

A6

B6

本案已向：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

2001年09月08日

0121768.6

☒有 ☐無主張優先權

2002年04月25日

0209463.9

☒有 ☐無主張優先權

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 2 )

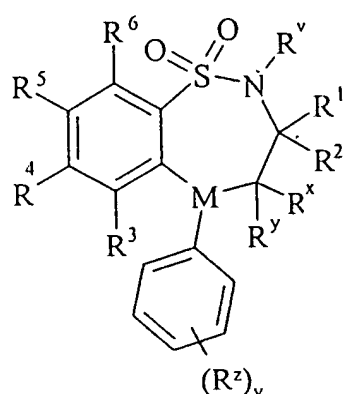
醇血症(參見例如“膽汁酸及膽固醇與具有低血膽固醇性質之非全身劑之相互作用”, Biochemica et Biophysica Acta, 1210(1994) 255-287)。因此, 具有此抑制IBAT活性之適當化合物亦可用於治療高脂質血症病況。帶有此IBAT抑制活性之化合物已經描述, 例如 WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/38182、WO 99/35135、WO 98/40375、WO 99/35153、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 01/68906、DE 19825804、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68906及EP 0 864 582所述之化合物。

本發明又一目的係有關本發明化合物用於治療脂肪代謝障礙病況及失調如高脂質血症、高三酸甘油脂血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高LDL)、極高 $\beta$ 脂蛋白血症(高VLDL)、高乳糜血症、低脂蛋白血症、高膽固醇血症、高脂蛋白血症及低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低HDL)之用途。此外, 該等化合物預期可用於預防及治療不同臨床病況如動脈粥瘤硬化、動脈硬化、節律不整、高血栓病況、血管功能失調、內皮功能失調、心臟失調、冠狀心臟疾病、心臟血管疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、心臟血管組織如心臟發炎、瓣膜、血管分布、動脈及靜脈、動脈瘤、狹窄、再狹窄、血管斑、血管脂肪痕、白細胞、單細胞及/或巨噬細胞浸潤、血管內膜增厚、動脈中層變薄、感染及手術外傷及血管栓塞、中風及短暫絕血衝擊。

## 五、發明說明 ( 3 )

本發明基於發現某些苯并噻二吡庚因化合物意外地抑制 IBAT。此性質預期具有用於治療與高脂質血症病況有關之疾病狀態之價值。

據此，本發明提供一種式(I)化合物：



(I)

其中：

$R^v$ 係選自氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^1$  及  $R^2$  之一係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基及另一者係選自  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基；

$R^x$  及  $R^y$  係獨立選自氫、羥基、胺基、氫硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2；

$M$  係選自  $-N-$  或  $-CH-$ ；

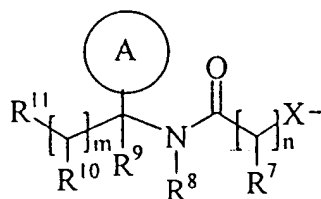
$R^z$  係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷醯基、 $C_{1-6}$  烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基甲醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基甲醯基、 $C_{1-6}$  烷基

## 五、發明說明 ( 4 )

$S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺磺醯基及  $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺磺醯基；

$v$  為 0-5；

$R^4$  及  $R^5$  之一為式 (IA) 之基：



(IA)

$R^3$  及  $R^6$  及另一個  $R^4$  及  $R^5$  係獨立選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷醯基、 $C_{1-4}$  烷醯基氧基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-4}$  烷醯基胺基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  胺基甲醯基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$  胺基甲醯基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  胺磺醯基及  $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$  胺磺醯基；其中  $R^3$  及  $R^6$  及另一個  $R^4$  及  $R^5$  可視情況在碳上經一或多個  $R^{16}$  取代；

$X$  為  $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$  或  $-CH(R^a)-$ ；其中  $R^a$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基及  $b$  為 0-2；

環  $A$  為芳基或雜芳基；其中環  $A$  視情況經一或多個選自  $R^{17}$  之取代基取代；

$R^7$  為氫、 $C_{1-4}$  烷基、碳環基或雜環基；其中  $R^7$  視情況經一或多個選自  $R^{18}$  之取代基取代；

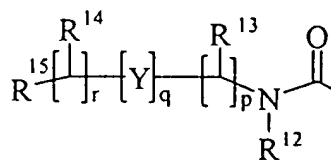
$R^8$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

## 五、發明說明 ( 5 )

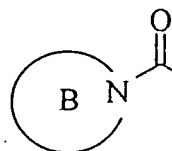
$R^9$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{10}$  為氫、 $C_{1-4}$  烷基、碳環基或雜環基；其中  $R^{10}$  視情況經一或多個選自  $R^{19}$  之取代基取代；

$R^{11}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦鹽基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)-$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^c)(R^d)$  其中  $R^c$  及  $R^d$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^{11}$  係式 (IB) 或 (IC) 之基：



(IB)



(IC)

其中：

Y 為  $-N(R^n)-$ 、 $-N(R^n)C(O)-$ 、 $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$ 、 $-O-$  及  $-S(O)_a-$ ；其中 a 為 0-2，v 為 1-2， $R^s$  及  $R^t$  係獨立選自氫或視情況經  $R^{26}$  基取代之  $C_{1-4}$  烷基及  $R^n$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{12}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{13}$  及  $R^{14}$  獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、碳環基或雜環基；且當 q 為 0，則  $R^{14}$  又可選自羥基；其中  $R^{13}$  及  $R^{14}$  可獨立視情況經一或多個選自  $R^{20}$  之取代基取代；

$R^{15}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦鹽基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$  或  $-P(O)(OR^e)(R^f)$  其中  $R^e$  及  $R^f$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；

p 為 1-3；其中  $R^{13}$  之值可相同或不同；

q 為 0-1；

r 為 0-3；其中  $R^{14}$  之值可相同或不同；

## 五、發明說明 ( 6 )

m為0-2；其中 $R^{10}$ 之值可相同或不同；

n為1-3；其中 $R^7$ 之值可相同或不同；

環B為在碳上經一個選自 $R^{23}$ 之基取代之氮鍵結之雜環基，且視情況在碳上經一或多個 $R^{24}$ 基取代；且其中若該氮鍵結雜環基含有-NH-基團，則該氮可視情況經選自 $R^{25}$ 之基取代；

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷醯基、 $C_{1-4}$ 烷醯基氧基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-4}$ 烷醯基胺基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基甲醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺磺醯基及N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基；其中 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 可獨立視情況在碳上經一或多個 $R^{21}$ 取代；

$R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 及 $R^{26}$ 係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷醯基、 $C_{1-4}$ 烷醯基氧基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-4}$ 烷醯基胺基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基甲醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺磺醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基、碳環基、雜環基、苄氧羰基胺基、( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>3</sub>矽烷基、磺基、亞磺基、脒基、膦醯基、-P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>a</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>a</sup>)或-P(O)(OR<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)，其中R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>係獨立選自

## 五、發明說明 ( 7 )

C<sub>1-6</sub>烷基；其中R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>24</sup>及R<sup>26</sup>可獨立視情況在碳上經一或多個R<sup>22</sup>取代；

R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>係獨立選自鹵基、羥基、氰基、胺基甲鹽基、脲基、胺基、硝基、羧基、氫硫基、胺磺鹽基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲鹽基、乙鹽基、甲鹽胺基、乙鹽胺基、乙鹽氧基、甲胺基、二甲胺基、N-甲基胺基甲鹽基、N,N-二甲基胺基甲鹽基、甲硫基、甲基亞磺鹽基、甲烷磺鹽基、N-甲基胺磺鹽基及N,N-二甲基胺磺鹽基；

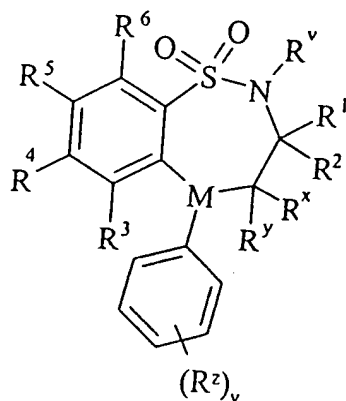
R<sup>23</sup>為羧基、磺基、亞磺基、膦鹽基、-P(O)(OR<sup>g</sup>)(OR<sup>h</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>g</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>g</sup>)或-P(O)(OR<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)其中R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>係獨立選自C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>25</sup>係選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷鹽基、C<sub>1-6</sub>烷基磺鹽基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、胺基甲鹽基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基甲鹽基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基甲鹽基、苄基、苄氧羰基、苯甲鹽基及苯磺鹽基；

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一特徵係提供式(I)化合物：

## 五、發明說明 ( 8 )



(I)

其中：

$R^v$ 係選自氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^1$  及  $R^2$  之一係選自氫或  $C_{1-6}$  烷基及另一者係選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^x$  及  $R^y$  係獨立選自氫、羥基、胺基、氫硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2；

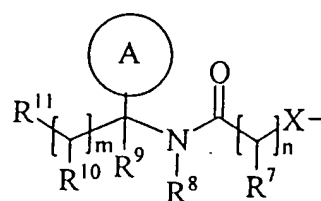
$M$  係選自  $-N-$  或  $-CH-$ ；

$R^2$  係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷醯基、 $C_{1-6}$  烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基甲醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基甲醯基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2、 $C_{1-6}$  烷氧基羧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺磺醯基及  $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺磺醯基；

$v$  為 0-5；

$R^4$  及  $R^5$  之一為式 (IA) 之基：

# 五、發明說明 ( 9 )



(IA)

R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>及另一個R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係獨立選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲鹽基、氫硫基、胺磺鹽基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷鹽基、C<sub>1-4</sub>烷鹽基氧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷鹽基胺基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基甲鹽基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基甲鹽基、C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺磺鹽基及N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺鹽基；其中R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>及另一個R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>可視情況在碳上經一或多個R<sup>16</sup>取代；

X為-O-、-N(R<sup>a</sup>)-、-S(O)<sub>b</sub>-或-CH(R<sup>a</sup>)-；其中R<sup>a</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基及b為0-2；

環A為芳基或雜芳基；其中環A視情況經一或多個選自R<sup>17</sup>之取代基取代；

R<sup>7</sup>為氫、C<sub>1-4</sub>烷基、碳環基或雜環基；其中R<sup>7</sup>視情況經一或多個選自R<sup>18</sup>之取代基取代；

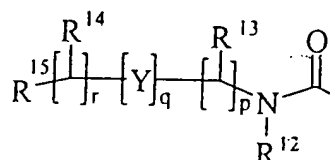
R<sup>8</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>9</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>10</sup>為氫、C<sub>1-4</sub>烷基、碳環基或雜環基；其中R<sup>10</sup>視情況經一或多個選自R<sup>19</sup>之取代基取代；

# 五、發明說明 ( 10 )

$R^{11}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦醯基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^c)(R^d)$  其中  $R^c$  及  $R^d$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^{11}$  係式 (IB) 之基：



(IB)

其中：

$Y$  為  $-N(R^n)-$ 、 $-N(R^n)C(O)-$ 、 $-O-$  及  $-S(O)_a-$ ；其中  $a$  為 0-2 及  $R^n$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{12}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{13}$  及  $R^{14}$  獨立選自氫、 $C_{1-4}$  烷基、碳環基或雜環基；其中  $R^{13}$  及  $R^{14}$  可獨立視情況經一或多個選自  $R^{20}$  之取代基取代；

$R^{15}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦醯基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$  或  $-P(O)(OR^e)(R^f)$  其中  $R^e$  及  $R^f$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；

$p$  為 1-3；其中  $R^{13}$  之值可相同或不同；

$q$  為 0-1；

$r$  為 0-3；其中  $R^{14}$  之值可相同或不同；

$m$  為 0-2；其中  $R^{10}$  之值可相同或不同；

$n$  為 1-3；其中  $R^7$  之值可相同或不同；

$R^{16}$ 、 $R^{17}$  及  $R^{18}$  係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷醯基、 $C_{1-4}$  烷醯基

## 五、發明說明 ( 11 )

氧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷醯基胺基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基甲醯基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺磺醯基及N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基；其中R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>可獨立視情況在碳上經一或多個R<sup>21</sup>取代；

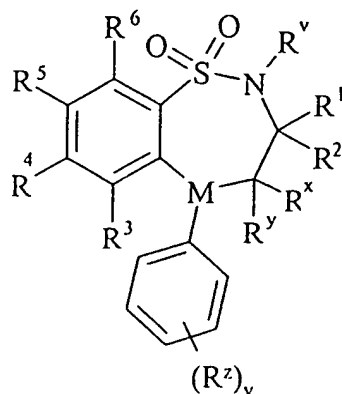
R<sup>19</sup>及R<sup>20</sup>係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷醯基、C<sub>1-4</sub>烷醯基氧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷醯基胺基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基甲醯基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺磺醯基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基、碳環基、雜環基、磺基、亞磺基、脒基、膦醯基、-P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>a</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>a</sup>)或-P(O)(OR<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)，其中R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>係獨立選自C<sub>1-6</sub>烷基；其中R<sup>19</sup>及R<sup>20</sup>可獨立視情況在碳上經一或多個R<sup>22</sup>取代；

R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>係獨立選自鹵基、羥基、氰基、胺甲醯基、脒基、胺基、硝基、羧基、氫硫基、胺磺醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲醯基、乙醯基、甲醯胺基、乙醯胺基、乙醯氧基、甲胺基、二甲胺基、N-甲基胺基甲醯基、N,N-二甲基胺基甲醯基、甲硫基、甲基亞磺醯基、甲磺醯基、N-甲基胺磺醯基及N,N-二甲基胺磺醯基；

# 五、發明說明 ( 12 )

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

✓ 依據本發明又一特徵係提供式(I)化合物：



(I)

其中：

$R^v$ 係選自氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^1$  及  $R^2$  之一係選自氫或  $C_{1-6}$  烷基及另一者係選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^x$  及  $R^y$  係獨立選自氫、羥基、胺基、氫硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2；

$M$  係選自  $-N-$  或  $-CH-$ ；

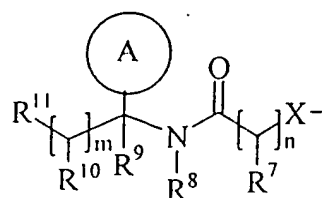
$R^z$  係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷醯基、 $C_{1-6}$  烷醯基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基、 $C_{1-6}$  烷醯基胺基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺基甲醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  胺基甲醯基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 至 2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  胺磺醯

# 五、發明說明 ( 13 )

基及N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基；

v為0-5；

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之一為式(IA)之基：



(IA)

R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>及另一個R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係獨立選自氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷醯基、C<sub>1-4</sub>烷醯基氧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、C<sub>1-4</sub>烷醯基胺基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基甲醯基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、C<sub>1-4</sub>烷氧基羧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺磺醯基及N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基；其中R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>及另一個R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>可視情況在碳上經一或多個R<sup>16</sup>取代；

X為-O-、-N(R<sup>a</sup>)-、-S(O)<sub>b</sub>-或-CH(R<sup>a</sup>)-；其中R<sup>a</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基及b為0-2；

環A為芳基或雜芳基；其中環A視情況經一或多個選自R<sup>17</sup>之取代基取代；

R<sup>7</sup>為氫、C<sub>1-4</sub>烷基、碳環基或雜環基；其中R<sup>7</sup>視情況經一或多個選自R<sup>18</sup>之取代基取代；

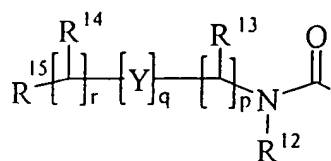
R<sup>8</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>9</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；

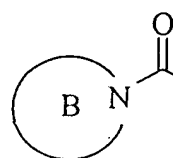
## 五、發明說明 ( 14 )

$R^{10}$  為氫、 $C_{1-4}$  烷基、碳環基或雜環基；其中  $R^{10}$  視情況經一或多個選自  $R^{19}$  之取代基取代；

$R^{11}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦醯基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^c)(R^d)$  其中  $R^c$  及  $R^d$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；或  $R^{11}$  係式 (IB) 或 (IC) 之基：



(IB)



(IC)

其中：

Y 為  $-N(R^n)-$ 、 $-N(R^n)C(O)-$ 、 $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$ 、 $-O-$  及  $-S(O)_a-$ ；其中 a 為 0-2，v 為 1-2， $R^s$  及  $R^t$  係獨立選自氫或視情況經  $R^{26}$  基取代之  $C_{1-4}$  烷基及  $R^n$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{12}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{13}$  及  $R^{14}$  獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、碳環基或雜環基；且當 q 為 0，則  $R^{14}$  又可選自羥基；其中  $R^{13}$  及  $R^{14}$  可獨立視情況經一或多個選自  $R^{20}$  之取代基取代；

$R^{15}$  為羧基、磺基、亞磺基、膦醯基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$  或  $-P(O)(OR^e)(R^f)$  其中  $R^e$  及  $R^f$  係獨立選自  $C_{1-6}$  烷基；

p 為 1-3；其中  $R^{13}$  之值可相同或不同；

q 為 0-1；

r 為 0-3；其中  $R^{14}$  之值可相同或不同；

m 為 0-2；其中  $R^{10}$  之值可相同或不同；

## 五、發明說明 ( 15 )

$n$ 為1-3；其中 $R^7$ 之值可相同或不同；

環B為在碳上經一個選自 $R^{23}$ 之基取代之氮鍵結之雜環基，且視情況在碳上經一或多個 $R^{24}$ 基取代；且其中若該氮鍵結雜環基含有-NH-基團，則該氮可視情況經選自 $R^{25}$ 之基取代；

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷醯基、 $C_{1-4}$ 烷醯基氧基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-4}$ 烷醯基胺基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基甲醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺磺醯基及N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基；其中 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 可獨立視情況在碳上經一或多個 $R^{21}$ 取代；

$R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 及 $R^{26}$ 係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、氫硫基、胺磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷醯基、 $C_{1-4}$ 烷醯基氧基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $C_{1-4}$ 烷醯基胺基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺基甲醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、N-( $C_{1-4}$ 烷基)胺磺醯基、N,N-( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基、碳環基、雜環基、苄氧羰基胺基、磺基、亞磺基、脒基、膦醯基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 或 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ ，其中 $R^a$ 及 $R^b$ 係獨立選自 $C_{1-6}$ 烷基；其中 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 及 $R^{26}$ 可獨立視情況在碳上經一或多個 $R^{22}$ 取

## 五、發明說明 ( 16 )

代；

$R^{21}$ 及 $R^{22}$ 係獨立選自鹵基、羥基、氰基、胺甲鹽基、脲基、胺基、硝基、羧基、氫硫基、胺磺鹽基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲鹽基、乙鹽基、甲鹽胺基、乙鹽胺基、乙鹽氧基、甲胺基、二甲胺基、N-甲基胺基甲鹽基、N,N-二甲基胺基甲鹽基、甲硫基、甲基亞磺鹽基、甲烷磺鹽基、N-甲基胺磺鹽基及N,N-二甲基胺磺鹽基；

$R^{23}$ 為羧基、磺基、亞磺基、膦鹽基、 $-P(O)(OR^g)(OR^h)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^g)$ 、 $-P(O)(OH)(R^g)$ 或 $-P(O)(OR^g)(R^h)$ 其中 $R^g$ 及 $R^h$ 係獨立選自 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{25}$ 係選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷鹽基、 $C_{1-6}$ 烷基磺鹽基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、胺基甲鹽基、N-( $C_{1-6}$ 烷基)胺基甲鹽基、N,N-( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基甲鹽基、苄基、苄氧羰基、苯甲鹽基及苯磺鹽基；

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

本說明書中，“烷基”一詞包含直鏈及分支鏈烷基兩者，但有關個別烷基如“丙基”僅特別表示直鏈。例如，“ $C_{1-6}$ 烷基”包含 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷基、丙基、異丙基及第三丁基。然而，有關個別烷基如“丙基”僅特別表示直鏈及有關個別分支鏈烷基如“異丙基”僅特別代表分支鏈。類似轉化可應用至其他基，例如“苯基 $C_{1-6}$ 烷基”可包含苯基 $C_{1-6}$ 烷基、苄

## 五、發明說明 ( 17 )

基、1-苯基乙基及2-苯基乙基。“鹵基”一詞代表氟、氯、溴及碘。

當視情況取代基係選自“一或多種”基時，須瞭解此定義包含選自一種特定基之所有取代基或選自兩種或多種特定基之取代基。

“雜芳基”為含3-12個原子其至少一個原子係選自氮、硫或氧之完全不飽和、單或雙環，除非另有說明，其可經碳或氮鍵結。較好“雜芳基”代表含5或6個原子之完全不飽和單環或含9或10個原子之雙環，其至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有說明，其可經碳或氮鍵結。“雜芳基”實例及適當值為噻吩基、異呋唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、異噻唑基、三唑基、哌喃基、吲哚基、嘧啶基、吡咩基、嗒咩基、吡啶基及喹啉基。較好“雜芳基”一詞代表噻吩基或吲哚基。

“芳基”為含3-12個原子之完全不飽和、單或雙環。較好“芳基”代表含5或6個原子之單環或含9或10個原子之雙環。“芳基”適當值為苯基或萘基。尤其“芳基”為苯基。

“雜環基”為含3-12個原子其至少一個原子係選自氮、硫或氧之飽和、部分飽和或不飽和、單或雙環，除非另有說明，其可經碳或氮鍵結，其中-CH<sub>2</sub>-基可視情況經-C(O)-基置換或環硫原子可視情況氧化形成S-氧化物。較好“雜環基”代表含5或6個原子之飽和、部分飽和或不飽和單環或雙環，其至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有說明，其可經碳或氮鍵結，其中-CH<sub>2</sub>-基可視情況經-C(O)-基置換

## 五、發明說明 ( 18 )

或環硫原子可視情況氧化形成S-氧化物。“雜環基”實例及適當值為噻唑啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、2-吡咯酮基、2,5-二氧代吡咯啉基、2-苯并噁唑啉酮基、1,1-二氧代四氫噻吩基、2,4-二氧代咪唑啉基、2-氧代-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑啉酮基、5,6-二氫尿嘧啶基、1,3-苯并二氧雜環己烷基、1,2,4-噁二唑基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、4-噻唑酮基、嗎啉基、2-氧代四氫呋喃基、四氫呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、四氫哌喃基、哌啶基、1-氧代-1,3-二氫異吲哚基、哌啶基、硫嗎啉基、1,1-二氧代硫嗎啉基、四氫哌喃基、1,3-二氧雜環戊烷基、高哌啶基、噻吩基、異噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、哌喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡啶基、嗒吡基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基及1-異喹啉基。

“氮鍵結之雜環基”為含3-12個原子其至少一個原子為氮之飽和、部分飽和或不飽和、單或雙環，且該雜環係經由此氮原子鍵結至式(IC)之羰基，其又可含有其他選自氮、硫或氧之雜原子，其中-CH<sub>2</sub>-基可視情況經-C(O)-基置換或環硫原子可視情況氧化形成S-氧化物。較好“氮鍵結之雜環基”為含5或6個原子其至少一個原子為氮之飽和、部分飽和或不飽和單環或雙環，且該雜環係經由此氮原子鍵結至式(IC)之羰基，其又可含有其他選自氮、硫或氧之雜原子，其中-CH<sub>2</sub>-基可視情況經-C(O)-基置換或環硫原子可視情況氧化形成S-氧化物。“氮鍵結之雜環基”實例及適當值為嗎

## 五、發明說明 ( 19 )

啉基、吡咯啉-1-基、咪唑-1-基、吡唑啉-1-基、哌啉-1-基及哌啉-1-基。特別之“氮鍵結之雜環基”為吡咯啉-1-基。

“碳環基”為含3-12個原子之飽和、部分飽和或不飽和、單或雙碳環，其中-CH<sub>2</sub>-基可視情況經-C(O)-基置換。較好“碳環基”為5或6個原子之單環或含9或10個原子之雙環。“碳環”之適當值包含環丙基、環丁基、1-氧代環戊基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、苯基、萘基、四氫萘基、茛滿基或1-氧代茛滿基。尤其“碳環基”為環丙基、環丁基、1-氧代環戊基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、苯基或1-氧代茛滿基。

“C<sub>1-6</sub>烷醯基氧基”及“C<sub>1-4</sub>烷醯基氧基”實例為乙醯氧基。“C<sub>1-6</sub>烷醯基羰基”及“C<sub>1-4</sub>烷醯基羰基”實例包含甲氧基羰基、乙氧基羰基、正-及第三-丁氧羰基。“C<sub>1-6</sub>烷氧基”及“C<sub>1-4</sub>烷氧基”實例包含甲氧基、乙氧基及丙氧基。“C<sub>1-6</sub>烷醯基胺基”及“C<sub>1-4</sub>烷醯基胺基”實例包含甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯胺基。“C<sub>1-6</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2”及“C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0至2”之實例包含甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基及乙基磺醯基。“C<sub>1-6</sub>烷醯基”及“C<sub>1-4</sub>烷醯基”實例包含丙醯基及乙醯基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基”及“N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺基”實例包含甲胺基及乙胺基。“N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”及“N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”實例包含二-N-甲胺基、二-(N-乙基)胺基及N-乙基-N-甲基胺基。“C<sub>2-6</sub>烯基”及“C<sub>2-4</sub>烯基”實例為乙烯基、烯丙基及1-丙烯基。“C<sub>2-6</sub>炔基”及“C<sub>2-4</sub>炔基”實例為乙炔基、1-丙炔基及

## 五、發明說明 ( 21 )

酯、 $C_{1-6}$ 烷醯基氧基甲基酯例如三甲基乙醯氧基甲基酯、酞醯酯、 $C_{3-8}$ 環烷氧基羰基氧基 $C_{1-6}$ 烷基酯例如1-環己基羰基氧基乙基酯；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲基酯例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊-2-酮基甲基酯；及 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基氧基乙基酯例如1-甲氧基羰基氧基乙基酯且可形成在本發明化合物中之任何羰基上。

含羥基之式(I)化合物之體內可水解酯包含無機酯如磷酸酯及 $\alpha$ -醯氧基烷基酯及因酯體內水解斷裂結果而產生原羥基之相關化合物。 $\alpha$ -醯氧基烷基酯實例包含乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。對羥基之體內可水解酯之選擇包含烷醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代苯甲醯基及苯基乙醯基、烷氧基羰基(獲得烷基碳酸酯)、二烷基胺基甲醯基及N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺基甲醯基(獲得胺基甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。苯甲醯基上之取代基實例包含嗎啉基及哌啶基其自環碳原子經伸甲基鍵結至苯甲醯基環之3-或4-位置。

含羧基之式(I)化合物之體內可水解醯胺之適當值為例如N- $C_{1-6}$ 烷基或N,N-二- $C_{1-6}$ 烷基醯胺如N-甲基、N-乙基、N-丙基、N,N-二甲基、N-乙基-N-甲基或N,N-二乙基醯胺。

式(I)化合物有些可具有對掌性中心及/或幾何異構中心(E-及Z-異構物)且須瞭解本發明包含帶有IBAT抑制活性之所有此光學、非對映異構物及幾何異構物。

本發明有關帶有IBAT抑制活性之式(I)化合物之任何及所有互變體。

## 五、發明說明 ( 22 )

亦須瞭解式(I)某些化合物可呈現溶劑化物以及非溶劑化態，如水合態。須瞭解本發明包含帶有IBAT抑制活性之所有此溶劑化態。

特定值如下。此值若適合可使用於前述或後述界定之定義、申請專利範圍或具體例。

$R^v$ 為氫。

$R^1$ 及 $R^2$ 為 $C_{1-4}$ 烷基。

$R^1$ 及 $R^2$ 均為丁基。

$R^1$ 及 $R^2$ 之一為乙基及另一者為丁基。

$R^x$ 及 $R^y$ 之一為氫及另一者為羥基。

$R^x$ 及 $R^y$ 均為氫。

M為-N-。

M為-CH-。

v為0或1。

v為0。

$R^z$ 為 $C_{1-4}$ 烷基。

$R^3$ 及 $R^6$ 為氫。

$R^4$ 為甲硫基或溴。

$R^4$ 為甲硫基。

$R^4$ 為鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_a$ 其中a為0。

$R^4$ 為溴、甲基或甲硫基。

$R^5$ 為式(IA)之基(如上述)，其中：

X為-O-；

環A為視情況經一或多個選自 $R^{17}$ 之取代基取代之苯基；

## 五、發明說明 ( 23 )

n 為 1 ；

R<sup>7</sup> 為 氫 ；

R<sup>8</sup> 為 氫 ；

R<sup>9</sup> 為 氫 ；

m 為 0 ；

R<sup>11</sup> 為 式 (IB) 之 基 (如 上 述) ； 其 中 ；

R<sup>12</sup> 為 氫 ；

p 為 1 或 2 ；

R<sup>13</sup> 為 氫 ；

q 為 0 ；

r 為 0 ；

R<sup>15</sup> 為 羧 基 或 磺 基 ； 及

R<sup>17</sup> 為 羥 基 。

R<sup>5</sup> 為 N- { (R) -  $\alpha$  - [N-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基或 N- { (R) -  $\alpha$  - [N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基。

R<sup>5</sup> 為 式 (IA) 之 基 (如 上 述) ， 其 中 ；

X 為 -O- ；

環 A 為 視 情 況 經 一 或 多 個 選 自 R<sup>17</sup> 之 取 代 基 取 代 之 苯 基 ；

n 為 1 ；

R<sup>7</sup> 為 氫 ；

R<sup>8</sup> 為 氫 ；

R<sup>9</sup> 為 氫 ；

m 為 0 ；

## 五、發明說明 ( 24 )

$R^{11}$  為式 (IB) 之基 (如上述) 或式 (IC) 之基 (如上述) ; 其中 :

$R^{12}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基 ;

$p$  為 1 或 2 ;

$R^{13}$  為氫或視情況經  $R^{20}$  取代之  $C_{1-4}$  烷基 , 其中  $R^{20}$  為羥基、胺基甲醯基、胺基、苄氧羰基胺基或  $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  其中  $a$  為 0 ;

$R^{14}$  為氫或羥基 ;

$q$  為 0 ;

$r$  為 0 或 1 ;

$R^{15}$  為羧基或磺基 ;

$R^{17}$  為羥基 ; 及

環 B 為在碳上經選自  $R^{23}$  之基取代之吡咯啉-1-基 , 其中  $R^{23}$  為羧基。

$R^5$  為  $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{羧基甲基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-磺基乙基})\text{胺基甲醯基}]-4\text{-羥基苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-羧基}-2\text{-羥基乙基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-羧基乙基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-羧基丙基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-((R)-1\text{-羧基}-2\text{-甲硫基}-\text{乙基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-羧基}-2\text{-胺基甲醯基}-\text{乙基})\text{胺基甲醯基}] \text{苄基}\}$  胺基甲醯基甲氧基、 $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{羧基甲基})\text{胺基甲醯基}]-$

## 五、發明說明 ( 25 )

4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(1-(S)-1-羧基-2-(S)-2-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-4-胺基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-[(R)- $\alpha$ -((S)-2-羧基吡咯啉-1-基羧基)苄基]胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(1-(R)-2-(R)-1-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(磺基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}

## 五、發明說明 ( 26 )

胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基或N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基。

$R^5$ 為式(IA)之基(如上述)，其中：

X為-O-；

環A為視情況經一或多個選自 $R^{17}$ 之取代基取代之苯基；

n為1；

$R^7$ 為氫；

$R^8$ 為氫；

$R^9$ 為氫；

m為0；

$R^{11}$ 為式(IB)之基(如上述)或式(IC)之基(如上述)；其中：

$R^{12}$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

p為1或2；

$R^{13}$ 為氫或視情況經 $R^{20}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中 $R^{20}$ 為羥基、胺基甲醯基、胺基、苄氧羰基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_a$ 其中a為0、或 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_3$ 矽烷基；

$R^{14}$ 為氫或羥基或 $C_{1-6}$ 烷基；其中 $R^{14}$ 可視情況經一或多個選自 $R^{20}$ 之取代基取代；

Y為-N( $R^n$ )C(O)-其中 $R^n$ 為氫；

q為0；

r為0或1；

## 五、發明說明 ( 27 )

$R^{15}$  為羧基或磺基；

$R^{17}$  為羥基；及

$R^{20}$  係選自羥基；

環B為在碳上經選自 $R^{23}$ 之一基取代且視情況在碳上又經一或多個 $R^{24}$ 基取代之吡咯啉-1-基，其中 $R^{23}$ 為羧基及 $R^{24}$ 為羥基。

$R^5$  為 N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-胺基甲醯基-乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3-甲基

## 五、發明說明 ( 28 )

丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(1-(S)-1-羧基-2-(S)-2-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-4-胺基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-[(R)- $\alpha$ -((S)-2-羧基吡咯啉-1-基羰基)苄基]胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(1-(R)-2-(R)-1-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-(磺基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啉-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基

## 五、發明說明 ( 29 )

基、N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)吡啶-1-基羧基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]乙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基或N-((R)- $\alpha$ -{N-[(R)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基。

R<sup>5</sup>為氫。

R<sup>4</sup>為式(IA)之基。

R<sup>5</sup>為式(IA)之基。

因此本發明又一特徵係提供式(I)化合物(如上述)，其中：

R<sup>v</sup>為氫；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>均為氫；

M為-N-；

v為0；

R<sup>3</sup>及R<sup>6</sup>為氫；

R<sup>4</sup>為鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>其中a為0；

R<sup>5</sup>為式(IA)之基(如上述)，其中：

## 五、發明說明 ( 30 )

X為-O-；

環A為視情況經一或多個選自 $R^{17}$ 之取代基取代之苯基；

n為1；

$R^7$ 為氫；

$R^8$ 為氫；

$R^9$ 為氫；

m為0；

$R^{11}$ 為羧基、式(IB)之基(如上述)或式(IC)之基(如上述)；其中：

$R^{12}$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

p為1或2；

$R^{13}$ 為氫或視情況經 $R^{20}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中 $R^{20}$ 為羥基、胺基甲醯基、胺基、苄氧羰基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_a$ 其中a為0、或 $(C_{1-4}$ 烷基)<sub>3</sub>矽烷基；

$R^{14}$ 為氫或羥基或 $C_{1-6}$ 烷基；其中 $R^{14}$ 可視情況經一或多個選自 $R^{20}$ 之取代基取代；

Y為 $-N(R^n)C(O)-$ 其中 $R^n$ 為氫；

q為0或1；

r為0或1；

$R^{15}$ 為羧基或磺基；

$R^{17}$ 為羥基；及

$R^{20}$ 係選自羥基；及

環B為在碳上經選自 $R^{23}$ 之一基取代且視情況在碳上又經一或多個 $R^{24}$ 基取代之吡咯啉-1-基或吡丁啉基；其中 $R^{23}$ 為

## 五、發明說明 ( 31 )

羧基及  $R^{24}$  為羥基；

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

因此本發明又一特徵係提供式(I)化合物(如上述)，其中：

$R^v$  為氫；

$R^1$  及  $R^2$  均為丁基；

$R^x$  及  $R^y$  均為氫；

M 為 -N-；

v 為 0；

$R^3$  及  $R^6$  為氫；

$R^4$  為溴、甲基或甲硫基；及

$R^5$  為 N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-胺基甲醯基-乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-

## 五、發明說明 ( 32 )

{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(S)-1-羧基-2-(S)-2-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-4-胺基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-[(R)- $\alpha$ -((S)-2-羧基吡咯啉-1-基羰基)苄基]胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(R)-2-(R)-1-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(磺基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-

## 五、發明說明 ( 33 )

((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啉-1-基羧基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)吡啶-1-基羧基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]乙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基或N-((R)- $\alpha$ -{N-[(R)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基；

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

✓ 本發明另一目的中，本發明較佳化合物為實例5、6、7、9、11、14、15、26、27、28、30或33之任一個化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

本發明另一目的中，本發明較佳化合物為實例或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥之任何

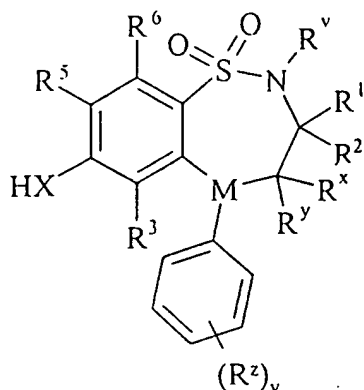
# 五、發明說明 ( 34 )

一種。

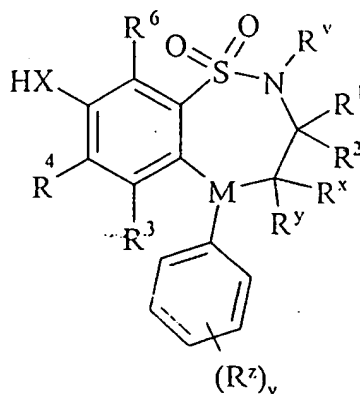
本發明較佳目的為與式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽有關者。

本發明另一目的係提供一種製備式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥之方法，該方法(其中各變數如式(I)定義，除非另有說明)包括：

製程1)：就其中X為-O-、-NR<sup>a</sup>-或-S-之式(I)化合物而言，使式(IIa)或(IIb)化合物：

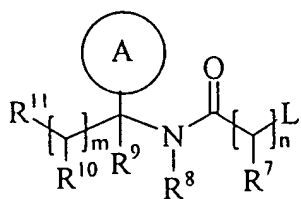


(IIa)



(IIb)

與式(III)化合物反應：

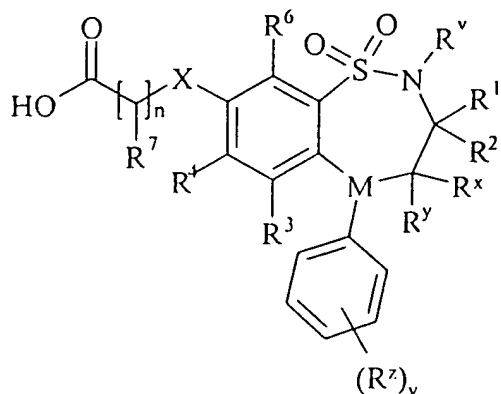


(III)

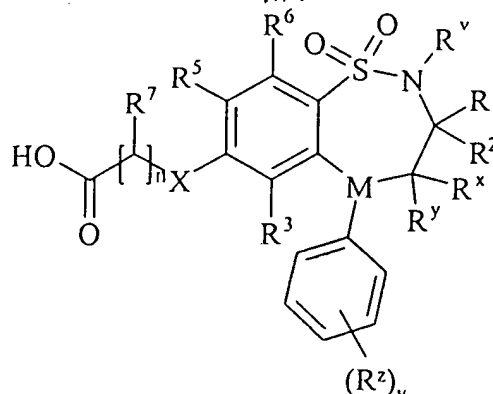
其中L為可置換基；

製程2)：使式(IVa)或(IVb)之酸：

# 五、發明說明 ( 35 )

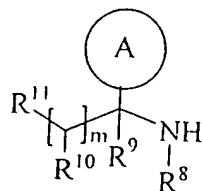


(IVa)



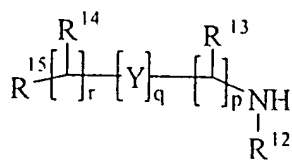
(IVb)

或其活化衍生物；與式(V)之胺反應：



(V);

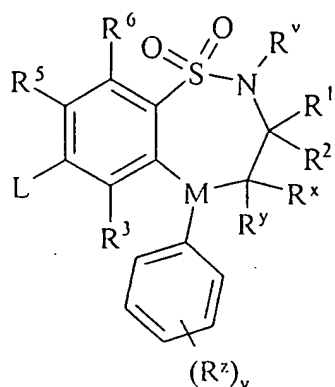
製程3)：就其中R<sup>11</sup>為式(1B)之基之式(I)化合物而言，使其  
中R<sup>11</sup>為羧基之式(I)化合物與式(VI)之胺反應：



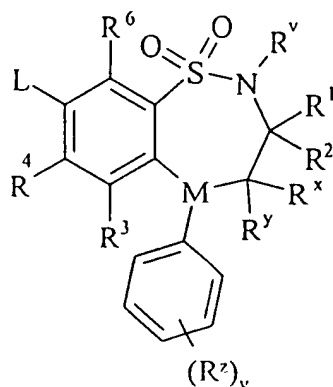
(VI)

製程4)：就其中R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>獨立選自在碳上視情況經一或多個  
R<sup>17</sup>基取代之C<sub>1-6</sub>烷硫基之式(I)化合物而言，使式(VIIa)或  
(VIIb)化合物：

# 五、發明說明 ( 36 )

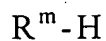


(VIIa)



(VIIb)

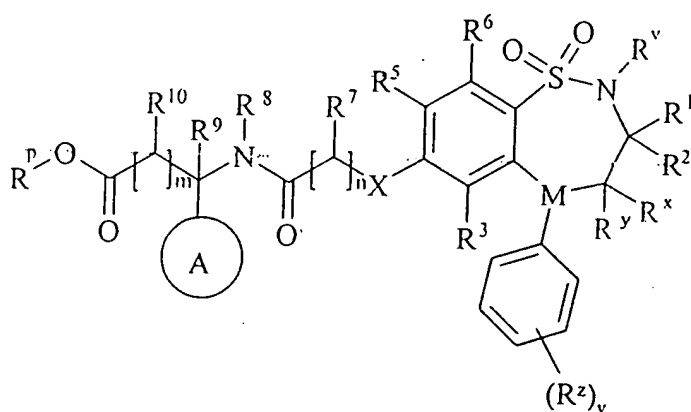
其中L為可置換基；與式(VIII)之硫醇反應：



(VIII)

其中R<sup>m</sup>為在碳上視情況經一或多個R<sup>16</sup>基取代之C<sub>1-6</sub>烷硫基；

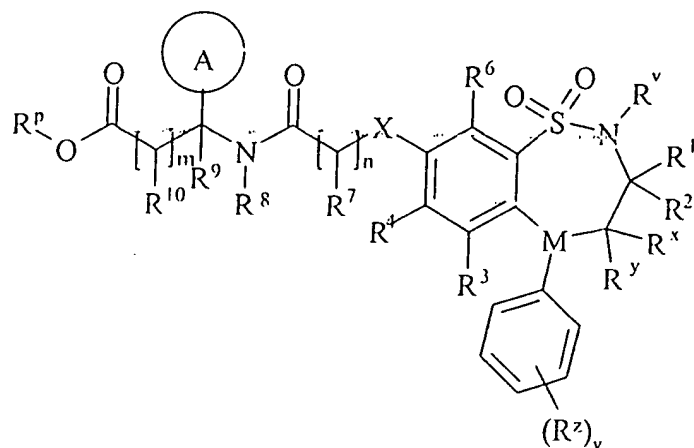
製程5)：就其中R<sup>11</sup>為羧基之式(I)化合物而言，使式(IXa)化合物：



(IXa)

或式(IXb)化合物去保護：

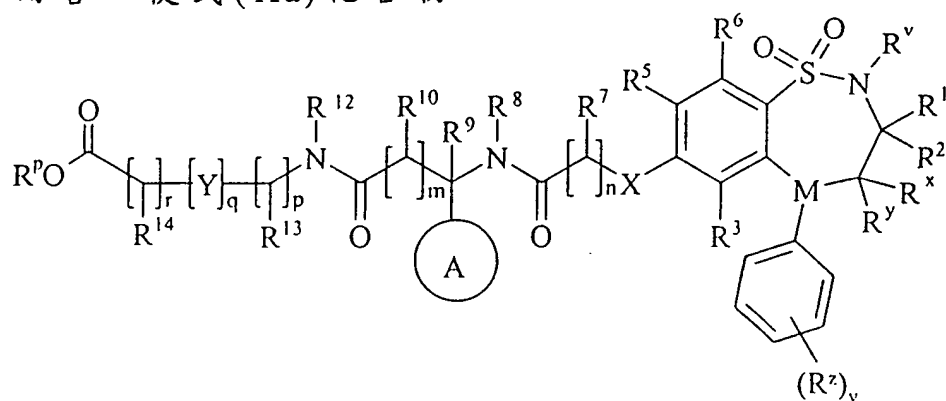
五、發明說明 ( 37 )



(IXb)

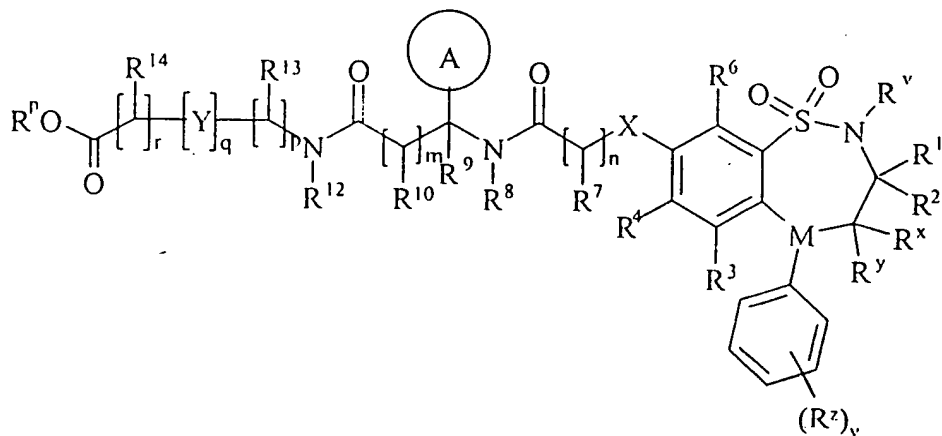
其中  $R^p$  與其所鍵結之  $-OC(O)-$  基一起形成酯；

製程 6)：就其中  $R^{11}$  為式 (IB) 之基及  $R^{15}$  為羧基之式 (I) 化合物而言，使式 (Xa) 化合物：



(Xa)

或式 (Xb) 化合物去保護：

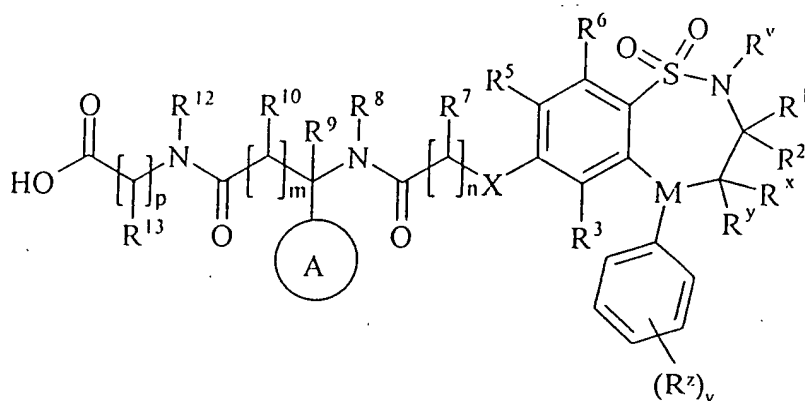


(Xb)

# 五、發明說明 ( 38 )

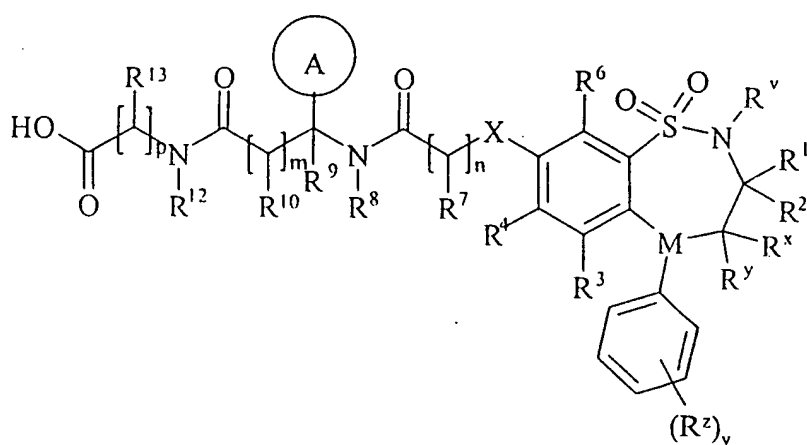
其中  $R^p$  與其所鍵結之  $-OC(O)-$  基一起形成酯；

製程 7)：就其中  $R^{11}$  為式 (IB) 之基及 Y 為  $-N(R^n)C(O)-$  基之式 (I) 化合物而言，使式 (XIa) 化合物：



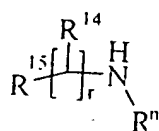
(XIa)

或式 (XIb) 化合物：



(XIb)

或其活化衍生物；與式 (XII) 之胺反應：



(XII)

及隨後若需要或期望：

## 五、發明說明 ( 39 )

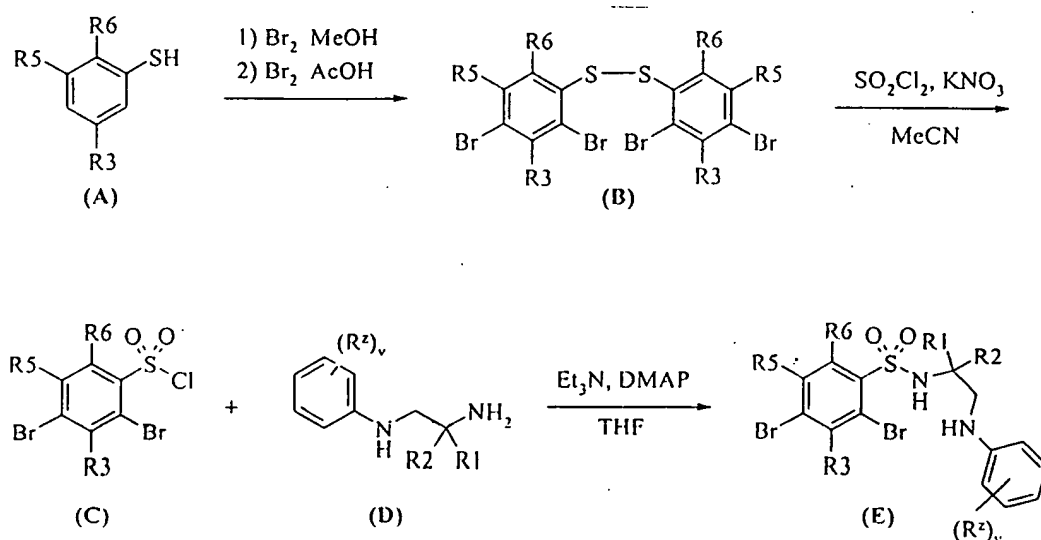
- i) 使式(I)化合物轉化成另一式(I)化合物；
- ii) 移除任何保護基；
- iii) 形成醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物或其前藥。

L為可置換基，L之適當值為例如鹵基、磺醯基氧基，例如氯、溴、甲烷磺醯氧基或甲苯-4-磺醯基氧基。

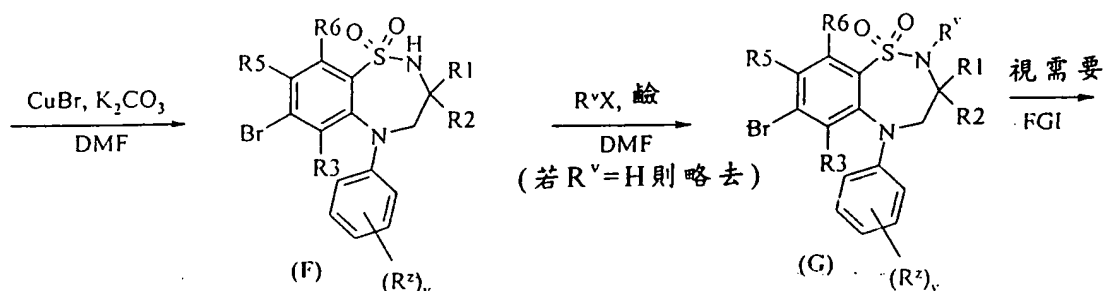
$R^P$ 與其所鍵結之 $-OC(O)-$ 基一起形成酯。較好 $R^P$ 為甲基或乙基。更好 $R^P$ 為甲基。本發明另一目的中， $R^P$ 為 $C_{1-6}$ 烷基或苯基 $C_{1-6}$ 烷基，較好 $C_{1-4}$ 烷基或苄基，更好為第三丁基、甲基、乙基或苄基。

上述反應之特定反應條件如下。

本發明之雙環系統可依據反應圖Ia或Ib製備。熟知本技藝者將瞭解如何製備中間物，下列反應圖中 $R^4$ 或 $R^5$ 之值可被適當基置換。例如為了合成式(IIa)化合物，下列反應圖中 $R^4$ 為HX。



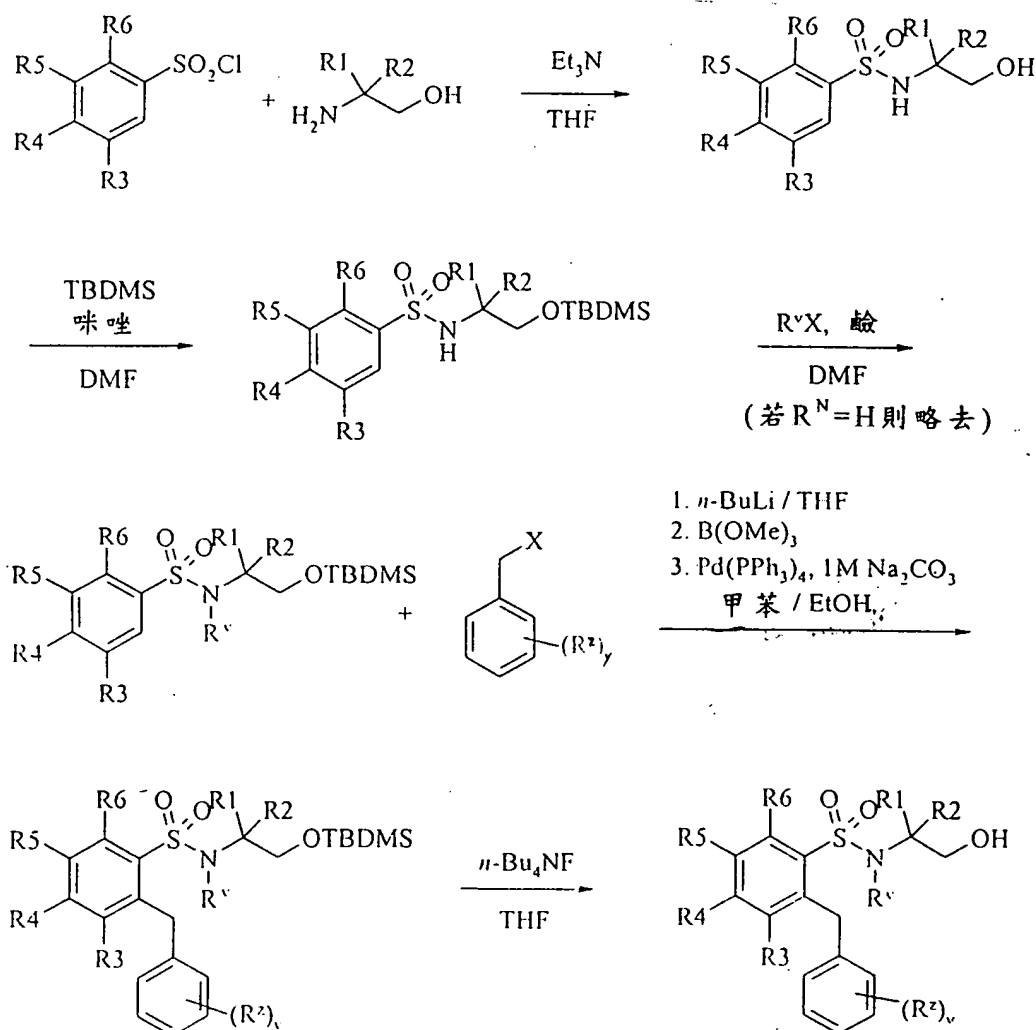
## 五、發明說明 ( 40 )



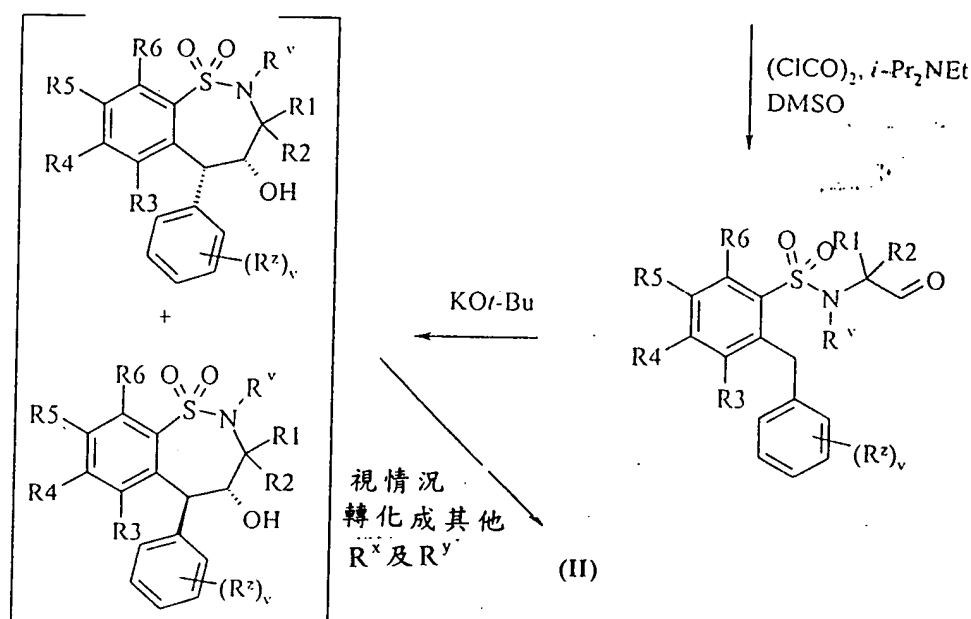
反應圖 1a

其中 FGI 係使用本技藝悉知程序使 Br 官能性交互轉化成其他  $\text{R}^4$  基。

式 (A) 及 (D) 化合物為市售化合物，或其為文獻已知者，或藉本技藝已知標準程序製備。



# 五、發明說明 ( 41 )



反應圖 1b

製程 1)：式 (IIa) 或 (IIb) 化合物可與式 (III) 化合物在鹼例如無機鹼如碳酸鈉或有機鹼如 Hunigs 鹼存在下，在適當溶劑如乙腈、二氯甲烷或四氫呋喃存在下，在 0°C 至回流之溫度，較好在回流或回流附近反應。

式 (III) 化合物為市售化合物，或其為文獻已知者，或藉本技藝已知標準程序製備。

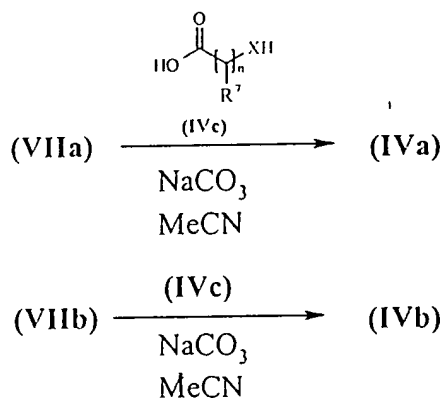
製程 2) 及製程 3) 及製程 7)：酸及胺可在適當偶合試劑存在下偶合在一起。本技藝已知之標準肽偶合試劑可使用作為適當偶合劑或例如羧基二咪唑及二環己基-碳二醯亞胺，視情況在觸媒如二甲胺基吡啶或 4-吡咯啶基吡啶存在下，視情況在鹼如三乙胺、吡啶或 2,6-二-烷基吡啶如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二-第三丁基吡啶存在下進行。適當溶劑包含二甲

# 五、發明說明 ( 42 )

基乙醯胺、二氯甲烷、苯、四氫呋喃及二甲基甲醯胺。偶合反應宜在 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍進行。

適當活化酸衍生物包含醯鹵化物例如醯氯及活化酯例如五氟苯基酯。該等類型之化合物與胺之反應為本技藝悉知者，例如，其可在鹼如上述鹼存在下及在適當溶劑(如上述者)中反應。反應可在 $-40$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍下進行。

其中 $\text{X} = -\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a$ 、 $-\text{S}-$ 之式(IVa)或(IVb)化合物可依據反應圖2製備：



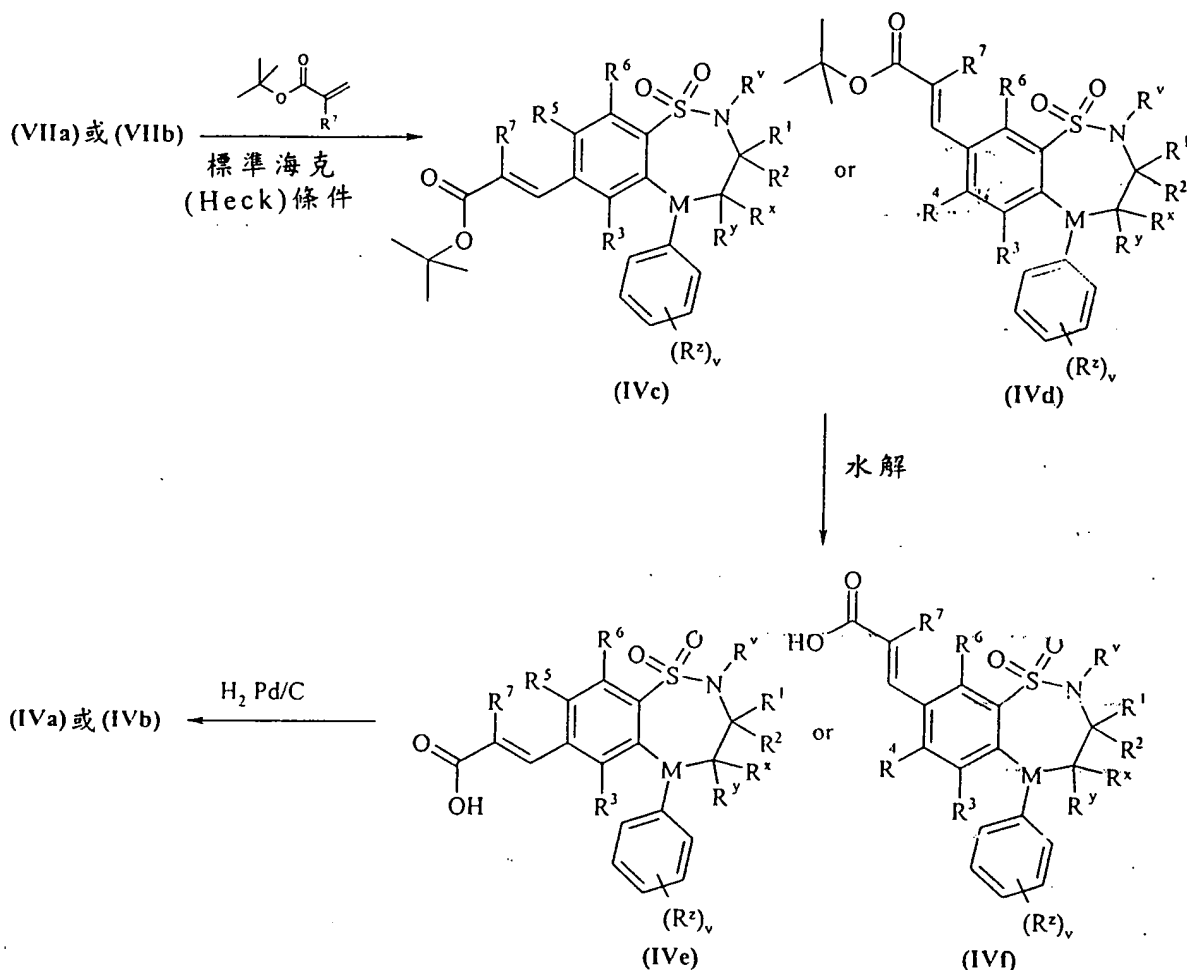
反應圖2

其中(VIIa)及(VIIb)中L為可置換基如溴、氯、氟、甲烷磺醯基或甲苯磺醯基及其中X為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{NR}^a$ (視情況對 $-\text{SO}-$ 及 $-\text{SO}_2-$ 而言，接著進行製程1之氧化步驟)。

其中X為 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 之式(IVa)及(IVb)化合物可藉反應圖2中X為 $-\text{S}-$ 之所得式(IVa)及(IVb)化合物氧化而製備。

其中X為 $-\text{CH}_2-$ 及n為1之式(Va)或(Vb)化合物可依據反應圖3製備。

## 五、發明說明 ( 43 )



反應圖3

熟知本技藝者將瞭解上述反應圖可操作而製備其中n為2或3之式(Va)或(Vb)化合物。

式(XIa)及(XIb)化合物可藉本文所述之製程由本技藝者操作而製備。

式(IVc)、(V)、(VI)、(XII)及(VII)化合物可為市售化合物，或其為文獻中已知者或可藉本技藝標準方法製備。

製程4)：式(VIIa)及(VIIb)化合物可與式(VIII)之硫醇在鹼例如無機鹼如碳酸鈉或有機鹼如Hunigs鹼存在下在適當溶劑如DMF或THF存在下，在0°C至回流之溫度範圍內反應。

## 五、發明說明 ( 44 )

式(VIIa)及(VIIb)化合物可藉上述製備式(I)化合物之任何程序製備，但其中 $R^4$ 及 $R^5$ 之一為L。

式(VIII)化合物可為市售化合物，或其為文獻中已知者或可藉本技藝標準方法製備。

製程5)及製程6)：式(IXa)、(IXb)、(Xa)及(Xb)之酯可在標準條件(如下述)下去保護，例如其可以氫氧化鈉在甲醇中在室溫中去保護。

式(IXa)、(IXb)、(Xa)及(Xb)之酯可以上述製備式(I)化合物之任何程序製備，但其中 $R^{11}$ 或 $R^{15}$ 為 $C_{1-4}$ 烷氧羰基。

將瞭解本發明化合物中某些各種環取代基可藉標準芳族取代反應導入或藉習知官能基改質作用在上述製程之前或之後立即產生，及此包含於本發明之製程目的中。此反應及改質作用包含例如藉芳族取代反應、取代基還原、取代基烷化及取代基氧化反應導入取代基。此程序之試劑及反應條件為化學領域悉知者。芳族取代反應之特定實例包含使用濃硝酸導入硝基，使用例如鹼鹵化物及路易士酸(如三氯化鋁)在福萊德克雷特(Friedel Craft)條件下導入鹼基；使用烷基鹵及路易士酸(如三氯化鋁)在福萊德克雷特條件下導入烷基；及導入鹵基。改質作用之特定實例包含藉例如以鎳觸媒催化性氫化或以鐵在鹽酸加熱下處理而使硝基還原成胺基；烷硫基氧化成烷基亞磺鹼基或烷基磺鹼基。

亦須瞭解本文所述之有些反應中，必須/需要保護化合物中之任何敏感性基。其中必須或需要保護作用時，適當之保護作用為本技藝悉知者。特別是在合成某些中間物期間

## 五、發明說明 ( 45 )

保護基可用於保護苯并噻二吡庚因環之2-位置之氮。

習知保護基可依據標準實務使用(例如參見T.W. Green, 有機合成保護基, John Wiley and Sons, 1999)。因此, 若反應物包含如胺基、羧基或羥基之基時, 其可能於本文所述之有些反應中須保護該基。

胺基或烷胺基之適當保護基為例如鹽基如烷鹽基例如乙鹽基、烷氧羰基, 例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三丁氧羰基; 芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基; 或芳鹽基例如苯甲鹽基。上述保護基之去保護條件必須隨選擇之保護基而異。因此, 例如鹽基如烷鹽基或烷氧羰基或芳鹽基可藉例如以適當鹼如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰或氫氧化鈉水解而移除。此外, 鹽基如第三丁氧羰基可藉例如適當酸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸處理而移除, 及芳基甲氧基羰基如苄氧羰基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除, 或藉路易斯酸例如參(三氟乙酸酯)硼處理而移除。一級胺基之適當其他保護基為例如可藉烷胺例如二甲胺基丙胺或以聯胺處理而移除之酞鹽基。

羥基之適當保護基為例如鹽基如烷鹽基如乙鹽基、芳鹽基例如苯甲鹽基、或芳基甲基例如苄基。上述保護基之去保護條件必須隨選擇之保護基而異。因此, 例如鹽基如烷鹽基或芳鹽基可藉例如以適當鹼如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰或氫氧化鈉水解而移除。此外, 芳基甲基如苄基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除。

羧基之適當保護基為例如酯化基如可藉例如以鹼如氫氧

## 五、發明說明 ( 46 )

化鈉水解而移除之甲基或乙基，或例如可藉例如以酸例如有機酸如三氟乙酸處理而移除之第三丁基，或例如可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除之苄基。

保護基可在合成任何方面階段使用化學領域悉知之習知技術而移除。

如前所述，本發明中定義之化合物帶有IBAT抑制活性。該等性值可藉例如使用體外試驗分析研究對IBAT-轉染細胞中攝取之膽汁酸之影響而評估(Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K.T.及Jones N.R.A.; 生物分子篩選期刊, 3, 227-230)或藉研究於小鼠/大鼠中放射標記之膽汁酸之影響而體內評估(Lewis M.C., Brieady L.E.及Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105)。

依據本發明又一目的係提供一種醫藥組合物，其包括本文所述之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

該組合物可呈適於口服投藥之劑型，例如錠劑或膠囊，非經腸道注射(包含靜脈內、皮下、肌肉內、脈管內或灌注)之無菌溶液、懸浮液或乳液，局部投藥之軟膏或乳霜或直腸投藥之栓劑。

通常，上述組合物可使用習知賦型劑依習知方式製備。

式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥一般以對動物每平方公尺體面積5-5000毫克範圍之劑量單位對溫血動物投藥，亦即約0.02-100毫克/公斤，較好0.02-50毫克/公斤劑量，及此一般提供治療有效。

## 五、發明說明 ( 47 )

劑量。單位劑型如錠劑或膠囊一般含有例如1-250毫克活性成分。較好使用日劑量在1-50毫克/公斤，尤其0.1-10毫克/公斤。另一目的中，可使用0.02-20毫克/公斤之日劑量範圍。然而，日劑量必須隨治療宿主、特定投藥途徑及欲治療疾病之嚴重性而異。據此，最佳劑量可藉治療任何特定病患之醫師決定。

依據本發明又一目的，提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用於預防或治療性處置溫血動物如人類之用途。

已發現本發明中定義之化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥為有效之IBAT抑制劑，且據此具有治療與高脂質血症病況有關之疾病狀態。

因此本發明此目的係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥作為醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥於治療溫血動物如人類中高脂質血症病況之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用於製造於溫血動物如人類中治療脂質代謝失調病況及

## 五、發明說明 ( 48 )

如高脂質血症、高三酸甘油脂血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高LDL)、極高 $\beta$ 脂蛋白血症(高VLDL)、高乳糜血症、低脂蛋白血症、高膽固醇血症、高脂蛋白血症及低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低HDL)之障礙之醫藥用途。

依據本發明另一特徵係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用於製造於溫血動物如人類中治療不同臨床病況如動脈粥瘤硬化、動脈硬化、節律不整、高血栓病況、血管功能失調、內皮功能失調、心臟失調、冠狀心臟疾病、心臟血管疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、心臟血管組織如心臟發炎、瓣膜、血管分布、動脈及靜脈、動脈瘤、狹窄、再狹窄、血管斑、血管脂肪痕、白細胞、單細胞及/或巨噬細胞浸潤、血管內膜增厚、動脈中層變薄、感染及手術外傷及血管栓塞、中風及短暫絕血衝擊之醫藥用途。

依據本發明另一特徵係提供一種本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用於製造於溫血動物如人類中治療動脈硬化、冠狀心臟疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、中風及短暫絕血衝擊之醫藥用途。

依據本發明又一特徵係提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明此目的之另一特徵係提供一種需治療之溫血

## 五、發明說明 ( 49 )

動物如人類中治療高脂質血症之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明此目的之另一特徵係提供一種需治療之溫血動物如人類中治療脂質代謝失調病況及如高脂質血症、高三酸甘油脂血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高LDL)、極高 $\beta$ 脂蛋白血症(高VLDL)、高乳糜血症、低脂蛋白血症、高膽固醇血症、高脂蛋白血症及低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低HDL)之障礙之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明此目的之另一特徵係提供一種須治療之溫血動物如人類中治療不同臨床病況如動脈粥瘤硬化、動脈硬化、節律不整、高血栓病況、血管功能失調、內皮功能失調、心臟失調、冠狀心臟疾病、心臟血管疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、心臟血管組織如心臟發炎、瓣膜、血管分布、動脈及靜脈、動脈瘤、狹窄、再狹窄、血管斑、血管脂肪痕、白細胞、單細胞及/或巨噬細胞浸潤、血管內膜增厚、動脈中層變薄、感染及手術外傷及血管栓塞、中風及短暫絕血衝擊之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明此目的之另一特徵係提供一種須治療之溫血動物如人類中治療動脈硬化、冠狀心臟疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、中風及短暫絕血衝擊之方法，包

## 五、發明說明 ( 50 )

括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

可看出IBAT抑制劑潛在可用於治療及/或預防膽石。依據本發明此目的之又一特徵係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療膽石之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

治療或預防治療所需之劑量大小必須隨治療宿主、投藥路徑及欲治療疾病嚴重性而異。可使用例如0.1-50毫克/公斤，較好0.1-10毫克/公斤之範圍之單位劑量。

本文定義之IBAT抑制活性可以單一療法使用，或除了本發明化合物以外，可包含一或多種其他物質及/或治療。此聯合療法可藉同時、依序或分別投予治療之個別成分而達成。依據本發明目的，提供一種醫藥組合物，包括本文定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及前述定義之其他IBAT抑制物質及供聯合治療高脂質血症之其他降低脂質血症劑。

本發明另一目的中，式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥可與HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥組合投藥。適當之HMG Co-A還原酶抑制劑、其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥為本領域悉知之斯達汀(statin)。尤其斯達汀為弗瓦斯達汀(fluvastatin)、羅瓦斯達汀(lovastatin)、帕瓦斯達汀

## 五、發明說明 ( 51 )

(pravastatin)、希瓦斯達汀(simvastatin)、阿托瓦斯達汀(atorvastatin)、色瓦斯達汀(cerivastatin)、伯瓦斯達汀(bervastatin)、代瓦斯達汀(dalvastatin)、美瓦斯達汀(mevastatin)及(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸(羅舒瓦斯達汀(rosuvastatin))或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。特別之斯達汀為阿托瓦斯達汀或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。更特別之斯達汀為阿托瓦斯達汀鈣鹽。更特別之斯達汀為(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。更特別之斯達汀為羅舒瓦斯達汀鈣鹽。

本發明又一目的中，式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥可與HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及/或膽汁酸黏合劑組合投藥，因而避免由抑制迴腸膽汁酸傳送系統所引起之結腸中膽汁酸過量之可能危險性。內臟含量中膽汁酸過量可引起痢疾。因此，本發明亦提供於病患中治療副作用如痢疾之方法，於治療期間包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥將藉其作用降低供膽汁酸合

## 五、發明說明 ( 52 )

成之內生性膽固醇且與式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥組合對脂質降低之加成效果。

此組合療法之適當膽汁酸黏合劑為樹脂，如消膽胺及膽希波(cholestipol)。一優點為膽汁酸黏合劑劑量可維持在比包括僅以膽汁酸黏合劑之單一療法中治療膽固醇血症之治療劑量低之劑量。藉低劑量膽汁酸黏合劑，亦可避免病患對治療劑量之不良容忍性所引起之任何可能副作用。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及同時、依序或分別投予膽汁酸黏合劑。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化

## 五、發明說明 ( 53 )

物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予膽汁酸黏合劑。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療高脂質血症之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療高脂質血症之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及同時、依序或分別投予有效量之膽汁酸黏合劑。

因此本發明另一特徵中，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療高脂質血症之方法，包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予膽汁酸黏合劑。

依據本發明又一目的，係提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及醫藥可接受

## 五、發明說明 ( 54 )

性稀釋劑或載體。

依據本發明又一目的，係提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及膽汁酸黏合劑、及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明又一目的，係提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及膽汁酸、及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明又一目的，係提供一種套組，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一目的，係提供一種套組，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及膽汁酸黏合劑。

依據本發明又一目的，係提供一種套組，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及膽汁酸黏合劑。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；

## 五、發明說明 ( 55 )

- b) 於第二單位劑型中之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；及
- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；
- b) 於第二單位劑型中之膽汁酸黏合劑；及
- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；
- b) 於第二單位劑型中之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；
- c) 於第三單位劑型中之膽汁酸黏合劑；及
- d) 供包含該第一、第二及第三劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載體；
- b) 於第二單位劑型中之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；及
- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、

## 五、發明說明 ( 56 )

溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載體；

- b) 於第二單位劑型中之膽汁酸；及
- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載體；
- b) 於第二單位劑型中之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；
- c) 於第三單位劑型中之膽汁酸黏合劑；及
- d) 供包含該第一、第二及第三劑型之容器裝置。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及膽汁酸黏合劑用以製造用於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽

## 五、發明說明 ( 57 )

之溶劑化物或其前藥以及膽汁酸黏合劑用以製造用於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於治療溫血動物如人類之高脂質血症病況之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及膽汁酸黏合劑用以製造用於治療溫血動物如人類之高脂質血症病況之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、以及HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及膽汁酸黏合劑用以製造用於治療溫血動物如人類之高脂質血症病況之醫藥之用途。

依據本發明又一特徵係提供一種組合治療，包括對需此治療之溫血動物如人類投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明又一特徵係提供一種組合治療，包括對需此

## 五、發明說明 ( 58 )

治療之溫血動物如人類投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予有效量之膽汁酸黏合劑與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明又一特徵係提供一種組合治療，包括對需此治療之溫血動物如人類投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予有效量之HMG Co-A還原酶抑制劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予膽汁酸黏合劑及視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明再一目的係提供一種組合治療，包括對需此治療之溫血動物如人類投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予一或多種選自下列之藥劑：

- CETP (膽固醇酯轉移蛋白質)抑制劑，例如 WO 00/38725 第7頁22行至第10頁17行所述者，其併於本文供參考；
- 膽固醇吸收拮抗劑第如吡丁啉酮如 SCH 58235及述於 US 5,767,115所述者，其併於本文供參考；
- MTP (微粒體轉移蛋白質)抑制劑例如科學雜誌，282, 751-54, 1998所述者，其併於本文供參考；

## 五、發明說明 ( 59 )

- 纖維酸衍生物例如可羅纖維酸酯 (clofibrate)、堅非伯奇 (gemfibrozil)、分諾纖維酸酯 (fenofibrate)、希普纖維酸酯 (ciprofibrate) 及倍查纖維酸酯 (bezafibrate)；
- 菸鹼酸衍生物例如菸鹼酸 (煙鹼辛 (niacin))、吡希比莫 (acipimox) 及煙酸戊四醇酯；
- 植物甾醇化合物例如史丹醇 (stanols)；
- 普佈醇 (probucol)；
- 抗肥胖化合物例如歐列斯特 (orlistat) (EP 129,748) 及希布脫胺 (sibutramine) (GB 2,184,122 及 US 4,929,629)；
- 抗高血壓化合物例如血管緊張素轉化酵素抑制劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑、腎上腺素阻斷劑、 $\alpha$ -腎上腺素阻斷劑、 $\beta$  腎上腺素阻斷劑、混合之  $\alpha / \beta$  腎上腺素阻斷劑、腎上腺素刺激劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑或血管擴張劑；
- 胰島素；
- 磺醯基脲包含葛斑羅醯胺 (glibenclamide)、托布醯胺 (tolbutamide)；
- 降糖片 (metformin)；及 / 或
- 阿拉伯糖；

或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體。

可與式 (I) 化合物組合使用之特定 ACE 抑制劑、其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥 (包含活性代謝物) 包含 (但不限於) 下列化合物：艾塞平 (alacepril)、

## 五、發明說明 ( 60 )

艾拉催平(alatriopril)、艾替平鈣(altiopril calcium)、胺可倍寧(ancovenin)、苯查平(benazepril)、苯查平鹽酸鹽、苯查皮特(benazeprilat)、苯甲醯基卡特平(benzoylcaptopril)、卡特平(captopril)、卡特平-半胱胺酸、卡特平-谷胱甘肽、色耐平(ceranapril)、色諾平(ceranapril)、色羅耐平(ceronapril)、希拉平(cilazapril)、希拉比特(cilazaprilat)、代拉平(delapril)、代拉平-二酸、因諾平(enalapril)、因納拉平(enalaprilat)、因納平(enapril)、艾比卡托平(epicaptopril)、法希米辛(foroxymithine)、法酚諾平(fosfenopril)、法森平(fosenopril)、法森平鈉、法希平(fosinopril)、法希平鈉、法希比特(fosinoprilat)、法希比酸(fosinoprilic acid)、甘胺平(glycopril)、血啡-4(hemorphin-4)、艾多平(idrapril)、艾米多平(imidapril)、吲哚拉平(indolapril)、吲哚拉比特(indolaprilat)、利斑查平(libenzapril)、利希諾平(lisinopril)、枸杞A、枸杞B、噻森平(mixanpril)、莫色平(moexipril)、莫森平(moexiprilat)、莫瓦特平(moveltipril)、胞壁素(muracein)A、胞壁素B、胞壁素C、戊醯平(pentopril)、哌啶平(perindopril)、哌啶比特(perindoprilat)、特戊醯平(pivalopril)、比瓦平(pivopril)、喹諾平(quinapril)、喹諾平鹽酸鹽、喹諾比特(quinaprilat)、拉米平(ramipril)、拉米比特(ramiprilat)、螺拉平(spirapril)、螺拉平鹽酸鹽、螺拉比特(spiraprilat)、螺平(spiropril)、螺平鹽酸鹽、特莫卡平(temocapril)、特莫卡平鹽酸鹽、特普太(teprotide)、反多拉平(trandolapril)、反多

## 五、發明說明 ( 61 )

拉比特 (trandolaprilat)、烏替倍平 (utibapril)、查必希平 (zabicipril)、查必比特 (zabiciprilat)、唑酚平 (zofenopril) 及唑酚比特 (zofenoprilat)。用於本發明之較佳 ACE 抑制劑為拉米平 (ramipril)、拉米比特 (ramiprilat)、利希諾平 (lisinopril)、因納平 (enalapril) 及因納拉平 (enalaprilat)。用於本發明之更佳 ACE 抑制劑為拉米平 (ramipril) 及拉米比特 (ramiprilat)。

可與式 (I) 化合物組合使用之較佳血管緊張素 II 拮抗劑、其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥包含 (但不限於) 下列化合物：肯代沙坦 (candesartan)、肯代沙坦希色替 (candesartan cilexetil)、螺沙坦 (losartan)、維沙坦 (valsartan)、艾倍沙坦 (irbesartan)、特索沙坦 (tasosartan)、特米沙坦 (telmisartan) 及艾普沙坦 (eprosartan)。可用於本發明之特佳血管緊張素 II 拮抗劑或其醫藥可接受性衍生物為肯代沙坦 (candesartan) 及肯代沙坦希色替 (candesartan cilexetil)。

本發明另一目的中，式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥可與 PPAR  $\alpha$  及 / 或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥組合投藥。適宜之 PPAR  $\alpha$  及 / 或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥為本技藝悉知者。該等包含述於 WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、醫藥化學期刊，1996，39，665，對治療專利之

## 五、發明說明 ( 62 )

專業意見, 10(5), 623-634 (尤其述於專利申請案634頁所列之化合物)及醫藥化學期刊, 2000, 43, 527所述之化合物, 其均併於本文供參考。特佳之PPAR  $\alpha$  及/或 $\gamma$  促效劑為 WY-14643、可羅纖維酸酯 (clofibrate)、分諾纖維酸酯 (fenofibrate)、倍查纖維酸酯 (bezafibrate)、GW 9578、托葛塔酮 (troglitazone)、圪葛塔酮 (pioglitazone)、羅希葛塔酮 (rosiglitazone)、艾葛塔酮 (eglitazone)、普葛塔酮 (proglitazone)、BRL-49634、KRP-297、JTT-501、SB 213068、GW 1929、GW 7845、GW 0207、L-796449、L-165041及GW 2433。特佳之PPAR  $\alpha$  及/或 $\gamma$  促效劑為(S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲烷磺醯基氧基苯基}乙氧基)苯基]丙酸及其醫藥可接受性鹽。又適宜之PPAR  $\alpha$  及/或 $\gamma$  促效劑為NN622/雷葛塔查(Ragaglitazar)及BMS 298585。

因此本發明其他特徵為提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之方法, 包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予有效量之PPAR  $\alpha$  及/或 $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

因此本發明其他特徵為提供一種於需治療之溫血動物如人類治療高脂質血症之方法, 包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥、及同時、依序或分別投予有效量之PPAR  $\alpha$  及/或 $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶

## 五、發明說明 ( 63 )

劑化物或其前藥。

依據本發明另一目的係提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

依據本發明另一目的係提供一種套組，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；
- b) 於第二單位劑型中之PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；及
- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明又一目的係提供一種套組，包括：

- a) 於第一單位劑型中之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及醫藥可接受性稀釋劑或載體；

- b) 於第二單位劑型中之PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥；及

- c) 供包含該第一及第二劑型之容器裝置。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可

## 五、發明說明 ( 64 )

接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之醫藥之用途。

依據本發明另一特徵係提供一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥以及PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於溫血動物如人類治療高脂質血症之醫藥之用途。

依據本發明又一特徵係提供一種組合治療，包括對需此治療之溫血動物如人類投予有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體，及同時、依序或分別投予有效量之PPAR  $\alpha$  及/或  $\gamma$  促效劑或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥與視情況之醫藥可接受性稀釋劑或載體。

除了其治療醫藥用途以外，式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥在發展體外及體內測試系統供評估IBAT抑制劑於實驗動物如貓、狗、兔子、猴子、大鼠及小鼠之效果中或使其標準化方面亦可作為生理工具，及作為研究新治療劑之一部分。

本文所述許多中間物為新穎且因此可進一步提供作為本發明特徵。例如式(IXa)、(IXb)、(Xa)及(Xb)化合物當於上述體外試驗分析中測試時顯現IBAT抑制活性且因此主張

## 五、發明說明 ( 65 )

為本發明又一特徵。

因此本發明又一特徵係提供式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

本發明又一特徵係提供一種醫藥組合物，包括本文定義之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

本發明又一特徵係提供本文定義之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用於預防或治療溫血動物如人類之方法中之用途。

本發明又一特徵係提供本文定義之式(IXa)、(IXb)、(Xa)及(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥作為醫藥之用途。

本發明又一特徵係提供本文定義之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於溫血動物如人類中產生IBAT抑制效果之醫藥之用途。

本發明又一特徵係提供本文定義之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥用以製造用於溫血動物如人類中治療高脂質血症之醫藥之用途。

本發明又一特徵係提供一種於需治療之溫血動物如人類

## 五、發明說明 ( 66 )

中產生IBAT抑制效果之方法，包括對該動物投予有效量之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

本發明又一特徵係提供一種對需治療之溫血動物如人類治療高脂質血症之方法，包括對該動物投予有效量之式(IXa)、(IXb)、(Xa)或(Xb)化合物、或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、其鹽之溶劑化物或其前藥。

上述其他醫藥組合物、製程、方法、用途及醫藥製造特徵中，本文所述之本發明之其他及較佳具體例亦可應用。

實例

本發明現在將以下列非限制實例加以說明，其中熟知化學悉知之標準技術及該等實例中所述之類似技術若適當亦可使用，且除非另有說明，否則其中：

- (i)蒸發係藉旋轉蒸發器於真空中進行且終止程序係在藉過濾移除殘留固體如乾燥劑後進行；
- (ii)所有反應係在惰性氣體及周圍溫度(一般18-25°C之範圍)以HPLC級溶劑在無水條件下進行，除非另有說明；
- (iii)管柱層析(藉快速程序)係在矽膠40-63微米(Merck)上進行；
- (iv)產率僅供說明且未必為最大可達成值；
- (v)式(I)終產物結構係藉核(一般為質子)磁共振(NMR)及質譜技術確認；磁共振化學位移值係於氘化CD<sub>3</sub>OD(除非另有說明)中以 $\delta$ 等級表示(自四甲基矽烷之低磁場ppm)；引用質子數據除非另有說明；光譜係在Varian Mercury-300

## 五、發明說明 ( 67 )

MHz、Varian Unity plus-400 MHz、Varian Unity plus-600 MHz或在Varian Inova-500 MHz分光計上記錄；及峰數顯示如下：s, 單峰；d, 雙峰；dd, 雙峰雙峰；t, 三峰；tt, 三峰三峰；q, 四峰；tq, 三峰之四峰；m, 多峰；br, 寬峰；LCMS係在Waters ZMD, LC管柱x Terra MS C<sub>8</sub>(Waters)上記錄，以配置二極體陣列之HP 1100 MS-偵測器偵測；質譜(MS)(迴路)係在VG平台II (Fisons儀器)上記錄以配置二極體陣列之HP 1100 MS-偵測器偵測；除非另有說明否則引用之質量離子為(MH<sup>+</sup>)；

(vi)除非說明書中另特定細節，否則分析用高性能液體層析(HPLC)係在Prep LC 2000(Waters)、Kromasil C<sub>8</sub>, 7微米(Akzo Nobel)上進行；MeCN及去離子水100 mM乙酸銨係以適當組成作為移動相；

(vii)中間物一般未完全特徵化且純度係藉薄層層析(TLC)、HPLC、紅外線(IR)、MS或NMR分析評估；

(viii)溶劑脫水時係使用硫酸鈉為乾燥劑；

(ix)使用“ISOLUTE”管柱時，其意指含2克矽膠之管柱，該矽膠係含於6毫升可拋棄針筒中及藉54埃孔徑之多孔盤(以商品明“ISOLUTE”得自國際吸附劑技術公司)；“ISOLUTE”為註冊商標；

(x)前文或後文中使用下列縮寫：

DCM 二氯甲烷；

DMF N,N-二甲基甲醯胺；

TFA 三氟乙酸；

## 五、發明說明 ( 68 )

TBTU 鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼  
酸鹽；

EtOAc 乙酸乙酯；及

MeCN 乙腈。

## 實例 1

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基  
甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-  
1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-  
四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法2; 0.020克,  $3.71 \times 10^{-5}$  莫  
耳)之DCM(4毫升)溶液中添加(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲  
基)胺基甲醯基]苄胺(方法5; 0.013克,  $4.82 \times 10^{-5}$  莫耳)及N-  
甲基嗎啉(0.015毫升,  $1.48 \times 10^{-4}$  莫耳)。混合物攪拌5分鐘接  
著添加TBTU(0.015克,  $4.82 \times 10^{-5}$  莫耳)。反應混合物攪拌  
隔夜及添加TFA(1.5毫升)。1小時後, 溶液以甲苯稀釋  
後, 減壓移除溶劑。殘留物以製備性HPLC使用MeCN/乙酸  
銨緩衝液作為溶離液純化及凍乾, 獲得白色固體之標題化  
合物0.026克(96%)。NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.60-0.80 (m,  
6H), 0.80-1.60 (m, 12H), 3.30 (dd (AB), 1H), 3.45 (dd (AB), 1H),  
3.85 (brs, 2H), 4.70 (d (AB), 1H), 4.75 (d (AB), 1H), 5.60 (d, 1H),  
6.90-7.50 (m, 12H), 8.00-8.10 (m, 1H), 8.55 (d, 1H)。

## 實例 2

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-  
(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-

## 五、發明說明 ( 69 )

四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法3; 0.016克,  $3.16 \times 10^{-5}$ 莫耳)之DCM(4毫升)溶液中添加(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)胺基甲醯基]苄胺(方法5; 0.012克,  $4.54 \times 10^{-5}$ 莫耳)及N-甲基嗎啉(0.015毫升,  $1.48 \times 10^{-4}$ 莫耳)。混合物攪拌5分鐘接著添加TBTU(0.015克,  $4.82 \times 10^{-5}$ 莫耳)。反應混合物攪拌隔夜及添加TFA(1.5毫升)。1小時後,溶液以甲苯稀釋後,減壓移除溶劑。殘留物以製備性HPLC使用MeCN/乙酸銨緩衝液作為溶離液純化及凍乾,獲得白色固體之標題化合物0.018克(82%)。NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.65-0.80 (m, 6H), 0.85-1.60 (m, 12H), 2.10 (s, 3H), 3.65 (dd (AB), 1H), 3.75 (dd (AB), 1H), 3.85 (brs, 2H), 4.65 (d (AB), 1H), 4.75 (d (AB), 1H), 5.60 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.90-7.50 (m, 11H), 8.45 (d, 1H), 8.50-8.60 (m, 1H)。

實例3

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺醯乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法2; 0.050克,  $9.27 \times 10^{-5}$ 莫耳)之DME(6毫升)溶液中添加2-{[(2R)-2-胺基-2-(4-羥基苯基)乙醯基]胺基}乙烷磺酸(方法6; 0.033克,  $1.20 \times 10^{-4}$ 莫耳)及N-甲基嗎啉(0.041毫升,  $3.72 \times 10^{-4}$ 莫耳)。混合物攪拌

## 五、發明說明 ( 70 )

10分鐘接著添加TBTU (0.039克,  $1.21 \times 10^{-4}$  莫耳)。反應混合物攪拌隔夜及減壓移除溶劑。殘留物以製備性HPLC使用MeCN/乙酸銨緩衝液作為溶離液純化及凍乾, 獲得白色固體之標題化合物0.039克(53%)。NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.60-0.80 (m, 6H), 0.80-1.60 (m, 12H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.10-3.50 (m, 2H), 3.85 (brs, 2H), 4.70 (d (AB), 1H), 4.75 (d (AB), 1H), 5.25 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85-7.80 (m, 10H), 8.15-8.25 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

## 實例4

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法3; 0.050克, 0.099毫莫耳)、N-[(2R)-2-胺基-2-苯基乙醯基]-鄰-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯(方法14; 0.042克, 0.120毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.033毫升, 0.299毫莫耳)之DCM(4毫升)溶液在RT攪拌10分鐘, 隨後添加TBTU(0.041克, 0.128毫莫耳)。8小時後, 轉化完成; m/z: 839.7。添加TFA(2毫升)及反應混合物攪拌12小時。溶液移至分離漏斗中及以水洗滌2次接著濃縮。殘留物以製備性HPLC使用40-60%之MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物0.045克(63%)。NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.60-0.80 (6H, m), 0.85-1.60 (12H, m), 2.10 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.85 (2H,

## 五、發明說明 ( 71 )

brs), 4.10-4.20 (1H, m), 4.70 (1H, d (AB)), 4.75 (1H, d (AB)), 5.70 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.85-7.50 (12H, m), 8.50 (1H, d), 8.60 (1H, d); m/z: 839.7。

實例 5

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 25; 0.055 克, 0.086 毫莫耳)、L-纈胺酸 1,1-二甲基乙酯鹽酸鹽(0.017 克, 0.098 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(0.028 毫升, 0.254 毫莫耳)之 DCM (5 毫升)溶液在 RT 攪拌 10 分鐘, 隨後添加 TBTU (0.033 克, 0.103 毫莫耳)。16 小時後, 轉化完成; m/z: 767.4。添加 TFA (2.5 毫升)及反應混合物攪拌 2 小時。溶液以甲苯稀釋接著濃縮。殘留物以製備性 HPLC 使用 40-60% 之 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物 0.044 克 (72%)。NMR (400 MHz): 0.70-0.85 (6H, m), 0.90-1.70 (12H, m), 1.30 (3H, d), 2.10 (3H, s), 3.95 (2H, brs), 4.25-4.40 (1H, m), 4.60 (1H, d (AB)), 4.65 (1H, d (AB)), 5.60 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.95-7.50 (11H, m); m/z: 767.4。

實例 6

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-

## 五、發明說明 ( 72 )

2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 0.055克, 0.086毫莫耳)、丁酸2-胺基-1,1-二甲基乙酯鹽酸鹽(2S)-(0.020克, 0.102毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.035毫升, 0.316毫莫耳)之DCM(5毫升)溶液在RT攪拌10分鐘, 隨後添加TBTU(0.036克, 0.112毫莫耳)。19小時後, 再添加丁酸2-胺基-1,1-二甲基乙酯鹽酸鹽(2S)-(0.020克, 0.102毫莫耳)、N-甲基嗎啉(0.035毫升, 0.316毫莫耳)及TBTU(0.036克, 0.112毫莫耳)。68小時後轉化完成;  $m/z$ : 781.5。添加TFA(2毫升)及反應混合物攪拌7小時再添加TFA(2毫升)。18小時後反應完成。溶液移至分離漏斗及以水洗滌2次接著濃縮。殘留物以製備性HPLC使用40-60%之MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物0.026克(41%)。NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.65 (3H, t), 0.65-0.80 (6H, m), 0.85-1.75 (14H, m), 2.10 (3H, s), 3.80 (2H, brs), 3.95-4.10 (1H, m), 4.65 (1H, d (AB)), 4.75 (1H, d (AB)), 5.65 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.85-7.50 (12H, m), 8.50 (1H, d), 8.60 (1H, d);  $m/z$  781.5。

實例7

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧

## 五、發明說明 ( 73 )

基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 0.055克, 0.086毫莫耳)、S-甲基-L-半胱胺酸第三丁酯(Pestic. Sci.; EN; 45; 4; 1995; 357-362; 0.020克, 0.105毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.035毫升, 0.317毫莫耳)之DCM(5毫升)溶液在RT攪拌10分鐘, 隨後添加TBTU(0.036克, 0.112毫莫耳)。19小時後, 再添加S-甲基-L-半胱胺酸第三丁酯(0.020克, 0.105毫莫耳)、N-甲基嗎啉(0.035毫升, 0.317毫莫耳)及TBTU(0.036克, 0.112毫莫耳)。68小時後轉化完成;  $m/z$ : 811.6 (M-1)<sup>+</sup>。添加TFA(1.5毫升)及反應混合物攪拌7小時再添加TFA(1.5毫升)。18小時後反應完成。溶液移至分離漏斗及以水洗滌2次接著濃縮。殘留物以製備性HPLC使用40-60%之MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物0.042克(65%)。NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.65-0.80 (6H, m), 0.85-1.60 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.80 (2H, brs), 4.20-4.35 (1H, m), 4.65 (1H, d (AB)), 4.75 (1H, d (AB)), 5.65 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.85-7.50 (12H, m), 8.45 (1H, d), 8.65 (1H, d)。

## 實例8

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-胺基甲醯基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

N-甲基嗎啉(0.034毫升, 0.314毫莫耳)、TBTU(0.033克, 0.103毫莫耳)及L-天冬胺酸1,1-二甲基乙酯單鹽酸鹽

## 五、發明說明 ( 74 )

(0.021克, 0.093毫莫耳)依序添加1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 0.050克, 0.078毫莫耳)之DCM(5毫升)溶液中。2小時後仍留有起始物及再添加N-甲基嗎啉(0.035毫升, 0.314毫莫耳)及TBTU(0.033克, 0.103毫莫耳)。12小時後, 轉化完成;  $m/z$ : 810.5。溶液以水(約5毫升)稀釋接著以乙醚萃取3次。合併之有機相以硫酸鎂脫水及濃縮。殘留物溶於DCM(5毫升)及TFA(2.5毫升)之混合物中極溶液攪拌21小時。溶液移至分離漏斗及以水洗滌接著濃縮。殘留物以製備性HPLC使用40-60%之MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物0.022克(37%)。NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.06-0.80 (6H, m), 0.80-1.60 (12H, m), 2.10 (3H, s), 2.25-2.70 (2H, m), 3.80 (2H, brs), 4.35-4.45 (1H, m), 4.65 (1H, d (AB)), 4.75 (1H, d (AB)), 5.60 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.70-7.60 (14H, m), 8.45 (1H, d), 8.55-8.70 (1H, m);  $m/z$ : 810.5。

實例9

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因銨鹽

使用實例3之程序自1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法3; 43毫克, 0.085毫莫耳)起始合成標題化合物。溶劑蒸發及3小時後粗產物以製備性HPLC(C8管柱, 50×250毫米)使

## 五、發明說明 ( 75 )

用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液 (40/60 至 60/40) 作為溶離液純化。凍乾獲得 38 毫克標題化合物 (57% 產率)。NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.55-3.7 (m, 2H), 3.95 (brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 7H), 8.15 (t, 1H); m/z: 763。

實例 10

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 (實例 18; 50 毫克, 0.076 毫莫耳) 溶於 DCM (4 毫升)。依序添加甘胺酸第三丁酯 (12 毫克, 0.091 毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶 (20 微升, 0.15 毫莫耳) 及 TBTU (30 毫克, 0.091 毫莫耳)。3 小時後, 添加 DMF (2 毫升) 及獲得透明溶液。添加甘胺酸第三丁酯 (0.04 毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶 (0.15 毫莫耳) 及 TBTU ( $2 \times 0.03$  毫莫耳) 及混合物再攪拌 3 小時。反應混合物濃縮及於  $\text{KHSO}_4$  水溶液 (0.05M, pH=1) 及 EtOAc ( $2 \times 20$  毫升) 間萃取。有機相以食鹽水洗滌, 脫水及濃縮獲得含標題化合物之第三丁酯之油。M/z: 769 及 786 ( $\text{M}+18$  ( $\text{NH}_4^+$ ))。添加 DCM (4 毫升) 及 TFA (1.5 毫升)。混合物攪拌 2 小時接著濃縮及以製備性 HPLC 在 C8 管柱 ( $50 \times 250$  毫米) 使用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液 (20/80 至 50/50)

## 五、發明說明 ( 76 )

作為溶離液純化。凍乾獲得52% (28毫克)標題化合物。  
NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H),  
1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.9 (ABq, 2H), 3.95  
(brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H),  
7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 7H); m/z: 730 (M+18 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>))。

實例 11

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-  
((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲  
氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

使用實例 10 之程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲  
硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-  
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 (實例 18; 50 毫克, 0.076  
毫莫耳) 及 L-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽起始合成標題化合物。  
確認標題化合物之中間物第三丁酯。M/z: 783 及 800 (M+18  
(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>))。水解及以製備性 HPLC 純化獲得 20 毫克標題化  
合物 (37% 產率)。NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H),  
1.25-1.4 (m, 2H), 1.3 (d, 3H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1  
(s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.45 (s, 1H),  
6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 7H); m/z:  
744。

實例 12

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-  
((S)-1-羧基-2-羥基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲  
醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

## 五、發明說明 ( 77 )

使用實例10之程序自1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例18; 50毫克, 0.076毫莫耳)及鄰-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯鹽酸鹽起始合成標題化合物。確認中間物酯。 $m/z$ : 755。水解及以製備性HPLC純化獲得19毫克標題化合物(33%產率)。 $M/z$ : 743 ( $M+1$ )。NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.65-3.8 (m, 2H), 3.95 (brs, 2H), 4.33 (t, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 7H)。

實例13

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)溶於3毫升DCM。添加四丁基銨牛磺酸鹽(88毫克, 0.236毫莫耳)及混合物攪拌30分鐘。添加TBTU (30毫克, 0.093毫莫耳)及混合物攪拌隔夜。溶液濃縮及以製備性HPLC在C8管柱(50×250毫米)使用MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液(20/80至60/40)作為溶離液純化。凍乾獲得43毫克產物混合物, 其再藉快速層析(5克)使用3-20% MeOH之DCM梯度溶離純化。收集含標題化合物之溶離份及濃縮。添加MeOH及水及凍乾獲得17毫克(29%

## 五、發明說明 ( 78 )

產率)。NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.85-3.0 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.95 (brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.45 (m, 10H); m/z: 747。

實例 14

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 25; 50 毫克, 0.078 毫莫耳)溶於 1 毫升 DMF 及 1 毫升 DCM 中。添加鄰-第三丁基-(L)-蘇胺酸第三丁酯(22 毫克; 0.095 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(17 微升, 0.154 毫莫耳)及混合物攪拌 20 分鐘。添加 TBTU (30 毫升, 0.093 毫莫耳)及溶液攪拌 2 小時及濃縮。添加 DCM (20 毫升)及溶液以 10 毫升食鹽水洗滌, 脫水及濃縮至 3 毫升。確認中間物酯; m/z: 853。添加 TFA (0.5 毫升)及溶液攪拌隔夜。再添加 0.5 毫升 TFA 及 3 小時後濃縮混合物及以製備性 HPLC 在 C8 管柱 (50 × 250 毫米) 使用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液 (20/80 至 60/40) 作為溶離液純化。凍乾獲得 61% 產率 (36 毫克) 標題化合物。NMR (400 MHz): 0.8 (t, 6H), 0.9 (d, 3H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.15-7.4 (m, 6H), 7.5

## 五、發明說明 ( 79 )

(d, 2H);  $m/z$ : 741。

## 實例 15

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 25; 50 毫克, 0.078 毫莫耳)溶於 2 毫升 DMF 中。添加 (L)-纈胺酸第三丁酯(20 毫克; 0.095 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(17 微升, 0.154 毫莫耳)及混合物攪拌 20 分鐘。添加 TBTU(30 毫升, 0.093 毫莫耳)及溶液攪拌隔夜。再添加 N-甲基嗎啉(8 微升, 0.078 毫莫耳)及 TBTU(3×5 毫克, 0.047 毫莫耳)及混合物攪拌隔夜及濃縮。殘留物藉快速層析(2 克)使用 EtOAc: 己烷(3:7)作為溶離液純化。收集之溶離份以 5% NaHCO<sub>3</sub>(10 毫升)、0.1M KHSO<sub>4</sub>(15 毫升)及食鹽水洗滌後, 脫水及濃縮。確認標題化合物之中間物第三丁酯;  $m/z$ : 812 (M+18 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>))。添加 DCM(4 毫升)及 TFA(1.5 毫升)及混合物攪拌隔夜, 濃縮及以製備性 HPLC 在 C8 管柱(50×250 毫米)使用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液(20/80 至 60/40)作為溶離液純化。凍乾獲得 31% 產率(18 毫克)標題化合物。NMR (400 MHz): 0.65-0.85 (m, 12H), 0.95-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H);

## 五、發明說明 ( 80 )

m/z : 739。

## 實例 16

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

藉實例 15 之程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 (實例 25 ; 50 毫克, 0.078 毫莫耳) 及 (L)-白胺酸第三丁酯 (21 毫克, 0.095 毫莫耳) 起始合成標題化合物。移除 DMF 及添加 20 毫升 EtOAc 及以 NaHCO<sub>3</sub> (5%, 10 毫升)、0.1M KHSO<sub>4</sub> (15 毫升) 及食鹽水洗滌後, 脫水及濃縮。所得殘留物藉上述快速層析純化。確認標題化合物之中間物第三丁酯; m/z : 826 (M+18 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>))。水解及以製備性 HPLC 純化, 獲得 21% 產率 (12 毫克) 標題化合物。NMR (400 MHz) : 0.7 (dd, 6H), 0.75-0.85 (m, 6H), 0.95-1.2 (m, 6H), 1.25-1.7 (m, 9H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H); m/z : 753。

## 實例 17

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(S)-1-羧基-2-(S)-2-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

藉實例 15 之程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四

## 五、發明說明 ( 81 )

氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)及(L)-異白胺酸第三丁酯(21毫克, 0.095毫莫耳)起始合成標題化合物。移除DMF及添加20毫升EtOAc及以 $\text{NaHCO}_3$  (5%, 10毫升)、0.1M  $\text{KHSO}_4$  (15毫升)及食鹽水洗滌後, 脫水及濃縮。未進行快速層析純化。確認標題化合物之中間物第三丁酯;  $m/z$ : 809。水解及以製備性HPLC純化, 獲得37%產率(22毫克)標題化合物。NMR (400 MHz) 0.65-1.4 (m, 22H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2:1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.6 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.45 (d, 2H);  $m/z$ : 753。

實例18

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法3; 295毫克, 0.58毫莫耳)溶於10毫升DCM。依序添加4-(1-(R)-第三丁氧羰基-1-胺基甲基)酚(方法7; 160毫克, 0.72毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶(140微升, 1.20毫莫耳)及TBTU(230毫克, 0.72毫莫耳)。混合物攪拌3小時。再添加4-(1-(R)-第三丁氧羰基-1-胺基甲基)酚(10毫克, 0.04毫莫耳)及繼續攪拌2小時。添加DCM (20毫升)及溶液以 $\text{NaHCO}_3$  (5%, 20毫升)、 $\text{KHSO}_4$  (0.3M; 20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌後, 脫水及濃縮至

## 五、發明說明 ( 82 )

10毫升體積。確認標題化合物之中間物第三丁酯； $m/z$ ：729 ( $M+18$  ( $NH_4^+$ ))。添加TFA (1.3毫升)及混合物攪拌4.5小時。粗產物以製備性HPLC使用C8管柱(50×500毫米)及MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液(40/60至70/30歷時40分鐘)作為溶離液純化，凍乾獲得77.5%產率(302毫克)標題化合物。NMR (400 MHz) 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 7H)； $m/z$ ：673 ( $M+18$  ( $NH_4^+$ ))。

## 實例 19

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-4-胺基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[((S)-1-(第三丁氧羰基)-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法8；0.006毫克)溶於DCM (0.2毫升)，添加TFA (1毫升)及反應混合物在室溫攪拌1小時。減壓移除DCM及TFA及殘留物以製備性HPLC使用MeCN/ $NH_4^+$ 緩衝液50/50作為溶離液純化。蒸發乙腈及凍乾獲得37%產率(21.9毫克)標題化合物。 $m/z$ ：754.4及752.4 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

## 實例 20

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺

## 五、發明說明 ( 83 )

基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法8; 0.006毫克)溶於DCM (0.1毫升), 添加TFA (0.15毫升)及反應混合物在室溫攪拌1小時。減壓移除DCM及TFA及殘留物以製備性HPLC使用MeCN/ $\text{NH}_4^+$ 緩衝液55/45作為溶離液純化。蒸發乙腈及凍乾獲得35%產率(2毫克)標題化合物。M/z: 888.7及886.7 (M-H) $^+$ 。

實例 21

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -((S)-2-羧基吡咯啉-1-基羰基)苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[(S)-2-(第三丁氧羰基)吡咯啉-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法10; 41毫克, 0.052毫莫耳)溶於DCM:TFA 4:1 (3毫升)及攪拌3小時。反應混合物減壓蒸發。殘留物以製備性HPLC使用乙腈/乙酸銨梯度緩衝液(5/95至100/0)作為溶離液純化。凍乾後獲得26.5毫克(70%)標題化合物。M/z 737.3034。

實例 22

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

## 五、發明說明 ( 84 )

自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法11)藉實例21之方法合成標題化合物。NMR (500 MHz, 2種幾何異構物 3:1 混合物): 主要立體異構物: 0.8 (brt, 6H), 1.0-1.24 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.51 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.75-4.21 (m, 4H), 4.60 (ABq, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.48 (brd, 2H) 次要立體異構物之其他峰在 2.14 (s), 3.0 (s), 4.56 (Abq), 5.81 (s), 6.61 (brs); m/z 711.4。

實例 23

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(R)-1-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[1-(R)-2-(R)-1-(第三丁氧羰基)-1-羥基丙-2-基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法12)藉實例21之方法合成標題化合物。M/z 741.3。

實例 24

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(磺基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因銨鹽

## 五、發明說明 ( 85 )

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)、胺基甲烷磺酸(15毫克, 0.088毫莫耳)及N-甲基嗎啉(17.2微升, 0.156毫莫耳)溶於DMF(2毫升)。添加四丁基銨氫硫酸鹽(35毫克, 0.103毫莫耳)及混合物在60°C加熱15分鐘。移除後添加TBTU(45毫克, 0.14毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌40分鐘接著在60°C攪拌1小時。攪拌隔夜後, 添加35毫克TBTU。6小時後, 小量添加29毫克TBTU及反應混合物攪拌隔夜。混合物減壓蒸發。產物使用製備性HPLC使用乙腈/乙酸銨梯度緩衝液(5/95至100/0)作為溶離液純化。獲得10毫克(17%)銨鹽之標題化合物。NMR (600 MHz) 0.77 (brt, 6H), 0.97-1.22 (m, 6H), 1.24-1.48 (m, 4H), 1.51-1.68 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.7-4.18 (m, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.62 (ABq, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.58 (brs, 1H), 7.02 (brt, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 6H), 7.45 (d, 2H); m/z: 732.9。

實例25

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(第三丁氧羰基)苄基]胺基甲醯基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法9; 762毫克, 1.09毫莫耳)溶於TFA(6.65毫升)及三乙基矽烷(0.350毫升)之混合物中。反

## 五、發明說明 ( 86 )

應混合物攪拌1小時接著減壓蒸發獲得定量產率(714毫克)之標題化合物。NMR (500 MHz): 0.8 (brt, 6H), 0.96-1.25 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.8-4.15 (m, 2H), 4.66 (ABq, 2H), 5.49-5.53 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 8H), 8.35 (d, NH); m/z 640.2。

實例 26.

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 18; 100 毫克, 0.152 毫莫耳)溶於3毫升 DMF。添加鄰-第三丁基-(L)-蘇胺酸第三丁酯(50 毫克, 0.216 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(34 微升, 0.309 毫莫耳)及混合物攪拌5分鐘。添加 TBTU (60 毫克, 0.187 毫莫耳)及溶液攪拌30分鐘。添加甲酸(1-2滴)及混合物於 EtOAc 及水間萃取。水相以 EtOAc 洗滌及合併之有機相以 2% NaHCO<sub>3</sub>、食鹽水洗滌, 脫水及濃縮。確認標題化合物之中間物第三丁酯; m/z 869。添加 DCM (3 毫升)及 TFA (0.5 毫升)及溶液攪拌隔夜。混合物濃縮及以製備性 HPLC 在 C8 管柱(50×250 毫米)上純化。使用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液(20/80 至 50/50)作為溶離液。凍乾獲得 61% 產率(71 毫克)之標題化合物。NMR (400 MHz) 0.78 (t, 6H), 0.93 (d, 3H), 1.0-1.22 (m, 6H),

## 五、發明說明 ( 87 )

1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.52 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.63 (ABq, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H); m/z : 757。

實例 27

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲鹽基]-4-羥基苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

藉實例 26 所述程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲鹽基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 18; 70 毫克, 0.108 毫莫耳)及(L)-纈胺酸第三丁酯(31 毫克, 0.148 毫莫耳)起始合成標題化合物。確認標題化合物之中間物第三丁酯; m/z 811。水解及以製備性 HPLC 純化獲得 56 毫克(69%產率)標題化合物。NMR (400 MHz) 0.7-0.75 (m, 16H), 0.79 (t, 6H), 0.96-1.24 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.54-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H); m/z : 755。

實例 28

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲鹽基]-4-羥基苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

藉實例 26 所述程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲

## 五、發明說明 ( 88 )

硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例18; 36毫克, 0.054毫莫耳)及(L)-正纈胺酸第三丁酯鹽酸鹽(16毫克, 0.076毫莫耳)起始合成標題化合物。確認標題化合物之中間物第三丁酯;  $m/z$  811。水解及以製備性HPLC純化獲得23毫克(56%產率)標題化合物。NMR (400 MHz) 0.7-0.85 (m, 9H), 0.97-1.22 (m, 8H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.6 (ABq, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H);  $m/z$ : 755。

## 實例29

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例18; 0.075克, 0.114毫莫耳)、丁酸2-胺基-1,1-二甲基乙酯鹽酸鹽(2S)- (0.031克, 0.160毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.050毫升, 0.457毫莫耳)之DMF (4毫升)之溶液在RT攪拌10分鐘, 隨後添加TBTU (0.048克, 0.149毫莫耳)。1小時後, 酯轉化完全。 $M/z$ : 797.4。溶液以甲苯稀釋接著濃縮。殘留物溶於DCM (5毫升)及TFA (2毫升)之混合物中及混合物攪拌7小時。減壓移除溶劑。殘留物藉製備性HPLC使用20-60% MeCN之0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶

## 五、發明說明 ( 89 )

離液純化。獲得 0.056 克 (66%) 白色固體之標題化合物。  
NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.70 (3H, t), 0.70-0.80 (6H, m), 0.85-1.75 (14H, m), 2.10 (3H, s), 3.80 (2H, brs), 4.00-4.15 (1H, m), 4.65 (1H, d(AB)), 4.70 (1H, d(AB)), 5.50 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.65-7.40 (11H, m), 8.35 (1H, d), 8.50 (1H, d), 9.40 (1H, brs)。

實例 30

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 (實例 18 ; 0.075 克, 0.114 毫莫耳)、S-甲基-L-半胱胺酸第三丁酯 (Pestic. Sci. ; EN ; 45 ; 4 ; 1995 ; 357-362 ; 0.031 克, 0.160 毫莫耳) 及 N-甲基嗎啉 (0.050 毫升, 0.457 毫莫耳) 之 DMF (4 毫升) 溶液在 RT 攪拌 10 分鐘, 隨後添加 TBTU (0.048 克, 0.149 毫莫耳)。1 小時後, 轉化完成 ; M/z : 829.5。反應混合物以甲酸 (15 毫升) 稀釋及在 50°C 攪拌 17 小時。溶液以甲苯稀釋接著濃縮。殘留物以製備性 HPLC 使用 20-60% 之 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物 0.070 克 (79%)。NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.605-0.80 (6H, m), 0.80-1.60 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.85 (2H, brs), 4.15-4.30 (1H, m), 4.65 (1H, d(AB)), 4.70 (1H, d(AB)), 5.50 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.60-7.35 (11H, m), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, brs)。

## 五、發明說明 ( 90 )

實例 31

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法 5; 0.050 克, 0.105 毫莫耳)、(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)胺基甲醯基]苄胺(WO 02/50051 之方法 86; 0.039 克, 0.148 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(0.046 毫升, 0.417 毫莫耳)之 DCM (4 毫升)溶液在 RT 攪拌 20 分鐘, 隨後添加 TBTU (0.044 克, 0.137 毫莫耳)。1 小時後, 完成轉化成酯( $m/z$ : 721.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>)。減壓移除溶劑及殘留物溶於甲酸(5 毫升)。反應攪拌 17 小時接著濃縮。殘留物以製備性 HPLC 使用 40-60% 之 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物 0.044 克(63%)。NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.65-0.80 (6H, m), 0.85-1.60 (12H, m), 2.10 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.70 (2H, bs), 4.60 (1H, d(AB)), 4.70 (1H, d(AB)), 5.55 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.80-7.50 (12H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.55 (1H, d)。

實例 32

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法 16; 0.050 克,

## 五、發明說明 ( 91 )

0.105毫莫耳)、(R)- $\alpha$ -{N-[ (S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄胺(方法19; 0.045克, 0.146毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.047毫升, 0.427毫莫耳)之DCM(4毫升)溶液在RT攪拌15分鐘, 隨後添加TBTU(0.044克, 0.137毫莫耳)。17小時後, 完成轉化成酯( $m/z$ : 765.7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>)。減壓移除溶劑及殘留物溶於甲酸(5毫升)。溶液攪拌3天接著濃縮。殘留物以製備性HPLC使用40-60%之MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化, 獲得白色固體之標題化合物0.017克(23%)。NMR (400 MHz, DMSO) 0.60 (3H, t), 0.65-0.80 (6H, m), 0.85-1.75 (14H, m), 2.10 (3H, s), 3.75 (2H, bs), 3.90-4.05 (1H, m), 4.60 (1H, d(AB)), 4.65 (1H, d(AB)), 5.50 (1H, d), 6.65-7.30 (11H, m), 8.15 (1H, d), 8.40 (1H, d)。

## 實例33

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-{N-[ (S)-2-(第三丁氧基)-1-(第三丁氧羰基)乙基]胺基甲醯基}丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法20; 14毫克, 0.015毫莫耳)溶於DCM:TFA之混合物(3:1, 4毫升)中。反應混合物攪拌3.5小時。減壓蒸除溶劑。產物以製備性HPLC使用MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液(5/95至100/0)作為溶離液純

## 五、發明說明 ( 92 )

化，獲得標題化合物，8毫克(65%)。NMR (400 MHz): 0.70-0.83 (m, 9H), 0.9-1.40 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 3.8-4.1 (m, 4H), 4.29 (dd, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.63 (ABq, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.04 (brt, 1H), 7.20 (brd, 2H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.47 (d, 2H); m/z 812.3。

## 實例 34

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啉-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(甲氧羰基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啉-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法 21; 23 毫克, 0.030 毫莫耳)溶於 THF : H<sub>2</sub>O 之混合物 (1:1, 1 毫升) 中。添加氫氧化鋰(單水合物, 2 毫克, 0.048 毫莫耳)及混合物攪拌 2 小時。仍留有 50% 起始物因此添加其他氫氧化鋰(3 毫克)及靜置 1 小時。反應並未完全, 因此再添加氫氧化鋰(2 毫克)及反應攪拌隔夜。產物以製備性 HPLC 使用 MeCN/0.1M 乙酸銨梯度緩衝液 (5/95 至 100/0) 作為溶離液純化, 獲得標題化合物, 12 毫克 (53%)。M/z 753.04。

## 實例 35

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)吡啶-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

## 五、發明說明 ( 93 )

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(第三丁氧羰基)吡啶-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法22; 27.5毫克, 0.035毫莫耳)溶於DCM(3毫升)及添加TFA(1毫升)。反應攪拌1.5小時。減壓蒸除溶劑。產物凍乾獲得25毫克標題化合物。M/z 722.92。

實例36

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]乙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)乙基]胺基甲醯基}乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法26; 34毫克, 0.041毫莫耳)溶於DCM:TFA之混合物(3:1, 4毫升)中。反應混合物攪拌2小時。減壓蒸除溶劑。產物以製備性HPLC使用MeCN/0.1M乙酸銨梯度緩衝液(5/95至100/0)作為溶離液純化, 獲得標題化合物, 23毫克(72%)。NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.81 (bt, 6H), 0.88-1.54 (m, 16H), 1.56-1.71 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.8-4.2 (m, 2H), 4.33-4.42 (m, 2H), 4.66 (ABq, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.22 (brd, 2H), 7.28-7.43 (m, 6H), 7.48 (d, 2H); m/z 782.1。

實例37

## 五、發明說明 ( 94 )

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲鹽基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；及

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲鹽基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲鹽基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25；51毫克，0.080毫莫耳)溶於2毫升DMF。依序添加4-甲基D,L-白胺酸第三丁酯(方法27；23毫克，0.114毫莫耳)、N-甲基嗎啉(18微升，0.163毫莫耳)及TBTU(31毫克，0.097毫莫耳)及混合物攪拌2小時。添加1滴甲酸及混合物於EtOAc及水之間萃取。水相(pH=3)以EtOAc洗滌。合併之有機層以5% NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌接著以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水及蒸發至乾。確認標題化合物之中間物第三丁酯。M/z：823。添加DCM(2毫升)及TFA(0.5毫升)及溶液攪拌隔夜。混合物濃縮及使用製備性HPLC在C8管柱(50×250毫米)上純化。使用MeCN(20-50%)之0.1M乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液。在該等條件下分離兩種非對映異構物，分別收集及凍乾。先溶離之非對映異構物獲得5毫克(16%產率)及第二溶離之非對映異構物獲得3毫克(10%產率)。絕對組態藉比較NMR-光譜與相關化合物而確認，及先溶離之非對映異構物為(R,R)-非對映異構物及第二溶離之非對映異構物為(R,S)-非對映異構物。M/z：767。(R,R)-非對映異構物之NMR

## 五、發明說明 ( 95 )

(400 MHz) : 0.79 (t, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.99-1.22 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 3H), 1.80 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.47 (dd, 1H), 4.63 (Abq, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.43-7.47 (m, 2H)。(R,S)-非對映異構物之NMR (400 MHz) : 0.7 (s, 9H), 0.79 (t, 6H), 0.99-1.22 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.76 (dd, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.60 (Abq, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.24-7.37 (m, 6H), 7.39-7.46 (m, 2H)。

實例 38

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

藉實例 37 之程序自 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 18; 53 毫克, 0.081 毫莫耳)起始製備標題化合物。確認中間物第三丁酯。  
M/z : 839。自消旋標題化合物之製備性 HPLC 純化僅收集一種非對映異構物。獲得 4 毫克 (12%) 及藉比較相關化合物之 NMR-數據確認為 (R,R)-非對映異構物。M/z : 783。NMR (400 MHz) : 0.79 (t, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.99-1.22 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 3H), 1.79 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 3.96 (brs, 2H), 4.47 (dd, 1H), 4.62 (Abq, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.24-7.35 (m,

## 五、發明說明 ( 96 )

5H)。

實例 39

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[(R)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因及

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例 18; 55 毫克, 0.084 毫莫耳)及 3-(三甲基矽烷基)丙胺酸甲酯(方法 28; 19 毫克, 0.108 毫莫耳)溶於 3.5 毫升 DMF。依序添加 N-甲基嗎啉(18 微升, 0.163 毫莫耳)及 TBTU (32 毫克, 0.101 毫莫耳)及混合物攪拌 2 小時。添加 1 滴甲酸及混合物於 EtOAc 及水之間萃取。水相 (pH=3) 以 EtOAc 洗滌。合併之有機層以 1% NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌接著以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水及濃縮。確認標題化合物之中間物甲酯。M/z: 813。添加 THF (2 毫升)、水 (2 毫升) 及 LiOH (10 毫克, 0.418 毫莫耳) 及混合物攪拌隔夜。混合物使用製備性 HPLC 在 C8 管柱 (50×100 毫米) 上純化。使用 20-50% MeCN 之 0.1M 乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液。在該等條件下分離兩種非對映異構物及分別收集。凍乾獲得 8 毫克 (24% 產率) 先溶離之非對映異構物及 8.4 毫克 (25% 產率) 第二溶離物。

## 五、發明說明 ( 97 )

絕對組態藉比較NMR-光譜與相關化合物而確認，及先溶離之非對映異構物為(R,R)-非對映異構物及第二溶離之非對映異構物為(R,S)-非對映異構物。M/z: 799。(R,R)-非對映異構物之NMR (400 MHz): -0.16 (s, 9H), 0.79 (t, 6H), 0.9-1.22 (m, 8H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.58 (Abq, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.32 (t, 2H); 及(R,S)-非對映異構物之NMR (400 MHz): 0.04 (s, 9H), 0.79 (t, 6H), 1.00-1.22 (m, 8H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.62 (Abq, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14-7.36 (m, 7H)。

起始物之製備

上述實例之起始物為市售或易藉標準方法自己知物質製備。例如，下列反應說明(但非限於)上述反應所用之有些起始物。

方法1

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因及  
1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(依據WO 98/38182製備; 0.218克,  $5.65 \times 10^{-4}$ 莫耳)之DMF (5毫升)之懸浮液中添加NaSMe

## 五、發明說明 ( 98 )

(0.210克, 2.83毫莫耳, 95%), 及混合物在120°C攪拌5小時。減壓移除溶劑及殘留物分配於EtOAc及0.5M HCl之間。水層再以EtOAc萃取2次及合併之萃取液脫水(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。殘留物溶於MeCN (7毫升)及添加溴乙酸乙酯(0.063毫升,  $5.65 \times 10^{-4}$ 莫耳)、溴化四丁銨(0.018克,  $5.65 \times 10^{-5}$ 莫耳)及碳酸鈉(0.250克, 2.36毫莫耳)。混合物在80°C攪拌隔夜。減壓移除溶劑及殘留物分配於EtOAc及0.5M HCl之間。有機層以食鹽水洗滌, 脫水(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮, 矽膠上快速層析(己烷: EtOAc-6:1)獲得無色油之標題化合物: 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因, 0.187克(58%)。NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.70-0.80 (m, 6H), 0.90-1.70 (m, 15H), 3.90 (brs, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.95-7.40 (m, 7H); 及1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因, 0.024克(8%)。NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.70-0.85 (m, 6H), 0.90-1.70 (m, 15H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (brs, 2H), 4.20 (brs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.95-7.35 (m, 6H)。

方法21,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法1; 0.184克,  $3.24 \times 10^{-4}$ 莫耳)之EtOH (7毫升)溶液中添加NaOH (0.052

## 五、發明說明 ( 99 )

克，1.30毫莫耳)及混合物攪拌隔夜。減壓移除溶劑及殘留物分配於EtOAc及0.5M HCl之間。水層以EtOAc萃取2次及合併之有機萃取液以食鹽水洗滌及濃縮。粗產物藉製備性HPLC使用MeCN/乙酸銨緩衝液作為溶離液純化及凍乾獲得白色固體之標題化合物0.173克(99%)。NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.70-0.85 (m, 6H), 0.95-1.70 (m, 12H), 3.90 (brs, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 7H)

方法3

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-乙氧羰基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法1; 0.024克,  $4.49 \times 10^{-5}$  莫耳)之EtOH (3毫升)溶液中添加NaOH (0.007克,  $1.80 \times 10^{-4}$  莫耳)及混合物攪拌隔夜。減壓移除溶劑及殘留物藉製備性HPLC使用MeCN/乙酸銨緩衝液作為溶離液純化及凍乾。獲得白色固體之標題化合物0.021克(92%)。NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.70-0.85 (m, 6H), 1.00-1.70 (m, 12H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (brs, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.90-7.35 (m, 6H)。

方法3A

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(另一種製法)

1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(第三丁氧羰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡

## 五、發明說明 ( 100 )

庚因 (方法 25; 6.902 克, 10.11 毫莫耳) 溶於 TFA (50 毫升) 及  $\text{Et}_3\text{Si}$  (8 毫升) 之混合物中, 及溶液在 RT 攪拌 90 分鐘。減壓移除溶劑及殘留物溶於 t-BuOMe (100 毫升)。有機相以水 (20 毫升) 洗滌接著以稀 NaOH ( $2 \times 50$  毫升, 0.5M) 萃取 3 次。合併之水性萃取液以稀 HCl (70 毫升, 1M) (pH 1-2) 酸化, 接著以 t-BuOMe ( $2 \times 50$  毫升) 萃取 2 次。醚層以食鹽水洗滌, 以  $\text{MgSO}_4$  脫水及濃縮。獲得 4.694 克 (92%) 棕色油之所需產物。NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 0.70-0.85 (m, 6H), 1.00-1.25 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (brs, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.95-7.35 (m, 6H)。

方法 4

(R)-N-苄氧基羰基- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)胺甲鹽基]苄胺

(2R)-{[(苄氧基)羰基]胺基}(苯基)乙酸 (10 克, 35.0 毫莫耳) 及第三丁基甘胺酸鹽酸鹽 (6.3 克, 37.4 毫莫耳) 與 2,6-二甲基吡啶 (8.2 毫升, 70.4 毫莫耳) 溶於 DCM (200 毫升)。在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 5 分鐘後, 添加 TBTU (12.4 克, 38.6 毫莫耳) 及在  $0^\circ\text{C}$  繼續攪拌 1.5 小時及在室溫攪拌 3.75 小時。反應混合物以水 ( $2 \times 100$  毫升) 洗滌, 脫水 ( $\text{MgSO}_4$ ) 及以快速層析 (DCM:EtOAc 7:1 $\rightarrow$ 5:1) 純化, 獲得標題化合物 (13 克, 94%)。NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H), 3.84 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 6.13 (brs, 1H), 6.23 (brs, 1H), 7.30-7.44 (m, 10H)。

方法 5

## 五、發明說明 ( 101 )

(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)胺甲醯基]苄胺

(R)-N-苄氧基羰基- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)胺甲醯基]苄胺(方法3; 12.8克, 32.2毫莫耳)溶於EtOH (99%, 200毫升)及甲苯(50毫升)。添加Pd/C (10%, 0.65克)及在大氣壓下在室溫氫化5.5小時。反應混合物經矽藻土過濾及蒸發溶劑獲得標題化合物(8.4克, 99%)。NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 3.93 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.51 (brs, 1H)。

方法62-{[(2R)-2-胺基-2-(4-羥基苯基)乙醯基]胺基}乙烷磺酸

N-Boc-(D)-4-羥基苯基甘胺酸(1.00克, 3.21毫莫耳)溶於DMF (5毫升)及四丁基銨牛磺酸鹽(2.36克, 6.42毫莫耳)與額外DMF (5毫升)一起添加。所得懸浮液於冰上冷卻及添加TBTU (1.24克, 3.85毫莫耳)。30分鐘後移除冰及混合物攪拌2小時後, 過濾及濃縮。添加TFA之DCM (20%, 20毫升)及反應混合物攪拌隔夜。添加乙醇(20毫升)及蒸發溶劑。粗產物於乙醇(100毫升)中回流1小時。過濾獲得白色固體之純標題化合物, 626毫克(71%)。NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.4-2.6 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 8.22 (t, 1H), 8.4 (brs, 3H), 9.7 (s, 1H)。

方法74-(1-(R)-第三丁氧羰基-1-胺基甲基)酚

硫酸(濃, 1毫升)添加至置於鐵氟隆®瓶內之D-(R)-4-羥基苯基甘胺酸(1.0克, 6.0毫莫耳)之1,4-二噁烷(8毫升)溶液

## 五、發明說明 ( 102 )

中。瓶冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  及添加異丁烯 (8克, 142.6毫莫耳, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  縮合)。瓶置入室溫之高壓瓶中及攪拌15小時。高壓瓶在冰上冷卻後打開。使過量異丁烯蒸發及殘留溶液倒入 NaOH水溶液 (2M, 20毫升) 中及以乙醚萃取移除所形成之副產物。水相使用 2M HCl 略酸化達  $\text{pH}=10$  及以乙醚 ( $3 \times 75$  毫升) 萃取。有機相以食鹽水洗滌, 脫水及濃縮。所得產物於乙醚/己烷中再結晶。質量: 0.55克 (41%)。NMR ( $600\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45 (s, 9H), 4.45 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.25 (d, 2H);  $m/z$ : 224。

方法 8

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)-4-(苄氧羰基氨基)丁基]氨基甲醯基}苄基)氨基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ 羧基苄基)氨基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 (實例 25; 53毫克, 0.083毫莫耳)、 $\text{N}^5$ -[(苄氧基)羰基]-L-鳥胺酸第三丁酯 (35毫克, 0.098毫莫耳)、N-甲基嗎啉 (0.027毫升) 置於 DCM (5毫升) 中。混合物在室溫攪拌 10 分鐘, 隨後添加 TBTU (32毫克, 0.10毫莫耳) 及反應混合物攪拌 1.5 小時。減壓移除溶劑及殘留物藉層析使用 DCM: EtOAc, 5:1 作為溶離液純化, 獲得標題化合物 57 毫克 (72%)。  $M/z=944.7$  及  $942.7$  ( $(M-H)^+$ 。

方法 9

## 五、發明說明 ( 103 )

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(第三丁氧羰基)苄基]胺基甲鹽基甲氧基}-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法3; 627毫克, 1.24毫莫耳)溶於DCM (25毫升), 添加(2R)-胺基(苯基)乙酸第三丁酯(308毫克, 1.48毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶(288微升, 2.47毫莫耳)及TBTU (477毫克, 1.48毫莫耳)。混合物攪拌3.5小時。反應混合物減壓蒸發。產物使用Isolute管柱(10克, 矽膠)純化。產物使用DCM: EtOAc, 100:0接著95:5逐步梯度溶離。約收集694毫克純化合物。另一溶離份使用Isolute管柱(10克, 矽膠)第二次純化。產物使用DCM: EtOAc, 100:0, 95:5接著90:10逐步梯度溶離。該純溶離份添加至第一次溶離份中獲得787毫克(91%)標題化合物。NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.78 (t, 6H), 0.92-1.12 (m, 4H), 1.12-1.46 (m, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.58-1.72 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.8-4.05 (m, 2H), 4.32 (brs, NH), 4.56 (ABq, 2H), 5.56 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.10 (brd, 2H), 7.24-7.42 (m, 8H), 7.84 (d, NH); m/z 694.7 (M-H)<sup>+</sup>。

方法 10

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[(S)-2-(第三丁氧羰基)吡咯啶-1-基羧基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ 羧

## 五、發明說明 ( 104 )

基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)及L-脯胺酸第三丁酯(15毫克, 0.088毫莫耳)溶於DCM(2毫升)及添加N-甲基嗎啉(17.2微升, 0.156毫莫耳)及TBTU(45毫克, 0.14毫莫耳)。反應混合物攪拌3小時接著再添加L-脯胺酸第三丁酯(15毫克, 0.088毫莫耳)。反應混合物攪拌隔夜。反應混合物直接倒入Isolute管柱(2克, 矽膠)。產物使用DCM: EtOAc, 100:0, 95:5, 90:10接著80:20逐步梯度溶離, 獲得標題化合物(41毫克, 66%)。M/z 793.2。

方法11

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(第三丁氧羰基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ 羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)及N-甲基甘胺酸第三丁酯(15毫克, 0.10毫莫耳)溶於DCM(2毫升)及添加N-甲基嗎啉(17.2微升, 0.156毫莫耳)及TBTU(45毫克, 0.14毫莫耳)。反應混合物攪拌4小時。反應混合物直接倒入Isolute管柱(2克, 矽膠)。產物使用DCM: EtOAc, 100:0, 95:5, 90:10接著80:20逐步梯度溶離, 獲得標題化合物(30毫克, 50%)。M/z 767.4。

方法12

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N-

## 五、發明說明 ( 105 )

[1-(R)-2-(R)-1-(第三丁氧羰基)-1-羥基丙-2-基]胺基甲醯基}  
苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚  
因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ 羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)及(2R,3R)-3-胺基-2-羥基丁酸第三丁酯(15毫克, 0.086毫莫耳)溶於DCM(2毫升)及DMF(1毫升)中, 及添加N-甲基嗎啉(17.2微升, 0.156毫莫耳)及TBTU(45毫克, 0.14毫莫耳)。反應混合物攪拌4小時。反應混合物直接倒入Isolute管柱(2克, 矽膠)。產物使用DCM:EtOAc, 100:0, 95:5, 90:10接著80:20逐步梯度分離, 獲得標題化合物(33毫克, 53%)。M/z 797.3。

方法13

N-((2R)-2-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-苄基乙醯基)-鄰-(第三  
丁基)-L-絲胺酸第三丁酯

(2R)-{[(苄氧基)羰基]胺基}(苄基)乙酸(2.0克, 7.0毫莫耳)及鄰-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯(2.0克, 7.9毫莫耳)及2,6-二甲基吡啶溶於DCM(30毫升)。在0°C攪拌5分鐘後, 添加TBTU(2.5克, 7.8毫莫耳)及在0°C繼續攪拌30分鐘及在室溫攪拌4小時。反應混合物以水(2×100毫升)洗滌, 脫水及以快速層析(DCM)純化獲得標題化合物(3.3克, 97%)。NMR(300 MHz): 1.05 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.4-3.8 (m, 2H), 4.5 (brs, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.4 (s, 1H), 7.25-7.5 (m, 10H)。

## 五、發明說明 ( 106 )

方法 14

N-[(2R)-2-胺基-2-苯基乙醯基]-鄰-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯

N-((2R)-2-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-苯基乙醯基)-鄰-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯(方法 13; 3.3 克, 6.8 毫莫耳)溶於 EtOH (95%, 30 毫升)及添加催化量 Pd/C (5%)(50% 於水中)及在大氣壓下在室溫氫化 3 小時。反應混合物經矽藻土過濾及蒸發溶劑獲得標題化合物(2.35 克, 98%)。NMR (500 MHz): 1.1 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.45-3.8 (m, 2H), 4.5 (t, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H)。

方法 15

1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於 1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法 23; 2.10 克, 3.41 毫莫耳)之 THF (50 毫升)冷卻溶液(-78°C)中, 滴加 n-BuLi (2.35 毫升, 3.75 毫莫耳, 1.6M 於己烷)溶液。在 -78°C 攪拌 20 分鐘後, 添加 MeI (2.42 克, 17.1 毫莫耳)。混合物在 -78°C 攪拌 10 分鐘及在室溫攪拌 18 小時。添加乙醚(50 毫升)及有機相以 10% NH<sub>4</sub>Cl (50 毫升水溶液)及食鹽水(50 毫升)洗滌。脫水後, 過濾及濃縮, 粗產物進行層析(己烷: EtOAc, 95:5)獲得 0.4 克(21%)無色油之標題產物。NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.60-0.70 (m, 6H), 0.70-0.90 (m, 4H), 0.90-1.35 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.00-4.20 (m,

## 五、發明說明 ( 107 )

2H), 4.35-4.60 (m, 2H), 6.65-6.85 (m, 3H), 6.90-7.10 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 5H)。

方法 16

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於三氯乙酸(30毫升)及三乙基矽烷(1.03克, 8.85毫莫耳)之溶液(0℃)中添加1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法15; 0.92克, 1.77毫莫耳)之DCM(2毫升)溶液。反應混合物在室溫攪拌30分鐘。反應混合物濃縮後, 殘留物溶於乙醚(50毫升)及以水(25毫升)及碳酸氫鈉(10%, 25毫升)洗滌。脫水後, 過濾及濃縮, 粗產物進行矽膠快速層析(己烷: EtOAc, 90:10)獲得0.58克灰色固體。於此固體之二氯甲烷(30毫升)溶液(0℃)中滴加 $\text{BBr}_3$ 之DCM(1M於DCM, 10.2毫升, 10.2毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌45分鐘接著以碳酸氫鈉(10%, 25毫升)及水(25毫升)洗滌。脫水後, 過濾及濃縮, 粗產物(0.55克, 灰色固體)溶於MeCN(30毫升)。溶液添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.22克, 1.58毫莫耳)及溴化四正丁基銨(10毫克)接著添加溴乙酸乙酯(0.25克, 1.51毫莫耳)。反應混合物在80℃攪拌1.5小時接著減壓濃縮。殘留物溶於EtOAc(50毫升)及以 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (水溶液, 10%)及食鹽水洗滌。脫水後, 過濾及濃縮, 粗產物進行快速層析(己烷: EtOAc, 9:1-8:2)獲得0.58克灰白色固體。此固體溶於THF: $\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 25毫升)及添加LiOH(0.097克, 2.31毫莫耳)。

## 五、發明說明 ( 108 )

耳)。反應混合物在室溫攪拌40分鐘。混合物減壓蒸發，溶於水(50毫升)及以1M HCl酸化。水層以乙醚萃取2次。減壓蒸發溶劑獲得0.46克(55%)標題化合物。NMR (300 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) : 0.70-0.90 (m, 6H), 0.95-1.80 (m, 12H), 2.15 (s, 3H), 3.85-4.15 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 5H)。

方法 17(R)-N-苄氧羰基- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄胺

(R)-對-羥基苯基甘胺酸(5.00克，29.9毫莫耳)與水(50毫升)混合。於漿液中添加碳酸氫鈉(6.3克，75.0毫莫耳)及攪拌10分鐘後獲得白色懸浮液。以20分鐘自滴加漏斗添加氯甲酸苄基酯(5.1毫升，33.9毫莫耳)及混合物激烈攪拌。2小時後，添加水(300毫升)及懸浮液以乙醚(200毫升)萃取。白色固體未溶解及添加更多水及乙醚。LC/MS顯示固體為產物。收集水相之透明部分及酸化後形成白色沉澱。再週末放置一週末接著過濾。含未溶解物質之剩餘水相酸化及以EtOAc萃取(3x)。在相之間亦留有沉澱物。收集有機層。蒸發EtOAc相。添加甲苯2x以移除水。兩次收集之白熱固體收集在一起及於DCM (200毫升)中再結晶。冷卻之混合物予以過濾及獲得4.77克(53%)白色固體。NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>) : 5.00 (1H, d), 5.00 (2H, s), 6.70 (2H, d), 7.05-7.50 (7H, m), 7.90 (1H, d)。

方法 18(R)-N-苄氧羰基- $\alpha$ -{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]胺基

## 五、發明說明 ( 110 )

d), 8.15 (1H, d)。

方法 20

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ [N-((S)-1-{N-[(S)-2-(第三丁氧基)-1-(第三丁氧羰基)乙基]胺基甲醯基}丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ [N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例6, 15毫克, 0.021毫莫耳)、O-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯鹽酸鹽(5.4毫克, 0.021毫莫耳)及N-甲基嗎啉(4.6微升, 0.042毫莫耳)溶於DMF(1毫升)。添加TBTU(12.5毫克, 0.039毫莫耳)及混合物攪拌1小時。添加O-(第三丁基)-L-絲胺酸第三丁酯鹽酸鹽(0.8毫克, 0.0031毫莫耳)及混合物攪拌數分鐘。減壓蒸除溶劑及與甲苯共蒸餾數分鐘。產物使用預填充之ISOLUTE管柱(矽膠, 2克)純化及使用DCM:EtOAc, 100:0(10毫升)、95:5(10毫升)、90:10(10毫升)、80:20(10毫升)逐步梯度溶離, 獲得14毫克標題化合物。M/z 924.7。

方法 21

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(甲氧羰基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啶-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡

## 五、發明說明 ( 111 )

庚因(實例25; 54毫克, 0.084毫莫耳)、(4R)-4-羥基-L-脯胺酸甲酯鹽酸鹽(18.4毫克, 0.10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(13.9微升, 0.13毫莫耳)溶於DMF(2毫升)。添加TBTU(32.5毫克, 0.101毫莫耳)及混合物攪拌3小時。減壓蒸除溶劑。產物使用預填充之ISOLUTE管柱(矽膠, 2克)純化兩次及使用DCM: EtOAc, 100:0、95:5、90:10、80:20及60:40逐步梯度溶離, 獲得23毫克標題化合物。M/z 767.0。

方法22

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(第三丁氧羰基)吡啶啉-1-基羰基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羰基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25; 50毫克, 0.078毫莫耳)、(2S)-吡啶啉-2-羧酸第三丁酯(17.4毫克, 0.111毫莫耳)及N-甲基嗎啉(10.3微升, 0.094毫莫耳)溶於DMF(2毫升)。添加TBTU(30毫克, 0.094毫莫耳)及混合物攪拌4小時。減壓蒸除溶劑。產物使用預填充之ISOLUTE管柱(矽膠, 2克)純化及使用DCM: EtOAc, 100:0、95:5、90:10、80:20逐步梯度溶離, 獲得27.5毫克標題化合物。M/z 777.6 (M-H)<sup>+</sup>。

方法23

1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

於1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四

## 五、發明說明 ( 112 )

氫 -1,2,5- 苯并噻二吡庚因 ( 依據 WO 98/38182 ; 0.200 克 , 0.404 毫莫耳 ) 之 MeCN ( 5 毫升 ) 溶液中添加對 - 甲氧基苄基氯 ( 0.066 毫升 , 0.486 毫莫耳 ) 、 CsI ( 0.010 克 , 0.038 毫莫耳 ) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 0.263 克 , 0.807 毫莫耳 ) 及混合物在  $60^\circ\text{C}$  攪拌 4 小時。減壓移除溶劑及殘留物分配於 EtOAc 及 0.5M HCl ( 水溶液 ) 之間。有機層以食鹽水洗滌 , 以  $\text{MgSO}_4$  脫水及濃縮。殘留物經矽膠過濾 ( DCM : EtOAc , 9:1 ) 獲得灰白色固體之標題化合物 0.257 克 ( 約定量 ) 。 NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.60-0.75 ( m, 6H ), 0.75-1.20 ( m, 8H ), 1.25-1.45 ( m, 2H ), 1.80-2.00 ( m, 2H ), 3.80 ( s, 3H ), 3.90 ( s, 3H ), 4.05-4.30 ( m, 2H ), 4.45-4.65 ( m, 2H ), 6.70-7.45 ( m, 11H ) 。

方法 241,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羥基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

NaSMe ( 0.150 克 , 2.03 毫莫耳 , 95% ) 添加至 1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因 ( 方法 23 ; 0.249 克 , 0.404 毫莫耳 ) 之 DMF ( 5 毫升 ) 溶液中。混合物在 RT 攪拌 2 小時 , 隨後溫度升至  $80^\circ\text{C}$  及添加更多 NaSMe ( 0.090 克 , 1.22 毫莫耳 ) 。在  $80^\circ\text{C}$  經 20 小時後 , 混合物添加水 ( 5 毫升 ) 及 1M HCl ( 水溶液 ) ( pH 約 4 ) 。溶液以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌 3 次及合併之有機層以食鹽水洗滌 , 以  $\text{MgSO}_4$  脫水及濃縮。粗產物藉矽膠快速層析純化 ( 己烷 : EtOAc , 4:1 ) , 獲得褐色固體之標題化合物 0.188 克 ( 82% ) 。 NMR ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.60-0.75 ( m, 6H ), 0.75-1.20

## 五、發明說明 ( 113 )

(m, 8H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (brs, 2H), 4.50 (brs, 2H), 6.05 (brs, 1H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.50 (s, 1H)。

方法 25

1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(第三丁氧羰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羥基-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(方法 24 ; 4.487 克, 7.889 毫莫耳)之 MeCN (100 毫升) 溶液依序添加第三丁基溴(0.262 克, 0.813 毫莫耳)、溴乙酸第三丁酯(1.46 毫升, 9.880 毫莫耳)及碳酸鉀(無水, 3.28 克, 23.7 毫莫耳)。混合物加熱至 55°C 歷時 2.5 小時, 隨後冷卻至 RT 及攪拌隔夜。蒸發溶劑直至維持黃色漿液, 其於乙醚(150 毫升)及水(100 毫升)之間萃取。水相以乙醚(100 毫升)洗滌及合併之乙醚層以 0.1M KHSO<sub>4</sub> (水溶液, 100 毫升)、食鹽水(100 毫升)洗滌及脫水。減壓移除乙醚及獲得之灰褐色固體減壓乾燥 4 小時(5.355 克, 99%)。NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.60-1.25 (m, 14H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.75-2.00 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (brs, 2H), 4.50 (brs, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

方法 26

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-

## 五、發明說明 ( 114 )

((S)-1- {N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)乙基]胺基甲醯基}乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因(實例25, 58毫克, 0.091毫莫耳)、L-丙胺醯基-L-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽(27.5毫克, 0.11毫莫耳)及N-甲基嗎啉(20微升, 0.18毫莫耳)溶於DMF(2毫升)。添加TBTU(35毫克, 0.18毫莫耳)及混合物攪拌2-3小時。減壓蒸除溶劑。產物使用預填充之ISOLUTE管柱(矽膠, 2克)純化及使用DCM:EtOAc, 100:0、95:5、90:10及80:20逐步梯度溶離, 獲得34毫克(45%)標題化合物。M/z 838.5。

方法274-甲基白胺酸第三丁酯

4-甲基白胺酸(500毫克, 3.44毫莫耳)懸浮於10毫升乙酸第三丁酯。添加高氯酸(0.2毫升, 3.49毫莫耳)及瓶以塞子塞住及攪拌隔夜。使用TLC(DCM:MeOH, 9:1; 以茚滿三酮/EtOH溶液著色)進行分析。溶液倒入含30毫升EtOAc及30毫升5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>之瓶中。水層轉成酸性及添加2M NaOH直至pH約7。分離相及水相以2×30毫升EtOAc洗滌。合併之有機相以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水及蒸發。所得油與甲苯共蒸發接著與乙醚共蒸發後, 置於真空中2天。質量665毫克(96%產率)。NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 1.65-1.95 (m, 2H), 3.82 (t, 1H)。

## 五、發明說明 ( 115 )

方法 283-(三甲基矽烷基)丙胺酸甲酯

3-三甲基矽烷基丙胺酸 (J. Organomet. Chem., 628, (2001), 183-194; 19毫克, 0.118毫莫耳) 與3毫升  $\text{BF}_3\text{-MeOH}$  (14%, 3.7毫莫耳) 於密封管中混合及加熱至  $70^\circ\text{C}$ 。使用 TLC ( $\text{MeOH}:\text{DCM}$  1:9, 以茚滿三酮之乙醇著色) 進行分析。混合物加熱3小時接著冷卻至周圍溫度。混合物倒入3毫升  $\text{EtOAc}$  與含  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  之2毫升水之混合物中。再添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5%-水溶液) 直至 pH 約 7。水相以  $\text{EtOAc}$  洗滌 ( $2 \times 3$  毫升)。合併之有機層以食鹽水 (1毫升) 洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水及蒸發。獲得白色膜之產物。質量: 19毫克 (92% 產率)。NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.1 (s, 9H), 1.2-1.4 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (brs, 1H)。

93年8月30日 修正  
補充

公告本

|      |                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 申請日期 | 91.9.5.                                                                                                                         |
| 案 號  | 091120297                                                                                                                       |
| 類 別  | C07D <sup>285</sup> / <sub>36</sub> , C07K <sup>565</sup> / <sub>567</sub> , A61K <sup>31</sup> / <sub>554</sub> , 38/25, 38/06 |

A4

C4

中文說明書替換頁(93年8月)

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

|              |               |                                                                                                                               |
|--------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>新型名稱 | 中 文           | 苯并噻二吡庚因衍生物，其製備方法及包含該衍生物之醫藥組合物                                                                                                 |
|              | 英 文           | BENZOTHIADIAZEPINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THEM, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THEM                    |
| 二、發明<br>創作人  | 姓 名           | 1.英吉馬 史塔克<br>2.麥克 達史東<br>3.大維 布羅柏格<br>4.蘇珊 史蘭法克<br>5.托爾 史札瑞<br>6.馬林 萊莫瑞                                                       |
|              | 國 籍           | INGEMAR STARKE<br>MIKAEL DAHLSTROM<br>DAVID BLOMBERG<br>SUZANNE ALENFALK<br>TORE SKJARET<br>MALIN LEMURELL                    |
| 三、申請人        | 住、居所          | 1. 3. 4. 6. 均瑞典 SWEDEN<br>2. 芬蘭 FINLAND 5. 挪威 NORWAY<br><br>1.-6.均瑞典蒙德爾市佩帕瑞史萊登街1號<br>PEPPAREDSLEDEN 1, 431 83 MÖLNDAL, SWEDEN |
|              | 姓 名<br>(名 稱)  | 英商阿斯特捷利康英國股份有限公司<br>ASTRAZENECA UK LIMITED                                                                                    |
| 三、申請人        | 國 籍           | 英國 UNITED KINGDOM                                                                                                             |
|              | 住、居所<br>(事務所) | 英國倫敦市史丹霍普路15號<br>15 STANHOPE GATE, LONDON, W1K 1LN, UNITED KINGDOM                                                            |
| 三、申請人        | 代 表 人<br>姓 名  | 琳達梅 史拉克<br>LYNDA MAY SLACK                                                                                                    |

## 五、發明說明( 1 )

本發明有關一種苯并噻吡庚因及苯并噻二吡庚因衍生物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、此鹽之溶劑化物及其前藥。該等苯并噻吡庚因及苯并噻二吡庚因帶有迴腸膽汁酸傳遞(IBAT)抑制活性且據此具有治療與高脂質血症病況有關之疾病狀態之價值且可用於治療溫血動物如人類之方法。本發明又有關一種製造該苯并噻二吡庚因衍生物之方法、有關含其之醫藥組合物及有關其用於製造可於溫血動物如人類中抑制IBAT之醫藥用途。

悉知與升高之總膽固醇極低密度脂蛋白膽固醇有關之高脂質血症為心臟血管動脈硬化疾病之主要危險因子(例如“冠狀心臟疾病：減少危險性；全球回顧” Assman G., Carmena R. Cullen P. 等人；循環，1999，100，1930-1938及“糖尿病及心臟血管疾病：美國心臟協會保健專業陳述” Grundy S, Benjamin I., Burke G., 等人；循環，1999，100，1134-46)。干擾腸道管腔內膽汁酸循環發現可降低膽固醇量。降低膽固醇濃度之先前建立之療法包含例如以HMG-CoA還原酶抑制劑治療，較好為斯達汀(statins)如希瓦斯達汀(simvastatin)及弗瓦斯達汀(fluvastatin)，或以膽汁酸黏合劑如樹脂治療。經常使用之膽汁酸黏合劑為例如消膽胺及膽希波(cholestipol)。最近提出一種療法(“膽汁酸及脂蛋白代謝機制：斯達汀後期中膽汁酸之復興” Angelin B, Eriksson M, Rudling M；脂質學之現代見解，1999，10，269-74)包含以具IBAT抑制效果之物質處理。

由胃腸道之膽汁酸再吸收為主要於迴腸中藉IBAT代謝機制發生之正常生理過程。IBAT之抑制劑可用以治療高膽固

## 五、發明說明 ( 20 )

2-丙炔基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)胺磺醯基”及“N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺磺醯基”實例為N-(C<sub>1-3</sub>烷基)胺磺醯基、N-(甲基)胺磺醯基及N-(乙基)胺磺醯基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基”及“N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺磺醯基”實例為N,N-(二甲基)胺磺醯基及N-(甲基)-N-(乙基)胺磺醯基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)胺甲醯基”及“N-(C<sub>1-4</sub>烷基)胺甲醯基”實例為甲基胺基羧基及乙基胺基羧基。“N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺甲醯基”及“N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺甲醯基”實例為二甲基胺基羧基及甲基乙基胺基羧基。“C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基”為甲基磺醯基及乙基磺醯基。“(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>3</sub>矽烷基”實例包含三甲基矽烷基及甲基二乙基矽烷基。

本發明化合物之適當醫藥可接受性鹽為例如足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與無機或有機酸之酸加成鹽，酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、檸檬酸、醋酸或馬來酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當醫藥可接受性鹽為鹼金屬鹽，例如，鈉或鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣或鎂鹽、銨鹽或與可提供生理可接受性陽離子之有機鹼形成之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、嗎啉或三-(2-羥基乙基)胺之鹽。

式(I)化合物可以於人體或動物中斷裂獲得式(I)化合物之前藥態投藥，前藥實例包含式(I)化合物之體內可水解酯及體內可水解醯胺。

含羧基或羥基之式(I)化合物之體內可水解酯為例如在人體或動物中水解產生原酸或醇之醫藥可接受性酯。羧基之適當醫藥可接受性酯包含C<sub>1-6</sub>烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基

## 五、發明說明 ( 109 )

甲醯基}-4-羥基苄胺

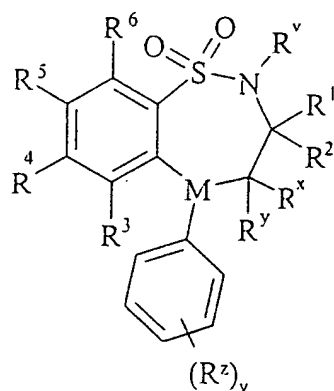
(R)-N-苄氧羰基- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄胺(方法 17; 2.00 克, 6.64 毫莫耳)、(2S)-2-胺基丁烷酸第三丁酯(1.30 克, 6.64 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(2.0 克, 19.8 毫莫耳)之 DCM (30 毫升)溶液在 RT 攪拌 5 分鐘, 隨後添加 TBTU (2.60 克, 8.10 毫莫耳)。反應混合物在周圍溫度攪拌隔夜。減壓移除溶劑及殘留物在矽膠上快速層析(DCM: 丙酮, 60:40)純化。產物自甲苯(20 毫升)結晶, 獲得 1.85 克白色固體之所需化合物。NMR (400 MHz): 0.80 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (2H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 5.05 (1H, d(AB)), 5.15 (1H, d(AB)), 6.75 (2H, d), 7.20-7.40 (7H, m)。

方法 19(R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄胺

(R)-N-苄氧羰基- $\alpha$ -{N-[(S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]胺基甲醯基}-4-羥基苄胺(方法 18; 1.80 克, 4.07 毫莫耳)及 Pd/C (0.2 克, 5%)之乙醇(30 毫升, 95%)之混合物在氫氣中於室溫攪拌 2 小時。反應混合物經矽膠(2 克)過濾及濃縮。殘留物溶於丙酮(20 毫升)及添加甲烷磺酸(0.40 克, 4.16 毫莫耳)。未獲得結晶及減壓移除溶劑。粗產物經製備性 HPLC 使用 20-50% MeCN 之 0.1M 乙酸銨梯度緩衝液作為溶離液純化。獲得 0.350 克(28%)白色固體之標題化合物。NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.75 (3H, t), 1.40 (9H, s), 1.50-1.75 (2H, m), 2.70 (1H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.30 (1H, s), 6.65 (2H, d), 7.15 (2H,

四、中文發明摘要(發明之名稱： 苯并噻二吡庚因衍生物，其製備方法及包含該衍生物之醫藥組合物)

本發明有關一種式(I)化合物：



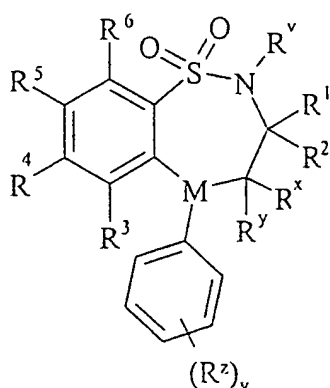
(I)

其中  $R^v$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、 $R^y$ 、 $M$ 、 $R^z$ 、 $v$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $R^6$  如文中定義；

其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、該鹽之溶劑化物及其前藥及其作為用以治療高脂質血症之迴腸膽汁酸傳遞 (IBAT) 抑制劑之用途。亦有關其製備方法及含其之醫藥組合物。

英文發明摘要(發明之名稱： BENZOTHIADIAZEPINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THEM, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THEM )

The present invention relates to compounds of formula (I):

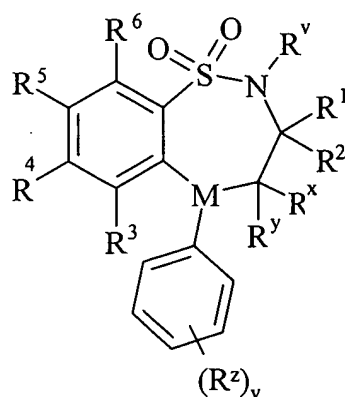


(I)

wherein  $R^v$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $M$ ,  $R^z$ ,  $v$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are as defined within;  
pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof and their use as ileal bile acid transport (IBAT) inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia. Processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are also described.

## 六、申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，



(I)

其中：

$R^y$  係選自氫；

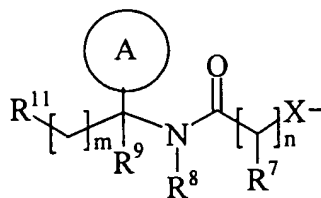
$R^1$  及  $R^2$  之一係選自  $C_{1-6}$  烷基及另一者係選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^x$  及  $R^y$  係為氫；

M 係為 -N-；

v 為 0；

$R^4$  及  $R^5$  之一為式(IA)之基：



(IA)

$R^3$  及  $R^6$  及另一個  $R^4$  及  $R^5$  係獨立選自氫、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中 a 為 0；

# 六、申請專利範圍

X 為 -O- ；

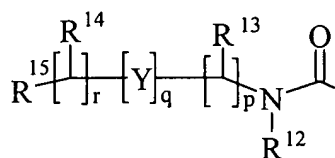
環 A 為 苯基 ； 其中環 A 視情況經一或多個選自  $R^{17}$  之取代基取代 ；

$R^7$  為 氫 ；

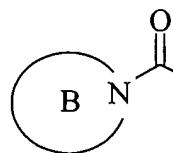
$R^8$  為 氫 ；

$R^9$  為 氫 ；

$R^{11}$  為 羧基 ； 或  $R^{11}$  係式 (IB) 或 (IC) 之基 ；



(IB)



(IC)

其中 ；

Y 為 -N( $R^n$ )C(O)- ； 其中  $R^n$  為 氫 ；

$R^{12}$  為 氫 或  $C_{1-4}$  烷基 ；

$R^{13}$  及  $R^{14}$  獨立選自 氫 或  $C_{1-6}$  烷基 ； 且當 q 為 0 ，  $R^{14}$  又可選自 羥基 ； 其中  $R^{13}$  及  $R^{14}$  可獨立視情況經一或多個選自  $R^{20}$  之取代基取代 ；

$R^{15}$  為 羧基 或 磺基 ；

p 為 1 或 2 ； 其中  $R^{13}$  之值可相同或不同 ；

q 為 0 ；

r 為 0 或 1 ；

m 為 0 ；

n 為 1 ；

環 B 為 在 碳 上 經 一 個 選 自  $R^{23}$  之 基 取 代 之 吡 咯 啉 -1- 基

## 六、申請專利範圍

或吡啶-1-基，且視情況又在碳上經一或多個 $R^{24}$ 取代；

$R^{17}$ 係為羥基；

$R^{20}$ 及 $R^{24}$ 係獨立選自羥基、胺基、胺基甲酯基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_a$ (其中 $a$ 為0)、苄氧羰基胺基或 $(C_{1-4}$ 烷基)<sub>3</sub>矽烷基；及

$R^{23}$ 為羧基。

2. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 均為丁基。
3. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 $R^3$ 及 $R^6$ 為氫。
4. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 $R^4$ 為溴、甲基或甲硫基。
5. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 $R^5$ 為式(IA)之基(如申請專利範圍第1項所述)，其中：

X為-O-；

環A為視情況經一或多個選自 $R^{17}$ 之取代基取代之苯基；

n為1；

$R^7$ 為氫；

$R^8$ 為氫；

$R^9$ 為氫；

m為0；

## 六、申請專利範圍

$R^{11}$  為羧基、式(1B)之基(如上述)或式(1C)之基(如上述)；其中：

$R^{12}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$p$  為 1 或 2；

$R^{13}$  為氫或視情況經  $R^{20}$  取代之  $C_{1-6}$  烷基，其中  $R^{20}$  為羥基、胺基甲醯基、胺基、苄氧羰基胺基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  為 0) 或  $(C_{1-4} \text{ 烷基})_3$  矽烷基；

$R^{14}$  為氫或羥基或  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{14}$  可視情況經一或多個選自  $R^{20}$  之取代基取代；

$Y$  為  $-N(R^n)C(O)-$ ，其中  $R^n$  為氫；

$q$  為 0；

$r$  為 0 或 1；

$R^{15}$  為羧基或磺基；

$R^{17}$  為羥基；及

$R^{20}$  係選自羥基；

環 B 為在碳上經選自  $R^{23}$  之一基取代且視情況又在碳上經一或多個  $R^{24}$  取代之吡咯啉-1-基或吡丁啉基；其中  $R^{23}$  為羧基及  $R^{24}$  為羥基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其中：

$R^v$  為氫；

$R^1$  及  $R^2$  均為丁基；

$R^x$  及  $R^y$  均為氫；

$M$  為  $-N-$ ；

## 六、申請專利範圍

v 為 0 ；

R<sup>3</sup> 及 R<sup>6</sup> 為 氫 ；

R<sup>4</sup> 為 溴、甲基或甲硫基 ； 及

R<sup>5</sup> 為 N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- (羧基甲基) 胺基甲醯基 ] 苄基 }  
胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- (2-磺基乙基) 胺基  
甲醯基 ]-4-羥基苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  -  
[ N- ((S)-1-羧基-2-羥基乙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺基  
甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- ((S)-1-羧基乙基) 胺基  
甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N-  
((S)-1-羧基丙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯基甲氧  
基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- ((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基) 胺  
基甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N-  
((S)-1-羧基-2-胺基甲醯基-乙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺  
基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- (羧基甲基) 胺基甲醯  
基 ]-4-羥基苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N-  
((S)-1-羧基乙基) 胺基甲醯基 ]-4-羥基苄基 } 胺基甲醯  
基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- ((S)-1-羧基-2-羥基乙基)  
胺基甲醯基 ]-4-羥基苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N-  
{ (R)-  $\alpha$  - [ N- (2-磺基乙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯  
基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- ((S)-1-羧基-2-(R)-羥基  
丙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  
 $\alpha$  - [ N- ((S)-1-羧基-2-甲基丙基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺  
基甲醯基甲氧基、N- { (R)-  $\alpha$  - [ N- ((S)-1-羧基-3-甲  
基丁基) 胺基甲醯基 ] 苄基 } 胺基甲醯基甲氧基、N-

## 六、申請專利範圍

{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(S)-1-羧基-2-(S)-2-甲基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-4-胺基丁基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[(S)-1-羧基-4-(苄氧羰基胺基)丁基]胺基甲醯基}苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-[(R)- $\alpha$ -((S)-2-羧基吡咯啉-1-基羰基)苄基]胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧基甲基)-N-甲基胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(1-(R)-2-(R)-1-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-(磺基甲基)胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)胺基甲醯基]丙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧基

## 六、申請專利範圍

基、N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)-4-(R)-4-(羥基)吡咯啉-1-基羰基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[2-(S)-2-(羧基)吡啶-1-基羰基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲鹽基]乙基}胺基甲鹽基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲鹽基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲鹽基]苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-3,3-二甲基丁基)胺基甲鹽基]-4-羥基苄基}胺基甲鹽基甲氧基、N-((R)- $\alpha$ -{N-[ (S)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲鹽基}-4-羥基苄基)胺基甲鹽基甲氧基或N-((R)- $\alpha$ -{N-[ (R)-1-羧基-2-(三甲基矽烷基)乙基]胺基甲鹽基}-4-羥基苄基)胺基甲鹽基甲氧基。

7. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，係選自下列：

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲鹽基]-4-羥基苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲鹽基]-4-羥基苄基}胺基甲鹽基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；

## 六、申請專利範圍

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]-  
4-羥基苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-  
苯并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)胺基甲醯基]-4-羥基苄  
基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二  
吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]苄基}胺基  
甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚  
因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]苄基}胺基  
甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚  
因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羥基丙基)胺基甲醯  
基]苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯  
并噻二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄基}  
胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡  
庚因；

## 六、申請專利範圍

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄  
基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二  
吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)胺基甲醯基]  
苄基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻  
二吡庚因；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羥基-1-羧基乙基)  
胺基甲醯基]丙基}胺基甲醯基]苄基}胺基甲醯基甲氧  
基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因；及

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)胺基甲醯基]苄  
基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二  
吡庚因。

8. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性  
鹽，係選自下列：

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-  
{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)胺基甲醯基]-4-羥基苄  
基}胺基甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二  
吡庚因；及

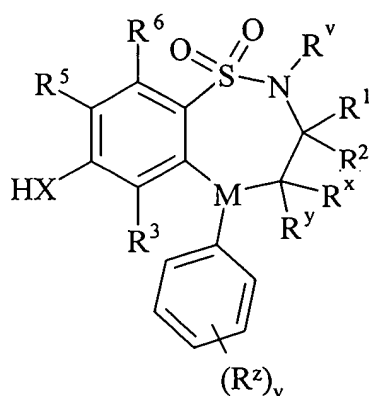
1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-  
((R)- $\alpha$ -羧基-4-羥基苄基)胺基甲醯基甲氧基]-

## 六、申請專利範圍

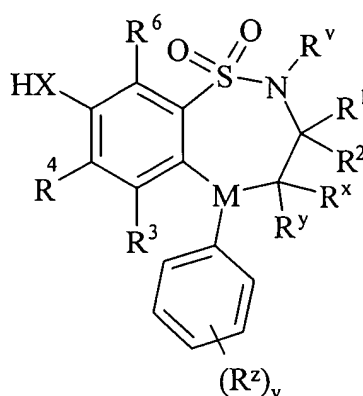
2,3,4,5-四氫-1,2,5-苯并噻二吡庚因。

9. 一種製備如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽之方法，該方法包括：

製程1)：就其中X為-O-之式(I)化合物而言，使式(IIa)或(IIb)化合物：

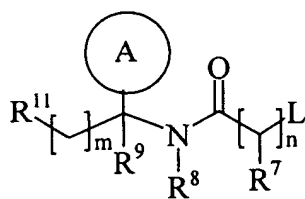


(IIa)



(IIb)

與式(III)化合物反應：

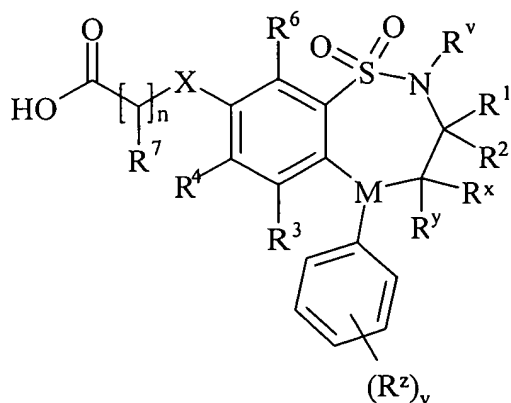


(III)

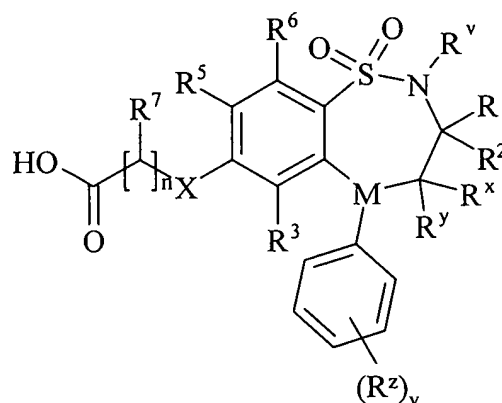
其中L為可置換基；

製程2)：使式(IVa)或(IVb)之酸：

# 六、申請專利範圍

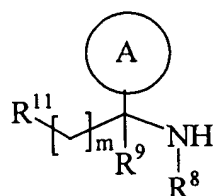


(IVa)



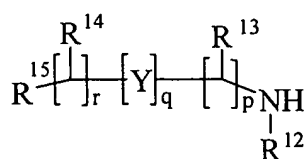
(IVb)

或其活化衍生物；與式(V)之胺反應：



(V)

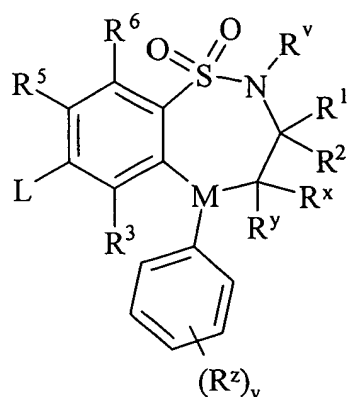
製程3)：就其中 $R^{11}$ 為式(1B)之基之式(I)化合物而言，  
使其中 $R^{11}$ 為羧基之式(I)化合物與式(VI)之胺反應：



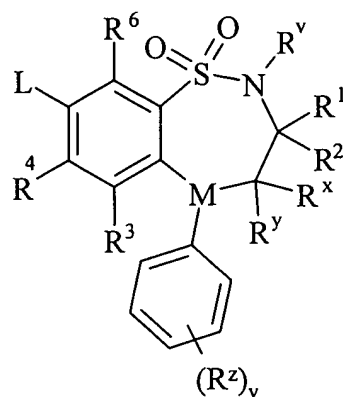
(VI)

製程4)：就其中 $R^4$ 及 $R^5$ 獨立選自 $C_{1-6}$ 烷硫基之式(I)化合物而言，使式(VIIa)或(VIIb)化合物：

# 六、申請專利範圍



(VIIa)



(VIIb)

其中L為可置換基；與式(VIII)之硫醇反應：

$R^m-H$

(VIII)

其中 $R^m$ 為 $C_{1-6}$ 烷硫基；

及隨後若需要或期望：

i) 移除任何保護基；

ii) 形成醫藥可接受性鹽。

10. 如申請專利範圍第1、2及6至8項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其係用於醫藥。
11. 如申請專利範圍第1、2及6至8項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，其係用於治療溫血動物如人類之方法。
12. 一種用於溫血動物如人類中產生迴腸膽汁酸傳遞抑制效果之醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1、2及6至8項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽與醫藥可接受性稀釋劑或載體。
13. 如申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其可用於治療溫

## 六、申請專利範圍

血動物如人類高血脂病況。

14. 如申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其可用於治療溫血動物如人類脂肪代謝障礙病況及失調如高脂質血症、高三酸甘油脂血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高LDL)、極高 $\beta$ 脂蛋白血症(高VLDL)、高乳糜血症、低脂蛋白血症、高膽固醇血症、高脂蛋白血症及高 $\alpha$ 脂蛋白血症(低HDL)。
15. 如申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其可用於治療溫血動物如人類不同臨床病況如動脈粥瘤硬化、動脈硬化、節律不整、高血栓病況、血管功能失調、內皮功能失調、心臟失調、冠狀心臟疾病、心臟血管疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、心臟血管組織如心臟發炎、瓣膜、血管分布、動脈及靜脈、動脈瘤、狹窄、再狹窄、血管斑、血管脂肪痕、白細胞、單細胞及/或巨噬細胞浸潤、血管內膜增厚、動脈中層變薄、感染及手術外傷及血管栓塞、中風及短暫絕血衝擊。
16. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其可用於治療溫血動物如人類動脈粥瘤硬化、冠狀心臟疾病、心肌梗塞、心絞痛、末梢血管疾病、短暫絕血衝擊。