



(21)申請案號：106111422

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/14 (2006.01)

C07D231/20 (2006.01)

C07D249/04 (2006.01)

C07D249/12 (2006.01)

C07D249/18 (2006.01)

C07D257/04 (2006.01)

C07D261/18 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07F9/6503 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/08

美國

61/657,229

2013/03/07

美國

61/773,969

(71)申請人：施萬生物製藥研發 I P 有限責任公司 (美國) THERAVANCE BIOPHARMA R&amp;D IP, LLC (US)

美國

(72)發明人：休斯 亞當 D HUGHES, ADAM D. (GB)；佛羅瑞 梅莉沙 FLEURY, MELISSA (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 152 頁

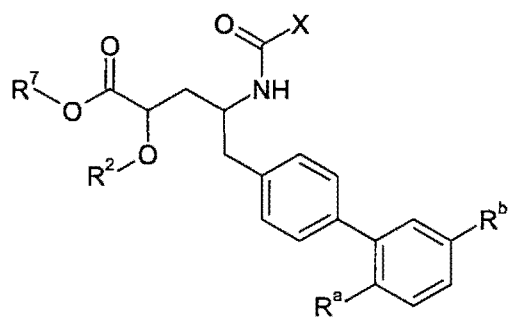
(54)名稱

腦啡肽酶抑制劑

NEPRILYSIN INHIBITORS

(57)摘要

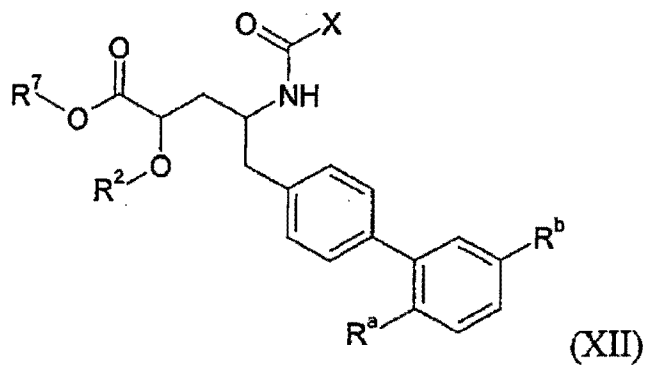
在一個態樣中，本發明係關於具有式 XII 之化合物：



(XII)

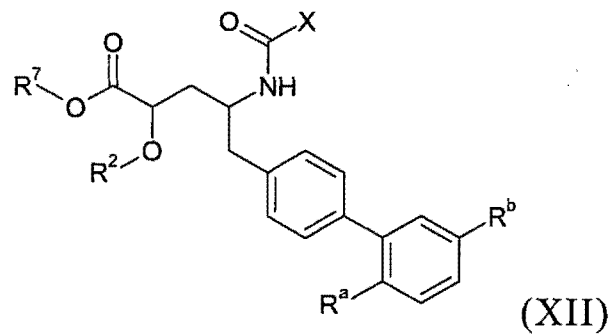
其中  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^2$ 、 $R^7$  及  $X$  如說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。本文所述之該等化合物為具有腦啡肽酶抑制活性之化合物的前藥。在另一態樣中，本發明係關於包含此等化合物之醫藥組合物；使用此等化合物之方法；及用於製備此等化合物之方法及中間物。

In one aspect, the invention relates to compounds having the formula XII:



where  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ , and  $X$  are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds described herein are prodrugs of compounds having neprilysin inhibition activity. In another aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds; methods of using these compounds; and processes and intermediates for preparing these compounds.

特徵化學式：



※ 申請案號：106111422 (由102120448分割)

※ 申請日：102/06/07

※IPC 分類：

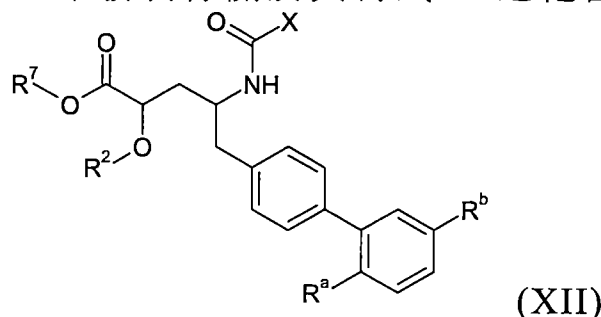
【發明名稱】

腦啡肽酶抑制劑

NEPRILYSIN INHIBITORS

【中文】

在一個態樣中，本發明係關於具有式XII之化合物：

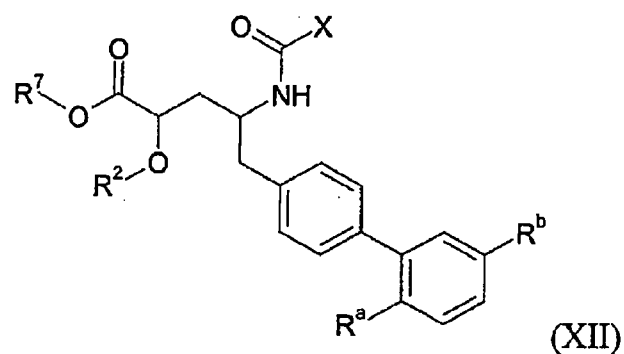


其中 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 及X如說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。本文所述之該等化合物為具有腦啡肽酶抑制活性之化合物的前藥。在另一態樣中，本發明係關於包含此等化合物之醫藥組合物；使用此等化合物之方法；及用於製備此等化合物之方法及中間物。

*G07D 231/14* (2006.01)  
*G07D 231/20* (2006.01)  
*G07D 249/04* (2006.01)  
*G07D 249/12* (2006.01)  
*G07D 249/18* (2006.01)  
*G07D 257/04* (2006.01)  
*G07D 261/18* (2006.01)  
*G07D 401/04* (2006.01)  
*G07F 9/6503* (2006.01)  
*A61K 31/41* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/4192* (2006.01)  
*A61K 31/4196* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/675* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

【英文】

In one aspect, the invention relates to compounds having the formula XII:



where  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ , and  $X$  are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds described herein are prodrugs of compounds having neprilysin inhibition activity. In another aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds; methods of using these compounds; and processes and intermediates for preparing these compounds.

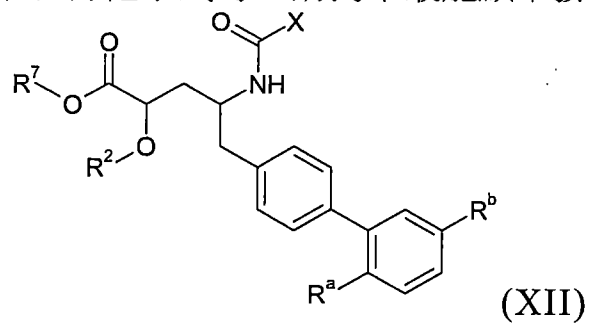
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**(無)

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

(無)

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

腦啡肽酶抑制劑

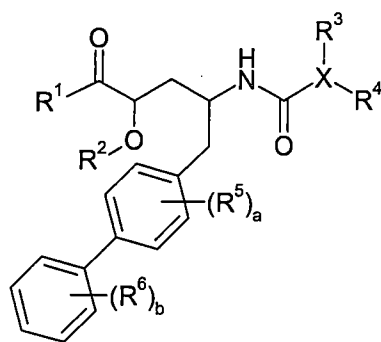
NEPRILYSIN INHIBITORS

## 【技術領域】

本發明係關於在活體內代謝為具有作為腦啡肽酶抑制劑之活性的化合物之新穎化合物。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物，用於製備此等化合物之方法及中間物，及使用此等化合物治療諸如高血壓、心臟衰竭、肺動脈高血壓及腎病之疾病的方法。

## 【先前技術】

共同讓渡給 Gendron 等人之 2011 年 12 月 14 申請的美國專利公開案第 2012/0157383 號描述具有作為腦啡肽酶抑制劑之活性的新穎化合物，該案之揭示內容以引用的方式併入本文中。詳言之，描述以下種類之化合物：



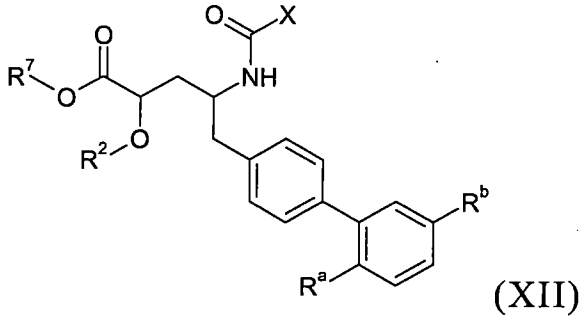
視變數而定，此種類中之化合物可以活性形式或以前藥形式提及，該前藥在活體內代謝產生該化合物之活性形式。

儘管存在此等化合物，然而仍需要具有不同代謝及裂解性質之此種類中之化合物及前藥。舉例而言，仍需要具有改良之經口吸收的活性化合物及/或前藥化合物及經歷快速裂解以形成活性化合物之前

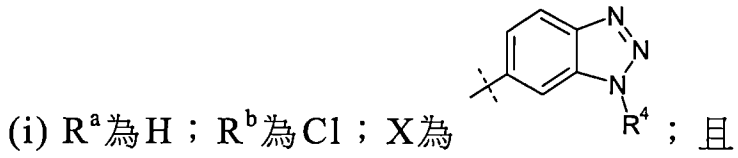
藥化合物。本發明係有關彼需要。

【發明內容】

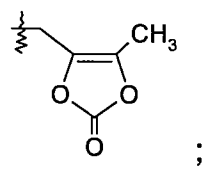
本發明之一個態樣係關於一種式XII化合物：



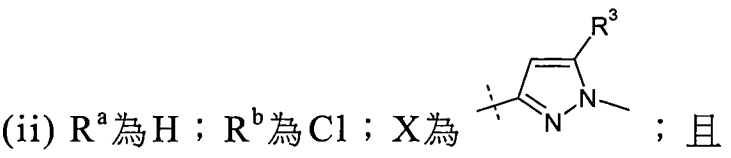
其中：



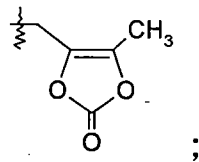
$R^2$  為 H ,  $R^4$  為 -OH , 且  $R^7$  選自 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 、 -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> 、 -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH 、 -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub> 、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 、 -CHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基 、 -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基 、 -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-環己基 、 -C<sub>2-4</sub> 伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub> 、 -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、 苯甲基及



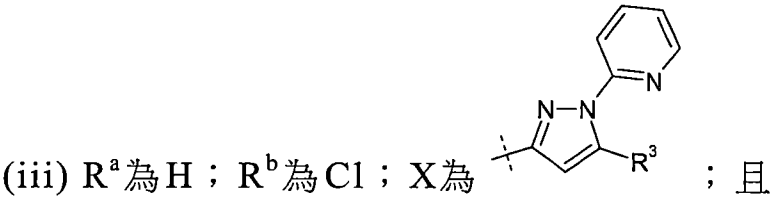
或  $R^2$  為 H ,  $R^4$  選自 -O- 苯甲基 、 -OCHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基 、 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub> 及 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基 , 且  $R^7$  選自 H 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> ; 或  $R^2$  選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基 、 -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub> 、 -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> ,  $R^4$  為 -OH , 且  $R^7$  為 H ; 或



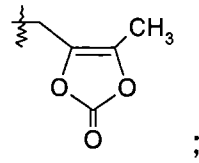
$R^2$  為 H， $R^3$  為 -OH 且  $R^7$  選自 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>e</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub> 伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、苯甲基及



或  $R^3$  選自 -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)-苯基、-OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub> 及 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基，且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>， $R^3$  為 -OH，且  $R^7$  為 H；或

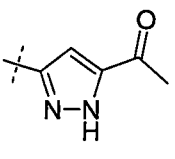


$R^2$  為 H， $R^3$  為 -OH 且  $R^7$  選自 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>e</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub> 伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、苯甲基及

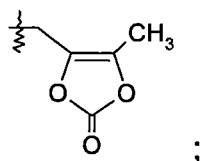


或  $R^2$  為 H， $R^3$  選自 -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-

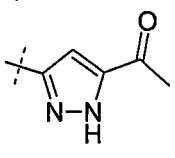
OC(O)-苯基、 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ 及 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-}$   
 $\text{C}_{1-6}$ 烷基，且 $\text{R}^7$ 為H；或 $\text{R}^2$ 選自 $-\text{C(O)-C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-}$   
 $\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{P(O)(OR}^e)_2$ ， $\text{R}^3$ 為 $-\text{OH}$ ，且 $\text{R}^7$ 為H；  
 或

(iv)  $\text{R}^a$ 為F； $\text{R}^b$ 為Cl；X為 ；且

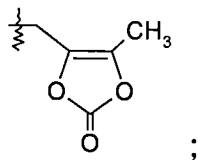
$\text{R}^2$ 為H且 $\text{R}^7$ 選自H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)O-C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)O-}$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-}$  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



或 $\text{R}^2$ 選自 $-\text{C(O)-C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-}$   
 $\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{P(O)(OR}^e)_2$ ，且 $\text{R}^7$ 為H；或

(v)  $\text{R}^a$ 為H； $\text{R}^b$ 為Cl；X為 ；且

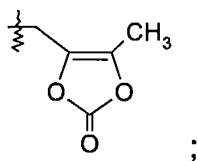
$\text{R}^2$ 為H且 $\text{R}^7$ 選自H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)O-C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC(O)O-}$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-}$  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



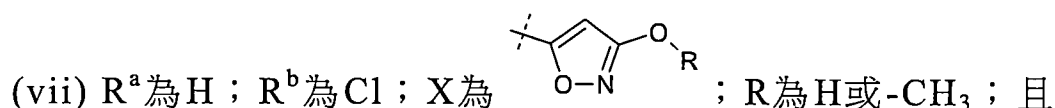
或  $R^2$  選自  $-C(O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基及  $-P(O)(OR^e)_2$ ，且  $R^7$  為 H；或



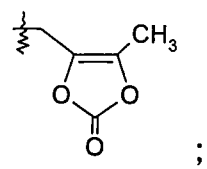
$R^2$  為 H 且  $R^7$  選自 H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^eOC(O)-C_{1-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O-C_{2-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O$ -環己基、 $-C_{2-4}$  伸烷基  $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基、苯甲基及



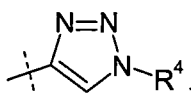
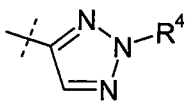
或  $R^2$  選自  $-C(O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基及  $-P(O)(OR^e)_2$ ，且  $R^7$  為 H；或



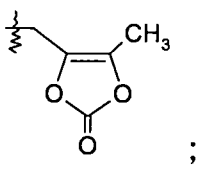
$R^2$  為 H 且  $R^7$  選自  $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^eOC(O)-C_{1-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O-C_{2-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O$ -環己基、 $-C_{2-4}$  伸烷基  $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基、苯甲基及



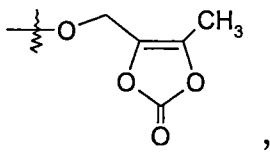
或  $R^2$  選自  $-C(O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基及  $-P(O)(OR^e)_2$ ，且  $R^7$  為 H；或

(viii)  $R^a$  為 F； $R^b$  為 Cl；X 為  或 ；且

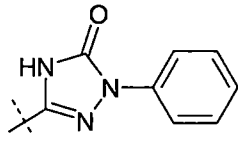
$R^2$  為 H， $R^4$  為  $-OH$ ，且  $R^7$  選自  $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^eOC(O)-C_{1-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O-C_{2-4}$  烷基、 $-CHR^eOC(O)O$ -環己基、 $-C_{2-4}$  伸烷基- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基、苯甲基及



或  $R^2$  為 H， $R^4$  選自  $-O$ -苯甲基、 $-OCHR^eOC(O)-C_{1-4}$  烷基、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$  及

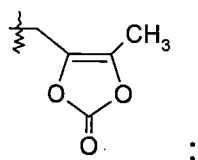


且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  選自  $-C(O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基及  $-P(O)(OR^e)_2$ ， $R^4$  為  $-OH$ ，且  $R^7$  為 H；或

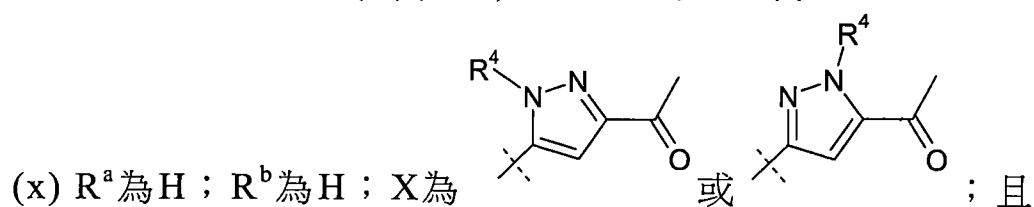
(ix)  $R^a$  為 H； $R^b$  為 Cl；X 為 ；且

$R^2$  為 H 且  $R^7$  選自  $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、

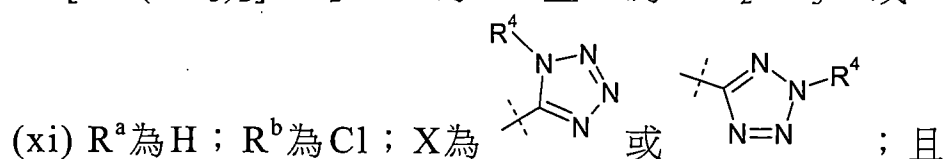
-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub>烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub>伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基、苯甲基及



或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 H；或



R<sup>2</sup> 及 R<sup>4</sup> 為 H，且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub>烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub>伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及苯甲基；或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 H；或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，R<sup>4</sup> 為 H，且 R<sup>7</sup> 為 H；或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 為 -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；或 R<sup>2</sup> 為 -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>，R<sup>4</sup> 為 H，且 R<sup>7</sup> 為 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；或



$R^2$  及  $R^4$  為 H，且  $R^7$  選自 H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -環己基、 $-\text{C}_{2-4}$  伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基及苯甲基；或  $R^2$  為 H， $R^4$  選自  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  及  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  選自  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基及  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ， $R^4$  為 H，且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  為 H， $R^4$  為  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$  或  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且  $R^7$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；或  $R^2$  為  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ， $R^4$  為 H，且  $R^7$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

其中各  $R^e$  獨立地為 H 或  $-\text{C}_{1-3}$  烷基；各  $R^d$  獨立地為 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各  $R^e$  獨立地為 H、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基或苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供在活體內代謝為已發現具有腦啡肽酶(NEP)酶抑制活性之化合物的化合物。因此，預期本發明之化合物作為治療罹患藉由抑制NEP酶或藉由增加其肽受質含量來治療之疾病或病症之患者的治療劑為適用且有利的。因此，本發明之一個態樣係關於一種治療高血壓、心臟衰竭或腎病之方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明之化合物。

本發明之另一態樣係關於包含醫藥學上可接受之載劑及本發明化合物之醫藥組合物。

本發明之另一態樣係關於適用於製備本發明之化合物的方法及中間物。本發明之另一態樣係關於一種用於製備式I化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含使呈游離酸或鹼形式之式I化合物與醫

藥學上可接受之鹼或酸接觸。在其他態樣中，本發明係關於藉由本文所述之任何方法製備之產物，以及該方法中所用之新穎中間物。

本發明之另一態樣係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造藥劑，尤其用於製造適用於治療高血壓、心臟衰竭或腎病之藥劑。本發明之另一態樣係關於本發明之化合物用於抑制哺乳動物之NEP酶的用途。本發明之另一態樣係關於本發明之化合物作為研究工具之用途。本文揭示本發明之其他態樣及實施例。

### 【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

當描述本發明之化合物、組合物、方法及製程時，除非另外指示，否則以下術語具有以下含義。另外，除非使用之上下文另外明確指示，否則如本文中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括相應的複數形式。術語「包含」、「包括」及「具有」意欲為包括性的且意謂可能存在除所列要素以外之其他要素。除非另外指示，否則本文中所用之表示成分數量、性質(諸如分子量)、反應條件等的所有數值均應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，本文中所闡述之數值為可視本發明所設法獲得之所需性質而變化之近似值。至少，且不希望等同原則(doctrine of equivalents)之應用限於申請專利範圍之範疇，各數值應至少根據所報導之有效數位且應用一般捨位技術來解釋。

術語「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之單價飽和烴基。除非另有規定，否則該等烷基通常含有1至10個碳原子且包括例如-C<sub>1-6</sub>烷基，意謂具有1至6個碳原子之烷基，其中該等碳原子呈任何可接受之組態。代表性烷基以實例之方式包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基及其類似基

團。

如本文中所用，片語「具有式」或「具有結構」不欲具有限制性且使用方式與通常使用術語「包含」之方式相同。舉例而言，若描述一種結構，則應瞭解，除非另外說明，否則涵蓋所有立體異構體及互變異構體形式。

術語「醫藥學上可接受」係指當在本發明中使用時物質不為生物學上不可接受或在其他方面不可接受。舉例而言，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指可併入組合物中且向患者投與而不引起不可接受之生物效應或不以不可接受之方式與組合物之其他組分相互作用的物質。該等醫藥學上可接受之物質通常滿足毒物學及製造測試之所需標準，且包括由美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)鑑別為適合之非活性成分之彼等物質。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂由可為投與患者(諸如哺乳動物)所接受之鹼或酸製備之鹽(例如對於既定給藥方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。然而，應瞭解本發明所涵蓋之鹽並不需要為醫藥學上可接受之鹽，諸如不欲投與患者之中間化合物之鹽。醫藥學上可接受之鹽可衍生自醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼，及衍生自醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。另外，當式I化合物含有鹼性部分(諸如胺、吡啶或咪唑)與酸性部分(諸如羧酸或四唑)時，可形成兩性離子且其包括在如本文中所用之術語「鹽」內。衍生自醫藥學上可接受之無機鹼之鹽包括銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽及其類似物。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，該等胺包括經取代之胺、環胺、天然產生之胺及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼(betaine)、咖啡鹼(caffeine)、膽鹼(choline)、*N,N'*-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、

N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺(glucamine)、葡糖胺(glucosamine)、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼(theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似物。衍生自醫藥學上可接受之無機酸之鹽包括硼酸、碳酸、氫鹵酸(氫溴酸、鹽酸、氫氟酸或氫碘酸)、硝酸、磷酸、胺磺酸及硫酸之鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機酸之鹽包括以下各酸之鹽：脂族羧基酸(例如檸檬酸、葡糖酸、乙醇酸、乳酸、乳糖酸、蘋果酸及酒石酸)、脂族單羧酸(例如乙酸、丁酸、甲酸、丙酸及三氟乙酸)、胺基酸(例如天冬胺酸及麩胺酸)、芳族羧酸(例如苯甲酸、對氯苯甲酸、二苯基乙酸、龍膽酸(gentisic acid)、馬尿酸(hippuric acid)及三苯基乙酸)、芳族羧基酸(例如鄰羧基苯甲酸、對羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-甲酸及3-羧基萘-2-甲酸)、抗壞血酸、二羧酸(例如反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙二酸及丁二酸)、葡糖醛酸、杏仁酸、黏液酸、菸鹼酸、乳清酸、雙羧酸、泛酸、磺酸(例如苯磺酸、樟腦磺酸、1,2-乙烷二磺酸、乙烷磺酸、羧乙基磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸及對甲苯磺酸)、羧基萘甲酸及其類似酸。

如本文中所用，術語「前藥」欲意謂在體內在生理條件下例如藉由正常代謝過程轉化為其活性形式之非活性(或活性顯著較小)藥物前驅體。該等化合物在NEP下可能未必具有藥理學活性，但可經口或非經腸投與且隨後在體內代謝形成在NEP下具有藥理學活性之化合物。

術語「治療有效量」意謂當投與有需要之患者時足以實現治療之量，亦即獲得所需治療效果所需之藥物的量。舉例而言，治療高血壓之治療有效量為例如減輕、抑制、消除或預防高血壓之症狀或治療

高血壓之潛伏病因所需之化合物的量。在一個實施例中，治療有效量為降低血壓所需之藥物的量或維持正常血壓所需之藥物的量。另一方面，術語「有效量」意謂足以獲得可能未必為治療結果之所需結果的量。舉例而言，當研究包含NEP酶之系統時，「有效量」可為抑制該酶所需之量。

如本文中所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」意謂治療患者(諸如哺乳動物，尤其為人類)之疾病或醫學病狀(諸如高血壓)，其包括以下一或多者：(a)防止疾病或醫學病狀出現，亦即防止疾病或醫學病狀復發或預防性治療易患該疾病或醫學病狀之患者；(b)改善疾病或醫學病狀，亦即消除患者之疾病或醫學病狀或使該疾病或醫學病狀消退；(c)抑制疾病或醫學病狀，亦即減緩或阻止患者之疾病或醫學病狀發展；或(d)減輕患者之疾病或醫學病狀之症狀。舉例而言，術語「治療高血壓」將包括防止高血壓發生、改善高血壓、抑制高血壓及減輕高血壓之症狀(例如降低血壓)。術語「患者」意欲包括需要治療或預防疾病或目前正治療以預防疾病或治療特定疾病或醫學病狀之彼等哺乳動物(諸如人類)，以及正評估或在分析(例如動物模型)中使用結晶化合物的測試個體。

本文中所用之所有其他術語均意欲具有如一般技術者所瞭解之其一般含義。

本發明之化合物含有一或多個對掌性中心，且因此，此等化合物可以多種立體異構形式製備及使用。在一些實施例中，為使本發明化合物之治療活性最佳化，例如為治療高血壓，可能需要碳原子具有特定(*R,R*)、(*S,S*)、(*S,R*)或(*R,S*)組態或在具有該組態之立體異構形式中增濃。在其他實施例中，本發明之化合物以外消旋混合物形式存在。因此，除非另外指示，否則本發明亦關於外消旋混合物、純立體異構體(例如對映異構體及非對映異構體)、立體異構體增濃混合物及

其類似物。當本文中描述無任何立體化學之化學結構時，應瞭解該結構涵蓋所有可能之立體異構體。類似地，當本文中展示或命名特定立體異構體時，熟習此項技術者應瞭解除非另外指示，否則少量其他立體異構體可能存在於本發明之組合物中，其限制條件為該組合物之效用總體上不因存在該等其他異構體而消除。個別立體異構體可藉由此項技術中熟知之眾多方法獲得，包括使用適合對掌性固定相或支撐物之對掌性層析，或藉由將其化學轉化成非對映異構體，用諸如層析或再結晶之習知方法分離非對映異構體，接著再生原始立體異構體來獲得。

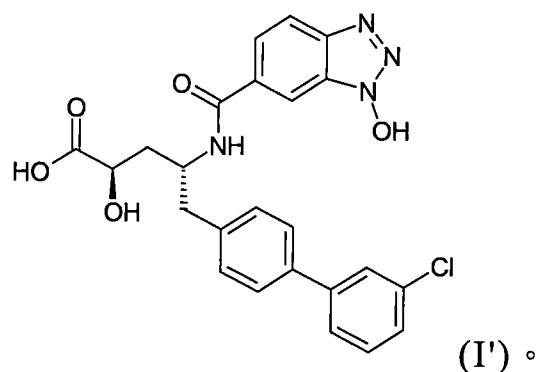
另外，除非另外規定，否則當適用時，本發明化合物之所有順-反或*E/Z*異構體(幾何異構體)、互變異構形式及拓撲異構形式均包括在本發明之範疇內。

本發明之化合物以及其合成中所用之彼等化合物亦可包括經同位素標記之化合物，亦即其中一或多個原子已用原子質量不同於在自然界中主要所見之原子質量的原子增濃。可併入式I化合物中之同位素之實例例如包括(但不限於)<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl及<sup>18</sup>F。特別令人感興趣的為氘或碳-14增濃之式I化合物，其可用於例如組織分佈研究；尤其在產生例如具有較高代謝穩定性之化合物的代謝部位處氘增濃之式I化合物；及正電子發射同位素(諸如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O及<sup>13</sup>N) 增濃之式I化合物，其可用於例如正電子發射斷層攝影(Positron Emission Topography, PET)研究中。

本文中用於命名本發明之化合物之命名法在本文之實例中加以說明。此命名法已使用市售 AutoNom 軟體 (MDL, San Leandro, California)獲得。

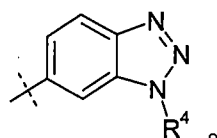
美國專利公開案第2012/0157383號具體揭示(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸，其由式I表

示：

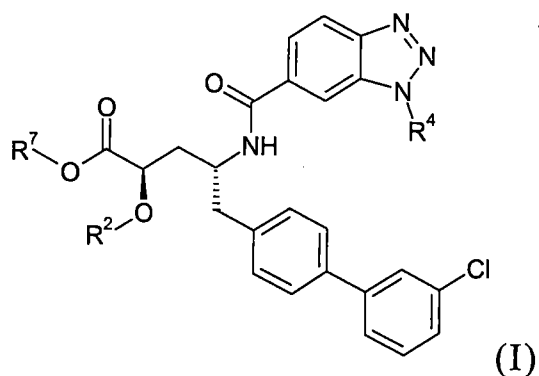


在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式I'化合物。美國專利公開案第2012/0157383號亦揭示式I'化合物之乙酯前藥。

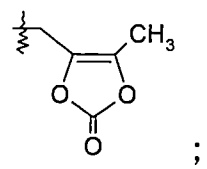
本發明之一個態樣係關於式I'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中 $R^a$ 為H， $R^b$ 為Cl，且X為：



在一個實施例中，此等化合物由式I表示：

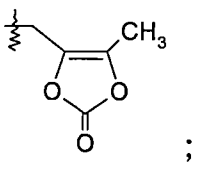


其中 $R^2$ 為H， $R^4$ 為-OH，且 $R^7$ 選自 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^\circ\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^\circ\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^\circ\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



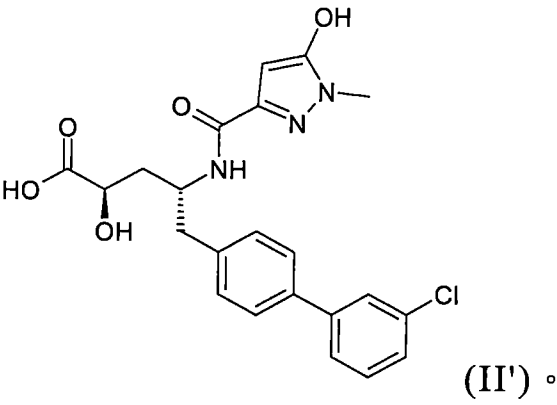
或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 選自 -O- 苯甲基、-OCHR<sup>e</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub> 及 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基，且 R<sup>7</sup> 選自 H 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>；或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，R<sup>4</sup> 為 -OH，且 R<sup>7</sup> 為 H；其中各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H 或 -C<sub>1-3</sub> 烷基；各 R<sup>d</sup> 獨立地為 H、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基或苯甲基；且各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H、-C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 I 化合物之一個特定實施例中，R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 為 -OH 且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、苯甲基及



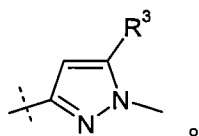
或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 為 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> 且 R<sup>7</sup> 選自 H 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>；或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 選自 -OCH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub> 及 -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 H；或 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 為 -O- 苯甲基且 R<sup>7</sup> 為 H。

化合物 (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-羰基)胺基]戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第 2012/0157383 號中，且由式 II' 表示：

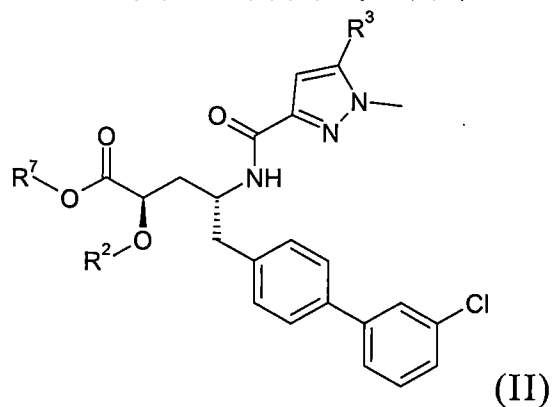


在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式II'化合物。美國專利公開案第2012/0157383號亦揭示式II'化合物之異丁酯前藥。

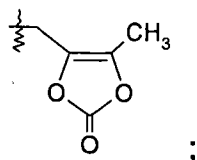
本發明之另一態樣係關於式II'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中R<sup>a</sup>為H，R<sup>b</sup>為Cl，且X為：



在一個實施例中，此等化合物由式II表示：

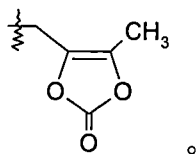


其中 R<sup>2</sup> 為 H，R<sup>3</sup> 為 -OH 且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub> 伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、苯甲基及

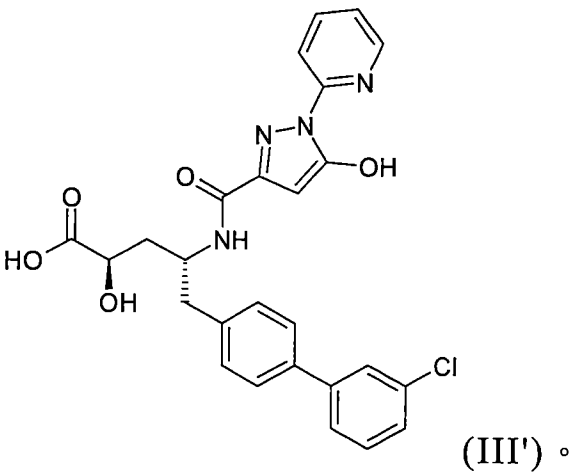


或R<sup>3</sup>選自-OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)-苯基、-OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>及-OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基，且R<sup>7</sup>為H；或R<sup>2</sup>選自-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基及-P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，R<sup>3</sup>為-OH，且R<sup>7</sup>為H；其中各R<sup>e</sup>獨立地為H或-C<sub>1-3</sub>烷基；各R<sup>d</sup>獨立地為H、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基或苯甲基；且各R<sup>e</sup>獨立地為H、-C<sub>1-6</sub>烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式II化合物之一個特定實施例中，R<sup>2</sup>為H，R<sup>3</sup>為-OH且R<sup>7</sup>選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>、苯甲基及



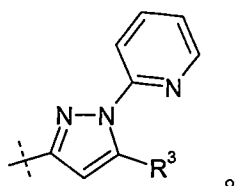
化合物(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第2012/0157383號中，且由式III'表示：



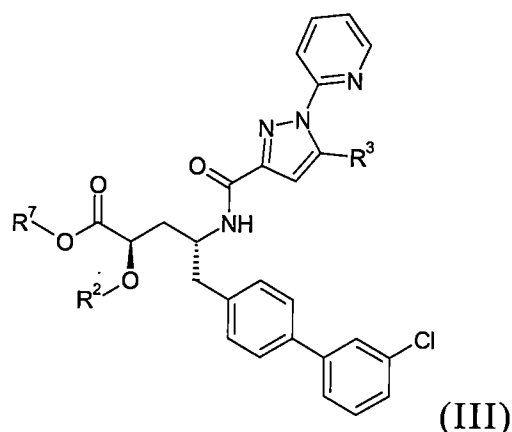
在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投

與，該前藥在活體內代謝形成式III'化合物。

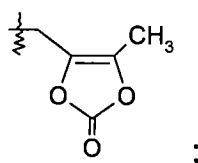
本發明之另一態樣係關於式III'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中 $R^a$ 為H， $R^b$ 為Cl，且X為：



在一個實施例中，此等化合物由式III表示：



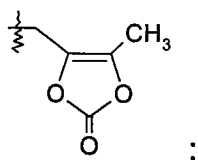
其中 $R^2$ 為H， $R^3$ 為-OH且 $R^7$ 選自 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



或 $R^2$ 為H， $R^3$ 選自 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{苯基}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 及 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，且 $R^7$ 為H；或 $R^2$ 選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ， $R^3$ 為-OH，且 $R^7$ 為H；

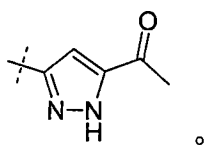
其中各  $R^c$  獨立地為 H 或  $-C_{1-3}$  烷基；各  $R^d$  獨立地為 H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各  $R^e$  獨立地為 H、 $-C_{1-6}$  烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 III 化合物之一個特定實施例中， $R^2$  為 H， $R^3$  為  $-OH$  且  $R^7$  選自  $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基、苯甲基及

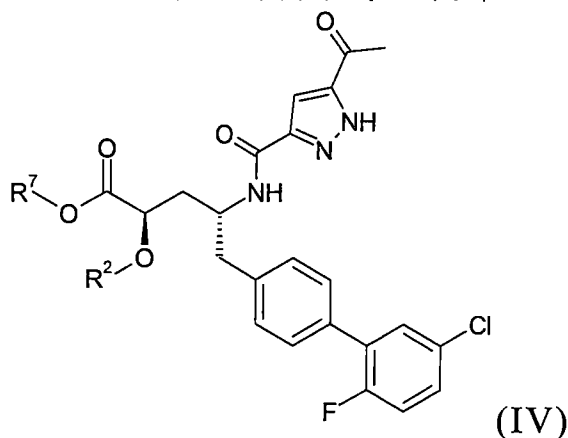


其中  $R^d$  為  $-CH(CH_3)_2$ 。在式 III 化合物另一實施例中， $R^2$  為 H， $R^3$  為  $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ ，且  $R^7$  為 H。在式 III 化合物又一實施例中， $R^2$  為  $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ ， $R^3$  為  $-OH$ ，且  $R^7$  為 H。

本發明之另一態樣係關於一種式 XII 化合物，其中  $R^a$  為 F， $R^b$  為 Cl，且 X 為：

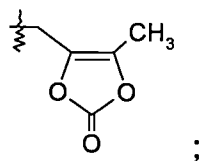


在一個實施例中，此等化合物由式 IV 表示：



其中  $R^2$  為 H 且  $R^7$  選自 H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、

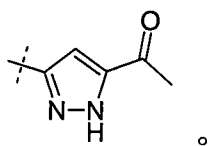
$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



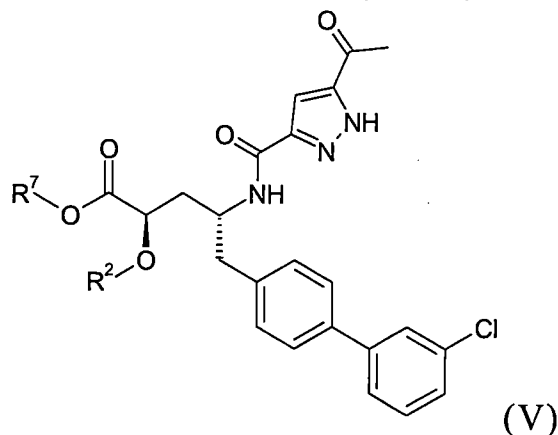
或  $\text{R}^2$  選自  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ，且  $\text{R}^7$  為 H；其中各  $\text{R}^e$  獨立地為 H 或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；各  $\text{R}^d$  獨立地為 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各  $\text{R}^e$  獨立地為 H、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 IV 化合物之一個特定實施例中， $\text{R}^2$  為 H 且  $\text{R}^7$  選自 H 及  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

本發明之另一態樣係關於一種式 XII 化合物，其中  $\text{R}^a$  為 H， $\text{R}^b$  為 Cl，且 X 為：

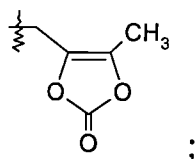


在一個實施例中，此等化合物由式 V 表示：



其中  $\text{R}^2$  為 H 且  $\text{R}^7$  選自 H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、

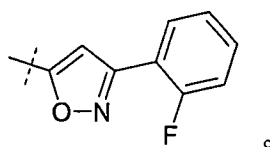
$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、苯甲基及



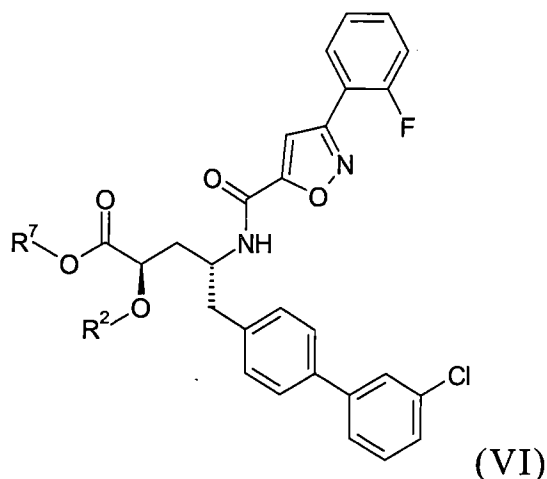
或  $\text{R}^2$  選自  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ，且  $\text{R}^7$  為  $\text{H}$ ；其中各  $\text{R}^e$  獨立地為  $\text{H}$  或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；各  $\text{R}^d$  獨立地為  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各  $\text{R}^e$  獨立地為  $\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 V 化合物之一個特定實施例中， $\text{R}^2$  為  $\text{H}$  且  $\text{R}^7$  選自  $\text{H}$  及  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

本發明之另一態樣係關於一種式 XII 化合物，其中  $\text{R}^a$  為  $\text{H}$ ， $\text{R}^b$  為  $\text{Cl}$ ，且  $\text{X}$  為：

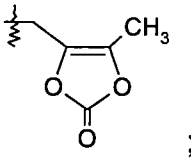


在一個實施例中，此等化合物由式 VI 表示：



其中  $\text{R}^2$  為  $\text{H}$  且  $\text{R}^7$  選自  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、

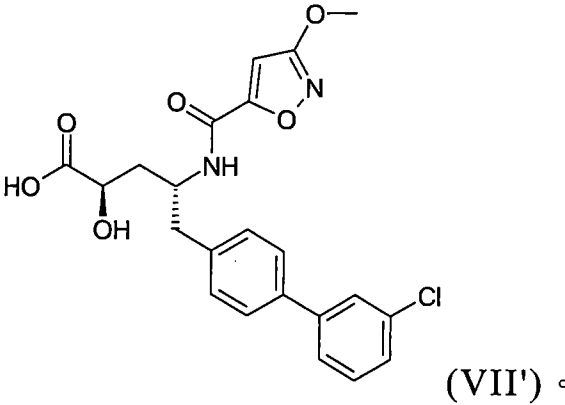
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>c</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基、-CHR<sup>c</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub>伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基、苯甲基及



或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基及-P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup>為H；其中各 R<sup>c</sup>獨立地為H或-C<sub>1-3</sub>烷基；各 R<sup>d</sup>獨立地為H、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基或苯甲基；且各 R<sup>e</sup>獨立地為H、-C<sub>1-6</sub>烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

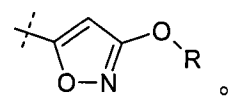
在式 VI 化合物之一個特定實施例中，R<sup>2</sup>為H且 R<sup>7</sup>選自 H、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及 -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>。

化合物(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)胺基]戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第2012/0157383號中，且由式 VII'表示：

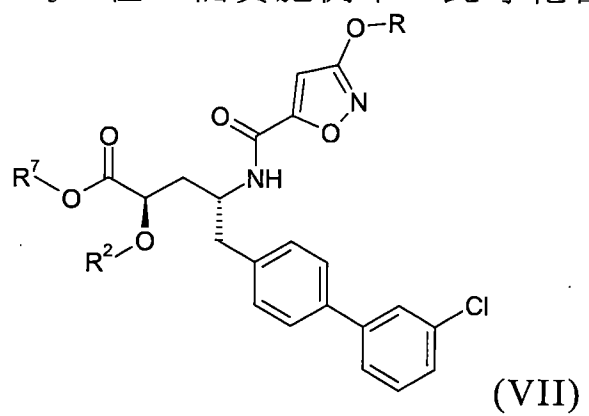


在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式 VII' 化合物。

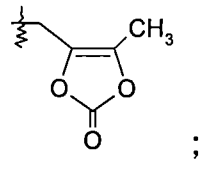
本發明之另一態樣係關於式 VII' 化合物之其他前藥。此等前藥由式 XII 表示，其中 R<sup>a</sup>為H，R<sup>b</sup>為Cl，且 X 為：



其中R為H或-CH<sub>3</sub>。在一個實施例中，此等化合物由式VII表示：



其中 R<sup>2</sup> 為 H 且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>e</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub> 烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub> 伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、苯甲基及

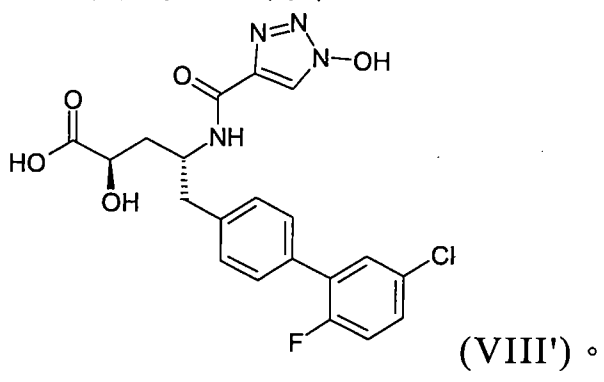


或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 H；其中各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H 或 -C<sub>1-3</sub> 烷基；各 R<sup>d</sup> 獨立地為 H、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基或苯甲基；且各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H、-C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 VII 化合物之一個特定實施例中，R 為 -CH<sub>3</sub>、R<sup>2</sup> 為 H，且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>。

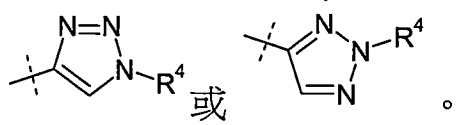
化合物 (2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第

2012/0157383號中，且由式VIII'表示：

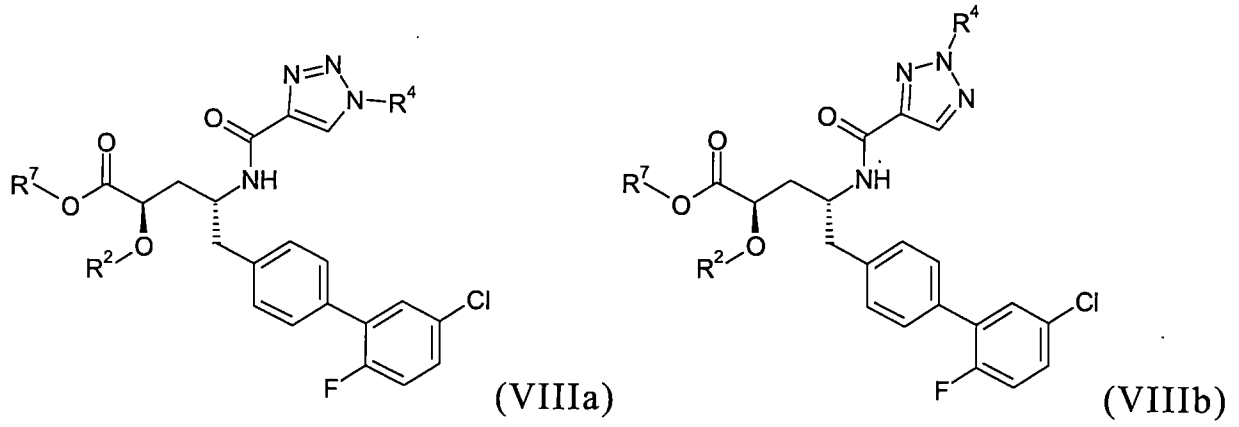


在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式VIII'化合物。美國專利公開案第2012/0157383號亦揭示式VIII'化合物之異丙酯、乙酯、異丁酯及庚酯前藥。

本發明之另一態樣係關於式VIII'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中R<sup>a</sup>為F，R<sup>b</sup>為Cl，且X為：

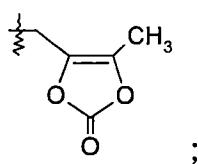


在一個實施例中，此等化合物由式VIIIa或VIIIb表示：

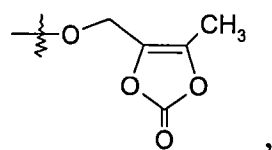


其中R<sup>2</sup>為H，R<sup>4</sup>為-OH，且R<sup>7</sup>選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>o</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-CHR<sup>o</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub>烷基、-CHR<sup>o</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub>伸烷基-

$N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基、苯甲基及

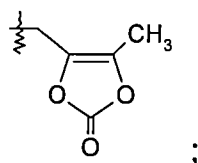


或  $R^2$  為 H， $R^4$  選自  $-O-$  苯甲基、 $-OCHR^eOC(O)-C_{1-4}$  烷基、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$  及

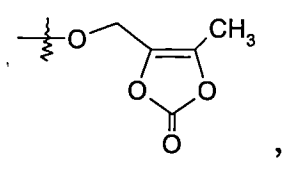


且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  選自  $-C(O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$  烷基及  $-P(O)(OR^e)_2$ ， $R^4$  為  $-OH$ ，且  $R^7$  為 H；其中各  $R^e$  獨立地為 H 或  $-C_{1-3}$  烷基；各  $R^d$  獨立地為 H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各  $R^e$  獨立地為 H、 $-C_{1-6}$  烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 VIIIa 及 VIIIb 之化合物的一個特定實施例中， $R^2$  為 H， $R^4$  為  $-OH$  且  $R^7$  選自  $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)O-$  環己基、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$  及

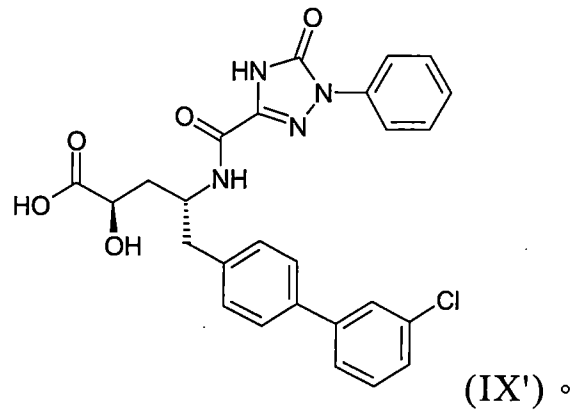


或  $R^2$  為 H， $R^4$  選自  $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$  及



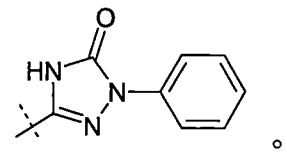
且R<sup>7</sup>為H。

化合物(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-羰基)胺基]戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第2012/0157383號中，且由式IX'表示：

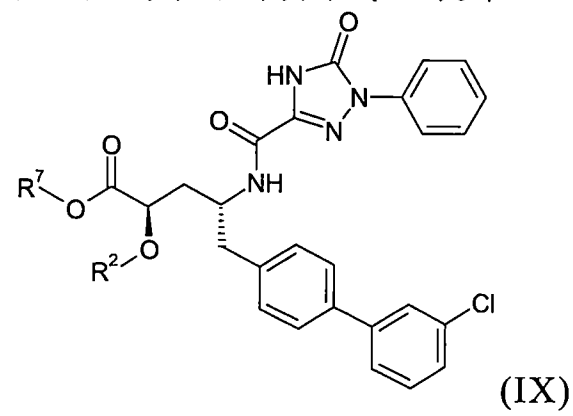


在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式IX'化合物。

本發明之另一態樣係關於式IX'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中R<sup>a</sup>為H，R<sup>b</sup>為Cl，且X為：

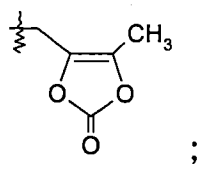


在一個實施例中，此等化合物由式IX表示：



其中R<sup>2</sup>為H且R<sup>7</sup>選自-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-

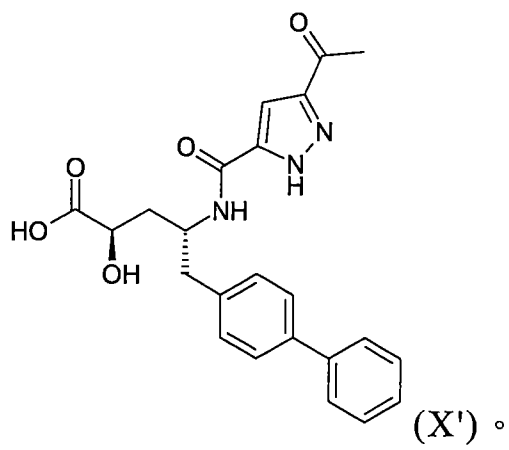
CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHR<sup>e</sup>OC(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-C<sub>2-4</sub>烷基、-CHR<sup>e</sup>OC(O)O-環己基、-C<sub>2-4</sub>伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>烷基、苯甲基及



或 R<sup>2</sup> 選自 -C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>、-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基及 -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，且 R<sup>7</sup> 為 H；其中各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H 或 -C<sub>1-3</sub> 烷基；各 R<sup>d</sup> 獨立地為 H、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基或苯甲基；且各 R<sup>e</sup> 獨立地為 H、-C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式 IX 化合物之一個特定實施例中，R<sup>2</sup> 為 H 且 R<sup>7</sup> 選自 -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及 -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>。

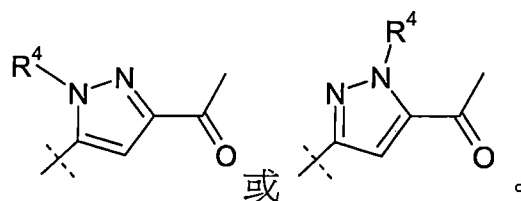
化合物 (2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-2*H*-吡唑-3-羰基)胺基]-5-聯苯-4-基-2-羥基戊酸亦具體揭示於美國專利公開案第 2012/0157383 號中，且由式 X' 表示：



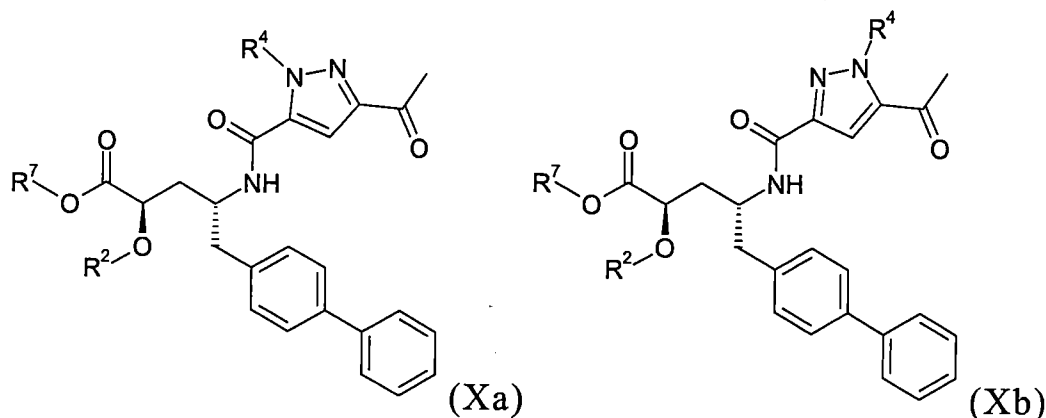
在一個實施例中，此化合物以活性形式提及且以前藥形式投與，該前藥在活體內代謝形成式 X' 化合物。美國專利公開案第 2012/0157383 號亦揭示式 X' 化合物之乙酯、丁酯、甲氧基乙酯、麥多

米爾(medoxomil)酯、嗎替酯(mofetil ester)及甲烷磺醯基乙酯前藥。

本發明之另一態樣係關於式X'化合物之其他前藥。此等前藥由式XII表示，其中 $R^a$ 為H， $R^b$ 為H，且X為：



在一個實施例中，此等化合物由式Xa或Xb表示：

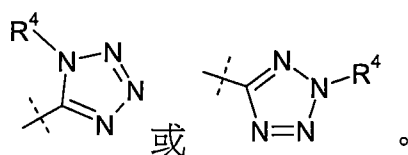


其中  $R^2$  及  $R^4$  為 H，且  $R^7$  選自  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$  烷基、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$  伸烷基- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基及苯甲基；或  $R^2$  為 H， $R^4$  選自  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  及  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  選自  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基及  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ， $R^4$  為 H，且  $R^7$  為 H；或  $R^2$  為 H， $R^4$  為  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$  或  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且  $R^7$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；或  $R^2$  為  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ， $R^4$  為 H，且  $R^7$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且其中各  $R^c$  獨立地為 H 或  $-\text{C}_{1-3}$  烷基；各  $R^d$  獨立地為 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基或苯甲

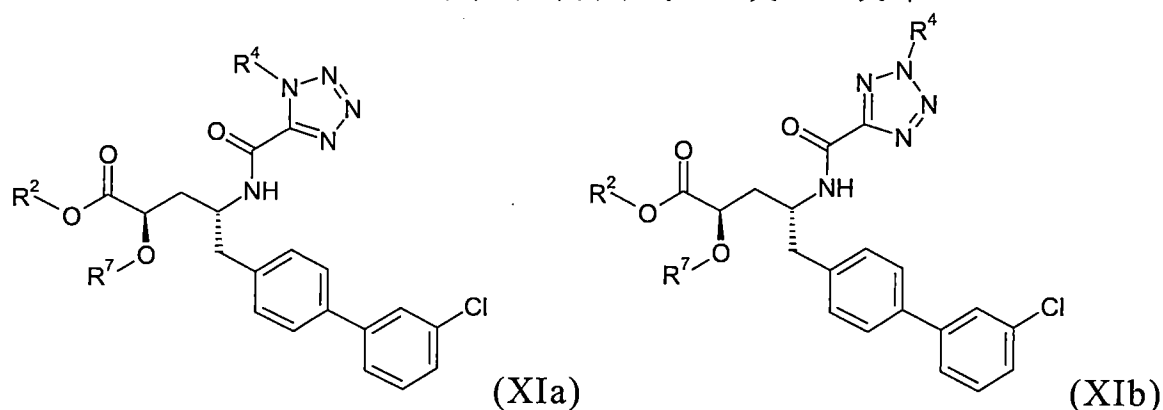
基；且各 $R^e$ 獨立地為H、 $-C_{1-6}$ 烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式Xa及Xb之化合物的一個特定實施例中， $R^2$ 為H， $R^4$ 為 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且 $R^7$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在式Xa及Xb之化合物的另一實施例中， $R^2$ 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ， $R^4$ 為H，且 $R^7$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

本發明之另一態樣係關於一種式XII化合物，其中 $R^a$ 為H， $R^b$ 為Cl，且X為：



在一個實施例中，此等化合物由式XIa或XIb表示：



其中 $R^2$ 及 $R^4$ 為H，且 $R^7$ 選自H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{CHR}^e\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 環己基、 $-\text{C}_{2-4}$ 伸烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及苯甲基；或 $R^2$ 為H， $R^4$ 選自 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ，且 $R^7$ 為H；或 $R^2$ 選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及-

$P(O)(OR^e)_2$ ， $R^4$ 為H，且 $R^7$ 為H；或 $R^2$ 為H， $R^4$ 為 $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ 或 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ ，且 $R^7$ 為 $-CH_2CH_3$ ；或 $R^2$ 為 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ ， $R^4$ 為H，且 $R^7$ 為 $-CH_2CH_3$ ；且其中各 $R^c$ 獨立地為H或 $-C_{1-3}$ 烷基；各 $R^d$ 獨立地為H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、苯基或苯甲基；且各 $R^e$ 獨立地為H、 $-C_{1-6}$ 烷基或苯基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在式XIa及XIb之化合物的一個特定實施例中， $R^2$ 、 $R^4$ 及 $R^7$ 為H。在式XIa及XIb之化合物的另一實施例中， $R^2$ 及 $R^4$ 為H，且 $R^7$ 為 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 。

### 通用合成程序

本發明之化合物可使用以下通用方法、實例中所闡述之程序由易於獲得之起始物質製備，或藉由使用一般技術者已知之其他方法、試劑及起始物質來製備。儘管以下程序可說明本發明之一特定實施例，但應瞭解本發明之其他實施例可使用相同或類似方法或藉由使用一般技術者已知之其他方法、試劑及起始物質類似地製備。亦應瞭解，除非另外規定，否則當指定典型或較佳加工條件(例如反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，亦可使用其他加工條件。在一些情況下，在室溫下進行反應且未獲得實際溫度量測結果。應瞭解室溫可用以意謂通常與實驗室環境中之周圍溫度相關之範圍內的溫度，且通常在約 $18^\circ\text{C}$ 至約 $30^\circ\text{C}$ 之範圍內。在其他情況下，在室溫下進行反應且實際量測並記錄溫度。儘管最佳反應條件通常將視所用之各種反應參數(諸如所用特定反應物、溶劑及數量)而變化，但一般技術者可易於使用常規最佳化程序來確定適合之反應條件。

另外，如將為熟習此項技術者顯而易知，習知保護基可為防止某些官能基經歷不合需要之反應所必需或所需要。選擇適用於特定官能基之保護基以及適用於保護該等官能基及脫除其保護基之條件及試

劑為此項技術中所熟知。必要時，可使用除本文所述之程序中說明之保護基以外的保護基。舉例而言，許多保護基及其引入及移除描述於 T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第四版, Wiley, New York, 2006及其中引用之文獻中。

羧基保護基適於防止在羧基處發生不合需要之反應，且實例包括(但不限於)甲基、乙基、第三丁基、苯甲基(Bn)、對甲氧基苯甲基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)、三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、二苯基甲基(二苯甲基，DPM)及其類似基團。胺基保護基適於防止在胺基處發生不合需要之反應，且實例包括(但不限於)第三丁氧羰基(BOC)、三苯甲基(Tr)、苯甲氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、甲醯基、三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)及其類似基團。

使用標準脫除保護基技術及試劑移除保護基，且可視所用基團而變化。舉例而言，當羧基保護基為甲基時，通常使用氫氧化鈉或氫氧化鋰，當羧基保護基為乙基或第三丁基時，通常使用諸如TFA或HCl(例如4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液)之酸，且當羧基保護基為苯甲基時，可使用H<sub>2</sub>/Pd/C。可使用諸如含TFA之DCM或含HCl之1,4-二噁烷的酸性試劑移除BOC胺基保護基，而可藉由利用諸如H<sub>2</sub>(1個大氣壓)及含10% Pd/C之醇溶劑(「H<sub>2</sub>/Pd/C」)之催化氫化條件移除Cbz胺基保護基。

離去基為可在取代反應(諸如親核取代反應)中由另一官能基或原子置換之官能基或原子。舉例而言，代表性離去基包括氯基、溴基及碘基；磺酸酯基，諸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、溴苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯及其類似基團；及醯氧基，諸如乙醯氧基、三氟乙醯氧基及其類似基團。

適合用於此等流程中之鹼包括(藉助於說明而非限制)碳酸鉀、碳

酸鈣、碳酸鈉、三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )、吡啶、1,8-二氮雜雙環-[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、*N,N*-二異丙基乙胺(DIPEA)、4-甲基嗎啉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀及金屬氫化物。

適合用於此等流程中之惰性稀釋劑或溶劑包括(藉助於說明而非限制)四氫呋喃(THF)、乙腈(MeCN)、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、甲苯、二氯甲烷(DCM)、氯仿( $\text{CHCl}_3$ )、四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水、乙醚、丙酮及其類似物。

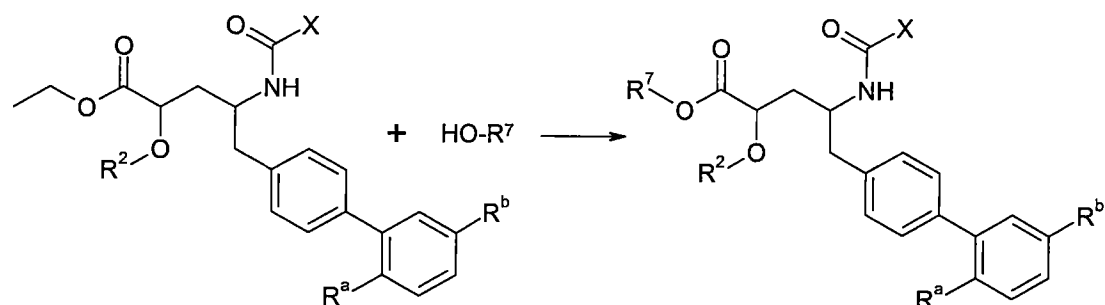
適合之羧酸/胺偶合試劑包括六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂(BOP)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基鎂(PyBOP)、六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎂(HATU)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺(EDC)、羰基二咪唑(CDI)、1-羥基苯并三唑(HOBt)及其類似物。偶合反應係在諸如DIPEA之鹼存在下於惰性稀釋劑中進行，且在習知醯胺鍵形成條件下進行。

所有反應通常均在約-78°C至100°C之範圍內的溫度下，例如在室溫下進行。反應可藉由使用薄層層析(TLC)、高效液相層析(HPLC)及/或LCMS監測直至完成。反應可在數分鐘內完成，或可花數小時，通常1-2小時且長達48小時。在完成後，所得混合物或反應產物可進一步處理以獲得所需產物。舉例而言，可對所得混合物或反應產物進行以下一或多種程序：濃縮或分配(例如在EtOAc與水之間或在5% THF之EtOAc溶液與1 M磷酸之間)；萃取(例如用EtOAc、 $\text{CHCl}_3$ 、DCM、氯仿)；洗滌(例如用飽和NaCl水溶液、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (5%)、 $\text{CHCl}_3$ 或1 M NaOH)；乾燥(例如經 $\text{MgSO}_4$ 、經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 或在真空中)；過濾；結晶(例如自EtOAc及己烷中)；濃縮(例如在真空中)；及/或純化(例如矽膠層析、急驟層析、製備型HPLC、逆相HPLC

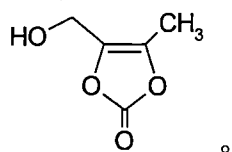
或結晶)。

舉例說明，本發明之化合物以及其鹽可如流程I-IV中所示製備。

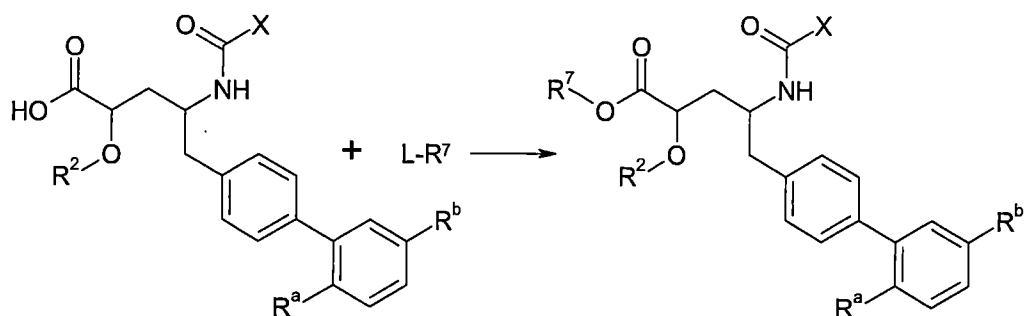
### 流程I



流程I為酯基轉移反應。一般，此反應涉及使酯與熱、所需醇(HO-R<sup>7</sup>)及適合之酸催化劑(例如鹽酸)反應。HO-R<sup>7</sup>醇可購得或可藉由此項技術中已知或本文所述之技術來製備。例示性HO-R<sup>7</sup>化合物包括HO-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、HO-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、HO-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、HO-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、HO-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、HO-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、苯甲醇及



### 流程II

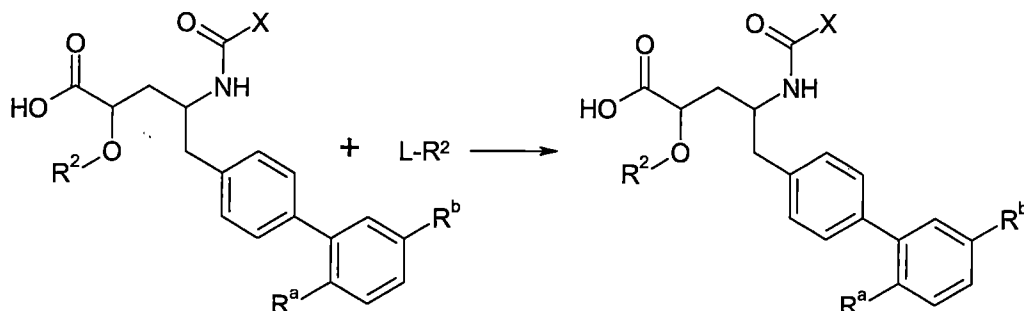


流程II為親核取代反應，其中L為適合之離去基。一般在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下於適合之惰性稀釋劑或溶劑(諸如丙酮)中進行此反應。L-R<sup>7</sup>化合物可購得或可藉由此項技術中已知或本文所述之技術來製備。例示性L-R<sup>7</sup>化合物包括Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH、Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、Br-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)O-環己

基、(S)-2-苯甲氧羰基氨基-3-甲基-丁酸氯甲酯及(S)-2-第三丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸氯甲酯。

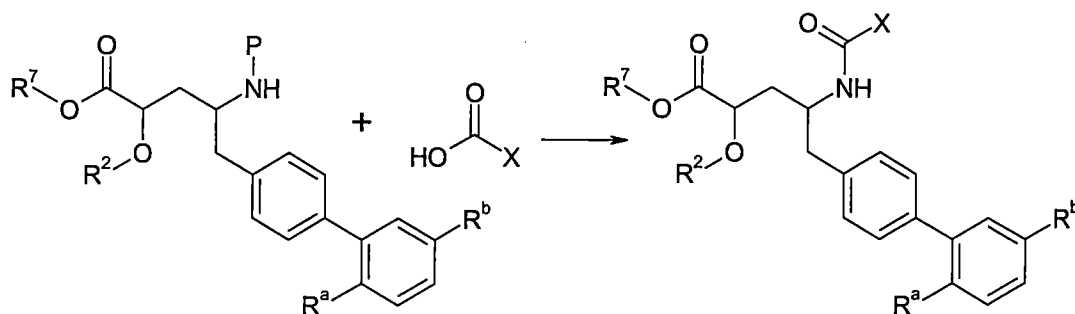
或者，在流程II中，在使用HOBt及EDC之偶合反應中使用醇來代替L-R<sup>7</sup>，例如HO-C<sub>2-4</sub>伸烷基-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

### 流程III



流程III為親核取代反應，其中L為適合之離去基。一般在適合之鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺)存在下於適合之惰性稀釋劑或溶劑(諸如二氯甲烷)中進行此反應。L-R<sup>2</sup>化合物可購得或可藉由此項技術中已知或本文所述之技術來製備。例示性L-R<sup>2</sup>化合物包括Cl-C(O)-CH<sub>3</sub>、Cl-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及Cl-C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

### 流程IV



流程IV為偶合反應，其中P為H或適合之胺基保護基。當P為胺基保護基時，方法進一步包含在偶合步驟之前或在偶合步驟當場脫除化合物之保護基。例示性偶合劑包括HATU及HOBt與EDC。一般在諸如DIPEA或4-甲基嗎啉之鹼及諸如DMF或DMA之惰性稀釋劑或溶劑存在下進行此等反應。羧酸起始物質一般可購得或可使用此項技術中已知之程序來製備。

關於製備本發明之代表性化合物或其中間物之特定反應條件及其他程序的其他詳情在下文所闡述之實例中加以描述。

## 效用

式 I'-III' 及 VII'-X' 之化合物具有作為腦啡肽酶抑制劑之活性，且預期具有作為腦啡肽酶抑制劑之治療效用。此等化合物之前藥一旦在活體內代謝，則預期具有相同效用。因此，當討論本發明化合物之活性時，應瞭解此等前藥一旦代謝則具有預期之活性。

例示性分析包括(藉助於說明而非限制)量測 NEP 抑制之分析。適用之第二分析包括量測 ACE 抑制及胺基肽酶 P (APP) 抑制之分析(例如如 Sulpizio 等人 (2005) *JPET* 315:1306-1313 中所述)。評估麻醉大鼠中 ACE 及 NEP 之活體內抑制性效力的藥效學分析描述於 Seymour 等人 (1985) *Hypertension* 7(增刊 I):I-35-I-42 及 Wagle 等人 (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528 中，其中以血管緊張素 I 加壓反應之抑制百分比量測 ACE 抑制且以增加之尿環狀 3',5'-單磷酸鳥苷 (cGMP) 輸出量量測 NEP 抑制。

亦存在可使用之許多活體內分析。意識自發性高血壓大鼠 (SHR) 模型為腎素依賴性高血壓模型。參見例如 Intengan 等人 (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 及 Badyal 等人 (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362。意識乙酸去氧皮質酮-鹽 (DOCA-鹽) 大鼠模型為體積依賴性高血壓模型，其適用於量測 NEP 活性。參見例如 Trapani 等人 (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424，Intengan 等人 (1999) *Hypertension* 34(4):907-913，及 Badyal 等人 (2003) 同上)。DOCA-鹽模型尤其適用於評估測試化合物降低血壓之能力以及量測測試化合物防止或延遲血壓上升之能力。Dahl 鹽敏感性 (DSS) 高血壓大鼠模型為對膳食鹽 (NaCl) 敏感之高血壓模型，且例如描述於 Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763 中。例如 Kato 等人 (2008) *J.*

*Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1):18-23中所述之肺動脈高血壓之大鼠野百合鹼模型為用於治療肺動脈高血壓之臨床功效的可靠預測者。心臟衰竭動物模型包括用於心臟衰竭之DSS大鼠模型及主動脈腔靜脈瘻模型(動靜脈分流(AV shunt))，其中後者例如描述於Norling等人 (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044中。其他動物模型(諸如熱板、閃尾及福馬林(formalin)測試)以及神經痛之脊神經結紮(SNL)模型可用於量測化合物之止痛性質。參見例如Malmberg等人 (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15。可使用熟習此項技術者熟知之多種活體外及活體內分析證明化合物之其他性質及效用。

預期本發明之化合物適用於治療及/或預防對NEP抑制作出反應之醫學病狀。因此，預期罹患藉由抑制NEP酶或藉由增加其肽受質之含量來治療之疾病或病症的患者可藉由投與治療有效量之本發明化合物來治療。舉例而言，預期此等化合物藉由抑制NEP可增強由NEP代謝之內源性肽的生物作用，諸如利尿鈉肽、鈴蟾素(bombesin)、緩激肽、抑鈣素(calcitonin)、內皮素(endothelins)、腦啡肽、神經調壓素(neurotensin)、物質P及血管活性腸肽(vasoactive intestinal peptide)。因此，預期此等化合物例如對腎系統、中樞神經系統、生殖系統及胃腸系統具有其他生理作用。

### 心血管疾病

預期本發明之化合物可藉由增強血管活性肽(如利尿鈉肽及緩激肽)之作用而適用於治療及/或預防諸如心血管疾病之醫學病狀。參見例如Roques等人 (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:87-146及 Dempsey等人 (2009) *Amer. J. of Pathology* 174(3):782-796。備受關注之心血管疾病包括高血壓及心臟衰竭。高血壓包括(藉助於說明而非限制)：原發性高血壓，其亦稱為原發性高血壓或特發性高血壓；繼發性高血壓；伴有腎病之高血壓；伴有或不伴有腎病之重度高血壓；肺高血壓，包括

肺動脈高血壓；及頑固性高血壓。心臟衰竭(藉助於說明而非限制)包括：充血性心臟衰竭；急性心臟衰竭；慢性心臟衰竭，例如伴有左心室射血分數降低(亦稱為收縮性心臟衰竭)或伴有左心室射血分數保持(亦稱為舒張性心臟衰竭)；及急性與慢性代償失調心臟衰竭，伴有或不伴有腎病。因此，本發明之一個實施例係關於一種治療高血壓、尤其原發性高血壓或肺動脈高血壓之方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物。

為治療原發性高血壓，治療有效量通常為足以降低患者之血壓的量。此將包括輕度至中度高血壓與重度高血壓。當用於治療高血壓時，化合物可與其他治療劑組合投與，諸如醛固酮拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑及雙重作用血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、血管收縮素轉化酶2(ACE2)活化劑及刺激劑、血管收縮素II疫苗、抗糖尿病劑、抗脂質劑、抗血栓劑、AT<sub>1</sub>受體拮抗劑及雙重作用AT<sub>1</sub>受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑、β<sub>1</sub>-腎上腺素激導性受體拮抗劑、雙重作用β-腎上腺素激導性受體拮抗劑/α<sub>1</sub>-受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素轉化酶抑制劑、腦啡肽酶抑制劑、利尿鈉肽及其類似物、利尿鈉肽清除受體拮抗劑、氧化氮供體、非類固醇消炎劑、磷酸二酯酶抑制劑(具體為PDE-V抑制劑)、前列腺素受體促效劑、腎素抑制劑、可溶性鳥苷酸環化酶(guanylate cyclase)刺激劑及活化劑、及其組合。在本發明之一個特定實施例中，本發明之化合物與AT<sub>1</sub>受體拮抗劑、利尿劑、鈣通道阻斷劑或其組合組合，且用於治療原發性高血壓。在本發明之另一特定實施例中，本發明之化合物與AT<sub>1</sub>受體拮抗劑組合，且用於治療伴有腎病之高血壓。

為治療肺動脈高血壓，治療有效量通常為足以降低肺血管阻力之量。療法之其他目的在於改善患者之運動能力。舉例而言，在臨床環境中，治療有效量可為改善患者舒適步行6分鐘時段(覆蓋約20-40

公尺之距離)之能力的量。當用於治療肺動脈高血壓時，化合物可與其他治療劑組合投與，諸如 $\alpha$ -腎上腺素激導性拮抗劑、 $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑、 $\beta_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、抗凝劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、內皮素受體拮抗劑、PDE-V抑制劑、前列腺素類似物、選擇性血清素再吸收抑制劑及其組合。在本發明之一個特定實施例中，本發明之化合物與PDE-V抑制劑或選擇性血清素再吸收抑制劑組合且用於治療肺動脈高血壓。

本發明之另一實施例係關於一種治療心臟衰竭、尤其充血性心臟衰竭(包括收縮性與舒張性充血性心臟衰竭)之方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物。通常，治療有效量為足以降低血壓及/或改善腎功能之量。在臨床環境中，治療有效量可為足以改善心臟血液動力學，如例如降低楔壓(wedge pressure)、右心房壓力、填充壓及血管阻力之量。在一個實施例中，化合物以靜脈內劑型投與。當用於治療心臟衰竭時，化合物可與其他治療劑組合投與，諸如腺苷受體拮抗劑、晚期糖化終產物(advanced glycation end product)阻斷劑、醛固酮拮抗劑、AT<sub>1</sub>受體拮抗劑、 $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑、雙重作用 $\beta$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑/ $\alpha_1$ -受體拮抗劑、凝乳酶(chymase)抑制劑、地高辛(digoxin)、利尿劑、內皮素轉化酶(ECE)抑制劑、內皮素受體拮抗劑、利尿鈉肽及其類似物、利尿鈉肽清除受體拮抗劑、氧化氮供體、前列腺素類似物、PDE-V抑制劑、可溶性鳥苷酸環化酶活化劑及刺激劑、及升壓素(vasopressin)受體拮抗劑。在本發明之一個特定實施例中，本發明之化合物與醛固酮拮抗劑、 $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑、AT<sub>1</sub>受體拮抗劑或利尿劑組合，且用於治療充血性心臟衰竭。

## 腹瀉

預期本發明之化合物作為NEP抑制劑可抑制內源性腦啡肽之降解

且因此該等化合物亦可適用於治療腹瀉，包括感染性及分泌性/水性腹瀉。參見例如Baumer等人 (1992) *Gut* 33:753-758；Farthing (2006) *Digestive Diseases* 24:47-58；及 Marçais-Collado (1987) *Eur. J. Pharmacol.* 144(2):125-132。當用於治療腹瀉時，本發明之化合物可與一或多種其他止瀉藥治療組合。

### 腎病

預期本發明之化合物可藉由增強血管活性肽(如利尿鈉肽及緩激肽)之作用來增強腎功能(參見Chen等人 (1999) *Circulation* 100:2443-2448；Lipkin等人 (1997) *Kidney Int.* 52:792-801；及Dussaule等人 (1993) *Clin. Sci.* 84:31-39)且適用於治療及/或預防腎病。備受關注之腎病包括糖尿病性腎病、慢性腎病、蛋白尿症，及尤其急性腎損傷或急性腎衰竭(參見Sharkovska等人 (2011) *Clin. Lab.* 57:507-515及Newaz等人 (2010) *Renal Failure* 32:384-390)。當用於治療腎病時，化合物可與其他治療劑組合投與，諸如血管收縮素轉化酶抑制劑、AT<sub>1</sub>受體拮抗劑及利尿劑。

### 預防性療法

由於利尿鈉肽之抗肥厚性及抗纖維化作用，亦預期本發明之化合物可藉由增強利尿鈉肽之作用而適用於預防性療法(參見Potter等人 (2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191:341-366)，例如防止心肌梗塞後心機能不全進展，防止血管成形術後動脈再狹窄，防止血管手術後血管壁變厚，防止動脈粥樣硬化，及防止糖尿病性血管病變。

### 青光眼

預期本發明之化合物可藉由增強利尿鈉肽之作用而適用於治療青光眼。參見例如 Diestelhorst 等人 (1989) *International Ophthalmology* 12:99-101。當用於治療青光眼時，本發明之化合物可

與一或多種其他抗青光眼藥劑組合。

### 疼痛緩解

預期本發明之化合物作為NEP抑制劑可抑制內源性腦啡肽之降解且因此該等化合物亦可適用作止痛劑。參見例如Roques等人 (1980) *Nature* 288:286-288及Thanawala等人 (2008) *Current Drug Targets* 9:887-894。當用於治療疼痛時，本發明之化合物可與一或多種其他鎮痛藥物組合，諸如胺基肽N或二肽基肽酶III抑制劑、非類固醇消炎劑、單胺再吸收抑制劑、肌肉鬆弛劑、NMDA受體拮抗劑、類鴉片受體促效劑、5-HT<sub>1D</sub>血清素受體促效劑及三環抗抑鬱劑。

### 其他效用

由於本發明化合物之NEP抑制性質，亦預期其適用作止咳劑，以及適用於治療與肝硬化相關之門靜脈高壓(參見Sansoe等人 (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798)、癌症(參見Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365)、抑鬱症(參見Noble等人 (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159)、月經失調、早產、先兆子癇、子宮內膜異位症、生殖病症(例如男性與女性不育症、多囊性卵巢症候群、植入失敗)及男性與女性性功能障礙(包括男性勃起困難及女性性喚醒病症)。更特定言之，預期本發明之化合物適用於治療女性性功能障礙(參見Pryde等人 (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424)，其通常定義為女性患者難以或無法對性表現感到滿意。此涵蓋多種不同女性性功能障礙，包括(藉助於說明而非限制)機能減退性性慾病症(hypoactive sexual desire disorder)、性喚醒病症、性高潮病症及性疼痛病症。當用於治療該等病症，尤其女性性功能障礙時，本發明之化合物可與一或多種以下第二藥劑組合：PDE-V抑制劑、多巴胺(dopamine)促效劑、雌激素受體促效劑及/或拮抗劑、雄激素及雌激素。由於本發明化合物之NEP抑制性質，亦預期其具有消炎性質，且預期其尤其當與士他汀(statin)組

合使用時同樣地具有效用。

最新研究表明在胰島素缺乏性糖尿病及膳食誘發性肥胖症中，NEP 在調控神經功能方面起作用。Coppey 等人 (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266。因此，由於本發明化合物之NEP抑制性質，亦預期其適用於提供保護以防由糖尿病或膳食誘發性肥胖症引起之神經損傷。

本發明化合物之每劑投與量或每天投與總量可預先確定或其可基於個別患者，考慮眾多因素來確定，包括患者病狀之性質及嚴重性；所治療之病狀；患者之年齡、體重及一般健康狀況；患者對活性藥劑之耐受性；投藥途徑；藥理學考慮因素，諸如所投與之化合物及任何第二藥劑之活性、功效、藥物動力學及毒理學概況；及其類似因素。治療罹患疾病或醫學病狀(諸如高血壓)之患者可以預定劑量或由治療醫師確定之劑量開始，且將持續一段為預防、改善、抑制或減輕疾病或醫學病狀之症狀所必需之時間。經受該治療之患者通常將受常規監測以確定療法之有效性。舉例而言，在治療高血壓時，血壓量測結果可用於確定治療之有效性。本文所述之其他疾病及病狀之類似指標為治療醫師所熟知且易用於治療醫師。醫師進行連續監測將確保在任何既定時間投與最佳量之本發明化合物，以及有助於確定治療持續時間。當亦投與第二藥劑時，此特別有價值，因為該等第二藥劑之選擇、劑量及治療持續時間亦可能需要調整。以此方式，可在治療過程中調整治療方案及給藥時程以便投與展現所需有效性之最低量的活性藥劑且另外只要成功治療疾病或醫學病狀必需，便可連續投藥。

### 研究工具

因為本發明之化合物在活體內代謝為具有作為腦啡肽酶抑制劑活性之化合物，所以其亦適用作探查或研究具有NEP酶之生物系統或樣品之研究工具，例如研究NEP酶或其肽受質起作用之疾病。因此，

本發明之一個態樣係關於一種使用本發明之化合物作為研究工具的方法，其包含使用本發明之化合物進行生物分析。具有NEP酶之任何適合生物系統或樣品均可用於可活體外或活體內進行之該等研究中。適於該等研究之代表性生物系統或樣品包括(但不限於)細胞、細胞萃取物、質膜、組織樣品、分離之器官、哺乳動物(諸如小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、狗、豬、人類等)及其類似物，其中哺乳動物備受關注。在本發明之一個特定實施例中，哺乳動物中之NEP酶活性藉由投與NEP抑制量之本發明化合物來抑制。此等化合物亦可藉由使用該等化合物進行生物分析來用作研究工具。

當用作研究工具時，通常使包含NEP酶之生物系統或樣品與NEP酶抑制量之本發明化合物接觸。在生物系統或樣品曝露於化合物後，使用習知程序及設備，諸如藉由在結合分析中量測受體結合或在功能性分析中量測配位體介導之變化來確定抑制NEP酶之作用。曝露涵蓋使細胞或組織與化合物接觸，例如藉由腹膜內(*i.p.*)、口服(*p.o.*)、靜脈內(*i.v.*)、皮下(*s.c.*)或吸入投藥等向哺乳動物投與結晶化合物。此確定步驟可涉及量測反應(定量分析)或可涉及進行觀測(定性分析)。量測反應涉及例如使用習知程序及設備(諸如酶活性分析)來確定化合物對生物系統或樣品之作用及在功能性分析中量測酶受質或產物介導之變化。分析結果可用於確定為達成所需結果所必需之化合物的活性程度以及量，亦即NEP酶抑制量。通常，確定步驟將涉及確定抑制NEP酶之作用。

另外，本發明之化合物可用作評估其他化合物之研究工具，且因此亦適用於篩選分析中以發現例如具有NEP抑制活性之新穎化合物。因此，本發明之另一態樣係關於一種在生物分析中評估測試化合物之方法，其包含：(a)用測試化合物進行生物分析以得到第一分析值；(b)用本發明之化合物進行該生物分析以得到第二分析值；其中

步驟(a)係在步驟(b)之前、之後或與步驟(b)同時進行；及(c)將來自步驟(a)之第一分析值與來自步驟(b)之第二分析值相比較。例示性生物分析包括NEP酶抑制分析。以此方式，使用本發明之化合物作為分析中之標準物以允許比較由測試化合物及由本發明之化合物獲得的結果以鑑別具有約相等或優良活性之彼等測試化合物(若存在)。舉例而言，對測試化合物或一組測試化合物之 $pK_i$ 數據與本發明化合物之 $pK_i$ 數據進行比較以鑑別具有所需性質之彼等測試化合物(若存在)，例如 $pK_i$ 值約等於或優於本發明化合物之測試化合物。本發明之此態樣包括產生比較數據(使用適當分析)與分析測試數據作為各別實施例以鑑別相關測試化合物。

本發明之另一態樣係關於一種研究包含NEP酶之生物系統或樣品的方法，該方法包含：(a)使該生物系統或樣品與本發明之化合物接觸；及(b)測定由該化合物對該生物系統或樣品所引起之作用。

### 醫藥組合物及調配物

本發明之化合物通常以醫藥組合物或調配物形式投患者與。該等醫藥組合物可藉由任何可接受之投藥途徑投與患者，包括(但不限於)經口、經直腸、經陰道、經鼻、吸入、表面(包括經皮)、經眼及非經腸投藥模式。此外，本發明之化合物可例如以每天多次劑量(例如每天兩次、三次或四次)、單次日劑量或單次週劑量經口投與。應瞭解適於特定投藥模式之本發明化合物之任何形式(亦即游離鹼、游離酸、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物等)均可用於本文所論述之醫藥組合物中。

因此，在一個實施例中，本發明係關於一種包含醫藥學上可接受之載劑及本發明之化合物的醫藥組合物。必要時，該等組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。當論述組合物時，「本發明之化合物」在本文中亦可稱為「活性劑」以將其與調配物之其他組分(諸如載劑)區

分。因此，應瞭解術語「活性劑」包括式I化合物以及彼化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

本發明之醫藥組合物通常含有治療有效量之本發明化合物。然而，熟習此項技術者應認識到醫藥組合物可含有大於治療有效量(諸如在大批組合物中)或小於治療有效量(亦即經設計用於多次投藥以達成治療有效量之個別單位劑量)。通常，組合物將含有約0.01-95 wt% 活性劑，包括約0.01-30 wt%，諸如約0.01-10 wt%，其中實際量視調配物本身、投藥途徑、給藥頻率等而定。在一個實施例中，適於口服劑型之組合物例如可含有約5-70 wt%或約10-60 wt%活性劑。

任何習知載劑或賦形劑可用於本發明之醫藥組合物中。對特定載劑或賦形劑或載劑或賦形劑之組合的選擇將視用於治療特定患者或特定類型之醫學病況或疾病狀態的投藥模式而定。就此而言，製備適於特定投藥模式之組合物完全在熟習醫藥技術者之技能範疇內。另外，該等組合物中所用之載劑或賦形劑可購得。進一步藉助於說明，習知調配物技術描述於以下文獻中：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及H. C. Ansel等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)。

可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的代表性實例包括(但不限於)以下各物：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，諸如微晶纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯

及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；壓縮推進劑氣體，諸如氯氟碳化物及氫氟碳化物；及醫藥組合物中採用之其他無毒相容性物質。

通常藉由充分且精細混合或摻合活性劑與醫藥學上可接受之載劑及一或多種視情況選用之成分來製備醫藥組合物。接著可使用習知程序及設備使所得均一摻合之混合物成形為錠劑、膠囊、丸劑、罐、藥筒、分配器及其類似物或裝入其中。

在一個實施例中，醫藥組合物適於經口投藥。適於經口投藥之組合物可呈以下形式：膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；水包油或油包水液體乳液；酏劑或糖漿；及其類似形式；各自含有預定量之活性劑。

當意欲以固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑及其類似劑型)經口投藥時，組合物通常將包含活性劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣。固體劑型亦可包含：填充劑或增量劑，諸如澱粉、微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠(acacia)；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；溶解延遲劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；潤濕劑，諸如十六醇及/或甘油單硬脂酸酯；吸收劑，諸如高嶺土(kaolin)及/或膨潤土(bentonite clay)；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

釋放劑、潤濕劑、包覆包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防

腐劑及抗氧化劑亦可存在於醫藥組合物中。用於錠劑、膠囊、丸劑及其類似物之例示性包覆包衣劑包括用於腸溶包衣之包覆包衣劑，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、偏苯三酸乙酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素及其類似物。醫藥學上可接受之抗氧化劑的實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸鈉、亞硫酸鈉及其類似物；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

組合物亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素或其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配以提供活性劑之緩慢釋放或控制釋放。另外，本發明之醫藥組合物可含有乳白劑，且可經調配以使其視情況以延遲方式僅或優先在胃腸道之某些部分釋放活性劑。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。活性劑亦可視情況與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

適於經口投藥之液體劑型包括(藉助於說明)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。液體劑型通常包含活性劑及惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(例如棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。懸浮液可含有懸浮劑，諸如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

當意欲經口投藥時，本發明之醫藥組合物可以單位劑型包裝。術語「單位劑型」係指適於對患者給藥之物理個別單元，亦即各單元單獨或與一或多種其他單元組合時含有經計算可產生所需治療效果之預定量的活性劑。舉例而言，該等單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及其類似劑型。

在另一實施例中，本發明之組合物適於吸入投藥，且通常將呈氣溶膠或散劑形式。通常使用熟知遞送裝置(諸如噴霧器、乾粉或定劑量吸入器)投與該等組合物。噴霧器裝置產生高速氣流，其使組合物噴成霧狀而攜帶入患者之呼吸道中。例示性噴霧器調配物包含溶解於載劑中而形成溶液之活性劑，或經微米尺寸化並與載劑組合而形成具有可呼吸尺寸之微米尺寸化粒子懸浮液之活性劑。乾粉吸入器投與呈自由流動粉末形式之活性劑，其在吸氣期間分散於患者之氣流中。例示性乾粉調配物包含與賦形劑(諸如乳糖、澱粉、甘露糖醇、右旋糖、聚乳酸、聚丙交酯-共-乙交酯及其組合)乾式摻合之活性劑。定劑量吸入器使用壓縮推進劑氣體放出所量測之量之活性劑。例示性定劑量調配物包含活性劑於液化推進劑(諸如氯氟碳化物或氫氟烷烴)中之溶液或懸浮液。該等調配物之視情況選用之組分包括共溶劑，諸如乙醇或戊烷；及界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸、卵磷脂、甘油及月桂基硫酸鈉。該等組合物通常藉由將經冷凍或加壓之氫氟烷烴添加至含有活性劑、乙醇(若存在)及界面活性劑(若存在)之適合容器中來製備。為製備懸浮液，將活性劑微米尺寸化且隨後與推進劑組合。或者，懸浮液調配物可藉由噴霧乾燥經微米尺寸化之活性劑粒子上之界面活性劑塗層來製備。接著將調配物裝入形成吸入器之一部分的氣溶膠罐中。

本發明之化合物亦可非經腸(例如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或腹膜內注射)投與。對於該投藥，以無菌溶液、懸浮液或乳液形式提

供活性劑。製備該等調配物之例示性溶劑包括水、生理鹽水、低分子量醇(諸如丙二醇)、聚乙二醇、油、明膠、脂肪酸酯(諸如油酸乙酯)及其類似物。非經腸調配物亦可含有一及多種抗氧化劑、增溶劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。界面活性劑、其他穩定劑或pH值調整劑(酸、鹼或緩衝劑)及抗氧化劑特別適用於對調配物提供穩定性，例如使可存在於化合物中之酯及醯胺鍵之水解、或硫醇的二聚化最小或避免。可藉由使用無菌可注射介質、殺菌劑、過濾、照射或加熱使此等調配物無菌。在一個特定實施例中，非經腸調配物包含環糊精水溶液作為醫藥學上可接受之載劑。適合之環糊精包括在1,4位置處含有由鍵鍵聯之六個或更多個 $\alpha$ -D-葡萄糖吡喃糖單元之環狀分子，如澱粉酶、 $\beta$ -環糊精或環庚直鏈澱粉(cycloheptaamylose)中。例示性環糊精包括環糊精衍生物，諸如羥丙基環糊精及磺酸基丁基醚環糊精，諸如羥丙基- $\beta$ -環糊精及磺酸基丁基醚 $\beta$ -環糊精。該等調配物之例示性緩衝液包括基於羧酸之緩衝液，諸如檸檬酸鹽、乳酸鹽及順丁烯二酸鹽緩衝溶液。

本發明之化合物亦可使用已知經皮遞送系統及賦形劑經皮投與。舉例而言，化合物可與滲透增強劑(諸如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氮雜環烷-2-酮及其類似物)混合，且併入貼片或類似遞送系統中。需要時，包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑之其他賦形劑可用於該等經皮組合物中。

## 第二藥劑

本發明之化合物可適用於單獨治療疾病或可與一或多種其他治療劑組合以獲得所需治療效果。因此，在一個實施例中，本發明之醫藥組合物含有與本發明之化合物共投與之其他藥物。舉例而言，該組合物可另外包含一或多種藥物(亦稱為「第二藥劑」)。該等治療劑為此項技術中所熟知，且包括腺苷受體拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素激導性受體

拮抗劑、 $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑、 $\beta_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑、雙重作用之 $\beta$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑/ $\alpha_1$ -受體拮抗劑、晚期糖化終產物裂解劑、醛固酮拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、胺基肽酶N抑制劑、雄激素、血管緊張素轉化酶抑制劑及雙重作用之血管緊張素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、血管緊張素轉化酶2活化劑及刺激劑、血管緊張素II疫苗、抗凝血劑、抗糖尿病劑、止瀉劑、抗青光眼劑、抗脂質劑、鎮痛劑(antinociceptive agents)、抗血栓劑、 $AT_1$ 受體拮抗劑及雙重作用之 $AT_1$ 受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑及多功能血管緊張素受體阻斷劑、緩激肽受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、凝乳酶抑制劑、地高辛、利尿劑、多巴胺促效劑、內皮素轉化酶抑制劑、內皮素受體拮抗劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、雌激素、雌激素受體促效劑及/或拮抗劑、單胺再吸收抑制劑、肌肉鬆弛劑、利尿鈉肽及其類似物、利尿鈉肽清除受體拮抗劑、腦啡肽酶抑制劑、氧化氮供體、非類固醇消炎劑、N-甲基d-天冬胺酸受體拮抗劑、類鴉片受體促效劑、磷酸二酯酶抑制劑、前列腺素類似物、前列腺素受體促效劑、腎素抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、鈉通道阻斷劑、可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑及活化劑、三環抗憂鬱劑、升壓素受體拮抗劑及其組合。此等藥劑之特定實例詳述於本文中。

因此，在本發明之另一態樣中，醫藥組合物包含本發明之化合物、第二活性劑及醫藥學上可接受之載劑。第三、第四活性劑等亦可包括在組合物中。在組合療法中，本發明化合物之投與量以及第二藥劑之量可小於單一療法中通常投與之量。

本發明之化合物可與第二活性劑物理混合以形成含有兩種藥劑之組合物；或各藥劑可存在於各別且不同的組合物中，同時或在分開時間投與患者。舉例而言，可使用習知程序及設備將本發明之化合物與第二活性劑組合以形成包含本發明之化合物及第二活性劑的活性劑

組合。另外，活性劑可與醫藥學上可接受之載劑組合以形成包含本發明之化合物、第二活性劑及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在此實施例中，通常混合或摻合組合物之組分以產生物理混合物。接著使用本文所述之任何途徑以治療有效量投與物理混合物。

或者，該等活性劑可在投與患者之前保持分開及區別。在此實施例中，該等藥劑在投藥之前不以物理方式混合在一起，而是以各別組合物同時或在分開時間投與。該等組合物可分開包裝或可一起包裝於套組中。當在分開時間投與時，第二藥劑通常將在投與本發明之化合物後24小時內(自投與本發明之化合物同時至投與後約24小時範圍內之任何時間)投與。此亦稱為依序投藥。因此，本發明之化合物與另一活性劑可使用兩種錠劑(各活性劑各以一種錠劑)同時或依序經口投與，其中依序可意謂在投與本發明之化合物後即刻投與或在某一預定時間後(例如1小時後或3小時後)投與。亦預期第二藥劑可在投與本發明之化合物後超過24小時投與。或者，該組合可藉由不同投藥途徑投與，亦即一種藥劑經口投與且另一藥劑藉由吸入投與。

在一個實施例中，套組包含包括本發明之化合物的第一劑型及至少一種包括本文所述之一或多種第二藥劑的其他劑型，其含量足以進行本發明之方法。第一劑型及第二(或第三等)劑型合起來包含用於治療或預防患者疾病或醫學病狀之治療有效量之活性劑。

當包括第二藥劑時，其以治療有效量存在以便其當與本發明之化合物共投與時通常以產生治療有益作用之量投與。第二藥劑可呈醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、光學純立體異構體等形式。第二藥劑亦可呈前藥形式，例如具有經酯化之羧酸基團的化合物。因此，本文所列之第二藥劑意欲包括所有該等形式，且可購得或可使用習知程序及試劑來製備。

在一個實施例中，本發明之化合物與腺苷受體拮抗劑組合投

與，該拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)那昔茶鹼(naxifylline)、羅咯茶鹼(rolofylline)、SLV-320、茶鹼(theophylline)及托納普茶鹼(tonapofylline)。

在一個實施例中，本發明化合物與 $\alpha$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑組合投與，該拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、他蘇洛辛(tamsulosin)及特拉唑嗪(terazosin)。

本發明之化合物亦可與 $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑(「 $\beta_1$ -阻斷劑」)組合投與。代表性 $\beta_1$ -阻斷劑包括(但不限於)醋丁洛爾(acebutolol)、阿普洛爾(alprenolol)、胺磺洛爾(amosulalol)、阿羅洛爾(arotinolol)、阿替洛爾(atenolol)、苯呋洛爾(befunolol)、倍他洛爾(betaxolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、布新洛爾(bucindolol)、布庫洛爾(bucumolol)、布非洛爾(bufetolol)、丁呋洛爾(bufuralol)、布尼洛爾(bunitrolol)、布拉洛爾(bupranolol)、巴布里丁(bubridine)、丁非洛爾(butofilolol)、卡拉洛爾(carazolol)、卡替洛爾(carteolol)、卡維地洛(carvedilol)、塞利洛爾(celiprolol)、塞他洛爾(cetamolol)、氯拉洛爾(cloranolol)、地來洛爾(dilevalol)、依泮洛爾(epanolol)、艾司洛爾(esmolol)、茚諾洛爾(indenolol)、拉貝洛爾(labetolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、美替洛爾(metipranolol)、美托洛爾(metoprolol)(諸如丁二酸美托洛爾及酒石酸美托洛爾)、莫普洛爾(moprolol)、納多洛爾(nadolol)、萘呋洛爾(nadoxolol)、奈必洛爾(nebivalol)、尼普地洛(nipradilol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、培布洛爾(perbutolol)、品多洛爾(pindolol)、普拉洛爾(practolol)、丙萘洛爾(pronethalol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)、薩非洛爾(sufinalol)、塔尼多(talindol)、特他洛爾(tertatolol)、替利洛爾

(tilisolol)、噻嗎洛爾(timolol)、托利洛爾(toliprolol)、希苯洛爾(xibenolol)及其組合。在一個特定實施例中， $\beta_1$ -拮抗劑選自阿替洛爾、比索洛爾、美托洛爾、普萘洛爾、索他洛爾及其組合。通常， $\beta_1$ -阻斷劑將以足以提供每劑約2-900 mg之量投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與 $\beta_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑組合投與，該促效劑之代表性實例包括(但不限於)舒喘寧(albuterol)、比托特羅(bitolterol)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、茚達特羅(indacaterol)、新異丙腎上腺素(isoetharine)、左旋沙丁胺醇(levsalbutamol)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、吡布特羅(pirbuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、甲氧苯舒喘寧(salmefamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、維蘭特羅(vilanterol)及其類似物。通常， $\beta_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑將以足以提供每劑約0.05-500  $\mu\text{g}$ 之量投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與晚期糖化終產物(AGE)阻斷劑組合投與，該阻斷劑之實例包括(藉助於說明而非限制)阿拉格布(alagebrium)(或ALT-711)及TRC4149。

在另一實施例中，本發明之化合物與醛固酮拮抗劑組合投與，該拮抗劑之代表性實例包括(但不限於)依普利酮(eplerenone)、螺內酯(spironolactone)及其組合。通常，醛固酮拮抗劑將以足以提供每天約5-300 mg之量投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與胺基肽酶N或二肽基肽酶III抑制劑組合投與，該抑制劑之實例包括(藉助於說明而非限制)苯丁抑制素(bestatin)及PC18(2-胺基-4-甲基磺醯基丁烷硫醇、甲硫胺酸硫醇)。

本發明之化合物亦可與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑組合投與。代表性ACE抑制劑包括(但不限於)阿庫普利(accupril)、阿拉普利

(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普利拉(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、施瑞普利(ceranapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、福辛普利拉(fosinoprilat)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、蒙諾普利(monopril)、莫福普利(moveltopril)、噴托普利(pentopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、喹那普利拉(quinaprilat)、雷米普利(ramipril)、雷米普利拉(ramiprilat)、色拉新乙酸鹽(saralasin acetate)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)、佐芬普利(zofenopril)及其組合。

在一特定實施例中，ACE抑制劑選自：貝那普利、卡托普利、依那普利、賴諾普利、雷米普利及其組合。通常，ACE抑制劑將以足以提供每天約1-150 mg之量投與。在另一實施例中，本發明之化合物與雙重作用血管緊張素轉化酶/腦啡肽酶(ACE/NEP)抑制劑組合投與，其實例包括(但不限於)：AVE-0848((4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-甲基-2(*S*)-硫基丁醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]-苯并氮呋-4-甲酸)；AVE-7688(艾爾帕曲(ilepatril))及其母化合物；BMS-182657(2-[2-側氧基-3(*S*)-[3-苯基-2(*S*)-硫基丙醯胺基]-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呋-1-基]乙酸)；CGS-35601(N-[1-[4-甲基-2(*S*)-硫基戊醯胺基]環戊基-羰基]-L-色胺酸)；法西多曲(fasidotril)；法西多利拉(fasidotrilate)；依那普利拉；ER-32935((3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-甲基-2(*S*)-硫基戊醯胺基]-5-側氧基全氫噻唑并[3,2-*a*]氮呋-3-甲酸)；根帕曲拉(gempatrilat)；MDL-101264((4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-嗎啉基乙醯基硫基)-3-苯基丙醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]-苯并氮呋-4-甲酸)；MDL-101287([4*S*-[4*α*,7*α*(*R*\*),12*bβ*]]-7-[2-(羧基甲基)-3-苯基丙醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]

苯并氮呋-4-甲酸)；奧馬曲拉(omapatrilat)；RB-105(N-[2(S)-(巯基甲基)-3(R)-苯基丁基]-L-丙胺酸)；山帕曲拉(sampatrilat)；SA-898((2R,4R)-N-[2-(2-羥基苯基)-3-(3-巯基丙醯基)噻唑啉-4-基羰基]-L-苯基丙胺酸)；Sch-50690(N-[1(S)-羧基-2-[N2-(甲硫磺醯基)-L-賴胺醯基胺基]乙基]-L-纈胺醯基-L-酪胺酸)；及其組合，亦可包括。在一個特定實施例中，ACE/NEP抑制劑選自：AVE-7688、依那普利拉、法西多曲、法西多利拉、奧馬曲拉、山帕曲拉及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與血管收縮素轉化酶2(ACE2)活化劑或刺激劑組合投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與血管收縮素II疫苗組合投與，該疫苗之實例包括(但不限於)ATR12181及CYT006-AngQb。

在一個實施例中，本發明之化合物與抗凝劑組合投與，該抗凝劑之代表性實例包括(但不限於)：香豆素，諸如華法林(warfarin)；肝素；及直接凝血酶抑制劑，諸如阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、達比加群(dabigatran)及來匹盧定(lepirudin)。

在另一實施例中，本發明之化合物與抗糖尿病劑組合投與。代表性抗糖尿病劑包括可注射藥物以及口服有效藥物及其組合。可注射藥物之實例包括(但不限於)胰島素及胰島素衍生物。口服有效藥物之實例包括(但不限於)：雙胍(biguanides)，諸如二甲雙胍(metformin)；升糖素(glucagon)拮抗劑； $\alpha$ -葡萄糖苷酶( $\alpha$ -glucosidase)抑制劑，諸如醣祿(acarbose)及米格列醇(miglitol)；二肽基肽酶IV抑制劑(DPP-IV抑制劑)，諸如阿格列汀(alogliptin)、德納列汀(denagliptin)、利那列汀(linagliptin)、沙克列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)及維格列汀(vildagliptin)；美格列奈(meglitinides)，諸如瑞格列奈(repaglinide)；噁二唑啉二酮(oxadiazolidinediones)；磺醯脲(sulfonylureas)，諸如氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列美脲

(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)及妥拉磺脲(tolazamide)；噻唑啉二酮(thiazolidinediones)，諸如吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone)；及其組合。

在另一實施例中，本發明之化合物與止瀉治療劑組合投與。代表性治療選項包括(但不限於)口服補液溶液(oral rehydration solution；ORS)、洛哌丁胺(loperamide)、地芬諾酯(diphenoxylate)及次水楊酸鉍。

在另一實施例中，本發明之化合物與抗青光眼劑組合投與。代表性抗青光眼劑包括(但不限於)： $\alpha$ -腎上腺素激導性拮抗劑，諸如溴莫尼定(brimonidine)； $\beta_1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑；表面 $\beta_1$ -阻斷劑，諸如倍他洛爾、左布諾洛爾及噻嗎洛爾；碳酸酐酶抑制劑，諸如乙醯唑胺(acetazolamide)、布林佐胺(brinzolamide)或多佐胺(dorzolamide)；膽鹼激導性促效劑，諸如西維美林(cevimeline)及DMXB-假木賊鹼(anabaseine)；腎上腺素化合物；縮瞳劑，諸如毛果芸香素(pilocarpine)；及前列腺素類似物。

在另一實施例中，本發明之化合物與抗脂質劑組合投與。代表性抗脂質劑包括(但不限於)：膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑(CETP)，諸如安賽曲匹(anacetrapib)、達塞曲匹(dalcetrapib)及托賽曲匹(torcetrapib)；土他汀(statins)，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)；及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與抗血栓劑組合投與。代表性抗血栓劑包括(但不限於)：阿司匹靈(aspirin)；抗血小板劑，諸如克羅匹多(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)及噻氯匹啉(ticlopidine)；肝素；及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與亦稱為血管收縮素II 1型受

體阻斷劑(ARB)之AT<sub>1</sub>受體拮抗劑組合投與。代表性ARB包括(但不限於)阿比沙坦(abitesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)(例如阿齊沙坦麥多米爾(azilsartan medoxomil))、本洛沙坦(benzyllosartan)、坎地沙坦(candesartan)、坎地沙坦西來替昔(candesartan cilexetil)、依利沙坦(elisartan)、恩布沙坦(embusartan)、伊洛他索沙坦(enoltasosartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、EXP3174、范沙坦(fonsartan)、福拉沙坦(forasartan)、格洛沙坦(glycyllosartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、伊索特林(isoteoline)、洛沙坦(losartan)、麥多西米(medoximil)、米法沙坦(milfasartan)、奧美沙坦(olmesartan)(例如奧美沙坦麥多米爾(olmesartan medoxomil))、奧普米沙坦(opomisartan)、普拉沙坦(pratosartan)、利匹沙坦(ripisartan)、沙普立沙坦(saprisartan)、色拉新(saralasin)、薩美新(sarmesin)、TAK-591、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)、纈沙坦(valsartan)、佐拉沙坦(zolasartan)及其組合。在一特定實施例中，ARB選自阿齊沙坦麥多米爾、坎地沙坦西來替昔、依普羅沙坦、伊貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦麥多米爾、伊貝沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、纈沙坦及其組合。例示性鹽及/或前藥包括坎地沙坦西來替昔、依普羅沙坦甲磺酸鹽、洛沙坦鉀鹽及奧美沙坦麥多米爾。通常，ARB將以足以提供每劑約4-600 mg之量投與，其中例示性日劑量範圍為每天20-320 mg。

本發明之化合物亦可與雙重作用藥劑組合投與，諸如AT<sub>1</sub>受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑(ARB/NEP)，其實例包括(但不限於)2008年4月23日申請之Allegretti等人的美國公開案第2008/0269305號及第2009/0023228號中所述之化合物，諸如化合物4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯基胺基]-甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-甲酸。

本發明之化合物亦可與如Kurtz及Klein (2009) *Hypertension*

*Research* 32:826-834中所述之多功能血管收縮素受體阻斷劑組合投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與緩激肽受體拮抗劑組合投與，例如艾替班特(icatibant)(HOE-140)。預期此組合療法可提供預防血管性水腫或緩激肽含量升高之其他非所需結果的優點。

在一個實施例中，本發明之化合物與鈣通道阻斷劑組合投與。代表性鈣通道阻斷劑包括(但不限於)胺氯地平(amlodipine)、阿尼帕米(anipamil)、阿拉尼平(aranipine)、巴尼地平(barnidipine)、苄環烷(bencyclane)、貝尼地平(benidipine)、苄普地爾(bepridil)、克侖硫卓(clentiazem)、西尼地平(cilnidipine)、桂利嗪(cinnarizine)、地爾硫卓(diltiazem)、依福地平(efonidipine)、依高地平(elgodipine)、依他苯酮(etafenone)、非洛地平(felodipine)、芬地林(fendiline)、氟桂利嗪(flunarizine)、加洛帕米(gallopamil)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、利多氟嗪(lidoflazine)、洛美利嗪(lomerizine)、馬尼地平(manidipine)、米貝地爾(mibefradil)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼古地平(niguldipine)、尼魯地平(niludipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nivaldipine)、哌克昔林(perhexiline)、普尼拉明(prenylamine)、里奧斯汀(ryosidine)、司莫地爾(semotiadil)、特羅地林(terodiline)、替阿帕米(tiapamil)、維拉帕米(verapamil)及其組合。在一特定實施例中，鈣通道阻斷劑選自胺氯地平、苄普地爾、地爾硫卓、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼魯地平、尼莫地平、尼索地平、里奧斯汀、維拉帕米及其組合。通常，鈣通道阻斷劑將以足以提供每劑約2-500 mg之量投與。

在一個實施例中，本發明之化合物與凝乳酶抑制劑組合投與，

諸如TPC-806及2-(5-甲醯基胺基-6-側氧基-2-苯基-1,6-二氫嘧啶-1-基)-N-[{3,4-二側氧基-1-苯基-7-(2-吡啶基氧基)}-2-庚基]乙醯胺(NK3201)。

在一個實施例中，本發明之化合物與利尿劑組合投與。代表性利尿劑包括(但不限於)：碳酸酐酶抑制劑，諸如乙醯唑胺(acetazolamide)及雙氯非那胺(dichlorphenamide)；亨氏環利尿劑(loop diuretics)，其包括磺醯胺衍生物(諸如乙醯唑胺、安布賽特(ambuside)、阿佐醯胺(azosernide)、布美他尼(bumetanide)、布他唑胺(butazolamide)、氯米非那胺(chloraminophenamide)、氯非那胺(clofenamide)、氯帕胺(clopamide)、氯索隆(clorexolone)、二磺法胺(disulfamide)、依索唑胺(ethoxolamide)、呋塞米(furosemide)、美夫西特(mefruside)、醋甲唑胺(methazolamide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torsemide)、曲帕胺(tripamide)及氯磺水楊胺(xipamide))以及非磺醯胺利尿劑(諸如依他尼酸(ethacrynic acid))及其他苯氧基乙酸化合物(諸如替尼酸(tienilic acid)、茚達立酮(indacrinone)及喹卡酯(quincarbate))；滲透性利尿劑，諸如甘露糖醇；留鉀利尿劑(potassium-sparing diuretics)，其包括醛固酮拮抗劑(諸如螺內酯(spironolactone))及Na<sup>+</sup>通道抑制劑(諸如胺氯吡脒(amiloride)及胺苯喋啶(triamterene))；噻嗪及類似噻嗪的利尿劑，諸如阿爾噻嗪(althiazide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、苄氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、苄噻嗪(benzthiazide)、布噻嗪(buthiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、氯噻嗪(chlorothiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、環噻嗪(cyclothiazide)、依匹噻嗪(epithiazide)、乙噻嗪(ethiazide)、芬喹唑(fenquizone)、氟甲噻嗪(flumethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、吲達帕胺(indapamide)、甲氯噻嗪

(methyleclothiazide)、美替克侖(metolazone)、對 氟 噻 嗪 (paraflutizide)、多 噻 嗪 (polythiazide)、喹 乙 唑 酮 (quinethazone)、四 氯 噻 嗪 (teclothiazide) 及 三 氯 噻 嗪 (trichloromethiazide)；及其組合。在一特定實施例中，利尿劑選自胺 氯 吡 脒、布美他尼、氯噻嗪、氯噻酮、雙氯非那胺、依他尼酸、呋塞 米、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、吲達帕胺、甲氯噻嗪、美托拉宗、托拉塞 米、胺苯喋啶及其組合。利尿劑將以足以提供每天約5-50 mg、更通 常每天6-25 mg之量投與，其中常用劑量為每天6.25 mg、12.5 mg或25 mg。

本發明之化合物亦可與內皮素轉化酶(ECE)抑制劑組合投與，該 抑制劑之實例包括(但不限於)膦醯二肽(phosphoramidon)、CGS 26303 及其組合。

在一特定實施例中，本發明之化合物與內皮素受體拮抗劑組合 投與。代表性內皮素受體拮抗劑包括(但不限於)：影響內皮素A受體 之選擇性內皮素受體拮抗劑，諸如阿伏生坦(avosentan)、安貝生坦 (ambrisentan)、阿 曲 森 坦 (atrasentan)、BQ-123、克 拉 生 坦 (clazosentan)、達盧生坦(darusentan)、西他塞坦(sitaxentan)及齊泊騰 坦(zibotentan)；及影響內皮素A與B受體之雙重內皮素受體拮抗劑， 諸如波生坦(bosentan)、馬西替坦(macitentan)、替唑生坦 (tezosentan)。

在另一實施例中，本發明之化合物與亦稱為士他汀之一或多種 HMG-CoA還原酶抑制劑組合投與。代表性士他汀包括(但不限於)阿 托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他 汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。

在一個實施例中，本發明之化合物與單胺再吸收抑制劑組合投

與，該抑制劑之實例包括(藉助於說明而非限制)去甲腎上腺素再吸收抑制劑，諸如阿托莫西汀(atomoxetine)、丁胺苯丙酮(bupropion)及丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、馬普替林(maprotiline)、瑞波西汀(reboxetine)及維洛沙嗪(viloxazine)；選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如西酞普蘭(citalopram)及西酞普蘭代謝物去甲西酞普蘭(desmethylcitalopram)、達泊西汀(dapoxetine)、依地普蘭(escitalopram)(例如草酸依地普蘭)、氟西汀(fluxetine)及氟西汀去甲基代謝物去甲氟西汀(norfluxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)(例如氟伏沙明順丁烯二酸鹽)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及舍曲林代謝物去甲舍曲林(demethylsertraline)；雙重血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，諸如比西發定(bicifadine)、度洛西汀(duloxetine)、米那普侖(milnacipran)、奈法唑酮(nefazodone)及文拉法辛(venlafaxine)；及其組合。

在另一實施例中，本發明之化合物與肌肉鬆弛劑組合投與，該肌肉鬆弛劑之實例包括(但不限於)：肌安寧(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紮平(cyclobenzaprine)、二氟尼柳(diflunisal)、美他沙酮(metaxalone)、美索巴莫(methocarbamol)及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與利尿鈉肽或類似物組合投與，該利尿鈉肽或類似物之實例包括(但不限於)：卡培立肽(carperitide)、CD-NP(Nile Therapeutics)、CU-NP、奈西立肽(nesiritide)、PL-3994(Palatin Technologies, Inc.)、烏拉立肽(ularitide)、森德立肽(cenderitide)及Ogawa等人 (2004) *J. Biol. Chem.* 279:28625-31中所述之化合物。此等化合物亦稱為利尿鈉肽受體-A(NPR-A)促效劑。在另一實施例中，本發明之化合物與利尿鈉肽清除受體(NPR-C)拮抗劑組合投與，諸如SC-46542、cANF(4-23)及AP-811(Veale (2000) *Bioorg Med Chem Lett* 10:1949-52)。舉例而言，AP-

811當與NEP抑制劑塞奧芬(thiorphan)組合時已顯示協同作用(Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17:861-876)。

在另一實施例中，本發明之化合物與腦啡肽酶(NEP)抑制劑組合投與。代表性NEP抑制劑包括(但不限於)：AHU-377；坎沙曲(candexatril)；坎沙曲拉(candexatrilat)；右卡多曲(dexecadotril)((+)-N-[2(R)-(乙醯基硫基甲基)-3-苯基丙醯基]甘胺酸苯甲酯)；CGS-24128(3-[3-(聯苯-4-基)-2-(磷醯基甲基胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-24592((S)-3-[3-(聯苯-4-基)-2-(磷醯基甲基胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-25155(N-[9(R)-(乙醯基硫基甲基)-10-側氧基-1-氮雜環癸-2(S)-基羰基]-4(R)-羥基-L-脯胺酸苯甲酯)；Hepworth等人之WO 2006/027680中所述之3-(1-胺甲醯基環己基)丙酸衍生物(Pfizer Inc.)；JMV-390-1(2(R)-苯甲基-3-(N-羥基胺甲醯基)丙醯基-L-異白胺醯基-L-白胺酸)；依卡曲爾(ecadotril)；磷醯二肽；逆塞奧芬(retrothiorphan)；RU-42827(2-(巰基甲基)-N-(4-吡啶基)苯丙醯胺)；RU-44004(N-(4-嗎啉基)-3-苯基-2-(硫基甲基)丙醯胺)；SCH-32615((S)-N-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)-L-苯丙胺醯基]-β-丙胺酸)及其前藥SCH-34826((S)-N-[N-[1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]羰基]-2-苯基乙基]-L-苯丙胺醯基]-β-丙胺酸)；塞羅非(sialorphan)；SCH-42495(N-[2(S)-(乙醯基硫基甲基)-3-(2-甲基苯基)丙醯基]-L-甲硫胺酸乙酯)；斯皮諾非(spinorphan)；SQ-28132(N-[2-(巰基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]白胺酸)；SQ-28603(N-[2-(巰基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]-β-丙胺酸)；SQ-29072(7-[[2-(巰基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]庚酸)；硫芬(thiorphan)及其前藥消旋卡多曲(racecadotril)；UK-69578(順-4-[[[1-[2-羧基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]環戊基]羰基]胺基]環己烷甲酸)；UK-447,841(2-{1-[3-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基]-環戊基甲基}-4-甲氧基丁酸)；UK-505,749((R)-2-甲基-3-{1-[3-(2-甲基苯并噻唑-6-基)丙基胺

甲醯基]環戊基}丙酸)；5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙醯基胺基)-2-甲基戊酸及5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙醯基胺基)-2-甲基戊酸乙酯(WO 2007/056546)；Khder等人之WO 2007/106708中所述之達格魯曲(daglutril)[(3*S*,2'*R*)-3-{1-[2'-(乙氧基羰基)-4'-苯基丁基]-環戊-1-羰基胺基}-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-1*H*-1-苯并氮呋-1-乙酸] (Novartis AG)；及其組合。在一特定實施例中，NEP抑制劑選自AHU-377、坎沙曲、坎沙曲拉、CGS-24128、麟醯二肽、SCH-32615、SCH-34826、SQ-28603、塞奧芬及其組合。在一特定實施例中，NEP抑制劑為諸如達格魯曲或CGS-26303([N-[2-(聯苯-4-基)-1(*S*)-(1*H*-四唑-5-基)乙基]胺基]甲基麟酸)之化合物，其具有作為內皮素轉化酶(ECE)與NEP之抑制劑之活性。亦可使用其他雙重作用ECE/NEP化合物。NEP抑制劑將以足以提供每天約20-800 mg之量投與，其中典型日劑量範圍為每天50-700 mg、更通常為每天100-600或100-300 mg。

在一個實施例中，本發明之化合物與氧化氮供體組合投與，該供體之實例包括(但不限於)尼可地爾(nicorandil)；有機硝酸酯，諸如異戊四醇四硝酸酯；及斯德酮亞胺(sydnonimines)，諸如林西多明(linsidomine)及嗎多明(molsidomine)。

在另一實施例中，本發明之化合物與非類固醇消炎劑(NSAID)組合投與。代表性NSAID包括(但不限於)：阿西美辛(acemetacin)、乙醯水楊酸(acetyl salicylic acid)、阿氯芬酸(alclofenac)、阿明洛芬(alminoprofen)、胺芬酸(amfenac)、胺普立糖(amiprilose)、阿莫西匹靈(amoxiprin)、阿尼羅酸(anirolac)、阿紮丙宗(apazone)、阿紮丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、苯哌隆(beziperylon)、溴哌莫(broperamole)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、環氯萆酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、地弗他酮(diftalone)、依諾利康(enolicam)、依託度酸

(etodolac)、依託昔布(etoricoxib)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬替酸(fentiazac)、非普拉宗(feprazone)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯柳(flufenisal)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、伊索克酸(isoxepac)、伊索昔康(isoxicam)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、洛非咪唑(lofemizole)、氯諾昔康(lornoxicam)、甲氧芬那酸鹽(meclofenamate)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、美沙胺(mesalamine)、咪洛芬(mioprofen)、莫非布宗(mofebutazone)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼氟酸(niflumic acid)、奧沙普嗪(oxaprozin)、惡平酸(oxpinac)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、雙水楊酯(salsalate)、舒多昔康(sudoxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、舒洛芬(suprofen)、替諾昔康(tenoxicam)、硫平酸(tiopinac)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、硫惡洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamic acid)、托美丁(tolmetin)、三氟米酯(triflumidate)、齊多美辛(zidometacin)、佐美酸(zomepirac)及其組合。在一特定實施例中，NSAID選自依託度酸、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮洛酸、美洛昔康、萘普生、奧沙普嗪、吡羅昔康及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與N-甲基d-天冬胺酸(NMDA)受體拮抗劑組合投與，該拮抗劑之實例包括(藉助於說明而非限制)金剛烷胺(amantadine)、右甲嗎喃(dextromethorphan)、右丙氧芬(dextropropoxyphene)、氯胺酮(ketamine)、凱托米酮(ketobemidone)、

美金剛(memantine)、美沙酮(methadone)等。

在另一實施例中，本發明之化合物與類鴉片受體促效劑(亦稱為類鴉片止痛劑)組合投與。代表性類鴉片受體促效劑包括(但不限於)：丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、可待因(codeine)、二氫可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左洛啡烷(levallorphan)、左啡諾(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、納布啡(nalbuphine)、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、納洛芬、氧可酮(oxycodone)、氧化嗎啡酮(oxymorphone)、鎮痛新(pentazocine)、丙氧芬(propoxyphene)、曲馬多(tramadol)及其組合。在某些實施例中，類鴉片受體促效劑選自可待因、二氫可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、嗎啡、氧可酮、氧化嗎啡酮、曲馬多及其組合。

在一特定實施例中，本發明之化合物與磷酸二酯酶(PDE)抑制劑、尤其PDE-V抑制劑組合投與。代表性PDE-V抑制劑包括(但不限於)阿伐那非(avanafil)、羅地那非(lodenafil)、米羅那非(miroadenafil)、西地那非(sildenafil)(Revatio®)、他達那非(tadalafil)(Adcirca®)、伐地那非(vardenafil)(Levitra®)及優地那非(udenafil)。

在另一實施例中，本發明之化合物與前列腺素類似物(亦稱為類前列腺素(prostanoids)或前列環素(prostacyclin)類似物)組合投與。代表性前列腺素類似物包括(但不限於)貝前列素鈉(beraprost sodium)、比馬前列素(bimatoprost)、依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)、拉坦前列素(latanoprost)、他氟前列素(tafluprost)、曲伏前列素(travoprost)及曲前列環素(treprostinil)，其中比馬前列素、拉坦前列素及他氟前列素備受關注。

在另一實施例中，本發明之化合物與前列腺素受體促效劑組合投與，該促效劑之實例包括(但不限於)比馬前列素、拉坦前列素、曲伏前列素等。

本發明之化合物亦可與腎素抑制劑組合投與，該抑制劑之實例包括(但不限於)阿利吉侖(aliskiren)、依那吉侖(enalkiren)、瑞米吉侖(remikiren)及其組合。

在另一實施例中，本發明之化合物與選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)組合投與。代表性SSRI包括(但不限於)：西酞普蘭及西酞普蘭代謝物去甲西酞普蘭、達泊西汀、依地普蘭(例如草酸依地普蘭)、氟西汀及氟西汀去甲基代謝物去甲氟西汀、氟伏沙明(例如順丁烯二酸氟伏沙明)、帕羅西汀、舍曲林及舍曲林代謝物去甲舍曲林、及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與5-HT<sub>1D</sub>血清素受體促效劑組合投與，該促效劑之實例包括(藉助於說明而非限制)普坦(triptans)，諸如阿莫曲普坦(almotriptan)、阿維曲普坦(avitriptan)、依來曲普坦(eletriptan)、夫羅曲普坦(frovatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、利紮曲普坦(rizatriptan)、舒馬曲普坦(sumatriptan)及佐米曲普坦(zolmitriptan)。

在一個實施例中，本發明之化合物與鈉通道阻斷劑組合投與，該阻斷劑之實例包括(藉助於說明而非限制)卡巴馬平(carbamazepine)、磷苯妥英(fosphenytoin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、苯妥英(phenytoin)及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑或活化劑組合投與，該刺激劑或活化劑之實例包括(但不限於)阿他西哌(ataciguat)、里奧西哌(riociguat)及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與三環抗抑鬱劑(TCA)組合投與，該三環抗抑鬱劑之實例包括(藉助於說明而非限制)阿米替林(amitriptyline)、氧阿米替林(amitriptylinoxide)、布替林(butriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地美替林(demexiptiline)、地昔帕明(desipramine)、二苯西平(dibenzepin)、二甲他林(dimetacrine)、度琉平(dosulepin)、多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、氧米帕明(imipraminoxide)、洛夫帕明(lofepramine)、美利曲辛(melitracen)、美他帕明(metapramine)、硝沙西平(nitroxazepine)、去甲替林(nortriptyline)、諾昔替林(noxtiptiline)、哌泊非嗪(pipofezine)、丙吡西平(propizepine)、普羅替林(protoptiline)、奎紐帕明(quinupramine)及其組合。

在一個實施例中，本發明之化合物與升壓素受體拮抗劑組合投與，該拮抗劑之實例包括(藉助於說明而非限制)考尼伐坦(conivaptan)及托伐普坦(tolvaptan)。

組合之第二治療劑亦可在用本發明之化合物的其他組合療法中有幫助。舉例而言，本發明之化合物可與利尿劑及ARB、或鈣通道阻斷劑及ARB、或利尿劑及ACE抑制劑、或鈣通道阻斷劑及士他汀組合。特定實例包括ACE抑制劑依那普利(呈順丁烯二酸鹽形式)與利尿劑氫氯噻嗪之組合，其以商標Vaseretic®銷售；或鈣通道阻斷劑胺氯地平(呈苯磺酸鹽形式)與ARB奧美沙坦(呈麥多米爾前藥形式)之組合；或鈣通道阻斷劑與士他汀之組合，全部均亦可與本發明之化合物一起使用。諸如 $\alpha_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑及升壓素受體拮抗劑之其他治療劑亦可在組合療法中有幫助。例示性 $\alpha_2$ -腎上腺素激導性受體促效劑包括可樂定(clonidine)、右美托咪定(dexmedetomidine)及胍法辛(guanfacine)。

以下調配物說明本發明之代表性醫藥組合物。

### *用於經口投藥之例示性硬明膠膠囊*

充分摻合本發明之化合物(50 g)、440 g噴霧乾燥之乳糖及10 g硬脂酸鎂。接著將所得組合物裝入硬質明膠膠囊中(每膠囊500 mg組合物)。或者，充分摻合本發明之化合物(20 mg)與澱粉(89 mg)、微晶纖維素(89 mg)及硬脂酸鎂(2 mg)。接著使混合物通過篩號第45號美國篩(U.S. sieve)且裝入硬質明膠膠囊中(每膠囊200 mg組合物)。

或者，如上所述充分摻合並加工本發明之化合物(30 g)、第二藥劑(20 g)、440 g噴霧乾燥之乳糖及10 g硬脂酸鎂。

### *用於經口投藥之例示性明膠膠囊調配物*

充分摻合本發明之化合物(100 mg)與聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(50 mg)及澱粉(250 mg)。接著將混合物裝入明膠膠囊中(每膠囊400 mg組合物)。或者，充分摻合本發明之化合物(70 mg)及第二藥劑(30 mg)與聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(50 mg)及澱粉(250 mg)，且將所得混合物裝入明膠膠囊中(每膠囊400 mg組合物)。

或者，充分摻合本發明之化合物(40 mg)與微晶纖維素(Avicel PH 103；259.2 mg)及硬脂酸鎂(0.8 mg)。接著將混合物裝入明膠膠囊(1號尺寸，白色，不透明)中(每膠囊300 mg組合物)。

### *用於經口投藥之例示性錠劑調配物*

使本發明之化合物(10 mg)、澱粉(45 mg)及微晶纖維素(35 mg)通過篩號第20號美國篩且充分混合。在50-60°C下乾燥由此產生之顆粒且通過篩號第16號美國篩。使聚乙炔吡咯啉酮溶液(4 mg於無菌水中之10%溶液)與羧甲基澱粉鈉(4.5 mg)、硬脂酸鎂(0.5 mg)及滑石(1 mg)混合，接著使此混合物通過篩號第16號美國篩。隨後將羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石添加至該等顆粒中。混合後，在製錠機上壓製混合物以得到重100 mg之錠劑。

或者，充分摻合本發明之化合物(250 mg)與微晶纖維素(400

mg)、煙霧狀二氧化矽(10 mg)及硬脂酸(5 mg)。接著壓製混合物以形成錠劑(每錠劑665 mg組合物)。

或者，充分摻合本發明之化合物(400 mg)與玉米澱粉(50 mg)、交聯羧甲纖維素鈉(25 mg)、乳糖(120 mg)及硬脂酸鎂(5 mg)。接著壓製混合物以形成單刻痕錠劑(每錠劑600 mg組合物)。

或者，用明膠(20 mg)水溶液充分摻合本發明之化合物(100 mg)與玉米澱粉(100 mg)。乾燥混合物且研磨成細粉。接著將微晶纖維素(50 mg)及硬脂酸鎂(5 mg)與明膠調配物混合，粒化且壓製所得混合物以形成錠劑(每錠劑100 mg本發明之化合物)。

用於經口投藥之例示性懸浮液調配物

混合以下成分以形成每10 mL懸浮液含有100 mg本發明之化合物的懸浮液：

| 成分              | 量         |
|-----------------|-----------|
| 本發明之化合物         | 1.0 g     |
| 反丁烯二酸           | 0.5 g     |
| 氯化鈉             | 2.0 g     |
| 對羥基苯甲酸甲酯        | 0.15 g    |
| 對羥基苯甲酸丙酯        | 0.05 g    |
| 砂糖              | 25.5 g    |
| 山梨糖醇(70%溶液)     | 12.85 g   |
| Veegum® K(矽酸鎂鋁) | 1.0 g     |
| 調味劑             | 0.035 mL  |
| 著色劑             | 0.5 mg    |
| 蒸餾水             | 足量至100 mL |

用於經口投藥之例示性液體調配物

適合之液體調配物為含基於羧酸之緩衝液(諸如檸檬酸鹽、乳酸鹽及順丁烯二酸鹽緩衝溶液)之調配物。舉例而言，將本發明之化合物(其可預先與DMSO混合)與100 mM檸檬酸銨緩衝液摻合且調整pH值至pH 5，或與100 mM檸檬酸溶液摻合且調整pH值至pH 2。該等溶液亦可包括增溶性賦形劑，諸如環糊精，例如溶液可包括10 wt%羥丙基-β-環糊精。

其他適合之調配物包括含或不含環糊精之5%  $\text{NaHCO}_3$  溶液。

#### *用於注射投藥之例示性可注射調配物*

摻合本發明之化合物(0.2 g)與0.4 M乙酸鈉緩衝溶液(2.0 mL)。必要時使用0.5 N鹽酸水溶液或0.5 N氫氧化鈉水溶液將所得溶液之pH值調整至pH 4，接著添加足夠注射用水以提供20 mL之總體積。接著經無菌過濾器(0.22微米)過濾混合物以提供適於注射投藥之無菌溶液。

#### *用於吸入投藥之例示性組合物*

使本發明之化合物(0.2 mg)微米尺寸化，接著與乳糖(25 mg)摻合。接著將此經摻合之混合物裝入明膠吸入藥筒中。使用例如乾粉吸入器來投與該藥筒之內容物。

或者，將本發明之經微米尺寸化化合物(10 g)分散於藉由將卵磷脂(0.2 g)溶解於去礦物質水(200 mL)中而製備之溶液中。將所得懸浮液噴霧乾燥，接著微米尺寸化以形成經微米尺寸化組合物，其包含平均直徑小於約1.5  $\mu\text{m}$ 之粒子。接著將經微米尺寸化組合物裝入含有加壓之1,1,1,2-四氟乙烷的定劑量吸入器藥筒中，當藉由吸入器投與時組合物之量足以提供每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 本發明之化合物。

或者，將本發明之化合物(25 mg)溶解於檸檬酸鹽緩衝(pH 5)之等張生理鹽水(125 mL)中。攪拌混合物且進行音波處理直至化合物溶解。檢查溶液之pH值且必要時藉由緩慢添加1 N  $\text{NaOH}$ 水溶液來調整至pH 5。使用提供每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 本發明之化合物的噴霧器裝置投與溶液。

#### *實例*

提供以下製備及實例以說明本發明之特定實施例。然而，除非特定指示，否則此等特定實施例不欲以任何方式限制本發明之範疇。

除非另外指示，否則以下縮寫具有以下含義且本文所用但未作定義之任何其他縮寫具有其普遍接受之標準含義：

|                                       |                                                 |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
| AcOH                                  | 乙酸                                              |
| BOC                                   | 第三丁氧羰基(-C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) |
| (BOC) <sub>2</sub> O                  | 二碳酸二第三丁酯                                        |
| DCC                                   | 二環己基碳化二亞胺                                       |
| DCM                                   | 二氯甲烷                                            |
| DIPEA                                 | <i>N,N</i> -二異丙基乙胺                              |
| DMA                                   | <i>N,N</i> -二甲基乙醯胺                              |
| DMAP                                  | 4-二甲基胺基吡啶                                       |
| DMF                                   | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺                              |
| EDC                                   | 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺                         |
| Et <sub>3</sub> N                     | 三乙胺                                             |
| Et <sub>2</sub> O                     | 乙醚                                              |
| Et <sub>3</sub> SiH                   | 三乙基矽烷                                           |
| EtOAc                                 | 乙酸乙酯                                            |
| EtOH                                  | 乙醇                                              |
| HATU                                  | 六氟磷酸 <i>N,N,N',N'</i> -四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎂    |
| HCTU                                  | 六氟磷酸 2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨           |
| HEPES                                 | 4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸                             |
| HOBt                                  | 1-羥基苯并三唑                                        |
| MeCN                                  | 乙腈                                              |
| MeOH                                  | 甲醇                                              |
| NaHMDS                                | 六甲基二矽烷胺基鈉                                       |
| Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀                             |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>    | 肆(三苯基膦)鈀(0)                                     |

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| PE               | 石油醚                     |
| PMB              | <i>p</i> -甲氧基苯甲基        |
| PyBOP            | 六氟磷酸苯并三唑-1-基側氧基參(吡咯啉基)鎂 |
| SilicaCat®DPP-Pd | 基於二氧化矽之二苯基膦鈀(II)催化劑     |
| TFA              | 三氟乙酸                    |
| THF              | 四氫呋喃                    |
| TMSCl            | 氯化三甲基矽烷                 |
| Tr               | 三苯甲基                    |

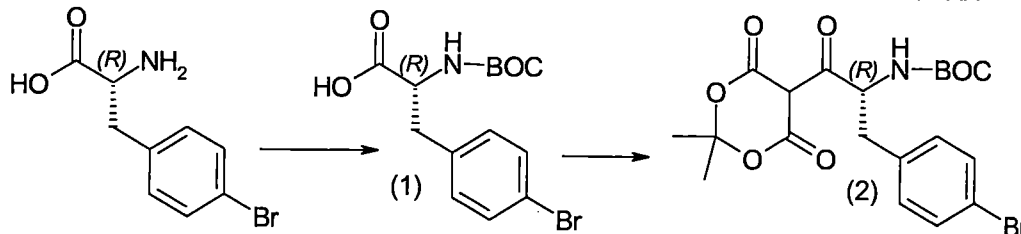
除非另外指示，否則諸如試劑、起始物質及溶劑之所有物質均購自商業供應商(諸如Sigma-Aldrich、Fluka Riedel-de Haën及其類似供應商)且不經進一步純化即可使用。

除非另有所述，否則在氮氣氛下進行反應。藉由薄層層析(TLC)、分析型高效液相層析(分析型HPLC)及質譜法監測反應進展，其詳情在特定實例中給出。分析型HPLC中所用之溶劑如下：溶劑A為98% H<sub>2</sub>O/2% MeCN/1.0 mL/L TFA；溶劑B為90% MeCN/10% H<sub>2</sub>O/1.0 mL/L TFA。

如例如各製備中明確所述處理反應物；通常藉由萃取及其他純化方法(諸如溫度依賴性及溶劑依賴性結晶及沈澱)來純化反應混合物。另外，通常藉由製備型HPLC，通常使用Microsorb C18及Microsorb BDS管柱填充物及習知溶離劑來純化反應混合物。通常藉由液相層析質譜法(LCMS)來量測反應進展。藉由核奧弗豪澤效應光譜分析(Nuclear Overhauser effect spectroscopy, NOE)來表徵異構體。通常藉由質譜法及<sup>1</sup>H-NMR光譜法表徵反應產物。對於NMR量測而言，將樣品溶解於氘化溶劑(CD<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>或DMSO-*d*<sub>6</sub>)中，且在標準觀測條件下由Varian Gemini 2000儀器(400 MHz)獲得<sup>1</sup>H-NMR光

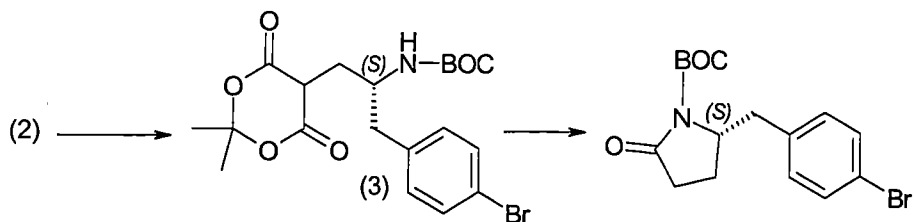
譜。通常使用電噴霧電離法(ESMS)，利用Applied Biosystems(Foster City, CA)型號API 150 EX儀器或Agilent(Palo Alto, CA)型號1200 LC/MSD儀器來質譜鑑別化合物。

**製備1：(S)-2-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**



在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下向(R)-2-胺基-3-(4-溴苯基)丙酸(50 g, 0.2 mol)於MeCN(700 mL)中之溶液中添加NaOH(16.4 g, 0.4 mol)於水(700 mL)中之溶液。攪拌10分鐘後，添加(BOC)<sub>2</sub>O(44.7 g, 0.2 mol)於MeCN(100 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。蒸發MeCN後，用DCM(800 mL)稀釋殘餘物且在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下用1 M HCl酸化至pH 2。用DCM(3×200 mL)萃取水性物質。用飽和NaCl水溶液(500 mL)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物1(66.5 g)。LC-MS: 366 [M+Na], 709 [2M+Na]。

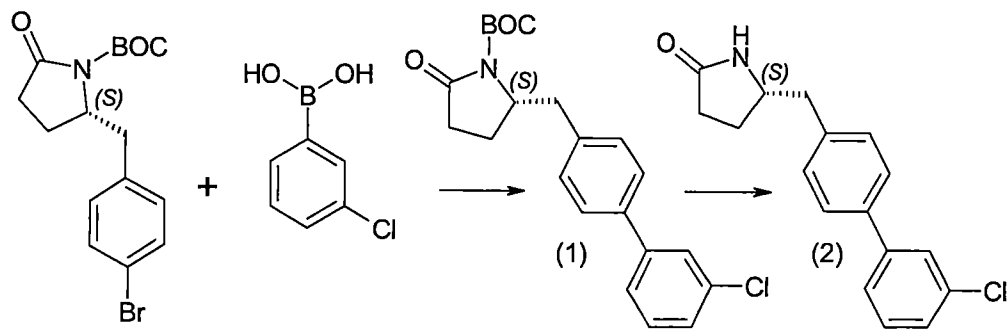
在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下在氮氣下經1小時向化合物1(66.5 g, 193 μmol)、米氏酸(Meldrum's acid)(33.4 g, 232 mmol)及DMAP(37.7 g, 309 mmol)於無水DCM(600 mL)中之溶液中逐滴添加DCC(47.9 g, 232 mmol)於無水DCM(200 mL)中之溶液。在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物8小時，接著冷藏隔夜。觀察到二環己基脲之晶體。過濾混合物，用5% KHSO<sub>4</sub>(5×200 mL)及飽和NaCl水溶液(200 mL)洗滌，接著在冷藏下經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥隔夜。接著蒸發溶液，得到呈淡黃色固體狀之粗化合物2(91 g)。LC-MS: 492 [M+Na], 961 [2M+Na]。



在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下在氮氣下向粗化合物2(91 g, 193 mmol)於無水DCM(1 L)中之溶液中添加AcOH(127.5 g, 2.1 mol)。在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物30分鐘，接著經1小時以小份添加 $\text{NaBH}_4$ (18.3 g, 483 mmol)。在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下再攪拌1小時後，添加飽和NaCl水溶液(500 mL)。用飽和NaCl水溶液( $2\times 300$  mL)及水( $2\times 300$  mL)洗滌有機層，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其藉由用 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗滌進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物3(68 g)。LC-MS: 478 [M+Na], 933 [2M+Na]。

在氮氣下使化合物3(68 g, 149 mmol)於無水甲苯(500 mL)中之溶液回流3小時。蒸發溶劑後，藉由層析(己烷:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(38 g)。LC-MS: 376 [M+Na], 729 [2M+Na]。

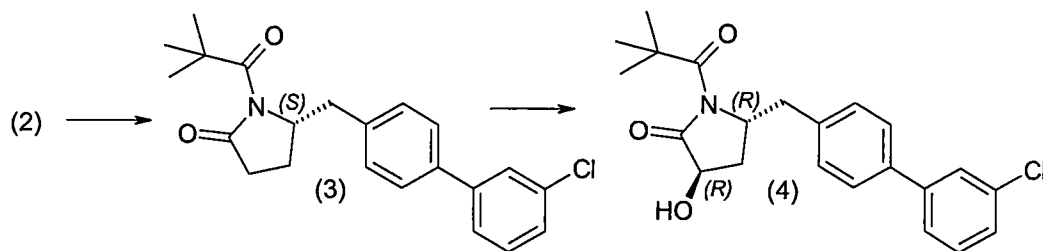
**製備2：**(3*R*,5*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-3-羥基吡咯啉-2-酮



在室溫下在氮氣下向(S)-2-(4-溴苯甲基)-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(15 g, 43 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之溶液中添加3-氯苯基硼酸(8 g, 51 mmol)及 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3.1 g, 4.2 mmol)。攪拌10分鐘後，添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (11.7 g, 85 mmol)於水(60 mL)中之溶液。將混合物加熱至 $60^{\circ}\text{C}$ 且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，添加水(200 mL)且用

EtOAc(3×200 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(400 mL)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，得到粗產物，其藉由管柱層析(己烷:EtOAc = 6:1)進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物1(15 g)。LC-MS: 408 [M+Na]。

在-5℃下在氮氣下向化合物1(15 g, 0.039 mol)於無水DCM(250 mL)中之溶液中添加TFA(20 mL, 270 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，用EtOAc(300 mL)稀釋殘餘物，接著用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3×200 mL)、水(200 mL)、飽和NaCl水溶液(250 mL)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗化合物2(11 g)。LC-MS: 286 [M+H]。

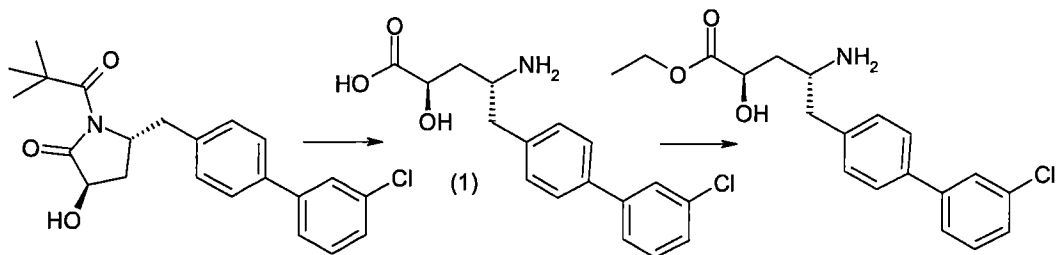


在0℃下在氮氣下經30分鐘向NaH(2.3 g, 98 mmol)於無水THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加化合物2(11 g, 39 mmol)於無水THF(100 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。冷卻至0℃後，經30分鐘逐滴添加特戊醯氯(6 g, 51 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200 mL)淬滅反應物且用EtOAc(3×200 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(300 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 25:1)進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物3(10.5 g)。LC-MS: 391 [M+Na]。

在-78℃下在氮氣下經30分鐘向化合物3(10.5 g, 29 mmol)於無水THF(120 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS(29 mL, 58 mmol)。在-78℃下攪拌90分鐘後，經30分鐘逐滴添加(+)-(8,8-二氯樟腦基磺醯基)

氧氮丙啶(15.6 g, 52 mmol)之溶液。在-78℃下攪拌2小時後，用飽和NH<sub>4</sub>Cl(400 mL)淬滅反應物且用EtOAc(3×300 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(300 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 15:1)進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(9.6 g)。LC-MS: 408 [M+Na]。

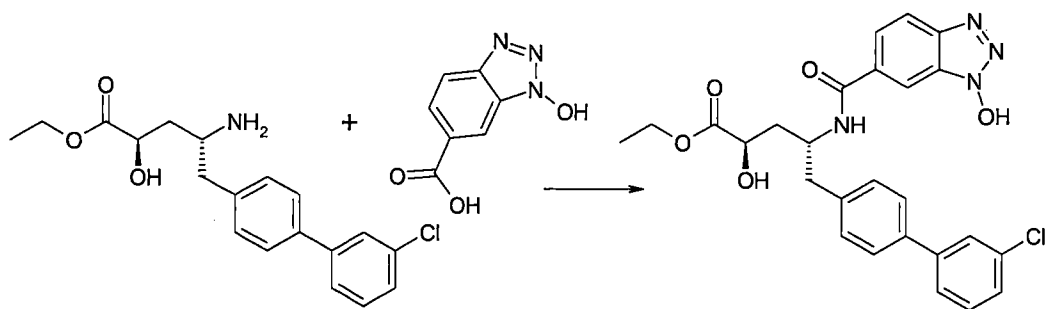
**製備3：(2R,4R)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯**



在100℃下加熱(3R,5R)-5-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-3-羥基吡咯啉-2-酮(9.6 g, 25 mmol)於濃HCl(81 mL, 81 mmol)中之溶液16小時。接著濃縮混合物，得到粗產物，其藉由用Et<sub>2</sub>O洗滌進一步純化，得到呈淡黃色固體鹽酸鹽形式之化合物1(5.7 g)。LC-MS: 320 [M+H]。

在室溫下向化合物1(5.7 g, 18 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加8 M HCl之EtOH溶液(120 mL, 960 mmol)。在50℃下加熱混合物16小時。濃縮後，藉由用Et<sub>2</sub>O洗滌進一步純化粗產物，得到呈淡黃色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(2.1 g)。LC-MS: 348 [M+H]。

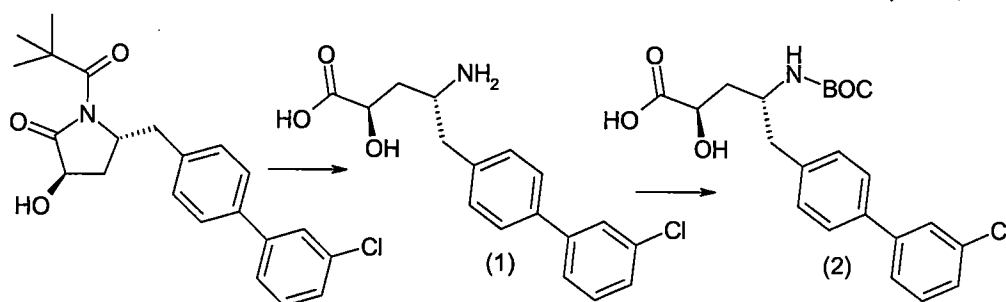
**製備4：(2R,4R)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3H-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸乙酯**



將HATU(328 mg, 862 μmol)添加至1-羥基-1H-1,2,3-苯并三唑-6-

甲酸(154 mg, 862  $\mu\text{mol}$ )於DMF(1.5 mL, 19.5 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。將DIPEA(0.3 mL, 1.7 mmol)添加至混合物中，隨後添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(200 mg, 575  $\mu\text{mol}$ )且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相層析(含0.05% TFA之35-80% MeCN水溶液)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(197 mg)。

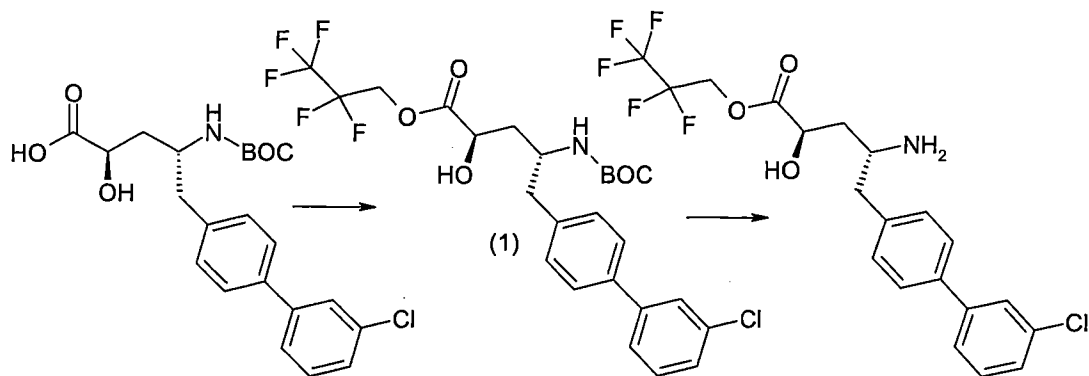
**製備5：(2*R*,4*R*)-4-第三丁氧羰基胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸**



在100°C下攪拌(3*R*,5*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-1-(2,2-二甲基丙醯基)-3-羥基吡咯啉-2-酮(4.5 g, 11.7 mmol)於濃HCl(30 mL)中之溶液16小時。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物1(4 g)。LC-MS: 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向NaOH(1.8 g, 45.2 mmol)於水(100 mL)中之溶液中逐滴添加含化合物1(4 g, 11.3 mmol)之MeCN(100 mL)。在0°C下攪拌混合物10分鐘。添加二碳酸二第三丁酯(7.17 g, 33.8 mmol)且在室溫下攪拌混合物15小時。在真空中濃縮所得混合物以移除MeCN，接著用DCM(300 mL)稀釋，且用1 N HCl水溶液將pH值調整至pH = 5-6。接著收集有機層且用DCM(3×300 mL)萃取殘餘物。濃縮合併之有機層且用己烷(150 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之標題化合物(4 g)。LC-MS: 442  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

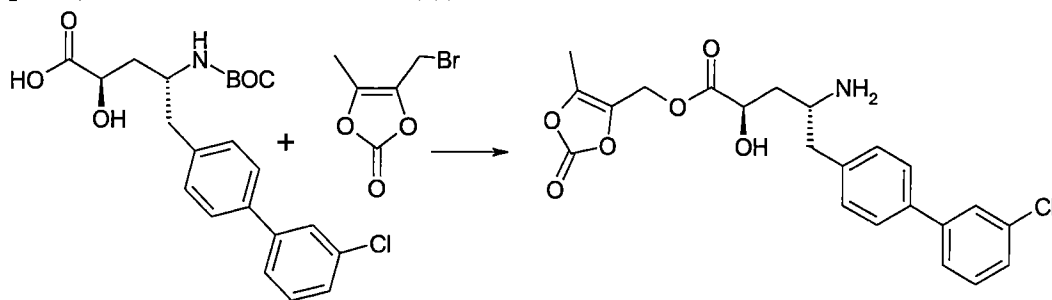
**製備6：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯**



向(2*R*,4*R*)-4-第三丁氧羰基胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(0.9 g, 6 mmol)及2,2,3,3,3-五氟丙-1-醇(450 mg, 3 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加DCC(880 mg, 4.3 mmol)及DMAP(260 mg, 2.1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且用水(30 mL)及飽和NaCl水溶液(30 mL)洗滌。收集有機層並濃縮且藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 5:1)純化，得到呈白色固體狀之化合物1(0.4 g)。LC-MS: 574 [M+Na]<sup>+</sup>。

攪拌化合物1(0.4 g, 690 μmol)於1.4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(15 mL)中之溶液隔夜，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中，且藉由過濾收集沈澱物，得到呈灰白色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(165 mg)。LC-MS: 452 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1.95-1.82 (m, 2H), 2.99-2.98 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.92-4.82(m, 2H), 6.35(s, 1H), 7.71-7.38 (m, 8H), 8.09 (s, 3H)。

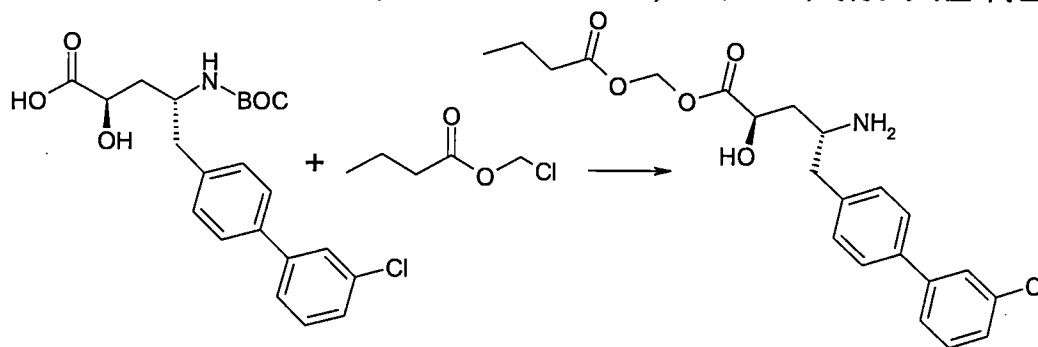
**製備 7：**(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



在室溫下攪拌(2*R*,4*R*)-4-第三丁氧羰基胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-

羥基戊酸(740 mg, 1.8 mmol)、4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(340 mg, 1.8 mmol)、碘化鉀(58 mg, 350  $\mu$ mol)及 $K_2CO_3$ (486 mg, 3.5 mmol)於DMF(20 mL)中之懸浮液4小時。用EtOAc(150 mL)稀釋混合物且用水(30 mL)洗滌。收集有機層並濃縮且藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 1:1)純化，得到白色固體(490 mg)。LC-MS: 554  $[M+23]^+$ 。攪拌此固體(476 mg, 890  $\mu$ mol)於3 N HCl之1,4-二噁烷溶液(20 mL)中之溶液隔夜，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中，且藉由過濾收集沈澱物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(290 mg)。LC-MS: 432  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 1.92-1.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 5.017 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 4H), 8.05 (s, 3H)。

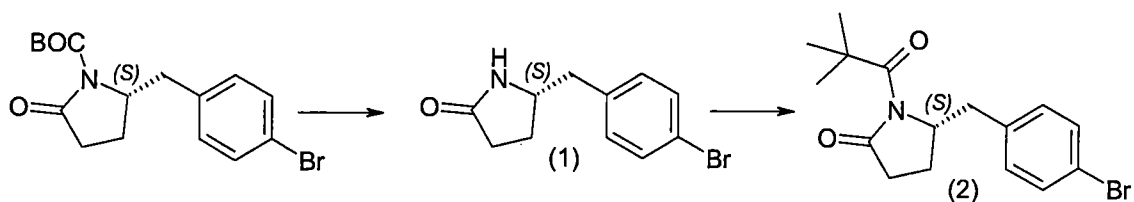
**製備8：** (2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸丁醯氧基甲酯



在30°C下攪拌(2*R*,4*R*)-4-第三丁氧羰基胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(900 mg, 2.1 mmol)、丁酸氯甲酯(350 mg, 2.6 mmol)、碘化鈉(481 mg, 3.21 mmol)及DIPEA(828 mg, 6.42 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液16小時。用EtOAc(150 mL)稀釋混合物且用水(50 mL)及飽和NaCl水溶液(50 mL)洗滌。收集有機層並濃縮且藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 5:1)純化，得到白色固體(240 mg)。LC-MS: 542  $[M+Na]^+$ 。攪拌此固體(240 mg, 460  $\mu$ mol)於1.4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(15 mL)中之溶液隔夜，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於

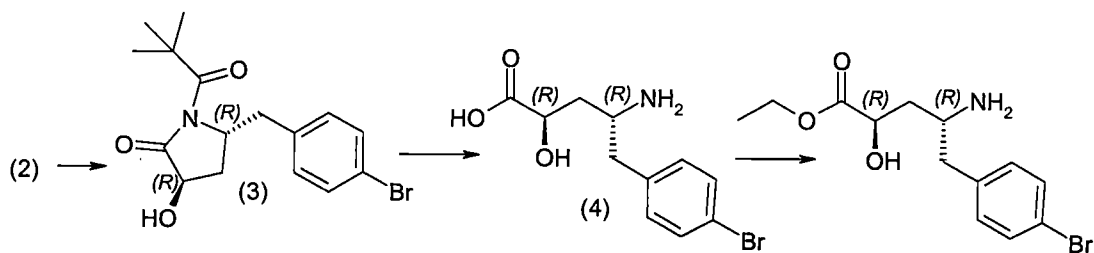
EtOAc(10 mL)中，且藉由過濾收集沈澱物，得到呈灰白色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(140 mg)。LC-MS: 420  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR: (DMSO) 0.85 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 2.30(t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.33-4.30(m, 1H), 5.74-5.68 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.70-7.767 (m, 4H), 8.01 (brs, 3H)。

**製備9：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(4-溴苯基)-2-羥基戊酸乙酯**



在-5℃下在氮氣下向(*S*)-2-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(38 g, 107 mmol)於無水DCM(250 mL)中之溶液中添加TFA(20 mL, 0.27 mol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，用EtOAc(300 mL)稀釋殘餘物且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3×200 mL)、水(200 mL)、飽和NaCl水溶液(250 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到呈淡黃色固體狀之粗化合物1(24 g)。LC-MS: 254  $[M+H]^+$ 。

在0℃下在氮氣下經30分鐘向NaH(8.6 g, 250 mmol)於無水THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加化合物1(24 g, 94 mmol)於無水THF(200 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。冷卻至0℃後，經30分鐘逐滴添加特戊醯氯(18 g, 150 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(300 mL)淬滅反應物且用EtOAc(3×200 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(300 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 25:1)進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物2(18 g)。LC-MS: 360  $[M+Na]^+$ 。

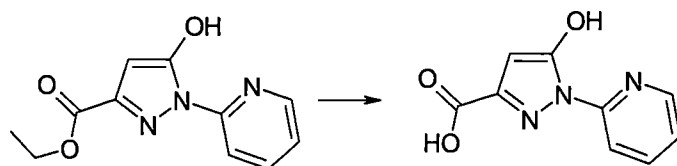


在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在氬氣下經30分鐘向化合物2(18 g, 53 mmol)於無水THF(250 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS(47.7 mL, 96 mmol)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌90分鐘後，經30分鐘逐滴添加(+)-(8,8-二氯樟腦基磷醯基)-氧氮丙啶(31.6 g, 106 mmol)之溶液。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時後，用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(400 mL)淬滅反應物且用EtOAc( $3\times 300$  mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(300 mL)洗滌合併之有機層，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 15:1)進一步純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物3(8.9 g)。LC-MS: 376 [M+Na]。

在 $100^{\circ}\text{C}$ 下加熱化合物3(8.9 g, 25 mmol)於濃HCl(81 mL, 81 mmol)中之溶液16小時。接著濃縮混合物，得到粗產物，其藉由用 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗滌進一步純化，得到呈淡黃色固體鹽酸鹽形式之化合物4(7 g)。LC-MS: 323 [M+H]。

在室溫下將化合物4(7 g, 22 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液與8 M HCl之EtOH溶液(120 mL, 960 mmol)組合。在 $50^{\circ}\text{C}$ 下加熱混合物16小時，接著濃縮。藉由用 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗滌進一步純化粗產物，得到呈淡黃色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(6 g)。LC-MS: 352 [M+H]。

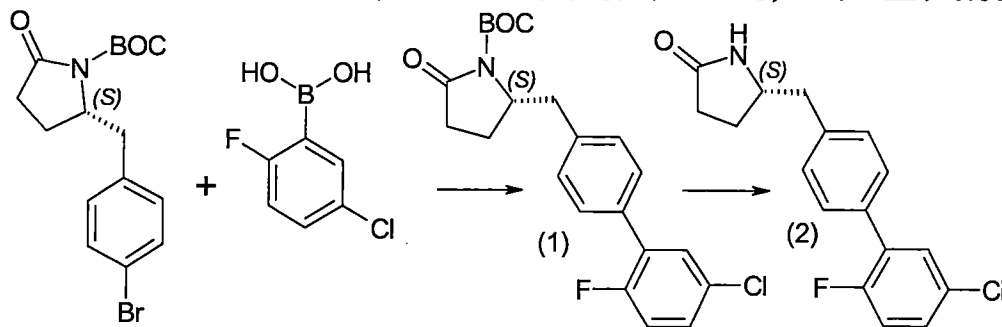
#### 製備10：5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-甲酸



在室溫下向5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(351.6 mg, 1.5 mmol)於MeOH(5.0 mL, 120 mmol)中之懸浮液中添加單水合LiOH(126.5 mg, 3.0 mmol)，形成澄清溶液。在室溫下攪拌溶液隔

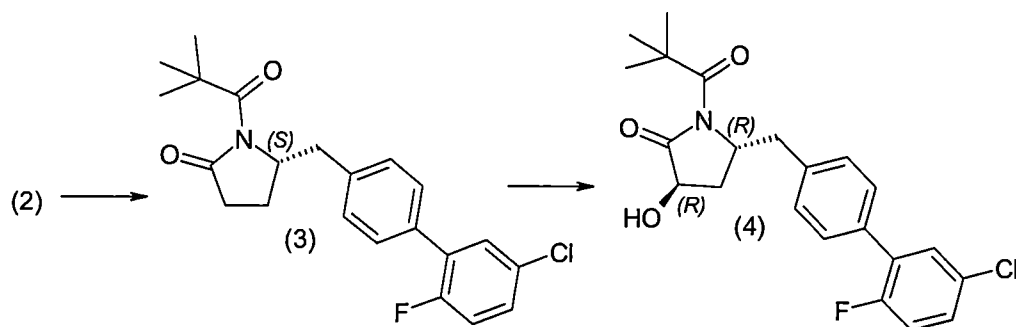
夜。接著濃縮溶液。向所得殘餘物中添加1 N HCl水溶液以達成pH ~ 2，形成沈澱物。添加水(4.0 mL)且在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著過濾。用水沖洗固體並在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(128 mg)。

**製備 11：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基)-2-羥基戊酸**



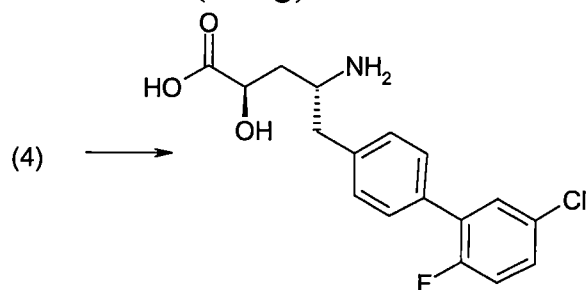
在室溫下在氮氣下向(*S*)-2-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 g, 70.6 mmol)於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中添加5-氯-2-氟苯基硼酸(24.6 g, 141 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.1 g, 3.5 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17.8 g, 141 mmol)於水(90 mL)中之溶液。將混合物加熱至60°C且攪拌隔夜。添加水(500 mL)且蒸發溶劑。用EtOAc(3×200 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(300 mL)洗滌合併之有機層並過濾。濃縮濾液，得到粗產物，其藉由層析純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物1(22.7 g)。LC-MS: 829.2 [2M+Na<sup>+</sup>]。

在0°C下在氮氣下向化合物1(4.9 g, 12.1 mol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加TFA(4.5 mL, 60.7 mmol)，且攪拌1小時。使混合物升溫至室溫後持續1.5小時。蒸發溶劑後，用EtOAc(100 mL)稀釋殘餘物，接著用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3×100 mL)、水(2×100 mL)、飽和NaCl水溶液(100 mL)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。過濾混合物且濃縮濾液，得到粗化合物2(與另一批組合，總共16.9 g)。LC-MS: 304 [M+H]。



在0℃在氮氣下向NaH(2.4 g, 695 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加化合物2(8.5 g, 278 mmol)於THF(50 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。冷卻至0℃後，經30分鐘逐滴添加特戊醯氯(5 g, 41.7 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌9.5小時。反應物用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(250 mL)淬滅且用EtOAc(3×400 mL)萃取。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到粗產物，其藉由層析純化，得到呈黃色固體之化合物3(18 g)。LC-MS: 388 [M+H<sup>+</sup>]。

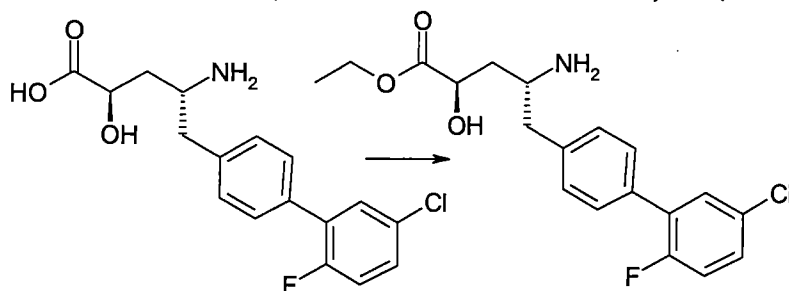
在-78℃在氮氣下向化合物3(9 g, 23.2 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS(20.9 mL, 41.8 mmol)。在-78℃攪拌1小時後，逐滴添加(+)-(8,8-二氯樟腦基磺醯基)氧氮丙啶(10.4 g, 34.8 mmol)於THF(50 mL)中之溶液。在-78℃攪拌1小時後，反應物用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc(3×400 mL)萃取。合併之有機層用1 M HCl(400 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(400 mL)及飽和NaCl水溶液(400 mL)洗，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到粗產物，其藉由層析純化，得到呈白色半固體之化合物4(8.8 g)。LC-MS: 426.1 [M+Na<sup>+</sup>]。



將化合物4(8.8 g, 21.8 mmol)於EtOH(12 mL)中之溶液添加至濃HCl(200 mL)中且在100℃加熱並攪拌隔夜。接著濃縮混合物，得到粗

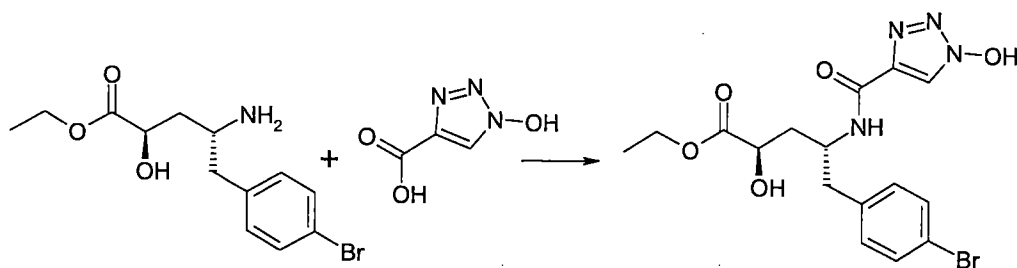
產物，其用Et<sub>2</sub>O(100 mL)洗滌純化，得到呈固體鹽酸鹽之標題化合物(7.5 g)。LC-MS: 338 [M+ H<sup>+</sup>]。

**製備 12：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯**



在50℃下加熱化合物5(7.5 g, 20.1 mmol)於EtOH/HCl(100 mL)中之溶液隔夜。濃縮混合物且藉由用Et<sub>2</sub>O(200 mL)洗滌來純化粗產物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(6.5 g)。LC-MS: 366.1 [M+ H<sup>+</sup>]。

**製備 13：(2*R*,4*R*)-5-(4-溴苯基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-羰基)胺基]戊酸乙酯**

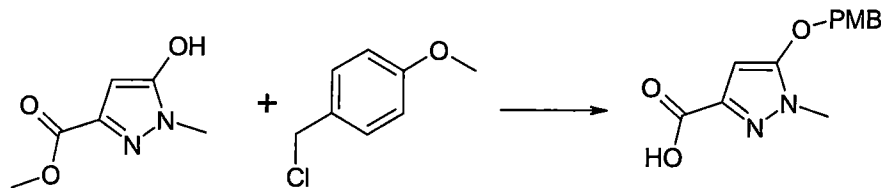


藉由將1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯(2.0 g, 13 mmol)、EtOH(25 mL, 430 mmol)及預溶解之單水合LiOH(1.6 g, 38.2 mmol)及水(10 mL, 600 mmol)之溶液組合製備1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸。在室溫下攪拌混合物4小時，接著部分濃縮且用HCl酸化以引起沈澱。過濾固體並在真空下乾燥，得到1.3 g所需酸。

將1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸(163 mg, 1.3 mmol)與HCTU(523 mg, 1.3 mmol)及DMF組合，且在室溫下攪拌5分鐘。添加DIPEA(661 μL, 3.8 mmol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(4-溴苯基)-2-羥基戊酸乙酯(0.400 g, 1.26 mmol)，且攪拌所得混合物10分鐘。在減壓下蒸發混合物且

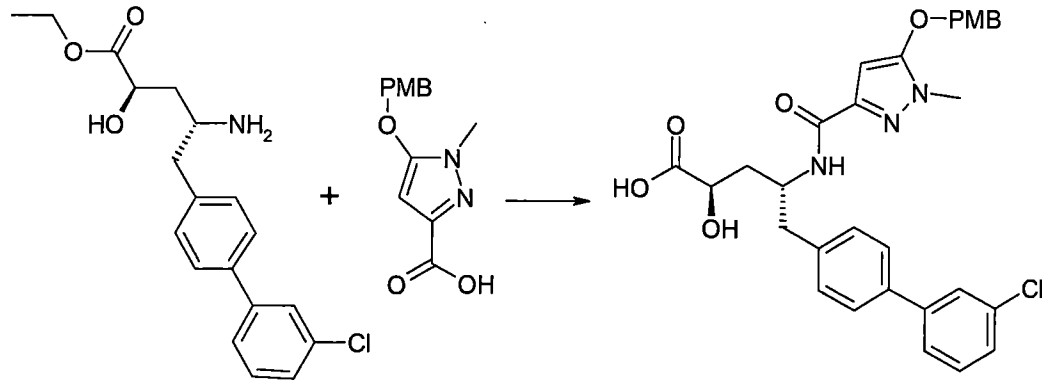
純化(C18管柱；含5% TFA之20-70% MeCN水溶液)，得到標題化合物 (330 mg)。

**製備 14：5-(4-甲氧基苯甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸**



在 0℃ 下向經攪拌之 5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯 (200 mg, 1 mmol) 於 DMF (992 μL, 12.8 mmol) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 1.4 mmol)。在 0℃ 下 10 分鐘後添加對甲氧基苯甲基氯化物 (208 μL, 1.5 mmol)，且在 60℃ 下攪拌所得混合物 1 小時，隨後使其冷卻至室溫。添加 MeOH (2.6 mL, 63.2 mmol)，隨後添加 LiOH (61.4 mg, 2.6 mmol) 水溶液 (2.6 mL, 142 mmol)，且監測反應完成。在真空中移除溶劑。將水添加至小瓶中且用 1 N HCl 水溶液酸化粗產物。過濾固體，得到呈白色固體狀之標題化合物 (350 mg)。

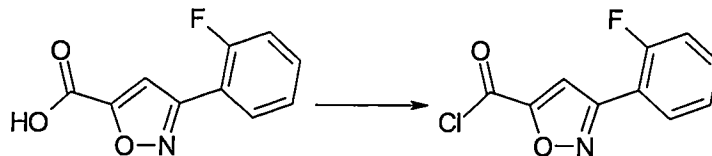
**製備 15：(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4--[5-(4-甲氧基苯甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-羰基]胺基}戊酸**



將 5-(4-甲氧基-苯甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (118.8 mg, 453 μmol) 與 HCTU (187.3 mg, 453 μmol) 及 DMF (2.0 mL, 25.9 mmol) 組合。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加 DIPEA (225 μL, 1.3 mmol) 及 (2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯 (150 mg, 430 μmol) 且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。在真空中移除溶劑。添加

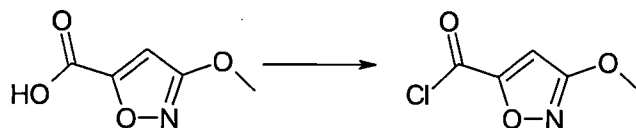
EtOH(1.5 mL, 25.9 mmol), 隨後添加1 M LiOH水溶液(4.3 mL, 4.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相層析純化產物, 得到標題化合物(171 mg)。

**製備16: 3-(2-氟苯基)-異噁唑-5-羧基氯化物**



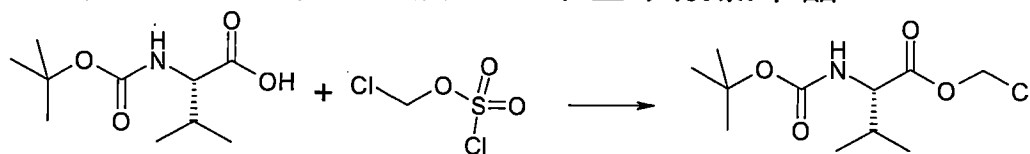
將乙二醯氯(0.07 mL, 0.74 mmol)逐滴添加至經攪拌之3-(2-氟苯基)異噁唑-5-甲酸(77 mg, 370  $\mu$ mol)於THF(10 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時, 接著濃縮, 得到標題化合物(79 mg), 其不經進一步純化即可使用。

**製備17: 3-甲氧基異噁唑-5-羧基氯化物**



在0°C下向3-甲氧基異噁唑-5-甲酸(420 mg, 3 mmol)於THF(15 mL)及DMF(1滴)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(650  $\mu$ L, 7 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物3小時。在真空中濃縮溶液, 得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(430 mg)。

**製備18: (S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸氯甲酯**

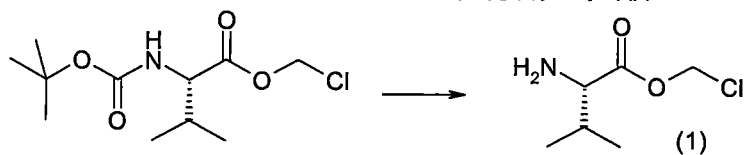


在0°C下向(S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(28.6 g, 130 mmol)及NaHCO<sub>3</sub>(44 g, 520 mmol)及Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>(4.4 g, 13 mmol)於DCM(200 mL)及水(200 mL)中之混合物中添加磺酸基氯酸氯甲酯(26 g, 158 mmol)。在室溫下攪拌混合物24小時, 接著用DCM(3×150 mL)萃取。用水(2×300 mL)洗滌合併之有機層, 且藉由急驟管柱(石油

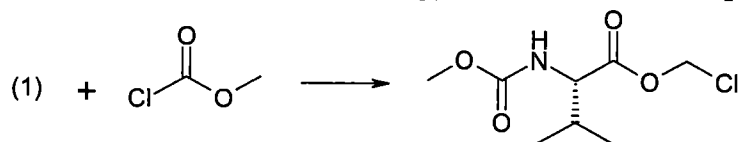
醚:EA = 15:1)純化DCM層，得到呈黃色固體狀之標題化合物(35 g)。

LC-MS: 266 [M+H]<sup>+</sup>。

**製備19：(S)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯**

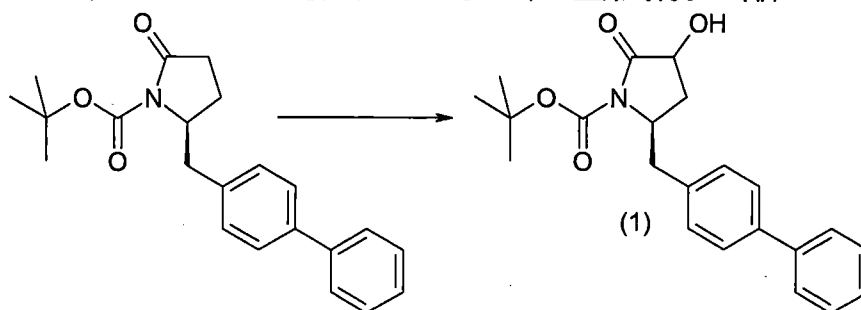


在0℃下向(S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(35 g，132 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中逐滴添加TFA(50 mL)於DCM(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之粗化合物1(21.8 g)。LC-MS: 166 [M+H]<sup>+</sup>。



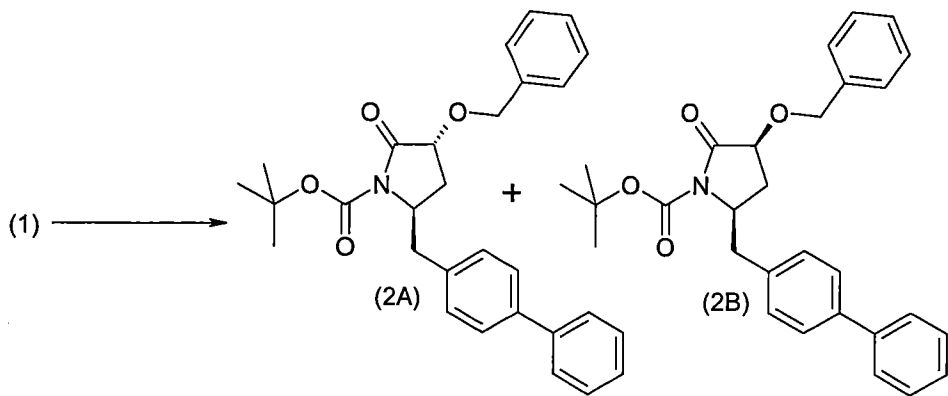
在0℃下向化合物1(21.8 g，139 mmol)及氯甲酸甲酯(12 mL，157 mmol)於THF(1 L)中之混合物中添加TEA(38 mL，278 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物12小時，接著在真空中濃縮。藉由急驟管柱(石油醚:EtOAc = 6:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(20.3 g)。LC-MS: 224 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.97-1.02 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 4.14 (d, J=4Hz, 1H), 5.76-5.91(m, 2H)。

**製備20：(2R,4R)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-羥基戊酸乙酯**



在-65℃下在氮氣下經15分鐘向經攪拌之(S)-2-聯苯-4-基甲基-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.4 g，12.4 mmol)於無水THF(70 mL)

中的溶液中添加1 M LiHMDS於THF(28 mL)中之溶液。在-65℃下攪拌3小時後，添加側氧基二過氧基鉬(吡啶)(六甲基磷鹽三胺)(9 g, 18.6 mmol)。在-35℃下再攪拌混合物2小時，接著添加飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(60 mL)。收集有機層且用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(60 mL×3)及飽和NaCl水溶液(60 mL×2)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 5:1)進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物1(1.8 g)。LC-MS: 757 [2M+Na]。

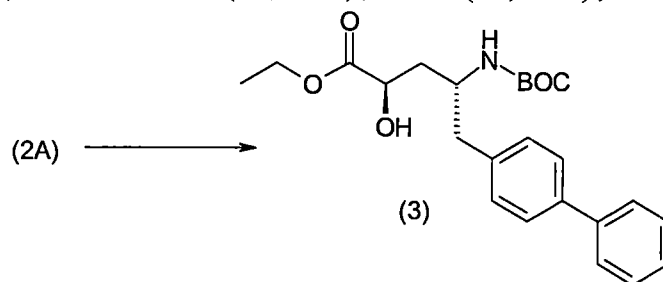


在0℃下在氮氣下向化合物1(1.8 g, 5.0 mmol)於無水DCM(50 mL)中之溶液中添加DMAP(122 mg, 1 mmol)及Et<sub>3</sub>N(1.5 g, 14.9 mmol)。在0℃下攪拌0.5小時後，經15分鐘添加苯甲基氯化物(1.0 g, 7.4 mmol)。在0℃下再攪拌混合物2小時，接著添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)。收集有機層且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL×2)及飽和NaCl水溶液(50 mL×1)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濾出固體且濃縮濾液，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 4:1)進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物2A(471 mg)及化合物2B(883 mg)。LC-MS: 494 [M+Na]; 965 [2M+Na]。

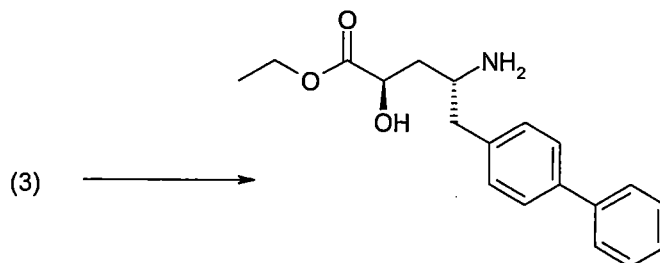
化合物2A: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02 (m, 2H), 7.57-7.25 (m, 12H), 5.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 9H)

化合物2B: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.06 (m, 2H),

7.58-7.18 (m,12H), 5.53-5.41 (m,1H), 4.39 (m,1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.63 (m, 9H)。



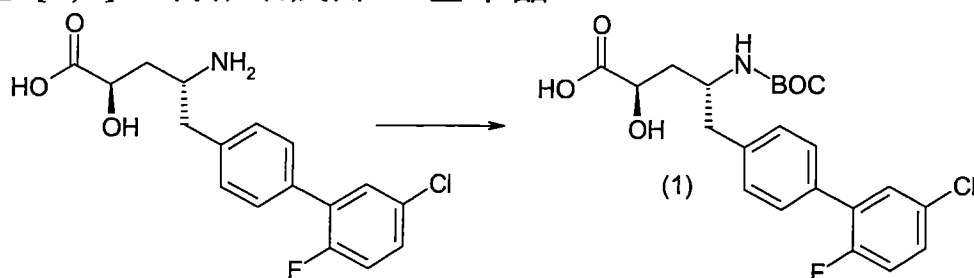
在室溫下在氮氣下向經攪拌之化合物2A(471 mg, 1 mmol)於無水EtOH(10 mL)中的溶液中添加無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(691 mg, 5 mmol)。在室溫下攪拌20小時後，濾出固體。向濾液中添加水(30 mL)、DCM(30 mL)及飽和NaCl水溶液(5 mL)。分離水層且用DCM萃取(30 mL×3)。用飽和NaCl水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，得到粗產物，其藉由層析(己烷:EtOAc = 6:1)進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物3(275 mg)。LC-MS: 436 [M+Na], 849 [2M+Na]。



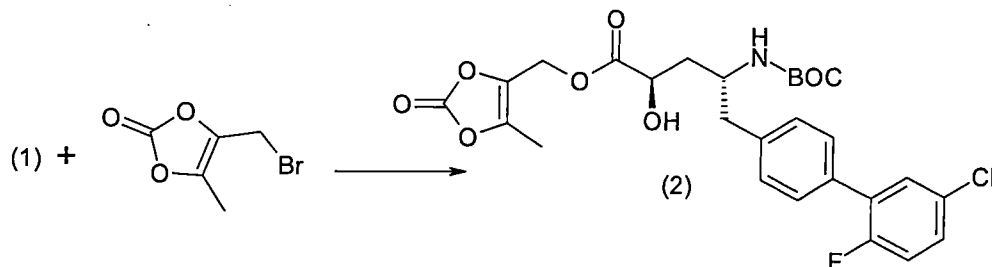
在-30℃下向EtOH(5 mL)中添加乙醯氯(685 mg)。在-30℃下攪拌1小時後，添加化合物3(275 mg, 665 μmol)於無水EtOH(5 mL)中之溶液。將混合物加熱至25℃且在25℃下攪拌3小時。蒸發溶劑後，用冷的無水Et<sub>2</sub>O(10 mL)洗滌殘餘物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(207 mg)。LC-MS: 314 [M+H], 649 [2M+Na]。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99 (m,3H), 7.66-7.64 (m,4H), 7.48-7.35 (m,5H), 6.08 (m,1H), 4.21 (m,1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.19-1.14 (m,3H)。

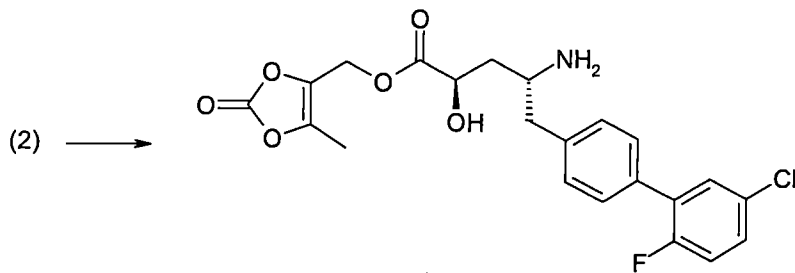
製備21：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



向(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(鹽酸鹽；10.3 g，27.6 mmol)於THF(45 mL)中之懸浮液中添加NaOH水溶液(3.3 g，82.8 mmol)。在0℃下逐滴添加(BOC)<sub>2</sub>O(9.6 g，44.2 mmol)於THF(25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物16小時。移除THF且將殘餘物溶解於水(50 mL)中。用HCl水溶液(2 N)將溶液酸化至pH = 3。濾出所得沈澱物，且用水(20 mL)洗滌濾餅並藉由層析(DCM:MeOH = 20:1)純化，得到呈白色固體狀之化合物1(9.0 g)。LC-MS: 438 [M+H]<sup>+</sup>。

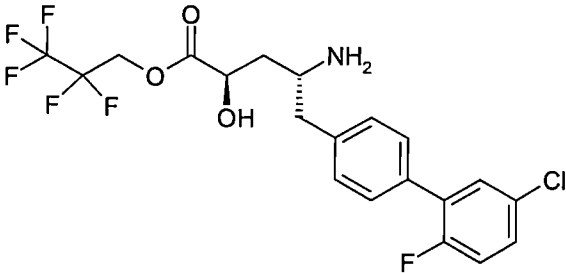


向化合物1(2 g，4.6 mmol)及4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(880 mg，4.6 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(947 mg，6.8 mmol)及KI(152 mg，0.9 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，用水(50 mL)稀釋混合物且用EtOAc(2×100 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(2×100 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。藉由層析(DCM:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之化合物2(2.3 g)。LC-MS: 572 [M+Na]<sup>+</sup>。



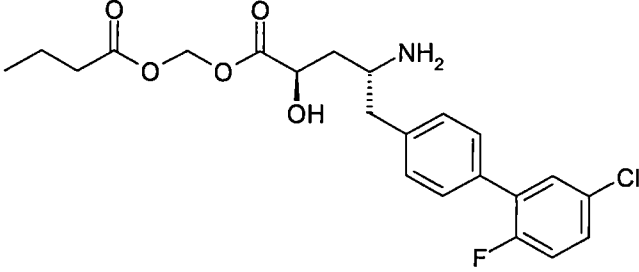
在室溫下攪拌化合物2(2.3 g, 4.2 mmol)於HCl/二噁烷(50 mL, 3.3 M)中之溶液2小時。移除溶劑，且用EtOAc(10 mL)洗滌殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.8 g)。LC-MS: 450.0 [M+H]。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.85-1.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.57 (br, 1H), 4.26-4.42 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.19 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.99 (s, 3H)。

製備 22：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸 2,2,3,3,3-五氟丙酯



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

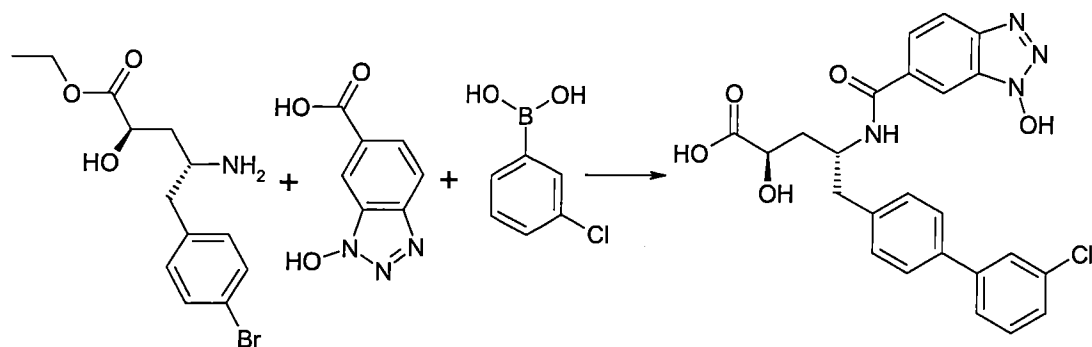
製備 23：(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸丁醯氧基甲酯



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

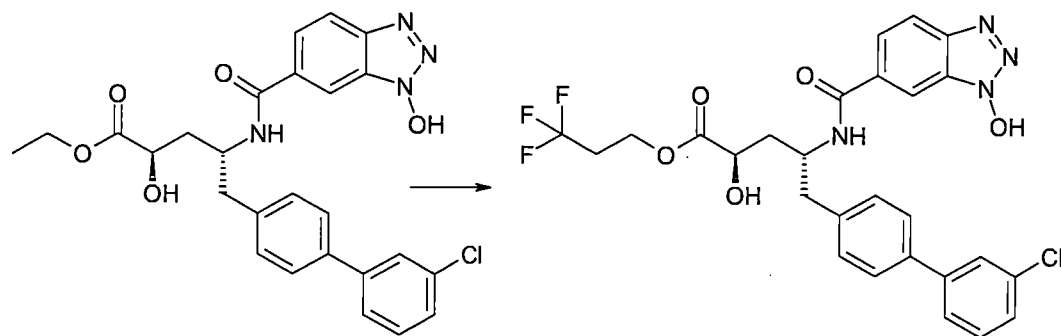
實例 1A：(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-

5-羰基)胺基]戊酸



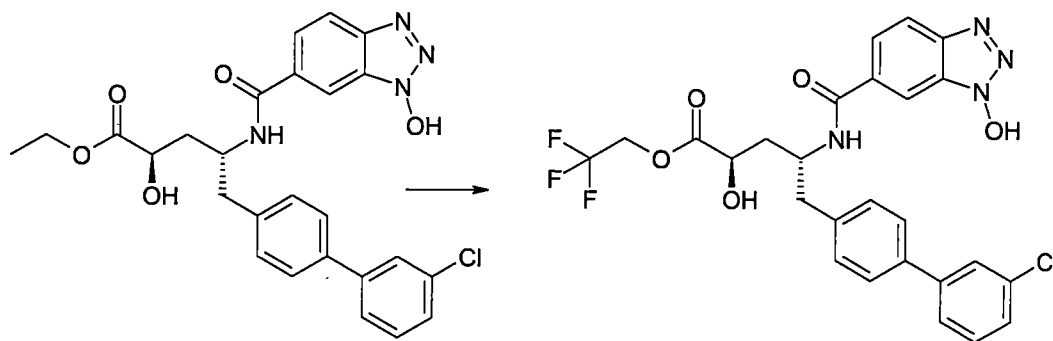
將 1-羥基-1H-1,2,3-苯并三唑-6-甲酸 (56.6 mg, 316  $\mu$ mol) 及 HCTU (131 mg, 316  $\mu$ mol) 組合於 DMF 中，且在室溫下攪拌 5 分鐘。添加 DIPEA (83  $\mu$ L, 474  $\mu$ mol) 及 (2R,4R)-4-胺基-5-(4-溴苯基)-2-羥基戊酸乙酯 (50 mg, 0.2 mmol)，且攪拌所得混合物 10 分鐘。在減壓下蒸發混合物且純化 (C18 管柱，含 5% TFA 之 20-70% MeCN 水溶液)。凍乾純淨溶離份 (40 mg)。接著將此等固體與 3-氯苯基硼酸 (44.5 mg, 285  $\mu$ mol)、 $K_2CO_3$  (66 mg, 474  $\mu$ mol)、EtOH (0.8 mL, 10 mmol) 及水 (0.2 mL, 10 mmol) 組合。添加 SilicaCat<sup>®</sup>DPP-Pd (0.28 mmol/g 負荷；57 mg, 16  $\mu$ mol)，且在 100°C 下微波處理所得混合物 10 分鐘。過濾混合物且添加 1 M LiOH 水溶液 (1.3 mL, 1.3 mmol)。攪拌混合物 30 分鐘，在減壓下蒸發，且藉由製備型 HPLC 純化，得到標題化合物 (20.2 mg, 純度 95%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{24}H_{21}ClN_4O_5$ ，計算值 481.12；實驗值 481.2。

**實例 1B：** (2R,4R)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3H-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸 3,3,3-三氟丙酯



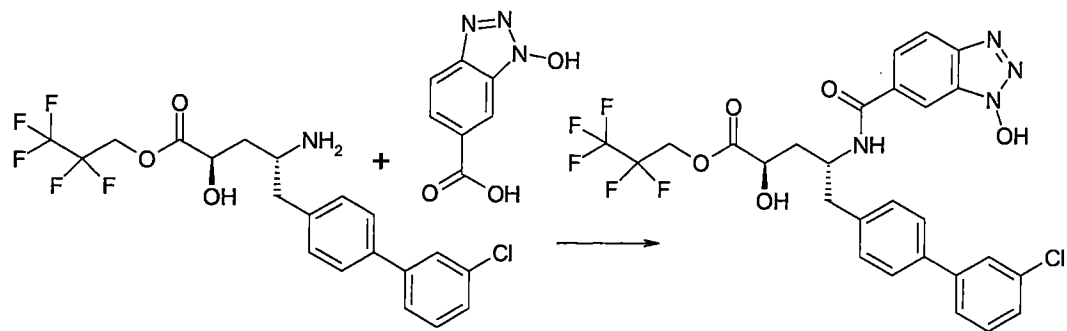
將4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(196  $\mu$ L, 786  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸乙酯(50.0 mg, 98.2  $\mu$ mol)於3,3,3-三氟丙-1-醇(336 mg, 3.0 mmol)中之溶液中, 且在70°C下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮混合物, 得到白色固體, 其藉由製備型HPLC(C18管柱層析, 使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(18 mg, 純度100%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 計算值577.14; 實驗值577.1。

**實例1C：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸2,2,2-三氟乙酯



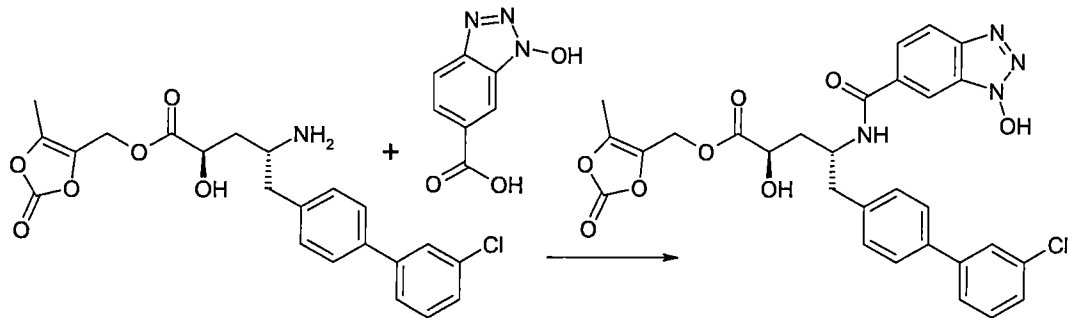
將4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(196  $\mu$ L, 786  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸乙酯(50.0 mg, 98.2  $\mu$ mol)於2,2,2-三氟乙醇(215  $\mu$ L, 3.0 mmol)中之溶液中, 且在100°C下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮混合物, 得到澄清無色液體, 其藉由製備型HPLC(C18管柱層析, 使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(15.2 mg, 純度99%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 計算值563.12; 實驗值563.2。

**實例1D：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯



將HATU(37.9 mg, 99.6  $\mu\text{mol}$ )添加至1-羥基-1H-1,2,3-苯并三唑-6-甲酸(14.9 mg, 83  $\mu\text{mol}$ )於DMF(0.5 mL, 6.4 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物5分鐘。將(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯(30.0 mg, 66.4  $\mu\text{mol}$ )添加至混合物中，隨後經5分鐘逐滴添加DIPEA(35  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮混合物，得到黃色液體，其藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.9 mg, 純度100%)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_5$ , 計算值613.12; 實驗值613.0。

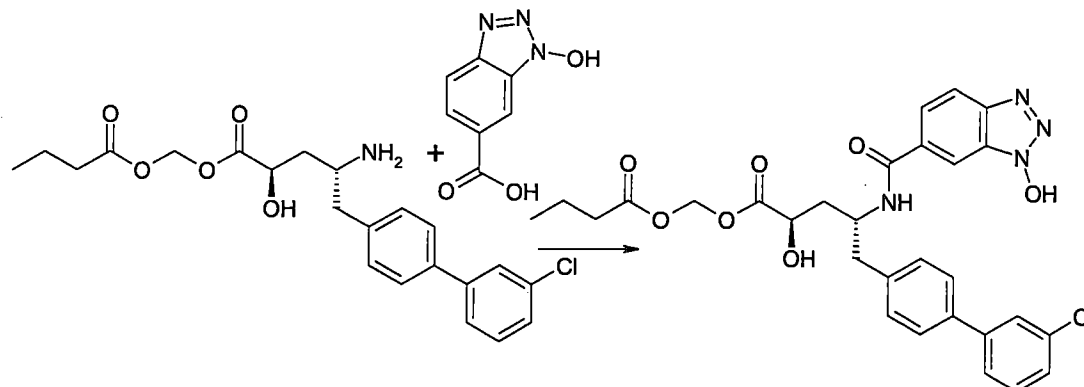
**實例1E：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3H-苯并三唑-5-羧基)胺基]戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



將HATU(37.9 mg, 99.6  $\mu\text{mol}$ )添加至1-羥基-1H-1,2,3-苯并三唑-6-甲酸(14.9 mg, 83  $\mu\text{mol}$ )於DMF(0.5 mL, 6.4 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物5分鐘。將(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯(28.7 mg, 66.4  $\mu\text{mol}$ )添加至混合物中，隨後經5分鐘逐滴添加DIPEA(35  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮混合物，得到黃色液體，其藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合

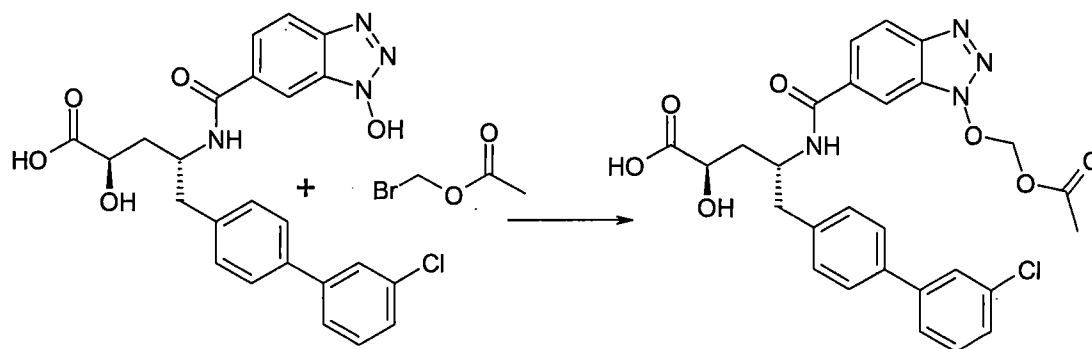
物(37.8 mg, 純度98.5%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{29}H_{25}ClN_4O_8$ , 計算值593.14; 實驗值593.0。

**實例1F：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸丁鹽氧基甲酯



將HATU(37.9 mg, 99.6  $\mu$ mol)添加至1-羥基-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-甲酸(14.9 mg, 83  $\mu$ mol)於DMF(0.5 mL, 6.4 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物5分鐘。將(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸丁鹽氧基甲酯(27.9 mg, 66.4  $\mu$ mol)添加至混合物中, 隨後經5分鐘逐滴添加DIPEA(35  $\mu$ L, 0.2 mmol), 且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮混合物, 得到黃色液體, 其藉由製備型HPLC純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(5.2 mg, 純度98.2%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{29}H_{29}ClN_4O_7$ , 計算值581.17; 實驗值581.2。

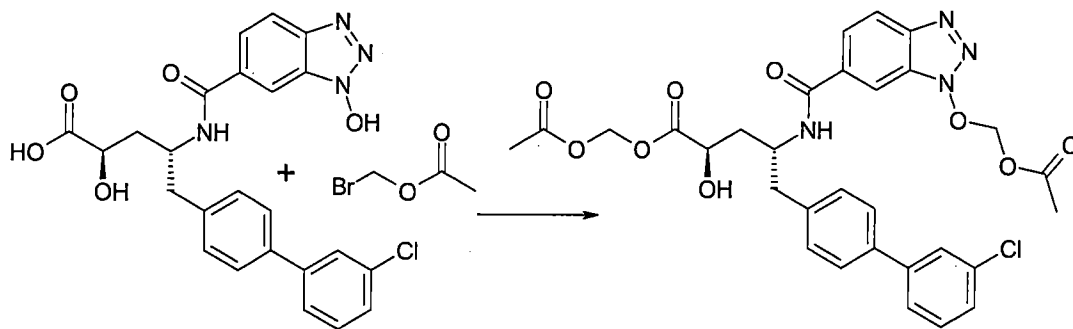
**實例1G：** (2*R*,4*R*)-4-[(3-乙鹽氧基甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



將4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(270 mL, 1.1 mmol)添加至

(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(130 mg, 270 μmol)於苯甲醇(559 μL, 5.4 mmol)中之溶液中, 且在60°C下攪拌1.5小時。接著純化(C18管柱層析, 55 g管柱, 使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)混合物, 得到灰白色固體。將乙酸溴甲酯(45.5 mg, 297 μmol)添加至此灰白色固體及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(82.2 mg, 595 μmol)於DMF(3.1 mL, 40.0 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物1小時。接著純化(管柱層析, 小管柱, 使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)混合物, 得到澄清無色黏性液體。將10% Pd/C(50%濕, 0.45 mmol/g負荷; 30.0 mg, 13.5 μmol)添加至此澄清無色黏性液體之MeOH溶液(4.1 mL, 102 mmol)中且在氫氣下攪拌所得混合物30分鐘。過濾混合物且在真空中濃縮濾液, 得到澄清無色液體。純化(C18管柱層析, 55 g管柱, 使用含0.05% TFA之30-85% MeCN水溶液)粗液體, 得到呈白色固體狀之標題化合物(14.0 mg)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, 計算值553.14; 實驗值553.1。

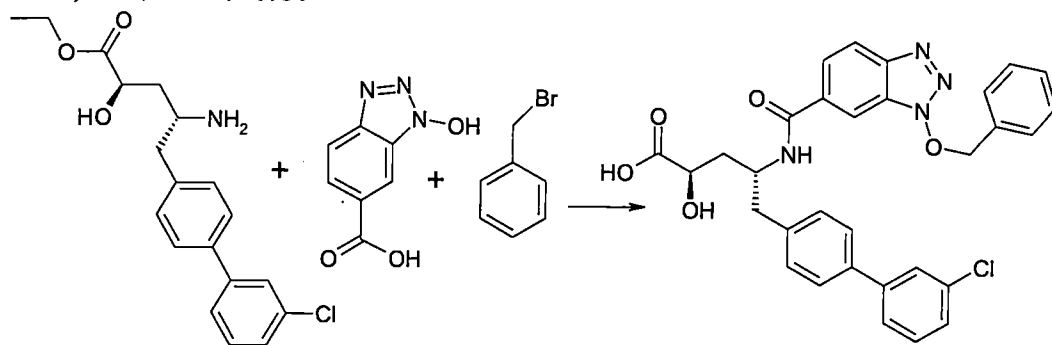
**實例1H: (2*R*,4*R*)-4-[(3-乙醯氧基甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙醯氧基甲酯**



將Et<sub>3</sub>N(7.0 μL, 50 μmol)添加至[(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(20.0 mg, 42 μmol)及乙酸溴甲酯(6.52 μL, 67 μmol)於丙酮(1.3 mL, 17.2 mmol)中之溶液中, 且在65°C下在密封小瓶中攪拌所得混合物5小時。添加1:1 TFA/DCM(0.50 mL, 3.1 mmol), 且在室溫下攪拌混合物30分鐘並濃

縮，得到澄清黃色液體。藉由製備型HPLC(C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗液體，得到標題化合物(5.2 mg，純度100%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{30}H_{29}ClN_4O_9$ ，計算值625.16；實驗值625.1。

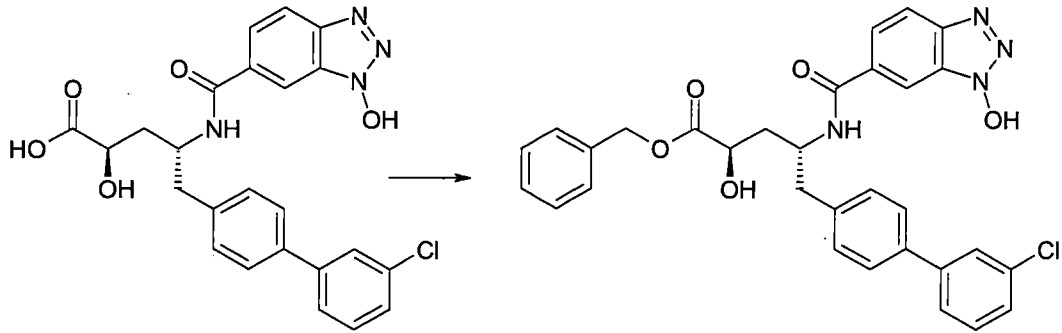
**實例1I：**(2*R*,4*R*)-4-[(3-苯甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



將HATU(246 mg，647  $\mu$ mol)添加至1-羥基-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-甲酸(116 mg，647  $\mu$ mol)於DMF(2.0 mL，25.8 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。將DIPEA(225  $\mu$ L，1.3 mmol)添加至混合物中，隨後添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(150 mg，431  $\mu$ mol)且在室溫下攪拌混合物1小時。將3.0 M LiOH水溶液(1.7 mL，5.2 mmol)添加至混合物中且在室溫下攪拌30分鐘。接著純化(C18管柱層析，55 g管柱，使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)混合物，得到白色固體。將苯甲基溴化物(41  $\mu$ L，345  $\mu$ mol)添加至此固體於丙酮(3.0 mL，40.8 mmol)中之溶液中。添加Et<sub>3</sub>N(54  $\mu$ L，388  $\mu$ mol)且在50°C下攪拌所得混合物2小時。在真空中濃縮混合物且純化(C18管柱層析，55 g管柱，使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)所得粗澄清黃色液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(201 mg，純度100%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$ ，計算值571.17；實驗值571。

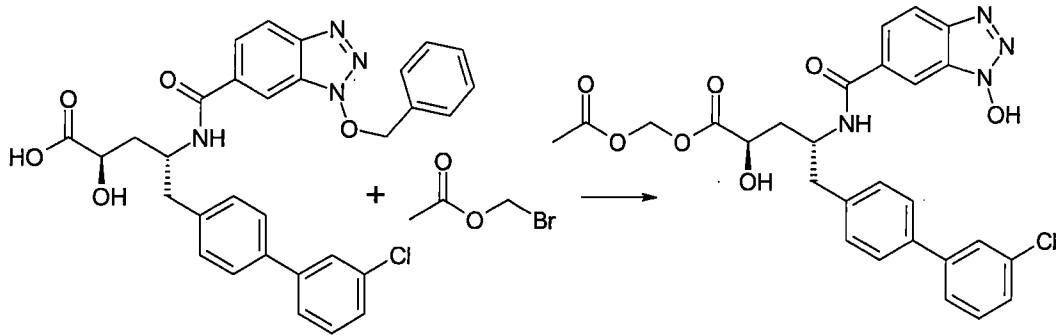
**實例1J：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-

5-羰基)胺基]戊酸苯甲酯



將4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(270  $\mu$ L, 1.0 mmol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(130 mg, 270  $\mu$ mol)於苯甲醇(559  $\mu$ L, 5.4 mmol)中之溶液中，且在60°C下攪拌所得混合物15分鐘。藉由製備型HPLC(C18管柱層析，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(16.0 mg, 純度99.2%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$ , 計算值571.17; 實驗值571.1。

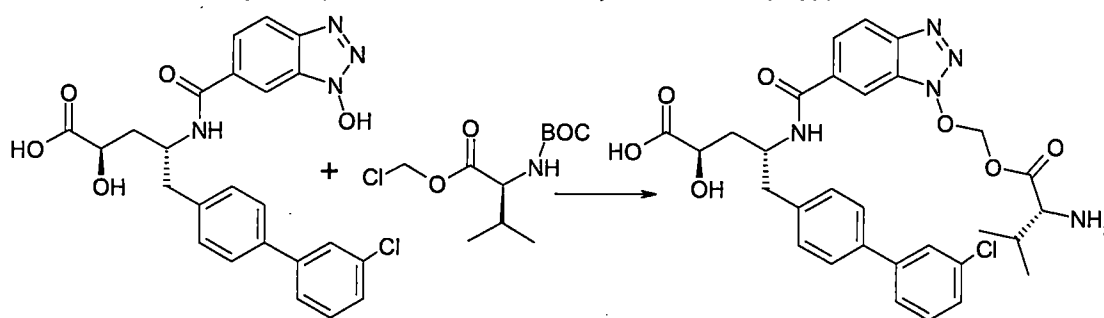
實例1K：(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸乙醯氧基甲酯



將乙酸溴甲酯(6.7  $\mu$ L, 68.3  $\mu$ mol)及Et<sub>2</sub>O(11.7  $\mu$ L, 84  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-4-[(3-苯甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(30.0 mg, 52.5  $\mu$ mol)於丙酮(1.0 mL, 13.6 mmol)中之溶液中且在45°C下攪拌所得混合物1小時。添加一滴AcOH以中和反應且濃縮混合物，得到澄清黃色液體。純化(C18管柱層析，55 g管柱，使用含0.05% TFA之40-90% MeCN水溶液)粗液體，得到白色固體。將

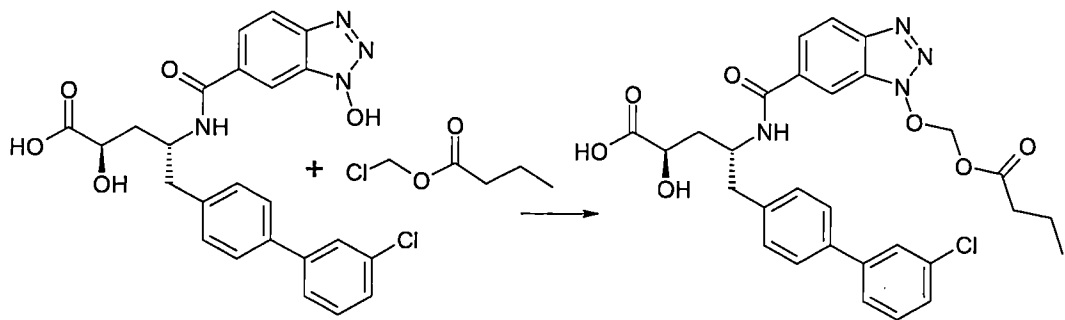
固體溶解於THF(1.0 mL, 12.3 mmol)中且將10% Pd/C(50%濕, 0.45 mmol/g負荷; 5.8 mg, 2.6  $\mu$ mol)添加至溶液中, 在氫氣下攪拌1小時。過濾混合物且濃縮濾液, 得到澄清無色液體。(製備型規模C18管柱層析, 小管柱, 使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗液體, 得到呈白色固體狀之標題化合物(10.0 mg, 純度99%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$ , 計算值553.14; 實驗值553.1。

**實例1L: (2R,4R)-4-{[3-((R)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲氧基)-3H-苯并三唑-5-羰基]胺基}-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-戊酸**



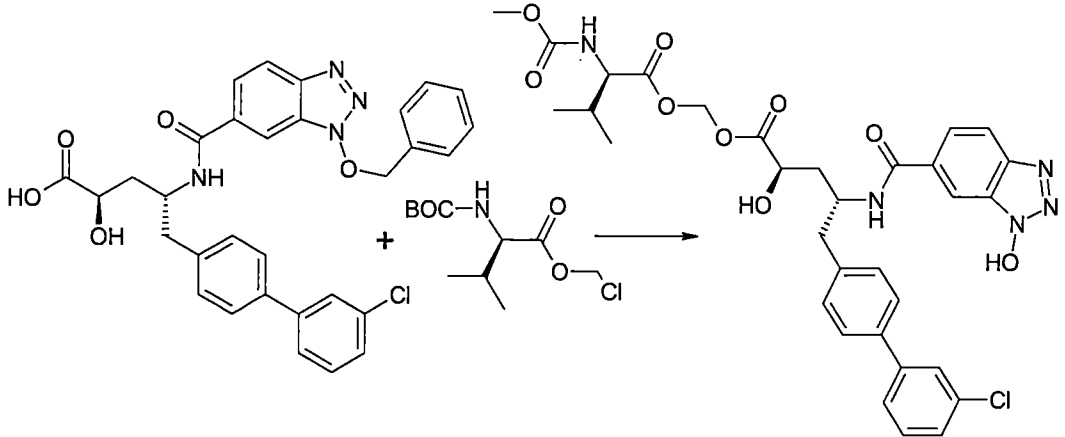
將Et<sub>3</sub>N(7.0  $\mu$ L, 50  $\mu$ mol)添加至[(2R,4R)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3H-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(20.0 mg, 42  $\mu$ mol)及(S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(17.7 mg, 67  $\mu$ mol)於丙酮(1.3 mL, 17.2 mmol)中之溶液中, 且在65°C下在密封小瓶中攪拌所得混合物5小時。添加1:1 TFA/DCM(0.50 mL, 3.1 mmol), 且在室溫下攪拌混合物30分鐘並濃縮, 得到澄清黃色液體。藉由製備型HPLC(C18管柱層析, 小管柱, 使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗液體, 得到呈白色固體鹽酸鹽形式之標題化合物(6.2 mg, 純度96%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$ , 計算值610.20; 實驗值610.1。

**實例1M: (2R,4R)-4-[(3-丁醯氧基甲氧基-3H-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸**



將Et<sub>3</sub>N(7.0  $\mu$ L, 50  $\mu$ mol)添加至[(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(20.0 mg, 42  $\mu$ mol及丁酸氯甲酯(8.3  $\mu$ L, 67  $\mu$ mol)於丙酮(1.3 mL, 17.2 mmol)中之溶液中，且在65°C下在密封小瓶中攪拌所得混合物5小時。接著濃縮混合物，得到黃色液體。藉由製備型HPLC(C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.3 mg, 純度94%)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, 計算值581.17; 實驗值581.1。

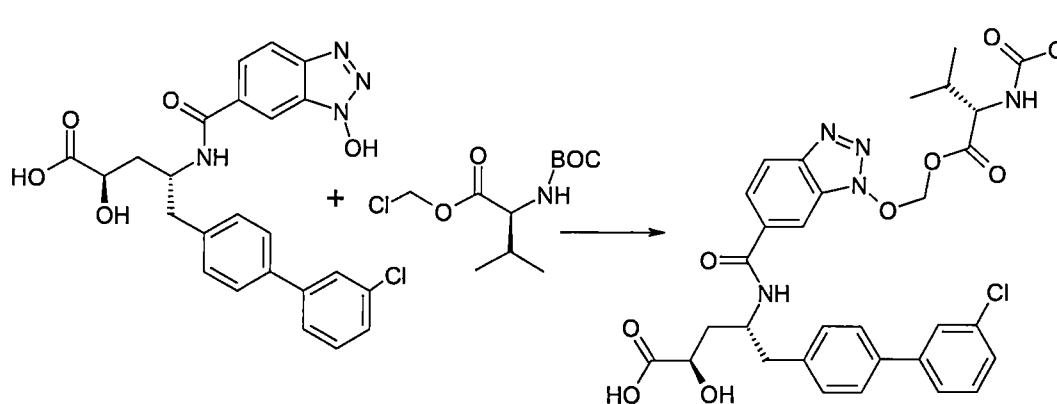
**實例1N：**[(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(*R*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯



將(*S*)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基-丁酸氯甲酯(18.1 mg, 68.3  $\mu$ mol)及Et<sub>3</sub>N(11.7  $\mu$ L, 84  $\mu$ mol)添加至[(2*R*,4*R*)-4-[(3-苯甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(30.0 mg, 52.5  $\mu$ mol)於丙酮(1.00 mL, 13.6 mmol)之溶液中且在60°C下攪拌3小時。濃縮混合物，得到黃色液體，將其與1:1 TFA/DCM(1.0 mL, 6.2

mmol)組合且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且純化(C18管柱層析，55 g管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)所得粗液體，得到白色固體。在0℃下將該固體溶解於DCM(0.5 mL，7.8 mmol)中。依序添加氯甲酸甲酯(6.1 μL，78.8 μmol)、Et<sub>3</sub>N(18.3 μL，131 μmol)且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。添加一滴AcOH以中和反應且濃縮混合物，得到澄清黃色液體。將粗液體與10% Pd/C(50%濕，0.45 mmol/g負荷；5.8 mg，2.6 μmol)組合且在氫氣下攪拌1小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到澄清黃色液體。純化(製備型規模C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)粗液體，得到呈白色固體三氟乙酸鹽形式之標題化合物(7.5 mg，99%純度)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>，計算值668.20；實驗值668.1。

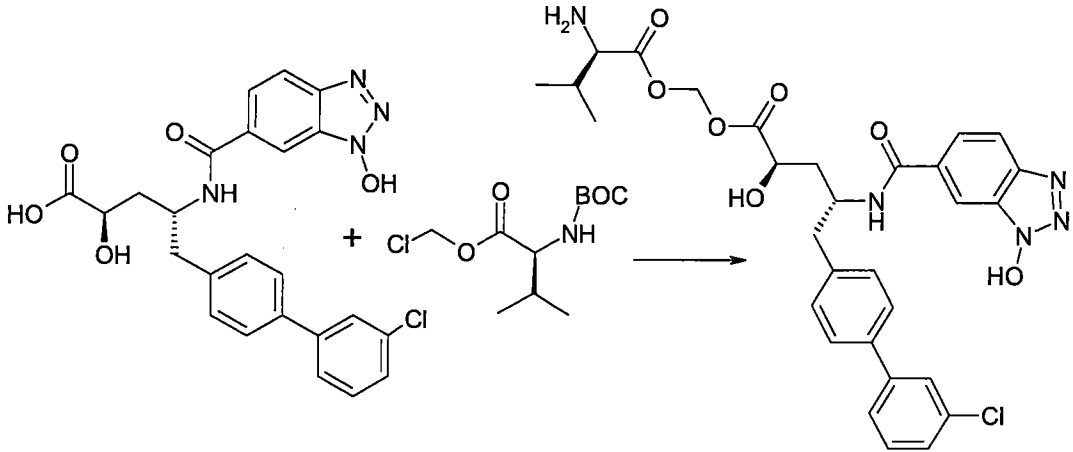
**實例10：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-{[3-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁醯氧基甲氧基)-3*H*-苯并三唑-5-羰基]胺基}戊酸



將Et<sub>3</sub>N(7.0 μL，50 μmol)添加至[(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(20.0 mg，42 μmol)及(*S*)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(17.7 mg，67 μmol)於丙酮(1.3 mL，17.2 mmol)中之溶液中，且在65℃下在密封小瓶中攪拌所得混合物5小時。接著濃縮混合物，得到黃色液體。在0℃下將氯甲酸甲酯(4.8 ML，62 μmol)添加至黃色液體及Et<sub>3</sub>N(11.6 μL，83 μmol)於DCM(0.5 mL，7.8 mmol)中之溶液中且在室溫下攪拌混合物15分鐘。

在真空中濃縮混合物且藉由製備型規模HPLC(C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化所得澄清無色液體，得到呈白色固體三氟乙酸鹽形式之標題化合物(5.1 mg，純度99%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{32}H_{34}ClN_5O_9$ ，計算值668.20；實驗值668。

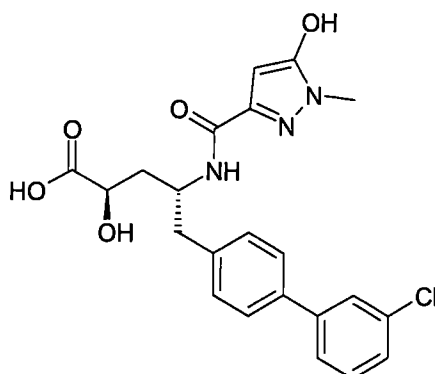
**實例1P：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-羥基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]戊酸(*R*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲酯



將(*S*)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基-丁酸氯甲酯(18.1 mg，68.3  $\mu$ mol)及Et<sub>3</sub>N(11.7  $\mu$ L，84  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-4-[(3-苯甲氧基-3*H*-苯并三唑-5-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(30.0 mg，52.5  $\mu$ mol)於丙酮(1.00 mL，13.6 mmol)之溶液中且在60°C下攪拌3小時。濃縮混合物，得到黃色液體，將其與1:1 TFA/DCM(1.0 mL，6.2 mmol)組合且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且純化(C18管柱層析，55 g管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)所得粗液體，得到白色固體。將固體溶解於THF(1.0 mL)中且將10% Pd/C(50%濕，0.45 mmol/g負荷；5.8 mg，2.6  $\mu$ mol)添加至溶液中，在氫氣下攪拌1小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到澄清黃色液體。純化(製備型規模C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)粗液體，得到呈白色固體三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6.5 mg，純度98%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$ ，計算值610.20；

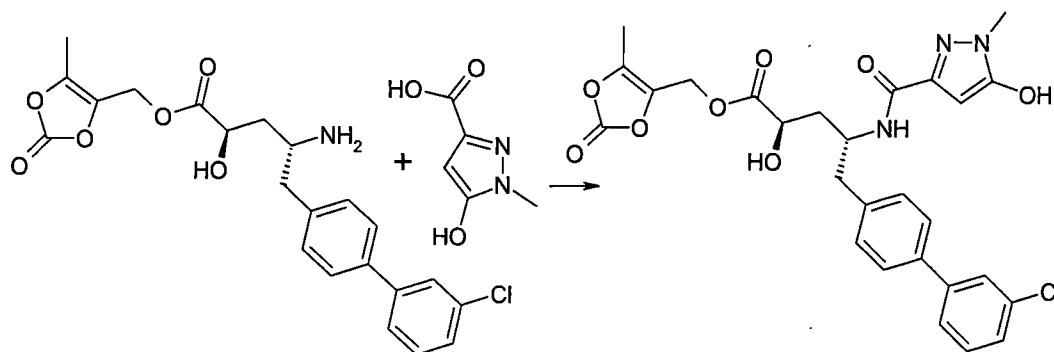
實驗值610.1。

**實例2A：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸



將5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸(19.6 mg, 138  $\mu$ mol)與HCTU(56.9 mg, 138  $\mu$ mol)組合於DMF中。在室溫下攪拌混合物10分鐘，隨後添加DIPEA(72  $\mu$ L, 413  $\mu$ mol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(50 mg, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加EtOH(402  $\mu$ L, 6.9 mmol)及1 M LiOH水溶液(1.1 mL, 1.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。在減壓下蒸發混合物且藉由製備型 HPLC 純化，得到標題化合物(6.4 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 計算值444.12; 實驗值444.4。

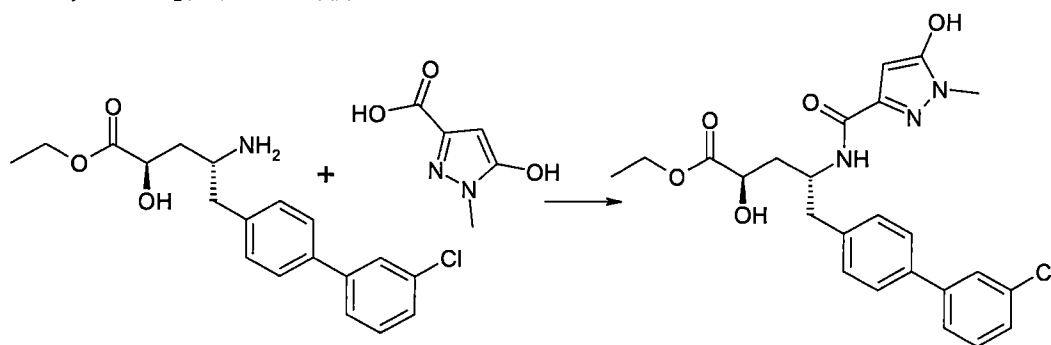
**實例2B：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



將5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸(5.6 mg, 39  $\mu$ mol)及HCTU(16.2 mg, 39  $\mu$ mol)組合於DMF(166  $\mu$ L, 2.1mmol)中且在室溫下攪拌15分

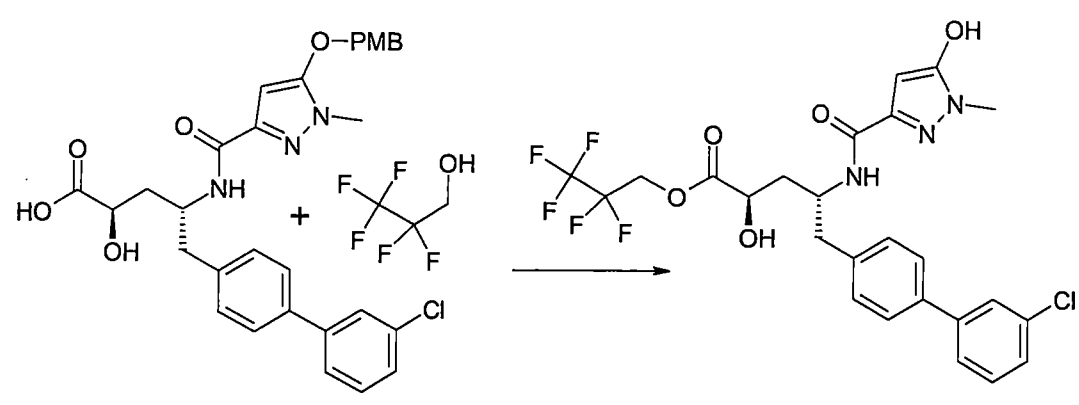
鐘。添加DIPEA(19  $\mu$ L, 0.1 mmol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯(15.4 mg, 36  $\mu$ mol), 且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗產物, 得到標題化合物(7 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 計算值556.14; 實驗值556.1。

**實例2C：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-羧基)胺基]戊酸乙酯



將5-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸(122 mg, 862  $\mu$ mol)及HATU(361 mg, 949  $\mu$ mol)組合於DMF(1.0 mL, 13 mmol)中且攪拌10分鐘。添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(30.0 mg, 86  $\mu$ mol)及DIPEA(165  $\mu$ L, 949  $\mu$ mol), 且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著在減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶解於50% AcOH-水(1.5 mL)中, 過濾, 藉由逆相製備型HPLC純化, 且凍乾, 得到標題化合物(11.1 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 計算值472.16; 實驗值472.2。

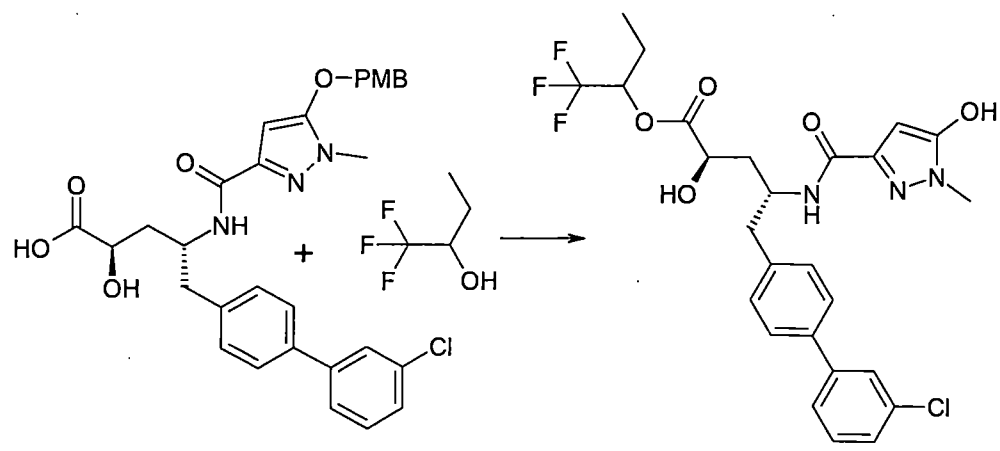
**實例2D：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-羧基)胺基]戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯



將(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-{[5-(4-甲氧基苄甲氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基]胺基}戊酸(28.0 mg , 49.6 μmol)與HOBT(40.2 mg , 298 μmol)及EDC(53 μL , 0.3 mmol)組合於DCM(0.4mL , 6 mmol)中。攪拌所得溶液15分鐘，隨後添加2,2,3,3,3-五氟-1-丙醇(39.6 μL , 397 μmol)。在室溫下攪拌混合物且監測反應完成。4小時後，藉由旋轉蒸發濃縮混合物且純化(逆相管柱)殘餘物。

將殘餘物溶解於EtOAc(842 μL , 8.6 mmol)中且添加10% Pd/C(50%濕，0.45 mmol/g負荷；31.9 mg , 14 μmol)。在氫氣下攪拌所得混合物1小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(4.9 mg , 純度100%)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>，計算值576.12；實驗值576.1

**實例2E：(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸1-三氟甲基丙酯**

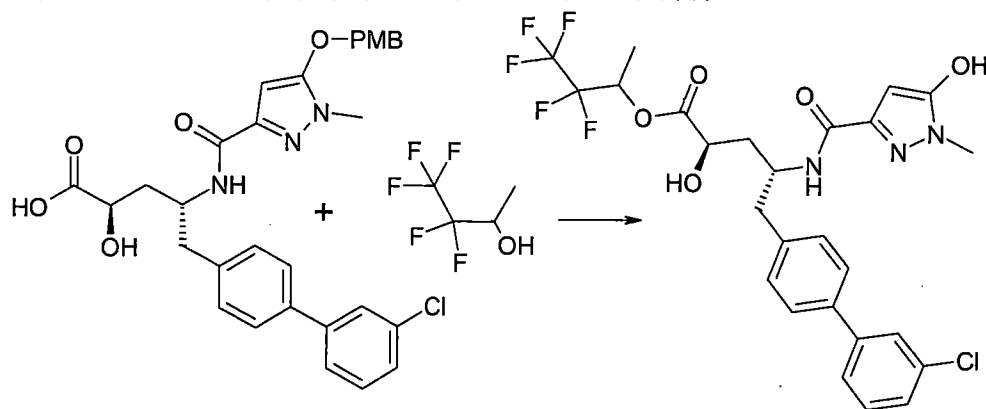


將(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-{[5-(4-甲氧基苄甲氧基)-

1-甲基-1H-吡啶-3-羧基]胺基}戊酸(28.0 mg, 49.6  $\mu$ mol)與HOBt(40.2 mg, 298  $\mu$ mol)及EDC(53  $\mu$ L, 0.3 mmol)組合於DCM(0.4mL, 6 mmol)中。攪拌所得溶液15分鐘，隨後添加1,1,1-三氟-2-丁醇(50.9 mg, 397  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌混合物且監測反應完成。4小時後，藉由旋轉蒸發濃縮混合物且純化(逆相管柱)殘餘物。

將殘餘物溶解於EtOAc(842  $\mu$ L, 8.6 mmol)中，且添加10% Pd/C(50%濕, 0.45 mmol/g負荷; 31.9 mg, 14  $\mu$ mol)。在氫氣下攪拌所得混合物1小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(1.3 mg, 純度99%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 計算值554.16; 實驗值554.1。

**實例2F：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基)胺基]戊酸2,2,3,3,3-五氟-1-甲基丙酯

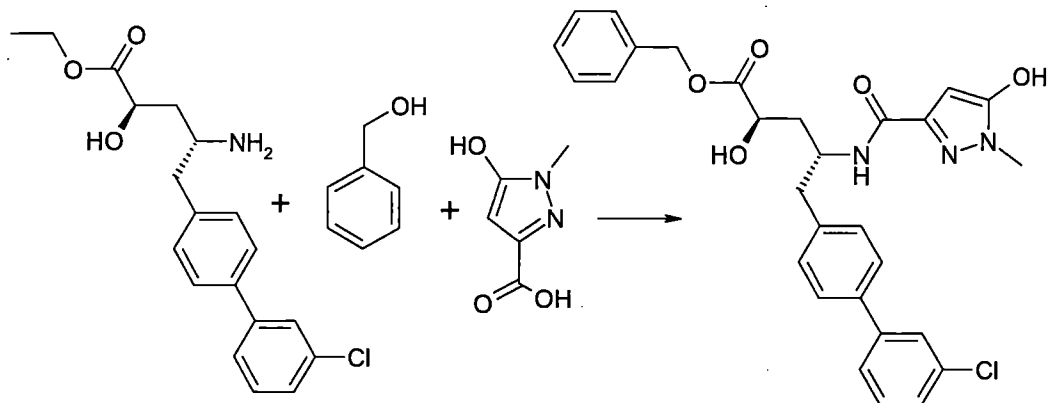


將(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[[5-(4-甲氧基苯甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基]胺基}戊酸(28.0 mg, 49.6  $\mu$ mol)與HOBt(40.2 mg, 298  $\mu$ mol)及EDC(53  $\mu$ L, 0.3 mmol)組合於DCM(0.4mL, 6 mmol)中。攪拌所得溶液15分鐘，隨後添加3,3,4,4,4-五氟-2-丁醇(65.2 mg, 397  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌混合物且監測反應完成。4小時後，藉由旋轉蒸發濃縮混合物且純化(逆相管柱)殘餘物。

將殘餘物溶解於EtOAc(842  $\mu$ L, 8.6 mmol)中，且添加10% Pd/C(50%濕, 0.45 mmol/g負荷; 31.9 mg, 14  $\mu$ mol)。在氫氣下攪拌

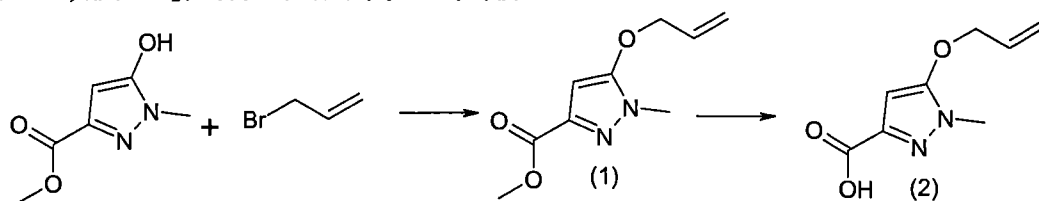
所得混合物1小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(1.8 mg，純度98%)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{25}ClF_5N_3O_5$ ，計算值590.14；實驗值590.1。

**實例2G：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸苯甲酯



在室溫下攪拌(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(150.0 mg，431  $\mu$ mol)、苯甲醇(446.2  $\mu$ L，4.3 mmol)及4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(431  $\mu$ L，1.7mmol)之混合物隔夜，接著在50℃下攪拌1小時。接著在減壓下濃縮混合物。在DMF(0.5 mL，5 mmol)中攪拌5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸(30.6 mg，216  $\mu$ mol)及HATU(98.4 mg，259  $\mu$ mol)10分鐘，接著連同DIPEA(113  $\mu$ L，647  $\mu$ mol)一起添加至濃縮之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物2小時並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於50% AcOH-水(5 mL)中，過濾，且藉由逆相製備型HPLC純化，得到標題化合物(81.4 mg)。

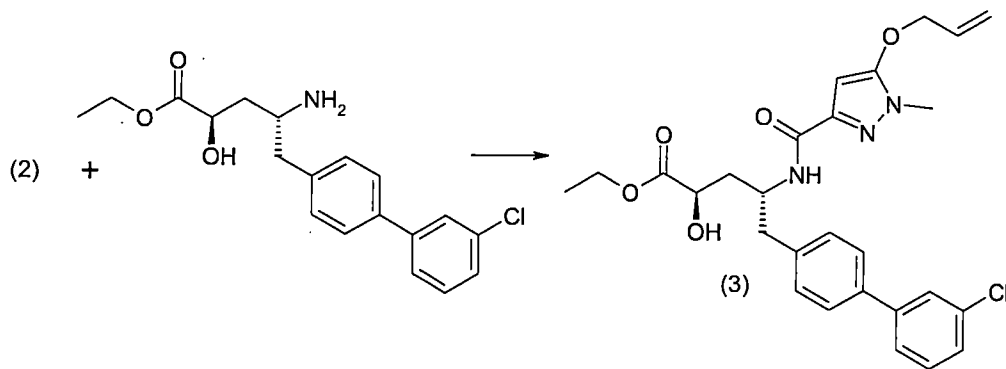
**實例2H：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸丁鹽氧基甲酯



在室溫下向5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(3 g，19.2 mmol)

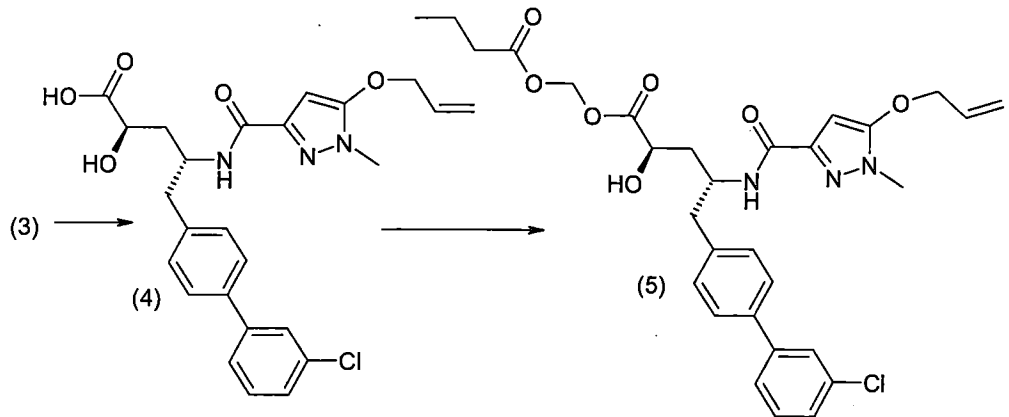
於DMF(15 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$ (2.7 g, 19.2 mmol)。10分鐘後，添加烯丙基溴(2.3 g, 19.2 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。添加水(150 mL)，用EtOAc(3×50 mL)萃取混合物，且用飽和NaCl水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。接著蒸發溶液且藉由矽膠層析(矽膠：200-300目，用PE:EtOAc = 10:1至5:1至1:1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物1(3 g)。LC-MS: 197  $[M+H]^+$ 。

向化合物1(3 g, 15 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加LiOH(550 mg, 23 mmol)於水(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，接著在真空中濃縮。將水(20 mL)添加至殘餘物中且用EtOAc(20 mL)洗滌混合物。用1 N HCl水溶液將水層酸化至pH = 3且用EtOAc(3×30 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(30 mL)洗滌合併之有機層，並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。接著蒸發溶液，得到呈白色固體狀之化合物2(2.3 g)。LC-MS: 183  $[M+H]^+$ 。



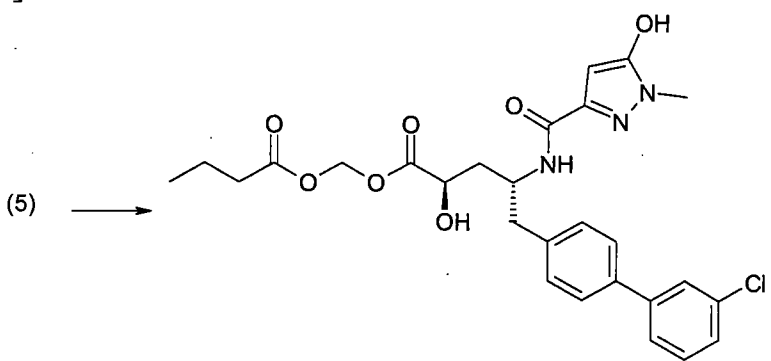
在0°C下向(2*R*,4*R*)-4-胺基-2-羥基-5-(3'-甲基聯苯-4-基)戊酸乙酯(13 g, 7.1 mmol)及化合物2(2.7 g, 7.1 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加PyBOP(3.7 g, 7.1 mmol)及DIPEA(1.8 g, 14.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加水(200 mL)，用EtOAc(3×100 mL)萃取混合物，且用飽和NaCl水溶液(100 mL)洗滌合併之有機層並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。濃縮混合物且藉由矽膠層析(矽膠：200-300目；用PE:EtOAc = 10:1至5:1至1:1溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物3(2.4

g)。LC-MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。



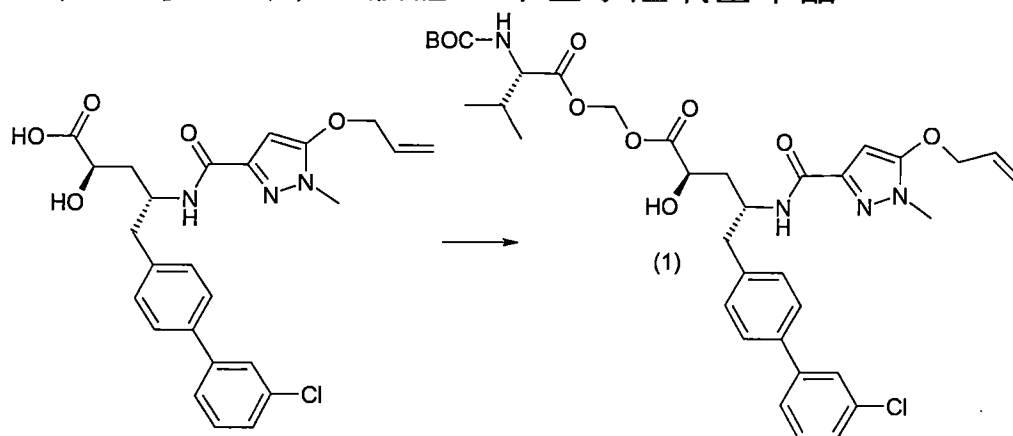
在室溫下向化合物3(2.4 g, 4.7 mmol)於THF(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加LiOH(169 mg, 7 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。濃縮混合物，添加水(50 mL)且用EtOAc(2×20 mL)洗滌混合物。用1 N HCl水溶液將水層酸化至pH = 3且用EtOAc(3×50 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層並經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。接著蒸發溶液，得到呈黃色固體狀之化合物4(2 g)。LC-MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>。

在50℃下攪拌化合物4(400 mg, 830 μmol)、NaI(248 mg, 1.7 mmol)及二甲基吡啶(173 mg, 1.7 mmol)於丁酸氯甲酯(2 mL)中之懸浮液5小時。冷卻至室溫後，用水(20 mL)稀釋混合物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(40 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析(矽膠：200-300目；用PE:EtOAc 5:1至2:1溶離)純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物5(200 mg)。LC-MS: 584 [M+H]<sup>+</sup>。

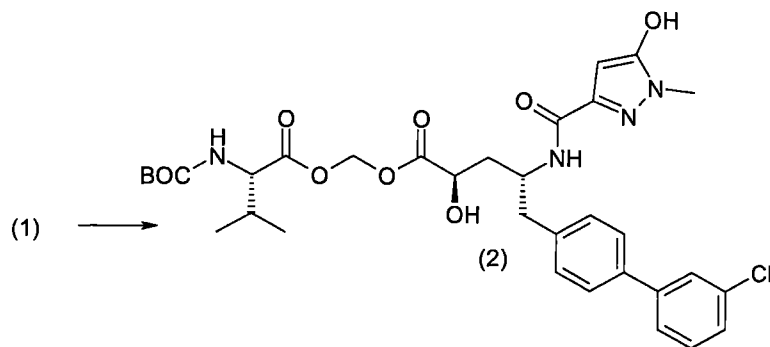


向化合物5(140 mg, 240  $\mu$ mol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(83 mg, 70  $\mu$ mol)、Et<sub>3</sub>SiH(83mg, 720  $\mu$ mol)及AcOH(43 mg, 720  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌混合物4小時並濃縮。藉由製備型HPLC[Daisogel-C18, 150×21.2 mm, 5  $\mu$ ; MeCN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)60%至80%]純化殘餘物, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(20 mg)。LC-MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 Hz):  $\delta$  0.93 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.75 (dd, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.53-7.60 (m, 4H)。

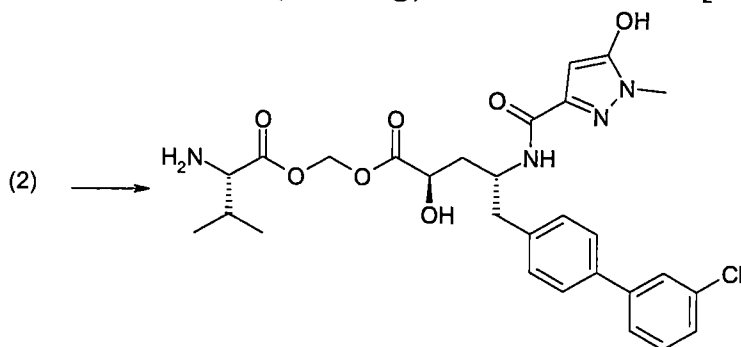
**實例2I：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-羰基)胺基]戊酸(*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲酯



在50℃下攪拌(2*R*,4*R*)-4-[(5-烯丙氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-戊酸(400 mg, 830  $\mu$ mol)、NaI(248 mg, 1.7 mmol)及二甲基吡啶(173 mg, 1.7 mmol)於(*S*)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(2 mL)中之懸浮液2小時。冷卻至室溫後, 用水(20 mL)稀釋混合物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(40 mL)洗滌合併之有機層, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 濃縮, 且藉由矽膠層析(矽膠: 200-300目; 用PE:EtOAc 5:1至2:1溶離)純化, 得到呈淡黃色固體狀之化合物1(290 mg)。LC-MS: 713 [M+H]<sup>+</sup>。

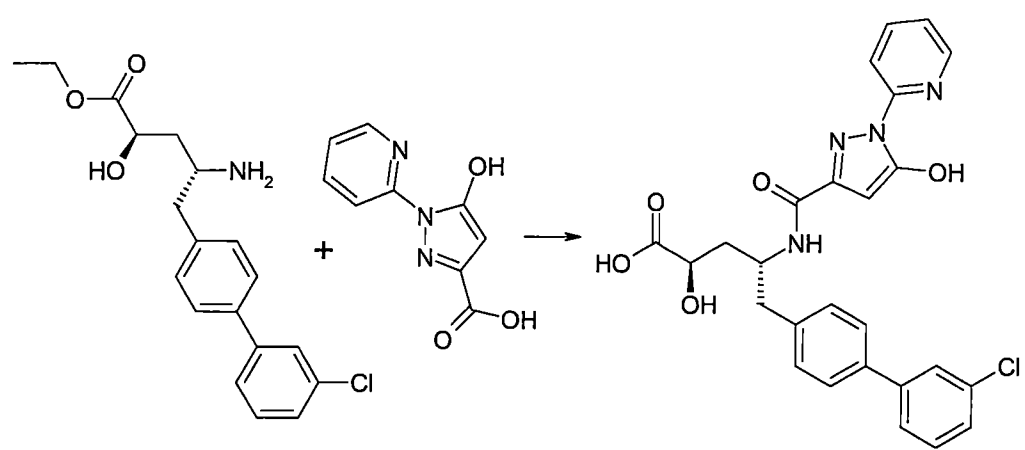


向化合物1(290 mg, 0.4 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(70 mg, 60 μmol)及1,3-二甲基巴比妥酸(312 mg, 2 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(30 mL)中，用5% NaHCO<sub>3</sub>(2×15 mL)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並濃縮，得到呈棕色固體狀之粗化合物2(220 mg)。LC-MS: 673 [M+H]<sup>+</sup>。



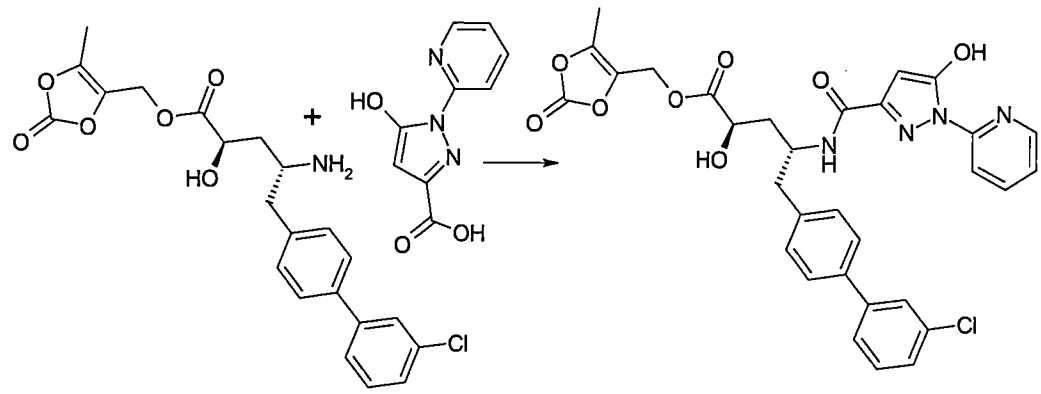
向1 M HCl(氣)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加化合物2(220 mg, 330 μmol)。在室溫下攪拌混合物1小時並濃縮。藉由製備型HPLC[Daisogel-C18, 150×21.2 mm, 5 μ; MeCN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)35%至45%]純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg)。LC-MS: 573 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 Hz): δ 0.97 (d, 6H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 2 H), 3.58 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.18-4.20 (m, 1 H), 4.23-4.25 (m, 1 H), 5.84 (dd, 2 H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.55 (br, 2 H)。

**實例3A：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-3-羰基)胺基]戊酸



將5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸(59.0 mg , 287 μmol)及HCTU(131 mg , 316 μmol)組合於DMF(1.3 mL , 17.2 mmol)中，且在室溫下攪拌15分鐘。添加(2R,4R)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯(100 mg , 0.3 mmol)及DIPEA(150 μL , 862 μmol)，且在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。在減壓下蒸發反應物。將殘餘物溶解於EtOH中且添加1 M LiOH水溶液(1.4 mL , 1.4 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(85 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>，計算值507.14；實驗值507.1。

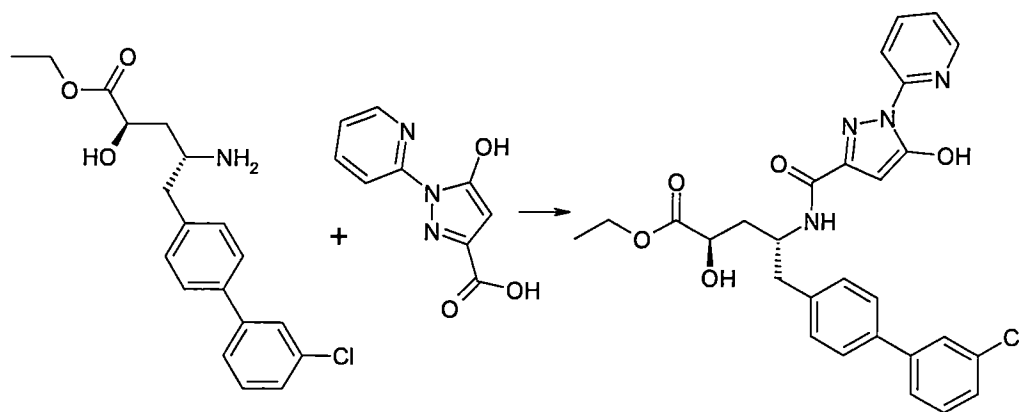
**實例3B：** (2R,4R)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-羧基)胺基]戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



將5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸(8.1 mg , 39 μmol)及HCTU(16.2 mg , 39 μmol)組合於DMF(166 μL , 2.1mmol)中且在室溫

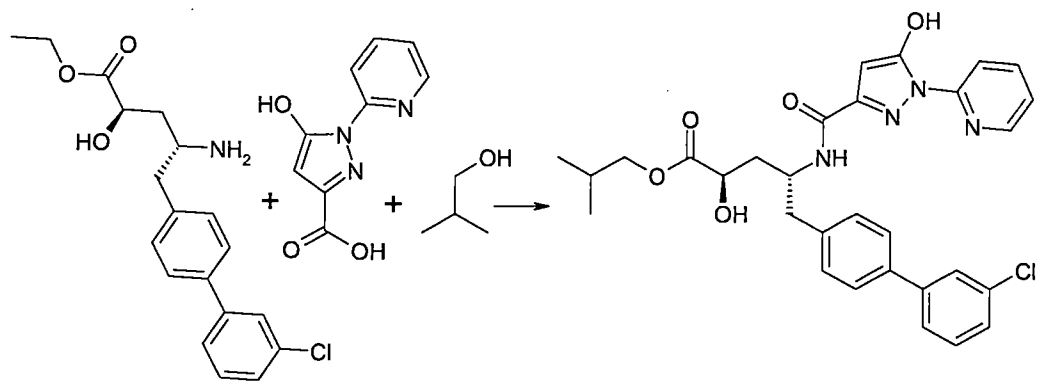
下攪拌15分鐘。添加DIPEA(19  $\mu$ L, 0.1 mmol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯(15.4 mg, 36  $\mu$ mol), 且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗產物, 得到標題化合物(18 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, 計算值619.15; 實驗值619.1。

**實例3C：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-3-羧基)胺基]戊酸乙酯



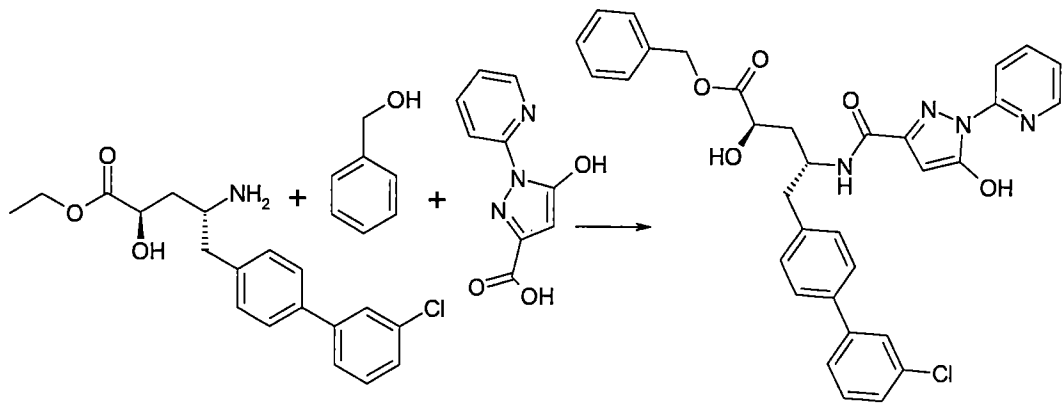
在N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL, 11 mmol)中攪拌5-羥基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-3-甲酸(23.6 mg, 115  $\mu$ mol)及HATU(52.5 mg, 138  $\mu$ mol)10分鐘。添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(40.0 mg, 115  $\mu$ mol)及DIPEA(60.1  $\mu$ L, 345  $\mu$ mol), 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著在減壓下濃縮混合物, 將殘餘物溶解於EtOAc(20 mL)中, 且用水(2 $\times$ 5 mL)洗滌有機層, 經MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將一半殘餘物溶解於50% AcOH-水(1.5 mL)中, 過濾, 且藉由逆相製備型HPLC純化, 得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6.1 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 計算值535.17; 實驗值535.4。

**實例3D：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-3-羧基)胺基]戊酸異丁酯



在N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL, 11 mmol)中攪拌5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸(23.6 mg, 115  $\mu$ mol)及HATU(52.5 mg, 138  $\mu$ mol)10分鐘。添加(2R,4R)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(40.0 mg, 115  $\mu$ mol)及DIPEA(60.1  $\mu$ L, 345  $\mu$ mol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著在減壓下濃縮混合物，將殘餘物溶解於EtOAc(20 mL)中，且用水(2 $\times$ 5 mL)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。將一半殘餘物與異丁醇(0.5 mL, 5 mmol)及4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(115  $\mu$ L, 460  $\mu$ mol)組合。在室溫下攪拌混合物隔夜，在減壓下濃縮，將殘餘物溶解於50% AcOH-水(1.5 mL)中，過濾，且藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(9.1 mg)。MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>，計算值563.20；實驗值563.4。

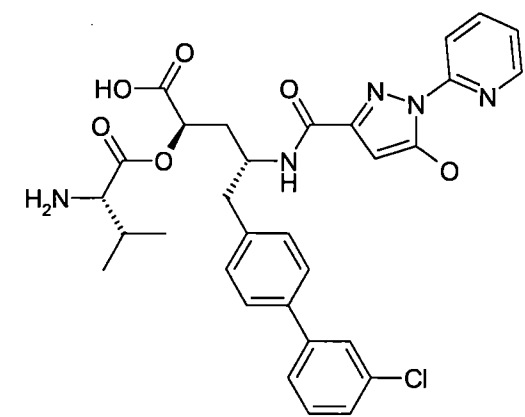
**實例3E：**(2R,4R)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-羰基)胺基]戊酸苯甲酯



在室溫下攪拌(2R,4R)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(150.0 mg, 431  $\mu$ mol)、苯甲醇(446.2  $\mu$ L, 4.3 mmol)及4.0 M HCl之

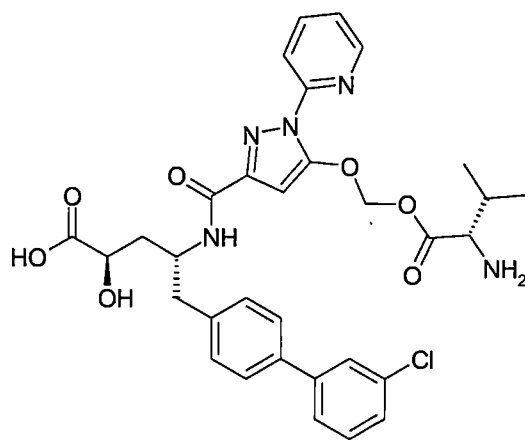
1,4-二噁烷溶液(431  $\mu$ L, 1.7mmol)之混合物隔夜，接著在50℃下攪拌1小時。接著在減壓下濃縮混合物。在DMF(0.5 mL, 5 mmol)中攪拌5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸(44.2 mg, 216  $\mu$ mol)及HATU(98.4 mg, 259  $\mu$ mol)10分鐘，接著連同DIPEA(113  $\mu$ L, 647  $\mu$ mol)一起添加至濃縮之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物2小時並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於50% AcOH-水(5 mL)中，過濾，且藉由逆相製備型HPLC純化，得到標題化合物(19.5 mg)。

**實例3F：** (2*R*,4*R*)-2-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-羧基)胺基]戊酸



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

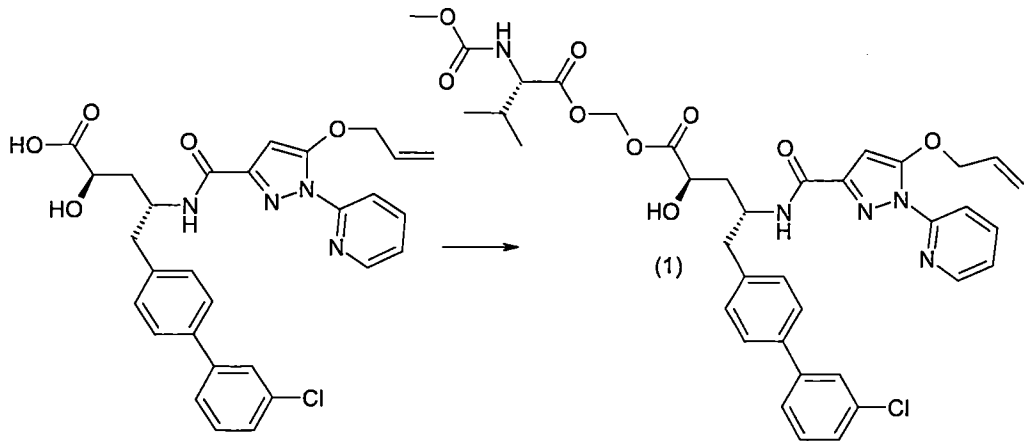
**實例3G：** (2*R*,4*R*)-4-{[5-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲氧基)-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-羧基]胺基}-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



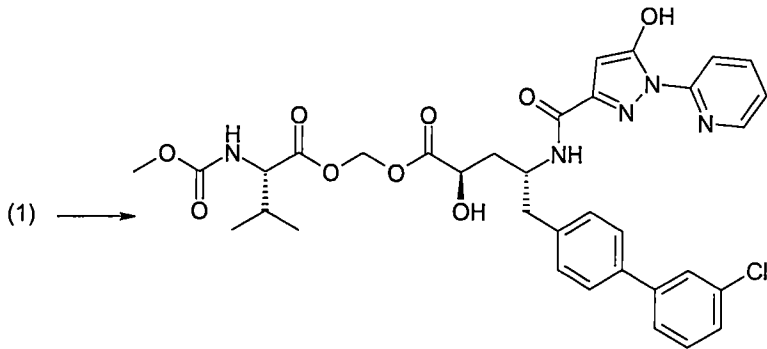
使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

**實例3H：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-羥基-1-吡啶-2-基-

1H-吡啶-3-羰基)胺基]戊酸(S)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯



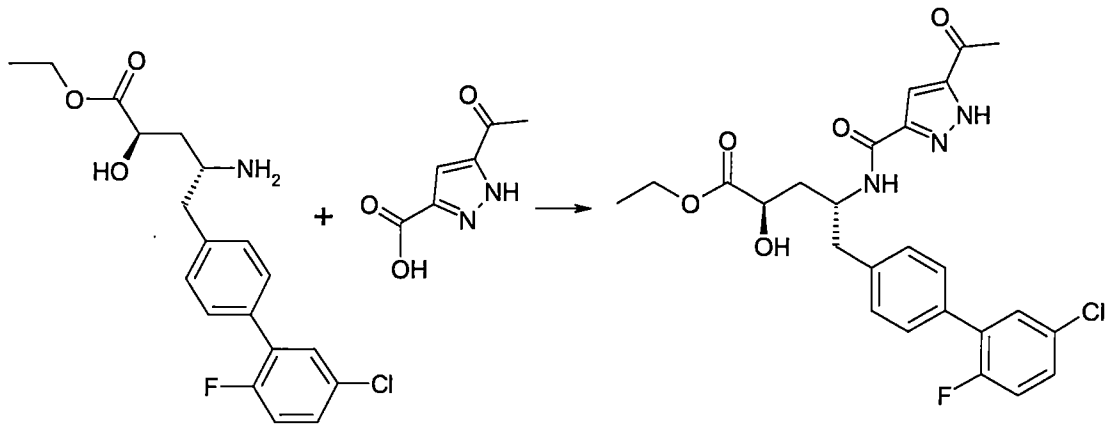
向(2*R*,4*R*)-4-[(5-烯丙氧基-1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-3-羰基)-胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羧基戊酸(220 mg, 0.4 mmol)及(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(180 mg, 0.8 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(130 mg, 1.2 mmol)及NaI(60 mg, 0.4 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用水(20 mL)稀釋混合物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(2×70 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮且藉由製備型TLC(PE:EtOAc = 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物1(160 mg)。LC-MS: 734 [M+H]<sup>+</sup>。



在室溫下攪拌化合物1(140 mg, 190 μmol)、Et<sub>3</sub>SiH(88 mg, 760 μmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(22 mg, 20 μmol)及AcOH(22 mg, 0.38 mmol)於DCM(2 mL)中之混合物4小時。移除溶劑且藉由製備型HPLC(Gemini-C18 150×21.2 mm, 5 μ; MeCN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA); 50%至70%)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg)。LC-MS: 694

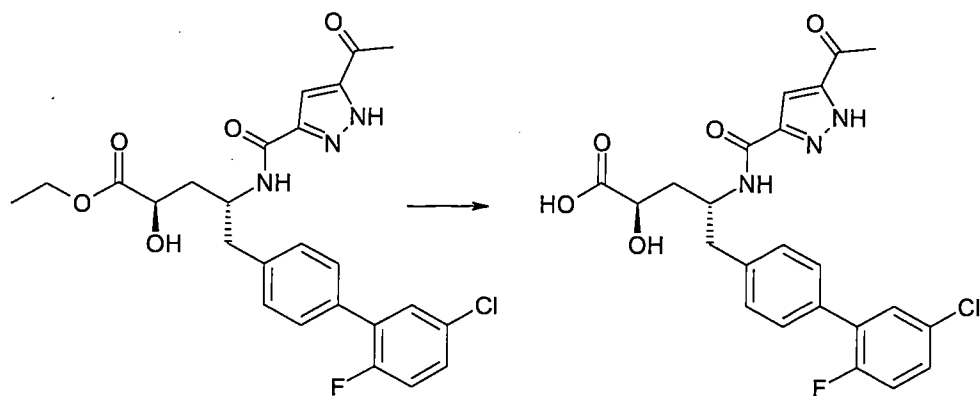
$[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J=19.3, 11.4$  Hz, 4H), 7.37 (dt,  $J=28.2, 6.2$  Hz, 5H), 5.85 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.20 (dd,  $J=12.5, 7.1$  Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 0.90 (dd,  $J=10.8, 6.9$  Hz, 6H)。

**實例4A：** (2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-1*H*-吡啶-3-羧基)胺基]-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯



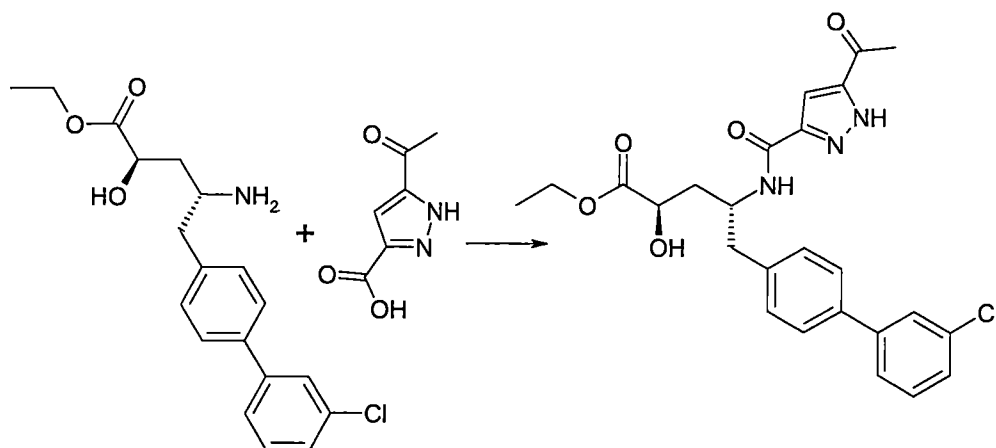
向經攪拌之3-乙醯基-1*H*-吡啶-5-甲酸(50.9 mg, 330  $\mu$ mol)、HATU(125 mg, 330  $\mu$ mol)及DIPEA(104  $\mu$ L, 0.6mmol)於DMF(0.6mL, 7.7 mmol)中的溶液中添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(110 mg, 300  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成。用DCM稀釋混合物且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。經 $Na_2SO_4$ 乾燥有機物，且移除溶劑。接著藉由製備型HPLC純化一半物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(22 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{25}ClFN_3O_5$ , 計算值502.15; 實驗值502.1。

**實例4B：** (2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-1*H*-吡啶-3-羧基)胺基]-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



在室溫下將(2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(75 mg, 150 μmol)與含LiOH(10.8 mg, 450 μmol)之水(450 μL, 25 mmol)及EtOH(450 μL, 7.7 mmol)一起攪拌隔夜。移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(11.6 mg)。

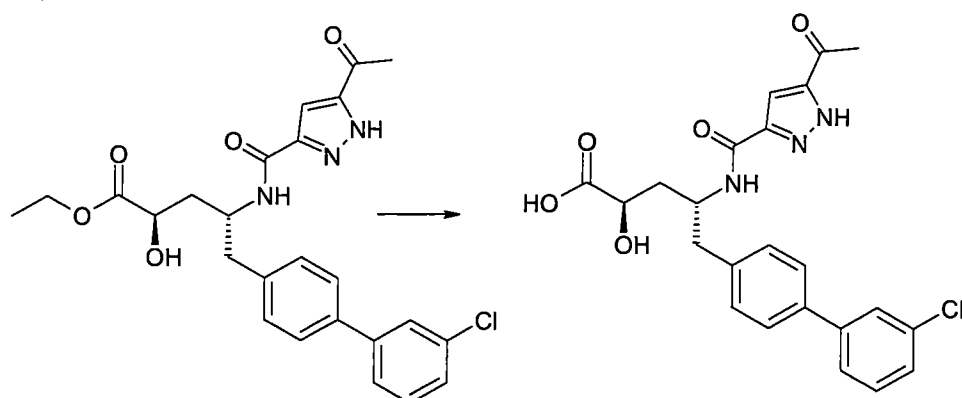
**實例5A：**(2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-1*H*-吡唑-3-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯



向經攪拌之3-乙醯基-1*H*-吡唑-5-甲酸(50.9 mg, 330 μmol)、HATU(125 mg, 330 μmol)及DIPEA(104 μL, 0.6 mmol)於DMF(0.6 mL, 7.7 mmol)中的溶液中添加(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(104 mg, 300 μmol)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成。用DCM稀釋混合物且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機物，且移除溶劑。接著藉由製備型HPLC純化一半物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(20 mg)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup>

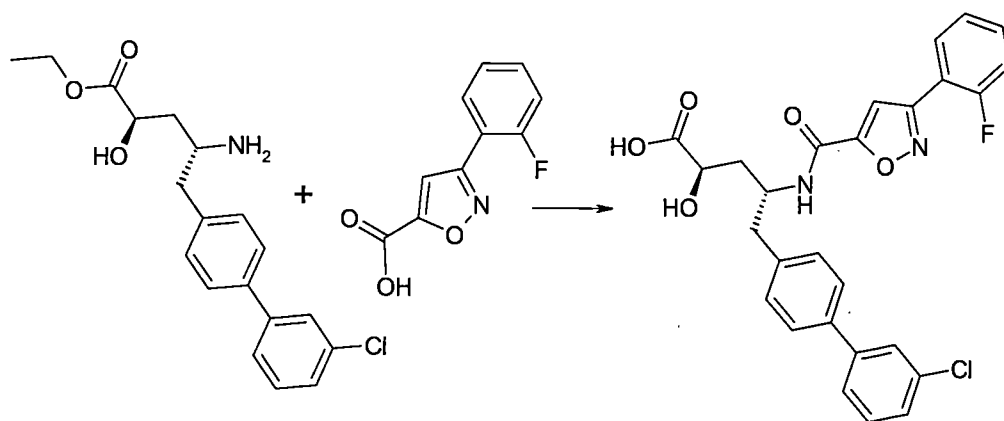
$C_{25}H_{26}ClN_3O_5$ ，計算值484.16；實驗值484.1。

**實例5B：** *(2R,4R)*-4-[(5-乙醯基-1H-吡唑-3-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



在室溫下將*(2R,4R)*-4-[(5-乙醯基-1H-吡唑-3-羰基)胺基]-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-戊酸乙酯(72 mg, 150  $\mu$ mol)與含LiOH(10.8 mg, 450  $\mu$ mol)之水(450  $\mu$ L, 25 mmol)及EtOH(450  $\mu$ L, 7.7mmol)一起攪拌隔夜。移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(11.5 mg)。

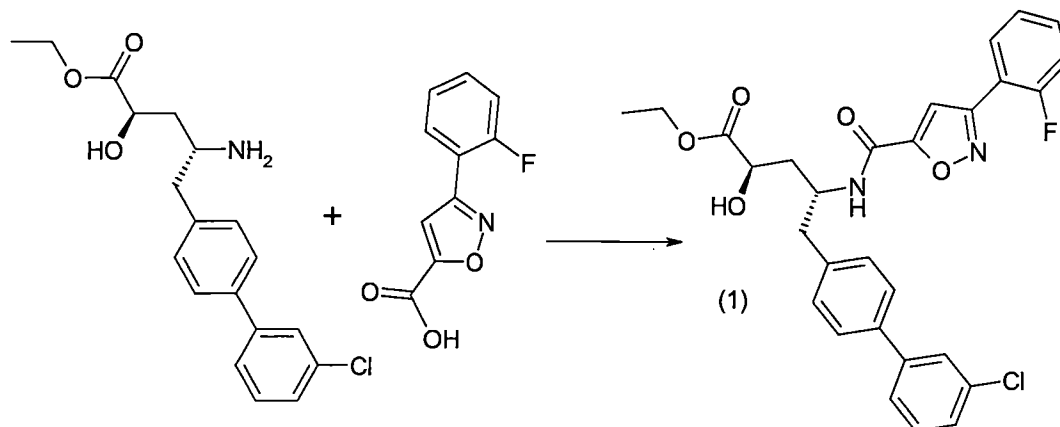
**實例6A：** *(2R,4R)*-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-[[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羰基]胺基]-2-羥基戊酸



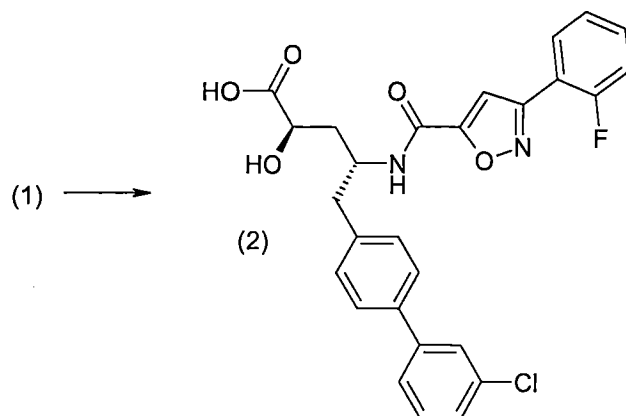
在室溫下向3-(2-氟苯基)異噁唑-5-甲酸(14.3 mg, 69  $\mu$ mol)及HATU(26.2 mg, 69  $\mu$ mol)於DMF(0.5 mL, 6 mmol)中之混合物中添加*(2R,4R)*-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(20.0 mg, 58  $\mu$ mol)及DIPEA(20.0  $\mu$ L, 115  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加

MeOH(2.0 mL, 49 mmol)、水(1.0 mL, 56 mmol)及單水合LiOH(9.7 mg, 230  $\mu$ mol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。過濾所得固體且用MeCN及水沖洗, 得到標題化合物(17.1 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5$ , 計算值509.12; 實驗值509。

**實例6B：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-{[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羧基]胺基}-2-羥基戊酸乙氧羰基氧基甲酯

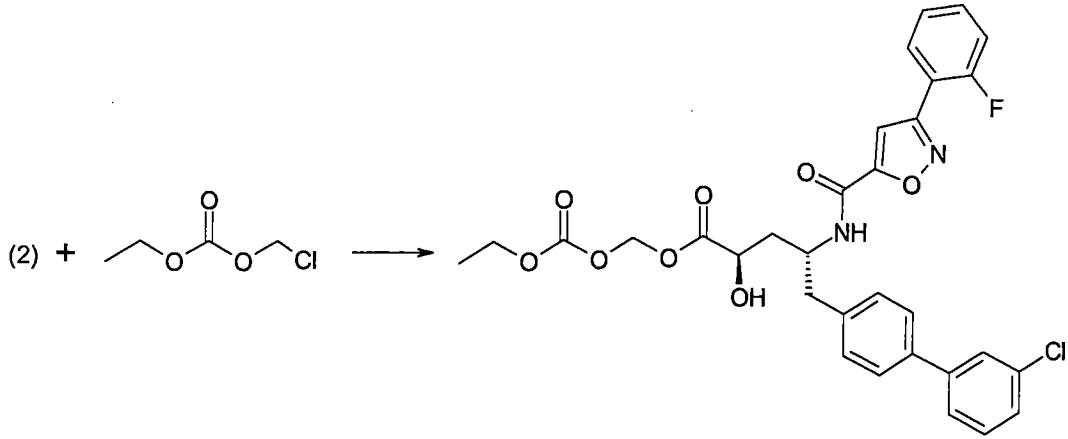


在室溫下攪拌(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(鹽酸鹽; 1.5 g, 4 mmol)、3-(2-氟苯基)異噁唑-5-甲酸(814 mg, 4 mmol)、HOBT(1.1 g, 8 mmol)、EDC(1.5 g, 8 mmol)及DIPEA(1.6 g, 12 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液15小時。用水(50 mL)淬滅反應物且用EtOAc(3×60 mL)萃取, 且收集有機層並濃縮。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 5:1)純化殘餘物, 得到化合物1(1.1 g)。LC-MS: 537  $[M+H]^+$ 。



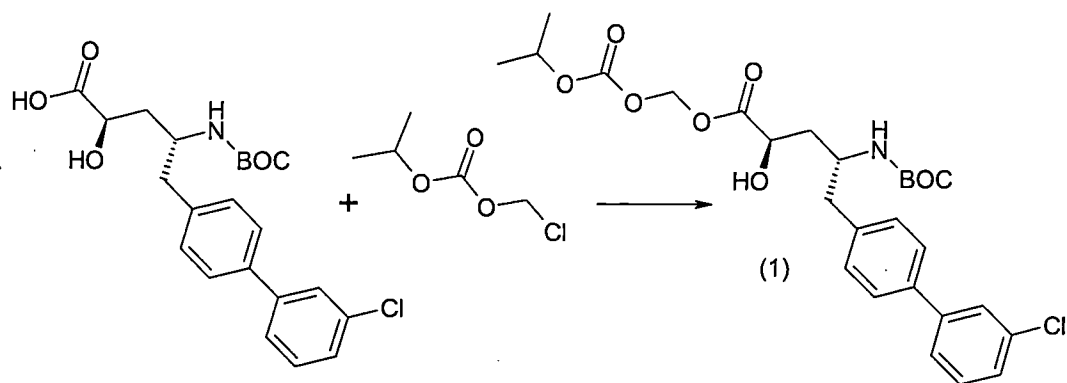
在室溫下攪拌化合物1(200 mg, 0.37 mmol)及單水合LiOH(78

mg, 1.9 mmol)於THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(2:2:1 20 mL)中之懸浮液3小時。濃縮混合物以移除有機溶劑，且用HCl水溶液(1 M)將殘餘物調整至pH 6。過濾混合物，得到呈白色固體狀之化合物2(120 mg)。LC-MS: 509 [M+H]<sup>+</sup>。

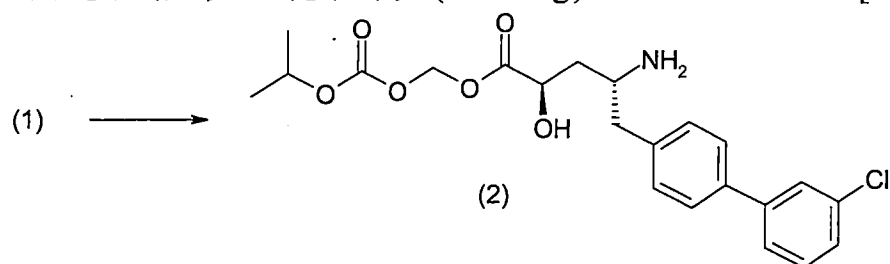


在30°C下攪拌化合物2(150 mg, 0.3 mmol)、乙基碳酸氯甲酯(84 mg, 0.6 mmol)、NaI(15 mg, 0.6 mmol)及吡啶(96 mg, 1.2 mmol)於DMF(20 mL)中之懸浮液15小時。用水(15 mL)淬滅反應物且用EtOAc(3×30 mL)萃取。在真空中濃縮合併之有機層且藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 3:1)純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10 mg)。LC-MS: 611 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 3.05 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.26 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.48 (br, 1H), 4.75 (br, 1H), 5.68-5.70 (m, 1H), 5.81-5.83 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 7H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.96-7.99 (t, *J*=6.8 Hz, 1H)。

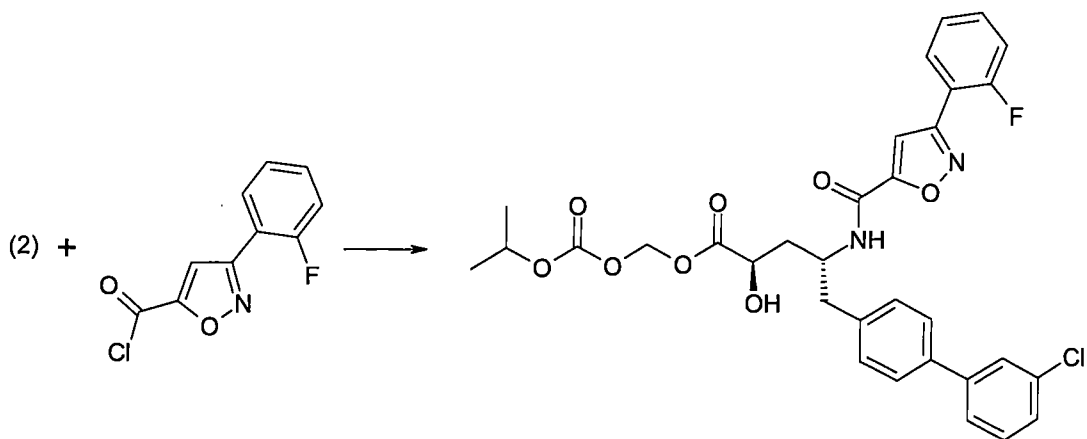
**實例 6C：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-{[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羰基]胺基}-2-羥基戊酸異丙氧羰基氧基甲酯



向經攪拌之(2*R*,4*R*)-4-(第三丁氧羰基胺基)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羧基戊酸(2.4 g, 5.7 mmol)於DMF(50 mL)中的溶液中添加氯甲基異丙基碳酸酯(1.3 g, 8.6 mmol)。向此混合物中添加NaI(1.71 g, 11.4 mmol)及DIPEA(2.2 g, 17.1 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(100 mL)且用EtOAc(3×80 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×100 mL)及水(2×100 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc, 15:1 ~ 6:1)純化產物，得到呈白色固體狀之化合物1(574 mg)。LC-MS: 558 [M+Na]<sup>+</sup>。

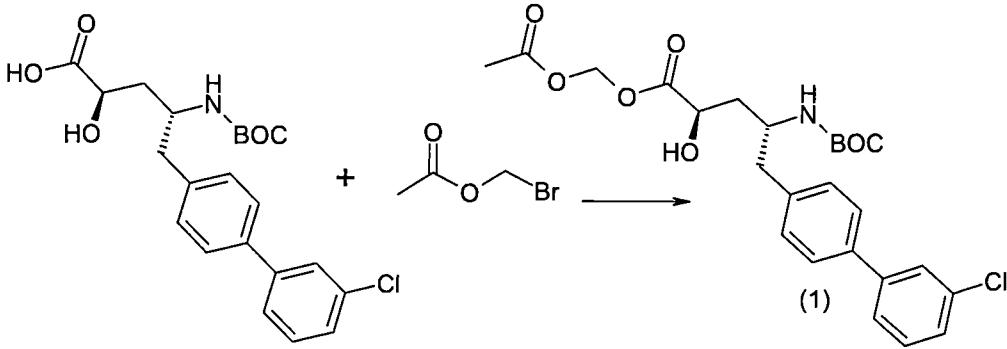


在0℃下將化合物1(574 mg, 1.1 mmol)溶解於HCl-二噁烷溶液(1.4 M, 50 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物8小時。移除溶劑後，將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物2(300 mg)。LC-MS: 436 [M+H]<sup>+</sup>。



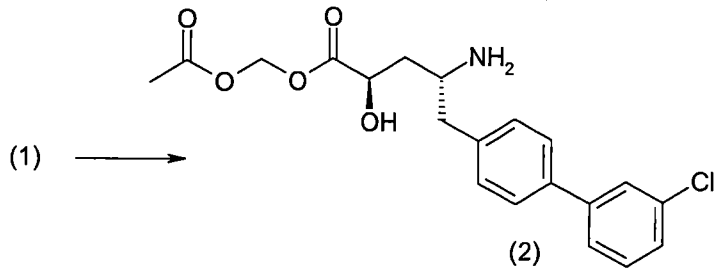
向化合物2(150 mg, 340  $\mu$ mol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加3-(2-氟苯基)-異噁唑-5-羧基氯化物(79 mg, 380  $\mu$ mol)及DIPEA(120  $\mu$ L, 680  $\mu$ mol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水(50 mL)，且接著用EtOAc(3 $\times$ 30 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2 $\times$ 50 mL)及水(2 $\times$ 50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。接著藉由製備型HPLC(CAN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)，75-80)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(60 mg)。LC-MS: 625 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.22-1.23 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 5.67-5.69 (m, 2H), 5.71-5.78 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 7H), 7.42-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.95 (d, *J*=6.8Hz, 1H)。

**實例6D：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-{[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羧基]胺基}-2-羥基戊酸乙酯

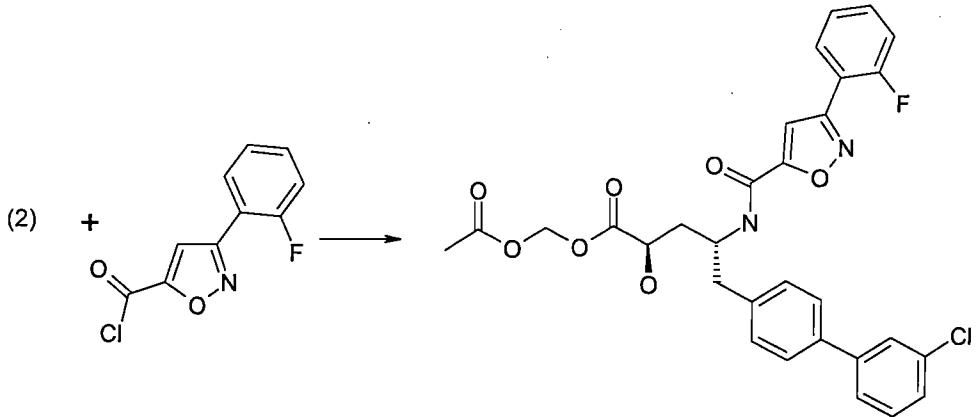


在室溫下向經攪拌之乙酸溴甲酯(977 mg, 6.4 mmol)於DMF(10 mL)中的溶液中逐滴添加(2*R*,4*R*)-4-(第三丁氧羰基胺基)-5-(3'-氯聯苯-

4-基)-2-羥基戊酸(1.8 g, 4.3 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液。接著逐滴添加吡啶(1.5 g, 19.2 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(150 mL)且用EtOAc(3×100 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×100 mL)及水(3×100 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 6:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物1(570 mg)。LC-MS: 436 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>。



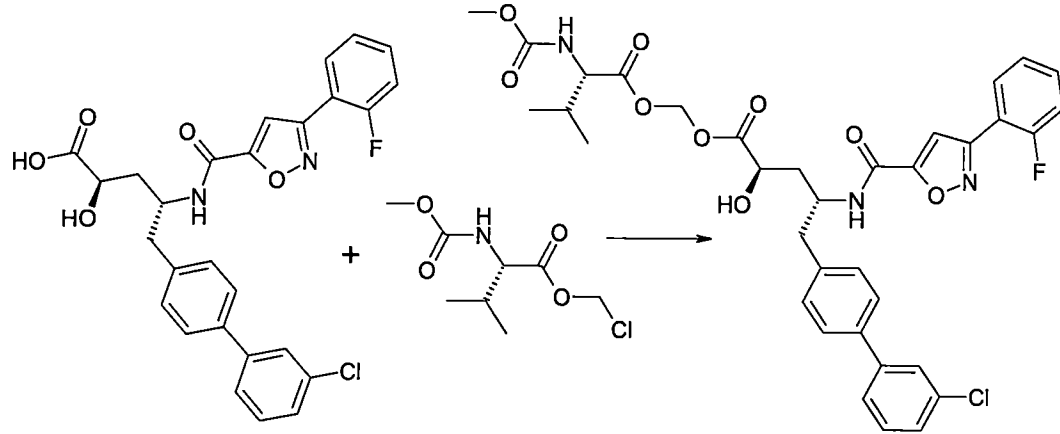
在0°C下將化合物1(570 mg, 1.2 mmol)溶解於HCl-二噁烷溶液(1.4 mol/L, 50 mL)中。在室溫下攪拌所得混合物8小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物2(200 mg)。LC-MS: 392 [M+H]<sup>+</sup>。



向化合物2(150 mg, 380 μmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加3-(2-氟苯基)-異噁唑-5-羧基氯化物(79 mg, 380 μmol)及DIPEA(120 μL, 680 μmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水(50 mL)，且接著用EtOAc(3×20 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×30 mL)及水(2×30 mL)洗滌有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。接著藉由製備型HPLC(CAN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA), 75-80)純化殘餘物，得到呈

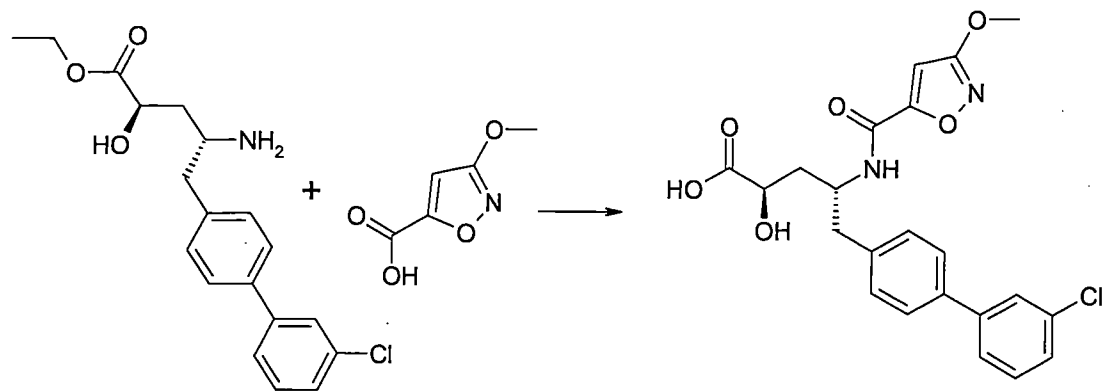
白色固體狀之標題化合物(13 mg)。LC-MS: 581  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.90-1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 2H), 5.67-5.69 (m, 2H), 5.78 (br, 1H), 7.31-7.33 (m, 7H), 7.42-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

**實例6E：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-{[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羰基]胺基}-2-羥基戊酸(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯



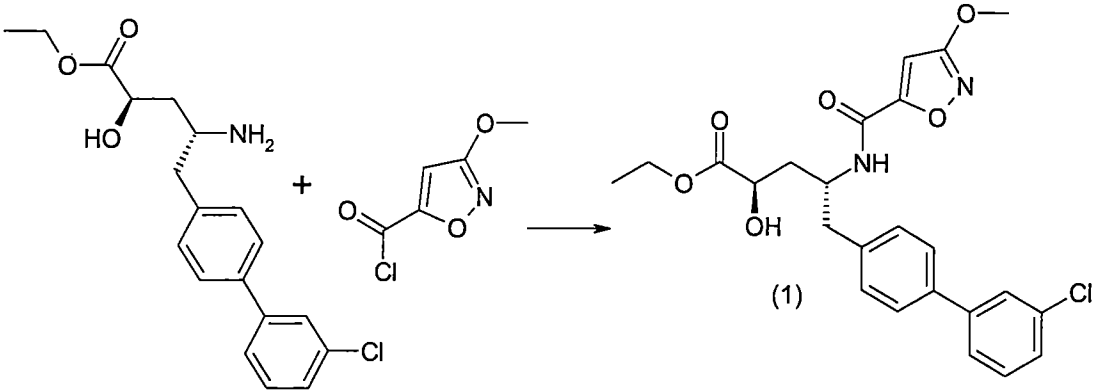
將2,6-二甲基吡啶(96 mg, 0.9 mmol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-{[3-(2-氟苯基)異噁唑-5-羰基]胺基}-2-羥基戊酸(150 mg, 0.3 mmol)、(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(134 mg, 0.6 mmol)及NaI(135 mg, 0.9 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中。在50℃下攪拌混合物隔夜。添加水(20 mL)，且用乙醚(2×30mL)萃取混合物。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 4/1 ~ 1/2)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(8 mg)。LC-MS: 695.9  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR( $CD_3OD$ - $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  0.92-0.95 (m, 6H), 2.03-2.08 (m, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.09 (br, 1H), 4.27-4.28 (m, 1H), 4.87 (br, 1H), 5.75-5.85 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 6H), 7.51-7.53 (m, 6H), 7.93-7.95 (m, 1H)。

**實例7A：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基異噁唑-5-羰基)胺基]戊酸



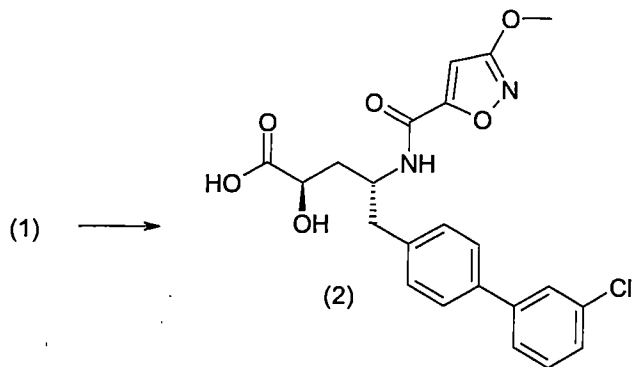
將3-甲氧基異噁唑-5-甲酸(39.4 mg，275  $\mu$ mol)及HCTU(128 mg，310  $\mu$ mol)組合於DMF中，且在室溫下攪拌10分鐘。添加DIPEA(72  $\mu$ L，413 mmol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(50 mg，0.1 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將混合物與EtOH(402  $\mu$ L，6.9 mmol)及1 M LiOH水溶液(1.1 mL，1.1 mmol)組合。在室溫下攪拌混合物1小時，在減壓下蒸發，且藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物。MS  $m/z$   $[M+H]^+$  C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>，計算值445.11；實驗值445.2。

**實例7B：**(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基異噁唑-5-羧基)胺基]戊酸2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁醯氧基甲酯

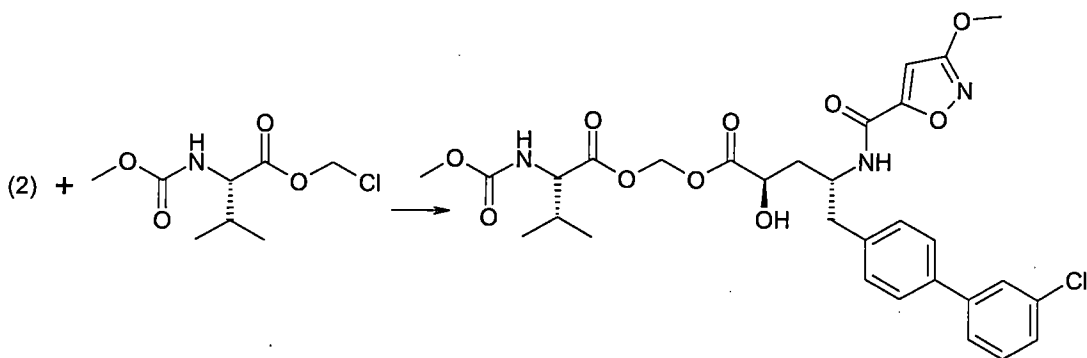


在0℃下向(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(鹽酸鹽，1 g，2.6 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加3-甲氧基異噁唑-5-羧基氯化物(430 mg，3 mmol)於THF(10 mL)及Et<sub>3</sub>N(790 mg，7.8 mmol)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液6小時，接著在真空中濃縮，得到黃色固體，其藉由層析(PE:EtOAc = 8:1)純化，得到呈白色

固體狀之化合物1(0.9 g)。LC-MS: 473  $[M+H]^+$ 。



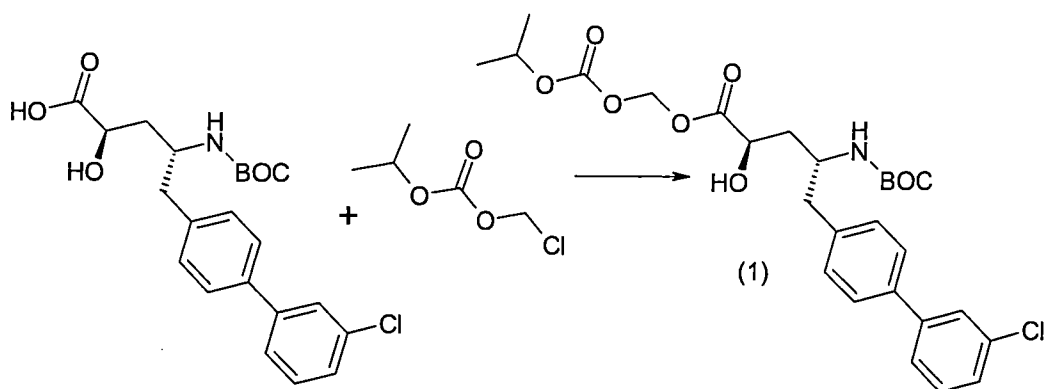
向化合物1(0.5 g, 1 mmol)於MeOH/THF/H<sub>2</sub>O(15 mL/15 mL/3 mL)中之溶液中添加LiOH(120 mg, 5 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物5小時，接著濃縮。用HCl(1 N, 20 mL)將混合物之pH值調整至pH 5。過濾固體，得到呈白色固體狀之化合物2(0.4 g)。LC-MS: 445  $[M+H]^+$ 。



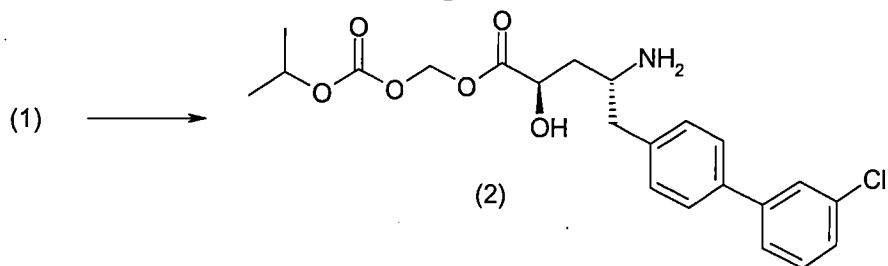
將DIPEA(250 mg, 2 mmol)添加至化合物2(220 mg, 0.5 mmol)、(S)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(220 mg, 1 mmol)及NaI(300 mg, 2 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物12小時。接著將混合物傾倒於水(20 mL)中，用EtOAc(3×15 mL)萃取，用飽和NaCl水溶液(30 mL)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。接著藉由層析(石油醚:EtOAc = 6:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(10 mg)。LC-MS: 632  $[M+H]^+$ 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.86 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.97-2.02 (m, 3H), 2.92-2.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.36-4.21 (m, 2H), 5.70-5.79 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46-7.61 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.73 (d,

$J=8.8$  Hz, 1H)。

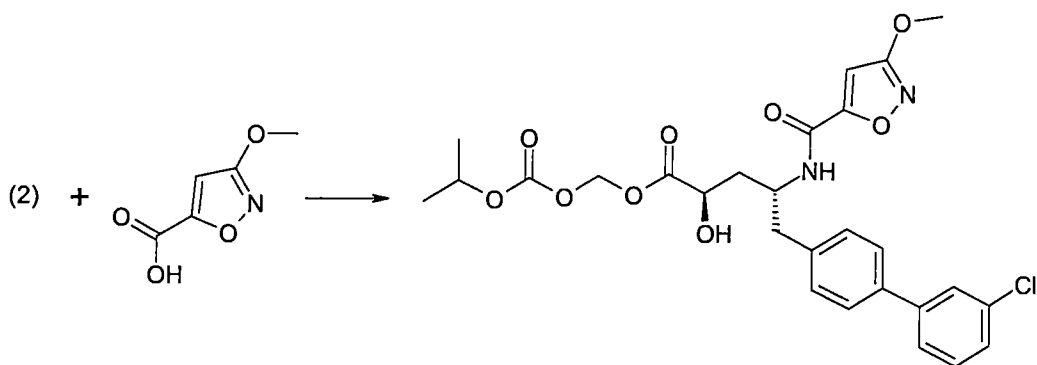
實例7C：(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基異噁唑-5-羰基)胺基]戊酸異丙氧羰基氧基甲酯



在25℃下攪拌(2*R*,4*R*)-4-(第三丁氧羰基胺基)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(600 mg, 1.4 mmol)、氯甲基異丙基碳酸酯(426 mg, 2.8 mmol)、NaI(420 mg, 2.8 mmol)及DIPEA(546 mg, 4.2 mmol)於DMF(30.0 mL)中之混合物隔夜。將反應混合物傾倒於水(60 mL)中且用EtOAc(3×50 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(2×50 mL)及水(2×50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc = 2:1)純化產物，得到呈無色液體狀之化合物1(240 mg)。LC-MS: 480 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>。

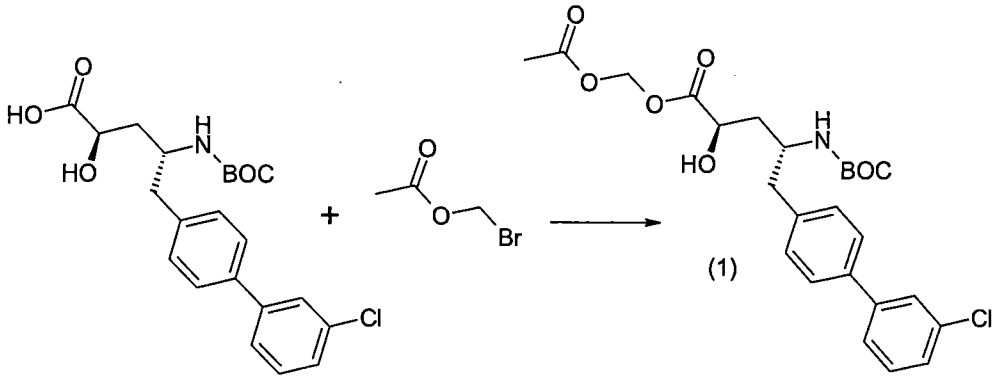


在0℃下將化合物1(240 mg, 0.45 mmol)溶解於HCl-二噁烷溶液(10.0 mL, 3.0 M)中，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在真空中移除溶劑。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物2(80 mg)。LC-MS: 436 [M+H]<sup>+</sup>。



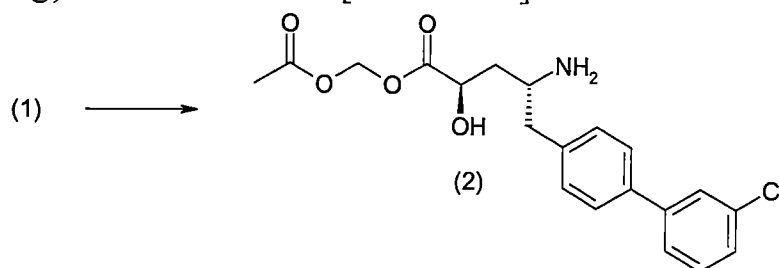
在室溫下攪拌化合物2(70 mg, 0.15 mmol)、3-甲氧基異噁唑-5-甲酸(43 mg, 0.3 mmol)、HOBt(40 mg, 0.3 mmol)、EDCI(57 mg, 0.3 mmol)及DIPEA(78 mg, 0.6 mmol)於DMF(10.0 mL)中之混合物隔夜。將混合物傾倒於水(30 mL)中且用EtOAc(3×30 mL)萃取。分離有機層，用飽和NaCl水溶液(2×30 mL)及水(2×30mL)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc = 2:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(20 mg)。LC-MS: 561 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, J=6.4 Hz, 6H), 2.04-2.05 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.99-3.01 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.79-6.70 (m, 1H), 7.28-7.57(m, 8H)。

**實例7D：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基異噁唑-5-羧基)胺基]戊酸乙酯氧基甲酯

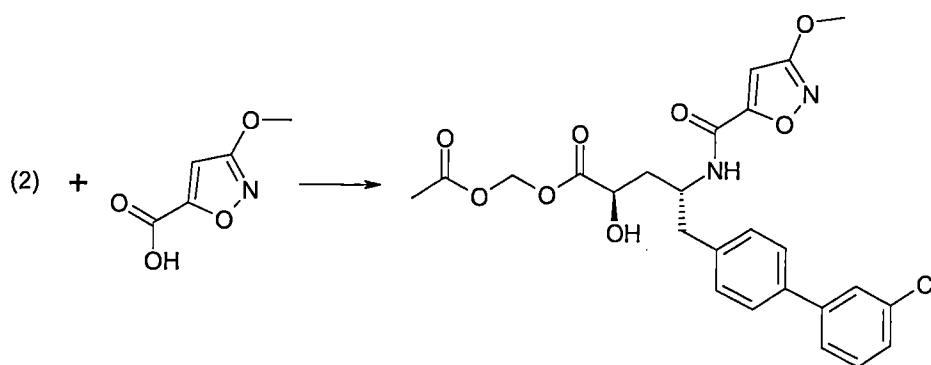


在室溫下將乙酸溴甲酯(977 mg, 6.4 mmol)添加至經攪拌之(2*R*,4*R*)-4-(第三丁氧羰基胺基)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(1.8 g,

4.3 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中。逐滴添加吡啶(1.7 g, 21.5 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(50 mL)且用EtOAc(3×50 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×60 mL)及水(2×60 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc, 15:1 ~ 6:1)純化產物，得到呈白色固體狀之化合物1(570 mg)。LC-MS: 436 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>。



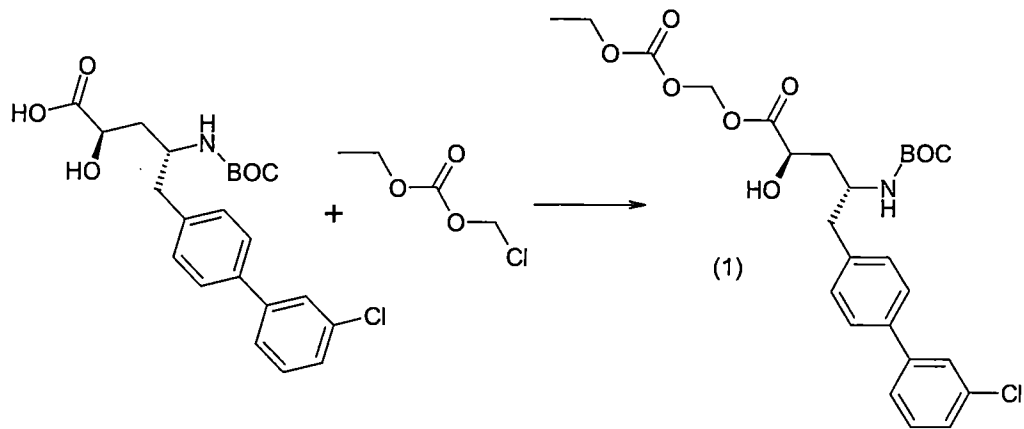
在0℃下將化合物1(570 mg, 1.2 mmol)添加至HCl-二噁烷溶液(1.4 mol/L, 50 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物2小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物2(200 mg)。LC-MS: 392 [M+H]<sup>+</sup>。



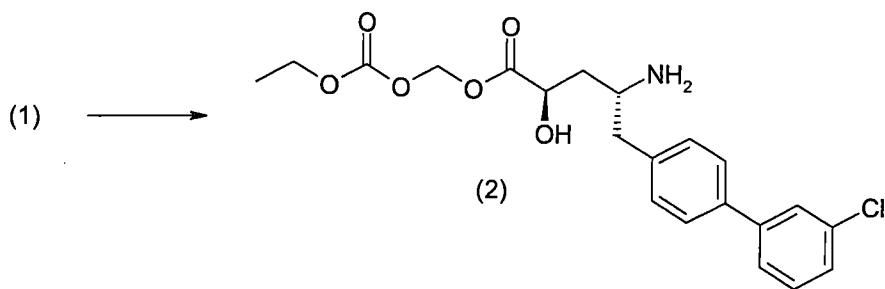
向化合物2(100 mg, 255 μmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加3-甲氧基異噁唑-5-甲酸(79 mg, 383 μmol)、HOBt(69mg, 510 μmol)、EDCI(98 mg, 510 μmol)及DIPEA(0.2 mL, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水(30 mL)且用EtOAc(3×30 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×30 mL)及水(2×30 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(CAN-H<sub>2</sub>O(0.1%

TFA), 60-65)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg)。  
 LC-MS: 517  $[M+H]^+$ 。  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 Hz):  $\delta$  1.84-1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 2H), 5.74 (br, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.76 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

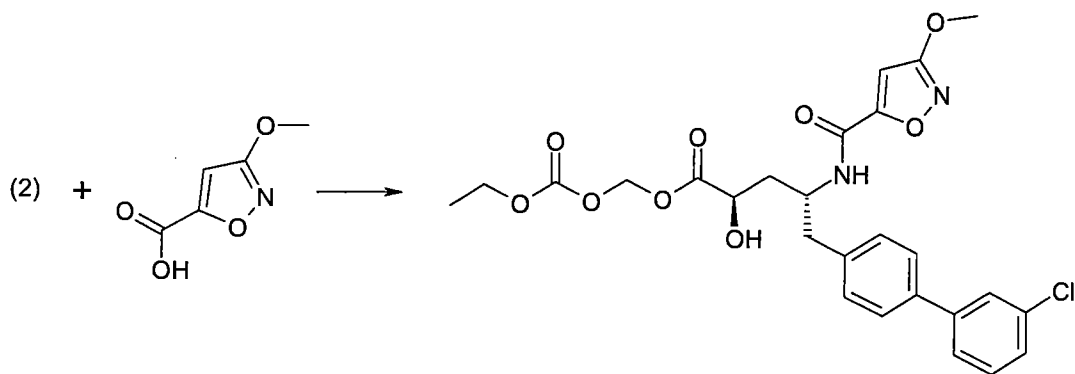
**實例 7E :** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(3-甲氧基異噁唑-5-羰基)-胺基]戊酸乙氧羰基氧基甲酯



在室溫下向經攪拌之氯甲基乙基碳酸酯(0.2 mL, 1.1 mmol)於DMF(1 mL)中的溶液中逐滴添加(2*R*,4*R*)-4-(第三丁氧羰基胺基)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸(400 mg, 960  $\mu$ mol)於DMF(6 mL)中之溶液。添加NaI(432 mg, 2.88 mmol)及DIPEA(0.5 mL, 2.88 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(50 mL)且用EtOAc(3×30 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×50 mL)及水(2×50 mL)洗滌合併之有機層, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc, 15:1 ~ 6:1)純化產物, 得到呈白色固體狀之化合物1(190 mg)。LC-MS: 544  $[M+Na]^+$ 。



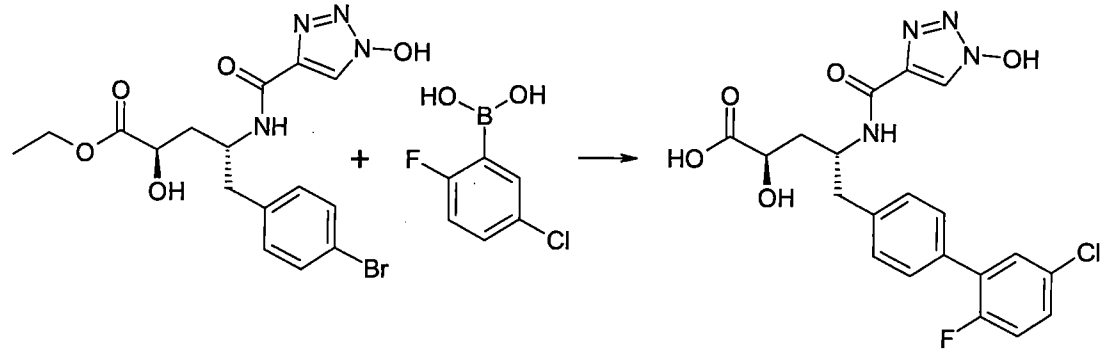
在0℃下將化合物1(190 mg, 360  $\mu$ mol)添加至HCl-二噁烷溶液(1.4 mol/L, 50 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物2小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分散於EtOAc(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體鹽酸鹽形式之化合物2(150 mg)。LC-MS: 422 [M+H]<sup>+</sup>。



在室溫下向經攪拌之化合物2(150 mg, 360  $\mu$ mol)於THF(20 mL)中的溶液中逐滴添加3-甲氧基異噁唑-5-羧基氯化物(73 mg, 530  $\mu$ mol)於THF(2 mL)中之溶液。逐滴添加DIPEA(0.2 mL)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(50 mL)且用Et<sub>2</sub>O(3×40 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(2×50 mL)及水(2×50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(CAN-H<sub>2</sub>O(0.1% TFA), 60-70)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(25 mg)。LC-MS: 546.9 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.22 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.16 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.18-4.20 (m, 2H), 5.68-5.78 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H),

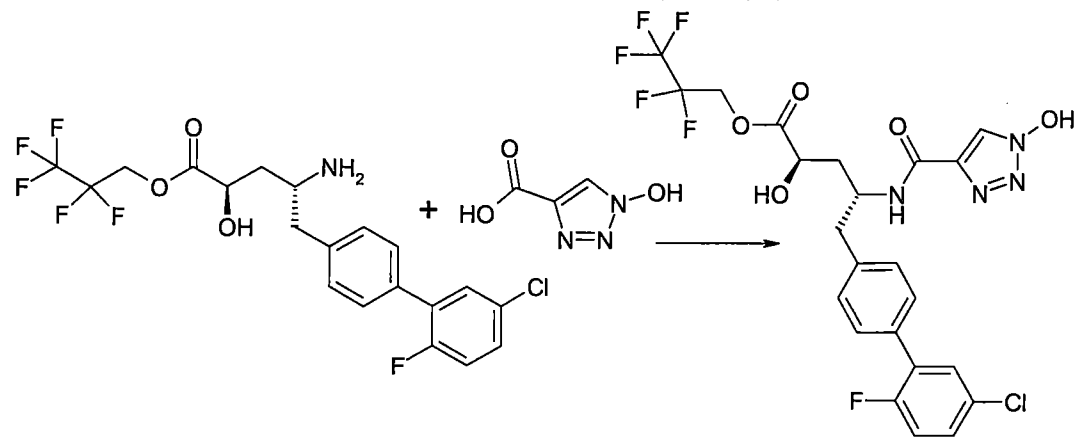
8.76 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

實例 8A：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸



將(2*R*,4*R*)-5-(4-溴苯基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-羰基)胺基]戊酸乙酯(30 mg, 70  $\mu$ mol)與5-氯-2-氟苯基硼酸(22 mg, 126  $\mu$ mol)、 $K_2CO_3$ (29.1 mg, 211  $\mu$ mol)、EtOH(0.8 mL, 10 mmol)及水(0.2 mL, 10 mmol)組合。最後添加SilicaCat DPP-Pd(0.28 mmol/g負荷；25.1 mg, 7.0  $\mu$ mol)。在100℃下微波處理所得混合物10分鐘。添加1 M LiOH水溶液(281  $\mu$ L, 281  $\mu$ mol)，且攪拌所得混合物1小時。過濾混合物，濃縮，且藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(17 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{20}H_{18}ClFN_4O_5$ ，計算值449.10；實驗值449.2。

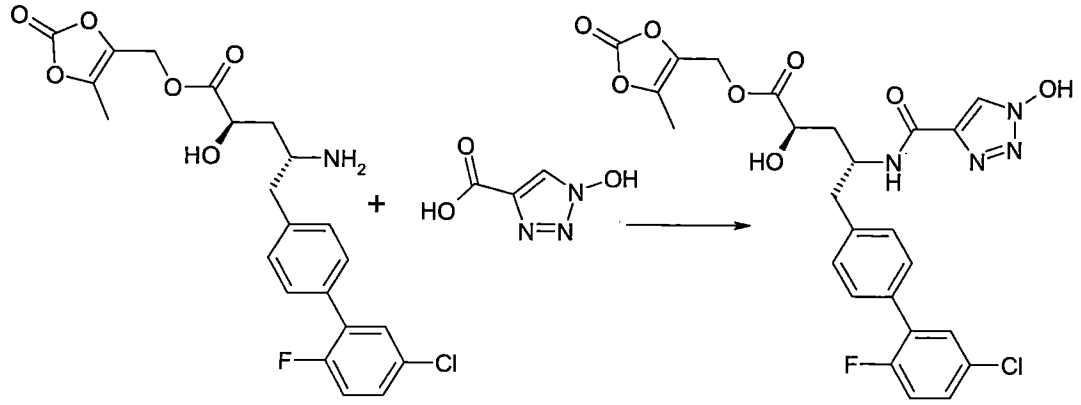
實例 8B：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯



在DMF(1.0 mL, 12.9 mmol)中攪拌(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸2,2,3,3,3-五氟丙酯(32.1 mg, 68.3  $\mu$ mol)、1-羥

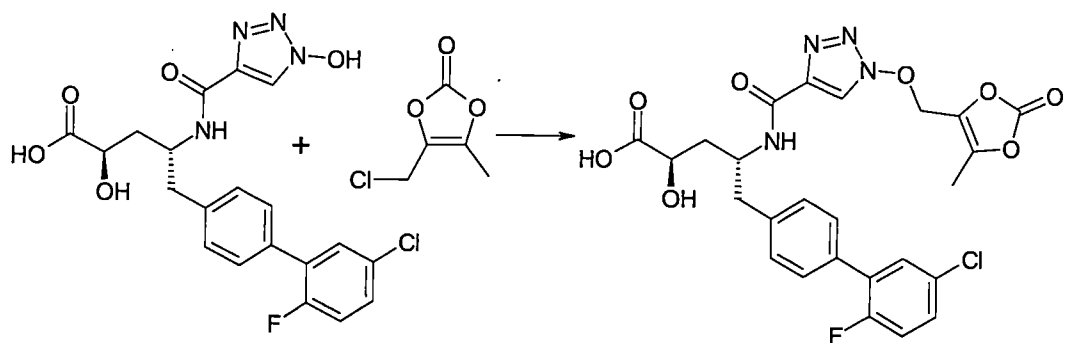
基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(10.6 mg, 82  $\mu\text{mol}$ )及HATU(39.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )10分鐘。逐滴添加DIPEA(35.7  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ )且在室溫下攪拌所得混合物1小時。濃縮混合物，得到澄清黃色液體，使用製備型規模C18管柱層析(小管柱；含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.9 mg)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}_5$ ，計算值581.09；實驗值581。

實例 8C：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基)胺基]戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



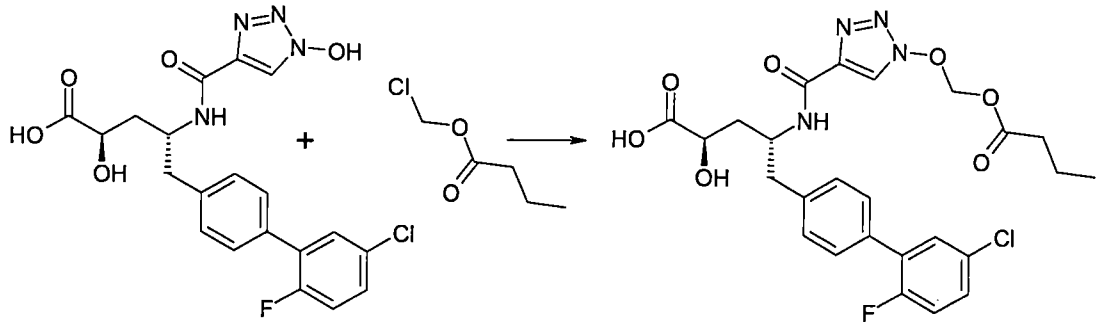
在DMF(1.0 mL, 12.9 mmol)中攪拌(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯(30.7 mg, 68.3  $\mu\text{mol}$ )、1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(10.6 mg, 82  $\mu\text{mol}$ )及HATU(39.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )10分鐘。逐滴添加DIPEA(35.7  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ )且在室溫下攪拌所得混合物1小時。濃縮混合物，得到澄清黃色液體，使用製備型規模C18管柱層析(小管柱；含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(27.1 mg)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_8$ ，計算值561.11；實驗值561.1。

實例 8D：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-{[1-(5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲氧基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]胺基}戊酸



將4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(11.0  $\mu\text{L}$  , 100  $\mu\text{mol}$ )添加至(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-羰基)胺基]戊酸(30.0 mg , 66.8  $\mu\text{mol}$ )於丙酮(0.5 mL , 6.8 mmol)中之溶液中。添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (18.6  $\mu\text{L}$  , 134  $\mu\text{mol}$ )且在65°C下攪拌所得混合物2小時。在真空中濃縮混合物，得到黃色固體。藉由製備型規模HPLC(C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.5 mg)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_8$ ，計算值561.11；實驗值561.1。

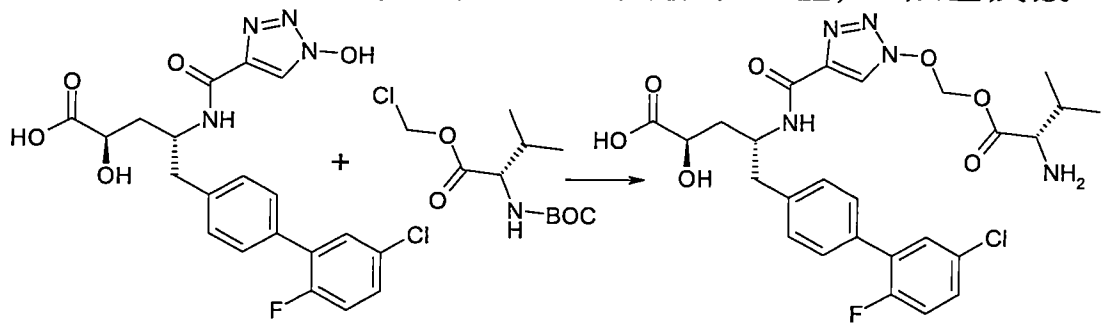
**實例 8E：** (2*R*,4*R*)-4-[(1-丁醯氧基甲氧基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



將丁酸氯甲酯(13.7 mg , 100  $\mu\text{mol}$ )添加至(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-羰基)胺基]戊酸(30.0 mg , 66.8  $\mu\text{mol}$ )於丙酮(0.5 mL , 6.8 mmol)中之溶液中。添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (18.6  $\mu\text{L}$  , 134  $\mu\text{mol}$ )且在65°C下攪拌所得混合物2小時。接著在真空中濃縮混合物，得到黃色液體。純化(製備型規模C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)粗液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.0 mg)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_7$ ，計

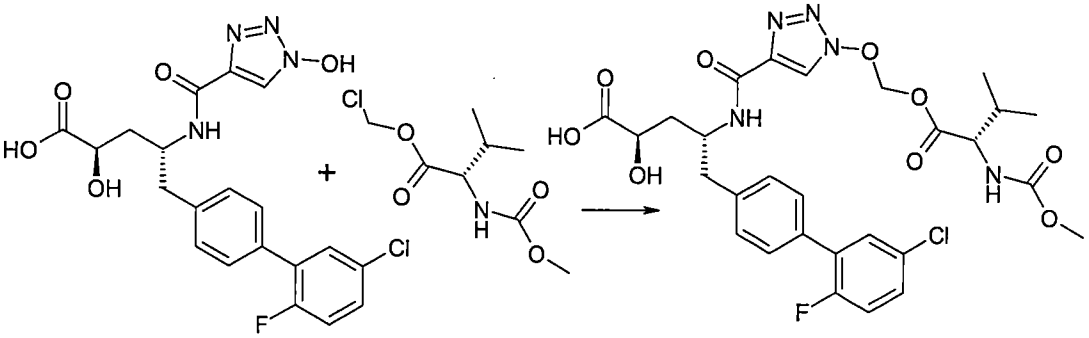
算值549.15; 實驗值549.1。

**實例 8F：** (2*R*,4*R*)-4-{{[1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基]-胺基}-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸



將(*S*)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(44.4 mg, 167  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-羰基)胺基]戊酸(30.0 mg, 66.8  $\mu$ mol)於丙酮(0.5 mL, 6.8 mmol)中之溶液中。添加Et<sub>3</sub>N(18.6  $\mu$ L, 134  $\mu$ mol)且在65°C下攪拌所得混合物2小時。添加1:1 TFA/DCM(1.0 mL, 6.2 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著在真空中濃縮，得到黃色液體。純化(製備型規模C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)粗液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(10 mg)。MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>，計算值578.17; 實驗值578.1。

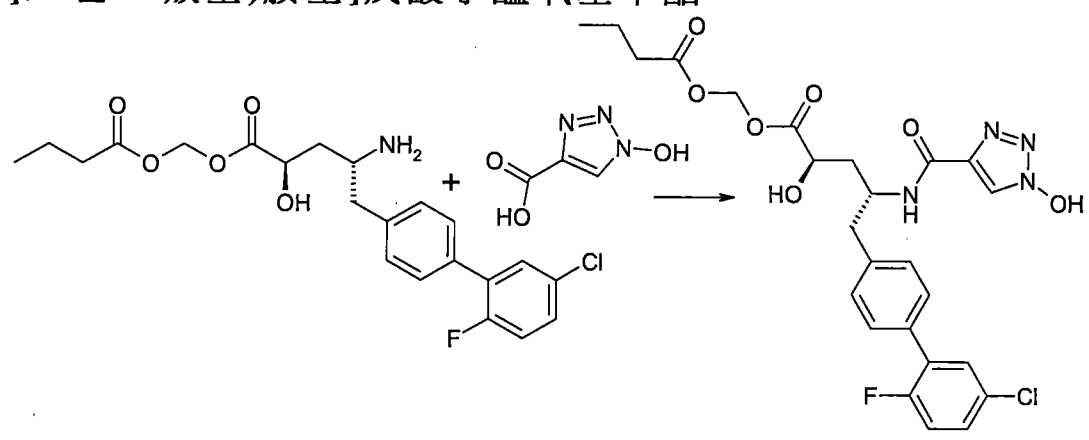
**實例 8G：** (2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-{{[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁醯氧基甲氧基)-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基]胺基}戊酸



將(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸氯甲酯(37.4 mg, 167  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-1,2,3-三

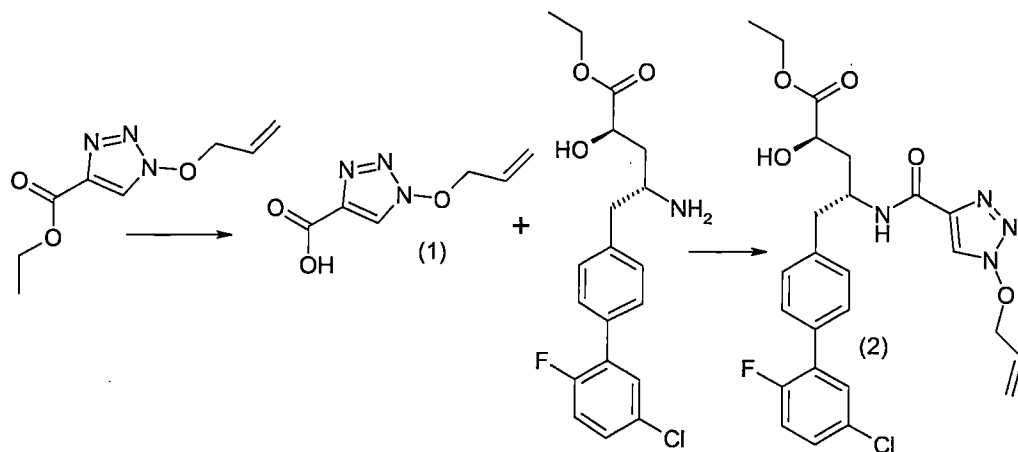
唑-4-羰基)胺基]戊酸(30.0 mg, 66.8  $\mu$ mol)於丙酮(0.5 mL, 6.8 mmol)中之溶液中。添加Et<sub>3</sub>N(18.6  $\mu$ L, 134  $\mu$ mol)且在65°C下攪拌所得混合物2小時。接著在真空中濃縮混合物，得到黃色液體。純化(製備型規模C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)粗液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(8.2 mg)。MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>，計算值636.18；實驗值636.1。

**實例 8H：** (2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸丁鹽氧基甲酯



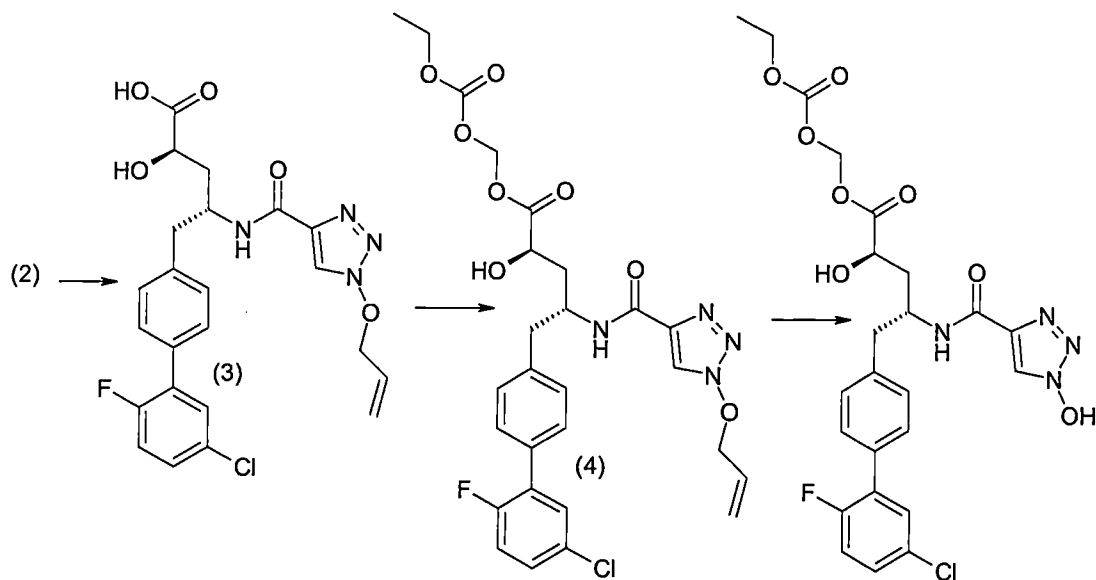
將DIPEA(35.8  $\mu$ L, 206  $\mu$ mol)添加至(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸丁鹽氧基甲酯(30.0 mg, 68.5  $\mu$ mol)、1-羥基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸(13.3 mg, 103  $\mu$ mol)及HATU(39.1 mg, 103  $\mu$ mol)於DMF(500  $\mu$ L, 6.5 mmol)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著在真空中濃縮，得到澄清黃色液體。藉由製備型規模HPLC(C18管柱層析，小管柱，使用含0.05% TFA之30-90% MeCN水溶液)純化粗液體，得到呈白色固體狀之標題化合物(9.0 mg)。MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>，計算值549.15；實驗值549.1。

**實例 8I：** (2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸乙氧羰基氧基甲酯



向1-烯丙氧基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯(1.7 g, 8.6 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加LiOH(1.1 g, 45.3 mmol)於水(4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物直至反應完成(1小時)。濃縮混合物，用水(10 mL)稀釋，且用EtOAc(2×20 mL)萃取。藉由1 N HCl將水層酸化至pH = 3，用EtOAc(3×30 mL)萃取，且用飽和NaCl水溶液(30 mL)洗滌合併之有機層並經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。蒸發溶液，得到呈白色固體狀之化合物1(1.3 g)。LC-MS: 170 [M+H]<sup>+</sup>。

在0℃下向(2R,4R)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(鹽酸鹽)(800 mg, 2.0 mmol)及化合物1(337 mg, 2.0 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加PyBOP(1.0 g, 2.0 mmol)及DIPEA(987 μL, 6.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。添加水(50 mL)，用EtOAc(3×10 mL)萃取混合物，且用飽和NaCl水溶液洗滌合併之有機層並經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液，得到粗產物，藉由矽膠層析(矽膠：200-300目；用PE:EtOAc = 10:1至5:1至1:1溶離)純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物2(700 mg)。LC-MS: 517 [M+H]<sup>+</sup>。



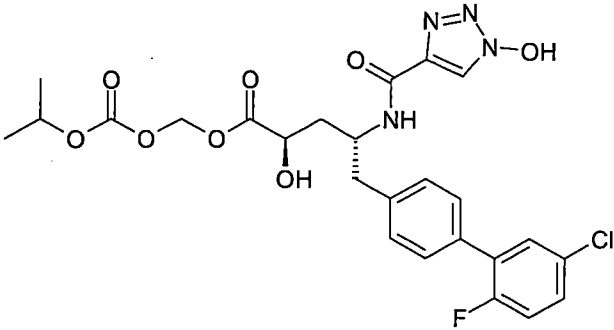
在室溫下向化合物2(700 mg, 1.4 mmol)於MeOH(15 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加LiOH(171 mg, 4.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，添加水(20 mL)，且用EtOAc(2×10 mL)萃取混合物。藉由1 N HCl將水層酸化至pH = 3，用EtOAc(3×10 mL)萃取，且用飽和NaCl水溶液(30 mL)洗滌合併之有機層並經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。蒸發溶液，得到呈黃色固體狀之化合物3(650 mg)。LC-MS: 489 [M+H]<sup>+</sup>。

向化合物3(80 mg, 160 μmol)與氯甲基乙基碳酸酯(1.0 mL)之混合物中添加NaI(48 mg, 0.32 mmol)及二甲基吡啶(52 mg, 480 μmol)。在50°C下攪拌混合物6小時。接著使混合物冷卻至室溫，用水(15 mL)稀釋，且用EtOAc(2×15 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析(矽膠：200-300目；用PE:EtOAc 4:1至1:1溶離)純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物4(60 mg)。LC-MS: 591 [M+H]<sup>+</sup>。

向化合物4(40 mg, 68 μmol)於MeCN(10 mL)中之溶液中添加NaI(10 mg, 68 μmol)，且在室溫下攪拌混合物5分鐘。向此攪拌之懸浮液中添加TMSCl(11 mg, 102 μmol)且再攪拌10分鐘。由硫代硫酸鈉淬滅反應物且用EtOAc(2×10 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(20

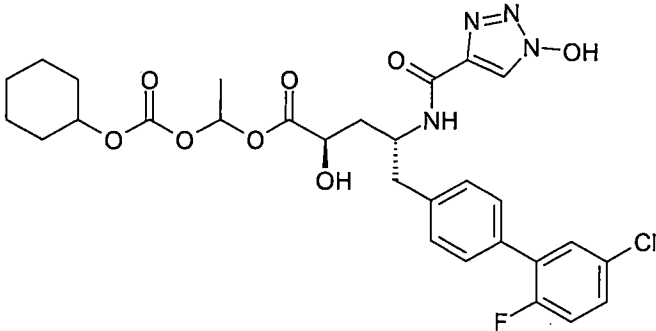
mL) 洗滌合併之有機層並經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。藉由製備型 HPLC[Daisogel-C18, 250×50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ;  $\text{CAN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA)60% 至 90%]純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(8 mg)。LC-MS: 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  1.27 (t, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.57-5.65 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 8.04 (s, 1H)。

實例 8J：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸異丙氧羰基氧基甲酯



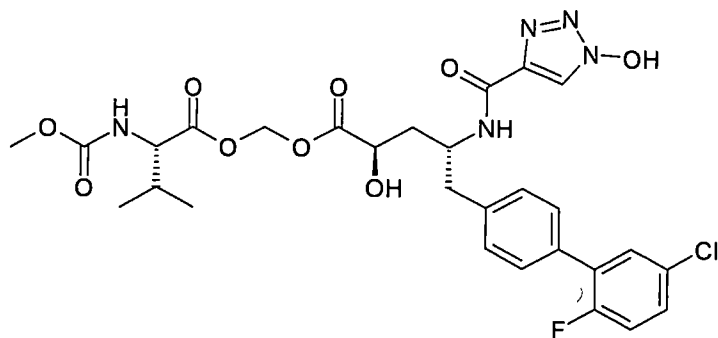
使用本文所述之程序製備標題化合物(110 mg)。

實例 8K：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸1-環己基氧基羰基氧基乙酯



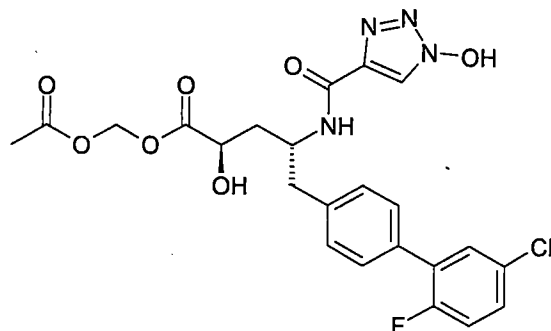
使用本文所述之程序製備標題化合物(16.6 mg)。

實例 8L：(2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸(S)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁鹽氧基甲酯



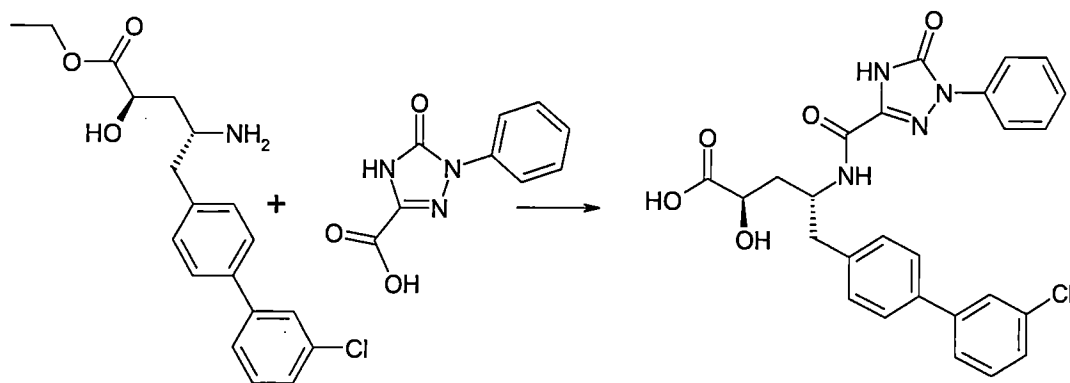
使用本文所述之程序製備標題化合物(117 mg)。

**實例 8M：** (2*R*,4*R*)-5-(5'-氯-2'-氟聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1-羥基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)胺基]戊酸乙鹽氧基甲酯



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

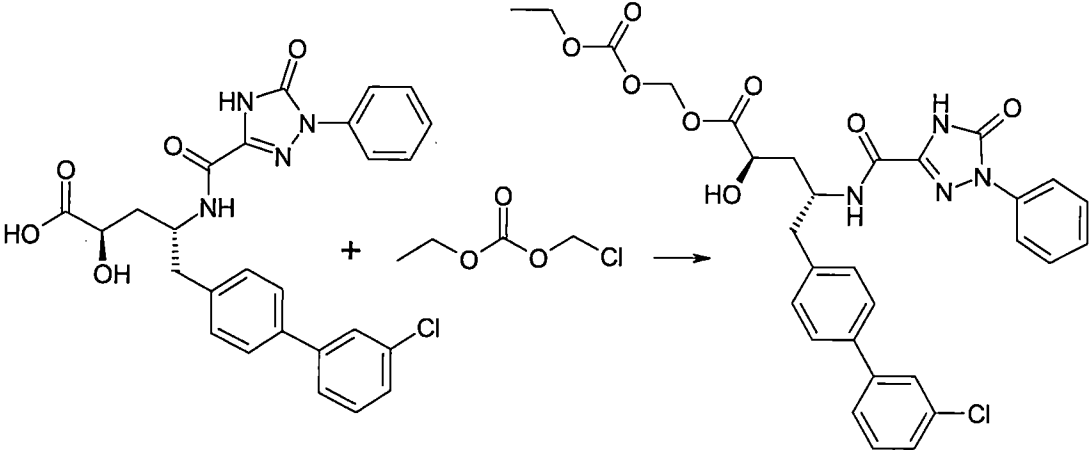
**實例 9A：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-羰基)胺基]戊酸



將5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-甲酸(42.3 mg，206  $\mu$ mol)及HCTU(128 mg，310  $\mu$ mol)組合於DMF中，且在室溫下攪拌10分鐘。添加DIPEA(72  $\mu$ L，413  $\mu$ mol)及(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基戊酸乙酯(50 mg，0.1 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將混合物與EtOH(402  $\mu$ L，6.9 mmol)及1 M LiOH水溶液

(1.1 mL, 1.1 mmol)組合。在室溫下攪拌混合物1小時，在減壓下蒸發，且藉由製備型HPLC純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(1.8 mg)。MS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$ ，計算值 507.14；實驗值 507.2。

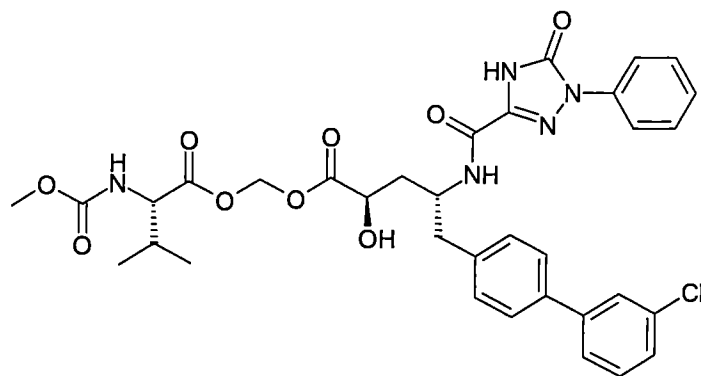
**實例9B：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-羰基)胺基]戊酸乙氧羰基氧基甲酯



在50℃下攪拌(2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-羰基)胺基]戊酸(253 mg, 0.5 mmol)、氯甲基乙基碳酸酯(69 mg, 0.5 mmol)、2,6-二甲基吡啶(165 mg, 1.5 mmol)及NaI(150 mg, 1 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液15小時。用水(20 mL)淬滅混合物且用EtOAc(3×30 mL)萃取。收集合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 3:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(13 mg)。LC-MS: 608.8  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.27 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 2.03-2.33 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 4.18 (q,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.49 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 5.57-5.76 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)。

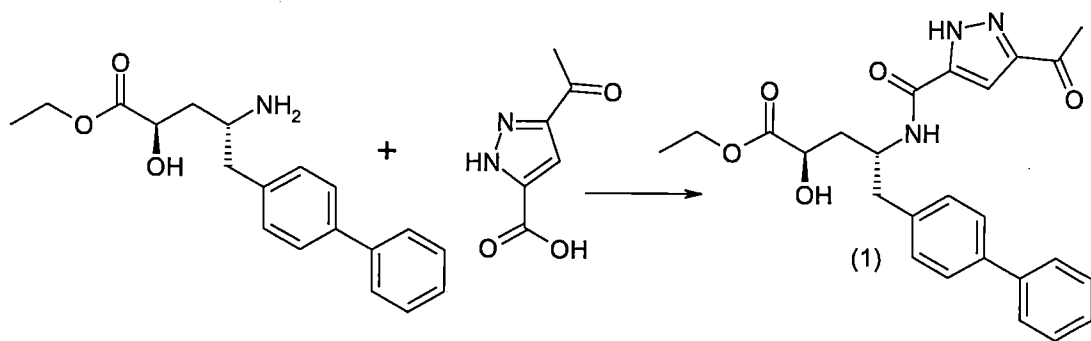
**實例9C：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-[1,2,4]三唑-3-羰基)胺基]戊酸(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基

丁醯氧基甲酯

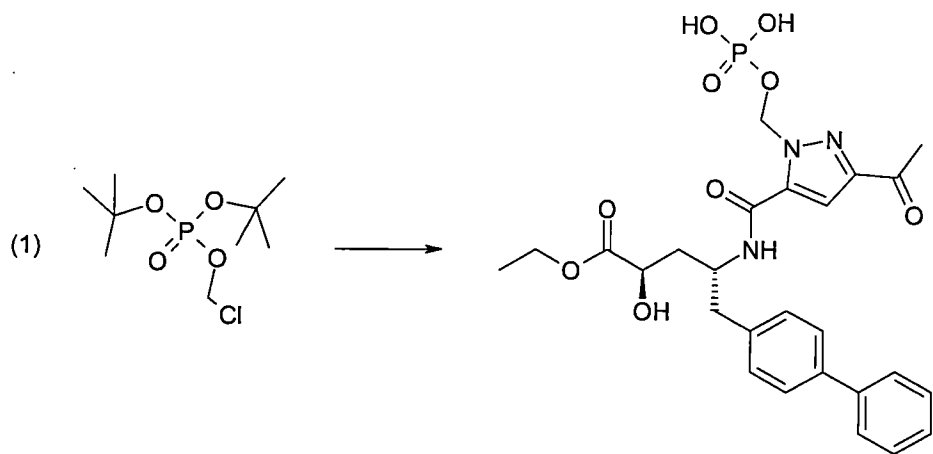


使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

實例10A：(2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-2-噻吩醯氧基甲基-2*H*-吡啶-3-羰基)胺基]-5-聯苯-4-基-2-羥基戊酸乙酯

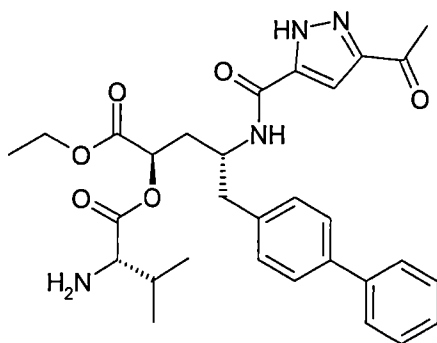


將(2*R*,4*R*)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-羥基戊酸乙酯(鹽酸鹽；500 mg，1 mmol，1.0當量)、5-乙醯基-2*H*-吡啶-3-甲酸(330.4 mg，2.1 mmol，1.5當量)及HATU(820 mg，2.1 mmol，1.5當量)組合於DMF(5 mL)中，且攪拌所得混合物2分鐘。添加DIPEA(750  $\mu$ L)且攪拌混合物1小時。在真空下乾燥混合物，且使用逆相層析(10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O；0.05% TFA，經70分鐘)純化產物，得到呈三氟乙酸鹽形式之化合物1(300 mg，純度98%)。MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>，計算值450.20；實驗值450.2。



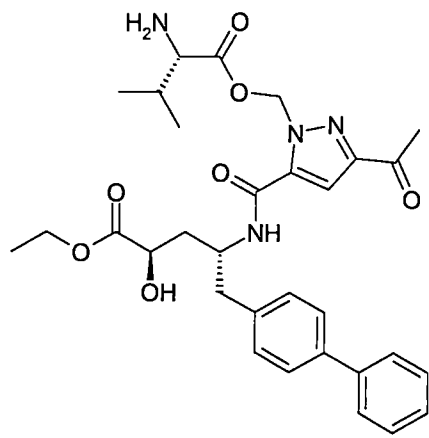
向化合物1(15.0 mg, 33.4  $\mu\text{mol}$ )於DMF(103  $\mu\text{L}$ , 1.3 mmol)中之溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5.1 mg, 36.7  $\mu\text{mol}$ )及磷酸第三丁酯氯甲酯(9.50 mg, 36.7  $\mu\text{mol}$ )。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著在減壓下蒸發。在EtOAc中稀釋殘餘物且添加1 M HCl溶液以使pH值達4-5。用EtOAc萃取有機層兩次，依序用水、飽和NaCl水溶液洗滌，經無水 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發。藉由急驟層析(含30-90% EtOAc之己烷)純化殘餘物。依序添加DCM(64.2  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)及TFA(40  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物20分鐘。蒸發混合物且藉由製備型HPLC純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(4 mg)。MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ ，計算值560.17；實驗值560.1。

**實例10B：** (2*R*,4*R*)-4-[(5-乙醯基-2*H*-吡唑-3-羰基)胺基]-2-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基)-5-聯苯-4-基-戊酸乙酯



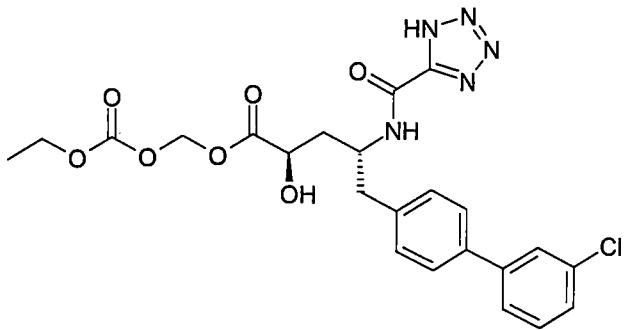
使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

**實例10C：** (2*R*,4*R*)-4-[[5-乙醯基-2-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯氧基甲基)-2*H*-吡唑-3-羰基]胺基]-5-聯苯-4-基-2-羥基戊酸乙酯



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

**實例 11A：** (2*R*,4*R*)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-羥基-4-[(1*H*-四唑-5-羰基)胺基]戊酸乙氧羰基氧基甲酯



使用本文所述之程序，亦可製備標題化合物。

**分析**

定量對人類及大鼠NEP及人類ACE之抑制劑效力(IC<sub>50</sub>)的活體外分析

使用如下文所述之活體外分析測定化合物對人類及大鼠腦啡肽酶(EC 3.4.24.11；NEP)及人類血管緊張素轉化酶(ACE)之抑制活性。

**自大鼠腎臟提取NEP活性**

自成年史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠之腎臟製備大鼠NEP。用冷的磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)洗滌整個腎臟且以每公克腎臟5 mL 緩衝液之比率在冰冷溶解緩衝液(1% Triton X-114、150 mM NaCl、50 mM 參(羥基甲基)胺基甲烷(Tris)pH 7.5；Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604-1607)中培養。使用polytron手持式組織研磨器在冰上使樣品均質化。在3℃下於旋桶式轉子中以1000×g將組織勻漿離心5分鐘。

使離心塊再懸浮於20 mL冰冷溶解緩衝液中且在冰上培育30分鐘。接著使樣品(15-20 mL)在25 mL冰冷緩衝液(6% w/v蔗糖、50 mM pH 7.5 Tris、150 mM NaCl、0.06% Triton X-114)上分層，加熱至37°C後維持3-5分鐘且在室溫下於旋桶式轉子中以1000×g離心3分鐘。吸出上兩層，得到含有增濃膜部分之黏性油狀沈澱物。添加甘油至50%之濃度且將樣品儲存在-20°C下。使用BCA偵測系統，以牛血清白蛋白(BSA)作為標準物定量蛋白質濃度。

### 酶抑制分析

重組人類 NEP 及重組人類 ACE 係商業購得 (R&D Systems, Minneapolis, MN, 目錄號分別為1182-ZN及929-ZN)。在NEP及ACE分析中分別使用螢光肽受質 Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH(Medeiros等人 (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30:1157-62; Anaspec, San Jose, CA) 及 Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH(Araujo 等人 (2000) *Biochemistry* 39:8519-8525; Bachem, Torrance, CA)。

在37°C下，在384孔白色不透明培養盤中，在分析緩衝液(NEP：50 mM HEPES(pH 7.5)、100 mM NaCl、0.01%聚乙二醇脫水山梨糖醇單月桂酸酯(Tween-20)、10  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>；ACE：50 mM HEPES(pH 7.5)、100 mM NaCl、0.01% Tween-20、1  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>)中，使用10  $\mu$ M濃度之螢光肽受質進行分析。使用一定濃度之各別酶，以使1  $\mu$ M受質在37°C下20分鐘後發生定量蛋白水解。

在10  $\mu$ M至20 pM之濃度範圍內對測試化合物進行分析。將測試化合物添加至酶中且在37°C下培育30分鐘，隨後藉由添加受質來起始反應。在37°C下培育20分鐘後藉由添加冰乙酸至3.6%(v/v)之最終濃度來終止反應。

在螢光計上以分別設定為320 nm及405 nm之激發及發射波長讀取培養盤讀數。藉由使用以下方程式(GraphPad Software, Inc., San

Diego, CA)對資料進行非線性回歸而獲得抑制常數：

$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

其中 $v$ 為反應速率， $v_0$ 為未受抑制之反應速率， $I$ 為抑制劑濃度且 $K'$ 為表觀抑制常數。

在此分析中測試式I'化合物(實例1A)且發現對人類NEP之 $pK_i$ 值 $\geq 9.0$ ，且亦發現以下前藥具有活性：

| 實例 | $pK_i$     |
|----|------------|
| 1G | $\geq 9.0$ |
| 1I | 7.0-7.9    |
| 1L | $\geq 9.0$ |
| 1M | 8.0-8.9    |

未測試實例1B-F、1H、1J-K及1N-P之前藥化合物，因為在此活體外分析中將預期無活性；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。

在此分析中測試式II'化合物(實例2A)且發現對人類NEP之 $pK_i$ 值 $\geq 9.0$ 。實例2B-I之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。

在此分析中測試式III'化合物(實例3A)且發現對人類NEP之 $pK_i$ 值 $\geq 9.0$ 。實例3B-E之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。

在此分析中測試本發明之以下化合物且發現對人類NEP之 $pK_i$ 值如下。一般而言，前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因預期不具有活性而未測試(n.d.)前藥。

| 實例 | $pK_i$     |
|----|------------|
| 4A | n.d.       |
| 4B | $\geq 9.0$ |
| 5A | n.d.       |
| 5B | $\geq 9.0$ |
| 6A | $\geq 9.0$ |

| 實例 | pK <sub>i</sub> |
|----|-----------------|
| 6B | n.d.            |
| 6C | n.d.            |
| 6D | n.d.            |
| 6E | n.d.            |

在此分析中測試式VII'化合物(實例7A)且發現對人類NEP之pK<sub>i</sub>值≥9.0。實例7B-E之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。

在此分析中測試式VIII'化合物(實例8A)且發現對人類NEP之pK<sub>i</sub>值≥9.0。實例8B-L之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。預期實例8I之前藥化合物具有活體內NEP活性。

在此分析中測試式IX'化合物(實例9A)且發現對人類NEP之pK<sub>i</sub>值≥9.0。實例9B-C之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期前藥具有活體內NEP活性。

在此分析中測試式X'化合物且發現對人類NEP之pK<sub>i</sub>值≥9.0。實例10A之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，基於活性形式之活性，預期此前藥具有活體內NEP活性。

實例11A之前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或因為在此分析中將預期不具有活性而未進行測試；然而，預期此前藥具有活體內NEP活性。

儘管本發明已參考其特定態樣或實施例加以描述，但一般技術者應瞭解，在不脫離本發明之真實精神及範疇的情況下，可進行多種變化或可取代等效物。另外，在適用之專利法令及規章許可之程度

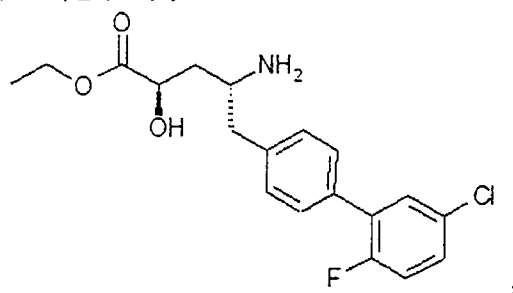
上，本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同各文獻個別地以全文引用的方式併入本文中一般。

**【符號說明】**

無

## 申請專利範圍

1. 一種具以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。