



(21)申請案號：109126552

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D231/14 (2006.01)

C07C237/40 (2006.01)

C07C231/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/06 美國

62/883,396

(71)申請人：美商百歐克斯製藥公司(美國) BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. (US)  
美國(72)發明人：伊爾 卡坦 雅海亞 EL-KATTAN, YAHYA (US)；巴布 亞拉格達 S BABU,  
YARLAGADDA S. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2018/0354906A1

審查人員：方冠岳

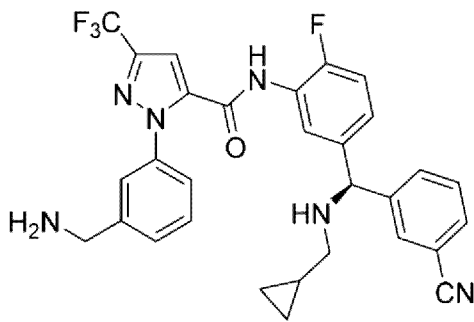
申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

血漿激肽釋放酶抑制劑之工業合成

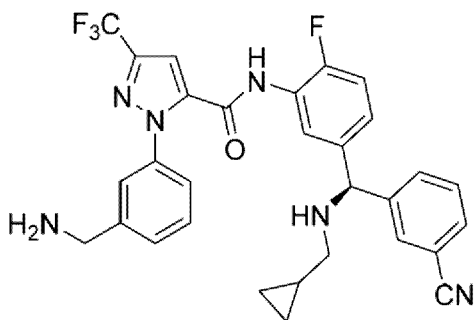
(57)摘要

本發明揭示製備化合物 I 及其鹽之方法。製備化合物 I 之該等方法適用於工業。



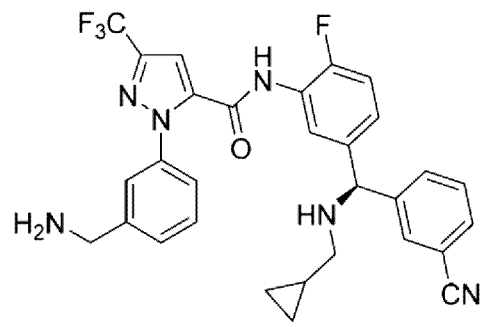
I

Disclosed are methods of preparing Compound I, and salts thereof. The methods of preparing Compound I are suitable for use on process scale.



I

特徵化學式：



I



I881995

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

血漿激肽釋放酶抑制劑之工業合成

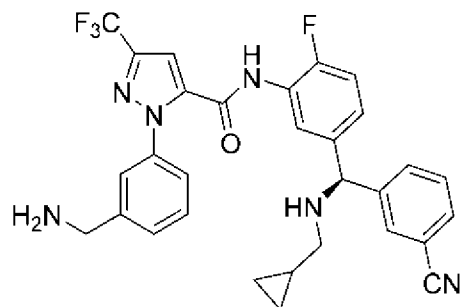
## 【英文發明名稱】

PROCESS-SCALE SYNTHESIS OF A PLASMA KALLIKREIN

INHIBITOR

## 【中文】

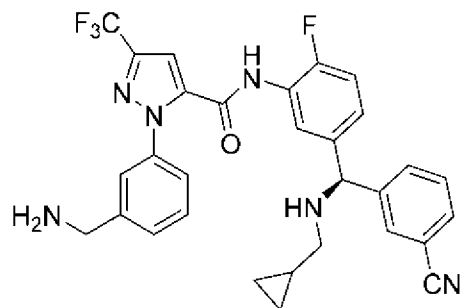
本發明揭示製備化合物I及其鹽之方法。製備化合物I之該等方法適用於工業。



I

## 【英文】

Disclosed are methods of preparing Compound I, and salts thereof. The methods of preparing Compound I are suitable for use on process scale.



I

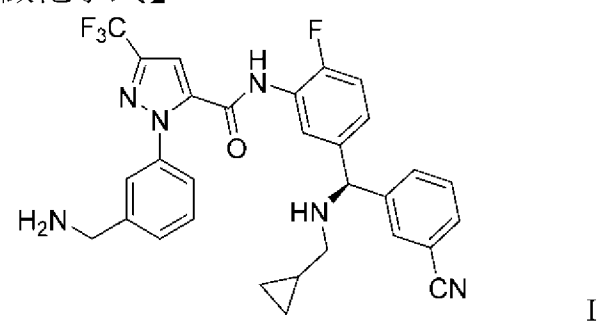
## 【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

血漿激肽釋放酶抑制劑之工業合成

### 【英文發明名稱】

PROCESS-SCALE SYNTHESIS OF A PLASMA KALLIKREIN

INHIBITOR

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】 絲胺酸蛋白酶構成最大且最充分研究的蛋白水解酶群組。其在生理學過程中之關鍵作用遍及不同領域，諸如血液凝固、纖維蛋白溶解、補體活化、繁殖、消化及生理學活性肽的釋放。許多此等重要過程以前驅蛋白或肽中之單個肽鍵或幾個肽鍵的裂解開始。在血液結塊、纖維蛋白溶解及補體活化中涉及連續之有限蛋白水解反應或級聯。亦可控制且擴增開始此等級聯之生物學信號。類似地，所控制之蛋白水解可經由單鍵之裂解中斷或不活化蛋白質或肽。

【0002】 激肽釋放酶為絲胺酸蛋白酶之子組。在人類中，血漿激肽釋放酶(KLK1)不具有已知同系物，而組織激肽釋放酶相關之肽酶(KLK)編碼十五個密切相關之絲胺酸蛋白酶的家族。血漿激肽釋放酶參與與凝固、發炎及補體系統之內在路徑有關之多個路徑。

【0003】 凝固為血液形成結塊，例如以停止出血之過程。凝固之生理機能有點複雜，因為其包括兩個獨立初始路徑，該等路徑彙聚成最終共同路徑，從而導致結塊形成。在最終共同路徑中，將凝血酶原轉化成凝血酶，該凝血酶繼而將血纖維蛋白原轉化成纖維蛋白，後者為形成止血栓子

之交聯纖維蛋白聚合物的主要建構嵌段。在最終共同路徑上游之兩個初始路徑中，一個稱為接觸活化或內在路徑，且另一個稱為組織因子或外在路徑。

**【0004】** 內在路徑以藉由高分子量激肽原(high-molecular-weight kininogen ; HMWK)、前激肽釋放酶及FXII (因子XII ; 哈格曼因子(Hageman factor))而在膠原蛋白上形成主要錯合物開始。將前激肽釋放酶轉化為激肽釋放酶，且將FXII活化以變成FXIIa。FXIIa隨後將因子XI (FXI)轉化成FXIa，且FXIa繼而活化因子IX (FIX)，該FIX與其輔因子FVIIIa一起形成「因子X活化酶(tenase)」錯合物，該錯合物將因子X (FX)活化成FXa。在最終共同路徑內，FXa負責將凝血酶原轉化成凝血酶。

**【0005】** 前激肽釋放酶(血漿激肽釋放酶之非活性前驅體)係在肝臟中合成且在結合至HMWK之血漿中循環或以游離酶原形式循環。前激肽釋放酶由活化因子XII (FXIIa)裂解，以釋放經活化之血漿激肽釋放酶(plasma kallikrein ; PK)。經活化之血漿激肽釋放酶在精胺酸(較佳)及離胺酸之後顯示對肽鍵之內肽酶活性。PK隨後在反饋迴路中產生額外FXIIa，該額外FXIIa繼而將因子XI (FXI)活化為FXIa以連接至共同路徑。儘管內在路徑之初始活化係經由少量FXIIa，從而活化少量PK，但其為PK對FXII之後續反饋活化，控制內在路徑之活化程度且因此控制下游凝固。Hathaway, W.E.等人(1965) Blood 26:521-32。

**【0006】** 經活化之血漿激肽釋放酶亦裂解HMWK以釋放強效血管擴張劑肽緩激肽。其亦能夠裂解多個非活性前驅體蛋白以產生活性產物，諸如纖維蛋白溶酶(來自纖維蛋白溶酶原)及尿激酶(來自尿激酶原)。纖維蛋

白溶酶(凝固之調節劑)將纖維蛋白蛋白水解裂解成抑制過度纖維蛋白形成的纖維蛋白降解產物。

【0007】罹患急性心肌梗塞(myocardial infarction ; MI)之患者展示正處於高凝固(促進結塊)狀態之臨床跡象。在接受纖維蛋白溶解療法之彼等患者中異常地額外加重此高凝固性。如藉由凝血酶-抗凝血酶III (TAT)含量所量測，與接受單獨肝素之彼等患者中已觀測到的高含量相比，在進行此類治療之患者中觀測到凝血酶產生增加。Hoffmeister, H. M.等人(1998) *Circulation* 98:2527-33。已提出凝血酶之增加係由纖維蛋白溶酶直接活化FXII之纖維蛋白溶酶介導之內在路徑活化所引起。

【0008】纖維蛋白溶解誘導之高凝固性不僅導致再閉塞率增加，而且亦可能(至少部分)造成不能達成結塊(血栓)之完全纖維蛋白溶解，此為纖維蛋白溶解療法之主要缺點(Keeley, E. C.等人(2003) *Lancet* 361: 13-20)。纖維蛋白溶解療法之另一問題為伴隨顱內出血風險升高。Menon, V.等人(2004) *Chest* 126:549S-575S ; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22。因此，不增加出血風險但抑制新凝血酶形成之輔助抗凝劑療法將大大有益。

【0009】血漿激肽釋放酶抑制劑亦對治療遺傳性血管性水腫(HAE)具有治療可能性。HAE為嚴重且可能危及生命之罕見遺傳病，其由定位於染色體11q上之C1-酯酶抑制劑(C1INH)基因突變引起。HAE係作為常染色體顯性病狀遺傳，但四分之一診斷病例起因於新突變。在歐洲，已將HAE列為罕見疾病，其中所估計發病率為1/50,000。患有HAE之個體經歷面部、喉、胃腸道、四肢或生殖器之疼痛性皮下或黏膜下水腫的復發性急性發作，若不治療，則可持續至多5天。發作之頻率、強度及部位變化且可

危及生命。具有窒息可能性之喉部發作造成最大風險。腹部發作尤其疼痛，且通常導致探測性程序或不必要的手術。臉部及周邊發作為使容貌受損及衰弱的。

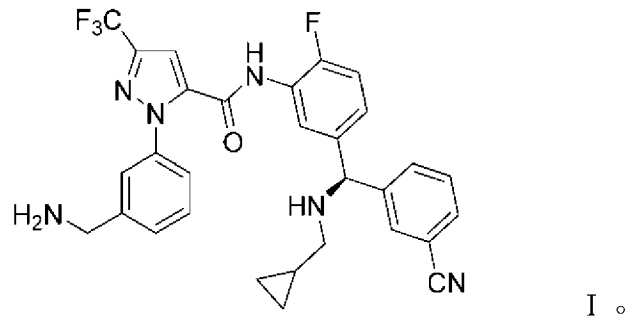
【0010】 HAE具有多個亞型。I型HAE由產生低水準之C1-抑制劑的C1INH基因突變定義，而II型HAE由產生正常水準之無效C1蛋白的突變定義。III型HAE具有獨立病原性，其由對稱為因子XII之絲胺酸蛋白酶編碼的F12基因突變引起。用於區分HAE之亞型且自其他血管性水腫區分HAE之診斷準則可見於*Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(增刊2): S30-S40及*J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 629-37，其以引用之方式併入本文中。

【0011】 當前對HAE之治療屬於兩種主要類型。較舊之非特異性治療(包括雄激素且抗纖維蛋白溶解劑)伴隨有顯著副作用，尤其在女性中。較新治療係基於瞭解疾病之分子病理學，即C1INH在人類血漿中為激肽釋放酶之最重要抑制劑且C1INH缺乏引起激肽釋放酶-緩激肽級聯之非對抗性活化，其中緩激肽為局部增加之血管滲透性(其為發作之標誌)之最重要介體。所有當前可用之靶向療法藉由靜脈或皮下注射投與。當前對於HAE不存在特異性靶向口服慢性療法。

【0012】 因此，需要研發PK抑制劑，其可以使閉塞血栓處的纖維蛋白溶解/血栓形成之平衡朝向溶解傾斜，藉此促進再灌注且亦緩解高凝固狀態，從而防止血栓重組且再閉塞血管。特定言之，產生特定且能夠進行調配以供活體內使用之血漿激肽釋放酶抑制劑可能導致一種新的療法類別。因此，需要用於製備且調配血漿激肽釋放酶抑制劑之改良方法，尤其在工業上。

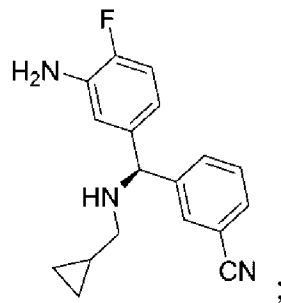
## 【發明內容】

【0013】 本發明之一個態樣係關於一種化合物I或其鹽之合成，其能夠在工業上執行(例如，以產生約100公斤化合物I或其鹽)；

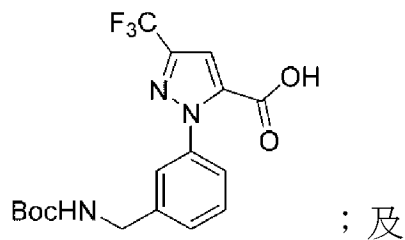


【0014】 在某些態樣中，本發明提供一種方法，其包含以下步驟：在足以產生化合物D或其鹽之條件下，將化合物C或其鹽與化合物F或其鹽組合，其中：

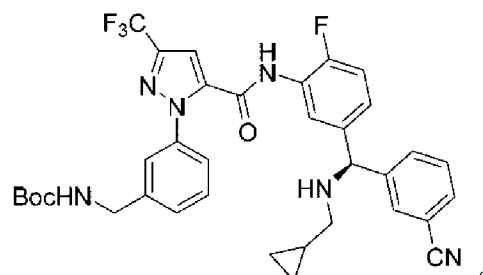
化合物C表示為：



化合物F表示為：

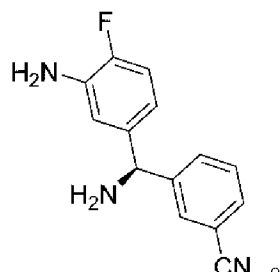


化合物D表示為：



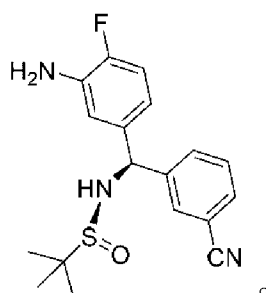
【0015】 在某些態樣中，該方法進一步包含(a)將化合物**B**或其鹽與  $\triangle\text{-CHO}$  組合以形成第一反應混合物，接著(b)在足以形成化合物**C**或其鹽之條件下，將該第一反應混合物與還原劑組合；其中：

化合物**B**表示為：



【0016】 在某些態樣中，該方法進一步包含(a)在足以形成化合物**B**或其鹽之條件下，將化合物**A**與第二酸組合；其中：

化合物**A**表示為：



【0017】 在某些態樣中，該方法進一步包含(c)將化合物**D**與去保護試劑組合以形成第二反應混合物，接著(d)將該第二反應混合物暴露於足以形成呈游離鹼形式之化合物**I**的條件。

【0018】 在某些態樣中，該方法進一步包含e)將呈游離鹼形式之化合物**I**之第一游離鹼混合物提供於第四有機溶劑中；f)在足以形成包含化合物**I**之鹽的第三反應混合物之條件下，將該游離鹼混合物與包含第四酸及第五有機溶劑之第一試劑溶液組合；及g)自包含化合物**I**之鹽的該混合物使化合物**I**之該鹽結晶。

### 【實施方式】

【0019】

## 相關申請案

本申請案主張2019年8月6日申請之美國臨時專利申請案序列第62/883,396號之優先權。

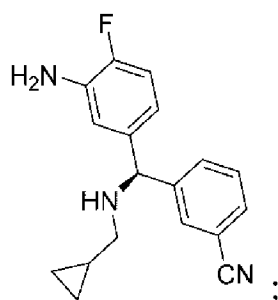
【0020】 本發明係關於一種化合物I之合成，其能夠在工業上執行(例如，以產生約100公斤化合物I)。

【0021】

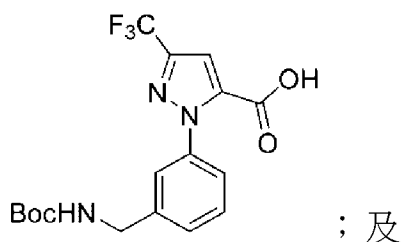
## 製備化合物I之方法

在某些實施例中，本發明係關於一種方法，其包含以下步驟：在足以產生化合物D或其鹽之條件下，將化合物C或其鹽與化合物F或其鹽組合，其中：

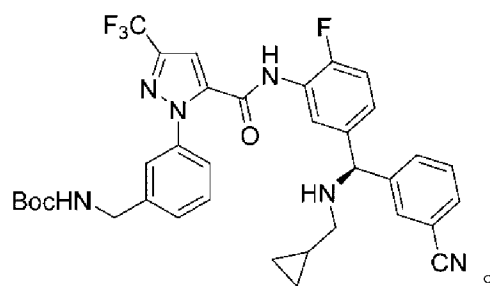
化合物C表示為：



化合物F表示為：



化合物D表示為：



【0022】 在某些實施例中，足以產生化合物**D**之條件包含醯胺偶合劑及第一鹼。

【0023】 在某些實施例中，醯胺偶合劑為丙基膦酸酐(T3P)、N,N'-二(異丙基)碳化二亞胺、N,N'-二(環己基)碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺或2-氰基-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯；較佳地，醯胺偶合劑為丙基膦酸酐(T3P)。

【0024】 在某些實施例中，第一鹼為第一有機鹼。例示性有機鹼包括胺鹼及醇鹽鹼。在某些實施例中，第一鹼為三乙胺、吡啶、二異丙基乙胺、二異丙基甲胺、咪唑、嘧啶、N-甲基咪啉、喹啉(quinuclidine)或1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。在較佳實施例中，第一鹼為吡啶。

【0025】 在某些實施例中，足以產生化合物**D**之條件進一步包含第一溶劑。第一溶劑可為極性非質子性溶劑，諸如二氯甲烷、四氫呋喃、丙酮、乙腈或乙酸乙酯。在較佳實施例中，第一溶劑為乙酸乙酯。

【0026】 在某些實施例中，化合物**C**係以酸鹽形式存在；且該方法進一步包含將化合物**C**之該酸鹽與第二鹼水溶液組合之步驟，藉此形成化合物**C**之游離鹼；

其中將化合物**C**之該酸鹽與第二鹼水溶液組合之該步驟在將化合物**C**與化合物**F**組合之前進行。

【0027】 在某些實施例中，「酸鹽」意謂在布朗斯特酸(Bronsted acid)之存在下形成之鹽。舉例而言，諸如R-NH<sub>2</sub>之胺容易藉由布朗斯特酸

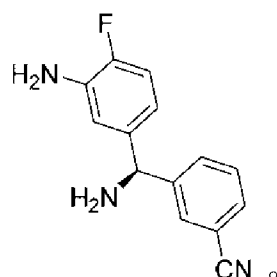
H-X質子化以形成 $R-NH_3^+ X^-$ 。因此， $R-NH_3^+ X^-$ 為 $R-NH_2$ 之酸鹽。可導致酸鹽形成之常見布朗斯特酸包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸及草酸。當其接觸胺時，此等布朗斯特酸可分別導致鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或草酸鹽之形成。

【0028】 在某些實施例中，化合物**C**之酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或草酸鹽。較佳地，化合物**C**之酸鹽為草酸鹽。

【0029】 在某些實施例中，第二鹼水溶液包含氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銨、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸鈉。在較佳實施例中，第二鹼水溶液包含氫氧化鉀。

【0030】 在某些實施例中，方法進一步包含(a)將化合物**B**或其鹽與  $\triangle-CHO$  組合以形成第一反應混合物，接著(b)在足以形成化合物**C**或其鹽之條件下，將第一反應混合物與還原劑組合；其中：

化合物**B**表示為：



【0031】 在某些實施例中，還原劑為 $LiAlH_4$ 或 $NaBH_4$ ，較佳為 $NaBH_4$ 。

【0032】 在某些實施例中，足以產生化合物**C**之條件進一步包含第二溶劑。

【0033】 在某些實施例中，第二溶劑為第二極性質子性溶劑。例示性極性質子性溶劑包括甲醇、乙醇及異丙醇。在某些實施例中，第二溶劑為甲醇。

【0034】 在某些實施例中，方法進一步包含使化合物**C**與第一酸接觸以形成化合物**C**之酸鹽。

【0035】 在某些此類實施例中，第一酸為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸或草酸；且化合物**C**之酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或草酸鹽。在較佳實施例中，第一酸為草酸且化合物**C**之酸鹽為草酸鹽。

【0036】 在某些實施例中，化合物**B**係以酸鹽形式存在；且方法進一步包含將化合物**B**之鹽與第三有機鹼組合之步驟，藉此形成化合物**B**之游離鹼；

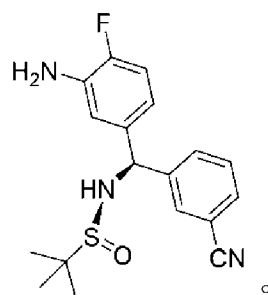
其中將化合物**B**之該鹽與第三有機鹼組合之該步驟在將化合物**B**與  $\triangle$ -CHO 組合之前進行。

【0037】 在某些此類實施例中，化合物**B**之酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽或氫碘酸鹽。較佳地，化合物**B**之酸鹽為鹽酸鹽。

【0038】 在某些實施例中，第三有機鹼包含甲醇鈉。

【0039】 在某些實施例中，方法進一步包含(a)在足以形成化合物**B**或其鹽之條件下，將化合物**A**與第二酸組合；其中：

化合物**A**表示為：



【0040】 在某些實施例中，第二酸為鹽酸、氫溴酸或氫碘酸，較佳為鹽酸。

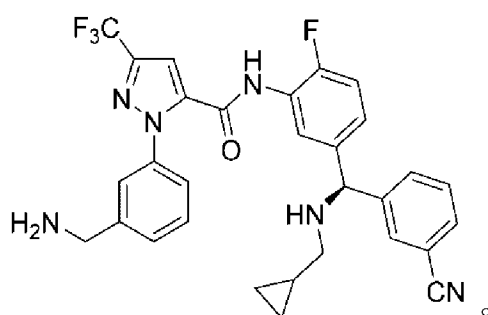
【0041】 在某些實施例中，足以形成化合物**B**之條件包含第三極性質子性溶劑。例示性極性質子性溶劑包括甲醇、乙醇及異丙醇。在較佳實

施例中，第三極性質子性溶劑為異丙醇。

【0042】 在某些實施例中，化合物**B**係以酸鹽(諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽或氫碘酸鹽)形式形成。在較佳實施例中，化合物**B**之酸鹽為鹽酸鹽。

【0043】 在某些實施例中，方法進一步包含(c)將化合物**D**與去保護試劑組合以形成第二反應混合物，接著(d)將第二反應混合物暴露於足以形成呈游離鹼形式之化合物**I**的條件；其中：

化合物**I**表示為：



【0044】 在某些實施例中，去保護試劑為第三酸。例示性酸包括鹽酸、氫溴酸及氫碘酸。在較佳實施例中，第三酸為鹽酸。

【0045】 在某些實施例中，足以形成呈游離鹼形式之化合物**I**的條件包含第四鹼。在某些實施例中，第四鹼為氨水。

【0046】 在某些實施例中，方法進一步包含：

e)將呈游離鹼形式之化合物**I**的第一游離鹼混合物提供於第四有機溶劑中；

f)在足以形成包含化合物**I**之鹽的第三反應混合物之條件下，將該游離鹼混合物與包含第四酸及第五有機溶劑之第一試劑溶液組合；及

g)自包含化合物**I**之鹽的該混合物使化合物**I**之該鹽結晶。

【0047】 在某些實施例中，結晶鹽為鹽酸鹽，例如雙(鹽酸)鹽。

【0048】 在某些實施例中，第四有機溶劑包含第四極性非質子性溶

劑。例示性極性非質子性溶劑包括乙腈、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、乙醚、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、甲基第三丁基醚(MTBE)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、四氫呋喃、二氯甲烷及丙酮。在某些實施例中，第四極性非質子性溶劑為甲基第三丁基醚。

**【0049】** 在某些實施例中，第四有機溶劑進一步包含第四非極性溶劑。非極性溶劑包括例如苯、庚烷、己烷及甲苯。在某些實施例中，非極性溶劑為甲苯。

**【0050】** 在某些實施例中，第四酸為鹽酸。

**【0051】** 在某些實施例中，第五有機溶劑為第五極性質子性溶劑，諸如乙醇、甲醇、2-丙醇、1-丁醇、水或其任何組合。較佳地，第五極性質子性溶劑為甲醇。

**【0052】** 在某些實施例中，化合物C係以至少1 kg、至少5 kg、至少10 kg、至少15 kg、至少20 kg、至少25 kg、至少30 kg、至少35 kg、至少40 kg、至少45 kg、至少50 kg、至少55 kg或至少60 kg之量使用。在其他實施例中，化合物C係以至少50 kg之量使用。

**【0053】** 在某些實施例中，本發明之方法按照至少1 kg、至少5 kg、至少10 kg、至少15 kg、至少20 kg、至少25 kg、至少30 kg、至少35 kg、至少40 kg、至少45 kg、至少50 kg、至少55 kg、至少60 kg、至少65 kg、至少70 kg、至少75 kg、至少80 kg、至少85 kg、至少90 kg、至少95 kg或至少100 kg之比例產生化合物I或其鹽。

**【0054】**

醫藥組合物

根據本文中所描述之方法合成的化合物I可以調配於醫藥組合物中。此等醫藥組合物包含化合物I及醫藥學上可接受之載劑。

**【0055】** 如本文中所使用之術語「載劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指將化合物與其一起投與或調配以用於投藥之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。此等醫藥學上可接受之載劑的非限制性實例包括液體，諸如水、生理鹽水及油；以及固體，諸如阿拉伯膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、脲及其類似者。另外，可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑、調味劑及著色劑。適合醫藥載劑之其他實例描述於E.W. Martin之*Remington's Pharmaceutical Sciences*中，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0056】** 在某些實施例中，本發明之醫藥組合物進一步包含至少一種除化合物I以外的額外醫藥活性劑。至少一種額外醫藥活性劑可為適用於治療特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀的藥劑。舉例而言，至少一種額外醫藥活性劑可為抗凝劑、抗血小板劑或溶栓劑。

**【0057】** 抗凝劑預防血液組分凝固且因此預防例如心房顫動中之結塊形成。抗凝劑包括(但不限於)肝素、華法林(warfarin)、可密定(coumadin)、雙羥香豆素、苯丙香豆醇、醋硝香豆醇、雙香豆乙酯、水蛭素(hirudin)、比伐盧定(bivalarutin)、直接凝血酶抑制劑及二氫茚二酮衍生物。

**【0058】** 抗血小板劑抑制血小板凝集且通常用於預防經歷短暫局部缺血發作、中風或心房顫動之患者的血栓栓塞性中風。抗血小板劑包括(但不限於)阿司匹林(aspirin)、噻吩并吡啶衍生物(諸如噻氯匹定(ticlopodine)及氯吡格雷(clopidogrel))、雙嘧達莫(dipyridamole)及磺吡

酮(sulfinpyrazone)以及RGD模擬物。

**【0059】** 溶栓劑溶解引起血栓堵塞現象(諸如中風、心肌梗塞及肺部血栓堵塞)之結塊。溶栓劑包括(但不限於)纖維蛋白溶酶原、 $\alpha$ 2-抗纖維蛋白溶酶、鏈激酶、阿尼普酶(antistreplase)、TNK、組織纖維蛋白溶酶原活化劑(tPA)及尿激酶。組織纖維蛋白溶酶原活化劑包括原生tPA及重組tPA以及保留原生tPA之酶促或纖維蛋白溶解活性的修飾形式之tPA。

**【0060】** 可藉由將化合物I與醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之一或多種額外醫藥活性劑組合來製備本發明之醫藥組合物。

**【0061】** 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其經調配以供特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀的防治性或治療性治療。

#### **【0062】**

#### 治療方法

本發明提供製備化合物之方法，該等化合物經由內在路徑抑制凝血酶形成且因此降低新病原性血栓形成(血管閉塞或再閉塞)之風險，且亦在作為具有纖維蛋白溶解方案之輔助療法給予時改善纖維蛋白溶解誘導之再灌注。可使用本發明之化合物治療之疾病及病狀包括(但不限於)：中風、發炎、再灌注損傷、急性心肌梗塞、深層靜脈栓塞、纖維蛋白溶解治療後病狀、絞痛、水腫、血管性水腫、遺傳性血管性水腫、敗血症、關節炎、出血、心肺繞通期間失血、發炎性腸病、糖尿病、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、糖尿病性黃斑變性、年齡相關之黃斑水腫、年齡相關之黃斑變性、增生性視網膜病變、神經病變、高血壓、腦水腫、白蛋白分泌增加、大量蛋白尿及腎病變。

【0063】 舉例而言，在患有血管性水腫病狀之患者中，小多肽PK抑制劑DX-88 (艾卡侖肽(ecallantide))緩解患有遺傳性血管性水腫(HAE)之患者的水腫。Williams, A.等人(2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29:255-8；Schneider, L.等人(2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22；及Levy, J. H.等人(2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90。緩激肽B2受體拮抗劑艾替班特(Icatibant)亦有效治療HAE。Bork, K.等人(2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503。因為血漿激肽釋放酶產生緩激肽，因此預期血漿激肽釋放酶之抑制會抑制緩激肽產生。

【0064】 舉例而言，在由纖維蛋白溶解治療(例如，用組織纖維蛋白溶酶原活化劑或鏈激酶治療)引起之凝固中，在進行纖維蛋白溶解之患者中發現較高含量之血漿激肽釋放酶。Hoffmeister, H. M.等人(1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72。纖維蛋白溶酶介導之內在路徑活化展示在血漿及血液中發生且在來自缺乏任何內在路徑組分之個體的血漿中顯著衰減。Ewald, G. A.等人(1995) *Circulation* 91:28-36。

【0065】 發現已患有急性MI之個體具有較高含量之活化血漿激肽釋放酶及凝血酶。Hoffmeister, H. M.等人(1998) *Circulation* 98:2527-33。

【0066】 DX-88在缺血性中風之動物模型中減少腦水腫、梗塞體積及神經性缺損。Storini, C.等人(2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854。C1抑制劑在大腦中動脈阻塞(middle cerebral artery occlusion；MCAO)之小鼠模型中減小梗塞大小。De Simoni, M. G.等人(2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863；及Akita, N.等人(2003) *Neurosurgery* 52:395-400。發現B2受體拮抗劑減少梗塞體積、腦腫脹及嗜中性白血球積聚，且在MCAO動物模型中具有神經保護性。Zausinger, S.等人(2003) *Acta*

*Neurochir. Suppl.* 86:205-7 ; Lumenta, D. B. 等人(2006) *Brain Res.* 1069:227-34 ; Ding-Zhou, L. 等人(2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47。

【0067】 關於心肺繞通(CPB)期間失血，已發現在CABG期間活化激肽釋放酶-激肽(亦即，接觸)系統。Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468。在CPB期間接觸系統之活化導致血漿緩激肽增加高達20倍。Cugno, M. 等人(2006) *Chest* 120:1776-82；以及Campbell, D. J. 等人(2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70。

【0068】 亦已發現血漿激肽釋放酶抑制劑P8720及PKSI-527在關節炎之大鼠模型中減少接合腫脹。De La Cadena, R.A. 等人(1995) *FASEB J.* 9:446-52；Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8。亦已發現關節炎之動物模型中之發炎伴隨有接觸系統之活化。Blais, C. Jr. 等人(1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33。

【0069】 另外，已發現血漿激肽釋放酶抑制劑P8720在發炎性腸病(inflammatory bowel disease；IBD)之急性及慢性大鼠模型中減少發炎。Stadnicki, A. 等人(1998) *FASEB J.* 12:325-33；Stadnicki, A. 等人(1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20；及De La Cadena, R. A. 等人(1995) *FASEB J.* 9:446-52。在急性及慢性腸道發炎期間活化接觸系統。Sartor, R. B. 等人(1996) *Gastroenterology* 110:1467-81。已發現B2受體拮抗劑(高分子量激肽原之抗體)或激肽原含量之降低在IBD動物模型中減少臨床病理。*Ibid.*；Arai, Y. 等人(1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51；及Keith, J. C. 等人(2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76。

【0070】 已發現H-D-Pro-Phe-Arg-氯甲基酮(CMK) (PK及FXII的抑

制劑及生理學抑制劑(C1抑制劑))降低多個器官中之血管滲透率且減少動物中脂多糖(LPS)或細菌誘導之敗血症之病變。Liu, D.等人(2005) *Blood* 105:2350-5；Persson, K.等人(2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24。在用C1抑制劑治療之敗血症患者中觀測到臨床改善。Zeerleder, S.等人(2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35；Caliezi, C.等人(2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8；及Marx, G.等人(1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20。發現敗血症之致死性案例具有較高之接觸活化程度。Martinez-Brotons, F.等人(1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713；及Kalter, E. S.等人(1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27。

【0071】亦已發現在糖尿病患者(尤其具有增生性視網膜病變之彼等)中prePK含量較高，且與果糖胺含量相關。Gao, B.-B.等人(2007) *Nature Med.* 13:181-8；及Kedzierska, K.等人(2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43。亦發現prePK在患有感覺運動神經病變之彼等患者中最高。Christie, M.等人(1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3。prePK含量在糖尿病患者中較高且與血壓增加有關。prePK含量獨立地與白蛋白分泌速率相關且在具有大量蛋白尿之糖尿病患者中較高，從而表明prePK可能為進行性腎病變之標記物。Jaffa, A. A.等人(2003) *Diabetes* 52:1215-21。已發現B1受體拮抗劑減少用鏈佐黴素(streptozotocin)治療之大鼠中之血漿滲漏。Lawson, S. R.等人(2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78。B1受體拮抗劑亦可防止經鏈佐黴素治療之小鼠產生高血糖症及腎功能不全。Zuccollo, A.等人(1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9。

【0072】化合物I可用作藥劑。

【0073】 舉例而言，化合物I可用於治療或預防特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀的方法中。方法包括向有需要之個體投與治療有效量之化合物I的步驟，藉此治療或預防特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀。藉由降低個體中之血漿激肽釋放酶活性，治療特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀。

【0074】 如本文中所使用之術語「治療(treat/treating/treatment)」意謂預防、中斷或減緩個體之疾病或病狀的進展，或消除個體之疾病或病狀。在一些實施例中，「治療(treat/treating/treatment)」意謂中斷或減緩個體之疾病或病狀進展或消除個體之疾病或病狀。在一些實施例中，「治療(treat/treating/treatment)」意謂減少個體之疾病或病狀的至少一種客觀表現。

【0075】 如本文中所使用之術語「有效量」係指足以產生所要生物學作用之量。

【0076】 如本文中所使用之術語「治療有效量」係指足以產生所要治療作用之量。

【0077】 如本文中所使用之術語「抑制」意謂客觀上可量測之量或程度的降低。在各個實施例中，「抑制」意謂與相關對照相比降低了至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一個實施例中，「抑制」意謂降低100%，亦即，中斷或消除。

【0078】 如本文中所使用之術語「個體」係指哺乳動物。在各個實施例中，個體為小鼠、大鼠、家兔、貓、犬、豬、綿羊、馬、牛或非人類靈長類動物。在一個實施例中，個體為人類。

【0079】 替代地，在某些態樣中，化合物I可用於治療特徵為異常血

漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀。

【0080】 替代地，在某些態樣中，化合物I可用於製造用於治療特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀的藥劑。

【0081】 如本文中所使用，「特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀」係指需要降低血漿激肽釋放酶活性之任何疾病或病狀。舉例而言，可能需要在激肽釋放酶不當活化或過度活化之情況下降低血漿激肽釋放酶活性。作為另一實例，可能需要降低高凝固狀態情況下的血漿激肽釋放酶活性。作為另一實例，可能需要降低與血栓之存在或形成相關之組織缺血情況下的血漿激肽釋放酶活性。

【0082】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀選自由以下組成之群：中風、發炎、再灌注損傷、急性心肌梗塞、深層靜脈栓塞、纖維蛋白溶解治療後病狀、絞痛、水腫、血管性水腫、遺傳性血管性水腫、敗血症、關節炎、出血、心肺繞通期間失血、發炎性腸病、糖尿病、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、糖尿病性黃斑變性、年齡相關之黃斑水腫、年齡相關之黃斑變性、增生性視網膜病變、神經病變、高血壓、腦水腫、白蛋白分泌增加、大量蛋白尿及腎病變。

【0083】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為血管性水腫。

【0084】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為獲得性血管性水腫或遺傳性血管性水腫(HAE)。

【0085】 獲得性血管性水腫(AAE) (Caldwell JR等人 Clin Immunol Immunopathol. 1972;1:39-52)係以若干方式，包括藉由C1抑制劑(C1-

INH)之獲得性缺陷、人類補體之典型路徑的過度活化及由接觸-激肽系統之不當活化釋放的緩激肽介導之血管性水腫症狀來進行表徵。AAE可以兩種形式存在，I型AAE (其通常與另一疾病相關)及通常與自體免疫疾病相關之II型AAE。AAE可以由多個因素，包括(但不限於)自體免疫疾病(例如，產生抗C1INH抗體)或由C1 INH之獲得性突變引起。此外，化合物I可用於治療血管收縮素轉化酶(angiotensin converting enzyme；ACE)抑制劑治療之副作用。ACE抑制劑阻斷緩激肽分解之主要路徑。經由使用化合物I抑制激肽釋放酶形成減少緩激肽之形成。

**【0086】** 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為遺傳性血管性水腫(HAE)。在某些實施例中，遺傳性血管性水腫為I型遺傳性血管性水腫。替代地，遺傳性血管性水腫可為II型遺傳性血管性水腫。替代地，遺傳性血管性水腫可為III型遺傳性血管性水腫。

**【0087】** 在某些實施例中，化合物I用於HAE之防治性治療。在其他實施例中，化合物I用於HAE之急性治療。

**【0088】** 在某些實施例中，化合物I用於預防或治療患有HAE之個體的血管性水腫發作。在某些實施例中，化合物I用作預防性治療以降低患有HAE之個體的血管性水腫發作之頻率。在其他實施例中，化合物I用於治療患有HAE之個體的急性血管性水腫發作。

**【0089】** 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為中風。

**【0090】** 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為再灌注損傷。

**【0091】** 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病

或病狀為急性心肌梗塞。

【0092】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為出血。

【0093】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀為心肺繞通期間失血。

【0094】 在某些實施例中，特徵為異常血漿激肽釋放酶活性之疾病或病狀選自由以下組成之群：視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、糖尿病性黃斑變性、年齡相關之黃斑水腫、年齡相關之黃斑變性及增生性視網膜病變。

#### 【0095】

##### *調配、投藥途徑及給藥*

如本文中所描述合成之化合物I可調配為醫藥組合物，且以各種適合於所選擇的投藥途徑之形式(例如，經口或非經腸，藉由靜脈內、腹膜內、肌肉內、體表或皮下途徑)投與諸如人類患者之哺乳動物宿主。本發明亦涵蓋額外投藥途徑。

【0096】 因此，化合物I (在本文中亦被稱作「活性化合物」)可全身性地投與，例如與醫藥學上可接受之媒劑(諸如惰性稀釋劑或可吸收之可食載劑)組合經口投與。其可包封於硬或軟殼明膠膠囊中，可以壓縮成錠劑，或可直接與患者飲食之食物一起併入。對於經口治療性投與，活性化合物可與一或多種賦形劑組合且以可攝取錠劑、口頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片及其類似者形式使用。此等組合物及製劑應含有至少0.1%之活性化合物。當然，組合物及製劑之百分比可以變化且可適宜地在給定單位劑型重量的約2%與約60%之間。此等治療上適用

之組合物中活性化合物的量為將獲得有效劑量水準之量。

【0097】錠劑、糖衣錠、丸劑、膠囊及其類似者亦可含有以下稀釋劑及載劑：黏合劑，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸及其類似者；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜；或調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油，或櫻桃調味劑。當單位劑型為膠囊時，除上述類型之材料以外，其可含有液體載劑，諸如植物油或聚乙二醇。各種其他材料可以塗層形式存在或以其他方式改變固體單位劑型之實體形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可經明膠、蠟、蟲膠或糖及其類似者塗佈。糖漿或醃劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖或果糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑(諸如櫻桃味或橙味香料)。當然，用於製備任何單位劑型之任何材料應為醫藥學上可接受的且在所用量方面實質上無毒的。另外，活性化合物可併入至持續釋放製劑及裝置中。

【0098】活性化合物亦可藉由輸注或注射而靜脈內或腹膜內投與。可在水或生理學上可接受之水溶液中製備活性化合物之溶液，其視情況與無毒界面活性劑混合。亦可在甘油、液體聚乙二醇、三醋精及其混合物中且在油中製備分散液。在一般之儲存及使用條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

【0099】適用於注射或輸注之醫藥劑型可包括適合於臨時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液的包含活性化合物之無菌水溶液或分散液或無菌粉末，其視情況囊封於脂質體中。在所有情況下，最終劑型在製造及儲存條件下應為無菌、流體且穩定的。液體載劑或媒劑可為溶劑或液體分

散介質，包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似者)、植物油、無毒甘油酯及其適合之混合物。適當流動性可例如藉由形成脂質體、在分散液之情況下藉由維持所需粒度或藉由使用界面活性劑來維持。防止微生物作用可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似者來實現。在許多情況下，將較佳包括等張劑，例如糖、緩衝液或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用延緩吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

**【0100】** 藉由將所需量之活性化合物視需要與上文所列舉之各種其他成分一起併入於適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法可包括真空乾燥及冷凍乾燥技術，其得到先前無菌過濾之溶液中存在的活性化合物外加任何額外所需成分之粉末。

**【0101】** 對於局部投藥，化合物I可以純形式施加，亦即當時其製備於液體中。然而，通常將期望將其作為與皮膚病學上可接受之載劑(其可為固體或液體)組合之組合物或調配物投與至皮膚。

**【0102】** 適用固體載劑包括細粉狀固體，諸如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁及其類似者。適用液體載劑包括水、醇或二醇或水-醇/二醇摻合物，其中化合物I可視情況藉助於無毒界面活性劑以有效含量溶解或分散。可添加佐劑(諸如芳香劑及額外抗微生物劑)以最佳化用於給定用途之特性。所得液體組合物可自吸收墊施用，用於浸漬繃帶及其他敷料，或使用泵型或氣霧噴霧器噴塗至感染區域上。

**【0103】** 增稠劑(諸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽及酯、脂肪

醇、改性纖維素或改性礦物質)亦可與液體載劑一起採用，以形成直接應用於使用者皮膚之可展塗糊劑、凝膠、軟膏、皂及其類似者。

**【0104】** 可用於將化合物I遞送至皮膚之適用皮膚組合物的實例為此項技術中已知的；例如參見Jacquet等人(美國專利第4,608,392號；以引用的方式併入本文中)、Geria (美國專利第4,992,478號；以引用的方式併入本文中)、Smith等人(美國專利第4,559,157號；以引用的方式併入本文中)及Wortzman (美國專利第4,820,508號；以引用的方式併入本文中)。

**【0105】** 化合物I之適用劑量可至少初始地藉由比較其在動物模型中之活體外活性及活體內活性來測定。用於將小鼠及其他動物中之有效劑量外推至人類的方法為此項技術中已知的；例如參見美國專利第4,938,949號(以引用的方式併入本文中)。

**【0106】** 用於治療所需之化合物I之量將隨投藥途徑、所治療之病狀的性質以及患者之年齡及狀況而變化，且將最終由主治醫師或臨床醫師酌情處理。

**【0107】** 然而，一般而言，適合劑量將在每天約0.5至約100 mg/kg接受者體重之範圍內，例如每天約3至約90 mg/kg體重、每天約6至約75毫克/公斤體重、每天約10至約60 mg/kg體重或每天約15至約50 mg/kg體重。

**【0108】** 可適宜地以單位劑型調配化合物I；例如每單位劑型含有5至1000 mg、10至750 mg、50至500 mg、75 mg至350 mg、75 mg至300 mg、75 mg至250 mg、75 mg至200 mg、75 mg至175 mg、75 mg至150 mg、75 mg至125 mg、100 mg至750 mg、100 mg至500 mg、100 mg至350 mg、100 mg至300 mg、100 mg至250 mg、100 mg至200 mg、100

mg至175 mg、100 mg至150 mg、100 mg至125 mg、125 mg至350 mg、125 mg至300 mg、125 mg至250 mg、125 mg至200 mg、125 mg至175 mg、125 mg至150 mg (包括例如5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1000 mg)及落在前述單位劑量範圍內之其他此等單位劑量的活性化合物。在一個實施例中，本發明提供一種包含以此類單位劑型調配之化合物I的組合物。所需劑量可適宜地以單一劑量形式或作為在適當時間間隔時投與之分次劑量(例如每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)提供。子劑量本身可進一步分成例如多個離散之鬆散間隔投藥。

**【0109】** 化合物I亦可與其他治療劑(例如適用於治療或預防缺血、失血或再灌注損傷之其他藥劑)組合投與。

**【0110】** 其他遞送系統可包括諸如此項技術中熟知的定時釋放、延時釋放或持續釋放遞送系統。此等系統可避免重複投與活性化合物，從而增加個體及醫師之便利性。許多類型之釋放遞送系統為可用的且為一般熟習技術者所已知。使用長期持續釋放植入物可為合乎需要的。如本文中所使用，長期釋放手調遞送系統或植入物經構建且經配置以遞送治療含量之活性化合物至少30天且較佳60天。

**【0111】** 在某些實施例中，化合物I經調配以用於眼內投藥，例如直接注射或插入眼內醫療裝置中或與眼內醫療裝置結合。

**【0112】** 化合物I可經調配以置放於可包括多種習知移植物、支架(包括支架移植物)、導管、膨脹體、筐或可部署或永久地植入體腔內的其

他裝置中之任一者之醫療裝置中。作為一特定實例，將期望具有可將化合物I遞送至已藉由介入技術治療之身體區域的裝置及方法。

**【0113】** 在例示性實施例中，化合物I可置放於諸如支架之醫療裝置內，且遞送至治療部位以治療身體之一部分。

**【0114】** 支架已用作治療劑(亦即，藥物)之遞送媒介。血管內支架通常永久地植入冠狀動脈或周邊血管中。支架設計包括美國專利第4,733,655號(Palmaz)、美國專利第4,800,882號(Gianturco)或美國專利第4,886,062號(Wiktor)之彼等支架設計。此等設計包括金屬及聚合支架兩者，以及自擴張支架及球囊擴張支架。支架亦可用於在與血管結構接觸之部位遞送藥物，如例如美國專利第5,102,417號(Palmaz)、美國專利第5,419,760號(Narciso, Jr.)、美國專利第5,429,634號(Narciso, Jr.)以及國際專利申請案第WO 91/12779號(Medtronic, Inc.)及第WO 90/13332號(Cedars-Sinai Medical Center)中所揭示。

**【0115】** 術語「置放」意謂活性化合物藉由此項技術中已知之方法塗佈、吸附、置放或以其他方式併入裝置中。舉例而言，化合物可嵌入塗佈或跨越醫療裝置之聚合物材料內及自該等聚合物材料釋放(「基質型」)或由該等聚合物材料包圍且經由該等聚合物材料釋放(「儲集型」)。在後一實例中，化合物可使用一或多種用於產生此項技術中已知之此等聚合物材料的技術而夾帶於聚合物材料內或偶合至聚合物材料。在其他調配物中，化合物可例如藉助於可分離鍵來連接至醫療裝置之表面而無需塗佈，且隨時間推移而釋放或可由主動機械或化學製程移除。在其他調配物中，化合物可以呈將化合物提供於植入部位之永久固定形式。

**【0116】** 在某些實施例中，活性化合物可在形成用於醫療裝置(諸如

支架)之生物相容塗層期間與聚合物組合物一起併入。由此等組分產生之塗層通常為均勻的且適用於塗佈多個經設計以供植入之裝置。

**【0117】** 聚合物可視所需釋放速率或所需聚合物穩定程度而為生物穩定或生物可吸收聚合物，但生物可吸收聚合物通常對此實施例較佳，因為與生物穩定聚合物不同，其不會在植入後長期存在以引起任何不良、長期局部反應。可使用之生物可吸收聚合物包括(但不限於)：聚(L-乳酸)、聚己內酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLLA/PGA)、聚(羥基丁酸酯)、聚(羥基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二氧環己酮、聚原酸酯、聚酸酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯) (PLA)、聚(L-丙交酯) (PLLA)、聚(乙醇酸-共-碳酸三亞甲酯) (PGA/PTMC)、聚氧化乙烯(PEO)、聚二氧環己酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯胺基甲酸酯、聚(胺基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(碳酸三亞甲酯)、聚(亞胺基碳酸酯)、共聚(醚-酯) (例如，PEO/PLA)、聚伸烷基草酸酯、聚磷氮烯及生物分子(諸如纖維蛋白、血纖維蛋白原、纖維素、澱粉、膠原蛋白及玻尿酸)、聚 $\epsilon$ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯類、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯、水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物以及此項技術中已知之其他適合生物可吸收聚合物。另外，可使用具有相對低慢性組織反應之生物穩定聚合物，諸如聚胺基甲酸酯、聚矽氧及聚酯，且若其他聚合物可在醫療裝置上溶解及固化或聚合，則亦可使用其他聚合物，諸如聚烯烴、聚異丁烯及乙烯- $\alpha$ 烯烴共聚物；丙烯酸聚合物及共聚物、乙烯基鹵化物聚合物及共聚物，諸如聚氯乙烯；聚烯吡咯啉酮；聚烯醚，諸如聚烯甲基醚；聚偏二乙烯鹵化物，諸如聚偏二氟乙烯及聚偏二氯乙烯；聚丙烯腈、聚烯酮；聚烯芳族物，諸如聚苯乙烯；聚烯酯，諸如聚乙

酸乙酯；乙烯基單體與彼此及烯烴之共聚物，諸如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS樹脂及乙烯-乙酸乙酯共聚物；哌喃共聚物；聚羥基-丙基-甲基丙烯酸醯胺-酚；聚羥乙基-天冬醯胺-酚；經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙烯-聚離胺酸；聚醯胺，諸如耐綸66及聚己內醯胺；醇酸樹脂、聚碳酸酯；聚甲醛；聚醯亞胺；聚醚；環氧樹脂、聚胺基甲酸酯；螺縈；螺縈-三乙酸酯；纖維素、乙酸纖維素、丁酸纖維素；乙酸丁酸纖維素；塞璐芬(cellophane)；硝酸纖維素；丙酸纖維素；纖維素醚；以及羧甲基纖維素。

**【0118】** 聚合物及半透性聚合物基質可形成為成型物品，諸如瓣膜、支架、導管、輔具及其類似者。

**【0119】** 在本發明之某些實施例中，將化合物I與形成為支架或支架移植裝置之聚合物或半透性聚合物基質偶合。

**【0120】** 通常，聚合物藉由旋塗、浸漬或噴塗而施用於可植入裝置之表面。出於此目的，亦可利用此項技術中已知之額外方法。噴塗方法包括傳統方法以及使用噴墨型施配器之微沈積技術。另外，聚合物可使用光圖案化沈積於可植入裝置上以將聚合物置放於裝置之唯一特定部分上。裝置之此塗層在裝置周圍提供均勻之層，此允許多種分析物經由裝置塗層之擴散獲得改良。

**【0121】** 在本發明之某些實施例中，調配活性化合物以自聚合物塗層釋放至置放醫療裝置之環境中。較佳地，以在經延長時間範圍(例如幾個月)內使用涉及聚合物載劑或層之若干熟知技術中之至少一者控制溶離之控制方式釋放化合物。此等技術中之一些描述於美國專利申請案2004/0243225A1中，其全部揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0122】 此外，如例如全部併入本文中之美國專利第6,770,729號中所描述，聚合物組合物之試劑及反應條件可經操縱以使得可控制活性化合物自聚合物塗層之釋放。舉例而言，一或多個聚合物塗層之擴散係數可經調節以控制化合物自聚合物塗層之釋放。在此主題上之變化形式中，一或多個聚合物塗層之擴散係數可經控制以調節置放醫療裝置之環境中存在的分析物(例如，促進聚合物之一些部分分解或水解的分析物)進入聚合物組合物內之一或多種組分(及例如藉此調節化合物自聚合物塗層之釋放)的能力。本發明之又一實施例包括具有複數個聚合物塗層之裝置，該等塗層各自具有複數個擴散係數。在本發明之此等實施例中，活性化合物自聚合物塗層之釋放可藉由複數個聚合物塗層來調節。

【0123】 在本發明之又一實施例中，活性化合物自聚合物塗層之釋放係藉由調節聚合物組合物之一或多種特性，諸如存在一或多種內源性或外源性化合物，或替代地，聚合物組合物之pH來控制。舉例而言，某些聚合物組合物可經設計以回應於聚合物組合物之pH降低而釋放化合物。

#### 【0124】

##### 套組

本發明亦提供一種套組，其包含化合物I、至少一種其他治療劑、封裝材料及用於向哺乳動物投與化合物I及其他治療劑或藥劑以治療或預防哺乳動物中特徵為異常激肽釋放酶活性之疾病或病狀的說明書。在一個實施例中，哺乳動物為人類。

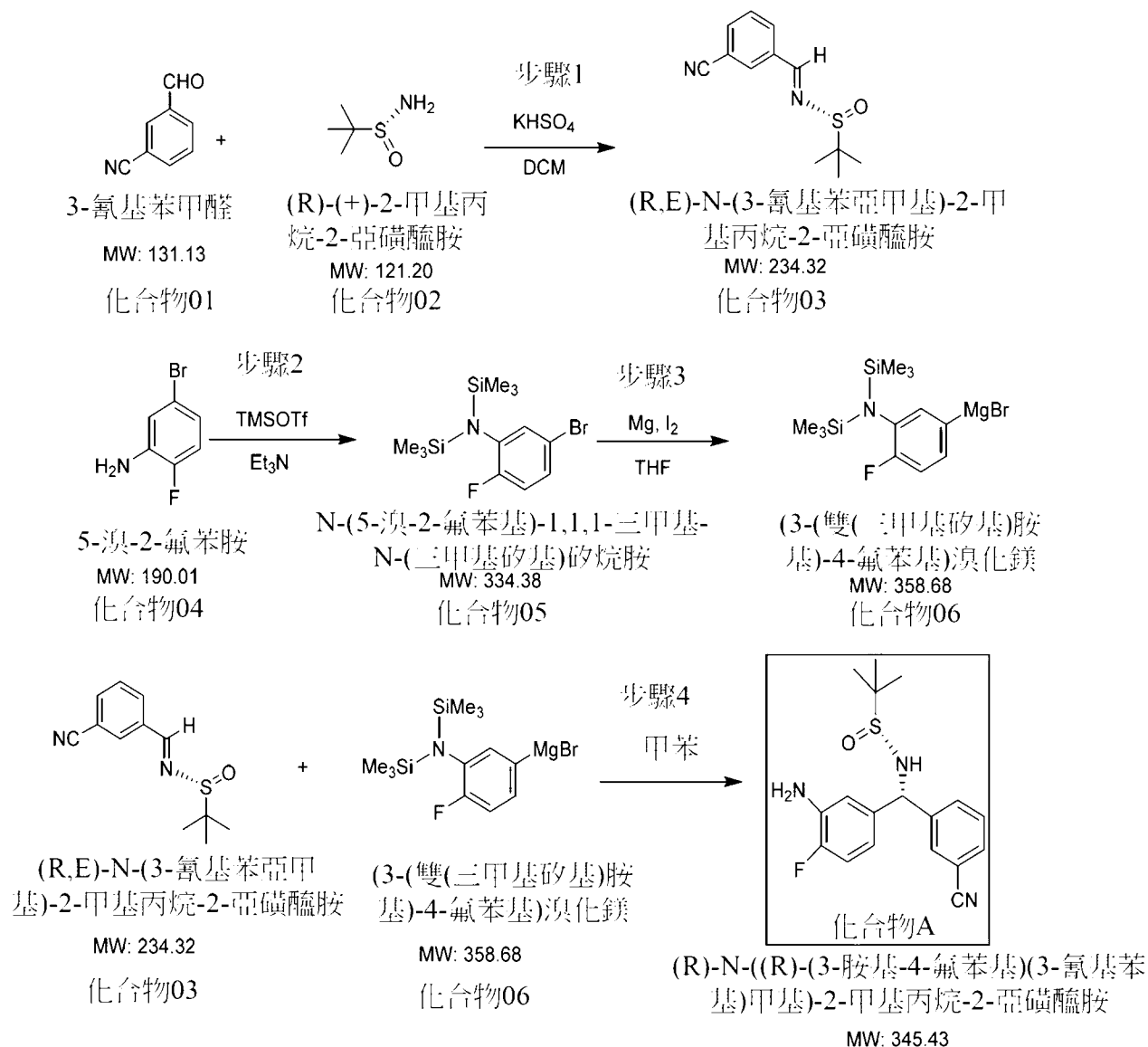
#### 【0125】

##### 實例

#### 【0126】

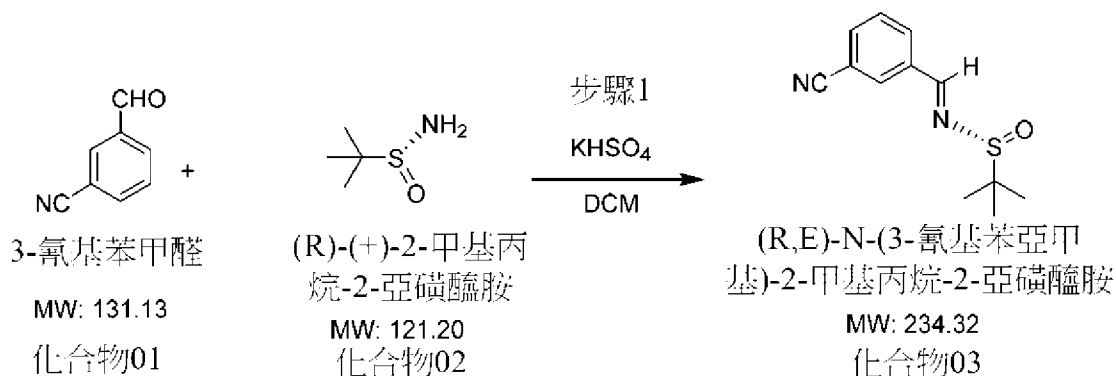
## 實例1：化合物A之合成方案

以下流程及隨附步驟闡述用於合成化合物A之方案。



## 【0127】

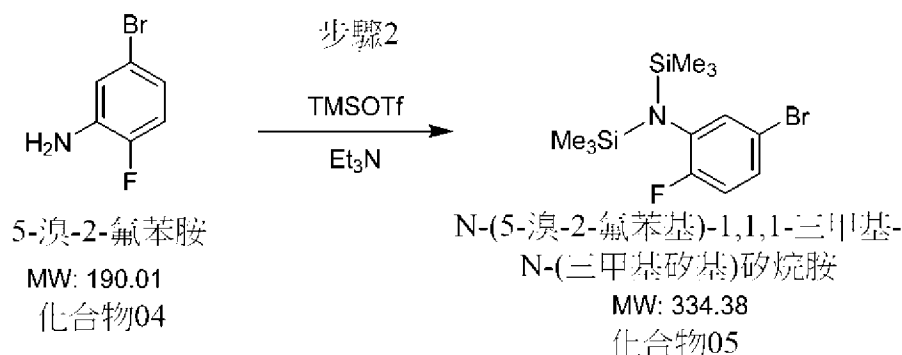
步驟1：(R,E)-N-(3-氰基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物03)



在室溫下，將3-氰基苯甲醛(化合物01；53.57 kg，408.42 mol，0.9當量)添加至(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物02；55.0 kg，453.8 mol，1.0當量)於二氯甲烷(DCM) (550.0 L，10.0體積)中之攪拌溶液中。在室溫下，添加KHSO<sub>4</sub> (46.2 kg，340.35 mol，0.75當量)且將反應混合物在此溫度下攪拌6 h。藉由HPLC分析監測反應進程。反應混合物用水(220.0 L)淬滅且攪拌30 min。分離DCM層且再次用DCM (110.0 L)萃取水層。經合併之有機萃取物用偏亞硫酸氫鈉(17.24 kg於DMW (165.0 L)中)洗滌2 h。用DCM (55.0 L)萃取水層。經合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (13.75 kg)乾燥且過濾。在減壓下在40°C下濃縮濾液。添加110.0 L正庚烷以用於結晶，在10°C下攪拌2 h，過濾且用27.5 L正庚烷洗滌。在35°C下在真空盤式乾燥器中乾燥固體，以得到呈灰白色固體狀之(R,E)-N-(3-氰基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物03；86.23 kg，81.1%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ES+) 235.2 (M+1), 257.2 (M+Na)。

## 【0128】

步驟2：N-(5-溴-2-氟苯基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基矽基)矽烷胺：

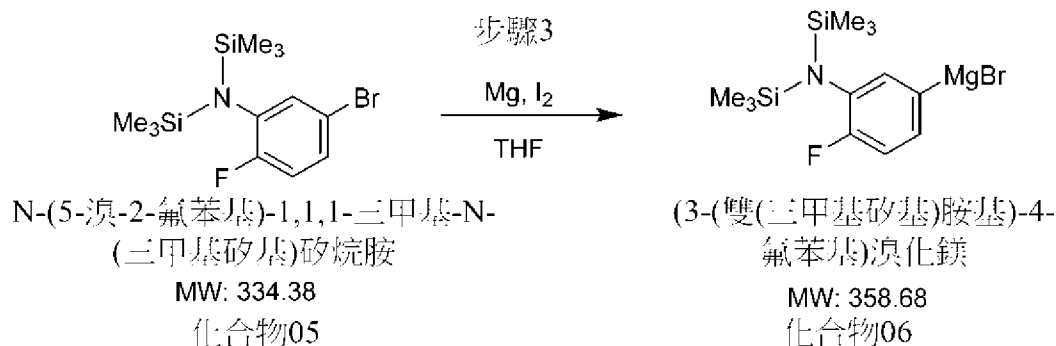


在室溫下在氮氣下，將三甲基矽基三氟甲烷磺酸鹽(55.1 kg，249.98 mol)添加至5-溴-2-氟苯胺(化合物04；19.0 kg，99.99 mol)於三乙胺(95.0

L)中之攪拌溶液中。將反應混合物在氮氣下加熱回流且攪拌8至14小時。藉由<sup>1</sup>H NMR監測反應進程。將反應混合物在氮氣下冷卻至室溫且使其靜置以分離各層。在氮氣下，在獨立HDPE滾筒中收集下部層。在減壓下在70°C至80°C下濃縮上部層。藉由HVD純化殘餘物，以得到呈淺微黃色油狀之產物N-(5-溴-2-氟苯基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基矽基)矽烷胺(化合物05) (29.09 kg, 86.99%)。

### 【0129】

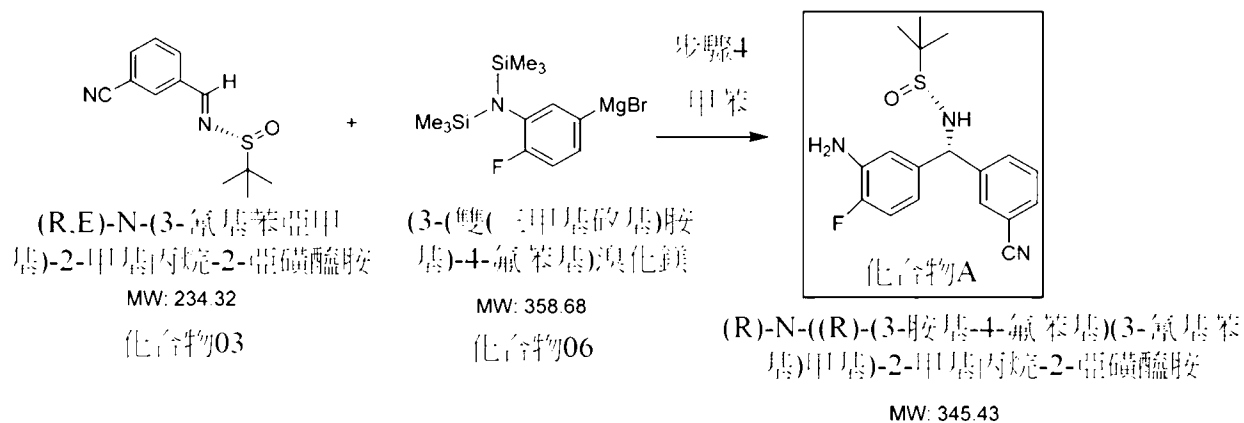
步驟3：(3-(雙(三甲基矽基)胺基)-4-氟苯基)溴化鎂：



在氮氣下，將烘箱乾燥的Mg旋屑(4.5 kg, 185.15 mol)於THF (15 L)及碘(50.50 g, 0.0013當量)中之懸浮液在室溫下攪拌10分鐘。在室溫下在氮氣下，將N-(5-溴-2-氟苯基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基矽基)矽烷胺(化合物05) (1.5 kg, 4.49 mol)緩慢添加至上述懸浮液中。在起始反應時觀測到放熱反應。在氮氣下，將THF (100.0 L)添加至反應物中。將剩餘化合物05 (48.5 kg, 145.04 mol)以使得歷經5至7 h之時段維持反應溫度低於45°C之速率添加至反應混合物中。將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌10 h。反應混合物原樣用於下一步驟中。Qty：150.0 L

### 【0130】

步驟4：(R)-N-((R)-(3-胺基-4-氟苯基)(3-氰基苯基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物A)：

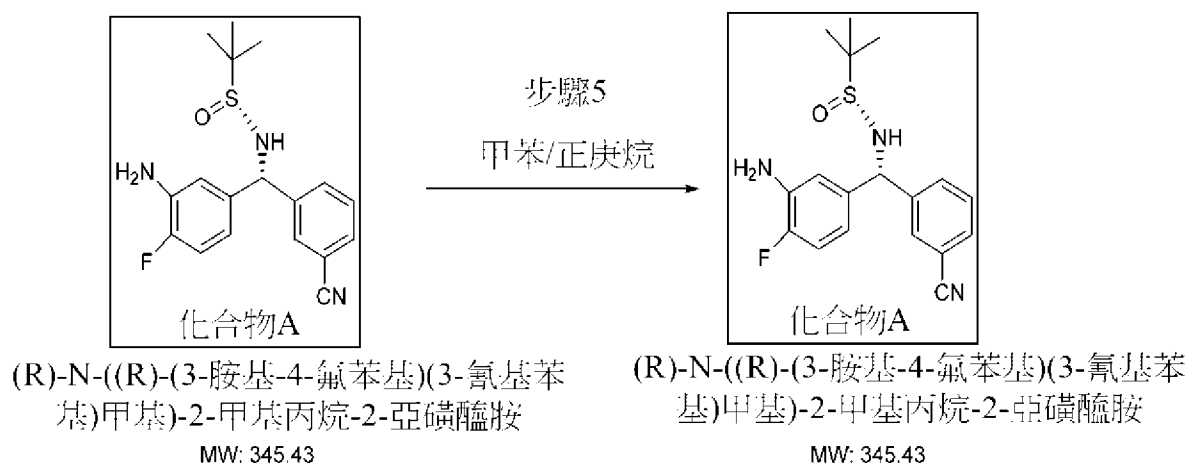


將(R,E)-N-(3-氰基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物03)(62.0 kg, 264.6 mol)於甲苯(1240.0 L)中之攪拌溶液冷卻至-60至-50°C。在氮氣下在2 h時段內添加格林納試劑溶液(3-(雙(三甲基矽基)胺基)-4-氟苯基)溴化鎂(化合物06)(450.0 L)，以使反應溫度維持在-60至-35°C之間。將反應混合物在氮氣下在-60至-35°C下攪拌1 h且接著在-60至15°C下用KHSO<sub>4</sub>水溶液(99.2 kg KHSO<sub>4</sub>於744 L DM W中)淬滅，將混合物在室溫下攪拌1 h，接著使其靜置以分離各層。將下部水層移除且由甲苯(341.0 L)反萃取。藉由鹽水(105.4 kg NaCl於527.0 L DM W中)洗滌經合併之有機層。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(43.4 kg)乾燥且過濾，且在減壓下在65°C下濃縮濾液以得到呈黏性淡紅粗物質之粗化合物A(99.0 kg)。

【0131】在40至45°C下，將黏性淡紅之粗化合物A(99.1 kg)溶解於甲苯(893.0 L)中。將溶液緩慢冷卻至室溫。劇烈攪拌溶液且在室溫下添加正庚烷(347.2 L)。將混合物在15-20°C下攪拌5 h且所沈澱固體藉由過濾收集，用20份甲苯與80份正庚烷(97.0 L)之混合物洗滌且在室溫下乾燥24 h，以得到呈淺褐色固體狀之產物(40.36 kg, 44.16%)。mp 100.6°C。

### 【0132】

步驟5：(R)-N-((R)-(3-胺基-4-氟苯基)(3-氰基苯基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物A)之再結晶：

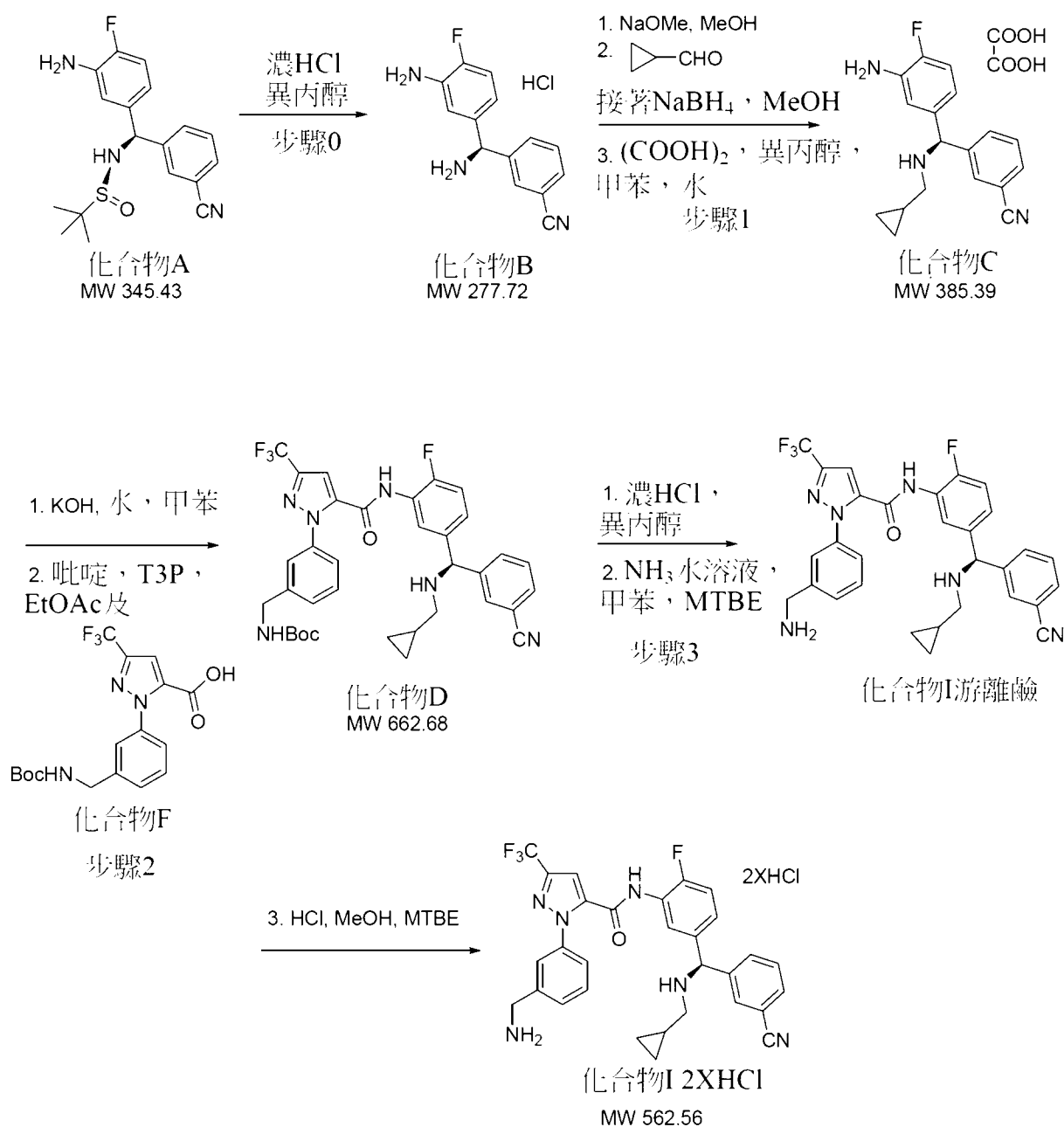


在40-50°C下，將**(R)-N-((R)-(3-胺基-4-氟苯基)(3-氰基苯基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物A)** (81.0 kg)溶解於甲苯(567.0 L)中。將反應混合物冷卻至室溫且接著經由混流床(hyflowbed)過濾，用甲苯(162.0 L)洗滌。將溶液裝入反應器中。劇烈攪拌溶液且在室溫下添加正庚烷(324.0 L)。將混合物在15-20°C下攪拌5 h且所沈澱固體藉由過濾收集，用10份甲苯與90份正庚烷(81.0 L)之混合物洗滌且在室溫下乾燥24 h，以得到呈灰白色固體狀之產物**(R)-N-((R)-(3-胺基-4-氟苯基)(3-氰基苯基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(化合物A)** (67.96 kg, 83.9%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddt, *J* = 8.1, 5.2, 1.4 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.13 (s, 9H); MS (ES+) 346.3 (M+1)。

### 【0133】

#### 實例2：化合物I•2HCl之合成方案

以下流程及隨附步驟闡述用於合成化合物I之結晶雙(鹽酸)鹽之方案。



## 【0134】

步驟0：製備化合物B HCl(按100 kg比例)

將化合物A (151 kg)及2-丙醇(501 L)裝入反應器中且在 $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動直至獲得澄清溶液。在溫度調整至 $30\text{-}35^\circ\text{C}$ 之後，將濃鹽酸(37%水溶液，64 kg，1.5當量)經至少10分鐘轉移至反應器以使反應器溫度保持 $\leq 35^\circ\text{C}$ 。將反應器內含物之溫度調整至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 且在攪動 $6 \pm 1$ 小時後將內含物冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 且收集IPC樣本以用於IPC HPLC之轉化率分析。若反應

產物化合物B HCl之轉化率 < 99.5%，則將反應混合物再加熱至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 且攪動另外 $3 \pm 1$ 小時並且接著再次冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ ，且收集新IPC樣本以用於分析。

**【0135】** 使反應器之內含物在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下成熟20-35小時。將產物漿液轉移至離心機且產物藉由離心分離並且用2-丙醇洗滌。在將產物化合物B HCl乾紡(dry spinning)之後，濕氣自離心機排出。將產物在真空下在 $\leq 30^\circ\text{C}$ 下乾燥 $\geq 3$ 小時且在 $\leq 40^\circ\text{C}$ 下乾燥 $\geq 2$ 小時。產率(約80%)。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.28 (s, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 6.76 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 2H)。

### **【0136】**

*步驟1：製備化合物C草酸鹽(按100 kg比例)*

將化合物B HCl (94 kg)及甲醇(412 L)裝入反應器中且將內含物溫度調整至 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 。裝入含30%甲醇鈉之甲醇(46 kg, 0.76當量)，從而使反應器內溫度保持在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下。將反應混合物攪動 $\geq 60$  min且檢查pH，並且使用視情況選用之一部分含30%甲醇鈉之甲醇(2.6 kg, 0.04當量)進一步調整(視需要)至pH = 7-8。將反應混合物冷卻至 $-22 \pm 4^\circ\text{C}$ ，且將預稱重之環丙烷甲醛(23.4 kg, 0.99當量)以五份形式裝入，從而使反應器內部溫度保持 $\leq -10^\circ\text{C}$ 。接著將反應器內含物在溫度 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 1.5$ 小時。

**【0137】** 每次一份裝入硼氫化鈉(4.5 kg, 0.35當量)，從而使反應器溫度保持在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。接著將反應器內含物在溫度 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 30$  min，且針對化合物C之轉化率進行IPC分析。若需要，則裝入視情況選用

之一部分硼氫化鈉(0.32 kg, 0.025當量), 隨後將反應器內含物在 $-20 \pm 5$  °C下攪動30 min。當反應完成(化合物C之轉化率 $\geq 95.0\%$ )時, 在夾套溫度 $\leq 50$  °C下執行甲醇之真空蒸餾直至達到體積標準(大約213 L)。在內部溫度 $30 \pm 5$  °C下執行用甲苯(339 L)及製程水(121 L)進行之萃取, 隨後分離 $\geq 15$  min。捨棄下部水相。將10%氯化鈉(99 kg)及製程水(121 L)預混合且接著在 $30 \pm 5$  °C下裝入反應器中, 隨後分離 $\geq 15$  min。捨棄下部水相。製程繼續進行甲苯之真空蒸餾(夾套溫度 $\leq 50$  °C), 達至指定體積標準(大約221 L)。

**【0138】** 將草酸二水合物(42 kg, 1當量)及2-丙醇(254 L)裝入反應器中且將內含物溫度調整至 $30 \pm 5$  °C。接著將內含物攪動 $\geq 30$  min直至獲得澄清溶液。接著轉移來自上述步驟之濃縮甲苯相, 且將反應器溫度調整至 $30 \pm 5$  °C並且攪動 $\geq 30$  min且檢查結晶。將反應器內含物冷卻至 $20 \pm 5$  °C且攪動 $\geq 6$ 小時。將沈澱產物轉移至離心機且用預混合甲苯(59 L)及2-丙醇(62 L)洗滌。在將產物化合物C草酸鹽乾紡之後, 濕氣自離心機排出。藉由將全部分批排出之化合物C草酸鹽濕物裝入反應器中, 隨後裝入經預加熱( $80-83$  °C)之2-丙醇(516 L)及甲苯(348 L)來執行再結晶。將反應器內含物快速加熱至 $79 \pm 3$  °C且攪動直至獲得澄清溶液。將製程水(6.1 L, 1當量)裝入反應器內含物中且將內含物冷卻至 $20 \pm 3$  °C並且攪動至少12小時直至出現結晶。產物藉由離心分離且用預混合之異丙醇(62 L)及甲苯(59 L)洗滌。將產物排出且進行IPC取樣, 且以與先前所描述相同之程序執行第二再結晶並且進行IPC取樣(化合物B  $\leq 0.05\%$ , RRT 1.39  $\leq 1.04\%$ )。產物首先在 $\leq 30$  °C下乾燥 $\geq 3$ 小時且接著在 $\leq 40$  °C下於錐形乾燥器中乾燥 $\geq 3$ 小時。排出所乾燥物質, 從而得到化合物C草酸鹽(產率約77%)。 $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, 氧化氬)  $\delta$  7.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 10.9, 8.4$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 6.86 (dt,  $J = 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.88 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.03 (tq,  $J = 7.9, 3.9, 3.0$  Hz, 1H), 0.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 0.24 (p,  $J = 5.5, 5.1$  Hz, 2H)。

**【0139】**

步驟2：製備化合物D (按100 kg比例；甲苯溶液500 kg，20 w/w %化合物D)

藉由裝入水(141 L)及氫氧化鉀(24 kg，85%，2.1當量)來製備KOH溶液之預混合物。在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物直至獲得澄清溶液。將化合物C草酸鹽(67 kg)、2-丙醇(10 L)及甲苯(292 L)裝入反應器中且將反應器內含物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 15$  min。在溫度 $\leq 50^\circ\text{C}$ 下將所製備氫氧化鉀溶液轉移至另一反應器。接著，將反應混合物加熱至 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 且攪動直至獲得澄清溶液。檢查下部水相之pH ( $\geq 13$ )且接著將反應器內含物靜置以分離 $\geq 10$  min，且捨棄下部水相。

**【0140】** 在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下將剩餘甲苯相用製程水(156 L)洗滌且分離 $\geq 15$  min，隨後移除下部水相。重複程序，且有機相進行IPC取樣(RRT 0.85，NMT 0.10%)。將甲苯相在真空下在夾套溫度 $\leq 70^\circ\text{C}$ 下蒸餾至所指定體積(173 L)。裝入甲苯(192 L)，且以相同之程序重複蒸餾。

**【0141】** 向另一反應器中經由人孔裝入化合物F (作為100%之73.5 kg，1.1當量)且將反應器在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 15$  min且裝入第一部分吡啶(13.7 kg，1.0當量)。接著攪動內含物直至獲得澄清溶液。

**【0142】** 在溫度 $\leq 3^\circ\text{C}$ 下，將50%於EtOAc (148.7 kg，50%，1.35

當量)中之T3P裝入上述溶液中。將在反應器中之內含物加熱至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 且將混合物攪動1.5-2.5小時，且接著裝入第二部分吡啶(6.9 kg, 0.5當量)。在將內含物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪動2-4小時後，反應混合物(含有水及有機相兩者)經IPC取樣以供轉化率分析(化合物D  $\geq 99.6\%$ )。將製程水(265 L)及第三部分吡啶(20.6 kg)裝入反應器中。將反應混合物在 $35-40^\circ\text{C}$ 下攪動15 min且接著分離 $\geq 20$  min，且捨棄下部水相。有機相用製程水(265 L)洗滌且在 $35-40^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 15$  min並且接著靜置以分離 $\geq 20$  min，隨後移除下部水相。視需要重複程序。接著轉移水性碳酸氫鈉(5%)、水(487 L)及 $\text{NaHCO}_3$  (24.8 kg, 1.7當量)之預混合溶液，且將內含物在 $38 \pm 3^\circ\text{C}$ 下攪動 $\geq 20$  min並且分離 $\geq 20$  min，且捨棄下部水相。製程繼續在 $35-40^\circ\text{C}$ 下在反應器中用製程水(266 L)對內含物進行洗滌，隨後分離且移除下部水相。

**【0143】** 在 $T_m < 70^\circ\text{C}$ 下執行在真空下對反應器內含物之蒸餾，達至反應器中之體積 $\leq 284$  L。裝入甲苯(大約280 L)以達到所指定之目標體積(大約563 L)。將產物(化合物D)溶液冷卻至 $4 \pm 5^\circ\text{C}$ ，取樣且排出至用氮氣沖洗之筒中且接著在 $4 \pm 5^\circ\text{C}$ 下儲存於冷卻容器中。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 7.89 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 7H), 7.22 (dd,  $J = 10.3, 8.5$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (s, 1H), 1.00 - 0.80 (m, 1H), 0.48 - 0.30 (m, 2H), 0.10 - -0.03 (m, 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  -60.62, -123.00; MS (ES+) 663.5 (M+1)。

**【0144】**

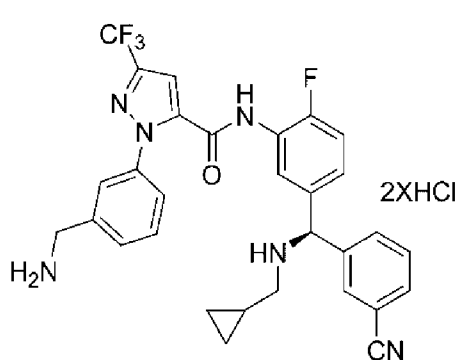
**步驟3：製備化合物I 2XHCl (按100 kg比例)**

向反應器中裝入化合物D (119.9 kg，呈614.7 kg，19.5%甲苯溶液形式)，且在夾套溫度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ 下真空蒸餾溶液以用於移除甲苯直至達到283 L之體積含量。藉由將2-丙醇(807 L)裝入反應器中來執行溶劑交換，隨後在 $T_m < 70^{\circ}\text{C}$ 下真空蒸餾直至達到283 L之體積含量。重複程序一次，且接著將所蒸餾溶液用2-丙醇(306 L)及水(542 L)稀釋，且溫度調整至 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。將37%鹽酸(115.2 kg；6.46當量)裝入反應器中，從而使反應器內部溫度保持 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 。接著將反應混合物在 $40\text{-}47^{\circ}\text{C}$ 下攪動5-12小時且接著進行IPC取樣以用於轉化率控制(化合物I  $\geq 98\%$ )。反應器之內含物用甲苯(420 L)洗滌且在 $35\text{-}40^{\circ}\text{C}$ 下攪動至少15 min，隨後在 $35\text{-}40^{\circ}\text{C}$ 下使產物相(下部水相)分離 $\geq 15$  min。捨棄有機廢棄相(上部相)。重複此程序兩次(首先用540 L甲苯，接著用633 L甲苯)。將甲苯(662 L)裝入水性產物相中且將25%氨水(137 kg，11.2當量)在溫度 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 下經由玻璃容器裝入反應器中，且將鹼性混合物在 $35\text{-}40^{\circ}\text{C}$ 下攪動至少30 min，且檢查pH (pH  $\geq 10$ )，隨後停止攪動以允許將下部水相與含有產物化合物I游離鹼之上部有機相分離。捨棄下部水相。在溫度 $35\text{-}40^{\circ}\text{C}$ 下用製程水(614 L)洗滌有機產物相且捨棄水相。重複此程序一次。在真空下在夾套溫度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ 下將甲苯相蒸餾至反應器中之所指定體積(314 L)。在 $T_m < 70^{\circ}\text{C}$ 下在真空蒸餾下進行MTBE (627 L)之溶劑交換。重複程序一次且藉由進一步添加MTBE或進一步蒸餾來調整反應器中之剩餘內含物，以獲得在 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下控制之所指定體積(最大1372 L，最小1262 L)。接著將內含物冷卻至 $-7 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

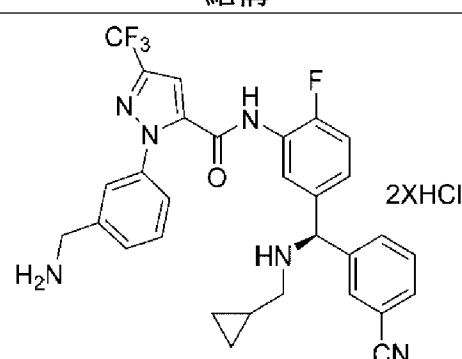
**【0145】** 將37%鹽酸水溶液(38.1 kg，32.3 L，2.14當量)裝入乾淨且空的結晶容器中，添加甲醇(228.9 kg，39.5當量)沖洗劑，且將內含物

冷卻至  $-7 \pm 3^\circ\text{C}$ 。在溫度  $-5 \pm 5^\circ\text{C}$  下經由精緻過濾器將來自前一步驟之 MTBE 相過濾至結晶容器中。在用 MTBE 沖洗後，經由人孔裝入預稱重之化合物 I  $2\text{XHCl}$  晶種 (1.39 kg, 0.012 當量)。將容器內含物加熱至  $30-33^\circ\text{C}$  且將攪動速度設定為 25-50 rpm。在確認結晶後，將漿液攪動另外三至四小時。將產物漿液轉移至離心機且藉由離心分離，且用 MTBE (585 L) 洗滌產物。在將產物化合物 I  $2\text{XHCl}$  乾紡之後，濕氣自離心機排出且在  $\leq 40^\circ\text{C}$  下在真空下於錐形乾燥器中乾燥產物。典型產率 = 74-86%。

【0146】  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 資料展示於下表中：

結構	化學位移 (ppm)	類別	氫之數目
	0.02 - 0.10	m	2
	0.33 - 0.42	m	2
	0.80 - 0.97	m	1
	2.21 - 2.31	m	2
	3.77	s	2
	4.93	s	1
	7.22	dd	1
	7.34	ddt	2
	7.38 - 7.47	m	2
	7.47 - 7.54	m	2
	7.56	s	1
	7.63	dd	1
	7.67	dt	1
	7.71 - 7.77	m	1
	7.88	t	1
	10.53	s	1

【0147】  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 資料展示於下表中：

結構	氟化學位移 (ppm)
	-60.81, -119.99

【0148】 化合物 I 具有兩個鹼性部位。計算 pKa 值為 8.89 之一級胺之

共軛酸，且計算pKa值為7.86之二級胺之共軛酸。

### 【0149】

#### 實例3：化合物分析

在活體外生物化學分析中量測對人類血漿激肽釋放酶活性之抑制來分析化合物I。分析之實驗方案及結果見於WO 2015/134998及美國專利申請公開案第2017/0073314 A1號(兩者皆以引用之方式併入)中。此生物化學分析之結果表明化合物I為人類血漿激肽釋放酶活性之強力抑制劑。

### 【0150】

#### 以引用之方式併入

本文中所提及之所有美國專利及U.S.以及PCT公開之專利申請案均以全文引用之方式併入，如同各個別專利或公開案特定地且獨立地指示為以引用之方式併入一般。在有衝突之情況下，將以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

### 【0151】

#### 等效物

雖然已論述本發明之特定實施例，但上述說明書為說明性的而非限制性的。在審閱本說明書及以下申請專利範圍後，本發明之許多變化形式對於熟習此項技術者將變得顯而易見。應參考申請專利範圍以及其等效物之完整範疇，及說明書以及此等變化形式來確定本發明之完整範疇。

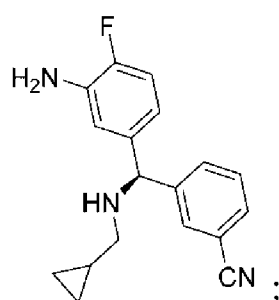
## 【發明申請專利範圍】

## 【請求項1】

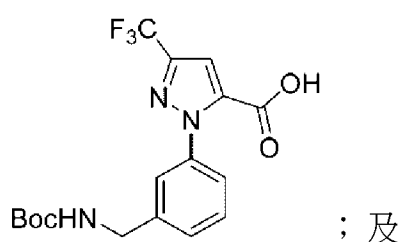
一種用於製備化合物**D**或其鹽之方法，其包含以下步驟：

在足以產生化合物**D**或其鹽之條件下，將化合物**C**或其鹽與化合物**F**或其鹽組合，其中：

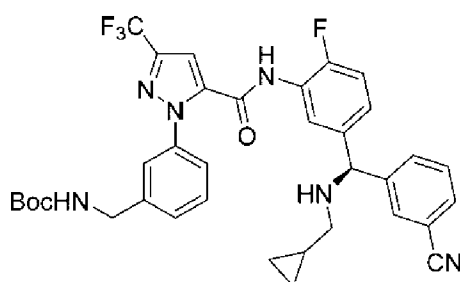
化合物**C**表示為：



化合物**F**表示為：



化合物**D**表示為：



其中：

該等足以產生化合物**D**之條件包含醯胺偶合劑及第一鹼；

該醯胺偶合劑為丙基膦酸酐(T3P)、N,N'-二(異丙基)碳化二亞胺、N,N'-二(環己基)碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺或2-氰基-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯；

該第一鹼為三乙胺、吡啶、二異丙基乙胺、二異丙基甲胺、咪唑、嘍啶、N-甲基咪啉、喹啶(quinuclidine)或1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)；以及

化合物C係以至少1 kg之量使用。

**【請求項2】**

如請求項1之方法，其中該鹼胺偶合劑為丙基膦酸酐(T3P)。

**【請求項3】**

如請求項1或2之方法，其中該第一鹼為吡啶。

**【請求項4】**

如請求項1或2之方法，其中該等足以產生化合物D之條件進一步包含第一溶劑。

**【請求項5】**

如請求項4之方法，其中該第一溶劑為極性非質子性溶劑。

**【請求項6】**

如請求項5之方法，其中該第一溶劑為二氯甲烷、四氫呋喃、丙酮、乙腈或乙酸乙酯。

**【請求項7】**

如請求項5之方法，其中該第一溶劑為乙酸乙酯。

**【請求項8】**

如請求項1或2之方法，其中化合物C係以酸鹽形式存在；及  
該方法進一步包含將化合物C之該酸鹽與第二鹼水溶液組合之步驟，  
藉此形成化合物C之游離鹼；

其中將化合物C之該酸鹽與第二鹼水溶液組合之該步驟在將化合物C

與化合物**F**組合之前進行。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中化合物**C**之該酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或草酸鹽。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中化合物**C**之該酸鹽為草酸鹽。

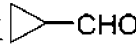
【請求項11】

如請求項8之方法，其中該第二鹼水溶液包含氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銨、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸鈉。

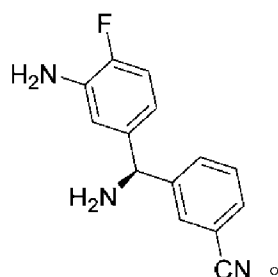
【請求項12】

如請求項8之方法，其中該第二鹼水溶液包含氫氧化鉀。

【請求項13】

如請求項1或2之方法，其進一步包含(a)將化合物**B**或其鹽與  組合以形成第一反應混合物，接著(b)在足以形成化合物**C**或其鹽之條件下，將該第一反應混合物與還原劑組合；其中：

化合物**B**表示為：



【請求項14】

如請求項13之方法，其中該還原劑為LiAlH<sub>4</sub>或NaBH<sub>4</sub>。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該還原劑為NaBH<sub>4</sub>。

**【請求項16】**

如請求項13之方法，其中該等足以產生化合物**C**之條件進一步包含第二溶劑。

**【請求項17】**

如請求項16之方法，其中該第二溶劑為第二極性質子性溶劑。

**【請求項18】**

如請求項16之方法，其中該第二溶劑為甲醇、乙醇或異丙醇。

**【請求項19】**

如請求項16之方法，其中該第二溶劑為甲醇。

**【請求項20】**

如請求項13之方法，其進一步包含使化合物**C**與第一酸接觸以形成化合物**C**之酸鹽。

**【請求項21】**

如請求項20之方法，其中該第一酸為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸或草酸；且化合物**C**之該酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或草酸鹽。


**【請求項22】**

如請求項21之方法，其中該第一酸為草酸；且化合物**C**之該酸鹽為草酸鹽。

**【請求項23】**

如請求項13之方法，其中化合物**B**係以酸鹽形式存在；及  
該方法進一步包含將化合物**B**之該鹽與第三有機鹼組合之步驟，藉此形成化合物**B**之游離鹼；

其中將化合物**B**之該鹽與第三有機鹼組合之該步驟在將化合物**B**與

CHO組合之前進行。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中化合物**B**之該酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽或氫碘酸鹽。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中化合物**B**之該酸鹽為鹽酸鹽。

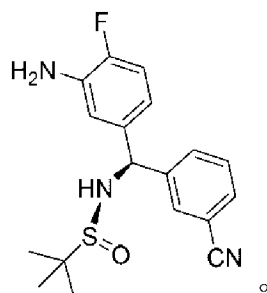
【請求項26】

如請求項23之方法，其中該第三有機鹼包含甲醇鈉。

【請求項27】

如請求項13之方法，其進一步包含(a)在足以形成化合物**B**或其鹽之條件下，將化合物**A**與第二酸組合；其中：

化合物**A**表示為：



【請求項28】

如請求項27之方法，其中該第二酸為鹽酸、氫溴酸或氫碘酸。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該第二酸為鹽酸。

【請求項30】

如請求項27之方法，其中該等足以形成化合物**B**之條件包含第三極性質子性溶劑。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該第三極性質子性溶劑為甲醇、乙醇或異丙醇。

【請求項32】

如請求項30之方法，其中該第三極性質子性溶劑為異丙醇。

【請求項33】

如請求項27之方法，其中化合物**B**係以酸鹽形式形成。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中化合物**B**之該酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽或氫碘酸鹽。

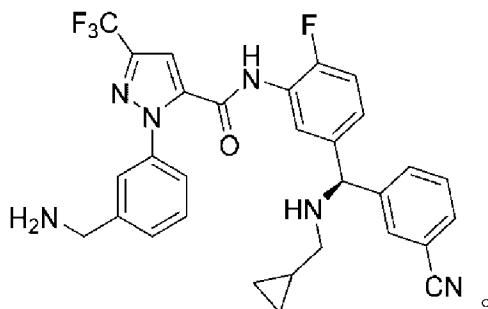
【請求項35】

如請求項34之方法，其中化合物**B**之該酸鹽為鹽酸鹽。

【請求項36】

如請求項1或2之方法，其進一步包含(c)將化合物**D**與去保護試劑組合以形成第二反應混合物，接著(d)將該第二反應混合物暴露於足以形成呈游離鹼形式之化合物**I**的條件；其中：

化合物**I**表示為：



【請求項37】

如請求項36之方法，其中該去保護試劑為第三酸。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該第三酸為鹽酸、氫溴酸或氫碘酸。

**【請求項39】**

如請求項38之方法，其中該第三酸為鹽酸。

**【請求項40】**

如請求項36之方法，其中該等足以形成呈游離鹼形式之化合物I的條件包含第四鹼。

**【請求項41】**

如請求項40之方法，其中該第四鹼為氨水。

**【請求項42】**

如請求項36之方法，其進一步包含：

e)將呈游離鹼形式之化合物I的第一游離鹼混合物提供於第四有機溶劑中；

f)在足以形成包含化合物I之鹽的第三反應混合物之條件下，將該游離鹼混合物與包含第四酸及第五有機溶劑之第一試劑溶液組合；及

g)自包含化合物I之鹽的該混合物使化合物I之該鹽結晶。

**【請求項43】**

如請求項42之方法，其中該結晶鹽為鹽酸鹽。

**【請求項44】**

如請求項42之方法，其中該結晶鹽為雙(鹽酸)鹽。

**【請求項45】**

如請求項42之方法，其中該第四有機溶劑包含第四極性非質子性溶劑。

**【請求項46】**

如請求項45之方法，其中該第四極性非質子性溶劑為甲基第三丁基醚。

**【請求項47】**

如請求項45之方法，其中該第四有機溶劑進一步包含第四非極性溶劑。

**【請求項48】**

如請求項47之方法，其中該第四非極性溶劑為甲苯。

**【請求項49】**

如請求項42之方法，其中該第四酸為鹽酸。

**【請求項50】**

如請求項42之方法，其中該第五有機溶劑為第五極性質子性溶劑。

**【請求項51】**

如請求項50之方法，其中該第五極性質子性溶劑為甲醇。

**【請求項52】**

如請求項1或2之方法，其中化合物C係以至少5 kg、至少10 kg、至少15 kg、至少20 kg、至少25 kg、至少30 kg、至少35 kg、至少40 kg、至少45 kg、至少50 kg、至少55 kg或至少60 kg之量使用。

**【請求項53】**

如請求項1或2之方法，其中化合物C係以至少50 kg之量使用。