

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97116687

C07D 401/14 (2006.01)

※申請日期：97.5.6

※IPC 分類：~~C07D~~;A61K

C07D 413/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

A61K 31/506 (2006.01)

ORGANIC COMPOUNDS

A61K 31/537 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

A61P 11/00 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯  
DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓  
HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅賓 艾萊克 費爾赫斯特  
FAIRHURST, ROBIN ALEC
2. 芮貝卡 巴特勒  
BUTLER, REBECCA
3. 保羅 歐克雷  
OAKLEY, PAUL
4. 史蒂芬 保羅 柯林伍德  
COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL
5. 尼可拉 史密斯  
SMITH, NICHOLA
6. 艾蜜莉 史坦利  
STANLEY, EMILY
7. 馬利亞 艾尼 羅利古茲 培雷茲  
RODRIGUEZ PEREZ, MARIA INES

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.
3. 英國 U.K.
4. 英國 U.K.
5. 英國 U.K.
6. 英國 U.K.
7. 瑞士 SWITZERLAND

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年05月07日；07107654.1

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

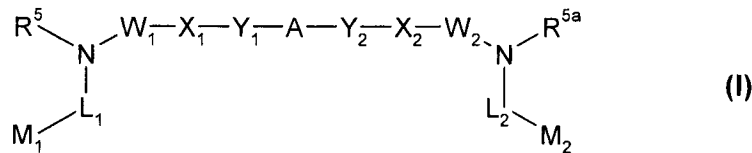
## 九、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有機化合物、其製備及作為藥物之用途。

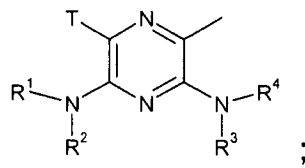
## 【發明內容】

在一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其互變異構體，或立體異構體，或溶劑合物，或醫藥學上可接受之鹽，

其中

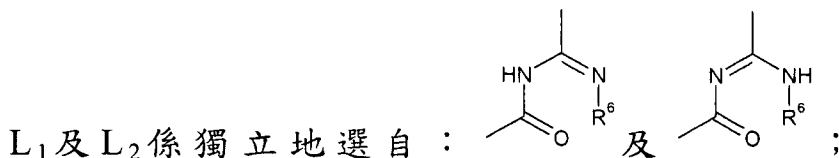


$M_1$ 及 $M_2$ 獨立地為

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係獨立地選自H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基-羧基、 $C_1$ - $C_8$ 鹵烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基羰基、 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基、4至14員雜環基、經4至14員雜環基取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基及經 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之氮原子一起形成視需要經 $R^{14}$ 取代之 $C_3$ - $C_{14}$ 員雜環基，或

$R^3$ 及 $R^4$ 與其所連接之氮原子一起形成視需要經 $R^{14}$ 取代之 $C_3$ - $C_{14}$ 員雜環基；



$R^6$ 、 $R^5$ 及 $R^{5a}$ 係獨立地選自H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基-羧基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基-烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ 鹵烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基羰基、硝基、氰基、 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基、4至14員雜環基、經4至14員雜環基取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基及經 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基；

$W_1$ 及 $W_2$ 係獨立地選自 $C_0$ - $C_8$ 伸烷基；

$X_1$ 及 $X_2$ 係獨立地選自4至14員雜環基；

$Y_1$ 及 $Y_2$ 獨立地為 $-C_0$ - $C_8$ 伸烷基-；或 $C_1$ - $C_8$ 烷基胺基；

A係選自 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基、 $-\text{CONR}^{11a}$ -( $C_1$ - $C_8$ -伸烷基)- $\text{NR}^{11a}\text{CO}$ -、 $-\text{CO}$ -( $C_1$ - $C_8$ -伸烷基)- $\text{CO}$ -、 $-\text{CO}$ -( $C_1$ - $C_8$ 伸烯基)- $\text{CO}$ -、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{CO}$ -( $C_0$ - $C_8$ 伸烷基)-Z-( $C_0$ - $C_8$ 伸烷基)- $\text{CO}$ -、 $-\text{CONR}^{11a}$ -( $C_0$ - $C_8$ 伸烷基)-Z-( $C_0$ - $C_8$ 伸烷基)- $\text{NR}^{11a}\text{CO}$ -、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基及4至14員雜環基；

Z係選自 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基及4至14員雜環基；

T係選自H、鹵素、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_8$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_8$ 鹵烷氧基、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基、硝基、氰基、 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基，及經 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基取代之 $C_1$ - $C_8$ 烷基；

其中除非另外規定，否則各 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基及各4至14員雜環基或5至14員雜環基視需要獨立地經一或多個選自以下各者之基團取代：OH、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、鹵素、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、視需要經羰基取代之羰基 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基、( $C_0$ - $C_4$ 伸烷基)- $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、( $C_0$ - $C_4$ 伸

烷基)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、  
 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>芳烷氧基、C<sub>7</sub>-  
 C<sub>10</sub>芳烷基、SH、S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷  
 基)、SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳環  
 基)(其中碳環基視需要經鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基取代)、  
 R<sup>15</sup>、經R<sup>15</sup>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、R<sup>16</sup>、經R<sup>16</sup>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-NR<sup>11</sup>-(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)  
 -R<sup>15</sup>、氰基、側氧基、羧基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基、  
 羥基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、胺基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、胺  
 基(羥基)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基及視需要經胺基羰基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 烷氧基，其中R<sup>15</sup>為C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基，其視需要經  
 以下各者取代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素  
 及C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基，R<sup>16</sup>為4至14員雜環基，其視需要經以  
 下各者取代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>  
 員芳族碳環基、CO<sub>2</sub>H、(C=O)-3至14員雜環基、鹵素  
 及C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基，

且其中除非另外規定，否則各伸烷基視需要經以下各者  
 取代：C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
 烷基-羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳  
 環基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基羰基、硝基、氰  
 基、R<sup>15</sup>、經R<sup>15</sup>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、R<sup>16</sup>或經R<sup>16</sup>取代之  
 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

各R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>係獨立地選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、  
 C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳族碳環基及視需要經-COOH

或  $C_1-C_8$  烷基取代之 4 至 14 員雜環基，或  $R^{11}$  及  $R^{12}$  連同其所連接之氮一起形成視需要經以下各者取代之 5 至 14 員雜環基： $CO_2H$ 、 $C_1-C_8$  烷基、 $(C=O)$ -4 至 14 員雜環基或  $C_6-C_{15}$  員芳族碳環基，當  $R^{11}$  或  $R^{12}$  為  $C_1-C_8$  烷基時，其可視需要經以下各者單或二取代： $C_6-C_{15}$  芳族碳環基、5 至 14 員雜環基、視需要經  $OH$  取代之  $C_1-C_8$  烷基胺基或視需要經  $OH$  取代之二( $C_1-C_8$ -烷基)胺基；

$R^{11a}$  係選自  $H$  及  $C_1-C_8$  烷基；且

$R^{14}$  係選自  $H$ 、鹵素、 $C_1-C_8$  烷基、 $OH$ 、 $C_6-C_{15}$  員芳族碳環基、 $C_7-C_{14}$  芳烷基及  $O-C_7-C_{14}$  芳烷基。

### 定義

用於本說明書中之術語具有以下含義：

"視需要經取代"意謂所提及之基團可在一或多個位置處經下文所列基團之任一者或任何組合取代。

如本文中所使用，"鹵基"或"鹵素"可為氟、氯、溴或碘。

如本文中所使用，" $C_1-C_8$  烷基"表示具有 1-8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

如本文中所使用，" $C_1-C_8$  烷氧基"表示具有 1-8 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。

術語"伸烷基"表示直鏈或支鏈飽和烴鏈。

術語"伸烯基"表示含有一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈部分不飽和烴鏈。

"胺基- $C_1-C_8$  烷基"及"胺基  $C_1-C_8$  烷氧基"表示由氮原子連

接至C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基之胺基，例如NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-)-；或由氮原子連接至C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基之胺基，例如NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-)-O-。

"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基胺基"及"二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)胺基"表示藉由碳原子連接至胺基之如上文定義之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)胺基中之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基可為相同或不同的。

"胺基-(羥基)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基"表示由氮原子連接至C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基之胺基及由氧原子連接至同一C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基之羥基。

如本文中所用，"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基"及"C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基羰基"分別表示經由碳原子連接至羰基之如上文所定義之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基。

如本文中所使用，"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基羰基"表示由碳原子連接至羰基之如上文所定義之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基。

如本文中所使用，"C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>芳烷基"表示藉由如本文中所定義之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳族碳環基取代之如上文所定義的烷基，例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

如本文中所使用，"C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基"表示具有3至15個環碳原子之飽和或部分飽和之碳環基，諸如C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基。C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基或雙環基，諸如雙環辛基、包含二氫茛基及茛基之雙環壬基及雙環癸基。

如本文中所使用，"C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳族碳環基"表示具有6至15個環碳原子之芳族基。C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳族碳環基之實例包括(但不限於)苯基、伸苯基、次苺基、萘基、伸萘基、萘三基(naphthalenetriyl)或伸蔥基。



"4至8員雜環基"、"3至14員雜環基"、"4至14員雜環基"及"5至14員雜環基"分別係指含有至少一個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子之4至8員、3至14員、4至14員及5至14員雜環，其可為飽和、部分飽和或不飽和的(芳族)。該等雜環基之實例包括(但不限於)咪喃、吡咯、吡咯啉、吡唑、咪唑、三唑、異三唑、四唑、噻二唑、異噻唑、噁二唑、吡啉、哌啉、吡嗪、噁唑、異噁唑、吡嗪、噻嗪、嘧啉、哌嗪、吡咯啉、吡咯啉酮、嗎啉、三嗪、噁嗪、四氫咪喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、四氫哌喃、1,4-二噁烷、1,4-噁噻吡、吡啶、喹啉、吡啶、吡啶或噻唑。

本發明之另一實施例提供式(I)化合物，或其互變異構體，或立體異構體，或醫藥學上可接受之鹽，

其中：



M<sub>1</sub>及M<sub>2</sub>為

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>及R<sup>6</sup>為H；

L<sub>1</sub>及L<sub>2</sub>係獨立地選自： 及 ；

W<sub>1</sub>及W<sub>2</sub>係獨立地選自C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基；

X<sub>1</sub>及X<sub>2</sub>係獨立地選自4至14員雜環基；

Y<sub>1</sub>及Y<sub>2</sub>獨立地為-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基胺基-；

A係選自C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基、-CONR<sup>11a</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)  
-NR<sup>11a</sup>CO-、-(C=O)、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-CO-、-CO-

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烯基)-CO-、-CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-CO-、-CONR<sup>11a</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-Z-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-NR<sup>11a</sup>CO-、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基及4至14員雜環基；

Z係選自C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基及4至14員雜環基；

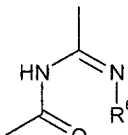
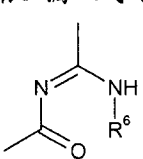
T係選自H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基、硝基、氰基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基及經C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

其中除非另外規定，否則各C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基及各4至14員雜環基視需要獨立地經一或多個選自以下各者之基團取代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素、SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、視需要經羥基取代之羥基C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-N=C(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>芳烷氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>芳烷基、SH、S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)、SO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳環基)(其中碳環基視需要經鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基取代)、R<sup>15</sup>、經R<sup>15</sup>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、R<sup>16</sup>、經R<sup>16</sup>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-NR<sup>11</sup>C(C=O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-R<sup>15</sup>、氰基、側氧基、羧基、硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基、羥基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、胺基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、胺基(羥基)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基及視需要經胺基羰基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基，其中R<sup>15</sup>為C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基，其視需要經以下各者取

代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素及C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵  
 烷基，R<sup>16</sup>為3至14員雜環基，其視需要經以下各者取  
 代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳  
 環基、CO<sub>2</sub>H、(C=O)-3至14員雜環基、鹵素及C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵  
 烷基；

各R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>係獨立地選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環  
 基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳族碳環基，或R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>連同其所連接之  
 氮一起形成視需要經以下各者取代之4至8員雜環基：  
 CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、(C=O)-4至8員雜環基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>員  
 芳族碳環基，當R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基時，其可視需要  
 經以下各者單或二取代：C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳族碳環基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>員  
 雜環基或視需要經OH取代之二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)胺基；且  
 R<sup>11a</sup>係選自H及C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

在式(I)化合物中，以下含義較佳為獨立、共同或以任何  
 組合存在。

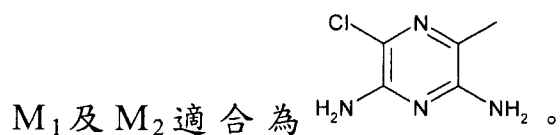
根據式(I)，L<sub>1</sub>及L<sub>2</sub>適合為 。同樣適合地，L<sub>1</sub>及L<sub>2</sub>  
 為 。

根據式(I)，R<sup>1</sup>適合為H。

根據式(I)，R<sup>2</sup>適合為H。

根據式(I)，R<sup>3</sup>適合為H。

根據式(I)，R<sup>4</sup>適合為H。



根據式(I)， $W_1$ 及 $W_2$ 適合為 $C_0$ 伸烷基。

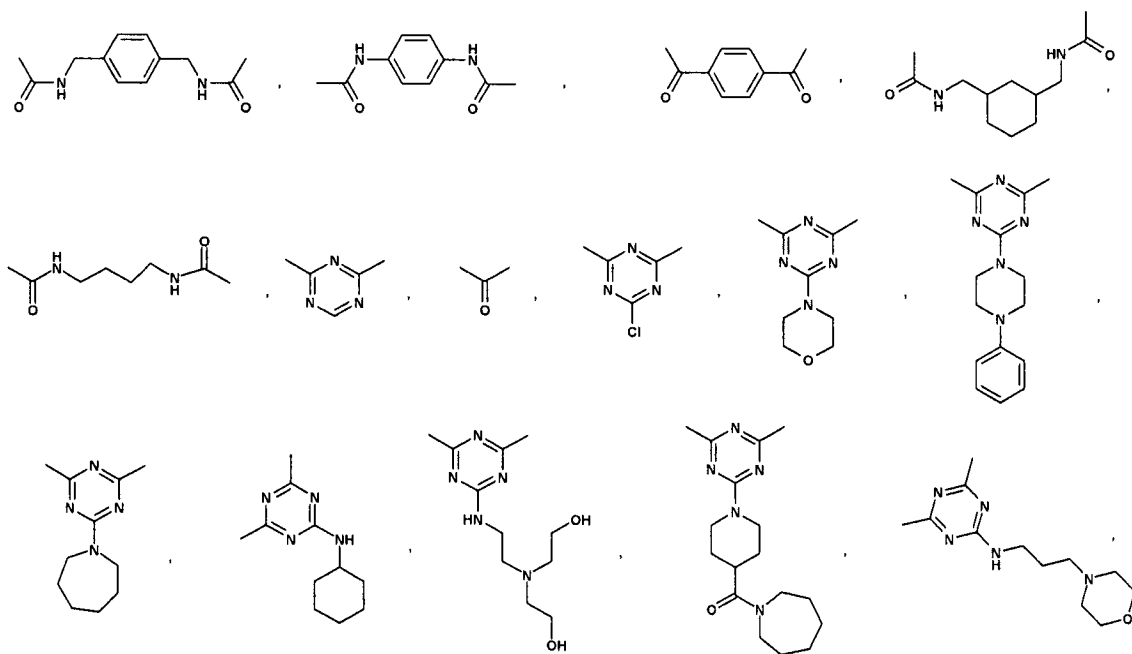
根據式(I)， $X_1$ 及 $X_2$ 適合為哌啶。

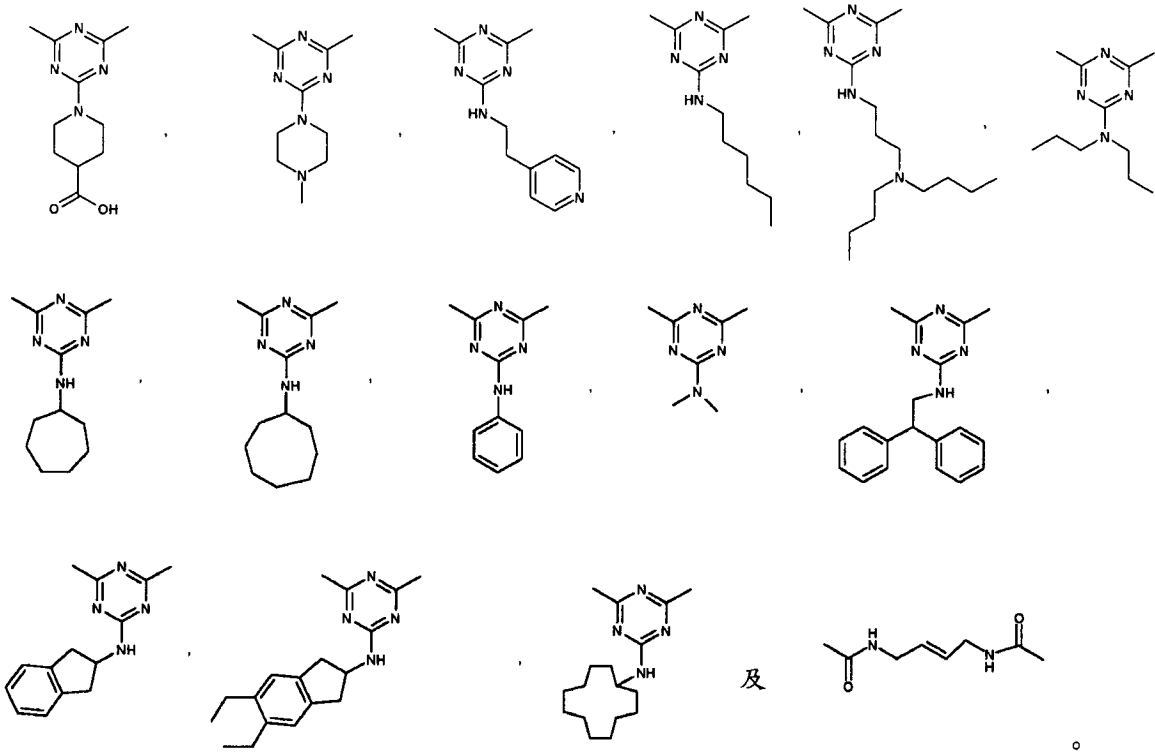
根據式(I)， $Y_1$ 及 $Y_2$ 適合為 $C_0$ 伸烷基。

根據式(I)， $R^5$ 及 $R^{5a}$ 適合為H。

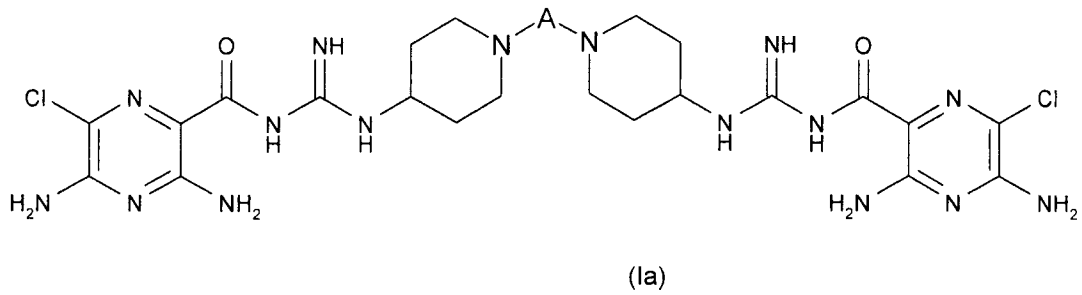
根據式(I)， $R^6$ 適合為H。

A適合選自 $C_6$ - $C_{15}$ 員芳族碳環基、 $-\text{CONH}-(C_1-C_8$ 伸烷基)- $\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CO}-(C_1-C_8$ 伸烷基)- $\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-(C_1-C_8$ 伸烯基)- $\text{CO}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{CO}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{Z}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{Z}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{NHCO}-$ 、 $C_3$ - $C_{15}$ 碳環基及4至14員雜環基，例如





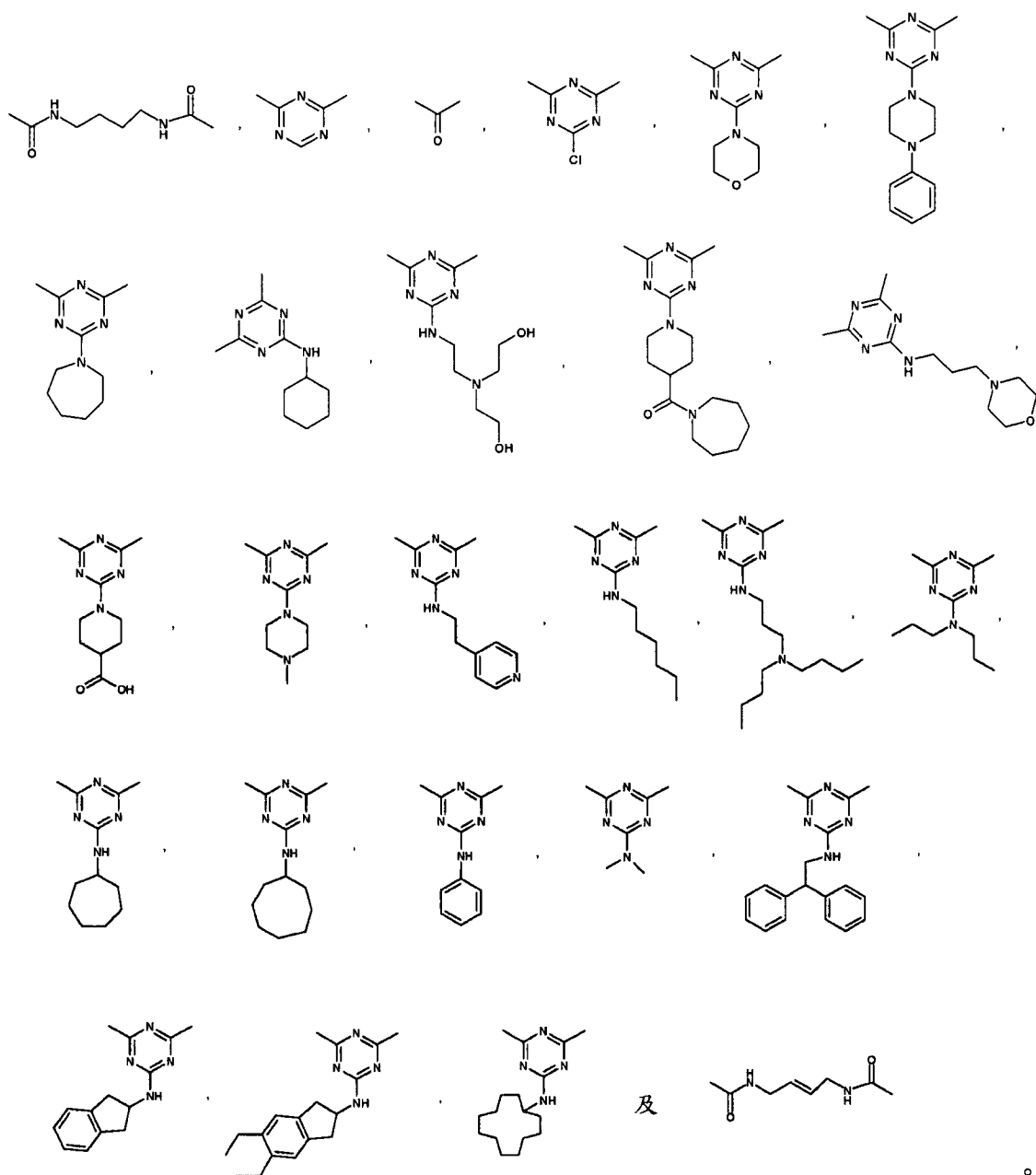
本發明之另一態樣提供式(Ia)化合物：



或其互變異構體，或立體異構體，或醫藥學上可接受之鹽，

其中A係選自：





在另一實施例中，本發明提供呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的上述實施例之任一者中之式(I)化合物的用途，其用於製造供治療發炎性或過敏性病狀，尤其為發炎性或阻塞性氣管疾病或黏膜水合作用之藥劑。

本發明之較佳實施例提供呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的上述實施例之任一者中之式(I)化合物的用途，其用於製造供治療選自以下各者之發炎性或過敏性病狀之

藥劑：囊腫性纖維化、原發性纖毛運動困難、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及角膜結膜炎。

應瞭解，本發明之任何及所有實施例均可連同任何其他實施例一起，以描述本發明之額外實施例。此外，實施例之任何元素均意欲與來自任何實施例之任何及所有其他元素組合以描述額外實施例。熟習此項技術者應瞭解，不可能實現之取代基之組合並非本發明之態樣。

除非上下文另外需要，否則貫穿本說明書及在隨後之申請專利範圍中，應瞭解詞語"包含"暗示包括所述整數或步驟，或整數或步驟群，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟群。

尤其較佳之特定式(I)化合物為描述於後文實例中之彼等化合物。

藉由式(I)表示之化合物可能夠形成酸加成鹽，尤其為醫藥學上可接受之酸加成鹽。式(I)化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽包括以下各物之彼等酸加成鹽：無機酸，例如氫鹵酸(諸如氫氟酸、氫氯酸、氫溴酸或氫碘酸)、硝酸、硫酸、磷酸；及有機酸，例如脂族單羧酸，諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸；脂族羧基酸，諸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸；二羧酸，諸如順丁烯二酸或琥珀酸；芳族羧酸，諸如苯甲酸、對氯苯甲酸、二苯基乙酸、對聯苯苯甲酸或三苯基乙酸；芳族羧基酸，諸如鄰羧基苯甲酸、對羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-甲酸或3-羧基萘-2-甲

酸；肉桂酸，諸如3-(2-萘基)丙烯酸、對甲氧基肉桂酸或對甲基肉桂酸；及磺酸，諸如甲烷磺酸或苯磺酸。該等鹽可藉由已知之鹽形成程序自式(I)化合物製備。

可含有酸性基團(例如羧基)之式(I)化合物亦能夠與鹼、尤其醫藥學上可接受之鹼(諸如此項技術中熟知之彼等鹼)形成鹽；適合之該等鹽包括金屬鹽，尤其為鹼金屬或鹼土金屬鹽，諸如鈉、鉀、鎂或鈣鹽；或與氨或醫藥學上可接受之有機胺或雜環鹼形成之鹽，諸如與乙醇胺、苄基胺或吡啶形成之鹽。該等鹽可藉由已知之鹽形成程序自式(I)化合物製備。

根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代的彼等溶劑合物，例如D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮或d<sub>6</sub>-DMSO。

呈游離形式之式I化合物可以習知方式轉化成鹽形式，且反之亦然。可以含有用於結晶之溶劑之水合物或溶劑合物形式獲得呈游離形式或鹽形式之化合物。可自反應混合物回收式I化合物且以習知方式將其純化。諸如對映異構體之異構體可以習知方式獲得，例如藉由分步結晶或自相應地經不對稱取代之(例如光學活性)起始材料進行不對稱合成來獲得。

本發明之一些化合物含有至少一個不對稱碳原子且因此，其以個別光學活性異構形式存在或作為其混合物存在，例如作為外消旋混合物存在。在存在額外不對稱中心之狀況下，本發明亦涵蓋個別光學活性異構體以及其混合



物，例如非對映異構混合物。

本發明包括所有該等形式，尤其為純異構形式。不同異構形式可藉由習知方法將一者與另一者分離或拆分，或任何給定異構體均可藉由習知合成方法獲得，或；藉由立體特異性合成或不對稱合成來獲得。因為希望本發明之化合物用於醫藥組合物，所以易於理解，其各自較佳以大體上純形式來提供，例如以至少60%純，更適合地至少75%純及較佳地至少85%，尤其至少98%純(百分比係以重量/重量計)之形式來提供。化合物之不純製劑可用於製備用於醫藥組合物中之較純形式；化合物之該等次純製劑應含有至少1%，更適合地至少5%及較佳地10至59%之本發明化合物。

本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記的式I化合物，其中一或多個原子經具有相同原子序，但具有不同於通常在自然界所見之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換。適於包括於本發明化合物中之同位素的實例包括氫同位素，例如 $^2\text{H}$ 及 $^3\text{H}$ ；碳同位素，例如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ ；氯同位素，例如 $^{36}\text{Cl}$ ；氟同位素，例如 $^{18}\text{F}$ ；碘同位素，例如 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ ；氮同位素，例如 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{N}$ ；氧同位素，例如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及 $^{18}\text{O}$ ；及硫同位素，例如 $^{35}\text{S}$ 。

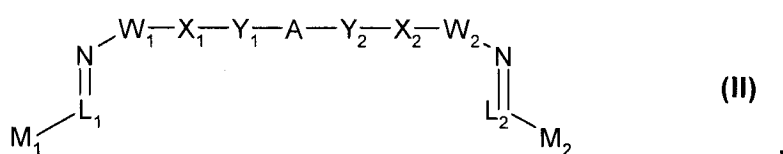
某些經同位素標記之式I化合物(例如併有放射性同位素之彼等式I化合物)適用於藥物及/或受質組織分布研究。放射性同位素氚( $^3\text{H}$ )及碳-14( $^{14}\text{C}$ )由於易於併入且具有現成偵

測手段而尤其適用於達成該目的。用諸如氘( $^2\text{H}$ )之較重同位素進行取代可提供由於較大代謝穩定性而得到之某些治療優點(例如,增加活體內半衰期或降低劑量要求),且因此可在一些情況下為較佳的。用諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ 之正電子發射同位素進行取代可適用於檢查受質受體佔有率之正電子發射斷層攝影(Positron Emission Topography, PET)研究。

經同位素標記之式I化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來製備,或藉由類似於伴隨實例中所述之彼等方法之方法,使用適當地經同位素標記之試劑替代先前所用之未經標記試劑來製備。

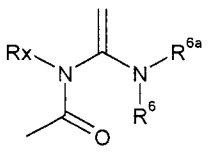
互變異構體為平衡存在且易於由一種異構形式轉化成另一異構形式之兩種或兩種以上結構異構體之一。

互變異構體之實例包括(但不限於)申請專利範圍中所述之彼等互變異構體且亦包括式(II)化合物:



其中:

$\text{M}_1$ 、 $\text{M}_2$ 、 $\text{W}_1$ 、 $\text{W}_2$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 及A係如上文所述;且

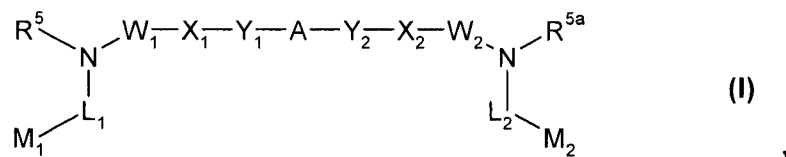
$\text{L}_1$ 及 $\text{L}_2$ 為
 
 , 其中 $\text{R}^x$ 、 $\text{R}^6$ 及 $\text{R}^{6a}$ 係獨立地選自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基-羧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基-烷氧基、 $\text{C}_1$ -

C<sub>8</sub> 鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> 碳環基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷氧基羰基、硝基、氰基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> 員芳族碳環基、4 至 14 員雜環基、經 4 至 14 員雜環基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基及經 C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> 員芳族碳環基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

本發明之化合物可以未溶劑化及溶劑化形式存在。術語"溶劑合物"在本文中用以描述包含本發明化合物及一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。在該溶劑為水時，使用術語"水合物"。

### 合成

本發明之一實施例提供一種用於製備式(I)化合物或其互變異構體，或立體異構體，或醫藥學上可接受之鹽之方法：

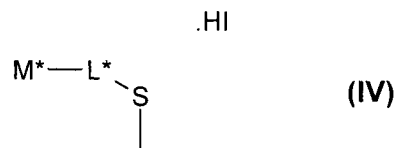


其中：

M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>、NR<sup>5a</sup>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及A係如上文所定義，該方法包含以下步驟：

(i)使式(IV)化合物：



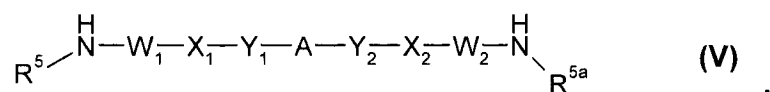
其中

M\* 為 M<sub>1</sub> 或 M<sub>2</sub>；

L\* 為 L<sub>1</sub> 或 L<sub>2</sub>；且

M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> 及 T 係如上文所定義，

與式 (V) 化合物：



其中 R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 及 A 於上文中定義，

視需要在例如有機鹼之鹼存在下，且在例如非質子性偶極溶劑之有機溶劑中反應；及

(ii) 回收呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的所得式 (I) 化合物。

例如，可使用下文及實例中所述之反應及技術來製備式 (I) 化合物。可在適於所用試劑及材料且適用於所實現之轉變的溶劑中執行反應。熟習有機合成技術者應瞭解，分子上存在之官能基應與所建議之轉變一致。此有時將需要判斷應修改合成步驟之次序或應相對於另一方法流程選擇一特定方法流程以獲得本發明之所要化合物。

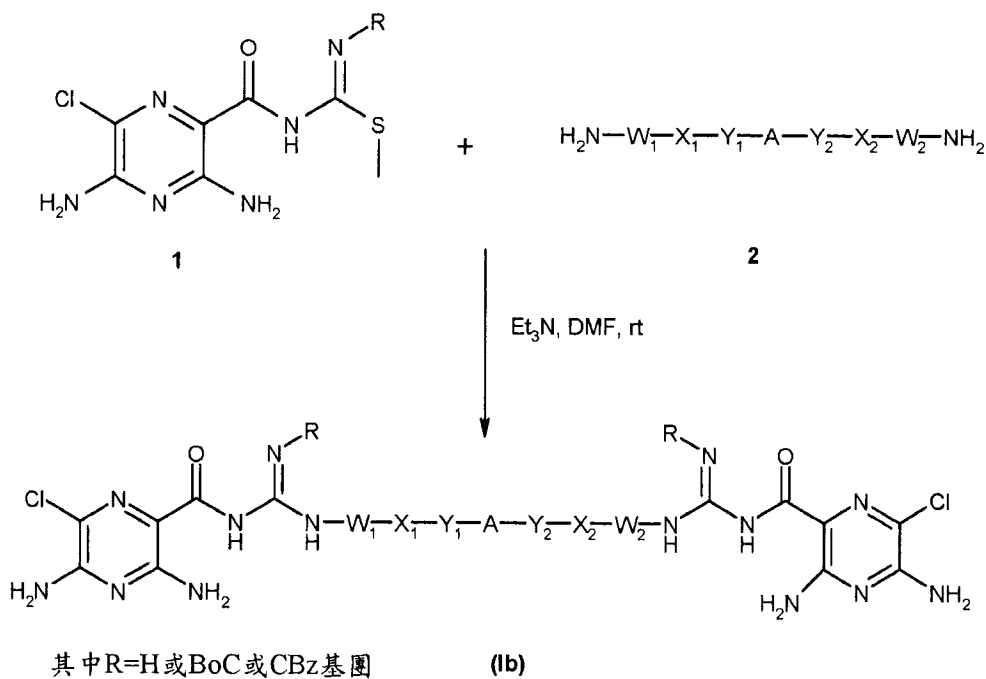
以下反應流程中所示之合成中間物及最終產物上之各種取代基可以如熟習此項技術者所瞭解，在需要時具有合適保護基之完全精製形式存在，或以前驅物形式存在，該等前驅物形式稍後可藉由熟習此項技術者熟習之方法精製成其最終形式。取代基亦可在整個合成序列中各種階段添加或在完成合成序列後添加。在多種狀況下，可採用常用官能基操作法將一種中間物轉變為另一中間物，或將一種式

(I)化合物轉變成另一式(I)化合物。該等操作法之實例為由酯或酮轉化成醇；由酯轉化成酮；酯、酸及醯胺之互變；醇及胺之烷基化、醯化及磺醯基化；及多種其他操作法。亦可使用諸如烷基化、醯化、鹵化或氧化之普通反應來添加取代基。該等操作在此項技術中為熟知的，且許多參考著作概括了該等操作之程序及方法。為有機合成之主要文獻提供多種官能基操作以及有機合成技術中常用之其他轉變之實例及參考文獻的一些參考著作為 *March's Organic Chemistry*，第5版，Wiley及Chichester編輯(2001)；*Comprehensive Organic Transformations*，Larock編輯，VCH(1989)；*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*，Katritzky等人(系列編輯)，Pergamon(1995)；及 *Comprehensive Organic Synthesis*，Troost及Fleming(系列編輯)，Pergamon(1991)。亦應瞭解，該領域中關於設計任何合成路徑之另一主要考量因素係謹慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基之保護基。視所要結果而定，可選擇在同一分子內使用多個保護基，以致該等保護基可分別在不移除同一分子中其他保護基時移除，或可使用同一反應步驟移除若干個保護基。為習此相關技藝人士說明多種替代方法之權威文獻為Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons(1999)。

通常，本專利申請範疇中說明之化合物可藉由流程1及流程2及實例中所述之路徑來合成。

在流程1中，式(Ib)化合物可根據以下各文獻所述之方法來製備：Cragoe等人，*J Med Chem*，第10卷，第66-73頁(1967)；及歐洲專利EP 0 017 152及美國專利第3,544,571號。舉例而言，中間物1(R=H)可與中間物2(其中A係如上文所定義)在三乙胺存在下，在有機溶劑中反應，以提供呈游離鹼之化合物(Ib)。隨後，游離鹼可藉由用適當酸處理而轉化成鹽形式。或者，可在BoC或CBz保護存在下，執行偶合反應。中間物可根據熟習此項技術者已知之方法製備，或為市售的。

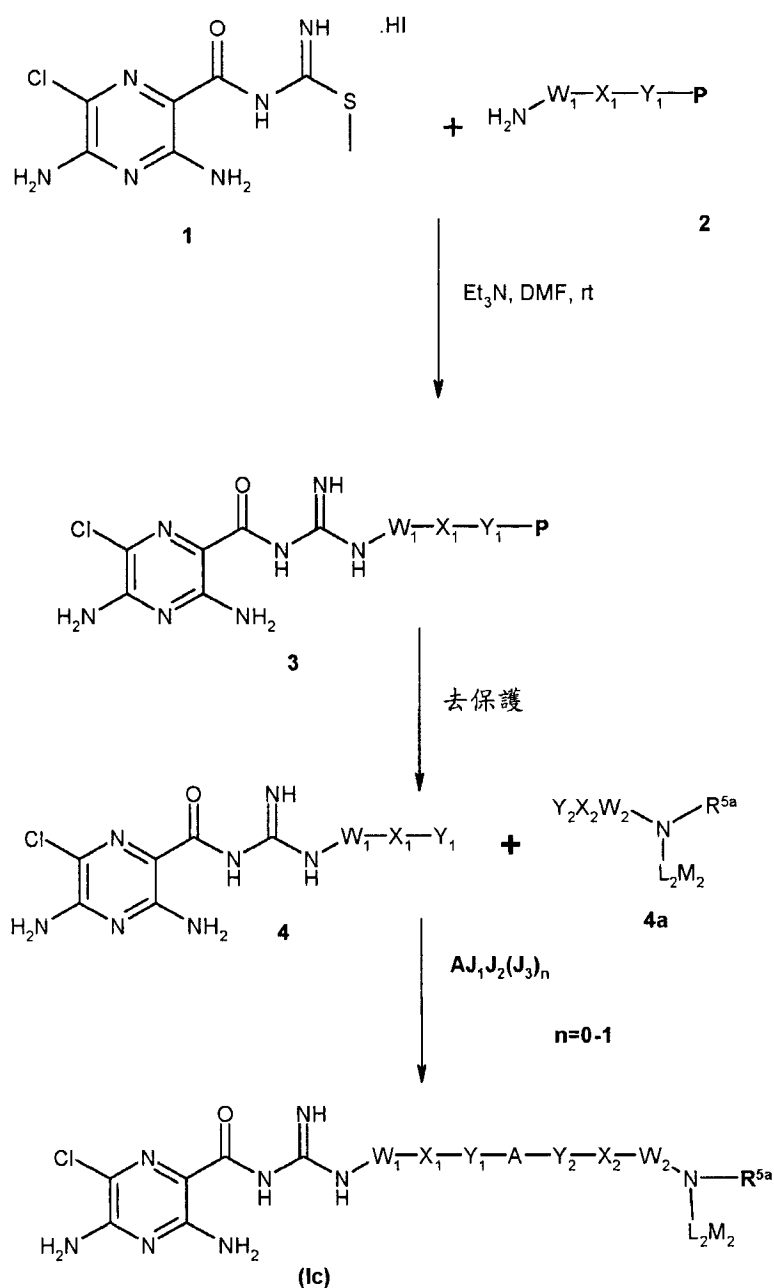
### 流程 1



根據流程2(其中中間物2中之 $Y_1$ 或 $X_1$ 含有藉由基團P保護之一級或二級胺)，使中間物1與單保護之二胺(中間物2)在三乙胺存在下，在有機溶劑中反應以提供中間物3，藉此亦可製備式(Ic)化合物。使用習知去保護技術進行之中間物3的後續去保護得到中間物4。中間物4可與 $AJ_1J_2(J_3)_n$ 及

中間物 4a(其中中間物 4a中之 $Y_2$ 或 $X_2$ 含有一級或二級胺)反應以提供化合物(Ic)。在 $n=1$ 時，A可另外經取代以提供化合物(Ic)。A、 $Y_2$ 、 $X_2$ 、 $W_2$ 、 $L_2$ 、 $R^5$ 及 $M_2$ 如上文所定義。P表示標準胺保護基，例如Boc、CBz、乙酸酯且藉由標準方式進行去保護。 $J_1$ 、 $J_2$ 及 $J_3$ 連同基團A獨立地提供能夠與胺反應之官能基，例如鹵素、硫醚、羧酸、異氰酸酯、磺醯基氯、醛及酮。在任一狀況下，亦可藉由例如Boc、CBz之適合N保護基，利用文獻中及熟習此項技術者已知之方法來保護中間物1。

## 流程 2



呈游離形式之式(I)化合物可以熟習此項技術者所瞭解之習知方式轉化成鹽形式，且反之亦然。可以含有用於結晶之溶劑之水合物或溶劑合物形式獲得呈游離形式或鹽形式之化合物。可自反應混合物回收式(I)化合物且以習知方式將其純化。諸如立體異構體之異構體可以習知方式獲得，例如藉由分步結晶或自相應地經不對稱取代之(例如，光學活性)起始材料進行不對稱合成來獲得。



## 藥理學活性

考慮到後文中替代地稱為"本發明藥劑"之呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物阻斷上皮鈉通道(ENaC)，故該等式(I)化合物適用於治療對阻斷上皮鈉通道起反應之病狀，尤其為受益於黏膜水合作用之病狀。

可藉由阻斷上皮鈉通道治療之疾病包括與調節跨越上皮膜之流體體積相關之疾病。舉例而言，氣管表面液體體積為黏膜纖毛清除及維持肺健康之關鍵調節劑。阻斷上皮鈉通道將促進氣管上皮之黏膜側的流體積聚，進而促進黏液清除且防止黏液及痰在呼吸道組織(包含肺氣管)中積聚。該等疾病包含呼吸道疾病，諸如囊腫性纖維化、原發性纖毛運動困難、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染(急性及慢性；病毒性及細菌性)及肺癌。受上皮鈉通道阻斷影響之疾病亦包括不同於呼吸道疾病之疾病，其與跨越上皮之異常流體調節相關，或許涉及其表面上之保護性表面液體之異常生理學，例如口乾症(口乾)或乾燥性角膜結膜炎(眼乾)。此外，腎中上皮鈉通道之阻斷可用以促進利尿且進而誘導降血壓效應。

根據本發明之治療可為症狀性或預防性的。

囊腫性纖維化包括肺病，包括非典型、輕度、中度及嚴重囊腫性纖維化肺病，以及伴隨其他藥物療法、尤其其他吸入藥物療法發生之氣管高反應性的加重。囊腫性纖維化亦包括受囊腫性纖維化影響之其他器官系統的疾病，例如鼻竇、胃腸道及生殖道之疾病。

慢性阻塞性肺病包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、氣腫以及伴隨其他藥物療法、尤其其他吸入藥物療法發生之氣管高反應性的加重。本發明亦適用於治療任何類型或起源之支氣管炎，包括(例如)急性支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎(arachidic bronchitis)、卡他性支氣管炎(catarrhal bronchitis)、哮吼性(croupus)支氣管炎、慢性支氣管炎或結核性支氣管炎。

哮喘包含內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、嚴重哮喘、支氣管性哮喘、運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌性感染之後所誘發之哮喘。哮喘之治療亦應理解為包含治療(例如)年齡小於4或5歲之受檢者，該等受檢者顯示出喘鳴症狀且已診斷或可診斷為"喘鳴嬰兒"，其為已確立的主要醫療關懷之患者類別且現今常識別為初生或早期哮喘者。(為方便起見，將該特定哮喘病狀稱為"喘鳴嬰兒症候群"。)

哮喘治療中之預防性功效將藉由症狀發作之頻率或嚴重性(例如急性哮喘或支氣管收縮發作之頻率或嚴重性)的降低、肺功能之改善或氣管高反應性之改善來證明。其可另外藉由對於其他症狀療法(亦即當症狀發生時，用於或欲用以限制或中斷症狀發作之療法，例如消炎(例如，皮質類固醇)或支氣管擴張療法)的需求降低來證明。哮喘中之預防性益處在易於"晨間肺功能下降(morning dipping)"之受檢者中尤為明顯。"晨間肺功能下降"為已識別之哮喘症候群，一般達到哮喘者之相當大百分比且特徵為(例如)在

約4-6 am鐘點之間發作，亦即，在通常大體上遠離任何先前所投與之症狀哮喘療法時發作。

上皮鈉通道阻斷劑治療受益於黏膜水合作用之疾病的適用性可藉由在合適的以細胞為主之檢定中測定通道阻斷劑對ENaC之抑制效應來進行測試。舉例而言，內因性表現ENaC或經工程化以過度表現ENaC之單細胞或長滿上皮細胞可用以使用電生理學技術或離子流研究來評估通道功能。參見以下文獻中所述之方法：Hirsh等人，*J Pharm Exp Ther* (2004)；Moody等人，*Am J Physiol Cell Physiol* (2005)。

包括式(I)化合物之上皮鈉通道阻斷劑亦適用作與諸如消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗感染藥物、氯化物-促分泌藥物、替代性黏膜動力學藥物、抗組織胺藥物或止咳藥物之其他藥物組合使用的輔治療劑，尤其在囊腫性纖維化、哮喘或諸如上文所提及的彼等疾病之阻塞性或發炎性氣管疾病的治療中，(例如)適用作該等藥物之治療活性之增效劑或用作降低該等藥物之所需劑量或潛在副作用之方式。

上皮鈉通道阻斷劑可在固定醫藥組合物中與其他藥物混合，或其可單獨、在其他藥物之前、與其他藥物同時或在其他藥物之後投與。

因此，作為另一態樣，本發明包括上皮鈉通道阻斷劑與吸入滲透劑(例如高滲壓鹽水、葡聚糖、甘露糖醇、木糖醇)之組合。此外，與囊腫性纖維化跨膜電導調節劑(Transmembrane Conductance Regulator, CFTR)之功能改

質劑的組合亦包括在本發明中。CFTR包括正常或"野生型" CFTR以及突變CFTR(例如， $\Delta F508$ CFTR、 $G551D$ CFTR)。CFTR功能之改質劑係指CFTR通道功能之增效劑以及校正用CFTR之3類突變觀察到之摺疊異常及轉運缺陷的化合物，例如以下文獻中所述之彼等化合物：WO 2007/021982、WO 2006/099256、WO 2006/127588、WO 2004/080972、WO 2005/026137、WO 2005/035514、WO 2005/075435、WO 2004/111014、WO 2006/101740、WO 2004/110352、WO 2005/120497及US 2005/0176761。

另外，本發明中亦包括與具有不同作用模式之適合黏膜動力學藥劑的組合，該等藥劑諸如嘌呤型P2-受體促效劑(例如INS 37217)、替代性氯化物通道之活化劑(例如Moli-1901 [耐久黴素(duramycin)，SPI-8811)、諸如HiK1之底外側鉀電導之活化劑(例如EBIO、DCEBIO)。

使消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組織胺藥物、止咳藥物、抗生素藥物或DNase藥物與諸如大環內脂抗生素(例如托普黴素(tobramycin)、阿奇黴素(azithromycin))之合適抗感染劑組合，該上皮鈉通道阻斷劑及該藥物在相同或不同醫藥組合物中。適合之DNase藥物包括阿法鏈道酶(dornase alfa)(Pulmozyme™)，其為重組人類去氧核糖核酸酶I(rhDNase)之高度純化溶液，其選擇性分裂DNA。阿法鏈道酶係用以治療囊腫性纖維化。

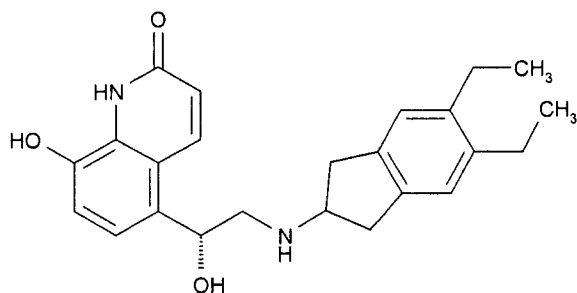
上皮鈉通道阻斷劑與消炎藥物之其它適用組合為與趨化因子受體(例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、

CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5)之拮抗劑的彼等組合，尤其為與CCR-5拮抗劑，諸如先靈葆雅(Schering-Plough)拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D；Takeda拮抗劑，諸如*N*-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基-苯基)-5*H*-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-*N,N*-二甲基-2*H*-哌喃-4-氯化銨(amin-ium chloride)(TAK-770)；及在USP 6,166,037(尤其請求項18及19)、WO 00/66558(尤其請求項8)、WO 00/66559(尤其請求項9)、WO 04/018425及WO 04/026873中所述之CCR-5拮抗劑的彼等組合。

適合之消炎藥物包括類固醇類，尤其為糖皮類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫美他松(mometasone furoate)或WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其為實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101之彼等類固醇)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827及WO 04/66920中所述之類固醇；非類固醇糖皮質激素受體促效劑，諸如DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935及WO 04/26248中所述之促效劑；

LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紫魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo<sup>®</sup> GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)及WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607及WO 04/037805中所揭示之彼等抑制劑；腺苷A2B受體拮抗劑，諸如WO 02/42298中所述之彼等拮抗劑；及 $\beta$ -2腎上腺素受體促效劑，諸如舒喘寧(albuterol)(沙丁胺醇(salbutamol))、間羥異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅

(formoterol)、卡莫特羅 (carmoterol) 及其醫藥學上可接受之鹽，以及 WO 0075114 (該文獻以引用方式併入本文中) 之式 (I) 化合物 (呈游離或鹽或溶劑合物形式)，較佳為其實例之化合物，尤其下式化合物：



其對應於茆達特羅 (indacaterol) 及其醫藥學上可接受之鹽，以及 WO 04/16601 之式 (I) 化合物 (呈游離或鹽或溶劑合物形式)，以及 EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、USP 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/108765 及 WO 04/108676 之化合物。

合適之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼劑或抗毒蕈鹼劑，尤其為異丙托溴銨 (ipratropium bromide)、氧托溴銨 (oxitropium bromide)、噻托銨鹽 (tiotropium salt) 及 CHF 4226 (Chiesi)，及胃長寧 (glycopyrrolate)，且亦包括 EP

424021、USP 3,714,357、USP 5,171,744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422及WO 04/05285中所述之彼等藥劑。

合適之雙重消炎及支氣管擴張藥物包括雙重 $\beta$ -2腎上腺素受體促效劑/蕈毒鹼拮抗劑，諸如USP 2004/0167167、WO 04/74246及WO 04/74812中所揭示之彼等藥物。

合適之抗組織胺藥物包括西替利嗪鹽酸鹽(cetirizine hydrochloride)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、普敏太定(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及非索那定鹽酸鹽(fexofenadine hydrochloride)、艾提斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)以及JP 2004107299、WO 03/099807及WO 04/026841中所揭示之彼等藥物。

根據上文，作為另一態樣，本發明亦提供一種用於治療對阻斷上皮鈉通道起反應之病狀(例如與跨越上皮膜之流體體積的調節相關之疾病，尤其阻塞性氣管疾病)之方法，該方法包含向有需要之受檢者、尤其人類受檢者投與呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明提供呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其用於製造供治療對阻斷上皮



鈉通道起反應之病狀、尤其阻塞性氣管疾病(例如囊腫性纖維化及COPD)之藥劑。

本發明之藥劑可藉由任何適當路徑投與，舉例而言，以(例如)錠劑或膠囊之形式經口投與；例如，經靜脈內非經腸投與；例如，在阻塞性氣管疾病的治療中藉由吸入投與；例如，在過敏性鼻炎之治療中經鼻內投與；局部投與至皮膚；或經直腸投與。在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物，視需要連同用於其之醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。該組合物可含有輔治療劑，舉例而言，如上文所述之消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組織胺藥物或止咳藥物。該等組合物可使用草本製劑技術中已知之習知稀釋劑或賦形劑及技術來製備。因此，口服劑型可包括錠劑及膠囊。用於局部投與之調配物可採用乳膏、軟膏、凝膠或經皮傳遞系統(例如貼片)之形式。用於吸入之組合物可包含氣溶膠或其他可霧化調配物或乾粉調配物。

當該組合物包含氣溶膠調配物時，其較佳含有(例如)氫-氟-烷(HFA)推進劑，諸如HFA134a或HFA227或該等物質之混合物，且可含有一或多種諸如乙醇(至多20重量%)之此項技術中已知之共溶劑及/或一或多種諸如油酸或脫水山梨糖醇三油酸酯之界面活性劑及/或一或多種諸如乳糖之膨化劑。當該組合物包含乾粉調配物時，其較佳含有(例如)具有至多10微米之粒子直徑之式(I)化合物，視需要連同具有所要粒徑分布之稀釋劑或載劑(諸如乳糖)及有助

於保護產物以避免由於濕氣而導致效能劣化之化合物(例如硬脂酸鎂)。當組合物包含噴霧調配物時，其較佳含有(例如)溶解於或懸浮於含有水、諸如乙醇或丙二醇之共溶劑及可為界面活性劑之穩定劑的媒劑中之式(I)化合物。

本發明之其他態樣包括：

(a)呈可吸入形式之式(I)化合物，例如，呈氣溶膠或其他可霧化組合物形式或呈可吸入微粒形式(例如微米化形式)；

(b)包括呈可吸入形式之式(I)化合物之可吸入藥劑；

(c)包含與吸入裝置聯合之呈可吸入形式之式(I)化合物的醫藥產品；及

(d)含有呈可吸入形式之式I化合物之吸入裝置。

在實施本發明時所使用之式(I)化合物之劑量當然將視(例如)欲治療之特定病狀、所要效應及投藥模式而變化。一般而言，適於藉由吸入投藥之日劑量為大約0.005-10 mg，而適於口服投藥之日劑量為大約0.05-100 mg。

### 藥物用途及檢定

在下文中亦稱為"本發明藥劑"之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用作藥物。詳言之，該等化合物具有良好ENaC阻斷劑活性且可在以下檢定中測試。

### 細胞培養

在空氣-液體界面條件下培養人類支氣管上皮細胞(HBEC)(Cambrex)，提供分化良好之黏膜纖毛表型。

使用Gray及同事(Gray等人，1996)所述之方法之修改方

法培養HBEC。將細胞接種於塑膠T-162燒瓶中，且使其在補充有以下各物之支氣管上皮細胞生長培養基(BEGM; Cambrex)中生長：牛腦下垂體提取物(52  $\mu\text{g/ml}$ )、氫化可的松(hydrocortisone)(0.5  $\mu\text{g/ml}$ )、人類重組表皮生長因子(0.5  $\text{ng/ml}$ )、腎上腺素(0.5  $\mu\text{g/ml}$ )、運鐵蛋白(10  $\mu\text{g/ml}$ )、胰島素(5  $\mu\text{g/ml}$ )、視黃酸(0.1  $\mu\text{g/ml}$ )、三碘甲狀腺素(6.5  $\mu\text{g/ml}$ )、健他黴素(gentamycin)(50  $\mu\text{g/ml}$ )及兩性黴素B(amphotericin B)(50  $\text{ng/ml}$ )。每隔48小時更換培養基，直至細胞生長到匯合度90%。隨後，將細胞繼代且接種( $8.25 \times 10^4$ 個細胞/嵌片)於含有BEGM中之50% DMEM之分化培養基中的聚碳酸酯Snapwell嵌片(Costar)上，該BEGM具有與上文相同之補充物，但不含三碘甲狀腺素且最終視黃酸濃度為50 nM(全反式視黃酸)。將細胞在培養物中先維持浸沒7天後，接續之培養期均使其暴露出頂端空氣界面。此時，將培養基改變成含有2% v/v Ultroser G之DMEM:F12培養基繼續培養。在用於尤斯腔室(Ussing Chamber)之前，自所有培養基之3種進料中移除兩性黴素B。採用在建立頂端空氣界面後培養7天與21天之間之細胞。在所有培養階段，在空氣恆溫箱中將細胞維持在37°C、5%  $\text{CO}_2$ 中。

#### 短路電流(ISC)量測

將Snapwell插入物安裝在垂直擴散腔室(Vertical Diffusion Chamber)(Costar)中且用維持在37°C下的含有(以mM計)以下各者之連續充氣林格溶液(5%  $\text{CO}_2$ 於 $\text{O}_2$ 中；pH

7.4) 浸泡：120 NaCl、25 NaHCO<sub>3</sub>、3.3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、1.2 CaCl<sub>2</sub>、1.2 MgCl<sub>2</sub>及10葡萄糖。所用之所有生理鹽溶液之溶液容積滲透濃度均在280與300 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O之間。將細胞電壓箝位至0 mV(EVC4000型；WPI)。藉由以30 s時間間隔施加1或2 mV脈衝及根據歐姆定律(Ohm's law)計算RT來量測RT。使用PowerLab工作站(ADInstruments)記錄資料。

將測試化合物製備為DMSO(95%)中之10 mM儲備溶液。在適當媒劑(蒸餾H<sub>2</sub>O或林格溶液)中新鮮製備連續3倍稀釋液。將初始濃縮物作為5 μl中之1000 ×濃縮物添加至頂端腔室中，從而在尤斯腔室之5 ml體積中產生最終1 ×濃度。化合物之後續添加係以3.3 μl體積之1000 ×連續稀釋儲備溶液來添加。在完成濃度-反應實驗時，將胺氯吡脒(amiloride)(10 μM)添加至頂端腔室中以使得能測出全部胺氯吡脒敏感性電流。在各實驗開始時，建立胺氯吡脒對照IC<sub>50</sub>。

結果表示為胺氯吡脒敏感性ISC之平均抑制百分比。繪製濃度-反應曲線且使用GraphPad Prism 3.02來產生IC<sub>50</sub>值。通常對細胞插入物執行兩次且基於平均抑制百分比資料計算IC<sub>50</sub>。

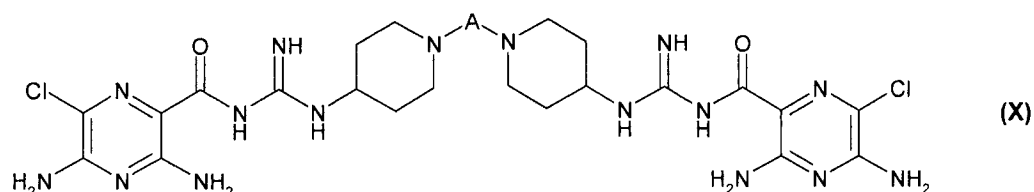
下文實例之化合物通常在上述資料量測中具有低於10 μM之IC<sub>50</sub>值。舉例而言，實例2、4、7、13及23之化合物分別具有0.0015、0.010、0.006、0.001及0.0016 μM之IC<sub>50</sub>值。

藉由以下實例來說明本發明。

### 【實施方式】

#### 實例

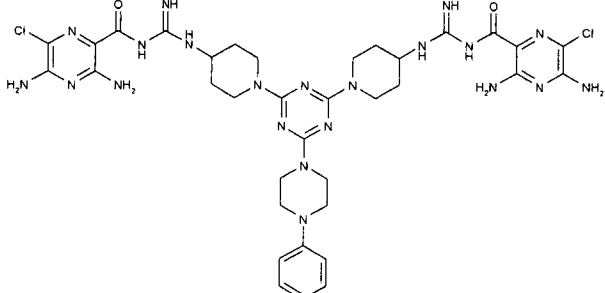
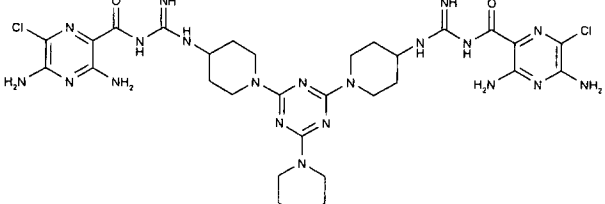
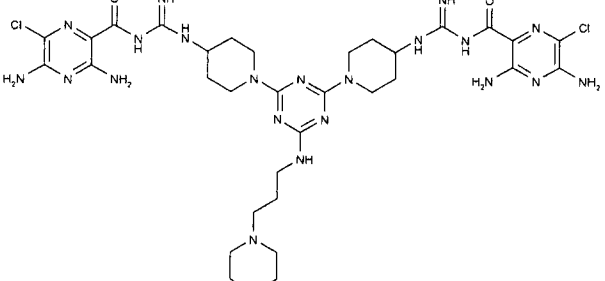
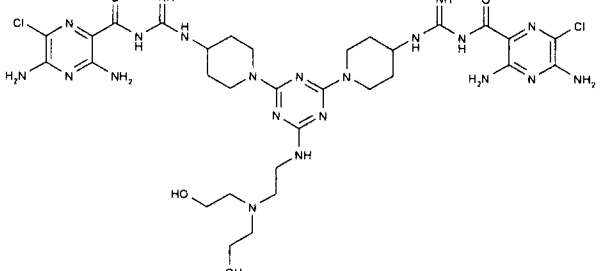
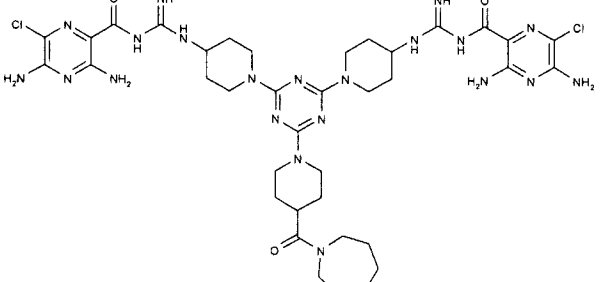
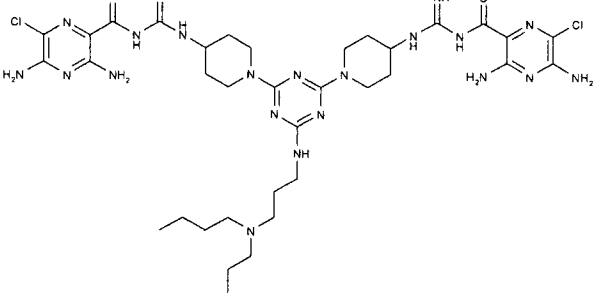
亦具有式(X)之式(I)化合物：

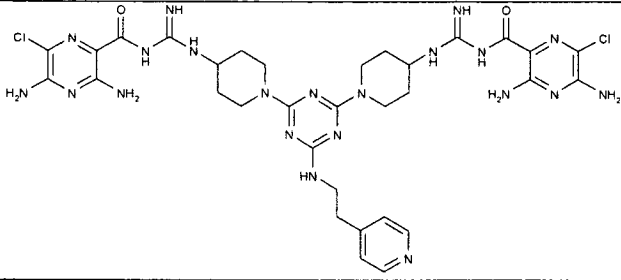
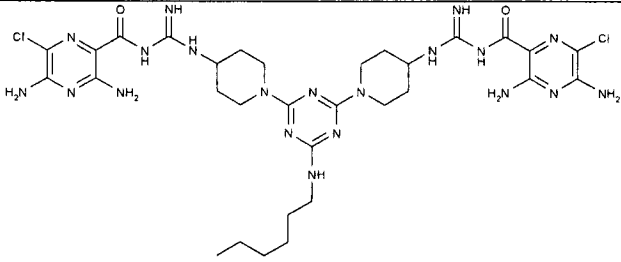
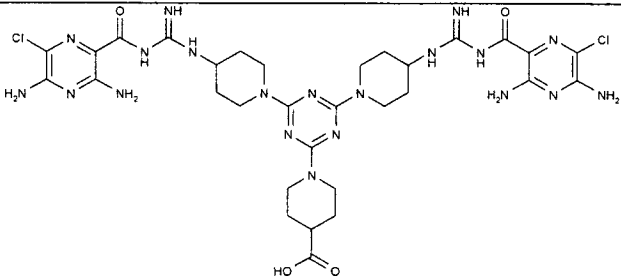
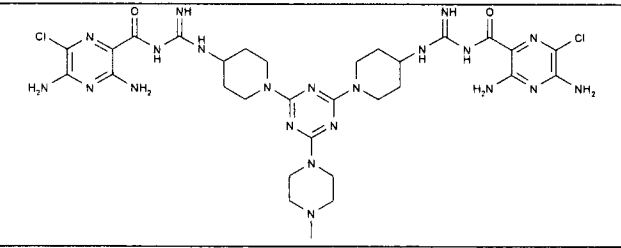
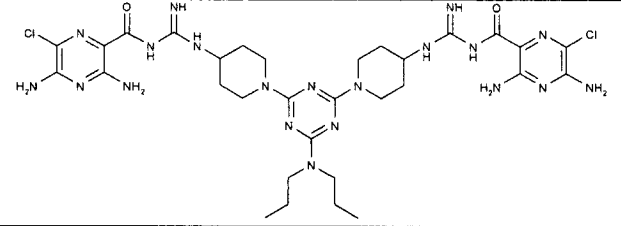
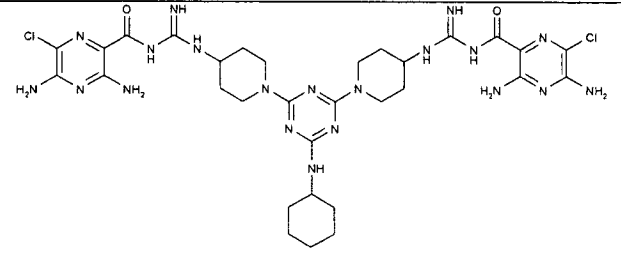
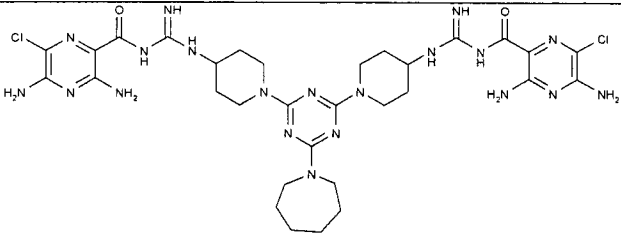


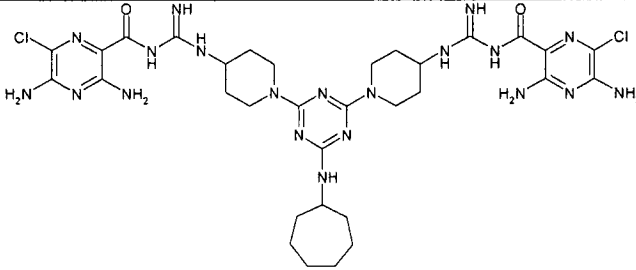
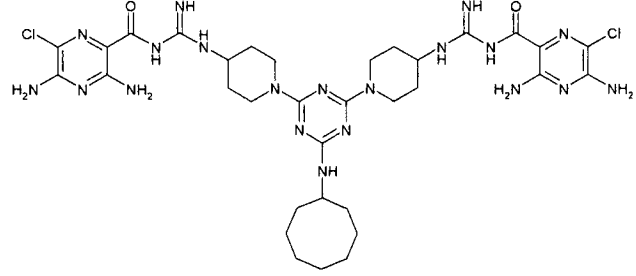
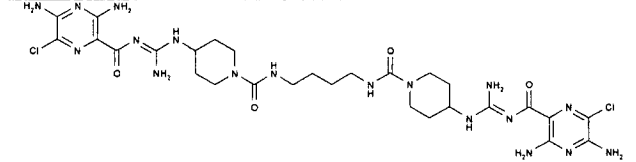
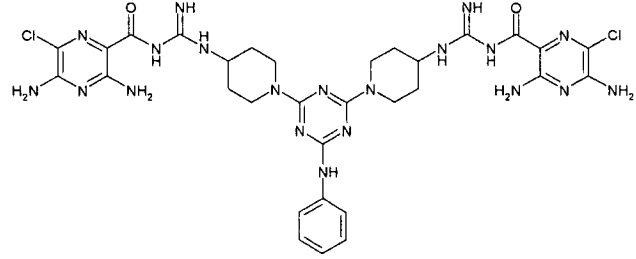
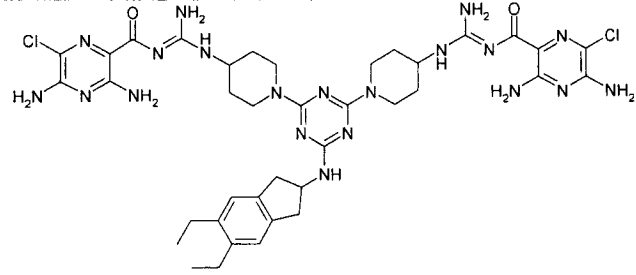
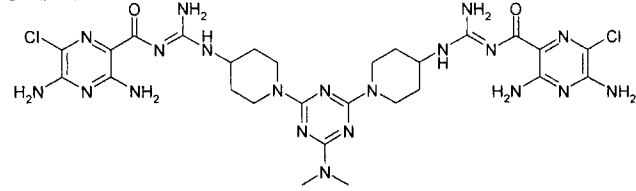
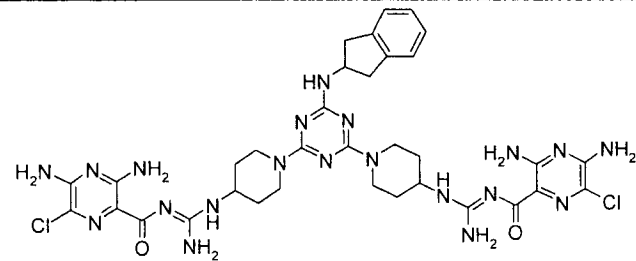
展示於下表1中，其製備方法描述於下文中。

表 1

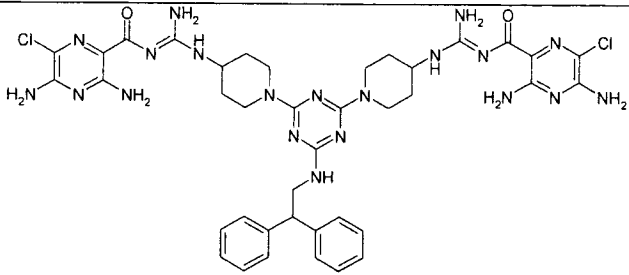
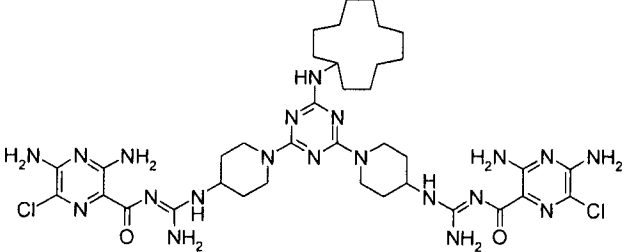
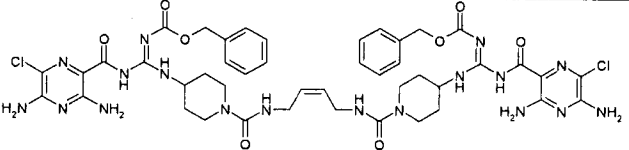
實例	結構	M/z [M+H] <sup>+</sup> 或 [M+2H] <sup>2+</sup>
1		813
2		785
3		819
4		378 [M+2H] <sup>2+</sup>
5		739
6		651
7		701

實例	結構	M/z [M+H] <sup>+</sup> 或 [M+2H] <sup>2+</sup>
8		432 [M+2H] <sup>2+</sup>
9		787
10		846
11		849
12		910
13		887

實例	結構	M/z [M+H] <sup>+</sup> 或 [M+2H] <sup>2+</sup>
14		824
15		801
16		829
17		800
18		801
19		799
20		800

實例	結構	M/z [M+H] <sup>+</sup> 或 [M+2H] <sup>2+</sup>
21		813
22		827
23		765
24		
25		890
26		745
27		833



實例	結構	M/z [M+H] <sup>+</sup> 或 [M+2H] <sup>2+</sup>
28		898
29		442 [M+2H] <sup>2+</sup>
30		1031

### 通用條件

在使用電噴霧電離之開放使用 Waters 600/ZQ HPLC/質譜儀系統上執行質譜。[M+H]<sup>+</sup>及[M+2H]<sup>2+</sup>係指單一同位素分子量。

DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	二甲基胺基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亞甲基]-二甲基-銨；六氟磷酸酯
IPA	異丙醇

MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基吡咯啉酮
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

在指定化合物之鹽形式時，省略平衡離子之化學計量。熟習此項技術者應瞭解，化合物並不限於單鹽形式且其可以二鹽、三鹽或其他化合物：平衡離子化學計量存在。

**實例 1** N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)氫溴酸鹽

**步驟 1**：(1,1'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸苄酯

在惰性氮氣氛下，向(4-羧甲基-苯基)-乙酸(0.5 g, 2.57 mmol)於無水DCM(10 mL)中之懸浮液中添加TEA(0.7 mL, 5.14 mmol)，接著添加二苯基磷醯基疊氮化物(1.1 mL, 5.14 mmol)。在回流下攪拌2小時後，用(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(哌啶-4-基胺基)亞甲基胺基甲酸苄酯(中間物 C)(1.72 g, 3.9 mmol)及TEA(0.7 mL, 5.14 mmol)於DCM/DMF(10 mL)中之溶液處理該混合物。在38°C下，將

所得混合物加熱隔夜且接著使其冷卻至室溫。在真空下移除溶劑且藉由矽石層析法，以9:1 DCM/甲醇溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

**步驟2：** N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)氫溴酸鹽

在45°C下，將(1,1'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸苄酯(步驟1)(0.2 g, 0.18 mmol)於乙酸(5 mL)中之33% HBr中之懸浮液加熱5小時。冷卻至室溫後，在真空下移除溶劑且用水(約20 mL)緩慢處理粗物質直至固體沈澱。藉由過濾收集固體且用水、MeOH及乙醚洗滌以提供標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 813。

**實例2** N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)氫溴酸鹽

類似於實例1，藉由以1,4-伸苯基二異氰酸酯替換1,4-雙異氰酸酯基甲基-苯(當場製備)來製備該化合物。[M+H]<sup>+</sup> 785。

**實例3** N,N'-(1,1'-(環己烷-1,3-二基雙(亞甲基))雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲

**醯胺)三氟乙酸酯**

類似於實例1，藉由以1,3-雙異氰酸酯基甲基-環己烷替換1,4-雙異氰酸酯基甲基-苯(當場製備)來製備該化合物。  
[M+H]<sup>+</sup> 819。

**實例4 N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)鹽酸鹽**

**步驟1**：(1,1'-(1,4-伸苯基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸第三丁酯

用TEA(8.5 ml)處理[4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽(中間物D)(1.1 g, 3.32 mmol)於DMF(27.5 ml)中之攪拌懸浮液，且隨後在室溫下攪拌。添加中間物A(2.5 g, 6.99 mmol)且在60°C下，將所得混合物加熱2天。隨後過濾反應混合物，同時在真空下仍為溫的，且在真空下乾燥所得固體以得到呈白色固體之產物，  
[M+H]<sup>+</sup> 955。

**步驟2**

在室溫下，將來自步驟1之產物懸浮於1,4-二噁烷中之4.0 M HCl(2.15 ml, 8.6 mmol)及1,4-二噁烷(1 mL)中歷時2天。在真空下移除溶劑且將固體冷凍乾燥以得到標題化合物。  
[M+H]<sup>+</sup> 755。

**實例5 N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-**

二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)

將3,5-二胺基-6-氯-N-(N-哌啶-4-基甲脒基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(中間物E)(8.0 g, 20.7 mmol)及無水DIPEA(25 mL)於DMF(80 mL)中之溶液冷卻至0°C, 且用三氯三嗪(1.9 g, 10.4 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液處理。在0°C下攪拌1小時後, 使反應混合物溫至室溫隔夜。隨後, 用逐滴添加之MeCN(500 mL)處理混合物, 同時劇烈攪拌超過1小時。藉由在真空下過濾收集所得精細懸浮液且用MeCN(2×250 mL)洗滌。隨後, 在0°C下於MeCN中對固體進行超音波降解處理, 過濾且在真空下乾燥以得到標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 739。

實例6 N,N'-(1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)雙(氮烷二基))雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)鹽酸鹽

步驟1: (1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)雙(氮烷二基))雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽

用TEA(100 mg, 1.0 mmol)處理雙(4-胺基哌啶-1-基)甲酮(中間物F)(43 mg, 0.11 mmol)及中間物A(90 mg, 0.25 mmol)於DMF(1.5 mL)中之懸浮液, 且在70°C下加熱48小時。藉由逆相管柱層析(Isolute™ C18, 水中之0-100%乙腈-0.1% HCl)純化反應混合物, 得到於30 ml溶離劑(水中之乙腈-0.1% HCl)溶液中之標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 850。

**步驟 2** : N,N'-(1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)雙(氮烷二基))(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)鹽酸鹽

用 TFA(4 mL)處理 30 mL 溶離劑(水中之乙腈-0.1% HCl)中之(1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)雙(氮烷二基))雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(0.25 mmol), 且在室溫下將混合物攪拌 3 天。在真空下移除溶劑且藉由逆相管柱層析(Isolute™ C18, 水中之 0-100% 乙腈-0.1% HCl)進行純化, 得到標題化合物。 $[M+H]^+$  651。

**實例 7** N,N'-(1,1'-(1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)鹽酸鹽

類似於實例 6, 藉由以 1,1'-(1,3,5-三嗪-2,4-二基)二哌啶-4-胺·4HCl 替換雙(4-胺基哌啶-1-基)甲酮·4HCl(中間物 F)來製備該化合物。 $[M+H]^+$  701。

**實例 8** N,N'-(1,1'-(6-(4-苯基哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)乙酸酯

用 N-苯基哌嗪(0.275 g, 1.70 mmol)處理 N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例 5)(0.25 g, 0.34 mmol)於 DMF(2 mL)中之溶液, 且在 30°C 下攪拌隔夜。將 MeCN(3 mL)逐滴添加至攪拌混合物中,

且藉由過濾收集所得黃色沈澱物。將沈澱物溶解於MeOH中且乾燥加載於砂石上。藉由砂石急驟層析法，以1:MeOH/DCM-4% NH<sub>3</sub>溶離來進行純化，產生固體，藉由自乙酸/EtOH再結晶進一步純化該固體以得到標題化合物。 $[M+2H]^{2+}$  432。

**實例 9** N,N'-(1,1'-(6-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)

類似於實例 8，藉由以嗎啉替換N-苯基哌嗪來製備該化合物。 $[M+H]^+$  787。

**實例 10** N,N'-(1,1'-(6-(3-嗎啉基丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯

用3-(N-嗎啉基)丙胺(29 mg, 0.2 mmol)處理N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例 5)(0.15 mg, 20  $\mu$ mol)於NMP(0.5 mL)中之溶液，且隨後在50°C下攪拌隔夜。藉由定質量半製備性HPLC(mass directed semi-preparative HPLC)進行之純化提供標題化合物。 $[M+H]^+$  846。

#### 實例 11 至 22

該等化合物，即：

- N,N'-(1,1'-(6-(2-(雙(2-羥基乙基)胺基)乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺

- 基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例11)；
- N,N'-(1,1'-(6-(4-(氮雜環庚烷-1-羰基)哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例12)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(3-(二丁基胺基)丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例13)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(2-(吡啶-4-基)乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例14)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例15)；
  - 1-(4,6-雙(4-(3-(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-羰基)胍基)哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌啶-4-甲酸三氟乙酸酯(實例16)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例17)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(二丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌



- 啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例18)；
- N,N'-(1,1'-(6-(環己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例19)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例20)；
  - N,N'-(1,1'-(6-(環己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯(實例21)；及
  - N,N'-(1,1'-(6-(環辛基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例22)，

係類似於實例10，藉由以適當胺替換3-(N-嗎啉基)丙胺來製備。

**實例23** N,N'-(1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)氫溴酸鹽

**步驟1**：N,N'-(1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((苄氧基羰基胺基)甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)

在惰性氮氣氛下，在50°C下將包含DMF(420 mL)中之(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苄酯(中間物B)(18.6 g, 45.0 mmol)及N,N'-(丁烷-1,4-二基)雙(4-胺基哌啶-1-甲醯胺)(中間物F)(6.3 g, 15.4 mmol)之混合物攪拌超過3天。將反應混合物熱過濾，添加胺基甲基聚苯乙烯(淨化劑樹脂)且在50°C下將混合物攪拌隔夜。將樹脂過濾且用DMF洗滌，隨後在真空下濃縮濾液以得到固體殘餘物，將該殘餘物再溶解於最低量之DMF中，且在室溫下將其逐滴添加至經攪拌之MeCN溶液中，從而產生固體。將該固體過濾，用MeCN洗滌以得到呈固體之標題化合物。 $[M+H]^+$  1033。

**步驟2：**N,N'-(1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)氫溴酸鹽

在50°C下，將水(1.5 mL)中之N,N'-(1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((苄氧基羰基胺基)甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(646 mg)及於乙酸(6 mL)中之33% HBr攪拌隔夜。在真空下移除溶劑且藉由自MeOH/IPA再結晶來純化所得粗殘餘物。藉由用MeOH/EtOH、接著MeOH/IPA濕磨來進一步純化殘餘物以得到標題化合物。 $[M+H]^+$  765。

**實例 24** N,N'-(1,1'-(6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙

**(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)三氟乙酸酯**

在35°C下，將3,5-二胺基-6-氯-N-(N-哌啶-4-基甲脒基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(中間物E)(200 mg, 0.52 mmol)、(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-苯胺(60 mg, 0.25 mmol)及DIPEA(205 mg, 1.6 mmol)於NMP(4 mL)中之溶液攪拌隔夜。隨後將反應混合物逐滴添加至MeCN中，且藉由過濾收集所得白色固體。將固體溶解於1:1 MeCN：水(0.1% TFA)(60 mL)中，冷卻且使其靜置4天。過濾所得懸浮液以得到呈固體之標題化合物。

**實例 25 N,N'-(1,1'-(6-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-節-2-基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)**

使N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例5)(250 mg, 0.34 mmol)及5,6-二乙基二氫節-2-基胺鹽酸鹽(225 mg, 1.00 mmol; 參見Prashad等人, *Org Process Res Dev*, 第10卷, 第1期, 第135-141頁(2006))懸浮於0.5-2.0 ml Biotage微波小瓶中之具有DIPEA(350  $\mu$ l, 260 mg, 2.00 mmol)之DMF(1 ml)中。將小瓶密封，且使用微波照射在60°C下將反應物加熱24小時，接著在70°C下加熱22.5小時。藉由將反應混合物添加至乙腈(50 ml)中造成之沈澱得到標題化合物及呈灰色固體之N,N'-(1,1'-(6-(二甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌

啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)之混合物。藉由定質量製備性 HPLC，接著用乙醚研磨進行之純化得到呈淺黃色粉末狀之標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 890。

**實例 26** N,N'-(1,1'-(6-(二甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(啉啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)

該化合物係作為實例 25 之合成中之副產物來製備。  
[M+H]<sup>+</sup> 745。

#### 實例 27-29

該等化合物，即：

- N,N'-(1,1'-(6-(2,3-二氫-1H-節-2-基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(啉啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例 27)；
- N,N'-(1,1'-(6-(2,2-二苯基乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(啉啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例 28)；及
- N,N'-(1,1'-(6-(環十二烷基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(啉啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例 29)，

係類似於實例 25，藉由以適當胺替換 5,6-二乙基二氫節-2-基胺鹽酸鹽而自 N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(啉啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二

胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)(實例5)製備。

**實例 30 (1,1'-(Z)-丁-2-烯-1,4-二基雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸苄酯**

在 60°C 下，將((Z)-4-苯氧基羰基胺基-丁-2-烯基)-胺基甲酸苄酯(中間物 J)(325 mg, 1.0 mmol)、(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(哌啶-4-基胺基)亞甲基胺基甲酸苄酯(中間物 C)(1.25 g, 2.2 mmol)及 TEA(0.6 ml, 4.4 mmol)於 DMF(4 ml)中之溶液加熱隔夜。用水處理該混合物且使其在室溫下靜置 10 分鐘。將 IPA(20 ml)添加至所得固體中且過濾該混合物以得到呈固體之標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 1031。

**中間物之製備**

**中間物 A (3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯**

**步驟 1：3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-甲酸鋰**

在 5-10°C (冰浴)下，用氫氧化鋰(46.6 g, 1111 mmol)於水(500 mL)中之懸浮液逐滴處理 3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(110 g, 542.9 mmol)於 MeOH(500 mL)中之經攪拌懸浮液。將反應混合物加熱至 50°C 歷時 5 小時，隨後冷卻至室溫且攪拌隔夜。藉由過濾收集所得沈澱物且在真空烘箱中乾燥以得到呈鋰鹽(二水合物)之標題化合物。[M-Li]<sup>-</sup> 187。

**步驟 2：胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯**

在室溫下，用 4 M NaOH(15 mL)處理 S-甲基-異硫脲硫酸

酯(10 g, 35.9 mmol)於甲苯(75 mL)中之經攪拌懸浮液。向該兩相混合物中一次性添加二碳酸二第三丁酯(3.27 g, 15 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時，隨後加熱至60°C隔夜。將有機部分分離，用鹽水溶液洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下濃縮成黏性油狀物，該油狀物在高真空下結晶以得到呈無色固體之標題化合物。

**步驟3：(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞甲基  
胺基甲酸第三丁酯**

在惰性氮氣氛下，用HATU(41 g, 107.83 mmol)逐份處理3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-甲酸鋰(22.6 g, 98.03 mmol)於DMF(400 mL)中之攪拌懸浮液。在室溫下，將反應混合物攪拌2小時，且隨後經10分鐘之時期，逐份添加胺基(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(20.5 g, 107.83 mmol)。在室溫下，將反應混合物再攪拌1.5小時，隨後加熱至50°C且攪拌隔夜。將所得沈澱物熱過濾，用水洗滌且在真空烘箱(40°C)中乾燥隔夜以得到標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 361。

**中間物B (3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞  
甲基胺基甲酸苄酯**

向1-(3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-2-甲基-異硫脲氫碘酸鹽(中間物I)(50 g, 0.129 mol)於無水THF(1 L)中之經攪拌溶液中添加TEA(18 mL, 0.129 mol)，接著添加N-(苄氧基羰基)-琥珀醯亞胺(32.1 g, 0.129 mol)。隨後，將反應混合物加熱至回流(66°C)歷時6小時。使反應物冷卻至室溫，隨後在真空下濃縮成黃色固體。將粗物質懸浮於

EtOAc(500 mL)及水(500 mL)中且劇烈濕磨歷時30分鐘之時期。過濾所得懸浮液且在真空烘箱(40°C)中經P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>乾燥以得到呈淺黃色固體之產物。[M+H]<sup>+</sup> 395。

中間物 C (3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(哌啶-4-基胺基)亞甲基胺基甲酸苄酯

步驟1：4-(2-(苄氧基羰基)-3-(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-羰基)胍基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在回流下，將(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸苄酯(中間物B)(6.7 g, 17 mmol)及4-胺基-1-Boc-哌啶(4.1 g, 20.4 mmol)於無水THF(150 mL)中之懸浮液加熱隔夜。在真空下移除溶劑且在濃縮時形成固體。分離固體且保留，且濃縮剩餘母液以形成固體。使固體於EtOAc與水之間分溶，且將有機部分乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空下部分濃縮且隨後使其結晶。過濾晶體且與所保留之固體組合以得到標題產物。[M+H]<sup>+</sup> 547。

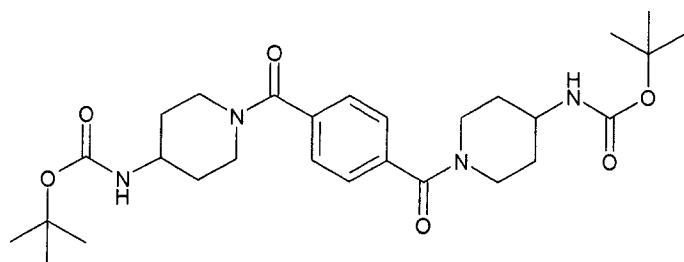
步驟2：(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(哌啶-4-基胺基)亞甲基胺基甲酸苄酯

用二噁烷(40 mL)中之4 M HCl處理4-(2-(苄氧基羰基)-3-(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-羰基)胍基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(步驟1)(6.3 g, 11.5 mmol)於二噁烷(250 mL)及MeOH(小體積)中之懸浮液，且在40°C下將其攪拌隔夜。將所得懸浮液過濾且使固體於水(800 mL)與EtOAc(800 mL)之間分溶。添加1 M NaOH以將pH值調整至pH 8且將有機部分分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空下濃縮以得到標題化合物。

$[M+H]^+$  447。

中間物 D [4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮

步驟 1：



在惰性氮氣氛下，將對酞醯基氯 (50.7 g, 0.249 mol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液緩慢添加至 4-(N-Boc-胺基)哌啶 (100 g, 0.499 mol) 及三乙胺 (104 mL, 0.749 mol) 於 DMF (800 mL) 中之混合物中。在室溫下，使反應混合物攪拌隔夜。形成白色懸浮液且用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (500 mL) 及水 (500 mL) 緩慢中止所得混合物。將所得懸浮液攪拌 30 分鐘且在真空下過濾以得到白色固體。在  $45^\circ\text{C}$  下，在真空下乾燥固體以產生所需產物。  $[M+H]^+$  531。

步驟 2：[4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽

用二噁烷 (236 ml) 中之 4 M HCl 處理包含 1,4-二噁烷 (236 ml) 中的來自步驟 1 之產物 (50 g, 0.09 mol) 之混合物。在室溫下，使所得懸浮液攪拌隔夜。在真空下過濾所得懸浮液且用乙醚 (3×200 ml) 洗滌以產生所要產物。在真空下乾燥所回收之固體歷時 2 天以得到標題化合物。  $[M+H]^+$  331。

或者，可在 DCM 中之 TMSI 存在下，在室溫下進行步驟 2

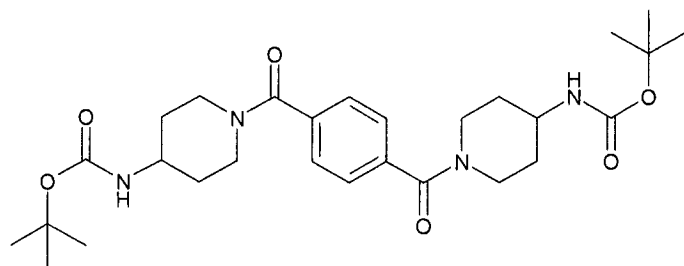


以得到 [4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮。

### 中間物 D-替代合成路徑

[4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮

#### 步驟 1 :



在惰性氬氣氛下，經 20 分鐘用 4-(N-Boc-胺基)哌啶 (2.00 g, 10.0 mmol) 之溶液逐滴處理對酞醯基氯 (1.02 g, 5.0 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液。在室溫下，使反應混合物攪拌 40 分鐘且隨後逐滴添加 TEA (2.09 mL, 15.0 mmol)。形成白色懸浮液且繼續攪拌 2 小時。用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 mL) 及水 (100 mL) 洗滌所得混合物。使用相分離紙，在真空下過濾所得混合物以得到白色固體。在 45°C 下，在真空下乾燥固體以產生所需產物。[M+H]<sup>+</sup> 531。

**步驟 2 :** [4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮二氫溴酸鹽

在室溫下，將包含乙酸中之 33% HBr (13.4 mL, 25.3 mmol) 中的來自步驟 1 之產物 (1.34 g, 2.53 mmol) 之混合物攪拌隔夜。用 DCM (10-20 mL) 稀釋所得懸浮液且在真空下過濾。在真空下乾燥所回收之固體歷時 2 天以得到標題化合物。[MH<sup>+</sup> 331.16]。

或者，可在二噁烷中之4 M HCl存在下進行步驟2以得到[4-(4-胺基-哌啶-1-羰基)-苯基]-(4-胺基-哌啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽。

**中間物 E 3,5-二胺基-6-氯-N-(N-哌啶-4-基甲脒基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽**

攪拌1-(3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-2-甲基-異硫脲氫碘酸鹽(7.2 g, 18.4 mmol)及4-胺基-1-Boc-哌啶(5.5 g, 27.5 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液，且在50°C下加熱4小時。用水(150 mL)稀釋該混合物且超音波降解處理2小時。藉由過濾收集所得懸浮液且將其懸浮於二噁烷(40 mL)中之4 M HCl中。添加MeOH(20 mL)且在室溫下攪拌混合物隔夜且隨後過濾。用EtOH(2×10 mL)洗滌固體且乾燥以得到標題化合物。 $[M+H]^+$  313。

**中間物 F 雙(4-胺基哌啶-1-基)甲酮鹽酸鹽**

**步驟1：1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)二胺基甲酸第三丁酯**

用三光氣(0.503 g, 1.7 mmol)於DCM(8 mL)中之溶液逐滴處理4-N-Boc-胺基-哌啶(2.0 g, 10.2 mmol)於DCM(8 mL)中之經冷卻(0°C)、經攪拌溶液。使混合物溫至室溫且隨後再繼續攪拌2小時，此後使混合物於DCM與1 M NaOH之間分溶。將有機部分分離，用1 M HCl、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌，乾燥且在真空下濃縮以得到標題化合物。 $MH^+$  427。

**步驟2：雙(4-胺基哌啶-1-基)甲酮**

在室溫下，將1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)二胺基甲酸第

三丁酯(1.0 g, 2.3 mmol)於二噁烷(3 mL)中之4 M HCl及MeOH(5 mL)中之溶液攪拌隔夜。在真空下移除溶劑以得到呈白色固體之標題化合物。 $[M+H]^+$  227。

**中間物 G 1,1'-(1,3,5-三嗪-2,4-二基)二哌啶-4-胺鹽酸鹽**

類似於中間物F，藉由以2,4-二氯-1,3,5-三嗪替換三光氣來製備該化合物。在THF中進行步驟1。

**中間物 H N,N'-(丁烷-1,4-二基)雙(4-胺基哌啶-1-甲醯胺)**

**步驟1：**1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基)二胺基甲酸第三丁酯

用1,4-二異氰酸酯基丁烷(317  $\mu$ L, 2.49 mmol)處理4-N-Boc-胺基哌啶(1.0 g, 4.99 mmol)及無水DCM(20 mL)之溶液，且在室溫下使其攪拌隔夜。過濾所得懸浮液且用DCM洗滌以得到標題化合物。 $[M+H]^+$  541。

**步驟2：**N,N'-(丁烷-1,4-二基)雙(4-胺基哌啶-1-甲醯胺)

用TFA(25 mL)、接著水(催化量)處理1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基)二胺基甲酸第三丁酯(1.26 g, 2.33 mmol)於MeOH(10 mL)中之懸浮液，且在室溫下將所得溶液攪拌5天。在真空下移除DCM、MeOH及TFA且用小體積之水稀釋殘餘物，且藉由添加4 M NaOH進行中和。在冷卻環境(冷凍機)中，使混合物結晶隔夜，過濾所得晶體且在真空下乾燥以得到標題化合物。 $[M+H]^+$  341。

**中間物 I 1-(3,5-二胺基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-2-甲基-異硫脲**

用溶解於DCM(5 mL)中之TFA(0.412 mL, 5.543 mmol)

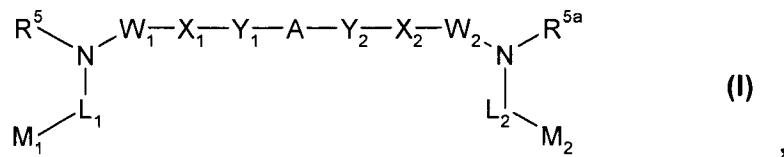
逐滴處理(3,5-二氨基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)(甲硫基)亞甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物A)(200 mg, 0.554 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌懸浮液，從而產生黃色溶液。在室溫下，將反應混合物攪拌4小時，在真空下移除溶劑以得到黃色油狀物，該油狀物含有少量固體。將該油狀物溶解於水中且藉由過濾來移除未溶解之固體。用NaHCO<sub>3</sub>將水性濾液鹼化至pH 9，且藉由過濾來收集所得沈澱物且在真空烘箱(40°C)中乾燥隔夜以得到標題化合物。[M+H]<sup>+</sup> 261。

**中間物J ((Z)-4-苯氧基羰基胺基-丁-2-烯基)-胺基甲酸苯酯**

用吡啶(1.9 g, 24 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液逐滴處理氯甲酸苯酯(3.4 g, 22 mmol)於DCM(70 ml)中之經攪拌溶液。經15分鐘，向該混合物中逐滴添加DCM(20 ml)中之(Z)-丁-2-烯-1,4-二胺(根據Fabiano等人，Synthesis, (2), 190 (2); 1987之程序製備)。在室溫下，將所得混合物攪拌4小時且於DCM與水之間分溶。將有機部分分離且用水、0.5 M HCl(2×)、NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(2×)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空下濃縮。藉由矽石層析法，以DCM中之0-1% MeOH溶離來純化粗產物，得到標題化合物；[M+H]<sup>+</sup> 327。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I)化合物：

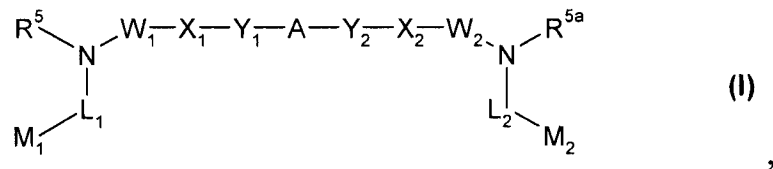


或其互變異構體，或立體異構體，或溶劑合物，或醫藥學上可接受之鹽，

其中  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $A$ 、 $R^5$  及  $R^{5a}$  係如本文中所定義，該化合物係用於治療可藉由阻斷上皮鈉通道治療之病狀，尤其為受益於黏膜水合作用之病狀。

## 六、英文發明摘要：

A compound of formula (I)

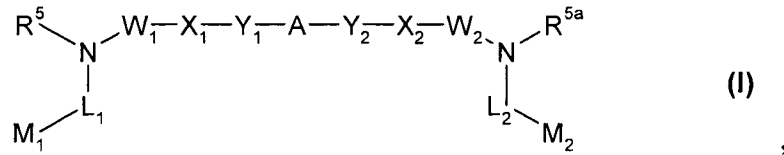


or tautomers, or stereoisomers, or solvates, or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $A$ ,  $R^5$  and  $R^{5a}$  are as defined herein for the for treatment of conditions treatable by the blockade of an epithelial sodium channel, particularly conditions benefiting from mucosal hydration.

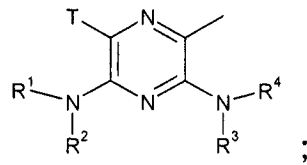
## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



或其互變異構體，或立體異構體，或溶劑合物，或醫藥學上可接受之鹽，

其中

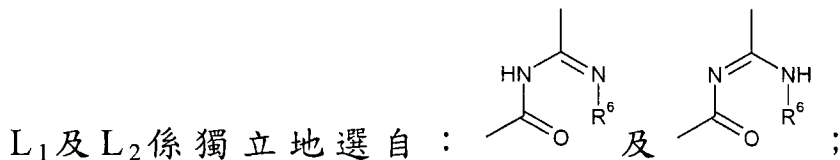


M<sub>1</sub>及M<sub>2</sub>獨立地為

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係獨立地選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基羰基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基、4至14員雜環基、經4至14員雜環基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基及經C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所連接之氮原子一起形成視需要經R<sup>14</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>員雜環基，或

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>與其所連接之氮原子一起形成視需要經R<sup>14</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>員雜環基；



R<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>5a</sup>係獨立地選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基羰基、硝基、

氰基、 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基、4至14員雜環基、經4至14員雜環基取代之 $C_1-C_8$ 烷基及經 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基取代之 $C_1-C_8$ 烷基；

$W_1$ 及 $W_2$ 係獨立地選自 $C_0-C_8$ 伸烷基；

$X_1$ 及 $X_2$ 係獨立地選自4至14員雜環基；

$Y_1$ 及 $Y_2$ 獨立地為 $-C_0-C_8$ 伸烷基-，或 $C_1-C_8$ 烷基胺基；

A係選自 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基、 $-\text{CONR}^{11a}-(C_1-C_8$ 伸烷基)- $\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-(C_1-C_8$ 伸烷基)- $\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-(C_1-C_8$ 伸烯基)- $\text{CO}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{CO}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{Z}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{11a}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{Z}-(C_0-C_8$ 伸烷基)- $\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ 、 $C_3-C_{15}$ 碳環基及4至14員雜環基；

Z係選自 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基、 $C_3-C_{15}$ 碳環基及4至14員雜環基；

T係選自H、鹵素、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_1-C_8$ 鹵烷基、 $C_1-C_8$ 鹵烷氧基、 $C_3-C_{15}$ 碳環基、硝基、氰基、 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基，及經 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基取代之 $C_1-C_8$ 烷基；

其中除非另外規定，否則各 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基及各4至14員雜環基或5至14員雜環基視需要獨立地經一或多個選自以下各者之基團取代：OH、 $C_1-C_8$ 烷氧基、 $C_1-C_8$ 烷基、鹵素、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、視需要經羥基取代之羥基 $C_1-C_8$ 烷氧基、 $(C_0-C_4$ 伸烷基) $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(C_0-C_4$ 伸烷基)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{O}-(C_1-C_4$ 伸烷基)- $\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{O}-(C_1-C_4$ 伸烷基)-

$\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳烷氧基、 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳烷基、 $\text{SH}$ 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{伸烷基})$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{伸烷基})$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{伸烷基})$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}(\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{碳環基})$ (其中該碳環基視需要經鹵素或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基取代)、 $\text{R}^{15}$ 、經 $\text{R}^{15}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{R}^{16}$ 經 $\text{R}^{16}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{伸烷基})\text{-NR}^{11}\text{-(C=O)O-(C}_0\text{-C}_4\text{伸烷基)-R}^{15}$ 、氰基、側氧基、羧基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基、胺基- $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、胺基(羥基) $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基及視需要經胺基羰基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基，其中 $\text{R}^{15}$ 為 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ 員芳族碳環基，其視需要經以下各者取代： $\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基， $\text{R}^{16}$ 為4至14員雜環基，其視需要經以下各者取代： $\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ 員芳族碳環基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C=O})\text{-3至14員雜環基}$ 、鹵素及 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基；且

其中除非另外規定，否則各伸烷基視需要經以下各者取代： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基-羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 碳環基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基羰基、硝基、氰基、 $\text{R}^{15}$ 、經 $\text{R}^{15}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{R}^{16}$ 或經 $\text{R}^{16}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

各 $\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{12}$ 係獨立地選自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 碳環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ 芳族碳環基及視需要經- $\text{COOH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基取代之4至14員雜環基，或 $\text{R}^{11}$ 及



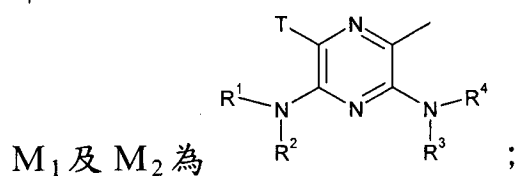
$R^{12}$  連同其所連接之氮形成視需要經以下各者取代之  
5至14員雜環基： $CO_2H$ 、 $C_1-C_8$ 烷基、 $(C=O)$ -4至14  
員雜環基或 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基，當 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 為 $C_1-C_8$   
烷基時，其可視需要經以下各者單或二取代： $C_6-C_{15}$   
芳族碳環基、5至14員雜環基、視需要經OH取代之  
 $C_1-C_8$ 烷基胺基或視需要經OH取代之二( $C_1-C_8$ 烷基)  
胺基；

$R^{11a}$  係選自H及 $C_1-C_8$ 烷基；且

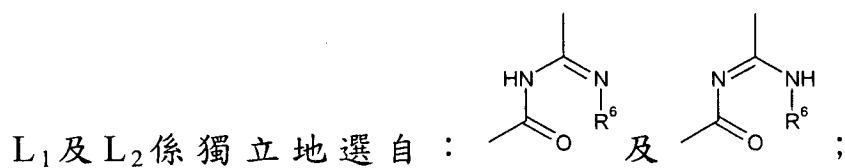
$R^{14}$  係選自H、鹵素、 $C_1-C_8$ 烷基、OH、 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳  
環基、 $C_7-C_{14}$ 芳烷基及O- $C_7-C_{14}$ 芳烷基。

2. 如請求項1之式(I)化合物，或其互變異構體，或立體異  
構體，或醫藥學上可接受之鹽，

其中：



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^{5a}$ 為H；



$R^6$ 為H；

$W_1$ 及 $W_2$ 係獨立地選自 $C_0-C_8$ 伸烷基；

$X_1$ 及 $X_2$ 係獨立地選自4至14員雜環基；

$Y_1$ 及 $Y_2$ 獨立地為 $-C_0-C_8$ 伸烷基-或 $C_1-C_8$ 烷基胺基-；

A係選自 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基、 $-CONR^{11a}$ -( $C_1-C_8$ 伸烷

基)-NR<sup>11a</sup>CO-、-(C=O)、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-伸烷基)-CO-、  
 -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烯基)-CO-、-CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-伸烷基)-Z-  
 (C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-伸烷基)-CO-、-CONR<sup>11a</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-伸烷基)-Z-  
 (C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-伸烷基)-NR<sup>11a</sup>-CO-、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基及4至14員  
 雜環基；

Z係選自C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基及4至14  
 員雜環基；

各R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>係獨立地選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環  
 基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳族碳環基，或

R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>連同其所連接之氮形成視需要經以下各者取  
 代之4至8員雜環基：CO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、(C=O)-4至  
 8員雜環基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>員芳族碳環基，當R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>為C<sub>1</sub>-  
 C<sub>8</sub>烷基時，其可視需要經以下各者單或二取代：C<sub>6</sub>-  
 C<sub>10</sub>芳族碳環基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>員雜環基或視需要經OH取代  
 之二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)胺基；

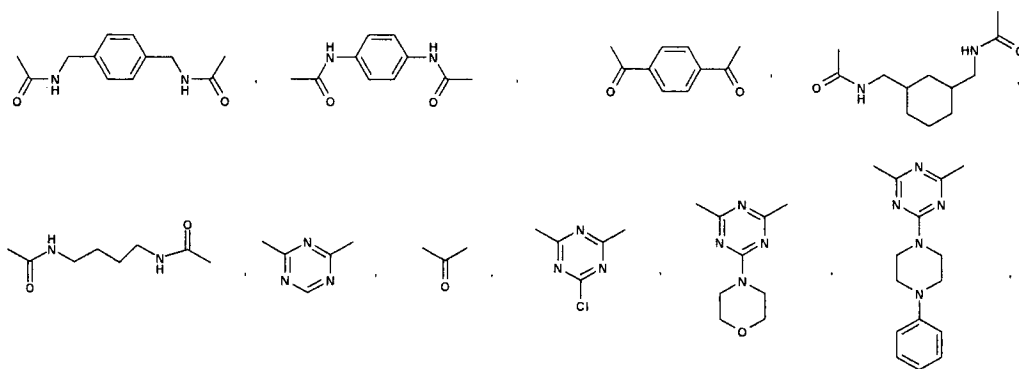
T係選自H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>鹵  
 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>碳環基、硝基、氰基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族  
 碳環基，及經C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷  
 基；

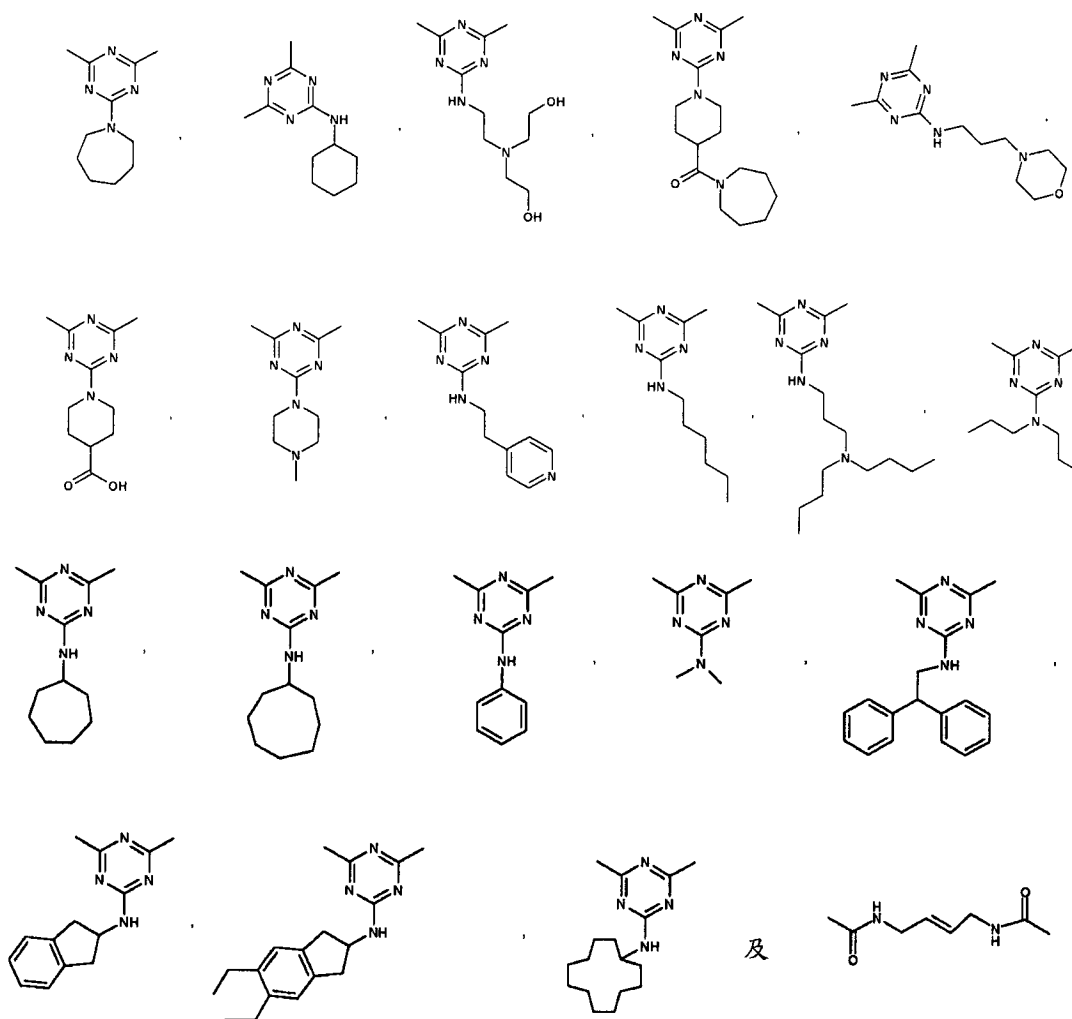
其中除非另外規定，否則各C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>員芳族碳環基及各4  
 至14員雜環基視需要獨立地經一或多個選自以下各  
 者之基團取代：OH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵  
 素、SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、視需要經羥基取代之羥基C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷  
 氧基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-伸烷基)CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-伸烷

$N=C(NR^{11}R^{12})_2$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{-伸烷基})-C(NR^{11}R^{12})_2$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{-伸烷基})-CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_7-C_{10}$ 芳烷氧基、 $C_7-C_{10}$ 芳烷基、 $SH$ 、 $S(C_1-C_8\text{-伸烷基})$ 、 $SO_2(C_1-C_8\text{-伸烷基})$ 、 $SO(C_1-C_8\text{-伸烷基})$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}(C_3-C_{12}\text{碳環基})$  (其中該碳環基視需要經鹵素或 $C_1-C_8$ 烷基取代)、 $R^{15}$ 、經 $R^{15}$ 取代之 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{16}$ 、經 $R^{16}$ 取代之 $C_1-C_8$ 烷基、 $O(C_1-C_8\text{-伸烷基})-NR^{11}C(C=O)O-(C_0-C_4\text{-伸烷基})-R^{15}$ 、氰基、側氧基、羧基、硝基、 $C_1-C_8$ 烷基羰基、羥基- $C_1-C_8$ 烷基、 $C_1-C_8$ 鹵烷基、胺基- $C_1-C_8$ 烷基、胺基(羥基) $C_1-C_8$ 烷基及視需要經胺基羰基取代之 $C_1-C_8$ 烷氧基，其中 $R^{15}$ 為 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基，其視需要經以下各者取代： $OH$ 、 $C_1-C_8$ 烷氧基、 $C_1-C_8$ 烷基、鹵素及 $C_1-C_8$ 鹵烷基， $R^{16}$ 為3至14員雜環基，其視需要經以下各者取代： $OH$ 、 $C_1-C_8$ 烷氧基、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_6-C_{15}$ 員芳族碳環基、 $CO_2H$ 、 $(C=O)-3$ 至14員雜環基、鹵素及 $C_1-C_8$ 鹵烷基；且

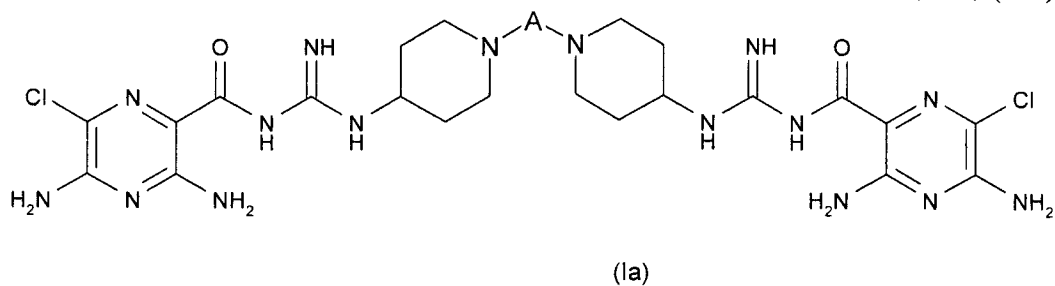
$R^{11a}$ 為H。

3. 如請求項1之化合物，其中A係選自：



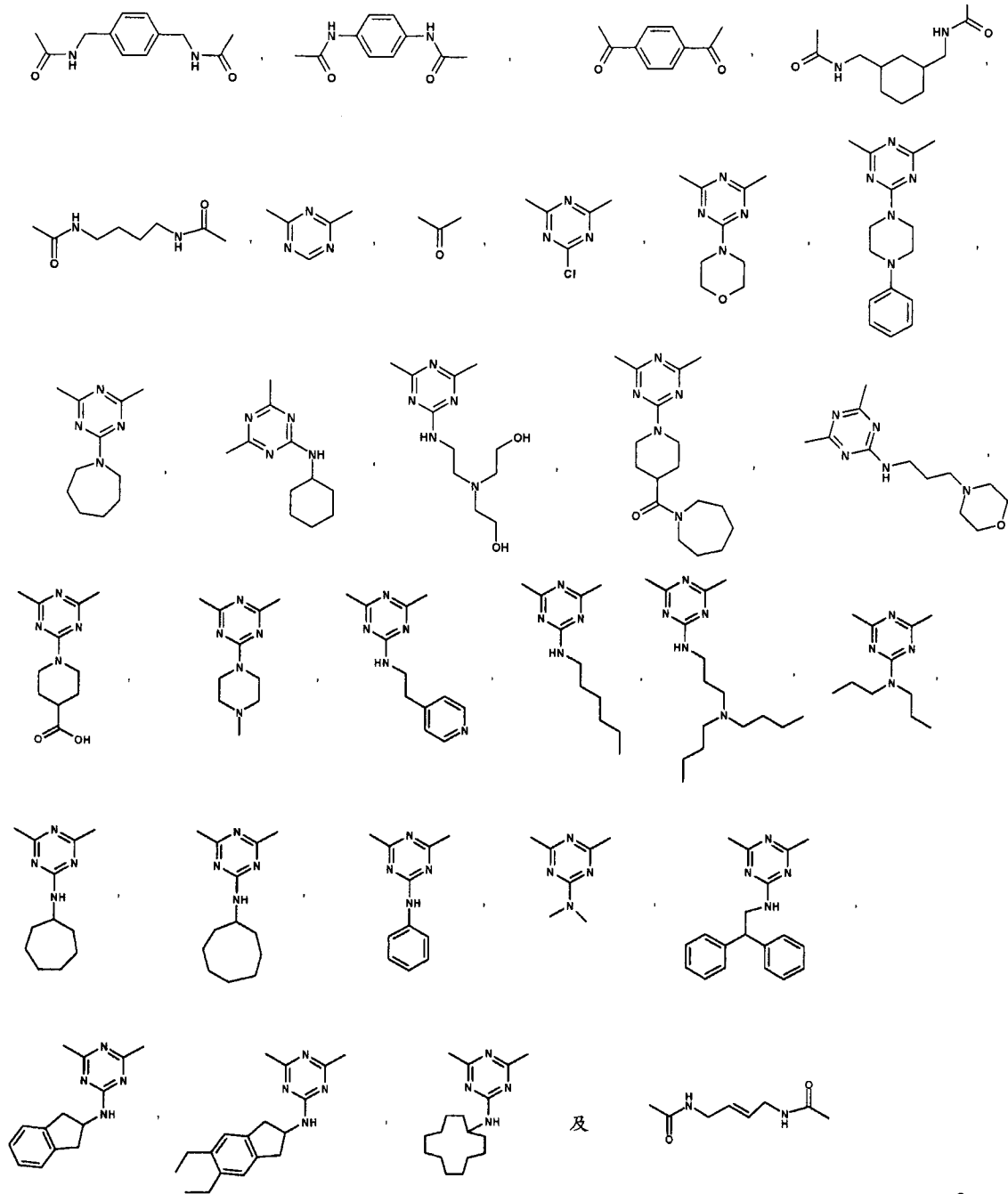


4. 如請求項1之式(I)化合物，其中該化合物具有式(Ia)：



或其互變異構體，或立體異構體，或醫藥學上可接受之鹽，

其中A係選自：



5. 如請求項1之化合物，其係選自：

N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-

二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(環己烷-1,3-二基雙(亞甲基))雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(1,4-伸苯基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-羰基雙(哌啶-4,1-二基)雙(氮烷二基))雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-(4-苯基哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-(3-嗎啉基丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-(2-(雙(2-羥基乙基)胺基)乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(4-(氮雜環庚烷-1-羰基)哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(3-(二丁基胺基)丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(2-(吡啶-4-基)乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

1-(4,6-雙(4-(3-(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-羰基)胍基)哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌啶-4-甲酸;

N,N'-(1,1'-(6-(4-甲基哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(二丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(環己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌

啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(6-(氮雜環庚烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(6-(環己基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺));

N,N'-(1,1'-(6-(環辛基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(側氧基亞甲基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(亞胺基亞甲基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(6-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);

N,N'-(1,1'-(6-(二甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啉-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺);



N,N'-(1,1'-(6-(2,3-二氫-1H-茚-2-基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-(2,2-二苯基乙基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；

N,N'-(1,1'-(6-(環十二烷基胺基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙(胺基甲-1-基-1-亞基)雙(3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺)；及

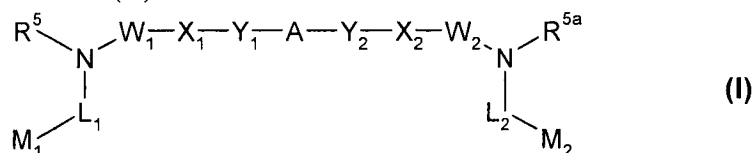
(1,1'-(Z)-丁-2-烯-1,4-二基)雙(氮烷二基)雙(側氧基亞甲基)雙(哌啶-4,1-二基))雙(氮烷二基)雙((3,5-二胺基-6-氯吡嗪-2-甲醯胺基)甲-1-基-1-亞基)二胺基甲酸苄酯。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其係用作藥物。
7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物。
8. 一種如請求項1至5中任一項之化合物於製造藥劑上之用途，其用於治療可藉由阻斷上皮鈉通道來治療的疾病。
9. 一種如請求項1至5中任一項之化合物於製造藥劑上之用途，其用於治療發炎性或過敏性病狀、尤其發炎性或阻塞性氣管疾病。
10. 一種如請求項1至5中任一項之化合物於製造藥劑上之用途，其用於治療選自以下各疾病之發炎性或過敏性病狀：囊腫性纖維化、原發性纖毛運動困難、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾

症及角膜結膜炎。

11. 一種包含如請求項1至5中任一項之化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組織胺藥物或止咳藥物之組合。

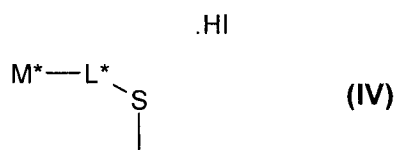
12. 一種製備式(I)化合物之方法：



其中

$M_1$ 、 $M_2$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $NR^5$ 、 $NR^{5a}$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 及A係如上文所定義，該方法包含以下步驟：

(i)使式(IV)化合物：



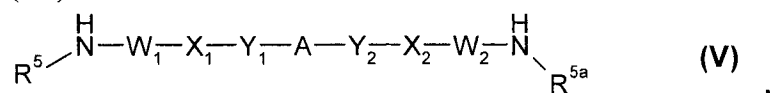
其中

$M^*$ 為 $M_1$ 或 $M_2$ ；

$L^*$ 為 $L_1$ 或 $L_2$ ；且

$M_1$ 、 $M_2$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 及T係如上文所定義，

與式(V)化合物：



其中 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 及A如上文所定義，

視需要在例如有機鹼之鹼存在下，且在例如非質子性偶極溶劑之有機溶劑中反應；及

(ii)回收所得呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

