

發明專利說明書

公告本

(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：95148422

※申請日期：95.12.22

※IPC 分類：

C07C233/81 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 233/04 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

改質之擬離胺酸化合物

MODIFIED LYSINE-MIMETIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 利蘭製藥公司 / ZEALAND PHARMA A/S
2. 惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

1. 史提尼斯 伊娃 / STEINESS, EVA
2. 卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 丹麥葛洛斯托普·史米迪蘭 26B 號
Smedeland 26B, DK-2600 Glostrup, Denmark
2. 美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 丹麥 / DENMARK
2. 美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 拉森 班傑尼 D. / LARSEN, BJARNE DUE
2. 彼德森 喬根 S. / PETERSEN, JORGEN SOBERG
3. 霍甘 基特爾 J. / HAUGAN, KETIL JORGEN
4. 布特拉 約翰 A. / BUTERA, JOHN A.
5. 亨南 詹姆斯 K. / HENNAN, JAMES K.

6. 肯斯 艾德華 H. / KERNS, EDWARD H.

7. 派尼斯基 艾根尼 L. / PIATNITSKI, EVGUENI LVOVICH

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 丹麥 / DENMARK

3. 挪威 / NORWAY

4., 6. 美國 / U. S. A.

5 加拿大 / CANADA

7. 俄羅斯 / RUSSIA

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、 2005/12/23、 60/753,628

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明揭露擬離胺酸化合物，其具有例如抗心律不整之活性的藥理學活性及所欲的生物利用率特性。

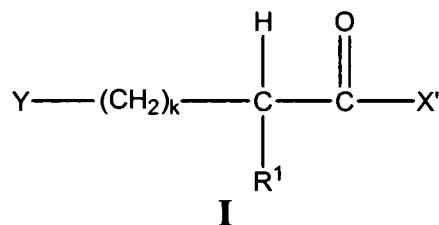
六、英文發明摘要：

Lysine mimetic compounds having useful pharmacological activity such as antiarrhythmic activity and desirable bioavailability properties are disclosed.

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：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明的教示是關於擬離胺酸化合物，其具有例如抗
5 心律不整之活性的藥理學活性及所欲的生物利用率特性。
本發明之教示進一步關於包含此化合物之藥學組成物，以
及使用及製造此化合物及組成物之方法。

【先前技術】

發明背景

10 增殖及分化對於細胞間交流對細胞內環境穩定是不可
或缺的，已漸被認知。此交流據信能藉由間隙銜接點增進。
此等結構被視為偶聯細胞及容許“相互交談(cross-talk)”
的路徑（大致上參見 Sperelakis N., eds., *細胞交互作用及*
間隙銜接點 (Cell Interactions and Gap Junctions), CRC
15 Press, Inc. (1989))。在間隙銜接點之間的相互交談
（cross-talk）係稱為“間隙銜接點之細胞間交流”
（GJIC）。

一般而言，間隙銜接點為細胞膜的特殊化區域，其含
有數百至數千個緊密壓積之通道的叢簇，該通道直接連接
20 二鄰近細胞的細胞質。間隙銜接點通道係由二半通道或該
二鄰近細胞各自提供的連接子所組成。每一連接子接著係
由六個稱為連接蛋白之蛋白質所組成。

在心臟中，電脈衝的傳導係經由間隙銜接點發生。異
常的 GJIC 已連結至各種不同的疾病狀態，包括心臟疾病。

舉例而言，已顯示出編碼特定心室連接蛋白之心室 Cx43 基因之老鼠異型接合子，顯現自發性心室心律不整及遭受突發性心臟死亡 (Guerrero 等人，*J. Clin. Invest.*，99，1991-1998 (1997))。異型接合老鼠中 Cx43 之表現降低，

5 與局部缺血期間心室心律不整之發生率增加直接有關聯 (Lerner 等人，*Circulation*，101，547-552 (2000))。數個其它研究已顯示出，慢性局部缺血、休眠或肥大的心臟中 Cx43 的表現降低或分佈改變 (Kaprelian 等人，*Circulation*，97，651-660 (1998)；Peters 等人，*Circulation*，88，864-875

10 (1993)；Saffitz 等人，*Cardiovasc. Res.*，42，309-317 (1999))。

已鑑定出影響 GJIC 之數個胜肽，包括抗心律不整胜肽 AAP (Aonuma 等人，*Chem. Pharm. Bull. (東京)*，28，3332-3339 (1980))，AAP10 (Dhein 等人，*Naunyn*

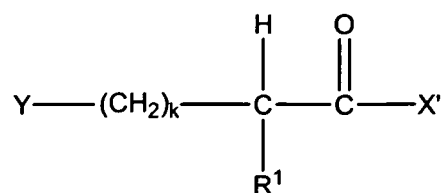
15 *Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*，350，174-184 (1994)；Muller 等人，*Eur. J. Pharmacol.*，327，65-72 (1997))，以及 HP5 (揭露於美國專利第 4,775,743 號)。然而，此等胜肽呈現非所欲的特性，包括低穩定性、短半生期及缺乏口服生物利用率。

20 【發明內容】

發明概要

廣泛地，本發明的教示係關於具有有用的藥理學活性，例如抗心律不整活性及所欲之生物利用率特性的擬離胺酸化合物。本發明之教示提供大致由式 I 所代表之化合

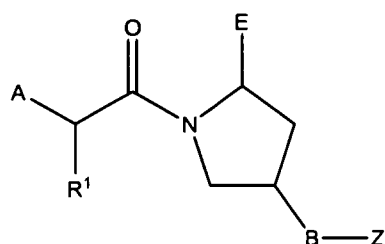
物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥：



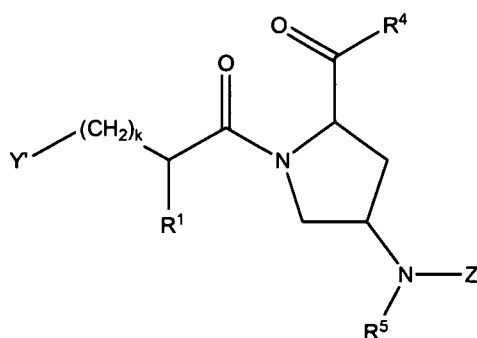
I

其中 Y 為 OX、OR²、NXR² 或 NR²R³；k 為 0、1 或 2；X 為 H 或擬離胺酸；X' 為 OR³、NR²R³，或擬離胺酸；R¹ 為 H、任擇地經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、任擇地經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、任擇地經取代之 C₇₋₂₀ 芳烷基，或胺基酸側鏈；以及 R² 及 R³ 係如本文中所述定義。

根據本發明教示之化合物包括具有式 II 或式 III 之 4-胺基-吡咯烷-2-羧酸(4-胺基脯胺酸，4Amp)類似物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥：



II



III

其中 A、B、E、k、R¹、R⁴、R⁵、Y'、Z 及 Z' 係如本文中的定義。

圖式簡單說明

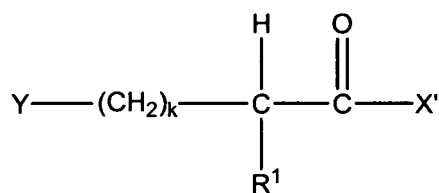
第 1 圖顯示研究化合物在代謝壓力引發之動脈傳導減慢上及在活體外模型 (Haugan 等人描述於 *J. Cardiovasc.*

Electrophysiol., 16, 537-545 (2005) 中之功效的試驗結果。

【實施方式】

詳細說明

- 在一方面，本發明教示提供由式 I 所代表之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥：



I

其中：

- Y 係選自於 OX、OR²、NXR² 及 NR²R³；
- 10 k 為 0、1 或 2；
- X 為 H 或擬離胺酸；
- X' 係選自於 OR³、NR²R³ 及擬離胺酸；
- R¹ 係選自於 H、任擇地經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、任擇地經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、任擇地經取代之 C₇₋₂₀ 芳烷基，以及胺基
- 15 酸側鏈；
- R² 及 R³ 各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、任擇地經取代之 C₃₋₂₀ 環烷基、任擇地經取代之 C₇₋₂₀ 芳烷基、任擇地經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、C(O)R⁶、
- 20 C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)₂R⁶ 及 S(O)₂NR⁶R⁷；
- 或者，R² 及 R³ 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，其任擇地含有 1-4 環雜原子，該環雜原子係獨立

地選自於 O、N 及 S 以及任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

R^6 及 R^7 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ ，及 $C(O)NR^8R^9$ ；

或者， R^6 及 R^7 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，其任擇地含有 1-4 環雜原子，該環雜原子係獨立地選自於 O、N 及 S 以及任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

R^8 及 R^9 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基，以及任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基；

Q 每次出現皆獨立地選自於任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^8 、 $S^+R^8_2$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2OH$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^9$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 NR^8R^9 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 及 $N^+R^8_3$ ；

其限制條件為：

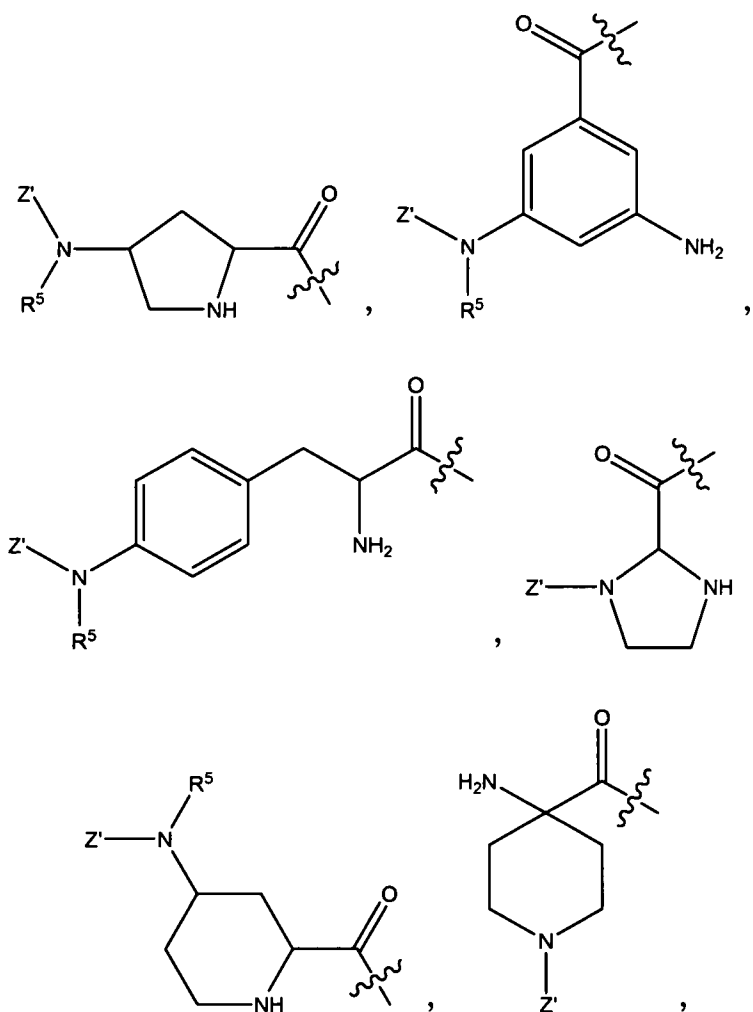
(a)當 Y 為 OX 或 NXR^2 以及 X 為 H 時, X' 為擬離胺酸；

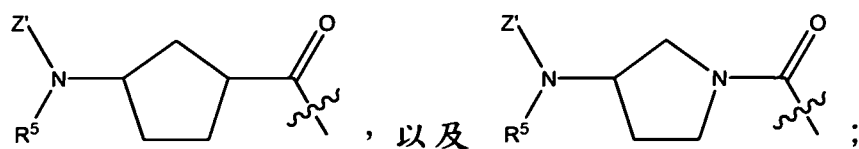
(b)當 Y 為 OR^2 或 NR^2R^3 , X' 為擬離胺酸；以及

(c)化合物非 1-(2-胺基丙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸或 1-(2-胺基丙醯基)-4-苯甲醯胺基哌啶-2-羧酸。

本發明教示的一些具體例包括化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為 OX 或 NXR^2 , X' 為 OR^3 或 NR^2R^3 , 以及 X 為擬離胺酸，其中該擬離胺酸

係選自於：





其中：

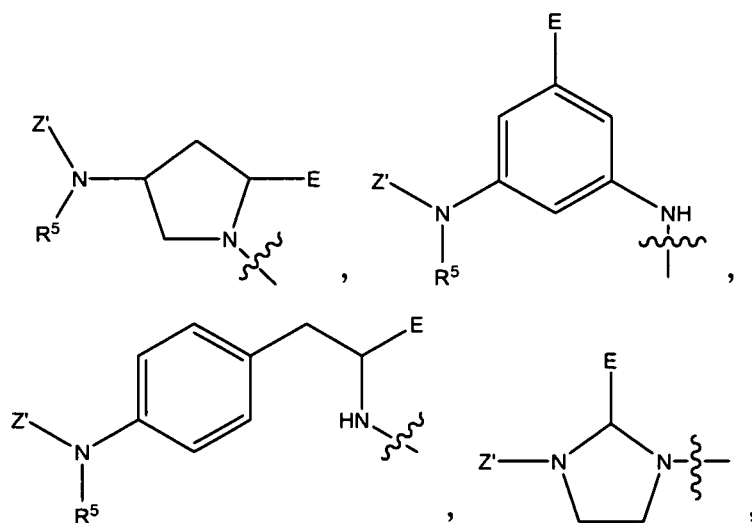
Z' 係選自於 H 、 $(CH_2)_m$ - C_{6-20} 芳基、 $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基、 $C(O)(CH_2)_m$ - C_{6-20} 芳基、 $C(O)(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基、 $(CH_2)_mC(O)$ - C_{6-20} 芳基、 $(CH_2)_mC(O)$ -5-20 員環雜芳基、 $S(O)_2(CH_2)_m$ - C_{6-20} 芳基，及 $S(O)_2(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基，其中每一 C_{6-20} 芳基及 5-20 員環雜芳基係任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

R^5 為 H 或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基；

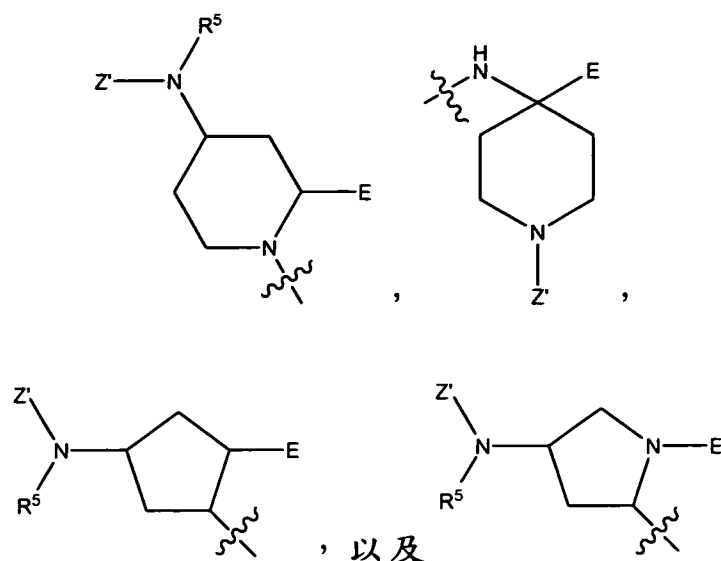
m 為 0、1，或 2；以及

Q 、 R^2 及 R^3 係如上文中所述定義。

在其它具體例中， Y 為 OR^2 、 NR^2R^3 、 OX 或 NXR^2 ， X 為 H ，以及 X' 為擬離胺酸，其中該擬離胺酸係選自於：



15



其中：

Z' 係選自於 H 、 $(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基、 $(CH_2)_m-5-20$ 員環雜芳基、 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基、 $C(O)(CH_2)_m-5-20$ 員環雜芳基、 $(CH_2)_mC(O)-C_{6-20}$ 芳基、 $(CH_2)_mC(O)-5-20$ 員環雜芳基、 $S(O)_2(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 $S(O)_2(CH_2)_m-5-20$ 員環雜芳基，其中每一 C_{6-20} 芳基及 $5-20$ 員環雜芳基係任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

R^5 為 H 或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基；

m 為 0、1，或 2；

E 係選自於 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ ，以及羧酸生物電子等排體；及

Q 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 R^7 係如上文所述定義。

在此等具體例的一些例子中， E 為 $C(O)OH$ 。在其它例子中， E 為 $C(O)NR^6R^7$ （例如 $C(O)NHR^7$ 或 $C(O)NH_2$ ）。

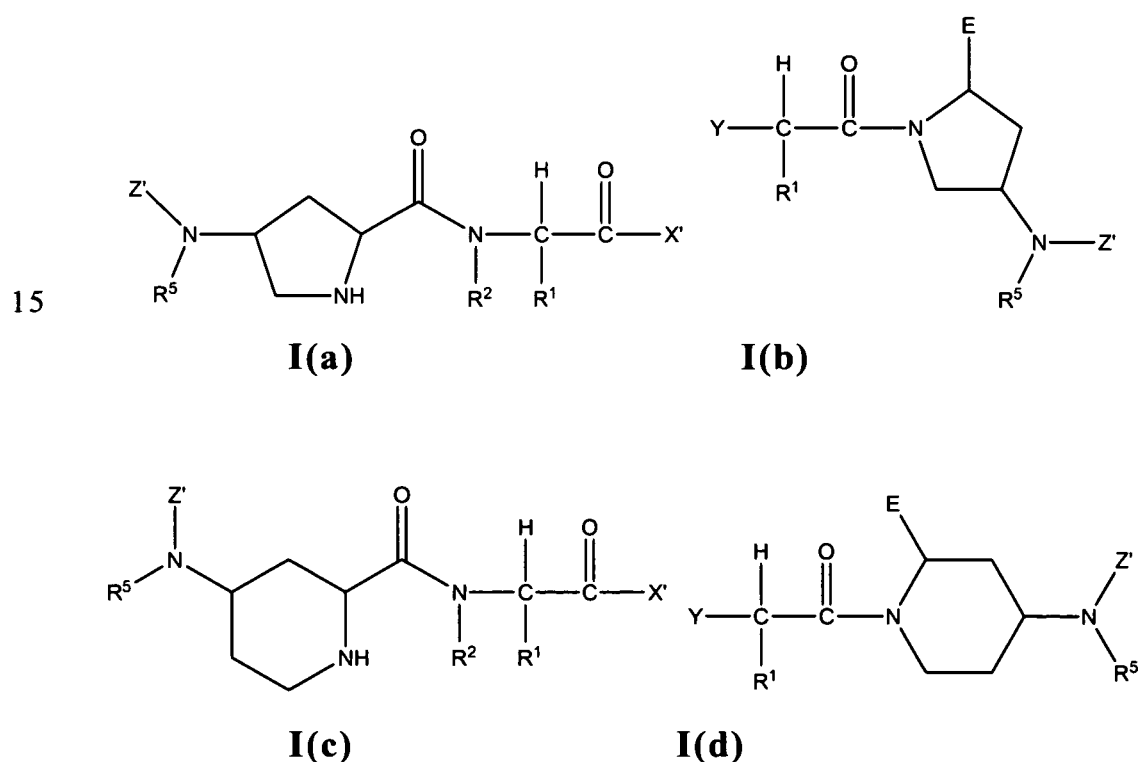
在任一本發明教示之化合物中， Z' 可為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 可為 0。

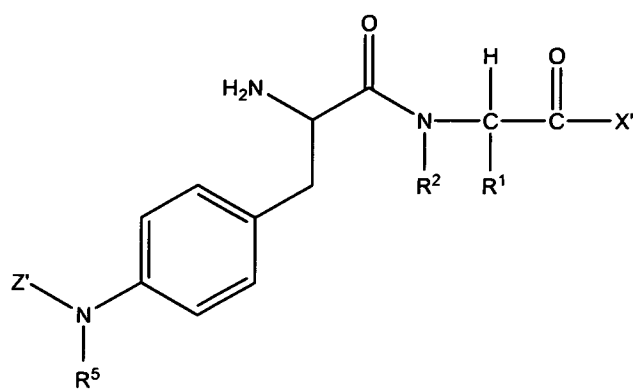
舉例而言，Z'可為苯甲醯基。

在本發明教示之化合物的一些具體例中， R^1 為 H。在其它具體例中， R^1 為胺基酸側鏈。 R^1 之適當胺基酸側鏈的例子可包括，但不受限於纈胺酸、正纈胺酸、白胺酸、正白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺、麩胺醯胺、鳥胺酸、2,4-二胺基丁酸，以及 2,6-二胺基庚二酸。

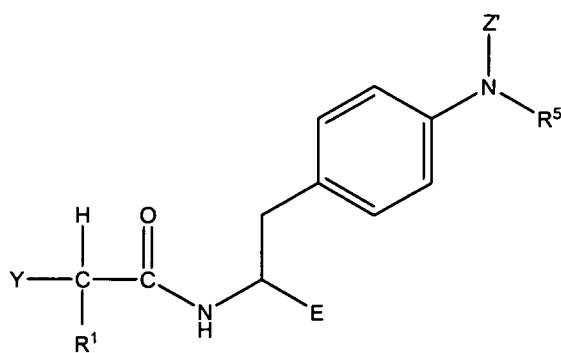
在一些具體例中，k 為 0；在其它具體例中，k 為 1。

10 本發明教示的特定化合物具有由下文中式 I(a)-I(p) 所代表之結構，其中 X' 為 OR^3 (例如 OH) 或 NR^2R^3 (例如 NH_2)，Y 為 OR^2 (例如 OH) 或 NR^2R^3 (例如 NH_2)，E 為 $C(O)OR^6$ 或 $C(O)NR^6R^7$ ，以及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 Z' 係如本文中所述定義：

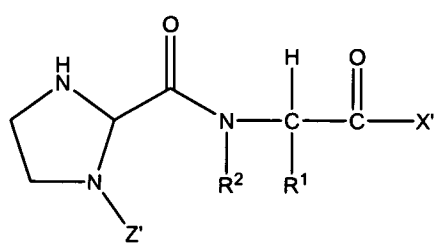




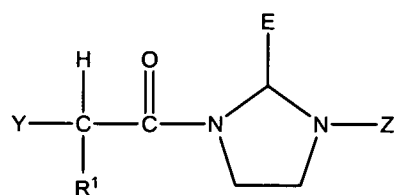
I(e)



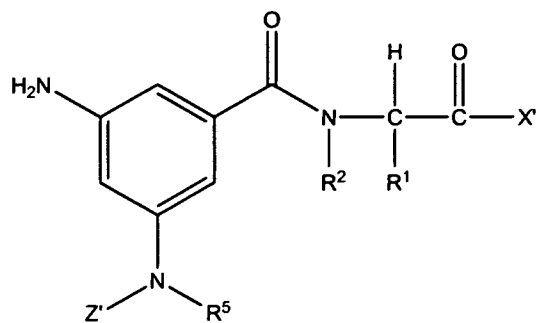
I(f)



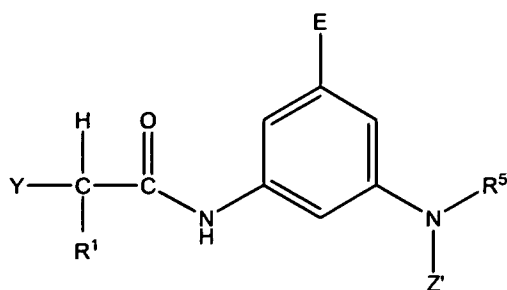
I(g)



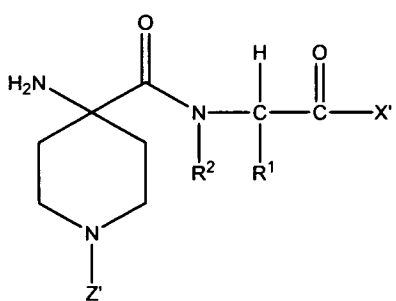
I(h)



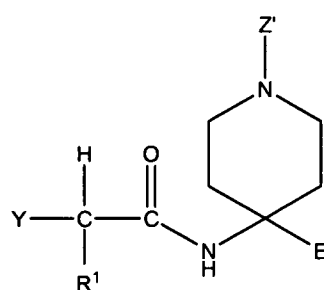
I(i)



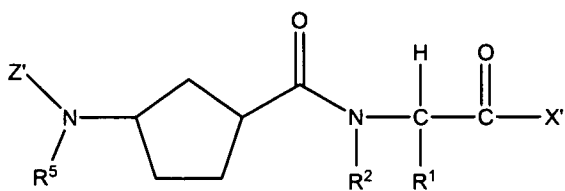
I(j)



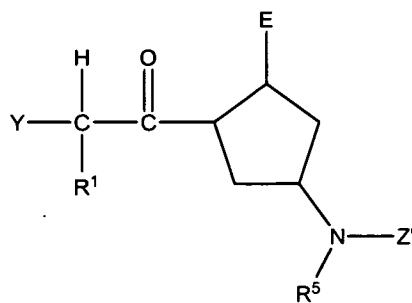
I(k)



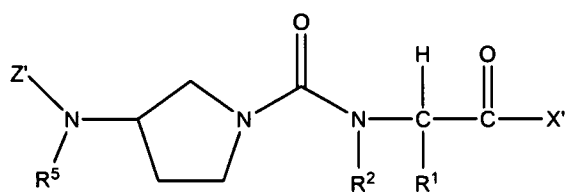
I(l)



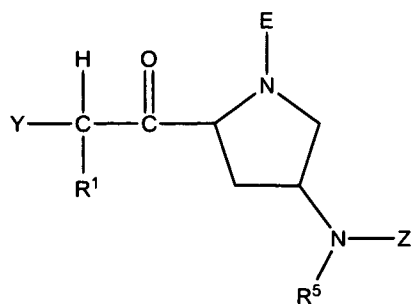
I(m)



I(n)



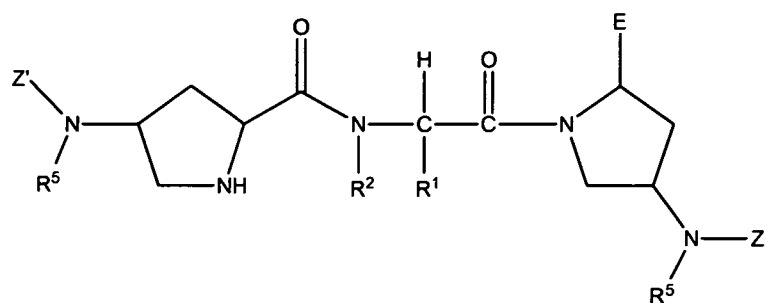
I(o)



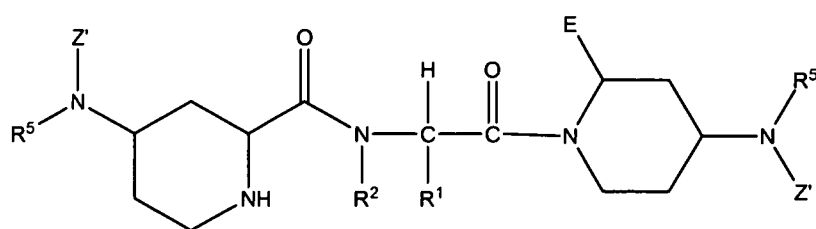
I(p)

10

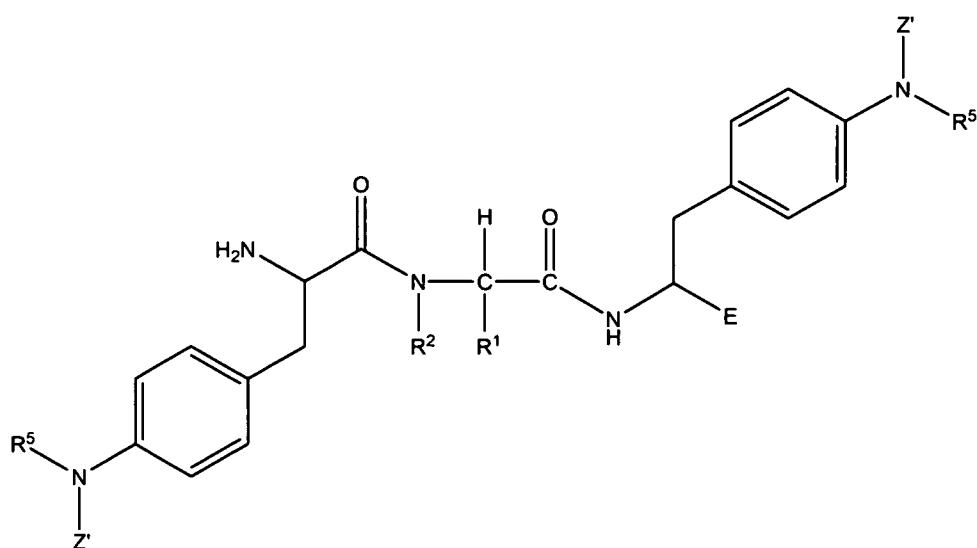
本發明教示的特定化合物具有由下文中式 I(q)-I(x) 所代表之結構，其中 R^1 、 R^2 、E 及每一 R^5 以及 Z' （其等各自可為相同或不同）係如本文中所述定義：



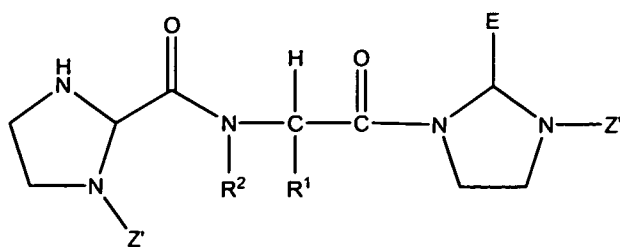
I(q)



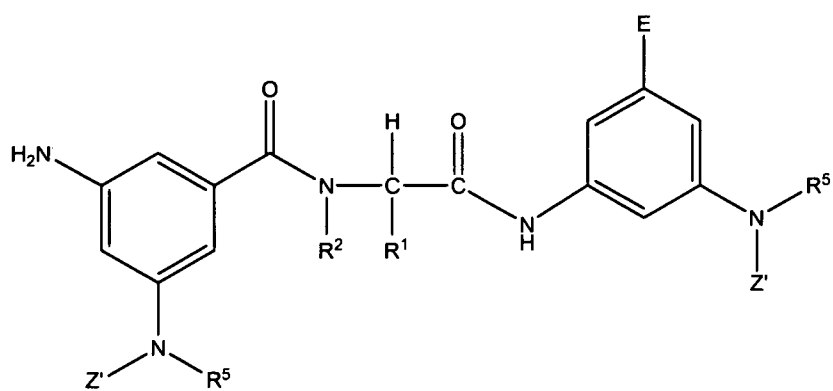
I(r)



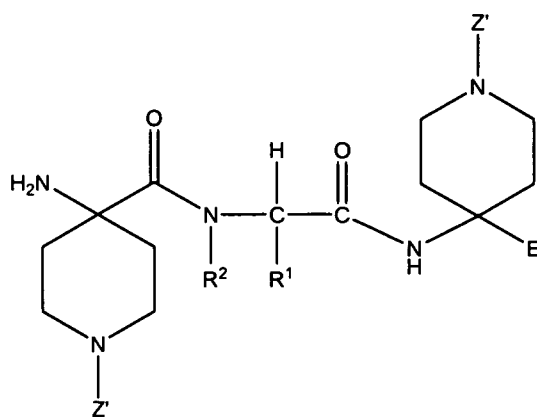
I(s)



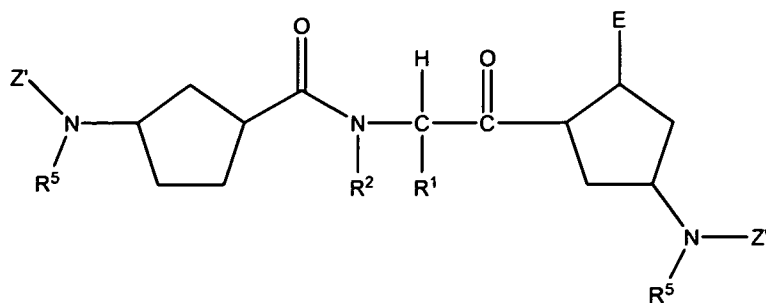
I(t)



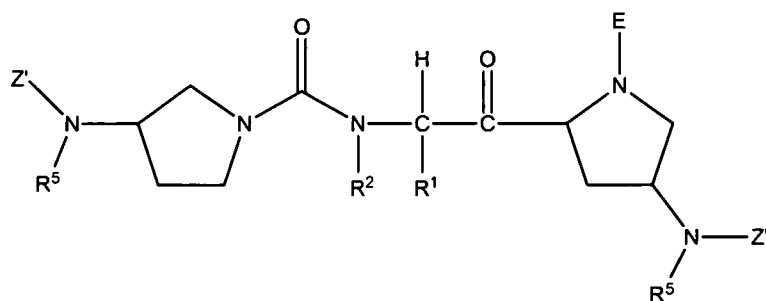
I(u)



I(v)

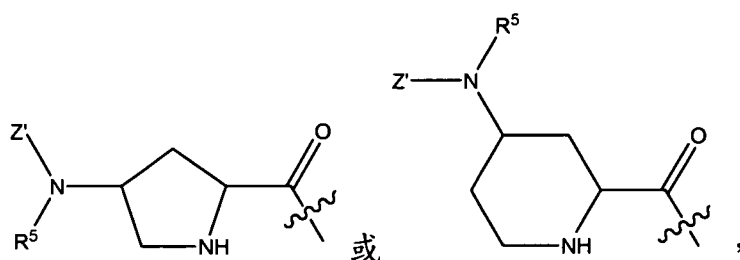


I(w)



I(x)

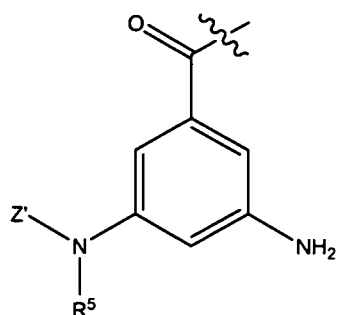
在一些具體例中，本發明教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 X' 為 OR³ 或 NR²R³ (例如 OH 或 NH₂)，Y 為 NXR²，X 為



- 10 以及 Z'、k、R¹、R²、R³ 及 R⁵ 係如上文中所述定義。在此等化合物之一些例子中，Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 C(O)(CH₂)_m-C₆₋₂₀ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 可為苯甲醯基)。在一些化合物中，R¹ 為 H。在其它例子中，R¹ 為胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白
- 15 胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、

絲胺酸、酰胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、
 天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化
 合物中，k 為 0；在其它例子中，k 為 1。根據本發明教示
 之此等具體例的化合物之特定例子包括，但不受限於 3-[(4-
 5 苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羰基)-胺基]-丙酸、{[4-(4-硝基-苯
 甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸、{[4-(4-甲氧基-
 苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸、2-[(4-苯甲醯
 基胺基-吡咯烷-2-羰基)-胺基]-琥珀醯胺酸、2-[(4-苯甲醯基
 胺基-吡咯烷-2-羰基)-胺基]-3-苯基-丙酸、2-[(4-苯甲醯基胺
 10 基-吡咯烷-2-羰基)-胺基]-4-甲基-戊酸、6-胺基-2-(4-苯甲醯
 胺基吡咯烷-2-羰基)-己酸、[(4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-
 羰基)-胺基]-乙酸、{[4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羰基]-胺基}-
 乙酸、{[4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羰基]-胺基}-丙酸，及其
 藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

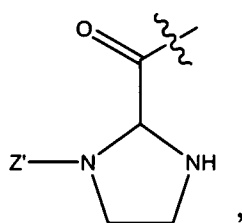
15 在特定具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及
 其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 X' 為
 OR³ 或 NR²R³ (例如 OH 或 NH₂)，Y 為 NXR²，X 為



以及 Z'、k、R¹、R²、R³ 及 R⁵ 係如上文中所述定義。在此
 20 等化合物之一些例子中，Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代

之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0（例如 Z' 可為苯甲醯基）。在一些化合物中， R^1 為 H。在其它例子中， R^1 為胺基酸側鏈，其中該胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在 5 一些化合物中， k 為 0；在其它例子中， k 為 1。根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於 3-胺基-5-苯甲醯基胺基-苯甲醯基胺基)-乙酸、(3-胺基-5-(4-甲
10 氧基-苯甲醯基胺基)-苯甲醯基胺基)-乙酸、(3-胺基-5-(4-甲基-苯甲醯基胺基)-苯甲醯基胺基)-乙酸、(3,5-二胺基-苯甲醯基胺基)-乙酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

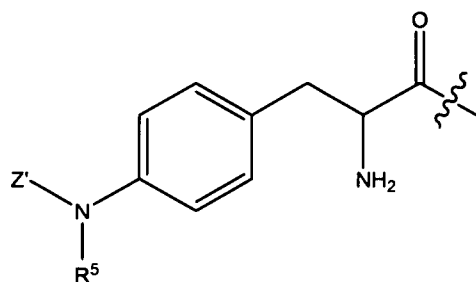
在一些具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 X' 為
15 OR^3 或 NR^2R^3 （例如 OH 或 NH_2 ）， Y 為 NXR^2 ， X 為



以及 Z' 、 k 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文中所述定義。在此等化合物的一些例子中， Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之
20 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0（例如 Z' 可為苯甲醯基）。在一些化合物中， R^1 為 H。在其它化合物中， R^1 為

胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化合物中，k 為 0；在其它化合物中，k 為 1。根據本發明教示之此等具體例的化合物的特殊例子包括，但不受限於[(1-
5 苯甲醯基-咪唑烷-2-羰基)-胺基]乙酸、{[1-(4-硝基-苯甲醯基)-咪唑烷-2-羰基]-胺基}乙酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

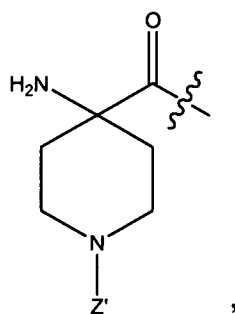
10 在特定具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 X' 為 OR^3 或 NR^2R^3 (例如 OH 或 NH_2)，Y 為 NXR^2 ，X 為



以及 Z'、k、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 係如上文中所述定義。在此等化合物之一些例子，Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 可為苯甲醯基)。在一些化合物中， R^1 為 H。在其它化合物中， R^1 為
15 胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、
20 天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化

合物中，k 為 0；在其它化合物中，k 為 1。根據本發明教
 示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於[2-
 氨基-3-(4-苯甲醯基氨基-苯基)-丙醯基 1 氨基]-乙酸、2-{2-
 氨基-3-[4-(4-甲氧基苯甲醯氨基)苯基]丙醯氨基}乙酸、
 5 2-{2-氨基-3-[4-(4-硝基苯甲醯氨基)苯基]丙醯氨基}乙酸、
 2-{2-氨基-3-[4-(4-甲基苯甲醯氨基)苯基]丙醯氨基}乙酸，
 及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

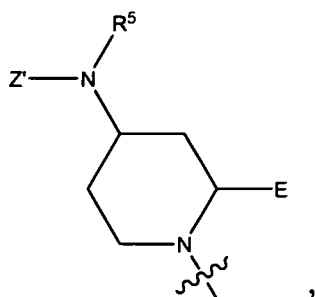
在一些具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及
 其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 X' 為
 10 OR^3 或 NR^2R^3 (例如 OH 或 NH_2)，Y 為 NXR^2 ，X 為



以及 Z' 、k、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文中所述定義。在此等化
 合物之一些例子中， Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之
 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 可為苯甲醯
 15 基)。在一些化合物中， R^1 為 H。在其它化合物中， R^1 為
 胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白
 胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、
 絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、
 天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化
 20 合物中，k 為 0；在其它化合物中，k 為 1。根據本發明教

示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於[(4-氨基-1-苯甲醯基-哌啶-4-羰基)-氨基]-乙酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

在特定具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為 OR² 或 NR²R³，X' 為



以及 Z'、k、E、R¹、R²、R³ 及 R⁵ 係如上文中所述定義，其限制條件為化合物不是 1-(2-氨基丙醯基)-4-苯甲醯氨基哌啶-2-羧酸。在此等具體例之一些例子中，Y 為 OH 或 NH₂。在一些化合物中，E 為 C(O)OR⁶（例如 C(O)OH）或 C(O)NR⁶R⁷（例如 C(O)NHR⁷ 或 C(O)NH₂）。在一些化合物中，Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 C(O)(CH₂)_m-C₆₋₂₀ 芳基，以及 m 為 0（例如 Z' 為苯甲醯基）。在一些化合物中，R¹ 為 H。在其他化合物中 R¹ 為胺基酸側鏈，其中該胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺（其限制條件為化合物不是 1-(2-氨基丙醯基)-4-苯甲醯氨基哌啶-2-羧酸）。在一些化合物中，k 為 0；

在其它化合物中，k 為 1。根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於 1-(2-胺基-4-羧基-丁
 醯基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸、1-(2-胺基-4-甲基-戊醯
 基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸、4-苯甲醯基胺基-1-(2,6-
 5 二胺基-己醯基)-哌啶-2-羧酸、1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯
 基胺基-哌啶-2-羧酸、1-(3-胺基-丙醯基)-4-苯甲醯基胺基-
 哌啶-2-羧酸、1-[2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙醯基]-4-苯甲
 醯基胺基-哌啶-2-羧酸、1-(2-胺基-3-苯基-丙醯基)-4-苯甲
 醯基胺基-哌啶-2-羧酸、4-苯甲醯基胺基-1-(2-羥基-乙醯
 10 基)-哌啶-2-羧酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合
 物及前藥。

在一些具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為 OR^2 或 NR^2R^3 ，X' 為

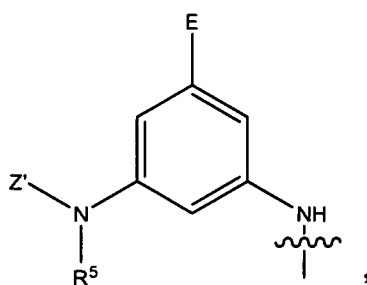


以及 Z' 、k、E、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文中所述定義。在此等具體例之一些例子中，Y 為 OH 或 NH_2 。在一些化合物中，E 為 $C(O)OR^6$ (例如 $C(O)OH$) 或 $C(O)NR^6R^7$ (例如 $C(O)NHR^7$ 或 $C(O)NH_2$)。在一些化合物中， Z' 為任擇地經
 20 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 為苯甲醯基)。在一些化合物中， R^1 為 H。在其它化合物中， R^1 為胺基酸側鏈，其中該胺基酸係選自於纈胺酸、

白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化合物中， k 為 0；在其它化合物中， k 為 1。

5 根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於 1-(2-胺基-4-羧基-丁醯基)-3-苯甲醯基-咪唑烷-2-羧酸、1-苯甲醯基-3-(2-羥基-乙醯基)-咪唑烷-2-羧醯胺、1-苯甲醯基-3-(2-羥基-乙醯基)-咪唑烷-2-羧酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

10 在特定具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為 OR^2 或 NR^2R^3 ， X' 為

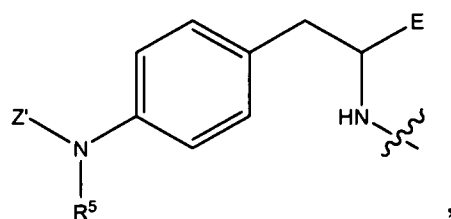


以及 Z' 、 k 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 係如上文中所述定義。

15 在此等具體例之一些例子中， Y 為 OH 或 NH_2 。在一些化合物中， E 為 $C(O)OR^6$ (例如 $C(O)OH$) 或 $C(O)NR^6R^7$ (例如 $C(O)NHR^7$ 或 $C(O)NH_2$)。在一些化合物中， Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 為苯甲醯基)。在一些化合物中， R^1 為 H 。在其
20 它化合物中， R^1 為胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、

酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺。在一些化合物中， k 為 0；在其它化合物中， k 為 1。根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，但不受限於 3-苯甲醯基胺基-5-(2-羥基-乙醯胺基)-苯甲酸、3-(2-胺基乙醯胺基)-5-苯甲醯胺基苯甲酸、3-(2-胺基乙醯胺基)-5-(4-甲基苯甲醯胺基)苯甲酸、3-(2-胺基-3-胺基甲醯基-丙醯基 1 胺基)-5-苯甲醯基胺基-苯甲酸，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

10 在特定具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為 OR^2 或 NR^2R^3 ， X' 為



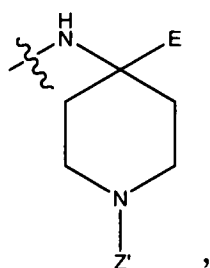
以及 Z' 、 k 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 係如上文中所述定義。

15 在此等具體例之一些例子中， Y 為 OH 或 NH_2 。在一些化合物中， E 為 $C(O)OR^6$ (例如 $C(O)OH$) 或 $C(O)NR^6R^7$ (例如 $C(O)NHR^7$ 或 $C(O)NH_2$)。在一些化合物中， Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (例如 Z' 為苯甲醯基)。在一些化合物中， R^1 為 H 。在其它化合物中， R^1 為胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、

20

精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩
 胺醯胺。在一些化合物中， k 為 0；在其它化合物中， k 為
 1。根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包
 括，但不受限於 3-(4-苯甲醯基胺基-苯基)-2-(2-羥基-乙醯胺
 5 基)-丙酸、N-{4-[2-胺基甲醯基-2-(2-羥基-乙醯胺基)-乙基]-
 苯基}-苯甲醯胺，及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合
 物及前藥。

在一些具體例中，本發明之教示提供式 I 之化合物及
 其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中 Y 為
 10 OR^2 或 NR^2R^3 ， X' 為



以及 Z' 、 k 、 E 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文中所述定義。在此
 等具體例之一些例子中， Y 為 OH 或 NH_2 。在一些化合物
 中， E 為 $C(O)OR^6$ （例如 $C(O)OH$ ）或 $C(O)NR^6R^7$ （例如
 15 $C(O)NHR^7$ 或 $C(O)NH_2$ ）。在一些化合物中， Z' 為任擇地經
 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0（例
 如 Z' 為苯甲醯基）。在一些化合物中， R^1 為 H 。在其它化
 合物中， R^1 為胺基酸側鏈，其中胺基酸係選自於纈胺酸、
 白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺
 20 酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺
 酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯

胺。在一些化合物中，k 為 0；在其它化合物中，k 為 1。

根據本發明教示之此等具體例的化合物之特殊例子包括，

但不受限於 4-苯甲醯基胺基-1-(2-羥基-乙醯胺基)-環己

酸、4-(2-胺基乙醯胺基)-1-苯甲醯基哌啶-4-羧酸，及其藥

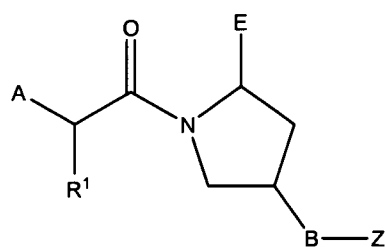
5 學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

本發明之教示包括在本案說明書中描述之化合物的所

有立體異構物。例如本發明之教示之二肽的立體異構化

學可為 2R4R、2R4S、2S4S 或 2S4R。

在另一方面，本發明之教示提供具有式 II 之化合物：



10

II

及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，其中：

A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ；

k 為 0、1 或 2；

15 Y' 為 OR^2 或 NR^2R^3 ；

R^1 係選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基，以及胺基酸側鏈；

或者，A 及 R^1 與其所鍵結之碳原子一起形成 5-20 員環
20 雜芳基，該環雜芳基含有 1-4 個獨立地選自於 N、O 及 S
原子之環雜原子，且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

B 係選自於 NR^5 、 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2$ 及
醯胺生物電子等排體；

n 為 0、1 或 2；

Z 係選自於 H、任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之

- 5 $(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$ 芳基，以及任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之
 $(\text{CH}_2)_m\text{-5-20}$ 員環雜芳基；

m 為 0、1 或 2；

E 係選自於 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、羧酸生物電子等排
體，及醯胺生物電子等排體；

- 10 Q 每次出現皆獨立地選自於任擇地經取代之 C_{1-10} 烷
基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、
任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、
任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜
烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、F、Cl、Br、I、
15 CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^8 、 S^+R^8_2 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 及 N^+R^8_3 ；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10}

- 20 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{7-20}
芳烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 3-20
員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

或者， R^2 及 R^3 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20

員雜環，該雜環任擇地含有 1-4 個獨立地選自於 O、N 及 S 原子之環雜原子，且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

R^5 為 H 或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基；

- 5 R^6 及 R^7 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ ，及 $C(O)NR^8R^9$ ；

- 10 或者， R^6 及 R^7 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，該雜環係任擇地含有 1-4 個獨立地選自於 O、N 及 S 原子之環雜原子，且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；以及

- R^8 及 R^9 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 15 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基，及任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基，

- 其限制條件為：化合物不是 1-(2-胺基丙醯基)-4-苯甲
20 醯胺基吡咯烷-2-羧酸。

在一些具體例中，A 為 $(CH_2)_k-Y'$ 及 Y' 為 NR^2R^3 。此等具體例之例子包括化合物，其中 R^2 為 H 及 R^3 係選自於 H (亦即 Y' 為 NH_2)、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ 。在一些例子中，A 為 $(CH_2)_k-Y'$ 、 Y' 為 NR^2R^3 、

R^2 為 H、 R^3 為 $C(O)R^6$ 及 R^6 為 H 或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基。在其它例子中，A 為 $(CH_2)_k-Y'$ 、 Y' 為 NR^2R^3 ，以及 R^2 及 R^3 各自獨立地為任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基。在其它具體例中， Y' 為 OR^2 及 R^2 為 H 或 C_{1-10} 烷基。在任一此等

5 具體例中，k 可為 0、1 或 2。

在特定具體例中，A 及 R^1 與其所鍵結之碳原子一起形成 5-20 員雜環，該雜環含有 1-4 個獨立地選自於 N、O 及 S 之環雜原子，且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代。雜環基之例子可包括，但不受限於哌啶、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、

10 吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷、咪唑烷、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑、噻二唑、吡啶、嘧啶、嘍啶、吡嗪、引哚、苯並呋喃及苯並噻吩，其各自可任擇地經取代。此等具體例之例示化合物包括，但不受限於 4-苯甲醯胺基-1-(1H-咪唑-2-

15 羰基)吡咯烷-2-羧酸、4-苯甲醯胺基-1-(1H-吡唑-5-羰基)吡咯烷-2-羧酸，及 4-苯甲醯胺基-1-(1H-咪唑-5-羰基)吡咯烷-2-羧酸。

在一些具體例中，B 為 $NR^5(CH_2)_nC(O)$ ，n 為 0（亦即 B 為 $NR^5C(O)$ ）及 Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 C_{6-20}

20 芳基，或任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 5-20 員環雜芳基。此等具體例之例子包括化合物，其中 R^5 為 H（亦即 B 為 $NHC(O)$ ）。在一些化合物中，Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之苯基，該 Q 基例如 F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $O-C_{1-10}$ 烷基、OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-10})$

烷基)₂ 或 NHC(O)C_{1-10} 烷基。在特定具體例中，B-Z 為 NHC(O) -苯基。在一些具體例中，Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(\text{CH}_2)_m$ -5-20 員環雜芳基。在特定具體例中，m 為 0。此等具體例之例示化合物包括，但不受限於 1-(2-胺基乙醯基)-4-(皮考啉醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(煙醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(異煙醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(嘧啶-5-羧醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-氟苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-氟苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-氟苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-甲基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-甲基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-甲基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-甲氧基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-甲氧基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-羥基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸，及 1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-羥基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸。

在一些具體例中，B 為 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}$ ，n 為 0（亦即 B 為 $\text{NR}^5\text{C(O)}$ ）以及 Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(\text{CH}_2)_m$ -C₆₋₂₀ 芳基，或任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(\text{CH}_2)_m$ -5-20 員環雜芳基，其中 m 為 1 或 2。此等具體例之非限制性例子為 1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-苯基乙醯胺基)吡咯烷-2-羧酸。在其它具體例中，B 為 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}$ ，其

中 n 為 1 或 2。此等具體例之非限制性例子為 1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-氧代-2-苯基乙基胺基)吡咯烷-2-羧酸)。

在其它具體例中， B 為 NR^5 、 R^5 為 H、 Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(CH_2)_m$ - C_{6-20} 芳基或任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基，以及 m 為 0 (例如 1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯基胺基)吡咯烷-2-羧酸) 或 m 為 1 (例如 1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯甲基胺基)吡咯烷-2-羧酸)。在又另一具體例中， B 為 $NR^5(CH_2)_nS(O)_2$ ， n 為 0 (亦即 B 為 $NR^5S(O)_2$) 以及 Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(CH_2)_m$ - C_{6-20} 芳基或任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基。此等具體例之一非限制性具體例為 1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯基亞磺醯氨基)吡咯烷-2-羧酸)。

在另外其它具體例中， B 為醯胺生物電子等排體，例如咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑，或四唑，其等各自可任擇地經取代。此等具體例之例示化合物包括，但不受限於 1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸、1-(2-胺基乙醯基)-4-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸，及 1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸。

在一些具體例中， E 為 $C(O)OR^6$ 。例子包括化合物，其中 E 為 $C(O)OH$ 。在其它具體例中， E 為 $C(O)NR^6R^7$ 。在一些化合物中， E 為 $C(O)NH_2$ 。在其它化合物中， E 為 $C(O)NR^6R^7$ ， R^6 為 H，以及 R^7 係選自於任擇地經取代之 C_{1-10}

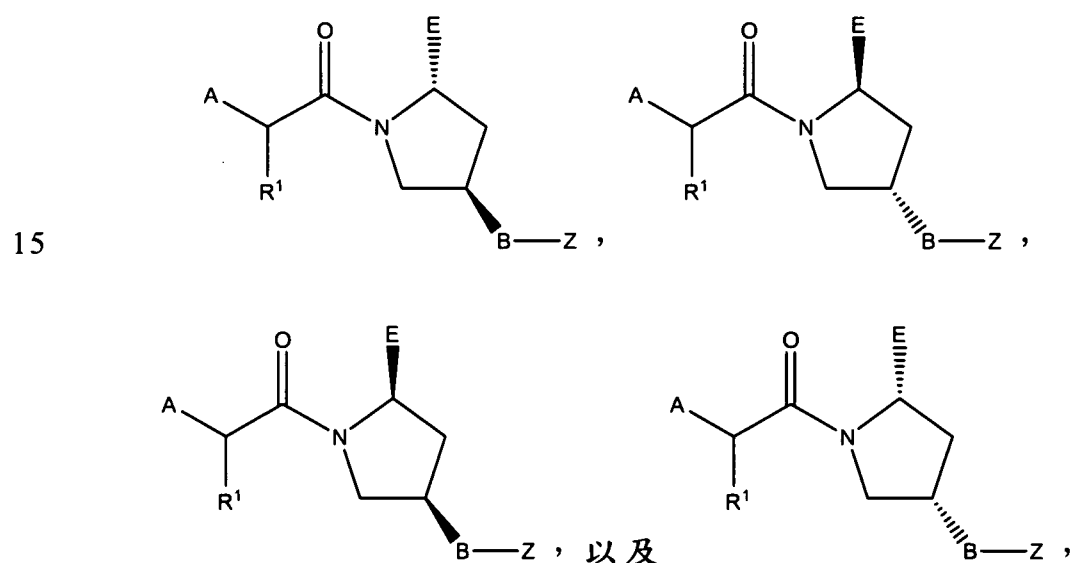
烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基，以及任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基。

在其它具體例中，E 為羧酸生物電子等排體，例如咪
 5 唑、噁唑、噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑，或四唑，
 其等各自可任擇地經取代。此等具體例之例示化合物包
 括，但不受限於 N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-四唑-5-基)吡咯
 烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-咪唑-2-基)
 吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基-1H-
 10 咪唑-2-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯
 基)-5-(5-異丙基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、
 N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(噁唑-2-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯
 胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-異丙基噁唑-2-基)吡咯烷-3-
 基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基噁唑-2-基)吡
 15 咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(4-甲基噁唑
 -2-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-
 吡唑-5-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯
 基)-5-(3-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、
 N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-3-基]
 20 苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡
 咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-甲基
 -1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺、N-[1-(2-胺基
 乙醯基)-5-(3-異丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-3-基]苯甲
 醯胺、N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯烷-3-

基]苯甲醯胺，以及 N-[1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯烷-3-基]苯甲醯胺。

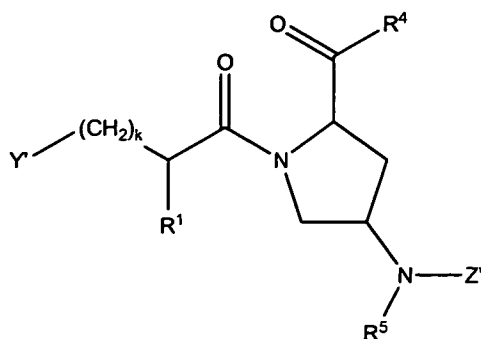
在一些具體例中，當 A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ， Y' 為 NH_2 ， k 為 0，E 為 $C(O)OH$ ，B 為 $NHC(O)$ ，以及 Z 為苯基時，則 R^1 非甲基。在其它具體例中，當 A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ， Y' 為 NH_2 ， k 為 0， R^1 為甲基，E 為 $C(O)OH$ ，以及 Z' 為苯基時，則苯基係由至少一 Q 基所取代。在另外其它具體例中，當 A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ， Y' 為 NH_2 ， k 為 0， R^1 為甲基，B 為 $NHC(O)$ ，以及 Z 為苯基時，則 E 非 $C(O)OH$ 。在其它具體例中，當 A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ， Y' 為 NH_2 ， R^1 為甲基，E 為 $C(O)OH$ ，B 為 $NHC(O)$ ，以及 Z' 為苯基時，則 k 為 1 或 2。在又另外之其它具體例中，當 A 為 $(CH_2)_k-Y'$ ， k 為 0， R^1 為甲基，E 為 $C(O)OH$ ，B 為 $NHC(O)$ ，以及 Z' 為苯基時，則 Y' 非 NH_2 。

根據本發明教示之化合物包括具有下述結構者



及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

在另一方面，本發明之教示提供具有式 III 之化合物：



III

及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥，

5 其中：

Y' 為 OR^2 或 NR^2R^3 ；

k 為 0、1 或 2；

Z' 係選自於 H、 $(CH_2)_m$ -C₆₋₂₀ 芳基、 $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜
芳基、C(O) $(CH_2)_m$ -C₆₋₂₀ 芳基、C(O) $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳
10 基、 $(CH_2)_m$ C(O)-C₆₋₂₀ 芳基、 $(CH_2)_m$ C(O)-5-20 員環雜芳基、
S(O)₂ $(CH_2)_m$ -C₆₋₂₀ 芳基，及 S(O)₂ $(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基，
其中 C₆₋₂₀ 芳基及 5-20 員環雜芳基各自可任擇地經 1-5 個 Q
基所取代；

m 為 0、1 或 2；

15 Q 每次出現皆獨立地選自於任擇地經取代之 C₁₋₁₀ 烷
基、任擇地經取代之 C₂₋₁₀ 烯基、任擇地經取代之 C₂₋₁₀ 炔基、
任擇地經取代之 C₃₋₂₀ 環烷基、任擇地經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、
任擇地經取代之 C₇₋₂₀ 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜
烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、F、Cl、Br、I、
20 CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OR⁸、SR⁸、S⁺R⁸₂、S(O)R⁸、S(O)₂R⁸、

$S(O)_2OH$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^9$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 NR^8R^9 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ ，及 $N^+R^8_3$ ；

5 R^1 係選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基，以及胺基酸側鏈；

R^2 及 R^3 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 3-20
10 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)_2R^6$ ，及 $S(O)_2NR^6R^7$ ；

或者， R^2 及 R^3 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，其任擇地含有 1-4 個獨立地選自於 O、N 或 S 之環雜原子且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；

15 R^4 為 OR^6 或 NR^6R^7 ；

R^5 為 H 或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基；

R^6 及 R^7 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之 C_{6-20}
20 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基、任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ ，及 $C(O)NR^8R^9$ ；

或者， R^6 及 R^7 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，其任擇地含有 1-4 個獨立地選自於 O、N 或 S 之

環雜原子且任擇地經 1-5 個 Q 基所取代；以及

- R^8 及 R^9 係各自獨立地選自於 H、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{2-10} 烯基、任擇地經取代之 C_{2-10} 炔基、任擇地經取代之
- 5 C_{6-20} 芳基、任擇地經取代之 C_{7-20} 芳烷基、任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基，以及任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基；

其限制條件為化合物非 1-(2-氨基丙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸。

在一些具體例中，k 為 0，在其它具體例中，k 為 1。

- 10 在一些具體例中， Y' 為 NR^2R^3 及 R^2 為 H（亦即 Y' 為 NHR^3 ）以及 R^3 係選自於 H（亦即 Y' 為 NH_2 ）、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、 $C(O)R^6$ ，或 $C(O)OR^6$ 。在一些具體例中， Y' 為 NR^2R^3 ， R^2 為 H， R^3 為 $C(O)R^6$ 以及 R^6 為 H（亦即 R^3 為 $C(O)H$ ）或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基（例如 R^3 為
- 15 $C(O)CH_3$ ）。在其它具體例中， Y' 為 NR^2R^3 ；以及 R^2 及 R^3 係各自獨立地為任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基。在另外其它之具體例中， Y' 為 OR^2 以及 R^2 為 H（亦即 Y 為 OH）或任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基。

- 在特定具體例中， R^1 為 H。在其它具體例中， R^1 為胺
- 20 基酸側鏈及胺基酸係選自於纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天門冬醯胺及麩胺醯胺，其限制條件為化合物非 1-(2-氨基丙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸。

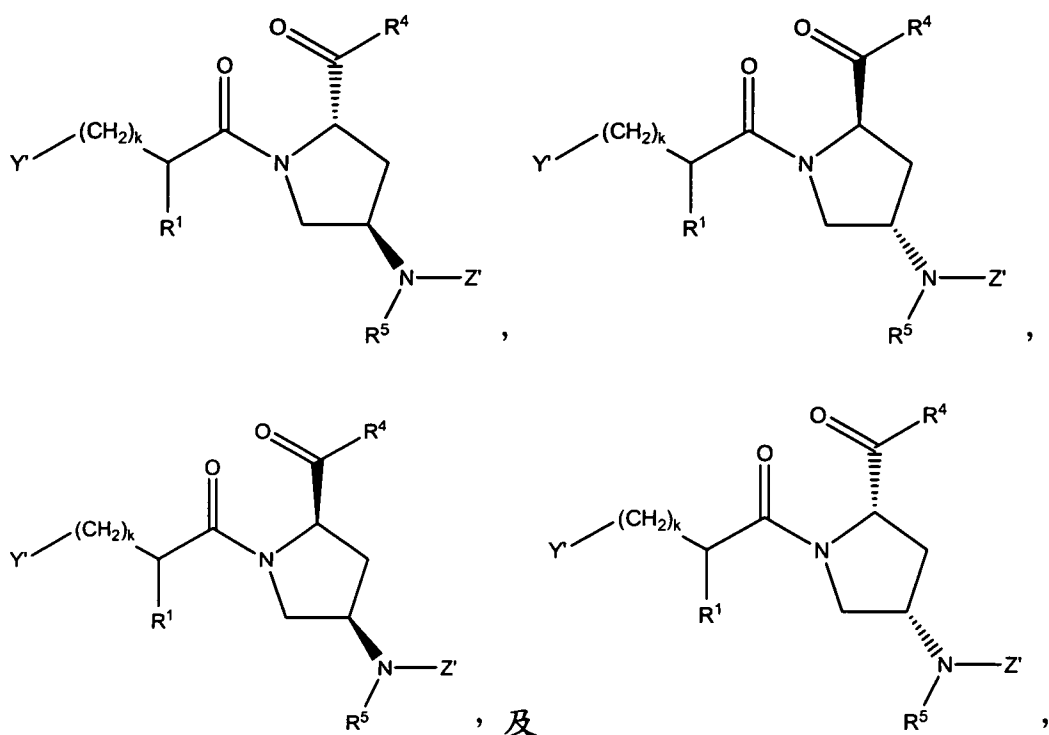
本發明教示之其它具體例包括化合物，其中 R^4 為 OR^6 (例如 OH)。或者， R^4 可為 NR^6R^7 ，其中 R^6 為 H 以及 R^7 係選自於 H (亦即 R^4 為 NH_2)、任擇地經取代之 C_{1-10} 烷基、任擇地經取代之 C_{3-20} 環烷基、任擇地經取代之 C_{6-20} 芳基、
 5 任擇地經取代之 3-20 員環雜烷基，或任擇地經取代之 5-20 員環雜芳基。在另外其它替代例中， R^6 及 R^7 與其等所鍵結之氮原子一起形成 3-20 員雜環，其係選自於哌啶、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷，以及咪唑烷，其等各自可任擇地由 1-5 個 Q 基所取代。

10 在一些具體例中， Z' 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基，以及 m 為 0 (亦即 Z 為任擇地經 1-5 個 Q 基所取代之 $C(O)-C_{6-20}$ 芳基)。此等具體例之例示化合物包括該等化合物，其中 Z' 為苯甲醯基。在其它例子中， Z 為經 1-5 個 Q 基所取代之苯甲醯基，例如 F、Cl、Br、I、
 15 C_{1-10} 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $O-C_{1-10}$ 烷基、OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ ，以及 $NHC(O)C_{1-10}$ 烷基。

20 在一些具體例中，當 Y' 為 NH_2 ， k 為 0， R^4 為 OH， R^5 為 H，以及 Z' 為苯甲醯基時，則 R^1 非甲基。在其他具體例中，當 Y' 為 NH_2 ， k 為 0， R^1 為甲基， R^4 為 OH， R^5 為 H，以及 Z' 為苯甲醯基時，則苯甲醯基係由至少一 Q 基所取代。在另外其它的具體例中，當 Y' 為 NH_2 ， k 為 0， R^1 為甲基， R^5 為 H，以及 Z 為苯甲醯基時，則 R^4 非 OH。在其它具體例中，當 Y' 為 NH_2 ， R^1 為甲基， R^4 為 OH， R^5 為 H，以及 Z' 為苯甲醯基時，則 k 為 1 或 2。在另外其它具體例

中，當 k 為 0， R^1 為甲基， R^4 為 OH， R^5 為 H，以及 Z' 為苯甲醯基時，則 Y' 非 NH_2 。

根據本發明教示之化合物包括具有下述結構者：



及其藥學上可接受之鹽類、酯類、水合物及前藥。

本發明之教示之任何化合物的適當前藥的例子包括，但不受限於噁唑烷酮或咪唑烷酮前藥。

在另一方面，本發明之教示提供藥學組成物，其包含根據本發明教示之化合物及藥學上可接受之載劑。

在又一方面，本發明之教示提供預防或治療病理狀況的方法，其包含對有需要的個體（例如人類）投藥治療上有效量之根據本發明教示的化合物或藥學組成物。可使用本發明教示之化合物治療或預防的病理狀況之例子包括，但不受限於心血管疾病（例如心房纖維顫動、心房撲動、心室頻脈或心室纖維顫動）、骨質疏鬆症、呼吸道上皮之

發炎、蜂窩組織之疾病、膀胱失禁、例如由於耳蝸之疾病所造成之聽力喪失、內皮細胞病灶、包括糖尿病性視網膜病變及糖尿病性神經病變之糖尿病、與 CNS 相關之病症、局部缺血（例如中樞神經系統、脊髓、腦或腦幹之局部缺血）、包括牙周病之牙齒疾病、腎臟疾病、血液學表現（例如貧血、白血球減少、血小板過低，以及全血細胞減少），尤其是在利用細胞穩定化合物治療或放射性治療後、例如外表傷口及由於創傷造成的深入傷口等傷口、勃起障礙、膀胱尿失禁、神經病變性疼痛、亞慢性及慢性發炎、癌症、骨髓及幹細胞移植失敗、在細胞及組織移植期間或在例如手術的醫療程序期間發生的狀況、因過量反應性氧物質、自由基或一氧化氮所造成的狀況、懷孕的疾病或病症（例如子癇前症及早產陣痛），以及中風。

根據本發明教示之化合物及藥學組成物可經配製以供非經腸或口服投藥。

A. 定義

除非另外指明，下述定義係為使用於下文書面說明中之專門術語而預備。

在整個說明書及申請專利範圍中，除了用於天然胺基酸之三字母密碼子之外，亦使用一般可接受之其它 α -胺基酸的三字母密碼子，例如肌胺酸 (Sar)。當 L 或 D 形式未特別指明時，應瞭解的是，所指的胺基酸可為 L 或 D 形式。等莫耳量之 D 及 L 化合物的混合物係稱為外消旋且利用字首 DL 來命名，例如 DL-白胺酸。或者，可利用字首 rac-來命名（例如

rac-白胺酸)或利用字首[+/-]來命名。本發明之教示包括所有式 I、II 及 III 之化合物的可能的立體異構物,以及顯示於本文中的特定化合物。

本說明書中之“胜肽”一詞意指藉由胜肽鍵連結之二或多
5 分子鏈。胜肽可含有一或多個天然產生的胺基酸、一或多個非天然之胺基酸、一或多個非胺基酸但能夠形成胜肽鍵的分子,或其等之混合物。

“胺基酸”一詞意指具有通式 NHR-CHR'-COOH 之分子(其中 R 為 H 及 R'為胺基酸側鏈,或 R 及 R'與其等所
10 鍵結之碳及氮一起形成環,例如脯胺酸),其能夠與一或多個具有相同通式之其它分子形成胜肽鍵。此一詞包含 L 及 D 二種胺基酸。

“天然產生之胺基酸”意指下述 20 種胺基酸中之一者: Ala(A)、Cys(C)、Ser(S)、Thr(T)、Asp(D)、Glu(E)、
15 Asn(N)、Gln(Q)、His(H)、Arg(R)、Lys(K)、Ile(I)、Leu(L)、Met(M)、Val(V)、Phe(F)、Tyr(Y)、Trp(W)、Gly(G),以及 Pro(P)。一般而言,此等為 L-胺基酸,但本發明之教示亦容許使用 D-胺基酸。

本說明書中所使用之“擬離胺酸”一詞,意指非天然胺基
20 酸,其包含 C_{5-6} 脂族或芳族環以及 N-端胺。在一些具體例中,非天然胺基酸可具有至少二鹼性胺官能性(亦即除了 N-端胺之外,至少一鹼性胺官能性)。在一些例子中,擬離胺酸具有式 NHR-CHR'-COOH ,其中 R 及 R'與其等所鍵結之碳及氮一起形成 5-6 員環,其中該環(a)含有至少一額外

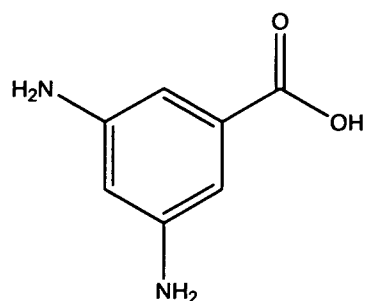
的環上氮，例如咪唑烷-2-羧酸(Ica)，或(b)帶有胺取代基，
例如胺基-吡咯烷-2-羧酸 (4Amp)或胺基-哌啶-2-羧酸
(4Ampi)。在其他例子中，擬離胺酸具有式

NHR-CHR'-COOH，其中 R 為 H 以及 R'為含有 C₅₋₆ 脂族或

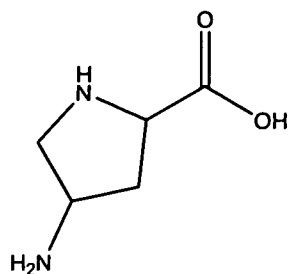
- 5 芳族環之側鏈，其中(a)環含有至少一環上氮或帶有一胺取
代基，以及(b)環係藉由 1 或 2 個原子與胺基酸主鏈伸甲基
分隔。此一擬離胺酸之非限制性例子為胺基-苯丙胺酸
(4AmF)，其中 1 原子使環與主鏈分隔。擬離胺酸亦可具有
式 NHR-CR'R''-COOH，其中 R 為 H 以及 R'及 R''一起形
10 成 C₅₋₆ 脂族或芳族環，其中環含有至少一環上氮或帶有一
胺取代基。此形式之擬離胺酸的非限制性例子為 4-胺基-
哌啶-4-羧酸(Pip)。亦包括於“擬離胺酸”之定義中者為非
天然 β-及 γ-胺基酸，其包含 C₅₋₆ 脂族或芳族環，以及如上
述之至少二鹼性官能性，例如 3,5-二胺基-苯甲酸

- 15 (Damba)。其它擬離胺酸為 4-胺基脯胺酸類似物，其中脯
胺酸環上之氮不存在（例如 3-胺基環戊烷甲酸）或係位在
脯胺酸環之另一位置（例如 3-胺基吡咯烷-1-羧酸或 3-胺基
吡咯烷-1-羧醯胺）。在任何擬離胺酸中，鹼性胺官能性可為
一級胺基（例如 4AmF、Damba、4Ampi，以及 4Amp）或
20 二級胺基（例如 Pip 及 Ica）。具有脂族環胺基及芳基胺之
擬離胺酸的例子包括 Damba、4Amp、4Ampi、Ica、Pip，
以及 4AmF，具有下述之結構：

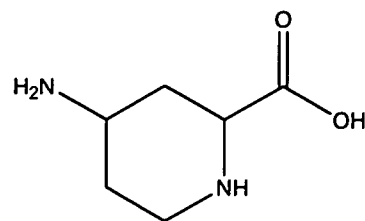
÷



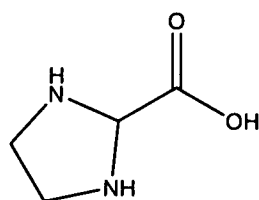
Damba



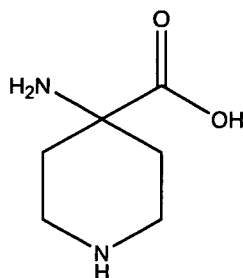
4Amp



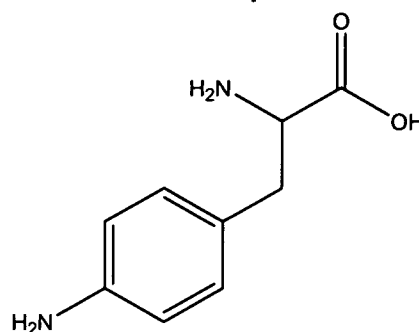
4Ampi



Ica



Pip



4AmF

“鹵素”一詞意指 F、Cl、Br，以及 I。

在本案說明書中使用之“烷基”可單獨存在或為另一基團之一部分，意指經取代或未經取代之脂族烴鏈，例如具有 1 至 10 個碳原子，其可為直鏈或分支。烷基之例子包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基（例如正丙基及異丙基）、丁基（例如正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基）、戊基（正戊基、異戊基、新戊基）及類似基團。在“烷基”之定義中，尤其包括任擇地經取代之脂族烴鏈。

在本案說明書中使用之“烯基”可單獨存在或為另一基團之一部分，意指經取代或未經取代之脂族烴鏈，例如具有 2 至 10 個碳原子，其可為直鏈或分支且含有一或多個碳-碳雙鍵。一或多個雙鍵可為內部（例如在 2-丁烯中）或末端（例如在 1-丁烯中）。較佳地，烯基部分含有一或二個

雙鍵。“烯基”一詞包括一或多個雙鍵之個別的 E 及 Z 異構物。在“烯基”之定義中，尤其包括任擇地經取代之脂族烴鏈。烯基部分的例子包括乙烯基、烯丙基，以及丁烯基（例如 1-丁烯及 2-丁烯）。

- 5 在本案說明書中使用之“炔基”可單獨存在或為另一基團之一部分，意指經取代或未經取代之脂族烴鏈，例如具有 2 至 10 個碳原子，其可為直鏈或分支且含有一或多個碳-碳叁鍵。一或多個叁鍵可為內部（例如在 2-丁炔中）或末端（例如在 1-丁炔中）。在“炔基”之定義中，尤其包括
- 10 任擇地經取代之脂族烴鏈。炔基的例子包括乙炔、丙炔、丁炔、戊炔，及類似基團。

- 如同使用於本案說明書中，可單獨存在或為另一基團之一部分，“環烷基”一詞意指經取代或未經取代之芳族碳環基，例如具有 3 至 20 個環碳原子且任擇地含有一或多
- 15 個（例如 1、2 或 3）雙鍵或叁鍵，包括環化烷基、烯基，及炔基。環烷基可為單環性（例如環己基）或多環性（例如稠合環、橋接環或螺環系統），其中碳原子係位在環系統的內部或外部。環烷基部分之任何適當環位置可共價鍵結至所界定的化學結構。環烷基之例子包括環丙基、環丙基
- 20 甲基、環丁基、環戊基、環己基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基(norbornyl)、降蒎基(norpinyl)、降薈基(norcarnyl)、金剛烷基(adamantly)、螺[4.5]癸基、同系物、異構物，及其類似物。在環烷基之定義中亦包括具有一或

多個與環烷基環稠合（亦即具有共同之鍵結）之芳族環的部分，例如環戊烷之苯並衍生物（二氫化茛基）、環己烷基苯並衍生物（四氫萘基），及類似基團。在“環烷基”之定義中，尤其包括經任擇地取代之碳環。

- 5 在本案說明書中使用之“芳基”可單獨存在或為另一基團之一部分，意指經取代或未經取代之芳族單環或多環烴，例如苯基、萘基、蒽基、菲基，及類似基團。在一些具體例中，芳基具有 6 至約 20 個碳原子。芳基部分之任何適當環位置可共價地鍵結至所定義的化學結構（例如 1-萘基、2-萘基等）。在“芳基”之定義中，尤其包括任擇地經
- 10 取代之芳族烴。

- “芳烷基”一詞意指鍵結至如本案說明書所定義之烷基部分之如本案說明書所定義的芳基部分。芳烷基係經由其等之烷基共價地鍵結至所定義的結構中。芳烷基在芳基
- 15 部分、烷基部分或二部分上可任擇地經取代。

- 如同使用於本案說明書中，可單獨存在或為另一基團之一部分，“環雜烷基”意指經取代或未經取代之非芳族環烷基，例如具有 3 至 20 個環原子，其含有 1-4 個獨立地選自於氧(O)、氮(N)及硫(S)之雜原子，以及任擇地含有一
- 20 或多個（例如 1、2 或 3）個雙鍵或叁鍵。環雜烷基可在任何雜原子或碳原子處連接至所定義之化學結構，造成適當的結構。在環雜烷基環中之一或多個 N 或 S 原子可被氧化（例如 N-羥基哌啶、嗎啉 N-氧化物、硫代嗎啉 S-氧化物、硫代嗎啉 S,S-二氧化物）。環雜烷基之例子包括嗎啉、硫代

嗎啉、吡喃、咪唑烷、咪唑啉、噁唑烷、吡唑烷、吡唑啉、
 吡咯烷、吡咯啉、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啶、哌嗪，及
 其類似物。在環雜烷基之定義中亦包括具有一或多個與環
 雜環烷基環稠合（亦即具有共同之鍵結）之芳族環的部分，
 5 例如苯並咪唑啉、苯並二氫吡喃、苯並吡喃、吲哚四氫喹
 啉，及其類似物。環雜烷基亦可含有一或多個氧基，例如
 苯鄰二甲鹽亞胺、哌啶酮、噁唑烷酮、嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二
 酮、吡啶-2(1*H*)-酮，及其類似物。在“環雜烷基”之定義
 中，尤其包括在造成穩定結構之任一雜原子及／或碳原子
 10 上任擇地經取代之環系統。

如同使用於本案說明書中，可單獨存在或為另一基團
 之一部分，“雜芳基”意指單環或多環芳族環系統且含有
 1-4 個獨立地選自於 O、N 及 S 之環雜原子。一般而言，雜
 芳基環不含有 O-O、S-S 或 S-O 鍵結。雜芳基包括與苯基
 15 環稠合之單環雜芳基環。雜芳基可在任何造成穩定結構之
 雜原子或碳原子處，連接至所定義之化學結構。在雜芳基
 環中之一或多個 N 或 S 原子可被氧化（例如 N-羥基吡啶、
 吡啶 N-氧化物、噻吩 S-氧化物、噻吩 S,S-二氧化物）。雜
 芳基之例子包括例如吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、噻
 20 嗪、吡嗪、三唑、吡唑、咪唑、異噻唑、噻唑、噻二唑、
 異噁唑、噁唑、噁二唑、吲哚、異吲哚、苯並呋喃、苯並
 噻吩、喹啉、2-甲基喹啉、異喹啉、喹喔啉、喹唑啉、苯
 並三唑、苯並四唑、吲唑、苯並咪唑、苯並噻唑、苯並異
 噻唑、苯並異噁唑、苯並噁二唑、苯並噁唑、噌啉、1*H*-

吡啶、2H-吡啶、中氮茛、異苯並呋喃、1,5-二氮雜萘、2,3-二氮雜萘、蝶啶、嘌呤、噁唑並吡啶、噻唑並吡啶、咪唑並吡啶、氟吡啶、噻吩並吡啶、吡啶並嘧啶、吡啶並吡嗪、吡啶並噻嗪、噻吩並噻唑、噻吩並噁唑，及噻吩並咪唑。

- 5 在“雜芳基”之定義中，尤其包括在造成穩定結構之任一雜原子及／或碳原子上任擇地經取代之環系統。

“雜環基”一詞意指如本案說明書中所定義之雜芳基或環雜烷基。

- 如同使用於本案說明書中，“羧酸生物電子等排體”
10 意指具有與羧酸部分類似之化學或物理性質且廣泛地產生與羧酸部分類似之生物特性之取代基或基團。大致上參見 R. B. Silverman，藥物設計及藥物作用之有機化學（The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action）

- （Academic Press，1992）。羧酸生物電子等排體之例子包
15 括，但不受限於醯胺、磺醯胺、磺酸、磷醯胺酸、烷基膦酸酯、N-氰基乙醯胺、3-羥基-4H-吡喃-4-酮、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑，或四唑，其各自可任擇地經取代（例如由 C₁₋₁₀ 烷基、OH 等所取代）。

- 如同使用於本案說明書中，“醯胺生物電子等排體”
20 意指意指具有與醯胺部分類似之化學或物理性質且廣泛地產生與醯胺部分類似之生物特性之取代基或基團。大致上參見 R. B. Silverman，藥物設計及藥物作用之有機化學（The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action）

（Academic Press，1992）。醯胺生物電子等排體之例子包

括，但不受限於羧酸、磺醯胺、磺酸、磷醯胺酸、烷基磷
酸酯、N-氰基乙醯胺、3-羥基-4H-吡喃-4-酮、咪唑、噁唑、
噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑，或四唑，其各自可
任擇地經取代（例如由 C_{1-10} 烷基、OH 等所取代）。

- 5 “疏水性基”意指任擇地經取代之芳族碳環，較佳為
6-至 12-員碳環。疏水性基可如下文中所討論般任擇地經取
代。例示性之疏水性基包括苯甲基、苯基，及萘基。

如同使用於本案說明書中，“任擇地經取代”一詞意
指基團一或多個氫原子（例如 1、2、3、4、5 或 6 個氫原
10 子）可各自地置換成普遍使用於藥物化學之取代原子或取
代基。每一取代基可為相同或不同。適當取代基之例子包
括，但不限制於烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷
基、環雜烷基、雜芳基、 OR^6 （例如羥基、烷氧基（例如甲
氧基、乙氧基，及丙氧基）、芳氧基、雜芳氧基、芳烷氧基、
15 醚、酯、胺基甲酸酯等）、羥基烷基、烷氧基羰基、烷氧基
烷氧基、全鹵烷基、全氟烷基（例如 CF_3 、 CF_2CF_3 ）、全氟
烷氧基（例如 OCF_3 、 OCF_2CF_3 ）、烷氧基烷基、 SR^6 （例如
硫羥基、烷基硫羥基、芳基硫羥基、雜芳基硫羥基、芳烷
基硫羥基）、 $S^+R^6_2$ 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NR^6R^7 （例如一級胺
20 （亦即 NH_2 ）、二級胺、三級胺、醯胺、胺基甲酸酯、脲等）、
醯肼、鹵化物、腈、硝基、硫化物、亞碲、碲、磺醯胺、
硫羥基、羧基、醛、酮、羧酸、酯、醯胺、亞胺及醯亞胺，
包括其等之碲基及硫羥基衍生物，其中每一取代基可任擇
地進一步經取代。較佳地，可存在 1-3 個任擇的取代基，

其中取代基為如本案說明書中所定義的 Q 基。在具有芳族碳環之官能基被取代的具體例中，此取代的數目一般小於約 10 取代，較佳為約 1 至 5 取代，更佳為約 1 或 2 取代。

在本案說明書之定義中使用的碳數（例如 C₁₋₁₀ 烷基、
5 C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₆₋₂₀ 芳基等）意指碳主鏈及碳分支，但不包括取代基的碳原子。

在本案說明書的不同處，本發明教示之化合物的取代基係以基團或範圍的方式揭露。本發明之教示尤其意欲包括此等基團及範圍之成員的每一個別的次組合。舉例而言，
10 “C₁₋₆ 烷基” 尤其意欲個別地揭露 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C_{1-C6}、C_{1-C5}、C_{1-C4}、C_{1-C3}、C_{1-C2}、C_{2-C6}、C_{2-C5}、C_{2-C4}、C_{2-C3}、C_{3-C6}、C_{3-C5}、C_{3-C4}、C_{4-C6}、C_{4-C5}，及 C_{5-C6} 烷基。類似地，“C₁₋₁₀ 烷基” 一詞尤其意欲個別地揭露 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C_{1-C10}、C_{1-C9}、
15 C_{1-C8}、C_{1-C7}、C_{1-C6}、C_{1-C5}、C_{1-C4}、C_{1-C3}、C_{1-C2}、C_{2-C10}、C_{2-C9}、C_{2-C8}、C_{2-C7}、C_{2-C6}、C_{2-C5}、C_{2-C4}、C_{2-C3}、C_{3-C10}、C_{3-C9}、C_{3-C8}、C_{3-C7}、C_{3-C6}、C_{3-C5}、C_{3-C4}、C_{4-C10}、C_{4-C9}、C_{4-C8}、C_{4-C7}、C_{4-C6}、C_{4-C5}、C_{5-C10}、C_{5-C9}、C_{5-C8}、C_{5-C7}、C_{5-C6}、C_{6-C10}、C_{6-C9}、C_{6-C8}、C_{6-C7}、C_{7-C10}、C_{7-C9}、C_{7-C8}、
20 C_{8-C10}、C_{8-C9}，及 C_{9-C10} 烷基。

本發明教示之化合物可含有不對稱性原子（亦稱為手性中心），以及部分此等化合物可含有一或多個不對稱性原子或中心，其可導致光學異構物（鏡像異構物）及非鏡像異構物。本發明之教示包括此等鏡像異構物及非鏡像異構

物，以及外消旋且經解析、鏡像異構性純 R 及 S 立體異構物，以及 R 及 S 立體異構物之其它混合物，及其等之藥學上可接受之鹽類。純質形式之光學異構物可藉由熟習該項技術者已知的標準製程獲得，其包括但不受限於非鏡像異構性鹽形成、動力學解析，以及非對稱性合成。本發明之教示亦包括含有烯基部分之化合物的順式及反應異構物（例如烯類及亞胺）。亦應瞭解的是，本發明之教示包括所有可能的配向異構物，及其等之混合物，其純質形式可藉由熟習該項技術者已知的標準分離製程獲得，以及包括但不受限於管柱層析法、薄層層析法，以及高效能液體層析法。

“細胞間交流調制劑”、“間隙銜接點促進劑”、“促進間隙銜接點交流之化合物”及“間隙銜接點開啟劑”等專門用語，全部皆意指促進、維持或正常化間隙銜接點細胞間交流(GJIC)之化合物，無論此作用背後的特定機制為何。更特別地，“間隙銜接點開啟劑”一詞意指正常化（亦即增加）能夠通過細胞外及細胞內之間的間隙銜接點之分子的互換，及／或能正常化或增加 GJIC 的物質。

“激動劑”一詞意指可與組織、細胞或細胞部分相互作用的化合物，該組織、細胞或細胞部分為 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物）之目標，以致於在該組織、細胞或細胞部分中，造成與 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物）實質相同的生理反應。在一方面，此生理反應為收縮、鬆弛、分泌、酶活化等中之一或多者。

較佳地，此化合物結合該組織、細胞或細胞部分。在一方面，化合物結合該組織、細胞或細胞部分上之受器，該受器結合 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物）。

“拮抗劑”一詞意指在組織、細胞或細胞部分與

- 5 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物）接觸後，抑制或拮抗在該組織、細胞或細胞部分中觀察到之反應中之一或多者。在一方面，此生理反應為收縮、鬆弛、分泌、酶活化等中之一或多者。較佳地，化合物結合該組織、細胞或細胞部分。在一方面，此化合物結合該組織、細胞或
- 10 細胞部分上之受器，該受器結合 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物），及／或此化合物抑制 AAP、AAP10 或 HP5 化合物（或其功能類似物）結合至該受器。

- 如同使用於本案說明書中，“正常化”一詞意指生理反應上的改變，以致使此反應變得與在正常病患上所觀察
- 15 到的反應無顯著不同。因此，依所涉及的病理學而定，正常化可能涉及反應的增加或降低。

B. 典範化合物

根據本發明教示之典範化合物係列示於下文中。在一些例子中，化合物之別名係包含於化學命名後方的括弧中。

- 20 化合物 1：(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-硝基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸（H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(4-硝基苯甲醯基)-OH）；

化合物 2：(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸 ((2S, 4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

化合物 3 : (2S, 4R)1-(2-氨基-乙酯基)-4-(4-甲基-苯甲酯基氨基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(4-甲基苯甲酯基)-OH) ;

5 化合物 4 : (2S, 4R)1-(2-氨基-乙酯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酯基氨基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(4-甲氧基苯甲酯基)-OH) ;

化合物 5 : (2S, 4R)1-(3-氨基-丙酯基)-4-苯甲酯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Ala-(2S, 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

10 化合物 6 : (2S, 4R)1-(2-氨基-4-羧基-丁酯基)-4-苯甲酯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Glu-(2S, 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

化合物 7 : (2S, 4R)1-[2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酯基]-4-苯甲酯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Trp-(2S,

15 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

化合物 8 : (2S, 4R)1-(2-氨基-4-甲基-戊酯基)-4-苯甲酯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Leu-(2S, 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

化合物 9 : (2S, 4R)1-(2-氨基-3-苯基-丙酯基)-4-苯甲酯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Phe-(2S, 4R)-4Amp(苯甲酯基)-OH) ;

20 化合物 10 : (2S, 4R)1-(2-氨基-乙酯基)-4-(4-羟基-苯甲酯基氨基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4R)-4Amp(4-羟基苯甲酯基)-OH) ;

化合物 11 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp(4-甲氧基苯甲醯基)-OH) ;

5 化合物 12 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp(4-甲基苯甲醯基)-OH) ;

化合物 13 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-硝基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp(4-硝基苯甲醯基)-OH) ;

10 化合物 14 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Amp(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 15 : (2S, 4S)1-(2-胺基-4-羧基-丁醯基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸 (H-Glu-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

15 化合物 16 : (2S, 4S)1-(2-胺基-4-甲基-戊醯基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸 (H-Leu-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 17 : (2S, 4S)4-苯甲醯基胺基-1-(2,6-二胺基-己醯基)-哌啶-2-羧酸 (H-Lys-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

20 化合物 18 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 19 : (2S, 4S)1-(3-胺基-丙醯基)-4-苯甲醯基胺基-哌啶-2-羧酸 (H-Ala-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 20 : (2S, 4S)1-[2-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-丙醯

基]-4-苯甲酰基氨基-哌啶-2-羧酸(H-Trp-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲酰基)-OH)；

化合物 21：(2S, 4S)1-(2-氨基-3-苯基-丙酰基)-4-苯甲酰基氨基-哌啶-2-羧酸(H-Phe-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲酰基)-OH)；

化合物 22：1-(2-氨基-4-羧基-丁酰基)-3-苯甲酰基-咪唑烷-2-羧酸(H-Glu-Ica(苯甲酰基)-OH)；

化合物 23：4-(2-氨基-乙酰基氨基)-1-苯甲酰基-哌啶-4-羧酸(H-Gly-Pip(苯甲酰基)-OH)；

10 化合物 24：3-(2-氨基-乙酰基氨基)-5-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸(H-Gly-Damba(4-甲基苯甲酰基)-OH)；

化合物 25：3-(2-氨基-3-氨基甲酰基-丙酰基氨基)-5-苯甲酰基氨基-苯甲酸(H-Asn-Damba(苯甲酰基)-OH)；

15 化合物 26：3-(2-氨基-乙酰基氨基)-5-苯甲酰基氨基-苯甲酸(H-Gly-Damba(苯甲酰基)-OH)；

化合物 27：(2S, 4R)3-[(4-苯甲酰基氨基-吡咯烷-2-羧基)-氨基]-丙酸((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酰基)-β-Ala-OH)；

20 化合物 28：(2S, 4R){[4-(4-硝基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧基]-氨基}-乙酸((2S, 4R)H-4Amp(4-硝基苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 29：(2S, 4R){[4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧基]-氨基}-乙酸((2S, 4R)H-4Amp(4-甲氧基苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 30：(2S, 4R)2-{[4-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-吡咯

烷-2-羧基]-胺基}-乙酸 ((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 31 : (2S, 4R)2-[(4-苯甲酯基胺基-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-3-苯基-丙酸 ((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酯基)-Phe-OH) ;

化合物 32 : (2S, 4R)2-[(4-苯甲酯基胺基-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-4-甲基-戊酸 ((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酯基)-Leu-OH) ;

化合物 33 : (2S, 4R)4-苯甲酯基胺基-吡咯烷-2-羧酸(5-胺基-1-甲酯基-戊基)酯胺 ((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酯基)-Lys-OH) ;

化合物 34 : (2S, 4R)2-[(4-苯甲酯基胺基-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-琥珀酯胺酸 ((2S, 4R)H-4Amp(苯甲酯基)-Asn-OH) ;

化合物 35 : (2S, 4S)[(4-苯甲酯基胺基-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-乙酸 ((2S, 4S)H-4Amp(苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 36 : (2S, 4S)[(4-(4-甲氧基-苯甲酯基胺基)-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-乙酸 ((2S, 4S)H-4Amp(4-甲氧基苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 37 : (2S, 4S)[(4-(4-硝基-苯甲酯基胺基)-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-乙酸 ((2S, 4S)H-4Amp(4-硝基苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 38 : (2S, 4S)[(4-(4-甲基-苯甲酯基胺基)-吡咯烷-2-羧基)-胺基]-乙酸((2S, 4S)H-4Amp(苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 39：[2-氨基-3-(4-苯甲酰基氨基-苯基)-丙酰基
氨基]-乙酸 (H-4AmF(苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 40：[2-氨基-3-(4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基-苯
基)-丙酰基氨基)-乙酸 (H-4AmF(4-甲氧基苯甲酰
基)-Gly-OH)；

化合物 41：[2-氨基-3-(4-(4-硝基-苯甲酰基氨基-苯基)-
丙酰基氨基)-乙酸 (H-4AmF(4-硝基苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 42：[2-氨基-3-(4-(4-甲基-苯甲酰基氨基-苯基)-
丙酰基氨基)-乙酸 (H-4AmF(苯甲酰基)-Gly-OH)；

10 化合物 43：[(1-苯甲酰基-咪唑烷-2-羰基)-氨基]乙酸
(H-Ica(苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 44：{[1-(4-硝基-苯甲酰基)-咪唑烷-2-羰基]-胺
基}乙酸 (H-Ica(4-硝基苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 45：(2S, 4S){[4-苯甲酰基氨基-哌啶-2-羰基]-
15 氨基}-乙酸 ((2S, 4S)H-4Ampi(苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 46：(2S, 4S){[4-苯甲酰基氨基-哌啶-2-羰基]-
氨基}-丙酸 ((2S, 4S)H-4Ampi(苯甲酰基)-β Ala-OH)；

化合物 47：[(4-氨基-1-苯甲酰基-哌啶-4-羰基)-氨基]-
乙酸 (H-Pip(苯甲酰基)-Gly-OH)；

20 化合物 48：(3-氨基-5-苯甲酰基氨基-苯甲酰基氨基)-
乙酸 (H-Damba(苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 49：(3-氨基-5-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯甲
酰基氨基)-乙酸 (H-Damba(4-甲氧基苯甲酰基)-Gly-OH)；

化合物 50：(3-氨基-5-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-苯甲酰

基胺基)-乙酸 (H-Damba(苯甲醯基)-Gly-OH) ;

化合物 51 : (3,5-二胺基-苯甲醯基胺基)-乙酸

(H-Damba-Gly-OH) ;

化合物 52 : (2S, 4R)4-苯甲醯基胺基-1-(2-羥基-乙醯

5 基)-吡咯烷-2-羧酸 (HAA-(2S, 4R)4-Amp(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 53 : 4-苯甲醯基胺基-1-(2-羥基-乙醯基胺基)-

環己酸 (HAA-Pip(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 54 : 3-苯甲醯基胺基-5-(2-羥基-乙醯基胺基)-

苯甲酸 (HAA-Damba(苯甲醯基)-OH) ;

10 化合物 55 : (2S, 4S)4-苯甲醯基胺基-1-(2-羥基-乙醯基)-

哌啶-2-羧酸 (HAA-(2S, 4S)4-Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 56 : 1-苯甲醯基-3-(2-羥基-乙醯基)-咪唑烷-2-

羧醯胺 (HAA-Ica(苯甲醯基)-NH₂) ;

化合物 57 : 1-苯甲醯基-3-(2-羥基-乙醯基)-咪唑烷-2-

15 羧酸 (HAA-Ica(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 58 : 3-(4-苯甲醯基胺基-苯基)-2-(2-羥基-乙醯基

胺基)-丙酸 (HAA-4AmF(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 59 : N-{4-[2-胺基甲醯基-2-(2-羥基-乙醯基胺

基)-乙基]-苯基}-苯甲醯胺 (HAA-4AmF(苯甲醯基)-NH₂) ;

20 化合物 60 : (2S, 4R)4-苯甲醯基胺基-1-(2-巯基-乙醯

基)-吡咯烷-2-羧酸 (THAA-(2S, 4R)-4Amp(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 61 : (2S, 4S)4-苯甲醯基胺基-1-(2-巯基-乙醯基)-

哌啶-2-羧酸 (THAA-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲醯基)-OH) ;

化合物 62 : (2S, 4S)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基

-哌啶-2-羧酸 (H-Gly-(2S, 4S)-4Ampi(苯甲酯基)-OH) ;

化合物 63 : (2S, 4S)[(4-苯甲酯基氨基-哌啶-2-羧基)-胺基]-乙酸 ((2S, 4S)H-4Ampi(苯甲酯基)-Gly-OH) ;

化合物 64 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 65 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-甲基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 66 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-乙基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

10 化合物 67 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-異丙基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 68 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-環丙基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 69 : (2S, 4R)4-苯甲酯氨基-1-(2-(第三丁氧基羰基氨基)乙酯基)吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 70 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-(戊烷-3-基)吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 71 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-環戊基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

20 化合物 72 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-異丁基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 73 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-環丁基吡咯烷-2-羧酯胺 ;

化合物 74 : (2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯氨基-N-

第三丁基吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 75：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基
-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 76：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基
5 -N-((R)-3-甲基丁烷-2-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 77：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基
-N-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 78：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-
苯基吡咯烷-2-羧醯胺；

10 化合物 79：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基
-N-((R)-四氫呋喃-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 80：(2S, 4R)1-(2-乙醯胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺
基吡咯烷-2-羧酸；

化合物 81：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(甲基胺基)乙醯
15 基)-吡咯烷-2-羧酸；

化合物 82：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙醯
胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 83：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰
基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

20 化合物 84：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(二甲基胺基)
乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 85：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-甲醯胺基乙醯
基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 86：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(1H-咪唑-2-羰基)

吡咯烷-2-羧酸；

化合物 87：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(1H-吡唑-5-羰基)

吡咯烷-2-羧酸；

化合物 88：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(1H-咪唑-5-羰基)

5 吡咯烷-2-羧酸；

化合物 89：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(皮考啉醯胺基)

吡咯烷-2-羧酸；

化合物 90：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(煙醯胺基)吡

咯烷-2-羧酸；

10 化合物 91：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(異煙醯胺基)

吡咯烷-2-羧酸；

化合物 92：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(嘧啶-5-羧醯

胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 93：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-氟苯甲醯胺

15 基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 94：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-氟苯甲醯胺

基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 95：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-氟苯甲醯胺

基)吡咯烷-2-羧酸；

20 化合物 96：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-甲基苯甲醯

胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 97：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-甲基苯甲醯

胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 98：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-甲基苯甲醯

胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 99：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-甲氧基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸；

5 化合物 100：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-甲氧基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 101：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-羥基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 102：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(3-羥基苯甲醯胺基)吡咯烷-2-羧酸；

10 化合物 103：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-苯基乙醯胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 104：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-氧代-2-苯基乙基胺基)吡咯烷-2-羧酸；

15 化合物 105：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯基胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 106：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯甲基胺基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 107：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯基亞磺醯氨基)吡咯烷-2-羧酸；

20 化合物 108：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 109：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 110：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基

-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 111：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-異丙基

-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 112：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(噁唑-2-

5 基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 113：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-異丙基

噁唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 114：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基噁

唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

10 化合物 115：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(4-甲基噁

唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 116：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-吡唑

-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 117：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-異丙基

15 -1H-吡唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 118：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-甲基

-1H-吡唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 119：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(1H-1,2,4-

三唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

20 化合物 120：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-甲基

-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 121：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(3-異丙基

-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 122：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(1,3,4-噁

二唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 123：N-((3R, 5S)1-(2-胺基乙醯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺；

化合物 124：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 125：(2S, 4R)1-(2-(1H-咪唑-2-基胺基)乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸；

化合物 126：(2S, 4R)1-(2-(1H-吡唑-5-基胺基)乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸；

10 化合物 127：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(吡啶-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 128：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(嘧啶-4-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 129：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(嘧啶-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 130：(2S, 4R)1-(2-(1H-咪唑-4-基胺基)乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸；

化合物 131：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(3-苯基脲基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

20 化合物 132：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(3-甲基脲基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 133：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(3-異丙基脲基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 134：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(甲基亞磺醯氮

基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 135：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(苯基亞磺醯氨基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 136：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(1-甲基乙基亞磺醯氨基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 137：(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(乙基亞磺醯氨基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 138：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸；

10 化合物 139：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 140：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 141：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸；

化合物 142：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(呋喃-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 143：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

20 化合物 144：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(噁唑-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 145：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(異噁唑-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 146：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

-N-(噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 147：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

-N-苯甲基吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 148：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

5 -N-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 149：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

-N-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

化合物 150：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

-N-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-羧醯胺；以及

10 化合物 151：(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基

-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺。

本發明之教示亦包含上述列示之化合物之異構物及／
或鏡像異構物（例如 2S4S、2S4R、2R4R、2R4S、3S5S、
3S5R、3R5R、3R5S），以及其等之鹽類、酯類、水合物，
15 及前藥。

具有酸性部分之本發明教示的化合物之藥學上可接受
之鹽類可使用有機及無機鹼來形成。利用鹼形成之適當鹽
類包括金屬鹽，例如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀
或鎂鹽；銨鹽及有機胺鹽，例如利用嗎啉、硫代嗎啉、哌
20 啉、吡咯烷、單-、二-或三-低級烷基胺（例如乙基-第三丁
基-、二乙基-、二異丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺），
或單-、二-或三羥基低級烷基胺（例如單-、二-或三乙醇胺）
所形成者。亦可形成內鹽。同樣地，當本發明教示之化合
物含有鹼性部分時，可使用有機及無機酸來形成鹽類。舉

例而言，可由下述酸形成鹽類：乙酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯乙醇酸、羥基丁二酸、苯二甲酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸，及樟腦磺酸，以及其它已知的藥學上可接受之酸。亦可利用胺基酸，例如離胺酸、甘胺酸或苯丙胺酸，形成胺基酸加成鹽。

本發明之教示亦包括在本案說明書中所描述之化合物的前藥。如同本案說明書中所使用者，“前藥”意指當投藥至哺乳動物受體時，製造、產生或釋出本發明教示之化合物的部分。前藥可藉由改質存在於化合物中之官能基，以改質為藉由例行之操縱或在活體內，自母體化合物切斷之方式來製備。前藥之例子包括如本案說明書中描述之本發明教示的化合物，其含有一或多個附加至化合物之羥基、胺基、巰基或羧基之分子部分，以及當其投藥至哺乳動物受體時，在活體內被切斷以分別形成游離之羥基、胺基、巰基或羧基。前藥之例子包括，但不受限於本發明教示之化合物中之醇及胺官能基之乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物。較佳之前藥的例子包括噁唑烷酮或咪唑烷酮前藥。酯前藥較佳係利用低級醇，例如 C_{1-6} 醇所形成。前藥之製備及使用係於 T. Higuchi 及 V. Stella，“作為新藥輸送系統之前藥 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”，Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series，以及藥物設計中的生物可逆性載劑 (*Bioreversible Carriers in Drug Design*)，Edward B.

Roche 編著，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987 中討論。

在另一方面，本發明教示提供化合物之衍生物，以及更特別的是化合物之經保護的形式。舉例而言，化合物可在其 N-端及／或 C-端，以及／或胺基酸側鏈（在 R¹ 為胺基酸側鏈之化合物）處被保護。保護基的例子包括 tBu、Boc、Fmoc、Fm、苯甲基、Dde 及 Z，以及亦包括當耦合至固相時之化合物，例如當已藉由固相合成製造之化合物。

C. 藥學組成物

10 本發明教示之化合物，可以純質形式作為藥劑或作為藥學組成物，其可經由任何習知技術中已知之任何可接受的方法，單獨地或組合地投藥。根據本發明教示之藥學組成物可包含本發明教示之化合物與一或多種藥學上可接受之載體、稀釋劑、載劑或賦形劑的混合物。此組成物可經
15 配製以供口服投藥（包括口腔或舌下）或藉由非經腸投藥（包括靜脈(i.v.)、皮下(s.c.)、肌肉內(i.m.)、腹腔內(i.p.)）投藥。其他投藥路徑包括脊椎硬膜、直腸、鼻內或皮膚投藥，或藉由肺部吸入。尤其偏好的配方提供本發明教示之化合物的持續釋出。組成物較佳為固態或液態配方的形
20 式，以及其等製備之方法大致上描述於“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第 17 版，Alfonso R. Gennaro 編著，Mark Publishing Compan，Easton，PA，U.S.A.，1985。

此等組成物一般含有有效量之一或多種有活性之本發明之教示的化合物，與適當之載體一起，以致能提供能與

所選擇之投藥路徑相容之形式的劑量。較佳地，載體為載劑、稀釋劑、緩衝劑、張力調節劑、防腐劑及安定劑的形式。構成載體之賦形劑必須與活性藥學成分相容，且較佳地能夠在未對接受治療的個體有害之下使化合物安定。

- 5 可使用長效或持續釋出配方的形式，以致於治療上有效量之製劑能在化合物或組成物投藥後好幾小時或好幾天內，輸送入血流中，例如藉由經皮膚之注射或放置。適於持續釋出之配方包括生物分解性聚合物，例如 L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸、乙交酯、羥基乙酸，及其等之異構物。同樣地，載體或稀釋劑可包括任何習知技術已知的持續釋出材料，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨使用或與蠟混合。
- 10

- 其他持續釋出配方可包括，但不受限於至少一揭露於本案說明書中之化合物與脂質體、微球體、乳化液或微胞或液態安定劑。
- 15

- 達到所欲治療效果所需之本發明教示的化合物及組成物之劑量將依化合物之效力、所使用之特定組成物及所選擇之投藥路徑而定。化合物一般的投藥量範圍為每一病患每天約 0.001 g 至 10 g。舉例而言，化合物之可投藥量範圍為每一病患每天約 1 mg 至約 1000 mg，每一病患每天約 10 mg 至約 100 mg，或每一病患每天約 50 mg。
- 20

 最適當的給藥方案（dosing regimen）最好由醫療專業人員針對每一病患個別決定。利用根據本發明教示之化合物及藥學組成物的最佳給藥方案係依例如欲治療之特定疾

病或病症、所欲效果，以及病患之年齡、體重或身體質量指數 (body mass index)，及身體整體狀況 (general physical conditions) 等因素而定。投藥可以單一單位劑型來進行，以減輕急性病癥，或以一段時間內多次劑量的形式進行持續性治療。或者，可應用持續輸液系統或緩慢釋出儲藏庫系統 (slow release depot) 配方。根據本發明教示之二或多種化合物或藥學組成物可同時共同投藥或以任何順序依序投藥。此外，為了預防的目的，化合物及組成物可以類似的方式投藥。最後，最佳的給藥方案將由主治醫師依每一病患個別決定。

D. 治療用途

根據本發明教示之化合物可促進及／或維持間隙銜接點媒介之細胞間交流。在一方面，根據本發明教示之化合物的目標與 AAP、AAP10、HP5 及／或其功能類似物之目標為相同的細胞，亦即化合物能夠藉由激動或拮抗 AAP、AAP10、HP5 及／或其功能類似物的功能，調節此等細胞的功能。然而，本發明之教示的範圍，不限於具有專一性 AAP 激動劑或拮抗劑特性的化合物。本發明之教示亦關於用於與細胞間之間隙銜接點交流受損有關的病理學治療之藥學組成物的製備及用途，以及使用此等組成物之方法，例如如同揭露於 WO 02/077017，“細胞間交流促進化合物之新醫藥用途 (New Medical Uses of Intercellular Communication Facilitating compounds)”。

本發明亦提供治療具有與 GJIC 受損有關的病況 (例如

心律不整或骨質疏鬆症)之個體，或預防個體免於發展至與 GJIC 受損有關的病況的方法，該方法包含投藥治療上有效量之任一本發明之教示的化合物。可使用根據本發明教示之化合物治療的個人包括，但不受限於動物，較佳為哺乳動物，例如啮齒動物（包括老鼠、大白鼠、黃金鼠，及例如兔子之兔形目動物）、狗、豬、羊（一般任何家畜），及靈長類動物。在一較佳方面，個體為人類。

使用本發明教示之化合物可治療或預防之病況的例子包括，但不受限於心血管疾病、骨質疏鬆症、呼吸道上皮之發炎、蜂窩組織之疾病、膀胱失禁、聽力喪失（例如由於耳蝸之疾病所造成）、內皮細胞病灶、糖尿病（第 I 型或第 II 型）、糖尿病併發症（包括糖尿病性視網膜病變及糖尿病性神經病變）、動脈粥狀硬化症、與 CNS 相關之病症、休克、局部缺血（例如中樞神經系統、脊髓、腦或腦幹之局部缺血）、牙齒組織疾病（包括牙周病）、腎臟疾病、血液學表現（例如貧血、白血球減少、血小板過低，以及全血細胞減少，尤其是在利用細胞穩定化合物治療或放射性治療後）、傷口（例如外表傷口及由於創傷造成的深入傷口等）、骨折、勃起障礙、膀胱尿失禁、神經病變性疼痛、亞慢性及慢性發炎、癌症、骨髓及幹細胞移植失敗、在細胞及組織移植期間或在例如手術的醫療程序期間發生的狀況、因過量反應性氧物質及／或自由基及／或一氧化氮所造成的狀況、懷孕的疾病或病症（例如子癇前症及早產陣痛）、女性不孕症，以及中風。根據本發明教示之化合物亦

可用於催生（例如藉由促進催產素（oxytocin）對子宮收縮的效果）。

在另一較佳方面，本發明之教示提供藥理學活性之抗心律不整化合物，以供治療或預防在心血管疾病期間、在冠狀動脈繞道手術期間，及類似情況下發生的心律不整及栓塞併發症，該心血管疾病例如急性局部缺血心臟病（例如穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、急性心肌梗塞）、充血性心臟衰竭（例如收縮、舒張、高輸出、低輸出、右或左側心臟衰竭）、先天性心臟病、肺原性心臟病、老年心臟病、心肌炎及高血壓性心臟病。在特定具體例中，根據本發明教示之化合物可用於治療及／或預防過慢性心律不整（例如由於竇房結、房室結、房室束、右或左分支束），以及與重返相關之過快性心律不整（例如心房過早收縮、房室（AV）連結收縮、心室過早收縮、心房纖維顫動、心房撲動、陣發性室上性頻脈、竇房結折返性頻脈、房室（AV）結折返性頻脈，以及非持續性心室頻脈）。再者，根據本發明教示之化合物可用於減輕病理狀況（其中減慢傳導速度為重要因素），例如心室頻脈、心室纖維顫動，以及心房纖維顫動。根據本發明教示之化合物可單獨投藥，或與其他抗心律不整化合物組合投藥，該抗心律不整化合物，例如第一類藥劑（例如利多卡因(lidocaine)）、第 II 類藥劑（例如美托洛爾(metoprolol)或普萘洛爾(propranolol)）、第 III 類藥劑（例如胺碘酮(amiodarone)或索他洛爾(sotalol)），或第 IV 類藥劑（例如維拉帕米(verapamil)）。

根據本發明教示之化合物亦可用於治療或預防一或多種下述疾病：折返性心律不整、心性迴路（例如發生於急性心肌梗塞、慢性心肌梗塞、穩定性心絞痛及不穩定性心絞痛期間）、感染性或自律性心肌病變、心房纖維顫動、再極化交替、單型心室頻脈、T-波電交替、心律不整（brady arrhythmias）、心臟組織的收縮力降低、血栓形成，以及類似病況。

其他的作用，其中內皮間隙銜接點細胞間交流已涉及受傷、血管新生、內皮細胞生長及衰老、血管收縮反應的協調後，內皮細胞的移動行為（Christ 等人，*Braz. J Med Biol. Res.*，33，423-429(2000)）。因此，根據本發明教示之化合物可用於在代謝需求增加的狀況期間（例如身體運動、頻脈），以及在局部缺血期間，增進傳導之血管反應以及改良供血。

根據本發明教示之化合物可用於細胞保護有需要治療之哺乳動物的組織或器官。細胞保護意指降低、預防或減輕與非所欲之細胞膨潤有關聯的病癥。可受益於此方法的特定組織及器官包括受到纖維包膜限制及影響者，例如心臟或腎臟。亦包括與骨有關聯的組織，例如腦、脊髓及骨髓。本發明之教示的化合物可用於預防或治療有需要此種治療之哺乳動物器官中的局部缺血損傷，該器官包括例如心臟、中樞神經系統、腎臟、胃腸道、肝、肺，以及四肢。

在另一方面，本發明之教示提供化合物在治療或預防利用細胞穩定化合物或放射性治療後血液學表現之用途。於 5-氟尿嘧啶(5-FU)細胞穩定治療後，在病患上可觀察到

受損之造血作用恢復。此包括缺乏外周血管計數的恢復，包括嚴重的嗜中性白血球過低症、具有網狀紅血球減少症及存在異常外周血管紅血球之嚴重貧血，以及嚴重的血小板過低。此外，降低 5-8 倍之骨髓細胞結構及造血祖細胞含量（在骨髓中觀察到顆粒性巨噬細胞群落形成單位（CFU-GM）、紅血球爆式形成單位（BFU-E）、混合之群落形成單位（CFU-mix），以及整個群落形成單位（CFU-C）（參見例如 Montecino-Rodriguez 等人，*Blood*，96，917-924，(2000)；Presley 等人，Abstract #55，IGJC 2005，Whistler，加拿大(2005)）。包含於此方面之本發明教示者為普遍與一般與醫源性全血細胞減少有關聯的一般臨床狀況。

根據本發明教示之化合物可用於治療或預防骨質疏鬆症。已知 GJIC 在骨形成作用中是重要的。可藉由例如標準造骨細胞活性分析的活性增加，以評估化合物的效價。該標準造骨細胞活性測量在化合物存在下，造骨細胞中之鈣波形成及／或鹼性磷酸酶活性。鹼性磷酸酶活性亦可用於提供使用標準比色法分析之造骨細胞活性的測量方法。

較佳地，根據本發明教示之一或多種化合物或藥學組成物係以治療上有效量，投藥至有需要的個體中。如同本案說明書中所使用者，“治療上有效量”意指降低所指定之狀況或病理學之癥候的量，以及較佳地該量使具有該狀況或病理學的個體的生理反應正常化。癥候的降低或生理反應的正常化可使用習知技術領域中例行的方法來測定，

且可依所指定之狀況或病理學而改變。在一方面，一或多
種化合物或藥學組成物之治療上有效量，為恢復可測量之
生理參數至與無該狀況或病理學之個體的參數實質相同之
值（較佳為值之 $\pm 30\%$ 範圍內，更佳為 $\pm 20\%$ 範圍內，以及
5 又更佳為 $\pm 10\%$ 範圍內）。

有效量將藉由熟習該項技術者考量例如藥物的效價、
病患的年齡及體質、體重、藥物之藥物動力學分佈曲線等
因素來決定，以及一般而言，藥物將依每一病患或病患組
群來開藥方。然而，有效量之化合物可為至少約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$
10 體重/天，例如至少約 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天，至少約 300
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天，以及至少約 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天。另
一方面，有效量之化合物或二聚物可最多為約 $100 \text{mg}/\text{kg}$
體重/天，例如最多約 $50 \text{mg}/\text{kg}$ 體重/天，以及最多約
 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 體重/天。可預期到，有效量之化合物將為約
15 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天，約 $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天，或約 1000
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 體重/天。

E. 生物分析

在本案說明書中稱為“標準 AAP 部位結合試驗”中，
本發明教示的較佳化合物可顯示結合，較佳為專一性結合
20 至一組織、細胞或細胞部分。此試驗可檢測以及任擇地定
量標的化合物的結合，例如 AAP、AAP10、HP5 或其功能
類似物。在一較佳具體例中，化合物可為此一組織、細胞
或細胞部分的調制劑（亦即化合物激動或吉抗抗心律不整
肽的功能）。在另一具體例中，化合物可為抗心律不整肽

肽之受體的調制劑（亦即化合物為受體的激動劑或拮抗劑）。此外，根據本發明教示之另外較佳的化合物可顯示出作為良好的間隙銜接點交流之調制劑（例如作為 AAP 之激動劑或拮抗劑）。在一方面，此化合物可作為抗心律不整的藥物。

在本案說明書中稱為“標準心肌細胞分析”中，本發明教示之較佳激動劑化合物可提供細胞內電導(Gj)，其實質上與 AAP 之 Gj 相同，或大於 AAP 之 Gj。較佳之拮抗劑化合物可提供比 AAP 之 Gj 低之 Gj（例如至少低約 10%，或至少低約 20%），及／或阻斷 AAP 之能力以正常化局部缺血細胞之 Gj，亦即使 Gj 回到與在非局部缺血細胞中測得者實質相同的值。根據本發明教示之另外較佳之化合物，在本案說明書中稱為“標準鈣-引發之心律不整分析”中，在輸液 CaCl_2 之後，在老鼠可增加 AV 阻斷的時間。在本案說明書中稱為“代謝壓力引發之傳導減慢之標準分離之心房剝離物模型”中，本發明教示的化合物可預防各種不同形式之代謝壓力（例如局部缺血、低血糖或酸血症）存在下之心臟傳導減慢。在本案說明書中稱為“標準心室折返性分析”中，本發明教示的化合物可額外地降低折返性心律不整的發生，或觀察到的梗塞區域。

在一些具體例中，根據在本案說明書中稱為“活體外血漿穩定性分析”，本發明教示的化合物可呈現良好的半生期。在分析中顯示良好穩定性之化合物，一具體例中所具有的半生期超過約 48 小時，或超過 24 小時，或超過 12

小時，或超過 6 小時，或超過 3 小時，或超過 1 小時，或超過 30 分鐘，或超過 20 分鐘，或超過 15 分鐘，或超過 10 分鐘，或超過 5 分鐘，或超過 1 分鐘。在此等具體例中，本發明教示的化合物可顯示血流中的穩定性增高。

- 5 可用於鑑定及任擇地定量本發明教示的化合物的特定分析係進一步描述於下文。

1. 標準血漿穩定性分析

本發明教示提供在活體外或活體內具有增進之穩定性的化合物。舉例而言，包含胜肽鍵之本發明教示的化合物
10 可烷基化或經其它改質以穩定化合物對抗酶降解。或著或額外地，化合物可包含一或多種 D-胺基酸。測試化合物在標準穩定性分析中是否具有增進之穩定性是可能的。

在活體外血漿穩定性分析之一例子中，化合物係培養於血漿或血清中，以及以規律的時間間隔取樣，以供藉由
15 HPLC 或 LC/MS/MS 分析，以定量未裂解之化合物的量（參見例如 WO 02/077017，其全部揭露內容係併入本案說明書中以供參考）。估算此分析之適當的條件（管柱、溶劑、梯度及溫度），以確保化合物波峰及血漿波峰不具有相同的滯留時間。此係藉由後續注入化合物、血漿，以及共同注射
20 化合物及血漿，接著最適化 LC 方法參數直至獲得令人滿意的分離而完成。亦取樣及評估利用相同方式處理之無胜肽化合物的對照組血漿樣品。樣品可包括，但不受限於空白組、適當濃度的化合物（例如 0.1 mg/mL）、無化合物之血漿，在 $t = 0$ 時之一或多個樣品，以及在每一規律之時間間

隔的一或多個樣品。較佳地，以類似方式取得多數樣品。

將樣品濃度（在 mAU 或離子計數中的波峰高度）相對於時間繪圖且代入描述單指數衰減的方程式（例如使用標準

Excel 套裝軟體）中。較佳地，使用此分析所測得之根據本

- 5 發明教示之化合物的半生期，為超過約 30 分鐘（例如超過約 1 小時，或超過約 3 小時，或超過約 6 小時，或超過約 12 小時，或超過約 24 小時，或超過約 48 小時）。

使用標準分析可檢驗活體內的血漿穩定性。舉例而

言，化合物可藉由快速注入，以靜脈注射（i.v.）及口服（p.o.）

- 10 給藥皆約 1 ml/kg 之量，投藥至哺乳動物，例如大白鼠。較

佳地，化合物係以與對照組樣品類似的方式來測試，該對照組例

如緩衝液或具有已知穩定性之抗心律不整胜肽。在不同的時間區

間收集血液樣品（例如在 B.D. 5、15、30、60、90、120、180，以及 240 分鐘，其中 B.D. 意指給藥後）。樣品中化合物的量可使

- 15 用習知技術領域中例行的方法定量，例如 LC/MS/MS。舉例而言，

血漿樣品中的化合物濃度可由涵括 1.00 至 1000 nM 之化合物濃度

範圍之外部標準品曲線來計算。血漿濃度相對於時間數據

可用於 WinNonLin 3.5（Pharsight, Mountain view, CA）之藥物

動力學模型，使用非房室模型分析以及所得之 AUC、Fpo、Clb、

- 20 t1/2、Cmax 及 tmax 參數可依習知技術已知的方式測定。

2. 標準心肌細胞分析

本發明教示的化合物可在心肌細胞分析中測定，其測

量投藥化合物之後，心肌細胞的間隙銜接點功能。在一例

子中，根據 Langendorf 法，藉由灌注膠原酶自哺乳動物分

離心肌細胞，例如天竺鼠的心臟。使細胞暴露於化合物中，且使用習知技術已知的方法，藉由全自動膜片鉗（patch clamp）評估 GJIC。細胞間電導(Gj)係使用下述公式計算：

$$G_j = \frac{\Delta I_p}{\Delta U_j} = \frac{I_{p,pulse} - I_{p,rest}}{U_p - U_a} \quad (\text{方程式 1})$$

- 5 其中 $I_{p, \text{脈衝}}$ 及 $I_{p, \text{停止}}$ 分別代表脈衝期間及脈衝前被動式細胞中的電流，以及 U_p 及 U_a 代表被動及主動細胞的電壓。在化合物投藥時 Gj 值的改變係藉由比較 Gj 之相對改變來分析。舉例而言，在脈衝前，相對的 Gj 為時間的函數，以及在脈衝期間，可測定使用化合物（例如約 10^{-8} M）的刺激。較佳地，化合物提供 Gj，其與
- 10 例如 AAP、AAP10、HP5，及其功能類似物之抗心律不整胜肽的 Gj ($\pm 10\%$) 實質相同。在一例子中，細胞為局部缺血細胞，以及化合物提供 Gj，其與非局部缺血細胞實質相同 ($\pm 20\%$ ，較佳為 $\pm 10\%$)。關於進行心肌細胞分析的其他細節係提供於 WO 02/077017 中。

15 3. 標準鈣-引發之心律不整分析

- 適於投藥至心肌細胞的胜肽可根據 Lynch 等人(1981)，*J Cardiovasc. Pharmacol.* 3：49-60 之模型，在鈣-引發之心律不整的活體模型中確認。利用腹腔投藥 (IP) K 他命 (Ketamine) (75 mg/kg) 及美托咪啉 (medetomidine) (1 mg/kg)，麻醉雄
- 20 性 CD-1 老鼠。將 i.v. 導管插入尾靜脈。藉由將不銹鋼 ECG 電極放置在右前肢及左前肢尾靜脈上，持續記錄導程 II (lead II) ECG 訊號。接地電極係放置在右後肢上。使用 Gould 生理圖組件及 po-ne-mah 數據獲取軟體，放大及過濾

訊號。於 90 秒之平衡期間後，將測試化合物注射入尾靜脈（在 30 秒期間）。測試利用載劑預治療的老鼠以作為對照組動物。所有實驗中，注射體積為 $100\ \mu\text{l}/30\text{g}$ 老鼠。 CaCl_2 之輸液（ $30\ \text{mg/mL}$ ， $0.1\ \text{mL}/\text{min}/30\text{g}$ 老鼠， $100\ \text{mg/kg/min}$ ）係在藥物或載劑（0.9%生理食鹽水）之 IV 投藥後 3 分鐘開始。距心肌細胞傳導阻斷開始的時差，係以自 CaCl_2 輸液開始直至第一次心律不整發生的時間來測定。第一次傳導阻斷係定義為第一 RR 區間，大於或等於 3 倍之自預治療期間之一 RR-區間。第一次心律不整發生為第二級 AV-阻斷（AV 傳導之間歇衰竭，其特徵為未伴隨 QRS complex（代表心室去極化）的 P-波）或第二級 SA 阻斷（延長的 RR-區間及無前面的 P-波之 QRS-complex）。反應係相對時間來表示，直至第二級 AV-阻斷發生於經載劑處理的老鼠中。

15 4. 代謝壓力引發之傳導減慢之標準分離之心房剝離物模型

適於投藥至心肌細胞的胜肽可如 Haugan 等人(*J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 537-545 (2005)) 所述般，在活體外模型中確認。

20 藉由頸部重擊殺死大白鼠（300-400 g）。快速地切除心臟並轉移至含有 37°C 充氧之改質Tyrodes緩衝液的小盤中，該緩衝液含有（以mM計）： NaCl 136、 KCl 4、 MgCl_2 0.8、 CaCl_2 1.8、HEPES 5、MES 5、葡萄糖 6，及pH 7.3。小心地解剖左心房，以及自左心房心耳取得約 $2\times 6\ \text{mm}$ 之組織樣

品，且放置於組織室（體積5 ml）（Steiert Organ Bath，Hugo Sach Electronic，德國）。該室在整個研究中係以10 ml/min之速率，灌注37°C充氧之改質Tyrodes緩衝液。

雙極刺激電極（塗覆鐵氟龍(Teflon)之不銹鋼，直徑75 μ M)係放置在組織的一端。使用矩形脈衝，以刺激器(Hugo Sachs，215型)經由分隔單元（萬用分隔刺激器263型 (Universal Isolated Stimulator Unit type 263)，Hugo Sachs，德國）輸送之雙閾值（歷時刺激0.2 ms），在1 Hz下進行刺激。

將二分隔的純鉍微電極（World Precision Instruments，針尖阻抗3.5-4.0 M Ω ）沿著用於記錄心房CV之製備物的縱軸的線放置。由刺激電極至第一及第二微電極的距離分別為1.5-2.0 mm及3.0-4.0 mm。每一微電極係連接至前置預放大器（訊號之10 $\times$ 放大）。預放大器係連接至生物電位放大器模組，其係透過Hugo Sachs PLUGSYS連接至數據獲取系統。訊號係在1 kHz下過濾以及在10 kHz下取樣。

於30分鐘的平衡期間後，在1 Hz下開始放置。在前20分鐘之記錄期（基線期），室係灌注37°C充氧之改質Tyrodes緩衝液，pH 7.3。接著在另外20分鐘的期間內（預治療期間），將化合物（例如本發明教示之改質之擬離胺酸的化合物、AAP、AAP10或對照組）添加至灌注緩衝液。在預治療20分鐘後，將灌注改為37°C無葡萄糖、無充氧之Tyrodes緩衝液，pH 7.3（有或無感興趣的化合物），40分鐘（代謝壓力期間）。

在代謝壓力期間，與未處理之對照組組群比較傳導速度的改變。在未處理的製備物中，在代謝壓力之 40 分鐘期間，傳導降低 15-45%。在一些具體例中，與化合物 AAP、AAP10、HP5 或其功能類似物相較，根據本發明教示之化合物在 40 分鐘期間，可預防代謝壓力引發傳導減慢，亦即化合物在代謝壓力插入期間，可維持正常的傳導。

5. 血液學分析

亦可測試本發明教示的化合物，以測定其在 5-氟脲嘧啶 (5-FU) 對骨髓增殖引發壓力後，加速恢復的效果。利用 5-FU (75-100 nmol/kg 腹腔投藥) 處理雄性大白鼠 4 天。在 5-FU 處理前，自尾末端收集血液樣品 (第 0 天)，以及在第一次 5-FU 給藥後，在第 4、8、12、16、20、24、28 天收集血液樣品。進行外周血液計數 (粒細胞、淋巴球、紅血球、血小板、網狀血球) 及血漿血紅蛋白的測定。於鑑別出具有嚴重全血細胞減少的視窗後，在伴隨利用本發明教示之化合物治療期間重覆進行研究。

F. 典範化合物之製備

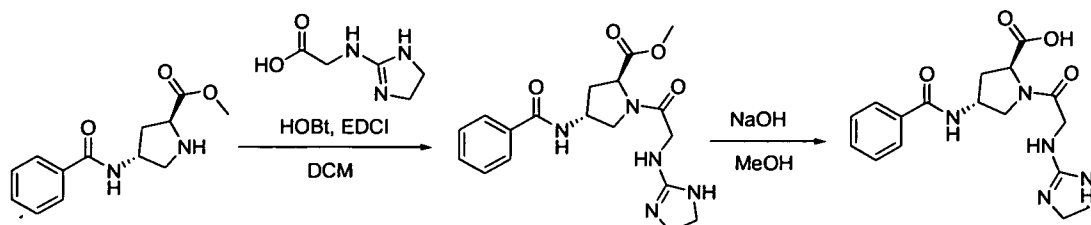
下述非限制性實施例係僅供例示說明本發明之教示。熟習此項技術者應瞭解到，有許多等效物及變化未例示但仍形成本發明教示之部分。

本發明教示之擬離胺酸化合物可藉由固相或溶液相合成方式來合成。關於此方面，在許多其他文獻中，參考 Fields 等人，“固相肽合成之原理及實際應用 (Principles and practice of solid-phase peptide synthesis)” (2002，第 2

版)。

反應圖 1 描述式 III 之化合物，(2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸之典範合成，其中 Y' 為 NHR^3 以及 R^3 非氫。

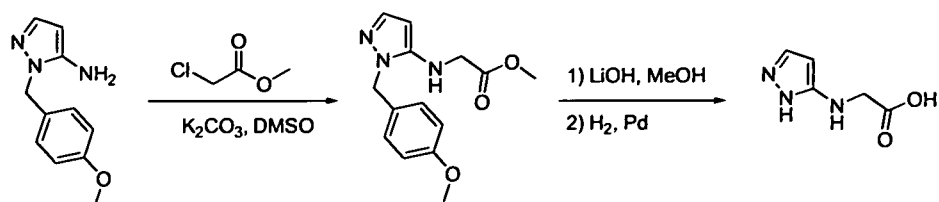
5 反應圖 1



不同的 N-取代胺基酸衍生物可用於合成其它式 I 之化合物 II，其中 Y' 為 NHR^3 以及 R^3 非氫。舉例而言，2-氯-1H-咪唑或 4-溴-1H-咪唑可利用溶於水中的甘胺酸處理（舉例而言，根據記載於 European Journal of Medicinal Chemistry (1989), 24(6), 623-5 之步驟），分別形成 2-(1H-咪唑-2-基胺基)乙酸或 2-(1H-咪唑-4-基胺基)乙酸，其可接著以類似反應圖 1 的方式，用於合成(2S, 4R)-1-(2-(1H-咪唑-2-基胺基)乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸或(2S, 4R)-1-(2-(1H-咪唑-4-基胺基)乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸。化合物，例如(2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(吡啶-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸、(2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(嘧啶-4-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸，以及(2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(嘧啶-2-基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸可類似地分別由 2-(吡啶-2-基胺基)乙酸、2-(嘧啶-4-基胺基)乙酸，以及 2-(嘧啶-2-基胺基)乙酸合成。

或者，甘胺酸衍生物可根據反應圖 2 合成。

反應圖 2

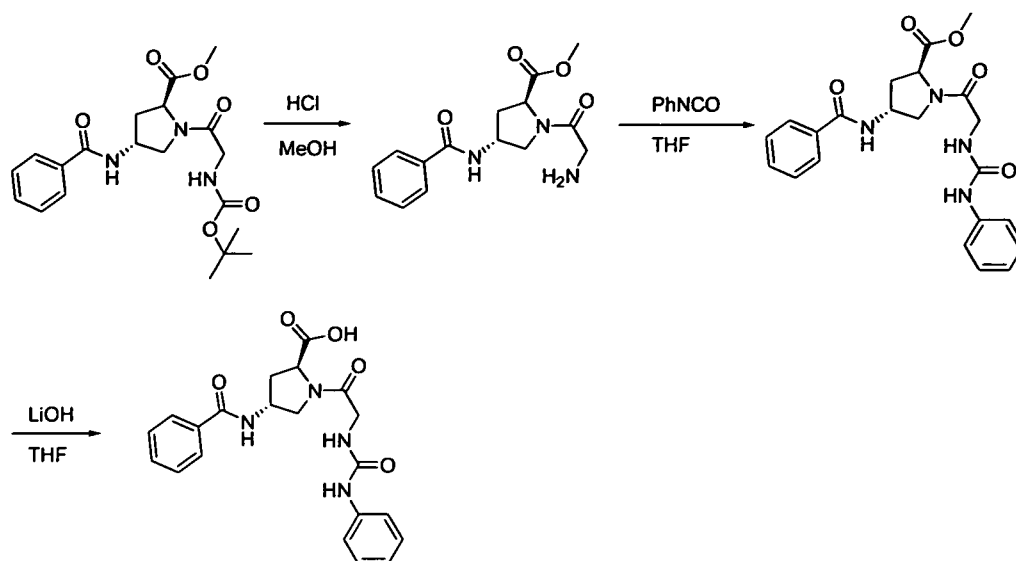


在上述實施例中，所產生之 2-(1H-吡唑-5-基氨基)乙酸，可使用反應圖 1 所示方法，用於合成(2S, 4R)-1-(2-(1H-吡唑-5-基氨基)乙酯基)-4-苯甲酯氨基吡咯烷-2-羧酸。

式 I 之化合物 I，其中 A 及 R¹ 與其等所鍵結之碳原子一起形成含有一或多個 N、O 或 S 原子之 5-20 員環雜芳基，可根據反應圖 1，利用適當的羧酸起始材料來合成。舉例而言，(2S, 4R)-4-苯甲酯氨基-1-(1H-咪唑-2-羧基)吡咯烷-2-羧酸、(2S, 4R)-4-苯甲酯氨基-1-(1H-吡唑-5-羧基)吡咯烷-2-羧酸，或(2S, 4R)-4-苯甲酯氨基-1-(1H-咪唑-5-羧基)吡咯烷-2-羧酸可根據反應圖 1，分別使用 1H-咪唑-2-羧酸、1H-吡唑-5-羧酸，或 1H-咪唑-5-羧酸來合成。

反應圖 3 說明式 III 之化合物的另一典型合成，其中 Y' 為 NHR³ 及 R³ 非氫。在此實施例中，(2S, 4R)-4-苯甲酯氨基-1-(2-(3-苯基脲基)乙酯基)吡咯烷-2-羧酸，R³ 為 C(O)NR⁶R⁷。

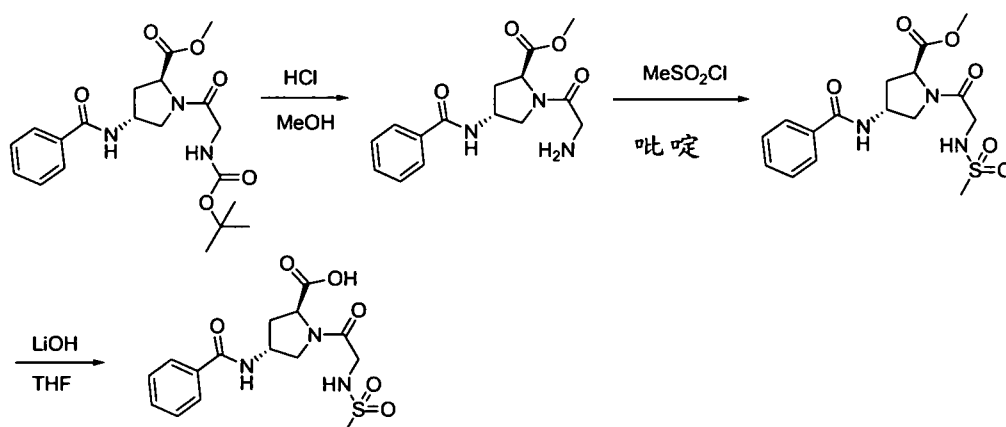
反應圖 3



不同的異氰酸酯（例如異氰酸甲酯或異氰酸異丙酯）可應用於反應圖 3 之合成，以產生其他式 III 的脲（例如 (2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(3-甲基脲基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸或 (2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(3-異丙基脲基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸）。

反應圖 4 說明 (2S, 4R)-4-苯甲醯胺基-1-(2-(甲基亞磺醯氨基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸，式 III 之化合物，其中 Y' 為 NHR^3 及 R^3 為 S(O)R^6 之典型合成。

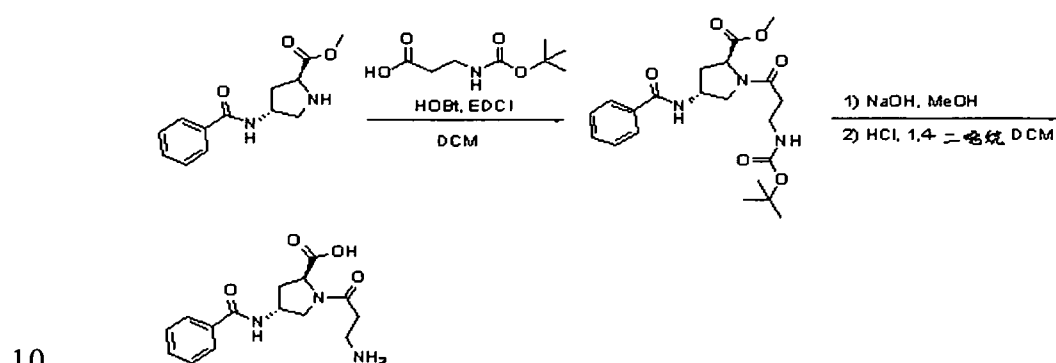
反應圖 4



由其它磺酰氯（例如乙磺酰氯或丙-2-磺酰氯）開始，使用反應圖 4 所示方法，可製備不同的式 III 之磺酰胺（例如(2S, 4R)-4-苯甲酰胺基-1-(2-(乙基亞磺酰氨基)乙基)吡咯烷-2-羧酸或(2S, 4R)-4-苯甲酰胺基-1-(2-(1-甲基乙基亞磺酰氨基)乙基)吡咯烷-2-羧酸）。

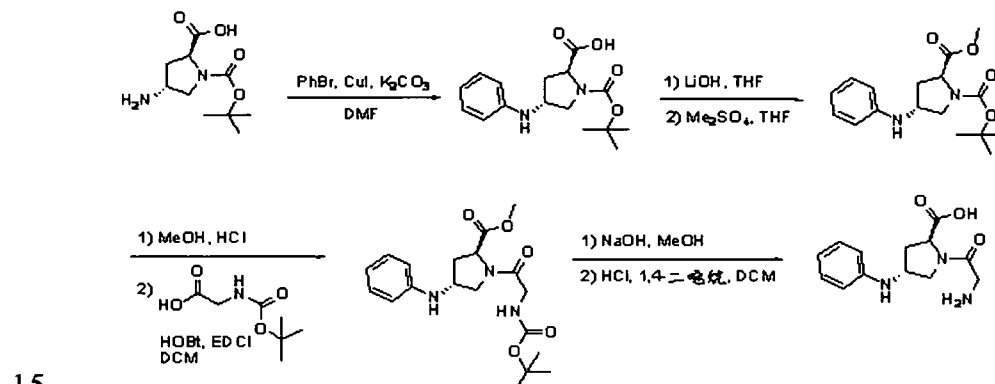
舉例而言，根據反應圖 5，可合成式 III 之化合物，其中 k 為 1 或 2（例如(2S, 4R)-1-(3-氨基丙基)-4-苯甲酰胺基吡咯烷-2-羧酸）。

反應圖 5



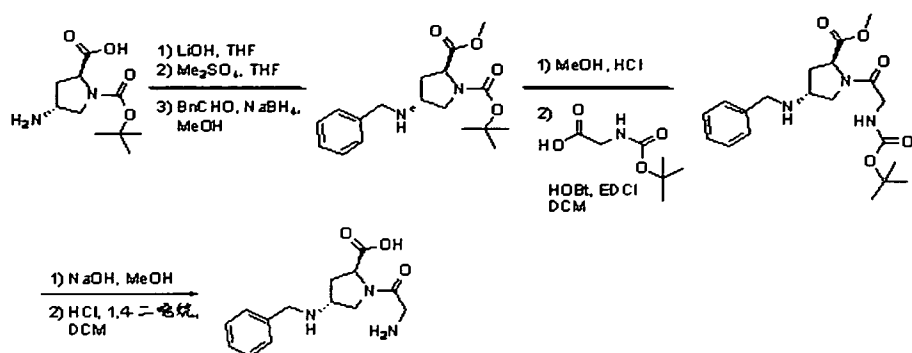
反應圖 6 顯示式 III 之化合物，(2S, 4R)-1-(2-氨基乙基)-4-(苯基氨基)吡咯烷-2-羧酸，其中 Z' 為 $(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基及 m 為 0 之典範合成。

反應圖 6



同樣地，反應圖 7 說明式 III 之化合物，(2S, 4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯甲基胺基)吡咯烷-2-羧酸，其中 Z' 為 $(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$ 芳基及 m 為 1 之典型合成。

反應圖 7

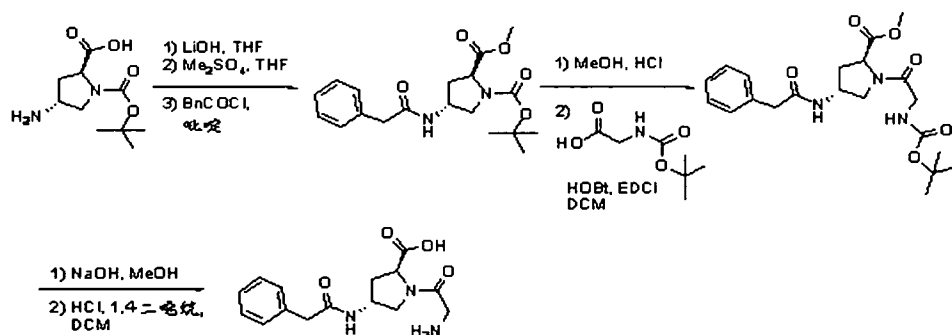


5

化合物，其中 Z' 為 $(\text{CH}_2)_m\text{-5-20}$ 員環雜芳基以及 m 為 0 或 1，亦可根據反應圖 6 或 7 之方法，使用適當的起始材料來製備。

反應圖 8 顯示式 III 之化合物，(2S, 4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-(2-苯基乙醯胺基)吡咯烷-2-羧酸，其中 Z' 為 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$ 芳基以及 m 為 1 的典型合成。

反應圖 8

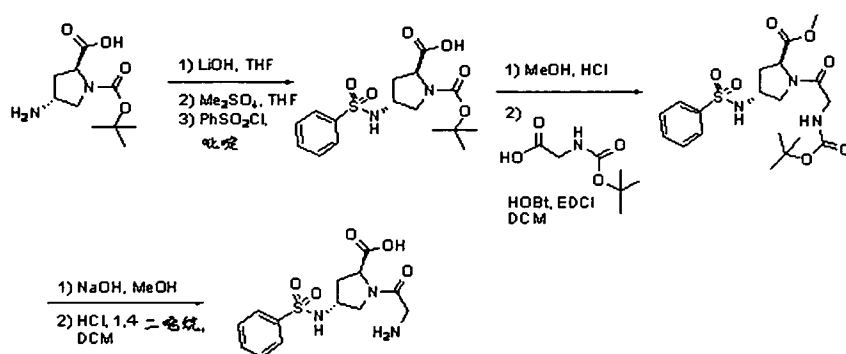


化合物，其中 Z' 為 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$ 芳基以及 m 為 2，

或 Z' 為 $C(O)(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基以及 m 為 1 或 2，亦可根據反應圖 8 之方法，使用適當的起始材料來製備。

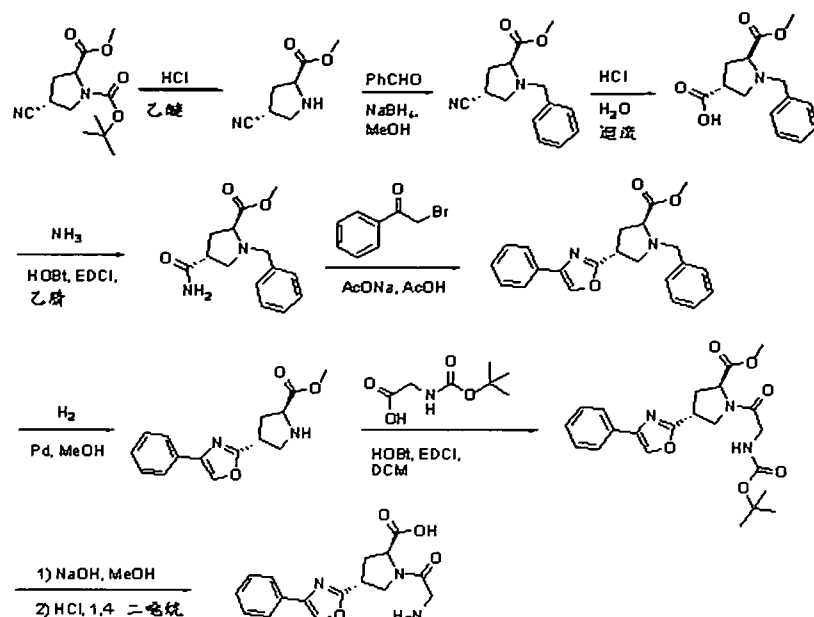
式 III 之化合物，其中 Z' 為 $S(O)_2(CH_2)_m-C_{6-20}$ 芳基或 $S(O)_2(CH_2)_m$ -5-20 員環雜芳基，可例如根據反應圖 9 來合成，反應圖 9 說明 (2S, 4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-(苯基亞磺醯氨基)吡咯烷-2-羧酸之合成。

反應圖 9



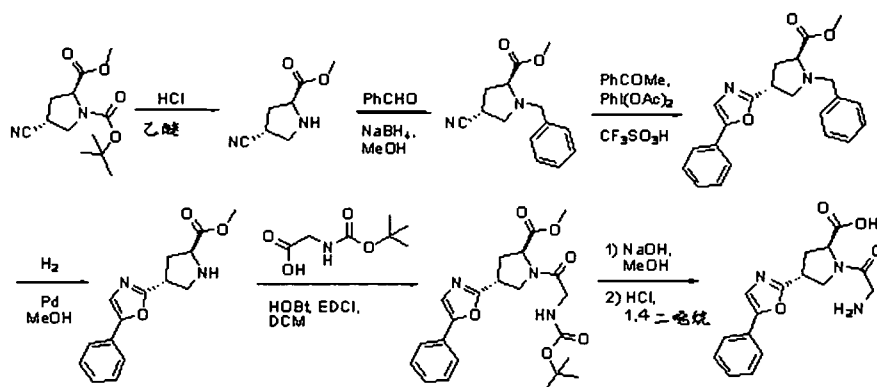
反應圖 10 顯示 (2S, 4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-(4-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸，式 II 之化合物，其中 B 為醯胺生物電子等排體（參見例如 *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(20), 3141-3152; 2003）。

反應圖 10



反應圖 11 說明另一式 II 之化合物，(2S, 4R)-1-(2-氨基乙醯基)-4-(5-苯基噁唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸，其中 B 為不同的
5 的醯胺生物電子等排體之合成（參見例如 Journal of Heterocyclic Chemistry (1998)，35(6)，1533-1534）。

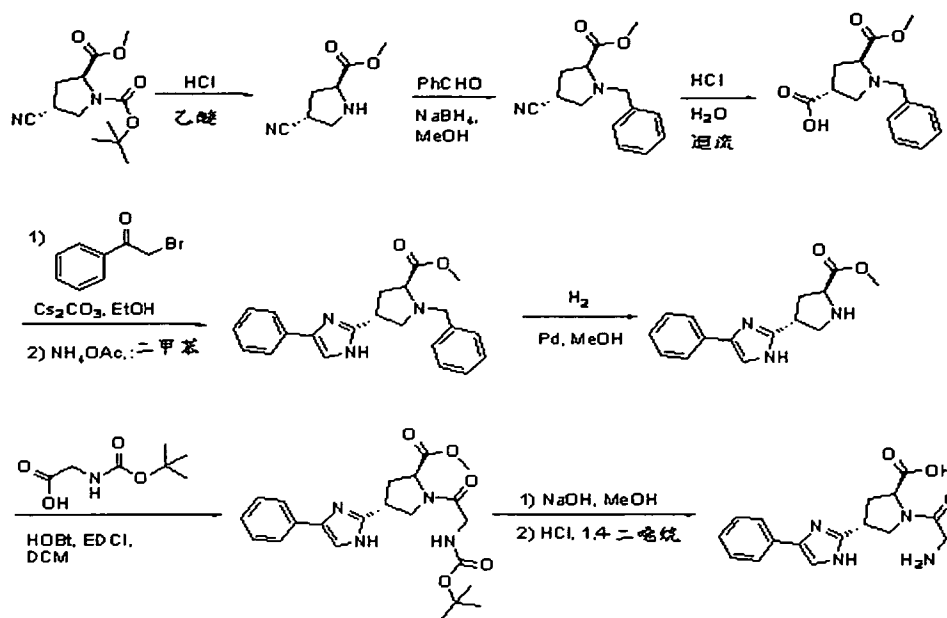
反應圖 11



又另一式 II 之化合物，其中 B 為胺生物電子等排體，
10 (2S, 4R)-1-(2-氨基乙醯基)-4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-羧酸，係顯示於反應圖 12（參見例如 Tetrahedron：

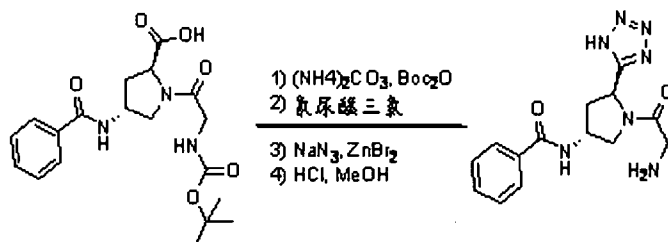
Asymmetry, 14(20), 3141-3152; 2003; Journal of Medicinal Chemistry, 44(18), 2990-3000; 2001)。

反應圖 12



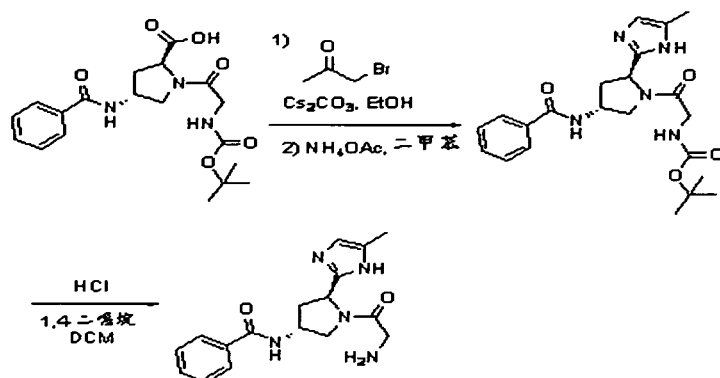
- 5 反應圖 13 說明式 II 之化合物，N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙醯基)-5-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺，其中 E 為羧酸生物電子等排體之典型合成。

反應圖 13



- 10 反應圖 14 顯示另一方法，藉其可合成式 II 之化合物，其中 E 為羧酸生物電子等排體（參見例如 Journal of Medicinal Chemistry, 44(18), 2990-3000; 2001)。

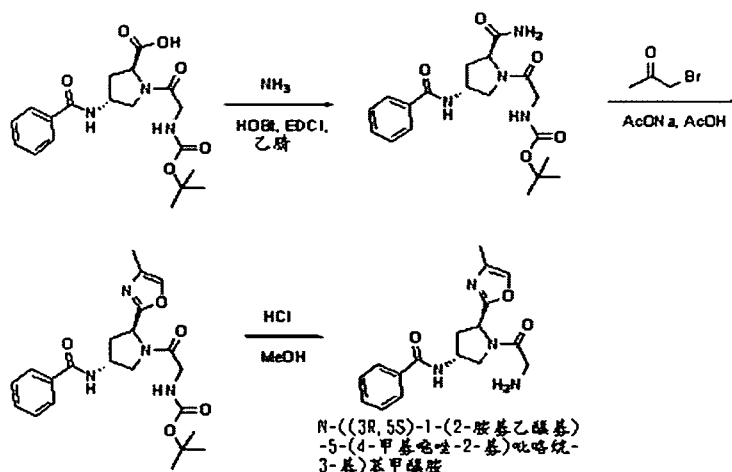
反應圖 14



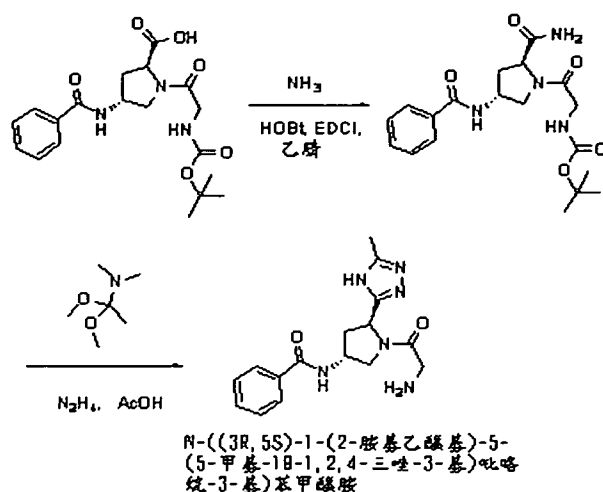
除了顯示於反應圖 14 之 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙醯基)-5-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺之外，具有不同的羧酸生物電子等排體之式 II 的化合物可根據此方法，使用不同的溴羧基試劑來合成（例如 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙醯基)-5-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺，或 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙醯基)-5-(5-異丙基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺）。

10 反應圖 15-17 說明另一用於合成式 II 之化合物，其中 E 為羧酸生物電子等排體的典型合成。

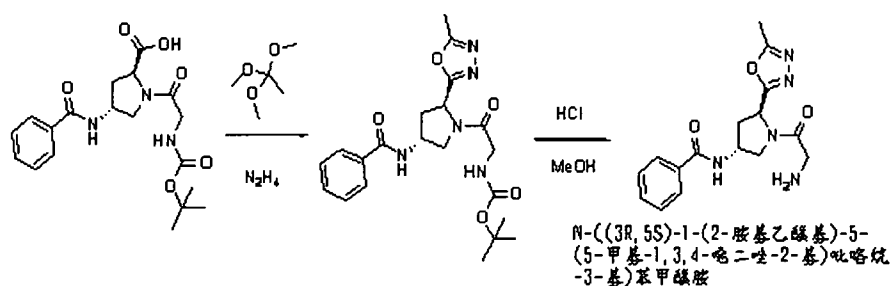
反應圖 15



反應圖 16



反應圖 17



- 5 除了顯示於反應圖 15-17 之化合物以外，具有不同羧酸生物電子等排體之化合物可根據此等方法，藉由改變試劑來合成。舉例而言，不同的溴化物試劑可使用於反應圖 15 中（例如製造 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙酯基)-5-(噁唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺）；不同的二甲基胺基縮酮可用於
- 10 反應圖 16 中（例如製造 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙酯基)-5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺或 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙酯基)-5-(5-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺）；以及不同的原酸酯可用於反應圖 17（例如製造 N-((3R,5S)-1-(2-氨基乙酯基)-5-(1,3,4-噁

二唑-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲醯胺)。

1. 一般胜肽之合成

本發明之教示的化合物可使用已揭露之合成方法來製備，舉例而言，在 WO 98/11125 中（其完整揭露內容已併入本案說明書中以供參考）。該合成方法將導致主要胜肽或具有三氟乙酸根相反離子之類似胜肽產物，以及其適於藥劑的製備。然而，在一些情況中，其可有利於自三氟乙酸根相反離子，藉由例如離子交換層析進行相反離子交換，以形成藥學上可接受或較佳的陰離子（例如乙酸根）。或者，主要胜肽或類似胜肽產物可重複地冷凍乾燥且溶於稀釋之鹽酸中以獲得純化的鹽酸鹽。

裝置及合成方案

當使用固相方法學時，改質之胜肽係使用 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)及第三丁氧基羰基(Boc)或其它適當的 N- α -胺基的保護基，以及例如烯丙基、Alloc、Dde、Z 等側鏈官能性，批式地在配備有聚丙烯過濾器的聚乙烯槽中合成。當使用溶液相技術時，在整個合成過程中，改質之胜肽係使用標準設備來合成。

溶液

20 溶液 DMF (N,N-二甲基甲醯胺, Riedel de-Häen, 德國) 係藉由通過裝填有強陽離子交換樹脂 (Lewatit S 100 MB/H 強酸, Bayer AG Leverkusen, 德國) 的管柱純化，以及在使用前藉由添加 3,4-二氫-3-羥基-4-氧代-1,2,3-苯並三嗪 (Dhbt-OH) 分析游離胺，若游離胺存在的話，產生黃色

(Dhbt-O-陰離子)。溶劑 DCM (二氯甲烷, 分析級, Riedel de-Häen, 德國) 係在未純化下直接使用。乙腈 (HPLC 級, Lab-Scan, Dublin Ireland) 係在未純化下直接使用。

胺基酸

- 5 Fmoc-及 Boc-保護之胺基酸係由 Advanced ChemTech (ACT), Bachem and NeoMPS 購得, 為適當之側鏈保護形式。

苯甲酸衍生物

- 苯甲酸衍生物係由 Aldrich 購得, 且在未進一步純化下
10 使用。

耦合試劑

耦合試劑二異丙基碳二亞胺 (DIC) 自 (Riedel de-Häen, 德國) 購得。

固態載體

- 15 胜肽係合成在自 Advanced ChemTech and Rapp 購得之 TentaGel (例如 SRam) 及聚苯乙烯 (例如 PAM 樹脂) 上。

催化劑及其它試劑

- 二異丙基乙胺 (DIEA) 係自 Aldrich, 德國購得, 以及乙二胺基係自 Fluka 購得, 胼、哌啶及吡啶係自 Riedel-de
20 Häen, Frankfurt, 德國購得。4-(N,N-二甲基胺基)吡啶 (DMAP) 係由 Fluka, 瑞士購得且用於作為涉及對稱酸酐之耦合反應的催化劑。乙二硫醇及苯硫基甲烷係自 Riedel-de Häen, Frankfurt, 德國購得。3,4-二氫-3-羥基-4-氧代-1,2,3-苯並三嗪 (Dhbt-OH)、1-羥基苯並三嗪

(HOBt)(HOAt)係由 Fluka，瑞士購得。

耦合製程

第一胺基酸可被耦合，作為自適當 N- α -胺基保護之胺基酸產生的 DMF 中對稱酸酐，以及後續的胺基酸可被耦合，作為藉由 DMF 中之 DIC，自適當之 N- α -胺基保護之胺基酸及 HOBt 或 HOAt 製成的原位產生的 HOBt 或 HOAt 酯類。醯化反應係藉由在 80°C 下進行水合茚三酮試驗檢查，以致能在試驗期間防止 Fmoc 脫保護 (B. D. Larsen, A. Holm, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 43, 1-9 (1994))。

10 保護基之脫保護作用 (Fmoc 及 Fm)

Fmoc 及 Fm 基之脫保護係藉由溶於 DMF 之 20% 哌啶 (1x5 及 1x10 min.)，接著藉由 DMF 沖洗 (5x15 ml，每次 5 min) 來進行，直至添加 Dhbt-OH 至排出的 DMF 中未檢測到黃色為止。

15 保護基之脫保護作用 (Boc 及 tBu)

Boc 及 tBu 基之脫保護係藉由溶於 DCM 之 50% TFA，v/v (2x2 min, 1x30 min) 處理，接著利用 DCM (6x2 min) 沖洗，以及接著利用具有溶於 DMF 之 5% DIEA，v/v (3x2 min) 的 DMF (2x2 min) 處理，以及最後接著利用 DMF (6x2 min) 水沖洗。

Aloc 及烯丙基之脫保護

將 3 當量之 Pd(PPh₃)₄ 溶於 15-20 ml 之 CHCl₃、AcOH、NMM (37:2:1) 的溶液，添加至肽樹脂。處理是在室溫下，伴隨使 N₂ 流通過混合物起泡，持續 3 小時。

25 Hobt-酯之耦合

將 3 當量之 N- α -胺基保護之胺基酸，與 3 當量之 HOBt 及 3 當量之 DIC 一起溶解於 DMF 中，以及接著添加至樹脂中。

預形成對稱生酸酐

- 5 六當量之 N- α -胺基保護之胺基酸係溶於 DCM 中並冷卻至 0°C，添加 DIC (3 當量) 以及持續反應 10 分鐘。在真空下去除溶劑，以及將剩餘物溶解於 DMF 中。將溶液立即添加至樹脂中，接著添加 0.1 當量之 DMAP。

使用 TFMSA 自樹脂切斷化合物

- 10 在室溫下，利用 90% 三氟乙酸 (TFA, Riedel-de Häen, Frankfurt, 德國)、4% 三氟甲磺酸 (TFMSA, Aldrich)、2% 乙二硫醇、4% 苯硫基甲烷 (v/v)，處理肽基-樹脂 30-60 分鐘。利用 TFA 沖洗經過濾的樹脂，以及在真空下蒸發濾液及洗出液。利用乙醚沖洗殘餘物，自三氟乙酸-水冷凍乾燥。利用高效能液體層析法 (HPLC) 分析粗冷凍乾燥產品，以及藉由電噴灑游離質譜儀 (ESMS) 鑑定。

使用 TFA 自樹脂切斷化合物

- 20 在室溫下，利用 95% 三氟乙酸 (TFA, Riedel-de Häen, Frankfurt, 德國) - 水 (v/v) 或 95% TFA 及 5% 乙二硫醇 (v/v)，處理肽基-樹脂 2 小時。利用 95% TFA-水沖洗經過濾的樹脂，以及在真空下蒸發濾液及洗出液。利用乙醚沖洗殘餘物，自乙酸-水冷凍乾燥。利用高效能液體層析法 (HPLC) 分析粗冷凍乾燥產品，以及藉由電噴灑游離質譜儀 (ESMS) 鑑定。

- 25 製備型 HPLC 條件

製備型層析係利用配備有AFC2000自動餾分收集器／自動取樣器之VISION Workstation (PerSeptive Biosystem) 進行。VISION-3軟體係使用於儀器控制及數據取得。

管柱

5 Kromasil (EKA Chemicals) KR100-10-C8 100Å, C-8, 10 μm; CER 2230, 250×50, 8 mm或VYDAC 218TP101550, 300Å, C-18, 10-15 μm, 250×50 mm。所使用的緩衝液系統包括A: MQV中0,1% TFA; B: 0,085% TFA, 10% MQV, 90% MeCN。流速為35-40 ml/min以及管柱溫度為25°C。在
10 215 nm及280 nm下進行UV檢測。針對個別胜肽最適化適當的梯度。

分析型HPLC條件

梯度HPLC分析係使用Hewlett Packard HP 1100 HPLC系統來進行，該系統係由HP 1100四級泵、HP 1100自動取
15 樣器、HP 1100恆溫管柱及HP 1100多波長檢測器來進行。LC軟體之Hewlett Packard Chemstation (rev. A.06.01) 係用於儀器控制及數據取得。對於分析型HPLC而言，適當地使用不同的管柱，例如VYDAC 238TP5415, C-18, 5 μm, 300Å或Jupiter, Phenomenex 00F-4053-E0; 5 μm, C-18, 300Å,
20 150×4,6 mm及其他。緩衝液系統包括A: MQV中0,1% TFA; B: 0,085% TFA, 10% MQV, 90% MeCN。流速為1 ml/min。較佳之管柱溫度為40°C。UV檢測係在215 nm下進行。如上所述，針對個別胜肽最適化適當的梯度。

質譜

胜肽係溶解於適當梯度之甲醇 (Labscan , Dublin , Ireland)、Milli-Q 水 (Millipore , Bedford , MA) 及甲酸 (Merck , Damstadt , 德國) (50 : 50 : 0.1 v/v/v) , 獲得界於 1 及 10 mg/ml 之間的濃度。藉由 ESI-TOF-MS , 使用 LCT 質譜儀 (Micromass , Manchester , UK) , 在正極性模式中分析胜肽溶液 (20 ml) , 精確度為 ± 0.1 m/z。

固相合成

在所有合成中，乾樹脂係置於配備有供過濾之聚丙烯過濾器的聚乙烯槽中。樹脂係於 DMF 中膨脹。第一胺基酸係如上述般耦合為預成的對稱酸酐或預活化的 HOBt 酯。下述胺基酸係如同上述般，依序耦合成預形成的 HOBT 酯。除非另外指明，所有耦合皆持續至少 2 小時。在所有例子中，苯甲酸衍生物耦合至擬離胺酸胺基酸上之側鏈胺基官能基，係使用預形成之 HOBT-酯來進行。將最終胜肽產物自固體載體切除以及藉由上述之 HPLC 及 MS 分析。

在所有例子中，苯甲酸衍生物係官能化成羧酸且係藉由 THF 中的 DIC，耦合成原位產生的 HOBt 酯。

所有耦合皆持續至少 2 小時。如同前述般，藉由在 80°C 下進行水合茚三酮試驗，檢查醃化作用。於完成合成之後，利用 DMF (3×15 ml，每次 1 min)、DCM (3×15 ml，每次 1 min)、乙醚 (3×15 ml，每次 1 min) 沖洗胜肽-樹脂以及在真空下乾燥。接著如上述般自樹脂切除胜肽並冷凍乾燥。

於如上述般使用製備型 HPLC 純化後，收集胜肽產物以及藉由 ES-MS 確認胜肽的同一性。

典範之液相合成

將具有未保護羧酸 (1 當量) 之適當保護的胺基酸或羥基-或巰基乙酸與 DIC (1 當量) 及 HOBt (1 當量) 一起溶於 DMF 中。於預活化 1 小時後，將具有未保護之胺基 (1.1 當量) 的適當保護之擬離胺酸結構單元 (LM) 與 TEA (1.3 當量) 一起添加，以及在室溫下攪拌混合物隔夜。

將反應混合物蒸發至乾燥以及將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。利用 (1) 鹽酸水溶液 (0.1 M) 及 (2) 氫氧化鈉水溶液 (0.1 M) 及 (3) 水萃取乙酸乙酯相。利用 MgSO_4 處理有機相 (傾析)，過濾及蒸發至乾。

若保護基係以 tBu 為主，則使用 TFA/DCM，若保護基係以苯甲基為主，則使用 Pd 環己烯，若保護基以苄基為主，則使用哌啶 / DCM，若保護基係以 Dde 為主，則使用肼，使 LM 之剩餘經保護的胺基脫保護。於完成脫保護反應 (1-2 小時) 後，蒸發反應混合物至乾。利用乙醚沖洗殘餘物以及與 1.3 當量之 TEA 一起溶於 DMF 中，以及最後添加至經取代之苯甲酸 (1 當量) 的溶液中，該苯甲酸已利用溶於 DMF 中之 DIC (1 當量) 及 HOBt (1 當量) 處理而預活化。耦合反應係持續隔夜。

將反應混合物蒸發至乾燥以及將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。利用 (1) 鹽酸水溶液 (0.1 M) 及 (2) 氫氧化鈉水溶液 (0.1 M) 及 (3) 水萃取乙酸乙酯相，以去除過量的起始材料。利用 MgSO_4 處理有機相 (傾析)，過濾及蒸發至乾。

若保護基係以 tBu 為主，則使用 TFA/DCM，若保護基

係以苯甲基為主，則使用Pd環己烯，若保護基以苄基為主，則使用哌啶/DCM，若保護基係以Dde為主，則使用胼，使LM之剩餘經保護的胺基脫保護。於完成脫保護反應（1-2小時）後，蒸發反應混合物至乾。利用乙醚沖洗殘餘物，且溶於TFA/水中，以及使用製備型HPLC純化。於如上述般使用製備型HPLC純化後，收集胜肽產物以及藉由ES-MS確認胜肽的同一性。

2. 化合物 2 之固相合成：(2S4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸

10 將 PAM-樹脂(Advanced Chemtech)於 DMF 中膨潤，利用 DMF 中之 5% 三乙胺(TEA)沖洗，以及利用 DMF 沖洗，直至添加 Dhbt-OH 於排出的 DMF 中未檢測到黃色為止。(2S4R)Boc-4Amp(Fmoc)-OH 係如下耦合成對稱酸酐。

將 3 當量之(2S4R)Boc-4Amp(Fmoc)-OH 溶解於 DCM 15 中並冷卻至 0°C。添加 DIC(1.5 當量)並持續反應 10 分鐘。在真空下去除溶劑以及將殘餘物溶解於 DMF 中。將溶液立即添加至樹脂中，接著添加 0.1 當量的 DMAP。持續耦合至隔夜。利用 DMF 沖洗去除過量的耦合試劑。利用 DMF 中之 20% 哌啶處理（1x5 及 1x10 min.）處理，進行 Fmoc 20 基之脫保護，接著利用 DMF 沖洗，直至添加 Dhbt-OH 於排出的 DMF 中未檢測到黃色為止。

苯甲酸之耦合係依下述進行。將 3 當量之苯甲酸與 3 當量之 HOBt 及 3 當量之 DIC 一起溶解於 DMF 中，以及接著添加至樹脂。持續耦合至隔夜。利用 DMF 沖洗去除過量

的耦合試劑。在 Boc 基脫保護之前，利用 DCM 處理樹脂。藉由 DCM 中 50%TFA, v/v, (2×2min, 1×30 min) 處理，進行 Boc 基之脫保護，接著利用 DCM 沖洗，以及接著利用 DMF 沖洗，以及接著利用 DMF 中 5%DIEA, v/v, 沖洗，以及最後接著利用 DMF 沖洗。

Boc-Gly-OH 之耦合係依下文所述般進行。將 3 當量之 Boc-Gly-OH 與 3 當量之 HOBt 及 3 當量之 DIC 一起溶於 DMF 中，以及接著添加至樹脂中。持續耦合 2 小時。藉由利用 DMF 沖洗，去除過量的耦合試劑。重覆耦合及持續至隔夜。在自固態載體切除胜肽之前，利用 DCM 沖洗胜肽樹脂，以及接著利用乙醚沖洗，以及最後在真空下乾燥。

如下文所述般，自 PAM-樹脂切除二胜肽。利用三氟乙酸 (TFA, Riedel-de Haën) 處理胜肽-樹脂，以及在 10 分鐘後，在室溫下，添加體積對應 TFA 總體積為 10%之三氟甲磺酸 (TFMSA, Aldrich)，以及持續反應 2 小時。利用 TFA 沖洗過濾之樹脂。藉由添加乙醚自 TFA-溶液中沈澱出原材料。收集原材料，為棕色油狀物。接著利用水萃取乙醚溶液，以及蒸發水相。利用製備型 HPLC (Vydac C18—管柱) 純化全部量的原材料：緩衝液 A：溶於水之 0.1% TFA；緩衝液 B：90% AcCN；0.1% TFA；9.9% 水。流速：35ml/min。梯度：0 -47 min 100% A 至 75% A (線性)。HPLC 純度：99%。MS：計算值 M+H=291.12；實測值 M+H=291.7。

3. 化合物 2 之溶液相合成

於 NaHCO_3 (58.64 g, 0.698 mol) 於水 (625 mL) 之溶液

中，一部分一部分地添加 *N*-BOC-反-4-胺基-L-脯胺酸甲酯鹽酸鹽(50 g, 0.1745 mol, CNH Technologies, 98%)，接著添加 EtOAc(500 mL)。將混合物冷卻至 0°C。在 0°C 下，在 25 分鐘的期間，添加苯甲醯基氯(20.26 mL, 0.1745 mol)於

5 EtOAc(100 mL)中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h。使相分離且利用 2x200 mL 之 EtOAc 萃取水相。利用 200 mL 之 1N HCl、100 mL 之飽和 NaHCO₃ 溶液、100 mL 之鹽水沖洗合併之有機層，在 MgSO₄ 上乾燥，以及濃縮以提供

10 60.67 g 之(2S, 4R)-1-第三丁基-2-甲基-4-苯甲醯胺基吡咯烷-1,2-二羧酸酯，為重油（產率 99.8%；依殘餘 EtOAc 調整之產率 94%）。¹H NMR(CDCl₃, δ, ppm; 二構象異構物): 7.78-7.7 (m, 2 H), 7.56-7.4 (m, 3 H), 6.25-6.1 (m, 1 H), 4.8-4.67 (m, 1 H), 4.51-4.41 (m, 0.4 H), 4.34 (dd, *J* = 7, 7 Hz, 0.6 H), 3.97-3.84 (m, 1 H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 11, 4

15 Hz, 0.6 H), 3.39 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 0.4 H), 2.47-2.21 (m 2 H), 1.46 (s, 3.6 H), 1.43 (s, 5.4 H). MS (*m/z*, 正 ESI, M+Na): 371。

將(2S, 4R)-1-第三丁基-2-甲基-4-苯甲醯胺基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(60.19 g, 含有 5.6% EtOAc; 0.1631 mol)溶於

20 Et₂O (100 mL)中，以及在真空下蒸發溶劑以去除殘餘的 EtOAc。將殘餘的油溶於 Et₂O(100 mL)中。添加溶於 Et₂O 之溶液(700 mL)（溫和放熱；在約 5 分鐘後進行沈澱）。在室溫下攪拌混合物 21 h。在此時，添加 200 mL 之溶於 Et₂O 之 2N HCl 溶液，以及另外再攪拌混合物 24 h。過濾沈澱

物，利用 500 mL 之乙醚沖洗，以及在真空、室溫下乾燥 24 h，以提供 46.03 g 之 (2S, 4R)- 甲基 4- 苯甲醯胺基吡咯烷-2- 羧酸酯鹽酸鹽 (產率 99%)。¹H NMR (CD₃OD, δ , ppm): 7.91-7.84 (m, 2 H), 7.6-7.44 (m, 3H), 4.78 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.69-4.59 (m, 1 H), 3.77 (dd, J = 12, 6.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J = 12, 5 Hz, 1 H), 2.67-2.5 (m, 2 H). MS (m/z , 正 ESI, M+H): 249。

於 BOC-Gly-OH (28.13 g, 0.1606 mol) 及 1- 羥基苯並三唑 (0.1686 mol, 25.64 g; 含有 11.12 wt% H₂O) 於 THF (1.3 L) 之溶液中，添加 N-(3- 二甲基胺丙基)-N'- 乙基碳二亞胺 (0.1686 mol, 32.328 g) (燒瓶 A)。在室溫下攪拌混合物 4 h，接著停止攪拌，以及容許油性殘餘物沈降。在分液燒瓶 (燒瓶 B) 中，在 15 分鐘的期間，將 NaOH (0.1606 mol; 32 mL 之 5N 溶液) 添加至 (2S, 4R)- 甲基 4- 苯甲醯胺基吡咯烷-2- 羧酸酯鹽酸鹽 (0.1606 mol, 45.73 g) 於 THF (0.52 L) 之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物 10 min，在此期間大部分固體已溶解。於燒瓶 A 中製備 HOBt 酯之溶液。在室溫下，在 15 分鐘的期間，將燒瓶 A 添加至燒瓶 B，留下油性殘餘物。利用 250 mL 之 THF 沖洗燒瓶 A 中的殘餘物，以及自重油傾析出 THF 溶液並添加至燒瓶 B 中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物 40 min。添加水 (500 mL)，以及在真空下濃縮混合物以去除 THF (~550 mL 殘餘體積)。添加 EtOAc (500 mL)，接著添加鹽水 (300 mL)。相分離且利用 2x300 mL 之 EtOAc 萃取水相。利用 2x250 mL 之 1N HCl、2x250 mL 之

飽和 NaHCO_3 溶液，以及 150 mL 之鹽水沖洗合併之有機層，接著在 MgSO_4 上乾燥，以及濃縮以提供 48.31 g 之 (2S, 4R) 甲基-4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸酯，為泡沫固體(產率 74%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ , ppm; 二構象異構物): 7.81-7.72 (m, 2 H), 7.57-7.39 (m, 3 H), 6.41 (d, $J = 6$ Hz, 0.8 H), 6.25 (d, $J = 6$ Hz, 0.2 H), 5.32 (br. s, 1 H), 4.88-4.74 (m, 1 H), 4.65 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 4.11-3.86 (m, 2 H), 3.83-3.78 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.69-3.56 (m, 1 H), 2.65-2.3 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H). MS (m/z , 正 ESI, $\text{M}+\text{Na}$): 428。

在 -1 至 1°C 下，在 15 min 期間，於 (2S, 4R) 甲基-4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基-胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸酯 (23.33 g, 0.0575 mol) 於甲醇 (450 mL) 之溶液中，添加 NaOH (0.2875 mol, 144 mL 之 2N 水溶液)。在 -5 至 -1°C 下攪拌混合物 2.5 h。在 -3 至 1°C 下，在 25 min 期間，添加 HCl (0.2875 mol, 144 mL 之 2N 水溶液)。在真空下蒸餾 MeOH，接著添加 500 mL 之 EtOAc。飽和添加 NaCl 於水相中，以及使相分離。利用 2x250 mL 之 EtOAc 萃取水相，以及將合併的 EtOAc 溶液在 MgSO_4 上乾燥，以及濃縮，以提供 22.54 g 之 (2S, 4R) 4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸，為白色泡沫狀固體(含有 6.6 wt% 之 EtOAc；依殘餘 EtOAc 調整之產率 94%)。 ^1H NMR (CD_3OD , δ , ppm): 7.87-7.79 (m, 2 H), 7.58-7.42 (m, 3 H),

4.81-4.7 (m, 1 H), 4.69-4.56 (m, 1 H), 4.05-3.72 (m, 3 H),
3.67-3.49 (m, 1 H), 2.64-2.28 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H). MS
(m/z , 正 ESI), $M+H$: 392; $M+Na$: 414。

將(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)
5 乙醯基)吡咯烷-2-羧酸(21.97 g; 含有 6.6 wt% 之 EtOAc;
0.0524 mol, 依殘餘 EtOAc 調整)溶解於二噁烷(100 mL)
中。在真空下蒸發溶劑, 去除殘餘之 EtOAc。將殘餘物溶
解於無水二噁烷(200 mL)中, 以及在 10-12°C 下添加
HCl(100 mL 之新鮮製備的於二噁烷中之~3.6 N 溶液)。容
10 許溶液加熱至室溫(於約 2 min 後進行沈澱)。在室溫下攪拌
反應混合物 21 h, 在此時添加 30 mL 之~3.6N HCl 溶液,
以及將混合物另外再攪拌 5.5 h。使用 N_2 氣壓, 過濾沈澱
的固體, 利用 4x25 mL 之二噁烷沖洗, 以及在真空、室溫
下乾燥 24 h, 以提供 18.7 g 之粗產物, 為白色固體。將粗
15 產物溶解於 *i*-PrOH(104 mL)中, 以及在 1 h 期間內, 添加
210 mL 之乙醚(在乙醚添加時立即形成沈澱)。攪拌混合
物 1 h, 利用 N_2 氣壓過濾, 利用 2x50 mL 之 3:1 的
 Et_2O -*i*-PrOH 溶液沖洗, 以及在真空、室溫下乾燥 24 h, 以
及在 40°C 下乾燥 48 h, 提供 15.7 g 之(2S, 4R)-1-(2-胺基乙
20 醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸鹽酸鹽。 1H NMR
(DMSO- d_6 , δ , ppm, 二構象異構物): 8.77 (d, $J = 7$ Hz, 0.8
H), 8.71 (d, $J = 7$ Hz, 0.2 H), 8.68-7.95 (br, 2 H), 7.92-7.83
(m, 2 H), 7.59-7.43 (m, 3 H), 4.87-4.79 (m, 0.2 H), 4.68-4.54
(m, 0.8 H), 4.54-4.44 (m, 1 H), 4.0 – 3.47 (m, 4 H),

2.47-2.12 (m, 2 H). HRMS 計算值： $C_{14}H_{18}N_3O_4$ (M+H)：

292.1297，實測值：292.1294。

4. 化合物 64-68 及 70-78 之合成

在氮氣氣體環境下，利用冰冷卻，將(2S, 4R)-4-苯甲醯
 5 胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸
 (0.05 g, 0.1 mmol)、1-羥基苯並三唑單水合物(*Aldrich*, 0.021
 g, 0.15 mmol, 1.2 當量)及 1-(3,3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二
 亞胺鹽酸鹽(*Aldrich*, 0.029 g, 0.15 mmol, 1.2 當量)溶解於乙
 腈(15 mL)。在 2 小時的期間，使溫度逐漸增高至室溫，以
 10 及在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應溶液再次冷卻至 0°C，
 添加 25-30% 對應之胺的水溶液（由 *Aldrich* 獲得的純試劑
 製備）(0.1 mL)，以及利用冷卻持續攪拌 30 分鐘以及接著
 在室溫下攪拌 2 小時。將乙腈(5 mL)添加至反應混合物中，
 以及在真空下去除揮發物質。藉由矽膠(*EMD*, 0.040-0.063
 15 mm)層析法（展開溶劑：3-5% 梯度甲醇-二氯甲烷）純化半
 固態殘餘物，獲得對應的醯胺，產率 80-87%。

在氮氣氣體環境中，將前述步驟獲得的產物溶解於無
 水二氯甲烷(10 mL)，以及添加鹽酸(*Aldrich*)之 1 M 醚溶液
 (1 mL)，同時保持溫度低於 30°C。在氮氣氣體環境中攪拌
 20 反應混合物隔夜。過濾沈澱物，利用二氯甲烷(2 mL)及乙
 醚(2 mL)沖洗，以及在高度真空下乾燥，獲得對應化合物
 64-68 及 70-78 的鹽酸鹽，產率 75-84% 以及純度至少 98%。

5. 化合物 80：(2S, 4R)-1-(2-乙醯胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺 基吡咯烷-2-羧酸之合成

在室溫下，在氮氣氣體環境中，利用攪拌於(2S,4R)-1-(2-氨基-乙醯基)-4-苯甲醯基氨基-吡咯烷-2-羧酸(0.05 g, 0.17 mmol)及三乙胺(*Aldrich*)(0.19 mL, 1.37 mmol, 8 當量)於丙酮(3 mL)的溶液中，緩慢地加入乙酸酐(0.13 mL, 1.37 mmol, 8 當量)。攪拌混合物 3 小時，另一方面藉由 LCMS 監測。在完成時， Upon completion, 在真空下去除揮發物質以及藉由製備型 HPLC (管柱：Xterra MSC18 50×250 mm, 10u) 純化殘餘物，使用 40/60 至 90/10 甲醇/水梯度 (於甲醇中之 0.1% 甲酸以及於水中之 0.1% 甲酸)，提供 0.020 g (產率 35%) 之所欲產物，為白色固體，在有機溶劑的溶解度有限。

6. 化合物 81：(2S, 4R)-4-苯甲醯基氨基-1-(2-(甲基氨基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸之合成

在氮氣氣體環境中，在 0°C 下，於(2S, 4R)-甲基 4-苯甲醯基氨基吡咯烷-2-羧酸酯 (化合物 2 之合成的中間產物) (0.05 g, 0.20 mmol)、1-(3,3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(*Aldrich*) (0.043 g, 0.22 mmol, 1.1 當量)、1-羥基苯並三唑單水合物(*Aldrich*) (0.030 g, 0.22 mmol, 1.1 當量)及 2-(第三丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸(*Aldrich*) (0.038 g, 0.20 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)之溶液中，添加 *N*-甲基嗎啉(0.05 mL)。在 2 小時期間內，容許反應混合物加熱至室溫，且在室溫下攪拌隔夜。在真空下去除揮發物質，以及藉由矽膠(*EMD*, 0.040-0.063 mm)層析法 (展開溶劑：3-5% 梯度 甲醇/二氯甲烷) 純化殘餘物，獲得 0.064 g (產率 75%)

之耦合產物，(2S, 4R)- 甲基 4- 苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸酯。

在 0°C 下，在氮氣氣體環境中，在 5 分鐘的期間，於上述醯胺(0.064 g, 0.15 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中，添加
 5 2N 氫氧化鈉之水溶液(0.38 mL, 0.75 mmol, 5 當量)。藉由 LCMS 監測反應以及在 2 小時內完成。在 0°C 下，在 5 分鐘的期間，添加 2N 鹽酸水溶液(*Aldrich*)(0.38 mL, 0.75 mmol, 5 當量)。在真空下蒸餾掉甲醇。添加乙酸乙酯(10 mL)及水(1 mL)。使氯化鈉飽和水相，並使相分離。利用乙酸
 10 乙酯(2×10 mL)萃取水相。在硫酸鎂上乾燥合併的有機部分，並濃縮，以提供白色泡沫狀產物(2S, 4R)-4- 苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸，其係在未純化之下使用於下個步驟中。

在氮氣氣體環境中，將由前述步驟取得的酸溶解於無
 15 水二氯甲烷(10 mL)中，以及添加鹽酸(*Aldrich*)之 1 M 醚溶液(1 mL)，同時保持溫度低於 30°C。在氮氣氣體環境下攪拌反應混合物隔夜。過濾所形成的沈澱物，利用二氯甲烷(2 mL)、乙醚(2 mL)沖洗，以及在高度真空下乾燥。藉由製備型 HPLC (管柱：Xterra MSC18 19×150 mm) 進一步純
 20 化殘餘物，使用 5% 至 95% 甲醇／水梯度 (溶於甲醇之 0.1% 甲酸以及溶於水之 0.1% 甲酸)，提供 0.026 g (3 步驟以上 38%) 之所欲產物。

7. 化合物 82：(2S, 4R)-4- 苯甲醯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸之合成

在室溫下，在氮氣氣體環境中，利用攪拌，於
 (2S,4R)-1-(2-氨基-乙醯基)-4-苯甲醯基氨基-吡咯烷-2-羧酸
 (化合物 2, 0.05 g, 0.17 mmol) 及三乙胺 (*Aldrich*) (0.048 mL,
 0.34 mmol, 2 當量) 於丙酮 (3 mL) 之溶液中，緩慢添加三氟
 乙酸酐 (0.024 mL, 0.17 mmol)。利用藉由 LCMS 小心地監
 5 測，攪拌混合物 1.5 小時。在完成時，在真空下去除揮發
 物質以及藉由藉由製備型 HPLC (管柱: Xterra MSC18
 50×250 mm, 10u) 純化殘餘物，使用 5% 至 95% 甲醇/水
 梯度 (溶於甲醇之 0.1% 甲酸以及溶於水之 0.1% 甲酸)，提
 10 供 0.012 g (產率 18%) 之所欲產物。

8. 化合物 84: (2S, 4R)-4-苯甲醯基-1-(2-(二甲基氨基) 乙 醯基) 吡咯烷-2-羧酸之合成

在室溫下，於 (2S,4R)-1-(2-氨基-乙醯基)-4-苯甲醯基氨基-吡咯烷-2-羧酸 (化合物 2, 0.05 g, 0.17 mmol) 於甲醇 (3
 15 mL) 之溶液中，添加 37% 甲醛水溶液 (*Aldrich*) (0.1 mL)。在
 此溫度下攪拌所得之混合物 3 小時，接著冷卻至 0°C，以及
 在 5 分鐘的期間，一部分一部分地添加氰基硼氫鈉
 (*Aldrich*) (0.043 g, 0.69 mmol, 4 當量)。在室溫下攪拌 1 小
 時後，在真空下去除溶劑，以及藉由製備型 HPLC (管柱:
 20 XTerra MS C18, 5u, 19×150mm) 純化固態殘餘物，使用 5
 % 至 95% 甲醇/水梯度 (溶於甲醇之 0.1% 甲酸以及溶於
 水之 0.1% 甲酸)，提供 0.017 g (產率 31%) 之所欲產物。

9. 化合物 85: (2S, 4R)-4-苯甲醯基-1-(2-甲醯基乙醯基) 吡咯烷-2-羧酸之合成

在 0℃ 下，將乙酸酐(Acros)(0.32 mL, 3.4 mmol, 10 當量)逐滴地添加至(2S,4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸(化合物 2, 0.1 g, 0.34 mmol, 1 當量)於甲酸中之溶液(J.T.Baker) (1 mL)。於完成添加後，容許反應混合物

5 加熱至室溫，且再攪拌 24 小時。藉由 TLC 及 LCMS 監測反應混合物。添加額外量之乙酸酐(0.32 mL, 3.4 mmol, 10 當量)，及在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。添加冰水(1 mL)及在真空下去除揮發物質，產生油狀粗產物，進一步藉由 HPLC (管柱：Waters Atlantis 19×150 mm)純化，使用 0.1

10 % 甲酸於 H₂O/MeOH 20-40% MeOH，15 分鐘期間之梯度，獲得 0.031 g(29%)之所欲產物。

上述歸納的一般製程係使用於表 1 中列示的典範化合物之合成。

表 1

化合物	名稱	MH+ 實測值	MH+ 計算值	HPLC 純度	產率 %
1	(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-硝基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸	336.17	336.11	89	18
3	(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸	305.2	305.14	87	28
4	(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸	321.18	321.13	95	37

6	(2S, 4R)1-(2-氨基-4-羧基-丁酰基)-4-苯甲酰基氨基-吡咯烷-2-羧酸	363.16	363.14	97	18
11	(2S, 4S)1-(2-氨基-乙酰基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧酸	321.05	321.13	99	35
12	(2S, 4S)1-(2-氨基-乙酰基)-4-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧酸	305.27	305.14	99	37
13	(2S, 4S)1-(2-氨基-乙酰基)-4-(4-硝基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧酸	336.18	336.11	99	40
14	(2S, 4S)1-(2-氨基-乙酰基)-4-(苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧酸	291.29	291.12	99	15
24	3-(2-氨基-乙酰基氨基)-5-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸	327.22	327.12	99	25
26	3-(2-氨基-乙酰基氨基)-5-苯甲酰基氨基-苯甲酸	313.13	313.11	99	10
28	(2S, 4R){[4-(4-硝基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧基]-胺基}-乙酸	336.19	336.11	97	39
29	(2S, 4R){[4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧基]-胺基}-乙酸	321.29	321.13	97	30
30	(2S, 4R)2-{[4-(4-甲基-苯甲酰基氨基)-吡咯烷-2-羧基]-胺基}-乙酸	305.28	305.14	98	28

35	(2S, 4S){[4-(苯甲醯基氨基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸	291.29	291.12	95	24
36	(2S, 4S){[4-(4-甲氧基-苯甲醯基氨基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸	321.35	321.13	97	33
37	(2S, 4S){[4-(4-硝基-苯甲醯基氨基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸	336.09	336.11	92	37
38	(2S, 4S){[4-(4-甲基-苯甲醯基氨基)-吡咯烷-2-羰基]-胺基}-乙酸	305.29	305.14	95	41
39	[2-胺基-3-(4-苯甲醯基氨基-苯基)-乙醯基胺基]-乙酸	341.22	341.14	98	20
40	{2-胺基-3-[4-(4-甲氧基-苯甲醯基氨基)-苯基]-乙醯基胺基}-乙酸	371.28	371.15	93	56
41	{2-胺基-3-[4-(4-硝基-苯甲醯基氨基)-苯基]-乙醯基胺基}-乙酸	386.28	386.12	93	45
42	{2-胺基-3-[4-(4-甲基-苯甲醯基氨基)-苯基]-乙醯基胺基}-乙酸	355.25	355.15	77	40
43	[(1-苯甲醯基-咪唑烷-2-羰基)-胺基]-乙酸	277.17	277.11	90	22
44	{[1-(4-硝基-苯甲醯基)-咪唑烷-2-羰基]-胺基}-乙酸	322.15	322.09	95	24

48	(3-氨基-5-苯甲酰基 氨基-苯甲酰基胺 基)-乙酸	313.33	313.11	98	22
49	(3-氨基-5-(4-甲氧 基-苯甲酰基氨基)- 苯甲酰基胺基)-乙 酸	343.29	343.12	89	45
50	(3-氨基-5-(4-甲基- 苯甲酰基氨基)-苯 甲酰基胺基)-乙酸	327.21	327.12	96	40
51	(3,5-二氨基-苯甲酰 基胺基)-乙酸	209.11	209.08	98	51
52	(2S, 4R)4-苯甲酰基 氨基-1-(2-羟基-乙 酰基)-吡咯烷-2-羧 酸	292.15	292.29	93	25
54	3-苯甲酰基氨基 -5-(2-羟基-乙酰基 胺基)-苯甲酸	314.10	314.09	96	12
56	1-苯甲酰基-3-(2-羟 基-乙酰基)-咪唑烷 -2-羧酰胺	278.12	278.09	95	17
64	(2S, 4R)1-(2-氨基 乙酰基)-4-苯甲酰 胺基吡咯烷-2-羧酰 胺	291	291.1	98	77
65	(2S, 4R)1-(2-氨基 乙酰基)-4-苯甲酰 胺基-N-甲基吡咯烷 -2-羧酰胺	305	305.1	>99	82
66	(2S, 4R)1-(2-氨基 乙酰基)-4-苯甲酰 胺基-N-乙基吡咯烷 -2-羧酰胺	317.1	318.1	>99	76
67	(2S, 4R)1-(2-氨基 乙酰基)-4-苯甲酰 胺基-N-異丙基吡咯 烷-2-羧酰胺	333.2	333.2	>99	81

68	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丙基吡咯烷-2-羧醯胺	331.3	331.2	99	84
69	(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧醯胺	391	391.2	>99	80
70	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(戊烷-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺	361.1	361.2	>99	81
71	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環戊基吡咯烷-2-羧醯胺	359	359.2	99	81
72	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-異丁基吡咯烷-2-羧醯胺	347	347.2	99	79
73	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丁基吡咯烷-2-羧醯胺	345	345.2	>99	78
74	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-第三丁基吡咯烷-2-羧醯胺	346.9	347.2	>99	83
75	(2S, 4R)1-(2-氨基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-2-羧醯胺	374.9	375.2	>99	75

76	(2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯胺基-N-((R)-3-甲基丁烷-2-基)吡咯烷-2-羧酯胺	361	361.2	99	80
77	(2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯胺基-N-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基)吡咯烷-2-羧酯胺	374.9	375.2	99	83
78	(2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯胺基-N-苯基吡咯烷-2-羧酯胺	367.2	366.9	99	82
79	(2S, 4R)1-(2-氨基乙酯基)-4-苯甲酯胺基-N-((R)-四氫呋喃-3-基)吡咯烷-2-羧酯胺	360.3	360.2	>99	13
80	(2S, 4R)1-(2-乙酯胺基乙酯基)-4-苯甲酯胺基吡咯烷-2-羧酸	334.1	334.1	>99	35
81	(2S, 4R)4-苯甲酯胺基-1-(2-(甲基胺基)乙酯基)-吡咯烷-2-羧酸	306.2	306.1	>99	38
82	(2S, 4R)4-苯甲酯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙酯胺基)乙酯基)吡咯烷-2-羧酸	388	388.1	>99	18
83	(2S, 4R)4-苯甲酯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酯基)吡咯烷-2-羧酸	392.3	392.2	>99	30

84	(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(二甲基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸	320	320.1	>99	31
85	(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-甲醯胺基乙醯基)吡咯烷-2-羧酸	320.1	320.1	>99	29

G. 生物分析數據

1. 化合物對鈣引發之心律不整的效果

根據本發明教示之化合物之抗心律不整的效果，根據 Lynch
5 等人(1981)，*J Cardiovasc. Pharmacol.* 3：49-60 之模型，在
鈣-引發之心律不整的活體模型中檢測。利用腹腔投藥（IP）K
他命（Ketamine）(75 mg/kg)及美托咪啉（medetomidine）(1
mg/kg)，麻醉雄性 CD-1 老鼠。將 i.v.導管插入尾靜脈。藉
由將不銹鋼 ECG 電極放置在右前肢及左前肢上，持續記錄
10 導程 II（lead II）ECG 訊號。接地電極係放置在右後肢上。
使用 Gould 生理圖組件及 po-ne-mah 數據獲取軟體，放大
及過濾訊號。於 90 秒之平衡期間後，將測試化合物注射入
尾靜脈（在 30 秒期間）。測試利用載劑預治療的老鼠以作
為對照組動物。所有實驗中，注射體積為 100 μ l/30g 老
15 鼠。CaCl₂ 之輸液（30 mg/mL，0.1 mL/min/30g 老鼠，
100 mg/kg/min）係在藥物或載劑之 IV 投藥後 3 分鐘開始。
距心肌細胞傳導阻斷開始的時差，係以自 CaCl₂ 輸液開始
直至第一次心律不整發生的時間來測定。第一次傳導阻斷
係定義為第一 RR 區間，大於或等於 3 倍之自預治療期間

的一 RR-區間。第一次心律不整發生為第二級 AV-阻斷 (AV 傳導之間歇衰竭，其特徵為未伴隨 QRS complex (代表心室去極化) 的 P-波) 或第二級 SA 阻斷 (延長的 RR-區間及無前面的 P-波之 QRS-complex)。反應係相對時間來表示，直至第二級 AV-阻斷發生於經載劑處理的老鼠中。

利用載劑 (0.9% 生理食鹽水) 預治療的雄性老鼠在所有天數中皆檢測，以作為未處理動物中對照組的測量。在所有實驗中，注射體積為 $100\ \mu\text{L}$ 。距心律不整開始的時差，係以自 CaCl_2 輸液開始直至第一次傳導阻斷發生的時間來測定，該傳導阻斷係以 SA 或 AV 傳導之間歇衰竭來定義，其特徵在於延遲的 P-波活化 (SA 阻斷) 或未伴隨 QRS complex 之 P-波 (AV 阻斷)。距 AV 阻斷開始的時差係描述於下文表 2 中。

表 2

化合物	AV 阻斷的時間(sec.)
生理食鹽水(對照組)	62-78
2	134.7
6	117.9
26	122.8
52	135.6
54	121.7
56	128.1
64	111.7
65	115.2
66	122.7
67	134.4
68	143.8
80	111.5
81	123.2
82	113.8
83	110.9
84	108.8

依循表 2 顯示的數據，利用本發明教示的化合物範圍來預治療老鼠，在 CaCl_2 輸液後之老鼠體內，造成距 AV 阻斷時間的一致性增加。因此本發明教示的化合物呈現抗心律不整的特性。

2. 化合物對代謝壓力引發之心房傳導減慢的效果

在代謝壓力下維持傳導的能力可如 Haugan 等人 (J.

Cardiovasc. Electrophysiol., 2005 : 16 : 537-545) 所述般，在活體外模型中檢測。藉由頸部重擊殺死大白鼠 (300-400 g)。快速地切除心臟並轉移至含有 37°C 充氧之改質 Tyrodes 緩衝液的小盤中，該緩衝液含有 (以 mM 計) : NaCl 136、KCl 4、MgCl₂ 0.8、CaCl₂ 1.8、HEPES 5、MES 5、葡萄糖 6，及 pH 7.3。小心地解剖左心房，以及自左心房心耳取得約 2×6 mm 之組織樣品，且放置於組織室 (體積 5 ml) (Steiert Organ Bath, Hugo Sach Electronic, 德國)。該室在整個研究中係以 10 ml/min 之速率，灌注 37°C 充氧之改質 Tyrodes 緩衝液。

雙極刺激電極 (塗覆鐵氟龍(Teflon)之不銹鋼，直徑 75 μ M) 係放置在組織的一端。使用矩形脈衝，以刺激器 (Hugo Sachs, 215 型) 經由分隔單元 (萬用分隔刺激器 263 型 (Universal Isolated Stimulator Unit type 263), Hugo Sachs, 德國) 輸送之雙閾值 (歷時刺激 0.2 ms)，在 1 Hz 下進行刺激。

將二分隔的純鉍微電極 (World Precision Instruments, 針尖阻抗 3.5-4.0 M Ω) 沿著用於記錄心房 CV 之製備物的縱軸的線放置。由刺激電極至第一及第二微電極的距離分別為 1.5-2.0 mm 及 3.0-4.0 mm。每一微電極係連接至前置預放大器 (訊號之 10×放大)。預放大器係連接至生物電位放大器模組，其係透過 Hugo Sachs PLUGSYS 連接至數據獲取系統。訊號係在 1 kHz 下過濾以及在 10 kHz 下取樣。

於 30 分鐘的平衡期間後，在 1 Hz 下開始放置。在前

20 分鐘之記錄期（基線期），室係灌注 37°C 充氧之改質 Tyrodes 緩衝液，pH 7.3。接著在另外 20 分鐘的期間內（預治療期間），將測試樣品（化合物 2）或對照組添加至灌注緩衝液。在預治療 20 分鐘後，將灌注改為 37°C 無葡萄糖、無充
5 氧之 Tyrodes 緩衝液，pH 7.3（有或無感興趣的化合物），40 分鐘（代謝壓力期間）。此等實驗的結果係圖示於第 1 圖中。

參考第 1 圖，在含有對照組的製備物中，傳導速度降低 22%。相對地，在利用化合物 2 處理的製備物中，與基
10 線相較，心房傳導速度未改變。

依循第 1 圖所示數據，利用本發明教示之化合物預治療的隔離大白鼠心房條狀物，顯著地預防代謝壓力引發之心臟傳導緩慢。心臟疾病，例如心房纖維顫動、心房撲動、心室頻脈及心室纖維顫動的特徵皆在於存在異常的心臟傳
15 導減慢。因此，透過對心臟傳導的作用，預期本發明教示的化合物能發揮抗心律不整功效。

3. 血漿穩定性分析

為了說明本發明教示的化合物之血漿穩定性，以 1Mm 之濃度，在 37°C 下，將本發明教示的化合物與雄性大白鼠
20 血漿一起培養（1：1 血漿：pH 7.4 緩衝液）。於 3 小時後，利用冷乙腈終止反應。將溶液離心，以及利用 LC-MS 分析上清液，使用下述的 HPLC 條件：Thermo Hypersil-Keystone Aquasil C18 管柱（50mm×2.1mm, 5 μ M），在室溫下；溶劑 A：溶於水之 0.1% 甲酸；溶劑 B：溶於乙腈之 0.1% 甲酸；

溶劑梯度：在 2.5 分鐘期間，100%A 至 50%A，在 1.5 分鐘期間至 10%A，以及回到 100%A 及再平衡 1.5 分鐘；流速：0.8 mL/min。化合物之殘留百分比係藉由將 3 小時培養樣品之 LC-MS 訊號面積計數，除以時間 = 0 之面積計數來計算。此等實驗的結果係歸納於下文表 3 中。

表 3

化合物	殘留%
2	93
64	27
65	87
66	100
67	100
68	96
69	92
70	93
71	90
72	88
73	95
80	100
81	100
82	34
83	100
84	100
85	107

4. 代謝穩定性分析

為了說明化合物在第一相（相 I）代謝下的穩定性，將

本發明教示的化合物，在 37°C 下，以 1 μ M 濃度及 0.5 mg/mL 之蛋白質濃度，與雄性大白鼠肝微粒體一起培養。於 15 min 後，利用冷乙腈終止反應。離心溶液並利用 LC-MS 分析上清液，使用描述於上述第 3 節中所描述的 HPLC 條件。殘留百分比係藉由將 15 分鐘培養樣品 LC-MS 面積計數除以時間 = 0 時之面積計數來計算，以及化合物之半生期係使用一級反應動力學導出。基於此分析，化合物 2、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、80、81、82、83 及 84 在雄性大白鼠肝微粒體中具有大於 30 分鐘之半生期。

5. 狗梗塞尺寸及再灌注心律不整模型

如同 Hennan 等人於 (*J. Exp. Pharmacol. Ther.*, 317, 236-43 (2006)) 描述般，對患有 60-分鐘急性心肌梗塞的狗，進行化合物 2 之試驗及及 4 hr 再灌注。在再灌注之前，進行化合物 2 之 10 分鐘靜脈注射 (IV) 投藥，以導管+IV 輸液，劑量：0.25 μ g/kg 導管+0.19 μ g/kg/hr 輸液 (n=6)；2.5 μ g/kg 導管+ 1.9 μ g/kg/hr 輸液 (n=7)；25 μ g/kg 導管+ 19 μ g/kg/hr 輸液 (n=6)；75 μ g/kg 導管+ 57 μ g/kg/hr 輸液 (n=5)；載劑對照組 (n=7)。在再灌注期間定量心室過早收縮 (PVC's)。四或以上之連續 PVC's 定義為心室頻脈 (VT)。與對照組相較 (23.0 $\pm$ 6.1)，利用二最高劑量之化合物 2 (1.7 $\pm$ 0.8；2.2 $\pm$ 1.4 發生次數；p<0.05)，顯著地降低 VT 之總發生率。於投藥二最高劑量之化合物 2 後，總 PVC's 顯著地由對照組動物之 11.1 $\pm$ 1.6% 下降至 2.0 $\pm$ 0.7% 及 1.8 $\pm$ 0.8%。梗塞尺寸，以左心室的百分比表示，投藥二最高劑量之化合物，顯著地

由對照組之 19.0 ± 3.5 下降至 7.9 ± 1.5 及 $7.1 \pm 0.8\%$ ($p < 0.05$)。此等結果證實本發明教示的化合物為具有心臟保護功效的有效抗心律不整化合物。

6. 活體外細胞膨潤及染料吸收模型

5 能夠證明細胞保護作用的胜肽可於局部缺血引發之細胞膨潤及染料吸收的活體外模型中確認。在此實驗中，藉由在過度表現連接蛋白 43 之經培養 C6 神經膠質瘤細胞之代謝抑制作用所引發的有機螢光染料 (calcein) 吸收，研究化合物 2 對此有機螢光染料吸收的作用。細胞係在控制條件下，及
10 在 40 分鐘的存在有機螢光染料 (calcein) ($200 \mu\text{M}$) 之刺激局部缺血 (SI) 期間培養。於培養後，使細胞接受表面螢光顯微術，測定有機螢光染料 (calcein) 的吸收。在 SI 培養基中的 C6 細胞培養物，染料吸收增加至高於對照組的 5 倍。吸收係劑量依賴性地被化合物 2 抑制，以及在 $100 \mu\text{M}$ 化
15 合物 2 (相對於載劑，SI 可引發反應相對降低 32% ; $p < 0.05$) 獲得最小量的吸收。對照組細胞在 40 分鐘壓力期間膨潤，而利用化合物 2 處理的細胞無膨潤。

已描述於本案說明書中的改變、改良及其他實施態樣，在未偏離本發明之精神及本發明教示的主要特徵下，
20 將可由熟習該項技術者得知。因此，本發明教示之範圍並非由前述例示性之說明所定義，而是由後文中的申請專利範圍來定義，以及意欲包含所有落在申請專利範圍之等效意義及範圍內的所有改變。

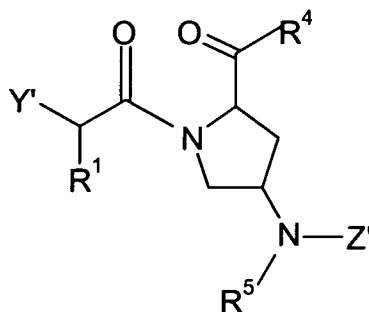
【圖式簡單說明】

第1圖顯示研究化合物在代謝壓力引發之動脈傳導減緩上及在活體外模型（Haugan 等人描述於 *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*，16，537-545（2005）中之功效的試驗結果。

【主要元件符號說明】：無

十、申請專利範圍：

1. 一種具有式 III 之化合物或其藥學上可接受之鹽類或水合物，



III

其中：

R^1 為 H；

Y' 為 NR^2R^3 ，其中 R^2 為 H 且 R^3 係選自於 H、 C_{1-10} 烷基、 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ；

R^4 為 OH 或 NH_2 ；

R^5 及 R^6 係獨立地選自於 H 及 C_{1-10} 烷基；以及

Z' 係苯甲醯基，其選擇性地經 1 至 5 個 Q 基取代，其中各個 Q 基係獨立地選自於 F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $O-C_{1-10}$ 烷基、OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-10}$ 烷基)、 $N(C_{1-10}$ 烷基) $_2$ 及 $NHC(O)C_{1-10}$ 烷基，

或選自於下列之化合物：

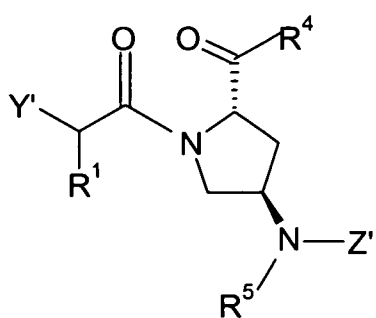
1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丙基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環戊基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丁基吡咯烷
-2-羧醯胺；

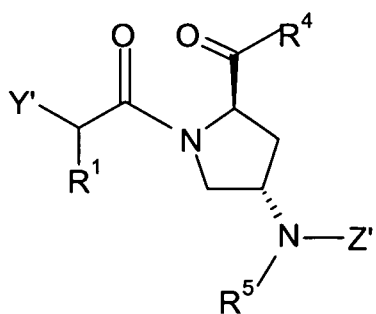
4-苯甲醯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯基)吡
咯烷-2-羧酸；及其藥學上可接受之鹽類或水合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為 H。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為 $C(O)R^6$
及 R^6 為 H 或選擇性地經取代之 C_{1-10} 烷基。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其具有
下述結構：



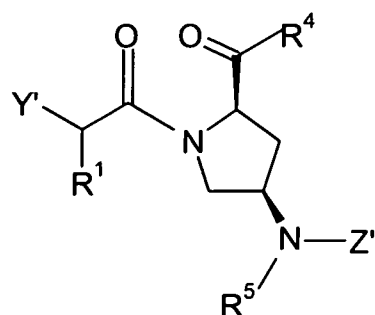
，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其具有
下述結構：



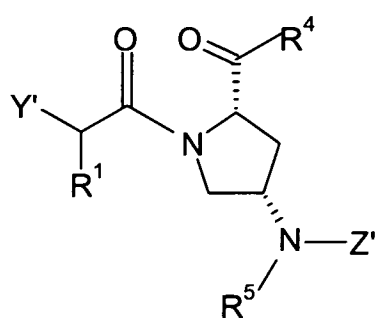
，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其具有
下述結構：



，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其具有下述結構：



，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係：

1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-硝基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸；

1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；或

1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-羥基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

9. 如申請專利範圍第 1 或 8 項之化合物，其係：

(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-硝基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸；

(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；或

(2S, 4R)1-(2-胺基-乙醯基)-4-(4-羥基-苯甲醯基胺基)-吡咯烷-2-羧酸；

或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係：

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-甲基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-乙基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-異丙基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丙基吡咯烷-2-羧醯胺；

4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(戊烷-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環戊基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-異丁基吡咯烷-2-羧醯胺；

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丁基吡咯烷-2-羧醯胺；或

1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-第三丁基吡咯烷-2-羧醯胺；

或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

11. 如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其係：

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-甲基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-乙基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-異丙基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丙基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-(戊烷-3-基)吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環戊基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-異丁基吡咯烷-2-羧醯胺；

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-環丁基吡咯烷-2-羧醯胺；或

(2S, 4R)1-(2-胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基-N-第三丁基吡咯烷-2-羧醯胺；

或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係：

1-(2-乙醯胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸；

4-苯甲醯胺基-1-(2-(甲基胺基)乙醯基)-吡咯烷-2-羧酸；

4-苯甲醯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；或

4-苯甲醯胺基-1-(2-甲醯胺基乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

13. 如申請專利範圍第 1 或 12 項之化合物，其係：

(2S, 4R)1-(2-乙醯胺基乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯

烷-2-羧酸；

(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(甲基胺基)乙醯基)-吡咯烷-2-羧酸；

(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；

(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；或

(2S, 4R)4-苯甲醯胺基-1-(2-甲醯胺基乙醯基)吡咯烷-2-羧酸；或其藥學上可接受之鹽類或水合物。

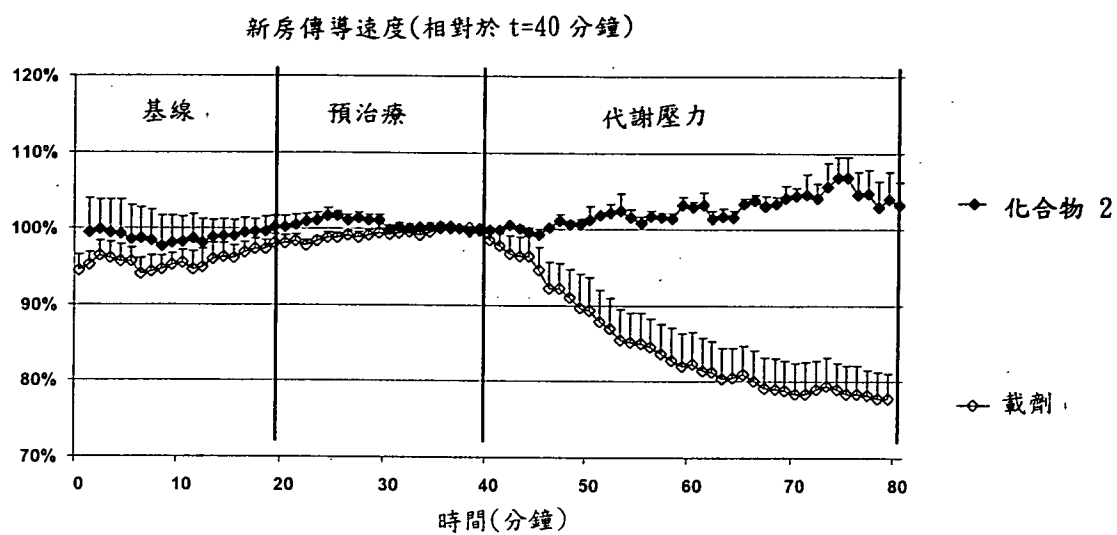
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯基胺基-吡咯烷-2-羧酸，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其係(2S, 4R) 1-(2-胺基-乙醯基)-4-苯甲醯胺基吡咯烷-2-羧酸，或其藥學上可接受之鹽類或水合物。
16. 一種藥學組成物，包含根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，或其藥學上可接受之水合物，以及藥學上可接受之載體。
17. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係供用於治療。
18. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係供用於預防或治療病理狀況之方法中，其中該病理狀況係局部缺血。
19. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合

- 物，其係供用於預防或治療哺乳動物之一或多個器官的局部缺血損傷之方法中。
20. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係供用於預防或治療病理狀況之方法中，其中該病理狀況為心血管疾病。
21. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係供用於預防或治療如申請專利範圍第 20 項之病理狀況的方法中，其中該心血管疾病係心房纖維顫動、心房撲動、心室頻脈或心室纖維顫動。
22. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係供用於預防或治療如申請專利範圍第 18 至 21 項中任一項之病理狀況的方法中，其中該化合物係配製成供非經腸投藥或口服投藥。
23. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療病理狀況，其中該病理狀況係局部缺血。
24. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療哺乳動物之一或多個器官的局部缺血損傷。
25. 一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療病理狀況，其中該病理狀況為心血管疾病。
26. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該心血管疾病係心房纖維顫動、心房撲動、心室頻脈或心室纖維顫動。

第 95148422 號專利申請案申請專利範圍替換本 102.2.27.

27. 如申請專利範圍第23至26項中任一項之用途，其中該化合物係配製成供非經腸投藥或口服投藥。

1/1



第 1 圖