

公 告 本

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：93110393

※ 申請日期：97.4.14

※IPC 分類：C07D401/4 ,
A61K31/55

一、發明名稱：(中文/英文)

降鈣素基因相關胜肽(CGRP)受體之拮抗劑

CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多夫 S 布吉

BURGEY, CHRISTOPHER S.

2. 丹尼爾 V 帕歐尼

PAONE, DANIEL V.

3. 泰瑞莎 M 威廉

WILLIAMS, THERESA M.

4. 鄧正武

DENG, ZHENGWU J.

5. 安東尼 W 邵

SHAW, ANTHONY W.

6. 戴恩 N 古元

NGUYEN, DIEM N.

住居所地址：(中文/英文)

1.-6. 均美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.2.3.5.6. 均美國 U.S.A.

4. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

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. 美國；2003年04月15日；60/463,089

2. 美國；2003年10月10日；60/510,352

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】

降鈣素基因相關胜肽(CGRP)為天然的37個胺基酸之胜肽，其係由降鈣素傳訊者RNA之組織專一性交替加工所產生；並且廣泛分佈於中樞與周圍神經系統。CGRP主要侷限於感覺傳入與中樞神經元，並媒介包括血管擴張之多種生物作用。CGRP以 α -與 β -形式表現，其在大鼠與人類分別差異一與三個胺基酸。CGRP- α 與CGRP- β 展現類似的生物性質。當由細胞釋放時，CGRP藉結合特定之主要為偶合於腺苷酸環化酶之活化的細胞表面受體而起始其生物反應。我們已在包括源於腦、心血管、內皮細胞與平滑肌之數種組織與細胞中辨識出CGRP受體並進行其藥理評估。

經顯示，CGRP媒介之大鼠腦膜中動脈之血管擴張會敏感化三叉神經神經核(Williamson等人, The CGRP Family: Calcitonin Gene Related Peptide(CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。類似地，偏頭痛時之硬腦膜血管膨脹可敏感化三叉神經元。偏頭痛之某些相關症狀，包括顱外痛與臉部異常疼痛，可能係三叉神經元敏感化的結果(Burstein等人, Ann. Neurol. 2000, 47, 614-624)。CGRP拮抗劑可能有益於減弱、預防或反轉神經元之敏感化。

本發明化合物具備之CGRP拮抗劑能力使其可做為涉及CGRP之人與動物，特別是人之病症的有用藥劑。此類病症包括偏頭痛與叢發性頭痛(Doods, Curr Opin Inves Drugs; 2001,

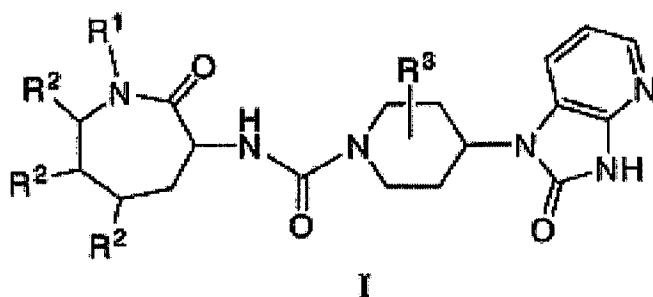
2(9), 1261-1268; Edvinsson 等人, Cephalalgia, 1994, 14, 320-327)、慢性緊張型頭痛(Ashina等人, Neurology, 2000, 14, 1335-1340)、疼痛(Yu等人, Eur. J. Pharm., 1998, 347, 275-282)、慢性疼痛(Hulsebosch等人, Pain, 2000, 86, 163-175)、神經性發炎與發炎性疼痛(Holzer, Neurosci., 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet等人, Acta Physiol. Scand. 1992, 146, 537-538; Salmon等人, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358)、眼睛痛(May等人, Cephalalgia, 2002, 22, 195-196)、牙痛(Awawdeh等人, Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36)、非胰島素依賴型糖尿病(Molina等人, Diabetes, 1990, 39, 260-265)、血管病症、發炎(Zhang等人, Pain, 2001, 89, 265)、關節炎、氣喘(Foster等人, Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404; Schini等人, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zheng等人, J. Virol., 1993, 67, 5786-5791)、休克、敗血症(Beer等人, Crit. Care Med., 2002, 30(8), 1794-1798)、鴉片戒斷徵候群(Salmon等人, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358)、嗎啡耐藥性(Menard等人, J. Neurosci., 1996, 16(7), 2342-2351)、男性與女性之潮熱(Chen等人, Lancet, 1993, 342, 49; Spetz等人, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723)、過敏性皮膚炎(Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3), 137-143)、腦炎、腦創傷、缺血、中風、癲癇與退化性神經病(Rohrenbeck等人, Neurobiol of Disease, 1999, 6, 15-34)、皮膚病(Geppetti與Holzer, 編者, Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL)、神經性皮膚紅、皮膚玫瑰斑(rosaceousness)與紅斑。特別重要

的是急性或預防治療頭痛，包括偏頭痛與叢發性頭痛。

本發明係有關做為CGRP受體配位體，特別係CGRP受體拮抗劑之化合物，其製備方法、治療用途、包括他們的醫藥組合物與利用他們的治療方法。

【先前技術】

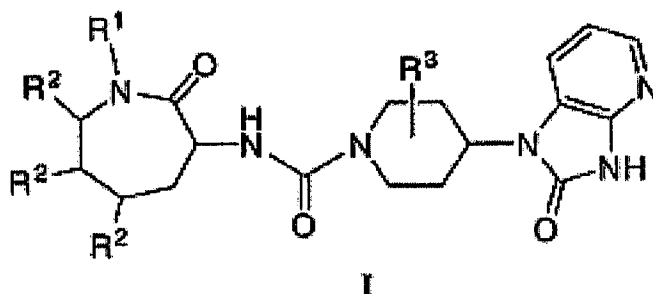
本發明係針對做為CGRP受體拮抗劑使用並可用於治療或預防CGRP所涉及之諸如頭痛、偏頭痛與叢發性頭痛之疾病之式I化合物(其中變數 R^1 、 R^2 與 R^3 係如本文之定義)：



本發明亦係針對包括這些化合物之醫藥組合物，以及這些化合物與組合物對於預防或治療此類CGRP所涉及的疾病之用途。

【發明內容】

本發明係針對包括式I化合物之CGRP拮抗劑：



其中

R^1 係選自：

H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基與雜環，未經取代或經一或

多個獨立選自下列之取代基所取代：

C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、雜芳基、雜環、 $(F)_pC_{1-3}$ 烷基、鹵素、 OR^4 、 $O(CH_2)_sOR^4$ 、 CO_2R^4 、 CN 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $O(CO)R^4$ ，

其中該苯基、該雜芳基與該雜環係各自獨立之未經取代或經1-5個其中之該取代基係獨立選自 R^4 之取代所取代，

其中該雜芳基係選自：咪唑、異噁唑、噁唑、吡啶、吡唑、嗒啶、吡啶、嘧啶與噻唑，

其中該雜環係選自：氮雜環丁烷、二噁烷、二氧戊環、嗎福啉、環氧丙烷(oxetane)、六氫吡啶、六氫吡啶、吡咯啶、四氫呋喃與四氫吡喃，

選自下列之芳基或雜芳基：苯基、咪唑、異噁唑、噁唑、吡啶、吡唑、嗒啶、吡啶、嘧啶與噻唑，

其中該芳基與該雜芳基係各自獨立之未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代： C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $(F)_pC_{1-3}$ 烷基、鹵素、 OR^4 、 CO_2R^4 、 $(CO)NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})SO_2R^{11}$ 、 $S(O)_mR^4$ 、 CN 、 $NR^{10}R^{11}$ 與 $O(CO)R^4$ ，

R^2 係選自：

H、 C_0-C_6 烷基、 C_{3-6} 環烷基與雜環，未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代：

C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基、雜芳基、雜環、 $(F)_pC_{1-3}$ 烷基、鹵素、 OR^4 、 $O(CH_2)_sOR^4$ 、 CO_2R^4 、 CN 、 $NR^{10}R^{11}$ 與 $O(CO)R^4$ ，

其中該苯基、該雜芳基與該雜環係各自獨立之未經取代或經1-5個獨立選自 R^4 之取代基所取代，

其中該雜芳基係選自：苯并咪唑、苯并噻吩、呋喃、咪唑、吡啶、異噁唑、噁唑、吡嗪、吡啶、噻吩、吡啶、噻吩與三唑，

其中該雜環係選自：氮雜環丁烷、咪唑啉、咪唑啉、異噁唑啉、異噁唑啉、嗎福啉、噁唑啉、噁唑啉、環氧丙烷、吡啶啉、吡啶啉、吡咯啉、四氫呋喃、四氫吡喃、噻唑啉與噻唑啉，

選自下列之芳基或雜芳基：苯基、苯并咪唑、苯并噻吩、呋喃、咪唑、吡啶、異噁唑、噁唑、吡嗪、吡啶、噻吩、吡啶、噻吩與三唑，

其中該芳基與該雜芳基係各自獨立之未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代： C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $(F)_pC_{1-3}$ 烷基、鹵素、 OR^4 、 CO_2R^4 、 $(CO)NR^{10}R^{11}$ 、 $(SO_2)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})SO_2R^{11}$ 、 $S(O)_mR^4$ 、 CN 、 $NR^{10}R^{11}$ 與 $O(CO)R^4$ ，

R^{10} 與 R^{11} 係獨立選自：H、 C_{1-6} 烷基、 $(F)_pC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、芳基、雜芳基與苄基，未經取代或經鹵素、羥基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；其中， R^{10} 與 R^{11} 可以聯合形成選自下列之環：氮雜環丁烷基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基與嗎福啉基，其係未經取代或經1-5個獨立選自 R^4 之取代基所取代，

R^4 係獨立選自：H、 C_{1-6} 烷基、 $(F)_pC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、

芳基、雜芳基與苯基，未經取代或經羥基或C₁₋₆烷氧基所取代，

R³係獨立選自H、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基、CN與CO₂R⁴，

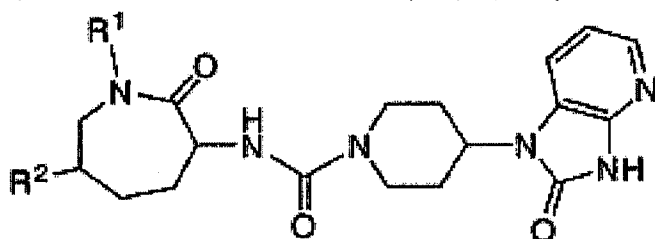
p為0至2q+1，對於具有q碳數之取代基而言，

m為0、1或2，

s為1、2或3，

及其醫藥可接受之鹽與個別之非鏡像異構物。

在一個具體實施例，本發明係針對下式之化合物：



其中：

R¹係選自：

未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代之C₁₋₆烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、苯基、雜芳基、雜環、(F)_pC₁₋₃烷基、鹵素、OR⁴、O(CH₂)_sOR⁴、CO₂R⁴、CN、NR¹⁰R¹¹與O(CO)R⁴，

R²係選自：

芳基，未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、(F)_pC₁₋₃烷基、鹵素、OR⁴、CO₂R⁴、(CO)NR¹⁰R¹¹、SO₂NR¹⁰R¹¹、N(R¹⁰)SO₂R¹¹、S(O)_mR⁴、CN、NR¹⁰R¹¹與O(CO)R⁴，

R¹⁰與R¹¹係獨立選自：H、C₁₋₆烷基、(F)_pC₁₋₆烷基、C₃₋₆

環烷基、芳基、雜芳基與苄基，未經取代或經鹵素、羥基或C₁₋₆烷氧基所取代；其中R¹⁰與R¹¹可以聯合形成選自下列之環：氮雜環丁烷基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基與嗎福啉基，其係未經取代或經1-5個其取代基係獨立選自R⁴之取代基所取代，

R⁴係獨立選自：H、C₁₋₆烷基、(F)_pC₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、芳基、雜芳基與苄基，未經取代或經羥基或C₁₋₆烷氧基所取代，

p為0至2q+1，對於具有q碳數之取代基而言，

m為0、1或2，

s為1、2或3，

及其醫藥可接受之鹽與個別之非鏡像異構物。

應瞭解，當一或多個上述結構或次結構列舉之多重取代基具有相同名稱時，個別的此類變數可能與個別類似名稱之變數彼此相同或不同。例如，R²在式I經列舉四次，而在式I的個別R²可能獨立為任何R²下所定義的次結構。本發明並不限於其中個別R²必須與特定之結構相同之結構或次結構。相對於任何在一個結構或次結構出現多次之變體也是如此。

本發明化合物可以包含一或多個不對稱性中心，因此可生成消旋體與消旋混合物、單一對掌體、非鏡像異構物混合物與個別之非鏡像異構物。視分子上存在之不同取代基之特性而定，可存在額外之不對稱性中心。每個此類之不對稱性中心會獨立產生兩個光學異構物；而且，在本發明

之範圍內，不論其為純的或部分純化之化合物，我們將要包括所有混合物中之光學異構物與非鏡像異構物。本發明將涵蓋這些化合物之所有此類異構物形式。

本文所述之某些化合物包含烯烴雙鍵，因此除非特別說明，否則皆包括E與Z之幾何異構物。

利用此藝熟知之藉由適當修飾本文所揭示之方法，即可完成這些非鏡像異構物之獨立合成或其色析法分離。其絕對立體化學可藉結晶產物或衍生之結晶中間體之X-射線結晶圖譜法，或必要時加上具有已知的絕對組態之含不對稱性中心之試劑來決定。

必要時，可分離該化合物之消旋混合物，以便分離個別之對掌體。該分離可藉此藝熟知之方法進行，諸如將化合物之消旋混合物偶合於對掌性純的化合物，以形成非鏡像異構物混合物，隨之藉標準方法，諸如部分結晶或色析法，分離個別之非鏡像異構物。該偶合反應通常為利用對掌性純的酸或鹼形成鹽。然後，可藉切斷所添加之掌型殘基，將該非鏡像異構物衍生物轉化成純的對掌體。亦可藉色析法利用對掌性固定相，將該化合物之消旋混合物直接分離，其方法係此藝所熟知。

替代地，可藉此藝熟知之方法，利用已知組態之光學上純的起始原料或試劑，藉立體選擇性合成取得任何化合物之對掌體。

正如熟諳此藝者會瞭解的，並非所有R¹⁰與R¹¹取代基皆能形成環狀結構。甚且，即使那些能形成環狀結構之取代基，

也許能也許不能形成環狀結構。

而且，正如熟諳此藝者瞭解的，當使用於本文時，鹵基或鹵素係欲包括氯、氟、溴與碘。

當使用於本文時，"烷基"係欲指不具有雙或三鍵之直鏈、支鏈與環狀結構。因此， C_{1-6} 烷基之定義是欲確定具有1、2、3、4、5或6個碳之直鏈或支鏈排列；因此，該 C_{1-6} 烷基特定地包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基與己基。"環烷基"為烷基，其部份或全部形成三或更多原子之環。 C_0 或 C_0 烷基之定義係欲確定直接之共價鍵。

"烯基"之用語意指具指示之碳原子數，並至少具有一個碳碳雙鍵之直鏈或支鏈結構及其組合，其中該氫可經額外加之碳碳雙鍵所取代。例如， C_{2-6} 烯基包括乙烯基、丙烯基、1-甲基乙烯基、丁烯基及其類似物。

"炔基"之用語意指具指示之碳原子數，並至少具有一個碳碳三鍵之直鏈或支鏈結構及其組合。因此， C_{2-6} 炔基之定義是確定在直鏈或支鏈排列之具有2、3、4、5或6個碳之基；因此，該 C_{2-6} 炔基特定地包括2-己炔基與2-戊炔基。

當使用於本文時，"芳基"係欲指在每個環達7個碳之任何穩定之單環或雙環碳環，其中至少一個環為芳香環。此類芳香分子之實例包括苯基、萘基、四氫萘基、茛基或聯苯。

當使用於本文時，"雜環"或"雜環基"之用語除非特別說明，否則即是代表若非飽和即是不飽和之5-至7-環之單環或穩定之8-至11-員雙環雜環系統；而且，包含碳原子與一至

咪唑、吡唑、吡啶、吡啶、異噻啉、異噻唑、異噻唑、奈啉、噁二唑、噁唑、酞啉、喋啉、喋呤、哌喃、哌啉、吡唑、嗒啉、吡啉、嘧啉、吡咯、噻啉、噻啉、噻啉、噻吩、三吡啉、三唑及其N-氧化物。

當使用於C₁-C₆烷氧基時，"烷氧基"之用語係意指包括一至六個碳原子之直鏈、支鏈與環狀組態之烷氧基。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環己氧基及其類似物。

本文使用之"醫藥可接受"之用語意指那些在健全的醫療判斷範疇內，適用於接觸人類與動物之組織而不會產生過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，而與合理之利益/風險比例相稱之化合物、材料、組合物與/或劑量型式。

當使用於本文時，"醫藥可接受之鹽"意指其中該親代化合物係藉製成其酸或鹼鹽而進行修飾之衍生物。醫藥可接受的鹽之實例包括但不限於，諸如胺之鹼性殘基的礦物或無機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基的鹼金屬或有機鹽；及其類似物。醫藥上可接受之鹽包括傳統無毒的鹽或例如由無毒之無機或有機酸與親代化合物形成之四級銨鹽。例如，此類傳統無毒的鹽包括衍生自諸如下列之無機酸者：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；與由諸如下列之有機酸製成之鹽：乙酸、丙酸、琥珀酸、甘醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴諾酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩

胺酸、苯甲酸、柳酸、磺胺酸、2-乙氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及其類似物。

存在某些實例中的某些變體之號碼係以存在的碳原子之號碼的用語為定義。例如，變體 "p" 通常定義如下："對具有 q 碳數之取代基而言，p 為 0 至 $2q+1$ "。在取代基為 " $(F)_p C_{1-3}$ 烷基" 時，意指當存在一個碳數時，便有 $2(1)+1=3$ 個氟原子。當存在二個碳數時，便有 $2(2)+1=5$ 個氟原子；至於，若存在三個碳數時，便有 $2(3)+1=7$ 個氟原子。

當本發明化合物為鹼性時，可由包括無機與有機酸之醫藥上可接受之無毒的酸製備其鹽。此類酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、甘醇酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、巴諾酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸及其類似物。在本發明一方面該鹽為檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸與酒石酸鹽。應瞭解，當使用於本文時，參考式 I 之化合物亦欲包括醫藥可接受之鹽。

本發明之例示係使用實例與本文所揭示之化合物。本發明中之特定化合物包括僅能由下列實例揭示所選出之化合物及其醫藥可接受之鹽與其個別之非鏡像異構物。

本標題化合物可用在諸如需要拮抗 CGRP 受體之哺乳類的病患之拮抗方法中，包括施用有效量之本化合物。本發

明亦係針對使用本文揭示之化合物做為CGRP受體之拮抗劑。除了靈長類，尤其是人類外，可根據本發明之方法治療多種其他哺乳動物。

本發明之另一個具體實施例係針對治療、控制、改善或減低其中涉及病患CGRP受體的疾病或病症之風險，包括施予病患治療有效量之做為CGRP受體拮抗劑之化合物。

本發明進一步係針對製造可拮抗人類與動物之CGRP受體活性的醫藥之方法，包括結合本發明化合物與醫藥載體或稀釋劑。

利用本發明方法治療之病患通常為其CGRP受體活性必須受拮抗之哺乳類，例如人類，不論雄姓或雌性。"治療有效量"之用語意指標題化合物之量會引起受研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所搜尋之組織、系統、動物或人之生物或醫學反應。當使用於本文時，"治療"之用語意指對所提及之疾病加以治療與防止或預防治療，特別是對於易感染此類疾病或病症之病人而言。

當使用於本文時，"組合物"之用語係欲涵蓋包括特定量之特定成分之產物，以及藉由特定量之特定成分之組合而直接或間接造成之產物而言。此用語相對於醫藥組合物係欲涵蓋包括活性成分與構成載體之惰性成分之產物，以及藉由組合、複合或聚集任何二或多種成分，或由一或多種成分之解離，或由一或多種成分之其他型態之反應或交互作用而直接或間接造成之產物。據此，本發明之醫藥組合物涵蓋任何藉由混合本發明之化合物及醫藥可接受載體之

組合物。所謂"醫藥可接受"係意指該載體、稀釋劑或賦形劑必須與處方中之其他成分相容而對接受者本身無害。

"施用"與/或"施予"化合物應瞭解係意指提供本發明化合物或本發明化合物之前藥於需要治療之個體。

可借用此藝熟知之方法使用根據本發明之化合物做為CGRP受體活性之拮抗劑。有關 ^{125}I -CGRP與受體結合之抑制與CGRP受體之功能性拮抗係依下列方法決定：

結合分析：實質上如所述進行 ^{125}I -CGRP與SK-N-MC細胞膜受體之結合(Edvinsson等人(2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44)。簡言之，將細胞膜(25毫克)保溫於含10微微莫耳濃度 ^{125}I -CGRP與抑制劑之1毫升結合緩衝液[10毫莫耳濃度HEPES pH 7.4、5毫莫耳濃度 MgCl_2 與0.2%胎牛血清(BSA)]。室溫保溫3小時後，藉濾過已由0.5%聚乙烯亞胺阻斷3小時之GFB玻璃纖維濾盤(Millipore)終止分析。濾器經冰冷分析緩衝液洗三次，然後讓濾盤風乾。添加閃爍計數液(50微升)並於Topcount(Packard Instrument)計算放射性。利用Prism分析資料，並利用Cheng-Prusoff方程式決定 K_i (Cheng & Prusoff(1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108)。

功能性分析：將SK-N-MC細胞培養於 37°C 、95%濕度與5% CO_2 之補充10%胎牛血清、2毫莫耳濃度L-麩胺醯胺、0.1毫莫耳濃度非必需胺基酸、1毫莫耳濃度丙酮酸鈉、100單位/毫升青黴素與100微克/毫升鏈黴素之最低必須培養液(MEM)。為了cAMP分析，將細胞以 5×10^5 細胞/槽塗盤於96槽之聚D-離胺酸塗覆之培養盤(Becton-Dickinson)，並於分

析前培養18小時。令細胞經磷酸緩衝鹽液(PBS, Sigma)洗，然後預保溫於37°C之300微莫耳濃度異丁基甲基黃嘌呤之無血清MEM 30分鐘。添加¹²⁵I-CGRP-(8-37)，並於添加CGRP前將細胞保溫10分鐘。另外續保溫15分鐘，然後以PBS洗細胞，並根據製造商推薦方法處理以供決定cAMP。相對於基準值的最大刺激係利用100毫微莫耳濃度CGRP為定義。劑量反應曲線係利用Prism產生。計算劑量比值(DR)並用以建構完全Schild圖(Arunlakshana與Schild(1959) Br. J. Pharmacol. 14, 48-58)。

特別地，下列實例之化合物在前述分析中具有CGRP受體拮抗劑之活性，通常具有Ki或IC₅₀值小於約50微莫耳濃度。此結果顯示所用化合物具有CGRP受體拮抗劑之內在活性。

本發明化合物具備之CGRP受體拮抗劑之能力使其成為涉及CGRP之人類與動物，特別是人類之病症之有用藥劑。

本發明化合物具有治療、預防、改善、控制或減輕下列一或多種病情或疾病之風險之用途：頭痛、偏頭痛、叢發性頭痛、慢性緊張型頭痛、疼痛、慢性疼痛、神經性發炎與發炎性疼痛、神經病變性疼痛、眼睛痛、牙痛、糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、血管病症、發炎、關節炎、氣喘、休克、敗血症、鴉片戒斷症候群、嗎啡耐藥性、男性與女性之潮熱、過敏性皮膚炎、腦炎、腦創傷、癲癇、退化性神經病、皮膚病、神經性皮膚紅、皮膚玫瑰斑(rosaceousness)與紅斑，與其他可能藉拮抗CGRP受體而治療或預防之病情。特別重要的是包括偏頭痛與叢發性頭痛之頭痛之急性

或預防性治療。

本標題化合物可進一步用在預防、治療、控制、改善或減輕本文所述疾病、病症與病情之風險之方法中。

本標題化合物合併其他藥劑可進一步用在預防、治療、控制、改善或減輕本文前述疾病、病症與病情之風險之方法中。

本發明化合物可合併一或多種其他藥物以治療、預防、控制、改善或減輕本發明化合物或其他藥物可能具有用途之疾病或病情之風險的方法中；其中該藥物合併一起比個別之單獨藥物更安全或更有效。此類其他藥物可能藉某種路徑與一般因而使用之量，與本發明化合物同時或依序施用。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時施用時，可能使用含此類其他藥物與本發明化合物之單位劑量型式之醫藥組合物。然而，該合併療法可能亦包括以不同重疊之進度施用本發明化合物與一或多種其他藥物。本文亦涵蓋當合併一或多種其他有效成分時，本發明化合物與其他活性成分可能比個別使用時使用的劑量還低。據此，本發明之醫藥組合物包括那些含一或多種其他活性成分，加上本發明化合物者。

例如，可將本發明化合物與下列化合物並用，例如抗-發炎或鎮痛劑或抗偏頭痛劑，諸如麥角胺或5-HT₁激動劑，特別是5-HT_{1B/1D}激動劑，例如舒馬崔坦(sumatriptan)、那拉崔坦(nalatriptan)、左咪崔坦(zomitriptan)、艾拉崔坦(eletriptan)、阿末崔坦(almotriptan)、弗洛瓦崔坦

(frovatriptan)、多尼崔坦(donitriptan)與瑞扎崔坦(rizatriptan)；一種環氧化酶抑制劑，諸如選擇性環氧化酶-2抑制劑，例如羅菲可西(rofecoxib)、艾托力可西(eticoxib)、希樂葆(celecoxib)、瓦得可西(valdecoxib)或帕拉可西(paracoxib)；非類固醇抗發炎藥或胞動素壓制性抗發炎藥，例如與化合物諸如阿司匹靈、布洛芬(ibuprofen)、基多布洛芬(ketoprofen)、芬布洛芬(fenoprofen)、聶普羅生(naproxen)、美洒辛(indomethacin)、蘇林達克(sulnidac)、美洛西卡(meloxicam)、匹若西卡(piroxicam)、得諾西卡(tenoxicam)、羅諾西卡(lornoxicam)、克多羅多克(ketorolac)、艾雷克(etodolac)、每非那(mefenamic acid)、美克芬那梅(meclofenamic acid)、氟酚酸(flufenamic acid)、多酚酸(tolfenamic acid)、待克菲那(diclofenac)、奧丙秦(oxaprozin)、阿巴宗(apazone)、尼美舒來(nimesulide)、那別敏(nabumetone)、太尼代(tenidap)、愛塔耐色(etanercept)、托美丁(tolmetin)、苯丁唑酮(phenylbutazone)、氧苯丁唑酮(oxyphenbutazone)、待福索(diflunisal)、沙沙蕾(salsalate)、歐沙拉井(olsalazine)或柳酸磺胺鈹啞(sulfasalazine)及其類似物；或類固醇鎮痛劑。類似地，本發明化合物可與諸如乙醯基胺基苯、對乙醯胺基苯乙醚(phenacetin)、可待因(codeine)、吩坦尼(fentanyl)、蘇吩坦尼(sufentanil)、美沙冬(methadone)、乙醯美沙多(acetyl methadol)、丁基原啡因(buprenorphine)或嗎啡之疼痛釋放劑一起施用。

此外，化合物可並用諸如間白素-1抑制劑之間白素抑制劑；例如阿皮比丹(aprepitant)之NK-1受體拮抗劑；NMDA拮抗劑；NR-2B拮抗劑；舒緩激肽-1受體拮抗劑；腺苷A1受體激動劑；例如拉姆提汀(lamotrigine)之鈉通道阻斷劑；諸如列佛美沙酮(levomethadyl acetate)或美沙酮(methadyl acetate)之鴉片激動劑；諸如5-脂肪氧合酶抑制劑之脂肪氧合酶抑制劑；例如因多拉敏(indoramin)之 α -受體拮抗劑； α -受體激動劑；辣椒素(vanilloid)受體拮抗劑；mGluR5激動劑、拮抗劑或強化劑；例如阿克普羅塞(acamprosate calcium)之GABA A受體調節劑；包括尼古丁之菸鹼酸拮抗劑或激動劑；萘毒鹼拮抗劑或激動劑；例如百憂解(flouxetine)、克憂果(paroxetine)、樂復得(sertraline)、杜洛色丁(duloxetine)、依士賽得洛潘(escitalopram)或賽得洛潘(citalopram)之選擇性5-羥色胺再吸收抑制劑；例如阿米替林(amitriptyline)、杜西平(doxepin)、普羅替林(protriptyline)、代西普拉敏(desipramine)、崔米普拉敏(trimipramine)或伊米胺(imipramine)之三環抗憂鬱劑；例如蒙特盧卡(montelukast)或扎非魯卡(zafirlukast)之白三烯拮抗劑；一氧化氮抑制劑或一氧化氮合成之抑制劑。

而且，本化合物可並用麥角生物鹼，例如麥角胺、麥角新(ergonovine)、甲基麥角新、麥角苳酯(Metergoline)、甲磺醯雙氫麥角毒(ergoloid mesylate)、二氫麥角胺、二氫麥角可寧鹼(ergocornine)、二氫麥角柯鹼(ergocristine)、二氫麥角卡里鹼(ergocryptine)、二氫-I-麥角卡里鹼

腎上腺素、(naphazoline)、西羅美塔柔林(xylometazoline)、丙基海色丹(propylhexedrine)或左旋去氧麻黃素之解充血藥；諸如可待因、二氫可待因酮(hydrocodone)、卡拉米分(caramiphen)、咳貝坦(carbetapentane)或右旋光性嗎啡園(dextromethorphan)之止咳藥；利尿劑；諸如美托拉麥(metoclopramide)或多普利杜(domperidone)之胃腸道蠕動促進劑與鎮靜性或非鎮靜性抗組織胺。

在一個具體實施例中本發明化合物係併用諸如下列之抗偏頭痛藥劑：麥角胺；5-HT₁激動劑，尤其是5-HT_{1B/1D}激動劑，特別是舒馬崔坦、那拉崔坦、左咪崔坦、艾拉崔坦、阿末崔坦、弗洛瓦崔坦、多尼崔坦與瑞扎崔坦；以及環氧化酶抑制劑，諸如選擇性環氧化酶-2抑制劑，特別是羅菲可西、艾托力可西、希樂葆、美洛西卡、瓦得可西或帕拉可西。

上述組合包括不只是與一種其他活性成分，而是與二種或更多種之其他活性成分之本發明化合物之組合。類此，本發明化合物可並用其他用於預防、治療、控制、改善或減輕本發明化合物有用之疾病或病情之風險之其他藥物。此類其他藥物可藉由一般使用之途徑與用量與本發明化合物同時或依序施用。當本發明化合物與一或多種其他化合物同時施用時，便可能使用含此類其他藥物加上本發明化合物之醫藥組合物。據此，本發明之醫藥組合物包括那些亦含一或多種其他活性成分，加上本發明化合物者。

本發明化合物與其他活性成分之重量比可能不同，而且

視個別成分之有效劑量而定。通常，會使用個別之有效劑量。因此，例如當並用本發明化合物與其他藥劑時，本發明化合物與其他活性成分之重量比通常範圍為由約1000:1至約1:1000，或由約200:1至約1:200。本發明化合物與其他活性成分之組合，通常亦介於前述範圍，但在個別情形應使用個別活性成分之有效劑量。

在此種組合時，本發明化合物與其他活性成分可個別或聯合施用。此外，一種成分可能比其他藥劑在先、同時或後續施用，並且係經相同或不同施用途徑。

本發明化合物可經口服、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或浸潤、皮下注射或植入)、藉吸入噴霧、鼻腔、陰道、直腸、舌下或局部施用途徑；而且得單獨或一起處方成包含傳統之適於個別施用途徑之無毒的醫藥可接受載體、佐劑與載劑之適當劑量單位處方。除了治療溫血動物外，本發明化合物可有效用於人類。

施用本發明化合物之醫藥組合物，可很方便地以劑量單位形式呈現；而且，可利用任何藥學熟知之方法製備。所有方法包括將活性成分與構成一或多種輔助成分之載體合併之步驟。通常，醫藥組合物係藉一致性、緊密地將活性成分與液體載體或細緻分開之固體載體或二者合併；然後，於必要時將產物塑型成需要之處方。在醫藥組合物中，其包括足以對疾病之進程或病情產生所需效果之活性成分之量。當使用於本文時，"組合物"之用語係欲涵蓋包括特定量之特定成分之產物，以及任何由特定量之特定成分直

接或間接組合所造成之產物。

含活性成分之醫藥組合物可為適於口服型式，例如錠劑、口含錠、糖錠藥片、水性或油性懸浮液、分散性粉末或顆粒、乳化液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。口服用組合物可根據製造醫藥組合物之熟知方法製備，而且此類組合物可含一或多種選自包括甜味劑、調味劑、著色劑與防腐劑之藥劑，以便提供醫藥上優雅與口味良好之製劑。錠劑包含活性成分混合適於生產錠劑之醫藥上無毒之賦形劑。這些錠劑可為例如，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉之情性稀釋劑；例如玉米澱粉或藻酸之顆粒劑與分散劑；例如澱粉、明膠或阿拉伯膠之結合劑；與例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石之潤滑劑。該錠劑可為未塗覆或為經已知技術塗覆，以延遲在腸胃道之分解與吸收；並藉此提供長時間之持續作用。例如，可使用諸如單硬脂酸甘油酯或雙硬脂酸甘油酯之時間延遲性材料。其亦可藉美國專利號碼4,256,108、4,166,452及4,265,874所述之熟知技藝塗覆，以形成控制釋放之滲透性治療錠劑。口服錠劑亦可調成立即釋放型，諸如快速熔解錠劑或薄餅、快速溶解錠劑或快速溶解薄膜。

口服處方亦可採其中活性成分係混合例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之情性固體稀釋劑之硬明膠膠囊；或為其中活性成分係混合例如花生油、液態石蠟或橄欖油之水或油性媒介之軟明膠膠囊呈現。

水性懸浮液包含與適於製造水性懸浮液之賦形劑摻合之

活性成分。此類賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠與阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為例如卵磷脂之天然磷脂，或例如硬脂酸聚環氧乙烷之伸烷基氧與脂肪酸之縮合產物，或例如十七伸乙基氧鯨蠟醇之環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及六元醇之部分酯的縮合產物，諸如聚環氧乙烷山梨醇單硬脂酸酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯的縮合產物，例如聚乙烯山梨醇單硬脂酸酯。水性懸浮液亦可包含一或多種防腐劑，例如乙基或正丙基、對羥基苯酸酯，一或多種著色劑，一或多種調味劑與諸如蔗糖或糖精之一或多種甘味劑。

該醫藥組合物可為無菌注射型式之水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據熟知之技藝，利用上文已提及之適當的分散劑或濕潤劑與懸浮劑調成處方。無菌之注射用製劑亦可為例如1,3-丁烷二醇之溶液之使用無毒之非經腸可接受之稀釋劑或溶劑之無菌注射用溶液或懸浮液。可能使用之可接受載體與溶劑為水、林格氏溶液與等張性氯化鈉溶液。此外，傳統上使用無菌之固定性的油做為溶劑或懸浮媒介。為此目的，可能使用包括合成之單或雙甘油酯之任何溫和的固定性油。此外，亦發現注射用製劑可使用諸如油酸之脂肪酸。

本發明之醫藥組合物與方法可進一步包括本文所述之通常用於治療上述病理狀態之其他治療有效性化合物。

在治療、預防、控制、改善或減輕需要拮抗CGRP受體活性之病症之風險上，適當之劑量通常為約0.01至約500毫克/公斤病人體重/天，施用時並可為單一或多重劑量。適當之劑量可能為約0.01至250毫克/公斤/天，約0.05至約100毫克/公斤/天，或約0.1至50毫克/公斤/天。在此範圍，該劑量可為0.05至0.5、0.5至5或5至50毫克/公斤/天。供口服施用時，該等組合物可能以錠劑型式提供，並包含1.0至1000毫克的活性成分，視接受治療之病人症狀調整劑量特別可為1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0與1000.0毫克活性成分。該等化合物可施用療法為每天1至4次，或為每天投藥1或2次。

當治療、預防、控制、改善或減輕頭痛、偏頭痛、叢發性頭痛或其他本發明化合物指示之疾病時，做為單一日劑量或為每天2至6次之分開劑量，或為持續釋放型式，以每日劑量由約0.1毫克至約100毫克/公斤動物體重施用本發明化合物，通常可得滿意結果。對大部分大型哺乳動物而言，總日劑量為由約1.0毫克至約1000毫克，或由約1毫克至約50毫克。在70公斤的成人之情形，總日劑量通常為由約7毫克至約350毫克。該劑量療法可加以調整以取得最佳治療反應。

然而，應瞭解對於特定病人之特定劑量與劑量頻率可能不同，而且視包括所使用之特定化合物之活性、彼化合物之代謝安定性與作用長度、年齡、體重、一般健康情形、

性別、飲食、施用模式與時間、排泄速率、藥物組合、特定病情之嚴重性與接受之宿主等多種因素而定。

下列流程圖與實例說明數種製備本發明化合物之方法。起始原料係根據此藝熟知之方法，或如本文所說明者製成。

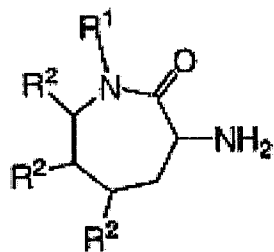
本發明化合物可以很方便地根據下列流程圖與特定實例、或其修正，利用方便取得之起始原料、試劑與傳統合成方法製成。在這些反應中，亦可能利用本身為一般熟知此藝者已知、但未說明其細節之變體。藉由觀看下列流程圖，熟諳此藝者可以很方便瞭解並賞識製造本發明專利申請範圍中的化合物之通常方法。

己內醯胺氮雜苯并咪唑酮中間體之合成可以如流程圖1-6所說明者進行之。

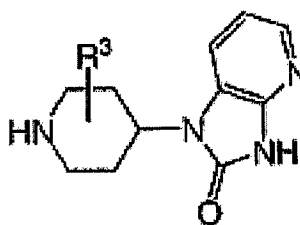
終化合物之製備經過諸如式I與式II之中間體，而且每個中間體之合成在本文皆有所說明。

反應流程圖

終化合物之製備經過諸如彼之式III與式IV的中間體，而且每個中間體之合成在本文皆有說明。



III

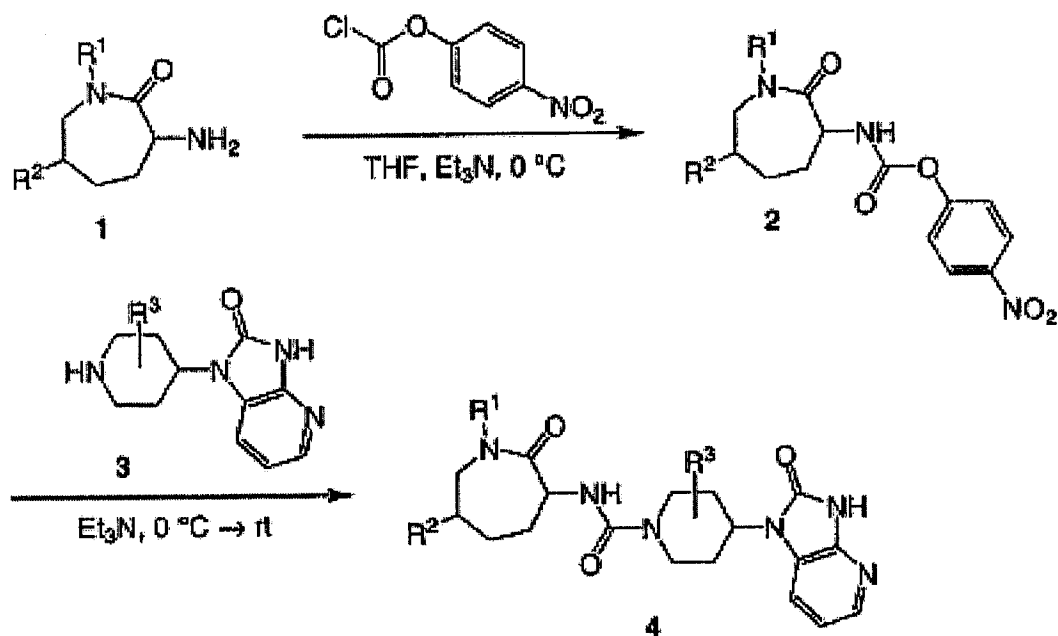


IV

通常，式III與IV之中間體可經由流程圖1所示之尿素連結偶合。胺中間體1可轉化成反應性胺基甲酸鹽，例如對硝基苯基胺基甲酸酯2，其後續與類似中間體3之胺反應以產生

尿素4。熟諳此藝者已知的其它活化中間體可用以製備類似4的化合物。例如，胺1可直接以胺基甲酸氯化物醃化。

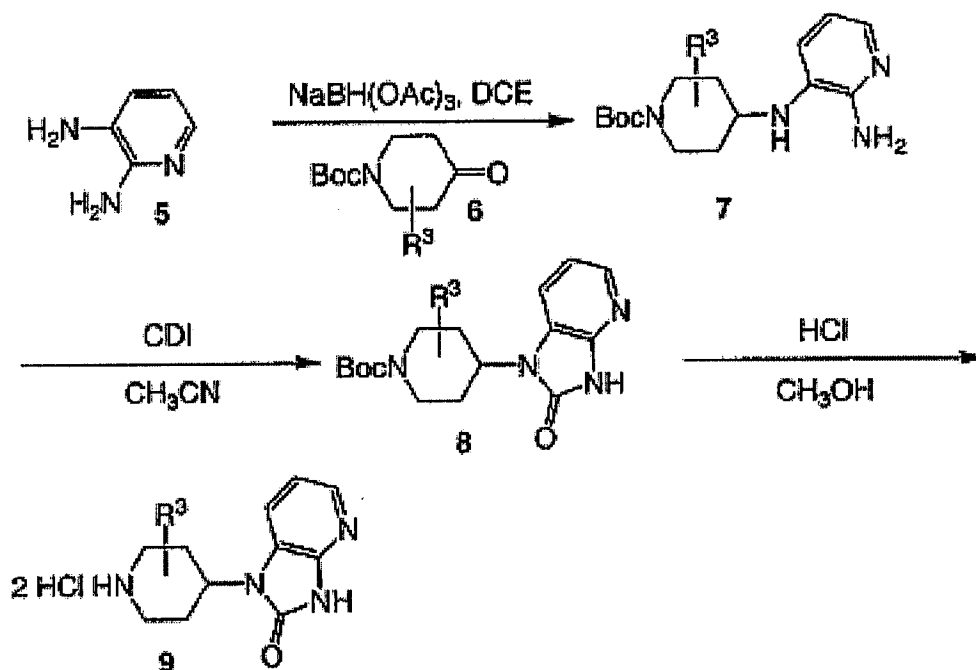
流程圖 1



中間體II表示之化合物之合成可藉類似Henning等人於J. Med. Chem., 1987, 30, 814-819 ; Carpino等人, WO 96/35713 ; Brown等人, J. Chem. Soc. 1957, 682-686 ; Barlin等人, Aust. J. Chem., 1982, 35(11), 2299-2306, 及其中所引用參考文獻所述方法完成。

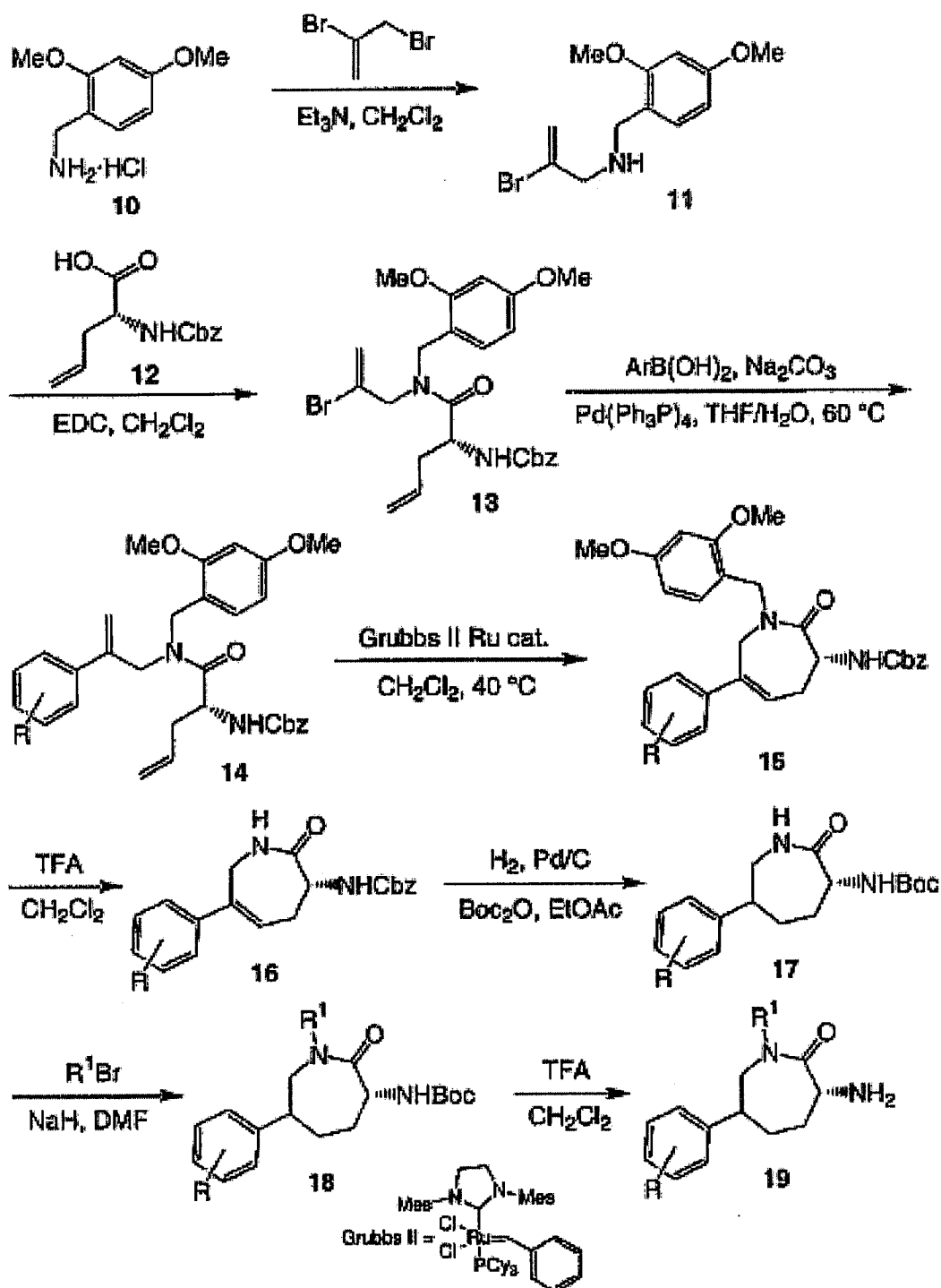
此外，中間體II所表示之化合物之合成可根據流程圖2完成。例如諸如2,3-二胺基吡啶5之二胺基雜環，可經諸如6之酮還原性烷化以生成單烷基化之產物7。經羰基二咪唑環閉合可提供咪唑酮8。於標準條件下之終去保護可生成終產物9。

流程圖 2



己內醯胺可根據流程圖 3 概述之烯烴置換反應策略組合之。2,4-二甲氧基苄胺鹽酸鹽係經 2,3-二溴丙烯於微鹼條件烷化而生成胺 11。可將根據已知方法 (J. Chem. Soc., 1962, 3963-3968) 由市售之 D-烯丙基甘胺酸經一個步驟製成之 (2R)-2-[[(苄氧基) 羰基] 胺基] 戊-4-烯酸 12，在多種條件下偶合至胺 11 以生成醯胺 13。可在氯化乙烯上進行多種轉換金屬催化之交叉偶合反應，例如利用苯基酮酸與碳酸鈉進行之鈹媒介的醯化反應會生成苯乙烯衍生物 14。在溶於二氯甲烷之 Grubbs 二代鈦催化劑中利用溫和加熱發生之環閉合置換反應可提供內醯胺 15。利用初級胺之原位保護來去除二甲氧基苄基並氫化，生成對應之飽和內醯胺 17。在以諸如溴化烷之不同親電基將醯胺氮選擇性烷化後，在酸性條件下去保護生成通式 19 之化合物。

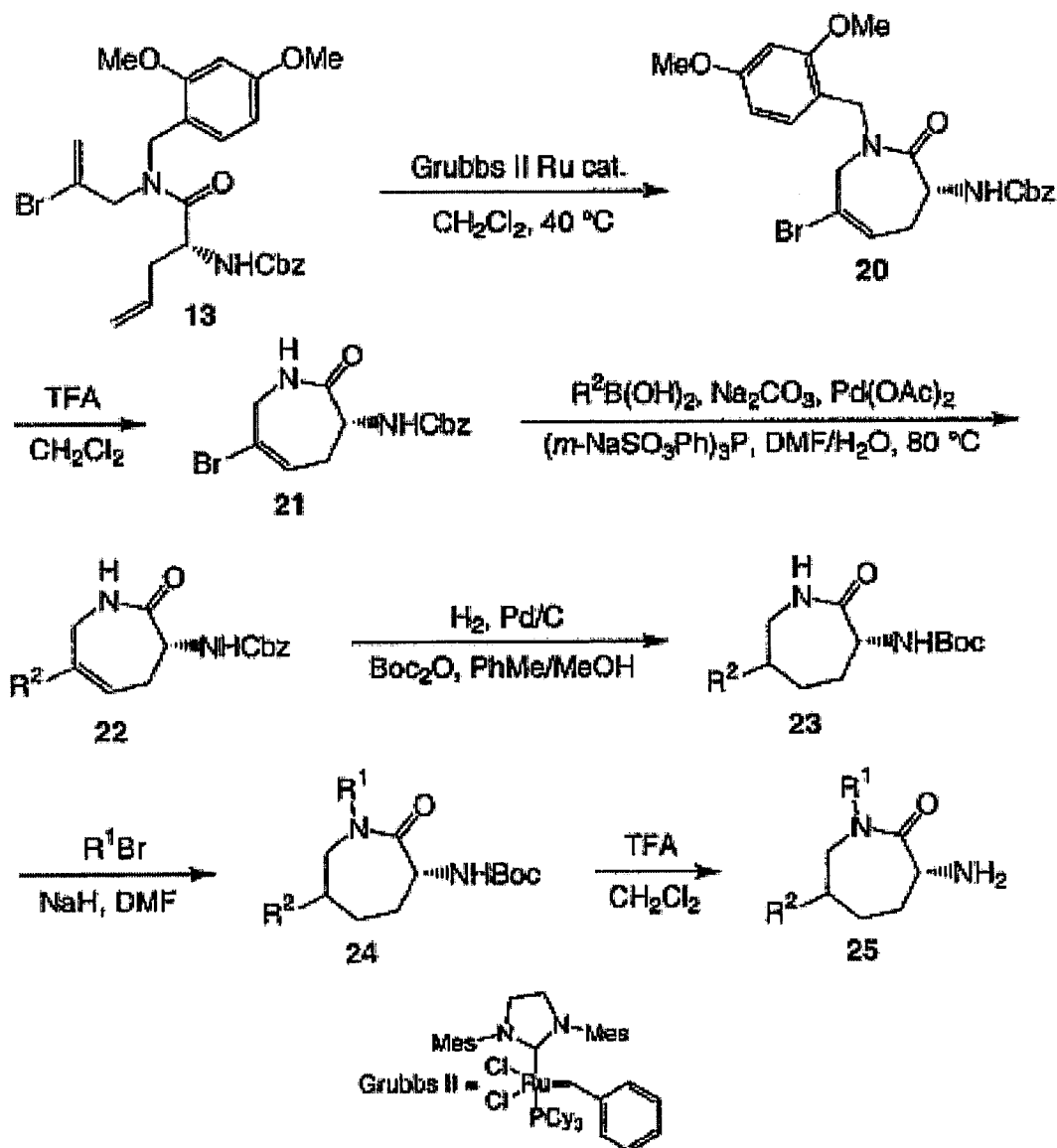
流程圖 3



借用類似策略(流程圖4)可在己內醯胺6-位置導入變化。環閉合置換可利用 Grubbs 二代鈦催化劑在溴化乙烯13上直接進行，以生成環狀溴化乙烯20。去除二甲氧基苄基與鈣媒介之交叉偶合，在此情形需利用醯酸，提供通式22之化

合物。將21轉型成22並不限於酮酸衍生物。經標準氫化後，可利用例如溴化烷基之不同的親電基，以氫化鈉為鹼，將醯胺氮進行選擇性烷化。去保護產生通式25之內醯胺。

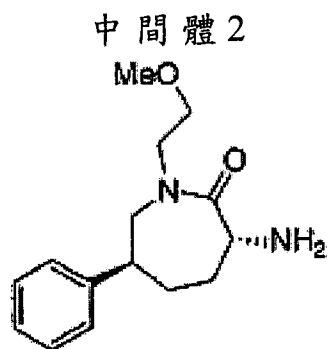
流程圖 4



在某些情形下，例如藉由處理取代基，可將終產物加以進一步修飾。這些處理可能包括，但不限於熟諳此藝者周知之還原、氧化、烷化、醯化與水解反應。

【實施方式】

實例



(3R,6S)-3-胺基-1(2-甲氧基乙基)-6-苯基氮吡-2-酮

步驟 A: 2-溴基-N-[(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺]

將三乙胺(16.0毫升, 114毫莫耳)加入2,4-二甲氧基苄胺鹽酸鹽(11.1克, 54.5毫莫耳)與2,3-二溴丙烯(10.9克, 54.5毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液。18小時後, 加水並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/5%(10%氫氧化胺/甲醇)], 生成標題化合物(7.85克)。

步驟 B: (1R)-1-{[(2-溴丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯

將1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(55毫克, 0.285毫莫耳)加入2-溴基-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺(73毫克, 0.256毫莫耳)與(2R)-2-{[(苄氧基)羰基]胺基}戊-4-烯酸(71毫克, 0.285毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液。18小時後, 濃縮混合物。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷), 生成標題化合物(77毫克)。MS 517(M+1)。

步驟 C: (1R)-1-{[(2,4-二甲氧基苄基)(2-苯基丙-2-烯基)胺]

= 14.4 Hz, 1H), .3.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), .3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H)。

步驟E: (3R)-2-氧基-6-苯基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呷-3-基胺基甲酸苄酯

將L-甲硫胺酸(2.56克, 17.2毫莫耳)之三氟乙酸(15毫升)溶液加入(3R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧基-6-苯基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呷-3-基胺基甲酸苄酯(0.84克, 1.72毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液。18小時後, 濃縮混合物並加水。令混合物經乙酸乙酯萃取, 經水(2x)、飽和碳酸氫鈉(2x)、飽和鹽液洗過, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→50%乙酸乙酯/己烷), 生成標題化合物(0.44克)。MS 337(M+1)。

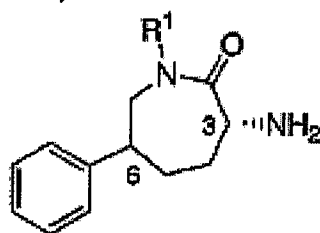
步驟F: (3R,6S)-2-氧基-6-苯基氮呷-3-基胺基甲酸第三丁酯

將10% Pd/C(75毫克)加入(3R)-2-氧基-6-苯基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呷-3-基胺基甲酸苄酯(596毫克, 1.77毫莫耳)與二碳酸二第三丁酯(773毫克, 3.54毫莫耳)之乙酸乙酯(30毫升)溶液。將反應容器抽真空並回充以氮(3x), 然後回充以氫(1大氣壓)。2小時後, 過濾混合物並濃縮。藉矽膠色析法純化(30%乙酸乙酯/己烷→50%乙酸乙酯/己烷), 生成標題化合物(289毫克)。

步驟G: (3R,6S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧基-6-苯基氮呷-3-基胺基甲酸第三丁酯

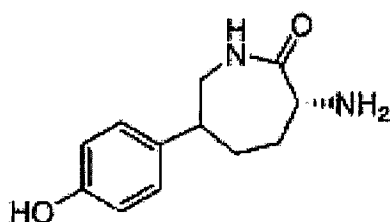
將氫化鈉(60%礦物油分散物, 6.2毫克, 0.158毫莫耳)加入0°C之(3R,6R)-2-氧基-6-苯基氮呷-3-基胺基甲酸第三丁

表 I-1



中間體	C-3	C-6	R ¹	MS (M+1)
3	R	S	H	205
4	R	R	H	205
5	R	S	CH ₃	219
6	R	S	CH ₂ CH ₃	233
7	R	S	CH ₂ CF ₃	287
8	R	S	CH ₂ CO ₂ CH ₃	277
9	R	S	(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	277
10	R	S	CH ₂ CN	244
11	R	S	-CH ₂	259

中間體 12



(3R)-3-胺基-6-(4-羥苯基)氮吡-2-酮

步驟 A: (3R)-6-溴-1-(2,4-甲氧基苄基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮吡-3-基胺基甲酸苄酯

將 [1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基-2-亞咪唑烷基)二氯(苯基亞甲基)-(三環己基磷)鈦](Grubbs 二代催化劑)(1.78 克, 2.05 毫

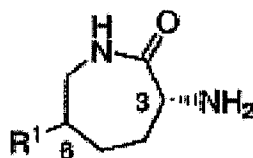
基苯基)磷]苯磺酸鹽(5毫克, 0.088毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(0.45毫升)與水(0.15毫升)溶液, 並加熱至80°C。1.5小時後, 令混合物冷卻至室溫並過濾。藉逆相HPLC純化(C-18, 95%水/乙腈→5%水/乙腈加上0.1%三氟乙酸), 生成標題化合物(15毫克)。MS 353(M+1)。

步驟D: (3R)-3-胺基-6-(4-羥苯基)氮吡-2-酮

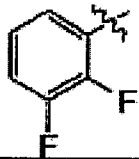



將10% Pd/C(10毫克)加入(3R)-6-(4-羥苯基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮吡-3-基胺基甲酸苄酯(15毫克, 0.043毫莫耳)之甲苯(5毫升)與甲醇(1毫升)溶液。將反應容器抽真空並回充以氫(3x), 然後回充以氫(1大氣壓)。18小時後, 過濾混合物並濃縮。MS 221(M+1)。

實質上遵照製備中間體12概述之方法製備表I-2之中間體。

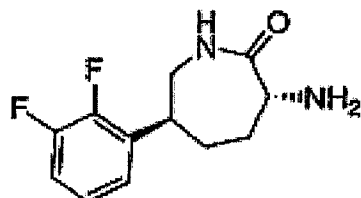
表 I-2



中間體	C-3	C-6	R ¹	MS (M+1)
13	R	R,S		223.2
14	R	R,S		223.2
15	R	R,S		223.2

15a	R	R,S		241.2
16	R	R,S		206.3
17	R	R,S		206.3
18	R	R,S		206.2

中間體 22



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)氮吡-2-酮

步驟A: 2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺

將三乙胺(16.0毫升, 114毫莫耳)加入2,4-二甲氧基苄胺鹽酸鹽(11.1克, 54.5毫莫耳)與2,3-二溴丙烯(10.9克, 54.5毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液。18小時後, 加水並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/5%(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合物(7.85克)。

步驟B: (1R)-1-{[(2-溴丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯

將1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(55

毫克，0.285毫莫耳)加入2-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯基-1-胺(73毫克，0.256毫莫耳)與(2R)-2-{[(苄氧基)羰基]胺基}戊-4-烯酸(71毫克，0.285毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液。18小時後，濃縮混合物。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(77毫克)。MS 517(M+1)。

步驟C: (1R)-1-{[[2-(2,3-二氟苄基)丙-2-烯基](2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯

將二氯[1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵]鈹二氯甲烷加合物(0.726克，0.889毫莫耳)加入(1R)-1-{[(2-溴丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯(9.2克，17.8毫莫耳)、2,3-二氟苄基酮酸(2.95克，18.7毫莫耳)與碳酸鈉(2毫莫耳濃度水溶液，19.6毫升，39.1毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(60毫升)溶液，並將混合物加熱至75°C。2小時後，令混合物冷卻至室溫並經二氯甲烷萃取(3x)。令合併之有機萃取物經飽和鹽液洗，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→55%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(6.8克)。MS 551.2(M+1)。

步驟D: (3R)-6-(2,3-二氟苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呋-3-基胺基甲酸苄酯

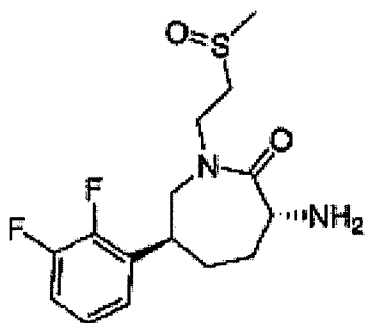
將[1,3-雙-(2,4,6-三甲基苄基-2-亞咪唑烷基)二氯(苄基亞甲基)-(三環己基膦)鈱](Grubbs二代催化劑)(2.62克，3.09毫莫耳)加入(1R)-1-{[[2-(2,3-二氟苄基)丙-2-烯基](2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯(6.8克，12.35

(4毫升)溶液。5分鐘後，將混合物冷卻至 -30°C 並添加1-碘基-2-(甲基硫)乙烷[根據已知方法製備：J. Org. Chem., 1987, 52, 2299-2301(158毫克，0.782毫莫耳)]。添加另外之氫化鈉(33毫克，0.50毫莫耳)，而且經4小時後添加過量之氫化鈉(33毫克，0.50毫莫耳)與1-碘基-2-(甲基硫)乙烷(75.6毫克，0.374毫莫耳)。3小時後，添加最終部分之氫化鈉(33毫克，0.50毫莫耳)與1-碘基-2-(甲基硫)乙烷(75.6毫克，0.374毫莫耳)並令混合物於 -20°C 隔夜攪拌。以水將反應止熱，並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經水(3x)、飽和鹽液洗，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(0%乙酸乙酯/己烷 \rightarrow 50%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(77毫克)。MS 415(M+1)。

步驟B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]-氮吡-2-酮

將三氟乙酸(2毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(77毫克，0.186毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液。30分鐘後，濃縮溶液並經甲苯共沸(2x)。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。MS 315.2(M+1)。

中間體 24



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基巯基)乙基]-氮
 哞-2-酮

步驟 A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基巯基)乙基]-2-
 氧基氮哞-3-基胺基甲酸第三丁酯

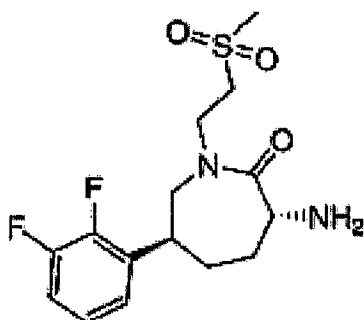
將過碘酸鈉(11.3毫克, 0.053毫莫耳)加入(3R,6S)-6-(2,3-
 二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]-2-氧基氮哞-3-基胺基甲酸
 第三丁酯(22毫克, 0.053毫莫耳)之甲醇(2毫升)與水(2毫升)
 溶液。30分鐘後, 添加過量過碘酸鈉(22毫克, 0.11毫莫耳)。
 18小時後, 添加飽和碳酸鈉溶液, 並以乙酸乙酯萃取混合
 物。令有機層經飽和碳酸鈉(3x)、飽和鹽液洗過, 經硫酸鎂
 乾燥、過濾並濃縮, 生成標題化合物MS 431(M+1)。

步驟 B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基巯基)
 乙基]-氮哞-2-酮

將三氟乙酸(1毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-
 (甲基巯基)乙基]-2-氧基氮哞-3-基胺基甲酸第三丁酯(23毫
 克, 0.053毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液。3小時後, 濃縮
 溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液, 並以二氯甲烷萃取混合物
 (3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物, 經硫酸鎂乾燥, 過

濾並濃縮，生成標題化合物。MS 331(M+1)。

中間體 25



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-
氮哌-2-酮

步驟 A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2-氧基氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯

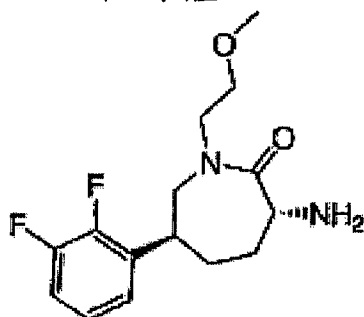
將過硫酸鹽化合物(oxone)(16.1毫克，0.11毫莫耳)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]-2-氧基氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯(22毫克，0.053毫莫耳)之甲醇(2毫升)與水(2毫升)溶液。6小時後，添加過量過硫酸鹽化合物(32毫克，0.22毫莫耳)。18小時後，以亞硫酸鈉水溶液將反應止熱，並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經飽和碳酸鈉(3x)、飽和鹽液洗，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，生成標題化合物MS 447(M+1)。

步驟 B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-氮哌-2-酮

將三氟乙酸(1毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2-氧基氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯(23.7毫克，0.053毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液。4小時後，濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯甲烷萃

取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，提供標題化合物。MS 347(M+1)。

中間體 26



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)氮哌-2-酮
 步驟A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧基
 氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯

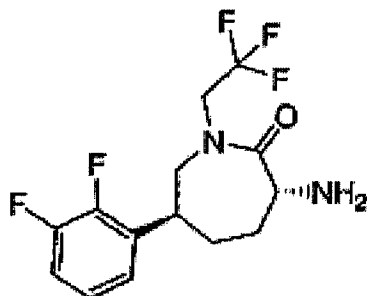
將氫化鈉(60%之礦物油分散物，17.6毫克，0.264毫莫耳)加入0°C之(3R,6R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯(75毫克，0.220毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)溶液。5分鐘後，添加2-溴乙基甲基醚(0.025毫升，0.264毫莫耳)，並令混合物回溫至室溫。3小時後，以水將反應止熱，並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經水(2x)、飽和鹽液洗過，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，生成標題化合物MS 421(M+Na)。

步驟B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲氧基乙基)-氮哌-2-酮

將三氟乙酸(2.5毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲氧基乙基)-2-氧基氮哌-3-基胺基甲酸第三丁酯(99毫克，0.248毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液。1小時後，濃縮溶液並經甲苯共沸(2x)。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯

甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。MS 299.2(M+1)。

中間體 27



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮吡-2-酮

步驟 A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯

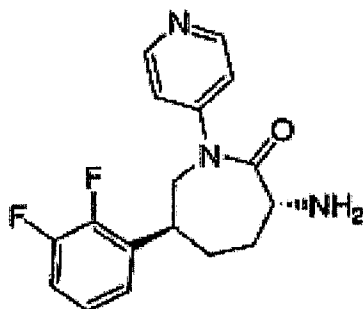
將氫化鈉(60%之礦物油分散物，70.7毫克，1.06毫莫耳)加入-35°C之(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(301毫克，0.884毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)溶液。15分鐘後，添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.314毫升，1.91毫莫耳)，並令反應於-35°C攪拌。30分鐘後，添加另外量之氫化鈉(27毫克，0.40毫莫耳)與三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.140毫升，0.85毫莫耳)。2小時後，以水將反應止熱並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經水(3x)、飽和鹽液洗，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(0%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(306毫克)。MS 423.1(M+1)。

步驟 B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-氮吡-2-酮

取混合物。令有機層經水(2x)、飽和鹽液洗，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，生成標題化合物(202毫克)。MS 432.1(M+1)。
 步驟B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-氮吡-2-酮

將三氟乙酸(3毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(吡啶-2-基甲基)氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(202毫克，0.468毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)溶液。18小時後，濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。MS 332.2(M+1)。

中間體 29



(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-吡啶-4-基氮吡-2-酮

步驟A.(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-吡啶-4-基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯

將4-溴吡啶(286毫克，1.47毫莫耳)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(200毫克，0.588毫莫耳)、4,5-雙(二苯膦)-9,9-二甲基吡(20毫克，0.035毫莫耳)、參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(22毫克，0.024毫莫耳)與碳酸鈉(268毫克，0.823毫莫耳)之二噁烷(6毫升)溶液，並令混合物於150°C之Personal Chemistry Smith Creator微

波爐反應器中加熱。30分鐘後，添加另外量之4,5-雙(二苯膦)-9,9-二甲基吡(20毫克，0.035毫莫耳)與參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(22毫克，0.024毫莫耳)。30分鐘後，令混合物於乙酸乙酯與水間進行區分。令有機層經水(2x)、飽和鹽液洗過，經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，生成標題化合物(55毫克)。

MS 418.2(M+1)。

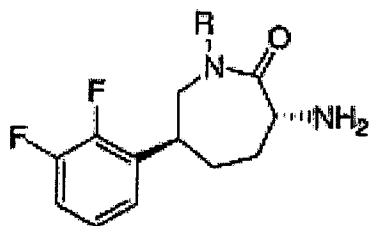
步驟B: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-吡啶-4-基氮吡-2-酮

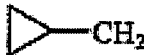
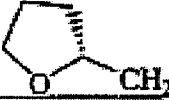
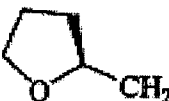
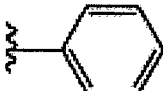

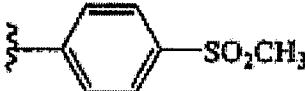
將三氟乙酸(2毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-吡啶-4-基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(55毫克，0.132毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液。1小時後，濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。

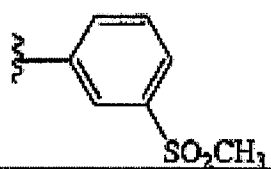
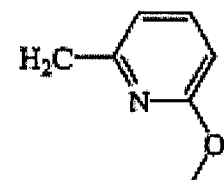
MS 318.2(M+1)。

實質上遵照製備中間體23-28概述之方法製備表I-3之中間體。

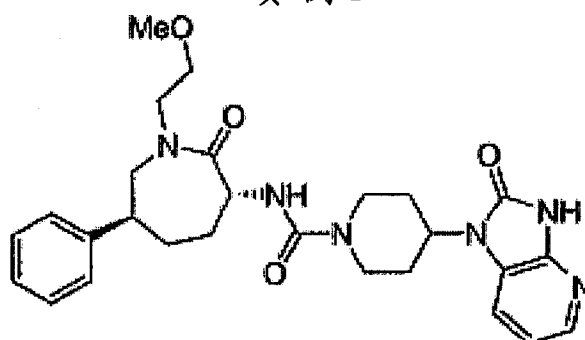
表 I-3



中間體	R	MS (M+1)
30	CH ₃	255.2
31	CH ₂ CH ₃	269.2
32	 CH ₂	295.2
33	CH ₂ CH ₂ F	287
34	CH ₂ CHF ₂	305.1
35	 CH ₂	325.2
36	 CH ₂	325.2
37	CH ₂ CO ₂ CH ₃	313.1
38		317.2
39		318.1
40		395.1

41		395.1
42		362.2

實例 1

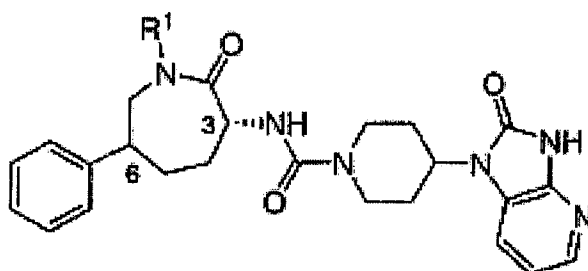



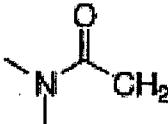
N-[(3R,6S)-1-(2-甲氧乙基)-2-氧基-6-苯基氮哌-3-基]4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.015毫升, 0.107毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-胺基-1-(2-甲氧乙基)-6-苯基氮哌-2-酮(28毫克, 0.107毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(22毫克, 0.107毫莫耳)之四氫咪喃(2毫升)溶液。30分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(37毫克, 0.128毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.074毫升, 0.427毫莫耳)與二氯甲烷(2.5毫升), 並令混合物回溫至室溫。18小時後, 添加飽和碳酸鈉水溶液, 並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經飽和碳酸鈉溶液(3x)、飽和鹽液洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(100%二氯甲烷→93%二氯甲烷/甲醇), 生成標題化合物(45毫克)。MS 507.2737(M+1)。

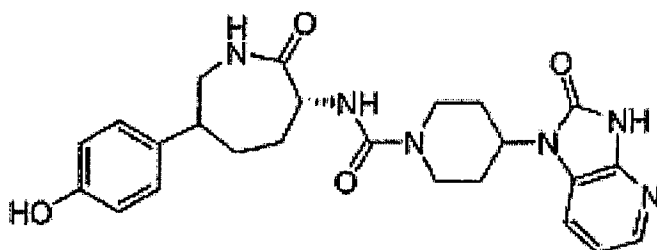
實質上遵照製備實例1概述之方法製備表E-1之實例。

表 E-1



實例	C-3	C-6	R ¹	MS (M+1)
2	R	S	H	449
3	R	R	H	449
4	R	S	CH ₃	463
5	R	S	CH ₂ CH ₃	477
6	R	S	CH ₂ CF ₃	531.2326
7	R	S	CH ₂ CO ₂ CH ₃	521.2481
8	R	S	CH ₂ CO ₂ H	507.2353
9	R	S	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	521.2910
10	R	S	CH ₂ CN	488.2378
11	R	S	(CH ₂) ₂ OH	493.2555
12	R	S		503
13	R	S		534.2791

實例 14

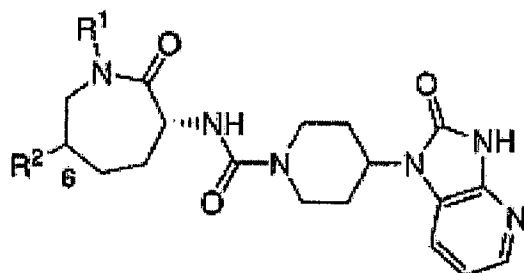


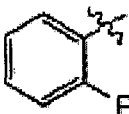
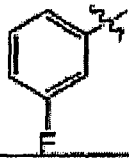
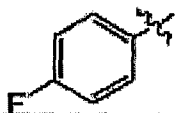
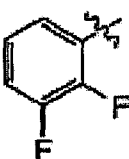
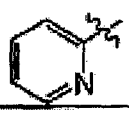


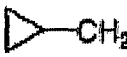
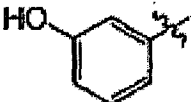
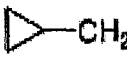
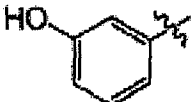
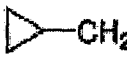

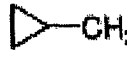
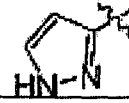
N-[(3R)-6-(4-羥苯基)-2-氧基氮吡啶-3-基]-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.009毫升, 0.091毫莫耳)加入0°C之(3R)-3-胺基-6-(4-羥苯基)氮吡啶-2-酮(10毫克, 0.045毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(18毫克, 0.091毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(0.2毫升)與四氫呋喃(0.2毫升)溶液。1小時後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(26毫克, 0.091毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.032毫升, 0.182毫莫耳), 並令混合物回溫至室溫。18小時後, 令混合物經逆相HPLC純化(C-18, 95%水/乙腈→5%水/乙腈加上0.1%三氟乙酸), 生成標題化合物(7毫克)。MS 465.2243(M+1)。

實質上遵照製備實例14概述之方法製備表E-2之實例。

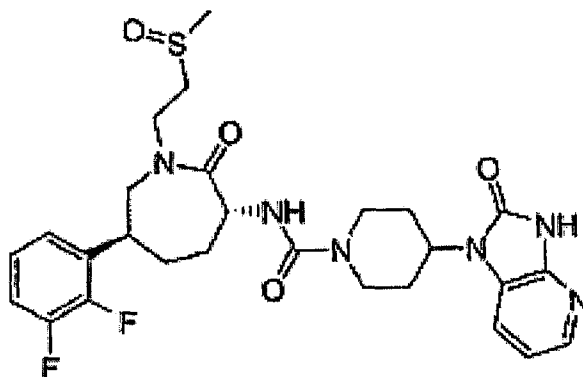
表 E-2



實例	C-6	R ¹	R ²	MS (M+1)
15	R,S	H		467.2189
16	R,S	H		467.2201
17	R,S	H		467.2203
17a	R,S	H		485.2076
18	R,S	H		450
19	R,S	H		450.2241
20	R,S	H		450.2262
21	R,S			519
22	S			519
23	S			493
24	R			493

2.49-2.41 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H),
2.11-2.07 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 3H)。

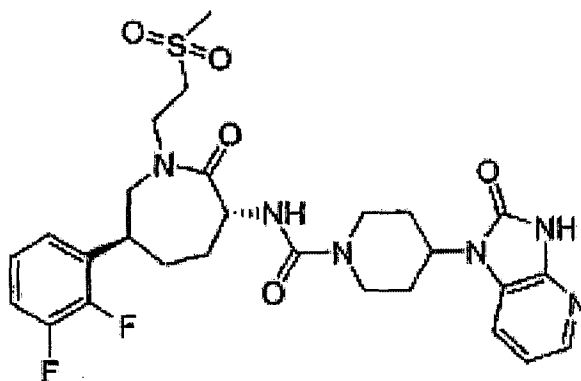
實例 35



N-((3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[-2-(甲基亞硫醯基)乙基]-2-氧基氮吡啶-3-基)-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.010毫升, 0.027毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基亞硫醯基)乙基]氮吡啶-2-酮(8.9毫克, 0.027毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(5.4毫克, 0.027毫莫耳)之四氫呋喃(0.700毫升)溶液。45分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(7.9毫克, 0.027毫莫耳)與三乙胺(0.040毫升, 0.108毫莫耳), 並令混合物回溫至室溫。16小時後, 濃縮混合物。藉逆相HPLC純化(C-18, 95%水/乙腈→5%水/乙腈加上0.1%三氟乙酸), 生成標題化合物。MS 575(M+1)。

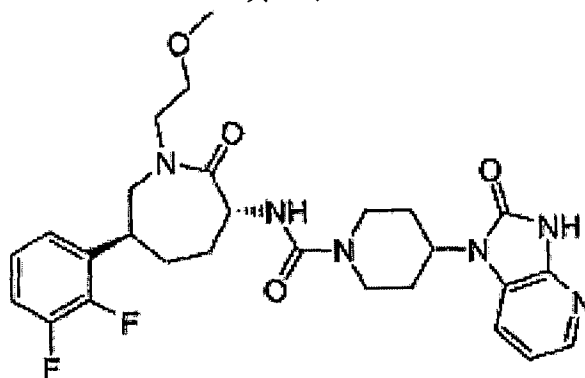
實例 36



N-{(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2-氧基氮吡-3-基}-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.010毫升, 0.023毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基磺醯基)乙基]氮吡-2-酮(8毫克, 0.023毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(4.6毫克, 0.023毫莫耳)之四氫呋喃(0.700毫升)溶液。15分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(6.7毫克, 0.023毫莫耳)與三乙胺(0.040毫升, 0.092毫莫耳), 並令該混合物回溫至室溫。16小時後, 濃縮混合物。藉逆相HPLC純化(C-18, 95%水/乙腈→5%水/乙腈加上0.1%三氟乙酸), 生成標題化合物。MS 591(M+1)。

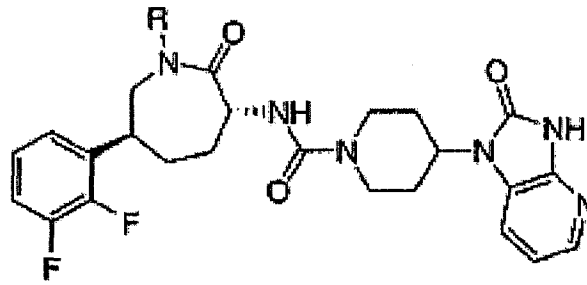
實例 37


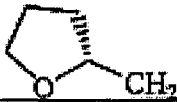
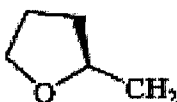





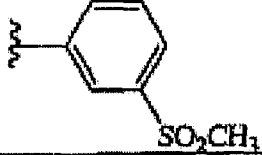
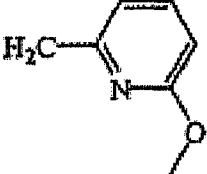
Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.91 (br s, 2H)。

實質上遵照製備實例 34-40 概述之方法製備表 E-4 之實例。

表 E-4



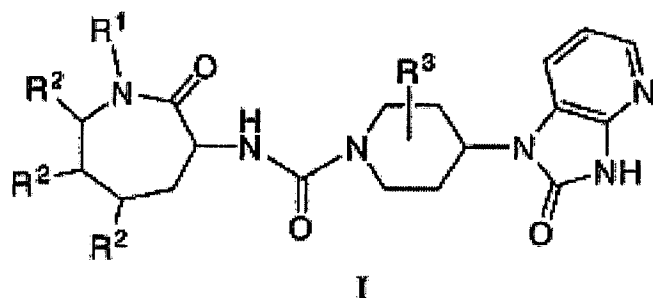
實例	R	MS (M+1)
41	CH ₃	499.2
42	CH ₂ CH ₃	513.2
43	 CH ₂	539.3
44	CH ₂ CH ₂ F	531.1
45	CH ₂ CH ₂ CH ₃	549.1
46	 CH ₂	569.3
47	 CH ₂	569.3
48	CH ₂ CO ₂ CH ₃	557.2
49		561.2
50		562.2

51		639.2
52		639.2
53		606.3

儘管我們已參考本發明之某些特定具體實施例描述與說明本發明，熟諳此藝者應瞭解，在不偏離本發明精神與範疇之情形下，可以對步驟與方法進行不同的改編、變化、修正、取代、刪除或加成。例如，對於任何適應症，利用上述之本發明化合物時，因為接受治療之哺乳類反應性變化之結果，可使用有效劑量而非本文上述所設定之特定劑量。

五、中文發明摘要：

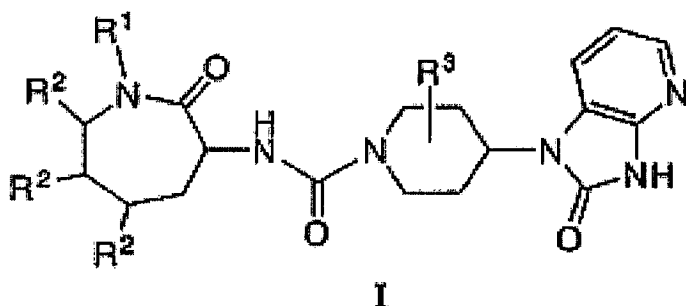
本發明係針對可做為 CGRP 受體拮抗劑使用並可用於治療或預防 CGRP 所涉及之諸如頭痛、偏頭痛與叢發性頭痛之疾病之式 I 化合物(其中變數 R^1 、 R^2 與 R^3 係如本文之定義)：



本發明亦係針對包括這些化合物之醫藥組合物，以及這些化合物與組合物對於預防或治療此類 CGRP 所涉及的疾病之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to compounds of Formula I:

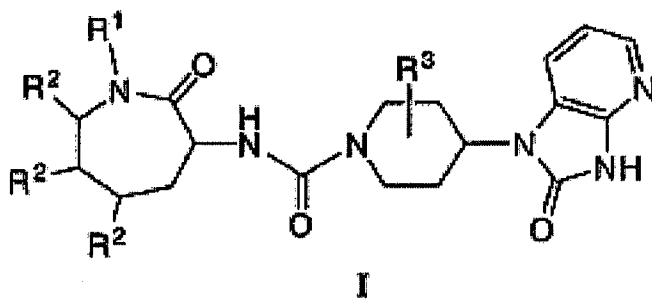


(where variables R^1 , R^2 and R^3 are as defined herein) useful as antagonists of CGRP receptors and useful in the treatment or prevention of diseases in which the CGRP is involved, such as headache, migraine and cluster headache. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which CGRP is involved.

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：



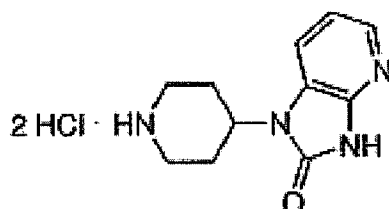
(dihydro-I-ergocryptine) 、 二 氫 -9- 麥 角 卡 里 鹼
(dihydro--ergocryptine)、麥角毒鹼(ergotoxine)、麥角可寧
鹼、二氫麥角柯鹼、二氫麥角卡里鹼、I-麥角卡里鹼
(I-ergocryptine)、麥角卡里鹼(9-ergocryptine)、麥角新
(ergosine)、麥角固烷(ergostane)、布克丁bromocriptine或甲
基麥角酸丁醇醯胺(methysergide)。

此外，本化合物可並用諸如第莫洛(timolol)、健心寧
(propranolol)、阿廷諾(atenolol)或那多洛(nadolol)及其類似
物之 β -腎上腺素激動劑；例如菲臬井(phenelzine)之MAO抑
制劑；例如服納利林(flunarizine)、尼摩待平(nimodipine)、
羅梅利井(lomerizine)、唯律脈必利(verapamil)、尼非待平
(nifedipine)、丙氯倍拉辛(prochlorperazine)或加巴潘汀
(gabapentin)之鈣通道阻斷劑；諸如歐藍渣盤(olanzapine)
與葵帖盤(quetiapine)之抗精神病劑；諸如妥泰
(topiramate)、左泥沙麥(zonisamide)、多那柏沙
(tonabersat)、卡拉柏沙(carabersat)或多幅普羅(divalproex)
鈉之抗痙攣藥物；例如可悅寧(losartan)與坎地沙坦酯
(candesartancilexetil)之血管收縮II激動劑；諸如利欣諾普
(lisinopril)之血管收縮轉換酶抑制劑；或A型肉毒桿菌毒
素。

本化合物可並用諸如咖啡因之強化劑；喜每賜康
(simethicone)、氫氧化鋁或氫氧化鎂之H₂-激動劑；諸如酚
基麻黃素(phenylephrine)、去甲麻黃鹼(phenylepropanolamine)、
假麻黃鹼(pseudoephedrine)、奧每達佐林(oxymetazoline)、

在某些情形下，進行前述反應流程圖之順序可以有所不同，以促進反應或避免不要的反應產物。我們提供下列實例以使讀者更能完全瞭解本發明。這些實例僅供說明，無論如何不應理解成係本發明之限制。

中間體 1



2-氧-1-(4-六氫吡啶基)-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽

步驟 A: 2-胺基-3-[(1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-基)胺基]吡啶

將三乙醯氧基硼氫化鈉(14.5克，68.7毫莫耳)加入室溫下之2,3-二胺基吡啶(5.00克，45.8毫莫耳)與N-(第三丁氧羰基)-4-吡啶酮(9.58克，48.1毫莫耳)之二氯乙烷(75毫升)溶液。5小時後，添加額外之三乙醯氧基硼氫化鈉(1.8克)，並於2.5小時後再加一次。令反應攪拌隔夜，並以5%氫氧化鈉溶液將反應止熱。令此經二氯甲烷萃取，並以5%氫氧化鈉溶液、水與飽和氯化鈉溶液洗之。經硫酸鈉乾燥後，將溶液過濾並蒸發以生成粗產物。令此經色析法純化(矽膠，3-5%甲醇之二氯甲烷梯度溶離)，此生成標題化合物(4.44克)。MS 293 (M+ 1) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.32 (dd, J=1, 5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=1, 8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 4.04 (d, I=13 Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.01 (dd, J=2, 12 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (qd, J=4, 12 Hz, 2H)。

步驟: 2-氧基-1-(1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶

公告本

將羰基二咪唑(0.70克, 4.33毫莫耳)加入室溫下之2-胺基-3-[(1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-基)胺基]吡啶(1.15克, 3.93毫莫耳)之乙腈(150毫升)溶液。數小時後, 添加額外量之羰基二咪唑(0.81克), 並令反應攪拌隔夜。真空中蒸發乙腈, 令殘渣於水與氯仿間進行區分, 以飽和鹽液洗有機相並經硫酸鎂乾燥。令粗產物經色析法純化(矽膠, 1.2-2.5%甲醇之二氯甲烷梯度溶離), 此生成標題化合物(1.09克)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (br s, 1H), 8.04 (dd, J=1, 5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1, 8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.32 (br s, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (d, J=12 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

步驟C: 2-氧基-1-(4-六氫吡啶基)-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽

將2-氧基-1-(1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶(1.03克, 3.23毫莫耳)溶解於甲醇(25毫升), 並於室溫下添加2當量濃度鹽酸之乙醚溶液(8毫升)。2小時後, 於真空中去除揮發物, 生成標題化合物(0.92克)。MS 219 (M + 1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (dd, J=1, 6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=6, 8 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.59 (d, J=12 Hz, 2H), 3.21 (t, J=12 Hz, 2H), 2.70 (dq, J=4, 13 Hz, 2H), 2.12 (d, J=13 Hz, 2H)。

酯(40毫克, 0.131毫莫耳)與2-溴乙基甲基醚(0.013毫升, 0.138毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)溶液。加完後, 令混合物回溫至室溫。4小時後, 以水將反應止熱, 並以乙酸乙酯萃取混合物。令有機層經水(3x)、飽和鹽液洗, 經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷), 生成標題化合物(41毫克)。MS 363(M+1)。

步驟H: (3R,6S)-3-胺基-(2-甲氧基乙基)-6-苯基氮吡-2-酮

將三氟乙酸(2.5毫升)加入(3R,6S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧基-6-苯基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(41毫克, 0.113毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液。1小時後, 濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液, 並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。令合併之有機層經飽和鹽液洗過, 過濾並濃縮。MS 263(M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H)。

實質上遵照製備中間體2概述之方法製備表I-1之中間體。

莫耳)加入(1R)-1-{{(2-溴丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)胺基]羰基}丁-3-烯基胺基甲酸苄酯(5.29克, 10.2毫莫耳)之二氯甲烷(1000毫升)溶液, 並加熱至40°C。18小時後, 令混合物冷卻至室溫並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷), 生成標題化合物(0.79克)。MS 489 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.35 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 6.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.04-6.03 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.75 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H)。

步驟B: (3R)-6-溴-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呋-3-基胺基甲酸苄酯

將L-甲硫胺酸(274毫克, 1.84毫莫耳)之三氟乙酸(5毫升)溶液加入(3R)-6-溴基-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呋-3-基胺基甲酸苄酯(90毫克, 0.184毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液中。18小時後, 濃縮混合物。藉逆相HPLC純化(C-18, 95%水/乙腈→5%水/乙腈加上0.1%三氟乙酸), 生成標題化合物(17毫克)。MS 339(M+1)。

步驟C: (3R)-6-(4-羥苯基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呋-3-基胺基甲酸苄酯

將乙酸鈣(1毫克, 0.003毫莫耳)加入(3R)-6-溴基-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮呋-3-基胺基甲酸苄酯(18毫克, 0.053毫莫耳)、4-羥苯基酮酸(9毫克, 0.064毫莫耳)、碳酸鈉(2毫莫耳濃度溶液, 0.066毫升, 0.133毫莫耳)與三鈉3-[雙(3-磺酸根

毫莫耳)之二氯甲烷(1800毫升)溶液，並將該溶液加熱至40°C。48小時後，添加額外之催化劑(0.52克，0.61毫莫耳)並令反應持續於40°C另外加熱48小時。令混合物冷卻至室溫並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→55%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(3.71克)。MS 523.1(M+1)。

步驟E: (3R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮吡-3-基胺基甲酸苄酯

將三氟乙酸(60毫升)加入(3R)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮吡-3-基胺基甲酸苄酯(3.70克，7.08毫莫耳)之二氯甲烷(40毫升)溶液。18小時後，令混合物於25°C濃縮，添加甲醇(150毫升)並過濾沈澱。濃縮濾液，以二氯甲烷稀釋(100毫升)，經水(2x)、飽和碳酸氫鈉溶液(2x)與飽和鹽液洗過，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化(5%乙酸乙酯/己烷→65%乙酸乙酯/己烷)，生成標題化合物(1.75克)。MS 373.1(M+1)。

步驟F: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯

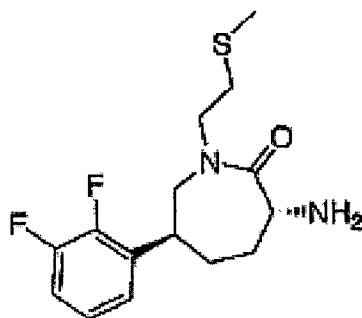
將10% Pd/C(700毫克)加入(3R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-2,3,4,7-四氫-1H-氮吡-3-基胺基甲酸苄酯(2.6克，6.98毫莫耳)與二碳酸二第三丁酯(5.03克，23.0毫莫耳)之甲苯(200毫升)溶液。將反應容器抽真空並回充以氮(3x)，然後回充以氮(1大氣壓)。24小時後，過濾混合物並濃縮。藉製備性逆向色析法純化(DeltaPak C18, 15 μ, 47 mm x 300 mm, 70毫升/分鐘：80% H₂O/NH₄OAc：20% CH₃CN至100% CH₃CN

經 60 分鐘)，提供純的反式標題化合物(1.2 克)。MS 341.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.04 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.93 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J= 100, 4.6 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1 H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 G: (3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-氮吡-2-酮

將三氟乙酸(4 毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(82 毫克, 0.241 毫莫耳)之二氯甲烷(4 毫升)溶液。1 小時後, 濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉溶液, 並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機層, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。MS 241.0(M+1)。

中間體 23



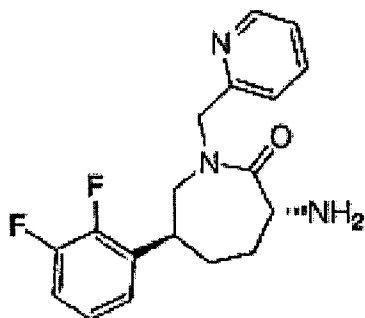
(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]氮吡-2-酮

步驟 A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯

將氫化鈉(60%之礦物油分散物, 40 毫克, 0.600 毫莫耳)加入 0°C 之(3R,6R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(170 毫克, 0.500 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺

將三氟乙酸(2.5毫升)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(135毫克, 0.320毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液。30分鐘後, 濃縮溶液並經甲苯共沸(2x)。添加飽和碳酸氫鈉溶液, 並以二氯甲烷萃取混合物(3x)。以飽和鹽液洗合併之有機萃取物, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。MS 323.1 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.03 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.21-4.1.3 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.85 (d, J= 11.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 178-1.70 (m, 3H)。

中間體 28

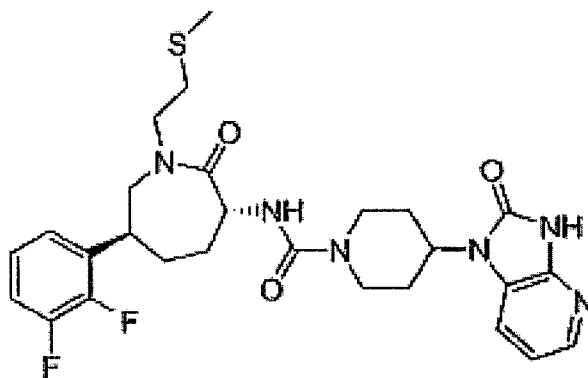


(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)氮吡-2-酮

步驟 A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(吡啶-2-基甲基)氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯

將氫化鈉(60%之礦物油分散物, 30毫克, 1.175毫莫耳)加入 0°C 之(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基氮吡-3-基胺基甲酸第三丁酯(160毫克, 0.470毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)溶液。30分鐘後, 添加 2-溴甲基吡啶(0.125毫克, 0.494毫莫耳)。1小時後, 以水將反應止熱並以乙酸乙酯萃

實例 34



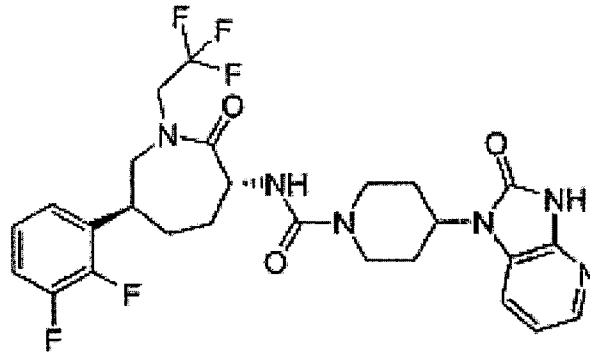
N-((3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-[-2-(甲基硫)乙基]-2-氧基
氮吡-3-基}-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)
六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.020毫升, 0.143毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-
胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-[2-(甲基硫)乙基]氮吡-2-酮(45毫
克, 0.143毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(29毫克, 0.143毫莫耳)
之四氫呋喃(3毫升)溶液。15分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡
啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(46毫
克, 0.157毫莫耳)、三乙胺(0.080毫升, 0.572毫莫耳)與二
氯甲烷(5毫升), 並令混合物加熱至50°C。30分鐘後, 令混
合物冷卻至室溫並濃縮。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷
→95%二氯甲烷/甲醇(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合
物(60毫克)。標題化合物係利用2莫耳濃度乙醚溶液轉化成
HCl鹽。MS 559.2(M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (dd, J = 7.8
Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 6.1 Hz, 1.0 Hz, 1.0 Hz), 7.38-7.35 (m, 1H),
7.18-7.14 (m, 3H), 4.76 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.31-4.26 (m,
2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.37 (d, J =
15.4 Hz, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H),

N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-2-(甲氧基乙基)-2-氧基氮
吡啶-3-基]-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六
氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.030毫升, 0.218毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-
胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)氮吡啶-2-酮(65毫克,
0.218毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(44毫克, 0.218毫莫耳)之四
氫呋喃(3毫升)溶液。30分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-
基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(70毫克,
0.240毫莫耳)、三乙胺(0.120毫升, 0.872毫莫耳)與二氯甲
烷(5毫升), 並令混合物回溫至室溫。4.5小時後, 濃縮混合
物。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/甲醇
(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合物(88毫克)。利用2莫
耳濃度HCl之乙醚溶液將標題化合物轉化成HCl鹽。MS 543.3
(M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (dd, J= 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H,
7.99 (dd, J= 6.1 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.36(m, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 4.78 (d, J=
11.0 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H),
3.94-3.89 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.39 (d, J= 15.1 Hz,
1H), 3.34 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H),
2.35-2.26 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 3H)。

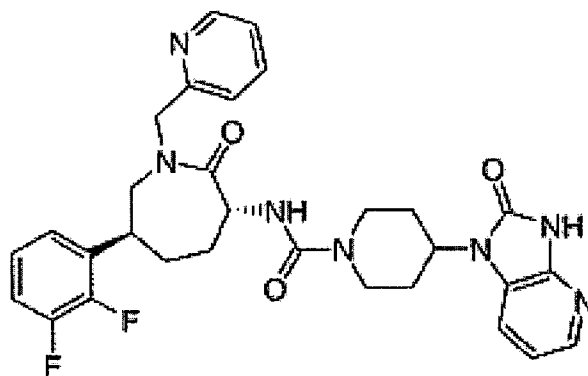
實例 38



N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)氮吡啶-3-基]-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.038毫升, 0.276毫莫耳)加入 0°C 之(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮吡啶-2-酮(89毫克, 0.276毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(56毫克, 0.276毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液。30分鐘後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(88毫克, 0.304毫莫耳)、三乙胺(0.152毫升, 1.104毫莫耳)與二氯甲烷(5毫升), 並令混合物回溫至室溫。48小時後, 濃縮混合物。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷 \rightarrow 95%二氯甲烷/甲醇(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合物(98毫克)。利用2莫耳濃度HCl之乙醚溶液將標題化合物轉化成HCl鹽。MS 567.2 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=5.9$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 3H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 3H)。

實例 39

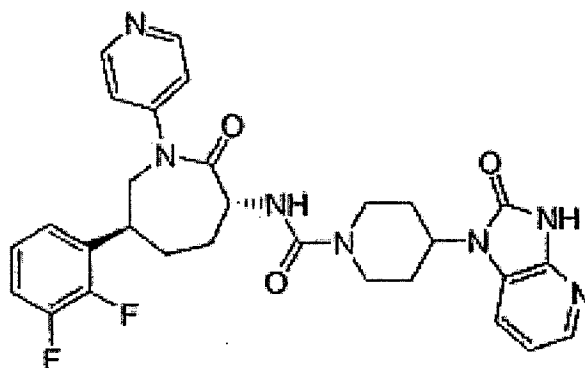


N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-(吡啶-2-基甲基)氮吡啶-3-基]-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.065毫升, 0.468毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)氮吡啶-2-酮(180毫克, 0.417毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(94毫克, 0.468毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液。1小時後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(136毫克, 0.468毫莫耳)與三乙胺(0.195毫升, 1.404毫莫耳), 並令混合物回溫至室溫。18小時後, 令混合物於乙酸乙酯與水間進行區分。令有機層經水(2x)、飽和鹽液洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/甲醇(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合物(240毫克)。利用2莫耳濃度HCl之乙醚溶液將標題化合物轉化成HCl鹽。MS 576.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.1 Hz, 6.1, 1H), 7.18-7.15 (m, 3H), 5.43 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 3H), 3.51 (d, J =

15.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), ~~2.44-2.40~~
(m, 1H), 2.34-2.23 20(m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1M,
1.89-1.88 (m, 2H)。

實例 40



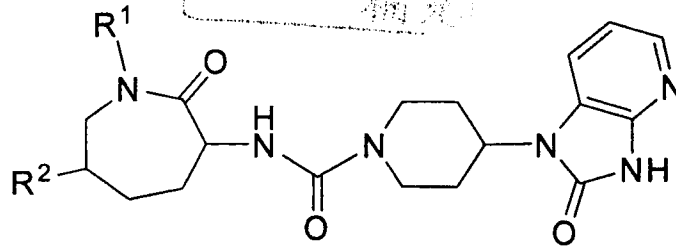
N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧基-1-吡啶-4-基氮吡-3-基]-4-(2-氧基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

將三乙胺(0.018毫升, 0.132毫莫耳)加入0°C之(3R,6S)-3-胺基-6-(2,3-二氟苯基)-1-吡啶-4-基氮吡-2-酮(42毫克, 0.132毫莫耳)與氯甲酸4-硝苯酯(27毫克, 0.132毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)溶液。1小時後, 添加2-氧基-1-六氫吡啶-4-基-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-4-基二氯化物(38毫克, 0.132毫莫耳)與三乙胺(0.054毫升, 0.396毫莫耳), 並令混合物回溫至室溫。18小時後, 令混合物於乙酸乙酯與水間進行區分。令有機層經水(2x)、飽和鹽液洗過, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮。藉矽膠色析法純化[100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/甲醇(10%氫氧化銨/甲醇)], 生成標題化合物(53毫克)。利用2莫耳濃度HCl之乙醚溶液將標題化合物轉化成HCl鹽。MS 562.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, J = 7.6

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：98年7月8日 修正 補充



其中

R¹係選自：

H與C₁-C₆烷基，其中該烷基係未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代：

C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、吡啶基、四氫呋喃、二(C₁-C₆烷基)胺甲醯基、(F)_pC₁₋₃烷基、鹵素、OR⁴、CO₂R⁴、SC₁₋₄烷基、S(O)C₁₋₄烷基、CO₂C₁₋₄烷基及CN，

其中該吡啶基及四氫呋喃係各自獨立之未經取代或經1-5個取代基所取代，其中該取代基係獨立選自R⁴，

苯基與吡啶，

其中該苯基及吡啶係各自獨立之未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代：OR⁴及S(O)_mR⁴；

R²係苯基，其係未經取代或經一或多個鹵素與OH所取代；

R⁴係獨立選自：H及C₁₋₆烷基，未經取代或經C₁₋₆烷氧基所取代；

m為2；

對於具有q碳數之取代基而言，p為0至2q+1；

及其醫藥可接受之鹽與個別之非鏡像異構物。

2. 如請求項1之化合物其中：

R^1 係選自：

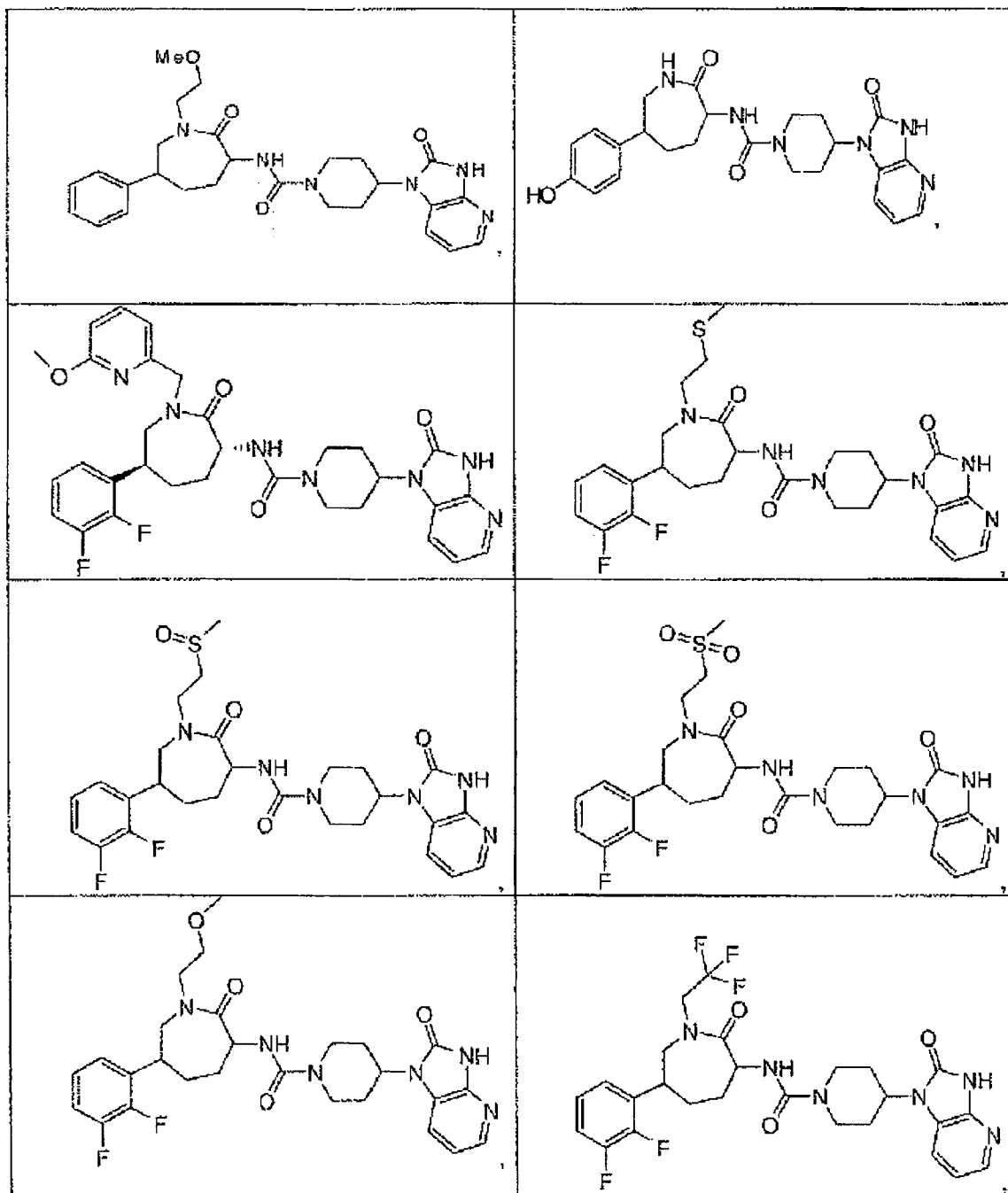
C_1 - C_6 烷基，其係未經取代或經一或多個獨立選自下列之取代基所取代： C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

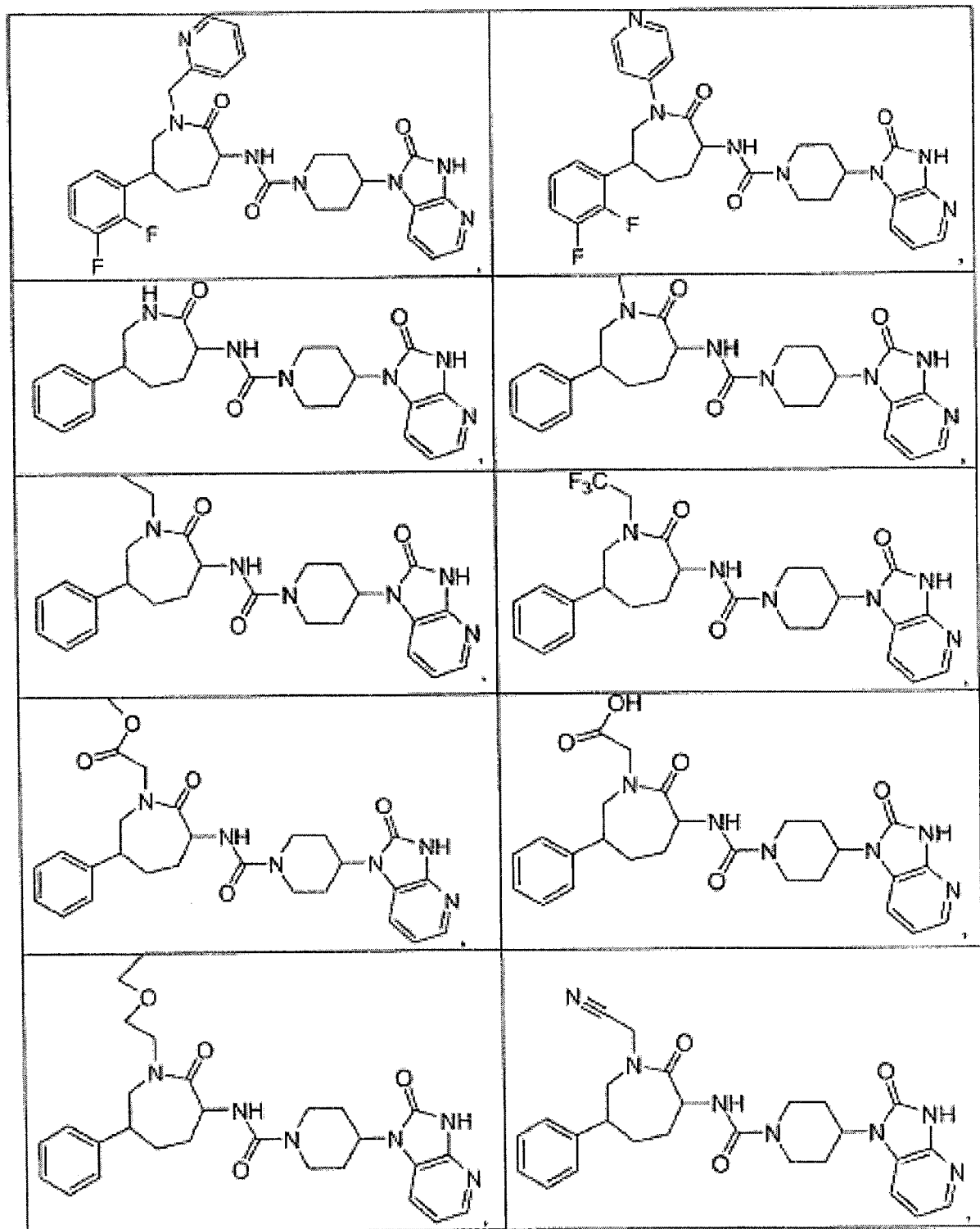
R^2 係選自：

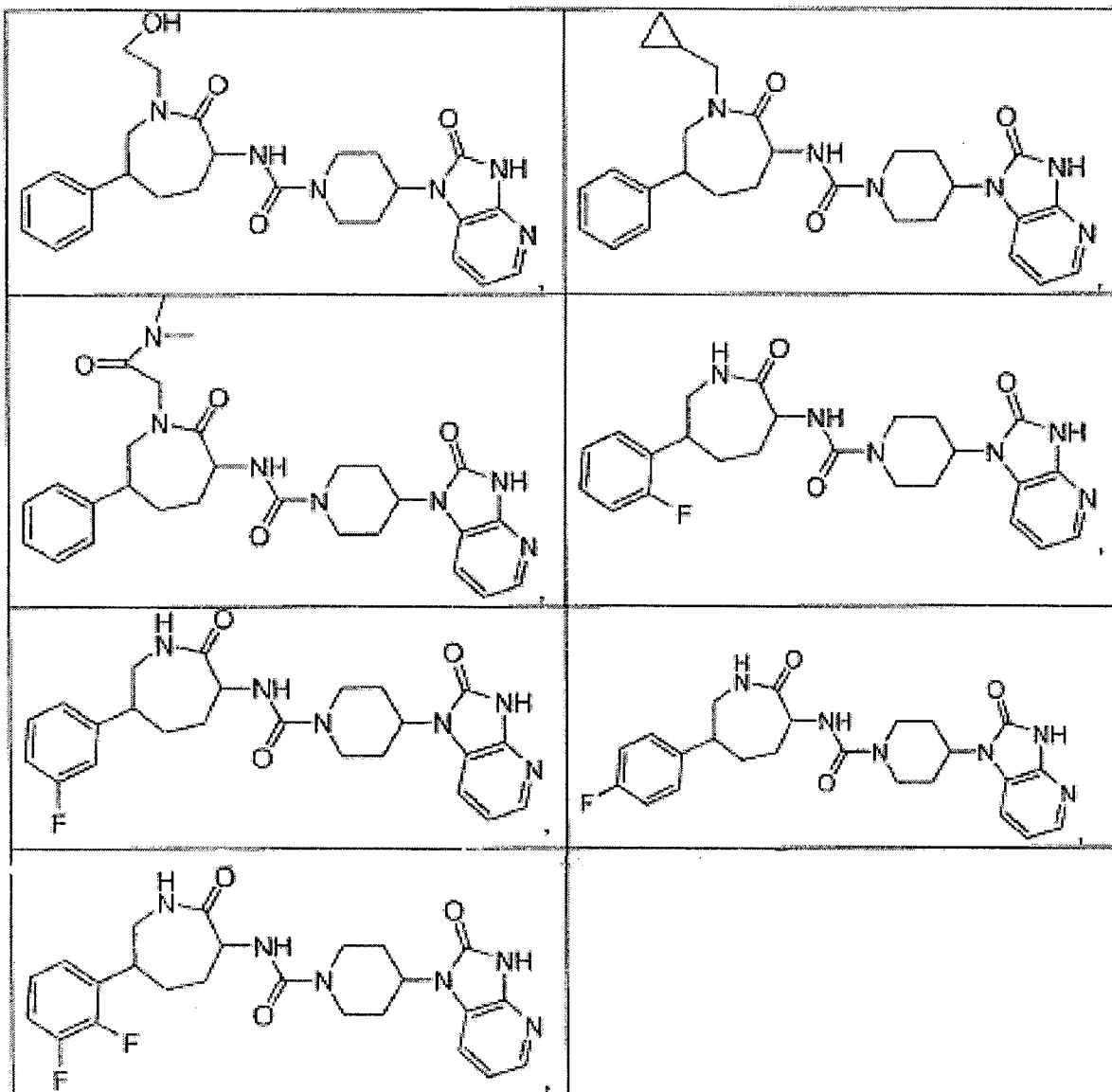
苯基，其係未經取代或經一或多個鹵素取代；

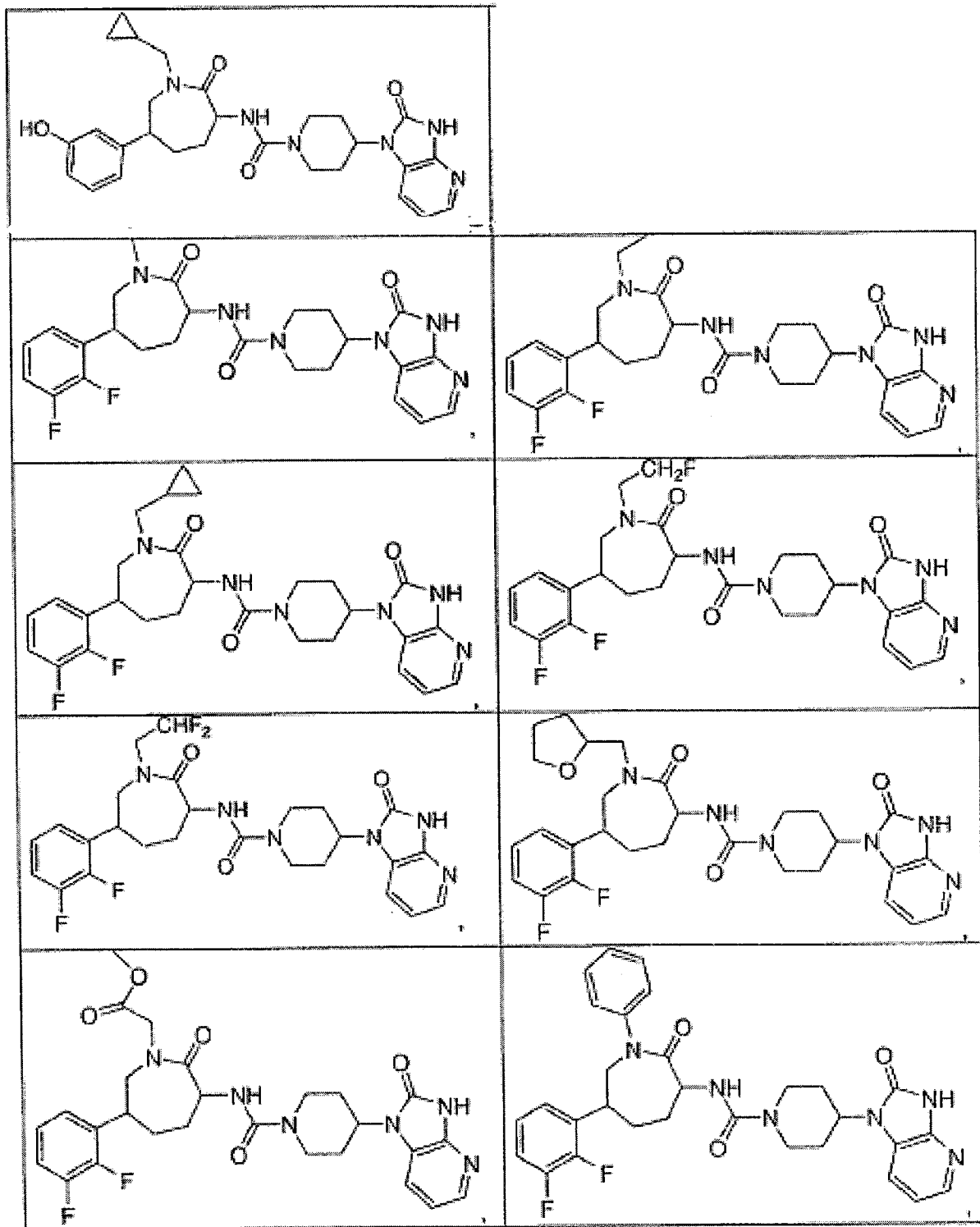
及其醫藥可接受之鹽與個別之非鏡像異構物。

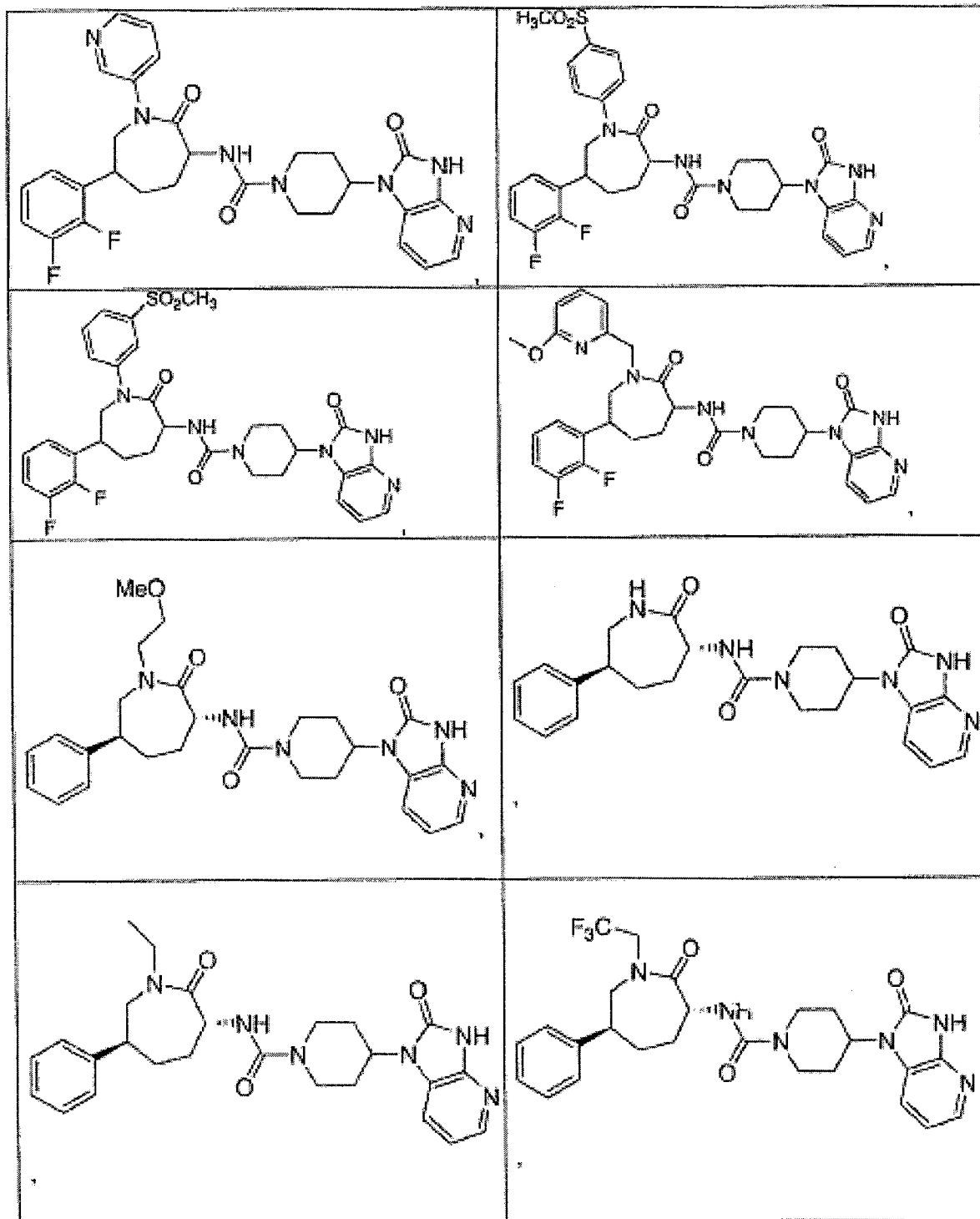
3. 如請求項1之化合物，其係選自下列：

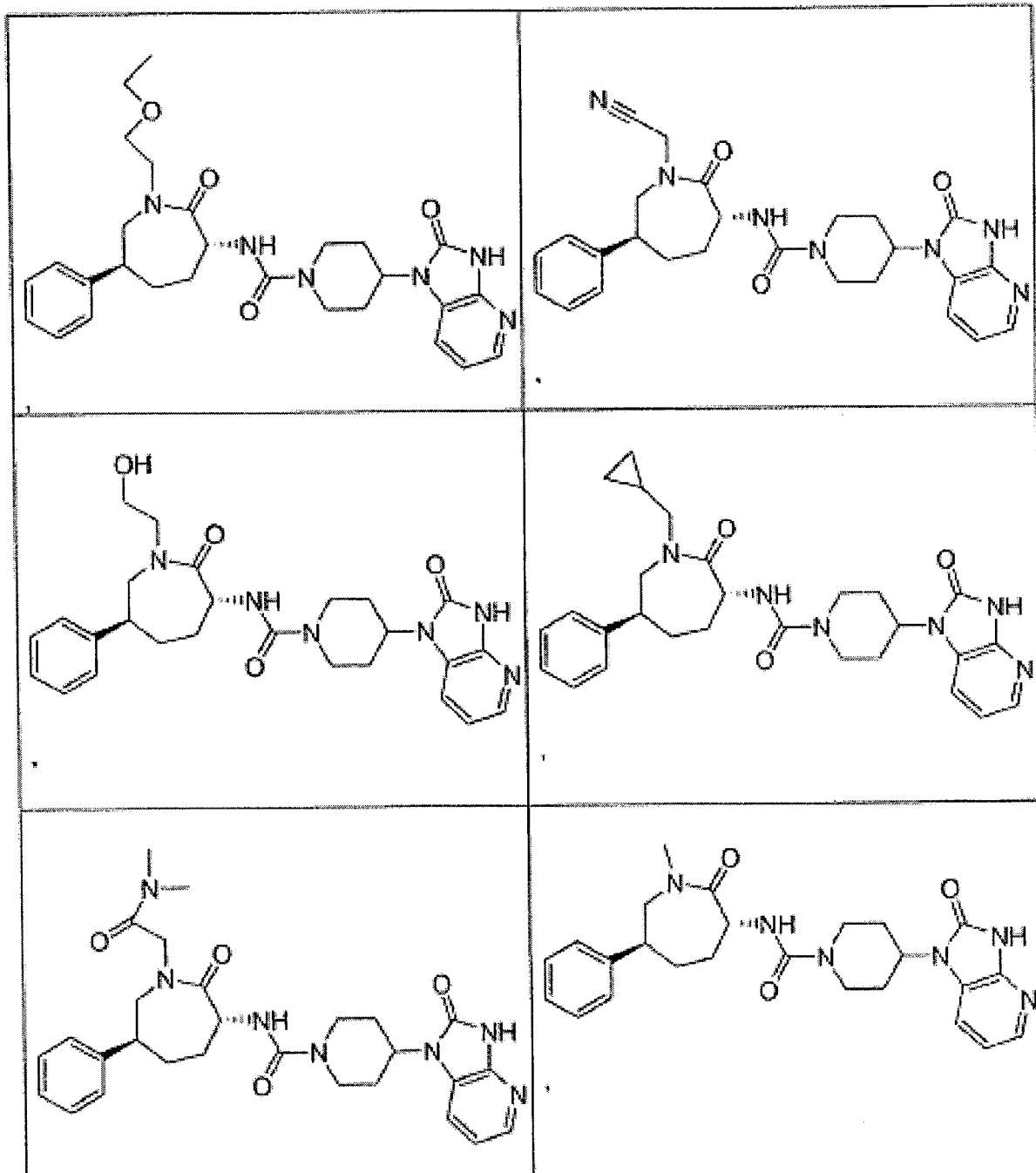


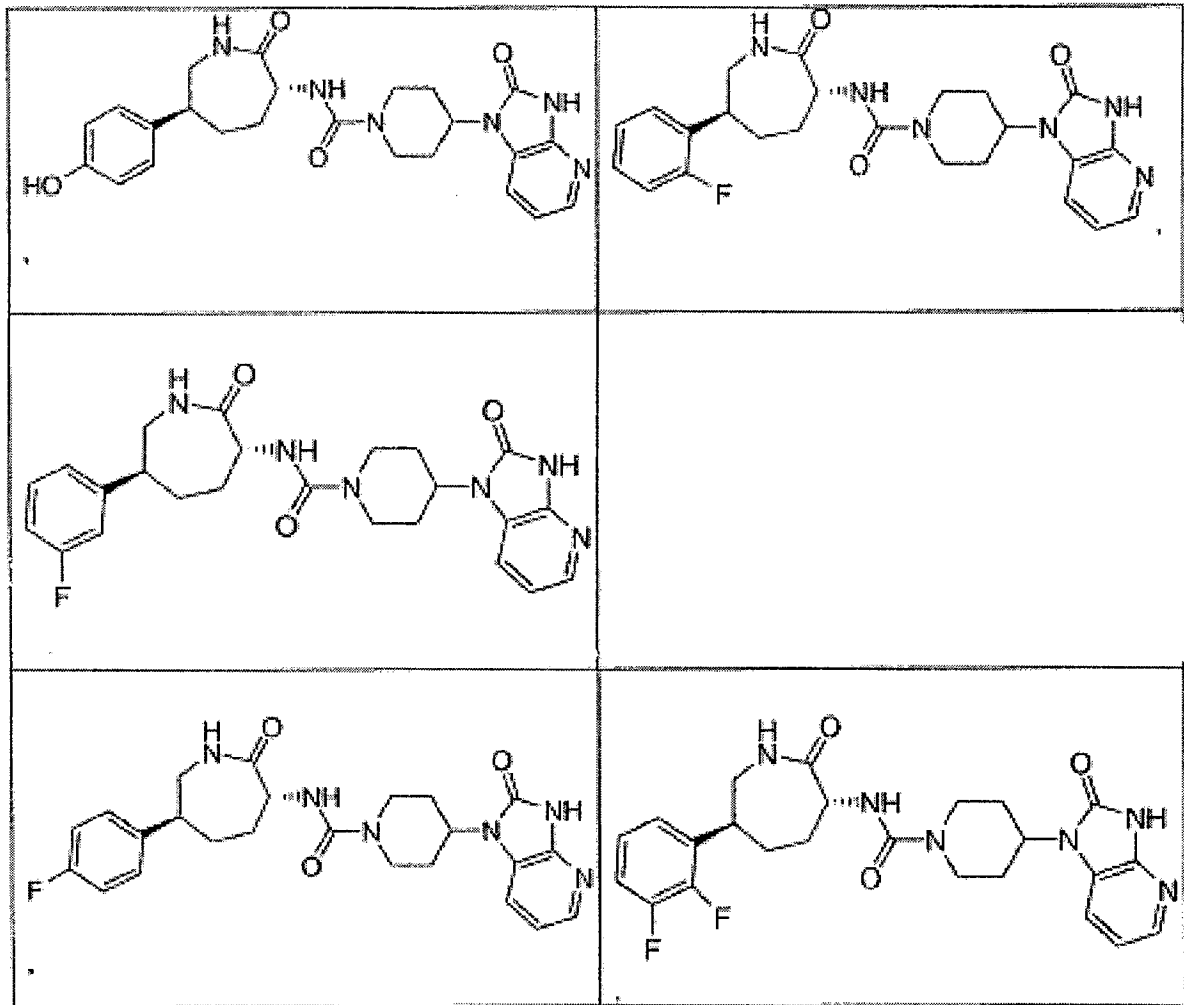


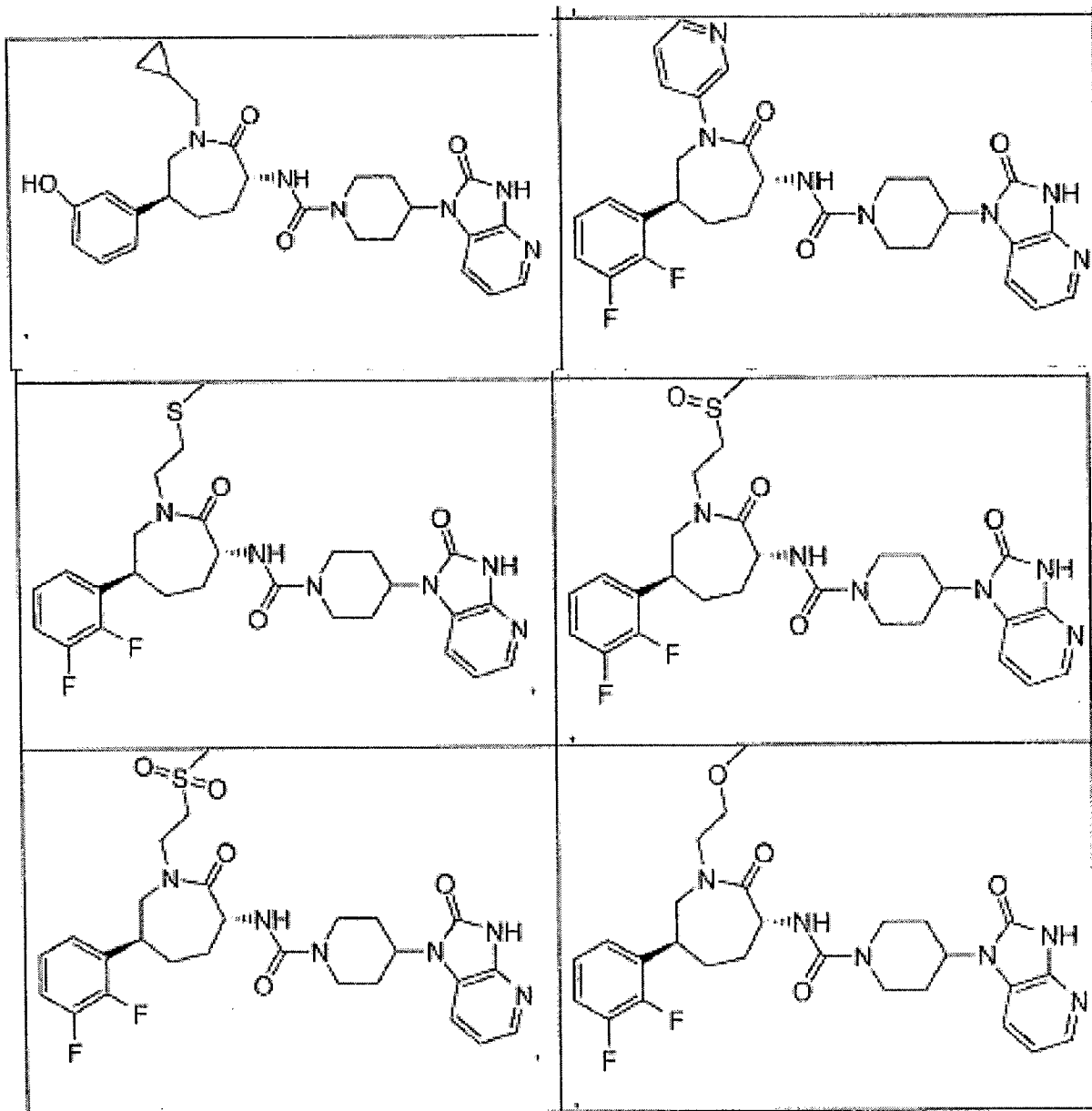


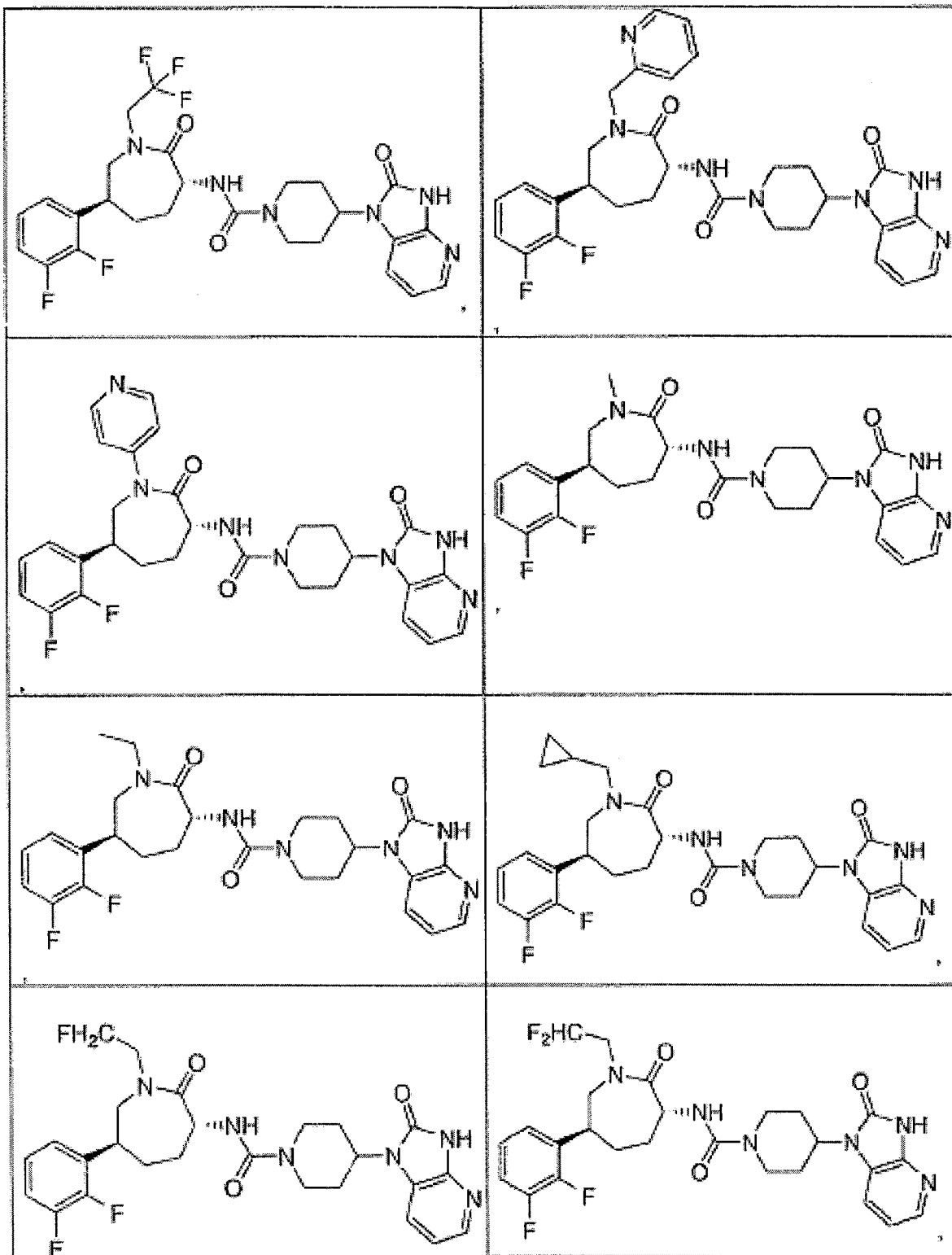


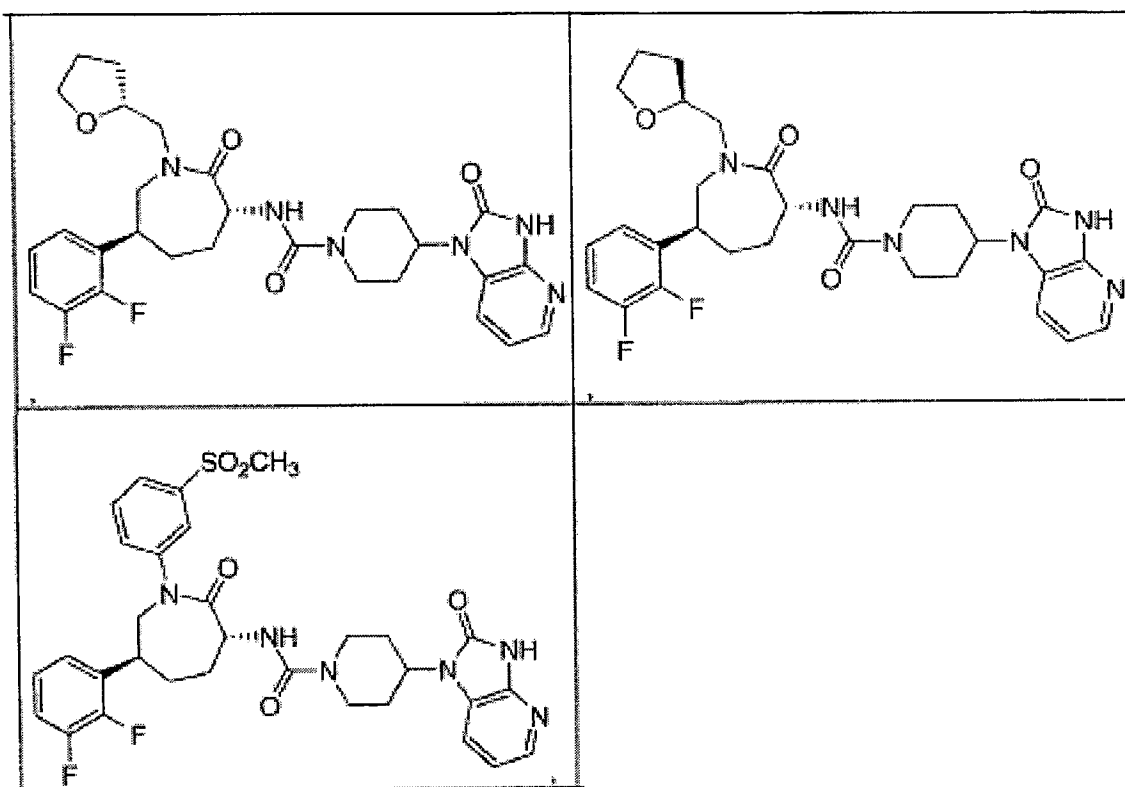






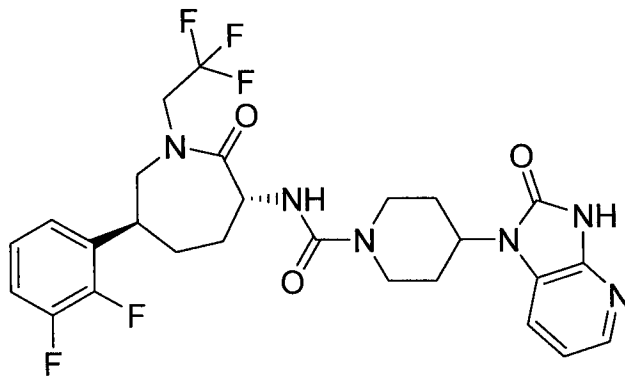






及其醫藥可接受之鹽與個別之非鏡像異構物。

4. 如請求項1之化合物，其係



及其醫藥可接受之鹽。

5. 一種用於治療頭痛之醫藥組合物，其包括一種惰性載劑與請求項1之化合物。

6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該頭痛係偏頭痛或叢發性頭痛。

7. 如請求項5之醫藥組合物，其包括如請求項4之化合物或其醫藥可接受之鹽及一種惰性載劑。

8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該頭痛係偏頭痛或叢發性頭痛。
9. 一種如請求項1的化合物於製備用於治療頭痛之藥物之用途。
10. 如請求項9之用途，其中該頭痛係偏頭痛或叢發性頭痛。
11. 如請求項9之用途，其中該藥物包含如請求項4之化合物或其醫藥可接受之鹽。
12. 如請求項9之用途，其中該頭痛係偏頭痛或叢發性頭痛。