



(21) 申請案號：106144843

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 20 日

(51) Int. Cl. :

C07D307/52 (2006.01)

C07D307/85 (2006.01)

C07D333/20 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30) 優先權：2016/12/23 美國

62/438,707

(71) 申請人：財團法人生物技術開發中心 (中華民國) DEVELOPMENT CENTER FOR BIOTECHNOLOGY (TW)

新北市汐止區康寧街 169 巷 101 號

(72) 發明人：陳世安 CHENG, SOAN (US)；賴李應宣 LEE, YING SHUAN (TW)；楊凭勳 YANG, PING SYUN (TW)；黃昭陵 HUANG, CHARLEEN (TW)；廖柏翔 LIAO, BO XIANG (TW)；劉家瑋 LIU, CHIA WEI (TW)；劉妍希 LIU, YEN HIS (TW)

(74) 代理人：賴正健；陳家輝

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：1 共 42 頁

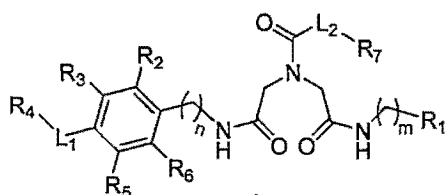
(54) 名稱

化合物、醫藥組成物及其用途

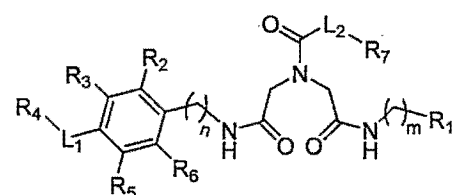
CPMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(57) 摘要

本發明公開一種化合物、醫藥組成物及其用途。本發明的化合物具有式(I)結構：



，其中各取代基如本文所定義。本發明的醫藥組成物包含治療有效量的如式(I)化合物及醫藥學上可接受的載劑，本發明的醫藥組成物可用於製造用以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病的藥物。



The prevent invention provides a compound of Formula (I): , a  
 pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof. The pharmaceutical composition containing the compound and a pharmaceutically acceptable carrier thereof, and further use in making a treatment for treating disease associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

化合物、醫藥組成物及其用途 / CPMPOUND,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

## 【相關申請案】

本發明係主張美國專利申請案第 62/438,707 號(申請日:2016 年 12 月 23 日)之國際優先權，該申請案之完整內容納入為本發明專利說明書的一部分以供參照。

## 【技術領域】

本發明涉及一種化合物及醫藥組成物及其用途，特別是涉及一種用於調控 PCSK9 的化合物及醫藥組成物。

## 【先前技術】

現有技術中已知低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 血漿水平的升高是造成膽固醇和脂蛋白代謝紊亂 (例如冠心病) 的危險因素之一，而藉由 LDL 受體 (LDL-R) 的作用，從血漿中清除 LDL-C 主要是在肝臟進行的。

前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/ kexin 9 型 (PCSK9) 是一種絲氨酸蛋白酶，其與 LDL-R 結合以調節其在細胞表面的表達。細胞分泌的 PCSK9 與肝細胞上的 LDL-R 結合形成複合物，再於溶酶體中內化並降解。此等步驟卻抑止 LDL-R 再循環至細胞表面，因此抑制 LDL-R 在其上的表達，從而提高了 LDL-C 血漿水平。控制 LDL-C 血漿水平的方法可藉由調節降低細胞的 PCSK9 分泌，以降低血漿 PCSK9 水平，提高肝細胞上的 LDL-R，或是改變 PCSK9 與 LDL-R 之間相互作用的動力學來達成。

2015 年 7 月 24 日，FDA 批准 Alirocumab (Praluent®)，2015 年 8 月 27 日批准 Evolocumab (Repatha™)。而第三種藥物

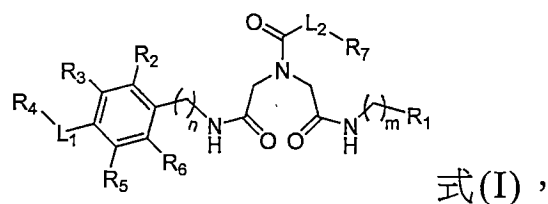
Bococizumab 目前正在進行第 3 期臨床試驗。該等藥物都是藉由每月或雙月注射針對 PCSK9 的單株抗體，改變 PCSK9 與 LDL-R 之間相互作用，以促進肝細胞上的 LDL-R 並增加肝臟 LDL 吸收以降低 LDL-C 血漿水平。目前並無降低細胞分泌 PCSK9 之藥物，因此，設計用於靶向 PCSK9 蛋白的小分子口服藥物將為新穎並具有優於抗體藥物優勢。

因此，提供能有效降低細胞分泌 PCSK9 的新化合物已成為本領域所欲解決的重要課題。

### 【發明內容】

本發明所要解決的技術問題在於，針對現有技術的不足提供一種化合物、醫藥組成物及其用途。

為了解決上述的技術問題，本發明所採用的其中一技術方案是，提供一種化合物，其具有式(I)結構：



其中， $R_1$  為雜芳基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自獨立地為 H、鹵素、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基或  $C_{3-10}$  環烷基氨基； $R_4$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基或芳基； $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基；每個  $L_1$  和  $L_2$  獨立地為直接鍵、O 或 NH； $m$  是 1、2 或 3；以及  $n$  是 0、1、2 或 3；其中， $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基、芳基和雜芳基中的每一個是 OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$

環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基。

本文中的術語「烷基」意指飽和的直鏈或支鏈烴部分，如 $-CH_3$ 或支鏈的 $-C_3H_7$ ；術語“烷氧基”是指 $-O-$ 烷基，烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、仲丁氧基以及第四氧基；術語“鏈烯基”是指含有一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴部分，如乙烯基或丙烯基；術語“炔基”是指含有一個或多個三鍵的直鏈或支鏈烴，如丙炔基或丁炔基；術語“環烷基”是指非芳族、單環、雙環、三環或四環烴，如環己基、環己烯-3-基或金剛烷基；術語“雜環烷基”意指具有一個或多個雜原子（例如 O、N、P 及 S）的非芳族 5 至 8 員單環、8 至 12 員雙環或 11 至 14 員三環環，雜環烷基的實例包括但不限於哌嗪基、咪唑烷基、氮雜環庚烷基、吡咯烷基、二氫噻二唑基、二噁烷基、嗎啉基、四氫呋喃基以及四氫呋喃基；術語“烷基氨基”是指被氨基取代的烷基，例如甲氨基或乙氨基；術語“環烷基氨基”是指被氨基取代的環烷基，例如環丙基氨基或環戊基氨基；術語“芳基”是指具有一個或多個芳環的烴基，芳基的實例包括但不限於苯基、亞苯基、萘基、亞萘基、芘基、蒽基及菲基。術語“雜芳基”是指具有一個或多個含有至少一個雜原子（例如 N、O 或 S）的芳環基，雜芳基的實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、芴基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基以及吲哚基。

除非另有說明，本文提到的烷基，烯基、炔基，環烷基、雜環烷基、烷基氨基、環烷基氨基、芳基以及雜芳基包括經取代及未經取代的基團，環烷基、雜環烷基、芳基以及雜芳基上可能的取代基包括  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-20}$  環烷基、 $C_{3-20}$  環烯基、 $C_{1-20}$  雜環烷基、 $C_{1-20}$  雜環烯基、 $C_{1-10}$  烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、羥基、氨基硫代醯基、脛基、胍基、脲基、氰基、硝基、醯基、硫代醯基、醯氧基、羧基和羧酸酯。另一方面、烷

基上可能的取代基包括所有上述取代基(除 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基以及 C<sub>2-10</sub> 炔基之外)；環烷基、雜環烷基、芳基以及雜芳基也可以彼此稠合。

上述化合物包括化合物本身及適用的其鹽類、前驅藥物及溶劑合物。舉例而言，可以在雜環化合物上的陰離子和帶正電荷的基團（例如氨基）之間形成鹽，合適的陰離子包括氯化物、溴化物、碘化物，硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽、酒石酸鹽。同樣地，亦可在雜環化合物上的陽離子和帶負電的基團（例如羧酸酯）之間形成鹽，合適的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子和銨陽離子(如四甲基銨離子)，這些化合物更包括含有季氮原子的鹽。前驅藥物的實例包括酯和其藥學上可接受的衍生物，其在給予受試者時能夠提供活性雜環化合物。溶劑合物是指在活性雜環化合物和藥學上可接受的溶劑之間形成的絡合物，藥學上可接受的溶劑的實例包括水、乙醇、異丙醇，乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

本發明的化合物可含有非芳族雙鍵，其可以順式或反式異構形式存在，此異構式是可預期的。

為了解決上述的技術問題，本發明所採用的另外一技術方案是，提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如本發明上述之式(I)化合物及醫藥學上可接受的載劑。

為了解決上述的技術問題，本發明所採用的另外再一技術方案是，提供一種醫藥組成物的用途，其是用於製造用以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型 (PCSK9) 相關疾病的藥物。

本發明的一具體實施例中，所述前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型 (PCSK9) 相關疾病是膽固醇和脂蛋白代謝紊亂。

本發明的一具體實施例中，所述膽固醇和脂蛋白代謝紊亂包

括但不限於冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化以及高膽固醇血症。

本發明中術語“治療”或“治療”是指將一種或多種上述化合物給予具有上述疾病、該疾病的症狀或對該疾病的傾向的受試者，其目的為賦予治療效果，例如治癒、緩解、改變、影響、改善或預防上述疾病、其症狀或其傾向。而術語“有效劑量”是指達到預期治療效果所需的活性劑劑量，如所屬技術領域具有通常知識者所習知的，有效劑量將根據所治療的疾病的類型、給藥途徑、賦形劑的使用以及可能同時使用其它藥物而有所差異。

有效劑量的測定，對於所屬技術領域具有通常知識者而言，無需過度實驗僅需要常規技能，即可確定預定用途的有效劑量。需要治療的個體可為哺乳動物。術語“哺乳動物”是指人類或非人類之哺乳動物，例如：狗、貓、豬、牛、綿羊、山羊、馬、大鼠、或小鼠。

為了實施本發明的方法，具有一種或多種上述化合物的組成物可以腸胃外、口服、經鼻、經直腸、局部或口腔給藥。本文使用的術語“腸胃外”是指皮下、皮內、靜脈內、腹膜內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、蛛網膜下腔、損傷內或顱注注射以及任何合適的注入技術。

無菌可注射組成物可以是在無毒腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的溶液或懸浮液，例如 1, 3-丁二醇中的溶液。在可接受的載體和溶劑中可以使用的是甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)以及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無揮發性油常用作為溶劑或懸浮介質（例如合成的單或雙甘油酯）。脂肪酸可用於製備注射劑，如油酸及其甘油酯衍生物，天然物藥理上可接受的油如橄欖油和蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化形式。這些油溶液或懸浮液還可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑、羧甲基纖維素或類似的分散劑。其他常用的界面活性劑通常用於製備藥學上可接受的固體、液體或其他劑型也可用於配製目的，如 Tweens、Spans 或其

他類似的乳化劑或生物利用度增強劑。

用於口服給藥的組成物可以是任何口服可接受的劑型，包括但不限於膠囊、錠劑、乳液和水性懸浮液、分散體以及溶液。在錠劑的情況下，常用的載體包括乳糖和玉米澱粉，通常還可以加入潤滑劑如硬脂酸鎂；對於膠囊形式的口服給藥，適用的稀釋劑包括乳糖和乾玉米澱粉；當口服施予水性懸浮液或乳劑時，活性成分可以懸浮或溶解在與乳化劑或懸浮劑結合的油相中。視需求可加入某些甜味劑、調味劑或著色劑。鼻用氣溶膠或吸入組成物可根據藥物製劑領域熟知的技術製備。例如，可以使用任何合適的防腐劑或吸收促進劑（例如苯甲醇）或任何增溶劑或分散劑（例如氟碳化合物）將該等組成物製備成鹽水溶液。

具有一種或多種上述化合物的藥物組成物亦適用於直腸給藥的栓劑形式給藥。

醫藥組成物中的載體必須是“可接受的”，即能夠與組成物中的活性成分相容（若能夠使其穩定化更加）且對待治療之個體無害。一種或多種增溶劑可以用作藥物賦形劑用於遞送活性化合物。其它載體的例子包括膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉。

本發明的其中一有益效果在於，本發明所提供的化合物、醫藥組成物及其用途，其能通過“式（I）的化合物”以及“施用有效量的式（I）的化合物”的技術方案，下調 PCSK9 表達的水平，以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病。

為使能更進一步瞭解本發明的特徵及技術內容，請參閱以下有關本發明的詳細說明與圖式，然而所提供的圖式僅用於提供參考與說明，並非用來對本發明加以限制。

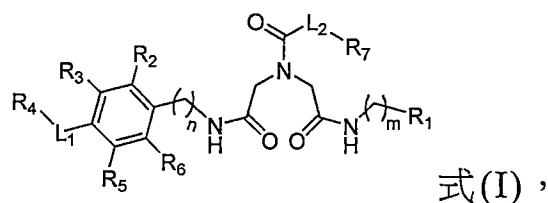
### 【圖式簡單說明】

圖 1 為經由本發明實施例所提供的化合物處理的 HepG2 細胞的西方墨點法分析結果。

### 【實施方式】

以下是通過特定的具體實施例來說明本發明所公開有關“化合物、醫藥組成物及其用途”的實施方式，本領域技術人員可由本說明書所公開的內容瞭解本發明的優點與效果。本發明可通過其他不同的具體實施例加以施行或應用，本說明書中的各項細節也可基於不同觀點與應用，在不悖離本發明的構思下進行各種修改與變更。以下的實施方式將進一步詳細說明本發明的相關技術內容，但所公開的內容並非用以限制本發明的保護範圍。

為了解決上述的技術問題，本發明所採用的其中一技術方案是，提供一種化合物，其具有式(I)結構：



其中， $R_1$  為雜芳基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自獨立地為 H、鹵素、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基或  $C_{3-10}$  環烷基氨基； $R_4$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基或芳基； $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基；每個  $L_1$  和  $L_2$  獨立地為直接鍵、O 或 NH； $m$  是 1、2 或 3；以及  $n$  是 0、1、2 或 3；其中， $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基、芳基和雜芳基中的每一個是 OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基。

具體而言，式 (I) 化合物中  $R_1$  是五員雜芳基（例如呋喃基或噻吩基）； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自獨立地為 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基； $R_4$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基；且  $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基或雜芳基；



其中， $L_1$  是 O，且  $L_2$  為直接鍵或 NH； $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。

本發明的一具體實施例提供式 (I) 化合物包含： $R_1$  是咪喃基或噻吩基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自獨立為 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基； $R_4$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基；且  $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-10}$  雜環烷基或雜芳基； $L_1$  是 O； $L_2$  是直接鍵； $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。

本發明的另一具體實施例提供式 (I) 化合物包含： $R_1$  是咪喃基或噻吩基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自獨立為 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基； $R_4$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基；且  $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-10}$  雜環烷基或雜芳基； $L_1$  是 O； $L_2$  是 NH； $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。

本發明式 (I) 化合物具有調節 PCSK9 的生理作用，包括其與低密度脂蛋白受體 (LDL-R) 的相互作用。這些小分子的 PCSK9 調節劑可用於降低血液中的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 水平，並可用於預防及/或治療膽固醇與脂蛋白代謝紊亂，如冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化以及高膽固醇血症。

本發明進一步包括含有一種或多種上述式 (I) 化合物的醫藥組成物，以及醫藥組成物用於製造用以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型 (PCSK9) 相關疾病的藥物。更進一步而言，前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型 (PCSK9) 相關疾病如冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化以及高膽固醇血症。

本發明的式 (I) 化合物可藉由所屬技術領域現有的方法製備。製備方法可參閱 R. Larock 發表的 *Comprehensive Organic Transformations* (第二版, VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene 等人發表於 *Organic Synthesis* (第四版, John Wiley and Sons 2007) 的 *Greene's Protective Groups*; L. Fieser 以及 M. Fieser 的著作 *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette 著作 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (第二版, John Wiley and Sons 2009); 以及 G. J. Yu 等人 2008 年發表於 *J. Med. Chem.* 第 51 卷, 第 6044

至 6054 頁的著作。

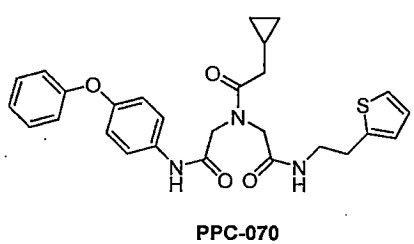
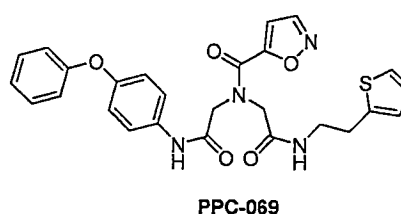
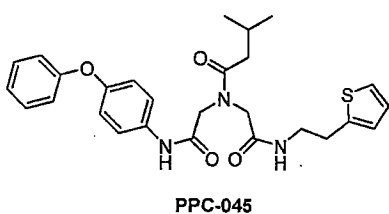
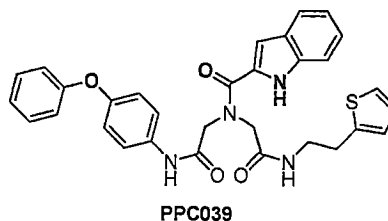
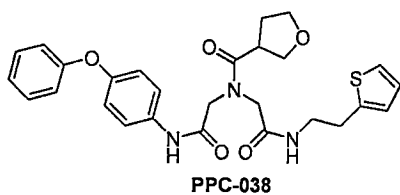
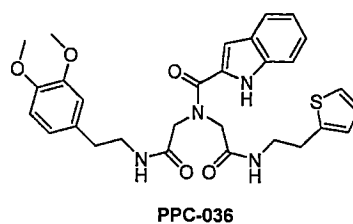
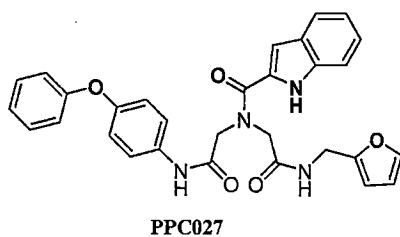
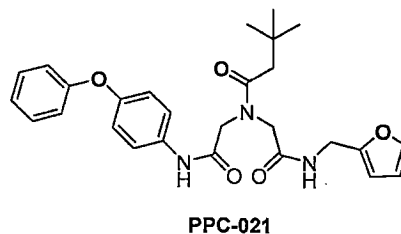
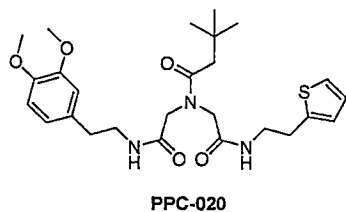
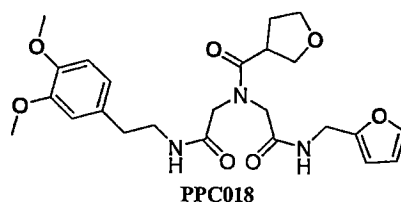
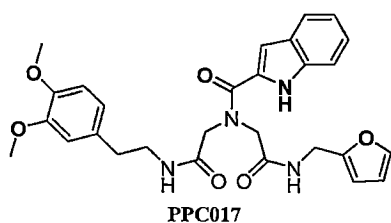
本文所提及的化合物可以含有非芳香族雙鍵和一個或多個不對稱中心，例如：位在連接於核心芳香環的取代基。因此，此等化合物可作為消旋混和物和外消旋混合物、單一對掌異構物、單個非對映立體異構物、非對映體混合物，以及順式或反式異構體形式。所有這些異構體形式都含括在本發明範圍之內。

如此製備的式 (I) 化合物可以使用體外測定，例如本發明實施例 2 中描述的 PCSK9 分泌測定。隨後可以使用本領域現有的體內測定評估化合物在降低哺乳動物中的 LDL-C 血漿水平方面的功效。所選擇的化合物可進一步測試以驗證其在治療膽固醇和脂蛋白代謝紊亂或治療與 PCSK9 相關的疾病(例如冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化或高膽固醇血症)中的功效，舉例而言，可將化合物施予患有冠心病的動物（例如小鼠），然後評估其治療效果。根據結果，可以確定合適的劑量範圍以及給藥途徑。

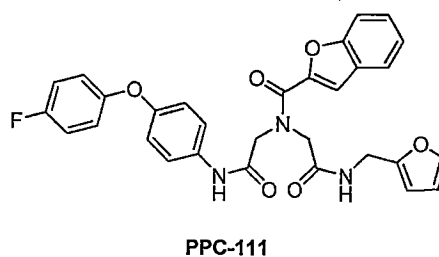
在沒有更進一步的闡述下，相信由以上之敘述足以呈現本發明。因此，接下來的實施例是純粹做為解說性之實例，無論如何不受限於其餘以任何形式公開的事情。所有在此文中被引用之刊物皆已全部整合於參考文獻中。

本發明之實施例將進一步列舉以下的實例說明，本發明所屬技術領域中具通常知識者可以藉由本案說明書了解該等實例僅用於說明本發明，各種修改和變化在不偏離本發明的範圍下為可行的，因此，下述的實施例僅作為本發明代表性的不同面向及特徵，而非用來限制本發明。

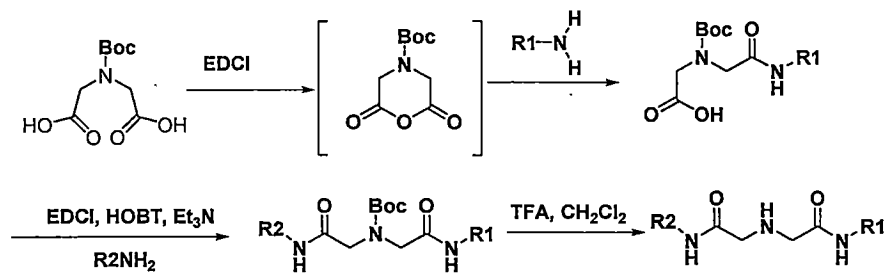
下列顯示了 12 種式 (I) 例示性化合物的結構。製備該等化合物的方法以及化合物的結構鑑定數據均列於實施例 1 中。在實施例 2 至 6 中則進一步描述這些化合物的分析測試程序。



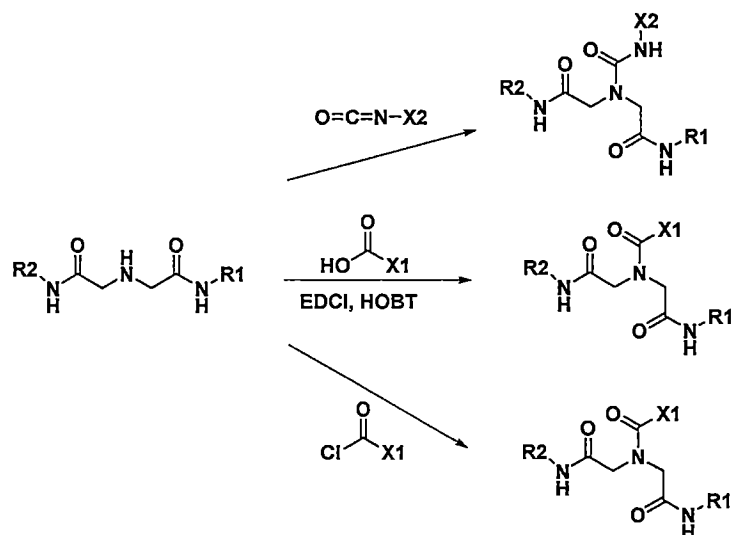
以及



接者，合成式 (I) 化合物反應步驟流程，即反應流程 1 及 2：  
反應流程 1



## 反應流程 2



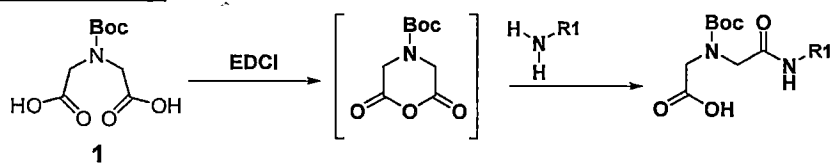
本發明所有的化學品和溶劑皆可由商業供應商購得，並按原樣使用。上述合成反應均在乾燥的氮氣氣氛下進行，使用 Merck 60 F 254 矽膠玻璃平板 (5×10cm) 藉由 TLC 監測反應；並且在紫外線 (254nm) 照射下或者通過噴灑磷鉬酸試劑 (Aldrich)，在 80 °C 下加熱來目視檢測區域。所有管柱層析色譜法是使用 Merck Kiesel gel 60,9385 的 ASTM 矽膠(230 至 400 目)作為固定相進行。

質子核磁共振譜 (<sup>1</sup>H) 以 Varian Mercury-300 或 Varian Mercury-400 核磁共振儀測量，化學位移 (Chemical shifts) 以相對於溶劑峰的共振的標度 (δ) 記錄為百萬分率 (ppm)。以下縮寫用於描述耦合：s = 單峰；d = 雙峰；t = 三重峰；q = 四重峰；quin = 五重峰；br = 寬峰；以及 m = 多重峰。液相層析質譜 (LCMS) 數據由 Agilent MSD-1100ESI-MS / MS、Agilent 1200 系列 LC / MSD VL 以及 Waters Acquity UPLC-ESI-MS / MS 系統進行測量。

## [實施例 1]: 式 (I) 化合物的合成

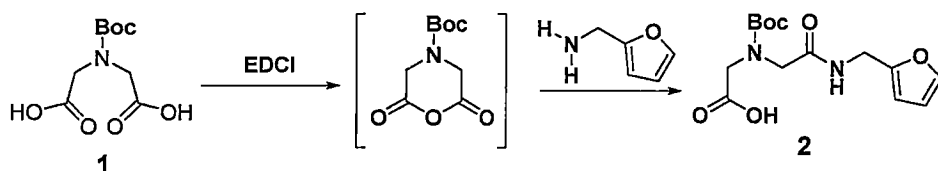
(a) 合成第一支鏈的步驟:

## 反應流程 3



在 25°C 下，N-((第三丁基氧基)羰基)亞氨基二乙酸 (2.33g, 10mmol) 在二氯甲烷(DCM) (30ml) 溶液中以 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI) (1.98g, 10.3mmol) 處理。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時，然後加入胺類 (1.26g, 12mmol)，並將溶液在 25°C 下攪拌 20 小時。將反應混合物倒入 10% HCl<sub>(aq)</sub> (100ml) 中，並用 DCM (100ml×2) 萃取，混和物的有機相用 10% HCl<sub>(aq)</sub> (80ml×2) 及飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> (100ml×2) 洗滌、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾並真空濃縮，得到純化的 N-((第三丁基氧基)-羰基)亞氨基二乙酸單醯胺。

## 反應流程 3a



在 25°C 下，N-((第三丁基氧基)-羰基)亞氨基二乙酸 (2.33g, 10mmol) 在二氯甲烷(DCM) (30 ml) 溶液中用碳醯二亞胺(EDCI) (1.98g, 10.3mmol) 處理。將混合物在 25°C 下攪拌 1 小時，然後加入胺類化合物 (1.26g, 12mmol)，並將溶液在 25°C 下攪拌 20 小時。將反應混合物倒入 10% HCl<sub>(aq)</sub> (100ml) 中並用 DCM (100ml×2) 萃取。有機相用 10% HCl<sub>(aq)</sub> (80ml×2) 和飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> (100ml×2) 洗滌、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾並真空濃縮，得到純化的 N-((第三丁基氧基)羰基)亞氨基二乙酸單醯胺 (流程圖產物 2, 產率 82%, 2.573g)。

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1.38 (d,  $J = 41.9$  Hz, 9H), 3.92 (d,  $J = 22.0$  Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 326.5$  Hz, 1H)。

LCMS ( ESI ) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{-H}]^-$  311.12, 實測值 311.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

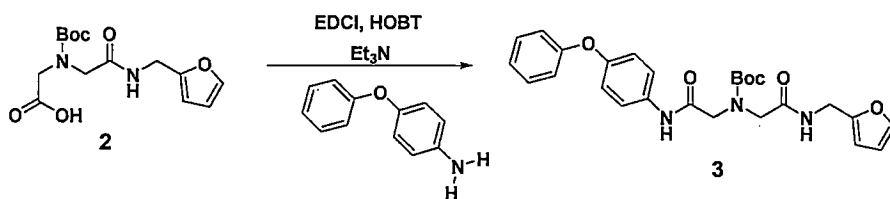
(b) 合成第二支鏈的步驟 :

#### 反應流程 4



將 N-((第三丁基氧基)-羰基)亞氨基二乙酸單醯胺 ( 4.8mmol ) 溶於 DCM ( 15ml ) 中。該溶液用胺類化合物 ( 1 eq )、EDCI ( 1.2 eq )、HOBT ( 1.2 eq ) 以及 Et<sub>3</sub>N ( 1.5 eq ) 處理，將該溶液在 25°C 下攪拌 20 小時候，將混合物倒入水中並以 DCM ( 40ml×2 ) 萃取。有機相用飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> ( 50ml×2 ) 洗滌，乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> )，過濾並真空濃縮。通過 MPLC ( MeOH / DCM = 1/19 ) 純化粗產物以得到純化的二醯胺。

#### 反應流程 4a



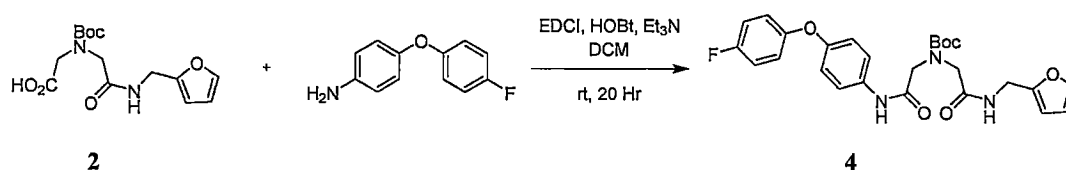
以 EDCI ( 439.3mg, 2.30 mmol )、HOBT ( 294.4mg, 2.30mmol ) 以及 Et<sub>3</sub>N ( 0.32ml, 2.30mmol ) 處理前述步驟的產物 2 ( 478.8mg, 1.53mmol )、4-苯氧基苯胺 ( 340.8mg, 1.84 mmol ) 的無水 DCM ( 15 ml ) 混合溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物倒入水中並用 DCM 萃取。有機相用飽和食鹽水溶液洗滌、乾燥、過濾並真空濃縮。使用 MPLC ( DCM: MeOH = 95:5 ) 純化粗產物，得到預期

產物 3 ( 流程圖產物 3 , 581.3mg , 產率 80% ) 。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10.90 以及 9.86 (two s, total 1H), 7.70 以及 7.63 (two m, total 2H), 7.31 (m, 3H), 7.06 (t, 1H,  $J=7.35$  Hz), 6.98 (m, 4H), 6.31 (m, 2H), 4.52 (d, 2H,  $J=5$  Hz), 4.04-3.89 (three s, total 4H), 1.40 以及 1.37 (two s, total 9H) 。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}]^+$  480.52 , 實測值 480.42  $[\text{M}+\text{H}]^+$  。

#### 反應流程 4b



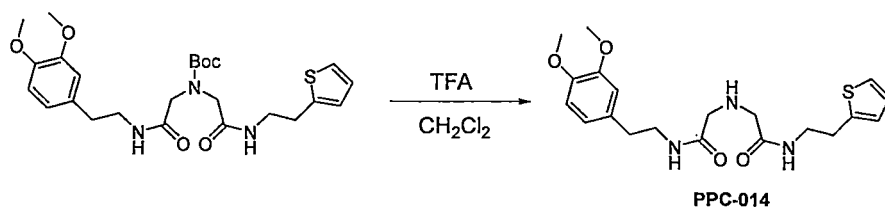
將 N-((第三丁基氧基)-羰基)亞氨基二乙酸單醯胺 ( 流程圖化合物 2 , 1.5g , 4.8mmol ) 溶於 DCM ( 15ml ) 中。該溶液用胺類化合物 ( 1eq ) 、 EDCI ( 1.2eq ) 、 HOBT ( 1.2eq ) 以及  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 1.5eq ) 處理。將該溶液在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 20 小時。將混合物倒入水中並用 DCM ( 40ml $\times$ 2 ) 萃取。有機相用飽和食鹽水  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  ( 50ml $\times$ 2 ) 洗滌、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (  $\text{MeOH} / \text{DCM} = 1/19$  ) 純化粗產物，得到純化的二醯胺 ( 流程圖產物 4 , 產率 60% , 1.432g ) 。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.40 (s, 9H), 3.96 (t,  $J=34.6$  Hz, 4H), 4.52 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 6.24-6.35 (m, 2H), 6.90-7.04 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.92 (s, 1H) 。

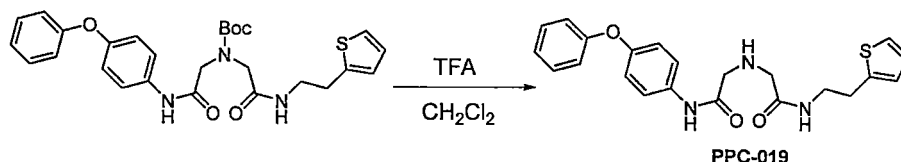
LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6+\text{H}]^+$  498.20 , 實測值 498.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$  。

#### 合成 PPC-014 以及 PPC-019

#### 反應流程 5



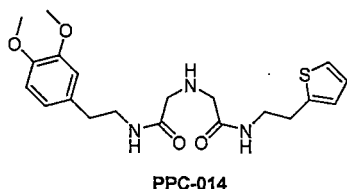
### 反應流程 6



製備 Boc 去保護基化合物的一般反應流程：

N'-((第三丁基氧基)羰基)-N, N-二取代的亞氨基二乙酸二醯胺 (2.88mmol) 溶於 TFA:DCM (v/v) = 1:1 中，混合物在 25°C 下持續攪拌 1 小時。真空除去溶劑。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以得到預期的產物。

### PPC-014

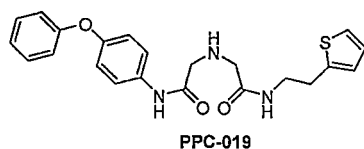


無色油狀。產率：92%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  2.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)。

LCMS (ESI) : m/z 理論值  $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$  406.1722 , HRMS (ESI) : m/z 實測值 406.1809  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### PPC-019





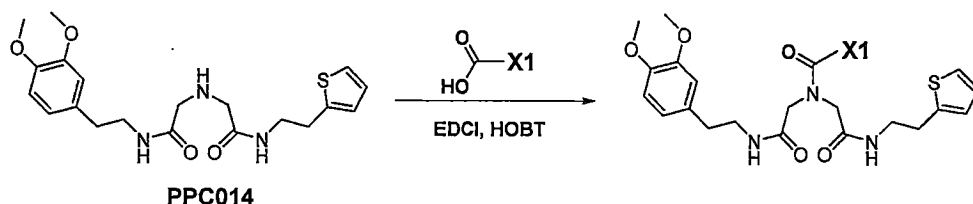
無色油狀。產率：95%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  3.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.08 (t,  $J = 7.3$ , 1H), 7.19 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.8$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.8$ , 2H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$  410.1460 , HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 410.1546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

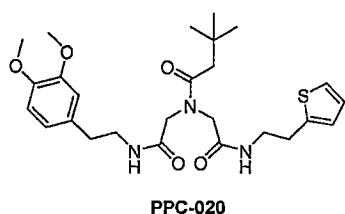
## 合成 PPC-020 以及 PPC-036

### 反應流程 7



將 PPC-014 (0.25mmol)、羧酸 (0.25mmol)、EDCI (0.30mol)、HOBT (0.3mol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.05ml)、DMF (2ml) 的混合溶液在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 20 小時。將該混合物倒入 10%  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  中並用 EtOAc 萃取。有機相用飽和食鹽水  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  洗滌。將有機相乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供預期的加成產物。

### PPC-020



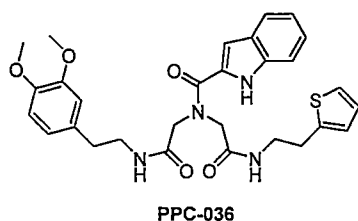
無色油狀。產率：62%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  1.99 (s, 9H), 2.05 (d,  $J = 42.15$  Hz, 2H),

2.79 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.09 (d,  $J = 9.95$  Hz, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.87 (m, 4H), 7.19 (d,  $J = 5.04$ , 1H)。

LCMS (ESI) : m/z 理論值  $[C_{26}H_{37}N_3O_5S+H]^+$  504.2454 , HRMS (ESI) : m/z 實測值 504.2545  $[M+H]^+$ 。

PPC-036



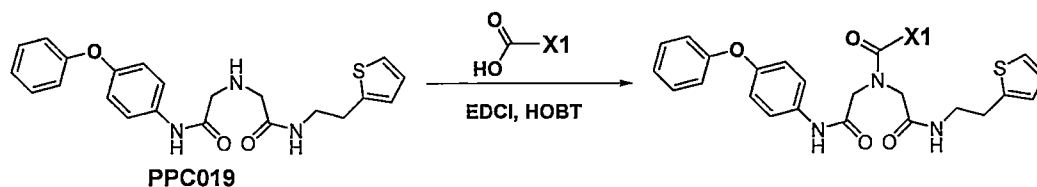
無色油狀。產率：32%。

$^1H$  NMR (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  2.77 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 6.66 (m, 3H), 6.86 (m, 3H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H)。

LCMS (ESI) : m/z 理論值  $[C_{29}H_{32}N_4O_5S + H]^+$  549.2093 , HRMS (ESI) : m/z 實測值 549.2179  $[M+H]^+$ 。

合成 PPC-038、PPC-039、PPC-045、PPC069 以及 PPC070

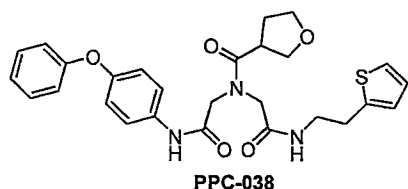
反應流程 8



將 PPC-019 (0.25mmol)、羧酸 (0.25mmol)、EDCI (0.30mol)、HOBT (0.3mol)、 $Et_3N$  (0.05ml) 以及 DMF (2ml) 的混合溶液在 25°C 攪拌 20 小時。再將該混合物倒入 10%  $HCl_{(aq)}$  中並用 EtOAc

萃取。飽和食鹽水  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  洗滌，並將有機相乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾並真空濃縮。通過 MPLC ( $\text{DCM} / \text{MeOH} = 19/1$ ) 純化殘餘物以得到預期的產物。

### PPC-038

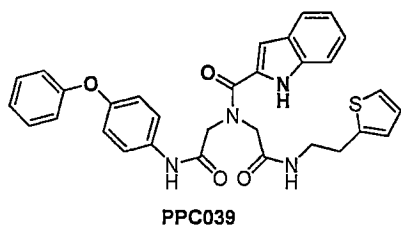


白色固體。產率：78%。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  2.05 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.10 (d,  $J = 17.5$ , 2H), 4.33 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.93 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.29 (d,  $J = 7.6$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.9$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$ , 1H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  508.1828，HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 508.1896  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### PPC-039

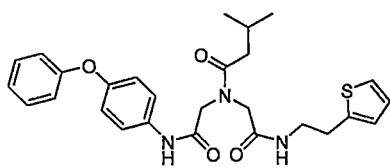


黃色固體。產率：25%。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  3.03 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 6.93 (m, 4H), 7.06 (t,  $J = 7.3$ , 3H), 7.21 (t,  $J = 7.3$ , 3H), 7.30 (t,  $J = 8.3$ , 2H), 7.42 (t,  $J = 8.3$ , 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$ , 3H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$  553.1831，HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 553.1904  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## PPC-045



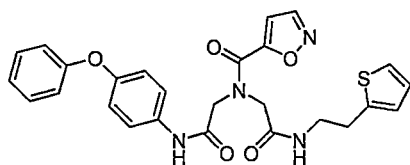
PPC-045

白色固體。產率：78%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  0.92 (dd,  $J = 2.0, 6.6, 6\text{H}$ ), 2.12 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.05 (dt,  $J = 6.8, 21.4, 2\text{H}$ ), 3.51 (dt,  $J = 6.8, 29.6, 2\text{H}$ ), 4.09 (d,  $J = 16.4, 2\text{H}$ ), 4.24 (d,  $J = 43.7, 2\text{H}$ ), 6.87 (d,  $J = 5.0, 2\text{H}$ ), 9.41 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (t,  $J = 5.7, 2\text{H}$ ), 7.59 (dd,  $J = 8.9, 24.8, 2\text{H}$ )。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$  494.2035, HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 494.2109  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## PPC-069



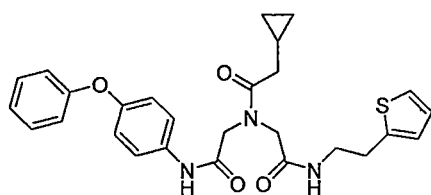
PPC-069

白色固體。產率：78%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  3.05 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.30 (d,  $J = 24.9, 2\text{H}$ ), 4.49 (d,  $J = 45.7, 2\text{H}$ ), 6.85 (m, 2H), 6.87 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.6, 1\text{H}$ ), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 8.50 (d,  $J = 12.3, 1\text{H}$ )。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  505.1467, HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 505.1533  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## PPC-070



PPC-070

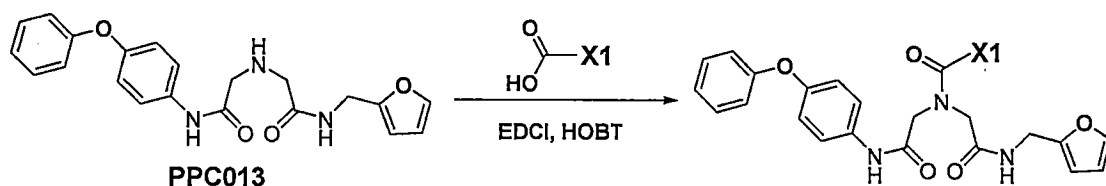
白色固體。產率：81%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOD) :  $\delta$  0.13 (m, 2H), 0.52 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 1.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.95 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.80 (m, 2H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  492.1879, HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 492.1944  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

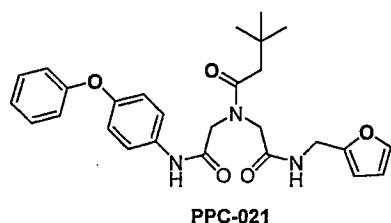
### 合成 PPC-021 以及 PPC-027

#### 反應流程 9



將 PPC013 (0.25mmol)、羧酸 (0.25mmol)、EDCI (0.30mol)、HOBT (0.3mol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.05ml) 以及 DMF (2ml) 的溶液在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 20 小時。將該混合物倒入 10%  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  中並用 EtOAc 萃取。有機相用飽和食鹽水  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  洗滌。將有機相乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾並真空濃縮。通過 MPLC ( $\text{DCM} / \text{MeOH} = 19/1$ ) 純化殘餘物以提供預期的加成產物。

#### PPC-021

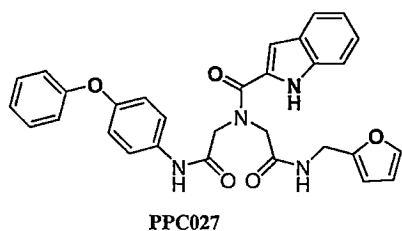


無色油狀。產率：80%。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO) :  $\delta$  0.96 (m, 9H), 2.09 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 4.02-4.37 (m, 6H), 6.29 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.94-7.10 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 3H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}]^+$  478.2336, HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 478.2354  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

#### PPC-027



白色固體。產率：40%。

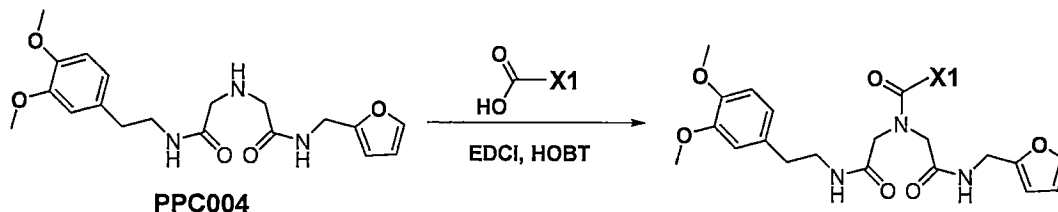
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) :

$\delta$  4.27-4.41 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.29 (d,  $J=28.02$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d,  $J=39.94$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 7.09 (t,  $J=7.35$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J=7.43$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J=7.82$  Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.67 (m, 4H), 11.66 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 - \text{H}]^-$  523.1975 , HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 523.1984  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

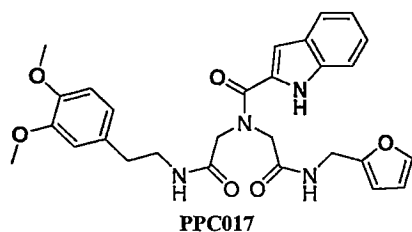
合成 **PPC-017** 以及 **PPC-018**

### 反應流程 10



將 PPC004 (0.25mmol)、羧酸 (0.25mmol)、EDCI (0.30mol)、HOBT (0.3mol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.05ml) 以及 DMF (2ml) 的混合溶液在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 20 小時。將該混合物倒入 10%  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  中並用 EtOAc 萃取。有機相用飽和食鹽水  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  洗滌。將有機相乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾並真空濃縮。通過 MPLC ( $\text{DCM} / \text{MeOH} = 19/1$ ) 純化殘餘物以提供預期的產物。

PPC-017

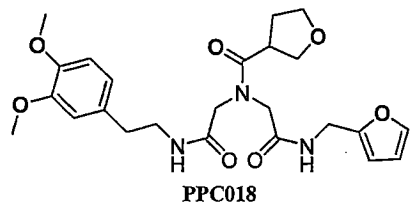


無色油狀。產率：40%。

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  2.80 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 6H), 4.05 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 6.74(m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=8.28$  Hz, 1H) 7.63 (d,  $J=8.04$ , 1H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^-$  519.2238 , HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 519.2256  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### PPC-018



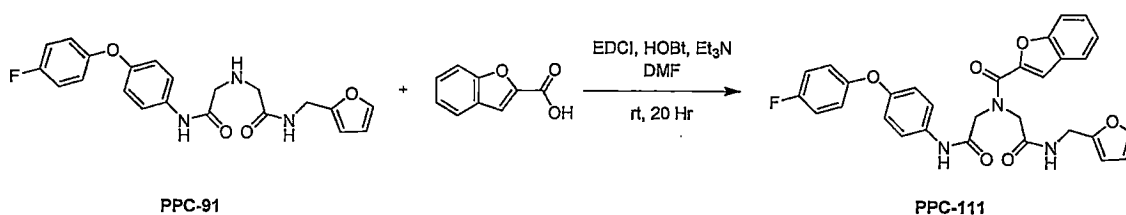
無色油狀。產率：62%。

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  2.00 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 10H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 6.24-6.33 (m, 2H), 6.73-6.82 (m, 3H), 7.35 (d,  $J=14.5$ , 1H)。

LCMS (ESI) :  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H}]^+$  474.2234 , HRMS (ESI) :  $m/z$  實測值 474.2251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 合成 PPC111

##### 反應流程 11

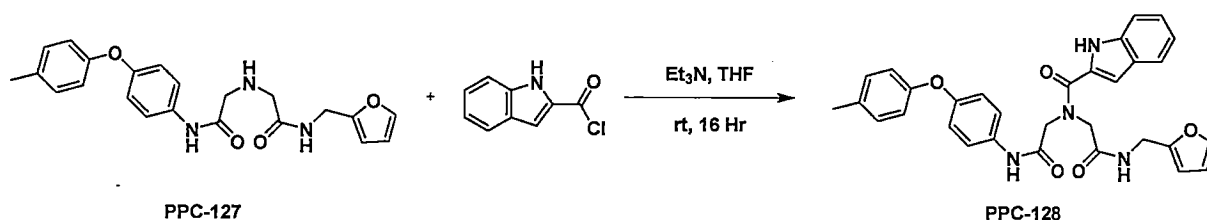


將胺類產物 (PPC-091, 199mg, 0.5mmol)、羧酸 (0.5mmol)、EDCI (0.6mmol)、HOBT (0.6mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.5ml) 以及 DMF (3ml) 的混合溶液在 25°C 攪拌 20 小時。將該混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取。有機相用飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> 洗滌。將有機相乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供預期的加成產物 (PPC-111, 產率 43%, 115mg)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 4.34-4.42 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 2H), 4.58-4.67 (m, 2H), 6.20-6.33 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 4H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 1H)。

LCMS (ESI): m/z 理論值 [C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup> 542.17, 實測值 542.10 [M+H]<sup>+</sup>。

### 合成 PPC-128



將胺類產物 (PPC-127, 190mg, 0.5mmol)、醯氯 (0.5mmol)、Et<sub>3</sub>N (2.5ml)、THF (4ml) 的混合溶液在 25°C 下攪拌 16 小時。將混合物倒入水中, 並用 EtOAc 萃取。有機相用飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> 洗滌。將有機相乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供期望的加成產物 (PPC-128, 產率 7%, 17.7mg)。

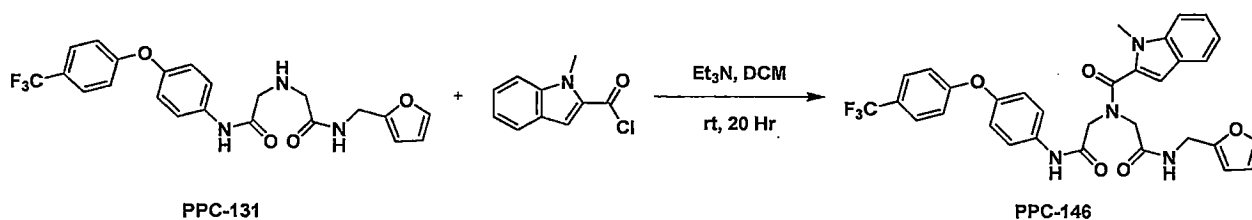
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 2.26 (s, 3H), 4.26-4.59 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.26 以及 6.32 (two s, total 1H), 6.39 (s, 1H), 6.64 以及 6.72 (two s, total 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (m, 4H), 8.86 以及 9.13 (two s, total 1H)。

LCMS (ESI): m/z 理論值 [C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup> 536.21, 實測值



536.84 [M+H]<sup>+</sup>。

## 合成 PPC-146

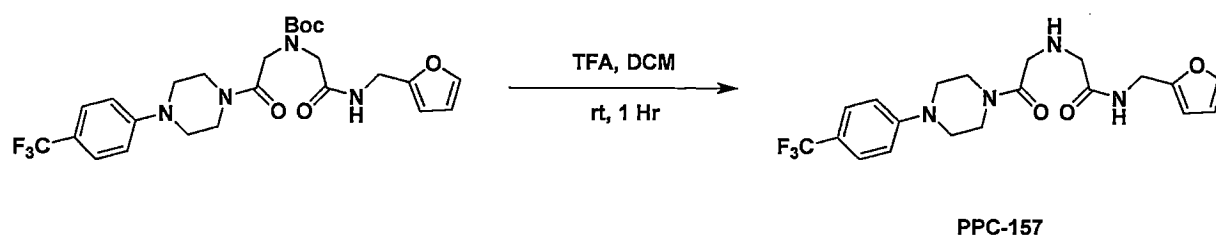


將胺類產物 (PPC-131, 199mg, 0.5mmol)、醯氯 (0.5mmol)、Et 3 N (0.5ml)、DCM (3ml) 的混合溶液在 25°C 下攪拌 20 小時。將混合物倒入水中並用 DCM 萃取。有機相用飽和食鹽水 NaCl<sub>(aq)</sub> 洗滌。將有機相乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供期望的加成產物 PPC-146。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 3.74 (s, 3H), 4.23-4.42 (m, 6H), 6.13-6.41 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 5H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.48-7.66 (m, 4H), 7.69-7.73 (m, 3H), 8.78-8.83 (m, 1H), 10.62 (d, *J* = 25.5 Hz, 1H)。

LCMS (ESI) : *m/z* 理論值 [C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup> 605.19, 實測值 605.23 [M+H]<sup>+</sup>。

## 合成 PPC157



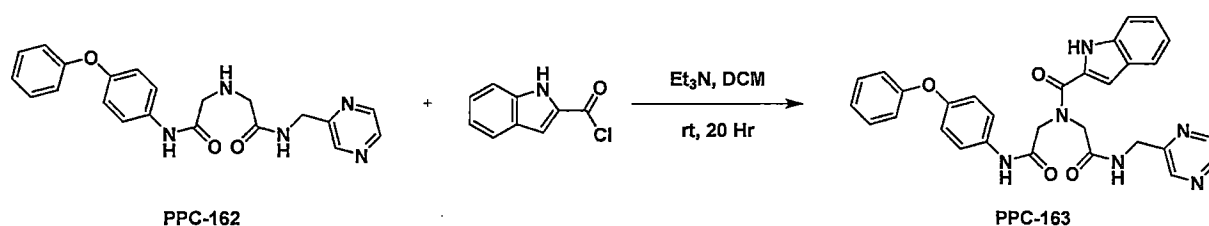
將 N'-((第三丁基氧基)羰基)-N, N-二取代亞氨基二乙酸二醯胺 (1.18mmol) 溶解於 TFA:DCM (v/v) = 1:1 中, 將該混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。真空除去溶劑。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供預期的產物 (PPC-157, 產率 99%, 529mg)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 3.27-3.48 (m, 4H), 3.50 (s, 2H),

3.65 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.35 (d,  $J = 5.30$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.43$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.43$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)。

LCMS (ESI):  $m/z$  理論值  $[C_{20}H_{23}F_3N_4O_3+H]^+$  425.17, 實測值 425.25  $[M+H]^+$ 。

### 合成 PPC-163

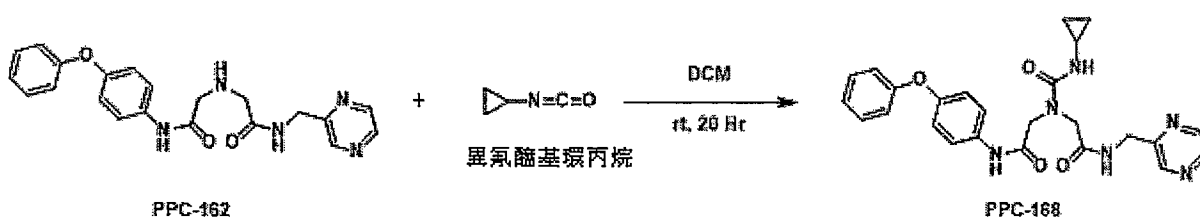


將胺類產物 (PPC-162, 199mg, 0.5mmol)、醯氯 (0.5mmol)、 $Et_3N$  (0.5ml) 以及 DCM (3ml) 的混合溶液在  $25^\circ C$  下攪拌 20 小時。將混合物倒入水中並用 DCM 萃取。有機相用飽和食鹽水  $NaCl_{(aq)}$  洗滌。將有機相乾燥 ( $MgSO_4$ )、過濾並真空濃縮。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供預期的加成產物 (PPC-163, %, mg)。

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  4.34 (d,  $J = 9.75$  Hz, 2H), 4.52-4.64 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.93-7.11 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.69 (d,  $J = 11.65$  Hz, 1H), 9.22 (d,  $J = 110.70$  Hz, 1H), 10.72 (d,  $J = 239.20$  Hz, 1H), 11.68 (d,  $J = 21.95$  Hz, 1H)。

LCMS (ESI):  $m/z$  理論值  $[C_{30}H_{26}N_6O_4+H]^+$  535.20, 實測值 535.12  $[M+H]^+$ 。

### 合成 PPC-168



將胺(PPC-162, 199mg, 0.5mmol)、異氰醯基環丙烷(0.5mmol)以及 DCM (3ml) 的溶液在 25°C 下攪拌 20 小時。將混合物真空濃縮去除溶劑。通過 MPLC (DCM / MeOH = 19/1) 純化殘餘物以提供預期的加成產物 PPC-168。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta$  0.33-0.37 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 4.03 (d,  $J = 6.65$  Hz, 4H), 4.45-4.50 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 2.60$  Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 7.35$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.35$  Hz, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.51-8.64 (m, 3H), 9.02 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)。

LCMS (ESI):  $m/z$  理論值  $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}]^+$  475.20, 實測值 475.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[實施例 2]: 使用式 (I) 化合物進行抑制 PCSK9 分泌試驗。

建立抑制 PCSK9 分泌的細胞篩選試驗, 藉由暫時性轉染系統於 293 細胞中含有人類基因完整長度 PCSK9 序列 (NCBI 參考識別, NM\_1749 36.2) 的 pCMV-PCSK9-Myc-DDK 載體 (OriGene Technologies) 來進行。

將 293 細胞培養於含有 10% 胎牛血清的 DMEM 中的 6 孔盤中。第二天早上用 GeneJuice 轉染試劑 (Novagene) PCSK9 重組構建體轉染細胞。24 小時後, 通過胰蛋白酶處理收集轉染的細胞, 並重新培養於含有 10% FBS 的 DMEM 培養基的 96 孔盤中, 以每孔  $2 \times 10^4$  個細胞的密度培養。將化合物以連續稀釋液溶於 DMSO 中, 然後加入到測定盤中, 使終濃度為 30 或  $10 \mu\text{M}$ , 然後再培養 43 小時。在 PCSK9 測定前 5 小時, 將細胞培養基更換為含有相同濃度的化合物或載體的無血清 DMEM 培養基。收集組織培養基, 並根據製造商的實驗步驟, 以 AlphaLISA kit (Alpha Kits # AL270C, PerkinElmer) 測定分泌到細胞培養基中的 PCSK9 的量。使用 EnSpire Multilabel 儀器讀取 AlphaLISA® 數值 (每秒計數)。

同時建立含有 0.5%DMSO 的培養基作為對照，實驗二重複進行。

實驗結果如下表 1，是藉由 DMSO 對照組的百分比表示，其使用下式計算：

$$\text{PCSK9 分泌量 (\%)} = S_{tc} / S_c \times 100 (\%)$$

$S_{tc}$  是待測化合物存在下的 AlphaLISA®數值

$S_c$  是 DMSO 對照組的 AlphaLISA®數值

表 1

PCSK9 分泌量 (%)								
n=2 or 3								
化合物	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	化合物	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	化合物	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M
Quercetin	22%	67%	PPC031	98%	99%	PPC063	90%	99%
Quercetin 3- $\beta$ -D-glucoside	16%	65%	PPC032	30%	87%	PPC064	26%	94%
PPC001	25%	75%	PPC033	90%	88%	PPC065	97%	109%
PPC002	63%	89%	PPC034	63%	97%	PPC066	98%	105%
PPC003	122%	107%	PPC035	90%	93%	PPC067	57%	95%
PPC004	88%	101%	PPC036	61%	84%	PPC068	112%	99%
PPC005	94%	107%	PPC037	57%	97%	PPC069	43%	100%
PPC006	93%	113%	PPC038	35%	91%	PPC070	20%	94%
PPC007	108%	104%	PPC039	70%	87%	PPC071	97%	114%
PPC008	18%	79%	PPC040	106%	90%	PPC072	109%	122%
PPC009	79%	101%	PPC041	94%	99%	PPC073	37%	93%
PPC010	12%	85%	PPC042	98%	93%	PPC074	108%	109%
PPC011	94%	98%	PPC043	5%	93%	PPC075	48%	109%
PPC012	100%	97%	PPC044	29%	79%	PPC076	79%	93%
PPC013	86%	102%	PPC045	13%	68%	PPC077	106%	109%
PPC014	93%	99%	PPC046	89%	85%	PPC078	70%	109%
PPC015	69%	94%	PPC047	89%	94%	PPC079	101%	89%
PPC016	107%	91%	PPC048	101%	85%	PPC080	102%	101%
PPC017	92%	88%	PPC049	95%	90%	PPC081	72%	105%
PPC018	83%	90%	PPC050	64%	89%	PPC082	88%	90%
PPC019	77%	85%	PPC051	94%	91%	PPC083	79%	93%
PPC020	39%	52%	PPC052	5%	95%	PPC084	53%	108%
PPC021	6%	82%	PPC053	92%	98%	PPC085	58%	97%
PPC022	121%	99%	PPC054	51%	96%	PPC086	43%	92%
PPC023	86%	107%	PPC055	98%	96%	PPC087	63%	100%
PPC024	42%	98%	PPC056	92%	89%	PPC088	96%	89%

PPC025	5%	52%	PPC057	19%	102%	PPC089	22%	93%
PPC026	104%	97%	PPC058	8%	81%	PPC090	97%	102%
PPC027	53%	76%	PPC059	100%	93%	PPC091	82%	103%
PPC028	49%	87%	PPC060	109%	103%	PPC092	97%	95%
PPC029	90%	91%	PPC061	87%	95%	PPC093	19%	88%
PPC030	85%	89%	PPC062	55%	90%	PPC094	91%	91%

PCSK9 分泌量 (%)							
n=2 or 3							
化合物	30μM	10μM	3μM	化合物	30μM	10μM	3μM
PPC095	91%	107%		PPC128	58%	74%	86%
PPC096	91%	104%		PPC129	29%	91%	89%
PPC097	62%	87%		PPC130	86%	93%	117%
PPC098	88%	105%		PPC131		102%	98%
PPC099	78%	84%		PPC132	43%	93%	87%
PPC100	106%	108%		PPC133	100%	86%	119%
PPC101	90%	115%		PPC134		110%	100%
PPC102	7%	70%		PPC135		93%	87%
PPC103	33%	84%		PPC136		93%	104%
PPC104	80%	88%		PPC137		89%	99%
PPC105	41%	101%		PPC138		88%	89%
PPC106	91%	87%		PPC139		81%	95%
PPC107	13%	99%		PPC140		104%	92%
PPC108	44%	100%	124%	PPC141		95%	102%
PPC109	106%	109%	111%	PPC142	0%	75%	104%
PPC110	11%	90%	93%	PPC143	8%	75%	95%
PPC111	47%	98%	101%	PPC144		92%	102%
PPC112	55%	101%	110%	PPC145		103%	115%
PPC113	72%	92%	101%	PPC146	1%	60%	93%
PPC114	5%	67%	103%	PPC147		103%	102%
PPC115	57%	94%		PPC148		93%	103%
PPC116	79%	83%	82%	PPC149		90%	95%
PPC117	8%	87%	86%	PPC150	15%	72%	80%
PPC118	42%	99%	105%	PPC151		100%	102%
PPC119	69%	95%	95%	PPC152		89%	89%
PPC120	35%	90%	110%	PPC153		99%	93%
PPC121	82%	95%	101%	PPC154		86%	80%
PPC122	21%	93%	90%	PPC155		105%	96%
PPC123	35%	80%	107%	PPC156		82%	101%
PPC124	99%	93%	95%	PPC157		79%	84%
PPC125		83%	86%	PPC158		92%	89%

PPC126	81%	92%	103%	PPC159		88%	106%
PPC127	89%	103%	110%	PPC160		82%	87%

PCSK9 分泌量(%)			
n=2 or 3			
化合物	30μM	10μM	3μM
PPC161		100%	92%
PPC162		88%	95%
PPC163		80%	81%
PPC164		82%	88%
PPC165	40%	73%	105%
PPC166		85%	82%
PPC167		91%	99%
PPC168		74%	117%

[實施例 3]：式 (I) 化合物的細胞毒性試驗

為了排除由於細胞毒性的原因造成 PCSK9 分泌減少而進行細胞毒性試驗，將 293 細胞在測定培養基中以  $2 \times 10^4$  個細胞/孔的密度培養於 96 孔盤中。每孔加入 30 或 10μM 的化合物。培養 48 小時後，使用 MTS 試劑 (3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羥基甲氧基苯基)-2-(4-磺酸基苯基)-2H-四唑，Promega) 評估細胞活性並記錄於表 2。

表 2

MTS assay in HEK-293								
n=2 or 3								
化合物	30μM	10μM	化合物	30μM	10μM	化合物	30μM	10μM
Quercetin	38%	24%	PPC031	-12%	-9%	PPC063	4%	0%
Quercetin 3-β-D-glucoside	68%	17%	PPC032	62%	3%	PPC064	20%	-4%
PPC001	64%	27%	PPC033	2%	7%	PPC065	-9%	-11%
PPC002	61%	11%	PPC034	10%	-3%	PPC066	1%	-4%
PPC003	4%	5%	PPC035	-10%	-8%	PPC067	15%	-10%
PPC004	9%	3%	PPC036	0%	-6%	PPC068	-1%	-3%
PPC005	13%	13%	PPC037	27%	-12%	PPC069	13%	2%
PPC006	-2%	4%	PPC038	32%	-3%	PPC070	13%	-7%
PPC007	3%	3%	PPC039	10%	3%	PPC071	-5%	-7%

PPC008	46%	6%	PPC040	-10%	-3%	PPC072	-9%	-9%
PPC009	10%	2%	PPC041	-5%	-6%	PPC073	45%	-8%
PPC010	46%	2%	PPC042	-14%	-11%	PPC074	3%	1%
PPC011	6%	3%	PPC043	56%	-5%	PPC075	28%	9%
PPC012	-2%	1%	PPC044	60%	-2%	PPC076	-6%	-11%
PPC013	5%	-1%	PPC045	45%	-3%	PPC077	-8%	-9%
PPC014	4%	3%	PPC046	-10%	-3%	PPC078	-9%	-12%
PPC015	47%	5%	PPC047	-13%	-13%	PPC079	-1%	-4%
PPC016	0%	-1%	PPC048	-11%	-11%	PPC080	6%	2%
PPC017	-1%	-3%	PPC049	-11%	-13%	PPC081	-9%	-6%
PPC018	-4%	0%	PPC050	20%	-9%	PPC082	-12%	-11%
PPC019	3%	2%	PPC051	-1%	-3%	PPC083	-10%	-10%
PPC020	64%	38%	PPC052	61%	4%	PPC084	39%	-4%
PPC021	47%	2%	PPC053	-5%	-7%	PPC085	27%	-1%
PPC022	9%	-8%	PPC054	43%	-2%	PPC086	36%	8%
PPC023	-5%	0%	PPC055	-10%	-9%	PPC087	14%	-3%
PPC024	48%	2%	PPC056	-1%	-4%	PPC088	-2%	-11%
PPC025	48%	-8%	PPC057	51%	2%	PPC089	13%	-6%
PPC026	-5%	-9%	PPC058	56%	4%	PPC090	-6%	-11%
PPC027	6%	2%	PPC059	-5%	-7%	PPC091	-5%	-6%
PPC028	43%	7%	PPC060	2%	-2%	PPC092	-1%	-8%
PPC029	-9%	-12%	PPC061	17%	0%	PPC093	36%	-4%
PPC030	-13%	-10%	PPC062	25%	3%	PPC094	30%	0%
MTS assay in HEK-293 n=2 or 3								
化合物	30μM	10μM	3μM	化合物	30μM	10μM	3μM	
PPC095	-5%	-1%		PPC128	31%	0%	-13%	
PPC096	-8%	-11%		PPC129	42%	10%	-11%	
PPC097	25%	0%		PPC130	-1%	-7%	-9%	
PPC098	-11%	-8%		PPC131	0%	-7%	-14%	
PPC099	0%	-7%		PPC132	9%	-1%	-4%	
PPC100	1%	-1%		PPC133	-3%	-6%	-1%	
PPC101	-7%	-1%		PPC134	20%	-2%	-15%	
PPC102	64%	13%		PPC135		3%	-15%	
PPC103	50%	3%		PPC136		-16%	-11%	
PPC104	4%	-1%		PPC137		-3%	-18%	
PPC105	34%	1%		PPC138		3%	-7%	
PPC106	-2%	-7%		PPC139		-6%	-4%	
PPC107	33%	0%		PPC140		-13%	-15%	
PPC108	26%	5%	1%	PPC141		14%	-4%	
PPC109	-5%	-4%	-5%	PPC142	67%	-3%	-9%	

PPC110	35%	3%	-11%	PPC143	49%	-3%	-12%
PPC111	46%	2%	-6%	PPC144		-5%	-7%
PPC112	34%	-9%	-8%	PPC145		-4%	-2%
PPC113	0%	-3%	-5%	PPC146	63%	0%	-13%
PPC114	55%	0%	-6%	PPC147		-7%	-9%
PPC115	25%	2%		PPC148		-10%	-8%
PPC116	0%	-4%	-18%	PPC149		-9%	-13%
PPC117	56%	-1%	-5%	PPC150	39.20%	-8%	-10%
PPC118	20%	-3%	-5%	PPC151		0%	-1%
PPC119	2%	-11%	-16%	PPC152		-7%	-2%
PPC120	10%	-4%	-7%	PPC153		-9%	-9%
PPC121	14%	3%	-7%	PPC154		-6%	-16%
PPC122	35%	-4%	-9%	PPC155		-8%	-10%
PPC123	20%	-5%	-9%	PPC156		-7%	-13%
PPC124	4%	-6%	-16%	PPC157		11%	-3%
PPC125	-2%	-4%	-4%	PPC158		-1%	4%
PPC126	2%	-7%	-4%	PPC159		-8%	-6%
PPC127	-1%	-3%	-5%	PPC160		-7%	-14%

MTS assay in HEK-293			
n=2 or 3			
化合物	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	3 $\mu$ M
PPC161		-11%	-10%
PPC162		-10%	-11%
PPC163		1%	-1%
PPC164		1%	1%
PPC165	56%	-3%	-3%
PPC166		-6%	-10%
PPC167		-3%	-6%
PPC168		-5%	-7%

[實施例 4]：在 HepG2 細胞中檢測 LDL 的西方墨點法(Western Blot)

HepG2 細胞裂解物藉由 SDS-PAGE 電泳而分離，並轉移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。將膜與人類抗體 LDLR 培養，然後再與 1：2000 稀釋度的 HRP 綴合的第二抗體與初級 Igs 進行培養，西方墨點法的分析結果請參閱圖 1。

[實施例 5]：藉由 ELISA 對 Herceptin Ab 分泌量進行定量



本發明實施例所提供的化合物對 PCSK9 分泌抑制的選擇性抑制作用藉由計數篩選進行測試，用以測試其對另一種穩定細胞系表達的活性和分泌赫賽汀(Herceptin)抗體。該測定是使用識別不同赫賽汀抗原表位的兩種抗體(A 和 B)的三明治免疫分析法。簡而言之，將等份的稀釋的培養基覆蓋在用抗-赫賽汀抗體 A 塗覆的孔上。培養 1 小時後，洗滌各孔，用 HRP 綴合的抗-Herceptin 抗體 B 溶液覆蓋，並培養 1 小時。將它們再次洗滌，並用四甲基聯苯胺溶液覆蓋作為 HRP 的呈色受質。15 分鐘後，用硫酸銨終止反應，用分光光度法在 450nm 測定反應混合物的吸光度。上述所有的步驟都是在室溫下進行的。

[實施例 6]：本發明實施例的化合物對 LDL 的攝取實驗

將 Hep G2 細胞以  $2 \times 10^4$  個細胞/孔的細胞密度及 0.1ml 10% FBS DMEM 培養基條件下培養於 96 黑色底孔盤中，並在 37°C 培養 72 小時。用 PBS 沖洗，用 0.1ml 含有 DMSO 或  $10 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$  以及  $1 \mu\text{M}$  濃度的化合物的 10% Charcoal free FBS DMEM 培養基覆蓋，再於 37°C 培養 24 小時。

為了測定 LDL 攝取能力，用預熱 37°C 的無血清 DMEM 沖洗細胞，並覆蓋 0.1ml 無血清 DMEM，在 37°C 培養 1 小時。將它們用含有  $10 \mu\text{g/ml}$  硼-二吡咯亞甲基類化合物-LDL(bodipy-LDL)的 0.1ml 無血清 DMEM 覆蓋，然後在於 37°C 孵育 2.5 小時使 LDLR-介導的螢光脂蛋白產生內吞作用。使用冰冷的 PBS/0.4% FBS 終止該過程。使用 0.2ml 冰冷的 PBS/0.4% FBS 沖洗 4 次後，將細胞用 0.15ml 0.1% SDS 以及 0.1N NaOH 溶液在避光條件振盪 10 分鐘。在 SpectraMax i3X 螢光板閱讀器 (Molecular Devices) 中分別在 485nm 及 525nm 的激發和發射波長下測量細胞內螢光。藉由將細胞在含有 bodipy-LDL ( $10 \mu\text{g/ml}$ ) 以及 50 倍過量的非螢光 LDL ( $500 \mu\text{g/ml}$ ) 的培養基中培養來測量非特異性螢光，LDL 攝取結果如表

3 所示。

表 3

	LDL-uptake assay (% of control)		
	10 $\mu$ M	3 $\mu$ M	1 $\mu$ M
PPC001	140%	127%	117%
PPC002	144%	124%	114%
PPC027	113%	121%	113%
PPC114	149%	134%	
PPC123	122%	123%	
PPC128	131%	119%	114%
PPC143	131%	111%	100%
PPC150	143%	135%	109%
PPC157	118%	115%	106%
PPC163	121%	115%	104%
PPC165	98%	106%	102%
PPC168	121%	118%	

**[實施例的有益效果]**

本發明的其中一有益效果在於，本發明所提供的化合物、醫藥組成物及其用途，其能通過“式(I)的化合物”以及“施用有效量的式(I)的化合物”的技術方案，下調 PCSK9 的表達水平，以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病。

進一步而言，本發明式(I)化合物具有調節 PCSK9 的生理作用，包括其與低密度脂蛋白受體 (LDL-R) 的相互作用。這些小分子的 PCSK9 調節劑可用於降低血液中的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 水平，並可用於預防及/或治療膽固醇與脂蛋白代謝紊亂疾病，如冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化以及高膽固醇血症。

以上所公開的內容僅為本發明的優選可行實施例，並非因此侷限本發明的申請專利範圍，所以凡是運用本發明說明書及圖式內容所做的等效技術變化，均包含於本發明的申請專利範圍內。

**【符號說明】**

無

## 發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

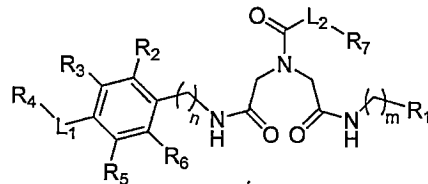
※IPC 分類：

## 【發明名稱】

化合物、醫藥組成物及其用途 / CPMPOUND,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

## 【中文】

本發明公開一種化合物、醫藥組成物及其用途。本發明的化合



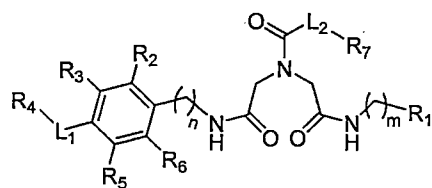
物具有式(I)結構：

，其中各取代基如本文

所定義。本發明的醫藥組成物包含治療有效量的如式(I)化合物及醫藥學上可接受的載劑，本發明的醫藥組成物可用於製造用以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病的藥物。

## 【英文】

The present invention provides a compound of Formula (I):



, a pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof. The pharmaceutical composition containing the compound and a pharmaceutically acceptable carrier thereof, and further use in making a treatment for treating disease associated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

**【代表圖】**

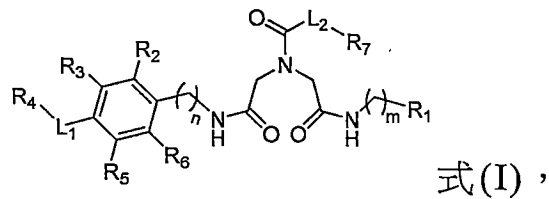
**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

本發明無指定代表圖

## 申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I)結構：



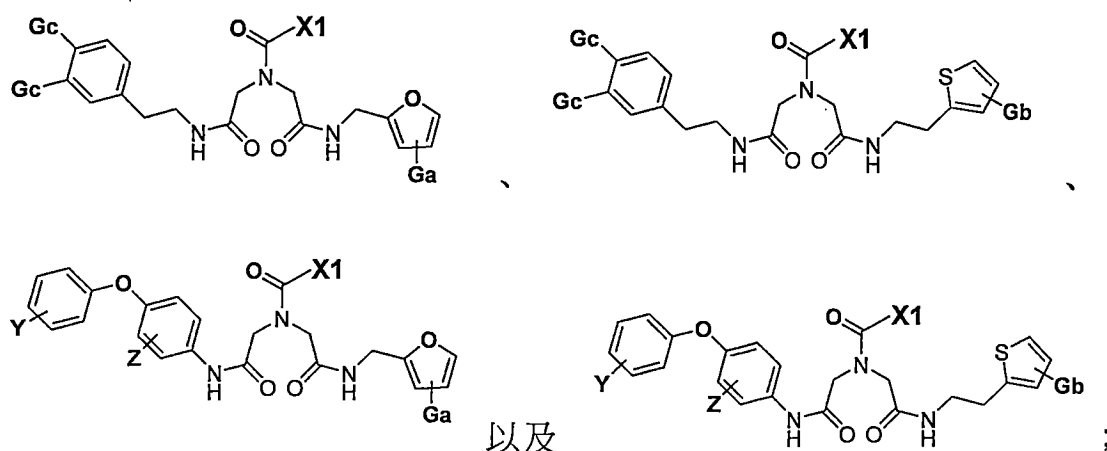
其中， $R_1$  為雜芳基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自獨立地為 H、鹵素、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基或  $C_{3-10}$  環烷基氨基； $R_4$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基或芳基； $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基；每個  $L_1$  和  $L_2$  獨立地為直接鍵、O 或 NH； $m$  是 1、2 或 3；以及  $n$  是 0、1、2 或 3；

其中， $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-10}$  環烷基氨基、芳基和雜芳基中的每一個是 OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基、芳基或雜芳基。

2. 如請求項 1 所述的化合物，其中， $R_1$  是五員雜芳基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自獨立地為 H 或  $C_{1-6}$  烷氧基； $R_4$  是  $C_{1-6}$  烷基或芳基；且  $R_7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-10}$  雜環烷基或雜芳基。
3. 如請求項 2 所述的化合物，其中， $L_1$  是 O，且  $L_2$  為直接鍵或 NH。
4. 如請求項 3 所述的化合物，其中， $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。
5. 如請求項 2 所述的化合物，其中， $R_1$  是呋喃基或噻吩基。
6. 如請求項 5 所述的化合物，其中， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自為 H，

$R_4$  是芳基，以及  $R_7$  是雜芳基。

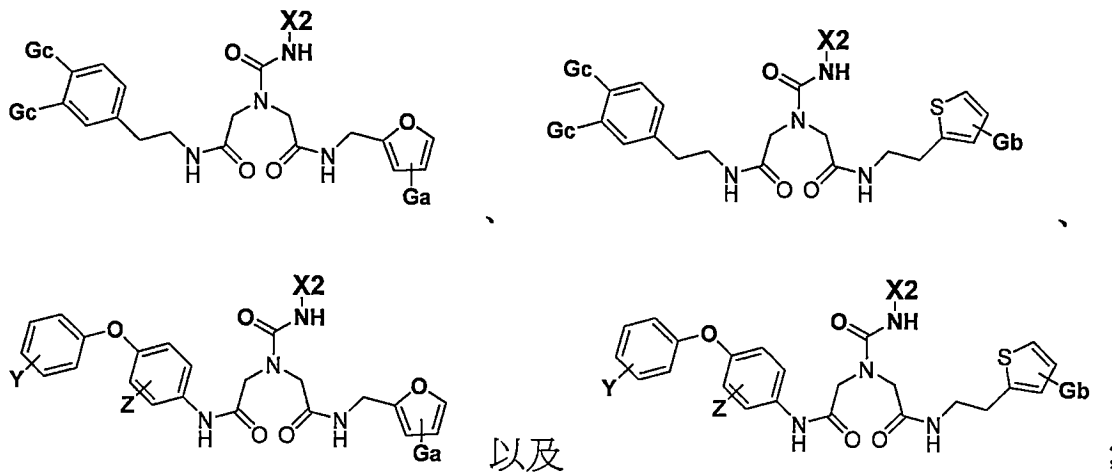
7. 如請求項 5 所述的化合物，其中， $L_1$  是 O，且  $L_2$  為直接鍵或 NH。
8. 如請求項 7 所述的化合物，其中， $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。
9. 如請求項 8 所述的化合物，其中， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自為 H， $R_4$  是芳基，以及  $R_7$  是雜芳基。
10. 如請求項 1 所述的化合物，其中， $R_1$  是咪喃基或噻吩基。
11. 如請求項 10 所述的化合物，其中， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自為 H， $R_4$  是芳基，以及  $R_7$  是雜芳基。
12. 如請求項 10 所述的化合物，其中， $L_1$  是 O，且  $L_2$  為直接鍵或 NH。
13. 如請求項 12 所述的化合物，其中， $m$  是 1 或 2，且  $n$  是 0、1 或 2。
14. 如請求項 13 所述的化合物，其中， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及  $R_6$  各自為 H， $R_4$  是芳基，以及  $R_7$  是雜芳基。
15. 如請求項 1 所述的化合物，其中，所述化合物是選自下列化合物結構所組成的群組：



其中， $X_1$  獨立地選自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、雜環和雜芳基； $Y$  獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、

取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；Z 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>a</sub> 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>b</sub> 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>c</sub> 獨立地選自 1 至 2 級烷氧基、1 至 2 級烷基氨基和鹵素基團。

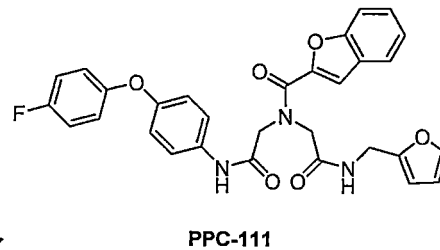
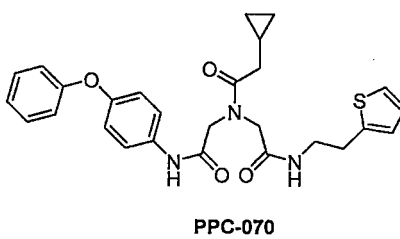
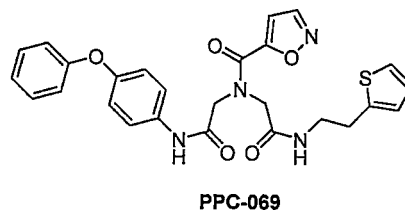
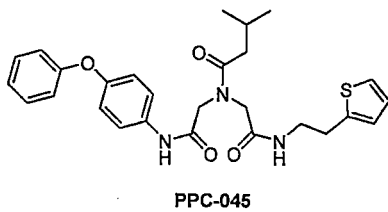
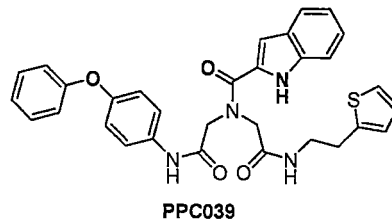
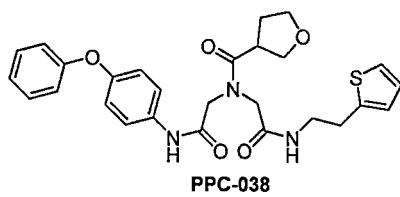
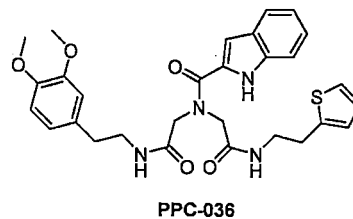
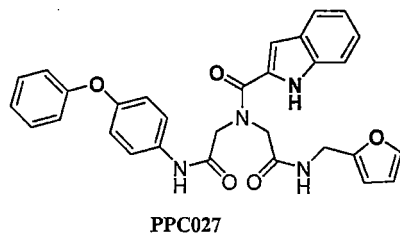
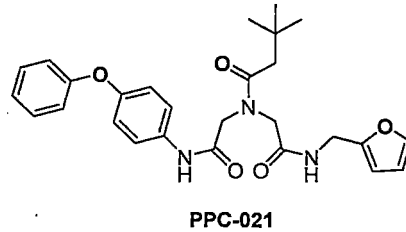
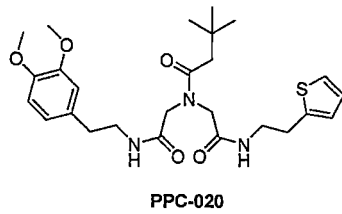
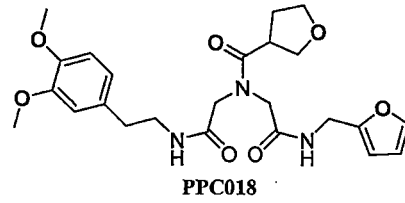
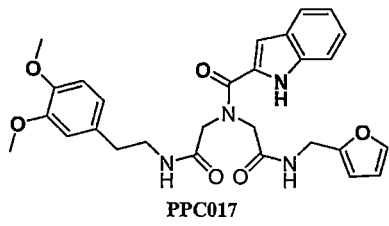
16. 如請求項 1 所述的化合物，其中，所述化合物是選自下列化合物結構所組成的群組：



其中，X<sub>2</sub> 獨立地選自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的芳基、雜環和雜芳基；Y 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；Z 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>a</sub> 獨立地選自氫、鹵素，取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>b</sub> 獨立地選自氫、鹵素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的環烷基；G<sub>c</sub> 獨立地選自 1 至 2 級烷氧基、1 至 2 級烷基氨基和鹵素基團。

17. 如請求項 1 所述的化合物，其中，所述化合物是選自下列化合物：



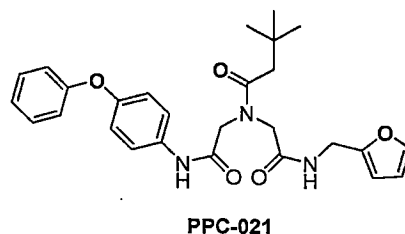
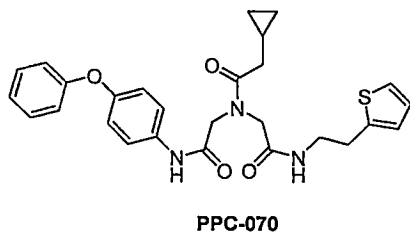
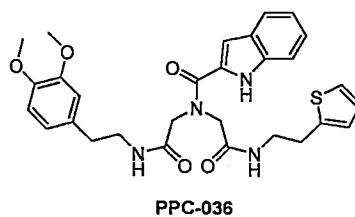
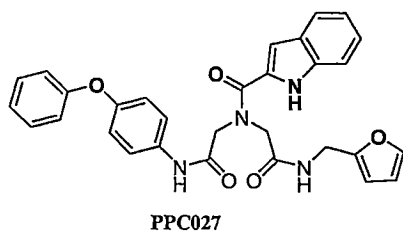


以及

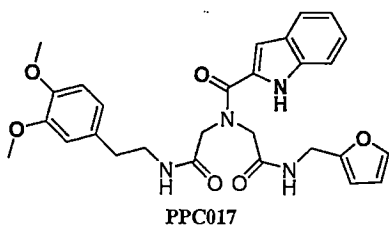
所組成

的群組。

18. 如請求項 1 所述的化合物，其中，所述化合物是選自下列化合物：



以及



所組成的群組。

19. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項 1 之式(I)化合物及醫藥學上可接受的載劑。
20. 一種如請求項 19 所述的醫藥組成物的用途，其是用於製造用以治療個體的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病的藥物。
21. 如請求項 20 所述的醫藥組成物的用途，其中所述前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型相關疾病是膽固醇及脂蛋白代謝疾病。
22. 如請求項 21 所述的醫藥組成物的用途，其中所述膽固醇及脂蛋白代謝疾病是選自冠心病、心肌梗塞、動脈粥樣硬化以及高膽固醇血症所組成的群組。

# 圖式

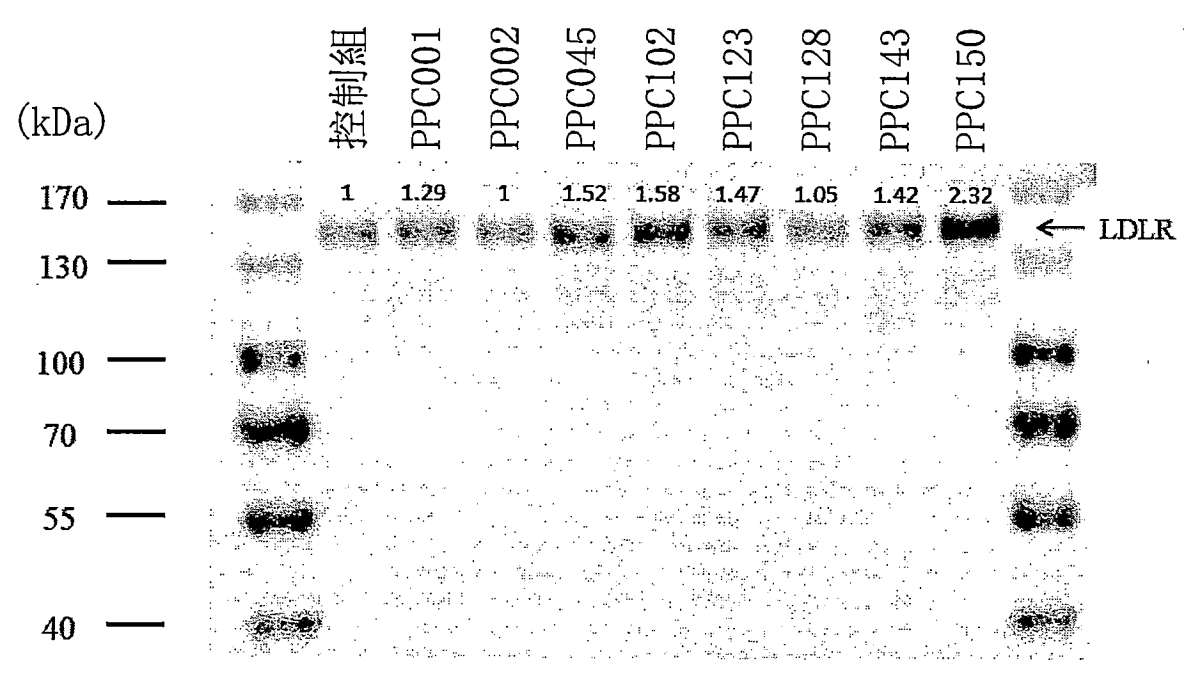


圖1