

申請日期	89. 4. 21
案 號	89106263
類 別	C07D251/0, A61K 31/55



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經糖殘基取代之 1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類，其製法，含彼等化合物之醫藥品及其用途
	英 文	1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives substituted by sugar residues, process for their preparation, pharmaceuticals comprising these compounds, and their use
二、發明 創作人	姓 名	1. 佛瑞克 (Dr. Wendelin FRICK) 2. 葛倫比 (Dr. Heiner GLOMBIK) 3. 休赫伯 (Dr. Hubert HEUER) 4. 史奇法 (Dr. Hans-Ludwig SCHÄFER)
	國 籍	1. - 4. 皆德國
	住、居所	1. 德國杭頓城史柯街 3 號 Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach, Germany 2. 德國霍夫罕城洛德街 42 號 Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim, Germany 3. 德國史奇瓦城史巴特街 74 號 Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim, Germany 4. 德國霍克漢城史汀街 7 號 Steingasse 7, 65239 Hochheim, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商阿凡提斯藥品德意志有限公司 Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城伯洛格街 50 號 Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代 表 人 姓 名	吉瑪斯(Markus Jacobi) 費漢根(Hans-Jürgen Fischer)

裝

訂

線

A6

B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , ☒有 ☐無主張優先權
西元一九九九年四月九日 19916108.9

有關微生物已寄存於：_____，寄存日期：_____，寄存號碼：_____

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

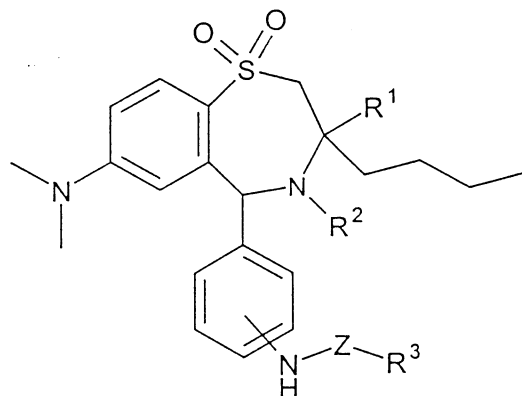
五、發明說明 (1)

本發明係關於經取代之 1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類，其生理上可容忍的鹽類及生理官能性衍生物類。

1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類及其於治療高脂血症以及動脈硬化和高膽固醇血症之用途業經敘明 [參見 PCT 申請案號 PCT/GB 95/01884，公告案號 WO 96/05188]。

本發明之目的在於製造表現出治療上具價值之降脂作用之有價值的其他化合物。特別是，其目的在於尋找與已知技藝敘述之化合物相較，即使是在較低的劑量時可造成一較高之膽汁酸分泌的新穎化合物。

因此，本發明係關於式 I 之化合物



其中

R^1 為甲基，乙基，丙基，丁基；

R^2 為 H，OH；

R^3 為一糖殘基，二糖殘基，三糖殘基，四糖殘基，該糖殘基，二糖殘基，三糖殘基或四糖殘基可任意的被糖保

五、發明說明 (2)

護基所單-或多取代；

Z 為 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-， $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-，
 $(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-， $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ ，
 一共價鍵；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

及其製藥上可容忍的鹽類及生理官能性衍生物。

較佳之式 I 化合物為那些，其中一或多個基團具有下列定義：

R^1 為乙基，丙基，丁基；

R^2 為 H，OH；

R^3 為一糖殘基，二糖殘基，該糖殘基或二糖殘基可任意的被糖保護基所單-或多取代；

Z 為 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-， $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-，
 $(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-， $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ ，
 一共價鍵；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

及其製藥上可容忍的鹽類。

特別佳之式 I 化合物為那些，其中一或多個基團具有下列定義：

R^1 為乙基，丁基；

R^2 為 H，OH；

R^3 為一糖殘基，該糖殘基可任意的被糖保護基所單-或多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

取代；

Z 為 $-(C=O)-C_0-C_4$ -烷基，一共價鍵；

及其製藥上可容忍的鹽類。

因為其與起始或基礎化合物相較時具較高水溶解度，製藥上可容忍的鹽類特別適於醫藥使用。這些鹽類必須具有製藥上可容忍的陰離子或陽離子。根據本發明之化合物之適當的製藥上可容忍的酸加成鹽類為無機酸之鹽類，例如，氫氯酸，氫溴酸，磷酸，偏磷酸，硝酸，磺酸及硫酸以及有機酸之鹽類，例如，醋酸，苯磺酸，苯甲酸，檸檬酸，乙烷磺酸，反式丁烯二酸，葡糖酸，羥基醋酸，羥乙基磺酸，乳酸，乳糖醛酸，順式丁烯二酸，羥基丁二酸，甲烷磺酸，丁二酸，對甲苯磺酸，酒石酸及三氟醋酸。為了醫藥目的，最好採用氫鹽。適當的製藥上可容忍的鹼性鹽類為銨鹽類，鹼金屬鹽類（例如，鈉及鉀鹽類）及鹼土金屬鹽類（例如，鎂及鈣鹽類）。

與非製藥上可容忍之陰離子的鹽類同樣係涵蓋在本發明範圍中作為製備或純化製藥上可容忍之鹽類之有用的中間體及／或作為非治療性使用，例如，生體外使用。

本文中"生理官能性衍生物"一詞係指任何根據本發明之化合物的生理上可容忍的衍生物，例如，一酯，其於給藥至一哺乳類，例如，人類時，可以（直接或間接）形成此等化合物或其活性代謝物。

本發明之另一目的為根據本發明之化合物的前藥。此等前藥可在生體內代謝得到根據本發明之化合物。這些前

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

藥本身可具活性或不具活性。

根據本發明之化合物亦可以各種多晶型物存在，例如，以不定型的及結晶型的多晶型物存在。根據本發明之化合物的所有多晶形物均涵蓋在本發明範圍內且為本發明之另一目的。

下文中，"根據式(I)之化合物(類)"係指如上所述之式(I)化合物(類)，及其於本文所述之鹽類，溶劑合物類及生理官能性衍生物類。

根據式(I)之化合物所需要達到所要的生物效應的劑量係根據數種因素，例如，所選擇的特定化合物，計劃的用途，給藥的方式及病患之臨牀條件。

通常，每日劑量係在由 0.1 毫克至 100 毫克／每天每公斤體重之範圍間（典型的由 0.1 毫克至 50 毫克），例如 0.1-10 毫克／公斤／每天。錠劑或膠囊中可含有，例如，由 0.01 至 100 毫克，典型的由 0.02 至 50 毫克。於製藥上可容忍之鹽類的情形時，上述重量數係相關於由該鹽所衍生出之苯並噻吡庚因離子之重量。於預防或治療上述情況時，根據式(I)之化合物本身可用作為化合物，但其較好與一可容忍的載體以醫藥組成物之型式呈現。該載體當然必須是可容忍的，一般而言其係可與組成物之其他組成份相容且對於病患的健康無礙。該載體可為一固體或一液體或兩種且宜與該化合物調製成各別的劑量，例如為一錠劑，其可含有由 0.05%至 95%重量之活性化合物。同樣的可含有其他製藥活性物質，包括其他根據式(I)之化合物。

五、發明說明 (5)

根據本發明之醫藥組成物可藉著已知之製藥方法中之一種製備，其主要在於將組成份與藥理上可容忍的載體及／或賦形劑調和。

根據本發明的醫藥組成物為那些適用於口服及經口（如舌下）給藥者，即使於每一各別情形中給藥之最適當方式係依據被治療之情況的性質及嚴重性以及於每一情形中根據式(I)之化合物的形式而定。糖衣製劑及糖衣持續釋放製劑亦涵蓋在本發明範圍內。宜為耐酸性及腸的製劑。適當的腸溶衣包括纖維素醋酸酐酸酯，聚乙基醋酸酐酸酯，羥基丙基甲基纖維素醋酸酐酸酯及甲基丙烯酸及甲基甲基丙烯酸酯之陰離子聚合物。

口服給藥之適當醫藥化合物可以分離單位呈現，例如，膠囊，豆狀膠囊，藥片或錠劑，其於每一情形中含有相當劑量之如式(I)之化合物；可為粉末或粒劑；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或於水中之油乳濁液或於油中之水乳濁液。如前所述，這些組成物可根據任何適當的製藥方法製備，其包括其中將活性化合物及載體（其可含有一或多個其他組成份）予以接觸之步驟。通常，該組成物係藉著將活性化合物與一液態及／或極度分散之固態載體均勻且均相的調和，如果需要，於其後將產物定形。因此，例如，一錠劑可藉著將化合物之粉末或粒劑壓製或成形，如果適當與一或多種其他的組成份一起。壓製之錠劑可藉著將化合物於自由流動型式，例如，粉末或顆粒，如果適當，與一粘合劑，潤滑劑，惰性稀釋劑及／或一

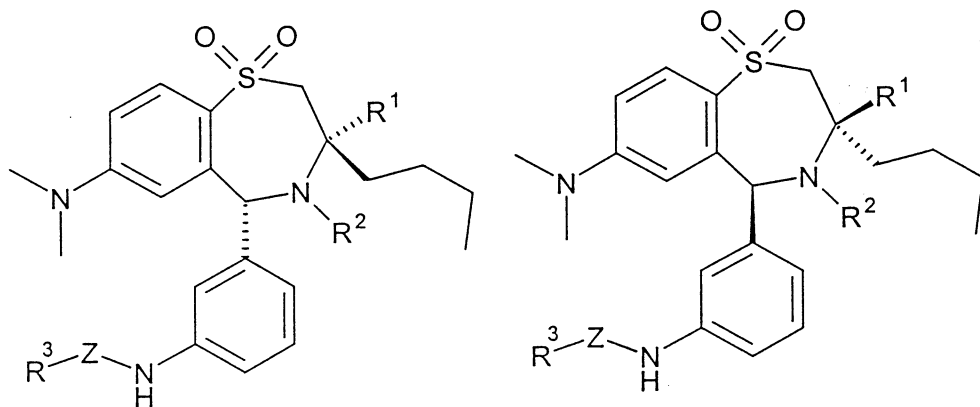
五、發明說明 (6)

(數種) 表面活性／分散劑，於一適合的機器中調和而製備。成形的錠劑可藉著將粉末狀的化合物（用一惰性液態稀釋劑潤濕）於一適合的機器中成形而製備。

適合經口（舌下）給藥之醫藥組成物包括藥片，其含有如式(I)之化合物及香味劑，習用蔗糖及阿拉伯膠或西黃蓍膠，以及錠片，其含有化合物於一惰性基質中，例如，凝膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠。

本發明又關於式 I 之異構混合物以及關於式 I 之純的立體異構物，以及關於式 I 之非對映立體異構混合物及純的非對映立體異構物。混合物之分離係依色層分離法進行。

具有下列結構式之式 I 之外消旋及對映性純化合物較佳：



據瞭解，糖殘基為衍生自具有 3 至 7 個碳原子之醛糖及酮糖的有意義之化合物，其可屬於 D 或 L 系列；這些亦包括胺基糖，糖醇或糖酸。可提及之實例為葡萄糖，甘露糖，果糖，半乳糖，核糖，赤蘚糖，甘油醛，景天庚醛

五、發明說明 (7)

糖，葡糖胺，半乳糖胺，葡糖醛酸，半乳糖醛酸，葡糖酸，半乳糖酸，甘露糖酸，還原葡糖胺，3-胺基-1,2-丙二醇，葡糖卡酸 (glucaric acid) 及半乳糖卡酸 (galactaric acid)。

二糖類意指含有兩個糖單位之糖類。二-，三-或四糖類係藉 2 或多個糖類之似乙縮醛鍵結而形成。此處之鍵結可為 α 或 β 型式。可提及為實例的是乳糖，甘露糖及纖維二糖。

如果糖基被取代，該取代作用宜在糖之 OH 基上的氫原子上發生。

下列保護基本質上適合於糖類之羥基：苄基，乙醯基，苯甲醯基，三甲基乙醯基，三苯甲基，第三丁基二甲基矽烷基，苯亞甲基，環亞己基或異亞丙基保護基。

式 I 化合物及其製藥上可容忍之鹽類及生理官能性衍生物為用來治療脂肪代謝性疾病的理想醫藥品，特別是高脂血症。同樣的，式 I 化合物適用於影響血清膽固醇濃度且適用於預防及治療動物脈硬化徵候群。該化合物亦可任意的與史答丁類 (statins) 合併給藥，例如，西蒙瓦史答丁 (simvastatin)，弗瓦史答丁 (fluvastatin)，培瓦史答丁 (pravastatin)，希瓦史答丁 (cerivastatin)，婁瓦史答丁 (lovastatin) 或阿拖瓦史答丁 (atorvastatin)。下列結果可確定根據本發明之化合物的藥理活性。

根據本發明之生物測試係藉灌注測試來進行。此測試係研究根據本發明之化合物於迴腸內膽汁酸運輸的作用。

五、發明說明(8)

以該化合物之非對映立體異構物混合物進行測試。

灌注測試係如下進行：

實驗方法

將雄性威斯塔鼠（重量範圍為 250-350 克）用胺基甲酸乙酯麻醉（1.5 克／公斤，非經腸胃給藥）並將膽汁導管用一聚乙烯管子套管。於 8 公分近側於迴腸與盲腸皮片處，作一個切口至迴腸並縫入一個管子之矽酮應接頭。於盲腸中作第二個切口並移植入一相關的矽酮應接頭。將矽酮管子連接到應接頭以便灌注兩足動物之迴腸且以用灌注緩衝液於 1 毫升／分鐘之灌注速率的開放方式（非循環性）進行。

該灌注管子充滿灌注緩衝液（137 mM NaCl, 0.9 mM CaCl₂, 0.51 mM MgCl₂, 8.1 mM Na₂HPO₄, 2.7 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄）（pH 7.4），1%（v/v）乙醇+1% DMSO。該灌注緩衝液中含有所指定濃度之測試化合物或含有載體。該緩衝液預熱至 30°C。該灌注緩衝液含有 3 mM 牛磺膽酸（TCA），其依序用 1000 dpm/μl 之 ³H TCA 作為記號而標記。

研究設計及結果之評估

選擇一組可以在各別動物中測定膽汁酸運輸之抑制作用的實驗組。於 90 分鐘期間以 10 分鐘間隔收集膽汁（於下列多至 160 分鐘期間內用來測試逆轉性之決口相的情形）。於 40 分鐘期間內進行含載體緩衝溶液之灌注（預測試物質）接著用含有待測濃度之測試化合物的灌注緩衝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

液進行灌注 (至 90 分鐘) 。

為了計算測試化合物的抑制百分比，當 ³H-TCA 於控制相之分泌到達其最高點及高原時，來自 80-90 分鐘 (用測試物質灌注之終點) 之膽汁的 dpms (每分鐘 ³H-TCA 之裂解) 係相關於最初相 30-40 分鐘之收集期間。該 ES₅₀ (= 有效濃度 50) 係計算在不同濃度的抑制值間可抑制最大膽汁酸分泌達 50% 之有效濃度。

結果

表 1：

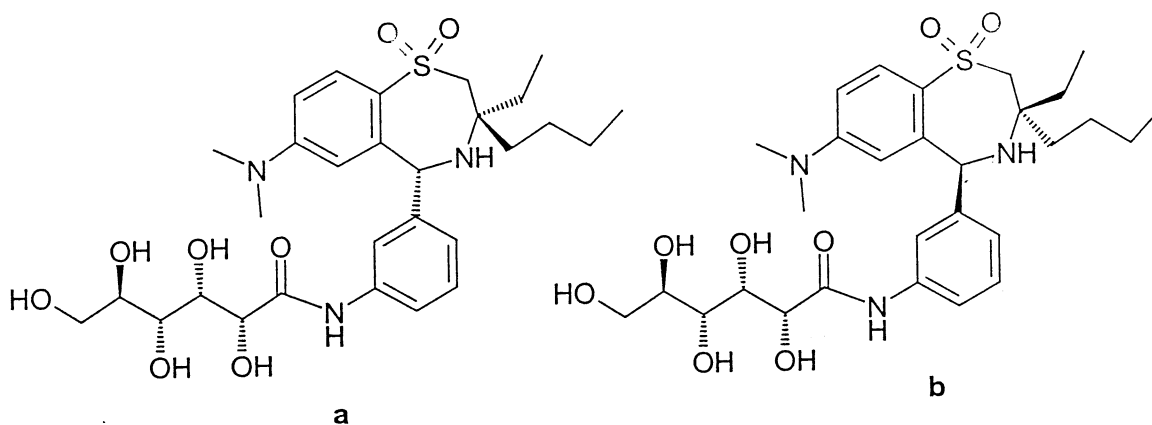
實例化合物	EC ₅₀ 迴腸灌注(μM)
1	0.09
2	0.15
3	0.22
4	0.72
5	0.4
6	0.09
7	1.4
比較實例	
1	9.8

由所測定之數據，可得知根據本發明之式 I 化合物與已知技藝敘述之化合物相較時較佳 7 至 100 倍。

五、發明說明 (10)

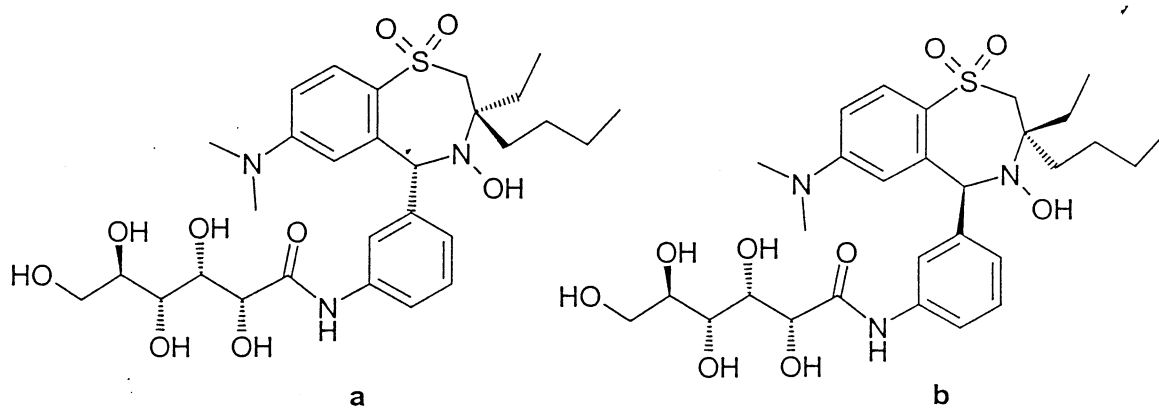
下列實例係用來更詳盡的闡明本發明，而非用來限制本發明至實例中說明的產物及具體例。

實例 1



$C_{29}H_{43}N_3O_8S$ (593.74). MS $(M + H)^+ = 594.3$

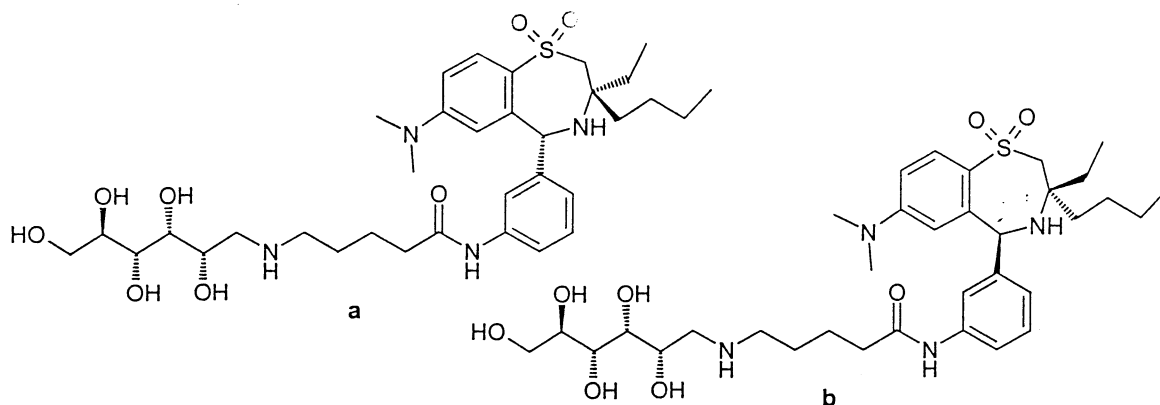
實例 2



$C_{29}H_{43}N_3O_9S$ (609.74). MS $(M + H)^+ = 610.4$

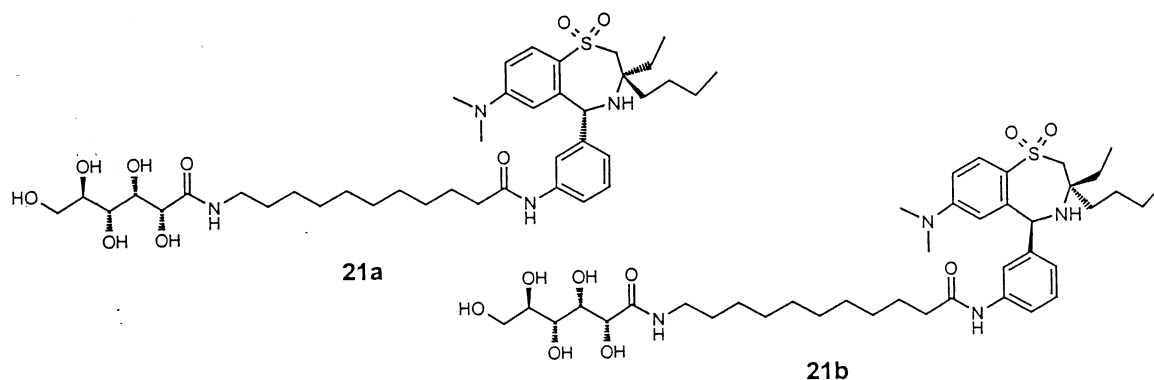
五、發明說明 (11)

實例 3



$C_{34}H_{54}N_4O_8S$ (678.89). M $(M + H)^+ = 79.4$

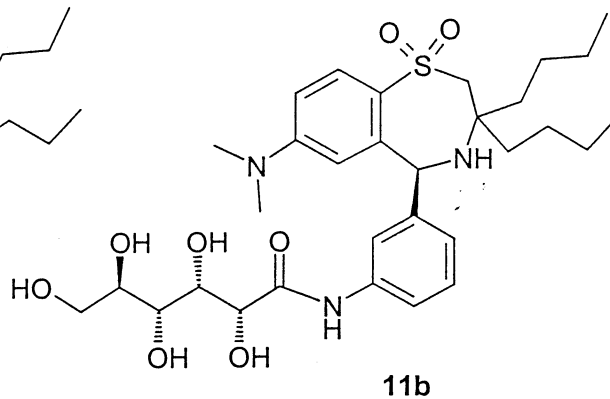
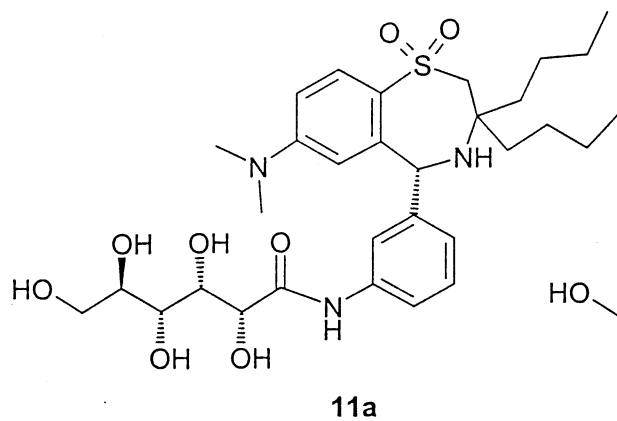
實例 4



$C_{41}H_{64}N_4O_9S$ (777.03). MS $(M + H)^+ = 777.6$

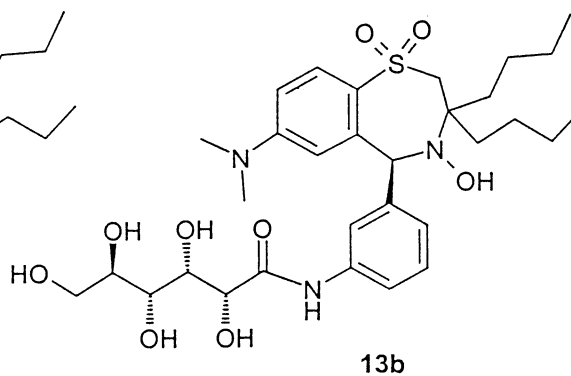
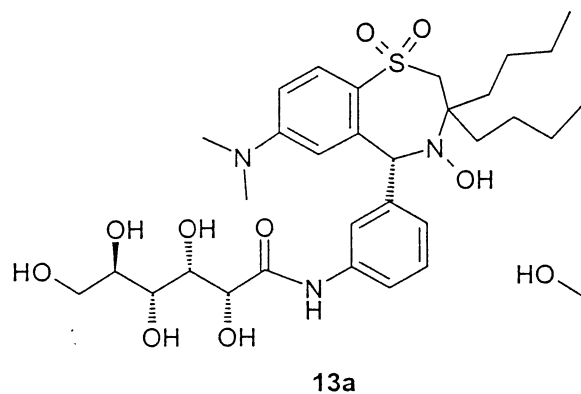
五、發明說明 (12)

實例 5



$C_{31}H_{47}N_3O_8S$ (621.79). MS $(M + H)^+ = 622.4$

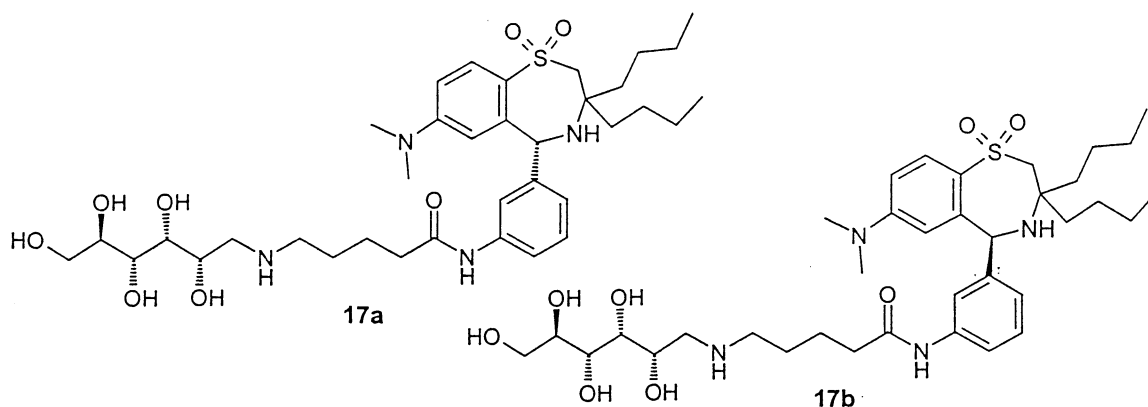
實例 6



$C_{31}H_{47}N_3O_9S$ (637.79). MS $(M + H)^+ = 638.5$

五、發明說明 (13)

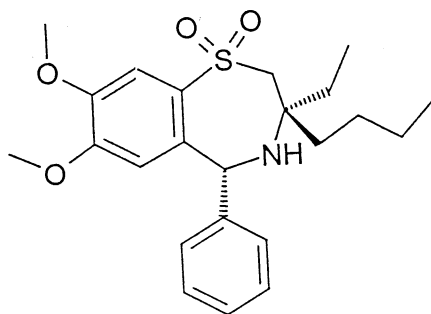
實例 7



$C_{36}H_{58}N_4O_8S$ (706.94). MS $(M + H)^+ = 707.6$

WO 96/05188 中之比較實例 (實例號碼 20, 264W94 (葛蘭素威爾康)) :

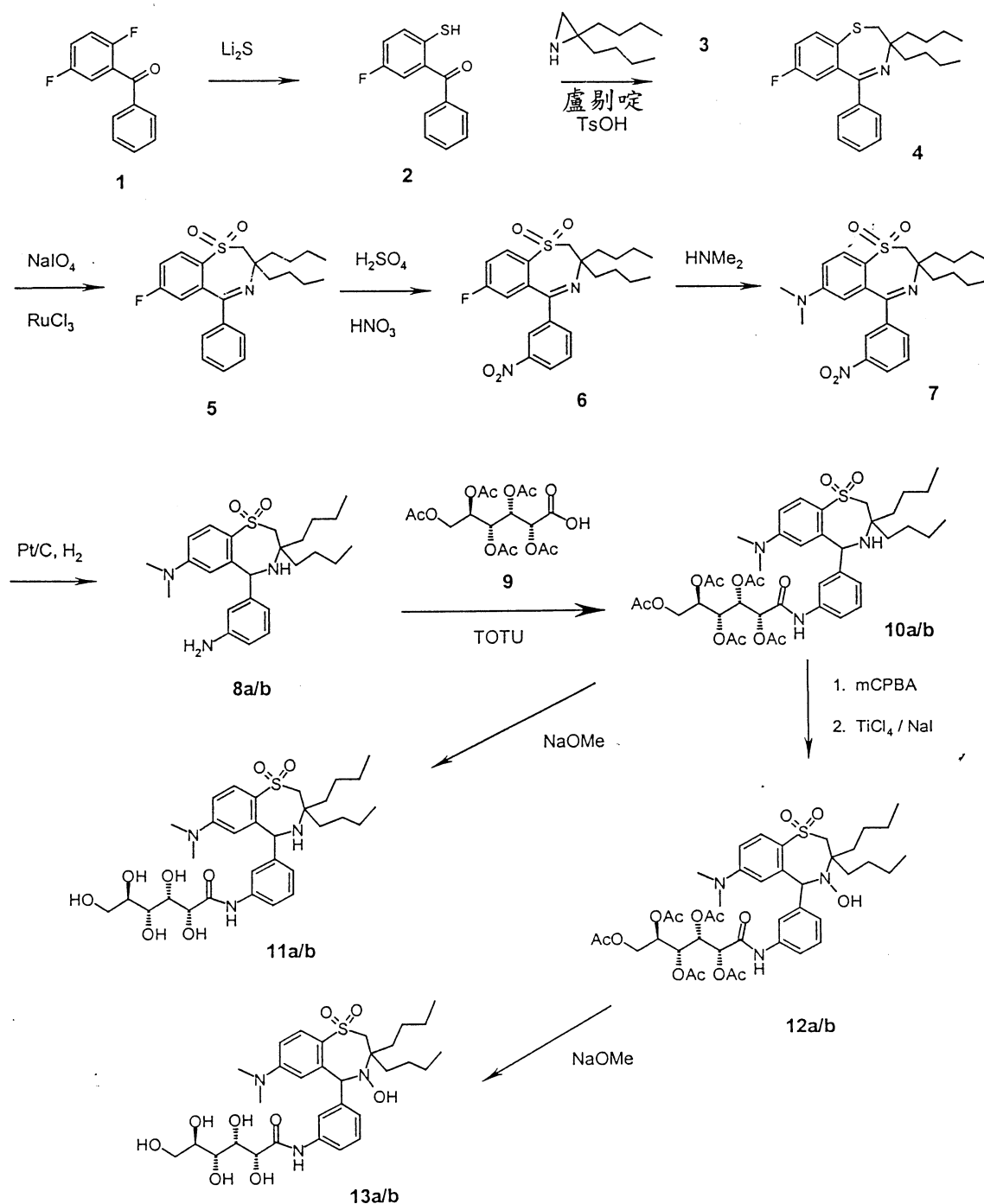
比較實例 1



實例係如下製備：

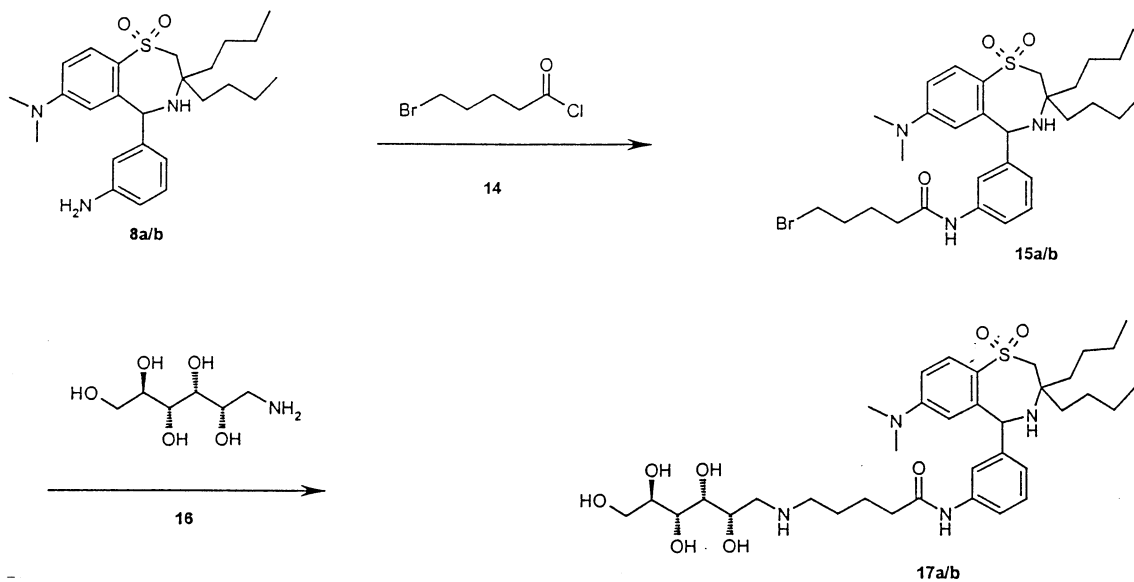
五、發明說明 (14)

反應圖示 1

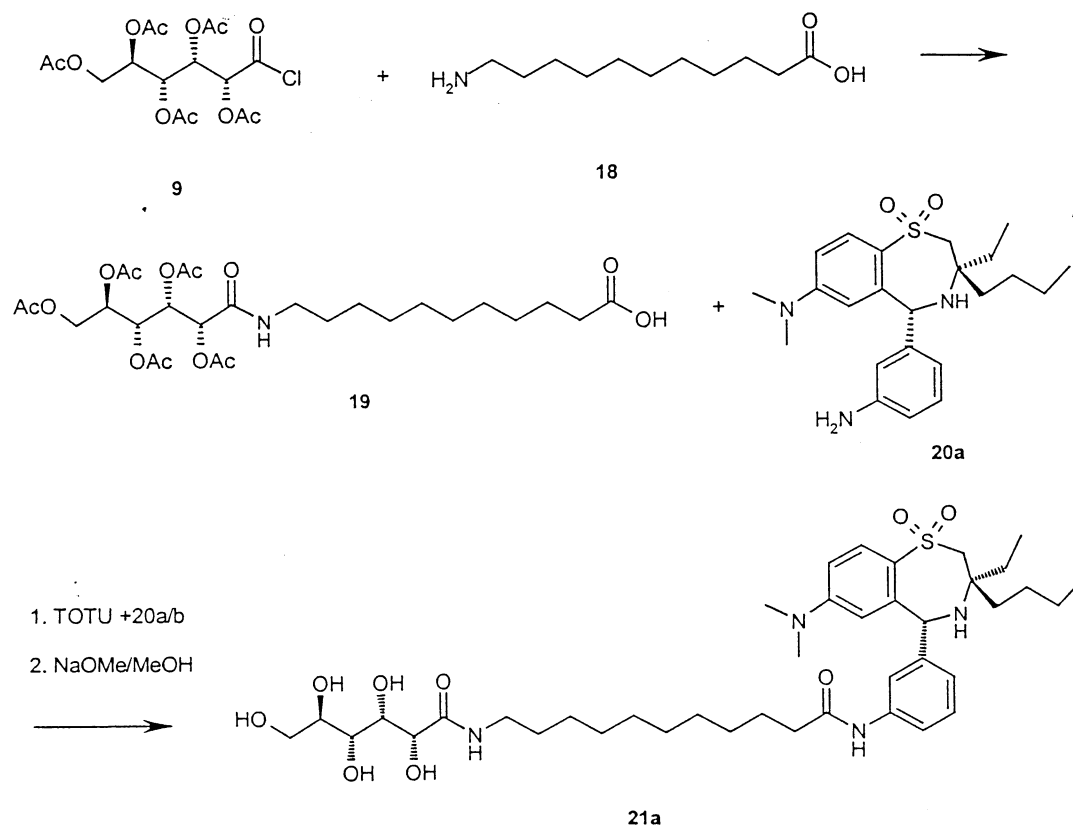


五、發明說明 (15)

反應圖示 2



反應圖示 3



五、發明說明 (16)

化合物 2 之合成：

將 20 克 (91.6 毫莫耳) 之 2,5 二氟苯並苯酮 1 (Fluka) 溶解於 400 毫升 DMSO 中。於氫氣中加入 7.0 克 (150 毫莫耳) 之硫化鋰(Fluka)。於 120°C 3 小時後，將混合物冷卻至室溫。將之與 200 毫升 2M HCl 水溶液及 500 毫升醋酸乙酯一起振盪。將有機相用 NaCl 溶液再清洗兩次，於 MgSO₄ 上乾燥，過濾並濃縮。得到一呈微紅色油的 24 克粗產物 2。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 3:1) 。R_f=0.3，起始物質 1 R_f=0.4。C₁₃H₉FOS (232.28)。MS(M+H)⁺=233.1。

化合物 4 之合成：

將 7 克粗產物 2，2.5 克 (16 毫莫耳) 二丁基氮丙啶 3 (R.葛特等，J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245-255) 及 300 毫克對甲苯磺酸溶解於 100 毫升盧剔啶。將反應溶液於一水離析器中沸騰 3 小時。然後將之濃縮並將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 3.6 克(61%)呈無色油之 4。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 9:1) 。R_f=0.5。C₂₃H₂₈FNS (369.55)。MS(M+H)⁺=370.3。

化合物 5 之合成：

將 3.6 克 (9.7 毫莫耳) 4 及 6.0 克 NaIO₄ 懸浮於 100 毫升乙腈，50 毫升二氯甲烷及 30 毫升之水中。加入 200

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

毫克 RuCl_3 後，將混合物於室溫劇烈攪拌 2 小時。將溶液用 200 毫升醋酸乙酯稀釋並用 NaCl 溶液清洗兩次。於 MgSO_4 上乾燥後，將之濃縮並藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 3.47 克(89%)呈不定形固體之 5。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 4:1)。 $R_f=0.5$ ，起始物質 4 $R_f=0.6$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$ (401.55)。 $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+=402.2$ 。

化合物 6 之合成：

將 3.47 克 (8.6 毫莫耳) 5 溶解於 24 毫升硝化酸 (由 14 毫升 HNO_3 及 10 毫升 H_2SO_4)。將反應溫度藉著冷卻而保持於 20°C 。30 分鐘後，將溶液倒至一含有 700 克冰及 200 毫升醋酸乙酯之混合物中。將含水相分離出來並小心的用 150 毫升飽和 NaHCO_3 溶液清洗四次。然後於 MgSO_4 上乾燥，濃縮並藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 3.0 克(78%)呈不定型固體之 6。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 4:1)。 $R_f=0.4$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$ (446.54)。 $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+=447.2$ 。

化合物 7 之合成：

將 3.0 克 (6.7 毫莫耳) 6 溶解於 50 毫升 33%強度於乙醇(Fluka)之 HNMe_2 並將溶液於 50°C 攪拌 1 小時。然後將之冷卻至室溫並將產生的產物過濾。得到 2.86 克(90%)微黃色結晶之 7。熔點為 188°C 。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 2:1)。 $R_f=0.5$ ，起始物質 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

$R_f=0.6$ 。 $C_{52}H_{33}N_3O_4S$ (471.62)。 MS $(M+H)^+=472.3$ 。

化合物 8a/b 對映體混合物之合成：

將 1.05 克 (2.2 毫莫耳) 7 懸浮於 30 毫升甲苯中並加入 500 毫克披鉑活性炭 (10%強度)。將混合物於 $100^{\circ}C$ 150 巴氫氣壓下在一振盪壓熱器中氫化 30 小時。將混合物經由矽膠過濾處理，其用 100 毫升甲醇清洗，將濾液濃縮並將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 495 毫克 (48%) 呈不定形固體之 8a/b。

TLC (正庚烷／醋酸乙酯 1:1)。 $R_f=0.3$ 。 $C_{25}H_{37}N_3O_2S$ (443.65)。MS $(M+H)^+=444.3$ 。

化合物 10a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 80 毫克 (0.18 毫莫耳) 8a/b 及 100 毫克 (0.24 毫莫耳) 五-O-乙醯基-D-葡糖酸 (有機合成法 5, 887) 溶解於 4 毫升 DMF (二甲基甲醯胺) 中。將 100 毫克 (0.3 毫莫耳) TOTU (Fluka)，35 毫克 (0.24 毫莫耳) 肟 (羥基亞胺基氰基醋酸乙酯；Fluka) 及 0.1 毫升 (0.78 毫莫耳) NEM (4-乙基嗎福啉) 連續加入。於室溫中 1 小時後，將混合物用 20 毫升醋酸乙酯稀釋並用水清洗三次。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾並濃縮。將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化 (醋酸乙酯／正庚烷 2:1) 得到 130 毫克 (86%) 呈不定形固體之 10a/b。

TLC (醋酸乙酯／正庚烷 2:1) $R_f=0.3$ 。產物 10a/b 之持著

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

性與起始物質 8a/b 相同，但與 2M 硫酸之顏色不同。

$C_{41}H_{57}N_3O_{13}S$ (131.97), MS (M+H)⁺=832.6。

化合物 11a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 130 毫克 (0.16 毫莫耳) 10a/b 溶解於 5 毫升甲醇中。添加 0.2 毫升甲醇之 1M 甲醇鈉溶液後，將混合物靜置於室溫中 1 小時。然後用甲醇之 HCl 溶液中和並濃縮。將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化 (二氯甲烷／甲醇／濃氨水 (30/10/3) 且得到 78 毫克(80%)呈不定形固體之 10a/b。

TLC (二氯甲烷／甲醇／濃氨水 30/10/3) 。 $R_f=0.4$ 。

$C_{31}H_{47}N_3O_8S$ (621.80) 。 MS (M+H)⁺=622.4。

化合物 12a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 618 毫克 (0.74 毫莫耳) 10a/b 溶解於 30 毫升二氯甲烷中並加入 385 毫克 (2.23 毫莫耳) 70%強度之間氯過苯甲酸(Fluka)。於室溫 30 分鐘後，將混合物用 100 毫升醋酸乙酯稀釋並用 $NaHCO_3$ 溶液清洗三次。用 $MgSO_4$ 乾燥後，將混合物濃縮且得到 700 毫克粗產物。將此粗產物溶解於 28 毫升 0.05 M 之 $TiCl_4$ ／乙腈溶液中。添加 300 毫克固態 NaI 後，將混合物攪拌 15 分鐘。將之用 150 毫升醋酸乙酯稀釋處理並用 100 毫升 2M 之硫代硫酸鈉溶液清洗。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥並濃縮，且將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 550 毫克 (87%，於 2 階

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

段) 呈不定形固體之 12a/b。

TLC (正庚烷/醋酸乙酯 1:2)。 $R_f=0.3$ 。起始物質 10/a/b
 $R_f=0.35$ 。 $C_{41}H_{57}N_3O_{14}S$ (847.99)。MS (M+H) $^+=848.5$ 。

化合物 13a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 550 毫克 (0.65 毫莫耳) 12a/b 溶解於 20 毫升甲醇中。添加 0.3 毫升甲醇之 1M 甲醇鈉溶液後，將混合物於室溫中靜置 1 小時。然後用甲醇之 HCl 溶液中並濃縮。將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化 (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/10/3) 且得到 370 毫克 (89%) 呈不定形固體之 13a/b。

TLC (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/10/3)。 $R_f=0.4$ 。
 $C_{31}H_{47}N_3O_9S$ (637.80)。MS (M+H) $^+=638.4$ 。

化合物 15a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 719 毫克 (1.6 毫莫耳) 8a/b 溶解於 30 毫升二氯甲烷及 2 毫升三乙胺中。將 0.5 毫升 (3.7 毫莫耳) 14 逐滴加到此溶液中並將之於室溫中靜置 15 分鐘。然後將溶液經由矽膠過濾並用 100 毫升醋酸乙酯清洗。濃縮後，將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化。得到 950 毫克 (95%) 呈不定形固體之 15a/b。

TLC (正庚烷/醋酸乙酯 1:1)。 $R_f=0.4$ 。 $C_{30}H_{44}BrN_3O_3S$
(606.67)。MS (M+H) $^+=607.3$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

化合物 17a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 897 毫克 (1.47 毫莫耳) 15a/b 溶解於 20 毫升 DMF 中。添加 1.3 克 (7.1 毫莫耳) 16 (還原葡糖胺, Fluka) 後, 將混合物於 80°C 加熱 2 小時。然後將之用 50 毫升醋酸乙酯稀釋並用水清洗三次。將有機相於 MgSO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。將殘質藉閃蒸色層分離法予以純化 (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/10/3), 且得到 700 毫克 (67%) 呈不定形固體之 17a/b。

TLC (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/10/3) 。 $R_f=0.4$ 。
 $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (706.95) 。MS $(\text{M}+\text{H})^+=707.4$ 。

化合物 19 之合成：

將 8.0 克 (18.8 毫莫耳) 9 (五-O-乙醯基-D-葡醯 (gluconoyl) 氯; 有機合成法, Vol. 5, 887) 添加到一含有 8.0 克 (40 毫莫耳) 18 (Fluka) 於 150 毫升無水 DMF 中之懸浮液中。將此懸浮液於室溫中劇烈攪拌 20 小時。然後加入 500 毫升醋酸乙酯及 200 毫升水。將含水相再次用 250 毫升醋酸乙酯萃取。將合併之有機相用氯化鈉溶液清洗三次, 於 MgSO_4 上乾燥, 過濾並濃縮。得到 9.5 克 (86%) 呈不定形固體之 19。

TLC (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/10/3) 。 $R_f=0.8$ 。
 $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_{13}$ (589.64) 。MS $(\text{M}+\text{H})^+=590.4$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

化合物 21a/b 非鏡像異構物混合物之合成：

將 200 克 (0.34 毫莫耳) 19, 70 毫克 (0.17 毫莫耳) 20a/b (20a/b 係依類似於 8a/b, 藉著用 2-丁基-2-乙基吡庚因進行反應圖示 1 之反應順序 (R. 葛特等, J. Organomet, Chem. 140 (1977) 245-255) 及 1 而製得), 240 毫克 TOTU, 80 毫克肟及 0.3 毫升 NEM 於 4 毫升 DMF 中依類似於化合物 11a/b 中之過程進行反應。於閃蒸色層分離法後 (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/5/1), 得到 60 毫克 (46%, 於兩階段) 呈不定形固體之 21a/b。

TLC (二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/5/1) 。 $R_f=0.2$ 。

$C_{40}H_{64}N_4O_9S$ (777.04) 。 MS $(M+H)^+=777.80$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

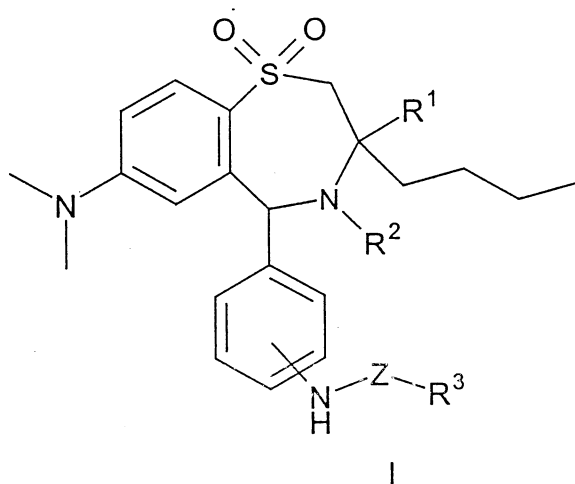
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 經糖殘基取代之 1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類，其製法，含彼等化合物之醫藥品及其用途)

本發明係關於經取代之 1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類及其酸加成鹽類。

本文中業說明式 I 之 1,4-苯並噻吡庚因-1,1-二氧化物衍生物類



其中 R^1 , R^2 , R^3 及 Z 具有所示之定義，及生理上可容忍之鹽類及生理官能性衍生物類以及其製備方法。該化合物適用作為，例如，降脂劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、~~英~~文發明摘要（發明之名稱：

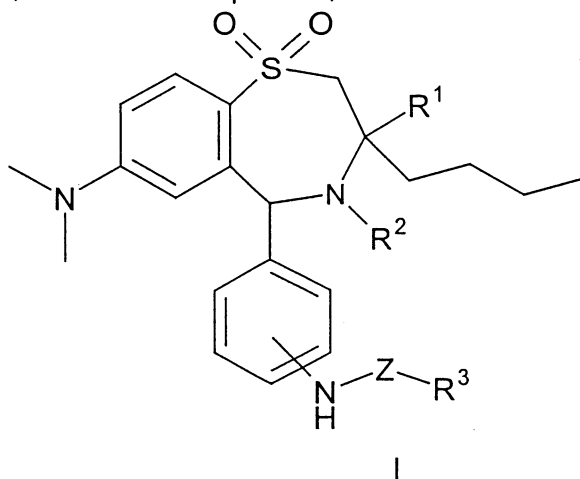
1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives substituted by sugar residues, process for their preparation, pharmaceuticals comprising these compounds, and their use

Abstract

1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide derivates, process for their preparation, pharmaceuticals comprising these compounds, and their use

The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivates and their acid addition salts.

1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide derivates of the formula I,



in which R^1 , R^2 , R^3 and Z have the meanings indicated, and the physiologically tolerable salts and physiologically functional derivatives and also processes for their preparation are described. The compounds are suitable, for example, as hypolipidemics.

蔡專
中利
曾代
律師
師人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

專利申請案第 89106263 號

ROC Patent Appln. No. 89106263

修正之申請專利範圍中文本替換頁 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl.(I)

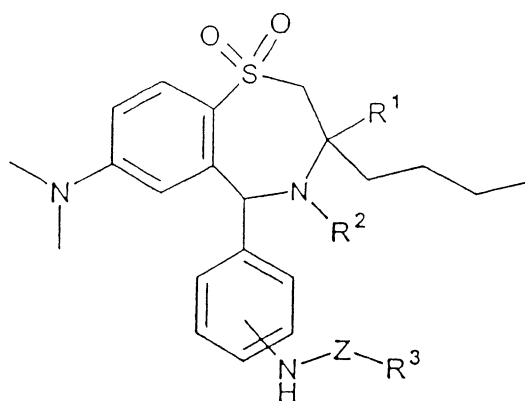
(民國 94 年 8 月 10 日送呈)

(Submitted on August 10, 2005)

5

1. 一種如式 I 之化合物

10



15

其中，

 R^1 為甲基、乙基、丙基、丁基；

20

 R^2 為 H、OH； R^3 為一糖殘基； Z 為 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ 烷基 - 或 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ 烷基
-NH-； n 為 1；

25

或其製藥上可容忍的鹽類。

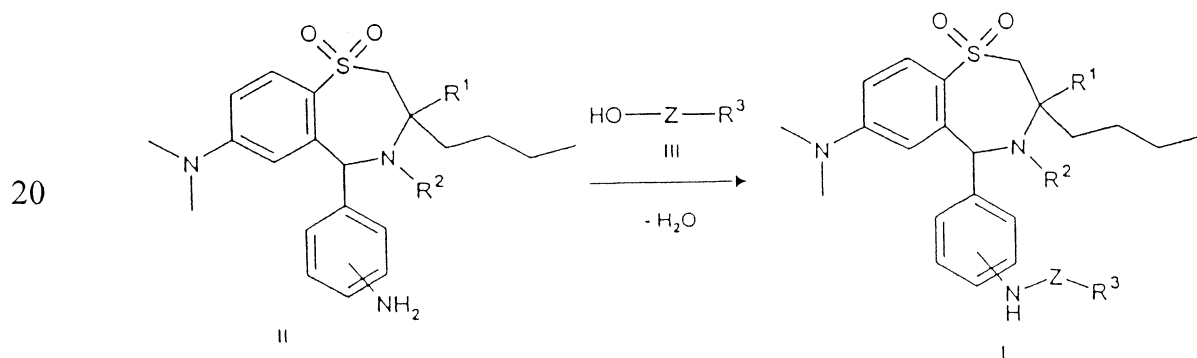
2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中一或多個基
團具有下列定義：

R¹ 為乙基、丙基、丁基；
R² 為 H、OH；
R³ 為一糖殘基；
Z 為 -(C=O)_n-C₀-C₁₆ 烷基 - 或 -(C=O)_n-C₀-C₁₆- 烷基
-NH-；
n 為 1；

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中一或多個基團具有下列定義：

10 R^1 為乙基、丁基；
 R^2 為 H、OH；
 R^3 為一糖殘基；
 Z 為 $-(C=O)_n-C_0-C_4$ -烷基-；
 或其製藥上可容忍的鹽類。

15 4. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物的方法，根據下列反應圖示，



其包括將式 II 之胺，其中， R^1 、 R^2 及 R^3 定義如式 I 中

六、申請專利範圍

者，與式 II 之化合物，其中， R^3 及 Z 定義如式 I 中者，進行反應，並移除水而得到式 I 化合物且任意的將所得到的式 I 化合物轉化為生理上可容忍的鹽或生理官能性衍生物。

- 5 5. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用作為治療脂肪代謝性疾病之醫藥品。
6. 一種用來治療高脂血症之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物為活性成分。
7. 一種用來影響血清膽固醇濃度之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物為活性成分。
- 10 8. 一種用來預防動脈硬化徵候群之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物為活性成分。