



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I480272 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：098134292 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 09 日

(51) Int. Cl. : C07D285/22 (2006.01) A61K31/549 (2006.01)
 A61K31/5415 (2006.01) A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2008/10/09 美國 61/104,152

(71) 申請人：安那迪斯醫藥公司 (美國) ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
 美國

(72) 發明人：德古維 彼德 DRAGOVICH, PETER S. (US)；湯普森 佩姬 THOMPSON, PEGGY
 A. (US)；魯布森 法蘭克 RUEBSAM, FRANK (DE)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

(56) 參考文獻：
 WO 2008/124450A1 WO 2009/008989A1

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 88 頁

(54) 名稱

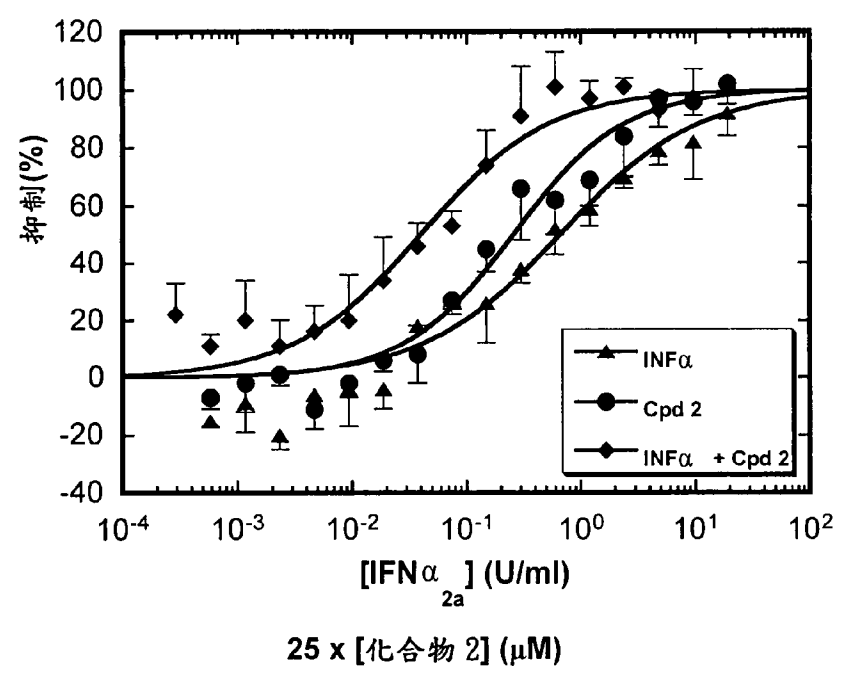
藉由 5, 6-二氫-1H-吡啶-2-酮與一或多種其他抗病毒化合物的組合物抑制 C 型肝炎病毒的方法

A METHOD OF INHIBITING HEPATITIS C VIRUS BY COMBINATION OF A 5,6-DIHYDRO-1H-PYRIDIN-2-ONE AND ONE OR MORE ADDITIONAL ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明關於一種治療 C 型肝炎病毒感染之方法，其經由投與 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡啶-7-基}-甲磺醯胺及一或多種其他抗病毒化合物或含此化合物之醫藥組成物。

The invention is directed to a method of treating infections by hepatitis C virus by administering N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-fluoro-benzyl)-6-hydroxy-4-oxo-3-aza-tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1λ⁶-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}-methanesulfonamide and one or more additional antiviral compounds or pharmaceutical compositions containing such compounds.



第 1 圖

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98134292

C07D 285/22

(2006.01)

※申請日： 98-10-07 ※IPC 分類：

A61C 31/549

(2006.01)

A61C 31/5415

(2006.01)

A61P 31/14

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

藉由 5,6-二氫-1H-吡啶-2-酮與一或多種其他抗病毒化合物的組合物抑制 C 型肝炎病毒的方法

A METHOD OF INHIBITING HEPATITIS C VIRUS BY COMBINATION OF A 5,6-DIHYDRO-1H-PYRIDIN-2-ONE AND ONE OR MORE ADDITIONAL ANTIVIRAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明關於一種治療 C 型肝炎病毒感染之方法，其經由投與 N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺及一或多種其他抗病毒化合物或含此化合物之醫藥組成物。

三、英文發明摘要：

The invention is directed to a method of treating infections by hepatitis C virus by administering N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-fluoro-benzyl)-6-hydroxy-4-oxo-

3-aza-tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}-methanesulfonamide and one or more additional antiviral compounds or pharmaceutical compositions containing such compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明指出一種經由投與 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺及一或多種其他抗病毒化合物或含此化合物之醫藥組成物，以治療 C 型肝炎病毒感染之方法。

【先前技術】

C 型肝炎為全世界主要的健康問題，世界衛生組織(The World Health Organization)估計，1 億 7 千萬人為 C 型肝炎病毒(HCV)之慢性帶原者，單獨在美國就有 4 百萬人。在美國，HCV 感染佔慢性肝病的 40%，且 HCV 疾病為肝臟移植最普遍的原因。HCV 感染導致慢性感染，且約 70%受感染的人在肝臟將會發展成慢性組織變化(慢性肝炎)，具有 10-40%硬化的風險及估計 4%的肝細胞癌終生風險。CDC 估計，每年在美國有 35,000 個 HCV 感染的新案例，且接近 1 萬人因 HCV 疾病而死亡。

現今照護標準為一種聚乙二醇化干擾素/利巴韋林(ribavirin)組合物，花費約 \$30,000/每年。這些藥劑具有投藥困難及副作用的問題，且在顯著數量的受診病患中並不能達到持續性的病毒性反應。聚乙二醇化干擾素治療伴隨危險的類流感症狀、興奮性、注意力不集中、自殺意念形成、及白血球減少症。利巴韋林伴隨溶血性貧血及先天缺陷。

對於此標準治療全面性的反應是低的；約三分之一的病

患並無反應。有反應的人之中，一些人在完成 6-12 個月的治療後於六個月內復發。結果，對於所有進入治療之病患，長期反應比例僅約 50%。現今抗 HCV 藥劑治療療法中相對低的反應比例及明顯的副作用、伴隨慢性 HCV 感染的負面長期作用，造成對於改良療法的持續性醫療需求。治療例如 HCV 之 RNA 病毒疾病的抗病毒藥物很少，且如上所述，通常伴隨多數不利效果。

許多刊物已敘述有用於治療 C 型肝炎感染的 NS5B 抑制劑，詳見例如世界專利公開案 WO 2008/124450 (揭示某些 5,6-二氫-1H-吡啶-2-酮化合物)；美國專利申請公開案 US 2008/0031852 (敘述 [1,2-*b*] 嗒吡酮化合物)；美國專利申請公開案 US 2006/0189602 (揭示某些嗒吡酮)；美國專利申請公開案 US 2006/0252785 (揭示經選擇雜環化合物)；及世界專利公開案 WO 03/059356、WO 2002/098424、及 WO 01/85172 (各敘述特定等級之經取代噻二吡)。

儘管在一些案例中，有藥劑可降低疾病症狀，但僅有少數藥劑有效地抑制潛伏病毒的複製。RNA 病毒疾病的重要性及流行程度，包括但不限於 C 型肝炎病毒之慢性感染，且結合現今抗病毒藥物有限的可利用性及有效性，已產生對於治療這些疾病的新穎藥物強烈且持續的需求。

HCV 之基因異質性或類種性特質 (quasispecies nature) 對於治療具有重要的涵義。此難理解的基因易變性可使病毒逃離以任何單一直接抗病毒藥劑治療所運用之抗病毒壓力。實際上，在活體外及活體內，對於 NS3 絲胺酸蛋白酶抑

制劑或 NS5B RNA-依賴性聚合酶抑制劑，其任一者之突變選擇性授予抗性已被敘述於文獻中。抗藥性可適當的使用具有低的交互抗藥性或然率的藥劑之組合物以減至最低。實例包括病毒聚合酶之非核苷抑制劑與 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑及/或病毒聚合酶核苷抑制劑之組合物。此外，給予對於直接抗病毒藥劑抗性的病毒突變並無顯示對於干擾素敏感度發生作用。因此，可預期最近的將來，HCV 之治療，尤其是基因型 I，將由長期投與適當經選擇的藥劑組合物所構成。

【發明內容】

本發明敘述一種抑制 C 型肝炎病毒複製之方法，包含將 C 型肝炎病毒暴露於治療上有效量之包含 N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物之組成物，及含一或多種其他抗病毒化合物之組成物，其選自下列所組成之群組：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759 (VX-759)、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554 (菲力普非，filibuvir)、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、ANA773、SCH900518 (納拉皮非，narlaprevir)、VX-813、VX-985、PHX1766、ABT-450、ACH-1625、ACH-1095、IDX136、IDX316、ITMN-5489、PSI-7851、VCH-222 (VX-222)、ABT-072、BI207127、

Debio-025、NIM-811、SCY-635、AZD2836、BMS-824393、PF-04878691、LocteronTM、干擾素 ω 、PEG-干擾素 λ 、GI-5005、他利韋林 (taribavirin)、VX-950 (特拉皮非, telaprevir)、SCH-503034 (波塞皮非, boceprevir)、干擾素 α -2a、及 IMO-2125。

在一具體實施例中，方法包含將病毒暴露於分離或一起之組成物中，或合併之組成物中。

在一具體實施例中，C型肝炎病毒在人類肝細胞中。

另一方面，揭示一種哺乳動物所需之治療或預防C型肝炎病毒感染之方法，包含投與哺乳動物治療上或預防上有效量之包含 *N*-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物之組成物，及含一或多種其他抗病毒化合物之組成物，其選自下列所組成之群組：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759 (VX-759)、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554 (菲力普非)、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、ANA773、SCH900518 (納拉皮非)、VX-813、VX-985、PHX1766、ABT-450、ACH-1625、ACH-1095、IDX136、IDX316、ITMN-5489、PSI-7851、VCH-222 (VX-222)、ABT-072、BI207127、Debio-025、NIM-811、SCY-635、AZD2836、BMS-824393、PF-04878691、LocteronTM、干擾素 ω 、PEG-干擾素 λ 、GI-5005、他利韋林、VX-950 (特拉皮

非)、SCH-503034 (波塞皮非)、干擾素 α -2a、及 IMO-2125。

在一具體實施例中，此方法包含分離(例如在時間上或空間上)或一起投與組成物，或投與合併之組成物。

在一具體實施例中，哺乳動物為人類。

在另一方面，揭示一種醫藥可接受性組成物，其包含含治療上有效量之包含 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物之組成物，及包含一或多種其他抗病毒化合物之組成物，其選自下列所組成之群組：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759 (VX-759)、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554 (菲力普非)、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、ANA773、SCH900518 (納拉皮非)、VX-813、VX-985、PHX1766、ABT-450、ACH-1625、ACH-1095、IDX136、IDX316、ITMN-5489、PSI-7851、VCH-222 (VX-222)、ABT-072、BI207127、Debio-025、NIM-811、SCY-635、AZD2836、BMS-824393、PF-04878691、LocteronTM、干擾素 ω 、PEG-干擾素 λ 、GI-5005、他利韋林、VX-950 (特拉皮非)、SCH-503034 (波塞皮非)、干擾素 α -2a、及 IMO-2125，及一種醫藥可接受性載劑。

在一具體實施例中，一或多種其他抗病毒化合物選自MK-7009、TMC-435350、BI-201335、PF-00868554 (菲力普非)、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、ANA773、

SCH900518 (納拉皮非)、BI207127、Debio-025、及 AZD2836。

在另一具體實施例中，本發明係關於含有至少二種抗病毒劑之組成物，其中一種選自下列所組成之群組：

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，L-精胺酸鹽、

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，L-離胺酸鹽、

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，半鎂鹽、

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，鈉鹽、及

N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，鉀鹽。

【發明詳細說明】

當下列術語使用於此說明書時，其使用下列定義：

本文所使用之“含有”、“具有”及“包括”一詞為開放、非

限制之意義。

“免疫調節劑”一詞意指能經由刺激或抑制調整正常或異常的免疫系統之天然或合成產物。

“預防”一詞意指在被診斷具有疾病或在此疾病發展風險中的病患，本發明之化合物或組成物對於預防本文所確定之疾病的能力。該術語亦包含預防疾病在已罹患此疾病或具有此疾病症狀的病患中進一步進展。

“病患”或“患者”一詞意指一種動物(例如牛、馬、羊、豬、雞、火雞、鵝鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠等)或哺乳動物，包括嵌合及基因轉殖動物及哺乳動物。在治療或預防 HCV 感染上，“病患”或“患者”一詞較佳地意指猴或人類，最佳為人類。在特定具體實施例中，病患或患者受 C 型肝炎病毒感染或暴露經 C 型肝炎病毒。在某些具體實施例中，病患為人類嬰兒(0-2 歲)、孩童(2-17 歲)、青少年(12-17 歲)、成人(18 歲以上)或老年人(70 歲以上)病患。此外，病患包括免疫功能障礙病患，例如 HIV 陽性病患、癌症病患、進行免疫療法或化學療法之病患。在特定具體實施例中，病患為健康個體，即並無顯示其他病毒感染之症狀。

“治療上有效量”一詞表示本發明化合物之數量足以提供治療或預防病毒疾病、延緩或減低與病毒感染或病毒引起之疾病有關之症狀、或治療或改善疾病或感染或其病因的益處。尤其是，治療上有效量意指足以提供活體內治療益處之數量。使用本發明化合物之相關數量時，該術語較佳包含無毒性數量，其改善全部療法、降低或避免症狀或病因、或提

高另一治療藥劑之治療功效或與其聯合。

“預防上有效量”一詞表示本發明化合物或其他活性成分之數量足以產生預防感染、復發、或病毒感染之散佈。預防上有效量可表示該數量足以預防最初感染或復發或感染或有關感染之疾病的散佈。使用本發明化合物之相關數量時，該術語較佳包含無毒性數量，其改善全部的預防方法、或提高另一預防或治療藥劑之治療功效或與其聯合。

“組合”一詞表示同時或相繼使用一種以上的預防及/或治療藥劑，且在某種程度上，其各自的效果是加乘或協同的。

“治療”一詞表示：

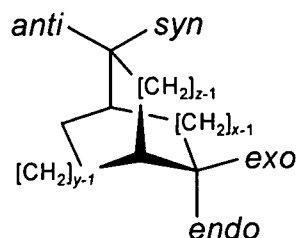
- (i) 在可能有疾病、不適、或症狀傾向但尚未被診斷出之動物，預防發生疾病、不適、及/或症狀；
- (ii) 抑制疾病、不適、或症狀，即阻止其發展；及
- (iii) 舒緩疾病、不適、或症狀，即造成疾病、不適、及/或症狀之復原。

“R”及“S”一詞意指在所繪化學結構中，取代基在不對稱碳原子上之特定立體化學結構。

“rac”一詞意指化合物為外消旋物，其定義為一對鏡像異構物之等莫耳混合物。“rac”化合物並不呈現光學活性。藉由字首(±)-或 *rac*-(或 *racem*-)或藉由符號 *RS* 及 *SR*，自這些鏡像異構物中區別外消旋物之化學名稱或化學式。

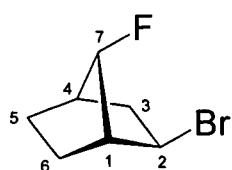
“內(endo)”及“外(exo)”一詞描述在雙環[x.y.z]烷($x \geq y > z > 0$)中，連接於非橋頭原子(bridgehead atom)之取代基的相對方向。

“同(syn)”及“逆(anti)”一詞描述在雙環[x.y.z]烷($x \geq y > z > 0$)中，連接於橋頭原子之取代基的相對方向。

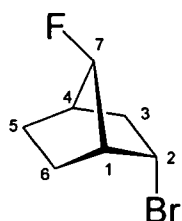


“外”一詞授予一取代基(例如下列實例中，連接於 C-2 之 Br)，其方向朝向最大編號的橋(z 橋，例如下列實例中之 C-7)；若取代基以背離最大編號的橋為方向，其被授予“內”說明。

“syn”一詞授予一取代基，其連接至最大編號的橋(z 橋，例如下列實例中，F 連接至 C-7)，且方向朝向最小編號的橋(x 橋，例如下列實例中，C-2 及 C-3)；若取代基以背離最小編號的橋為方向，其被授予“anti.”說明。



2-外-溴-7-同-氟-雙環[2.2.1]庚烷



2-外-溴-7-逆-氟-雙環[2.2.1]庚烷

“順式(cis)”及“反式(trans)”一詞描述，顯示連接至以雙鍵連接或包含於環中的分離原子之二個配位體間的關係。二個配位體若位於平面同側，則被稱為相互位於順式，若位於對側，則其相對位置被敘述為反式。雙鍵之適當參考平面係垂

直於其之相關 σ 鍵並通過雙鍵。對於環，其為環之中間平面。

如熟悉技術者一般所認知，具有一對掌中心(即一對不對稱碳原子)之光學純的化合物係為實質上由二個可能之鏡像異構物之一者所組成(即鏡像異構物性純度)，而具有一個以上對掌中心之光學純的化合物係為非鏡像異構物性純度及鏡像異構物性純度二者。較佳地，本發明化合物使用至少90%無化合物之其他鏡像異構物或非鏡像異構物的型式，即，含有至少90%單一異構物之型式(80%鏡像異構物過量("e.e.")或非鏡像異構物過量("d.e."))，更佳為至少95%(90% e.e.或 d.e.)，更佳為至少97.5%(95% e.e.或 d.e.)，且最佳為至少99%(98% e.e.或 d.e.)。

此外，本發明意圖涵蓋確定化合物之溶劑化物及非溶劑化物型式，且可包括水合物及非水合物型式。其它溶劑化物實例包括異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸或乙醇胺之組合中之化合物。

本發明亦意圖涵蓋含重氫形式之 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ^6 -苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺，及其醫藥可接受性鹽類。

除本發明化合物之外，本發明包括醫藥可接受性前藥、醫藥活性代謝物、及此化合物及代謝物之醫藥可接受性鹽類。

“醫藥可接受性前藥”為一種化合物，其可在呈現其藥理效果之前，於生理條件下轉化或經溶劑分解成特定化合物，

或成為此化合物之醫藥可接受性鹽。代表性地，調配前藥之目的為改善化學安定性、改善病患接受性及順從性、改善生物可利用性、延長作用期間、改善器官選擇性、改善調配物(例如增加水溶性)、及/或減少副作用(例如毒性)。前藥可使用技術中已知之方法，容易地由式 I 化合物製備，例如於 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, 1, 172-178, 949-982 (1995) 中所述者。亦詳見於 Bertolini et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); and Prox et al., *Xenobiol.*, 3, 103-112 (1992)。

“醫藥活性代謝物”意圖表示一種經由特定化合物或其鹽之體內代謝所產生的藥理活性產物。在進入體內後，多數的藥劑為化學反應的基質，可改變其物理性質及生物效力。這些代謝轉換，通常影響式 I 化合物之極性，改變藥劑體內分布及排泄至體外的路徑。然而，在一些情形中，藥劑之代謝為治療效果所需求。例如，抗代謝物等級之抗癌藥在被運輸至癌細胞內之後，必須被轉化成其活性形式。

由於大部分藥劑受到某種代謝轉變，在藥劑代謝上扮演

重要角色的生化反應可能有很多且不同。藥劑代謝的主要位置為肝臟，雖然其他組織亦可參加。

許多這類轉變的特徵為代謝產物或“代謝物”比母藥更具極性，雖然極性藥劑有時產生較小極性之藥劑。具有高脂質/水分配係數的物質，其容易通過細胞膜，亦小管內的尿液經由腎小管細胞快速滲透回血漿中。因此，此物質傾向具有低腎清除及長的體內持續性。若藥劑被代謝成更具極性之化合物，具有較低分配係數者，其之腎小管再吸收將大大降低。此外，在近端腎小管及在肝實質細胞，對於陽離子及陰離子特定分泌機制根據高極性物質運作。

作為一特定實例，非那西汀(phenacetin) (乙醯氧乙苯胺)及乙醯苯胺(acetanilide)二者為溫和的止痛劑及解熱劑，但在體內被轉變成更具極性及更有效的代謝物，對羥基乙醯苯胺(乙醯胺酚)，其現今被廣泛使用。當乙醯苯胺之劑量給予一人，相繼於血漿中有連續代謝物峰值及衰退。在第一小時期間，乙醯苯胺為主要的血漿成分，在第二小時，當乙醯苯胺濃度下降，代謝物乙醯胺酚濃度達到尖峰。最後，數小時後，主要的血漿成分為其他代謝物，為惰性且可由身體排洩出。因此，一或多種代謝物之血漿濃度，及藥劑本身，是藥理上重要的。

“醫藥可接受性鹽”意圖表示一種保留特定化合物之游離酸及游離鹼的生物有效性的鹽類，且其非為生物學或其他方面所不欲的。本發明化合物可具有充分酸性、充分鹼性、或二者之官能基，且相應地與任何一些無機或有機鹼及無機

或有機酸反應，形成醫藥可接受性鹽。例示性醫藥可接受性鹽類包括經由將本發明化合物與無機或有機酸或無機鹼反應所產生的那些鹽類，例如鹽類包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、油酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基酪酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基酪酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、及杏仁酸鹽。

若本發明組成物具有鹼，所欲醫藥可接受性鹽可經由任何技術上可獲得之適當方法製備，例如以無機酸處理游離鹼，該無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或以有機酸處理，例如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苦杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃糖苷基酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(例如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(例如天門冬胺酸或麩胺酸)、芳香羥酸(苯甲酸或桂皮酸)、磺酸(例如對甲苯磺酸或乙磺酸等。

若本發明組成物具有酸，所欲醫藥可接受性鹽可經由適當方法製備，例如以無機鹼或有機鹼處理游離酸，例如胺(一

級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物等。適當鹽類之說明性實例包括有機鹽，其衍生自胺基酸(例如甘胺酸及精胺酸)、氨、一級、二級或三級胺、及環胺(例如哌啶、嗎啉及哌啶)，及無機鹽其衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰。

於固體試劑的情形，熟悉技術者可理解，本發明化合物及鹽類可存在不同結晶體、共晶體、或多型形式，其所有被意圖包含於本發明及特定分子式之範圍內。

抗病毒劑係選自下列所組成之群組：VBY-376 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557583>)、BMS-650032 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559247>)、MK-7009 (Lawitz, E. J.; et al., American Association for the Study of Liver Diseases, 59th Annual Meeting, San Francisco, October 31-November 4, 2008; Abstract # 211)、TMC-435350 (Raboison, P.; et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 4853)、BI-201335 (Manns, M. P.; et al., American Association for the Study of Liver Diseases, 59th Annual Meeting, San Francisco, October 31-November 4, 2008; Abstract # 1849)、GS-9190 (Yang, C.; et al., American Association for the Study of Liver Diseases, 58th Annual Meeting, Boston, November 2-6, 2007; Abstract #1398)、MK-3281 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635804>)、VCH-759 (Cooper, C.; et al., *J. Hepatology*, 2009, 51, 39)、VCH-916 (Proulx, L.; et al. European Association for the Study of the

Liver, 43rd Annual Meeting, Milan, Italy, April 23-27, 2008) 、
ABT-333 ([http : //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00696904](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00696904)) 、
BMS-791325 ([http : //clinicaltrials.gov/ct2/show/
NCT00664625](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00664625)) 、 PF-00868554 (Shi, S. ; et al., *Antimicrob.
Agents Chemother*, 2009, 53, 2544) 、 IDX-184 (Cretton-Scott,
E. ; et al., European Association for the Study of the Liver, 43rd
Annual Meeting, Milan, Italy, April 23-27, 2008 ; Abstract
#588) 、 RG7128 (Clark, J. L. ; et al., *J. Med. Chem.*, 2005, 48,
5504)或其母化合物 PSI-6130 (Stuyver, L. J. ; et al., *antiviral
Chemistry and Chemistry*, 2006, 17, 79) 、 BMS-790052 ([http :
//clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00546715](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00546715)) 、 ANA773
(Anadys Pharmaceuticals, company public website ([http :
//ir.anadyspharma.com/phoenix.zhtml?c=148908&p=irol-news
Article&ID=1172413&highlight=](http://ir.anadyspharma.com/phoenix.zhtml?c=148908&p=irol-news
Article&ID=1172413&highlight=))) 、 SCH900518 (Hughes, Y.
et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S345) 、 VX-813 (Vertex
Pharmaceuticals, company public website : [http :
//www.vrtx.com/current-projects/drug-candidates/vx-813.html](http://www.vrtx.com/current-projects/drug-candidates/vx-813.html))
、 VX-985 (Vertex Pharmaceuticals, company public website :
[http :
//www.vrtx.com/current-projects/drug-candidates/
vx-985.html](http://www.vrtx.com/current-projects/drug-candidates/vx-985.html)) 、 PHX1766 (Phenomix Corp. company public
website : [http : //www.phenomixcorp.com/products-hepatitis_
c.asp](http://www.phenomixcorp.com/products-hepatitis_
c.asp)) 、 ABT-450 (Abbott Laboratory, company public
website : [http : //www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_
US/60.5 : 5/Press_Release_0699.htm](http://www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_
US/60.5:5/Press_Release_0699.htm)) 、 ACH-1625 (Achillion

Pharmaceuticals, company public website : [http : //www.achillion.com/main.aspx?pn=1625&fl=1](http://www.achillion.com/main.aspx?pn=1625&fl=1)) 、 PSI-7851 (Furman, P.A., et al. ; 15th International Symposium on HCV & Related Viruses, San Antonio, TX, October 5-9, 2008 ; Abstract # 275) 、 VCH-222 (Cooper, C. et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S342) 、 ABT-072 (Koev, G. et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S346) 、 BI207127 (Larrey, D. et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S383) 、 Debio-025 (Coelmont, L. et al. ; *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 2009, 53, 967 ; Herrmann, E. et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S344) 、 NIM-811 (Mlynar, E. et al. ; *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, 825 ; Lawitz, E. et al. ; *J. Hepatology*, 2009, 50, S379) 、 SCY-635 (Chatterji, U. et al. ; *J. Biol. Chem.*, 2009, 284, 16998) 、 AZD2836 (AstraZeneca company public website : [http : //www.astrazeneca-annualreports.com/2007/our_performance/therapy_area_review/infection_medicines/pipeline.asp](http://www.astrazeneca-annualreports.com/2007/our_performance/therapy_area_review/infection_medicines/pipeline.asp)) 、 BMS-824393 ([http : //clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00971308](http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00971308)) 、 PF-04878691 ([http : //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810758](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810758)) 、 Locteron (De Leede, L.G. ; *J Interferon Cytokine Res*, 2008, 28, 113) 、 干擾素 ω (Buckwold, V. E. ; *antiviral Res*, 2007, 73, 118) 、 PEG-干擾素 λ (Marcello, T. ; *Gastroenterology*, 2006, 131, 1887) 、 他利韋林 (Gish, R.G., et al., *J Hepatol.*, 2007, 47, 51) 、 VX-950/特拉皮非 (Sarrazin, C., et al., *Gastroenterology*, 2007, 132, 1767) 、 SCH-503034/波塞皮非 (Njoroge, F. G., et

al., *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41, 50)、干擾素 α -2a、及 IMO-2125 (TLR9) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00728936>)。此申請案中所有提供之參考資料及網址全部併入本文作為參考資料。

治療及預防 C 型肝炎病毒感染之方法

本發明提供所需病患治療或預防 C 型肝炎病毒感染的方法。

本發明進一步提供一種方法，其用於將治療上有效量之化合物的組合物導入治療及/或預防 C 型肝炎病毒感染之病患血流中。

本發明組成物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、或水合物之預防或治療劑量的數量，在急性或慢性感染之治療或預防無論如何將隨著感染之本質及嚴重性及投與活性成分之路徑而變化。劑量及在某些情況下之投藥頻率，亦根據欲治療之感染、年齡、體重、及個別病患之反應而變化。適當的投藥攝生法可容易地經熟悉技術者充分的考量這些因素而選擇。

本發明之方法特別適於人類病患，尤其，本發明之方法及劑量可用於免疫功能障礙病患，包括但不限於癌症病患、經 HIV 感染之病患、及具有免疫退行性疾病之病患。此外，該方法可用於正處於緩解之免疫功能障礙病患。本發明之方法及劑量亦用於正受其他抗病毒治療之病患。本發明之預防方法特別用於處於病毒感染風險之病患，這些病患包括但不

限於保健工作者，例如醫師、護士、收容所看護人；軍事人員；教師；兒童照管人員；旅行或居住於國外地點之病患，特別是第三世界之地點，包括社會救助人員、傳教士、及外國外交官。最後，該方法及組成物包括治療難治療的病患或對治療有抗性之病患，例如對聚合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑等有抗性

劑量

本發明化合物之毒性及效力可經由標準醫藥程序於細胞培養或實驗動物中測定，例如測定 LD_{50} (50%群體之致死劑量)及 ED_{50} (50%群體之治療上有效劑量)。毒性及治療效果間之劑量比率為治療指數，且其可表示為 LD_{50}/ED_{50} 比率。

由細胞培養分析及動物研究所得之數據可用於調配人類所使用之化合物的劑量範圍。此化合物之劑量較佳地位於循環濃度範圍，其包括具有些許或無毒性之 ED_{50} 。較佳地，劑量在包括具有可控制毒性之 ED_{95} 的範圍內，更佳地具有些許或無毒性。劑量可依據所使用之劑型及所使用之投藥路徑，在這些範圍內變化。對於本發明方法所使用之任何化合物，治療上有效劑量可由細胞培養分析作最初估計。在動物模式中，可調配劑量以達到循環血漿濃度範圍，其包括在細胞培養中所測定之 EC_{50} (即，測試化合物之濃度達到症狀之半最大抑制)；或者是，在動物模式中，可調配式 I 化合物之劑量以達到化合物之循環血漿濃度範圍，其相當於達到反應之固定量所需濃度。此資訊可用於更精確地決定人類的有益

劑量。可量測血漿中之濃度，例如以高效率液體層析。

為了所欲之治療或預防活性，本發明之規則及組成物在使用於人類之前，較佳地在活體外試驗，然後於活體內試驗，例如表示出可用以決定是否投與特定治療規約的活體外分析，包括活體外細胞培養分析，其中將對於 N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺之效力有反應之細胞暴露於配位體，且反應量經由適當技術量測。然後以相關組合物之效力評估此組合組成物之評價。本發明之方法所使用的組成物在人類試驗之前，可以適當之動物模式系統試驗，包括但不限於大鼠、小鼠、雞、牛、猴、兔、倉鼠等。然後化合物可使用於適當的臨床試驗。

在感染或症狀之急性或慢性治療或預防上，合併第二抗病毒劑之 of N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物、或水合物的預防或治療劑量之量將隨著感染之本質及嚴重性及投與活性成分之路徑而變化。劑量及假定的投藥頻率，亦根據欲治療之感染、年齡、體重、及個別病患之反應而變化。適當的投藥攝生法可容易地經熟悉技術者充分的考量這些因素而選擇。在一具體實施例中，投與之劑量係依據所使用之特定化合物、及病患之體重及症狀。再者，劑量可因不同的特定第二抗病毒化合物而不同；適當

的劑量可根據前述活體外量測及根據動物研究加以預測，因此當於本文所述或所參考之系統中量測時，這些比其他組成物於低濃度即顯示效力的組成物將適於較少劑量。一般而言，*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺之每日劑量在約 0.001 至 100 毫克/公斤之範圍，較佳地約 1 至 25 毫克/公斤，更佳地約 2.5 至 15 毫克/公斤。用於治療受 C 型肝炎病毒感染之人類，以一日約一至四次每日投與約 0.1 毫克至約 15 克，較佳地為每日 100 毫克至 12 克，更佳地為每日 100 毫克至 2000 毫克。

此外，組成物中各藥劑之推薦的每日劑量可以單一藥劑循環投與或組合其他治療劑投與。在一具體實施例中，每日劑量以單一劑量投與或以相同的分次劑量投與。在一相關具體實施例，推薦的每日劑量可每週投與一次、每週投與二次、每週投與三次、每週投與四次或每週投與五次。

在一具體實施例中，投與本發明組成物以提供化合物於病患之全身性分布。在一相關具體實施例，投與本發明組成物以在身體產生全身性效果。

在另一具體實施例中，本發明組成物經口、黏膜(包括舌下、頰部、直腸、鼻、或陰道)、非腸胃道(包括皮下、肌肉內、團式注射(bolus injection)、動脈內、或靜脈內)、經皮滲透投與、或局部投與。在一特定具體實施例中，本發明組成物經由黏膜(包括舌下、頰部、直腸、鼻、或陰道)、非腸

胃道(包括皮下、肌肉內、快速注射、動脈內、或靜脈內)、經皮滲透投與、或局部投與。在另一特定具體實施例中，本發明組成物經口投與。在另一特定具體實施例中，本發明組成物並不經口投與。

不同的治療上有效量可應用於不同感染，將為技術中具有通常知識者容易獲知。同樣地，足以治療或預防此類感染，但不足以引起或足以降低習知療法相關之不利效果的數量，亦被上述劑量及劑量頻率計劃表所包含。

醫藥組成物及劑型

醫藥組成物及包含本發明組成物、或其醫藥可接受性鹽類、或水合物之單一單位劑型亦包含於本發明。本發明個別之劑型可適於經口、黏膜(包括舌下、頰部、直腸、鼻、或陰道)、非腸胃道(包括皮下、肌肉內、團式注射、動脈內、或靜脈內)、經皮滲透、或局部投與。本發明醫藥組成物及劑型典型上亦包含一或多種醫藥可接受性賦形劑。亦預期包含無菌劑型。

在另一具體實施例中，被此具體實施例所包含之醫藥組成物包括本發明組成物、或其醫藥可接受性鹽類、或水合物，及至少一種另外之治療劑。另外之治療劑之實例包括但不限於上述所列出者。

本發明之組成物、外型、及劑型形式典型上依據其之用途而變化，例如與相同疾病之慢性治療所使用之劑型相比，用於疾病或相關疾病急性治療之劑型可含有較大量之一或

多種活性成分。相同地，與治療相同疾病或不適所使用之口服劑型相比，非腸胃道劑型可含有較少量之一或多種活性成分。本發明所包含之特定劑型將相互變化，這些及其他方式將是對於熟悉技術者所顯而易見的。詳見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。劑型之實例包括但不限於：錠劑；囊片；膠囊，例如軟質彈性明膠膠囊；藥包；含片；菱形錠；分散劑；栓劑；藥膏；泥罨劑(糊劑)；糊劑；粉劑；敷劑；乳霜；泥劑；溶液；貼劑；煙霧劑(例如鼻噴劑或吸入劑)；凝膠；適於經口或黏膜投與病患之液體劑型，包括懸浮劑(例如水性或非水性液體懸浮劑、水包油乳劑、或油包水液體乳劑)、溶液及酏劑；適於非腸胃道投與病患之液體劑型；及無菌固體(例如結晶或非晶形固體)，其可重新組成以提供適於非腸胃道投與病患之液體劑型。

典型的醫藥組成物及劑型包含一或多種載劑、賦形劑或稀釋劑。適當的賦形劑為熟悉製藥學技術領域之人所熟知，且適當之賦形劑的非限制性實例提供於本文之中。特定賦形劑是否適於併入醫藥組成物或劑型，係依據熟悉技術者所熟知之因素而變化，包括但不限於投與病患劑型的方式，例如錠劑之口服劑型可含有賦形劑，不適合使用於非腸胃道劑型。特定賦形劑之適當性亦可依據劑型中之特定活性成分。

本發明進一步包含含活性成分之無水醫藥組成物及劑型，因為水可促進一些化合物之降解，例如為了決定諸如儲放時限或調配物於時間的安定性之特性，添加水(例如 5%)

在醫藥技術被廣泛地公認作為模擬長期儲存之方法，詳見例如 Carstensen, *Drug stability : Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。實際上，水及熱會加快一些化合物之分解。因此，因為在調配物之製造、處理、包裝、儲存、裝運、及使用期間常會遭遇水分及/或濕度，水在調配物之效果可十分明顯。

本發明之無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水分成分及低水分或低濕度條件製備。

應製備及儲存無水醫藥組成物，如此可保持其無水性質。因此，無水組成物較佳地使用已知避免暴露於水之物質包裝，如此其可包含於適當配方套組。適當之包裝的實例包括但不限於密封箔袋、塑料、單位劑量容器(例如藥水瓶)、氣泡包裝、及隔條包裝。

本發明進一步包含含一或多種化合物之醫藥組成物及劑型，該化合物降低活性成分被分解之速率。此化合物於本文被稱為“安定劑”，包括但不限於例如抗壞血酸之抗氧化劑、pH 緩衝劑、或鹽緩衝劑。

如同賦形劑數量及形式，劑型中之活性成分的數量及特定形式依據例如，但不限於投與病患之路徑等因素而不同。然而，本發明典型的劑型包含本發明組成物、或其醫藥可接受性鹽類或水合物，每單位含有 0.1 毫克至 1500 毫克，以提供每日約 0.01 至 200 毫克/公斤之劑量。

口服劑型

適於經口投與之本發明醫藥組成物可以分離劑型存在，例如，但不限於錠劑(例如可咀嚼錠劑)、囊片、膠囊、及液體(例如調味糖漿)。此劑型含有預定量之活性成分，且可依據熟悉技術者熟知之製藥方法製備。一般詳見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

本發明典型的口服劑型根據習知醫藥混合技術，經由合併活性成分與至少一種賦形劑完全的混合而製備。賦形劑可依據所欲投與之製劑型式，選取不同之型式，例如適用於口服液體或噴霧劑劑型之賦形劑，包括但不限於水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、及著色劑。適用於固體口服劑型(例如粉劑、錠劑、膠囊、及囊片)之賦形劑實例包括但不限於澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏結劑、及崩解劑。

因為易於投與，錠劑及膠囊為最有利的口服劑量單位型式的代表，於此情形，使用固體賦形劑。若需要，錠劑可以標準水性或非水性技術塗覆，此劑型可經由任何製藥方法製備。一般而言，製備醫藥組成物及劑型經由均勻且充分地混合活性成分與液體載劑、微細分離的固體載劑或混合二者，然後如果需要，將產品成型成所欲外觀。

例如錠劑可經壓製或模塑製備，製備壓製錠劑可經由在適當機器中壓製自由流動形式之活性成分，例如粉末或細粒，其可任意地混合賦形劑。模塑錠劑可經由在適當機器中模塑以惰性液體稀釋劑溼潤之粉末化合物之混合物。

可用於本發明口服劑型之賦形劑實例包括但不限於黏結劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑型之黏結劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、天然及合成之樹脂，例如阿拉伯樹膠、褐藻酸鈉、褐藻酸、其他褐藻酸、粉末化黃耆膠、關華豆膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素鈣、鈉羧甲基纖維素)、聚乙烯基吡咯啉酮、甲基纖維素、預明膠化澱粉、羥丙基甲基纖維素、(例如 Nos. 2208, 2906, 2910)、微晶纖維素、及其混合物。

適用於本文所揭示之醫藥組成物及劑型的填充劑實例包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如細粒或粉末)、微晶纖維素、粉末纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預明膠化澱粉、及其混合物。本發明醫藥組成物中之黏結劑或填充劑典型上存在醫藥組成物或劑型之約 50 至約 99 重量百分比。

微晶纖維素之適當型式包括但不限於如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (可獲自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)、及其混合物之販售物質。特定黏結劑為微晶纖維素與鈉羧甲基纖維素之混合物，以 AVICEL RC-581 販售。適當無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103™及 Starch 1500 LM。

使用崩解劑於本發明組成物，當暴露於水性環境時，提供錠劑崩解。含有太多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，然

而含太少者可能在所欲速率或在所欲條件下不會崩解。因此，不會過量也不會不足而不利地改變活性成分釋放的足量崩解劑，將用於形成本發明固體口服劑型。所使用崩解劑之數量基於調配物之形式而變化，且為技術中具有通常知識之人可易於識別。典型的醫藥組成物包含約 0.5 至約 15 重量百分比之崩解劑，特別是約 1 至約 5 重量百分比之崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物及劑型之崩解劑包括但不限於瓊脂(agar-agar)、褐藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、澱粉乙醇酸鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、預明膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、樹脂、及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物及劑型之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇類、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉花子油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂、及其混合物。另外之潤滑劑包括例如 SYLOID®矽凝膠(AEROSIL 200, W.R. Grace Co. of Baltimore, MD 製造)、合成二氧化矽之凝結噴霧劑(Degussa Co. of Plano, TX 銷售)、CAB-O-SIL (熱解二氧化矽產物, Cabot Co. of Boston, MA 販售)、及其混合物。若要使用，潤滑劑代表性地使用其所併入之醫藥組成物或劑型之少於約 1 重量百分比的數量。

延遲釋放劑型

本發明活性成分可經由控制釋放方法或經由輸送裝置投與，其為技術領域中具有通常知識者所熟知。實例包括但不限於美國專利：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；及4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、及5,733,566中所述者，其各自併入本文作為參考。此劑型可用於提供減緩或控制釋放一或多種活性成分，使用例如氫丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、滲透膜、滲透系統、多層塗層、微顆粒、脂質體、微球體、或其組合物，以提供不同比例之所欲釋放輪廓。技術領域中具有通常知識者所熟知之適當的控制釋放調配物包括本文中所述者，可輕易地選擇以與本發明活性成分一起使用。因此，本發明包含適於經口投與之單一單位劑型，例如，但不限於適於控制釋放之錠劑、膠囊、粒狀膠囊、及囊片。

所有控制釋放醫藥產品具有改善超越藥劑之非控制相似物所達成之藥劑療法的共同的目的。理想上，醫學治療上使用理想的設計控制釋放製劑的特徵為使用最小量之藥劑物質，以在最少的时间治療或控制症狀。控制釋放調配物之優點包括藥劑之持久活性、降低劑量頻率、及增加病患之順從性。此外，控制釋放調配物可用於影響作用開始時間或其他特性，例如藥劑之血液濃度，因此可影響副作用(例如不利之副作用)之出現。

大多數控制釋放調配物被設計成最初釋放藥劑(活性成分)數量可迅速產生所欲治療效果，並逐漸且持續釋放其他量之藥劑，以在延長的時間維持此治療或預防效果的濃度。為了於體內維持此藥劑之固定濃度，藥劑必須以替代被代謝及由身體分泌出之藥劑量的速率，由劑型釋放。活性成分之控制釋放可經由各種條件促發，包括但不限於 pH、溫度、酵素、水、或其他生理條件或化合物。

非腸胃道劑型

非腸胃道劑型可經由不同路徑投與病患，包括但不限於皮下、靜脈內(包括團式注射)、肌肉內、及動脈內。因為其之投與典型上要越過病患對於污染物之天然防禦，非腸胃道劑型較佳地為無菌或在投與病患之前能夠被消毒。非腸胃道劑型之實例包括但不限於已備妥用於注射之溶液、已備妥用於溶解或懸浮於注射用醫藥可接受性媒劑之乾燥及/或凍乾產物(可還原粉末)、已備妥用於注射之懸浮液、及乳液。

可用於提供本發明非腸胃道劑型之適當媒劑為熟悉技術者所熟知。實例包括但不限於：注射用水 USP；水性媒劑，例如，但不限於氯化鈉注射液、林格氏(Ringer's)注射液、右旋葡萄糖注射液、右旋葡萄糖氯化鈉注射液、及乳酸林格氏注射液；與水可溶混之媒劑，例如，但不限於乙醇、聚乙二醇、及聚丙二醇；及非水性媒劑，例如，但不限於玉米油、棉花子油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、荳蔻酸異丙酯、及苯甲酸苯甲酯。

增加一或多種本文揭示之活性成分的可溶性的化合物亦可併入本發明之非腸胃道劑型。

經皮劑型

經皮劑型包括“儲存器形式”或“基質形式”貼布，其可施用於皮膚並使用一特定期間，以容許所欲數量之活性成分滲透。

適當的賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他物質，可用以提供於本發明所包含之經皮及局部劑型，其為熟悉醫藥技術者所熟知，且將依據給予醫藥組成物或劑型之特定組織而施用。依所關注之實際情況，代表性之賦形劑包括但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油、及其混合物。

依據欲治療之特定組織，在以本發明活性成分治療之前、同時、或之後，可使用額外之成分，例如可使用滲透增強劑，以幫助傳遞活性成分至組織。適當的滲透增強劑包括但不限於：丙酮；各種醇類，例如乙醇、油醇、及四氫呋喃醇；烷基亞砷，例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，例如聚乙烯基吡咯啉酮；科利當(Kollidon)級(聚維酮(Povidone、Polyvidone))；尿素；及各種水溶性或非水溶性糖酯，例如 Tween 80 (聚山梨酯 80)及 Span 60 (山梨醇酐單硬脂酸酯)。

亦可調整醫藥組成物或劑型之 pH、或醫藥組成物或劑型所施用之組織的 pH，以改善一或多種活性成分之輸送。

同樣地，可調整溶劑載劑之極性、其之離子強度、或張力，以改善輸送。例如硬脂酸酯之化合物亦可添加至醫藥組成物或劑型，以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性，以便改善輸送。就此點而言，硬脂酸酯可作為用於調配物之脂質媒劑，作為乳化劑或表面活性劑，及作為輸送增強劑或滲透增強劑。可使用活性成分之不同鹽類、水合物或溶劑化物，以進一步調整所產生之組成物的性質。

局部劑型

本發明之局部劑型包括但不限於乳霜、洗劑、油膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液、或熟悉技術者已知之其他形式。詳見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)；及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。

適當的賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他物質，可用以提供於本發明所包含之經皮及局部劑型，其為熟悉醫藥技術者所熟知，且將依據給予醫藥組成物或劑型之特定組織而施用。依所關注之實際情況，代表性之賦形劑包括但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油、及其混合物。

依據欲治療之特定組織，在以本發明活性成分治療之前、同時、或之後，可使用額外之成分，例如可使用滲透增強劑，以幫助傳遞活性成分至組織。適當的滲透增強劑包括

但不限於：丙酮；各種醇類，例如乙醇、油醇、及四氫呋喃醇；烷基亞砷，例如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，例如聚乙炔基吡咯啉酮；科利當 (Kollidon) 級 (聚維酮 (Povidone、Polyvidone))；尿素；及各種水溶性或非水溶性糖酯，例如 Tween 80 (聚山梨酯 80) 及 Span 60 (山梨醇酐單硬脂酸酯)。

黏膜劑型

本發明之黏膜劑型包括但不限於眼藥溶液、噴液及噴霧劑、或熟悉技術者已知之其他形式。詳見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)；及 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適於治療口腔內黏膜組織之劑型可調配成漱口水或口腔凝膠。在一具體實施例中，噴霧劑包含載劑。在另一具體實施例中，噴霧劑不含載劑。

亦可經由吸入而直接投與本發明組成物至肺。關於以吸入投與，組成物可經由一些不同裝置，便利地輸送至肺。例如定量吸入器 (Metered Dose Inhaler, "MDI")，其使用含適當低沸點推進劑之罐子，例如可使用二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當的氣體，以直接輸送式 I 化合物至肺臟。MDI 裝置可獲自一些供應商，例如 3M Corporation、Aventis、Boehringer Ingelheim、Forest Laboratories、Glaxo-Wellcome、Schering Plough 及 Vectura。



或者是，可使用乾粉吸入器(Dry Powder Inhaler, DPI)裝置投與本發明組成物至肺臟(詳見例如 Raleigh *et al.*, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397, 其併入本文作為參考)。典型上 DPI 裝置使用一種機制，例如氣體的暴發在容器內產生乾粉雲霧，然後可經由病患將其吸入。DPI 裝置亦為熟悉技術者所熟知，並可由一些製造供應商購得，包括例如 Fisons、Glaxo-Wellcome、Inhale Therapeutic Systems、ML Laboratories、Qdose 及 Vectura。一種受歡迎之變化為多劑量 DPI (“MDDPI”)系統，可容許輸送一個以上之治療劑量。可獲得 MDDPI 裝置之公司例如為 AstraZeneca、GlaxoWellcome、IVAX、Schering Plough、SkyePharma 及 Vectura。例如用於吸入器或吹入器之明膠膠囊及藥匣，可調配為含有混合化合物及諸如乳糖或澱粉之適當粉末基礎的粉末於這些系統中。

可用於輸送本發明組成物至肺臟之另一形式裝置為液體噴液裝置，其由例如 Aradigm Corporation 供應。液體噴液系統使用非常細小的噴嘴孔，以霧化液體藥劑調配物，然後可將其直接吸入肺臟。

在一具體實施例中，噴霧器裝置用於輸送本發明組成物至肺臟。噴霧器藉由使用例如超音波能量形成可易於吸入之細微顆粒，由液體藥劑調配物產生噴霧劑(詳見例如 Verschoye *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl 2, 96, 其併入本文作為參考)。噴霧器之實例包括 Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd (詳見 Armer *et al.*, U.S. Pat. No.

5,954,047 ; van der Linden *et al.*, U.S. Pat. No. 5,950,619 ; van der Linden *et al.*, U.S. Pat. No. 5,970,974 , 其併入本文作為參考)、Aventis 及 Batelle Pulmonary Therapeutics 所供應之裝置。

在一具體實施例中，使用電動液壓(“EHD”)噴霧劑裝置輸送本發明組成物至肺臟。EHD 噴霧劑裝置使用電能霧化液體藥劑溶液或懸浮液(詳見例如 Noakes *et al.*, U.S. Pat. No. 4,765,539 ; Coffee, U.S. Pat. No., 4,962,885 ; Coffee, PCT 申請案, WO 94/12285 ; Coffee, PCT 申請案, WO 94/14543 ; Coffee, PCT 申請案, WO 95/26234, Coffee, PCT 申請案, WO 95/26235, Coffee, PCT 申請案, WO 95/32807 , 其併入本文作為參考)。當以 EHD 噴霧劑裝置輸送此藥劑至肺臟時，式 I 化合物調配物之電化學性質對於最佳化可能是重要的參數，且此最佳化經由熟悉技術者常規地執行。EHD 噴霧劑裝置比現存的肺輸送技術可更有效率地輸送藥劑至肺臟。式 I 化合物之其它肺內輸送之方法為熟悉技術者所知，且包含於本發明之範圍內。

適用於噴霧器及液體噴霧裝置及 EHD 噴霧劑裝置的液體藥劑調配物代表性地包括具有醫藥可接受性載劑之本發明組成物。較佳地，醫藥可接受性載劑為一液體，例如醇、水、聚乙二醇或過氟化碳。可任意地添加另外的物質，以改變本發明組成物之溶液或懸浮液的噴霧劑性質。較佳地，此物質為液體，例如醇、二醇、聚二醇或脂肪酸。調配適用於噴霧劑裝置的液體藥劑溶液或懸浮液之其他方法為熟悉技

術者所知(詳見例如 Biesalski, U.S. Pat. Nos. 5,112,598 ; Biesalski, 5,556,611, 其併入本文作為參考)。本發明組成物亦可調配成直腸或陰道組成物, 例如栓劑或流滯灌腸劑, 例如含習知栓劑基劑, 例如可可油或其他甘油酯。

除了先前所述調配物, 本發明組成物亦可調配成儲存製劑。此長作用調配物可經由植入(例如皮下或肌肉內)或經由肌肉內注射投與。如此, 例如化合物可以適當的聚合物或疏水性物質(例如可接受性油類之乳劑)或離子交換樹脂、或例如微溶鹽之微溶衍生物調配。

或者是, 可使用其他醫藥輸送系統。脂質體、乳液、半乳化(SEDDS)、及半微乳化系統(SMEDDS)為輸送媒劑之熟知實例, 其可使用於輸送本發明組成物。此系統亦可含有脂肪酸、膽鹽及單-、雙-及三甘油酯之混合物, 以改善潛在的食物效果。其它功能性脂質賦形劑包括甘油酯類、PEG-酯、丙二醇酯及聚甘油酯。雖然通常以較大的毒性為代價, 亦可使用某些有機溶劑, 例如二甲亞砜。本發明組成物亦可於控制釋放系統中輸送。在一具體實施例中, 可使用泵浦(Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201 ; Buchwald *et al.*, *Surgery*, 1980, 88, 507 ; Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 574)。在另一具體實施例中, 可使用聚合物質(詳見 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974) ; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984) ; Ranger and

Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61; 亦詳見 Levy *et al.*, *Science*, 1985, 228, 190; During *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351; Howard *et al.*, *J. Neurosurg.*, 71, 105 (1989)。在另一具體實施例，控制釋放系統可置於本發明化合物之目標附近，例如肺臟，因此僅需要部分全身性劑量(詳見例如 Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol. 2, pp. 115 (1984))。可使用其它控制釋放系統(詳見例如 Langer, *Science*, 1990, 249, 1527)。

適當的賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他物質，可用以提供於本發明所包含之黏膜劑型，其為熟悉醫藥技術者所熟知，且將依據給予醫藥組成物或劑型之特定位置或方法而投與。依所關注之實際情況，代表性之賦形劑包括但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油、及其混合物，其為非毒性及醫藥可接受性。此另外成分之實例為技術上所熟知。詳見例如 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

亦可調整醫藥組成物或劑型之 pH、或醫藥組成物或劑型所施用之組織的 pH，以改善一或多種活性成分之輸送。同樣地，可調整溶劑載劑之極性、其之離子強度、或張力，以改善輸送。例如硬脂酸酯之化合物亦可添加至醫藥組成物或劑型，以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性，以便改善輸送。就此點而言，硬脂酸酯可作為用於調配

物之脂質媒劑，作為乳化劑或表面活性劑，及作為輸送增強劑或滲透增強劑。可使用活性成分之不同鹽類、水合物或溶劑化物，以進一步調整所產生之組成物的性質。

套組

本發明提供一種醫藥包或套組，其包含一或多種含用於治療或預防 C 型肝炎病毒感染之本發明組成物的容器。在其他具體實施例，本發明提供一種醫藥包或套組，其包含一或多種含用於治療或預防 C 型肝炎病毒感染之式 I 化合物的容器及一或多種含其他治療劑的容器，該其他治療劑包括但不限於上述所列出者，尤其是抗病毒劑、干擾素、抑制病毒酵素之藥劑、或抑制病毒複製之藥劑，其他治療劑較佳地為 HCV 特異性或顯示抗 HCV 活性。

本發明亦提供一種醫藥包或套組，其包含一或多種含一或多種本發明醫藥組成物成分的容器。此容器可任意地組合一管理製造、使用或販賣藥物或生物製品的政府機構所規定之注意表格，此注意事項表示經由製造、使用或販賣之機構所批准用於人類服用。

用於組合一或多種其他抗病毒化合物之 N -{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺可使用下述反應路徑及合成流程，使用技術上所知之一般技術，使用易於取得之起始物質加以製備。根據本發明，非例示性化合物之合成可經由

熟悉技術者可明顯得知之修改而順利進行，例如經由適當保護干擾化學基、經由改變成其他技術上所知之適當試劑、或經由形成例行的修改反應條件。或者是，本文所述或一般技術上所知之其他反應將被理解為對於製備本發明其他化合物具有適用性。

【實施方式】

化合物之製備

在下述合成流程中，除另有指明外，所有溫度皆設定為攝氏溫度，且所有部份及百分比皆以重量計。

試劑購自商業供應商，例如 Aldrich Chemical Company 或 Lancaster Synthesis Ltd.，且除另有指明外，使用時不再進一步純化。所有溶劑購自商業供應商，例如 Aldrich、EMD Chemicals 或 Fisher，且以收到時之現物使用。

下列反應通常在氫氣或氮氣正壓下，於周圍溫度(且除另有指定外)，在無水溶劑內進行，且反應燒瓶安裝橡膠隔膜，用以經由注射器導入基質及試劑。玻璃器皿以烘箱乾燥及/或熱乾燥。

反應以 TLC 分析及/或以 LC-MS 或 HPLC 分析，且終止係根據起始物質之消耗而判斷。分析的薄層層析(TLC)在以矽凝膠預先塗覆之玻璃盤 60 F₂₅₄ 0.25 mm 盤(EMD Chemicals)上進行，並以 UV 光(254 奈米)及/或於載於矽凝膠上之碘及/或以例如乙醇化磷鉬酸、茛三酮(ninhydrin)溶液、過錳酸鉀溶液或硫酸銻溶液之 TLC 染劑加熱而觀察。預備性薄層層析(preptLC)在以矽凝膠預先塗覆之玻璃盤 60 F₂₅₄



0.5 mm 盤(20 × 20 公分, Thomson Instrument Company)進行, 並以 UV 光(254 奈米)觀察。

除另有指明外執行檢查典型上經由以反應溶劑或萃取溶劑加倍反應量, 然後使用 25% 量之萃取量以指定之水性溶液清洗。產品溶液在減壓下於旋轉蒸發器中過濾及蒸發溶劑之前, 在無水 Na_2SO_4 及/或 MgSO_4 上乾燥, 且加註為真空移除之溶劑。使用 Merck 矽凝膠 60、230-400 網目或 50-200 網目之中性氧化鋁、使用預包裝 RediSep 矽凝膠管柱之 ISCO 驟層析、或使用預包裝 SuperFlash 矽凝膠管柱之 Analogix 驟管柱層析, 在正壓下完成管柱層析。氫解反應在實施例所示之壓力或於周圍壓力之下完成。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜及 $^{13}\text{C-NMR}$ 記錄於 400 MHz 操作之 Varian Mercury-VX400 儀器上。NMR 光譜以 CDCl_3 溶液獲得(以 ppm 記述), 當適當時, 使用氯仿作為參考標準(7.27 ppm 於質子, 及 77.00 ppm 於碳)、 CD_3OD (3.4 及 4.8 ppm 於質子, 及 49.3 ppm 於碳)、 DMSO-d_6 (2.49 ppm 於質子)、或內四甲基矽烷(0.00 ppm)。當需要時, 可使用其他 NMR 溶劑。當尖峰多重性被記述時, 使用下述縮寫: s (單譜線)、d (雙譜線)、t (三譜線)、q (四譜線)、m (多譜線)、br (寬散)、bs (寬單譜線)、dd (雙譜線之雙譜線)、dt (三譜線之雙譜線)。當獲得耦合常數時, 以赫茲(Hz)記述。

以純油類或固體, 於 ATR FT-IR 分光計上記錄紅外線(IR)光譜, 且當獲得時被記述為波數(cm^{-1})。質譜記述為 (+)-ES 或 APCI (+) LC/MS, 經由 Analytical Chemistry

Department of Anadys Drug, Inc.處理。基本分析經由位於 Norcross, GA.之 Atlantic Microlab, Inc.處理。熔點(mp)在開放之毛細管儀器中測定，且並未修正。

經由使用 Chiralpak (Chiral Technologies Inc.)管柱 AS-RH， 2.1×150 毫米，5 微米， $\lambda = 312$ 奈米或 AS-RH， 4.6×250 毫米，5 微米， $\lambda = 310$ 奈米之 HPLC 分析測定鏡像異構物過量(ee)值。

AS-RH， 2.1×150 毫米，5 微米：二元梯度 HPLC 分離。溶劑 A：含 0.1%甲酸之水，溶劑 B：含 0.1%甲酸之丙酮。注射 10 微升之溶於 50%甲醇-50%水的樣本[0.1 毫克/毫升]。

時間(分鐘)	%B	流速(毫升/分鐘)
0.0	55	0.3
5.0	95	0.3
5.5	95	0.3
6.0	55	0.3
12.0	55	0.3

AS-RH， 4.6×250 毫米，5 微米：二元梯度 HPLC 分離。溶劑 A：含 0.05 % TFA 之水，溶劑 B：0.05 % TFA 之丙酮。注射 3-5 微升之溶於丙酮的樣本[1 毫克/毫升]。

時間(分鐘)	%B	流速(毫升/分鐘)
0.0	50	0.8

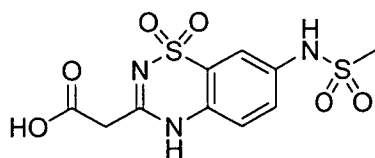
8.0	95	0.8
10.0	95	0.8
11.0	50	0.8
13.0	50	0.8

所述合成路徑及實驗步驟使用許多常見之化學縮寫，2,2-DMP (2,2-二甲氧基丙烷)、Ac (乙醯基)、ACN (乙腈)、Bn (苯甲基)、BnOH (苯甲基醇)、Boc (第三丁氧基羰基)、Boc₂O (二碳酸二第三丁酯)、Bz (苯甲醯基)、CSI (氯磺醯基異氰酸酯)、DBU (1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯)、DCC (*N,N'*-二環己基碳二亞胺)、DCE (1,2-二氯乙烷)、DCM (二氯甲烷)、DEAD (二乙基偶氮二羧酸酯)、DIEA (二異丙基乙胺)、DMA (*N,N*-二甲基乙醯胺)、DMAP (4-(*N,N*-二甲基胺基)吡啶)、DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)、DMSO (二甲亞砜)、EDC (1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 鹽酸鹽)、Et (乙基)、EtOAc (乙酸乙酯)、EtOH (乙醇)、HATU (O-(7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯)、HBTU (O-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯)、HF (氟化氫)、HOAc (乙酸)、HOBT (1-羥基苯并三唑水合物)、HPLC (高壓液體層析)、IPA (異丙醇)、KHMDS (雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀)、KN(TMS)₂ (雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀)、KO^tBu (第三丁醇鉀)、LDA (二異丙胺鋰)、MCPBA (3-氯過苯甲酸)、Me (甲基)、MeCN (乙腈)、MeOH (甲醇)、NaBH(OAc)₃ (三乙氧基硼氫化鈉)、NaCNBH₃ (氰基硼氫化鈉)、NaH (氫化鈉)、

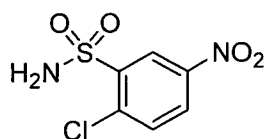
NaN(TMS)₂ (雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉)、NaOAc (乙酸鈉)、NaOEt (乙醇鈉)、Phe (苯丙胺酸)、PPTS (對甲苯磺酸吡錠)、PS (聚合物支撐)、Py (吡啶)、pyBOP (苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯啉基磷六氟磷酸酯)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、TFAA (三氟乙酸酐)、THF (四氫呋喃)、TLC (薄層層析)、Tol (甲苯甲醯基)、Val (纈胺酸)等。

N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺及其鹽類之製備揭示於美國申請案 12/061,499，在所有目的上其全部併入本文作為參考。

實施例 1 (7-甲磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸



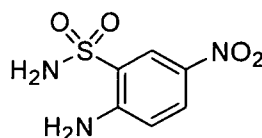
a) 2-氯-5-硝基苯磺醯胺



在含亞硫酸氫(11 毫升)及 2-氯-5-硝基-苯磺酸(4.78 克，20.1 毫莫耳)溶中，添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.92 微升)，並將反應混合物於回流加熱 4 小時，然後小心地將反應混合物倒入水中驟冷，並以真空過濾分離產物。將磺醯基氯溶於微量甲苯，然後於 -10°C 添加至濃縮氫氧化銨水溶液(25 毫升)與四

氫吡喃(25 毫升)之混合物中。攪拌 2 小時後，添加 6.0 M 鹽酸水溶液將反應驟冷，直到 pH 4。將各層分離，且有機層於真空中濃縮成漿體。添加戊烷，並以真空過濾分離產物，產生 2-氯-5-硝基苯磺醯胺(2.0 克，8.48 毫莫耳，42.4%)之固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.94 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (bs, 2H), 8.40 (dd, 1H, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz).

b) 2-氨基-5-硝基苯磺醯胺

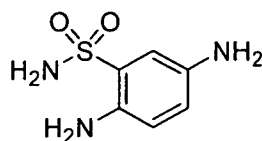


將 2-氯-5-硝基-苯磺醯胺(1.95 公斤，8.30 莫耳)、碳酸銨(1.983 公斤，20.64 莫耳)、及硫酸銅(II)(394 克，2.47 莫耳)注入至壓力鍋，並以 30% 氫氧化銨水溶液(11.7 公升，330 莫耳)稀釋。混合物於 118°C 加熱 3 日，然後冷卻至 23°C。過濾混合物，然後以水(20 公升)清洗固體。將此固體溶於熱甲醇(20 mL/g)，並過濾混合物以移除未溶固體。濾液於 4°C 儲存隔夜，然後將所產生之固體產物過濾，以真空蒸餾部分濃縮濾液，當濃縮液冷卻至 23°C 時，然後濾出固體產物。合併二次收成之固體，並進一步於 45°C 真空中乾燥，產生所欲產物 2-氨基-5-硝基-苯磺醯胺(1.10 公斤，5.06 莫耳，61%)之固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.12 (bs, 2H), 7.57 (bs, 2H), 8.07 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)。

或者是，2-氨基-5-硝基苯磺醯胺可經如下製備：

將 2-氨基-5-硝基苯磺酸(200.00 克, 0.917 莫耳)懸浮於溫熱環丁砜(250 毫升), 並將懸浮液加熱至 80°C。添加氧氯化磷(126 毫升, 1.375 莫耳), 並將所產生之混合物加熱至 110-120°C, 並攪拌 4 小時。將所產生之溶液冷卻至 60°C, 並於 <10°C 逐滴添加於濃縮氫氧化銨水溶液(800 毫升, 11.9 莫耳)。燒瓶以溫熱環丁砜(50 毫升)潤洗, 將洗液添加至上述反應混合物中。所產生之懸浮液於 25°C 攪拌 1 小時, 加熱至 95°C 並攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 80°C, 並以 3.0 M 鹽酸水溶液(~600 毫升)調整 pH 至 6-8, 並使其冷卻至 25°C。過濾深綠色懸浮液, 並將濕濾餅以水(300 毫升)清洗, 並於 60°C 乾燥隔夜, 獲得粗製產物(140 克)之綠黃色固體。將粗製產物溶於 0.5 M 氫氧化鈉水溶液(1.4 公升, 0.7 莫耳)中, 添加炭(14 克), 並將混合物加熱至回流, 且攪拌 15 分鐘。經由塞里塑料(Celite)過濾混合物, 並以 0.5 M 氫氧化鈉水溶液(100 毫升)清洗, 濾液之 pH 以濃縮鹽酸水溶液(~60 毫升)調整至 6-8, 並使黃色懸浮液冷卻至 25°C。過濾混合物並將濕濾餅以水(200 毫升)清洗, 並於 60°C 乾燥隔夜, 產生呈亮黃色粉末之所欲產物 2-氨基-5-硝基苯磺醯胺(130 克, 0.599 莫耳, 65%)。

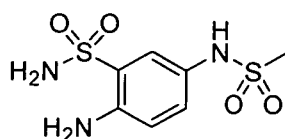
c) 2,5-二氨基苯磺醯胺



將 2-氨基-5-硝基-苯磺醯胺(5.00 公斤, 23.0 莫耳)、甲醇(65 公升)、四氫呋喃(65 公升)、及載於碳上之鈀(10%)(250

克)注入至壓力鍋。混合物以氮氣及氫氣淨化循環(3×)，然後將混合物於 23°C 在氫氣下(50 psi)攪拌隔夜。過濾移除催化劑，然後將濾液於真空中濃縮，獲得棕色固體。進一步將固體於 45°C 真空中乾燥，產生所欲產物 2,5-二胺基-苯磺醯胺(4.21 公斤，22.4 莫耳，98%)之固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 4.54 (2H, bs), 4.98 (2H, bs), 6.55 - 6.60 (2H, m), 6.87 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.99 (2H, bs). LC-MS (ESI) 估計值 C₆H₉N₃O₂S 187.04，實測值 188.3 [M+H⁺]

d) 2-胺基-5-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺

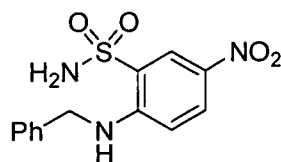


將 2,5-二胺基-苯磺醯胺(4.20 公斤，22.4 莫耳)溶於二氯甲烷(120 公升)及吡啶(8.00 公斤，89.9 莫耳)，並將所產生之溶液冷卻至 0°C。緩慢添加甲磺醯基氯(2.80 公斤，24.4 莫耳)，並使所產生之混合物溫熱至 23°C，且攪拌 2 日。過濾混合物並將所產生之固體以二氯甲烷(2×20 公升)清洗。將固體以水(100 公升)及 1.0 M 鹽酸水溶液(25 公升)稀釋，然後於 23°C 攪拌 1 小時。過濾混合物並將所產生之固體以水(20 公升)清洗，然後以甲基-第三丁基醚(2×10 公升)清洗。固體進一步於 45°C 真空中乾燥，產生呈淡粉紅色固體之所欲產物 2-胺基-5-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺(4.39 公斤，16.5 莫耳，73%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ: 2.89 (3H, s), 6.82 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.20 (1H, dd, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.5 Hz). LC-MS (ESI)估計值 C₇H₁₁N₃O₄S₂

265.02，實測值 266.0 [M+H⁺]

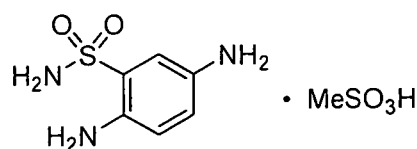
或者是，2-胺基-5-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺可經如下製備：

a') 2-苯甲基胺基-5-硝基-苯磺醯胺



將含 2-氯-5-硝基-苯磺醯胺(2.20 公斤，9.30 莫耳)、苯甲基胺(1.5 公升，13.9 莫耳)、三乙胺(2.5 公升，18.1 莫耳)、及乙腈(22.0 公升)之混合物於 92°C 加熱 20 小時，然後將混合物冷卻至 40°C，之後於真空中部份濃縮。將殘餘物添加至 0°C 水(22.0 公升)，並使所產生之懸浮液溫熱至 23°C，並攪拌 2 小時。過濾懸浮液，然後將固體以水(5 公升)清洗。將經清洗之固體懸浮於絕對酒精(11 公升)中，然後過濾並以絕對酒精 (5 公升)清洗。將固體進一步於 45°C 真空中乾燥，產生呈黃色固體之所欲產物 2-苯甲基胺基-5-硝基-苯磺醯胺(2.40 公斤，7.81 莫耳，84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 4.64 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.23 - 7.44 (6H, m), 7.77 (2H, bs), 8.11 (1H, dd, *J*₁ = 9.4 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 8.49 (1H, d, *J* = 3.1 Hz). LC-MS (ESI) 估計值 C₁₃H₁₃N₃O₄S 307.06，實測值 308.2 [M+H⁺] (100%)，615.2 [2M+H⁺] (81%)。

b') 2,5-二胺基-苯磺醯胺 甲磺酸鹽



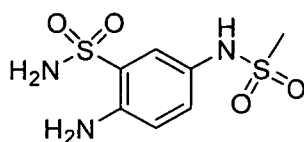
將甲烷磺酸(465 毫升, 7.16 莫耳)緩慢添加至含 2-苯甲
基氨基-5-硝基-苯磺醯胺(2.20 公斤, 7.16 莫耳)及四氫呋喃
(11.0 公升)之溶液中。在氫化反應器中, 將所產生之溶液添
加至含載於碳上之鈀(10%)(220 克之含 50%水的濕催化劑)
及水(1.1 公升)之混合物。混合物進一步以絕對酒精(21.0 公
升)稀釋, 然後以 55 psi 氫氣於 50°C 氫化 21 小時。添加額
外之載於碳上之鈀(10%)(55 克之含 50%水的濕催化劑), 並
於 55 psi 及 50°C 繼續氫化 22 小時。所產生之懸浮液以水(1.1
公升)稀釋, 然後經由塞里塑料墊過濾懸浮液。將濾液於真
空中部份濃縮, 然後以乙腈(15.4 公升)稀釋。溶液再次於真
空中部份濃縮並以乙腈(15.4 公升)稀釋。所產生之懸浮液於
真空中部份濃縮, 並使其於 23°C 攪拌 2 小時。過濾懸浮液,
然後將固體以乙腈(3 公升)清洗。固體進一步於 45°C 真空中
乾燥, 產生呈紫色固體之所欲產物 2,5-二氨基-苯磺醯胺 甲
烷磺酸鹽(1.88 公斤, 6.64 莫耳, 93%)。¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆)δ: 2.34 (3H, s), 6.05 (2H, b), 6.87 (1H, d, *J* = 8.6
Hz), 7.20 (1H, dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 7.38 (2H, s), 7.53
(1H, d, *J* = 2.3 Hz), 9.62 (3H, b). LC-MS (ESI)估計值
C₆H₉NO₂S 187.04, 實測值 187.9 [M+H⁺]。

或者是, 2,5-二氨基-苯磺醯胺 甲烷磺酸鹽可經如下製
備:

將 2-氨基-5-硝基苯磺醯胺(實施例 1b 所述製備, 100.00
克, 0.460 莫耳)及載於碳上之鈀(5%)(濕性, 5.00 克)懸浮於
乙醇(2 公升)及水(100 毫升)。添加甲烷磺酸(33 毫升, 0.51

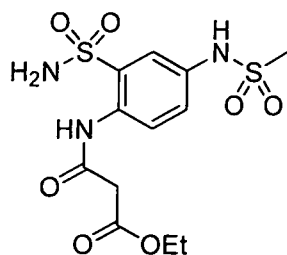
莫耳)，並將所產生之混合物加熱至 55°C，並在氫氣壓下攪拌 8 小時。過濾混合物，並於真空中濃縮濾液至約 450 毫升之體積。在濃縮液中添加乙腈(1 公升)，並將所產生之混合物於 25°C 攪拌隔夜。過濾懸浮液，產生呈紫色固體之所欲產物 2,5-二氨基-苯磺醯胺 甲烷磺酸鹽(122.36 克，0.432 莫耳，93.8%)。

c') 2-氨基-5-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺



將 2,5-二氨基-苯磺醯胺 甲烷磺酸鹽(1.80 公斤，6.35 莫耳)懸浮於乙腈(24 公升)。添加吡啶(1.55 公升，19.1 莫耳)，之後小心緩慢添加甲磺醯基氯(517 毫升，6.68 莫耳)。於 23°C 攪拌 20 小時後，混合物於 55°C 真空中部份濃縮。添加水(18 公升)至濃縮液，並將所產生之懸浮液於 23°C 攪拌 2 小時。過濾固體，然後以水(4 公升)清洗，於濾器上風乾。將固體懸浮於絕對酒精(9 公升)，於 23°C 攪拌 9 小時，然後過濾。固體以絕對酒精(2 × 2 公升)清洗，然後進一步於 50°C 真空中乾燥，產生呈紫色固體之所欲產物 2-氨基-5-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺(1.45 公斤，5.48 莫耳，86%)。

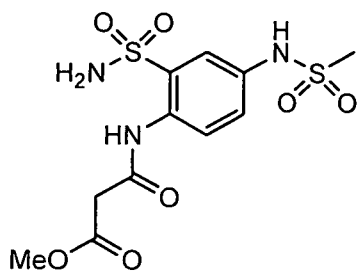
e) *N*-(4-甲磺醯基胺基-2-胺磺醯基-苯基)-丙醯胺酸乙酯



將 2-胺基-5-甲烷磺醯基胺基-苯磺醯胺(23.27 克，87.81 毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺(100 毫升)及二乙醚(100 毫升)中。添加 3-氯-3-酮基-丙酸乙酯(13.88 克，92.20 毫莫耳)，並將反應混合物於 25°C 攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯(400 毫升)稀釋，並以水(400 毫升)萃取。水層以乙酸乙酯(2 × 200 毫升)逆萃取。合併之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，且大部份溶劑於真空中移除至~100 毫升之體積。

在經攪拌之溶液中，添加己烷(~100 毫升)直至沉澱形成。以真空過濾收集沉澱，以己烷清洗並在高真空下乾燥，產生呈淡棕色固體之分析性純化產物 *N*-(4-甲烷磺醯基胺基-2-胺磺醯基-苯基)-丙醯胺酸乙酯(31.22 克，85.53 毫莫耳，97.4%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.00 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.25 (2H, quartet, *J* = 6.9 Hz), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

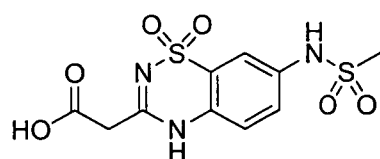
f) *N*-(4-甲烷磺醯基胺基-2-胺磺醯基苯基)-丙醯胺酸甲酯



將 2-胺基-5-甲烷磺醯基胺基-苯磺醯胺(如實施例 1d 所

敘製備，1.70 公斤，6.40 莫耳)溶於四氫呋喃(35 公升)，然後冷卻至 0°C。緩慢添加 3-氯-3-酮基丙酸甲酯(792 毫升，7.40 莫耳)，然後使所產生之混合物溫熱至 23°C，並攪拌 2 日。於真空中移除溶劑，然後殘餘物以水(4 公升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2 公升)稀釋，過濾所產生之固體，然後以水(5 公升)清洗。將固體懸浮於熱甲醇(15 毫升/克)中，然後冷卻至 23°C，並過濾，產生呈棕色固體之所欲產物 *N*-(4-甲烷磺醯基氨基-2-胺磺醯基-苯基)-丙醯胺酸甲酯(1.68 公斤，4.61 莫耳，72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.02 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.66 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 7.53 (2H, bs), 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.43 (1H, s), 9.99 (1H, s).

g) (7-甲烷磺醯基氨基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸



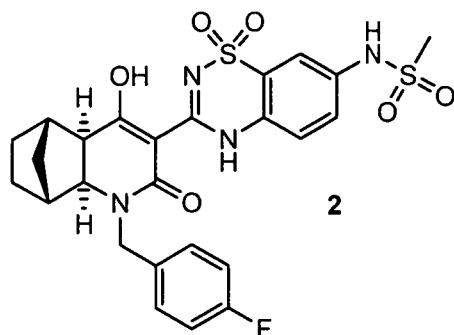
將 *N*-(4-甲烷磺醯基氨基-2-胺磺醯基-苯基)-丙醯胺酸乙酯(如實施例 1e 所述製備，9.55 克，26.16 毫莫耳)溶於 8% 氫氧化鈉水溶液(262 毫升)，並於 100°C 加熱 1.5 小時。反應混合物冷卻至 0°C，並緩慢添加 12.0 M 鹽酸水溶液，將溶液酸化達到 pH 1-2。開始形成沉澱物，並使懸浮液於 0°C 攪拌 30 分鐘。以真空過濾收集沉澱物，以冷水清洗，並在在高真空下乾燥，產生呈帶粉紅色之固體之所欲產物(7-甲烷磺醯基

胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸 (7.20 克, 21.621 毫莫耳, 82.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 3.03 (3H, s), 3.56 (2H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.52 - 7.54 (2H, m), 10.09 (1H, s), 12.24 (1H, s), 13.02 (1H, bs). LC-MS (ESI)估計值 C₁₀H₁₁N₃O₆S₂ 333.01, 實測值 334.1 [M+H⁺]。

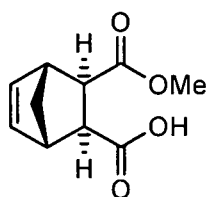
或者是, (7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸可經如下製備:

將 *N*-(4-甲烷磺醯基胺基-2-胺磺醯基-苯基)-丙醯胺酸甲酯(如實施例 1g 所述製備, 1.35 公斤, 3.69 莫耳)添加至 3.8 重量%氫氧化鈉水溶液(14.0 公斤)。所產生之混合物於 23°C 攪拌 30 小時, 然後冷卻至 0°C。緩慢添加 2.0 M 鹽酸水溶液 (9.72 公升), 於 0°C 持續攪拌 30 分鐘, 然後過濾混合物。固體以水(1.4 公升)清洗, 然後在甲醇(1.4 公升)及二乙醚(2.7 公升)之混合物中漿化。過濾後, 固體以二乙醚(2 × 1.4 公升)清洗, 並進一步於 23°C 真空中乾燥, 產生呈淡棕色固體之所欲產物(7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸(1.07 公斤, 3.21 莫耳, 87%)。

實施例 2 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺



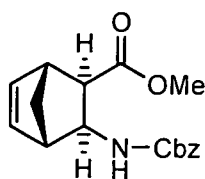
a) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸



如 *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6984-6991 所述製備起始物質 (a)。將順式-5-去甲莖烯-外-2,3-二羧酸酐(5 克, 30.45 毫莫耳)懸浮於 1:1 之甲苯與四氯化碳(610 毫升)混合物中。將混合物攪拌 10 分鐘, 添加喹寧(10.87 克, 33.5 毫莫耳), 並將燒瓶脫氣, 並以氮氣回充。將溶液冷卻至 -55°C , 同時攪拌, 添加甲醇(3.7 毫升, 91.35 毫莫耳)。混合物於 -55°C 攪拌 16 小時, 溫熱至 25°C , 將混合物於真空中濃縮成泡沫狀。將泡沫狀物溶於乙酸乙酯(400 毫升)及 1.0 M 鹽酸水溶液(400 毫升)之混合物中, 將各層分離, 且有機層進一步以 1.0 M 鹽酸水溶液(2×200 毫升)、飽和鹽水溶液(100 毫升)清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並於真空中濃縮, 產生呈澄清油之所欲產物(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸(5.95 克, 30.3 毫莫耳, 99%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 1.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),

2.51 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.95 (2H, bs), 3.52 (3H, s), 6.17 - 6.21 (2H, m), 12.16 (1H, s).

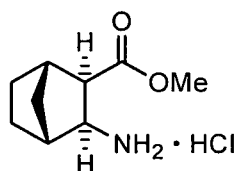
b) (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}雙環
[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯



將(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸(5.9 克, 30 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(133 毫升)。將燒瓶脫氣, 並以氮氣回充, 並將混合物冷卻至 0°C。添加三乙胺(12.64 毫升, 90 毫莫耳), 之後以激烈攪拌逐滴添加氯甲酸乙酯(5.72 毫升, 60 毫莫耳), 立即觀察到沉澱。混合物於 0°C 攪拌 1 小時, 將疊氮化鈉(5.86 克, 90 毫莫耳)溶於水(40 毫升), 並於 0°C 添加至反應混合物。混合物於 0°C 攪拌 5 分鐘。移除冰浴, 將混合物溫熱至 25°C, 並持續攪拌 2 小時, 將混合物倒入水(300 毫升)中, 且產物被乙酸乙酯(300 毫升)萃取。有機層進一步以半飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 100 毫升)、飽和鹽水溶液(100 毫升)清洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並於真空中濃縮, 產生淡棕色油狀物。將油狀物溶於無水苯(66 毫升), 並回流, 同時在氮氣下攪拌 2 小時, 至冷卻至 25°C, 溶液於真空中濃縮, 產生淡棕色油狀物。將油狀物溶於二氯甲烷(40 毫升), 並添加苯甲基醇(3.41 毫升, 33 毫莫耳), 之後添加三乙胺(8.44 毫升, 60 毫莫耳)。混合物在氮氣下回流 16 小時, 至冷卻至 25°C, 溶液於真空中濃縮, 產

生濃厚之油狀物。經由驟管柱層析純化(Merck 矽凝膠 60, 40-63 微米; 1st 管柱: 3:1 之己烷/乙酸乙酯; 2nd 管柱: 2:4:1 之二氯甲烷/戊烷/二乙醚)產生呈淡黃色油狀物之所欲產物(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(6.95 克, 23.09 毫莫耳, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.59 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 1.96 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 2.66 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 2.75 (1H, s), 2.96 (1H, s), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 5.09 (2H, q, *J* = 10.4 Hz), 5.46 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.17 - 6.22 (2H, m), 7.29 - 7.36 (5H, m). LC-MS (ESI) 估計值 C₁₇H₁₉NO₄ 301.13, 實測值 258.1 (100%), 302.2 [M+H⁺] (70%), 603.5 [2M+H⁺] (20%)。

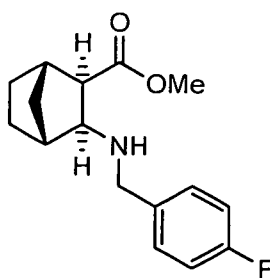
c) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯
鹽酸鹽



將(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(1 克, 3.32 毫莫耳)溶於乙酸乙酯(15 毫升)。添加载於碳上之鈹(5%)(120 毫克), 將燒瓶脫氣, 並以氣球回充氫氣, 混合物於 25°C 攪拌 16 小時, 將混合物通過塞里塑料塞, 並將濾液於真空中濃縮, 產生濃厚澄清油狀物。將油狀物溶於二乙醚(10 毫升), 並於激烈攪拌下, 逐滴添加至含 4.0 M 鹽酸溶液之 1,4-二噁烷(1.8 毫升)及二乙醚(18 毫升)之混合物中。所欲產物開始沉澱成白色固體。添加

額外之二乙醚(10 毫升)，並將混合物攪拌 10 分鐘。以真空過濾收集沉澱，以另外之二乙醚(2 × 8 毫升)清洗。固體進一步於真空中乾燥 1 小時，產生呈白色粉末之所欲產物 (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (0.64 克, 3.11 毫莫耳, 94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 1.17 - 1.27 (3H, m), 1.40 - 1.61 (2H, m), 1.91 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 2.36 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.44 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 2.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.30 - 3.38 (1H, m), 3.61 (3H, s), 8.05 (3H, bs). LC-MS (ESI)估計值 C₉H₁₅NO₂ (游離胺) 169.11, 實測值 170.3 [M+H⁺] (100%), 339.3 [2M+H⁺] (50%)。

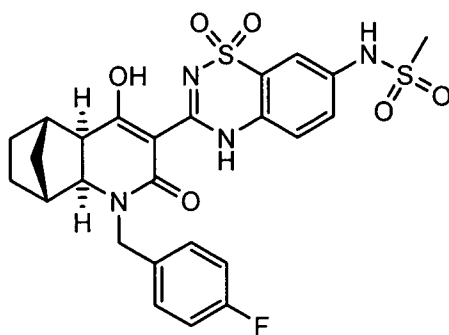
d) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-氟苯基)胺基]雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯



將(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (如實施例 2c 所述製備, 0.5 克, 2.43 毫莫耳)溶於甲醇 (12 毫升), 添加乙酸钠(0.4 克, 4.86 毫莫耳), 之後添加 4Å 粉末化分子篩(0.5 克)及 4-氟-苯甲醛(0.302 克, 2.43 毫莫耳)。添加氰基硼氫化鈉(0.305 克, 4.86 毫莫耳), 並將混合物於 25°C 攪拌 16 小時, 將混合物倒入含飽和碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)及乙酸乙酯(300 毫升)之混合物中。搖動後, 將兩層通過塞里塑料塞。有機層進一步以飽和碳酸氫鈉水溶液

(100 毫升)、飽和鹽水溶液(100 毫升)清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，產生呈澄清油狀物之粗製產物 (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-氟苯基)胺基]雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(0.663 克，2.39 毫莫耳，98%)。LC-MS (ESI)估計值 $C_{16}H_{20}FNO_2$ 277.15，實測值 278.2 $[M+H^+]$ 。

e) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺

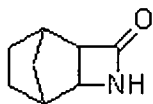


將(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-氟苯基)胺基]雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(0.6 克，2.16 毫莫耳)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 毫升)，添加(7-甲磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸(如實施例 1 所述製備，0.72 克，2.16 毫莫耳)，之後添加 *N*-甲基嗎啉(0.5 毫升，4.54 毫莫耳)。將混合物攪拌直至每樣皆溶解，約 5 分鐘。添加 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.435 克，2.27 毫莫耳)，並將混合物於 25°C 攪拌 45 分鐘。添加三乙胺(0.91 毫升，6.48 毫莫耳)，並將混合物於 50°C 攪拌 16 小時。

至冷卻至 25°C，溶液以乙酸乙酯(300 毫升)稀釋，並以 1.0 M 鹽酸水溶液(3 × 300 毫升)、飽和鹽水溶液(100 毫升)

清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，產生金黃色油狀物。以驟管柱層析(Merck 矽凝膠 60，40-63 微米，0 至含 0.75% 甲醇之二氯甲烷)純化，產生白色泡沫狀之產物。將泡沫狀物溶於甲醇(10 毫升)，並經由添加 1.0 M 鹽酸水溶液(20 毫升)同時攪拌，而將產物沉澱。以真空過濾收集固體，並進一步於真空中乾燥，產生呈白色粉末之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(0.573 克，1.02 毫莫耳，47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 1.16 - 1.22 (2H, m), 1.37 - 1.65 (4H, m), 2.49 - 2.53 (1H, m), 2.63 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 3.02 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.05 (3H, s), 3.52 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.14 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.32 (2H, dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz), 7.50 (1H, dd, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 7.55 - 7.57 (2H, m), 10.17 (1H, s). LC-MS (ESI)估計值 C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ 560.12，實測值 561.3 [M+H⁺]。ee = 90% [HPLC-分析：Chiralpak AS-RH 2.1 × 150 釐米，5 微米，室溫，溶劑 A-溶劑 B(詳見梯度表)，0.3 毫升/分鐘，312 奈米，*t*₁ = 4.3 分鐘(主要)，*t*₂ = 6.0 分鐘]。

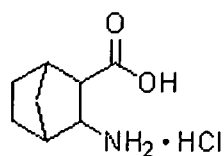
或者是，*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺可經如下製備：

f) (外消旋-二-外)-3-氮雜-三環[4.2.1.0^{2,5}]壬-4-酮

外消旋-二-外

將雙環[2.2.1]庚-2-烯(1000 克, 10.6 莫耳)溶於乙酸乙酯(1.7 公升), 並將所產生之溶液冷卻至 0°C。於 0-20°C 30 分鐘期間添加氯磺醯基 異氰酸酯(969 毫升, 11.1 莫耳)。使混合物溫熱至 25°C 並攪拌 4 小時, 然後冷卻至 0°C。於 0-20°C 添加含亞硫酸鈉(1500 克, 11.9 莫耳)之水(6 公升)混合物。乳狀懸浮液於 25°C 攪拌 30 分鐘, 並冷卻至 0°C。於 0-15°C 添加 50%氫氧化鈉水溶液(1.6 公升, 30.3 莫耳), 以調整至 pH 7。添加飽和碳酸鈉水溶液(300 毫升)以調整至 pH 7.5-8.0。過濾混合物並以乙酸乙酯(3 × 2 公升)清洗固體, 並拋棄固體。合併之乙酸乙酯萃取物以飽和鹽水溶液(2 公升)清洗, 於硫酸鎂上乾燥及過濾。溶液於真空中濃縮至乾燥, 產生呈白色玻璃狀固體之所欲產物(*rac*-二-*exo*)-3-氮雜-三環[4.2.1.0^{2,5}]壬-4-酮(1220 克, 8.9 莫耳, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 1.02 - 1.11 (2H, m), 1.24 (1H, dt, *J*₁ = 10.9 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz), 1.51 - 1.72 (3H, m), 2.37 - 2.37 (1H, m), 2.43-2.44 (1H, m), 2.99-3.00 (1H, m), 3.40 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 5.73 (1H, bs).

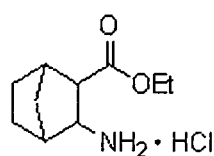
g) (外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸 鹽
酸鹽



外消旋-二-外

在(外消旋-二-外)-3-氮雜-三環[4.2.1.0^{2,5}]壬-4-酮(23.37克, 170.4 毫莫耳)中, 添加 12.0 M 鹽酸水溶液(150 毫升)。混合物於 25°C 攪拌 12 小時, 於真空中蒸發溶劑, 並將粗製化合物在高真空下乾燥 0.5 小時, 粗製化合物以丙酮研製並過濾, 產生呈白色固體之(外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸鹽酸鹽(28.43 克, 148.3 毫莫耳, 87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.15 - 1.26 (3H, m), 1.42 - 1.59 (2H, m), 1.87 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 2.33 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 2.45 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 2.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 3.23 - 3.26 (1H, m), 7.93 (3H, bs), 12.73 (1H, bs).

h) (外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯鹽酸鹽

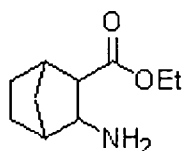


外消旋-二-外

在絕對酒精(75 毫升)中, 於-10°C 逐滴添加亞硫醯氯(4.1 毫升, 54.5 毫莫耳), 之後添加(外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸鹽酸鹽(9.60 克, 50.1 毫莫耳)。混合物於 0°C 攪拌 1 小時, 於 25°C 攪拌 4 小時, 並於回流加熱 0.5 小時。溶液於真空中濃縮, 並在高真空下乾燥, 產生灰白色固

體之粗製(外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯鹽酸鹽(11.01 克, 50.1 毫莫耳, 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.17 - 1.27 (3H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.43 - 1.57 (2H, m), 1.91 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.36 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.00 - 4.13 (2H, m), 8.06 (3H, bs).

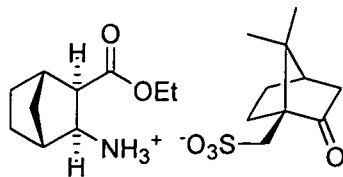
i) (外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯



外消旋-二-外

在(外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯鹽酸鹽(11.01 克, 50.1 毫莫耳)中, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升), 並將混合物於 25°C 攪拌 0.5 小時, 粗製產物以乙酸乙酯 (3×100 毫升)萃取。將溶液於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並於真空中濃縮及在高真空下乾燥 2 小時, 產生呈棕色油狀物之粗製(外消旋-二-外)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(8.17 克, 44.6 毫莫耳, 89%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 - 1.26 (3H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45 - 1.62 (2H, m), 1.86 (2H, bs), 1.95 (1H, dt, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz), 2.09 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.49 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.09 - 4.21 (2H, m).

j) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-胺, (1'*S*)-(+)-10-樟腦磺酸鹽



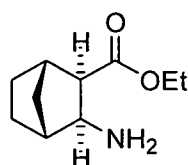
在含(外消旋-二-外)-3-氨基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(408.47 克, 2.98 莫耳)之乙酸乙酯(500 毫升)溶液中, 於 50-75°C 30 分鐘期間, 添加含(1S)-(+)-10-樟腦磺酸(691.70 克, 2.98 莫耳)之乙醇(800 毫升)溶液。所產生之溶液於 70°C 攪拌 1 小時。於 >55°C 添加更多乙酸乙酯(2.7 公升)。使溶液冷卻至 50°C, 並以(1R,2S,3R,4S)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨 (1'S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(ca. 20 毫克)為晶種。使混合物冷卻至 25°C 並攪拌 16 小時, 過濾懸浮液, 並將濕濾餅以乙酸乙酯(2 × 500 毫升)清洗。粗製鹽由乙醇(600 毫升)及乙酸乙酯(3 公升)再結晶, 產生呈白色固體之所欲產物(1R,2S,3R,4S)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨 (1'S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(334.84 克, 0.806 莫耳, 27%, >99.5% de)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.30 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.32-1.43 (4H, m), 1.58-1.75 (3H, m), 1.89 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 1.95-2.07 (3H, m), 2.33 (1H, dt, *J*₁ = 18.4 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz), 2.53 (1H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.69 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 2.76-2.79 (2H, m), 3.26 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 3.60 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.14-4.27 (2H, m), 7.80 (3H, bs).

或者是, (1R,2S,3R,4S)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨 (1'S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽可經如下製備:

將(外消旋-二-外)-3-氮雜-三環[4.2.1.0^{2,5}]壬-4-酮(如實施例 2f 所述製備, 1220 克, 8.9 莫耳)溶於乙酸乙酯(1.7 公

升)。將溶液加熱至 50°C，並於 50-75°C 30 分鐘期間，添加含(1*S*)-(+)-10-樟腦磺酸(2066 克，8.9 莫耳)之乙醇(2.5 公升)溶液。所產生之溶液於 70°C 攪拌 2 小時，添加更多乙酸乙酯(8 公升)，引起溫度下降至 >55°C，並將溶液以(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨(1'*S*)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(ca. 100 mg)為晶種。使混合物冷卻至 25°C 並攪拌 16 小時，過濾收集沉澱，並以乙酸乙酯(2 × 2 公升)清洗濕濾餅。粗製鹽於 25°C 乾燥 48 小時，然後於乙醇(2 公升)及乙酸乙酯(2.5 公升)再結晶，產生呈白色固體之所欲產物(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨(1'*S*)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(920 克，2.21 莫耳，25%，>99.9% de)。

k) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯

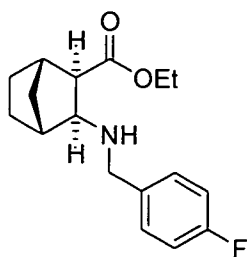


在(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨(1'*S*)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(2.76 克，6.64 毫莫耳)中，添加乙酸乙酯(28 毫升)及飽和碳酸鈉水溶液(28 毫升)，並將混合物於 25°C 攪拌 0.5 小時。分離有機層，且水層以乙酸乙酯(2 × 50 毫升)萃取。溶液於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，且在高真空下乾燥 1 小時，產生呈無色油狀物之(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(1.15 克，6.28 毫莫耳，95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 - 1.26

(3H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45 - 1.62 (2H, m), 1.86 (2H, bs), 1.95 (1H, dt, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz), 2.09 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.49 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.09 - 4.21 (2H, m).

為了測定鏡像異構物過量，將(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯衍生成(*S*)-杏仁酸鹽如下：在含(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(34.2 毫克，0.187 毫莫耳)之乙酸乙酯(1 毫升)溶液中，添加(*S*)- α -羥基苯基乙酸(28.7 毫克，0.187 毫莫耳)，並將混合物於 25°C 攪拌 0.5 小時。過濾固體，並在高真空下乾燥，產生呈白色固體之(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨(*S*)- α -羥基苯基乙酸鹽(11.4 毫克，0.034 毫莫耳，18%， $de = 97\%$)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 - 1.20 (3H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.50 - 1.59 (2H, m), 1.79 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.23 (1H, s), 2.46 - 2.48 (2H, m), 3.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.05 - 4.18 (2H, m), 4.89 (1H, s), 5.49 (3H, bs), 7.22 - 7.31 (3H, m), 7.43 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

1) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯



在含(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-胺基-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯

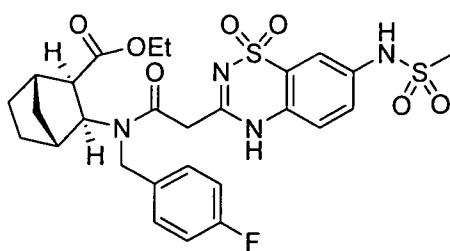
(1.15 克，6.28 毫莫耳)之乙醇(30 毫升)溶液中，於 25°C 添加 4-氟苯甲醛(0.68 毫升，6.31 毫莫耳)、冰醋酸(0.4 毫升，6.99 毫莫耳)、及氰基硼氫化鈉(1.04 克，15.7 毫莫耳)。攪拌 3 小時後，混合物以乙酸乙酯稀釋(50 毫升)，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)驟冷 0.5 小時。通過塞里塑料過濾混合物，分離有機層，且水層以乙酸乙酯(2 × 50 毫升)萃取。當所有溶劑被移除時，形成固體，將固體過濾，以水清洗，並於真空中乾燥，產生呈白色固體之所欲產物(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(1.74 克，5.97 毫莫耳，95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 - 1.16 (2H, m), 1.21 (1H, dt, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45 - 1.61 (2H, m), 1.94 (1H, dt, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz), 2.28 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.97 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (2H, t, $J = 7.1$ Hz).

或者是，(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯可經如下製備：

將(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-乙氧基羰基-雙環[2.2.1]庚-2-基-銨(1'*S*)-(+)-10-樟腦磺酸鹽(如實施例 2j 所述製備，2000 克，4.81 莫耳)及粉末化碳酸鉀(1320 克，9.62 莫耳)懸浮於乙酸乙酯(20 公升)。將懸浮液於 25°C 攪拌 16 小時，並過濾。乙酸乙酯濾液於真空中濃縮，產生呈液體之游離胺(1050 克)。將液體溶於乙醇(10 公升)，並添加 4-氟苯甲醛(558 毫升，5.3

莫耳)及乙酸(362 毫升, 6.3 莫耳), 引起溫度升高至 28-30°C。使溶液冷卻至 25°C 並攪拌 30 分鐘。在 20 分鐘, 添加含氟基硼氫化鈉(756 克, 12.03 莫耳)之乙醇(5 公升)的混濁溶液, 引起溫度上升至 45-50°C。使混合物冷卻至 25°C 並攪拌 16 小時。混合物於真空中濃縮至體積約為 13-14 公升。添加水(1-2 公升), 並將所產生之混合物進一步於真空中濃縮。攪拌添加飽和碳酸氫鈉水溶液(4 公升)及水(4 公升)。經由添加額外之飽和碳酸氫鈉水溶液(~500 毫升), 將 pH 調整至 8.0-8.5。在過濾收集固體之前, 將混合物攪拌 1 小時, 並以水(2 公升)清洗濕濾餅。固體於 35°C 真空中乾燥 64 小時, 產生呈白色固體之所欲產物(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟-苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(1350 克, 4.63 莫耳, 96%)。

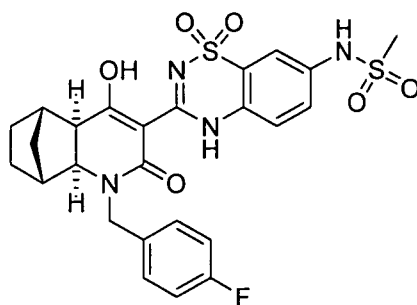
m) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-{(4-氟苯甲基)-[2-(7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙醯基]-胺基}-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯



在含(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(100.6 毫克, 0.345 毫莫耳)之 *N,N*-二甲基甲醯胺溶液(3.0 毫升)中, 添加(7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸(如施例 1 所述製備實, 120.8 毫克, 0.362 毫莫耳)、4-二甲基胺基吡啶(10.6 毫

克，0.086 毫莫耳)、及 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 (70.9 毫克，0.362 毫莫耳)。於 25°C 攪拌 12 小時之後，混合物以乙酸乙酯稀釋，並以 1.0 M 鹽酸水溶液酸化至 pH 1。分離有機層，並將水層以乙酸乙酯(2 × 20 毫升)萃取。合併之有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，並在高真空下乾燥，產生呈微黃色油狀物之粗製產物(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-{(4-氟苯甲基)-[2-(7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙醯基]-胺基}-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯。粗製產物不經進一步純化而使用於下一步驟。LC-MS (ESI)估計值 C₂₇H₃₁FN₄O₇S₂ 606.16，實測值 607.2 [M+H⁺]。

n) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺



在含粗製(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-{(4-氟苯甲基)-[2-(7-甲烷磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙醯基]-胺基}-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯之絕對酒精(3 毫升)溶液中，添加 21 重量%含乙醇鈉之乙醇(0.51 毫升，1.37 毫莫耳)溶液。於 60°C 攪拌 2 小時之後，混合物以乙酸乙酯稀釋，並以 1.0 M 鹽酸水溶液酸化至 pH 1。分離有機層，並將

水層以乙酸乙酯(2 × 20 毫升)萃取。合併之有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾，並於真空中濃縮。粗製混合物以驟管柱層析(Teledyne Isco RediSep 管柱；0 至 100%含乙酸乙酯之己烷)純化，產生呈灰白色固體之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(131.5 毫克，0.235 毫莫耳，68%(二個步驟))。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.28 (2H, d, *J* = 11.0 Hz), 1.47 (1H, t, *J* = 10.8 Hz), 1.57 - 1.74 (3H, m), 2.56 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 2.75 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 2.96 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 3.02 (3H, s), 3.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.42 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.04 (2H, t, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (2H, dd, *J*₁ = 7.9 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 2.3 Hz). LC-MS (ESI)估計值 C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ 560.12，實測值 561.4 [M+H⁺]^o. ee = 98.5% [HPLC-分析：Chiralpak AS-RH 2.1 × 150 釐米，5 微米，室溫，溶劑 A-溶劑 B(詳見梯度表)，0.3 毫升/分鐘，312 奈米，*t*₁ = 7.58 分鐘(主要)，*t*₂ = 8.95 分鐘]。

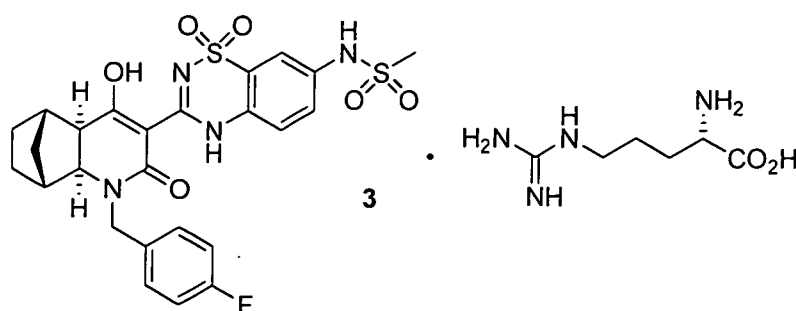
或者是，*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺可經如下製備：

於 23°C 將(7-甲磺醯基胺基-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-3-基)-乙酸(如實施例 1g 所述製備，1.88

公斤，5.63 莫耳)及(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-氟-苯甲基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯(如實施例 21 所述製備，1.72 公斤，5.91 莫耳)溶於乙腈(18.8 公升)。添加 *N*-甲基嗎啉 (1.25 公斤，12.4 莫耳)，並將所產生之懸浮液於 23°C 攪拌 1 小時。將懸浮液冷卻至 0°C，並添加一份 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1.19 公斤，6.20 莫耳)。混合物於 0°C 攪拌 3 小時，然後使其溫熱至 23°C 並攪拌隔夜。添加三乙胺(1.88 公斤，18.6 莫耳)，然後將混合物於 50°C 加熱 3 小時，混合物於 45°C 真空中部份濃縮，然後以乙酸乙酯(22.5 公升)稀釋，並以 2.0 M 鹽酸水溶液(22.6 公升)清洗。所產生之水性濾份以乙酸乙酯(2 × 9.4 公升)萃取。合併之有機萃取物以 1.0 M 鹽酸水溶液(10.4 公升)清洗，然後以水(18.8 公升)清洗。將所產生之有機濾份經由塞里塑料(600 克)過濾，然後將濾液於 45°C 真空中部份濃縮。添加絕對酒精(5.6 公升)至殘餘物，然後將混合物於 50°C 加熱並攪拌。批式添加二氯甲烷(400 毫升)直至開始結晶。於 1 小時期間批式添加絕對酒精(20.7 公升)，並將所產生之混合物於 23°C 攪拌隔夜，過濾混合物，然後將固體以絕對酒精(1.9 公升)清洗。固體進一步於 45°C 真空中乾燥，產生呈灰白色結晶固體之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(2.46 公斤，4.39 莫耳，78%)。

實施例 3 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮

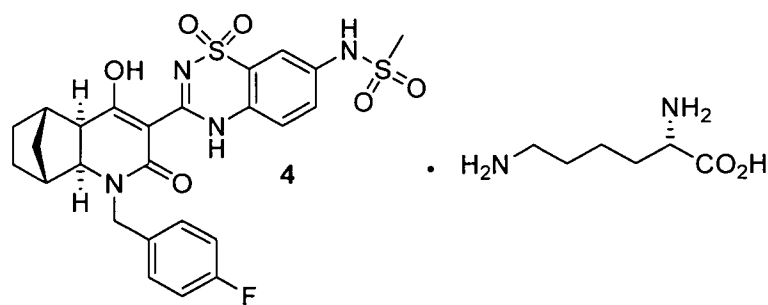
基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二
 氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺 *L*-精胺酸鹽



將 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(如實施例 2 所述製備, 0.280 克, 0.499 毫莫耳)溶於乙腈(5.0 毫升)。添加 0.1 M *L*-精胺酸水溶液(3.0 毫升, 0.3 毫莫耳), 之後添加含 0.1 M *L*-精胺酸之 1-丙醇(2.0 毫升, 0.2 毫莫耳)溶液。於 23°C 攪拌 6 小時後, 打開燒瓶成周圍氣壓, 並將懸浮液攪拌 16 小時, 過濾收集固體, 並進一步於 23°C 真空中乾燥, 產生呈結晶固體之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺 *L*-精胺酸鹽單水合物(0.257 克, 0.341 毫莫耳, 68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.96 - 1.17 (2H, m), 1.28 (1H, app t, *J* = 10.0 Hz), 1.35 - 1.82 (7H, m), 2.33 (1H, app d, *J* = 3.0 Hz), 2.43 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 2.97 (3H, s), 3.00 - 3.17 (2H, m), 3.23 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.04 - 7.15 (3H, m), 7.27 (2H, dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.9 Hz), 7.35 - 7.51 (4H, m), 8.82 (1H, br

s), 15.29 (1H, br s). 分析估計值 $C_{31}H_{39}FN_8O_8S_2 \cdot H_2O$: C, 49.46 ; H, 5.49 ; N, 14.88 ; O, 19.13 ; S, 8.52 ; F, 2.52 ; 實測值 : C, 49.49 ; H, 5.23 ; N, 14.96 ; O, 18.69 ; S, 8.82 ; F, 2.81. m.p. = 216°C (DSC).

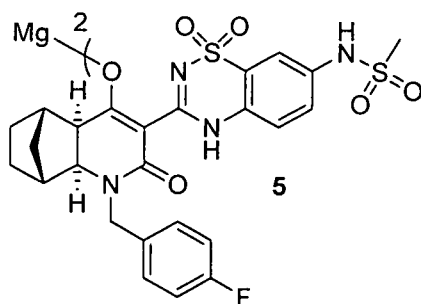
實施例4 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺 *L*-離胺酸鹽



將 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(如實施例 2 所述製備, 0.090 克, 0.160 毫莫耳)溶於乙腈(2.5 毫升)。添加 *L*-離胺酸(0.469 毫升之 50 毫克/毫升水溶液, 0.160 毫莫耳)水溶液。在氮氣流下使溶劑蒸發, 並添加乙醇(0.5 毫升)。混合物於 35°C 攪拌 2 日, 然後浸沒於超音波浴中。添加水(0.5 毫升), 並將混合物於 23°C 攪拌 3 日。過濾收集固體, 並進一步於 23°C 真空中乾燥, 產生呈結晶固體之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺 *L*-離胺酸鹽單水合物(0.070 克, 0.096 毫莫耳, 60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ :

0.96 - 1.15 (2H, m), 1.22 - 1.76 (10H, m), 2.34 (1H, app d, $J = 2.7$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.74 - 2.78 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.18 - 3.29 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.07 - 7.18 (3H, m), 7.27 (2H, dd, $J = 5.7, 8.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 15.31 (1H, br s). 分析估計值 $C_{31}H_{39}FN_6O_8S_2 \cdot H_2O$: C, 51.37 ; H, 5.70 ; N, 11.59 ; O, 19.87 ; S, 8.85 ; F, 2.62 ; 實測值 : C, 51.13 ; H, 5.52 ; N, 11.63 ; O, 20.07 ; S, 9.20 ; F, 2.71. m.p. = 200°C (DSC).

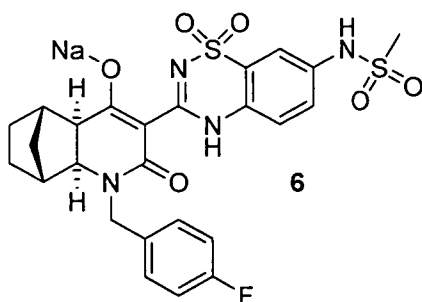
實施例 5 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺半鎂鹽



將 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(如實施例 2 所述製備, 0.465 克, 0.829 毫莫耳)溶於丙酮(9.0 毫升), 添加 7-8 重量%含甲氧化鎂之甲醇(0.593 毫升, 0.414 毫莫耳)溶液。蒸發溶劑, 然後將殘餘物以水(0.9 毫升)及丙酮(1.8 毫升)稀釋。所產生之混合物於 23°C 攪拌 16 小時。過濾收集固體, 並進一步於 23°C 真空中乾燥, 產生呈結晶固體之所欲產物

N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺半鎂鹽三水合物(0.377 克, 0.602 毫莫耳, 73%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.96 - 1.17 (2H, m), 1.22 - 1.58 (4H, m), 2.33 (1H, br s), 2.44 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.98 (3H, s), 3.23 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.03 - 7.19 (3H, m), 7.21 - 7.48 (4H, m), 9.81 (1H, br s), 15.35 (1H, br s). 分析估計值 C₂₅H₂₄N₄O₆FS₂ · 0.5 毫克 · 3 H₂O: C, 47.98; H, 4.83; N, 8.95; O, 23.01; S, 10.25; F, 3.04; Mg, 1.94; 實測值: C, 47.66; H, 4.89; N, 8.98; O, 23.00; S, 11.36; F, 3.09; Mg, 1.82. m.p. = 184°C (DSC).

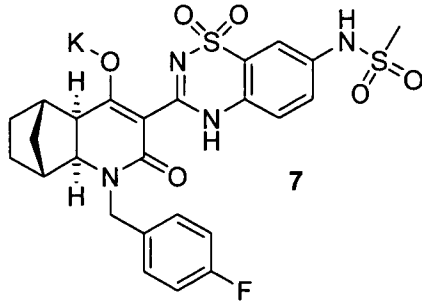
實施例 6 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鈉鹽



將 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(如實施例 2 所述製備, 0.407 克, 0.726 毫莫耳)懸浮於乙醇(11.0 毫升), 添加 1.0 M 氫氧化鈉水溶液(0.726 毫升, 0.726 毫莫耳)及水(1.0

毫升)。混合物以 N -{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鈉鹽(由分離之批次製備)之結晶為晶種，然後將混合物於 23°C 攪拌 1 日。過濾收集固體，並進一步於 23°C 真空中乾燥，產生呈結晶固體之所欲產物 N -{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鈉鹽水合物(2.25 莫耳當量水)(0.235 克, 0.377 毫莫耳, 52%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.28 (1H, app t, $J = 10.2$ Hz), 1.36 - 1.53 (3H, m), 2.33 (1H, app d, $J = 2.7$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.97 (3H, s), 3.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.09 - 7.16 (3H, m), 7.25 - 7.36 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.79 (1H, s), 15.32 (1H, s). 分析估計值 C₂₅H₂₄FN₄NaO₆S₂ • 2.25 H₂O : C, 48.19 ; H, 4.61 ; N, 8.99 ; O, 21.18 ; S, 10.29 ; F, 3.05 ; Na, 3.69 ; 實測值 : C, 48.14 ; H, 4.67 ; N, 8.97 ; O, 21.07 ; S, 10.25 ; F, 3.13 ; Na, 3.87. m.p. = 182-188°C (DSC).

實施例 7 N -{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鉀鹽



將 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(如實施例 2 所述製備, 0.281 克, 0.501 毫莫耳)溶於甲基乙基酮(8.0 毫升), 添加 0.5 M 氫氧化鉀水溶液(1.0 毫升, 0.500 毫莫耳)。溶液以 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鉀鹽(由分離之批次製備)之結晶為晶種, 然後將所產生之混合物於 23°C 攪拌 3 小時。過濾收集固體, 並進一步於 23°C 真空中乾燥, 產生呈結晶固體之所欲產物 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺鉀鹽水合物(0.75 莫耳當量水)(0.127 克, 0.207 毫莫耳, 41%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.27 (1H, app t, *J* = 10.3 Hz), 1.36 - 1.54 (3H, m), 2.33 (1H, br s), 2.42 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.95 (3H, s), 3.22 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.20 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.09 - 7.15 (3H, m), 7.25 - 7.34 (3H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.84 (1H, br s), 15.30 (1H, s). 分析估計值 C₂₅H₂₄FKN₄O₆S₂ · 0.75 H₂O : C,

49.05; H, 4.20; N, 9.15; O, 17.64; S, 10.48; F, 3.10; K, 6.39;
實測值: C, 48.82; H, 4.11; N, 9.06; O, 17.35; S, 10.37;
F, 3.18; K, 6.75. m.p. = 278°C (DSC).

生物測試

化合物抑制 HCV 複製的能力可由下列活體外試驗證實。

螢光酵素系 HCV 複製子試驗規則

此試驗之細胞培養組成實質上依據 Bartenschlager et al., *Hepatology*, 2002, 35, 694-703 所述進行，其中指數生長 HCV Huh-luc/neo-ET 細胞以 6×10^3 細胞/每孔被接種於 96 孔分析盤中。24 小時後，使用測試藥劑之固定比例及棋盤矩陣，將細胞以不同濃度之化合物或化合物組合物一式三份處理，並培養 72 小時。在小孔中螢光酵素活性使用 Bright-Glo 試劑 (Promega, Madison, Wisconsin)，以光度計 (Wallac 1420 Multilabel HTS Counter Victor 2) 測定。背景對照為以 100 nM BILN-2061(一種 HCV 蛋白酶抑制劑)處理之複製子細胞。各化合物濃度或化合物組合物對照負對照組(無化合物)測定抑制%，以計算 EC_{50} 。於 ANA773 之情況，在以 100 μ M 活性 ANA773 處理 24 小時之後，儲集來自多捐贈者的人類 PBMCs 之條件培養基。

藥劑組合物之評估

評估化合物 2 與干擾素 α -2a、特拉皮非(Telaprevir)(HCV NS3/4 蛋白酶抑制劑，亦知為 VX-950)，R7128 之 PSI-6130 活性劑(HCV NS5B 核苷抑制劑)、及 ANA773(TLR7 促進劑)

之組合。各別測定各化合物或化合物組合物之 50%抑制濃度 (EC_{50})，以決定用於定性二個藥劑在抑制 HCV 複製子上之交互作用的濃度範圍。各化合物以單獨測試及在二-或三倍連續稀釋以上及以下之組合測試 EC_{50} 。二個測試化合物之比例係保持固定或在投藥範圍間變化，以探測最佳之組合面。

組合物數據使用 CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, Mo.) 分析，其為一種基於 Chou and Talalay, *J. Biol. Chem.*, 1977, 252, 6438-6442 之方法的電腦程式。各實驗組合物之組合指數 (Combination Index; CI) 值以 EC_{50} 、 EC_{75} 及 EC_{90} 程度計算。 <1 、 1 、及 >1 之 CI 值各表示協同作用、加成效力、及拮抗作用。

一般而言，廣拮抗性的組合物並不適於活體內之組合治療。為協同或添加性之組合物可提供比個別單獨藥劑作用所預期之更大的益處。與各藥劑獨立投藥相比，化合物 2 與干擾素 α -2a(IFN)(現行照護標準之成分)之組合物在效力上產生實際的增加(第 1 圖)。以 CalcuSyn 之組合數據分析，依 0.2 ± 0.04 之 CI 指數(表 1)證明了協同性相互作用。

表 1. 化合物 2 與其他藥劑之組合效果

藥劑 ^a	CalcuSyn
	組合指數(CI) ^b
	$EC_{90} \pm SD$
IFN/化合物 2	0.2 ± 0.04
PSI-6130/化合物 2	0.5 ± 0.2
特拉皮非/化合物 2	0.7 ± 0.4

ANA773/化合物 2

0.8 ± 0.1

^a 報告之固定濃度比例為條件，其中二種藥劑之起始濃度為高於其 EC₅₀ 值 10 倍。

^b CI 值介於 0.90 與 1.10 之間 = 加成性；<0.90 = 協同性；>1.10 = 拮抗性

化合物 2 與直接抗病毒藥劑 (PSI-6130 及特拉皮非) 之組合顯示於第 2 圖及第 3 圖，其中 PSI-6130 及特拉皮非之劑量反應各於固定濃度之化合物 2 存在下評估。第 2a 圖及第 3a 圖中之劑量反應曲線說明在低濃度之 PSI-6130 或特拉皮非，抑制 % 被化合物 2 之存在量所支配。抑制數據之常態化承認化合物 2 對於被清楚的觀察到的其他直接抗病毒藥劑之活性的影響。臨床上濃度立即達到時，化合物 2 的存在增加了 PSI-6130 (4-5 倍) 與特拉皮非 (2-3 倍) 二者之效力，詳見第 2b 圖、第 3b 圖、及表 2。

表 2. PSI-6130 及特拉皮非合併化合物 2 之抗病毒效果

化合物 2 (奈克/毫升)	EC ₉₀ (μM)
PSI-6130	
0	11.6
6	6.0
17	2.4
特拉皮非	
0	2.8

6	2.4
17	1.9
170	1.3

經由 CalcuSyn 之化合物 2 與 PSI-6130、特拉皮非及 ANA773 之組合數據的評估，以測定所有組合物之 CI 指數 <1，證明了協同性相互作用(詳見表 1)。

必須理解，以上所述為例示性及示範性之性質，且意圖用於說明本發明及其較佳之具體實施例。經由例行的實驗，熟悉技術者將可認識出並不背離本發明精神之顯而易見的修改及變化。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(化合物 2)及干擾素 α-2a(IFN)單獨測試及組合測試之 EC₅₀。

第 2a 圖及第 2b 圖顯示抗病毒藥劑 PSI-6130 之劑量反應，其在固定濃度之 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(化合物 2)存在下評估。

第 3a 圖及第 3b 圖顯示抗病毒藥劑特拉皮非之劑量反應，其在固定濃度之 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基

-1,4-二氫-1 λ^6 -苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺(化合物 2)
存在下評估。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

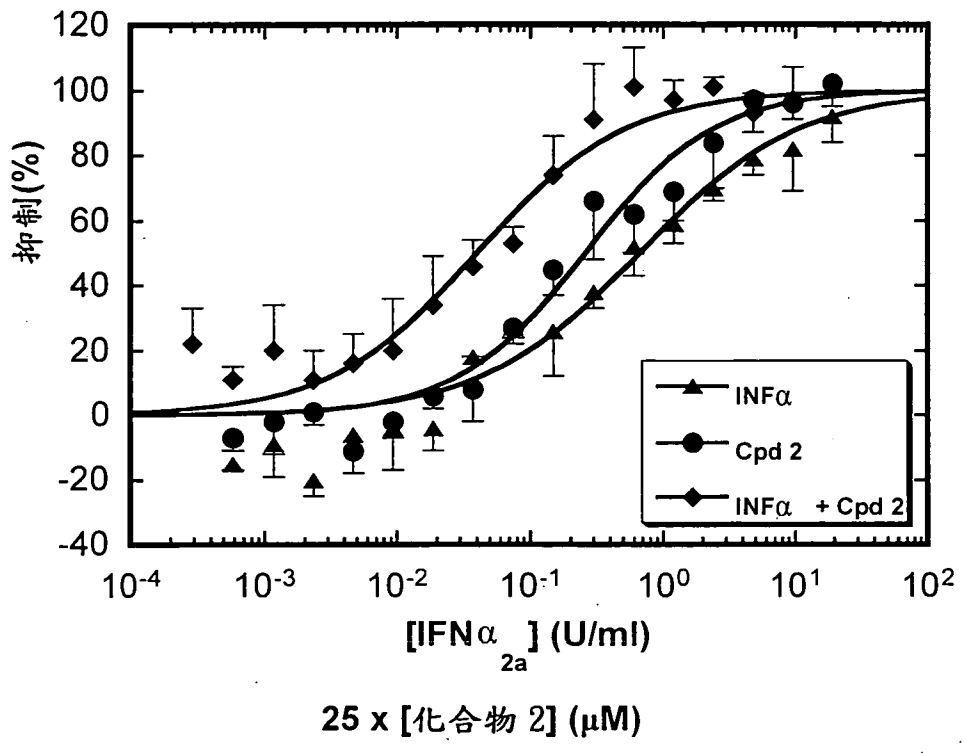
1. 一種組成物用於製造供抑制 C 型肝炎病毒複製的藥劑之用途，其中該組成物治療上有效量之包含 N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ^6 -苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物以及一或多種其他抗病毒化合物，該抗病毒化合物係選自下列所組成之群組：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、及 ANA773。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 C 型肝炎病毒位於人類細胞中。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多種其他抗病毒化合物為 PSI-6130。
4. 一種組合物用於製造供治療或預防 C 型肝炎病毒感染之藥劑之用途，其中該組合物為下列之組合物：(i) 包含 N -{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1 λ^6 -苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物之組成物，以及(ii)包含一或多種其他抗病毒化合物之組成物，該抗病毒化合物係選自下列所組成之群組：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、

- TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、及 ANA773。
5. 如申請專利範圍第 4 或 5 項之用途，其中病患為人類。
 6. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中用於療或預防 C 型肝炎病毒感染上組成物被分開投與。
 7. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之用途，其中該一或多種其他抗病毒化合物選自 MK-7009、TMC-435350、BI-201335、PF-00868554、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、及 ANA773。
 8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該一或多種其他抗病毒化合物為 PSI-6130。
 9. 一種醫藥可接受性組成物，其包含治療上有效量之含 N -{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺、或其鹽或水合物之組成物，及選自下列所組成之群組之一或多種其他抗病毒化合物：VBY-376、BMS-650032、MK-7009、TMC-435350、BI-201335、GS-9190、MK-3281、VCH-759、VCH-916、ABT-333、BMS-791325、PF-00868554、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、及 ANA773，及醫藥可接受性載劑。

10. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該一或多種其他抗病毒化合物選自 MK-7009、TMC-435350、BI-201335、PF-00868554、IDX-184、RG7128、PSI-6130、BMS-790052、及 ANA773。
11. 如申請專利範圍第 10 項之組成物，其中該一或多種其他抗病毒化合物為 PSI-6130。
12. 如申請專利範圍第 9 至 11 項中任一項之組成物，其中 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺之鹽選自 *L*-精胺酸鹽、*L*-離胺酸鹽、半鎂鹽、鈉鹽及鉀鹽所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中該組合物為下列之組合物：(i)包含 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-氟-苯甲基)-6-羥基-4-酮基-3-氮雜-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-5-烯-5-基]-1,1-二酮基-1,4-二氫-1λ⁶-苯并[1,2,4]噻二吡-7-基}-甲磺醯胺之組成物及(ii)包含 PSI-6130 之組成物。
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中病患為人類。
15. 如申請專利範圍第 13 或 14 項之用途，其中用於療或預防 C 型肝炎病毒感染上組成物被分開投與。

公告本

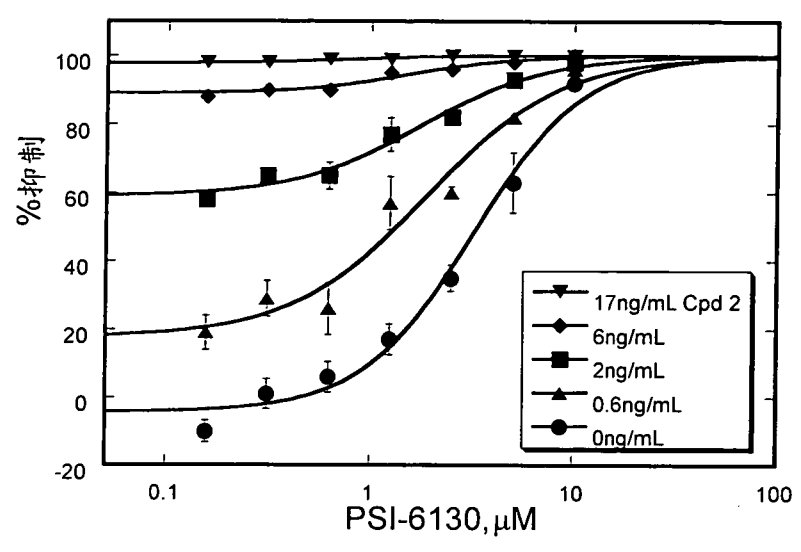
八、圖式：



第 1 圖

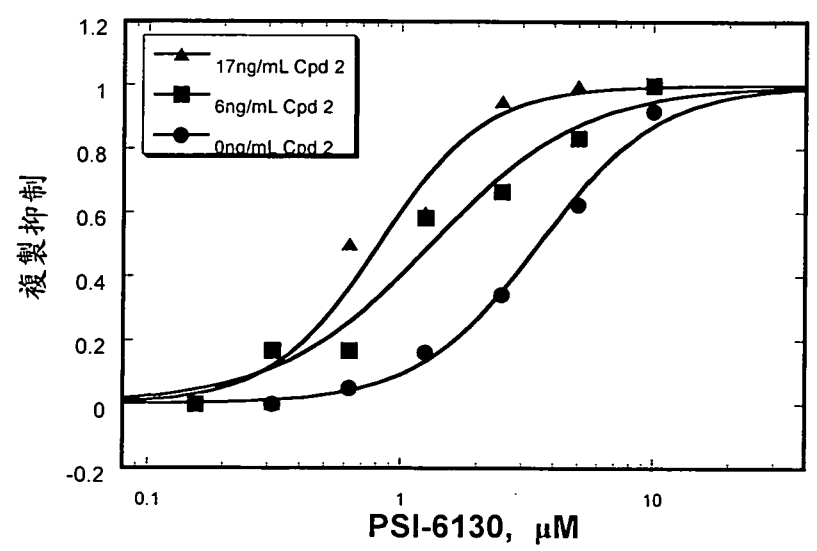


在固定[化合物 2]存在下之 PSI-6130 劑量反應

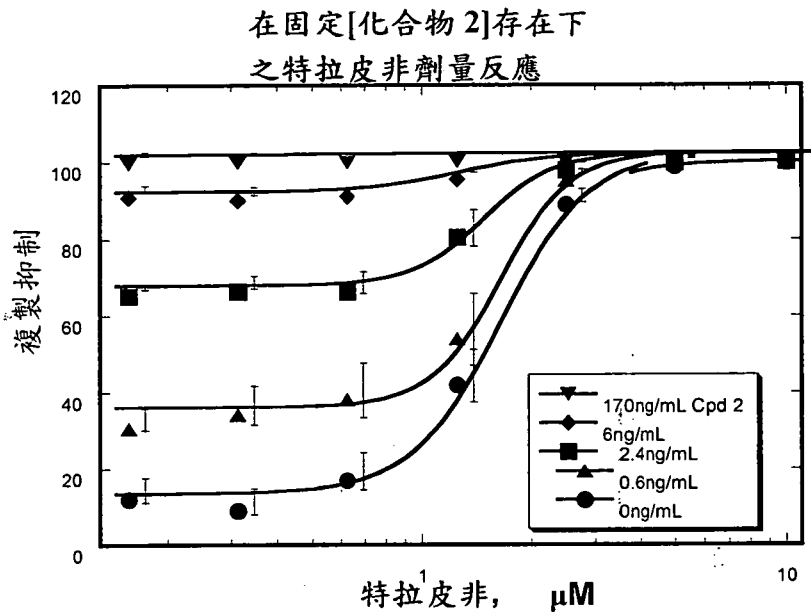


第 2a 圖

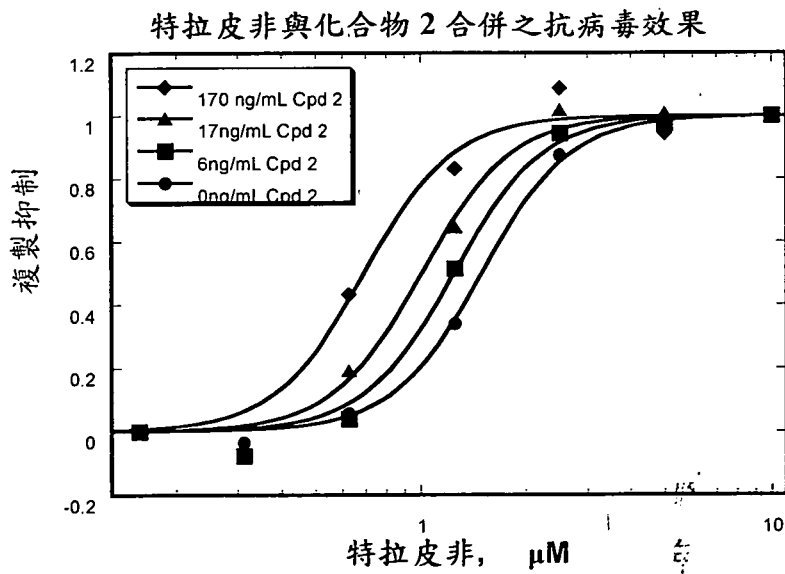
PSI-6130 與化合物 2 合併之抗病毒效果



第 2b 圖



第 3a 圖



第 3b 圖

