



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I658829 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：103113493

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4725 (2006.01)**C07D217/12 (2006.01)**A61P3/12 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2013/04/12 美國

61/811,613

2013/10/09 美國

61/888,879

(71)申請人：阿德利克斯公司 (美國) ARDELYX, INC. (US)

美國

(72)發明人：凱瑞拉斯 克里斯多福 CARRERAS, CHRISTOPHER (US)；恰摩特 多明尼克
CHARMOT, DOMINIQUE (US)；傑考伯 傑弗瑞 W JACOBS, JEFFREY W.
(US)；拉邦特 艾瑞克 LABONTE, ERIC (US)；里維斯 傑森 G LEWIS, JASON
G. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2012/0263670A1

MJ. MAHON, et al. "Na⁺ /H⁺ Exchanger-Regulatory Factor 1 Mediates
Inhibition of Phosphate Transport by Parathyroid Hormone and
Second Messengers by Acting at Multiple Sites in Opossum Kidney
Cells", Mol Endocrinol, November 2003, 17(11):2355-2364.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：16 共 338 頁

(54)名稱

用於抑制磷酸鹽輸送之 NHE3 結合化合物及方法

NHE3-BINDING COMPOUNDS AND METHODS FOR INHIBITING PHOSPHATE TRANSPORT

(57)摘要

本發明提供具有作為磷酸鹽輸送抑制劑，包括胃腸道及腎中磷酸鹽輸送抑制劑之活性的 NHE3
結合及/或 NHE3 調節劑，以及其用作治療劑或預防劑之方法。

Provided are NHE3-binding and/or NHE3-modulating agents having activity as phosphate transport
inhibitors, including inhibitors of phosphate transport in the gastrointestinal tract and the kidneys, and
methods for their use as therapeutic or prophylactic agent.

指定代表圖：

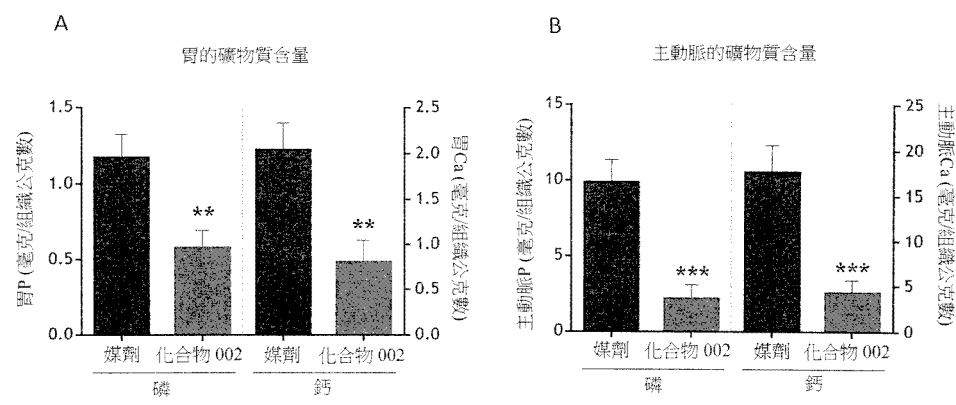
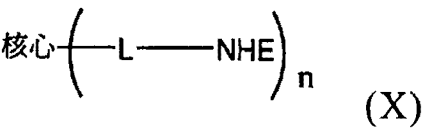


圖7

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於抑制磷酸鹽輸送之NHE3結合化合物及方法
NHE3-BINDING COMPOUNDS AND METHODS FOR
INHIBITING PHOSPHATE TRANSPORT

相關申請案

根據35 U.S.C. §119 (e)，本申請案主張於2013年10月9日申請之美國臨時專利申請案第61/888,879號及於2013年4月12日申請之美國臨時專利申請案第61/811,613號的優先權權益。上述申請案的全部內容以引用的方式明確併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於具有作為磷酸鹽輸送抑制劑，包括胃腸道及腎中磷酸鹽輸送抑制劑之活性的NHE3結合及/或NHE3調節劑，以及其用作治療劑或預防劑之方法。

【先前技術】

腎功能不足、副甲狀腺低能症或某些其他醫學病狀(諸如遺傳性高磷酸鹽血症、奧耳布賴特氏遺傳性骨失養症(Albright hereditary osteodystrophy)、澱粉樣變性等)之患者時常具有高磷酸鹽血症或升高之血清磷酸鹽含量(其中含量例如超過約6 mg/dL)。高磷酸鹽血症，尤其若長時間存在，則會引起鈣及磷代謝之嚴重異常，時常表現為繼發性副甲狀腺高能症、骨頭疾病及心血管系統、關節、肺、眼睛及其他軟組織中之異位性鈣化。較高血清磷含量與晚期腎病(ESRD)患者中腎衰竭、心血管鈣化及死亡之進展極為有關。在患有慢性腎病(CKD)之個體中及在具有正常腎功能之個體中正常高值血清磷含量已

與心血管事件及死亡有關(參見例如Joy等人, *J. Manag. Care Pharm.*, 13(5):397-411 (2007))。腎病之進展可藉由減少磷酸鹽滯留來減慢。因此，對於高磷酸鹽血之腎衰竭患者及對於血清磷酸鹽含量在正常範圍內或僅略微升高之慢性腎病患者，減少磷酸鹽滯留之療法為有益的。

對於經歷高磷酸鹽血症之患者，鈣鹽已廣泛用以結合腸內磷酸鹽且預防其吸收。不同類型之鈣鹽，包括鈣之碳酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、褐藻酸鹽及酮酸鹽，已用於磷酸鹽結合。然而，此等療法時常引起高血鈣症，此為一種由大量攝入之鈣吸收所引起的病狀。高血鈣症引起嚴重副作用，諸如心律失常、腎衰竭以及皮膚及血管鈣化。需要在使用基於鈣之磷酸鹽結合劑的療法期間經常監測血清鈣含量。其他無鈣及鋁之磷酸鹽結合劑，諸如司維拉姆(sevelamer)(一種交聯多元胺聚合物)，具有缺點，包括需要給藥之量及頻率為治療活性的。彼等藥物在活體內之相對適中磷酸鹽結合力迫使患者加大劑量(每天多達7 grs或更多)。該等量已展示會引起胃腸不適，諸如消化不良、腹痛，且在一些極端情況下引起腸穿孔。

預防具有升高磷酸鹽血清含量之患者中自腸吸收磷酸鹽之一種替代性方法係經由抑制介導腸中磷酸鹽吸收之腸輸送系統。應瞭解，上部腸中磷酸鹽吸收至少部分藉由運載體介導機制介導，該機制將磷酸鹽吸收與鈉吸收相結合。腸內磷酸鹽輸送之抑制將降低身體磷超載。在晚期腎病(例如第4及5期)患者中，身體磷超載自身表現為血清磷酸鹽濃度超過正常含量，亦即高磷酸鹽血症。高磷酸鹽血症直接與死亡及發病相關。腸內磷酸鹽輸送之抑制將降低血清磷酸鹽濃度且因此改善在彼等患者中之結果。在第2期或第3期慢性腎病患者中，身體磷超載不一定引起高磷酸鹽血症，亦即一些患者保持正常磷酸鹽血，但即使在彼等早期亦需要降低或防止身體磷超載，以避免相關骨頭及

血管病症，及最終改善死亡率。類似地，腸內磷酸鹽輸送之抑制將在患有可藉由抑制自腸吸收磷酸鹽而治療之疾病的患者中尤其有利。在腎內自腎小球濾液吸收磷酸鹽之抑制亦將有利於治療慢性腎衰竭。此外，磷酸鹽輸送之抑制可減慢腎衰竭之進展且降低心血管事件之風險。

雖然此領域中已有所進展，但此項技術中仍需要改良之磷酸鹽輸送抑制劑。本發明滿足此需要且提供其他相關優點。

【發明內容】

本發明一般係關於具有作為磷酸鹽輸送抑制劑，包括例如胃腸道及腎中磷酸鹽輸送抑制劑之活性的NHE3結合及/或NHE調節化合物，包括其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽及前藥，以及該等化合物抑制磷酸鹽吸收且由此治療其中磷酸鹽吸收之調節提供治療益處的多種病狀或疾病中之任一者之用途。

本發明之實施例包括用於抑制需要降低磷酸鹽之患者之胃腸道或腎中磷酸鹽吸收的方法，其包含向該患者投與結合於NHE3且在向有需要之該患者投與後在胃腸道或腎中實質上為活性的以抑制其中磷酸鹽離子(Pi)輸送的化合物。

某些實施例包括用於抑制需要降低磷酸鹽之患者之胃腸道中磷酸鹽吸收的方法，其包含向該患者經腸投與實質上非全身性生物可用之化合物，該化合物結合於NHE3且在向有需要之該患者投與後在胃腸道中實質上為活性的以抑制其中磷酸鹽離子(Pi)輸送。在一些實施例中，該方法係選自以下中一或多者：(a)一種用於治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症之方法；(b)一種用於治療腎病、視情況慢性腎病(CKD)或晚期腎病(ESRD)之方法；(c)一種用於降低血清肌酐含量之方法；(d)一種用於治療蛋白尿之方法；(e)一種用於延遲至腎替代療法(RRT)、視情況透析之時間的方法；(f)一種用於降低

FGF23含量之方法；(g)一種用於降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響的方法；(h)一種用於減弱副甲狀腺高能症、視情況繼發性副甲狀腺高能症之方法；(i)一種用於降低血清副甲狀腺激素(PTH)之方法；(j)一種用於降低透析間期體重增加(IDWG)之方法；(k)一種用於改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙的方法；(l)一種用於減少血管鈣化、視情況內膜定位之血管鈣化的方法；(m)一種用於減少尿磷之方法；(n)一種用於校正血清磷含量之方法；(o)一種用於降低老年患者中磷酸鹽負擔之方法；(p)一種用於減少膳食磷酸鹽吸收之方法；(q)一種用於減小腎肥大之方法；(r)一種用於減小心臟肥大之方法；及(s)一種用於治療阻塞性睡眠呼吸暫停之方法。

在一些實施例中，化合物在胃腸道上皮之頂面上實質上為活性的以抑制其中Pi輸送。在某些實施例中，化合物實質上不可滲透胃腸道上皮。

在某些實施例中，化合物投與有需要之患者後，化合物顯示在血清中偵測到之最大濃度，定義為 C_{max} ，其小於化合物之Pi輸送抑制濃度 IC_{50} 。

在一些實施例中，在PD劑量下對化合物之全身性暴露小於10% pIC_{50} ，其中糞便回收率超過約80%、超過約90%或超過約95%。在某些實施例中，化合物在小腸中實質上為活性的以抑制其中Pi輸送。

在某些實施例中，投與有需要之患者(a)降低血清磷酸鹽濃度或含量至正常血清磷酸鹽含量之約150%或150%以下，及/或(b)相對於未經治療之情形降低膳食磷吸收至少約10%。在一些實施例中，投與有需要之患者相對於未經治療之情形降低尿磷酸鹽濃度或含量至少約10%。在某些實施例中，投與有需要之患者相對於未經治療之情形增加糞便排泄中磷酸鹽含量至少約10%。

在一些實施例中，化合物為NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的

持續性抑制劑。在某些實施例中，在投與有需要之患者後化合物在胃腸道中實質上為活性的以抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送。在一些實施例中，化合物在胃腸道上皮之頂面上實質上為活性的以抑制NHE3介導之鈉離子及氫離子反向輸送。在某些實施例中，化合物在大腸中實質上為活性的以在投與有需要之患者後抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子之反向輸送。

在某些實施例中，持續性抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中短暫條件下化合物之 pIC_{50} ($pIC_{50promp}$)實質上與持續條件下化合物之 pIC_{50} (pIC_{50pers})相當。在一些實施例中，持續性抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中化合物在短暫條件下($pIC_{50promp}$)及持續條件下(pIC_{50pers})之 pIC_{50} 為約或超過約7.0。在一些實施例中，化合物具有用於增加磷酸鹽離子之糞便排出量之 EC_{50} (EC_{50Pf})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50Pf} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.7至約1.3。在一些實施例中，化合物具有用於降低磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} (EC_{50Pu})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50Pu} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.7至約1.3。在某些實施例中，化合物具有用於抑制磷酸鹽離子輸送之 EC_{50} (EC_{50P})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50P} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.7至約1.3。

在一些實施例中，投與有需要之患者增加患者每日鈉及/或流體之糞便排出量。在某些實施例中，在以使糞便水含量增加至少約10%之劑量下投與後，化合物之 C_{max} 小於針對NHE3之 IC_{50} ，為 IC_{50} 的約1/10倍，或為 IC_{50} 的約1/100倍。

在某些實施例中，有需要之患者患有ESRD，且投與患者(a)降低血清磷酸鹽濃度或含量至正常血清磷酸鹽含量之約150%或150%以下，及(b)相對於未經治療之情形降低透析間期體重增加(IDWG)至少約10%。

在一些實施例中，有需要之患者患有CKD，且投與患者(a)相對於未經治療之情形降低FGF23含量及血清全段副甲狀腺激素(iPTH)含量至少約10%，及(b)相對於未經治療之情形降低血壓及蛋白尿至少約10%。

在一些實施例中，化合物為NHE3之非持續性配位體。在某些實施例中，化合物具有小於約50%、小於約20%或小於約10%的NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的最大抑制，其中最大抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物之抑制活性且相對於無鈉條件。在一些實施例中，化合物在投與有需要之患者後在胃腸道中對抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質上為非活性的。在某些實施例中，化合物在大腸中對抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質上為非活性的。

在某些實施例中，非持續性特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中短暫條件下化合物之 pIC_{50} ($pIC_{50promp}$) (實質上)超過持續條件下化合物之 pIC_{50} (pIC_{50pers})。在一些實施例中，非持續性特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中短暫條件下化合物之 pIC_{50} ($pIC_{50promp}$)為約或超過約7.0，且其中持續條件下化合物之 pIC_{50} (pIC_{50pers})為約或小於約6.0。在某些實施例中，化合物具有用於增加磷酸鹽離子之糞便排出量之 EC_{50} (EC_{50Pf})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50Pf} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.1至

約0.5。在一些實施例中，化合物具有用於降低磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} ($EC_{50}P_u$)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} ($EC_{50}Na$)，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50}P_u = (r)EC_{50}Na$ 定義，其中 r 為約0.1至約0.5。在一些實施例中，化合物具有用於抑制磷酸鹽離子輸送之 EC_{50} ($EC_{50}P$)及用於抑制NHE介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} ($EC_{50}Na$)，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50}P = (r)EC_{50}Na$ 定義，其中 r 為約0.1至約0.5。

在某些實施例中，投與有需要之患者相對於未經治療之情形增加糞便排泄物中磷酸鹽/鈉之比率至少約10%。在一些實施例中，投與有需要之患者增加每日磷酸鹽之糞便排出量而實質上不調節便形或糞便之水含量。在某些實施例中，投與嚙齒動物相對於未經治療之情形增加小腸(Na_{SI})/盲腸(Na_C)中鈉之比率至少約10%。

亦包括用於增加需要降低磷酸鹽之患者中磷酸鹽尿之方法，其包含經由除經腸投與外之途徑向該患者投與(a)實質上全身性生物可用之化合物，或(b)實質上非全身性生物可用之化合物；其中該化合物結合於NHE3且在投與有需要之患者後在腎中實質上為活性的以抑制其中磷酸鹽離子(P_i)之輸送。在一些實施例中，該方法係選自以下中一或多者：(a)一種用於治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症之方法；(b)一種用於治療腎病、視情況慢性腎病(CKD)或晚期腎病(ESRD)之方法；(c)一種用於增加血清肌酐含量之方法；(d)一種用於治療蛋白尿之方法；(e)一種用於延遲至腎替代療法(RRT)、視情況透析之時間的方法；(f)一種用於降低FGF23含量之方法；(g)一種用於降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響的方法；(h)一種用於減弱副甲狀腺高能症、視情況繼發性副甲狀腺高能症之方法；(i)一種用於降低血清副甲狀腺激素(PTH)之方法；(j)一種用於降低透析間期體重增加(IDWG)之方法；(k)一種用於改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內

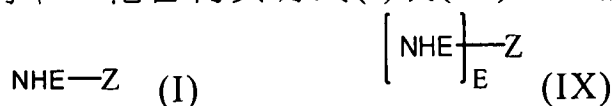
皮功能障礙的方法；(l)一種用於減少血管鈣化、視情況內膜定位之血管鈣化的方法；(m)一種用於增加尿磷之方法；(n)一種用於校正血清磷含量之方法；(o)一種用於降低老年患者中磷酸鹽負擔之方法；(p)一種用於減少膳食磷酸鹽吸收之方法；(q)一種用於減小腎肥大之方法；(r)一種用於減小心臟肥大之方法；及(s)一種用於治療阻塞性睡眠呼吸暫停之方法。

在一些實施例中，化合物實質上可滲透胃腸道上皮。在某些實施例中，投與有需要之患者降低血清磷酸鹽濃度或含量至正常血清磷酸鹽含量之約150%或150%以下。在一些實施例中，投與有需要之患者相對於未經治療之情形增加尿磷酸鹽濃度或含量至少約10%。

在某些實施例中，化合物具有(i)至少約200 Å²之tPSA及呈非鹽形式至少約710道爾頓(Dalton)之分子量，或(ii)至少約270 Å²之tPSA。在某些實施例中，化合物具有至少約250 Å²之tPSA，或至少約270 Å²之tPSA，或至少約300 Å²之tPSA，或至少約350 Å²之tPSA，或至少約400 Å²之tPSA，或至少約500 Å²之tPSA。在某些實施例中，化合物具有至少約500 Da之分子量，或至少約1000 Da之分子量，或至少約2500 Da之分子量，或至少約5000 Da之分子量。

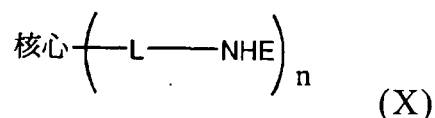
在一些實施例中，化合物具有(i)超過約5的NH及/或OH及/或其他潛在氫鍵供體部分之總數；(ii)超過約10之O原子及/或N原子及/或其他潛在氫鍵受體之總數；及/或(iii)超過約10⁵或小於約10之森口分配係數(Moriguchi partition coefficient)。在某些實施例中，化合物具有小於約100×10⁻⁶ cm/s，或小於約10×10⁻⁶ cm/s，或小於約1×10⁻⁶ cm/s，或小於約0.1×10⁻⁶ cm/s之滲透係數P_{app}。

在一些實施例中，化合物具有式(I)或(IX)之結構：



其中：NHE為包含(i)含雜原子部分及(ii)與其直接或間接結合之環狀或雜環骨架或支撐部分的NHE結合小分子，該含雜原子部分係選自經取代之胍基部分及經取代之雜環部分，其可視情況與該骨架或支撐部分稠合形成稠合雙環結構；且Z為上面具有至少一個用於連接於NHE結合小分子之位點的部分，所得NHE-Z分子具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用的整體物理化學特性；且E為具有1或1以上之值的整數。

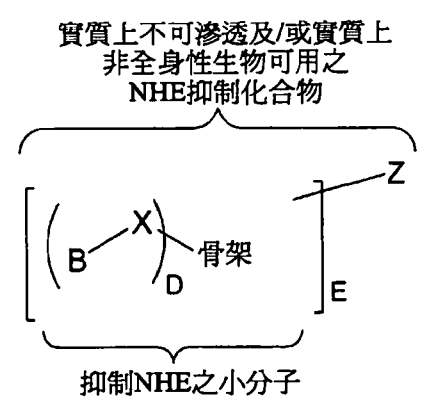
在一些實施例中，化合物為寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物，且此外其中Z為上面具有兩個或兩個以上用於直接或經由鍵聯部分L間接連接於多個NHE結合小分子之位點的核心部分，該化合物具有式(X)之結構：



其中L為將核心連接於NHE結合小分子之鍵或鍵聯基團，且n為2或2以上之整數，且此外其中每個NHE結合小分子可與其他相同或不同，或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，NHE-Z分子中可自由旋轉之鍵的總數為至少約10。在某些實施例中，NHE-Z分子中氫鍵供體的總數為至少約5。在一些實施例中，NHE-Z分子中氫鍵受體的總數為至少約10。在某些實施例中，NHE-Z分子中氫鍵供體及氫鍵受體的總數為至少約10。在一些實施例中，NHE-Z結合化合物之Log P為至少約5。在某些實施例中，NHE-Z結合化合物之Log P小於約1，或小於約0。在某些實施例中，骨架為5員或6員環狀或雜環部分。在某些實施例中，骨架為芳族。

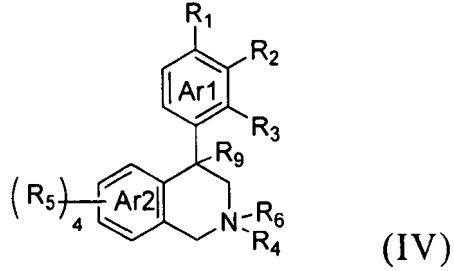
在一些實施例中，NHE結合小分子之骨架結合於部分Z，該化合物具有式(II)之結構：



(II)

其中：Z為上面具有用於連接於一或多個NHE結合小分子之一或多個位點的核心，所得NHE-Z分子具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用的整體物理化學特性；B為NHE結合小分子之含雜原子部分，且係選自經取代之胍基部分及經取代之雜環部分，其可視情況與骨架部分稠合形成稠合雙環結構；骨架為NHE結合小分子之環狀或雜環骨架或支撐部分，其直接或間接結合於含雜原子部分B，且其視情況經一或多個另外烴基或雜烴基部分取代；X為一鍵或選自由經取代或未經取代之烴基或雜烴基部分及尤其經取代或未經取代之C₁₋₇烴基或雜烴基以及經取代或未經取代之飽和或不飽和的環狀或雜環部分組成之群的間隔部分，其鍵聯B與骨架；且D及E為整數，各獨立地具有1或1以上之值。

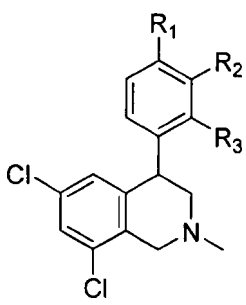
在一些實施例中，NHE結合小分子具有式(IV)之結構：



或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：各R₁、R₂、R₃、R₅及R₉獨立地選自H、鹵素、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-SO₂-NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H或將NHE結合

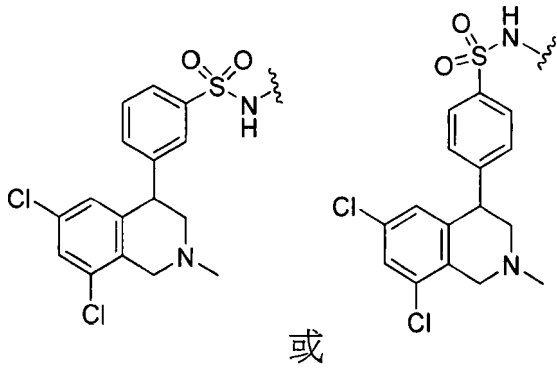
小分子鍵聯於L之鍵，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵；R₄係選自H、C₁-C₇烷基或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵；R₆不存在或選自H及C₁-C₇烷基；且Ar1及Ar2獨立地表示芳環或雜芳環。

在某些實施例中，NHE結合小分子具有以下結構：



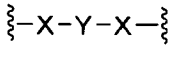
或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：各R₁、R₂及R₃獨立地選自H、鹵素、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-SO₂-NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵。

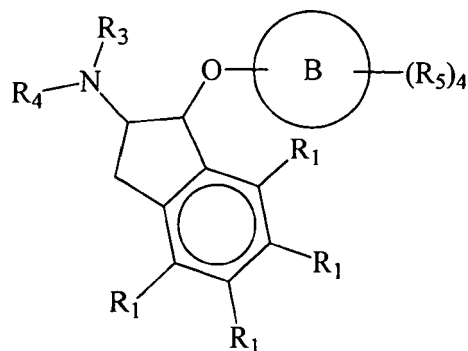
在一些實施例中，NHE結合小分子具有以下結構之一：



或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，L為聚烷二醇鍵聯基團。在某些實施例中，L為聚乙二醇鍵聯基團。在一些實施例中，n為2。

在某些實施例中，核心具有以下結構：

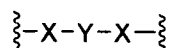




(XI-H)

其中：B係選自由芳基及雜環基組成之群；各R₅獨立地選自由氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之C₁₋₄烷氧基、視情況經取代之C₁₋₄硫烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、羥基、側氧基、氰基、硝基、-NR₇R₈、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇C(=O)OR₈、-NR₇C(=O)NR₈R₉、-NR₇SO₂R₈、-NR₇S(O)₂NR₈R₉、-C(=O)OR₇、-C(=O)R₇、-C(=O)NR₇R₈、-S(O)₁₋₂R₇及-SO₂NR₇R₈組成之群，其中R₇、R₈及R₉獨立地選自由氫、C₁₋₄烷基或將NHE結合小分子部分鍵聯於L之鍵組成之群，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子部分鍵聯於L之鍵；R₃及R₄獨立地選自由氫、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或R₃及R₄連同其鍵結之氮一起形成視情況經取代之4-8員雜環基；且各R₁獨立地選自由氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之C₁₋₆烷氧基組成之群。在一些實施例中，n為2。在某些實施例中，L為聚烷二醇鍵聯基團。在某些實施例中，L為聚乙二醇鍵聯基團。

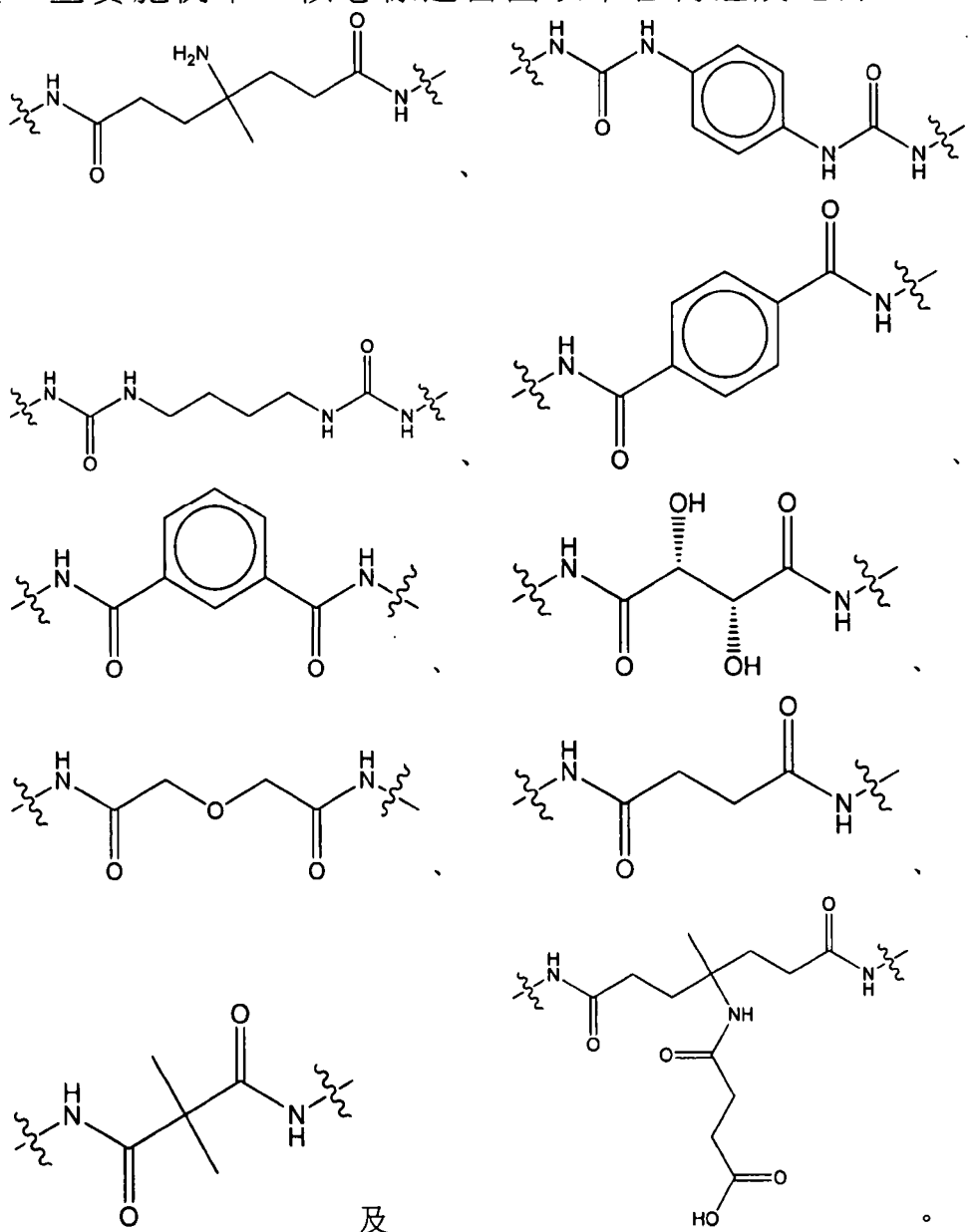
在某些實施例中，核心具有以下結構：



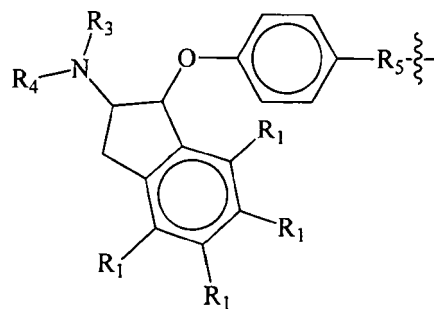
其中：X係選自由一鍵、-O-、-NH-、-S-、C₁₋₆伸烷基、-

NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-SO₂NH-及-NHSO₂-組成之群；Y係選自由一鍵、視情況經取代之C₁₋₈伸烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、聚乙二醇鍵聯基團、-(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆-及-(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-組成之群；且Y₁係選自由氫、視情況經取代之C₁₋₈烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基組成之群，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，核心係選自由以下各物組成之群：



在某些實施例中，NHE結合小分子部分具有以下式(XII-H)之結構：

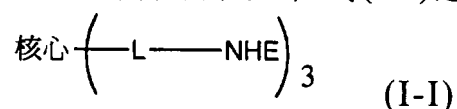


(XII-H)

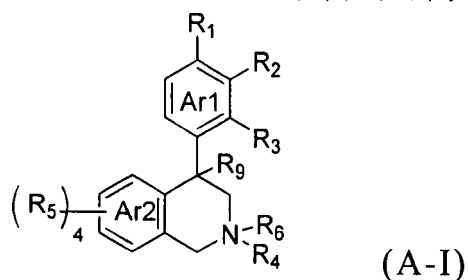
其中：各 R_3 及 R_4 獨立地選自由氫及視情況經取代之 C_{1-4} 烷基組成之群，或 R_3 及 R_4 連同其鍵結之氮一起形成視情況經取代之4-8員雜環基；各 R_1 獨立地選自由氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；且 R_5 係選自由 $-SO_2-NR_7-$ 及 $-NHC(=O)NH-$ 組成之群，其中 R_7 為氫或 C_{1-4} 烷基。

在一些實施例中， R_3 及 R_4 連同其鍵結之氮一起形成視情況經取代之5或6員雜環基。在某些實施例中，視情況經取代之5或6員雜環基為吡咯啶基或哌啶基。在某些實施例中，視情況經取代之5或6員雜環基為吡咯啶基或哌啶基，各經至少一個胺基或羥基取代。在一些實施例中， R_3 及 R_4 獨立地為 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R_3 及 R_4 為甲基。在一些實施例中，各 R_1 獨立地選自由氫或鹵素組成之群。在某些實施例中，各 R_1 獨立地選自由氫、F及Cl組成之群。

在某些實施例中，化合物具有以下式(I-I)之結構：



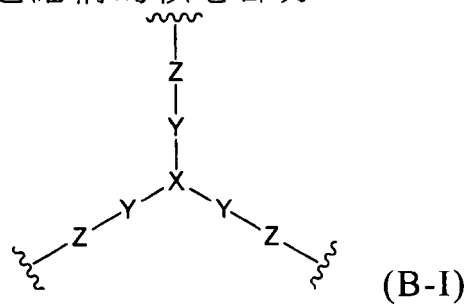
或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：(a) NHE為具有以下式(A-I)之結構的NHE結合小分子部分：



(A-I)

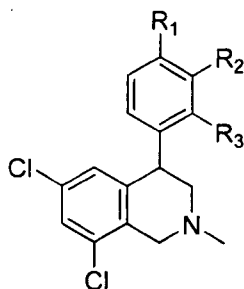
其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自H、鹵素、-

$\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ 及 $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵，其限制條件為至少一者為將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_4 係選自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_6 不存在或選自 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基；且 Ar_1 及 Ar_2 獨立地表示芳環或雜芳環；(b)核心為具有以下式(B-I)之結構的核心部分：



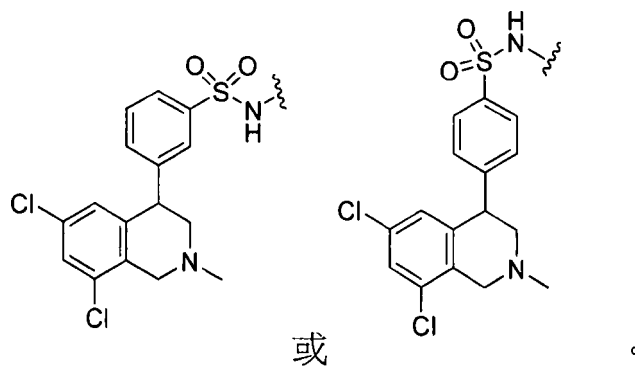
其中： X 係選自 $\text{C}(\text{X}_1)$ 、 N 及 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ； X_1 係選自氫、視情況經取代之烷基、 $-\text{NX}_a\text{X}_b$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NX}_c-\text{C}(=\text{O})-\text{NX}_c-\text{X}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NX}_c-\text{X}_a$ 、 $-\text{NX}_c-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_a$ 、 $-\text{NX}_c-\text{SO}_2-\text{X}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_a$ 及 $-\text{OX}_a$ ，各 X_a 及 X_b 獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基； Y 為 C_{1-6} 伸烷基；當 X 為 CX_1 時， Z 係選自 $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}_a-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NZ}_a-$ 、 $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-$ 及雜芳基；當 X 為 N 或 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 時， Z 係選自 $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}_a-$ 、 $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-$ 及雜芳基；且各 X_c 及 Z_a 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基；且(c) L 為將核心部分連接於 NHE 結合小分子部分之鍵或鍵聯基團。

在一些實施例中， NHE 結合小分子部分具有以下結構：



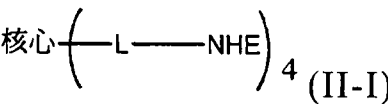
其中：各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH 或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵，其限制條件為至少一者為將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵。

在一些實施例中，NHE 結合小分子部分具有以下結構之一：

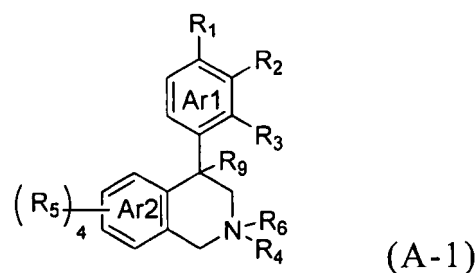


在一些實施例中，L 為聚烷二醇鍵聯基團。在某些實施例中，L 為聚乙二醇鍵聯基團。在一些實施例中，X 為 $C(X_1)$ 。在一些實施例中，各 X_c 為氫。在某些實施例中，X 為 N。在某些實施例中，各 Z_a 為氫。

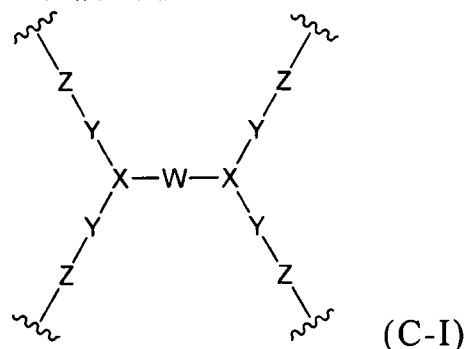
在一些實施例中，化合物具有式 (II-I) 之結構：



或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：(a) NHE 為具有式 (A-I) 之結構的 NHE 結合小分子部分：

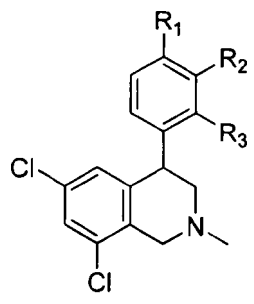


其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自 H、鹵素、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH 或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_4 係選自 H、 C_1 - C_7 烷基或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_6 不存在或選自 H 及 C_1 - C_7 烷基；且 Ar1 及 Ar2 獨立地表示芳環或雜芳環；(b) 核心為具有以下式 (C-I) 之結構的核心部分：



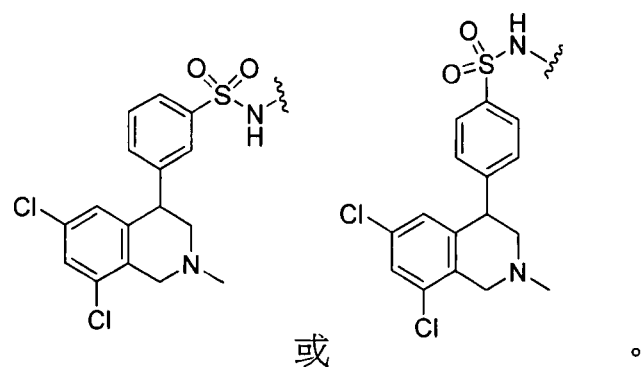
其中：W 係選自伸烷基、聚烷二醇、 $-C(=O)-NH-(伸烷基)-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-(聚烷二醇)-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(伸烷基)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(聚烷二醇)-C(=O)-$ 及環烷基；X 為 N；Y 為 C_{1-6} 伸烷基；Z 係選自 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$ 、 $-C(=O)NZ_a-$ 、 $-NZ_a-C(=O)-$ 及雜芳基；各 Z_a 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基；且 (c) L 為將核心部分連接於 NHE 結合小分子之鍵或鍵聯基團。

在某些實施例中，NHE 結合小分子部分具有以下結構：



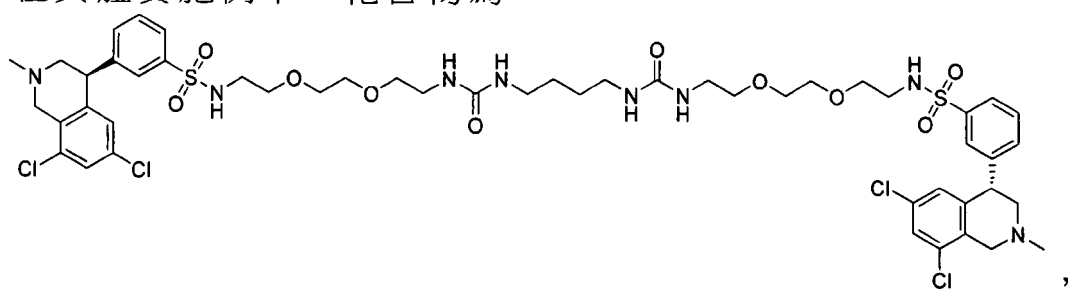
其中：各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地選自 H、鹵素、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH 或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵，其限制條件為至少一者為將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵。

在某些實施例中，NHE 結合小分子部分具有以下結構之一：



在特定實施例中，化合物係選自表 E3 或表 E4 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

在具體實施例中，化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

在具體實施例中，化合物為：

9

9

9

9

【圖式簡單說明】

圖1A-B展示在正常功能大鼠中測試化合物對降低磷酸鹽吸收之影響(參見實例3)。**圖1A**展示化合物004 (一種非持續性NHE3抑制劑)在降低Pi吸收方面與諸如化合物003之持續性抑制劑一樣有效。**圖1B-C**展示化合物003在葡萄糖/Ca (**1B**)及Ca (**1C**)存在下顯著降低Pi吸收。

圖2展示為測試化合物在尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中之活性而設計的研究。

圖3A-F展示尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中之基線體重(**3A**)及血清參數(血清磷(**3B**)；血清鈣(**3C**)；血清肌酐(**3D**)；血液尿素氮(**3E-F**))。

圖4A-F展示尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中測試化合物對血清參數(血漿肌酐(**4A**)；血液尿素氮(**4B**)；血漿白蛋白(**4C**)；血漿磷(**4D**)；血漿鈣(**4E**)；及血漿FGF23 (**4F**))之影響。此等結果展示測試化合物顯著降低血漿肌酐、血漿磷及血漿FGF23。測試化合物亦顯著增加血漿白蛋白且略微增加血漿鈣。

圖5展示尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中測試化合物對終點心臟及腎殘餘物重量之影響。投與測試化合物顯著降低心臟及腎之器官重量/體重值。

圖6A-B展示尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中測試化合物對終點肌酐清除率(C_{Cr})及血漿醛固酮含量之影響。相對於僅媒劑，投與測試化合物維持肌酐清除率，且亦顯著增加血漿醛固酮。

圖7A-B展示尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中測試化合物對終點血管及軟組織鈣化之影響。投與測試化合物顯著降低胃及主動脈之磷及鈣之礦物質含量。

圖8A展示為測試化合物在腺嘌呤誘發之尿毒症大鼠模型中之活性而設計的研究。**圖8B-C**展示在急性腎損傷之此模型中在早期時間

點測試化合物顯著降低血清磷及血清肌酐。

圖9A-B展示來自第三週腺嘌呤誘發之尿毒症大鼠模型的器官重量收集資料。投與測試化合物展示降低心臟及腎重塑的傾向。

圖10A-B展示來自第三週腺嘌呤誘發之尿毒症大鼠模型的組織礦質化資料。投與最高劑量(5 mpk)之測試化合物減少心臟及腎鈣化。

圖11A展示為測試化合物在膳食鹽誘發之慢性腎病(CKD)之部分腎切除模型中的活性而設計的研究。圖11B展示測試化合物對磷之尿排泄的影響。

圖12展示為測試化合物對大鼠中磷酸鹽及鈣之尿排泄的活性而設計的研究。

圖13A-D展示相對於僅含媒劑之對照，投與測試化合物減少尿磷質量及尿鈣質量。相對於48 mg/kg Renvela®，遞增劑量之測試化合物亦顯著減少尿磷質量。

圖14A-B展示Na (14A； +/- SE)及磷(14B； +/-)之中數平均每日糞便排泄。排泄數據在7天治療期(第1天至第7天)上求平均值且以毫當量/天報導(參見實例8)。統計分析藉由單因子ANOVA進行；(*), $p < 0.05$ ；(**), $p < 0.01$ ；(***) , $p < 0.001$ 。

圖15A-C展示磷之中數平均每日糞便排泄(15A； +/- SE)及鈉(15B； +/- SE)及磷(15C； +/-)之中數平均每日尿排泄(參見實例9)。統計分析藉由單因子ANOVA進行；(*)； $p < 0.05$ ，(**)； $p < 0.01$ ，(***)； $p < 0.001$ 。

圖16A-B展示鈉之中數平均每日糞便排泄(16A； +/-SE)及磷之中數平均每日糞便排泄(16B； +/-SE)(參見實例10)。統計分析藉由單因子ANOVA，接著藉由Tukey之多個比較檢驗進行；對比給藥前，(*)； $p < 0.05$ ，(**)； $p < 0.01$ ，(***)； $p < 0.001$ 。

【實施方式】

在以下描述中，闡述某些特定細節以提供對本發明之各種實施例之全面瞭解。然而，熟習此項技術者將理解，可在無此等細節下來實施本發明。

除非上下文另外要求，否則在本說明書及申請專利範圍中，措辭「包含(comprise)」及其變體，諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」應視為開放的包涵含義，亦即視為「包括(但不限於)」。

在本說明書中提及「一個實施例」或「一實施例」意謂結合該實施例所描述之具體特徵、結構或特性包括於本發明之至少一個實施例中。因此，在本說明書全文各處之短語「在一個實施例中」或「在一實施例中」的出現未必均指同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合方式組合具體特徵、結構或特性。

某些實施例係關於以下出乎意料之發現：經由使用NHE3結合及/或NHE3調節劑抑制介導腸中磷酸鹽吸收之腸輸送系統，可限制且較佳實質上預防具有升高磷酸鹽血清含量之個體中自腸吸收磷酸鹽。亦出乎意料地發現該等NHE3結合及/或NHE3調節劑可抑制介導腎中磷酸鹽吸收之腎輸送系統。

在一些態樣中，胃腸道中磷酸鹽吸收之抑制可藉由投與某些化合物及/或包含該等化合物之醫藥組合物來實現，其宜經設計，以使得很少或實質上無化合物吸收至血流中(亦即其設計成非全身性或實質上非全身性)。在此方面，化合物具有在經腸投與、包括經口投與後產生很少或實質上無全身性可用性之特徵。換言之，化合物不以有意義之含量吸收至血流中，因此在其中無活性，而代之以具有實質上定位於胃腸道內之活性。

因此，在如本文進一步所述之某些例示性實施例中，本發明之化合物一般需要關於或有助於其在胃腸道中之活性及/或其實質非全

身性生物可用性的結構及/或功能特徵之組合。該等特徵可包括例如以下中一或多者：(i)特定tPSA及/或MW值(例如分別至少約190 Å²及/或至少約736道爾頓)；(ii)投與後特定水準的化合物及/或其代謝物之糞便回收率(例如在72小時超過50%)；(iii)特定數目的NH及/或OH及/或潛在氫鍵供體部分(例如超過約五個)；(iv)特定數目的可旋轉鍵(例如超過約五個)；(iv)特定滲透性特徵(例如P_{app}小於約100×10⁻⁶ cm/s)；及/或如本文所述之大量其他特徵及特性中之任一者。

本文所述之實質上非全身性化合物在治療胃腸道及其他病症方面提供許多優勢。舉例而言，化合物在位於腸頂部之磷酸鹽輸送體上為活性的且基本上不會到達在其他組織及器官中表現之其他磷酸鹽輸送體。因為NHE3在許多全身性組織或器官之細胞上表現，所以NHE3結合或調節劑之使用可產生關於全身性作用之問題，無論中靶還是脫靶。此等具體化合物由於受限之全身性可用性而不會產生該等問題。

如上所指出，某些實施例係關於以下發現：經由抑制介導腎中磷酸鹽吸收之腎小管輸送系統，可限制且較佳實質上預防在具有升高磷酸鹽血清含量之患者之腎內自腎小球濾液吸收磷酸鹽。在一些態樣中，腎中磷酸鹽吸收之抑制可藉由以視情況除經腸或腸投與外的途徑，亦即以視情況除經由胃腸道投與外的途徑，投與本文所述之另外實質上非全身性生物可用之化合物實現。非限制性實例包括尤其本文所述及此項技術中已知之非經腸投與，諸如靜脈內、動脈內、肌肉內及皮下投與。

在一些態樣中，腎中磷酸鹽吸收之抑制可藉由投與某些化合物及/或包含該等化合物之醫藥組合物來實現，其宜經設計，以使得大部分化合物吸收至血流中(亦即其設計成全身性或實質上全身性)。在此方面，化合物具有產生全身性可用性，包括經口可用性之特徵。換言之，化合物以有意義之含量吸收至血流中，因此相對於其活性實質

上定位於胃腸道內，例如在諸如腎之器官內大部分(若非全部)其活性為全身性的。因此，在某些實施例中，尤其對於經由經口或其他形式之經腸投與來靶向全身性組織，本文所述之化合物可具有關於或有助於其實質全身性生物可用性之結構及/或功能特徵的組合。功能特徵包括例如其中化合物實質上可滲透胃腸道上皮，包括口腔、食管、胃、上部腸、下部腸等。

如以下進一步詳述，上部腸中磷酸鹽吸收至少部分藉由運載體介導機制介導，該機制將磷酸鹽吸收與鈉吸收結合。腎磷酸鹽輸送至至少部分藉由近端小管之頂端刷緣膜內存在的鈉依賴性磷酸鹽輸送體Npt2a、Npt2c及PiT-2之活性介導。因此，腸或腎磷酸鹽輸送之抑制將減少身體磷超載。

在晚期腎病(例如第4及5期)患者中，身體磷超載自身表現為血清磷酸鹽濃度超過正常含量，亦即高磷酸鹽血症。高磷酸鹽血症直接與死亡及發病相關。腸或腎磷酸鹽輸送之抑制將降低血清磷酸鹽濃度且因此改善在彼等患者中之結果。在第2期或第3期慢性腎病患者中，身體磷超載不一定引起高磷酸鹽血症，亦即一些患者保持正常磷酸鹽血，但即使在彼等早期亦需要降低或防止身體磷超載，以避免相關骨頭及血管病症，及最終改善死亡率。

腸磷酸鹽輸送之抑制將在患有可藉由抑制自腸吸收磷酸鹽而治療之疾病的患者中尤其有利。同樣，在腎內自腎小球濾液吸收磷酸鹽的抑制亦將有利於治療或預防慢性腎衰竭及其他腎病病狀。此外，磷酸鹽輸送之抑制可減慢腎衰竭之進展且降低心血管事件之風險，尤其與降低磷酸鹽之需求有關之疾病或病狀。

I. 抑制磷酸鹽輸送之化合物

本發明之實施例一般係關於以下發現：NHE3結合及/或NHE3調節化合物抑制磷酸鹽離子(Pi)在諸如胃腸道及/或腎之組織中之輸送或

吸收。既定組織中化合物之Pi輸送抑制活性一般將視例如化合物之全身性生物可用性或非全身性生物可用性、投藥途徑或其任何組合而定。

因此，本發明之實施例包括結合於及/或調節NHE3（例如NHE抑制劑）且例如在人類個體、動物模型及/或基於細胞或生物化學分析中實質上為活性的以抑制Pi之輸送或吸收的化合物。

在一些實施例中，化合物結合於NHE3。在此等及相關實施例中，若化合物以可偵測水準與蛋白質反應且視情況在類似條件下以統計上顯著的方式可偵測地不與無關蛋白質反應，則認為該化合物「結合」或「特異性結合」於NHE3蛋白質。在某些例示性實施例中，化合物對NHE3蛋白質可具有約或小於約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 nM之結合「親和力」（例如如藉由解離常數或 K_d 量測）。

在一些實施例中，一或多種本文所述之化合物，當單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與有需要之個體或在動物模型或基於細胞之分析中量測時，可具有約或小於約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 nM的用於抑制Pi輸送或吸收之 IC_{50} 。在某些實施例中，一或多種本文詳述之化合物，當單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與有需要之個體或在動物模型或基於細胞之分析中量測時，可具有約或超過約6.0、6.05、6.1、6.15、6.2、6.25、6.3、6.35、6.4、6.45、6.5、6.55、6.6、6.65、6.7、6.75、6.8、6.85、6.9、6.95、7.0、7.05、

7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、7.4、7.45、7.5、7.55、7.6、7.65、7.7、7.75、7.8、7.85、7.9、7.95、8.0、8.05、8.1、8.15、8.2、8.25、8.3、8.35、8.4、8.45、8.5、8.55、8.6、8.65、8.7、8.75、8.8、8.85、8.9、8.95或9.0的用於抑制Pi輸送或吸收之 pIC_{50} 。

如本文所用， IC_{50} 定義為指示例如在人類個體、動物模型及/或基於細胞或生物化學分析中觀測到50%其最大抑制作用時之化合物濃度的定量量度。 pIC_{50} 係指 IC_{50} 之反對數(或 $pIC_{50} = -\log (IC_{50})$)(參見Selvaraj等人, *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. 5:1104-1109, 2011)。用於量測磷酸鹽輸送或吸收抑制劑活性之分析描述於隨附實例中。

為抑制胃腸道中Pi之輸送或吸收，且在需要降低磷酸鹽之個體中治療相關病狀，本發明之實施例一般將採用實質上非全身性生物可用之化合物。該等化合物較佳調配成或適於經腸投與，包括經口投與。實質上非全身性生物可用之化合物及其相關特徵的實例提供於本文中其他地方。在此等及相關實施例中，化合物投與有需要之個體降低血清磷酸鹽濃度或含量、膳食磷及/或尿磷酸鹽濃度或含量中之任一或多者。在一些實施例中，高磷酸鹽血個體中血清磷酸鹽濃度或含量降低至正常血清磷酸鹽含量(健康個體，例如對於成年人，為2.5-4.5 mg/dL或0.81-1.45 mmol/L)之約或小於約150%、145%、140%、135%、130%、125%、120%、115%、110%、105%或100% (經校正)。在一些實施例中，相對於未經治療之情形，膳食磷之吸收降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更多。在一些實施例中，相對於未經治療之情形，尿磷酸鹽濃度或含量降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多，較佳約20%、30%、40%、50%或60%。在一些實施例中，相對於未經治療之情形，化合物投與有需要之個體增

加糞便排泄物中磷酸鹽含量至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。

為抑制腎中Pi之輸送或吸收，且在需要降低磷酸鹽之個體中治療相關病狀，本發明之實施例一般將採用實質上全身性生物可用之化合物，視情況藉由任何投藥途徑，或採用本文所述之實質上非全身性生物可用之化合物，較佳藉由除經腸投與外的投藥途徑。在此等及相關實施例中，在高磷酸鹽血個體中投與化合物降低血清磷酸鹽濃度或含量至正常血清磷酸鹽含量(健康個體，例如對於成年人，2.5-4.5 mg/dL 或 0.81-1.45 mmol/L)之約或小於約150%、145%、140%、135%、130%、125%、120%、115%、110%、105%或100% (經校正)。在一些實施例中，相對於未經治療之情形，化合物投與有需要之個體增加尿磷酸鹽濃度或含量至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多。

在某些實施例中，本發明之NHE3結合化合物進一步特徵為其對NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活性。舉例而言，某些化合物對抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質上為活性的。該等「雙重活性」化合物因此可用以在胃腸道中及/或在腎中抑制磷酸鹽與鈉輸送或吸收。在其他實施例中，化合物對抑制NHE3介導之鈉離子及氫離子反向輸送實質上為非活性的。該等「單活性」化合物可用於抑制胃腸道中及/或腎中磷酸鹽吸收，而不顯著調節彼等或其他組織中鈉輸送或吸收。

不希望受任何一個理論束縛，咸信「持續性」NHE3抑制劑化合物(例如在「短暫」條件及「持續」條件下結合於NHE3且抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的化合物)實質上在組織中為活性的以抑制Pi輸送與NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送。相比之下，咸信非持續性NHE3配位體(例如在「短暫」條件下結合於或以其他方式與

NHE3相互作用且可抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送，但在「持續」條件下不實質上抑制的化合物)在組織中對抑制Pi輸送為活性的，但在組織中對抑制與NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質為非活性的。此等化合物之某些特徵描述於下文中。

A. 雙重活性化合物

某些實施例係關於抑制磷酸鹽離子(Pi)輸送與NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的NHE3結合及/或NHE3調節化合物。此等及相關實施例包括例如在投與有需要之個體後在胃腸道及/或腎中實質上為活性的以抑制其中Pi輸送及NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的化合物。在具體實施例中，化合物在胃腸道上皮之頂面上實質上為活性的(例如經腸投與後)以抑制NHE3介導之鈉離子及氫離子反向輸運。亦包括在投與有需要之個體後在大腸(例如盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸)中實質上為活性的以抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的化合物。

在一些態樣中，雙重活性化合物特徵為其「持續」結合於NHE3及抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送，亦即其對NHE介導之鈉及氫離子反向輸送之「持續性抑制」。在具體態樣中，持續性抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送之活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，例如如在「持續」條件下視情況相對於「短暫」條件所量測(參見例如*PNAS USA*. (1984) 81(23): 7436-7440；及實例1-2)。

持續條件包括例如測試化合物與細胞一起預培育例如約10、20、30、40、50、60、80、100、120分鐘或120分鐘以上，且在降低細胞內pH值及測試NHE3介導之中性細胞內pH值恢復前沖洗的情況。培育後沖洗可在降低細胞內pH值及測試NHE3介導之中性細胞內pH值恢復前例如約10、20、30、40、50、60、80、100、120分鐘或120分

鐘以上進行。在一些持續條件中，測試化合物與細胞一起預培育所需時間，接著沖洗細胞培養基，將添加緩衝液以降低細胞內pH值(例如培育約10、20、30、40、50或60分鐘或60分鐘以上)，且藉由在無任何測試化合物下添加適當緩衝液，開始NHE3介導之中性細胞內pH值恢復。

短暫條件包括例如在測試NHE3介導之中性細胞內pH值恢復期間測試化合物與細胞一起培育，亦即在細胞內pH值開始恢復之前或期間不沖洗化合物。在某些短暫條件中，添加緩衝液以降低細胞內pH值(例如培育約10、20、30、40、50或60分鐘或60分鐘以上)，且藉由添加含有測試化合物之適當緩衝液，開始NHE3介導之中性細胞內pH值恢復。在一種示例性基於細胞之分析中，可例如藉由監測相對於標記物之pH不敏感螢光校正的標記物螢光之pH敏感變化來量測細胞內pH值之恢復。示例性標記物包括3,3'-(3',6'-雙(乙醯氧基甲氧基)-5-((乙醯氧基甲氧基)羰基)-3-側氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,9'-二苯并哌喃]-2',7'-二基)二丙酸雙(乙醯氧基甲基)酯(BCECF)。

在某些態樣中，雙重活性化合物特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中短暫條件下化合物之 pIC_{50} ($pIC_{50promp}$)實質上與持續條件下化合物之 pIC_{50} (pIC_{50pers})相當。實質上相當包括例如 $pIC_{50promp}$ 與 pIC_{50pers} 值在約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%內。在具體態樣中， $pIC_{50promp}$ 及 pIC_{50pers} 為約或至少約7.0，包括約或至少約6.5、6.55、6.6、6.65、6.7、6.75、6.8、6.85、6.9、6.95、7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、7.4、7.45、7.5、7.55、7.6、7.65、7.7、7.75、7.8、7.85、7.9、7.95、8.0、8.05、8.1、8.15、8.2、8.25、8.3、8.35、8.4、8.45、8.5、8.55、8.6、8.65、8.7、8.75、8.8、8.85、8.9、8.95或9.0。在一些態樣中，短暫條件下化合

物之 IC_{50} ($IC_{50promp}$)實質上與持續條件下化合物之 IC_{50} (IC_{50pers})相當。實質上相當包括例如 $IC_{50promp}$ 與 IC_{50pers} 值在約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%內。在具體態樣中， $IC_{50promp}$ 及 IC_{50pers} 為約或小於約0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01、0.009、0.008、0.007、0.006、0.005、0.004、0.003、0.002或0.001 μM ，或在約0.001-0.3、0.001-0.2、0.001-0.1、0.001-0.05、0.001-0.01、0.001-0.005 μM 之範圍內，或在約0.005-0.3、0.005-0.2、0.005-0.1、0.005-0.05、0.005-0.01之範圍內，或在約0.01-0.3、0.01-0.2、0.01-0.1或0.01-0.05 μM 之範圍內，或在約0.1-0.3或0.1-0.2 μM 之範圍內。

在一些態樣中，雙重活性化合物特徵為其對抑制磷酸鹽輸送及抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的相對活性。舉例而言，在經腸投與需要降低磷酸鹽之個體後，某些化合物可具有用於增加磷酸鹽離子之糞便排出量之 EC_{50} (EC_{50Pf})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50Pf} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.6至約1.5，較佳約0.7至約1.3，或約0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5，包括兩者之間的所有範圍。在一些實施例中，舉例而言，在經腸投與需要降低磷酸鹽之個體後，某些化合物可具有用於減少磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} (EC_{50Pu})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50Na})，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50Pu} = (r)EC_{50Na}$ 定義，其中 r 為約0.6至約1.5，較佳約0.7至約1.3，或約0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5，包括兩者之間的所有範圍。在一些實施例中，舉例而言，在實現全身性生物可用性之投與(例如引起在腎中之活性)後，某些化合物可具有用於增加磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} (EC_{50Pu})及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反

向輸送的 EC_{50} ($EC_{50}Na$)，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50}P_u = (r)EC_{50}Na$ 定義，其中 r 為約0.6至約1.5，較佳約0.7至約1.3，或約0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5，包括兩者之間的所有範圍。在具體實施例中，舉例而言，在投與需要降低磷酸鹽之個體後或在基於細胞之分析中，某些化合物可具有用於抑制磷酸鹽離子輸送之 EC_{50} ($EC_{50}P$)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} ($EC_{50}Na$)，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50}P = (r)EC_{50}Na$ 定義，其中 r 為約0.6至約1.5，較佳約0.7至約1.3，或約0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5，包括兩者之間的所有範圍。

在一些實施例中，且正如其對 P_i 含量之影響，雙重活性化合物(或以允許雙重活性之劑量)投與有需要之個體(例如經由經腸投與)增加個體每日鈉及/或流體之糞便日排出量。在一些情況下，相對於未經治療之情形，鈉之糞便排出量增加約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、1100%、1200%、1300%、1400%、1500%、1600%、1700%、1800%、1900%或2000%或更多。在一些情況下，相對於未經治療之情形，流體之排出量或糞便水含量增加約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、1100%、1200%、1300%、1400%、1500%、1600%、1700%、1800%、1900%或2000%或更多。

B. 單一活性化合物

某些實施例係關於例如在既定劑量下抑制磷酸鹽離子(P_i)輸送但實質上不抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的NHE3結合化合物。

此等及相關實施例包括例如在投與有需要之個體後對抑制Pi輸送實質上為活性的但在胃腸道及/或腎中對抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質上為非活性的非持續性NHE3配位體。在一些實施例中，非持續性NHE3配位體在大腸中(例如經腸投與後)對抑制其中NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送實質上為非活性的。

在一些態樣中，非持續性NHE3配位體特徵為例如在基於細胞之分析或其他活體外分析中其對NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的最大抑制活性。在一個實例中，非持續性NHE3配位體具有約或小於約50%、40%、30%、35%、20%、15%、10%或5%的NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的最大抑制，其中最大抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送之活體外抑制分析中化合物之抑制活性且相對於無鈉條件。在此等及相關實施例中，無鈉條件基本上表示對NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的零活性，且因此可用以設置100%或最大抑制之值。

在一些態樣中，非持續性NHE3配位體特徵為其「不持續」結合於NHE3及抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送，亦即其相對缺乏或減少的對NHE介導之鈉及氫離子反向輸送之「持續性抑制」。在具體態樣中，持續性抑制特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送之活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，例如如在「持續性」條件下視情況相對於「短暫」條件所量測(參見例如*PNAS USA*. (1984) 81(23): 7436-7440；及實例1-2)。持續及短暫條件之實例在上文描述。

在某些態樣中，非持續性NHE3配位體特徵為在NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送之活體外抑制分析中化合物隨時間而變的抑制活性，其中短暫條件下化合物之 pIC_{50} ($pIC_{50promp}$)超過或實質上超過持續條件下化合物之 pIC_{50} (pIC_{50pers})。實質上超過包括例如 $pIC_{50promp}$ 超過

pIC_{50pers} 約或至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200% 或更多。在具體態樣中， $pIC_{50promp}$ 為約或至少約 7.0，包括約或至少約 6.5、6.55、6.6、6.65、6.7、6.75、6.8、6.85、6.9、6.95、7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、7.4、7.45、7.5、7.55、7.6、7.65、7.7、7.75、7.8、7.85、7.9、7.95、8.0、8.05、8.1、8.15、8.2、8.25、8.3、8.35、8.4、8.45、8.5、8.55、8.6、8.65、8.7、8.75、8.8、8.85、8.9、8.95 或 9.0，且 pIC_{50pers} 為約或小於約 6.0，包括約或小於約 6.4、6.35、6.3、6.25、6.2、6.15、6.1、6.05、6.0、5.95、5.9、5.85、5.7、5.75、5.6、5.65、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0、4.95、4.9、4.85、4.8、4.75、4.7、4.65、4.6、4.55、4.5、4.45、4.4、4.35、4.3、4.25、4.2、4.15、4.1、4.05、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1 或 3.0。

在一些態樣中，短暫條件下非持續性 NHE3 配位體之 IC_{50} ($IC_{50promp}$) 實質上小於持續條件下化合物之 IC_{50} (IC_{50pers})。實質上小於包括例如 $IC_{50promp}$ 比 IC_{50pers} 小約或至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500% 或 1000%。舉例而言，在一些態樣中， $IC_{50promp}$ 為約或小於約 0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01、0.009、0.008、0.007、0.006、0.005、0.004、0.003、0.002 或 0.001 μM ，或在約 0.001-0.3、0.001-0.2、0.001-0.1、0.001-0.05、0.001-0.01、0.001-0.005 μM 之範圍內，或在約 0.005-0.3、0.005-0.2、0.005-0.1、0.005-0.05、0.005-0.01 之範圍內，或在約 0.01-0.3、0.01-0.2、0.01-0.1 或 0.01-0.05 μM 約之範圍內，或在約 0.1-0.3 或 0.1-0.2 μM 之範圍內，且 IC_{50pers} 為約或超過約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、

500、600、700、800、900或1000 μM 或更大，或在約1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、1-100、1-500、1-1000 μM 之範圍內，或在約2-10、2-20、2-30、2-40、2-50、2-100、2-500、2-1000 μM 之範圍內，或在約5-10、5-20、5-30、5-40、5-50、5-100、5-500、5-1000 μM 之範圍內，或在約10-20、10-30、10-40、10-50、10-100、10-500、10-1000 μM 之範圍內，或在約20-30、20-40、20-50、20-100、20-500、20-1000 μM 之範圍內，或在約50-100、50-500、50-1000 μM 之範圍內，或在約100-500或100-1000 μM 之範圍內。

在一些態樣中，非持續性NHE3配位體特徵為其對抑制磷酸鹽輸送及抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的相對活性。舉例而言，在經腸投與需要降低磷酸鹽之個體後，某些化合物可具有用於增加磷酸鹽離子之糞便排出量之 EC_{50} (EC_{50}P_f)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50}Na)，該兩個 EC_{50} 由式 $\text{EC}_{50}\text{P}_f = (r)\text{EC}_{50}\text{Na}$ 定義，其中 r 為約0.1至約0.5，或約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5或0.55，包括兩者之間的所有範圍。在一些實施例中，舉例而言，在經腸投與需要降低磷酸鹽之個體後，某些化合物可具有用於減少磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} (EC_{50}P_u)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50}Na)，該兩個 EC_{50} 由式 $\text{EC}_{50}\text{P}_u = (r)\text{EC}_{50}\text{Na}$ 定義，其中 r 為約0.1至約0.5，或約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5或0.55，包括兩者之間的所有範圍。在具體實施例中，舉例而言，在經腸投與需要降低磷酸鹽之個體後或在基於細胞之分析中，某些化合物可具有用於抑制磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} (EC_{50}P_u)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} (EC_{50}Na)，該兩個 EC_{50} 由式 $\text{EC}_{50}\text{P}_u = (r)\text{EC}_{50}\text{Na}$ 定義，其中 r 為約0.05或0.1至約0.5或約0.55，或約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5或0.55，包括兩者之間的所有範圍。

在一些實施例中，舉例而言，在實現全身性生物可用性之投與(例如引起在腎中之顯著活性)後，某些非持續性NHE3配位體化合物可具有用於增加磷酸鹽離子之尿排出量之 EC_{50} ($EC_{50}P_u$)及用於抑制NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的 EC_{50} ($EC_{50}Na$)，該兩個 EC_{50} 由式 $EC_{50}P_u = (r)EC_{50}Na$ 定義，其中 r 為約0.1至約0.5，或約0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5或0.55，包括兩者之間的所有範圍。

在某些實施例中，非持續性NHE3配位體投與有需要之個體(例如經由經腸投與)相對於未經治療之情形增加糞便排泄物中磷酸鹽/鈉之比率約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。在一些實施例中，投與有需要之個體(例如經由經腸投與)增加磷酸鹽之每日糞便排出量而實質上不調節便形或糞便之水含量。舉例而言，在此等及相關實施例中，糞便之便形可為相對於未經治療之情形糞便之便形的約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%或20%或約其內。在一些態樣中，根據布里斯托大便分類法(Bristol stool scale) (第1、2、3、4、5、6及7型；第1型為硬的且第7型為水的)，相對於未經治療之情形，糞便形式可為相同的或在約1-2個單位內(參見例如Rao等人, *Neurogastroenterol Motil.* 23:8-23, 2011；及Lewis及Heaton, *Scand. J. Gastroenterol.* 32:920-4, 1997)。在特定態樣中，根據布里斯托大便分類法之糞便形式為第3型或第4型。在一些實施例中，投與嚙齒動物(例如大鼠、小鼠)相對於未經治療之情形增加小腸(Na_{SI})/盲腸(Na_C)中鈉之比率至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。

II. 實質上非全身性生物可用之化合物

A. 可定位於胃腸道之化合物的物理及效能特性

本文所述之某些化合物設計成在人類或動物個體之胃腸管腔中

實質上活性或定位。在本文中術語「胃腸管腔」可與術語「管腔」互換使用，以指胃腸道(胃腸道，其亦可稱為腸管)內之空間或腔，由個體之胃腸上皮細胞之頂膜界定。在一些實施例中，化合物不經由胃腸道上皮細胞層(亦稱為胃腸上皮)吸收。「胃腸黏膜」係指將胃腸管腔與身體其餘部分分離之細胞層且包括胃及腸黏膜，諸如小腸黏膜。如本文所用之「胃腸上皮細胞」或「腸管上皮細胞」係指面對胃腸道管腔之胃腸黏膜表面上的任何上皮細胞，包括例如胃上皮細胞、腸上皮細胞、結腸上皮細胞及其類似物。

如本文所用之「實質上非全身性生物可用」及/或「實質上不可滲透」(以及其變體)一般係指統計上顯著之量，且在一些實施例中，基本上所有化合物保持在胃腸管腔中的情況。舉例而言，根據本發明之一或多個實施例，較佳至少約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或甚至約99.5%之化合物保持在胃腸管腔中。在此類情況下，定位於胃腸管腔係指例如藉助於跨細胞與細胞間輸送，以及藉由主動及/或被動輸送，化合物跨越胃腸上皮細胞層之淨移動減少。在該等實施例中化合物在跨細胞輸送中被阻止淨滲透胃腸上皮細胞層，例如穿過小腸上皮細胞之頂膜。在此等實施例中化合物在細胞間輸送中亦被阻止淨滲透在內襯管腔之胃腸上皮細胞之間的「緊密接頭」。

在此方面，應當指出，在一個具體實施例中，化合物基本上不為胃腸道或胃腸管腔吸收。如本文所用，術語「實質上不可滲透」或「實質上非全身性生物可用」包括其中使用此項技術中一般已知之方式未偵測到可偵側量之化合物吸收或滲透或全身性暴露的實施例。

在此方面，然而，應當進一步指出，在替代性實施例中「實質上不可滲透」或「實質上非全身性生物可用」提供或允許胃腸道且尤其腸管上皮中出現一些有限的吸收(例如一些可偵側量之吸收，諸如

例如至少約0.1%、0.5%、1%或1%以上且小於約30%、20%、10%、5%等，吸收範圍例如介於約1%與30%或5%與20%等之間)；換言之，「實質上不可滲透」或「實質上非全身性生物可用」可指化合物顯示出小於約20%所投化合物(例如小於約15%、約10%或甚至約5%、4%、3%或2%，且例如超過約0.5%或1%)的對胃腸道中上皮細胞層的一些可偵測滲透性，但接著由肝臟(亦即肝提取)及/或腎(亦即腎排泄)清除。

在此方面，應當進一步指出，在某些實施例中，由於本發明化合物之實質不可滲透性及/或實質非全身性生物可用性，超過約50%、60%、70%、80%、90%或95%之本發明化合物可在投與有需要之個體後例如24、36、48、60、72、84或96小時時間內自糞便回收。在此方面，應瞭解回收之化合物可包括母體化合物與其代謝物之總和，該等代謝物例如藉助於水解、結合、還原、氧化、N-烷基化、葡萄糖醛酸反應、乙醯化、甲基化、硫酸化、磷酸化或將原子添加至母體化合物或自母體化合物移除原子之任何其他改質來衍生自母體化合物，其中該等代謝物經由任何酶作用或暴露於任何生理環境，包括pH值、溫度、壓力，或在其存在於消化環境下時與食物相互作用而產生。

量測化合物與代謝物之糞便回收可使用標準方法進行。舉例而言，化合物可以適合劑量(例如10 mg/kg)經口投與且接著在給藥後預定時間(例如24小時、36小時、48小時、60小時、72小時、96小時)收集糞便。母體化合物及代謝物可用有機溶劑萃取且使用質譜分析定量分析。母體化合物及代謝物之質量平衡分析(包括，母體= M，代謝物1 [M+16]，且代謝物2 [M+32])可用於測定糞便中回收百分比。

(i) 滲透性

在此方面應當指出，在各種實施例中，化合物實質上非全身性生物可用之能力係基於化合物之電荷、大小及/或其他物理化學參數

(例如極性表面積、其中氫鍵供體及/或受體的數目、可自由旋轉之鍵的數目等)。更特定言之，應當指出，化合物之吸收特徵可藉由應用藥物動力學原理，例如藉由應用亦稱為「五規則」之李賓斯基規則 (Lipinski's rule) 來選擇。雖然並非為一種規則，而是一組準則，李賓斯基展示(i)分子量、(ii)氫鍵供體數目、(iii)氫鍵受體數目及/或(iv)水/辛醇分配係數(森口Log P)超過一定臨限值之小分子藥物一般不展示顯著的全身性濃度(亦即一般不會吸收至任何顯著程度)。(參見例如 Lipinski等人, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46:3-26, 2001，以引用的方式併入本文中)。因此，實質上非全身性生物可用之化合物可設計成具有超過李賓斯基臨限值中之一或多者的分子結構。(亦參見 Lipinski等人, *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 46:3-26 (2001)；及 Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, *J. Pharm. & Toxicol. Methods*, 44:235-249 (2000)，以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，舉例而言，本發明之實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之化合物可構築成特徵為一或多個以下特性：(i) MW超過約500 Da、約600 Da、約700 Da、約800 Da、約900 Da、約1000 Da、約1200 Da、約1300 Da、約1400 Da、約1500 Da、約1600 Da、約1800 Da、約2000 Da、約2500 Da、約3000 Da、約4000 Da、約5000 Da、約7500 Da、約10,000 Da或更大(呈化合物之非鹽形式)；(ii) NH及/或OH及/或其他潛在氫鍵供體之總數超過約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約20或更大；(iii) O原子及/或N原子及/或其他潛在氫鍵受體之總數超過約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約20或更

大；(iv)森口分配係數超過約 10^5 (亦即Log P超過約5、約6、約7、約8、約9、約10等)或者小於約10 (亦即Log P小於1或甚至為0)；及/或(v)可旋轉鍵之總數超過約5、約10或約15或更大。在特定實施例中，化合物之Log P不為14或小於約14，例如Log P在約6-7、6-8、6-9、6-10、6-11、6-12、6-13、7-8、7-9、7-10、7-11、7-12、7-13、8-9、8-10、8-11、8-12、8-13、9-10、9-11、9-12、9-13、10-11、10-12、10-13、11-12、11-13或12-13範圍內。

除上述參數外，分子極性表面積(亦即「PSA」)為亦展示與穿過膜之被動輸送密切相關且因此允許預測藥物之輸送特性的描述詞，其可表徵為屬於極性原子之表面。其已成功地應用於預測腸吸收及Caco2細胞單層穿透。關於示例性Caco2細胞單層穿透測試細節，參見例如以引用的方式併入之美國專利第6,737,423號中提供的Caco2模型之描述，尤其描述Caco2模型之文字，該Caco2模型可應用於例如本發明化合物之評估或測試。PSA用 \AA^2 (平方埃)表示且由三維分子圖示計算。亦可利用快速計算方法(參見例如Ertl等人, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714-3717，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)，使用桌上型電腦及市售化學圖形工具套裝，諸如ChemDraw。已針對此快速計算方法創造術語「拓撲PSA」(tPSA)。tPSA與常見藥物的人類吸收數據密切相關。(參見表1，來自Ertl等人., *J. Med. Chem.*, 2000, 43:3714-3717)：

表1

名稱	%FA ^a	TPSA ^b
美托洛爾(metoprolol)	102	50.7
去甲西洋(nordiazepam)	99	41.5
地西洋(diazepam)	97	32.7
氧烯洛爾(oxprenolol)	97	50.7
安替比林(phenazone)	97	26.9
奧沙西洋(oxazepam)	97	61.7
阿普洛爾(alprenolol)	96	41.9

普拉洛爾(practolol)	95	70.6
品多洛爾(pindolol)	92	57.3
環丙沙星(ciprofloxacin)	69	74.6
美托拉宗(metolazone)	64	92.5
胺甲環酸(tranexamic acid)	55	63.3
阿替洛爾(atenolol)	54	84.6
舒必利(sulpiride)	36	101.7
甘露糖醇	26	121.4
膦甲酸(foscarnet)	17	94.8
柳氮磺吡啶(sulfasalazine)	12	141.3
奧色拉嗪(olsalazine)	2.3	139.8
乳果糖	0.6	197.4
棉子糖	0.3	268.7

因此，在一些實施例中，本發明之化合物可構築成顯示出tPSA值超過約100 Å²、約116 Å²、約120 Å²、約130 Å²或約140 Å²，且在一些情況下約150 Å²、約160 Å²、約170 Å²、約180 Å²、約190 Å²、約200 Å²、約225 Å²、約250 Å²、約270 Å²、約300 Å²、約350 Å²、約400 Å²、約450 Å²、約500 Å²、約750 Å²或甚至約1000 Å²，在約100-120 Å²、100-130 Å²、100-140 Å²、100-150 Å²、100-160 Å²、100-170 Å²、100-170 Å²、100-190 Å²、100-200 Å²、100-225 Å²、100-250 Å²、100-300 Å²、100-400 Å²、100-500 Å²、100-750 Å²、100-1000 Å²、116-120 Å²、116-130 Å²、116-140 Å²、116-150 Å²、116-160 Å²、116-170 Å²、116-170 Å²、116-190 Å²、116-200 Å²、116-225 Å²、116-250 Å²、116-300 Å²、116-400 Å²、116-500 Å²、116-750 Å²、116-1000 Å²、120-130 Å²、120-140 Å²、120-150 Å²、120-160 Å²、120-170 Å²、120-170 Å²、120-190 Å²、120-200 Å²、120-225 Å²、120-250 Å²、120-300 Å²、120-400 Å²、120-500 Å²、120-750 Å²、120-1000 Å²、130-140 Å²、130-150 Å²、130-160 Å²、130-170 Å²、130-170 Å²、130-190 Å²、130-200 Å²、130-225 Å²、130-250 Å²、130-300 Å²、130-400 Å²、130-500 Å²、130-750 Å²、130-1000 Å²、140-150 Å²、140-160 Å²、140-170 Å²、140-170 Å²、140-190

\AA^2 、140-200 \AA^2 、140-225 \AA^2 、140-250 \AA^2 、140-300 \AA^2 、140-400 \AA^2 、140-500 \AA^2 、140-750 \AA^2 、140-1000 \AA^2 、150-160 \AA^2 、150-170 \AA^2 、150-170 \AA^2 、150-190 \AA^2 、150-200 \AA^2 、150-225 \AA^2 或150-250 \AA^2 、150-300 \AA^2 、150-400 \AA^2 、150-500 \AA^2 、150-750 \AA^2 、150-1000 \AA^2 、200-250 \AA^2 、200-300 \AA^2 、200-400 \AA^2 、200-500 \AA^2 、200-750 \AA^2 、200-1000 \AA^2 、250-250 \AA^2 、250-300 \AA^2 、250-400 \AA^2 、20-500 \AA^2 、250-750 \AA^2 或250-1000 \AA^2 範圍內，使得化合物實質上不可滲透(例如細胞不可滲透)或實質上非全身性生物可用(如本文中其他地方定義)。

因為存在李賓斯基「規則」或tPSA模型之例外情況，所以本發明化合物之滲透性特性可用實驗方法進行篩選。滲透係數可藉由熟習此項技術者已知之方法，包括例如藉由Caco-2細胞滲透性分析及/或使用人工膜作為胃腸上皮細胞模型來測定。浸有例如卵磷脂及/或十二烷以模擬胃腸黏膜之淨滲透性特徵的人工膜可用作胃腸黏膜之模型。該膜可用於將含有本發明化合物之隔室與將監測滲透率之隔室分離。此外，可進行類似的人工膜滲透性分析(PAMPA)。該等活體外量測可適當指示活體內實際滲透性(參見Wohnsland等人, *J. Med. Chem.* 44:923-930, 2001；Schmidt等人, Millipore Corp. Application Note, 2002, n AN1725EN00, 及n AN1728EN00，以引用的方法併入本文中)。

因此，在一些實施例中，當使用此項技術中已知之方式量測時(諸如例如Wohnsland等人, 2001, 上述中描述之滲透性實驗)，本發明方法中利用之化合物可具有小於約 100×10^{-6} cm/s，或小於約 10×10^{-6} cm/s，或小於約 1×10^{-6} cm/s，或小於約 0.1×10^{-6} cm/s之滲透係數 P_{app} 。

如先前所述，根據本發明，化合物可經改質以阻止其穿過腸管上皮細胞層之淨吸收，使其實質上非全身性生物可用。在一些具體實

施例中，本發明之化合物包含鍵聯、偶合或以其他方式連接於不可吸收部分之化合物，該不可吸收部分可為寡聚物部分、聚合物部分、疏水性部分、親水性部分及/或帶電荷部分，使整個化合物實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。在一些較佳實施例中，化合物與多聚體或聚合物部分或部分偶合，使得所得分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。多聚體或聚合物部分或部分之分子量可超過約500道爾頓(Da)、約1000 Da、約2500 Da、約5000 Da、約10,000 Da或更大，且分子量尤其可在約1000道爾頓(Da)至約500,000 Da範圍內，較佳在約5000至約200,000 Da範圍內，且更佳分子量可高至足夠基本上阻止化合物任何穿過腸管上皮細胞層之淨吸收。在此等或其他具體實施例中，化合物經改質以實質上阻止其穿過腸管上皮細胞層之淨吸收。

(ii) C_{max} 及 IC_{50} 或 EC_{50}

在一些實施例中，本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體時，顯示出在血清中偵測到之最大濃度，定義為 C_{max} ，其幾乎等於或小於化合物之磷酸鹽離子(Pi)輸送或吸收抑制濃度 IC_{50} 。在一些實施例中，舉例而言， C_{max} 比用於抑制Pi輸送或吸收之 IC_{50} 小約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中， C_{max} 為用於抑制Pi輸送或吸收之 IC_{50} 的約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9X (0.9倍)。

在某些實施例中，本文中詳述之一或多種實質上非全身性生物可用之化合物，在投與(例如經腸)有需要之個體時，可具有之 $C_{max}:IC_{50}$ (用於抑制Pi輸送或吸收)比率為約或小於約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、

0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0，或在約0.01-1.0、0.01-0.9、0.01-0.8、0.01-0.7、0.01-0.6、0.01-0.5、0.01-0.4、0.01-0.3、0.01-0.2或0.01-0.1之間的範圍內，或在約0.1-1.0、0.1-0.9、0.1-0.8、0.1-0.7、0.1-0.6、0.1-0.5、0.1-0.4、0.1-0.3或0.1-0.2之間的範圍內，其中 C_{\max} 及 IC_{50} 根據相同單位表示。

在一些實施例中，本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體時，顯示出在血清中偵測到之最大濃度，定義為 C_{\max} ，其幾乎等於或小於化合物用於增加磷酸鹽之糞便排出量之 EC_{50} ，其中糞便排出量增加約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中，舉例而言， C_{\max} 比用於增加磷酸鹽之糞便排出量之 EC_{50} 小約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中， C_{\max} 為用於增加磷酸鹽之糞便排出量之 EC_{50} 的約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9X (0.9倍)。

在一些實施例中，一或多種本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體或在動物模型或基於細胞之分析中量測時，可具有之用於增加磷酸鹽之糞便排出量的 EC_{50} 為約或小於約10 μM 、9 μM 、8 μM 、7 μM 、7.5 μM 、6 μM 、5 μM 、4 μM 、3 μM 、2.5 μM 、2 μM 、1 μM 、0.5 μM 、0.1 μM 、0.05 μM 或0.01 μM 或更小， IC_{50} 例如在約0.01 μM 至約10 μM ，或約0.01 μM 至約7.5 μM ，或約0.01 μM 至約5 μM ，或約0.01 μM 至約2.5 μM ，或約0.01 μM 至約1.0，或約0.1 μM 至約10 μM ，或約0.1 μM 至約7.5 μM ，或約0.1 μM 至約5 μM ，或約0.1 μM 至約2.5 μM ，或約0.1 μM 至約1.0，或約 μM 0.5 μM 至約10

μM ，或約0.5 μM 至約7.5 μM ，或約0.5 μM 至約5 μM ，或約0.5 μM 至約2.5 μM ，或約0.5 μM 至約1.0 μM 範圍內。

在具體實施例中，本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體時，顯示出在血清中偵測到之最大濃度，定義為 C_{max} ，其幾乎等於或小於化合物用於降低磷酸鹽之尿排出量之 EC_{50} ，其中尿排出量減少約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中，舉例而言， C_{max} 比用於減少磷酸鹽之尿排出量之 EC_{50} 小約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中， C_{max} 為用於減少磷酸鹽之尿排出量之 EC_{50} 的約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9X (0.9倍)。

在一些實施例中，一或多種本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體或在動物模型或基於細胞之分析中量測時，可具有之用於降低磷酸鹽之尿排出量的 EC_{50} 為約或小於約10 μM 、9 μM 、8 μM 、7 μM 、7.5 μM 、6 μM 、5 μM 、4 μM 、3 μM 、2.5 μM 、2 μM 、1 μM 、0.5 μM 、0.1 μM 、0.05 μM 或0.01 μM 或更少， IC_{50} 例如在約0.01 μM 至約10 μM ，或約0.01 μM 至約7.5 μM ，或約0.01 μM 至約5 μM ，或約0.01 μM 至約2.5 μM ，或約0.01 μM 至約1.0，或約0.1 μM 至約10 μM ，或約0.1 μM 至約7.5 μM ，或約0.1 μM 至約5 μM ，或約0.1 μM 至約2.5 μM ，或約0.1 μM 至約1.0，或約 μM 0.5 μM 至約10 μM ，或約0.5 μM 至約7.5 μM ，或約0.5 μM 至約5 μM ，或約0.5 μM 至約2.5 μM ，或約0.5 μM 至約1.0 μM 範圍內。

在某些實施例中，本文中詳述之一或多種實質上非全身性生物

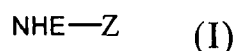
可用之化合物，在投與(例如經腸)有需要之個體時，可具有之 $C_{max}:EC_{50}$ (用於增加磷酸鹽之糞便排出量、用於降低磷酸鹽之尿排出量)比率為約或小於約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0，或在約0.01-1.0、0.01-0.9、0.01-0.8、0.01-0.7、0.01-0.6、0.01-0.5、0.01-0.4、0.01-0.3、0.01-0.2或0.01-0.1之間的範圍內，或在約0.1-1.0、0.1-0.9、0.1-0.8、0.1-0.7、0.1-0.6、0.1-0.5、0.1-0.4、0.1-0.3或0.1-0.2之間的範圍內，其中 C_{max} 及 EC_{50} 根據相同單位表示。

或者或另外，一或多種本文中詳述之實質上非全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體時，可具有之 C_{max} 為約或小於約10 ng/ml、約7.5 ng/ml、約5 ng/ml、約2.5 ng/ml、約1 ng/ml或約0.5 ng/ml， C_{max} 例如在約1 ng/ml至約10 ng/ml或約2.5 ng/ml至約7.5 ng/ml範圍內。

B. 示例性結構

一般而言，本發明涵蓋可為單價或多價且結合於及/或調節NHE3且具有作為磷酸鹽輸送抑制劑之活性的基本上任何小分子，包括在胃腸道中實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用的小分子，包括可根據本發明改質或官能化以改變其物理化學特性從而使整個化合物在胃腸道中實質上為活性的已知之NHE結合化合物。

因此，本發明之化合物可一般由式(I)表示：



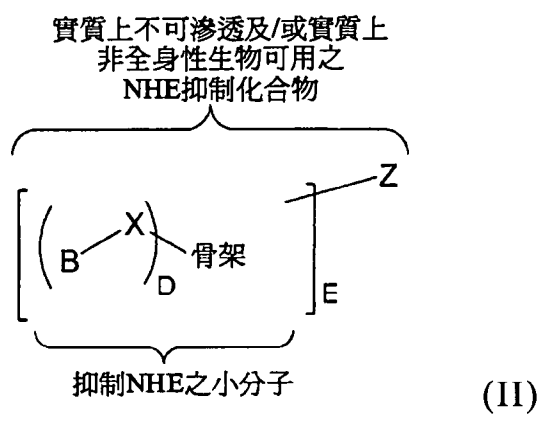
其中：(i) NHE表示NHE結合小分子，且(ii) Z表示上面具有至少一個用於連接於NHE結合小分子之位點的部分，所得NHE-Z分子具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用的整體物理化學特性。該NHE結合小分子一般包含含雜原子部分及與其直接或間接結合之環狀或雜環骨架或支撐部分。詳言之，迄今報導小分子結構為NHE

結合劑或抑制劑之檢查表明，如下文中進一步說明，大部分包含與能夠充當鈉原子或鈉離子模擬物之含雜原子部分直接或間接(藉由例如醯基部分或烴基或雜烴基部分，諸如烷基、烯基、雜烷基或雜烯基部分)結合之環狀或雜環支撐或骨架部分，該含雜原子部分通常選自經取代之胍基部分及經取代之雜環部分(例如含氮雜環部分)。視情況，含雜原子部分可與骨架或支撐部分稠合形成稠合雙環結構，及/或其能夠在生理pH值下形成正電荷。

在此方面應當指出，雖然能夠充當鈉原子或離子模擬物之含雜原子部分可視情況形成正電荷，但此不應理解或解釋為需要整個化合物具有淨正電荷，或其中僅具有單一帶正電部分。更確切些，在各種實施例中，化合物可不具有帶電荷部分，或其可在其中具有多個帶電荷部分(其可具有正電荷、負電荷或其組合，化合物例如為兩性離子)。另外，應瞭解整個化合物可具有淨中性電荷、淨正電荷(例如+1、+2、+3等)或淨負電荷(例如-1、-2、-3等)。

Z部分可結合於NHE小分子上或內基本上任何位置，且尤其可：
 (i)結合於骨架或支撐部分；(ii)結合於含雜原子部分上或內的位置；及/或(iii)結合於將骨架與含雜原子部分鍵聯之間隔部分上或內的位置，其限制條件為Z部分之設置不會顯著不利地影響NHE結合活性。在一個具體實施例中，Z可呈結合於NHE小分子(例如結合於例如骨架或間隔部分)之寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物形式，或者Z可呈將多個NHE小分子鍵聯在一起，因此用以增加以下各物之鍵聯基團形式：
 (i) NHE-Z分子之整個分子量及/或極性表面積；及/或(ii) NHE-Z分子中可自由旋轉之鍵的數目；及/或(iii) NHE-Z分子中氫鍵供體及/或受體之數目；及/或(iv) NHE-Z分子之Log P值至至少約5 (或者小於1或甚至約0)之值，均如本文中闡述；使得整個NHE結合化合物(亦即NHE-Z化合物)實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。

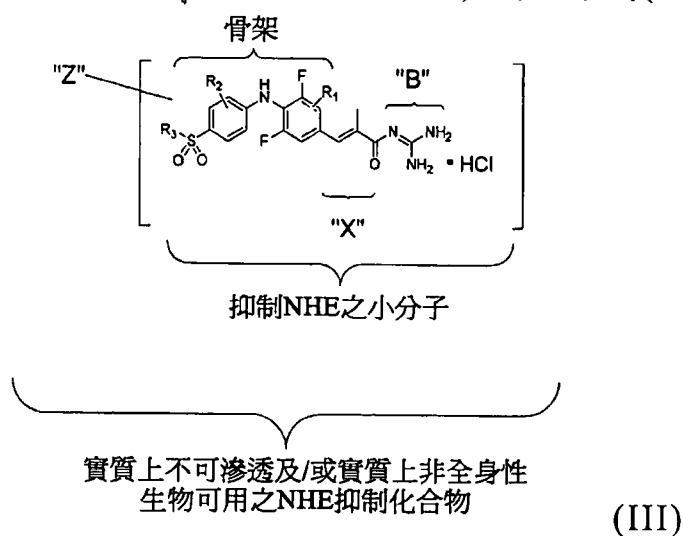
本發明更尤其針對此類實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物或其醫藥學上鹽，其中該化合物具有式(II)之結構：



其中：(i) Z如上文先前所定義，為結合於或併入NHE結合小分子中之部分，使得所得NHE-Z分子具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用的整體物理化學特性；(ii) B為NHE結合小分子之含雜原子部分，且在一個具體實施例中係選自經取代之胍基部分及經取代之雜環部分，其可視情況與骨架部分稠合形成稠合雙環結構；(iii) 骨架為環狀或雜環部分，含雜原子部分(經取代之胍基部分或經取代之雜環部分) B直接或間接結合於其，且其視情況經一或多個另外烴基或雜烴基部分取代；(iv) X為一鍵或選自由經取代或未經取代之烴基或雜烴基部分及尤其經取代或未經取代之C₁-C₇烴基或雜烴基(例如C₁-C₇烷基、烯基、雜烷基或雜烯基)以及經取代或未經取代之飽和或不飽和環狀或雜環部分(例如C₄-C₇環狀或雜環部分)組成之群的間隔部分，其鍵聯B與骨架；且(v) D及E為整數，各獨立地具有1、2或2以上之值。

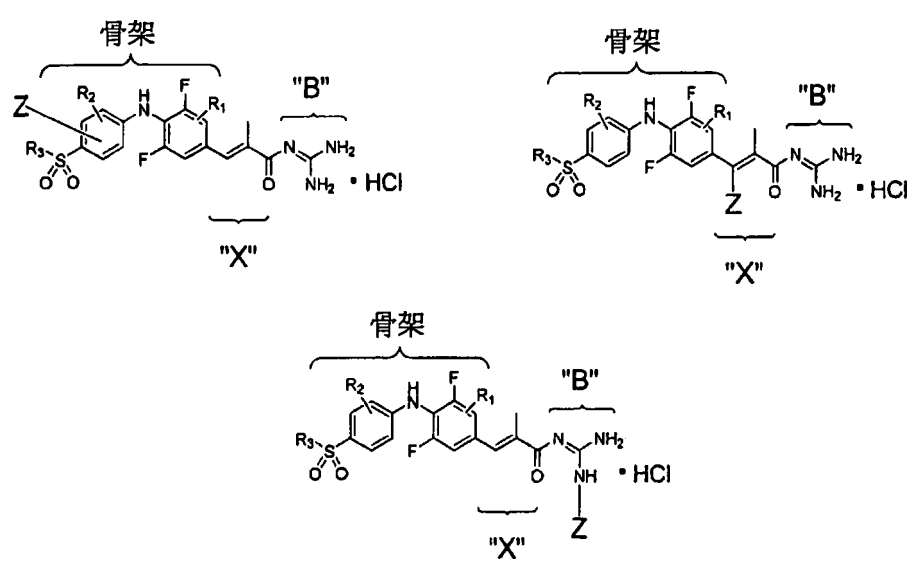
在一或多個具體實施例中，如下文中進一步說明，B可選自胍基部分或選自由以下各物組成之群的作為胍基生物電子等排體的部分：經取代之環丁烯二酮、經取代之咪唑、經取代之噻唑、經取代之噁二唑、經取代之吡唑或經取代之胺。更具體而言，B可選自胍基、醯基

胍基、磺醯基胍基或胍生物電子等排體，諸如環丁烯二酮、經取代或未經取代之5或6員雜環，諸如經取代或未經取代之咪唑、胺基咪唑、烷基咪唑、噻唑、噁二唑、吡唑、烷基硫代咪唑或在生理pH值下可視情況變成帶正電或充當鈉模擬物之其他官能基，包括胺(例如三級胺)、烷基胺及其類似物。在一個尤其較佳實施例中，B為可在生理pH值下視情況變成帶正電以充當鈉模擬物的經取代之胍基部分或經取代之雜環部分。在一個示例性實施例中，本發明之化合物(或更尤其其醫藥學上可接受之鹽酸鹽，如所說明)可具有式(III)之結構：



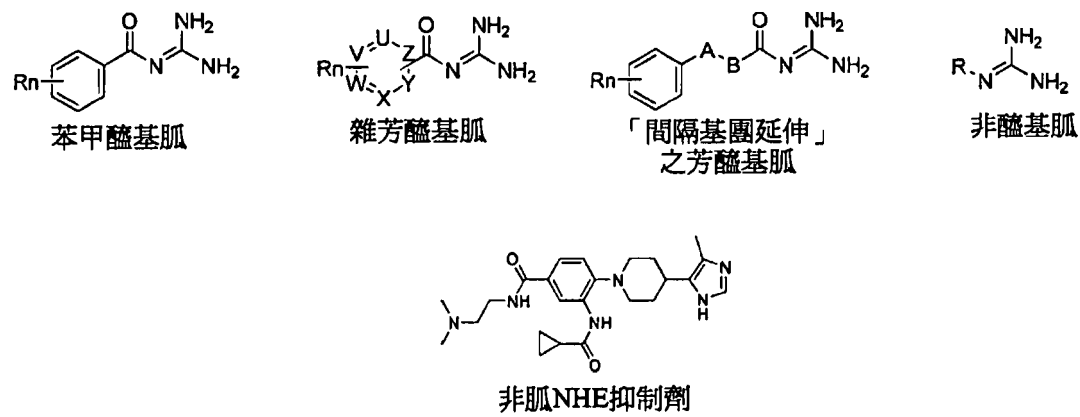
其中Z可視情況連接於NHE結合小分子上大量位點中之任一者，且此外其中芳環上之R₁、R₂及R₃取代基如本文中其他地方及/或美國專利第6,399,824號中所詳述，該專利的全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。

然而，在此方面應當指出，在不偏離本發明之範疇下，本發明之實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物可具有除以上說明以外的結構。舉例而言，在各種替代性實施例中，胍部分中末端氮原子中之一個或兩個可經一或多個取代基取代，及/或改質或官能化部分Z可藉助於(i)骨架、(ii)間隔基團X或(iii)含雜原子部分B連接於NHE結合化合物，如以下提供之結構中一般進一步說明：



在此方面，應當進一步指出，如本文所用，「生物電子等排體」一般係指具有與胍部分類似的物理及化學性質之部分，在此情況下此又給予該給定部分以再次類似於胍部分的生物特性(參見例如 Ahmad, S.等人, Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines: Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, 第177-180頁 (2004)，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)。

如以下進一步詳述，可用作適合起始物質的已知之NHE結合小分子或化學型(用於改質或官能化，以使小分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用，及/或用於醫藥製劑)可一般組織成大量子集，諸如例如：



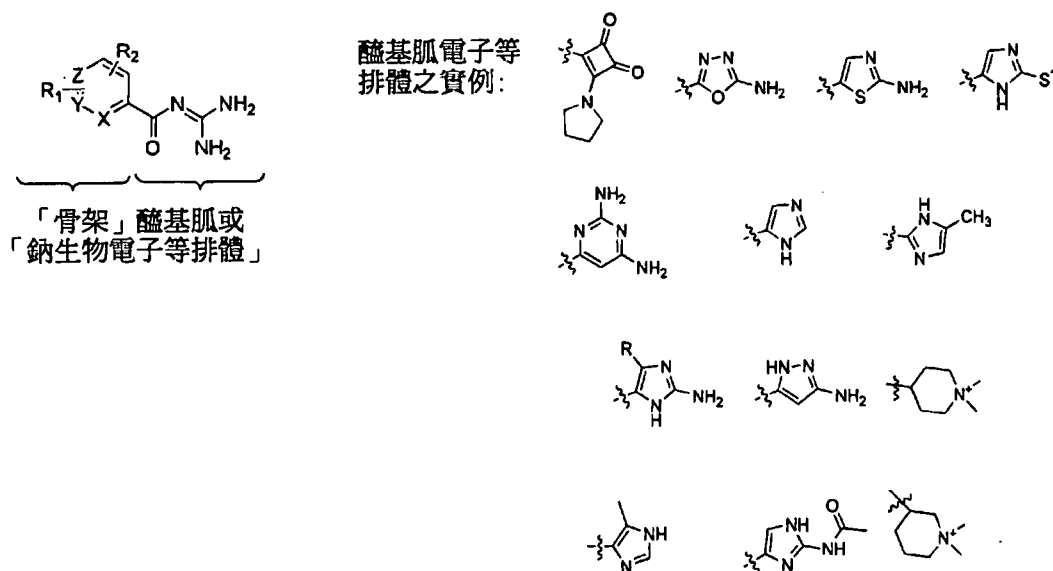
其中：末端環(或在非醯基胍情況下，「R」)表示骨架或支撐部分；胍部分(或在非胍抑制劑之情況下，經取代之雜環，且更特定言之，哌啶環)表示B；且X為醯基部分或-A-B-醯基-部分(或在非醯基胍及非胍抑制劑之情況下為一鍵)(參見例如Lang, H. J., 「*Chemistry of NHE Inhibitors*」, The Sodium-Hydrogen Exchanger, Harmazyn, M., Avkiran, M.及Fliegel, L.編輯, Kluwer Academic Publishers 2003。亦參見B. Masereel等人, An Overview of Inhibitors of Na⁺ / H⁺ Exchanger, *European J. of Med. Chem.*, 38, 第547-554頁 (2003), 其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)。不受控於任何具體理論，已提出在生理pH值下胍基或醯基胍基或帶電荷胍或醯基胍基(或在非胍抑制劑之情況下，雜環或可複製胍基官能基之分子間相互作用的其他官能基，包括(但不限於)哌啶環中質子化之氮原子)可在交換劑或反向輸送體之結合位點處模擬鈉離子(參見例如Vigne等人, *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 9394)。

雖然含雜原子部分能夠形成正電荷，但此不應理解或解釋為需要整個化合物具有淨正電荷，或其中僅具有單一帶正電部分，或甚至其中含雜原子部分能夠在一切情況下形成正電荷。更確切些，在各種替代性實施例中，化合物可在其中不具有帶電荷部分，或其可在其中具有多個帶電荷部分(其可具有正電荷、負電荷或其組合)。另外，應瞭解整個化合物可具有淨中性電荷、淨正電荷或淨負電荷。

在此方面應當指出，以上或本文中其他地方引用之美國專利及美國公開申請案以全文引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。

除以上與本文中其他地方說明之結構外，應當指出，亦可使用胍或醯基胍之生物電子等排置換。迄今鑑別之潛在可行的生物電子等排「胍置換」具有供體/受體及pKa模式類似於胍或醯基胍的五或六員

雜環(參見例如 Ahmad, S.等人, Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines : Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, 第177-180頁 (2004), 其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的), 且包括以下說明之彼等置換:



以上生物電子等排體實施例(亦即以上結構之群)對應於式(II)之結構中之「B」, 其中斷鍵連接於「X」(例如鹼基部分, 或者將生物電子等排體鍵聯於骨架之鍵), 式(III)中與Z之鍵在此處未示出。

應當指出, 在本文中說明之許多結構中, 不會在每個情況下展示所有各種鍵聯或鍵。舉例而言, 在一或多個以上說明之結構中, NHE結合小分子與改質或官能化部分Z之間的鍵或連接並不總是展示。然而, 不應以限制之意義看待此。更確切些, 應瞭解NHE結合小分子以一定方式(例如藉由一鍵或某類別之鍵聯基團)結合或連接於Z, 使得所得NHE-Z分子適於使用(亦即在胃腸道中實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。或者, Z可諸如例如藉由將其定位於胍部分與骨架之間而併入NHE結合小分子中。

應當進一步指出, 本文為實質上不可滲透或實質上非全身性生

物可用之NHE結合化合物及/或為適於根據本發明改質或官能化以使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合小分子提供大量結構。由於該大量結構，所以各種標識符(例如鏈或環中之原子標識符、環或鏈上取代基之標識符等)可使用不止一次。因此，除非特別敘述，否則不應認為一種結構中之標識符在不同結構中具有相同含義(例如一種結構中之「R₁」可能與或可能不與另一種結構中之「R₁」相同)。另外，應當指出，在一或多個下文進一步說明之結構中，結構之特定細節，包括其中一或多個標識符，可提供於引用之參考文獻中，該參考文獻的內容以引用的方式特定併入本文中以達成所有相關及一致目的。

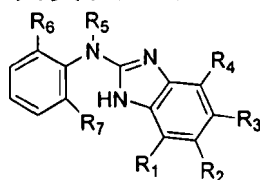
C. 例示性小分子實施例

本發明之實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE3結合化合物可一般衍生或製備自能夠結合於及/或調節NHE3之基本上任何小分子，包括已報導或確定為結合於及/或調節NHE3活性但缺乏不可滲透性(亦即並非實質上不可滲透的)之小分子。在一個尤其較佳實施例中，本發明之各種方法中利用之化合物衍生或製備自結合於NHE3、NHE-2及/或NHE-8同功異型物之小分子。雖然本發明一般係關於NHE3結合化合物，但亦關注顯示出NHE-2及/或NHE-8結合或抑制之化合物。然而，雖然設想適當起點可為已知NHE3、NHE-2及/或NHE-8結合或抑制小分子之改質，但亦可關注針對其他NHE亞型(包括NHE-1)之結合或抑制所鑑別之小分子，且可針對選擇性及結合於NHE3亞型反向輸送體進行最佳化。

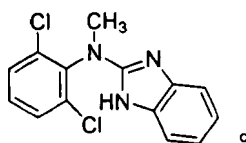
適於使用(亦即適用作實質上生物可用之化合物、適於改質或官能化以產生實質上非全身性生物可用之化合物)之小分子包括下文說明之彼等小分子。在此方面應當指出，不特定展示與Z之鍵或鍵聯(亦即使小分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之改質或官能

化)。如所指出，Z部分可連接於小分子之不干擾(例如空間上干擾)所得化合物有效結合相關NHE反向輸送之能力的基本上任何位點或位置上或包括在其內。更具體而言，Z可連接於NHE結合小分子上之基本上任何位點，Z例如取代最初或原先存在於上面且如下文說明之取代基的全部或一部分，其限制條件為Z部分之設置位點不會實質上不利地影響其NHE結合活性。然而，在一個具體實施例中，鍵或鍵聯自Z延伸至小分子上之位點，將連接點有效定位在遠離(例如基於介入原子或鍵之數目)所得化合物中存在之有效充當鈉離子模擬物之原子(例如在生理pH值條件下能夠形成正離子的原子)處。在一較佳實施例中，鍵或鍵聯將自Z延伸至小分子內用作骨架之環且更佳芳環中的位點。

考慮到上述，在一個具體實施例中，美國專利申請案第2005/0054705號(其全部內容(及尤其其中第1-2頁文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。

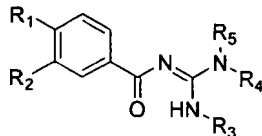


結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。在一個尤其較佳實施例中， R_6 及 R_7 為鹵素(例如Cl)， R_5 為低碳烷基(例如 CH_3)且 R_1 - R_4 為H，化合物具有例如以下結構：



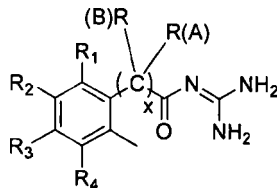
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國

際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第1-2頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



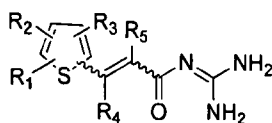
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第49頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



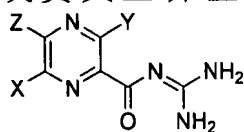
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第118-120頁及第175-177頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



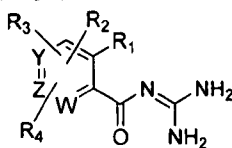
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第129-131頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之結構內的取代基Z不應與根據本發明連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

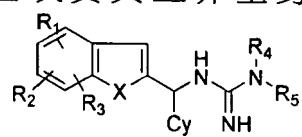
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第127-129頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之結構之環內的Z不應與根據本發明連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

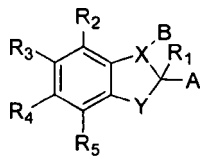
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第134-137

頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



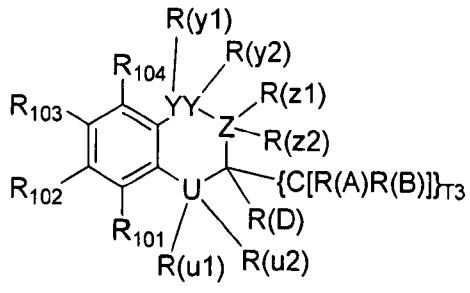
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第31-32頁及第137-139頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

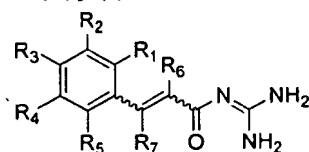
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第37-45頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細

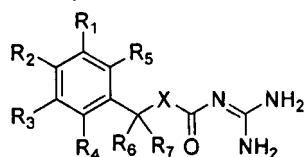
節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之環結構內的Z不應與根據本發明連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第100-102頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(其中詳言之，波狀鍵指示其中可變長度，或可變原子數)。

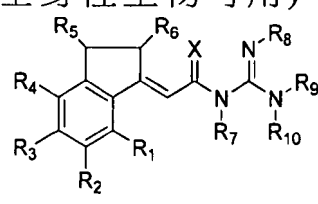
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第90-91頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

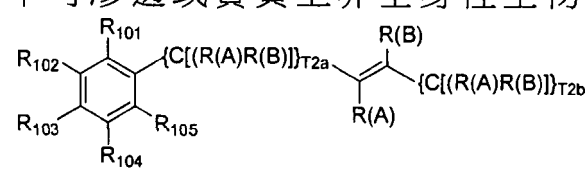
在又一個具體實施例中，美國專利第5,900,436號(或EP 0822182 B1，其全部內容(及尤其其中第1欄第10-55行)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發

明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



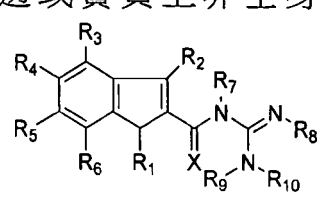
結構中之變數在引用之專利中定義，該等專利之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第35-47頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



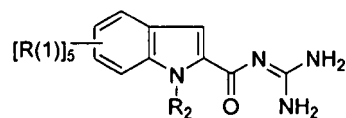
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第154-155頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



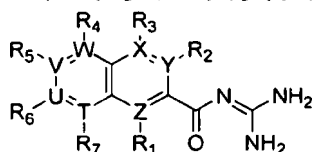
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第132-133頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



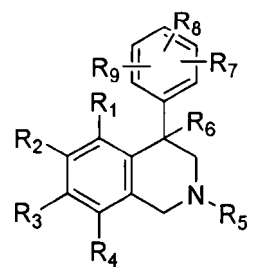
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第58-65頁及第141-148頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。

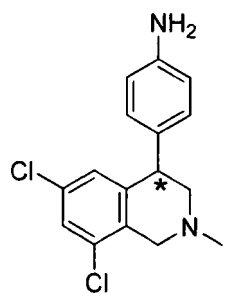


結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之環結構內的Z不應與根據本發明連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

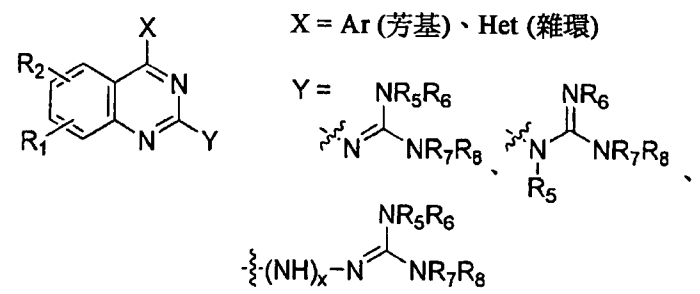
在又一個具體實施例中，美國專利第6,911,453號及第6,703,405號(其全部內容(及尤其6,911,453之第1-7及46欄以及6,703,405之第14-15欄文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



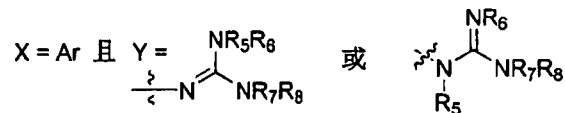
結構中之變數在引用之專利中定義，該等專利之細節以引用的方式併入本文中。在以上所述結構內之一尤其較佳小分子在下文中進一步說明(參見例如專利6,911,453之實例1，該專利之全部內容以引用的方式特定併入本文中)：



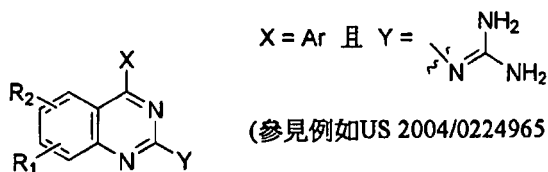
在又一個具體實施例中，美國專利公開案第2004/0039001號、第2004/0224965號、第2005/0113396號及第2005/0020612號(其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



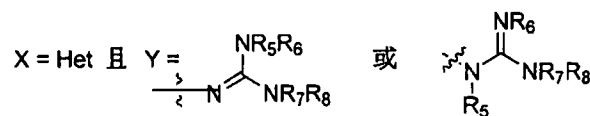
結構中之變數在上文及/或一或多個引用之專利申請案中定義，該等專利申請案之細節以引用的方式併入本文中，及/或如上文所說明(其中斷鍵指示Y部分與稠合雜環之連接點)。詳言之，在各種實施例中，X與Y之組合可如下：



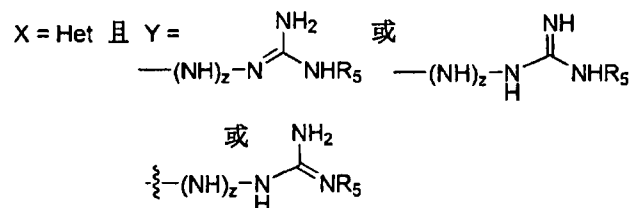
(參見例如US 2004/0039001，其中第1頁)



(參見例如US 2004/0224965，其中第1頁)

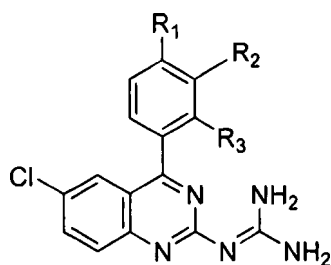


(參見例如 US2005/0113396，其中第1頁)

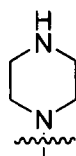


(參見例如US 2005/00020612，其中第1頁)

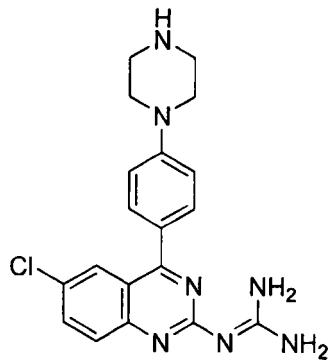
在以上所述結構之一尤其較佳實施例中，小分子具有一般結構：



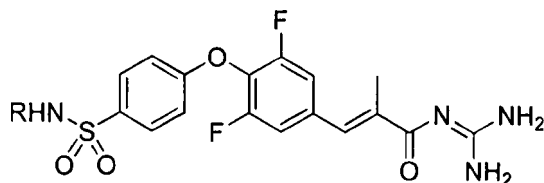
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 可相同或不同，但較佳不同，且獨立地選自H、 $\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 及 R'' 獨立地選自H及烴基，諸如低碳烷基，如本文中其他地方定義)及以下結構：



在以上結構之一更尤其較佳實施例中，在上述結構內之小分子在下文進一步說明(參見例如專利申請案2005/0020612之第5頁上之化合物I1，該專利申請案的全部內容以引用的方式特定併入本文中)：

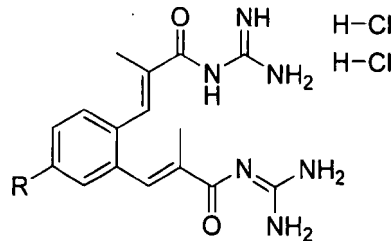


在另一個尤其較佳實施例中，美國專利第6,399,824號(其全部內容(及尤其其中實例1之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



在該結構中，R可較佳選自H及 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ，其中H在各種實施例中尤其較佳。

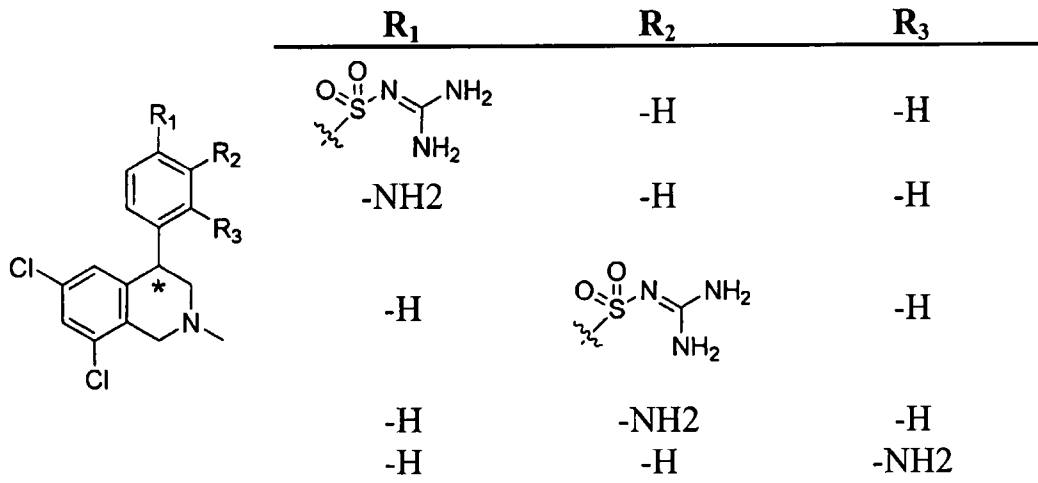
在又一個具體實施例中，美國專利第6,005,010號(及尤其其中第1-3欄)及/或美國專利第6,166,002號(及尤其其中第1-3欄)(其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



結構中之變數(「R」)在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

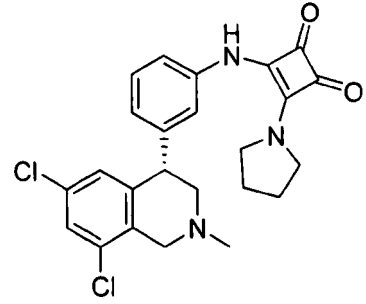
在又一個尤其較佳實施例中，美國專利申請案第2008/0194621號

(其全部內容(及尤其其中實例1之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。



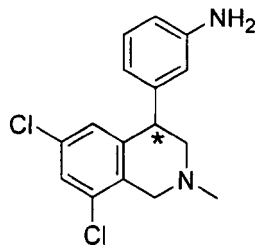
結構中之變數(「R₁」、「R₂及「R₃」)如上所定義及/或如引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個尤其較佳實施例中，美國專利申請案第2007/0225323號(其全部內容(及尤其其中實例36之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。

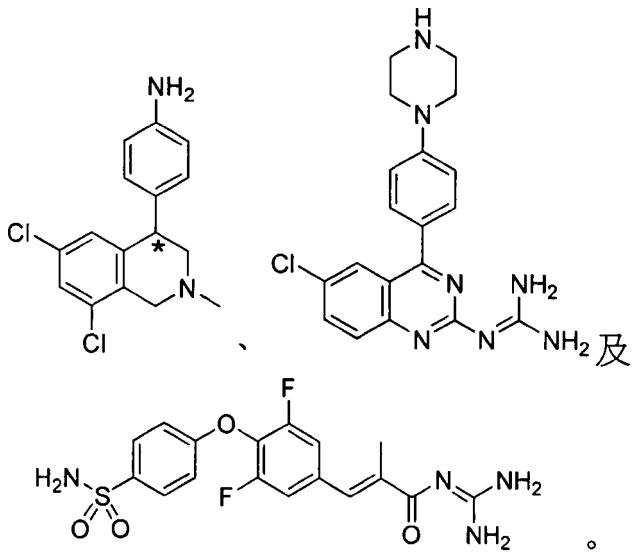


在又一個尤其較佳實施例中，美國專利第6,911,453號(其全部內容(及尤其其中實例35之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適合根據本發明使用或改質(例如結合於或經改質以包括Z，使得所得NHE-Z分子實質上不可滲透或

實質上非全身性生物可用)。



在本發明之一個尤其較佳實施例中，小分子可選自由以下各物組成之群：



在此等結構中，鍵或鍵聯(未示出)可例如在核心與其所結合之雜環或芳環經胺取代之芳環(第一結構)或者經氯取代之芳環(第二結構)或經二氟取代之芳環或經磺醯胺取代之芳環(第三結構)之間延伸。

D. 示例性小分子選擇性

下文展示各種NHE結合小分子之實例及其橫跨NHE-1、NHE-2及NHE-3同功異型物之選擇性(參見例如B. Masereel等人, *An Overview of Inhibitors of Na⁺ / H⁺ Exchanger, European J. of Med. Chem.*, 38, 第547-554頁 (2003)，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)。大部分此等小分子最佳作為NHE-1抑制劑，且此反映在其對NHE-1之選擇性(對亞型-1之IC₅₀比對亞型-3顯著更有效(數字上更低))。然而，表2中之數據指示NHE3結合活性可發展成原先

針對不同同功異型物最佳化之化合物系列。舉例而言，艾米洛 (amiloride) 為一種差的 NHE3 結合劑/抑制劑且在最高濃度測試 (IC₅₀ >100 μM) 下對此反向輸送體無活性；然而，此化合物之類似物，諸如 DMA 及 EIPA，分別具有 14 及 2.4 μM 之 NHE3 IC₅₀。桂皮醯基胍 S-2120 針對 NHE-1 比 NHE3 有效 500 倍；然而，此選擇性在區位異構體 S-3226 中逆轉。因此可將 NHE3 結合選擇性發展成為針對另一個反向輸送體同功異型物之效能而最佳化的化學系列；亦即，此項技術中例示之抑制劑類別可關於針對 NHE3 (或者 NHE-2 及/或 NHE-8) 之活性及選擇性進行適當改質，以及視情況經改質以實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。

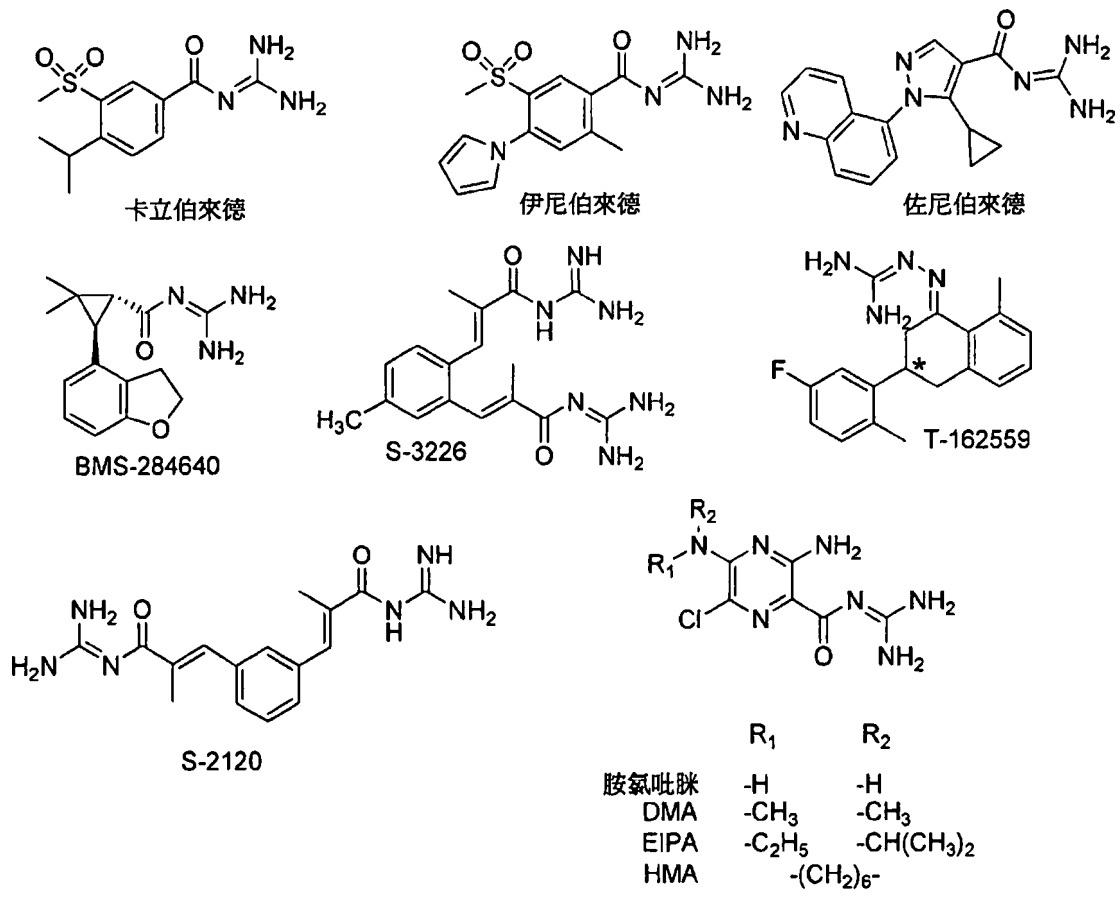


表2

藥物 ^a	IC ₅₀ 或K _i (μM) ^b			
	NHE-1	NHE-2	NHE-3	NHE-5
艾米洛	1-1.6*	1.0**	>100*	21
EIPA	0.01*-0.02**	0.08*-0.5**	2.4*	0.42
HMA	0.013*	--	2.4*	0.37

DMA	0.023*	0.25*	14*	--
卡立伯來德(Cariporide)	0.03-3.4	4.3-62	1->100	>30
伊尼伯來德(Eniporide)	0.005-0.38	2-17	100-460	>30
佐尼伯來德(Zoniporide)	0.059	12	>500*	--
BMS-284640	0.009	1800	>30	3.36
T-162559 (S)	0.001	0.43	11	--
T-162559 (R)	35	0.31	>30	--
S-3226	3.6	80**	0.02	
S-2120	0.002	0.07	1.32	

* = 來自大鼠，** = 來自兔。NA = 無活性

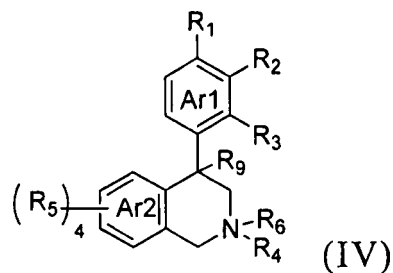
^a 表改自 Masereel, B. 等人, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 38, 547-54。

^b K_i值以斜體表示

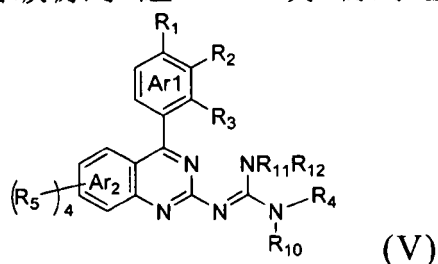
如上文先前所述，本文揭示之NHE結合小分子，包括上文所述之NHE結合小分子，宜經改質以使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。因此，如本文所述之化合物有效位於胃腸道或管腔中，且在一個具體實施例中位於結腸中。因為可在許多不同內臟(例如腦、心臟、肝臟等)中發現各種NHE同功異型物，所以希望NHE結合化合物定位於腸腔中以最小化或消除全身性作用(亦即預防或顯著限制該等器官對此等化合物之暴露)。因此，本發明提供NHE結合化合物及尤其NHE3、NHE-2及/或NHE-8抑制劑，其在胃腸道中實質上為非全身性生物可用的且更特定而言，實質上全身性不可滲透腸管上皮，如本文進一步描述。

E. 示例性實施例

在本發明之一或多個尤其較佳實施例中，「NHE-Z」分子為單價；亦即，分子含有有效結合於及/或調節NHE3以及抑制胃腸道或腎中磷酸鹽輸送之一個部分。在該等實施例中，NHE-Z分子可例如選自式(IV)、(V)、(VI)或(VII)之以下結構之一：

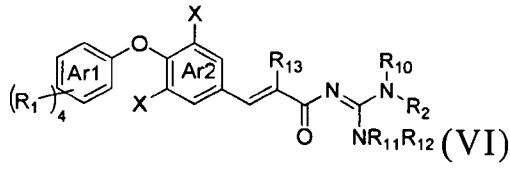


其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自 H、鹵素(例如 Cl)、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H 或 Z，其中 Z 係選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇，其中上面之取代基係選自羥基、胺、脒、羧酸酯、磷酸酯、磺酸酯及胍； R_4 係選自 H、 C_1 - C_7 烷基或 Z，其中 Z 係選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇，其中上面之取代基係選自羥基、胺、脒、羧酸酯、磷酸酯、磺酸酯及胍； R_6 不存在或選自 H 及 C_1 - C_7 烷基；且， $Ar1$ 及 $Ar2$ 獨立地表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經 N、O 或 S 原子置換；

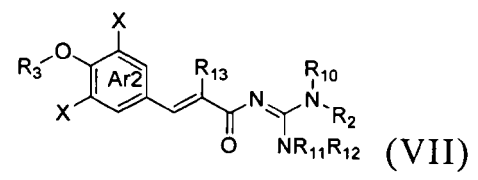


其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_5 獨立地選自 H、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H 或 Z，其中 Z 係選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇，其中上面之取代基係選自羥基、胺、脒、羧酸酯、磷酸酯、磺酸酯及胍，視情況藉由雜環鍵聯基團鍵聯於環 $Ar1$ ； R_4 及 R_{12} 獨立地選自 H 及 R_7 ，其中 R_7 如上定義； R_{10} 及 R_{11} 當存在時獨立地選自 H 及 C_1 - C_7 烷基；且 $Ar1$ 及 $Ar2$ 獨立地表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳

原子經N、O或S原子置換；

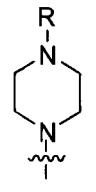


或



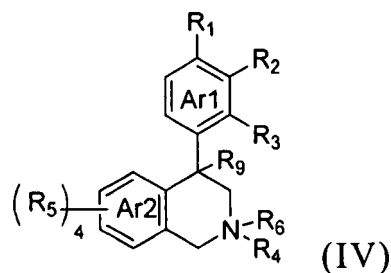
其中：各X為鹵素原子，其可相同或不同；R₁係選自-SO₂-NR₇R₈、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H或Z，其中Z係選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇，其中上面之取代基係選自羥基、胺、脒、羧酸酯、磷酸酯、磺酸酯及胍；R₃係選自H或R₇，其中R₇如上所述；R₁₃係選自經取代或未經取代之C₁-C₈烷基；R₂及R₁₂獨立地選自H或R₇，其中R₇如上所述；R₁₀及R₁₁當存在時獨立地選自H及C₁-C₇烷基；Ar1表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換；且Ar2表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換。

在式(V)之結構之一個具體實施例中，藉由具有以下結構之雜環鍵聯基團，R₁、R₂及R₃之一鍵聯於環Ar1，及/或R₅鍵聯於環Ar2：



其中R表示與其結合之R₁、R₂、R₃或R₅。

在另一具體實施例中，本發明之NHE-Z分子可具有式(IV)之結構：



其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自 H、鹵素、 $NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H 或 Z，其中 Z 係選自經取代之烴基、雜烴基或多元醇及/或經取代或未經取代之聚烷二醇，其中上面之取代基係選自由亞膦酸酯、膦酸酯、胺基膦酸酯、磷酸酯、硫代膦酸酯及二硫代膦酸酯組成之群； R_4 係選自 H 或 Z，其中 Z 為經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇，其中上面之取代基係選自烴基、胺、脒、羧酸酯、膦酸酯、磺酸酯及胍； R_6 係選自 -H 及 C_1 - C_7 烷基；且 Ar1 及 Ar2 獨立地表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經 N、O 或 S 原子置換。

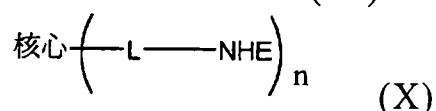
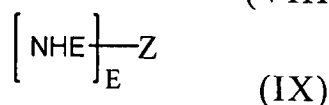
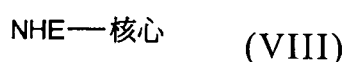
或者或另外，在以上說明之化合物之一或多個實施例中，化合物可視情況具有至少約 100 \AA^2 、約 150 \AA^2 、約 200 \AA^2 、約 250 \AA^2 、約 270 \AA^2 或更大之 tPSA 及/或至少約 710 Da 之分子量。

F. 多價結構：大分子及寡聚物

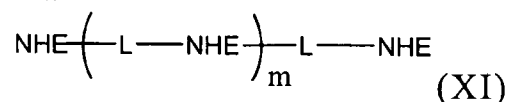
(i). 一般結構

如上所指出，某些實施例係關於 NHE 結合小分子，其在結構上經改質或官能化以改變其物理化學特性(藉由連接或包括部分 Z)，且更特定為 NHE-Z 分子之物理化學特性，因此使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。在一個具體實施例中，且如本文中其他地方進一步詳述，NHE-Z 化合物可為多價(亦即寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物部分)，其中 Z 在此實施例中一般可稱為「核心」部分，且 NHE 結

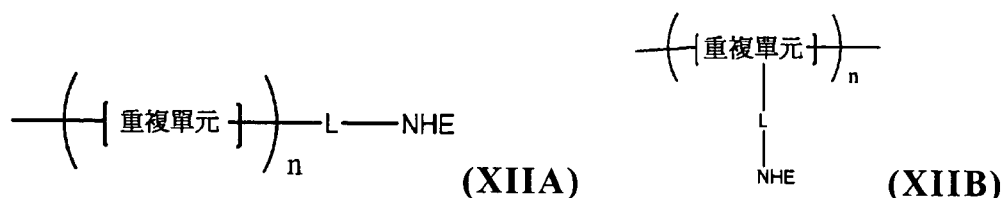
合小分子可直接或間接(藉助於鍵聯部分)與其結合，該等多價化合物具有例如式(VIII)、(IX)及(X)之以下一般結構之一：



其中：核心(或Z)及NHE如上所定義；L為鍵或鍵聯基團，如下文其他地方進一步定義，且E及n均為2或大於2之整數。在各種替代性實施例中，然而，可藉由自多個可相同或不同且由一系列亦可相同或不同之鍵聯基團L連接或結合的NHE結合小分子形成聚合物結構，使NHE結合小分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用，該化合物具有例如式(XI)之結構：



其中：核心(或Z)及NHE如上所定義；L為鍵或鍵聯基團，如下文其他地方進一步定義，且m為0或1或大於1之整數。在此實施例中，NHE結合小分子之物理化學特性及尤其分子量或極性表面積藉由使一系列NHE結合小分子鍵聯在一起而改變(例如增加)，以使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。在此等或又其他替代性實施例中，多價化合物可呈二聚、寡聚或多聚形式，其中例如Z或核心為多個NHE結合小分子結合於其(例如藉助於鍵聯基團)之主鏈。該等化合物可具有例如式(XIIA)或(XIIB)之結構：



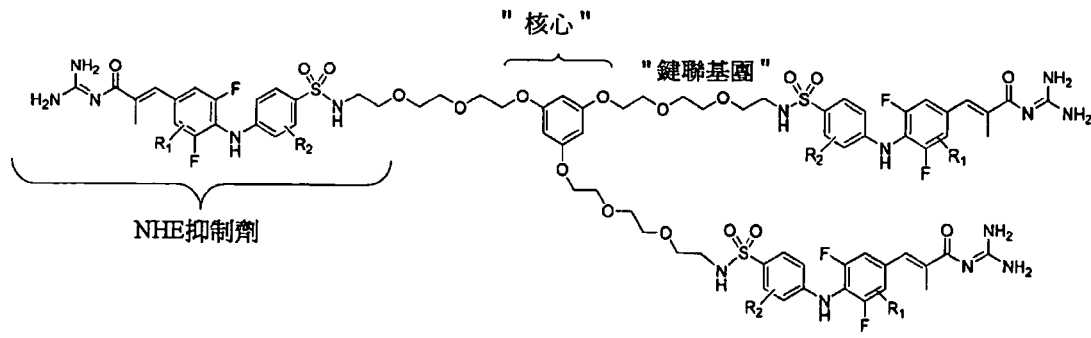
其中：L為鍵聯部分；NHE為NHE結合小分子，各NHE如上所述且下文中進一步詳述；且n為非零整數(亦即1或大於1之整數)。

核心部分具有一或多個連接位點，NHE結合小分子經由鍵或鍵聯基團L結合且較佳共價結合於該一或多個連接位點。一般核心部分可為用來使整個化合物實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之任何東西(例如原子、小分子等)，但在一或多個較佳實施例中為寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物部分，在所有情況下均具有一個以上用於L(且因此用於NHE結合小分子)之連接位點。核心與NHE結合小分子之組合(亦即「NHE-Z」分子)可具有使整個化合物實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之物理化學特性。

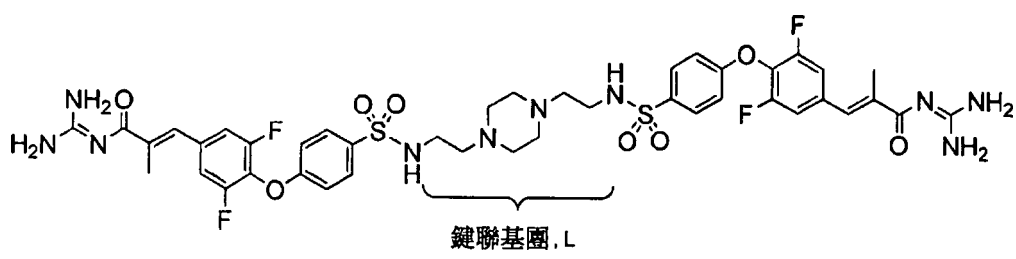
在此方面應當指出，式(XIIA)與(XIIB)中之重複單元一般涵蓋各種聚合物實施例之重複單元，其可視情況藉由本文中所提及之方法產生。在各聚合物或更一般多價實施例中，應當指出，各重複單元可相同或不同，且可藉由鍵聯基團鍵聯於或不鍵聯於NHE結合小分子，鍵聯基團在存在時又可相同或不同。在此方面應當指出，如本文所用之「多價」係指其中具有多個(例如2、4、6、8、10或更多) NHE結合部分之分子。

上述實施例在下文中進一步說明。舉例而言，下文一種示例性寡聚物化合物之第一圖示意欲提供本文所提供之本發明之寬泛背景，其中鑑別出對應於式(X)結構之化合物各部分。應當指出，雖然以下結構中之各「NHE」部分(亦即NHE小分子)相同，但在本發明之範疇內的是各部分獨立地選擇且可為相同或不同的。在以下說明中，鍵聯部分為聚乙二醇(PEG)基元。PEG衍生物在某種程度上由於其水溶性而為有利的，水溶性可幫助避免疏水折攏(當疏水性分子暴露於水性環境時可發生之疏水性基元之分子內相互作用)(參見例如Wiley, R. A.; Rich, D. H. *Medical Research Reviews* 1993, 13(3), 327-384)。以下說明之核心部分亦為有利的，因為其提供一定硬度給核心—(L—NHE)_n分子，允許NHE結合化合物之間的距離增加，同時最低限度地

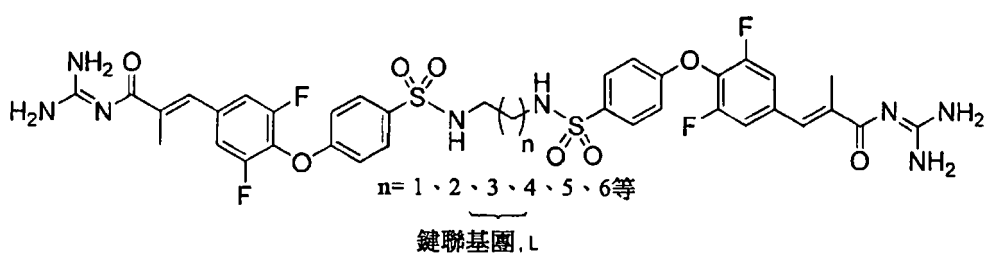
增加轉動自由度。



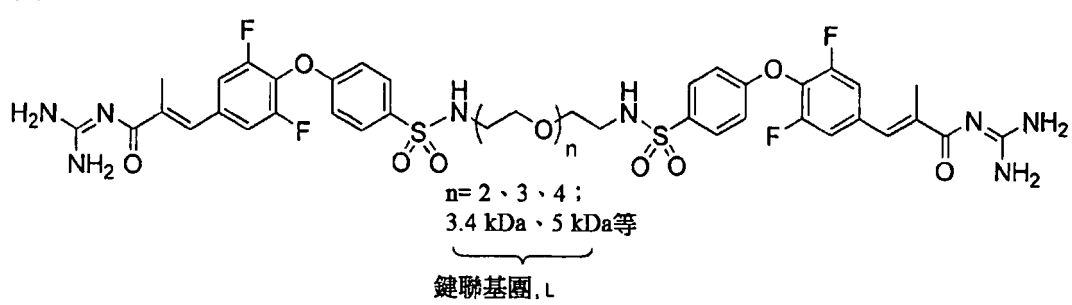
在一個替代性實施例(例如式(XI)，其中m = 0)中，結構可為例如：



或

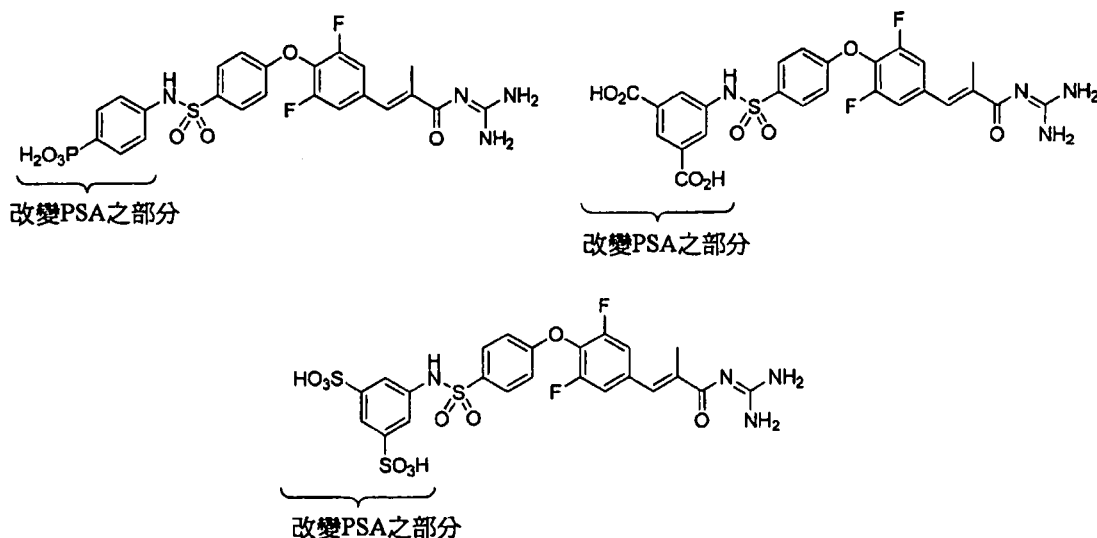


或



在用於根據本發明治療之多價化合物內，n及m (當m不為零時)可獨立地選自約1至約10、更佳約1至約5且甚至更佳約1至約2之範圍。然而，在替代性實施例中，n及m可獨立地選自約1至約500、較佳約1至約300、更佳約1至約100且最佳約1至約50之範圍。在此等或其他具體實施例中，n及m均可在約1至約50或約1至約20之範圍內。

以上提供之結構為用於投與的其中藉助於增加NHE結合小分子之分子量來限制吸收之化合物(亦即使化合物實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)的一個實施例之說明。在一個替代性方法中，如本文中其他地方所指出，可藉助於改變，且更特定而言，增加拓撲極性表面積，使NHE結合小分子實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用，如藉由以下結構進一步說明，其中經取代之芳環結合於NHE結合小分子之「骨架」。諸如膦酸酯、磺酸酯、胍及其類似物之可電離基團之選擇可在預防細胞間滲透性方面尤其有利。碳水化合物亦為有利的，且雖然不帶電荷，仍顯著增加tPSA，同時最低限度地增加分子量。



應指出，在本文中說明之各種實施例中之一或多者中，適合使用(亦即適合用作實質上生物可用之化合物、適於改質或官能化以使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)之NHE結合小分子可尤其獨立地選自一或多種以上描述為苯甲醯基胍、雜芳醯基胍、「間隔基團延伸」之芳醯基胍、非醯基胍及醯基胍電子等排體且如下文中其他細節討論的小分子及/或例如以下中詳述之小分子：US5866610；US6399824；US6911453；US6703405；US6005010；US6887870；US6737423；US7326705；US 55824691 (WO94/026709)；US6399824

(WO02/024637) ; US 2004/0339001 (WO02/020496) ; US 2005/0020612 (WO03/055490) ; WO01/072742 ; CA 2387529 (WO01021582) ; CA 02241531 (WO97/024113) ; US 2005/0113396 (WO03/051866) ; US2005/0020612 ; US2005/0054705 ; US2008/0194621 ; US2007/0225323 ; US2004/0039001 ; US2004/0224965 ; US2005/0113396 ; US2007/0135383 ; US2007/0135385 ; US2005/0244367 ; US2007/0270414 ; 及 CA 2177007 (EP0744397), 其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。再次, 應當指出, 當敘述NHE結合小分子獨立地選擇時, 其意欲例如以上式(X)及(XI)中表示之寡聚體結構可在相同寡聚物或聚合物內包括NHE小分子之不同結構。換言之, 既定多價實施例內之各「NHE」可獨立地與同一多價實施例內之其他「NHE」部分相同或不同。

在設計及製備可用於本發明中詳述之治療的實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物時, 在一些情況下, 宜首先確定小分子NHE結合化合物上之可能連接點, 其中核心或鍵聯基團可在製備一系列候選多價或多價化合物之前設置或連接。此可藉由熟習此項技術者, 經由已知之方法, 藉由將官能基或顯示所需核心或鍵聯基團之片段的官能基系統設置在NHE結合小分子之各個位置上且接著測試此等加合物以確定經改質之化合物是否仍保留所需生物特性(例如NHE3結合及/或調節、抑制磷酸鹽輸送)來進行。對化合物SAR的瞭解亦允許設計對所得化合物之活性有正面影響之核心及/或鍵聯基團。舉例而言, NHE結合化合物系列之SAR可展示N-烷基化哌嗪之設置對生物化學活性(增加效能)或醫藥特性(增加溶解性)具有正面影響; 接著哌嗪部分可經由N-烷基化用作所需核心或鍵聯基團之連接點。以此方式, 所得化合物由此保持母體小分子有利的生物化學或醫

藥特性。在另一實例中，NHE結合化合物系列之SAR可指示氫鍵供體對活性或選擇性而言為重要的。核心或鍵聯部分接著可設計成確保保留此H鍵供體。此等核心及/或鍵聯基團可進一步設計成減弱或加強H鍵供體之 pK_a ，潛在允許提高效能及選擇性。在另一個情況下，化合物中之芳環可為重要的藥效團，經由 π -堆積效應或 π -陽離子相互作用來與生物標靶相互作用。鍵聯基團及核心基元可類似地設計成電子等排或以其他方式與小分子之芳族特徵協同作用。因此，一旦瞭解分子系列內之結構-活性關係，則相關分子可分解為充當必需分子識別要素之關鍵藥效團。當考慮核心或鍵聯基團基元之設置時，所述基元可設計成利用此SAR且可設置成與此等基元電子等排及等電子，產生保留生物活性但具有顯著降低之滲透性的化合物。

可利用化合物系列之SAR設置核心或鍵聯基團的另一個方式為瞭解分子之哪些區域對結構變化不敏感。舉例而言，蛋白質結合化合物之X射線共晶結構可揭露暴露於溶劑且不參與有效的與標靶之相互作用的彼等化合物部分。當在此等區域中之化學改質產生「平坦SAR」（亦即改質似乎對生物化學活性之影響最小）時該等區域亦可憑經驗鑑別。熟習此項技術者已經常利用該等區域，例如藉由設置可提高溶解性或加強ADME特性之基元，在醫藥特性方面發展成化合物。以相同方式，該等區域預計為設置核心或鍵聯基團之有利地方，從而產生如本發明中所述之化合物。此等區域亦預計為用於添加例如高極性官能基（諸如羧酸、膦酸、磺酸及其類似物）以大大增加tPSA之位點。

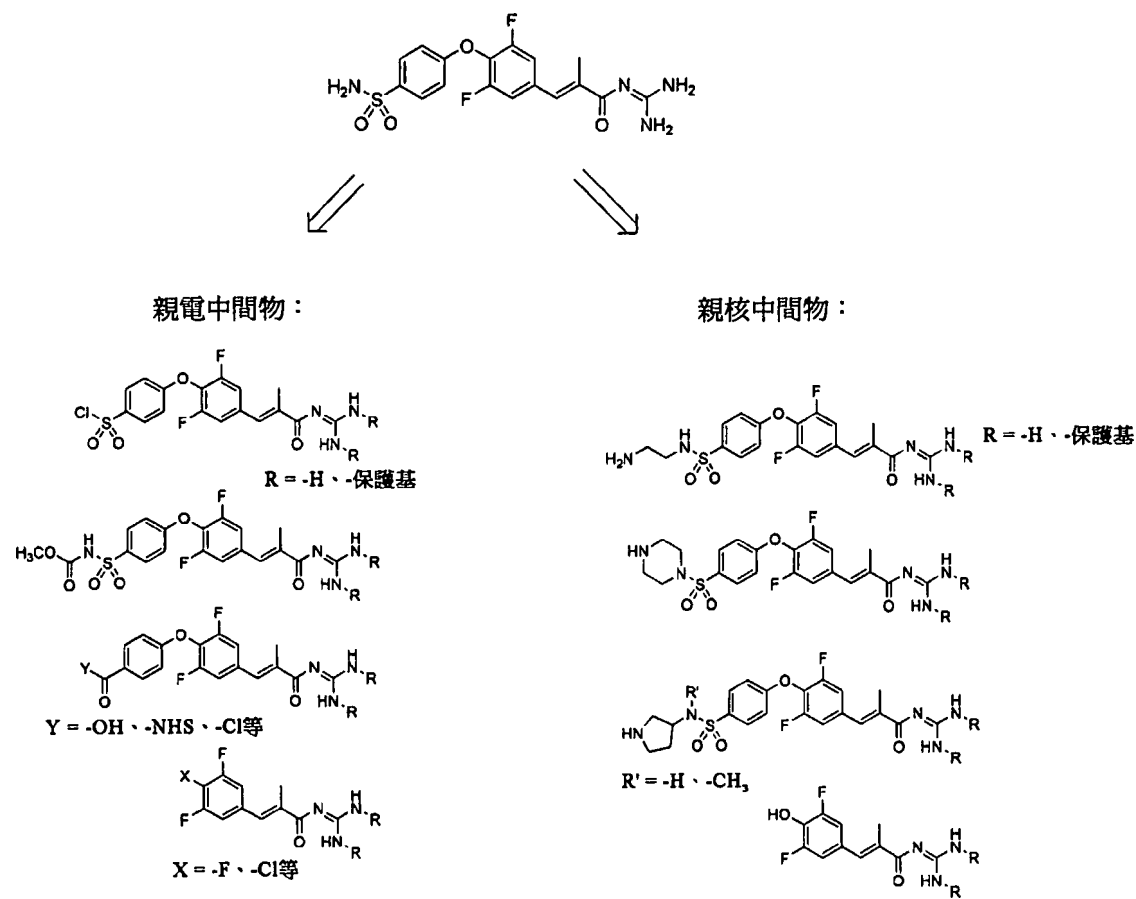
設計顯示NHE結合活性之核心及鍵聯基團時考慮之另一個態樣為限制或預防疏水折攏。具有延伸之烴官能基的化合物可以分子內方式自我折攏，引起與所需生物標靶相互作用之焓障壁增加。因此，當設計核心及鍵聯基團時，此等較佳設計成對疏水折攏具有抗性。舉例而言，諸如剛性單環、雙環或多環之構形約束可設置在核心或鍵聯基團

中以增加結構硬度。或者亦可設置諸如烯烴及炔烴之不飽和鍵。該等改質可確保NHE結合化合物易於與其標靶有效結合。此外，鍵聯基團之親水性可藉由添加氫鍵供體或受體基元，或諸如胺之在胃腸中質子化的離子基元，或去質子化之酸來提高。該等改質將增加核心或鍵聯基團之親水性且幫助預防疏水折攏。此外，該等改質亦將藉由增加tPSA而促進所得化合物之不可滲透性。

以下說明按照以上詳述之原理改質的NHE結合小分子之特定實例。此等部分顯示促進其附接於「Z」(例如核心基團、核心或鍵聯基團L)之官能基。此等官能基可包括可與親核核心或鍵聯基團反應之親電試劑，及可與親電核心或鍵聯基團反應之親核試劑。小分子NHE結合化合物可類似地用例如酮酸基團衍生化，接著其可經由鈹介導之交叉偶合反應與適當核心或鍵聯基團反應。NHE結合化合物亦可含有烯烴，其接著可經由烯烴複分解化學反應與適當核心或鍵聯基團反應，或含有炔烴或疊氮化物，其接著可經由[2 + 3]環加成作用與適當核心或鍵聯基團反應。熟習此項技術者可考慮多種官能基，該等官能基將允許NHE結合小分子輕易且特定連接於所需核心或鍵聯基團。NHE之示例性官能化衍生物包括(但不限於)以下：

流程1

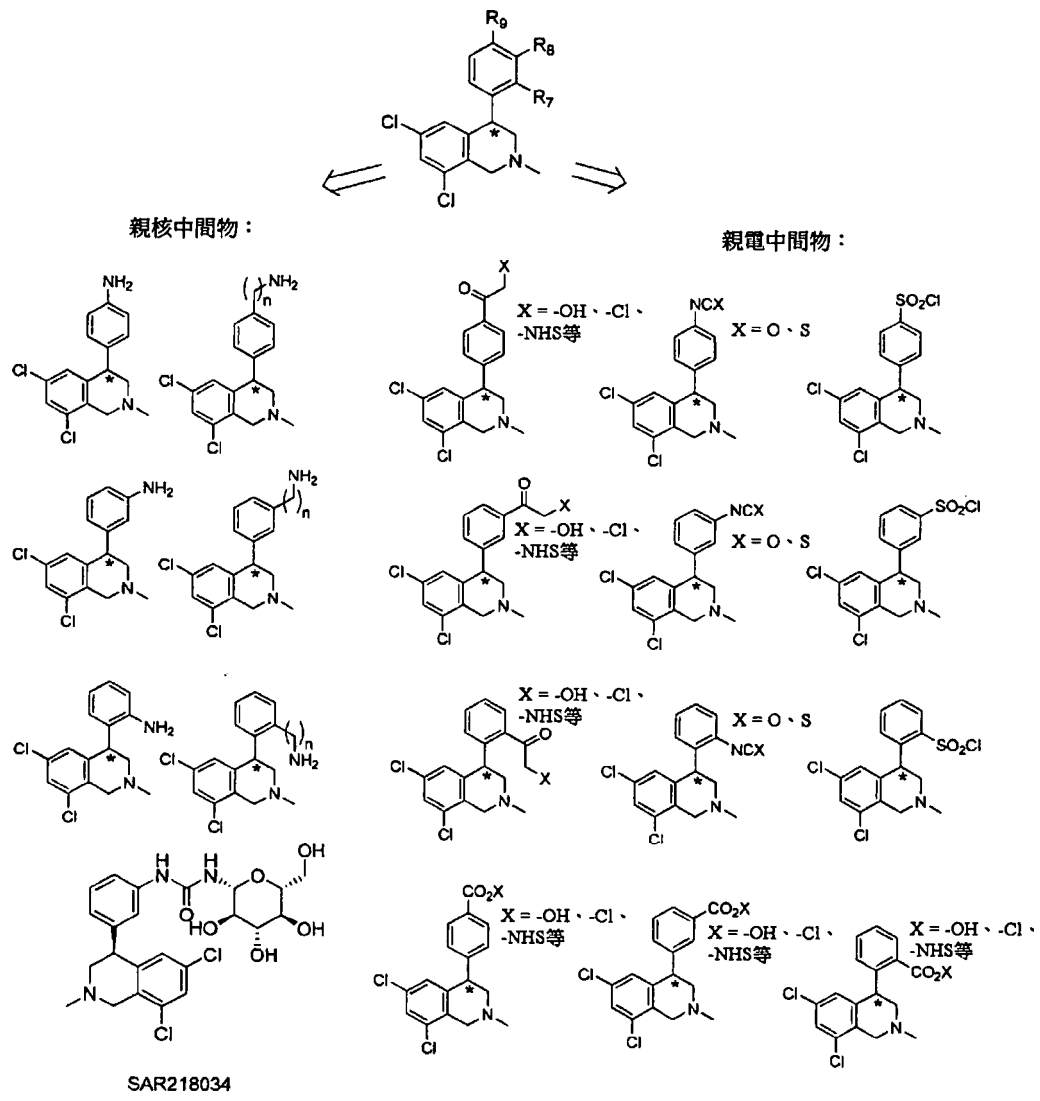
經官能化以顯示促進與核心及鍵聯基團反應之親電或親核基團的桂皮醯基胍NHE結合部分



其中上述結構中之變數(例如R等)如美國專利第6,399,824號中定義，該專利之全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。

流程2

經官能化以顯示促進與核心及鍵聯基團反應之親電或親核基團的四氫異喹啉NHE結合部分

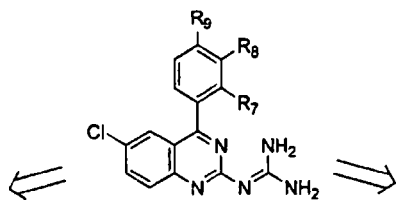


其中上述結構中之變數(例如R_{7,9}等)如美國專利第6,911,453號中定義，該專利之全部內容(及尤其其中第1-4欄之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。亦參見 Linz 等人，*Hypertension*. 60:1560-7, 2012。

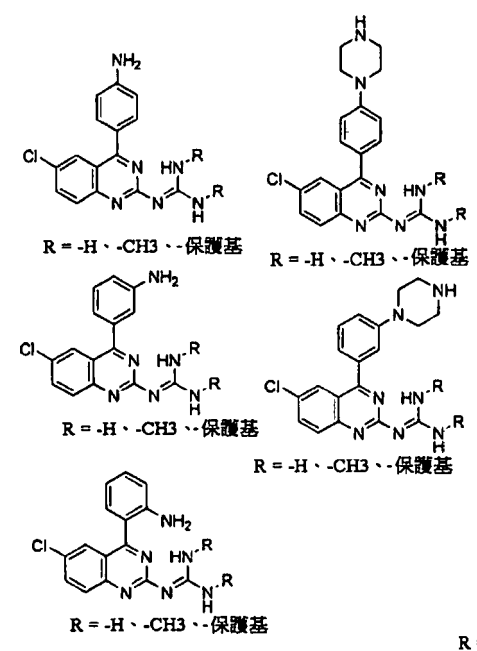
流程3

經官能化以顯示促進與核心及鍵聯基團反應之親電或親核基團的喹啉NHE結合部分

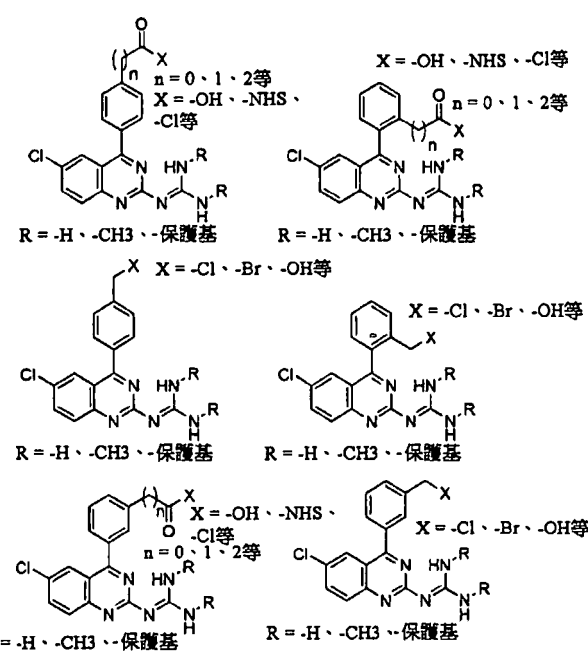




親核中間物：



親電中間物：

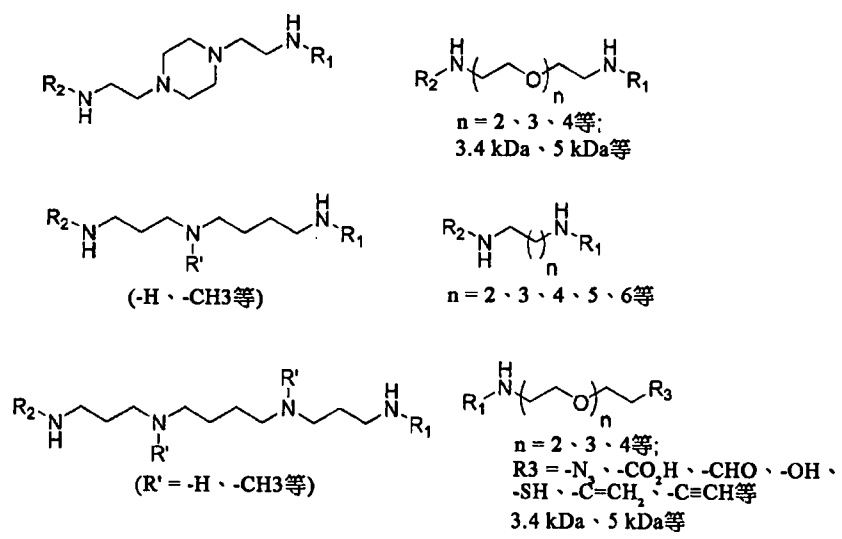


其中上述結構中之變數(例如R₇₋₉等)如美國專利申請案第2005/0020612號及美國專利第6,911,453號中定義，該等專利之全部內容(及尤其其中第1-4欄之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的。

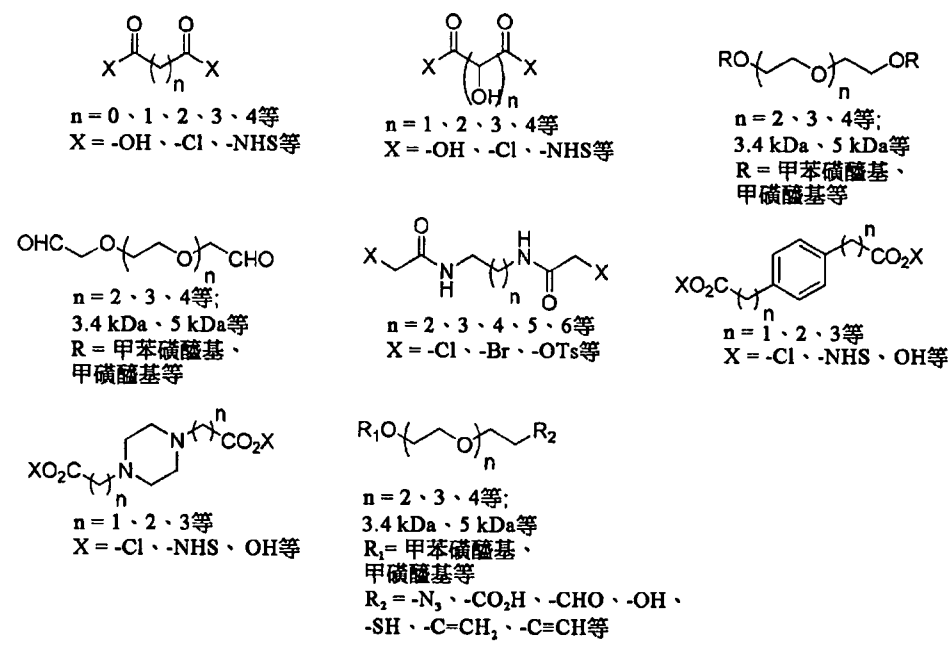
應當指出，熟習此項技術者可設想大量可經適當親電試劑或親核試劑官能化之核心或鍵聯部分。下文展示一系列基於若干設計考慮，包括溶解性、位阻效應及其給予或符合有利的結構-活性關係之能力而選擇的該等化合物。然而，在此方面應當進一步指出，以下及以上提供之結構僅出於說明之目的，且因此不應以限制之意義來看。

示例性親電及親核鍵聯部分包括(但不限於)由以下各物說明之鍵聯部分：

親核鍵聯基團(用於親電NHE抑制性衍生物)



親電鍵聯基團(用於親核NHE抑制性衍生物)

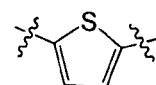
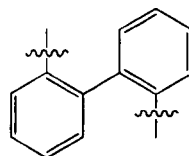
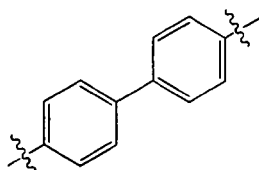
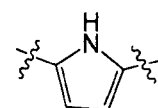
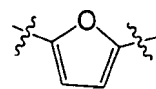
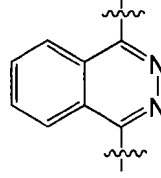
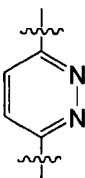
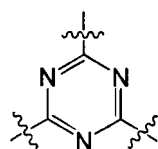
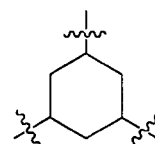
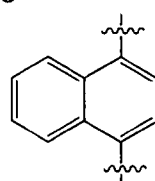
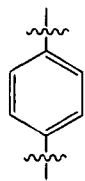
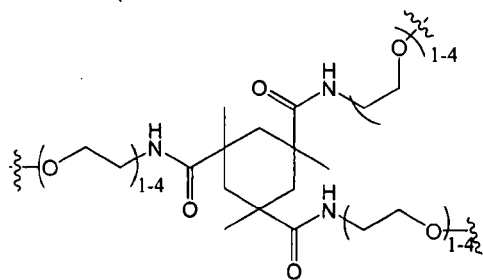


每一描述之實施例(包括其中NHE結合小分子鍵聯於諸如原子、另一個小分子、聚合物部分、寡聚物部分或非重複部分之核心的實施例)中鍵聯部分L可為化學鍵聯基團，諸如鍵或其他部分，例如包含約1至約200個原子，或約1至約100個原子，或約1至約50個原子，其可為親水性及/或疏水性的。在一個實施例中，鍵聯部分可為例如使用此項技術中已知之活性自由基聚合方法來接枝於聚合物骨架上的聚合物部分。較佳L結構或部分亦可選自例如寡乙二醇、寡肽、寡伸乙亞

胺、寡丁二醇及寡己內酯。

如所指出，核心部分可為原子、小分子、寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物部分，在所有情況下均具有一或多個用於L之連接位點。舉例而言，核心部分可為非重複部分(整體上考慮，包括與化合物之鍵聯點)，選自例如由以下各基組成之群：烷基、苯基、芳基、烯基、炔基、雜環、胺、醚、硫化物、二硫化物、肼及經氧、硫、磺醯基、磷醯基、羥基、烷氧基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、醯胺、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環及包含其組合(在各變換中)之部分取代的上述任何基團。非重複部分可在其部分或區段內(例如在烷基區段內)包括重複單元(例如亞甲基)，不具有整體構成部分之離散的重複單元(例如在聚合物或寡聚物意義上)。

示例性核心部分包括(但不限於)實例中說明之核心部分及醚部分、酯部分、硫化物部分、二硫化物部分、胺部分、芳基部分、烷氧基部分等，諸如例如以下：





S

在此方法中，NHE結合小分子經由L連接於一個、若干或視情況所有位於樹枝狀聚合物周圍之末端。在另一個方法中，稱為樹突且以上說明之樹枝狀聚合物構築嵌段用作核心，其中NHE結合基團連接於一個、若干或視情況所有位於樹突周圍之末端。本文中代數通常在約

0與約6之間且較佳在約0與約3之間(代在例如J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY中定義)。樹枝狀聚合物及/或樹突結構為此項技術中熟知且包括例如以下所展示或說明之樹枝狀聚合物及/或樹突結構：(i) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY；(ii) George R Newkome, Charles N. Moorefield 及 Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft MbH；及(iii) Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006。

在又一個方法中，核心部分可為聚合物部分或寡聚物部分。聚合物或寡聚物可在每一情況下獨立地考慮且包含由選自以下各物之重複部分組成的重複單元：烷基(例如-CH₂-)、經取代之烷基(例如-CHR-，其中例如R為羥基)、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、苯基、芳基、雜環、胺、醚、硫化物、二硫化物、肼及經氧、硫、磺醯基、磷醯基、羥基、烷氧基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、醯胺、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環以及包含其組合之部分取代之任一上述部分。在再另一個方法中，核心部分包含由烯系單體聚合產生之重複單元(例如諸如下文其他地方所列出之彼等烯系單體)。

適用於構築用於本文揭示之各種治療方法中治療的實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之多價NHE結合化合物的聚合物部分的較佳聚合物可藉由任何適合技術，諸如藉由自由基聚合、縮聚、加聚、開環聚合來製備，及/或可衍生自天然存在之聚合物，諸如醣聚合物。此外，在一些實施例中，任何此等聚合物部分可官能化。

適用於製備該等化合物之多醣之實例包括(但不限於)來自植物或動物來源之物質，包括纖維素材料、半纖維素、烷基纖維素、羥基烷

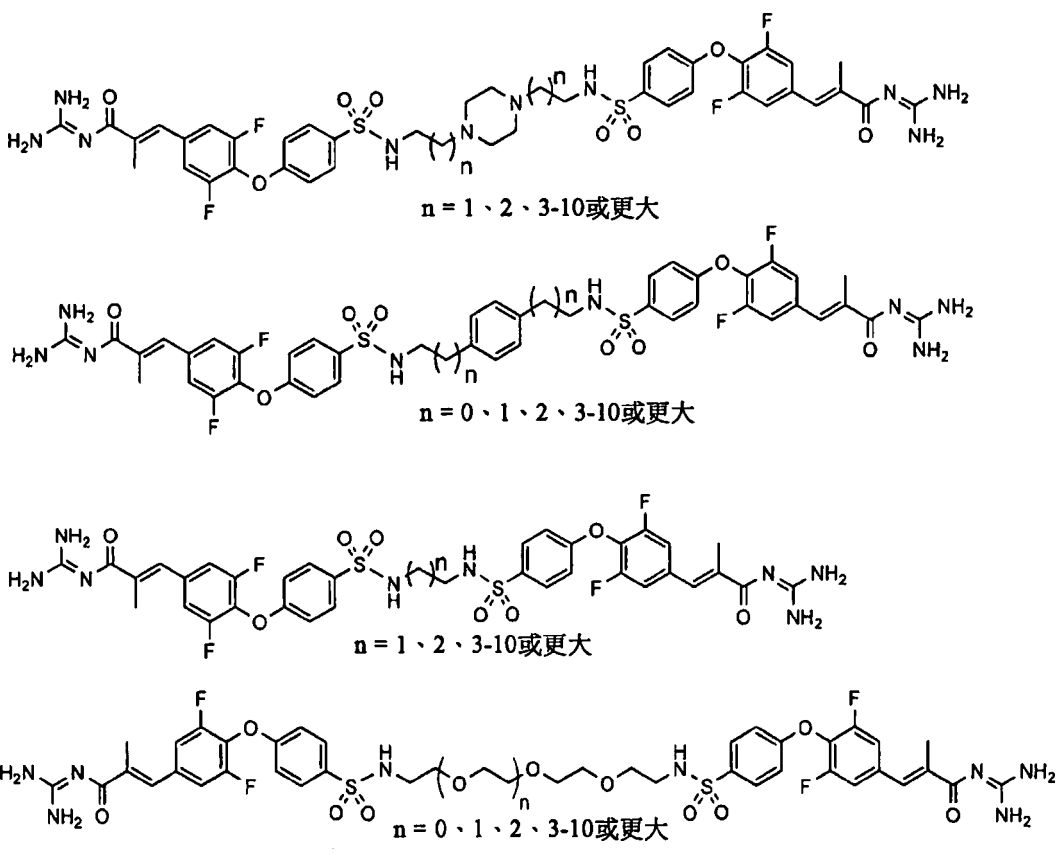
基纖維素、羧甲基纖維素、磺乙基纖維素、澱粉、木聚糖、支鏈澱粉、軟骨素、玻尿酸鹽、肝素、瓜爾膠、三仙膠、甘露聚糖、半乳甘露聚糖、甲殼素及/或殼聚糖。在至少某些情況下，更佳為在胃腸道生理條件下不降解，或不顯著降解之聚合物部分(諸如例如羧甲基纖維素、殼聚糖及磺乙基纖維素)。

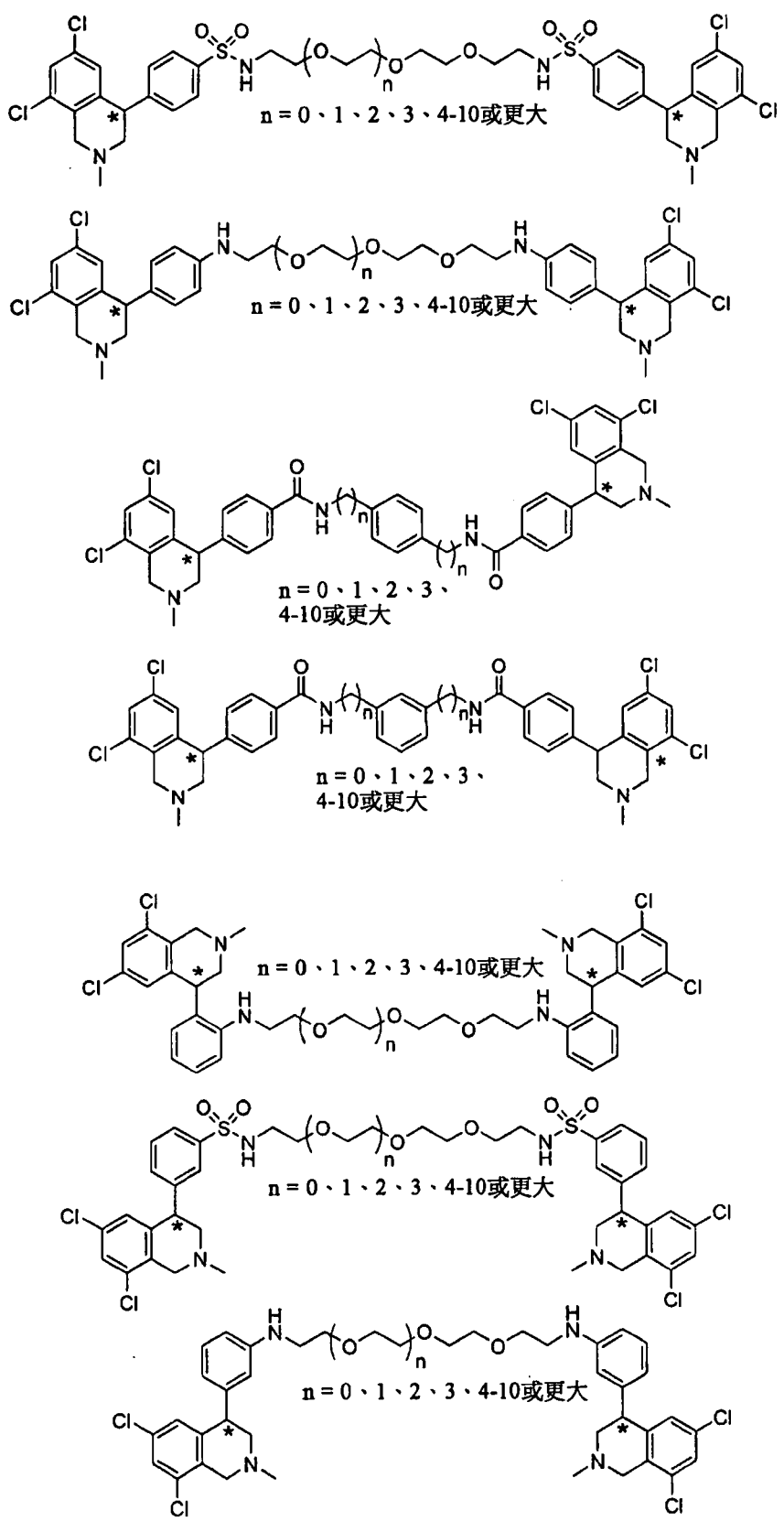
當使用自由基聚合時，聚合物部分可由各類單體製備，包括例如丙烯酸系、甲基丙烯酸系、苯乙烯系、乙烯系及二烯系單體，其典型實例在下文中給出：苯乙烯、經取代之苯乙烯、丙烯酸烷酯、經取代之丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸烷酯、經取代之甲基丙烯酸烷酯、丙烯腈、甲基丙烯腈、丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、異戊二烯、丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯及其組合。亦可使用此等單體之官能化型式且此等單體中之任一者可與其他單體一起用作共聚單體。舉例而言，可用於本發明之特定單體或共聚單體包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯(所有異構體)、甲基丙烯酸丁酯(所有異構體)、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸異龍腦酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸苯甲酯、甲基丙烯酸苯酯、甲基丙烯腈、 α -甲基苯乙烯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯(所有異構體)、丙烯酸丁酯(所有異構體)、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸異龍腦酯、丙烯酸、丙烯酸苯甲酯、丙烯酸苯酯、丙烯腈、苯乙烯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、甲基丙烯酸2-羥乙酯、甲基丙烯酸羥丙酯(所有異構體)、甲基丙烯酸羥丁酯(所有異構體)、甲基丙烯酸N,N-二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸N,N-二乙氨基乙酯、三乙二醇甲基丙烯酸酯、衣康酸酐、衣康酸、丙烯酸縮水甘油酯、丙烯酸2-羥乙酯、丙烯酸羥丙酯(所有異構體)、丙烯酸羥丁酯(所有異構體)、丙烯酸N,N-二甲氨基乙酯、丙烯酸N,N-二乙氨基乙酯、三乙二醇丙烯酸酯、甲基丙烯醯胺、N-甲基丙

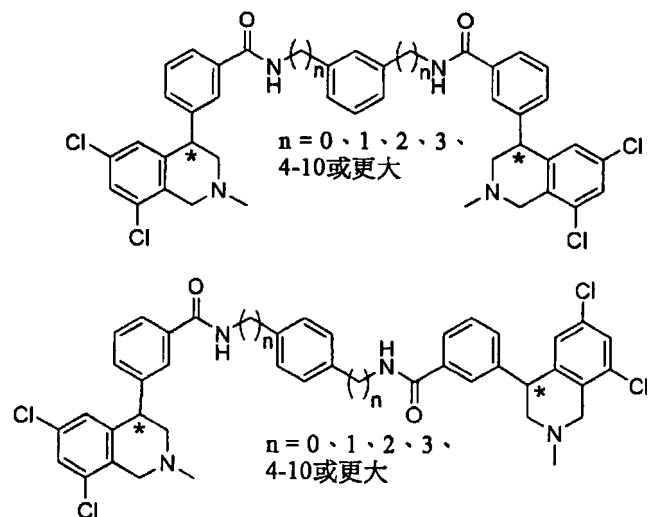
烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N-第三丁基甲基丙烯醯胺、N-正丁基甲基丙烯醯胺、N-羥甲基甲基丙烯醯胺、N-羥乙基甲基丙烯醯胺、N-第三丁基丙烯醯胺、N-正丁基丙烯醯胺、N-羥甲基丙烯醯胺、N-羥乙基丙烯醯胺、4-丙烯醯基嗎啉、乙烯基苯甲酸(所有異構體)、二乙基胺基苯乙烯(所有異構體)、 α -甲基乙烯基苯甲酸(所有異構體)、二乙胺基 α -甲基苯乙烯(所有異構體)、對乙烯基苯磺酸、對乙烯基苯磺酸鈉鹽、烷氧基及烷基矽烷官能單體、順丁烯二酸酐、N-苯基順丁烯二醯亞胺、N-丁基順丁烯二醯亞胺、丁二烯、異戊二烯、氯丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯、乙烯基甲醯胺、烯丙胺、乙烯基吡啶(所有異構體)、氟化丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及其組合。亦可使用主鏈雜原子聚合物部分，包括聚仲乙基亞胺及聚醚，諸如聚氧化乙烯及聚氧化丙烯，以及其共聚物。

在一個具體實施例中，NHE結合小分子NHE連接之聚合物或一部分為多元醇(例如具有例如經羥基取代之烷基(諸如-CH(OH)-)之重複單元的聚合物)。上面有或無還原或可還原端基之多元醇(諸如單醣及雙醣)可為例如用於設置可使化合物實質上不可滲透之其他官能基的良好候選者。

在一個具體實施例中，NHE結合小分子NHE在聚合物鏈之一或兩個末端連接。更特定言之，在本發明之多價實施例之又一個替代性方法中，具有以下示例性結構之一的大分子(例如聚合物或寡聚物)可如本文所述來設計及構築：







應當進一步指出，式(XIIA)或(XIIB)中之重複部分一般涵蓋藉由上文所提及之方法產生之聚合物及共聚物的重複單元。

應當指出，形成如上文所揭示之核心部分的寡聚物及聚合物之各種特性可使用此項技術中一般已知之實驗方式及原理針對既定用途或應用進行最佳化。舉例而言，本文中呈現之化合物或結構之整個分子量可經選擇以便實現不可吸收性、抑制持續性及/或效能。

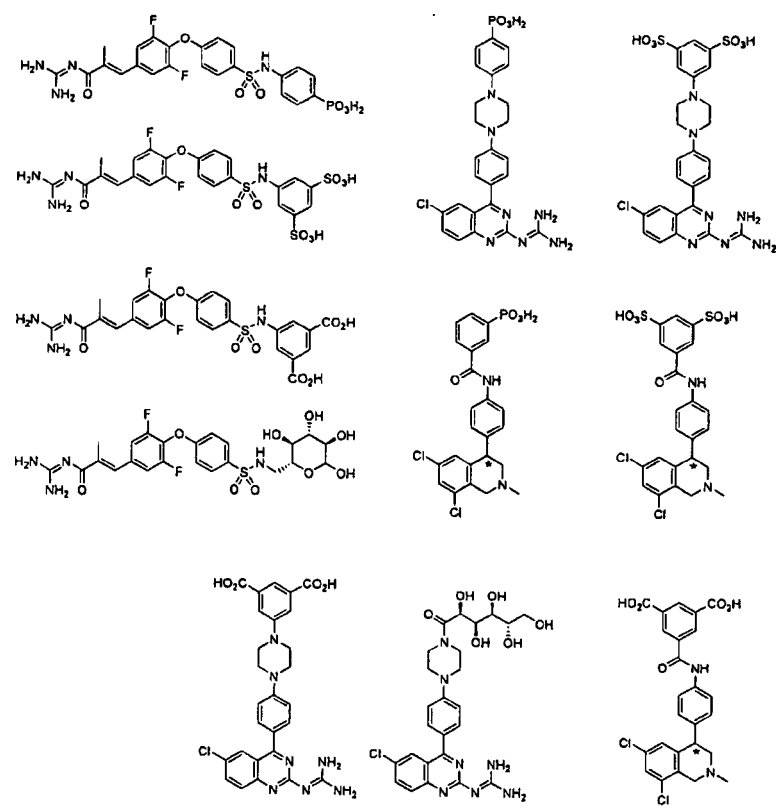
另外，關於涵蓋或包括一般由本文中式(I)結構表示之化合物的彼等聚合物實施例及/或例如本文中引用之許多專利及專利申請案(參見例如 US5866610；US6399824；US6911453；US6703405；US6005010；US6887870；US6737423；US7326705；US 55824691 (WO94/026709)；US6399824 (WO02/024637)；US 2004/0339001 (WO02/020496)；US 2005/0020612 (WO03/055490)；WO01/072742；CA 2387529 (WO01021582)；CA 02241531 (WO97/024113)；US 2005/0113396 (WO03/051866)；US2005/0020612；US2005/0054705；US2008/0194621；US2007/0225323；US2004/0039001；US2004/0224965；US2005/0113396；US2007/0135383；US2007/0135385；US2005/0244367；US2007/0270414；及 CA 2177007 (EP0744397)，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成

所有相關及一致目的)中揭示之聚合物實施例，諸如其中此等化合物或結構側接於聚合物主鏈或鏈的聚合物實施例，聚合物主鏈或鏈之組成，以及聚合物之整個尺寸或分子量，及/或上面存在之側位分子數目，可根據此項技術中已知之各種原理，考慮所欲應用或用途來選擇。

關於NHE結合化合物之聚合物組成，應當指出，可使用大量聚合物，包括例如合成及/或天然存在之脂族、脂環族及/或芳族聚合物。在較佳實施例中，聚合物部分在胃腸道之生理條件下穩定。「穩定」意謂在胃腸道之生理條件下聚合物部分不降解或不顯著降解或基本上不降解。舉例而言，至少約90%、較佳至少約95%且更佳至少約98%且甚至更佳至少約99%之聚合物部分在胃腸道中滯留至少約5小時、至少約12小時、至少約18小時、至少約24小時或至少約48小時後保持未降解或完整。胃腸道中之穩定性可使用胃腸模擬物，例如胃模擬物或小腸之腸模擬物評估，該等模擬物大致模仿其中一或多個位置的生理條件。

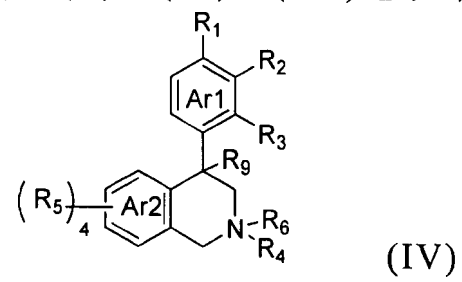
本文中詳述之用作核心部分之聚合物部分可為疏水性、親水性、兩性、不帶電或非離子、帶負電或帶正電的或其組合。另外，聚合物部分之聚合物結構可為線性、接枝、梳形、嵌段、星形及/或樹枝狀，較佳經選擇以產生如上所述之所需溶解性及/或穩定性特性。

或者或另外，可對NHE結合小分子進行增加tPSA之改質，因此促進所得化合物之不可滲透性。該等改質較佳包括添加二陰離子，諸如膦酸鹽、丙二酸鹽、磺酸鹽及其類似物，及多元醇，諸如碳水化合物及其類似物。tPSA增加之NHE之示例性衍生物包括(但不限於)以下：



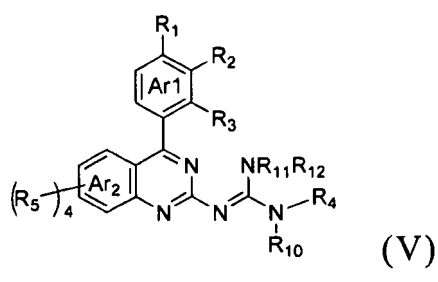
(ii). 示例性實施例

在本發明之一或多個尤其較佳實施例中，「NHE-Z」分子為多價的；亦即，分子含有兩個或兩個以上有效用以結合於及/或調節NHE3且亦抑制胃腸道或腎中磷酸鹽輸送的部分。在該等實施例中，NHE-Z分子可例如選自式(IV)、(V)、(VI)或(VII)之以下結構之一：

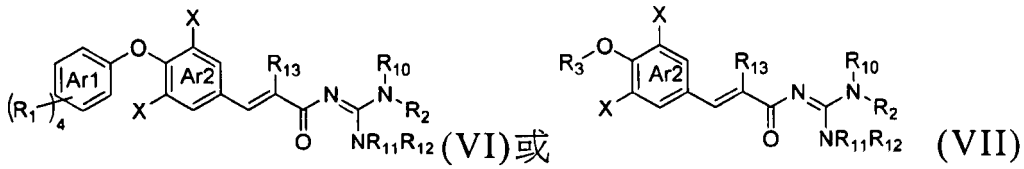


其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自 H、鹵素、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H 或 L，其限制條件為至少一者為 L，其中 L 係選自由經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇組成之群，且此外其中 L 將重複單元鍵聯於多價化合物之獨立地選自經取代或未經取

代之烴基、雜烴基、聚烷二醇、多元醇、多元胺或聚丙烯醯胺的至少一個其他重複單元及/或至少一個其他核心部分； R_4 係選自H、 C_1 - C_7 烷基或L，其中L如上所述； R_6 不存在或選自H及 C_1 - C_7 烷基；且，Ar1及Ar2獨立地表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換；



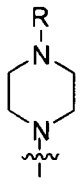
其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_5 藉由雜環鍵聯基團視情況鍵聯於環Ar1且進一步獨立地選自H、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自H或L，其限制條件為至少一者為L，其中L係選自由經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇組成之群，且此外其中L將重複單元鍵聯於多價化合物之獨立地選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇、多元醇、多元胺或聚丙烯醯胺的至少一個其他重複單元及/或至少一個其他核心部分； R_4 及 R_{12} 獨立地選自H或L，其中L如上定義； R_{10} 及 R_{11} 當存在時獨立地選自H及 C_1 - C_7 烷基；且，Ar1及Ar2獨立地表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換；



其中：各X為鹵素原子，其可相同或不同； R_1 係選自 $-SO_2-NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)R_8$ 、 $-(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-O(CO)NR_7R_8$ 、 $-NR_7(CO)OR_8$ 及 $-NR_7SO_2NR_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自H或L，其限制條件為至少一者為L，其中L係選自由經取代或

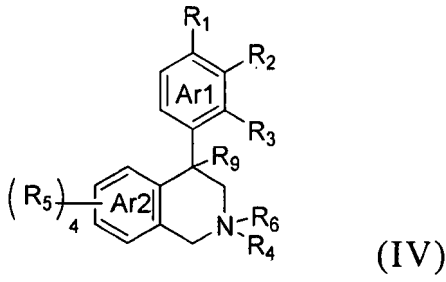
未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇及多元醇組成之群，且此外其中L將重複單元鍵聯於多價化合物之獨立地選自經取代或未經取代之烴基、雜烴基、聚烷二醇、多元醇、多元胺或聚丙烯醯胺的至少一個其他重複單元及/或至少一個其他核心部分；R₃係選自H或L，其中L如上所述；R₁₃係選自經取代或未經取代之C₁-C₈烷基；R₂及R₁₂獨立地選自H或L，其中L如上所述；R₁₀及R₁₁當存在時獨立地選自H及C₁-C₇烷基；Ar1表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換；且Ar2表示芳環或者雜芳環，其中其一或多個碳原子經N、O或S原子置換。

在式(V)結構之一個具體實施例中，藉由具有以下結構之雜環鍵聯基團，R₁、R₂及R₃之一鍵聯於環Ar1，及/或R₅鍵聯於環Ar2：



其中R表示結合於其之R₁、R₂、R₃或R₅。

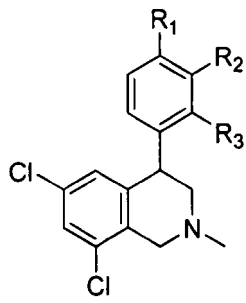
在一個具體實施例中，NHE結合小分子具有式(IV)之結構：



或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：各R₁、R₂、R₃、R₅及R₉獨立地選自H、鹵素、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-SO₂-NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵；R₄係選自H、C₁-C₇烷基或將NHE結合小分子鍵聯於L之

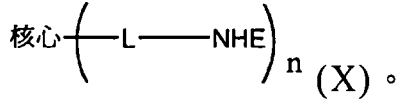
鍵；R₆不存在或選自H及C₁-C₇烷基；且Ar1及Ar2獨立地表示芳環或雜芳環。

在以上實施例之其他具體實施例中，NHE結合小分子具有以下結構：

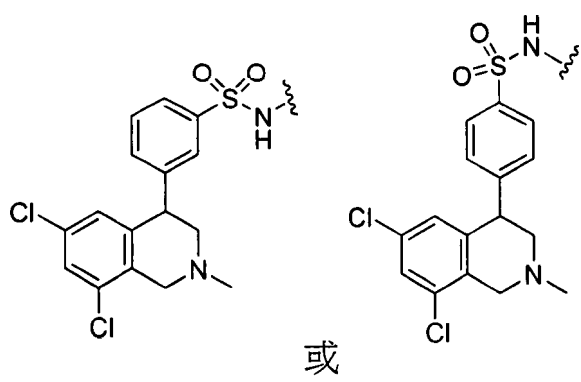


或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：各R₁、R₂及R₃獨立地選自H、鹵素、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-SO₂-NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵。

在一個實施例中，化合物具有式(X)之結構：



在以上實施例之其他具體實施例中，NHE結合小分子具有以下結構之一：

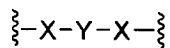


或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽。

在以上實施例之其他具體實施例中，L為聚烷二醇鍵聯基團，諸如聚乙二醇鍵聯基團。

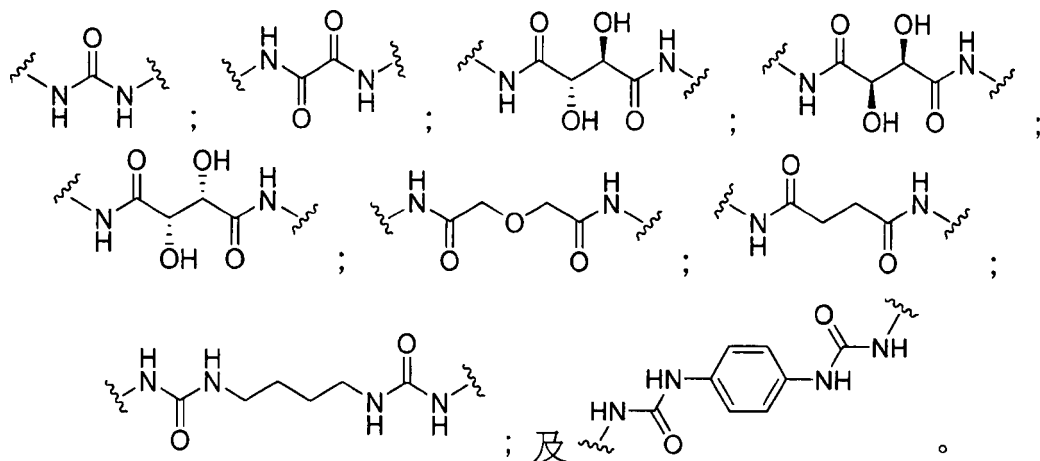
在以上實施例之其他具體實施例中， n 為2。

在以上實施例之其他具體實施例中，核心具有以下結構：



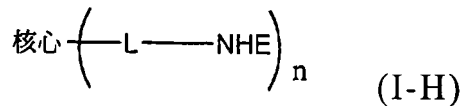
其中：X係選自由一鍵、-O-、-NH-、-S-、 C_{1-6} 伸烷基、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-SO₂NH-及-NHSO₂-組成之群；Y係選自由一鍵、視情況經取代之 C_{1-8} 伸烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、聚乙二醇鍵聯基團、-(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆-及-(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-組成之群；且Y₁係選自由氫、視情況經取代之 C_{1-8} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基組成之群。

在以上實施例之其他具體實施例中，核心係選自由以下各物組成之群：



H. 其他示例性化合物之一般結構

在一個實施例中，本發明之化合物可一般由式(I-H)表示：

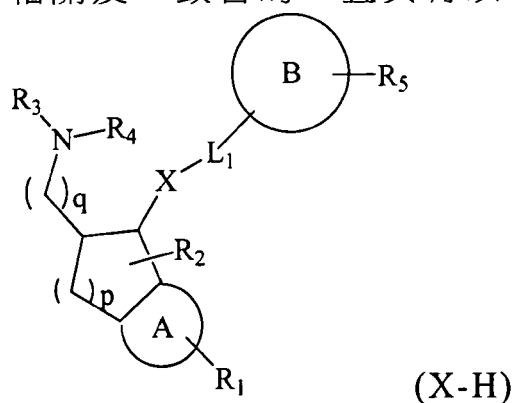


或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：(i) NHE表示如下闡述之NHE結合及/或調節小分子部分；(ii) n 為2或2以上之整數；(iii)核心為上面具有用於連接於兩個或兩個以上NHE結合小分子部分之兩個或兩個以上位點的核心部分；及(iv) L為將核心部分連

接於兩個或兩個以上NHE結合小分子部分之鍵或鍵聯基團，所得NHE結合化合物(亦即式(I)之化合物)具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之整體物理化學特性。核心部分可結合於NHE結合小分子部分上或內之基本上任何位置，其限制條件為其設置不顯著不利地影響NHE結合活性。

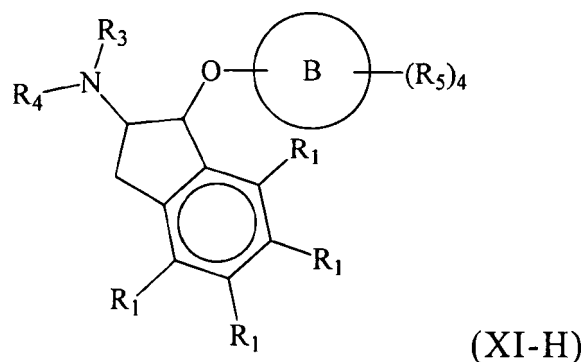
應當指出，在本文中說明之許多結構中，不會在每個情況下展示所有各種鍵聯或鍵。舉例而言，在一或多個以上說明之結構中，NHE結合小分子部分與核心部分之間的鍵或連接並不總是展示。然而，不應以限制之意義看待此。更確切些，應瞭解NHE結合小分子部分以一定方式(例如藉由一鍵或某類別之鍵聯基團)結合或連接於核心部分，使得所得NHE結合化合物適於使用(亦即在胃腸道中實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。

適用於(亦即適於根據本發明進行改質或官能化)製備本發明實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物的NHE結合小分子部分揭示於WO 2010/025856中，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的，且具有以下式(X-H)之結構：



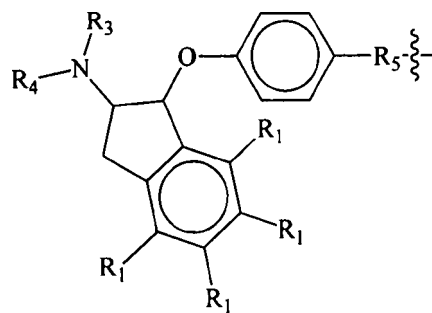
結構中之變數在WO 2010/025856中定義，其細節以引用的方式併入本文中。

在更特定實施例中，NHE結合小分子部分具有以下式(XI-H)之結構：



其中：B係選自由芳基及雜環基組成之群；各R₅獨立地選自由氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之C₁₋₄烷氧基、視情況經取代之C₁₋₄硫烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、羥基、側氧基、氰基、硝基、-NR₇R₈、-NR₇C(=O)R₈、-NR₇C(=O)OR₈、-NR₇C(=O)NR₈R₉、-NR₇SO₂R₈、-NR₇S(O)₂NR₈R₉、-C(=O)OR₇、-C(=O)R₇、-C(=O)NR₇R₈、-S(O)₁₋₂R₇及-SO₂NR₇R₈組成之群，其中R₇、R₈及R₉獨立地選自由氫、C₁₋₄烷基或將NHE結合小分子部分與L鍵聯之鍵組成之群，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子部分與L鍵聯之鍵；R₃及R₄獨立地選自由氫、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或R₃及R₄連同其鍵結之氮一起形成視情況經取代之4-8員雜環基；且各R₁獨立地選自由氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之C₁₋₆烷氧基組成之群。

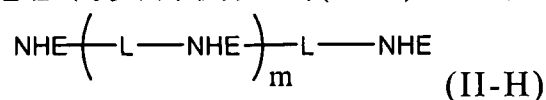
在其他更特定實施例中，NHE結合小分子部分具有以下式(XII-H)之結構：



(XII-H)

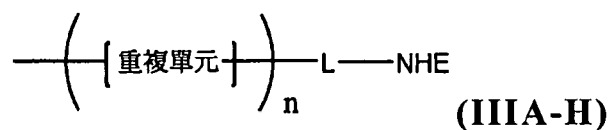
其中：各 R_3 及 R_4 獨立地選自由氫及視情況經取代之 C_{1-4} 烷基組成之群，或 R_3 及 R_4 連同其鍵結之氮一起形成視情況經取代之4-8員雜環基；各 R_1 獨立地選自由氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；且 R_5 係選自由 $-SO_2-NR_7-$ 及 $-NHC(=O)NH-$ 組成之群，其中 R_7 為氫或 C_{1-4} 烷基。

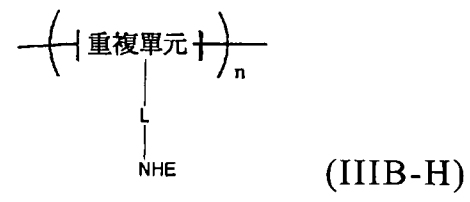
在各種替代性實施例中，可藉由自多個可相同或不同且由一系列亦可相同或不同之鍵聯基團L連接或結合的NHE結合小分子部分形成聚合物結構，使NHE結合小分子部分實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用，該化合物具有例如式(II-H)之結構：



其中：NHE如上所定義；L為一鍵或鍵聯基團，如本文其他地方進一步定義，且m為0或1或大於1之整數。在此實施例中，NHE結合小分子部分之物理化學特性及尤其分子量或極性表面積藉由使一系列NHE結合小分子部分鍵聯在一起而改變(例如增加)，以使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用。

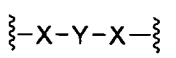
在其他替代性實施例中，多價NHE結合化合物可呈寡聚體或聚合物形式，其中主鏈(例如藉助於鍵聯基團)結合於多個NHE結合小分子部分。該等化合物可具有例如式(IIIA-H)或(IIIB-H)之結構：



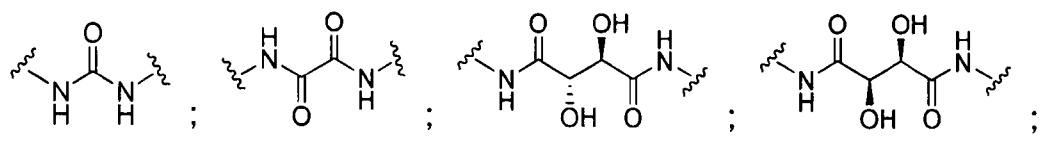


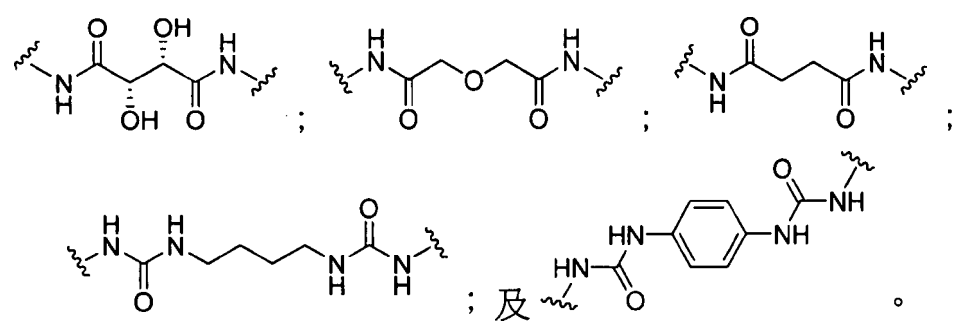
其中：NHE如上所定義；L為一鍵或鍵聯基團，如本文其他地方進一步定義，且n為非零整數(亦即1或大於1之整數)。應當指出，式(IIIA-H)及(IIIB-H)中之重複單元一般涵蓋各種聚合物實施例之重複單元，包括線性、分支及樹枝狀結構，其可視情況藉由本文中所提及之方法產生。在各聚合物或更一般多價實施例中，應當指出，各重複單元可相同或不同，且可藉由鍵聯基團鍵聯於或不鍵聯於NHE結合小分子部分，鍵聯基團在存在時又可相同或不同。在此方面應當指出，如本文所用之「多價」係指其中具有多個(例如2、4、6、8、10或更多)NHE結合小分子部分之分子。

在上述多價實施例中，L可為聚烷二醇鍵聯基團，諸如聚乙二醇鍵聯基團；及/或核心可具有以下結構：

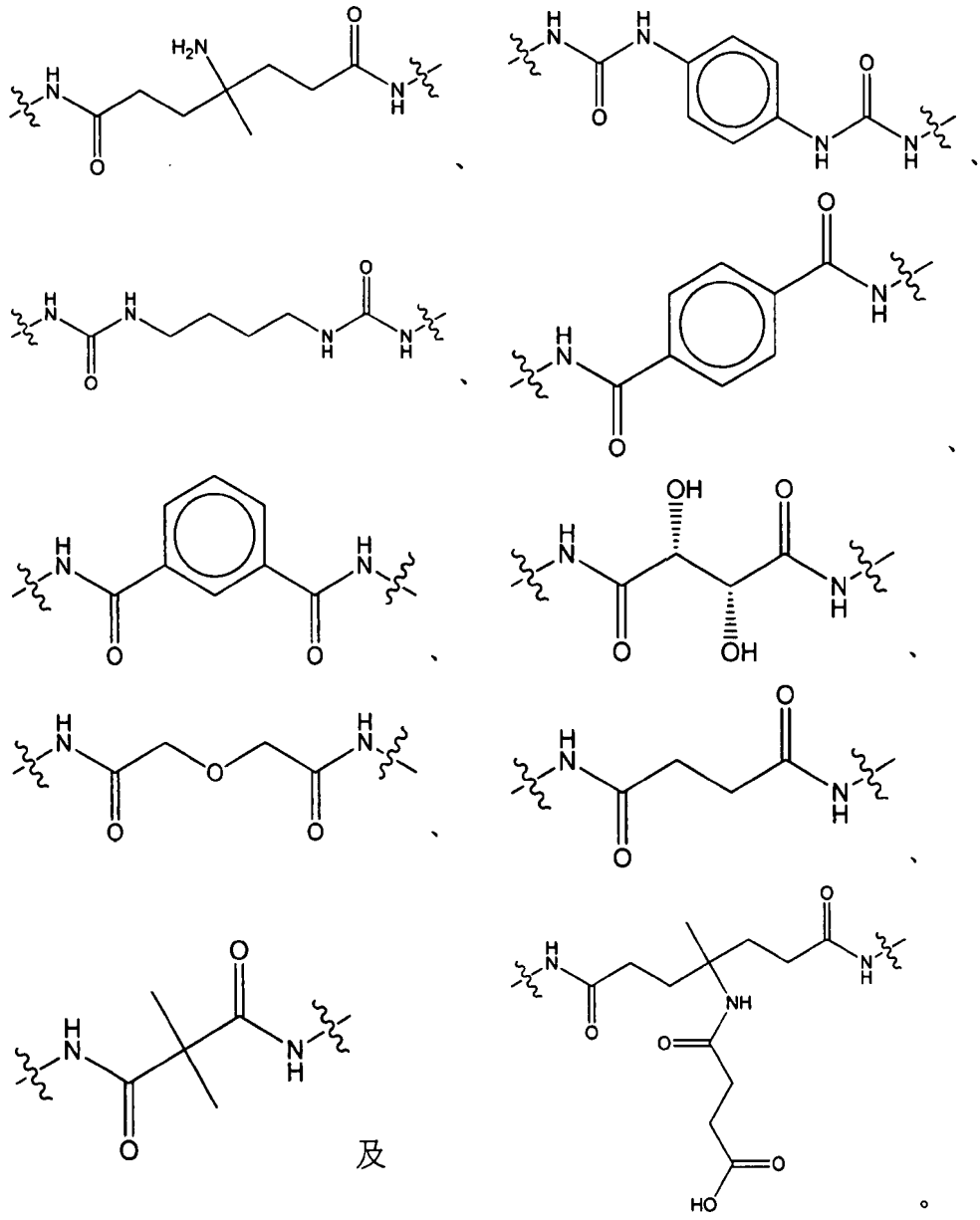


其中：X係選自由一鍵、-O-、-NH-、-S-、C₁₋₆伸烷基、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-SO₂NH-及-NHSO₂-組成之群；Y係選自由一鍵、視情況經取代之C₁₋₈伸烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、聚乙二醇鍵聯基團、-(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆-及-(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-組成之群；且Y₁係選自由氫、視情況經取代之C₁₋₈烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基組成之群。舉例而言，在更特定實施例中，核心可例如選自由以下各物組成之群：



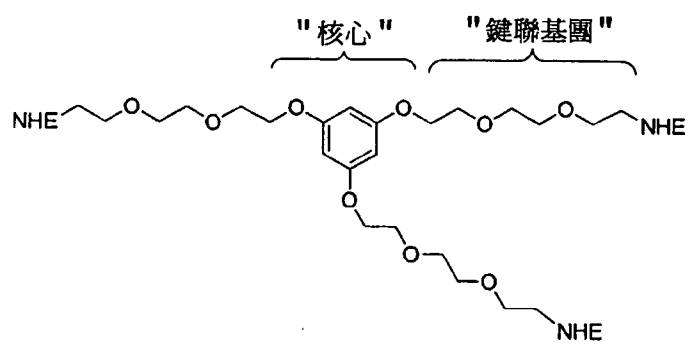


在其他更特定實施例中，核心可例如選自由以下各物組成之群：

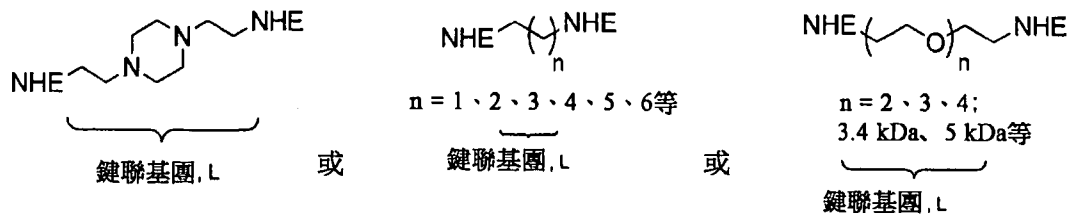


上述實施例在下文中進一步說明。舉例而言，下文一種示例性寡聚物化合物之第一圖示意欲提供本文所提供之本發明之寬泛背景，其中鑑別出化合物各部分。應當指出，雖然以下結構中之各NHE結合

小分子部分相同，但在本發明之範疇內的是各部分獨立地選擇且可為相同或不同的。在以下說明中，鍵聯部分為聚乙二醇(PEG)基元。PEG衍生物在某種程度上由於其水溶性而為有利的，水溶性可幫助避免疏水折攏(當疏水性分子暴露於水性環境時可發生之疏水性基元之分子內相互作用)(參見例如Wiley, R. A.; Rich, D. H. *Medical Research Reviews* 1993, 13(3), 327-384)。以下說明之核心部分亦為有利的，因為其提供一定硬度給分子，允許NHE結合小分子部分之間的距離增加，同時最低限度地增加轉動自由度。



在一個替代性實施例(其中 $m = 0$)中，結構可為例如下：



在用於根據本發明治療之多價化合物內， n 及 m (當 m 不為零時)可獨立地選自約1至約10、更佳約1至約5且甚至更佳約1至約2之範圍。然而，在替代性實施例中， n 及 m 可獨立地選自約1至約500、較佳約1至約300、更佳約1至約100且最佳約1至約50之範圍。在此等或其他具體實施例中， E 、 n 及 m 可在約1至約50或約1至約20範圍內。

在設計及製備可用於本發明中詳述之治療的實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物時，在一些情況下，宜首先確定NHE結合小分子部分上之可能連接點，其中核心或鍵聯基團可在製備一系列候選多價或多價化合物之前設置或連接。此可藉由熟習

此項技術者，經由已知之方法，藉由將官能基或顯示所需核心或鍵聯基團之片段的官能基系統設置在NHE結合小分子部分之各個位置上且接著測試此等加合物以確定經改質之化合物是否仍保留所需生物特性(例如NHE結合活性)來進行。對化合物SAR的瞭解亦允許設計對所得化合物之活性有正面影響之核心及/或鍵聯基團。

設計核心及鍵聯基團時考慮之另一個態樣為限制或預防疏水折攏。具有延伸之烴官能基的化合物可以分子內方式自我折攏，引起與所需生物標靶相互作用之焓障壁增加。因此，當設計核心及鍵聯基團時，此等核心及鍵聯基團較佳設計成對疏水折攏具有抗性。舉例而言，諸如剛性單環、雙環或多環之構形約束可設置在核心或鍵聯基團中增加結構硬度。或者亦可設置諸如烯烴及炔烴之不飽和鍵。該等改質可確保NHE結合化合物易於與其標靶有效結合。此外，鍵聯基團之親水性可藉由添加氫鍵供體或受體基元，或諸如胺之在胃腸中質子化的離子基元，或去質子化之酸來提高。該等改質將增加核心或鍵聯基團之親水性且幫助預防疏水折攏。此外，該等改質亦將藉由增加tPSA而促進所得化合物之不可滲透性。

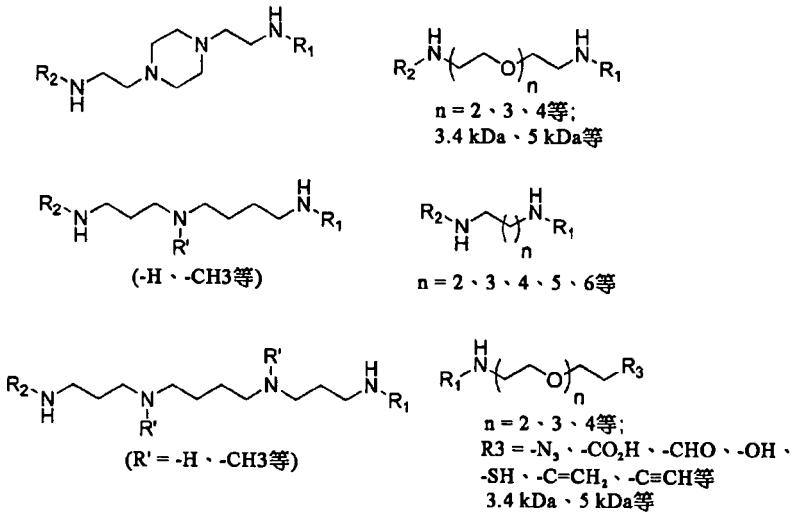
熟習此項技術者可考慮多種官能基，該等官能基將允許NHE結合小分子部分輕易且特定連接於核心或鍵聯基團。此等官能基可包括可與親核核心或鍵聯基團反應之親電試劑，及可與親電核心或鍵聯基團反應之親核試劑。NHE結合小分子部分可類似地用例如酮酸基團衍生化，接著其可經由鈀介導之交叉偶合反應與適當核心或鍵聯基團反應。NHE結合小分子部分亦可含有烯烴，其接著可經由烯烴複分解化學反應與適當核心或鍵聯基團反應，或含有炔烴或疊氮化物，其接著可經由[2 + 3]環加成作用與適當核心或鍵聯基團反應。

應當指出，熟習此項技術者可設想大量可經適當親電試劑或親核試劑官能化之核心或鍵聯部分。下文展示一系列基於若干設計考

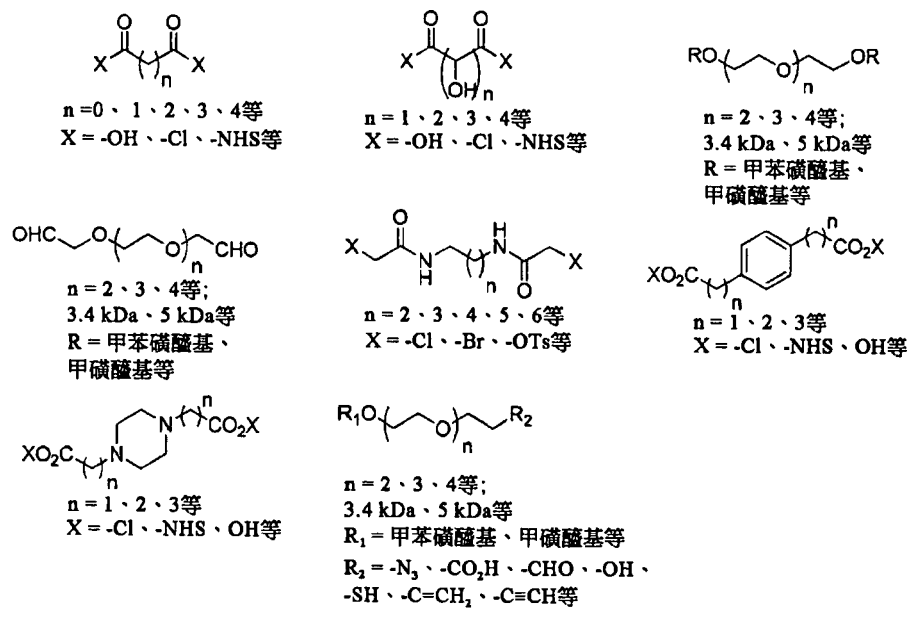
慮，包括溶解性、位阻效應及其給予或符合有利的結構-活性關係之能力而選擇的該等化合物。然而，在此方面應當進一步指出，以下及以上提供之結構僅出於說明之目的，且因此不應以限制之意義來看。

示例性親電及親核鍵聯部分包括(但不限於)在下文中說明之鍵聯部分：

親核鍵聯基團(用於親電NHE)



親電鍵聯基團(用於親核NHE)

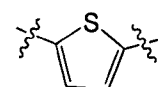
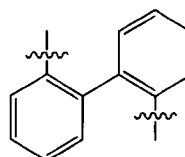
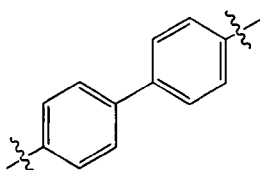
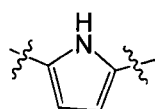
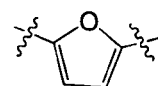
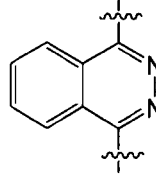
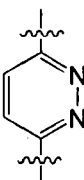
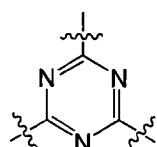
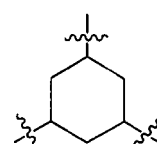
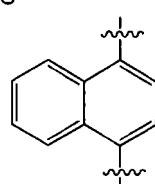
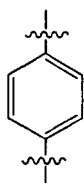
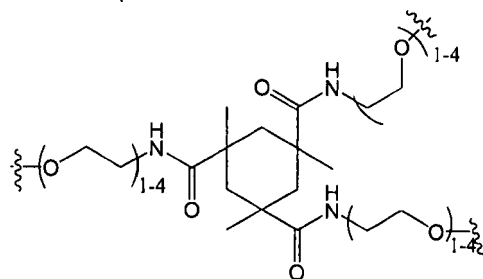


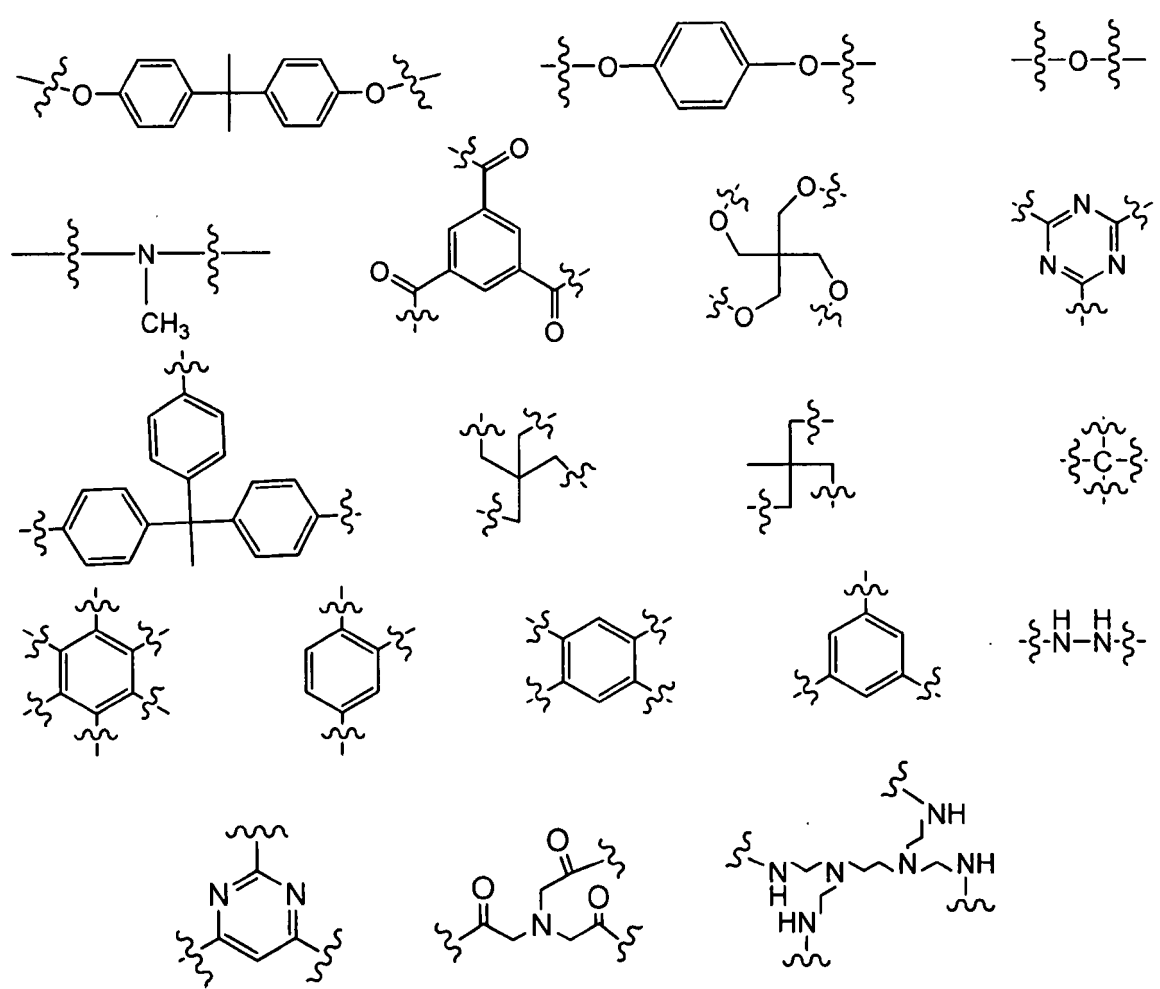
每一描述之實施例(包括其中NHE結合小分子部分鍵聯於諸如原子、另一個小分子、聚合物部分、寡聚物部分或非重複部分之核心的實施例)中鍵聯部分L可為化學鍵聯基團，諸如一鍵或其他部分，例如

包含約1至約200個原子，或約1至約100個原子，或約1至約50個原子，其可為親水性及/或疏水性的。在一個實施例中，鍵聯部分可為例如使用此項技術中已知之活性自由基聚合方法來接枝於聚合物骨架上的聚合物部分。較佳L結構或部分亦可選自例如寡乙二醇、寡肽、寡伸乙亞胺、寡丁二醇及寡己內酯。

如所指出，核心部分可為原子、小分子、寡聚物、樹枝狀聚合物或聚合物部分，在每一情況下均具有一或多個用於L之連接位點。舉例而言，核心部分可為非重複部分(整體上考慮，包括與NHE結合小分子部分之鍵聯點)，選自例如由以下各基組成之群：烷基、苯基、芳基、烯基、炔基、雜環、胺、醚、硫化物、二硫化物、肼及經氧、硫、磺醯基、磷醯基、羥基、烷氧基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、醯胺、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環及包含其組合(在各變換中)之部分取代的上述任何基團。非重複部分可在其部分或區段內(例如在烷基區段內)包括重複單元(例如亞甲基)，不具有整體構成部分之離散的重複單元(例如在聚合物或寡聚物意義上)。

示例性核心部分包括(但不限於)實例中說明之核心部分及醚部分、酯部分、硫化物部分、二硫化物部分、胺部分、芳基部分、烷氧基部分等，諸如例如以下：





其中斷鍵(亦即具有波狀鍵穿過者)為與NHE結合小分子部分或顯示NHE結合小分子部分之鍵聯部分的連接點，其中該等連接點可使用藥物化學技術已知之化學反應及官能基形成；且此外其中各p、q、r及s為在約0至約48、較佳約0至約36或約0至約24或約0至約16範圍內的獨立選擇之整數。在一些情況下，各p、q、r及s可為在約0至12範圍內之獨立選擇之整數。另外，R可為一般選自鹵素、羥基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、醯胺、碳環、雜環及包含其組合之部分的取代基部分。

在另一個方法中，核心部分可為樹枝狀聚合物，定義為重複分支之分子(參見例如J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001)且在圖17中表示。

在此方法中，NHE結合小分子部分經由L連接於一個、若干或視情況所有位於樹枝狀聚合物周圍之末端。在另一個方法中，稱為樹突且以上說明之樹枝狀聚合物構築嵌段用作核心，其中NHE結合小分子部分連接於一個、若干或視情況所有位於樹突周圍之末端。本文中代數通常在約0與約6之間且較佳在約0與約3之間(代在例如J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY中定義)。樹枝狀聚合物及/或樹突結構為此項技術中熟知且包括例如以下所展示或說明之樹枝狀聚合物及/或樹突結構：(i) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY；(ii) George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft MbH；及(iii) Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006。

在又一個方法中，核心部分可為聚合物部分或寡聚物部分。聚合物或寡聚物可在每一情況下獨立地考慮且包含由選自以下各物之重複部分組成的重複單元：烷基(例如-CH₂-)、經取代之烷基(例如-CHR-，其中例如R為羥基)、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、苯基、芳基、雜環、胺、醚、硫化物、二硫化物、肼及經氧、硫、磺醯基、磷醯基、羥基、烷氧基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、醯胺、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環以及包含其組合之部分取代之任一上述部分。在再另一個方法中，核心部分包含由烯系單體聚合產生之重複單元(例如諸如下文其他地方所列出之彼等烯系單體)。

適用於構築用於本文揭示之各種治療方法中治療的實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之多價NHE結合化合物的聚合物部分的較佳聚合物可藉由任何適合技術，諸如藉由自由基聚合、縮聚、加

聚、開環聚合來製備，及/或可衍生自天然存在之聚合物，諸如醣聚合物。此外，在一些實施例中，任何此等聚合物部分可官能化。

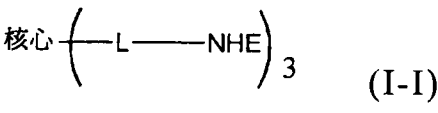
適用於製備該等化合物之多醣之實例包括(但不限於)來自植物或動物來源之物質，包括纖維素材料、半纖維素、烷基纖維素、羥基烷基纖維素、羧甲基纖維素、磺乙基纖維素、澱粉、木聚糖、支鏈澱粉、軟骨素、玻尿酸鹽、肝素、瓜爾膠、三仙膠、甘露聚糖、半乳甘露聚糖、甲殼素及/或殼聚糖。在至少某些情況下，更佳為在胃腸道生理條件下不降解，或不顯著降解之聚合物部分(諸如例如羧甲基纖維素、殼聚糖及磺乙基纖維素)。

當使用自由基聚合時，聚合物部分可由各類單體製備，包括例如丙烯酸系、甲基丙烯酸系、苯乙烯系、乙烯系及二烯系單體，其典型實例在下文中給出：苯乙烯、經取代之苯乙烯、丙烯酸烷酯、經取代之丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸烷酯、經取代之甲基丙烯酸烷酯、丙烯腈、甲基丙烯腈、丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、異戊二烯、丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯及其組合。亦可使用此等單體之官能化型式且此等單體中之任一者可與其他單體一起用作共聚單體。舉例而言，可用於本發明之特定單體或共聚單體包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯(所有異構體)、甲基丙烯酸丁酯(所有異構體)、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸異龍腦酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸苯甲酯、甲基丙烯酸苯酯、甲基丙烯腈、 α -甲基苯乙烯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯(所有異構體)、丙烯酸丁酯(所有異構體)、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸異龍腦酯、丙烯酸、丙烯酸苯甲酯、丙烯酸苯酯、丙烯腈、苯乙烯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、甲基丙烯酸2-羥乙酯、甲基丙烯酸羥丙酯(所有異構體)、甲基丙烯酸羥丁酯(所有異構體)、甲基丙烯酸N,N-二甲氨基乙酯、甲

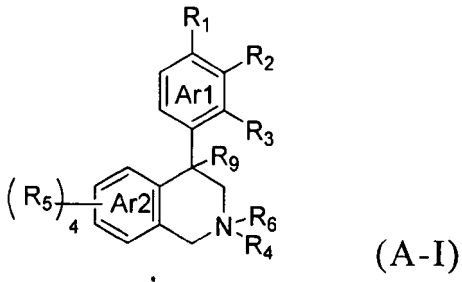
基丙烯酸N,N-二乙胺基乙酯、三乙二醇甲基丙烯酸酯、衣康酸酐、衣康酸、丙烯酸縮水甘油酯、丙烯酸2-羥乙酯、丙烯酸羥丙酯(所有異構體)、丙烯酸羥丁酯(所有異構體)、丙烯酸N,N-二甲胺基乙酯、丙烯酸N,N-二乙胺基乙酯、三乙二醇丙烯酸酯、甲基丙烯醯胺、N-甲基丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N-第三丁基甲基丙烯醯胺、N-正丁基甲基丙烯醯胺、N-羥甲基甲基丙烯醯胺、N-羥乙基甲基丙烯醯胺、N-第三丁基丙烯醯胺、N-正丁基丙烯醯胺、N-羥甲基丙烯醯胺、N-羥乙基丙烯醯胺、4-丙烯醯基嗎啉、乙烯基苯甲酸(所有異構體)、二乙胺基苯乙炔(所有異構體)、 α -甲基乙烯基苯甲酸(所有異構體)、二乙胺基 α -甲基苯乙炔(所有異構體)、對乙烯基苯磺酸、對乙烯基苯磺酸鈉鹽、烷氧基及烷基矽烷官能單體、順丁烯二酸酐、N-苯基順丁烯二醯亞胺、N-丁基順丁烯二醯亞胺、丁二烯、異戊二烯、氯丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯、乙烯基甲醯胺、烯丙胺、乙烯基吡啶(所有異構體)、氟化丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及其組合。亦可使用主鏈雜原子聚合物部分，包括聚仲乙基亞胺及聚醚，諸如聚氧化乙烯及聚氧化丙烯，以及其共聚物。

在一個具體實施例中，NHE結合小分子部分連接之聚合物或一部分為多元醇(例如具有例如經羥基取代之烷基(諸如-CH(OH)-)之重複單元的聚合物)。上面有或無還原或可還原端基之多元醇(諸如單醣及雙醣)可為用於設置可使化合物實質上不可滲透之其他官能基的良好候選者。

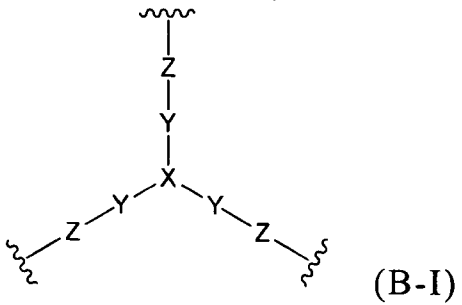
在一個具體實施例中，NHE結合小分子部分在聚合物鏈之一或兩個末端連接。更特定言之，在本發明之多價實施例之又一個替代性方法中，具有以下示例性結構(其中為NHE結合小分子部分)之一的大分子(例如聚合物或寡聚物)可如本文所述來設計及構築：



或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：(a) NHE 為具有以下式(A-I)之結構的NHE結合小分子部分：



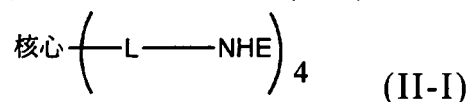
其中：各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_9 獨立地選自 H、鹵素、 $\text{---NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $\text{---}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $\text{---SO}_2\text{---NR}_7\text{R}_8$ 、 $\text{---NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $\text{---NR}_7\text{R}_8$ 、 ---OR_7 、 ---SR_7 、 $\text{---O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $\text{---NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ 及 $\text{---NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$ ，其中 R_7 及 R_8 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 ---C_{1-6} 烷基-OH 或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵，其限制條件為至少一者為將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_4 係選自 H、 $\text{C}_1\text{---C}_7$ 烷基或將 NHE 結合小分子鍵聯於 L 之鍵； R_6 不存在或選自 H 及 $\text{C}_1\text{---C}_7$ 烷基；且 Ar1 及 Ar2 獨立地表示芳環或雜芳環；(b) 核心為具有以下式(B-I)之結構的核心部分：



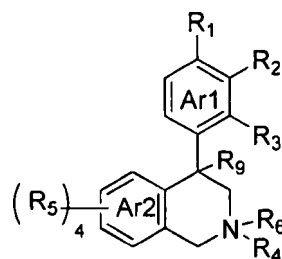
其中：X 係選自 $\text{C}(\text{X}_1)$ 、N 及 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ； X_1 係選自 氫、視情況經取代之烷基、 $\text{---NX}_a\text{X}_b$ 、 ---NO_2 、 $\text{---NX}_c\text{---C(=O)---NX}_c\text{---X}_a$ 、 $\text{---C(=O)NX}_c\text{---X}_a$ 、 $\text{---NX}_c\text{---C(=O)---X}_a$ 、 $\text{---NX}_c\text{---SO}_2\text{---X}_a$ 、 ---C(=O)---X_a 及 ---OX_a ；各 X_a 及 X_b 獨立地選自 氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之

雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；Y為C₁₋₆伸烷基；當X為CX₁時，Z係選自-NZ_a-C(=O)-NZ_a-、-C(=O)NZ_a-、-NZ_a-C(=O)-及雜芳基；當X為N或N(C₁₋₆烷基)時，Z係選自-NZ_a-C(=O)-NZ_a-、-NZ_a-C(=O)-及雜芳基；且各X_c及Z_a獨立地選自氫及C₁₋₆烷基；且(c) L為將核心部分連接於NHE結合小分子部分之鍵或鍵聯基團，所得NHE結合化合物(亦即式(I)之化合物)具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之整體物理化學特性。核心部分可結合於NHE結合小分子部分上或內之基本上任何位置，其限制條件為其設置不會顯著不利地影響活性。

在另一個實施例中，提供具有式(II-I)之結構的化合物：

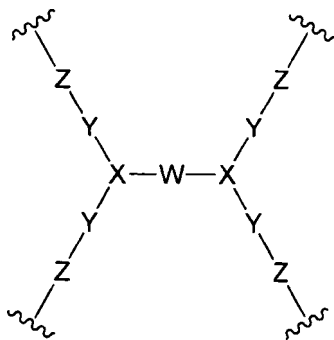


或其立體異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽，其中：(a) NHE為具有式(A-I)之結構的NHE結合小分子部分：



(A-I)

其中：各R₁、R₂、R₃、R₅及R₉獨立地選自H、鹵素、-NR₇(CO)R₈、-(CO)NR₇R₈、-SO₂-NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-NR₇R₈、-OR₇、-SR₇、-O(CO)NR₇R₈、-NR₇(CO)OR₈及-NR₇SO₂NR₈，其中R₇及R₈獨立地選自H、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵，其限制條件為至少一者為將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵；R₄係選自H、C₁₋₇烷基或將NHE結合小分子鍵聯於L之鍵；R₆不存在或選自H及C₁₋₇烷基；且Ar1及Ar2獨立地表示芳環或雜芳環；(b)核心為具有以下式(C-I)之結構的核心部分：



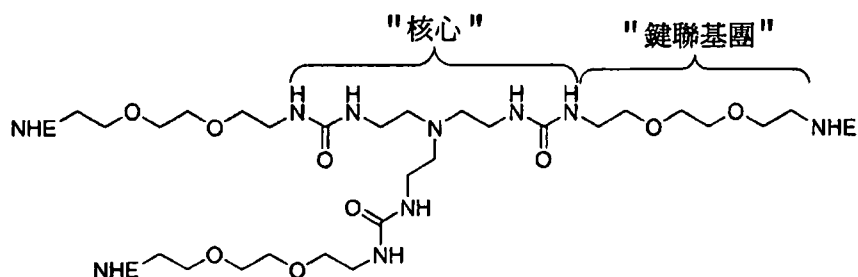
(C-I)

其中：W係選自伸烷基、聚烷二醇、 $-C(=O)-NH-(伸烷基)-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-(聚烷二醇)-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(伸烷基)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(聚烷二醇)-C(=O)-$ 及環烷基；X為N；Y為 C_{1-6} 伸烷基；Z係選自 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$ 、 $-C(=O)NZ_a-$ 、 $-NZ_a-C(=O)-$ 及雜芳基；各 Z_a 獨立地選自氫及 C_{1-6} 烷基；且(c) L為將核心部分連接於NHE結合小分子之鍵或鍵聯基團，所得NHE結合化合物(亦即式(II-I)之化合物)具有使其實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之整體物理化學特性。核心部分可結合於NHE結合小分子部分上或內之基本上任何位置，其限制條件為其設置不會顯著不利地影響活性。

應當指出，在本文中說明之結構中，不會在每個情況下展示所有各種鍵聯或鍵。舉例而言，在一或多個以上說明之結構中，NHE結合小分子部分與核心部分之間的鍵或連接並不總是展示。然而，不應以限制之意義看待此。更確切些，應瞭解NHE結合小分子部分以一定方式(例如藉由一鍵或某類別之鍵聯基團)結合或連接於核心部分，使得所得NHE結合化合物適於使用(亦即在胃腸道中實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用)。

上述實施例在下文中進一步說明。舉例而言，下文一種示例性寡聚物化合物之第一圖示意欲提供本文所提供之本發明之寬泛背景，其中鑑別出化合物各部分。應當指出，雖然以下結構中之各NHE結合小分子部分相同，但在本發明之範疇內的是各部分獨立地選擇且可為

相同或不同的。在以下說明中，鍵聯部分為聚乙二醇(PEG)基元。PEG衍生物在某種程度上由於其水溶性而為有利的，水溶性可幫助避免疏水折攏(當疏水性分子暴露於水性環境時可發生之疏水性基元之分子內相互作用)(參見例如Wiley, R. A.; Rich, D. H. *Medical Research Reviews* 1993, 13(3), 327-384)。以下說明之核心部分亦為有利的，因為其提供一定硬度給分子，允許NHE結合小分子部分之間的距離增加，同時最低限度地增加轉動自由度。



在設計及製備可用於本發明中詳述之治療的實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之NHE結合化合物時，在一些情況下，宜首先確定NHE結合小分子部分上之可能連接點，其中核心或鍵聯基團可在製備一系列候選多價或多價化合物之前設置或連接。此可藉由熟習此項技術者，經由已知之方法，藉由將官能基或顯示所需核心或鍵聯基團之片段的官能基系統設置在NHE結合小分子部分之各個位置上且接著測試此等加合物以確定經改質之化合物是否仍保留所需生物特性(例如抑制磷酸鹽輸送)來進行。對化合物SAR的瞭解亦允許設計對所得化合物之活性有正面影響之核心及/或鍵聯基團。

設計核心及鍵聯基團時考慮之另一個態樣為限制或預防疏水折攏。具有延伸之烴官能基的化合物可以分子內方式自我折攏，引起與所需生物標靶相互作用之焓障壁增加。因此，當設計核心及鍵聯基團時，此等核心及鍵聯基團較佳設計成對疏水折攏具有抗性。舉例而言，諸如剛性單環、雙環或多環之構形約束可設置在核心或鍵聯基團中增加結構硬度。或者亦可設置諸如烯烴及炔烴之不飽和鍵。該等改

質可確保NHE結合化合物易於與其標靶有效結合。此外，鍵聯基團之親水性可藉由添加氫鍵供體或受體基元，或諸如胺之在胃腸中質子化的離子基元，或去質子化之酸來提高。該等改質將增加核心或鍵聯基團之親水性且幫助預防疏水折攏。此外，該等改質亦將藉由增加tPSA而促進所得化合物之不可滲透性。

應瞭解如以上闡述之本發明化合物之任何實施例及如以上闡述之該等化合物中本文中闡述之任何特定取代基可獨立地與該等化合物之其他實施例及/或取代基組合以形成以上未特定闡述之本發明實施例。另外，若在具體實施例及/或技術方案中針對任何具體取代基列出取代基清單，則應瞭解各個別取代基可自具體實施例及/或技術方案刪除且剩餘取代基清單將視為在本發明範疇內。此外，應瞭解在本發明中，所描繪之式之取代基及/或變數的組合僅在該等組合產生穩定化合物時允許。

III. 實質上全身性生物可用之化合物

A. 化合物之物理及效能特性

本文所述之某些化合物設計成在經由包括經腸投與之任何途徑投與後在包括腎組織之全身性組織中實質上為活性的。對於經腸投與，包括經口遞送，某些此等化合物實質上可滲透胃腸道上皮，包括口腔、食管、胃、小腸及/或大腸之上皮。在本文中術語「胃腸管腔」可與術語「管腔」互換使用，以指胃腸道(胃腸道，其亦可稱為腸管)內之空間或腔，由個體之胃腸上皮細胞之頂膜界定。在一些實施例中，化合物實質上經由胃腸道上皮細胞層(亦稱為胃腸上皮)吸收。「胃腸黏膜」係指將胃腸管腔與身體其餘部分分離之細胞層且包括胃及腸黏膜，諸如小腸黏膜。如本文所用之「胃腸上皮細胞」或「腸管上皮細胞」係指面對胃腸道管腔之胃腸黏膜表面上的任何上皮細胞，包括例如胃上皮細胞、腸上皮細胞、結腸上皮細胞及其類似

物。

如本文所用之「實質上全身性生物可用」及/或「實質上可滲透」(以及其變體)一般包括統計上顯著的量，且在一些實施例中，基本上所有本發明之化合物經由胃腸管腔進入血流或全身組織的情況。舉例而言，根據本發明之一或多個實施例，較佳至少約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或甚至約99.5%之化合物經由胃腸管腔進入血流或全身組織。在該等情況下，定位於血流或全身組織係指例如藉助於跨細胞與細胞間輸送，以及藉由主動及/或被動輸送，化合物跨越胃腸上皮細胞層之淨移動增加。在該等實施例中化合物在跨細胞輸送中滲透胃腸上皮細胞層，例如穿過小腸上皮細胞之頂膜。此等實施例中之化合物在細胞間輸送中亦可滲透穿過在內襯管腔之胃腸上皮細胞之間的「緊密接頭」。

然而，在此方面，應當進一步指出，在替代性實施例中「實質上可滲透」或「實質上全身性生物可用」提供或允許胃腸道中發生一些有限的滯留(例如一些可偵側量之吸收，諸如例如小於約0.1%、0.5%、1%或小於約30%、20%、10%、5%等，滯留範圍為例如約1%與30%或5%與20%等之間)。

在此方面，應當進一步指出，在某些實施例中，由於本發明化合物之實質滲透性及/或實質全身性生物可用性，不超過約50%、60%、70%、80%、90%或95%之本發明化合物可在(例如經腸)投與有需要之個體後例如24、36、48、60、72、84或96小時時間內自糞便回收。在一些實施例中，小於約40%、30%、20%或小於約10%或小於約5%之量的所投化合物在個體糞便中存在或可回收。在此方面，應瞭解回收之化合物可包括母體化合物與其代謝物之總和，該等代謝物例如藉助於水解、結合、還原、氧化、N-烷基化、葡萄糖醛酸反應、

乙醯化、甲基化、硫酸化、磷酸化或將原子添加至母體化合物或自母體化合物移除原子之任何其他改質來衍生自母體化合物，其中該等代謝物經由任何酶作用或暴露於任何生理環境，包括pH值、溫度、壓力，或在其存在於消化環境下時與食物相互作用而產生。

可使用標準方法進行化合物與代謝物之糞便回收的量測。舉例而言，化合物可以適合劑量(例如10 mg/kg)經腸(例如經口)投與且接著在給藥後預定時間(例如24小時、36小時、48小時、60小時、72小時、96小時)收集。母體化合物及代謝物可用有機溶劑萃取且使用質譜分析定量分析。母體化合物及代謝物之質量平衡分析(包括，母體=M，代謝物1 [M+16]，且代謝物2 [M+32])可用於測定糞便中回收百分比。

(i) C_{max} 及 IC_{50}

在一些實施例中，本文中詳述之實質上全身性生物可用之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與有需要之個體時，顯示出在血清中偵測到之最大濃度，定義為 C_{max} ，其幾乎等於或超過化合物之磷酸鹽離子(Pi)輸送或吸收抑制濃度 IC_{50} 。在一些實施例中，舉例而言， C_{max} 超過用於抑制Pi輸送或吸收之 IC_{50} 約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或更大。在一些實施例中， C_{max} 為用於抑制Pi輸送或吸收之 IC_{50} 的約1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100X (100倍)。

或者或另外，亦應當指出，在本發明之各種實施例中，本文中詳述之一或多種化合物，在投與有需要之個體時，可具有之 $C_{max}:IC_{50}$ (用於抑制Pi輸送或吸收)比率為約或至少約1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100，或在

約1-100、1-50或1-10之間的範圍內，其中 C_{\max} 及 IC_{50} 根據相同單位表示。

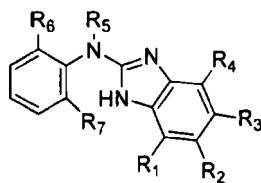
或者或另外，亦應當指出，在本發明之各種實施例中，一或多種本文中詳述之化合物，在單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物或藥劑組合投與(例如經腸)有需要之個體時，可具有之 C_{\max} 為約或超過約10 ng/ml、約12.5 ng/ml、約15 ng/ml、約17.5 ng/ml、約20 ng/ml、約30 ng/ml、約40 ng/ml、約50 ng/ml、約60 ng/ml、約70 ng/ml、約80 ng/ml、約90 ng/ml、約100 ng/ml或約200 ng/ml， C_{\max} 例如在約10 ng/ml至約200 ng/ml、10 ng/ml至約100 ng/ml或約10 ng/ml至約50 ng/ml範圍內。

B. 示例性實質上全身性生物可用之化合物

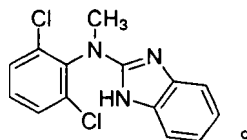
一般而言，本發明涵蓋可為單價或多價且結合於NHE3、與NHE3相互作用及/或調節NHE3且具有作為磷酸鹽輸送抑制劑之活性的基本上任何小分子，包括在經由胃腸道或其他途徑投與後實質上可滲透或實質上全身性生物可用之小分子，且包括已知之NHE結合及NHE抑制劑化合物。因此某些實施例包括一般由「NHE」部分表示之化合物，如本文中其他地方描述(例如上述)，其中NHE為NHE結合小分子。

適於使用(亦即適用作實質上生物可用之化合物)之小分子包括以下說明之彼等小分子。

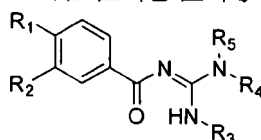
考慮到上述，在一個具體實施例中，美國專利申請案第2005/0054705號(其全部內容(及尤其其中第1-2頁文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。在一個尤其較佳實施例中， R_6 及 R_7 為鹵素(例如Cl)， R_5 為低碳烷基(例如 CH_3)，且 R_1 - R_4 為H，化合物具有例如以下結構：

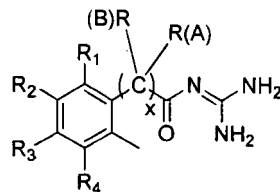


在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第1-2頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

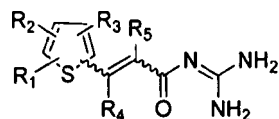
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第49頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

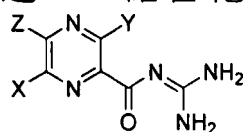
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第118-120頁及第175-177頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以

下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



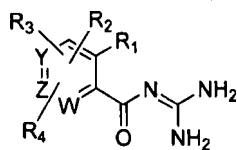
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第129-131頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之結構內的取代基Z不應與根據本發明可連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

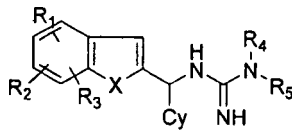
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第127-129頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之結構之環內的Z不應與根據本發明可連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

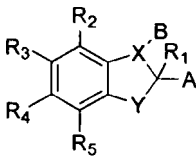
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國

際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第134-137頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



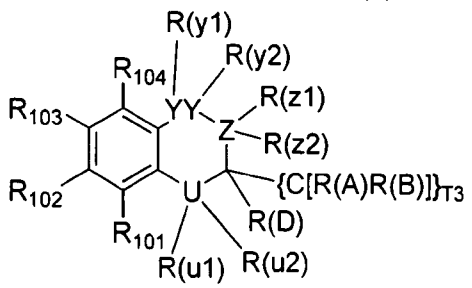
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第31-32頁及第137-139頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

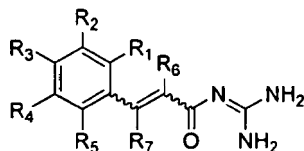
在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第37-45頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之環結構內的Z不應與根據本發明可連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-

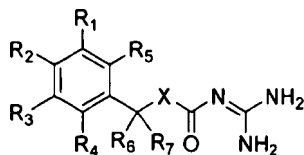
Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第100-102頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



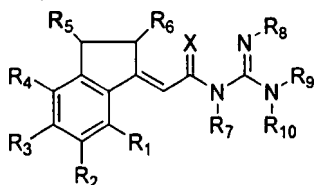
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(其中尤其波狀鍵指示其中可變長度或可變原子數目)。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第90-91頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

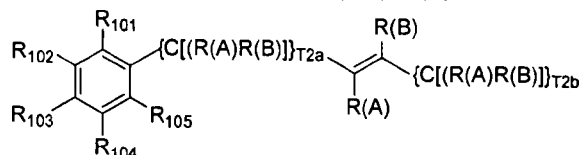
在又一個具體實施例中，美國專利第5,900,436號(或EP 0822182 B1，其全部內容(及尤其其中第1欄第10-55行))以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



結構中之變數在引用之專利中定義，該等專利之細節以引用的

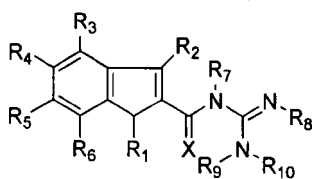
方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第35-47頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



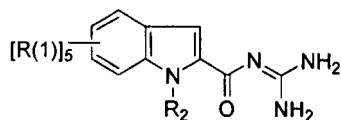
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第154-155頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



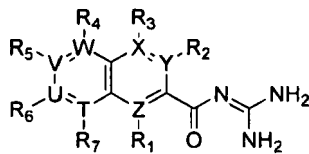
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第132-133頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



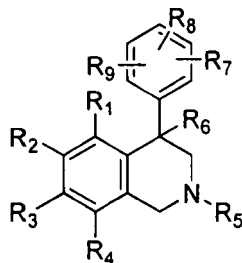
結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在又一個具體實施例中，加拿大專利申請案第2,241,531號(或國際專利公開案第WO 97/24113號，其全部內容(及尤其其中第58-65頁及第141-148頁)併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。

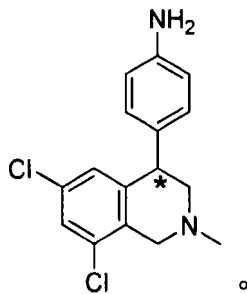


結構中之變數在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中(在此方面應當指出，以上說明之環結構內的Z不應與根據本發明可連接於NHE結合小分子以使所得「NHE-Z」分子實質上不可滲透之部分Z混淆)。

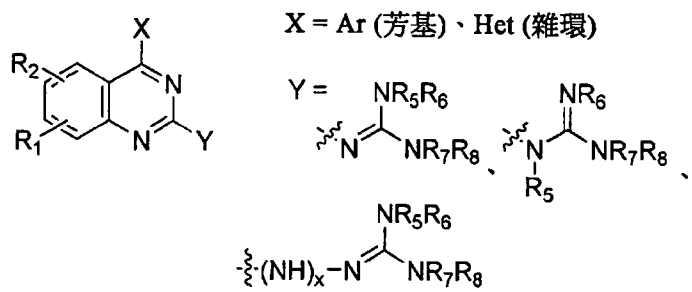
在又一個具體實施例中，美國專利第6,911,453號及第6,703,405號(其全部內容(及尤其6,911,453之第1-7及46欄及6,703,405之第14-15欄之文字))以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



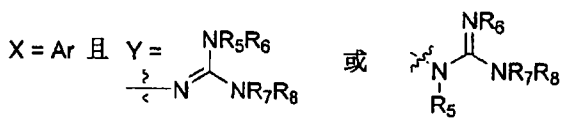
結構中之變數在引用之專利中定義，該等專利之細節以引用的方式併入本文中。在以上所述結構內之一尤其較佳小分子在下文中進一步說明(參見例如專利6,911,453之實例1，該專利之全部內容以引用的方式特定併入本文中)：



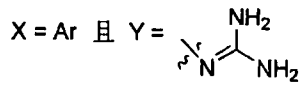
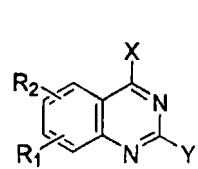
在又一個具體實施例中，美國專利公開案第2004/0039001號、第2004/0224965號、第2005/0113396號及第2005/0020612號(其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



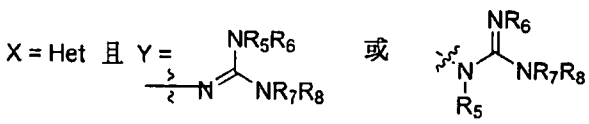
結構中之變數在上文及/或一或多個引用之專利申請案中定義，該等專利申請案之細節以引用的方式併入本文中，及/或如上文所說明(其中斷鍵指示Y部分與稠合雜環之連接點)。詳言之，在各種實施例中，X與Y之組合可如下：



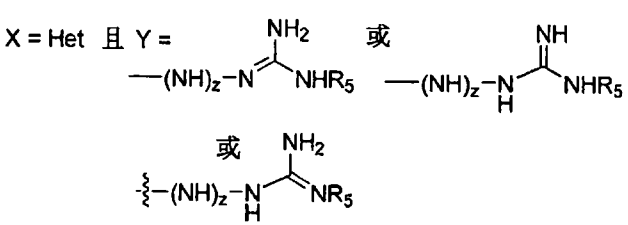
(參見例如US 2004/0039001，其中第1頁)



(參見例如US 2004/0224965，其中第1頁)

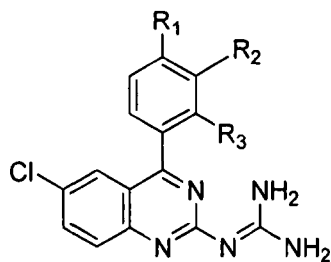


(參見例如US 2005/0113396，其中第1頁)

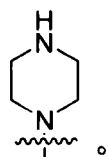


(參見例如US 2005/00020612，其中第1頁)

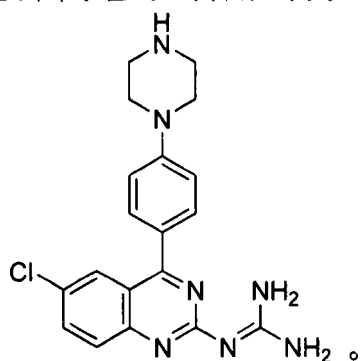
在以上所述結構之一尤其較佳實施例中，小分子具有一般結構：



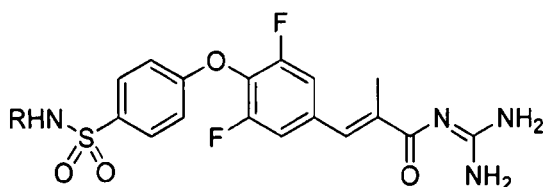
其中 R_1 、 R_2 及 R_3 可相同或不同，但較佳不同，且獨立地選自H、 $NR'R''$ (其中 R' 及 R'' 獨立地選自H及烴基，諸如低碳烷基，如本文中其他地方定義)及以下結構：



在以上結構之一尤其更佳實施例中，在上述結構內之小分子在下文進一步說明(參見例如專利申請案2005/0020612之第5頁上之化合物I1，該專利申請案的全部內容以引用的方式特定併入本文中)：

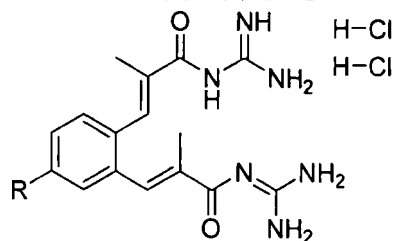


在另一個尤其較佳實施例中，美國專利第6,399,824號(其全部內容(及尤其其中實例1之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



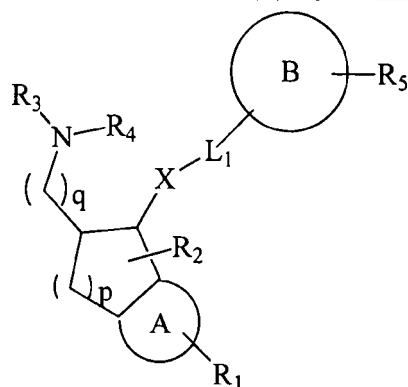
在該結構中，R可較佳選自H及 $(CH_3)_2NCH_2CH_2-$ ，其中H在各種實施例中尤其較佳。

在又一個具體實施例中，美國專利第6,005,010號(及尤其其中第1-3欄)及/或美國專利第6,166,002號(及尤其其中第1-3欄)(其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



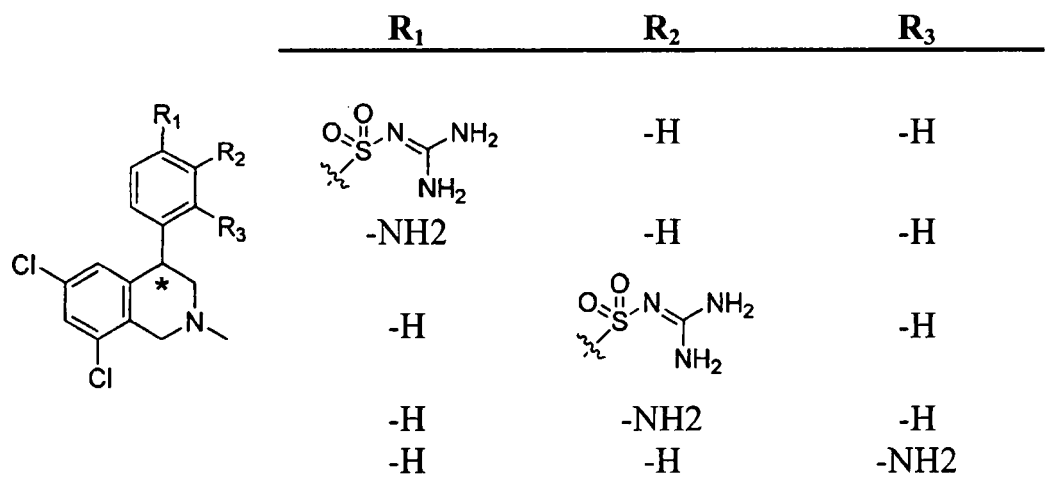
結構中之變數(「R」)在引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

在另一個實施例中，適用作實質上全身地生物可用之化合物的NHE結合小分子揭示於WO 2010/025856中，其全部內容以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的，且具有以下結構。



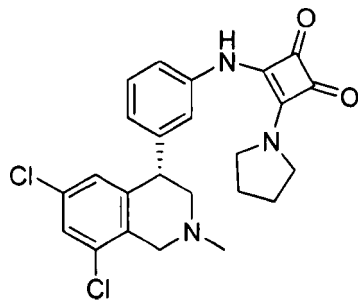
結構中之變數在WO 2010/025856中定義，其細節以引用的方式併入本文中。

在又一個尤其較佳實施例中，美國專利申請案第2008/0194621號(其全部內容(及尤其其中實例1之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。

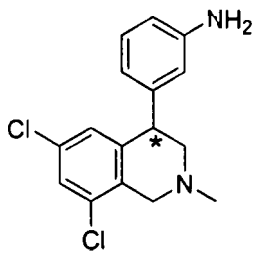


結構中之變數(「R₁」、「R₂」及「R₃」)如上所定義及/或如引用之專利申請案中定義，該專利申請案之細節以引用的方式併入本文中。

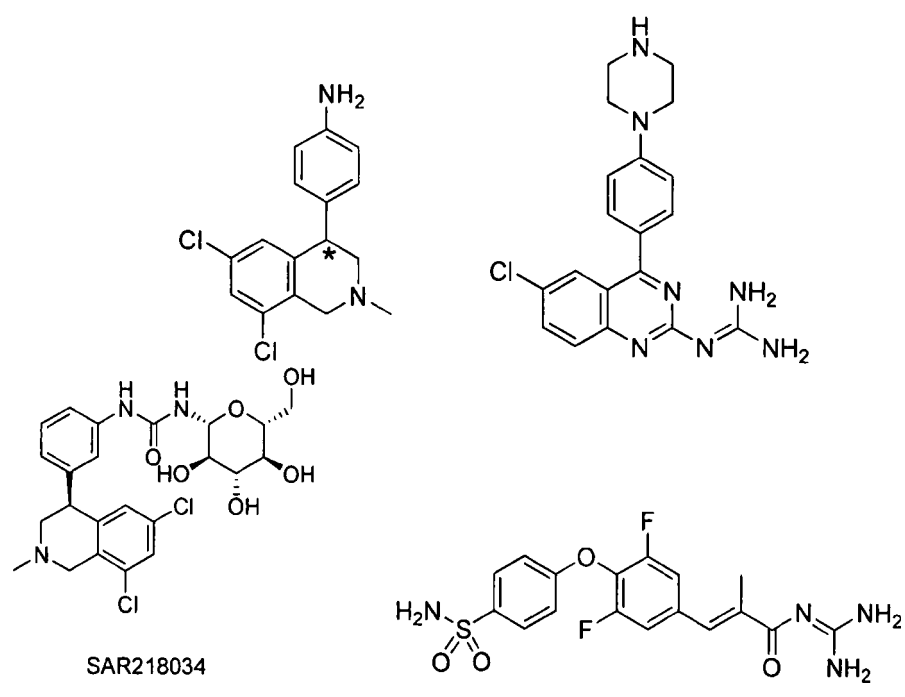
在又一個尤其較佳實施例中，美國專利申請案第2007/0225323號(其全部內容(及尤其其中實例36之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



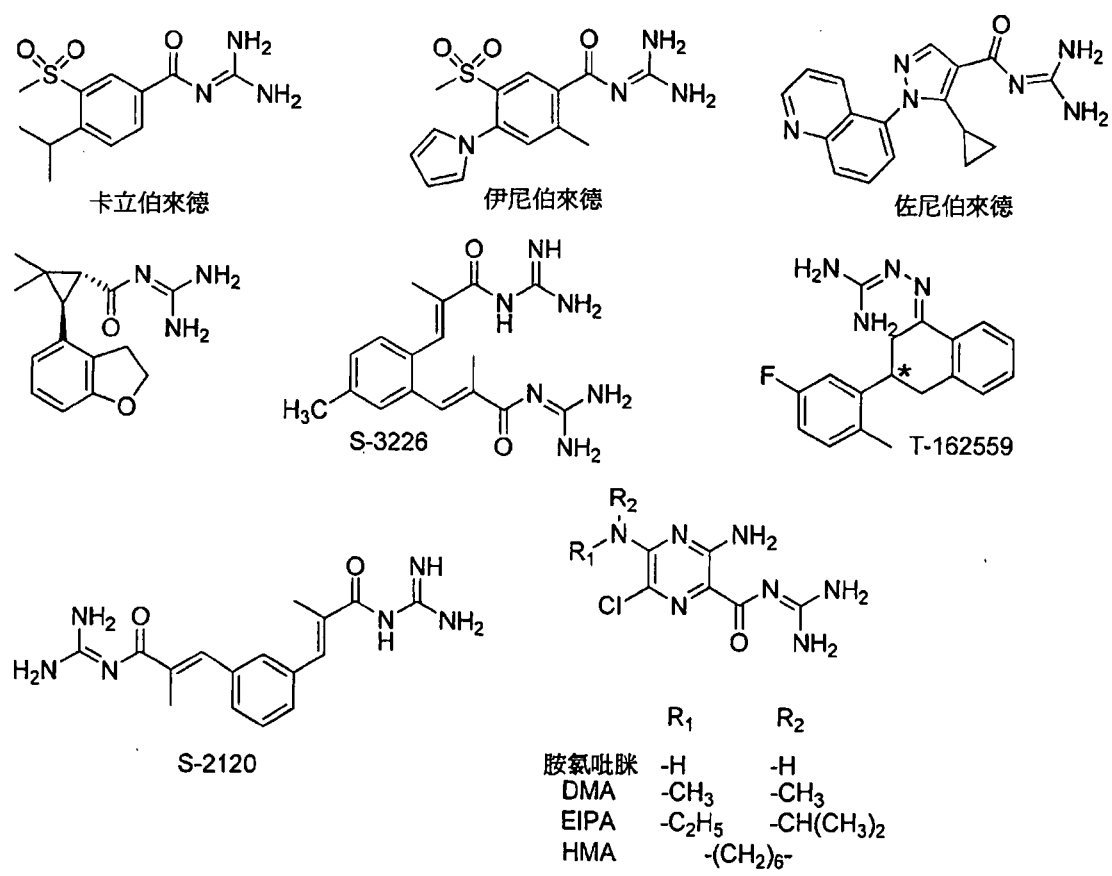
在又一個尤其較佳實施例中，美國專利第6,911,453號(其全部內容(及尤其其中實例35之文字)以引用的方式併入本文中以達成所有相關及一致目的)中揭示之以下小分子可適用作實質上全身性生物可用之NHE結合化合物。



在本發明之一個尤其較佳實施例中，小分子可選自由以下各物組成之群：



在一些實施例中，實質上全身性生物可用之NHE結合及/或調節化合物係選自以下一或多者：



IV. 醫藥組合物及治療方法

出於投與之目的，本發明之化合物可作為化學原料投與患者或

個體或可調配為醫藥組合物。本發明之醫藥組合物一般包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。化合物以有效治療如本文所述之相關具體疾病或病狀的量存在於組合物，且較佳對個體之毒性為可接受的。化合物之活性可藉由熟習此項技術者，例如如下實例中所述來測定。適當濃度及劑量可容易由熟習此項技術者確定。

本發明之化合物或組合物可用於一種用於治療個體之將受益於胃腸道及/或腎中磷酸鹽吸收抑制之基本上任何疾病或其他病狀的方法。

舉例而言，作為說明，但不限制，腎損傷減少腎1- α 羥化酶之產生及活性，產生較低1,25-二羥基維生素D。維生素D含量降低限制胃腸鈣吸收，引起血清鈣含量下降。較低1,25-二羥基維生素D與較低的血清鈣含量之組合協同刺激副甲狀腺組織產生及分泌PTH。腎單位之損失亦減弱Pi排泄，但血清P含量在PTH及FGF-23作用下積極防衛，且藉由較高血清P含量，顯著增強尿PO₄排泄。然而，PTH及FGF-23之管狀作用在面對連續腎單位損失時無法維持血清P含量。一旦腎機能不全進展至約40%-50%腎功能損失，則功能腎組織之量的減少不允許排泄所有量之維持穩態所需之攝入磷酸鹽。因此，出現高磷酸鹽血症。另外，血清P含量升高阻礙腎1- α 羥化酶活性，進一步抑制活性維生素D含量，且進一步刺激PTH，引起繼發性副甲狀腺高能症(sHPTH)。

然而，磷不平衡不一定等同於高磷酸鹽血症。更確切些，絕大多數尚未進行透析之CKD患者具有正常磷酸鹽血，但其磷平衡呈陽性，其中過量磷置於呈異位性鈣化、例如內膜定位之血管鈣化形式的脈管系統中。臨床上，CKD患者具有升高含量之FGF-23，其與腎功能損壞及鈣三醇含量降低顯著有關，且已假設FGF-23之合成係由連

續腎衰竭之身體內過量P之存在所誘發。

此外，未被認識到之對心血管疾病的影響為餐後磷酸鹽血，亦即在進食後血清P波動。此外，研究已研究活體外及活體內磷負荷對內皮功能之急性作用。牛的主動脈內皮細胞暴露於磷負荷增加活性氧之產生且降低一氧化氮(一種已知之血管舒張劑)。在上述健康自願者中之急性P負荷研究中，發現血流介導之擴張與餐後血清P反相關(Shuto等人，2009b, *J.Am.Soc.Nephrol.*, 第20卷，第7期，第1504-1512頁)。

因此，在某些實施例中，本發明之化合物或組合物可用於選自以下中一或多者之方法：一種用於治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症之方法；一種用於治療腎病(例如慢性腎病(CKD)、晚期腎病(ESRD))之方法；一種用於降低血清肌酐含量之方法；一種用於治療蛋白尿之方法；一種用於延遲至腎替代療法(RRT)、諸如透析之時間的方法；一種用於降低FGF23含量之方法；一種用於降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響的方法；一種用於減弱副甲狀腺高能症、諸如繼發性副甲狀腺高能症之方法；一種用於降低血清副甲狀腺激素(PTH或iPTH)之方法；一種用於降低透析間期體重增加(IDWG)之方法；一種用於改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙的方法；一種用於減少血管鈣化或減弱內膜定位之血管鈣化的方法；一種用於減少尿磷之方法(例如經腸投與作用於胃腸道之實質上非全身性生物可用之化合物)；一種用於增加尿磷之方法(例如投與實質上全身性生物可用之化合物、經由除經腸投與以外的途徑投與實質上非全身性生物可用之化合物)；一種用於校正血清磷含量之方法；一種用於降低老年患者中磷酸鹽負擔之方法；一種用於減少膳食磷酸鹽吸收之方法；一種用於減小腎肥大之方法；一種用於減小心臟肥大之方法；及一種用於治療阻塞性睡眠呼吸暫停之方法。

在一些實施例中，本發明提供化合物或組合物用於以下之用途：治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症；治療腎病(例如慢性腎病(CKD)、晚期腎病(ESRD))；降低血清肌酐含量；治療蛋白尿；延遲至腎替代療法(RRT)、諸如透析之時間；降低FGF23含量；降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響；減弱副甲狀腺高能症、諸如繼發性副甲狀腺高能症；降低血清副甲狀腺激素(PTH或iPTH)；降低透析間期體重增加(IDWG)；改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙；減少血管鈣化或減弱內膜定位之血管鈣化；減少尿磷(例如經腸投與作用於胃腸道之實質上非全身性生物可用之化合物)；增加尿磷(例如投與實質上全身性生物可用之化合物、經由除經腸投與以外的途徑投與實質上非全身性生物可用之化合物)；校正血清磷含量；降低老年患者中磷酸鹽負擔；減少膳食磷酸鹽吸收之方法；減少餐後鈣吸收；減小腎肥大；減小心臟肥大；及治療阻塞性睡眠呼吸暫停。

在一些實施例中，本發明提供化合物或組合物用於製造供以下之藥劑的用途：治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症；治療腎病(例如慢性腎病(CKD)、晚期腎病(ESRD))；降低血清肌酐含量；治療蛋白尿；延遲至腎替代療法(RRT)、諸如透析之時間；降低FGF23含量；降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響；減弱副甲狀腺高能症、諸如繼發性副甲狀腺高能症；降低血清副甲狀腺激素(PTH或iPTH)；降低透析間期體重增加(IDWG)；改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙；減少血管鈣化或減弱內膜定位之血管鈣化；減少尿磷(例如經腸投與作用於胃腸道之實質上非全身性生物可用之化合物)；增加尿磷(例如投與實質上全身性生物可用之化合物、經由除經腸投與以外的途徑投與實質上非全身性生物可用之化合物)；校正血清磷含量；降低老年患者中磷酸鹽負擔；減少膳食磷酸鹽吸收之

方法；減少餐後鈣吸收；減小腎肥大；減小心臟肥大；及治療阻塞性睡眠呼吸暫停。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含用於以下之化合物或組合物：治療高磷酸鹽血症、視情況餐後高磷酸鹽血症；治療腎病(例如慢性腎病(CKD)、晚期腎病(ESRD))；降低血清肌酐含量；治療蛋白尿；延遲至腎替代療法(RRT)、諸如透析之時間；降低FGF23含量；降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響；減弱副甲狀腺高能症、諸如繼發性副甲狀腺高能症；降低血清副甲狀腺激素(PTH或iPTH)；降低透析間期體重增加(IDWG)；改善視情況由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙；減少血管鈣化或減弱內膜定位之血管鈣化；減少尿磷(例如經腸投與作用於胃腸道之實質上非全身性生物可用之化合物)；增加尿磷(例如投與實質上全身性生物可用之化合物、經由除經腸投與以外的途徑投與實質上非全身性生物可用之化合物)；校正血清磷含量；降低老年患者中磷酸鹽負擔；減少膳食磷酸鹽吸收之方法；減少餐後鈣吸收；減小腎肥大；減小心臟肥大；及治療阻塞性睡眠呼吸暫停。

高磷酸鹽血症係指血液中磷酸鹽含量升高之病狀。成年人中平均血清磷質量通常在約2.5-4.5 mg/dL(約0.81-1.45 mmol/L)之範圍內。由於生長激素之影響，故含量在嬰兒中時常高約50%且在兒童中高約30%。因此，某些方法包括治療患有高磷酸鹽血症之成年人類患者，其中該患者具有約或至少約4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4或5.5 mg/dL之血清磷質量。在一些態樣中，治療將高磷酸鹽血個體中之血清磷酸鹽濃度或含量降低至正常血清磷酸鹽含量(例如對於成年人，2.5-4.5 mg/dL或0.81-1.45 mmol/L)之約150%、145%、140%、135%、130%、125%、120%、115%、110%、105%或100% (經校正)。在一些態樣中，治療方案引起及/或包括監測磷酸鹽

含量，以便其保持在約2.5-4.5 mg/dL (約0.81-1.45 mmol/L)範圍內。亦包括治療兒童或青少年患者之方法，其中該患者具有約或至少約6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9或8.0 mg/dL之血清磷質量。如本文中指出，在此等及相關實施例中，投與本文所述之化合物或組合物可將個體中之血清磷質量降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。

某些實施例係關於治療慢性腎病(CKD)之方法，慢性腎病為一種特徵為腎功能逐漸損失之病狀。CKD之常見原因包括糖尿病、高血壓及腎小球性腎炎。因此，某些方法包括用CKD治療個體，其中個體視情況亦具有上述病狀中一或多者。

在一些態樣中，若個體具有小於60 mL/min/1.73 m²之腎小球濾過率(GFR)達約3個月，無論其是否亦存在腎損傷，其均分類為患有CKD。因此某些方法包括治療GFR (例如在治療之前初始GFR)為約或小於約60、55、50、45、40、30、35、20、25、20、15或10 mL/min/1.73 m²左右之個體。在某些實施例中，投與本文所述之化合物或組合物可使GFR增加約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。

CKD最時常根據疾病階段來表徵：第1期、第2期、第3期、第4期及第5期。第1期CKD包括具有腎損傷及約或超過約90 mL/min/1.73 m²之正常或相對高GFR的個體。第2期CKD包括具有腎損傷及約60-89 mL/min/1.73 m²之GFR的個體。第3期CKD包括具有腎損傷及約30-59 mL/min/1.73 m²之GFR的個體。第4期CKD包括具有腎損傷及約15-29 mL/min/1.73 m²之GFR的個體。第5期CKD包括已確定腎衰竭且GFR小於約15 mL/min/1.73 m²的個體。第5期CKD亦稱為晚期腎病(ESRD)。因此，在某些方法中，個體具有第1、2、3、4或5期CKD及一或多種

其相關臨床特性(例如定義之GFR、腎損傷)。在一些實施例中，個體具有ESRD及如本文所述及此項技術中已知之任一或多種其相關臨床特性。

CKD可根據腎之影響部分表徵。舉例而言，在某些態樣中，CKD包括血管相關之CKD，包括大血管疾病，諸如雙側腎動脈狹窄，及小血管疾病，諸如缺血性腎病、溶血性尿毒症症候群及血管炎。在某些態樣中，CKD包括腎小球相關之CKD，包括原發性腎小球疾病，諸如局灶性節段性腎小球硬化症及IgA腎炎，以及繼發性腎小球疾病，諸如糖尿病性腎病及狼瘡腎炎。亦包括腎小管間質相關之CKD，包括多囊腎病、藥物及毒素誘發之慢性腎小管間質性腎炎及逆流性腎病。針對CKD進行治療之某些個體因此可具有一或多種先前CKD相關特性。

某些態樣係關於治療具有腎損傷或一或多種腎損傷症狀/臨床徵象之個體的方法。腎損傷(例如CKD相關之腎損傷)及其相關症狀之實例包括病理學異常及損傷標記物，包括血液測試(例如肌酐之高血液或血清含量、肌酐清除率)、尿測試(蛋白尿)及/或成像研究中鑑別出之異常。

肌酐為肌肉中磷酸肌酸之分解產物，且提供腎健康狀態之容易量測且適用之指示物。血液或血清肌酐之正常人類參考範圍對於女性在約0.5至1.0 mg/dL (約45-90 $\mu\text{mol/l}$)且對於男性在約0.7至1.2 mg/dL (約60-110 $\mu\text{mol/L}$)範圍內。因此，根據本文所述之方法治療之某些個體(例如最初，在治療之前)可具有約或超過1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0 mg/dL之血液或血清肌酸含量。在此等及相關實施例中，投與本文所述之化合物或組合物可將個體中之整個血液或血清肌酐含量降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

肌酐清除率(C_{Cr} 或 $CrCl$)係指每單位時間清除肌酐之血漿體積；其藉由在一段時間內(例如24小時)相對於尿比較血液中肌酐含量來量測。肌酸清除率時常量測為毫升/分鐘(ml/min)或隨身體質量而變($ml/min/kg$)。視進行之測試而定，對於男性，正常值在約97-137 ml/min 之範圍內，且對於女性，在約88-128 ml/min 之範圍內。降低之肌酐清除率提供腎損傷之一種適用徵象。因此，根據本文所述之方法治療之某些男性個體(例如最初，在治療之前)可具有約或小於約97、96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50或更低之 C_{Cr} 。根據本文所述之方法治療之某些女性個體(例如最初，在治療之前)可具有約或小於約88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、65、64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、47、46、45、44、43、42、41、40或更低之 C_{Cr} 。在一些實施例中，投與本文所述之化合物或組合物可將個體中之 C_{Cr} 維持或增加約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

蛋白尿係指尿中蛋白質過量之病狀。其與包括腎損傷之多種疾病病狀相關聯。蛋白尿時常表徵為超過約45 $mg/mmol$ 之尿蛋白質/肌酐比率，或在特定測試中，超過約30 $mg/mmol$ 之白蛋白/肌酸比率。根據本文所提供之方法治療之某些個體(例如在治療之前)具有單獨或與CKD或其他腎損傷組合之蛋白尿，包括尿蛋白質/肌酐比率為約或超過約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115或120 $mg/mmol$ 及/或尿白蛋白/肌酐比率為約或超過約30、35、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、

110、115或120 mg/mmol的個體。在此等及相關實施例中，本文所述之化合物或組合物之投與可治療蛋白尿，例如將尿蛋白質/肌酐比率及/或尿白蛋白/肌酐比率降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

CKD與多種臨床症狀相關聯。實例包括高血壓(高血壓症)、尿素累積、高血鉀症、貧血、高磷酸鹽血症、血鈣過少、代謝性酸中毒及動脈粥樣硬化。因此，在某些方法中，患有CKD之個體亦可具有一或多種上述臨床症狀或處於具有一或多種上述臨床症狀之風險中。在特定態樣中，患有CKD之個體患有如本文所述之高磷酸鹽血症或處於患有高磷酸鹽血症之風險中。

腎替代療法(RRT)係指針對腎衰竭之各種維持生命之治療，包括在CKD及ESRD後期開始之彼等治療。RRT之實例包括透析、血液透析、血液濾過及腎移植。在某些實施例中，根據本文所提供之方法治療的個體即將進行、正在進行或已經進行一或多種類型RRT。在一些實施例中，個體尚未進行RRT，且投與本文所述之化合物延遲開始RRT之時間(例如相對於未經治療之情形)約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週，或約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月，或約或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年或更長時間。

纖維母細胞生長因子23 (FGF23)調節磷及維生素D代謝。其亦促進磷酸鹽尿且減少鈣三醇產生。FGF23含量增加與死亡、左心室肥厚(或左心室質量指數)、心肌效能、內皮功能障礙及CKD進展相關聯。實際上，FGF23含量在初期CKD遞增，可能為生理適應以維持正常血清磷酸鹽含量或正常磷平衡。FGF23含量亦可直接造成心臟、血管及腎中組織損傷。因此某些實施例係關於治療血液或血清中FGF23含量增加之個體(參見例如 Kirkpantur 等人, *Nephrol Dial Transplant*.

26:1346-54, 2011), 包括患有CKD之個體及進行透析/血液透析之個體。在一些態樣中, 本文所述之化合物或組合物之投與將血液或血清中FGF23含量之對數降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

維生素D尤其刺激小腸中磷酸鹽離子之吸收。因此, 維生素D之含量或活性過度可引起磷酸鹽含量增加及高磷酸鹽血症。因此某些實施例係關於用於在具有升高含量或活性之維生素D的個體中降低活性維生素D之高磷酸鹽血影響的方法。在一些態樣中, 個體由於過度吞服維生素D而具有維生素D毒性。

副甲狀腺高能症為一種其中副甲狀腺產生太多副甲狀腺素(PTH)之病症。繼發性副甲狀腺高能症特徵為響應於血鈣過少及相關副甲狀腺肥大而過多分泌PTH。CKD為繼發性副甲狀腺高能症最常見的原因, 一般因為腎無法將足夠維生素D轉變成其活性形式且排泄足夠磷酸鹽。不溶性磷酸鈣在體內形成且因此自循環移除鈣, 引起血鈣過少。接著副甲狀腺進一步增加PTH之分泌以試圖增加血清鈣含量。根據本文所提供之方法治療的某些個體可因此存在(例如最初, 在治療之前)副甲狀腺高能症及/或PTH含量增加, 視情況與CKD、高磷酸鹽血症、血鈣過少或本文所述之其他病狀或症狀組合。在一些態樣中, 本文所述之化合物或組合物之投與可減輕有需要之個體的副甲狀腺高能症, 包括繼發性副甲狀腺高能症。在一些態樣中, 本文所述之化合物或組合物之投與可將PTH含量降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多, 例如降低血清磷酸鹽含量及相關不溶性磷酸鈣之形成, 增加可利用之鈣, 且由此降低血鈣過少誘發之PTH產生。

在某些實施例中, 投與本文所述之化合物(例如抑制Pi輸送與NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的雙重活性化合物)可向患有CKD之

個體提供多種治療作用。在一些情況下，投與雙重活性化合物相對於未經治療之情形降低FGF23含量及血清副甲狀腺素(PTH)含量之對數約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多，降低血壓，且相對於未經治療之情形降低蛋白尿至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

在具體實施例中，投與本文所述之化合物(例如抑制Pi輸送與NHE3介導之鈉及氫離子反向輸送的雙重活性化合物)可向患有ESRD(或第5期CKD)之個體提供多種治療作用。在特定情況下，投與雙重活性化合物相對於未經治療之情形降低血清磷酸鹽濃度或含量約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多，且相對於未經治療之情形降低透析間期體重增加(IDWG)約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。IDWG為通常在透析之前、期間或之後評估的容易量測之參數(參見Sarkar等人, *Semin Dial.* 19:429-33, 2006)。

高磷酸鹽血症可在健康個體與患有腎病之個體中引起內皮功能障礙，與血管鈣化無關(參見例如Di Marco等人, *Kidney International.* 83:213-222, 2013)。藉由膳食磷酸鹽限制或磷酸鹽結合劑管理血清磷酸鹽含量可預防該等個體出現心血管疾病。研究亦已展示，膳食磷酸鹽限制可藉由增加內皮一氧化氮合成酶及Akt之活化磷酸化來改善主動脈內皮功能障礙(例如在具有高磷酸鹽血症之CKD中)(參見例如Van等人, *J Clin Biochem Nutr.* 51:27-32, 2012)。根據本文所提供之方法治療之某些個體可具有內皮功能障礙或處於具有內皮功能障礙之風險，視情況與高磷酸鹽血症、腎病或本文所述之任何其他病狀組合。藉由單獨或與膳食磷酸鹽限制組合，降低餐後或膳食磷酸鹽吸收，投與本

文所述之化合物或組合物可降低出現內皮功能障礙之風險，或可改善已存在之內皮功能障礙，包括由餐後血清磷酸鹽誘發之內皮功能障礙。

高磷酸鹽血症為血管鈣化之原發性誘發物(參見Giachelli, *Kidney Int.* 75:890-897, 2009)。大多呈磷灰石形式之磷酸鈣沈積為血管鈣化之標誌且可存在於血管、心肌及心臟瓣膜中。連同外骨組織中磷酸鈣之被動沈積一起，無機磷酸鹽亦可直接經由脈管系統中之中層「骨化」而誘發動脈鈣化。此外，血管平滑肌細胞藉由進行軟骨形成表型變化且經由需要鈉依賴性磷酸鹽協同轉運蛋白之機制礦化其細胞外基質來對升高之磷酸鹽含量起反應。

內膜鈣化通常在動脈粥樣硬化病變中發現。中間鈣化通常在年齡相關之動脈硬化及糖尿病中觀測到，且在ESRD中觀測到鈣化之主要形式。實際上，動脈壁及軟組織之廣泛鈣化為患有CKD之患者，包括患有ESRD之患者的常見特徵。在瓣膜中，鈣化為主動脈瓣狹窄之定義性特徵，且存在於葉與環中，主要在發炎及機械應力部位。此等機械變化與動脈搏波速及脈壓增加相關聯，且引起動脈擴張性減弱；後負荷增加，促進左心室肥厚；且有損冠狀動脈灌注(參見Guerin等人, *Circulation.* 103:987-992, 2001)。因此內膜與中間鈣化可促進與心血管疾病有關之發病及死亡，且可能為在CKD及ESRD患者中觀測到之心血管死亡風險顯著增加之主要因素。因此血清磷酸鹽之控制可減少鈣/磷酸鹽產物之形成且由此減少血管鈣化。因此，根據本文所提供之方法治療之某些個體可具有血管鈣化或處於出現血管鈣化之風險，包括內膜及/或中間鈣化，視情況與高磷酸鹽血症、CKD及ESRD中之任一者組合。在一些實施例中，投與本文所述之化合物或組合物在有需要之個體中減少出現血管鈣化之風險或減少其形成或含量。在具體實施例中，投與本文所述之化合物或組合物例如相對於未經治療

之情形可將血管鈣化降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%或更多。

老年患者可尤其容易增加磷酸鹽。舉例而言，膳食及基因操作研究提供活體內證據，證明磷酸鹽毒性加速衰老過程且提出磷酸鹽在哺乳動物衰老中之新穎作用(參見例如Ohnishi及Razzaque, *FASEB J.* 24:3562-71, 2010)。此等研究展示過量的磷酸鹽與早衰之許多徵象相關聯，包括脊柱後凸、不協調移動、性腺低能症、不育症、骨骼肌萎縮、肺氣腫及骨質減少，以及皮膚、腸、胸腺及脾之普遍萎縮。因此，某些實施例係關於降低老年患者中之磷酸鹽負擔，例如以減少早衰之任一或多個徵象，其包含向老年患者投與本文所述之化合物。在一些情況下，老年患者為約或至少約60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100歲或更大歲數。

肥大係指由於組分細胞擴大而使得器官或組織體積增加。高磷酸鹽血症與以下相關聯：心肌肥大，包括左心室肥厚(參見Neves等人, *Kidney Int.* 66:2237-44, 2004；及Achinger及Ayus, *Am Soc Nephrol.* 17(12增刊3):S255-61, 2006)，及補償性腎肥大，包括腎小球肥大，後者時常在CKD中觀測到。根據本文所提供之方法治療之某些個體可具有(例如最初，在治療之前)心肌肥大、腎肥大或兩者，單獨或與CKD或腎損傷組合。在一些實施例中，投與本文所述之化合物相對於未經治療之情形可將心肌肥大及/或腎肥大減小約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或更多。

睡眠呼吸暫停為一種特徵為睡覺期間呼吸異常停止或異常低呼吸的睡眠障礙。呼吸停止稱為呼吸暫停，且低呼吸事件稱為呼吸不

足。此等事件可自數秒持續至數分鐘，且可在一小時內發生多次(例如一小時> 30次)。呼吸暫停低通氣指數(AHI)計算為呼吸暫停或低通氣的總數除以睡覺小時數。輕度、中度及重度睡眠呼吸暫停分別定義為AHI 5-14、15-29及 ≥ 30 個事件/小時。阻塞性睡眠呼吸暫停(OSA)為最常見類型的睡眠呼吸暫停。OSA中，在氣管中軟組織壁折攏後阻塞呼吸，此在睡眠期間身體肌肉張力通常放鬆時發生。慢性重度OSA可引起低氧血(低血液氧)、睡眠剝奪及其他併發症，包括心血管併發症。此外，高發病率之CKD存在於重度OSA患者中，包括無高血壓症或糖尿病之患者。亦發現在OSA之嚴重程度與腎功能損傷之間顯著正相關(參見Chou等人, *Nephrol. Dial. Transplant.* 0:1-6, 2011)。此外，急性缺氧與蛋白尿相關聯，蛋白尿為腎損傷或功能障礙之一種徵象(參見Luks等人, *J Am Soc Nephrol.* 19:2262-2271, 2008)。因此OSA及低氧症與腎功能障礙相關聯且認為OSA為一種獨立的CKD風險因子(Chou等人, 上述)。因此，根據本文所提供之方法治療之某些個體可患有OSA，單獨或與CKD或腎損傷之其他症狀組合。向患有OSA之個體投與本文所述之化合物或組合物可使AHI降低約或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更多。

可經由任何用於類似用途之已接受投藥模式進行作為純形式或於適合醫藥組合物中之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投藥。本發明之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與適合醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合而製備，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球體及氣溶膠。投與該等醫藥組合物之典型途徑包括(但不限於)經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、經直腸、經陰道及鼻內。如本文中所使用之術語非經腸包括皮下注射、靜脈內注射、肌肉內注射、胸骨內注射或輸

注技術。本發明之醫藥組合物經調配以便允許當將組合物投與患者時其內所含有之活性成分為生物可用的。將投與個體或患者之組合物可採用一或多個劑量單位之形式，其中例如，錠劑可為單個劑量單位，且氣溶膠形式之本發明化合物的容器可具有複數個劑量單位。製備該等劑型之實際方法為已知或對熟習此項技術者而言顯而易見；例如參見 *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。待投與之組合物在任何情況下均將含有治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於根據本發明之教示治療相關疾病或病狀。

本發明之醫藥組合物可呈固體或液體形式。在一態樣中，載劑為微粒，以便組合物為例如錠劑或散劑形式。載劑可為液體，其中組合物為例如口服糖漿、可注射液體或可用於例如吸入投與之氣凝膠。

當意欲經口投藥時，醫藥組合物較佳呈固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式包括於本文所認為之固體或液體形式中。

作為用於經口投藥之固體組合物，醫藥組合物可調配為散劑、顆粒劑、壓縮錠劑、片劑、膠囊、口嚼錠、粉片或類似形式。此類固體組合物通常含有一或多種惰性稀釋劑或可食載劑。此外，可存在一或多種以下各物：黏合劑，諸如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉、乳糖或糊精；崩解劑，諸如褐藻酸、褐藻酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉、玉米澱粉及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或史提若特(Sterotex)；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或柑橘調味劑；及著色劑。

當醫藥組合物呈膠囊(例如明膠膠囊)形式時，除以上類型之物質外，其亦可含有諸如聚乙二醇或油之液體載劑。

醫藥組合物可呈液體形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液。舉兩個例子而言，液體可用於經口投藥或用於注射遞送。當意欲用於經口投藥時，較佳組合物除本發明之化合物外還含有甜味劑、防腐劑、染料/著色劑及風味增強劑中之一或多種。在意欲注射投藥之組合物中，可包括界面活性劑、防腐劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑及等張劑中之一或多種。

無論本發明之液體醫藥組合物為溶液、懸浮液還是其他類似形式，其皆可包括一或多種以下佐劑：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液(較佳為生理食鹽水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、不揮發性油(諸如合成單甘油酯或二甘油酯，其可充當溶劑或懸浮介質)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，諸如苧醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調整張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。生理食鹽水為較佳之佐劑。可注射醫藥組合物較佳為無菌。

意欲用於非經腸或經口投藥之本發明之液體醫藥組合物應含有一定量之本發明之化合物，以便達到適合劑量。

本發明之醫藥組合物可意欲用於局部投藥，在此情況下載劑可適合包含溶液、乳液、軟膏或凝膠基質(gel base)。舉例而言，基質可包含以下一或多者：石蠟脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油、稀釋劑(諸如水及醇)以及乳化劑及穩定劑。醫藥組合物中可存在增稠劑以用於局部投藥。若意欲用於皮下投藥，則組合物可包括經皮貼片或離子電滲療法裝置。

可意欲本發明之醫藥組合物以例如栓劑形式直腸投與，該栓劑將在直腸中融化且釋放藥物。用於直腸投藥之組合物可含有油性基質

作為適合無刺激性賦形劑。該等基質包括(但不限於)羊毛脂、可可脂及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物可包括各種物質，其改質固體或液體劑量單位之物理形式。舉例而言，組合物可包括在活性成分周圍形成塗層外殼之材料。形成塗層外殼之材料通常為惰性的，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶包衣劑。或者，可將活性成分裝入凝膠膠囊。

固體或液體形式之本發明之醫藥組合物可包括結合於本發明化合物且藉此輔助化合物之遞送的試劑。可以此能力起作用之適合試劑包括單株或多株抗體、蛋白質或脂質體。

本發明之醫藥組合物可由可呈氣溶膠形式投藥之劑量單位組成。術語氣溶膠係用於表示具有膠態特性之系統至由加壓包裝組成之系統範圍內的各種系統。可由液化或壓縮氣體或由分散活性成分之適合泵系統進行遞送。為遞送活性成分，本發明之化合物的氣溶膠可以單相、雙相或三相系統遞送。氣溶膠之遞送包括必要之容器、活化劑、閥門、亞容器及其類似物，其可共同形成套組。熟習此項技術者無需過度實驗即可確定較佳之氣溶膠。

本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技術中熟知之方法來製備。舉例而言，意欲藉由注射投與之醫藥組合物可藉由將本發明之化合物與無菌蒸餾水組合以便形成溶液來製備。可添加界面活性劑以促進均勻溶液或懸浮液之形成。界面活性劑為與本發明之化合物非共價相互作用以促進化合物溶解或均勻懸浮於水性遞送系統中之化合物。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以治療有效量投與，其將視多種因素而變化，該等因素包括所用之特定化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用時間長度；患者之年齡、體重、整體健康狀況、性別及飲食；投藥模式及時間；排泄速率；藥物組合；具體病症或病狀之嚴重性；及個體正進行之療法。

在某些實施例中，實質上不可滲透或實質上非全身性生物可用之化合物的典型劑量可在每天約0.2 mg與每天約2 g之間，或每天約1 mg與約1 g之間，或約5 mg與約500 mg之間，或每天約10 mg與約250 mg之間，其投與需要治療之個體。

本文所述之化合物及組合物之投藥頻率可在一天一次(QD)至一天兩次(BID)或一天三次(TID)等變化，精確投藥頻率隨例如患者病狀、劑量等而變。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物亦可與投與一或多種其他治療劑或生物活性劑、食物增補劑或其任何組合同時、在其之前或在其之後投與。該組合療法包括投與單個醫藥劑量之調配物，其含有本發明之化合物及一或多種其他活性劑；以及投與呈其自身分開醫藥劑量之調配物形式的本發明之化合物及各活性試劑。舉例而言，本發明化合物及其他活性劑可於單一經口劑量組合物(諸如錠劑或膠囊)中一起投與患者，或各藥劑於分開經口劑量調配物中投與。當使用分開劑量調配物時，本發明之化合物及一或多種其他活性劑可基本上在相同時間，亦即同時投藥，或在分開交錯之時間，亦即依次投藥；組合療法應理解為包括所有此等方案。

舉例而言，在某些實施例中，本發明之醫藥組合物(或方法)內所包括之其他生物活性劑係選自例如維生素D₂ (麥角鈣化醇)、維生素D₃ (膽鈣化醇)、活性維生素D (鈣三醇)及活性維生素D類似物(例如度骨化醇、帕立骨化醇)。

在其他特定實施例中，本發明之醫藥組合物(或方法)內所包括之其他生物活性劑為磷酸鹽結合劑，諸如：司維拉姆(例如Renvela® (司維拉姆碳酸鹽)、Renagel® (司維拉姆鹽酸鹽))、碳酸鏷(例如Fosrenol®)、碳酸鈣(例如Calcichew®、Titalac®)、乙酸鈣(例如PhosLo®、Phosex®)、乙酸鈣/碳酸鎂(例如Renepho®、OsvaRen®)、

MCI-196、檸檬酸鐵(例如 Zerenex™)、羥基碳酸鎂鐵(例如 Fermagate™)、氫氧化鋁(例如 Alucaps®、Basaljel®)、APS1585、SBR-759、PA-21及其類似物。

在一些態樣中，藉由提供比單獨投與之輸送抑制劑功效與磷酸鹽結合劑功效的總和高的功效，化合物可與磷酸鹽結合劑協同作用。不希望受理論束縛，咸信協同作用由磷酸鹽輸送抑制劑與磷酸鹽結合劑之獨特作用機制產生。更特定言之，磷酸鹽輸送抑制劑阻斷磷酸鹽離子之上皮內部輸送，而磷酸鹽結合劑螯合腸腔中之游離磷酸鹽離子。

如藉由活體內結合力(每公克結合劑磷酸鹽離子之莫耳數)量測，磷酸鹽結合劑之功效基本上由以下各物決定：i)結合位點(亦即 Renvela® (司維拉姆，一種聚合胺物質)中之胺基；或多價陽離子，諸如 PhosLo® (乙酸鈣)或 Fosrenol (碳酸鏷)中之鈣或鏷)之密度；及 ii)該等結合位點對磷酸鹽離子之親和力。特別地，僅一小部分結合位點可用於活體內磷酸鹽結合，因為諸如膽汁酸及脂肪酸之其他陰離子競爭結合位點且因此降低功效。在腸腔中結合之磷酸鹽離子處於與游離磷酸鹽之平衡中且自身自內襯於上皮之磷酸鹽轉運蛋白強烈抽吸。實驗已展示磷酸鹽腸吸收之功效顯著高，超過95%之磷酸鹽呈現於上皮。咸信磷酸鹽之主動輸送促進降低管腔之游離磷酸鹽濃度，因此驅動磷酸鹽結合劑之結合平衡，從而降低結合力。亦咸信，藉由使用磷酸鹽輸送抑制劑減少磷酸鹽之腸輸送，可恢復磷酸鹽螯合劑之較高活體內結合力。當活性磷酸鹽輸送之影響由於例如維生素D治療(一種促進 NaPi2b表現之藥劑)而增加時認為協同效應更顯著。

在一些實施例中，其他生物活性劑為腸鈉依賴性磷酸鹽輸送體之抑制劑(NaPi2b抑制劑)。NaPi2b抑制劑之實例可見於例如國際申請案第 PCT/US2011/043267 號；第 PCT/US2011/043261 號；第

PCT/US2011/043232 號；第 PCT/US2011/043266 號；及第 PCT/US2011/043263 號；及美國專利第 8,134,015 號，每一者以全文引用的方式併入。

在某些實施例中，其他生物活性劑為菸鹼酸或菸鹼醯胺。

應瞭解在本發明中，所描繪之式之取代基及/或變數的組合僅在該等組合產生穩定或適當穩定化合物時允許。

熟習此項技術者亦應瞭解，在以下所述方法中，中間化合物之官能基可需受適合保護基保護。該等官能基包括羥基、胺基、巰基及羧酸。羥基之適合保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫吡喃基、苯甲基及其類似基團。胺基、甲脒基及胍基之適合保護基包括第三丁氧基羰基、苯甲氧基羰基及其類似基團。用於巰基之適合保護基包括-C(O)-R"(其中R"為烷基、芳基或芳基烷基)、對甲氧基苯甲基、三苯甲基及其類似基團。用於羧酸之適合保護基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。可根據熟習此項技術者所知且如本文所述之標準技術添加或移除保護基。保護基之使用詳細描述於Green, T.W. 及P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley中。熟習此項技術者應瞭解，保護基亦可為聚合物樹脂，諸如Wang樹脂、Rink樹脂或2-氯三苯甲基-氯樹脂。

熟習此項技術者亦應瞭解，雖然本發明化合物之該等經保護衍生物可能不具有同樣的藥理學活性，但其可投與哺乳動物且此後在體內發生代謝，從而形成具有藥理學活性之本發明化合物。因此，此等衍生物可描述為「前藥」。本發明化合物之所有前藥均包括於本發明之範疇內。

此外，呈游離鹼或酸形式存在之所有本發明化合物可藉由例如熟習此項技術者已知之方法，用適當無機鹼或有機鹼或者無機酸或有

機酸處理來轉變成其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可藉由標準技術轉變為其游離鹼或酸形式。

定義及術語

「胺基」係指-NH₂基團。

「胺基羰基」係指-C(=O)NH₂基團。

「羧基」係指-CO₂H基團。「羧酸酯(鹽)」係指其鹽或酯。

「氰基」係指-CN基團。

「羟基(Hydroxy)」或「羟基(hydroxyl)」係指-OH基。

「亞胺基」係指=NH基團。

「硝基」係指-NO₂基團。

「側氧基」或「羰基」係指=O基團。

「硫酮基」係指=S基團。

「胍基」(或「胍」)係指-NHC(=NH)NH₂基團。

「甲脒基」(或「甲脒」)係指-C(=NH)NH₂基團。

「磷酸酯基」係指-OP(=O)(OH)₂基團。

「磷酸酯基」係指-P(=O)(OH)₂基團。

「亞磷酸酯基」係指-PH(=O)OH基團，其中各R^a獨立地為如本文中定義之烷基。

「硫酸酯基」係指-OS(=O)₂OH基團。

「磺酸酯基」或「羟基磺酸酯基」係指-S(=O)₂OH基團。

「亞磺酸酯基」係指-S(=O)OH基團。

「磺醯基」係指包含-SO₂-基團之部分。舉例而言，「烷基磺醯基」或「烷基磺」係指-SO₂-R^a基團，其中R^a為如本文中定義之烷基。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至十二

個碳原子(C₁₋₁₂烷基)、較佳一至八個碳原子(C₁₋₈烷基)或一至六個碳原子(C₁₋₆烷基)，且其藉由單鍵與分子之其餘部分連接，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非在說明書中特定另外說明，否則烷基可視情況經取代。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指僅由碳及氫組成的將分子其餘部分與基團鍵聯之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵或雙鍵與分子之其餘部分連接且經由單鍵或雙鍵與該基團連接。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與該基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中特定另外說明，否則伸烷基鏈可視情況經取代。

「烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為含有一至十二個碳原子之如上定義之烷基。除非本說明書中特定另外說明，否則烷氧基可視情況經取代。

「烷基胺基」係指式-NHR_a或-NR_aR_a之基團，其中各R_a獨立地為含有一至十二個碳原子之如上定義之烷基。除非本說明書中特定另外說明，否則烷基胺基可視情況經取代。

「硫烷基」係指式-SR_a之基團，其中R_a為含有一至十二個碳原子之如上定義之烷基。除非本說明書中特定另外說明，否則硫烷基可視情況經取代。

「芳基」係指包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳環之烴環系

統基團。為達成本發明之目的，芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠環或橋環系統。芳基包括(但不限於)衍生自乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、甘菊環、苯、蒎、丙二烯合菲、菲、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、茛滿、茛、萘、丙烯合萘、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯之芳基。除非本說明書中特定另外說明，否則術語「芳基」或字首「芳」(諸如「芳烷基」中)意謂包括視情況經取代之芳基。

「芳烷基」係指式- R_b - R_c 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中特定另外說明，否則芳烷基可視情況經取代。

「環烷基」或「碳環」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其可包括稠環或橋環系統，具有三至十五個碳原子，較佳具有三至十個碳原子，且其為飽和或不飽和的且藉由單鍵連接於分子之其餘部分。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如金剛烷基、降萘基、十氫萘基、7,7-二甲基二環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中特定另外說明，否則環烷基可視情況經取代。

「環烷基烷基」係指式- R_b R_d 之基團，其中 R_d 為如上定義之伸烷基鏈且 R_b 為如上定義之環烷基。除非本說明書中特定另外說明，否則環烷基烷基可視情況經取代。

「稠合」係指本文所述之任一環結構與本發明化合物中存在之環結構稠合。當稠環為雜環基環或雜芳基環時，成為稠合雜環基環或稠合雜芳基環之部分的存在之環結構上之任一碳原子可經氮原子置換。

「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。

「鹵烷基」係指如上定義之烷基，其經一或多個如上定義之鹵基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二

氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。除非本說明書中特定另外說明，否則鹵烷基可視情況經取代。

「雜環基」或「雜環」係指由兩至十二個碳原子及一至六個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子組成的穩定3至18員非芳族環基。除非本說明書中另外特定說明，否則雜環基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠環或橋環系統；且雜環基中之氮原子、碳原子或硫原子可視情況經氧化；氮原子視情況可經四級銨化；且雜環基可部分或完全飽和。該等雜環基之實例包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌嗪基、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啉基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中特定另外說明，否則雜環基可視情況經取代。

「*N*-雜環基」係指含有至少一個氮且雜環基與分子其餘部分之連接點係經由雜環基中之氮原子的如上定義之雜環基。除非本說明書中特定另外說明，否則*N*-雜環基可視情況經取代。

「雜環基烷基」係指式- R_bR_c 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可在氮原子上連接於烷基。除非本說明書中特定另外說明，否則雜環基烷基可視情況經取代。

「雜芳基」係指包含氮原子、一至十三個碳原子、1至六個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子及至少一個芳環的5至14員環系統基團。為達成本發明之目的，雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠環或橋環系統；且雜芳基中之氮原子、碳原子或硫原

子可視情況經氧化；氮原子視情況可經四級銨化。實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧嗪基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、卟吩基、喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲哚基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚嗪基、異噁唑基、噻吩基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡嗪基、1-氧離子基噻嗪基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹諾啉基、喹啉基、吡啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及噻吩基(亦即噻吩基)。除非本說明書中另外特定說明，否則雜芳基可視情況經取代。

「*N*-雜芳基」係指含有至少一個氮且雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子的如上定義之雜芳基。除非本說明書中特定另外說明，否則*N*-雜芳基可視情況經取代。

「雜芳基烷基」係指式- R_bR_f 之基團，其中 R_b 為如上定義之伸烷基鏈且 R_f 為如上定義之雜芳基。除非本說明書中特定另外說明，否則雜芳基烷基可視情況經取代。

本文所用之術語「經取代」意謂任一上述基團(亦即烷基、伸烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷

基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基)中至少一個氫原子經與諸如(但不限於)以下之非氫原子的鍵置換：鹵素原子，諸如F、Cl、Br及I；諸如羥基、羧基、磷酸酯基、硫酸酯基、烷氧基及酯基之基團中的氧原子；諸如硫醇基、硫烷基、亞磺酸酯基、碲基、磺醯基及亞碲基之基團中的硫原子；諸如亞磷酸酯基及磷酸酯基之基團中的磷原子；諸如胍基、胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、*N*-氧化物、醯亞胺及烯胺之基團中的氮原子；諸如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基之基團中的矽原子；及各種其他基團中的其他雜原子。「經取代」亦意謂任一上述基團中一或多個氫原子經與諸如以下之雜原子的高級鍵(例如雙鍵或參鍵)置換：側氧基、羰基、羧基及酯基中的氧；及諸如亞胺、肟、腙及肟之基團中的氮。舉例而言，「經取代」包括任一上述基團中一或多個氫原子經以下置換： $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 。「經取代」亦意謂任一上述基團中一或多個氫原子經以下置換： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-10}\text{R}_g$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{2-10}\text{R}_g$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{1-10}\text{R}_g$ 及 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{2-10}\text{R}_g$ 。在上文中， R_g 及 R_h 相同或不同且獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」進一步意謂任一上述基團中一或多個氫原子經與以下各基之鍵置換：胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷

基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。上述非氫基團在本文中一般稱為「取代基」或「非氫取代基」。另外，每一上述取代基亦可視情況經一或多個上述取代基取代。

如本文使用之冠詞「一(a/an)」係指一個或一個以上(亦即指至少一個)該冠詞之文法賓語。例如，「一要素」意謂一個要素或一個以上要素。

「約」意謂相對於參考量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量、長度或本文所述之其他單元，變化多達30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度。

術語「活化」係指應用物理、化學或生物化學條件、物質或過程，使受體(例如孔受體)以允許離子、分子或其他物質通過之方式在結構上改變。

術語「活性狀態」係指受體處於其非休止狀況之狀態或狀況。

「流出」係指離子、分子或其他物質自細胞內空間移動至細胞外空間。

「經腸」或「腸」投藥係指經由胃腸道投藥，包括經口、舌下、唇下、經頰及直腸投藥，且包括經由胃或十二指腸飼管投藥。

術語「非活性狀態」係指受體處於其原始內在狀態，亦即休止狀態之狀態。

術語「調節」包括如與對照相比，通常以統計上顯著或生理學上顯著之量「增加」或「增強」以及「降低」或「減少」。「增加」或「增強」量通常為「統計上顯著」量，且可包括為由對照(例如缺乏或更少量之化合物、不同化合物或治療)產生之量或更早時間點(例如在用化合物治療之前)之量的約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、

1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.3、4.4、4.6、4.8、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50或更多倍(例如100、200、500、1000倍)(包括之間且超過1的全部整數及小數點及範圍，例如5.5、5.6、5.7、5.8等)的增加。「降低」或「減少」量通常為「統計上顯著」量，且可包括為由對照(例如缺乏或更少量之化合物、不同化合物或治療)產生之量或活性或更早時間點(例如在用化合物治療之前)之量的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%降低(包括中間的全部整數及小數點及範圍)。

「前藥」意欲指示可在生理條件下或藉由溶劑分解轉化為本發明之生物活性化合物的化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之本發明化合物之代謝前驅物。當投與有需要之個體時，前藥可為非活性的，但其在活體內轉化為本發明之活性化合物。前藥通常快速活體內轉化以產生本發明之母體化合物，例如藉由於血液中水解。前藥化合物通常提供在哺乳動物生物體中可溶性、組織相容性或延遲釋放之優點(參見Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9, 21-24頁 (Elsevier, Amsterdam))。在Higuchi, T.等人, A.C.S. Symposium Series, 第14卷中及在Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供前藥之討論。

術語「前藥」亦意欲包括當將該前藥投與哺乳動物個體時活體內釋放本發明之活性化合物的任何共價鍵結之載劑。本發明之化合物的前藥可藉由以常規處理或活體內裂解成本發明之母體化合物之方式使本發明之化合物中存在之官能基改質來製備。前藥包括本發明之化

合物，其中羥基、胺基或巯基係與任何基團鍵結，當將本發明之化合物之前藥投與哺乳動物個體時分別裂解形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)本發明化合物中之醇官能基的乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物或胺官能基之醯胺衍生物以及其類似物。

本文中所揭示之本發明亦意欲涵蓋所揭示化合物的活體內代謝產物。該等產物可例如由所投化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似作用產生，主要由於酶學方法產生。因此，本發明包括藉由如下方法產生的化合物，該方法包含向哺乳動物投與本發明化合物歷時足以產生其代謝產物之時段。該等產物通常藉由向動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴)或向人類投與可偵測劑量之放射性標記之本發明化合物，使代謝進行足夠時間且將其轉化產物自尿、血液或其他生物樣品分離來鑑別。

「**哺乳動物**」包括人類，及家畜(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))及非家畜(諸如野生動物)兩者，及其類似動物。

「**視情況存在**」或「**視情況**」意謂隨後所述事件或狀況可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或狀況發生之情況及並未發生之情況。舉例而言，「**視情況經取代之芳基**」意謂芳基可能經取代或可能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

「**醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑**」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品與藥物管理局批准可適用於人類或家畜。

「**醫藥學上可接受之鹽**」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要，且由無機酸(諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物)及有機酸(諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、乙二酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物)形成之鹽。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要之鹽。該等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。自無機鹼衍生之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。較佳無機鹽為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。由有機鹼衍生之鹽包括(但不限於)一級、二級及三級胺之鹽、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)之鹽、環胺及鹼性離子交換樹脂(諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、苺苯乙胺、苺星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡糖

胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物)之鹽。尤其較佳之有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

結晶通常產生本發明化合物之溶劑合物。如本文中所用之術語「溶劑合物」係指包含一或多個本發明化合物之分子與一或多個溶劑分子之聚集物。溶劑可為水，在該情況下溶劑合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似物)形式以及相應溶劑化形式存在。本發明之化合物可為真正的溶劑合物，而在其他情況下，本發明化合物可能僅保留不定的水或為水加一些不定溶劑之混合物。

「醫藥組合物」係指本發明化合物與此項技術中公認用於將生物活性化合物遞送至哺乳動物(例如人類)之介質的調配物。因此，此類介質包括所有醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等形式可根據絕對立體化學而定義為(*R*)-或(*S*)-，或針對胺基酸定義為(*D*)-或(*L*)-。本發明意欲包括所有該等可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性之(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)來解析。用於個別對映異構體之製備/分離的習知技術包括自適合光學純前驅體對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外說明，否則意欲化合物包括*E*及*Z*幾何異構體。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

「**穩定化合物**」及「**穩定結構**」意欲指示足夠穩固而能經受住自反應混合物分離至適用純度及調配為有效治療劑之化合物。

「**統計上顯著**」意謂結果不可能偶然發生。統計顯著性可藉由此項技術中已知之任何方法測定。通常使用之顯著性量度包括p值，其為在虛無假設成立下，觀測到之事件將發生之頻率或概率。若所得p值小於顯著性水準，則丟棄虛無假設。在簡單情況下，顯著性水準以0.05或更小之p值定義。

「**實質上**」或「**基本上**」包括幾乎全部或完全，例如某一給定量之80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。

術語「**繼發性**」係指可伴隨另一個疾病病況、病狀或治療，可跟隨另一個疾病病況、病狀或治療，或可由另一個疾病病況、病狀或治療產生的病狀或狀態。該術語亦指疾病病況、病狀或治療可在患者之最終患病狀態、症狀或病狀中僅在產生症狀或反應中起微小作用之情況。

需要用本發明化合物治療之「**個體**」或「**患者**」(該等術語在本文中可互換使用)包括例如「需要降低磷酸酯」之個體。包括患有本文所述之疾病及/或病狀，尤其在有或無其他活性劑下可用本發明化合物治療以實現有益治療及/或預防結果之疾病及/或病狀的哺乳動物。有益結果包括症狀嚴重程度減輕或症狀發作延遲、調節本文所述之一或多種適應症(例如患有高磷酸鹽血症或處於高磷酸鹽血症風險中之患者之血清或血液中磷酸鹽離子含量減少、患有高磷酸鹽血症或處於高磷酸鹽血症風險中之患者中磷酸鹽離子之糞便排出量增加)、壽命增加及/或疾病或病狀更快速或更完全消除。

「**立體異構體**」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構之化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「**對映異構體**」，對映異構體係指分子互為不可重疊之鏡

像的兩種立體異構體。

「互變異構體」係指質子自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

「治療有效量」或「有效量」包括本發明之化合物在投與哺乳動物、較佳人類時，足夠抑制或以其他方式減少磷酸鹽離子自胃腸管腔之輸送、增加磷酸鹽離子之糞便排出量、減少磷酸鹽離子之血清含量、治療哺乳動物、較佳人類之高磷酸鹽血症及/或治療本文所述之任一或多種其他病狀的量。構成「治療有效量」的本發明化合物之量將視該化合物、病狀及其嚴重程度、投與方式及待治療之哺乳動物之年齡而改變，但常規可由一般技術者慮及其自身知識及本發明測定。

如本文中所用之「治療(Treating)」或「治療(treatment)」涵蓋治療具有相關疾病或病狀的哺乳動物、較佳人類之相關疾病或病狀，且包括：

(i) 預防哺乳動物中出現疾病或病狀，尤其在該哺乳動物易患該病狀但尚未經診斷為患有該病狀時；

(ii) 抑制疾病或病狀，亦即阻止其發展；

(iii) 減輕疾病或病狀，亦即導致疾病或病狀消退；或

(iv) 減輕由疾病或病狀產生之症狀，亦即減輕疼痛而不著手解決根本疾病或病狀。如本文中所用之術語「疾病」及「病狀」可互換使用，或其不同之處可能在於特定不適(malady)或病狀可能不具有已知病原體(使得病因尚未研究出)且因此尚未被認可為疾病而僅被認可為不當病狀或症候群，其中一組或多或少之特定症狀已由臨床醫師鑑別出。

實例

以下實例出於說明之目的而提供而非限制，其說明本發明之化合物之各種製備方法。應瞭解熟習此項技術者能夠藉由類似方法或藉

由組合熟習此項技術者已知之其他方法來製備此等化合物。亦應瞭解熟習此項技術者將能夠藉由使用適當起始組分及如需要改變合成參數，以與下文所述類似之方式來製備下文未特定說明之其他本發明化合物。一般而言，起始組分可自諸如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 及 Fluorochem USA 等來源獲得，或根據熟習此項技術者已知之來源合成(參見例如 *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版(Wiley, 2000年12月))或如本文所述製備。

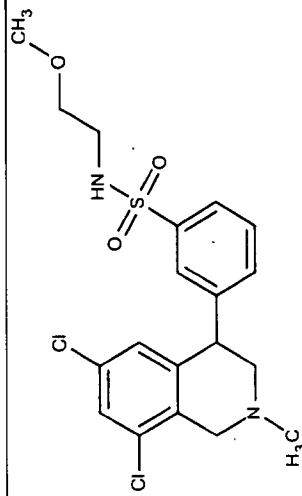
熟習此項技術者亦應瞭解，在以下所述方法中，中間化合物之官能基可需受適合保護基保護。該等官能基包括羥基、胺基、巰基及羧酸。羥基之適合保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫呋喃基、苯甲基及其類似基團。胺基、甲脒基及胍基之適合保護基包括第三丁氧基羰基、苯甲氧基羰基及其類似基團。用於巰基之適合保護基包括-C(O)-R" (其中R"為烷基、芳基或芳基烷基)、對甲氧基苯甲基、三苯甲基及其類似基團。用於羧酸之適合保護基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。可根據熟習此項技術者所知且如本文所述之標準技術添加或移除保護基。保護基之使用詳細描述於 Green, T.W. 及 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley 中。熟習此項技術者應瞭解，保護基亦可為聚合物樹脂，諸如 Wang 樹脂、Rink 樹脂或 2-氯三苯甲基-氯樹脂。

此外，以游離鹼或酸形式存在之所有本發明化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法經適當無機或有機鹼或者無機或有機酸處理而轉變為其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可藉由標準技術而轉變為其游離鹼或酸形式。

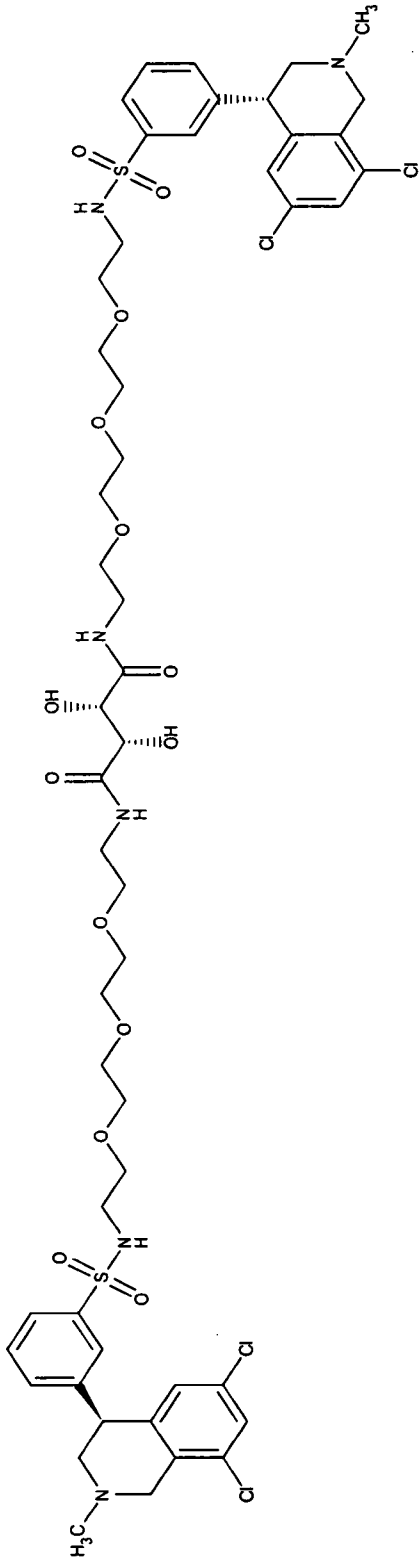
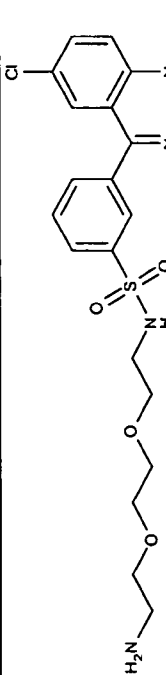
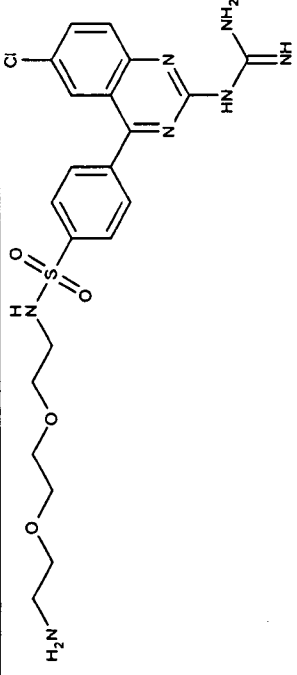
實例1

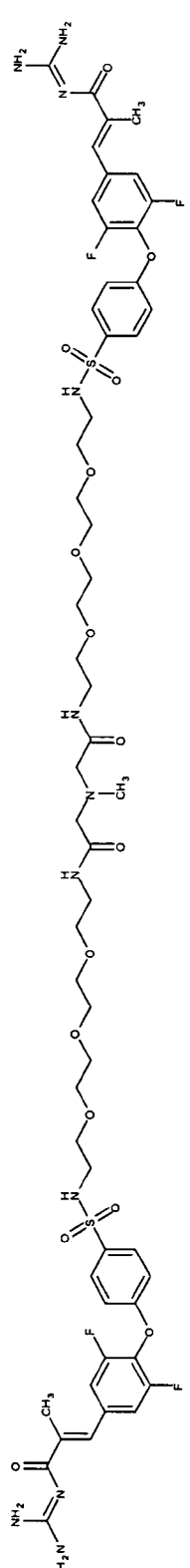
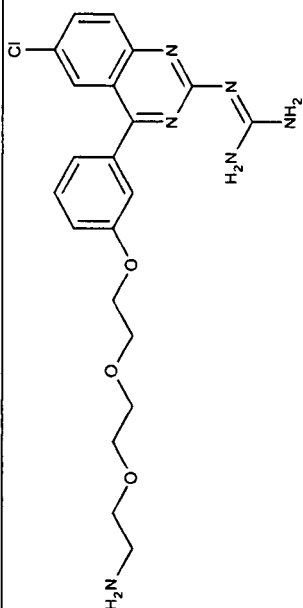
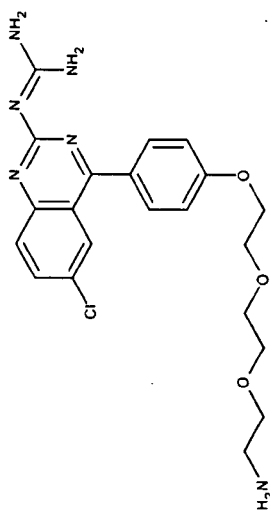
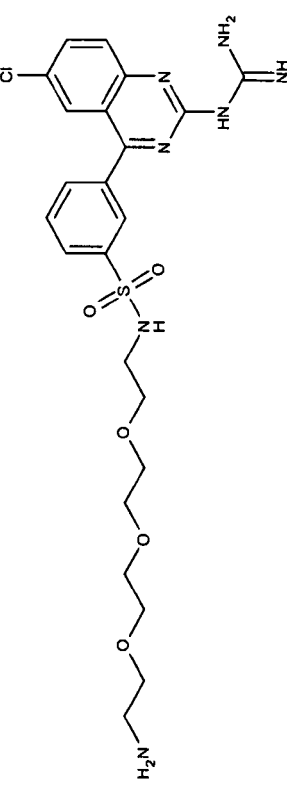
基於細胞之NHE3抑制及鈉與磷酸鹽吸收之腸抑制的活性

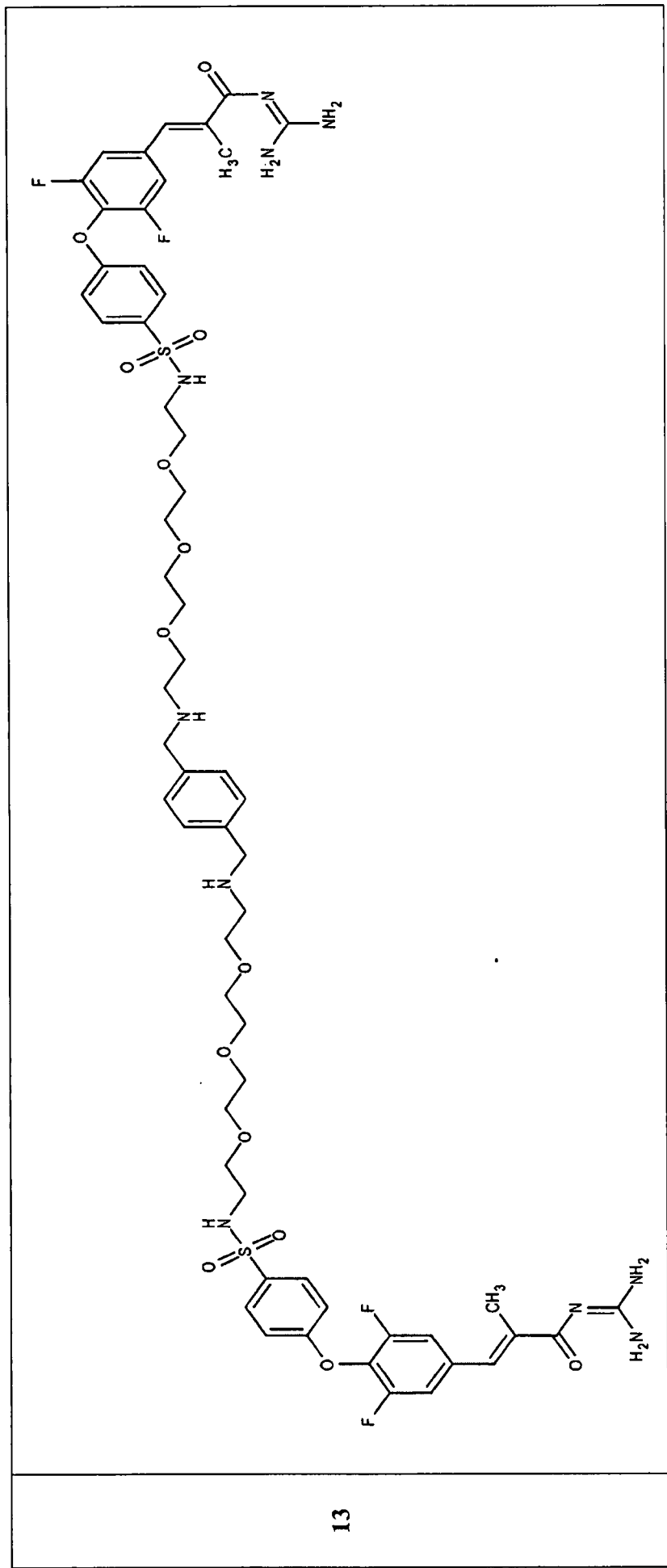
以下表E1中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於細胞之NHE3抑制分析中在短暫條件(短暫抑制)下測試。亦測試此等化合物抑制大鼠腸腔中鈉與磷酸鹽吸收之能力。

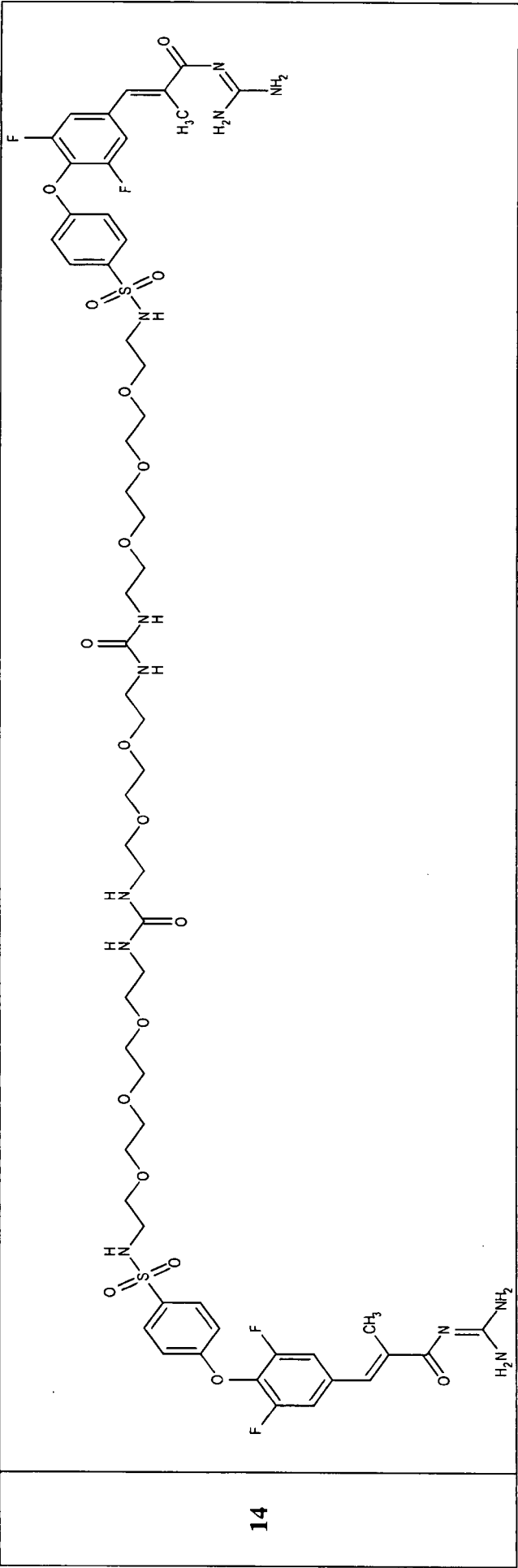
表E1	
化合物編號	結構
1	
2	
3	

13

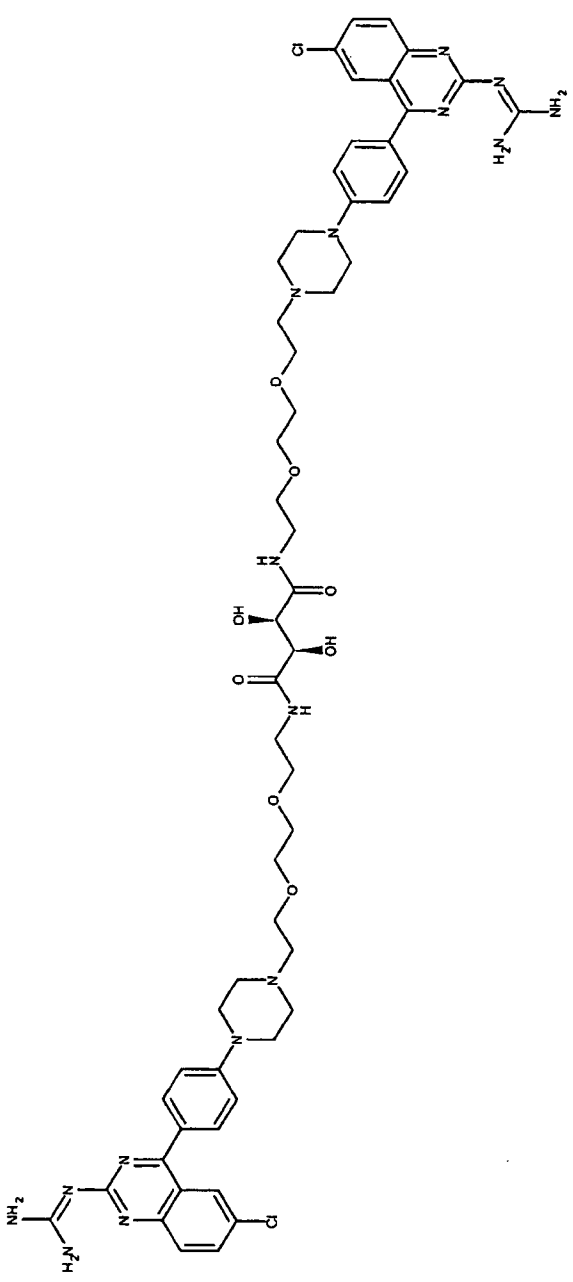
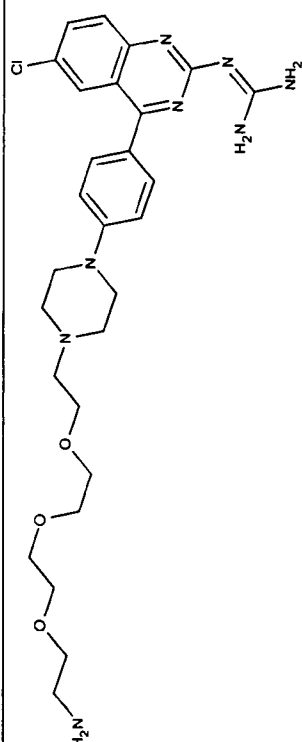
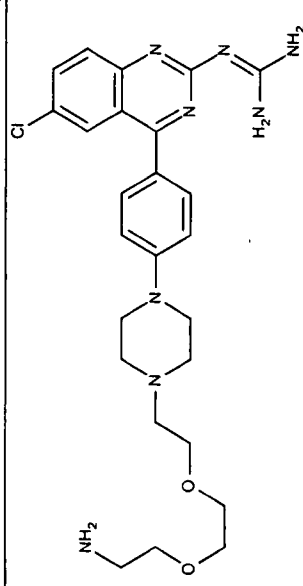
		
6	7	8

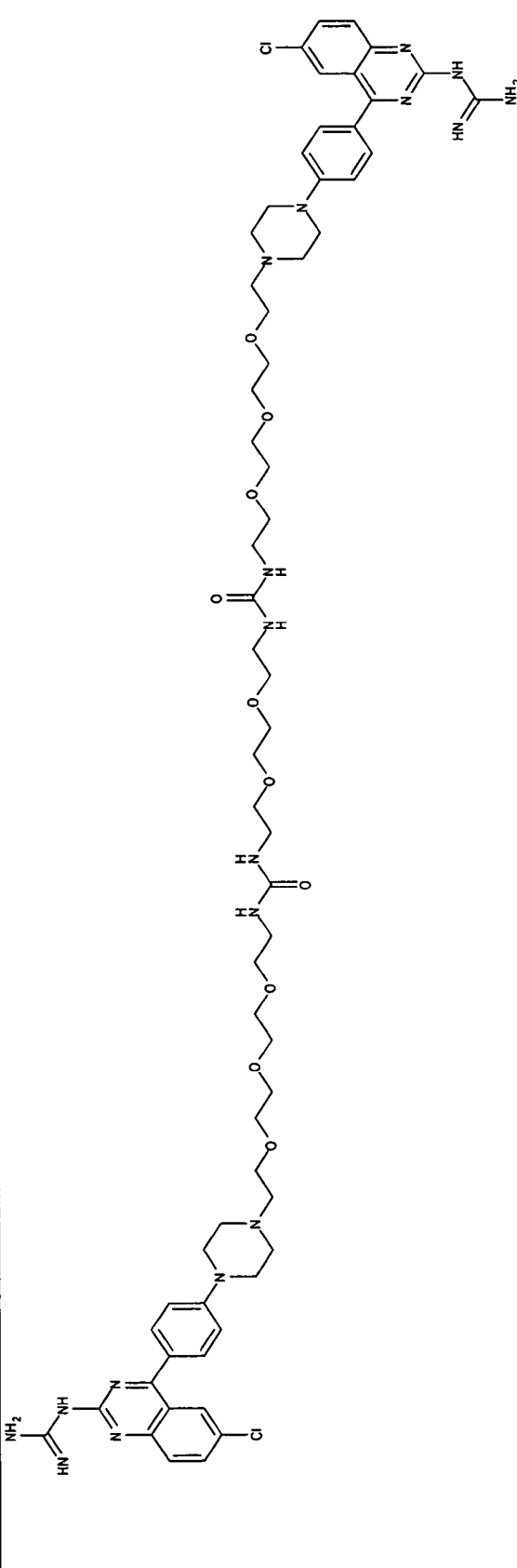
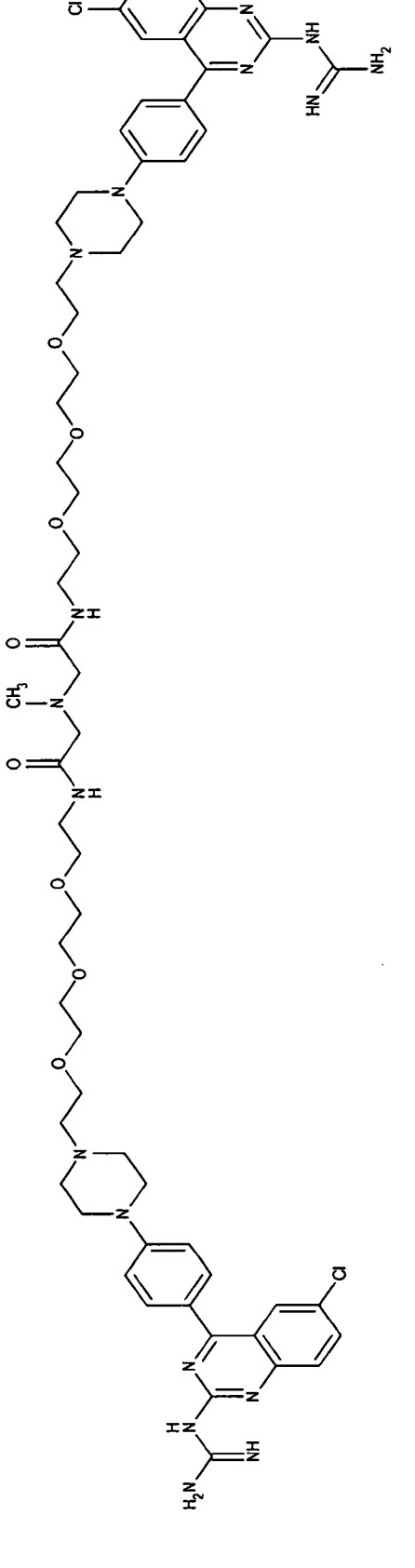
9	
10	
11	
12	







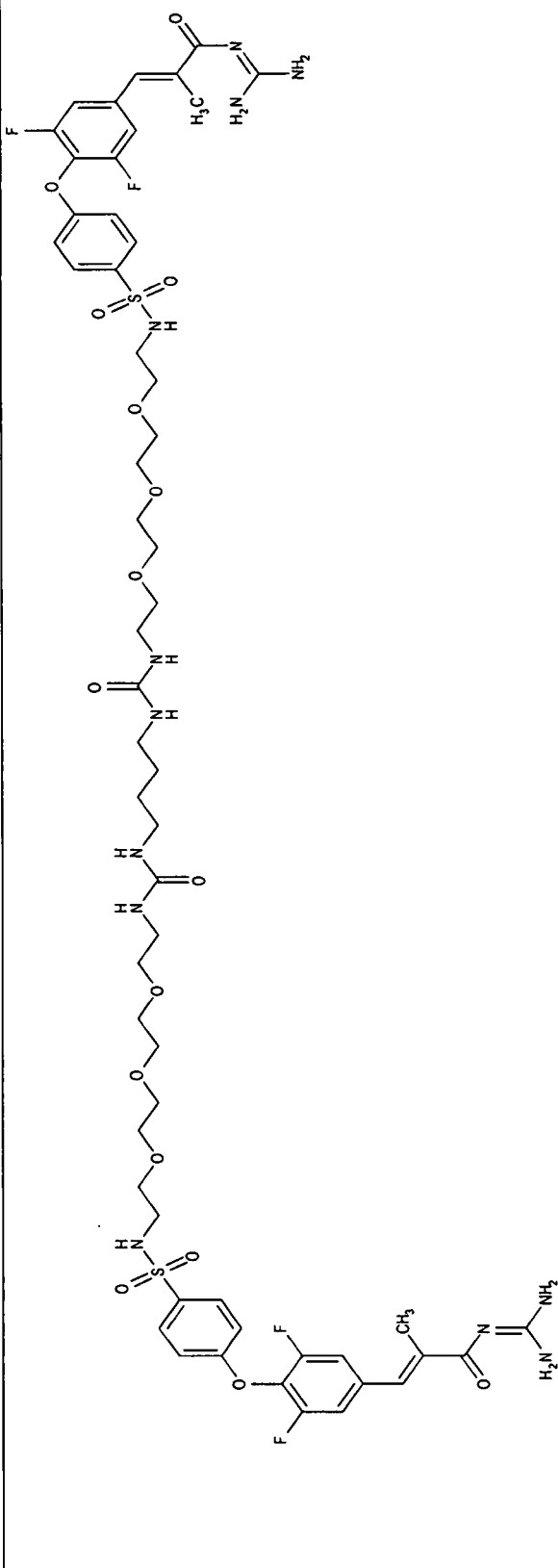
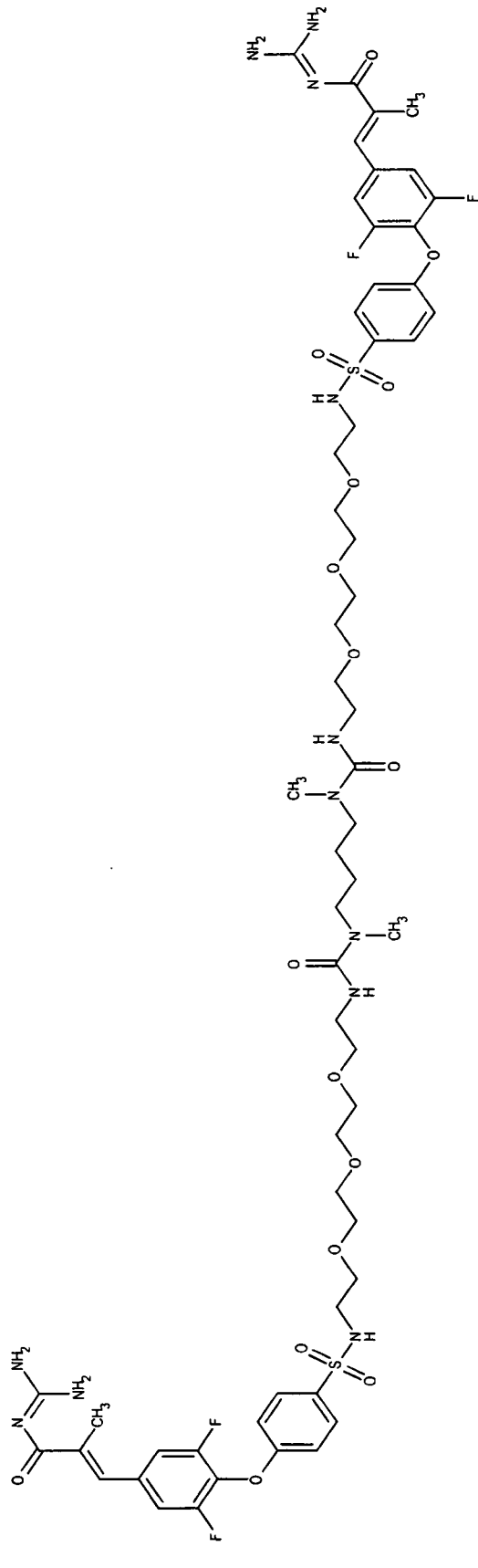
	17
	18
	19

 <p>Chemical structure 20: A symmetrical molecule featuring two 4-chlorophenyl rings connected by a quinoxaline core. Each phenyl ring is linked via a piperazine ring to a long polyether chain. The chains are connected by a central dipeptide-like linker: -NH-C(=O)-CH₂-N(CH₃)-C(=O)-NH-. The terminal amide groups are part of the polyether chains.</p>	20
 <p>Chemical structure 21: An unsymmetrical molecule featuring a 4-chlorophenyl ring and a 3-chlorophenyl ring connected by a quinoxaline core. The 4-chlorophenyl ring is linked via a piperazine ring to a long polyether chain. The 3-chlorophenyl ring is linked via a piperazine ring to a shorter polyether chain. The chains are connected by a central dipeptide-like linker: -NH-C(=O)-CH₂-N(CH₃)-C(=O)-NH-. The terminal amide groups are part of the polyether chains.</p>	21

Dr. J. P. Jones

- 176 -

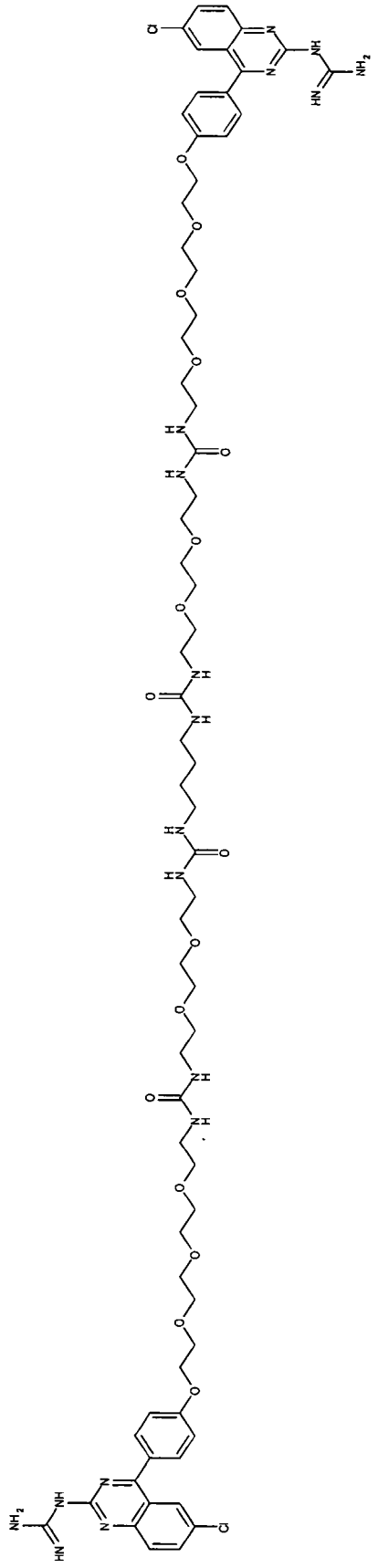
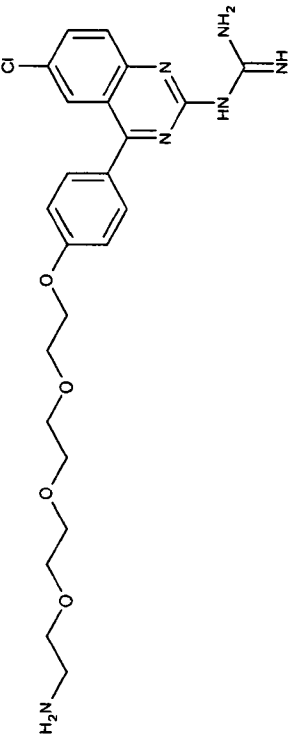
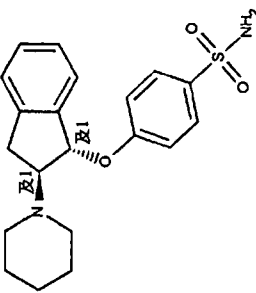
	27
	28

	29
	30

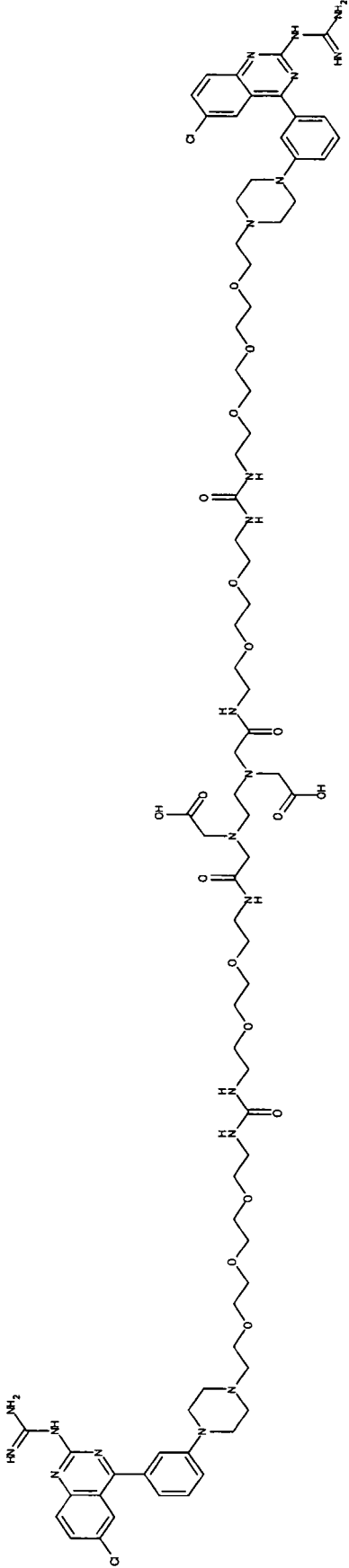
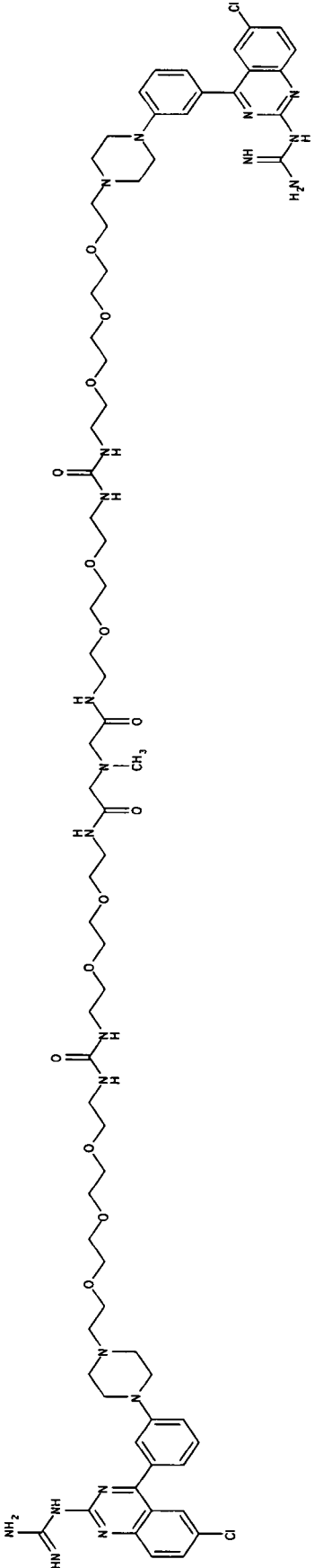


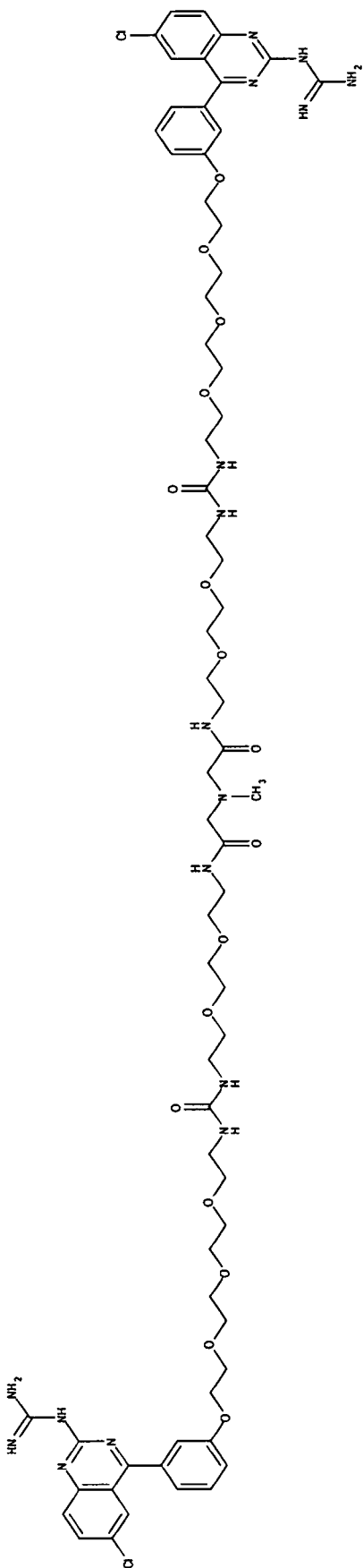
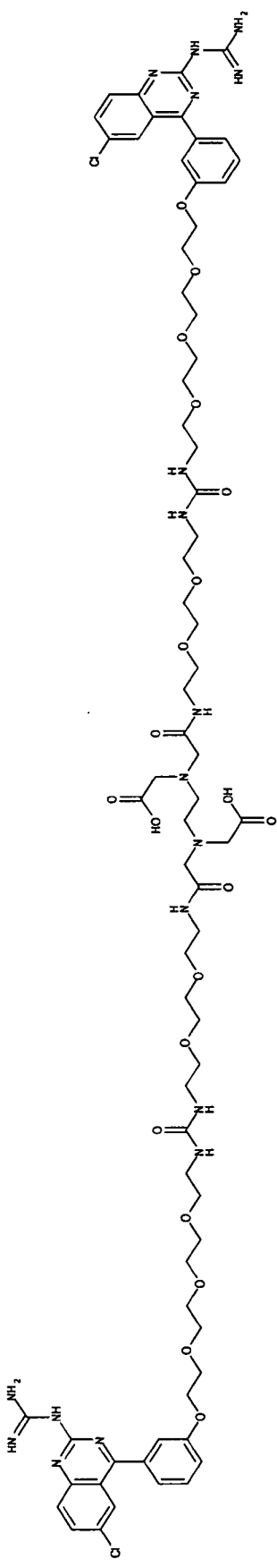
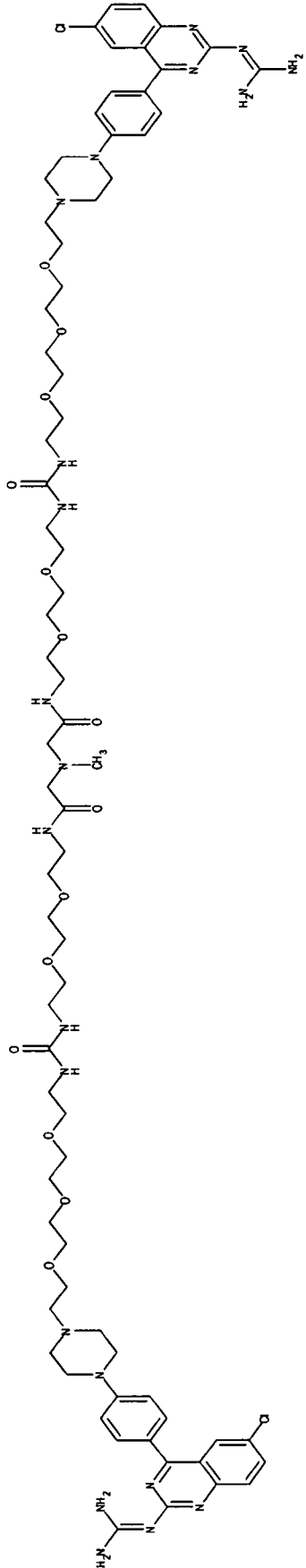
17. 12/20/2018

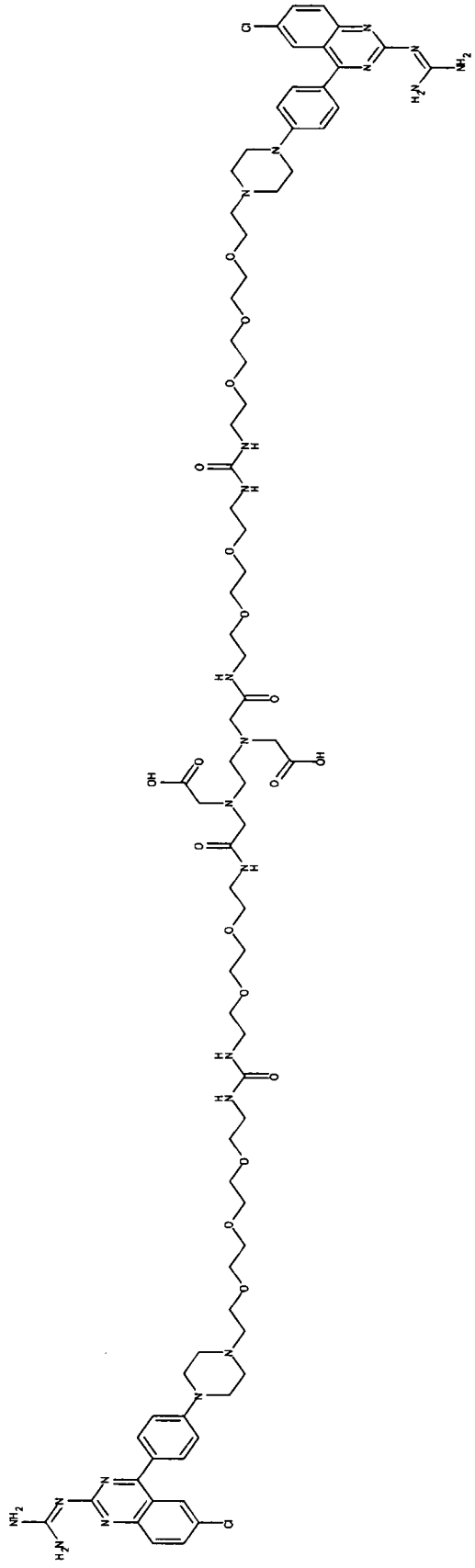
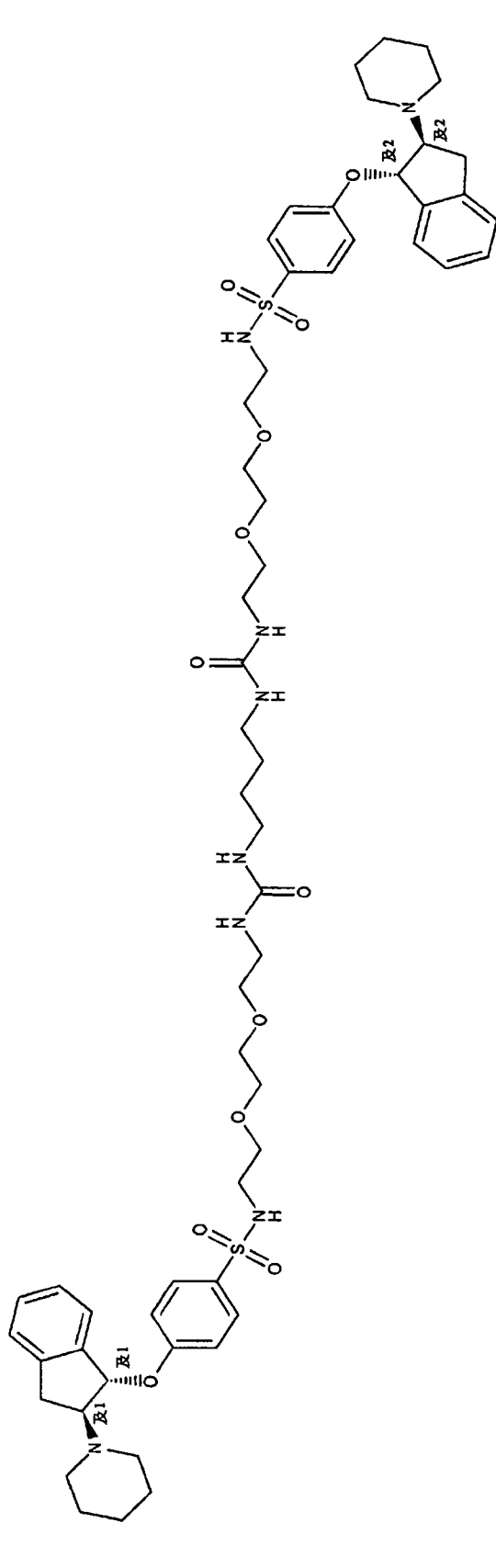
	<p>33</p>
	<p>34</p>
	<p>35</p>

	36
	37
	38



 41	 42
---	---

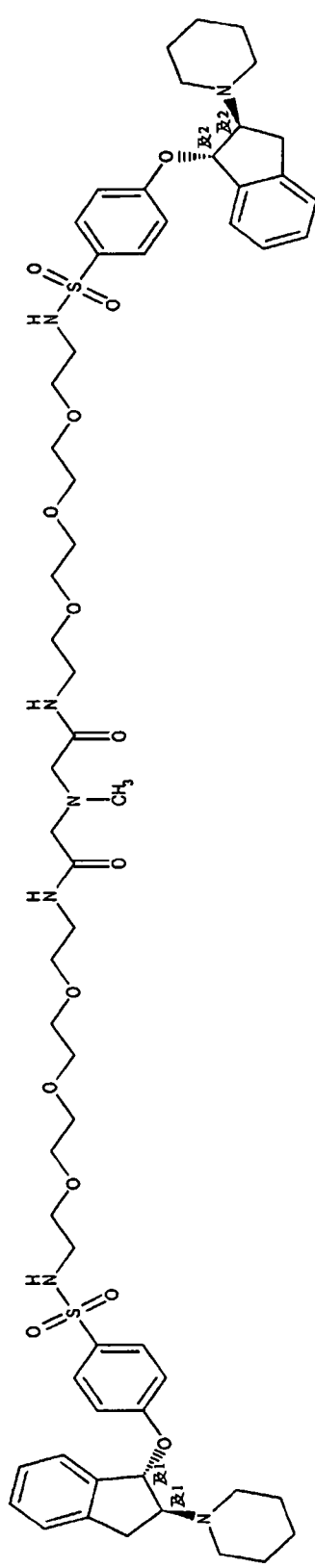
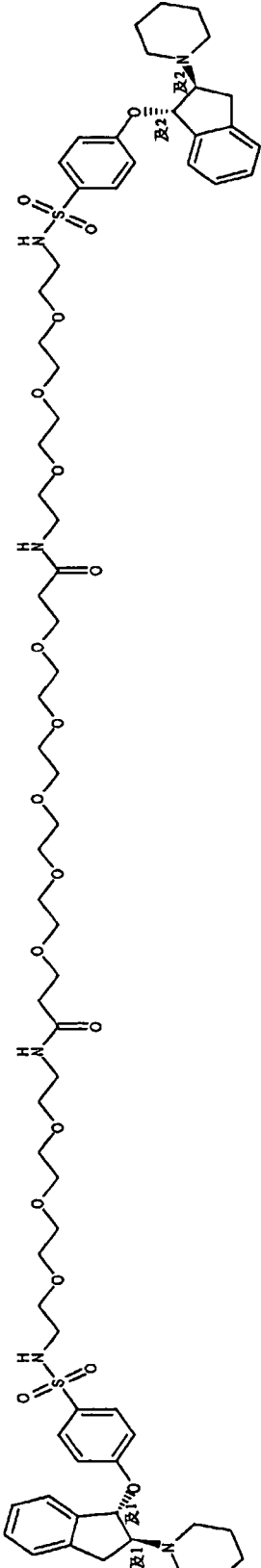
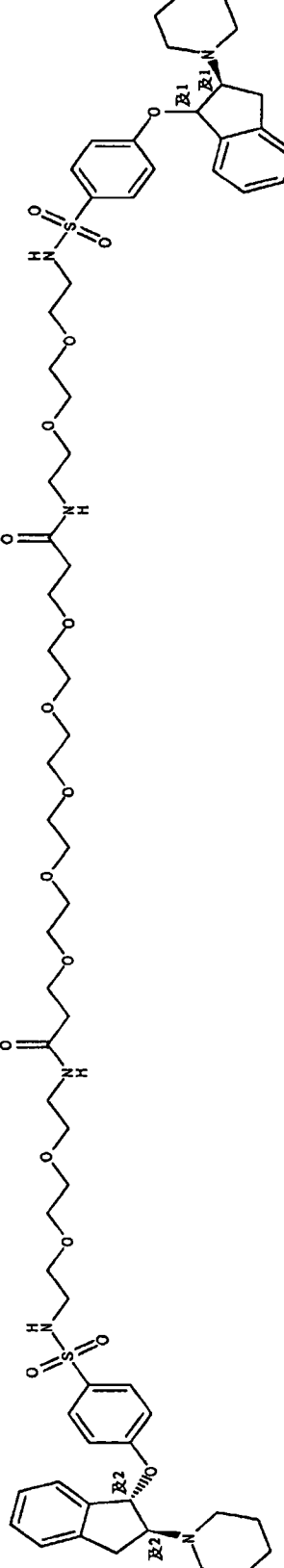
	43
	44
	45

 <p>Chemical structure 46: A symmetrical molecule featuring two 4-chloro-2,6-diaminopyrimidin-5-ylphenyl groups at the ends. The central chain consists of a piperazine ring connected to a poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The PEG chain is linked via amide bonds to a central amine group, which is further connected to two carboxylic acid groups. The structure is highly symmetrical.</p>	 <p>Chemical structure 47: An unsymmetrical molecule with two different chiral amine groups at the ends. The left end features a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with a piperidine ring and a chiral center labeled R1. The right end features a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivative with a piperidine ring and a chiral center labeled R2. The central chain is a PEG chain linked via amide bonds to two sulfonamide groups.</p>
46	47

48	49

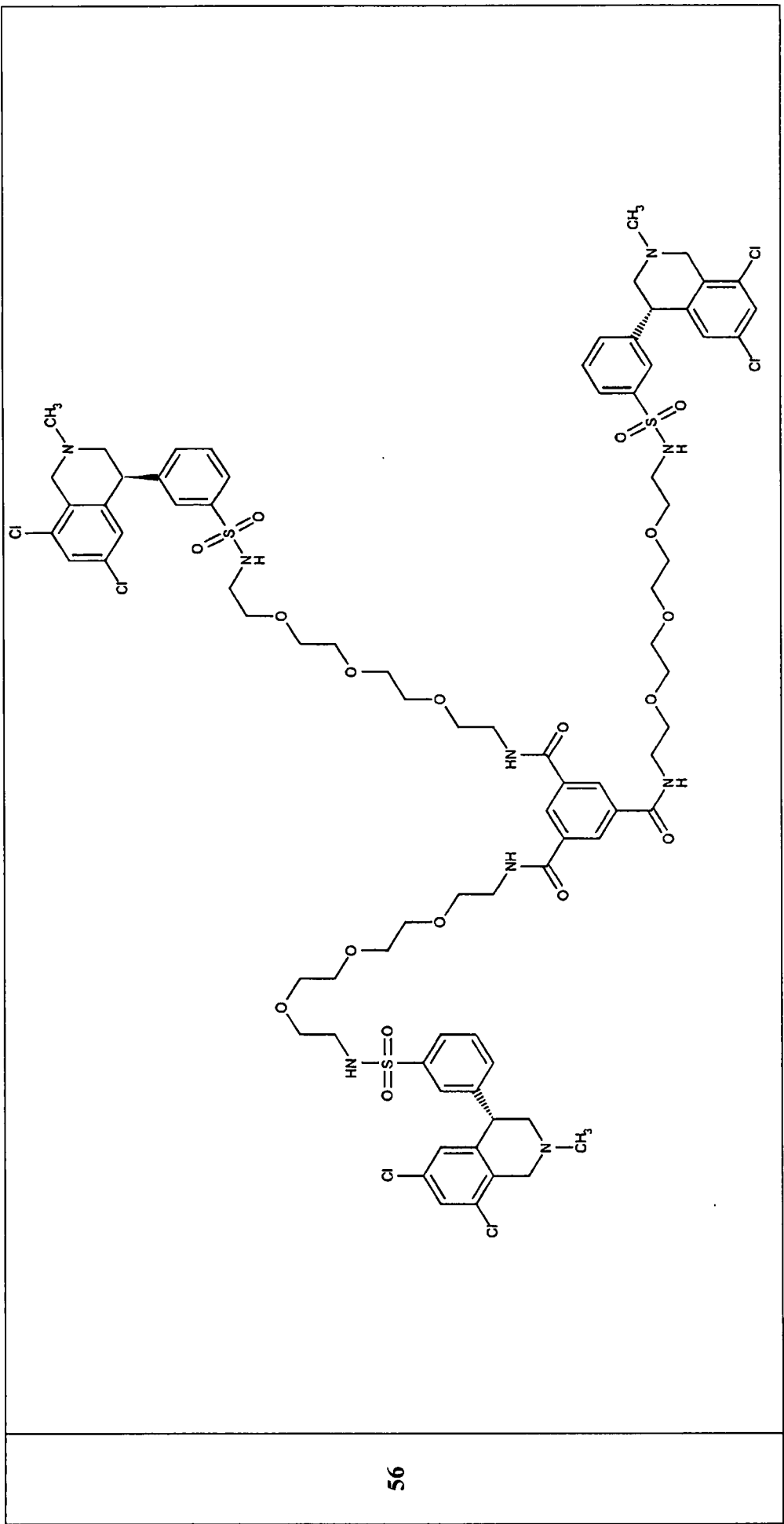


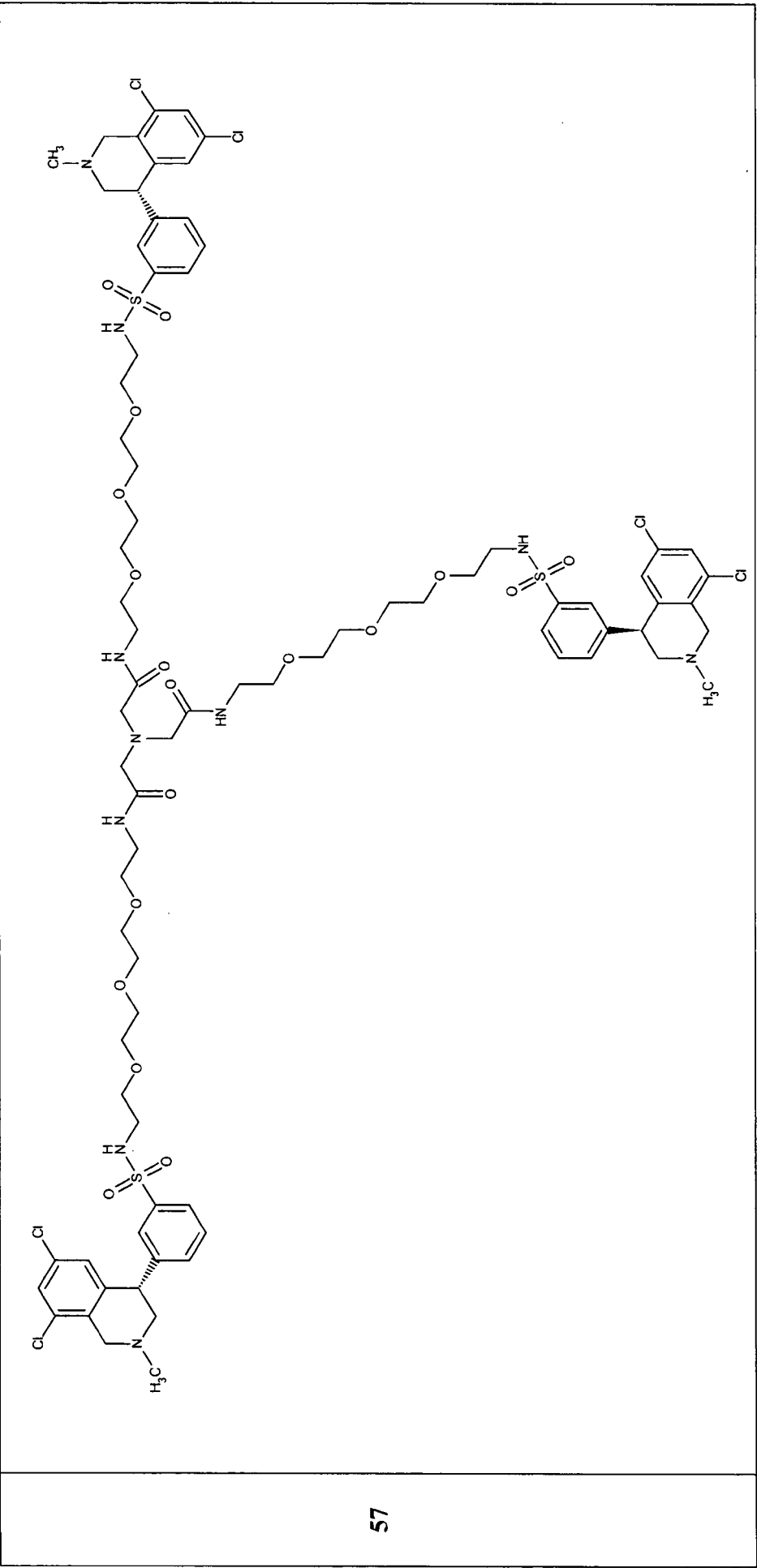
<p>Chemical structure 50: A complex molecule featuring a central chain with amide, ether, and sulfonamide linkages. It is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indene group (R1) and a 4-(piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indene group (R2).</p>	50
<p>Chemical structure 51: A complex molecule similar to 50, but with a different central chain configuration. It features a 4-(piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indene group (R1) and a 4-(piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indene group (R2).</p>	51

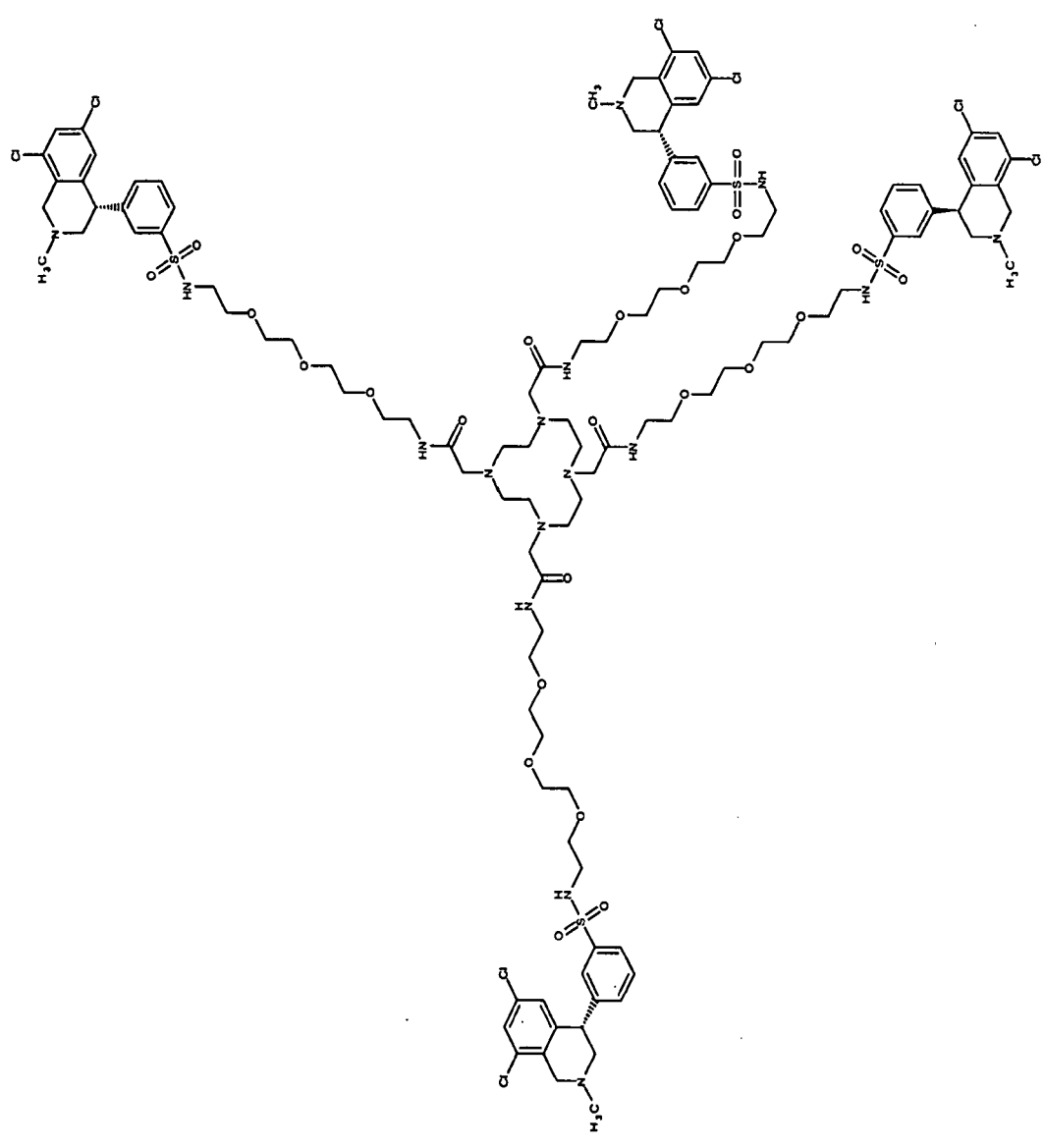
		
52	53	54







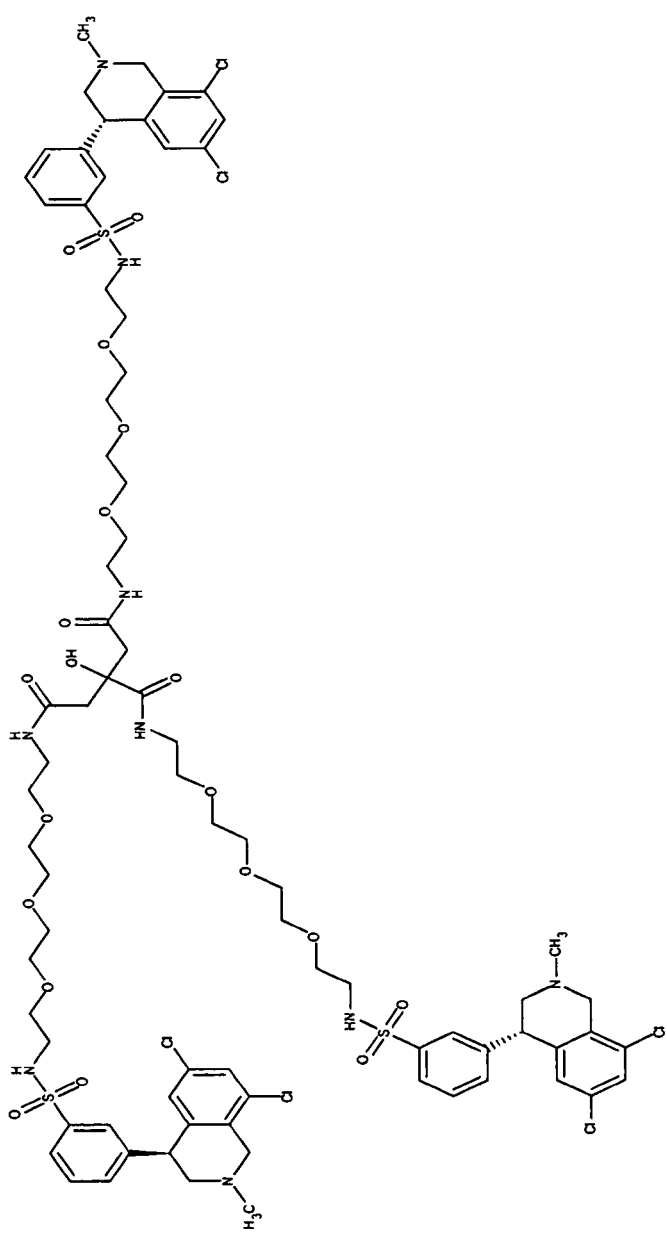
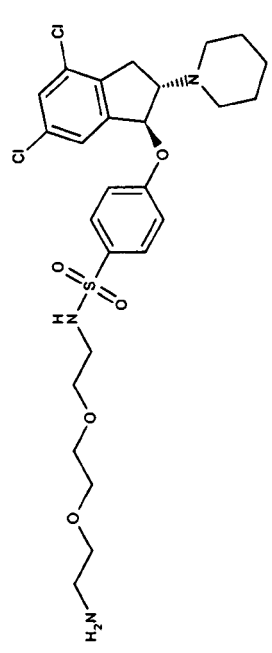


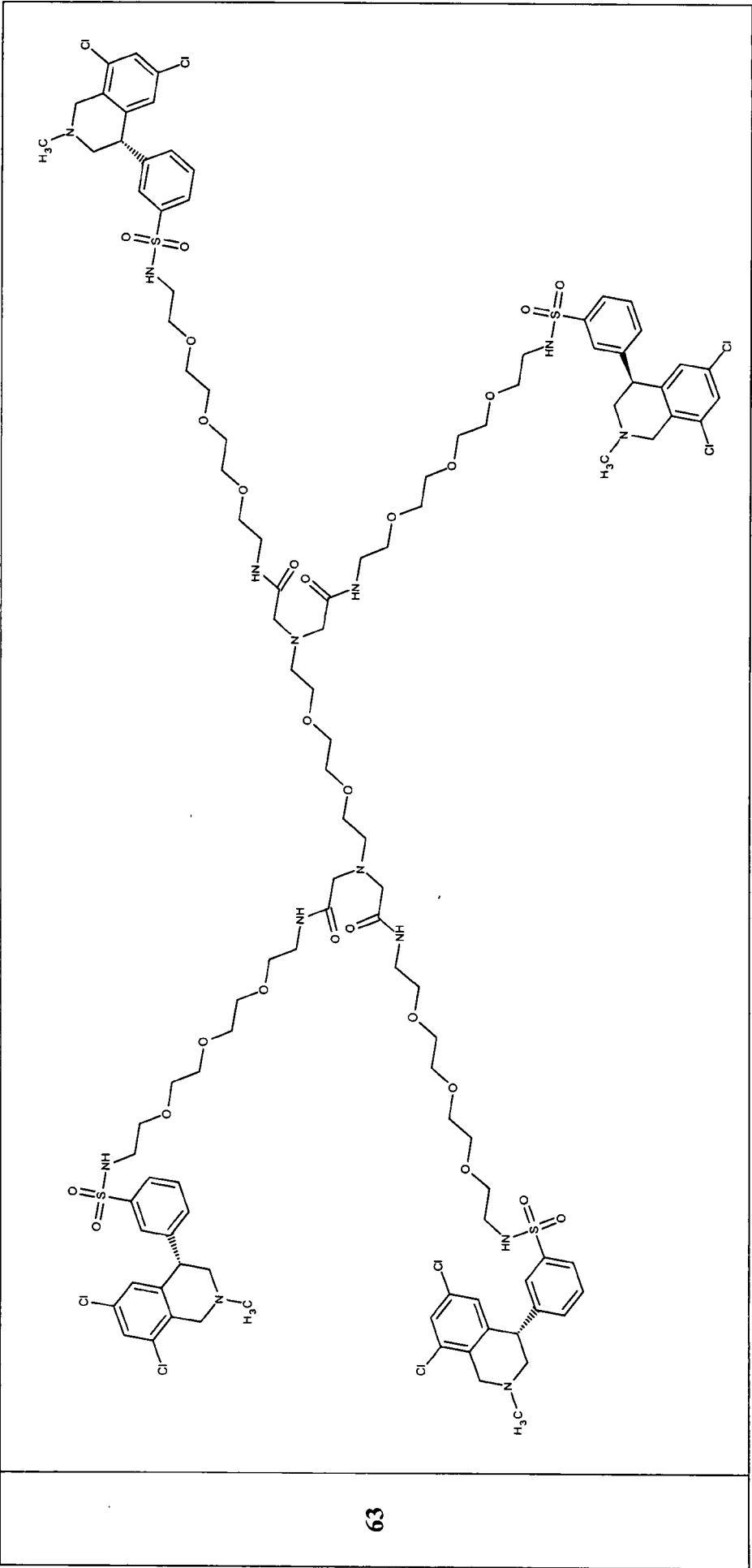


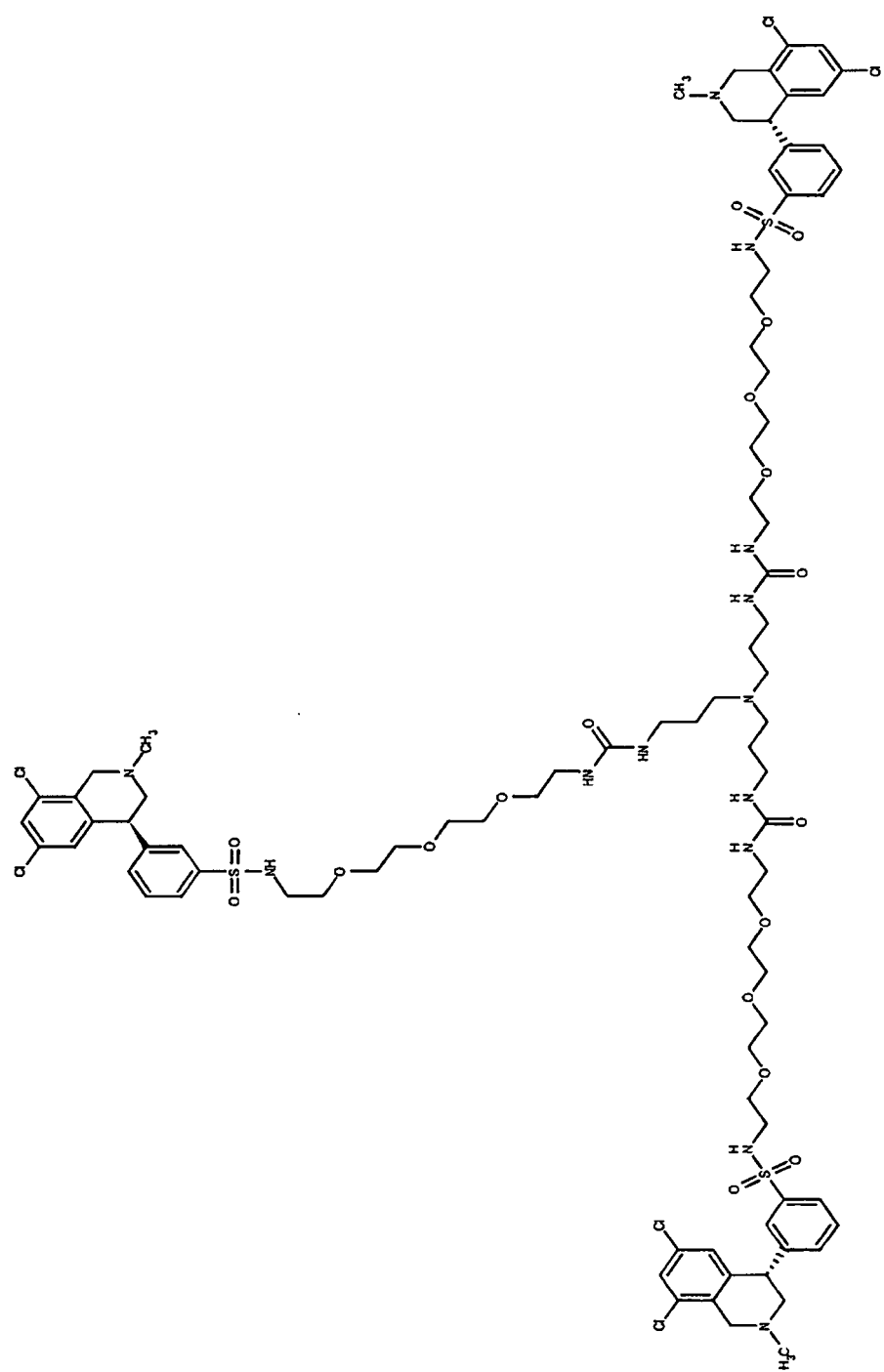
58

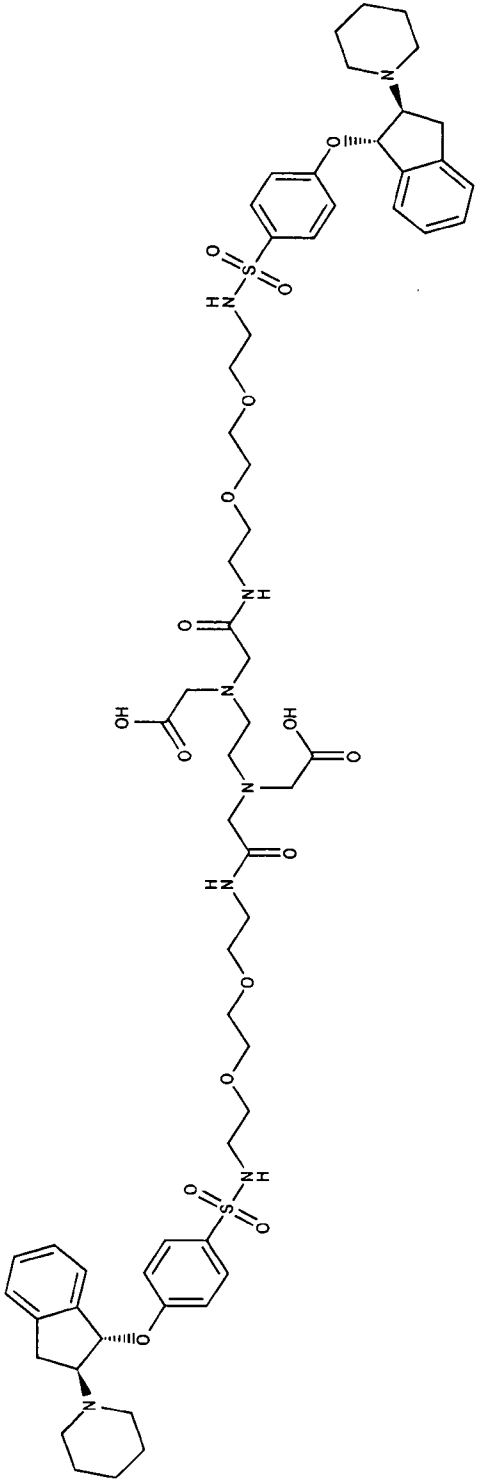
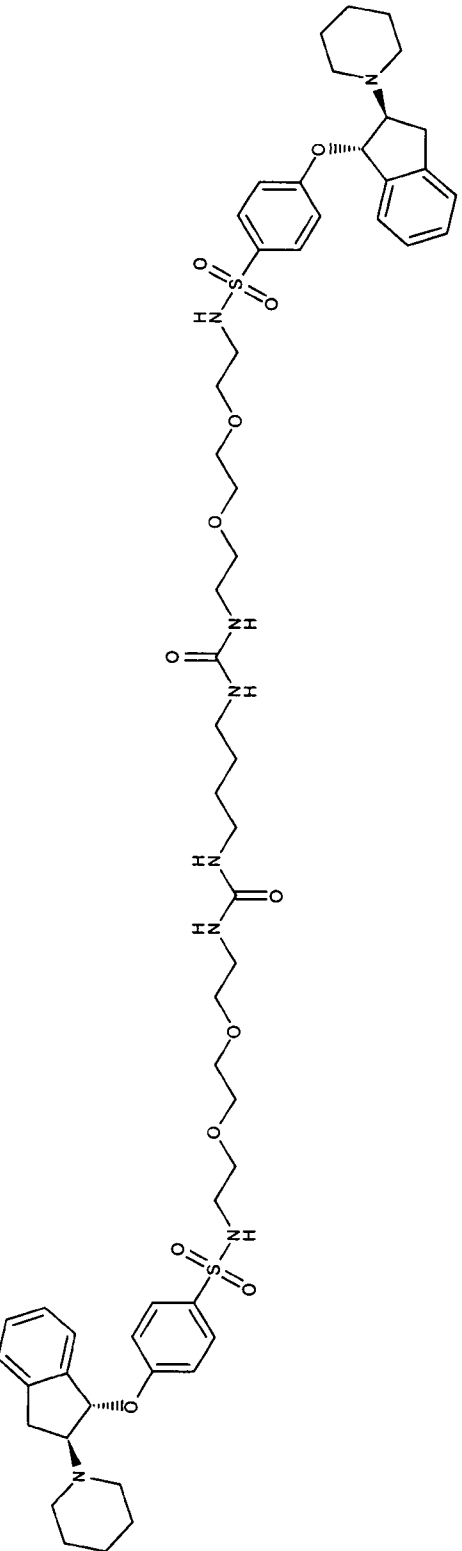
69

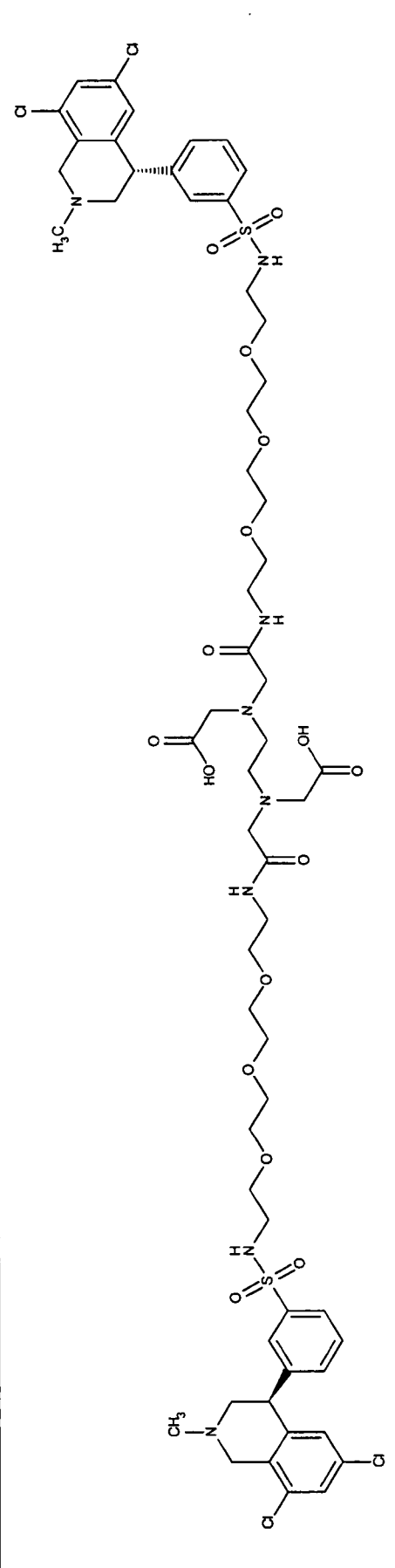
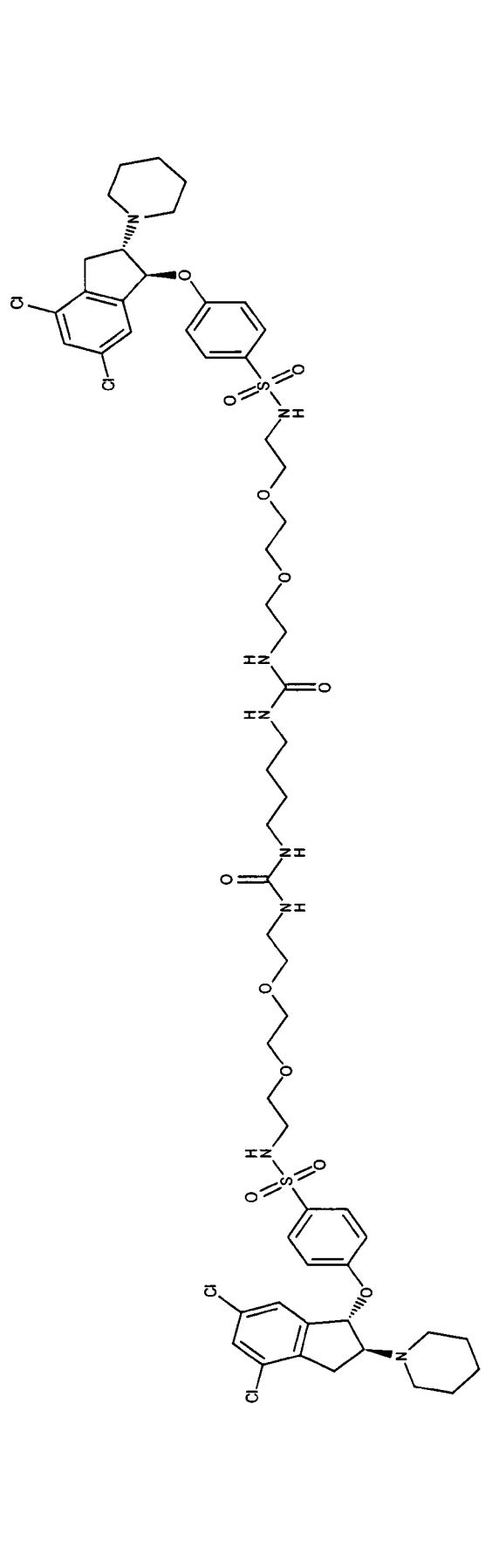
15-00000

	
61	62

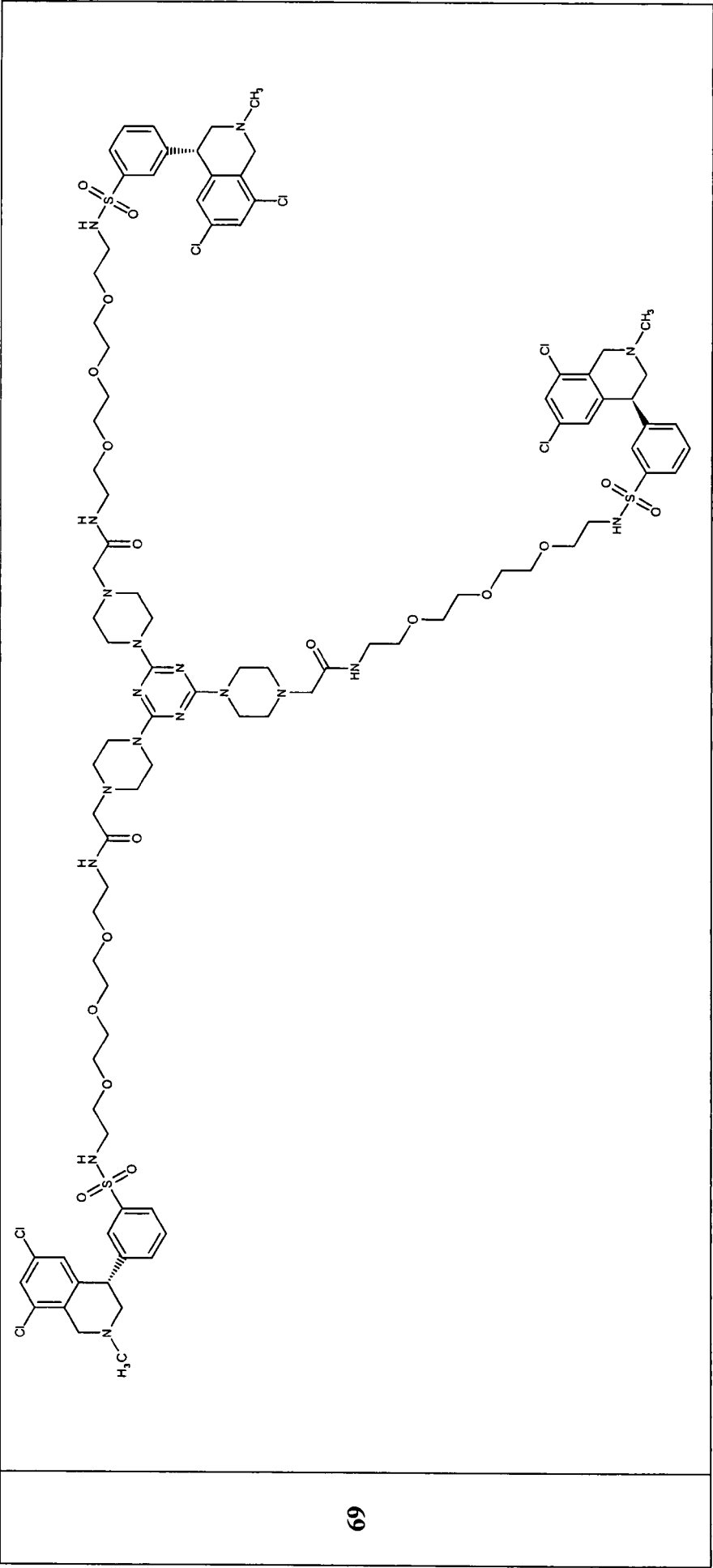


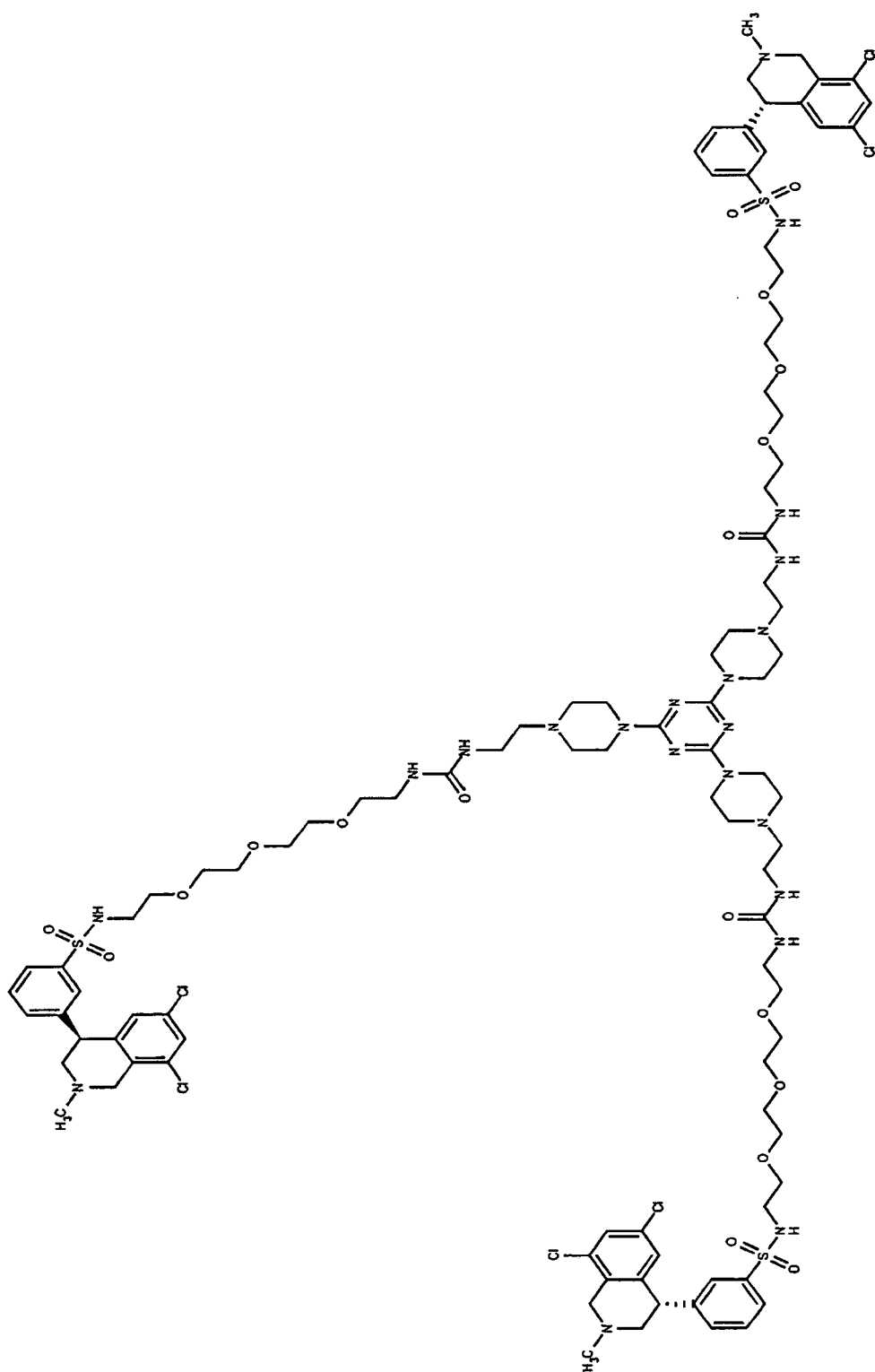


	
65	66

	
67	68

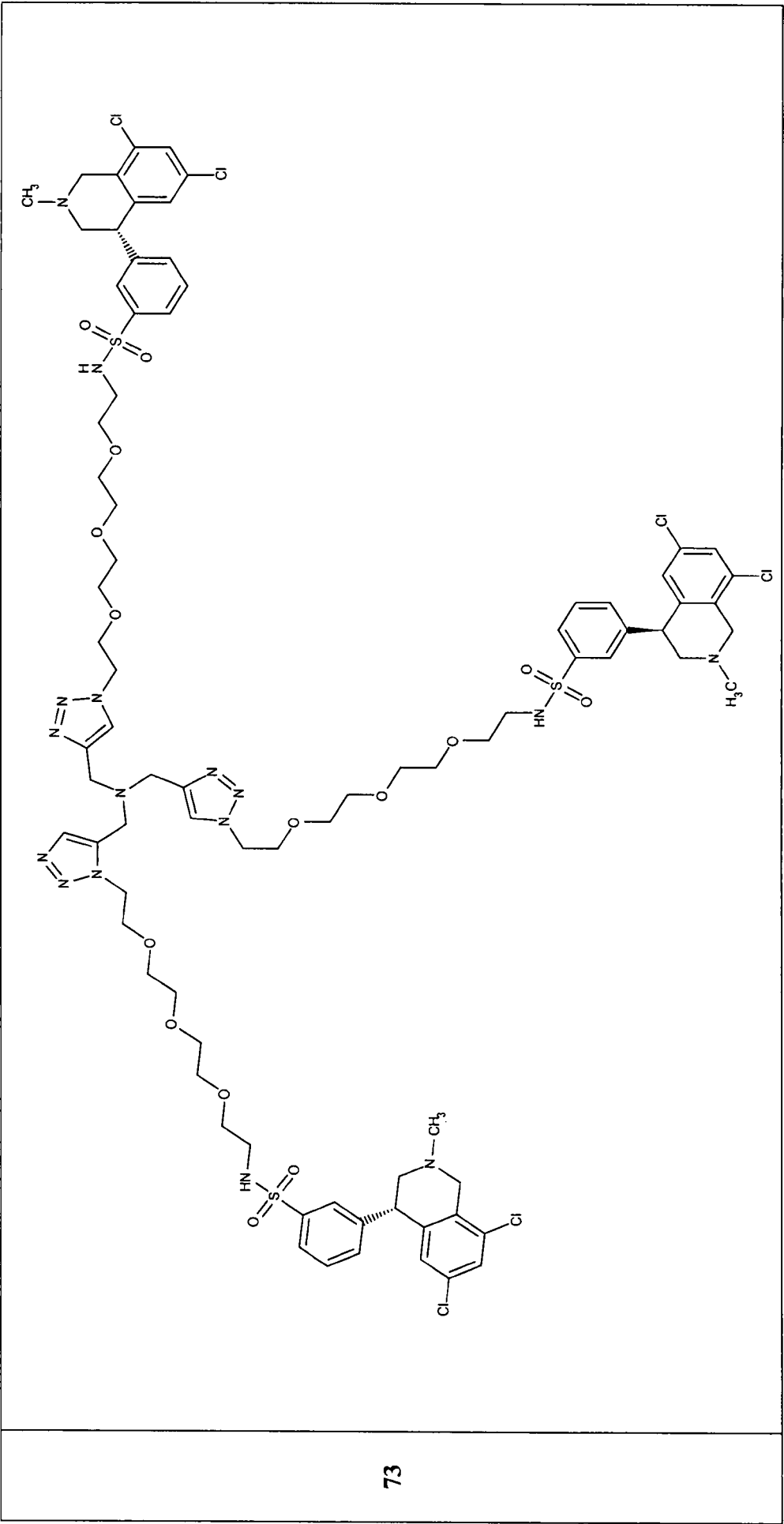


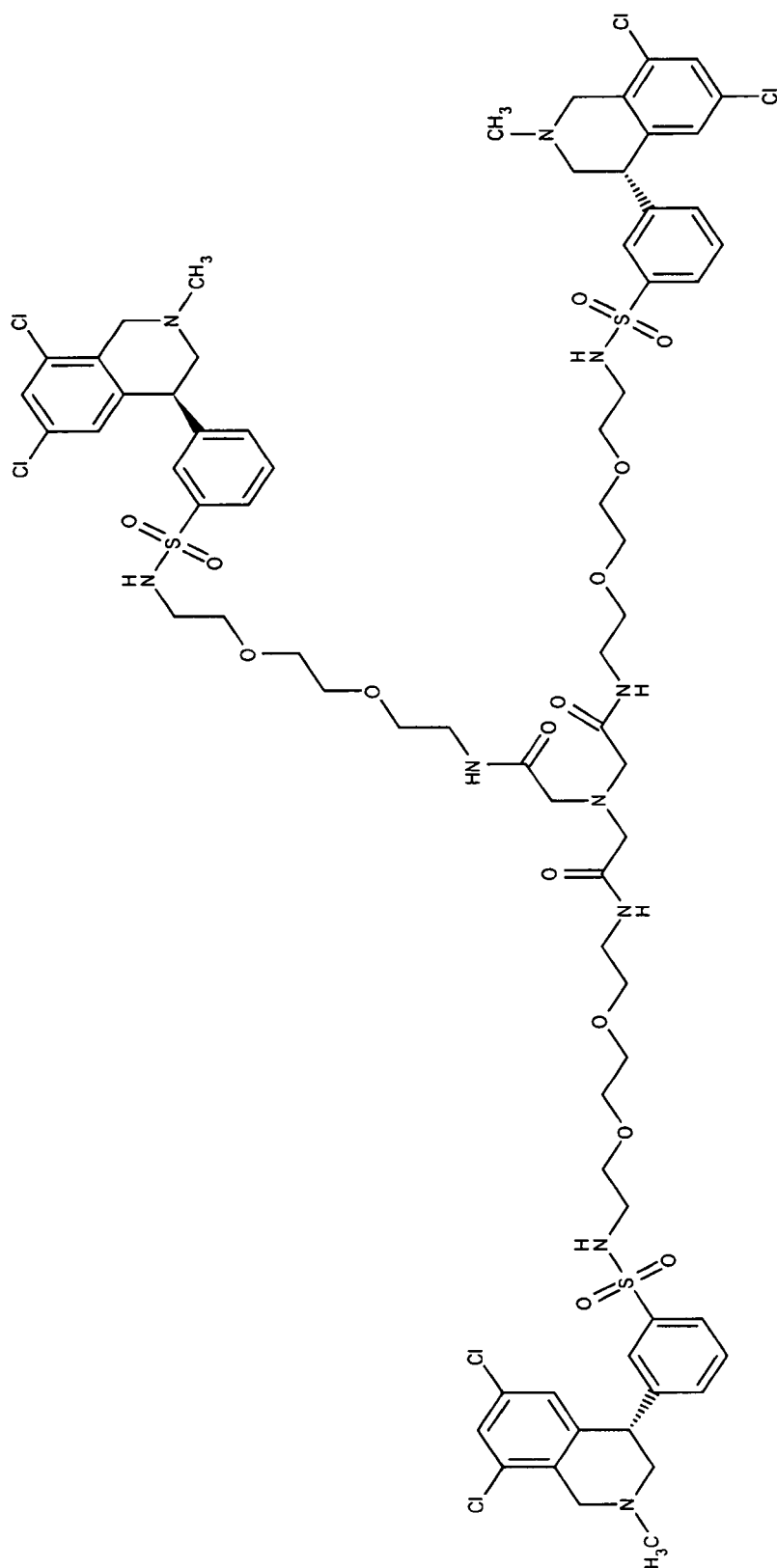




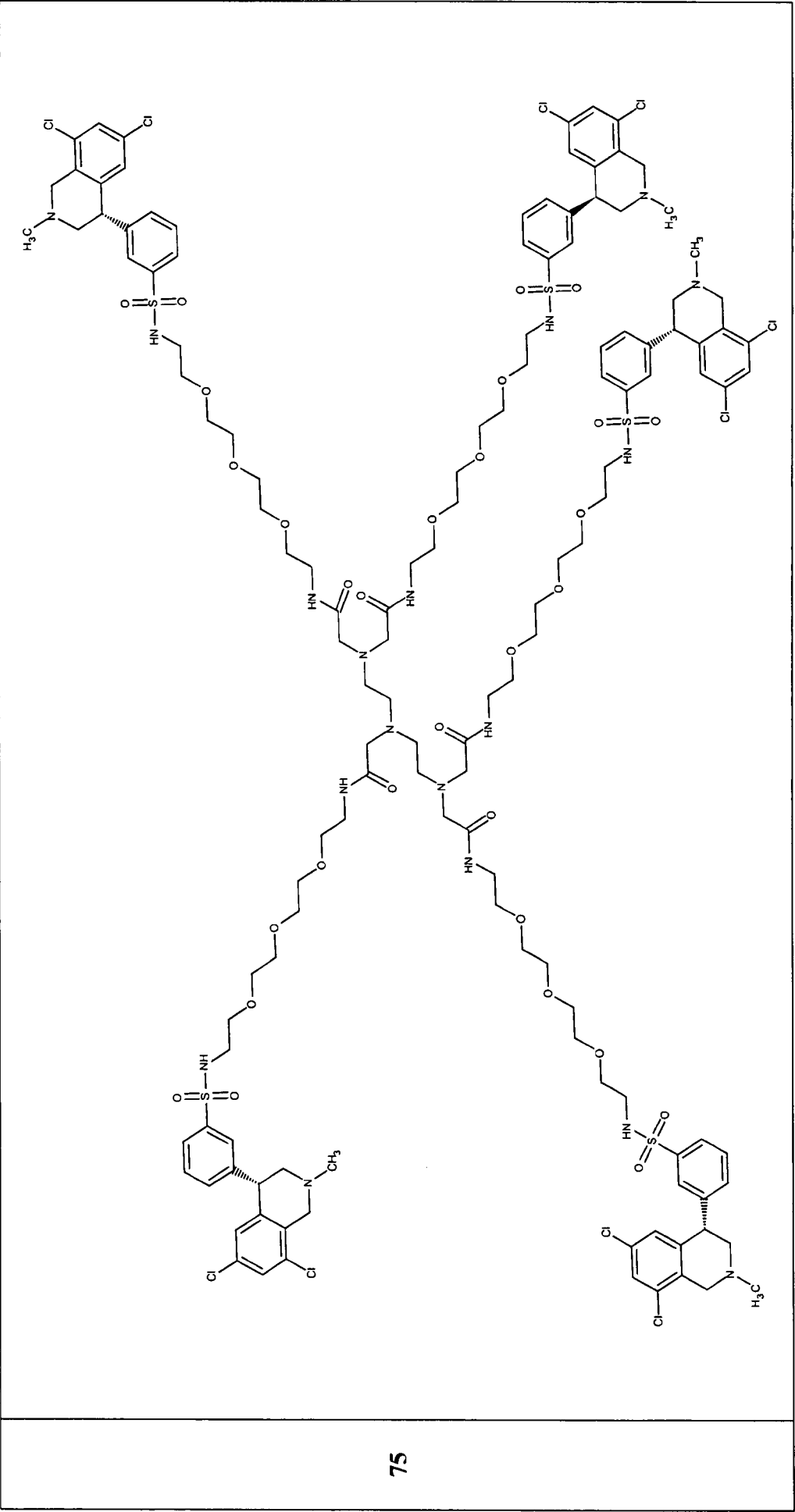








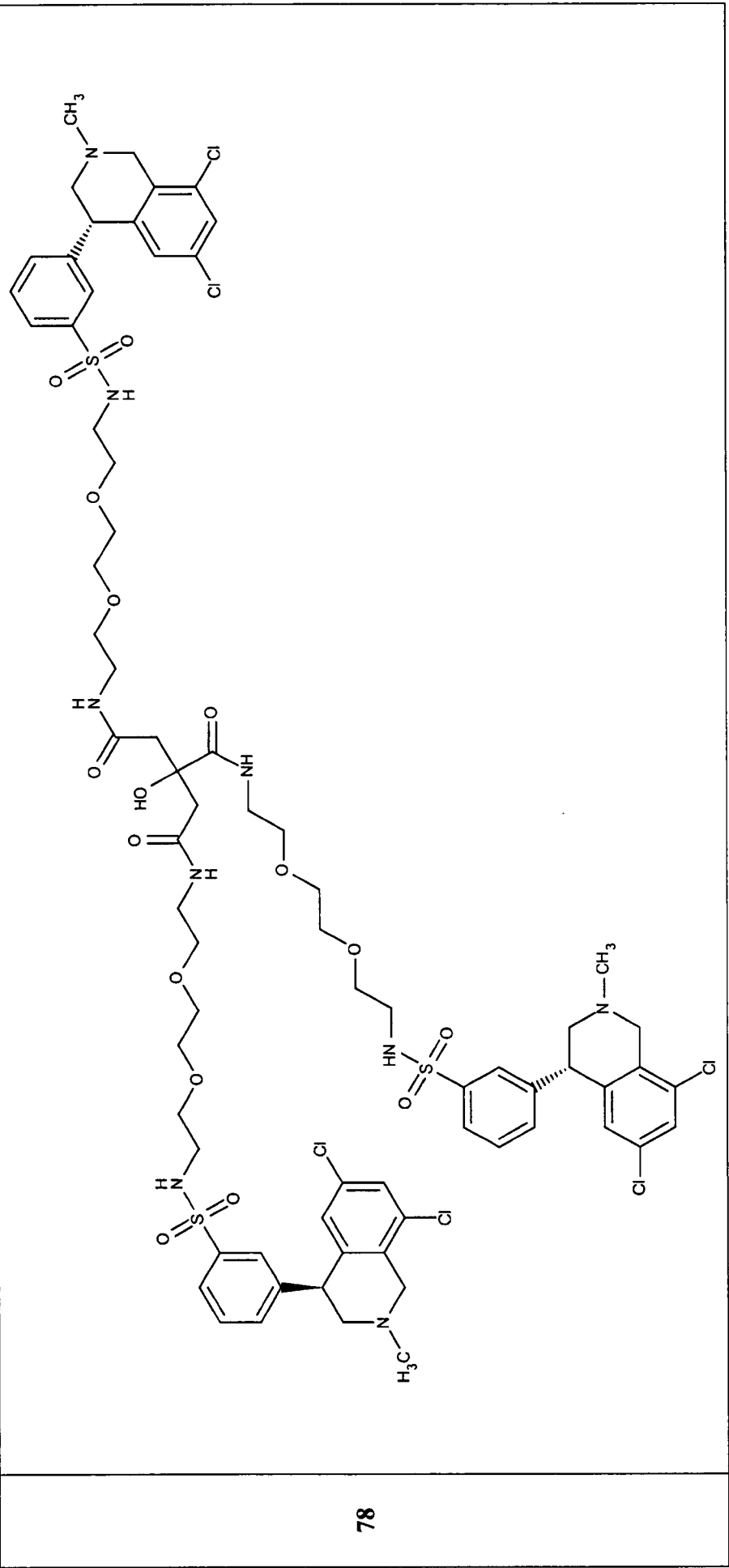
74

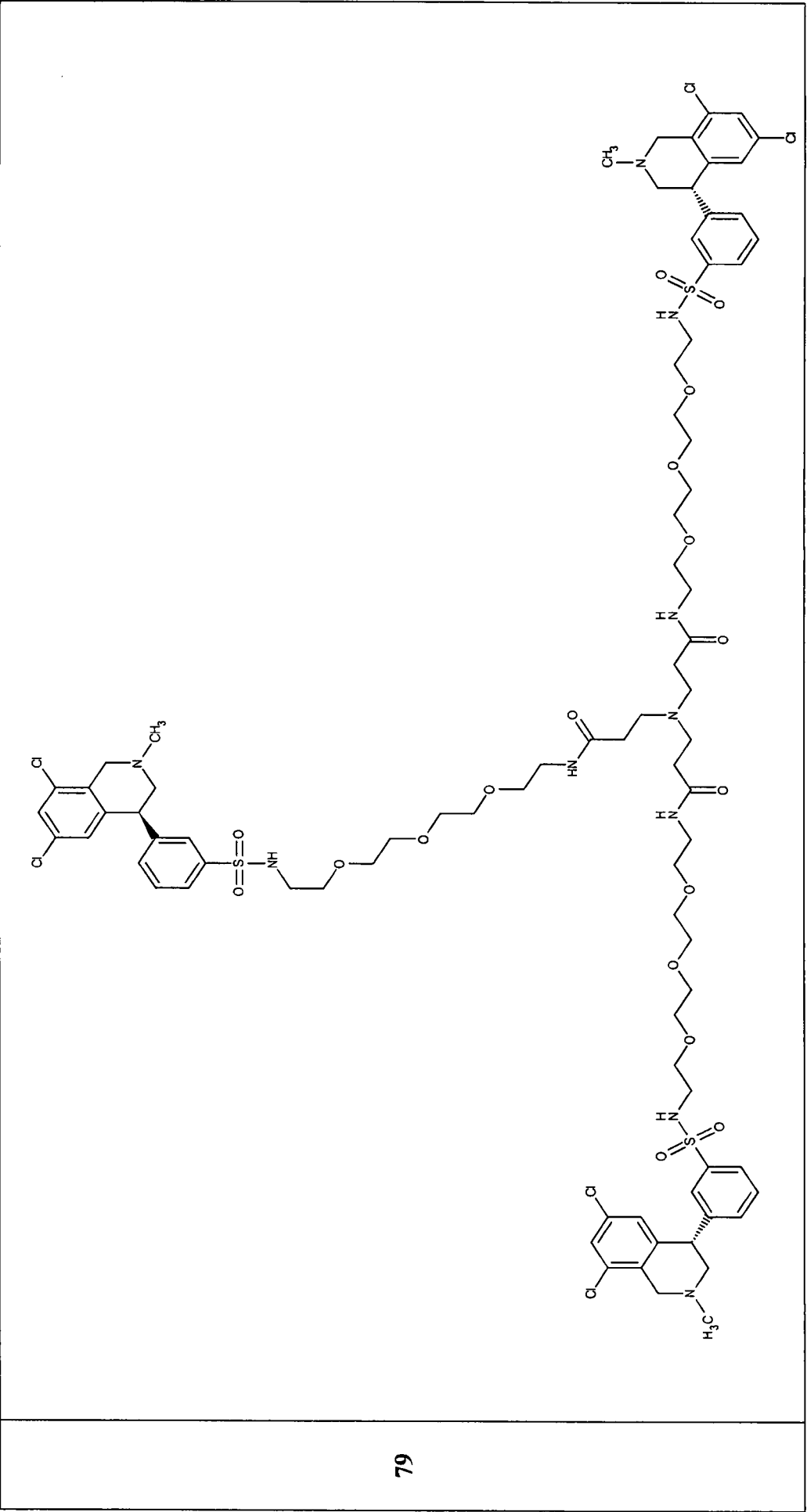


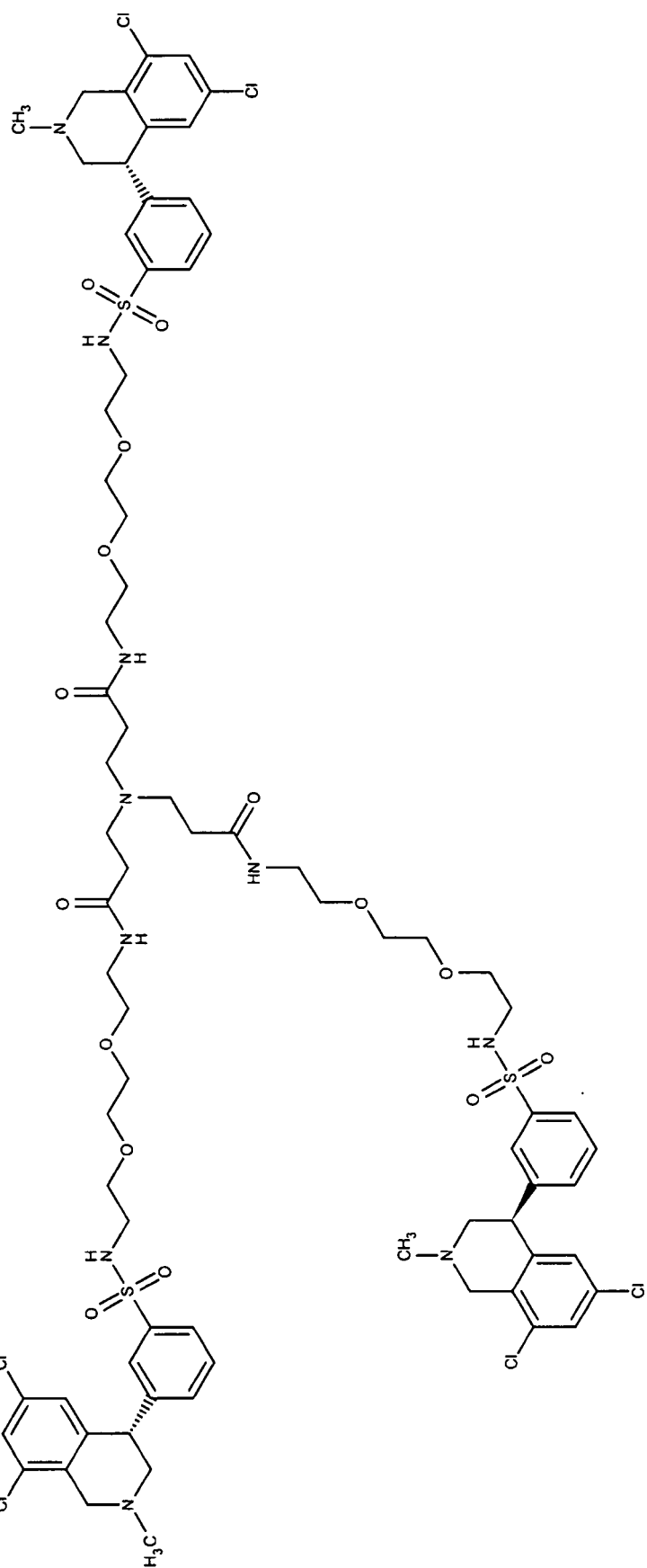
75



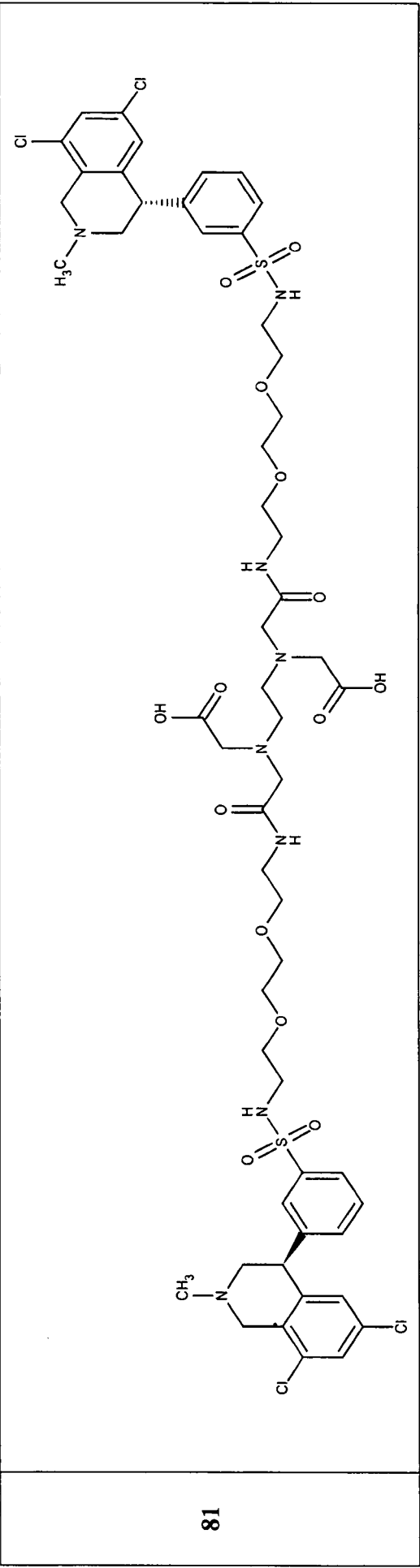


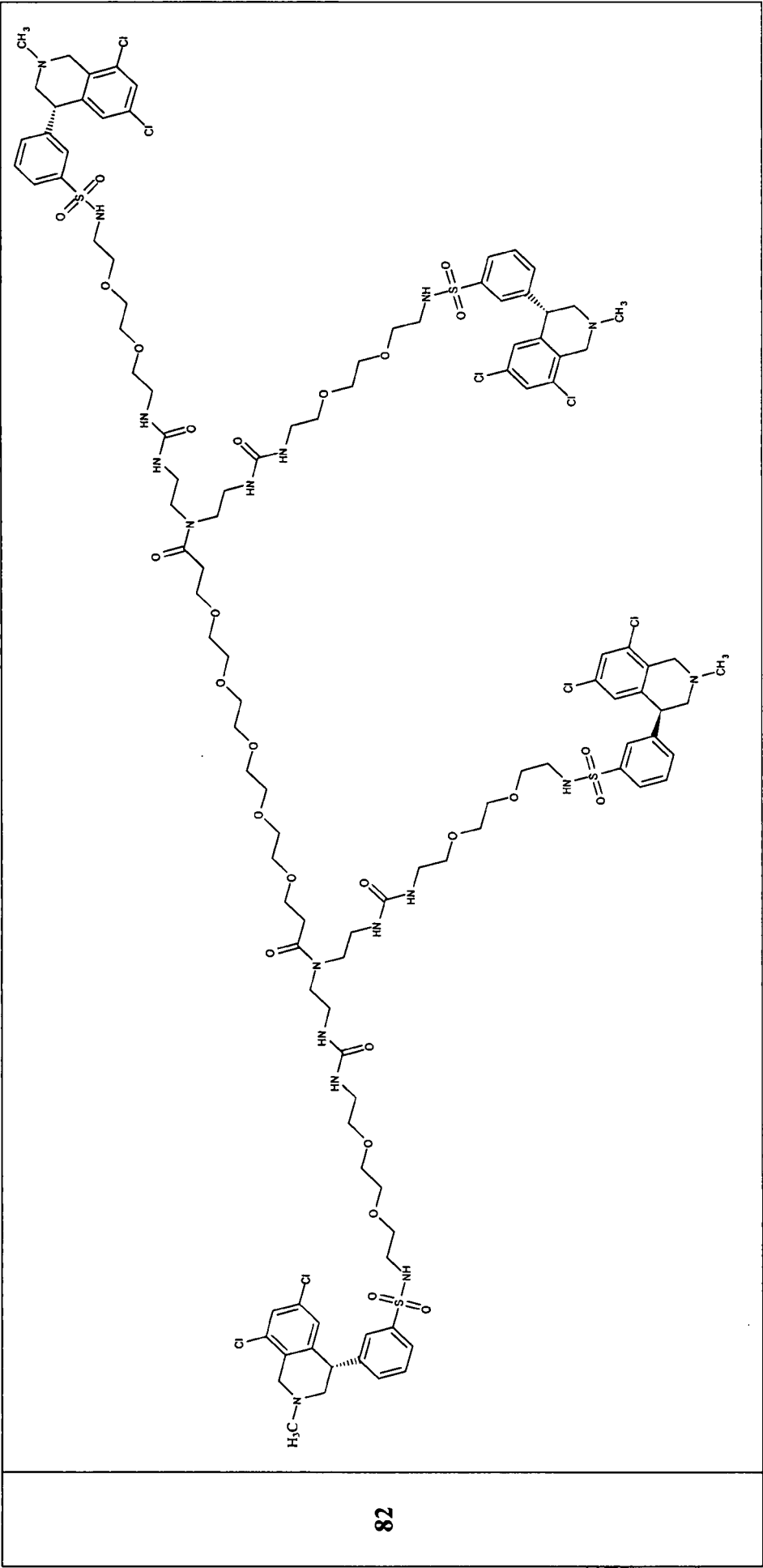


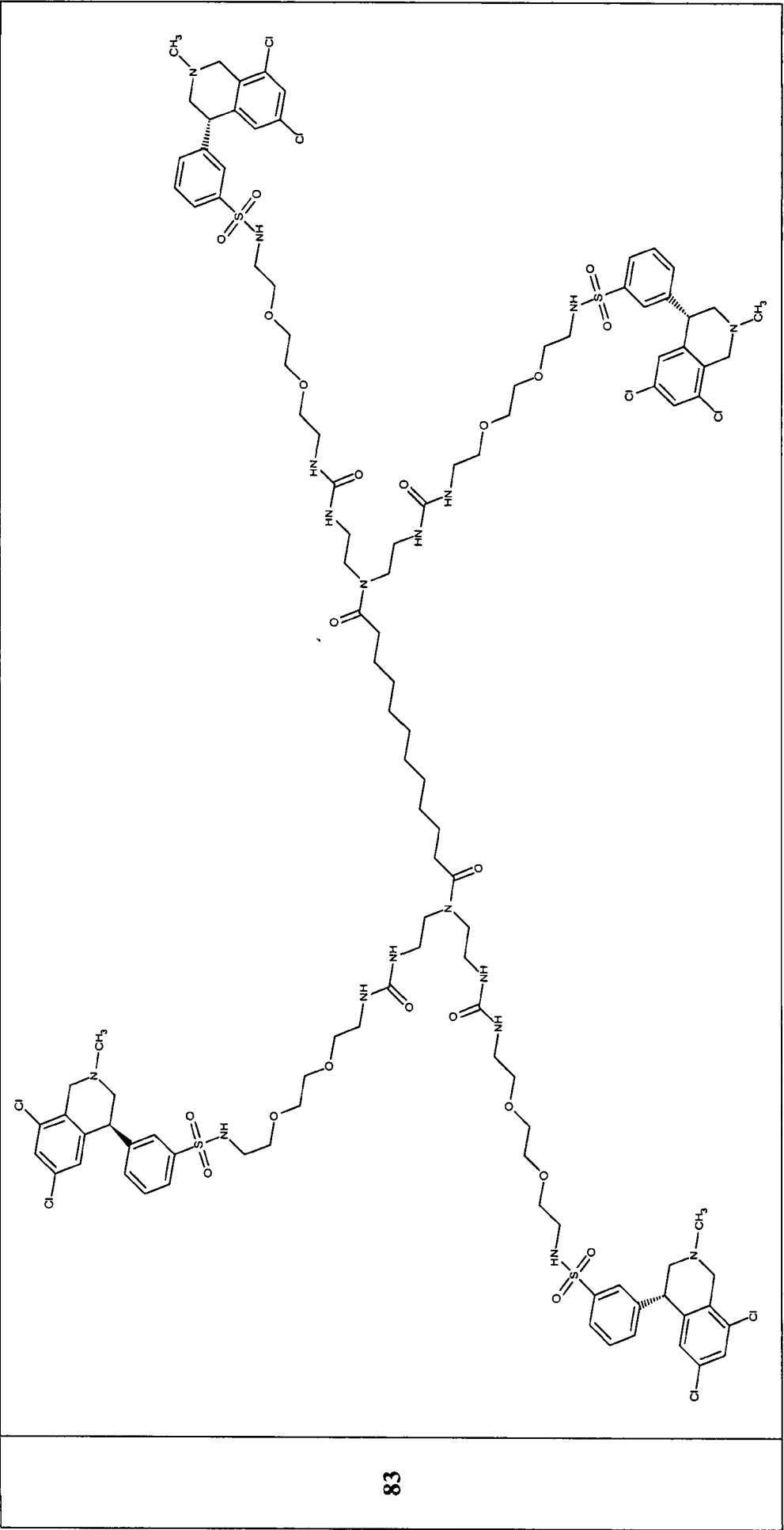


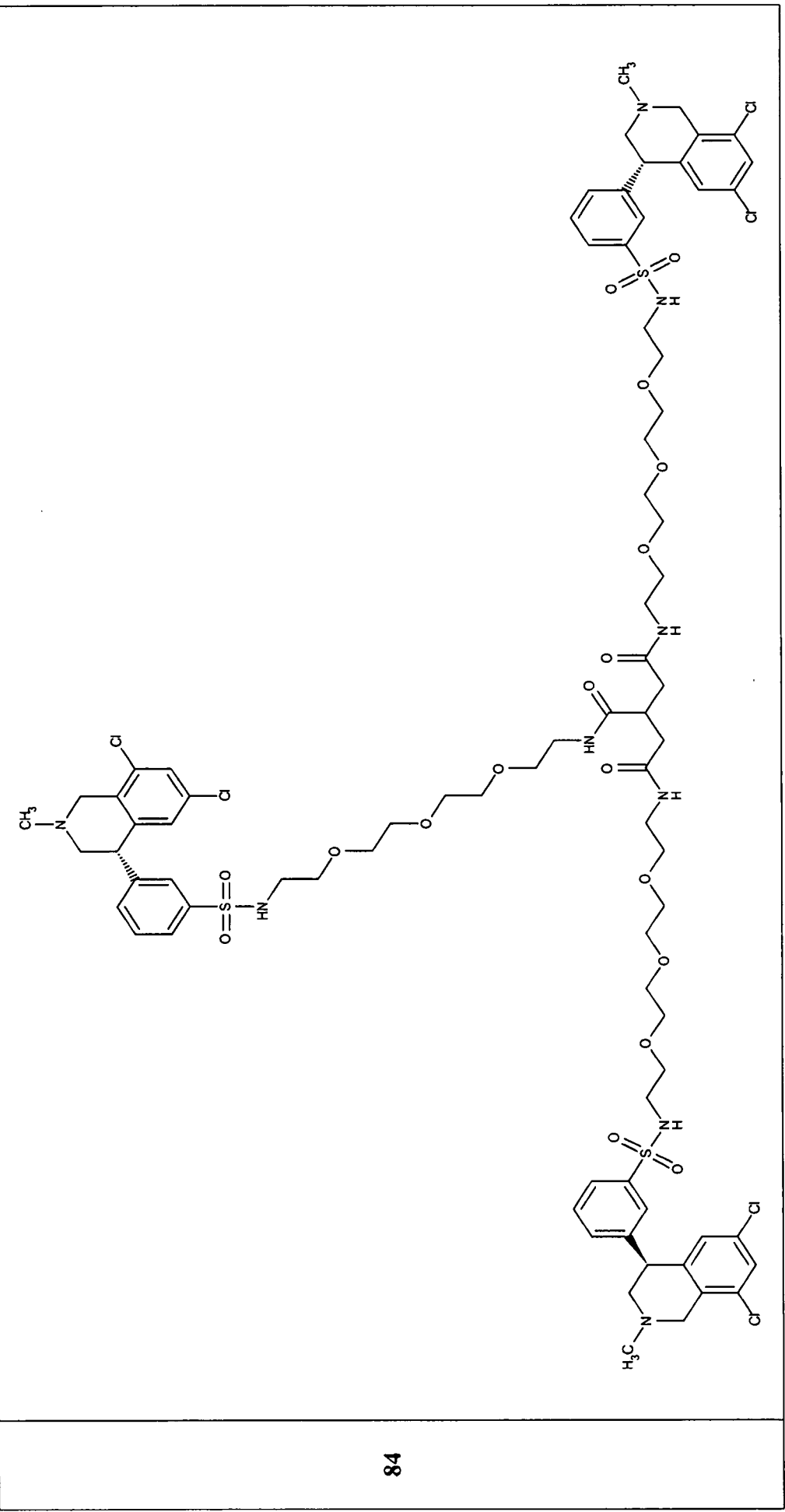


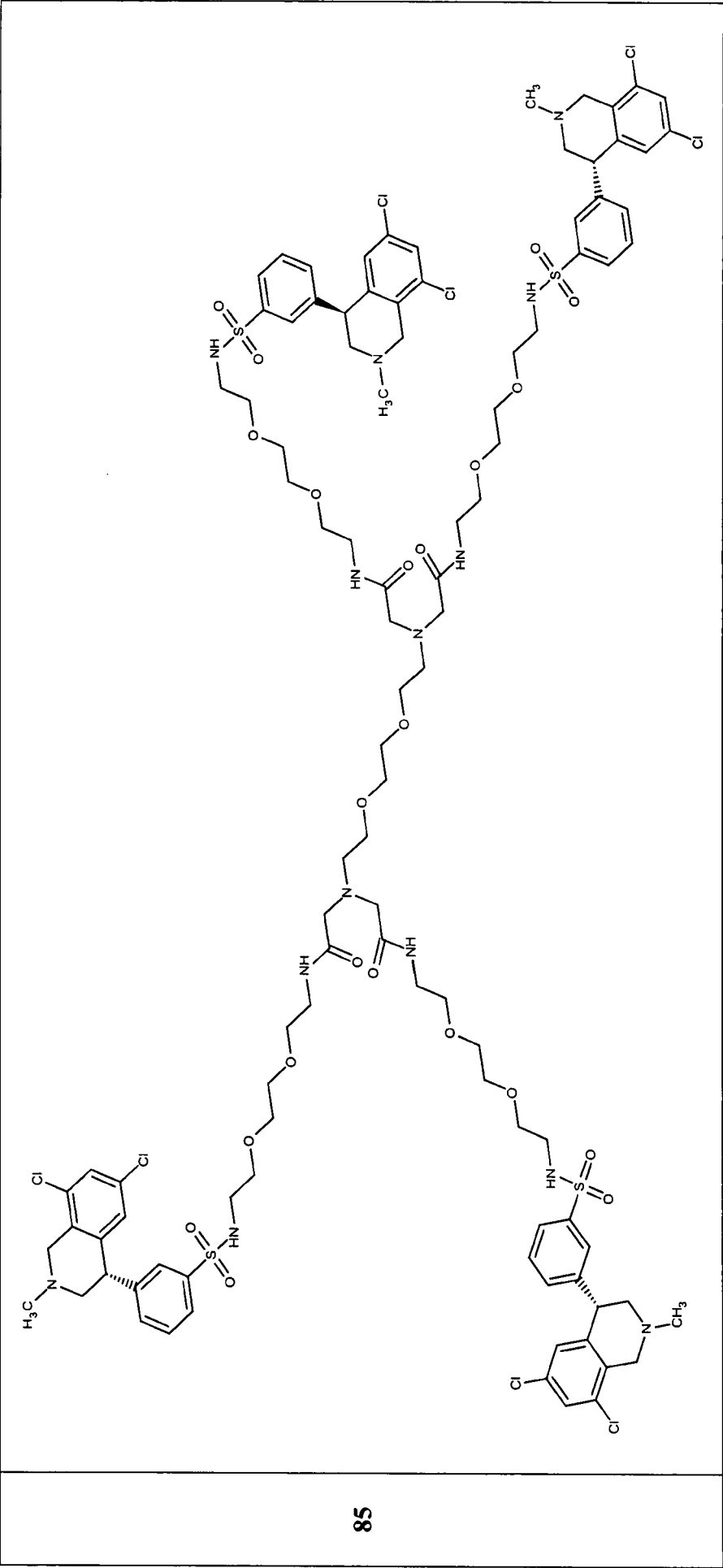
80



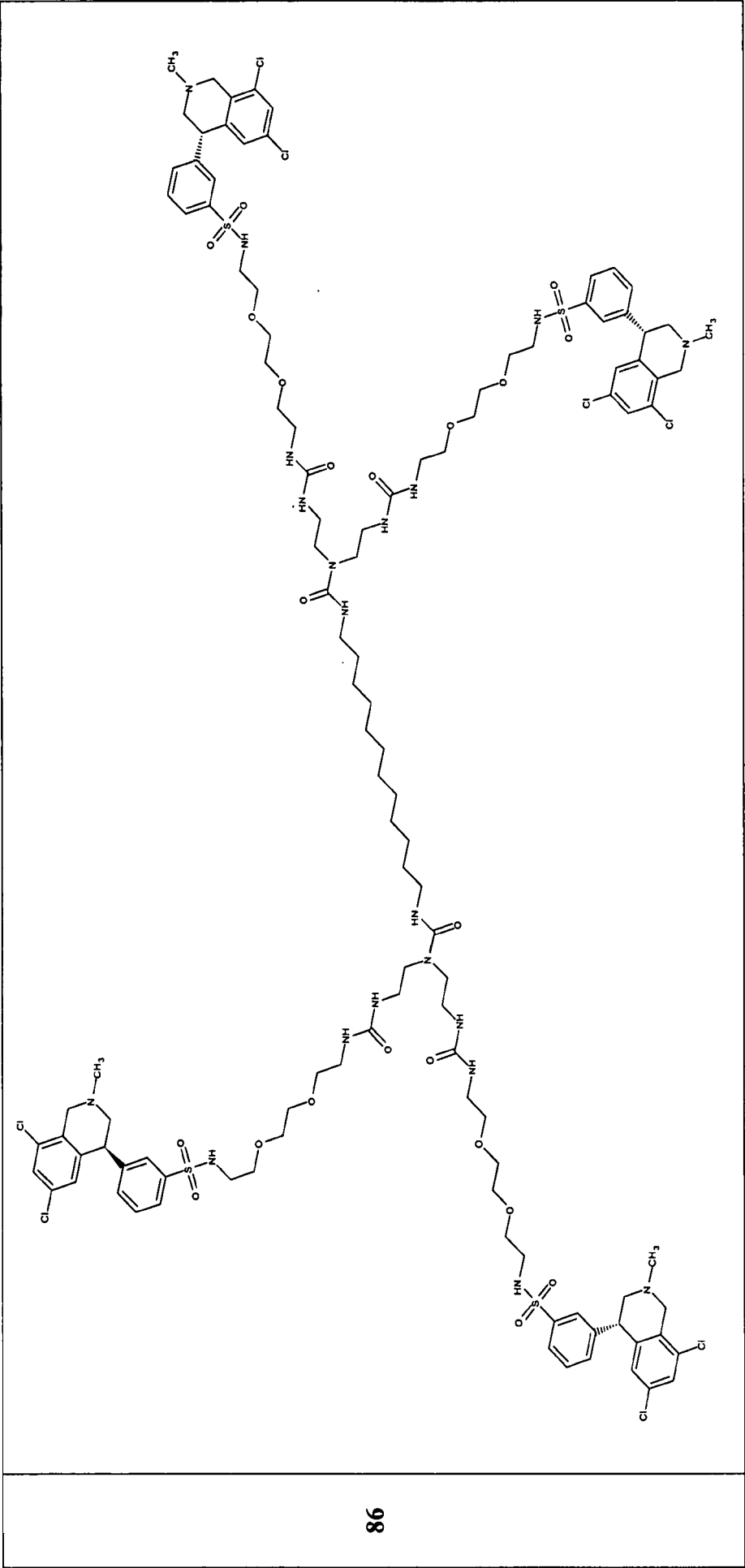


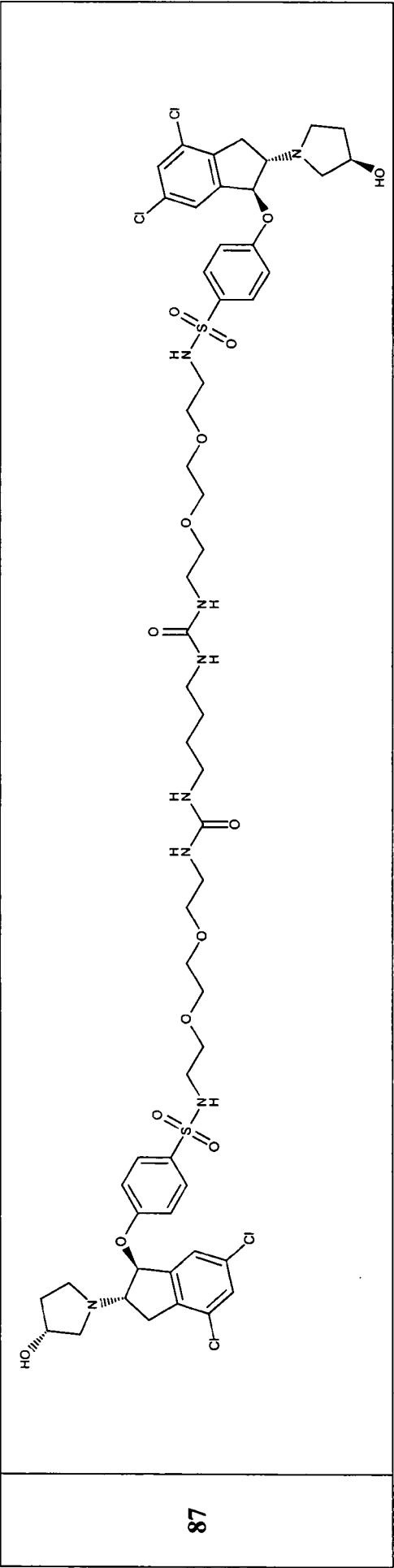


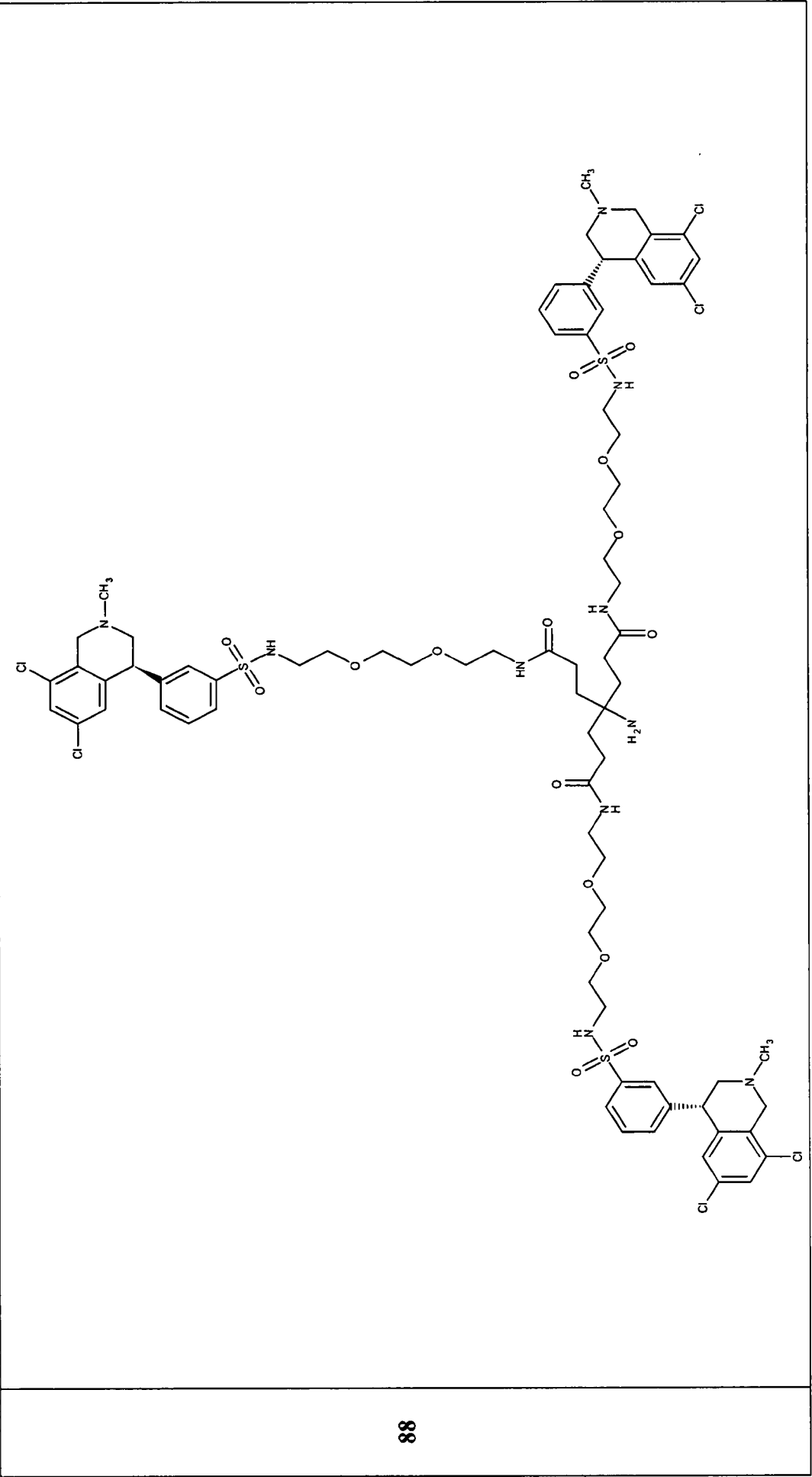


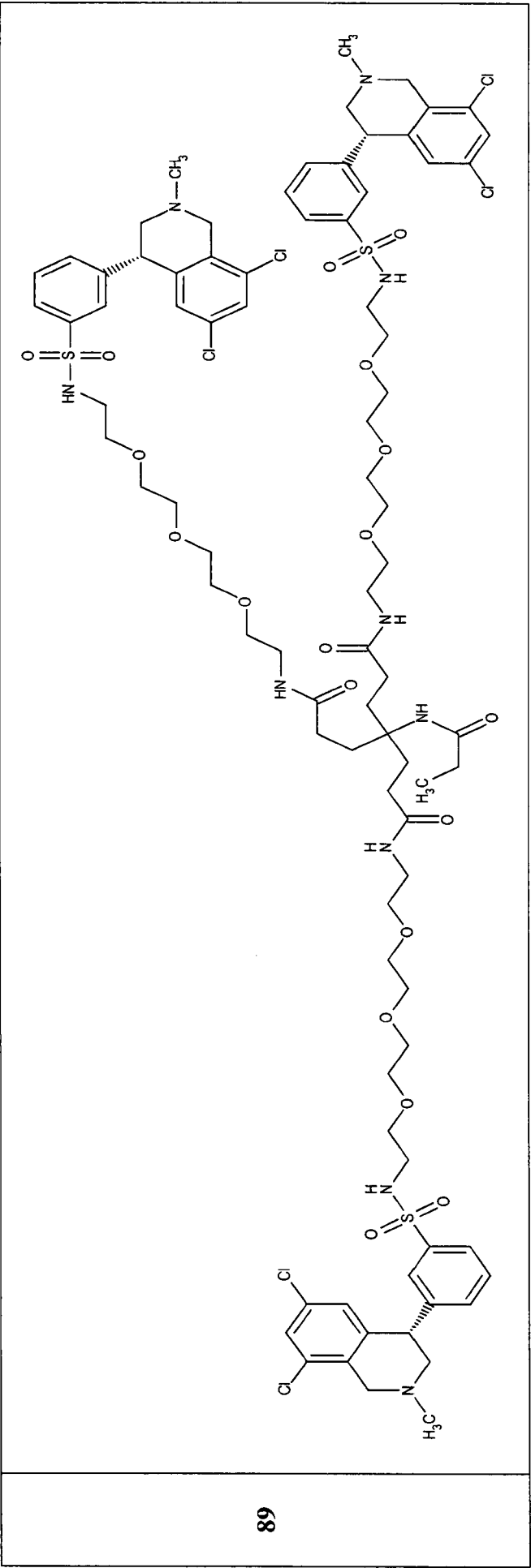


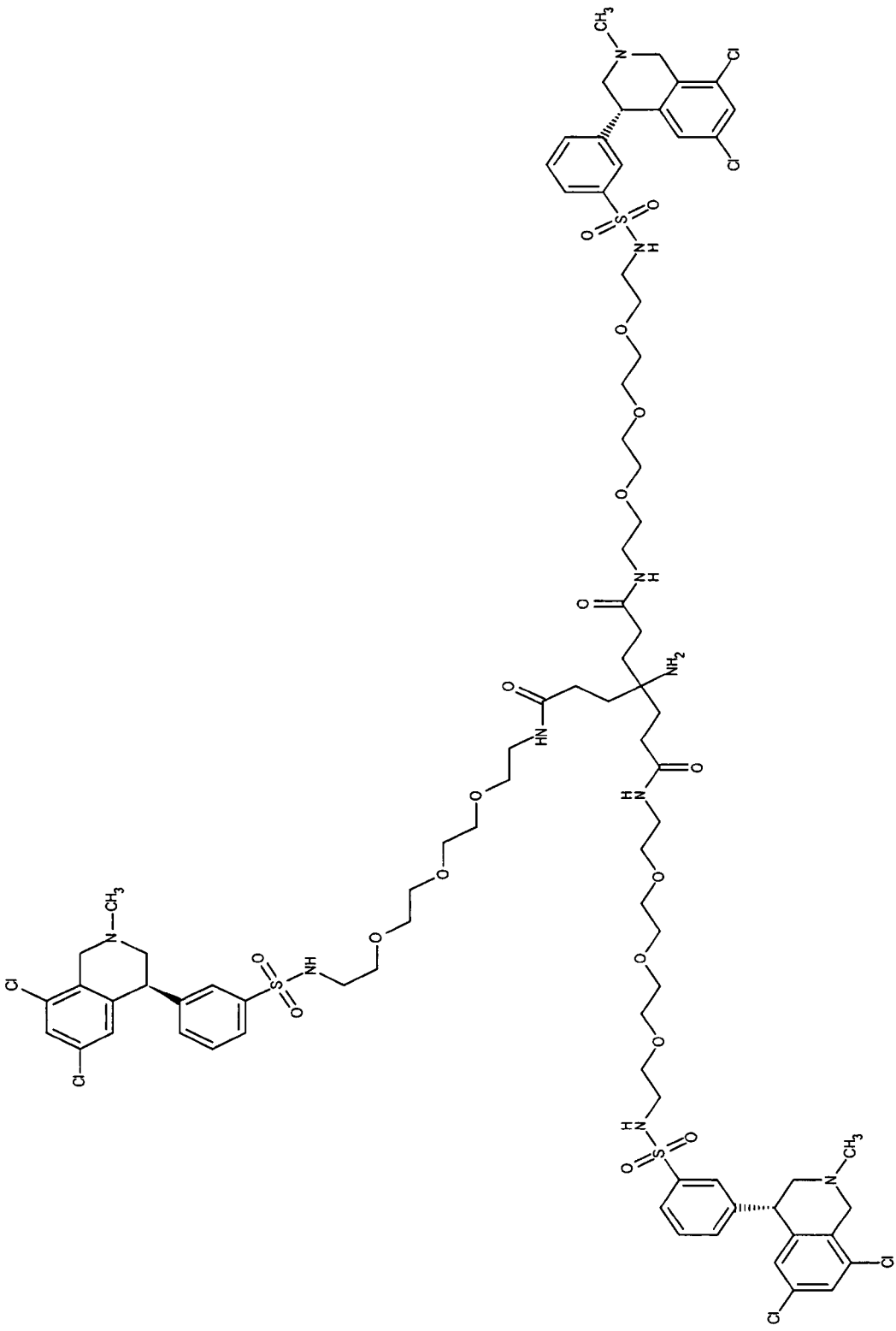
85

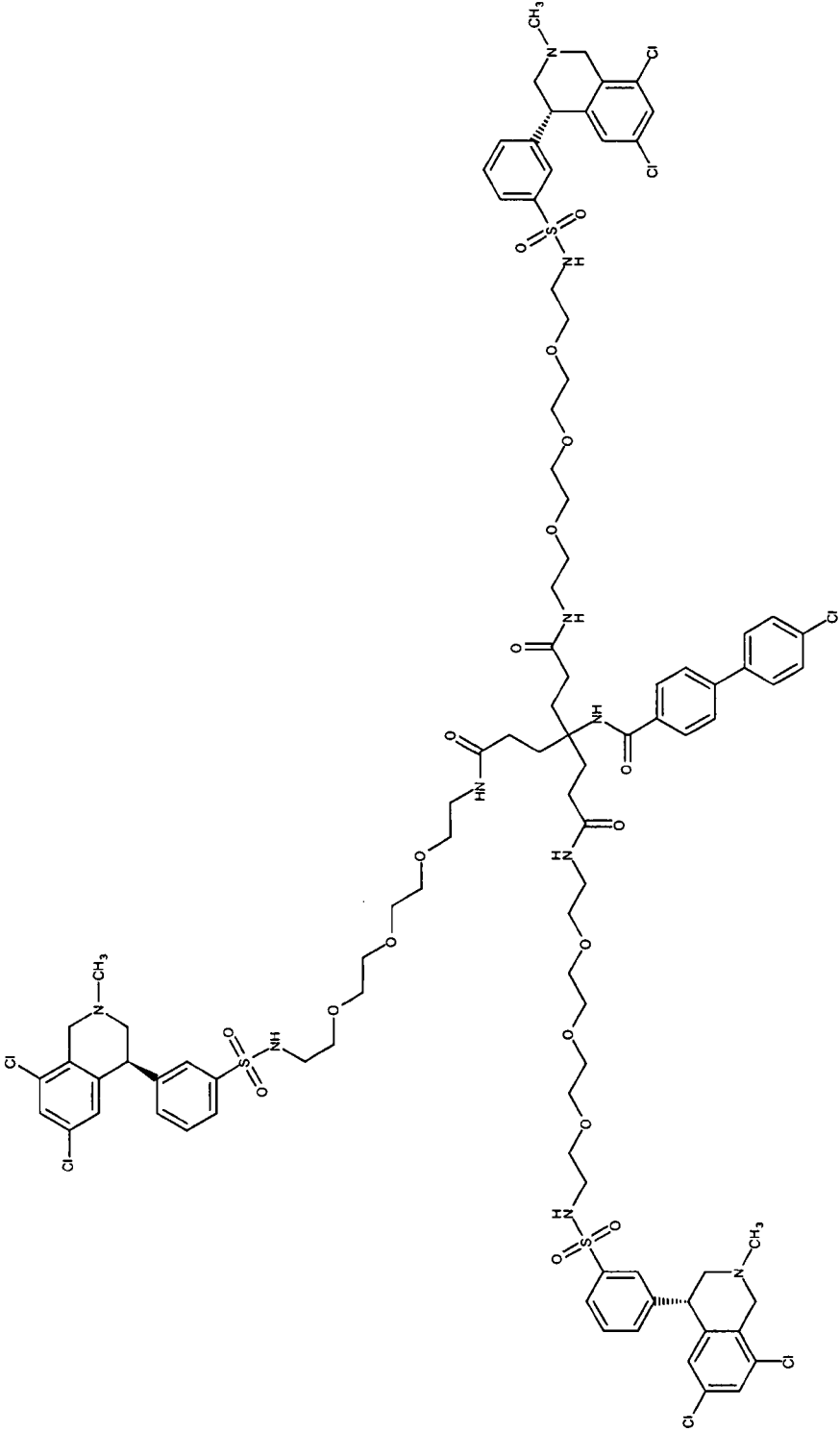
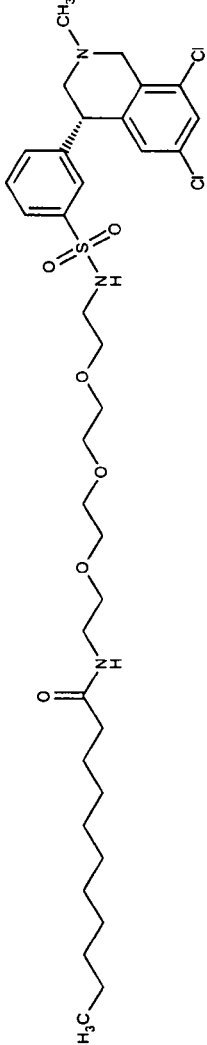




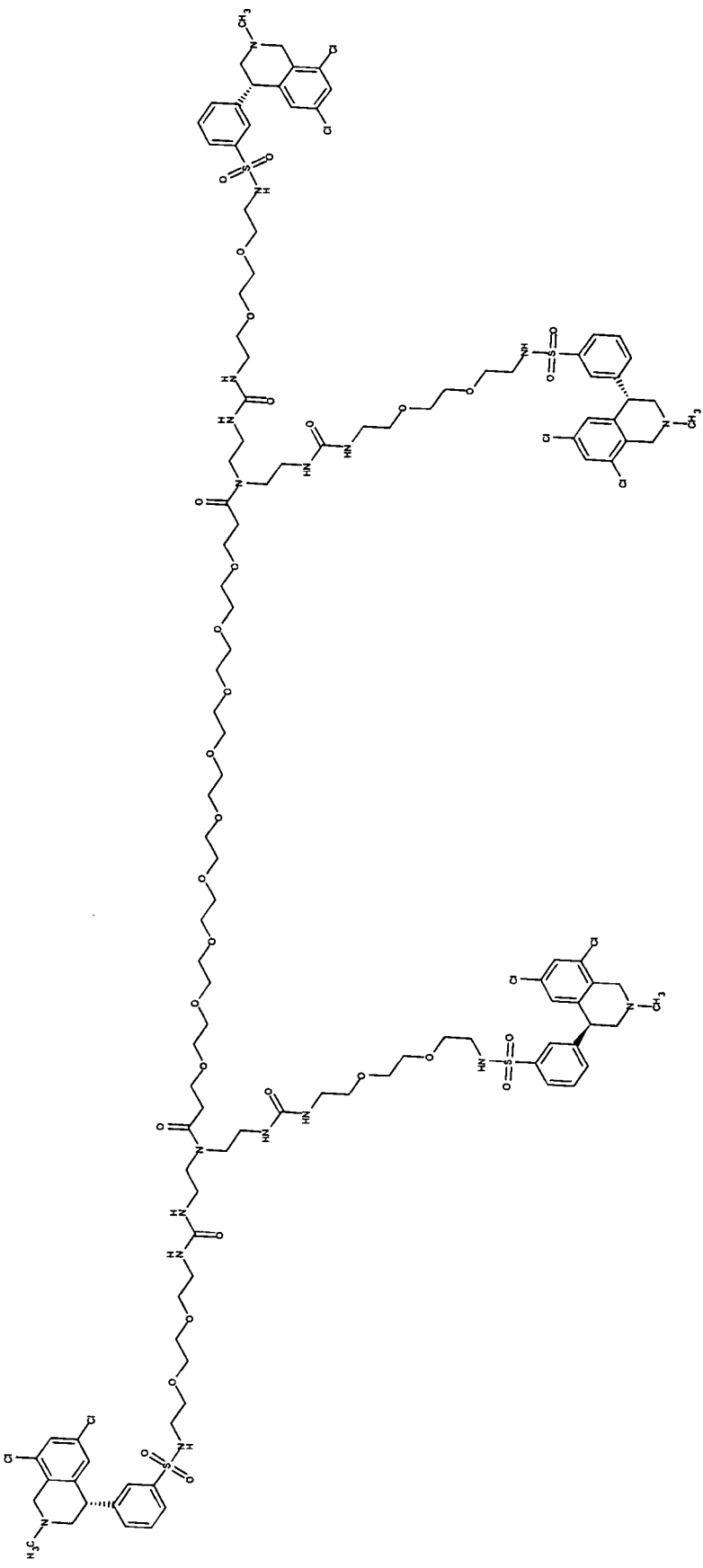
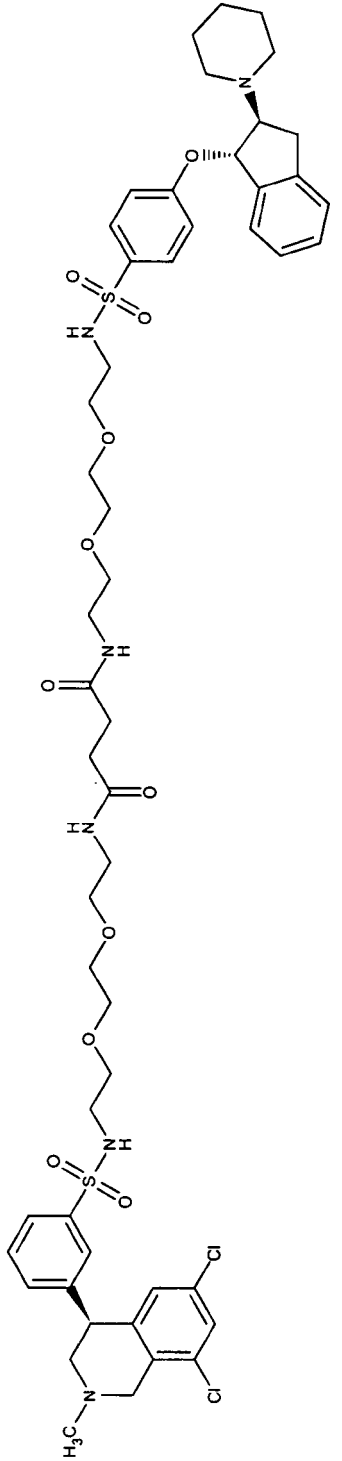






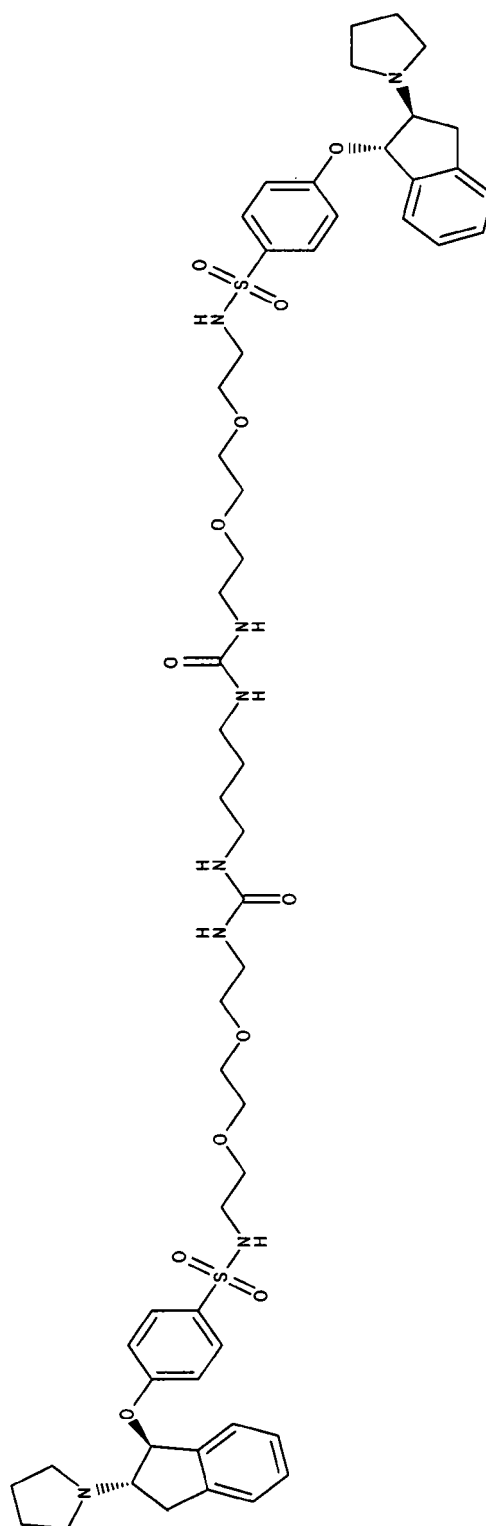
	
91	92



	
95	96

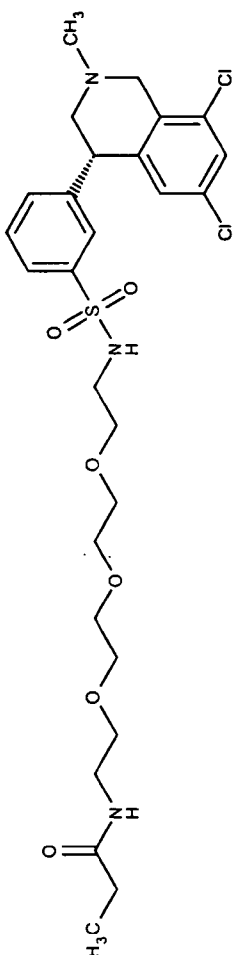
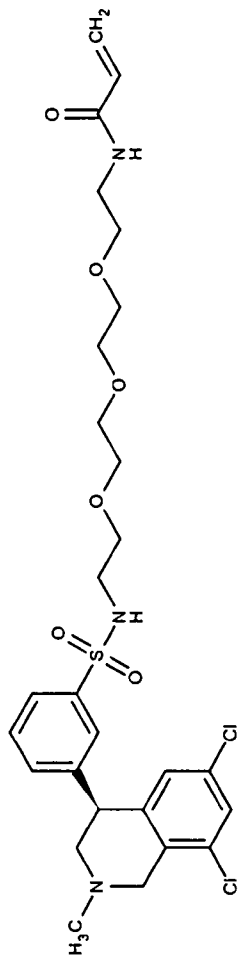


86

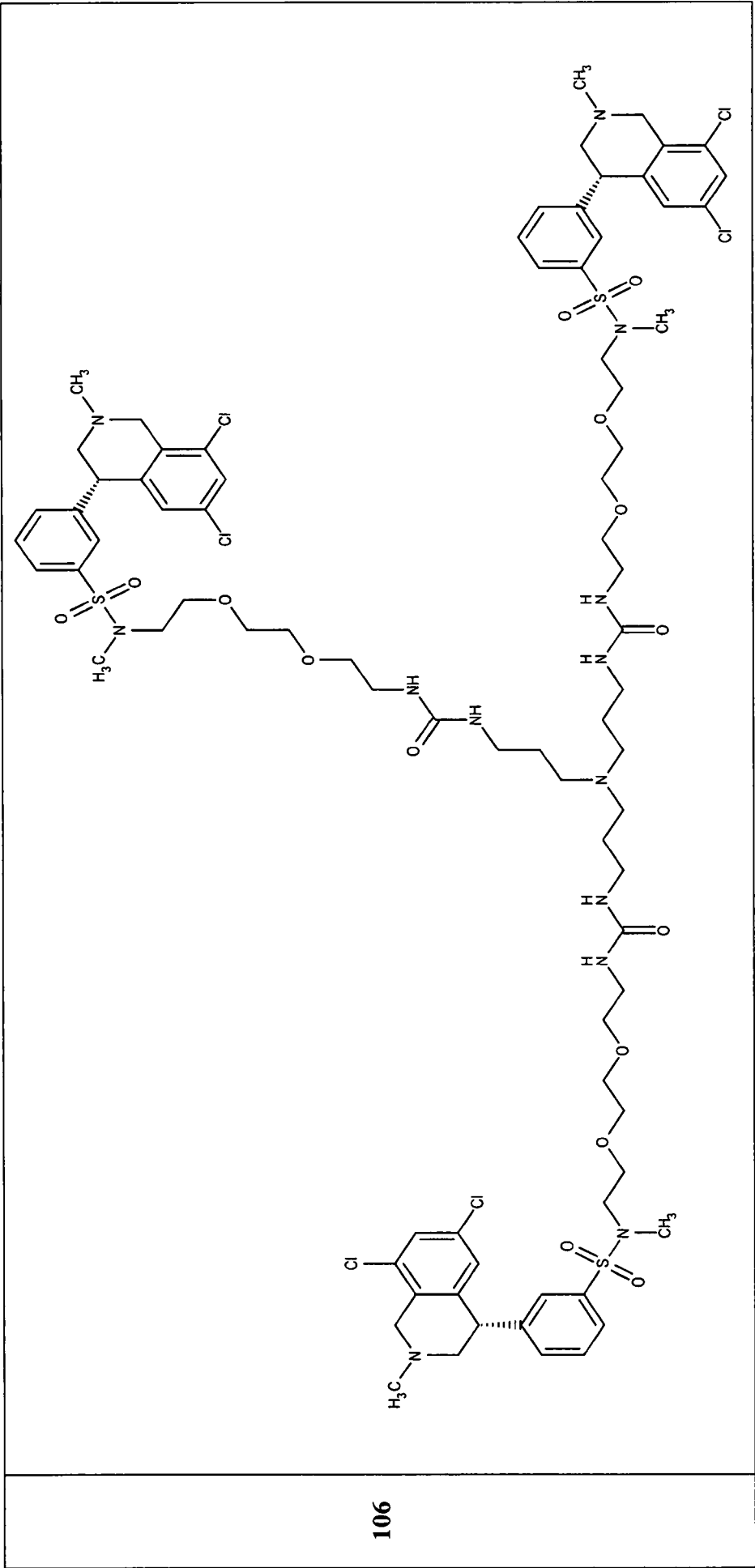


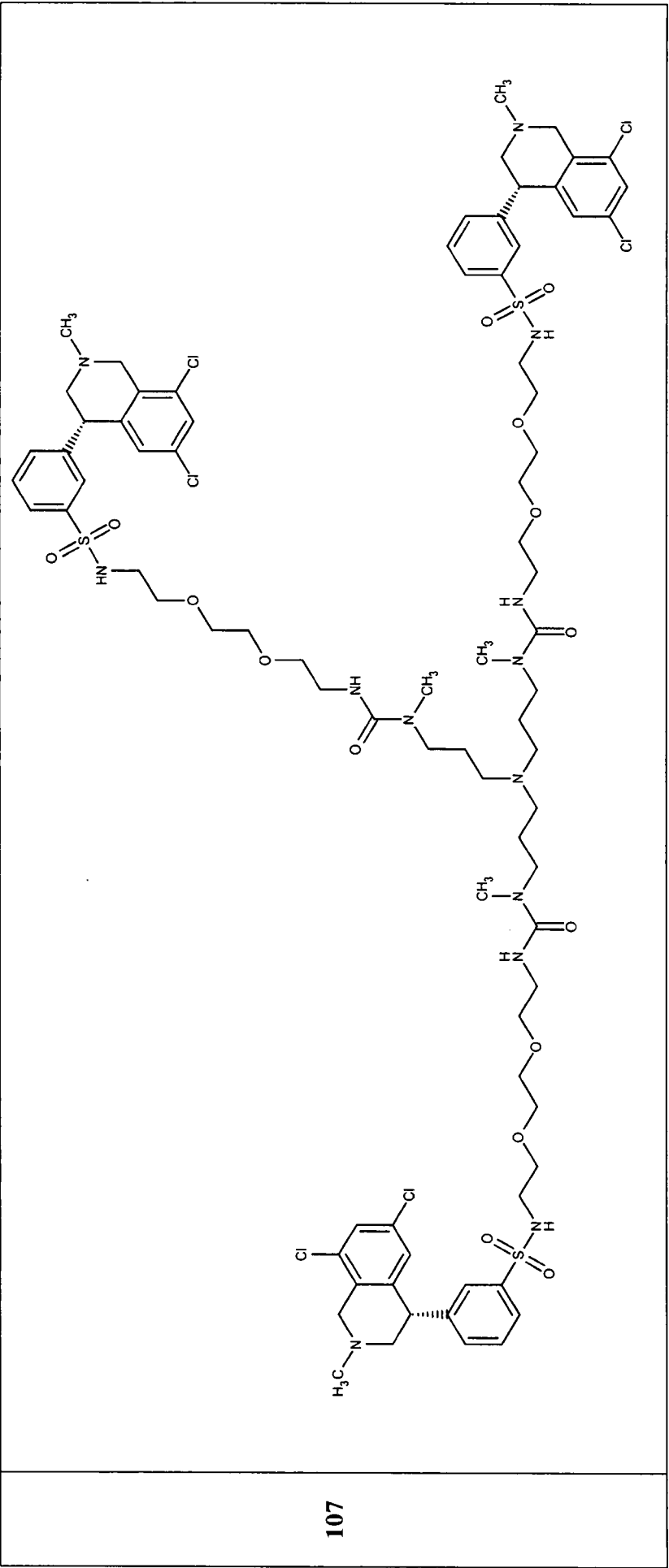
66

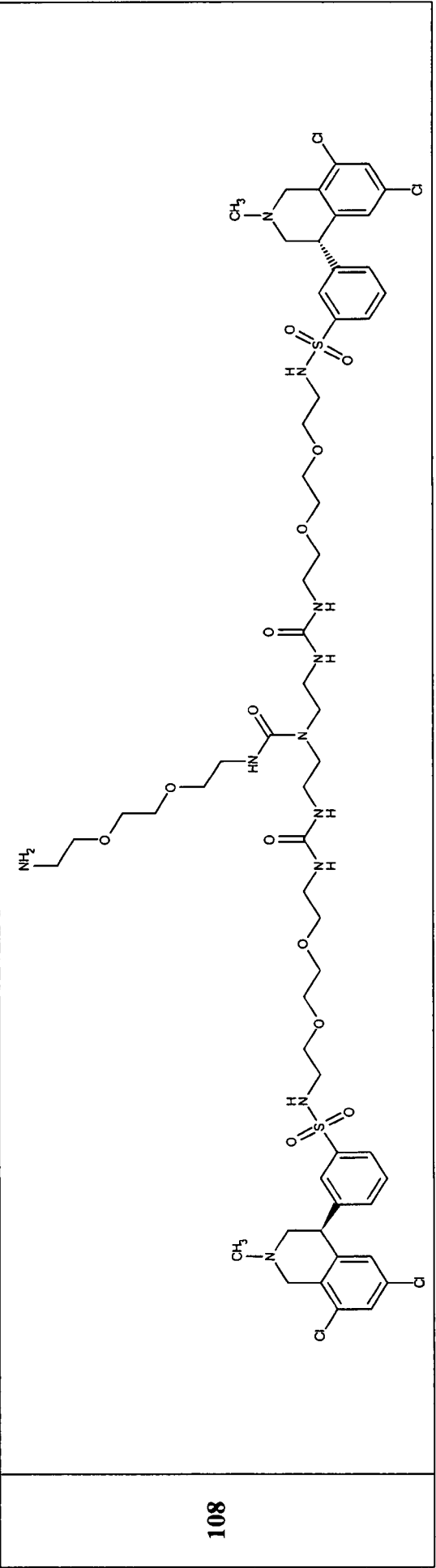
It says

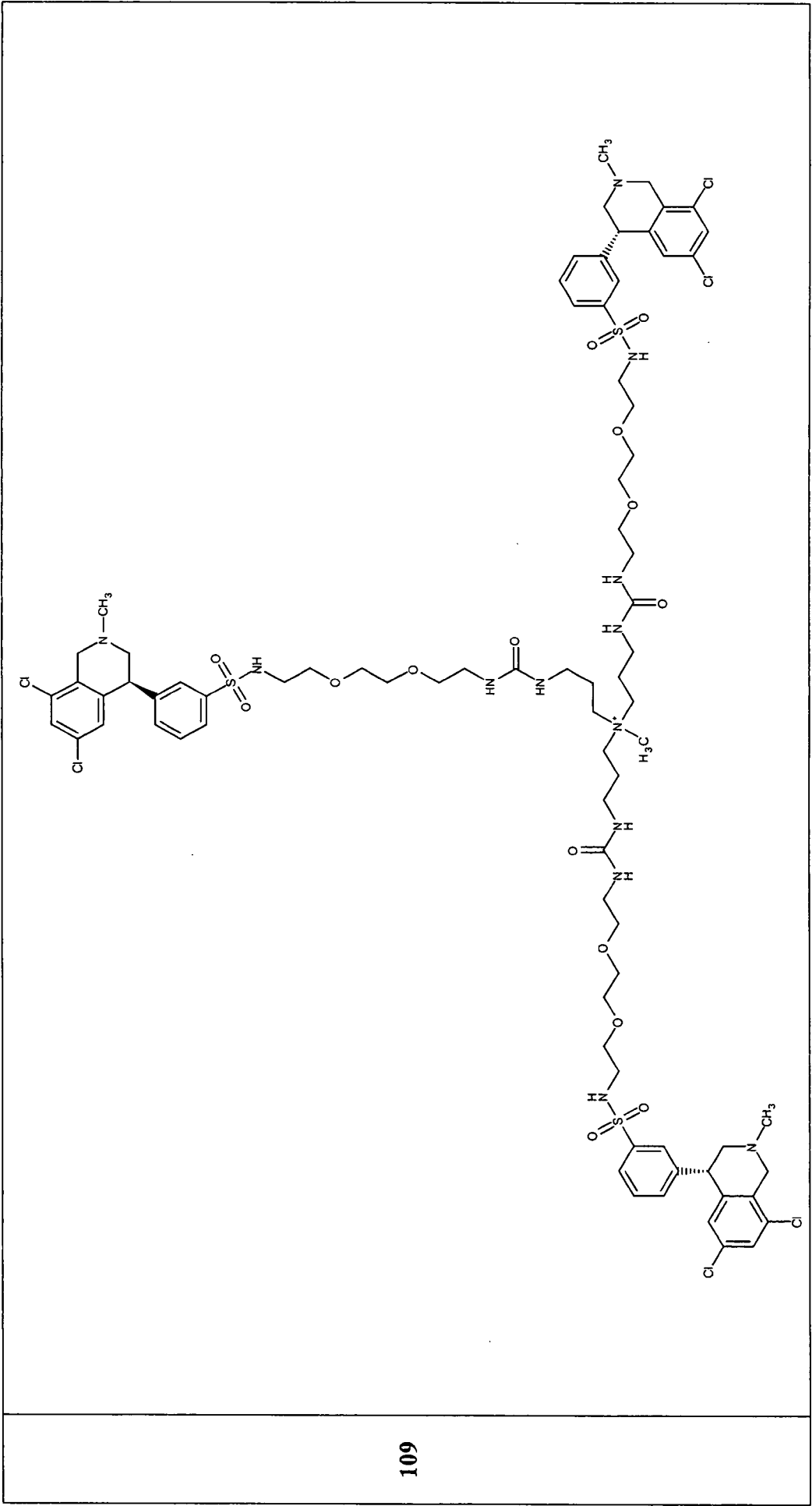
 <chem>CC(=O)NCCOCCOCCOCCOCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)[C@H]2CN(C)Cc3cc(Cl)cc(Cl)c32)</chem>	103
 <chem>CC(=O)NCCOCCOCCOCCOCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)[C@H]2CN(C)Cc3cc(Cl)cc(Cl)c32)</chem>	104



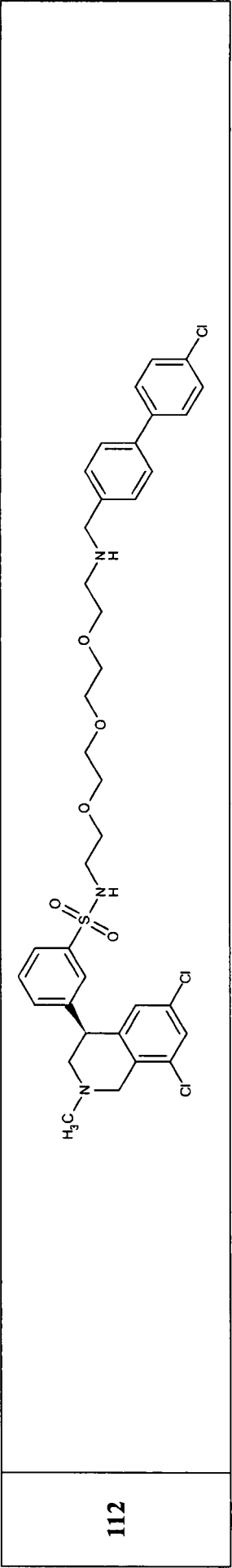


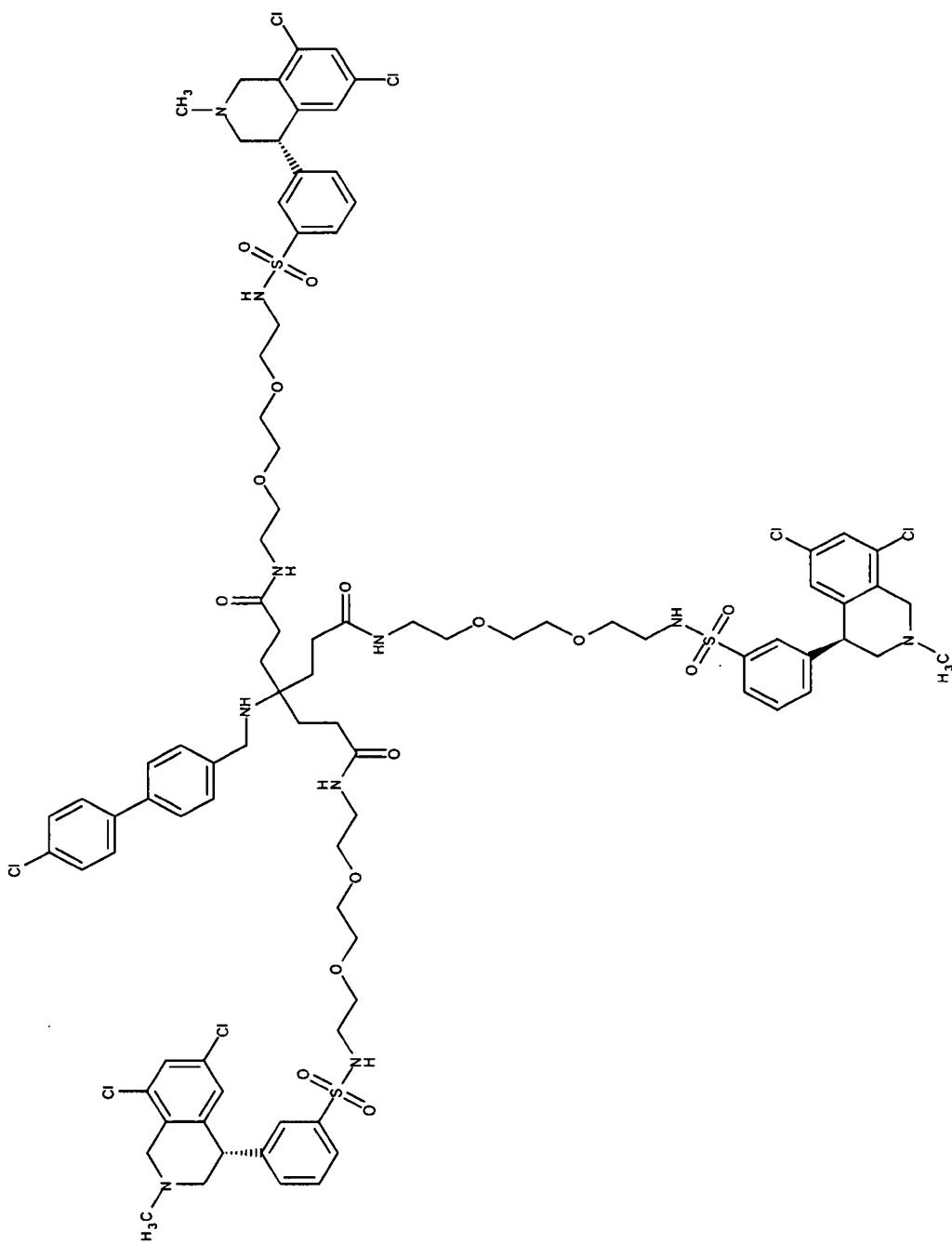






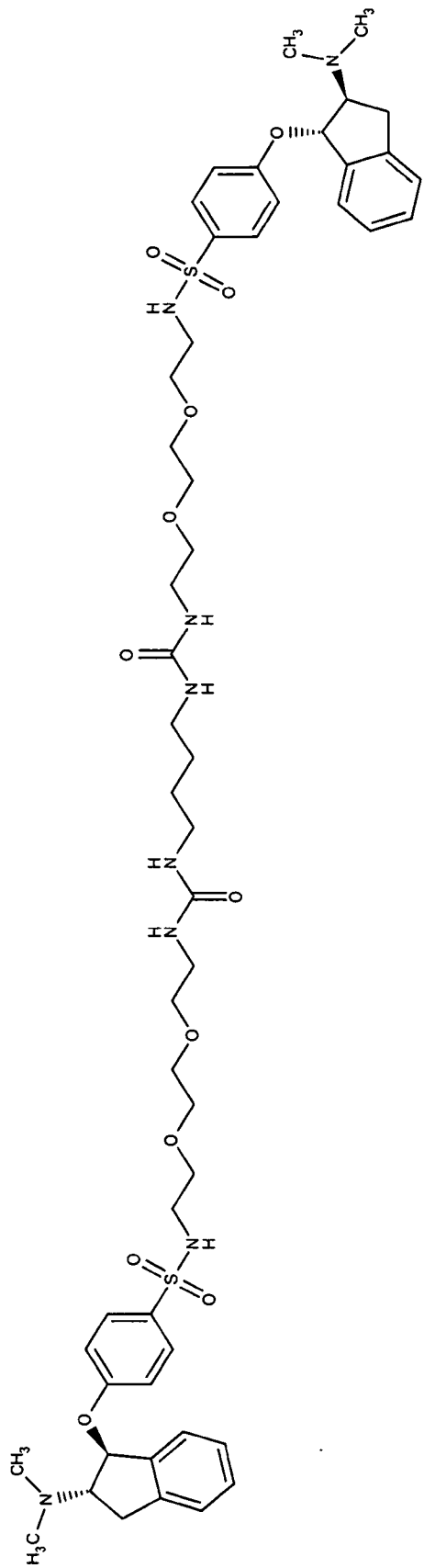
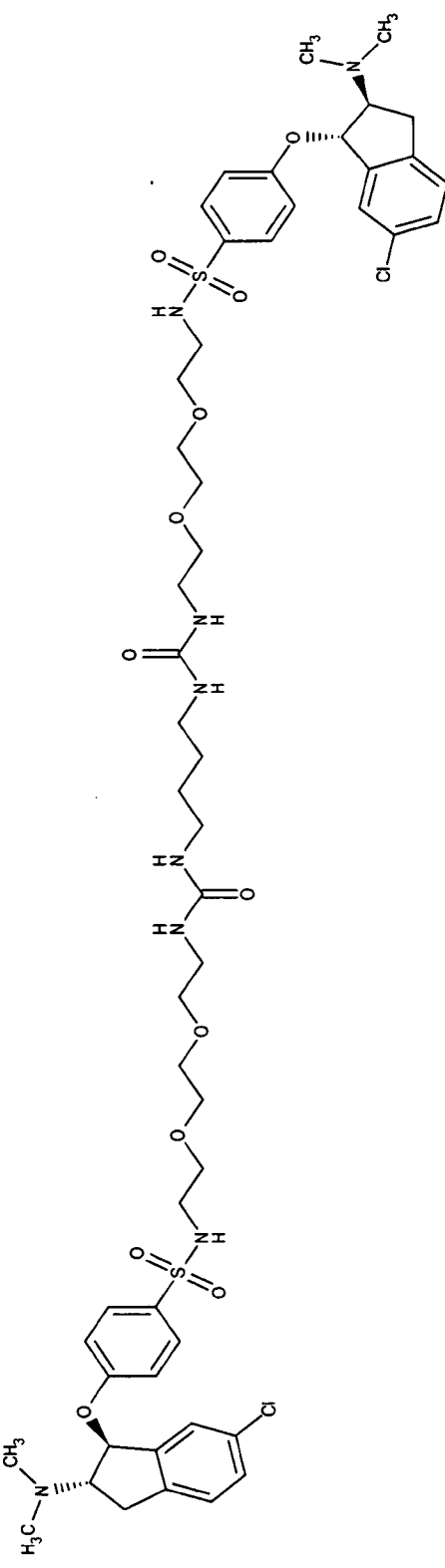
S



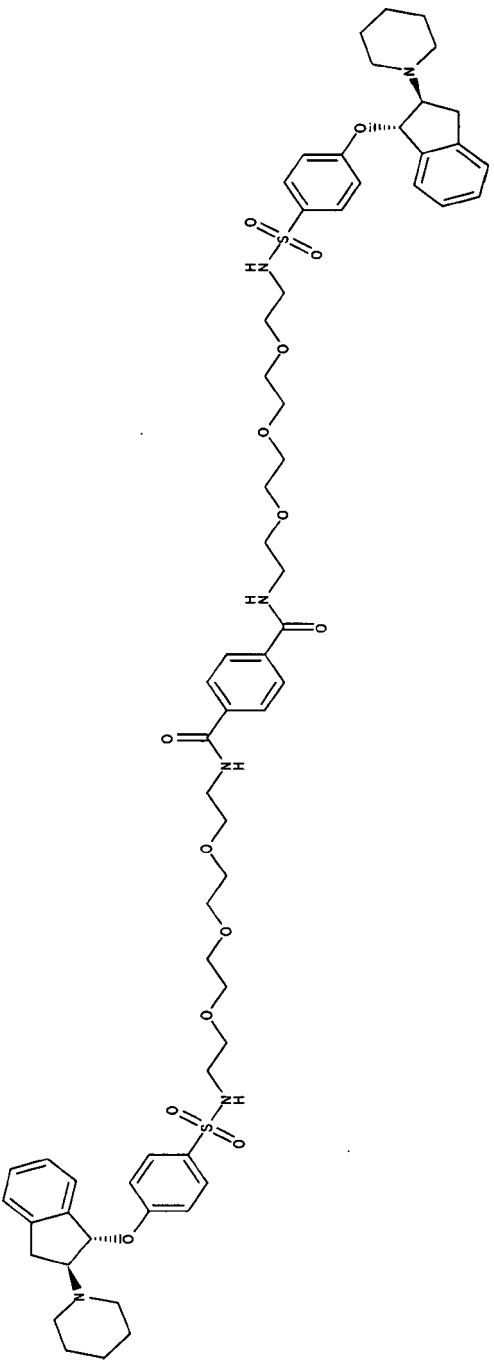
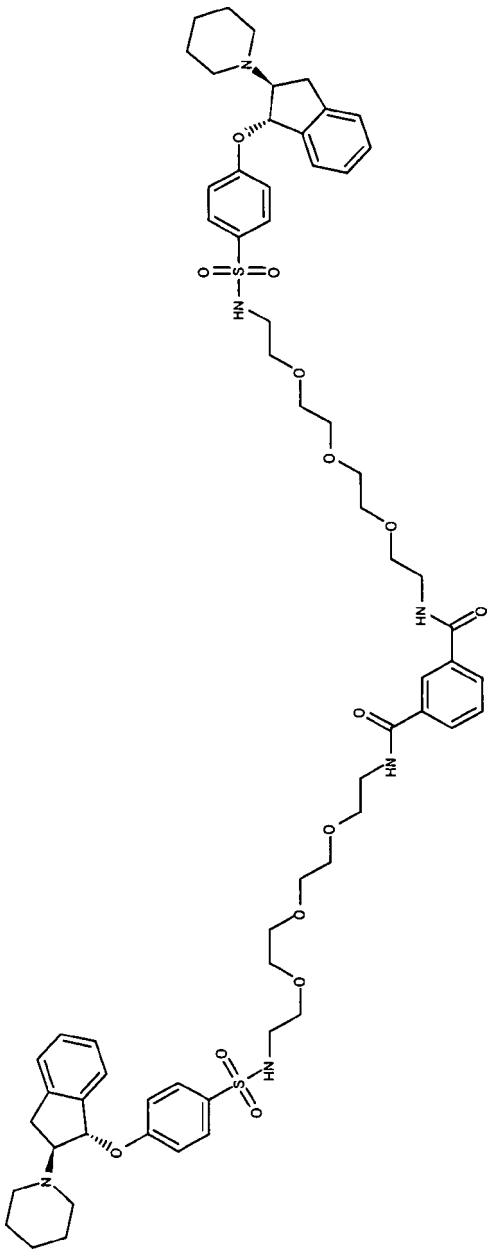


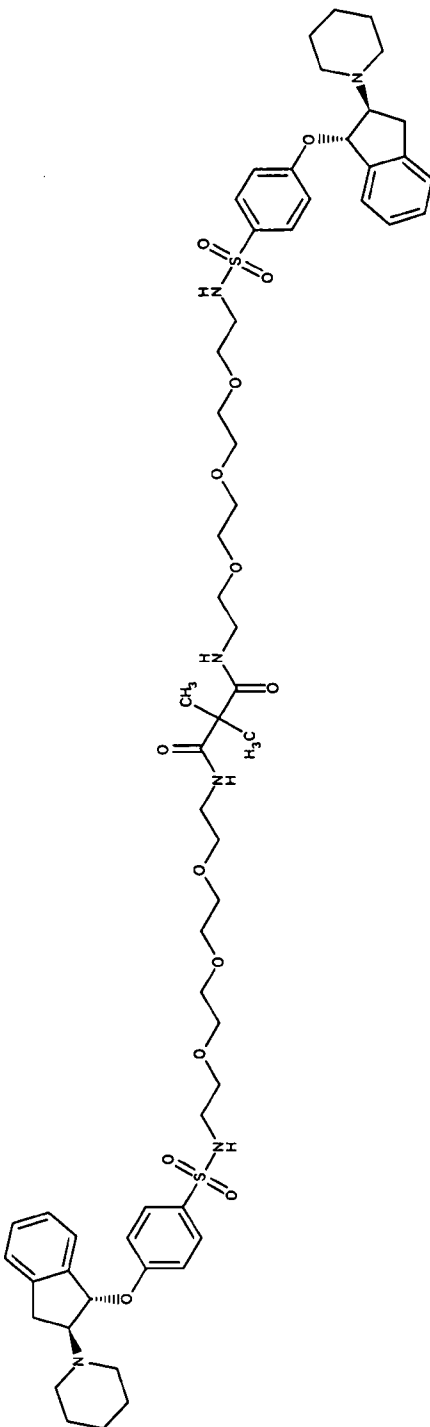
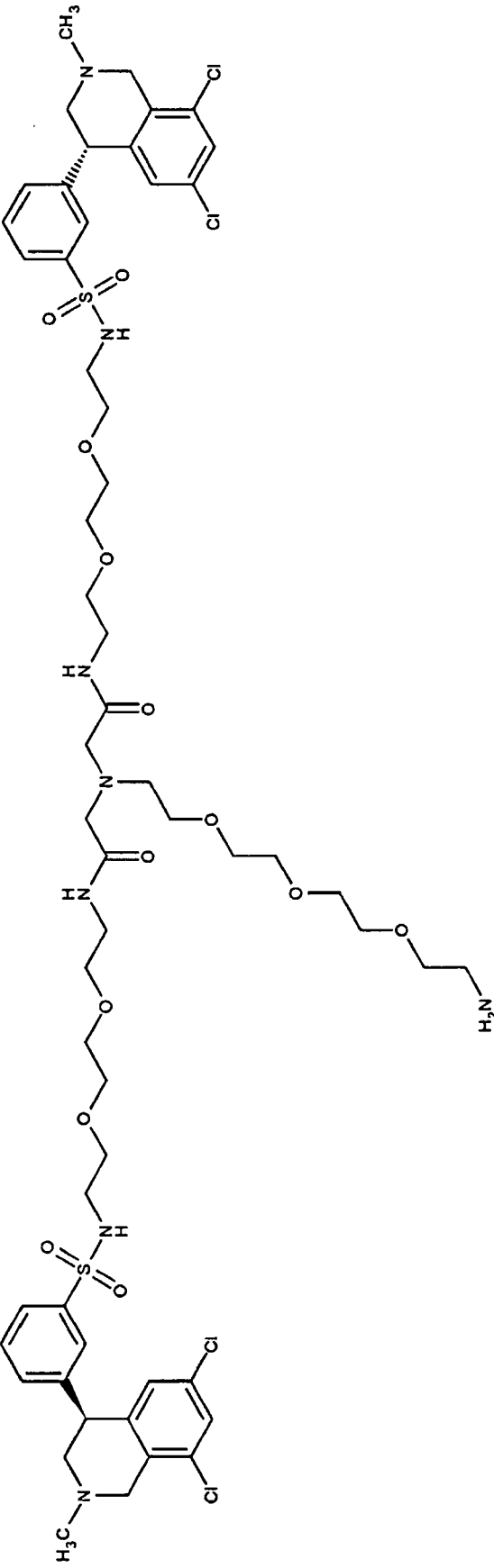
5

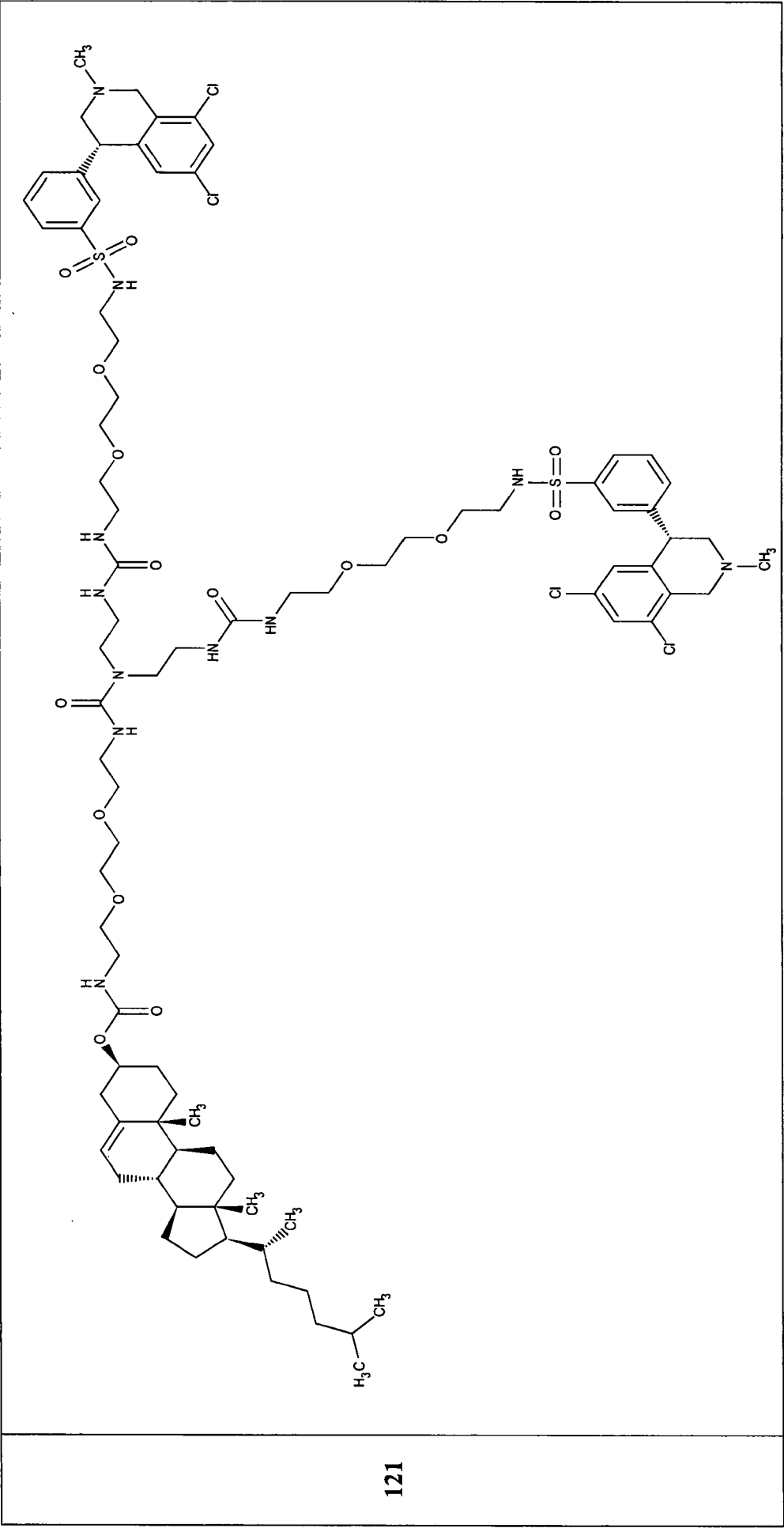


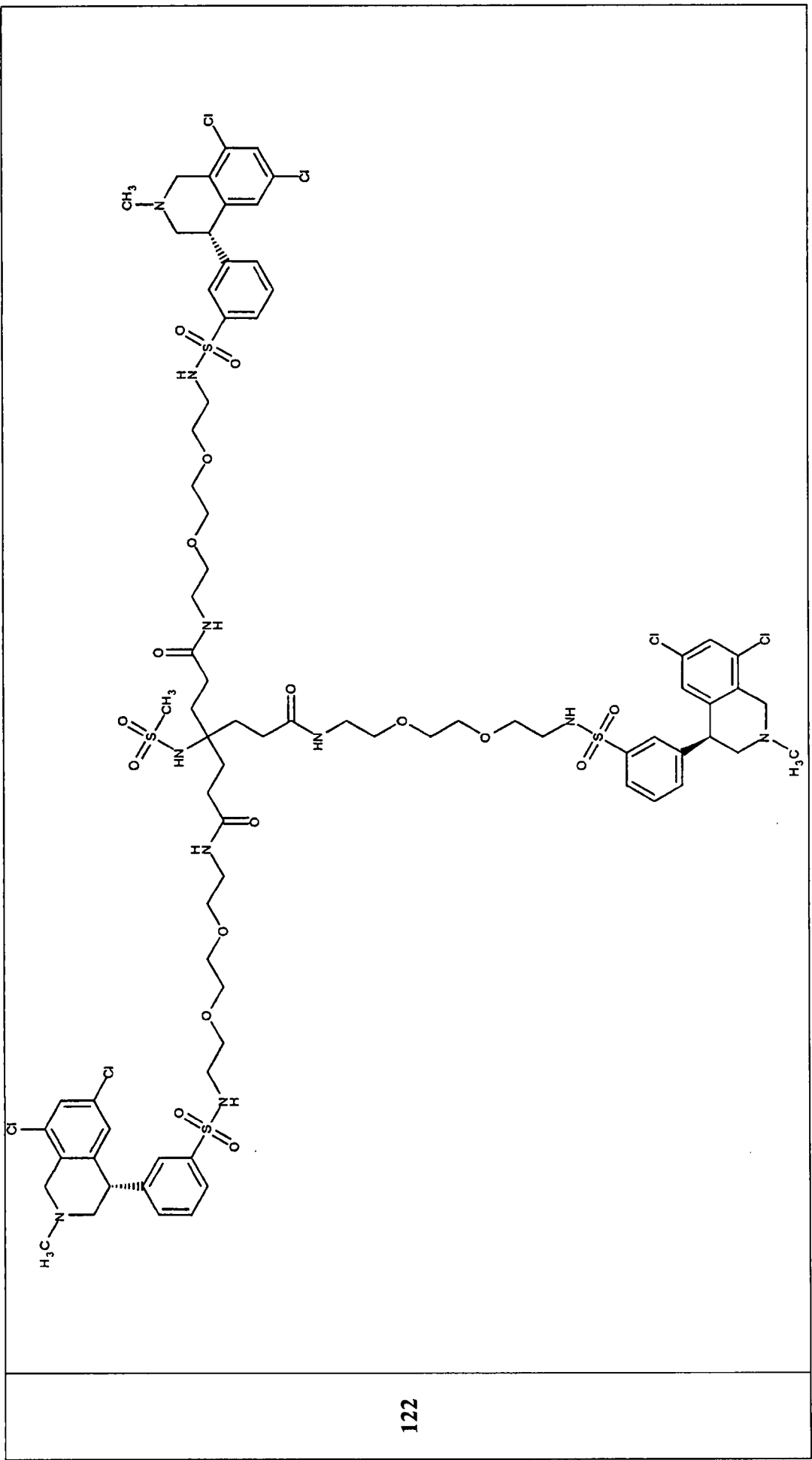
	
115	
	
116	

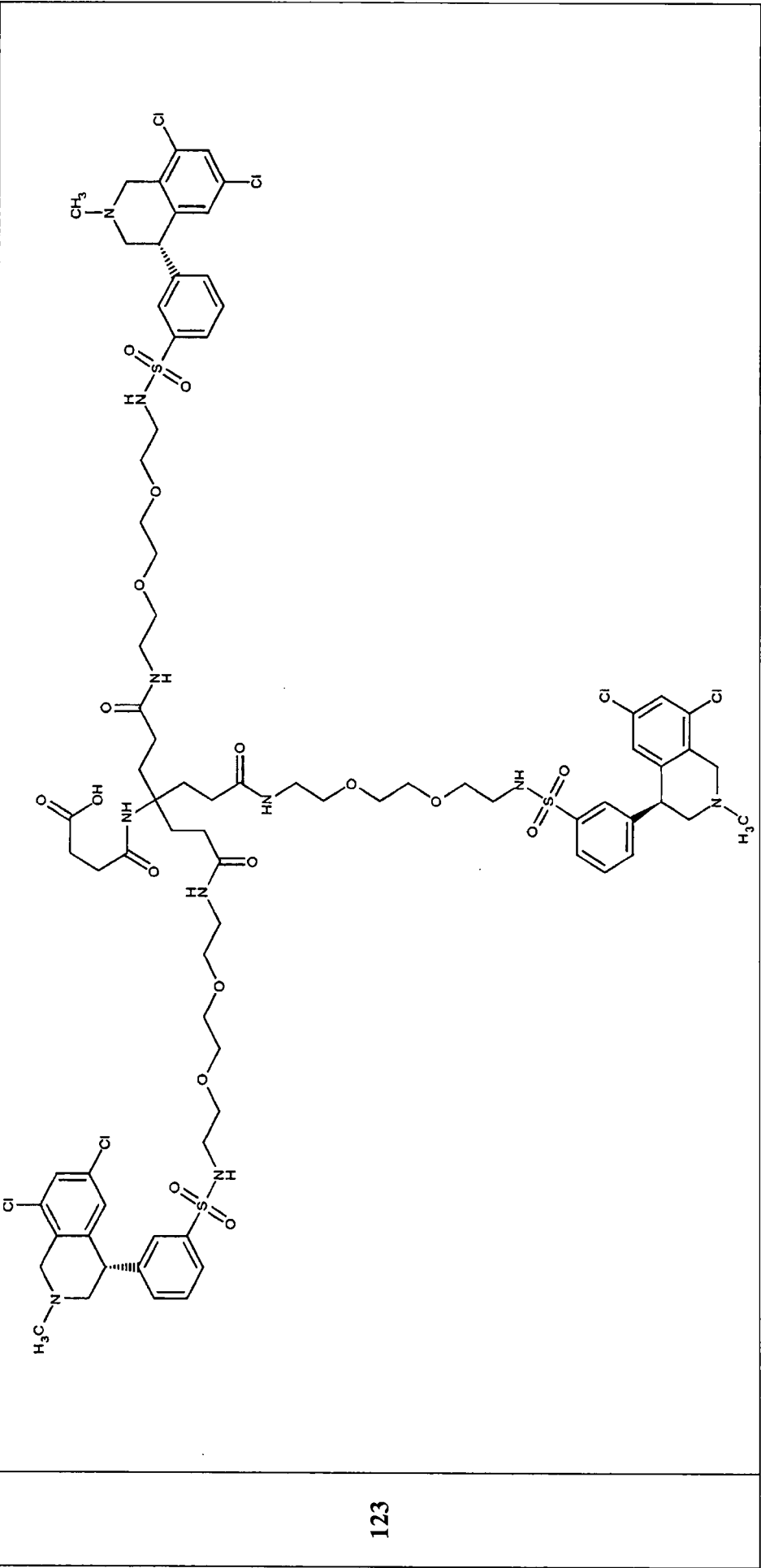


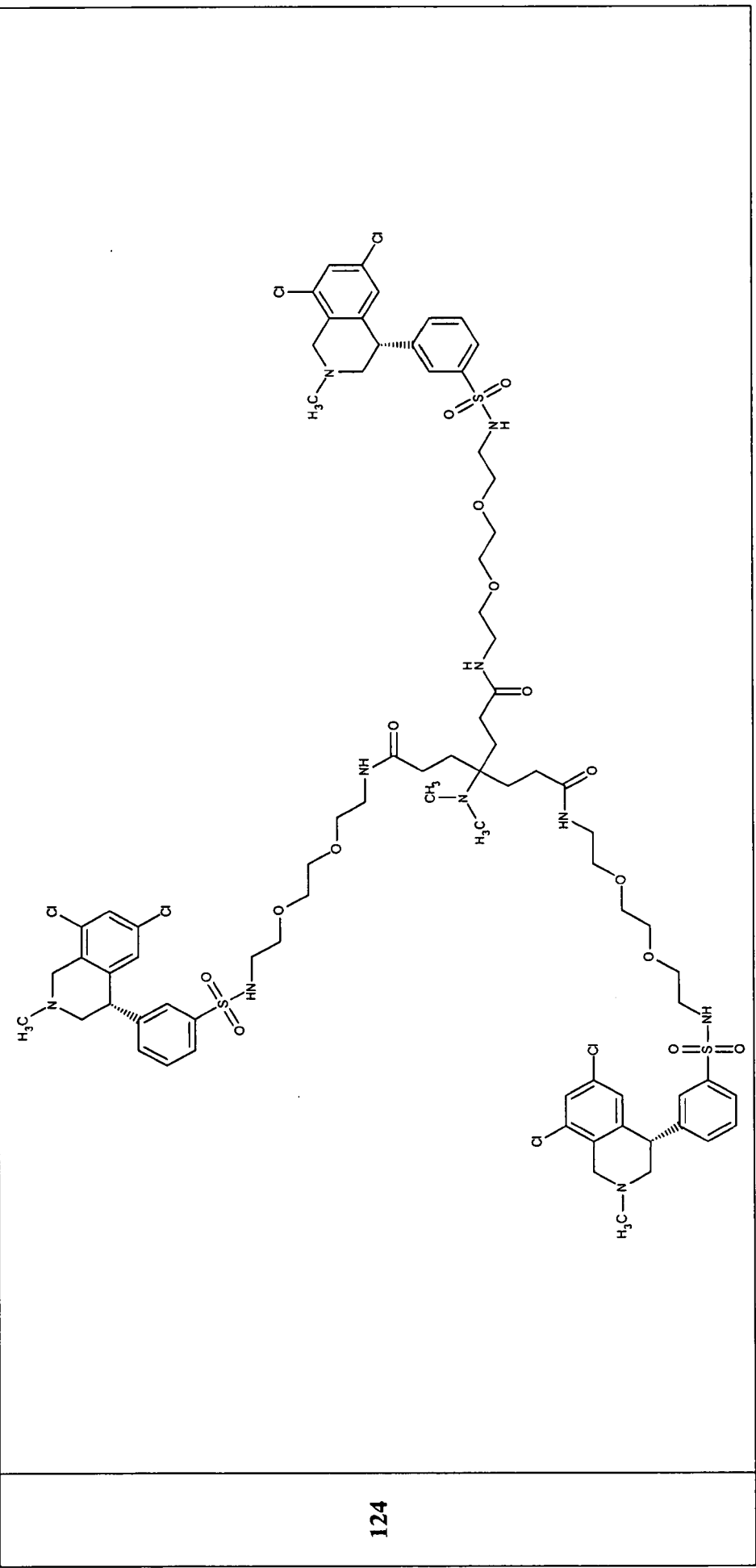
	
117	118

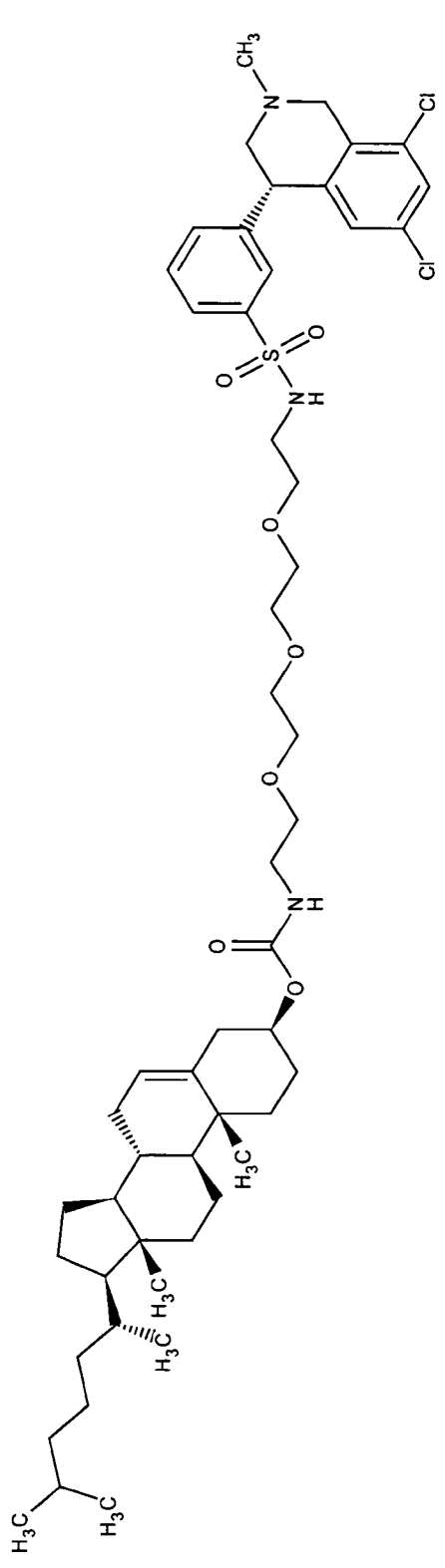
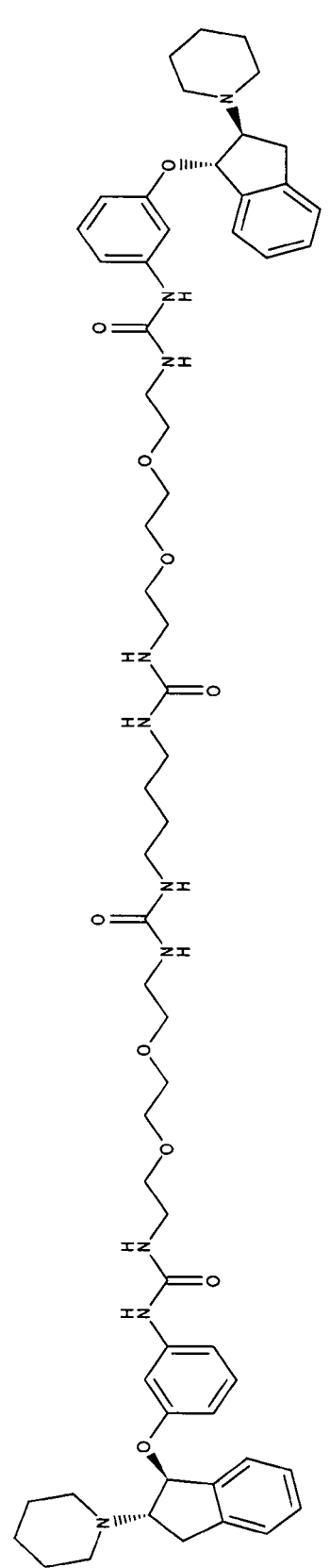
	
119	120

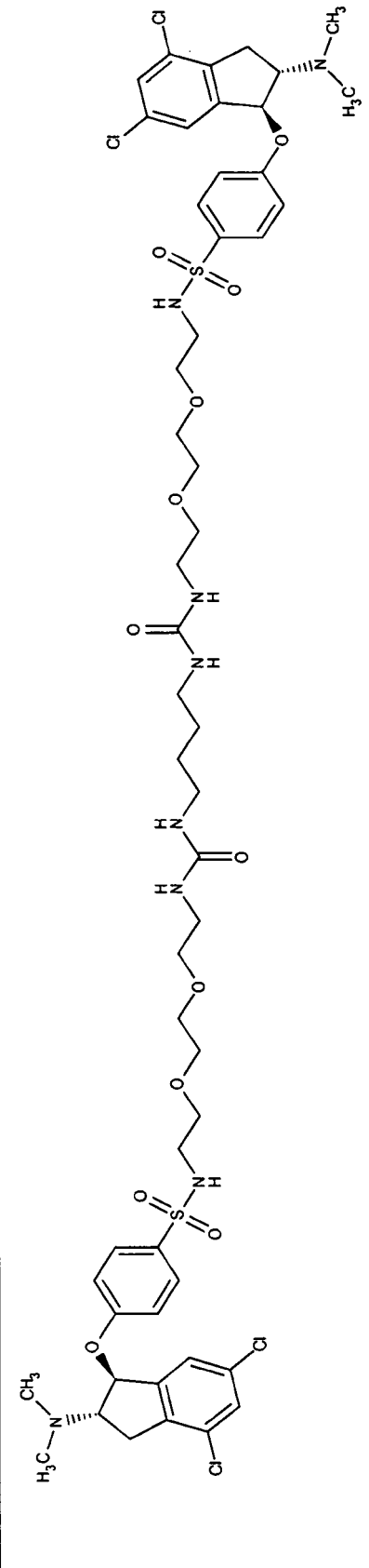
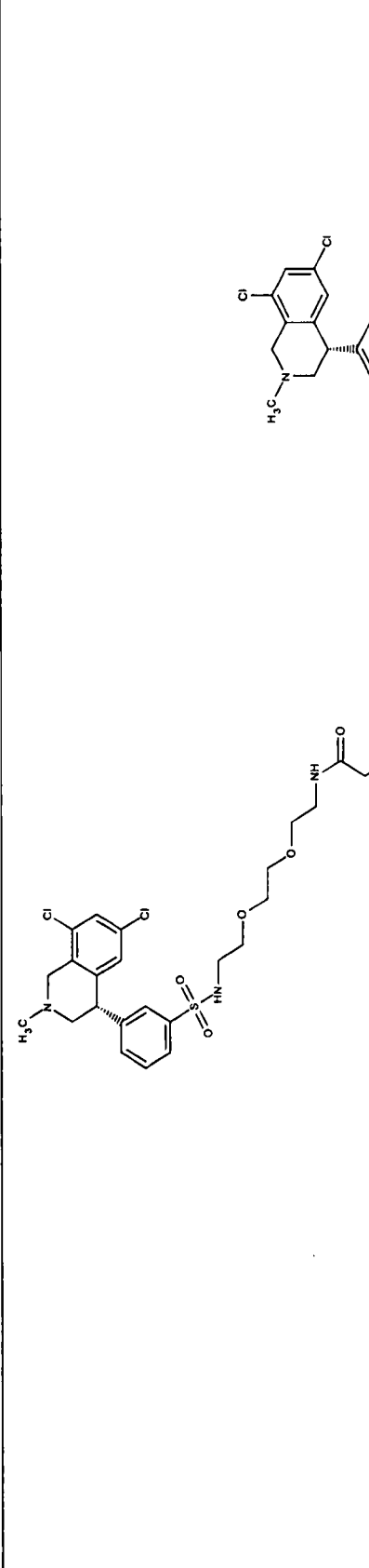




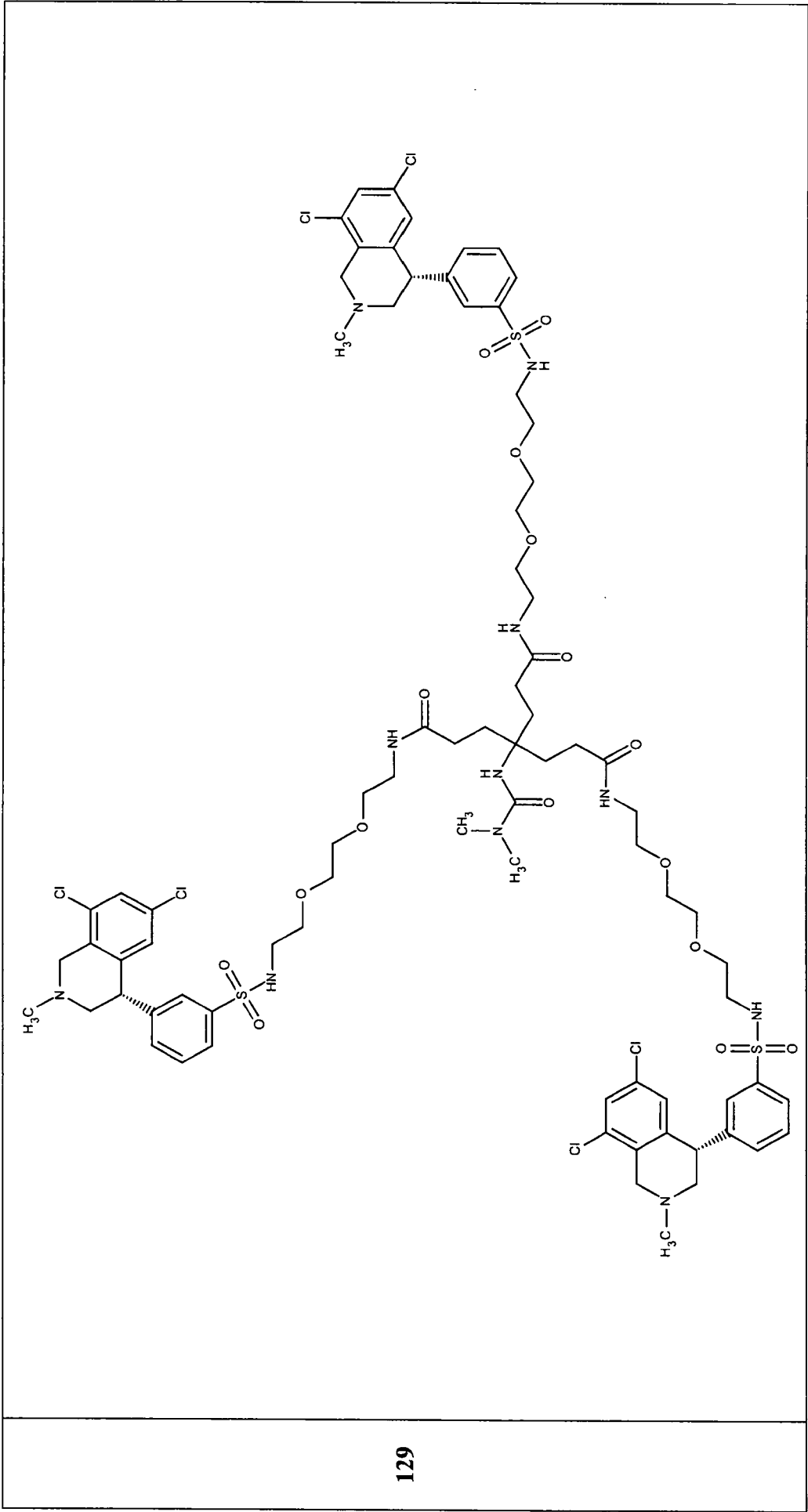




	
125	126

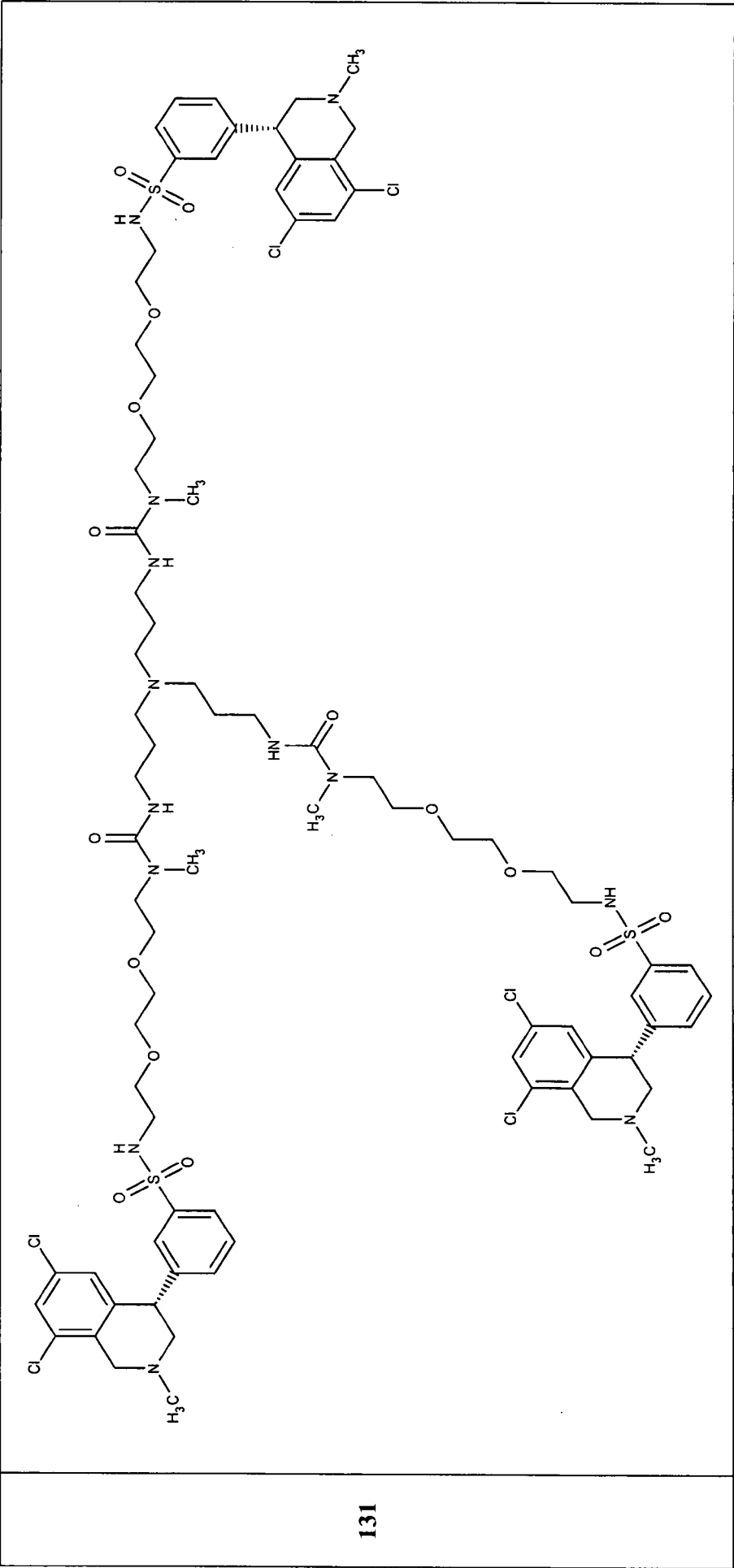
 <p>127</p>	 <p>128</p>
---	---



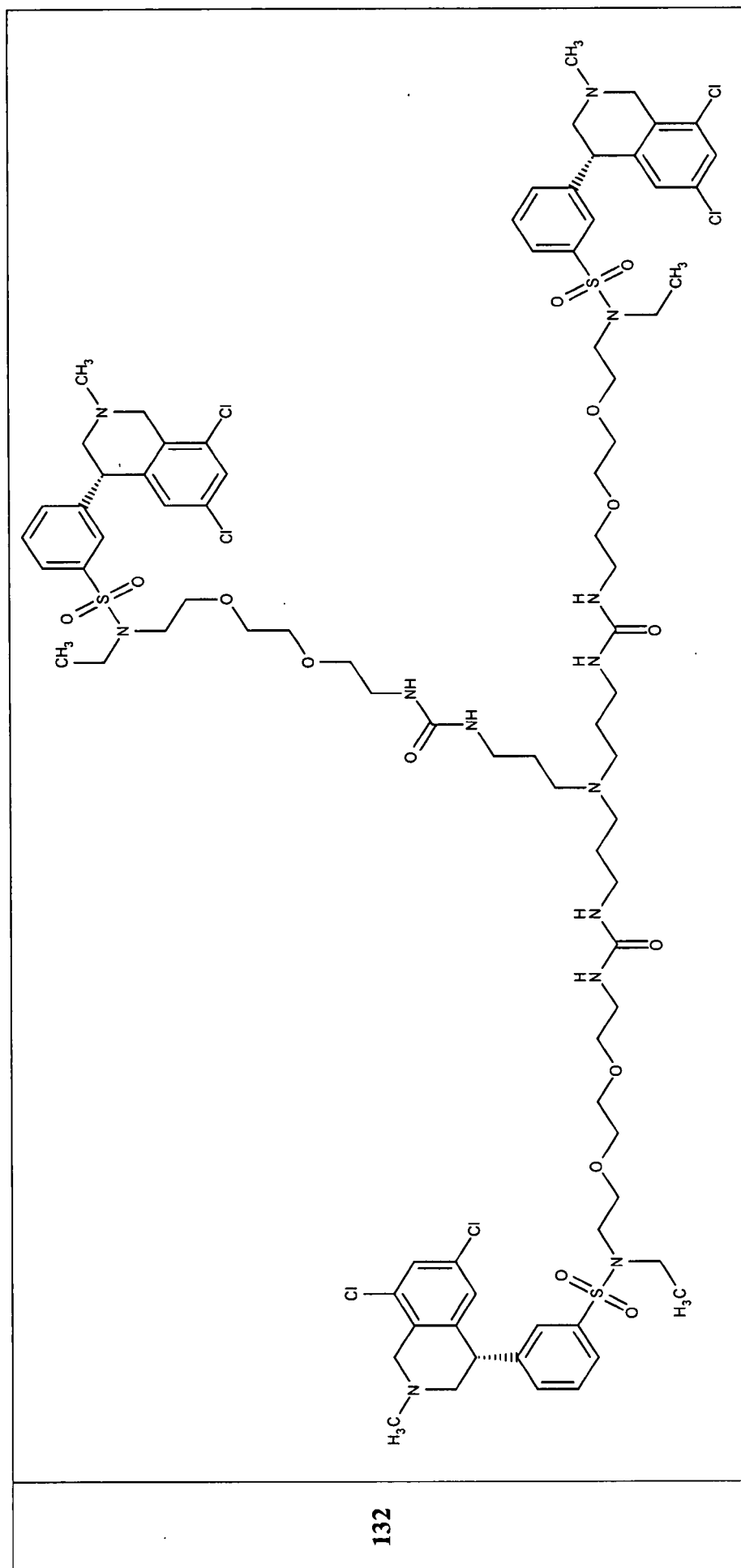




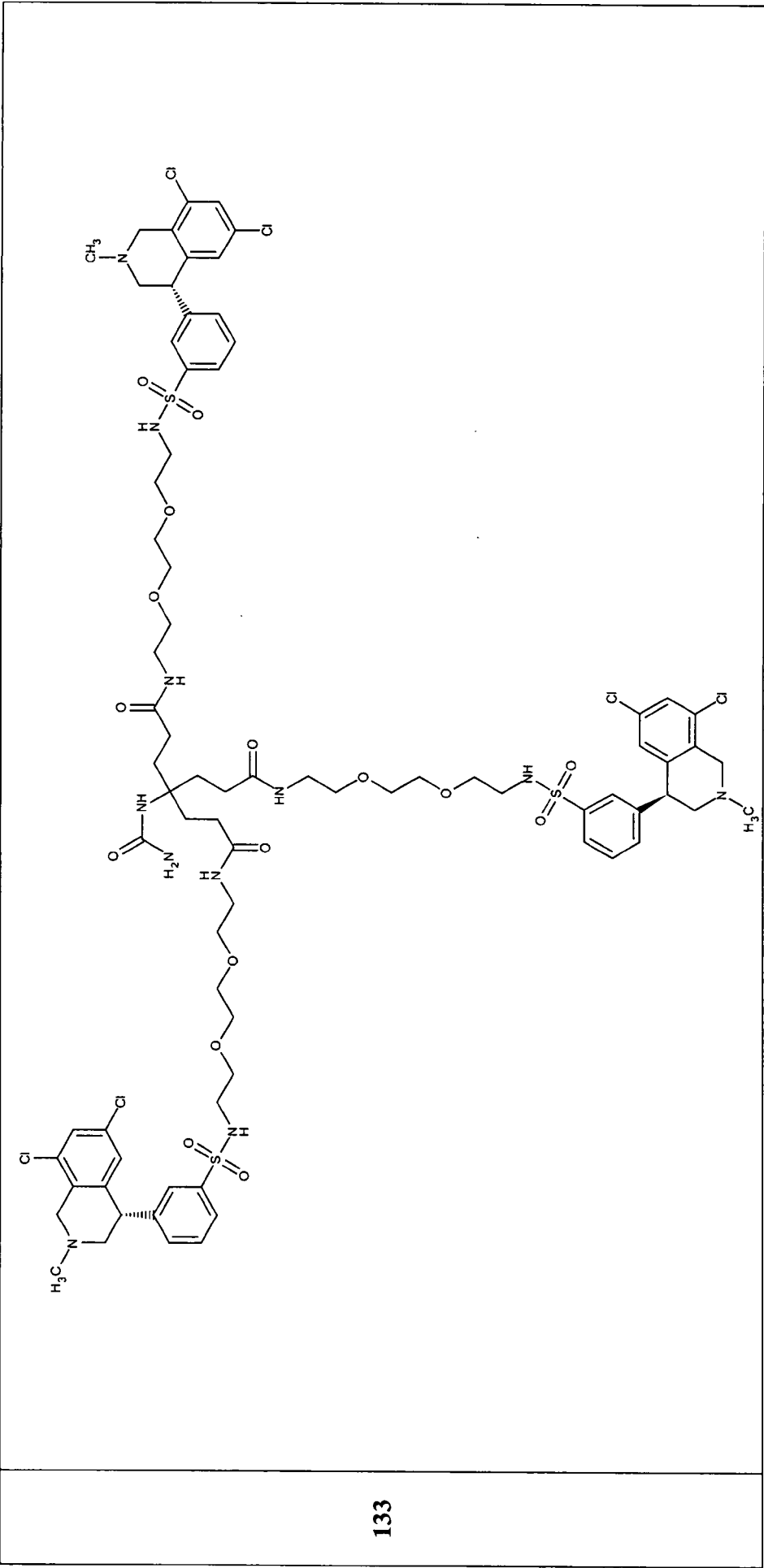
S

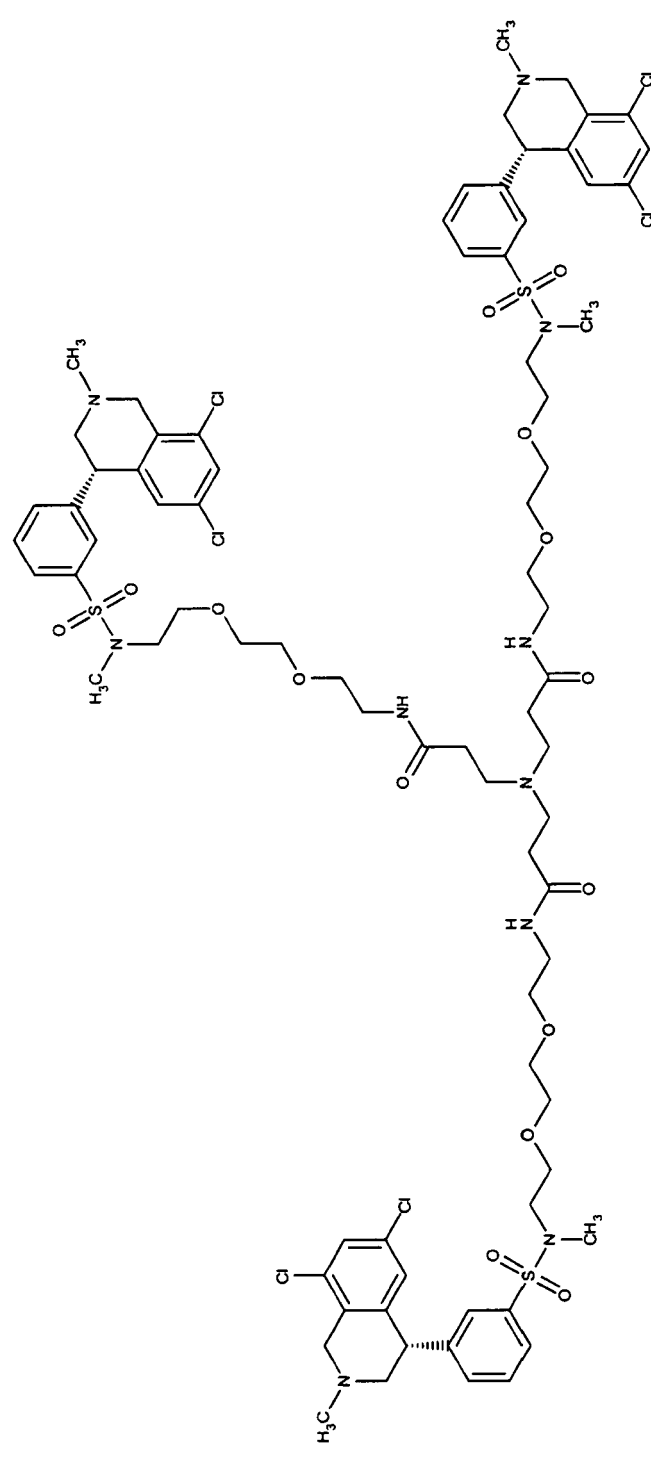
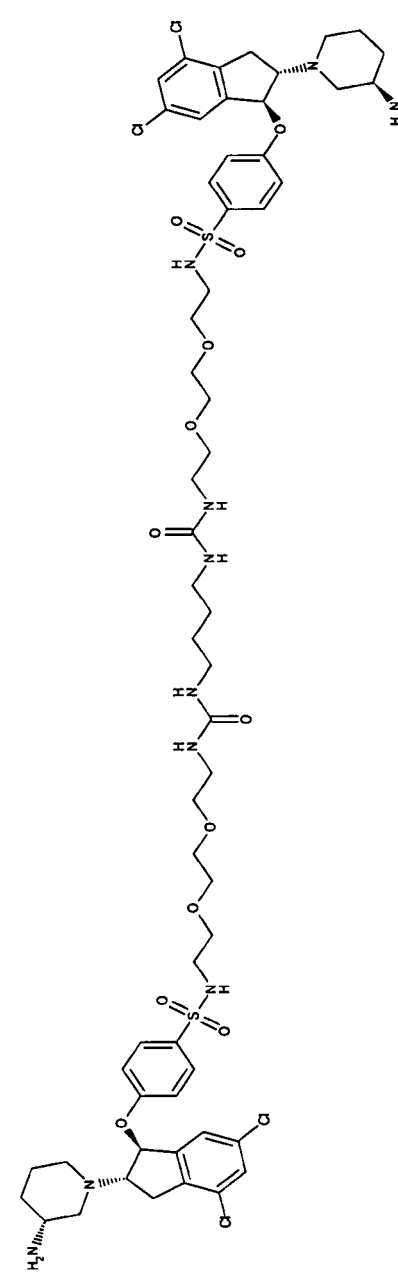


131

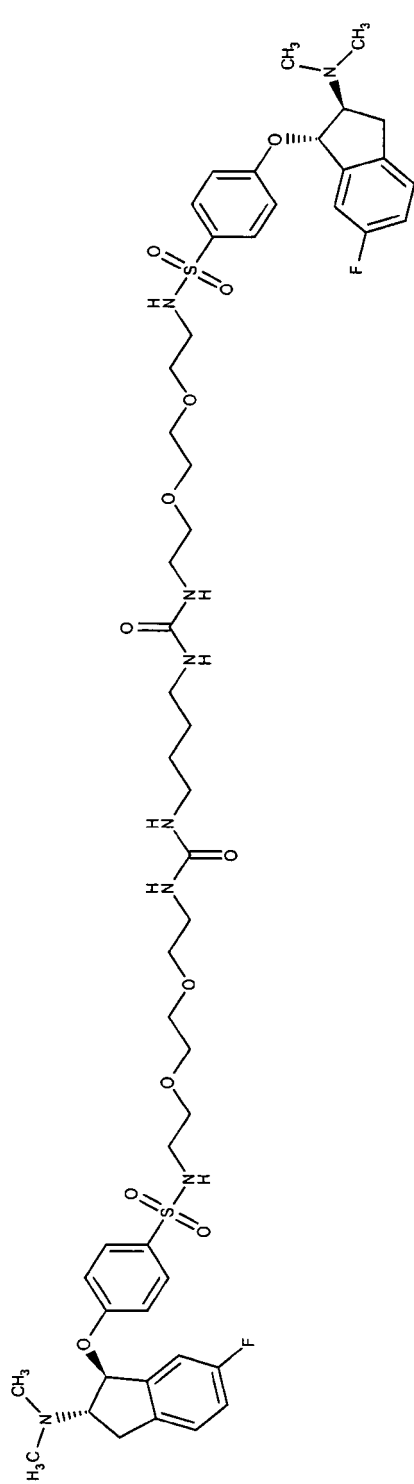
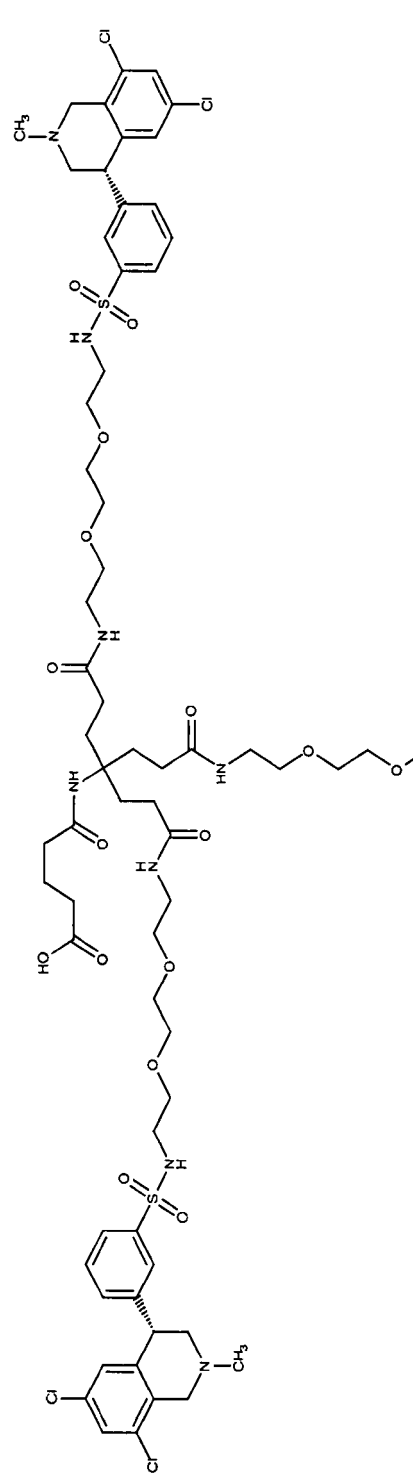


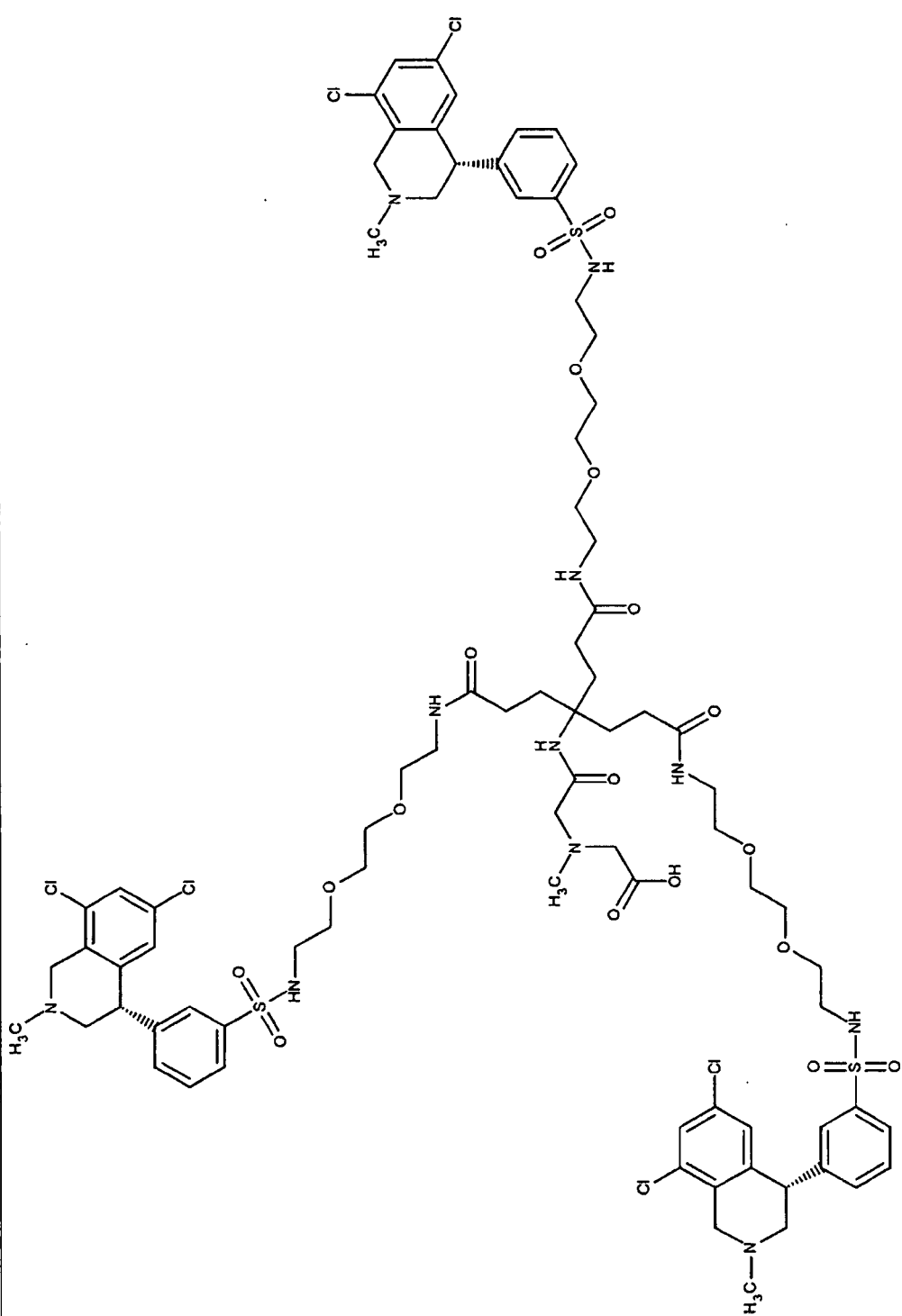
132



	
134	135

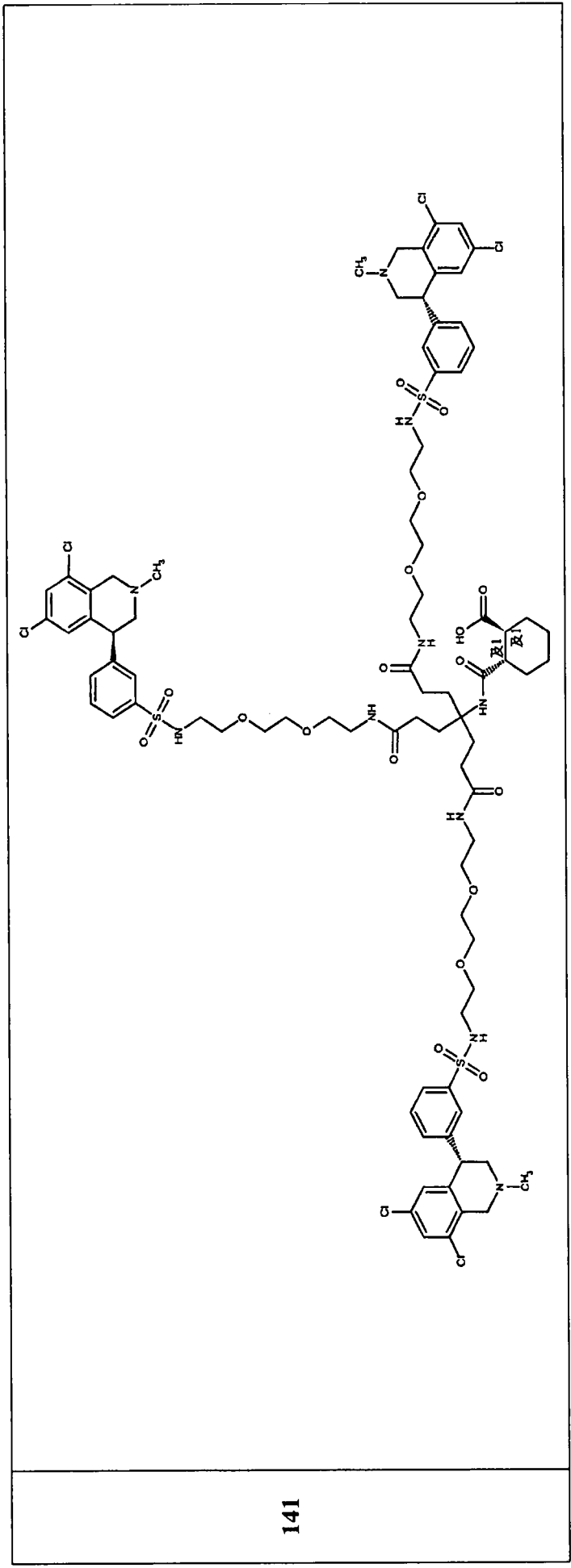


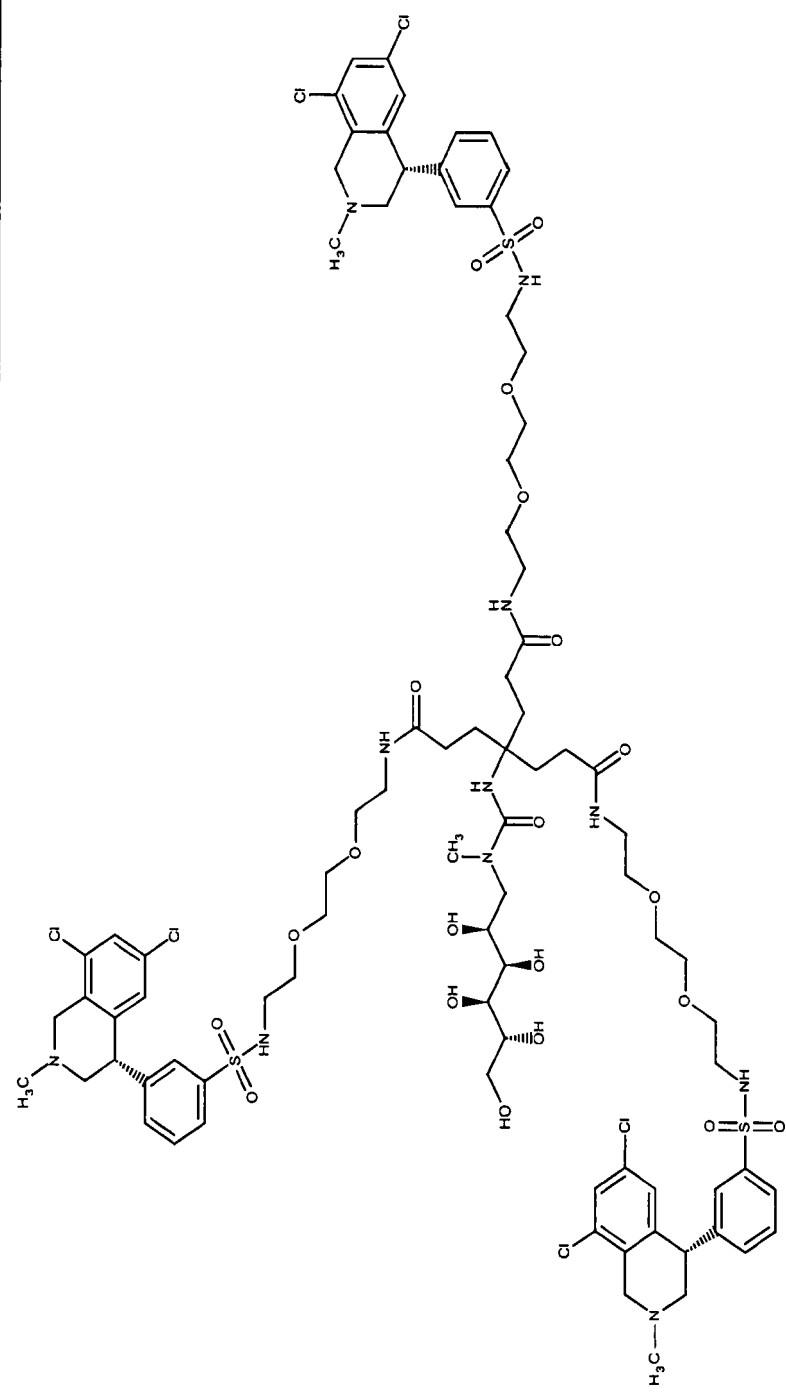
	
136	137



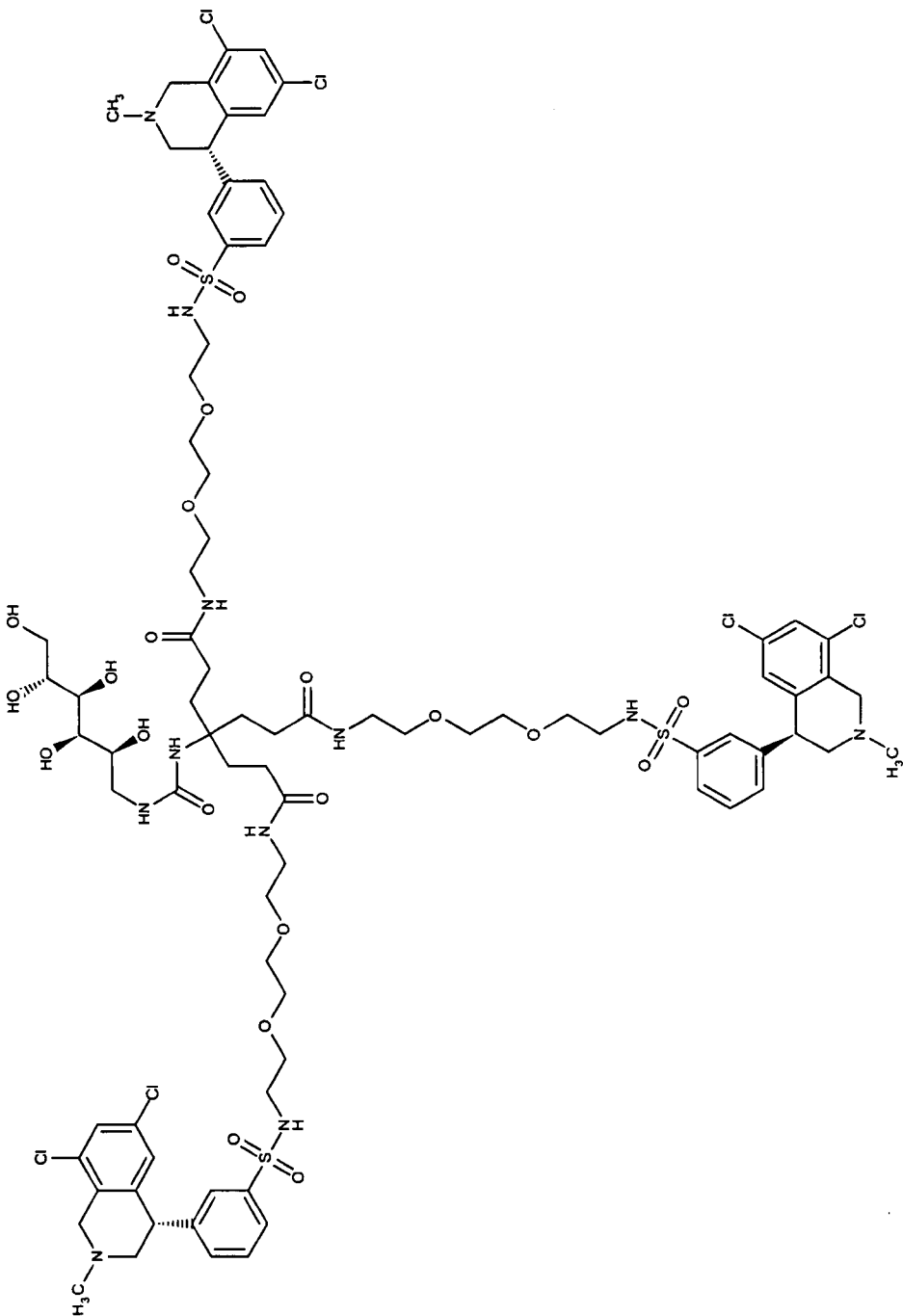
138

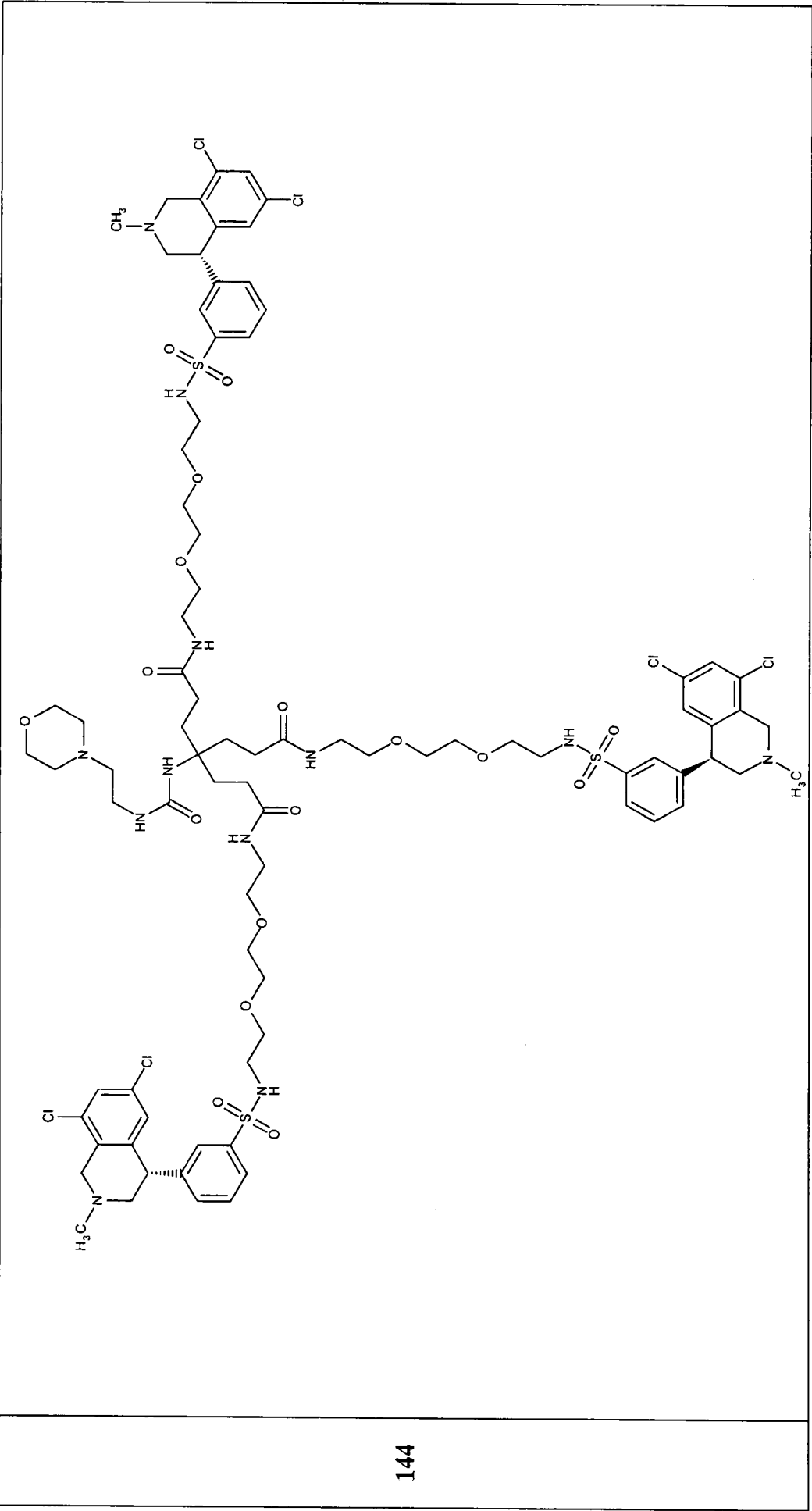




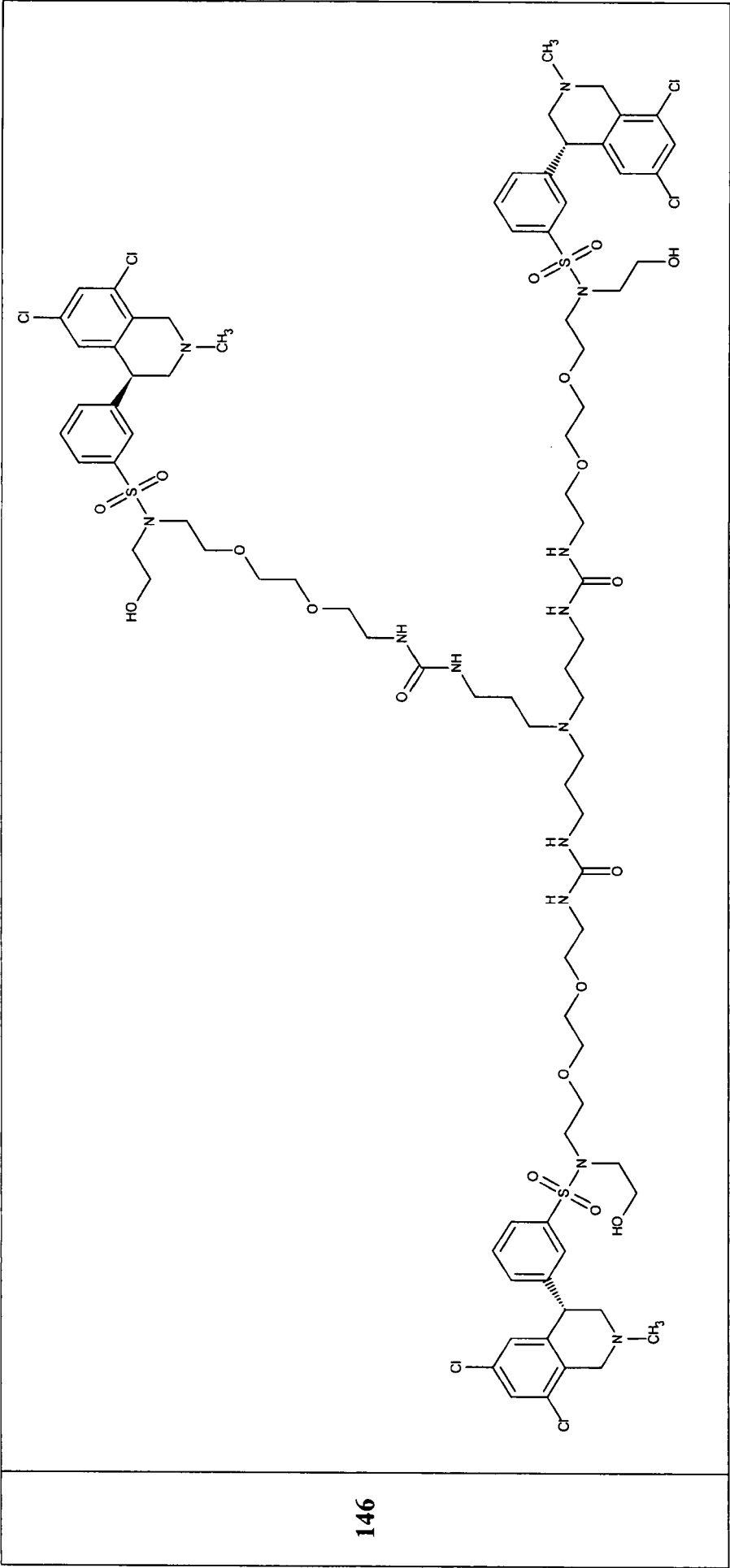


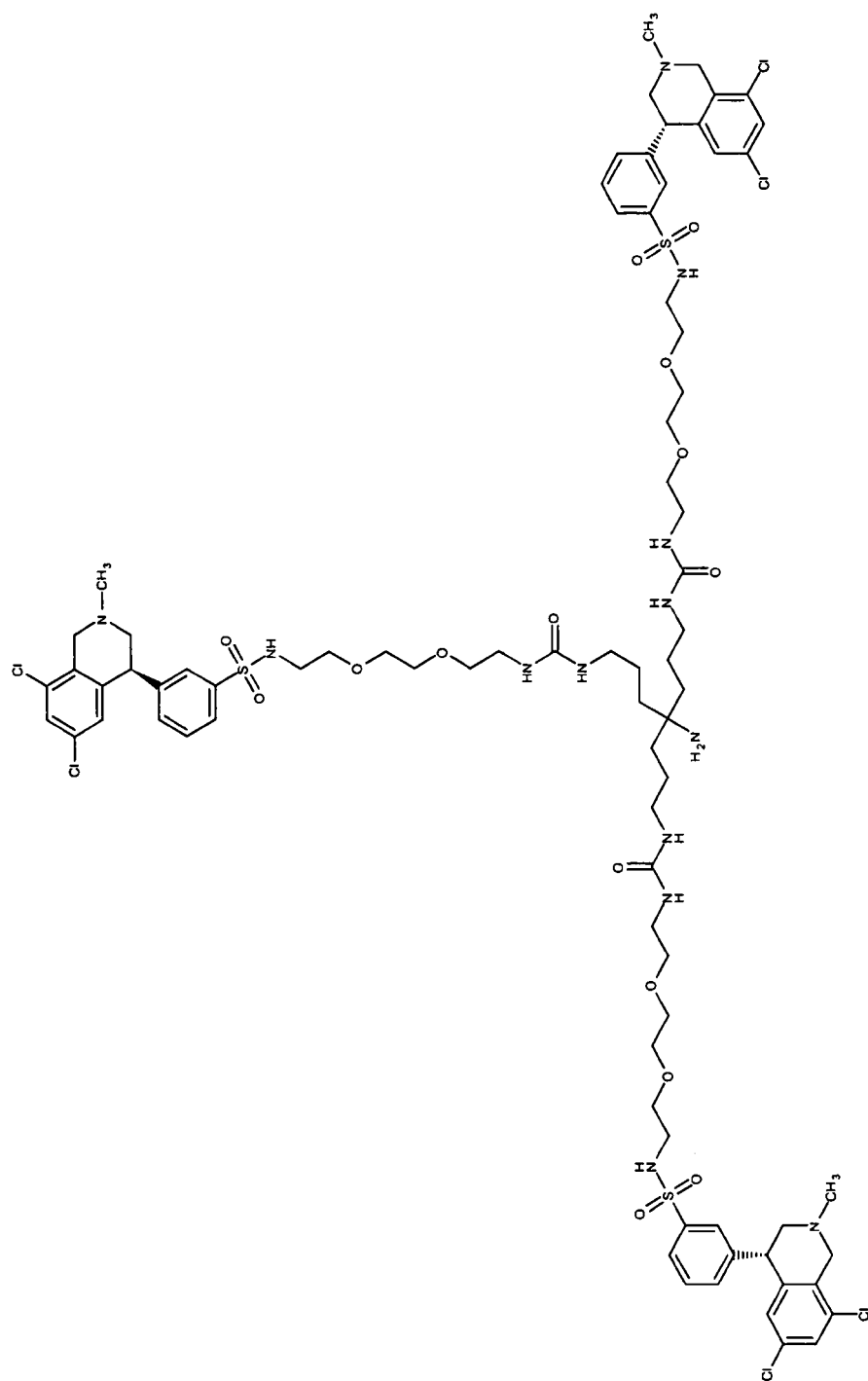
142





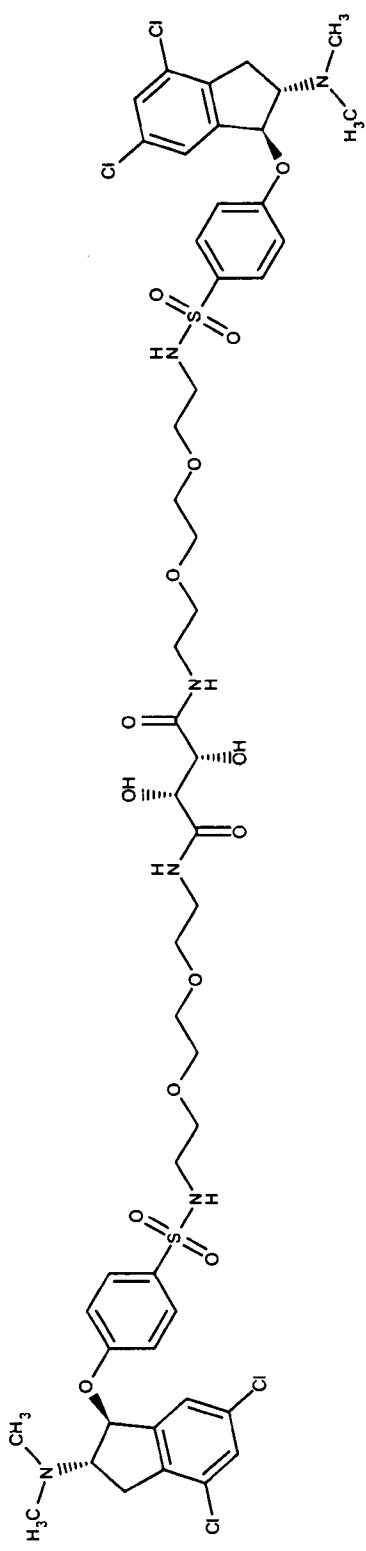
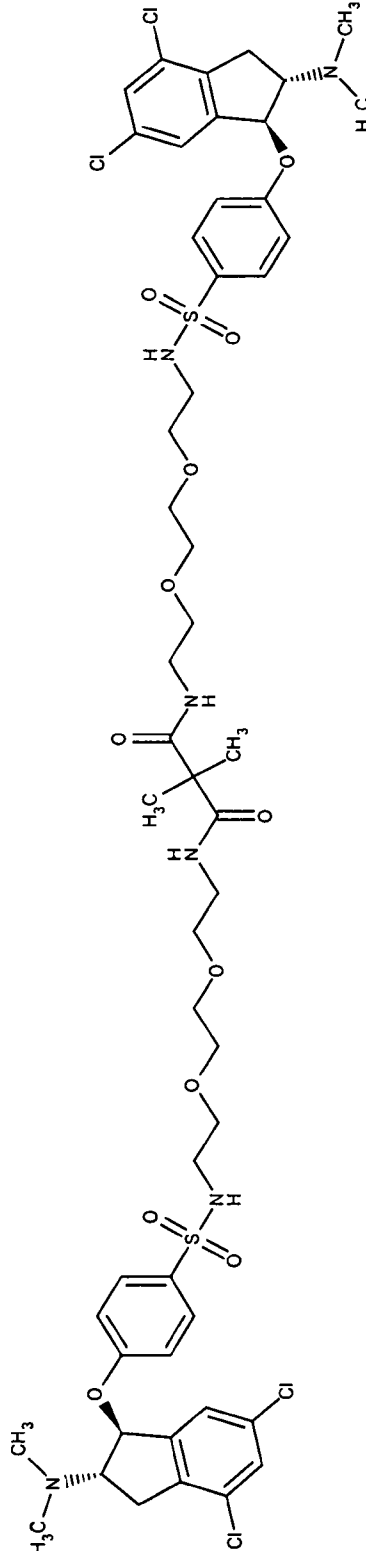






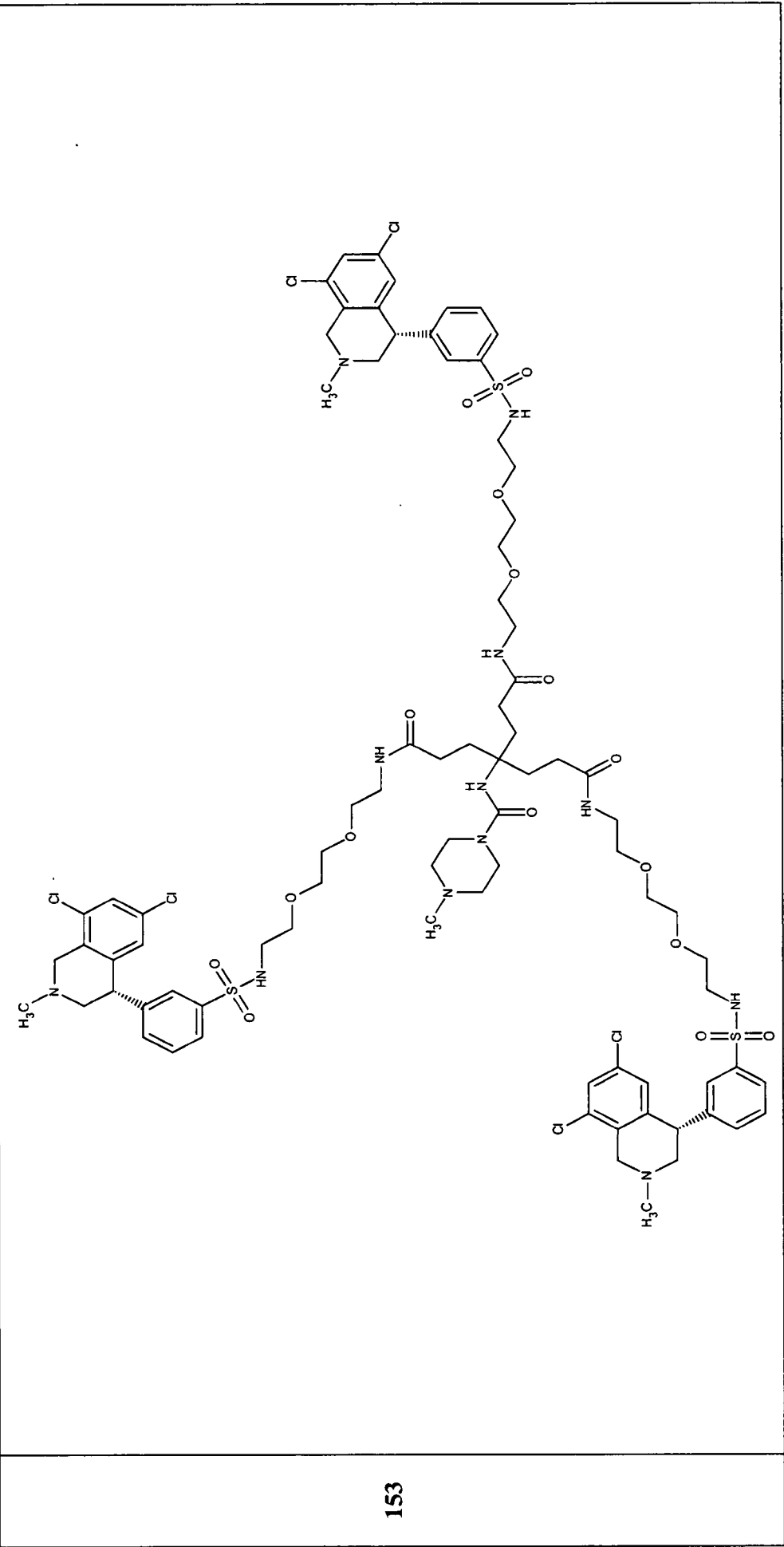
147

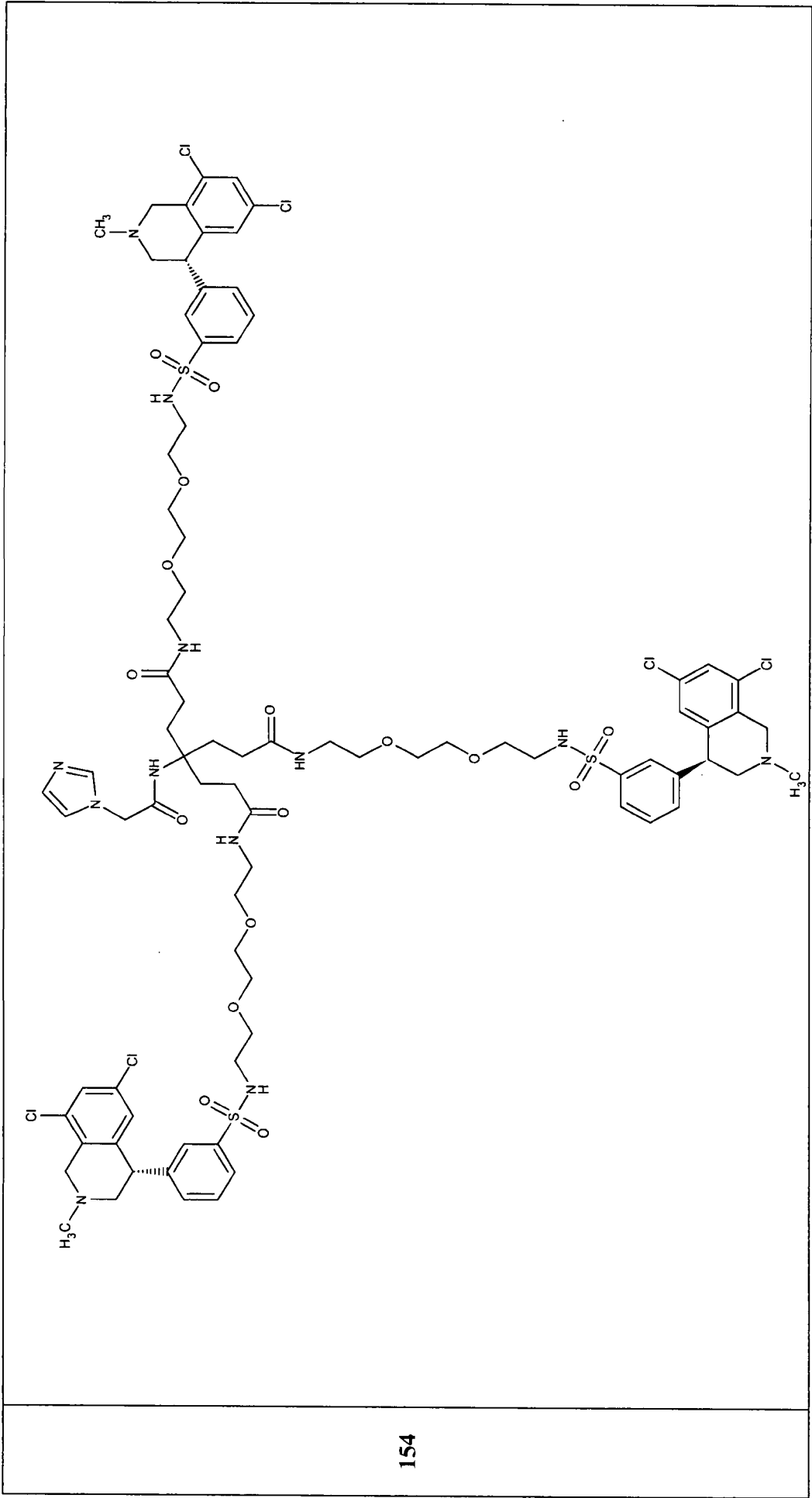
<p>Chemical structure 148: A symmetrical molecule featuring two 2,6-dichloro-3-(dimethylamino)indol-1-yl groups. These are connected via a long chain consisting of a central 1,3-bis(2-oxoethyl)butane-2,4-diol core, with each end linked via a sulfonamide group (-SO₂NH₂) to a 4-phenyleneoxy group, which is in turn connected to the indole moiety.</p>	<p>Chemical structure 149: An unsymmetrical molecule featuring a 2,6-dichloro-3-(dimethylamino)indol-1-yl group at one end and a 2,4-dichloro-3-(dimethylamino)indol-1-yl group at the other. They are connected by a long chain similar to structure 148, but the terminal sulfonamide group is linked to a 4-phenyleneoxy group, which is connected to the 2,4-dichloroindole moiety.</p>
<p>148</p>	<p>149</p>

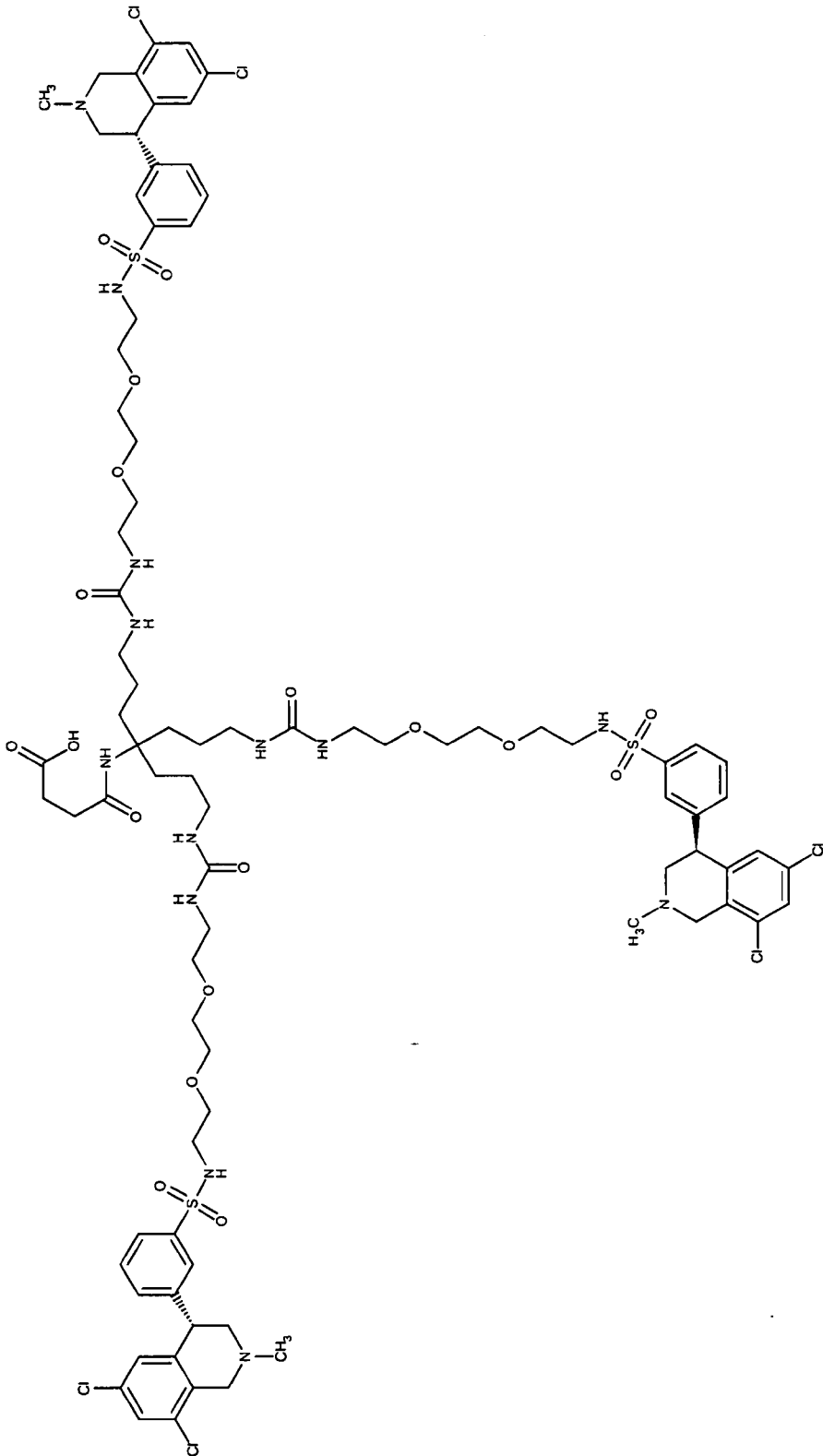
 <p>Chemical structure 150: A complex molecule featuring a 1,1-dichloro-2,3-dihydro-5H-benzofuran-5-ylidene group connected via an ether linkage to a 4-(dimethylamino)phenyl ring. This ring is further connected to a sulfonamide group, which is linked to a polyether chain. The chain includes a central amide linkage to a 1,1-dichloro-2,3-dihydro-5H-benzofuran-5-ylidene group. The central amide is also connected to a chiral center with two hydroxyl groups and a methyl group.</p>	150
 <p>Chemical structure 151: A complex molecule featuring a 1,1-dichloro-2,3-dihydro-5H-benzofuran-5-ylidene group connected via an ether linkage to a 4-(dimethylamino)phenyl ring. This ring is further connected to a sulfonamide group, which is linked to a polyether chain. The chain includes a central amide linkage to a 1,1-dichloro-2,3-dihydro-5H-benzofuran-5-ylidene group. The central amide is also connected to a chiral center with two methyl groups and a methyl group.</p>	151

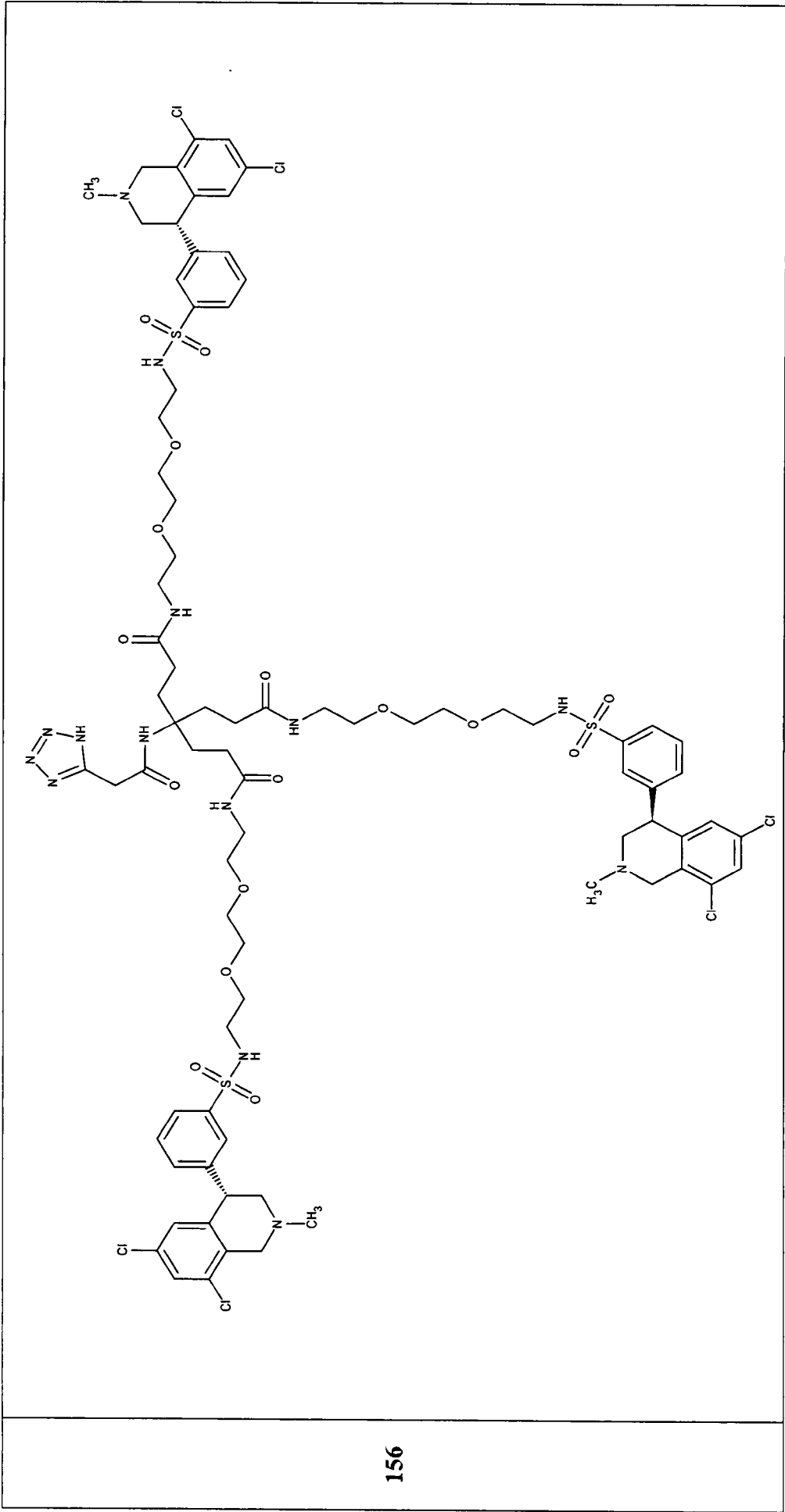


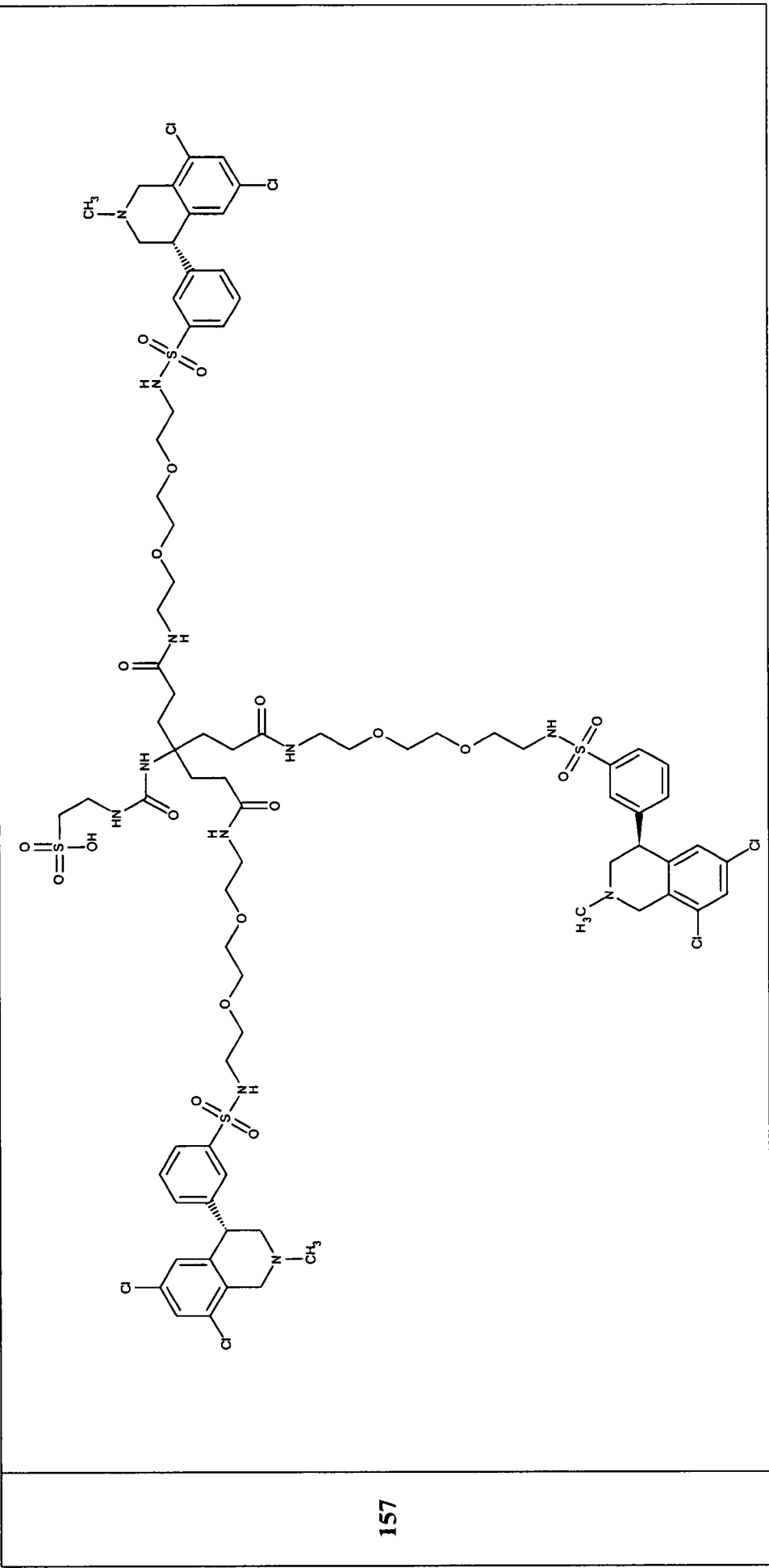




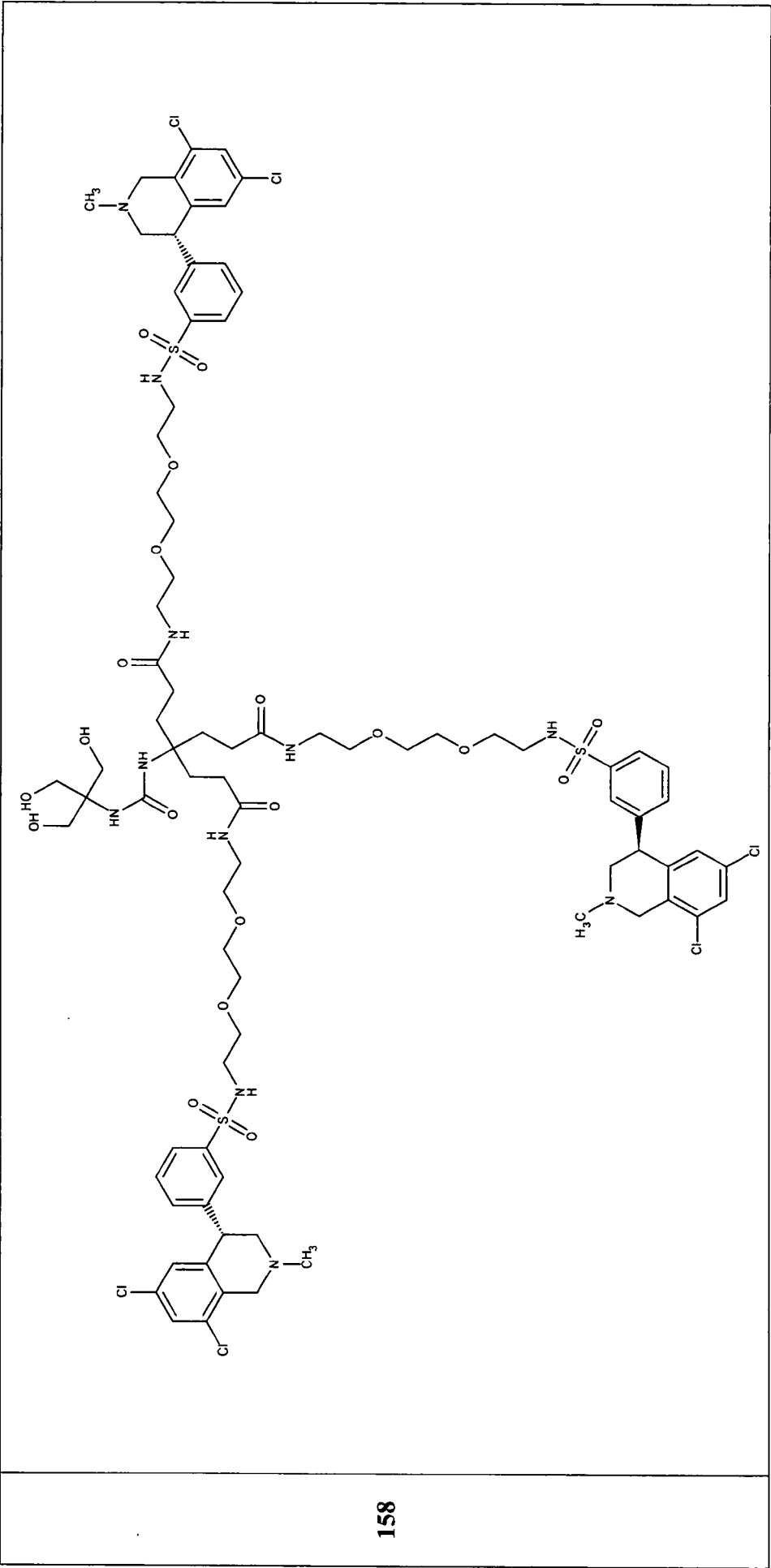


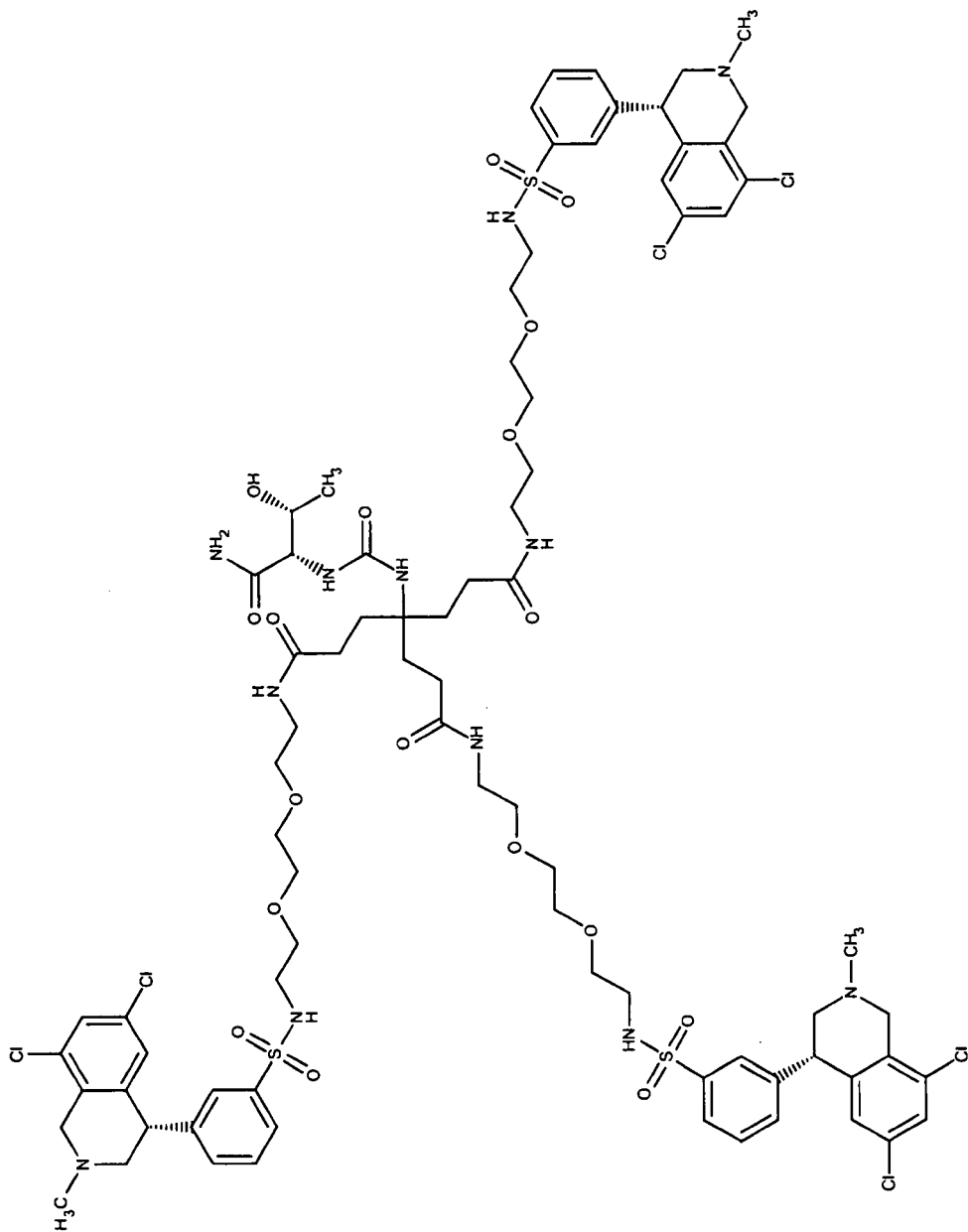




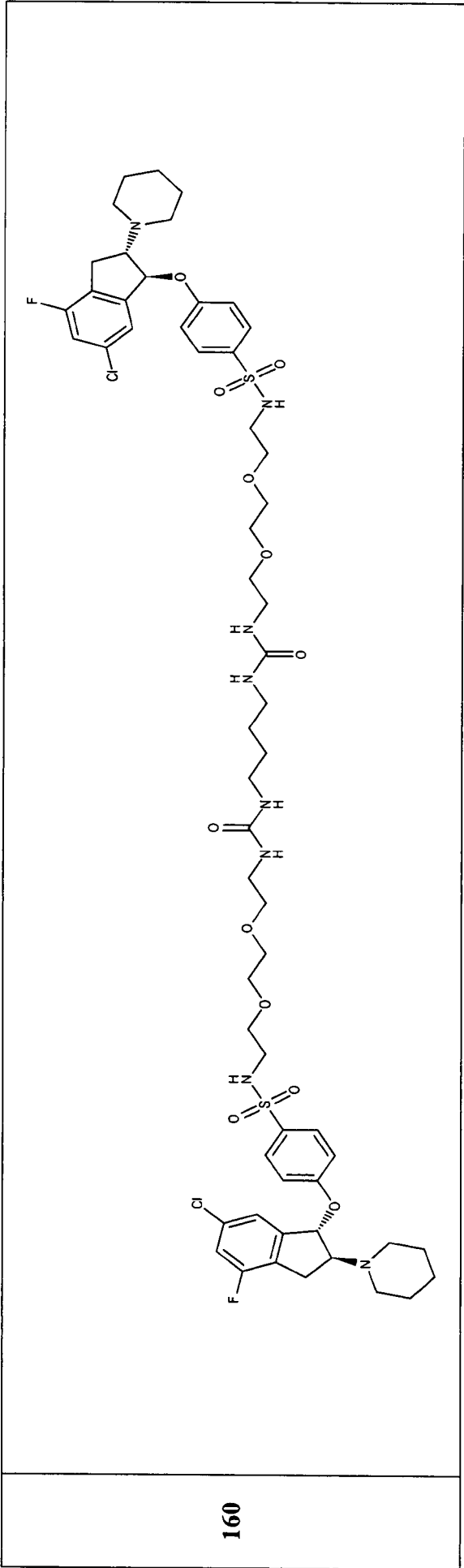


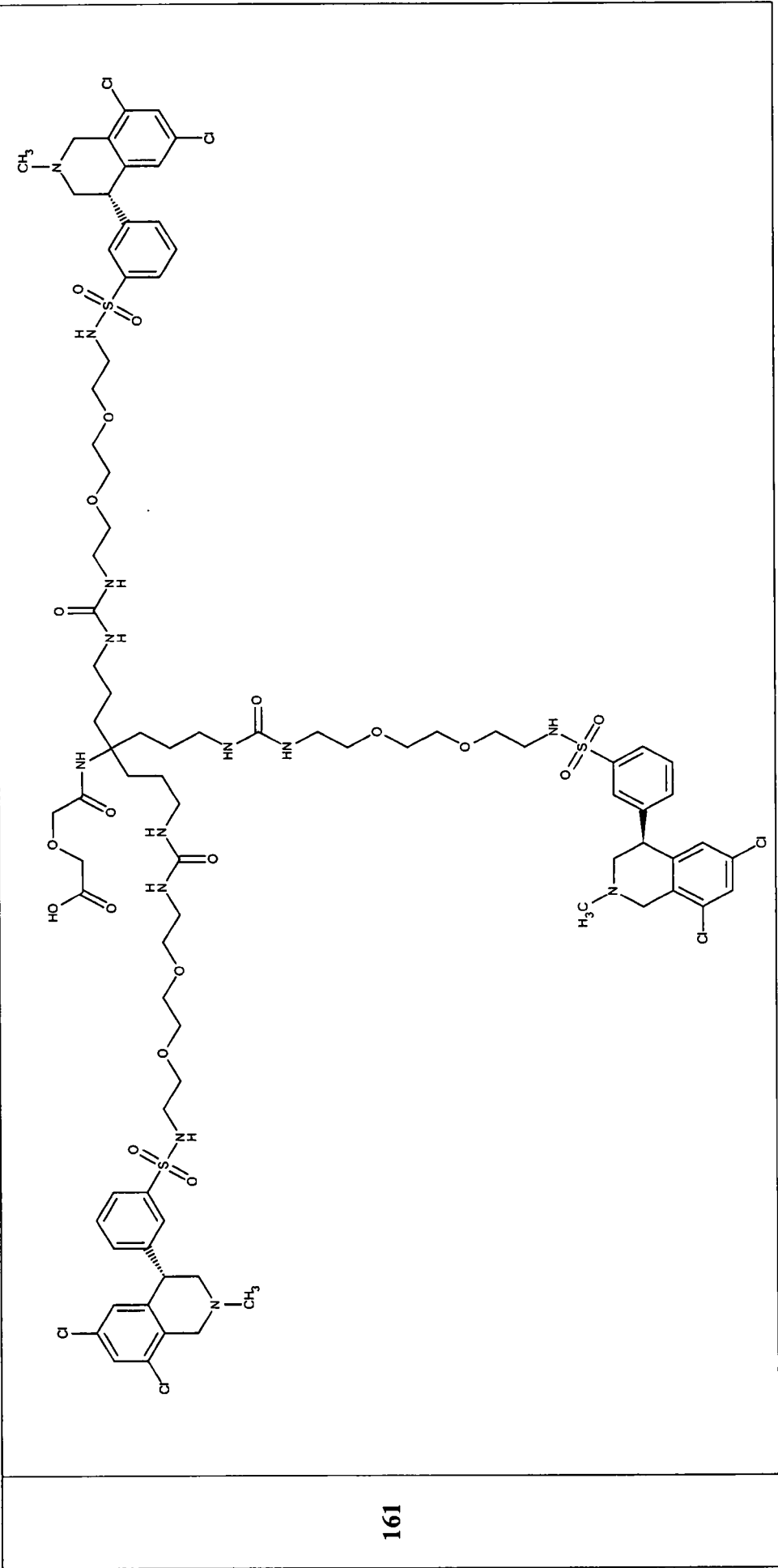
157



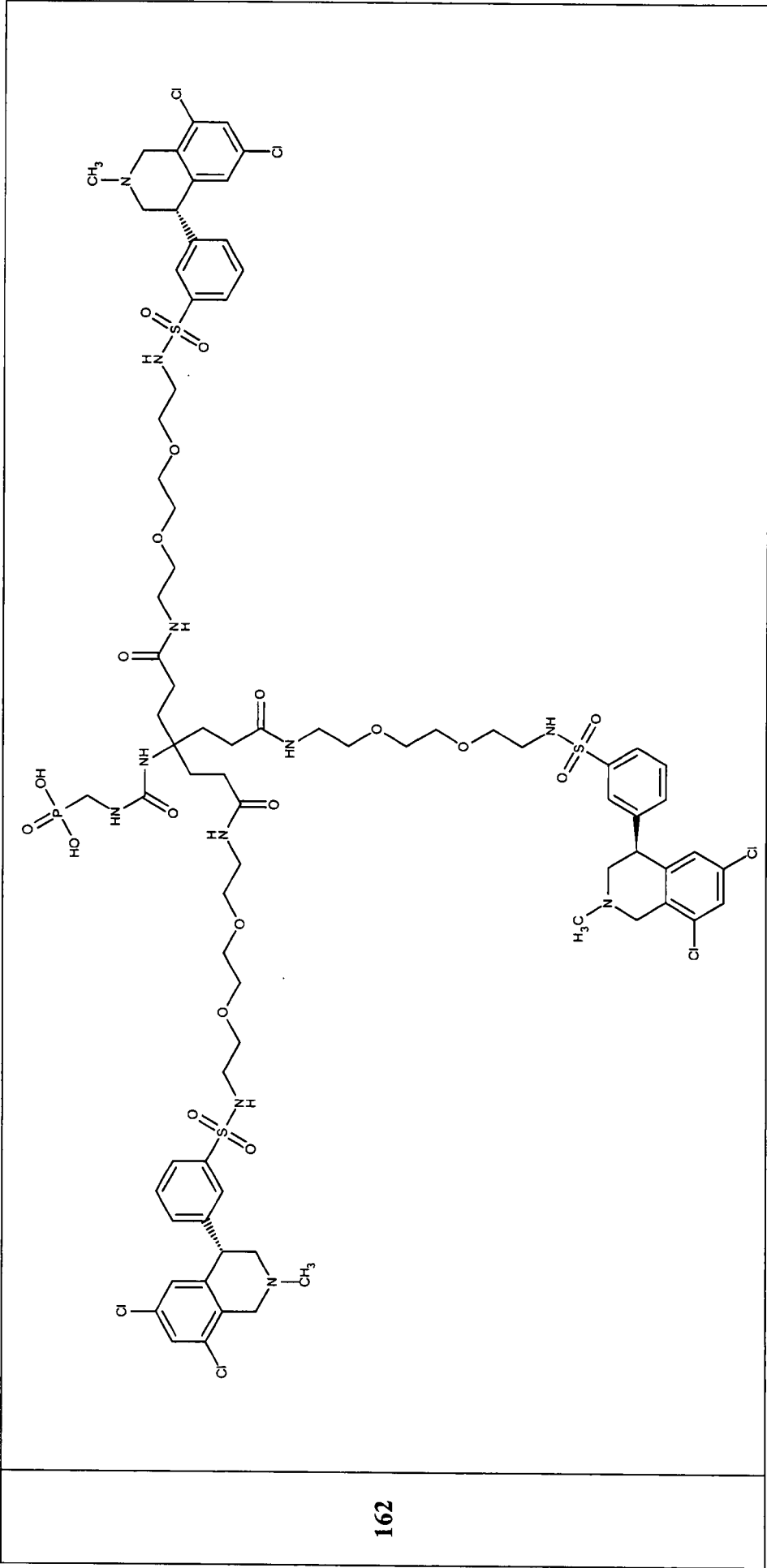


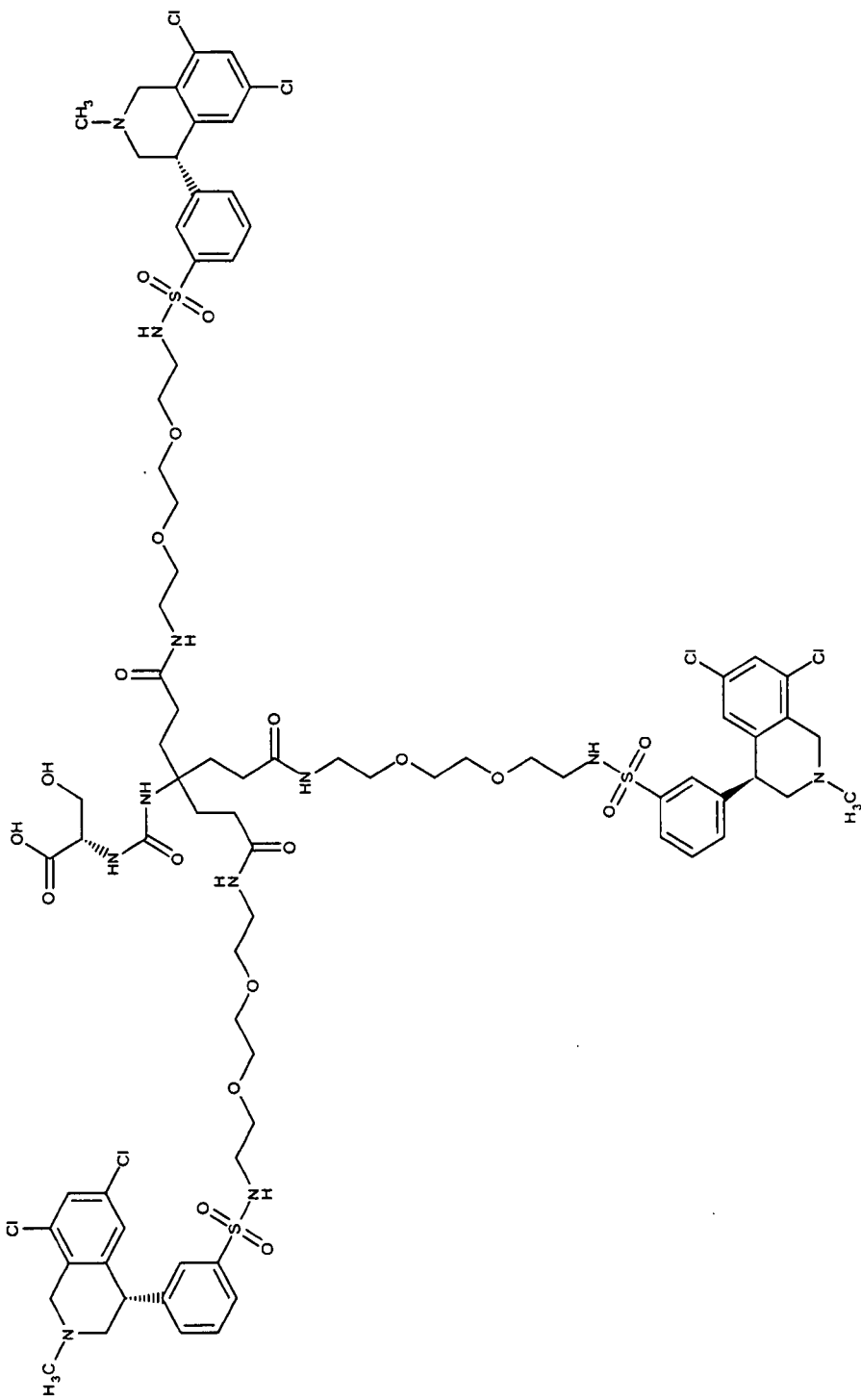
159



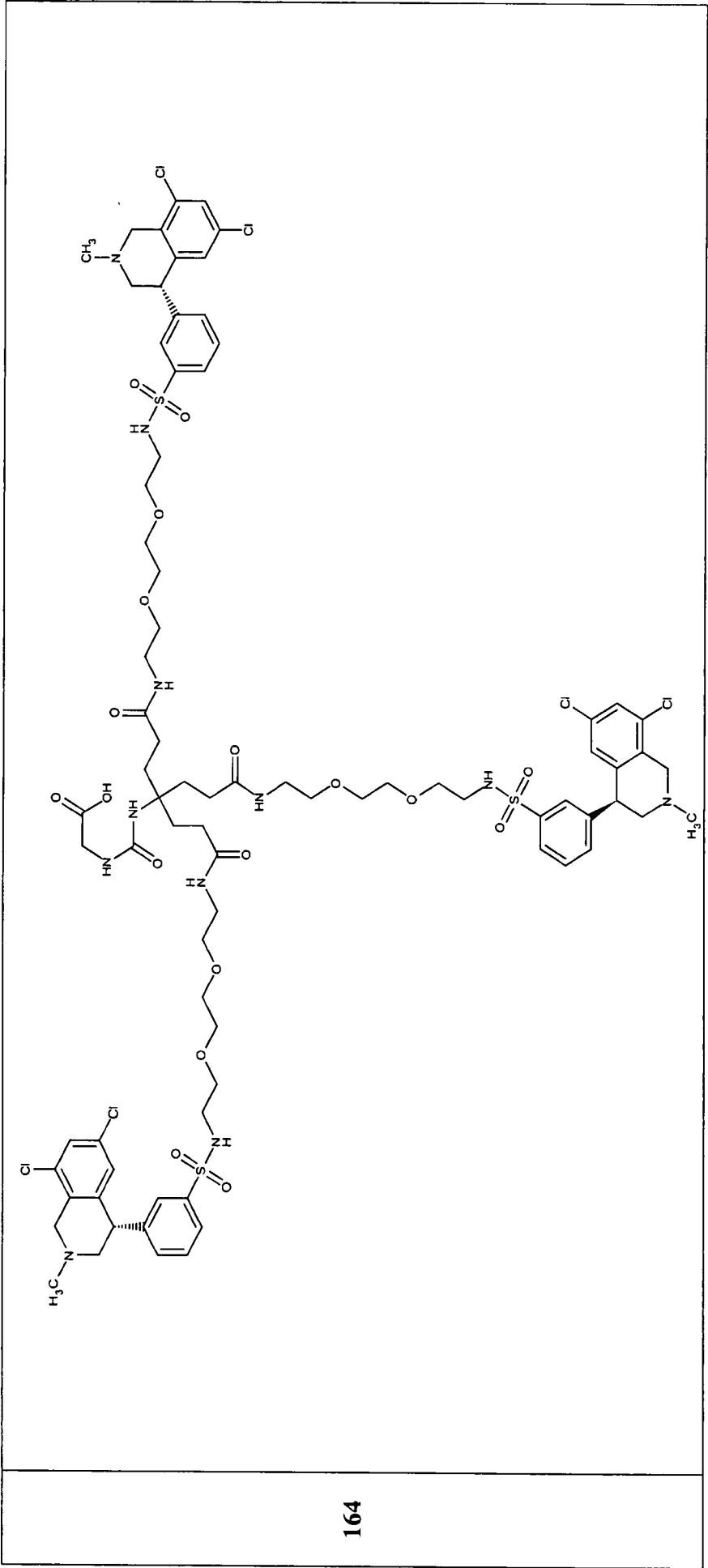


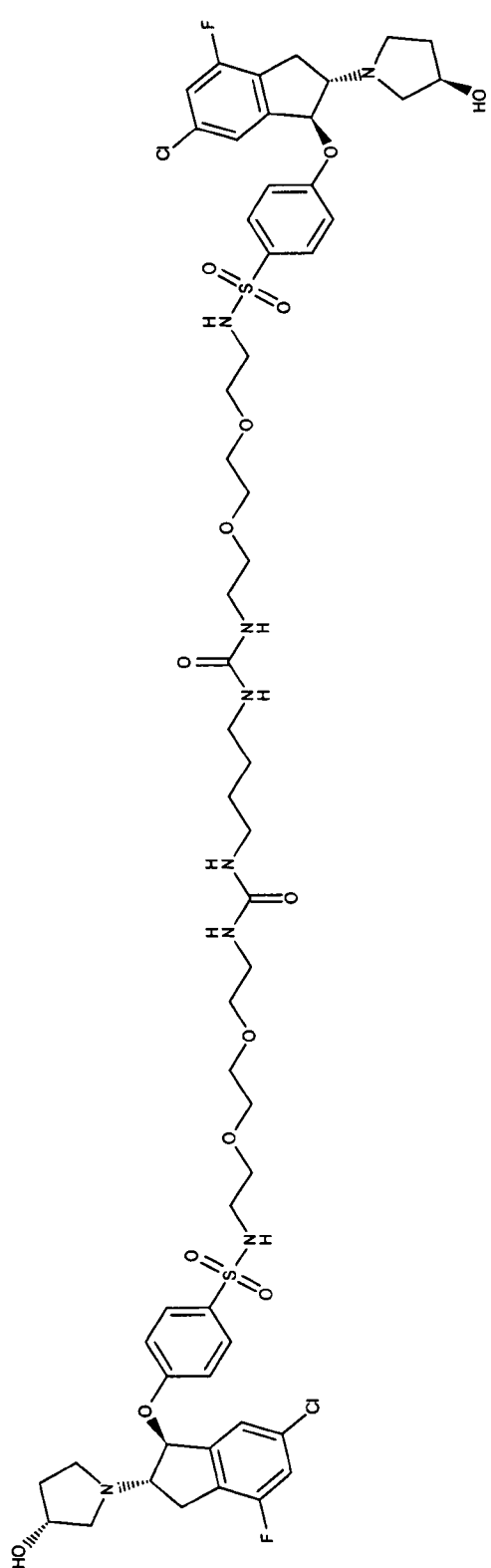
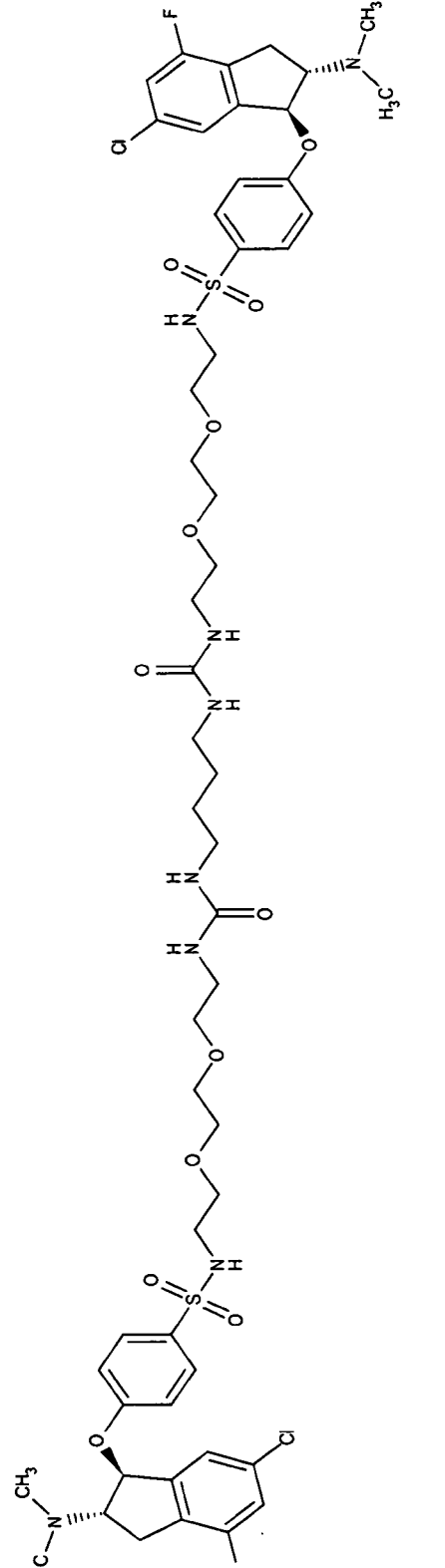
161

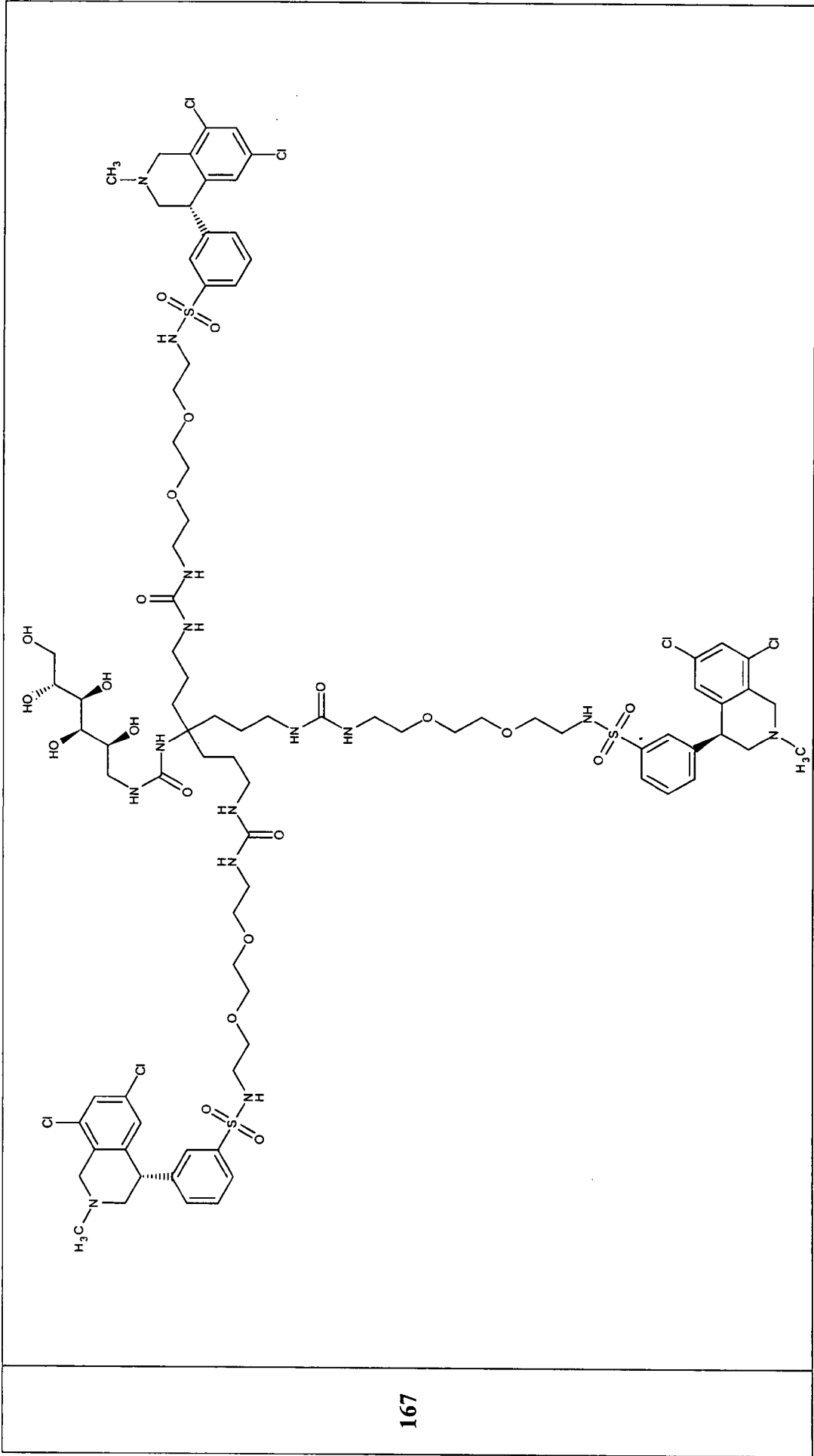




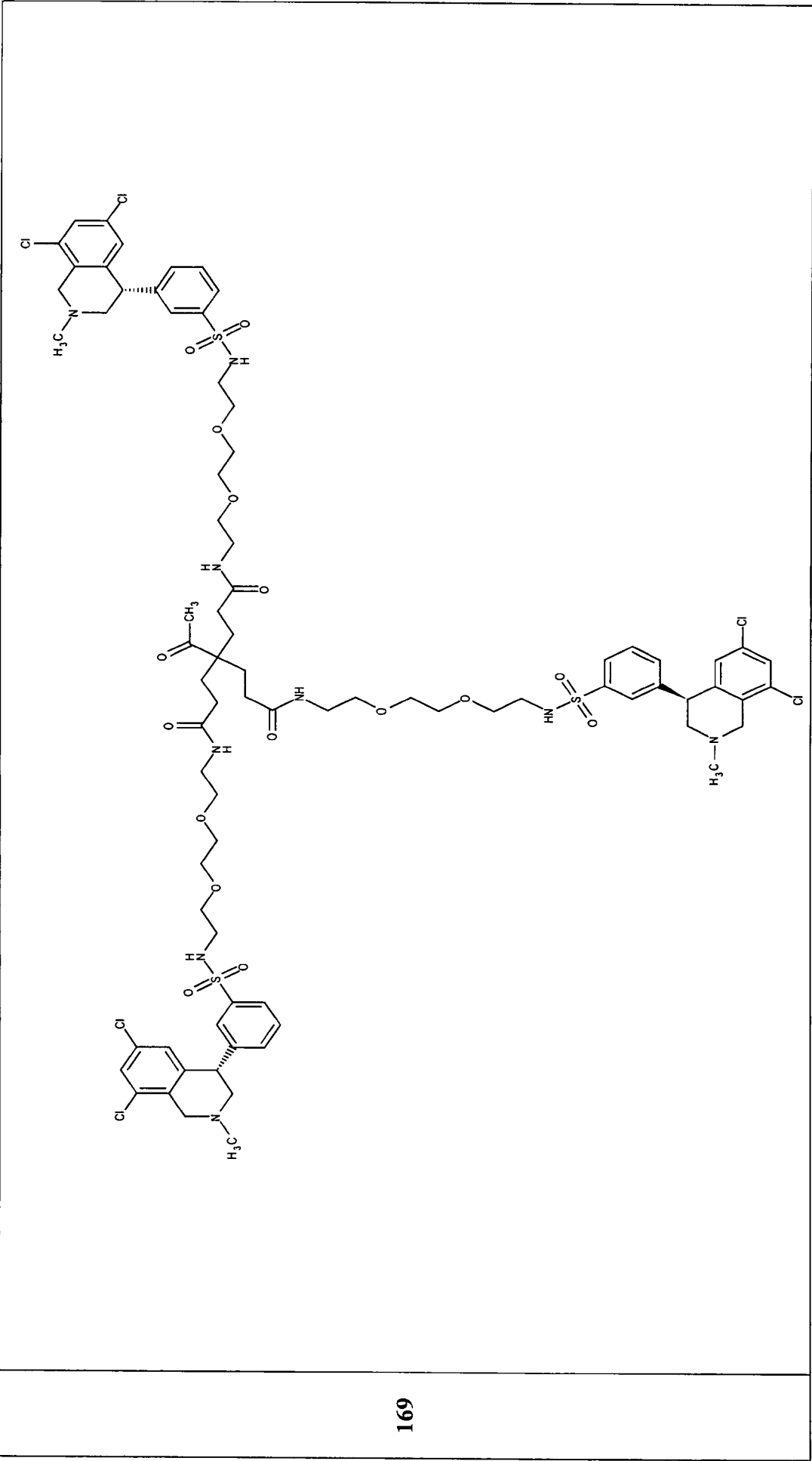
163

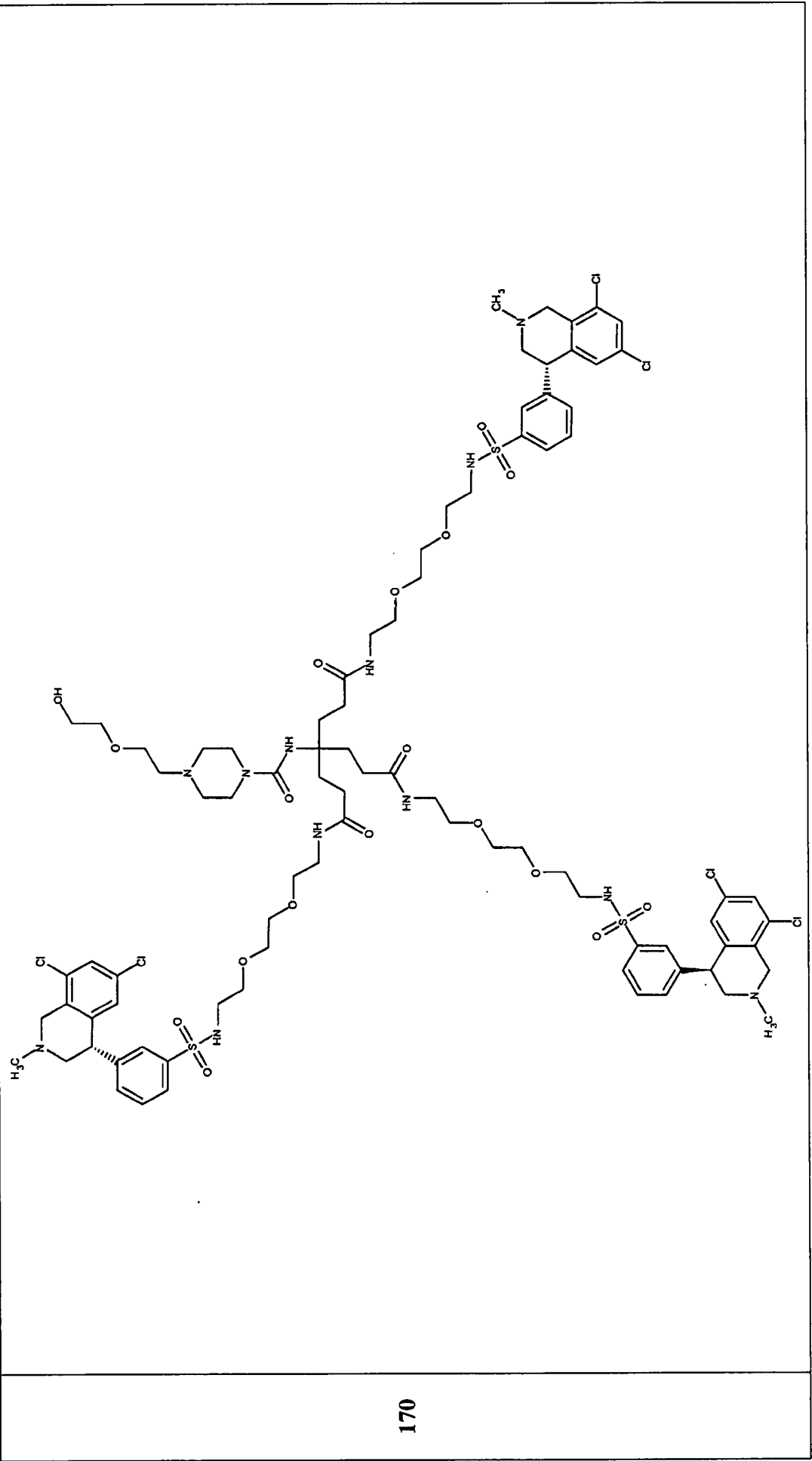


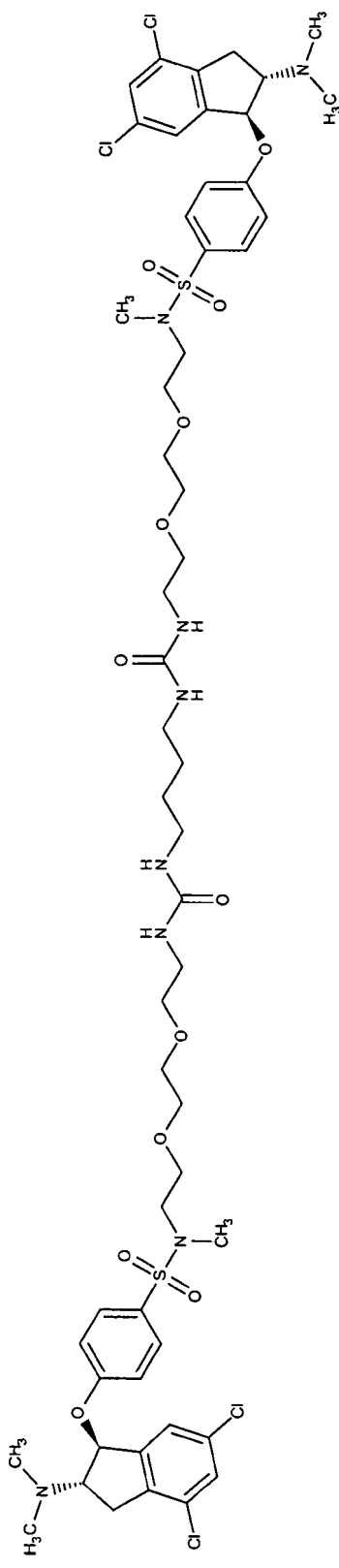
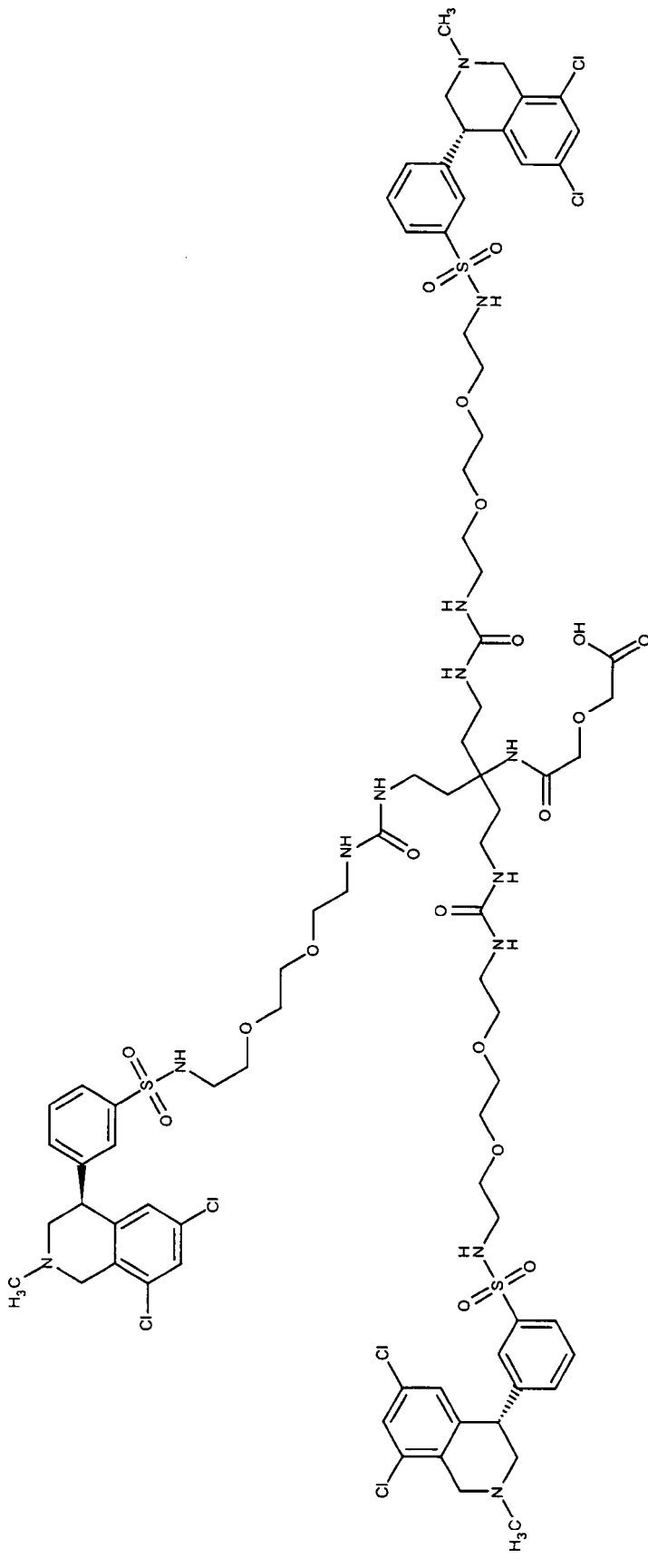
 <p>Chemical structure of compound 165: A symmetrical molecule featuring two 2-chloro-3-fluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl groups. Each naphthalene ring is linked via its 1-position to a 4-(hydroxymethyl)pyrrolidine ring. The naphthalene rings are also connected at their 2-positions to a 4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl group. This phenyl group is linked via a sulfonylurea moiety to a 1,6-hexanediyl chain, which is further connected to a 1,3-bis(4-phenoxy)propanediyl chain, and finally to another 1,6-hexanediyl chain. This second chain is linked via another sulfonylurea moiety to a second 4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl group, which is in turn linked to a second 2-chloro-3-fluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl group.</p>	 <p>Chemical structure of compound 166: A symmetrical molecule similar to 165, but with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) instead of a hydroxymethyl group on the pyrrolidine rings. The rest of the molecule, including the two 2-chloro-3-fluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl groups and the central polyether chain, is identical to compound 165.</p>
165	166

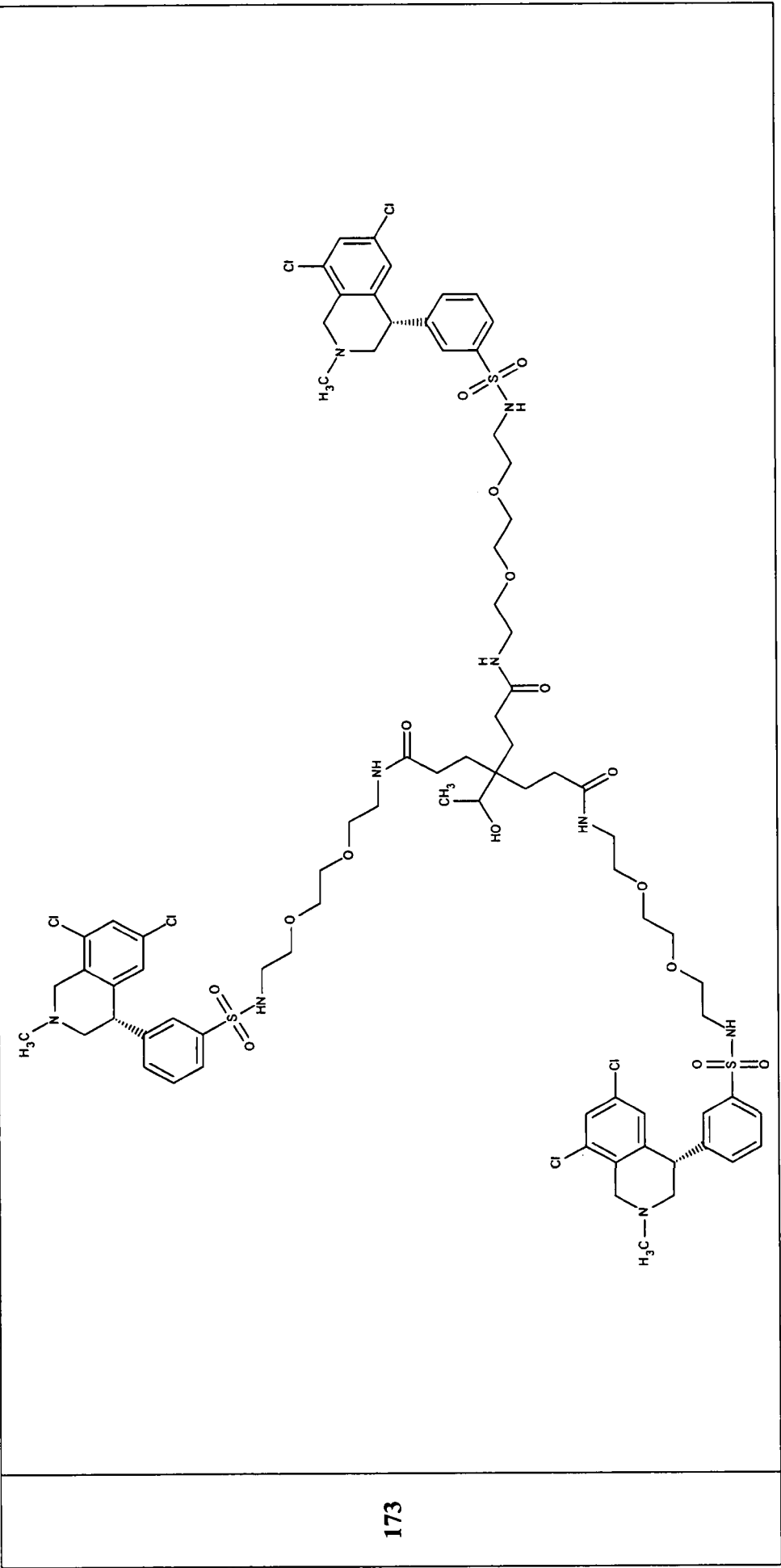








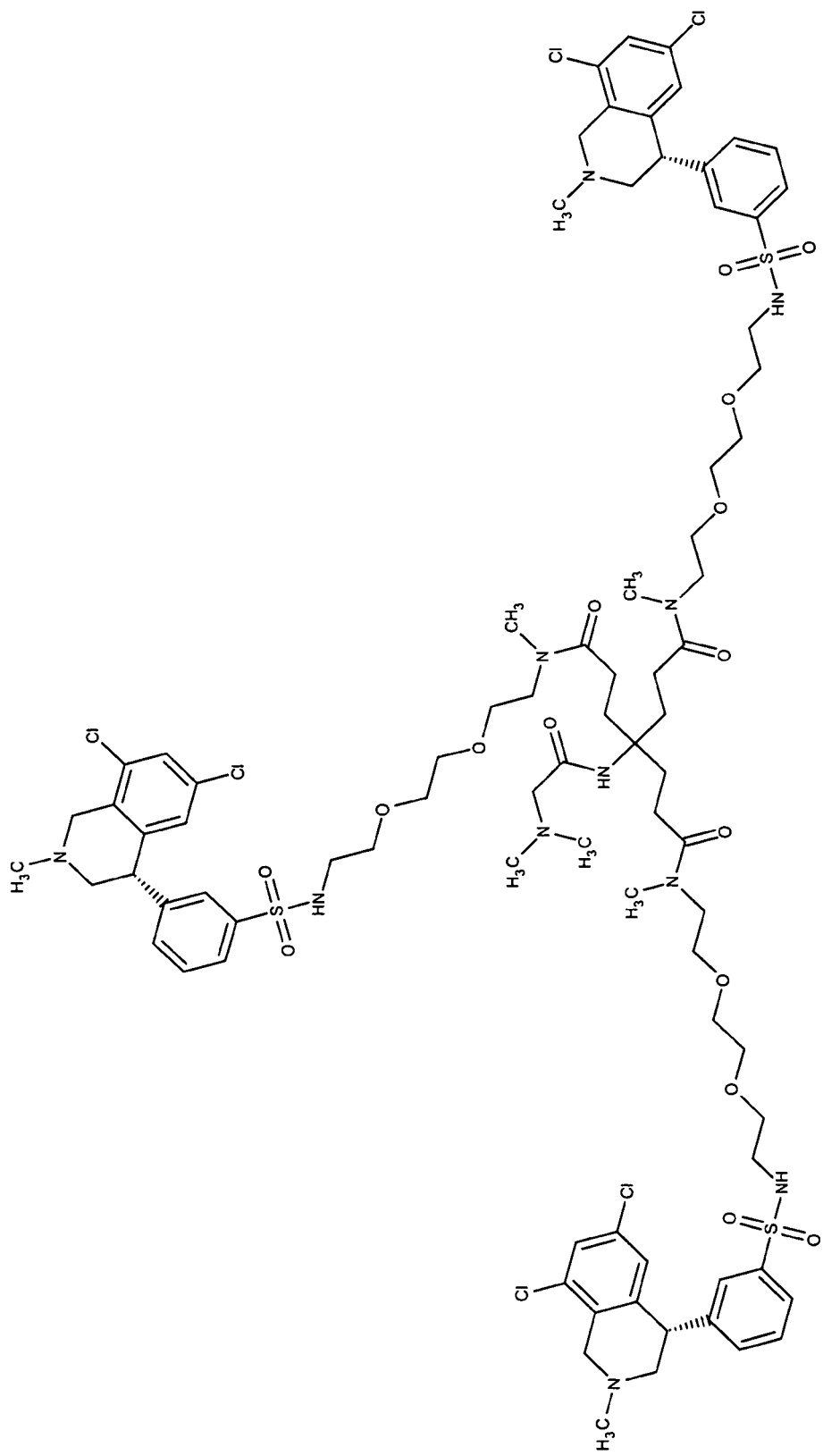
	
171	172



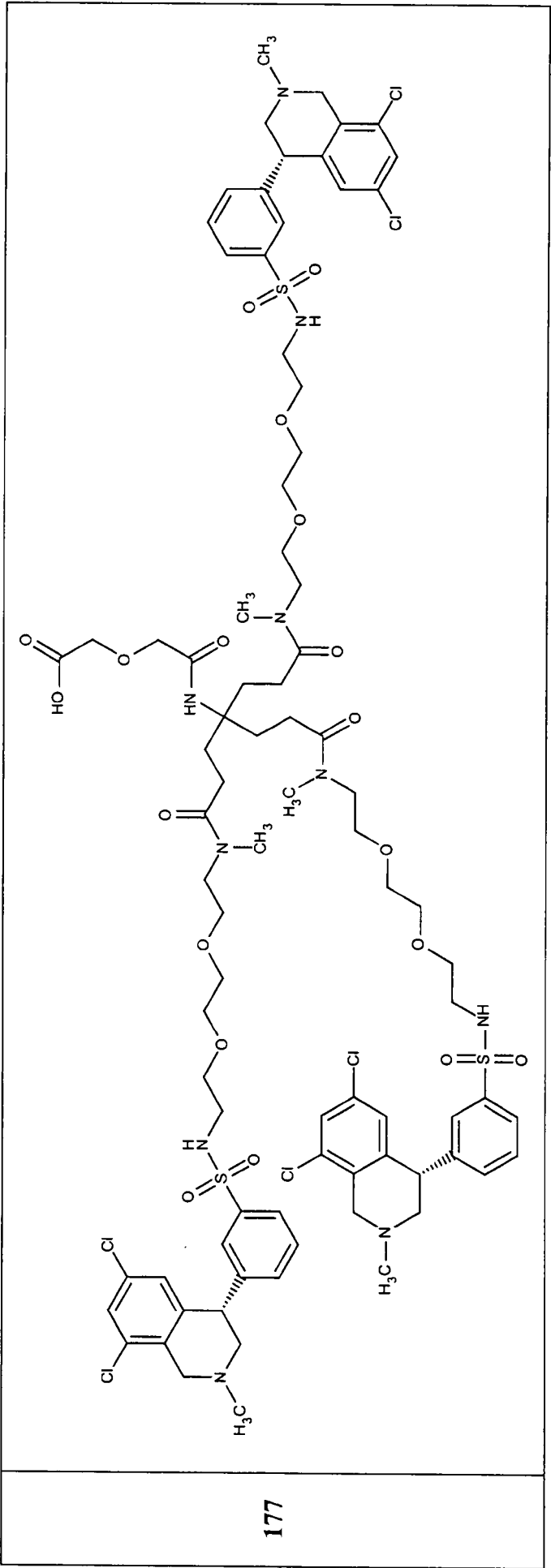


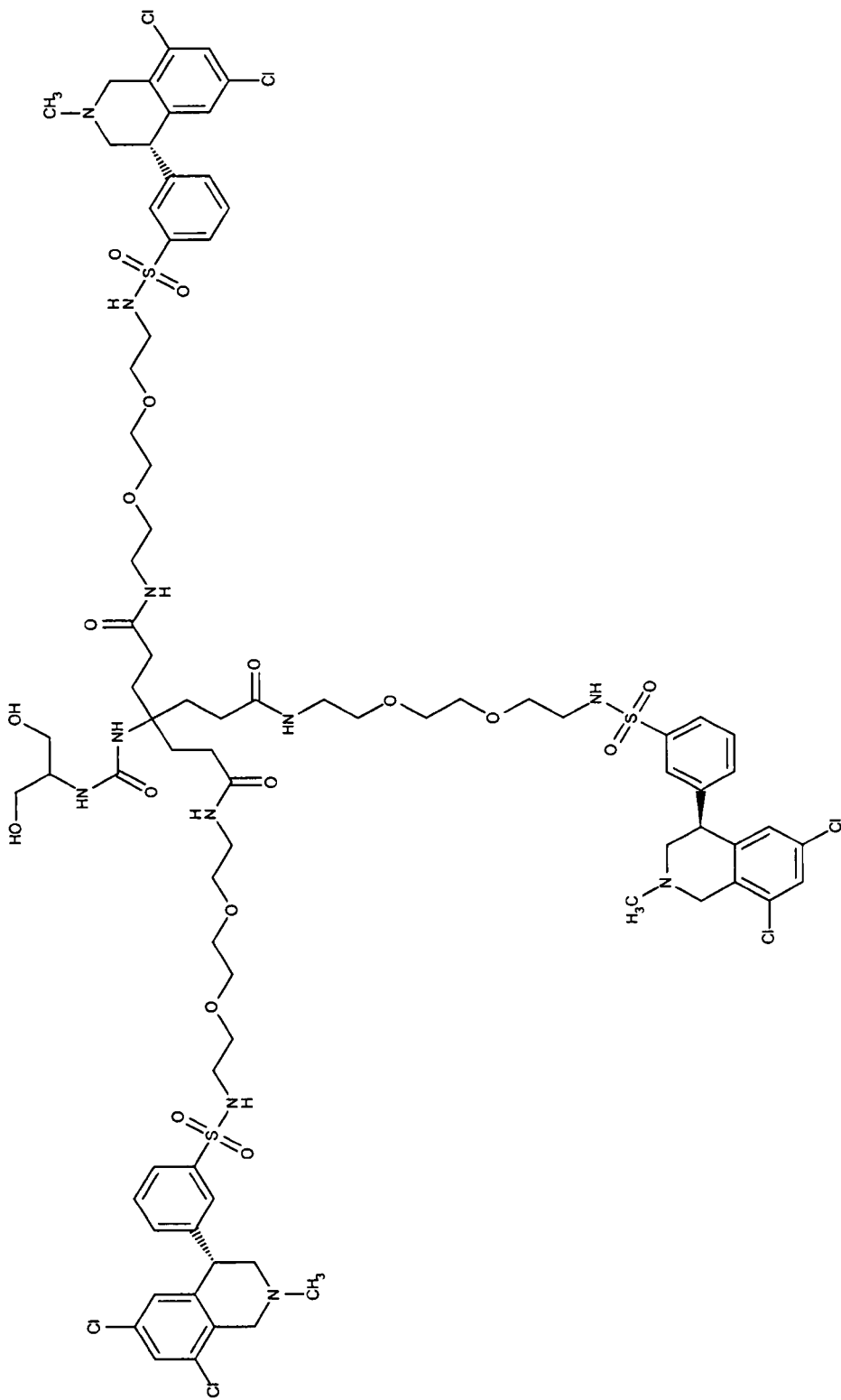
175



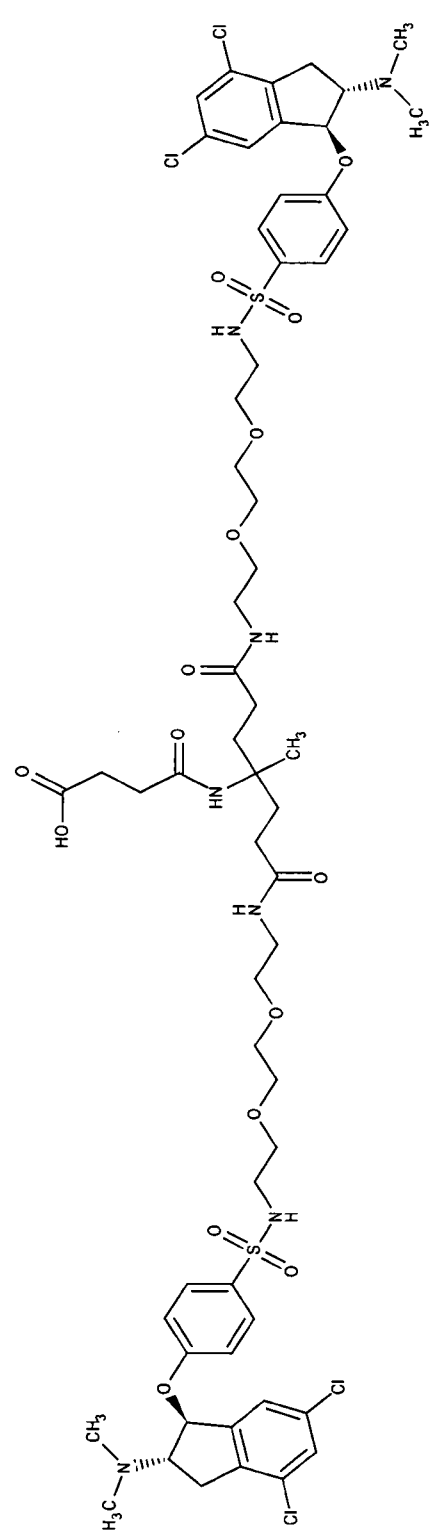
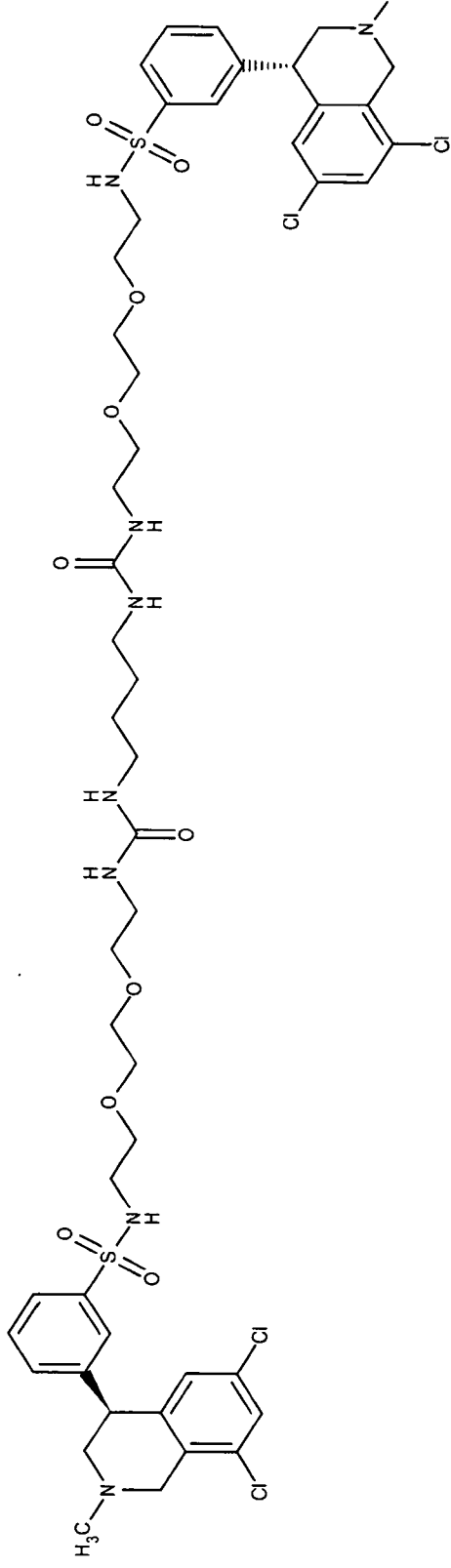


176





178

 <p>Chemical structure 179: A complex molecule featuring a 2,4-dichlorophenyl group connected via an ether linkage to a sulfonamide group. This is linked through a polyether chain to a central amide, which is further connected to another sulfonamide group. The second sulfonamide is linked via an ether to a 2,4-dichlorophenyl group. The central amide is also connected to a carboxylic acid group and a methyl group.</p>	 <p>Chemical structure 180: A molecule featuring a 2,4-dichlorophenyl group connected via an ether linkage to a sulfonamide group. This is linked through a polyether chain to a central amide, which is further connected to another sulfonamide group. The second sulfonamide is linked via an ether to a 2,4-dichlorophenyl group. The central amide is also connected to a carboxylic acid group and a methyl group.</p>
179	180

在短暫條件下基於細胞之活性 使用原先由Paradiso (*PNAS USA*. 81:7436-7440, 1984)報導之pH值敏感性染料方法之修改，量測大鼠或人類NHE3介導之 Na^+ 依賴性 H^+ 反向輸送。負鼠腎(OK)細胞自ATCC獲得且根據其說明書繁殖。經由電穿孔將大鼠NHE3基因(GenBank M85300)或人類NHE3基因(GenBank NM_004174.1)引入OK細胞中，且細胞接種至96孔盤中且生長隔夜。培養基自孔中吸出，用NaCl-HEPES緩衝液(100 mM NaCl、50 mM HEPES、10 mM葡萄糖、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)洗滌細胞兩次，接著在室溫下與含有5 μM 雙(乙醯氧基甲基) 3,3'-(3',6'-雙(乙醯氧基甲氧基)-5-((乙醯氧基甲氧基)羰基)-3-側氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,9'-二苯并呋喃]-2',7'-二基)二丙酸酯(BCECF-AM)之 NH_4Cl -HEPES緩衝液(20 mM NH_4Cl 、80 mM NaCl、50 mM HEPES、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)一起培育30分鐘。

細胞用無銨無 Na^+ 之HEPES (100 mM膽鹼、50 mM HEPES、10 mM葡萄糖、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)洗滌兩次，且在室溫下在相同緩衝液中培育10分鐘以降低細胞內pH值。NHE3介導之中性細胞內pH值恢復藉由添加含有0.4 μM 乙基異丙基艾米洛(EIPA，一種NHE-1活性之選擇性拮抗劑，其不抑制NHE3)及0-30 μM 測試化合物或其醫藥學上可接受之鹽的Na-HEPES緩衝液開始，且監測相對於pH值不敏感BCECF螢光(λ_{ex} 439 nm， λ_{em} 538 nm)校正的pH值敏感BCECF螢光之改變(λ_{ex} 505 nm， λ_{em} 538 nm)。將初始速率以平均2個或2個以上重複值繪圖，且 pIC_{50} 值使用GraphPad Prism估計。結果概述於下表E3中。

腸鈉與磷酸鹽吸收之抑制 量測尿鈉濃度及糞便形式以評估所選實例化合物抑制自腸腔吸收鈉之能力。八週齡之史泊格-多利大鼠(Sprague-Dawley rat)購自Charles River Laboratories (Hollister, CA)，

每籠圈養2隻，且在研究開始前適應至少3天。動物餵食Harlan Teklad Global 2018啮齒動物食物(Indianapolis, IN)且在整個研究期間隨意取用水且維持於6AM至6PM之標準光/黑暗循環中。在研究當天，4PM與5PM之間，一組大鼠($n = 6$)經由經口管飼法以10 mL/kg之量給與測試化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或媒劑(水)。

劑量投與後，動物置於個別代謝籠中，籠中其亦以餐飯形式餵食相同食物且隨意取用水。在給藥後16小時，收集尿樣品且藉由兩個獨立觀測評估糞便形式。根據與籠中收集漏斗中之遞增糞便水至最濕潤觀測結果有關的常用量表，將糞便形式評分(1，正常尿粒；2，由於潮濕而黏附收集漏斗側面之尿粒；3，喪失正常尿粒形狀；4，完全喪失形狀，具有污跡圖案；5，明顯液體糞便流)。藉由對一組內所有大鼠($n = 6$)之兩個觀測評分求平均值來確定大鼠糞便形式評分(FFS)。媒劑組平均值為1。

對於尿樣品，以重量分析法測定體積且在3,600×g下離心。上清液在去離子 Milli-Q 水中稀釋100倍，接著經由0.2 μm GHP Pall AcroPrep過濾板(Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI)過濾，隨後藉由離子層析進行分析。十微升各經過濾之提取物注射至Dionex ICS-3000離子層析系統(Dionex, Sunnyvale, CA)上。陽離子藉由等濃度方法，使用25 mM甲烷磺酸作為溶離劑，在IonPac CS12A 2 mm內徑×250 mm，8 μm 粒徑陽離子交換管柱(Dionex))上分離。使用自含有 Li^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 之陽離子標準混合物(Dionex)製備的標準品定量鈉。在16小時時間內每組排尿之平均鈉質量用通常排尿大約21 mg鈉之媒劑組確定。測試組中大鼠之尿Na (uNa)表示為媒劑平均值之百分比，且藉由利用單因子變異數分析結合Dunnett事後檢驗(Dunnett's post hoc test)將該等平均值與媒劑組平均值相進行比較。結果展示於下表E3中。

化合物 編號	短暫大鼠 NHE3 pIC ₅₀	短暫人類 NHE3 pIC ₅₀	劑量 mg/kg	對照之 尿Na%	對照之 尿P%	糞便形式評 分平均值	求平均值 之試驗數
1	6.60		10	87%	52%	1	
2	6.70	6.50	10	115%	80%	1	
3	7.40	7.60	1	41%	57%	1	
4	6.90	6.80	10	84%	106%	1	
5	6.90	7.85	10	51%	65%	1	
			30	23%	105%	2	
6	8.35	8.30	1	21%	46%	2	
7	6.30	7.20	10	76%	90%	1	
8	6.90	6.40	10	73%	101%	1	
			30	31%	114%	2	
9	6.50	7.10	10	56%	77%	1	
10	6.65	7.50	10	76%	80%	1	
11	6.95	6.80	10	60%	64%	1	
			30	29%	96%	2	
12	6.10	7.00	10	82%	94%	1	
13	6.70	7.40	10	74%	56%	1	
14	7.00	7.60	10	51%	59%	1	
15	7.30	7.90	10	77%	65%	1	
16	6.70	7.80	30	87%	123%	1	
17	7.10	6.60	30	86%	120%	1	
18	7.25	7.35	10	74%	142%	1	
18	6.90	6.90	30	41%	109%	1	
19	7.00	7.40	10	72%	119%	1	
20	7.30	7.20	10	86%	81%	1	
21	6.10	7.00	10	66%	101%	1	
22	7.34	6.95	1	91%	64%	1	
			10	19%	40%	2	2
23	6.87	8.55	10	73%	95%	1	2
24	7.68	8.58	10	100%	80%	1	
			30	27%	70%	3	
25	6.85	6.60	10	87%	150%	1	
26	7.50	7.70	10	78%	77%	1	
27	7.50	8.40	10	51%	91%	1	2
28	7.60	8.10	10	83%	129%	1	
29	7.50	8.10	10	92%	102%	1	
30	7.80	8.40	10	100%	104%	1	
31	7.70	7.70	10	96%	81%	1	
32	7.30	8.40	10	128%	122%	1	
33	7.40	7.90	10	98%	117%	1	
34	7.90	8.20	10	76%	72%	1	
35	8.00	8.30	10	65%	57%	1	
36	7.60	8.00	10	85%	86%	1	
37	7.50	7.50	10	63%	101%	1	
38	5.50	5.60	10	101%	120%	1	
39	7.30		1	71%	166%	1	
			10	68%	130%	1	

化合物 編號	短暫大鼠 NHE3 pIC ₅₀	短暫人類 NHE3 pIC ₅₀	劑量 mg/kg	對照之 尿Na%	對照之 尿P%	糞便形式評 分平均值	求平均值 之試驗數
40	<5.00	<5.00	1	80%	149%	1	
			10	90%	128%	1	
41	7.90	8.20	10	104%	133%	1	
42	7.70	8.20	10	94%	94%	1	
43	7.50	7.70	10	70%	101%	1	
44	7.70	7.90	10	88%	102%	1	
45	7.50	7.90	10	97%	109%	1	
46	7.80	7.90	10	58%	112%	1	
47	7.30	7.80	10	73%	51%	1	
48	7.55	7.10	10	68%	55%	1	
49	7.65	7.40	10	38%	77%	1	
50	7.45	7.60	10	82%	50%	1	
51	7.40	7.90	10	79%	52%	1	
52	7.35	7.40	10	68%	71%	1	
53	7.45	7.40	10	100%	59%	1	
54	7.30	7.50	10	75%	72%	1	
55	7.70	7.90	10	85%	45%	1	
56	6.90	7.00	10	15%	50%	2	
57	7.10	7.50	10	25%	75%	3	
58	6.30	7.30	10	82%	68%	1	
59	6.90	7.30	10	18%	45%	2	
60	6.35	7.10	10	67%	92%	1	
61	7.00	7.80	1	93%	96%	1	
			3	50%	70%	1	
			10	21%	67%	3	
62	<5.00	7.25	10	121%	77%	1	
63	7.20	8.00	10	51%	95%	1	
64	7.40	8.20	10	34%	66%	1	
65	8.85	8.00	10	93%	85%	1	
66	8.35	8.35	10	35%	30%	1	
67	8.00	8.70	10	4%	67%	2	
68	<5.00	<5.00	10	70%	97%	1	
69	6.60	6.70	10	82%	78%	1	
70	6.70	7.20	10	96%	83%	1	
71	6.50	7.00	10	80%	40%	1	
72	8.30	8.25	1	82%	99%	1	
			3	74%	115%	2	
			10	33%	43%	1	
73	5.30	6.30	10	74%	49%	2	
74	6.30	6.80	10	30%	44%	3	
75	6.30	6.90	10	81%	55%	1	
76	5.60	6.40	1	58%	96%	1	
			3	40%	89%	2	
			10	12%	61%	3	
77	6.25	7.35	1	80%	82%	2	
			3	36%	79%	2	2

化合物 編號	短暫大鼠 NHE3 pIC ₅₀	短暫人類 NHE3 pIC ₅₀	劑量 mg/kg	對照之 尿Na%	對照之 尿P%	糞便形式評 分平均值	求平均值 之試驗數
			10	17%	41%	4	
78	6.00	6.50	10	53%	39%	2	
79	6.50	7.20	1	65%	109%	1	
			3	44%	81%	2	
			10	17%	33%	3	
80	5.50	6.93	1	66%	70%	1	
			3	55%	39%	2	2
			10	9%	21%	3	
81	7.90	7.90	10	11%	42%	2	
82	6.80	7.10	10	47%	69%	1	
83	<5.00	<5.00	10	82%	59%	1	
84	7.50	7.70	8	7%	47%	3	
85	5.80	6.10	10	92%	85%	1	
86	5.80	5.90	10	87%	89%	1	
87	<5.00	8.20	3	54%	29%	1	
88	7.07	7.93	1	84%	77%	1	2
			3	22%	75%	3	3
			10	21%	69%	5	
89	7.10	7.90	2.5	55%	50%	2	
			10	49%	117%	3	
90	7.20	7.85	1	76%	65%	1	
			3	30%	58%	1	
			10	38%	20%	5	
91	5.30	<5.00	10	77%	56%	1	
92	<5.00		10	62%	70%	1	
93	<5.00		10	78%	75%	1	
94	<5.00	5.60	10	67%	66%	1	
95	6.60	7.00	10	38%	111%	2	
96	7.50	8.30	10	33%	94%	1	
97	7.60	8.50	10	64%	78%	1	
98	8.40	8.10	10	83%	88%	1	
99	8.60	5.00	10	41%	52%	1	
100	8.10	8.30	10	57%	68%	1	
101	<5.00	8.10	10	64%	81%	1	
102	6.60		10	86%	92%	1	
103	6.70		10	40%	71%	1	
104	6.70		10	56%	62%	2	
105	5.90		3	119%	154%	1	
106	7.00	7.90	1	98%	124%	1	
			3	76%	39%	2	
			10	20%	64%	4	
107	6.90	8.10	1	88%	106%	1	
			3	55%	66%	1	
			10	28%	59%	4	
108	8.40		3	13%	51%	4	
109	7.40	8.10	1	64%	65%	1	

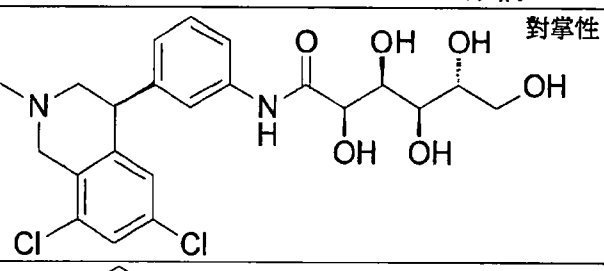
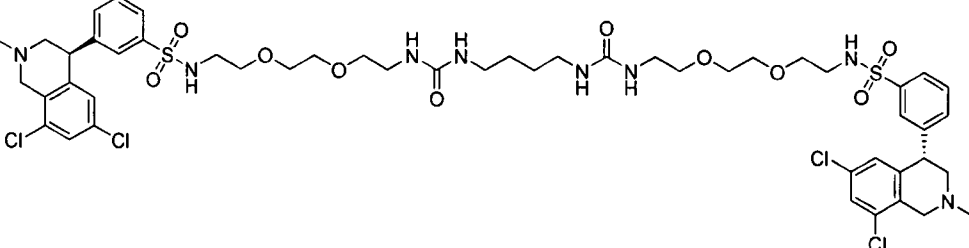
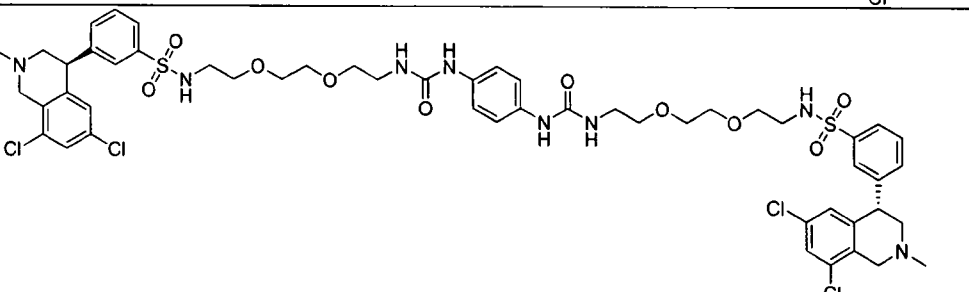
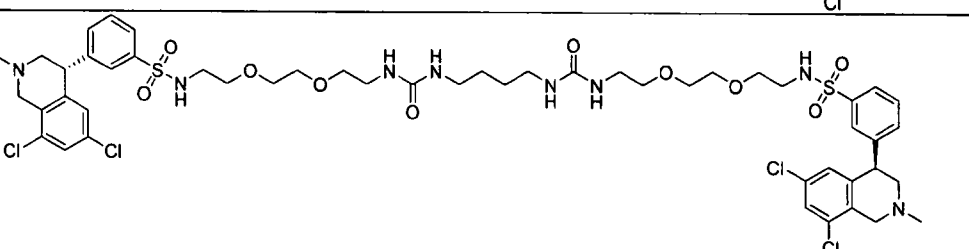
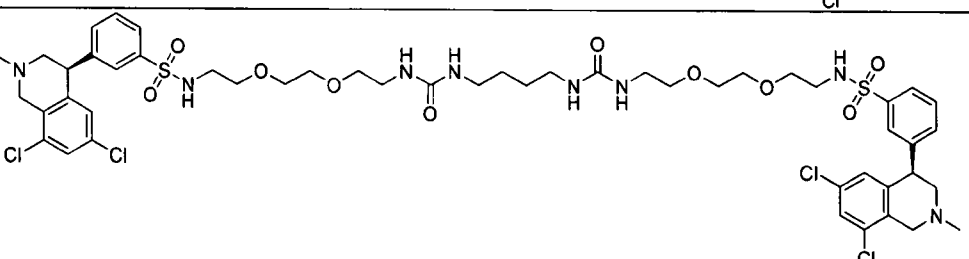
化合物 編號	短暫大鼠 NHE3 pIC ₅₀	短暫人類 NHE3 pIC ₅₀	劑量 mg/kg	對照之 尿Na%	對照之 尿P%	糞便形式評 分平均值	求平均值 之試驗數
			3	52%	51%	2	
			10	28%	52%	4	
110	5.80		3	63%	68%	1	
111	<5.00		10	60%	69%	2	
112	<5.00		10	73%	67%	1	
113	<5.00	<5.00	10	64%	61%	1	
114	<5.00	<5.00	10	45%	100%	3	
115	<5.00	8.55	10	69%	60%	1	
116	<5.00	8.30	10	84%	130%	1	
117	7.50	8.20	10	77%	98%	1	
118	7.40	8.10	10	83%	131%	1	
119	8.70	7.80	10	43%	52%	1	
120	7.80		3	71%	71%	1	
121	<5.00		3	92%	151%	1	
122	6.20	6.80	3	30%	87%	2	
123	7.50	7.80	1	49%	124%	1	2
			3	12%	88%	3	3
124	7.17	7.50	1	69%	154%	1	
			3	22%	61%	2	2
125	<5.00		10	81%	278%	1	
126	<5.00	6.55	10	93%	94%	1	
127	8.20	8.30	1	55%	159%	1	2
			3	39%	62%	1	4
			10	9%	53%	1	
128	7.10	8.00	1	46%	90%	1	2
			3	35%	58%	2	4
129	5.60	6.90	3	16%	48%	2	
130	6.10	7.20	3	18%	70%	2	
131	6.10	7.20	3	38%	68%	2	
132	6.00	7.70	3	65%	88%	1	
133	6.50	7.30	3	23%	67%	2	
134	6.50	6.50	3	64%	72%	1	
135	7.40	8.45	1	100%	92%	1	
			3	94%	44%	1	
			10	58%	85%	2	
136	<5.00	7.70	10	104%	93%	1	
137	7.30	7.30	1	39%	137%	1	
			3	28%	139%	3	2
138	7.30	7.30	3	37%	78%	2	
139	7.60	7.80	1	80%	63%	1	
			3	27%	45%	3	2
140	8.90	7.70	10	110%	121%	1	
141	6.90	7.40	3	63%	24%	2	
142	8.10	7.10	3	45%	38%	2	
143	7.25	7.27	1	68%	73%	1	
			3	34%	93%	3	3

化合物 編號	短暫大鼠 NHE3 pIC ₅₀	短暫人類 NHE3 pIC ₅₀	劑量 mg/kg	對照之 尿Na%	對照之 尿P%	糞便形式評 分平均值	求平均值 之試驗數
144	7.20	7.77	3	32%	47%	2	2
145	7.60	7.70	3	41%	51%	3	
146	7.80	8.35	3	70%	58%	2	
147	7.00	7.67	3	40%	32%	2	3
148	8.40	7.80	3	49%	146%	1	
149	8.10	8.00	1	54%	122%	1	
			2	53%	69%	2	
			3	46%	115%	1	2
150	8.60	8.00	3	73%	74%	1	
			10	12%	159%	1	
151	8.30	7.50	3	78%	52%	1	
			10	42%	121%	2	
152	<5.00	8.70	10	26%	74%	1	
153	6.90	7.50	3	28%	84%	3	
154	6.80	6.80	3	112%	65%	1	
155	7.70	7.90	3	40%	44%	2	
156	6.70	7.20	3	13%	67%	3	
157	7.70	7.77	3	26%	50%	3	3
158	<5.00	6.90	3	32%	64%	2	
159	7.20	7.30	3	27%	55%	2	
160		7.70	10	108%	77%	1	
161	9.20	7.60	3	82%	60%	2	
162	7.30	6.60	2	130%	50%	2	
163	7.90	7.60	3	27%	48%	2	
164	7.53	8.13	3	18%	63%	3	2
165	<5.00	8.20	10	104%	68%	1	
166	<5.00	8.40	10	111%	43%	1	
167	5.80	8.37	3	36%	99%	2	
168	7.35	8.13	3	56%	50%	1	
169	6.50	6.20	3	42%	64%	2	
170	7.10	7.20	3	31%	34%	2	
171		8.20	10	49%	49%	1	
172	8.20	7.10	3	26%	42%	2	
173	7.60	8.10	2.5	64%	69%	2	
174	8.60	8.53	3	37%	55%	1	
			10	49%	61%	1	
175	7.80	7.40	3	102%	48%	1	
176	7.50	7.40	3	73%	92%	1	
177	7.70	7.80	3	52%	45%	2	
178	7.10	7.33	3	18%	46%	3	
179	8.00	7.77	3	40%	66%	1	
180	8.03	8.30	0.03	67%	80%	1	
			0.1	45%	82%	1	
			0.3	33%	75%	3	
			1	15%	69%	3	38
			3	53%	38%	4	

實例2

在短暫及持續條件下NHE3活性之基於細胞之分析

以下表E4中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在基於細胞之NHE3抑制分析中在短暫條件(短暫抑制)及持續條件(持續性抑制)下測試。此等化合物亦在基於細胞之NaP2b活性分析中測試。

表E4	
化合物	結構
化合物001 (與表E3中 3號相同)	
化合物002 (與表E3中 180號相 同)	
化合物003	
化合物004 (與表E3中 40號相同)	
化合物005 (與表E3中 39號相同)	

在『短暫』條件下NHE3活性之基於細胞之分析 此分析如實例1 (上述)中所述進行。

在『持續』條件下NHE3活性之基於細胞之分析 使用上述pH值敏感性染料方法之修改，量測應用及沖洗後化合物抑制大鼠NHE3介導之 Na^+ 依賴性 H^+ 反向輸送之能力。負鼠腎(OK)細胞自ATCC獲得且根據其說明書繁殖。經由電穿孔將大鼠NHE3基因引入OK細胞中，且細胞接種至96孔盤中且生長隔夜。培養基自孔中吸出，細胞用NaCl-HEPES緩衝液(100 mM NaCl、50 mM HEPES、10 mM葡萄糖、5mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)洗滌兩次，接著用含有0-30 μM 測試化合物之NaCl-HEPES緩衝液覆蓋。

60分鐘培育後，含有測試藥物之緩衝液自細胞吸出，用無藥物之NaCl-HEPES緩衝液洗滌細胞兩次，接著在室溫下與含有5 μM BCECF-AM之 NH_4Cl -HEPES緩衝液(20 mM NH_4Cl 、80 mM NaCl、50 mM HEPES、5 mM KCl、2mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)一起培育30分鐘。細胞用無銨無 Na^+ 之HEPES (100 mM膽鹼、50 mM HEPES、10 mM葡萄糖、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 ，pH 7.4)洗滌兩次，且在室溫下在相同緩衝液中培育10分鐘以降低細胞內pH值。NHE3介導之中性細胞內pH值恢復藉由添加含有0.4 μM 乙基異丙基艾米洛(EIPA，一種NHE-1活性之選擇性拮抗劑，其不抑制NHE3)之Na-HEPES緩衝液開始(化合物間歇後40分鐘)，且監測相對於pH值不敏感BCECF螢光(λ_{ex} 439 nm， λ_{em} 538 nm)校正的pH值敏感BCECF螢光之改變(λ_{ex} 505 nm， λ_{em} 538 nm)。將初始速率以平均2個或2個以上重複值繪圖，且 pIC_{50} 值使用GraphPad Prism估計。

基於細胞之NaP2b活性分析. 使用文獻方法(參見Mohrmann等人 *Am. J. Phys.* 250(3 pt 1):G323-30, 1986)之修改，量測磷酸鹽(Pi)吸收至細胞之速率。簡言之，HEK293細胞經編碼大鼠或人類NaP2b之表現純系短暫轉染。第二天，經轉染之細胞用藥理學藥劑處理以將內源性PiT介導之磷酸鹽輸送活性降至最低，使得唯一剩餘鈉依賴性磷

酸鹽輸送活性為藉由引入NaP2b基因所給予之活性。在變化濃度之測試化合物存在或不存在下，將細胞與放射性無機磷酸鹽一起培育。短時間後，將細胞洗滌，收穫且溶解於細胞中之熱磷酸鹽之量藉由液體閃爍計數測定。

HEK293 細胞自美國菌種保存中心 (American Type Culture collection) 獲得且根據其說明書繁殖。大鼠及人類NaP2b之表現純系 (SLC34A2) 獲自 Open Biosystems (目錄編號分別為MRN1768-9510282 及MHS1010-99823026)。存在兩種人類NaP2b之假定剪接變異體，稱為同功異型物a及同功異型物b (NCBI參考序列分別為：NP_006415.2 及NP_001171470.1)。MHS1010-99823026中開放閱讀之序列對應於同功異型物b；發現用此構築體轉染僅給予極低程度之非內源性Pi輸送活性。因此，使cDNA突變以與同功異型物a相對應；與背景相比，用此序列轉染顯著給予Pi輸送。因此，人類NaP2b抑制之研究只使用同功異型物a。

將細胞以25,000個細胞/孔接種至96孔盤中且培養隔夜。脂染胺2000 (Invitrogen) 用以引入NaP2b cDNA，且在第二個隔夜培育期間使細胞接近匯合。培養基自培養物吸出，且細胞用膽鹼吸收緩衝液(14 mM Tris、137 mM氯化膽鹼、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄、100 μM KH₂PO₄、1 mg/mL牛血清白蛋白，pH 7.4)洗滌一次。接著細胞用含有6-9 μCi/mL ³³P正磷酸(Perkin Elmer)及測試化合物之膽鹼吸收緩衝液或者鈉吸收緩衝液(14 mM Tris、137 mM氯化鈉、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄、100 μM KH₂PO₄、PiT-沉默劑、1 mg/mL牛血清白蛋白，pH 7.4)覆蓋。各化合物在自0.1 nM至30 μM範圍內之十二種濃度下測試。分析一式兩份進行且相關化合物測試多次。在室溫下培育23分鐘後，移除分析混合物，且細胞用冰冷停止溶液(137 mM氯化鈉、14 mM Tris，pH 7.4)洗滌兩次。細胞

藉由添加20 µL 0.1%吐溫80(Tween 80)，接著100 µL閃爍流體溶解，且使用TopCount (Perkin Elmer)計數。測試化合物之pIC50 (IC50之負log)值使用GraphPad Prism計算。初步研究展示在此等條件下，鈉依賴性Pi吸收呈線性至少30分鐘且耐受0.6 % (v/v) DMSO，無有害作用。結果概述於以下表E5中。

表E5					
化合物	大鼠NHE3		人類NHE3		pIC ₅₀ 人類Nap2B
	pIC ₅₀ 短暫	pIC ₅₀ 持續	pIC ₅₀ 短暫	pIC ₅₀ 持續	
001 ^a	7.6	nd	7.4	nd	nd
002 ^b	8	8.4	8	8.2	<4.5
003 ^b	8.6	nd	8	8.1	nd
004 ^b	7.3	5.6	7.3	5.6	nd
005 ^b	<5.0	nd	<5.0	nd	nd

^a化合物001呈游離鹼形式進行測試。^b化合物002、003、004及005呈二鹽酸鹽形式進行測試。

進行其他實驗以在上述持續及短暫條件下測試化合物，且測試其對大鼠中尿之鈉排泄的影響。後者藉由經口將化合物給與大鼠(單劑量)及量測尿之Na排泄(作為媒劑%)來進行。結果表示為尿鈉百分比(UNa%)；低值指示相對活性化合物。結果展示於以下表E6中。

表E6			
化合物	pIC ₅₀ 短暫	pIC ₅₀ 持續	UNa (%)
001 ^a	7.4	nd	1 mg/kg下41
002 ^b	8	8.2	1 mg/kg下11
003 ^b	8	8.1	1 mg/kg下22
004 ^b	7.3	5.6	10 mg/kg下68
005 ^b	<5.0	nd	10 mg/kg下90

^a化合物001呈游離鹼形式進行測試。^b化合物002、003、004及005呈二鹽酸鹽形式進行測試。

此等結果鑑別出化合物002及003為NHE3介導之Na⁺依賴性H⁺反向輸送的持續性抑制劑，且化合物004為NHE3介導之Na⁺依賴性H⁺反向輸送的非持續性抑制劑。認為化合物005為非活性的。

實例3

正常功能大鼠中使用³³P經口激發之藥效學研究

對鑑別為化合物003、004及005 (來自表E4, 呈其二鹽酸鹽形式) 之化合物測試在大鼠中阻斷腸磷酸鹽吸收之能力。大鼠經口用給藥溶液激發, 該給藥溶液由5 ml/kg (約1.3 ml) 8 mM具有³³P之Pi及+/- 10 mg/kg測試化合物構成。亦包括進一步由(i) 75 mM葡萄糖+ 4 mM Ca或(ii) 4 mM Ca構成的給藥溶液。

結果展示於圖1A-1C中。圖1A展示化合物004 (一種非持續性NHE3抑制劑) (亦即對尿Na及糞便形式無顯著影響)在減少Pi吸收方面不如諸如化合物003之持續性抑制劑(亦即誘發UNa顯著減少及糞便形式改變)有效。化合物005在此分析中為非活性的。圖1B-C展示化合物003在葡萄糖/Ca (1B)及Ca (1C)存在下顯著降低Pi吸收。

實例4

在尿毒症相關血管鈣化之大鼠模型中的作用

慢性腎病(CKD)具有多種發病機理, 且晚期CKD時常特徵為混亂的礦物質代謝(例如高磷酸鹽血症、高鈣血症)及血管鈣化。因此進行研究以測試化合物002(來自表E4, 呈其二鹽酸鹽形式)之二鹽酸鹽在CKD特徵化血管鈣化之尿毒症大鼠模型中的有效性。此模型特徵為腎機能不全且常規活性維生素D₃投與促進高磷酸鹽血症及血管鈣化(參見Lopez等人, *J. Am. Soc. Nephrol.* 17:795-804, 2006)。研究利用史泊格-多利大鼠, 該等大鼠如下處理: 藉由腎切除術來切除5/6腎; 常規鈣三醇投與(活性維生素D₃), 80 ng/kg, 腹膜內, 每週3次; 及餵食經純化之0.9% P膳食(無機磷)。

藉由0.8至1.5 mg/dl之血清肌酐含量及體重, 將大鼠分成兩個實驗組, 以粉末狀媒劑飲食或混入化合物002 (0.065 mg/g食物)之相同飲食餵入含藥物之食物, 且一週監測體重及所選血清參數一次, 每日臨

床觀察及終點鈣化。研究設計說明於圖2中。

選擇之實驗組在招募時(第0天)餵食媒劑($n=12$)或化合物002($n=12$)。如圖3A-F中所示，兩組之初始體重及所選血清參數(諸如血清磷、血清鈣、血清肌酐及血液尿素氮)相當。

來自第27天之所選終點血漿參數展示於圖4A-F中。此等資料展示血漿肌酐降低、血漿磷減少及血漿FGF-23減少。

終點心臟及腎殘餘重量展示於圖5中。此等資料展示心臟及腎殘餘物之肥大在化合物002處理之大鼠中減輕。在血漿肌酐減少下，此等結果表明化合物002處理之大鼠中腎殘餘物在更小質量下具有更多功能性。

終點肌酐清除率(C_{Cr})及血漿醛固酮含量展示於圖6A-B中。此等結果表明用化合物002治療防止腎功能損失，且醛固酮增加表明一定體積消耗，此與Na攝取較低一致。

終點血管及軟組織鈣化展示於圖7A-B中。此等資料展示用化合物002治療減少尤其對鈣化敏感之胃中鈣及磷，以及減少血管鈣化，如藉由主動脈礦物質含量所量測。

總之，化合物002展示改善腎功能，減輕心臟肥大與腎肥大，顯示出抗高磷酸鹽血作用，且減少相關血管鈣化。在處理組中觀測到此等作用及降低之死亡率，具有改善死亡結果之趨勢。雖然受益於化合物002治療可部分由其對體液超載及血液動力學的影響產生，但因為此模型中血管鈣化對膳食磷酸鹽高度敏感，所以異位性鈣化減少表明磷酸鹽吸收減少。

實例5

在腺嘌呤誘發之尿毒症大鼠模型中的作用

在腺嘌呤誘發之尿毒症大鼠模型中測試化合物002 (來自表E4，呈二鹽酸鹽形式)之作用。在腎炎誘發期期間大鼠餵食包括0.75%腺嘌呤

呤及1.2%磷之膳食。在治療期期間基礎膳食為包括0.3%腺嘌呤及0.6%磷之正常食物，持續2週。開始5天大鼠成對餵食(第1組及第2組至第3組，間隔4天)，且之後隨意餵食。處理組如下：媒劑，n = 10；化合物002，每天2 mg/kg含藥物食物，n = 10；及化合物002，每天5 mg/kg含藥物食物，n = 12。針對血清標記物及腎功能一週量測一次。研究設計說明於圖8A中。

如圖8B-C中所示，在早期時間點化合物002減少血清磷及血清肌酐。此處，此腺嘌呤誘發之模型被認為是特徵為腎功能逐漸恢復之急慢性腎損傷。因此，在早期時間點之作用顯著。

來自第三週之器官重量收集資料展示於圖9A-B中，且來自第三週之組織礦質化資料展示於圖10A-B中。此等資料展示在此模型中用化合物002治療展示心臟及腎重塑傾向於更少，且在最高劑量下心臟及腎鈣化傾向於減少。

實例6

在腎切除大鼠中高鹽餵食下對腎機能不全的作用

在膳食鹽誘發之CKD之部分腎切除模型中測試化合物002 (來自表E4，呈二鹽酸鹽形式)之作用。研究設計說明於圖11A中(每組12隻大鼠)。圖11B顯示化合物002對尿磷排泄之作用。在此研究中，化合物002改善血壓、體液超載、蛋白尿以及心臟及腎肥大，且亦顯著減少尿磷排泄。此等資料表明化合物002之降低磷作用對腎及血管功能改善的累加影響。

實例7

對大鼠中尿之磷酸鹽及鈣排泄的作用

測試化合物002 (來自表E4，呈二鹽酸鹽形式)對大鼠之尿中磷及鈣含量的作用。大鼠根據表E7中之時程給藥。

表E7

929uP組	給藥#1	給藥#2 10分鐘後
1	水	水
2	Renvela® (司維拉姆)，48 mg/kg	水
3	水	化合物002，0.1 mg/kg
4	水	化合物002，0.3 mg/kg
5	水	化合物002，1.0 mg/kg
6	水	化合物002，3.0 mg/kg

將大鼠保持在個別代謝籠中16小時隔夜(在黑暗中，典型餵食週期)，且接下來之早晨收集尿，以分析磷酸鹽及鈣含量。研究設計展示於圖12中。結果展示於圖13A-D中。此等結果展示相對於僅媒劑之對照，化合物002減少尿磷質量與尿鈣質量。相對於48 mg/kg Renvela®，遞增劑量之化合物002亦顯著減少尿磷質量。

實例8

在健康自願者之7天重複給藥研究中以一日兩次15、30及60 mg劑量下減少膳食磷之活性的評估

在健康男性與女性個體中設計一項1期、單一中心、隨機化、雙盲、安慰劑為對照之研究，以評估呈二鹽酸鹽形式之化合物002不同給藥方案(參見表E4)之安全性、耐受性及對鈉及磷排泄之藥效活性(PD)。

在招募前3週內篩選個體且以其完成篩選評估之順序依序分派至群組。在第-5天晚餐前每個群組15名個體登記至臨床藥理學單元(CPU)。個體限於CPU，提供Na+標準化飲食(約1500毫克/餐)。

在每個群組中，12名個體隨機化接收化合物002，且3名個體接收安慰劑。個體在第1至7天(僅在適當進餐前接收，依賴於每天兩次[一天兩次，早餐、晚餐])用大約240 mL非碳酸水給與化合物002。給藥後10分鐘內提供個體標準化飲食。

研究群體之選擇 - 納入標準。 若個體滿足以下全部標準，則其適於納入研究中：

1. 年齡包括19至包括65歲之健康男性或女性。
2. 包括18與包括29.9 kg/m²之間的體質指數(BMI)。
3. 在病史、身體檢查或篩選時之臨床實驗室評估方面無臨床顯著異常。
4. 能夠瞭解與遵照協議。
5. 願意且能夠簽署知情同意書。
6. 女性未懷孕，未哺乳，且如由卵泡刺激激素(FSH)測試證實，絕經後至少12個月，以外科手術使不育(例如輸卵管結紮、子宮切除術、雙側卵巢摘除術，具有適當證明)至少90天，或自簽署知情同意書以來直至研究結束後45天同意使用以下避孕形式之一：具有殺精劑之子宮內避孕器、具有殺精劑之女性避孕套、具有殺精劑之避孕海綿、具有殺精劑之膜片、具有殺精劑之子宮頸帽、同意使用具有殺精劑之男性避孕套的男性性伴侶、不育性伴侶、禁慾、具有殺精劑之陰道內系統(例如NuvaRing®)或經口、可植入、經皮或可注射的具有殺精劑之避孕藥。
7. 自登記直至自最後研究訪問之45天，男性必須不育、禁慾或同意使用以下准許避孕方法之一：具有殺精劑之男性避孕套；不育性伴侶；藉由女性性伴侶使用具有殺精劑之子宮內避孕器、具有殺精劑之女性避孕套、具有殺精劑之避孕海綿、陰道內系統(例如NuvaRing)、具有殺精劑之膜片、具有殺精劑之子宮頸帽或經口、可植入、經皮或可注射的避孕藥。

研究群體之選擇 - 排除標準。 若個體滿足任一以下標準，則將其自研究排除：

1. 診斷或治療胃腸系統之任何臨床症狀生物化學或結構異常。
2. 除闌尾切除術或膽囊切除術以外，對小腸或結腸進行之任何外科手術。

3. 臨床證據證明有嚴重心血管、呼吸、腎、肝、胃腸、血液、代謝、內分泌、神經、精神疾病或可干擾個體成功完成試驗之任何病狀。
4. 過去的7天中稀糞(BSFS 6或7)≥2天。
5. 肝功能失常(丙胺酸胺基轉胺酶[ALT]或天冬胺酸胺基轉胺酶[ALT])>正常上限([ULN])之1.5倍或腎損害(血清肌酸酐>ULN)。
6. 如藉由調查員確定篩選時臨床顯著實驗結果。
7. 除皮膚之非黑素瘤惡性疾病以外，有惡性疾病或治療惡性疾病之任何證據。
8. 若在調查員看來，個體不能或不願滿足協議要求或具有將使結果無法說明之情況。
9. 在調查員看來，可影響研究結果之飲食。
10. 自CPU登記(第-5天)至CPU離開(第9天)使用利尿藥物；已知影響大便稠度及/或胃腸運動性之藥物，包括纖維增補劑(除非研究要求)、抗痢疾劑、瀉藥、抗酸劑、鴉片劑、麻醉藥、促運動藥物、灌腸劑、抗生素、益菌藥物或增補劑；或含有Na⁺、鉀、氯化物或碳酸氫鹽調配物之鹽或電解液增補劑。
11. 在第-5天前30天內使用研究藥劑。
12. 在篩選期間陽性病毒學(活性B型肝炎傳染[HBsAg]、C型肝炎傳染[HCV]或人類免疫缺陷病毒[HIV])、酒精或藥物濫用測試，
13. 除用於絕經後女性之激素替補治療(HRT)及激素避孕藥之外，在進入CPU前7天內使用任何處方藥物，或需要長期使用任何處方或非處方藥物。
14. 在研究招募之12個月內，使用菸草、酒精濫用、非法使用毒品、嚴重精神病、身體對任何鴉片樣物質之依賴的歷史，或藥物濫用或成癮之任何歷史。

15. 在進入研究前8週內已顯著失血(>450 mL)或捐贈1單位或1單位以之血液或血漿。

自療法或評估移除個體. 在任何時候，由於任何原因，且在不妨礙進一步治療下，個體自由中止研究。若在調查員判斷下，繼續參與會對個體或研究資料之完整性造成不可接受之風險，則調查員可移除個體。早期退出之個體可置換，有待與主辦者討論。

功效評估-人口統計學及其他基線特性. 研究中招募之所有個體均接收研究治療且均進行至少1次基線後PD評估。

研究中招募之個體之人口統計學特性的概述整體及按群組提供於以下**表E8**中。在整個群組中觀測到一定變化性(特別在性別及人種方面)；然而，大部分群組之基線特徵反映出總群體。

在篩選時進行之身體檢查期間針對任何個體未注意到臨床上顯著的異常發現。

表E8			
人口統計學及基線特性：			
參數	群組1 30 mg一日兩次 (n=12)	群組3 60 mg一日兩次 (n=12)	群組4 15 mg一日兩次 (n=12)
平均值(SD)	38.8 (16.49)	37.8 (11.78)	38.7 (12.91)
中值	31.0	33.5	36.5
最小值、最大值	20、63	22、61	20、60
女性	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)
男性	9 (75.0)	9 (75.0)	10 (83.3)
平均值(SD)	73.7 (11.39)	79.3 (9.98)	78.7 (12.99)
中值	71.7	75.7	79.7
最小值、最大值	58、91	67、103	60、101
平均值(SD)	24.6 (2.69)	26.1 (2.46)	25.7 (2.87)
中值	24.3	26.2	25.9
最小值、最大值	19、29	22、29	20、30
亞洲人	1 (8.3)	1 (8.3)	0
黑人	2 (16.7)	6 (50.0)	4 (33.3)
白人	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
其他	2 (16.7)	0	1 (8.3)
遺漏	0	0	1 (8.3)

用於篩選及治療期之事件時程提供於以下表E9中。

表E9																
程序	篩選及基線天數						雙盲治療期天數									跟蹤
	-26 至-5	-5 ^a	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9 ^a	23 ± 2
知情同意書	X															
納入/ 排除	X	X ^b														
病史	X	X ^b														
身體檢查	X														X	
生命徵象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG評估	X														X	
安全性實驗室評估	X		X												X	
酒精/ 藥物篩選	X	X														
FSH測試	X															
妊娠測試	X	X													X	
隨機化							X									
劑量投與							X	X	X	X	X	X	X			
24小時尿/ 糞便收集			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
便形/時序			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
藥效學實驗室評估			X			X			X			X			X	
AE評估							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

研究藥物. 以多次15 mg或安慰劑，化合物002膠囊或相對應的安慰劑膠囊用大約240 mL非碳酸水投與。化合物002為一種非晶形灰白色粉末，且呈白色、0號大小羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊供應。每粒膠囊含有15 mg化合物002。膠囊封裝在不透明的白色高密度聚乙烯(HDPE)瓶(10粒/瓶)中。藥品在無賦形劑下調配。

安慰劑呈白色、0號大小之填充有甲基纖維素之HPMC膠囊供應。膠囊封裝在不透明的白色HDPE瓶(10粒/瓶)中。

將個體分配至處理組之方法. 臨床研究組織統計學家根據其標準操作程序(SOP)制訂隨機化方案，及反映GCP標準之隨機化計劃。

獲得知情同意書後，個體以其完成篩選評估之順序依序分配至

群組。

在每個群組內，電腦產生之隨機化時程用以隨機分配個體至活性化合物002或安慰劑，比率為4:1。

一旦認為個體適於隨機化，則依序分配下一個可用隨機化數目且個體接收依照隨機化時程指示之處理。早期退出之個體可置換，有待與主辦者討論。置換個體接收與原始個體相同之盲目處理。

每一個體劑量之選擇及時序 個體以其完成篩選評估之順序依序分配至由15名個體組成之群組，且基於隨機分配，接收002或安慰劑。**表E10**提供每一群組之實際給藥方案。因為此為一種適應性設計方案，所以每個群組之給藥方案係基於來自先前群組之盲目結果。

表E10 每個群組之給藥方案				
群組號	個體 ^a	劑量/投與	方案	總劑量/天
1	15	30 mg	一天兩次	60 mg
3	15	60 mg	一天兩次	120 mg
4	15	15 mg	一天兩次	30 mg
^a 每一群組由投與CPD002之12名個體及投與安慰劑之3名個體組成。				

在即將吃早餐及晚餐前投藥。在早餐給藥之前8小時內不允許個體吃或喝任何東西，除了在之前至多2小時喝水。在給藥後，個體食用標準化膳食，大約10分鐘。

標準化膳食包括每餐大約1500 mg Na+含量。既未量測膳食磷，其亦未設置預定值。預計在典型值範圍內變化，亦即每天750 mg-1250 mg。

個體不可得到鹽將其加入膳食。除非說明，否則在藥物投與之前流體隨意攝取(且記錄)。個體在參與研究期間避免劇烈的身體活動(例如身體接觸運動)。

盲目. 處理以雙盲方式投與。僅負責分配產品之現場藥劑師及負責進行血漿化合物002之生物分析的生物分析實驗室技術人員知道

分配之處理。

研究對群組之間的安全性評述並非不知情。

第三方在固定位置在足夠控制下維持隨機化時程以防越權存取。

一組非盲信封(密封之信封，含有個別個體之處理分配)儲存在CPU。

研究僅在來自最終群組之所有資料收集且資料庫鎖定後才不封閉。

先前及伴隨療法。 此為在健康個體中之研究。具有排除標準中指定之先前療法的個體不適於進入該研究。

除非需要治療AE，否則除絕經後女性之HRT及激素避孕劑之外，在研究期間將阻止伴隨藥物治療之使用。

參與者在過去30天所服用之所有先前藥物(處方及非處方)、維生素及礦物質增補劑以及草藥均記錄在CRF中，包括開始及停止日期、投與劑量及途徑、頻率及適應症。亦包括針對一程序服用之藥物。

處理順應性。 所有劑量之研究藥物在臨床工作人員監督下給與，其中投與時間及劑量記錄在CRF中。在藥物投與後臨床工作人員檢驗個體之口腔及手以確保膠囊吞服。

功效變數。 該研究由3週篩選期、接著5天基線評估、7天雙盲處理期及2天針對安全性及PD評估之跟蹤組成。處理期後十四天，針對安全性跟蹤，用電話聯繫個體。

在投與研究藥物之第一次給藥之前，個體進入CPU 5天，且在處理期之整個時間均限於此單元，在第9天放出。

安全評估以第-5天開始進行，且包括身體檢查、生命徵象、12導程ECG；常規血清化學、血液學及尿分析；及AE報導。藥效學評估自第-4天至第9天每日進行，且包括尿及大便Na⁺排泄、至第一次排便

之時間及大便參數(稠度、重量及頻率)。在第-4、-1、3、6及9天收集藥效學實驗室評估(血漿腎素、醛固酮及NT-pro BNP)。

實驗室評估. 在篩選期間(以滿足納入/排除標準)及第-4天及第9天，在醒來後及早餐前，收集用於臨床實驗室測試(血液學、化學、尿分析)之血液及尿樣品。

另外，在篩選時及第-5天收集血液以進行酒精/藥物篩選、FSH測試(僅絕經後女性)及妊娠測試(所有女性)。在篩選時針對HBsAg、HCV及HIV進行病毒學篩選。

藥效學變數. 以下PD參數作為潛在藥物活性之信號監測：

- 大便Na⁺排泄
- 大便磷排泄

排便. 指導研究參與者在即將排便前通知研究工作人員。研究工作人員記錄每次排便時間且評估大便參數(例如稠度、重量)。在離開浴室之前發生之排便視為1次排便。將所有排便收集、稱重且由CPU儲存，用於總Na⁺及P分析；收集間隔24小時。

藥效學分析-大便鈉及磷分析方法. 在對鈉及磷含量進行實驗室測定之前，人類糞便樣品用硝酸處理，以得到預消化之樣品(「預消化物」)。預消化物在100℃下在硝酸中，接著在100℃下在鹽酸中進一步消化，且用去離子水稀釋。釔作為內標添加至消化中。校正標準及品質控制樣品用相同程序消化。鈉及磷濃度藉由感應耦合電漿光學發射光譜分析(ICP-OES)方法測定。在SCD (陣列)偵測器下量測分析物及釔之光強度。經由儀器軟體將分析物與釔強度比轉變為溶液濃度。每一樣品中總鈉及磷含量使用在預消化過程期間獲得之樣品體積及量測之濃度計算。

結果. 資料不封閉後，糞便及尿P及Na之藥效學量測分別分配給安慰劑組(每一群組中包含之3名個體×3個群組= 9名個體)及3個治療

組。資料展示於圖14A-B中。圖14A展示Na之中數平均每日糞便排泄(+/- SE)，在7天處理期(第1天至第7天)上求平均值且報導為毫當量/天。圖14B展示磷之中數平均每日糞便排泄(+/-)，在7天處理期(第1天至第7天)上求平均值且報導為毫當量/天。統計分析藉由單因子ANOVA進行；(*), $p < 0.05$ ；(**), $p < 0.01$ ；(***), $p < 0.001$ 。

實例9

在健康自願者中之7天重複給藥交叉研究中以一天兩次15 mg劑量下在減少膳食磷方面之活性的評估

在服用質子泵抑制劑(奧美拉唑(omeprazole))之健康男性與女性個體中，針對每天經口兩次，投與4天之化合物002之三種不同調配物，利用三路交叉設計，來設計一項1期、單一中心、隨機化、三路交叉之開放標記研究，以評估化合物002之藥效學。許多潛在患者服用PPI或H₂拮抗劑來治療胃食管逆流病(GERD)。然而，化合物002調配物之活體外溶解型態可受高pH值影響，其中有時觀測到較慢及/或不完全溶解。為評估藥物在高胃pH值之環境下的藥效活性，要求本研究中之個體在整個治療期中第-5天開始服用奧美拉唑。

個體在招募3週內進行篩選。每名個體在第-5天開始每天服用奧美拉唑20 mg兩次。個體在第-2天晚餐前在臨床藥理學單元(CPU)登記。每名個體在CPU中的同時均接收針對Na⁺含量標準化之飲食。在第1至4、7至10及13至16天個體用大約240 mL非碳酸水一天兩次接收化合物002之三種調配物之一(每次不同的調配物)。個體在給藥後大約5分鐘內吃早餐及/或晚餐。每個治療期之間存在兩天間歇期。

雖然限於CPU，但根據CPU程序提供Na⁺標準化飲食。藥效評定包括24小時尿鈉及磷以及糞便鈉及磷之量測。

至少18名健康男性與女性個體在本研究中隨機化。

個體選擇標準-納入標準

1. 年齡包括19至包括65歲之健康男性或女性。
2. 包括18與包括29.9 kg/m²之間的體質指數。
3. 在病史、身體檢查或篩選時之臨床實驗室評估方面無臨床顯著異常。
4. 能夠瞭解與遵照協議。
5. 願意且能夠簽署知情同意書；簽名且註明日期，在任何研究特定程序前寫知情同意書。
6. 可能生育之女性必須在篩選及進入單元時具有陰性妊娠測試且不准哺乳。
7. 自篩選至隨訪，研究中所納入之可能生育之女性必須使用避免懷孕之兩種有效方法(包括經口、經皮或植入避孕藥、子宮內避孕器、具有殺精劑之女人避孕套、具有殺精劑之膜片、子宮頸帽或藉由性伴侶使用具有殺精劑之避孕套)。
8. 在篩選時證實不可能生育之女性必須滿足以下標準之一：
 - a 絕經後界定為無月經至少12個月或12個月以上；在停止所有外部激素治療後且LH及FSH含量在絕經後範圍內；或
 - b 證明藉由子宮切除術、雙側卵巢摘除術或雙側輸卵管切除術而非輸卵管結紮，進行不可逆之手術絕育。
9. 自登記直至自最後研究訪問之45天，男性必須不育、禁慾或同意使用以下准許避孕方法之一：具有殺精劑之男性避孕套；不育性伴侶；藉由女性性伴侶使用具有殺精劑之IUD、具有殺精劑之女性避孕套、具有殺精劑之避孕海綿、陰道內系統(例如NuvaRing®)、具有殺精劑之膜片、具有殺精劑之子宮頸帽或經口、可植入、經皮或可注射的避孕藥。
10. 為納入視情況選用之遺傳研究中，患者必須滿足上述全部納入標準且提供知情同意書以進行基因取樣及分析。

排除標準. 若個體滿足任何以下標準，則將其自研究排除：

1. 診斷或治療胃腸(GI)道之任何臨床症狀生物化學或結構異常。
2. 除闌尾切除術或膽囊切除術以外對小腸或結腸進行之任何外科手術，或已知干擾藥物吸收、分配、代謝或排泄之任何其他情況。
3. 臨床證據證明有嚴重心血管、呼吸、腎、肝、胃腸、血液、代謝、內分泌、神經、精神疾病或可干擾個體成功完成試驗或將給個體帶來安全風險之任何病狀。
4. 根據調查員判斷，嚴重過敏/超敏性歷史或發展之過敏超敏性，或對化學結構或類別與化合物002類似之藥物有超敏性之歷史。
5. 在過去7天稀糞(布里斯托便形評分爲6或7)≥2天。
6. 肝功能失常(丙胺酸胺基轉胺酶[ALT]或天冬胺酸胺基轉胺酶[ALT])>正常上限([ULN])之1.5倍或腎損害(血清肌酸酐>ULN)。
7. 如藉由調查員確定篩選時臨床顯著實驗結果。
8. 除皮膚之非黑素瘤惡性疾病以外，有惡性疾病或治療惡性疾病之任何證據。
9. 若在調查員看來，個體不能或不願滿足協議要求或具有將使結果無法說明之情況。
10. 自CPU登記(第-2天)至CPU離開(第17天)使用利尿藥物；已知影響大便稠度及/或GI運動性之藥物，包括纖維增補劑(除非研究要求)、抗痢疾劑、瀉藥、抗酸劑、鴉片劑、麻醉藥、促運動藥物、灌腸劑、抗生素、益菌藥物或增補劑；或含有鈉、鉀、氯化物或碳酸氫鹽調配物之鹽或電解液增補劑。
11. 在第-2天前30天內使用研究藥劑。
12. 在篩選期間陽性病毒學(活性B型肝炎傳染、C型肝炎傳染或人類免疫缺陷病毒)、酒精或藥物濫用試驗。

13. 除用於絕經後女性之激素替補治療及激素避孕藥之外，在進入CPU前7天內使用任何處方藥物，或需要長期使用任何處方或非處方藥物。

14. 在研究招募之12個月內，使用菸草、酒精濫用、非法使用毒品、嚴重精神病、身體對任何鴉片樣物質之依賴的歷史，或藥物濫用或成癮之任何歷史。

15. 在進入研究前8週內已顯著失血(>450 mL)或捐贈1單位或1單位以之血液或血漿。

研究藥物. 化合物002二鹽酸鹽(例如化合物002之二鹽酸鹽)膠囊、化合物002二鹽酸鹽錠劑及化合物002游離鹼錠劑。化合物002二鹽酸鹽為一種非晶形、灰白色粉末。化合物002游離鹼為一種白色結晶固體。化合物002作為白色0號尺寸HPMC (羥丙基甲基纖維素)膠囊或圓形白色錠劑呈現。膠囊係基於化合物002二鹽酸鹽式量以15 mg之劑量濃度製造，其等於14 mg化合物002游離鹼。為確保整個此研究中相當的劑量濃度，二鹽酸鹽與游離鹼之錠劑以基於游離鹼反映14 mg之劑量濃度製造。膠囊及錠劑封裝在白色HDPE (高密度聚乙烯)瓶中。化合物002之膠囊及錠劑冷凍(2至8°C)儲存在原始封裝中直至使用。錠劑組分描述於以下表E11中。

表E11				
組分	游離鹼		二鹽酸鹽	
	形式%	重量/錠劑(mg)	形式%	重量/錠劑(mg)
化合物002	5.9	14.7 ^a	6.4	15.9 ^a
Prosolv HD90	86.1	215.3	85.6	214.1
Polyplasdone XL	5.00	12.5	5.00	12.5
硬脂酸鎂	2.00	5.0	2.00	5.0
Cabosil	1.00	2.5	1.00	2.5
總計	100.00	250.0	100.00	250.0
a. 針對純度、剩餘溶劑、水含量及無機內含物校正。				

投與劑量及途徑. 每個處理期，每天在早餐及晚餐之前，15 mg (14 mg游離鹼當量)化合物002膠囊或錠劑用大約240 mL非碳酸水經口

投與兩次，連續4天，其中處理之間有2天間歇期。在第-5天開始，向篩選之個體一天投與20 mg奧美拉唑兩次。所有個體在每天攝取化合物002之前每天服用20 mg奧美拉唑兩次，直至其在第16天之最後研究藥物劑量。參見以下表E12。

表E12				
處理	個體 ^a	劑量/投與 ^b	方案	調配物
1	18	15 mg	一天兩次	化合物002二鹽酸鹽膠囊
2	18	15 mg	一天兩次	化合物002二鹽酸鹽膠囊
3	18	15 mg	一天兩次	化合物002錠劑
a. 所有個體接收所有三次處理；6名個體/處理期。在每個處理期之間存在2天間歇期。				
b. 劑量以化合物002游離鹼(MW 1145.049)之當量表示。				

一旦認為個體適於隨機化，則依序分配下一個可用隨機化數目且個體接收依照隨機化時程指示之順序的處理。所有劑量之研究藥物在臨床工作人員監督下給與，其中投與時間及劑量記錄在病歷報告形式(CRF)中。在藥物投與後臨床工作人員檢驗個體之口腔及手以確保膠囊吞咽。

流體及食物攝入. 給與參與研究之個體具有近似鈉含量(每餐大約1500 mg)之標準化膳食。既未量測膳食磷，其亦未設置預定值。預計在典型值範圍內變化，亦即每天750 mg-1250 mg。個體不可得到鹽或任何其他含鈉調味品或調味汁將其加入餐飯。

除非說明，否則在藥物投與之前流體隨意攝取。在每一處理期間，每天菜單(食物及流體)類似。

藥效學變數. 以下參數作為潛在藥物活性之信號監測。

- 尿鈉排泄(每天)
- 糞便鈉排泄(每天)

排便及尿收集如早先所述(實例8)；三個劑型之藥效學活性如下評估。磷或鈉之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間磷或鈉之平均每天糞便排泄，除了基線在第一間歇期(亦即第6天及第7天)期間

建立基線之一名個體。處理後磷或鈉之每天糞便排泄藉由在4天處理期上將糞便磷或鈉排泄求平均值來量測。相同方法用於尿。

結果. 結果展示於圖15A-C中。統計分析藉由單因子ANOVA進行；(*), $p < 0.05$ ；(**), $p < 0.01$ ；(***), $p < 0.001$ 。

圖15A展示磷之中數平均每天排泄(\pm SE)。磷或鈉之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間磷或鈉之平均每天糞便排泄，除了基線在第一間歇期(亦即第6天及第7天)期間建立基線之一名個體(稱為「給藥前」)。用15 mg鹽酸鹽錠劑一天兩次處理後磷之每天糞便排泄藉由在4天處理期上將糞便磷或鈉排泄求平均值來量測。

圖15B展示鈉之平均每天尿排泄(\pm SE)。鈉之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間鈉之平均每天尿排泄，除了基線在第一間歇期(亦即第6天及第7天)期間建立基線之一名個體(稱為「給藥前」)。用三種形式藥品處理後鈉之每天尿排泄藉由在4天處理期上將尿鈉排泄求平均值來量測。

圖15C展示磷之平均每天尿排泄(\pm SE)。磷之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間磷之平均每天尿排泄，除了基線在第一間歇期(亦即第6天及第7天)期間建立基線之一名個體(稱為「給藥後」)。用三種形式藥品處理後磷之每天尿排泄藉由在4天處理期上將尿磷排泄求平均值來量測。

實例10

RENVELA®對化合物002之藥效學的影響

在健康男性與女性個體中，設計一項1期、單一中心、隨機化之開放標記研究，以評估Renvela®對每天經口投與兩次持續4天之呈二鹽酸鹽形式之化合物002 (參見表E4)的藥效學活性之影響。

個體在招募3週內進行篩選。十八名個體在第-2天晚餐前登記至CPU。每名個體在CPU中的同時均接收針對Na⁺含量標準化之飲食。

個體在第1至4天及第7至10天接收15 mg化合物002，一日兩次。個體在給藥後大約5分鐘內吃早餐及/或晚餐。在兩個處理期之一(任意分配)期間，個體伴隨早餐、午餐及晚餐接收一個Renvela® 800 mg錠劑(第1至4天或第7至10天)。每個處理期之間存在兩天間歇期。雖然限於CPU，但根據CPU程序提供Na+標準化飲食。藥效評定包括24小時糞便鈉及磷之量測。

個體選擇標準及研究藥物描述與實例9 (上述)描述相同。評估時程及程序展示於下表E13中。

表E13													
研究程序	篩選	執行		處理期1				間歇/執行		處理期2			
天數	-21至-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Renvela®投與				X	X	X	X			X	X	X	X
CP002投與				X	X	X	X			X	X	X	X
24小時尿/大便收集			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
大便評估		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK採血							X						X

藥效學變數. 磷或鈉之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間磷或鈉之平均每天糞便排泄。處理後磷或鈉之每天糞便排泄藉由在4天處理期上將糞便磷或鈉排泄求平均值來量測。鈉及磷分析法如實例8 (上述)中所述進行。

結果. 資料展示於圖16A-B中。統計分析藉由單因子ANOVA，接著Tukey多重比較檢驗來執行；對比給藥前，(*)：p<0.05，(**)：p<0.01，(***)：p<0.001。

鈉之平均每天糞便排泄(+/-SE)展示於圖16A中。此處，鈉之基線糞便排泄確定為在第-1天至第0天期間磷或鈉之平均每天糞便排泄(稱為「給藥前」)。在用15 mg二鹽酸鹽錠劑一日兩次處理後鈉之每天糞便排泄藉由在4天處理期上將糞便鈉排泄求平均值來量測。

磷之平均每天糞便排泄(+/-SE)展示於圖16B中。磷之基線糞便排泄設為在第-1天至第0天期間磷之平均每天糞便排泄(稱為「給藥

前」)。在用15 mg二鹽酸鹽錠劑一日兩次處理後磷之每天糞便排泄藉由在4天處理期上將糞便磷排泄求平均值來量測。

【符號說明】

無

I658829

發明摘要

※ 申請案號：103113493

※ 申請日：103/04/11

※IPC 分類：
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 217/12 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

【發明名稱】

用於抑制磷酸鹽輸送之NHE3結合化合物及方法

NHE3-BINDING COMPOUNDS AND METHODS FOR
INHIBITING PHOSPHATE TRANSPORT

【中文】

本發明提供具有作為磷酸鹽輸送抑制劑，包括胃腸道及腎中磷酸鹽輸送抑制劑之活性的NHE3結合及/或NHE3調節劑，以及其用作治療劑或預防劑之方法。

【英文】

Provided are NHE3-binding and/or NHE3-modulating agents having activity as phosphate transport inhibitors, including inhibitors of phosphate transport in the gastrointestinal tract and the kidneys, and methods for their use as therapeutic or prophylactic agent.

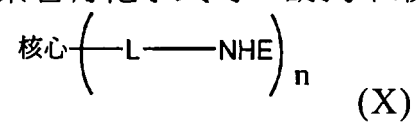
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（7A）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

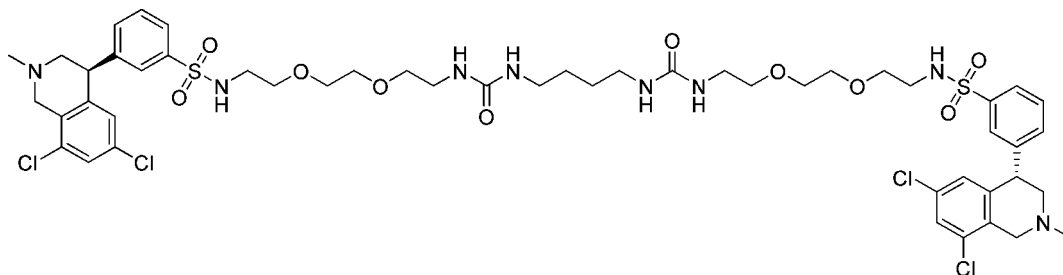
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



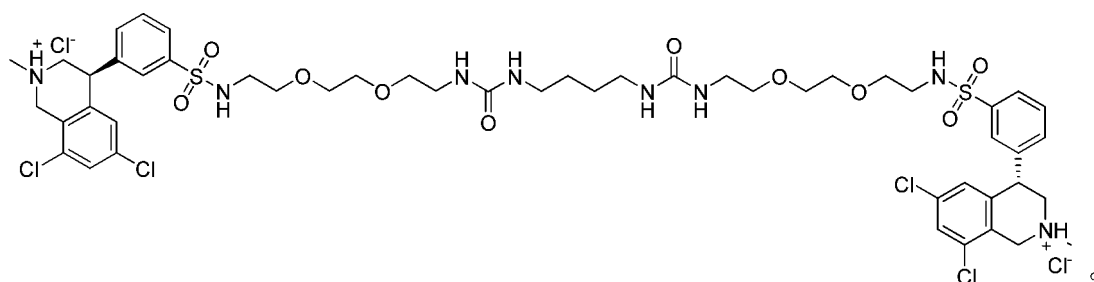
申請專利範圍

1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以抑制需要降低磷酸鹽之病患之胃腸道中磷酸鹽吸收之藥物，其中該化合物為

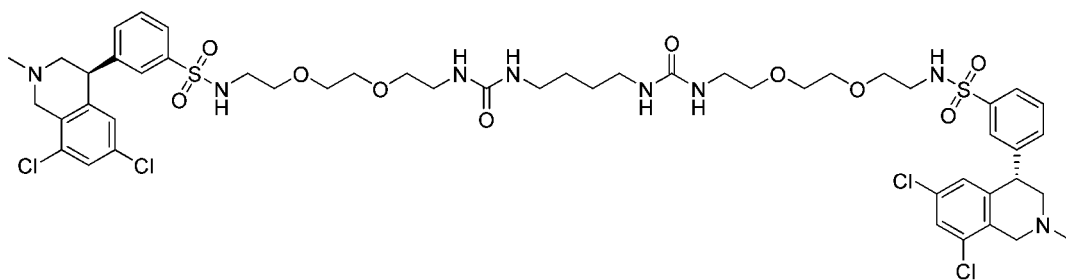


或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為



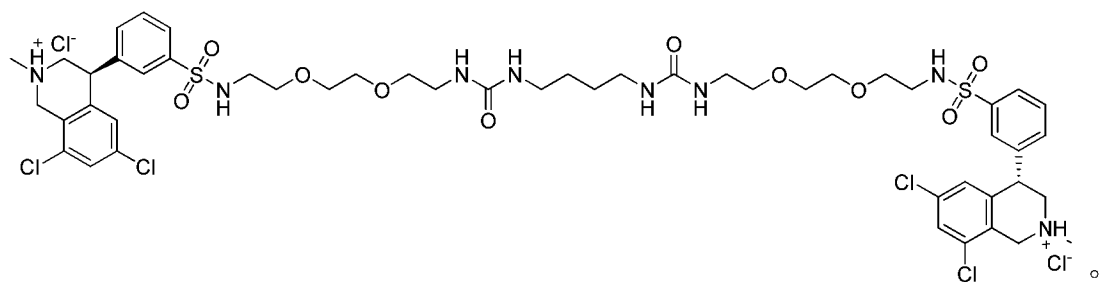
3. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療高磷酸鹽血症之藥物，其中該化合物為



或

其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項3之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為



- C179511PBX20181012C.doc

14. 如請求項 11 之用途，其中該磷酸鹽結合劑係司維拉姆 (sevelamer)、司維拉姆碳酸鹽或司維拉姆鹽酸鹽。
15. 如請求項 3 或 4 之用途，其中該高磷酸鹽血症為餐後高磷酸鹽血症。