

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：200808723

C07D 211/56 (2006.01)

※申請日期：96.03.12 ※IPC 分類：

C07D 209/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 213/40 (2006.01)

可溶環氧水解酵素之構形受限尿素抑制劑

C07D 401/06 (2006.01)

CONFORMATIONALLY RESTRICTED UREA INHIBITORS OF SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

二、申請人：(共 2 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

1. 加州大學董事會 / THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
2. 亞瑞特治療公司 / ARETE THERAPEUTICS

代表人：(中文/英文)

1. 史帝文生 林達 S. / STEVENSON, LINDA S.
2. 帕特 迪奈斯 V. / PATEL, DINESH V.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國加州奧克蘭·法蘭克林街 1111 號 12 樓
1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, U.S.A.
2. 美國加州海瓦德·信任路 3912 號
3912 Trust Way, Hayward, CA 94545, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.
2. 美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)**姓 名：**(中文/英文)

1. 哈莫克 布魯斯 D. / HAMMOCK, BRUCE D.
2. 強尼斯 保羅 D. / JONES, PAUL D.
3. 莫利賽奧 克里斯多夫 / MORISSEAU, CHRISTOPHE
4. 黃華章 / HUANG, HUAZHANG
5. 蔡幸如 / TSAI, HSING-JU
6. 葛利斯 李察 / GLESS, RICHARD

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 6. 美國 / U.S.A.
3. 法國 / FRANCE
4. 5. 中華民國 / TAIWAN

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：。

☒ 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. 美國、 2006/03/13、 60/782,172

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

相關申請案的相互引述

本件申請案主張於2006年3月13日提申的美國臨時專利申請案號60/782,172的利益，該案在此以其整體被併入以作為參考資料。

關於在聯邦贊助的研究或發展下所做的發明之權利的陳述

依照由國家衛生研究院(National Institutes of Health)所授予的合約ES02710 & HL078096，美國政府對於本發明具有某些權利。

【先前技術】

發明背景

環氧水解酵素(Epoxide hydrolases)(EHs, EC 3.3.2.3)藉由水的加入來催化環氧化物(epoxide)或芳烴氧化物(arene oxides)至它們的對應二醇(corresponding diols)之水解(hydrolysis)(參見 Oesch, F., et al., *Xenobiotica* **1973**, 3, 305-340)。某些EHs在各種不同的化合物[包含激素(hormones)、化療藥物(chemotherapeutic drugs)、致癌物(carcinogens)、環境污染物(environmental pollutants)、黴菌毒素(mycotoxins)以及其它有害的外來化合物(foreign compounds)]的代謝上扮演一重要的角色。

有兩種被充分研究的EHs，微粒體環氧水解酵素(microsomal epoxide hydrolase, mEH)以及可溶環氧水解酵素(soluble epoxide hydrolase, sEH)。這些酵素是非常不密切

相關的，具有不同的亞細胞定位(subcellular localization)，並且具有不同的但部分重疊的受質選擇性(substrate selectivities)。該可溶與微粒體的EH形式被知曉在降解某些植物天然產物上會彼此互補(參見Hammock, B.D., et al.,
 5 COMPREHENSIVE TOXICOLOGY. Oxford: Pergamon Press 1977, 283-305 以及 Fretland, A.J., et al., *Chem. Biol. Interact* 2000, 129, 41-59)。

sEH的主要角色是在脂質環氧化物的代謝上，包括花生油酸(arachidonic acid)(參見Zeldin, D.C., et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 6402-6407)、亞麻油酸(linoleic acid)酸(參見Moghaddam, M.F., et al., *Nat. Med.* 1997, 3, 562-567)的代謝，它們之中的某些是內生性化學媒介物(endogenous chemical mediator)(參見Carroll, M.A., et al., *Thorax* 2000, 55, S13-16)。花生油酸的環氧化物[環氧二十碳三烯酸
 10 (epoxyeicosatrienoic acid)或EETs]以及其它的脂質環氧化物與二醇是已知的血壓之效應物(effectors)(參見Capdevila, J.H., et al., *J. Lipid. Res.* 2000, 41, 163-181)，以及血管通透性(vascular permeability)的調節物(modulators)(參見Oltman, C.L., et al., *Circ Res.* 1998, 83, 932-939)。EETs的血管舒張
 15 性質(vasodilatory properties)是與造成血管平滑肌(vascular smooth muscle)的過極化(hyperpolarization)之鈣-活化的鉀通道(calcium-activated potassium channels)之一增高的開啟狀態可能性(open-state probability)有關聯(參見Fisslthaler, B., et al., *Nature* 1999, 401, 493-497)。花生油酸環氧化物透
 20

過sEH之水解減少這個活性(參見Capdevila, J.H., et al., *J. Lipid. Res.* **2000**, *41*, 163-181)。EETs的sEH水解亦調節它們併入至冠狀動脈內皮磷脂(coronary endothelial phospholipids)中，這暗示一透過sEH之內皮功能的調節(參見 Weintraub, N.L., et al., *Am. J. Physiol.* **1992**, *277*, H2098-2108)。近來被顯示的是：利用選擇性sEH抑制劑之自發性高血壓大鼠(spontaneous hypertensive rats)的治療明顯地降低它們的血壓(參見Yu, Z., et al., *Circ. Res.* **2000**, *87*, 992-998)。此外，有人宣稱：雄性剔除sEH的小鼠(male knockout sEH mice)具有較野生型小鼠明顯為低的血壓(參見 Sinal, C.J., et al., *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 40504-405010)，但是使用回交成為C57b小鼠(back breeding into C57b mice)的隨後研究證實：20-HETE位準增高而補償血漿EETs之增高(參見Luria, A. et al., *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*:2891-2898)。

EETs亦被證實在內皮細胞中的抗發炎性質(anti-inflammatory properties)(參見Node, K., et al., *Science* **1999**, *285*, 1276-1279以及Campbell, W.B. *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 125-127)。相對地，衍生自環氧-亞麻油酸酯(epoxy-linoleate)[白血球毒素(leukotoxin)]的二醇擾亂膜通透性(membrane permeability)以及鈣恆定(calcium homeostasis)(參見Moghaddam, M.F., et al., *Nat. Med.* **1997**, *3*, 562-567)，這導致由氧化氮合成酶(nitric oxide synthase)以及內皮素-1(endothelin-1)所調節的發炎(參見Ishizaki, T.,

et al., *Am. J. Physiol.* **1995**, 269, L65-70以及Ishizaki, T., et al., *J. Appl. Physiol.* **1995**, 79, 1106-1611)。微莫耳濃度 (micromolar concentrations)的白血球毒素被報導為與發炎和缺氧(hypoxia)(參見Dudda, A., et al., *Chem. Phys. Lipids* 5 **1996**, 82, 39-51)有關聯，壓抑活體外的粒線體呼吸 (mitochondrial respiration *in vitro*)(參見Sakai, T., et al., *Am. J. Physiol.* **1995**, 269, L326-331)，以及導致哺乳動物活體內的心肺性毒性 (cardiopulmonary toxicity *in vivo*)(參見Ishizaki, T., et al., *Am. J. Physiol.* **1995**, 269, L65-70 ; 10 Fukushima, A., et al., *Cardiovasc. Res.* **1988**, 22, 213-218；以及Ishizaki, T., et al., *Am. J. Physiol.* **1995**, 268, L123-128)。

白血球毒素毒性呈現暗示著多重器官衰竭(multiple organ failure)以及急性呼吸性窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)的症狀(symptoms)(參見Ozawa, T. 15 et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* **1988**, 137, 535-540)。在細胞的與生物體的模型 (cellular and organismal models)中，白血球毒素-調節的毒性(leukotoxin-mediated toxicity)是依據環氧化物水解而定(參見Moghaddam, M.F., et al., *Nat. Med.* **1997**, 3, 562-567; Morisseau, C., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 20 **1999**, 96, 8849-8854;以及Zheng, J., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2001**, 25, 434-438)，這暗示sEH在調節發炎以及血管通透性上之一角色。這些環氧-脂肪酸(epoxy-fatty acids)的生物活性暗示：鄰接-二羥基-脂質生物合成 (vicinal-dihydroxy-lipid biosynthesis)的抑制可能具有治療

價值(therapeutic value)，讓sEH成為一有希望的藥理標的(pharmacological target)。

近來，1,3-二取代的脲(1,3-disubstituted ureas)、胺甲酸(carbamates)以及醯胺(amides)被報導作為sEH之新穎強力的並且安定的抑制劑(參見美國專利第6,150,415號)。化合物**192**以及**686**是有關於這種型式的抑制劑之代表性結構(該案中的第1圖)。這些化合物是帶有奈莫耳(nanomolar) K_I 值的競爭性緊密結合的抑制劑(competitive tight-binding inhibitors)，它們與經純化的重組型sEH化學計量地(stoichiometrically)交互作用(參見Morisseau, C., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 8849-8854)。根據X射線結晶結構(X-ray crystal structure)，該等脲抑制劑被顯示會在抑制劑的脲官能(urea function)與sEH活性位址(active site)的殘基之間建立氫鍵(hydrogen bonds)以及形成鹽橋(salt bridges)，模擬在由這個酵素所致的環氧化物開環(epoxide ring opening)之反應坐標(reaction coordinate)中所遇到的特徵(參見Argiriadi, M.A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 10637-10642以及Argiriadi, M.A., et al., *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 15265-15270)。這些抑制劑在數種活體外與活體內的模型中有效地降低環氧化物水解(參見Yu, Z., et al., *Circ. Res.* **2000**, 87, 992-998; Morisseau, C., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 8849-8854; 以及Newman, J.W., et al., *Environ. Health Perspect.* **2001**, 109, 61-66)。縱有與這些抑制劑有關聯的高活性，對於具有類似或增高的

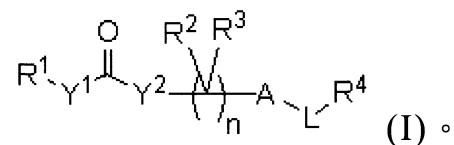
活性[較佳為具有改善的溶解度和/或藥物動力學性質(improved solubility and/or pharmacokinetic properties)以促進配方(formulation)與投遞(delivery)]之化合物，存在有一需求。

- 5 本發明提供該等化合物連同有關於它們的使用之方法以及含有它們的組成物。

【發明內容】

發明概要

- 在一個方面中，本發明提供一種用以抑制一可溶環氧
10 水解酵素的方法，其包括令該可溶環氧水解酵素與一抑制數量之一具有下列化學式(I)的化合物接觸：



- 符號 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
 C_1 - C_8 烷基(C_1 - C_8 alkyl)、芳基 C_0 - C_8 烷基(aryl C_0 - C_8 alkyl)、
 15 C_3 - C_{12} 環烷基(C_3 - C_{12} cycloalkyl)以及雜環基(heterocyclyl)，
 各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以
 從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代
 基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基(C_1 - C_8 heteroalkyl)、芳基(aryl)
 20 以及雜芳基(heteroaryl)；其中該等環部分(cyclic portions)
 是單環的(monocyclic)或多環的(polycyclic)。在一具體例
 中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群
 組： C_1 - C_8 烷基以及 C_1 - C_8 烷氧基(C_1 - C_8 alkoxy)。在一具體例

中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群組： C_1-C_8 鹵烷基 ($C_1-C_8\text{haloalkyl}$) 以及 C_1-C_8 鹵烷氧基 ($C_1-C_8\text{haloalkoxy}$)。

5 符號 Y^1 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結 (a bond)、 $C(R^5)_2$ 、 NR^5 以及 O。

符號 Y^2 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結、 NR^5 以及 O。

各個符號 R^2 、 R^3 以及 R^5 是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基以及 COR^6 。

10 符號 A 是選擇性地被取代以從 1 至 2 個 R^7 取代基的雜環基。

符號 L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結 (a direct bond)、 C_1-C_{12} 伸烷基 ($C_1-C_{12}\text{alkylene}$)、 C_1-C_{12} 伸雜烷基 ($C_1-C_{12}\text{heteroalkylene}$)、 C_3-C_6 伸環烷基 ($C_3-C_6\text{cycloalkylene}$)、伸芳基 (arylene)、伸雜芳基 (heteroarylene)、 $-CO-$ 、 $-SO_m-$ 以及 $-Se-$ 。

15

符號 R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_6 烯基 ($C_2-C_6\text{alkenyl}$)、 C_2-C_6 炔基 ($C_2-C_6\text{alkynyl}$)、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們

20 各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基基團選擇性地被取代以從 1 至 2 個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1-C_8 烷基、鹵基 (halo)、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$

以及雜芳基。在一具體例中， R^4 是選自於由下列所構成的群組： C_1 - C_8 烷基以及 C_1 - C_8 烷氧基。在一具體例中， R^4 是選自於由下列所構成的群組： C_1 - C_8 鹵烷基以及 C_1 - C_8 鹵烷氧基。

- 5 各個符號 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組：
H、 C_1 - C_8 烷基、OH、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基(amino)。

- 各個符號 R^7 是選自於由下列所構成的群組：鹵基、硝基(nitro)、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基胺基(C_1 - C_8 alkylamino)、
10 羥基 C_1 - C_8 烷基 (hydroxy C_1 - C_8 alkyl)、鹵基 C_1 - C_8 烷基 (halo C_1 - C_8 alkyl)、羧基(carboxyl)、羥基(hydroxyl)、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷氧基、鹵基 C_1 - C_8 烷氧基、硫基 C_1 - C_8 烷基(thio C_1 - C_8 alkyl)、芳基(aryl)、芳氧基(aryloxy)、
15 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 環烷基 C_1 - C_8 烷基、雜芳基、芳基 C_1 - C_8 烷基、雜芳基 C_1 - C_8 烷基、含有1至2個雙鍵(double bonds)
20 的 C_2 - C_8 烯基、含有1至2個三鍵(triple bonds)的 C_2 - C_8 炔基、
 C_4 - C_8 (烯)(炔)基基團 [C_4 - C_8 alk(en)(yn)yl groups]、氰基(cyano)、甲醯基(formyl)、 C_1 - C_8 烷基羰基(C_1 - C_8 alkylcarbonyl)、芳基羰基、雜芳基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_8 烷基胺基羰基、 C_1 - C_8 二烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基
 C_1 - C_8 烷基胺基羰基、鹵基 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基(C_2 - C_8 alkenyloxy)、 C_2 - C_8 炔基氧基(C_2 - C_8 alkynyloxy)、芳基
 C_1 - C_8 烷氧基、胺基 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基胺基 C_1 - C_8 烷基、
 C_1 - C_8 二烷基胺基 C_1 - C_8 烷基、芳基胺基 C_1 - C_8 烷基、胺基、

C₁-C₈二烷基胺基、芳基胺基、芳基C₁-C₈烷基胺基、C₁-C₈烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、疊氮基(azido)、巯基(mercapto)、C₁-C₈烷基硫基(C₁-C₈alkylthio)、芳基硫基(arylthio)、鹵基C₁-C₈烷基硫基、硫氰基(thiocyano)、異硫
 5 氰基(isothiocyano)、C₁-C₈烷基亞磺醯基(C₁-C₈alkylsulfinyl)、C₁-C₈烷基磺醯基(C₁-C₈alkylsulfonyl)、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、胺基磺醯基、C₁-C₈烷基胺基磺醯基、C₁-C₈二烷基胺基磺醯基以及芳基胺基磺醯基。

10 下標n是一個0至1的整數。

下標m是一個從0至2的整數。

該等化合物包含其所有藥學上可接受的衍生物，諸如鹽類(salts)、前驅藥(prodrugs)、軟性藥物(soft drug)、溶劑
 15 合物(solvates)以及水合物(hydrates)。

15 在一個相關的方面，本發明提供用以治療由可溶環氧水解酵素所調節的疾病之方法，該方法包括對一需要該治療的個體投藥一有效數量之一具有一選自於上面化學式(I)的化學式之化合物。在一個方面，該有效數量是一治療有效數量。

20 在其它方面，本發明提供用以降低一個體之腎臟退化(renal deterioration)的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一具有上面化學式(I)的化合物。

在一個相關的方面，本發明提供一種用以抑制一個體的腎病(nephropathy)之進展(progression)的方法方法，該方

法包括對該個體投藥一有效數量之一具有上面化學式(I)的化合物。

在另一個方面，本發明提供一用以降低一個體之血壓的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一具有上面化學式(I)的化合物。

在一個相關的方面，本發明提供用以抑制一個體的血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cells) 之增生 (proliferation) 的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一具有上面化學式(I)的化合物。

在另一個方面，本發明提供用以抑制一個體之一阻塞性肺臟疾病 (obstructive pulmonary disease)、一間質性肺病 (interstitial lung disease) 或氣喘 (asthama) 之進展的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一具有上面化學式(I)的化合物。該阻塞性肺臟疾病可以是，例如，慢性阻塞性肺臟疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、氣腫 (emphysema) 或慢性支氣管炎 (chronic bronchitis)。該間質性肺病可以是，例如，特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis) 或一與職業性暴露 (occupational exposure) 於一粉塵 (dust) 有關聯者。

在又另一個方面，本發明提供具有一如上面的化學式 (I) 之化合物，還有含有一或多種該等主題化合物 (subject compounds) 的藥學組成物。

圖式簡單說明

第1圖是以一為0.3 mg/kg之單一口服劑量 (single oral

dose)被給予之帶有不同哌啶取代(piperidine substitutions)的化合物之藥物動力學圖形(Pharmacokinetic profile)。

第2圖是化合物1153、1155以及1645的藥物動力學圖形。化合物是處在0.3 mg/kg之下被口服地投藥給犬隻。

5 第3圖是化合物1153在口服地單一口服投藥0.1以及0.3 mg/kg之後的藥物動力學圖形。

第4圖是化合物1153以及其它化合物在犬隻模型的單一口服投藥0.3 mg/kg之後的藥物動力學圖形。

第5圖是有如逆轉效力之一函數的被選定的化合物之
10 暴露。

發明的詳細說明

縮寫與定義

“順-環氧二十碳三烯酸”(“EETs”)是由細胞色素P450環氧化合酶(cytochrome P450 epoxigenases)所合成的生物媒
15 介物(biomediators)。

“環氧水解酵素”(“EH;” EC 3.3.2.3)是將水加入至被稱為環氧化物的3員環醚(3 membered cyclic ethers)的 α/β 水解酵素摺疊家族(alpha/beta hydrolase fold family)中的酵素。

“可溶環氧水解酵素”(“sEH”)是一種在內皮的、平滑肌
20 與其它細胞類型中會將EETs轉換為被稱為二羥基二十碳三烯酸(dihydroxyeicosatrienoic acids, DHETs)的二羥基衍生物(dihydroxy derivatives)的酵素。小鼠sEH的選殖(cloning)以及序列(sequence)被描述於Grant et al., *J. Biol. Chem.* 268(23):17628-17633 (1993)中。人類sEH序列的選殖、序列

與寄存號碼(accession number)被描述於Beetham et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 305(1):197-201 (1993)中。人類sEH的胺基酸序列亦被描述是為美國專利第5,445,956號的序列辨識編號：2；編碼(encoding)人類sEH的核酸序列(nucleic acid sequence)被描述是為那個專利的序列辨識編號：1之核苷酸42-1703。該基因的演化(evolution)與命名(nomenclature)在Beetham et al., *DNA Cell Biol.* 14(1):61-71 (1995)中被探討。可溶環氧水解酵素代表一種單一的高度守恆的基因產物(a single highly conserved gene product)，在嚙齒動物(rodent)與人類之間具有超過90%的同源性(homology) [Arand et al., *FEBS Lett.*, 338:251-256 (1994)]。

術語“治療(treat)”、“治療(treating)”以及“治療(treatment)”意指任一種用以舒緩(alleviating)或消除(abrogating)一疾病(disease)或其伴隨的症狀(attendanted symptoms)的方法。

術語“治療有效數量(therapeutically effective amount)”意指足以預防(prevent)或降低(decrease)被治療的疾病、病況(condition)或障礙(disorder)之一或多種症狀的發展(development)之被投藥的化合物之數量。

術語“調節(modulate)”意指一化合物會增高或降低有關聯的活性(associated activity)(例如可溶環氧水解酵素)之功能(function)或活性的能力。“調節(modulation)”，如此處呈其各種不同形式而被使用的，是被意指包含與sEH有關聯的活性之拮抗作用(antagonism)以及局部拮抗作用(partial

antagonism)。sEH的抑制劑是，例如，結合至、部分地或完全地阻斷該酵素之活性的化合物。

如此處所用的術語“化合物(compound)”是意欲要涵蓋不僅為被指明的分子實體(molecular entity)還有其藥學上可接受的、藥理活性衍生物，包含但不限於：鹽類、前驅藥綴合物(prodrug conjugates)(諸如酯與醯胺)、代謝物、水合物、溶劑合物以及類似物。

如此處所用的術語“組成物(composition)”是意欲要涵蓋一包含有被指明的成分(呈被指明的數量)之產物，還有一種直接地或間接地從該等被指明的成分(呈被指明的數量)之組合而形成的產物。所稱“藥學上可接受的”是意指載體(carrier)、稀釋劑(diluent)或賦形劑(excipient)必須與配方中的其它成分是相容的並且對於它的接受者(recipient)是無害的。

“個體(subject)”在此處被定義為包含諸如哺乳動物的動物，包含但不限於：靈長類動物(primates)(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠，小鼠以及類似物。在一些具體例中，該個體是一人類。

如此處所用的，術語“sEH-調節的疾病或病況(sEH-mediated disease or condition)”以及類似物意指一種特徵在於低於或高於正常的sEH活性之疾病或病況。一種sEH-調節的疾病或病況是一種其中sEH的調節對於基礎的病況或疾病(underlying condition or disease)會形成某種效用者[例如，一sEH抑制劑或拮抗劑(antagonist)在至少某些

病患的病患福祉(patient well-being)上造成某種改善]。

“薄壁組織(Parenchyma)”意指一器官有別於聯合的結締或支持組織(associated connective or supporting tissues)之組織特徵(tissue characteristic)。

- 5 “慢性阻塞性肺臟疾病”或“COPD”有時亦被知曉為“慢性阻塞性呼吸道疾病(chronic obstructive airway disease)”、“慢性阻塞性肺病(chronic obstructive lung disease)”以及“慢性呼吸道疾病(chronic airways disease)”。COPD通常被定義為一種特徵在於肺部之降低的最大呼氣流量(maximal
- 10 expiratory flow)以及緩慢的強迫排空(forced emptying)之障礙。COPD被認為含括兩種相關的病況：氣腫以及慢性支氣管炎(chronic bronchitis)。COPD可為家庭醫師(general practitioner)使用技藝認可的技術(art recognized techniques)[諸如病患的用力肺活量(forced vital capacity,
- 15 FVC)，在一最大吸入(maximal inhalation)之後能夠被強制地排出的最大空氣容積(maximum volume of air)]而被診斷。在家庭醫師的辦公室內，FVC典型地是經由一肺活量計(spirometer)而以一個6秒鐘最大吸入(a 6 second maximal exhalation)來作概算。COPD、氣腫以及慢性支氣管炎的定
- 20 義、診斷與治療被詳知於本技藝中，並且為，例如，Honig與Ingram在哈利森氏的內科醫學原理(Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Ed., 1998, McGraw-Hill, New York, pp. 1451-1460)(Fauci et al., Eds.)詳細地探討(此後，“哈利森氏的內科醫學原理”)。

“氣腫”是一種特徵在於居於不帶有明顯纖維化之末端小氣管的末梢之氣腔 (airspaces distal to the terminal bronchioles without obvious fibrosis) 的永久破壞性肥大 (permanent destructive enlargement) 之肺臟疾病。

- 5 “慢性支氣管炎”是一種特徵在於一個月內持續好幾天、一年內持續3個月、持續兩年的慢性支氣管分泌 (chronic bronchial secretions) 之肺臟疾病。

就如該等名稱暗指的，“阻塞性肺臟疾病 (obstructive pulmonary disease)”以及“阻塞性肺病 (obstructive lung
10 disease)”意指相反於侷限性疾病 (restrictive diseases) 的阻塞性疾病。這些疾病特別地包含 COPD、支氣管性氣喘 (bronchial asthma) 以及呼吸道末梢疾病 (small airway disease)。

- “呼吸道末梢疾病”。存在有一明顯少數的病患，他們的
15 的氣道阻塞 (airflow obstruction) 全然地或絕大多數地是因為呼吸道末梢 (small airways) 的牽連 (involvement)。這些被定義為直徑小於 2 mm 的氣道並且對應於小軟骨支氣管 (small cartilaginous bronchi)、末端小氣管 (terminal bronchioles) 以及呼吸小氣管 (respiratory bronchioles)。呼吸
20 道末梢疾病 (SAD) 代表由會增加氣道阻力 (airway resistance) 的發炎性與纖維性病變 (inflammatory and fibrotic changes) 所致之管腔阻塞 (luminal obstruction)。阻塞可以是短暫的或永久的。

“間質性肺病 (ILDs)”是一群涉及肺泡壁 (alveolar

walls)、肺泡周圍組織(perialveolar tissues)以及毗鄰的支持結構(contiguous supporting structures)的病況。如在美國肺臟協會(American Lung Association)的網址上所探討的，位於肺臟的氣囊(air sac)之間的組織是間質(interstitium)，並且這是在該疾病中受到纖維化所影響的組織。帶有該疾病的人因為肺部組織的僵硬(stiffness)而有吸入(breathing in)困難，但相對於帶有阻塞性肺病的人不具有呼出(breathing out)困難。間質性肺病的定義、診斷以及治療被詳知於本技藝中，並且被，例如，Reynolds, H.Y.在上述的哈利森氏的內科醫學原理的第1460-1466頁中詳細地討論。Reynolds注意到：雖然ILDs具有各種不同的引發現象(initiating events)，肺部組織的免疫病理學反應是有限的，而ILDs因此具有共同的特點。

“特發性肺纖維化”或“IPF”被認為是原型ILD (prototype ILD)。雖然它因為病因不明而是特發性的，上文中的Reynolds注意到：該術語意指一種被詳加界定的臨床實體(clinical entity)。

“支氣管肺泡灌洗法(bronchoalveolar lavage)”或“BAL”是一種試驗，它允許來自下呼吸道(lower respiratory tract)的細胞之移出與檢驗，並且被應用於人類以作為一有關於肺臟障礙(諸如IPF)的診斷程序(diagnostic procedure)。在人類病患中，它通常在支氣管鏡檢查(bronchoscopy)的期間當中被執行。

如此處所用的，術語“烷基”意指一可為直鏈或支鏈的

飽和烴基團(saturated hydrocarbon radical)[例如乙基、異丙基、t-戊基(t-amyl)或2,5-二甲基己基(2,5-dimethylhexyl)]。這個定義在當該術語本身被使用以及當它被使用作為一化合物術語之一部分[諸如“芳基烷基(arylalkyl)”、“烷基胺基”以及類似的術語]之時皆適用。在一些具體例中，烷基基團是那些含有1至24個碳原子者。在本案說明書以及申請專利範圍中的所有數字範圍被意欲是包含它們的上限值與下限值在內。此外，烷基與雜烷基基團可被接附至位在烷基或雜烷基基團上的任何位置處之在其他情況下是為一氫原子所佔據的其他部分(moieties)[諸如，例如，2-戊基(2-pentyl)、2-甲基戊-1-基(2-methylpent-1-yl)以及2-丙氧基(2-propyloxy)]。二價烷基基團(Divalent alkyl groups)可被稱為“伸烷基”，而二價雜烷基基團可被稱為“伸雜烷基”，諸如那些在本發明中被使用作為連接子(linkers)的基團。烷基、伸烷基以及伸雜烷基部分亦可選擇性地被取代以鹵素原子或其它基團，諸如側氧基(oxo)、氰基、硝基、烷基、烷基胺基、羧基、羥基、烷氧基、芳氧基以及類似物。

術語“環烷基”以及“伸環烷基”意指一飽和的烴環(saturated hydrocarbon ring)，並且包含雙環的或多環的環。類似地，具有一取代一碳環原子(carbon ring atom)之雜原子(heteroatom)(例如N、O或S)的環烷基以及伸環烷基基團可分別地被稱之為“雜環烷基(heterocycloalkyl)”以及“伸雜環烷基(heterocycloalkylene)”。環烷基以及雜環烷基基團的實例是，例如：環己基(cyclohexyl)、降萜基(norbornyl)、金

剛烷基(adamantyl)、嗎福啉基(morpholinyl)、硫嗎福啉基(thiomorpholinyl)、二側氧硫嗎福啉基(dioxothiomorpholinyl)以及類似物。該等環烷基以及雜環烷基部分亦可選擇性地被取代以鹵素原子或其它基團，諸如硝基、烷基、烷基胺基、羧基、烷氧基、芳氧基以及類似物。在一些具體例中，環烷基以及伸環烷基部分是那些在環內具有3至12個碳原子者[例如，環己基、環辛基、降萘基、金剛烷基以及類似物]。在一些具體例中，雜環烷基以及伸雜環烷基部分是那些在環內具有1至3個雜原子者(例如，嗎福啉基、硫嗎福啉基、二側氧硫嗎福啉基、哌啶基以及類似物)。此外，術語“(環烷基)烷基”意指一種具有一被接附至一烷基部分的環烷基部分之基團。實例是環己基甲基(cyclohexylmethyl)、環己基乙基(cyclohexylethyl)以及環戊基丙基(cyclopentylpropyl)。

如此處所用的術語“烯基”意指一種如上所述的烷基基團，它含有一或多個是一個雙鍵的不飽和位置(sites of unsaturation)。類似地，如此處所用的術語“炔基”意指一種如上所述的烷基基團，它含有一或多個是一個三鍵的不飽和位置。

術語“烷氧基”意指一種如上所述的烷基基團，它亦帶有一個可共價接附至另一個烴基團的氧取代基(諸如，例如甲氧基、乙氧基以及t-丁氧基)。

術語“芳基”意指一種芳族環碳取代基(aromatic carbocyclic substituent)，它可以是一個單環或是被稠合在

一起、被共價地連接或被連接至一個共有基團(common group)[諸如一個伸乙基或伸甲基部分(ethylene or methylene moiety)]的多環。類似地，具有一取代一碳環原子的雜原子(例如N、O或S)之芳基基團被稱為“雜芳基”。芳基以及雜芳基基團的實例是，例如：苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、聯苯基(biphenyl)、二苯基甲基(diphenylmethyl)、噻吩基(thienyl)、吡啶基(pyridyl)以及喹啉基(quinoxalyl)。該等芳基以及雜芳基部分亦可選擇性地被取代以鹵素原子或其它基團，諸如硝基、烷基、烷基胺基、羧基、烷氧基、苯氧基(phenoxy)以及類似物。此外，芳基以及雜芳基基團能夠被接附至位在芳基或雜芳基基團上的任何位置處之在其他情況下是為一氫原子所佔據的其他部分(諸如，例如2-吡啶基、3-吡啶基以及4-吡啶基)。二價芳基基團是“伸芳基”，而二價雜芳基基團被稱為“伸雜芳基”，諸如那些在本發明中被使用作為連接子的基團。

術語“芳基烷基(arylalkyl)”以及“烷基芳基(alkylaryl)”意指一芳基基團被直接地接附至一烷基基團。類似地，術語“芳基烯基(arylalkenyl)”以及“芳氧基烷基(aryloxyalkyl)”分別地意指一個烯基基團，或一個被接附至一烷基基團的氧。為簡明起見，作為一如上述的組合術語(combined term)之部分的芳基也被意指為包含雜芳基。術語“芳氧基”意指一如上所述的芳基基團，它亦帶有一個能夠共價接附至另一個基團的氧取代基[諸如，例如苯氧基(phenoxy)、萘氧基(naphthyloxy)以及吡啶氧基(pyridyloxy)]。

術語“鹵基(halo)”或“鹵素(halogen)”(獨自地或作為另一個取代基的部分)，除非另有描述，表示一個氟、氯、溴或碘原子。此外，諸如“鹵烷基(haloalkyl)”以及“鹵烷氧基(haloalkoxy)”的術語被意指包含單鹵基烷(氧)基以及多鹵基烷(氧)基。例如，術語“C₁-C₆鹵烷基”被意指包含三氟甲基(trifluoromethyl)、2,2,2-三氟乙基(2,2,2-trifluoroethyl)、4-氯丁基(4-chlorobutyl)、3-溴丙基(3-bromopropyl)以及類似物。

如一“含有雜原子的烷基基團”(一個雜烷基基團)或一“含有雜原子的芳基基團”(一個雜芳基基團)中所用的術語“雜”意指一個分子、連接(linkage)或取代基，其中一或多個碳原子被一個非為碳的原子(例如氮、氧、硫、磷或矽，典型地為氮、氧或硫)或超過一個非碳原子[例如磺醯胺(sulfonamide)]所取代。類似地，術語“雜烷基(heteroalkyl)”意指一個含有雜原子的烷基取代基，術語“雜環的(heterocyclic)”、“雜環(heterocycle)”或“雜環基(heterocyclyl)”意指一含有雜原子的環狀取代基或基團並且是芳族或非芳族的。術語“雜芳基(heteroaryl)”以及“雜芳族(heteroaromatic)”分別地意指含有雜原子的“芳基(aryl)”與“芳族(aromatic)”取代基以及類似物。術語“雜環的(heterocyclic)”或“雜環基(heterocyclyl)”包含術語“雜芳基”以及“雜芳族”。在一些具體例中，雜環的部分是那些在環內具有1至3個雜原子者。雜烷基基團的實例包含烷氧基、烷氧基芳基、烷基硫烷基-取代的烷基

(alkylsulfanyl-substituted alkyl)、N-烷基化的胺基烷基(N-alkylated amino alkyl)以及類似物。雜芳基取代基的實例包含吡咯基(pyrrolyl)、吡咯啉基(pyrrolidinyl)、吡啶基(pyridinyl)、喹啉基(quinolinyl)、吲哚基(indolyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基(imidazolyl)、1,2,4-三唑基(1,2,4-triazolyl)、四唑基(tetrazolyl)等等，而含有雜原子的環狀非芳族基團之實例是嗎福啉基、六氫吡啶基(piperazinyl)、哌啶基(piperidinyl)等等。

術語“羧酸類似物(carboxylic acid analog)”意指具有一能夠模擬一羧酸殘基(carboxylic acid residue)的酸性部分(acidic moiety)之各種不同的基團。該等基團的實例是磺酸(sulfonic acids)、亞磺酸(sulfinic acids)、磷酸(phosphoric acids)、膦酸(phosphonic acids)、次膦酸(phosphinic acids)、磺醯胺，以及雜環基部分(諸如，例如咪唑基、三唑基以及四唑基)。

術語“經取代的(substituted)”意指一個化合物之一原子或一由原子所構成的基團為另一個原子或由原子所構成的基團所取代。例如，一原子或一由原子所構成的基團可被取代以一或多個下列取代基或基團：鹵基、硝基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基、羥基C₁-C₈烷基、鹵基C₁-C₈烷基、羧基、羥基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷氧基、硫基C₁-C₈烷基、芳基、芳氧基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烷基C₁-C₈烷基、雜芳基、芳基C₁-C₈烷基、雜芳基C₁-C₈烷基、含有1至2個雙鍵的C₂-C₈烯基、含有1至2個三鍵的C₂-C₈炔基、

C₄-C₈(烯)(炔)基基團、氰基、甲醯基、C₁-C₈烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、C₁-C₈烷氧基羰基、芳氧基羰基、胺基羰基、C₁-C₈烷基胺基羰基、C₁-C₈二烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基C₁-C₈烷基胺基羰基、鹵基C₁-C₈烷氧基、C₂-C₈烯基氧基、C₂-C₈炔基氧基、芳基C₁-C₈烷氧基、胺基C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基C₁-C₈烷基、C₁-C₈二烷基胺基C₁-C₈烷基、芳基胺基C₁-C₈烷基、胺基、C₁-C₈二烷基胺基、芳基胺基、芳基C₁-C₈烷基胺基、C₁-C₈烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、疊氮基、巰基、C₁-C₈烷基硫基、芳基硫基、鹵基C₁-C₈烷基硫基、硫氰基、異硫氰基、C₁-C₈烷基亞磺醯基、C₁-C₈烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、胺基磺醯基、C₁-C₈烷基胺基磺醯基、C₁-C₈二烷基胺基磺醯基以及芳基胺基磺醯基。當術語“經取代的”出現在一包含可能被取代的基團之名單的前面，被意欲的是該術語適用在那個基團的每個成員。

術語“未經取代的(unsubstituted)”意指一種缺少一原子或一由原子所構成的基團之取代的天然化合物(native compound)。

通則(General)

本發明衍生自下列發現：1,3-二取代的脲[或對應的醯胺或胺甲酸，亦被稱為一級藥效團(primary pharmacophore)]可進一步被官能基化(functionalized)以提供帶有改善的物理性質之更強力的sEH抑制劑。如此處所描述的，一雜環部分的引入可增高sEH抑制劑的水溶解度(water solubility)以

及口服利用性(oral availability)(參見下面)。這些部分的組合提供具有增高的水溶解度之各種不同的化合物。

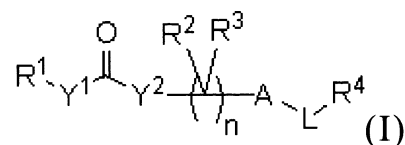
雜環基藥效團的發現已造成採用組合式化學方法 (combinatorial chemistry approaches)以供建立一廣泛範圍(a wide spectrum)之具有sEH抑制活性的化合物。極性藥效團 (polar pharmacophores)將分子分隔成數個領域(domains)，各個領域可藉由呈一組合方式的共通化學方法而被容易地操作，而導致用於治療疾病(諸如高血壓及血管發炎)之新穎口服可利用的治療劑的設計與確認。本發明之試劑治療該等疾病，而同時地增加鈉分泌(sodium excretion)、降低血管的與腎臟的發炎，並且降低男性勃起障礙(male erectile dysfunction)。如下面所顯示的(參見實施例以及圖式)，當相較於它們的二醇產物或前發炎性與高血壓性羥基二十碳四烯酸 (proinflammatory and hypertensive hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs)之時，在溶解度、生物可利用性(bioavailability)以及藥理學性質上的改變導致可改變會增加環氧花生油酸衍生物的相對數量之實驗動物的調節性脂質(regulatory lipids)之化合物。由於環氧花生油酸是抗高血壓的以及抗發炎的，改變脂質比例可導致降低的血壓以及降低之血管的與腎臟的發炎。如美國專利申請案第10/817,334以及11/256,685號(它們以其整體在此被併入本案以作為參考資料)中所報導的，這個方法已被驗證。

雜環基基團改善sEH抑制劑的水溶解度還有對於sEH的專一性(specificity)，以及一廣泛多樣性的官能性

(functionalities)(諸如一酯、醯胺、胺甲酸或者能夠類似地供予或接受一氫鍵的類似官能性)可有助於這個極性基團。例如，在藥物化學(pharmaceutical chemistry)中，雜環基基團一般被用來模擬作為氫鍵供體與受體(hydrogen bond donor and acceptors)的羰基(carbonyls)。當然，一級、二級與三級藥效團基團可被組合在一個具有適當的間隔子之單一分子中，俾以改善活性或展現有如一前驅藥的抑制劑。

用以抑制可溶環氧水解酵素的方法

10 基於上述，本發明在一個方面提供一種用以抑制一可溶環氧水解酵素的方法，它包括令該可溶環氧水解酵素與一抑制數量之一具有下列化學式(I)的化合物接觸：



符號R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：

15 C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環

20 部分是單環的或多環的。在一具體例中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群組：C₁-C₈烷基以及C₁-C₈烷氧基。在一具體例中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群組：C₁-C₈鹵烷基以及C₁-C₈鹵烷氧

基。

符號 Y^1 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結、 $C(R^5)_2$ 、 NR^5 以及 O。

符號 Y^2 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結、 NR^5
5 以及 O。

各個符號 R^2 、 R^3 以及 R^5 是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基以及 COR^6 。

符號 A 是選擇性地被取代以從 1 至 2 個 R^7 取代基的雜環基。

10 符號 L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸烷基、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 C_3 - C_6 伸環烷基、伸芳基、伸雜芳基、 $-CO-$ 、 $-SO_m-$ 以及 $-Se-$ 。

符號 R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12}
15 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體
例中，各個 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被
取代以從 1 至 2 個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的
取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷
20 基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基。在一具體例中， R^4 是選
自於由下列所構成的群組： C_1 - C_8 烷基以及 C_1 - C_8 烷氧基。在一
具體例中， R^4 是選自於由下列所構成的群組： C_1 - C_8 鹵烷
基以及 C_1 - C_8 鹵烷氧基。

各個符號 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組：

H、C₁-C₈烷基、OH、C₁-C₈烷氧基以及胺基。

各個符號R⁷是選自於由下列所構成的群組：鹵基、硝基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基、羥基C₁-C₈烷基、鹵基C₁-C₈烷基、羧基、羥基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、鹵基C₁-C₈烷氧基、硫基C₁-C₈烷基、芳基、芳氧基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烷基C₁-C₈烷基、雜芳基、芳基C₁-C₈烷基、雜芳基C₁-C₈烷基、含有1至2個雙鍵的C₂-C₈烯基、含有1至2個三鍵的C₂-C₈炔基、C₄-C₈(烯)(炔)基基團、氰基、甲醯基、C₁-C₈烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、C₁-C₈烷氧基羰基、芳氧基羰基、胺基羰基、C₁-C₈烷基胺基羰基、C₁-C₈二烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基C₁-C₈烷基胺基羰基、鹵基C₁-C₈烷氧基、C₂-C₈烯基氧基、C₂-C₈炔基氧基、芳基C₁-C₈烷氧基、胺基C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基C₁-C₈烷基、C₁-C₈二烷基胺基C₁-C₈烷基、芳基胺基C₁-C₈烷基、胺基、C₁-C₈二烷基胺基、芳基胺基、芳基C₁-C₈烷基胺基、C₁-C₈烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、疊氮基、巰基、C₁-C₈烷基硫基、芳基硫基、鹵基C₁-C₈烷基硫基、硫氰基、異硫氰基、C₁-C₈烷基亞磺醯基、C₁-C₈烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、胺基磺醯基、C₁-C₈烷基胺基磺醯基、C₁-C₈二烷基胺基磺醯基以及芳基胺基磺醯基。

下標n是一個0至1的整數。

下標m是一個從0至2的整數。

該等化合物包含其藥學上可接受的所有衍生物，諸如

鹽類、前驅藥、溶劑合物以及水合物。

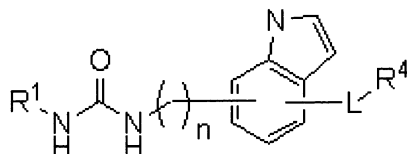
在其它具體例中， Y^1 是 NR^5 。在進一步的具體例中， Y^2 是一鍵結。在又進一步的具體例中， Y^2 是 NR^5 。在又其它的具體例中， Y^2 是O。

- 5 在其它具體例中， Y^2 是 NR^5 。在進一步的具體例中， Y^1 是一鍵結。在又其它的具體例中， Y^1 是 $C(R^5)_2$ 。在進一步的具體例中， Y^1 是O。在又進一步的具體例中， Y^1 是 NR^5 。

在其它具體例中， R^2 、 R^3 以及 R^5 是H。

- 在進一步的具體例中，A是選自於由下列所構成的群組：
- 10 組：哌啶基、1,3,5-三氮-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基(1,3,5-triaza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl)、吡啶基、吡啶基、嗎福啉基以及苯并咪唑基(benzimidazolyl)。在又其它的具體例中，A是哌啶基。在其它具體例中，A是1,3,5-三氮-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基。在又進一步的具體例中，A是吡啶基。
- 15 在其它具體例中，A是吡啶基。在其它具體例中，A是嗎福啉基。在其它具體例中，A是苯并咪唑基。

在又其它的具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：

- 20 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在進一步的具體例中，各個 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組

的取代基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

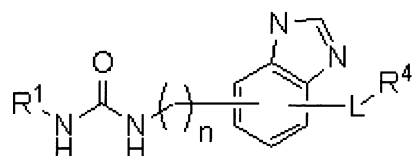
- 5 R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1-C_8 烷基、芳基、 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基、 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、
- 10 鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基。

在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；以及

- 15 下標 m 是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



- 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1-C_8 烷基、芳基、 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基、 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環
- 20

烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；以及

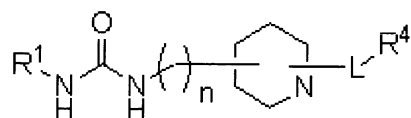
R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳
5 基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性
地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、
C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自
獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、
鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及
10 雜芳基。

在這些具體例之中，各個R⁶是獨立地選自於由下列所
構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數。

15 在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它
們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、
20 芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代
以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代
基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環
烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1-C_8 烷基、芳基
 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性
5 地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、
 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自
獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、
鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及
雜芳基。

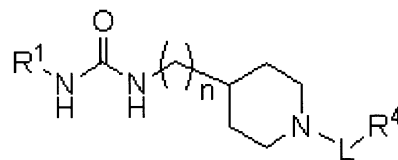
10 在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所
構成的群組： H 、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：

15



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它
們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、
芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代
20 以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代
基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環
烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

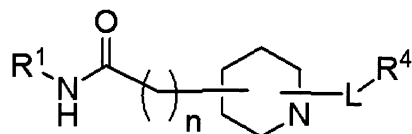
- R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、芳基
 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性
5 地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、
 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自
獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、
鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及
雜芳基。在一具體例中， R^4 是選自於由下列所構成的群組：
10 C_1-C_8 烷基以及 C_1-C_8 烷氧基。在一具體例中， R^4 是選自於由
下列所構成的群組： C_1-C_8 鹵烷基以及 C_1-C_8 鹵烷氧基。

在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所
構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

- 15 下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



- 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它
20 們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、
芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代
以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代
基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環

烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

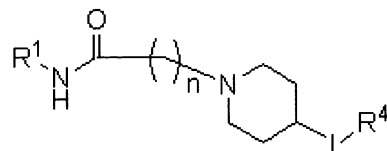
R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、芳
5 基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性
地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、
 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自
獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、
鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及
10 雜芳基。

在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所
構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

下標m是一個從0至2的整數。

15 在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它
們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、
20 芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代
以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代
基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環
烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；以及

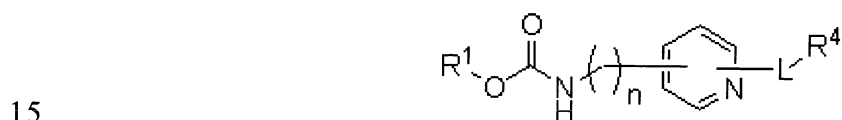
R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基。

10 在這些具體例之中，各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：

一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

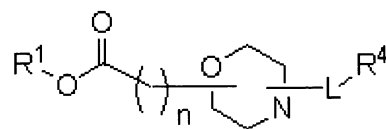
- R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、
 5 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基。

- 在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所
 10 構成的群組：H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



- 15 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代
 20 基： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

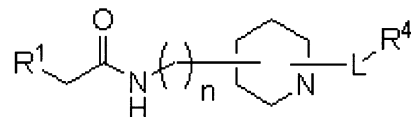
在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：
 一直接鍵結、 C_1-C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

- R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自
- 5 獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基。

在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

- 10 下標n是一個0至1的整數；以及
- 下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



- 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
- 15 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環
- 20 烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；以及

R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、芳

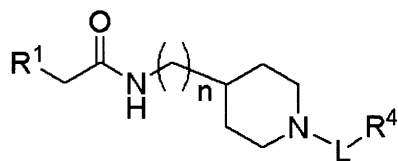
基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、
 5 鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基。

在這些具體例之中，各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

10 下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
 C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、
 15 芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成的群組的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

20 在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；以及

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳

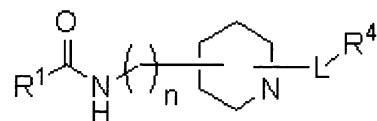
- 基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、
- 5 鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基。

在這些具體例之中，各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；以及

- 10 下標m是一個從0至2的整數。

在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



- 其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：
- C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、
- 15 芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

- 20 在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；以及

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性

地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及

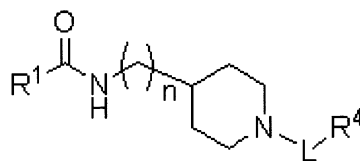
5 雜芳基。

在這些具體例之中，各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數。

10 在其它具體例中，該化合物具有下列化學式：



其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性地被取代。在一具體例中，各個C₁-C₈烷基、

15 芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的。

在這些具體例之中，L是選自於由下列所構成的群組：

20 一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；以及

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，它們各個選擇性

地被取代。在一具體例中，各個 C_1-C_8 烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基以及雜環基選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組的取代基： C_1-C_8 烷基、鹵基、 C_1-C_8 雜烷基、芳基 C_0-C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及

5 雜芳基。

在這些具體例之中，各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；以及

下標 m 是一個從0至2的整數。

- 10 在上面具體例的任一者中， R^1 是 C_1-C_8 烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是選自於由下列所構成的群組：十二基以及 t -丁基。在上面具體例的任一者中， R^1 是芳基 C_0-C_8 烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是苯基。在上面具體例的任一者中， R^1 是 C_3-C_{12} 環烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是金剛烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是環庚基或環己基。在上面具體例的任一者中， R^1 是 C_3-C_{12} 環烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是金剛烷基。在上面具體例的任一者中， R^1 是環庚基。在上面 R^1 的具體例之任一者中，該基團選擇性地被取代。在上面具體例的任一者中，
- 15 該 R^1 基團選擇性地被取代以從1至2個取代基。在上面具體例的任一者中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群組： C_1-C_8 烷基以及 C_1-C_8 烷氧基。在上面具體例的任一者中，該1至2個取代基各自獨立地選自於由下列所構成的群組： C_1-C_8 鹵烷基以及 C_1-C_8 鹵烷氧基。
- 20

在上面具體例的任一者中，L是一直接鍵結。在上面具體例的任一者中，L是C₁-C₁₂伸雜烷基。在上面具體例的任一者中，L是-CO-。在上面具體例的任一者中，L是-SO₂-。

在上面具體例的任一者中，R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及雜環基。在上面具體例的任一者中，R⁴是選自於由下列所構成的群組：C₁-C₈鹵烷基以及C₁-C₈鹵烷氧基。

在上面具體例的任一者中，R⁶是H。在上面具體例的任一者中，R⁶是C₁-C₈烷基。

10 在上面具體例的任一者中，n是0。在上面具體例的任一者中，n是1。

在其它具體例中，該化合物是選自於由下列所構成的群組：實施例1至70以及表1至4和5a與5b的化合物。

15 在上面具體例的任一者中，該等化合物包含其藥學上可接受的所有衍生物，諸如鹽類、前驅藥、溶劑合物以及水合物。

監測可溶環氧水解酵素活性的分析

此外，本發明提供各種不同的分析以及相關的方法以供監測可溶環氧水解酵素活性，特別是藉由投藥一或多種
20 上面所提供的化合物而被調節的活性。

在一群的具體例中，本發明提供用以降低一藉由一可溶環氧水解酵素的作用而被生成的生物活性二醇(biologically active diol)之形成的方法，該方法包括令該可溶環氧水解酵素接觸一足以抑制可溶環氧水解酵素的活性

並且減少該生物活性二醇之形成的數量之一具有上面化學式(I)的化合物。

在另一群的具體例中，本發明提供用以在一可溶環氧水解酵素之存在下來安定生物活性環氧化物的方法，該方法包括令該可溶環氧水解酵素接觸一足以抑制可溶環氧水解酵素的活性並且安定生物活性環氧化物的數量之一具有化學式(I)的化合物。

在這些群組的具體例的每一者中，該等方法可有如一活體外分析之部分而被進行，或者該等方法可藉由監測個別的生物活性環氧化物或二醇之血液效價(blood titers)而於活體外被進行。

某些脂肪酸的環氧化物以及二醇是生物學上重要的化學調節劑並且涉及數種生物過程(biological processes)。最強的生物學數據支持氧脂(oxylipins)在血管內皮層以及血管平滑肌之間作為化學調節劑的作用。環氧脂質(epoxy lipids)是抗發炎的與抗高血壓的。此外，脂質被認為是經由 β -氧化(beta-oxidation)還有藉由環氧化物水合(epoxide hydration)而被代謝。可溶環氧水解酵素被認為是涉及這些氧脂(oxylipins)的水解代謝(hydrolytic metabolism)之主要酵素。具有化學式(I)的化合物可於活體外以及活體內抑制環氧水解酵素並且安定環氧脂質。這個活性在4個分開的齧齒動物模型(rodent models)中造成高血壓之一降低。更甚者，該等抑制劑在與高血壓模型有關聯或不相關的腎臟發炎上顯示出一降低。

更特別地，本發明提供用以同時地監測各種不同脂質在花生油酸以及亞麻油酸級聯(cascade)這兩者中的方法，俾以昭顯(address)該系統的生物學。一GLC-MS系統或一LC-MS方法可被使用，俾以在一個單一注射(single injection)中，以一高度數量的模式來監測超過740個待測物(analytes)。該等待測物包含下列的位向異構物(regioisomers)：花生油酸環氧化物(EETs)、二醇(DHETs)，還有包含HETEs的其它P450產物。位在花生油酸以及亞麻油酸系列這兩者中的環氧化酶(cyclooxygenase)、脂肪加氧酶(lipoxygenase)以及過氧化酶(oxidase)路徑之特徵產物(characteristic products)亦可被監測。該等方法是特別地有用於作為特定疾病狀態(disease states)之前兆(predictive)。在投藥環氧水解酵素的抑制劑之後，該等氧脂(oxylipins)可於哺乳動物體內被監測。一般而言，EH抑制劑犧牲體液與組織中的二醇濃度來增高環氧脂質濃度。

供應用於本發明的這個方面之其他化合物是那些具有化學式(I)的抑制劑，其中該一級藥效團是透過一距離[概算為介於天然受質(natural substrate)的末端羧酸(terminal carboxylic acid)與一環氧官能基基團之間的距離]而與一個二級和/或三級藥效團分隔開。

治療由可溶環氧水解酵素所調節的疾病之方法：

在另一個方面，本發明提供用以治療疾病的方法，特別是那些由可溶環氧水解酵素(sEH)所調節者。該等方法通常涉及對一需要該治療的個體投藥一有效數量之一具有上

面化學式(I)的化合物。該投藥的劑量(dose)、頻率(frequency)以及時序(timing)大部分會視下列而定：被選用的治療劑(therapeutic agent)、要被治療的病況(condition)之本質(nature)、個體病況(包含年齡、體重以及其它病況或障礙的存在)、要被投藥的配方以及主治醫師(attending physician)的判斷(discretion)。較佳地，本發明的組成物與化合物及其藥學上可接受的鹽類是經由口服的(oral)、非經腸道的(parenteral)、皮下的(subcutaneous)、肌肉內的(intramuscular)、靜脈內的(intravenous)或局部的(topical)途徑而被投藥。一般而言，該等化合物是呈範圍落在每日為從大約2 mg以至大約2,000 mg內的劑量而被投藥，雖然如上面所注意到的，變化(variations)會視疾病標的(disease target)、病患以及投藥途徑而必要地發生。劑量是落在每日為大約0.05 mg/kg至大約20 mg/kg的範圍內而被口服地投藥，更佳為落在大約0.05 mg/kg至大約2 mg/kg的範圍內，最佳地落在大約0.05 mg/kg至大約0.2 mg每公斤體重的範圍內。被用於局部投藥之劑量當然地會依據要被治療的面積之大小而定。

之前已有人顯示：可溶環氧水解酵素("sEH")的抑制劑可降低高血壓。參見，例如，美國專利第6,351,506號。該等抑制劑可用來控制帶有非所欲的高血壓之人(包括那些遭受糖尿病者)的血壓。

在一些具體例中，具有化學式(I)的化合物被投藥給一需要下列的治療之個體：高血壓，特別是腎性、肝性、或

肺性高血壓；發炎(inflammation)，特別是腎臟發炎、血管發炎、以及肺臟發炎(lung inflammation)；成人呼吸性窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome)；糖尿病併發症(diabetic complication)；末期腎臟病(end stage renal disease)；雷諾氏症候群(Raynaud syndrome)以及關節炎(arthritis)。

用以抑制腎臟退化[腎病(nephropathy)]的進展以及降低血壓的方法：

10 在本發明的另一個方面，本發明的化合物可減少對於腎臟的損害，並且特別是如藉由蛋白尿(albuminuria)而測得之從糖尿病而來的對於腎臟的損害。本發明的化合物可減少從糖尿病而來的腎臟退化(腎病)，即便是在不具有高血壓的個體中。治療性投藥的條件是如上面所描述的。

15 順-環氧二十碳三烯酸(“EETs”)可連同本發明的化合物而被使用，俾以進一步減少腎臟損害。EETs (它是花生油酸的環氧化物)被知曉是血壓的效應物、發炎的調節劑(regulators)以及血管通透性(vascular permeability)的調節物(modulators)。環氧化物藉由sEH的水解減少了這個活
20 性。sEH的抑制升高了EETs的位準，因為EETs被水解成為DHETs的速率被降低。在不希望受理論所限之下，據信提高EETs的位準會干擾由糖尿病性高血糖症(diabetic hyperglycemia)的微血管分布變化(microvasculature change)以及其他病理作用(pathologic effects)所致的腎臟細胞的損

害。因此，提高腎臟中的EET位準被相信能保護腎臟免於微蛋白尿症(microalbuminuria)到末期腎臟病的進展。

EETs被詳知於本技藝中。以那個偏好的順序，可用於本發明之方法中的EETs包含14,15-EET、8,9-EET與
5 11,12-EET，以及5,6-EETs。較佳地，該等EETs是有如甲基酯(它是較為安定的)而被投藥。熟習此藝者會認知到：EETs是位向異構物，諸如8S,9R-以及14R,15S-EET。8,9-EET、11,12-EET以及14R,15S-EET是商業上可取得的，例如，得自Sigma-Aldrich (目錄編號分別為E5516、E5641與E5766，
10 Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO)。

由內皮(endothelium)所生成的EETs具有抗高血壓性質，並且EETs 11,12-EET以及14,15-EET可以是內皮-衍生的過極化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHFs)。此外，EETs (諸如11,12-EET)具有原纖維蛋白分
15 解作用 (profibrinolytic effects)、抗發炎作用 (anti-inflammatory actions)以及抑制平滑肌細胞增生與轉移(migration)。在本發明的上下文中，這些有利的性質被相信
在腎臟與心血管疾病狀態的期間當中會保護血管分布 (vasculature)以及器官。

20 目前吾人相信sEH活性可被抑制到足以增高EETs的位準，而因此擴大(augment)投藥sEH抑制劑本身所致的效果。這允許在本發明的方法中，EETs連同一或多種sEH抑制劑被使用以降低腎病。它進一步允許EETs連同一或多種sEH抑制劑被使用以降低高血壓或發炎或這兩者。因此，含

有EETs的醫藥品可被製作出，它們可連同一或多種sEH抑制劑而被投藥，或者一含有一或多種sEH抑制劑的醫藥品可選擇性地含有一或多種EETs。

該等EETs可與該sEH抑制劑被同時地投藥，或在sEH抑制劑的投藥之後被投藥。被理解的是：就像所有的藥物，抑制劑具有由它們被身體所代謝或被排出的速率所定義的半衰期(half lives)，並且在投藥之後，該抑制劑會具有一段它將會呈足夠為有效的數量而存在的期間。因此，若EETs在該抑制劑被投藥之後被投藥，所欲求的是：EETs在該抑制劑會是呈能有效延遲EETs水解之數量而存在的期間當中被投藥。典型地，EET或EETs會在投藥一sEH抑制劑的48小時之內被投藥。較佳地，EET或EETs是在該抑制劑的24小時之內被投藥，以及甚至更佳地是在12小時之內。在增高希求的順序下(In increasing order of desirability)，EET或EETs是在該抑制劑的投藥之後的10、8、6、4、2小時、1小時或半小時之內被投藥。最佳地，EET或EETs與該抑制劑被同時地投藥。

在一些具體例中，該等EETs，本發明的化合物，或這兩者，被提供在一允許它們隨著時間被釋出以提供一較長的作用期間(duration of action)之材料內。緩慢釋放包覆層(slow release coatings)被詳知於藥學技藝中；特定的緩慢釋放包覆層的選擇對於本發明的實施而言不是緊要的。

EETs在酸性條件(acidic conditions)下易受到分解。因此，若EETs是要被口服地投藥，希求的是它們被保護以免

於在胃中分解。方便地，用於口服投藥的EETs可被包覆
(coated)以允許它們通過胃的酸性環境而進入至小腸的鹼
性環境(basic environment)。該等包覆層被詳知於本技藝
中。例如，被包覆以所謂的“腸溶衣(enteric coatings)”的阿
5 斯匹靈(aspirin)是商業上廣泛可取得的。該等腸溶衣可被用
於在通過胃的期間當中保護EETs。一個示範性包覆層被描
述於實施例中。

雖然EETs的抗高血壓效果已被確認，EETs尚未被投藥
以治療高血壓，因為吾人認為內生性sEH (endogenous sEH)
10 會太過於快速地水解EETs而使之難有任何有用的效果。令
人驚訝地，在構成本發明基礎之研究的過程當中發現到：
被外源地投藥的sEH抑制劑充分地成功抑制sEH而使得
EETs的位準可進一步地藉由外源性EETs的投藥而被提
高。這些發現構成如上所述的有關抑制腎病之發展與進展
15 的sEH抑制劑與EETs的共-投藥。這在擴大治療(augmenting
treatment)上是一個重要的改良。雖然內生性EETs的位準被
預期會隨著由sEH抑制劑的作用所造成之sEH活性的抑制
而升高，而因此導致至少某種症狀或病理學上的改善，它
可能不足以在所有的情況下將腎臟損傷的進展完全地抑制
20 或至所欲的程度。在該等疾病或其它因子已將EETs的內生
性濃度降低至低於那些通常存在於健康個體中的情況下，
這是尤為真實的。外源性EETs連同一sEH抑制劑的投藥因
而被預期是有益處的，並且擴大sEH抑制劑在降低糖尿病性
腎病之進展上的效用。

本發明可被應用在有關任一種以及所有形式的糖尿病至它們與腎臟或腎功能的進行性損害(progressive damage)是有關聯的程度。糖尿病的慢性高血糖症與各種不同器官(特別是眼、腎臟、神經、心臟與血管)的長期損害(long-term damage)、功能障礙(dysfunction)以及衰竭(failure)是有關聯的。糖尿病的長期併發症包含：帶有潛在性視力喪失的視網膜病變(retinopathy with potential loss of vision)；造成腎衰竭的腎病；帶有足潰瘍(foot ulcers)、切除術(amputation)以及夏克氏關節(Charcot joints)之風險的周圍神經系病(peripheral neuropathy)。

此外，帶有代謝症候群(metabolic syndrome)的人是處於進展至第二型糖尿病的高風險下，而因此就糖尿病性腎病來說是處在較平均值為高的風險下。因此希求的是：對該等個體來監測微蛋白尿症，並且投藥一sEH抑制劑以及，選擇性地，一或多種EETs，以作為一用以降低腎病發病的干涉(intervention)。在開始該干涉之前，開業醫師(practitioner)可等待直到微蛋白尿症被發現。如上面所注意到的，一個人可被診斷為帶有代謝症候群而不具有一為130/85或更高的血壓。帶有血壓為130/85或更高的人以及帶有血壓低於130/85的人皆可受惠於sEH抑制劑的投藥以及，選擇性地，一或多種EETs的投藥，俾以減緩對於他們的腎臟之損害的進展。在一些具體例中，該人具有代謝症候群以及低於130/85的血壓。

異常血脂症(dyslipidemia)或脂質代謝的障礙(disorders

of lipid metabolism)是另一種有關於心臟病的風險因子(risk factor)。該等障礙包含：低密度脂蛋白膽固醇(LDL cholesterol)之一增高的位準，高密度脂蛋白膽固醇(HDL cholesterol)之一降低的位準，以及三酸甘油酯(triglycerides)之一增高的位準。血清膽固醇(以及特別是LDL膽固醇)之一增高的位準是與心臟病之一增高的風險有關聯。腎臟亦為該等高位準所損害。據信，三酸甘油酯的高位準與腎臟損害是有關聯的。特別地，超過200 mg/dL (以及特別是超過225 mg/dL的位準)的膽固醇位準將建議：sEH抑制劑以及選擇性地，EETs應該被投藥。類似地，超過215 mg/dL (以及特別是250 mg/dL或更高)的三酸甘油酯位準會示明：sEH抑制劑以及選擇性地EETs的投藥會所希望的。有或無EETs的本發明化合物之投藥可降低對病患投藥史塔汀藥物(statin drugs)[HMG-CoA 還原酵素抑制劑(HMG-CoA reductase inhibitors)]的需要，或者降低所需要的史塔汀的數量。在一些具體例中，用於本發明的方法、用途以及組成物中的候選人具有超過215 mg/dL的三酸甘油酯位準以及低於130/85的血壓。在一些具體例中，該等候選人具有超過250 mg/dL的三酸甘油酯位準以及低於130/85的血壓。在一些具體例中，用於本發明的方法、用途以及組成物中的候選人具有超過200 mg/dL的膽固醇位準以及低於130/85的血壓。在一些具體例中，該等候選人具有超過225 mg/dL的膽固醇位準以及低於130/85的血壓。

用以抑制血管平滑肌細胞之增生的方法：

在其它的具體例中，具有化學式(I)的化合物抑制血管平滑肌(VSM)細胞的增生而無明顯的細胞毒性(cell toxicity)(例如，對於VSM細胞有專一性)。由於VSM細胞增生在動脈粥樣硬化(atherosclerosis)的病理生理學(pathophysiology)上是一完整的過程(integral process)，這些化合物適合於減緩或抑制動脈粥樣硬化。這些化合物對於處在動脈粥樣硬化的風險下的個體[諸如已具有一心臟病發作(heart attack)或一顯示降低的血液循環(blood circulation)至心臟之測試結果的個體]來說是有用的。治療性投藥的條件是如上面所描述的。

本發明的方法特別地可應用於已具有經皮干涉(percutaneous intervention)[諸如動脈血管手術(angioplasty)以重開(reopen)一狹窄的動脈(narrowed artery)，俾以降低或減緩已重開之通道藉由血管再狹窄(restenosis)的窄化]的病患。在一些具體例中，該動脈是一冠狀動脈(coronary artery)。本發明的化合物可呈聚合性包覆層(polymeric coatings)而被置放於支架(stents)上，俾以提供一受控的局部釋放(controlled localized release)來降低血管再狹窄。用於可植入型醫學裝置(implantable medical devices)(諸如支架)的聚合物組成物(polymer compositions)，以及用於將試劑包埋在聚合物內以供受控的釋放(controlled release)的方法，被詳知於本技藝中，並且被教示於，例如，美國專利第6,335,029、6,322,847、6,299,604、6,290,722、6,287,285、以及5,637,113號中。在一些具體例中，包覆層釋放該抑制

劑超過一段時間期間(over a period of time)，較佳為超過一為數天、數週或數月的期間。被選擇的特定聚合物或其它包覆層不是本發明之一緊要部分。

本發明的方法對於減緩或抑制天然的或人造的血管移植植物(vascular grafts)之狹窄症(stenosis)或血管再狹窄是有用的。如上面就支架所注意到的，所欲地，人造的血管移植植物包含有一隨著時間來釋放本發明之一化合物的物質，俾以減緩或抑制VSM增生以及移植植物之隨後的狹窄症。血液透析移植植物(hemodialysis grafts)是一個特別的具體例。

除了這些用途之外，本發明的方法可被應用於減緩或抑制已有過一心臟病發作或他們的測試結果出示他們是處於心臟病發作的風險下的人之血管的狹窄症或血管再狹窄。

在一群的具體例之中，本發明的化合物被投藥以降低不具有高血壓之人的VSM細胞增生。在另一群的具體例之中，本發明的化合物被使用以降低正在就高血壓而被治療的人之VSM細胞增生，但是加上一個不是一SEH抑制劑的試劑。

本發明的化合物可被應用於干擾展現出不適宜的細胞週期調節(cell cycle regulation)之細胞的增生。在一組重要的具體例中，該等細胞是一癌症的細胞。該等細胞的增生可藉由令該等細胞接觸本發明之一化合物而被減緩或抑制。本發明之一特定化合物是否可減緩或抑制任何特定類型的癌症之細胞的增生的決定可使用本技藝中慣用的分析

來作決定。

除了本發明的化合物之使用外，EETs的位準可藉由加入EETs而被升高。與一EET以及本發明之一化合物這兩者接觸的VSM細胞展現出要比被暴露於EET本身或本發明之一化合物本身的細胞為低的增生。因此，若為所欲的，本發明之一化合物之減緩或抑制VSM細胞可藉由加入一EET還有本發明之一化合物而被增強(enhanced)。例如，就支架或血管移植物而論，這可以藉由將EET還有本發明之一化合物包埋於一包覆層中而被方便地達成，而使得當該支架或移植物是位在適當位置內(in position)時，這兩者被釋放。

用以抑制阻塞性肺臟疾病、間質性肺病或氣喘之進展的方法

慢性阻塞性肺臟疾病或COPD涵蓋兩種病況，氣腫以及慢性支氣管炎，它們與藉由空氣污染、對於化學品的慢性暴露(chronic exposure to chemicals)以及菸草煙(tabacco smoke)而對肺臟所造成的傷害有關。以一疾病來說(as a disease)，氣腫是有關於對肺臟的肺泡之損害，它造成肺泡之間的分隔(separation)之喪失以及可用於氣體交換(gas exchange)的整體表面積(overall surface area)之一必然的降低。慢性支氣管炎是有關於支氣管的刺激(irritation)，這導致黏液素(mucin)的過量生成，以及接連發生的藉由黏液素來阻塞通往肺泡的氣道。雖然帶有氣腫的人不必然具有慢性支氣管炎或反之亦然，常見的是：帶有該等病況之一者的人也會帶有另一者(還有其它的肺臟障礙)。

某些因為COPD、氣腫、慢性支氣管炎以及其它阻塞性肺臟障礙而對肺部所致的損害可藉由投藥被知之為可溶環氧水解酵素或“sEH”的酵素之抑制劑而被抑制或逆轉(reversed)。sEH抑制劑的效用可藉由亦投藥EETs而被提高。該效用相比於分開地投藥該二試劑是至少加成性的(additive)，並且可能確實地是協同性的(synergistic)。

此處所報導的研究顯示：EETs可組合以sEH抑制劑而被使用，俾以降低因為菸草煙，或因為擴張(extension)、因為職業的或環境的刺激而對肺部所致的損害。這些發現出示：sEH抑制劑以及EETs的共-投藥可被使用，俾以抑制或減緩下列的發展或進展：COPD、氣腫、慢性支氣管炎或者對肺臟造成刺激的其它慢性阻塞性肺臟疾病。

COPD的動物模型以及帶有COPD的人類具有升高位準的免疫調節性淋巴球(immunomodulatory lymphocytes)以及嗜中性白血球(neutrophils)。嗜中性白血球釋放造成組織損傷的試劑，且若未被調控(regulated)，會隨著時間而具有一破壞性作用(destructive effect)。不希望受理論所限，據信，降低嗜中性白血球的位準會減少有助於阻塞性肺臟疾病(諸如COPD、氣腫以及慢性支氣管炎)的組織損傷。在COPD動物模型中，對大鼠投藥sEH抑制劑會造成被發現於肺臟中的嗜中性白血球的數目之一減少。除了sEH抑制劑以外，EETs的投藥也降低嗜中性白血球位準。在有sEH抑制劑以及EETs存在下的嗜中性白血球位準的降低是大於只有sEH抑制劑存在之下。

雖然內生性EETs的位準被預期會隨著由sEH抑制劑的作用所造成的sEH活性之抑制而升高，而因此造成至少某種症狀以及病理學上的改善，它可能不足以在所有的情況下抑制COPD或其它肺病的進展。在該等疾病或其它因子已將

5 EETs的內生性濃度降低至低於那些通常存在於健康個體中的情況下，這是尤為真實的。外源性EETs連同一sEH抑制劑的投藥因而被預期是有益處的，並且擴大sEH抑制劑在抑制或降低COPD或其它肺病之進展上的效用。

除了抑制或降低慢性阻塞性呼吸道病況的進展以外，

10 本發明也提供降低慢性限制性氣道疾病(chronic restrictive airway disease)的嚴重性(severity)或進展的方法。雖然阻塞性氣道疾病(obstructive airway diseases)傾向於由肺臟薄壁組織(lung parenchyma)(特別是肺泡)的破壞所造成，限制性

15 些限制性疾病通常被稱為“間質性肺病”或“(ILDs)”，並且包含諸如特發性肺纖維化的病況。本發明的方法、組成物以及用途對於降低ILDs (諸如特發性肺纖維化)的嚴重性或進展而言是有用的。巨噬細胞(Macrophages)在刺激間質細胞(interstitial cells)[特別是纖維母細胞(fibroblasts)]以儲存

20 (lay down)膠原蛋白上扮演一重要的角色。不希望受理論所限，據信，嗜中性白血球涉及活化巨噬細胞，並且在此處所報導的研究中被發現的嗜中性白血球位準的降低證實了本發明的方法以及使用亦會適用於降低ILDs的嚴重性與進展。

在一些具體例中，ILD是特發性肺纖維化。在其它具體例中，ILD是一種與一職業的或環境的暴露有關聯者。該等ILDs的實例為石綿沉著病(asbestosis)、矽肺病(silicosis)、煤礦工人的塵肺病(coal worker's pneumoconiosis)與鉍中毒症(berylliosis)。再者，對於許多的無機粉塵(inorganic dusts)以及有機粉塵(organic dusts)之任一者的職業性暴露被相信是與下列有關聯：黏液過度分泌(mucus hypersecretion)以及呼吸性疾病，包含水泥粉塵(cement dust)、煉焦爐放射(coke oven emissions)、雲母(mica)、石塵(rock dusts)、棉塵(cotton dust)以及穀塵(grain dust)[關於一與這些病況有關聯的職業性粉塵之更完整的列表，參見上述的哈利森氏的內科醫學原理第1429-1436頁，“環境性肺臟疾病(Environmental Lung Diseases)”，Speizer的表254-1]。在其它具體例中，ILD是肺臟的類肉瘤病(sarcoidosis)。ILDs也可形成自醫學治療(特別是用於乳癌)的輻射(radiation in medical treatment)，以及形成自結締組織或膠原蛋白疾病[諸如類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)與全身性硬化症(systemic sclerosis)]。據信，本發明的方法、用途以及組成物可用於這些間質性肺病的每一者。

在另一群的具體例中，本發明被使用以降低氣喘的嚴重性以及進展。氣喘典型地造成黏液素過度分泌，導致局部的氣道阻塞(partial airway obstruction)。此外，氣道的刺激造成導致氣道阻塞的媒介物之釋出。雖然在氣喘時被徵調到肺臟的淋巴球以及其他免疫調節細胞可能是不同於那

些由於COPD或一ILD之結果而被徵調者，被預期的是：本發明會降低免疫調節細胞[諸如嗜中性白血球以及嗜酸性球(eosinophils)]的進入(influx)並且減緩阻塞的程度。因此，被預期的是：sEH抑制劑的投藥，以及sEH抑制劑組合
5 以EETs的投藥將可用於降低因為氣喘所致的氣道阻塞。

在這些疾病以及病況的每一者中，據信，至少某些對肺臟的損害是肇因於由嗜中性白血球所釋出並滲入(infiltrate)至肺臟內的試劑。嗜中性白血球在氣道中的存在因此是源自疾病或病況的連續損害之指徵，而嗜中性白血
10 球的數目上之一降低是減少的損害或疾病進展之一指徵。因此，在一試劑的存在下，氣道中的嗜中性白血球數目之一降低是該試劑正在降低由該疾病或病況所致的損害或正在減緩該疾病或病況的進一步發展之一標記。存在於肺臟中的嗜中性白血球之數目可藉由，例如，支氣管肺泡灌洗
15 法來決定。

用以降低中風損害(stroke damage)的預防性與治療性方法

可溶環氧水解酵素(“sEH”)的抑制劑以及連同sEH的抑制劑被投藥的EETs已被顯示會減少因中風而來的腦部損傷。根據這些結果，我們預期：在一缺血性中風(ischemic
20 stroke)之前服用sEH的抑制劑會減少腦部損傷的面積並且將可能地減少後續的損害程度。減少的損害面積應亦與較快從中風的影響恢復有關。

雖然不同亞型(subtype)的中風之病理生理學有異，它們全都造成腦部損害。出血性中風(hemorrhagic stroke)不同

於缺血性中風(ischemic stroke)，因為損害大部分地是肇因於組織的壓迫(compression of tissue)[由於血液在一血管破裂之後積聚(build up)在頭顱中的限定空間(confined space)內]，然而在缺血性中風中，損害大部分是肇因於對於位在一血管為一血凝塊(clot)所致的阻斷之下游處的組織之氧氣供應的喪失。缺血性中風被區分為血栓性中風(thrombotic strokes)(其中一血凝塊阻斷腦部內之一血管)，以及栓塞性中風(embolic strokes)(其中一於體內的某處被形成的血凝塊經由血流被運送並阻斷那裡的一血管)。但是，在出血性中風以及缺血性中風這兩者中，損害是由於腦部細胞死亡所致。然而根據我們的研究中所發現的結果，我們預期：在所有類型的中風以及所有的亞型中，於腦部損害上至少有某種降低。

許多因子與中風之一增高的風險是有關聯的。基於構成本發明基礎的研究結果，被投藥給帶有下列任何一或多種病況或風險因子的人之sEH抑制劑會降低由一中風而受損害的腦部之面積：高血壓、菸草使用(tobacco use)、糖尿病、頸動脈疾病(carotid artery disease)、週邊動脈症(peripheral artery disease)、心房震顫(atrial fibrillation)、暫時性腦缺血(transient ischemic attacks, TIAs)、血液障礙(blood disorder) [諸如高紅血球計數(high red blood cell counts)以及鎌狀細胞症(sickle cell disease)]、高血膽固醇(high blood cholesterol)、肥胖(obesity)、對女性來說每日超過一杯或對男性來說每日超過兩杯的酒精使用(alcohol

use)、古柯鹼的使用(use of cocaine)、中風的家族史(family history of stroke)、一先前的中風或心臟病發作，或為步入老年的。就步入老年而言，中風的風險每10年會增高。因此，當一個體達60、70或80，sEH抑制劑的投藥具有一漸增
 5 地變大的潛在益處。如於下一個節段中所注意到的，EETs組合以一或多種sEH抑制劑的投藥可有益於更進一步降低腦部損害。吾人可預期在造成諸如心臟病發作的缺血再灌注損傷(ischemia reperfusion injury)的各種不同疾病中，在有或無EETs之下，來自sEHI的效用。

10 在一些用途與方法中，sEH抑制劑以及，選擇性地EETs，被投藥給使用菸草、具有頸動脈疾病、具有週邊動脈症、具有心房震顫、已具有一或多種暫時性腦缺血、具有一血液障礙(諸如一高紅血球計數或鎌狀細胞症)、具有高血膽固醇、肥胖、使用過量的酒精(若是女性為超過一天一杯，若是男性為超過一天兩杯)、使用古柯鹼、具有中風的
 15 家族史、帶有先前的中風或心臟病發作並且不帶具有高血壓或糖尿病，或者年齡為60、70或80歲或更高並且不帶具有高血壓或糖尿病的人。

血凝塊溶解劑(clot dissolving agents)，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化劑(tissue plasminogen activator, tPA)，已被顯
 20 示若在中風之後不久的數小時內被投藥會降低因缺血性中風而來的損害之程度。例如，tPA被FDA核准在中風之後的前3個小時內使用。因此，因中風而來的至少某些腦部損害不是瞬間的(instantaneous)，反而是在中風後過了一段時間

或在一段時間已消逝之後才發生。因此，據信，若在中風發生後的6個小時之內(更佳為在中風發生後的5、4、3或2小時之內，隨著各個連續較短的間隔是較佳的)被投藥，sEH抑制劑(選擇性地加上EETs)之投藥亦可降低腦部損害。甚至更佳地，該抑制劑或該等抑制劑在中風之後的2小時或更短或甚至1小時或更短被投藥，俾使腦部損傷的降低最大化。熟習此藝人士熟知如何作出一個有關一病患是否曾有過中風的診斷。該等決定典型地是在標準鑑別診斷操作流程(standard differential diagnosis protocols)以及顯像操作程序(imaging procedures)之後於醫院急診室(hospital emergency rooms)裡被進行。

在一些用途以及方法中，該等sEH抑制劑以及，選擇性地EETs，被投藥給在過去6小時內曾有過中風的人，該人：使用菸草、具有頸動脈疾病、具有週邊動脈症、具有心房震顫、曾有過一或多次暫時性腦缺血、具有一血液障礙(諸如一高紅血球計數或鎌狀細胞症)、具有高血膽固醇、肥胖、使用過量的酒精(若是女性為超過一天一杯，若是男性為超過一天兩杯)、使用古柯鹼、具有中風的家族史、曾有過先前的中風或心臟病發作並且不帶具有高血壓或糖尿病，或是年齡為60、70或80歲或更高並且不帶具有高血壓或糖尿病。

有關所有這些適應症(indications)的治療性投藥的條件是如上面所描述的。

組合治療

如上面所注意到的，在一些例子中，本發明的化合物會組合以其它治療劑而被使用，俾以引起一所欲的效用。額外試劑的選擇有大部分會視所欲的標的治療(target therapy)而定[參見，例如Turner, N. *et al. Prog. Drug Res.* 5 (1998) 52:33-94；Haffner, S. *Diabetes Care* (1998) 21:160-178；以及DeFronzo, R. *et al. (eds), Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5 No.4]。許多研究研究曾研究使用口服試劑(oral agents)的組合治療之益處[參見，例如Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84: 1165-71；United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21: 87-92；Bardin, C. W.,(ed.), *Current Therapy In Endocrinology And Metabolism*, 6th Edition (Mosby - Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997)；Chiasson, J. *et al., Ann. Intern. Med.* (1994) 121: 928-935；Coniff, R. *et al., Clin. Ther.* (1997) 19: 16-26；Coniff, R. *et al., Am. J. Med.* (1995) 98: 443-451；以及Iwamoto, Y. *et al., Diabet. Med.* (1996) 13 365-370；Kwiterovich, P. *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A): 3U-17U]。組合治療包含一含有具有化學式1的一般結構(general structure)的化合物以及一或多種額外的活性試劑之單一藥學劑量配方的投藥，還有一具有化學式1的化合物以及各個活性試劑呈其自身分開的藥學劑量配方之投藥。例如，一具有化學式1的化合物以及一或多種血管緊縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blocker)、血管緊縮素轉化酵素抑制劑(angiotensin converting enzyme

inhibitors)、鈣通道阻斷劑(calcium channel blockers)、利尿劑(diuretics)、 α 阻斷劑(alpha blockers)、 β 阻斷劑(beta blockers)、中樞作用劑(centrally acting agents)、血管肽酶抑制劑(vasopeptidase inhibitors)、凝乳酵素抑制劑(rennin inhibitors)、內皮素受體促效劑(endothelin receptor agonists)、AGE交聯破壞劑(AGE crosslink breakers)、鈉/鉀ATPase抑制劑(sodium/potassium ATPase inhibitors)、內皮素受體促效劑(endothelin receptor agonists)、內皮素受體拮抗劑(endothelin receptor antagonists)、血管緊縮素疫苗(angiotensin vaccine)以及類似物；可呈一個單一口服劑量組成物(諸如一錠劑或一膠囊)而一起被投藥給人類個體，或者各個試劑可呈分開的口服劑量配方被投藥。當分開的劑量配方被使用時，一具有化學式1的化合物以及一或多種額外的活性試劑可在基本上相同的時間下(亦即同時地)，或者在分開交錯的時間下(at separately staggered times)(亦即依序地)被投藥。組合治療被理解為包含所有的這些攝生法(regimens)。

用於抑制可溶環氧水解酵素的化合物

除了上面所提供的方法之外，本發明在另一方面提供能夠抑制可溶環氧水解酵素的活性之化合物。特別地，本發明提供具有一選自於上面化學式(I)的化學式之化合物。

在一具體例中，化合物是那些如上所述供用於所列舉的用途之化合物。

在一具體例中，用於治療高血壓(hypertension)或高血

壓(high blood pressure)的sEH抑制劑具有一在一定的分析(a defined assay)中是低於50 μM 的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為1 μM 或更低的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為500 nM或更低的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為150 nM或更低的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為100 nM或更低的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為50 nM或更低的 IC_{50} 。在另一具體例中，該等化合物具有一為1 nM或更低的 IC_{50} 。

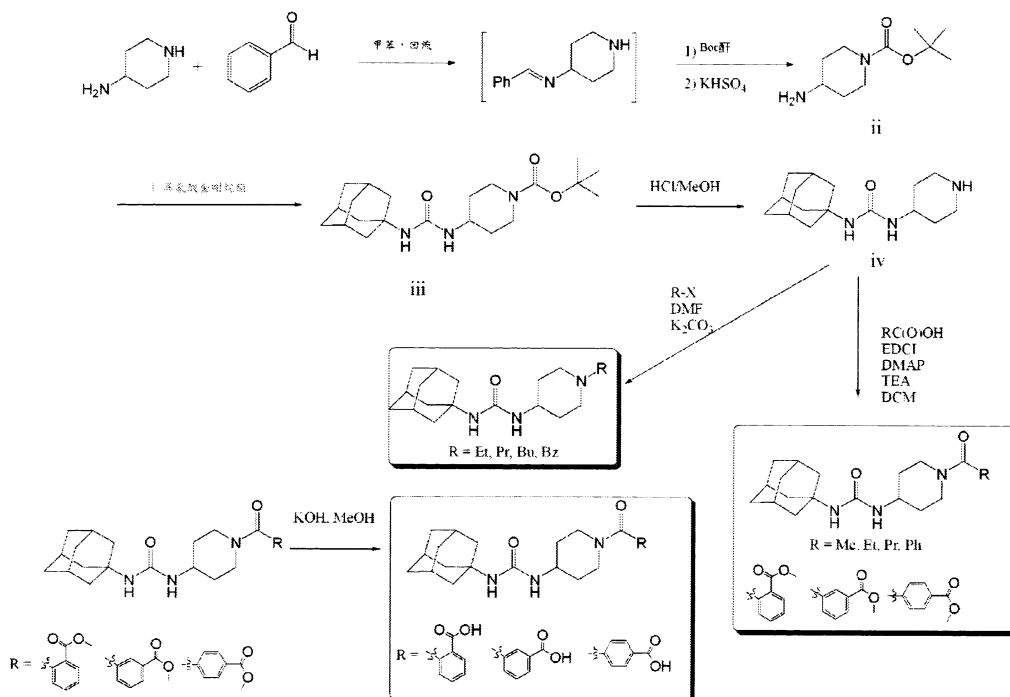
10 製備方法

本發明的化合物可藉由如下面合成途徑(scheme)中大體上概述的各種不同方法來製備。應予注意的是：被例示在下列合成途徑中的合成條件(synthetic conditions)也適用於那些以4-胺基甲基哌啶(4-aminomethylpiperidine)為基礎的抑制劑(那些帶有一個 CH_2 間隔子者)。

合成途徑1 - 一雜環藥效團的引入

合成途徑1例示說明可被應用於製備具有雜環二級藥效團(例如一哌啶)的本發明化合物的一般方法。雖然該合成途徑被提供以供N-(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-N'-(金剛烷-1-基)脲[N-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-N'-(adamant-1-yl)ureas]的合成，一熟習此藝人士會瞭解到：許多商業上可獲得的或合成的雜環胺(heterocyclic amines)可被用來取代4-胺基哌啶(4-aminopiperidine)，並且苯甲醯基(benzoyl)以外的其它取代基亦可被採用。

合成途徑1：N-(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-N'-(金剛烷-1-基)脲的合成



如合成途徑1中所顯示的，4-胺基哌啶(可得自於 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, USA)於室溫

5 下被結合以苯甲醛(benzaldehyde)以提供中間產物(i)。哌啶

氮(piperidine nitrogen)的BOC保護(BOC protection)提供中

間產物胺甲酸鹽(ii)。(ii)與一合適的異氰酸鹽之反應提供中

間產物(iii)。哌啶(iv)的去保護(deprotection)以及與一合適

10 的烷基化試劑(alkylating agent)或醯基化試劑(acylating

agent)的反應提供標的化合物(target compounds)。例如，以

一取代的或未取代的異氰酸苯酯(phenyl isocyanate)或異氰

酸環烷酯(cycloalkyl isocyanate)[例如異氰酸環己酯

(cyclohexyl isocyanate)，亦可得自於Aldrich Chemical Co.]

來取代異氰酸金剛烷酯(adamantyl isocyanate)提供了本發

15 明的其它化合物。

下列實施例被提供以例示說明本發明，而且不被意欲用以限制如上所述的本發明或下面的申請專利範圍的任何方面。

【實施方式】

5 實施例

所有的熔點(melting point)是以一湯馬斯-胡佛裝置(Thomas-Hoover apparatus, A.H. Thomas Co.)來決定並且是未校正的(uncorrected)。不具有熔點數值的化合物是呈有如泡沫(foams)或玻質固體(glassy solid)的固態(solid state)而存在。質譜(Mass spectra)是藉由LC-MS (Waters 2790)來測量。¹H-NMR光譜是在QE-300質譜儀(QE-300 spectrometer)上被紀錄，使用四甲基矽烷(tetramethylsilane)作為內標準品(internal standard)。

訊號多重性(signal multiplicities)被表現為單峰(singlet, s)、雙峰(doublet, d)、二雙峰(double doublet, dd)、三峰(triplet, t)、四峰(quartet, q)、五峰(quintet, quint)、多峰(multiplet, m)、寬的(broad, br)、寬單峰(broad singlet, brs)、寬雙峰(broad doublet, br d)、寬三峰(broad triplet, br t)、寬多峰(broad multiplet, br m)、雙峰的雙峰的雙峰(doublet of doublet of doublets, ddd)以及雙峰的四峰(quartet of doublets, qd)。有關於代表性化合物的合成方法被描述。

被使用於下列實施例中的縮寫具有下面意義：熔點(melting point, Mp)、質譜法(mass spectroscopy, MS)、薄層層析法(thin layer chromatography, TLC)、位於MS加H⁺中的

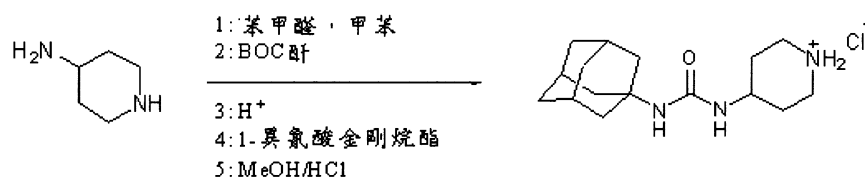
母峰(the parent peak in the MS plus H^+ , $[M+H]^+$)、分鐘
(minute, min)、公斤(kilogram, kg)、毫克(milligram, mg)、
奈莫耳(nanomolar, nM)、四氫呋喃(tetrahydrofuran, THF)、
三級丁氧基羰基(tertiary butoxy carbonyl, BOC)、硫酸鉀
5 (potassium sulfate, $KHSO_4$)、氫氧化鉀(potassium hydroxide,
KOH)、硫酸鎂(magnesium sulfate, $MgSO_4$)、氯化氫
(hydrogen chloride, HCl)、二甲亞砜(dimethylsulfoxide,
DMSO)、乙基(ethyl, Et)、乙酸乙酯(ethyl acetate, EtOAc)、
甲醇(methanol, MeOH)、二氯甲烷(dichloromethane, CH_2Cl_2 ,
10 DCM)，位於濃度下的面積(area under the concentration,
AUC)。

下列實施例中的小寫字母粗體羅馬數字意指上面合成
途徑1中的對應中間產物。化合物編號亦如該等合成途徑還
有下面表格中所提供的被使用。

15 **實施例1**

4-胺基哌啶(2.125 g, 21.2 mmol)被溶於甲苯(50 mL)
內。對此加入苯甲醛(2.16 mL, 21.2 mmol)。反應被安裝以
一迪安-斯塔克阱(Dean-Stark trap)以及一冷凝器(condenser)
並且於一氮氣氣氛(an atmosphere of nitrogen)下被回流
20 (refluxed)歷時4小時。在此點(At this point)，若無額外的水
被看到有形成，反應被冷卻至 $0^{\circ}C$ ，而BOC酐(BOC anhydride)
(4.63 g, 21.2 mmol)經由注射器(syringe)被加入超過10分
鐘。反應被允許回溫至室溫超過1小時，並且被攪拌歷時一
個額外的12小時。溶劑於真空下被移除，而所形成的油以

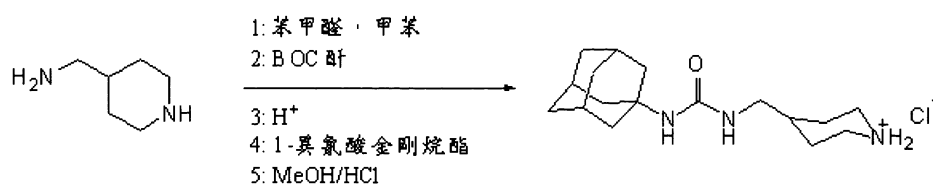
KHSO₄(aq)(1 M, 21.2 mL)予以處理。這個被攪拌歷時1.5小時。水(25 mL)被加入至反應中，而水性懸浮液(aqueous suspension)以二乙醚(diethylether)(3×100 mL)予以清洗(washed)。水層(water layer)接而以KOH(s)予以鹼化(basified)至pH=10，並且以二氯甲烷(3×100 mL)來萃取(extracted)。有機層(organic layer)於MgSO₄上被乾燥並被蒸發(evaporated)，而得到一為4.76 g的黃色油(yellow oil)。對此油(1.0 g)予以加入THF (25 mL)。這個被攪拌歷時5分鐘直到該油被完全地溶解。1-異氰酸金剛烷酯(1-adamantylisocyanate)(0.886 mg, 5.0 mmol, 1 eq)被加入，而反應於一氮氣氣氛下被攪拌過夜。溶劑被移除，而殘餘物(residue)以1：1的乙酸乙酯：己烷(ethylacetate:hexanes)在矽石(silica)上被層析。主要的分離部分(major fraction)被收集(TLC rf=0.8，1：1的己烷：EtOAc)並且溶劑被移除。所形成的殘餘物以一配於甲醇中的HCl溶液(35 mL, 4M)予以處理。這個被攪拌歷時12小時。在真空下於80℃下乾燥之後，溶劑被移除，而得到有如一白色粉末(white powder)的產物[1.123 g, 73%總產率(yield overall)]。



20 *N*-(哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲鹽酸鹽 [*N*-(piperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl) urea hydrochloride](iv, 1175)

¹H (300MHz, DMSO d₆): 8.96 (br 2H), 6.22 (br, 6H,脲NH +

H₂O), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 2.10 – 1.70 (br m, 11H), 1.70 – 1.40 (br m, 8H)。



N-((哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲鹽酸鹽

5 *[N-((piperidin-4-yl)methyl)-N'-(adamant-1-yl)urea hydrochloride]* (**1118**)

這個是按照上述被運作，並具有一為95%的產率。Mp.

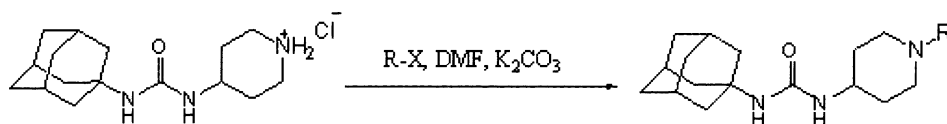
[自由鹼(free base)]：199-201°C dec.。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.79 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 6.00 (br, 1H), 5.80 (br, 1H), 3.20 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.80 – 2.70 (br m, 3H), 2.00 – 1.40 (br m, 19H), 1.30 – 1.15 (br m, 2H)。

實施例2

有關於哌啶基脲(piperidiny ureas)的烷基化(alkylation)之一般操作程序：*N*-(1-乙基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲

15 *[N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-N'-(adamant-1-yl) urea]* (R = Et, **1152**)。

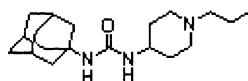


適當的哌啶基脲(0.319 mmol)於DMF (3.0 mL)中被結合以適當的烷基或苄基溴化物(alkyl or benzyl bromide)(X = Br)(0.382 mmol)以及K₂CO₃ (132mg, 0.96 mmol)。反應於

20 50°C下被加熱歷時12小時。在此點，反應被冷卻至室溫，

而溶劑在真空下被移除。殘餘物被分配於DCM與水性
 NaHCO₃(飽和的)之間，而有機層被移出並以Na₂CO₄予以乾
 燥。溶劑被蒸發並且殘餘物在矽膠(silica gel)上以氨飽和的
 甲 醇 (ammonia saturated methanol)/DCM 作為洗提液
 5 (eluent)(5 : 100)來予以層析。產率 = 42%。Mp. : 203 – 213
 °C dec.。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.15 – 4.05 (br, 2H),
 3.63 – 3.47 (m, 1H), 2.91-2.81 (br m, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.18
 Hz, 2H), 2.13 – 1.88 (br m, 13H), 1.66 (br, 6H), 1.40 (qd, *J*
 = 8.3, 3.3Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.19 Hz, 3H)。

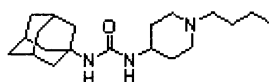
10 實施例3



N-(1-*n*- 丙基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-*n*-
propylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](**1155**)

產率 = 60%。Mp. : 195 – 200°C dec.。 ¹H (300 MHz, CDCl₃):
 15 4.10 – 4.00 (br, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m,
 2H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.10 – 1.70 (m, 13H), 1.70 – 1.57
 (br, 6H), 1.56 – 1.30 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實施例4

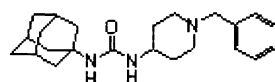


20 *N*-(1-*n*- 丁基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-*n*-
butylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl) urea](**1160**)

產率 = 53%。Mp. : 195 – 200°C dec.。 ¹H (300 MHz, CDCl₃):

4.05 – 3.95 (br, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 19H), 1.50 – 1.25 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實施例5

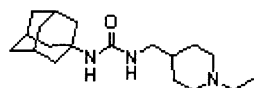


5

N-(1-苄基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲
[*N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](**1158**)

產率 = 46%。Mp.: 170 – 173°C。¹H (300 MHz, CDCl₃): 7.35 – 7.20 (m, 5H), 4.00 – 3.94 (br, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.43
10 (s, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 19H), 1.35 (qd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 2H)。

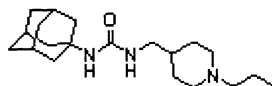
實施例6



N-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-
15 ethylpiperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](**1154**)

產率 = 50%。Mp.: 143 – 151°C dec.。 ¹H (300 MHz, CDCl₃):
4.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 3.05 (t, $J = 6.2$ Hz,
2H), 2.98 – 2.89 (br m, 2H), 2.38 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 –
1.60 (br m, 19H), 1.52 – 1.40 (br m, 1H), 1.27 (qd, $J = 12.4,$
20 3.7 Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

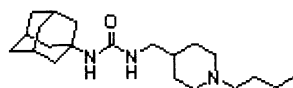
實施例7



N-((1-*n*-丙基哌啶-4-基)甲基)-*N*'-(金剛烷-1-基)脲[*N*-((1-*n*-propylpiperidin-4-yl)methyl)-*N*'-(adamant-1-yl)urea](**1122**)

產率 = 40%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 4.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H),
 5 4.38 (br, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 2H),
 2.10 – 1.55 (br m, 22H), 1.36 (qd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 2H), 0.89
 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

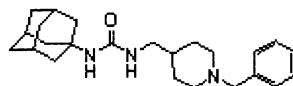
實施例8



10 *N*-((1-*n*-丁基哌啶-4-基)甲基)-*N*'-(金剛烷-1-基)脲[*N*-((1-*n*-butylpiperidin-4-yl)methyl)-*N*'-(adamant-1-yl)urea](**1161**)

產率 = 43%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 4.30 (br, 1H), 4.12 (br,
 1H), 3.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.34 – 2.26
 (m, 2H), 2.10 – 1.2 (br m, 26H), 0.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

15 實施例9



N-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-*N*'-(金剛烷-1-基)脲[*N*-((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)-*N*'-(adamant-1-yl)urea](**1119**)

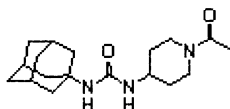
產率 = 48%。Mp.: 162 – 167°C。¹H (300 MHz, CDCl₃): 7.35 –
 20 7.20 (m, 5H), 4.37 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (br, 1H), 3.48
 (s, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.95 – 2.80 (br m, 2H),

2.10 – 1.40 (br m, 20H), 1.27 (qd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H)。

實施例10A

關於哌啶的醯基化(acylation)之一般操作程序：

N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-acetylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl) urea](1153)



所欲的哌啶基脲(6.6 mmol)以及一適當的羧酸[或酯酸(ester-acid)](7.92 mmol)、DMAP (0.805 g, 6.6 mmol)以及 TEA (5.0 mL, 36 mmol)全部於0°C下在二氯甲烷中被結合。反應被允許攪拌歷時10分鐘。在此點，EDCI (1.38 g, 7.26 mmol)被加入，並且反應被允許回溫至室溫超過2小時。在達到室溫之後，反應被允許攪拌歷時18小時。反應接而以 K_2CO_3 (1M, 3×50 mL)繼而為HCl_(aq)(1M, 3×50 mL)予以清洗。有機層被乾燥並被蒸發，而得到一為黃色的油。來自丙酮的再結晶(recrystallization)或使用5% MeOH/DCM的層析法(SiO_2)提供了產物。產率 = 75%。Mp. : 205 – 206°C。¹H (300 MHz, $CDCl_3$): 4.67 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.44 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 2H), 3.13 (br t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.74 (br t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.20 – 1.50 (br m, 20H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

實施例10B

N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](1153)的替代性

合成

製備*N*-乙醯基哌啶-4-基醯胺(*N*-Acetyl piperid-4-yl amide)

於一氮氣氣氛下，一反應器(reactor)被充填以1.00莫耳
 - 當量 (mole-equivalent) 的 4- 哌 啶 碳 醯 胺
 5 (4-piperidinecarboxamide)、15.9莫耳-當量的THF以及1.23
 莫耳 - 當量的 *N,N*-(二異丙基)乙基胺
 [N,N-(diisopropyl)ethylamine]。所形成的混合物被冷卻至內
 部是20°C，而1.10莫耳-當量的乙酸酐(acetic anhydride)在一
 會維持一低於30°C的內部溫度(internal temperature)之速率
 10 下被加入。在加入完成之後，反應混合物被攪拌，同時維
 持一為20°C的內部溫度。反應內含物(reaction contents)被監
 測直到未反應的4-哌啶碳醯胺的數量相對於*N*-乙醯基哌啶
 -4-基醯胺產物是低於1% (典型為大約4-10小時)。沉澱產物
 (precipitated product)藉由過濾被收集，並以THF予以清洗
 15 以移除過量的(二異丙基)乙基胺鹽酸鹽
 [(diisopropyl)ethylamine hydrochloride]。固體產物於一真空
 烘箱(vacuum oven)中、在氮氣洩放(nitrogen bleed)下被乾燥
 至恆重(constant weight)，同時維持著一為≤50°C的內部溫
 度，俾以提供有如一白色固體的產物(呈94%產率)；Mp.：
 20 172 – 174°C。¹H NMR(CD₃OD) δ: 4.48 – 4.58 (bd, 1H),
 3.92 – 4.01 (bd, 1H), 3.08 – 3.22 (m, 1H), 2.62 – 2.74 (m,
 1H), 2.44 – 2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.88 – 1.93 (m, 2H),
 1.45 – 1.72 (m, 2H); MS: 171 [M+H]⁺。

製備*N*-(1-乙醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲[N-(1-

Acetylpiperidin-4-yl)-N'-(adamant-1-yl)urea]

一反應器被充填以1.00莫耳-當量的N-乙醯基哌啶-4-基醯胺、0.87莫耳-當量的1-金剛烷基胺(1-adamantyl amine)以及49.7莫耳-當量的乙腈(acetonitrile)，而所形成的混合物

5 於一氮氣氣氛下被加熱至內部為75°C。(二乙醯氧碘)苯[(diacetoxyiodo)benzene](1.00莫耳-當量)呈一會使得反應混合物被維持在內部是介於75-80°C之間的方式被逐份地(portionwise)加入。在加入(二乙醯氧碘)苯之後，反應混合物被加熱至內部為80°C。反應內含物被監測直到未反應的

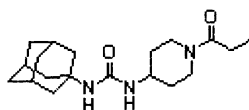
10 1-金剛烷基胺的數量相對於產物N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-N'-(金剛烷-1-基)脲是低於5%(典型為大約1-6小時)。在完成之後，反應混合物被冷卻至內部為25°C，而大約24莫耳-當量的溶劑在真空下被蒸餾出(distilled out)，同時維持著內部溫度是低於40°C。反應混合物在攪拌(agitation)下被

15 冷卻至內部為0-5°C，並且被攪拌歷時一額外的2小時。技術產物(technical product)藉由過濾被收集並以乙腈予以清洗。粗產物(crude product)於真空烘箱中、在氮氣洩放下被乾燥至恆重，並且被維持著一為≤50°C的內部溫度。經乾燥的粗產物以水予以淤漿化(slurried)並維持著一為20±5°C的

20 內部溫度歷時4小時，以及接而藉由過濾來收集。濾餅(filter cake)於一氮氣氣氛下以庚烷予以清洗，接而於一真空烘箱中、在氮氣洩放下被乾燥至恆重，並且維持一為≤70°C的內部溫度，俾以提供有如一白色固體的呈72%產率之產物(以1-金剛烷基胺為基準)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 5.65 – 5.70

(bd, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.02 – 4.10 (m, 1H), 3.61 – 3.70 (m, 1H), 3.46 – 3.58 (m, 1H), 3.04 – 3.23 (m, 1H), 2.70 – 2.78 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 – 1.82 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.13 – 1.25 (m, 1H), 1.00 – 1.12 (m, 1H); MS: 320
5 $[M+H]^+$; m.p. 202 – 204°C。

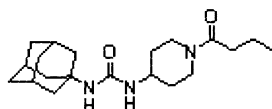
實施例11



N-(1-丙醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-propionylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](**1163**)

10 於0°C下，藉由以配於吡啶(pyridine)內之1 eq的丙醯氯(propanoyl chloride)來處理1 eq的哌啶([起始材料] = 0.10 M)歷時12小時而被製得。在移除溶劑之後，產物在矽膠上以90 : 1 DCM : MeOH/NH₃予以層析，而得到呈20%產率之標的。Mp.: 211 – 224°C dec.。¹H (300 MHz, CDCl₃): 4.52 (br
15 d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.00 (br, 2H), 3.90 – 3.70 (m, 2H), 3.10 (br t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.75 (br t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 17H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

實施例12



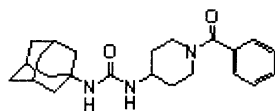
20

N-(1-丁醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-butyrylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea](**1157**)

按照1163被合成。產率：71%。Mp.：148 – 188°C dec.。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.52 (br d, $J = 13.3$, 1H), 4.25 – 4.10 (br, 2H), 3.85 – 3.65 (br, 2H), 3.10 (br t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.75 (br t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 19H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

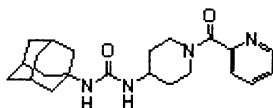
實施例13



N-(1-苯甲酰哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (**1159**)

產率 = 63% [經由酰基氯(acyl chloride)]。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7.44 – 7.32 (m, 5H), 5.00 – 4.50 (br m, 3H), 3.90 – 3.78 (br, 1H), 3.76 – 3.60 (br, 1H), 3.20 – 2.90 (br, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 17H), 1.50 – 1.20 (br m, 2H)。

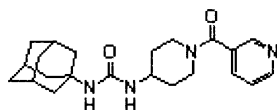
15 實施例14



N-(1-(吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-(Pyridine-2-carbonyl)piperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (**1201**)

20 產率 = 72%，經由EDCI偶合(EDCI coupling)(參見**1153**)。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.59 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J =$

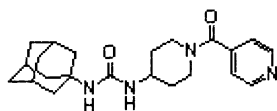
7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.50 (br m, 3H), 3.90 – 3.70 (m, 2H), 3.15 (br t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.95 (br t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.10 – 1.60 (br m, 17H), 1.50 – 1.20 (br m, 2H)。



- 5 *N*-(1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-(Pyridine-3-carbonyl)piperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (1434)

產率 = 86%，經由EDCI偶合。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.67 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.65 (br, 1H), 7.74 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
10 7.38 (dd, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.67 – 4.23 (br m, 3H), 3.94 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.55 (br, 1H), 3.20 – 2.90 (br m, 2H), 2.10 – 1.60 (br m, 17H), 1.50 – 1.20 (br m, 2H)。

實施例15

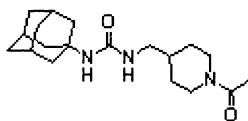


- 15 *N*-(1-(吡啶-4-羰基)哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-(1-(pyridine-4-carbonyl)piperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (1433)

產率 = 81%，經由EDCI偶合。Mp 197 – 199 °C。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.70 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.60 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.57 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.13 (br t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.95 (br t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.10 – 1.60 (br m, 17H),

1.37 (m, 1H), 1.21 (m, 1H)。

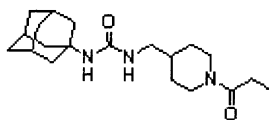
實施例16



N-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-
5 *acetyl*piperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (1156)

產率 = 55%。¹H (300 MHz, CDCl₃) 5.10 – 4.50 (br, 2H), 4.60
(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.15 (br dd, *J*
= 13.7, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (br dd,
J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.53 (br t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.4 – 1.4
10 (br m, 21H), 1.20 – 0.99 (m, 2H)。

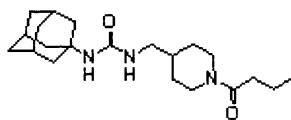
實施例17



N-((1-丙醯基哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-
*propanoyl*piperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea]
15 (1162)

產率 = 20% [經由醯氯(acid chloride)]。¹H (300 MHz,
CDCl₃): 4.60 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.85 (br d, *J* = 12.3 Hz,
1H), 3.20 – 2.80 (br, 3H), 2.52 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.33
(q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.4 – 1.4 (br m, 18H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz,
20 3H), 1.15 – 1.05 (br m, 2H)。(註解，樣品含有水，而因此無
脲N-H被看到)。

實施例18

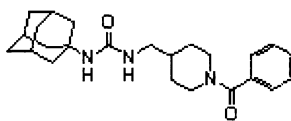


N-((1-丁基哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-butylpiperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (**1120**)

產率 = 35%。Mp. : 117 – 149 °C dec. ^1H (300 MHz, CDCl_3):

- 5 4.78 (br t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.61 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.86 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 – 1.50 (m, 20H), 1.20 – 1.00 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

10 實施例19

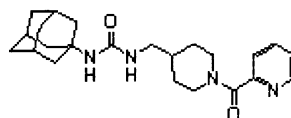


N-((1-苯甲酰哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-benzoylpiperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea] (**1121**)

產率 = 45%。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7.45 – 7.34 (m, 5H),

- 15 4.80 – 4.60 (br, 1H), 4.50 – 4.40 (br, 1H), 4.30 – 4.05 (br, 1H), 3.80 – 3.60 (br, 1H), 3.20 – 2.60 (br, 4H), 2.10 – 1.5 (br m, 18H), 1.30 – 1.0 (br, 2H)。

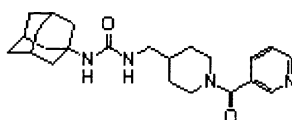
實施例20



- 20 *N*-((1-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲 [*N*-((1-(pyridine-2-carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adam

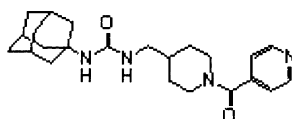
ant-1-yl)urea] (1207)

產率 = 73%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.59 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (br d, *J* = 12.7
 5 Hz, 1H), 4.47 (br m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (br d, 13.1 Hz, 1H), 3.20 – 2.90 (m, 3H), 2.77 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.50 (m, 18H), 1.15 – 1.05 (m, 2H)。

實施例21

10 *N*-((1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲
 [N-((1-(pyridine-3-carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adam
ant-1-yl)urea] (1436)

產率 = 定量的(quantitative)。¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.65 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dt, 7.8,
 15 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 5.00 – 4.90 (br, 1H), 4.78 – 4.60 (br, 1H), 4.60 – 4.44 (br 1H), 3.79 – 3.62 (br, 1H), 3.21 – 2.68 (br m, 4H), 2.10 – 1.50 (m, 18H), 1.15 – 1.05 (m, 2H)。

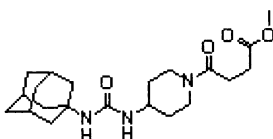
實施例22

20

N-((1-(吡啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲
 [N-((1-(pyridine-4-carbonyl)piperidin-4-yl)methyl)-*N'*-(adam

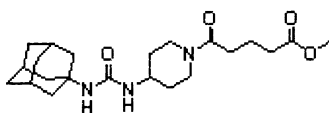
ant-1-yl)urea] (1435)

產率 = 77%。8.70 – 8.66 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 4.77 – 4.58 (br, 2H), 4.44 – 4.36 (br, 1H), 3.60 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.20 – 2.95 (m, 3H), 2.77 (br t, $J = 12.5$ Hz, 1H),),
 5 2.10 – 1.50 (m, 18H), 1.15 – 1.05 (m, 2H)。

實施例23

4-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-基]-4-側氧基-丁酸甲基
 酯 {4-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidin-1-yl]-4-oxo-
 10 butanoic acid methyl ester} (1205)

產率 = 78%。Mp 169 – 175 °C dec.。 ^1H (300 MHz, CDCl_3):
 4.65 – 4.34 (br m, 3H), 3.90 – 3.67 (br m, 2H), 3.69 (s, 3H),
 3.12 (br t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.76 (br t, $J = 13.2$ Hz, 1H),
 2.71 – 2.54 (m, 4H), 2.20 – 1.5 (m, 17H), 1.30 – 1.10 (m,
 15 2H)。

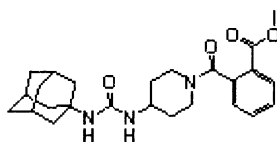
實施例24

5-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-基]-5-側氧基-戊酸甲基
 酯 {5-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidin-1-yl]-5-oxo-
 20 pentanoic acid methyl ester} (1206)

產率 = 61%。Mp 152 – 154 °C。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4.65 –

4.34 (br m, 3H), 3.90 – 3.67 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (br t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.70 (br t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 4H), 2.20 – 1.5 (m, 19H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

實施例25

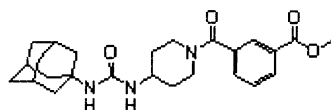


5

2-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸甲基酯
 {2-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-
 benzoic acid methyl ester} (1202)

產率 = 63%。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H),
 10 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.00 – 4.62 (br, 2H), 4.55 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.72 (br m, 1H), 3.13 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.10 – 1.10 (m, 19H)。

實施例26



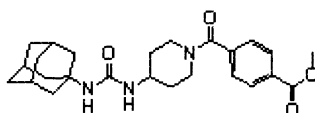
15

3-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸甲基酯
 {3-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-
 benzoic acid methyl ester} (1203)

產率 = 61%。 ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.10 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz,
 20 1H), 8.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H),
 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.7 – 4.4 (br, 3H), 3.93 (s, 3H),

3.90 – 3.81 (br, 1H), 3.70 – 3.55 (br, 1H), 3.20 – 3.90 (br m, 2H), 2.15 – 1.60 (br m, 17H), 1.50 – 1.10 (br m, 2H)。

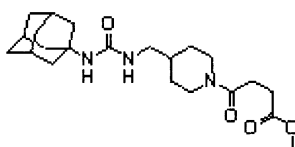
實施例27



- 5 4-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸甲基酯
 {4-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-
 benzoic acid methyl ester} (1204)

產率 = 70%。Mp 239 – 243°C。¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.67 – 4.50 (br m, 2H), 4.45 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 – 8.74 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (br m, 1H),), 3.20 – 3.90 (br m, 2H), 2.15 – 1.60 (br m, 17H), 1.50 – 1.10 (br m, 2H)。

實施例28

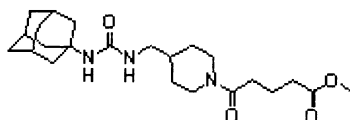


- 15 4-{4-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-基}-4-側氧基-丁
 酸 甲 基 酯 [4-{4-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-
 piperidin-1-yl}-4-oxo-butanoic acid methyl ester] (1208)

產率 = 72%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 4.70 – 4.10 (br, 2H), 4.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (br dd, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (br dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H),), 2.64 (s, 4H),

2.53 (br t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.15 – 1.00 (m, 2H)。

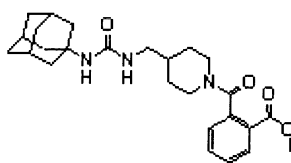
實施例29



5 5-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-基}-5-側氧基-戊酸甲基酯 [5-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidin-1-yl}-5-oxo-pentanoic acid methyl ester] (1212)

產率 = 42%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 4.70 – 4.10 (br m, 2H), 4.58 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.15 (br dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H), 3.03 (br t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.92 (br dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.53 (br t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.10 – 1.50 (br m, 20H), 1.20 – 0.95 (m, 2H)。

實施例30



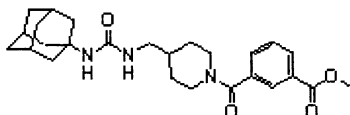
15

2-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲酸甲基酯 [2-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-carbonyl}-benzoic acid methyl ester] (1210)

產率 = 76%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.10 – 4.85 (br m, 1H), 4.74 (br d, J

= 12.5 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.70 (m, 3H),), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.20 – 0.95 (m, 2H)。

實施例31

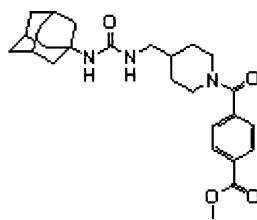


5

3-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲酸甲基酯 [3-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-carbonyl}-benzoic acid methyl ester] (**1209**)

產率 = 67%。¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H),
10 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 – 4.40 (br m, 3H), 3.93 (s, 3H) 3.75 – 3.63 (br, 1H), 3.20 – 2.80 (br m, 4H),), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.20 – 0.95 (m, 2H)。

實施例32



15

4-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲酸甲基酯 [4-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-carbonyl}-benzoic acid methyl ester] (**1211**)

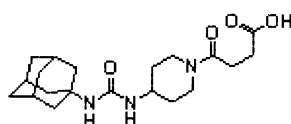
產率 = 71%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, J = 8.5,
20 2H), 7.44 (d, J = 8.5, 2H), 4.70 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (br d,

$J = 12.4$ Hz, 1H), 3.25 – 2.70 (br m, 4H), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.20 – 0.95 (m, 2H)。

有關於甲基酯水解成對應的酸之一般操作程序

母酯(parent ester)被溶於甲醇中至一為1M的濃度。對此加入1.2 eq的KOH (有如一個4M溶液)。反應被加熱至60℃歷時6小時。溶劑被移除，而殘餘物在矽膠上使用一種94：5：1的DCM：MeOH：HOAc洗提液來予以層析。產率是大於90%。

實施例33

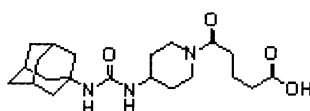


10

4-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-基]-4-側氧基-丁酸
{4-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidin-1-yl]-4-oxo-
butanoic acid} (1503)

Mp 196°C dec. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 12.14 (br, 1H),
15 5.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.05 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.71 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.07 (br t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.74 (br t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.50 – 2.30 (m, 4H), 2.00 – 1.60 (br m, 17H), 1.40 – 0.90 (m, 2H)。

實施例34

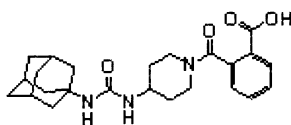


20

5-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-基]-5-側氧基-戊酸
{5-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidin-1-yl]-5-oxo-

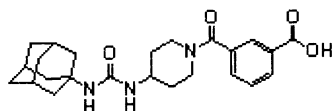
pentanoic acid} (1501)

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12.11 (br, 1H), 5.66 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.08 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.41 (br, 1H), 3.05 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.73 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.50 (br m, 19 H), 1.20 – 0.90 (m, 2H)。

實施例35

10 2-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸
{2-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-
benzoic acid} (1507)

Mp 219°C dec.。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 13.16 (br, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 0.89 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.24 – 4.12 (br m, 1H), 3.60 – 3.45 (br, 1H), 3.22 – 3.10 (br m, 1H), 3.05 – 2.85 (br, 2H), 2.02 – 1.38 (br m, 17H), 1.35 – 1.06 (br m, 2H)。

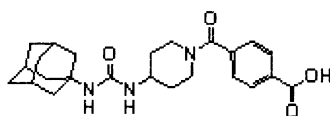
實施例36

20

3-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸
{3-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-

benzoic acid} (**1505**)

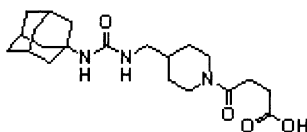
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 13.23 (br, 1H), 7.97 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.59 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.70 (br d, 7.8 Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H),
5 4.30 – 4.10 (br, 1H), 3.65 – 2.95 (br m, 4H), 2.00 – 1.50 (br m, 17H), 1.35 – 1.06 (br m, 2H)。



4-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-哌啶-1-羰基]-苯甲酸
{4-[4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carbonyl]-ben
zoic acid} (**1523**)
10

Mp 245 – 251°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 13.12 (br, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.29 – 4.11 (br, 1H), 3.68 – 2.88 (br m, 4H), 2.00 – 1.50 (br m, 17H), 1.35 – 1.06 (br m, 2H)。

15 **實施例37**

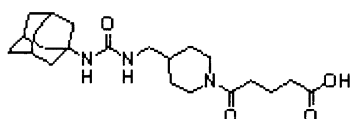


4-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-基}-4-側氧基-丁
酸[4-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidin-1-yl}-
4-oxo-butanoic acid] (**1502**)

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12.70 – 10.93 (br, 1H), 5.71 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.30 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.91 (br t, *J* = 12.9 Hz, 1H),

2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.50 – 2.30 (br m, 5H), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.15 – 0.80 (m, 2H)。

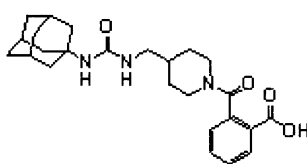
實施例38



5 5-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-基}-5-側氧基-戊
酸[5-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidin-1-yl}-
5-oxo-pentanoic acid] (1500)

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12.80 – 11.10 (br, 1H), 5.70 (br
t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.33 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H),
10 3.80 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.89 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H),
2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.44 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* =
7.5 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10 – 1.50 (br m, 20H),
1.20 – 0.95 (m, 2H)。

實施例39



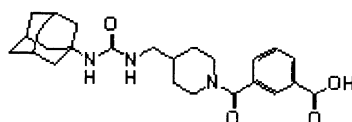
15

2-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲
[2-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-
carbonyl}-benzoic acid] (1506)

Mp 192°C dec.。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 13.60 – 11.60
20 (br, 1H), 7.87 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 7.4 Hz,
1H), 7.42 (br t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H),

5.75 (br m, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.45 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H),
3.17 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.90 – 2.55 (br m, 4H), 2.10 –
1.50 (br m, 18H), 1.20 – 0.95 (m, 2H)。

實施例40

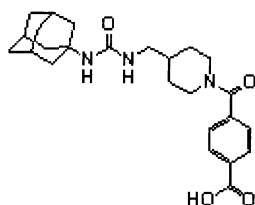


5

3-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲酸
[3-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-
carbonyl}-benzoic acid] (1504)

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 13.53 – 12.70 (br, 1H), 7.97 (d,
10 $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 5.75 –
5.68 (br m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.50 – 4.37 (br, 1H), 3.50 –
2.55 (br m, 5H), 2.10 – 1.50 (br m, 18H), 1.20 – 0.92 (m,
2H)。

實施例41



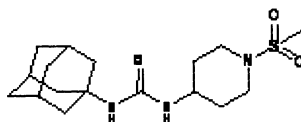
15

4-{4-[(3-金剛烷-1-基-脲基)-甲基]-哌啶-1-羰基}-苯甲酸
[4-{4-[(3-Adamantan-1-yl-ureido)-methyl]-piperidine-1-
carbonyl}-benzoic acid] (1522)

Mp 147°C dec.。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 13.80 – 12.40
20 (br, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),
5.72 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.44 (br d, $J = 11.5$ Hz,

1H), 3.50 (br m, 1H), 3.50 - 2.55 (br m, 5H), 2.10 - 1.50 (br m, 18H), 1.20 - 0.90 (m, 2H)。

實施例42



- 5 *N*-(1- 甲磺酰基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲
[N-(1-Methanesulfonyl piperidin-4-yl)-*N'*-(adamant-1-yl)urea]
N-甲磺酰基哌啶-4-基酰胺(*N*-Methanesulfonyl piperid-4-yl amide)

於一氮氣氣氛下，一反應器被充填以1.0莫耳-當量的4-
 哌啶碳酰胺、16.4莫耳-當量的THF以及1.2莫耳-當量的
 10 *N,N*-(二異丙基)乙基胺。所形成的混合物被冷卻至內部為
 0-5°C，而1.2莫耳-當量的甲磺酰氯(methanesulfonyl chloride)
 在一會致使維持著一低於10°C的內部溫度之速率下被加入。
 在加入完成之後，反應混合物被攪拌並允許溫度升高
 至內部為20°C。反應內含物被監測直到未反應的4-哌啶碳
 15 酰胺的數量相對於*N*-甲磺酰基哌啶-4-基酰胺產物是低於
 1% (典型為大約2-12小時)。沉澱產物藉由過濾被收集，接
 而以二氯甲烷來清洗，俾以去除過量的(二異丙基)乙基胺鹽
 酸鹽。固體產物在一真空烘箱中、於氮氣洩放下，並維持
 一為≤50°C的內部溫度而被乾燥至恆重，俾以提供有如一淺
 20 黃色固體(light yellow solid)的呈87%產率之產物。Mp.：
 126 - 128°C。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.30 (s, 1H), 6.91 (s,
 1H), 3.46 - 3.59 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 2H),
 2.08 - 2.24 (m, 1H), 1.70 - 1.86 (m, 2H), 1.43 - 1.62 (m,

2H); MS: 207 $[M+H]^+$ 。

N-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲
[N-(1-Methanesulfonyl piperidin-4-yl)-N'-(adamant-1-yl) urea]

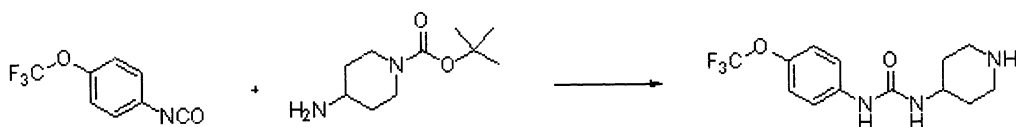
一反應器被充填以1.00莫耳-當量的*N*-甲磺醯基哌啶
 5 -4-基醯胺、1.06莫耳-當量的1-金剛烷基胺以及39.3莫耳-當
 量的乙腈，而所形成的混合物於一氮氣氣氛下被加熱至內
 部為40°C。(二乙醯氧碘)苯(1.20莫耳-當量)呈一會使得反應
 混合物被維持在內部是低於75°C的方式被逐份地
 (portionwise)加入。在加入(二乙醯氧碘)苯之後，反應混合
 10 物被加熱至內部為65-70°C，而反應內含物被監測直到未反
 應的1-金剛烷基胺的數量相對於產物*N*-(1-甲磺醯基哌啶
 -4-基)-*N'*-(金剛烷-1-基)脲是低於5% (典型為少於大約6小
 時)。所形成的混合物被冷卻至內部是20°C，並被過濾以移
 除少量的不溶性原料(insoluble material)。濾液(filtrate)
 15 被允許靜置歷時48小時，於此之時，沉澱產物藉由過濾被
 收集。固體產物於真空烘箱中、在氮氣洩放下，並維持著
 一為≤50°C的內部溫度而被乾燥至恆重，俾以提供呈58%產
 率(以*N*-甲磺醯基哌啶-4-基醯胺為基準)的產物。¹H NMR
 (CDCl₃) δ: 3.95 – 4.08 (m, 2H), 3.74 – 3.82 (m, 2H), 3.63 –
 20 3.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 – 3.80 (m, 2H), 2.02 – 2.12
 (m, 5H), 1.90 (s, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.40 – 1.50 (m, 2H); MS:
 356 $[M+H]^+$; m.p. 228 – 229°C。

實施例43-63

如先前在 Jones, P. D., *et al. Bioorganic & medicinal*

chemistry letters 2006, 16, 5212中所描述的來合成。

實施例43

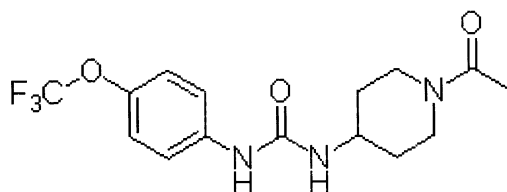


1- 哌 啶 -4- 基 -3-(4- 三 氟 甲 氧 基 - 苯 基)- 脲

5 [1-Piperidin-4-yl-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea] (1570)

^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.63 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 1H), 2.87 (td, $J = 11.85, 3.18, 3.18$ Hz, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 1.20 (qd, $J =$
10 11.06, 3.83 Hz, 2H); m.p. 169 – 173°C。

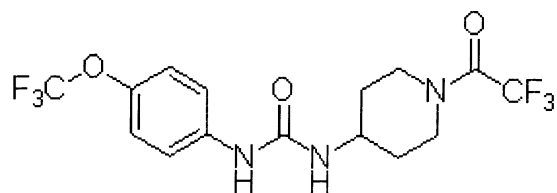
實施例44



1-(1- 乙 醯 基 - 哌 啶 -4- 基)-3-(4- 三 氟 甲 氧 基 - 苯 基)- 脲 [1-(1-
Acetyl-piperidin-4-yl)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea]

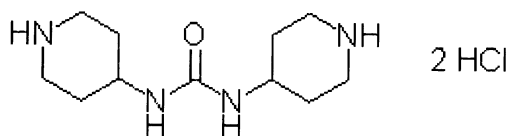
15 (1555)

^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.93$ Hz, 2H), 5.87 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 4.53 – 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.29 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.69 (m,
20 1H), 2.11 (s, 3H), 2.14 – 1.87 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H); m.p. 198 – 202°C。

實施例45

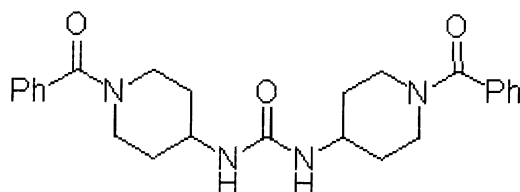
1-[1-(2,2,2-三氟-乙醯基)-哌啶-4-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲 {1-[1-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-piperidin-4-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea} (1591)

^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 7.41 – 7.03 (m, 5H), 5.21 (s, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 3.95 (brd, $J = 2\text{H}$), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.19 – 1.90 (m, 1H), 1.29 (m, 2H); m.p. 150 – 154°C。

10 **實施例46**

1,3-二-哌啶-4-基-脲(1,3-Di-piperidin-4-yl-urea) (1604)

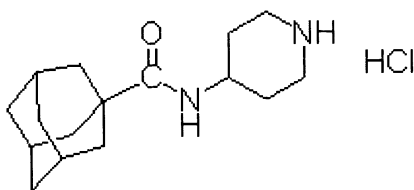
^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 9.19 – 8.89 (m, 2H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.45 (m, 2H)。

實施例47

1,3-雙-(1-苯甲醯基-哌啶-4-基)-脲 [1,3-Bis-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-urea] (1605)

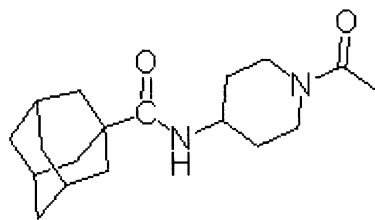
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 – 6.93 (m, 5), 5.39 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H), 4.78 – 4.24 (m, 1H), 4.05 – 3.43 (m, 2H), 3.34 – 2.63 (m, 2H), 2.20 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 0.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.84, 157.25, 135.88, 130.14, 128.84, 126.94, 46.91, 46.66, 41.47, 33.97, 32.67。

實施例48



金剛烷-1-羧酸哌啶-4-基醯胺 (Adamantane-1-carboxylic acid piperidin-4-ylamide)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.97 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 2.99 – 2.81 (m, 2H), 2.01 – 1.53 (m, 19H)

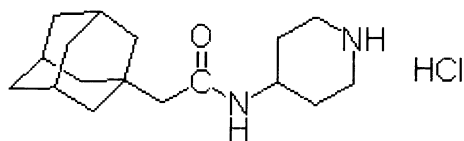


金剛烷-1-羧酸(1-乙酰基-哌啶-4-基)醯胺 [Adamantane-1-carboxylic acid (1-acetyl-piperidin-4-yl)-amide] (1641)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.49 (d, $J = 7.38$ Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.79 (ddd, $J = 13.76, 5.64, 3.68$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J = 14.01, 12.08, 2.76$ Hz, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 – 1.65 (m,

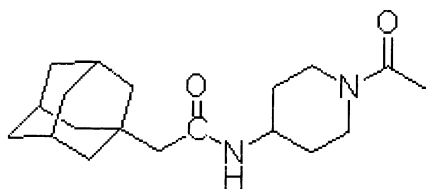
17H), 1.37 – 1.21 (m, 2H)。

實施例49



2-金剛烷-1-基-N-哌啶-4-基-乙醯胺(2-Adamantan-1-yl-N-piperidin-4-yl-acetamide)

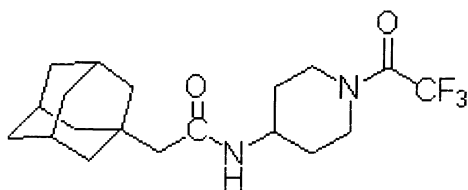
^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 9.04 – 8.94 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.49$ Hz, 1H), 3.99 – 3.48 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.00 – 2.79 (m, 2H), 2.10 – 1.22 (m, 21H)。



10 N-(1-乙醯基-哌啶-4-基)-2-金剛烷-1-基-乙醯胺[N-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-2-adamantan-1-yl-acetamide] (1642)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.56 (d, $J = 7.73$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.17$ Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.09 (s, 15 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.76 – 1.55 (m, 12H), 1.39 – 1.21 (m, 2H)。

實施例50

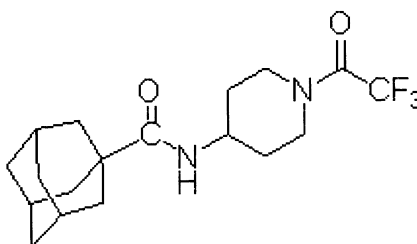


2-金剛烷-1-基-N-[1-(2,2,2-三氟-乙醯基)-哌啶-4-基]-乙醯

胺{2-Adamantan-1-yl-N-[1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperidin-4-yl]-acetamide} (1642)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.30 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.16 – 3.94 (m, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.23 – 1.51 (m, 19H), 1.47 – 1.31 (m, 2H)。

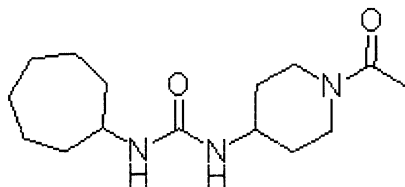
實施例51



金剛烷-1-羧酸[1-(2,2,2-三氟-乙酰基)-哌啶-4-基]-醯胺
10 {Adamantane-1-carboxylic acid [1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperidin-4-yl]-amide} (1643)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.57 – 5.27 (m, 1H), 4.60 – 4.32 (m, 1H), 4.18 – 3.85 (m, 2H), 3.36 – 3.09 (m, 1H), 3.00 – 2.77 (m, 1H), 2.17 – 1.52 (m, 17H), 1.35 (s, 2H)。

15 實施例52

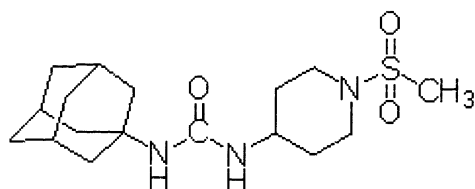


1-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-3-環庚基-脲[1-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-3-cycloheptyl-urea] (1645)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.68 – 4.60 (m, 2H), 4.49

(d, $J = 11.54$ Hz, 1H), 3.92 – 3.66 (m, 3H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 – 1.11 (m, 16H)。

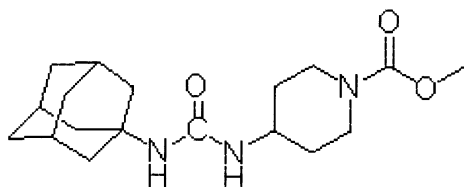
實施例53



- 5 1- 金剛烷 -1- 基 -3-(1- 甲磺酰基 - 哌啶 -4- 基) - 脲
 [1-Adamantan-1-yl-3-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-urea]
 (1701)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.16 – 4.00 (m, 2H),
 3.82 – 3.60 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.12 –
 10 1.61 (m, 17H), 1.53 – 1.36 (m, 2H)。

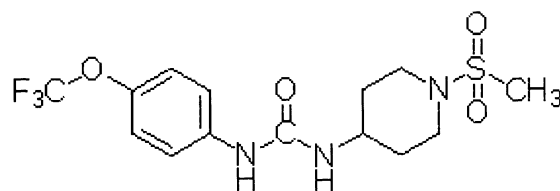
實施例54



- 4-(3- 金剛烷 -1- 基 - 脲基) - 哌啶 -1- 羧酸 甲基酯
 [4-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-piperidine-1-carboxylic acid
 15 methyl ester] (1702)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.68 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H),
 5.42 (s, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53 – 3.40
 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.03 – 1.52 (m, 17H), 1.20 –
 1.04 (m, 2H)。

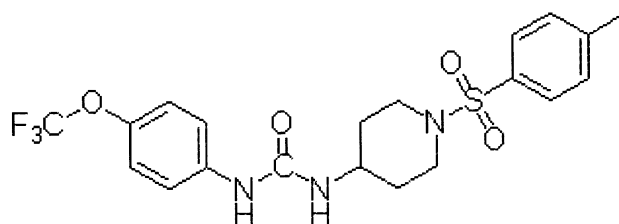
20 實施例55



1-(1- 甲磺醯基 - 哌啶 -4- 基)-3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 脲
 [1-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea] (1709)

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.36$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 7.70$ Hz, 1H), 4.00 – 3.55 (m, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H)。

實施例56

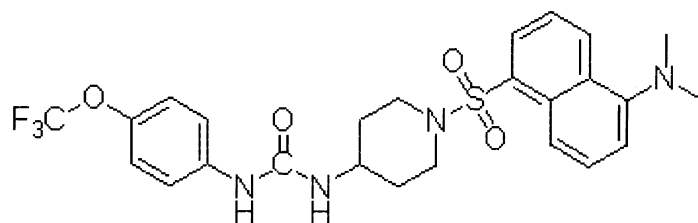


10

1-[1-(甲苯-4- 磺醯基)- 哌啶 -4- 基]-3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 脲
 {1-[1-(Toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea} (1711)

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.77 – 3.47 (m, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H)。

實施例57



1-[1-(5-二甲基胺基-萘-1-磺醯基)-哌啶-4-基]-3-(4-三氟甲
氧基-苯基)-脲 {1-[1-(5-Dimethylamino-naphthalene-1-
sulfonyl)-piperidin-4-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea}

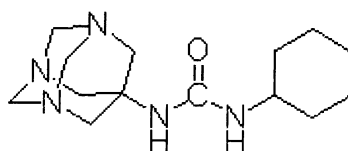
5 (1710)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.59 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H),
8.32 (d, *J* = 8.71 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.35, 1.19 Hz, 1H),
7.54 (ddd, *J* = 8.50, 7.51, 3.20 Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H),
7.19 (d, *J* = 7.15 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H), 6.93 (s,
10 1H), 5.19 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H), 3.91 – 3.64 (m, 3H), 2.89 (s,
6H), 2.86 – 2.72 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.64 – 1.46
(m, 2H)。

實施例58-64

參照先前在 Morisseau, C., *et al. Biochemical*
15 *Pharmacology* **2002**, 63, 1599. Jones, P. D., *et al. Bioorganic*
& medicinal chemistry letters **2006**, 16, 5212中所描述的操
作程序，這些化學品是藉由胺與異氰酸鹽的直接反應而被
合成。

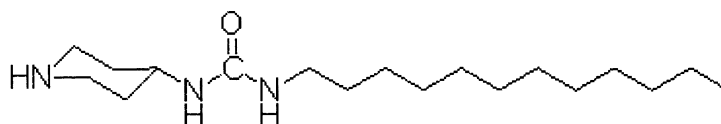
實施例58



1- 環己基-3-(1,3,5-三氮-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-7-基)-脲
 {1-Cyclohexyl-3-(1,3,5-triaza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-7-yl)-urea}
 (1549)

¹H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 5.62 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 3.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 3.50 – 3.21 (m, 6H), 2.50 (s, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 5H) 1.15 – 0.95 (m, 5H); m.p. 150 – 154°C。

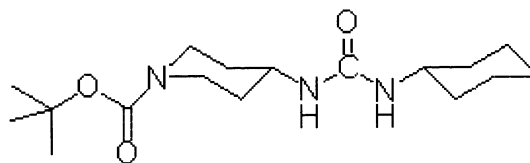
實施例59



10 1-十二基-3-哌啶-4-基-脲(1-Dodecyl-3-piperidin-4-yl-urea)
 (1550)

¹H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 8.79 – 8.35 (m, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.25 (m, 22H), 0.97 (t, *J* = 12.8 Hz, 3H); m.p. 102 – 105°C。

實施例60

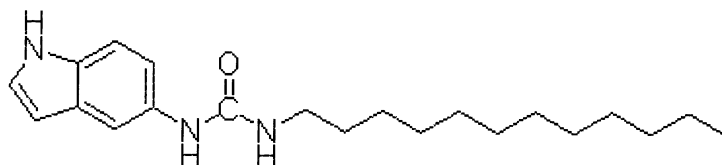


4-(3-環己基-脲基)-哌啶-1-羧酸三級-丁基酯
 [4-(3-Cyclohexyl-ureido)-piperidine-1-carboxylic acid
 20 tert-butyl ester] (1551)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.26 – 4.16 (t, *J* = 8.6 Hz,

2H), 4.11 – 3.86 (m, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 1H), 2.94 – 2.78 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 4H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.45 – 1.05 (m, 16H); m.p. 167 – 169°C。

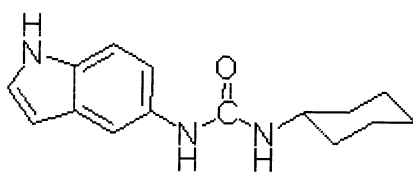
5 實施例61



1-十二基-3-(1H-吲哚-5-基)-脲 [1-Dodecyl-3-(1H-indol-5-yl)-urea] (1553)

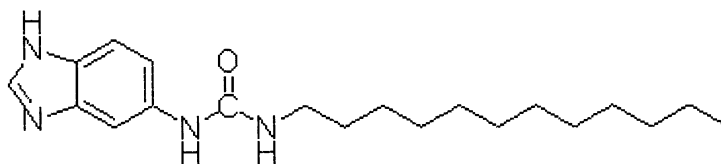
^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 10.9 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.00 – 5.95 (m, 1H), 3.41 – 3.18 (m, 2H), 1.60 – 1.10 (m, 20H), 0.97 (t, $J = 12.8$ Hz, 3H); m.p. 110 – 113°C。

實施例62



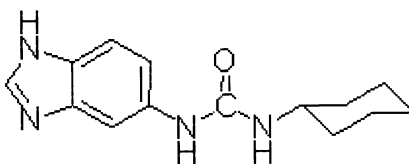
1-環己基-3-(1H-吲哚-5-基)-脲 [1-Cyclohexyl-3-(1H-indol-5-yl)-urea] (1554)

^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 10.8 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.95 – 5.90 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 1.85 – 1.05 (m, 10H); m.p. 145 – 148°C。

實施例63

1-(1H- 苯并咪唑-5- 基)-3- 十二基-脲[1-(1H-Benzimidazol-5-yl)-3-dodecyl-urea] (**1568**)

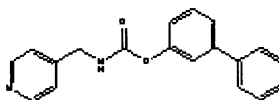
- 5 ^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 8.35 – 8.25 (m, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.65 – 6.50 (m, 1H), 5.40 – 4.85 (m, 2H), 3.38 – 3.21 (m, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 20H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H); m.p. 107 – 109°C。

實施例64

10

1-(1H- 苯并咪唑-5- 基)-3- 環己基-脲[1-(1H-Benzimidazol-5-yl)-3-cyclohexyl-urea] (**1569**)

- ^1H NMR (300 MHz, D6 DMSO) δ ppm 8.41 – 8.29 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 2H), 6.65 – 6.47 (m, 1H), 5.40 – 4.90 (m, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 1.95 – 1.05 (m, 10H); m.p. 143 – 148°C。
- 15

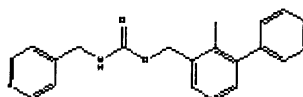
實施例65

吡啶-4-基甲基-胺甲酸聯苯-3-基酯(Pyridin-4-ylmethyl-

carbamic acid biphenyl-3-yl ester) (**1557**)

白色微細結晶(White fine crystal)。¹H NMR (CDCl₃): 8.60 (d, $J = 5.70$ Hz, 2H), 7.10 – 7.50 (m, 11H), 5.56 (br, 1H), 4.50 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H); m.p.: 132 °C。

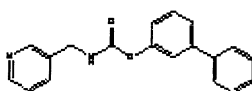
5 實施例66



吡啶-4-基甲基-胺甲酸2-甲基-聯苯-3-基甲基酯
(*Pyridin-4-ylmethyl-carbamic acid 2-methyl-biphenyl-3-ylmethyl ester*) (**1558**)

10 白色海綿狀結晶(White sponge-like crystal), ¹H NMR (CDCl₃): 8.56 (d, $J = 5.70$ Hz, 2H), 7.20 – 7.45 (m, 10H), 5.25 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H); m.p. 103 °C。

實施例67



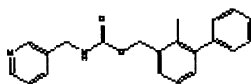
15

吡啶-3-基甲基-胺甲酸聯苯-3-基酯 (*Pyridin-3-ylmethyl-carbamic acid biphenyl-3-yl ester*) (**1559**)

白色結晶, ¹H NMR (CDCl₃): 8.62 (s, 1H), 8.57 (dd, $J_1 = 1.20$ Hz, $J_2 = 4.50$ Hz, 1H), 7.70 – 7.75 (m, 11H), 7.56 – 7.59 (m, 12H), 7.27 – 7.46 (m, 7H), 7.11 – 7.15 (m, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.49 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H); m.p. 113 °C。

20

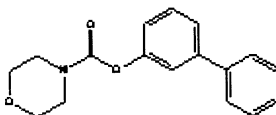
實施例68



吡啶-3-基甲基-胺甲酸 2-甲基-聯苯-3-基甲基酯
(*Pyridin-3-ylmethyl-carbamic acid 2-methyl-biphenyl-3-ylmethyl ester*) (1560)

- 5 白色結晶, ^1H NMR (CDCl_3): 8.55 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H), 7.22 – 7.41 (m, 9H), 5.23 (s, 2H), 5.19 (br, 1H), 4.42 (d, $J = 5.70$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H); m.p. 110°C 。

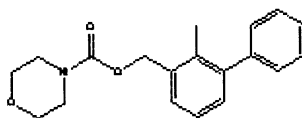
實施例69



- 10 嗎福啉-4-羧酸聯苯-3-基酯 (*Morpholine-4-carboxylic acid biphenyl-3-yl ester*) (1561)

白色結晶, ^1H NMR (CDCl_3): 7.57 – 7.60 (m, 2H), 7.27 – 7.46 (m, 6H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 3.60 – 3.79 (m, 8H); m.p. 97°C 。

15 實施例70



嗎福啉-4-羧酸 2-甲基-聯苯-3-基甲基酯 (*Morpholine-4-carboxylic acid 2-methyl-biphenyl-3-ylmethyl ester*) (1562)

無色的黏稠油 (Colorless sticky oil)。 ^1H NMR (CDCl_3):

- 20 7.23 – 7.45 (m, 8H), 5.23 (s, 2H), 3.68 (br, 4H), 3.50 – 3.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

實施例71

本實施例提供分析並且例示說明藉由本發明的化合物來抑制人類可溶環氧水解酵素

製備酵素

- 5 重組型人類sEH是在一桿狀病毒表現系統(baculovirus expression system)中被生成，並且藉由親合力層析法(affinity chromatography)被純化出。該等製備物當藉由SDS-PAGE以及掃描密度測定法(scanning densitometry)來判別是至少97%純質的。沒有會干擾此sEH分析之可測得的
- 10 酯酶(esterase)以及麩胱甘肽轉移酶(glutathione transferase)活性被發現到。蛋白質濃度是藉由使用Pierce BCA assay [使用分離部分V牛血清白蛋白(Fraction V bovine serum albumin)作為校正標準品(calibrating standard)]而被定量。

IC₅₀分析條件

- 15 IC₅₀數值是在3種方法之一者中被決定。一種方法使用消旋性4-硝基苯基-反式-2,3-環氧-3-苯基丙基碳酸酯(racemic 4-nitrophenyl-*trans*-2,3-epoxy-3-phenylpropyl carbonate)作為基質。在基質([S]=40 μM)引入之前，於30°C下，酵素(0.24 μM的人類sEH)在磷酸鈉緩衝液(sodium phosphate buffer)(0.1 M, pH 7.4)中以抑制劑予以培育歷時5
- 20 分鐘。活性是藉由在1分鐘的期間中，在30°C、450 nm下(Spectramax 200; Molecular Devices)測量4-硝基酚鹽陰離子(4-nitrophenolate anion)的出現而被評估。分析是以3重複來施行。IC₅₀是抑制劑會降低酵素活性達50%的濃度，並且

是藉由至少5個數據點(datum points)(在 IC_{50} 的任一側上具有一最少量的兩個點位在曲線的線性區域內)的回歸(regression)來決定。該曲線是從至少3個分開的運作(3 separate runs)(各為3重複)而被產生。

- 5 其它的 IC_{50} 數值是使用被描述於 *Analytical Biochemistry* 343 66-75 (2005)中的操作程序，使用氰基(6-甲氧基-萘-2-基)甲基反式-[(3-苯基環氧乙烷-2-基)甲基]碳酸鹽 [cyano(6-methoxy-naphthalen-2-yl)methyl trans-[(3-phenyloxiran-2-yl)methyl] carbonate] 作為一基質而被決定。
- 10 在基質([S]=51M)引入之前，於30°C下，酵素(0.96 nM的人類sEH)於BisTris-HCl緩衝液(25 nM，pH 7.0，含有0.1 mg/ml的BSA)中以抑制劑([I]=0.5-10,000 nM)予以培育歷時5分鐘。酵素活性是藉由監測6-甲氧基-2-萘甲醛(6-methoxy-2-naphthaldehyde)的出現而被測量。分析是以3
- 15 重複來施行。就定義而言， IC_{50} 數值是抑制劑降低酵素活性達50%的濃度。 IC_{50} 數值是藉由至少5個數據點(在 IC_{50} 數值的任一側上具有一最少量的兩個數據點位在曲線的線性區域內)的回歸而被決定。該曲線是從至少3個分開的運作(各為3重複)而被產生。

- 20 其它的抑制效力(inhibition potencies)是使用一以螢光為基礎的高產量分析(high throughput assay)來決定。呈溶液的抑制劑(以10 nM配於DMSO中)以10倍增量(10-fold increment)被系列地稀釋於含有0.1 mg/mL BSA的Bis/Tris HCl緩衝液(25 mM, pH 7.0)(緩衝液A)中。在黑色96井平盤

中，20 μ L的抑制劑稀釋液(dilution)或緩衝液被遞送至每個井內，並接而將130 μ L的人類sEH (在 ~ 0.4 μ g/mL下，於緩衝液A中配成溶液)加入至各個井。該平盤接著於室溫下被混合與培育歷時5分鐘。接而將50微升(microliters)的基質

5 {(3-苯基-環氧乙烷基)-乙酸氰基-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲基酯 [(3-Phenyl-oxiranyl)-acetic acid cyano-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-methyl ester]；PHOME}}(在200 μ M下，於

10 於室溫($\sim 25^{\circ}\text{C}$)下以及黑暗中被混合與培育歷時90分鐘。活性是藉由利用一SpectraMax M-2 螢光計(fluorometer)(molecular Devices, Sunnyvale CA)，以316 nm的激發波長(excitation wavelength)以及460 nm的發射波長(emission wavelength)來決定被形成的6-甲氧基-2-萘甲醛的相對數量

15 而被測量。

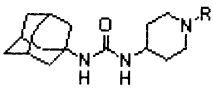
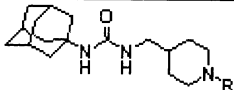
如所述，分析是以被出示在表1-5中的化合物來進行。

實施例72

此實施例例示說明人類可溶環氧水解酵素透過具有一烷基取代的哌啶部分之本發明化合物的抑制。

20 分析是根據已被建立的操作流程(參見上面)，以被出示在表1中的化合物來進行。

表1：人類sEH透過烷基取代的哌啶的抑制：

					
R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)	R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)
H	1175	960	H	1118	4258

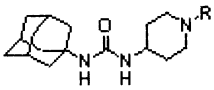
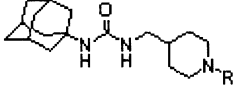
Et	1152	3758	Et	1154	3949
n-Pr	1155	809	n-Pr	1122	2578
n-Bu	1160	1249	n-Bu	1161	613
苄基	1158	8.4	苄基	1119	112

實施例73

此實施例例示說明人類可溶環氧水解酵素透過具有一
醯胺取代的哌啶部分之本發明化合物的抑制。

分析是根據已被建立的操作程序(參見上面)以被出示
5 在表2中的化合物來進行。

表2：人類sEH透過簡單的醯胺取代的哌啶之抑制

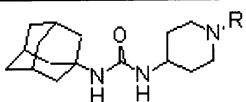
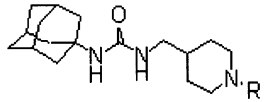
					
R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)	R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)
-C(O)Me	1153	14.5	-C(O)Me	1156	5.0
-C(O)Et	1163	3.2	-C(O)Et	1162	8.7
-C(O)- <i>n</i> -Pr	1157	2.6	-C(O)- <i>n</i> -Pr	1120	6.7
-C(O)Ph	1159	1.3	-C(O)Ph	1121	3.2
	1201	1.2		1207	7.6
	1433	1.7		1435	5.4
	1434	2.1		1436	7.3

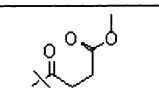
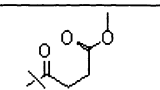
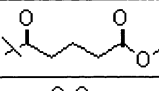
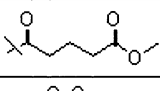
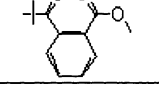
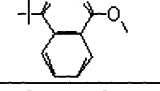
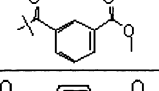
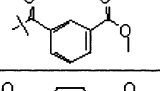
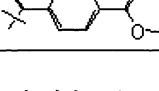
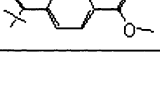
實施例74

此實施例例示說明人類可溶環氧水解酵素透過具有一
醯胺-酯取代的哌啶部分之本發明化合物的抑制。

10 分析是根據已被建立的操作程序(參見上面),以被出示
在表3中的化合物來進行。

表3：人類sEH透過醯胺-酯哌啶的抑制

					
R	化合物編號	IC ₅₀	R	化合物編號	IC ₅₀

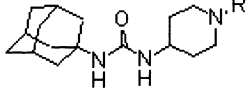
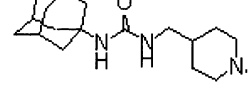
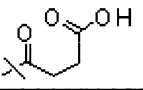
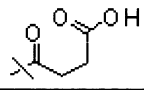
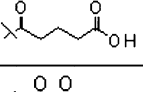
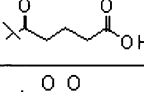
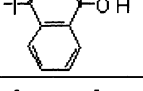
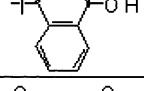
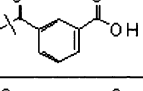
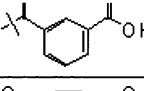
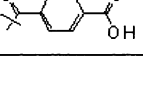
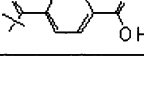
		(nM)			(nM)
	1205	9.0		1208	6.2
	1206	2.7		1212	3.4
	1202	1.7		1210	1.8
	1203	1.1		1209	4.1
	1204	1.1		1211	1.5

實施例74

此實施例例示說明人類可溶環氧水解酵素透過具有一
醯胺-酸取代的哌啶部分之本發明化合物的抑制。

分析是根據已被建立的操作程序(參見上面),以被出示
5 在表4中的化合物來進行。

表4：人類sEH透過醯胺-酸哌啶的抑制

					
R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)	R	化合物編號	IC ₅₀ (nM)
	1503	254.5		1502	174.5
	1501	72.8		1500	41.6
	1507	161.2		1506	407.1
	1505	10.1		1504	43.6
	1523	3.3		1522	11.8

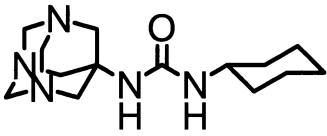
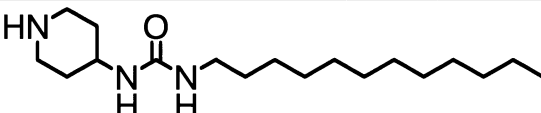
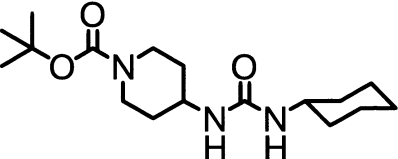
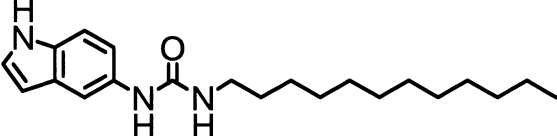
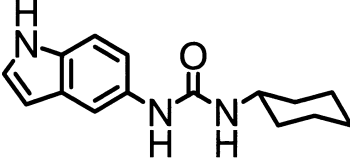
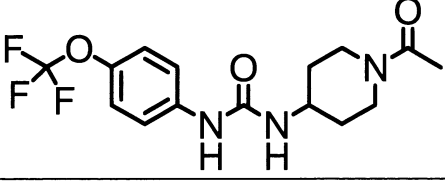
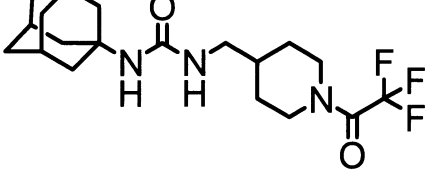
實施例76

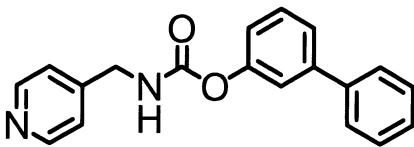
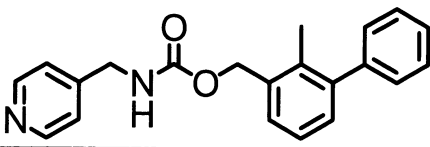
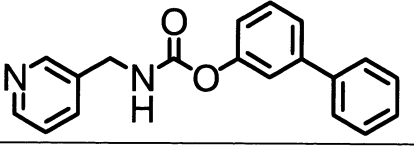
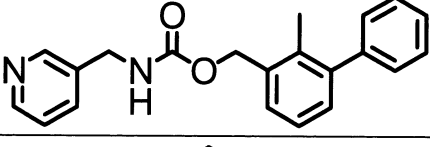
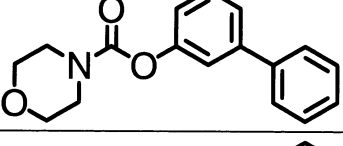
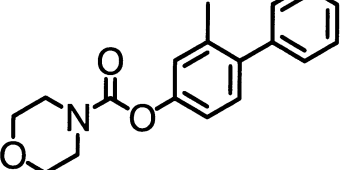
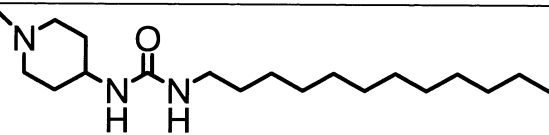
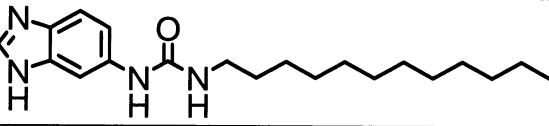
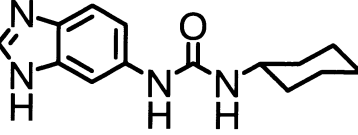
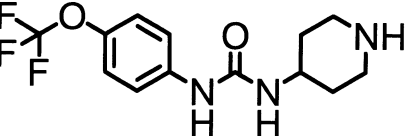
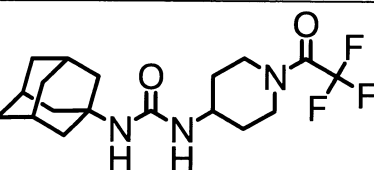
此實施例提供一表，它含有帶有被包含於本發明中的
各種不同的其它官能性之化合物的結構。例如，如表5a中

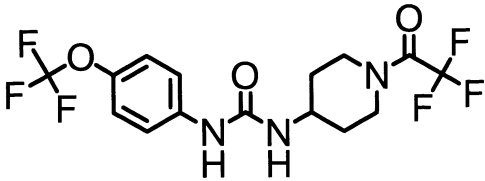
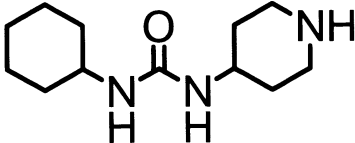
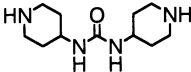
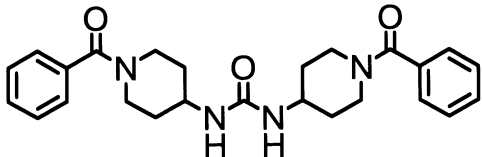
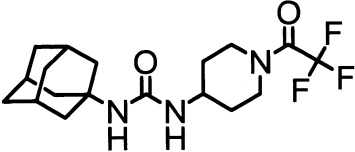
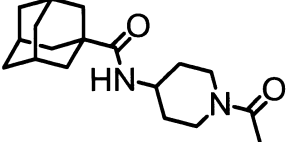
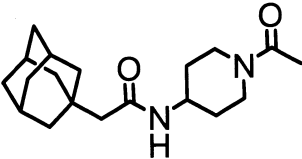
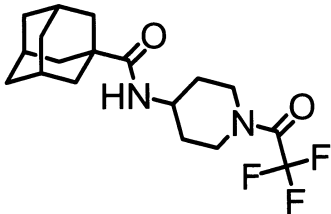
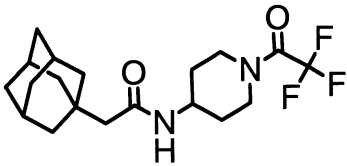
所顯示的，脲藥效團可隨著醯胺或胺甲酸官能性而被改變，俾以改善sEH抑制劑之物理性質。

分析是根據已被建立的操作程序(參見上面)，以被出示在表5a以及5b中的化合物來進行。

5 **表5a：** 人類sEH透過1-取代的-3-n-(取代的)雜環脲、胺甲酸鹽以及醯胺的抑制

化合物	結構	IC ₅₀ (nM)
1549		13586.4
1550		42.5
1551		4.3
1553		639.1
1554		87
1555		11.5
1556		1.8

化合物	結構	IC ₅₀ (nM)
1557		11468.1
1558		1329.7
1559		22991.5
1560		4413.4
1561		65339.4
1562		11994.1
1567		
1568		5021
1569		457
1570		2316
1590		1.1

化合物	結構	IC ₅₀ (nM)
1591		0.4
1602		561.7
1604	HCl HCl 	100000
1605		4.8
1606		1.7
1641		12649.3
1642		275.1
1643		4208.9
1644		28.3

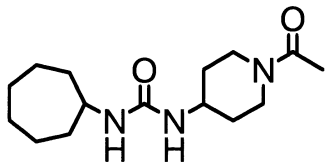
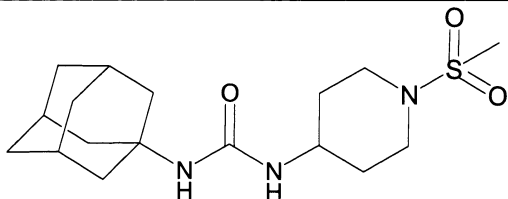
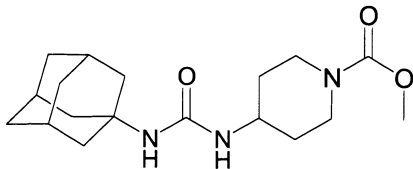
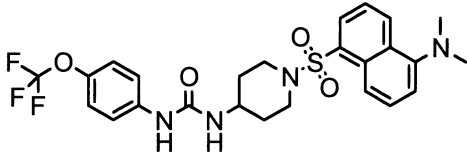
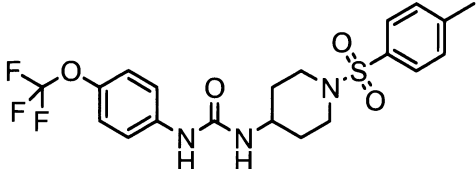
化合物	結構	IC ₅₀ (nM)
1645		27.6

表 5b

結構	化合物編號	IC ₅₀ (nM)
結構	化合物編號	IC ₅₀ (nM)
	1701	1.4
	1702	0.9
	1710	0.8
	1711	0.4

實施例 77**藥物動力學篩選操作程序 (pharmacokinetic screening procedure)**

- 5 此實施例提供藥物動力學的研究，特別是在犬隻體內使用本發明的sEH抑制性化合物被進行的血清圖形(serum profile)。如上面所注意到的，使用1-取代的脲抑制劑提供敏銳的敏感度，允許從系列的血液樣品(收集自個別的犬隻)被決定的藥物動力學參數之決定(參見表6-8)。

健康的犬隻(5-6歲大)依據體重分層隨機取樣操作程序 (body-weight stratified randomization procedure)被分配成研究群組。被使用於所有實驗中的動物之體重大約為20 kg。於標準的養犬場條件(kennel conditions)下，犬隻被維持在一自然的光明/黑暗週期，並且食物與水可以自由地取用 (available *ad libid um*)。

藥物製備、投藥、血液樣本抽取

各種不同數量之一化合物被溶於1 mL的Crisco中，予以加熱以及超音波處理(sonicated)歷時15分鐘以溶解該等化合物。呈溶液的混合物被轉移至一有蓋的注射器。該混合物於室溫下變成一固體並可被保存在一冰箱內直到要被使用時。sEH抑制劑是經由注射器被口服地投藥給犬隻。該等化合物於室溫下或更溫暖地被投藥，而使得它們較佳地是呈溶液。之後犬隻被立即地餵食。

系列的血液樣品(100 μ L)是收集自一被插入在犬隻的右前腳內之導管(catheter)。在投藥後的不同時間點(0、15、30、60、120、180、240、300、360、480以及1440分鐘)，系列的血液樣品被收集在EDTA管中。血液樣品在4000 rpm下被離心歷時10分鐘，而血漿被收集至微量離心管 (micro-centrifuge tubes)內，並被冷凍於-80°C下。

供LC/MS測量以及分析的血漿樣品製備物

100 μ L的血漿被收集在另一個微量離心管(Eppendorf)中。200 μ L的水以及500 μ L的乙酸乙酯被加入，而混合物被渦動(vortexed)。10 μ L的代用品(surrogate)被加入，而混

合物再次被渦動。混合物在6000 rpm下被離心歷時5分鐘，
 而有機相(organic phase)接而被萃取至另一個微量離心管
 中。另一500 μL 的乙酸乙酯被加入至水相，而混合物再次
 被萃取。有機相於氮氣下被乾燥，並且樣品以50 μL 的MeOH
 5 來復原(reconstituted)，以及至少一個內標準品被加入至血
 漿混合物[(例如一萃取標準品(extraction standard))。整分部
 分(aliquots)(5 μL)被注射至LC-MS/MS系統上。關於藉由使
 用LC-MS/MS來測量母化合物(parent compounds)以及它們
 的代謝物：一裝配有一30 X 2.1 mm 3 μm C18 Xterra管柱以
 10 及一Micromass Quattro Ultima三段式四極棒串聯質譜儀
 (triple quadrupole tandem mass spectrometer)(Micromass,
 Manchester, UK) 的 Waters 2790 液相層析儀 (liquid
 chromatograph)被使用。

分析

15 藥物動力學分析是使用SigmaPlot軟體系統(SPSS
 science, Chicago, IL) 來進行。一種單-腔模型
 (one-compartment model)被應用於有關口服胃管灌食法給
 藥(oral gavage dosing)之血液濃度-時間圖形(blood
 concentration-time profiles)，並且適於下列方程式(參見
 20 Gibson, G.G. and Skett, P.: INTRODUCTION TO DRUG
 METABOLISM, SECOND ED., Chapman and Hall, New
 York 1994, 199-210)。

$$C = ae^{-bt}$$

有關排泄期(elimination phase)的半衰期($t_{1/2}$)是藉由下

列方程式來計算：

$$t_{1/2} = 0.693/b$$

位於濃度下的面積(AUC)是藉由下列方程式來計算：

$$AUC = a/b$$

5 其中：

- C = 於時間t的總血液濃度
- a = 外插推定的0截距(the extrapolated zero intercept)
- b = 表觀一級排泄速率常數 (apparent first-order elimination rate constant)

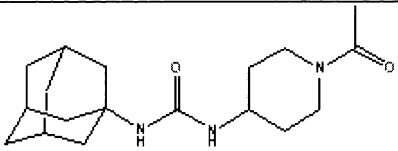
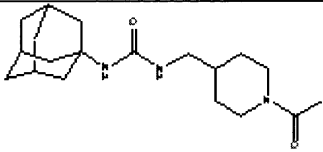
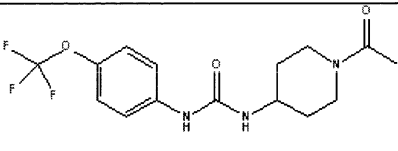
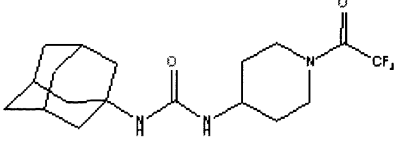
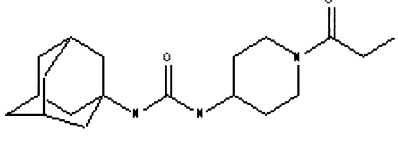
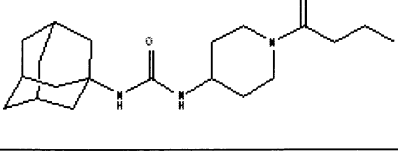
10 被顯示於表6、7以及8中的結果以及化合物的時程(time course)之實例被顯示於第1-3圖中。

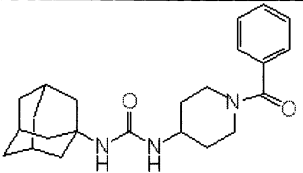
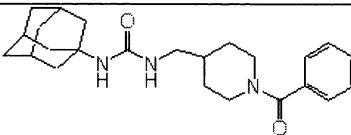
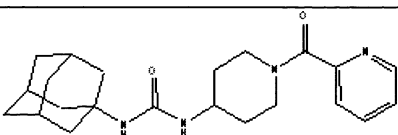
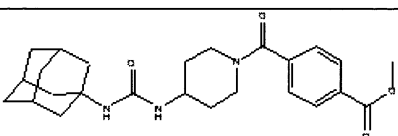
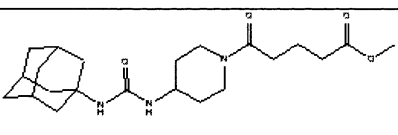
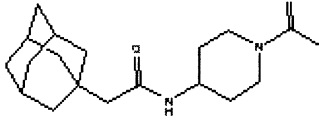
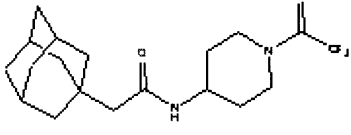
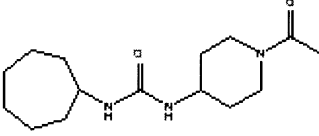
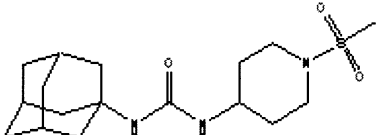
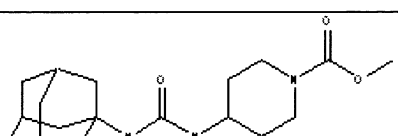
表6：LC/MS分析

時間	化合物									
	1153	1555	1606	1163	1157	1159	1121	1201	1204	1206
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	288.97	16.07	0.00	5.70	0.58	7.26	4.86	9.19	0.00	0.00
30	276.16	45.76	1.61	16.05	5.18	7.82	3.81	32.6	0.19	0.00
60	241.03	100.35	4.82	31.79	7.77	4.58	1.98	42.4	0.34	0.00
120	107.19	216.91	9.37	24.00	9.50	1.39	0.42	21.0	0.11	0.00
180	56.41	260.79	10.98	14.55	7.05	0.60	0.16	9	0.00	0.00
240	26.42	268.90	6.83	10.05	4.60	0.00	0.06	7.15	0.00	0.00
300	20.81	302.64	5.62	7.20	2.45	0.00	0.05	3.16	0.00	0.00
360	10.10		3.21	4.95	2.45	0.00	0.03	1.72	0.00	0.00
480	4.66	320.45	1.47	1.50	0.86	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00
1440	0.00	266.29		0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00

注意酸部分在這些化合物中製造出一個大差異。酸更快地達到一最大濃度並提供持續的血液位準(sustained blood levels)。較高的血液位準(生物可利用性)通常對應於較高的蛋白質結合(protein binding)以及較高的效力(efficacy)。因此，一酸部分的存在改善這些抑制劑的口服可利用性(orall availability)。

表7：化合物的藥物動力學參數

化合物(在油中的溶解度)	結構	IC ₅₀ (nM)	AUC (μM*min)	AUCINF_D_pred (min*kg*nM/mg)	AUCINF_D_pred/IC ₅₀ (AUC/IC ₅₀)
1153 (不透明)		14.5	35.8	119214	8221 (2.5)
1156		5	4.9		(1.0)
1555 (不透明)		11.5	390.1	13002825	1130680 (33.9)
1606 (懸浮液)		1.7	2.6	8553	5031(1.5)
1163 (不透明)		3.19	5.6	18504	5800 (1.75)
1157 (不透明)		2.64	2.2	7187	2722 (0.8)

1159 (不透明)		1.3			
1121 (不溶解的)		3.2			
1201 (懸浮液)		1.2	4.8	16100	13416 (4.0)
1204 (不透明)		1.1			
1206 (不透明)		2.7			
1642		275.1	5.8		(0.02)
1644		28.3			
1645		27.6	220.7		(8.0)
1701		1.4	4.9		(3.5)
1702		0.9	5.4		(6.0)

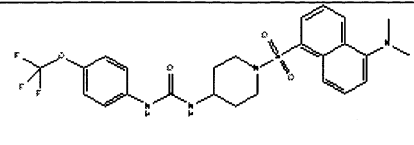
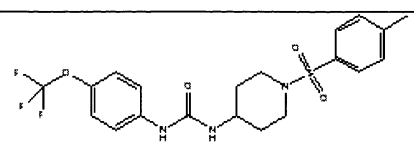
1710		0.8			
1711		0.4			

表 8：

時間	呈 0.1 mg/kg 劑量的溶液 之化合物 1153	呈 0.3 mg/kg 劑量的溶液之 化合物 1153
0	0.31	0.00
15	5.33	288.97
30	19.59	276.16
60	56.74	241.03
120	106.43	107.19
180	100.94	56.41
240	75.71	26.42
300	44.51	20.81
360	29.15	10.10
480	13.01	4.66
1440	0.00	0.00

【圖式簡單說明】

第1圖是以一為0.3 mg/kg之單一口服劑量(single oral dose)被給予之帶有不同哌啶取代(piperidine substitutions)的化合物之藥物動力學圖形(Pharmacokinetic profile)。

5 第2圖是化合物1153、1155以及1645的藥物動力學圖形。化合物是處在0.3 mg/kg之下被口服地投藥給犬隻。

第3圖是化合物1153在口服地單一口服投藥0.1以及0.3 mg/kg之後的藥物動力學圖形。

10 第4圖是化合物1153以及其它化合物在犬隻模型的單一口服投藥0.3 mg/kg之後的藥物動力學圖形。

第5圖是有如逆轉效力之一函數的被選定的化合物之暴露。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

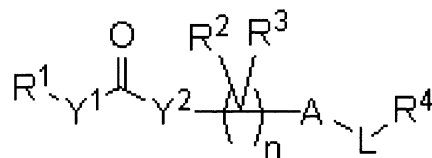
併入多個藥效團(multiple pharmacophores)並且可用於治療疾病之可溶環氧水解酵素(sEH)的抑制劑被提供。

六、英文發明摘要：

Inhibitors of the soluble epoxide hydrolase (sEH) are provided that incorporate multiple pharmacophores and are useful in the treatment of diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下列化學式的化合物：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、芳基 $\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環部分是單環的或多環的；

Y^1 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結、 $\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 NR^5 以及 O ；

Y^2 是選自於由下列所構成的群組：一鍵結、 NR^5 以及 O ；

各個 R^2 、 R^3 以及 R^5 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、烷基以及 COR^6 ；

A 是選擇性地被取代以從1至2個 R^7 取代基的雜環基；

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 伸雜烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 伸環烷基、伸芳基、伸雜芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_m-$ 以及 $-\text{Se}-$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、芳基 $\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基、

C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

5 各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、OH、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

各個R⁷是選自於由下列所構成的群組：鹵基、硝基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基、羥基C₁-C₈烷基、鹵基C₁-C₈烷基、羧基、羥基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氧基
 10 C₁-C₈烷氧基、鹵基C₁-C₈烷氧基、硫基C₁-C₈烷基、芳基、芳氧基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈環烷基C₁-C₈烷基、雜芳基、芳基C₁-C₈烷基、雜芳基C₁-C₈烷基、含有1至2個雙鍵的C₂-C₈烯基、含有1至2個三鍵的C₂-C₈炔基、C₄-C₈(烯)(炔)基基團、氰基、甲醯基、C₁-C₈烷基羰基、芳基羰基、
 15 雜芳基羰基、C₁-C₈烷氧基羰基、芳氧基羰基、胺基羰基、C₁-C₈烷基胺基羰基、C₁-C₈二烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基C₁-C₈烷基胺基羰基、鹵基C₁-C₈烷氧基、C₂-C₈烯基氧基、C₂-C₈炔基氧基、芳基C₁-C₈烷氧基、胺基C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基胺基C₁-C₈
 20 烷基、C₁-C₈二烷基胺基C₁-C₈烷基、芳基胺基C₁-C₈烷基、胺基、C₁-C₈二烷基胺基、芳基胺基、芳基C₁-C₈烷基胺基、C₁-C₈烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、疊氮基、巰基、C₁-C₈烷基硫基、芳基硫基、鹵基C₁-C₈烷基硫基、硫氰基、異硫氰基、C₁-C₈烷基亞磺基、C₁-C₈烷基磺

醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、胺基磺醯基、 C_1-C_8 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_8 二烷基胺基磺醯基以及芳基胺基磺醯基；

下標 n 是一個0至1的整數；

5 下標 m 是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

2. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 Y^1 是 NR^5 。

3. 如申請專利範圍第2項的化合物，其中 Y^2 是一鍵結。

4. 如申請專利範圍第2項的化合物，其中 Y^2 是 NR^5 。

10 5. 如申請專利範圍第2項的化合物，其中 Y^2 是O。

6. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 Y^2 是 NR^5 。

7. 如申請專利範圍第6項的化合物，其中 Y^1 是一鍵結。

8. 如申請專利範圍第6項的化合物，其中 Y^1 是 $C(R^5)_2$ 。

9. 如申請專利範圍第6項的化合物，其中 Y^1 是O。

15 10. 如申請專利範圍第6項的化合物，其中 Y^1 是 NR^5 。

11. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 R^2 、 R^3 以及 R^5 是H。

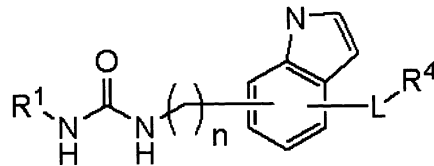
12. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是選自於由下列所構成的群組：哌啶基、1,3,5-三氮-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基、吲哚基、吡啶基、嗎福啉基以及苯并咪唑基。

13. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是哌啶基。

14. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是1,3,5-三氮-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基。

15. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是吲哚基。

16. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是吡啶基。
 17. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是嗎福啉基。
 18. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中A是苯并咪唑基。
 19. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



5

其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成的群組的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

10

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；

15

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基；

20

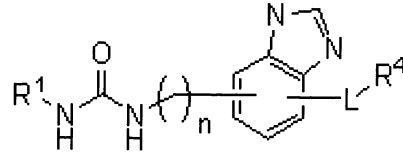
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

20. 如申請專利第1項的化合物，其具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基；

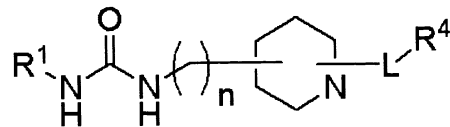
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

21. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、芳基 $\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從 1 至 2 個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 伸雜烷基、 -CO- 以及 $\text{-SO}_m\text{-}$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、芳基 $\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從 1 至 2 個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、芳基 $\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基、 COR^6 、 $\text{S(O)}_m\text{R}^6$ 以及雜芳基；

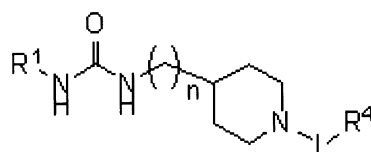
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個 0 至 1 的整數；

下標 m 是一個從 0 至 2 的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

22. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基；

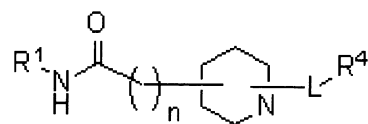
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組 H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

23. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由

下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

5 L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-\text{CO}-$ 以及 $-\text{SO}_m-$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、芳基、 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、
10 芳基、 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 以及雜芳基；

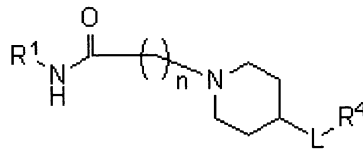
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

15 其藥學上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物以及前驅藥。

24. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基、 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由
20 下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷

基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、
C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

5 R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、
芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性
地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成
之群組的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳
基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

10 各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、
C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

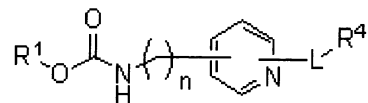
下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物以及前

15 驅藥。

25. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



20 其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成
員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜
環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由
下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷
基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多
環的；

L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、
C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

5 R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、
芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性
地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成
之群組的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳
基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

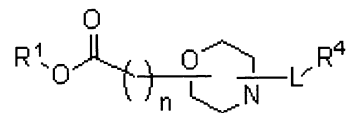
各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、
C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

10 下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

26. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



15 其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成
員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜
環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由
下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷
基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多
20 環的；

L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、
C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、

芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

5 各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

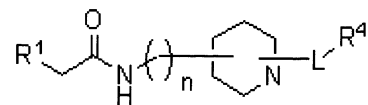
下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物以及前

10 驅藥。

27. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

20 L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成

之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基；

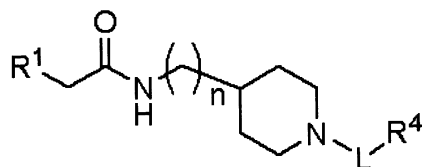
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

5 下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

28. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



10 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

15

L 是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、 $-CO-$ 以及 $-SO_m-$ ；

R^4 是選自於由下列所構成的群組： H 、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 COR^6 、 $S(O)_mR^6$ 以及雜芳基；

20

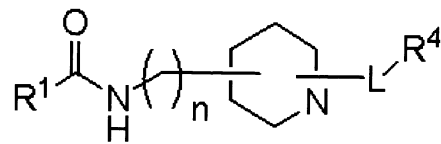
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標 n 是一個0至1的整數；

下標 m 是一個從0至2的整數，以及

5 其藥學上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物以及前驅藥。

29. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



10 其中 R^1 是一選自於由下列所構成之群組中的成員： C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

15 L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、 C_1 - C_{12} 伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

20 R^4 是選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、 C_3 - C_{12} 環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基： C_1 - C_8 烷基、鹵基、 C_1 - C_8 雜烷基、芳基 C_0 - C_8 烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

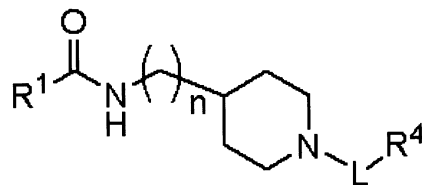
各個 R^6 是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基以及胺基；

下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

30. 如申請專利範圍第1項的化合物，其具有下列化學式：



5

其中R¹是一選自於由下列所構成之群組中的成員：C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、芳基、雜芳基；其中該等環烷基部分是單環的或多環的；

10

L是選自於由下列所構成的群組：一直接鍵結、C₁-C₁₂伸雜烷基、-CO-以及-SO_m-；

R⁴是選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷基、C₃-C₁₂環烷基以及雜環基，各個選擇性地被取代以從1至2個各自獨立地選自於由下列所構成之群組中的取代基：C₁-C₈烷基、鹵基、C₁-C₈雜烷基、芳基C₀-C₈烷基、COR⁶、S(O)_mR⁶以及雜芳基；

15

各個R⁶是獨立地選自於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基以及胺基；

20

下標n是一個0至1的整數；

下標m是一個從0至2的整數，以及

其藥學上可接受的衍生物。

31. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是C₁-C₈烷基。
- 5 32. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是選自於由下列所構成的群組：十二基以及t-丁基。
33. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是芳基C₀-C₈烷基。
34. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是苯基。
- 10 35. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是C₃-C₁₂環烷基。
36. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是金剛烷基。
37. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是環庚基或環己基。
- 15 38. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是C₃-C₁₂環烷基。
39. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是金剛烷基。
- 20 40. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R¹是環庚基。
41. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中L是直接鍵結。
42. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中L是

C₁-C₁₂伸雜烷基。

43. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中L是
-CO-。
44. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中L是
5 -SO₂-。
45. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R⁴是選自
於由下列所構成的群組：H、C₁-C₈烷基、芳基C₀-C₈烷
基以及雜環基。
46. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R⁶是H。
- 10 47. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中R⁶是
C₁-C₈烷基。
48. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中n是0。
49. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其中n是1。
50. 如前述申請專利範圍中任一項的化合物，其具有一針對
15 sEH的IC₅₀是150 nM或更低。
51. 一種化合物，它是選自於由實施例1至70以及表1至4與
5a及5b的化合物所構成之群組。
52. 一種藥學組成物，它包含有一藥學上可接受的賦形劑以
及一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。
- 20 53. 一種用以抑制一可溶環氧水解酵素的方法，它包括令該
可溶環氧水解酵素與一抑制數量之一如申請專利範圍
第1至51項中任一項的化合物接觸。
54. 一種用以治療由可溶環氧水解酵素所調節的疾病之方
法，該方法包括對一需要該治療的個體投藥一有效數量

之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。

55. 如申請專利範圍第54項的方法，其中該疾病是選自於由下列所構成的群組：高血壓、發炎、成人呼吸性窘迫症候群；糖尿病併發症；末期腎臟病；雷諾氏症候群以及關節炎。

56. 如申請專利範圍第54項的方法，其中該治療增加鈉分泌、降低血管與腎臟發炎，以及降低男性勃起障礙。

57. 如申請專利範圍第54項的方法，其中該高血壓是選自於由下列所構成的群組：腎性高血壓、肺性高血壓以及肝性高血壓。

58. 如申請專利範圍第54項的方法，其中該發炎是選自於由下列所構成的群組：腎臟發炎、血管發炎，以及肺臟發炎。

59. 一種用以降低一個體的腎臟退化之方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。

60. 如申請專利範圍第59項的方法，其中該腎臟退化是存在於罹患糖尿病、高血壓或一發炎障礙的該個體。

61. 一種用以抑制一個體的腎病之進展的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。

62. 如申請專利範圍第61項的方法，其中該個體是：(a)一帶有糖尿病之人，他的血壓為130/85或更低，(b)一帶有代謝症候群之人，他的血壓為130/85或更低，(c)一帶有一

超過215 mg/dL的三酸甘油酯位準之人，或(d)一帶有一
超過200 mg/dL的膽固醇位準之人。

- 5 63. 一種用以降低一個體的血壓之方法，該方法包括對該個
 體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項中任
 一項的化合物。
64. 如申請專利範圍第63項的方法，該方法進一步包括對該
 個體投藥一有效數量之一順-環氧二十碳三烯酸。
65. 如申請專利範圍第64項的方法，其中該順-環氧二十碳
 三烯酸是與該具有化學式(I)的化合物被投藥。
- 10 66. 一種用以抑制一個體之阻塞性肺臟疾病、一間質性肺病
 或氣喘之進展的方法，該方法包括對該個體投藥一有效
 數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合
 物。
67. 如申請專利範圍第66項的方法，其中該阻塞性肺臟疾病
15 是選自於由下列所構成的群組：慢性阻塞性肺臟疾病、
 氣腫以及慢性支氣管炎。
68. 如申請專利範圍第66項的方法，其中該間質性肺病是特
 發性肺纖維化或是一與暴露於粉塵有關聯的疾病。
69. 如申請專利範圍第66項的方法，該方法進一步包括對該
20 個體投藥一有效數量之一順-環氧二十碳三烯酸。
70. 如申請專利範圍第66項的方法，其中該順-環氧二十碳
 三烯酸是與該具有化學式(I)的化合物被投藥。
71. 一種用以降低一個體之血管發炎的方法，該方法包括對
 該個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項

中任一項的化合物。

72. 一種用以降低一個體之腎臟發炎的方法，該方法包括對一個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。

5 73. 一種用以調節一個體之內皮細胞功能的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物。

74. 一種用以減少一個體之內皮細胞發炎的方法，該方法包括對該個體投藥一有效數量之一如申請專利範圍第1至10 51項中任一項的化合物。

75. 一種用以降低一由一可溶環氧水解酵素的作用所生成之有生物活性的二醇之形成的方法，該方法包括令該可溶環氧水解酵素與一足以抑制該可溶環氧水解酵素的活性並且降低該有生物活性的二醇之形成的數量之一15 如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物接觸。

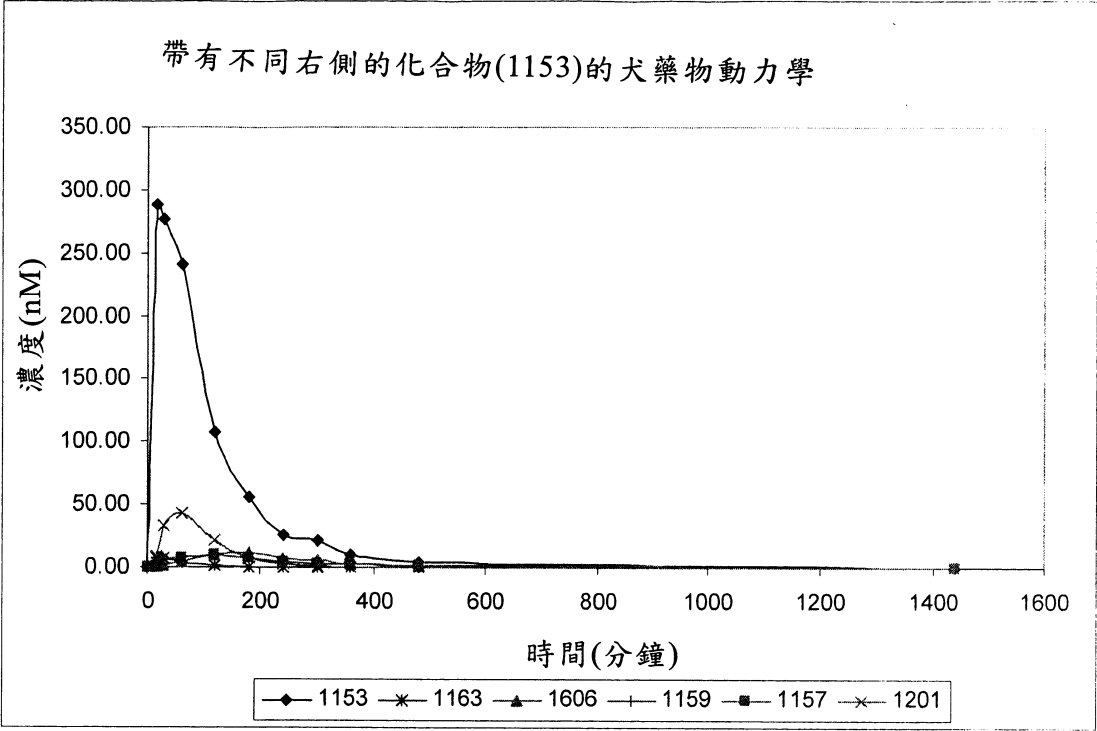
76. 如申請專利範圍第75項的方法，其中該接觸是在一活體外分析中被進行。

77. 如申請專利範圍第75項的方法，其中該接觸是在活體內被進行。

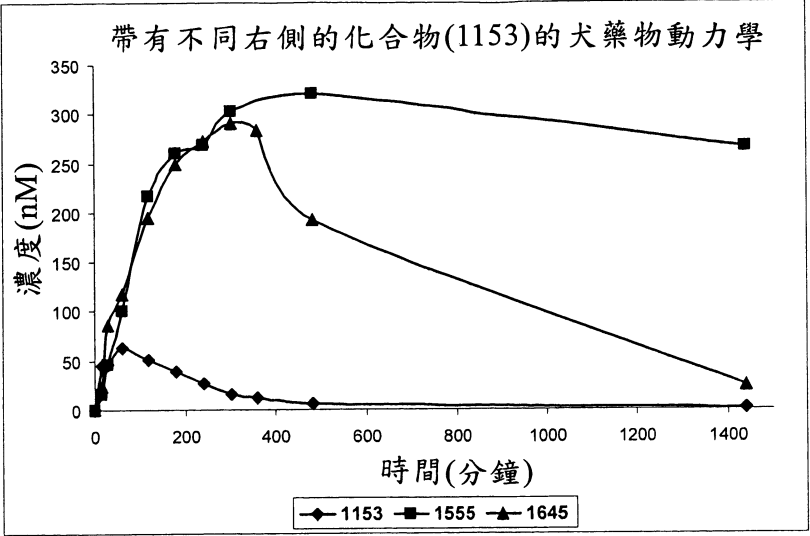
20 78. 一種用以監測一可溶環氧水解酵素之活性的方法，該方法包括令該可溶環氧水解酵素與一足以藉由與存在於該sEH的催化部位中之一或多個色胺酸殘基相互作用而在該可溶環氧水解酵素的螢光中生成一可偵測變化的數量之一如申請專利範圍第1至51項中任一項的化合物

接觸。

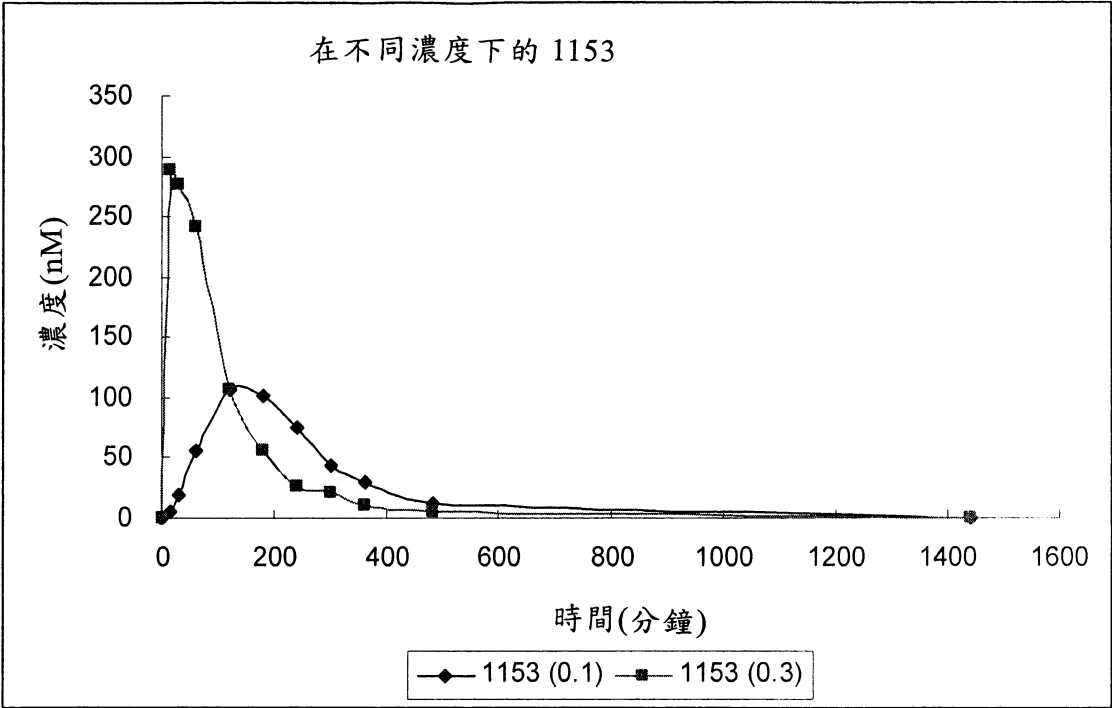
第 1 圖



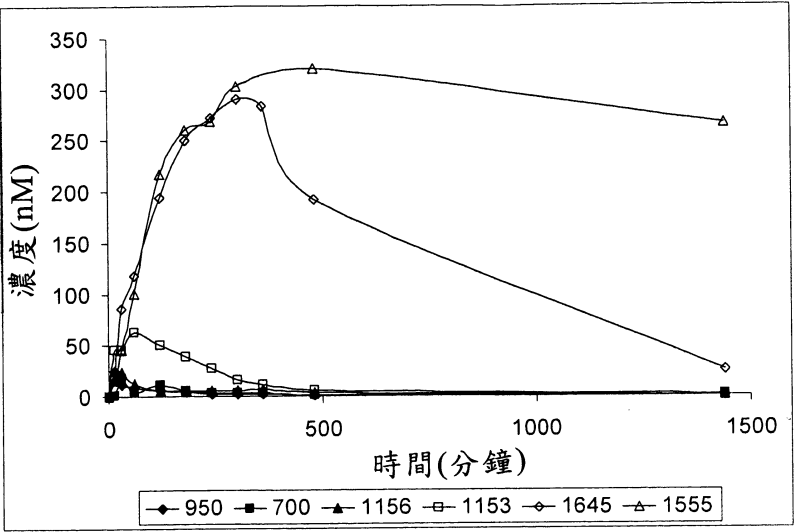
第 2 圖



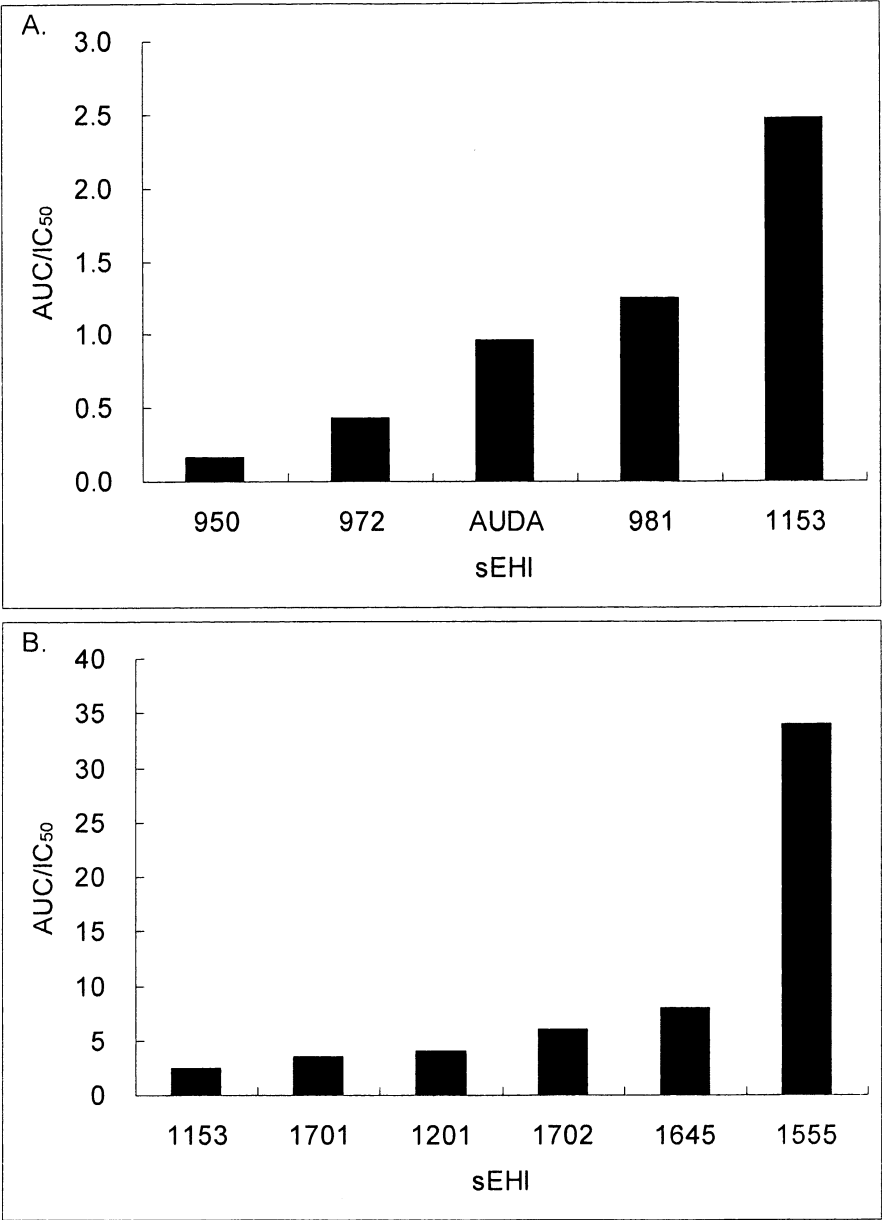
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：