



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202237589 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110146019

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/10

歐洲專利局

20213020.9

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：瓦卡洛普洛斯 亞歷山大 VAKALOPOULOS, ALEXANDROS (GR)；科林 克羅佩林 瑪麗 皮埃爾 COLLIN-KROEPELIN, MARIE-PIERRE (FR)；奧特加埃爾南德斯 紐瑞亞 ORTEGA HERNANDEZ, NURIA (ES)；迪斯考 安德烈 DIESKAU, ANDRE (DE)；鮑塔達基斯阿拉皮尼斯 梅麗莎 BOULTADAKIS ARAPINIS, MELISSA (FR)；坎迪舍 麗莎 CANDISH, LISA (AU)；斯特爾菲德 蒂莫 STELLFELD, TIMO (DE)；瑪塔 伊爾卡 MATHAR, ILKA (DE)；霍夫邁斯特 盧卡斯 HOFMEISTER, LUCAS HUDSON (US)；桑德納 彼得 SANDNER, PETER (DE)；烏德 法蘭克 WUNDER, FRANK (DE)；迪茨 麗莎 DIETZ, LISA (DE)；韋伯斯特 羅伯特 WEBSTER, ROBERT ALAN (CA)；施梅克 卡斯騰 SCHMECK, CARSTEN (DE)；蒙德里茨基 湯瑪士 MONDRITZKI, THOMAS (DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 108 頁

(54)名稱

經取代的吡唑并哌啶羧酸

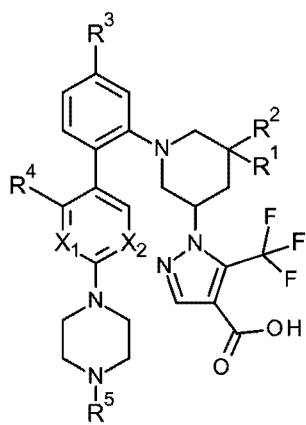
(57)摘要

本發明係有關一種經取代之吡唑并哌啶羧酸、其鹽類、及其等之製法，亦有關於其等於製備醫藥上之用途，供治療及/或預防疾病，特定言之心血管與心臟疾病，較佳係射出分率降低及射出分率正常之心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、周邊動脈疾病(PAD、PAOD)、心腎與腎臟疾病，較佳係慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD 與 DKD)、心肺與肺部疾病，較佳係肺高血壓(PH)，及其他疾病，較佳係神經退化性疾病及不同型式之失智症、纖維化疾病、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、傷口癒合疾病，如：糖尿病足潰瘍(DFU)。

The invention relates to substituted pyrazolo piperidine carboxylic acids, their salts and to processes for their preparation, and also to their use for preparing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular cardiovascular and cardiac diseases, preferably heart failure with reduced and preserved ejection fraction (HFrEF, HFmrEF and HFpEF), hypertension (HTN), peripheral arterial diseases (PAD, PAOD), cardio-renal and kidney diseases, preferably chronic and diabetic kidney disease (CKD and DKD), cardiopulmonary and lung diseases, preferable pulmonary hypertension (PH), and other diseases,

preferably neurodegenerative diseases and different forms of dementias, fibrotic diseases, systemic sclerosis (SSc), sickle cell disease (SCD), wound healing disorders such as diabetic foot ulcer (DFU).

特徵化學式：



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】經取代的吡唑并哌啶羧酸

【英文發明名稱】SUBSTITUTED PYRAZOLO PIPERIDINE CARBOXYLIC ACIDS

### 【中文】

本發明係有關一種經取代之吡唑并哌啶羧酸、其鹽類、及其等之製法，亦有關其等於製備醫藥上之用途，供治療及/或預防疾病，特定言之心血管與心臟疾病，較佳係射出分率降低及射出分率正常之心臟衰竭(HfrEF、HFmrEF與HFpEF)、高血壓(HTN)、周邊動脈疾病(PAD、PAOD)、心腎與腎臟疾病，較佳係慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD與DKD)、心肺與肺部疾病，較佳係肺高血壓(PH)，及其他疾病，較佳係神經退化性疾病及不同型式之失智症、纖維化疾病、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、傷口癒合疾病，如：糖尿病足潰瘍(DFU)。

### 【英文】

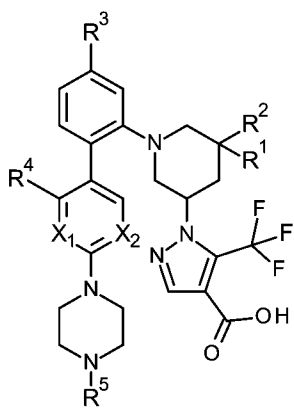
The invention relates to substituted pyrazolo piperidine carboxylic acids, their salts and to processes for their preparation, and also to their use for preparing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular cardiovascular and cardiac diseases, preferably heart failure with reduced and preserved ejection fraction (HFrEF, HFmrEF and HFpEF), hypertension (HTN), peripheral arterial diseases (PAD, PAOD), cardio-renal and kidney diseases, preferably chronic and diabetic kidney disease (CKD and DKD), cardiopulmonary and lung diseases, preferable pulmonary hypertension (PH), and other diseases, preferably neurodegenerative diseases and

different forms of dementias, fibrotic diseases, systemic sclerosis (SSc), sickle cell disease (SCD), wound healing disorders such as diabetic foot ulcer (DFU).

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】經取代的吡唑并哌啶羧酸

【英文發明名稱】SUBSTITUTED PYRAZOLO PIPERIDINE CARBOXYLIC ACIDS

### 【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種經取代之吡唑并哌啶羧酸、其鹽類、及其等之製法，亦有關其等於製備醫藥上之用途，供治療及/或預防疾病，特定言之心血管與心臟疾病，較佳係射出分率降低及射出分率正常之心臟衰竭(HfrEF、HFmrEF與HFpEF)、高血壓(HTN)、周邊動脈疾病(PAD、PAOD)、心腎與腎臟疾病，較佳係慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD與DKD)、心肺與肺部疾病，較佳係肺高血壓(PH)，及其他疾病，較佳係神經退化性疾病及不同型式之失智症、纖維化疾病、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、傷口癒合疾病，如：糖尿病足潰瘍(DFU)。

【0002】 此外，當對患有輸血適應症之患者進行輸血(例如：儲存提高濃度之游離Hb，等等)，相同的上述病理生理機轉亦有效。

【0003】 此外，sGC激活劑與合成性基於Hb之氧載體之組合在未來可能緩解迄今所觀察到因NO可利用性下降所引起的副作用[Weiskopf, Anaesthesia & Analgesia, 110:3; 659-661, 2010]，因此可以用在臨床上。

### 【先前技術】

【0004】 哺乳動物細胞中最重要的一種細胞傳遞系統為環狀鳥苷單磷酸(cGMP)。其與自內皮釋出並傳遞激素與機轉信號之一氧化氮(NO)共同形成NO/cGMP系統。鳥苷酸環化酶催化鳥苷三磷酸(GTP)生物合成cGMP。目前已

揭示此酵素家族之代表可依據結構特徵及依據配體類型分成兩大類：可受利鈉肽刺激之粒狀鳥苷酸環化酶及可受NO刺激之可溶性鳥苷酸環化酶。可溶性鳥苷酸環化酶由兩個子單位組成，且每個雜二聚體極可能包含一個血紅素，其係調節位點之一部份。後者對活化機轉具有中心重要性。NO可以結合血紅素之鐵原子，藉以顯著提高酵素之活性。無血紅素之製劑反而不會被NO刺激。一氧化碳(CO)亦會附接血紅素之中心鐵原子，但受CO之刺激程度遠低於NO。

【0005】 透過產生cGMP及所造成調節磷酸二酯酶、離子通道與蛋白質激酶之作用，鳥苷酸環化酶在各種不同生理過程中，特定言之在平滑肌細胞之鬆弛與增生中、在血小板凝集與附著中、及在神經元訊號傳遞中、且亦在由上述過程損傷所造成之疾病中，均扮演關鍵角色。在病理生理條件下，NO/cGMP系統可能受到壓抑，其可能造成例如：高血壓、血小板活化、增加細胞增生及纖維化、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化、心絞痛、心臟衰竭、血栓形成、中風、及心肌梗塞。

【0006】 基於期望有高度效力及減少副作用，有一種不依賴NO但以影響生物體中cGMP訊號傳導途徑為目標來治療此等疾病之可能治療法為可靠之方法。

【0007】 目前醫療上刺激可溶性鳥苷酸環化酶之方法係獨特採用如有機硝酸鹽之化合物，其作用即基於NO。NO係由可溶性鳥苷酸環化酶附著血紅素中心鐵原子後，經過生物轉化及激活後所產生。除了副作用外，耐受性之發展亦為此治療模式之重要缺點之一[O.V. Evgenov等人，Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755]。

【0008】 近年來已判別出直接刺激可溶性鳥苷酸環化酶(亦即不會先釋出NO)之物質。吡啶衍生物YC-1為第一個說明為不依賴NO但依賴血紅素之

sGC刺激劑[Evgenov等人，如上述文獻]。以YC-1為基礎，已發現其他比YC-1更強效且不會對磷酸二酯酶(PDE)顯示相關抑制性之物質。因此判別出吡唑并吡啶衍生物BAY 41-2272、BAY 41-8543、BAY 63-2521與BAY 102-1189。連同近來發表之結構不同之物質CMF-1571與A-350619，此等化合物形成新一類sGC刺激劑[Evgenov等人，如上述文獻]。此類物質之共同特徵為不依賴NO且選擇性激活包含血紅素之sGC。此外，sGC刺激劑與NO之組合基於亞硝鹽基-血紅素複合物之穩定作用，而對sGC活化具有協同效應。sGC刺激劑在sGC上之確實結合位點仍有爭議。若從可溶性鳥苷酸環化酶移除血紅素基團時，該酵素仍具有可檢測之基礎催化活性，亦即仍可形成cGMP。上述任何刺激劑均無法刺激無血紅素之酵素之剩餘基礎催化活性[Evgenov等人，如上述文獻]。

【0009】 此外，已判別出不依賴NO-且不依賴血紅素之sGC激活劑，其中以BAY 58-2667為此類物質之原型。此等物質的共同特徵在於與NO組合時，僅對酵素活化作用產生加成效力，已氧化或無血紅素的酵素的活化作用則顯著高於含血紅素之酵素的活化作用[Evgenov等人，如上述文獻；J.P. Stasch等人，Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773；J.P. Stasch等人，J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]。光譜研究顯示，BAY 58-2667置換了氧化之血紅素基團，由於鐵-組胺酸鍵結弱化，使其僅能微弱附接sGC。亦已顯示，血紅素基團中帶負電荷的丙酸之交互作用及BAY 58-2667的作用二者絕對必要有該特徵性之sGC血紅素結合基序Tyr-x-Ser-x-Arg。在此背景下，可以假設BAY 58-2667在sGC之結合位點係與血紅素基團的結合位點相同[J.P. Stasch等人，J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]。

【0010】 BAYER在臨床上正發展sGC激活劑魯卡西呱(Runcaciguat)(Hahn等人，Drugs Future 43 (2018), 738，WO

2012/139888)(<https://www.clinicaltrials.gov/NCT04507061>)。吾等對sGC在健康與疾病之還原氧化作用平衡上的了解有限。因此，尚未完全了解sGC激活劑的治療潛力。然而，由於氧化性壓力可能使sGC酵素無血紅素型成為sGC激活劑，sGC激活劑可能具有甚至更寬廣的治療潛力，其等仍需待未來的判別及證明。

**【0011】** 本發明說明之化合物現在同樣可以激活無血紅素型之可溶性鳥苷酸環化酶。證明此點的事實亦為首先，此等新穎激活劑不會與NO對包含血紅素之酵素產生協同作用，其次，其等作用不會被可溶性鳥苷酸環化酶之依賴血紅素之抑制劑1H-1,2,4-氧雜二唑并[4,3-a]喹啉-1-酮(ODQ)阻斷，但甚至會被此抑制劑加強[參見O.V. Evgenov等人，Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch等人，J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]。

**【0012】** WO 2012/058132中揭示經取代之吡唑并吡啶羧酸為sGC激活劑。與根據本發明化合物相反，此等化合物具有雜芳香系吡啶部份體來連接吡唑羧酸與其餘分子。此外，吡啶態氮之位置不同於根據本發明化合物之吡啶氮。然而此等化合物在臨床前藥物動力學模式中，經靜脈內(iv)投藥後，的確僅顯示普通的藥物動力學性質，如，例如：中等的清除率(CL)及中等的半衰期與平均滯留時間(MRT)。

### **【發明內容】**

**【0013】** 因此本發明之目的為提供一種新穎之 sGC 激活劑化合物，供治療及/或預防人類與動物之疾病，特定言之心血管與心臟疾病，較佳係射出分率降低及射出分率正常之心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、周邊動脈疾病(PAD、PAOD)、心-腎與腎臟疾病，較佳係慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD 與 DKD)、心肺與肺部疾病，較佳係肺高血壓(PH)，及其

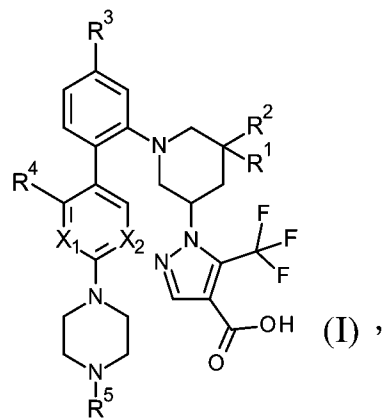
他疾病，較佳係神經退化性疾病與不同型式之失智症、纖維化疾病、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、傷口癒合疾病，如：糖尿病足潰瘍(DFU)，該化合物在良好之藥理活性下顯示良好之藥物動力學活性型態，及有利之物化性質(例如：溶解性)。

【0014】 現已驚人地發現，某些經取代之吡啶并哌啶羧酸及其等相應鹽類代表高效力之 sGC 激活劑，其在良好之藥理活性下顯示良好之藥物動力學活性型態，及有利之物化性質(例如：溶解性)。

【圖式簡單說明】  
無

【實施方式】

【0015】 本發明提供一種式(I)化合物



其中

R<sup>1</sup> 代表氫或鹵素，

R<sup>2</sup> 代表氫或鹵素，

R<sup>3</sup> 代表氯或三氟甲基，

R<sup>4</sup> 代表氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>5</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，

X<sub>1</sub> 代表氮或碳，

X<sub>2</sub> 代表氮或碳，

及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0016】 術語「經取代」意指所指定原子或基團上一或多個氫原子被選自所指定之基團置換，但其限制條件為在現有的環境下，不可以超過該指定原子的正常價數。容許取代基/及或變數的組合。

【0017】 本文在例如：本發明通式(I)化合物之取代基定義中所採用術語「一或多個」意指「1、2、3、4或5個，特別指1、2、3或4個，更特別指1、2或3個，甚至更特別指1或2個」。

【0018】 本發明背景下，除非另有其他說明，否則取代基之定義如下：

【0019】 術語「鹵素」或如：在組合中，例如：在鹵代烷基中之「鹵代」意指氟、氯、溴、或碘原子，特別指氟、氯、或溴原子，甚至更特別指氟、或氯。

【0020】 術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-烷基」與「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基」意指具有1、2、3、或4個碳原子，1、2、3、4或5個碳原子，及1、2、3、4、5或6個碳原子之線性或分支之飽和單價烴基，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基或其異構物。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」)，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、或第三丁基，更特定言之，1、2或3個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷

基」)，例如：甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【0021】術語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-鹵代烷基」、「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-鹵代烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵代烷基」、「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-鹵代烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-鹵代烷基」與「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-鹵代烷基」代表線性或分支、飽和單價烴基，其中術語「烷基」係如上述定義，且其中一或多個氫原子被相同或相異鹵原子置換。特定言之，該鹵原子為氟原子。該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-鹵代烷基為例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙烷-1-基、1,1,1-三氟丙烷-2-基、1,3-二氟丙烷-2-基、3-氟丙烷-1-基、1,1,1-三氟丁烷-2-基、與 3,3,3-三氟-1-甲基-丙烷-1-基。

【0022】術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵代烷氧基」與「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-鹵代烷氧基」代表線性或分支之飽和單價 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基(其中烷氧基代表具有 1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支之飽和單價烷氧基，例如及較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基)，其中一或多個氫原子被相同或相異鹵原子置換。特定言之，該鹵原子為氟原子。該 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-鹵代烷氧基為例如：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

【0023】術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」意指包含 3、4、5 或 6 個碳原子之飽和單價單環狀烴環。該 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基為例如：環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0024】根據本發明化合物為式(I)化合物及其鹽類、溶劑合物、及該等鹽類之溶劑合物，及式(I)所包括之化合物，及如下文明確指明作為操作實例之化合物及其鹽類、溶劑合物、及該等鹽類之溶劑合物，及包括在式(I)中及下文明確指明但尚未呈其鹽類、溶劑合物、及該等鹽類之溶劑合物之化合物。

【0025】本發明化合物依據其等結構，可能出現不同立體異構物型，

亦即呈組態異構物，或若適當時，亦可呈構形異構物(對映異構物與/或非對映異構物，包括彼等旋轉異構物與阻轉異構物)。本發明因此包括對映異構物與非對映異構物、及其各混合物。可依已知方式，從此等對映異構物與/或非對映異構物之混合物中單離出立體異構性均一之組成份；為了此目的較佳係採用層析法，尤指於非對掌相或對掌相上進行之 HPLC 層析法。

**【0026】** 本發明包括本發明化合物之所有可能互變異構物，呈單一互變異構物，或呈該等互變異構物依任何比例之任何混合物。

**【0027】** 本發明內容中，術語「純對映異構性」咸了解係指該相關化合物相對於對掌性中心之絕對組態呈現之對映異構性超量超過 95%，較佳係超過 97%。本例中之對映異構性超量(ee 值)係分析對應之 HPLC 圖譜，藉助於以下公式計算：

$$ee = [E^A (\text{面積}\%) - E^B (\text{面積}\%)] \times 100\% / [E^A (\text{面積}\%) + E^B (\text{面積}\%)]$$

( $E^A$ ：超量之對映異構物， $E^B$ ：缺少之對映異構物)

**【0028】** 本發明亦涵蓋根據本發明化合物之所有合適之同位素變異體。咸了解，本文中本發明化合物之同位素變異體意指本發明化合物中至少一個原子已被另一個與天然界經常出現或主要出現之原子數相同，但原子質量不同之原子置換。可進入根據本發明化合物中之同位素實例為彼等氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，如： $^2\text{H}$ (氘)、 $^3\text{H}$ (氚)、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$  與  $^{131}\text{I}$ 。根據本發明化合物之特定同位素變異體，尤指彼等其中已納入一個或多個放射活性同位素者可能比較有利於例如：用於探討作用機轉或體內之活性成份分佈；基於相當容易之製備性及檢測度，尤以標記  $^3\text{H}$  或  $^{14}\text{C}$  同位素之化

合物適合本目的。此外，納入例如：氘之同位素可能得到提高化合物代謝安定性之特別醫療效益，例如：延長其在體內之半衰期或降低所需活性成份之劑量；因此本發明化合物之此等修飾法有時候亦可以構成本發明之較佳實施例。本發明化合物之同位素變異體可依熟悉此相關技藝之人士習知之方法製備，例如：採用下文進一步說明之方法及操作實例中說明之製程，使用經過對應同位素修飾之特定試劑及/或起始化合物製備。

【0029】 本發明內容中，較佳鹽類為根據本發明化合物之生理上可接受之鹽類。然而，本發明亦涵括本身不適合醫藥用途，但可用於例如：單離或純化根據本發明化合物之鹽類。

【0030】 根據本發明化合物之生理上可接受之鹽類包括礦物酸、羧酸與磺酸之酸加成鹽類，例如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸與苯甲酸之鹽類。

【0031】 根據本發明化合物之生理上可接受之鹽類亦包括習知鹼類之鹽類，例如及較佳為鹼金屬鹽類(例如：鈉與鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(例如：鈣與鎂鹽類)、衍生自氨或具有 1 至 16 個碳原子之有機胺類(例如及較佳為乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因、二苯甲基胺、*N*-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺、*N*-甲基哌啶、與膽鹼)之銨鹽類。

【0032】 本發明包括根據本發明化合物之所有可能鹽類，其係呈單一鹽，或該等鹽類依任何比例之任何混合物。

【0033】 本發明內容中，溶劑合物係指彼等由本發明化合物與溶劑分子配位形成之固態或液態複合物型式。根據本發明化合物可包含極性溶劑，特定言之水、甲醇或乙醇，例如：作為化合物晶格之結構元素。水合物為與

水配位之特定溶劑合物型式。極性溶劑(特定言之水)之含量可能呈化學計量或非化學計量比例。以化學計量溶劑合物為例，例如：水合物，可能分別為半-(hemi-，semi-)、單-、倍半-、二-、三-、四-、五-等等溶劑合物或水合物。本發明包括所有此等水合物或溶劑合物。

【0034】 此外，根據本發明化合物可呈 N-氧化物，其等之定義為本發明化合物之至少一個氮依已知方式氧化。本發明包括所有此等可能 N-氧化物。

【0035】 此外，本發明亦涵括本發明化合物之前驅藥。「前驅藥」一詞涵括其本身可能具有生物活性或沒有生物活性，但其等於體內停留期間會轉化(例如：經過代謝或水解)形成根據本發明化合物之化合物。

【0036】 較佳係指式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup> 代表氫、氟

R<sup>2</sup> 代表氫、氟

R<sup>3</sup> 代表氯或三氟甲基

R<sup>4</sup> 代表氫或甲基

R<sup>5</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-烷基

X<sub>1</sub> 代表氮或碳

X<sub>2</sub> 代表氮或碳

及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0037】 較佳亦指式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup> 代表氫、氟

R<sup>2</sup> 代表氫、氟

R<sup>3</sup> 代表氯或三氟甲基

R<sup>4</sup> 代表氫或甲基

R<sup>5</sup> 代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、2,2,-二甲基-丙基、異丁基

X<sub>1</sub> 代表氮或碳

X<sub>2</sub> 代表氮或碳

及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0038】 較佳亦指式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup> 代表氫

R<sup>2</sup> 代表氫

R<sup>3</sup> 代表氯或三氟甲基

R<sup>4</sup> 代表氫或甲基

R<sup>5</sup> 代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、2,2,-二甲基-丙基、異丁基

X<sub>1</sub> 代表碳或 C-F

X<sub>2</sub> 代表碳

及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0039】 較佳亦指式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup> 代表氫

R<sup>2</sup> 代表氫

R<sup>3</sup> 代表氯或三氟甲基

R<sup>4</sup> 代表氫

R<sup>5</sup> 代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、2,2,-二甲基-丙基、異丁基

X<sub>1</sub> 代表碳

X<sub>2</sub> 代表碳

及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0040】 較佳亦指式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup> 代表氫

R<sup>2</sup> 代表氫

R<sup>3</sup> 代表氯

R<sup>4</sup> 代表氫

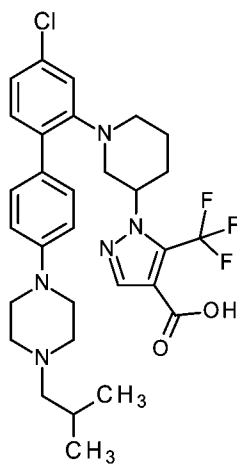
R<sup>5</sup> 代表異丁基

X<sub>1</sub> 代表碳

X<sub>2</sub> 代表碳

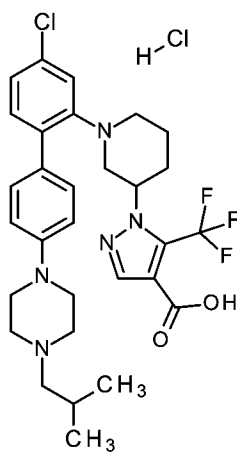
及其鹽類、其溶劑合物、及其鹽類之溶劑合物。

【0041】 較佳亦指如下式化合物



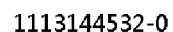
及其鹽類、其溶劑合物、或其鹽類之溶劑合物。

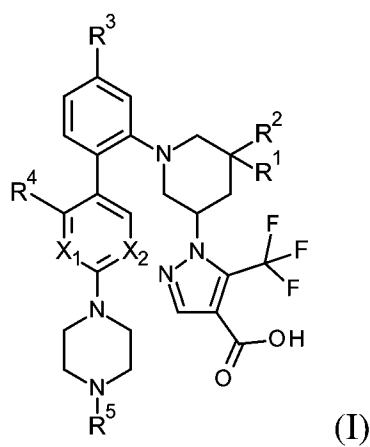
【0042】 尤其佳係指如下式化合物



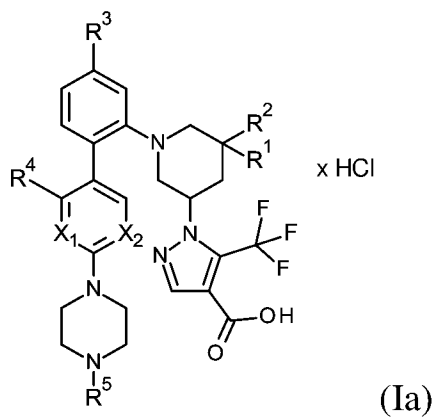
【0043】 本發明進一步提供一種製備式(I)化合物、或其鹽類、其溶劑合物、或其鹽類之溶劑合物之方法，其中

表單編號 A0202





(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義)，  
視需要由式(I)化合物於第三步驟[A]\*中  
於合適酸之存在下，於合適溶劑中，轉化成式(Ia)之對應鹽，



(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義)。  
反應[A]\* (形成鹽)

【0044】 反應[A]\*通常在惰性溶劑中，於酸之存在下，較佳於 0°C 至 60°C 之溫度範圍內，於常壓下進行。

【0045】 適合形成鹽之酸類通常為硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸、或其混合物，可視需要添加水。較佳係指氯化氫、溴化氫、甲苯磺酸、甲磺酸或硫酸。

【0046】 適合形成鹽之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙醇、正丙醇、異丙醇、乙腈、二甲亞砜、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-

二甲基乙醯胺、N,N'-二甲基伸丙基脲(DMPU)或 N-甲基吡咯啉酮(NMP)。亦可能使用上述溶劑之混合物。較佳係指乙醚、二噁烷、四氫呋喃或此等溶劑之混合物。

反應[A] (酯水解)

【0047】 式 II 化合物中酯基之水解法係採用習知方法進行，其係於惰性溶劑中，使用酸或鹼類處理酯，後者先形成的鹽經過酸處理而轉化成游羧酸。以第三丁酯為例，酯水解較佳使用酸進行。

【0048】 適合此等反應之惰性溶劑為水或常用於裂解酯之有機溶劑。此等較佳溶劑包括醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇，醚類，如：乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或 1,2-二甲氧基乙烷，或其他溶劑，如：二氯甲烷、丙酮、甲基乙基酮、N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砷。同樣亦可能使用此等溶劑之混合物。以鹼性酯水解法為例，較佳係使用水與二噁烷、四氫呋喃、甲醇、乙醇及/或二甲基甲醯胺之混合物或四氫呋喃與甲醇或乙醇之混合物。若與三氟乙酸反應時，較佳係使用二氯甲烷，及若與氯化氫反應時，較佳係使用四氫呋喃、乙醚、二噁烷或水。

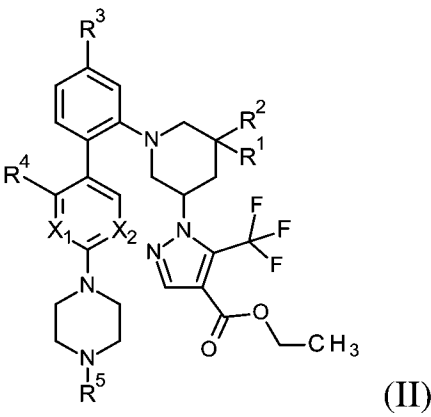
【0049】 合適鹼類為常用之無機鹼類。此等特別包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，或鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽類，如：碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。較佳係指氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

【0050】 適合酯水解之酸類通常為硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸、或其混合物，可視需要添加水。以第三丁酯為例，較佳係指氯化氫或三氟乙酸，及以甲酯為例，較佳係指鹽酸。

【0051】 酯水解法通常在-20°C 至+120°C 之溫度範圍內，較佳係在 0°C

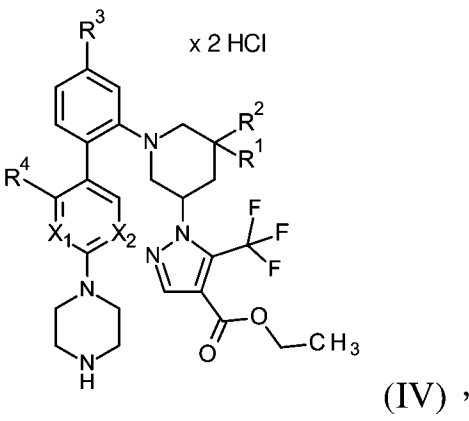
至+80°C 下進行。

【0052】 式(II)化合物為新穎者



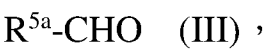
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 X<sub>1</sub> 與 X<sub>2</sub> 係如上述定義。

【0053】 式(II)化合物可由相應之式(IV)起始化合物合成，其係 [B]由式(IV)化合物



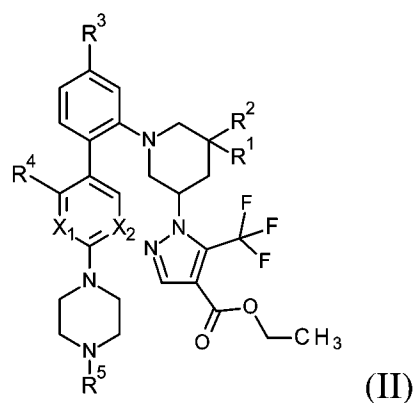
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 X<sub>1</sub> 與 X<sub>2</sub> 係如上述定義，

與式(III)化合物



其中 R<sup>5a</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，較佳係異丙基，

於還原劑、合適鹼與合適溶劑之存在下反應，產生式(II)化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義。

反應[B] (還原性胺化)

【0054】 步驟[B]之反應通常在惰性溶劑中，於還原劑之存在下，若適當時，在鹼及/或脫水劑之存在下，較佳係在 0°C 至 60°C 之溫度範圍下，於常壓下進行。

【0055】 適合還原性胺化法之還原劑為常用於此等目的之鹼金屬硼氫化物，如：硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉；較佳係使用三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0056】 此等反應有利於添加酸，特定言之如：乙酸，及/或脫水劑，例如：分子篩或原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯。

【0057】 鹼類為例如：有機鹼類，如：三烷基胺類，例如：三乙基胺、N-甲基嗎啉、N-甲基哌啶、4-二甲基胺基吡啶或二異丙基乙基胺、或吡啶。鹼類，特定言之如：N,N-二異丙基乙基胺與三乙胺，可能有利於此等反應。

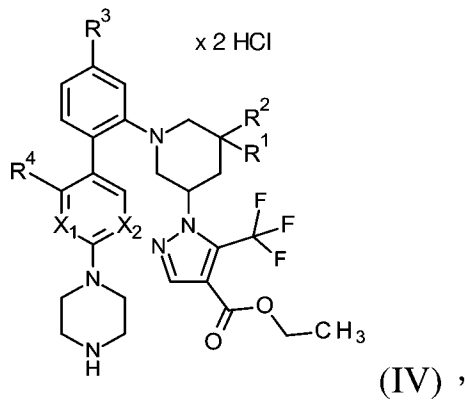
【0058】 適合此等反應之溶劑尤其指醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇，醚類，如：二異丙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或 1,2-二甲氧基乙烷，極性非質子性溶劑，如：乙腈或 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 或此等溶劑之混合物；較佳係使用四氫呋喃。

【0059】該反應通常在 0°C 至 +60°C 之溫度範圍內進行。

【0060】式(III)醛類為可自商品取得者、係已知者或可從已知起始物

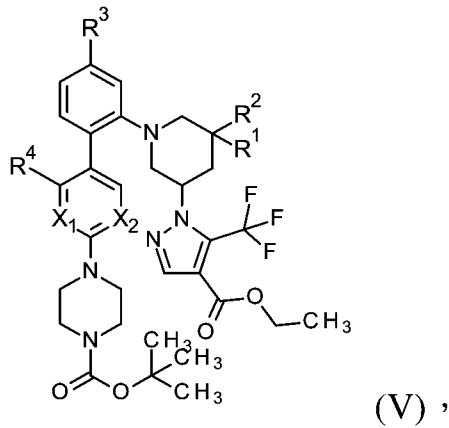
採用已知製程合成。

【0061】 式(IV)化合物為新穎者



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義。

【0062】 式(IV)化合物可由相應之式(V)化合物合成，其係  
[C] 由式(V)化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義，

於合適酸與合適溶劑之存在下反應。

反應[C] (脫除保護基)

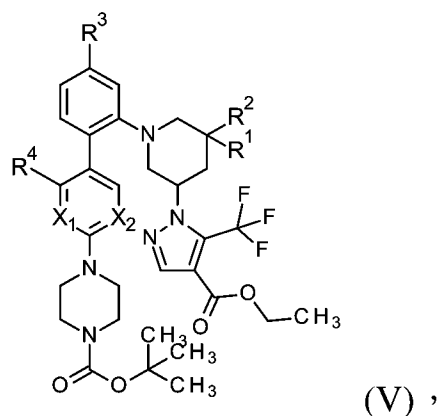
【0063】 反應[C]通常在惰性溶劑中，於合適酸之存在下，於惰性溶劑之存在下，較佳係於  $0^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內，於常壓下進行。

【0064】 酸類為例如：有機或無機酸類，如：硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸、或其混合物，可視需要添加水。較佳係指氯化氫或三氟乙酸。

【0065】 適合此等反應之溶劑尤指醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇，醚類，如：二異丙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷，極性非質子性溶劑，如：乙腈或 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)或此等溶劑之混合物；較佳係使用四氫呋喃。

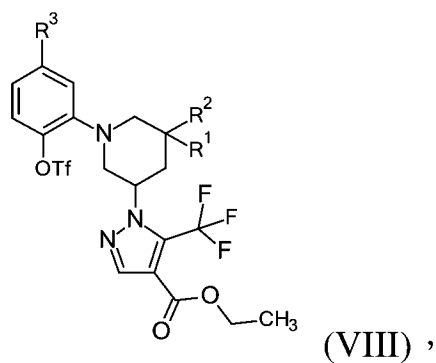
【0066】 此等反應通常在 0°C 至 +60°C 之溫度範圍內進行。

【0067】 式(V)化合物為新穎者



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $X_1$  與  $X_2$  係如上述定義。

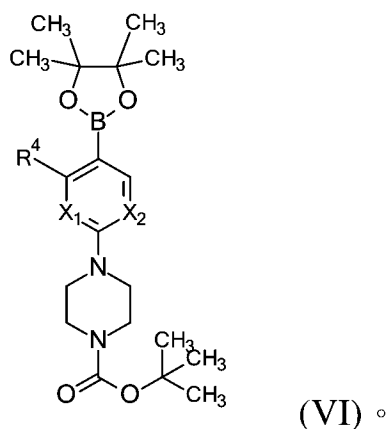
【0068】 式(V)化合物可由相應之式(VIII)化合物合成，其係 [D]由式(VIII)化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  係如上述定義，

於合適鈀觸媒、鹼及合適溶劑之存在下，

與式(VI)化合物反應



反應[D] (鈴木(Suzuki)偶合)

【0069】 反應[D]通常在合適鈹觸媒與合適鹼之存在下，於惰性溶劑中，較佳係在室溫至高達溶劑回流之溫度範圍下，於常壓下進行。

【0070】 反應[D]之惰性溶劑為例如：醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇，醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、二甲苯、甲苯、己烷、環己烷或石油，或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、吡啶、乙腈或亦指水。亦可能利用上述溶劑之混合物。較佳係二甲基甲醯胺/水與甲苯/乙醇之混合物。

【0071】 適合該等反應步驟之鹼類為常用之無機鹼類。此等特別包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如：氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬碳酸氫鹽，如：碳酸氫鈉或-鉀，或鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鋰、-鈉、-鉀、-鈣或-銻，或鹼金屬磷酸氫鹽，如：磷酸氫二鈉或-二鉀。較適用之鹼類為碳酸鈉或碳酸鉀。

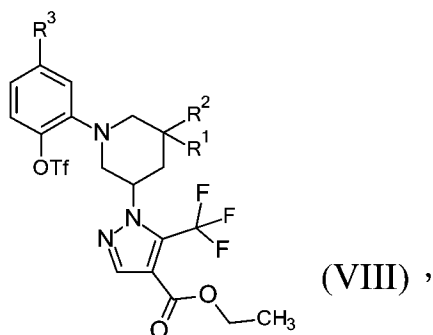
【0072】 適合「鈴木-偶合」反應步驟之鈹觸媒實例為例如：碳載鈹、乙酸鈹(II)、肆-(三苯基膦)-鈹(0)、雙-(三苯基膦)-鈹(II)-氯化物、雙-(乙腈)-鈹

(II)-氯化物及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)-二氯甲烷-複合物[參見例如：Hassan J.等人，*Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)]。

【0073】 該等反應步驟通常在+20°C 至+150°C 之溫度範圍內，較佳係在+50°C 至+100°C 下進行。

【0074】 式(VI)化合物為新穎者、可自商品取得者、或可採用已知製程取得者。

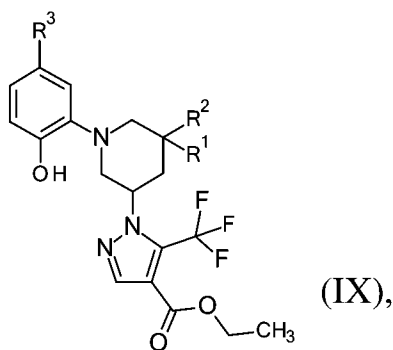
【0075】 式(VIII)化合物為新穎者



其中  $R^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  係如上述定義。

【0076】 式(VIII)化合物之製法可為

[E] 由式(IX)化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  係如上述定義，

與三氟甲磺酸酐，於鹼及惰性溶劑之存在下反應。

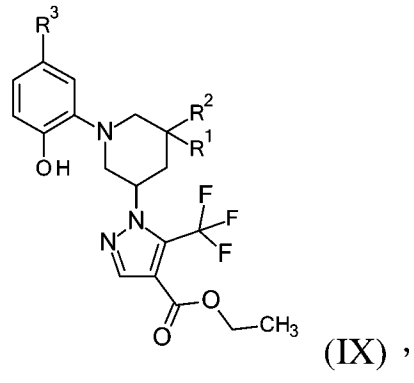
反應[E] (三氟甲磺酸化)

【0077】 反應[E]通常於惰性溶劑中，較佳係在室溫至高達溶劑回流之溫度範圍下，於常壓下進行。

【0078】 鹼類為例如：有機鹼類，如：鹼性胺類或吡啶，或無機鹼類，如：氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，或鹼金屬碳酸鹽，如：碳酸鈹、碳酸鈉或碳酸鉀，或醇鹽類，如：第三丁醇鉀或第三丁醇鈉，或吡啶類，如：吡啶或 2,6-二甲基吡啶，或鹼性胺類，如：三乙基胺或 N,N-二異丙基乙基胺；較佳係指三乙基胺。

【0079】 惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷或四氫呋喃，或其他溶劑，如：二氯甲烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈或吡啶，或溶劑之混合物；較佳係指二氯甲烷。

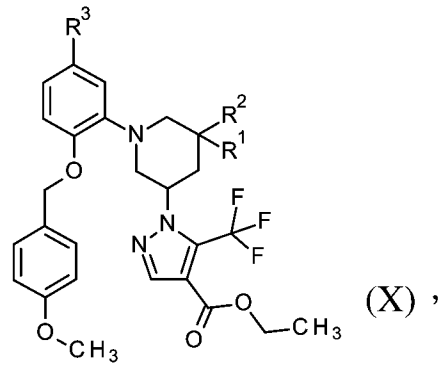
【0080】 式(IX)化合物為新穎者



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>與 R<sup>3</sup> 係如上述定義。

【0081】 式(IX)化合物之製法可為

[F] 由式(X)化合物



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>與 R<sup>3</sup> 係如上述定義，  
與酸，視需要於惰性溶劑中反應。

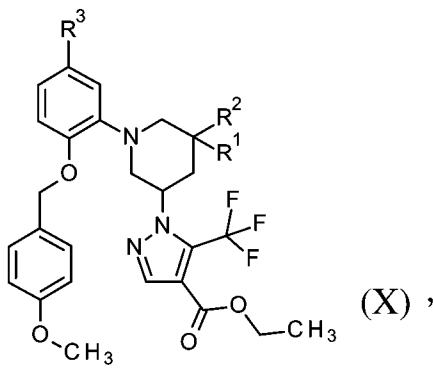
反應[F] (酸性脫除保護基)

【0082】 反應[F]通常在惰性溶劑中或不使用溶劑，較佳係在 0°C 至高達溶劑回流之溫度範圍內，於常壓下進行。

【0083】 惰性溶劑為例如：鹵化烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或 1,2-二氯乙烷，醇類，如：甲醇或乙醇，醚類，如：乙醚、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷或四氫呋喃，或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺、二甲氧基乙烷、N-甲基-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、乙腈、丙酮或吡啶，或溶劑之混合物；較佳係指二氯甲烷或二噁烷。

【0084】 適合酸性脫除保護基之酸類通常為硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸、或其混合物，可視需要添加水。較佳係指氯化氫或三氟乙酸。

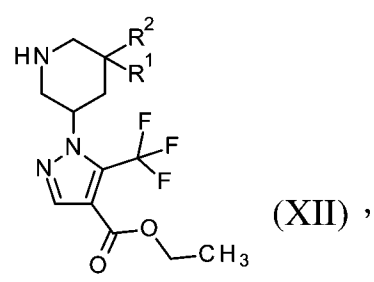
【0085】 式(X)化合物為新穎者



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>與 R<sup>3</sup>係如上述定義。

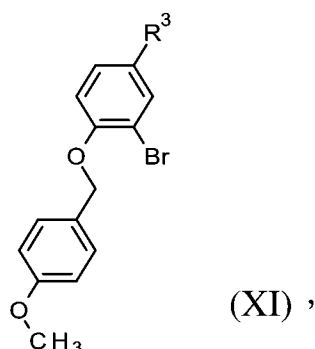
【0086】 式(X)化合物之製法可為

[G] 由式(XII)化合物



其中  $R^1$  與  $R^2$  係如上述定義，

與式(XI)化合物



其中

$R^3$  係如上述定義，

於鈀源、合適配體及鹼之存在下反應。

反應[G] (布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald Hartwig)偶合法)

【0087】 反應[G]通常在鈀源、合適配體與鹼之存在下，於惰性溶劑中，較佳係在室溫至高達溶劑回流之溫度範圍下，於常壓下進行。

【0088】 該鈀源與合適配體為例如：碳載鈀、乙酸鈀(II)、參(二亞苯基丙酮)鈀(0)、肆-(三苯基膦)-鈀(0)、雙-(三苯基膦)-鈀(II)氯化物、雙-(乙腈)-鈀(II)氯化物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)及對應之二氯甲烷-複合物，視需要配合額外磷烷配體，如：例如：2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽(XPhos-Pd-G3，CAS-No：1445085-55-1)、(2-聯苯)二-第三丁基膦、二環己基[2',4',6'-參(1-甲基乙基)聯苯-2-基]磷烷(XPhos，CAS-No：CAS-No：564483-18-7)、雙(2-苯基膦基苯基)醚(DPEphos)、或4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉(Xantphos：CAS-No：161265-03-8) [參見例如：Hassan J. 等人，*Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469]、2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos，CAS-No：1070663-78-3)、2-二環己基膦基-2',6'-

二甲氧基聯苯 (SPhos, CAS-No: 657408-07-6)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯 (RuPhos, CAS-No: 787618-22-8)、2-(二-第三丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (RockPhos)與 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (*tert*-ButylXPhos)。亦可能使用對應之前觸媒，如：氯-[2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)-苯基]鈀(II) (BrettPhos 前觸媒)[參見例如：S. L. Buchwald 等人，*Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916]，可視需要配合使用額外膦配體，如：2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯 (BrettPhos)。

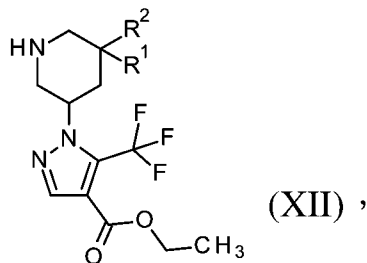
【0089】 較佳係指 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、參(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)，或組合使用 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕噸(Xantphos)或二環己基[2',4',6'-參(1-甲基乙基)聯苯-2-基]磷烷(XPhos)。

【0090】 鹼類為例如：合適無機或有機鹼類，如：例如：鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鋰、-鈉、-鉀、-鈣或-銻，或碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，鹼金屬碳酸氫鹽，如：碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，如：氫氧化鈉、-鋁或-鉀；鹼金屬或鹼土金屬磷酸鹽，如：磷酸鉀；鹼金屬醇鹽，如：第三丁醇鈉或-鉀，及甲醇鈉，鹼金屬酚鹽，如：鈉酚鹽，乙酸鉀，胺化物，如：胺化鈉、雙(三甲基矽烷基)胺化鋰、-鈉或-鉀或二異丙基胺化鋰，或有機胺類，如：1,5-重氮二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-重氮二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)。較佳係指碳酸銻、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸氫鈉。

【0091】 惰性溶劑為例如：醚類，如：二噁烷、乙醚、四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、二-正丁基醚、環戊基甲基醚、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，醇類，如：第三丁醇或戊基醇類，或二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、N-甲基吡咯啉酮、甲苯或乙腈，或該等溶劑之混合物；較佳係指第三丁醇、1,4-二噁烷與甲苯。

【0092】 式(XI)化合物為已知者或可由可自商品取得之對應起始物，採用已知製程合成。

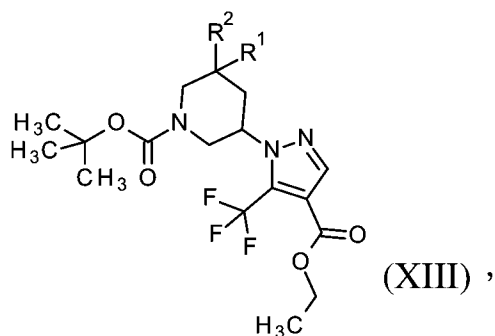
【0093】 式(XII)化合物為新穎者



其中  $R^1$  與  $R^2$  係如上述定義。

【0094】 式(XII)化合物之製法可為

[H] 由式(XIII)化合物



其中  $R^1$  與  $R^2$  係如上述定義，

與酸，於惰性溶劑中反應。

反應[H] (脫 boc 基化(debocyclation))

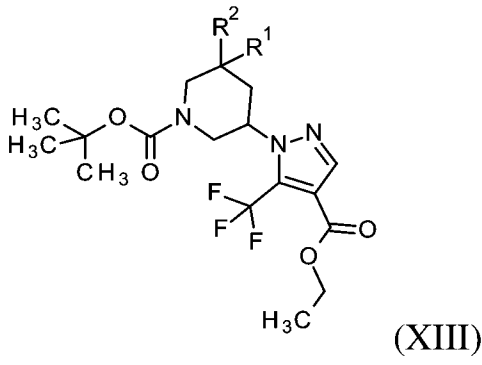
【0095】 反應[H]通常在惰性溶劑中，於合適酸之存在下，較佳係在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內，於常壓下進行。

【0096】 酸類為例如：有機或無機酸類，如：硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸、或其混合物，可視需要添加水。較佳係指氯化氫或三氟乙酸。

【0097】 惰性溶劑為醇類，如：甲醇、乙醇或異丙醇，醚類，如：乙醚、二異丙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷、二氯甲烷，極

性非質子性溶劑，如：乙腈或 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)或此等溶劑之混合物；  
較佳係使用 1,4-二噁烷。

【0098】 式(XIII)化合物為新穎者

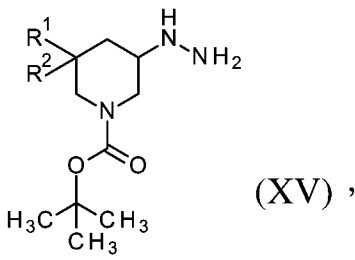


其中

$R^1$  與  $R^2$  係如上述定義。

【0099】 式(XIII)化合物之製法可為

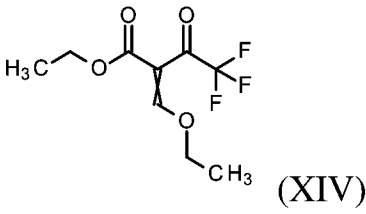
[I] 由式(XV)化合物



其中

$R^1$  與  $R^2$  係如上述定義，

與式(XIV)化合物



於溶劑中反應。

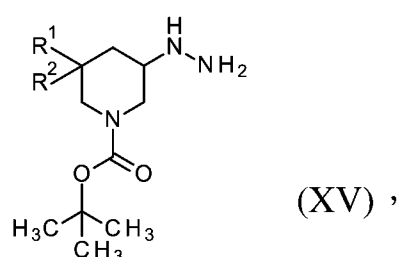
反應[I] (形成吡唑)

【0100】 反應[I]通常於溶劑中，在室溫至回流溫度下進行。

【0101】 合適溶劑為醇類，如：甲醇、乙醇或異丙醇，醚類，如：乙醚、二異丙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷、二氯甲烷，極性非質子性溶劑，如：乙腈或 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)或此等溶劑之混合物；較佳係使用乙醇。

【0102】 式(XIV)化合物係已知者、可自商品取得者或可採用已知製程，由對應起始化合物合成。

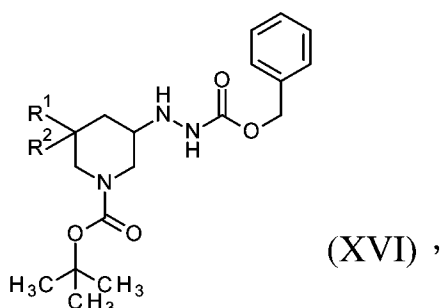
【0103】 式(XV)化合物為新穎者



其中  $R^1$  與  $R^2$  係如上述定義。

【0104】 式(XV)化合物之製法可為

[J]由式(XVI)化合物



其中  $R^1$  與  $R^2$  係如上述定義

與氫於碳載鈹之存在下，於合適溶劑中反應。

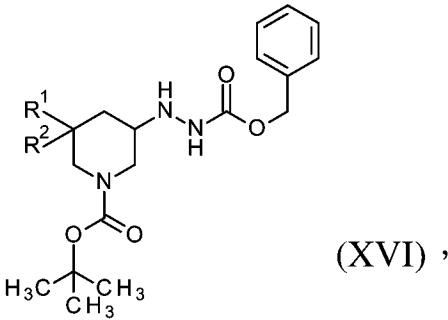
反應[J] (Z 脫除保護基)

【0105】 反應[J]通常於碳載鈹之存在下，於合適溶劑中，在室溫至回流下，較佳在 1 巴下進行。

【0106】 合適溶劑為醇類，如：甲醇、乙醇或異丙醇，醚類，如：乙

醚、二異丙基醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷、二氯甲烷，極性溶劑，如：乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、NMP、乙酸或水，或此等溶劑之混合物；較佳係指乙醇/乙酸。

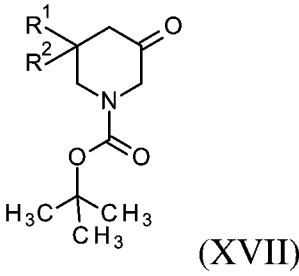
【0107】 式(XVI)化合物為新穎者



其中 R<sup>1</sup> 與 R<sup>2</sup> 係如上述定義。

【0108】 式(XVI)化合物之製法可為

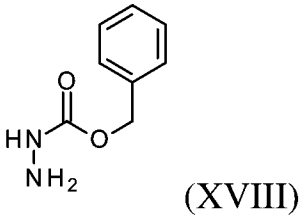
[K]由式(XVII)化合物



其中

R<sup>1</sup> 與 R<sup>2</sup> 係如上述定義

與式(XVIII)化合物



於還原劑及合適溶劑之存在下反應。

反應[K] (還原性肼化)

【0109】 反應[K]通常於還原劑及合適溶劑之存在下，在室溫至高達溶







時間(MRT)。由於實例 2 在所有試驗物種中，在 p.o.施用後，顯示顯著較低血漿清除率及所造成極高曝露量(AUC<sub>校正</sub>，曝露量，經校正之曲線下面積)及良好的生體可用率，吾等了解其藥物動力學(PK)性質顯著優於 WO 2012/058132 實例 174 所揭示之化合物。

【0119】 根據本發明化合物具有意料外之有用藥理活性範圍及良好之藥物動力學性能，特定言之在經口投藥後的指定投藥間隔內，此等化合物在血中之充份曝露量高於最小有效濃度。此等型態造成改善了指定投藥間隔內之峰谷比(最高濃度與最低濃度之比值)，其優點在於該化合物在減少投藥頻率及顯著較低劑量下投藥即可達成效力。其等即為激活可溶性鳥苷酸環化酶之化合物。

【0120】 本發明內容中，術語「治療」或「處理」包括抑制、延遲、檢查、減緩、減弱、限制、降低、壓制、擊退或治癒疾病、病症、疾患、損傷或健康問題、或此等狀態及/或此等狀態之症狀之發展、過程或演進。咸了解，此時術語「療法」係術語「治療」之同義字。

【0121】 在本發明內容中，術語「預防」、「防止」或「排除」係以同義字使用，並意指避免或降低染上、經歷、罹患或患有疾病、病症、疾患、損傷或健康問題、或此等狀態及/或此等狀態之症狀之發展或演進之風險。

【0122】 可以部份或完全治療或預防疾病、病症、疾患、損傷或健康問題。

【0123】 此外，根據本發明化合物亦具有其他有利性質，特定言之在肺內投藥後，其等之肺選擇性作用方面(與全身性作用相反)、其等之肺滯留時間及/或其等之作用效期。

【0124】 根據本發明化合物特別適合治療及/或預防心血管與心臟疾病、心-腎與腎臟疾病、心肺與肺部疾病、神經退化性疾病、血栓栓塞性疾病、

纖維化疾病與/或傷口癒合疾病。

**【0125】** 根據本發明化合物特別適合治療及/或預防心血管與心臟疾病，較佳係射出分率降低及射出分率正常之心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、周邊動脈疾病 (PAD、PAOD)、心-腎與腎臟疾病，較佳係慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD 與 DKD)、心肺與肺部疾病，較佳係肺高血壓(PH)，及其他疾病，較佳係神經退化性疾病與不同型式之失智症、纖維化疾病、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、傷口癒合疾病，如：糖尿病足潰瘍(DFU)。

**【0126】** 因此，根據本發明化合物可用於醫藥，供治療及/或預防心血管、心肺及心腎疾病，如，例如：高血壓、心臟衰竭、冠狀動脈心臟病、穩定性與不穩定性心絞痛、肺動脈高血壓(PAH)及繼發型肺高血壓(PH)、慢性血栓栓塞性肺高血壓(CTEPH)、腎臟、腎血管及治療抗性高血壓、周邊與心血管疾病、心律不整、心房與心室心律不整、及傳導障礙(如，例如：房室傳導第 I-III 級阻滯)、上心室心搏過速、心房顫動、心房撲動、心室顫動、心室撲動、心室心搏過速、尖端扭轉性室性心搏過速、心房與心室期前收縮、AV-交界區期前收縮、病竇症候群、昏厥、AV 結折返性心搏過速、沃爾夫-巴金森-懷特氏症候群(Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠狀動脈症候(ACS)、自體免疫性心臟病(心包炎、心內膜炎、心瓣膜炎、大動脈炎、心肌症)、拳擊手心肌病、動脈瘤、休克(如：心源性休克、敗血性休克與過敏性休克)；進一步供治療及/或預防血栓性栓塞疾病與絕血，如：心肌絕血、心肌梗塞、中風、心臟肥大、短暫性與絕血發作、子癇前症、發炎性心血管疾病、冠狀動脈與周邊動脈痙攣、水腫形成(如，例如：肺水腫、腦水腫、腎水腫或因心臟衰竭造成之水腫)、周邊灌流紊亂、再灌流傷害、動脈與靜脈血栓形成、微量白蛋白尿、心臟衰竭、內皮功能障礙、微血管與大血管傷害(脈管炎)；亦供預防術

後再狹窄(例如：經過溶栓術療法、經皮血管腔內血管成形術(PTA)、經皮血管腔內冠狀動脈血管成形術(PTCA)、心臟移植與繞道手術後)。

【0127】 本發明內容中，術語「肺高血壓」包括其原發性與繼發性亞型，其係依據 Dana Point 分類法，基於其各病因分類[參見 D. Montana 與 G. Simonneau 之：A.J. Peacock 等人(編輯)，*Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*，第 3 版，Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206；M.M. Hoeper 等人，*J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S85-S96]。其等特定言之包括第 1 類肺動脈高血壓(PAH)，其特別包括特發型與家族型(分別為 IPAH 與 FPAH)。此外，PAH 亦包括新生兒之持續性肺高血壓及與下列因素相關之關聯性肺動脈高血壓(APAH)：與膠原性疾病、先天全身性肺分流損傷、門脈高血壓、HIV 感染、服用某些藥物與醫藥(例如：食慾抑制劑)有關；與具有顯著靜脈/微血管組份之疾病有關，如：肺靜脈阻塞性疾病與肺微血管血紅素血管瘤病有關；或與其他疾病有關，如：甲狀腺疾病、肝糖儲積疾病、高雪氏症(Gaucher disease)、遺傳性血管擴張症、血紅素蛋白病、骨髓增生性疾病與脾切除術。Dana Point 分類法第 2 類包括患有成因性左心臟疾病之 PH 患者，如：心室、心房或瓣膜疾病。第 3 類包括與肺疾病相關之肺高血壓型式，例如：與慢性阻塞性肺病(COPD)、間質性肺病(ILD)、肺纖維素化(IPF)及/或血中缺氧(例如：睡眠呼吸中止症候群、肺泡通氣不足、慢性高山病、遺傳性變形)有關。第 4 類包括具有慢性血栓性與/或栓塞性疾病之 PH 患者，例如：近端與遠端肺動脈血栓性栓塞性阻塞(CTEPH)或非血栓性栓塞(例如：因腫瘤疾病、寄生蟲、外來物體造成者)。較少見之肺高血壓型式，如：罹患結節病、組織球增生性疾病 X 或淋巴血管瘤病之患者則歸於第 5 類。

【0128】 本發明內容中，「心臟衰竭」一詞包括心臟衰竭之急性型與慢性型二者，及更專一性或相關之疾病型態，如：急性失代償性心臟衰竭、

右心臟衰竭、左心臟衰竭、全部心臟衰竭，及舒張性心臟衰竭與收縮性心臟衰竭、射出分率降低之心臟衰竭(HFrEF)、射出分率正常之心臟衰竭(HFpEF)、射出分率在中間範圍之心臟衰竭(HFmEF)、絕血性心肌病變、擴張型心肌病變、肥大型心肌病變、特發性心肌病變、先天性心臟缺陷及心肌病變、心臟瓣膜缺陷、與心臟瓣膜缺陷相關之心臟衰竭、二尖瓣狹窄、二尖瓣閉鎖不全、主動脈瓣膜狹窄、主動脈瓣膜閉鎖不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣閉鎖不全、肺動脈瓣膜狹窄、肺動脈瓣膜閉鎖不全、綜合心臟瓣膜缺陷、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心臟衰竭、酒精性心肌病變、心臟儲積疾病。

【0129】 此外，根據本發明化合物亦可用於治療及/或預防動脈硬化、脂質代謝失常、低脂蛋白血症、血脂異常、高三酸甘油酯血症、高脂血症、混合型高脂血症、高膽固醇血症、無  $\beta$  脂蛋白血症、豆固醇血症、黃瘤症、丹吉爾症(Tangier disease)、脂肪過多症、肥胖症、及代謝症候群。

【0130】 此外，根據本發明化合物可用於治療及/或預防原發性與繼發性雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、微循環疾病、跛行、聽力疾病、耳鳴、周邊與自律神經病變、糖尿病性微血管病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性肢端潰爛、壞疽、CREST 症候群、紅斑、灰指甲、及風濕性疾病。

【0131】 此外，根據本發明化合物可用於治療鎌刀細胞疾病(SCD)、鎌刀細胞貧血、及其他 SCD-相關疾病症狀(例如：影響肺、腦、腎或心臟之終端器官損傷)，但亦用於血管阻塞事件或疼痛危機、食道弛緩不能、溶血誘發之血管病變，供治療瘧疾、地中海貧血、溶血性尿毒症候群、陣發性夜間血紅素尿症、藥物誘發之溶血性貧血或橫紋肌溶解症。此外，由於當對患有輸血適應症之患者輸血(例如：以提高游離 Hb 濃度進行儲存，等等)時，同樣對上述病理生理機轉有效，因此本化合物可用於接受輸血之患者。最後，未來

若組合 sGC 激活劑與合成性之基於 Hb 之氧載體即可能減輕迄今所觀察到由 NO 之利用率下降所致之副作用[Weiskopf, Anaesthesia & Analgesia, 110:3; 659-661, 2010]，因此可以進一步用於臨床用途。

【0132】 根據本發明化合物亦可用於預防器官或組織之絕血性及/或與再灌流相關之傷害，亦可作為人類或動物來源之器官、部份器官、組織或部份組織之灌流及保存溶液，特定言之用於手術干預法或用於移植醫學領域。

【0133】 此外，根據本發明化合物適合治療及/或預防腎疾病，尤指腎功能不全與腎衰竭。本發明內容中，術語「腎功能不全」與「腎衰竭」包括其急性與慢性癥兆(慢性腎臟疾病；CKD)二者，及原有或相關腎疾病，如：腎灌流不足、透析中低血壓、阻塞性尿路病變、腎絲球病變、腎絲球腎炎、急性腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎小管間質腎炎疾病、腎病變疾病(如：原發性與先天性腎臟疾病)、腎炎、免疫性腎臟疾病(如：腎臟移植排斥及免疫複合誘發之腎臟疾病)、由毒性物質誘發之腎病變、由顯影劑誘發之腎病變、糖尿病性與非糖尿病性腎病變、糖尿病性腎病(DKD)、腎盂腎炎、腎囊腫及多囊腫腎臟病、腎硬化、高血壓性腎硬化，及可採用診斷法判別其特徵之腎病症候群，例如：異常降低之肌酸酐與/或水排泄、血中異常升高之尿素、氮、鉀與/或肌酸酐濃度、腎酵素(如，例如：麩胺醯基合成酶)活性改變、尿液滲透壓或尿液體積改變、微量白蛋白尿增加、大量微蛋白尿、腎絲球與小動脈損傷、細管擴張、高磷酸血症與/或需要洗腎。本發明亦涵括一種以根據本發明化合物於治療及/或預防腎功能不全後遺症上之用途，例如：高血壓、肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血、電解質異常(例如：高血鈣症、低血鈉症)及骨骼與碳水化合物代謝障礙。

【0134】 此外，根據本發明化合物適合治療及/或預防泌尿系統疾病，

例如：良性攝護腺症候群(BPS)、良性攝護腺增生(BPH)、良性攝護腺肥大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下泌尿道症候群(LUTS)、攝護腺炎、神經性膀胱過動症(OAB)、失禁(例如：混合型尿失禁、急迫性尿失禁、應力性尿失禁或溢流型尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI))、骨盆疼痛、間質性膀胱炎(IC)、及勃起功能障礙與女性性功能障礙。

【0135】 根據本發明化合物亦適合治療及/或預防氣喘疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸困難症候群 (ARDS)、急性肺傷害(ALI)、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纖維化、肺氣腫(例如：因吸煙引起之肺氣腫)與囊腫纖維化(CF)。

【0136】 本發明說明之化合物亦為控制其特徵在於 NO/cGMP 系統紊亂之中樞神經系統疾病之活性化合物。其等特別適合在認知力受損之後改善感受性、注意力、學習性或記憶力，認知力受損為如：彼等特別發生在與情境/疾病/症狀有關者，如：輕度認知力受損、與老化有關之學習與記憶力受損、與老化有關之記憶力喪失、血管性失智症、顱腦創傷、中風、中風後發生之失智症(中風後失智症)、創傷後顱腦創傷、普遍注意力受損、患有學習與記憶問題之兒童之注意力受損、阿茲海默症、路易體(Lewy body)性失智症、額顳葉退化型失智症(包括皮克氏(Pick's)症候群)、巴金森氏(Parkinson's)症、進行性核上麻痺症、與皮質基底退化有關之失智症、肌萎縮性硬化症(ALS)、亨丁頓氏(Huntington's)症、脫髓鞘症、多發性硬化症、視丘退化症、庫賈氏(Creutzfeld-Jacob)失智症、HIV 性失智症、與失智症相關之精神分裂症、或科爾薩科夫精神病(Korsakoff's psychosis)。其等亦適合治療及/或預防中樞神經系統疾病，如：焦慮、緊張與抑鬱狀態、CNS 相關之性功能障礙與睡眠障礙，及用於控制攝取食物、刺激劑及上癮物質之病變性障礙。

【0137】 此外，根據本發明化合物亦適合調節腦部血流，因此為有效

控制偏頭痛之藥劑。其等亦適合預防及控制腦梗塞(腦溢血)之後遺症，如：中風、腦絕血及顱腦創傷。根據本發明化合物同樣可用於控制疼痛狀態。

**【0138】** 此外，根據本發明化合物具有抗發炎作用，因此可用為消炎劑，供治療及/或預防敗血病(SIRS)、多發性器官衰竭(MODS、MOF)、腎臟發炎性疾病、慢性腸部發炎(IBD、克隆氏(Crohn's)症、UC)、胰臟炎、腹膜炎、類風濕疾病、發炎性皮膚疾病及發炎性眼睛疾病。

**【0139】** 此外，根據本發明化合物適合治療及/或預防內部器官之纖維化疾病，例如：肺、心臟、腎臟、骨髓及尤指肝臟，及皮膚纖維化，及眼睛之纖維化疾病。本發明內容中，「纖維化疾病」術語特別包括下列疾病，如：肝纖維化、肝硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肺纖維化、心肌內膜纖維化、腎病變、腎絲球腎炎、腎間質性纖維化、因糖尿病造成之纖維化傷害、骨髓纖維化及類似纖維化疾病、硬皮症、全身性硬化、硬斑病、蟹足腫、肥厚疤、痣、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變及結締組織疾病(例如：類肉瘤病)。本發明化合物同樣亦適合促進傷口癒合，包括肢端潰瘍及糖尿病足潰瘍之癒合，控制手術後結疤，例如：青光眼手術後，及用在老化及角質化皮膚之美容。

**【0140】** 基於其活性型態，根據本發明化合物特別適合治療及/或預防心血管及心臟疾病與心肺疾病，如：原發型與繼發型肺高血壓、心臟衰竭、心絞痛與高血壓，亦可治療及/或預防血栓性栓塞性疾病、絕血、血管疾病、微循環受損、腎功能不足、纖維化疾病、及動脈粥樣硬化。

**【0141】** 本發明進一步提供一種以根據本發明化合物於治療及/或預防疾病，特定言之上述疾病上之用途。

**【0142】** 本發明進一步提供一種以根據本發明化合物於製造醫藥上之用途，供治療及/或預防疾病，特定言之上述疾病。

【0143】 本發明進一步提供一種供治療及/或預防疾病，特定言之上述疾病之醫藥，其包含至少一種根據本發明化合物。

【0144】 本發明進一步提供一種以根據本發明化合物於治療及/或預防疾病，特定言之上述疾病之方法上之用途。

【0145】 本發明進一步提供一種治療及/或預防疾病，特定言之上述疾病之方法，其係使用有效量之至少一種根據本發明化合物。

【0146】 其等因此適合用為治療及/或預防人類及動物疾病之醫藥。

【0147】 本發明進一步提供一種根據本發明化合物之用途，用於治療及/或預防疾病，特定言之心血管疾病，較佳係血栓性或血栓栓塞性疾病及/或血栓性或血栓栓塞性併發症，如：急性冠狀動脈症候群或心肌梗塞或絕血性休克或周邊動脈阻塞疾病、及/或糖尿病、及/或泌尿生殖系統疾病，特定言之，彼等相關者。

【0148】 為了本發明之目的，「血栓性或血栓栓塞性疾病」包括較佳發生在動脈血管且可利用根據本發明化合物治療之疾病，特定言之造成周邊動脈阻塞疾病及心臟之冠狀動脈之疾病，如：急性冠狀動脈症候群 (ACS)、出現 ST 段上升之心肌梗塞(STEMI)及沒有出現 ST 段上升之心肌梗塞(非STEMI)、穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、冠狀動脈干預術(如：血管成形術、植入支架或主動脈冠狀動脈繞道術)後之再阻塞及再狹窄，但亦指腦血管動脈之血栓性或血栓栓塞性疾病，如：暫時性腦缺血(TIA)、絕血性休克，包括心因性栓塞休克，如：因心房顫動造成之休克、非心因性栓塞休克，如：裂隙型休克、因大動脈或小動脈疾病造成之休克、或不明原因之休克、隱源性休克、栓塞性休克、不明病因之栓塞性休克、或源於血栓性及/或血栓栓塞性造成休克或 TIA 之事件。

【0149】 此外，根據本發明化合物特別適合治療及/或預防促炎組份在

其中扮演必要角色的疾病，包括血管炎，如：川崎氏病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、及血栓閉塞性脈管炎(Thrombangiitis obliterans)(柏格氏症(Buerger's disease))，及發炎疾病，如：心肌炎。

【0150】 此外，根據本發明化合物適合治療及/或預防生殖泌尿道疾病，如：膀胱過動症、間質性膀胱炎、及膀胱疼痛症候群。

【0151】 此外，根據本發明化合物適合治療及/或預防糖尿病，包括其終端器官症狀，如：糖尿病性視網膜病變及糖尿病性腎病變。

【0152】 此外，根據本發明化合物特別適合治療及/或預防神經疾病，如：神經病變性疼痛、神經退化性疾病及失智症，如：血管性失智症或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及帕金森氏症(Parkinson's disease)。

【0153】 此外，根據本發明化合物特別適合治療及/或預防肺部疾病，如：慢性咳嗽、氣喘、及 COPD。

【0154】 本發明進一步提供一種根據本發明化合物之用途，係用於治療及/或預防疾病，尤指上述疾病。

【0155】 本發明進一步提供一種根據本發明化合物之用途，係用於製造供治療及/或預防疾病，尤指上述疾病之醫藥。

【0156】 本發明進一步提供一種治療及/或預防疾病，尤指上述疾病之方法，其係使用醫療有效量之根據本發明化合物。

【0157】 本發明進一步提供一種根據本發明化合物，用於使用醫療有效量之根據本發明化合物治療及/或預防疾病，尤指上述疾病之方法。

【0158】 特定言之，本發明提供一種根據本發明化合物，用於使用醫療有效量之根據本發明化合物治療及/或預防血栓性或血栓性栓塞，特定言之動脈粥樣化血栓性疾病之方法。

【0159】 本發明進一步提供一種醫藥，其包含根據本發明化合物及一

或多種其他活性化合物。

**【0160】** 此外，根據本發明化合物亦可於活體外預防凝血，例如：保護待移植之器官以免因形成血塊而傷害器官，及保護器官接受者對抗來自移植器官之血栓性栓塞、保存血液及血漿產物、清潔/前處理導管及其他醫學輔具及儀器，供塗佈於在活體內或活體外使用之醫學輔具及儀器之合成性表面、或用於可能包含因子 **XIa** 或血漿激肽釋放酶之生物檢體。

**【0161】** 本發明進一步提供一種於試管內預防血液凝結之方法，特定言之用於可能包含因子 **XIa** 或血漿激肽釋放酶或這兩種酵素之血液銀行或生物檢體，該方法之特徵在於添加抗凝血有效量之根據本發明化合物。

**【0162】** 本發明化合物可產生全身作用及/或局部作用。基於此目的，其等可依合適方式投藥，例如：經口、非經腸式、經肺內、鼻、舌下、舌部、頰內、直腸、皮膚、穿皮式、經結膜、經耳朵等途徑，或呈植入物或人工支架投藥。

**【0163】** 針對此等投藥途徑，根據本發明化合物可呈合適之投藥劑型投藥。

**【0164】** 供經口投藥時，根據本發明化合物可調配成相關技藝已知依快速傳遞及/或依修飾形式傳遞本發明化合物之劑型，如，例如：錠劑(無包衣或有包衣錠劑，例如：包覆腸溶性包衣或可延緩溶解或不可溶解之控制釋放型包衣)、可於口腔崩解之錠劑、膜片/粉片、膜片/凍乾物、膠囊(例如：硬式或軟式明膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、散劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。根據本發明化合物亦可呈晶體及/或非晶形及/或溶解型納入該劑型中。

**【0165】** 非經腸式投藥法可避開生物吸收步驟進行(例如：經靜脈內、經動脈內、經心臟內、經脊柱內或經腰椎內)，或包括吸收作用進行(例如：經肌內、皮下、皮內、經皮膚或經腹膜內)。適合非經腸式投藥之投藥劑型特

別為呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉末型式之注射及輸液製劑。

**【0166】** 適合眼外(體表)投藥之投藥型式係依據先前技藝操作，其會快速釋放及/或以修飾或控制方式釋放活性化合物，且其包含呈晶體及/或非晶形及/或溶解型之活性化合物，如，例如：眼用滴劑、噴液與洗液(例如：溶液、懸浮液、囊泡/膠體系統、乳液、氣霧劑)、供眼用滴劑、噴液及洗液用之散劑(例如：研磨之活性化合物、混合物、凍乾物、沉澱活性化合物)、半固體眼用製劑(例如：水凝膠、原位水凝膠、乳霜與油膏)、眼用植入劑(固體與半固體製劑，例如：生物膠黏劑、膜片/粉片、錠劑、隱形眼鏡)。

**【0167】** 眼內投藥法包括例如：玻璃體內、視網膜下、鞏膜下、脈絡膜內、結膜下、眼球後及眼球筋膜下投藥。適合眼內投藥之投藥型式係依據先前技藝操作，其會快速釋放及/或以修飾或控制方式釋放活性化合物，且其包含呈晶體及/或非晶形及/或溶解型之活性化合物，如，例如：供注射之製劑及注射製劑之濃縮物(例如：溶液、懸浮液、囊泡/膠體系統、乳液)、供注射製劑用之散劑(例如：研磨之活性化合物、混合物、凍乾物、沉澱活性化合物)、注射製劑用之凝膠(半固體製劑，例如：水凝膠、原位水凝膠)，及植入物(固體製劑，例如：生物可降解性及生物不可降解性植入物、植入式幫浦)。

**【0168】** 較佳係經口投藥。

**【0169】** 其他合適投藥途徑實例為吸入式醫藥型式(特別指粉劑吸入器、噴霧劑、氣霧劑)、鼻用滴劑、鼻用溶液、鼻用噴液；供舌部、舌下或頰內投藥之錠劑、膜片/粉片/膠囊；栓劑；眼用滴劑、眼用油膏、洗眼浴、眼睛插入物、耳用滴劑、耳用噴液、耳用散劑、洗耳劑、耳塞劑；陰道膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、乳液、油膏、乳霜、穿皮式醫療系統(如，例如：貼布)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉、植入物或人工支架。

【0170】 根據本發明化合物可納入上述投藥型式中。其可依本身已知方式，與醫藥上合適之賦形劑混合來達成。醫藥上合適之賦形劑特別包括

- 填料與載劑(例如：纖維素、微晶纖維素(如，例如：Avicel®)、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣(如，例如：Di-Cafos®))，
- 油膏基質(例如：凡士林、石蠟、三酸甘油酯、蠟類、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性油膏、聚乙二醇)，
- 栓劑基質(例如：聚乙二醇、可可脂、硬脂)，
- 溶劑(例如：水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈長三酸甘油酯脂肪油、液態聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂類、脂肪醇類(如，例如：Lanette®)、山梨糖醇酐脂肪酸酯類(如，例如：Span®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類(如，例如：Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯類(如，例如：Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪醇醚類、甘油脂肪酸酯類、泊洛沙姆(poloxamer)(如，例如：Pluronic®))，
- 緩衝劑、酸類及鹼類(例如：磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、三羥基胺基甲烷、三乙醇胺)，
- 等滲劑(例如：葡萄糖、氯化鈉)，
- 吸附劑(例如：高分散性矽石)，
- 提高黏度劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或結合劑(例如：聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(如，例如：Carbopol®)；藻酸鹽、明膠)，

- 崩解劑(例如：改質澱粉、羧甲基纖維素-鈉、澱粉乙醇酸鈉(如，例如：Explotab<sup>®</sup>)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素-鈉(如，例如：AcDiSol<sup>®</sup>))，
- 流動調節劑、潤滑劑、助滑劑與釋模劑(例如：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散性矽石(如，例如：Aerosil<sup>®</sup>))，
- 包衣劑(例如：糖、蟲膠)及可以快速溶解或以修飾方式溶解之膜片或擴散膜之膜形成劑(例如：聚乙烯吡咯啉酮(如，例如：Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素乙酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯，如，例如：Eudragit<sup>®</sup>)，
- 膠囊材料(例如：明膠、羥基丙基甲基纖維素)，
- 合成性聚合物(例如：聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(如，例如：Eudragit<sup>®</sup>)、聚乙烯吡咯啉酮(如，例如：Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚環氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物與嵌段共聚物)，
- 增塑劑(例如：聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、三乙醯基檸檬酸酯、酞酸二丁酯)，
- 滲透加強劑，
- 安定劑(例如：抗氧化劑，如，例如：抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血基酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙基酯)，
- 防腐劑(例如：對羥基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞(thiomersal)、氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、醋酸氯己定(chlorhexidine acetate)、苯甲酸鈉)，
- 著色劑(例如：無機色素，如，例如：氧化鐵、二氧化鈦)，

- 風味劑、甜味劑、調味劑與/或氣味遮蔽劑

【0171】 本發明進一步有關一種醫藥組成物，其包含至少一種根據本發明化合物，通常併用一或多種醫藥上合適之賦形劑(群)，並有關其等根據本發明之用途。

【0172】 本發明一項實施例係一種醫藥組成物，其包含至少一種根據本發明式(I)化合物，較佳係併用至少一種惰性之無毒醫藥上合適輔劑，並有關此等醫藥組成物於上述目的中之用途。

【0173】 根據其他態樣，本發明涵蓋醫藥組合，特定言之包含至少一種本發明通式(I)化合物及至少一或多種其他活性成份之醫藥，特定言之供治療及/或預防心血管疾病，較佳係血栓性或血栓栓塞性疾病，及糖尿病，及泌尿生殖與眼睛疾病。

【0174】 本發明中之術語「組合」之用法係習此相關技藝者已知，該組合可能為固定組合或部件套組。

【0175】 本發明中之術語「固定組合」之用法係習此相關技藝者已知，且其定義為其中例如：第一活性成份，如：一或多種本發明通式(I)化合物，係與另一種活性成份共同存在於一個單位劑量中或於一個單一實體中。「固定組合」之實例之一為其中第一活性成份與另一種活性成份係呈混合物，供同時投與之醫藥組合物，如：呈調配物。「固定組合」之另一項實例為其中第一活性成份與另一種活性成份在未混合下，存在於一個單位中之醫藥組合物。

【0176】 本發明中之非固定組合或「部件套組」之用法係習此相關技藝者已知，且其定義為其中第一活性成份與另一種活性成份存在於超過一個單位中組合。非固定組合或部件套組之實例之一為其中第一活性成份與另一種活性成份分開存在之組合。該非固定組合或部件套組之組份係供分開、依

序、同時、併行、或時序交錯投與。

【0177】 本發明化合物可以單獨投與，或若需要時，可以組合其他活性成份投與。本發明進一步提供一種醫藥，其包含至少一種本發明化合物及一或多種其他活性成份，尤指供治療及/或預防上述疾病。合適活性成份組合之較佳實例包括：

- 有機硝酸鹽與 NO 供體，例如：硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇(isosorbide dinitrate)、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1，與吸入性 NO；
- 抑制環狀鳥苷單磷酸(cGMP)降解之化合物，例如：磷酸二酯酶(PDE) 1、2、5 與/或 9 之抑制劑，尤指 PDE5 抑制劑，如昔多芬(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達拉非(tadalafil)、烏地那非(udenafil)、達生他非(dasantafil)、阿伐那菲(avanafil)、米羅那非(miroadenafil)或羅地那非(lodenafil)或 PF-00489791；
- 抑制環狀腺苷單磷酸(cAMP)降解之化合物，例如：磷酸二酯酶(PDE) 3 與 4 之抑制劑，尤指西洛他唑(cilostazol)、米力農(milrinone)、羅氟司特(roflumilast)、阿普斯特(apremilast)、或克力硼羅(crisaborole)；
- 降血壓活性成份，例如及較佳為來自下列之群中：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、NEP-抑制劑、血管肽酶-抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、 $\alpha$ -受體阻斷劑、 $\beta$ -受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、 $\rho$ -激酶-抑制劑及利尿劑；
- 抗心律不整劑，例如及較佳為來自下列之群中：鈉通道阻斷劑、 $\beta$ -受體阻斷劑、鉀通道阻斷劑、鈣拮抗劑、If-通道阻斷劑、毛地黃、副交感神經阻斷劑(迷走神經阻斷劑(vagolytics))、擬交感神經作用藥、其他抗心律不整劑，如：安達樂順(adenosin)、腺苷受體促效劑，及維納卡蘭

(vernakalant)；

- 正向強心劑、例如：強心配醣體(地高辛(Digoxin))、 $\beta$ -腎上腺素激導性與多巴胺激導性促效劑，如：異丙腎上腺素(isoprenaline)、腎上腺素(adrenaline)、去甲基腎上腺素(noradrenaline)、多巴胺(dopamine)或多巴酚丁胺(dobutamine)；
- 血管升壓素-受體-拮抗劑，例如及較佳為來自下列之群中：考尼伐坦(conivaptan)、托伐坦(tolvaptan)、利伐普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他普坦(satavaptan)、雙 VP 受體拮抗劑(pecavaptan)、SR-121463、RWJ 676070 或 BAY 86-8050，及 WO 2010/105770、WO2011/104322 與 WO 2016/071212 中說明之化合物；
- 改變脂肪代謝之活性成份，例如及較佳為來自下列之群中：甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑，如，例如及較佳為：HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 、及/或 PPAR- $\delta$  促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑、及脂蛋白(a)拮抗劑。
- 支氣管擴張劑，例如及較佳為來自下列之群中： $\beta$ -腎上腺素激導性受體促效劑，如，例如及較佳為沙丁胺醇(albuterol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、奧西普那林(metaproterenol)、特布他林(terbutaline)、福莫特羅(formoterol)或沙美特羅(salmeterol)，或來自下列之群中：抗膽鹼激導性劑，如，例如及較佳為異丙托溴銨(ipratropiumbromide)；
- 消炎劑，例如及較佳為來自下列之群中：糖皮質激素，如，例如及較佳為潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、去炎松(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、貝

克米松(beclomethason)、貝它米松(betamethason)、氟尼縮松(flunisolid)、布地奈德(budesonid)或氟替卡松(fluticason)，及非類固醇消炎劑(NSAID)，例如及較佳為乙醯基水楊酸(阿斯匹靈(aspirin))、布洛芬(ibuprofen)與萘普生(naproxen)、5-胺基水楊酸-衍生物、白三烯-拮抗劑、TNF- $\alpha$ -抑制劑與趨化素-受體拮抗劑，如：CCR1、2 及/或 5 抑制劑；

- 調控免疫系統之製劑，例如：免疫球蛋白；
- 抑制訊號轉導級聯之製劑，例如及較佳為來自下列之群中：激酶抑制劑，例如及較佳為來自下列之群中：酪胺酸激酶-及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；
- 抑制細胞外基質降解及修飾之製劑，例如及較佳為來自下列之群中：基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑，例如及較佳為凝乳酶、基質溶素、膠原蛋白酶、明膠酶與蛋白聚醣酶(較佳為來自下列之群中：MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11 與 MMP-13)及金屬-彈性蛋白酶(MMP-12)與嗜中性球-彈性蛋白酶(HNE)之抑制劑，如，例如：西維司他(sivelestat)或 DX-890；
- 阻斷血清素與其受體結合之製劑，例如及較佳為 5-HT<sub>2b</sub>-受體之拮抗劑；
- 有機硝酸鹽與 NO 供體，例如及較佳為硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇(isosorbide dinitrate)、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1，及吸入性 NO；
- 不依賴 NO 但依賴血色素之可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑，例如及較佳為說明於 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647 與 WO 2012/059549 之化合物；

- 不依賴 NO 且不依賴血色素之可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑，例如及較佳為說明於 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 與 WO 02/070510 之化合物；
- 刺激 cGMP 之合成之製劑，如：例如：sGC 調控劑，例如及較佳為利奧西呱(riociguat)、希納奎特(cinaciguat)、維利西呱(vericiguat)或魯卡西呱(runcaciguat)；
- 前列環素-類似物，例如及較佳為伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、曲前列環素(treprostinil)或埃普前列環素(epoprostenol)；
- 抑制可溶性環氧化物水解酶(sEH)之製劑，例如及較佳為 N,N'-二環己基脲、12-(3-金剛烷-1-基-脲基)-十二烷酸或 1-金剛烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}-脲；
- 與葡萄糖代謝交互作用之製劑，例如及較佳為胰島素、雙胍(biguanide)、噻唑啉二酮、磺醯脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4 抑制劑、GLP-1 類似物或 SGLT-2 抑制劑，例如：恩格列淨(empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、卡納格列淨(canagliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)；
- 利鈉肽，例如及較佳為心房利鈉肽(ANP)、B 型利鈉肽(BNP，奈西立肽(Nesiritid))、C 型利鈉肽(CNP)或腎利尿素(urodilatin)；
- 心臟肌凝蛋白之激活劑，例如及較佳為歐米卡梅卡比(omecantiv mecarbil) (CK-1827452)；
- 鈣-敏化劑，例如及較佳為左西孟旦(levosimendan)；
- 影響心臟能量代謝之製劑，例如及較佳為依托莫司(etomoxir)、二氯乙酸鹽、諾瑞心寧(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)，完全或部份腺苷 A1 受體促效劑，如：GS-9667(舊稱 CVT-3619)、卡帕登松(capadenoson)、內拉登松(neladenoson)與內拉登松二丙胺酸鹽(neladenoson bialanate)；

- 影響心率之製劑，例如及較佳為伊伐布雷定(ivabradin)；
- 環氧合酶抑制劑，如，例如：溴芬酸(bromfenac)與奈帕芬胺(nepafenac)；
- 激肽釋放酶-激肽系統之抑制劑，如，例如：賽弗替班(safotibant)與伊卡蘭肽(ecallantide)；
- 鞘胺醇 1-磷酸鹽訊號路徑之抑制劑，如，例如：索內喜族單抗(sonepcizumab)；
- 補體-C5a 受體之抑制劑，如，例如：艾克利珠單抗(eculizumab)；
- 血纖維蛋白溶酶原激活劑(溶血栓藥/血纖維蛋白溶解劑)及促進血栓溶解/血纖維蛋白溶解之化合物，如：血纖維蛋白溶酶原激活劑抑制劑(PAI 抑制劑)之抑制劑或凝血酶-激活血纖維蛋白溶解抑制劑(TAFI 抑制劑)之抑制劑，如，例如：組織血纖維蛋白溶酶原激活劑(t-PA，例如：Actilyse<sup>®</sup>)、鏈激酶(streptokinase)、雷特普酶(reteplase)、及尿激酶或會增加形成血纖維蛋白溶解酶之血纖維蛋白溶酶原-調控物質；
- 抗凝血物質(抗凝血劑)，如，例如：肝素(UFH)、低分子量(LMW)，例如：亭扎肝素(tinzaparin)、舍托肝素(certoparin)、帕肝素(parnaparin)、那屈肝素(nadroparin)、阿地肝素(ardeparin)、依諾肝素(enoxaparin)、瑞肝素(reviparin)、達肝素(dalteparin)、達那肝素(danaparoid)、司莫肝素(semuloparin) (AVE 5026)、艾朵肝素(adomiparin)(M118) 與 EP-42675/ORG42675；
- 直接凝血酶抑制劑(DTI)，如，例如：Pradaxa (達比加群(dabigatran))、亞希加群(atecegatran)(AZD-0837)、DP-4088、SSR-182289A、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)與他諾吉群(tanogitrin) (BIBT-986 與前驅藥 BIBT-1011)、及水蛭素；

- 直接因子 Xa 抑制劑，如，例如：利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、抑得沙班(edoxaban)(DU-176b)、貝曲沙班(betrixaban)(PRT-54021)、R-1663、達雷沙班(darexaban)(YM-150)、奧他米班(otamixaban)(FXV-673/RPR-130673)、利塔沙班(letaxaban)(TAK-442)、雷扎沙斑(razaxaban)(DPC-906)、DX-9065a、LY-517717、他諾吉群(tanogitrin)(BIBT-986、前驅藥: BIBT-1011)、依達肝素(idraparinix)與磺達肝素(fondaparinux)；
- 凝血因子 XI 與 XIa 之抑制劑，如，例如：FXI ASO-LICA、菲索莫辛(fesomersen)、BAY 121-3790、MAA868、BMS986177、EP-7041 與 AB-022；
- 抑制血小板凝集之物質(血小板凝集抑制劑、血栓細胞凝集抑制劑) 如，例如：乙醯基水楊酸(如，例如：阿斯匹靈)、P2Y<sub>12</sub> 拮抗劑，如，例如：噻氯匹定(ticlopidine)(Ticlid)、氯吡格雷(clopidogrel)(Plavix)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、坎格雷洛(cangrelor)與依利格雷(elinogrel)、及 PAR-1 拮抗劑，如，例如：沃拉帕沙(vorapaxar)、與 PAR-4 拮抗劑；
- 血小板黏附抑制劑，如：GPVI 及/或 GPIb 拮抗劑，如，例如：Revacept 或卡普賽珠單抗(caplacizumab)；
- 纖維蛋白原受體拮抗劑(醣蛋白-IIb/IIIa 拮抗劑)，如，例如：阿昔單抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)、拉米非班(lamifiban)、來達非班(lefradafiban)與夫雷非班(fradafiban)；
- 重組人類活化蛋白質 C，如，例如：Xigris 或重組凝血調節蛋白。

【0178】 咸了解，抗血栓劑較佳係指來自下列群中之化合物：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑或促血纖維蛋白溶解物質。

【0179】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與血小板凝集抑制劑，例如及較佳為阿斯匹靈、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、氯吡嘧啶(ticlopidine)或雙嘧達莫(dipyridamol)。

【0180】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與凝血酶抑制劑，例如及較佳為希美加群(ximelagatran)、達比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克立生(clexane)。

【0181】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 GPIIb/IIIa 拮抗劑，如，例如及較佳為替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

【0182】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與因子 Xa 抑制劑，例如及較佳為利伐沙班(rivaroxaban) (BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班(apixaban)、貝曲沙班(betrixaban)、奧他米班(otamixaban)、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、利塔沙班(letaxaban)、利巴沙班(eribaxaban)、磺達肝素(fondaparinux)、依達肝素(idraparinux)、PMD-3112、達雷沙班(darexaban) (YM-150)、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

【0183】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與因子 XI 或因子 XIa 抑制劑，例如及較佳為 FXI ASO-LICA、菲索莫辛(fesomersen)、BAY 121-3790、MAA868、BMS986177、EP-7041 或 AB-022。

【0184】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物。

【0185】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與維生素 K 拮抗劑，例如及較佳為香豆素。

【0186】 咸了解，降血壓劑較佳係指來自下列之群中之化合物：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、

$\alpha$  受體阻斷劑、 $\beta$  受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、 $\rho$ -激酶抑制劑與利尿劑。

【0187】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與鈣拮抗劑，例如及較佳為硝苯地平(nifedipin)、氨氯地平(amlodipin)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)。

【0188】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與  $\alpha$ -1 受體阻斷劑，例如及較佳為哌唑嗪(prazosin)。

【0189】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與  $\beta$  受體阻斷劑，例如及較佳為普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、汀洛爾(timolol)、本得洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、歐普洛爾(oxprenolol)、本布洛爾(penbutolol)、布普洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、卡唑洛爾(carazalol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、貝他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、匹梭洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carvedilol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依洋洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

【0190】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與血管收縮素 AII 拮抗劑，例如及較佳為氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、維沙坦(valsartan)、特米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan)，或雙重血管收縮素 AII 拮抗劑/中性溶酶(neprilysin)-抑制劑，例如及較佳為 LCZ696 (維沙坦(valsartan)/沙庫比曲(sacubitril))。

【0191】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 ACE 抑制劑，例如及較佳為依那普利(enalapril)、卡特普利(captopril)、利希普利(lisinopril)、阮米普利(ramipril)、得拉普利(delapril)、弗辛普利(fosinopril)、奎諾普利

(quinopril)、普靈普利(perindopril)或散得普利(trandopril)。

【0192】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與內皮肤拮抗劑，例如及較佳為波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或希塔生坦(sitaxsentan)。

【0193】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與腎素抑制劑，例如及較佳為阿利克倫(aliskiren)、SPP-600 或 SPP-800。

【0194】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與礦物皮質酮受體拮抗劑，例如及較佳為螺旋內酯固醇(spironolactone)、AZD9977、非奈利酮(finerenone)或依普利酮(eplerenon)。

【0195】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與環利尿劑，例如：樂泄錠(furosemide)、托拉塞米(torsemide)、布美他尼(bumetanide)、與皮瑞他尼(piretanide)，及保鉀利尿劑，例如：阿米洛利(amiloride)與三胺蝶呤(triamterene)，及醛固酮拮抗劑，例如：螺旋內酯固醇(spironolactone)、坎利酸鉀(potassium canrenoate)與依普利酮(eplerenone)，及噻嗪類利尿劑，例如：氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、氯磺水楊胺(xipamide)與吲達帕胺(indapamide)。

【0196】 咸了解，脂質代謝修飾劑較佳係指來自下列群中之化合物：CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑如：HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  及/或 PPAR- $\delta$  促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑、脂酶抑制劑、與脂蛋白(a)拮抗劑。

【0197】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 CETP 抑制劑，例如及較佳為達塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib)、托徹普(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705 或 CETP-疫苗(Avant)。

【0198】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與甲狀腺受體促效劑，例如及較佳為 D-甲狀腺素(thyroxin)、3,5,3'-三碘甲狀腺素(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome )(CGS 26214)。

【0199】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與選自斯達汀類抑制素(statin)之 HMG-CoAc 還原酶抑制劑，例如及較佳為羅瓦斯達汀(lovastatin)、辛瓦斯達汀(simvastatin)、普瓦斯達汀(pravastatin)、弗瓦斯達汀(fluvastatin)、艾瓦斯達汀(atorvastatin)、樂瓦斯達汀(rosuvastatin)或必瓦斯達汀(pitavastatin)。

【0200】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與鯊烯合成抑制劑，例如及較佳為 BMS-188494 或 TAK-475。

【0201】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 ACAT 抑制劑，例如及較佳為阿伐麥布(avasimibe)、美利胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797。

【0202】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 MTP 抑制劑，例如及較佳為英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

【0203】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 PPAR- $\gamma$  促效劑，例如及較佳為吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

【0204】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 PPAR- $\delta$  促效劑，例如及較佳為 GW 501516 或 BAY 68-5042。

【0205】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與膽固醇吸收抑制劑，例如及較佳為依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬昔(pamaqueside)。

【0206】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與脂酶抑制劑，其較佳實例係羅氏鮮(orlistat)。

【0207】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與聚膽酸吸附劑，例如及較佳為消膽胺(cholestyramine)、膽利泊(colestipol)、膽利凡(colesolvam)、考來維他(CholestaGel)或考來替麥(colestimide)。

【0208】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與膽酸再吸收抑制劑，例如及較佳為 ASBT (= IBAT)抑制劑，例如：AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

【0209】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與脂蛋白(a)拮抗劑，例如及較佳為賈卡賓尼(gemcabene) 鈣 (CI-1027)或菸鹼酸。

【0210】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與脂蛋白(a)拮抗劑，例如及較佳為賈卡賓尼(gemcabene) 鈣 (CI-1027)或菸鹼酸。

【0211】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與 sGC 調控劑，例如及較佳為利奧西呱(riociguat)、希納奎特(cinaciguat)或維利西呱(vericiguat)。

【0212】 本發明較佳實施例中，本發明化合物係組合投與影響葡萄糖代謝之製劑，例如及較佳為胰島素、磺醯脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4 抑制劑、GLP-1 類似物或 SGLT-1 抑制劑恩格列淨(empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、卡納格列淨(kanagliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)。

【0213】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 TGFβ 拮抗劑，例如及較佳為吡非尼酮(pirfenidone)或夫蘇木單抗(fresolimumab)。

【0214】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 CCR2 拮抗劑，例如及較佳為 CCX-140。

【0215】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 TNFα 拮抗劑，例如及較佳為阿達木單抗(adalimumab)。

【0216】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與半乳凝素

-3 抑制劑，例如及較佳為 GCS-100。

【0217】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 Nrf-2 抑制劑，例如及較佳為巴多索隆(bardoxolone)。

【0218】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 BMP-7 促效劑，例如及較佳為 THR-184。

【0219】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 NOX1/4 抑制劑，例如及較佳為 GKT-137831。

【0220】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與影響維生素 D 代謝之醫藥，例如及較佳為骨化三醇(calcitriol)、阿法骨化醇(alfacalcidol)、度骨化醇(doxercalciferol)、馬沙骨化醇(maxacalcitol)、帕立骨化醇(paricalcitol)、膽鈣化醇(cholecalciferol)或帕拉骨化醇(paracalcitol)。

【0221】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與細胞生長抑制劑，例如及較佳為環磷醯胺。

【0222】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與免疫抑制劑，例如及較佳為環孢素(ciclosporin)。

【0223】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與磷酸鹽結合劑，例如及較佳為考來替蘭(colestilan)、磷能解(sevelamer hydrochloride)與磷減樂(sevelamer carbonate)、鏽與碳酸鏽。

【0224】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與腎近曲小管磷酸鈉共轉運劑，例如及較佳為菸鹼或菸鹼醯胺。

【0225】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與治療副甲狀腺機能亢進之擬鈣劑(calcimimetic)。

【0226】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與治療缺鐵之製劑，例如及較佳為鐵產物。

【0227】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與治療高尿酸血症之製劑，例如及較佳為別嘌吟醇(allopurinol)或拉布立酶(rasburicase)。

【0228】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與治療貧血之醣蛋白激素，例如及較佳為促紅血球生成素(erythropoietin)、達普司他(daprodustat)、莫利司他(molidustat)、洛賽得司他(roxadustat)、瓦達司他(vadadustat)、得希司他(desidustat)。

【0229】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與免疫療法之生物製劑，例如及較佳為阿巴西普(abatacept)、利妥昔單抗(rituximab)、艾克利珠單抗(eculizumab)或貝利木單抗(belimumab)。

【0230】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與用於治療心臟衰竭之血管升壓素拮抗劑(瓦普坦(vaptanes)類)，例如及較佳為托伐坦(tolvaptan)、考尼伐坦(conivaptan)、利伐普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他普坦(satavaptan)、雙 VP 受體拮抗劑(pecavaptan)或瑞考伐普坦(relcovaptan)。

【0231】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 Jak 抑制劑，例如及較佳為魯索利替尼(ruxolitinib)、特法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、GSK2586184、來他替尼(lestauritinib)、帕克替尼(pacritinib)(SB1518)或 TG101348。

【0232】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與治療微血栓之前列環素類似物。

【0233】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與鹼療法，例如及較佳為碳酸氫鈉。

【0234】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 mTOR 抑制劑，例如及較佳為依維莫司(everolimus)或雷帕黴素(rapamycin)。

【0235】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 NHE3 抑制劑，例如及較佳為 AZD1722 或特納帕諾(tenapanor)。

【0236】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 eNOS 調控劑，例如及較佳為沙丙蝶呤(sapropterin)。

【0237】 本發明較佳實施例中，根據本發明化合物係組合投與 CTGF 抑制劑，例如及較佳為 FG-3019。

【0238】 本發明進一步提供一種醫藥，其包含至少一種根據本發明化合物，通常共同使用一種或多種惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑，並提供用於上述目的之用途。

【0239】 根據本發明化合物可產生全身作用及/或局部作用。基於此目的，其等可依合適方式投藥，例如：經口、非經腸式、經肺、鼻、舌下、舌部、頰內、直腸、皮膚、穿皮式、經結膜或經耳朵等途徑或呈植入物或人工支架投藥。

【0240】 根據本發明化合物可針對此等投藥途徑，呈合適之投藥型式投藥。

【0241】 適合經口投藥之型式為可彼等依據先前技藝操作，可快速釋放或依修飾形式釋放根據本發明化合物之型式，其包含呈結晶及/或非晶形及/或溶解型之根據本發明化合物，例如：錠劑(無包衣或有包衣錠劑，例如：包覆耐胃酸或延緩溶解或不溶解之包衣，其控制根據本發明化合物之釋放)、可於口腔迅速溶解之錠劑或膜片/粉片、膜片/凍乾物或膠囊(例如：硬式或軟式明膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、散劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

【0242】 非經腸式投藥法可繞過吸收步驟(例如：經靜脈內、經動脈內、經心臟內、經脊柱內或經腰椎內)，或包括吸收作用(例如：經肌內、皮下、

皮內、經皮膚或經腹膜內)。適合非經腸式投藥之投藥型式包括呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉末之注射或輸液製劑。

【0243】 其他合適投藥途徑實例為：可吸入之醫藥型式(包括散劑吸入器、噴霧劑)、鼻用滴劑、溶液或噴液、供舌部、舌下或頰內投藥之錠劑、膜片/粉片或膠囊、栓劑、耳朵或眼睛用製劑、陰道用膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、油膏、乳霜、穿皮式醫療系統(例如：貼布)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉、植入物或人工支架。

【0244】 以經口或非經腸式投藥較佳，尤指經口投藥。

【0245】 根據本發明化合物可轉化成上述投藥劑型。其可依本身已知方式，與惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑混合進行。此等賦形劑包括載劑(例如：微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如：液態聚乙二醇)、乳化劑與勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨糖醇酐油酸酯)、結合劑(例如：聚乙烯吡咯啉酮)、合成與天然聚合物(例如：白蛋白)、安定劑(例如：抗氧化劑，例如：抗壞血酸)、染劑(例如：無機色素，例如：氧化鐵)、與調味劑及/或矯味劑。

【0246】 通常，以非經腸式投藥為例，已發現有利之投藥量為約 0.001 至 1 mg/kg 體重，較佳為約 0.01 至 0.5 mg/kg 體重，以得到有效結果。以經口投藥為例，其劑量為約 0.01 至 100 mg/kg，較佳為約 0.01 至 20 mg/kg，最佳為 0.1 至 10 mg/kg 體重。

【0247】 儘管如此，若適當時仍可能有必要偏離上述量，明確言之依體重、投藥途徑、個人對活性化合物之反應、製劑性質、及投藥時間與間隔而定。例如：有時候可能低於上述最低量即已足夠，但其他時候可能必需超過上述量上限才足夠。若投與相當大量時，建議在一天內分成許多小劑量投藥。

【0248】 活性成份之投藥總量通常在每天約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg 體重之範圍，較佳為每天約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 體重，更佳為每天約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg 體重。臨床上適用之投藥療程之範圍在一天投藥一次至三次至每四週投藥一次。此外，可能有「停藥期」，其中在一段時間內不對患者投藥，有利於在藥理效應與耐受性之間達成整體平衡。單位劑量可能包含約 0.5 mg 至約 1500 mg 之活性成份，且可以每天投與一次或更多次或少於一天一次。經由注射(包括經靜脈內、經肌內、皮下與非經腸式注射)及利用輸注技術投藥之平均每日劑量較佳為 0.01 至 200 mg/kg 總體重。經直腸之平均每日劑量療程較佳為 0.01 至 200 mg/kg 總體重。經陰道之平均每日劑量療程較佳為 0.01 至 200 mg/kg 總體重。經局部體表之平均每日劑量療程較佳為 0.1 至 200 mg，每天投與一次至四次之間。穿皮式濃度較佳需維持每日劑量 0.01 至 200 mg/kg。吸入法之平均每日劑量療程較佳為 0.01 至 100 mg/kg 總體重。

【0249】 每位患者的明確初始與接續投藥療程將會隨參與之診斷者判斷病症之性質與嚴重性、所採用特定化合物之活性、患者之年齡與一般條件、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物組合，等等來變化。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯或組成物之所需治療模式及劑量數可由習此相關技藝者採用習知之治療試驗來確定。

【0250】 儘管如此，仍可視需要必需偏離上述劑量，亦即依體重、投藥途徑、個人對活性物質之反應、製劑型態、及投藥時間點或間隔而定。因此有些例子可能低於上述最低劑量即已足夠，但其他例子可能必需超過上述劑量上限才足夠。當投與較大量時，建議在一天內分成數個小劑量投藥。

【0251】 根據另一項實施例，根據本發明式(I)化合物係經口投藥，一天一次或兩次或三次。根據另一項實施例，根據本發明式(I)化合物係經口投

藥，一天一次或兩次。根據另一項實施例，根據本發明式(I)化合物係經口投藥，一天一次。經口投藥時，可採用快速釋放或修飾釋放劑型。

【0252】 除非另有說明，否則下列試驗與實例中之百分比係重量百分比；份量數指重量份數。溶劑比例、稀釋比例及液體/液體溶液之濃度數值分別以體積表示。「w/v」意指「重量/體積」。例如：「10% w/v」意指：100 ml 溶液或懸浮液包含 10 g 物質。

實驗章節

實驗章節 – 通用部份

【0253】 NMR 波峰形式係以其等在光譜上出現的形式說明，可能未考慮較高階效應。

【0254】 化學名稱係採用來自 ACD/Labs 之 ACD/Name 軟體產生。有些例子中，改用一般接受之商品試劑名稱替代 ACD/Name 所產生之名稱。

【0255】 下表 1 列出本章節及實例章節所採用之縮寫，其等不再於本內容中解釋。其他縮寫則具有習此相關技藝者本身已知之習知定義。

表 1：縮寫

【0256】 下表列出本文所採用之縮寫。

| 縮寫                   | 定義                          |
|----------------------|-----------------------------|
| BH <sub>3</sub> ·THF | 甲硼烷-四氫呋喃                    |
| BINAP                | 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘       |
| Br                   | 寬峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號)  |
| Cl                   | 化學電離化                       |
| d                    | 雙裂峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號) |
| d                    | 天                           |

|                                    |                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| DAD                                | 二極排列檢測器                                                                      |
| dd                                 | 雙重-雙裂峰                                                                       |
| DMF                                | N,N-二甲基甲醯胺                                                                   |
| DMSO                               | 二甲亞砷                                                                         |
| ESI                                | 電噴灑(ES)電離化                                                                   |
| EtOAc                              | 乙酸乙酯                                                                         |
| h                                  | 小時                                                                           |
| HATU                               | 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽，CAS 148893-10-1            |
| HPLC                               | 高效液相層析法                                                                      |
| LC-MS                              | 液相層析-質譜                                                                      |
| m                                  | 多裂峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號)                                                  |
| M                                  | 莫耳濃度                                                                         |
| min                                | 分鐘                                                                           |
| MS                                 | 質譜                                                                           |
| MTBE                               | 甲基-第三丁基醚                                                                     |
| NaBH <sub>4</sub>                  | 硼氫化鈉，四氫硼酸鈉                                                                   |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | 碳酸氫鈉                                                                         |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | 硫酸鈉                                                                          |
| NMR                                | 核磁共振光譜：化學位移(δ)係以 ppm 表示。除非另有說明，否則化學位移係以 DMSO 訊號設定為 2.50 ppm 進行校正。            |
| PDA                                | 光二極排列                                                                        |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>   | 三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)，CAS 51364-51-3                                               |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | 四(三苯基磷烷)鈀(0)，CAS 14221-01-3                                                  |
| quant.                             | 定量                                                                           |
| rac                                | 消旋性                                                                          |
| R <sub>t</sub> , Rt                | 滯留時間(以 HPLC 或 UPLC 量測)，以分鐘表示                                                 |
| RuPhos Pd G3                       | (2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) 甲磺酸鹽，CAS 1445085-77-7 |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| s      | 單峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號)                  |
| SFC    | 超臨界流體層析法                                    |
| SQD    | 單一-四極-檢測器                                   |
| t      | 三裂峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號)                 |
| td     | 三重-雙裂峰( <sup>1</sup> H-NMR 訊號)              |
| TFA    | 三氟乙酸                                        |
| THF    | 四氫呋喃                                        |
| UPLC   | 超效液相層析法                                     |
| X-Phos | 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯，CAS<br>564483-18-7 |

【0257】 本申請案所說明本發明各種不同態樣係以下列實例說明，其等實例未以任何方式限制本發明。

【0258】 本文說明之測試實驗實例係說明本發明，且本發明並未受到所出示實例之限制。

【0259】 實驗部份中未說明合成法之所有試劑係可自商品取得、或為已知化合物、或可由習此相關技藝者採用已知方法由已知化合物形成。

【0260】 根據本發明製造之化合物與中間物可能需要純化。有機化合物之純化法係習此相關技藝者習知，且相同的化合物可能有許多純化方法。有些例子中，可能不需要純化。有些例子中，可利用結晶法純化化合物。有些例子中，可以採用合適溶劑攪拌排除雜質。有些例子中，可利用層析法純化化合物，特定言之，利用快速管柱層析法，使用例如：預填充之矽膠卡管，例如：Biotage SNAP 卡管 KP-Sil<sup>®</sup>或 KP-NH<sup>®</sup>，配合 Biotage 自動純化器系統 (SP4<sup>®</sup>或 Isolera Four<sup>®</sup>)及溶離劑，如：己烷/乙酸乙酯或 DCM/甲醇之梯度。有些例子中，可利用製備性 HPLC 純化化合物，其係使用例如：裝備二極排列檢測器及/或連線電噴灑電離化質譜儀之 Waters 自動純化器，配合合適之預

填充逆相管柱與溶離劑，如：水與乙腈之梯度，其可包含添加劑，如：三氟乙酸、甲酸或氨水溶液。

【0261】 有些例子中，如上述純化法可以為彼等具有充份鹼性或酸性官能基之本發明化合物提供鹽型，如，以呈充份鹼性之本發明化合物為例，可呈例如：三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或以呈充份酸性之本發明化合物為例，可呈例如銨鹽。此類鹽可以採用習此相關技藝者已知之各種不同方法分別轉化成其游離鹼或游離酸型，或可呈鹽型用於接續之生物分析法。咸了解，本文所單離及說明之本發明化合物之特定型式(例如：鹽、游離鹼，等等)不一定為該化合物可應用在生物分析中用於定量特定生物活性之唯一型式。

【0262】 以下文所說明本發明合成中間物與操作實例為例，明確指明對應鹼或酸之鹽型之任何化合物為由個別製備及/或純化製程得到之未知正確化學計量組成份之鹽。因此除非另有詳細說明，否則加在名稱及結構式上之諸如：「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 $x \text{ HCl}$ 」、「 $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x \text{ Na}^+$ 」不應在此等鹽類中視為化學計量的意義，僅係敘述其中所呈現形成鹽之組份之相關特徵。

【0263】 此點同樣適用於由所說明製備及/或純化製程得到未知化學計量組成份(若其等呈指定型式)之呈溶劑合物(例如：水合物)型式取得之合成中間物或操作實例或其鹽時。

【0264】 NMR 波峰形式係以其等在光譜上出現的形式說明，可能未考慮較高階效應。

【0265】 所選定化合物之  $^1\text{H}$ -NMR 數據係以  $^1\text{H}$ -NMR 波峰列表型式出示。其中，每個訊號峰先以  $\delta$  值(ppm)表示，接著為列於圓括號中之訊號強度。不同波峰之每對  $\delta$  值-訊號強度之間以分號分隔。因此說明波峰列表之一般型式為： $\delta_1(\text{強度 } 1)$ ， $\delta_2(\text{強度 } 2)$ ，...， $\delta_i(\text{強度 } i)$ ，...， $\delta_n(\text{強度 } n)$ 。

【0266】 陡峰訊號強度係與印出之 NMR 光譜中訊號高度(以 cm 計)呈相關性。當與其他訊號比較時，此數據可與訊號強度之真實比例呈相關性。在寬峰訊號中，則可出示超過一個峰或訊號中心及其相較於光譜中所顯示最高強度訊號之相對強度。<sup>1</sup>H-NMR 波峰列表類似印出之典型 <sup>1</sup>H-NMR 圖，因此通常包含列於典型 NMR 解讀中之所有波峰。此外，類似印出之典型 <sup>1</sup>H-NMR 圖，波峰列表可顯示溶劑訊號、來自特定目標化合物之立體異構物(亦為本發明主題)之訊號、及/或雜質波峰。立體異構物波峰與/或雜質波峰通常顯示低於目標化合物(例如：純度>90%)之波峰強度。此等立體異構物與/或雜質係典型出現在特定製法中，因此其等波峰有助於藉由「副產物指印」辨識吾等製造過程之再現性。採用已知方法(MestReC，ACD-模擬法，或採用實驗性分析之預期數值)計算目標化合物波峰之專家可依需要，視需要另外選用其他強度濾波器，單離出目標化合物之波峰。此等操作即類似典型 <sup>1</sup>H-NMR 解讀中波峰挑選法。有關以波峰列表型式報告 NMR 數據之詳細說明可參見公開文獻：「Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications」(參見 Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014，或 <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在 Research Disclosure Database Number 605005 中說明之例行波峰挑選法中，「最小高度」參數可在 1%至 4%之間調整。依所測定化合物之化學結構及/或濃度而定，合理的「最小高度」參數可設定在< 1%。

【0267】 立體異構物混合物之 NMR 光譜中，以「/」表示之數字指示立體異構物出示個別氫原子之分開訊號，亦即「.... / ..... (2s, 1H)」意指一個氫原子由 2 個單峰代表，每個單峰來自一或多個不同立體異構物。

【0268】 下列中間物與實例化合物之 IUPAC 名稱係採用 ACD/Name 軟體 (批次版 14.00；Advanced Chemistry Development, Inc.)或由 BIOVIA Draw 軟體執行的命名工具(4.2 SP1 版；Dassault Systèmes SE)產生。

### HPLC 與 LC-MS 方法：

#### 【0269】 方法 1 (LC-MS)

MS 儀器型態：SHIMADZU LCMS-2020，管柱：Kinetex EVO C18 30\*2.1mm，5um，移動相 A：0.0375% TFA 之水溶液(v/v)，B：0.01875% TFA 之乙腈溶液(v/v)，梯度：0.0 min 0% B→0.8 min 95% B→1.2 min 95% B→1.21 min 5% B→1.55 min 5% B，流速：1.5 mL/min，烘箱溫度：50 °C；UV 檢測：220 nm & 254 nm。

#### 【0270】 方法 2 (LC-MS)

HPLC 儀器型態：SHIMADZU LCMS-2020，管柱：Kinetex EVO C18 50\*4.6mm，5um，移動相 A：0.0375% TFA 之水溶液(v/v)，B：0.01875% TFA 之乙腈溶液(v/v)，梯度：0.0 min 10% B→2.4 min 80% B→3.7 min 80% B→3.71 min 10% B→4.0 min 10% B，流速：1.5 mL/min，烘箱溫度：50 °C；UV 檢測：220 nm & 215 nm & 254 nm。

#### 【0271】 方法 3 (LC-MS)

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm；溶離劑 A：1 升水 + 0.25 ml 甲酸，溶離劑 B：1 升乙腈

+ 0.25 ml 甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.40 ml/min；UV-檢測：210 nm。

**【0272】 方法 4 (LC-MS)**

儀器 MS：Thermo Scientific FT-MS；儀器型態 UHPLC+：Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters，HSST3，2.1 x 75 mm，C18 1.8 μm；溶離劑 A：1 升水 + 0.01% 甲酸；溶離劑 B：1 升乙腈 + 0.01% 甲酸；梯度：0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B；烘箱：50°C；流速：0.90 ml/min；UV-檢測：210 nm/ 最佳積分路徑 210-300 nm。

**【0273】 方法 5 (LC-MS)**

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm；溶離劑 A：1 升水 + 0.25 ml 甲酸，溶離劑 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 甲酸；梯度：0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.35 ml/min；UV-檢測：210 nm。

**【0274】 方法 6 (LC-MS)**

儀器：Agilent MS Quad 6150；HPLC：Agilent 1290；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 2.1 mm；溶離劑 A：1 升水 + 0.25 ml 甲酸，溶離劑 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A，烘箱：50°C；流速：1.20 ml/min；UV-檢測：205 – 305 nm。

**【0275】 方法 7 (LC-MS)**

系統 MS：Waters TOF 儀器；系統 UPLC：Waters Acquity I-CLASS；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm；溶離劑 A：1 升水 + 0.100 ml 99% 甲酸，溶離劑 B：1 升乙腈 + 0.100 ml 99% 甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A，烘箱：50°C；流速：0.40 ml/min；UV-檢測：210 nm。

**【0276】 方法 8 (LC-MS)**

系統 MS：Waters TOF 儀器；系統 UPLC：Waters Acquity I-CLASS；管柱：Waters，HSST3，2.1 x 50 mm，C18 1.8  $\mu$ m；溶離劑 A：1 升水 + 0.01% 甲酸；溶離劑 B：1 升乙腈 + 0.01% 甲酸；梯度：0.0 min 2% B  $\rightarrow$  0.5 min 2% B  $\rightarrow$  7.5 min 95% B  $\rightarrow$  10.0 min 95% B；烘箱：50°C；流速：1.00 ml/min；UV-檢測：210 nm

**【0277】 方法 9 (製備性 HPLC)**

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x30 mm，UV-檢測 200-400 nm，室溫，At-管柱注射(完全注射)，溶離劑 A：水，溶離劑 B：乙腈，溶離劑 C：2 %甲酸水溶液，溶離劑 D：乙腈/水(80 vol.% / 20 vol.%)；流速：80 ml/min，梯度型態：0 至 2 min：溶離劑 A 55 ml/min，溶離劑 B 15 ml/min；2 至 10 min：溶離劑 A 從 55 ml/min 至 31 ml/min，溶離劑 B 從 15 ml/min 至 39 ml/min；10 至 12 min 溶離劑 A 0 ml/min 與溶離劑 B 70 ml/min；溶離劑 C 與溶離劑 D 分別在整個運轉時間維持恆定流速 5 ml/min。

**【0278】 方法 10 (製備性 HPLC)**

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm，UV-檢測 200-400 nm，室溫，At-管柱注射(完全注射)，溶離劑 A：水，溶離劑 B：乙腈，溶離劑 C：2 %氨水，溶離劑 D：乙腈/水(80 vol.% / 20 vol.%)；流速：80 ml/min，梯度型態：0 至 2 min：溶離劑 A 55 ml/min，溶離劑 B 15 ml/min；2 至 10 min：溶離劑 A 從 55 ml/min 至 31 ml/min，溶離劑 B 從 15 ml/min 至 39 ml/min；10 至 12 min 溶離劑 A 0 ml/min 與溶離劑 B 70 ml/min；溶離劑 C 與溶離劑 D 分別在整個運轉時間維持恆定流速 5 ml/min。

**【0279】 方法 11 (製備性 HPLC)**

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x30 mm，UV-檢測 200-400 nm，室溫，At-管柱注射(完全注射)，溶離劑 A：水，溶離劑 B：乙腈，溶離劑 C：2 %甲酸水溶液，溶離劑 D：乙腈/水(80 vol.% / 20 vol.%)；流速：80 ml/min，梯度型態：0 至 2 min：溶離劑 A 47 ml/min，溶離劑 B 23 ml/min；2 至 10 min：溶離劑 A 從 47 ml/min 至 23 ml/min，溶離劑 B 從 23 ml/min 至 47 ml/min；10 至 12 min 溶離劑 A 0 ml/min 與溶離劑 B 70 ml/min；溶離劑 C 與溶離劑 D 分別在整個運轉時間維持恆定流速 5 ml/min。

**【0280】 方法 12 (製備性 HPLC)**

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x30 mm，UV-檢測 200-400 nm，室溫，At-管柱注射(完全注射)，溶離劑 A：水，溶離劑 B：乙腈，溶離劑 C：2 %甲酸水溶液，溶離劑 D：乙腈/水(80 vol.% / 20 vol.%)；流速：80 ml/min，梯度型態：0 至 2 min：溶離劑 A 23 ml/min，溶離劑 B 47 ml/min；2 至 10 min：溶離劑 A 從 23 ml/min 至 0 ml/min，溶離劑 B 從 47 ml/min 至 70 ml/min；10 至 12 min 溶離劑 A 0 ml/min 與溶離劑 B 70 ml/min；溶離劑 C 與溶離劑 D 分別在整個運轉時間維持恆定流速 5 ml/min。

**【0281】 方法 13 (製備性 HPLC)**

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，Säule：Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x30 mm，UV-檢測 200-400 nm，室溫，At-管柱注射(完全注射)，溶離劑 A：水，溶離劑 B：乙腈，溶離劑 C：2 %甲酸水溶液，溶離劑 D：乙腈/水(80 vol.% / 20 vol.%)，流速：80 ml/min，梯度型態：溶離劑 A 0 至 2 min 70 ml/min，溶離劑 B 0 至 2min 0 ml/min，溶離劑 A 2 至 10 min，從 70 ml/min 至 0 ml/min 與溶離劑 B，從 0 ml/min 至 70 ml/min，10 至 12 min 0 ml/min 溶離劑 A 及 70

ml/min 溶離劑 B；溶離劑 C 與溶離劑 D 在整個運轉時間維持恆定流速 5 ml/min。

微波：所採用之微波反應器為 Initiator<sup>+</sup>微波系統，裝配來自 Biotage<sup>®</sup>之機器人 60(robot sixty)。

【0282】 當根據本發明化合物採用上述方法，由製備性 HPLC 純化時，其中溶離劑包含添加物，例如：三氟乙酸、甲酸或氨，若根據本發明化合物包含充份鹼性或酸性官能基時，可以得到呈鹽型之根據本發明化合物，例如：呈三氟乙酸鹽、甲酸鹽或銨鹽。此等鹽可以採用習此相關技藝者已知之各種不同方法轉化成相應游離鹼或酸。

【0283】 以下文所說明本發明合成中間物與操作實例為例，明確指明對應鹼或酸之鹽型之任何化合物為由個別製備及/或純化製程得到之未知正確化學計量組成份之鹽。因此除非另有詳細說明，否則加在名稱及結構式上之諸如：「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF<sub>3</sub>COOH」、「x Na<sup>+</sup>」不應在此等鹽類中視為化學計量的意義，僅係敘述其中所呈現形成鹽之組份之相關特徵。

【0284】 此點同樣適用於由所說明製備及/或純化製程得到未知化學計量組成份(若其等呈指定型式)之呈溶劑合物(例如：水合物)型式取得之合成中間物或操作實例或其鹽時。

【0285】 對映異構物 1 為當製備性分離法在分離條件下運作時，從管柱第一個溶離出之對映異構物(參見實例 4A)。

【0286】 對映異構物 2 從管柱第二個溶離出之對映異構物。

【0287】 一項例外為實例 4A，其中對映異構物 1 從管柱第二個溶離出，而對映異構物 2 從管柱第一個溶離出。

【0288】 非對映異構性混合物 1 之定義為化合物之起始物界定為對映異構物 1，並與包含至少一個對掌性中心且未界定組態之構築嵌段反應。

【0289】 非對映異構性混合物 2 之定義為化合物之起始物界定為對映異構物 2，並與包含至少一個對掌性中心且未界定組態之構築嵌段反應。

【0290】 非對映異構物 1 與非對映異構物 2 之定義為由上述非對映異構性混合物 1 經過對掌性分離所產生之兩種化合物。

【0291】 非對映異構物 3 與非對映異構物 4 之定義為由上述非對映異構性混合物 2 經過對掌性分離所產生之兩種化合物。

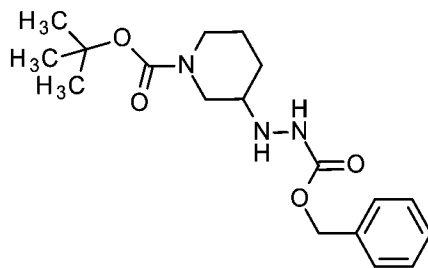
【0292】 立體異構物 1 之定義為化合物之起始物界定為對映異構物 1，並與包含至少一個對掌性中心且已界定組態之構築嵌段反應。

【0293】 立體異構物 2 之定義為化合物之起始物界定為對映異構物 2，並與包含至少一個對掌性中心且已界定組態之構築嵌段反應。

## 實驗章節- 起始物與中間物

### 實例 1A

3-{2-[(苯甲基氧)羰基]胍基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 (消旋物)



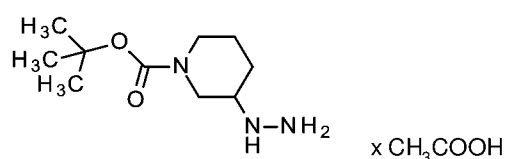
【0294】 取含 3-側氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯 [CAS No. 989-36-7] (300 g, 1.51 mol) 之 THF (1.50 L) 與甲醇 (300 mL) 溶液，使用苯甲基胍羧酸酯 [CAS No. 5331-43-1] (250 g, 1.51 mol) 處理，及於 25°C 下攪拌 1 小時。然後分批添加硼氫化鈉 (114 g, 3.01 mol) 至反應混合物中，所得混合物於 25°C 下攪拌 2

小時。反應混合物冷卻至 10°C，滴加飽和氯化銨溶液調整至 pH≈6。水相使用乙酸乙酯(300 mL x 2)萃取，合併之有機層蒸發。殘質溶於 MTBE (300 mL)，添加石油醚(300 mL)至溶液中。過濾所得懸浮液，沉澱物使用石油醚(100 mL)洗滌，產生 400 g (76.0 %產率)標題化合物之白色固體。

LC-MS: (方法 1) Rt = 0.832 min, MS (M-100+1 = 250.4).

## 實例 2A

3-胍基哌啶-1-羧酸第三丁酯-乙酸 (消旋物)



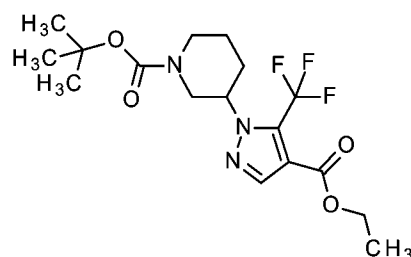
【0295】 在含 3-{2-[(苯甲基氧)羰基]胍基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(類似實例 1A 製備, 1.20 kg, 3.43 mol)之乙醇(11.0 L)與乙酸(415 g, 6.91 mol, 395 mL)溶液中添加 Pd/C (120 g, 20%純度)。所得懸浮液於 25°C 及氫蒙氣(15 Psi)下攪拌 12 小時。混合物過濾，沉澱物使用乙醇(11.0 L)洗滌，產生標題化合物於乙醇中之溶液(945 g)，呈黑色液體，其未進一步純化即用於下一個步驟。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.52 (s, 5H), 3.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.18 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)

LC-MS: (方法 1) Rt = 0.263 min, MS (M-56+1 = 160.2)

## 實例 3A

3-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (消旋物)

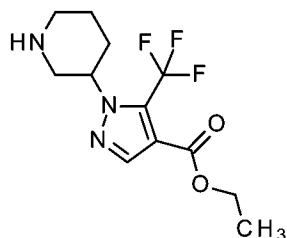


【0296】 取含 3-胍基哌啶-1-羧酸第三丁酯-乙酸(實例 2A, 945 g, 3.43 mol)之乙醇 (20 L)溶液，使用 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯 (907 g, 3.78 mol)處理。所得混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，使用飽和碳酸氫鈉溶液(2.0 L)處理及濃縮至~ 5.0 L。所得混合物加水(5.0 L)稀釋，使用乙酸乙酯 (5.0 L)萃取。有機相使用飽和氯化鈉溶液 (5.0 L)洗滌與蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，10：1)，產生 548 g (41%產率)標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7.90 (s, 1H), 4.33 - 3.09 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 9H), 1.32 (m, 3H)

#### 實例 4A

1-(哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (消旋物)



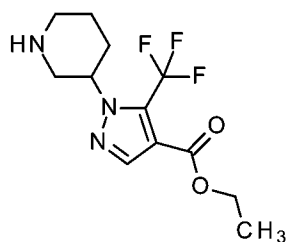
【0297】 取 3-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(實例 3A, 548 g, 1.40 mol)，使用氯化氫之二噁烷溶液 (4 M, 2.38 L) 處理，於 25°C 下攪拌 2 小時，及蒸發。殘質再溶於 1.0 升水，使用 MTBE (500 mL x 1)萃取。分離水相，使用飽和碳酸氫鈉溶液調整至 pH 8 – 9。水相使用二氯甲烷(1.0 L x 2)萃取，合併之有機層使用飽和氯化鈉溶液(1 L)洗滌，經硫酸鈉脫水及蒸發，產生 325 g (80%產率)標題化合物。

LC-MS: (方法 1) Rt = 0.955 min, MS (M + 1) = 299.2.

兩種對映異構物係採用 SFC 分離[325 g，管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm\*50mm, 10 $\mu$ m)；溶離劑：CO<sub>2</sub>/(甲醇 + 0.1% 氨水溶液)；75:25，4.5 min；1400 min]，產生 103.0 g 對映異構物 1 (實例 5A)與 110.1 g 對映異構物 2 (實例 6A)。

### 實例 5A

1-(哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(對映異構物 1)



【0298】 其分離條件參見實例 4A。

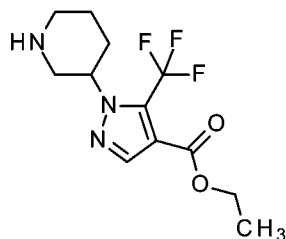
分析級 SFC:  $R_t$  = 1.345 min, e.e. = 99% [管柱 Cellulose 2-3：50 x 4.6 mm；溶離劑：CO<sub>2</sub>/[甲醇 + 0.5% 二乙胺]：95：5 至 60：40，流速：3.0 ml/min；溫度：35°C；UV 檢測：220 nm，背壓 100 巴]。

LCMS (方法 2),  $R_t$  = 0.906 min, MS ( $M+1$ ) = 292.1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm]: 7.89 (s, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 4H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

### 實例 6A

1-(哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(對映異構物 2)



【0299】 其分離條件參見實例 4A。

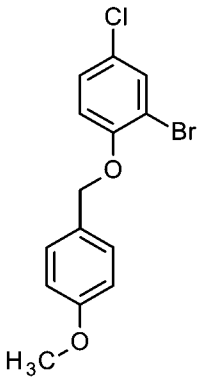
分析級 SFC:  $R_t = 1.071$  min, e.e. = 99% [管柱 Cellulose 2-3 : 50 x 4.6 mm ; 溶劑 :  $\text{CO}_2$ /[甲醇 + 0.5% 二乙胺] : 95 : 5 至 60 : 40 , 流速 : 3.0 ml/min ; 溫度 : 35°C ; UV 檢測 : 220 nm , 背壓 100 巴]。

LCMS (方法 2),  $R_t = 0.906$  min, MS ( $M + 1$ ) = 292.1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7.91 (s, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### 實例 7A

2-溴-4-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯



【0300】 取含 2-溴-4-氯苯酚[CAS No. 695-96-5] (10.0 g, 48.2 mmol)之丙酮(75 ml)溶液，使用碳酸鉀(13.3 g, 96.4 mmol)及碘化鉀(12.0 g, 72.3 mmol)與 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (7.55 g, 48.2 mmol)處理。所得混合物於 70°C 下攪拌 19 小時。反應混合物加水稀釋，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機層經硫酸鈉脫水，及蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，環己烷/乙酸乙酯梯度)，產生 13.8 g (86 %產率)標題化合物。

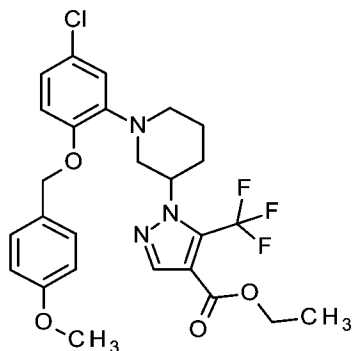
LC-MS (方法 4):  $R_t = 2.48$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 324$  [ $M - \text{H}$ ]<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3.349 (10.98), 5.124 (16.00), 6.949 (0.87), 6.954 (8.36), 6.957 (2.68), 6.965 (2.83), 6.968 (8.92), 6.973 (1.00), 7.218

(5.23), 7.233 (6.21), 7.380 (0.90), 7.384 (7.80), 7.399 (7.44), 7.402 (4.47), 7.406 (3.89), 7.417 (3.04), 7.421 (3.07), 7.697 (6.51), 7.702 (6.34).

### 實例 8A

1-[1-{5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(對映異構物 1)

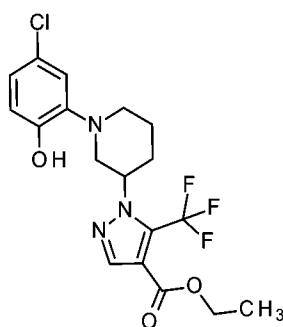


【0301】 於氬氣下，取含 1-[哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(類似實例 5A 製備，對映異構物 1, 75.0 g, 257 mmol)與 2-溴-4-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯(類似實例 7A 製備，84.4 g, 257 mmol)之 1,4-二噁烷(1.1 l)溶液，使用  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (23.6 g, 25.7 mmol)、rac-BINAP (32.1 g, 51.5 mmol)與碳酸鉀(252 g, 772 mmol)處理。所得混合物於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 3 天，及冷卻至室溫。反應混合物使用氯化鈉水溶液(10 %)與乙酸乙酯稀釋，經寅式鹽過濾，及使用乙酸乙酯潤洗。分離濾液之水相，使用乙酸乙酯萃取。合併之有機層使用氯化鈉水溶液(10 %)洗滌，經硫酸鈉脫水，及蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，二氯甲烷/石油醚梯度)，產生 119 g (71 %產率)標題化合物。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 2.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 538$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例 9A

1-[1-(5-氯-2-羥苯基)哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(對映異構物 1)

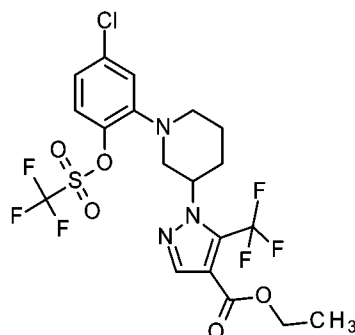


【0302】 取含 1-[1-{5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(實例 8A, 對映異構物 1, 119 g, 221 mmol)之二氯甲烷(1.8 l)溶液, 使用三氟乙酸(170 ml, 2.2 mol)處理, 所得混合物於室溫下攪拌 3 天。小心添加碳酸氫鈉水溶液(10 %)至 pH = 8 來淬滅反應混合物。分相。有機層蒸發, 殘質經快速層析法純化(矽膠, 二氯甲烷/石油醚梯度), 產生 85 g (90 %純度, 92 %產率)標題化合物。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 2.47$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 418$   $[M+H]^+$

### 實例 10A

1-[1-{5-氯-2-[(三氟甲磺酰基)氧]苯基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (對映異構物 1)



【0303】 於氬氣下, 取含 1-[1-(5-氯-2-羥苯基)哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (實例 9A, 對映異構物 1, 85.0 g, 90 %純度, 184 mmol)之二氯甲烷(520 ml)溶液冷卻至 $-50^{\circ}\text{C}$ , 使用三乙胺(77 ml, 550 mmol)處理。滴加三氟甲磺酸酐(43 ml, 260 mmol)至反應混合物中, 所得溶液於 $-50^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。反應混合物使用二氯甲烷(520 ml)與冰冷卻水(590 ml)稀釋。水層使

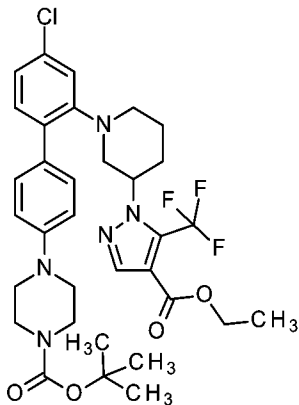
用二氯甲烷(520 ml)萃取。合併之有機層使用冰冷卻水(590 ml)洗滌一次，經硫酸鈉脫水，及蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，二氯甲烷/石油醚梯度)，產生 94 g (93 %產率)標題化合物。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 2.79$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 550$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.259 (7.63), 1.271 (16.00), 1.282 (7.94), 1.771 (0.45), 1.779 (0.80), 1.786 (0.61), 1.793 (0.61), 1.800 (0.94), 1.807 (0.61), 1.821 (0.45), 1.932 (1.22), 1.955 (0.96), 2.099 (0.77), 2.106 (0.73), 2.120 (1.04), 2.126 (1.33), 2.138 (1.91), 2.820 (0.73), 2.825 (0.87), 2.841 (1.56), 2.845 (1.61), 2.861 (0.93), 2.865 (0.82), 3.140 (1.18), 3.159 (1.09), 3.186 (1.39), 3.204 (2.87), 3.222 (1.78), 3.318 (1.51), 3.324 (1.60), 3.336 (1.08), 3.342 (1.04), 4.247 (2.31), 4.259 (7.26), 4.270 (7.27), 4.282 (2.41), 4.669 (0.70), 4.679 (0.84), 4.686 (1.34), 4.694 (0.96), 4.704 (0.72), 4.711 (0.42), 7.286 (2.29), 7.290 (2.44), 7.300 (2.89), 7.304 (3.11), 7.415 (5.01), 7.430 (4.13), 7.457 (5.11), 7.461 (5.05), 8.123 (6.61).

### 實例 11A

4-(4'-氯-2'-{3-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}[1,1'-聯苯]-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(對映異構物 1)



【0304】 於氫氣下，取含 1-[1-{5-氯-2-[(三氟甲磺酰基)氧]苯基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(實例 10A，對映異構物 1, 92.1 g, 167

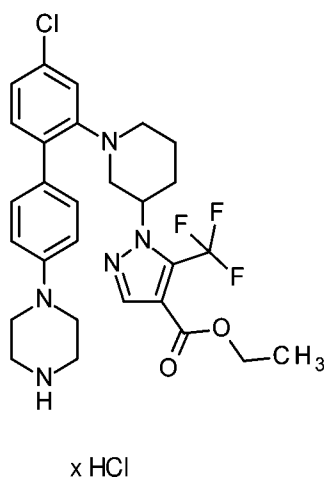
mmol)與 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(78.0 g, 201 mmol)之甲苯(840 ml)與乙醇(840 ml)溶液，使用碳酸鈉水溶液(250 ml, 2.0 M, 500 mmol)與  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (9.68 g, 8.37 mmol)處理，所得混合物於 100°C 下攪拌一夜。反應混合物冷卻至室溫，經寅式鹽過濾，使用乙酸乙酯潤洗及蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，石油醚 / 乙酸乙酯梯度)，產生 94 g (85 %產率)標題化合物。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 3.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 662$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.84), 1.038 (0.55), 1.088 (0.76), 1.232 (1.60), 1.250 (3.49), 1.268 (1.69), 1.419 (0.77), 1.431 (16.00), 1.989 (0.77), 2.957 (0.43), 3.127 (0.91), 3.140 (1.32), 3.152 (1.09), 3.457 (0.99), 3.470 (1.25), 3.481 (0.88), 4.211 (0.45), 4.228 (1.43), 4.246 (1.38), 4.264 (0.43), 6.985 (1.10), 7.007 (1.20), 7.068 (0.79), 7.073 (1.06), 7.089 (0.49), 7.109 (0.80), 7.114 (0.69), 7.146 (1.34), 7.166 (0.65), 7.433 (1.33), 7.455 (1.19), 8.062 (1.56).

### 實例 12A

1-{1-[4-氯-4'-(哌啶-1-基)[1,1'-聯苯]-2-基]哌啶-3-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯鹽酸鹽(對映異構物 1)



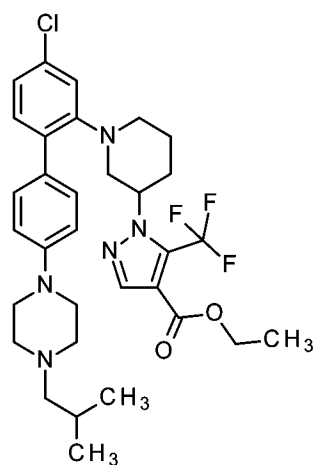
【0305】 取含 4-(4'-氯-2'-{3-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-基}[1,1'-聯苯]-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(實例 11A, 對映異構物 1,

93.0 g, 140 mmol)之二氯甲烷(290 ml)溶液，使用氯化氫之二噁烷溶液(350 ml, 4.0 M, 1.4 mol)處理，及於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物蒸發，殘質與 MTBE 共同蒸發，產生 95 g (定量)標題化合物，其未進一步純化即用於下一個步驟。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.97$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 562$   $[M+H]^+$

### 實例 13A

1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌啶-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(對映異構物 1)



【0306】 取含 1-{1-[4-氯-4'-(哌啶-1-基)[1,1'-聯苯]-2-基]哌啶-3-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯鹽酸鹽(實例 12A, 對映異構物 1, 95.0 g, 150 mmol)之 THF(1.8 l)溶液，使用 N,N-二異丙基乙基胺(100 ml, 600 mmol)與 2-甲基丙醛[CAS No. 78-84-2] (53.9 g, 748 mmol)處理，及於室溫下攪拌 1 小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(127 g, 598 mmol)，所得混合物於室溫下攪拌 18 小時。反應混合物使用碳酸氫鈉水溶液(10%)稀釋，及使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與蒸發。殘質經快速層析法純化(矽膠，石油醚/乙酸乙酯梯度)，產生 78 g (84 %產率)標題化合物。

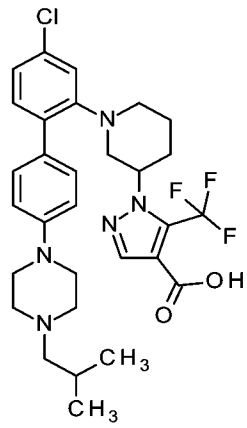
LC-MS (方法 4):  $R_t = 2.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 618$   $[M+H]^+$

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.827 (0.53), 0.839 (0.55), 0.867 (0.66), 0.871 (0.81), 0.883 (15.73), 0.894 (16.00), 1.041 (0.92), 1.090 (1.35), 1.241 (4.62), 1.252 (9.48), 1.264 (4.77), 1.554 (0.58), 1.575 (0.64), 1.753 (0.80), 1.775 (0.81), 1.786 (0.63), 1.798 (0.90), 1.809 (1.08), 1.820 (0.88), 1.831 (0.48), 1.889 (0.64), 1.895 (0.58), 1.909 (0.66), 1.916 (0.63), 1.988 (0.94), 1.998 (0.79), 2.015 (0.59), 2.085 (4.57), 2.097 (4.16), 2.467 (3.65), 2.476 (5.06), 2.483 (4.05), 2.595 (0.61), 2.612 (1.08), 2.615 (1.10), 2.631 (0.59), 2.937 (0.86), 2.955 (1.65), 2.972 (0.98), 3.073 (0.84), 3.093 (0.80), 3.156 (3.65), 3.164 (4.72), 3.172 (3.66), 3.212 (0.97), 3.227 (0.83), 4.221 (1.39), 4.233 (4.19), 4.245 (4.15), 4.256 (1.41), 4.362 (0.49), 4.379 (0.85), 4.397 (0.49), 6.949 (3.70), 6.963 (3.93), 7.060 (2.66), 7.063 (3.31), 7.082 (1.52), 7.085 (1.15), 7.095 (2.12), 7.099 (1.92), 7.141 (3.61), 7.154 (2.29), 7.411 (4.15), 7.426 (3.95), 8.049 (4.51).

實驗章節- 實例化合物

實例 1

1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌啶-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (對映異構物 1)



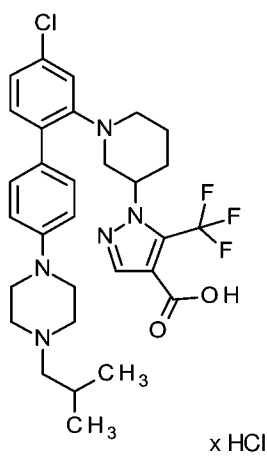
【0307】 取氫氧化鋰之水溶液(1.2 l, 1.0 M, 1.2 mol)加至含 1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌啶-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(實例 13A, 對映異構物 1, 77.0 g, 125 mmol)之 THF/甲醇混合物(9:1) (1.5 l)溶液中。所得混合物於室溫下攪拌一夜，使用氯化氫水溶液(2N)酸化至 pH~2。反應混合物使用二氯甲烷稀釋。有機層使用水洗滌及蒸發，產生 74 g (定量)標題化合物，其未進一步純化即用於下一個步驟。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 590$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.830 (0.48), 0.841 (0.49), 1.009 (16.00), 1.020 (16.00), 1.045 (0.89), 1.094 (1.29), 1.187 (0.45), 1.363 (0.58), 1.528 (0.64), 1.549 (0.68), 1.750 (2.54), 1.755 (2.82), 1.760 (5.81), 1.766 (2.92), 1.771 (2.27), 1.919 (0.75), 1.926 (0.61), 1.940 (0.72), 1.946 (0.67), 2.003 (0.92), 2.019 (0.59), 2.105 (0.70), 2.117 (0.84), 2.128 (0.67), 2.579 (0.64), 2.863 (1.29), 2.981 (1.01), 2.998 (1.83), 3.016 (1.09), 3.051 (1.01), 3.069 (0.93), 3.216 (1.08), 3.238 (1.70), 3.256 (1.35), 3.573 (0.51), 3.594 (2.25), 3.604 (4.74), 3.615 (1.96), 4.383 (0.57), 4.394 (0.64), 4.400 (0.96), 4.407 (0.64), 4.418 (0.51), 7.033 (4.04), 7.048 (4.15), 7.082 (3.12), 7.085 (3.80), 7.099 (1.74), 7.102 (1.19), 7.113 (2.42), 7.116 (2.08), 7.155 (4.12), 7.168 (2.53), 7.473 (4.69), 7.488 (4.22), 8.020 (5.33).

## 實例 2

1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌啶-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸鹽酸鹽(對映異構物 1)



方法 A

【0308】 取含 1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌啶-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌啶-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(實例 1, 對映異構物 1, 78.0 g, 132 mmol)之乙醚(1.5 l)溶液，使用氯化氫之乙醚溶液(150 ml, 150 mmol)處理。所得混合物於室溫下攪拌一夜，與蒸發，產生 82 g (定量)標題化合物。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 590$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.839 (0.40), 1.013 (0.67), 1.029 (15.68), 1.039 (16.00), 1.057 (0.67), 1.081 (1.77), 1.092 (3.56), 1.104 (1.68), 1.360 (0.54), 1.520 (0.54), 1.540 (0.60), 1.741 (0.73), 1.750 (0.52), 1.761 (0.83), 1.921 (0.56), 1.927 (0.52), 1.941 (0.61), 1.947 (0.58), 2.004 (0.77), 2.020 (0.52), 2.147 (0.46), 2.158 (0.88), 2.169 (1.10), 2.180 (0.89), 2.192 (0.47), 2.578 (0.57), 2.984 (0.91), 2.995 (1.90), 3.004 (3.37), 3.016 (1.95), 3.044 (0.88), 3.062 (0.77), 3.119 (0.77), 3.125 (0.78), 3.135 (1.02), 3.145 (0.85), 3.151 (0.86), 3.244 (0.80), 3.258 (0.71), 3.361 (1.04), 3.368 (0.87), 3.380 (3.28), 3.391 (1.89), 3.403 (1.41), 3.570 (1.41), 3.589 (1.33), 3.603 (0.52), 3.785 (0.79), 3.814 (0.99), 3.838 (0.75), 4.383 (0.46), 4.394 (0.53), 4.400 (0.79), 4.407 (0.55), 4.418 (0.46), 7.055 (3.42), 7.070 (3.66), 7.085 (2.44), 7.089 (3.02), 7.105 (1.54), 7.108 (1.13), 7.118 (2.11), 7.121

(1.92), 7.157 (3.63), 7.171 (2.19), 7.485 (3.98), 7.500 (3.68), 8.023 (4.23), 10.650 (0.49).

## 方法 B

【0309】 取 1-[1-{4-氯-4'-[4-(2-甲基丙基)哌咩-1-基][1,1'-聯苯]-2-基}哌咩-3-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (類似實例 13A 製備, 對映異構物 1, 149 mg, 241  $\mu$ mol) 溶於 THF/乙醇 (6.3/0.63 ml)。添加 1 M 氫氧化鋰水溶液 (2.4 ml, 2.4 mmol), 混合物於室溫下攪拌一夜。混合物蒸發後, 酸化, 使用製備性 HPLC 純化 (RP18 管柱, 乙腈/水梯度 (添加 0.1% TFA))。合併產物溶出份, 及蒸發。然後取殘質溶於乙腈, 與 0.1 M 鹽酸之二噁烷溶液混合, 於 30°C 下小心蒸發 (三次) 後, 冷凍乾燥。得到 130 mg 目標化合物 (理論值之 85%)。

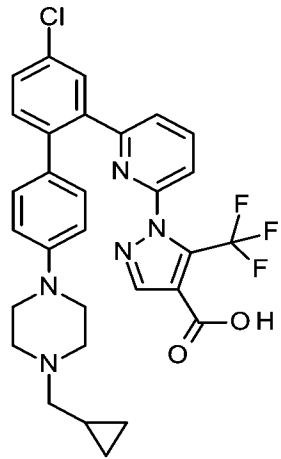
LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 590$   $[M-HCl+H]^+$

$^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.014 (15.69), 1.025 (16.00), 1.522 (0.64), 1.543 (0.70), 1.747 (0.89), 1.769 (0.75), 1.916 (0.67), 1.935 (0.74), 2.003 (0.95), 2.020 (0.62), 2.133 (0.48), 2.144 (0.96), 2.155 (1.17), 2.166 (0.94), 2.177 (0.49), 2.588 (0.65), 2.605 (1.20), 2.624 (0.66), 2.968 (0.93), 2.986 (1.83), 3.006 (2.63), 3.017 (3.24), 3.027 (1.95), 3.052 (1.01), 3.070 (0.94), 3.115 (0.97), 3.133 (1.36), 3.148 (1.12), 3.230 (1.08), 3.251 (1.98), 3.273 (2.05), 3.292 (1.01), 3.578 (1.97), 3.597 (1.82), 3.800 (1.79), 3.823 (2.21), 3.841 (2.82), 4.367 (0.59), 4.385 (1.02), 4.403 (0.56), 7.051 (3.88), 7.065 (4.03), 7.092 (3.43), 7.110 (1.41), 7.123 (2.32), 7.155 (3.64), 7.169 (1.99), 7.486 (4.35), 7.501 (3.97), 8.028 (4.91), 10.135 (0.55).

$[\alpha]_D^{20} = -68.23^\circ$ ,  $c = 0.49$  g/100  $cm^3$ , 三氯甲烷。

對照實例 174 (WO2012/058132)

1-{1-[4-氯-4'-(4-環丙基甲基哌啶-1-基)[聯苯]-2-基]吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸



【0310】 本化合物係依據 WO 2012/058132 揭示之製程合成(實驗部份，第 58 至 84 頁)。

**B. 藥理效力及藥物動力學型態之分析**

採用下列縮寫：

ATP 三磷酸腺苷

Brij35 聚氧乙烯(23)月桂基醚

BSA 牛血清白蛋白

DTT 二硫蘇糖醇

TEA 三乙醇胺

**生物研究**

【0311】 本文說明之測試實驗實例係說明本發明，且本發明並未受到所出示實例之限制。

【0312】 下列分析法可用於例示根據本發明化合物之商業用途。

【0313】 實例係在所選定之生物分析法中測試一次或多次。當測試超過一次時，數據係以平均值或中位值報告，其中

- 平均值，亦稱為算術平均值，代表所得數值除以測試次數，及
- 中位值，代表一群數字以升序或降序排列時之中位數。若該組數據之數值數量為奇數時，則中位值為中間數值。若該組數據之數值數量為偶數時，則中位值為兩個中間數值之算術平均值。

【0314】 實例係合成一次或多次。當合成超過一次時，來自生物分析法之數據代表由一次或更多次合成批次得到之一組數據計算之平均值。

【0315】 本發明化合物之試管內活性可由下列分析法證實。

【0316】 本發明化合物之藥理作用可由下列分析法證實：

**B-1. 對重組鳥苷酸環化酶報導體細胞株之效應**

【0317】 依 F. Wunder 等人, *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005)之說明，使用重組鳥苷酸環化酶報導體細胞株，測定根據本發明化合物之細胞活性。

【0318】 本發明化合物之代表性 MEC 值(MEC = 最小有效濃度)與 EC<sub>50</sub> 值(半值最大有效濃度)示於下表中(有些例子中以個別量測值之平均值表示)：

表 2：

| 實例 | MEC [nM] | EC <sub>50</sub> [nM] |
|----|----------|-----------------------|
| 1  | 6.5      | 40                    |
| 2  | 2.2      | 11.0                  |

**B-2. 試管內之血管舒張效力**

【0319】 兔子在深度麻醉下安樂死。取出主動脈，除去附著組織，切成寬度 1.5 mm 之環狀，該等環在預加壓下個別置入經過含有二氧化碳的氧氣(carbogen)鼓泡之 37°C 克氏-漢氏(Krebs-Henseleit)溶液之 5 ml 器官浴中，其組成如下(分別以 mM 表示)：氯化鈉：119；氯化鉀：4.8；氯化鈣二水合物：1；硫酸鎂七水合物：1.4；磷酸二氫鉀：1.2；碳酸氫鈉：25；葡萄糖：10。為了造成收縮，在器官浴中添加去氧腎上腺素，逐次提高累積濃度。經過數次對照循環後，添加待試驗之物質，在每次接續實驗中逐次提高劑量，由其收縮程度與前一次試驗所達收縮程度比較。由此計算使收縮程度下降至對照組之 50%時所需之濃度(IC<sub>50</sub>)。標準施加體積為 5 µl；槽浴溶液中之 DMSO 含量相當於 0.1%。

**B-3. 對麻醉大鼠量測血壓**

【0320】 取體重 300-350 g 之雄性 Wistar 大鼠，使用硫噴妥鈉 (thiopental)(100 mg/kg i.p.)麻醉。經過氣管切開術後，將導管插入股動脈，供

量測血壓。待測試之物質係呈溶液，利用胃管經口投與或經由股靜脈之靜脈內投與(Stasch 等人，Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355)。

#### **B-4. 對有意識之自發性高血壓大鼠之血壓之無線遙測法**

【0321】 採用 DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA 之遙測系統商品，如下說明來測定有意識之大鼠之血壓。

【0322】 該系統由 3 個主要組件組成：

可植入式發射器(Physiotel®遙測發射器)

接收器(Physiotel®接收器)，其利用多路轉接器(DSI Data Exchange Matrix 2.0)連接到接收數據之電腦。

【0323】 該遙測系統可以為有意識的動物，在其一般棲息下連續記錄血壓、心跳速率與身體活動。

動物材料

【0324】 該等試驗係於體重> 200 g 之成年雌性自發性高血壓大鼠 (SHR Okamoto)上進行。來自 1963 年京都醫學院(Kyoto School of Medicine) Okamoto 之 SHR/NCrl 為具有大幅升高血壓之雄性 Wistar Kyoto 大鼠與小幅升高血壓之雌鼠之雜交系，並在 F13 時交付美國國家衛生院(U.S. National Institutes of Health)。

【0325】 植入發射器後，實驗動物單獨安置於第 3 型 Makrolon 籠內。自由攝取標準飼料與飲水。

【0326】 實驗室內之日/夜節律則利用室內照明改變為 6:00 am 與 7:00 pm。

發射器之植入

【0327】 所使用之 HD S 10 遙測發射器係在實驗動物接受第一次實驗前至少 14 天，在無菌條件下，利用外科手術植入。依此方式植入儀器之動物可在傷口癒合後且植入物穩定後重覆利用。

【0328】 進行植入時，讓禁食之動物接受異氟烷(isoflurane) (Rimadyl 止痛劑)麻醉，在其腹部剔毛及大面積消毒。沿著白線打開腹腔，將填充液體之系統量測導管插入顱內下行主動脈分枝的上方並使用組織黏膠(VetBonD™, 3M)固定。發射器盒固定在腹膜內腹壁肌肉上，並逐層縫合傷口。

【0329】 在手術後投與抗生素(Ursocyclin 10% pro inj., Serumwerk, s.c.)，以預防感染。

#### 物質與溶液

【0330】 除非另有說明，否則試驗物質係利用胃管經口投與各組動物 (n = 6)。依據投藥體積為 2 ml/kg 體重，將試驗物質溶於合適溶劑混合物或懸浮於 0.5% 纖維基乙酸鈉(tylose)中。

【0331】 以溶劑處理組動物作為對照組。

#### 實驗過程

【0332】 遙測單元之組態係用於 24 隻動物。每個實驗均以實驗編號(V 年月日)記錄。

【0333】 每一隻生活在系統中接受儀器測量之大鼠均分別配置一個接收天線(RPC-1 Receiver, DSI)。

【0334】 植入之發射器可利用內建之磁性開關從外部啟動。實驗開始時即啟動發射器。利用連線之數據接收系統(Physio Tel HD, DSI)偵測發出之訊號，並進行對應處理。數據分別儲存在為此目的而開啟並以實驗編號命名之檔案。

【0335】 標準程序中，分別測定下列各項 10 秒鐘：

收縮血壓(SBP)

舒張血壓(DBP)

平均動脈壓(MAP)

心跳速率(HR)

活動力(TEMP)。

【0336】 在電腦控制下，每間隔 5 分鐘重覆量測取得數據。所得之原始數據為絕對值，並經過同時測量之大氣壓圖校正(環境大氣壓參考監視器(Ambient Pressure Reference Monitor)；APR-1)並分別儲存個別數據。進一步之詳細技術資料則來自製造商公司(DSI)之深入研究文獻。

【0337】 除非另有說明，否則於實驗當天 9.00 am 投與試驗物質。投藥後，測定 24 小時期間之上述所說明之參數。

評估法

【0338】 實驗結束後，所取得之個別數據利用分析軟體(Ponemah V 6.x)分類。以投藥前 2 小時之數值作為空白值，因此所選擇之數據組涵括實驗當天 7.00 am 至隔日 9.00 am 之數據。

【0339】 在一段可預先界定之期間，藉由測定平均值(30-分鐘平均值)來修正數據，並以 excel 檔儲存在記憶體中。取依此方式預先分揀且壓縮之量測數據轉成 Excel 檔，並製成表格。實驗每一天所得之數據均以實驗編號命名之專用檔案格式儲存。結果與試驗過程係依編號順序儲存紙本檔案。文獻：

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7:

227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994.

**B-5. 經靜脈內及經口投藥後測定藥物動力學參數：**

【0340】 於雄性 Wistar 大鼠及/或雌性獵犬及/或獼猴及/或雄性 CD-1 小鼠中測定根據本發明化合物之藥物動力學參數。小鼠與大鼠之靜脈內投藥法係利用物種專一性血漿/DMSO 調配物進行，獵犬與猴子則利用水/PEG400/乙醇調配物進行。所有物種中，利用胃管經口投與基於水/PEG400/乙醇調配物之溶解物質。

【0341】 添加內標準物(其亦可為化學上無關之物質)至本發明化合物樣本、校正樣本與定性物中，然後利用過量乙腈造成蛋白質沉澱。配合 LC 條件添加緩衝溶液，隨後渦轉混合，然後在 1000 g 下離心。取上清液利用 LC-MS/MS，使用 C18 逆相管柱與可變之移動相混合物分析。由特別選定之離子追蹤實驗之抽出離子層析圖之波峰高度或面積定量物質。

【0342】 採用血漿濃度/時間圖，使用經過驗證之藥物動力學計算程式計算藥物動力學參數，如：AUC、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$  (終點半衰期)、F(生體可用率)、MRT (平均滯留時間)、與 CL(清除率)。

【0343】 由於物質之定量法係在血漿中進行，因此必需測定該物質之血液/血漿分佈，以便相應調整藥物動力學參數。基於此目的，取指定量之物質於該物種之 K3 EDTA 全血中，於搖擺式旋轉混合機中培養 20 分鐘。於 1000g 下離心後，測定血漿濃度(利用 LC-MS/MS；參見上文)，並計算  $C_{血液}/C_{血漿}$  比值

【0344】 表 3 出示本發明代表性化合物經靜脈內投與大鼠後之數據：  
表 3：

| 實例                     | AUC <sub>校正</sub><br>[kg·h/L] | CL <sub>血漿</sub><br>[L/h/kg] | t <sub>1/2</sub><br>[h] | MRT<br>[h] |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------|
| 2                      | 5.48                          | 0.18                         | 4.10                    | 5.83       |
| 174<br>(WO2012/058132) | 0.77                          | 1.30                         | 2.33                    | 2.78       |

【0345】 表 4 出示本發明代表性化合物經口投與大鼠後之數據：

表 4：

| 實例                     | AUC <sub>校正</sub><br>[kg·h/L] | t <sub>1/2</sub><br>[h] | MRT<br>[h] | F<br>[%] |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------|----------|
| 2                      | 4.50                          | 4.96                    | 8.51       | 82.1     |
| 174<br>(WO2012/058132) | 0.63                          | 3.60                    | 8.41       | 81.8     |

【0346】 表 5 出示本發明代表性化合物經靜脈內投與獵犬後之數據：

表 5：

| 實例                     | AUC <sub>校正</sub><br>[kg·h/L] | CL <sub>血漿</sub> [L/h/kg] | t <sub>1/2</sub><br>[h] | MRT<br>[h] |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|
| 2                      | 37.4                          | 0.03                      | 7.86                    | 10.3       |
| 174<br>(WO2012/058132) | 5.00                          | 0.20                      | 10.8                    | 7.23       |

【0347】 表 6 出示本發明代表性化合物經口(p.o.)投與獵犬後之數據：

表 6：

| 實例                     | AUC <sub>校正</sub><br>[kg·h/L] | t <sub>1/2</sub><br>[h] | MRT<br>[h] | F<br>[%] |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------|----------|
| 2                      | 31.7                          | 9.28                    | 13.7       | 84.8     |
| 174<br>(WO2012/058132) | 2.08                          | 7.05                    | 6.10       | 41.6     |

【0348】 根據本發明化合物顯示比先前技藝揭示之化合物(WO 2012/058132) (參見實驗部份，表 3 至 6)優異之藥物動力學(PK)性質。例如：本發明實例 2 顯示較低血漿清除率( $CL_{\text{血漿}}$ ) (高達 10 倍)，因此具有遠高於先前技藝 WO 2012/058132 實例 174 所揭示化合物在大鼠及犬中之曝露量。實例 2 亦在所有試驗物種中，在 p.o.(經口)施用後，顯示長的半衰期及平均滯留時間(MRT)。由於實例 2 在所有試驗物種中，在 p.o.施用後，顯示顯著較低血漿清除率及所造成極高曝露量( $AUC_{\text{校正}}$ ，曝露量，經校正之曲線下面積)及良好的生體可用率，吾等了解其藥物動力學(PK)性質顯著優於 WO 2012/058132 實例 174 所揭示之化合物。

#### B-6. 代謝試驗

【0349】 為了測定本發明化合物之代謝型態，由其等化合物與重組體人類細胞色素 P450(CYP)酵素、肝微粒體或來自各種不同動物物種(例如：大鼠、犬)、及人類來源之原生新鮮肝細胞培養，以便得到實質上極有關完全 I 期與 II 期肝代謝作用及涉及該代謝作用之酵素之資訊，並比較。

【0350】 由本發明化合物在約 0.1-10  $\mu\text{M}$  之濃度下培養。基於此目的，於乙腈中製備濃度為 0.01-1 mM 之本發明化合物儲液後，吸取 1:100 稀釋液加至培養混合物中。由肝微粒體與重組體酵素於 37°C 之 50 mM 磷酸鉀緩衝液 pH 7.4 中，在使用及不使用 NADPH-形成系統(其係由 1 mM  $\text{NADP}^+$ 、10 mM 葡萄糖-6-磷酸與 1 單位葡萄糖-6-磷酸脫氫酶組成)下培養。取原生肝細胞於含 Williams E 培養基之懸浮液中，同樣在 37°C 下培養。培養 0 - 4 h 後，使用乙腈(終濃度約 30%)中止培養混合物，於約 15 000 x g 下離心排除蛋白質。停止培養後之樣本可直接分析或存放在-20°C 下直到分析時為止。

【0351】 利用高效液相層析法，使用紫外線與質譜檢測法(HPLC-UV-MS/MS)分析。基於此目的，取培養樣本之上清液利用合適 C18

逆相管柱與可變化之乙腈與 10 mM 甲酸銨水溶液或 0.05% 甲酸之移動相混合液層析。採用 UV 層析圖配合質譜數據，針對代謝物進行判讀、結構分析及定量估測，並定量分析培養混合物中之本發明化合物之代謝下降程度。

### B-7. Caco-2 通透性試驗

【0352】 藉助於 Caco-2 細胞株(係一種已建立用於預估胃腸障壁通透性之試管內模式) (Artursson, P.與 Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem. Biophys. 175 (3), 880-885)來測定試驗物質之通透性。取 Caco-2 細胞(ACC No. 169, DSMZ, 德國 Brunswick 市之微生物與細胞培養物收集處(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Brunswick, Germany))接種至具有隔板之 24-孔分析板中，培養 14 至 16 天。研究通透性時，取試驗物質溶於 DMSO，使用轉運緩衝液(漢氏(Hanks)緩衝鹽溶液(Gibco/Invitrogen)，含 19.9 mM 葡萄糖與 9.8 mM HEPES)稀釋至最終試驗濃度。為了測定試驗物質從頂尖到底外側之通透性( $P_{app}A-B$ )，在 Caco-2 細胞單層之頂尖側施加含試驗物質之溶液，在底外側施加轉運緩衝液。為了測定試驗物質從底外側到頂尖之通透性( $P_{app}B-A$ )，在 Caco-2 細胞單層之底外側施加含試驗物質之溶液，在頂尖側施加轉運緩衝液。實驗開始時，從各供體隔間取樣來確定已達物質平衡。於 37°C 下培養 2 小時後，自兩個隔間中取樣。採用 LC-MS/MS 分析樣本，計算表觀通透性係數( $P_{app}$ )。每個細胞單層均測定螢蝦黃(Lucifer Yellow)之通透性，以確定細胞層之完整性。每次試驗操作中，亦測定阿替洛爾(atenolol)(低通透性之標記物)與柳氮磺吡(sulfasalazine)(主動性排泄之標記物)之通透性作為定性對照組。

### B-8. 測定物質於緩衝液 pH 6.5 中之溶解度

【0353】 取 2 - 4 mg 試驗化合物溶於 DMSO，達到濃度 50 g/L (溶液 A，515 µg/l)。在 10 µl 此溶液中添加 960 µl PBS 緩衝液 pH 6.5；混合物在 96 孔盤中，於室溫下振盪 24h。取一等份在 42000 rpm 下離心 30 min。上清液使用 ACN/水(8：2)分別稀釋 1：10 與 1：1000。取此稀釋樣本經過 LC-MSMS 分析。

【0354】 計算法：取 10 µl 溶液 A 使用 823 µl DMSO 稀釋(終濃度：600 µg/ml)，其進一步使用 ACN/水 8：2 稀釋 100 倍(溶液 B)。

【0355】 從溶液 B 進一步使用 ACN/水 8：2 稀釋至目標濃度 1.2 -12 至 60 - 600 ng/ml，製得校正曲線，並注射這四種溶液進行 MS 量測。  
優化 MS 方法：

【0356】 利用溶液 B 優化 MS 方法。  
*PBS-緩衝液*: 6.18 g 氯化鈉與 3.96 g 磷酸二氫鈉溶於 1L 蒸餾水中，使用 1N 氫氧化鈉調至 pH 6.5。

*優化 LC-MSMS*：  
【0357】 採用下列組態進行優化：

AB Sciex TRIPLE QUAD 4500，Agilent 1260 Infinity (G1312B)，脫氣機 (G4225A)，管柱烘箱(G1316C 或 G1316A)，CTC Analytics PAL 注射系統 HTS-xt 或 HTC-xt。

溶離劑 A：0.5 ml 甲酸(50%)/升水，溶離劑 B：0.5 ml 甲酸(50%) / L 乙腈

| 時間[min] | 流速[µl/min] | %B |
|---------|------------|----|
| 0.00    | 200        | 70 |
| 0.08    | 200        | 70 |
| 0.09    | 25         | 70 |
| 0.60    | 25         | 70 |

0.65                    200                    70

1.10                    200                    70

自動取樣機：    未設定自動注射頭

管柱：                不銹鋼毛細管

烘箱溫度：        22°C

流速：                流動梯度

注射體積：        2 µl

Water Quattro Micro MS，Agilent 1100 (G1312A)，脫氣基(G1322A)，管柱烘箱(G1316A)，CTC Analytics PAL 注射系統 HTS，溶離劑如上

| 時間[min] | 流速[µl/min] | % B |
|---------|------------|-----|
| 0.00    | 250        | 70  |
| 1.50    | 250        | 70  |

自動取樣機：    設定自動注射頭

管柱：                不銹鋼毛細管

烘箱溫度：        22°C

流速：                流動梯度

注射體積：        5 µl

MS 方法：採用流動注射分析法(Flow Inject Analysis) (FIA)進行優化  
(「MS-OPTI」)；

電離化模式 ABSciex-MS: ESI-正/負，Waters-MS：ESI-正電荷

*MSMS 定量法之 HPLC 方法：*

溶離劑 A，B 如上述

ABSciex-MS

| 時間[min] | % A | % B |
|---------|-----|-----|
| 0       | 90  | 10  |
| 0.5     | 5   | 95  |
| 0.84    | 5   | 95  |
| 0.85    | 90  | 10  |
| 1.22    | 90  | 10  |

自動取樣機： 未設定自動注射頭

管柱： Waters OASIS HLB ， 2,1 x 20 mm ， 25 μ

管柱溫度： 30°C

流速： 2.5 ml

注射體積： 2 μl

分路器(MS 之前) 1：20

Waters-MS

| 時間[min] | % A | % B |
|---------|-----|-----|
| 0       | 90  | 10  |
| 0.5     | 5   | 95  |
| 0.84    | 5   | 95  |
| 0.85    | 90  | 10  |
| 1.5     | 90  | 10  |

自動取樣機： 設定自動注射頭

管柱： Waters OASIS HLB ， 2,1 x 20 mm ， 25 μ

管柱溫度： 30°C

流速： 2.5 ml

注射體積： 5 μl

分路器(MS 之前) 1 : 20

MS 方法： 多重反應監測(MRM)

### B-9. 測定固體溶解度

【0358】 針對各溶劑，在 Eppendorf 塑膠瓶中添加 0.5 – 1 mg 試驗化合物 (精確稱重)、2-3 個玻璃珠(直徑 3 mm)及 1.0 ml 各溶劑。瓶子密封，於室溫下振盪 24 h (1400 rpm；Thermomixer，Eppendorf)。然後取 230  $\mu$ l 各溶液/懸浮液移至一或多個離心管(Beckman Coulter)，於 42000 rpm 下離心 30 min (Beckman Coulter Optima L90)。取出至少 100  $\mu$ l 上清液，進一步使用 DMSO 稀釋成兩種強度：1 : 5 與 1 : 50 (後者係由 1 : 5 稀釋步驟接著添加 DMSO 而製成)。此液體操作法可以手動進行或藉助於自動移液器(pipetting robot) (Lissy, Zinsser Analytic)。

【0359】 進行 HPLC 定量時，由試驗化合物於 DMSO 中製作校正溶液。從初始濃度 600  $\mu$ g/ml 開始，製備三種校正溶液：100  $\mu$ g/ml、20  $\mu$ g/ml 與 2.5  $\mu$ g/ml (手動或利用 Lissy)。

【0360】 兩種校正溶液與上清液均採用 HPLC/UV-檢測法，於適當波長下分析。採用線性校正曲線決定溶解度。

HPLC 系統：

Hewlett Packard / Agilent HPLC 系統，G1311A+G1316A+G1315B 及 G1312A+G1316A+G1315A

注射系統：CTC-Analytik HTC PAL

或採用 Agilent UPLC 系統(G7117C、G7116B、G7167B 與 G7120)

烘箱溫度：30°C，檢測：210 及/或 254 nm，注射體積：20 $\mu$ l

溶離劑 A：含 0.1% TFA 之水；溶離劑 B：含 0.1% TFA 之乙腈

管柱：ZORBAX Extend-C18，3.0 x 50mm，3.5 $\mu$ m

梯度：

| 時間[min] | A [%] | B [%] | 流速：[ml/min] |
|---------|-------|-------|-------------|
| 0.0     | 98    | 2     | 1.5         |
| 0.2     | 98    | 2     | 1.5         |
| 3.3     | 10    | 90    | 1.5         |
| 4.0     | 10    | 90    | 1.5         |
| 4.1     | 98    | 2     | 2.5         |
| 4.7     | 98    | 2     | 2.5         |
| 5.0     | 98    | 2     | 1.5         |

C. 醫藥組合物之操作實例

【0361】 本發明化合物可如下說明轉換成醫藥製劑：

【0362】 錠劑：

組成：

100 mg 根據本發明化合物、50 mg 乳糖(單水合物)、50 mg 玉米澱粉(天然)、10 mg 聚乙基吡咯啉酮(PVP 25)(來自德國 Ludwigshafen 市 BASF)與 2 mg 硬脂酸鎂。

錠劑重量 212 mg，直徑 8 mm，彎曲半徑 12 mm。

製法：

取含根據本發明化合物、乳糖與澱粉之混合物使用 5% PVP 之水溶液(w/w)製成顆粒。顆粒乾燥後，與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。採用傳統壓錠機(錠劑格式參見上文說明)壓縮此混合物。壓錠用之建議值為 15 kN 之壓縮力。

【0363】 經口投藥之懸浮液：

組成：

1000 mg 本發明化合物、1000 mg 乙醇(96%)、400 mg Rhodigel® (來自美國賓州 FMC 之黃原膠)與 99 g 水。

10 ml 口服懸浮液相當於單劑 100 mg 本發明化合物。

製法：

取 Rhodigel 懸浮於乙醇中；添加本發明化合物至懸浮液中。攪拌添加水。攪拌混合物約 6 h，直到 Rhodigel 完全膨脹為止。

**【0364】 經口投藥之溶液：**

組成：

500 mg 本發明化合物、2.5 g 聚山梨酸酯與 97 g 聚乙二醇 400。20 g 口服溶液相當於單劑 100 mg 本發明化合物。

製法：

取本發明化合物攪拌懸浮於含聚乙二醇與聚山梨酸酯之混合物中。持續攪拌直到本發明化合物完全溶解為止。

**【0365】 i.v.溶液：**

取本發明化合物於生理上可耐受之溶劑(例如：等滲性生理食鹽水、5%葡萄糖溶液及/或 30%PEG 400 溶液)中溶解至低於飽和溶解度之濃度為止。溶液經過無菌過濾，並用於填充至無菌且無熱原之注射容器中。

**【符號說明】**

無

**【生物材料寄存】**

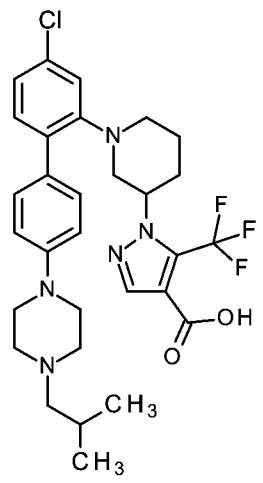
無



X<sub>2</sub>代表氮或碳

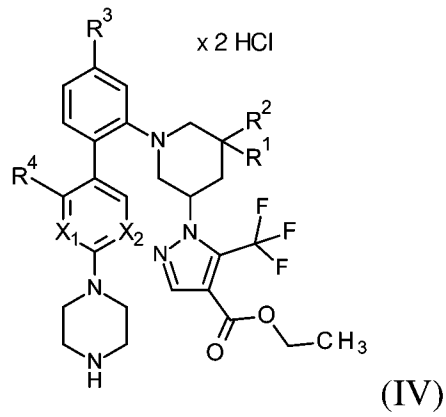
或其鹽、其溶劑合物、或其鹽之溶劑合物其中之一。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 之化合物，其如下式



或其鹽、其溶劑合物、或其鹽之溶劑合物其中之一。

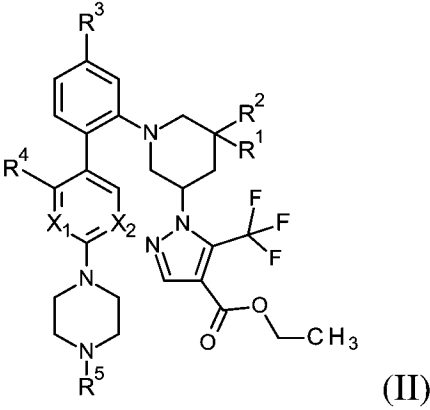
【請求項4】 一種製備如請求項 1 至 3 中任一項之式(I)化合物或其鹽、其溶劑合物、或其鹽之溶劑合物其中之一之方法，其特徵在於  
於第一步驟[B]中，由式(IV)化合物



(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 X<sub>1</sub> 與 X<sub>2</sub> 係如上述定義)  
與式(III)化合物



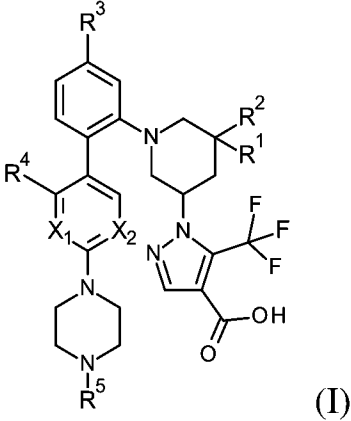
(其中 R<sup>5a</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，較佳係異丙基)  
於還原劑、合適溶劑及鹼之存在下反應，產生式(II)化合物



(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 X<sub>1</sub> 與 X<sub>2</sub> 係如上述定義)，  
及

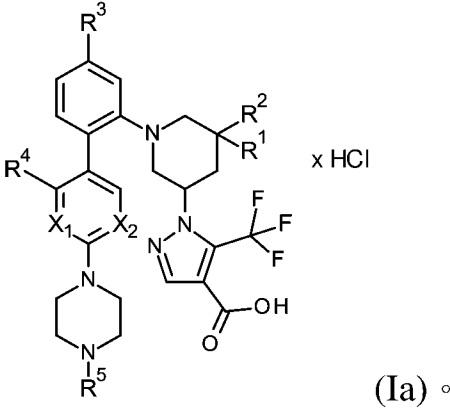
在第二步驟[A]中

由式(II)化合物與鹼反應，產生式(I)化合物，



(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 X<sub>1</sub> 與 X<sub>2</sub> 係如上述定義)，

視需要由式(I)化合物於第三步驟[A]\*中，於合適酸之存在下，於合適溶劑中反應，轉化成對應之式(Ia)鹽



【請求項5】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其用於治療及/或預防疾病。

【請求項6】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其用於治療及/或預防心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD、DKD)、肺高血壓(PH)、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、神經退化性疾病及失智症、及糖尿病足潰瘍(DFU)。

【請求項7】 一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物之用途，其用於製造醫藥，供治療及/或預防疾病。

【請求項8】 一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物之用途，其用於製造醫藥，供治療及/或預防心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD、DKD)、肺高血壓(PH)、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、神經退化性疾病及失智症、及糖尿病足潰瘍(DFU)。

【請求項9】 一種醫藥，其包含如請求項 1 至 3 中任一項之化合物組合使用惰性、無毒之醫藥上合適賦形劑。

【請求項10】 如請求項 9 之醫藥，其用於治療及/或預防心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD、DKD)、肺高血壓(PH)、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、神經退化性疾病及失智症、及糖尿病足潰瘍(DFU)。

【請求項11】 一種治療及/或預防人類及動物之心臟衰竭(HFrEF、HFmrEF 與 HFpEF)、高血壓(HTN)、慢性與糖尿病性腎臟疾病(CKD、DKD)、肺高血壓(PH)、全身性硬化(SSc)、鐮刀細胞疾病(SCD)、與糖尿病足潰瘍(DFU)之方法，其係投與醫療有效量之至少一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、如請求項 9 或 10 之醫藥、或如請求項 7 或 8 所得到之醫藥。