

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96136934

C07D 403/02 (2006.01)

※ 申請日期：96.10.2

※IPC 分類：C07D 413/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/497 (2006.01)

吡咩-2-甲醯胺衍生物

A61K 31/506 (2006.01)

PYRAZINE-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 戴茲
DIETZ, MICHEL
2. 薩賓 葛魯納
GRUENER, SABINE
3. 保羅 海貝森
HEBEISEN, PAUL
4. 希爾薇 C 梅爾 瑞晶納
MEYER REIGNER, SYLVIE C.
5. 瑪西雅斯 奈克文
NETTEKOVEN, MATTHIAS
6. 柏德 普爾曼
PUELLMANN, BERND
7. 史帝芬 羅佛
ROEVER, STEPHAN
8. 克里斯多夫 烏莫
ULLMER, CHRISTOPH

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 德國 GERMANY
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 法國 FRANCE
5. 德國 GERMANY
6. 瑞士 SWITZERLAND
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2006年10月04日；06121749.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

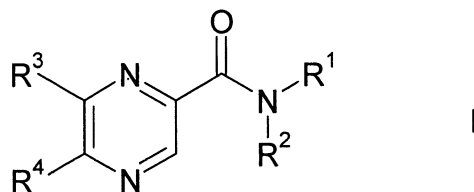
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎吡嘧啶-2-甲醯胺衍生物，其製造，含有其之醫藥組合物及其作為藥物之用途。本發明之活性化合物適用於治療與CB₂受體之調節有關之疾病。

本發明尤其係關於以下通式之化合物：



其中

R¹ 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳羥基烷基，

環烷基，其係未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代，

低碳環烷基烷基，低碳雜環基烷基，

-CR⁵R⁶-COOR⁷及-CR⁵R⁶-CONH₂；

R⁵及R⁶彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R⁷為低碳烷基；

R² 為氫；

或者，R¹及R²與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環；

R³或R⁴中之一者係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、環烷基胺基及鹵苯基組成之群，或為選自吡啶

基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代；且 R^3 或 R^4 中之另一者為 $-OR^8$ 或 $-NR^9R^{10}$ ，其中

R^8 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳鹵烷基，

環烷基，低碳環烷基烷基，

低碳苯基烷基，其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代，

低碳雜環基烷基，低碳雜芳基烷基，

低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基；

R^9 為低碳烷基且 R^{10} 為低碳烷基或低碳烷氧基烷基；

或者

在 R^3 或 R^4 中之一者為鹵苯基之情形下， R^9 及 R^{10} 與其所連接之氮原子亦可一起形成選自吡咯啉基及哌啉基之雜環；

及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之式 I 化合物為 CB_2 受體之調節劑。

【先前技術】

已分離出兩種不同亞型之大麻鹼受體 (CB_1 及 CB_2) 且兩者皆屬於 G 蛋白偶合受體超家族。亦已描述 CB_1 之替代剪接形式 CB_{1A} 及 CB_{1B} ，但彼等在所測試之組織中僅以低含量表現。(D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. **270** (8), 1995, 3726-31; E. Ryberg, H. K. Vu, N.

Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P. J. Greasley, FEBS Lett. **579**, 2005, 259-264)。CB₁受體主要位於大腦中且在較低程度上位於若干外周器官中，而CB₂受體主要分布在主要位於脾臟之外周及免疫系統細胞中(S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature **365**, 1993, 61-61)。因此，為避免副作用，需要CB₂選擇性化合物。

Δ^9 -四氫大麻酚(Δ^9 -THC)為印度大麻(Indian hemp)(Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., **86** (1964) 1646)-大麻(*cannabis sativa*, marijuana)中之主要精神作用性化合物，且具有醫藥用途(R. Mechoulam (編) in "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, 第1-20頁, CRC Press)。 Δ^9 -THC為非選擇性CB_{1/2}受體促效劑且在美國可以屈大麻酚(dronabinol, marinol[®])形式獲得用於減輕癌症化療誘發之嘔吐(CIE)及經由食慾刺激逆轉AIDS患者所經歷之體重減輕。在英國，將納波列酮(Nabolinone, LY-109514, Cesamet[®])(一種 Δ^9 -THC之合成類似物)用於CIE(R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. **3** (11), 1997, 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs **60** (6), 2000, 1303-1314)。

在選殖CB₁受體(1990)及CB₂受體(1993)後，已鑑別且進一步表徵兩種內源性大麻鹼(2-花生四烯醯乙醇醯胺(=安南醯胺(anandamide)及2-花生四烯醯甘油(2-AG)。隨後，出現展示如 Δ^9 -THC或THC代謝物之大麻鹼的消炎特性的著名研究。

認為CB₂受體選擇性促效劑/配位體適用於治療諸如類風濕性關節炎、哮喘及慢性阻塞性肺病之發炎病症而不具有與CB₁受體促效作用有關之精神作用(J. Hynes, K. Leftheris, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, 2002, 2399-2402)。

【發明內容】

因此，本發明之一目標為提供選擇性直接作用CB₂受體促效劑/配位體。該等促效劑/配位體適用於醫學療法，尤其適用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關的疾病。

除非另外指出，否則以下定義係以說明之目的闡述且定義本文中用於描述本發明之各種術語的含義及範疇。

在本說明書中，術語"低碳"係用於意謂由1至7個，較佳1至4個碳原子組成之基團。

單獨或與其他基團組合之術語"烷基"係指具有1至20個碳原子，較佳1至16個碳原子，更佳1至10個碳原子之支鏈或直鏈單價飽和脂族烴基。

單獨或與其他基團組合之術語"低碳烷基"或"C₁₋₇烷基"係指具有1至7個碳原子，較佳1至4個碳原子之支鏈或直鏈單價烷基。此術語由諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、3-甲基丁基、正己基、2-乙基丁基及其類似基團之基團進一步例示。

術語"烷氧基"係指基團R'-O-，其中R'為烷基。術語"低碳烷氧基"或"C₁₋₇烷氧基"係指基團R'-O-，其中R'為低碳烷

基。低碳烷氧基之實例為(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基及己氧基，其中甲氧基尤其較佳。

術語"低碳烷氧基烷基"或" C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷基"係指經如上文所定義之低碳烷氧基單取代或多取代之如上文所定義之低碳烷基。低碳烷氧基烷基之實例為(例如)- CH_2-O-CH_3 、- $CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、- $CH_2-O-CH_2-CH_3$ 及本文特定例示之基團。低碳烷氧基烷基最佳為甲氧基乙基。

術語"低碳羥基烷基"或"羥基- C_{1-7} 烷基"係指如上文所定義之低碳烷基，其中低碳烷基之氫原子中之至少一者經羥基置換。較佳為 C_{3-7} 羥基烷基。低碳羥基烷基之實例為1-羥基甲基-3-甲基-丁基、2-羥基丁基、3-羥基-2,2-二甲基丙基及其中特定例示之基團。

術語"鹵素"係指氟、氯、溴及碘。較佳"鹵素"基團為氟或氯。

術語"低碳鹵烷基"或"鹵素- C_{1-7} 烷基"係指經鹵素，較佳經氟或氯，最佳經氟單取代或多取代之低碳烷基。低碳鹵烷基之實例為(例如)- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2Cl 、- CH_2CF_3 、- $CH(CF_3)_2$ 、- CF_2-CF_3 及本文特定例示之基團。尤其較佳為2,2,2-三氟乙基。

術語"環烷基"或" C_{3-7} 環烷基"係指具有3至7個，較佳3至5個碳原子之單價碳環基團。此術語進一步由諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基之基團例示，環丙基、環丁基及環戊基尤其較佳。

術語"低碳環烷基烷基"或" C_{3-7} 環烷基- C_{1-7} 烷基"係指經如上文所定義之環烷基單取代或多取代之如上文所定義之低碳烷基。低碳環烷基烷基之實例為- CH_2 -環丙基、- CH_2 -環丁基、- CH_2 -環戊基及本文特定例示之基團。

術語"鹵苯基"係指經一、二或三個如上文所定義之鹵基取代之苯基。較佳"鹵苯基"為經一個鹵基取代之苯基。低碳鹵苯基之實例為4-氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基及本文特定例示之基團。

術語"雜環基"一般係指包含一、二或三個選自氮、氧及/或硫之原子之飽和或部分不飽和環。雜環之實例包括氮丙啶基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、四氫吡啶基、氮呋基、哌嗪基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、噁唑基、異噁唑基、嗎啉基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、氧呋基、氧雜環丁烷基、二氫哌喃基、四氫哌喃基及硫代嗎啉基。較佳雜環基為吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基。

術語"低碳雜環基烷基"或"雜環基- C_{1-7} 烷基"係指經如上文所定義之雜環基取代之如上文所定義之低碳烷基。較佳低碳雜環基烷基為- CH_2 -四氫呋喃基、- CH_2 -四氫哌喃基及本文特定例示之基團。

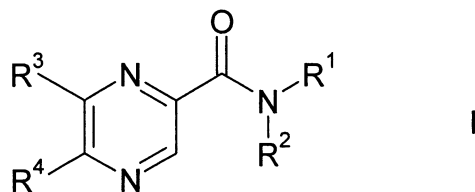
術語"雜芳基"係指包含一、二或三個選自氮、氧及/或硫之原子之芳族5員或6員環。雜芳基之實例為(例如)呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、異噁唑

基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噁三唑基、四唑基、五唑基或吡咯基。雜芳基可視情況獨立地經低碳烷基或鹵素單取代或二取代。術語"雜芳基"亦包括具有9至10個環原子及1至3個雜原子之雙環芳族部分，諸如苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基及苯并噻吩基。較佳雜芳基為異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、三唑基及噻唑基，該等基團可視情況經低碳烷基或鹵素獨立地單取代或二取代。更佳雜芳基為吡啶基及嘧啶基及噻唑基，該等基團可視情況獨立地經低碳烷基或鹵素單取代或二取代。吡啶-2-基及嘧啶-2-基尤其較佳。

術語"低碳雜芳基烷基"或"雜芳基-C₁₋₈烷基"係指如上文所定義之低碳烷基，其中低碳烷基之氫原子中之至少一者經如上文所定義之雜芳基置換。

術語"醫藥學上可接受之鹽"涵蓋式I化合物與無機酸或有機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、水楊酸、對甲苯磺酸及其類似酸)之鹽，其對活生物體而言為無毒的。與酸形成之較佳鹽為甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽及甲烷磺酸鹽，鹽酸鹽尤其較佳。

本發明係關於以下通式之新穎化合物：



其中

R^1 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基、低碳羥基烷基、

未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代之環烷基、

低碳環烷基烷基、低碳雜環基烷基、

$-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ ；

R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^2 為氫；

或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環；

R^3 或 R^4 中之一者係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、環烷基胺基及鹵苯基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環未經取代或經鹵素取代；且

R^3 或 R^4 中之另一者為 $-OR^8$ 或 $-NR^9R^{10}$ ，其中

R^8 係選自由以下各基團組成之群：

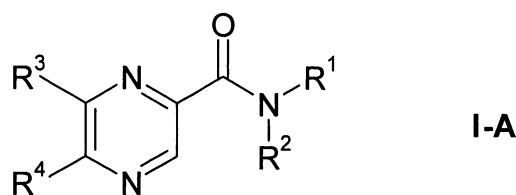
低碳烷基、低碳鹵烷基、

環烷基、低碳環烷基烷基、

低碳苯基烷基，其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代、
 低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、
 低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基；
 R^9 為低碳烷基且 R^{10} 為低碳烷基或低碳烷氧基烷基；或在 R^3 或 R^4 中之一者為鹵苯基之情形下， R^9 及 R^{10} 與其所連接之氮原子一起亦可形成選自吡咯啉基及哌啉基之雜環；

及其醫藥學上可接受之鹽。

較佳地，本發明係關於具有下式之式I化合物：



其中

R^1 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基、低碳羥基烷基、
 未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代之環烷基、
 低碳環烷基烷基、低碳雜環基烷基、
 $-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ ；

R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^2 為氫；

或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選

自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環；

R^3 或 R^4 中之一者係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環未經取代或經鹵素取代；且

R^3 或 R^4 中之另一者為 $-OR^8$ ，其中

R^8 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基、低碳鹵烷基、

環烷基、低碳環烷基烷基、

低碳苯基烷基，其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代、

低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、

低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基；

及其醫藥學上可接受之鹽。

較佳為如上文所定義之式I化合物，其中 R^1 係選自由低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳雜環基烷基、 $-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ 組成之群， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基，且 R^2 為氫；或其中 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環。

此外，較佳為彼等式I化合物，其中 R^1 係選自由低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳雜環基烷基、 $-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ 組成之群， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳

烷基， R^7 為低碳烷基，且 R^2 為氫。

尤其較佳為本發明式I化合物，其中 R^1 為低碳羥基烷基或 $-CR^5R^6-COOR^7$ ， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基，且 R^2 為氫。

更佳為彼等式I化合物，其中 R^1 為低碳羥基烷基，其中以 R^1 為1-羥基甲基-3-甲基丁基之彼等化合物最佳。

亦更佳為式I化合物，其中 R^1 為 $-CR^5R^6-COOR^7$ ， R^5 及 R^6 彼此獨立地為低碳烷基， R^7 為低碳烷基，且 R^2 為氫，其中以 R^1 為2-乙基-丁酸甲酯之彼等化合物尤其較佳。

此外，較佳為本發明之式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環。

亦較佳為本發明之式I化合物，其中 R^1 為未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代之環烷基。

此外，較佳為本發明之式I化合物，其中 R^4 係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環未經取代或經鹵素取代；且 R^3 為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基組成之群。

較佳之本發明式I化合物之另一群為彼等群，其中 R^3 係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環未經取代或經鹵素取代；且 R^4 為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基組成之群。

更佳地，本發明之式I化合物為彼等化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環未經取代或經鹵素取代。

此外，較佳為本發明之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為鹵苯基。更佳地，本發明之式I化合物為彼等化合物，其中 R^3 為鹵苯基，其中以 R^3 係選自由4-氟苯基、4-氯苯基及3-氯苯基組成之群之彼等化合物為最佳。

其他較佳之本發明式I化合物為彼等化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜芳基烷基及低碳烷氧基烷基組成之群。

此外，較佳為本發明之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳環烷基烷基、低碳苯基烷

基(其中苯基未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、及低碳雜芳基烷基(其中雜芳基為吡啶基或嘧啶基)組成之群。

亦較佳為本發明之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 為低碳鹵烷基或低碳烷氧基烷基。

較佳之通式I化合物為以下化合物：

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺，

(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基-甲酮，

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸環己基醯胺，

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(四氫-哌喃-4-基甲基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((1R,2R)-2-羥基-環己基)-醯胺，

6-苄基氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲

基-丁基)-醯胺，

6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

(S)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(R)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(R)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[6-(吡啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[6-(嘧啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

2-乙基-2-[(6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丁

酸甲酯，

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯，

2-乙基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-乙基-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-

2-乙基-丁酸甲酯，

2-[(5-二乙基胺基-6-異丙氧基-吡咩-2-羰基)-胺基]-2-乙基-丁酸甲酯，

5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯，

5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸((S)-1-胺基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯，

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-乙基-2-{[6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯，

5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-5-哌啶-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-{[6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-甲

基-丙酸甲酯，

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

(R)-2-{[6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

2-{[5-環丙基甲氧基-6-(4-氯-苯基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

及其所有醫藥學上可接受之鹽。

尤其較佳為選自由以下各物組成之群之化合物：

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-(4-氯-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲

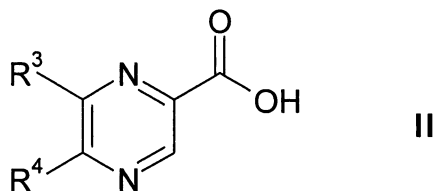
基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(R)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，及其醫藥學上可接受之所有鹽。

本發明亦係關於製造如上文所定義之式I化合物之方法，該方法包含：

使下式化合物：



其中 R³ 及 R⁴ 係如上文所定義；與下式之胺：



其中 R¹ 及 R² 係如上文所定義；在鹼性條件下藉助於偶合劑進行偶合，

且(若需要)將所得式I化合物轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

用於式II化合物與式III胺之反應的偶合劑為(例如)六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(N-吡咯啶基)-磷(PyBOP)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二醯亞胺(DCC)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI)、六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物(HATU)、1-羥基-1,2,3-苯并三

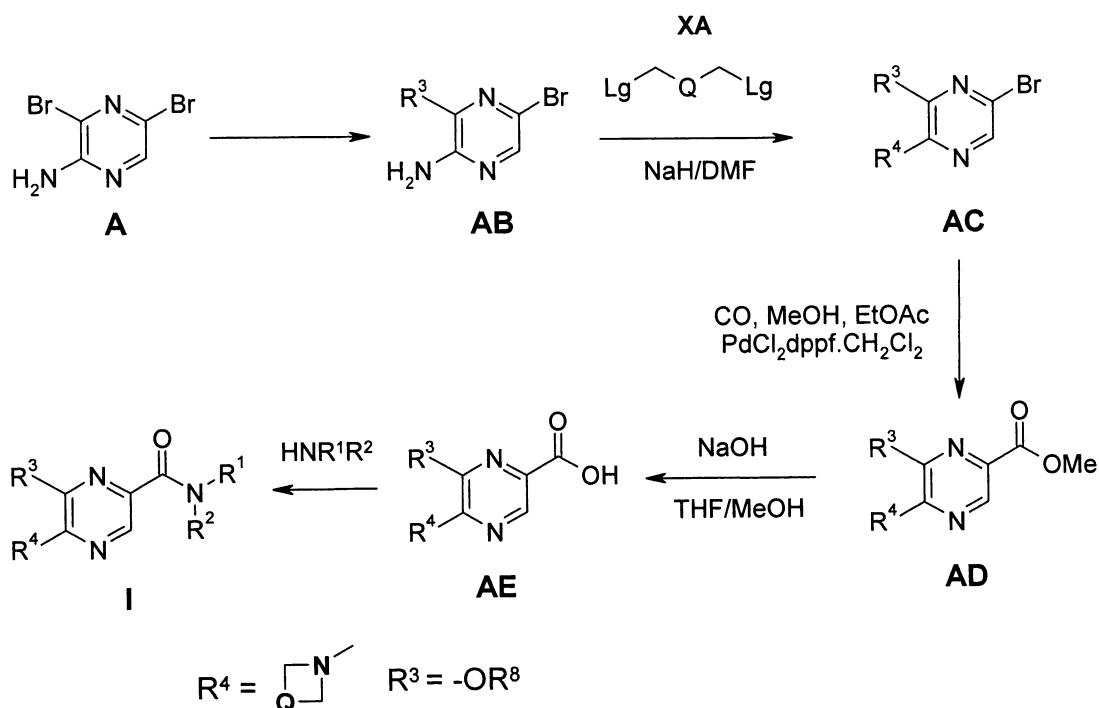
唑(HOBT)或四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂(TBTU)。較佳偶合劑為PyBOP。合適鹼包括三乙胺及二異丙基乙基胺(惠寧鹼(Huenig's base))。

更詳言之，可藉由下文給出之方法，藉由實例中給出之方法或類似方法製造式I化合物。個別反應步驟之適當反應條件為熟習此項技術者所已知。起始物質為市售的或可藉由與下文或實例中給出之方法或此項技術中已知之方法類似的方法製備。

舉例而言，可根據流程1自化合物A開始藉由以合適親核試劑區域選擇性親核取代一個溴原子，在此情形下烷氧化物產生中間物AB，從而製備式I化合物。有利地，可藉由在惰性溶劑(例如THF)中在鹼(例如氫化鈉)存在下製備烷氧化物且添加化合物A以通常在0°C至溶劑沸點範圍內之溫度下反應，從而實現該反應。

可藉由與通式XA化合物反應將通式AB化合物轉化為通式AC化合物，其中縮寫Lg表示合適離去基(諸如鹵基或甲磺酸酯基)且Q表示由2至3個亞甲基單元組成之碳鏈或由亞甲基單元、氧原子及另一亞甲基單元組成之鏈。有利地，此反應係在合適鹼(例如氫化鈉)存在下在惰性溶劑(例如DMF)中在0°C至80°C之溫度下進行。

流程 1

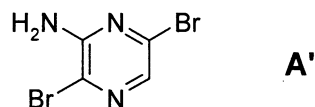


可藉由在含有醇(諸如甲醇)之溶劑中在一氧化碳氣氛下在通常1巴至200巴範圍內之壓力下及通常20°C至150°C範圍內之溫度下將一氧化碳經鈀催化插入至芳基溴鍵中，從而實現使式AC化合物轉化為式AD化合物。

可在合適鹼(諸如金屬氫氧化物，較佳為氫氧化鈉)存在下在適當溶劑(諸如四氫呋喃及其與水或甲醇之混合物)中在0°C至100°C範圍內之溫度下，較佳在20°C下進行使式AD化合物皂化為式AE化合物。

可藉由用於形成肽鍵之方法使通式AE化合物與胺偶合產生通式I化合物。在本發明之一特定態樣中，以偶合劑(例如，PyBOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基)三(N-吡咯啶基)-磷)使通式AE化合物活化且使其與胺在惰性溶劑(諸如DMF)中在合適鹼(諸如三乙胺或惠寧鹼)存在下偶合。

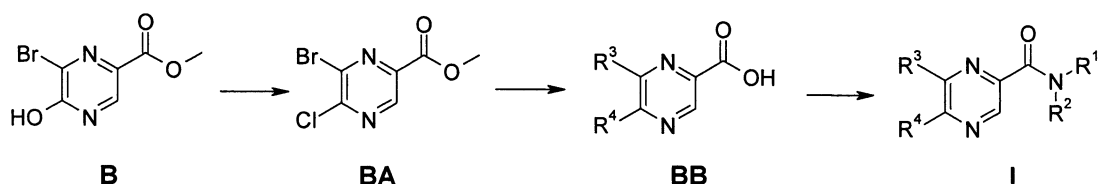
可以類似方式，然而自化合物 A'：



起始製備 R^3 為選自吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，且 R^4 為 $-OR^8$ 之化合物。

反應順序不限於流程 1 中所展示者，而且可根據流程 2 中所示之順序替代進行。

流程 2



可根據流程 2 自化合物 **B** 起始製備式 **I** 化合物，其中化合物 **B** 可由市售起始物質經以 Br_2 及路易斯酸 (Lewis acid) 溴化而獲得。

以例如 $POCl_3$ 使化合物 **B** 氯化產生化合物 **BA**。

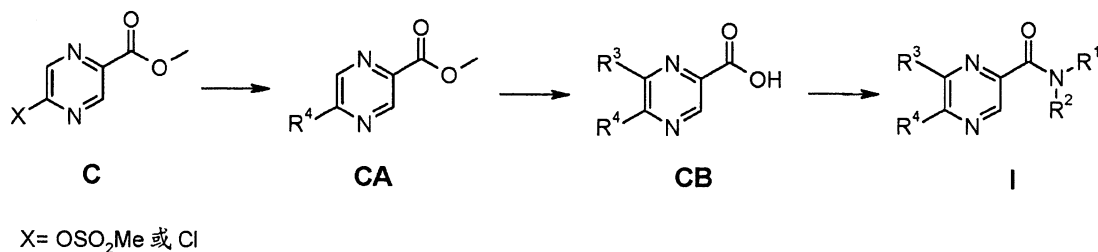
在一鍋式反應順序或單獨進行特定反應之順序中，可藉由以醇親核取代 **BA**，隨後以經 (例如) KOH 皂化而終止之胺親核取代，獲得化合物 **BB**。藉由顛倒試劑添加可獲得異構吡嘧。

可藉由用於形成肽鍵之方法使通式 **BB** 化合物與胺偶合產生通式 **I** 化合物。在本發明之一特定態樣中，以偶合劑 (例如 TBTU) 使通式 **BB** 化合物活化且使其與胺在惰性溶劑 (諸如 DMF) 中在合適鹼 (諸如三乙胺或惠寧鹼) 存在下偶

合。

或者，可根據流程3所示之順序執行反應順序。

流程3



可根據流程3自化合物C(X=OSO₂Me)起始製備式I化合物，其中化合物C可由市售起始物質經以甲磺醯氯進行甲磺醯化而獲得。各別氯-吡嘧啶衍生物C(X=Cl)可購得。

以胺或醇對化合物C進行親核取代產生式CA化合物。

在一鍋式反應順序或單獨進行特定反應之順序中，可藉由使化合物CA溴化，隨後以醇或胺親核取代且接著藉由以(例如)KOH皂化而終止獲得式CB化合物。

可藉由用於形成肽鍵之方法使通式CB化合物與胺偶合產生通式I化合物。在本發明之一特定態樣中，以偶合劑(例如TBTU)使通式CB化合物活化且使其與胺在惰性溶劑(諸如DMF)中在合適鹼(諸如三乙胺或惠寧鹼)存在下偶合。

可根據流程4自化合物A起始藉由與芳基醯酸反應產生中間物AB，從而製備R³或R⁴為鹵苯基殘基之式I化合物。例如(但不限於)在合適催化劑(諸如肆(三苯基膦)鈀(0))及合適鹼(諸如碳酸鈉)存在下在通常0℃至120℃範圍內之溫度下在適當溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷)中之4-氟苯基醯酸；

4-氯苯基酮或3-氯苯基酮，此為通常稱為鈴木反應(Suzuki reaction)之方案。

可藉由在含有醇(諸如甲醇)之溶劑中在一氧化碳氣氛下在通常1巴至200巴範圍內之壓力及通常20°C至150°C範圍內之溫度下將一氧化碳經鈀催化插入至芳基溴鍵中，從而實現使式AB化合物轉化為式DC化合物。

可藉由在溴化物源(諸如金屬溴化物及含溴溶劑(諸如二溴甲烷)及活化劑(諸如氫溴酸或三甲基溴矽烷)存在下在-20°C至80°C範圍內之溫度下，通常在環境溫度下與亞硝酸酯源(較佳為亞硝酸異戊酯)反應，使式DC化合物轉化為式DD化合物。

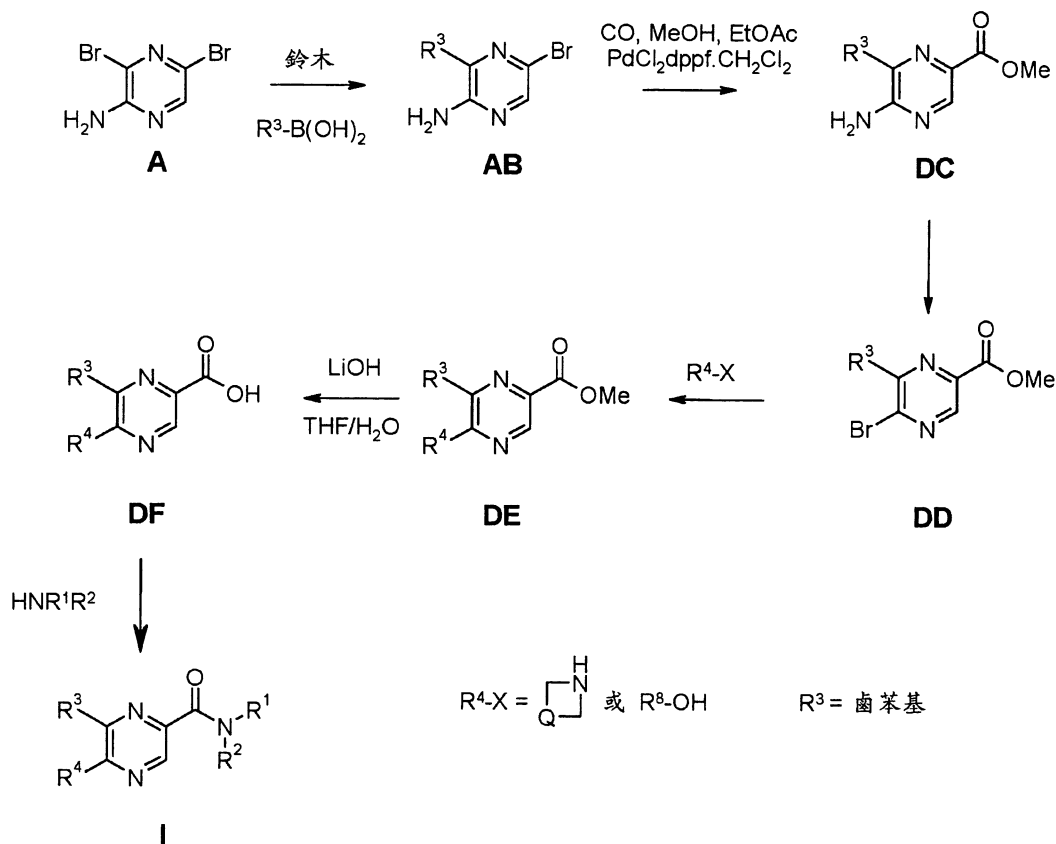
可在合適溶劑(諸如二甲基甲醯胺或二甲亞砷)中在合適鹼(較佳為過量之胺自身或第三胺鹼，例如三乙胺、惠寧鹼或N,N,N',N'-四甲基胍)存在下，在與胺反應之情形或與醇反應之情形下，在合適鹼(諸如金屬氫化物，較佳為氫化鈉或金屬碳酸鹽(諸如碳酸鈉)存在下，使通式DD化合物與多種醇及胺反應產生通式DE化合物。

可在合適鹼(諸如金屬氫氧化物，較佳為氫氧化鋰)存在下在適當溶劑(諸如四氫呋喃及其與水之混合物)中在0°C至100°C範圍內之溫度下，較佳在20°C下進行使式DE化合物皂化為式DF化合物。

可藉由用於形成肽鍵之方法使通式DF化合物與胺偶合產生通式I化合物。在本發明之一特定態樣中，以乙二醯氯使通式DF化合物活化且使其與胺在惰性溶劑(諸如二氯

甲烷)中在合適鹼(諸如三乙胺或惠寧鹼)存在下偶合。

流程 4



本發明進一步係關於根據上文所定義之方法製造之如上文所定義之式I化合物。

一些式I化合物可具有不對稱中心且因此能以一種以上立體異構形式存在。本發明因此亦係關於對於一或多個不對稱中心呈實質上純異構形式之化合物以及其包括外消旋混合物之混合物。可藉由不對稱合成法，例如使用對掌性中間物製備該等異構物，或可藉由例如層析法(以對掌性吸附劑或溶離劑層析)之習知方法或使用拆分劑拆分混合物。

應瞭解，本發明之通式I化合物可在官能基處衍生以提

供能活體內轉化回母體化合物之衍生物。

如上文所述，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用作治療及/或預防與CB₂受體之調節有關之疾病的藥物。

因此，本發明亦係關於包含如上文所定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑的醫藥組合物。

此外，本發明係關於如上文所定義之化合物，其係用作治療活性物質，尤其用作用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關之疾病的治療活性物質。

在另一實施例中，本發明係關於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關的疾病之方法，該方法包含向人類或動物投與如上文所定義之化合物。

本發明進一步係關於如上文所定義之化合物之用途，其係用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關的疾病。

此外，本發明係關於如上文所定義之化合物之用途，其係用於製備用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關的疾病之藥物。該等藥物包含如上文所定義之化合物。

在本文中，表述"與CB₂受體之調節有關的疾病"意謂可藉由調節CB₂受體而治療及/或預防之疾病。該等疾病涵蓋(但不限於)噁心、嘔吐、多發性硬化症、類風濕性關節炎、過敏、哮喘、阿茲海默氏病(alzheimer's disease)、牛皮癬、腹瀉、肥胖、抑鬱、亨廷頓氏病(huntington's disease)、心血管病症、腦血管疾病、精神病症、發炎性腸病、動脈粥樣硬化、神經痛、炎型疼痛、青光眼、肝炎、自體免疫疾病、骨質疏鬆症、瘙癢症、牛皮癬、癩

癩、慢性阻塞性肺病(COPD)、肌肉萎縮性側索硬化及高血壓。CB₂受體之調節劑可用作抗焦慮劑、止痛劑、免疫調節劑、溶瘤藥物、非類鴉片止痛劑、精神抑制藥、抗抑鬱劑、免疫抑制劑及神經藥物，或用於治療移植排斥。

在一較佳態樣中，表述"與CB₂受體之調節有關之疾病"係關於預防及/或治療發炎相關病症，諸如關節炎、發炎性腸病、過敏、動脈粥樣硬化或心血管病症，關節炎尤其較佳。

可經此項技術中熟知之活體外、離體及活體內檢定實現本發明化合物生物活性之證明。舉例而言，可使用以下檢定證明醫藥劑用於治療發炎相關病症(諸如關節炎、發炎性腸病、過敏或心血管疾病)之功效。

活體外：

進行以下測試以測定式I化合物之活性：

使用人類胚腎(HEK)細胞膜製劑測定本發明化合物對大麻鹼CB₂受體之親和力，其中使用勝利基森林病毒系統(Semliki Forest virus system)與作為放射性配位體之[3H]-CP-55,940瞬時轉染人類大麻鹼CB₂受體。在添加或未添加本發明化合物之情況下以[3H]-配位體培育細胞膜製劑後，藉由經玻璃纖維過濾器過濾進行經結合配位體及游離配位體之分離。藉由液體閃爍計數法量測過濾器上之放射活性。

使用人類胚腎(HEK)細胞膜製劑測定本發明化合物對大麻鹼CB₁受體之親和力，其中使用勝利基森林病毒系統

(Semliki Forest virus system)與作為放射性配位體之 $[3H]$ -CP-55,940瞬時轉染人類大麻鹼 CB_1 受體。在添加或未添加本發明化合物之情況下以 $[3H]$ -配位體培育細胞膜製劑後，藉由經玻璃纖維過濾器過濾進行經結合配位體及游離配位體之分離。藉由液體閃爍計數法量測過濾器上之放射活性。

藉由功能研究使用穩定表現人類大麻鹼 CB_2 受體之CHO細胞測定本發明化合物之大麻鹼 CB_2 促效活性。S. Munro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 1993, 365, 61-65 (CB_2)分別最先描述人類大麻鹼受體在細胞系統中之穩定表現。使用弗斯可林(forskolin)刺激腺苷酸環化酶且藉由量化累積之環AMP之量來量測。同時 CB_2 受體促效劑對 CB_2 受體之活化可以濃度依賴性方式衰減弗斯可林誘發之cAMP積累。

亦藉由 $GTP\gamma S$ 結合檢定使用HEK細胞膜製劑測定本發明式I化合物之大麻鹼 CB_2 受體促效活性，其中使用勝利基森林病毒系統及 $[35S]$ - $GTP\gamma S$ 瞬時轉染人類大麻鹼受體 CB_2 。在添加或未添加本發明化合物之情況下以 $[35S]$ - $GTP\gamma S$ 及GDP培育經轉染細胞膜之後，藉由經玻璃纖維過濾器過濾進行經結合配位體及游離配位體之分離。藉由液體閃爍計數法量測過濾器上保留之放射活性。

式I化合物對 CB_2 受體展示極佳親和力。本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽對 CB_2 受體具有選擇性，其親和力低於 $K_i=0.5 \mu M$ ，較佳低於200 nM，更佳在1 nM至100 nM

範圍內。其展現至少10倍於CB₁受體之選擇性。

實例之化合物	K _i [μM] CB ₂
4	0.044
14	0.063
44	0.043

活體內：

動物

此研究中使用雄性NMRI或C57/B16小鼠且其係購自Füllinsdorf(Switzerland)之Research Consulting Company Ltd(RCC)。此研究中使用體重25-35 g之小鼠。環境溫度約為20-21℃且相對濕度為55-65%。在房間中維持12小時亮-暗循環，且所有測試係在亮階段期間進行。可隨意取食自來水及食物。

方法

評估本發明式I化合物之活體內活性影響動物急性腹膜炎模型之發炎參數的能力。

當在以巯乙酸鹽肉湯處理之小鼠體內引發時，評估大麻鹼受體配位體對腹膜發炎發展之作用。CB₂選擇性配位體應能夠抑制腹膜發炎，從而表明消炎機制。

腹膜內注射巯乙酸鹽誘發急性無菌發炎。結果嗜中性白血球、單核細胞及淋巴細胞短暫遷移至腹腔中。腹膜中白血球計數差之數目可定量地測定且用作發炎反應程度之量度。

模型之簡短描述

使小鼠接受1 ml 4% Brewers 巯乙酸鹽肉湯(Difco

Laboratories, Detroit, MI)之腹膜內注射。巰乙酸鹽注射4至72小時後，處死小鼠且以PBS洗滌腹腔。離心且稀釋後，使用自動細胞計數系統計數起作用之嗜中性白血球、單核細胞及淋巴細胞之確切數目以分析灌洗液。此外，分析灌洗液之發炎性細胞因子之含量/變化。展示CB₂選擇性藥劑抑制巨噬細胞之遷移，發炎性細胞因子(IL-12、TNFa)之產生且增加消炎IL-10之產生(S. R. Smith, G. Denhardt, C. Terminelli, European Journal of Pharmacology, 432 (2001)107-119)。

式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可用作藥物，例如以醫藥製劑形式用於腸內、非經腸或局部投藥。可以(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與，(例如)以栓劑形式經直腸投與，(例如)以注射溶液或輸注溶液形式非經腸投與，或(例如)以軟膏、乳膏或油狀物形式局部投與。經口投藥為較佳。

可以任何熟習此項技術者熟悉之方式藉由使所述式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽視情況與其他治療上有價值之物質，以及合適、無毒、惰性、治療上相容之固體或液體載劑物質及(若需要)一般醫藥佐劑製成蓋倫(Galenical)投藥形式，來實現醫藥製劑之製備。

合適載劑物質不僅為無機載劑物質，亦可為有機載劑物質。因此，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽可用作錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬質明膠

膠囊之載劑物質。軟質明膠膠囊之合適載劑物質為(例如)植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(視活性成分之性質而定，然而在軟質明膠膠囊之情形下，可能不需要載劑)。用於製備溶液及糖漿之合適載劑物質為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖及其類似物。注射溶液之合適載劑物質為(例如)水、醇、多元醇、甘油及植物油。栓劑之合適載劑物質為(例如)天然油或硬化油、蠟、脂肪及半液體或液體多元醇。局部製劑之合適載劑物質為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

普通穩定劑、防腐劑、濕潤劑及乳化劑、稠度改良劑、風味改良劑、改變滲透壓之鹽、緩衝物質、增溶劑、著色劑及掩蔽劑及抗氧化劑視為醫藥佐劑。

式I化合物之劑量根據待控制之疾病、患者之年齡及個體病況及投藥模式而可在廣範限度內變化且(當然)將適於各特定情形下之個別要求。對於成年患者而言，考慮約1至1000 mg，尤其約1至100 mg之日劑量。視疾病嚴重程度及精確藥物動力學概況而定，化合物可以一或若干個日劑量單位，例如1至3個劑量單位投與。

醫藥製劑便利地含有約1-500 mg，較佳1-100 mg式I化合物。

【實施方式】

以下實例用於更詳細說明本發明。然而，其範疇不欲以任何方式受限制。

實例

LC=與 Waters Micromass® ZQTM質譜儀連接之使用水/乙腈移動相(0.1%甲酸)之 Atlantis C18逆相管柱上的HPLC層析法(移動相:A=甲酸(水溶液)0.1%; B=甲酸(乙腈)0.1%; 流動速率1 mL/min; 注入體積3 mL; 偵測器215 nm(標稱); 梯度時間/有機相%: 0 min/5%、2.5 min/100%、2.7 min/100%、2.71 min/5%、3.0 min/5%); Rt=滯留時間; MS=質譜; EI=電子碰撞; ISP=離子噴霧, 對應於ES=電噴霧; NMR資料報導為相對於內部四甲基矽烷之百萬分率(δ)且引用為來自樣本溶劑之氘鎖信號(d_6 -DMSO, 除非另外說明); 偶合常數(J)以Hertz計, mp=熔點; bp=沸點; TBTU=四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基-鎂; DMF=二甲基甲醯胺, dppf=1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵; PyBOP=六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(N-吡咯啶基)-鎂。

實例 1

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺

a)5-溴-3-環丁基甲氧基-吡啶-2-基胺

在0°C下向環丁烷甲醇(2.2 mL, 23.7 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(0.96 g, 23.7 mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌45分鐘。添加2-胺基-3,5-二溴吡啶(3.0 g, 11.9 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液且將反應混合物在50°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室

溫且添加水(2 mL)，且接著將其全部於真空中濃縮產生褐色油狀物。藉由急驟管柱層析法(100%二氯甲烷)純化粗產物產生呈淺黃色固體狀之5-溴-3-環丁基甲氧基-吡啶-2-基胺，3.19 g(100%產率)。LC @215 nm；Rt 2.11: 93%，m/z (ES⁺): 259 (M+H)。

b)5-溴-3-環丁基甲氧基-2-吡咯啉-1-基-吡啶

在室溫下在氮氣下將氫化鈉(0.98 g，25.6 mmol)逐份添加至5-溴-3-環丁基甲氧基-吡啶-2-基胺(3.1 g，12.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中之溶液中。20分鐘後，添加1-溴-4-氯丁烷(1.5 mL，13.4 mmol)且將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物傾至冰上，且將其全部以乙酸乙酯(50 mL)萃取且以水(30 mL×2)洗滌，將有機層經MgSO₄乾燥且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法(30%乙酸乙酯/庚烷)純化粗產物產生呈黃色固體狀之5-溴-3-環丁基甲氧基-2-吡咯啉-1-基-吡啶，2.27 g(60%產率)。LC @215 nm；Rt 2.72: 100%，m/z (ES⁺): 313 (M+H)。

c)6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

向具有玻璃襯裏之50 mL高壓瓶中裝入5-溴-3-環丁基甲氧基-2-吡咯啉-1-基-吡啶(2.27 g，7.3 mmol)、乙酸乙酯(6 mL，脫氣)、甲醇(7 mL，脫氣)及三乙胺(2.0 mL，14.5 mmol)。將PdCl₂dppf·CH₂Cl₂(0.29 g，0.36 mmol)裝入高壓瓶中；將高壓瓶密封且在真空下脫氣。將反應物以一氧化碳(×5)淨化，接著加壓至5巴且加熱至100℃歷時1小時。將反應混合物經矽藻土過濾且以甲醇接著以乙酸乙酯洗

滌，且將濾液於真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，且以水(100 mL)洗滌，將有機層經MgSO₄乾燥且於真空中濃縮產生呈橙色固體狀之6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯，2.2 g(75%產率)。LC @215 nm；Rt 2.39: 75%，m/z (ES⁺): 292 (M+H)。

d)6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

將氫氧化鈉 2 M(10 mL)添加至6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(2.2 g，7.4 mmol)於甲醇與四氫呋喃(30 mL)之(1:1)混合物中之溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物於真空中濃縮，且將殘餘物溶解於乙醚(30 mL)中，且以水(50 mL)萃取，將水層以乙醚(2×50 mL)洗滌直至水層中僅剩產物。將水層冷卻至0℃且以濃鹽酸酸化直至觀察到沈澱。將沈澱物過濾且於真空中乾燥產生呈乳膏狀固體狀之6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸，1.65 g(80%產率)。LC @215 nm；Rt 1.98: 93%，m/z (ES⁺): 278 (M+H)。

e)6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺

將PyBOP(156.1 mg，0.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液添加至6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(62.7 mg，0.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中，且將反應混合物靜置20分鐘。添加3-甲基丁基胺(34.9 mg，0.4 mmol)及N-乙基二異丙基胺(103.4 mg，0.8 mmol)且將反應混合物振盪16小時。於真空中移除溶劑

且將粗產物藉由製備型 HPLC 純化產生呈固體狀之 6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺，35.8 mg(52%產率)。LC @215 nm；Rt 2.63: 100%，m/z (ES⁺): 347 (M+H)。

實例 2

(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基-甲酮

a) 5-溴-3-環戊基甲氧基-吡啶-2-基胺

向 4.24 g(0.042 mol)環戊烷甲醇於 40 mL DMSO 中之溶液中添加於油中之 1.74 g 氫化鈉(55%)且將混合物在室溫下攪拌 45 分鐘。向所得溶液中添加 5.06 g(0.020 mol)2-胺基-3,5-二溴吡啶且將混合物在室溫下攪拌 20 小時。向所得溶液中添加 1.0 g(0.011 mol)環戊烷甲醇且將混合物在室溫下攪拌 20 小時。使反應混合物在水與乙酸乙酯之間分溶。分離各相且將有機相以水(3×)及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，蒸發且將殘餘物藉由使用庚烷：乙酸乙酯=9:1 至 3:1 之矽膠層析法純化產生 3.845 g 呈橙黃色晶體狀之標題化合物，熔點 78-79°C。

b) 5-溴-3-環戊基甲氧基-2-吡咯啉-1-基-吡啶

向 0.544 g(0.0020 mol)5-溴-3-環戊基甲氧基-吡啶-2-基胺於 10 mL 二甲基甲醯胺中之溶液中添加於油中之 0.349 g(0.0080 mol)氫化鈉(55%)且將混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。向所得懸浮液中添加 0.345 mL(0.0030 mol)1-溴-2-氯丁烷且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物在

10%檸檬酸水溶液與乙酸乙酯之間分溶。分離各相且將有機相以水及10%碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，蒸發且將殘餘物藉由使用庚烷：乙酸乙酯=9:1之矽膠層析法純化產生0.579 g(0.0018 mol)呈淡黃色晶體狀之標題化合物，熔點54-55℃。

c)6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

向0.563 g(0.0017 mol)5-溴-3-環戊基甲氧基-2-吡咯啉-1-基-吡啶於4 mL甲醇及2 mL乙酸乙酯中之溶液中添加0.050 g $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及0.48 mL(0.0035 mol)三乙胺且在高壓釜中將混合物在70巴一氧化碳之氣氛下在110℃下攪拌18小時。藉由過濾移除固體且使母液在水與乙酸乙酯之間分溶。分離各相且將有機相以水(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，蒸發且將殘餘物藉由使用二氯甲烷：乙酸乙酯=19:1之矽膠層析法純化產生0.423 g呈橙黃色晶體狀之標題化合物，熔點69-70℃。

d)6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

向0.423 g(0.0014 mol)6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯於5.5 mL四氫呋喃、1.40 mL甲醇及1.4 mL水中之溶液中添加2.8 mL氫氧化鋰於水中之1 M溶液且將混合物在室溫下攪拌4小時。使反應混合物在10%檸檬酸水溶液與乙酸乙酯之間分溶。分離各相且將有機相以水(2×)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發產生0.396 g(0.0014 mol)呈白色晶體狀之標題化合物，熔點204-206℃。

e)(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基-

甲酮

向 0.0874 g(0.0003 mol)6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸於 1.0 mL 二氯甲烷中之溶液中添加 0.047 g(0.00035 mol)(1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺且將混合物在室溫下攪拌 45 分鐘。向所得溶液中添加 0.0683 g(0.0008 mol)哌啶且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物在 10%檸檬酸與二氯甲烷之間分溶。分離各相且將有機相以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，蒸發且將殘餘物藉由使用二氯甲烷：乙酸乙酯=1:1 之矽膠層析法純化產生 0.064 g(0.00018 mol)呈米色晶體狀之標題化合物，熔點 61-62 °C。

實例 3

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸環己基醯胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丙基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及胺基環己烷作為起始物質合成標題化合物；產量 47.4 mg，59%。LC @215 nm；Rt 2.46: 100%，m/z (ES⁺): 345 (M+H)。

實例 4

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丙基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (S)-亮胺醇作為起始物質合成標題化合物；產量 44.4 mg，53%。LC @215 nm；Rt 2.72: 100%，m/z (ES⁺): 361 (M+H)。

實例 5

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-丁基)-
鹽胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環戊基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 3-甲基丁基胺作為起始物質合成標題化合物；產量 51.8 mg，57%。LC @215 nm；Rt 2.32: 100%， m/z (ES^+): 389 ($M+H$)。

實例 6

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(四氫-哌喃-4-基甲基)-鹽胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環戊基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 4-胺基甲基四氫哌喃作為起始物質合成標題化合物；產量 47.6 mg，57%。LC @215 nm；Rt 2.16: 100%， m/z (ES^+): 363 ($M+H$)。

實例 7

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((1*R*,2*R*)-2-羥基-環己基)-鹽胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環戊基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (1*R*,2*R*)-2-胺基環己醇作為起始物質合成標題化合物；產量 55.1 mg，61%。LC @215 nm；Rt 2.31: 100%， m/z (ES^+): 389 ($M+H$)。

實例 8

6-苄基氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺

類似於實例1，使用2-胺基-3,5-二溴吡啶、苯甲醇、1-溴-4-氯丁烷及(*S*)-亮胺醇作為起始物質合成標題化合物；產量12.2 mg，13%。LC @215 nm；Rt 2.27: 100%，m/z (ES^+): 399 (M+H)。

實例9

6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a)5-甲烷磺醯基氧基-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下將3.34 g(22 mmol)5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(市售)、2.73 g(24 mmol)甲烷磺醯氯及3.29 g(33 mmol)NEt₃於40 mL DCM中之混合物攪拌4小時。添加水及Na₂CO₃且將有機層分離且以MgSO₄乾燥。蒸發產生3.7 g(73%)標題化合物，其未經進一步純化即使用。300-MHz-¹H-NMR (DMSO): δ =9.06 (d, J=1.2 Hz, 1H, 3-H), 8.83 (d, J=1.2 Hz, 1H, 6-H), d=3.97 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, SO₂Me)。

b)5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下將1 g(4.3 mmol)5-甲烷磺醯基氧基-吡啶-2-甲酸甲酯與0.733(8.6 mmol)哌啶之混合物振盪4小時。隨後使用由DCM及甲醇形成之梯度溶離經矽膠純化，在蒸發產物溶離份後產生0.625 g(66%)呈亮黃色晶體狀之標題化合物。m/z (ES^+): 222.0 (M+H)。

c)6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下將0.625 g(2.8 mmol)5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、1.12 g(7 mmol)Br₂及0.142 g(0.48 mmol)FeBr₃於10

mL CHCl_3 中之混合物攪拌16小時。將混合物以DCM及水處理且將有機層分離且以 MgSO_4 乾燥。蒸發後獲得0.12 g(14%)呈亮黃色晶體狀之標題化合物，其未經進一步純化即使用。 m/z (ES^+): 299.9 ($\text{M}+\text{H}$)。

d) 6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

長期振盪0.12 g(0.4 mmol) 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、0.029 g(0.4 mmol) 環丙基甲醇及0.018 g(0.41 mmol) NaH(於油中55%懸浮液)於2 mL DMF中之混合物。隨後，添加0.1 mL KOH(5 N水溶液)且將混合物加熱至45 °C 歷時1小時。添加甲酸後，使混合物經受以乙腈、水及甲酸形成之梯度溶離之逆相製備型HPLC純化。將經合併之產物溶離份蒸發產生11 mg(10%)標題化合物。 m/z (ES^+): 278.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

e) 6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺

在室溫下將11 mg(0.04 mmol) 6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸、15.3 mg(0.048 mmol) TBTU、15.3 mg(0.119 mmol) DIPEA及7 mg(0.059 mmol) (*S*)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)於1 mL DMF中之混合物振盪16小時。使混合物經受以乙腈、水及 NEt_3 形成之梯度溶離之逆相製備型HPLC純化。將經合併之產物溶離份蒸發產生10.5 mg(70%)標題化合物。 m/z (ES^+): 377.5 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例 10

6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲

基-丁基)-醯胺

a) 6-溴-5-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯

將 2 g (13 mmol) 5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯 (市售)、0.192 g (0.65 mmol) FeBr_3 、0.7 mL (14 mmol) Br_2 於 20 mL CHCl_3 中之混合物回流 16 小時。將所有揮發物蒸發後，殘餘物未經進一步純化即用於連續步驟中。

b) 6-溴-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯

將 6-溴-5-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯與 9.75 mL (10.7 mmol) POCl_3 之混合物回流 3 小時且隨後以 200 g 冰驟冷。將混合物以 DCM 萃取，將經合併之有機相以 MgSO_4 乾燥且蒸乾，將殘餘物藉由以乙酸乙酯及庚烷形成之梯度溶離之矽膠管柱層析法純化。將產物溶離份合併且蒸乾產生 0.95 g (29%) 呈亮黃色固體狀之標題化合物。300-MHz- ^1H -NMR (DMSO): δ =9.00 (s, 1H, 3-H), δ =4.04 (s, 3H, OMe)。

c) 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

將 71.3 mg (0.28 mmol) 6-溴-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯、182.4 mg (0.56 mmol) Cs_2CO_3 及 17 mg (0.286 mmol) 丙醇於 1 mL DMF 中之混合物加熱至 60°C 歷時 16 小時。隨後，添加 60 mg (0.84 mmol) 吡咯啉且將混合物加熱至 100°C 歷時 16 小時。添加 0.2 mL 水及 0.05 mL 5 N KOH 且加熱至 60°C 歷時 2 小時。將混合物藉由以乙腈、水及甲酸形成之梯度溶離之逆相製備型 HPLC 純化。將經合併之產物溶離份蒸發產生 12 mg (17%) 標題化合物。m/z (ES^+): 252.0 (M+H)。

d) 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸 ((S)-1-羥基甲基-3-

甲基-丁基)-醯胺

在室溫下將 6 mg(0.024 mmol)6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸、9.3 mg(0.029 mmol)TBTU、9.3 mg(0.072 mmol)DIPEA及 4.2 mg(0.036 mmol)(S)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)於 1 mL DMF中之混合物振盪 16 小時。添加甲酸後，使混合物經受以乙腈、水及甲酸形成之梯度溶離之逆相製備型 HPLC 純化。將經合併之產物溶離份蒸發產生 2 mg(24%)標題化合物。 m/z (ES^+): 351.5 ($M+H$)。

實例 11

6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a)6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 10，步驟 c)所述程序類似之程序，由 6-溴-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯、丁醇(市售)、吡咯啉(市售)合成產生標題化合物且隨後以 KOH 皂化，產率 8%。 m/z (ES^+): 266.0 ($M+H$)。

b)6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10，步驟 d)所述程序類似之程序，由 6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸及 (S)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 365.5 ($M+H$)。

實例 12

6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基
甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(實例
10，步驟c)所述程序類似之程序，由6-溴-5-氯-吡啶-2-甲
酸甲酯、(4-氟-苄基)-甲醇(市售)、吡咯啉(市售)合成標題
化合物且隨後以KOH皂化，產率13%。 m/z (ES^+): 318.0
($M+H$)。

b) 6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥
基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-
1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序
類似之程序，由6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-
甲酸及(*S*)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。
 m/z (ES^+): 417.5 ($M+H$)。

實例 13

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥
基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(實例
10，步驟c)所述程序類似之程序，由6-溴-5-氯-吡啶-2-甲
酸甲酯、2-甲氧基-乙醇(市售)、吡咯啉(市售)合成標題化
合物且隨後以KOH皂化，產率17%。 m/z (ES^+): 268.0
($M+H$)。

b) 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10, 步驟 d)所述程序類似之程序, 由 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸及(*S*)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 367.3 ($M+H$)。

實例 14

2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

a) 5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 10, 步驟 c)所述程序類似之程序, 由 6-溴-5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2,2-三氟-乙醇(市售)、吡咯啉(市售)合成標題化合物且隨後以 KOH 皂化, 產率 41%。 m/z (ES^+): 292.0 ($M+H$)。

b) 2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10, 步驟 d)所述程序類似之程序, 由 5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及 2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(如 European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261 中所製備)。 m/z (ES^+): 419.3 ($M+H$)。

實例 15

(*S*)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丁基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及(*S*)-丙胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 59.1 mg，78%。LC @215 nm；Rt 2.33: 100%，m/z (ES⁺): 377 (M+H)。

實例 16

(*R*)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丁基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及(*R*)-丙胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 51.5 mg，68%。LC @215 nm；Rt 2.43: 100%，m/z (ES⁺): 377 (M+H)。

實例 17

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丁基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及(*S*)-亮胺醇作為起始物質合成標題化合物；產量 40.2 mg，53%。LC @215 nm；Rt 2.31: 98%，m/z (ES⁺): 363 (M+H)。

實例 18

(*S*)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環戊基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (*S*)-丙胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 22.1 mg，26%。LC @215 nm；Rt 2.09: 100%， m/z (ES^+): 428 ($M+H$)。

實例 19

(*R*)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、環丁基甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (*R*)-丙胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 31.0 mg，36%。LC @215 nm；Rt 2.03: 100%， m/z (ES^+): 429 ($M+H$)。

實例 20

(*S*)-4-甲基-2-{[6-(吡啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、2-吡啶甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (*S*)-白胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 40.6 mg，54%。LC @215 nm；Rt 2.43: 100%， m/z (ES^+): 377 ($M+H$)。

實例 21

(*S*)-4-甲基-2-{[6-(嘧啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

類似於實例 1，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、2-嘧啶甲醇、1-溴-4-氯丁烷及 (*S*)-白胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 52.3 mg，72%。LC @215 nm；Rt 2.31: 100%，

m/z (ES⁺): 363 (M+H)。

實例 22

2-乙基-2-[(6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丁酸甲酯

a) 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

將 2 g (9 mmol) 5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯及 1.69 g (9.4 mmol) N-溴琥珀醯亞胺於 30 mL CHCl₃ 中之混合物加熱至 60°C 歷時 16 小時。將混合物濃縮且藉由以乙酸乙酯及庚烷形成之梯度溶離之矽膠急驟管柱層析法純化，在蒸發產物溶離份後產生 1.43 g (53%) 呈白色固體狀之標題化合物。
m/z (ES⁺): 300.2 (M+H)。

b) 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

將 0.212 g (0.707 mmol) 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、0.006 g (0.778 mmol) 異丙醇及 0.034 g (0.778 mmol) NaH (於油中 55% 分散液) 於 1.7 mL 二噁烷中之混合物加熱至 60°C 歷時 16 小時。添加水及 5 N KOH 且將混合物加熱至 50°C 歷時 4 小時。添加甲酸及 DMF，且使混合物經受以乙腈、水及甲酸形成之梯度溶離之逆相製備型 HPLC 純化。將產物溶離份合併且蒸發產生 0.04 g (21%) 標題化合物。
m/z (ES⁺): 266.4 (M+H)。

c) 2-乙基-2-[(6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丁酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸 ((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺 (實例 10，步驟 d) 所述程序

類似之程序，由6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES^+): 393.3 (M+H)。

實例 23

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2-二甲基-丙-1-醇合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率35%。m/z (ES^+): 294.3 (M+H)。

b) 6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10，步驟d)所述程序類似之程序，由6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸及(S)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。m/z (ES^+): 393.4 (M+H)。

實例 24

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例

22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率66%。 m/z (ES^+): 282.4 ($M+H$)。

b)6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸及(S)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 381.5 ($M+H$)。

實例 25

(S)-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺酸甲酯(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 409.3 ($M+H$)。

實例 26

2-乙基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯

a)5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯

將4.9 g(28 mmol)5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(市售)、3.2 g(37 mmol)嗎啉及7.37 g(73 mmol)NEt₃於50 mL二噁烷中之混合

物加熱至45℃，歷時16小時。添加水及NaCl水溶液且將混合物以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層以NaCl水溶液洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。使殘餘物自乙酸乙酯中再結晶產生5.65 g(89%)呈白色固體狀之標題化合物。m/z (ES⁺): 224.3 (M+H)。

b) 6-溴-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例22，步驟a)所述程序類似之程序，由5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯及NBS合成標題化合物。m/z (ES⁺): 302.1 (M+H)。

c) 5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2,2-三氟乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率58%。m/z (ES⁺): 308.4 (M+H)。

d) 2-乙基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 435.1 (M+H)。

實例 27

(S)-4-甲基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺酸甲酯(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 435.3 (M+H)。

實例 28

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a)6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22, 步驟b)所述程序類似之程序, 由6-溴-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2-二甲基-丙-1-醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化, 產率31%。m/z (ES⁺): 296.5 (M+H)。

b)6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺醇(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 395.3 (M+H)。

實例 29

2-乙基-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯

基]-胺基}-丁酸甲酯

a) 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 22, 步驟 b)所述程序類似之程序, 由 6-溴-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以 KOH 皂化, 產率 73%。m/z (ES⁺): 284.4 (M+H)。

b) 2-乙基-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10, 步驟 d)所述程序類似之程序, 由 6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸及 2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 411.5 (M+H)。

實例 30

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a) 5-環己基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成 5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例 26, 步驟 a)所述程序類似之程序, 由 5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(市售)及環己胺(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 236.4 (M+H)。

b) 6-溴-5-環己基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例

22，步驟a)所述程序類似之程序，由5-環己基胺基-吡咩-2-甲酸甲酯及NBS合成標題化合物。 m/z (ES^+): 314.2 ($M+H$)。

c)5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡咩-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡咩-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-環己基胺基-吡咩-2-甲酸甲酯、2,2,2-三氟乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率55%。 m/z (ES^+): 320.4 ($M+H$)。

d)2-{[5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡咩-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡咩-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(*European Journal of Medicinal Chemistry* 1984, 19, 261)。 m/z (ES^+): 447.5 ($M+H$)。

實例31

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a)5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡咩-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡咩-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-環己基胺基-吡咩-2-甲酸甲酯、2,2-二甲基-丙-1-醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率5%。 m/z (ES^+): 308.4 ($M+H$)。

b)2-{[5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡咩-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。
m/z (ES⁺): 435.4 (M+H)。

實例32

2-{[5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a)5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸(實例22, 步驟b)所述程序類似之程序, 由6-溴-5-環己基胺基-吡咩-2-甲酸甲酯、2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化, 產率65%。m/z (ES⁺): 296.4 (M+H)。

b)2-{[5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((*S*)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。
m/z (ES⁺): 423.4 (M+H)。

實例 33

2-{[5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a) 5-丁基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成 5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例 26, 步驟 a)所述程序類似之程序, 由 5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(市售)及丁基胺(市售)製備標題化合物。m/z (ES^+): 210.3 (M+H)。

b) 6-溴-5-丁基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例 22, 步驟 a)所述程序類似之程序, 由 5-丁基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯及 NBS 合成標題化合物。m/z (ES^+): 288.1 (M+H)。

c) 5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 22, 步驟 b)所述程序類似之程序, 由 6-溴-5-丁基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2,2-三氟乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以 KOH 皂化, 產率 25%。m/z (ES^+): 294.3 (M+H)。

d) 2-{[5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺(實例 10, 步驟 d)所述程序類似之程序, 由 5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及 2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES^+):

421.1 (M+H)。

實例 34

2-{[5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-

2-乙基-丁酸甲酯

a)5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-吡啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-丁基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯、2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率42%。m/z (ES⁺): 270.3 (M+H)。

b)2-{[5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 397.1 (M+H)。

實例 35

2-[(5-二乙基胺基-6-異丙氧基-吡啶-2-羰基)-胺基]-2-乙基-丁酸甲酯

a)5-二乙基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例26，步驟a)所述程序類似之程序，由5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(市售)及二乙胺(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 210.3

(M+H)。

b) 6-溴-5-二乙基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成 6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例 22, 步驟 a)所述程序類似之程序, 由 5-二乙基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯及 NBS 合成標題化合物。m/z (ES^+): 288.1 (M+H)。

c) 5-二乙基胺基-6-異丙氧基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例 22, 步驟 b)所述程序類似之程序, 由 6-溴-5-二乙基胺基-吡啶-2-甲酸甲酯、異丙醇(市售)合成標題化合物且隨後以 KOH 皂化, 產率 16%。m/z (ES^+): 254.4 (M+H)。

d) 2-[(5-二乙基胺基-6-異丙氧基-吡啶-2-羧基)-胺基]-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例 10, 步驟 d)所述程序類似之程序, 由 5-二乙基胺基-6-異丙氧基-吡啶-2-甲酸及 2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES^+): 381.2 (M+H)。

實例 36

5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例

22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-二乙基胺基-吡咩-2-甲酸甲酯、2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率76%。 m/z (ES^+): 270.5 ($M+H$)。

b)5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸及(S)-白胺醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 369.2 ($M+H$)。

實例37

(S)-2-{[5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸及(S)-白胺酸甲酯(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 397.1 ($M+H$)。

實例38

5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-2-甲酸((S)-1-胺基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-二乙基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡咩-

2-甲酸及L-白胺酸鹽胺(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 382.1 (M+H)。

實例 39

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a) 5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例26, 步驟a)所述程序類似之程序, 由5-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(市售)及4,4-二氟-哌啶(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 258.3 (M+H)。

b) 6-溴-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸甲酯

以與針對合成6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(實例22, 步驟a)所述程序類似之程序, 由5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-哌啶-2-甲酸甲酯及NBS合成標題化合物。m/z (ES⁺): 336.2 (M+H)。

c) 5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22, 步驟b)所述程序類似之程序, 由6-溴-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2-二甲基丙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化, 產率24%。m/z (ES⁺): 330.3 (M+H)。

d) 2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 457.3 (M+H)。

實例 40

6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺

a)6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22, 步驟b)所述程序類似之程序, 由6-溴-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸甲酯、環戊基甲醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化, 產率40%。m/z (ES⁺): 342.1 (M+H)。

b)6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺醇(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 441.3 (M+H)。

實例 41

(S)-2-{[6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-羧

基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺酸甲酯(市售)製備標題化合物。m/z (ES⁺): 469.1 (M+H)。

實例 42

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

a)5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22, 步驟b)所述程序類似之程序, 由6-溴-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸甲酯2-甲氧基乙醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化, 產率61%。m/z (ES⁺): 318.3 (M+H)。

b)2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10, 步驟d)所述程序類似之程序, 由5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物(European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 445.1 (M+H)。

實例 43

2-乙基-2-{[6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯

a) 5-氯-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

自 1 g (3.98 mmol) 6-溴-5-氯-吡啶-2-甲酸及 0.508 g (5.97 mmol) 哌啶於 1 mL DMF 中之混合物中濾出 0.61 g (60%) 呈微黃色晶體狀之標題化合物。m/z (ES⁺): 256.4 (M+H)。

b) 6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與針對合成 6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸 (實例 22, 步驟 b) 所述程序類似之程序, 由 5-氯-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、2,2,2-三氟-乙醇 (市售) 合成標題化合物且隨後以 KOH 皂化, 產率 56%。m/z (ES⁺): 306.3 (M+H)。

c) 2-乙基-2-{[6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯

以與針對合成 6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸 ((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺 (實例 10, 步驟 d) 所述程序類似之程序, 由 6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸及 2-胺基-2-乙基-丁酸甲酯製備標題化合物 (European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19, 261)。m/z (ES⁺): 433.5 (M+H)。

實例 44

5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸 ((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a) 5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由5-氯-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、環丙基甲醇(市售)合成標題化合物且隨後以KOH皂化，產率11%。 m/z (ES^+): 2781 ($M+H$)。

b)5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸及(S)-白胺醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 377.4 ($M+H$)。

實例45

6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

a)6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

以與針對合成6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸(實例22，步驟b)所述程序類似之程序，由6-溴-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯、(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺合成標題化合物且隨後以KOH皂化。 m/z (ES^+): 295.2 ($M+H$)。

b)6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺

以與針對合成6-丙氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺(實例10，步驟d)所述程序類似之程序，由6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-5-哌啶-1-

基-吡啶-2-甲酸及(S)-2-胺基-4-甲基-戊-1-醇(市售)製備標題化合物。 m/z (ES^+): 394.3 ($M+H$)。

實例 46

2-{[6-(4-氟-苯基)-5-吡啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯

a) 5-溴-3-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺

在室溫下，將肆(三苯基膦)鈀(0)(1.12 g, 0.97 mmol, 0.05當量)逐份添加至2-胺基-3,5-二溴吡啶(5.01 g, 19.76 mmol, 1.0當量)於1,2-二甲氧基乙烷(100 ml)中之溶液中，且將反應物攪拌0.5小時。將碳酸鈉(5.30 g, 50.5 mmol, 2.6當量)於水(50 ml)中之溶液逐份添加至所得混合物中，隨後添加4-氟苯基酮酸(3.08 g, 21.9 mmol, 1.1當量)。將混合物加熱至100℃歷時5小時。使所得黃色溶液在10%檸檬酸水溶液(25 ml)與乙酸乙酯(50 ml)之間分溶。將有機層以10%碳酸氫鈉水溶液(25 ml)、鹽水(25 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(庚烷至二氯甲烷之梯度)純化產生呈白色晶體狀之5-溴-3-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺。產量=3.22 g(60%)。HPLC-MS=100%; 1.89 min ($M+1=270.1$)。

b) 5-胺基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下，向5-溴-3-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺(1.87 g, 6.97 mmol, 1.0當量)之甲醇溶液(35 ml)中添加15 ml乙酸乙酯。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)氯與二氯甲烷之1:1錯合物(0.26 g, 0.32 mmol, 0.05當量)逐份添加至反應

混合物中，隨後添加三乙胺(1.95 ml, 13.5 mmol, 2.0當量)且在70巴一氧化碳下將溶液在攪拌下加熱至110℃，歷時18小時。在冷卻且移除一氧化碳時，將反應混合物於真空中濃縮且將殘餘物藉由矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯(1:1)純化產生呈白色晶體狀之5-胺基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯。產量=1.26 g(73%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.80 (3H, s), 7.11 (2H, br s), 7.33 (2H, t, J=8.87 Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 8.56 (1H, s)。HPLC-MS=100%；1.49 min (MW=247；M+1=248.3)。

c)5-溴-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下，向5-胺基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯(1.26 g, 5.10 mmol, 1.0當量)於二溴甲烷(25 ml)中之懸浮液中添加亞硝酸異戊酯(0.85 ml, 6.29 mmol, 1.2當量)。在室溫下將所得懸浮液經30分鐘添加至三甲基溴矽烷(0.82 ml, 5.90 mmol, 1.15當量)之二溴甲烷(5 ml)溶液中。在室溫下，將混合物攪拌2小時，此後將渾濁溶液添加至碳酸氫鈉水溶液(10%，15 ml)中。將各相混合，分離且將有機層經硫酸鎂乾燥，於真空中濃縮且藉由使用庚烷至於庚烷中10%乙酸乙酯之梯度的矽膠層析法純化產生呈白色晶體狀之5-溴-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯。產量=0.81 g(51%)。¹H-NMR (250 MHz, DMSO): δ 3.92 (3H, s), 7.38 (2H, t, J=8.98 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.98 (1H, s)。HPLC-MS=100%；2.13 min (MW=311；M+1=313.0)。

d)6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下，將哌啶(0.48 ml, 4.82 mmol, 2.0當量)逐份添加至5-溴-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯(0.75 g, 2.41 mmol, 1.0當量)之乙腈(2 ml)溶液中。將混合物在攪拌下在100℃下在微波中照射30分鐘。HPLC-MS指示起始物質完全消耗。將粗混合物冷卻至室溫，濃縮。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(10 ml)中，以水(5 ml)洗滌且將有機相經MgSO₄乾燥。在真空中過濾且蒸發後，將殘餘物藉由使用庚烷至於庚烷中10%乙酸乙酯之梯度的矽膠層析法純化產生6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯。產量=0.48 g(63%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.42-1.53 (6H, m), 3.20-3.24 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.06 (2H, t, J=8.78 Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 8.68 (1H, s)。

e) 6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸

向6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸甲酯(0.48 g, 1.52 mmol, 1.0當量)之四氫呋喃(5 ml)溶液中添加氫氧化鋰(1 M, 1.52 ml, 1.52 mmol, 1.0當量)於水中之溶液。在室溫下將混合物攪拌隔夜，此後將所得溶液以鹽酸酸化(pH~5)且將水層以乙酸乙酯(2×10 ml)萃取。將有機相經硫酸鎂乾燥，且於真空中濃縮產生呈白色晶體狀之6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸。產量=0.42 g(91%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.46-1.53 (6H, m), 3.22-3.25 (4H, m), 7.32 (2H, t, J=8.87 Hz), 7.82-7.86 (2H, m), 8.62 (1H, s)。

f) 2-{[6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲

基-丙酸甲酯

向 6-(4-氯-苯基)-5-吡啶-1-基-吡啶-2-甲酸 (0.107 g, 0.358 mmol, 1.0 當量) 之二氯甲烷 (1 ml) 溶液中添加 乙二醯氯 (0.136 g, 1.07 mmol, 3.0 當量)。在室溫下將反應物攪拌 3 小時，此後於真空中移除溶劑。將殘餘物再溶解於二氯甲烷 (3 ml) 中且將其逐份添加至 胺基異丁酸甲酯 (0.066 g, 0.429 mmol, 1.2 當量) 之二氯甲烷 (1 ml) 溶液中。將 PS-N,N-二異丙基乙基胺 (0.31 g, 1.04 mmol, 3.0 當量) 樹脂添加至反應物中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將 PS-異氰酸酯 (0.15 g, 0.358 mmol, 1.0 當量) 及 PS-胺基甲基 (0.15 g, 0.358 mmol, 1.0 當量) 樹脂添加至反應物中且將混合物在室溫下再攪拌 12 小時。將反應物過濾且將樹脂以二氯甲烷 (2×3 ml) 成功洗滌。將經合併之濾液於真空中濃縮且將殘餘物藉由矽膠層析法 (庚烷：乙酸乙酯 (1:1)) 純化產生 2-[[6-(4-氯-苯基)-5-吡啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基]-2-甲基-丙酸甲酯。產量 = 0.030 g (21%)。HPLC-MS = 100%；2.52 min (MW = 400；M+1 = 401.2)。

實例 47

2-[[6-(4-氯-苯基)-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基]-2-甲基-丙酸甲酯

類似於實例 46a 至 f，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、4-氯苯基醯酸、吡咯啶及胺基異丁酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 5.5 mg。HPLC-MS = 100%；2.42 min (MW = 402；M+1 = 403.1)。

實例 48

2-{[5-環丙基甲氧基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯

a)如實例 46a至 c中所述製備 5-溴-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯。

b)6-(4-氟-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸

將環丙基-甲醇(2.2 g, 30.6 mmol, 10.0當量)溶解於無水四氫呋喃(10 ml, 20體積)中且逐份添加第三丁醇鉀(3.4 g, 30.6 mmol, 10.0當量)。在室溫下攪拌15分鐘後，逐滴添加5-溴-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯(0.95 g, 3.06 mmol, 1.0當量)之四氫呋喃(10 ml)溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜或直至藉由HPLC-MS分析認為完全。將溶液於真空中濃縮且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(20 ml)中。將所得溶液以水(5 ml)洗滌且將有機相以乙酸乙酯(10 ml)萃取。將經合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮產生6-(4-氟-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸。產量=0.89 g(75%)。

c)2-{[5-環丙基甲氧基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯

類似於實例 46e至 f，使用 26-(4-氟-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸及胺基異丁酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 5.4 mg。HPLC-MS=100%；2.51 min (MW=387；M+1=388.1)。

實例 49

(R)-2-{[6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯

類似於實例 48a 至 c，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、4-氯苯基醯酸、2,2,2-三氟乙醇及 (R)-纈胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 6.0 mg。HPLC-MS=98%；2.64 min (MW=445；M+1=446.1)。

實例 50

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯

類似於實例 48a 至 c，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、3-氯苯基醯酸、2,2,2-三氟乙醇及 (R)-纈胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 6.4 mg。HPLC-MS=97%；2.48 min (MW=445；M+1=446.1)。

實例 51

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯

類似於實例 48a 至 c，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、3-氯苯基醯酸、環丙基-甲醇及 (R)-纈胺酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 6.5 mg。HPLC-MS=100%；2.75 min (MW=417；M+1=418.1)。

實例 52

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯

類似於實例 48a 至 c，使用 2-胺基-3,5-二溴吡啶、4-氯苯

基酮酸、環丙基-甲醇及胺基異丁酸甲酯作為起始物質合成標題化合物；產量 6.0 mg。HPLC-MS=100%；2.64 min (MW=403；M+1=404.1)。

蓋倫製劑實例

實例 A

可以習知方式製造含有以下成分之膜包衣錠劑：

成分	每錠劑	
核：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
乳糖水溶液	60.0 mg	70.0 mg
聚乙烯吡咯酮K30	12.5 mg	15.0 mg
羥基乙酸澱粉鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
膜包衣：		
羥基丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石粉	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

將活性成分篩分且與微晶纖維素混合，且將混合物以聚乙烯吡咯酮於水中之溶液粒化。將顆粒與羥基乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂混合且壓製以分別產生 120 mg 或 350 mg 之

核。將核以上述膜包衣之水溶液/懸浮液塗漆。

實例 B

可以習知方式製造含有以下成分之膠囊：

成分	每膠囊
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石粉	5.0 mg

將組分篩分且混合且填充入尺寸2之膠囊中。

實例 C

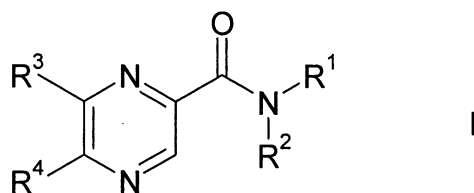
注射溶液可具有以下組成：

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	適量補充至 pH 5.0
用於注射溶液之水	補充至 1.0 ml

將活性成分溶解於聚乙二醇400與水之混合物中以供注射(部分)。藉由添加乙酸將pH值調整至5.0。藉由添加殘餘量之水將體積調整至1.0 ml。將溶液過濾，使用適當過量填充入小瓶中且滅菌。

五、中文發明摘要：

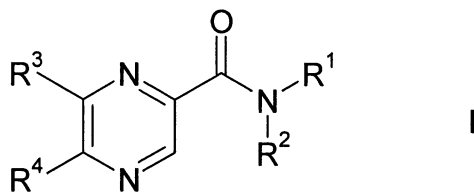
本發明係關於下式之化合物：



其中 R^1 至 R^4 係如說明書及申請專利範圍中所定義，及其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物適用於治療及/或預防與 CB_2 受體之調節有關之疾病。

六、英文發明摘要：

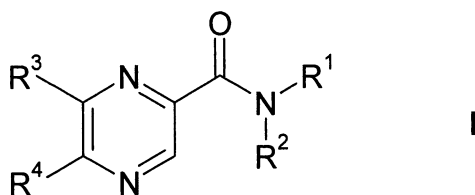
The present invention relates to compounds of the formula



wherein R^1 to R^4 are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with the modulation of CB_2 receptors.

=十、申請專利範圍：

1. 一種具有如下通式之化合物，



其中

R^1 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳羥基烷基，

環烷基，其係未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代，

低碳環烷基烷基，低碳雜環基烷基，

$-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ ；

R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^2 為氫；

或者， R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環；

R^3 或 R^4 中之一者係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基、環烷基胺基及鹵苯基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代；且

R^3 或 R^4 中之另一者為 $-OR^8$ 或 $-NR^9R^{10}$ ，其中

R^8 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳鹵烷基，

環烷基，低碳環烷基烷基，

低碳苯基烷基，其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代，

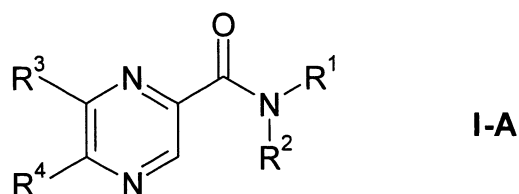
低碳雜環基烷基，低碳雜芳基烷基，低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基；

R^9 為低碳烷基且 R^{10} 為低碳烷基或低碳烷氧基烷基；
或者

在 R^3 或 R^4 中之一者為鹵苯基之情形下， R^9 及 R^{10} 與其所連接之氮原子亦可一起形成選自吡咯啉基及哌啉基之雜環；

及其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其具有下式：



其中

R^1 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳羥基烷基，

環烷基，其係未經取代或經選自羥基、低碳烷氧基及低碳羥基烷基之基團取代，

低碳環烷基烷基，低碳雜環基烷基，

$-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ ；

R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R^7 為低碳烷基；

R^2 為氫；

或者， R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環；

R^3 或 R^4 中之一者係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代；且

R^3 或 R^4 中之另一者為 $-OR^8$ ，其中

R^8 係選自由以下各基團組成之群：

低碳烷基，低碳鹵烷基，

環烷基，低碳環烷基烷基，

低碳苯基烷基，其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代，

低碳雜環基烷基，低碳雜芳基烷基，

低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基；

及其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 係選自由低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳雜環基烷基、 $-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ 組成之群， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基，且 R^2 為氫；或者，其中 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫

之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環。

4. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 係選自由低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳雜環基烷基、 $-CR^5R^6-COOR^7$ 及 $-CR^5R^6-CONH_2$ 組成之群，且 R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基且 R^2 為氫。
5. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為低碳羥基烷基或 $-CR^5R^6-COOR^7$ ， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基且 R^2 為氫。
6. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為低碳羥基烷基。
7. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 為 $-CR^5R^6-COOR^7$ ， R^5 及 R^6 彼此獨立地為氫或低碳烷基， R^7 為低碳烷基且 R^2 為氫。
8. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的4員、5員、6員或7員雜環。
9. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代；且 R^3 為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基組成之群。

10. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 係選自由低碳烷基胺基、低碳二烷基胺基及環烷基胺基組成之群，或為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代；且 R^4 為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜環基烷基、低碳雜芳基烷基、低碳烷氧基烷基及低碳羥基烷基組成之群。
11. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為選自吡啶基、吡咯基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及氮雜環庚烷基之雜環，該雜環係未經取代或經鹵素取代。
12. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 為鹵苯基。
13. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳烷基、低碳鹵烷基、環烷基、低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)、低碳雜芳基烷基及低碳烷氧基烷基組成之群。
14. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 係選自由低碳環烷基烷基、低碳苯基烷基(其中該苯基係未經取代或經選自低碳烷基、低碳烷氧基及鹵素之基團取代)及低碳雜芳基烷基(其中該雜芳基為吡啶基或嘧啶基)組成之群。

15. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 或 R^4 中之一者為 $-OR^8$ ，其中 R^8 為低碳鹵烷基或低碳烷氧基烷基。

16. 如請求項1之式I化合物，其係選自由以下各物組成之群：

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺，

(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-基)-哌啉-1-基-甲酮，

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸環己基醯胺，

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸(3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸(四氫哌喃-4-基甲基)-醯胺，

6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((1R,2R)-2-羥基-環己基)-醯胺，

6-苄基氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-環丙基甲氧基-5-哌啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-丙氧基-5-吡咯啉-1-基-吡咩-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-丁氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

(S)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(R)-2-[(6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

(S)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(R)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[6-(吡啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[6-(嘧啶-2-基甲氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

2-乙基-2-[(6-異丙氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丁酸甲酯，

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-4-甲基-戊酸甲酯，

2-乙基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯，

(S)-4-甲基-2-{[5-嗎啉-4-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

6-(2,2-二甲基-丙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-乙基-2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-5-嗎啉-4-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-環己基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-丁基胺基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-{[5-丁基胺基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-[(5-二乙基氨基-6-異丙氧基-吡啶-2-羰基)-氨基]-2-乙基-丁酸甲酯，

5-二乙基氨基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[5-二乙基氨基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-4-甲基-戊酸甲酯，

5-二乙基氨基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-胺甲醯基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2,2-二甲基-丙氧基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-2-乙基-丁酸甲酯，

6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(S)-2-{[6-環戊基甲氧基-5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-4-甲基-戊酸甲酯，

2-{[5-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-2-乙基-丁酸甲酯，

2-乙基-2-{[6-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-氨基}-丁酸甲酯，

5-環丙基甲氧基-6-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

6-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

2-{[6-(4-氟-苯基)-5-哌啶-1-基-吡啶-2-羰基]-氨基}-2-甲基-丙酸甲酯，

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

(R)-2-{[6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

(R)-2-{[6-(3-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯，

2-{[5-環丙基甲氧基-6-(4-氟-苯基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

2-{[6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，

及所有彼等之醫藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項1之式I化合物，其係選自由以下各物組成之群：

6-環丙基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

6-環丙基甲氧基-5-哌啶-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

6-(4-氟-苄基氧基)-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-鹽胺，

2-乙基-2-{[5-吡咯啉-1-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-羰基]-胺基}-戊酸甲酯，

6-環丁基甲氧基-5-吡咯啉-1-基-吡啶-2-甲酸((S)-1-羥基

甲基-3-甲基-丁基)-醯胺，

(R)-2-[(6-環戊基甲氧基-5-吡咯啶-1-基-吡啶-2-羰基)-胺基]-丙酸甲酯，

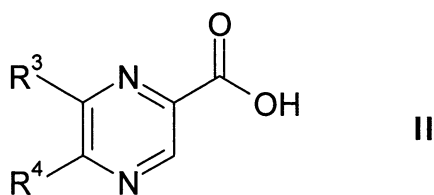
及所有彼等之醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1之式I化合物，其為：

2-{{[6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-羰基]-胺基}-2-甲基-丙酸甲酯，或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種製造如請求項1至18中任一項之式I化合物之方法，該方法包含：

使下式化合物



其中R³及R⁴係如請求項1中所定義，與下式之胺



其中R¹及R²係如請求項1中所定義，在鹼性條件下藉助於偶合劑進行偶合，

且若需要，將所得式I化合物轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項1或2之化合物，其係藉由如請求項19之方法製造。

21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物，以及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

22. 如請求項21之醫藥組合物，其係用於治療及/或預防與

CB₂受體之調節有關之疾病。

23. 如請求項1或2之化合物，其係作為治療活性物質。

24. 如請求項1或2之化合物，其係作為用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關之疾病的治療活性物質。

25. 一種如請求項1至18中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療及/或預防與CB₂受體之調節有關的疾病之藥物。

26. 如請求項25之用途，其係用於治療及/或預防發炎相關病症，諸如關節炎、發炎性腸病、過敏、動脈粥樣硬化或心血管病症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：