202144331

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202144331 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110104876 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/13 歐洲專利局 20157257.5

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國

(72)發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；吉魯 茂德 GIROUD, MAUDE (CH)；梅爾 卡蜜拉 MAYER, CAMILLA (DE)；瓦格納 霍葛 WAGNER, HOLGER (DE)；威登梅爾 戴特 WIEDENMAYER, DIETER (DE)

(74)代理人：陳長文

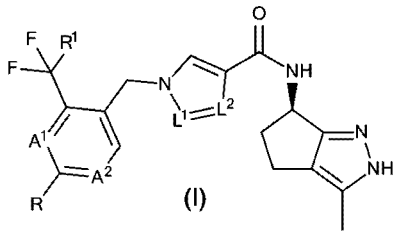
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 87 頁

(54)名稱

作為血漿激肽釋放酶抑制劑之雜芳族甲醯胺衍生物

(57)摘要

本發明係關於式(I)之雜芳族甲醯胺，

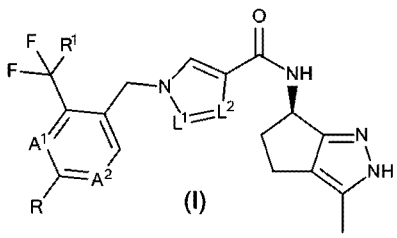


(I)

，

其中 R、R^1、A^1、A^2、L^1 及 L^2 係如說明書及申請專利範圍中所定義，及其醫藥上可接受之鹽，其可用於治療可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病之方法中。

Heteroaromatic carboxamides of formula (I),

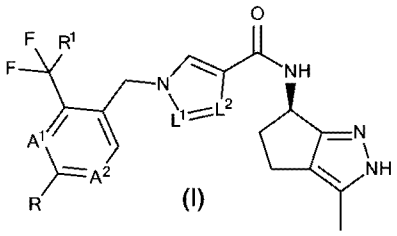


(I)

,

wherein R, R^1, A^1, A^2, L^1, and $L^2$are as defined in the description and the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof can be used in methods for the treatment of diseases which can be influenced by inhibition of plasma kallikrein.

特徵化學式：



(I)

202144331

【發明摘要】

【中文發明名稱】

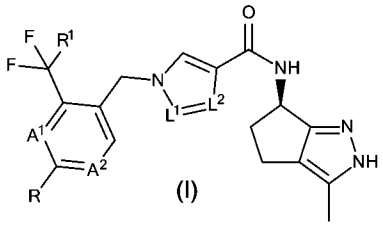
作為血漿激肽釋放酶抑制劑之雜芳族甲醯胺衍生物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(I)之雜芳族甲醯胺，



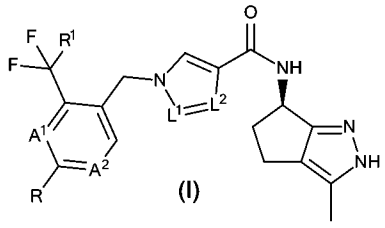
(I)

，

其中R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2係如說明書及申請專利範圍中所定義，及其醫藥上可接受之鹽，其可用於治療可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病之方法中。

【英文】

Heteroaromatic carboxamides of formula (I),



(I)

,

wherein R, R^1, A^1, A^2, L^1, and L^2 are as defined in the description and the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof can be used in methods for the treatment of diseases which can be influenced by inhibition of plasma kallikrein.

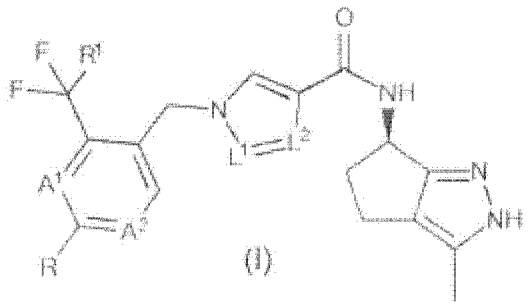
【指定代表圖】

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】

作為血漿激肽釋放酶抑制劑之雜芳族甲醯胺衍生物

【英文發明名稱】

HETEROAROMATIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為血漿激肽釋放酶抑制劑之新穎雜芳族甲醯胺衍生物及其醫藥上可接受之鹽。另外，本發明係關於包含該等化合物之醫藥組合物及組合及關於其在用於治療可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病之方法中之用途。特別地，本發明之醫藥組合物適用於糖尿病性併發症、眼病及水腫相關疾病，特別是糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、遺傳性血管水腫及中風後腦水腫之預防及/或療法。

【先前技術】

【0002】 血漿激肽釋放酶(PKK)為由肝臟中肝細胞分泌之作為非活性血漿前激肽釋放酶之胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶，其在血漿中以游離酶原或以結合至高分子量激肽原(其經活化以得到活性PKK，除加工其他受質外可自激肽原釋放激肽)之異二聚體複合物循環。激肽係發炎之強效介體，其透過G蛋白偶聯受體諸如緩激肽受體起作用。

【0003】 據認為，PKK在許多發炎病症中起作用且可在諸如以下之病症中具有許多牽連：遺傳性血管水腫(HAE)、視網膜病變或糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、有

臨床意義之黃斑水腫(CSME)、黃斑囊樣水腫(CME)、白內障摘除後之CME、冷凍療法誘導之CME、葡萄膜炎誘導之CME、眼內炎、血管阻塞(例如，視網膜中央靜脈阻塞、視網膜分支靜脈阻塞或半側視網膜靜脈阻塞)後之CME、視網膜水腫、與糖尿病性視網膜病變之白內障手術有關併發症、高血壓性視網膜病變、視網膜創傷、乾性及濕性年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、脈絡膜新血管生成(CNV；例如非滲出性脈絡膜新血管生成)、後玻璃體剝離(PVD)、缺血性再灌注損傷，例如在與組織及/或器官移植相關之各種情況、手術誘導之腦損傷、局部腦缺血、全腦缺血、與神經膠質瘤相關之水腫、脊髓損傷、疼痛、缺血、局部腦缺血、神經及認知缺陷、深靜脈血栓形成、中風(包括中風後中樞神經系統水腫)、心肌梗塞、獲得性血管水腫、與藥物有關的水腫(包括ACE抑制劑誘導之水腫以及組織纖溶酶原活化物(tPA)誘導之血管水腫)、高海拔腦水腫、細胞毒性腦水腫、滲透性腦水腫、阻塞性腦積水、輻射誘導之水腫、淋巴水腫、顱腦損傷、出血性中風(例如腦中風或蛛網膜下腔中風)、腦內出血、缺血性中風之出血性轉化、與損傷或手術相關之腦創傷、腦動脈瘤、動靜脈畸形、外科手術(例如心胸手術，諸如心肺繞道或冠狀動脈繞道接枝)期間之血液損失減少、瘙癢、具有發炎成分之病症(例如多發性硬化症)、癲癇、腦炎、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、白天過度嗜睡、原發性高血壓、與糖尿病或高血脂症相關之血壓升高、腎功能不全、慢性腎臟疾病、心臟衰竭、微量白蛋白尿、白蛋白尿、蛋白尿、與血管滲透性增加(例如視網膜血管滲透性增加、腿、腳、踝血管滲透性增加)相關之病症、腦出血、凝血病症(諸如血栓形成)、深靜脈血栓形成、纖溶治療後之凝血、心絞痛、血管水腫、敗血症、關節炎

(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、感染性關節炎(infection arthritis))、狼瘡、痛風、牛皮癬、發炎性腸病(IBD，諸如潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病(Crohn´s disease；CD))、糖尿病、糖尿病性併發症、由代謝症候群、傳染性疾病、與星形膠質細胞活化有關的疾病(例如阿茲海默氏症或多發性硬化症)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化症、庫賈氏病(Creutzfeld-Jacob disease)、中風、癲癇及創傷(例如腦創傷)引起之併發症、過敏性水腫(例如慢性過敏性鼻竇炎或常年性鼻炎之氣流阻塞)；急性哮喘之氣流阻塞；與全身性紅斑狼瘡(SLE)相關之漿膜炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、冠狀病毒疾病2019 (COVID-19)有關肺炎、纖維化疾病、肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、腎損傷及其他疾病。亦認為PKK在血液透析期間之過敏反應及血栓形成中起著重要作用。

【0004】 像本發明化合物，PKK抑制劑被認為可用於治療例如如前文所提及的多種病症；特別地，其應具有減少與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫或水腫相關疾病相關之視網膜血管滲透性之治療效用。

【0005】 PKK抑制劑應特別可用於治療疾病中之水腫形成，例如與缺血性再灌注損傷、視網膜病變或水腫相關疾病(諸如遺傳性血管水腫、黃斑水腫及腦水腫)有關的水腫形成。PKK抑制劑被認為尤其可用於治療視網膜病變，例如糖尿病及/或高血壓相關之視網膜病變，及可用於治療黃斑水腫，例如與糖尿病及/或高血壓相關之黃斑水腫。

【0006】 糖尿病之其他併發症，諸如腦出血、腎病、心肌病及神經病變，其等均與PKK相關，亦可被視為係PKK抑制劑之標靶。

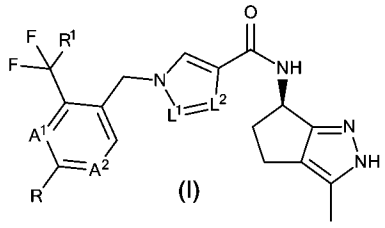
【0007】 適用於治療性及/或預防性用途之PKK抑制劑應強效結合至

PKK且具有針對PKK之高選擇性。其應自胃腸道被充分吸收，係足夠代謝穩定且具有有利之藥物動力學性質。其應係非毒性且證實很少副作用。

【0008】 此項技術中已知低分子量PKK抑制劑，例如，揭示於WO 2009/097141、WO 2013/111107、WO 2013/111108、WO 2014/188211、WO 2017/072020、WO 2017/072021及WO 2018/192866中之化合物。

【發明內容】

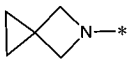
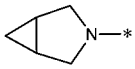
【0009】 在第一態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物



(I)

，

其中

R係選自由  、  及  組成之基團R-G1；

R^1係選自由H及F組成之基團R^1-G1；

部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=N-、=N-CR=CH-及=CH-CR=N-組成之基團A-G1；及

部分-L^1=L^2-係選自由-N=N-、-N=CH-及-CH=N-組成之基團L-G1；

其同功異型物、互變異構體、立體異構體、代謝產物、前藥、溶劑合物、水合物、共晶體及鹽，特別是其醫藥上可接受之共晶體及鹽、或其組合。

【0010】 在第二態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含一或多種如上文或下文所定義的式(I)化合物、及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽，視需要連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【0011】 在第三態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含一或多種如上文或下文所定義的式(I)化合物、及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種另外治療劑，視需要連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【0012】 在第四態樣中，本發明係關於如上文或下文所定義的式(I)化合物、及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥物。

【0013】 在第五態樣中，本發明係關於一種用於有需要的患者之可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病或病狀之治療(亦即療法)及/或預防之方法，該方法包括對患者投與一或多種如上文或下文所定義的式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽。

【0014】 另外，本發明係關於一種一或多種如上文或下文所定義的式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽於製造用於可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病或病狀之治療(亦即療法)及/或預防之藥物之用途。

【0015】 此外，本發明係關於如上文或下文所定義的式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽，其用於有需要的患者中之可受抑制血漿激肽釋放酶所影響之疾病或病狀之治療(亦即療法)及/或預防之方法。

【0016】 熟習此項技術者將直接自前述及以下描述及實例明瞭本發明之其他態樣。

一般術語及定義

【0017】 本文未具體定義的術語應由熟習此項技術者根據本發明及上下文提供給其之含義。然而，如本說明書所用，除非另有相反指明，否

則以下術語具有所指示的含義且遵守以下約定。

【0018】 術語「根據本發明之化合物」、「式(I)化合物」、「本發明化合物」及類似者表示根據本發明之式(I)化合物，包括其互變異構體、立體異構體及其混合物及其鹽，特別是其醫藥上可接受之鹽，及此類化合物之溶劑合物、水合物及共晶體，特別是其醫藥上可接受之共晶體，包括此類互變異構體、立體異構體及其鹽之溶劑合物、水合物及共晶體。

【0019】 再者，除非具體指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，給定的化學式或名稱應涵蓋互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋異構體以及不同比例之單獨對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物、或任何前述形式之混合物(其中存在此類異構體及對映異構體)、以及鹽(包括其醫藥上可接受之鹽)、及其溶劑合物(諸如例如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或化合物之鹽之溶劑合物)、及其共晶體(包括其醫藥上可接受之共晶體及游離化合物或其鹽之共晶體)。

【0020】 片語「醫藥上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理效益/風險比之其等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0021】 如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示的化合物之衍生物，其中該親本化合物係藉由製備其酸或鹼鹽經修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機酸或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼性或有機鹽；及類似者。

【0022】 例如，此類鹽包括來自苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺

酸、富馬酸、龍膽酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基苯磺酸、磷酸、水楊酸、琥珀酸、硫酸及酒石酸之鹽。

【0023】 本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習知化學方法自包含鹼性或酸性部分之親本化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與足量適宜鹼或酸在水中或在有機稀釋劑(像醚、EtOAc、EtOH、異丙醇或MeCN、或其混合物)中反應來製備。

【0024】 除彼等以上所提及者以外的例如可用於純化或分離本發明化合物之其他酸之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦構成本發明之一部分。

【0025】 如本文所用，「醫藥上可接受之共晶體」係指所揭示的化合物之衍生物，其中該親本化合物係藉由藉助於一或多種共形成劑製備其共晶體經修飾。再者，涵蓋所揭示的化合物之溶劑合物及/或鹽之共晶體。

【0026】 例如，共形成劑包括氫鍵供體(諸如羧酸)及氫鍵受體(諸如胺及醯胺)。

【0027】 可自親本化合物藉由熟習此項技術者已知的方法，包括基於固體之方法，諸如固態研磨、熔融擠出及熔融結晶、及基於液體之方法，諸如溶液結晶、溶劑蒸發、冷卻結晶、超臨界流體輔助結晶、超音波輔助結晶、噴霧乾燥、液體輔助研磨及行星式滾軋(planetary milling)來合成本發明之醫藥上可接受之共晶體。

【0028】 假若本發明化合物以化學名稱之形式及呈式子描繪，則在存在任何差異之情況下應以式子為準。

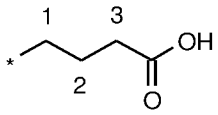
【0029】 在以下所定義的基團(group)、基團(radical)或部分中，經

常在基團之前指定碳原子數，例如C_{1-6}-烷基意指具有1至6個碳原子之烷基基團(group/radical)。

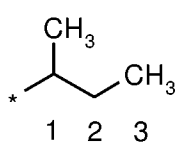
【0030】 可在子式中使用星號以指示連接至如所定義的核心分子之鍵。就子式中之超過一個連接點，亦即超過一個星號而言，星號可進一步由核心分子之所連接部分之帶括號標識指定。

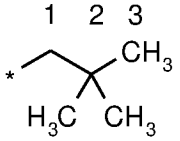
【0031】 取代基之原子數以最接近核心或該取代基所連接的基團之原子開始。

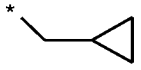
【0032】 例如，術語「3-羧基丙基基團」表示以下取代基：



其中該羧基基團係連接至丙基基團之第三碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」基團表示以下基團：



、


、


。

【0033】 單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}-烷基」 (其中n為1至n之整數)表示具有1至n個C原子之非環狀、飽和、分支鏈或直鏈烴基團。例如，術語C_{1-5}-烷基包括基團H_3C-、H_3C-CH_2-、H_3C-CH_2-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-、H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-、H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-、H_3C-$C(CH_3)_2$-、H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-、H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-、H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$-及H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-。

【0034】 術語「治療(treatment/treating)」如本文所用既包括治療性，亦即治癒性及/或姑息性又包括預防性，亦即預防性治療。

【0035】 治療性治療係指已經發展出明顯、急性或慢性形式之一或多種該等病狀之患者的治療。治療性治療可為對症治療以便減輕特定適應症之症狀或為因果治療以便逆轉或部分逆轉適應症之病狀症狀或停止或減慢疾病之進展。

【0036】 預防性治療(「預防」)係指在疾病之臨床發作之前治療處在發展出一或多種該等病狀風險中之患者以便降低該風險。

【0037】 術語「治療(treatment/treating)」包括投與一或多種活性化合物以便預防或延遲症狀或併發症之發作及預防或延遲發展出疾病、病狀或病症及/或以便消除或控制疾病、病狀或病症以及減輕與疾病、病狀或病症相關之症狀或併發症。

【0038】 當本發明提及需要治療的患者時，本發明主要係關於哺乳動物(特別是人類)之治療。

【0039】 術語「治療有效量」意指(i)治療或預防特定疾病或病狀，(ii)減輕、改善或消除特定疾病或病狀之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病或病狀之一或多種症狀之發作之本發明化合物之量。

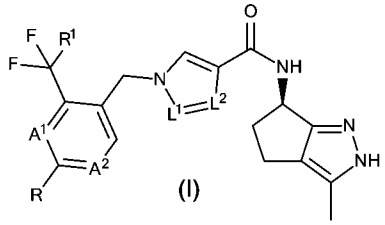
【實施方式】

【0040】 本發明揭示新穎雜芳族甲醯胺衍生物，其為有效血漿激肽釋放酶(PKK)抑制劑且具有適宜藥理及藥物動力學性質以將其用作用於治療可受PKK抑制影響之疾病及/或病狀之藥物，該等疾病及/或病狀包括但不限於糖尿病性併發症、眼病及水腫相關疾病，特別是糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑變性、脈絡膜新血管生成、遺傳性血管水腫及中風後腦水腫。

【0041】 本發明化合物可提供幾個優點，諸如增強之效價、高代謝及/或化學穩定性、高選擇性、安全性及耐受性、增強之溶解度、增強之滲透性、期望之血漿蛋白結合、增強之生物利用度、改良之藥物動力學性質及形成穩定鹽之可能性。

本發明化合物

【0042】 在本發明之第一態樣中，發現式(I)化合物



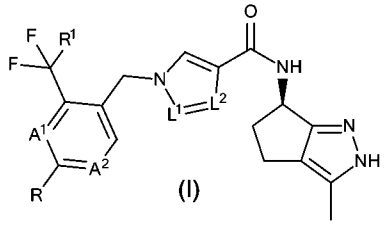
(I)

，

其中R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2係如上文及下文所定義，係PKK之有效抑制劑且展現關於選擇性、安全性及耐受性、代謝穩定性及/或化學穩定性、藥物及物理化學特性、溶解度、滲透性、血漿蛋白結合、生物利用度及/或形成穩定鹽之可能性之有利性質。特別地，其提供對人類PKK之高效價及顯著選擇性之有利組合，例如與各種絲胺酸蛋白酶(諸如人類組織激肽釋放酶1 (TK1))相比，以及在生理上相關pH值下之有利膜滲透性。此外，展現有利安全特徵，諸如誘變潛力低及基於抑制細胞色素P450 (CYP) 3A4之機轉的傾向低。

【0043】 因此，預期如上文或下文所定義的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於治療可受PKK抑制影響之疾病及/或病狀。

【0044】 因此，根據本發明之一個態樣，提供式(I)化合物



(I)

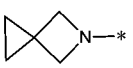
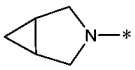
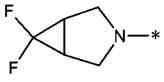
，

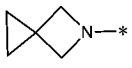
其中R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2係如上文或下文所定義，

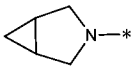
以及其同功異型物、互變異構體、立體異構體、代謝產物、前藥、溶劑合物、水合物、共晶體及鹽，特別是其醫藥上可接受之共晶體及鹽。

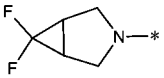
【0045】 除非另有說明，否則基團(group)、基團(residue)及取代基，特別是R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2係如上文或下文所定義。將於下文給出式(I)之取代基R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2之較佳含義作為本發明之實施例。此等定義及實施例中之任何一者可彼此組合。

R：

【0046】 根據一個實施例，R係選自由  、  及  組成之基團R-G1。

【0047】 根據另一個實施例，R係選自由  組成之基團R-G2。

【0048】 根據另一個實施例，R係選自由  組成之基團R-G3。

【0049】 根據另一個實施例，R係選自由  組成之基團R-G4。

R^1：

【0050】 根據一個實施例，R^1係選自由H及F組成之基團R^1-G1。

【0051】 根據另一個實施例，R^1係選自由H組成之基團R^1-G2。

【0052】 根據另一個實施例，R^1係選自由F組成之基團R^1-G3。

A^1、A^2：

【0053】 根據一個實施例，部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=N-、

=N-CR=CH-及=CH-CR=N-組成之基團A-G1。

【0054】 根據另一個實施例，部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=N-組成之基團A-G2。

【0055】 根據另一個實施例，部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=CH-組成之基團A-G3。

【0056】 根據另一個實施例，部分=A^1-CR=A^2-係選自由=CH-CR=N-組成之基團A-G4。

【0057】 對於部分=A^1-CR=A^2-之以上定義，3個次單元之順序表示該部分之定向，亦即例如在基團A-G3中，A^1為N及A^2為CH。

L^1、L^2：

【0058】 根據一個實施例，-L^1=L^2-係選自由-N=N-、-N=CH-及-CH=N-組成之基團L-G1。

【0059】 根據另一個實施例，-L^1=L^2-係選自由-N=N-組成之基團L-G2。

【0060】 根據另一個實施例，-L^1=L^2-係選自由-N=CH-組成之基團L-G3。

【0061】 根據另一個實施例，-L^1=L^2-係選自由-CH=N-組成之基團L-G4。

【0062】 對於部分-L^1=L^2-之以上定義，2個次單元之順序表示部分之定向，亦即例如在基團L-G3中，L^1為N及L^2為CH。

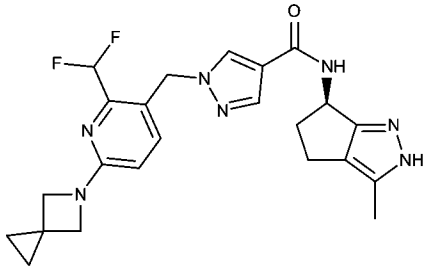
【0063】 式(I)化合物之更佳亞類實施例經闡述為下表1中之實施例(I-a)至(I-u)，其中使用該等以上提及的取代基定義。例如，列R及行(I-a)中之項–G1意指在實施例(I-a)中，取代基R係選自指定為R-G1之定義。其

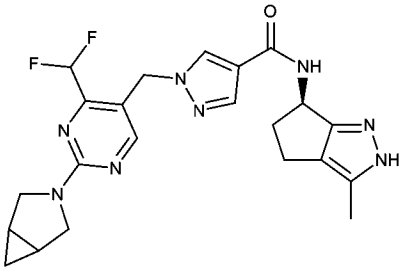
類似地應用於併入通式中之其他變量。

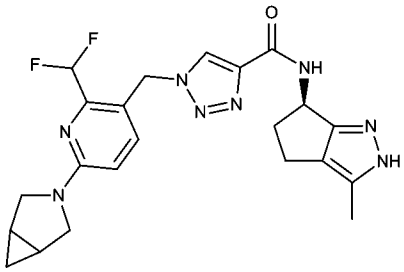
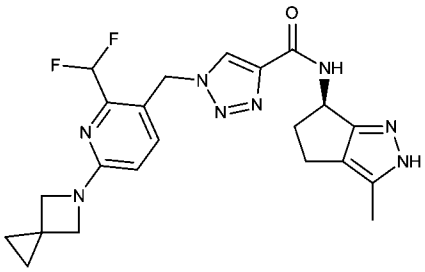
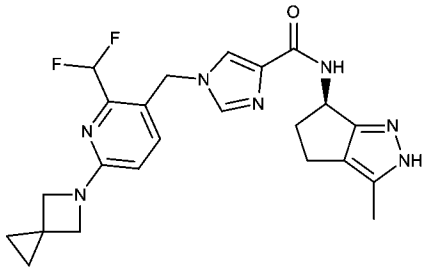
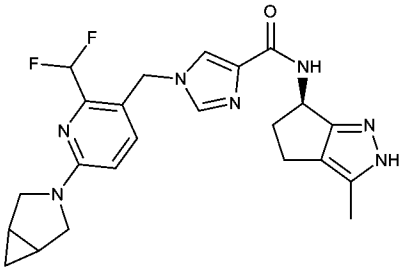
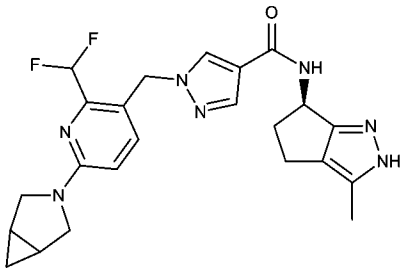
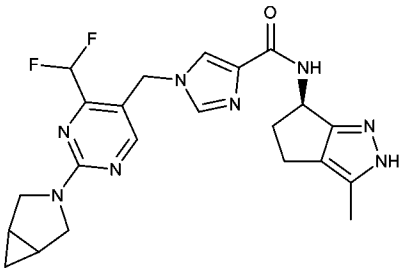
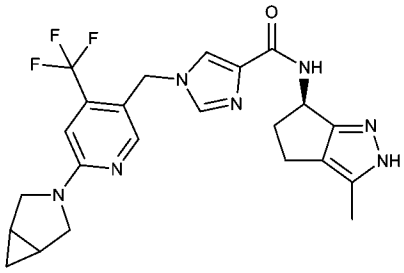
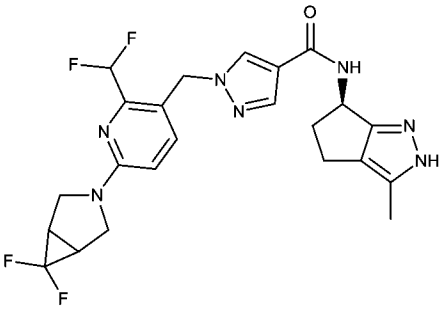
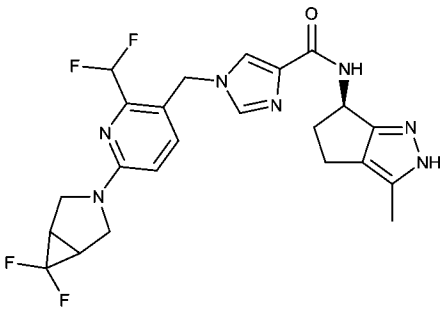
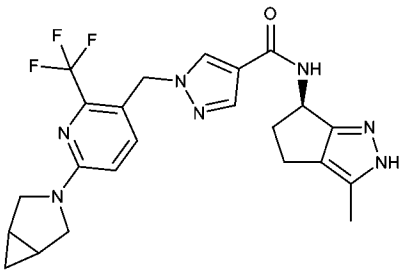
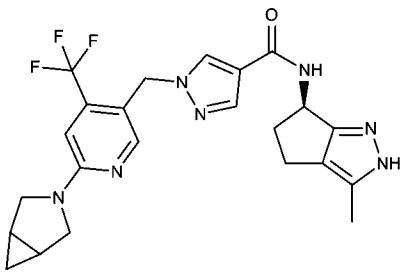
表1：

實施例	取代基			
	R	R^1	$=A^1-CR=A^2-$	$-L^1=L^2-$
(I-a)	R-G1	R^1-G1	A-G1	L-G1
(I-b)	R-G2	R^1-G1	A-G1	L-G1
(I-c)	R-G3	R^1-G1	A-G1	L-G1
(I-d)	R-G4	R^1-G1	A-G1	L-G1
(I-e)	R-G1	R^1-G1	A-G2	L-G2
(I-f)	R-G1	R^1-G1	A-G2	L-G3
(I-g)	R-G1	R^1-G1	A-G2	L-G4
(I-h)	R-G1	R^1-G1	A-G3	L-G2
(I-i)	R-G1	R^1-G1	A-G3	L-G3
(I-j)	R-G1	R^1-G1	A-G3	L-G4
(I-k)	R-G1	R^1-G1	A-G4	L-G2
(I-m)	R-G1	R^1-G1	A-G4	L-G3
(I-n)	R-G1	R^1-G1	A-G4	L-G4
(I-o)	R-G2	R^1-G2	A-G3	L-G1
(I-p)	R-G3	R^1-G2	A-G2	L-G1
(I-q)	R-G3	R^1-G2	A-G3	L-G1
(I-r)	R-G3	R^1-G3	A-G4	L-G1
(I-s)	R-G4	R^1-G2	A-G3	L-G1
(I-t)	R-G3	R^1-G2	A-G3	L-G3
(I-u)	R-G3	R^1-G2	A-G3	L-G4

【0064】特佳化合物，包括其互變異構體、其鹽或其任何溶劑合物或水合物為以下：



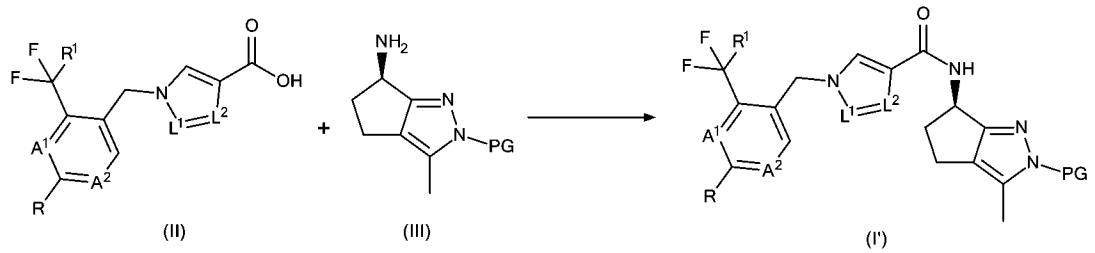













。

製法

【0065】根據本發明之化合物及其中間物可使用熟習此項技術者已知且描述於有機合成文獻中之合成方法，例如使用描述於「Comprehensive Organic Transformations」，第2版，Richard C. Larock，John Wiley & Sons，2010、及「March's Advanced Organic Chemistry」，第7版，Michael B. Smith，John Wiley & Sons，2013中之方法來獲得。較佳地，該等化合物係類似於下文更充分解釋的製備方法(特別是如實驗部分中所述)來獲得。在一些情況下，可改變實施反應圖所採用的順序。亦可使用熟練技術者已知但在此未詳細描述之此等反應之變化。熟練技術者在研究隨後的反應圖時將明瞭用於製備根據本發明之化合物之一般製程。起始化合物可商業購得或可藉由描述於文獻或本文中之方法來製備，或可以類似或相似方式來製備。在進行反應之前，可使用習知保護基保護起始化合物中之任何相應官能基。可使用熟練技術者熟悉且描述於文獻中，例如描述於「Protecting Groups」，第3版，Philip J. Kocienski，Thieme，2005、及「Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，Peter G. M. Wuts、Theodora W. Greene、John Wiley & Sons，2006中之方法在反應順序內的適宜階段再次裂解此等保護基。

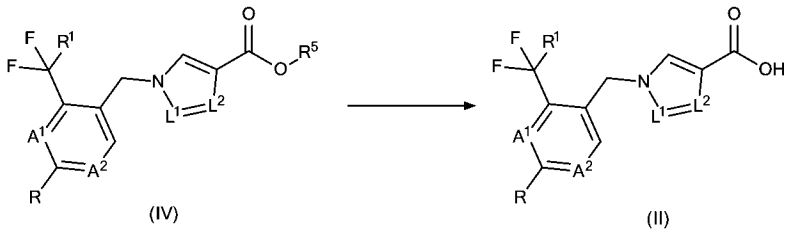
反應圖1：



PG = H或保護基，諸如$CH_2OCH_2CH_2SiMe_3$

【0066】 **反應圖1**：式(I')化合物可藉由使式(II)之適宜酸 (呈游離酸或與適宜金屬陽離子(諸如Li^+、Na^+、K^+等)之羧酸鹽)及式(III)之適宜胺(呈游離胺或鹽(諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽等))在適宜溶劑(例如DCM、THF、1,4-二噁烷、DMF、N,N-二甲基乙醯胺及1-甲基-2-吡咯啶酮)中於存在適宜偶聯劑(例如六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TBTU)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻(PyBOP)、碳二亞胺試劑等)及鹼(例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶等)下反應形成醯胺鍵來製備；反應圖1中之R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2具有如上文所定義的含義。或者，將羧酸轉化為羧酸醯氯(carboxylic chloride) (使用例如在DCM中之草醯氯或亞硫醯氯)且如此與胺(III)在適宜鹼(例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶等)的存在下偶聯。假若採用在吡唑環上具有保護基(PG不為H)之胺(III)，則隨後藉由有機化學文獻中報導的標準程序將此基團裂解除去。2-三甲基矽基乙基氧基甲基及第三丁酯較佳在酸性條件下用例如TFA或鹽酸在溶劑(諸如DCM、1,4-二噁烷、異丙醇或EtOAc)中來裂解。2-三甲基矽基乙基氧基甲基亦可藉由在適合溶劑(諸如THF)中使用氟化物源(例如^nBu_4NF)來移除。苄基氧基甲基基團可藉由使用氫氣在過渡金屬(諸如碳載鈀)的存在下來移除。苯環上具有供電子基團(諸如甲氧基)之苄基氧基甲基基團亦可在氧化條件(利用例如硝酸鈰銨(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基醌(DDQ))或酸性條件(利用例如TFA或鹽酸)下來裂解。

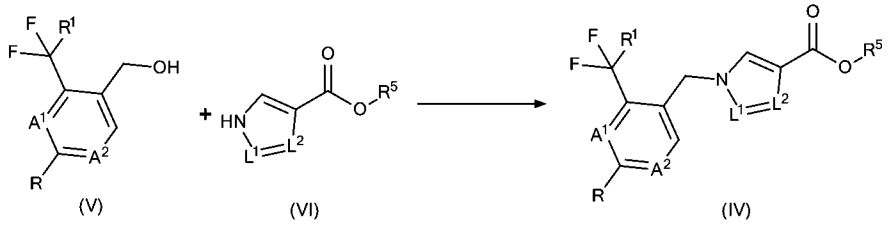
反應圖2：



R^5 = C_{1-4}-烷基、苄基

【0067】 **反應圖2**：式(II)之酸(其中反應圖2中之R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2具有如上文所定義的含義)較佳自相應酯(IV)透過水解或氫解(取決於R^5之性質)來製備。低碳數烷基酯(諸如乙酯或甲酯)較佳在環境溫度或升高之溫度下藉由用氫氧化物鹽(諸如NaOH、LiOH或KOH)在水及適宜可混溶溶劑(例如THF、MeOH、EtOH、1,4-二噁烷或此等之混合物)之混合物中水解來裂解。該酸可呈與金屬陽離子之鹽或呈游離酸分離。第三丁酯較佳藉由在適宜溶劑(例如DCM、1,4-二噁烷、MeOH、EtOH、THF、水或此等之混合物)中用酸(例如鹽酸或TFA)處理來裂解。苄酯較佳藉由在氫氣氣氛(較佳1至5巴)下用適宜觸媒(例如碳載鈀)在適宜溶劑(例如EtOH、MeOH、THF、DCM或EtOAc)中氫解來裂解。

反應圖3

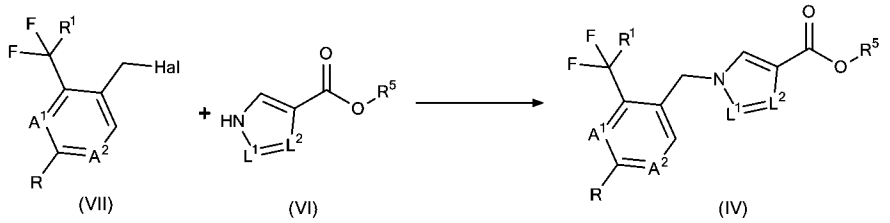


R^5 = C_{1-4}-烷基或苄基

【0068】 **反應圖3**：一些化合物(IV)可藉由使醇(V)與酯(VI)採用光延反應條件(例如三苯基膦或三正丁基膦與例如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)或偶氮二甲酸二第三丁酯(DBAD)之組合在溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷、甲苯等)中)反應來製備；反應圖3

中之R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2具有如上文所定義的含義。醇(V)可在雜芳族環或離去基上具有所需基團R而不是稍後引入R。或者，一些化合物(IV)可藉由在升高之溫度(20至120℃)下使醇(V)與酯(VI)在路易斯酸(Lewis acid)或布朗斯特酸(Brønsted acid) (例如4-甲苯磺酸)的存在下在適合溶劑(例如MeCN)中反應來獲得。

反應圖4

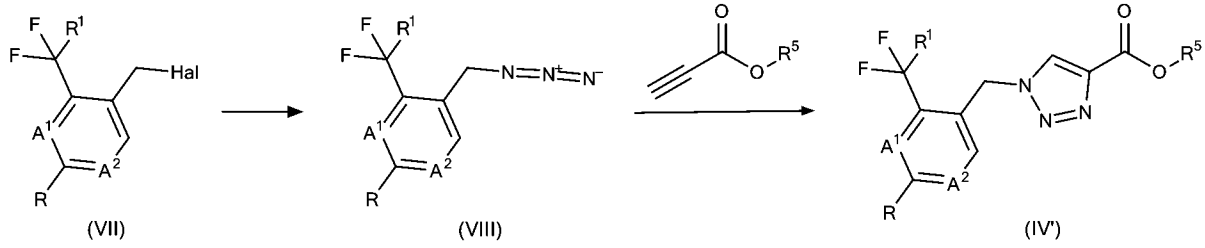


R^5 = C_{1-4}-烷基或苄基

Hal = 離去基，諸如Cl、Br、I、OSO_2CH_3

【0069】 反應圖4：一些化合物(IV)亦可藉由使在雜芳基甲基位置具有離去基(諸如Cl、Br或甲磺醯氧基(mesyloxy) (甲磺醯基氧基))之化合物(VII)與酯(VI)在適宜鹼(例如氫化鈉、碳酸銫、碳酸鉀或三乙胺)的存在下在適宜溶劑(例如THF、DMF)中反應來製備；反應圖4中之R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2具有如上文所定義的含義。化合物(VII)可在雜芳族環或可置換基團上具有所需基團R而不是稍後引入R。

反應圖5

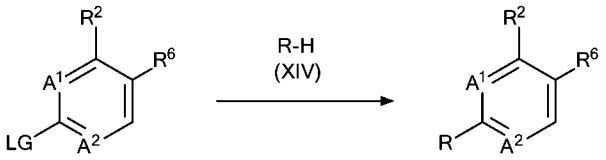


R^5 = C_{1-4}-烷基或苄基

Hal = 離去基，諸如OH、Cl、Br、I、OSO_2CH_3

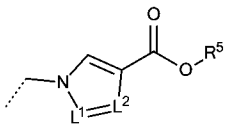
【0070】 反應圖5： 一些式(IV')酯(其中反應圖5中之R、R^1、A^1及A^2具有上文定義的含義)可藉由在DMF或另一適宜溶劑中用疊氮化鈉處理相應式(VII)之烷基鹵(溴化物或氯化物)或磺酸鹽(例如甲磺酸鹽)以得到式(VIII)之中間物然後使其與適宜丙酸酯在銅介導之條件(例如丙酸乙酯或丙酸第三丁酯與催化硫酸銅及抗壞血酸鈉在水/第三丁醇中)下反應以得到化合物(IV')來製備。或者，疊氮化物(VIII)可自式(V) (或(VII)，其中Hal為OH)之醇藉由在適宜鹼(諸如DBU)的存在下在適宜溶劑(例如THF或DMF)中用二苯基磷醯疊氮處理來獲得。化合物(VII)可在雜芳族環或離去基上具有所需基團R而不是稍後引入R。

反應圖6



(XIII) (XV)

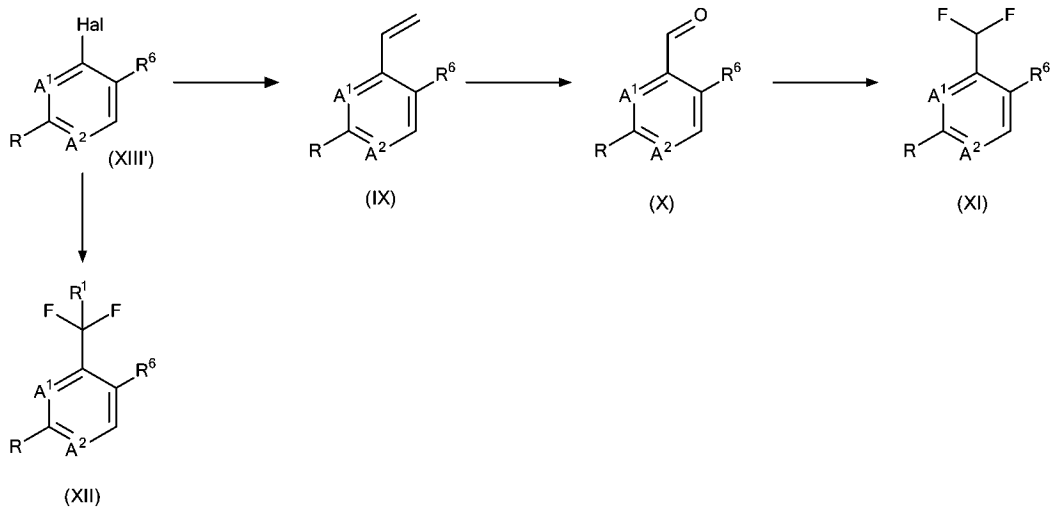
R^2 = CHF_2、CF_3或允許隨後引入CHF_2及/或CF_3之基團，諸如Cl、Br、I、$HCCH_2$、CHO、CN、$COOR^5$；

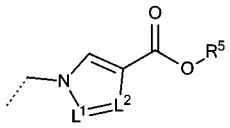
R^6 = $COOR^5$、CHO、CH_2OH、；R^5 = C_{1-4}-烷基或苄基；LG = 離去基，諸如F、Cl、Br、I、$S(O)_{0,1,2}$

【0071】 反應圖6： 式(XV)之中間物可自芳族化合物(XIII)及胺(XIV)經由雜芳環上之親核取代反應或過渡金屬催化偶聯反應來製備；反應圖6中之A^1、A^2及R具有上文定義的含義。(XIII)中雜芳族環上之離去基經化合物(XIV)中之N親核取代可在環境溫度或升高之溫度下在適宜鹼(例

如氫化鈉、碳酸銫、碳酸鉀、N,N-二異丙基乙胺)的存在下在適宜溶劑(例如THF、1,4-二噁烷、DMF、DMSO)中進行。過渡金屬催化偶聯反應較佳地，用化合物(XIII)之氯化物、溴化物或碘化物以類似於有機化學文獻中報導的稱為烏爾曼或布赫瓦爾德/哈特維希偶聯反應之程序，使用適宜銅或鈀鹽或其複合物視需要與另外配位體組合在鹼的存在下且在適合溶劑中來進行。

反應圖7



$R^6 = COOR^5$，

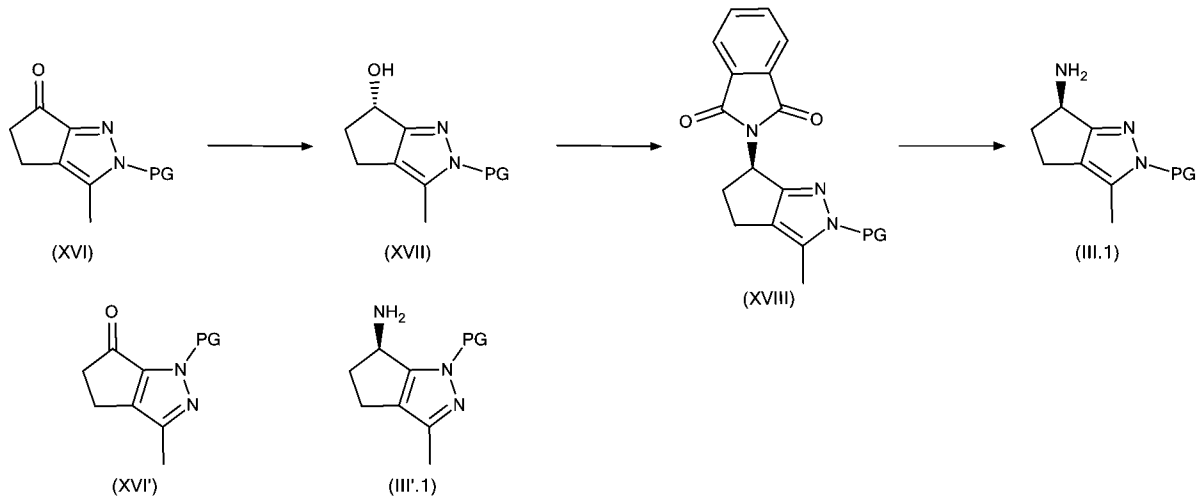
$R^5 = C_{1-4}$-烷基或苄基；Hal = Cl、Br、I

【0072】 反應圖7：式(XII)之中間物可自化合物(XIII')經由與適合二氟甲基或三氟甲基親核劑或其前驅物之過渡金屬催化偶聯反應來獲得；反應圖7中之R、R^1、A^1、A^2、L^1及L^2具有上文定義的含義。將二氟甲基三甲基矽烷或三氟甲基三甲基矽烷作為各自的親核劑前驅物在環境溫度或升高之溫度(20至150℃)下與銅鹽(例如CuI)及鹼(例如CsF或KF)在適合溶劑(例如NMP或DMF)中組合，可提供式(XII)化合物。可同樣在所報導的條件(例如在DMF中，在80至100℃下；參見例如Org. Lett. 2014，16，1744−1747)下使用已經併入諸如在$F_3CCu(phen)$ (phen = 菲咯啉)中之觸媒

之較佳親核劑而提供化合物(XII)。

【0073】 化合物(XI)亦可自鹵化物(XIII')經由三步驟合成順序來獲得。因此，將鹵化物(XIII')採用適合的乙烯基親核劑(例如，氯化乙烯基鋅或乙烯基二羥基硼酸或酯)及針對於所謂的根岸(例如用$Pd(PPh_3)_4$，在THF中，在30至60℃下)或鈴木偶聯反應報導之條件(例如用$PdCl_2(dppf)$，在Na_2CO_3及水的存在下，在1,4-二噁烷或DMF中，在60至110℃下)乙烯基化，形成化合物(IX)。然後將化合物(IX)置於C=C裂解條件(例如在-70℃下在DCM中進行臭氧分解，接著用PPh_3或Me_2S進行還原淬滅，或在環境溫度下用OsO_4在丙酮、第三丁醇及水中進行雙羥化，然後在環境溫度下用$NaIO_4$在水、第三丁醇及丙酮中對所得的中間物進行乙二醇裂解)。隨後醛(X)在環境溫度至升高之溫度下使用適合的脫氧氟化劑(例如DAST (Et_2NSF_3)、Deoxofluor ($(MeOCH_2CH_2)_2NSF_3$)或XtalFluor-E ($[Et_2NSF_2]BF_4$))在適合溶劑(例如DCM或甲苯)中，視需要在催化量之甲醇或氟化物鹽的存在下之脫氧氟化結束此序列。

反應圖8



PG = 保護基，諸如$CH_2OCH_2CH_2SiMe_3$

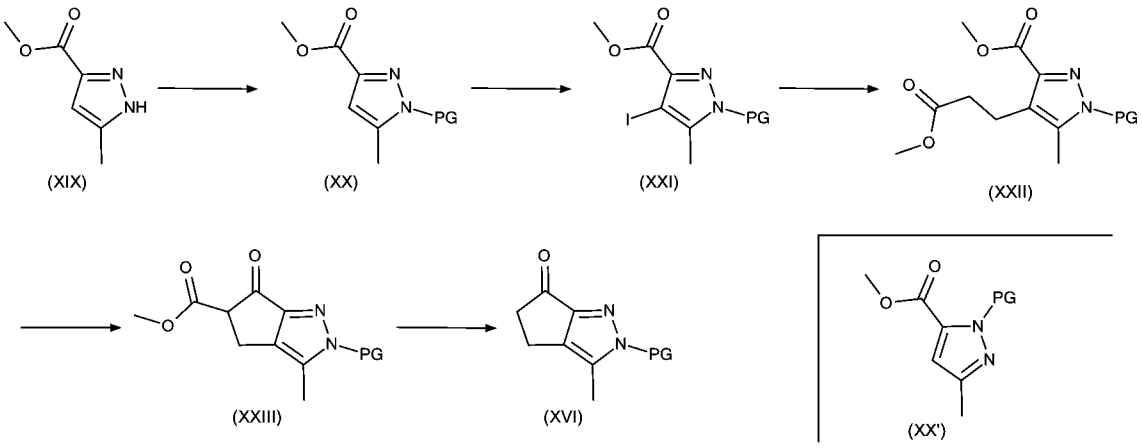
【0074】 **反應圖8**：式(III.1)及(III'.1)之對映純胺可分別自酮(XVI)

及(XVI')如反應圖8中所述進行製備。可在報導於有機化學文獻(例如J. Am. Chem. Soc. 1995，117，7562-3；Org. Lett. 2010，12，1756-9；Org. Proc. Res. Dev. 2006，10，949-958；Tetrahedron: Asymmetry 2003，14，2659-2681；Tetrahedron Lett. 2014，55，3635-40；及其中引用之參考文獻)中之各種條件下將式(XVI)之酮對映立體選擇性還原以得到式(XVII)或(XVII') (未顯示)之對映純或富對映醇(衍生自酮之化合物(XVI'))。然後可使該醇與足夠酸性之含N-H分子(諸如鄰苯二甲醯亞胺或(第三-Bu-OCO)$_2$NH)以光延或光延型反應(使用例如三苯基膦或三-正丁基膦與偶氮二甲酸二甲酯或二乙酯或二異丙酯、偶氮二甲酸二-(4-氯苄酯)、偶氮二甲酸二苄酯、DBAD、偶氮二甲酸雙-(二甲基醯胺)、偶氮二甲酸二哌啶或偶氮二甲酸二嗎啉組合在適宜溶劑(例如THF、1,4-二噁烷、EtOAc、苯、甲苯等))而導致引入N基團且立體中心之構型反轉(-> (XVIII))。或者，在用疊氮化物反轉相鄰碳原子之構型下，可採用磷醯疊氮(例如二苯基磷醯疊氮)來置換(XVII)中之OH。可自鄰苯二甲醯亞胺基團藉由用例如肼、羥胺、甲胺、正丁胺或乙醇胺在適宜溶劑(例如EtOH、MeOH、MeCN、THF、二噁烷、DMSO、N,N-二甲基乙醯胺、水或此等之混合物)中必要時在進行加熱下處理來釋放胺基基團以得到式(III.1)化合物。較佳在酸性條件(使用例如TFA或鹽酸)下移除第三-Bu-O-CO以得到胺(III.1)。可用例如氫在過渡金屬(例如在碳上之Pd、雷氏鎳(Raney-Ni)、PtO_2等)或膦(例如三苯基膦)的存在下將疊氮化物還原為胺(III.1)。

【0075】或者，可自酮(XVI)經由3步驟合成順序來獲得化合物(III.1)，在環境溫度或升高之溫度下採用對映純第三丁磺醯胺在鈦醇鹽(例如Ti(OEt)$_4$或Ti (O^iPr)$_4$)的存在下在溶劑(例如THF、DCM、甲苯或無溶劑

(neat))中產生相應對映純第三丁基亞磺醯基化亞胺，該對映純第三丁基亞磺醯基化亞胺可使用氫化物(例如硼氫化鋰或硼氫化鈉、三異丁基硼氫化鋰(L-selectride)、氫化二異丁基鋁等)在適合溶劑(例如THF、甲苯、MeOH等，取決於所使用的氫化物源而定)中非對映立體選擇性地還原為相應第三丁基亞磺醯基化胺。第三丁基亞磺醯基基團可在環境溫度或升高之溫度下在適宜溶劑(例如甲苯、DCM、二噁烷、醇、水等)中使用酸(例如TFA或鹽酸)來裂解除去。

反應圖9



PG = 保護基，諸如$CH_2OCH_2CH_2SiMe_3$

【0076】 反應圖9：可自所報導的酯(XIX) (或相應高碳數烷基酯，例如乙酯、丙酯、異丙酯或第三丁酯)以由5或6個反應步驟所組成的序列獲得化合物(XVI)。化合物(XIX)可在其N原子中之一者上用報導於有機化學文獻中之廣泛範圍之保護基衍化。例如，可將化合物(XIX)用鹼(例如氫化物(諸如氫化鈉)、氫氧化物(諸如氫氧化鈉)、碳酸鹽(諸如碳酸鈉或碳酸鉀)、醇鹽(諸如甲醇鋰或第三丁醇鉀)、有機胺(諸如三乙胺、亨氏鹼(Hünig's base)、DABCO、DBN、或DBU)、磷腈(諸如P_2Et磷腈)、醯胺(諸如二異丙胺鋰或六甲基二矽基胺基鋰(lithium hexamethyldisilazide)))在適合溶劑(例如苯、甲苯、DCM、THF、二噁烷、EtOAc、ACN、

DMF、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮等，取決於所使用鹼之性質而定)中處理且同時或隨後與適合保護基之親電子劑(具有離去基，諸如氯離子、溴離子、碘離子、烷基-或芳基磺醯基氧基、烷基氧基、醯基氧基等之保護基)(例如用於引入2-三甲基矽基乙基氧基甲基作為保護基之2-三甲基矽基乙基氧基甲基氯)反應轉化為化合物(XX)。化合物(XX)可採用相應鹵素之適合親電子源(例如Cl之N-氯琥珀醯亞胺、Br之N-溴琥珀醯亞胺或Br_2、I之N-碘琥珀醯亞胺、I_2或ICl，視需要在添加劑(諸如銀鹽或酸)的存在下)在適合溶劑(例如DCM、二氯乙烷、二噁烷、MeCN、DMF等)中氯化、溴化或碘化。例如，可使用N-碘琥珀醯亞胺及TFA在MeCN中引入碘以提供化合物(XXI)。然後化合物(XXII)可由相應鹵化物(例如碘化物(XXI))採用1-或2步驟合成途徑製備，涵蓋Heck偶聯反應(廣泛涵蓋於有機化學文獻中，例如涵蓋於Catalysts 2017，7，267及其中引用的參考文獻中)用丙烯醛二烷基縮醛(例如丙烯醛二甲基縮醛)或丙烯酸酯(例如丙烯酸甲酯)；使用後一偶聯搭配物需要另一步驟來還原形成的烯鍵，此可用氫氣在過渡金屬觸媒(例如Pd (諸如鈀碳)、Ni (諸如雷氏鎳)、Pt (諸如氧化鉑)、Rh (諸如銠碳)等)存在下在適合溶劑(例如DCM、二噁烷、THF、EtOAc、醇(諸如MeOH)、水等)中進行。酮酯(XXIII)可在化合物(XXII)用鹼(例如氫化物(諸如氫化鈉)、醇鹽(諸如甲醇鋰或第三丁醇鉀)、有機胺(諸如DBU)、磷腈(諸如P_2Et磷腈)、醯胺(諸如二異丙胺鋰，六甲基二矽基胺基鋰、鈉或鉀等)在適合溶劑(例如苯、甲苯、二噁烷、THF、醇等，取決於所使用鹼而定)中在低溫至升高之溫度(-78℃至100℃，取決於所採用鹼及溶劑而定)處理時產生。化合物(XXIII)中酯基之水解接著脫羧化可藉由該化合物在溶劑(例如二噁烷、THF、MeCN、DMF、N,N-二甲基乙醯

胺、DMSO、醇、水等，或此等之混合物)中，視需要在鹼(例如氫氧化鈉)、鹵鹽(諸如碘化鋰或氯化鋰)或酸(例如鹽酸)存在下在0至140℃攪拌得到酮(XVI)來達成。整個序列可類似地應用於異構性保護之化合物(XX')以得到酮(XVI')，且不一定依賴於保護基之使用，且因此可在無保護基(PG = H)下進行。

【0077】 如上所提及，可將式(I)化合物轉化為鹽，特別是就醫藥用途而言，轉化為醫藥上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示的化合物之衍生物，其中該親本化合物係藉由製備其酸或鹼鹽經修飾。

【0078】 使用描述於隨後的實例中之方法，該方法亦可針對於此目的與熟練技術者自文獻已知的方法組合，亦可有利地獲得根據本發明之化合物。

【0079】 因此，根據本發明之另一個態樣，提供用於合成式(I)化合物之方法。

【0080】 根據本發明之另一個態樣，提供合成式(I)化合物之中間物。

藥理學活性

本發明化合物之活性可使用以下分析來證實：

生物學方法

使用以下生物化學分析，在分析緩衝液(100 mM Tris、150 mM NaCl，用HCl調整至7.8之pH，且包含0.1% (w/v) BSA及0.05% (v/v) 吐溫20 (Tween 20))中在1% (v/v) DMSO的存在下，來測定式(I)化合物抑制血漿激肽釋放酶(PKK)、因子XIIa (FXIIa)、因子XIa (FXIa)、因子Xa

(FXa)、因子IIa (α-凝血酶；FIIa)、胞漿素、胰蛋白酶、組織激肽釋放酶1 (TK1)、因子VIIa (FVIIa)；或與組織因子、磷脂及$CaCl_2$錯合之FVIIa (FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$)之能力：

使用終點分析來評估PKK之抑制

【0081】在室溫下，將人類PKK (0.01 U/mL；Enzyme Research Laboratories)或大鼠PKK (0.625 nM；內部生產的)與0.10 μM螢光受質H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295，來自Bachem)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養1小時。隨後，添加PPACK II (Calbiochem)作為終止溶液以達成1 μM之最終濃度且使用Envision讀數器(PerkinElmer)在355 nm之波長激發設置及460 nm之波長激發設置下測定螢光。

【0082】根據本發明之化合物之IC_{50}值顯示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	IC_{50} (nM)	實例	IC_{50} (nM)	實例	IC_{50} (nM)	實例	IC_{50} (nM)
1	0.8	2	1.8	3	0.9	4	0.5
5	0.5	6	0.7	7	0.8	8	2.1
9	1.8	10	0.8	11	0.6	12	2.6
13	1.9						

評估在高嶺土活化之人類PPP中PKK之抑制

【0083】在37℃下，將自人類全血獲得，經檸檬酸鈉(Na-Citrate)抗凝之缺乏血小板之血漿(PPP)與各種濃度之測試化合物以及25、75、250或750 μg/mL高嶺土在分析緩衝液中培養20分鐘使得對於所使用的每種高嶺土劑量，獲得測試化合物之濃度反應。隨後，將0.25 mM螢光受質H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295，來自Bachem)添加至該混合物且歷時12分鐘以每2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)利用以下350 nm之波長激發及450 nm之波長發射之設置進行測量。pIC50及pIC90值係獲自經GraphPad prism 7.0擬合之4 x/y-曲線(x=log M,化合

物；y=δ rfu/min) (公式：log(促效劑)相對於反應--Find ECanything；針對於測試化合物獲得的四個濃度反應曲線(各者使用不同高嶺土劑量獲得)係使用整體擬合程序擬合，產生共用pIC50或pIC90值)。

【0084】 根據本發明之化合物之IC_{90}值顯示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	IC_{90} (nM)	實例	IC_{90} (nM)	實例	IC_{90} (nM)	實例	IC_{90} (nM)
1	182	2	499	3	486	4	122
5	149	6	293	7	195	8	305
9	539	10	242	11	236	13	746

評估PKK之抑制(K_i)

【0085】 在24℃下，將人類PKK (1.78 nM或0.025 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.25 mM螢光受質H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295，來自Bachem)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)在以下350 nm之波長激發及450 nm之波長發射之設置下進行測量。

評估FXIIa之抑制(K_i)

【0086】 在24℃下，將人類FXIIa (47.5 nM或1.1 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.5 mM發色受質S2302 (Chromogenix)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估FXIa之抑制(K_i)

【0087】 在24℃下，將人類FXIa (0.5 nM或0.016 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.25 mM螢光受質Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-

AMC • HCl (I1575，來自Bachem)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)在以下350 nm之波長激發及450 nm之波長發射之設置下進行測量。

評估FXa之抑制(K_i)

【0088】 在24℃下，將人類FXa (0.86 nM或0.01 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.5 mM發色受質S2765 (Chromogenix)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估FIIa之抑制(K_i)

【0089】 在24℃下，將人類FIIa (44.6 nM或5 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.5 mM發色受質S2238 (Chromogenix)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估胞漿素之抑制(K_i)

【0090】 在24℃下，將人類胞漿素(64.1 nM或0.0275 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與0.3 mM發色受質S2251 (Chromogenix)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估胰蛋白酶之抑制(K_i)

【0091】在24℃下，將人類胰蛋白酶(4.54 nM或250 U/mL；Calbiochem)與0.5 mM發色受質S2222 (Chromogenix)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估TK1之抑制(K_i)

【0092】在分析之前，人類TK1 (R&D Systems)藉由在37℃下與人類胰蛋白酶(Calbiochem)以1:10,000比培養15分鐘而活化。為分析TK1抑制活性，在24℃下，將經活化之TK1 (31.25 nM或1 U/mL)與0.1 mM螢光受質H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295，來自Bachem)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)在以下350 nm之波長激發及450 nm之波長發射之設置下進行測量。

【0093】根據本發明之化合物之K_i值顯示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	K_i (nM)	實例	K_i (nM)
9	>10000	13	>10000

評估FVIIa之抑制(K_i)

【0094】在24℃下，將人類FVIIa (0.86 nM或0.01 U/mL；Enzyme Research Laboratories)與1.5 mM發色Pefachrome® FVIIa (Loxo)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

評估FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$之抑制(K_i)

【0095】 在24℃下，將人類FVIIa (300 nM或585 U/mL；Enzyme Research Laboratories)以及10 mM $CaCl_2*2H_2O$及13.3% (v/v) Dade®Innovin® (Siemens；OQUMI94E0002(5534)，其包含重組人類組織因子合成磷脂(凝血酶原))與1.5 mM發色Pefachrome® FVIIa (Loxo)及各種濃度之測試化合物在分析緩衝液中培養。歷時16分鐘以每第2分鐘之動力學時間間隔使用Spectramax M5 (Molecular Devices)測量在405 nm處之光學吸光度進行測量。

計算pIC_{50}及pK_i值

【0096】 將啟動分析後2至12分鐘之時間間隔之平均V_{max}值(分別表示為針對使用發色受質之分析的δ OD/min或針對使用螢光受質之分析的δ RFU/min)與所評估的抑制劑化合物之莫耳濃度對數製圖。然後使用使用GraphPad Prism (版本6；GraphPad Software，Inc.)之四參數擬合程序擬合pIC_{50}值。藉由使用以下式子校正所使用受質之各自的K_M值之IC_{50}值來獲得各自的K_i值(關於所使用受質之所獲得的K_M值，參見表A)：

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[\text{受質，mM}]}{K_M}}$$

其中IC_{50}單位為莫耳及K_M值單位為mM表示。

表A：針對於酶促分析中使用之受質獲得的K_M值。

酵素	受質	K_M (mM)
PKK	I1295	0.16
FXIIa	S2302	0.20
FXIa	I1575	0.29
FXa	S2765	1.31
FIIa	S2238	1.25
胞漿素	S2251	1.45
胰蛋白酶	S2222	2.03
TK1	I1295	0.07
FVIIa	Pefachrome® FVIIa	0.42
FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$	Pefachrome® FVIIa	3.92

評估滲透性

【0097】 將Caco-2細胞(1至2 x 10^5個細胞/1 cm^2面積)接種於過濾器插板(Costar transwell聚碳酸酯或PET過濾器，0.4 μm孔徑)且培養(DMEM) 10至25天。

【0098】 將化合物溶解於適宜溶劑(像DMSO，1至20 mM儲備溶液)中。用包含0.25% BSA之HTP-4緩衝液(128.13 mM NaCl、5.36 mM KCl、1 mM $MgSO_4$、1.8 mM $CaCl_2$、4.17 mM $NaHCO_3$、1.19 mM Na_2HPO_4 x $7H_2O$、0.41 mM NaH_2PO_4 x H_2O、15 mM HEPES、20 mM葡萄糖，pH 7.2)稀釋儲備溶液以製備輸送溶液(0.1至300 μM化合物，最終DMSO <= 0.5%)。將輸送溶液(TL)應用於頂端或底側供體側以分別測量A-B或B-A滲透性(2個過濾器重複)。接受側包含補充0.25% BSA之HTP-4緩衝液。在實驗開始及結束時自供體且長達2小時以不同時間間隔收集樣品，亦自接受側收集樣品，以藉由HPLC-MS/MS或閃爍計數進行濃度測量。採樣接受體積將替換為新製接受溶液。

評估人類或大鼠肝臟微粒體中之代謝穩定性

【0099】 在37℃下，用組併的人類(HLM)或大鼠肝臟微粒體(RLM)分析測試化合物之代謝降解。60 μl/時間點之最終培養體積包含RT下的TRIS緩衝液pH 7.6 (0.1M)、氯化鎂(5 mM)、微粒體蛋白(HLM：1 mg/mL、RLM：0.5 mg/mL)及最終濃度為1 μM之測試化合物。

【0100】 在37℃下的短預培養期之後，藉由添加β-菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，還原形式(NADPH，1 mM)啟動反應且藉由在不同時間點後將等分試樣轉移至溶劑中終止。另外，此外，在不使用NADPH之培養中監測與NADPH無關之降解，在最後時間點終止。藉由離心(10000 g，5

分鐘)使經淬滅之培養物成團。藉由LC-MS/MS分析上清液之等分試樣之親本化合物的量。半衰期(t1/2 INVITRO)藉由濃度-時間曲線之半對數座標圖之斜率來定。

評估人類或大鼠肝細胞中之代謝穩定性

【0101】 在肝細胞懸浮液中分析測試化合物之代謝降解。自冷凍保存恢復之後，將人類或大鼠肝細胞在補充有3.5 μg升糖素/500 ml、2.5 mg胰島素/500 ml及3.75 mg/500 ml氫皮質酮(hydrocortisone)之包含5%或50%人類或大鼠血清或無血清之杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco´s modified eagle medium)中培養。

【0102】 在細胞培養箱(37℃，10% CO_2)中進行30分鐘預培養之後，將測試化合物溶液外加至肝細胞懸浮液中以獲得$1.0*10^6$個細胞/ml之最終細胞密度、1 μM之最終測試化合物濃度及0.05%之最終DMSO濃度。

【0103】 將該等細胞培養六小時(培養箱，水平振盪器)且在0、0.5、1、2、4及6小時後自培養箱取樣品。用乙腈淬滅樣品且藉由離心成團。將上清液轉移至96深孔板，且準備用於藉由HPLC-MS/MS分析親本化合物之下降。

【0104】 CL_{int}計算如下：

CL_{int} = 劑量/AUC = (C0/CD) / (AUD + clast/k) x 1000/60

C0：培養物中之初始濃度[μM]，CD：活細胞之細胞密度[10e6個細胞/ml]，AUD：數據下面積[μM x h]，clast：最後一個數據點之濃度[μM]，k：親本下降之回歸線之斜率[h^{-1}]。

【0105】 活體外肝內在清除率計算值可放大至內在活體內肝清除率且用於藉由使用肝臟模型(充分攪拌模型)預測肝活體內血液清除率(CL)。

評估血漿蛋白結合

【0106】 平衡透析(ED)技術係應用Dianorm Teflon透析單元(micro 0.2)用於測定測試化合物與血漿蛋白質之近似活體外分級結合。各透析單元由供體及受體腔室間隔具有5 kDa截止分子量之超薄半透膜所組成。各測試化合物之儲備溶液均在DMSO中以1 mM製得且連續稀釋以獲得1 μM之最終測試濃度。在血漿(經補充NaEDTA作為抗凝血劑)中製備隨後的透析溶液，且將200 μl測試化合物透析溶液含在血漿中之等分試樣分配至供體(血漿)腔室中。將200 μl透析緩衝液(100 mM磷酸鉀，pH 7.4)之等分試樣分配至緩衝液(受體)腔室中。在37℃下於旋轉下進行培養2小時以建立平衡。

【0107】 在透析期結束時，將自供體及受體腔室分別獲得之等分試樣轉移至反應管中，外加內部標準溶液且經處理以用於HPLC-MS/MS分析。藉由HPLC-MS/MS對外部校準曲線定量樣品之等分試樣之分析物濃度。

【0108】 結合百分比使用下式計算：

結合%=(血漿濃度-緩衝液濃度/血漿濃度) X 100

評估溶解度

【0109】 測試化合物之水性溶解度藉由比較溶解於緩衝液中之量與溶於ACN/水(1/1)溶液中之量來測定。自10 mM DMSO儲備溶液開始，用乙腈/水(1/1)或緩衝液分別稀釋等分試樣。24小時振盪之後，過濾溶液且藉由LC-UV分析。將溶解於緩衝液中之量與含在ACN溶液中之量進行比較。

【0110】 在2.5%之DMSO濃度下，通常測得0.001至0.125 mg/mL之

溶解度。若超過90%之化合物溶解於緩衝液中，則該值標記為「>」。

評估齧齒動物中之藥物動力學特性

【0111】 將測試化合物經靜脈內投與給進食大鼠或經口投與給空腹大鼠。在施用測試化合物後的幾個時間點採集血液樣品，進行抗凝然後離心。

【0112】 定量血漿樣品中之分析物(所投與的化合物及/或代謝產物)之濃度。

【0113】 PK參數係使用非分區方法來計算。將AUC及Cmax標準化為1 μmol/kg之劑量。

評估細胞色素P450同工酶催化之反應之抑制

【0114】 細胞色素P450同工酶催化之反應由測試化合物之抑制係在37℃下用人類肝臟微粒體進行分析。所有分析均在384孔板上之自動化系統上進行。藉由聲學液體分配(使用Labyte ECHO®系統)將測試化合物直接自DMSO儲液點樣至培養板中。最終培養體積包含TRIS緩衝液(0.1M)、$MgCl_2$ (5 mM)、人類肝臟微粒體、特定細胞色素P450同工酶受質及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照)，一式兩份(例如最高濃度50 μM，隨後連續1:4稀釋)。在短預培養期之後，用輔因子(NADPH，1 mM)開始反應且藉由將培養物冷卻降至8℃且隨後藉由添加一體積之乙腈來終止。在淬滅培養之後添加內部標準溶液——通常係所形成的代謝產物之穩定同位素。藉由LC-MS/MS確定峰面積分析物(=所形成的代謝產物)及內部標準。此等培養中之所得的分析物與內部標準峰面積比與不含測試化合物之對照活性進行比較。在各分析運行中，測定陽性對照抑制劑之IC_{50}。根據以下公式藉由最小二乘回歸計算得實驗IC50值：

對照活性% = (100%對照活性/(1+(I/IC_{50})S)))-b

其中

I=抑制劑濃度

S=斜率因子

B=背景活性

【0115】 若在最低濃度之測試化合物下反應之抑制已經為>50%，則IC_{50}指定為「<所測試的最低濃度」(通常<0.2 μM)。若在最高濃度之測試化合物下反應之抑制仍<50%，則IC50指定為「>所測試的最高濃度」(通常>50 μM)。

評估細胞色素P450 3A4催化之咪達唑侖轉換(MIDAZOLAM TURNOVER)之基於機轉之抑制(MBI)

【0116】 在人類肝臟微粒體(0.02 mg/ml)中以咪達唑侖(15 uM)作為受質分析對CYP3A4之基於機轉之抑制。

【0117】 在37℃下，在NADPH的存在下，用濃度為5 uM及25 uM之人類肝臟微粒體(0.2 mg/ml)預培養測試化合物0分鐘、10分鐘或30分鐘。預培養後，稀釋1:10培養物且添加受質咪達唑侖以進行主要培養(15分鐘)。用乙腈淬滅主要培養且經由LC/MS-MS定量羥基-咪達唑侖之形成。

【0118】 計算轉換率(單位為pmol/min/mg蛋白質)且將在10及30分鐘預培養時間後之活性與相應化合物/濃度之0分鐘預培養之活性進行比較(CTRL% = 相應化合物/濃度之0分鐘對照%)。另外，將轉換率相對於不添加化合物之受質反應之轉換率表示(TR% = 無化合物之轉換率的%)，以便識別競爭抑制效應。

治療方法

【0119】 在本發明之另一個態樣中，發現式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽具有用於療法及/或預防中，亦即用作藥物之適宜性質。特別地，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及包含其之醫藥組合物可用於治療(亦即療法及/或預防(prevention/prophylaxis))患者之可受抑制血漿激肽釋放酶影響(例如由非所需PKK活性所介導或PKK之抑制係有益)之疾病或病狀。

【0120】 可受抑制PKK影響(例如由非所需PKK活性所介導或PKK之抑制係有益)之疾病或病狀為例如本發明之先前技術節中提及的彼等，特別是糖尿病性併發症、糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、有臨床意義之黃斑水腫(CSME)、黃斑囊樣水腫(CME)、白內障摘除後之CME、冷凍療法誘導之CME、葡萄膜炎誘導之CME、眼內炎、血管阻塞(例如視網膜中央靜脈阻塞、視網膜分支靜脈阻塞或半側視網膜靜脈阻塞)後之CME、視網膜水腫、與糖尿病性視網膜病變之白內障手術有關的併發症、高血壓性視網膜病變、視網膜創傷、乾性及濕性年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、脈絡膜新血管生成(CNV；例如非滲出性脈絡膜新血管生成)、遺傳性血管水腫(HAE)、急性呼吸道窘迫症候群(ARDS)、中風後出血及水腫，例如中風、血管性癡呆、阿茲海默氏症、纖維化疾病、結腸炎、關節炎及腎損傷後之腦水腫。

【0121】 因此，本發明之化合物及醫藥組合物特別適於治療眼病，包括糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞、年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡

膜血管病變(PCV)及脈絡膜新血管生成(CNV；例如非滲出性脈絡膜新血管生成)。

【0122】 此外，根據本發明之化合物及醫藥組合物特別適於治療水腫，諸如遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫。

【0123】 特別地，根據本發明之化合物及醫藥組合物係適於治療糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、脈絡膜新血管生成(CNV)、遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫。

【0124】 根據本發明之化合物及醫藥組合物最特別適於治療糖尿病性黃斑水腫(DME)、濕性年齡相關黃斑變性(AMD)、非滲出性脈絡膜新血管生成(CNV)、遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫。

【0125】 例如，其特別適於預防糖尿病性黃斑水腫(DME)、濕性年齡相關黃斑變性(AMD)、遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫以及適於預防自非滲出性脈絡膜新血管生成(neCNV)轉化為滲出性脈絡膜新血管生成(eCNV)。

【0126】 每天適用的式(I)化合物之劑量範圍通常為0.01至10 mg/kg體重。實際治療有效量或治療劑量當然將取決於熟習此項技術者已知的因素，諸如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重度。在任何情況下，該化合物或組合物將以允許基於患者的獨特病狀遞送治療有效量之劑量及方式投與。

【0127】 根據本發明之化合物及組合物(包括與一或多種另外治療劑之任何組合)可藉由經口、玻璃體內、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑投與。在可能的投與方法中，以經口或玻璃體內投與為較佳。在玻璃體內注

射之情況下，較佳劑量應不超過5 mg/眼睛。

【0128】 待治療的患者較佳係哺乳動物，最佳係人類患者。

【0129】 因此，根據另一個態樣，本發明提供式(I)化合物及其互變異構體，包括其醫藥上可接受之鹽，其用作藥物。

【0130】 在另一個態樣中，本發明提供一種用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法。

【0131】 同樣地，本發明提供一種式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法。

【0132】 同樣地，本發明提供一種式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法之藥物。

【0133】 同樣地，本發明提供一種式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法。

【0134】 根據一個實施例，該治療方法包括對患者投與一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽，較佳係對患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽。

【0135】 根據另一個實施例，該治療方法包括對患者投與根據本發

明之醫藥組合物。

【0136】 根據一個實施例，該由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀係選自眼科適應症，諸如糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)及脈絡膜新血管生成(CNV)。

【0137】 根據另一個實施例，該由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀係選自水腫相關疾病，諸如遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫。

【0138】 根據另一個實施例，該由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀係選自糖尿病性併發症，諸如與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫相關之視網膜血管滲透性。

【0139】 根據一個實施例，患者為人類患者。

醫藥組合物

【0140】 在本發明之另一個態樣中，描述本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作醫藥組合物中之活性成分。

【0141】 用於投與本發明化合物視需要與一或多種其他治療劑組合之適宜製劑為熟習此項技術者所明瞭且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、含片、片劑、溶液、糖漿、酏劑、藥囊(sachet)、注射液、吸入劑及粉末等。以口服調配物，特別是固體形式，諸如例如錠劑或膠囊為較佳。對於玻璃體內注射，以溶液為較佳。醫藥活性化合物之含量有利地在整體組合物之0.1至90重量%，例如1至70重量%之範圍內。

【0142】 適宜錠劑可例如藉由將一或多種根據式(I)之化合物與已知賦形劑，例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、表面活性劑、黏結劑及/或潤滑劑混合而獲得。錠劑亦可由幾層組成。熟練技術者基於其專家知識基礎上將熟悉適於所需製劑之特定賦形劑、載劑及/或稀釋劑。較佳者為適於特定調配物及所需的投與方法之彼等。根據本發明之製劑或調配物可使用熟練技術者熟悉的本身已知的方法，諸如例如藉由將至少一種根據本發明之式(I)化合物或此種化合物之醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑、載劑及/或稀釋劑混合或組合來製備。

【0143】 因此，根據本發明之另一個態樣，提供一種醫藥組合物，其包含視需要連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起之一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽。

【0144】 再者，提供一種用於組合物，其包含視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起之一或多種上述化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法。

【0145】 特別地，本發明提供一種根據本發明之醫藥組合物，其用於治療眼科適應症，諸如糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)及脈絡膜新血管生成(CNV)及治療水腫相關疾病，諸如遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫之方法。

【0146】 此外，本發明係關於一種根據本發明之醫藥組合物之用途，其用於治療患者(特別是人類)之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導之疾病或病狀。

【0147】 再者，本發明係關於一種根據本發明之醫藥組合物之用途，其用於治療患者(特別是人類)之血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀。

【0148】 根據另一個實施例，提供一種醫藥組合物，其包含醫藥組合物，其包含視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起之一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽及一或多種另外治療劑。

【0149】 較佳地，此組合物包含一種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽及一或多種另外治療劑。

組合療法

【0150】 本發明之化合物可進一步與一或多種(較佳一種)另外治療劑組合。

【0151】 根據一個實施例，該另外治療劑係選自以下之群：可用於治療上文所述的疾病或病狀，特別是與代謝疾病或病狀相關者，諸如例如糖尿病、肥胖、糖尿病性併發症、高血壓、高血脂症之治療劑或可用於治療眼病之治療劑。

【0152】 適於此種組合之另外治療劑尤其包括彼等例如相對於所提及適應症中之一者增強一或多種活性物質之治療效應及/或允許一或多種活性物質之劑量減低之治療劑。

【0153】 因此，可將本發明之化合物與一或多種選自由抗糖尿病藥劑、用於治療超重及/或肥胖之藥劑、用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑及用於治療眼病之藥劑組成之群之另外治療劑組合。

【0154】 抗糖尿病藥劑為例如二甲雙胍、磺醯脲、那替格列

(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑啶二酮、PPAR- (α、γ或α/γ)促效劑或調節劑、α-葡糖苷酶抑制劑、DPPIV抑制劑、SGLT2-抑制劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物或澱粉素及澱粉素類似物、塞克洛瑟(cycloset)、11β-HSD抑制劑。其他適宜組合搭配物為蛋白酪胺酸磷酸酶1之抑制劑、影響肝臟中去調控葡萄糖產生之物質，諸如例如葡萄糖-6-磷酸酶(或果糖-1,6-雙磷酸酶)之抑制劑、糖原磷酸化酶、糖原受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、糖原合成酶激酶或丙酮酸脫氫激酶之抑制劑、α2-拮抗劑、CCR-2拮抗劑或葡萄糖激酶活化劑。一或多種降脂質劑亦適用作組合搭配物，諸如例如HMG-CoA-還原酶抑制劑、貝特類(fibrates)、菸酸及其衍生物、PPAR-(α、γ或α/γ)促效劑或調節劑、PPAR-δ促效劑、ACAT抑制劑或膽固醇吸收抑制劑(諸如膽汁酸結合物質，諸如迴腸膽汁酸輸送之抑制劑)、MTP抑制劑或升HDL化合物(諸如CETP抑制劑或ABC1調節劑)。

【0155】 用於治療超重及/或肥胖之治療劑為例如大麻素1受體之拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑、β3-促效劑、瘦素或瘦素模擬物、5HT2c受體之促效劑。

【0156】 用於治療高血壓、慢性心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之治療劑為例如A-II拮抗劑或ACE抑制劑，ECE抑制劑、利尿劑、β-阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用之抗高血壓藥、α-2-腎上腺素能受體之拮抗劑、中性內肽酶之抑制劑、血栓細胞聚集抑制劑等或其組合係適宜的。通常與利尿劑(諸如氫氯噻嗪)組合之血管收縮素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病之併發症。

【0157】 用於治療眼病之治療劑可包括例如經玻璃體內投與之皮質

類固醇、經玻璃體內投與之抗VEGF療法、抗Ang2抑制劑、雙重抗VEGF/抗Ang2抑制劑、抗PDGF、雙重抗VEGF/抗PDGF、VAP-1 (AOC3)抑制劑、補體抑制劑(例如補體因子3、5、B及D抑制劑)、緩激肽受體1拮抗劑、CCR-2拮抗劑。

【0158】 用於眼病之其他治療可包括雷射凝固療法。

【0159】 較佳地，視需要與一或多種另外治療劑組合之本發明化合物及/或包含本發明化合物之醫藥組合物係結合運動及/或飲食投與。

【0160】 以上提及的組合搭配物之劑量通常為通常推薦的最低劑量之1/5高至通常推薦的劑量之1/1。

【0161】 根據本發明之化合物與另外治療劑組合之使用可同時地或在錯開時間進行。

【0162】 根據本發明之化合物及一或多種另外治療劑均可一起存在於一種調配物(例如錠劑或膠囊)中，或分開存在於兩種相同或不同調配物中，例如呈所謂的組份套組 (kit-of-parts)。

【0163】 因此，根據另一個態樣，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含一或多種根據本發明之化合物及一或多種另外治療劑視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起。

【0164】 根據另一個態樣，本發明提供一種用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法，該方法包括對患者投與一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上文及下文中所述之另外治療劑組合，

較佳對患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物及/或其互變異構

體或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種上文及下文中所述之另外治療劑組合。

【0165】 同樣地，本發明提供式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽與上文或下文所述的一或多種另外治療劑組合，用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法。

【0166】 同樣地，本發明提供一種式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽與上文或下文所述的一或多種另外治療劑組合之用途，其用於製造用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法中之藥物。

【0167】 同樣地，本發明提供一種式(I)化合物及/或其互變異構體或醫藥上可接受之鹽與上文或下文所述的一或多種另外治療劑組合之用途，其用於治療有需要的患者之由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀之方法中。

【0168】 根據一個實施例，該治療方法包括對患者投與一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上文及下文所述的另外治療劑組合，

較佳對患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物及/或其互變異構體或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種上文及下文中所述之另外治療劑組合。

【0169】 根據另一個實施例，該治療方法包括對患者投與包含一或多種根據本發明之化合物及一或多種上文及下文所述的另外治療劑視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起之醫藥組合物。

【0170】 根據一個實施例，該一或多種另外治療劑係選自抗糖尿病藥劑、用於治療超重及/或肥胖之藥劑，用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑，及用於治療眼病之藥劑，特別是選自以上特別提及的藥劑。

【0171】 根據一個實施例，該由非所需血漿激肽釋放酶活性所介導或血漿激肽釋放酶之抑制係有益之疾病或病狀係選自眼科適應症，諸如糖尿病性視網膜病變、增生性及非增生性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫(DME)、年齡相關黃斑變性(AMD)、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)及脈絡膜新血管生成(CNV)；選自水腫相關疾病，諸如遺傳性血管水腫(HAE)及中風後腦水腫；或選自糖尿病性併發症，諸如與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫相關之視網膜血管滲透性。

【0172】 根據一個實施例，患者為人類患者。

【0173】 自以下更詳細實例將明瞭本發明之其他特徵及優點，該等實例舉例說明本發明之原理。

實例及實驗資料

【0174】 以下實例僅出於說明本發明之目的而非意圖以任何方式限制本發明之範疇。

縮寫：

Ac	乙醯基
ACN	乙腈
AMC	7-胺基-4-甲基香豆素
Boc	第三丁基氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白

Bzl	苄基
d	天
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DAD	二極體陣列偵測器
DBAD	偶氮二甲酸二第三丁酯
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DBN	1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMEM	杜貝卡氏改良依格培養基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EDTA	乙二胺四乙酸酯
ESI	電噴霧電離(在MS中)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N’,N’-四甲基脲鎓
HPLC	高效液相層析
HPLC-MS	耦合之高效液相層析-質譜法
LC	液相層析
LC-MS	耦合之液相層析–質譜法

LG	離去基
M	莫耳濃度(mol/L)
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜法
NADPH	菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
PET	聚對苯二甲酸乙二酯
PyBop	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻
R_f	延遲因子
RFU	相對螢光單位
RP	反相
rt	室溫
t_R	滯留時間(在HPLC/LC中)
TBTU	四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UV	紫外線

【0175】 術語「環境溫度」及「室溫」可互換使用且表示約20℃，例如15至25℃之溫度。

【0176】 通常，已獲得所製備之化合物之^{1}H-NMR及/或質譜。

【0177】 除非另有說明，否則包含對掌性中心之化合物具有所描繪

的立體化學。已藉由使用具有已知立體化學之對掌性起始物質，藉由立體選擇性合成已知立體化學或藉由生物活性進行立體化學之指定。

分析方法

方法：	1			
裝置：	具有DA-偵測器及MS-偵測器之Agilent 1200			
管柱：	XBridge C18，3 x 30 mm，2.5 µm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H_2O，0.1% NH_3]	溶劑% [ACN]	流量[mL/min]	溫度 [℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：	2			
裝置：	具有DA-偵測器及MS-偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18，3 x 30 mm，2.5 µm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H_2O，0.1% TFA]	溶劑% [ACN]	流量[mL/min]	溫度 [℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

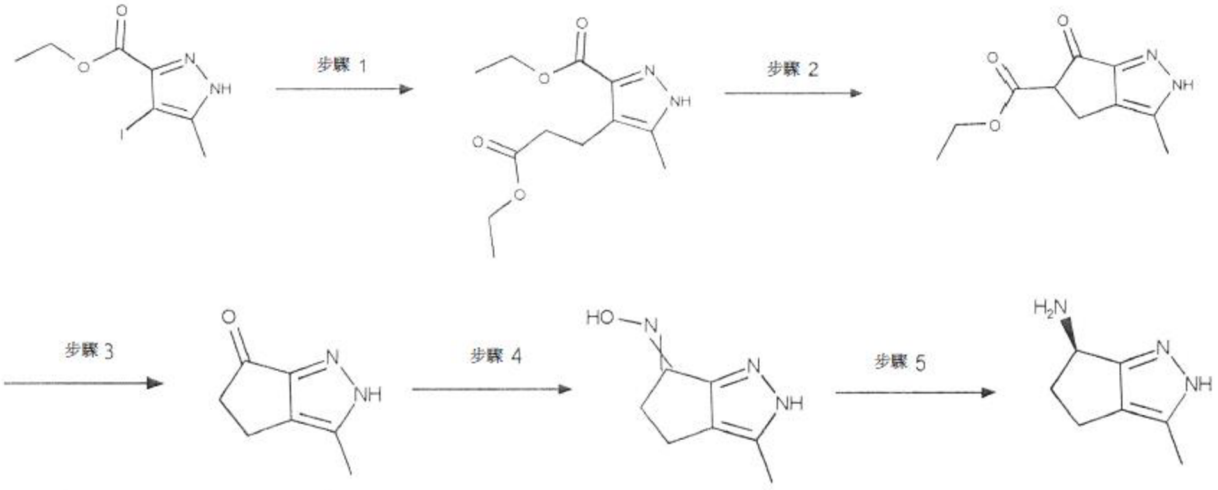
方法：	3			
裝置：	Waters Acquity，QDa偵測器			
管柱：	XBridge C18，3 x 30 mm，2.5 µm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H_2O,0.1% NH_3]	溶劑% [ACN]	流量[mL/min]	溫度 [℃]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

中間物之合成：

【0178】 用於產生根據本發明之化合物之製程中之起始物質及中間物可自市面購得或其可藉由描述於以下或已由熟習此項技術者自文獻，例如自WO 2017/072020、WO 2017/072021及WO 2018/192866 (其等之全文係以引用之方式併入本文中)已知之方法(或藉由與彼等類似或相似之方法)來製備。

中間物1

(6R)-3-甲 基-2H,4H,5H,6H-環 戊[c]吡 唑-6-胺 ； 半-(2S,3S)-2,3-雙(4-甲基苯甲醯基氧基)丁二酸鹽



步驟1：4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

【0179】 在氬氣氣氛下，將4-碘-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(220 g)、3,3-二乙氧基丙-1-烯(112 g)、乙酸鈀-II ($Pd(OAc)_2$，35.3 g)、氯化四丁基銨(240 g)及DIPEA (203 g)在DMF (900 mL)中之混合物在110℃下攪拌2小時且在120℃下攪拌1小時。冷卻至約67℃後，添加EtOAc (1.5 L)。將該混合物冷卻至rt，經矽藻土過濾且用EtOAc (2x)洗滌濾餅。用半飽和NaCl水溶液(3x)及水(4x)洗滌經合併之濾液。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物以得到粗產物，其係直接按原樣用於下一步驟中。質譜(ESI+)：m/z = 255 $[M+H]^+$。

步驟2：3-甲基-6-側氧基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-5-甲酸乙酯

【0180】 在氬氣氣氛下，將4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(191 g)在THF (500 mL)中之溶液在41℃至64℃之間添加至$NaN(Si(CH_3)_3)_2$之溶液(2M含在THF中，1.3 L)。將該混合物在60℃下攪拌15分鐘且在rt下攪拌1小時。然後將該混合物倒入至HCl水溶液(6N，851 mL)、冰(1 kg)及2-甲基-四氫呋喃(2.5 L)之混合物中。攪拌10分鐘後，分離相。在真空中濃縮有機相以得到粗產物，其係直接按原樣用於下一步驟中。

質譜(ESI^+)：m/z = 209 $[M+H]^+$。

步驟3：3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-酮

【0181】 將3-甲基-6-側氧基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-5-甲酸乙酯(363 g)在1,4-二噁烷(1.5 L)及水(110 mL)中之混合物加熱至90℃持續22小時。在真空中濃縮該混合物以得到粗產物，其係直接按原樣用於下一步驟中。質譜(ESI^+)：m/z = 137 $[M+H]^+$。

步驟4：N-[3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]亞吡唑-6-基]羥胺；鹽酸鹽

【0182】 將3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-酮(294 g)在EtOH (800 mL)中之溶液加熱至65℃且用鹽酸羥胺(52.5 g)處理。將混合物在60℃下攪拌2小時且在rt下攪拌12小時。收集沉澱且用EtOH及第三丁基甲基醚洗滌。在真空中乾燥粗產物且按原樣用於下一步驟中。質譜(ESI^+)：m/z = 152 $[M+H]^+$。

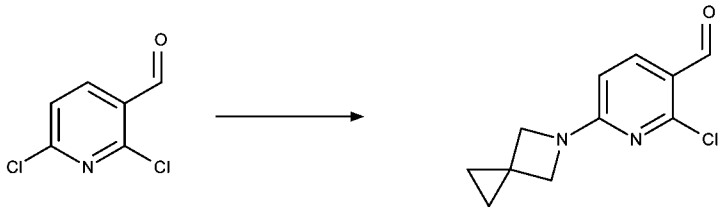
步驟5：(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-胺；半-(2S,3S)-2,3-雙(4-甲基苯甲醯基氧基)-丁二酸鹽

【0183】 將N-[3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]亞吡唑-6-基]羥胺；鹽

酸鹽(85 g)懸浮在MeOH (2.2 L)中，用(1R)-1-苯基乙-1-胺(165 g)處理且在40℃下攪拌30分鐘。添加碳載20% $Pd(OH)_2$(18 g)且將該混合物在氫氣氣氛(21巴)於65℃下攪拌8小時且在100℃下攪拌12小時。將該混合物冷卻至rt，經矽藻土過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於異丙醇(1.4 L)及水(70 mL)中，加熱至60℃且用K_2CO_3 (94 g)處理。將該混合物在60℃下攪拌10分鐘，在55℃下攪拌50分鐘然後過濾。用異丙醇洗滌濾餅。在真空中濃縮合併之濾液。將殘餘物溶解於異丙醇(100 mL)中，加熱至60℃且用(2S,3S)-2,3-雙(4-甲基苯甲醯基氧基)丁二酸(79 g)在異丙醇(700 mL)及水(40 mL)中之溶液處理。將該混合物加熱至35℃然後過濾。將濾液攪拌30分鐘，加熱至60℃持續1小時且然後在rt下持續12小時。藉由過濾收集沉澱且用異丙醇及第三丁基甲基醚洗滌。在真空中乾燥粗產物且按原樣用於下一步驟中。質譜(ESI+)：m/z = 138 $[M+H]^+$。

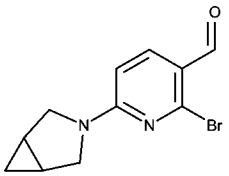
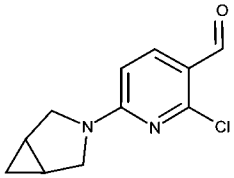
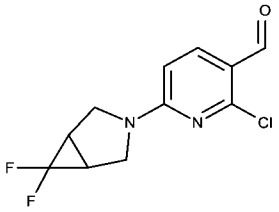
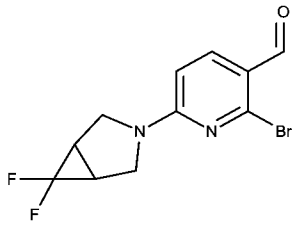
中間物2

6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-甲醛



【0184】 在氬氣氣氛下，將2,6-二氯吡啶-3-甲醛(10 g)、5-氮雜螺[2.3]己烷三氟乙酸鹽(16 g)及DIPEA (40 mL)在DMF (40 mL)中之混合物加熱至40℃持續12小時。將混合物冷卻，濃縮，分配在水與DCM之間且分離相。用鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)，濃縮然後在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 90:10 → 70:30)殘餘物以得到標題化合物。LC (方法2)：t_R = 1.03分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 223 $[M+H]^+$。

【0185】 類似於中間物2來製備**中間物2-1至2-4**：

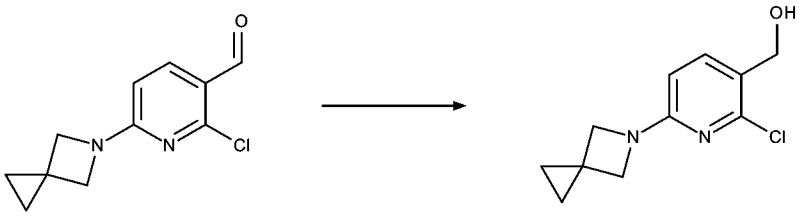
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
2-1		1.04	267	方法2
2-2		0.99	223	方法2
2-3		1.02	259	方法2
2-4		1.03	303	方法2

中間物	反應條件之注釋
2-1	反應係在rt下進行12小時。
2-2	反應係在90℃下進行6小時。
2-4	反應係在50℃下進行12小時。

中間物	名稱	起始物質1之名稱	起始物質2之名稱
2-1	6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-溴吡啶-3-甲醛	2,6-二溴吡啶-3-甲醛	3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽
2-2	6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-氯吡啶-3-甲醛	2,6-二氯吡啶-3-甲醛	3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽
2-3	2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-甲醛	2,6-二氯吡啶-3-甲醛	6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己烷鹽酸鹽
2-4	**2**-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-甲醛	2,6-二溴吡啶-3-甲醛	6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己烷鹽酸鹽

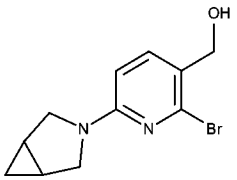
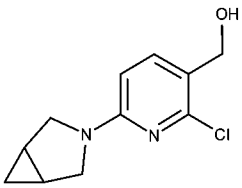
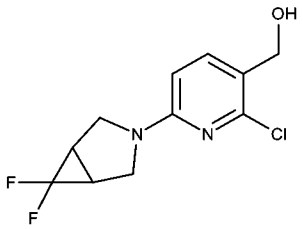
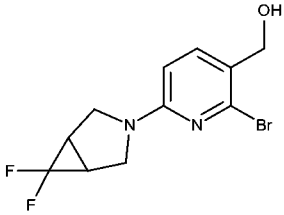
中間物3

(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇



【0186】 將$NaBH_4$ (2.1 g)逐份添加至冰冷之6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-甲醛(12 g)在THF (300 mL)及水(3 mL)中之混合物。將該混合物在0℃下攪拌20分鐘且在rt下攪拌30分鐘。然後將該混合物倒入500 g冰及飽和NH_4Cl水溶液(500 mL)之混合物中。以DCM萃取水相兩次。乾燥($MgSO_4$)合併的有機相且在真空中濃縮以得到標題化合物。LC (方法2)：t_R = 0.84分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 225 $[M+H]^+$。

【0187】 類似於中間物3來製備**中間物3-1至3-4**：

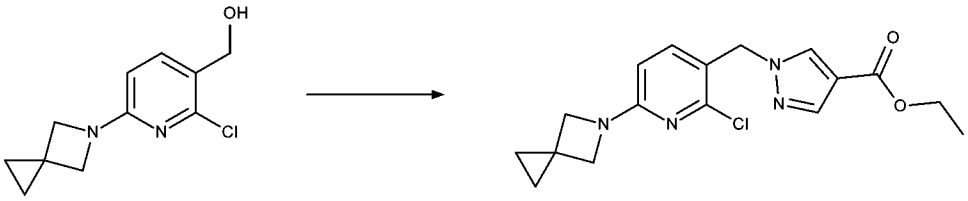
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
3-1		0.94	269	方法2
3-2		0.89	225	方法1
3-3		0.90	261	方法2
3-4		0.94	305	方法2

中間物	反應條件之注釋
3-1	反應係在EtOH中進行1.5小時。
3-2	反應係在0℃下在THF/MeOH 2:1中進行30分鐘且在rt下進行1小時。
3-3	反應係在rt下在THF/MeOH 1:1中進行1小時。
3-4	反應係在EtOH中進行。

中間物	名稱	起始物質之名稱
3-1	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-溴吡啶-3-基)甲醇	6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-溴吡啶-3-甲醛
3-2	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇	6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-氯吡啶-3-甲醛
3-3	(2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲醇	2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-甲醛
3-4	(2-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲醇	2-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環-[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-甲醛

中間物4

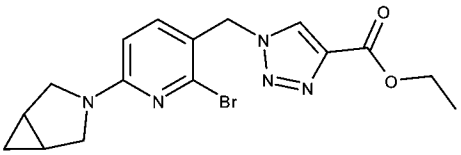
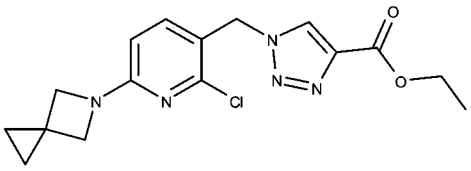
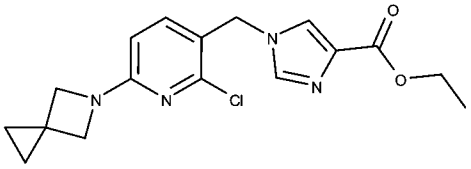
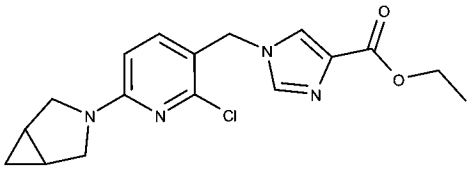
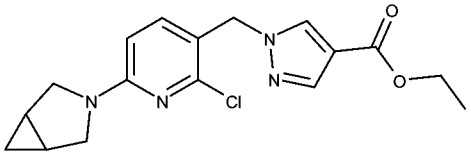
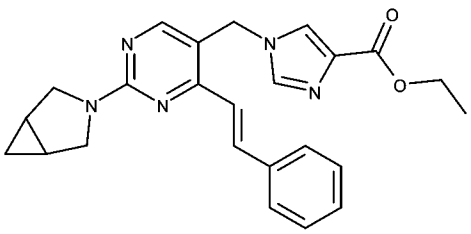
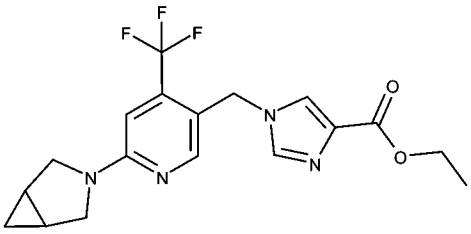
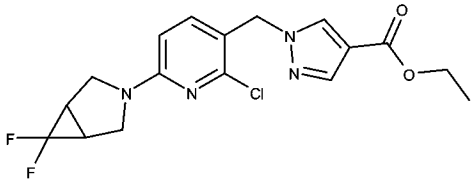
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

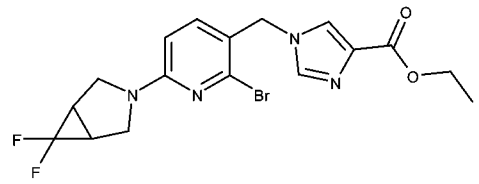


【0188】 將(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇(5.6 g)、1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.6 g)及對甲苯磺酸(2.6 g)在ACN (80 mL)中之混合物加熱2小時至60℃。冷卻至rt後，將該混合物分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間。以EtOAc萃取水相且乾燥($MgSO_4$)合併的有機相然後濃縮。將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 100:0 → 50:50)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.05分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 347 $[M+H]^+$。

【0189】 類似於中間物4來製備**中間物4-1至4-9**：

中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
4-1		1.08	392	方法2
4-2		1.03	348	方法2
4-3		0.97	347	方法1
4-4		0.91	347	方法2
4-5		1.08	347	方法2
4-6		0.93	416	方法2
4-7		1.00	381	方法1
4-8		1.10	383	方法2

中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
4-9		0.98	427	方法1

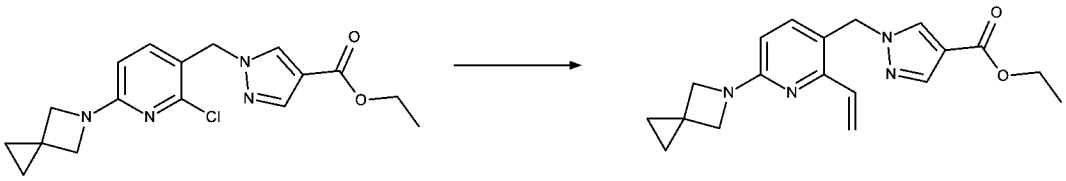
中間物	反應條件之注釋
4-1	反應係在70℃下進行15分鐘。
4-2	反應係在70℃下進行15分鐘。
4-3	反應係在80℃下進行15小時。
4-4	反應係在80℃下進行12小時。
4-5	反應係在70℃下進行1小時。
4-6	使用樟腦磺酸代替對甲苯磺酸。 反應係在80℃下進行4小時。
4-7	反應係在70℃下進行22小時。
4-8	反應係在80℃下進行2小時。
4-9	反應係在80℃下進行7小時且在90℃下進行2小時。

中間物	名稱	起始物質1之名稱	起始物質2之名稱
4-1	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-溴吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-溴-吡啶-3-基)甲醇	1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
4-2	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]-己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯	(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇	1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
4-3	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]-己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇	1H-咪唑-4-甲酸乙酯
4-4	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇	1H-咪唑-4-甲酸乙酯
4-5	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲醇	1H-吡唑-4-甲酸乙酯
4-6	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]-嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲醇	1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物	名稱	起始物質1之名稱	起始物質2之名稱
4-7	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-4-(三氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇	1H-咪唑-4-甲酸乙酯
4-8	1-[(2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	(2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲醇	1H-吡唑-4-甲酸乙酯
4-9	1-[(2-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	(2-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲醇	1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物5

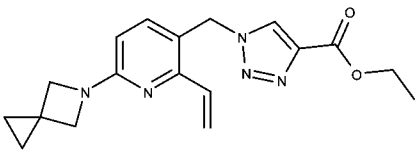
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



【0190】 在微波小瓶中，用氬氣沖洗1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.2 g)、乙烯基三氟硼酸鉀(535 mg)、K_2CO_3 (920 mg)及THF (25 mL)之混合物10分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II) (Pd(dppf)Cl_2，120 mg)，密封該小瓶且將該混合物加熱至80℃持續12小時。冷卻至rt後，用EtOAc稀釋該混合物。依次用水及鹽水洗滌該混合物。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 60:40 → 40:60)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 0.78分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 339 $[M+H]^+$。

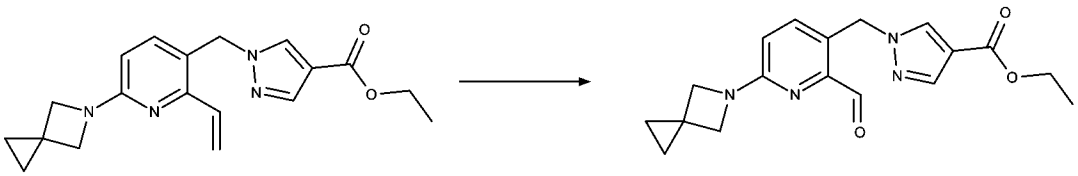
【0191】 類似於中間物5來製備**中間物5-1**：

中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
5-1		0.74	340	方法2

中間物	名稱	起始物質之名稱
5-1	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

中間物6

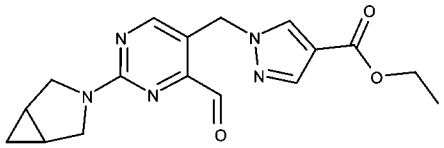
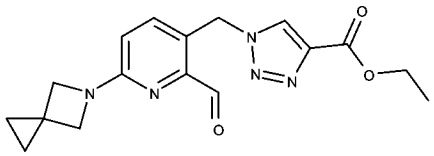
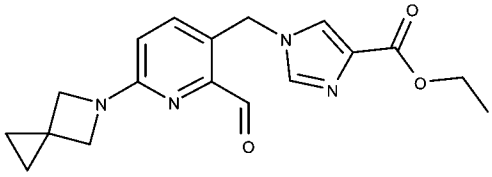
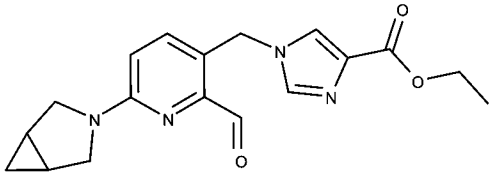
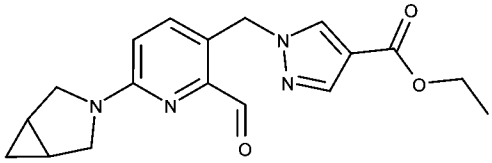
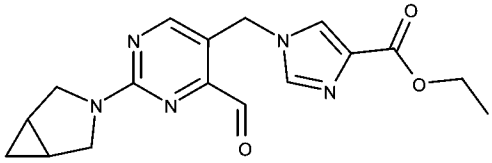
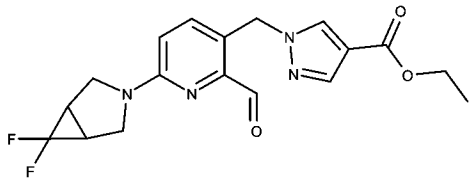
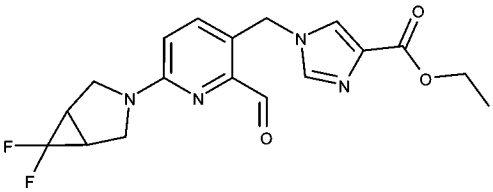
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



【0192】將OsO_4 (4%含在水中，285 μL)添加至1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(760 mg)在1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之混合物。將該混合物攪拌30分鐘，用$NaIO_4$ (1.5 g)處理且在rt下攪拌2小時。用EtOAc稀釋該混合物且依次用水、含在水中之10% $Na_2S_2O_3$及鹽水洗滌。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 80:20 → 50:50)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 0.93分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 341 $[M+H]^+$。

【0193】類似於中間物6來製備**中間物6-1至6-8**：

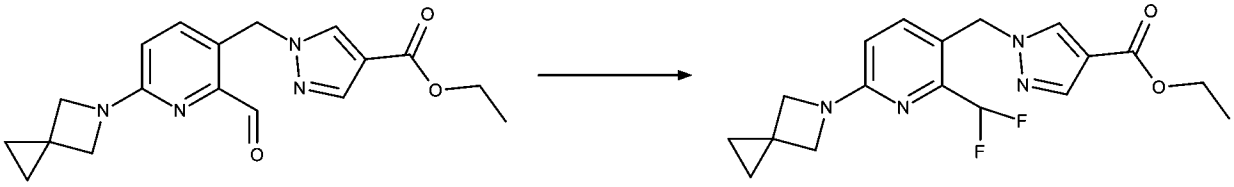
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
6-1			342	
6-2		0.90	342	方法2
6-3		0.95	341	方法1
6-4		0.98	341	方法1
6-5		1.08	341	方法1
6-6		0.87	342	方法1
6-7		1.06	377	方法2
6-8		0.95	377	方法1

中間物	反應條件之注釋
6-6	添加$NaIO_4$後，將該混合物攪拌12小時。

中間物	名稱	起始物質之名稱
6-1	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-甲醯基嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
6-2	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
6-3	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
6-4	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
6-5	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
6-6	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-甲醯基嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
6-7	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
6-8	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物7

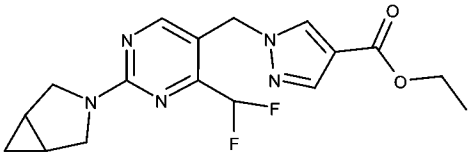
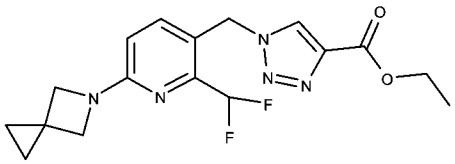
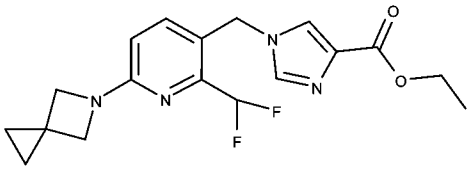
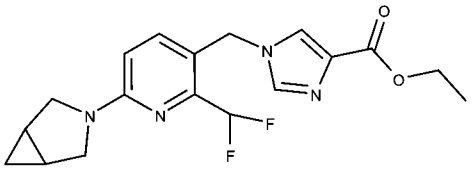
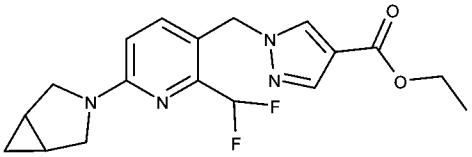
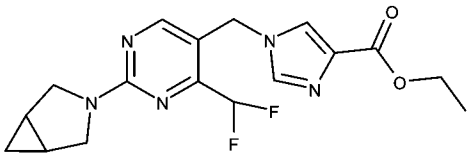
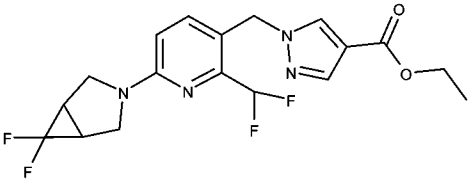
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

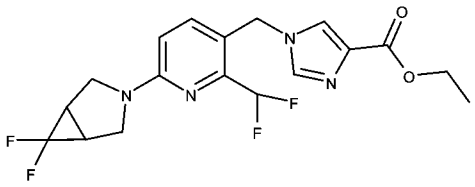


【0194】在微波小瓶中，將1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(584 mg)溶解於DCM (7 mL)中。添加三氟化二乙基胺基硫(DAST，700 μL)，密封該小瓶且將該混合物加熱至50℃持續12小時。冷卻至rt後，用1N $NaHCO_3$水溶液小心地處理該混合物直至氣體逸出停止。然後將該混合物分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與DCM

之間。分離相且以DCM萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相，乾燥($MgSO_4$)然後濃縮。將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 99:1 → 50:50)以得到標題化合物。LC (方法2)：t_R = 1.09分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 363 $[M+H]^+$。

【0195】 類似於中間物7來製備**中間物7-1至7-8**：

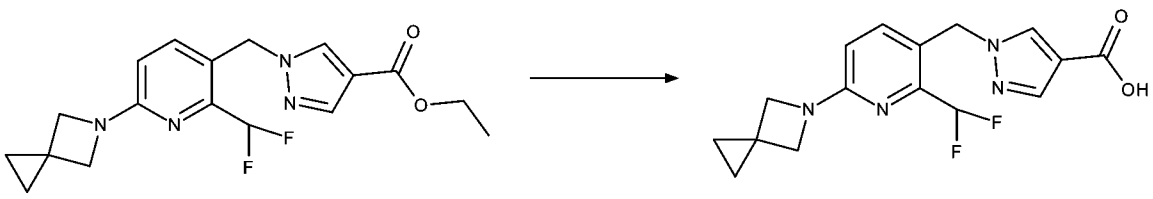
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
7-1		1.10	364	方法2
7-2		1.05	364	方法2
7-3		1.00	363	方法1
7-4		1.03	363	方法1
7-5		1.08	363	方法2
7-6		0.88	364	方法2
7-7		1.07	399	方法1

中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
7-8		0.99	399	方法1

中間物	名稱	起始物質之名稱
7-1	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-甲醯基嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
7-2	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
7-3	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
7-4	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
7-5	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
7-6	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-甲醯基嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
7-7	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
7-8	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-甲醯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物8

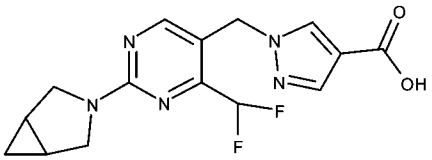
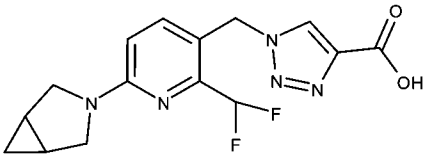
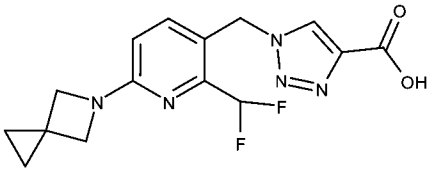
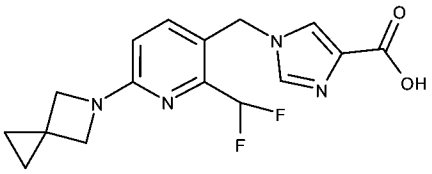
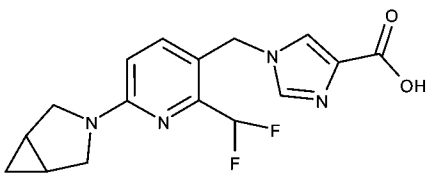
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸

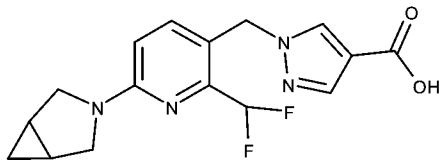
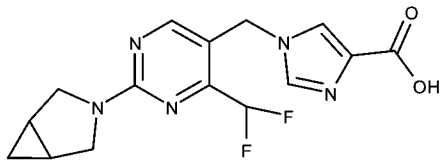
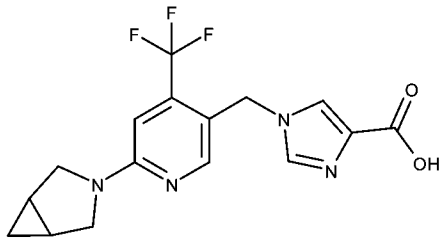
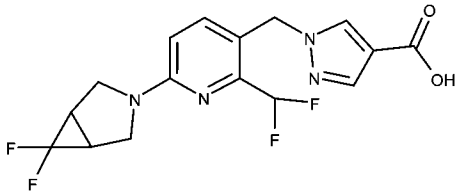
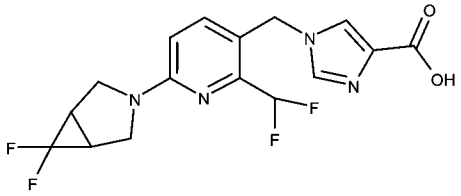


【0196】 將1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(148 mg)、EtOH (3 mL)及NaOH (4M水溶液，400 μL)之混合物在rt下攪拌48小時。添加HCl水溶液(4M，400 μL)且藉由反相HPLC(ACN，水)純化該混合物以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 0.93分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 335 $[M+H]^+$。

【0197】 類似於中間物8來製備**中間物8-1至8-10**：

中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
8-1		0.62	336	方法1
8-2		0.95	336	方法2
8-3		0.91	336	方法2
8-4		0.64		方法1
8-5		0.66	335	方法1

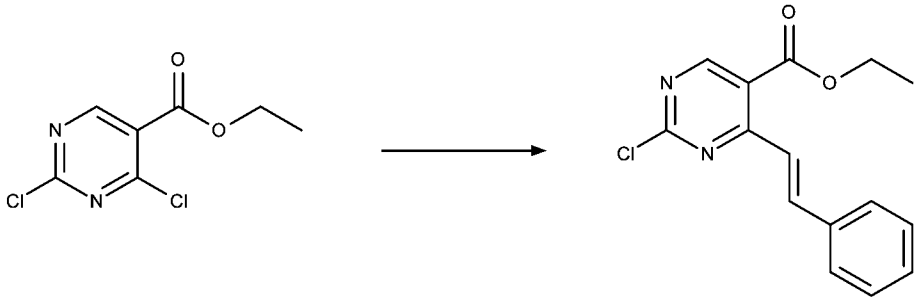
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
8-6		0.66	335	方法1
8-7		0.67	336	方法2
8-8		0.71	353	方法2
8-9		0.65	371	方法1
8-10		0.65	371	方法1

中間物	反應條件之注釋
8-1	使用KOH代替NaOH。反應係在50℃下在THF/EtOH 4:1中進行48小時。
8-2	反應係在70℃下在THF/MeOH 1:1中進行1小時。
8-3	反應係在rt下在EtOH中進行48小時。 藉由HPLC在反相(ACN，水)上純化產物。
8-4	反應係在70℃下在THF/EtOH中進行45分鐘。
8-5	反應係在70℃下在THF/EtOH中進行40分鐘。
8-6	反應係在70℃下在THF/MeOH 1:1中進行8小時。
8-7	使用KOH代替NaOH。反應係在50℃下在THF/EtOH中進行4小時。
8-8	反應係在70℃下進行2.5小時。
8-9	反應係在70℃下在THF/EtOH中進行2小時。
8-10	反應係在70℃下在THF/EtOH中進行45分鐘。

中間物	名稱	起始物質之名稱
8-1	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
8-2	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
8-3	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯
8-4	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
8-5	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
8-6	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
8-7	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4(二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
8-8	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
8-9	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
8-10	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物9

2-氯-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-甲酸乙酯

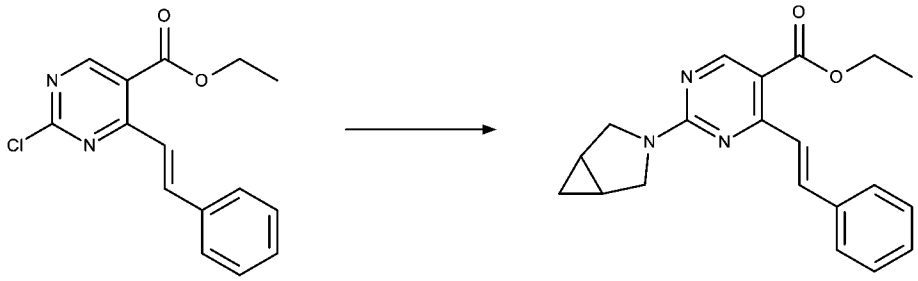


【0198】 在微波小瓶中，用氬氣沖洗2,4-二氯嘧啶-5-甲酸乙酯(2.5 g)、反式-β-苯乙烯基三氟硼酸鉀(2.5 g)、Na_2CO_3 (2M水溶液，12.5 mL)及1,4-二噁烷(50 mL)之混合物10分鐘。添加雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) ($Pd(amphos)_2Cl_2$，300 mg)，密封該小瓶且將該混合物加熱至50℃持續2小時。冷卻至rt後，將該混合物分配在EtOAc與水之間。用鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)然後濃縮。將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 80:20 → 60:40)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.21分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 289 $[M+H]^+$。

中間物10

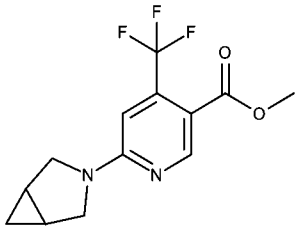
2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-甲酸乙酯



【0199】 在氬氣氣氛下，將2-氯-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-甲酸乙酯(2.56 g)、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(1.3 g)及$KHCO_3$ (2.3 g)在THF (30 mL)中之混合物在rt下攪拌12小時。將該混合物分配在飽和NH_4Cl水溶液與EtOAc之間且分離相。用鹽水洗滌有機相。乾燥($MgSO_4$)有機相，濃縮且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 80:20 → 60:40)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.27分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 336 $[M+H]^+$。

【0200】 類似於中間物10來製備**中間物10-1**：

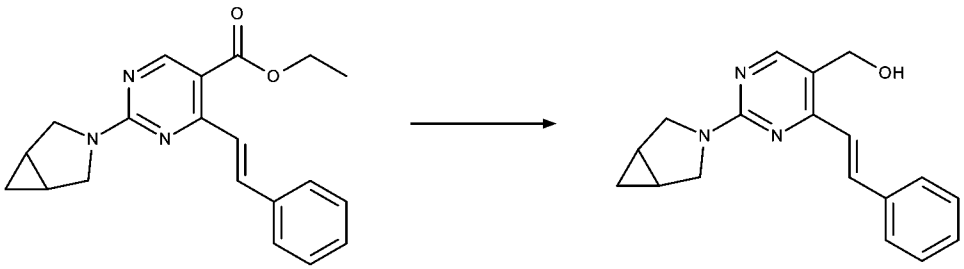
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
10-1		1.07	287	方法1

中間物	反應條件之注釋
10-1	使用DMSO代替DMF。反應係在45℃下進行4小時。

中間物	名稱	起始物質1之名稱	起始物質2之名稱
10-1	6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯	6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯	3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽

中間物11

(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲醇

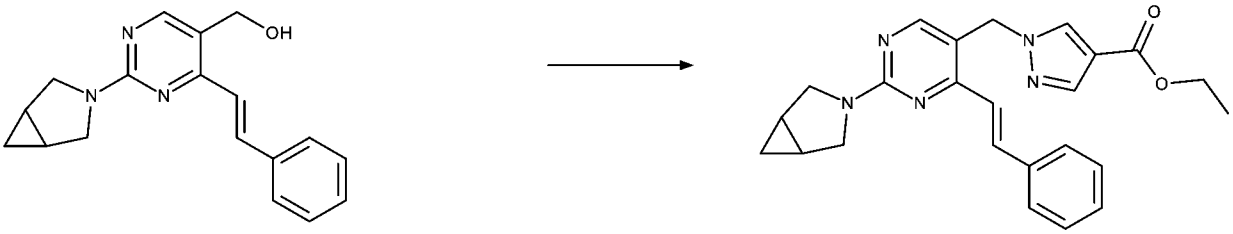


【0201】在氬氣氣氛下，用氫化二異丁基鋁(DIBAH，1M含在THF中，25 mL)逐滴處理2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-甲酸乙酯(1.96 g)在THF (40 mL)中之混合物。將該混合物在rt下攪拌2小時，冷卻至0℃且用4M HCl水溶液(15 mL)逐滴處理。然後將該混合物攪拌5分鐘且添加4M NaOH水溶液(15 mL)。將該混合物分配在鹽水與DCM之間且分離相。乾燥($MgSO_4$)有機相，濃縮且將殘餘物在矽膠上層析(DCM/MeOH 98:2 → 90:10)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 0.84分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 294 $[M+H]^+$。

中間物12

1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

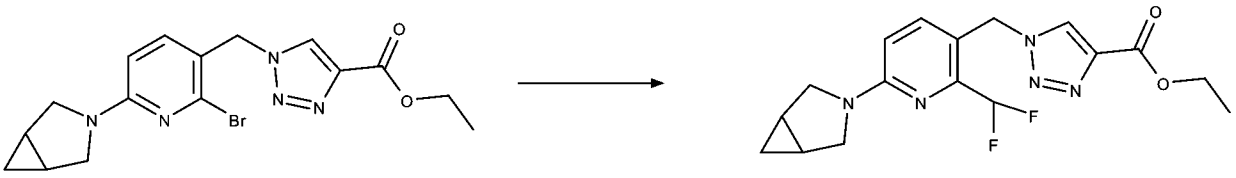


【0202】 在氬氣氣氛下，將$SOCl_2$ (5 mL)添加至(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-[(1E)-2-苯基乙烯基]嘧啶-5-基)甲醇(1.89 g)在甲苯(20 mL)中之混合物。將該混合物加熱至60℃持續3小時，冷卻至rt且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且逐滴添加至1H-吡唑-4-甲酸乙酯(950 mg)及DIPEA (2.2 mL)在DCM (20 mL)中之混合物。在rt下攪拌12小時後，將該混合物分配在水與DCM之間。用鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)，濃縮且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 50:50 → 0:100)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.06分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 416 $[M+H]^+$。

中間物13

1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯



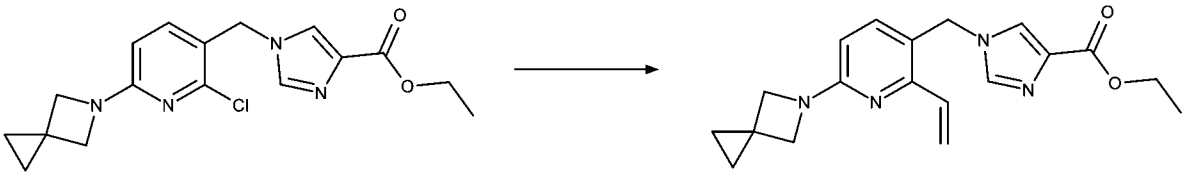
【0203】 用Ar噴沖裝有攪拌棒、1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-溴吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(300 mg)及NMP (4 mL)之

微波小瓶5分鐘。依次添加CsF (349 mg)、CuF (146 mg)及二氟甲基-三甲基矽烷(522 μL)，密封該小瓶，且將該混合物在120℃下攪拌1.5小時。冷卻至rt後，將該混合物分配在水與EtOAc之間。經矽藻土過濾該混合物，分離相且以EtOAc萃取水相。乾燥($MgSO_4$)合併的有機相然後濃縮。藉由反相HPLC (ACN，水)純化殘餘物以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.08分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 364 $[M+H]^+$。

中間物14

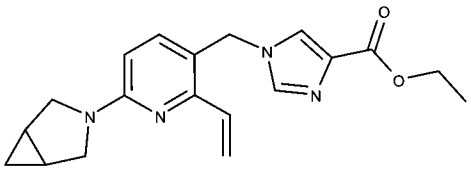
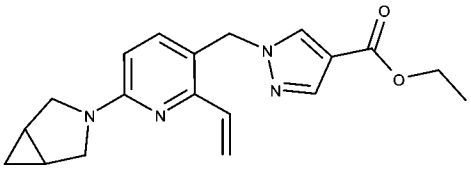
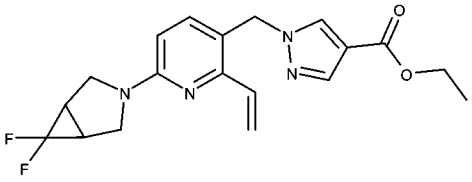
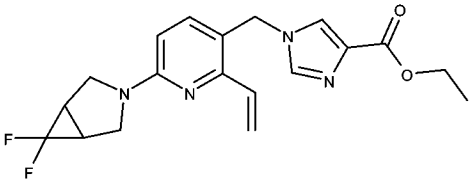
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯



【0204】 用氬氣沖洗裝有攪拌棒、1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(2.6 g)、乙烯基二羥基硼酸頻哪醇酯(1.4 mL)、Na_2CO_3 (1M水溶液，18.6 mL)及1,4-二噁烷(40 mL)之微波小瓶5分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)(Pd(dppf)Cl_2，304 mg)，密封該小瓶，且將該混合物在100℃下攪拌6小時。冷卻至rt後，將該混合物分配在水與EtOAc之間。以EtOAc萃取水相兩次。用鹽水洗滌合併的有機相，乾燥($MgSO_4$)，然後濃縮。將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 50:50 → 0:100)以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 1.01分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 339 $[M+H]^+$。

【0205】 類似於中間物14來製備**中間物14-1至14-4**：

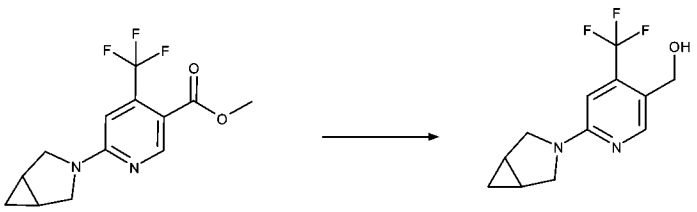
中間物	結構	t_R	質譜(ESI+)： m/z $[M+H]^+$	LC方法
14-1		1.04	339	方法1
14-2		0.78	339	方法2
14-3		0.92	375	方法2
14-4		0.99		方法1

中間物	反應條件之注釋
14-2	反應係在100℃下進行12小時。
14-3	反應係在100℃下進行12小時。

中間物	名稱	起始物質之名稱
14-1	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯
14-2	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-氯吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
14-3	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-氯-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
14-4	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯	1-[(2-溴-6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

中間物15

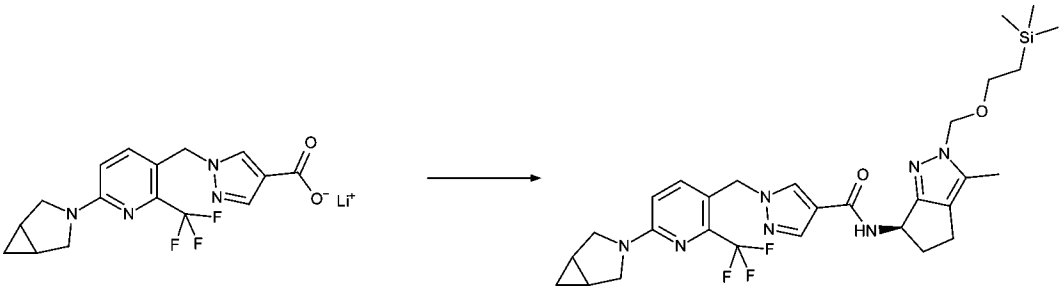
(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



【0206】 將6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(1.1 g)在THF (15 mL)中之混合物冷卻至-50℃且用$LiAlH_4$ (1M溶液含在THF中，3.5 mL)逐滴處理。將該混合物在-25℃下攪拌3小時且然後用10% NH_4Cl水溶液小心處理。然後將該混合物分配在水與EtOAc之間且經矽藻土過濾。分離相且以EtOAc萃取水相。乾燥($MgSO_4$)合併的有機相且在真空中濃縮以得到粗產物，其係直接用於下一步驟中。LC (方法1)：t_R = 0.93分鐘；質譜(ESI+)：m/z = 259 $[M+H]^+$。

中間物16

1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



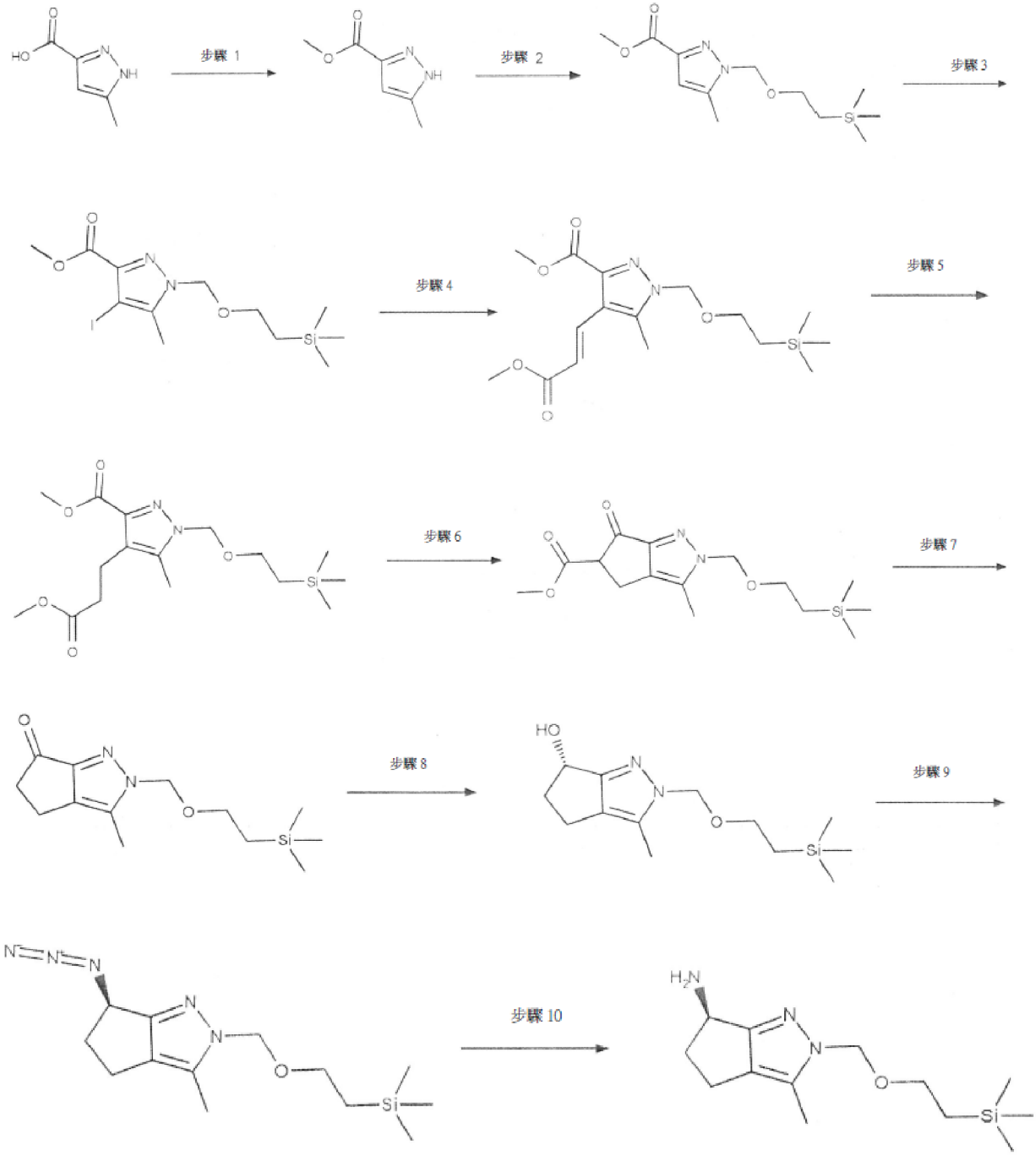
【0207】 將1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸鋰鹽(30 mg)、DIPEA (90 μL)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU，50 mg)在DMF (2 mL)中之混合物攪拌5分鐘。添加(6R)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-胺(30 mg)且將該混合物攪拌1小時。用EtOAc稀釋該混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，在真空中濃縮

且將殘餘物在矽膠上層析(DCM/MeOH 98:2 → 90:10)以得到標題化合物。

LC (方法2)：t_R = 1.25分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 602 $[M+H]^+$。

中間物17

(6R)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-胺



步驟1：5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0208】 將亞硫醯氯(58 mL)逐滴添加至5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(45 g)在MeOH (450 mL)中之溶液。添加後，將該混合物在rt下攪拌16小時。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，依次用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 0.64分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 141 $[M+H]^+$。

步驟2：5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0209】 將氫化鈉(60%含在礦物油中，16.8 g)逐份添加至DMF (470 mL)。將該混合物攪拌10分鐘，冷卻至0℃且用5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(46.9 g)在DMF (470 mL)中之溶液逐滴處理。攪拌20分鐘後，逐滴添加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基矽烷(SEM-Cl，77.7 mL)。將該混合物攪拌2小時，用EtOAc稀釋且依次用水及鹽水洗滌。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物且將殘餘物於矽膠上用石油醚/EtOAc 2:1層析。在真空中蒸發溶劑以得到標題化合物，其係直接用於下一步驟中。

步驟3：4-碘-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0210】 將TFA (2.7 mL)及N-碘琥珀醯亞胺(94.2 g)添加至5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(94.4 g)在ACN (1.4 L)中之溶液。將該混合物攪拌48小時，用EtOAc稀釋且依次用水、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液及鹽水洗滌。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物且將殘餘物於矽膠上用石油醚/EtOAc 2:1層析。在真空中蒸發溶劑以得到

標題化合物，其包含約15%之區位異構4-碘-3-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酸甲酯。

LC (方法1)：t_R = 1.17分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 397 $[M+H]^+$。

步驟4：4-[(1E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0211】 將4-碘-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(44 g)、丙烯酸甲酯(15 mL)及N-甲基二環己胺(35 mL)溶解於二甲基乙醯胺(430 mL)及水(110 mL)中。用氬氣沖洗該混合物10分鐘。添加二氯雙(三-鄰-甲苯基膦)鈀(II) ($PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$，2.6 g)且將該混合物在85℃下攪拌2小時。然後用EtOAc稀釋該混合物且依次用1M H_3PO_4水溶液及鹽水洗滌。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中濃縮該混合物且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 95:5 → 50:50)以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 1.13分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 355 $[M+H]^+$。

步驟5：4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

【0212】 在氫氣氣氛(3巴)下，在rt下，振盪4-[(1E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(38.6 g)及10%碳載鈀(5.8 g)在EtOAc (580 mL)中之混合物3小時。過濾該混合物，且濃縮濾液以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 1.10分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 357 $[M+H]^+$。

步驟6：3-甲基-6-側氧基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-5-甲酸甲酯

【0213】 將4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-5-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)

乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(37.8 g)在THF中之溶液冷卻至0℃，用$NaN(Si(CH_3)_3)_2$ (40%含在THF中；105 mL)處理且攪拌15分鐘。在冰冷下將該混合物倒入且劇烈攪拌至1M H_3PO_4水溶液中。分離有機相，用鹽水洗滌然後乾燥($MgSO_4$)。在真空中蒸發溶劑以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 1.06分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 325 $[M+H]^+$。

步驟7：3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-酮

【0214】將3-甲基-6-側氧基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-5-甲酸甲酯(34.9 g)在1,4-二噁烷(350 mL)及水(9 mL)中之溶液在回流下加熱12小時。在真空中蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上層析(石油醚/EtOAc 80:20 → 40:60)以得到標題化合物。LC (方法1)：t_R = 1.05分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 267 $[M+H]^+$。

步驟8：(6S)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-醇

【0215】在0℃下，將甲酸(11 mL)添加至三乙胺(27 mL)在DCM (260 mL)中之溶液。使該混合物升溫至rt且添加3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-酮(26 g)。用氬氣沖洗10分鐘後，添加[N-[(1S,2S)-2-(胺基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺基-κN]氯-[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-三甲基苯]-釕(RuCl[(*S*,*S*)-TsDPEN](均三甲苯)；0.5 g)且在rt下，將該混合物攪拌48小時。然後在劇烈攪拌下用1M $NaHCO_3$水溶液處理該混合物。分離相且以DCM萃取水相。用水及鹽水洗滌合併的有機相。乾燥($MgSO_4$)後，在真空中蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上層析(DCM/MeOH 98:2 → 90:10)以得到對映異構體過量(ee)為84%之標

題化合物。

LC (方法1)：t_R = 0.99分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 269 $[M+H]^+$。

步驟9：(6R)-6-疊氮基-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑

【0216】在氬氣氣氛下，將DBU (16 mL)添加至(6S)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-醇(25.5 g)在甲苯(250 mL)中之溶液。將該混合物冷卻至0℃且歷經1小時逐滴添加二苯基磷醯疊氮(22 mL)。將該混合物攪拌12小時同時升溫至rt。然後添加MeOH (25 mL)且將該混合物攪拌1小時。用水洗滌該混合物兩次，乾燥($MgSO_4$)然後在真空中濃縮。將殘餘物在Al_2O_3 (DCM)上層析以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 1.15分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 294 $[M+H]^+$。

步驟10：(6R)-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-胺

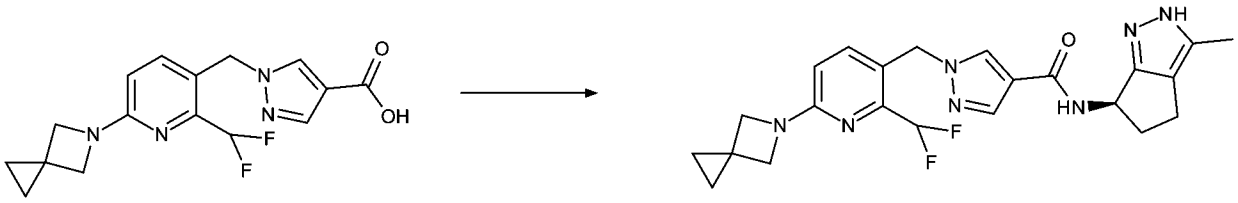
【0217】在氬氣氣氛(3巴)下，在rt下，將(6R)-6-疊氮基-3-甲基-2-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑(19.7 g)及10%碳載鈀(3 g)在EtOH (200 mL)中之混合物振盪12小時。過濾該混合物，然後濃縮濾液以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 0.80分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 268 $[M+H]^+$。

實例之合成：

實例1

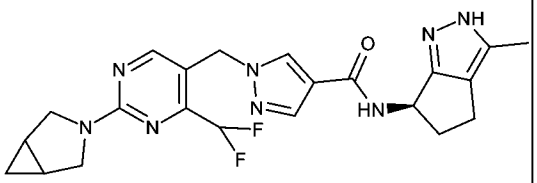
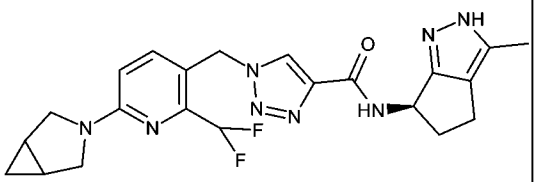
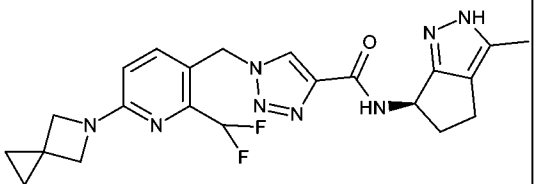
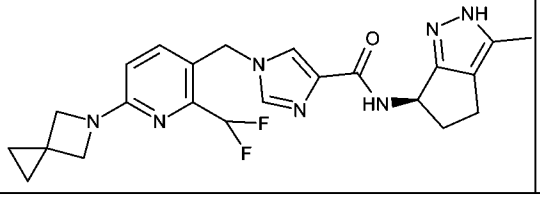
1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺

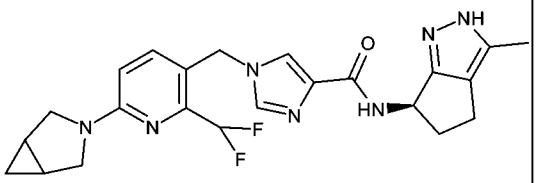
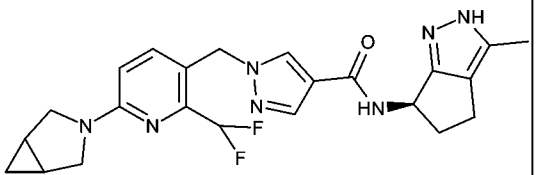
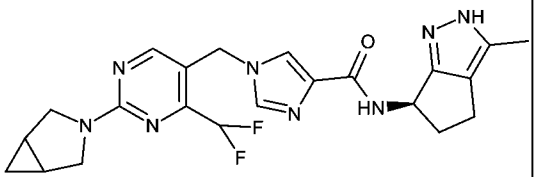
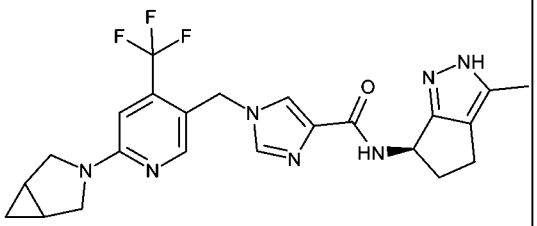
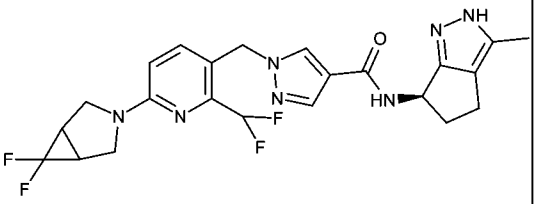
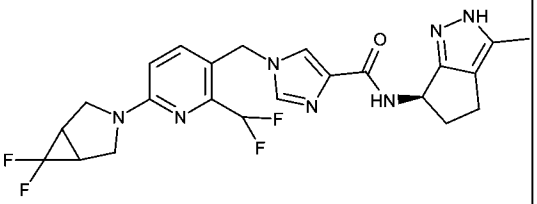
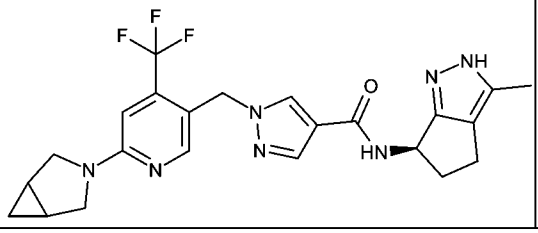


【0218】 將1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸(110 mg)、DIPEA (280 μL)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU，130 mg)在DMF (2 mL)中之混合物攪拌20分鐘。添加(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-胺；半-(2S,3S)-2,3-雙(4-甲基苯甲醯基氧基)丁二酸(130 mg)且將該混合物攪拌1小時。藉由反相HPLC(ACN，水)純化該混合物以得到標題化合物。

LC (方法1)：t_R = 0.97分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 454 $[M+H]^+$。

【0219】 類似於實例1來製備**實例2至12**：

實例	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
2		0.87	455	方法2
3		0.93	455	方法2
4		0.99	455	方法1
5		0.96	454	方法1

實例	結構	t_R	質譜(ESI+)：m/z $[M+H]^+$	LC方法
6		0.99	454	方法1
7		0.99	454	方法1
8		0.81	455	方法2
9		0.97	472	方法1
10		0.96	490	方法1
11		0.96	490	方法1
12		0.97	472	方法1

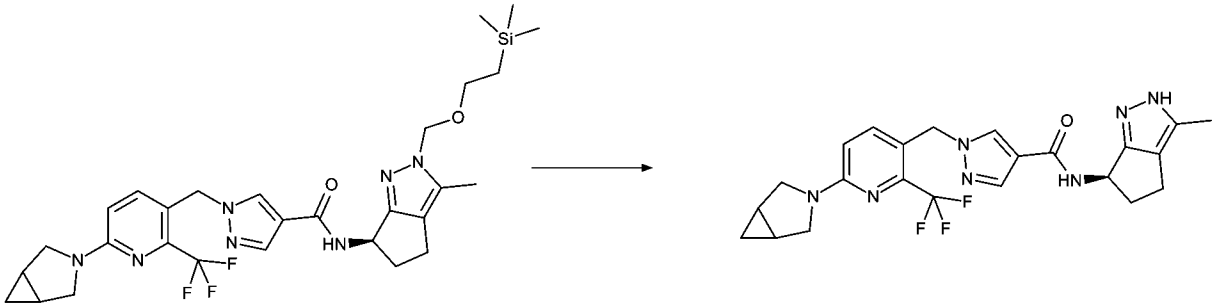
實例	名稱	起始物質之名稱
2	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)-嘧啶-5-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-二氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸

實例	名稱	起始物質之名稱
3	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸
4	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]-吡唑-6-基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸
5	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺	1-[(6-{5-氮雜螺[2.3]己-5-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸
6	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸
7	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸
8	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)-嘧啶-5-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺	1-[(2-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-甲基]-1H-咪唑-4-甲酸
9	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸
10	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊-[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸
11	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊-[c]吡唑-6-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺	1-[(6-{6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]-己-3-基}-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲酸
12	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)-吡啶-3-基)甲基]-N-[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺	1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-甲酸鋰鹽

實例13

1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基]-N-

[(6R)-3-甲基-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺



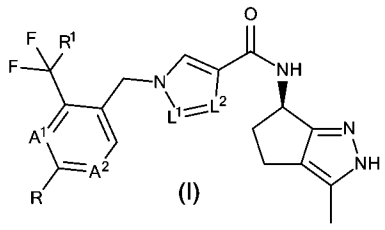
【0220】 將1-[(6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基}-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲 基]-N-[(6R)-3-甲 基-2-{[2-(三 甲 基 矽 基)乙 氧 基]甲 基}-2H,4H,5H,6H-環戊[c]吡唑-6-基]-1H-吡唑-4-甲醯胺(45 mg)及三氟乙酸(1 mL)在DCM (2 mL)中之混合物在rt下攪拌12小時。在真空中濃縮該混合物，溶解於MeOH (2 mL)中且用NH_3之MeOH溶液(7M，5 mL)處理。將該混合物轉移至微波小瓶。密封該小瓶且將該混合物加熱12小時至80℃。冷卻至rt後，在真空中濃縮該混合物且藉由反相HPLC(ACN，水)純化以得到標題化合物。

LC (方法3)：t_R = 1.25分鐘；質譜(ESI^+)：m/z = 602 $[M+H]^+$。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

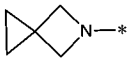
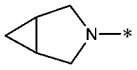
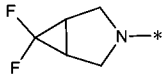
一種式(I)化合物，



(I)

，

其中

R係選自由  、  及  組成之基團R-G1；

R^1係選自由H及F組成之基團R^1-G1；

部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=N-、=N-CR=CH-及=CH-CR= N-組成之基團A-G1；及

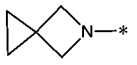
部分-L^1=L^2-係選自由-N=N-、-N=CH-及-CH=N-組成之基團L-G1；

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，

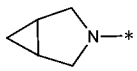
其中R係選自由  組成之基團R-G2，

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物，

其中R係選自由  組成之基團R-G3，

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項4】

如請求項1之化合物，

其中R係選自由  組成之基團R-G4，

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項5】

如請求項1之化合物，

部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=N-組成之基團A-G2，

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項6】

如請求項1之化合物，

部分=A^1-CR=A^2-係選自由=N-CR=CH-組成之基團A-G3，

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項7】

如請求項1之化合物，

部分=A^1-CR=A^2-係選自由=CH-CR=N-組成之基團A-G4，

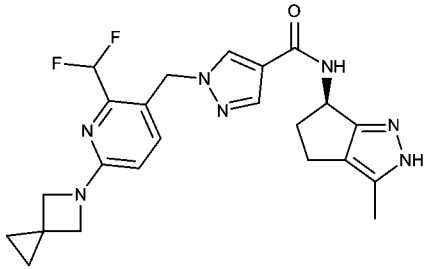
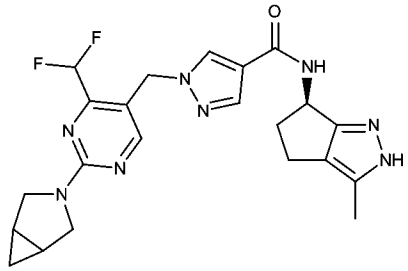
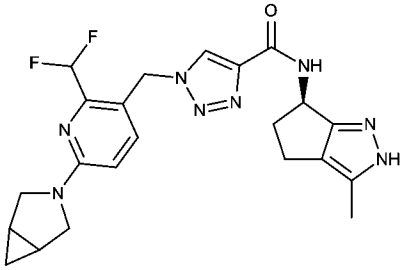
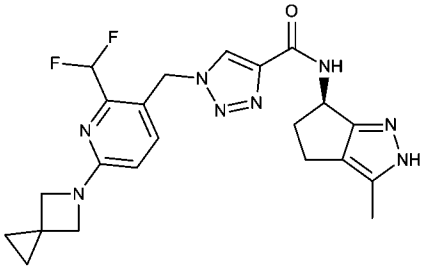
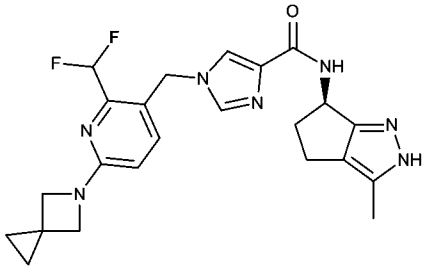
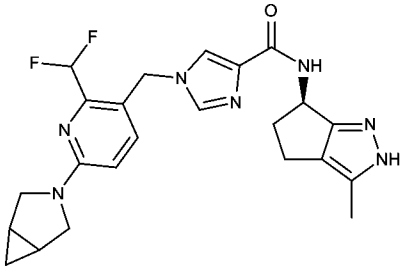
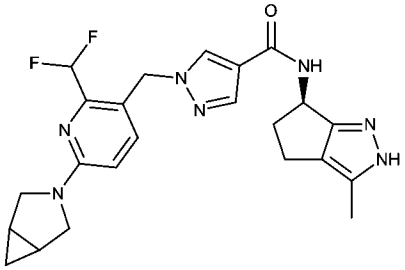
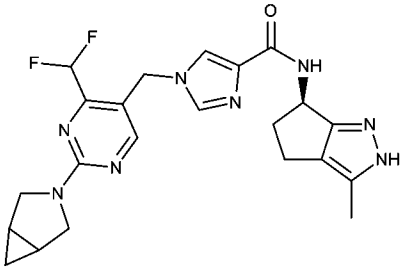
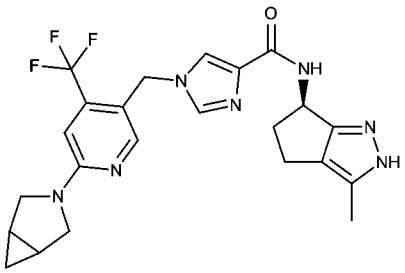
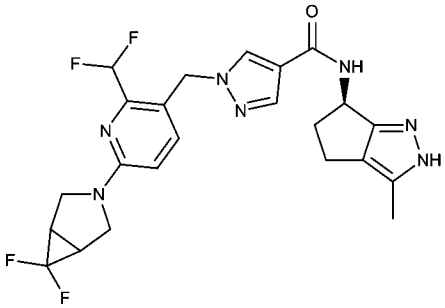
及/或其互變異構體

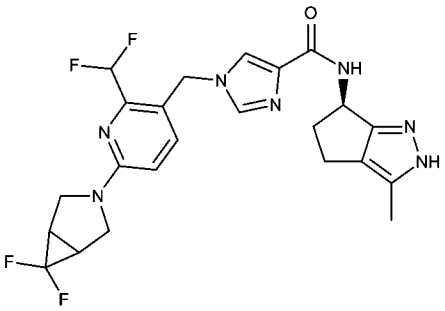
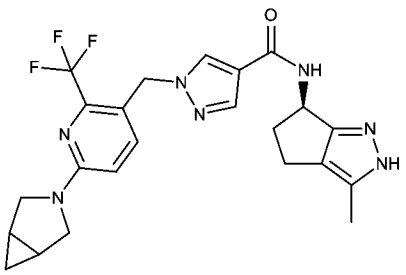
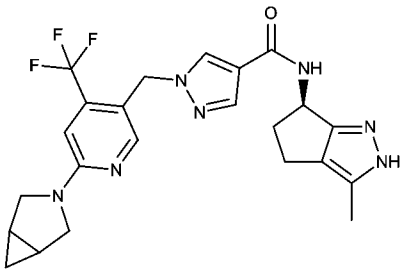
或其鹽。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中

該式(I)化合物係選自由以下組成之群


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

;

及/或其互變異構體

或其鹽。

【請求項9】

一種如請求項1至8中任一項之化合物及/或其互變異構體之醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至8中任一項之化合物及/或其互變異構體、或如請求項9之醫藥上可接受之鹽，視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至8中任一項之化合物及/或其互變異構體、或如請求項9之醫藥上可接受之鹽、及一或多種另外治療劑，視需要與一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其中該一或多種另外治療劑係選自由以

下組成之群：抗糖尿病藥劑；用於治療超重及/或肥胖之藥劑；用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑，及用於治療眼病之藥劑。

【請求項13】

如請求項1至7中任一項之化合物及/或其互變異構體，其用作藥物。

【請求項14】

如請求項9之醫藥上可接受之鹽，其用作藥物。

【請求項15】

一種如請求項1至8中任一項之一或多種化合物及/或其互變異構體或如請求項9之醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療眼病、較佳用於治療糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑變性及/或脈絡膜新血管生成之藥物。

【請求項16】

如請求項1至7中任一項之化合物及/或其互變異構體，其用於治療眼病、較佳用於治療糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑變性及/或脈絡膜新血管生成之方法，該方法包括對該患者投與一或多種如請求項1至7中任一項之化合物及/或其互變異構體。

【請求項17】

如請求項9之醫藥上可接受之鹽，其用於治療眼病、較佳用於治療糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑變性及/或脈絡膜新血管生成之方法，該方法包括對該患者投與如請求項9之醫藥上可接受之鹽。