



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I523843 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100146635

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*C07D231/14 (2006.01)**C07D239/28 (2006.01)**C07D249/04 (2006.01)**C07D249/10 (2006.01)**C07D249/18 (2006.01)**C07D257/04 (2006.01)**C07D261/18 (2006.01)**C07D263/34 (2006.01)**C07D277/56 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61K31/415 (2006.01)**A61K31/4192 (2006.01)**A61K31/4196 (2006.01)**A61K31/42 (2006.01)**A61K31/421 (2006.01)**A61K31/426 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/505 (2006.01)**A61P9/04 (2006.01)**A61P9/12 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2010/12/15 美國

61/423,175

(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&D IP, LLC (US)

美國

(72)發明人：史密斯 卡梅朗 SMITH, CAMERON (US)；佛羅瑞 梅莉沙 FLEURY, MELISSA (CA)；金德朗 羅蘭 GENDRON, ROLAND (CA)；修森 雷恩 HUDSON, RYAN (GB)；休斯 亞當 D HUGHES, ADAM D. (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/136474A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 190 頁

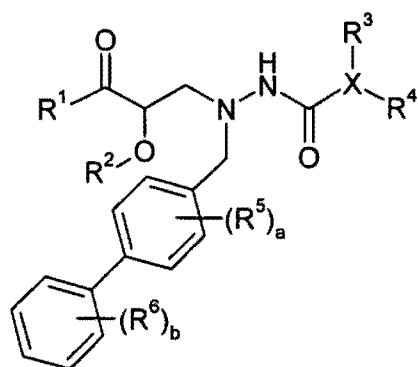
(54)名稱

腦啡肽酶抑制劑

NEPRILYSIN INHIBITORS

(57)摘要

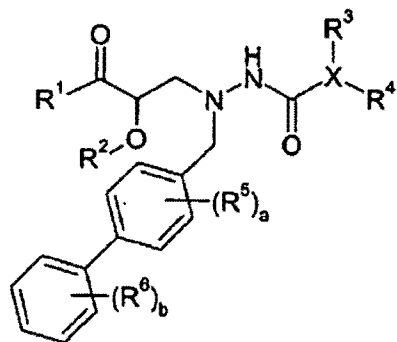
在一個態樣中，本發明係關於具有下式之化合物：



(I)

其中 R^1 - R^6 、 a 、 b 及 X 係如說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物具有腦啡肽酶(neprilysin)抑制活性。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。

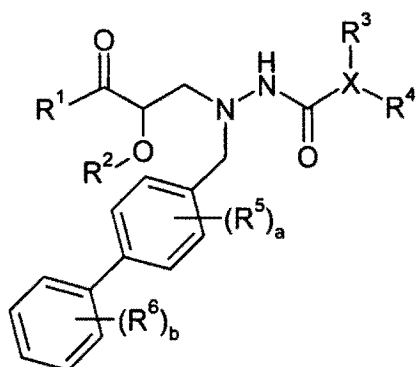
In one aspect, the invention relates to compounds having the formula:



(I)

where R^1 - R^6 , a , b , and X are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds have neprilysin inhibition activity. In another aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of using such compounds; and process and intermediates for preparing such compounds.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100146635

※ 申請日：100 12 15

※IPC 分類：

C07D 231/14 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

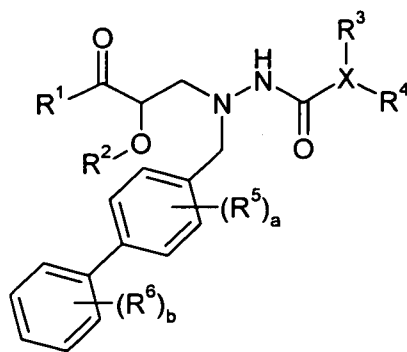
一、發明名稱：(中文/英文)

腦啡肽酶抑制劑

NEPRILYSIN INHIBITORS

二、中文發明摘要：

在一個態樣中，本發明係關於具有下式之化合物：

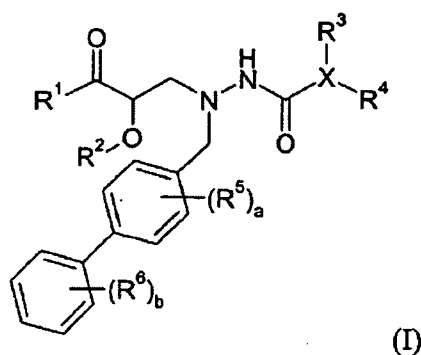


(I)

其中 R^1 - R^6 、 a 、 b 及 X 係如說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物具有腦啡肽酶(neprilysin)抑制活性。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；及製備此等化合物之方法及中間物。

三、英文發明摘要：

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



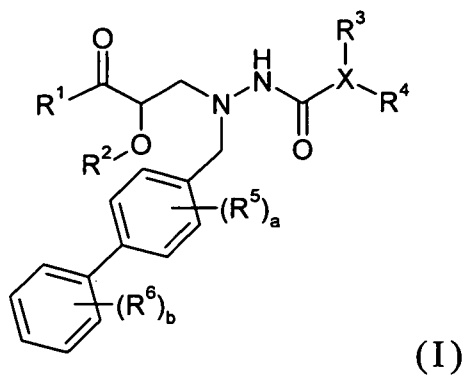
where R¹-R⁶, a, b, and X are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds have neprilysin inhibition activity. In another aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of using such compounds; and process and intermediates for preparing such compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有腦啡肽酶抑制活性之新穎化合物。本發明亦關於包含此等化合物之醫藥組合物、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、肺高血壓及腎病之疾病之方法。

本申請案主張2010年12月15日申請之美國臨時申請案第61/423,175號之權利，其整個揭示內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

腦啡肽酶(中性內肽酶，EC 3.4.24.11)(NEP)為一種發現於許多器官及組織，包括腦、腎、肺、胃腸道、心臟及周邊血管結構中之內皮膜結合 Zn^{2+} 金屬肽酶。NEP使許多內源性肽降解及不活化，該等肽諸如腦啡肽(enkephalins)、循環緩激肽(circulating bradykinin)、血管收縮素(angiotensin)肽及利尿鈉肽(natriuretic peptide)，其中利尿鈉肽具有多種作用，包括例如血管擴張及尿鈉排泄/利尿以及抑制心肥大及心室纖維化。因此，NEP在血壓恆定及心血管健康中起重要作用。

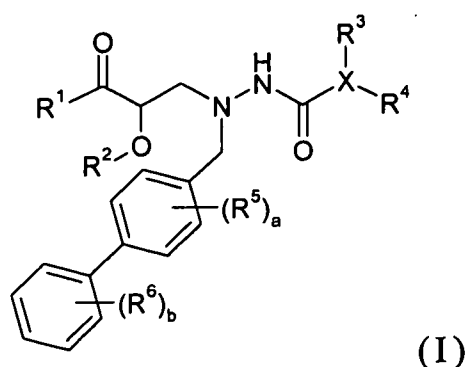
諸如塞奧芬(thiorphan)、坎沙曲(candoxatril)及坎沙曲拉(candoxatrilat)之NEP抑制劑已作為潛在治療劑加以研究。亦已知抑制NEP與血管收縮素-I轉化酶(ACE)之化合物，且其包括奧帕曲拉(omapatrilat)、格帕曲拉(gempatrilat)及山帕曲拉(sampatrilat)。此後一類化合物稱為血管肽酶

(vasopeptidase)抑制劑，描述於 Robl 等人，(1999) *Exp. Opin. Ther. Patents* 9(12): 1665-1677 中。

【發明內容】

本發明提供已發現具有腦啡肽酶(NEP)酶抑制活性之新穎化合物。因此，預期本發明化合物可有利地適用作治療諸如高血壓及心臟衰竭之病狀之治療劑。

本發明之一個態樣係關於式I化合物：



其中：

R¹係選自 -OR⁷及 -NR⁸R⁹；

R²為 H 或 -P(O)(OH)₂ 或 R²連同 R⁷一起形成 -CR¹⁸R¹⁹- 或連同 R⁸一起形成 -C(O)-；

X 為 -C₁₋₉雜芳基；

R³不存在或係選自 H；鹵基；-C₀₋₅伸烷基 -OH；-NH₂；-C₁₋₆烷基；-CF₃；-C₃₋₇環烷基；-C₀₋₂伸烷基 -O-C₁₋₆烷基；-C(O)R²⁰；-C₀₋₁伸烷基 -COOR²¹；-C(O)NR²²R²³；-NHC(O)R²⁴；=O；-NO₂；-C(CH₃)=N(OH)；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH、-CF₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃及苯基之基團取代之苯基；萘基；吡啶基；吡嗪基；視情況經甲基取代之吡啶基；視情況經甲基或鹵基取代之噻吩基；呋喃基；

及 $-\text{CH}_2-$ 嗎啉基；且 R^3 存在時連接於碳原子；

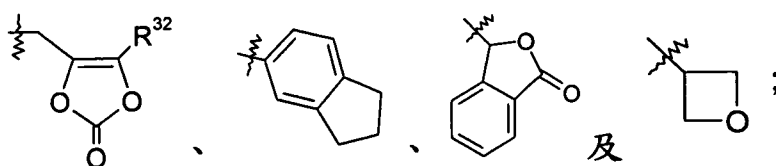
R^4 不存在或係選自 H ； $-\text{OH}$ ； $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{C}_{1-2}$ 伸烷基- COOR^{35} ； $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ； $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ； $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ； $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基、 $-\text{COOR}^{35}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{SCF}_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^4 存在時連接於碳原子或氮原子；

或 R^3 及 R^4 一起形成 - 伸苯基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 或 - 伸苯基 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ ；

a 為 0 或 1； R^5 係選自鹵基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CN}$ ；

b 為 0 或整數 1 至 3；各 R^6 獨立地選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

R^7 係選自 H 、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、



R^{10} 係選自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $-\text{O}-$ 苯基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ；且 R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及苯甲基；或 R^{12} 及 R^{13}

一起成為 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；且 R^{31} 係選自 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-$ 苯甲基及 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ； R^{32} 為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基；

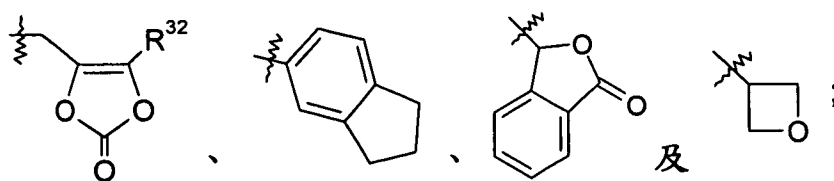
R^8 係選自 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-$ 苯甲基、吡啶基及 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ； R^{14} 係選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{6-10}$ 芳基及 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ；且 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自 H 及 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R^9 係選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ；且 R^{17} 係選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基及 $-\text{C}_{1-9}$ 雜芳基；

R^{18} 及 R^{19} 獨立地選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，或 R^{18} 及 R^{19} 一起形成 $=\text{O}$ ；

R^{20} 係選自 H 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^{21} 及 R^{35} 獨立地選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{[(CH}_2)_2\text{O]}_{1-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、



R^{25} 係選自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $-\text{O}-$ 苯基、 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ； R^{27} 及 R^{28} 獨立地選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 苯甲基；或 R^{27} 及 R^{28} 一起成為 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ； R^{33}

係選自 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O$ -苯甲基及 $-NR^{27}R^{28}$ ；且 R^{34} 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基；

R^{22} 及 R^{23} 獨立地選自 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{0-1}$ 伸烷基- C_{3-7} 環烷基及 $-(CH_2)_2$ -咪唑基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成飽和或部分不飽和 $-C_{3-5}$ 雜環，其視情況經鹵基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 或 $-CONH_2$ 取代；且視情況在環中含有氧原子；

R^{24} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{0-1}$ 伸烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基；視情況經鹵基或 $-OCH_3$ 取代之苯基；及 $-C_{1-9}$ 雜芳基；且

R^{36} 係選自 H 、 $-CH(CH_3)_2$ 、苯基及苯甲基；

其中 R^1 、 R^3 及 R^4 中之各烷基視情況經 1 至 8 個氟原子取代；且

其中聯苯上之亞甲基連接基團視情況經一或兩個 $-C_{1-6}$ 烷基或環丙基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

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。此等組合物可視情況含有其他治療劑。因此，在本發明之另一態樣中，醫藥組合物包含作為第一治療劑之本發明化合物、一或多種第二治療劑、及醫藥學上可接受之載劑。本發明之另一態樣係關於活性劑之組合，其包含本發明化合物及第二治療劑。本發明化合物可與其他藥劑一起或分開調配。當分開調配時，醫藥學上可接受之載劑可與其他藥劑一起被包括在內。因此，本發明之另一態樣係關於醫藥組合物之組合，該組合

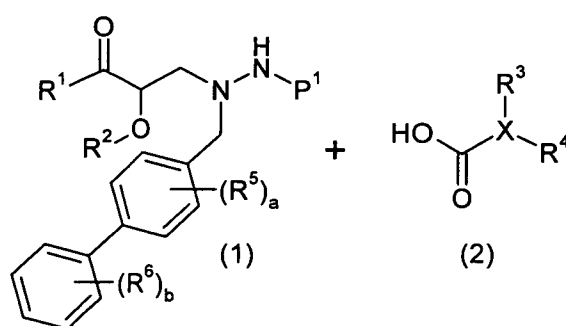
包含：包含本發明化合物及第一醫藥學上可接受之載劑之第一醫藥組合物；及包含第二治療劑及第二醫藥學上可接受之載劑之第二醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於含有此等醫藥組合物之套組，例如其中第一及第二醫藥組合物為各別醫藥組合物。

本發明化合物具有NEP酶抑制活性，且因此預期其適用作治療罹患藉由抑制NEP酶或藉由增加其肽受質含量加以治療之疾病或病症之患者的治療劑。因此，本發明之一個態樣係關於一種治療罹患藉由抑制NEP酶加以治療之疾病或病症之患者的方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物。本發明之另一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化合物。本發明之另一態樣係關於一種抑制哺乳動物中之NEP酶之方法，其包含向該哺乳動物投與NEP酶抑制量之本發明化合物。

因為本發明化合物具有NEP抑制活性，所以其亦適用作研究工具。因此，本發明之一個態樣係關於一種使用本發明化合物作為研究工具之方法，該方法包含使用本發明化合物進行生物分析。本發明化合物亦可用於評估新穎化合物。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提供第一分析值；(b)用本發明化合物進行該生物分析以提供第二分析值；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)之該第一分

析值與來自步驟(b)之該第二分析值進行比較。例示性生物分析包括NEP酶抑制分析。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之方法，該方法包含：
(a)使該生物系統或樣品與本發明化合物接觸；及(b)確定由該化合物引起之對該生物系統或樣品之影響。

本發明之另一態樣係關於適用於製備本發明化合物之方法及中間物。因此，本發明之另一態樣係關於一種製備式I化合物之方法，其包含使式1化合物與式2化合物：



偶合以產生式I化合物之步驟；其中 P^1 為H或選自第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基之胺基保護基；且其中當 P^1 為胺基保護基時，該方法另外包含脫除式1化合物之保護基；且其中 R^1 - R^6 、 a 、 b 及 X 係如對於式I所定義。本發明之另一態樣係關於一種製備式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游離鹼形式之式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此方法中使用之新穎中間物。在本發明之一個態樣中，新穎中間物具有如本文中定義之式1、6、7、8、9或

呈其鹽形式。

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的用途。本發明之另一態樣係關於本發明化合物用於抑制哺乳動物中之NEP酶之用途。本發明之另一態樣係關於本發明化合物作為研究工具之用途。本文中揭示本發明之其他態樣及實施例。

【實施方式】

定義

當描述本發明之化合物、組合物及方法及製程時，除非另外指示，否則下列術語具有下列含義。另外，除非使用之上下文另外明確規定，否則如本文所用，單數形式「一」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，否則本文中使用的表示成分數量、性質，諸如分子量、反應條件等的所有數值皆應理解為在所有情況下皆由術語「約」修飾。因此，本文中闡述之數值為可視本發明所設法獲得之所要性質而變化之近似值。至少，且不希望均等論 (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。除非另外定義，否則此等烷基通常含有1至10個碳原子且包括例如 -C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₅ 烷基、-C₂₋₅ 烷基、-C₁₋₆ 烷

基、 $-C_{1-8}$ 烷基及 $-C_{1-10}$ 烷基。代表性烷基包括例如甲基、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、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似基團。

當特定數目之碳原子意欲用於本文中使用的特定術語時，碳原子之數目以下標形式展示在該術語之前。例如分別而言，術語「 $-C_{1-6}$ 烷基」意謂具有1至6個碳原子之烷基，且術語「 $-C_{3-7}$ 環烷基」意謂具有3至7個碳原子之環烷基，其中碳原子係呈任何可接受之組態。

術語「伸烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之二價飽和烴基。除非另外定義，否則此等伸烷基通常含有0至10個碳原子且包括例如 $-C_{0-1}$ 伸烷基-、 $-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-C_{1-3}$ 伸烷基-及 $-C_{1-6}$ 伸烷基-。代表性伸烷基包括例如亞甲基、乙烷-1,2-二基(「伸乙基」)、丙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、戊烷-1,5-二基及其類似基團。應瞭解當伸烷基術語包括0個碳，諸如為 $-C_{0-1}$ 伸烷基-時，此等術語意欲包括不存在碳原子，亦即除連接由伸烷基項分開之基團之共價鍵以外不存在伸烷基。

術語「芳基」意謂具有單一環(亦即苯基)或一或多個稠合環之單價芳族烴。稠合環系統包括完全不飽和之稠合環系統(例如萘)以及部分不飽和之稠合環系統(例如1,2,3,4-四氫萘)。除非另外定義，否則此等芳基通常含有6至10個碳環原子且包括例如 $-C_{6-10}$ 芳基。代表性芳基包括例如苯基及萘-1-基、萘-2-基及其類似基團。

術語「環烷基」意謂單價飽和碳環烴基。除非另外定義，否則此等環烷基通常含有3至10個碳原子且包括例如-C₃₋₅環烷基、-C₃₋₆環烷基及-C₃₋₇環烷基。代表性環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團。

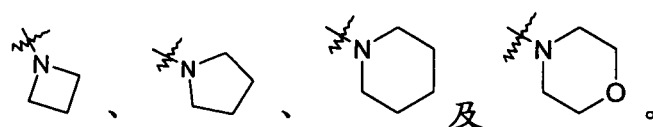
術語「鹵基」意謂氟、氯、溴及碘。

術語「雜環」意欲包括具有單一環或兩個稠合環之單價不飽和(芳族)雜環以及具有單一環或多個稠環之單價飽和及部分不飽和基團。雜環可含有總計3至15個環原子，其中1至14個環原子為環碳原子，且1至4個環原子為選自氮、氧或硫之環雜原子。然而，通常，雜環含有總計3至10個環原子，其中1至9個環原子為環碳原子，且1至4個環原子為環雜原子。連接點係在任何可用碳或氮環原子處。例示性雜環包括例如-C₁₋₇雜環、-C₃₋₅雜環、-C₂₋₆雜環、-C₃₋₁₂雜環、-C₅₋₉雜環、-C₁₋₉雜環、-C₁₋₁₁雜環及-C₁₋₁₄雜環。

單價不飽和雜環亦通常稱為「雜芳基」。除非另外定義，否則雜芳基通常含有總計5至10個環原子，其中1至9個環原子為環碳原子，且1至4個環原子為環雜原子，且包括例如-C₁₋₉雜芳基及-C₅₋₉雜芳基。代表性雜芳基包括例如吡咯(例如3-吡咯基及2H-吡咯-3-基)、咪唑(例如2-咪唑基)、呋喃(例如2-呋喃基及3-呋喃基)、噻吩(例如2-噻吩基)、三唑(例如1,2,3-三唑基及1,2,4-三唑基)、吡唑(例如1H-吡唑-3-基)、噁唑(例如2-噁唑基)、異噁唑(例如3-異噁唑基)、噻唑(例如2-噻唑基及4-噻唑基)、及異噻唑(例如3-

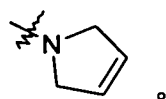
異噻唑基)、吡啶(例如2-吡啶基、3-吡啶基,及4-吡啶基)、吡啶基咪唑、吡啶基三唑、吡嗪、噻嗪(例如3-噻嗪基)、嘧啶(例如2-嘧啶基)、四唑、三嗪(例如1,3,5-三嗪基)、吡啶(例如1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-4-基及1H-吡啶-5-基)、苯并呋喃(例如苯并呋喃-5-基)、苯并噻吩(例如苯并[*b*]噻吩-2-基及苯并[*b*]噻吩-5-基)、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并三唑、喹啉(例如2-喹啉基)、異喹啉、喹唑啉、喹諾啉及其類似基團。

單價飽和雜環通常含有總計3至10個環原子，其中2至9個環原子為環碳原子，且1至4個環原子為環雜原子，且包括例如-C₃₋₅雜環。代表性單價飽和雜環包括例如單價種類之吡咯啶、咪唑啶、吡嗪啶、哌啶、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、3-吡咯啉及其類似物。在一些情況下，部分可描述為一起形成視情況在環中含有氧原子之飽和-C₃₋₅雜環。此等基團包括：



單價部分不飽和雜環通常含有總計3至10個環原子，其中2至11個環原子為環碳原子，且1至3個環原子為環雜原子，且包括例如-C₃₋₅雜環及-C₂₋₁₂雜環。代表性單價部分不飽和雜環包括例如哌喃、苯并哌喃、苯并間二氧雜環戊烯(例如苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)、四氫噻嗪、2,5-二氫-1H-吡咯、二氫咪唑、二氫三唑、二氫噁唑、二氫異噁唑、二氫噻唑、二氫異噻唑、二氫噁二唑、二氫噻二唑、

四氫噻嗪、六氫吡咯并喹啉及二氫氧雜二氮雜苯并[e]萘。在一些情況下，部分可描述為一起形成部分不飽和-C₃₋₅雜環。此等基團包括：



術語「視情況經取代」意謂所述基團可未經取代或其可經取代一或數次，諸如1至3次、或1至5次、或1至8次。舉例而言，「視情況經鹵原子取代」之苯基可未經取代，或其可含有1、2、3、4或5個鹵原子；且「視情況經氟原子取代」之烷基可未經取代，或其可含有1、2、3、4、5、6、7或8個氟原子。類似地，「視情況經一或兩個-C₁₋₆烷基取代」之基團可未經取代，或其可含有一或兩個-C₁₋₆烷基。

如本文所用，片語「具有式」或「具有結構」不欲具有限制性且使用方式與常用術語「包含」相同。

術語「醫藥學上可接受」係指當在本發明中使用時，某一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以不可接受之方式與組合物之其他組分相互作用的物質。此等醫藥學上可接受之物質通常已滿足為毒理學及製造測試所需之標準且包括由美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)鑑別為適合非活性成分之彼等物質。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂自可為向患者，諸如

哺乳動物投與所接受之鹼或酸製備之鹽(例如對於既定劑量方案而言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，諸如為不意欲向患者投與之中間化合物之鹽。醫藥學上可接受之鹽可源於醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼，及源於醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。此外，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所用之術語「鹽」內。源於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。源於醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括以下各物之鹽：一級、二級及三級胺，包括經取代胺、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(cafeine)、膽鹼(choline)、*N,N'*-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、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。源於醫藥學上可接受之無機酸之鹽包括以下各酸之鹽：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。源於醫藥學上可接受

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、2,5-二羧基苯甲酸、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、草酸及丁二酸)、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物。

如本文所用，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成其活性形式之非活性(或活性顯著較小)藥物前驅體。該術語亦意欲包括式I化合物之某些可在最終脫除保護基階段之前製備之經保護的衍生物。此等化合物可能對NEP不具有藥理學活性，但可經口或非經腸投與且此後在體內代謝以形成對NEP具有藥理學活性之本發明化合物。因此，式I化合物之所有經保護之衍生物及前藥皆包括在本發明之範疇內。具有游離羧基之式I化合物之前藥可易於藉由此項技術中熟知之技術合成。此等前藥衍生物接著藉由溶劑分解或在生理條件下轉化成游離羧基化合物。例示性前藥包括酯，諸如C₁₋₆烷基

酯及芳基-C₁₋₆烷基酯。在一個實施例中，式I化合物具有游離羧基且前藥為其酯衍生物，亦即前藥為諸如-C(O)OCH₂CH₃之酯。

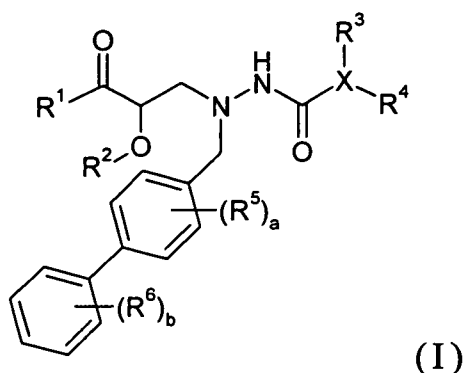
術語「治療有效量」意謂當向有需要之患者投與時足以實現治療之量，亦即為獲得所要治療效應所需之藥物量。舉例而言，治療高血壓之治療有效量為例如減輕、遏制、消除或預防高血壓之症狀或治療高血壓之潛伏病因所需之化合物量。在一個實施例中，治療有效量為降低血壓所需之藥物量或維持正常血壓所需之藥物量。在另一方面，術語「有效量」意謂足以獲得可能未必為治療結果之所要結果的量。舉例而言，當研究包含NEP酶之系統時，「有效量」可為抑制該酶所需之量。

如本文所用之術語「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」意謂治療患者，諸如哺乳動物(特定言之人類)之疾病或醫學病狀(諸如高血壓)，此包括以下一或多個方面：(a)預防疾病或醫學病狀發生，亦即預防疾病或醫學病狀復發或預防性治療傾向於患有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患者之疾病或醫學病狀消退；(c)遏制疾病或醫學病狀，亦即減緩或遏止患者之疾病或醫學病狀之發展；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」將包括預防高血壓發生、改善高血壓、遏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疾病預防或目前正接受治療以達

成疾病預防或治療特定疾病或醫學病狀之彼等哺乳動物(諸如人類)以及在分析中評估或使用本發明化合物之測試個體，例如動物模型。

本文中使用的所有其他術語皆意欲具有如一般熟習其所屬技術者所瞭解之其一般含義。

在一個態樣中，本發明係關於式I化合物：



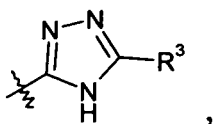
或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用，術語「本發明化合物」包括由式I涵蓋之所有化合物，諸如以式Ia及式Ib體現之同類物；以及由式II及式III涵蓋之化合物及其同類物。此外，本發明化合物亦可含有若干鹼性或酸性基團(例如胺基或羧基)且因此此等化合物可以游離鹼、游離酸形式或以各種鹽形式存在。所有此等鹽形式皆包括在本發明之範疇內。此外，本發明化合物亦可以前藥形式存在。因此，熟習此項技術者應認識到除非另外指示，否則在本文中提及化合物，例如提及「本發明化合物」或「式I化合物」包括式I化合物以及彼化合物之醫藥學上可接受之鹽及前藥。另外，術語「或其醫藥學上可接受之鹽及/或前藥」意欲包括鹽與前藥之所有排列，諸如前藥之醫藥學上可接受之鹽。此外，式I化

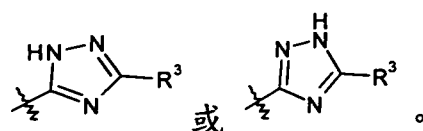
合物之溶劑合物包括在本發明之範疇內。

式I化合物可含有一或多個對掌性中心且因此此等化合物可以以各種立體異構形式製備及使用。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。當在本文中描述無任何立體化學構型之化學結構時，應瞭解此結構涵蓋所有可能之立體異構體。因此，舉例而言，術語「式I化合物」、「式II化合物」等意欲包括化合物之所有可能之立體異構體。類似地，當在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組合物中，其限制條件為組合物之總體效用不因存在此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獲得，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手段分離非對映異構體，接著再生原始立體異構體獲得。

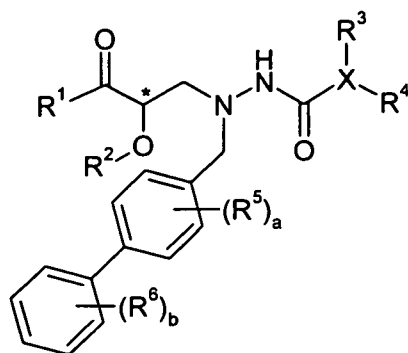
另外，除非另外規定，否則當適用時，本發明化合物之所有順-反或E/Z異構體(幾何異構體)、互變異構形式及拓撲異構形式皆包括在本發明之範疇內。舉例而言，若X描述成(R⁴為氫)：



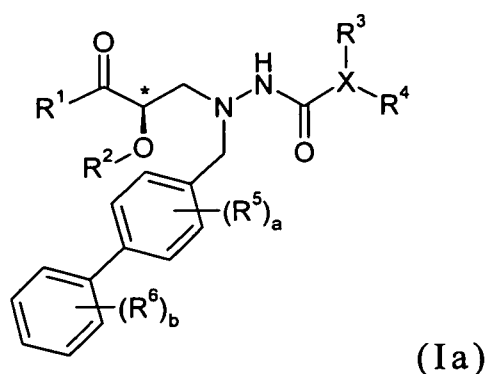
則應瞭解化合物亦可以諸如以下之互變異構形式存在：



更詳言之，式I化合物可含有至少一個在下式中由符號*指示之對掌性中心：

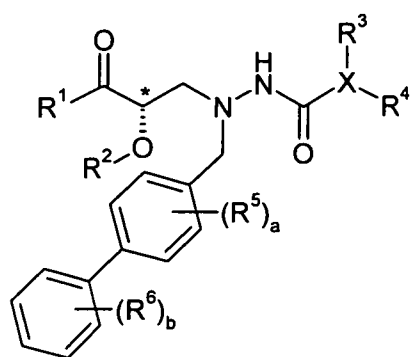


在本發明之一個實施例中，由符號*鑑別之碳原子具有(R)組態。本發明之此實施例展示於式Ia中：



在此實施例中，化合物在*碳原子處具有(R)組態或富含在此碳原子處具有(R)組態之立體異構形式。

在另一實施例中，由符號*鑑別之碳原子具有(S)組態。本發明之此實施例展示於式Ib中：



(Ib)

在此實施例中，化合物在*碳原子處具有(S)組態或富含在此碳原子處具有(S)組態之立體異構形式。

在一些實施例中，為使本發明化合物之例如用以治療高血壓之治療活性最佳化，可能合乎需要的是由*符號鑑別之碳原子具有特定(R)或(S)組態或富含具有此組態之立體異構形式。舉例而言，在一個實施例中，本發明化合物具有式Ia之(R)組態，或富含具有(R)組態之立體異構形式，且在另一實施例中，本發明化合物具有式Ib之(S)組態，或富含具有(S)組態之立體異構形式。在其他實施例中，本發明化合物係以外消旋混合物形式存在，例如以式Ia與式Ib之對映異構體之混合物形式存在。

本發明化合物以及其合成中使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具有不同於在自然界中主要所見之原子質量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) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{18}F 。特別相關的是可用於例如組織分佈研究中之富含氫或碳-14之式I化合物；尤其在產生例如具有較大代謝穩定性之化合物之代謝部位處的富含氫之式I化合物；及可用

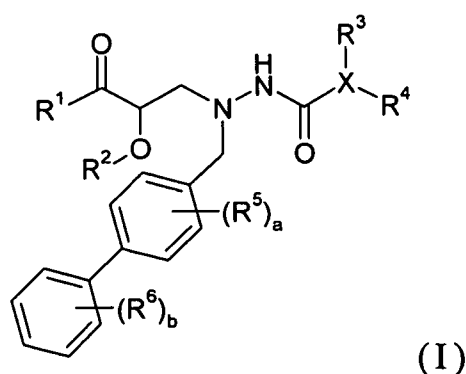
於例如正電子發射斷層攝影 (Positron Emission Topography, PET) 研究中之富含正電子發射同位素 (諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N) 之式 I 化合物。

本文中用於命名本發明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。

代表性實施例

下列取代基及值意欲提供本發明之各種態樣及實施例之代表性實例。此等代表性值意欲另外定義及說明此等態樣及實施例且不意欲排除其他實施例或限制本發明之範疇。就此而言，除非明確指示，否則特定值或取代基較佳之表述不意欲以任何方式自本發明排除其他值或取代基。

在一個態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



R^1 係選自 $-\text{OR}^7$ 及 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 。 R^7 部分係選自：

H；

$-\text{C}_{1-8}$ 烷基，例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 及 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ；

$-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基，例如苯甲基；

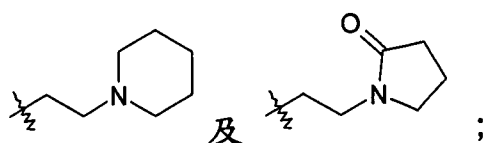
-C₁₋₃伸烷基 -C₁₋₉雜芳基，例如 -CH₂-吡啶基及 -(CH₂)₂-吡啶基；

-C₃₋₇環烷基，例如環戊基；

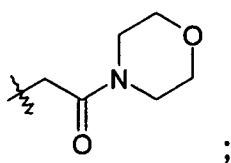
-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃，例如 -(CH₂)₂OCH₃ 及 -[(CH₂)₂O]₂CH₃；

-C₁₋₆伸烷基-OC(O)R¹⁰，例如 -CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)CH₂CH₃、
-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃、
-CH₂OC(O)OCH₃、-CH₂OC(O)OCH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、
-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-環戊基、
-CH₂OC(O)O-環丙基、-CH(CH₃)-OC(O)-O-環己基、
-CH₂OC(O)O-環戊基、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-苯基、
-CH₂OC(O)O-苯基、-CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂、
-CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ 及 -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃；

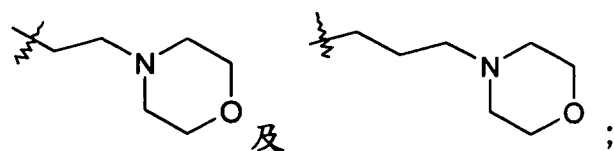
-C₁₋₆伸烷基-NR¹²R¹³，例如 -(CH₂)₂-N(CH₃)₂、



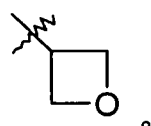
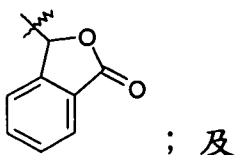
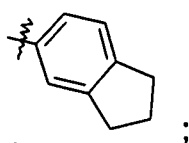
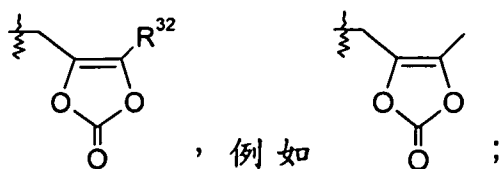
-C₁₋₆伸烷基-C(O)R³¹，例如 -CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)O-苯甲基、-CH₂C(O)-N(CH₃)₂及



-C₀₋₆伸烷基嗎啉基，例如 -(CH₂)₂-嗎啉基及 -(CH₂)₃-嗎啉基；



-C₁₋₆伸烷基-SO₂-C₁₋₆烷基，例如 -(CH₂)₂SO₂CH₃；



R¹⁰部分係選自：

-C₁₋₆烷基，例如 -CH₃及 -CH₂CH₃；

-O-C₁₋₆烷基，例如 -OCH₃、-O-CH₂CH₃及 -O-CH(CH₃)₂；

-C₃₋₇環烷基，例如環戊基；

-O-C₃₋₇環烷基，例如 -O-環丙基、-O-環己基及 -O-環戊基；

苯基；

-O-苯基；

-NR¹²R¹³；

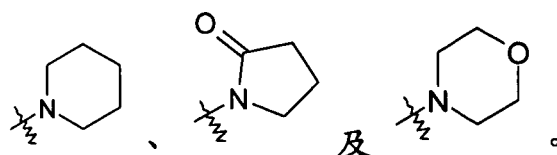
-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂；

-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆烷基，例如 -CH[CH(CH₃)₂]-

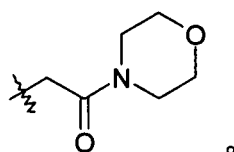
NHC(O)OCH_3 ; 及

$-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 。

R^{12} 及 R^{13} 部分獨立地選自 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (例如 CH_3) 及 苯 甲 基。或者, R^{12} 及 R^{13} 部分可一起成為 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_3-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, 例如形成諸如以下之基團:



R^{31} 部分係選自 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 例如 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ 苯 甲 基; 及 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, 例如 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 及



R^{32} 部分為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (例如 $-\text{CH}_3$) 或 $-\text{C}_{0-6}$ 伸 烷 基 $-\text{C}_{6-10}$ 芳 基。

R^8 部分係選自:

H ;

$-\text{OH}$;

$-\text{OC(O)}\text{R}^{14}$, 例如 $-\text{OC(O)}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC(O)}-$ 苯 基、 $-\text{OC(O)}-\text{OCH}_2-$ 苯 基、 $-\text{OC(O)}-\text{CH}_2\text{O}-$ 苯 基、 $-\text{OC(O)}(\text{NH}_2)$ 及 $-\text{OC(O)}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$;

$-\text{CH}_2\text{COOH}$;

$-\text{O}-$ 苯 甲 基;

吡 啶 基; 及

$-\text{OC(S)}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, 例如 $-\text{OC(S)}\text{NH}_2$ 及 $-\text{OC(S)}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

R^{14} 部分係選自:

H；

-C₁₋₆烷基，例如-CH₃；

-C₆₋₁₀芳基，例如苯基；

-OCH₂-C₆₋₁₀芳基，例如-OCH₂-苯基；

-CH₂O-C₆₋₁₀芳基，例如-CH₂O-苯基；及

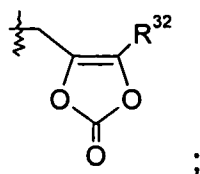
-NR¹⁵R¹⁶，例如-NH₂及N(CH₃)₂。

R¹⁵及R¹⁶部分獨立地選自H及-C₁₋₄烷基。

R⁹為選自H、-C₁₋₆烷基(例如-CH₃)及-C(O)R¹⁷(例如-C(O)H)之部分。R¹⁷部分係選自H、-C₁₋₆烷基(例如-CH₂CH₃)、-C₃₋₇環烷基(例如環丙基)、-C₆₋₁₀芳基(例如苯基)及-C₁₋₉雜芳基(例如吡啶)。

此外，R¹中之各烷基視情況經1至8個氟原子取代。舉例而言，當R¹為-OR⁷且R⁷為-C₁₋₈烷基時，R¹亦可為諸如以下之基團：-OCH(CH₃)CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-OCH(CF₃)₂、-O(CH₂)₂CF₃、-OCH(CH₂F)₂、-OC(CF₃)₂CH₃及-OCH(CH₃)CF₂CF₃。

在一個實施例中，R¹為-OR⁷，且R⁷係選自H、-C₁₋₈烷基、-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₀₋₆伸烷基嗎啉基及

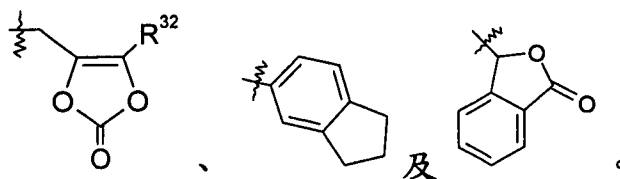


其中R³²為-C₁₋₆烷基。在其他實施例中，此等化合物具有式III。

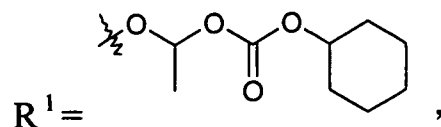
在一個實施例中，R¹係選自-OR⁷及-NR⁸R⁹，其中R⁷為H，R⁸為H或-OH，且R⁹為H。在其他實施例中，此等化合

物具有式 III。

在另一實施例中， R^1 為 $-OR^7$ ，其中 R^7 係選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- SO_2-C_{1-6} 烷基、

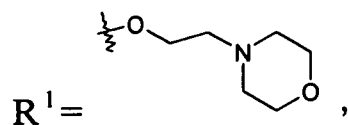


在另一實施例中， R^1 為 $-NR^8R^9$ ；其中 R^8 係選自 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -苯甲基、吡啶基及 $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ ；且 R^9 為 H 。在另一實施例中， R^1 為 $-NR^8R^9$ ，其中 R^8 為 H 或 $-OH$ ；且 R^9 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)R^{17}$ 。在另一實施例中， R^1 為 $-NR^8R^9$ ，其中 R^8 係選自 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -苯甲基、吡啶基及 $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ ；且 R^9 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)R^{17}$ 。在另一實施例中，此等化合物具有式 III。在本發明之一個態樣中，此等化合物可特別適用作前藥或本文所述之合成程序中之中間物。舉例而言，在一個實施例中， R^1 為 $-OR^7$ 且 R^7 為 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OC(O)R^{10}$ ， R^1 諸如為 $-O-CH(CH_3)OC(O)-O$ -環己基：



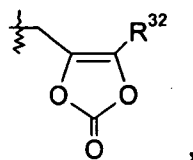
從而使得化合物為西來替昔 (cilexetil) 酯；或 R^1 為 $-OR^7$ 且 R^7

為-C₀₋₆伸烷基嗎啉基，R¹諸如為-O-(CH₂)₂-嗎啉基：

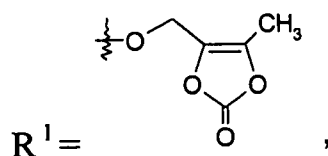


從而使得化合物為2-(N-嗎啉基)乙酯或莫啡(mofetil)酯；

或 R^1 為 $-OR^7$ 且 R^7 為



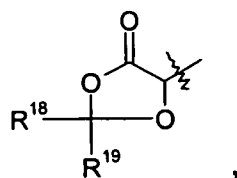
R¹諸如為-O-CH₂-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮：



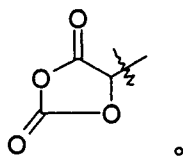
從而使得化合物為麥多米爾 (medoxomil) 酯。

R^2 為 H 或 $-P(O)(OH)_2$ 。 R^2 亦可連同 R^7 一起形成 $-CR^{18}R^{19}-$ 或連同 R^8 一起形成 $-C(O)-$ 。 R^{18} 及 R^{19} 獨立地選自 H、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{3-7}$ 環烷基，或 R^{18} 及 R^{19} 可一起形成 $=O$ 。在一個實施例中， R^2 為 H。在另一實施例中，此化合物具有式 III。

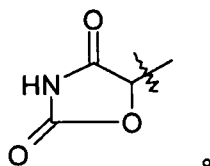
當R²連同R⁷一起形成-CR¹⁸R¹⁹-時，此實施例可描述為：



且當R¹⁸及R¹⁹一起形成=O時，此實施例可描述為：



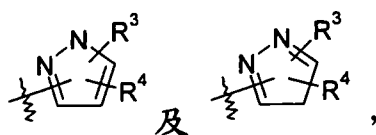
當 R^2 連同 R^8 一起形成 $-C(O)-$ 時，此實施例可描述為：



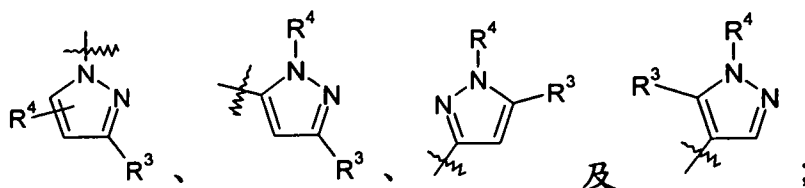
在本發明之一個態樣中，此等化合物可特別適用作前藥或本文所述之合成程序中之中間物。在另一實施例中，此等化合物具有式 III。 R^2 為 $-P(O)(OH)_2$ 之化合物亦可適用作前藥。

「X」部分為 $-C_{1-9}$ 雜芳基，且連接點在任何可用碳或氮環原子處。應注意在一些實施例中， R^3 及 / 或 R^4 可不存在。當存在時， R^3 在任何可用碳原子上。當存在時， R^4 在任何可用碳原子或氮原子上。例示性 $-C_{1-9}$ 雜芳基環 (為了說明而非限制) 包括：

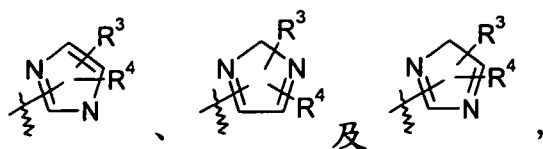
吡唑環，諸如：



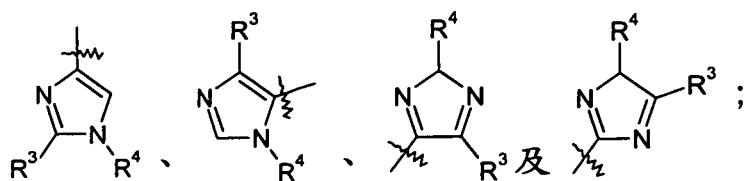
其特定實例包括：



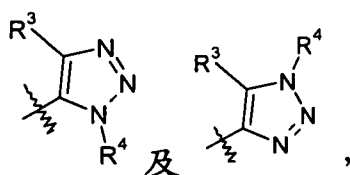
咪唑環，諸如：



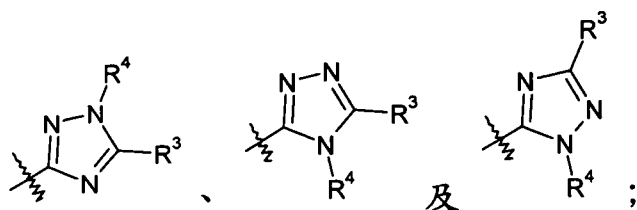
其特定實例包括：



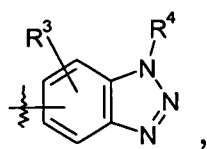
三唑環，包括1,2,3-三唑，諸如：



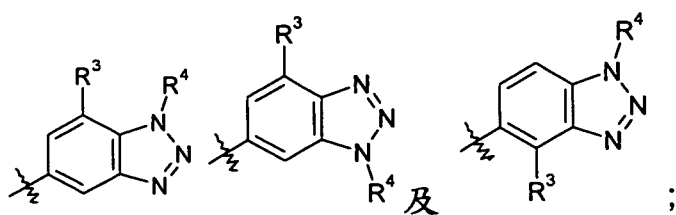
以及1,2,4-三唑，諸如：



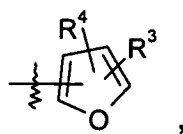
苯并三唑環，諸如：



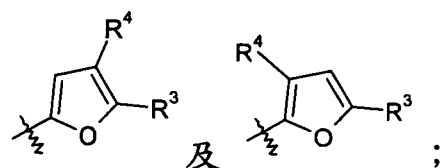
其特定實例包括：



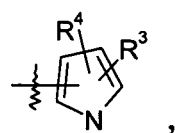
呋喃環：



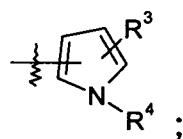
其特定實例包括：



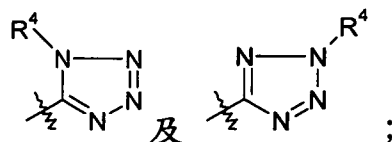
吡咯環：



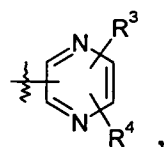
其特定實例包括：



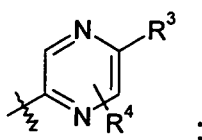
四唑環，諸如：



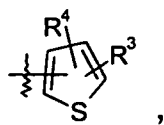
吡嗪環：



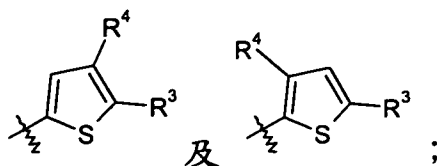
其一特定實例包括：



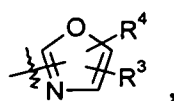
噻吩環：



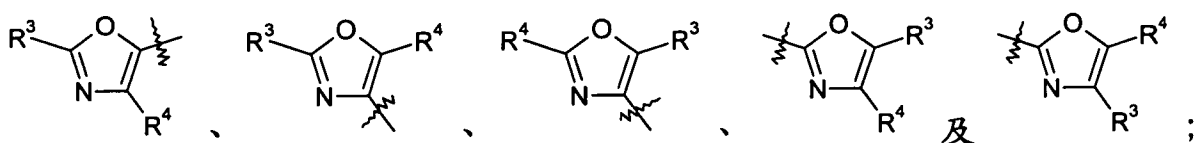
其特定實例包括：



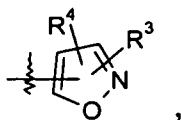
噁唑環：



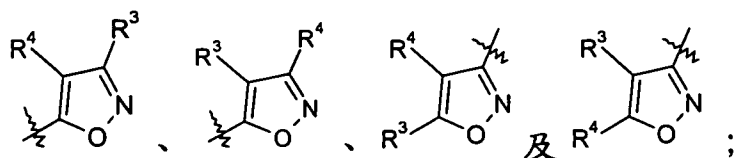
其特定實例包括：



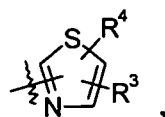
異噁唑環：



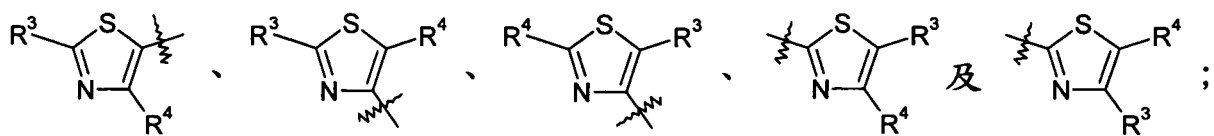
其特定實例包括：



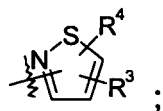
噻唑環：



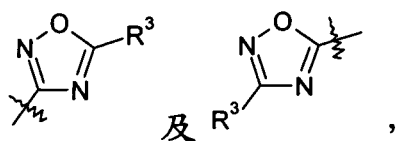
其特定實例包括：



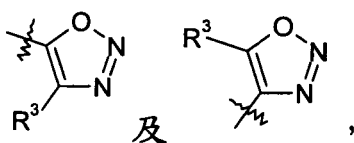
異噻唑環：



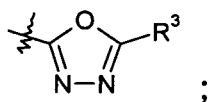
噁二唑環，包括[1,2,4]噁二唑，諸如：



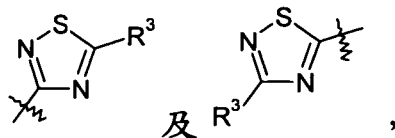
以及[1,2,3]噁二唑，諸如：



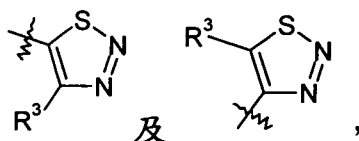
及[1,3,4]噁二唑：



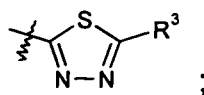
噻二唑環，包括[1,2,4]噻二唑，諸如：



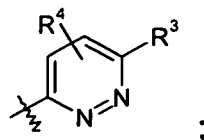
以及[1,2,3]噻二唑，諸如：



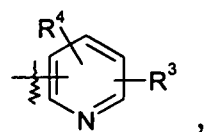
及[1,3,4]噻二唑：



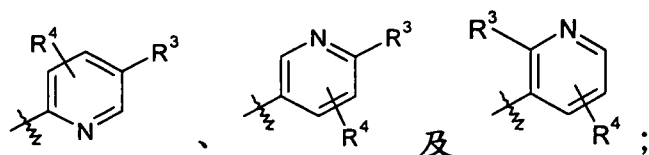
噻嗪環：



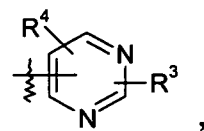
吡啶環：



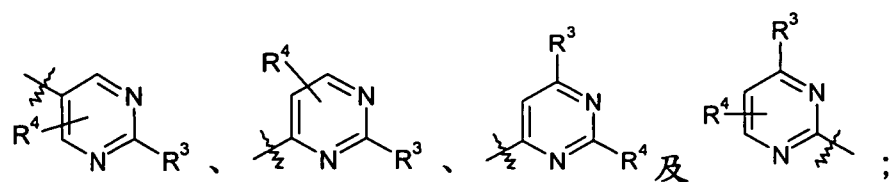
其特定實例包括：



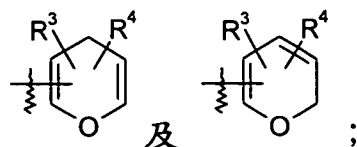
嘧啶環：



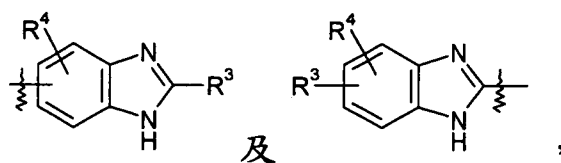
其特定實例包括：



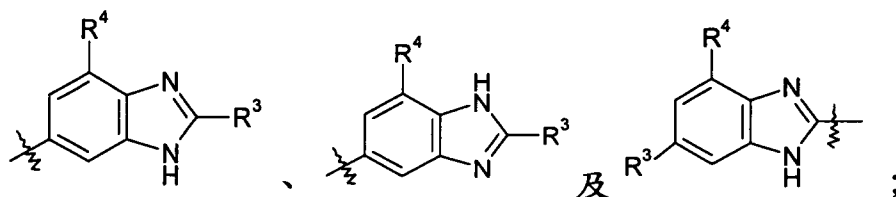
哌喃環，諸如：



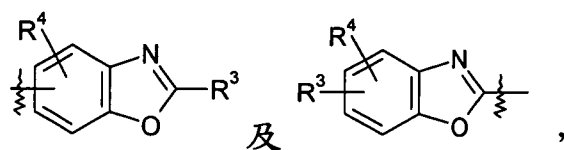
苯并咪唑環，諸如：



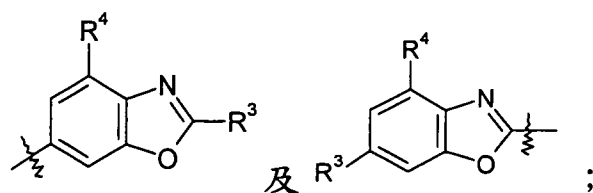
其特定實例包括：



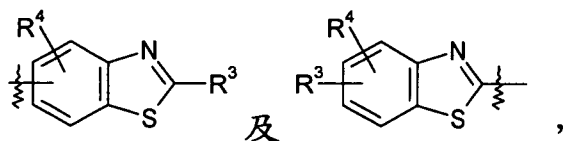
苯并噁唑環，諸如：



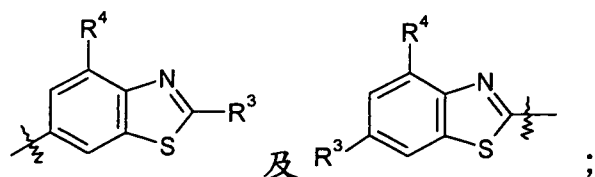
其特定實例包括：



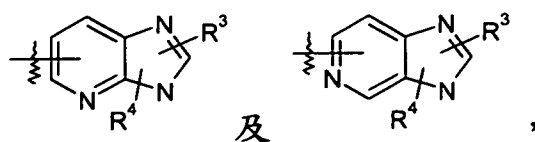
苯并噻唑環，諸如：



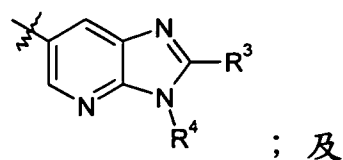
其特定實例包括：



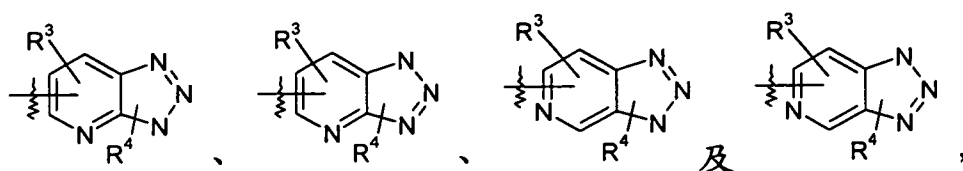
吡啶基咪唑環，諸如：



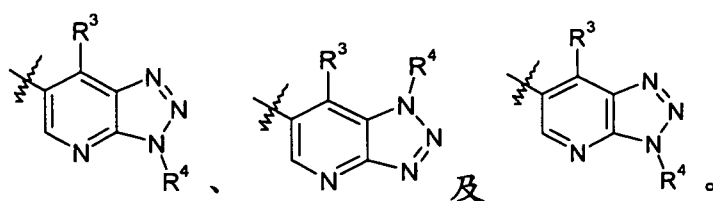
其一特定實例包括：



吡啶基三唑環，諸如：

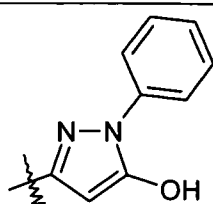
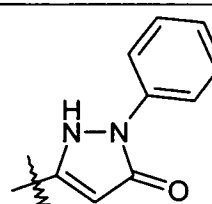
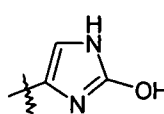
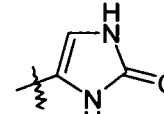
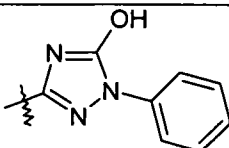
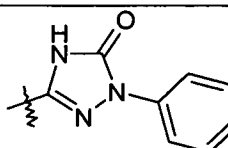
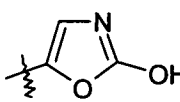
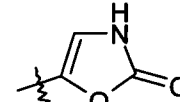
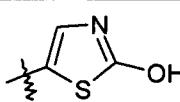
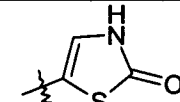
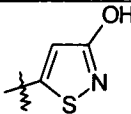
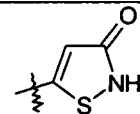
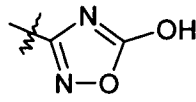
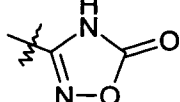
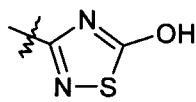
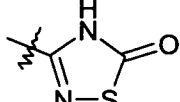
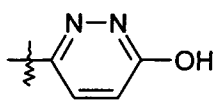
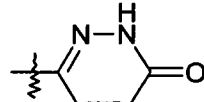


其特定實例包括：

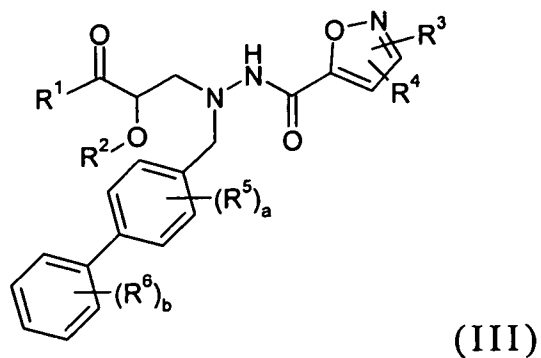


在一個特定實施例中，X係選自吡唑、咪唑、三唑、苯并三唑、呋喃、吡咯、四唑、吡嗪、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑、噻二唑、達嗪、吡啶、嘧啶、哌喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、吡啶基咪唑及吡啶基三唑。

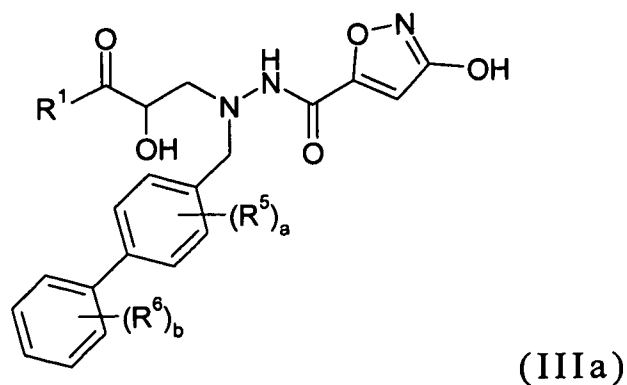
應瞭解一些-C₁₋₉雜芳基環可以互變異構形式存在且此等互變異構形式為本發明之一部分且由術語「雜芳基」涵蓋。因此，若描述具有-C₁₋₉雜芳基環之化合物，則應瞭解該化合物亦可以互變異構形式存在且反之亦然，且本發明涵蓋兩種形式。

-C ₁₋₉ 雜芳基環	例示性環	例示性互變異構體
吡唑		
咪唑		
三唑		
噁唑		
噻唑		
異噻唑		
噁二唑		
噻二唑		
噻嗪		

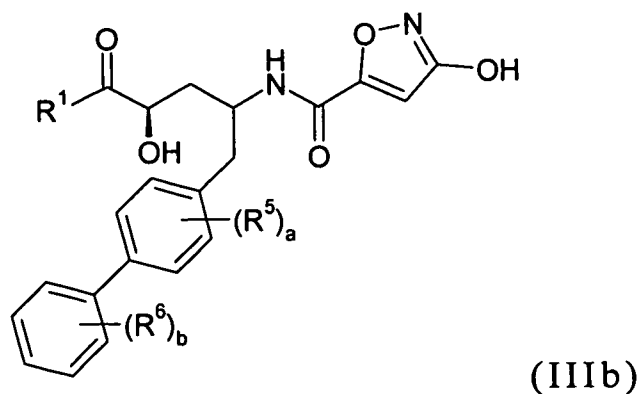
在一個特定實施例中，X係選自吡唑、三唑、苯并三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、噻嗪、嘧啶及吡啶基三唑。在另一實施例中，X為異噁唑，且在一個特定實施例中，具有式III：



其中 R^1-R^6 、 a 及 b 係如對於式I所定義。在另一實施例中，本發明化合物具有式IIIa：



其中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 a 及 b 係如對於式I所定義。在另一實施例中，本發明化合物具有式IIIb：



其中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 a 及 b 係如對於式I所定義。

R^3 部分可不存在。當存在時， R^3 連接於「X」基團中之碳原子，且係選自：

H；

鹵基，例如氯及氟；

-C₀₋₅伸烷基 -OH，例如 -OH、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃ 及 -C(CH₃)₂-OH；

-NH₂；

-C₁₋₆烷基，例如 -CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂ 及 -(CH₂)₃-CH₃；

-CF₃；

-C₃₋₇環烷基，例如環丙基及環己基；

-C₀₋₂伸烷基 -O-C₁₋₆烷基，例如 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂-OCH₃ 及 -(CH₂)₂-OCH₃；

-C(O)R²⁰，例如 -C(O)H 及 -C(O)CH₃；

-C₀₋₁伸烷基 -COOR²¹，例如 -COOH、-CH₂-COOH、-C(O)O-CH₂CH₃、-C(O)O-(CH₂)₂OCH₃、-C(O)O-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)CH₃、-C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃、-CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃、-C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃、-C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂、-C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-環戊基、-C(O)O-CH₂OC(O)O-環丙基、-C(O)O-CH(CH₃)-OC(O)-O-環己基、-C(O)O-CH₂OC(O)O-環戊基、-C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-苯基、-C(O)O-CH₂OC(O)O-苯基、-C(O)O-CH₂-吡啶、-C(O)O-CH₂-吡咯啉、-C(O)O-(CH₂)₂-嗎啉基、-C(O)O-(CH₂)₃-嗎啉基及 -C(O)O-(CH₂)₂-SO₂-CH₃；

-C(O)NR²²R²³，例如 -C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH-(CH₂)₂CH₃、-C(O)NH-CH₂COOH、-C(O)NH-(CH₂)₂-OH、-C(O)NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂、-C(O)NH-環丙基、-C(O)NH-

(CH₂)₂- 咪唑基、-C(O)N(CH₃)-CH₂CH(CH₃)₂ 及 -C(O)N(CH₃)
[(CH₂)₂OCH₃];

-NHC(O)R²⁴, 例如 -NHC(O)-CH₂CH₃、-NHC(O)-(CH₂)₃CH₃、
-NHC(O)O-CH₂CH₃、-NHC(O)-CH₂-OCH₃、-NHC(O)-2-甲
氧基苯基、-NHC(O)-2-氯苯基及 -NHC(O)-2-吡啶;

=O;

-NO₂;

-C(CH₃)=N(OH);

視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH、-CF₃、-OCH₃、
-NHC(O)CH₃及苯基之基團取代之苯基(例如苯基、2-氯苯
基、2-氟苯基、2-羥基苯基、2-三氟甲基苯基、2-甲氧基
苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-
NHC(O)CH₃-苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、
4-聯苯、2,5-二氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,4-二氯苯
基、2-甲氧基、5-氟苯基及3,4-二氯苯基);

萘基;

吡啶基;

吡嗪基;

視情況經甲基取代之吡唑基;

視情況經甲基或鹵基(例如氯)取代之噻吩基;

呋喃基; 及

-CH₂-嗎啉基。

R²⁰部分係選自H及-C₁₋₆烷基(例如-CH₃)。R²¹部分係選
自:

H ;

-C₁₋₆烷基，例如 -CH₃及 -CH₂CH₃；

-C₁₋₃伸烷基 -C₆₋₁₀芳基；

-C₁₋₃伸烷基 -C₁₋₉雜芳基，例如 -CH₂-吡啶；

-C₃₋₇環烷基；

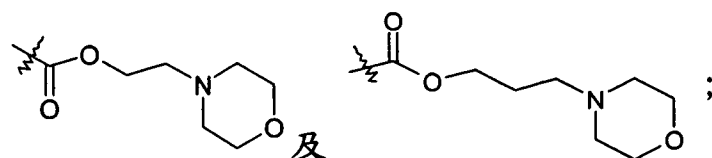
-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃，例如 -(CH₂)₂OCH₃；

-C₁₋₆伸烷基 -OC(O)R²⁵，例如 -CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)O-CH₃、-CH₂OC(O)O-CH₃、-CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-環戊基、-CH₂OC(O)O-環丙基、-CH(CH₃)-OC(O)-O-環己基、-CH₂OC(O)O-環戊基、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-苯基及 -CH₂OC(O)O-苯基；

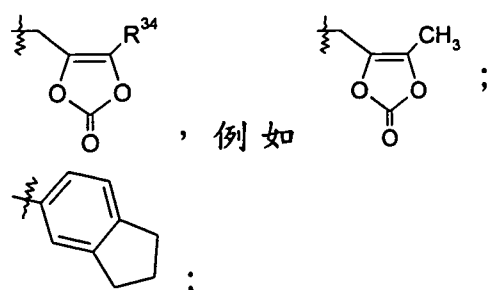
-C₁₋₆伸烷基 -NR²⁷R²⁸，例如 -CH₂-吡咯啉；

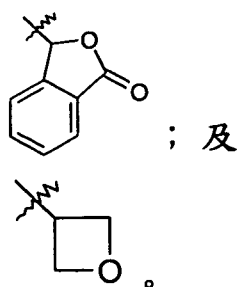
-C₁₋₆伸烷基 -C(O)R³³；

-C₀₋₆伸烷基嗎啉基，例如 -(CH₂)₂-嗎啉基及 -(CH₂)₃-嗎啉基：



-C₁₋₆伸烷基 -SO₂-C₁₋₆烷基，例如 -(CH₂)₂-SO₂-CH₃；





R^{22} 及 R^{23} 部分獨立地選自：

H；

-C₁₋₆烷基，例如 -CH₃ 及 -(CH₂)₂CH₃；

-CH₂COOH；

-(CH₂)₂OH；

-(CH₂)₂OCH₃；

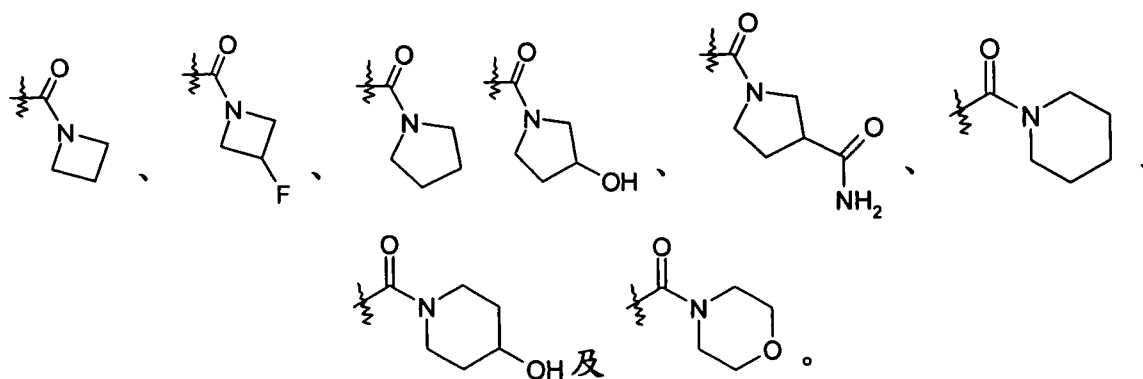
-(CH₂)₂SO₂NH₂；

-(CH₂)₂N(CH₃)₂；

-C₀₋₁伸烷基-C₃₋₇環烷基，例如環丙基及-CH₂-環丙基；及

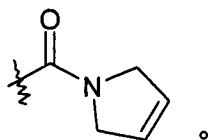
-(CH₂)₂-咪唑基。

R^{22} 及 R^{23} 亦可一起形成視情況經鹵基、-OH、-COOH 或 -CONH₂ 取代且視情況在環中含有氧原子之飽和或部分不飽和 -C₃₋₅ 雜環。飽和 -C₃₋₅ 雜環包括氮雜環丁烷、吡咯啉、哌啶及嗎啉，因此例示性 R^3 基團包括：



部分不飽和 -C₃₋₅ 雜環包括 2,5-二氫-1H-吡咯，因此例示

性 R^3 基團包括：



R^{24} 部分係選自：

$-C_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ；

$-C_{0-1}$ 伸烷基 $-\text{O}-C_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ；

視情況經鹵基或 $-\text{OCH}_3$ 取代之苯基，例如 -2-氯苯基 或 -2-甲氧基苯基 ；及

$-C_{1-9}$ 雜芳基，例如 2-吡啶 。

R^{25} 係選自：

$-C_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ；

$-\text{O}-C_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ；

$-C_{3-7}$ 環烷基，例如環戊基；

$-\text{O}-C_{3-7}$ 環烷基，例如 $-\text{O-環丙基}$ 、 $-\text{O-環戊基}$ 及 $-\text{O-環己基}$ ；

苯基；

$-\text{O-苯基}$ ；

$-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ ；

$-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NH}_2$ ；

$-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-C_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ；及

$-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 。

R^{27} 及 R^{28} 獨立地選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基及苯甲基，或 R^{27} 及 R^{28} 一起成為 $-(CH_2)_{3-6}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ； R^{33} 係選自 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-$ 苯甲基及 $-NR^{27}R^{28}$ ；且 R^{34} 為 $-C_{1-6}$ 烷基(例如 $-CH_3$)或 $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基。

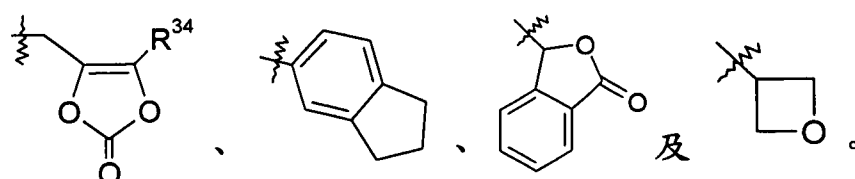
此外， R^3 中之各烷基視情況經1至8個氟原子取代。舉例而言，當 R^3 為 $-C_{0-1}$ 伸烷基- $COOR^{21}$ 且 R^{21} 為 $-C_{1-6}$ 烷基時， R^3 亦可為諸如以下之基團： $-COOCH(CH_3)CF_3$ 、 $-COOCH_2CF_2CF_3$ 、 $-COOCH(CF_3)_2$ 、 $-COO(CH_2)_2CF_3$ 、 $-COOCH(CH_2F)_2$ 、 $-COOC(CF_3)_2CH_3$ 及 $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$ 。

在一個實施例中， R^3 不存在或係選自H；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基-OH； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基- $COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH及 $-OCH_3$ 之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基； R^{20} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{21} 為H； R^{22} 為H或 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{23} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 及 $-C_{0-1}$ 伸烷基- C_{3-7} 環烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成視情況經鹵基或-OH取代且視情況在環中含有氧原子之飽和或部分不飽和- C_{3-5} 雜環；且 R^{24} 為經 $-OCH_3$ 取代之苯基。在其他實施例中，此等化合物具有式III。

在一個實施例中， R^3 不存在或係選自H；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基-OH； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基- $COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ； $-NO_2$ ； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；

視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 及苯基之基團取代之苯基；萘基；吡啶基；吡嗪基；視情況經甲基取代之吡啶基；視情況經甲基或鹵基取代之噻吩基；呋喃基；及 $-\text{CH}_2$ -嗎啉基；且 R^{21} 為 H 。在其他實施例中，此等化合物具有式III。

在另一實施例中， R^3 為 $-\text{C}_{0-1}$ 伸烷基 $-\text{COOR}^{21}$ ，且 R^{21} 係選自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基 $-\text{C}_{1-9}$ 雜芳基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{[(CH}_2)_2\text{O]}_{1-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、



在本發明之一個態樣中，此等化合物可特別適用作前藥或本文所述之合成程序中之中間物。在其他實施例中，此等化合物具有式III。

R^4 部分可不存在。當存在時， R^4 連接於「X」基團中之碳或氮原子，且係選自：

H ；

$-\text{OH}$ ；

$-\text{C}_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{CH}_3$ ；

$-\text{C}_{1-2}$ 伸烷基 $-\text{COOR}^{35}$ ，例如 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 及 $-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ ；

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ，例如 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ；

-OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂，例如-OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂；
 -OCH₂OC(O)CH₃；
 -CH₂OP(O)(OH)₂；
 -CH₂CH(OH)CH₂OH；
 -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆烷基；
 吡啶基；及

視情況經一或多個選自鹵基、-COOR³⁵、-OCH₃、-OCF₃及-SCF₃之基團取代之苯基或苯甲基(例如4-氯苯基、3-甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-氯、5-氯苯基、3-三氟甲氧基、4-氯苯基、3-三氟甲基硫基、4-氯苯基、2,6-二氯、4-氯苯基、2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、3-羧基苯甲基、4-羧基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、2-氯、5-氯苯甲基、3-氯、5-氯苯甲基、2-氯、4-氯苯甲基、3-氯、4-氯苯甲基、3-OCF₃、4-氯苯甲基、3-SCF₃、4-氯苯甲基、2,6-二氯、3-氯苯甲基、2,6-二氯、4-氯苯甲基及2,3,5,6-四氯、4-甲氧基苯甲基)。

R³⁵部分係選自：

H；

-C₁₋₆烷基，例如-CH₃及-CH₂CH₃；

-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基；

-C₁₋₃伸烷基-C₁₋₉雜芳基，例如-CH₂-吡啶；

-C₃₋₇環烷基；

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃，例如-(CH₂)₂OCH₃；

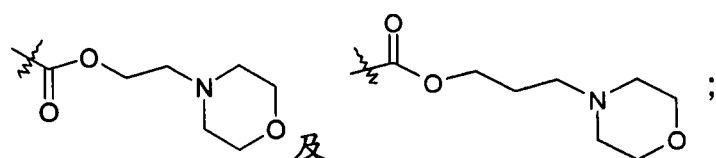
-C₁₋₆伸烷基-OC(O)R²⁵，例如-CH₂OC(O)CH₃、

-CH₂OC(O)O-CH₃、-CH₂OC(O)O-CH₃、-CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-環戊基、-CH₂OC(O)O-環丙基、-CH(CH₃)-OC(O)-O-環己基、-CH₂OC(O)O-環戊基、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-苯基及-CH₂OC(O)O-苯基；

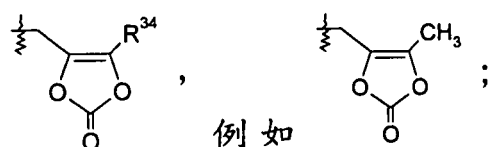
-C₁₋₆伸烷基-NR²⁷R²⁸，例如-CH₂-吡咯啉；

-C₁₋₆伸烷基-C(O)R³³；

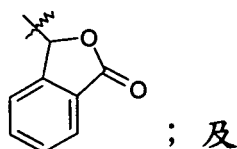
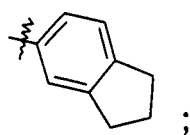
-C₀₋₆伸烷基嗎啉基，例如-(CH₂)₂-嗎啉基及-(CH₂)₃-嗎啉基：



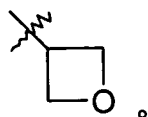
-C₁₋₆伸烷基-SO₂-C₁₋₆烷基，例如-(CH₂)₂-SO₂-CH₃；



例如



；及

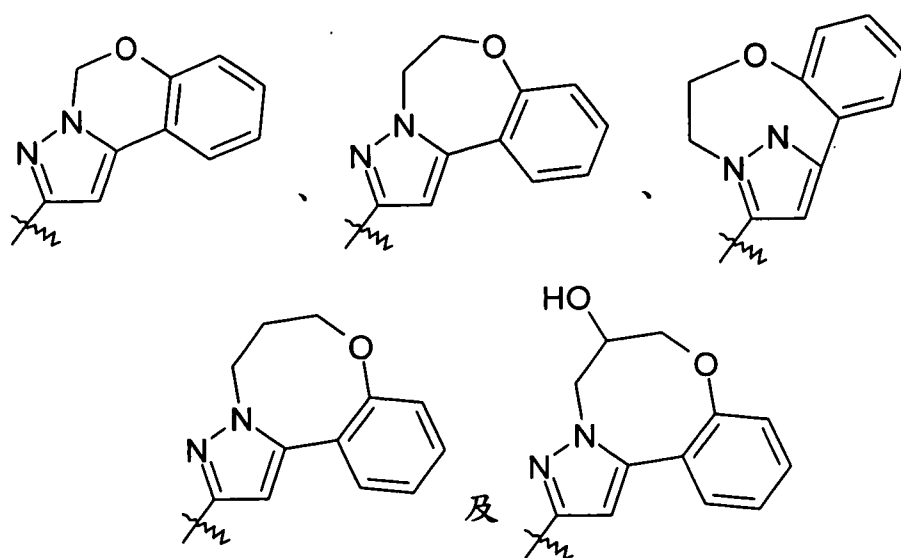


R²⁵、R²⁷、R²⁸、R³³及R³⁴部分係在以上加以定義。R³⁶部分係選自H、-CH(CH₃)₂、苯基及苯甲基。

此外，R⁴中之各烷基視情況經1至8個氟原子取代。舉例而

言，當 R^4 為 $-C_{1-2}$ 伸烷基- $COOR^{35}$ 且 R^{35} 為 $-C_{1-6}$ 烷基時， R^4 亦可為諸如以下之基團： $-COOCH(CH_3)CF_3$ 、 $-COOCH_2CF_2CF_3$ 、 $-COOCH(CF_3)_2$ 、 $-COO(CH_2)_2CF_3$ 、 $-COOCH(CH_2F)_2$ 、 $-COOC(CF_3)_2CH_3$ 及 $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$ 。

R^4 部分亦可連同 R^3 一起形成-伸苯基- $O-(CH_2)_{1-3}$ -或-伸苯基- $O-CH_2-CHOH-CH_2-$ 。僅出於說明之目的，以下描述X為吡唑之此等實施例。應瞭解亦可使用其他X基團。

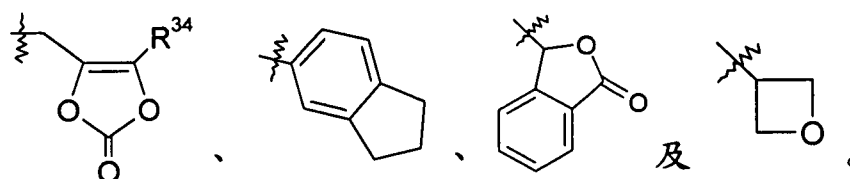


在另一特定實施例中， R^4 係選自H； $-OH$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基- $COOR^{35}$ ；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基及 $-OCH_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^{35} 為H。在其他實施例中，此等化合物具有式III。

在一個實施例中， R^4 不存在或係選自H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-2}$ 伸烷基- $COOR^{35}$ ； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-CH_2CHOHCH_2OH$ ；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-SCF_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^{35} 為H。在其他實施例中，此等化合物具有

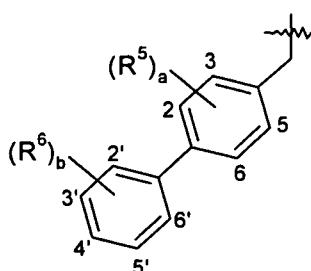
式 III。

在另一實施例中， R^4 係選自 $-OCH_2OC(O)CH_3$ ；
 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COOR^{35}$ ；及經至少一個
 $-COOR^{35}$ 基團取代之苯基或苯甲基；其中 R^{35} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷
基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基、 $-C_{3-7}$
環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$
伸烷基 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉
基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、



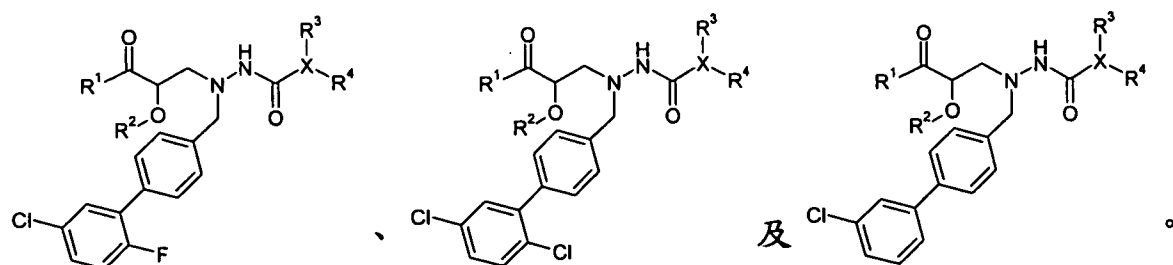
在本發明之一個態樣中，此等化合物可特別適用作前藥
或本文所述之合成程序中之中間物。在其他實施例中，此
等化合物具有式 III。

R^5 及 R^6 基團之編號如下：



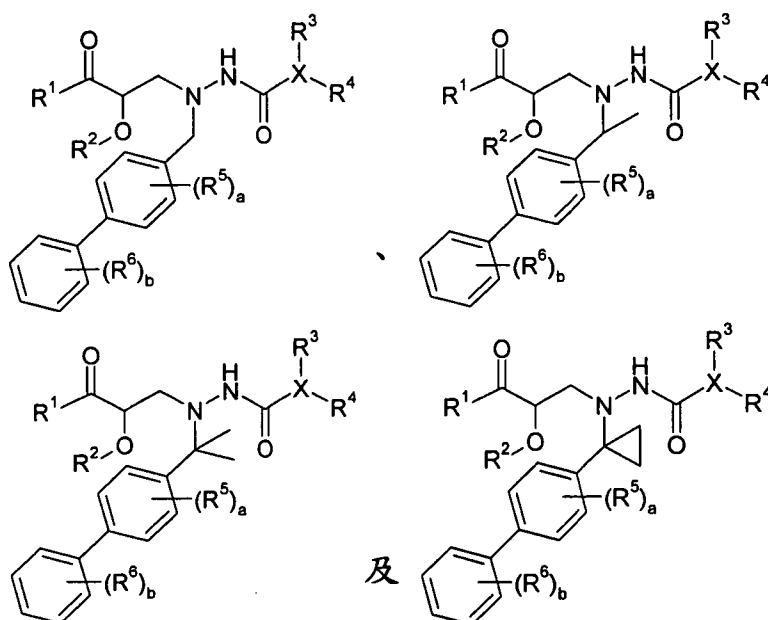
整數「a」為0或1。 R^5 部分當存在時係選自鹵基、
 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及 $-CN$ 。在一個實施例中，a為0。在另一實施
例中，a為1，且 R^5 係選自鹵基及 $-CN$ ，諸如2-氯、2-氟、3-
氯基、3-氯或3-氟。整數「b」為0或整數1至3。 R^6 部分當
存在時獨立地選自鹵基、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及 $-CF_3$ 。在

一個實施例中，b為0。在另一實施例中，b為1且R⁶係選自Cl、F、-OH、-CH₃、-OCH₃及-CF₃，諸如2'-氯、3'-氯、2'-氯、3'-氯、2'-羥基、3'-羥基、3'-甲基、2'-甲氧基或3'-三氯甲基。在一個實施例中，b為2且R⁶為2'-氯-5'-氯、2',5'-二氯、2',5'-二氯、2'-甲基-5'-氯、3'-氯-5'-氯、3'-羥基-5'-氯、3',5'-二氯、3',5'-二氯、2'-甲氧基-5'-氯、2'-甲氧基-5'-氯、2'-羥基-5'-氯、2'-氯-3'-氯、2'-羥基-5'-氯或2'-羥基-3'-氯；且在另一實施例中，b為2且各R⁶獨立地為鹵基、-OH、-CH₃或-OCH₃，例如2'-氯-5'-氯、2',5'-二氯、2'-甲基-5'-氯、3'-羥基-5'-氯、3',5'-二氯、3',5'-二氯、2'-甲氧基-5'-氯、2'-甲氧基-5'-氯、3'-氯-5'-氯、2'-羥基-5'-氯、2'-氯-3'-氯、2'-羥基-5'-氯或2'-羥基-3'-氯。在另一實施例中，b為3且各R⁶獨立地為鹵基或-CH₃，諸如2'-甲基-3',5'-二氯或2'-氯-3'-甲基-5'-氯。在另一實施例中，a為1且b為1且R⁵及R⁶獨立地為鹵基，例如3-氯及3'-氯。在其他實施例中，此等化合物具有式III。特別相關的是下式化合物：



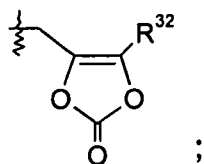
其中聯苯上之亞甲基連接基團視情況經一或兩個-C₁₋₆烷基或環丙基取代。舉例而言，在一個實施例中，聯苯上之亞甲基連接基團未經取代；在另一實施例中，聯苯上之亞

甲基連接基團經一個 $-C_{1-6}$ 烷基(例如 $-\text{CH}_3$)取代；且在另一實施例中，聯苯上之亞甲基連接基團經兩個 $-C_{1-6}$ 烷基(例如兩個 $-\text{CH}_3$ 基團)取代；在另一實施例中，聯苯上之亞甲基連接基團經環丙基取代。此等實施例分別描述為：



在另一實施例中， R^1 為 OR^7 ； R^2 為 H ； X 係選自吡唑、三唑、苯并三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、噻吩、嘧啶及吡啶基三唑； R^3 不存在或係選自 H ；鹵基； $-\text{C}_{0-5}$ 伸烷基 $-\text{OH}$ ； $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基； $-\text{C}_{0-2}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ； $-\text{C}_{0-1}$ 伸烷基 $-\text{COOR}^{21}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ； $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{24}$ ； $=\text{O}$ ；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{OCH}_3$ 之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基； R^4 係選自 H ； $-\text{OH}$ ； $-\text{C}_{1-2}$ 伸烷基 $-\text{COOR}^{35}$ ；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基及 $-\text{OCH}_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基； a 為 0；或 a 為 1 且 R^5 係選自鹵基及 $-\text{CN}$ ； b 為 0；或 b 為 1 且 R^6 係選自 Cl 、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ；或 b 為

2且各 R^6 獨立地為鹵基、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ；或 b 為3且各 R^6 獨立地為鹵基或 $-CH_3$ ； R^7 係選自 H 、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基及

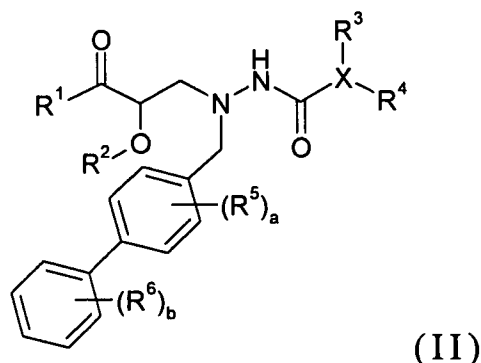


R^{32} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{20} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{21} 為 H ； R^{22} 為 H 或 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{23} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 及 $-C_{0-1}$ 伸烷基- C_{3-7} 環烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成視情況經鹵基或 $-OH$ 取代且視情況在環中含有氧原子之飽和或部分不飽和- C_{3-5} 雜環； R^{24} 為經 $-OCH_3$ 取代之苯基；且 R^{35} 為 H 。

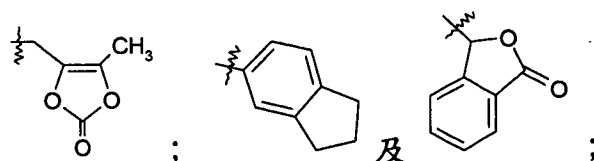
在另一實施例中， R^1 為 OR^7 ； R^2 為 H ； X 係選自吡唑、三唑、苯并三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、噻嗪及嘧啶； R^3 不存在或係選自 H ；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基- $-OH$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $-O-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基- $-COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ；經一或兩個獨立地選自鹵基、 $-OH$ 及 $-OCH_3$ 之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基； R^4 係選自 H 、 $-OH$ 及視情況經鹵基取代之苯基； a 為0；或 a 為1且 R^5 為鹵基； b 為0；或 b 為1且 R^6 為鹵基或 $-CH_3$ ；或 b 為2且各 R^6 獨立地為鹵基、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ； R^{20} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{21} 為 H ； R^{22} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{23} 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{0-1}$ 伸烷基- $-C_{3-7}$ 環烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成視情況經鹵基或 $-OH$ 取代之飽和- C_{3-5} 雜環； R^{24} 為經 $-OCH_3$

取代之苯基；且 R^7 係如對於式I所定義。

一組特定式I化合物為2010年12月15日申請之美國臨時申請案第61/423,175號中所揭示者。此組包括式II化合物：

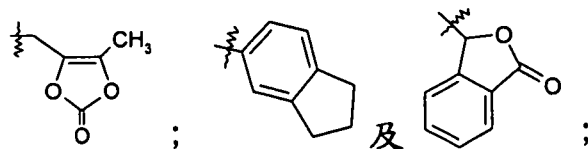


其中： R^1 係選自 $-OR^7$ 及 $-NR^8R^9$ ； R^7 係選自H； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基； $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-(CH_2)_2OCH_3$ ； $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OC(O)R^{10}$ ； $-CH_2-$ 吡啶； $-CH_2-$ 吡咯啶； $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉； $-C_{1-6}$ 伸烷基- SO_2-C_{1-6} 烷基；



其中 R^{10} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-O-C_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $-O-$ 苯基、 $-NR^{12}R^{13}$ 及 $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ ；且 R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基及苯甲基，或 R^{12} 及 R^{13} 一起成為 $-(CH_2)_{3-6}-$ ； R^8 係選自H； $-OH$ ； $-OC(O)R^{14}$ ； $-CH_2COOH$ ； $-O-$ 苯甲基；吡啶基及 $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ ；其中 R^{14} 係選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-OCH_2-C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2O-C_{6-10}$ 芳基及 $-NR^{15}R^{16}$ ；且 R^{15} 及 R^{16} 獨立地選自H及

-C₁₋₄烷基；R⁹係選自H；-C₁₋₆烷基及-C(O)R¹⁷；其中R¹⁷係選自H；-C₁₋₆烷基；-C₃₋₇環烷基；-C₆₋₁₀芳基及-C₁₋₉雜芳基；R²為H或連同R¹一起形成-OCHR¹⁸R¹⁹-或-NHC(O)-；其中R¹⁸及R¹⁹獨立地選自H、-C₁₋₆烷基及-O-C₃₋₇環烷基，或R¹⁸及R¹⁹一起形成=O；X為-C₁₋₉雜芳基或部分不飽和-C₃₋₅雜環；R³不存在或係選自H；鹵基；-C₀₋₅伸烷基-OH；-NH₂；-C₁₋₆烷基；-C₃₋₇環烷基；-C₀₋₁伸烷基-O-C₁₋₆烷基；-C(O)R²⁰；-C₀₋₁伸烷基-C(O)OR²¹；-C(O)NR²²R²³；-NHC(O)R²⁴；視情況經一個選自鹵基、-CF₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃及苯基之基團取代之苯基；萘基；吡啶；吡嗪；視情況經甲基取代之吡啶；視情況經甲基取代之噻吩；及呋喃；且R³存在時連接於碳原子；R²⁰係選自H及-C₁₋₆烷基；R²¹係選自H；-C₁₋₆烷基；-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基；-C₁₋₃伸烷基-C₁₋₉雜芳基；-C₃₋₇環烷基；-(CH₂)₂OCH₃；-C₁₋₆伸烷基-OC(O)R²⁵；-CH₂-吡啶；-CH₂-吡咯啶；-C₀₋₆伸烷基嗎啉；-C₁₋₆伸烷基-SO₂-C₁₋₆烷基；



其中R²⁵係選自-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₃₋₇環烷基、-O-C₃₋₇環烷基、苯基、-O-苯基、-NR²⁷R²⁸及-CH(NH₂)CH₂COOCH₃；且R²⁷及R²⁸獨立地選自H、-C₁₋₆烷基及苯甲基，或R²⁷及R²⁸一起成為-(CH₂)₃₋₆-；R²²及R²³獨立地選自H；-C₁₋₆烷基；-CH₂COOH；-(CH₂)₂OH；-(CH₂)₂OCH₃；-(CH₂)₂SO₂NH₂；

$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及 $-(\text{CH}_2)_2$ -咪唑；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成視情況經 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{CONH}_2$ 取代且視情況在環中含有氧原子之飽和或部分不飽和 $-\text{C}_{3-5}$ 雜環； R^{24} 係選自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；經 $-\text{OCH}_3$ 取代之苯基；及吡啶； R^4 係選自 H ； $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；經一或多個選自鹵基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{SCF}_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^4 連接於碳或氮原子； a 為0或1； R^5 為鹵基或 $-\text{CF}_3$ ；且 b 為0或1； R^6 為鹵基；或其醫藥學上可接受之鹽。

此外，相關之特定式I化合物包括以下實例中所闡述者以及其醫藥學上可接受之鹽。

一般性合成程序

本發明化合物可使用下列一般性方法、實例中闡述之程序自易於獲得之起始物質製備，或使用一般技術者已知之其他方法、試劑及起始物質加以製備。儘管下列程序可說明本發明之特定實施例，但應瞭解本發明之其他實施例可使用相同或類似方法或使用一般技術者已知之其他方法、試劑及起始物質類似地加以製備。亦應瞭解除非另外陳述，否則在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)的情況下，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環境溫度相關之範圍內的溫度且通常在約 18°C 至約 30°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。儘管最佳反應條件將通常視所用之各種反應參數，諸如特定反應物、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確定適合反應條件。

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此等官能基及脫除其保護基之條件及試劑在此項技術中已熟知。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，眾多保護基及其引入及移除描述於T. W. Greene 及 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第四版, Wiley, New York, 2006及其中引用之參考文獻中。

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)第三丁氧基羰基(BOC)、三苯甲基(Tr)、苯甲氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧基羰基(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。羥基保護基適於防止在羥基處發生不合需要之反應，且實例包括(但不限於)C₁₋₆烷基；矽烷基，包括三C₁₋₆烷基矽烷

基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)及第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)；酯(鹽基)，包括C₁₋₆烷鹽基，諸如甲鹽基、乙鹽基及特戊鹽基，及芳族鹽基，諸如苯甲鹽基；芳基甲基，諸如苯甲基(Bn)、對甲氧基苯甲基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)及二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；及其類似基團。

標準脫除保護基技術及試劑用於移除保護基，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之酸，且當羧基保護基為苯甲基時，可使用H₂/Pd/C。BOC胺基保護基可使用諸如TFA之酸性試劑在DCM或含HCl之1,4-二噁烷中加以移除，而Cbz胺基保護基可藉由採用催化氫化條件，諸如H₂(1大氣壓)及10% Pd/C於醇性溶劑(「H₂/Pd/C」)中加以移除。當羥基保護基為苯甲基時，通常使用H₂/Pd/C，而當羥基保護基為鹽基時，通常使用NaOH。

適用於此等流程中之鹼(為了說明而非限制)包括碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸鈉、三乙胺、吡啶、1,8-二氮二環-[5.4.0]十一-7-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。

適用於此等流程中之惰性稀釋劑或溶劑(為了說明而非限制)包括四氫呋喃(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)、

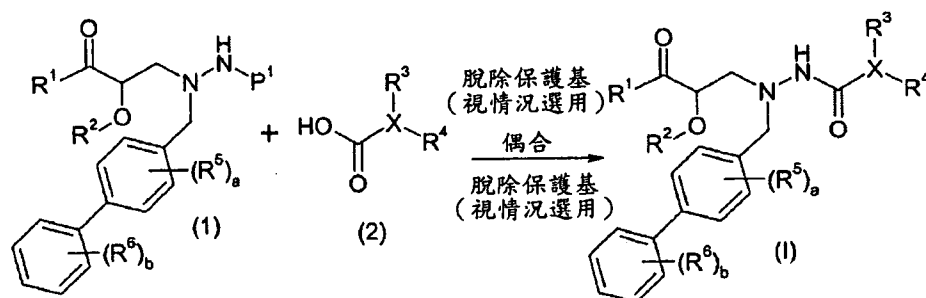
甲苯、二氯甲烷(DCM)、氯仿(CHCl_3)、四氯化碳(CCl_4)、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水及其類似物。

適合羧酸/胺偶合試劑包括六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷(BOP)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(N-吡咯啶基)磷(PyBOP)、六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎢(HATU)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺(EDCI)、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。

所有反應皆通常在約 -78°C 至 100°C 之範圍內之溫度下，例如在室溫下進行。反應可使用薄層層析(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，或可花費數小時，通常1-2小時且長達48時間。在完成後，所得混合物或反應產物可進一步處理以獲得所要產物。舉例而言，可對所得混合物或反應產物執行一或多個下列程序：濃縮或分配(例如分配於EtOAc與水之間或分配於含5% THF之EtOAc與1 M磷酸之間)；萃取(例如用EtOAc、 CHCl_3 、DCM、氯仿萃取)；洗滌(例如用飽和NaCl水溶液、飽和 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 (5%)、 CHCl_3 或1 M NaOH洗滌)；乾燥(例如經 MgSO_4 、 Na_2SO_4 乾燥或真空乾燥)；過濾；結晶(例如自EtOAc及己烷結晶)；濃縮(例如真空濃縮)；及/或純化(例如矽膠層析、急驟層析、製備型HPLC、逆相HPLC或結晶)。

為了說明，式I化合物以及其鹽可如流程I中所示加以製備：

流程 I



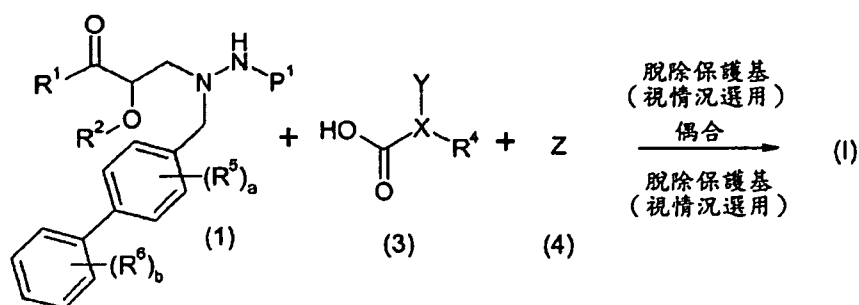
方法包含使化合物1與化合物2偶合之步驟，其中 R^1 - R^6 、 X 、 a 及 b 係如對於式I所定義，且 P^1 為H或適合胺基保護基，其實例包括第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基。當 P^1 為胺基保護基時，方法另外包含在偶合步驟之前或在偶合步驟原位脫除式1化合物之保護基。

在 R^1 為諸如 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 之基團之情況下，偶合步驟之後可為脫除保護基步驟以提供 R^1 為諸如 $-\text{OH}$ 之基團之式I化合物。因此，一種製備本發明化合物之方法涉及使化合物1與2偶合，其中視情況選用脫除保護基步驟，以形成式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

製備化合物1之方法在實例中加以描述。化合物2通常可購得或可使用此項技術中已知之程序製備。

式I化合物以及其鹽亦可如流程II中所示加以製備：

流程 II

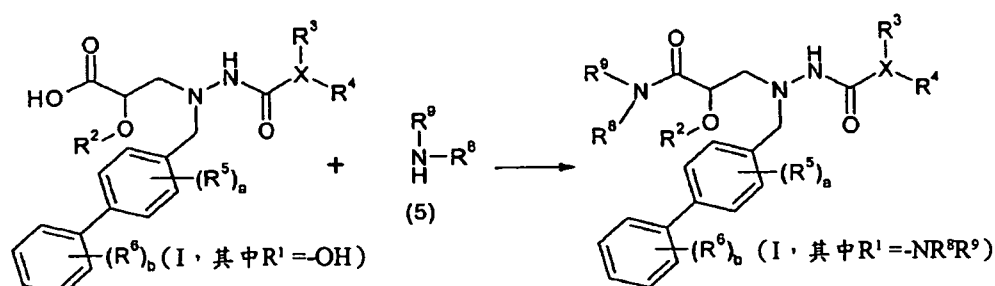


在第一步驟中，化合物 1 與化合物 3 偶合且化合物 3 偶合於化合物 4，其中 Y 與 Z 原位反應以形成 R³ 部分。舉例而言，當 R³ 為 -C(O)NR²²R²³ 時，Y 為 -COOH 且 Z 為 HNR²²R²³。或者，化合物 3 首先偶合於化合物 4，且所得化合物然後與化合物 1 偶合。如同流程 I 一樣，在 R¹ 為諸如 -OCH₃ 或 -OCH₂CH₃ 之基團之情況下，偶合步驟之後可為脫除保護基步驟以提供 R¹ 為諸如 -OH 之基團之式 I 化合物。因此，一種製備本發明化合物之方法涉及使化合物 1、2 及 3 偶合，其中視情況選用脫除保護基步驟，以形成式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物 3 及 4 通常可購得或可使用此項技術中已知之程序製備。

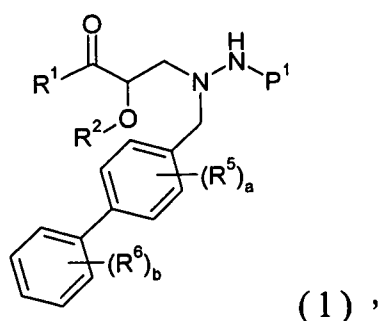
式 I 化合物以及其鹽亦可如流程 III 中所示加以製備：

流程 III

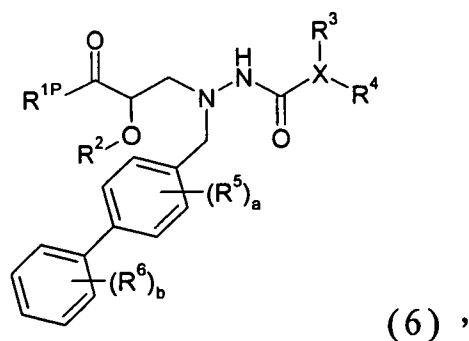


此外，如同流程I及II一樣，此為 R^1 為-OH之式I化合物與化合物5之間的用以產生 R^1 為-NR⁸R⁹之式I化合物之標準偶合反應。

咸信本文所述之某些中間物具有新穎性且因此，提供此等化合物作為本發明之其他態樣，包括例如式1化合物或其鹽：

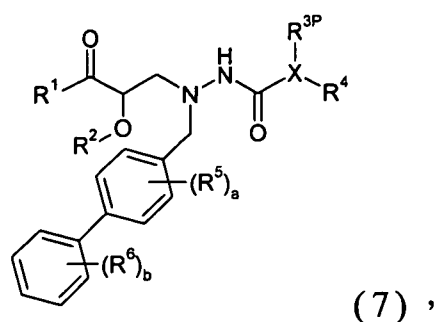


其中 P^1 為H或選自第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基之胺基保護基；且 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、a及b係如對於式I所定義。本發明之另一中間物具有式6或呈其鹽形式：

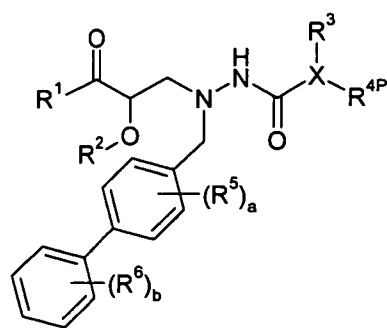


其中 R^{1P} 係選自-O-P³、-NHP²及-NH(O-P⁴)；其中 P^2 為選自第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基之

胺基保護基； P^3 為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基； P^4 為選自 $-C_{1-6}$ 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、 $-C_{1-6}$ 烷醯基、苯甲醯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基及二苯基甲基之羥基保護基；且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 a 、 b 及 X 係如對於式I所定義。本發明之另一中間物具有式7或呈其鹽形式：

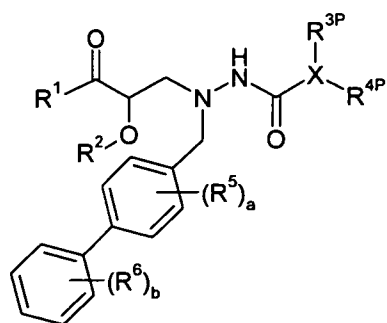


其中 R^{3P} 係選自 $-C_{0-5}$ 伸烷基 $-O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ 伸烷基 $-COO-P^3$ 及經 $-O-P^4$ 取代之苯基； P^3 為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基； P^4 為選自 $-C_{1-6}$ 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、 $-C_{1-6}$ 烷醯基、苯甲醯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基及二苯基甲基之羥基保護基；且 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 a 、 b 及 X 係如對於式I所定義。本發明之另一中間物具有式8或呈其鹽形式：



(8),

其中 R^{4P} 係選自 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COO-P^3$ ；及經 $-COO-P^3$ 取代之苯基或苯甲基； P^3 為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基； P^4 為選自 $-C_{1-6}$ 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、 $-C_{1-6}$ 烷酯基、苯甲酯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基及二苯基甲基之羥基保護基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 a 、 b 及 X 係如對於式 I 所定義。本發明之另一中間物具有式 9 或呈其鹽形式：



(9),

其中 R^{3P} 係選自 $-C_{0-5}$ 伸烷基 $-O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ 伸烷基 $-COO-P^3$ 及經 $-O-P^4$ 取代之苯基； R^{4P} 係選自 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COO-P^3$ ；及經 $-COO-P^3$ 取代之苯基或苯甲基； P^3 為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基； P^4 為選自 $-C_{1-6}$ 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷

基、 $-C_{1-6}$ 烷醯基、苯甲醯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芡基甲基及二苯基甲基之羥基保護基；且 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、a、b及X係如對於式I所定義。因此，製備本發明化合物之另一方法涉及脫除式1、6、7、8、9化合物或其鹽之保護基。

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之其他詳情在下述實例中加以描述。

效用

本發明化合物具有腦啡肽酶(NEP)抑制活性，亦即該等化合物能夠抑制酶催化活性。在另一實施例中，化合物對血管收縮素轉化酶不展現顯著抑制活性。式I化合物可為活性藥物以及前藥。因此，當論述本發明化合物之活性時，應瞭解任何此等前藥一旦經代謝即具有預期活性。

化合物抑制NEP活性之能力之一種量度為抑制常數(pK_i)。 pK_i 值為解離常數(K_i)之以10為底之負對數，其通常以莫耳單位加以報導。特別相關之本發明化合物為對NEP之 pK_i 大於或等於6.0之化合物，特定言之 pK_i 大於或等於7.0之化合物，且甚至更特定言之 pK_i 大於或等於8.0之化合物。在一個實施例中，相關化合物之 pK_i 在6.0-6.9之範圍內；在另一實施例中，相關化合物之 pK_i 在7.0-7.9之範圍內；在另一實施例中，相關化合物之 pK_i 在8.0-8.9之範圍內；且在另一實施例中，相關化合物之 pK_i 在大於或等於9.0之範圍內。此等值可藉由此項技術中熟知以及本文所述之分析中之技術測定。

化合物抑制NEP活性之能力之另一量度為表觀抑制常數(IC_{50})，其為使NEP酶對受質之轉化受半數最大抑制之化合物的莫耳濃度。 pIC_{50} 值為 IC_{50} 之以10為底之負對數。特別相關之本發明化合物包括展現對NEP之 pIC_{50} 大於或等於約5.0之化合物。相關化合物亦包括對NEP之 $pIC_{50} \geq$ 約6.0或對NEP之 $pIC_{50} \geq$ 約7.0之化合物。在另一實施例中，相關化合物對NEP之 pIC_{50} 在約7.0-11.0之範圍內；且在另一實施例中，在約8.0-11.0之範圍內，諸如在約8.0-10.0之範圍內。

應注意在一些情況下，本發明化合物可能具有微弱NEP抑制活性。在此等情況下，熟習此項技術者應認識到此等化合物仍然具有作為研究工具之效用。

確定本發明化合物之性質，諸如NEP抑制活性之例示性分析描述於實例中且(為了說明而非限制)包括量測NEP抑制之分析(描述於分析1中)。適用第二分析包括量測ACE抑制(亦描述於分析1中)及胺基肽酶P(APP)抑制(描述於Sulpizio等人, (2005) *JPET* 315:1306-1313中)之分析。評估麻醉大鼠中ACE及NEP活體內抑制效能之藥力學分析描述於分析2中(亦參見Seymour等人, (1985) *Hypertension* 7(增刊 I):I-35-I-42及Wigle等人, (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528)，其中ACE抑制量測為血管收縮素I加壓反應之抑制百分比且NEP抑制量測為尿環3',5'-單磷酸鳥苷(cGMP)輸出量之增加。

存在許多活體內分析可用於確定本發明化合物之其他效

用。有知覺之自發性高血壓大鼠(SHR)模型為一種腎素(renin)依賴性高血壓模型，且描述於分析3中。亦參見Intengan等人，(1999) *Circulation* 100(22):2267-2275及Badyal等人，(2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362。有知覺之乙酸去氧皮質酮-鹽(DOCA-鹽)大鼠模型為一種適用於量測NEP活性之容量依賴性高血壓模型，且描述於分析4中。亦參見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-鹽模型特別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預防或延遲血壓上升之能力。Dahl鹽敏感性(DSS)高血壓大鼠模型為一種對膳食性鹽(NaCl)敏感之高血壓模型，且描述於分析5中。亦參見Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763。描述於例如Kato等人，(2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1):18-23中之大鼠野百合鹼(monocrotaline)肺動脈性高血壓模型為一種治療肺動脈性高血壓之臨床功效之可靠預測模型。心臟衰竭動物模型包括心臟衰竭DSS大鼠模型及主動脈-腔靜脈瘻模型(動靜脈吻合(AV shunt))，主動脈-腔靜脈瘻模型描述於例如Norling等人，(1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044中。其他動物模型(諸如熱板、甩尾(tail-flick)及福馬林測試)以及神經病變性疼痛之脊神經結紮(SNL)模型可用於量測本發明化合物之止痛性質。參見例如Malmberg等人，(1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15。

預期本發明化合物會在以上所列之任何分析或具有類似特性之分析中抑制NEP酶。因此，以上提及之分析適用於確定本發明化合物之治療效用，例如其作為抗高血壓藥劑或止瀉藥劑之效用。本發明化合物之其他性質及效用可使用熟習此項技術者熟知之其他活體外及活體內分析加以證明。式I化合物可為活性藥物以及前藥。因此，當論述本發明化合物之活性時，應瞭解任何此等前藥在分析中可能不展現預期活性，但預期其一旦經代謝，即展現所要活性。

預期本發明化合物適用於治療及/或預防對NEP抑制起反應之醫學病狀。因此，預期罹患藉由抑制NEP酶或藉由增加其肽受質之含量加以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加以治療。舉例而言，預期此等化合物藉由抑制NEP可增強NEP代謝產生內源性肽(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))之生物效應。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。

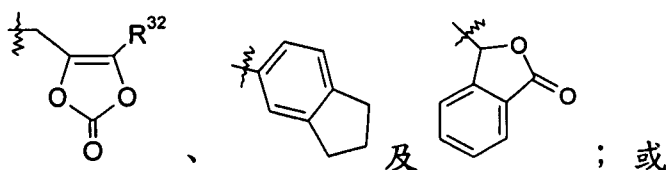
在本發明之一個實施例中，罹患藉由抑制NEP酶加以治療之疾病或病症之患者係藉由投與呈其活性形式之本發明化合物，亦即式I化合物加以治療，其中 R^1 係選自 $-OR^7$ 及 $-NR^8R^9$ ， R^7 為H， R^8 為H或 $-OH$ ， R^9 為H，且 R^2-R^6 、 a 、 b 及

X係如對於式I所定義。

在另一實施例中，患者係藉由投與在活體外代謝以形成式I化合物之化合物加以治療，其中 R^1 係選自 $-OR^7$ 及 $-NR^8R^9$ ， R^7 為H， R^8 為H或 $-OH$ ， R^9 為H，且 R^2-R^6 、a、b及X係如對於式I所定義。

在另一實施例中，患者係藉由投與在 R^1 基團處呈其前藥形式之本發明化合物，亦即式I化合物加以治療，其中：

R^1 為 $-OR^7$ ；且 R^7 係選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{1-9}$ 雜芳基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、



R^1 為 $-NR^8R^9$ ； R^8 係選自 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -苯甲基、吡啶基及 $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ ；且 R^9 為H；或

R^1 為 $-NR^8R^9$ ； R^8 係選自 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -苯甲基、吡啶基及 $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ ；且 R^9 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)R^{17}$ ；

R^1 為 $-NR^8R^9$ ； R^8 係選自H或 $-OH$ ；且 R^9 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-C(O)R^{17}$ ；

R^1 為 $-OR^7$ 且 R^2 連同 R^7 一起形成 $-CR^{18}R^{19}-$ ；或

R^1 為 $-NR^8R^9$ 且 R^2 連同 R^8 一起形成 $-C(O)-$ ；

且 R^{10} 、 $R^{12}-R^{17}$ 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^3-R^6 、a、b及X係如對於式I所定義。

心血管疾病

預期本發明化合物可藉由增強血管活性肽，如利尿鈉肽及緩激肽之效應而適用於治療及/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。特別相關之心血管疾病包括高血壓及心臟衰竭。高血壓(為了說明而非限制)包括：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，包括肺動脈性高血壓；及頑固性高血壓。心臟衰竭(為了說明而非限制)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)；及急性及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，特定言之原發性高血壓或肺動脈性高血壓之方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物。

對於治療原發性高血壓，治療有效量通常為足以降低患者之血壓之量。此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，化合物與其他治療劑組合投與，該等其他治療劑諸如醛固酮(aldosterone)拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑及雙重作用性血管收縮素轉化酶/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、抗糖尿病藥劑、抗脂質藥劑、抗血栓藥劑、AT₁受體拮抗劑及雙重作用性AT₁受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑、β₁-腎上腺素激導性受體拮抗劑、雙重作用性β-腎上腺素激導性受體拮抗劑/α₁-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(詳言之PDE-V抑制劑)、前列腺素(prostaglandin)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，本發明化合物與AT₁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，本發明化合物與AT₁受體拮抗劑組合且用於治療伴有腎病之高血壓。

對於治療肺動脈性高血壓，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良患者之運動能力。舉例而言，在一臨床配置中，治療有效量可為改良患者舒適步行6分鐘之時期(涵蓋約20-40公尺之距離)之能力的量。當用於治療肺動脈性高血壓時，化合物可與其他治療劑組合投與，該等其他治療劑諸如α-腎上腺素激導性拮抗劑、β₁-腎上腺素激導性受體拮抗劑、β₂-腎上腺素激導性受體促效劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、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性高血壓。

本發明之另一實施例係關於一種治療心臟衰竭，特定言之充血性心臟衰竭(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/或改良腎功能之量。在一臨床配置中，治療有效量可為足以改良心臟血液動力學，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，化合物係以靜脈內劑型投與。當用於治療心臟衰竭時，化合物可與其他治療劑組合投與，該等其他治療劑諸如腺苷受體拮抗劑、晚期糖基化終點產物阻斷劑、醛固酮拮抗劑、AT₁受體拮抗劑、β₁-腎上腺素激導性受體拮抗劑、雙重作用性β-腎上腺素激導性受體拮抗劑/α₁-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、及血管加壓素(vasopressin)受體拮抗劑。在本發明之一個特定實施例中，本發明化合物與醛固酮拮抗劑、β₁-腎上腺素激導性受體拮抗劑、AT₁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

預期本發明化合物可作為NEP抑制劑來抑制內源性腦啡肽之降解且因此此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，本發明化合物可與一或多種其他止瀉療法組合。

腎病

預期本發明化合物可藉由增強血管活性肽，如利尿鈉肽及緩激肽之效應來增強腎功能(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。特別相關之腎病包括糖尿病性腎病變、慢性腎臟疾病、蛋白尿及特定言之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，諸如血管收縮素轉化酶抑制劑、AT₁受體拮抗劑及利尿劑組合投與。

預防性療法

由於利尿鈉肽具有抗肥大及抗纖維變性效應(參見 Potter 等人，(2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191:341-366)，因此亦預期本發明化合物可藉由增強利尿鈉肽之效應而適用於預防性療法，例如心肌梗塞之後預防

心機能不全之進展、血管成形術之後預防動脈再狹窄、血管手術之後預防血管壁變厚、預防動脈粥樣硬化及預防糖尿病性血管病變。

青光眼

預期本發明化合物可藉由增強利尿鈉肽之效應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, 本發明化合物可與一或多種其他抗青光眼藥劑組合。

減輕疼痛

預期本發明化合物可作為NEP抑制劑來抑制內源性腦啡肽之降解且因此此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, 本發明化合物可與一或多種其他鎮痛藥物組合, 該等藥物諸如胺基肽酶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_{1D}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, 因此亦預期其適用作止咳劑以及適用於治療與以下相關之門靜脈高血壓: 肝硬化(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(參見 Noble 等人, (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159)、月經失調、早產(preterm labor)、子癰前症(pre-eclampsia)、子宮內膜異位、生殖病症(例如男性及女性不育症、多囊性卵巢症候群、植入失敗(implantation failure))及男性及女性性功能障礙, 包括男性勃起功能障礙及女性性喚醒病症。更詳言之, 預期本發明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), 其常定義為女性患者難以或不能對性表現感到滿意。此涵蓋多種不同女性性功能障礙, (為了說明而非限制)包括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。當用於治療此等病症, 尤其女性性功能障礙時, 本發明化合物可與一或多種下列第二藥劑組合: 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。歸因於本發明化合物之NEP抑制性質, 亦預期其具有消炎性質, 且預期其具有如此效用, 尤其與士他汀(statin)組合使用時。

新近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, 歸因於本發明化合物之NEP抑制性質, 亦預期其適用於預防由糖尿病或膳食誘發性肥胖症引起之神經損害。

本發明化合物之每劑投與量或每天總投與量可預先確定或其可基於個別患者、考慮眾多因素加以確定, 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，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、遏制或減輕疾病或醫學病狀之症狀所必需之時期。經受此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已熟知且易由治療醫師獲得。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之持續時間。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、劑量及療法之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要有效性之最低量活性藥劑且另外，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

因為本發明化合物具有NEP酶抑制活性，所以此等化合物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，以便例如研究NEP酶或其肽受質起作用之疾病。具有NEP酶之任何適合生物系統或樣品皆可用於可活體外或活體內進行之此等研究中。適於此等研究之代表性生物系統或樣品包括(但不限於)細胞、細胞提取物、質膜、組

織樣品、經分離器官、哺乳動物(諸如小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、狗、豬、人類等)及其類似物，其中哺乳動物特別相關。在本發明之一個特定實施例中，哺乳動物中之NEP酶活性係藉由投與NEP抑制量之本發明化合物加以抑制。本發明化合物亦可藉由使用此等化合物進行生物分析而用作研究工具。

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。在生物系統或樣品暴露於化合物之後，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酶之效應。暴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)。量測某一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影響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要結果所必需之化合物之活性程度以及量，亦即NEP酶抑制量。通常，確定步驟將涉及確定抑制NEP酶之效應。

另外，本發明化合物可用作評估其他化合物之研究工具，且因此亦適用於篩檢分析中以發現例如具有NEP抑制活性之新穎化合物。以此方式，本發明化合物用作分析中之標準物以允許比較用測試化合物獲得之結果及用本發明

化合物獲得之結果來鑑別具有大約相等或較高活性之彼等測試化合物(若存在)。舉例而言，對一種測試化合物或一組測試化合物之 pK_i 資料與本發明化合物之 pK_i 資料進行比較以鑑別具有所要性質之彼等測試化合物(若存在)，例如 pK_i 值約等於或高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資料(使用適當分析)與分析測試資料作為各別實施例以鑑別相關測試化合物。因此，可在生物分析中藉由包含以下步驟之方法評估測試化合物：(a)用測試化合物進行生物分析以提供第一分析值；(b)用本發明化合物進行該生物分析以提供第二分析值；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)之該第一分析值與來自步驟(b)之該第二分析值進行比較。例示性生物分析包括NEP酶抑制分析。

醫藥組合物及調配物

本發明化合物通常以醫藥組合物或調配物形式向患者投與。此等醫藥組合物可藉由任何可接受之投藥途徑向患者投與，包括(但不限於)經口、經直腸、經陰道、經鼻、吸入、局部(包括經皮)、經眼及非經腸投藥模式。另外，本發明化合物可例如經口以每天多次劑量(例如每日兩次、三次或四次)、單次每日劑量或單次每週劑量投與。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)皆可用於本文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化合物之醫藥組合物。必要時，組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。當論述組合物時，「本發明化合物」在本文中亦可稱為「活性藥劑」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「活性藥劑」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至95 wt%之活性藥劑，包括約0.01至30 wt%，諸如約0.01至10 wt%，其中實際量視調配物自身、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%之活性藥劑。

任何習知載劑或賦形劑皆可用於本發明之醫藥組合物中。選擇特定載劑或賦形劑、或載劑或賦形劑之組合將視用於治療特定患者之投藥模式或醫學病狀或疾病狀態之類型而定。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，此等組合物中使用之載劑或賦形劑可購得。為了進一步說明，習知調配技術描述於：*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)下列各物：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；粉末狀黃耆膠；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藥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。所得均一摻合之混合物接著可使用習知程序及設備成形為或裝入錠劑、膠囊、丸劑、罐、藥筒、分配器及其類似物中。

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、顆粒劑；於水性或非水性

液體中之溶液或懸浮液；水包油型或油包水型液體乳液；醑劑或糖漿；及其類似形式；各自含有預定量之活性藥劑。

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藥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劑包括用於腸溶包衣之包衣劑，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之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、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 (lecithin)、沒食子酸丙酯、 α -生育酚 (alpha-tocopherol) 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藥劑之緩慢釋放或控制釋放。此外，本發明之醫藥組合物可含有乳濁劑，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藥劑。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性藥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例如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藥劑及惰性稀釋劑，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(bentonite)、瓊脂-瓊脂及

黃著膠及其混合物。

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要治療效應之預定量的活性藥劑。舉例而言，此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，本發明組合物適於吸入投藥，且通常將呈氣霧劑或散劑形式。通常使用熟知傳遞裝置，諸如噴霧器、乾粉或定劑量吸入器投與此等組合物。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。一種例示性噴霧器調配物包含活性藥劑溶解於載劑中以形成溶液，或活性藥劑經微米尺寸化並與載劑合併而形成具有可呼吸尺寸之微米尺寸化粒子的懸浮液。乾粉吸入器投與呈自由流動粉末形式之活性藥劑，其在吸氣期間分散於患者之氣流中。一種例示性乾粉調配物包含活性藥劑與賦形劑(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)之乾燥摻合物。定劑量吸入器使用壓縮推進劑氣體放出數量經測量之活性藥劑。一種例示性定劑量調配物包含活性藥劑於液化推進劑(諸如氯氟碳化物或氫氟烷烴)中之溶液或懸浮液。此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。此等組合物通常藉由添加經冷凍或加壓之氫氟烷烴至含有活性藥劑、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，使活性藥劑微米尺寸化且接著與推進劑合併。或者，懸浮液調配物可藉由使活性藥劑之微米尺寸化粒子上之界面活性劑塗層噴霧乾燥加以製備。調配物接著裝入形成吸入器之一部分的氣霧劑罐中。

本發明化合物亦可非經腸(例如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或腹膜內注射)投與。對於此投藥，活性藥劑係以無菌溶液、懸浮液或乳液形式提供。製備此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，例如使酯及醯胺鍵之水解、或可存在於化合物中之硫醇之二聚化最小或避免。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。適合環糊精包括含有6個或6個以上在1,4位置經鍵聯連接的 α -D-葡萄糖呋喃糖單元的環狀分子，在澱粉酶、 β -環糊精或環庚直鏈澱粉中同樣如此。例示性環糊精包括環糊精衍生物，諸如羥丙基及磺酸丁基醚環糊精，諸如羥丙基- β -環糊精及磺酸丁基醚 β -環糊精。此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。

本發明化合物亦可使用已知經皮傳遞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)摻和，且併入貼片或類似傳遞系統中。必要時，在此等經皮組合物中可使用其他賦形劑，包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑。

第二藥劑

本發明化合物可單獨用於治療疾病或可與一或多種其他治療劑組合以獲得所要治療效應。因此，在一個實施例中，本發明之醫藥組合物含有與本發明化合物共投與之其他藥物。舉例而言，組合物可另外包含一或多種藥物(亦稱為「第二藥劑」)。此等治療劑在此項技術中已熟知，且包括腺苷受體拮抗劑、 α -腎上腺素激導性受體拮抗劑、 β_1 -腎上腺素激導性受體拮抗劑、 β_2 -腎上腺素激導性受體促效劑、雙重作用性 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑/ α_1 -受體拮抗劑、晚期糖基化終點產物阻斷劑、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、血管收縮素轉化酶抑制劑及雙重作用性血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、血管收縮素轉化酶2活化劑及刺激劑、血管收縮素II疫苗、抗凝劑、抗糖尿病藥劑、止瀉藥劑、抗青光眼藥劑、抗脂質藥劑、鎮痛藥劑、抗血栓藥劑、 AT_1 受體拮抗劑及雙重作用性 AT_1 受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑及多功能血管收縮素受體阻斷劑、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、三環抗抑鬱劑、血管加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化合物、第二活性藥劑及醫藥學上可接受之載劑。第三、第四活性藥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藥療法中通常投與之量。

本發明化合物可與第二活性藥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及不同組合物中，從而同時或在不同時間投與患者。舉例而言，可使用習知程序及設備將本發明化合物與第二活性藥劑組合以形成包含本發明化合物及第二活性藥劑之活性藥劑組合。另外，活性藥劑可與醫藥學上可接受之載劑組合以形成包含本發明化合物、第二活性藥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，活性藥劑可在投與患者之前保持獨立及不同。在此實施例中，藥劑在投藥之前不以物理方式混合在一起，而是以各別組合物形式同時或在不同時間投與。此等組合物可分別包裝或可一起包裝於套組中。當在不同時間投與時，第二藥劑將通常在投與本發明化合物之後24小時內(自投與本發明化合物同時至給藥後約24小時範圍內之任何時間)投與。此亦稱為依序投藥。因此，本發明化合物與另一活性藥劑可使用兩種錠劑(各活性藥劑對應一種錠劑)同時或依序經口投與，其中依序可意謂在投與本發明化合物之後即刻投與或在隨後某一預定時間(例如隨後1小時或隨後3小時)投與。亦預期第二藥劑可在投與本發明化合物之後超過24小時加以投與。或者，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，套組包含含量足以執行本發明方法、包括本發明化合物之第一劑型、及至少一種包括本文闡述之一或多種第二藥劑之其他劑型。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的治療有效量之活性藥劑。

當包括第二藥劑時，其係以治療有效量存在以便其當與本發明化合物共投與時通常以產生治療有益效應之量投與。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

有已經酯化之羧酸基團之化合物。因此，本文所列之第二藥劑意欲包括所有此等形式，且可購得或可使用習知程序及試劑加以製備。

在一個實施例中，本發明化合物係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，本發明化合物係與 α -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)。

本發明化合物亦可與 β_1 -腎上腺素激導性受體拮抗劑(「 β_1 阻斷劑」)組合投與。代表性 β_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)、茛諾洛爾 (indanolol)、拉貝洛爾 (labetolol)、左布諾洛爾 (levobunolol)、甲咧洛爾 (mepindolol)、美替洛爾 (metipranolol)、美托洛爾 (metoprolol)(諸如美托洛爾丁二酸鹽及美托洛爾酒石酸鹽)、莫普洛爾 (moprolol)、納多洛爾 (nadolol)、萘肱洛爾 (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， β_1 拮抗劑係選自阿替洛爾、比索洛爾、美托洛爾、普萘洛爾、索他洛爾及其組合。通常， β_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，本發明化合物係與 β_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)沙丁胺醇(albuterol)、比托特羅(bitolterol)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、咧達卡特羅(indacaterol)、異他林(isoetharine)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、吡布特羅(pirbuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙甲胺醇(salmefamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林

(terbutaline)、維蘭特羅(vilanterol)及其類似物。通常 β_2 -腎上腺素受體促效劑將以足以提供每劑約0.05-500 μg 之量投與。

在一個實施例中，本發明化合物係與晚期糖基化終點產物(AGE)阻斷劑組合投與，該阻斷劑之實例(為了說明而非限制)包括阿拉格布(alagebrium)(或ALT-711)及TRC4149。

在另一實施例中，本發明化合物係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，本發明化合物係與胺基肽酶N或二肽基肽酶III抑制劑組合投與，該抑制劑之實例(為了說明而非限制)包括苯丁抑制素(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(moveltipril)、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抑制劑係選自：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。

在一個實施例中，本發明化合物係與雙重作用性藥劑，諸如血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶(ACE/NEP)抑制劑組合投與，該藥劑之實例包括(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))及其母體化合物；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-26303([*N*-[2-(聯苯-4-基)-1(*S*)-(1*H*-四唑-5-基)乙基]胺基]甲基膦酸)；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)；法西多曲拉(fasidotrilate)；依那普利拉(enalaprilat)；ER-32935((3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-甲基-2(*S*)-硫基戊醯胺基]-5-側氧基全氫化噻唑并[3,2-*a*]氮呋-3-甲酸)；格帕曲拉(gempatrilat)；MDL-101264((4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-(*N*-嗎啉基)乙醯硫基)-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([4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(羧甲基)-3-苯基丙氨基]-6-侧氧基-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢吡啶并 [2,1-a][2] 苯并氮呋 -4- 甲酸) ; 奥帕曲拉 (omapatrilat) ; RB-105(N-[2(S)-(巯基甲基)-3(R)-苯丁基]-L-丙氨酸) ; 山帕曲拉 (sapatrilat) ; SA-898((2R,4R)-N-[2-(2-羧基苯基)-3-(3-巯基丙氨基)噻唑啉-4-基羧基]-L-苯基丙氨酸) ; Sch-50690(N-[1(S)-羧基-2-[N2-(甲磺基)-L-赖氨酸基]乙基]-L-缬氨酸-L-酪氨酸) ; 且亦可包括其组合。在一个特定实施例中, ACE/NEP抑制剂选自: AVE-7688、依那普利拉、法西多曲、法西多曲拉、奥帕曲拉、山帕曲拉及其组合。

在一个实施例中, 本发明化合物係与血管收缩素转化酶 2(ACE2)活化剂或刺激剂组合投与。

在一个实施例中, 本发明化合物係与血管收缩素II疫苗组合投与, 该疫苗之实例包括(但不限于)ATR12181及CYT006-AngQb。

在一个实施例中, 本发明化合物係与抗凝剂组合投与, 该抗凝剂之代表性实例包括(但不限于): 香豆素 (coumarins), 诸如华法林 (warfarin); 肝素 (heparin); 及直接凝血酶抑制剂, 诸如阿加曲班 (argatroban)、比伐卢定 (bivalirudin)、达比加群 (dabigatran) 及来匹卢定 (lepirudin)。

在另一实施例中, 本发明化合物係与抗糖尿病药剂组合投与。代表性抗糖尿病药剂包括可注射药物以及口服有效

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； α -葡糖苷酶(α -glucosidase)抑制劑，諸如糖祿(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，本發明化合物係與止瀉治療劑組合投與。代表性治療選項包括(但不限於)口服復水溶液(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，本發明化合物係與抗青光眼藥劑組合投與。代表性抗青光眼藥劑包括(但不限於)： α -腎上腺素激導性促效劑，諸如溴莫尼定(brimonidine)； β_1 -腎上腺素激導性受體拮抗劑；表面 β_1 阻斷劑，諸如倍他洛爾(betaxolol)、左布諾洛爾(levobunolol)及噻嗎洛爾

(timolol)；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(DMXB-anabaseine)；腎上腺素化合物；縮瞳藥，諸如毛果芸香鹼(pilocarpine)；及前列腺素類似物。

在另一實施例中，本發明化合物係與抗脂質藥劑組合投與。代表性抗脂質藥劑包括(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)；士他汀(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，本發明化合物係與抗血栓藥劑組合投與。代表性抗血栓藥劑包括(但不限於)：阿司匹靈(aspirin)；抗血小板藥劑，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，本發明化合物係與亦稱為血管收縮素II 1型受體阻斷劑(ARB)之AT₁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(enoltasartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、EXP3174、范沙坦(fonsartan)、福拉沙坦(forasartan)、格洛沙坦(glycylosartan)、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(tasartan)、替米沙坦(telmisartan)、鰵沙坦(valsartan)、佐拉沙坦(zolasartan)及其組合。在一特定實施例中，ARB係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、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、鰵沙坦及其組合。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，其中例示性每日劑量範圍為每天20-320 mg。

本發明化合物亦可與雙重作用性藥劑，諸如AT₁受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑(ARB/NEP)抑制劑組合投與，該藥劑之實例包括(但不限於)描述於2008年4月23日申請之均屬於Allegretti等人之美國公開案第2008/0269305號及第2009/0023228號中之化合物，諸如化合物4'-{2-乙氧基-4-

乙基-5-[((S)-2-巯基-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，本發明化合物係與緩激肽受體拮抗劑，例如艾替班特(icatibant)(HOE-140)組合投與。預期此組合療法可提供預防血管性水腫(angioedema)或緩激肽含量升高之其他非所要後果的優點。

在一個實施例中，本發明化合物係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，鈣通道阻斷劑係選自胺氯地平、苜普地爾、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，本發明化合物係與凝乳酶抑制劑，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)組合投與。

在一個實施例中，本發明化合物係與利尿劑組合投與。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(azosemide)、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(ethoxzolamide)、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)、茆達立酮(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⁺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(methylclothiazide)、美替克侖(meticrane)、美托拉宗(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，利尿劑係選自胺氯吡脒、布美他尼、氯噻嗪、氯噻酮、雙氯非那胺、依他尼酸、呋塞米、

氫氣噻嗪、氫氣噻嗪、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)磷醯二肽(phosphoramidon)、CGS 26303及其組合。

在一特定實施例中，本發明化合物係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，本發明化合物係與一或多種亦稱為士他汀之HMG輔酶A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，本發明化合物係與單胺再吸收抑制劑組合投與，該抑制劑之實例(為了說明而非限制)包括去甲

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(desmethylocitalopram)、達泊西汀(dapoxetine)、依地普蘭(escitalopram)(例如依地普蘭草酸鹽)、氟西汀(flouxetine)及氟西汀去甲基代謝物去甲氟西汀(norfluoxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)(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，本發明化合物係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)、環苯紫平(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，本發明化合物係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, Inc.)、烏拉立肽(ularitide)、森德立肽(cenderitide)及

Ogawa等人(2004) *J. Biol. Chem.* 279:28625-31中描述之化合物。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，本發明化合物係與利尿鈉肽清除受體(NPR-C)拮抗劑，諸如SC-46542、cANF(4-23)及AP-811(Veale (2000) *Bioorg Med Chem Lett* 10:1949-52)組合投與。舉例而言，當與NEP抑制劑塞奧芬(thiorphan)組合時，AP-811已展示協同作用(Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17:861-876)。

在另一實施例中，本發明化合物係與腦啡肽酶(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(candoxatril)；坎沙曲拉(candoxatrilat)；右卡多曲(dexecadotril)((+)-N-[2(R)-(乙醯硫基甲基)-3-苯基丙醯基]甘胺酸苯甲酯)；CGS-24128(3-[3-(聯苯-4-基)-2-(膦醯基甲胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-24592((S)-3-[3-(聯苯-4-基)-2-(膦醯基甲胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-25155(N-[9(R)-(乙醯硫基甲基)-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)；描述於Hepworth等人(Pfizer Inc.)之WO 2006/027680中之3-(1-胺甲醯基環己基)丙酸衍生物；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)；膦醯二肽(phosphoramidon)；里曲塞奧芬(retrothiorphan)；RU-42827 (2-(甾基甲基)-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-苯乙基]-L-苯丙胺鹽基]-β-丙胺酸); 塞洛非(sialorphin); SCH-42495(N-[2(*S*)-(乙鹽基硫基甲基)-3-(2-甲基苯基)丙鹽基]-L-甲硫胺酸乙酯); 斯匹洛非(spiorphin); SQ-28132(N-[2-(巯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]白胺酸); SQ-28603(N-[2-(巯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]-β-丙胺酸); SQ-29072(7-[[2-(巯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]庚酸); 塞奧芬(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)丙基胺甲鹽基]-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)丙基胺甲鹽基]環戊基}丙酸); 5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙鹽基胺基)-2-甲基戊酸及5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙鹽基胺基)-2-甲基戊酸乙酯(WO 2007/056546); Khder等人(Novartis AG)之WO 2007/106708中描述之達格魯曲(daglutril)[(3*S*,2'*R*)-3-{1-[2'-(乙氧基羰基)-4'-苯丁基]-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]; 及其組合。在一特定實施例中, NEP抑制劑係選自AHU-377、坎沙曲、坎沙曲拉、CGS-24128、麟鹽二肽、SCH-32615、SCH-34826、SQ-28603、塞奧芬及其組合。在一特定實施例中, NEP抑制劑為亦具有內皮素轉化酶(ECE)與NEP之抑制劑活性的化合物, 諸如達格魯曲。亦可使用其他雙重作用性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，其中典型每日劑量範圍為每天 50-700 mg、更通常為每天 100-600 或 100-300 mg。

在一個實施例中，本發明化合物係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，本發明化合物係與非類固醇消炎劑(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(aloxiprin)、阿尼羅酸(anirolac)、阿紫丙宗(apazone)、阿紫丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、苯哌隆(bezpiperlylon)、溴哌莫(broperamole)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、環氯節酸(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)、噁平酸(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)、硫噁洛芬(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係選自依託度酸、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，本發明化合物係與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(為了說明而非限制)包括金剛烷胺(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，本發明化合物係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)、烯丙嗎啡(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、烯丙嗎啡(nalorphine)、氧可酮(oxycodone)、氧化嗎啡酮(oxymorphone)、戊唑星(pentazocine)、丙氧芬(propoxyphene)、曲馬多(tramadol)及其組合。在某些實施例中，類鴉片受體促效劑係選自可待因、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，本發明化合物係與磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，特定言之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 (mirodenafil)、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，本發明化合物係與前列腺素類似物 (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特別相關。

在另一實施例中，本發明化合物係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) 阿利吉倫 (aliskiren)、依那吉倫 (enalkiren)、瑞米吉倫 (remikiren) 及其組合。

在另一實施例中，本發明化合物係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 (例如依地普蘭草酸鹽)、氟西汀及氟西汀去甲基代謝物去甲氟西汀、氟伏沙明 (氟伏沙明順丁烯二酸鹽)、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，本發明化合物係與 5-HT_{1D} 血清素受體促效劑組合投與，該促效劑之實例(為了說明而非限制)包括普坦(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，本發明化合物係與鈉通道阻斷劑組合投與，該阻斷劑之實例(為了說明而非限制)包括卡馬西平(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，本發明化合物係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，本發明化合物係與三環抗抑鬱劑(TCA)組合投與，該三環抗抑鬱劑之實例(為了說明而非限制)包括阿米替林(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(protriptyline)、奎紐帕明(quinupramine)及其組合。

在一個實施例中，本發明化合物係與血管加壓素受體拮抗劑組合投與，該拮抗劑之實例(為了說明而非限制)包括考尼伐坦(conivaptan)及托伐普坦(tolvaptan)。

組合之第二治療劑亦可在用本發明化合物進行之其他組合療法中有益。舉例而言，本發明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，其在商標Vaseretic[®]下銷售；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，所有亦可與本發明化合物一起使用。諸如 α_2 -腎上腺素激導性受體促效劑及血管加壓素受體拮抗劑之其他治療劑亦可在組合療法中有益。例示性 α_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)。

下列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質明膠膠囊

充分摻合本發明化合物(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

使本發明化合物(10 mg)、澱粉(45 mg)及微晶纖維素(35 mg)過篩號第20號美國篩且充分混合。由此產生之顆粒在50-60°C下乾燥且過篩號第16號美國篩。使聚乙烯吡咯啉酮之溶液(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，且接著使此混合物過篩號第16號美國篩。接著添加羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石至顆粒中。在混合之後，在製錠機上壓製混合物以產生重100 mg之錠劑。

或者，充分摻合本發明化合物(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665 mg組合物)。

或者，充分摻合本發明化合物(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600 mg組合物)。

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

用於經口投藥之例示性懸浮液調配物

混合下列成分以形成每10 mL懸浮液含有100 mg本發明化合物之懸浮液：

成分	量
本發明化合物	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

成分	量
Veegum® K(矽酸鎂鋁)	1.0 g
調味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 ml

用於經口投藥之例示性液體調配物

適合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，使本發明化合物(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。此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。

其他適合調配物包括含或不含環糊精之5% 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氫氧化鈉水溶液調整所得溶液之pH值至pH 4，且接著添加足夠注射用水以提供20 mL之總體積。混合物接著經無菌過濾器(0.22微米)過濾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

本發明化合物(0.2 mg)經微米尺寸化且接著與乳糖(25 mg)摻合。接著將此經摻合混合物裝入明膠吸入藥筒中。使用例如乾粉吸入器投與藥筒之內含物。

或者，使微米尺寸化本發明化合物(10 g)分散於藉由將

卵磷脂(0.2 g)溶解於去礦質水(200 mL)中製備之溶液中。噴霧乾燥所得懸浮液且接著進行微米尺寸化以形成包含平均直徑小於約1.5 μm 之粒子之微米尺寸化組合物。接著將微米尺寸化組合物裝入含有加壓1,1,1,2-四氟乙烷之定劑量吸入器藥筒中，此裝藥量當藉由吸入器投與時足以提供每劑約10 μg 至約500 μg 本發明化合物。

或者，將本發明化合物(25 mg)溶解於經檸檬酸鹽緩衝(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 NaOH水溶液來調整至pH 5。使用噴霧器裝置投與溶液可提供每劑約10 μg 至約500 μg 本發明化合物。

實例

提供下列製備及實例以說明本發明之特定實施例。然而，除非明確指示，否則不希望此等特定實施例以任何方式限制本發明之範疇。

除非另外指示，否則下列縮寫具有下列含義且本文中使
用且未加以定義之任何其他縮寫皆具有其標準公認含義：

AcOH	乙酸
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
Et ₃ N	三乙胺

Et ₂ O	乙醚
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
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸
HOBt	1-羥基苯并三唑
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
SilicaCat [®] DPP-Pd	基於二氧化矽之二苯膦鈀(II)催化劑
SilicaCat [®] Pd(0)	基於二氧化矽之鈀(0)催化劑
THF	四氫呋喃

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

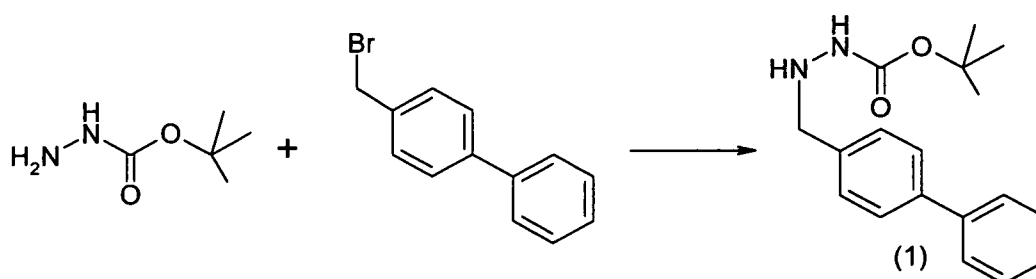
除非另外指示，否則反應在氮氣氛圍下進行。反應進展係藉由薄層層析(TLC)、分析型高效液相層析(分析型 HPLC)及質譜加以監測，其詳情在特定實例中給出。分析型 HPLC 中使用之溶劑如下：溶劑 A 為 98% H₂O/2% MeCN/1.0 mL/L TFA；溶劑 B 為 90% MeCN/10% H₂O/1.0 mL/L TFA。

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。此外，反應混合物係藉由通常使用 Microsorb C18及 Microsorb BDS柱填充物及習知溶離劑進行製備型HPLC加以常規純化。反應進展通常藉由液相層析質譜(LCMS)來測知。異構體之表徵係藉由核奧弗豪澤效應光譜分析(Nuclear Overhauser effect spectroscopy, NOE)進行。藉由質譜及¹H-NMR光譜按常規進行反應產物之表徵。對於NMR量測，將樣品溶解於氘化溶劑(CD₃OD、CDCl₃或DMSO-*d*₆)中，且用Varian Gemini 2000儀器(400 MHz)在標準觀察條件下獲得¹H-NMR光譜。通常使用以Applied Biosystems(Foster City, CA)型號API 150 EX儀器或Agilent(Palo Alto, CA)型號1200 LC/MSD儀器進行之電噴霧電離法(ESMS)來進行化合物之質譜鑑別。

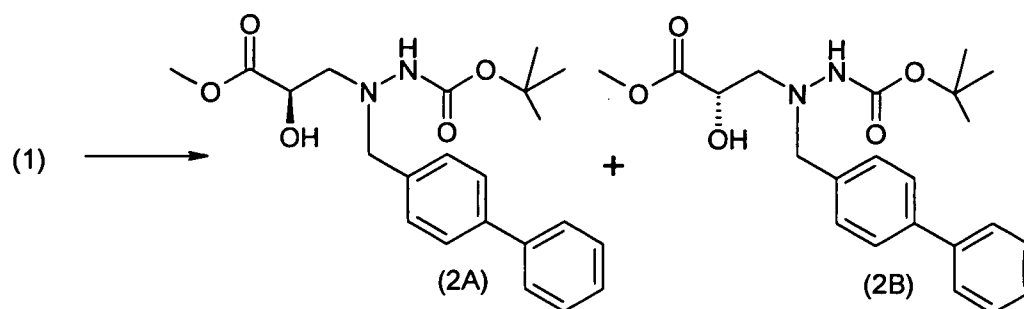
製備 1

(*R*)-3-(*N*-聯苯-4-基甲基-*N'*-第三丁氧基羰基胥基)-2-羥基丙酸甲酯(2A)及(*S*)-3-(*N*-聯苯-4-基甲基-*N'*-第三丁氧基羰基胥基)-2-羥基丙酸甲酯(2B)



將 4-(溴甲基)聯苯(2.0 g, 8.1 mmol, 1.0 當量)及 DIPEA(1.4 mL, 1.0 當量)溶解於DMF(40.0 mL)中。添加胥基甲酸第三丁酯(2.1 g, 16.2 mmol, 2.0 當量)且混合物在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物，且殘餘物分配於

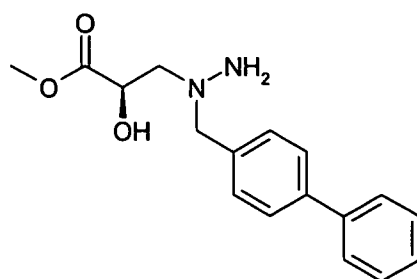
EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間。EtOAc層接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗產物藉由急驟層析(0-60% EtOAc/含0.5% DIPEA之己烷)純化以產生化合物1,N'-聯苯-4-基甲基-胥甲酸第三丁酯(1.7 g)。



將化合物1(830 mg, 2.8 mmol, 1.0當量)溶解於異丙醇(20.0 mL)中。添加(2*R*)-環氧丙酸甲酯(365 μL, 4.2 mmol, 1.5當量)且在85°C下加熱混合物。混合物攪拌隔夜且接著分配於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間。EtOAc層經Na₂SO₄乾燥且濃縮以產生化合物2A(803 mg), 其不經進一步純化即使用。使用(2*S*)-環氧丙酸甲酯(365 μL, 4.2 mmol, 1.5當量)重複程序以產生化合物2B(717 mg), 其不經進一步純化即使用。

製備 2

(*R*)-3-(*N*-聯苯-4-基甲基-胥基)-2-羥基丙酸甲酯

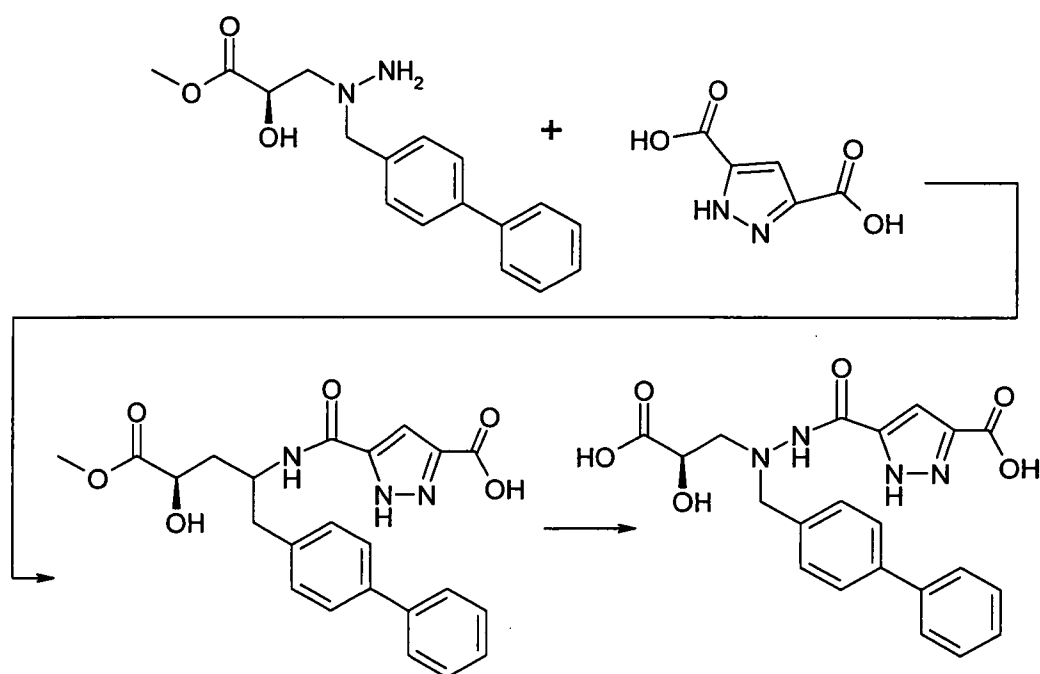


將(*R*)-3-(*N*-聯苯-4-基甲基-*N*'-第三丁氧基羰基胥基)-2-

羥基丙酸甲酯 (300 mg, 749 μmol , 1.0 當量) 溶解於 DCM (3.0 mL) 中。添加 TFA (3.0 mL) 且在室溫下攪拌混合物直至反應完成 (約 1 小時)。濃縮混合物以產生標題化合物，其不經進一步純化即使用。

實例 1

5-[N'-聯苯-4-基甲基-N'-((*R*)-2-羧基-2-羥乙基)胍基羰基]-1H-吡唑-3-甲酸



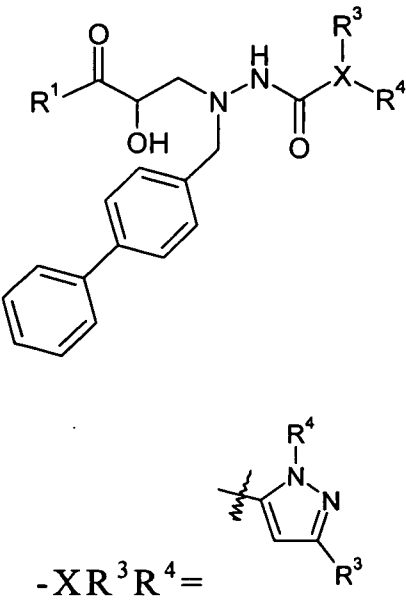
將 1H-吡唑-3,5-二甲酸 (58.4 mg, 374 μmol , 1.2 當量) 溶解於 DMF (2 mL) 中。依次添加 DIPEA (163 μL , 3.0 當量) 及 HATU (142 mg, 374 μmol , 1.2 當量) 且攪拌所得溶液 30 分鐘。接著添加含 (*R*)-3-(N-聯苯-4-基甲基-胍基)-2-羥基-丙酸甲酯 (93.7 mg, 312 μmol , 1.0 當量) 之 DMF (2 mL) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且粗中間物不經進一步純化即用於下一步驟中。

將粗中間物溶解於 THF (2.0 mL) 中且添加含氫氧化鋰單

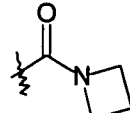
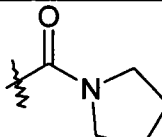
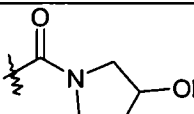
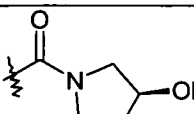
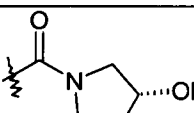
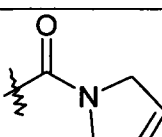
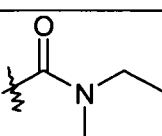
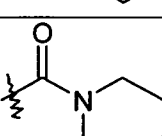
水合物(131 mg, 3.1 mmol)之水(2.0 mL)。在室溫下攪拌混合物約2.5小時。反應物藉由添加AcOH(10當量)淬滅且濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC(10-70% MeCN/H₂O)純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(31.2 mg; 純度100%)。C₂₁H₂₀N₄O₆之MS *m/z* [M+H]⁺計算值: 425.14; 實驗值: 425.2。

實例 2

遵循本文實例中所述之程序且替換適當起始物質及試劑，以TFA鹽形式製備具有下式之化合物：



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
1	-OH	-COOH	H	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₆	425.14	425.2
2	-OH	-C(O)-NH(CH ₂) ₂ -OH	H	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₆	468.18	468.4
3	-OH	-C(O)-NH(CH ₂) ₂ -SO ₂ NH ₂	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₇ S	531.16	531.4
4	-OH	-C(O)NH-環丙基	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅	464.19	464.4
5	-OH	-C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₆	496.21	496.6
6	-OH	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₅	452.19	452.4
7	-OH	-C(O)N(CH ₃)CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₅	494.23	494.6

實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
8	-OH		H	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅	464.19	464.4
9	-OH		H	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅	478.20	478.4
10	-OH		H	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₆	494.20	494.4
11	-OH		H	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₆	494.20	494.4
12	-OH		H	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₆	494.20	494.4
13	-OH		H	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₅	476.19	476.4
14	-OH		H	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₅	492.22	492.4
15	-OH		H	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₆	494.20	494.4
16	-OH	苯基	H	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄	457.18	457.4

- 1. 5-[N'-聯苯-4-基甲基-N'-((S)-2-羧基-2-羥乙基)-胍基羧基]-1H-吡唑-3-甲酸
- 2. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(2-羥乙基胺甲醯基)-2H-吡唑-3-羧基]胍基}-2-羥基丙酸
- 3. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(2-胺磺醯基乙基胺甲醯基)-2H-吡唑-3-羧基]胍基}-2-羥基丙酸
- 4. (R)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(5-環丙基胺甲醯基-2H-吡

唑-3-羰基)-胍基]-2-羧基丙酸

5. (R)-3-(N-聯苯-4-基甲基-N'-{5-[(2-甲氧基乙基)甲基胺甲鹽基]-2H-吡唑-3-羰基}胍基)-2-羧基丙酸

6. (R)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(5-二甲基胺甲鹽基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羧基丙酸

7. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(異丁基甲基胺甲鹽基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

8. (R)-3-{N'-[5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]-N-聯苯-4-基甲基胍基}-2-羧基丙酸

9. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

10. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(3-羧基-吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

11. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-((R)-3-羧基-吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

12. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-((S)-3-羧基-吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

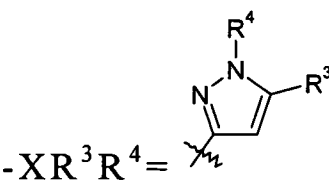
13. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(2,5-二氫-吡咯-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

14. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

15. (R)-3-{N-聯苯-4-基甲基-N'-[5-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]胍基}-2-羧基丙酸

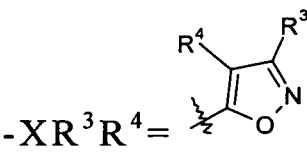
16. (R)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(5-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-

肼基]-2-羧基丙酸



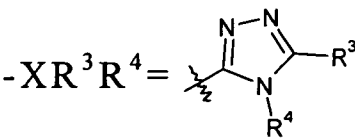
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
17	-OH	-COOH	2,6-二氟, 4-Cl-苯 甲基	C ₂₈ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₆	585.13	585.2
18	-OH	-COOH	2,3,5,6-四氟, 4- 甲氧基苯甲基	C ₂₉ H ₂₄ F ₄ N ₄ O ₇	617.16	617.4

17. 5-[N'-聯苯-4-基甲基-N'-((*R*)-2-羧基-2-羥乙基)-肼基
羰基]-2-(4-氯-2,6-二氟苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸
18. 5-[N'-聯苯-4-基甲基-N'-((*R*)-2-羧基-2-羥乙基)-肼基
羰基]-2-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑-3-甲酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
19	-OH	-OH	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₆	398.13	398.4

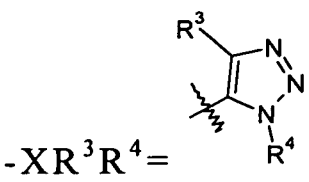
19. (*R*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(3-羥基異噁唑-5-羰基)-肼
基]-2-羧基丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
20	-OH	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	382.14	382.4

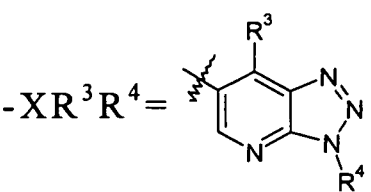
20. (*S*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(4H-[1,2,4]三唑-3-羰基)肼

基]-2-羥基丙酸



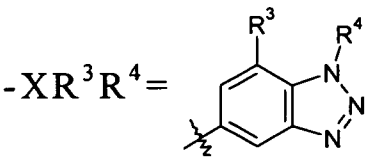
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
21	-OH	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	382.14	382.2

21. (*R*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)肼基]-2-羥基丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
22	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₄	433.15	433.2

22. (*S*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-6-羰基)肼基]-2-羥基丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
23	-OH	F	H	C ₂₃ H ₂₀ FN ₅ O ₄	450.15	450.0
24	-OH	F	H	C ₂₃ H ₂₀ FN ₅ O ₄	450.15	450.0
25	-OH	Cl	H	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₄	466.12	466.0

23. (*R*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(7-氟-1H-苯并三唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基丙酸

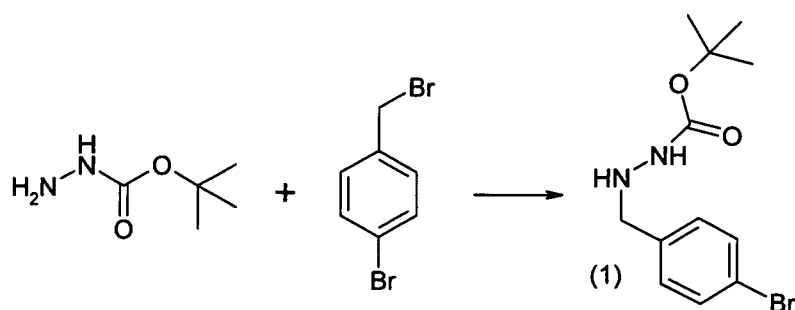
24. (*S*)-3-[N-聯苯-4-基甲基-N'-(7-氟-1H-苯并三唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基丙酸

基)-肼基]-2-羥基丙酸

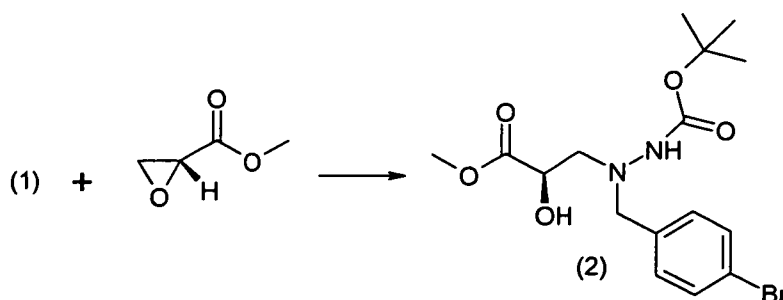
25. (*S*)-3-[*N*-聯苯-4-基甲基-*N'*-(7-氯-1*H*-苯并三唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基丙酸

製備 3

(*R*)-3-[*N*-(4-溴苯基)-*N'*-第三丁氧基羰基-肼基]-2-羥基-丙酸甲酯(化合物 2)及(*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)肼基]-2-羥基丙酸乙酯(化合物 3)

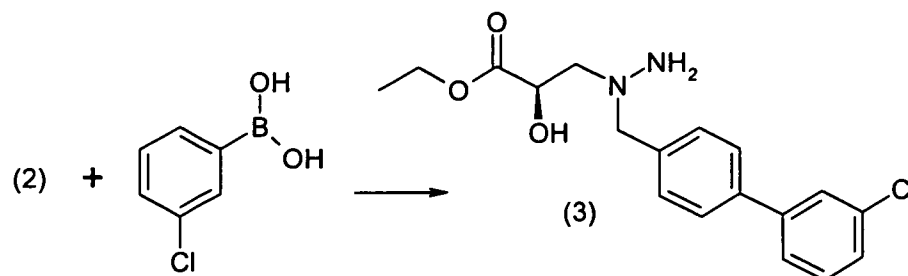


將 4-溴苯基溴化物(5.0 g, 20 mmol)及 DIPEA(3.48 mL, 20.0 mmol)溶解於 DMF(20 mL)中。添加肼基甲酸第三丁酯(7.9 g, 60.0 mmol)且在室溫下攪拌混合物直至反應完成。部分濃縮混合物，殘餘物接著分配於 EtOAc 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間。EtOAc 層接著經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。粗產物藉由急驟層析純化以產生化合物 1(3.8 g)。



將化合物 1(1.9 g, 6.3 mmol)溶解於異丙醇(26.4 mL)中。添加(2*R*)-環氧丙酸甲酯(1.1 mL, 12.6 mmol)且在 90°C

下加熱混合物直至反應完成(約4天)。冷卻混合物至室溫且濃縮以產生呈白色固體狀之化合物2(2.5 g)。

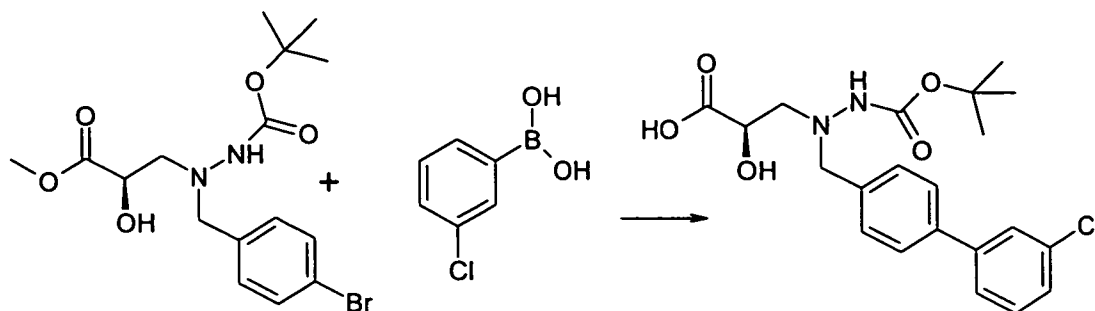


化合物2(600 mg, 1 mmol)、3-氯苯基硼酸(419 mg, 2.7 mmol)及 K_2CO_3 (617 mg, 4.5 mmol)於EtOH(5 mL)及水(1 mL)中合併，隨後添加SilicaCat[®]Pd(0)(0.09 mmol/g裝載量, 1160 mg, 104 μ mol)。在120 $^{\circ}$ C下加熱混合物直至反應完成(約30分鐘)。過濾並濃縮混合物。將殘餘物溶解入MeCN/AcOH中且藉由逆相層析(55 g管柱；梯度：30-95% MeCN/含0.1% TFA之水)純化。收集澄清溶離份，濃縮且接著溶解於含4 M HCl之二噁烷(6 mL)及EtOH(6 mL)中。混合物在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮以獲得化合物3(250 mg)，其不經進一步純化即使用。

製備4

(*R*)-3-[*N'*-第三丁氧基羰基-*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胥基]-

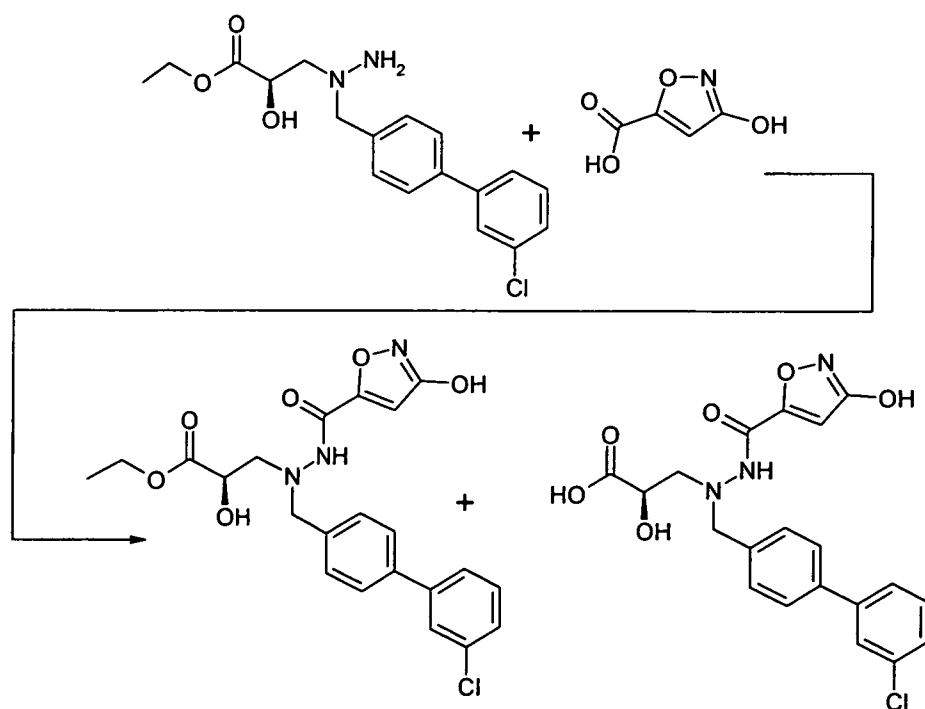
2-羥基-丙酸



將 (*R*)-3-[N-(4-溴苯基)-N'-第三丁氧基羰基-胍基]-2-羥基-丙酸甲酯 (1.0 g, 2.5 mmol)、3-氯苯基酮酸 (776 mg, 5.0 mmol) 及 K_2CO_3 (857 mg, 6.2 mmol) 溶解於 THF (18 mL) 與水 (18 mL) 之混合物中。反應燒瓶接著用氮氣淨化且添加肆(三苯膦)-鈾(0) (286 mg, 248 μ mol)。混合物在 90°C 下攪拌隔夜 (約 18 小時)。混合物用飽和氯化銨水溶液稀釋且用 EtOAc 萃取。收集、乾燥且濃縮有機層。純化 (Interchim 逆相層析管柱, 10-80% MeCN/水) 產物以產生標題化合物。

實例 3

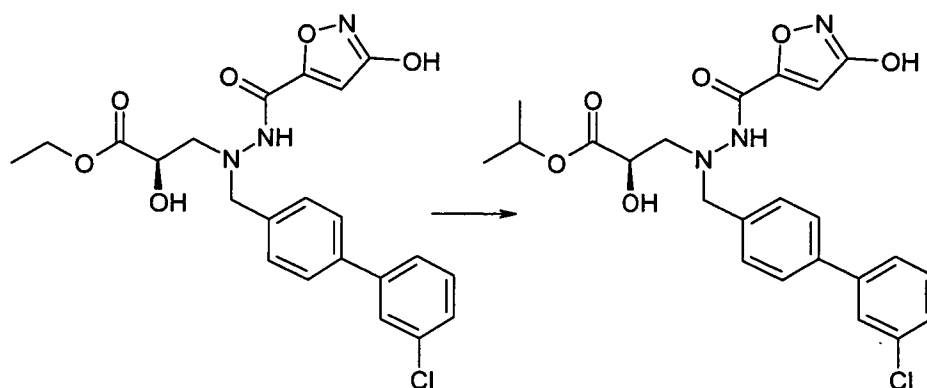
- A. (*R*)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯
- B. (*R*)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



合併 3-羥基異噁唑-5-甲酸 (888 mg, 6.9 mmol)、HATU (2.6 g, 6.9 mmol) 及 DMF 且在室溫下攪拌所得混合物 5 分鐘。添加 DIPEA (2.3 mL, 13.2 mmol) 及 (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胥基]-2-羥基-丙酸乙酯 (2.0 g, 5.7 mmol) 且攪拌所得混合物直至反應完成 (20 分鐘)。反應物用水淬滅，混合物用 EtOAc 稀釋，接著用水及飽和 NaCl 水溶液洗滌。有機層經乾燥，濃縮，且藉由急驟層析 (50-90% EtOAc/含 0.1% Et₃N 之己烷) 純化。收集且濃縮澄清溶離份。將有機層溶解入 DCM 中，且過濾沈澱物並用 DCM 沖洗以產生呈 TFA 鹽形式之酯化合物 A (1.3 g; 純度 96%)。C₂₂H₂₂ClN₃O₆ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：460.12；實驗值：460.4。

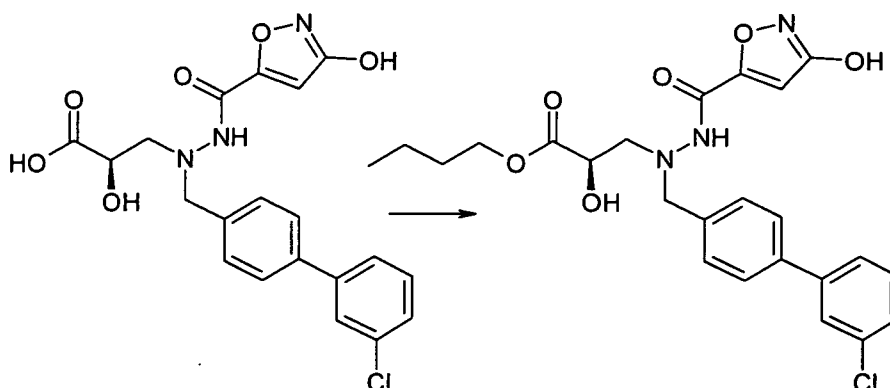
將一部分酯化合物 A (350 mg) 溶解於 1 M LiOH (4 mL) 及 EtOH (10 mL) 中。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成 (1 小時)。濃縮混合物，溶解於 AcOH 中且純化 (C18 逆相管柱)。收集澄清溶離份且凍乾以產生呈 TFA 鹽形式之酸化合物 B (280 mg; 純度 99%)。C₂₀H₁₈ClN₃O₆ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：432.09；實驗值：432.4。

C. (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-胥基]-2-羥基-丙酸異丙酯



將 (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸乙酯 (1.4 g, 3.0 mmol) 溶解於異丙醇 (20 mL, 0.2 mol) 中且添加含 4 M HCl 之二噁烷 (9 mL, 40 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜 (18 小時)。混合物升溫至 60°C，維持 1 小時，接著冷卻回室溫且攪拌 2 小時。濃縮且純化 (Interchim C18 逆相層析管柱，30-90% MeCN/水，持續 22 分鐘) 混合物。合併澄清溶離份且凍乾以產生標題化合物 (110 mg；純度 98%)。C₂₃H₂₄ClN₃O₆ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：474.14；實驗值：474.2。

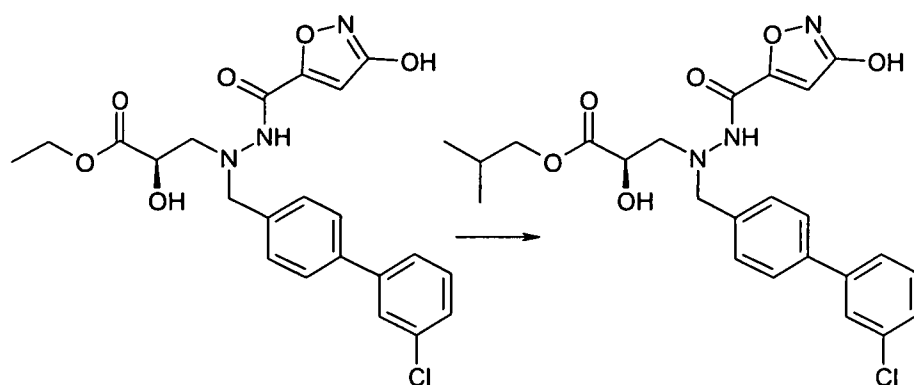
D. (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸丁酯



將 (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸 (60 mg, 0.1 mmol) 溶解於 1-丙醇

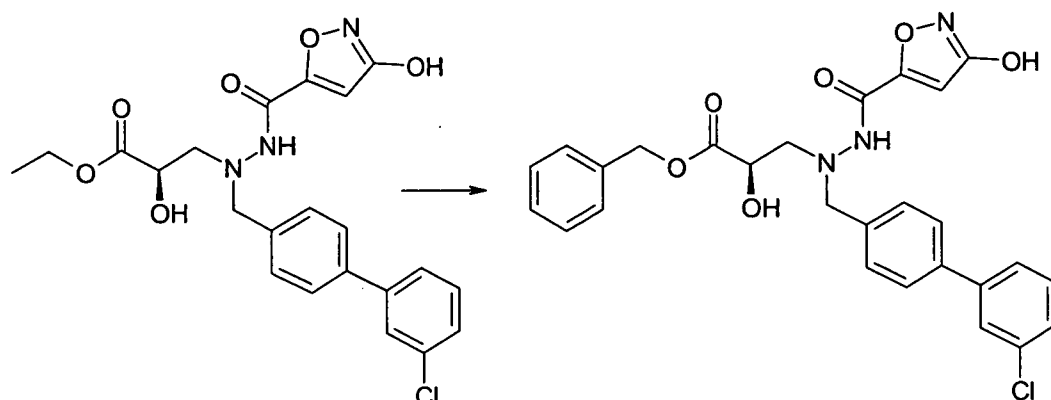
(4 mL, 50 mmol)中且添加含 4 M HCl之二噁烷(700 mL, 3 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至反應完成(約3小時)，接著在減壓下蒸發且純化(Interchim逆相層析管柱，30-95% MeCN/含 5% TFA之水)。合併澄清溶離份且凍乾，接著藉由製備型 HPLC 純化以產生標題化合物(43 mg，純度 95%)。C₂₄H₂₆ClN₃O₆之 MS m/z [M+H]⁺計算值：488.15；實驗值：488.4。

E. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丁酯



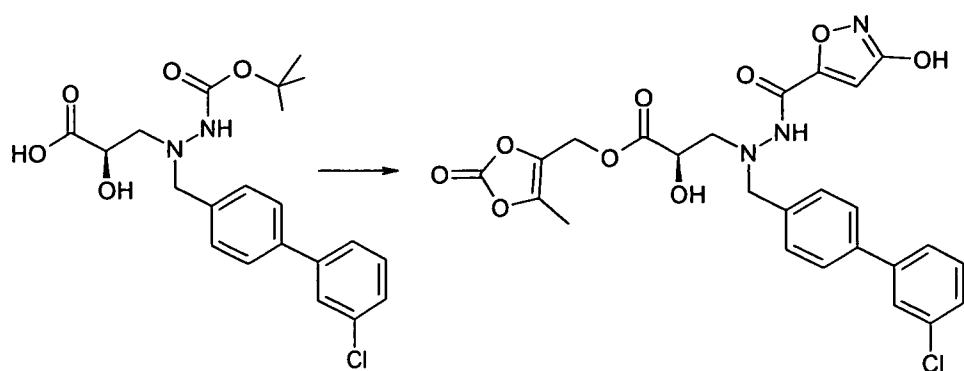
將 (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯(1.5 g, 3.3 mmol)溶解於異丁醇(20 mL, 200 mmol)中且添加含 4 M HCl之二噁烷(10 mL, 40 mmol)。在室溫下攪拌混合物6小時。濃縮混合物，溶解於水/MeCN/MeOH中，且純化(Interchim C18逆相層析管柱，25-75% MeCN/水，持續22分鐘)。合併澄清溶離份且凍乾以產生標題化合物(948 mg；純度 99%)。C₂₄H₂₆ClN₃O₆之 MS m/z [M+H]⁺計算值：488.15；實驗值：488.4。

F. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸苯甲酯



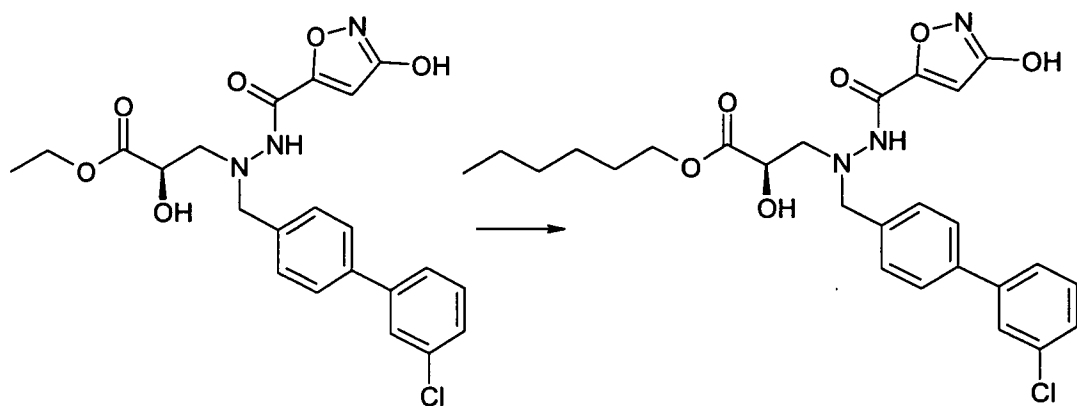
將(R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸乙酯(1.5 g, 3.3 mmol)溶解於苯甲醇(20 mL, 100 mmol)中且添加含4 M HCl之二噁烷(10 mL, 40 mmol)。在室溫下攪拌混合物6小時。在減壓下蒸發混合物且純化(Interchim C18逆相層析管柱, 30-95% MeCN/含0.05% TFA之水)。合併澄清溶離份, 凍乾且純化以產生標題化合物(688 mg; 純度98%)。C₂₇H₂₄ClN₃O₆之MS *m/z* [M+H]⁺計算值: 522.14; 實驗值: 522.2。

G. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基甲酯



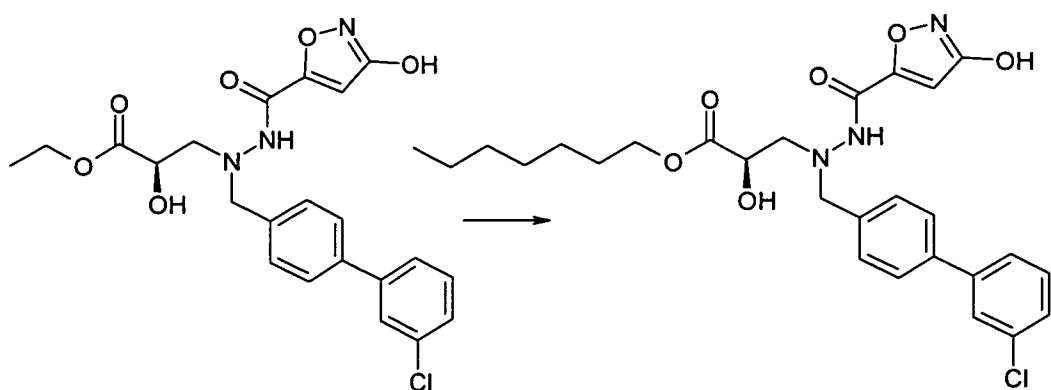
將 (*R*)-3-[*N'*-第三丁氧基羰基-*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸(150 mg, 356 μ mol)、HOBt(140 mg, 1.1 mmol)、EDC(0.19 mL, 1.1 mmol)溶解入DCM中。攪拌混合物10分鐘，接著添加4-羥基甲基-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊烯-2-酮(370 mg, 2.8 mmol)及4-甲基嗎啉(160 μ L, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮且純化(combiflash, 10-95% EtOAc/含0.01% Et₃N之己烷)混合物。合併且濃縮澄清溶離份。添加MeCN(10 mL, 200 mmol)及含4 M HCl之二噁烷(3 mL, 10 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。移除溶劑以產生中間鹽酸鹽。3-羥基異噁唑-5-甲酸(55 mg, 430 μ mol)及HATU(160 mg, 430 μ mol)合併於DMF(5 mL, 60 mmol)中。攪拌所得混合物5分鐘，隨後添加DIPEA(120 μ L, 710 μ mol)及中間鹽酸鹽。攪拌混合物30分鐘，接著在減壓下蒸發且藉由製備型HPLC純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(37 mg; 純度95%)。
 $C_{25}H_{22}ClN_3O_9$ 之MS m/z [M+H]⁺計算值: 544.10; 實驗值: 544.4。

H. (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸己酯



將 (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸乙酯 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解於 1-己醇 (4 mL, 30 mmol) 中且添加含 4 M·HCl 之二噁烷 (500 μ L, 2 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在減壓下蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (21 mg; 純度 95%)。C₂₆H₃₀ClN₃O₆ 之 MS m/z [M+H]⁺ 計算值: 516.18; 實驗值: 516.6。

I. (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸庚酯

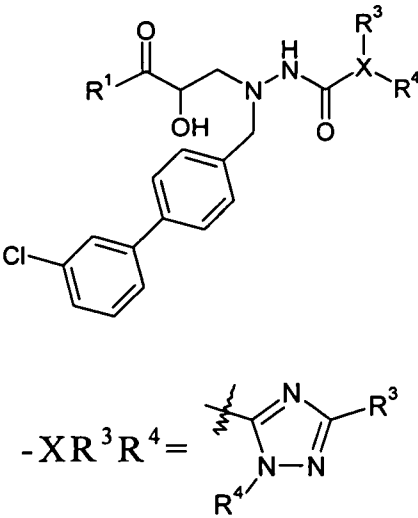


將 (*R*)-3-[*N*-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-*N'*-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸乙酯 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解於 1-庚醇 (4 mL, 30 mmol) 中且添加含 4 M HCl 之二噁烷 (500 μ L, 2 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在減壓

下蒸發且藉由製備型HPLC純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物 (39 mg ; 純度 95%)。C₂₇H₃₂ClN₃O₆ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值 : 530.20 ; 實驗值 : 530.2。

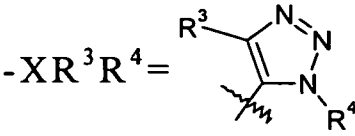
實例 4

遵循本文實例中所述之程序且替換適當起始物質及試劑，以TFA鹽形式製備具有下式之化合物：



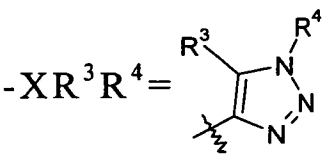
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
1	-OH	Cl	H	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₄	450.07	450.2
2	-OH	-OH	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₅	432.10	432.4

- 1. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-氯-2H-[1,2,4]三唑-3-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸
- 2. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-羥基-2H-[1,2,4]三唑-3-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



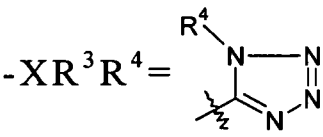
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
3	-OH	H	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	416.10	416.2

3. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
4	-OH	H	-OH	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₅	432.10	432.4

4. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



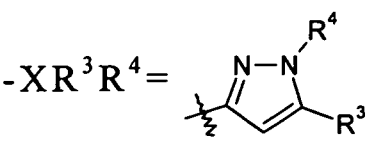
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
5	-OH	不存在	H	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₆ O ₄	417.10	417.4
6	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	不存在	H	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₆ O ₄	473.16	473.4
7	-OCH(CH ₃) ₂	不存在	H	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₄	459.15	459.4
8	-OCH ₂ CH ₃	不存在	H	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₆ O ₄	445.13	445.4

5. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

6. (R)-3-[N-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丁酯

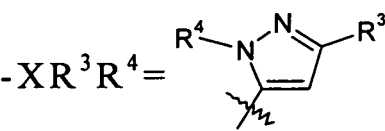
7. (R)-3-[N-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丙酯

8. (R)-3-[N-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯

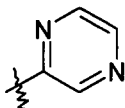


實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
9	-OH		H	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₄	492.14	492.2
10	-OH	環丙基	H	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	455.14	455.2

9. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸(二TFA鹽)
10. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-環丙基-1H-吡唑-3-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



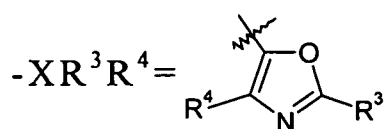
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
11	-OH		H	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O ₅	512.16	512.4
12	-OH		H	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₅	498.15	498.6
13	-OH	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₅	486.15	486.4
14	-OH		H	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O ₆	528.16	528.2
15	-OH	2-氯苯基	H	C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄	525.10	525.4
16	-OH	-C(O)N(CH ₃)-[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]	H	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₅	528.19	528.2
17	-OH	-C(O)N(CH ₃)-環丙基	H	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₅ O ₅	526.18	526.4
18	-OH		H	C ₂₄ H ₂₃ ClFN ₅ O ₅	516.14	516.4
19	-OH	2-羥基苯基	H	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₅	507.14	507.2
20	-OH	2-甲氧基苯基	H	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₅	521.15	521.2
21	-OH		H	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₅ O ₄	492.14	492.2

實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
22	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	471.17	471.2
23	-OH	-COOH	H	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₆	459.10	459.2
24	-OH		H	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₆ O ₄	493.13	493.2
25	-OH	-C(O)CH ₃	H	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₅	457.12	457.2
26	-OH	-CH ₂ OCH ₃	H	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₅	459.14	459.2
27	-OH	-C(CH ₃) ₂ OH	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₅	473.15	473.2

- 11. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 12. (R)-3-[N'-[5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]-N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
- 13. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-二甲基胺甲醯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基]-2-羥基-丙酸
- 14. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-((R)-3-羥基-吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 15. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 16. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(異丁基-甲基-胺甲醯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 17. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(環丙基甲基-甲基-胺甲醯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 18. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 19. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
- 20. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2-甲氧基-苯

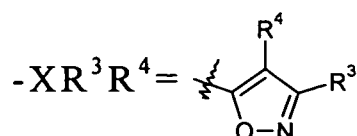
基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸

21. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸(二TFA鹽)
22. (R)-3-[N'-(5-丁基-2H-吡唑-3-羰基)-N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
23. 5-[N'-((R)-2-羰基-2-羥基-乙基)-N'-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胍基羰基]-1H-吡唑-3-甲酸
24. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡嗪-2-基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸(二TFA鹽)
25. (R)-3-[N'-(5-乙醯基-2H-吡唑-3-羰基)-N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
26. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(5-甲氧基甲基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
27. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸



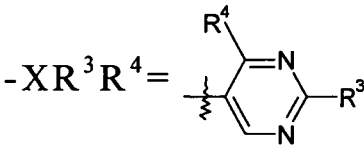
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
28	-OH	苯基	H	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₅	492.12	492.2

28. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2-苯基-噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



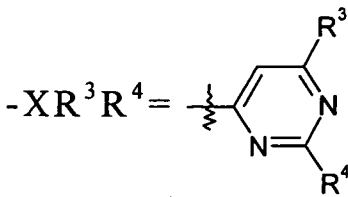
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
29	-OH	2-氯苯基	H	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₅	526.09	526.4
30	-OH	2-甲氧基苯基	H	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O ₆	522.14	522.2
31	-OH	2-氟苯基	H	C ₂₆ H ₂₁ ClFN ₃ O ₅	510.12	510.4
32	-OH	-OCH ₃	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	446.10	446.0
33	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃	H	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₆	474.14	474.2

29. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氯苯基)-異噁唑-5-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
30. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-甲氧基-苯基)-異噁唑-5-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
31. (R)-3-{N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氟苯基)-異噁唑-5-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
32. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
33. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
34	-OH	-OH	H	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₅	443.10	443.2

34. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2-羥基-嘓啶-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



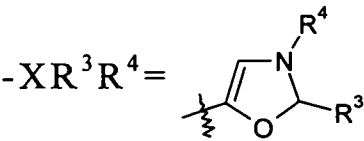
實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
35	-OH	-COOH	H	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₆	471.10	471.4
36	-OH	-OH	-OH	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₆	459.10	459.4
37	-OH	H	-OH	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₅	443.10	443.2
38	-OH	-COOH	-OH	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₇	487.09	487.4

35. 6-[N'-((R)-2-羧基-2-羥基-乙基)-N'-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胥基羰基]-嘓啖-4-甲酸

36. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2,6-二羥基-嘓啖-4-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸

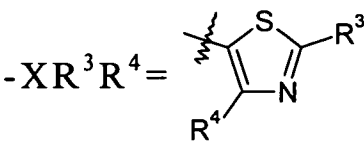
37. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2-羥基-嘓啖-4-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸

38. 6-[N'-((R)-2-羧基-2-羥基-乙基)-N'-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-胥基羰基]-2-羥基-嘓啖-4-甲酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
39	-OH	=O	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₆	432.09	432.4

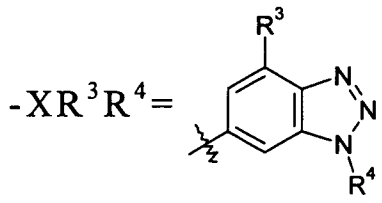
39. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2-側氧基-2,3-二氬-噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
40	-OH	-OH	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	448.07	448.0

40. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(2-羥基-噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸

基)-胍基]-2-羥基-丙酸

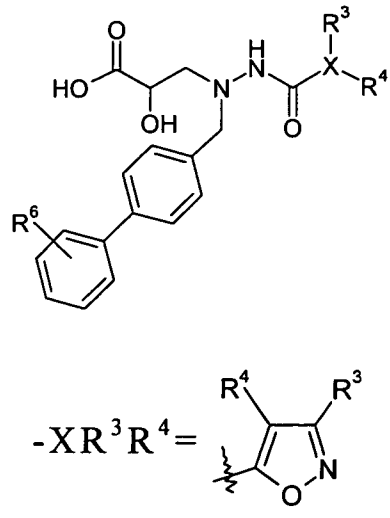


實例	R ¹	R ³	R ⁴	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
41	-OH	H	-OH	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₅	482.12	482.0
42	-OH	F	H	C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₅ O ₄	484.11	484.4

41. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-苯并三唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
42. (R)-3-[N-(3'-氯聯苯-4-基甲基)-N'-(4-氟-1H-苯并三唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

實例 5

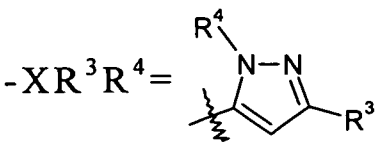
遵循本文實例中所述之程序且替換適當起始物質及試劑，以TFA鹽形式製備具有下式之化合物：



實例	R ³	R ⁴	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
1	-OH	H	3'-F	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₆	416.12	416.2
2	-OH	H	3'-CF ₃	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₆	466.11	466.2
3	-OH	H	3'-OH	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₇	414.12	414.4
4	-OH	H	3'-CH ₃	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₆	412.14	412.2

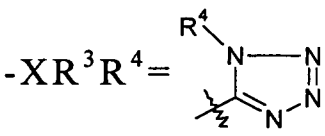
實例	R ³	R ⁴	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
5	-OH	H	2'-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₇	428.14	428.2
6	-OH	H	2'-OH	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₇	414.12	414.2
7	-OH	H	2'-Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₆	432.09	432.4
8	-OH	H	2'-F	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₆	416.12	416.4

- 1. (R)-3-[N-(3'- 氟 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)- 胼 基]-2- 羥 基 - 丙 酸
- 2. (R)-2- 羥 基 -3-[N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)-N-(3'- 三 氟 甲 基 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)- 胼 基]- 丙 酸
- 3. (S)-2- 羥 基 -3-[N-(3'- 羥 基 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)- 胼 基]- 丙 酸
- 4. (S)-2- 羥 基 -3-[N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)-N-(3'- 甲 基 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)- 胼 基]- 丙 酸
- 5. (R)-2- 羥 基 -3-[N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)-N-(2'- 甲 氧 基 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)- 胼 基]- 丙 酸
- 6. (R)-2- 羥 基 -3-[N-(2'- 羥 基 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)- 胼 基]- 丙 酸
- 7. (R)-3-[N-(2'- 氯 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)- 胼 基]-2- 羥 基 - 丙 酸
- 8. (R)-3-[N-(2'- 氟 - 聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(3- 羥 基 - 異 噁 唑 -5- 羰 基)- 胼 基]-2- 羥 基 - 丙 酸



實例	R ³	R ⁴	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
9	-C(O)CH ₃	H	2'-OCH ₃	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₆	453.17	453.2

9. (S)-3-[N'-(5-乙醯基-2H-吡唑-3-羰基)-N-(2'-甲氧基-聯
苯-4-基甲基)-胥基]-2-羥基-丙酸

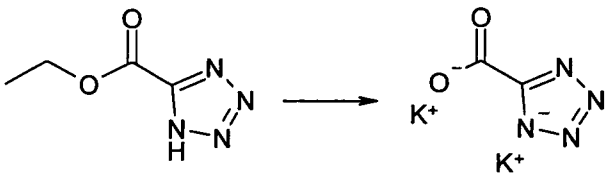


實例	R ³	R ⁴	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算值	實驗值
10	不存在	H	2'-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₅	413.15	413.4

10. (R)-2-羥基-3-[N-(2'-甲氧基-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四
唑-5-羰基)-胥基]-丙酸

製備 5

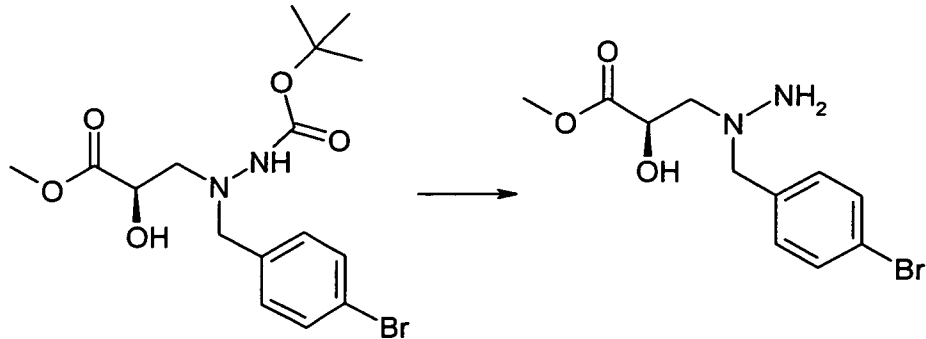
1H-四唑-5-甲酸二鉀



添加氫氧化鉀 (1.3 g, 23.2 mmol) 於水 (4.2 mL, 230 mmol) 中之溶液至四唑-5-甲酸乙酯 (1.1 g, 7.7 mmol) 於 EtOH (24 mL, 410 mmol) 中之溶液中。固體產物即刻形成且經收集並用冷 EtOH 洗滌以產生標題化合物 (1.5 g)。

製備 6

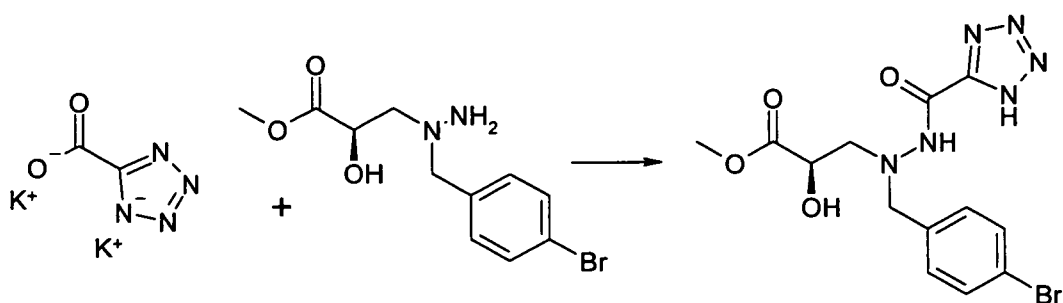
(R)-3-[N-(4-溴苯基)-胥基]-2-羥基-丙酸甲酯



將 (*R*)-3-[*N*-(4-溴苯基)-*N'*-第三丁氧基羰基-胍基]-2-羥基-丙酸甲酯 (1.1 g, 2.8 mmol) 溶解於 MeCN (10 mL) 中且添加含 4 N HCl 之二噁烷 (6 mL, 20 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至脫除保護基完成 (1 小時)。過濾且乾燥沈澱物以產生呈鹽酸鹽形式之標題化合物 (840 mg)。

製備 7

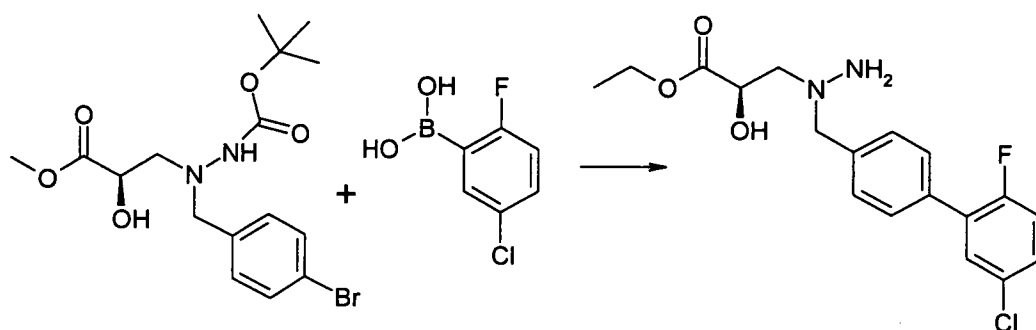
(*R*)-3-[*N*-(4-溴苯基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸甲酯



在 0°C 下向 DMF (711 μ L, 9.2 mmol) 於 MeCN (2 mL, 40 mmol) 中之攪拌溶液中緩慢添加乙二醯氯 (249 μ L, 2.94 mmol) 於 MeCN (500 μ L, 9 mmol) 中之溶液。在 10 分鐘之後，添加 1*H*-四唑-5-甲酸二鉀 (241 mg, 1.3 mmol) 且再攪拌 15 分鐘之後，添加至化合物 1 (240 mg, 0.8 mmol) 於吡啶 (9.6 mL, 120 mmol) 中之溶液中。使攪拌的反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌 20 分鐘。在減壓下蒸發混合物以產生標題化合物。

製備 8

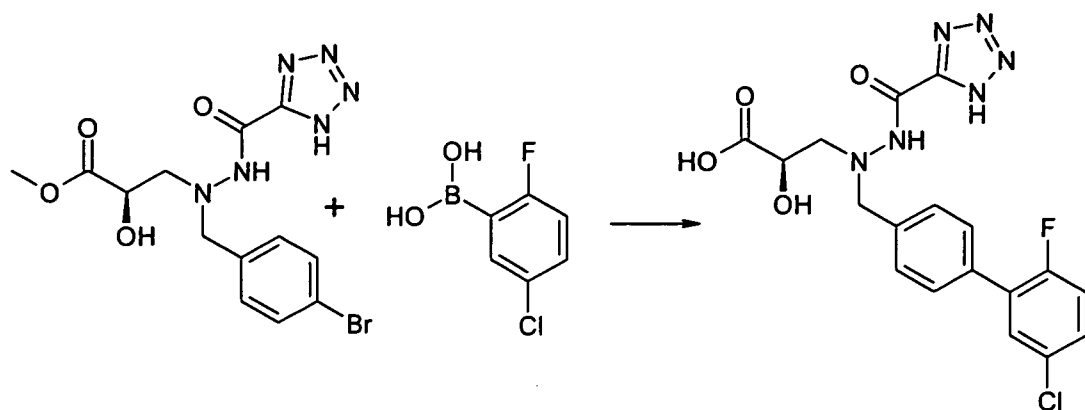
(*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氯-聯苯-4-基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯



將 (*R*)-3-[*N*-(4-溴苯基)-*N'*-第三丁氧基羰基-胥基]-2-羥基-丙酸甲酯 (1.0 g, 2.5 mmol)、5-氯-2-氟苯基硼酸 (865 mg, 4.96 mmol) 及 K_2CO_3 (857 mg, 6.2 mmol) 合併於 EtOH (30 mL, 500 mmol) 及水 (8 mL, 400 mmol) 中，隨後添加 SilicaCat® DPP-Pd (0.28 mmol/g 裝載量；886 mg, 248 μ mol)。在 90°C 下加熱混合物直至反應完成 (2 小時)。濾除沈澱物，且濃縮並純化 (Interchim 逆相層析管柱；30-95% MeCN 於含 0.5% TFA 之水中) 濾液。澄清溶離份經收集，凍乾且與含 4 M HCl 之二噁烷 (8 mL, 30 mmol) 及 EtOH (10 mL, 200 mmol) 合併。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成 (7 小時)。濃縮混合物以產生油狀物，其於含數滴 EtOH 之乙醚中攪拌隔夜。濾除沈澱物且用乙醚沖洗以產生標題化合物 (140 mg)。

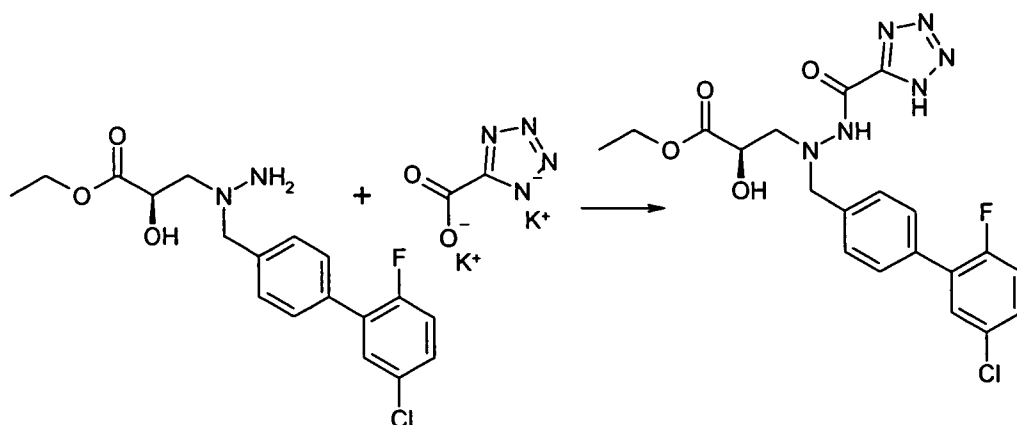
實例 6

A. (*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸



將 (*R*)-3-[*N*-(4-溴苯基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸甲酯 (60 mg, 0.2 mmol)、5-氯-2-氟苯基硼酸 (52.4 mg, 301 μ mol) 及 K_2CO_3 (62.3 mg, 451 μ mol) 合併於 EtOH (0.8 mL) 及水 (0.2 mL) 中，隨後添加 SilicaCat® DPP-Pd (0.28 mmol/g 裝載量; 53.7 mg, 15 μ mol)。在 120°C 下加熱混合物直至反應完成 (30 分鐘)。濾除沈澱物，且添加 1 M LiOH 水溶液 (1.2 mL, 1.2 mmol) 至濾液中並攪拌 1 小時。混合物在減壓下蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (20 mg; 純度 95%)。
 $C_{18}H_{16}ClFN_6O_4$ 之 MS m/z $[M+H]^+$ 計算值: 435.09; 實驗值: 435.4。

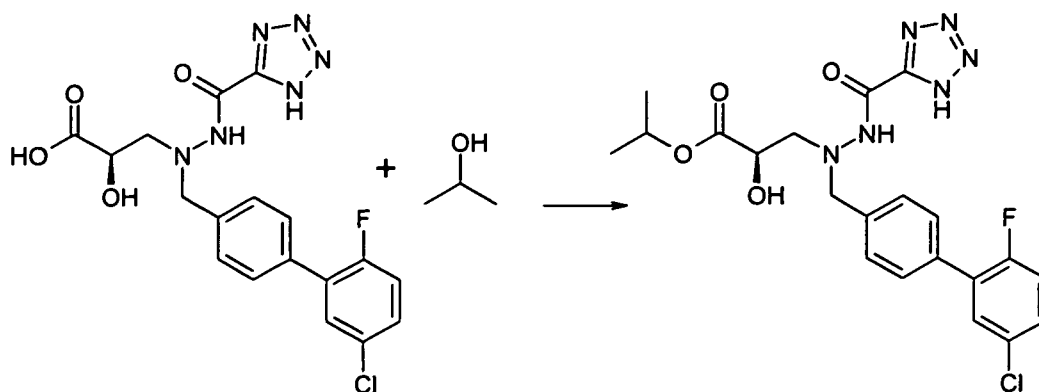
B. (*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸乙酯



如下製備 1H-四唑-5-甲酸二鉀：添加氫氧化鉀(1.3 g, 23.2 mmol)於水(4.2 mL, 230 mmol)中之溶液至四唑-5-甲酸乙酯(1.1 g, 7.7 mmol)於EtOH(24 mL, 410 mmol)中之溶液中。收集即刻形成之固體產物且用冷EtOH洗滌以產生 1H-四唑-5-甲酸二鉀(1.5 g)。

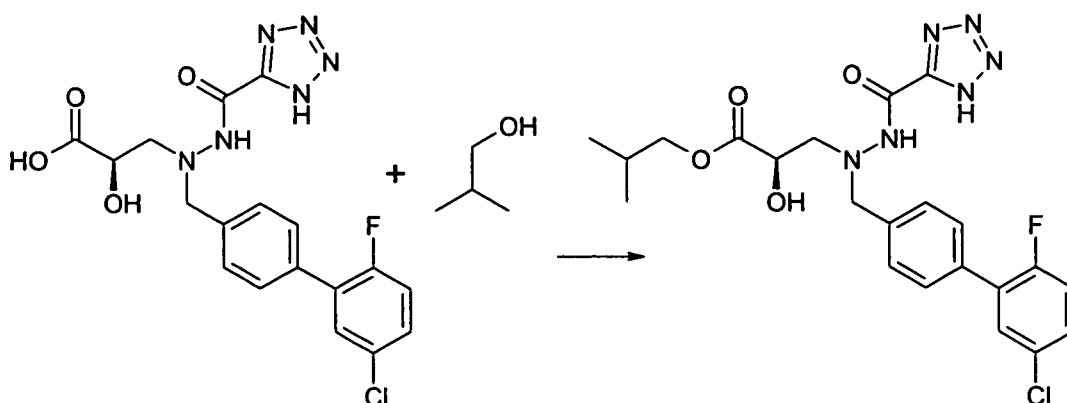
在 0°C 下向 DMF(734 μ L, 9.5 mmol)於 MeCN(2 mL, 50 mmol)中之攪拌溶液中緩慢添加乙二醯氯(257 μ L, 3.0 mmol)於 MeCN(500 μ L, 9 mmol)中之溶液。在 10 分鐘之後，添加 1H-四唑-5-甲酸二鉀(249 mg, 1.3 mmol)且再攪拌 15 分鐘之後，添加至 (*R*)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯(300 mg, 0.8 mmol)於 MeCN(2 mL, 40 mmol)及吡啶(661 μ L, 8.2 mmol)中之溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 10 分鐘，接著在減壓下蒸發且純化(Interchim 逆相層析管柱；55%至 75%溶離，兩個峰一起共溶離)以產生標題化合物(280 mg)。一部分(80 mg)藉由製備型 HPLC 進一步純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物(33 mg；純度 98%)。C₂₀H₂₀ClFN₆O₄之 MS m/z [M+H]⁺計算值：463.12；實驗值：463.4。

C. (*R*)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羥基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丙酯



將 (*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解於異丙醇 (2 mL, 30 mmol) 中，接著添加含 4 M HCl 之二噁烷 (0.8 mL, 3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成 (約 17 小時)。在減壓下蒸發混合物且純化 (Interchim C18 逆相管柱；30-95% MeCN/含 0.05% TFA 之水)。合併且凍乾澄清溶離份以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (43 mg；純度 98%)。C₂₁H₂₂ClFN₆O₄ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：477.14；實驗值：477.2。

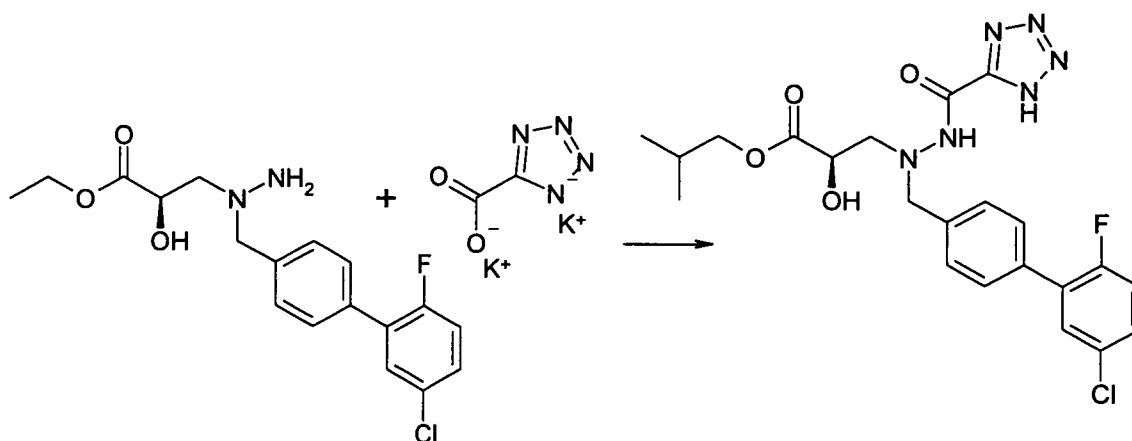
D. (*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丁酯



將 (*R*)-3-[*N*-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-*N'*-(1*H*-四唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解於異丁醇

(2 mL, 30 mmol)中，接著添加含 4 M HCl之二噁烷(0.8 mL, 3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成(約 3小時)。在減壓下蒸發混合物且純化(Interchim C18逆相管柱；30-95% MeCN/含 0.05% TFA之水)。合併且凍乾澄清溶離份以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物(34 mg；純度 98%)。C₂₂H₂₄ClFN₆O₄之 MS m/z [M+H]⁺計算值：491.15；實驗值：491.4。

替代性程序

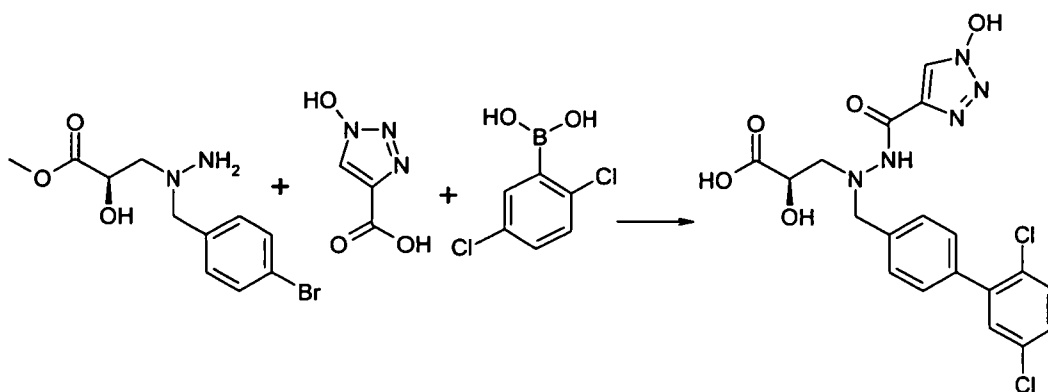


在 0°C 下向 DMF(2.8 mL, 36.6 mmol)於 MeCN(10 mL, 200 mmol)中之攪拌溶液中緩慢添加乙二醯氯(267 μ L, 3.2 mmol)於 MeCN(1.7 mL, 31.5 mmol)中之溶液。在 10 分鐘之後，添加 1H-四唑-5-甲酸二鉀(600 mg, 3 mmol)且再攪拌 15 分鐘之後，添加至 (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯(1000 mg, 3 mmol)於吡啶(5.1 mL, 63.1 mmol)中之溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 10 分鐘，接著在減壓下蒸發。接著將經乾燥物質溶解於 EtOH(7.4 mL, 126 mmol)中。接著添加 1 M LiOH 水溶液(15.8 mL, 15.8 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物 30 分

鐘。接著在減壓下蒸發溶液且純化(Interchim逆相管柱；10-90% MeCN/水)。將純化產物溶解於異丁醇(29.1 mL, 315 mmol)中。添加4.0 M HCl之1,4-二噁烷溶液(7.9 mL, 31.5 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著在30°C下攪拌1小時。在減壓下蒸發溶液且藉由製備型HPLC純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(186.6 mg)。

實例 7

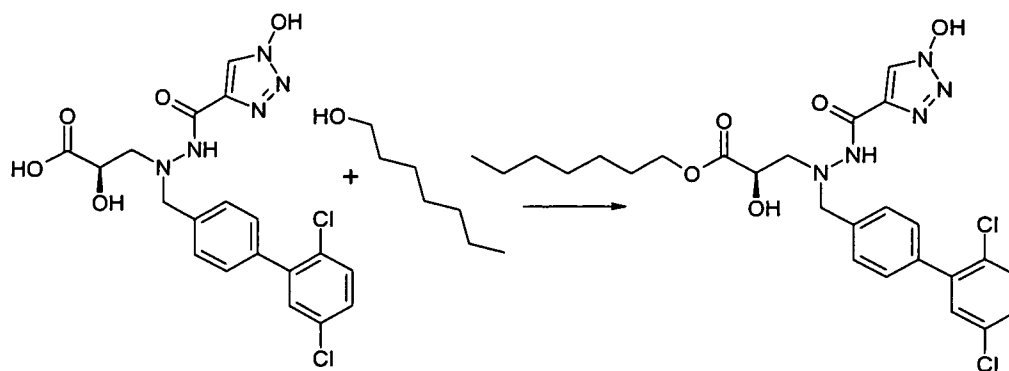
A. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基)-胍基]-2-羥基-丙酸



將1-羥基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(42.6 mg, 330 μ mol)及HATU(125 mg, 330 μ mol)合併於DMF(2 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘。添加DIPEA(86 μ L, 495 μ mol)及(R)-3-[N-(4-溴苯基)-胍基]-2-羥基-丙酸甲酯(50 mg, 0.2 mmol)，且攪拌所得混合物30分鐘。在減壓下蒸發混合物且產物溶解於EtOH(0.8 mL, 10 mmol)及水(0.2 mL, 10 mmol)中。添加2,5-二氯苯基硼酸(57 mg, 297 μ mol)、 K_2CO_3 (68 mg, 495 μ mol)及SilicaCat®DPP-Pd(0.28 mmol/g裝載量；58.9 mg, 16.5 μ mol)且在120°C下加熱所得混合物10分鐘。過

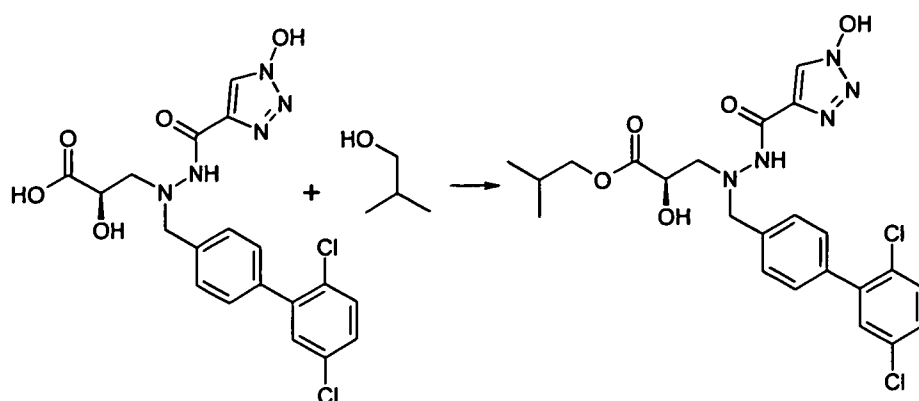
濾混合物，且添加 1 M LiOH 水溶液 (1.2 mL, 1.2 mmol) 至濾液中。攪拌混合物直至反應完成 (1 小時)，接著真空處理至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (14 mg；純度 95%)。C₁₉H₁₇Cl₂N₅O₅ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：466.06；實驗值：466.2。

B. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸庚酯



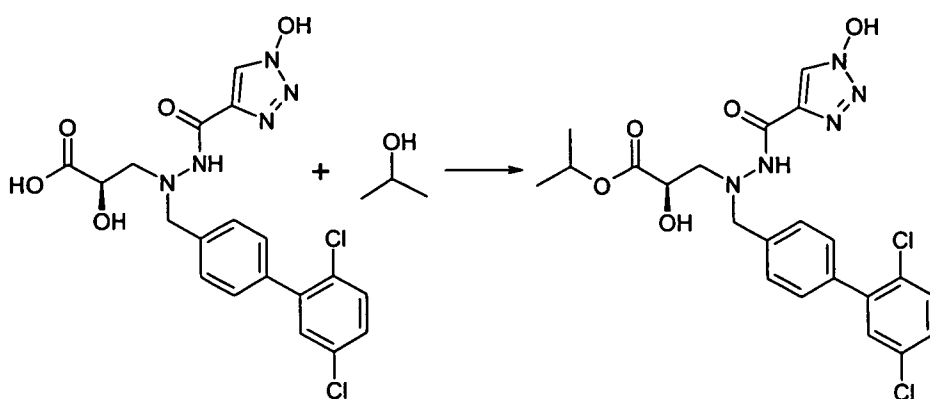
將 (R)-3-[N-(2',5'-二氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸 (150 mg, 320 μmol) 溶解於 1-庚醇 (9.1 mL, 64.3 mmol) 中。添加含 4 M HCl 之二噁烷 (3.2 mL, 12.9 mmol) 且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在減壓下蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (12 mg；純度 100%)。C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₅ 之 MS *m/z* [M+H]⁺ 計算值：564.17；實驗值：564.2。

C. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丁酯



將 (R)-3-[N-(2',5'-二氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸(150 mg, 320 μ mol) 溶解於異丁醇(8.9 mL, 96.5 mmol)中。添加含 4 M HCl 之二噁烷(3.2 mL, 12.9 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在減壓下蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物(28.5 mg; 純度 100%)。C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₅ 之 MS m/z [M+H]⁺ 計算值: 522.12; 實驗值: 522.2。

D. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸異丙酯

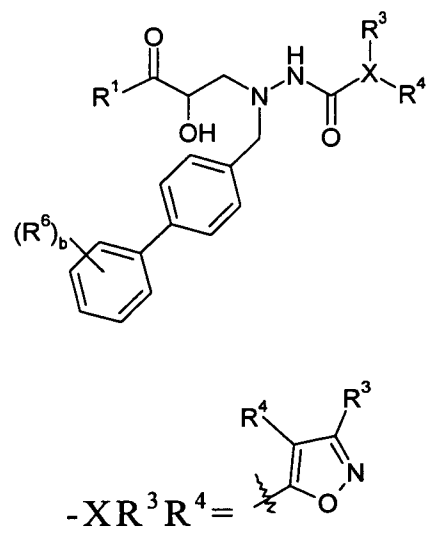


將 (R)-3-[N-(2',5'-二氯聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸(150 mg, 320 μ mol) 溶解於異丙醇(4.9 mL, 64.3 mmol)中。添加含 4 M HCl 之

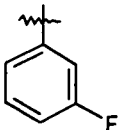
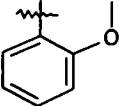
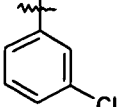
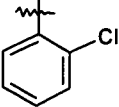
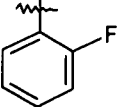
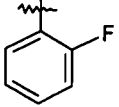
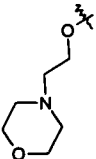
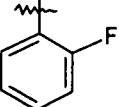
二噁烷(3.2 mL, 12.9 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在減壓下蒸發且藉由製備型HPLC純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(4.7 mg; 純度100%)。C₂₂H₂₃Cl₂N₅O₅之MS *m/z* [M+H]⁺計算值: 508.11; 實驗值: 508.2。

實例 8

遵循本文實例中所述之程序且替換適當起始物質及試劑，以TFA鹽形式製備具有下式之化合物：



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
1	-OH	-OH	H	2	2'-Me、5'-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	446.10	446.4
2	-OH	-OH	H	2	2'-OMe、5'-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₇	462.10	462.2
3	-OCH ₂ CH ₃	-OH	H	2	2'-OMe、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₇	490.13	490.4
4	-OH	-OH	H	2	2'-OMe、5'-F	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₇	446.13	446.4
5	-OH	-OH	H	2	2'-OH、5'-F	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₇	432.11	432.4
6	-OH	-OH	H	2	2'-OH、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₇	448.08	448.0
7	-OH	-OH	H	2	2'-OH、3'-Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₇	448.08	448.0
8	-OH	-OH	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₆	450.08	450.2
9	-OH	-OCH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₁ H ₁₉ ClFN ₃ O ₆	464.09	464.0
10	-OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₃ O ₆	492.13	492.2
11	-OCH-(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₆	506.14	506.4
12	-OCH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₇ ClFN ₃ O ₆	520.16	520.2

實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
13	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₅	528.11	528.0
14	-OH	-CH ₂ CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₂ H ₂₁ ClFN ₃ O ₅	462.12	462.0
15	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₇ H ₂₃ ClFN ₃ O ₆	540.13	540.2
16	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ FN ₃ O ₅	544.08	544.0
17	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ FN ₃ O ₅	544.08	544.0
18	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₅	528.11	528.2
19	-OCH ₂ CH ₃		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₈ H ₂₄ ClF ₂ N ₃ O ₅	556.14	556.2
20			H	2	2'-F、5'-Cl	C ₃₂ H ₃₁ ClF ₂ N ₄ O ₆	641.19	641.2
21	-OH	-OH	H	2	2'-F、3'-Cl	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₆	450.08	450.2
22	-OH	-OH	H	2	2', 5'-二Cl	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₆	466.05	466.2
23	-OH	-OH	H	3	2'-F、3'-Me、5'-Cl	C ₂₁ H ₁₉ ClFN ₃ O ₆	464.09	464.4
24	-OH	-OH	H	2	3'-F、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₆	450.08	450.2
25	-OH	-OH	H	2	3', 5'-二Cl	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₆	466.05	466.2
26	-OH	-OH	H	2	3', 5'-二氟	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₆	434.11	434.4
27	-OH	-OH	H	2	3'-OH、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₇	448.08	448.0
28	-OH	-OH	H	3	2'-Me、3', 5'-二Cl	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₆	480.07	480.2
29	-OH	-Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ FN ₃ O ₅	468.05	468.2
30	-OH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₅	490.15	490.2
31	-OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₃ O ₅	476.13	476.2
32	-OH	-CH(CH ₃) ₂	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₃ O ₅	476.13	476.4
33	-OH	-C(CH ₃) ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₅	490.15	489.8

1. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-甲基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
2. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-甲氧基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥

基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

3. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-甲氧基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸乙酯

4. (R)-3-[N-(5'-氟-2'-甲氧基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

5. (S)-3-[N-(5'-氟-2'-羥基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

6. (S)-3-[N-(5'-氯-2'-羥基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

7. (R)-3-[N-(3'-氯-2'-羥基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

8. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

9. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

10. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸乙酯

11. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸異丙酯

12. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸異丁酯

13. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(3-氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸

14. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-乙基-異

噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

15. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-甲氧基-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸

16. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(3-氯-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸

17. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氯-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸

18. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸

19. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸乙酯

20. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[3-(2-氟-苯基)-異噁唑-5-羰基]-肼基}-2-羥基-丙酸 2-嗎啉-4-基-乙酯

21. (R)-3-[N-(3'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

22. (S)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

23. (S)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-3'-甲基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

24. (S)-3-[N-(5'-氯-3'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

25. (R)-3-[N-(3',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

26. (S)-3-[N-(3',5'-二氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁

唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

27. (S)-3-[N-(5'-氯-3'-羥基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

28. (S)-3-[N-(3',5'-二氯-2'-甲基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

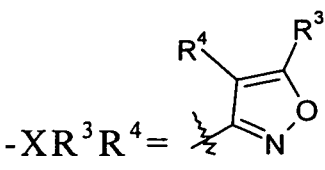
29. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-氯-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

30. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-異丁基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

31. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-丙基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

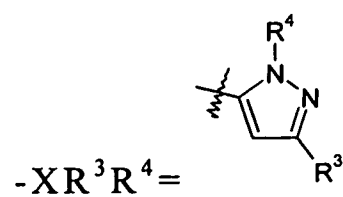
32. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-異丙基-異噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

33. (R)-3-[N'-(3-第三丁基-異噁唑-5-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸

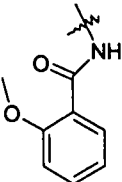


實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
34	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₀ ClFN ₄ O ₅	511.11	511.2

34. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡啶-3-基-異噁唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
35	-OH	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₅ O ₅	504.14	504.2
36	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₁ ClFN ₅ O ₄	510.13	510.2
37	-OCH ₂ -CH ₃		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₇ H ₂₅ ClFN ₅ O ₄	538.16	538.4
38	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₂ ClFN ₄ O ₅	525.13	525.2
39	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₄ O ₅	539.14	539.2
40	-OH	-C(CH ₃) ₂ -OH	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₄ ClFN ₄ O ₅	491.14	491.2
41	-OH		H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₃ FN ₄ O ₄	577.05	577.0
42	-OH	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₆ ClFN ₄ O ₄	489.16	489.2
43	-OH	環丙基	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ O ₄	473.13	473.2
44	-OH	-CH(CH ₃) ₂	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₄ ClFN ₄ O ₄	475.15	475.2
45	-OH	-C(O)CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₂ H ₂₀ ClFN ₄ O ₅	475.11	475.2
46	-O-CH ₂ -CH ₃	-C(O)CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₄ ClFN ₄ O ₅	503.14	503.2
47	-OH	-C(O)CH ₃	H	2	2'-Me、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₅	471.14	471.4
48	-OH	-C(O)CH ₃	H	2	2', 5'-二Cl	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₅	491.08	491.0

實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
49	-OH		H	2	2'-F、 5'-Cl	C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₅ O ₆	582.15	582.2

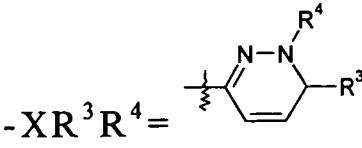
35. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-二甲基胺甲醯基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
36. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
37. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯
38. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2-羥基-苯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
39. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
40. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
41. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[5-(2,5-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
42. (R)-3-[N'-(5-丁基-2H-吡唑-3-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
43. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-環丙基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
44. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-異丙基-2H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

- $$-XR^3R^4 = \text{[Chemical structure of a 1,2,4-triazole ring with substituents R}^3 \text{ and R}^4 \text{, and a wavy line indicating attachment point]} \text{}$$

160291.doc

實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
56	-OH	-C(CH ₃) ₂ -OH	-CH ₂ -COOH	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₆ ClFN ₄ O ₇	549.15	549.0
57	-OH	-OCH ₂ CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₄ O ₅	477.13	477.2

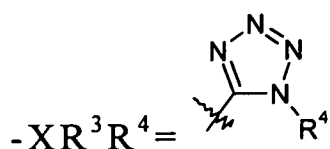
50. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-吡嗪-2-基-1H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
51. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-羥基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
52. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[1-(2-氟-苯基)-5-羥基-1H-吡唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
53. (R)-3-[N'-(1-羧甲基-5-環丙基-1H-吡唑-3-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
54. (R)-3-[N'-(1-羧甲基-5-異丙基-1H-吡唑-3-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
55. (R)-3-[N'-(5-丁基-1-羧甲基-1H-吡唑-3-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
56. (R)-3-[N'-[1-羧甲基-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1H-吡唑-3-羰基]-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
57. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-乙氧基-1H-吡唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
58	-OH	=O	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₄ O ₅	461.10	461.2



58. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(6-側氧基-1,6-二氫-噻嗪-3-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
59	-OH	不存在	H	2	2'-Me、5'-Cl	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₆ O ₄	431.12	431.2
60	-OH	不存在	H	2	2', 5'-二Cl	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O ₄	451.06	451.2
61	-OCH ₂ CH-(CH ₃) ₂	不存在	H	2	2', 5'-二Cl	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₄	507.12	507.2
62	-OCH-(CH ₃) ₂	不存在	H	2	2', 5'-二Cl	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₄	493.11	493.4
63	-OCH ₂ CH ₃	不存在	H	2	2', 5'-二Cl	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₄	479.09	479.2

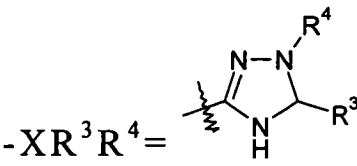
59. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-甲基-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

60. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

61. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸異丁酯

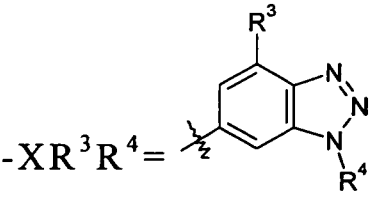
62. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸異丙酯

63. (R)-3-[N-(2',5'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸乙酯



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
64	-OH	=O	苯基	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₁ ClFN ₅ O ₅	526.12	526.0
65	-OH	=O	4-氟-苯基	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₀ ClF ₂ N ₅ O ₅	544.11	543.1
66	-OH	=O	2-氯-苯基	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₅	560.08	560.1
67	-OH	=O	3-氯-苯基	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₅	560.08	559.6

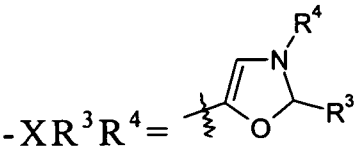
64. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
65. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[1-(4-氟-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
66. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[1-(2-氯-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸
67. (R)-3-{N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-[1-(3-氯-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-羰基]-胍基}-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
68	-OH	-CH ₃	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₁ ClFN ₅ O ₄	498.13	498.2
69	-OH	Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₄	518.07	518.0

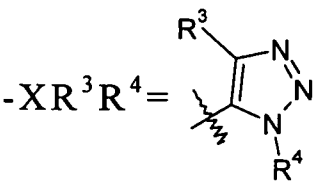
實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
70	-OCH ₂ CH ₃	Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₄	546.10	546.2
71	-OCH-(CH ₃) ₂	Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ FN ₅ O ₄	560.12	560.2
72	-OCH ₂ CH-(CH ₃) ₂	Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₄	574.13	574.0
73	-OH	F	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₁₈ ClF ₂ N ₅ O ₄	502.10	502.2

68. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(7-甲基-3H-苯并三唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸
69. (R)-3-[N'-(7-氯-3H-苯并三唑-5-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸
70. (R)-3-[N'-(7-氯-3H-苯并三唑-5-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸乙酯
71. (R)-3-[N'-(7-氯-3H-苯并三唑-5-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丙酯
72. (R)-3-[N'-(7-氯-3H-苯并三唑-5-羰基)-N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-胍基]-2-羥基-丙酸異丁酯
73. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(7-氯-3H-苯并三唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



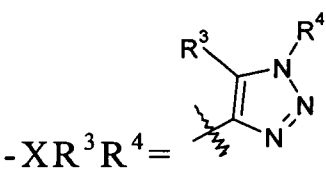
實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
74	-OH	=O	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₆	450.08	450.0

74. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(2-側氧基-2,3-二氫-噁唑-5-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
75	-OH	H	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₅ O ₄	434.10	434.2

75. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
76	-OH	H	-OH	2	2'-F、5'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₅ O ₅	450.09	450.2
77	-OCH ₂ -CH ₃	H	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFN ₅ O ₄	462.13	462.2
78	-OCH-(CH ₃) ₂	H	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFN ₅ O ₄	476.14	476.2
79	-OCH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	H	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFN ₅ O ₄	490.16	490.2
80	-OH	H	-OH	2	2'-Me、5'-Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₅	446.12	446.2
81	-OH	H	-OH	2	3', 5'-二Cl	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₅	466.06	466.2

76. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸

77. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸乙酯

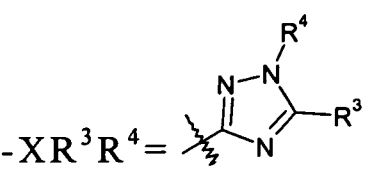
78. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸異丙酯

79. (R)-3-[N-(5'-氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胼基]-2-羥基-丙酸異丁酯



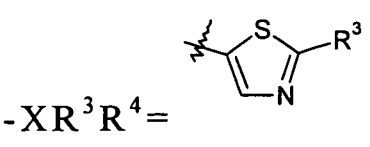
80. (R)-3-[N-(5'- 氯 -2'- 甲 基 -聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(1- 羥 基 -1H-[1,2,3]三 唑 -4- 羰 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸

81. (R)-3-[N-(3',5'- 二 氯 -聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(1- 羥 基 -1H-[1,2,3]三 唑 -4- 羰 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸



實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
82	-OH	Cl	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₄	468.06	468.0

82. (R)-3-[N-(5'- 氯 -2'- 氟 -聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(5- 氯 -1H-[1,2,4]三 唑 -3- 羰 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸



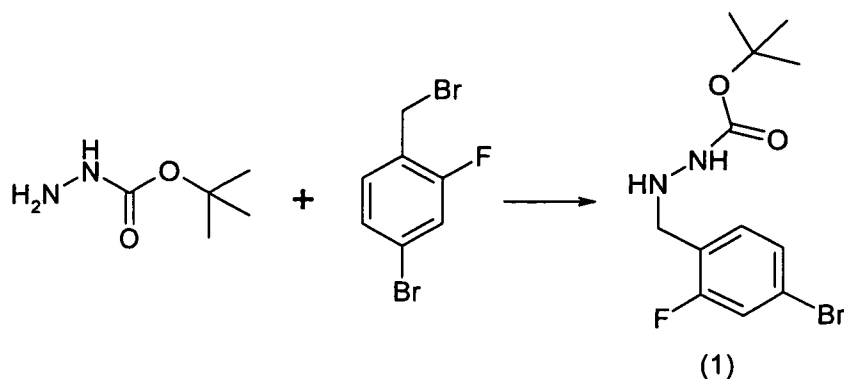
實例	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							計算值	實驗值
83	-OH	-OH	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₅ S	466.06	466.0
84	-OCH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	-OH	H	2	2'-F、5'-Cl	C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₅ S	522.12	522.4

83. (R)-3-[N-(5'- 氯 -2'- 氟 -聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(2- 羥 基 -噁 唑 -5- 羰 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸

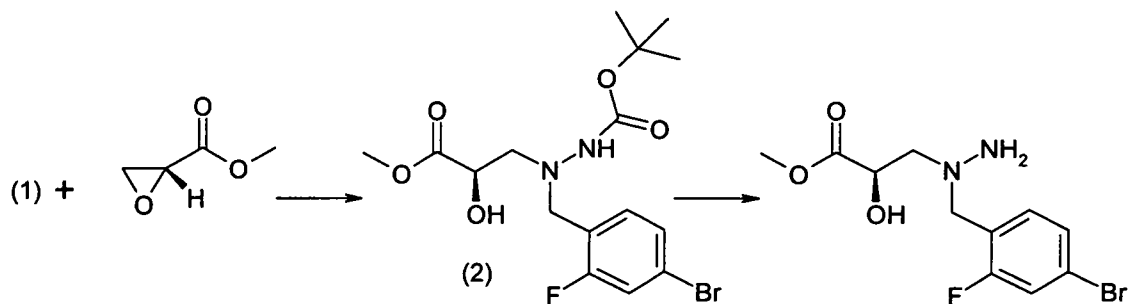
84. (R)-3-[N-(5'- 氯 -2'- 氟 -聯 苯 -4- 基 甲 基)-N'-(2- 羥 基 -噁 唑 -5- 羰 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸 異 丁 酯

製 備 9

(R)-3-[N-(4- 溴 -2- 氯 -苯 甲 基)-胼 基]-2- 羥 基 -丙 酸 甲 酯



將4-溴-2-氟苯甲基溴化物(5.0 g, 19 mmol)及DIPEA(3.3 mL, 18.7 mmol)溶解於DMF(20 mL)中。添加肼基甲酸第三丁酯(7.4 g, 56.0 mmol)且在室溫下攪拌混合物直至反應完成。部分濃縮混合物，殘餘物接著分配於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間。EtOAc層接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗產物藉由急驟層析純化以產生化合物1(4.7 g)。

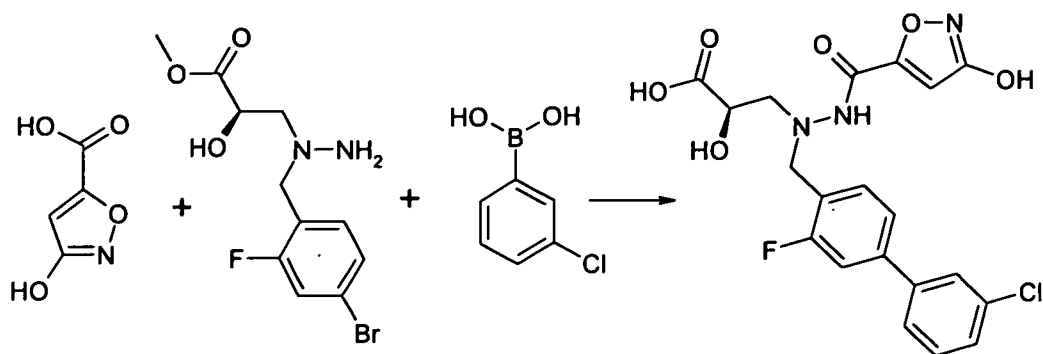


將化合物1(1.9 g, 6.3 mmol)溶解於異丙醇(30 mL)中。添加(2R)-環氧丙酸甲酯(3.3 mL, 37.3 mmol)且在90°C下回流混合物直至反應完成(約2天)。濃縮混合物以產生化合物2(4.7 g)。

將化合物2溶解於1:1之EtOH及含4 N HCl之二噁烷中且攪拌隔夜。接著濃縮混合物以產生標題化合物(330 mg)。

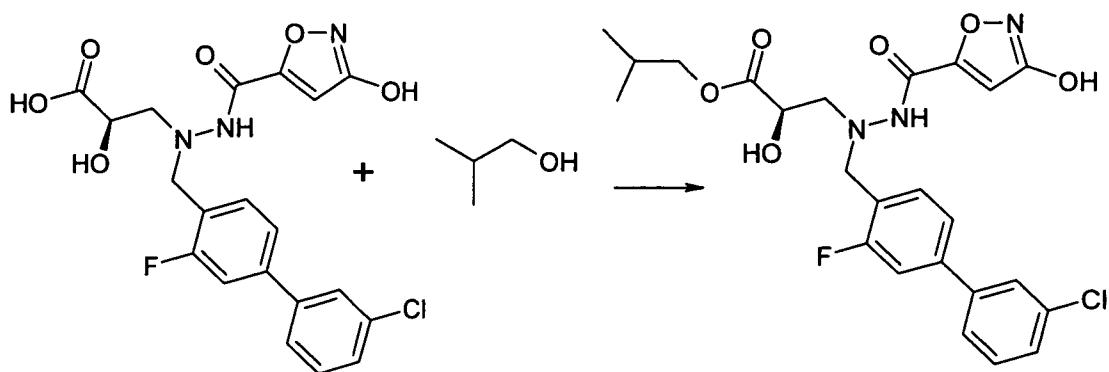
實例 9

A. (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



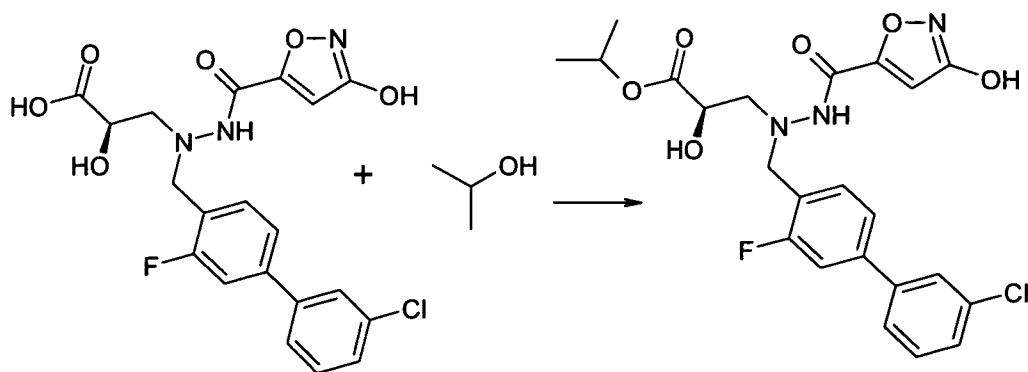
3-羥基異噁唑-5-甲酸(24.1 mg, 186 μmol)與HATU(70.9 mg, 186 μmol)一起合併於DMF(2 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘。添加DIPEA(54 μL , 311 μmol)及(*R*)-3-[N-(4-溴-2-氟-苯甲基)-肼基]-2-羥基-丙酸甲酯(50 mg, 0.2 mmol)且攪拌所得混合物10分鐘。在減壓下蒸發混合物且殘餘物用EtOAc稀釋,並用水及飽和NaCl水溶液洗滌。分離且濃縮有機層。依次添加3-氯苯基酮酸(43.8 mg, 280 μmol)、 K_2CO_3 (65 mg, 467 μmol)、EtOH(0.8 mL)及SilicaCat®Pd(0)(0.09 mmol/g裝載量; 121 mg, 11 μmol)。在120°C下加熱混合物直至反應完成(10分鐘)。過濾、濃縮且藉由製備型HPLC純化混合物以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(9.7 mg; 純度95%)。C₂₀H₁₇ClFN₃O₆之MS m/z [M+H]⁺計算值: 450.08; 實驗值: 450.2。

B. (*R*)-3-[N-(3'-氯-3-氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-肼基]-2-羥基-丙酸異丁酯



將 (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸 (75 mg, 0.2 mmol) 溶解於異丁醇 (3 mL, 30 mmol) 中且添加含 4 M HCl 之二噁烷 (1 mL, 4 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至反應完成 (約 3 小時)，接著在減壓下蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以產生呈 TFA 鹽形式之標題化合物 (26 mg; 純度 95%)。C₂₄H₂₅ClFN₃O₆ 之 MS m/z [M+H]⁺ 計算值：506.14；實驗值：506。

C. (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸異丙酯

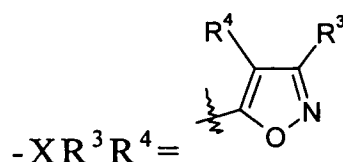
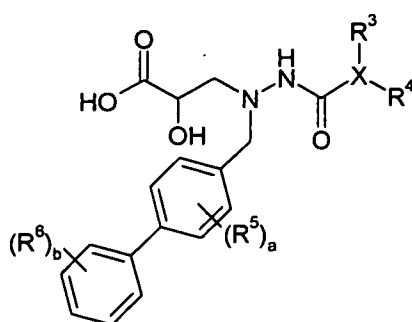


將 (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胥基]-2-羥基-丙酸 (75 mg, 0.2 mmol) 溶解於異丙醇 (2 mL, 20 mmol) 中且添加含 4 M HCl 之二噁烷 (1 mL, 4 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至反應完成 (約 3 小

時)，接著在減壓下蒸發且藉由製備型HPLC純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物(20 mg；純度95%)。
 $C_{23}H_{23}ClFN_3O_6$ 之MS m/z $[M+H]^+$ 計算值：492.13；實驗值：492.2。

實例 10

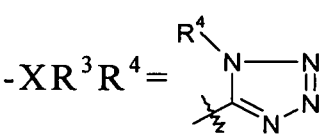
遵循本文實例中所述之程序且替換適當起始物質及試劑，以TFA鹽形式製備具有下式之化合物：



實例	R^3	R^4	a	R^5	b	R^6	式	MS m/z : $[M+H]^+$	
								計算值	實驗值
1	-OH	H	1	3-F	0	-	$C_{20}H_{18}FN_3O_6$	416.12	416.7
2	-OH	H	1	3-CN	1	3'-Cl	$C_{21}H_{17}ClN_4O_6$	457.08	457.4
3	-OH	H	1	2-Cl	1	3'-Cl	$C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_6$	466.05	466.2
4	-OH	H	1	3-F	2	2'-F、5'-Cl	$C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_6$	468.07	468.2
5	-OH	H	1	3-F	2	2'-F、5'-Cl	$C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_6$	468.07	468.2
6	-OH	H	1	2-F	1	3'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450.08	450.2
7	-OH	H	1	3-Cl	2	2'-F、5'-Cl	$C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O_6$	484.04	484.4

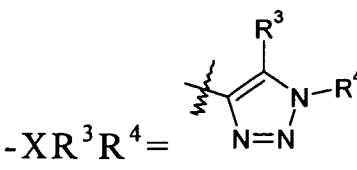
1. (R)-3-[N-(3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-肼基]-2-羥基-丙酸
2. (R)-3-[N-(3'-氯-3-氰基-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-肼基]-2-羥基-丙酸

- 3. (R)-3-[N-(2,3'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸
- 4. (R)-3-[N-(5'-氯-3,2'-二氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸
- 5. (R)-3-[N-(5'-氯-3,2'-二氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸
- 6. (R)-3-[N-(3'-氯-2-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸
- 7. (R)-3-[N-(3,5'-二氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



實例	R ³	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
								計算值	實驗值
8	不存在	H	1	3-F	1	3'-Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₆ O ₄	435.09	435.2

- 8. (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-四唑-5-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸



實例	R ³	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
								計算值	實驗值
9	H	-OH	1	3-F	1	3'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₅ O ₅	450.09	450.2
10	H	-OH	1	3-Cl	2	2'-F、5'-Cl	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₄	468.06	468.2
11	H	-OH	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₄	450.07	452.0

- 9. (R)-3-[N-(3'-氯-3-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1-羥基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-肼基]-2-羥基-丙酸

10. (R)-3-[N-(3,5'-二氯-2'-氟-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

11. (R)-3-[N-(3,3'-二氯-聯苯-4-基甲基)-N'-(1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-胍基]-2-羥基-丙酸

分析 1

定量抑制劑對人類及大鼠NEP及人類ACE之效能(IC₅₀)之

活體外分析

使用如下所述之活體外分析確定化合物對人類及大鼠腦啡肽酶(EC 3.4.24.11 ; NEP)及人類血管收縮素轉化酶(ACE)之抑制活性。

自大鼠腎臟提取NEP活性

大鼠NEP係自成年史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠之腎臟製備。完整腎臟於冷磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中洗滌且以每公克腎臟5 mL緩衝液之比率於冰冷溶解緩衝液(1% Triton X-114、150 mM NaCl、50 mM 參(羥甲基)胺基甲烷(Tris), pH 7.5 ; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604-1607)中處理。使用polytron手持式組織研磨器在冰上使樣品均質化。組織勻漿在3°C下於旋桶式轉筒中以1000×g離心5分鐘。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。樣品(15-20 mL)接著層鋪於25 mL冰冷墊層緩衝液(cushion buffer)(6% w/v蔗糖、50 mM pH 7.5 Tris、150 mM NaCl、0.06% Triton X-114)上，加熱至37°C，維持3-5分鐘，且在室溫下在1000×g下於旋桶式轉筒中離心3分鐘。吸出上兩層，得到含有增濃膜部分之黏

稠油狀沈澱物。添加甘油至50%之濃度且樣品儲存在-20℃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係購得(R&D Systems, Minneapolis, MN, 目錄號分別為1182-ZN及929-ZN)。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)分別用於NEP及ACE分析中。

分析係使用螢光肽受質在10 μ M之濃度下於分析緩衝液(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(吐溫-20(Tween-20))、10 μ M ZnSO₄; ACE: 50 mM HEPES(pH 7.5)、100 mM NaCl、0.01%吐溫-20、1 μ M ZnSO₄)中在37℃下在384孔白色不透明盤中進行。各別酶的使用濃度應使得1 μ M受質在37℃下20分鐘之後發生定量蛋白水解。

在10 μ M至20 pM之濃度範圍內對測試化合物進行分析。添加測試化合物至酶中且在37℃下培育30分鐘，隨後藉由添加受質來起始反應。在37℃下培育20分鐘之後藉由添加冰乙酸至最終濃度為3.6%(v/v)來終止反應。

在激發及發射波長分別設定為320 nm及405 nm之螢光計上讀取各盤。抑制常數係藉由使用以下方程式對資料進行

非線性回歸(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)獲得：

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

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

在此分析中測試本發明化合物且發現其對人類 NEP 具有如下 pK_i 值。一般而言，前藥化合物在此活體外分析中不抑制酶，或前藥因預期不具有活性而未測試(n.d.)。

實例	pK_i
1	≥ 9.0
2-1	8.0-8.9
2-2	8.0-8.9
2-3	8.0-8.9
2-4	7.0-7.9
2-5	7.0-7.9
2-6	8.0-8.9
2-7	7.0-7.9
2-8	8.0-8.9
2-9	8.0-8.9
2-10	8.0-8.9
2-11	8.0-8.9
2-12	8.0-8.9
2-13	8.0-8.9
2-14	7.0-7.9
2-15	8.0-8.9
2-16	7.0-7.9
2-17	7.0-7.9
2-18	8.0-8.9
2-19	8.0-8.9
2-20	6.0-6.9
2-21	7.0-7.9
2-22	6.0-6.9
2-23	6.0-6.9
2-24	6.0-6.9
2-25	6.0-6.9
3A	n.d.
3B	≥ 9.0
3C	n.d.
3D	n.d.
3E	n.d.

實例	pK_i
8-3	n.d.
8-4	8.0-8.9
8-5	8.0-8.9
8-6	8.0-8.9
8-7	8.0-8.9
8-8	≥ 9.0
8-9	≥ 9.0
8-10	n.d.
8-11	n.d.
8-12	n.d.
8-13	≥ 9.0
8-14	≥ 9.0
8-15	≥ 9.0
8-16	≥ 9.0
8-17	≥ 9.0
8-18	≥ 9.0
8-19	n.d.
8-20	n.d.
8-21	8.0-8.9
8-22	≥ 9.0
8-23	8.0-8.9
8-24	8.0-8.9
8-25	≥ 9.0
8-26	7.0-7.9
8-27	≥ 9.0
8-28	7.0-7.9
8-29	8.0-8.9
8-30	≥ 9.0
8-31	≥ 9.0
8-32	≥ 9.0
8-33	8.0-8.9

實例	pK _i
3F	n.d.
3G	n.d.
3H	n.d.
3I	n.d.
4-1	8.0-8.9
4-2	8.0-8.9
4-3	8.0-8.9
4-4	≥9.0
4-5	≥9.0
4-6	n.d.
4-7	n.d.
4-8	n.d.
4-9	8.0-8.9
4-10	8.0-8.9
4-11	≥9.0
4-12	≥9.0
4-13	≥9.0
4-14	≥9.0
4-15	≥9.0
4-16	≥9.0
4-17	≥9.0
4-18	≥9.0
4-19	8.0-8.9
4-20	8.0-8.9
4-21	8.0-8.9
4-22	≥9.0
4-23	≥9.0
4-24	8.0-8.9
4-25	≥9.0
4-26	8.0-8.9
4-27	8.0-8.9
4-28	7.0-7.9
4-29	≥9.0
4-30	8.0-8.9
4-31	8.0-8.9
4-32	8.0-8.9
4-33	n.d.
4-34	≥9.0
4-35	≥9.0
4-36	7.0-7.9
4-37	7.0-7.9
4-38	≥9.0
4-39	8.0-8.9
4-40	8.0-8.9
4-41	8.0-8.9
4-42	8.0-8.9
5-1	8.0-8.9
5-2	7.0-7.9

實例	pK _i
8-34	8.0-8.9
8-35	≥9.0
8-36	≥9.0
8-37	n.d.
8-38	≥9.0
8-39	≥9.0
8-40	≥9.0
8-41	≥9.0
8-42	≥9.0
8-43	≥9.0
8-44	≥9.0
8-45	≥9.0
8-46	n.d.
8-47	8.0-8.9
8-48	8.0-8.9
8-49	≥9.0
8-50	≥9.0
8-51	8.0-8.9
8-52	8.0-8.9
8-53	8.0-8.9
8-54	8.0-8.9
8-55	8.0-8.9
8-56	8.0-8.9
8-57	8.0-8.9
8-58	≥9.0
8-59	≥9.0
8-60	≥9.0
8-61	n.d.
8-62	n.d.
8-63	n.d.
8-64	≥9.0
8-65	8.0-8.9
8-66	8.0-8.9
8-67	≥9.0
8-68	8.0-8.9
8-69	≥9.0
8-70	n.d.
8-71	n.d.
8-72	n.d.
8-73	≥9.0
8-74	≥9.0
8-75	≥9.0
8-76	≥9.0
8-77	n.d.
8-78	n.d.
8-79	n.d.
8-80	≥9.0
8-81	7.0-7.9

實例	pK _i
5-3	8.0-8.9
5-4	≥9.0
5-5	8.0-8.9
5-6	8.0-8.9
5-7	8.0-8.9
5-8	8.0-8.9
5-9	8.0-8.9
5-10	8.0-8.9
6A	≥9.0
6B	n.d.
6C	n.d.
6D	n.d.
7A	≥9.0
7B	n.d.
7C	n.d.
7D	n.d.
8-1	≥9.0
8-2	≥9.0

實例	pK _i
8-82	≥9.0
8-83	≥9.0
8-84	n.d.
9A	≥9.0
9B	n.d.
9C	n.d.
10-1	8.0-8.9
10-2	8.0-8.9
10-3	≥9.0
10-4	≥9.0
10-5	≥9.0
10-6	≥9.0
10-7	≥9.0
10-8	8.0-8.9
10-9	≥9.0
10-10	≥9.0
10-11	≥9.0

n.d.=未測出

分析 2

麻醉大鼠中 ACE 及 NEP 活性之藥力學 (PD) 分析

用 120 mg/kg(i.p.) 硫仲丁比妥鈉鹽 (inactin) 使雄性史泊格多利正常血壓大鼠麻醉。一旦麻醉，即將導管插入頸靜脈、頸動脈 (PE 50 管) 及膀胱 (擴口 PE 50 管) 且進行氣管切開術 (鐵氟龍針 (Teflon Needle)，第 14 號尺寸) 以促進自發呼吸。接著使動物穩定 60 分鐘之時期且期間用 5 mL/kg/h 生理鹽水 (0.9%) 連續輸注以保持其復水並確保產生尿。在整個實驗期間藉由使用加熱墊來維持體溫。在 60 分鐘穩定期結束時，相隔 15 分鐘靜脈內 (i.v.) 給予動物兩劑 AngI (1.0 μg/kg，針對 ACE 抑制劑活性而言)。在第二劑 AngI 後 15 分鐘，用媒劑或測試化合物處理動物。5 分鐘後，動物另外以團式靜脈注射心房利尿鈉肽 (ANP；30 μg/kg) 加以處理。在 ANP 處理之後即刻開始收集尿 (置入預稱重之

Eppendorf管中)且持續60分鐘。在收集尿之後的30及60分鐘，動物用AngI再攻毒。使用Notocord系統(Kalamazoo, MI)進行血壓量測。尿樣品在-20℃下冷凍直至用於cGMP分析。藉由使用商品化套組(Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, 目錄號901-013)進行酶免疫分析來測定尿cGMP濃度。以重量分析方式測定尿體積。尿cGMP輸出量計算為尿輸出量與尿cGMP濃度之乘積。ACE抑制係藉由定量對AngI之加壓反應之抑制%加以評估。NEP抑制係藉由定量ANP誘導之尿cGMP輸出量升高之增強加以評估。

分析3

活體內評估有知覺之高血壓SHR模型中的抗高血壓作用

自發高血壓大鼠(SHR, 14-20週齡)一送達測試地點即馴化最少48小時，其中可自由獲取食物及水。為了記錄血壓，用手術將小型齧齒動物無線電傳輸器(遙測裝置；DSI型號TA11PA-C40或C50-PXT, Data Science Inc., USA)植入此等動物中。將與傳輸器連接之導管尖端插入位於髂動脈分叉處上方之下行主動脈(descending aorta)中且用組織黏著劑適當固定。傳輸器保持在腹膜內且固定於腹壁，同時用不可吸收縫合線閉合腹部切口。外部皮膚用縫合線及縫合釘閉合。以適當術後照護使動物恢復。在實驗當天，籠中動物置放在遙測接收器裝置之上方以適應測試環境且進行基線記錄。在進行至少2小時基線量測之後，動物接著用媒劑或測試化合物給藥且隨後為給藥後24小時血壓量測。使用Notocord軟體(Kalamazoo, MI)在研究期間連續記

錄資料且儲存為電子數位信號。量測之參數為血壓(收縮壓、舒張壓及平均動脈壓)及心跳速率。

分析 4

活體內評估有知覺之高血壓 DOCA-鹽大鼠模型中的抗高血壓作用

CD 大鼠(雄性, 成年, 200-300 公克, Charles River Laboratory, USA)一送達測試地點即馴化最少 48 小時, 隨後將其置放在高鹽膳食上。在高鹽膳食(8%於食物中或 1% NaCl 於飲用水中)開始之後 1 週, 皮下植入乙酸去氧皮質酮(DOCA)丸粒(100 mg, 90 天釋放時間, Innovative Research of America, Sarasota, FL)且進行單側腎切除術。此時, 亦用手術將小型齧齒動物無線電傳輸器植入動物中以量測血壓(詳見分析 3)。以適當術後照護使動物恢復。研究設計、資料記錄及量測參數類似於對於分析 3 所述者。

分析 5

活體內評估有知覺之高血壓 Dahl/SS 大鼠模型中的抗高血壓作用

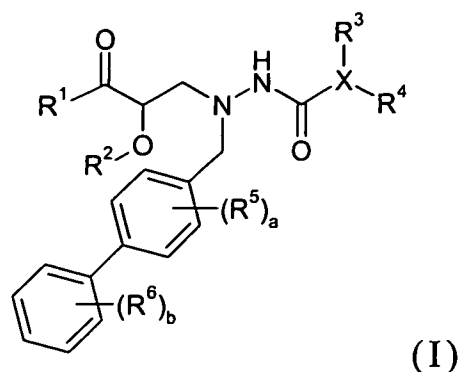
雄性 Dahl 鹽敏感性大鼠(Dahl/SS, 6-7 週齡, 來自 Charles River Laboratory, USA)一送達測試地點即馴化至少 48 小時, 隨後將其置放在 8% NaCl 高鹽膳食(TD.92012, Harlan, USA)上, 接著用手術將小型齧齒動物無線電傳輸器植入以量測血壓(詳見分析 3)。以適當術後照護使動物恢復。在高鹽膳食開始之後約 4 至 5 週, 預期此等動物變得具有高血壓。一旦確認高血壓程度, 此等動物即用於研究, 同時繼

續高鹽膳食以維持其高血壓程度。研究設計、資料記錄及量測參數類似於分析3中所述者。

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下可作各種變化或可替換等效物。另外，在適用專利法令及法規允許之範圍內，本文引用之所有公開案、專利及專利申請案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已個別地以引用的方式併入本文中一般。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



其中：

R^1 係 $-OR^7$ ；

R^2 為 H；

X 係選自吡唑、三唑、苯并三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、噻吩、嘧啶及吡啶基三唑；

R^3 不存在或係選自 H；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基 $-OH$ ； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基 $-O-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基 $-COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ； $-NO_2$ ； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 及苯基之基團取代之苯基；萘基；吡啶基；吡嗪基；視情況經甲基取代之吡唑；視情況經甲基或鹵基取代之噻吩基；呋喃基；及 $-CH_2-$ 嗎啉基；且 R^3 存在時連接於碳原子；

R^4 不存在或係選自 H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COOR^{35}$ ； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH_3$ ； $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ； $-CH_2CHOHCH_2OH$ ；

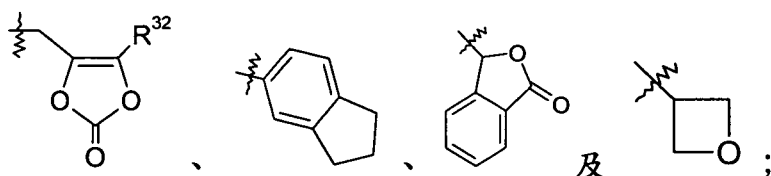
-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆烷基；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基、-COOR³⁵、-OCH₃、-OCF₃及-SCF₃之基團取代之苯基或苯甲基；且R⁴存在時連接於碳原子或氮原子；

或R³及R⁴一起形成-伸苯基-O-(CH₂)₁₋₃-或-伸苯基-O-CH₂-CHOH-CH₂-；

a為0或1；R⁵係選自鹵基、-CH₃、-CF₃及-CN；

b為0或整數1至3；各R⁶獨立地選自鹵基、-OH、-CH₃、-OCH₃及-CF₃；

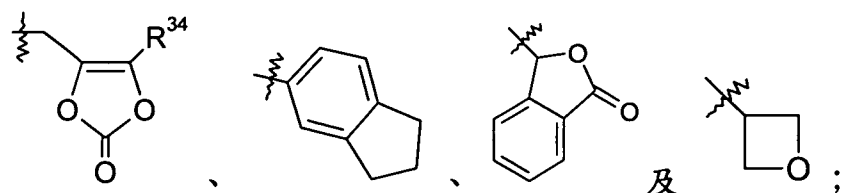
R⁷係選自H、-C₁₋₈烷基、-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₃伸烷基-C₁₋₉雜芳基、-C₃₋₇環烷基、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、-C₁₋₆伸烷基-OC(O)R¹⁰、-C₁₋₆伸烷基-NR¹²R¹³、-C₁₋₆伸烷基-C(O)R³¹、-C₀₋₆伸烷基嗎啶基、-C₁₋₆伸烷基-SO₂-C₁₋₆烷基、



R¹⁰係選自-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₃₋₇環烷基、-O-C₃₋₇環烷基、苯基、-O-苯基、-NR¹²R¹³、-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂、-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C₁₋₆烷基及-CH(NH₂)CH₂COOCH₃；且R¹²及R¹³獨立地選自H、-C₁₋₆烷基及苯甲基；或R¹²及R¹³一起成為-(CH₂)₃₋₆-、-C(O)-(CH₂)₃-或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-；且R³¹係選自-O-C₁₋₆烷基、-O-苯甲基及-NR¹²R¹³；R³²為-C₁₋₆烷基或-C₀₋₆伸烷基-C₆₋₁₀芳基；

R²⁰係選自H及-C₁₋₆烷基；

R^{21} 及 R^{35} 獨立地選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{1-9} 雜芳基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- SO_2-C_{1-6} 烷基、



R^{25} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-O-C_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $-O$ -苯基、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ 烷基及 $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ ； R^{27} 及 R^{28} 獨立地選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基及苯甲基；或 R^{27} 及 R^{28} 一起成為 $-(CH_2)_{3-6}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ； R^{33} 係選自 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O$ -苯甲基及 $-NR^{27}R^{28}$ ；且 R^{34} 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基；

R^{22} 及 R^{23} 獨立地選自H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{0-1}$ 伸烷基- C_{3-7} 環烷基及 $-(CH_2)_2$ -咪唑基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成飽和或部分不飽和- C_{3-5} 雜環，其視情況經鹵基； $-OH$ ； $-COOH$ 或 $-CONH_2$ 取代且視情況在環中含有氧原子；

R^{24} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{0-1}$ 伸烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基；視情況經鹵基或 $-OCH_3$ 取代之苯基；及 $-C_{1-9}$ 雜芳基；且

R^{36} 係選自H、 $-CH(CH_3)_2$ 、苯基及苯甲基；

其中 R^1 、 R^3 及 R^4 中之各烷基視情況經1至8個氟原子取

代；且

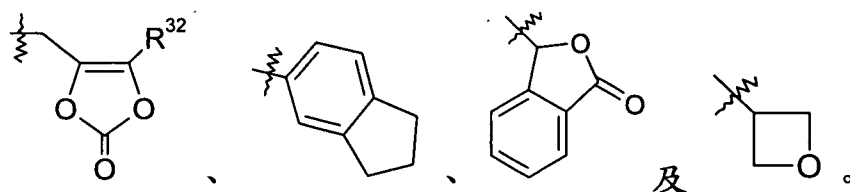
其中聯苯上之亞甲基連接基團視情況經一或兩個 $-C_{1-6}$ 烷基或環丙基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

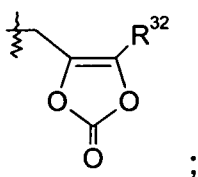
2. 如請求項1之化合物，其中 R^7 為H。

3. 如請求項1之化合物，其中：

R^7 係選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{1-9}$ 雜芳基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、



4. 如請求項1之化合物，其中 R^7 係選自H、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啉基及

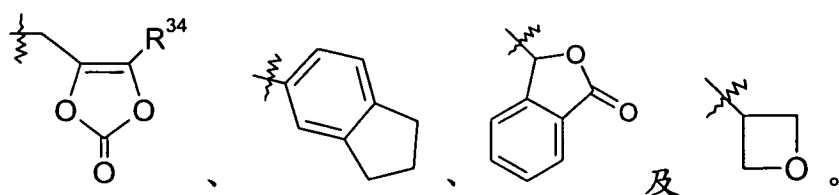


其中 R^{32} 為 $-C_{1-6}$ 烷基。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^3 不存在或係選自H；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基、 $-OH$ ； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基、 $-COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ；

-NO₂；-C(CH₃)=N(OH)；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH、-CF₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃及苯基之基團取代之苯基；萘基；吡啶基；吡嗪基；視情況經甲基取代之吡啶基；視情況經甲基或鹵基取代之噻吩基；呋喃基；及-CH₂-嗎啉基；且R²¹為H。

6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R³為-C₀₋₁伸烷基-COOR²¹；且R²¹係選自-C₁₋₆烷基、-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₃伸烷基-C₁₋₉雜芳基、-C₃₋₇環烷基、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、-C₁₋₆伸烷基-OC(O)R²⁵、-C₁₋₆伸烷基-NR²⁷R²⁸、-C₁₋₆伸烷基-C(O)R³³、-C₀₋₆伸烷基嗎啉基、-C₁₋₆伸烷基-SO₂-C₁₋₆烷基、

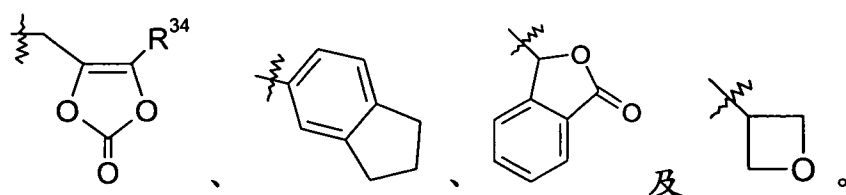


7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R³不存在或係選自H；鹵基；-C₀₋₅伸烷基-OH；-C₁₋₆烷基；-C₃₋₇環烷基；-C₀₋₂伸烷基-O-C₁₋₆烷基；-C(O)R²⁰；-C₀₋₁伸烷基-COOR²¹；-C(O)NR²²R²³；-NHC(O)R²⁴；=O；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH及-OCH₃之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基；R²⁰為-C₁₋₆烷基；R²¹為H；R²²為H或-C₁₋₆烷基；R²³係選自-C₁₋₆烷基、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂SO₂NH₂及-C₀₋₁伸烷基-C₃₋₇環烷基；或R²²及R²³一起形成飽和或部分不飽和-C₃₋₅雜環，其視情況經鹵基或-OH取代且視情況在環中含有氧原

子；且 R^{24} 為經 $-OCH_3$ 取代之苯基。

8. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^4 不存在或係選自 H ； $-OH$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COOR^{35}$ ； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ 、 $-CH_2CHOHCH_2OH$ ；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-SCF_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^{35} 為 H 。

9. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自 $-OCH_2OC(O)CH_3$ ； $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COOR^{35}$ ；及經至少一個 $-COOR^{35}$ 基團取代之苯基或苯甲基；其中 R^{35} 係選自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基 $-C_{1-9}$ 雜芳基、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$ 伸烷基嗎啶基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、



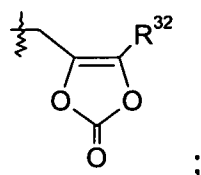
10. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自 H ； $-OH$ ； $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COOR^{35}$ ；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基及 $-OCH_3$ 之基團取代之苯基或苯甲基；且 R^{35} 為 H 。

11. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 a 為 0；或 a 為 1 且 R^5 係選自鹵基及 $-CN$ 。

12. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 b 為 0；或 b 為 1 且

R^6 係選自 Cl、F、-OH、-CH₃、-OCH₃及 -CF₃；或 b 為 2 且各 R^6 獨立地為鹵基、-OH、-CH₃或 -OCH₃；或 b 為 3 且各 R^6 獨立地為鹵基或 -CH₃。

13. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 不存在或係選自 H；鹵基；-C₀₋₅伸烷基-OH；-C₁₋₆烷基；-C₃₋₇環烷基；-C₀₋₂伸烷基-O-C₁₋₆烷基；-C(O) R^{20} ；-C₀₋₁伸烷基-COOR²¹；-C(O)NR²²R²³；-NHC(O) R^{24} ；=O；視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH及 -OCH₃之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基； R^4 係選自 H；-OH；-C₁₋₂伸烷基-COOR³⁵；吡啶基；及視情況經一或多個選自鹵基及 -OCH₃之基團取代之苯基或苯甲基；a 為 0；或 a 為 1 且 R^5 係選自鹵基及 -CN；b 為 0；或 b 為 1 且 R^6 係選自 Cl、F、-OH、-CH₃、-OCH₃及 -CF₃；或 b 為 2 且各 R^6 獨立地為鹵基、-OH、-CH₃或 -OCH₃；或 b 為 3 且各 R^6 獨立地為鹵基或 -CH₃； R^7 係選自 H、-C₁₋₈烷基、-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₀₋₆伸烷基嗎啉基及

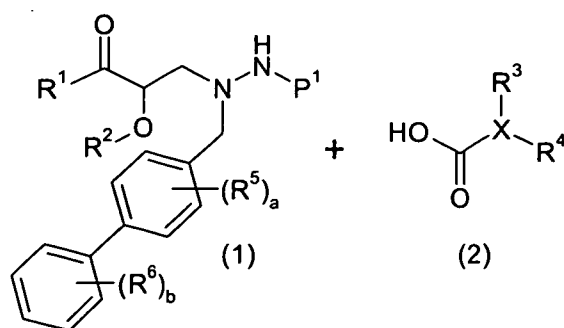


R^{32} 為 -C₁₋₆烷基； R^{20} 為 -C₁₋₆烷基； R^{21} 為 H； R^{22} 為 H 或 -C₁₋₆烷基； R^{23} 係選自 -C₁₋₆烷基、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂SO₂NH₂及 -C₀₋₁伸烷基-C₃₋₇環烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成飽和或部分不飽和 -C₃₋₅雜環，其視情況經鹵基或 -OH 取代且視情況在環中含有氧原子； R^{24} 為經 -OCH₃取

代之苯基；且 R^{35} 為 H。

14. 如請求項 1 之化合物，其中 X 係選自吡唑、三唑、苯并三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、噻嗪及嘧啶； R^3 不存在或係選自 H；鹵基； $-C_{0-5}$ 伸烷基-OH； $-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{3-7}$ 環烷基； $-C_{0-2}$ 伸烷基-O- $-C_{1-6}$ 烷基； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$ 伸烷基-COOR²¹； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O；經一或兩個獨立地選自鹵基、-OH 及 -OCH₃ 之基團取代之苯基；吡啶基；及吡嗪基； R^4 係選自 H、-OH 及視情況經鹵基取代之苯基；a 為 0；或 a 為 1 且 R^5 為鹵基；b 為 0；或 b 為 1 且 R^6 為鹵基或 -CH₃；或 b 為 2 且各 R^6 獨立地為鹵基、-OH、-CH₃ 或 -OCH₃； R^{20} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{21} 為 H； R^{22} 為 $-C_{1-6}$ 烷基； R^{23} 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{0-1}$ 伸烷基- $-C_{3-7}$ 環烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 一起形成視情況經鹵基或 -OH 取代之飽和- $-C_{3-5}$ 雜環；且 R^{24} 為經 -OCH₃ 取代之苯基。

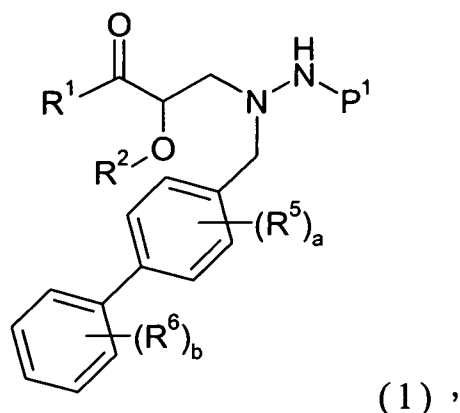
15. 一種製備如請求項 1 至 14 中任一項之化合物之方法，其包含使式 1 化合物與式 2 化合物：



偶合以產生式 I 化合物之步驟；其中 P^1 為 H 或選自第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基之

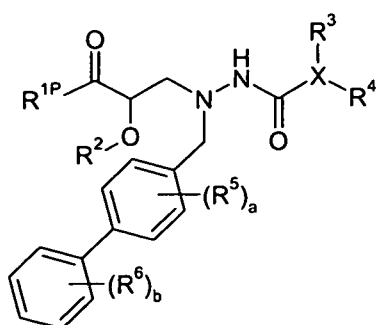
胺基保護基；且其中當 P^1 為胺基保護基時，該方法另外包含脫除式1化合物之保護基；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、a及b係如請求項1所定義。

16. 一種適用於合成如請求項1至14中任一項之化合物之中間物，其具有式1：

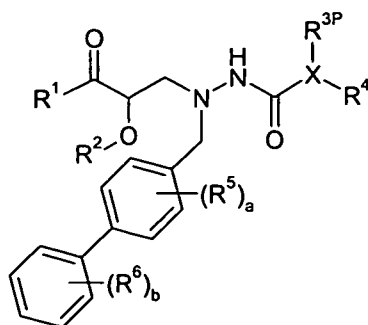


其中 P^1 為H或選自第三丁氧基羰基、三苯甲基、苯甲氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、甲醯基、三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基之胺基保護基；或其鹽；其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、a及b係如請求項1所定義。

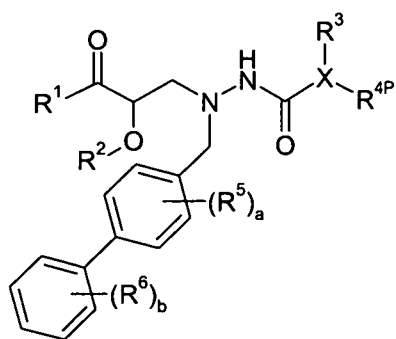
17. 一種製備如請求項1至14中任一項之化合物之方法，其包含脫除選自以下之化合物或其鹽之保護基的步驟：



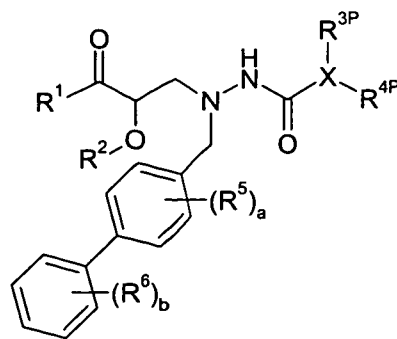
(6)、



(7)、



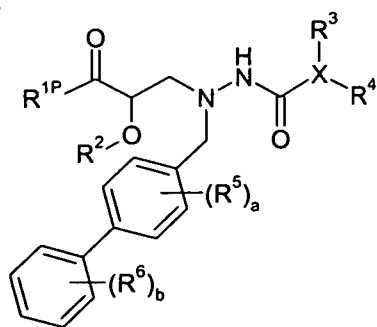
(8)及



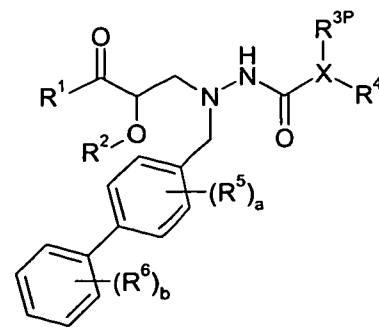
(9) ,

其中 R^{1P} 係 $-O-P^3$; R^{3P} 係選自 $-C_{0-5}$ 伸烷基 $-O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ 伸烷基 $-COO-P^3$ 及經 $-O-P^4$ 取代之苯基 ; R^{4P} 係選自 $-O-P^4$; $-C_{1-2}$ 伸烷基 $-COO-P^3$; 及經 $-COO-P^3$ 取代之苯基或苯甲基 ; P^3 為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基 ; 且 P^4 為選自 $-C_{1-6}$ 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、 $-C_{1-6}$ 烷鹽基、苯甲鹽基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基及二苯基甲基之羥基保護基 ; 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 a 及 b 係如請求項1所定義。

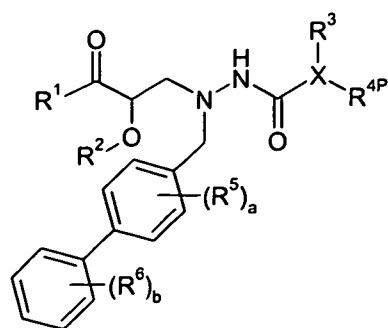
18. 一種適用於合成如請求項1至14中任一項之化合物之中間物，其選自：



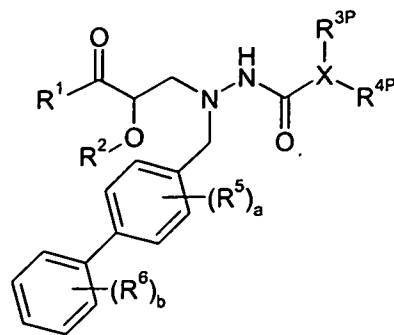
(6) 、



(7) 、



(8)及



(9) ,

或其鹽；其中R^{1P}係-O-P³；R^{3P}係選自-C₀₋₅伸烷基-O-P⁴、-C₀₋₁伸烷基-COO-P³及經-O-P⁴取代之苯基；R^{4P}係選自-O-P⁴；-C₁₋₂伸烷基-COO-P³；及經-COO-P³取代之苯基或苯甲基；P³為選自甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及二苯基甲基之羧基保護基；且P⁴為選自-C₁₋₆烷基、三C₁₋₆烷基矽烷基、-C₁₋₆烷鹽基、苯甲鹽基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、9-芴基甲基及二苯基甲基之羥基保護基；其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、a及b係如請求項1所定義。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其另外包含選自以下之治療劑：腺苷受體拮抗劑、α-腎上腺素激導性受體拮抗劑、β₁-腎上腺素激導性受體拮抗劑、β₂-腎上腺素激導性受體促效劑、雙重作用性β-腎上腺素激導性受體拮抗劑/α₁-受體拮抗劑、晚期糖基化終點產物阻斷劑、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、血管收縮素轉化酶抑制劑及雙重作用性血管收縮素

轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、血管收縮素轉化酶2活化劑及刺激劑、血管收縮素II疫苗、抗凝劑、抗糖尿病藥劑、止瀉藥劑、抗青光眼藥劑、抗脂質藥劑、鎮痛藥劑、抗血栓藥劑、AT₁受體拮抗劑及雙重作用性AT₁受體拮抗劑/腦啡肽酶抑制劑及多功能血管收縮素受體阻斷劑、緩激肽受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、凝乳酶抑制劑、地高辛(digoxin)、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輔酶A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、三環抗抑鬱劑、血管加壓素受體拮抗劑及其組合。

21. 如請求項20之醫藥組合物，其中該治療劑為AT₁受體拮抗劑。
22. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係用於療法中。
23. 如請求項22之化合物，其係用於治療高血壓、心臟衰竭或腎病。
24. 一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療高血壓、心臟衰竭或腎病之藥劑。