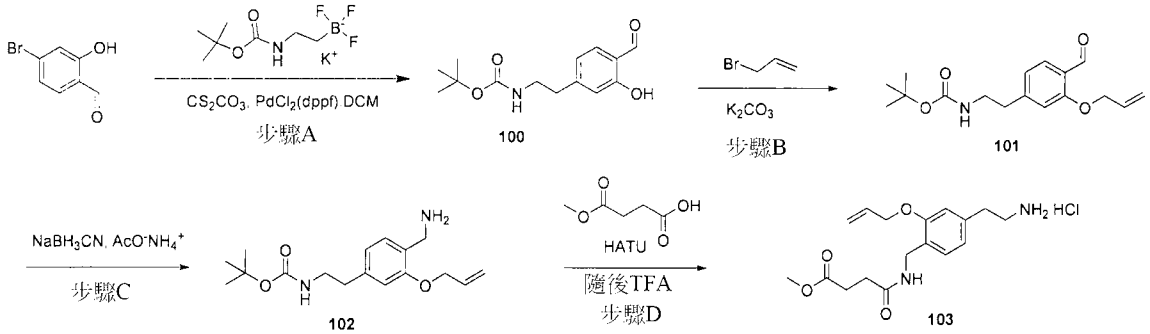
以與在實例2中針對化合物**Ex-50**之合成所描述一致的方式由**Ex-54**以甲酸鹽形式來製備實例化合物**Ex-55**。LC/MS: M^+ = 1583.69。

【0204】

*步驟D-化合物**Ex-53**之合成*

以與實例1中針對化合物**Ex-51**之合成所描述一致的方式由中間化合物**116**以HCl鹽形式來製備實例化合物**Ex-53**。LC/MS: M^+ = 1381.33。

【0205】 需要提供中間化合物**115** (化合物**Ex-53**、化合物**Ex-54**及化合物**Ex-55**最終由其製備)之中間物的製備描述於以下流程及合成中，以製備中間化合物**103**開始。



【0206】

*步驟A-合成中間物**100***

將4-溴-2-羥基苯甲醛(3.00 g，14.92 mmol)、第三丁基N-[2-三氟硼酸基)乙基]胺甲酸鉀(3.82 g，15.22 mmol)、碳酸銫(17.02 g，52.2 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(ii)二氯甲烷錯合物(0.611 g，

0.746 mmol)於脫氣甲苯(45 ml)及水(15 ml)中之溶液升溫至75℃且攪拌隔夜。在室溫下藉由半飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 99:1至60:40溶離)來純化以得到**100**。LC/MS: $(M-55)^+$ = 210.25。

【0207】

*步驟B-合成中間物**101***

在室溫下向**100** (1.70 g，6.41 mmol)及烯丙基溴(0.832 ml，9.61 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(1.328 g，9.61 mmol)，且將混合物升溫至50℃並攪拌1 h。在室溫下藉由半飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 99:1至70:30溶離)來純化以得到**101**。LC/MS: $(M-55)^+$ = 250.29。

【0208】

*步驟C-合成中間物**102***

在室溫下向前一步驟中所製備之**101** (1.76 g，5.76 mmol)、4 A分子篩(2 g)及乙酸銨(4.44 g，57.6 mmol)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.380 g，6.05 mmol)，且振盪混合物隔夜。將混合物濃縮，在室溫下用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機溶離份經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以DCM/MeOH 99:1至30:70溶離)來純化以得到**102**。LC/MS: $(2M+H)^+$ = 613.56。

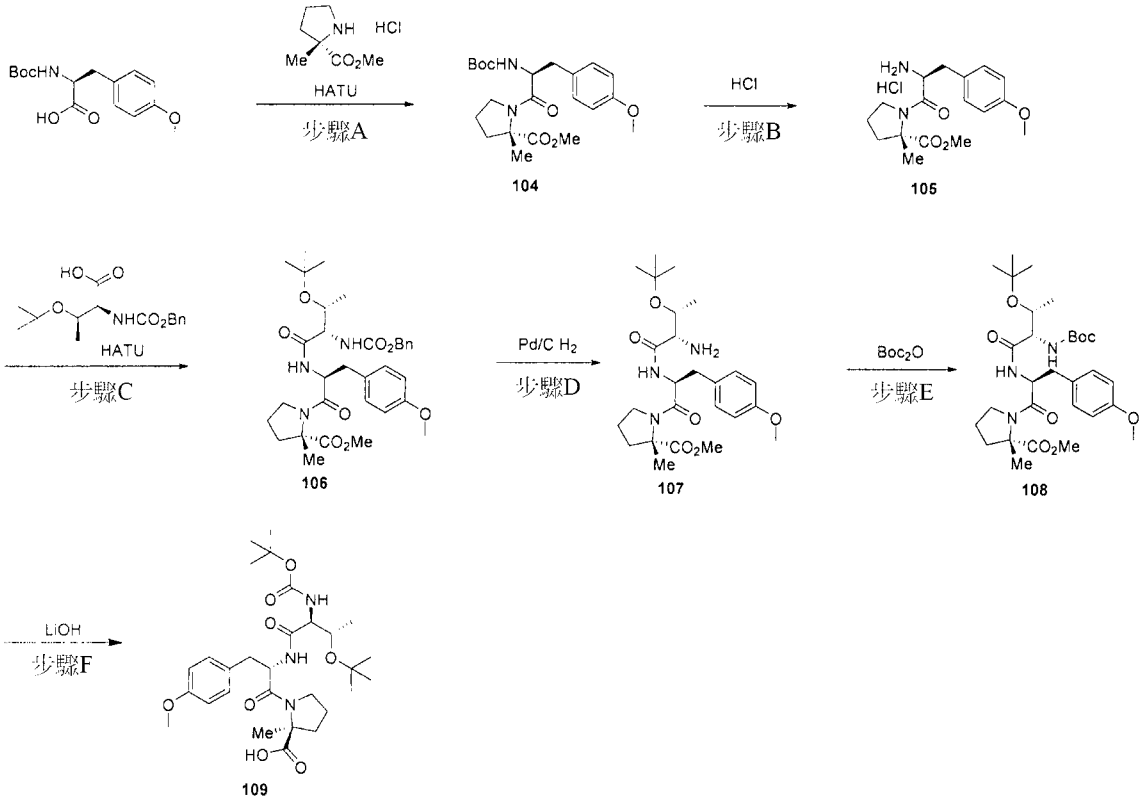
【0209】

*步驟D-合成中間物**103***

在室溫下向**102** (220 mg，0.718 mmol)及丁二酸單甲酯(114 mg，0.862 mmol於DMF (4 ml)中之溶液中添加HATU (300 mg，0.790 mmol)及DIPEA (0.314 ml，1.795 mmol)，且攪拌混合物30 min。在室溫下藉由飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 99:1至30:70溶離)來純化以得到用20% TFA/DCM處理1 h之中間物。將反應物濃縮，隨後用4N HCl (1.5 mL)處理且濃縮以得到**103**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 321.29。

【0210】

製備中間物109



【0211】

*步驟A-合成中間物**104***

在0℃下向(S)-2-甲基吡咯啶-2-甲酸甲酯氫氯酸鹽(7.00 g，39 mmol)及(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸(12.08 g，40.9 mmol)於DMF (100 ml)中之攪拌溶液中添加DIPEA (17.01 ml，97.0 mmol)，隨後添加HATU (19.26 g，50.7 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用10% LiCl水溶液淬滅，且用EtOAc萃取。有機萃取物用10% LiCl水溶液洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下移除溶劑，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 80:20至40:60溶離)來純化以得到**104**。

【0212】

*步驟B-合成中間物**105***

向**104** (16.4 g，39.0 mmol)於EtOAc (100 ml)中之溶液中添加含4 N HCl之二噁烷(48.8 ml，195 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌18 h且在減壓下濃縮以得到不經進一步純化即用於下一步驟中之**105**。

【0213】

*步驟C-合成中間物**106***

在0℃下向**105** (13.2 g，37.0 mmol)及N-((苯甲氧基)羰基)-O-(第三丁基)-L-蘇胺酸(18.15 g，37.0 mmol)於DMF中之溶液中添加DIPEA (16.15 ml，92 mmol)，隨後添加HATU (18.28 g，48.1 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用10% LiCl水溶液淬滅，且用EtOAc萃取。有機萃取物用10% LiCl水溶液洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下移除溶劑，且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 80:20至40:60溶離)來純化以得到**106**。

【0214】

*步驟D-合成中間物**107***

向**106** (16.5 g，27.0 mmol)於MeOH中之溶液中添加10% Pd/C之漿液，且在20 psi下將混合物氫化4 h。將反應混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。隨後將粗產物再溶解於DCM中，且將溶液經由2 μm過濾器過濾並濃縮以得到**107**。

【0215】

*步驟E-合成中間物**108***

向**107** (3.2 g，6.70 mmol)於DCM中之溶液中添加DIPEA (1.52 ml，8.71 mmol)，隨後添加二碳酸二-第三丁酯(1.90 g，8.71 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h，隨後在減壓下濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc 100:0至40:60溶離)來純化以得到**108**。

【0216】

*步驟F-合成中間物**109***

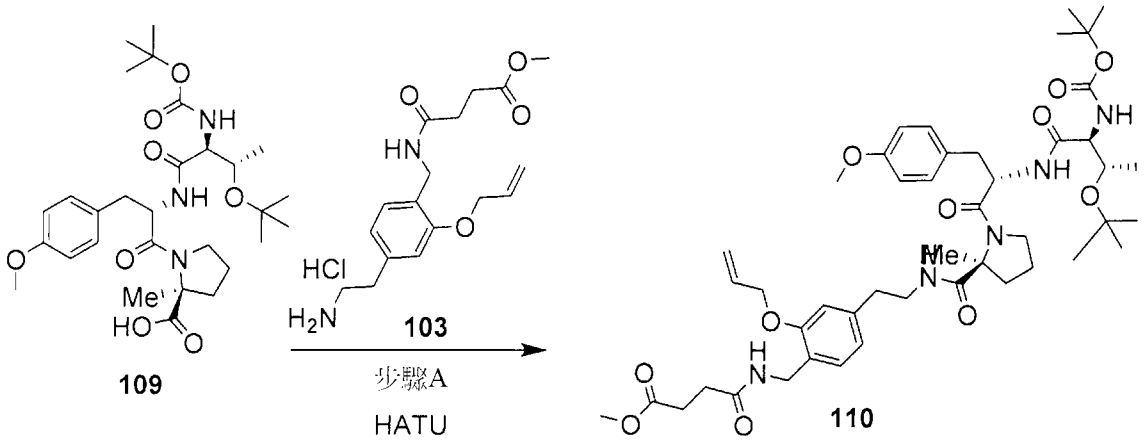
將**108** (1.43 g，2.475 mmol)及1N LiOH水溶液(9.90 ml，9.90 mmol)於THF (15 ml)及MeOH (15 ml)中之溶液升溫至45℃且攪拌4 h，隨後在32℃下攪拌48 h。將反應物濃縮，在0℃下用0.5 M鹽酸水溶液淬滅直至pH約2至3為止，且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc-EtOH 99:1至EtOAc-EtOH 3:1溶離)來純化以得到**109**。LC/MS: $(M+H)^+$=564.49。

【0217】

製備中間化合物110至中間化合物115

【0218】

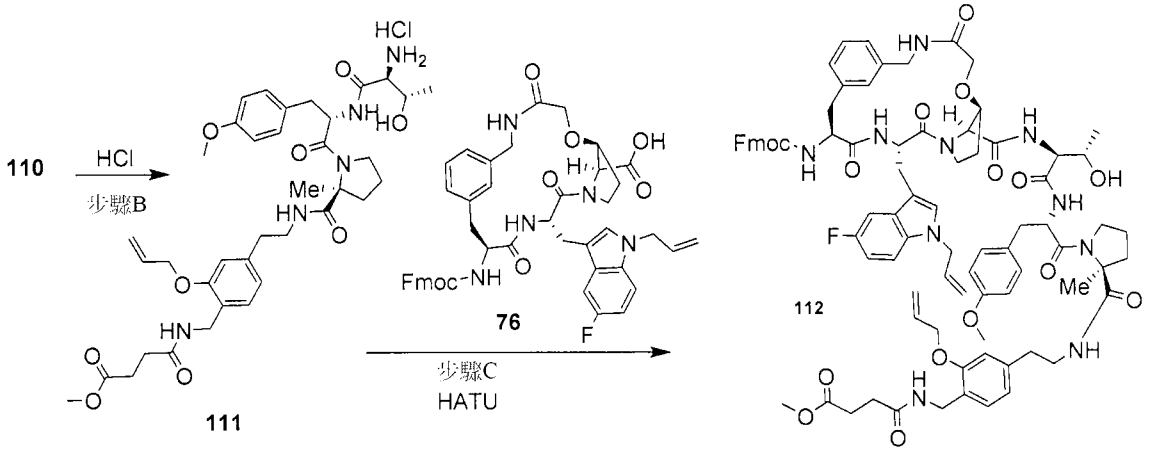
*步驟A-合成中間物**110***



在0℃ 下將**109** (217 mg，0.385 mmol)、HATU (133 mg，0.350 mmol)及DIPEA (0.245 ml，1.400 mmol)於DMF (2.5 ml)中之溶液用**103** (217 mg，0.385 mmol)處理，且將混合物升溫至室溫並攪拌30 min。在0 ℃下用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經過濾且真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc-EtOH 3:1 99:1至EtOAc-EtOH 3:1溶離)來純化以得到**110**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 866.21。

【0219】

*步驟B及步驟C-合成中間化合物**111**及中間化合物**112***



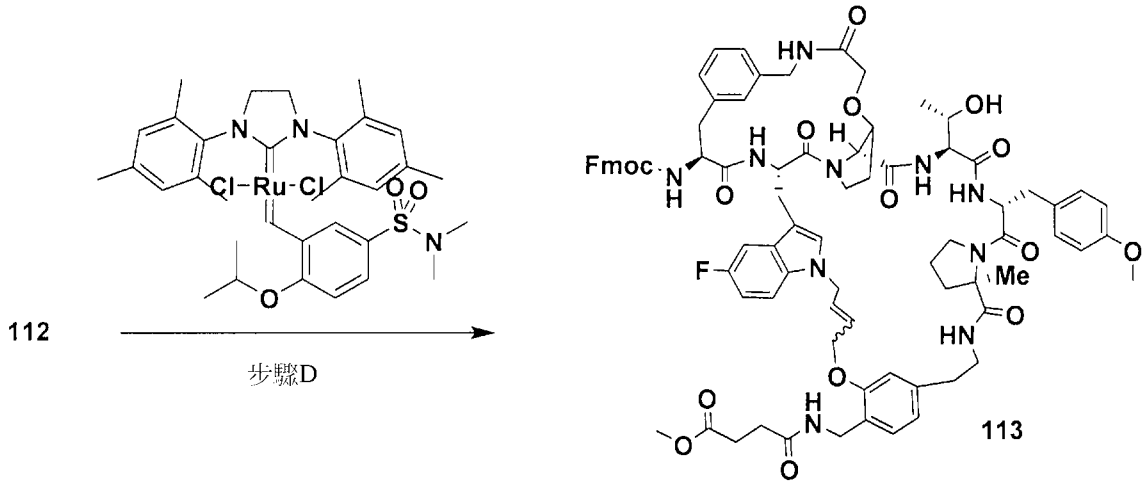
在室溫下向**110** (249 mg，0.288 mmol)於DCM (1 ml)中之溶液中添加含HCl 4 N之二噁烷(0.359 ml，1.438 mmol)，且將混合物攪拌6 h，隨

後濃縮以得到**111**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 710.19。

【0220】 在0℃下向**111** (219 mg，0.293 mmol)及**76** (232 mg，0.285 mmol)於DMF (3 ml)及水(0.15 ml)中之溶液中添加DIPEA (0.128 ml，0.734 mmol)及HATU (123 mg，0.323 mmol)，且攪拌混合物30 min。在0℃下將混合物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取。經合併之有機溶離份經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(以己烷/EtOAc-EtOH 3-1 99:1至30:70，隨後以DCM/MeOH 99:1至70:30溶離)來純化以得到**112**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 1506.11。

【0221】

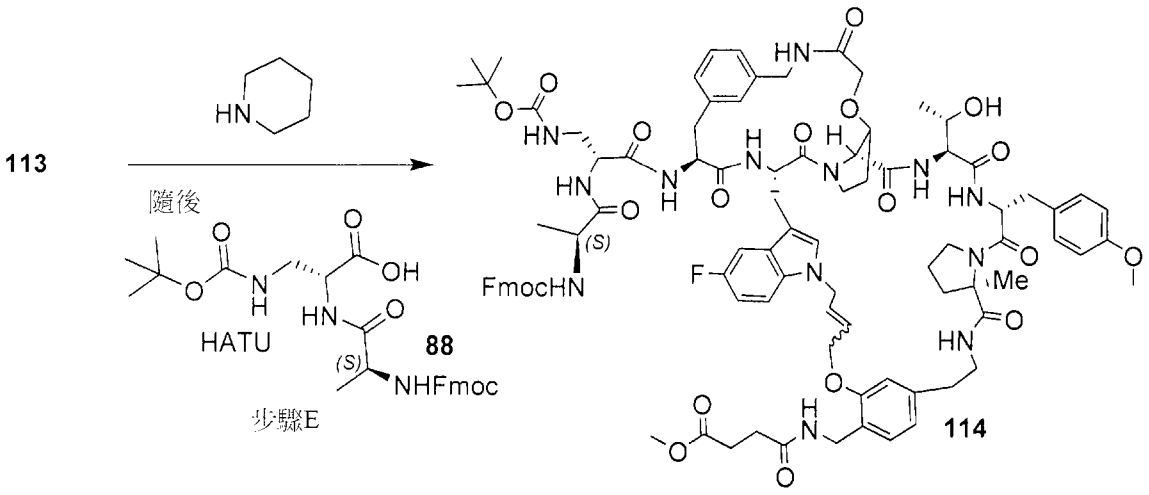
*步驟D-合成中間物**113***



向**112** (173 mg，0.115 mmol)於DCM (180 ml)及AcOH (15 ml)中之經氮氣脫氣30 min之溶液中添加詹氏催化劑(59.0 mg，0.080 mmol)，且將混合物升溫至50℃並攪拌3 h。將混合物經矽藻土過濾，用DCM洗滌，隨後在真空中濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(用DCM/MeOH 99:1至80:20溶離)來純化以得到呈E異構體與Z異構體之混合物形式的**113**。LC/MS (主要異構體): $(M)^+$ = 1477.80；LC/MS (次要異構體): $(M)^+$ = 1478.28。

【0222】

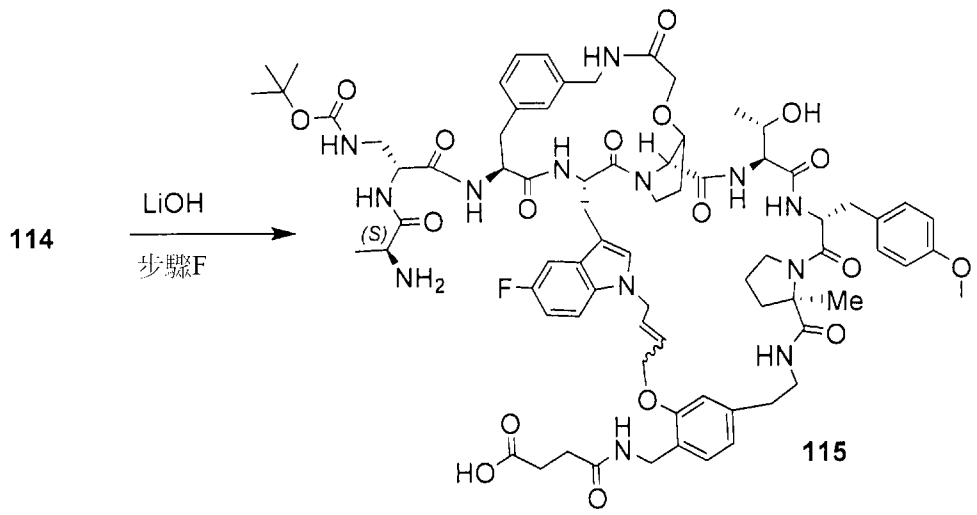
*步驟E-合成中間物**114***



向**113** (141 mg，0.095 mmol)於乙腈(2 ml)中之溶液中添加哌啶(0.066 ml，0.668 mmol)，且攪拌混合物45 min。將混合物在真空中濃縮，立刻與乙腈共蒸發以得到粗物質。在0℃下向此粗物質(119 mg，0.095 mmol)及中間化合物**88** (52.0 mg，0.105 mmol)於DMF (2 ml)及水(0.1 ml)中之漿液中添加HATU (39.7 mg，0.105 mmol)及DIPEA (0.037 ml，0.209 mmol)，且攪拌混合物30 min。該混合物藉由在C18上進行管柱層析(以乙腈+0.05% TFA/水+0.05% TFA 90:10至30:70溶離)來純化以得到呈E異構體與Z異構體之混合物形式的**114**。LC/MS主要異構體: $(M)^+$ = 1735.28；LC/MS (次要異構體): $(M)^+$ = 1735.25。

【0223】

*步驟F-合成中間化合物**115***



在0℃下向**114** (134 mg，0.077 mmol)於THF (1.5 ml)及MeOH (1.5 ml)中之溶液中逐滴添加1 N LiOH水溶液(0.386 ml，0.386 mmol)，且攪拌混合物2 h。在0℃下用0.5 N HCl將反應物逐滴處理直至pH約7為止，自有機溶劑濃縮，漿液隨後用約1 mL之DMF溶解，且藉由在C18上進行管柱層析(以乙腈+0.05% TFA/水+0.05% TFA 90:10至50:50溶離)來直接純化以得到呈E異構體與Z異構體之混合物形式之**115**。LC/MS主要異構體: $(M)^+$ = 1498.71；LC/MS (次要異構體): $(M)^+$ = 1499.48。

【0224】　如上文在由**Ex-01**及**Ex-54**藉由使各別起始化合物中之其R^2醯胺與酸性取代基前驅體反應來製備**Ex-50**及**Ex-55**時所描述，以下中間化合物可採用相似反應來得到本發明之適用化合物。

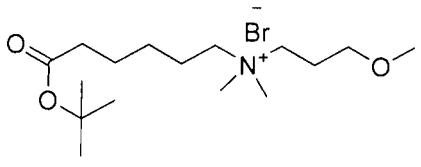
【0225】

合成R^1/R^2取代基前驅體：

製備5-羧基-N-(3-甲氧基丙基)-*N*,*N*-二甲基戊烷-1-銨氯化物(中間物Z-1a)

【0226】

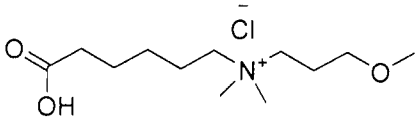
*步驟A：製備中間物**Z-1***



向6-(二甲胺基)己酸第三丁酯(300 mg，1.393 mmol)於乙腈(1 mL)中之攪拌溶液中添加1-溴-3-甲氧基丙烷(853 mg，5.57 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16 h。在減壓下濃縮所得混合物以得到**Z-1**。LC/MS: $(M-Br)^+$ = 288.4。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.76-3.47 (m, 6H), 3.38 (d, *J* = 28.9 Hz, 9H), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.87-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 11H)。

【0227】

*步驟B：合成中間化合物**Z-1a***



Z-1a

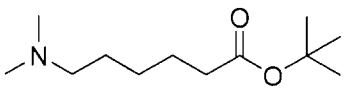
在室溫下向**Z-1** (460 mg，1.249 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌4 h且在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於DCM (5 mL)中且在減壓下濃縮以得到中間化合物**Z-1a**。LC/MS: $(M-Cl)^+$ = 232.3。

【0228】

製備中間物Z-2b

【0229】

*步驟A：製備中間物**Z-2***



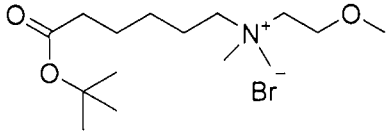
Z-2

向6-溴己酸第三丁酯(1.0 g，3.98 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加二甲胺(2 M於THF中) (7.96 mL，15.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。在減壓下濃縮所得混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析以梯度1%至15%的MeOH/DCM溶離來純化。將含有所要產物之溶離份合

併且濃縮以得到**Z-2**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 216.2。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.35-2.17 (m, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 10H), 1.67-1.47 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.42 -1.23 (m, 2H)。

【0230】

*步驟B：製備中間物**Z-2a***

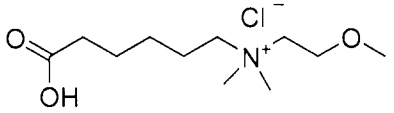


Z-2a

向**Z-2** (250 mg，1.161 mmol)於ACN (1 mL)中之攪拌溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(645 mg，4.64 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物16 h。在減壓下濃縮所得混合物以得到**Z-2a**。LC/MS: $(M-Br)^+$ = 274.3。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.02-3.80 (m, 4H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 9H), 2.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 11H)。

【0231】

*步驟C：製備中間物**Z-2b***



Z-2b

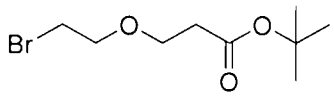
在室溫下向**Z-2a** (450 mg，1.270 mmol)於DCM (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌4 h且在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於DCM (5 mL)中且在減壓下濃縮以得到**Z-2b**。LC/MS: $(M-Cl)^+$ = 218.3。

【0232】

製備中間物Z-3b

【0233】

*步驟A：製備中間物**Z-3***

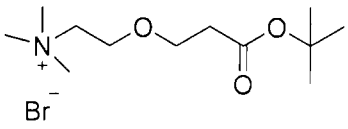


Z-3

在0℃下向3-(2-羥基乙氧基)丙酸第三丁酯(500.0 mg，2.63 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加CBr_4 (1395 mg，4.21 mmol)及PPh_3 (965 mg，3.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析以梯度1%至15%的EA/PE溶離來純化。含有所要產物之溶離份合併且濃縮以得到**Z-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.78 (dt, *J* = 11.1, 6.3 Hz, 4H), 3.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0234】

*步驟B：合成中間物**Z-3a***

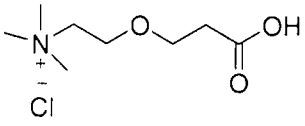


Z-3a

向3-(2-溴乙氧基)丙酸第三丁酯**Z-3** (450 mg，1.778 mmol)於ACN(2 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(955 mg，5.33 mmol) (33%Wt，於EtOH中)。在50℃下攪拌反應混合物16 h。在減壓下濃縮所得混合物以得到**Z-3a**。LC/MS: $(M\text{-}Br)^+$ = 232.3。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.32 (s, 1H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 10H), 2.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0235】

*步驟C：合成中間物**Z-3b***



Z-3b

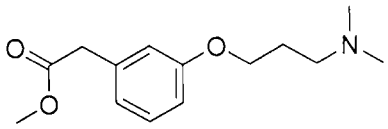
在室溫下向**Z-3a** (550 mg，1.761 mmol)於DCM (0.6 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2.5 mL)。在室溫下攪拌混合物4 h。在減壓下濃縮所得混合物，且將殘餘物再溶解於DCM (3 mL)及甲苯(3 mL)中。隨後在減壓下濃縮混合物以得到**Z-3b**。LC/MS: $(M\text{-}Cl)^+$ = 176.2。

【0236】

製備中間物Z-4b

【0237】

*步驟A：製備中間物**Z-4***

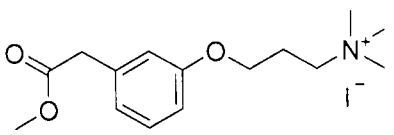


Z-4

向DIAD (1.755 mL，9.03 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加Ph_3P (2.368 g，9.03 mmol)。在室溫下攪拌混合物10 min，隨後將2-(3-羥苯基)乙酸甲酯(1.0 g，6.02 mmol)及3-(二甲胺基)丙-1-醇(0.931 g，9.03 mmol)添加至該溶液。在50℃下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮所得溶液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析以梯度1%至10%的MeOH/DCM溶離來純化。將含有所要產物之溶離份合併且濃縮以得到**Z-4**。LC/MS: $(M+H)^+$ = 252.2。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.18 (m, 1H), 6.82 (td, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.97 (dt, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H)。

【0238】

*步驟B：製備中間物**Z-4a***



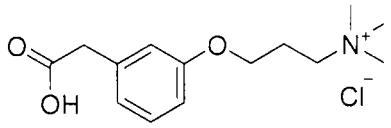
Z-4a

向**Z-4** (600 mg，2.268 mmol)於ACN(12 mL)中之溶液中添加MeI

(1.288 g，9.07 mmol)。在室溫下攪拌混合物1 h。在減壓下濃縮所得溶液以得到**-Z-4a**。LC/MS: $(M-I)^+$ = 266.2。

【0239】

*步驟C：製備中間物**Z-4b***

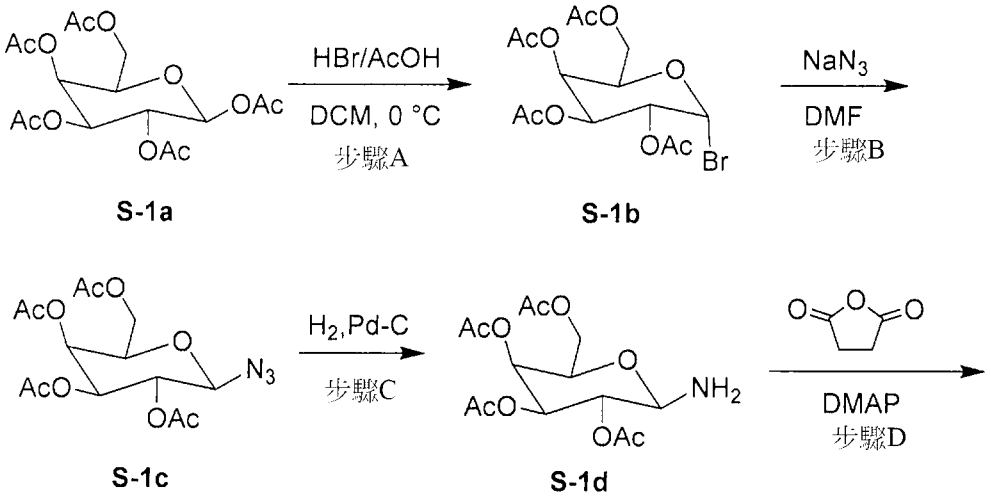


Z-4b

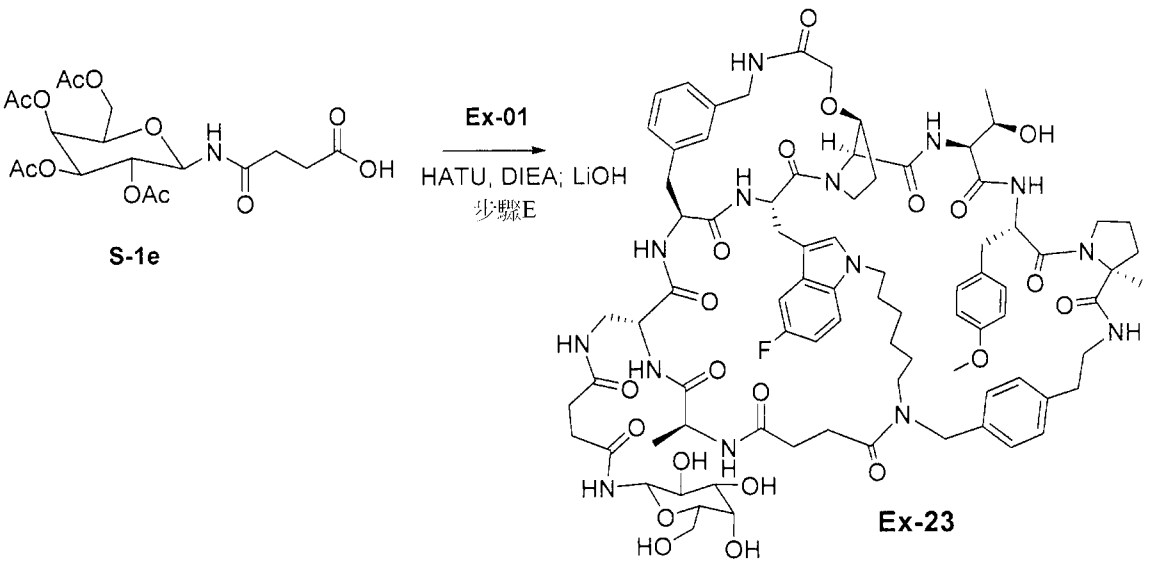
向**Z-4a** (800 mg，1.729 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加2 M LiOH (1.729 mL，3.46 mmol)。在室溫下攪拌此混合物2 h。藉由HCl (1 M)將溶液之pH值調節至4，且在減壓下濃縮該溶液。粗產物藉由在C18上進行逆相層析(行動相A：水，行動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25 min內1% B至25% B；15 min內25% B至95% B；10 min內95% B至95% B)來純化以得到**Z-4b**。LC/MS: $(M-Cl)^+$ = 252.2。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95-6.75 (m, 3H), 4.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.18 (s, 9H), 2.35-2.20 (m, 2H)。

【0240】

實例4製備Ex-23



S-1a **S-1b** **S-1c** **S-1d**



【0241】

*步驟A：製備中間物**S-1b***

在0℃下將(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-哌喃-2,3,4,5-四乙酸四基酯**S-1a** (5 g，12.81 mmol)添加至48% HBr (7.25 mL，64.0 mmol)於AcOH及DCM (40 mL)中之溶劑中，且在0℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物倒入在冰上冷卻之飽和碳酸氫鈉水溶液中，且用DCM (3×60mL)萃取該混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，隨後粗產物藉由矽膠急驟層析(以0%至30% EtOAc/PE溶離)來純化為**S-1b**。

【0242】

*步驟B：製備中間物**S-1c***

向**S-1b** (4.5 g，10.94 mmol)於無水DMF (45 mL)中之溶液中添加疊氮鈉(0.854 g，13.13 mmol)，且將反應物在18℃下攪拌30 min。反應混合物用水(30 mL)稀釋，且用EtOAc (3×80 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發至乾燥。粗產物藉由矽膠急驟層析(以0%至30% EtOAc/PE溶離)來純化以得到**S-1c**。

【0243】

*步驟C：製備中間物**S-1d***

向**S-1c** (3.15 g，8.44 mmol)於EtOH (60 mL)中之溶液中添加10% Pd-C (0.898 g，0.844 mmol)。將反應容器由空氣吹掃且在50 psi下用H2填充。在18℃下攪拌反應物5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，經矽藻土過濾，且濃縮，以得到用於下一步驟之**S-1d**。

【0244】

*步驟D：製備中間物**S-1e***

向**S-1d** (2.34 g，6.74 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中添加二氫呋喃-2,5-二酮(0.742 g，7.41 mmol)及Et3N (0.939 mL，6.74 mmol)。攪拌反應物3 h直至完成起始材料之消耗，隨後蒸發。所得粗產物藉由矽膠急驟層析(以0%至10% DCM/MeOH溶離)來純化以得到**S-1e**。MS (ESI): m/z (M+H)+ 448.1。1HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 6.48 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.24 (t, J = 8.93 Hz, 1H), 5.07-5.17 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.04 (q, J = 6.69 Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 2.00 (s, 3H)。

【0245】

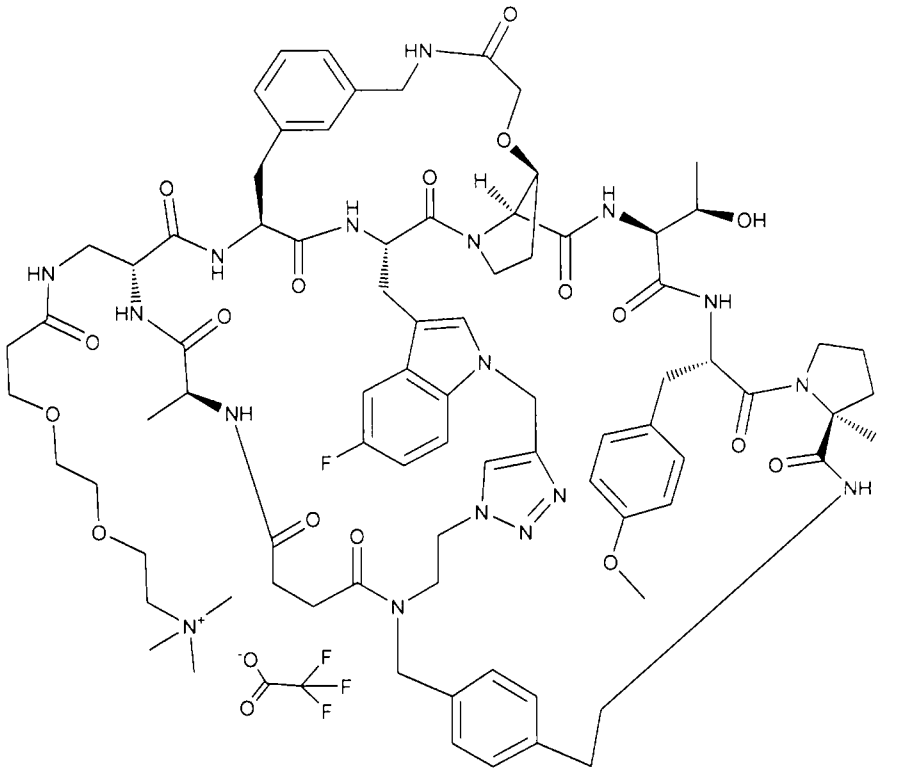
*步驟E：製備**Ex-23***

向**Ex-01** (300 mg，0.215 mmol)及**S-1e** (115 mg，0.258 mmol)於DMF (8 ml)及水(0.4 ml)中之溶液中添加DIEA (0.150 ml，0.860 mmol)及HATU (98 mg，0.258 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液1 h。用1N LiOH (2.58 ml，2.58 mmol)逐滴使反應物淬滅，在室溫下攪拌所得溶液2

h，隨後過濾，且過濾物在逆相HPLC C18管柱上使用29%至34%梯度的乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)來純化以得到**Ex-23**。LC/MS: [M+1]+ = 1657.1。

【0246】

實例5 製備Ex-14



，

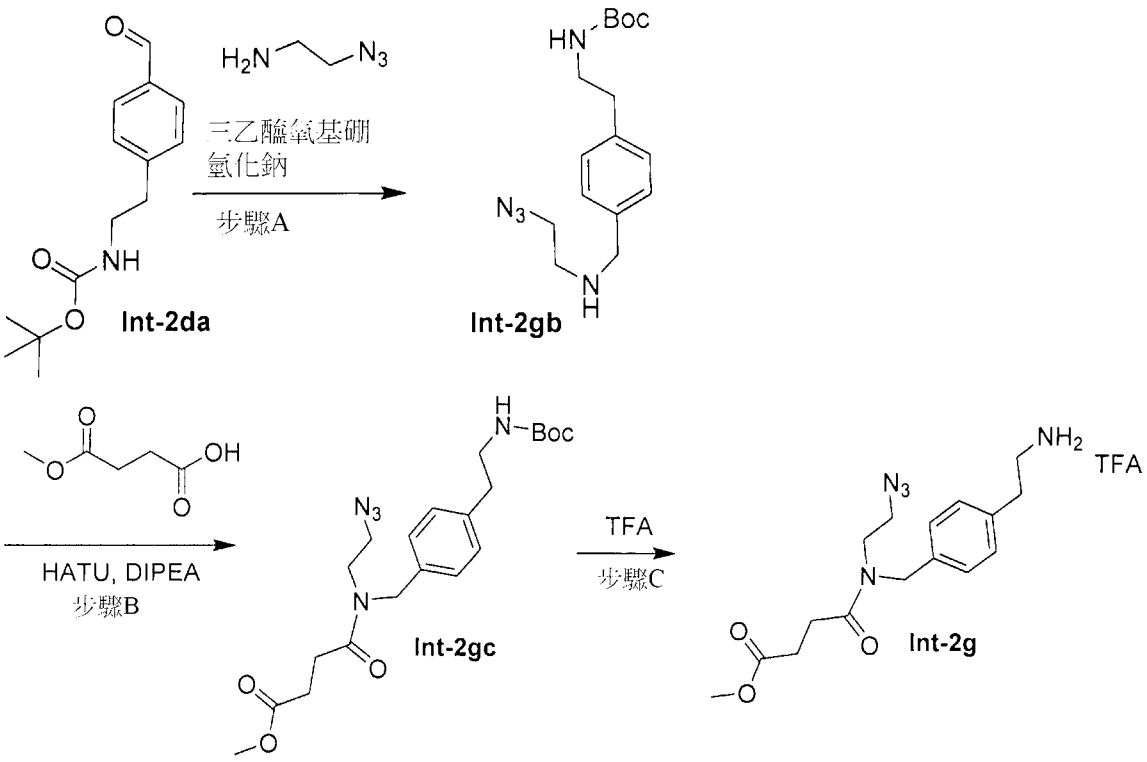
Ex-14

以與實例1中所描述之程序相似之方式但使用不同「連接子」及替代性合成步驟來製備化合物**Ex-14**。下文描述此等「連接子」之合成、替代性步驟及主要組組裝。

【0247】

製備中間物Int-2g

在製備本發明之化合物時適用作「連接子」之中間物**Int-2g**係根據以下流程來製備：



【0248】

*步驟A-合成**Int-2gb***

在水浴中，在室溫下向**Int-2da** (0.5 g，2 mmol)及2-疊氮乙醇胺、HCl (0.246 g，2mmol)於THF (16 ml)中之溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.06 g，5 mmol)，且攪拌混合物2 h。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液緩慢淬滅，隨後用DCM萃取且用鹽水洗滌。經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到**Int-2gb**。LC/MS: $(M+1)^+$= 320.3。

【0249】

*步驟B-合成**Int-2gc***

在-15℃下向**Int-2gb** (0.64 g，2 mmol)及丁二酸單甲酯(0.3 g，2.3 mmol)於DMF (4ml)及DCM (8 ml)中之溶液中添加HATU (0.914 g，2.4 mmol)及DIPEA (0.7 ml，4.01 mmol)。在-15℃下將所得溶液攪拌2小時，隨後用水淬滅且濃縮。殘餘物藉由在C18上進行逆相層析(以乙腈/水+0.1% TFA溶離)來純化以得到**Int-2gc**。LC/MS: $(M+1)^+$= 434.3。

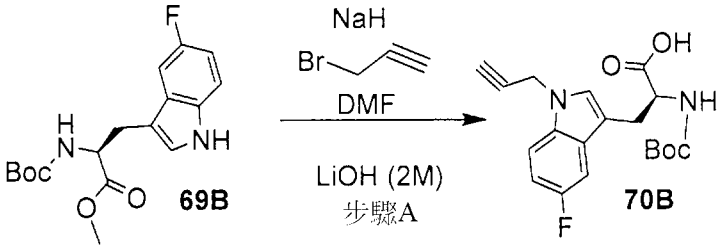
【0250】

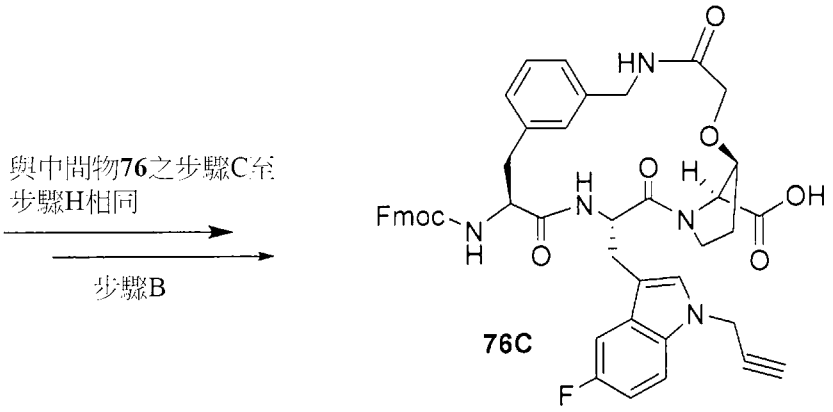
*步驟C-合成**Int-2g***

在室溫下向**Int-2gc** (0.52 g，1.2 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL，38.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。在減壓下濃縮混合物以得到**Int-2g**。LC/MS: $(M+1)^+$= 334.3。

【0251】

製備中間化合物70B及中間化合物76C





【0252】

*步驟A-合成中間物**70B***

在0℃下向**69B** (1.5 g，4.46 mmol)於DMF (17.8 ml)中之溶液中添加95% NaH (0.141 g，5.56 mmol)，且在0℃下攪拌所得溶液20 min，隨後逐滴添加3-溴丙-1-炔(80%於甲苯中) (0.596 ml，5.35 mmol)。向所得溶液中逐滴添加氫氧化鋰水溶液(2M) (3345 µl，6.69 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h，過濾且藉由逆相HPLC (以乙腈/水+0.1% TFA溶離)來純化以得到**70B**。LC/MS: $(M+1)^+$: 361.0, $(M+Na)^+$: 383.0。

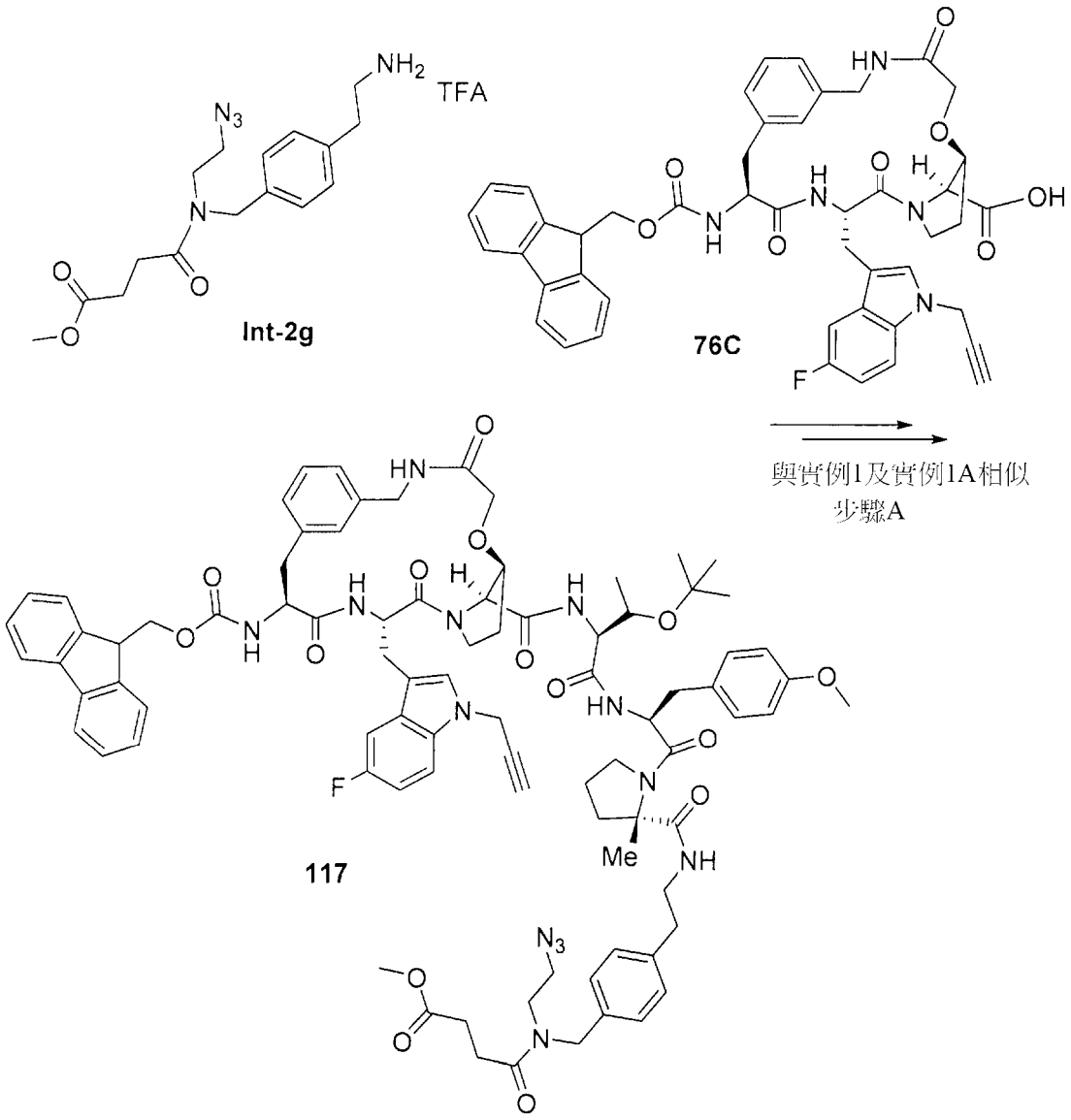
【0253】

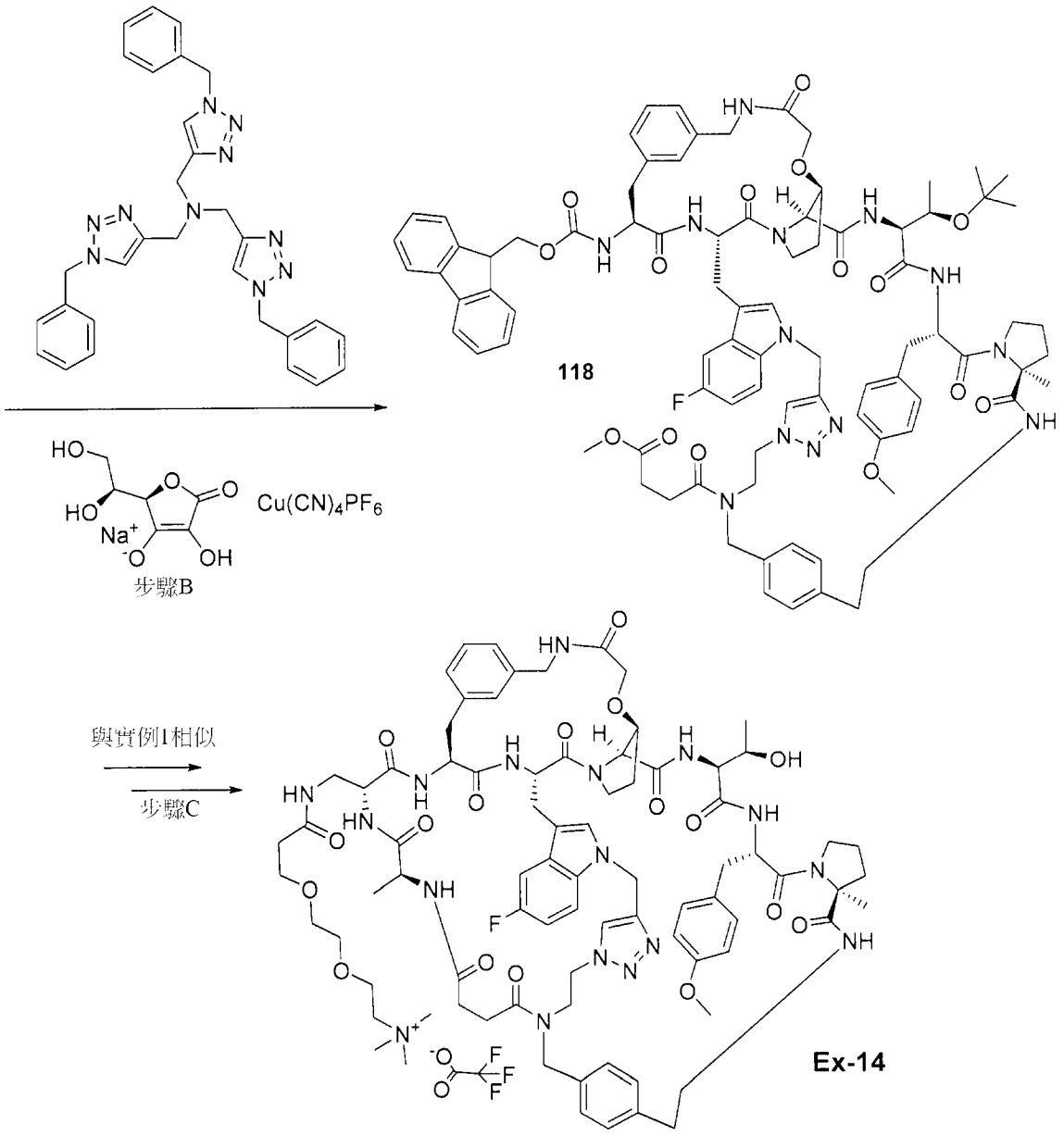
步驟B-合成中間物76C

70B至中間物**76C**之轉化根據與描述於中間物**76**之製備步驟C至步驟H中之彼等相似的程序來進行。LC/MS: [M+1]+ = 812.16。

【0254】

實例Ex-14中之組裝：





【0255】

步驟A-合成中間物117

由**Int-2g**及中間物**76C**根據與實例1及實例1A中所描述之彼等相似之程序來製備中間物**117**。更特定言之，**Int-2g**遵循反應劑及中間物**77B**之製備步驟A至步驟B的程序經官能化，進一步詳述為中間物**86**之製備步驟G至步驟J的以下程序，隨後最終遵循在實例**1A**之製備步驟B至步驟C的程序與中間物**76C**偶合以得到**117**。LC/MS: (M+1)+: 1573.36。

【0256】

*步驟B-合成中間物**118***

將含肆(乙腈)六氟磷酸銅(I)(51.6 mg，0.138 mmol)、參[(1-苄基-1h-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺(73.4 mg，0.138 mmol)及抗壞血酸鈉(137 mg，0.692 mmol)之BuOH (185.00 mL)/水(93 mL)用氮氣鼓泡，且隨後在50℃下加熱。將中間物**117** (435.3 mg，0.277 mmol)添加至呈固體之反應物中。在1 h之後，將反應物用pH 4緩衝劑水溶液處理且用EtOAc萃取。經合併之有機層蒸發，且殘餘物藉由逆相層析(以乙腈/水+0.1%甲酸之梯度溶離)來純化以得到中間物**118**。LC/MS: (M+1)+: 1573.2。

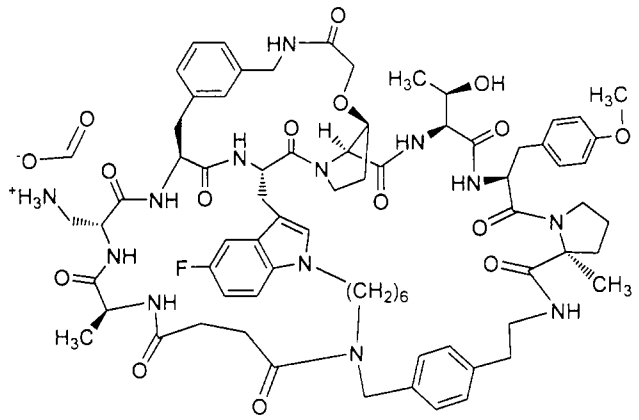
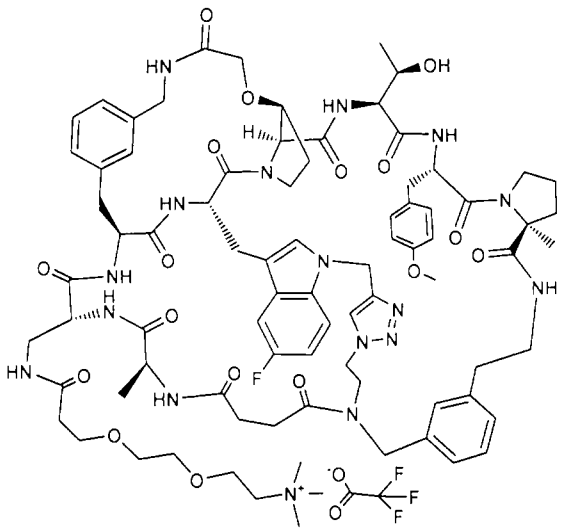
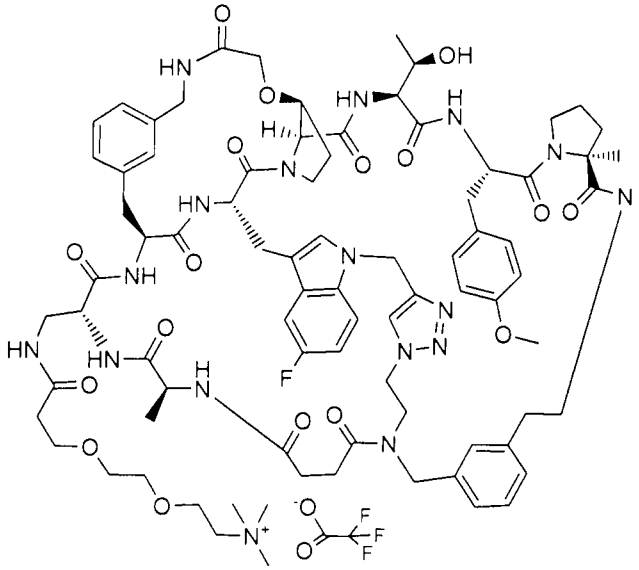
【0257】

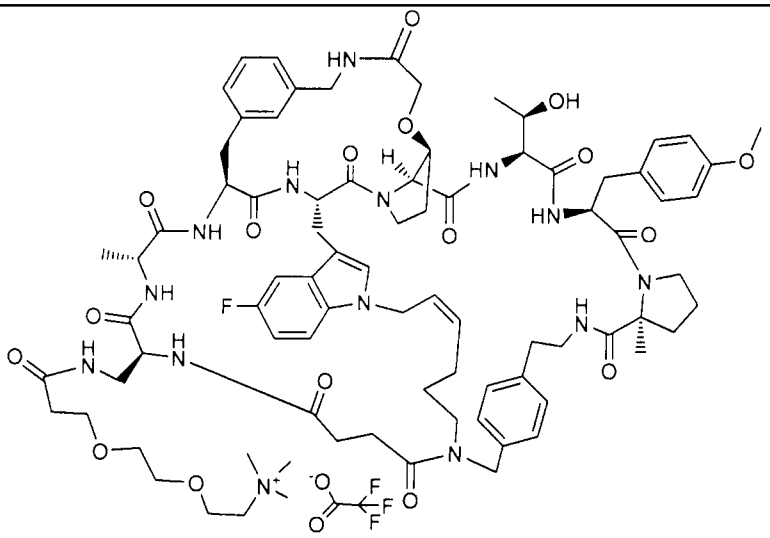
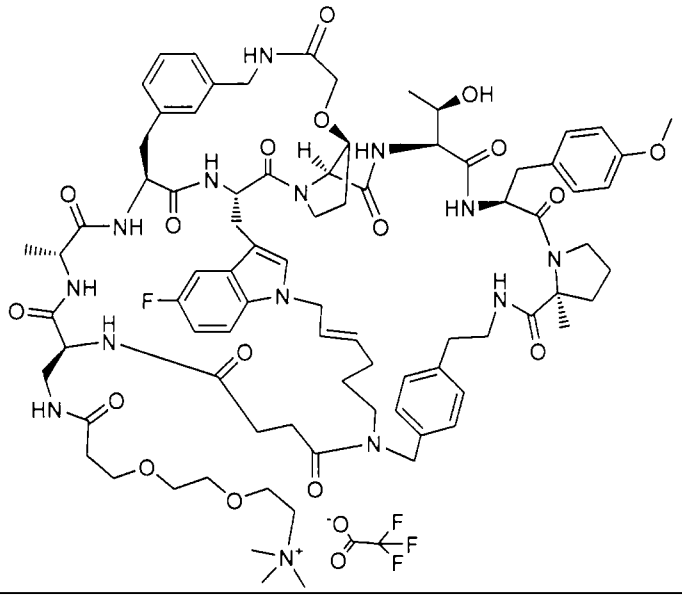
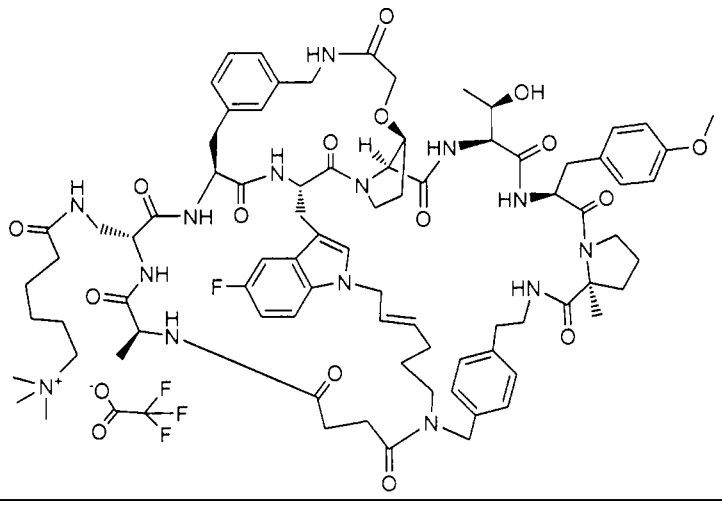
*步驟C-合成**Ex-14***

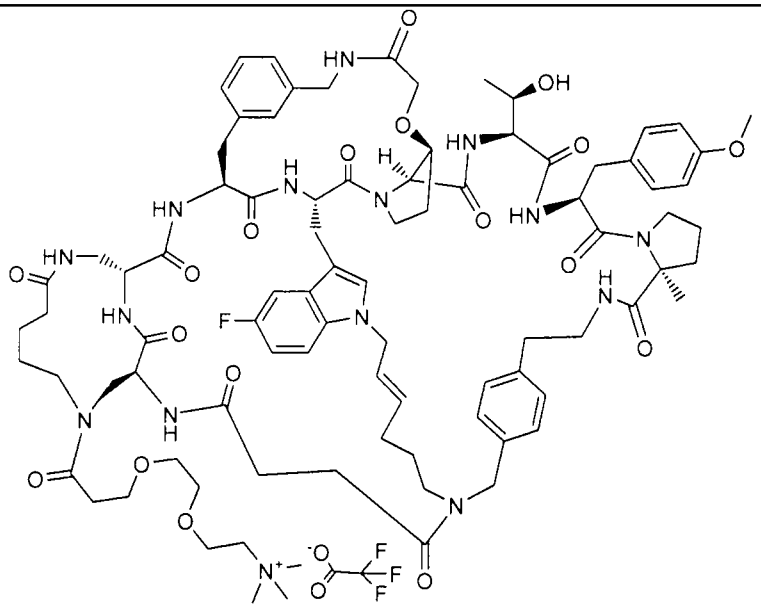
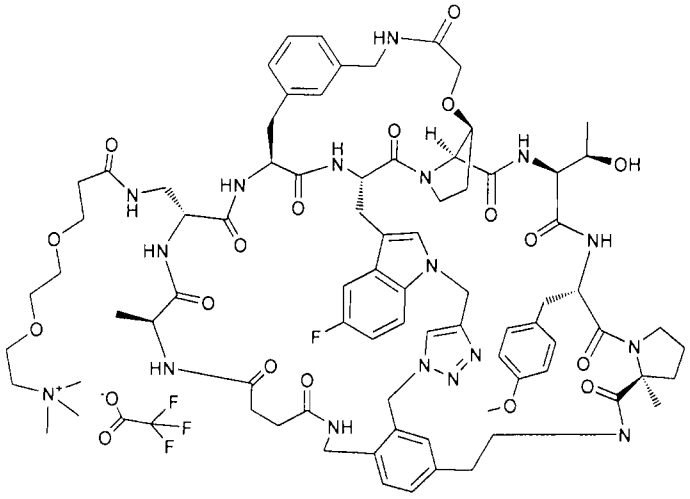
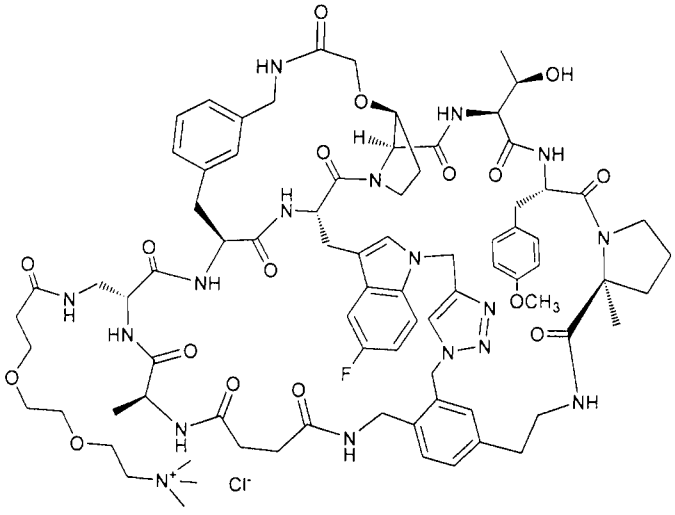
由中間物**118**根據與實例1中所描述之彼等相似之程序來進行合成實例**Ex-14**，包括使用組配之替代性間隔基。LC/MS: [M+1]+ = 1621.01。

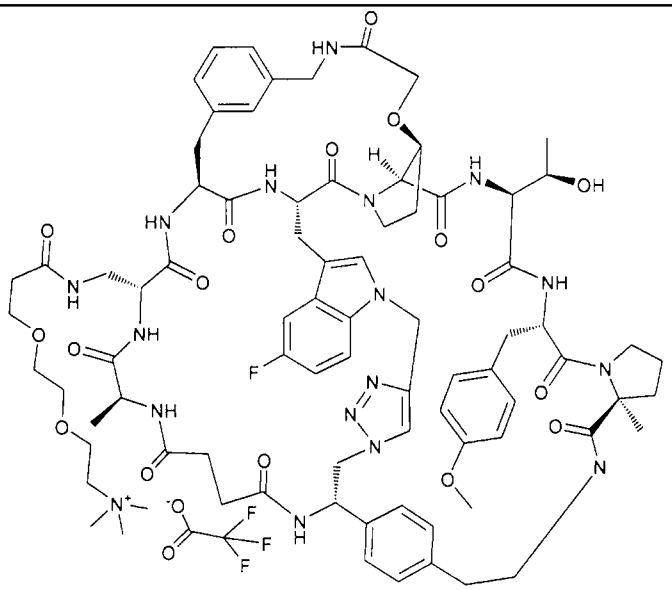
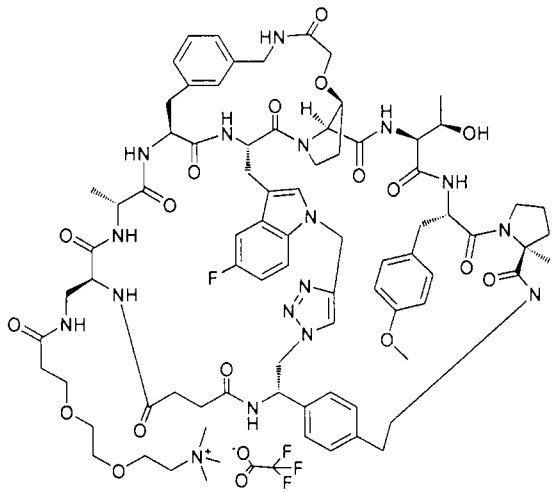
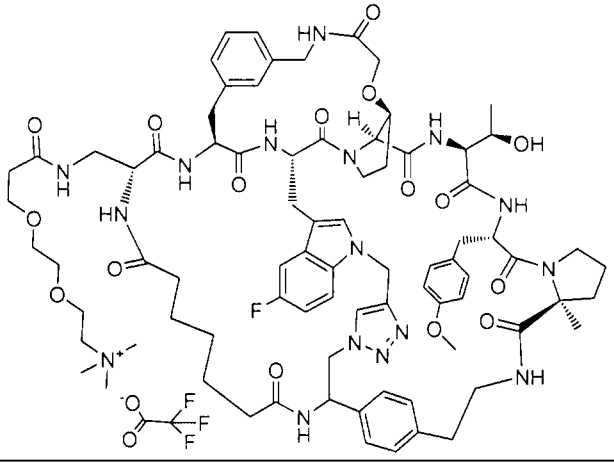
【0258】　使用上文所描述之合成方案，且如將瞭解，在其中對某些中間物之適當取代包括使用熟習此項技術者清楚的替代性間隔基的一些情況下，上文可描述其製備，製備下表2中所列之本發明之以下化合物。另外，本發明之化合物的替代性鹽形式亦可描述於本申請案中：

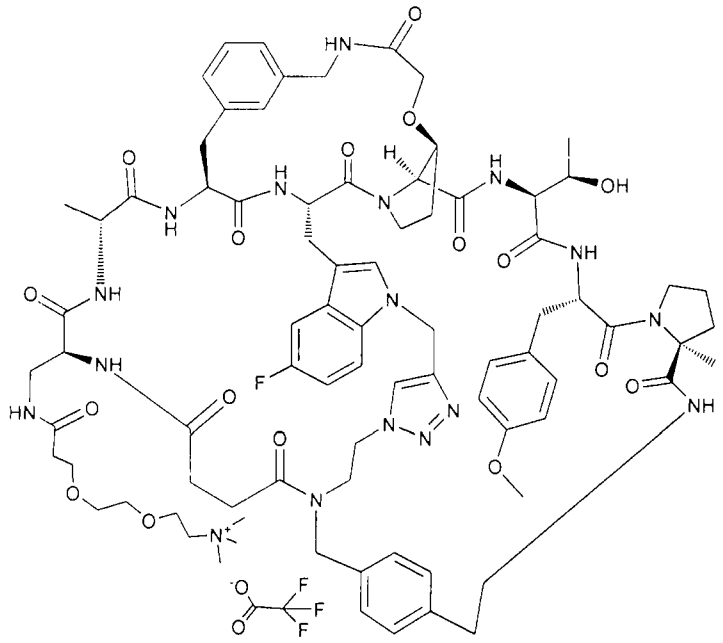
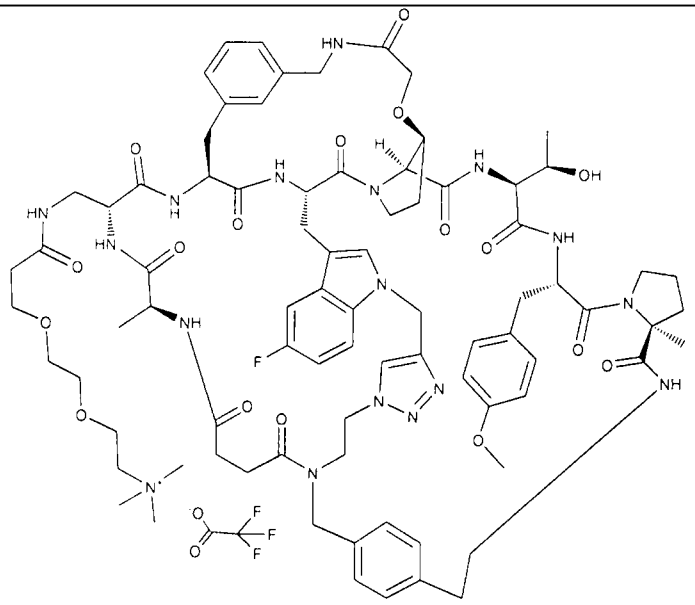
表2

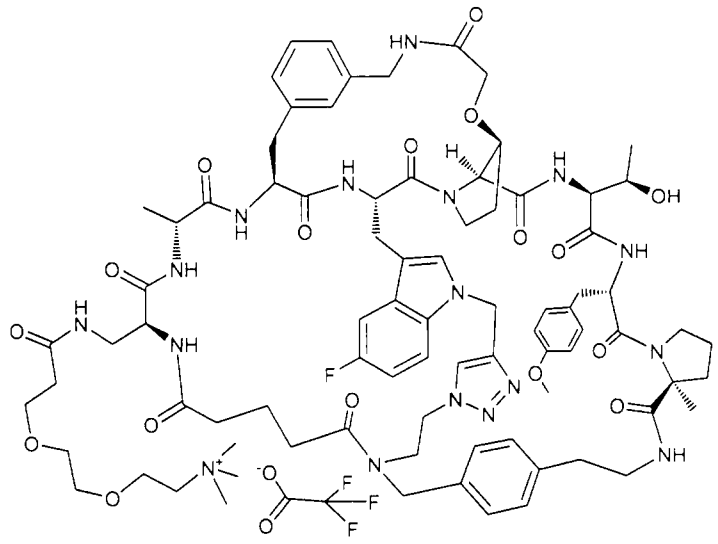
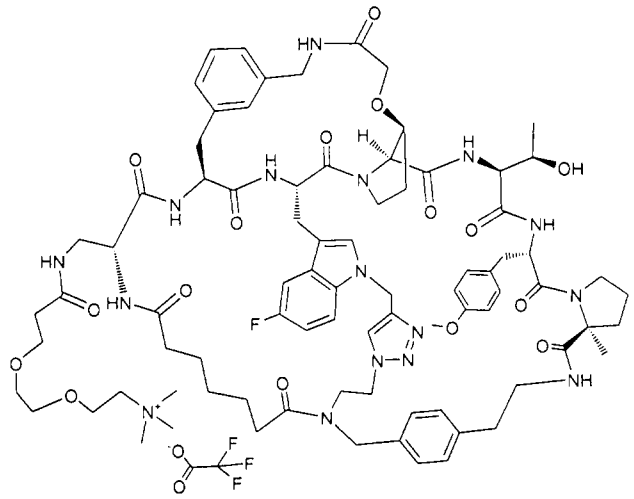
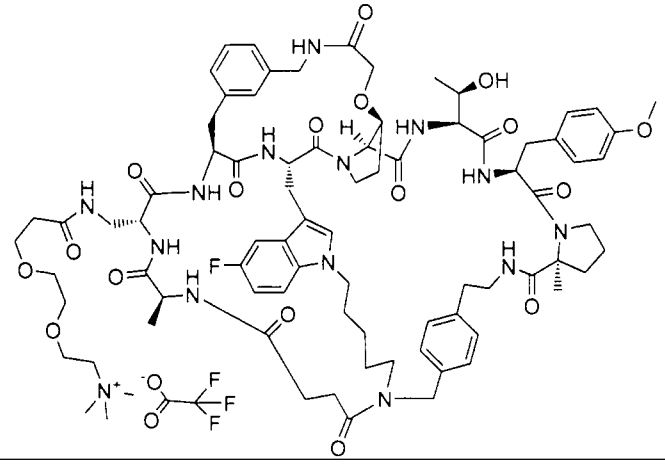
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-01 ACOH鹽		1394.4
Ex-02 TFA鹽		1622.12
Ex-03 TFA鹽		1622.06

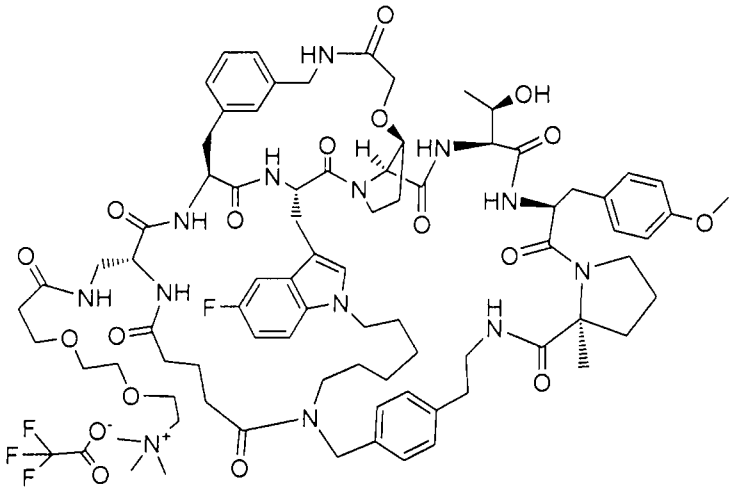
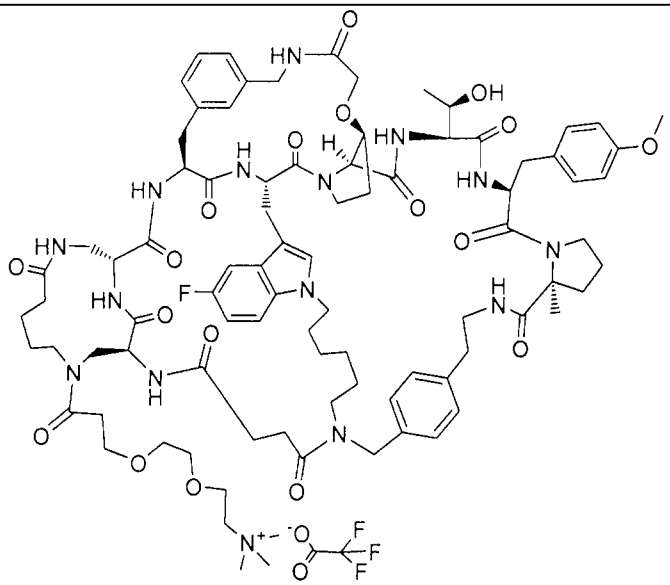
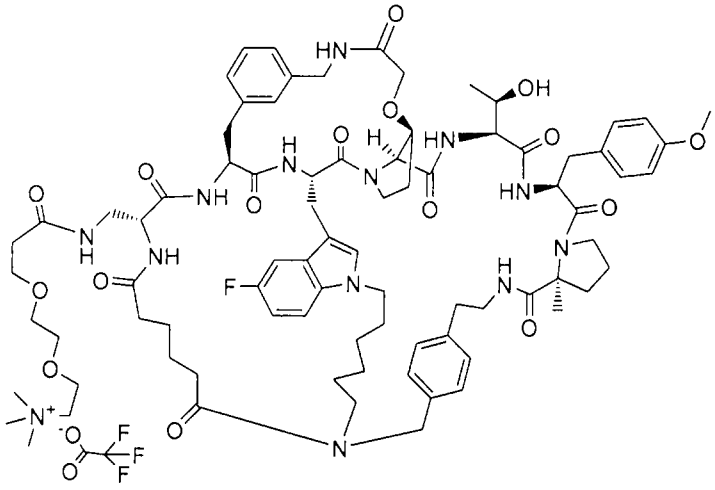
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-04 TFA 鹽		1595.04
Ex-05 TFA 鹽		1594.54
Ex-06 TFA 鹽		1549.44

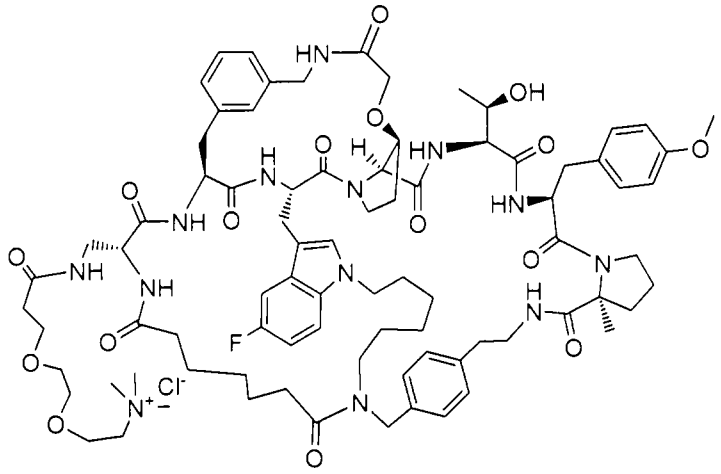
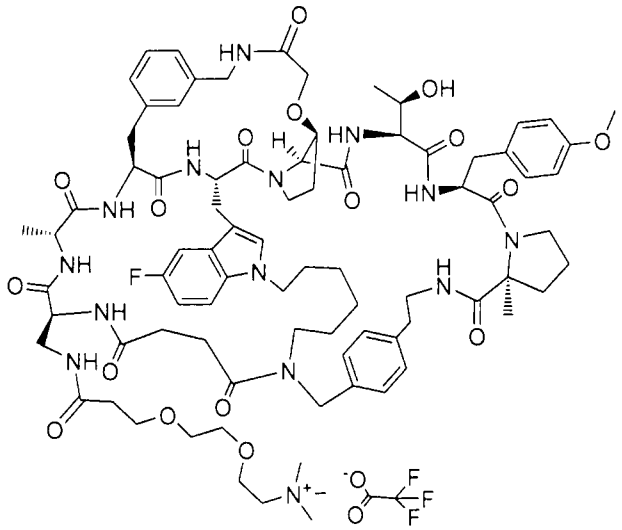
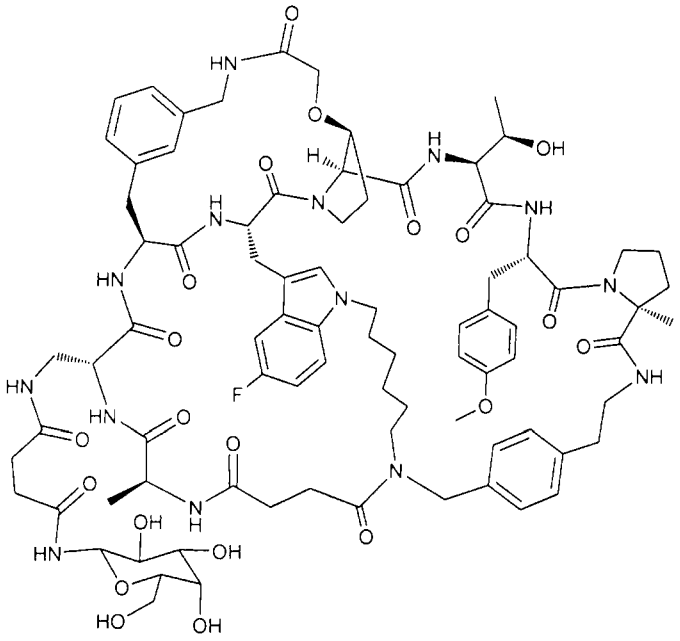
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-07 TFA 鹽		1692.66
Ex-08 TFA 鹽		1608.46
Ex-09 Cl鹽		1608.30

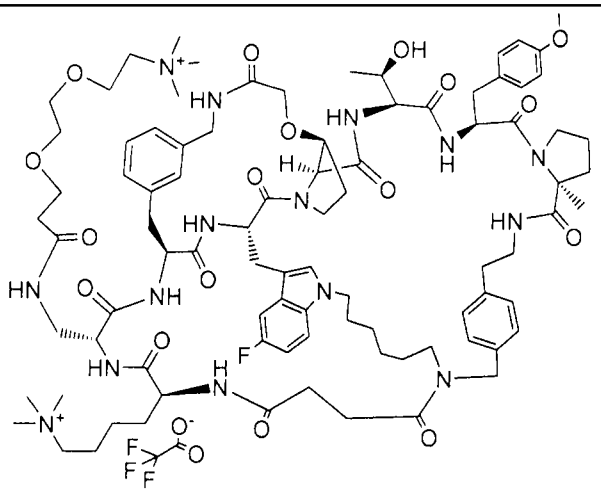
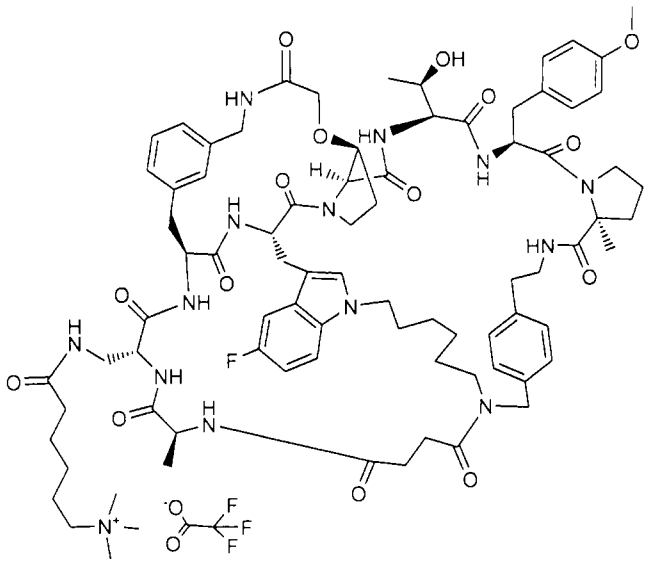
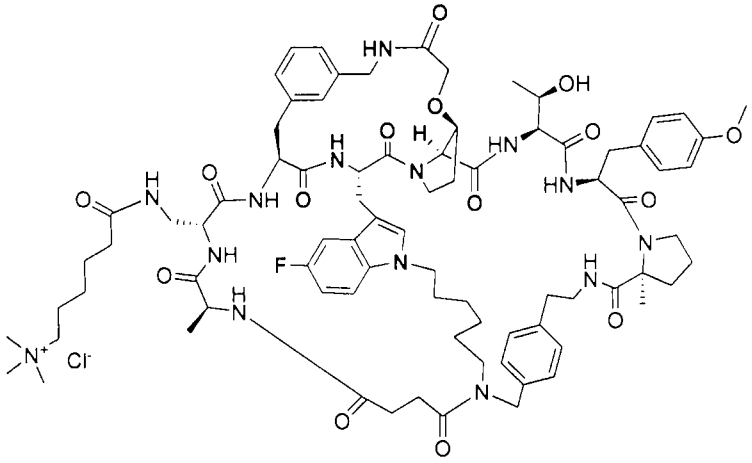
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-10 TFA 鹽		1608.40
Ex-11 TFA 鹽		1608.84
Ex-12 TFA 鹽		1579.54

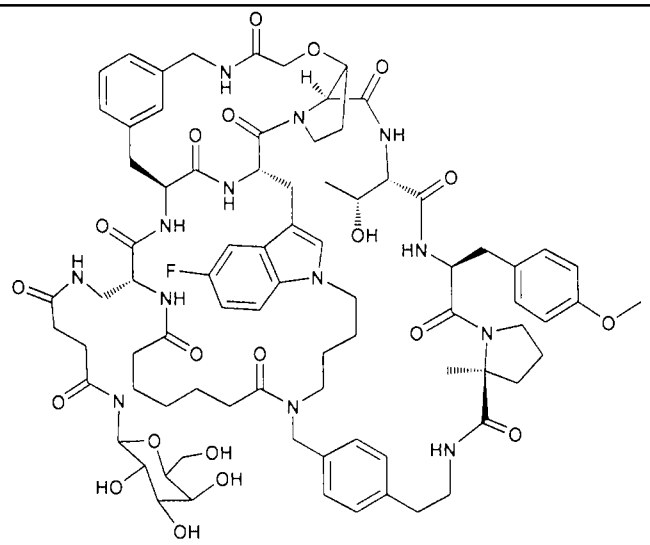
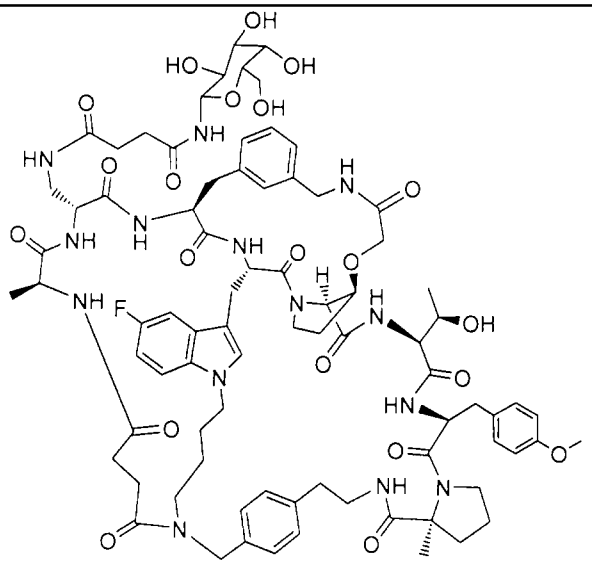
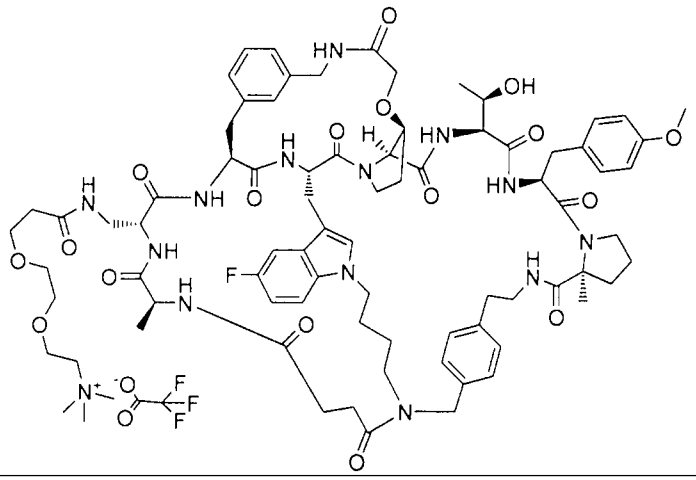
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-13 TFA 鹽		1621.74
Ex-14 TFA 鹽		1622.28

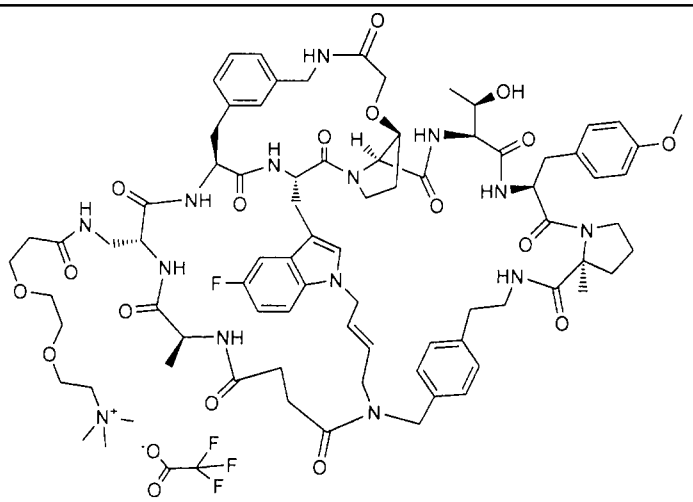
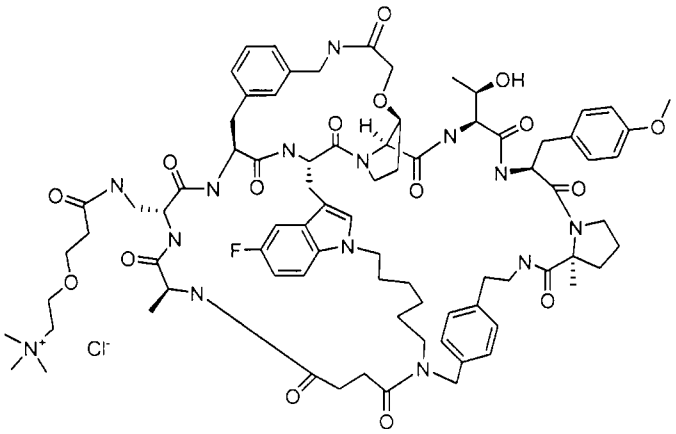
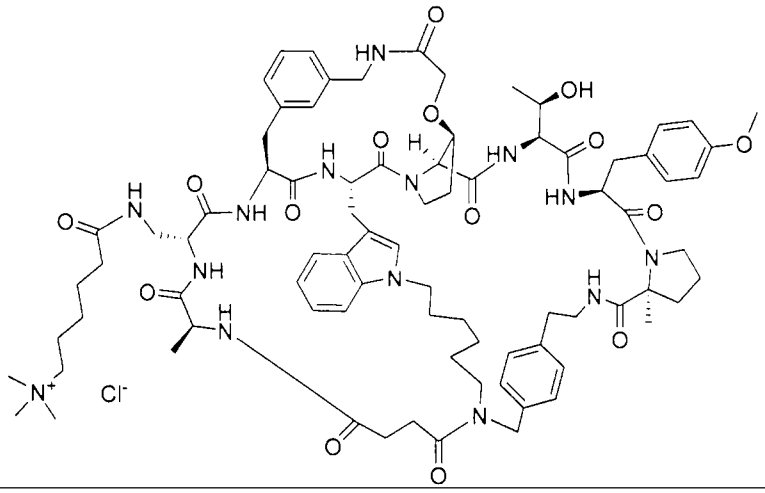
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-15 TFA 鹽		1636.54
Ex-16 TFA 鹽		1592.52
Ex-17 TFA 鹽		1582.68

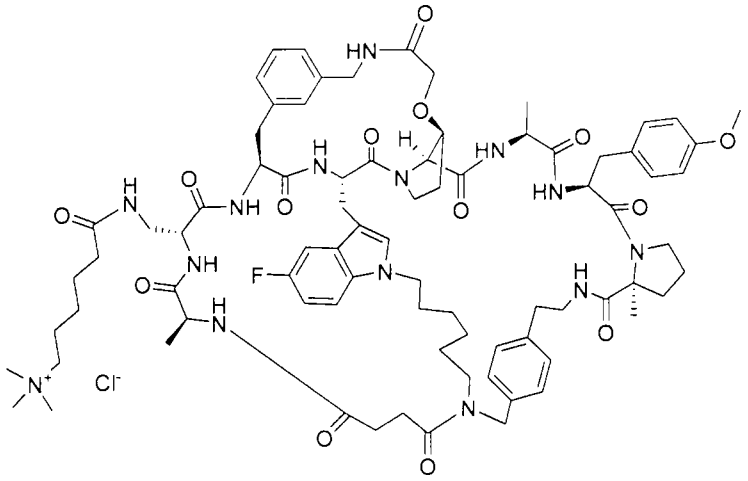
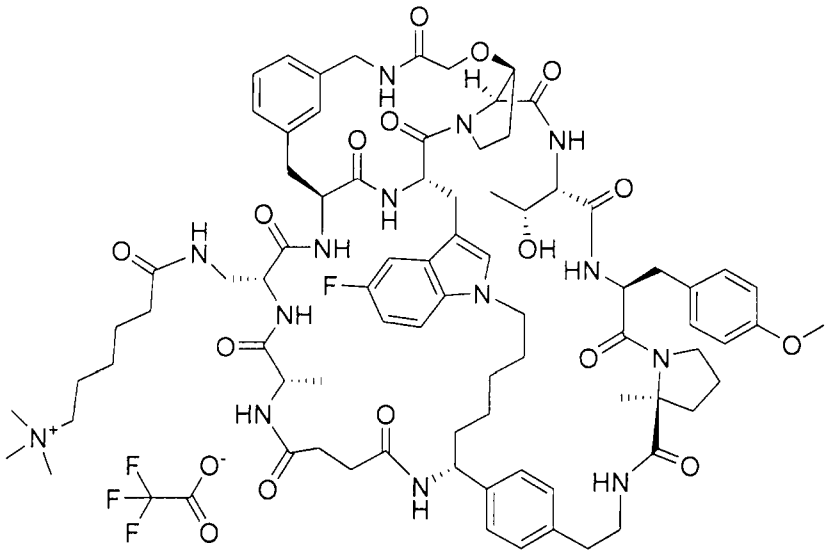
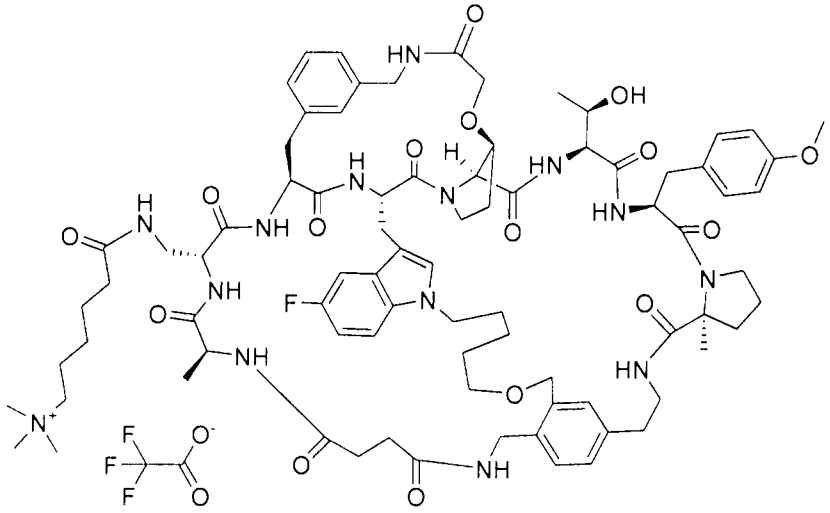
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-18 TFA 鹽		1539.75
Ex-19 TFA 鹽		1692.91
Ex-20 TFA 鹽		1553.62

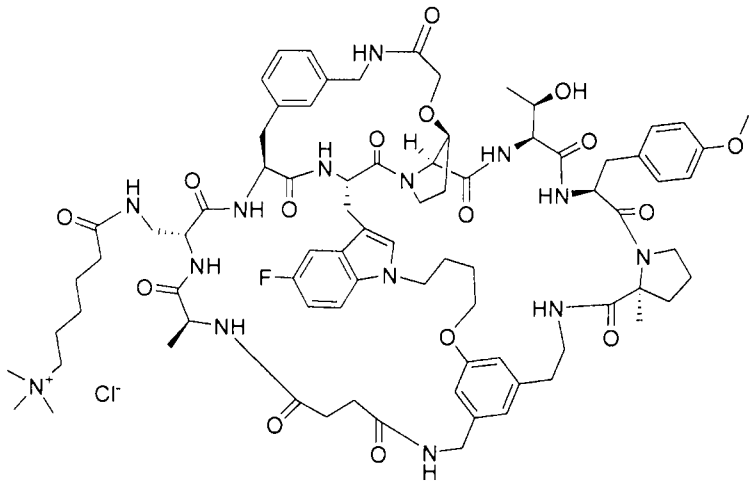
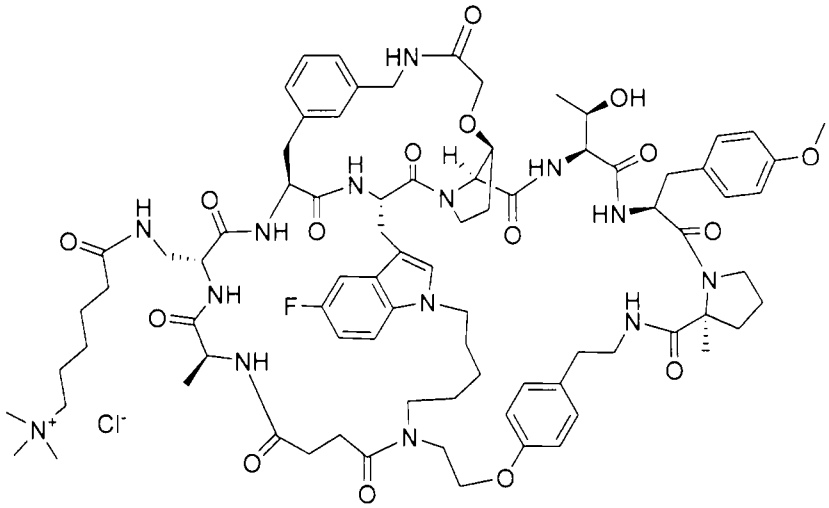
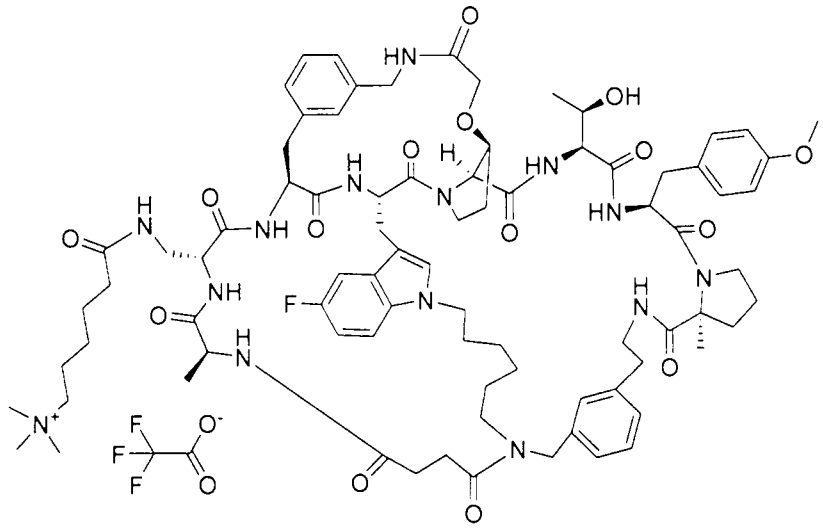
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-21 Cl鹽		1566.91
Ex-22 TFA鹽		1596.66
Ex-23		1656.57

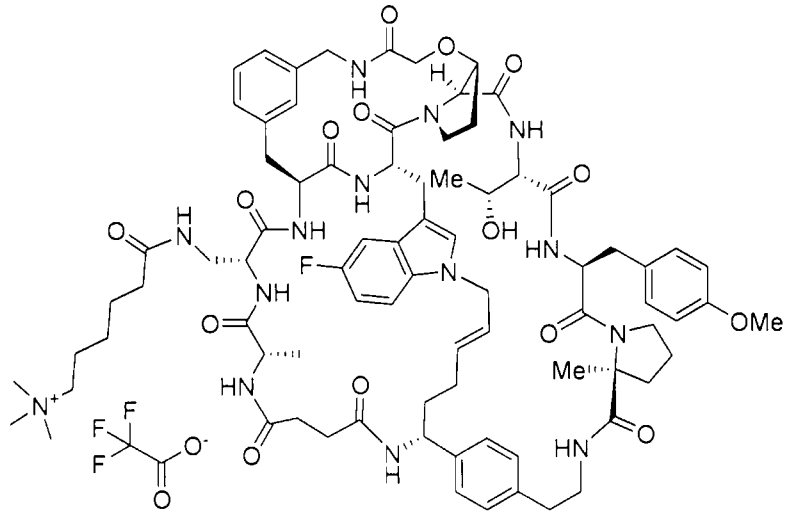
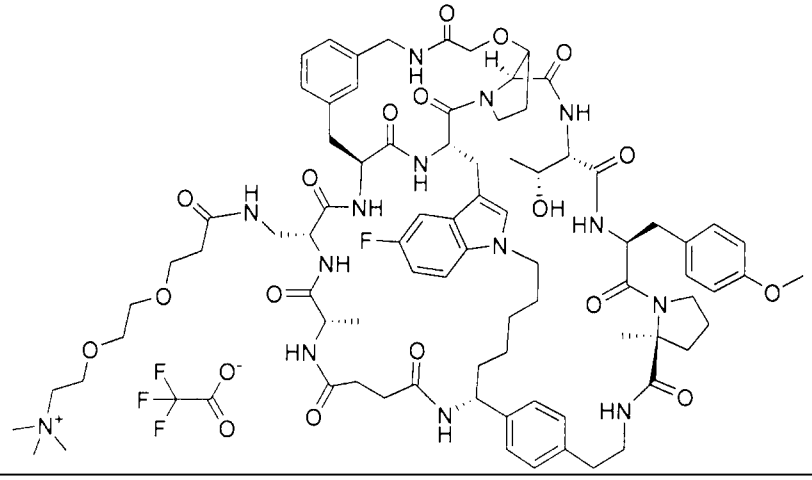
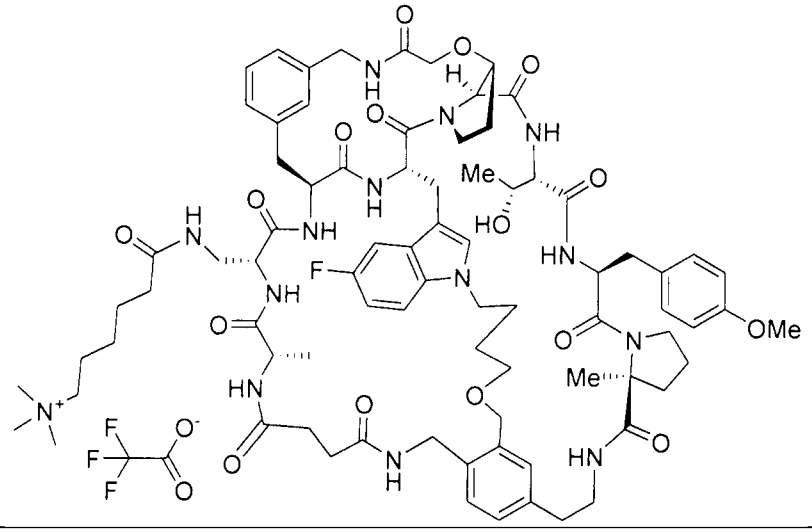
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-24 TFA 鹽		1810.06 (half mass 848.64)
Ex-25 TFA 鹽		1550.6
Ex-25 Cl鹽		1550.6

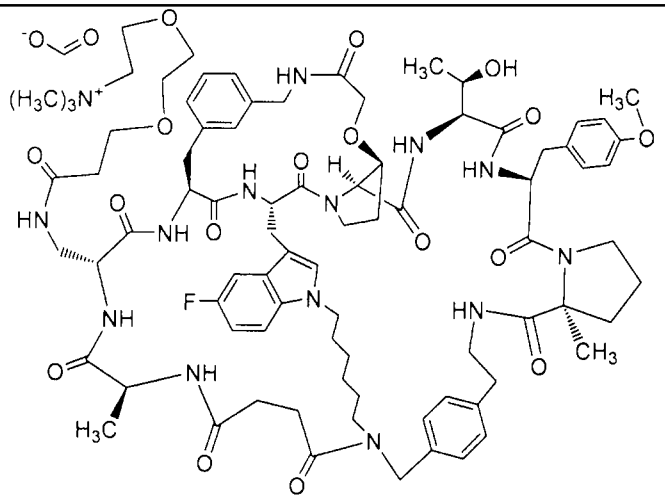
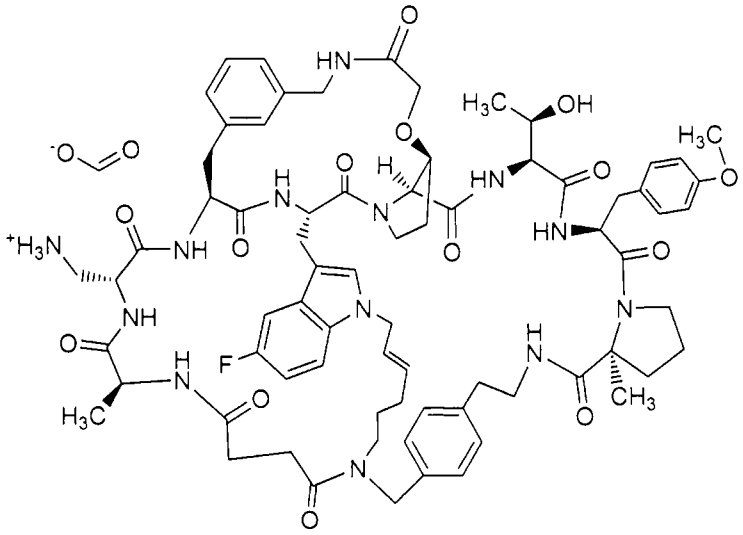
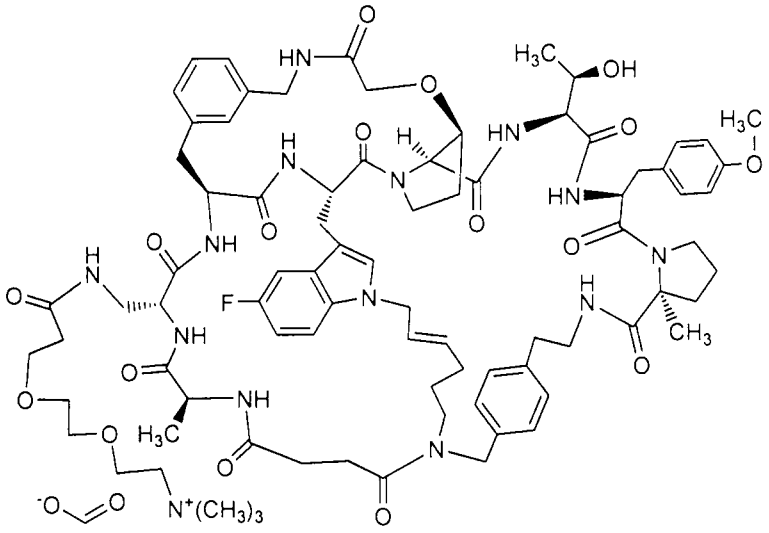
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-26		1599.19
Ex-27		1628.74
Ex-28 TFA 鹽		1568.63

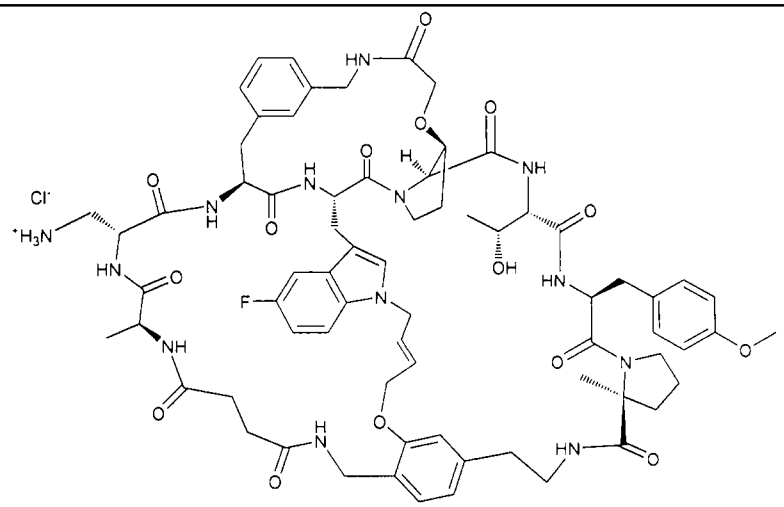
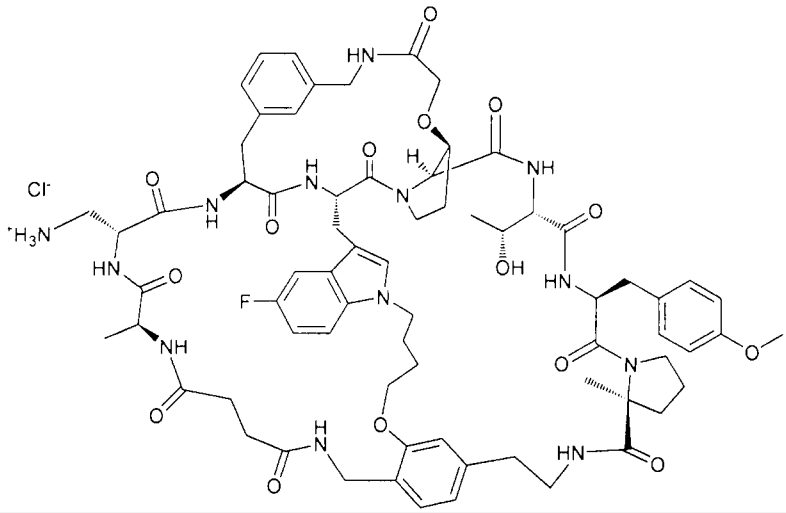
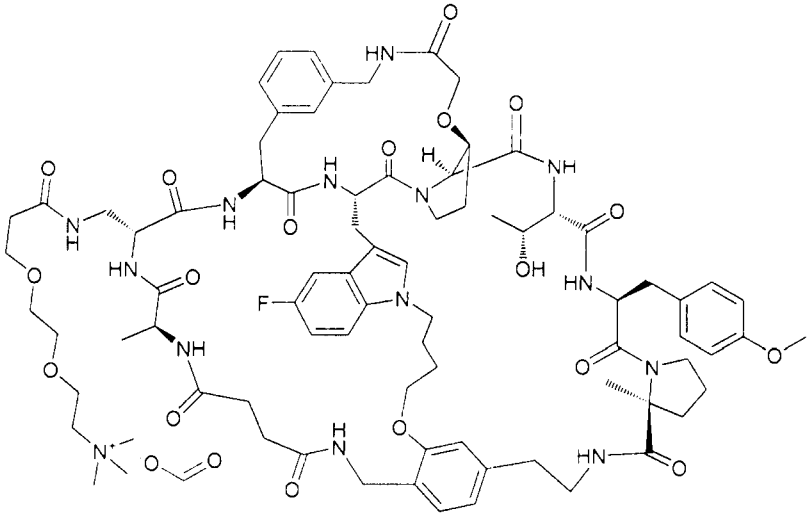
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-29 TFA 鹽		1566.60
Ex-31 Cl鹽		1552.85
Ex-35 Cl鹽		1533.40

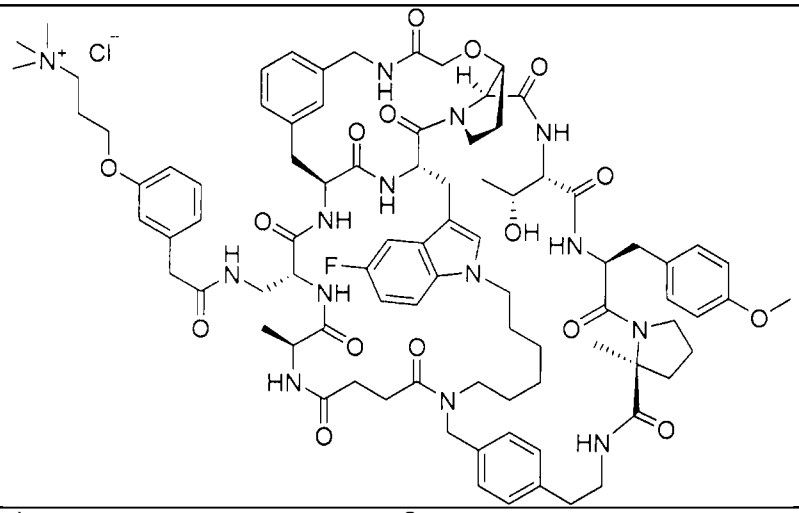
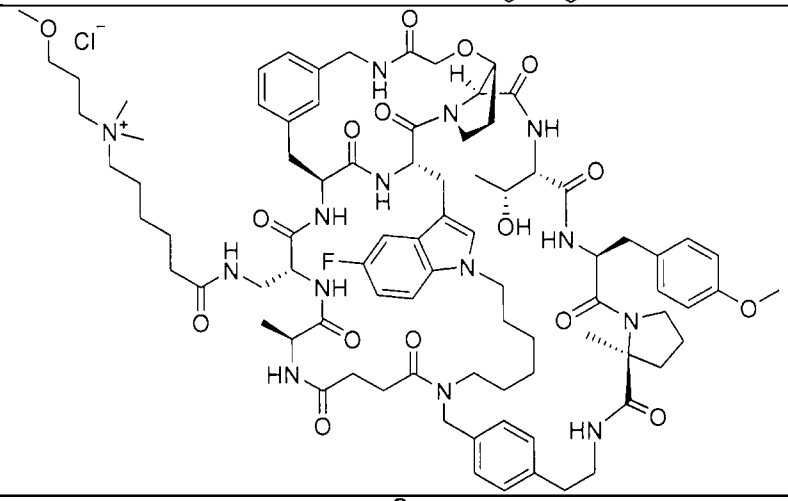
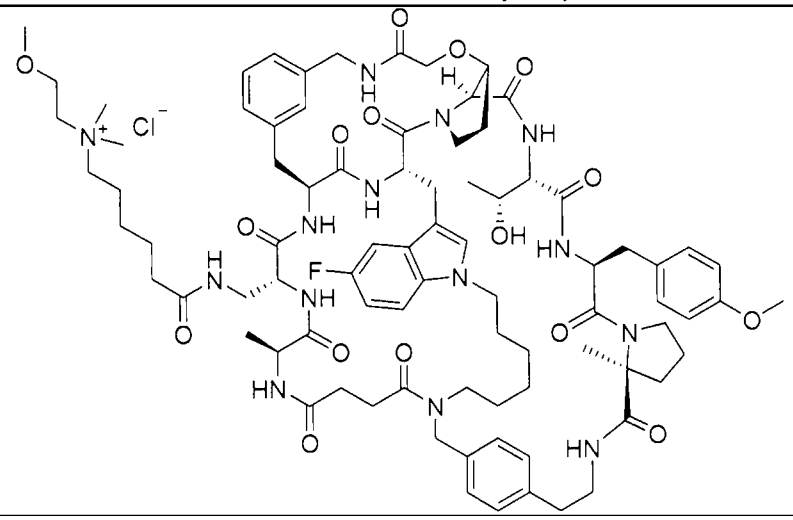
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-36 Cl鹽		1520.60
Ex-38 TFA鹽		1536.21
Ex-39 TFA鹽		1551.21

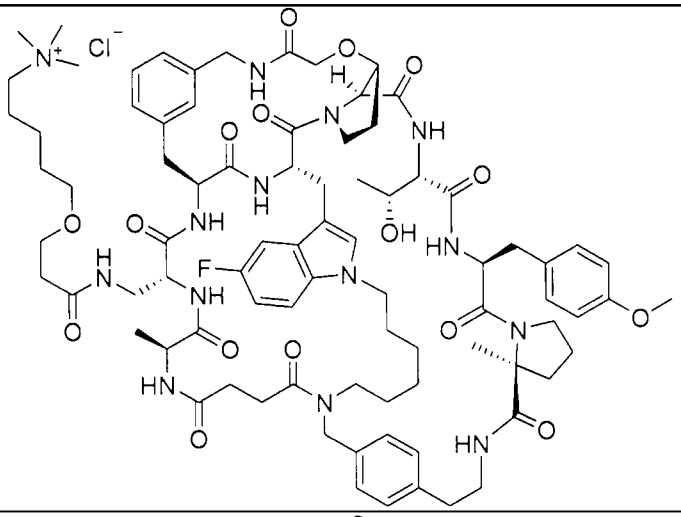
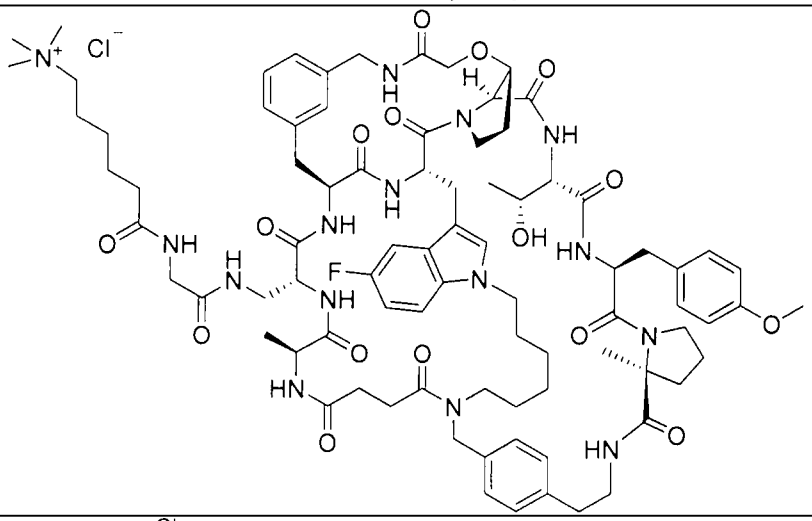
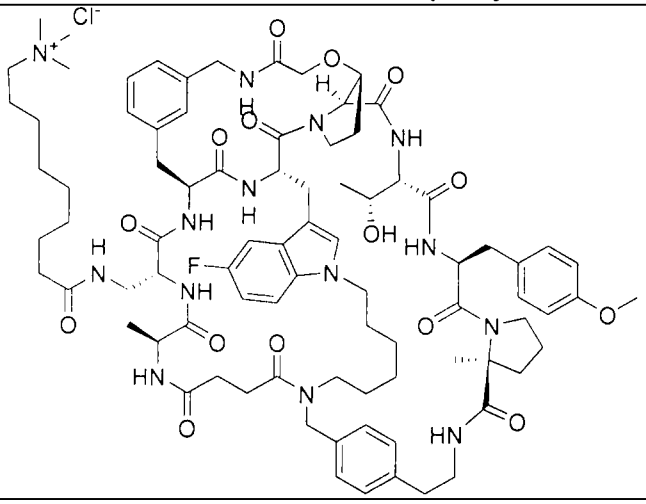
實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-40 Cl鹽		1538.60
Ex-41 Cl鹽		1566.40
Ex-44 TFA鹽		1549.49

實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-47 TFA 鹽		1534.27
Ex-48 TFA 鹽		1582.20
Ex-49 TFA 鹽		1551.21

實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-50 ACOH鹽		1596.3
Ex-51 ACOH鹽		1392.0
Ex-52 ACOH鹽		1593.8

實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-53 Cl鹽		1381.33
Ex-54 Cl鹽		1383.44
Ex-55 ACOH鹽		1583.69

實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-56 Cl鹽		1628.95
Ex-57 Cl鹽		1608.95
Ex-58 Cl鹽		1594.93

實例編號/	結構	LC/MS: $(M)^+$
Ex-59 Cl鹽		1593.7
Ex-60 Cl鹽		1607.4
Ex-61 Cl鹽		1592.4

【0259】

活性測定

【0260】 本發明之所選化合物經歷以下程序中之一或多者以檢定其

對PCSK9活性之拮抗的活性。

【0261】以下為對用以測定本發明之化合物之活性的檢定之描述，且針對PCSK9拮抗報導任何比較劑化合物。經生物素標記之PCSK9可商購獲得。

【0262】

LDLR TR-FRET

【0263】PCSK9 TR-FRET檢定量測PCSK9與LDLR之間的相互作用。在50 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、5 mM CaCl2、0.01% BSA及0.01%表面活性劑P20中製得含有40 nM經生物素標記之PCSK9 + 10 nM Lance ULight抗生蛋白鏈菌素的溶液。在相同緩衝劑系統中製得含有40 nM rhLDLR-6xHis + 10 nM Eu-W1024抗6xHis之單獨溶液。Echo用以將0.750ul之化合物轉移至檢定板，隨後添加15ul之PCSK9+Ulight及15ul之LDLR+Eu。最終檢定體積為30.750 ul，其含有20nM PCSK9、5nM Ulight、20nM LDLR及5nM Eu。在室溫下將反應物培育至少兩小時，隨後使用Envision Multilabel讀取器進行螢光量測。藉由使用非線性回歸將資料擬合至S形劑量-反應曲線來測定IC50值。追蹤經銪標記之LDLR之計數(B計數)以觀測化合物是否有害地影響LDLR。B計數之降低有可能指示抑制之偽陽性。

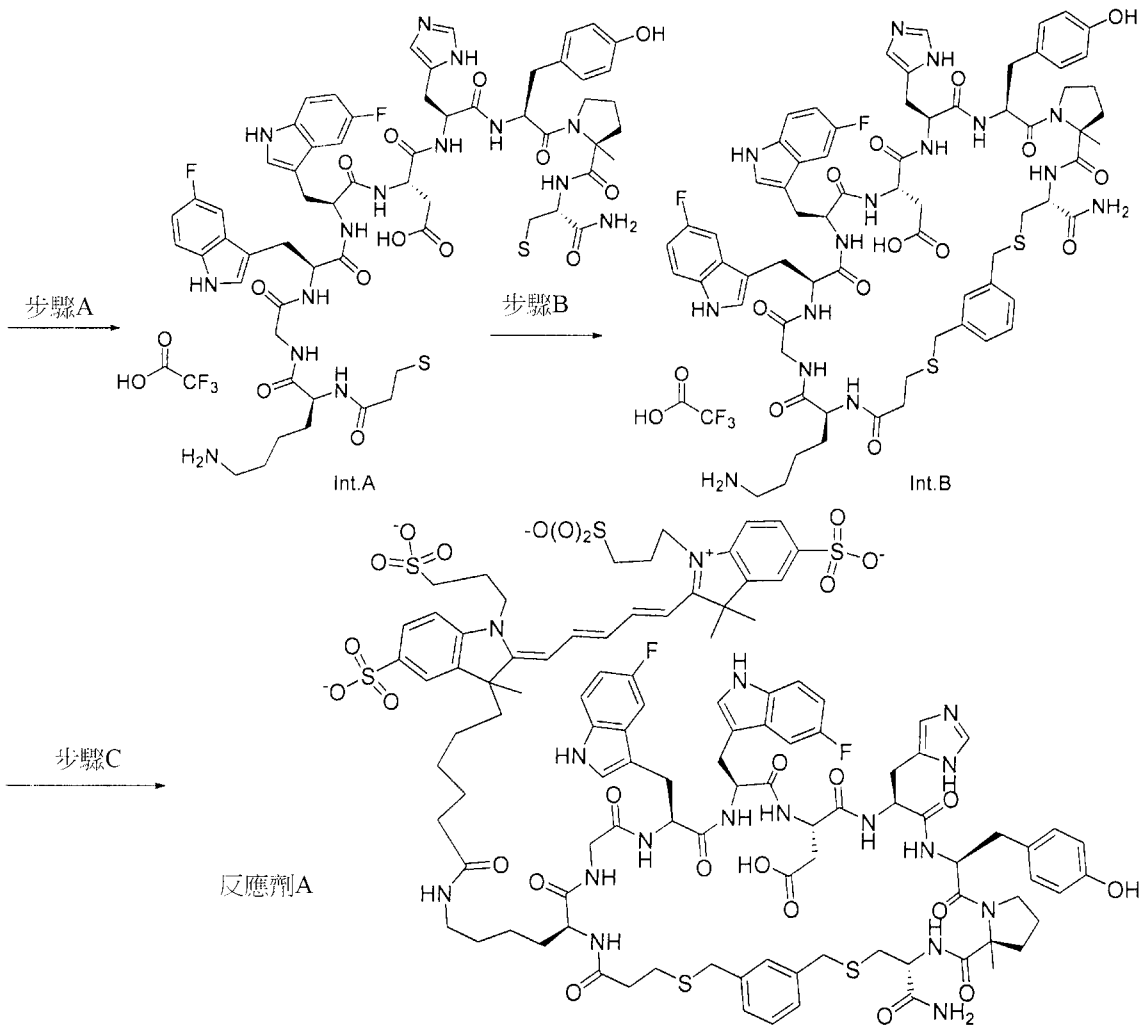
【0264】

Alexa FRET標準TR-FRET

【0265】PCSK9 Alexa FRET標準檢定對PCSK9與經AlexaFluor647 (AF)標記之環肽(反應劑A (K_D=83nM))之間的相互作用進行量測。在50 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、5 mM CaCl2、0.01%

BSA及0.01%表面活性劑P20中製得含有1 nM經生物素標記之PCSK9 + 2.5 nM Lance抗生蛋白鏈菌素銪(Strep-Eu)之溶液。在相同緩衝劑系統中製得含有40 nM經AlexaFluor標記之環肽的單獨溶液。Echo用以將0.750ul之化合物轉移至檢定板，隨後添加15ul之PCSK9+Stept-Eu及15ul之AF胜肽。最終檢定體積為30.750 ul，其含有0.5nM PCSK9、1.25nM Strep-Eu及20nM AF環肽。在室溫下將反應物培育至少兩小時，隨後使用Envision Multilabel讀取器進行螢光量測。藉由使用非線性回歸將資料擬合至S形劑量-反應曲線來測定IC50值。隨後根據IC50及AF環肽之K_D來計算Ki。追蹤經銪標記之PCSK9的計數(B計數)以觀測化合物是否為有害地影響PCSK9。B計數之降低有可能指示抑制的偽陽性。來自此程序之資料經報導為「A=『數值』(奈莫耳)」

【0266】 根據以下方法來製備反應劑A：



【0267】

*步驟A-合成中間化合物**Int-A***

在CEM Liberty Blue Microwave合成器上對PS Rink-Amide MBHA樹脂(0.32 mmol g^{-1})使用Fmoc/*t*Bu化學方法以0.250 mmol規模合成胜肽。使用單偶合使用4eq之經Fmoc保護之胺基酸0.2M/DMF、4eq之0.5M HATU/DMF、4eq之2M DIPEA (Tyr之雙偶合)來執行組裝。使用20% (V/V)哌啶/DMF來執行Fmoc去除保護循環。

【0268】 所使用之經Fmoc保護之胺基酸及構建嵌段的序列為：

1. N-(((9H-茀-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-L-半胱胺酸
2. (S)-1((((9H-茀-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基吡咯啶-2-羧酸

3. (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-L-酪胺酸

4. N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-三苯甲基-L-組胺酸

5. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁酸

6. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙酸

7. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙酸

8. (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘胺酸

9. N^2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^6-(第三丁氧基羰基)-L-離胺酸

10. 3-(三苯甲硫基)丙酸

【0269】在組裝結束時，用DMF、MeOH、DCM、Et_2O洗滌樹脂。在室溫下使用50 ml之TFA溶液(v/v) (91% TFA，5% H_2O，4% TIPS)使胜肽自固體載體裂解持續大約1.5小時。將樹脂過濾，用TFA洗滌，且將溶液濃縮至乾燥並凍乾。凍乾得到*中間化合物***Int. A** (399mg)，其作為粗物質用於下一步驟中。C61H75F2N15O13S2之LCMS分析計算值：1328.48，實驗值：1328.2 $(M+1)^+$

【0270】

步驟B-合成中間化合物***Int-B***：如針對反應劑B所描述

藉由RP-HPLC (Waters Deltapak C4、雙重濾筒，40×100 mm，15μm，300A；15%至35% ACN/水+ 0.1% TFA改性劑，歷經20 min)來純化。將所收集溶離份凍乾以得到35mg之中間化合物***Int-B***。

C69H81F2N15O13S2之LCMS分析計算值：1430.62；實驗值：1430.9 $(M+1)^+$

【0271】

步驟*C*-合成化合物***反應劑A***：如針對反應劑B所描述

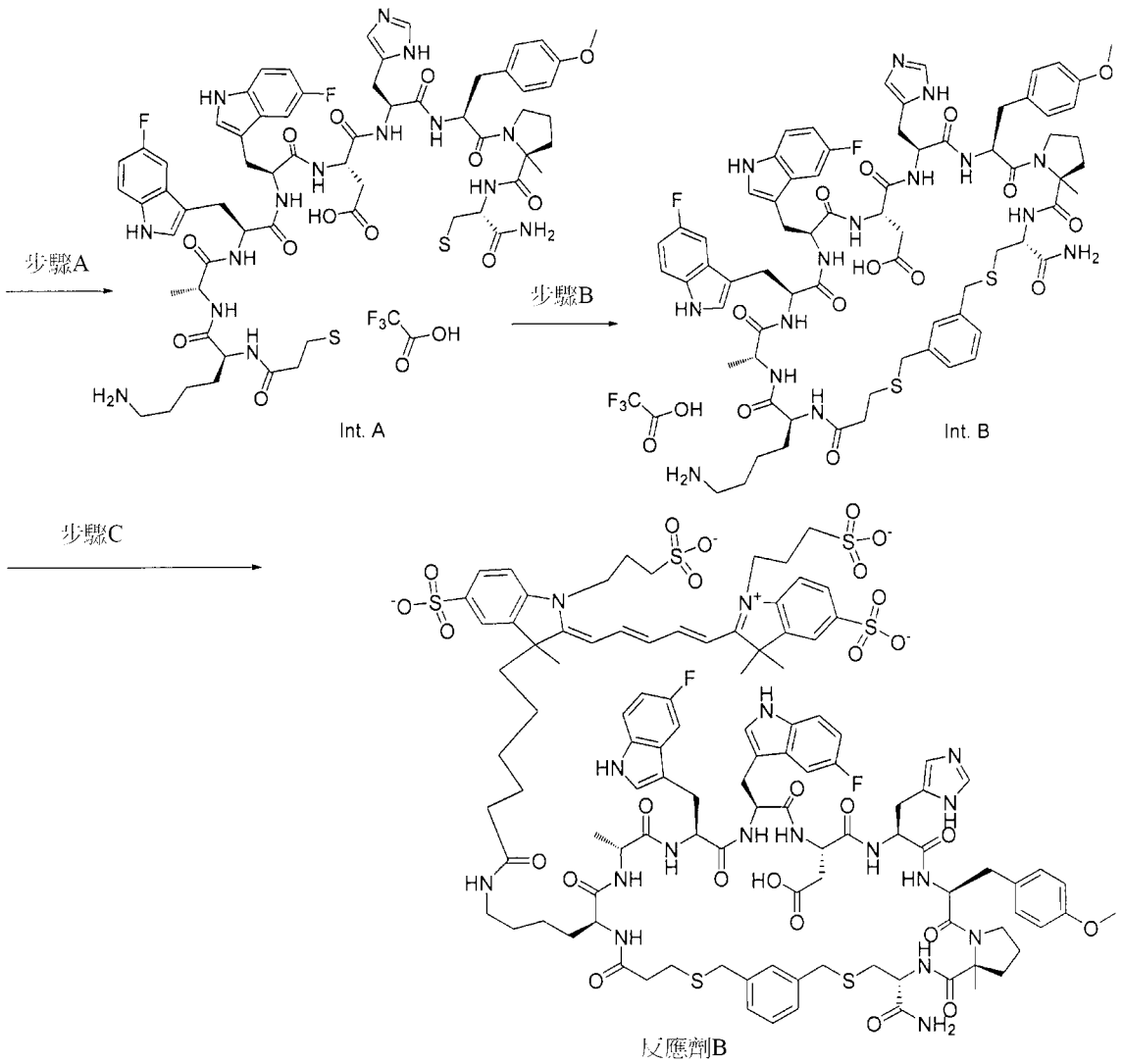
C105H122F2N17O26S6^{3-}之LCMS分析計算值：2268.58；1135.8 $(M+2)^{2+}$

【0272】

Alexa FRET Plus TR-FRET

PCSK9 Alexa FRET Plus檢定對PCSK9與經AlexaFluor647 (AF)標記之環肽(反應劑B (K_D=35nM))之間的相互作用進行量測。在50 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、5 mM CaCl2、0.01% BSA及0.01%表面活性劑P20中製得含有1 nM經生物素標記之PCSK9 + 2.5 nM Lance抗生蛋白鏈菌素銪(Strep-Eu)之溶液。在相同緩衝劑系統中製得含有1920 nM經AlexaFluor標記之環肽的單獨溶液。Echo用以將0.075ul之化合物加0.675ul之DMSO轉移至檢定板的各孔，隨後添加15ul之PCSK9 + Stept-Eu及15ul之AF胜肽。最終檢定體積為30.750 ul，其含有0.5nM PCSK9、1.25nM Strep-Eu及960nM AF環肽。在室溫下將反應物培育至少兩小時，隨後使用Envision Multilabel讀取器進行螢光量測。藉由使用非線性回歸將資料擬合至S形劑量-反應曲線來測定IC50值。隨後根據IC50及AF環肽之K_D來計算Ki。追蹤經銪標記之PCSK9的計數(B計數)以觀測化合物是否有害地影響PCSK9。B計數之降低有可能指示抑制之偽陽性。來自此程序之資料經報導為「P=『數值』(奈莫耳)」

【0273】 藉由以下程序來製備反應劑B。



【0274】

*步驟A-合成中間化合物**Int-A***

在CEM Liberty Blue Microwave合成器上對PS Rink-Amide MBHA樹脂(0.32 mmol g^{-1})使用Fmoc/tBu化學方法以0.250 mmol規模合成胜肽。使用單偶合使用4eq之經Fmoc保護之胺基酸0.2M/DMF、4eq之1 M Oxyme/DMF、4eq之0.5M *N,N*-二異丙基碳化二亞胺(DIC) (Y01之雙偶合)來執行組裝。使用20% (V/V)哌啶/DMF來執行Fmoc去除保護循環。

【0275】 所使用之經Fmoc保護之胺基酸及構建嵌段的序列為：

1. N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-L-半胱胺酸
2. (S)-1((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基吡咯啶-2-羧酸

3. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸

4. N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-三苯甲基-L-組胺酸

5. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁酸

6. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙酸

7. (S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙酸

8. (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-D-丙胺酸

9. N^2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^6-(第三丁氧基羰基)-L-離胺酸

10. 3-(三苯甲硫基)丙酸

【0276】在組裝結束時，用DMF、MeOH、DCM、Et_2O洗滌樹脂。在室溫下使用50 ml之TFA溶液(v/v) (91% TFA，5% H_2O，4% TIPS)使胜肽自固體載體裂解持續大約1.5小時。將樹脂過濾，用TFA洗滌，且將溶液濃縮至乾燥並凍乾。凍乾得到*中間化合物***Int. A** (300mg)，其作為粗物質用於下一步驟中。C63H79F2N15O13S2之LCMS分析計算值：1356.53，實驗值：1356.9 $(M+1)^+$

【0277】

*步驟B-合成中間化合物****Int-B***

將粗物質***Int-A*** (0.22 mmol)再溶解於24ml之DMF中。添加6ml之1M碳酸氫鈉水溶液以使pH升高至7。隨後逐滴添加0.26 mmol之1,3-雙(溴甲

基)苯(0.1M於DMF中)。在室溫下在攪拌下將反應物靜置20 min，用TFA (pH為3至4)淬滅，且隨後在真空中濃縮以得到粗物質***Int-B***，藉由RP-HPLC (Waters XBridge，C18，50 × 150 mm，5μm，130A；25%至40% ACN/水+ 0.1% TFA改性劑，歷經20 min)將該粗物質純化。將所收集溶離份凍乾以得到35mg之*中間化合物****Int-B***。C71H85F2N15O13S2之LCMS分析計算值：1458.67；實驗值：1458.8 $(M+1)^+$

【0278】

步驟*C*-合成化合物**反應劑*B***

將*中間化合物****Int-B*** (15mg)溶解於0.2ml之無水DMSO中。隨後添加溶解於1.5ml之無水DMSO中的15mg之ALEXAFLUOR 647NHS酯(A37566，Life technology)。添加20uL之無水DIPEA。在暗處在氮氣氛圍下，在室溫下在攪拌下靜置反應物12h。用TFA (pH為3至4)淬滅且藉由RP-HPLC (Dr Maish，Reprosil Gold C18，250 × 20 mm，120Å，10μm；20%至35%的0.1% TFA/ACN/0.1% TFA/H_2O，歷經20min，隨後以20 mL/min流動速率進行35%至40%歷經5min)來純化。將所收集溶離份凍乾以得到16.1 mg之化合物***反應劑B***。C107H126F2N17O26S6^{3-}之LCMS分析值：2296.64；實驗值：1150.6 $(M+2)^{2+}$

【0279】針對本發明之所選實例化合物按以下格式報導藉由上述程序中之一或兩者所獲得的活性資料：

實例編號：A (標準TR Fret)=『數值』；P (Alexa Fret加標準TR Fret)=『數值』/，應注意，所有報導值為奈莫耳。

【0280】

Alexa FRET Ultra TR-FRET

PCSK9 Alexa FRET Ultra檢定對PCSK9與經AlexaFluor647 (AF)標記之環肽(反應劑B (K_D=0.99nM))之間的相互作用進行量測。在50 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、5 mM CaCl2、0.01% BSA及0.01%表面活性劑P20中製得含有1 nM經生物素標記之PCSK9 + 2.5 nM Lance抗生蛋白鏈菌素銪(Strep-Eu)之溶液。在相同緩衝劑系統中製得含有1920 nM經AlexaFluor標記之環肽的單獨溶液。Echo用以將0.015 ul之化合物加0.735 ul之DMSO轉移至檢定板的各孔，隨後添加15 ul之PCSK9 + Stept-Eu及15 ul之AF胜肽。最終檢定體積為30.750 ul，其含有0.5 nM PCSK9、1.25 nM Strep-Eu及960 nM AF環肽。在室溫下將反應物培育至少兩小時，隨後使用Envision Multilabel讀取器進行螢光量測。藉由使用非線性回歸將資料擬合至S形劑量-反應曲線來測定IC50值。隨後根據IC50及AF環肽之K_D來計算Ki。追蹤經銪標記之PCSK9的計數(B計數)以觀測化合物是否有害地影響PCSK9。B計數之降低有可能指示抑制之偽陽性。來自此程序之資料經報導為「Ki Ultra=『數值』(所報導資料為奈莫耳)」

【0281】使用上文所描述之方案藉由所展示結果來評估如表2中所示之以下化合物：

【0282】**Ex-01** Ki Plus = < 0.00558, Ki Ultra = 0.0046 / **Ex-02** Ki Plus = 0.00558, Ki Ultra = 0.005933/ **Ex-03** Ki Plus = 0.02535, Ki Ultra = 0.06803/ **Ex-04** Ki Plus ≤ 0.00558, Ki Ultra = 0.004711/ **Ex-05** Ki Plus = 0.009621, Ki Ultra = 0.03296/ **Ex-06** Ki Plus = 0.00568, Ki Ultra = 0.003424/ **Ex-07** Ki Plus = 0.05914, Ki Ultra = 0.06753/ **Ex-08** Ki Plus = 0.01574, Ki Ultra = 0.06832/ **Ex-09** Ki Plus = 0.09189, Ki

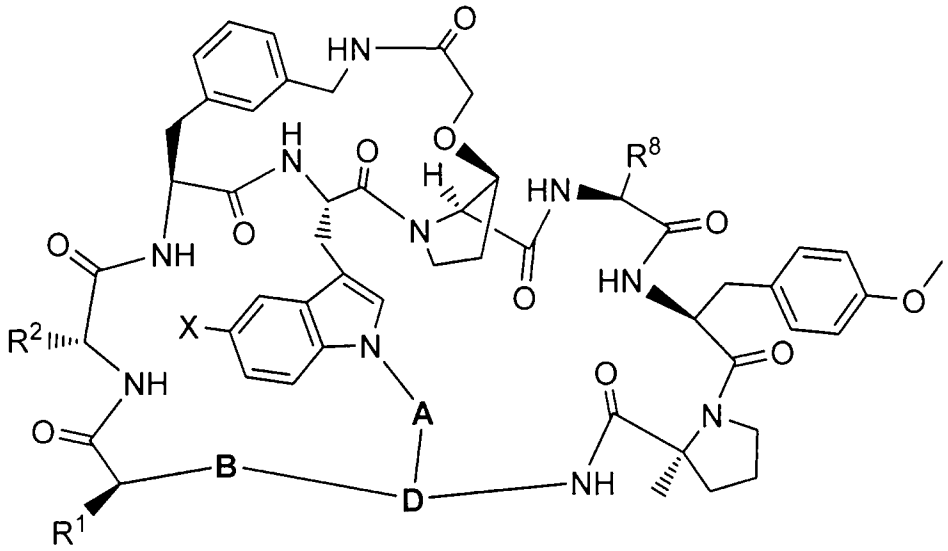
Ultra = 0.247/ **Ex-10** Ki Plus = 0.005743, Ki Ultra = 0.02489/ **Ex-11** Ki Plus = 0.04334, Ki Ultra = 0.2067/ **Ex-12** Ki Plus = 0.01448, Ki Ultra = 0.02247/ **Ex-13** Ki Plus = 0.1454, Ki Ultra = 0.4772/ **Ex-14** Ki Plus = 0.01605, Ki Ultra = 0.02099/ **Ex-15** Ki Plus = 0.1027, Ki Ultra = 0.2601/ **Ex-16** Ki Plus = 0.01423, Ki Ultra = 0.05141/ **Ex-17** Ki Plus ≤ 0.00558, Ki Ultra = 0.0028/ **Ex-18** Ki Plus = 0.03356, Ki Ultra = 0.1183/ **Ex-19** Ki Plus = 0.01662, Ki Ultra = 0.01204/ **Ex-20** Ki Plus = 0.01303, Ki Ultra = 0.01711/ **Ex-21** Ki Plus = 0.005692, Ki Ultra = 0.001264/ **Ex-22** Ki Plus = 0.00926, Ki Ultra = 0.01519/ **Ex-23** Ki Plus = 0.00938, Ki Ultra = 0.00239/ **Ex-24** Ki Plus = 0.00812, Ki Ultra = 0.00767/ **Ex-25** Ki Plus = 0.01127, Ki Ultra = 0.00463/ **Ex-26** Ki Plus ≤ 0.00558, Ki Ultra = 0.002754/ **Ex-27** Ki Plus ≤ 0.00558, Ki Ultra = 0.00301/ **Ex-28** Ki Plus ≤ 0.00558, Ki Ultra = 0.00078/ **Ex-29** Ki Plus = 0.00981, Ki Ultra = 0.00614/ **Ex-31** Ki Plus < 0.00558, Ki Ultra = 0.00074/ **Ex-35** Ki Plus = 0.04652, Ki Ultra = 0.08434/ **Ex-36** Ki Plus = 0.00762, Ki Ultra = 0.00507/ **Ex-38** Ki Plus = 0.00904, Ki Ultra = 0.01416/ **Ex-39** Ki Plus = 0.00716, Ki Ultra = 0.00414/ **Ex-40** Ki Plus = 0.30800, Ki Ultra = 0.86010/ **Ex-41** Ki Plus = 0.00697, Ki Ultra = 0.00628/ **Ex-44** Ki Plus = 0.01445, Ki Ultra = 0.02194/ **Ex-47** Ki Plus = 0.01474, Ki Ultra = 0.01193/ **Ex-48** Ki Plus = 0.01169, Ki Ultra = 0.01545/ **Ex-49** Ki Plus = 0.00716, Ki Ultra = 0.00414/ **Ex-50** Ki Standard <1.26, Ki Plus = 0.01052, Ki Ultra = 0.00443/ **Ex-51** Ki Standard <1.26, Ki Plus < 0.00558, Ki Ultra = 0.00597/ **Ex-52** Ki

Standard <1.26, Ki Plus < 0.00558, Ki Ultra = 0.00359/ **Ex-53** Ki Standard <1.26, Ki Plus = 0.09629, Ki Ultra = 0.21500/ **Ex-54** Ki Standard <1.26, Ki Plus = 0.36720, Ki Ultra = 0.48390/ **Ex-55** Ki Standard <1.26, Ki Plus = 0.07240, Ki Ultra = 0.23800/ **Ex-56** Ki Standard <1.257, Ki Plus = 0.02237, Ki Ultra = 0.00481/ **Ex-57** Ki Standard <1.257, Ki Plus < 0.00558, Ki Ultra = 0.00162/ **Ex-58** Ki Standard <1.257, Ki Plus = 0.00773, Ki Ultra = 0.00196/ **Ex-59** Ki Plus = 0.00788, Ki Ultra = 0.004959/ **Ex-60** Ki Plus = 0.006515, Ki Ultra = 0.005312 / **Ex-61** Ki Plus = 0.00747, Ki Ultra = 0.006543.

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，



式I

其中：

X為H、F、Cl或Br；

R^1選自：

(a) -H；或

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

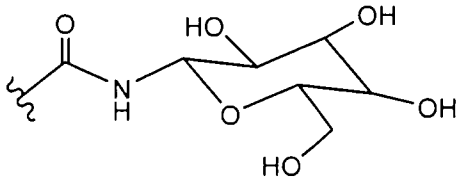
(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；或

(aiii) 下式之部分：



；

R^2選自：

(a) -H；及

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為

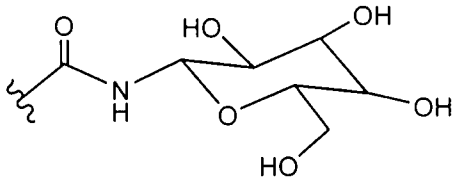
-O-$(CH_2)_{3-4}$-$N^+(CH_3)_3$；及

(viii) -NH-C(O)-$(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) -O-$(CH_2)_2$-$N^+(CH_3)_3$；

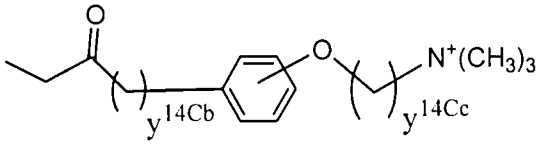
(aii) -$N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為-CH_3或-$(CH_2)_{1-4}$-OCH_3；

(aiii) 下式之部分：



；或

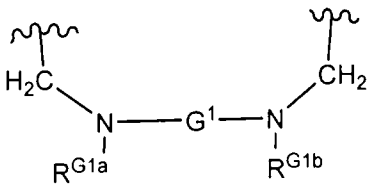
(aiv) 下式之部分：



，

其中y^{14Cb}及y^{14Cc}為1至4；或

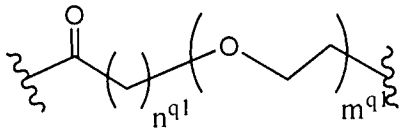
R^1與R^2可結合在一起以形成下式之部分：



，其中：

G^1、R^{G1a}及R^{G1b}定義如下：

(a) G^1為下式之連接子部分：



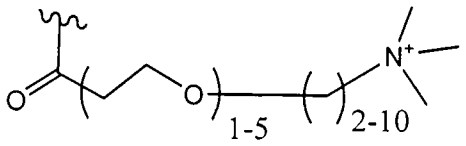
，

其中n^{q1}為1至6，m^{q1}為0、1或2，且同時選擇n^{q1}及m^{q1}之值以使得其所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含包括在形成羰基部分之鏈中之碳原子之鏈；

R^{G1a}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；且

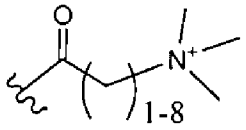
R^{G1b}選自：

(i) 下式之部分：



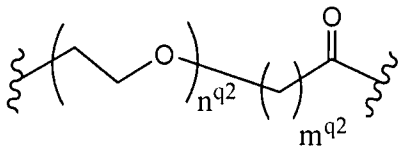
；及

(ii) 下式之部分：



；或

(b) G^1為下式之連接子部分：

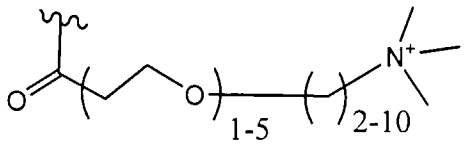


，

其中n^{q2}為0、1或2，m^{q2}為1至6，且同時選擇n^{q2}及m^{q2}之值以使得其所限定之連接子部分之長度不超出總共8個碳原子及/或氧原子，該連接子部分包含包括在形成羰基部分之鏈中之碳原子之鏈；

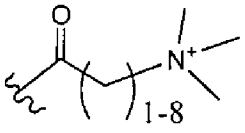
R^{G1a}選自：

(i) 下式之部分：



；及

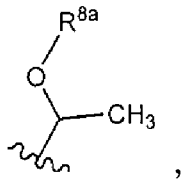
(ii) 下式之部分：



；及

R^{G1b}選自：(i)-H；及(ii)具有至多4個碳原子之烷基；

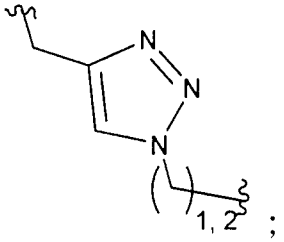
R^8為$-CH_3$或下式之部分：



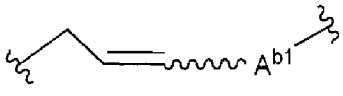
其中R^{8a}為-H，或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基；

A選自：

(a) 下式之部分：

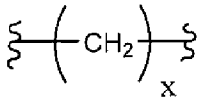


(b) $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$，其中y為1至6；

(c) 下式之部分：，

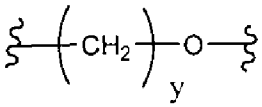
其中A^{b1}為：

(i) 下式之部分：



其中x為1至6；或

(ii) 下式之部分：



其中y為1至5；

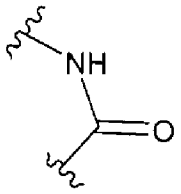
(d) 下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$，其中m=1至5，且n=0或1至4；

B為：

(a)鍵；

(b)$-(CH_2)_{1-2}-$；或

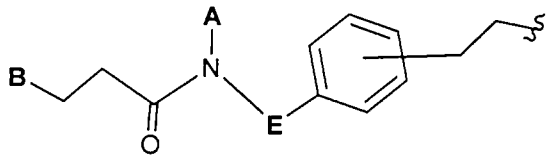
(c) 下式之部分：



；

D為：

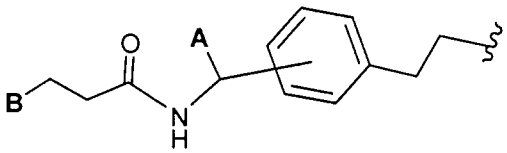
(a) 下式之部分：



，

其中**E**為-CH_2-或-$(CH_2)_{2-4}$-O-，且**A**及**B**如上文所定義；

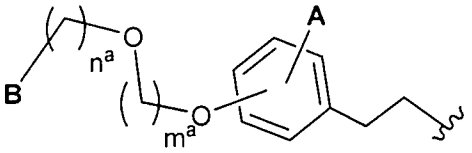
(b) 下式之部分：



，

其中**A**及**B**如上文所定義；

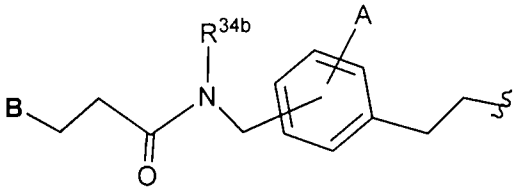
(c) 下式之部分：



，

其中n^a為1、2或3，m^a為2、3或4，且n^a + m^a為≥3，且其中**A**及**B**如上文所定義；

(d) 下式之部分：



，

其中，R^{34b}為-H或具有至多四個碳原子之直鏈、支鏈或環烷基，

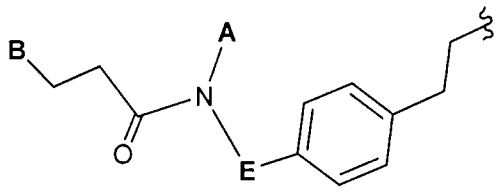
且**A**及**B**如上文所定義。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中X為F。

【第3項】

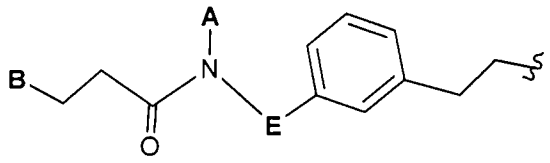
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第4項】

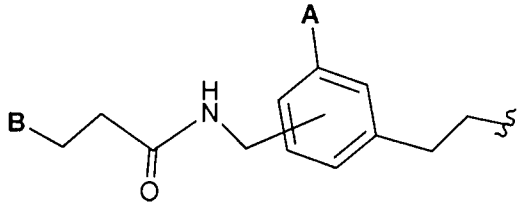
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第5項】

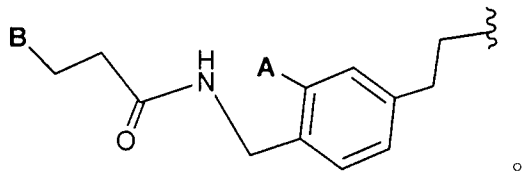
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第6項】

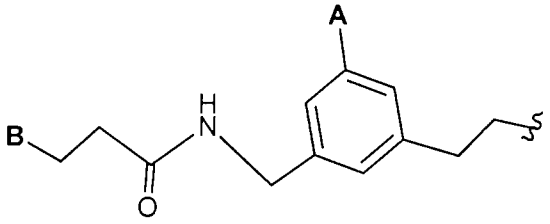
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第7項】

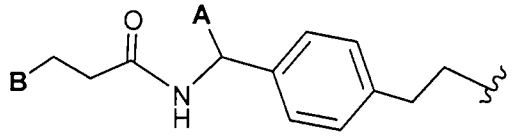
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第8項】

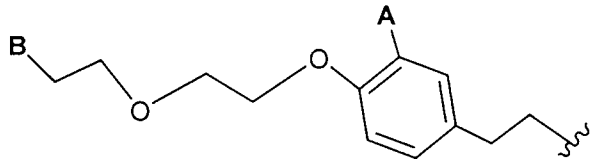
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第9項】

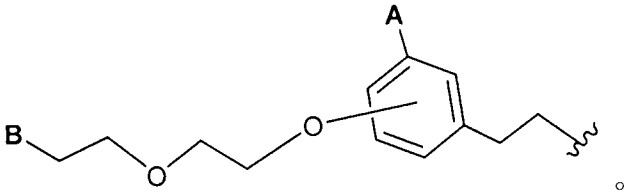
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第10項】

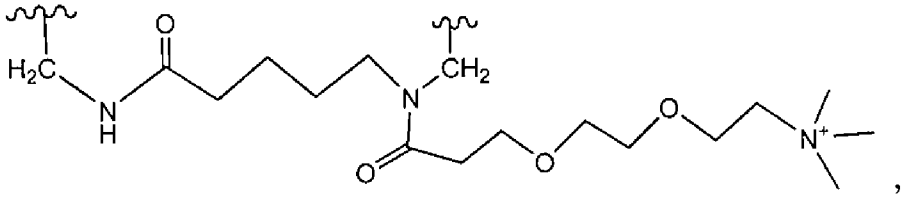
如請求項2之化合物其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**D**為下式之部分：



。

【第11項】

如請求項2之化合物其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**R**[1]及**R**[2]藉由下式之部分連接在一起：

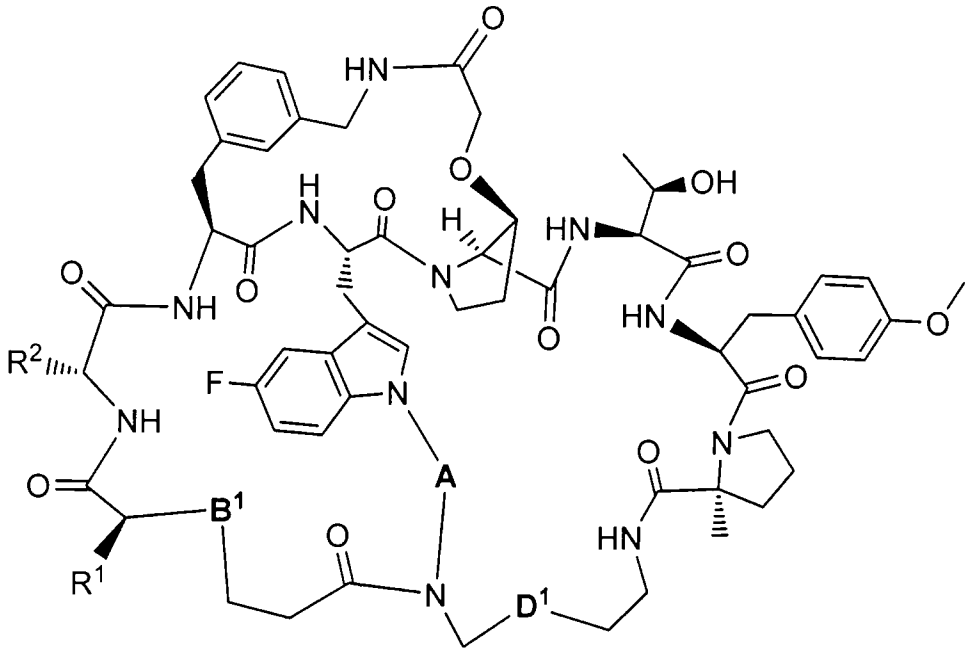


，

以使得其連同R[1]及R[2]所附接之環肽一起形成環狀結構。

【第12項】

如請求項2之化合物其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中該化合物具有**式IIB**結構：

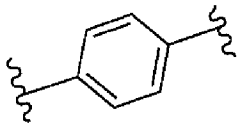


式IIB

B[1]為-((CH$_2$)$_{0-2}$)-；且

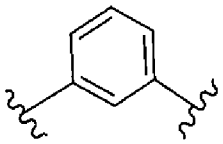
D[1]為：

(a) 下式之部分：



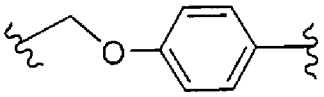
；

(b) 下式之部分：



；或

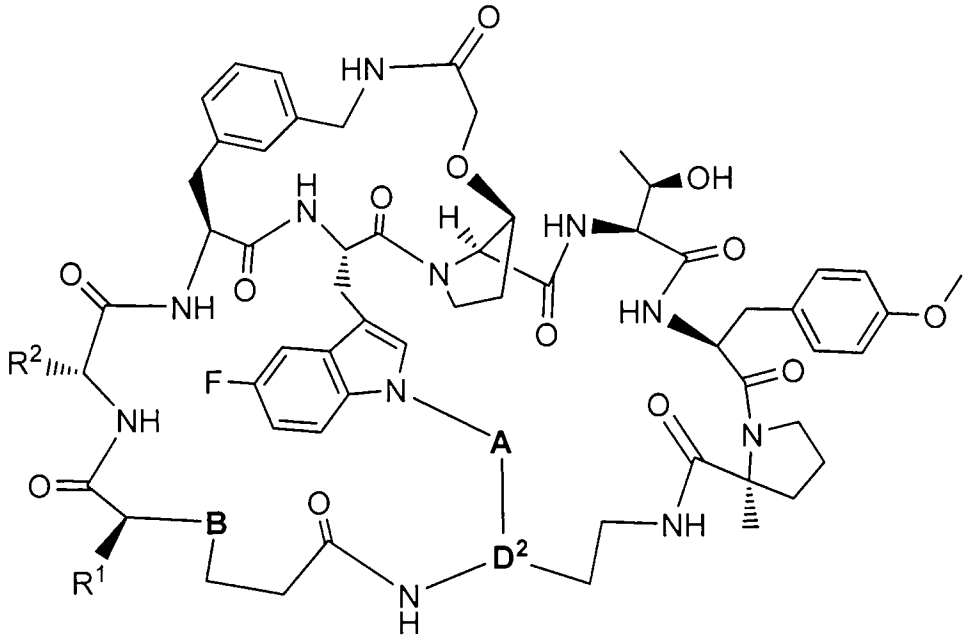
(c) 下式之部分：



。

【第13項】

如請求項2之化合物其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中該化合物具有**式IIC**結構：

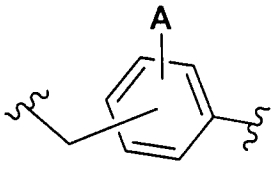


式IIC

其中

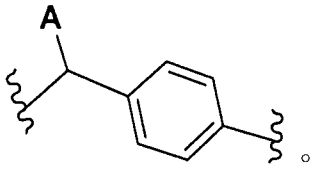
D^2為：

(a) 下式之部分：



；或

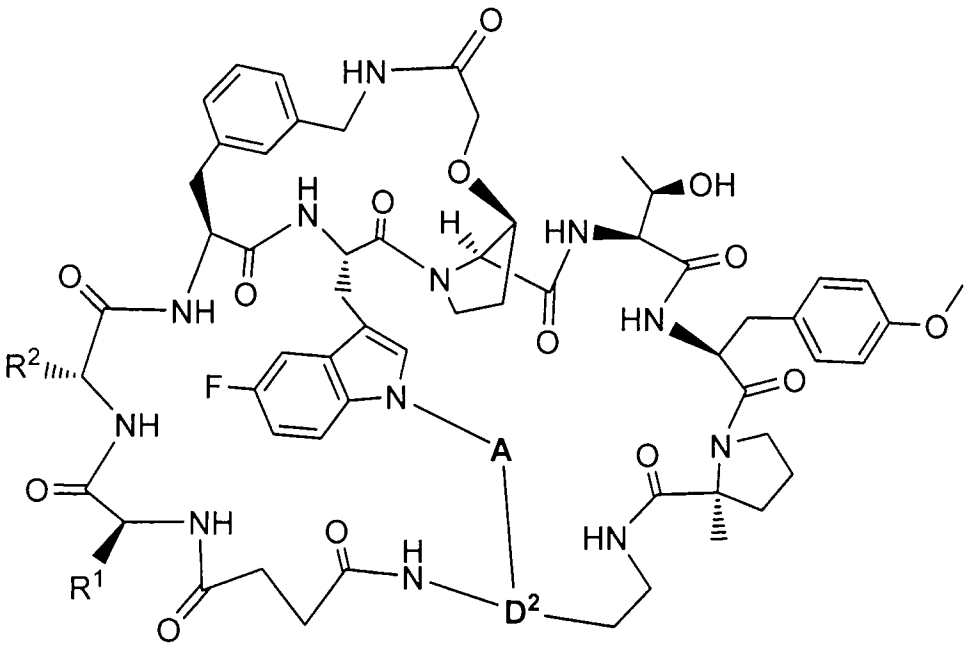
(b) 下式之部分：



。

【第14項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其具有式IID結構：

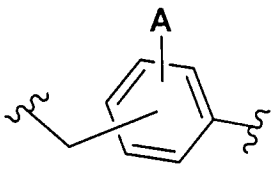


式IID

其中

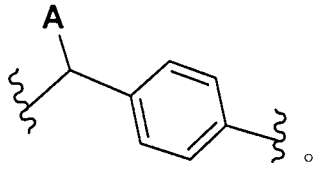
D^2為：

(a) 下式之部分：



；或

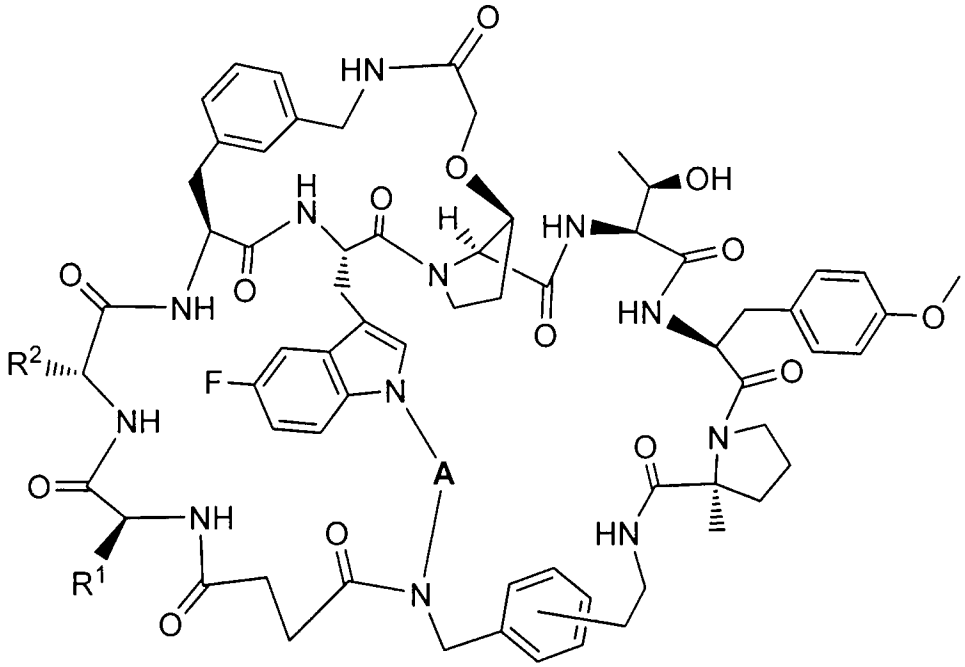
(b) 下式之部分：



。

【第15項】

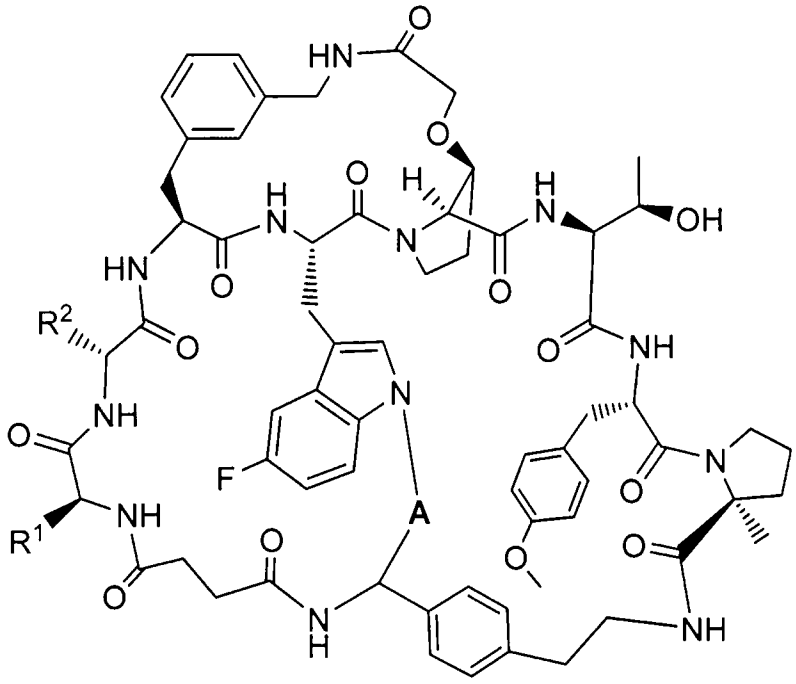
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中該化合物具有**式IIE**結構：



式IIE。

【第16項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其具有式**IIF**結構：



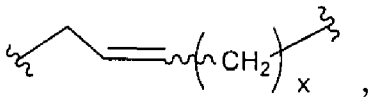
式IIF。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中**A**為：

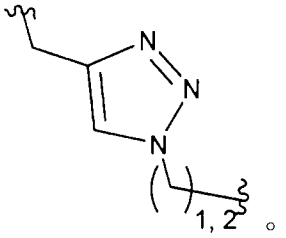
(a) -$(CH_2)_6$-；

(b)下式之部分：



其中x為1至3；或

(c)下式之部分：



【第18項】

如請求項1至10及12至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、水合物或異構體，其中R^2為：

$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(a) -H；

(b) $-NH_2$；

(c) $-N^+H_3$；

(d) $-N^+(H_3C)_3$；

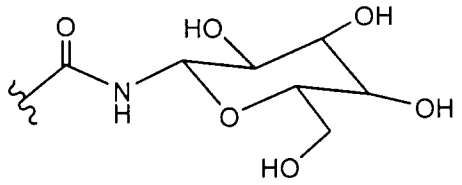
(e) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{2-4}-O-]_2-(CH_2)_{2-4}R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(f) $-NH-C(O)-[(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且$R^{14C}$為：

(ai) $-O-(CH_2)_{2-4}-N^+(CH_3)_3$；

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；或

(aiii) 下式之部分：



。

【第19項】

如請求項1至10及12至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中R^1選自：

(a) -H；

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

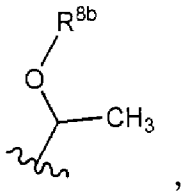
(i) -H；

(ii) $-N^+H_3$；或

(iii) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$。

【第20項】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中R^8為下式之部分：

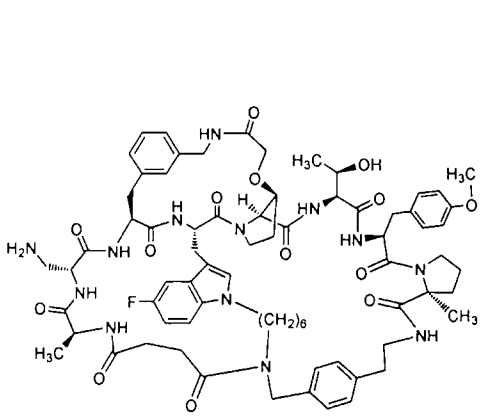
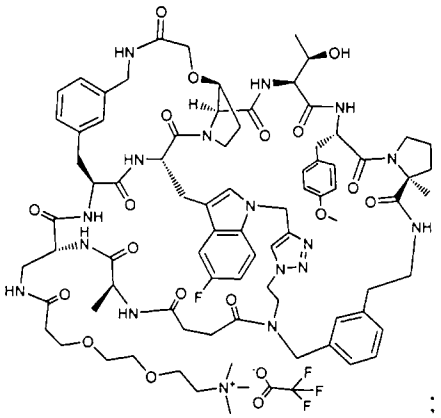
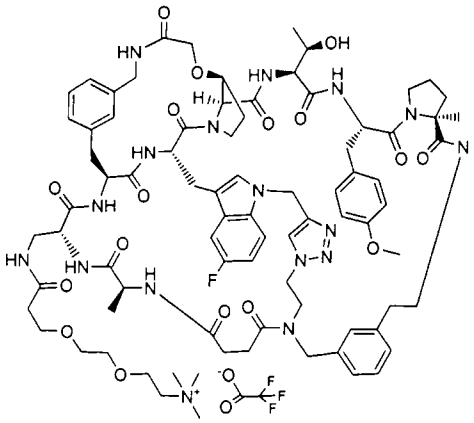
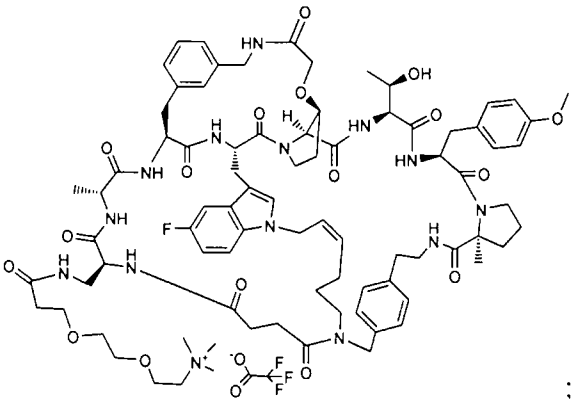
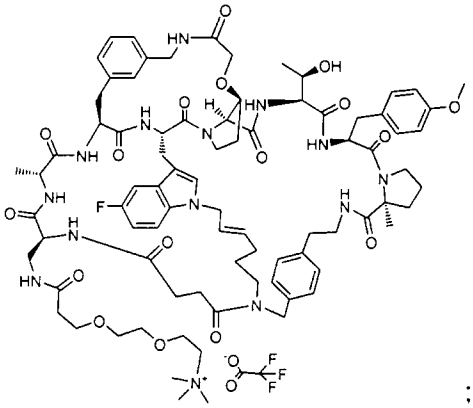
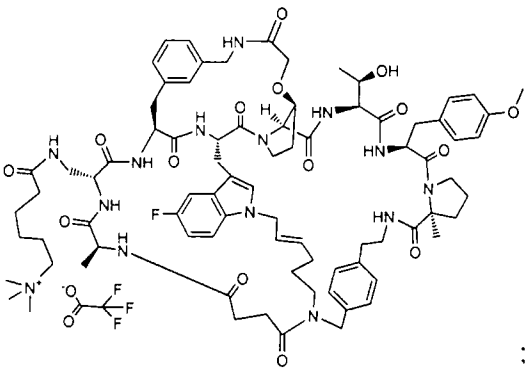


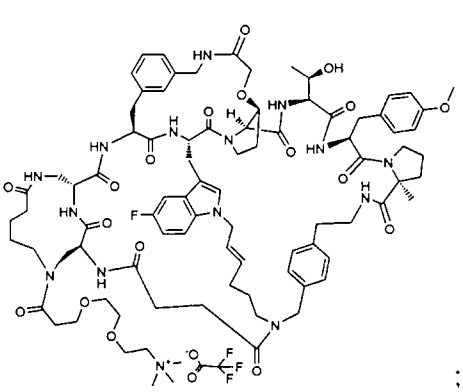
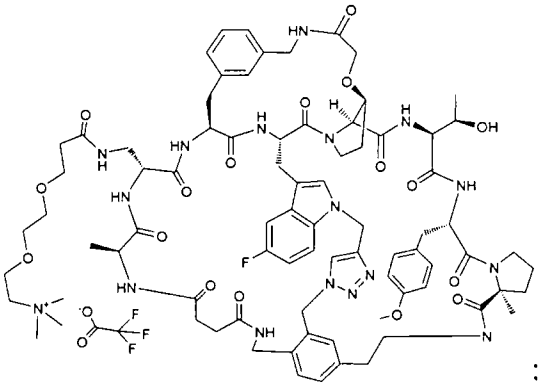
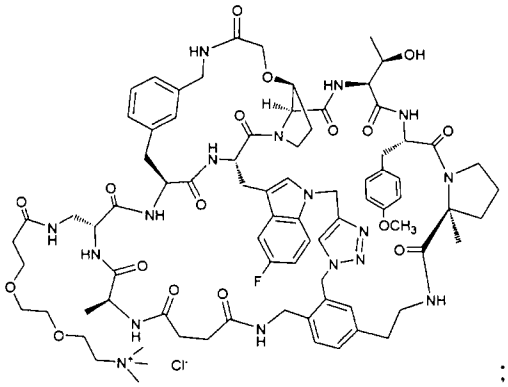
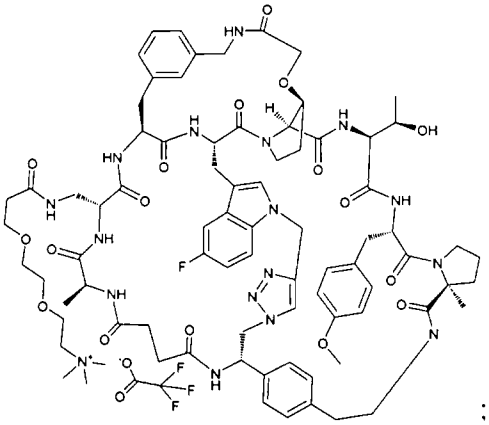
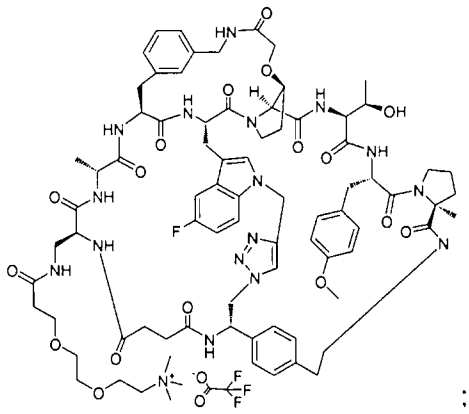
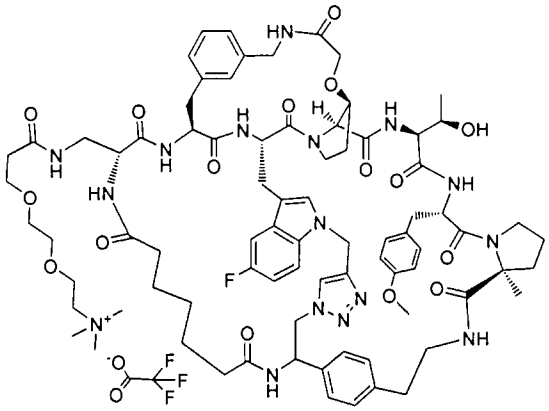
，

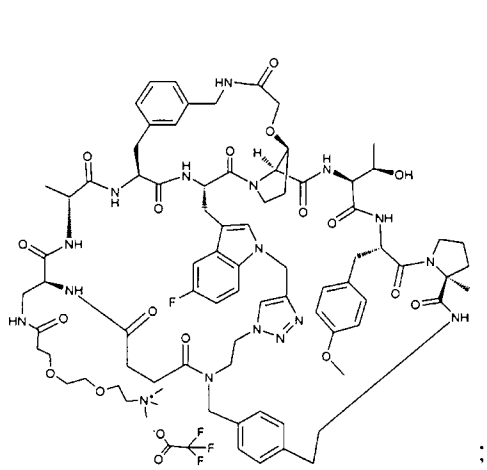
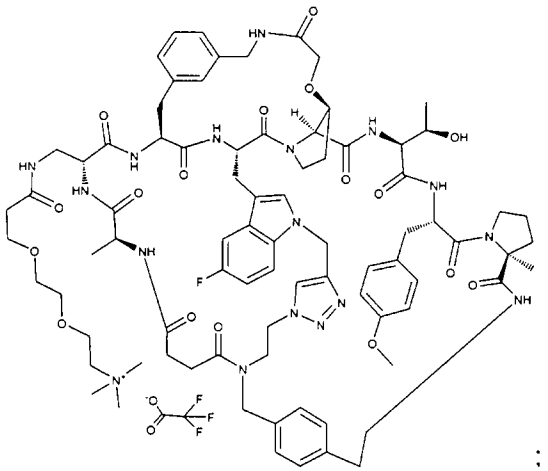
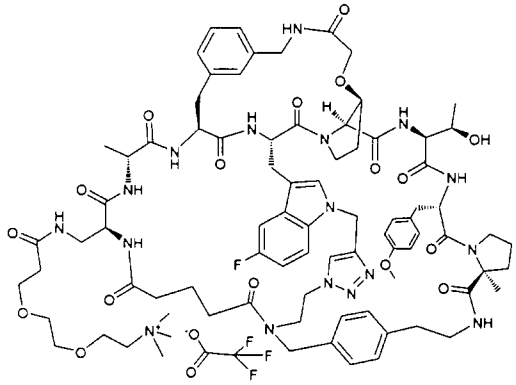
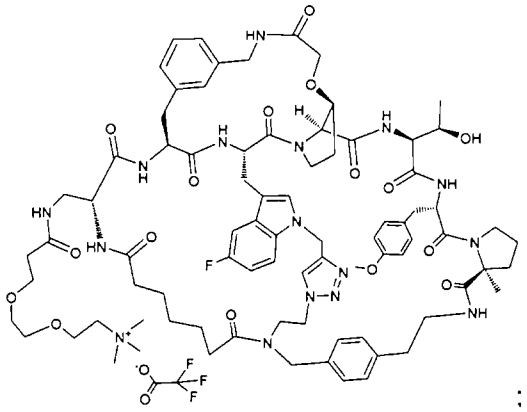
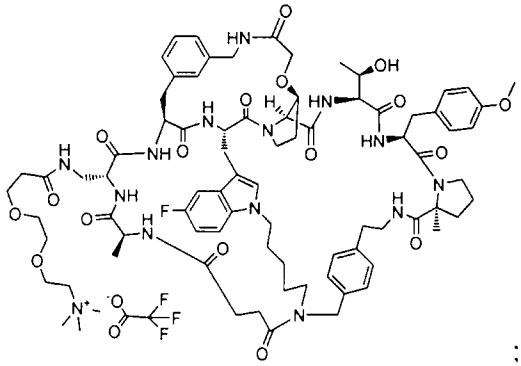
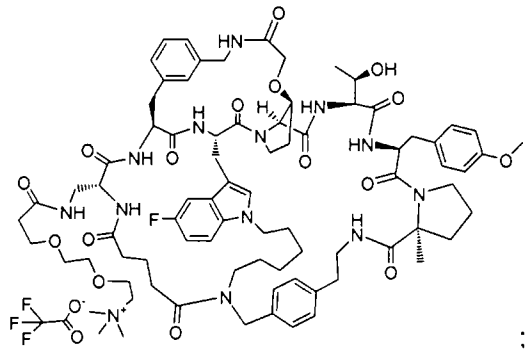
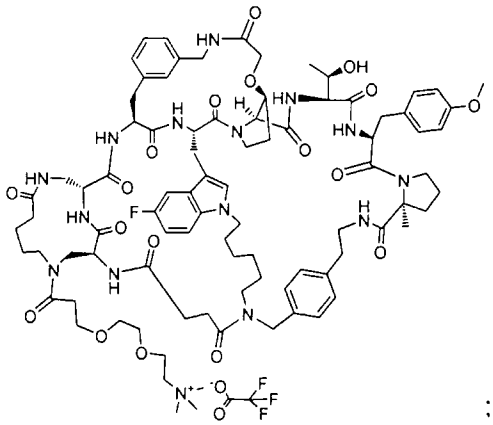
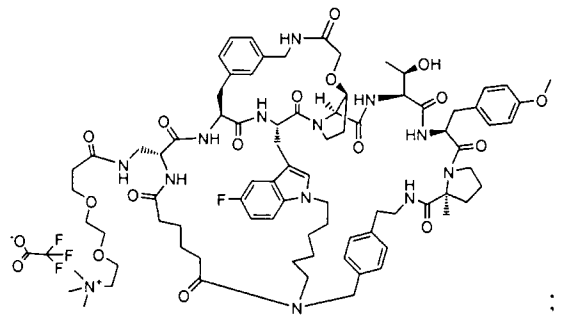
其中R^{8b}為-H、-CH_3或-$C(CH_3)_3$。

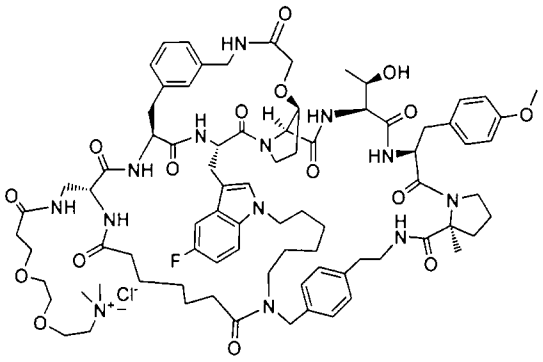
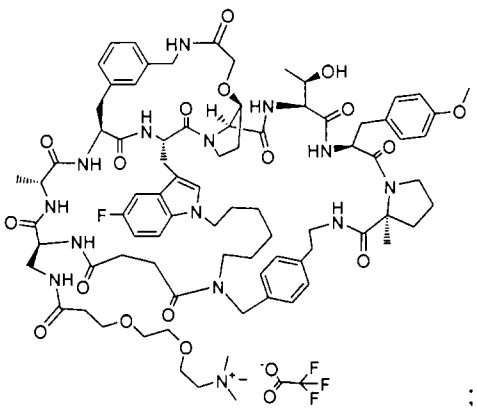
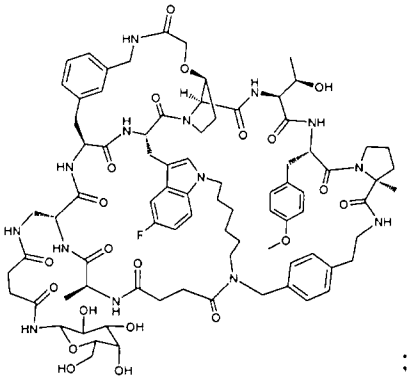
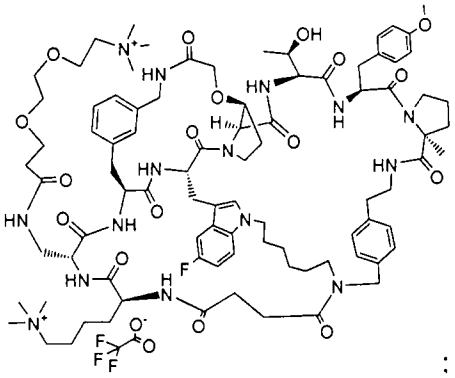
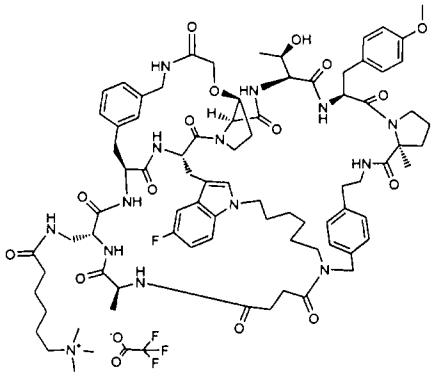
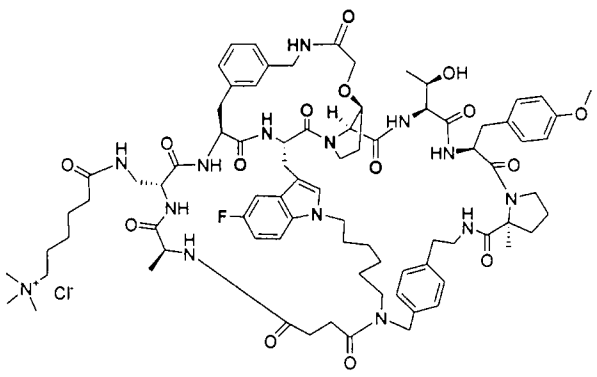
【第21項】

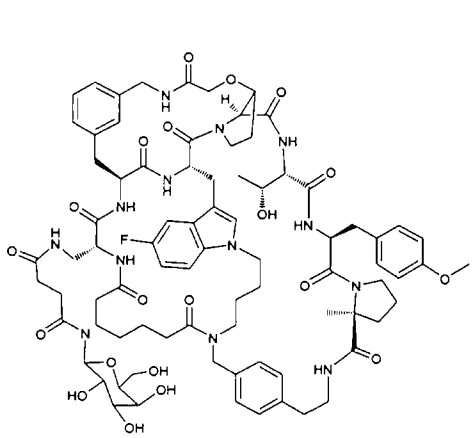
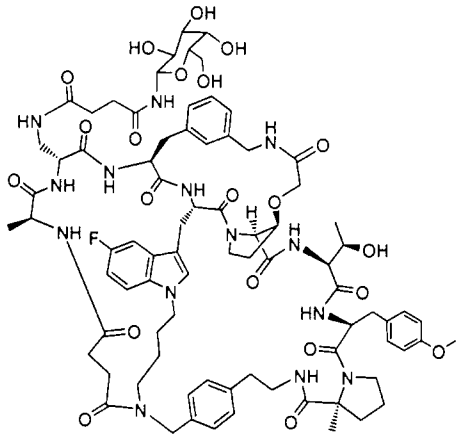
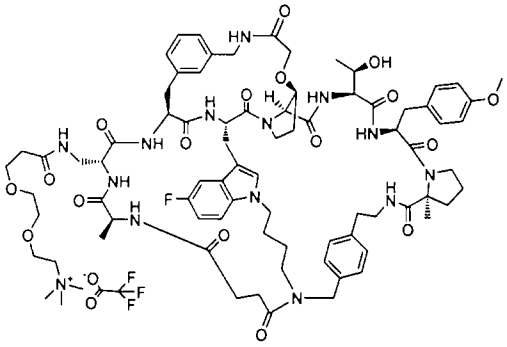
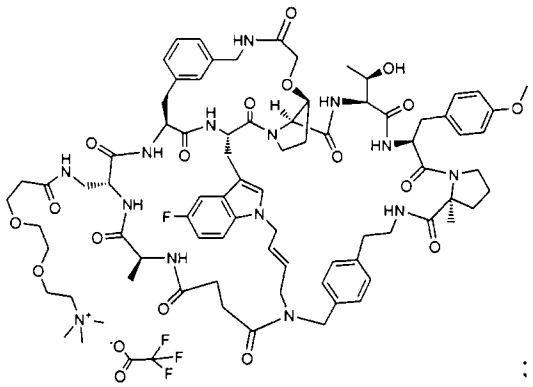
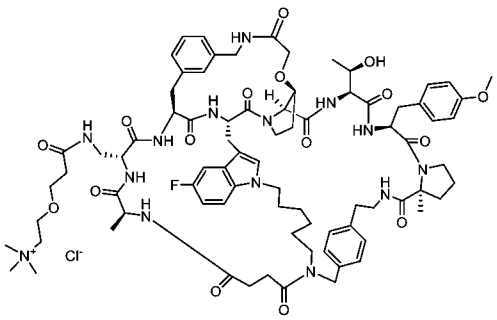
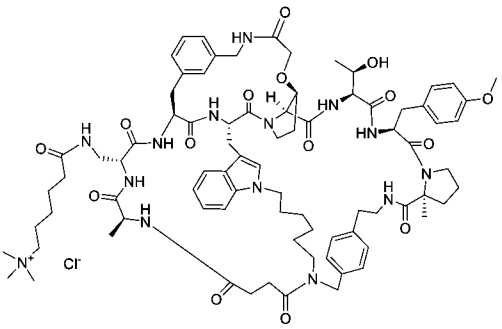
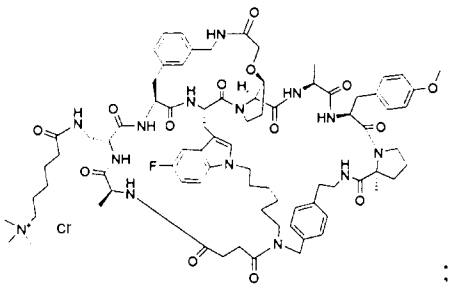
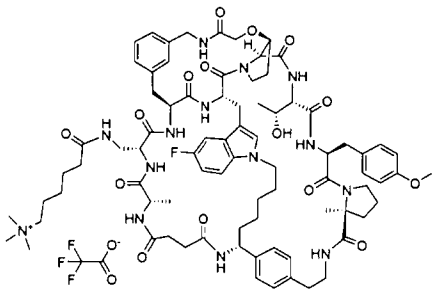
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其係選自由以下組成之群：

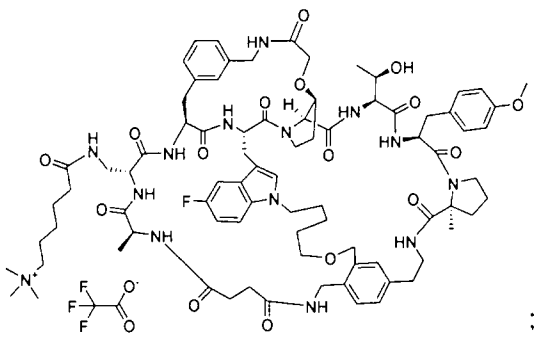
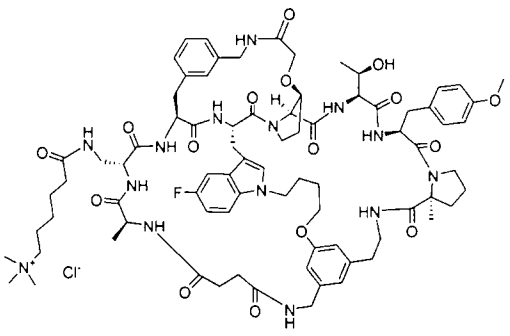
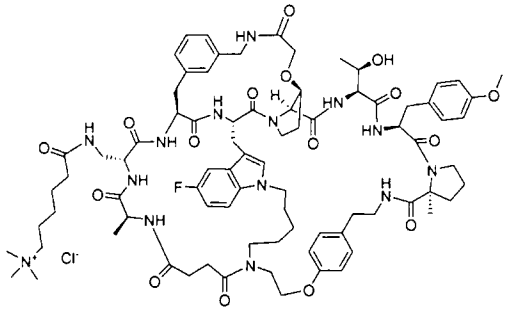
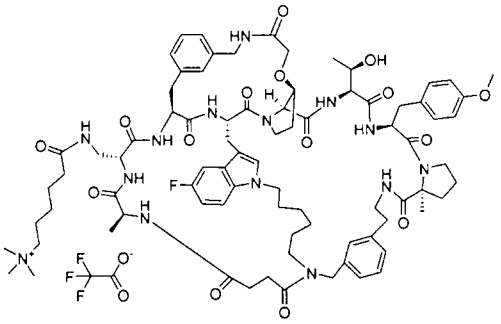
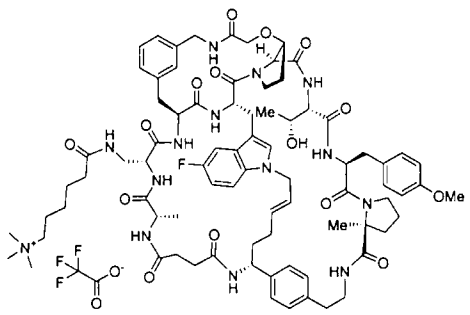
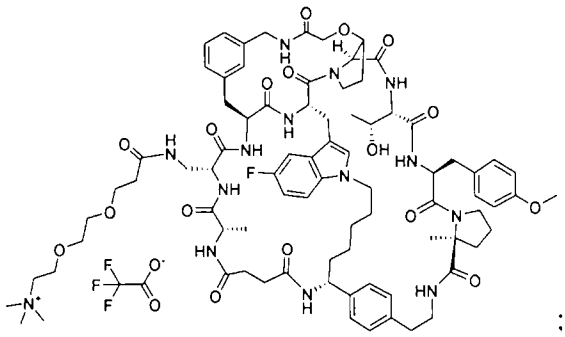
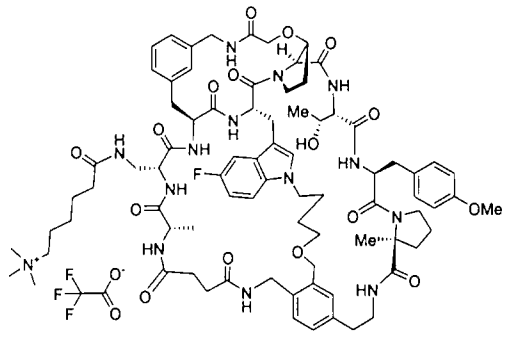
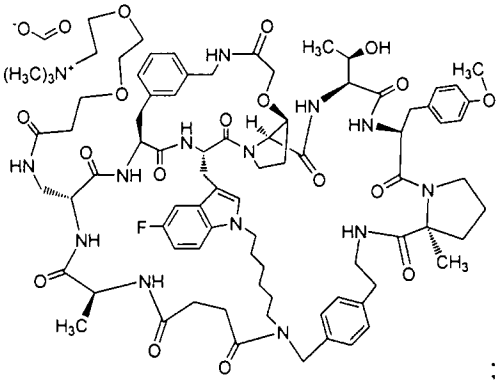

;

;

;

;

;

;

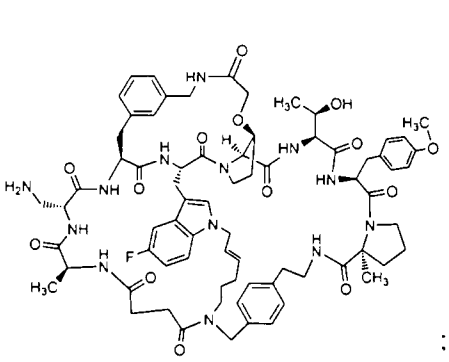
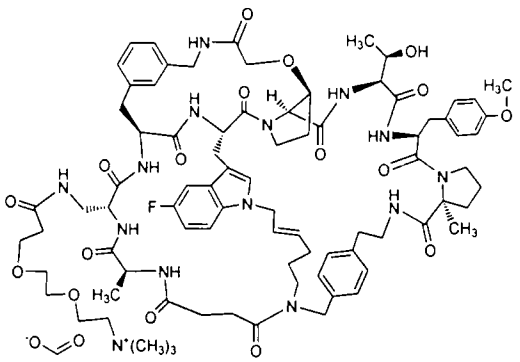
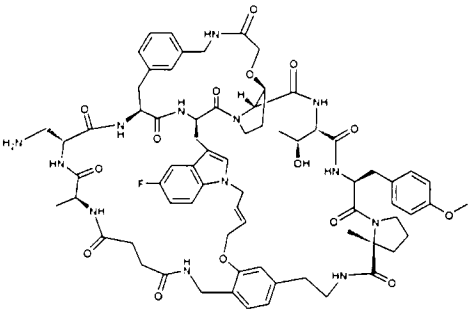
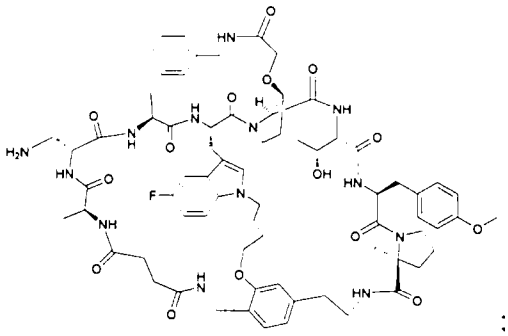
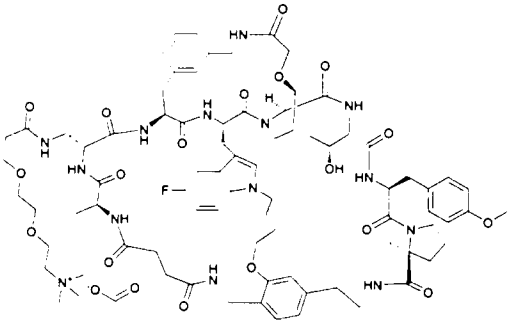
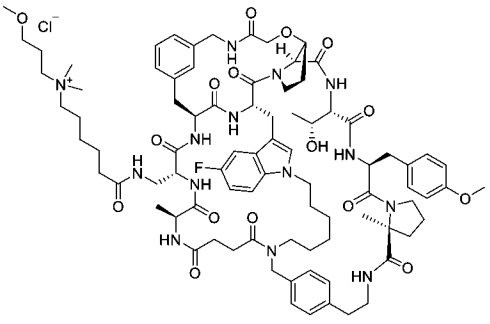
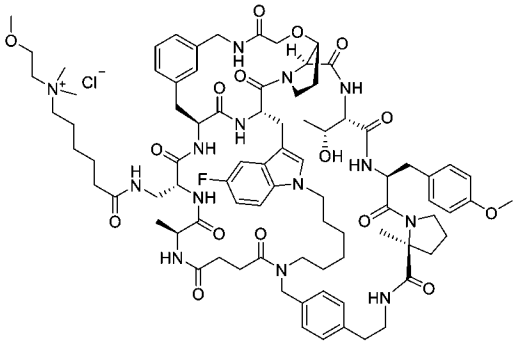

;

;

;

;

;



;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

,


;

;

;

;

;

;

;

;

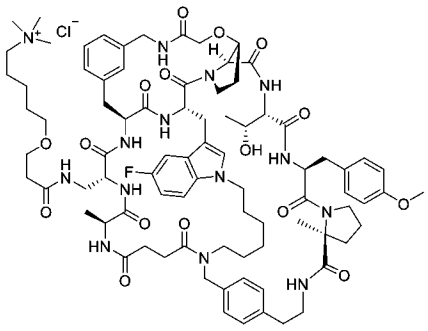
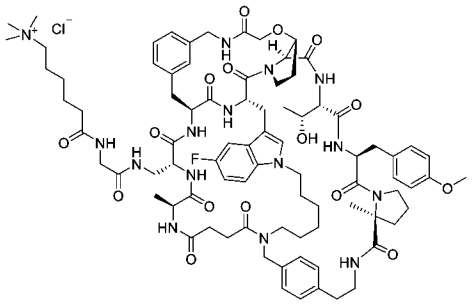
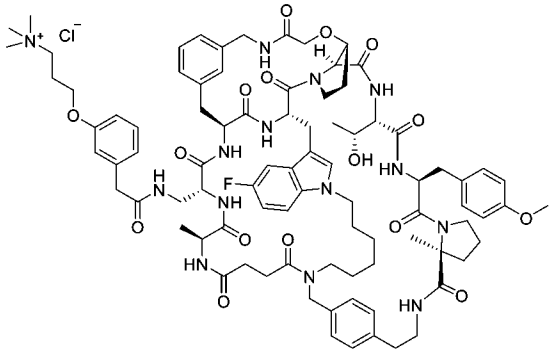
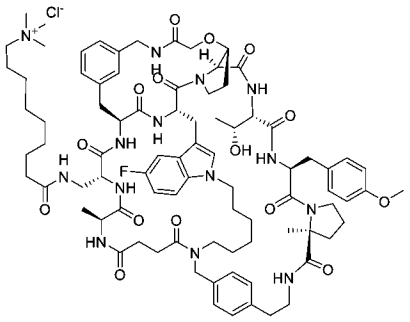

;


;


;

;

;

;


：


；

；

；

；及

；

或其任何其他的醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體。

【第22項】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其係選自由以下組成之群：


；

；

；及

，

或其任何其他的醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體。

【第23項】

一種組合物，其包含如請求項1至22中任一項之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體或其游離鹼形式，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第24項】

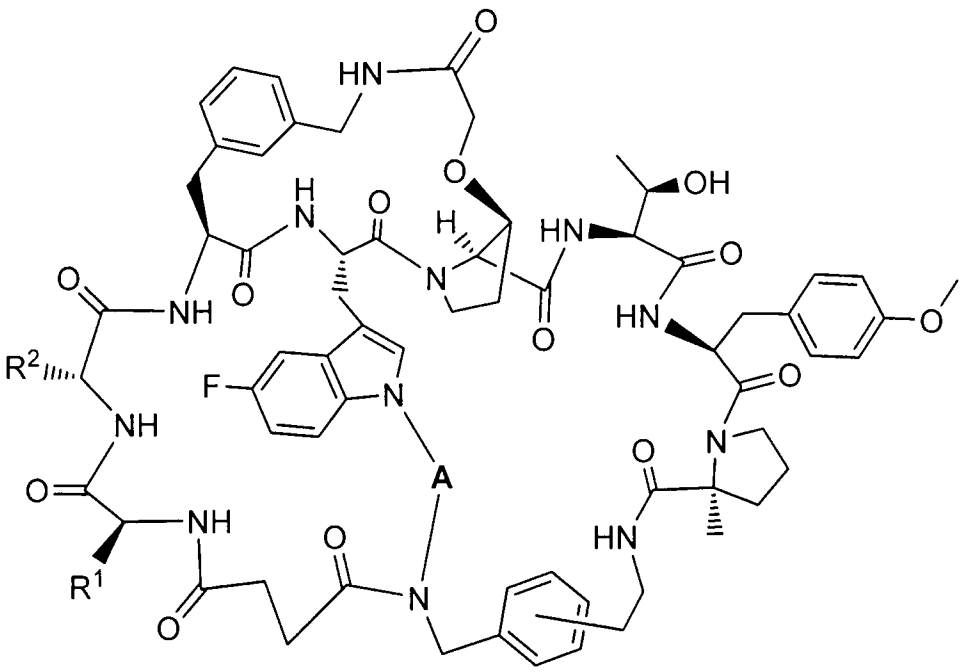
一種如請求項23之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第25項】

一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第26項】

如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中該化合物具有**式IIE**結構：



式IIE

其中

R^1選自：

(a) -H；或

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為

$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；或

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；

R^2選自：

(a) -H；及

(b) $-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為

$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

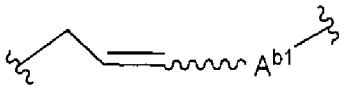
(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；或

(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或

$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；

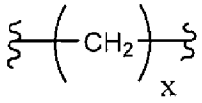
A選自：

(a) $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$，其中y為1至6；

(b) 下式之部分：，

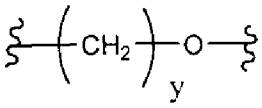
其中A^{b1}為：

(i) 下式之部分：



其中x為1至6；或

(ii) 下式之部分：



其中y為1至5；及

(c) 下式之部分：$-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$，其中m=1至5，且n=0或1至4。

【第27項】

如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中

R^1為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}為：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；或

(aii) $-N^+(CH_3)_3$；

R^2為$-(CH_2)_z-R^{14A}$，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$，其中$R^{14B}$為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；或

(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；及

A為-CH_2-$(CH_2)_y$-CH_2-，其中y為1至6。

【第28項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中

R^1為-$(CH_2)_z$-R^{14A}，其中：z為1至6，且R^{14A}為-H；

R^2為-$(CH_2)_z$-R^{14A}，其中：z為1至6，且R^{14A}選自：

(i) -H；

(ii) $-NH_2$；

(iii) $-N^+H_3$；

(iv) $-N^+(H_3C)_3$；

(v) -NH-C(O)-[$(CH_2)_2$-O-]$_2$-$(CH_2)_2R^{14B}$，其中R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vi) -NH-C(O)-[$(CH_2)_{y12}$-O-]$_2$-$(CH_2)_{y13}R^{14B}$，其中：

y12及y13不均為2且獨立地為2至4；且

R^{14B}為：$-NH_2$；$-N^+H_3$；$-N(CH_3)_2$；或$-N^+(CH_3)_3$；

(vii) -NH-C(O)-$(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為$-O-(CH_2)_{3-4}-N^+(CH_3)_3$；及

(viii) -NH-C(O)-$(CH_2)_yR^{14C}$，其中y=1至6且R^{14C}為：

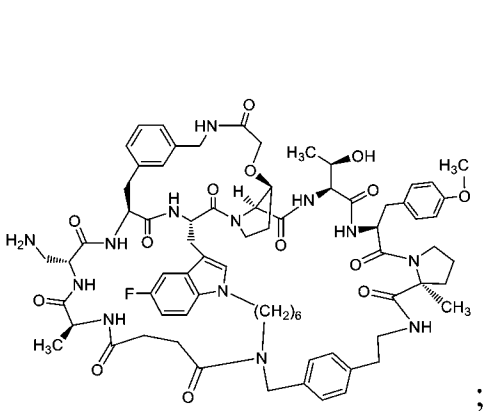
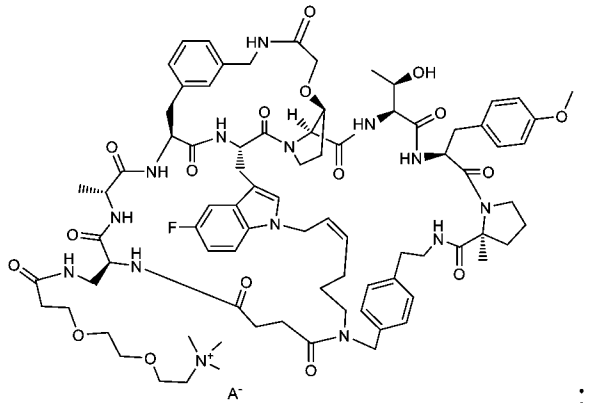
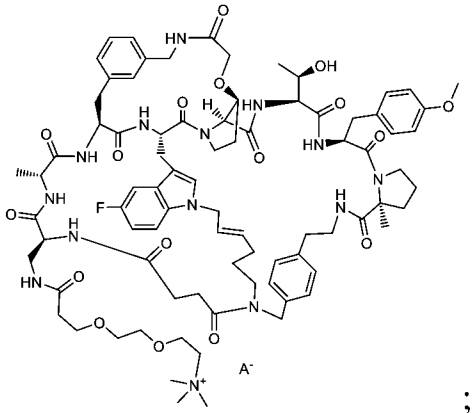
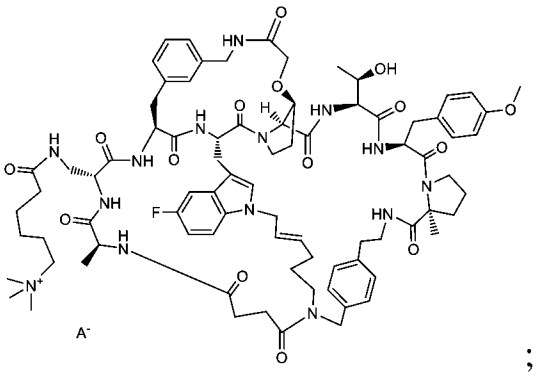
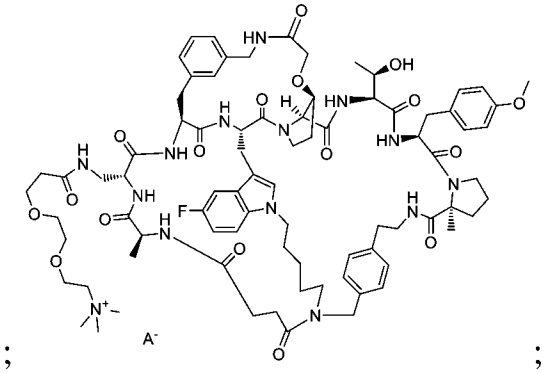
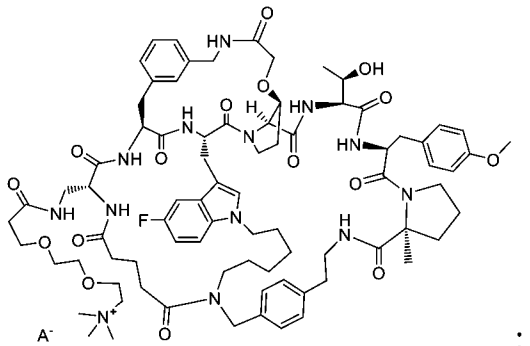
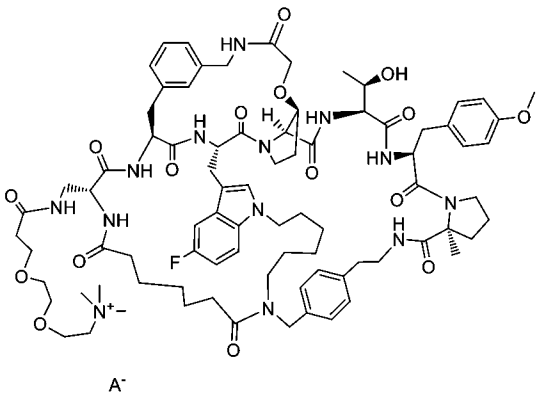
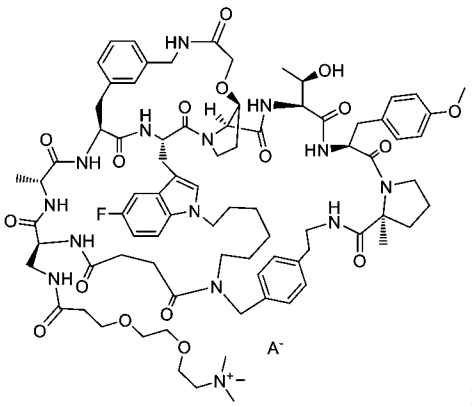
(ai) $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$；或

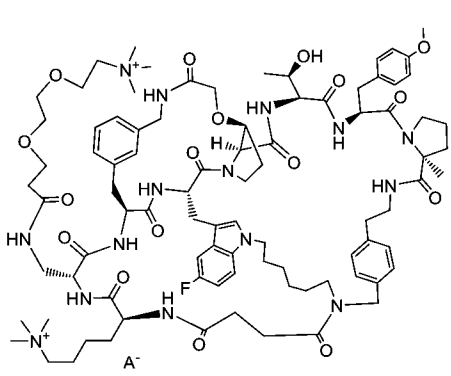
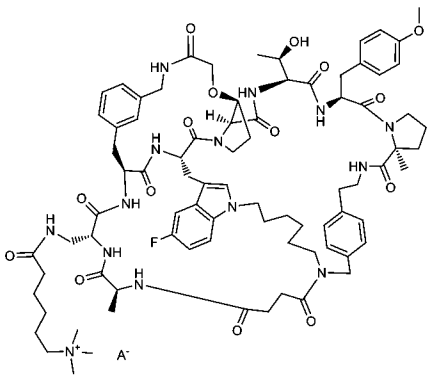
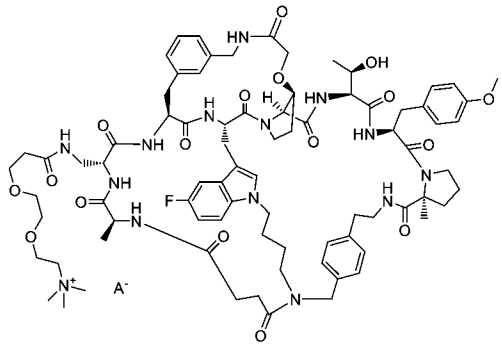
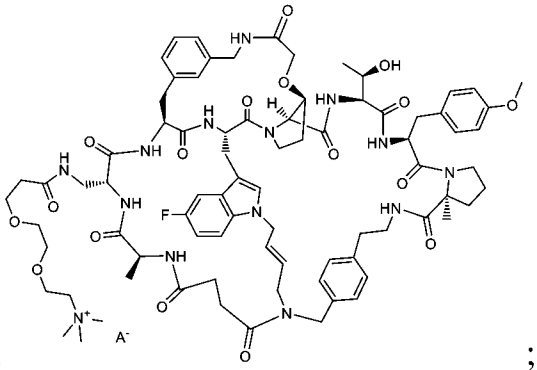
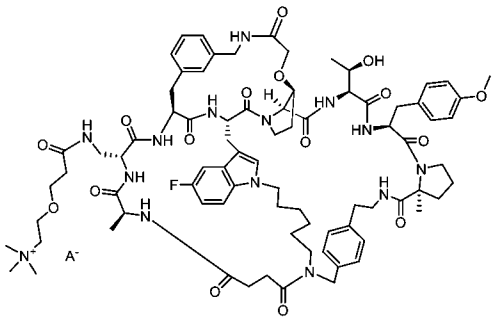
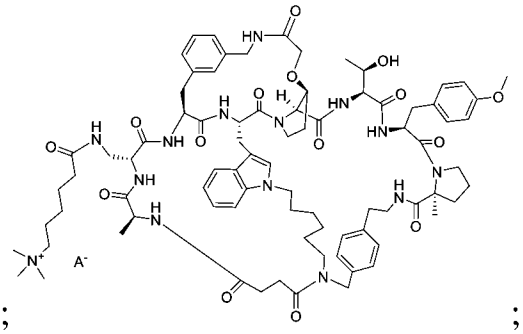
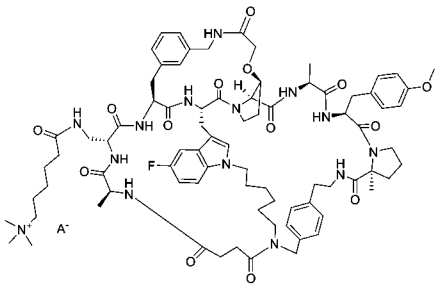
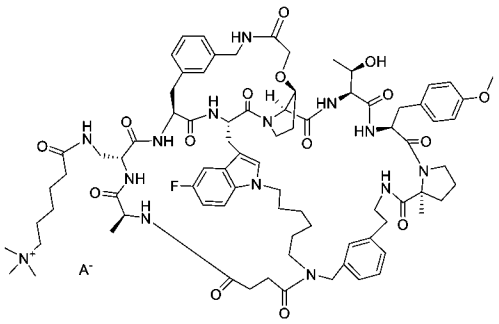
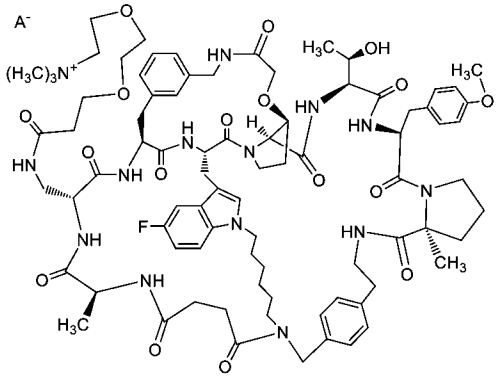
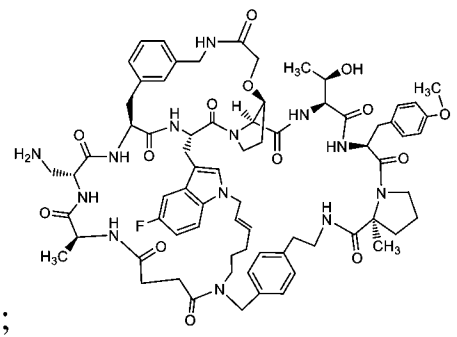
(aii) $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$，其中R^{14ca}為$-CH_3$或$-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$；及

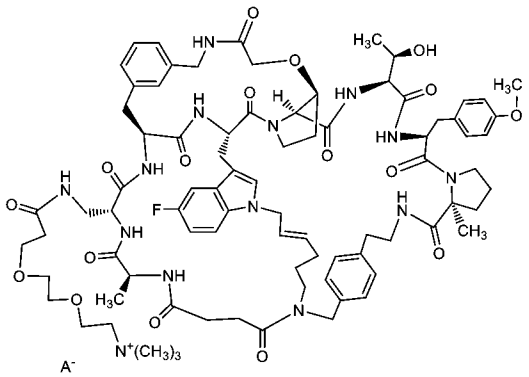
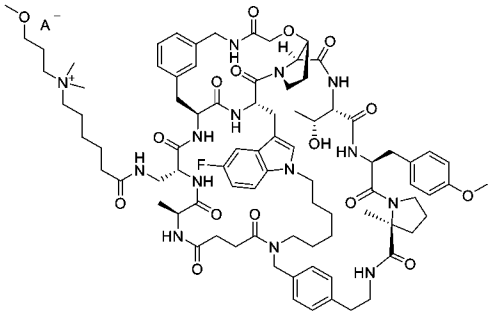
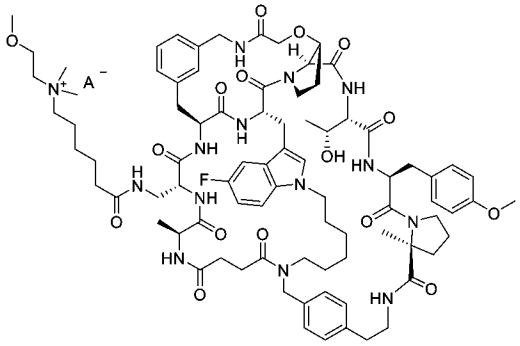
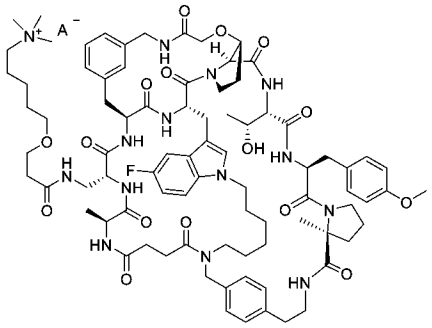
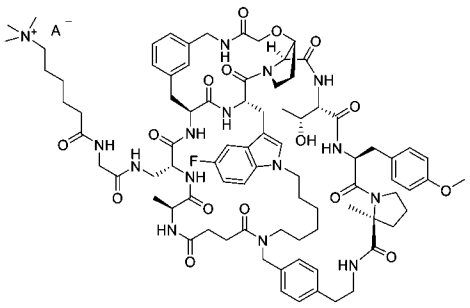
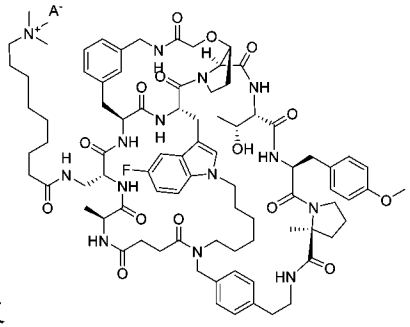
A為-CH_2-$(CH_2)_y$-CH_2-，其中y為1至6。

【第29項】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其係選自由以下組成之群：


;

;

;

;

;

;

;

;

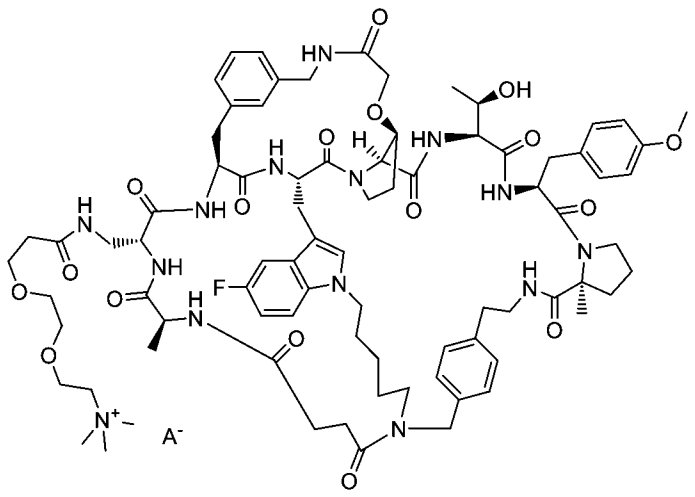

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;及

，

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中 A^- 為醫藥學上可接受之陰離子。

【第30項】

一種化合物，其具有以下結構：



，

其中A^-為醫藥學上可接受之陰離子。

【第31項】

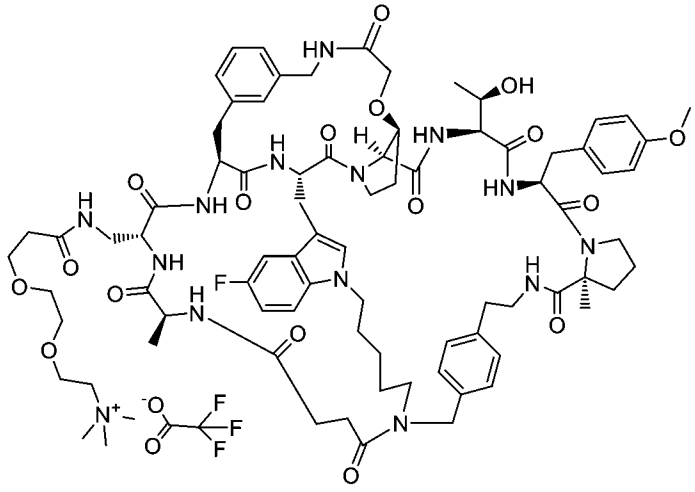
一種組合物，其包含如請求項30之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第32項】

一種如請求項31之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第33項】

如請求項30之化合物，其中該化合物為：



。

【第34項】

一種組合物，其包含如請求項33之化合物及至少一種醫藥學上可接

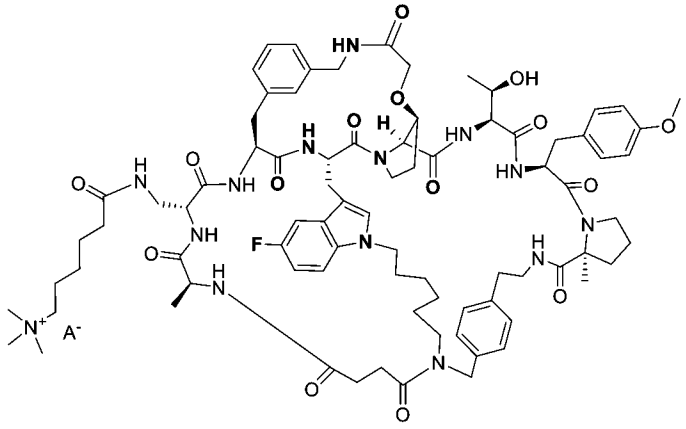
受之賦形劑。

【第35項】

一種如請求項34之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第36項】

一種化合物，其具有以下結構：



，

其中A^-為醫藥學上可接受之陰離子。

【第37項】

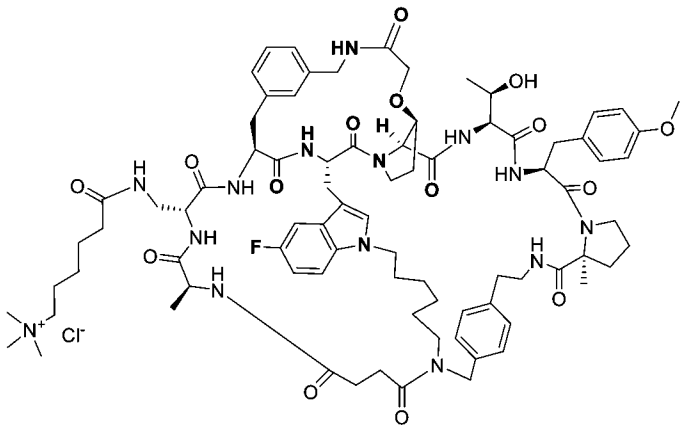
一種組合物，其包含如請求項36之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第38項】

一種如請求項37之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第39項】

如請求項36之化合物，其中該化合物為：



。

【第40項】

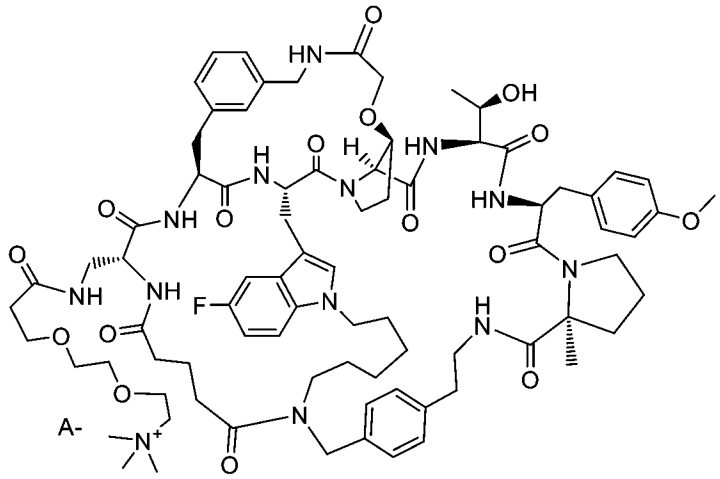
一種組合物，其包含如請求項39之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第41項】

一種如請求項40之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第42項】

一種化合物，其具有以下結構：



，

其中A^-為醫藥學上可接受之陰離子。

【第43項】

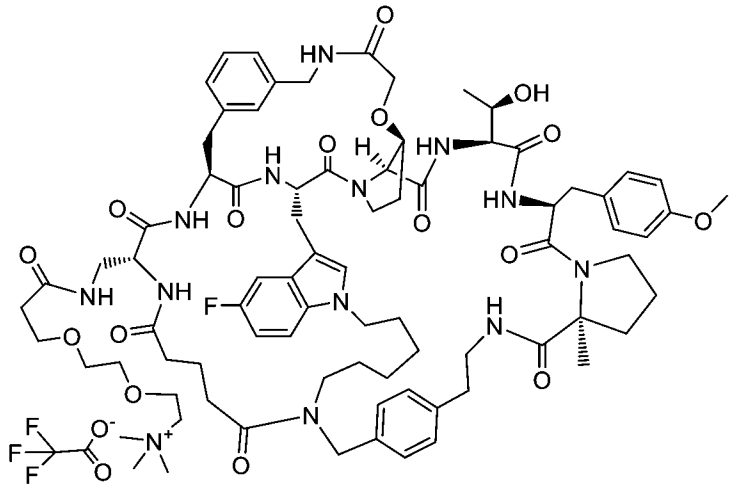
一種組合物，其包含如請求項42之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第44項】

一種如請求項43之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第45項】

如請求42之化合物，其中該化合物為：



。

【第46項】

一種組合物，其包含如請求項45之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

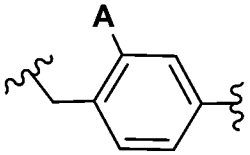
【第47項】

一種如請求項46之組合物之用途，其係用於製造供治療高膽固醇血症用之醫藥品。

【第48項】

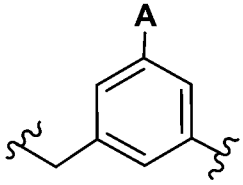
如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中D^2為：

(a) 下式之部分：



；或

(b) 下式之部分：

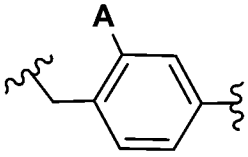


。

【第49項】

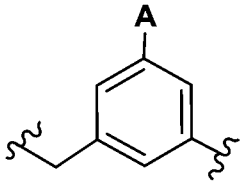
如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中D^2為：

(a) 下式之部分：



；或

(b) 下式之部分：



。