



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I547479 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：098134174

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D207/34 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/08 美國

61/103,715

(71)申請人：艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：努斯 約翰 NUSS, JOHN (US)；威廉 馬修 WILLIAMS, MATTHEW (US)；莫翰

拉如 MOHAN, RAJU (US)；馬丁 理察 MARTIN, RICHARD (CA)；王泰霖

WANG, TIE-LIN (US)；青木一真 AOKI, KAZUMASA (JP)；鶴岡弘幸

TSURUOKA, HIROYUKI (JP)；林法幸 HAYASHI, NORIYUKI (JP)；本間剛

HOMMA, TSUYOSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/012642A2

Stefan E. Boiadjev ET AL: "Stable Monopyrrole Atropisomers",
 Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, vol. 133, no. 11, 1
 October 2002 (2002-10-01), pages 1469-1480.

GERHARD BRINGMANN ET AL: "Atroposelective Synthesis of Axially
 Chiral Biaryl Compounds", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION,
 vol. 44, no. 34, 26 August 2005 (2005-08-26), pages 5384-5427.

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 50 頁

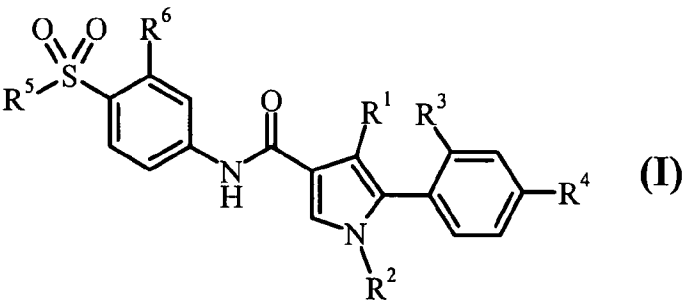
(54)名稱

(羥基烷基)吡咯衍生物之阻轉異構體

ATROPISOMERS OF (HYDROXYALKYL) PYRROLE DERIVATIVES

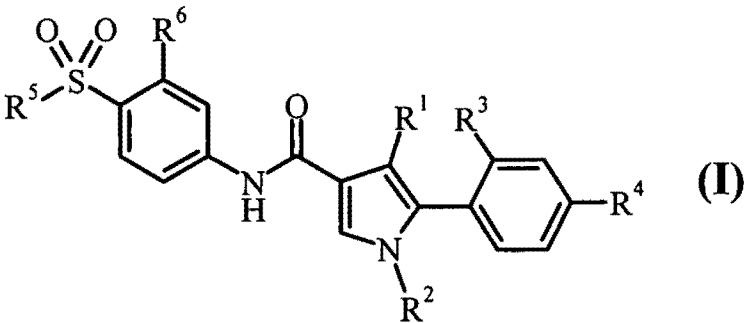
(57)摘要

本發明包含用於預防及/或治療心血管疾病之化合物。該化合物係由下述通式(I)代表之化合物或其阻轉異構體：



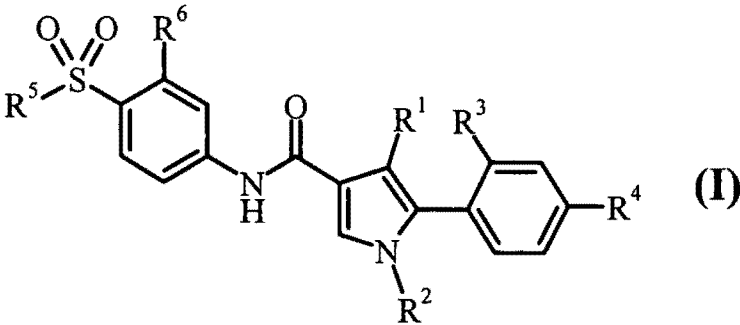
其中 R¹ 代表 C1-C3 烷基；R² 代表 2-羥基-C4-C6 烷基；R³ 代表鹵素基團、鹵代 C1-C3 烷基及諸如此類；R⁴ 代表氫原子、鹵素基團及諸如此類；R⁵ 代表 C1-C3 烷基；且 R⁶ 代表氫原子、鹵素基團及諸如此類。

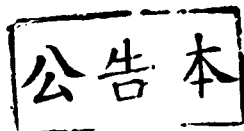
The present invention comprises a compound for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases. The compound is an atropisomer of a compound represented by the following general formula(I):



wherein R¹ represents a C1-C3 alkyl group; R² represents a 2-hydroxy-C4-C6 alkyl group; R³ represents a halogeno group, a halogeno -C1-C3 alkyl group and the like; R⁴ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like; R⁵ represents a C1-C3 alkyl group; and R⁶ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like] or atropisomers thereof.

特徵化學式：





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： 98134174

※ 申請日： 98.10.8

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K^{31/40} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{9/00} (2006.01)

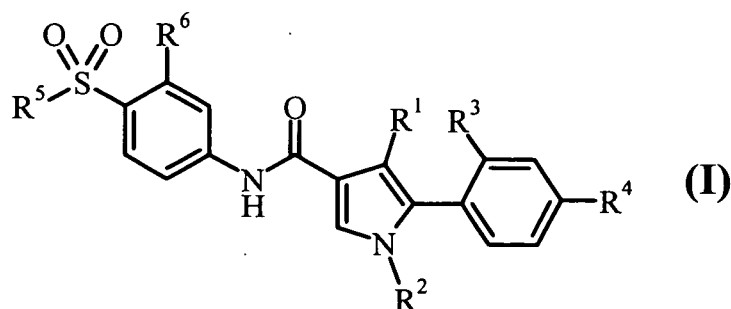
(羥基烷基)吡咯衍生物之阻轉異構體

ATROPISOMERS OF (HYDROXYALKYL)PYRROLE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明包含用於預防及/或治療心血管疾病之化合物。

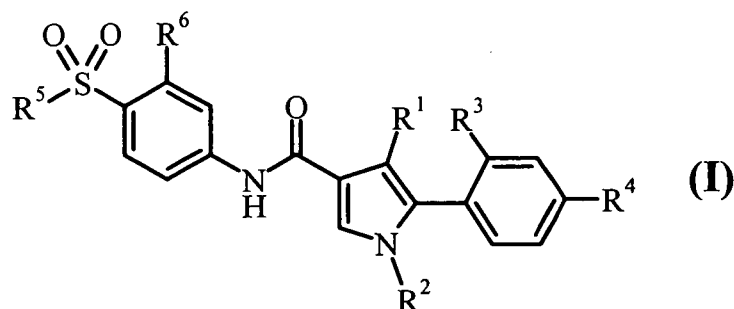
該化合物係由下述通式(I)代表之化合物或其阻轉異構體：



其中 R¹ 代表 C1-C3 烷基；R² 代表 2-羥基 -C4-C6 烷基；R³ 代表鹵素基團、鹵代 C1-C3 烷基及諸如此類；R⁴ 代表氫原子、鹵素基團及諸如此類；R⁵ 代表 C1-C3 烷基；且 R⁶ 代表氫原子、鹵素基團及諸如此類。

三、英文發明摘要：

The present invention comprises a compound for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases. The compound is an atropisomer of a compound represented by the following general formula (I):

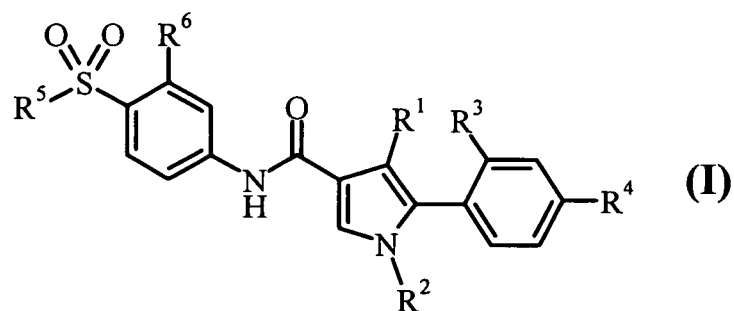


wherein R^1 represents a C1-C3 alkyl group; R^2 represents a 2-hydroxy-C4-C6 alkyl group; R^3 represents a halogeno group, a halogeno-C1-C3 alkyl group and the like; R^4 represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like; R^5 represents a C1-C3 alkyl group; and R^6 represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like] or atropisomers thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於(羥基烷基)吡咯衍生物及其阻轉異構體，且係關於作為預防性或治療性藥物之該等化合物及其用於預防或治療以下疾病之用途：高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化及原發性醛固酮增多症，該等化合物具有優異的鹽皮質激素受體拮抗作用。

本申請案主張於2008年10月8日申請的美國臨時申請案第61/103,715號之申請日期之權利，該申請案之全部內容以引入方式併入本文中。

【先前技術】

已知鹽皮質激素受體(MR)(醛固酮受體)在控制體內電解質平衡及血壓中起重要作用(例如，Advances in Physiology Education, 26(1)：8-20 (2002))，並已知具有類固醇結構之鹽皮質激素受體拮抗劑(例如螺內酯(spironolactone)及依普利酮(eplerenone))可用於治療高血壓及心臟衰竭。

高血壓不僅係心血管疾病、心臟疾病及腎病發展之首要原因，且係由其他機制引發的該等疾病(例如動脈粥樣硬化、心血管病、缺血性心臟病、糖尿病、糖尿病性腎病、慢性腎小球腎炎及多囊性腎病)進程之風險因素(J. Am. Soc. Nephrol., 14：2395-2401 (2003))。

在腎衰竭中，與慢性心臟衰竭之情形一樣，大量臨床試驗已證實用ACE抑制劑阻止RAAS級聯有益於控制腎病

(Am. J. Kid. Dis., 37 (4) : 677-688 (2001)。其他研究亦已證實，與單獨ACE抑制劑相比，醛固酮拮抗劑可減弱通常在進行性腎病中所觀察到的蛋白尿及腎臟損傷並提供其他治療性益處(Hypertension., 31 : 451-458 (1998))。

此處，已知國際公開案第WO 2006/012642號之小冊子中所闡述的吡咯衍生物可作為具有非類固醇骨架之鹽皮質激素受體拮抗劑；然而，尚未獲知由本發明通式(I)代表之化合物之阻轉異構體。

【發明內容】

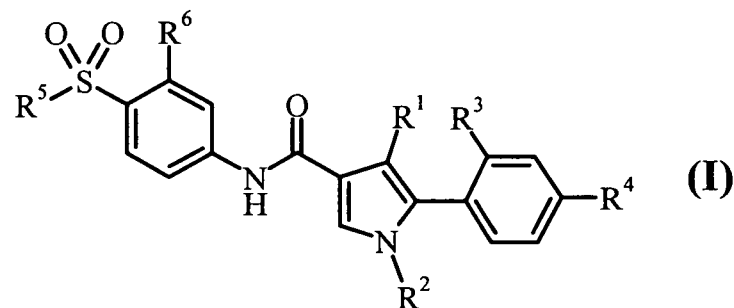
為研製用於心血管疾病之優異預防性藥物或治療性藥物，本發明者已對各種(羥基烷基)吡咯衍生物之藥理學活性進行了大量研究，因此已發現由通式(I)代表之化合物存在阻轉異構體，且其中一種阻轉異構體與其他阻轉異構體相比在維持鹽皮質激素受體拮抗作用(活體外活性及活體內活性)及藥物功效方面極為優異。此外，發現一種阻轉異構體在溶解度、口服吸收度、血液濃度、代謝穩定性及安全性及諸如此類方面具有優異性質，且發現其可用作藥劑，較佳用作預防性藥物或治療性藥物(尤其治療性藥物)，用於諸如高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症或心臟病等疾病，更佳用於充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、高血壓及諸如此類，尤佳用於高血壓，且尤佳用於糖尿病性腎病，藉此完成本發明。

【實施方式】

本發明提供由通式(I)代表之化合物(包括其阻轉異構體)、其醫藥組合物(包括作為預防性或治療性藥物(尤其治療性藥物)之藥劑)及其用於預防或治療以下疾病之用途：高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症或心臟病(更佳用於充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)及高血壓；尤佳用於高血壓)，該等化合物具有優良的鹽皮質激素受體拮抗作用。較佳化合物/組合物所包含的本發明化合物之阻轉異構體具有比其他彼結構阻轉異構體優異的鹽皮質激素受體拮抗劑活性。

亦即，本發明提供

(1)：一種由下述通式(I)代表之化合物：



其N-氧化物；其非對映異構體、外消旋異構體或富含非對映異構體之化合物；上述化合物之阻轉異構體、各阻轉異構體之等量混合物或富含阻轉異構體之化合物；或上述化合物之醫藥上可接受之鹽，其中，

R¹代表C1-C3烷基；

R^2 代表 2-羥基-C4-C6 烷基；

R^3 代表鹵素基團、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、鹵代 C1-C3 烷基或鹵代 C1-C3 烷氧基；

R^4 代表氫原子、鹵素基團或 C1-C3 烷基；

R^5 代表 C1-C3 烷基；且

R^6 代表氫原子、鹵素基團、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

另外，本發明包含下列化合物。

(2)：由通式(I)代表之化合物之阻轉異構體；

(3)：如上述(1)或(2)之化合物，其中 R^1 係甲基；

(4)：如上述(1)至(3)中任一項之化合物，其中 R^2 係 2-羥基-1-甲基丙基；

(5)：如上述(1)至(3)中任一項之化合物，其中 R^2 係 (1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基；

(6)：如上述(1)至(5)中任一項之化合物，其中 R^3 係甲基、氯基團、鹵代甲基或鹵代甲氧基；

(7)：如上述(1)至(5)中任一項之化合物，其中 R^3 係氯基團、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

(8)：如上述(1)至(5)中任一項之化合物，其中 R^3 係氯基團或三氟甲基；

(9)：如上述(1)至(8)中任一項之化合物，其中 R^4 係氫原子或鹵素基團；

(10)：如上述(1)至(8)中任一項之化合物，其中 R^4 係氫原子、氟基團或氯基團；

(11)：如上述(1)至(10)中任一項之化合物，其中R⁵係甲基；

(12)：如上述(1)至(11)中任一項之化合物，其中R⁶係氫原子、氟基團或甲基；及

(13)：如上述(1)至(11)中任一項之化合物，其中R⁶係氫原子。

此外，本發明提供

(14)：下述化合物：

1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及5-(2-氟-4-氟苯基)-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體及上述任一者之醫藥上可接受之鹽。

另外，本發明提供

(15)：下述化合物：

1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體及上述任一者之醫藥上可接受之鹽。

此外，本發明提供

(16)：一種如上述(1)至(15)中任一項之化合物之阻轉異構體，其顯示比其他阻轉異構體更大之鹽皮質激素受體拮抗劑活性。

另外，本發明提供

(17)：一種藥劑，其包含如上述(1)至(16)中任一項之阻轉異構體作為活性成份；

(18)：一種用於心血管疾病之預防性藥物或治療性藥物，其包含如上述(1)至(16)中任一項之阻轉異構體作為活性成份；

(19)：一種用於高血壓之預防性藥物或治療性藥物，其包含如上述(1)至(16)中任一項之阻轉異構體作為活性成份；及

(20)：一種用於糖尿病性腎病之預防性藥物或治療性藥物，其包含如上述(1)至(16)中任一項之阻轉異構體作為活性成份。

此外，本發明提供

(21)：一種醫藥組合物，其包含如上述(1)至(16)中任一

項之阻轉異構體及藥理學上/醫藥上可接受之載劑。

由於其中一種本發明(羥基烷基)吡咯衍生物之阻轉異構體具有比其他阻轉異構體更強之鹽皮質激素受體拮抗劑活性，故其可用作預防性藥物或治療性藥物(尤其治療性藥物)，用於預防或治療諸如高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症或心臟病等疾病，更佳用於充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、高血壓及諸如此類，尤佳用於高血壓，且尤佳糖尿病性腎病。

由本發明通式(I)代表之化合物之阻轉異構體相對於其他具有相同結構之阻轉異構體具有優異的鹽皮質激素受體拮抗劑活性，顯示較高的口服吸收度、血漿濃度水平且及較長的血液內半衰期，並顯示優異的藥理學活性。另外，由本發明通式(I)代表之化合物之該等阻轉異構體具有優異的內在動力學/藥物代謝動力學(例如體內分佈、血液內半衰期及諸如此類)，且對器官(例如腎及肝臟)之毒性較低。此外，由本發明通式(I)代表之化合物之阻轉異構體極為穩定；舉例而言，於室溫下使其在甲醇中保持7天並於60℃下在乙腈-鄰苯二甲酸緩衝液中保持4小時，未觀察到外消旋化。

因此，舉例而言，由本發明通式(I)代表之化合物之阻轉異構體可用作藥劑，且尤其可用作預防或治療各種心血管疾病(較佳高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血

性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症或心臟病)之藥劑。

定義

在下文中將對本說明書中之取代基加以說明。

(1)「鹵素基團」係氟基團、氯基團及溴基團，且較佳為氯基團及氟基團。

(2)「C1-C3烷基」係具有1至3個碳原子之直鏈或具支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基及異丙基，較佳為甲基及乙基。

(3)「C1-C3烷氧基」係自上述「C1-C3烷基」構造的C1-C3烷氧基，且代表(例如)具有1至3個碳原子之直鏈或具支鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基，且較佳代表甲氧基。

(4)「2-羥基-C4-C6烷基」係其中直鏈或具支鏈「C4-C6烷基」在2-位上經一個羥基取代之基團，可提及者為(例如)2-羥基-1-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基丁基、2-乙基-2-羥基丁基、1-乙基-2-羥基丁基、2-羥基-(3-甲基)丁基、2-羥基-(3,3-二甲基)丁基、2-羥基戊基及2-羥基己基，較佳為2-羥基-1-甲基丙基。

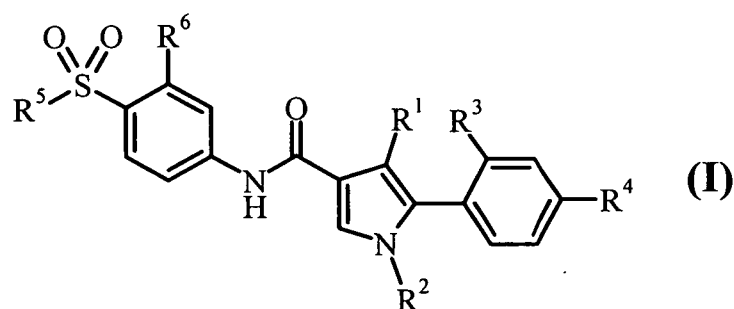
(5)「鹵代C1-C3烷基」係其中上述「C1-C3烷基」經1至5個相同或不同的鹵素基團取代之基團，且可提及者為(例如)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氟-1-甲基乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基及3-氟丙基，較佳為二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、

2-氟丙基及2-氟-1-甲基乙基及諸如此類。

(6)「鹵代C1-C3烷氧基」係其中上述「C1-C3烷氧基」經1至5個相同或不同的鹵素基團取代之基團，且可提及者為(例如)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、1,1,2,2,2-五氟乙氧基及3-氟丙氧基、較佳為二氟甲氧基、三氟甲氧基及諸如此類。

在下文中，將對本發明加以詳細說明。

將對通式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 加以說明。



在通式(I)中 R^1 代表：

- (a) C1-C3烷基；
- (b) 甲基或乙基；或
- (c) 甲基。

在通式(I)中 R^2 代表：

- (a) 2-羥基-C4-C6烷基；
- (b) 2-羥基-1-甲基丙基；或
- (c) (1R, 2S)-2-羥基-1-甲基丙基。

在通式(I)中 R^3 代表：

- (a) 鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、鹵代C1-C3烷基或鹵代C1-C3烷氧基；較佳鹵素基團為氟基團；較

佳 C1-C3 烷基為甲基；較佳 C1-C3 烷氧基為甲氧基；

較佳鹵代 C1-C3 烷基為二氟甲基或三氟甲基；較佳

鹵代 C1-C3 烷氧基為二氟甲氧基或三氟甲氧基；

(b) 甲基、氯、鹵代甲基或鹵代甲氧基；

(c) 氯、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；或

(d) 氯或三氟甲基。

在通式(I)中 R^4 代表：

(a) 氫、鹵素或 C1-C3 烷基；或

(b) 氫或鹵素。

在通式(I)中 R^5 代表：

(a) C1-C3 烷基；或

(b) 甲基。

在通式(I)中 R^6 代表：

(a) 氫、鹵素、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基；

(b) 氫、氯或甲基；或

(c) 氫。

可提及之由通式(I)代表之較佳化合物為一種選自由下列組成之群之化合物：

1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-

N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

或其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體、或上述任一者之醫藥上可接受之鹽。在上述任一者之4種立體異構體之一對阻轉異構體中，顯示更強鹽皮質激素受體拮抗作用之阻轉異構體更佳。

由通式(I)代表之較佳化合物包括(表1)：

(表 1)	

其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體及上述任一者之醫藥上可接受之鹽。在上述任一者之4種立體異構體之一對阻轉異構體中，顯示更強鹽皮質激素受體拮抗作用之阻轉異構體更佳。

此外，由通式(I)代表之較佳化合物為下列化合物：

1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；
 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；
 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體及上述任一者之醫藥上可接受之鹽。在該等阻轉異構體中，顯示更強鹽皮質激素受體拮抗劑活性之阻轉異構體更佳。

由通式(I)代表之較佳化合物包括(表2)：

(表 2)	

其N-氧化物、上述任一者之阻轉異構體及上述任一者之醫藥上可接受之鹽。在該等阻轉異構體中，顯示更強鹽皮質激素受體拮抗劑活性之阻轉異構體更佳。

此處，在本說明書中「充血性心臟衰竭」包括「慢性心力衰竭」及「CHF(慢性心臟衰竭)」。

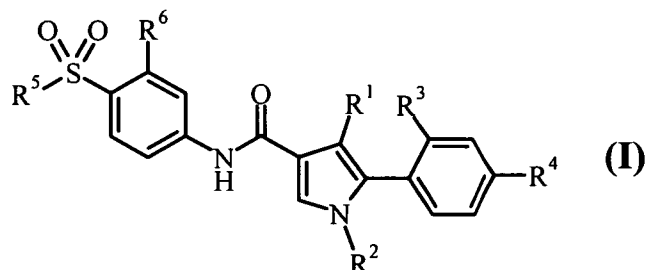
在本說明書中，「纖維化」之特定實例包括心內膜纖維化、血管纖維化、腎纖維化及肝纖維化。

在本說明書中，術語「心臟病」意指缺血性心臟病、心臟衰竭、心臟收縮功能障礙、心臟擴張功能障礙、心肌壞死、肺靜脈充血、心房顫動、心肌梗塞、心肌纖維化或慢性心臟衰竭。

在本說明書中，術語「腎病」(「renal disease」，「kidney disease」或「nephropathy」)包括糖尿病性腎病、慢性腎小球腎炎、多囊腎、非糖尿病性腎病及慢性腎病。

在下文中，將對由式(I)代表之本發明化合物之製造過程加以說明。

本發明之式(I)化合物可藉由下述[反應圖1]中所示之方法來製造。



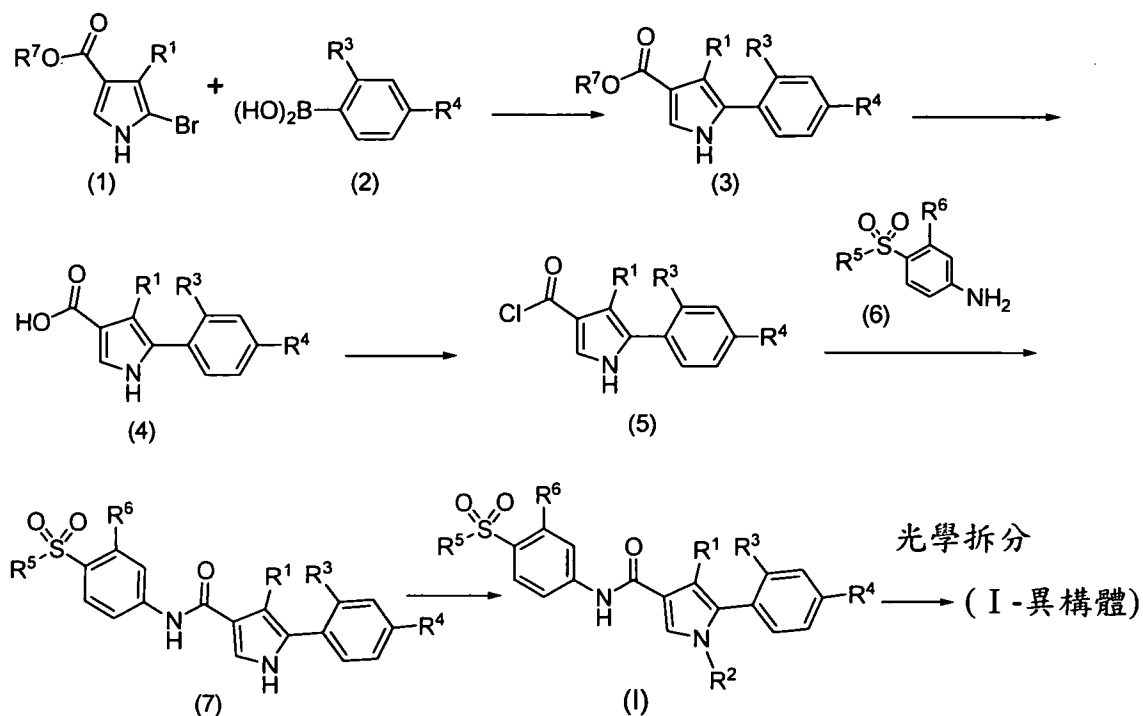
式(I)化合物可藉由下述[反應圖1]中所示之方法來製造。

式(I)化合物可藉由下述方式來製造：首先經由5-溴吡咯(1)與化合物(2)(其係芳基硼酸衍生物)之偶合反應來製備5-芳基吡咯甲酸酯衍生物(3)，隨後使化合物(3)水解。然後，製備化合物(5)(其係鹽酸)並使化合物(5)與苯胺(6)發

生縮合反應，得到化合物(7)(其係醯胺衍生物)，隨後對化合物(7)實施烷基化。

在式(I)化合物具有因不對稱碳、軸不對稱性及諸如此類產生的光學異構體之情形下，可視需要藉由實施光學拆分來獲得單一異構體。

[反應圖 1]



(在上述各式中，R¹代表C1-C3烷基；R²代表2-羥基-C4-C6烷基；R³代表鹵素基團、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、鹵代C1-C3烷基或鹵代C1-C3烷氧基；R⁴代表氫原子、鹵素基團或C1-C3烷基；R⁵代表C1-C3烷基；R⁶代表氫原子、鹵素基團、C1-C3烷基或C1-C3烷氧基；且R⁷代表C1-C4烷基或芳基。)

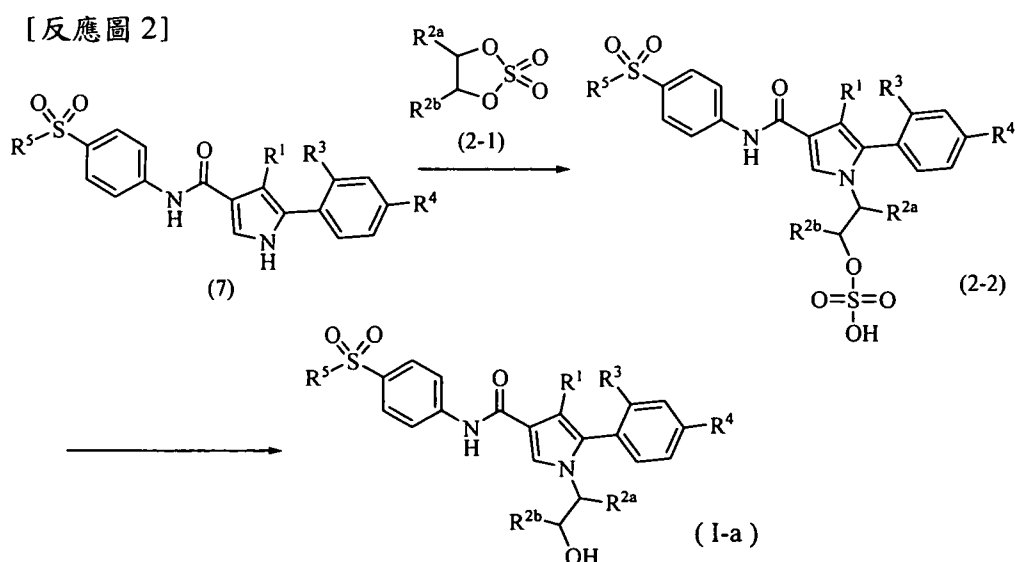
可提及之化合物(1)(其係溴吡咯衍生物)與芳基硼酸衍生物(2)之偶合反應(交叉偶合反應)的參考文獻為專利文獻

(WO 2006/012642)。可使用常用鈹試劑作為偶合反應觸媒，且四(三苯基膦)鈹(0)較佳。可使用碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氫氧化鈉及諸如此類作為鹼，且碳酸鈉較佳。可使用水或鹵代烴溶劑(例如二氯甲烷)、烴溶劑(例如甲苯)、醚溶劑(例如四氫呋喃)、惰性極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺及N,N-二甲基乙醯胺)或諸如此類作為反應溶劑，其可單獨或以溶劑混合物形式使用，且甲苯與水之溶劑混合物及諸如此類較佳。反應溫度係在0°C至溶劑沸點範圍內，較佳在室溫至溶劑沸點範圍內。反應時間通常為約0.5小時至約24小時。

在化合物(3)(其係吡咯甲酸酯衍生物)之鹼性水解中，且在化合物(5)(其係藉由實施鹵化反應隨後實施水解而獲得的吡咯甲醯氯衍生物)與化合物(6)(其係苯胺衍生物)或其鹽之縮合反應中應使用專利文獻(WO 2006/012642)中所闡述之方法。首先，在得到吡咯甲酸(4)之醯氯的轉化反應中，可使用常用鹵化試劑，且較佳為草醯氯。在化合物(5)與化合物(6)(其係苯胺衍生物)之縮合反應中，較佳在鹼存在下實施該反應。較佳鹼為有機鹼，例如三乙胺及二異丙基乙基胺。用於縮合反應之溶劑較佳為鹵代烴溶劑(例如二氯甲烷)、烴溶劑(例如甲苯)、醚溶劑(例如四氫呋喃)或極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺及N,N-二甲基乙醯胺)。反應溫度係在-20°C至溶劑沸點範圍內，較佳在室溫至溶劑沸點範圍內。反應時間通常為約2小時至約24小時。

在化合物(7)(其係吡咯甲酸之醯胺衍生物)之烷基化反應

中，可使用於鹼性條件實施的習知烷基化方法。可使用(例如)環狀硫酸酯衍生物(例如4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷2,2-二氧化物)、碳酸酯衍生物及諸如此類作為烷基化試劑，且較佳為(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷2,2-二氧化物[參考文獻：Bull. Chem. Soc. Jpn. 66, 513-522 (1993)]。可使用第三丁醇鈉、氫化鈉、碳酸鉀及諸如此類作為鹼，且較佳為第三丁醇鈉。可使用醇溶劑(例如乙醇)、鹵代烴溶劑(例如二氯甲烷)、烴溶劑(例如甲苯)、醚溶劑(例如四氫呋喃)及極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺及N,N-二甲基乙醯胺)作為反應溶劑，且較佳為N,N-二甲基乙醯胺。反應溫度係在-20℃至溶劑沸點範圍內，較佳在室溫至溶劑沸點範圍內。反應時間通常為約0.5小時至約24小時。



(此處，R^{2a}及R^{2b}為：

1)彼此相同或不同，且代表甲基或乙基，或2)R^{2a}或R^{2b}中之任一者為氫原子，且另一者代表甲基、乙基、丙基、異

丙基、丁基或第三丁基；且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 代表與上文所述相同者。)

式(I-a)化合物(其係醇衍生物)可如[反應圖2]中所述藉由下述方式來製造：首先，在酸觸媒存在下藉由使用環狀硫酸酯衍生物(2-1)(其為市面購得或可藉由習知方法來合成)作為烷基化試劑來製備化合物(2-2)(其係硫酸酯衍生物)，且然後使化合物(2-2)水解。可使用鹽酸、硫酸、乙酸及諸如此類作為酸觸媒，且較佳為鹽酸。可使用水、醇溶劑(例如乙醇)、鹵代烴溶劑(例如二氯甲烷)、惰性烴溶劑(例如甲苯)、惰性醚溶劑(例如四氫呋喃)或惰性極性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)及諸如此類作為溶劑，且較佳為四氫呋喃。反應溫度係在 0°C 至溶劑沸點範圍內，較佳在室溫至溶劑沸點範圍內。反應時間通常為約0.5小時至約24小時。

就上述化合物(I)而言，存在以下情形：其中存在因吡咯與苯基間之軸不對稱性而產生之阻轉異構體、或因 sp^3 不對稱碳或諸如此類而產生之光學異構體。阻轉異構體之光學拆分與因 sp^3 不對稱碳或諸如此類而產生之對映異構體之光學拆分基本上相同。舉例而言，可使用對掌性管柱藉由高效液相層析來實施直接拆分。可提及之對掌性管柱為(例如)CHIRALPAK AD-H、AS-H及諸如此類。

本發明中之阻轉異構體係基於軸對掌性或面對掌性之結構異構體，其因分子內旋轉受限而產生。具有本發明通式(I)之化合物具有兩種因軸不對稱性而產生之阻轉異構體，

該軸不對稱性係由於連接具有 R^3 基團作為取代基之苯基與經取代吡咯環的鍵之旋轉因空間位阻而受限所致。就本發明之阻轉異構體而言，在具有通式(I)之化合物或通式(I)化合物具有因不對稱碳及諸如此類產生的異構體之情形下，其意指該等異構化合物中每一者存在的一對阻轉異構體中之任一者。具有優異藥理學/藥物代謝動力學活性、穩定性、內在動力學、安全性及諸如此類並具有較佳性質之阻轉異構體作為藥劑較佳。

此處，在通式(I)化合物存在的阻轉異構體中，本發明包含具有優異或較佳藥理學及/或藥物代謝動力學活性、穩定性、內在動力學、安全性及諸如此類並具有較佳性質之阻轉異構體作為藥劑；然而，本發明亦包含富含具有較佳性質之阻轉異構體之化合物/組合物作為主要組份，或亦包括以任一比例具有另一阻轉異構體之混合物，只要該混合物顯示該等較佳性質即可。在富含具有優異及/或較佳性質之阻轉異構體之化合物/組合物中，具有該等性質之阻轉異構體係以比其他阻轉異構體大之濃度存在。較佳地，相同結構之阻轉異構體佔較佳阻轉異構體的50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%以上。在一較佳實施例中，除較佳阻轉異構體外，未檢測到相同結構之阻轉異構體。

藉由上述方法製造的阻轉異構體之分離及純化方法包括(例如)層析，但該方法不限於層析。在下文中，將對使用層析之常用光學拆分方法之細節加以闡述。

在使用層析之光學拆分方法中，當使用納入鍵結有諸如糖等衍生物之不對稱元素之固定相作為載體時，層析滯留時間出現分化，從而允許拆分。利用該性質，可使用對掌性管柱藉由高效液相層析來實施直接拆分。對掌性管柱包括(例如)CHIRALPAK AD-H、CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL)等。在阻轉異構混合物之情形下，亦可使用標準矽膠管柱。

在本發明之阻轉異構體用作藥劑之情形下，具有上述通式(I)之化合物之阻轉異構體可以其本身(或富含彼阻轉異構體之組合物)形式投與，或其(或富含其之化合物/組合物)可混有適當的藥理學上可接受之賦形劑、稀釋劑及諸如此類，並以錠劑、膠囊、粒劑、粉劑、糖漿及諸如此類形式經口投與，或以注射劑、栓劑、黏附製劑或外用製劑形式非經腸投與。

該等醫療藥物係藉由使用諸如賦形劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、乳化劑、穩定劑、矯味劑及稀釋劑等添加劑藉助習知方法來製造。

本發明亦包含在活體外及在活體內均可抑制鹽皮質激素受體活性之方法，該方法包含使鹽皮質激素受體與有效抑制量的本發明化合物接觸。在一較佳實施例中，該受體在細胞中。較佳地，該細胞在動物體、較佳人體內。不考慮任何療效，該等方法可用於研究鹽皮質激素受體在活體外及活體內生物過程中之作用。

本發明亦包含預防或治療鹽皮質激素受體介導的病況或

疾病之方法。該等病況或疾病包括(例如)高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症及水腫。預防及/或治療方法包含向動物(較佳人類)投與有效量的本發明化合物(單獨或呈醫藥組合物形式)。本文所用「治療」涵蓋治癒性治療以及姑息性治療二者。

因投藥量隨症狀、年齡及諸如此類而變化，故在對成人實施口服投與之情形下，劑量為0.02 mg/kg(較佳0.1 mg/kg)/每次投藥(作為下限)至100 mg/kg(較佳10 mg/kg)/每次投藥(作為上限)，在非經腸投與之情形下，劑量為0.002 mg/kg(較佳0.01 mg/kg)/每次投藥(作為下限)至10 mg/kg(較佳1 mg/kg)/每次投藥(作為上限)，且視症狀而定，每天可投藥1至6次。

熟悉此項技術者可使用本文所述方法及/或習知方法例行確定並鑑別具有較佳藥理學及/或藥物代謝動力學活性之本發明化合物之阻轉異構體。

本文引用的所有出版物(專利及非專利)皆以引用方式併入本文中。

實例

在下文中，將參照實例及測試實例對本發明加以明確說明，然而，此決非意味著本發明受限於該等實例。

此處，符號「NMR」及「MS」在實例中分別意指「核磁共振」及「質譜」。除非另有說明，否則在使用層析進行分

離及純化的部分中所闡述的洗脫用溶劑比係指體積比。除非另有說明，否則「NMR」意指¹H-NMR，括弧內容顯示用於量測之溶劑，且所有情形皆使用TMS(四甲基矽烷)作為內標。此外，「推理公式之分析計算值」及「預期值」分別意指元素分析及高解析度質譜(HRMS)之計算值，並在「實驗值」之後提供量測值。另外，在高效液相層析中，藉由使用下述條件來進行分析及純化。

分析型HPLC

儀器：SHIMADZU CLASS-VP系統(LC-10ADVP/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A)；

烘箱：40℃，流速：1.0 mL/min，檢測：UV(254 nm)。

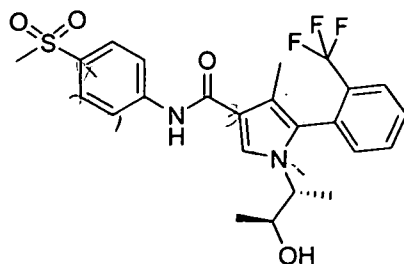
製備型HPLC

儀器：SHIMADZU CLASS-VP系統(LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A)；

烘箱：室溫，流速：20 mL/min，檢測：UV(254 nm)。

(實例1)

1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



向4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(28 g, 66 mmol)存於無水N,N-二甲基

乙醯胺(DMA) (0.53 L)中之溶液中添加第三丁醇鈉(15 g, 15 mmol)並於室溫及 N₂ 下攪拌 30 min。將存於無水 DMA(2.0 ml)中之(4*S*,5*S*)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷 2,2-二氧化物(15 g, 99 mmol)添加至該溶液中並於 70°C 下攪拌 2.0 h。使該反應混合物冷卻至室溫並添加 2 N HCl (0.14 L)並在旋轉蒸發儀上濃縮。向該殘留物中添加無水四氫呋喃(THF) (140 ml)及 5 N HCl (0.14 L)並於 60°C 下攪拌 90 min。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用水、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯為 9:1 至 1:1)來純化所得殘留物，得到標題化合物之白色固體狀阻轉異構混合物(22.5 g, 69%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.92-7.87 (2H, m), 7.86-7.75 (3.5H, m), 7.72 (1H, s), 7.68-7.56 (2H, m), 7.47 (0.5H, s), 7.38-7.29 (1H, m), 4.09-4.01 (0.5H, m), 3.85-3.75 (0.5H, m), 3.59-3.42 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.75-1.61 (1H, m), 1.42 (1.5H, d, *J*=6.8 Hz), 1.34 (1.5H, d, *J*=6.8 Hz), 1.11 (1.5H, d, *J*=6.4 Hz), 1.03 (1.5H, d, *J*=6.4 Hz);

MS (ESI) *m/z*: 495 [M+H]⁺。

滯留時間: 5.8 min(異構體 A), 7.0 min(異構體 B)。

對掌性 HPLC 條件: AD-H (0.46 cm × 25 cm)。

洗脫液: 己烷-EtOH [70:30 (v/v), 等梯度]。

藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯為 1:1 至 1:9)來分離標

題化合物之阻轉異構混合物(5.10 g, 10.3 mmol)，得到一種白色固體狀阻轉異構體(異構體 A，900 mg, 1.82 mmol)。

實例 1-異構體 A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85-7.80 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.68-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.58-3.50 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.58-1.50 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，預期值 m/z 495.1565，實驗值 495.1570。

滯留時間：5.8 min。

對掌性 HPLC 條件：AD-H (0.46 cm $\times$ 25 cm)。

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯為 1:1 至 1:9)來分離標題化合物之阻轉異構體(1.0 g, 1.9 mmol)，得到另一白色固體狀異構體(異構體 B，0.26 g, 0.50 mmol)。

實例 1-異構體 B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84-7.80 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.68-7.57 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 4.09-4.00 (1H, m), 3.54-3.44 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.11 (3H, d, $J=6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 495 $[M+H]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $C_{24}H_{26}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, 預期值 m/z 495.1565 , 實驗值 495.1556 。

滯留時間 : 7.0 min 。

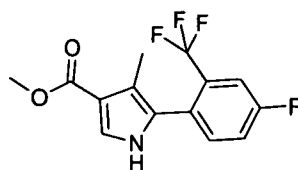
對掌性HPLC條件 : AD-H (0.46 cm $\times$ 25 cm) 。

洗脫液 : 己烷-EtOH [70 : 30 (v/v) , 等梯度] 。

(實例 2)

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯之
製備

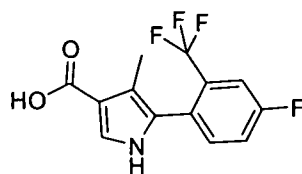


將 5-溴-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (0.27 g, 1.2 mmol) 、
[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]硼酸 (0.61 g, 2.9 mmol) 、 Na_2CO_3
(0.6 g, 5.7 mmol) 及 四(三苯基膦)鈀 (96 mg, 0.083 mmol) 存
於 甲苯/水 (10:1, 10 ml) 中之混合物於 110°C 及 N_2 下攪拌 1.5
h 。使該反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將混
合物用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀
上濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯為 3:1 至 1:3) 來
純化所得殘留物，得到淡黃色固體狀標題化合物 (0.23 mg,
62%) 。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.35-8.25 (1H, brs), 7.48
(1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.40 (1H,

dd, $J=5.5, 8.2$ Hz), 7.30 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.15 (3H, s)。

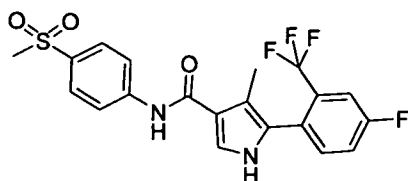
5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸之製備



向 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (0.23 g, 0.77 mmol) 存於甲醇 (4.0 ml) 中之溶液中添加 5 N NaOH (3.0 ml) 並將該混合物於 80°C 下攪拌 2.0 h。使反應混合物冷卻至室溫並添加 2 N HCl (8.0 ml)。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯為 1:1 至 1:9) 來純化所得殘留物，得到白色固體狀標題化合物 (211 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.62 (1H, s), 11.34 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J=2.5, 9.2$ Hz), 7.59 (1H, dt, $J=2.5, 8.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=5.8, 8.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 1.93 (3H, s)。

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺之製備

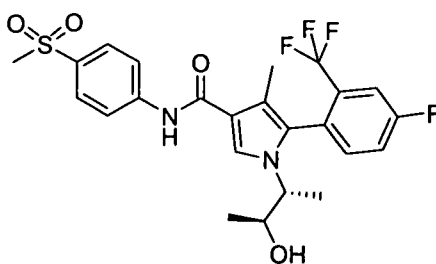


向 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸

(7.7 g, 27 mmol)存於二氯甲烷(60 ml)中之懸浮液中添加草醯氯(5.1 ml, 59 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌2.0 h後，在旋轉蒸發儀上除去溶劑。向該褐色殘留物中添加4-(甲磺醯基)苯胺鹽酸鹽(5.8 g, 28 mmol)、四氫呋(THF)(80 ml)及二異丙基乙基胺(DIEA)(14 ml, 80 mmol)。將該溶液於室溫下攪拌2.0 h。濃縮反應混合物並向殘留物中添加2 N HCl(80 ml)及水(80 ml)並將所得懸浮液攪拌30 min。濾出固體並用水及二異丙基醚(IPE)洗滌，得到白色固體狀標題化合物(11 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.40 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.65-7.57 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.00 (3H, s)。

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



向5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-*N*-[4-(甲磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(23 g, 52 mmol)存於無水DMA(160 ml)中之溶液中添加第三丁醇鈉(12 g, 0.12 mol)並於室溫及 N_2 下攪拌30 min。將存於無水DMA(20 ml)中之(4*S*,5*S*)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷2,2-二氧化物(12 g, 78 mmol)添

加至溶液中並於70℃下攪拌2.0 h。使反應混合物冷卻至室溫並添加2 N HCl(80 ml)並在旋轉蒸發儀上濃縮。向該殘留物中添加無水THF(0.12 L)及5 N HCl (0.14 L)並於60℃下攪拌80 min。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯為1:2)來純化所得殘留物，得到標題化合物之淡黃色固體狀阻轉異構混合物(14.3 g, 52%)。

MS (ESI) m/z : 513 [M+H]⁺。

滯留時間: 5.5 min(異構體A), 8.3 min(異構體B)。

對掌性HPLC條件: AD-H (0.46 cm × 25 cm)。

洗脫液: 己烷-EtOH [70:30 (v/v), 等梯度]。

在以類似於上文所述之方式自相同起始材料(0.5 g, 1.1 mmol)合成標題化合物之外消旋混合物後，藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯為3:7至2:8)來純化萃取後的所得殘留物，分別得到阻轉異構體異構體A (91 mg, 0.18 mmol)及異構體B (62 mg, 0.12 mmol)。

實例2-異構體A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85-7.77 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 3.84-3.74 (1H, m), 3.57-3.48 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.70 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=6.7$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 513 [M+H]⁺。

HRMS (ESI) 計算值 $C_{24}H_{25}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，預期值 m/z 513.1471，實驗值 513.1482。

滯留時間：5.5 min。

對掌性 HPLC 條件：AD-H (0.46 cm × 25 cm)。

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

實例 2-異構體 B

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J=3.0, 8.3$ Hz), 7.39-7.23 (2H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.73 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 513 $[M+H]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $C_{24}H_{25}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，預期值 m/z 513.1471，實驗值 513.1466。

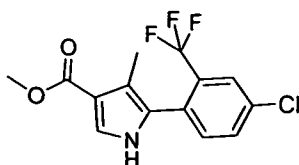
滯留時間：8.3 min。

對掌性 HPLC 條件：AD-H (0.46 cm × 25 cm)

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

(實例 3)

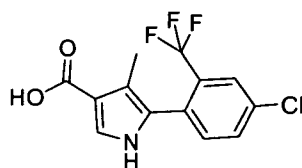
5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺
5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯之
製備



將5-溴-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(0.44 g, 2.0 mmol)、[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.90 g, 4.0 mmol)、Na₂CO₃(0.64 g, 6.0 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0.12 g, 0.10 mmol)存於甲苯/水(9:1, 10 ml)中之混合物於110°C及N₂下攪拌2.0 h。將該反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷)來純化所得殘留物，得到淡黃色固體狀標題化合物(0.41 g, 65%)。

MS (ES) *m/z*: 318 [M+H]⁺。

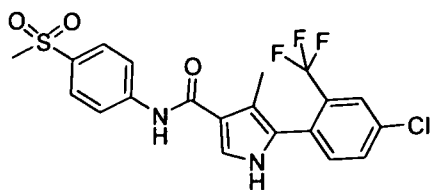
5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸之製備



向5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(0.39 g, 1.3 mmol)存於甲醇(5.0 ml)中之溶液中添加5 N NaOH (5.0 ml)並將該混合物於80°C下攪拌3.0 h。使反應混合物冷卻至室溫並添加甲酸(3.0 ml)。在旋轉蒸發儀上濃縮混合物。向殘留物中添加水並研磨。濾出固體並乾燥，得到褐色固體狀標題化合物(0.37 g, 93%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.38 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66-7.54 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 2.19 (3H, s)。

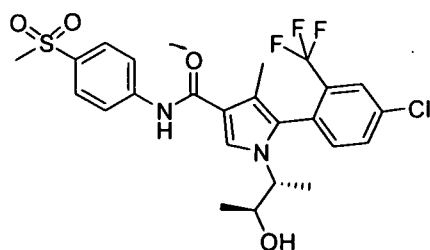
5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺之製備



向 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸 (0.36 g, 1.2 mmol) 存於二氯甲烷 (5.0 ml) 中之懸浮液中添加草醯氯 (0.3 ml, 3.5 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌 1.0 h 後，在旋轉蒸發儀上除去溶劑。向該褐色殘留物中添加 THF (5.0 ml)、4-(甲磺醯基)苯胺鹽酸鹽 (0.3 g, 1.4 mmol) 及 DIEA (0.81 ml, 4.8 mmol)。將該溶液於室溫下攪拌 3.0 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。向殘留物中添加 IPE 並研磨。濾出固體，得到標題化合物 (0.24 g, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.39 (1H, s), 9.92 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.87-7.79 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 3.15 (3H, s), 2.01 (3H, s)。

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



向 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-*N*-[4-(甲磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺 (21 g, 47 mmol) 存於無水 DMA (234 ml) 中之溶液中添加第三丁醇鈉 (10 g, 0.11 mol) 並於室溫及

N₂下攪拌30 min。將存於無水DMA(50 ml)中之(4*S*,5*S*)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷2,2-二氧化物(11 g, 70 mmol)添加至溶液中並於70°C下攪拌2.0 h。使反應混合物冷卻至0°C並添加2 N HCl(100 ml)並在旋轉蒸發儀上濃縮。向該殘留物中添加無水THF (120 ml)及5 N HCl (120 ml)並於60°C下攪拌90 min。將混合物用乙酸乙酯稀釋並用水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯為1:1至1:9)來純化所得殘留物，得到標題化合物之白色固體狀阻轉異構混合物(10.9 g, 44%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.94-7.86 (2H, m), 7.85-7.79 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.73 (0.5H, s), 7.66-7.60 (1H, m), 7.47 (0.5H, s), 7.34-7.24 (1H, m), 4.10-4.00 (0.5H, m), 3.83-3.73 (0.5H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.74-1.58 (1H, m), 1.42 (1.5H, d, *J*=7.0 Hz), 1.33 (1.5H, d, *J*=7.0 Hz), 1.13 (1.5H, d, *J*=6.7 Hz), 1.04 (1.5H, d, *J*=6.7 Hz)。

MS (ESI) *m/z* : 529 [M+H]⁺。

滯留時間 : 5.1 min(異構體A), 5.7 min(異構體B)。

對掌性HPLC條件 : AD-H (0.46 cm×25 cm)。

洗脫液 : 己烷-EtOH [70:30 (v/v), 等梯度]。

藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯為1:1至1:9)來分離上文所獲得之阻轉異構混合物，得到異構體A及異構體B。

實例3-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84-7.79 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 3.83-3.75 (1H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 1.42 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，預期值 m/z 529.1176，實驗值 529.1192。

滯留時間 : 5.1 min。

對掌性HPLC條件 : AD-H (0.46 cm $\times$ 25 cm)。

洗脫液 : 己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

實例3-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.93 (1H, s), 8.02-7.94 (4H, m), 7.89-7.82 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.35-3.27 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.31 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，預期值 m/z 529.1176，實驗值 529.1179。

滯留時間 : 5.7 min。

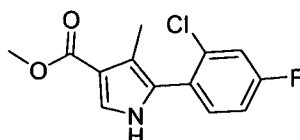
對掌性HPLC條件 : AD-H (0.46 cm $\times$ 25 cm)。

洗脫液 : 己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

(實例 4)

5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

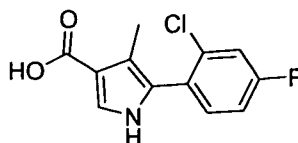
5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯之製備



將 5-溴-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (0.63 g, 2.8 mmol)、(2-氯-4-氟苯基)硼酸 (1.0 g, 5.7 mmol)、Na₂CO₃ (0.91 g, 8.6 mmol) 及四(三苯基膦)鈀 (0.17 g, 0.14 mmol) 存於甲苯/水 (10:1, 25 ml) 中之混合物於 110°C 及 N₂ 下攪拌 9.0 h。將該反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯為 6:1 至 1:1) 來純化所得殘留物，得到白色固體狀標題化合物 (634 mg, 84%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.50-8.20 (1H, brs), 7.48 (1H, d, *J*=3.1 Hz), 7.33 (1H, dd, *J*=6.3, 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, *J*=2.7, 8.2 Hz), 7.06 (1H, dt, *J*=2.7, 8.2 Hz), 3.82 (3H, s), 1.57 (3H, s)。

5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸之製備

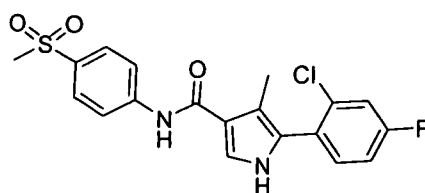


向 5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (0.64 g, 2.4 mmol) 存於甲醇 (10 ml) 中之溶液中添加 5 N NaOH

(10 ml)並將該混合物於80°C下攪拌4.0 h。在旋轉蒸發儀上濃縮反應混合物。向殘留物中添加水並用Et₂O洗滌。將所得溶液用濃HCl中和並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮，得到褐色固體狀標題化合物(610 mg，定量)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.67 (1H, s), 11.43 (1H, s), 7.57 (1H, dd, *J*=2.7, 9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, *J*=6.3, 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, *J*=3.1 Hz), 7.31 (1H, dt, *J*=2.7, 8.6 Hz), 2.05 (3H, s)。

5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-*N*-[4-(甲磺酰基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲酰胺之製備

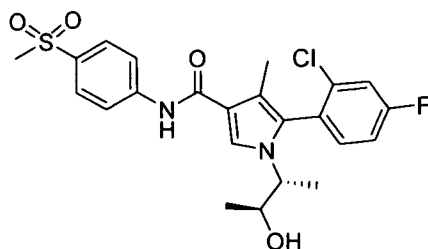


向5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸(0.61 g, 2.4 mmol)存於二氯甲烷(30 ml)中之懸浮液中添加草酰氯(0.41 ml, 4.8 mmol)。將該混合物於室溫下攪拌2.0 h後，在旋轉蒸發儀上除去溶劑。向該褐色殘留物中添加THF (40 ml)、4-(甲磺酰基)苯胺鹽酸鹽(495 mg, 2.38 mmol)及DIEA (1.6 ml, 9.5 mmol)。將該溶液於室溫下攪拌20 h。在旋轉蒸發儀上濃縮反應混合物並將2 N HCl(30 ml)添加至殘留物中。濾出固體並用2 N HCl、水及IPE洗滌，得到褐色固體狀標題化合物(812 mg, 84%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.49 (1H, s), 9.94 (1H,

s), 8.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J=2.7, 8.6$ Hz), 3.17 (3H, s), 2.12 (3H, s)。

5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1*R*,2*S*)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺之製備



向 5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺 (0.50 g, 1.2 mmol) 存於無水 DMA (8.0 ml) 中之溶液中添加第三丁醇鈉 (0.27 g, 2.8 mmol) 並於室溫及 N_2 下攪拌 30 min。將存於無水 DMA (2.0 ml) 中之 (4*S*,5*S*)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫雜戊烷 2,2-二氧化物 (0.28 g, 1.8 mmol) 添加至該溶液中並於 70°C 下攪拌 2.0 h。使反應混合物冷卻至室溫並添加 2 N HCl (2.0 ml) 並在旋轉蒸發儀上濃縮。向該殘留物中添加無水 THF (4.0 ml) 及 5 N HCl (5.0 ml) 並於 60°C 下攪拌 80 min。將該混合物用乙酸乙酯稀釋並用水、飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯為 3:7 至 2:8) 來純化所得殘留物，得到標題化合物之白色固體狀阻轉異構混合物 (0.29 g, 50%)。

MS (ESI) m/z : 479 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：7.0 min(異構體A)，10.4 min(異構體B)。

對掌性HPLC條件：AD-H (0.46 cm×25 cm)。

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

藉由對掌性HPLC [管柱：CHIRALPAK AD-H (20 mm × 250 mm)，洗脫液：己烷-乙醇(70:30, v/v)]來分離上文所獲得之阻轉異構混合物，得到異構體A及異構體B。

實例4-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.31-7.25 (2H, m), 7.10 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.59 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 1.52 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

HRMS (ESI)計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，預期值 m/z 479.1208，實驗值 479.1194。

滯留時間：7.0 min。

對掌性HPLC條件：AD-H (0.46 cm×25 cm)。

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

實例4-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.32-7.21 (2H, m), 7.11 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 4.00-3.89 (1H, m), 3.69-3.60 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 1.43 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.06 (3H, d, $J=6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 479 $[M+H]^+$ 。

HRMS (ESI) 計算值 $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，預期值 m/z 479.1208，實驗值 479.1207。

滯留時間：10.4 min。

對掌性HPLC條件：AD-H (0.46 cm × 25 cm)。

洗脫液：己烷-EtOH [70:30 (v/v)，等梯度]。

自先前技術(WO 2006/012642)中所述化合物中選取1-(2-羥基乙基)-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲磺胺作為最適宜比較化合物，並在以下測試實例中使用該化合物。

(測試實例1)

製備表現GAL4-hMR受體之質粒pM-hMR-LBD，其具有結合至酵母轉錄因子GAL4之DNA結合域(其對應於胺基端147個胺基酸)之人類鹽皮質激素受體(hMR, NM_000901)之配體結合域(LBD，其對應於羧基端約308個胺基酸)。報導基因分析係藉由使用包括螢光素酶基因之報導基因質粒(例如STRATAGENE CLONING SYSTEMS，pFR-Luc)來實施，該報導基因質粒具有結合至GAL4之DNA結合域之序列(UAS序列)。

藉助脂轉染將上文所獲得的質粒pM-hMR-LBD及報導基因質粒基因轉移至人類胎兒腎細胞系HEK293中。第二天，經胰蛋白酶處理後，收集細胞，並將該等細胞與含有5% FBS(經活性炭處理)之DMEM培養基以95微升/孔的量分配至白色96孔板(Costar)中。

測試化合物係在以預定濃度溶於二甲基亞砷中後使用，並將經培養基適當稀釋的測試化合物添加至白色96孔板上之細胞中，以使最終濃度變為0.1%。當添加測試化合物時，同時添加1 nM醛固酮。向對照組1之健康組中添加二甲基亞砷，並向對照組2之健康組中添加1 nM醛固酮。添加後，培育過夜。

第二天，除去培養基，且然後根據附加文獻製備螢光素酶受質(Wako Pure Chemical Industries有限公司)並向每一孔中添加50微升。攪拌約30分鐘，並藉由使用Analyst(分子裝置(Molecular Devices))來量測各孔之發光量，從而獲得螢光素酶活性。當對照組1之螢光素酶活性值取為0%且對照組2的螢光素酶活性值取為100%時，繪製針對測試化合物添加組中之各含量描繪相對螢光素酶活性值之圖形。根據該圖形，將顯示最大值之測試化合物濃度計算為 I_{max} (%)，且將顯示 $I_{max}/2$ 之濃度計算為 IC_{max50} (nM)。 IC_{max50} 值示於表3中。

(結果)

如下(表3)所示，就本發明之阻轉異構體而言，與相應阻轉異構混合物相比，只有一種阻轉異構體具有較強活性並顯示顯著鹽皮質激素受體拮抗作用。

表 3		
測試化合物	IC _{max50} (nM)	I _{max} (%)
比較化合物	5.3	105
實例 1	6.6	115
實例 1-異構體 A	2.9	117
實例 1-異構體 B	>1000	N.D. ¹
實例 2	6.2	88
實例 2-異構體 A	3.8	103
實例 2-異構體 B	>1000	N.D. ¹
實例 3	6.7	95
實例 3-異構體 A	4.6	108
實例 3-異構體 B	>1000	N.D. ¹
實例 4	10	106
實例 4-異構體 A	11	103
實例 4-異構體 B	>1000	N.D. ¹

¹：未測定

(測試實例 2)

使用食蟹猴(雄性)，並自投與測試化合物的前一天使其斷食。

藉由將 0.5% MC(甲基纖維素)溶液添加至測試化合物中來製備投與樣品，使得劑量變為 3 mg/2 mL/kg。藉由使用管子將各投與樣品以灌胃方式投與食蟹猴。投與樣品後，再投與約 5 mL 0.5% MC。將各投與樣品投與一組食蟹猴(2 只)。

對於血液收集而言，其係藉由下述方式實施：在投與前及投與後 30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、24 小時及 48 小時，利用經肝素處理的玻璃注射器自股

靜脈收集約 0.5 mL 血液。將血液離心 ($1,700\times g$, 15 min, 4°C)，獲得血漿。將血漿儲存於冰箱 (-20°C) 中直至預處理為止。

標準溶液及內標 (「IS」) 溶液之製備：將各測試化合物溶於 DMSO (二甲基亞砷) 中以製備 10 mM 各測試化合物溶液。用乙腈稀釋各化合物溶液，並藉此製備標準溶液。此外，將尼氟酸 (niflumic acid) (Wako Pure Chemical Industries 有限公司) 以 2 mM 濃度溶於 DMSO 中，隨後用乙腈稀釋以製備 2 μM IS 溶液。

血漿樣品之預處理：收集 20 μL 血漿樣品，且然後添加 25 μL 純水、100 μL 乙腈及 100 μL 甲醇。為製備校準曲線，將 25 μL 純水、20 μL 各標準溶液 (乙腈溶液)、80 μL 乙腈及 100 μL 甲醇添加至 20 μL 空白血漿中。所有樣品均添加 40 μL IS 乙腈溶液，且然後攪拌樣品，藉由使用 Captiva 過濾板 (Varian 公司) 抽吸來過濾，且然後使用濾液作為 LC-MS/MS 分析之樣品。

測試化合物之定量測定：藉由 LC-MS/MS 法來分析各測試化合物在血漿中之濃度。

[HPLC 分析條件]

HPLC：WATERS 2795 (Waters 公司)；

管柱：CAPCELL PAK C8, 2.0 mm I.D. $\times$ 50 mm, 5 μm Shiseido 有限公司)

流動相：A=5 mM 乙酸銨水溶液，B=乙腈

[MS/MS 分析條件]

MS：Quattro micro API(Waters公司)

電離方法：電噴霧電離(「ESI」)

電離模式：正離子模式

檢測模式：MRM

分析：藉由使用 WinNonlin Professional(Ver. 4.0.1, Pharsight公司)根據各藥物在血漿中之濃度來計算藥物代謝動力學參數。此處，使用非室體模式作為參數計算模式。

(結果)

如(表4)中所示，下列比較化合物及實例化合物之評估結果表明，與呈外消旋形式之比較化合物相比，測試實例1中所述之高活性阻轉異構體展示經極大改良之血漿中濃度。

表 4		
測試化合物	AUC ¹ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ² ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較化合物 ³	4.09	0.23
實例 2-異構體 A	30.32	1.28
實例 3-異構體 A	42.49	1.44

¹：AUC：血漿濃度(其係藉由LC-MS/MS法量測)對時間曲線下方的面積；

²：Cmax：最大濃度

³：使用3只食蟹猴

[工業應用性]

由於由本發明通式(I)代表之化合物之阻轉異構體顯示藥

理學活性，例如特別優異的鹽皮質激素受體拮抗作用、抗高血壓作用、血管舒張作用、保護心臟作用，腎病抑制作用、抗動脈硬化作用及利尿作用且安全性高，故其可用作高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化及原發性醛固酮增多症之預防性藥物或治療性藥物。

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係選自：

修正
104年3月24日

1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其N-氧化物；其非對映異構體、外消旋異構體或富含非對映異構體之化合物；其阻轉異構體、各阻轉異構體之等量混合物或富含阻轉異構體之化合物；或上述任一者之醫藥上可接受之鹽。

2. 一種化合物，其係選自：

1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羥基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其N-氧化物；其非對映異構體、外消旋異構體或富含非對映異構體之化合物；其阻轉異構體、各阻轉異構體之等量混合物或富含阻轉異構體之化合物；或上述任一者

之醫藥上可接受之鹽。

3. 一種如請求項1或2之化合物之阻轉異構體，其顯示不大於4.6 nM之IC₅₀之鹽皮質激素受體拮抗劑活性。
4. 一種藥劑，其包含如請求項1至3中任一項之阻轉異構體作為活性成份。
5. 一種用於鹽皮質激素受體介導之心血管疾病之治療性藥物，其包含如請求項1至3中任一項之阻轉異構體作為活性成份。
6. 一種用於鹽皮質激素受體介導之高血壓之治療性藥物，其包含如請求項1至3中任一項之阻轉異構體作為活性成份。
7. 一種用於鹽皮質激素受體介導之糖尿病性腎病之治療性藥物，其包含如請求項1至3中任一項之阻轉異構體作為活性成份。
8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之阻轉異構體及藥理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
9. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項8之組合物之用途，其用以製造用於抑制鹽皮質激素受體活性之藥劑。
10. 如請求項9之用途，其中該受體存在於細胞中。
11. 如請求項10之用途，其中該細胞存在於動物體內。
12. 如請求項11之用途，其中該動物係人類。
13. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項8之組合物之用途，其用以製造用於治療動物中鹽皮質激素受

體介導之病況或疾病之藥劑。

14. 如請求項13之用途，其中該病況或疾病係高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病、糖尿病性腎病、動脈硬化、大腦梗塞、纖維化、原發性醛固酮增多症或水腫。
15. 如請求項13或14之用途，其中該動物係人類。
16. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項8之組合物之用途，其用以製造用於治療動物糖尿病性腎病之藥劑。
17. 如請求項16之用途，其中該動物係人類。