



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I722035 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：105135022

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)****C07D498/20 (2006.01)****A61K31/496 (2006.01)****A61K31/517 (2006.01)****A61K31/537 (2006.01)**

(30)優先權：2015/10/30

英國

1519196.8

(71)申請人：英商黑普達斯醫療公司 (英國) HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：克里斯多夫 約翰 安德魯斯 CHRISTOPHER, JOHN ANDREW (GB)；康葛雷邁爾斯 史都華 CONGREVE, MILES STUART (GB)；巴克納爾 莎拉 喬安妮 BUCKNELL, SARAH JOANNE (GB)；德佛利安 法蘭西斯卡 DEFLORIAN, FRANCESCA (IT)；皮克沃 馬克 PICKWORTH, MARK (GB)；梅森 強納森 史蒂芬 MASON, JONATHAN STEPHEN (GB)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 03/070753A1

WO 2004/037811A1

WO 2005/100343A1

審查人員：方冠岳

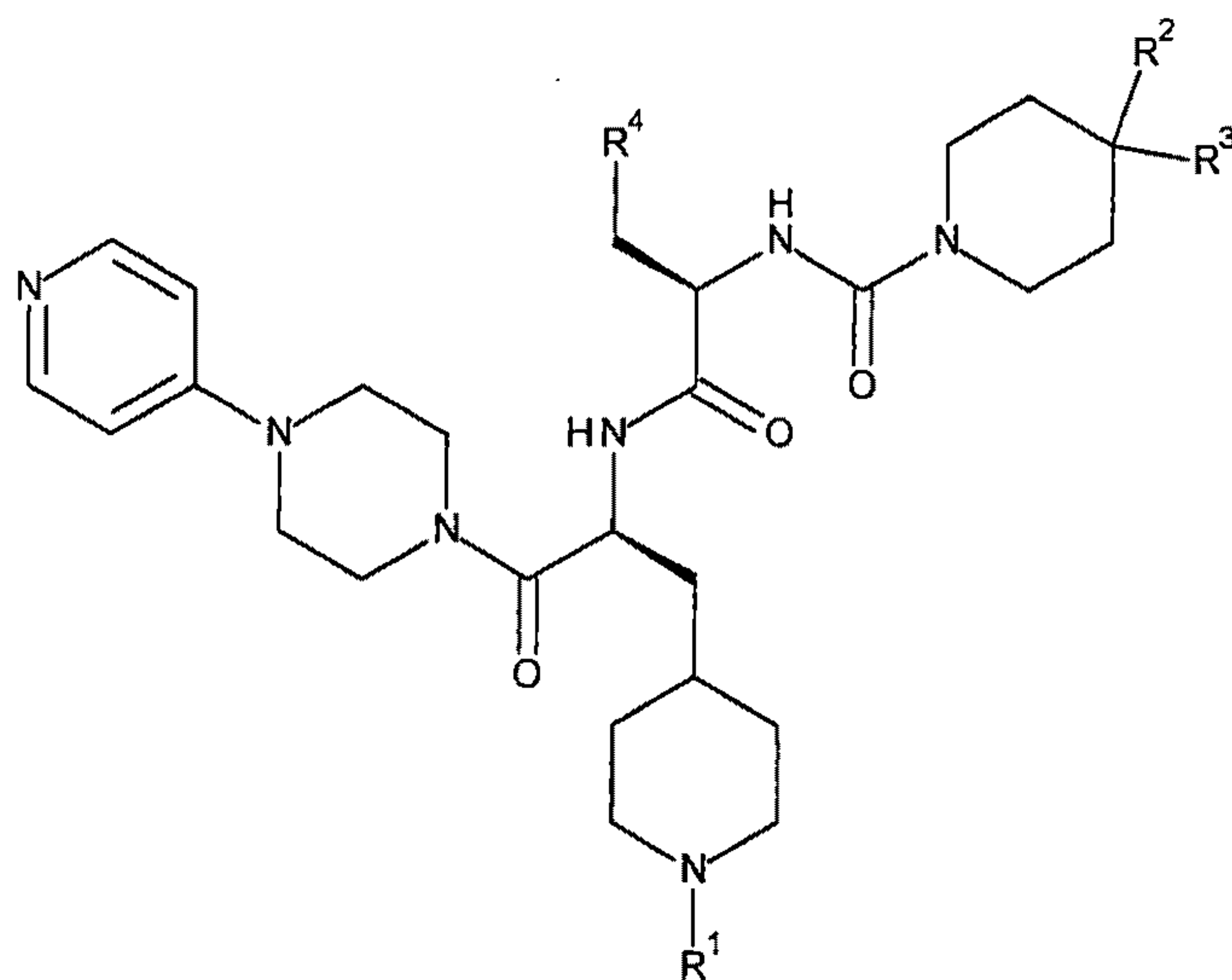
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 99 頁

(54)名稱

CGRP 受體拮抗劑

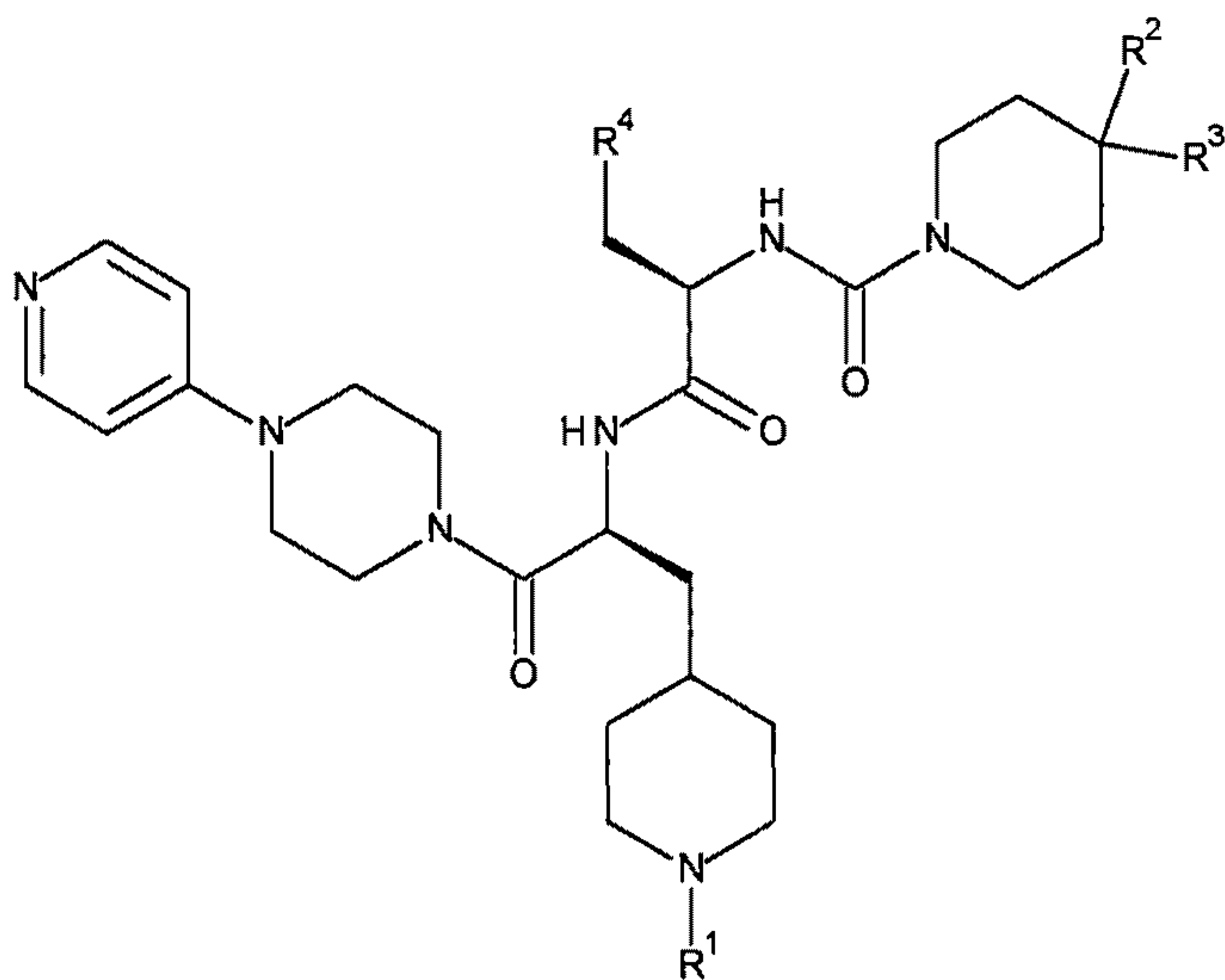
(57)摘要

本文之揭示內容係關於下式之新穎化合物



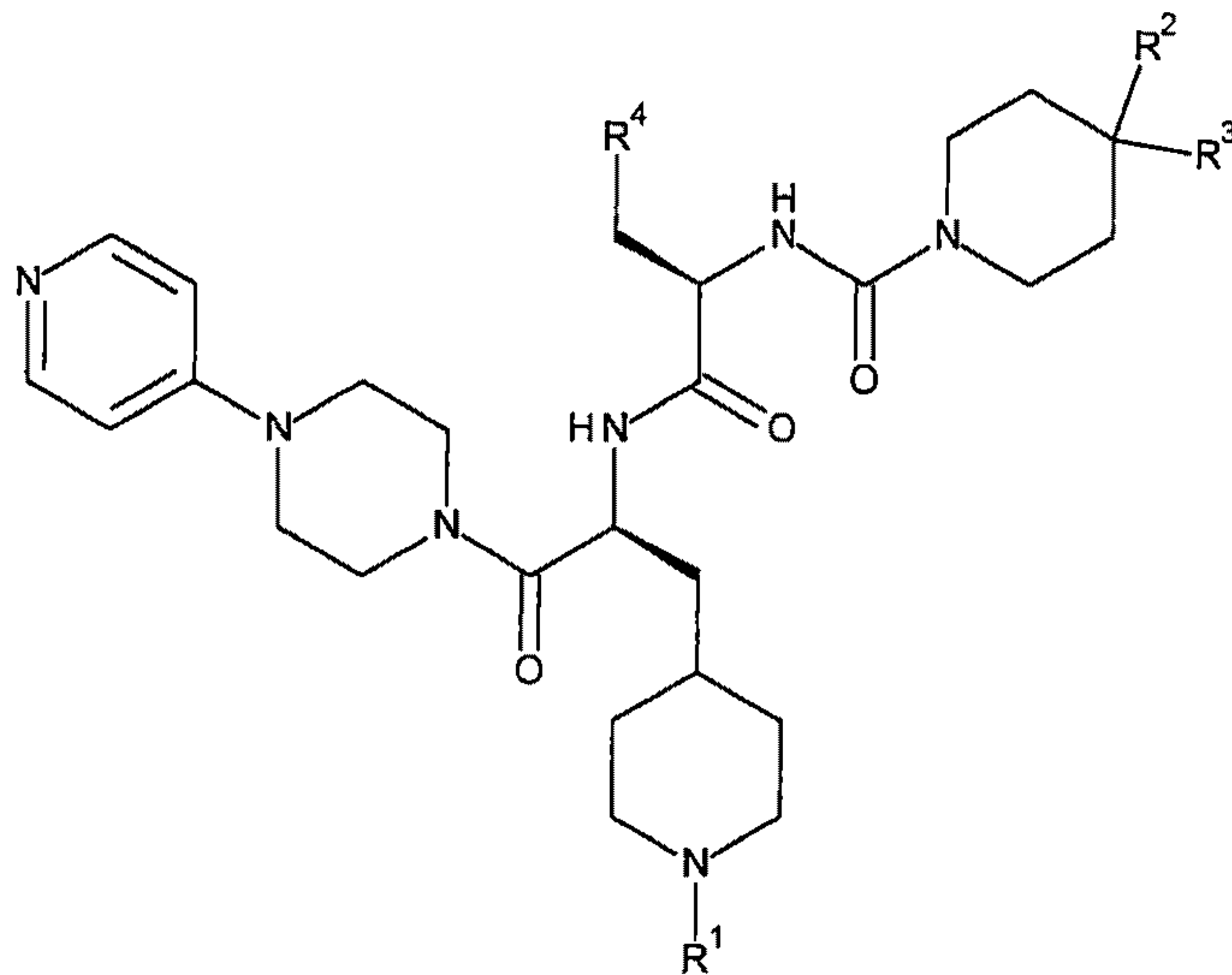
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 係如本文中所定義的、與其等於治療、預防、改善、控制或減輕與 CGRP 受體功能聯結的腦血管或血管疾患的用途。

The disclosures herein relate to novel compounds of formula



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined herein, and their use in treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing cerebrovascular or vascular disorders associated with CGRP receptor function.

特徵化學式：



※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

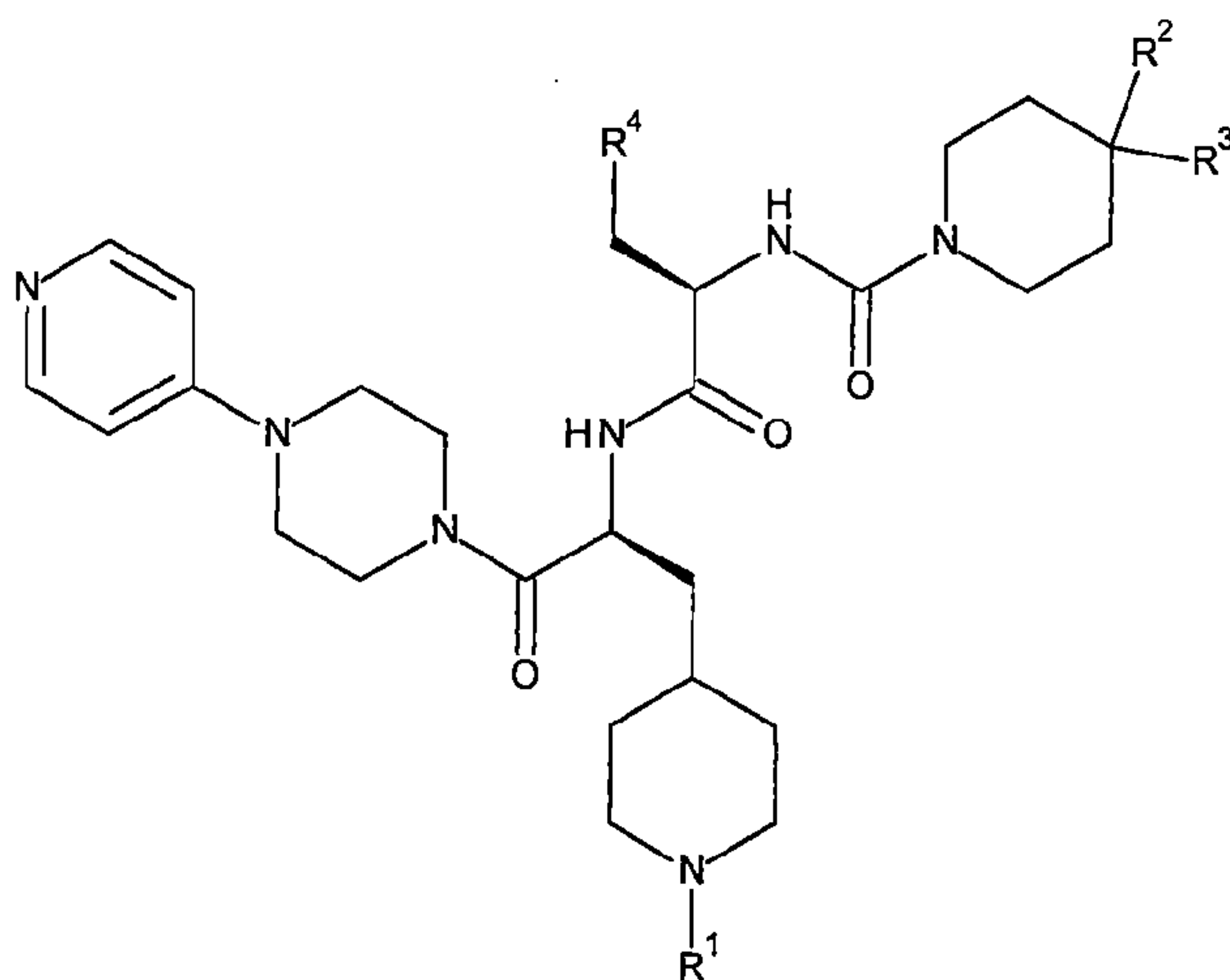
【發明名稱】 (中文/英文)

CGRP 受體拮抗劑

CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

【中文】

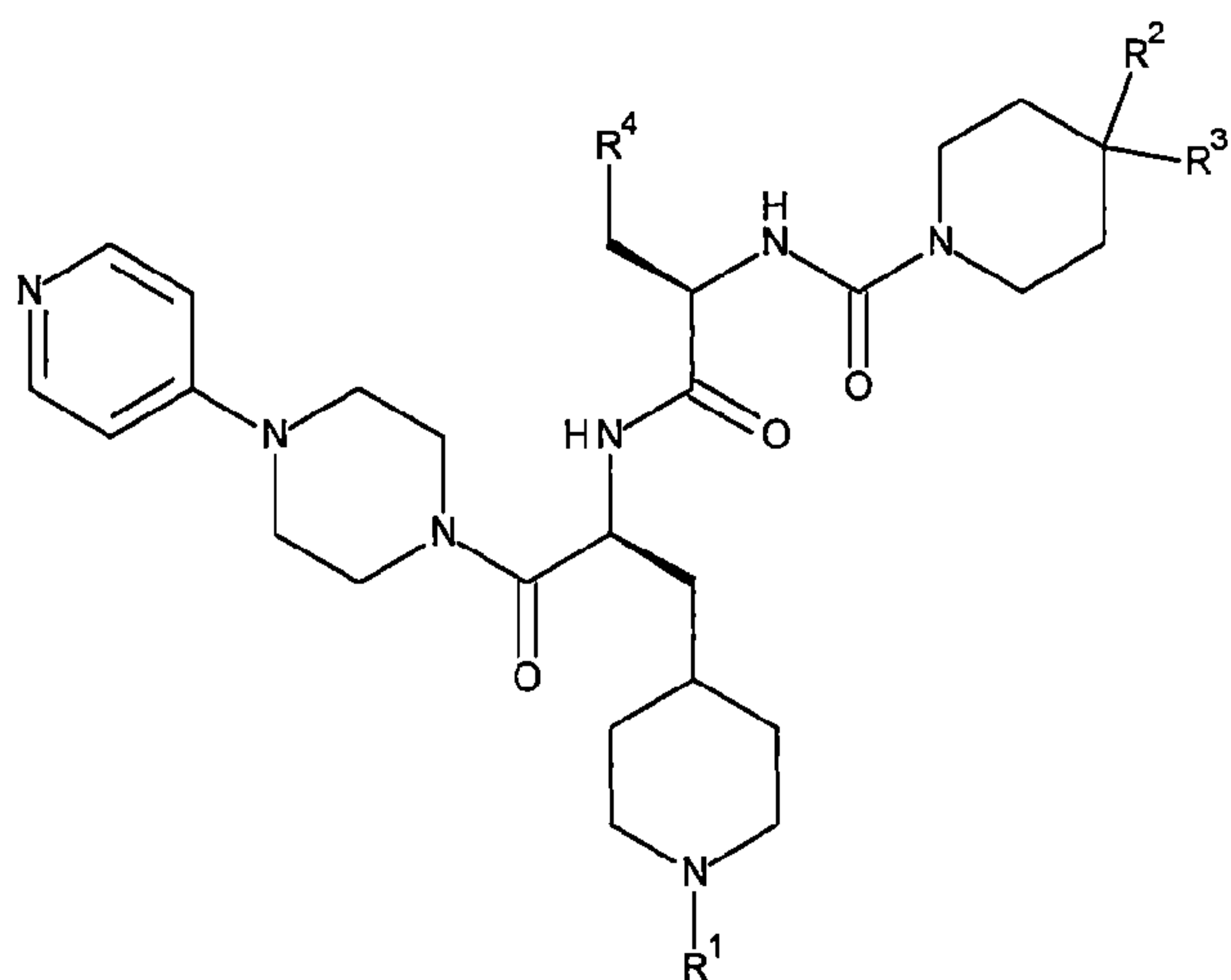
本文之揭示內容係關於下式之新穎化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 係如本文中所定義的、與其等於治療、預防、改善、控制或減輕與 CGRP 受體功能聯結的腦血管或血管疾患的用途。

【英文】

The disclosures herein relate to novel compounds of formula



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined herein, and their use in treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing cerebrovascular or vascular disorders associated with CGRP receptor function.

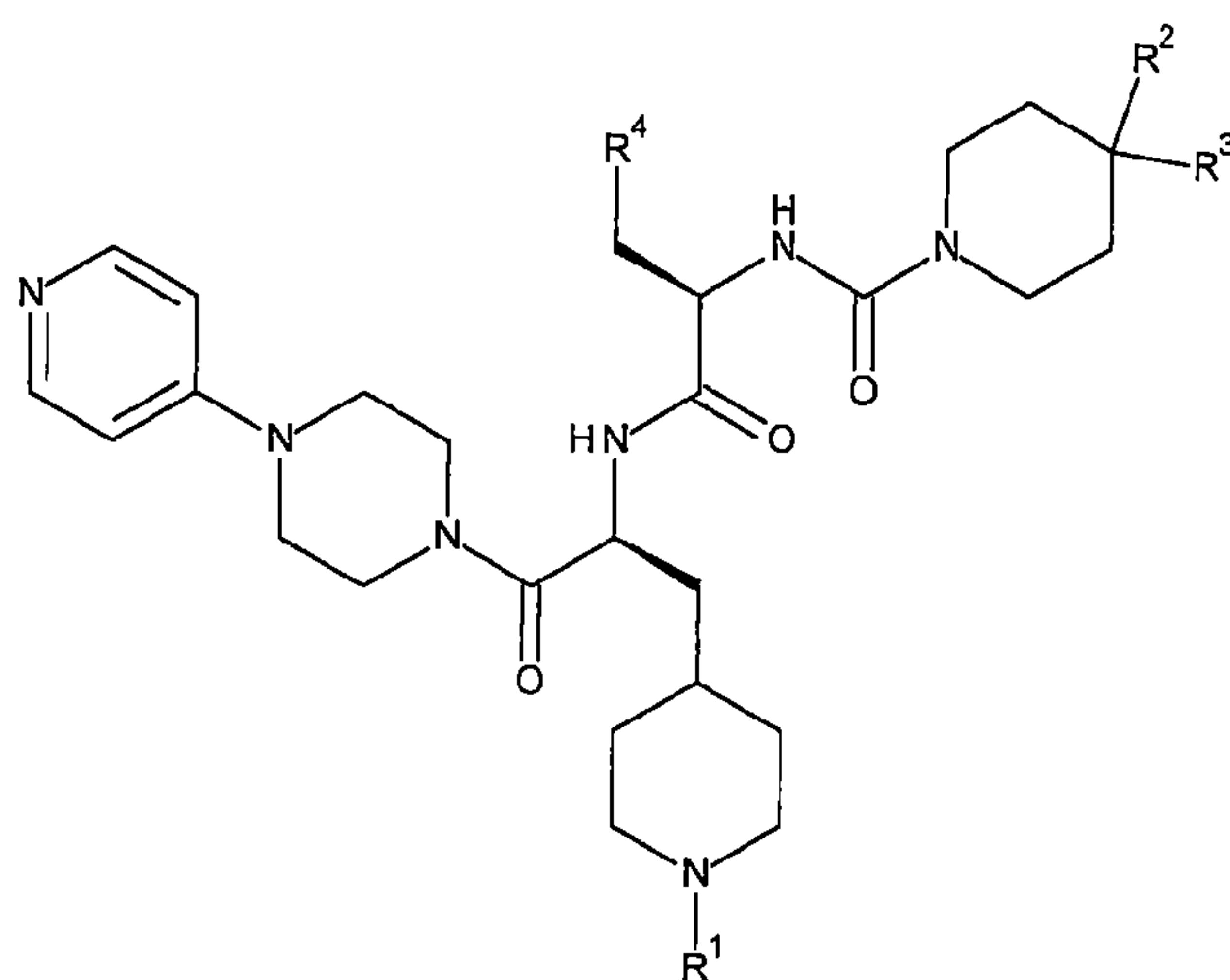
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

CGRP 受體拮抗劑

CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張 2015 年 10 月 30 日提申的大不列顛專利申請案編號 1519196.8 之利益，該申請案之完整內容係以引用方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本申請案係關於新穎化合物與其等作為 CGRP 受體拮抗劑的用途。於本文中描述的化合物可用於治療或預防諸如偏頭痛的腦血管或血管疾患。本申請案亦係針對包含此等化合物的醫藥組成物與此等化合物與組成物之製造與於預防或治療如此腦血管或血管疾患的用途。

【先前技術】

【0003】 偏頭痛係高度失能性神經血管疾患，其特徵在於往往與噁心、嘔吐、畏光症、與懼音症聯結的中度至嚴重頭痛之發作。發作可持續 4 至 72 h，且平均發作頻率為每個月 1 或 2 次。約 20-30%的偏頭痛患者會經歷稱為先兆的暫時性病灶神經症狀，其等通常係視覺的且可在頭痛之前或伴隨著頭痛。偏頭痛於全世界折磨著約 11%的成人且在生活品質與喪失生產力兩方面皆造成顯著的社會經濟負荷。

【0004】 儘管尚不清楚偏頭痛之病機為何，主要的假設之一係基於三叉神經血管系統（TS）之活化。數個神經胜肽參與此活化，而抑鈣素基因關連性胜肽（CGRP）於其等中扮演了關鍵性的角色。CGRP 透過周圍與中

樞神經系統(CNS)發揮各種各樣的生物功效。功能性 CGRP-受體(CGRP-R)複合物之特徵已被充分界定，且新穎的治療方法瞄準 CGRP 本身與其受體。本發明係關於 CGRP 受體拮抗劑(CGRP-RA)之開發。

【0005】 CGRP(一種衍生自編碼抑鈣素的基因的 37 個胺基酸的神經胜肽)係由位於染色體 11 上的抑鈣素/CGRP 基因之選擇式剪接形成。於人類中，CGRP 有兩種同功型： α -與 β -CGRP。 β -同功型與 α -同功型不同處在於位於位置 3、22 與 25 的胺基酸。CGRP 之化學結構包含在殘基 2 與 7 間的二硫橋與經醯胺化 C 端。環狀的半胱胺酸 2-半胱胺酸 7 模體於受體活化具有基礎作用。於人類三叉神經神經節 (TRIG)，CGRP 免疫反應性神經元占有所有神經元之至多 50%。已透過原位雜交技術展示了所有神經細胞體之 40%含有 CGRP mRNA 與 CGRP。雙重免疫染色已顯示於人類 TRIG 中，CGRP 係與一氧化氮合成酶、P 物質 (SP)、腦下垂體腺苷酸環化酶活化性胜肽 (PACAP) 及 nociceptin 位於相同位置，其可能於偏頭痛之病機中扮演一個角色。

【0006】 功能性 CGRP-R 係由三個蛋白質所組成：i)類抑鈣素受體受體(稱為 CRLR、CALCRL 或 CLR)係一個七個跨膜跨越性蛋白質，其與以下者形成配體結合位置；ii) RAMP1，決定受體之專一性；與 iii) CGRP-R 組份蛋白質 (RCP)，其將受體與細胞內訊號轉導途徑以及與腺苷酸環化酶拴在一起。

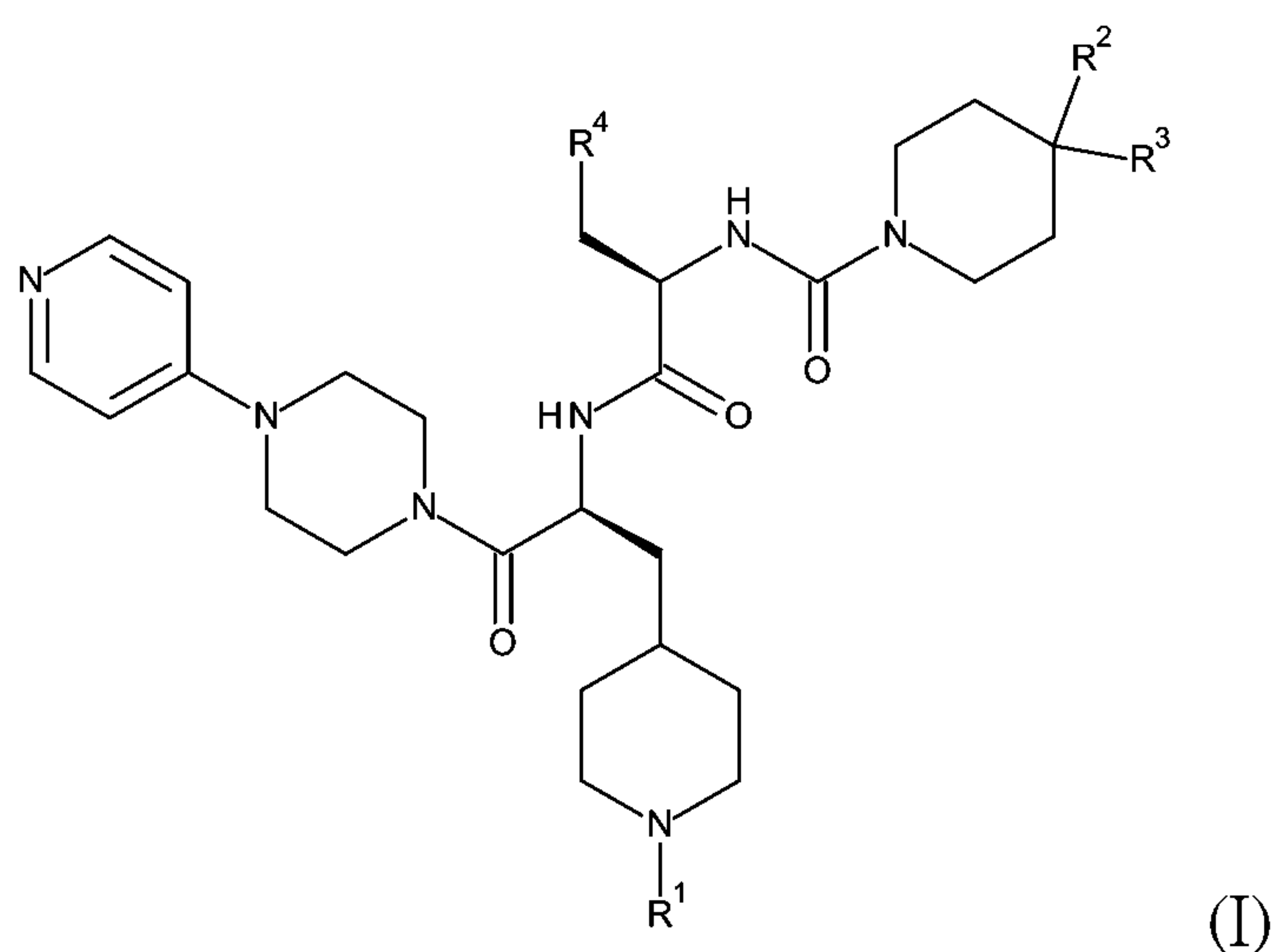
【0007】 咸認為 CGRP 之 C 端區域最初與受體之大型 N 端細胞外功能域 (ECD) 結合，可能與 CLR 和 RAMP1 兩者皆交互作用。此最初的結合事件於 CLR 之近膜部分之附近大大地增加了 CGRP 之 N 端區域之局部濃

度，允許其等之相對上弱的交互作用發生並造成受體活化。由於突變誘發實驗表明大部分的小型分子拮抗劑與 CLR/RAMP1 之 ECD 交互作用，咸假設其等與受體之此區域結合並預防 CGRP 與受體的最初結合。此胜肽結合與小型分子受體拮抗作用之模型的一個顯著的例外係羥基吡啶類拮抗劑，其於 CLR 中顯然與跨膜功能域 7 (TM7) 交互作用而不與細胞外功能域交互作用 (Bell IM, J. Med. Chem., 2014, 57(19), 7838-58)。

【0008】 第一個於臨床上測試的 CGRP-RA (olcegepant) 係基於二胜肽主鏈、具有高分子量、且於口服上並非生物可利用的。但是，當靜脈內地給藥時，olcegepant 被證明為有效的抗偏頭痛劑，且此概念驗證研究大大地增加了於所屬技術領域的興趣。在 olcegepant 之成功後，一些口服上有活性的 CGRP-RA 被推進到臨床試驗。Telcagepant 與化合物 BI 44370、MK-3207、及 BMS-927711 皆已以口服劑的形式被用於偏頭痛之急性治療。來自此等臨床研究的結果結合在一起展示了 CGRP-RA 可展示與良好的標準 triptan 藥物類似的抗偏頭痛效力但有顯著比典型於 triptan 觀察到者低的不良事件之發生率。值得注意的是可得的數據表明此等 CGRP 封阻劑不會造成血管收縮且建議其等可能具有比 triptan 優秀的心血管安全性輪廓。一個已於一些 CGRP-RA 被報導的潛在的擔心係於一些患者中觀察到肝臟轉胺酶之水平升高，且據報導此導致 MK-3207 之中止。雖然肝臟酵素升高亦在長期給藥 telcagepant 後於少數受藥者中發現，不清楚此等發現是否係在某些方面上是基於機制的或是此二種化合物特有的。於急性偏頭痛治療之臨床試驗中，CGRP-RA 顯示有利的功效，但頻繁地投予其等與肝臟毒性（肝臟轉胺酶升高）聯結，其限制了其等之臨床用途。因此，有需要去開發不會誘發

【發明內容】

【0010】 本發明之化合物包含式(I)之化合物或其鹽，



R⁴ 係可為單環或與其他環稠合的視需要經取代的芳基基團。

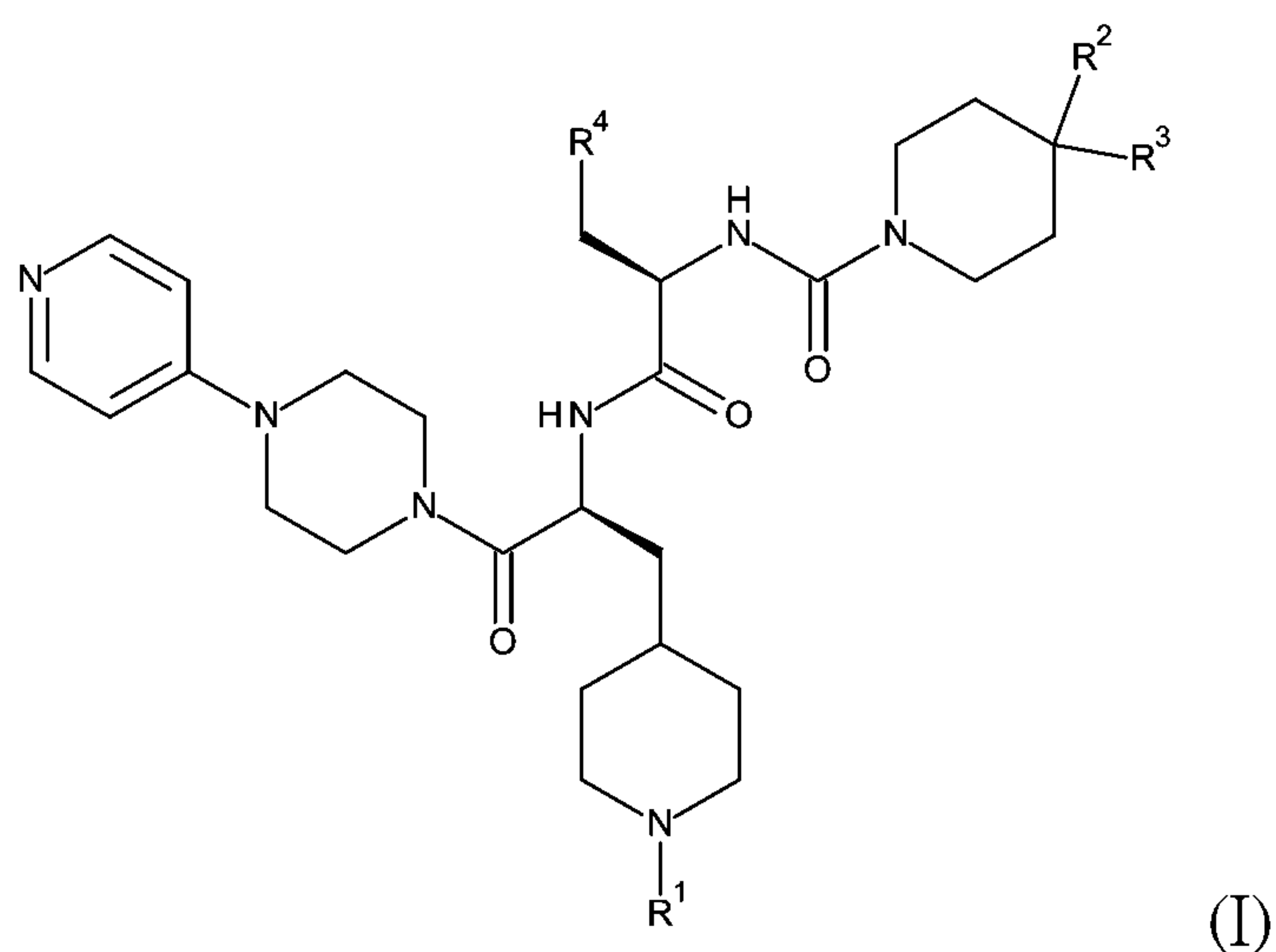
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0011】 本發明係關於新穎化合物。本發明亦係關於新穎化合物作為 CGRP 受體拮抗劑的用途。本發明進一步係關於化合物於製造供作為 CGRP 受體拮抗劑之用的醫藥品的用途。本發明進一步係關於用於治療以下者的化合物、組成物與醫藥品：腦血管或血管疾患，諸如偏頭痛（包含諸如下者的亞型：無先兆的偏頭痛、慢性偏頭痛、純粹月經偏頭痛、與月經相關的偏頭痛、有先兆的偏頭痛、家族性偏癱偏頭痛、散發性偏癱偏頭痛、基底型偏頭痛、周期性嘔吐、腹部型偏頭痛、童年之良性陣發性眩暈、視網膜型偏頭痛）、偏頭痛持續狀態（status migrainosus）、頭痛群、透析頭痛、陣發性半側顱痛（paroxysmal hemicrania）、骨關節炎、與更年期或導因於外科手術或藥物治療的醫藥誘發性更年期聯結的潮熱、連續性半側顱痛（hemicrania continua）、週期性嘔吐症候群、過敏性鼻炎、或痤瘡。本發明進一步係關於用於治療包含以下者的更廣大的疼痛狀態與疾病的化合物、組成物與醫藥品：神經發炎，包含牙痛、耳痛、中耳發炎、曬傷、與骨關節炎及類風濕性關節炎聯結的關節疼痛、癌症疼痛、纖維肌痛、糖尿病神經病變、與發炎性腸病-克羅恩氏病聯結的疼痛、痛風、複雜性局部疼痛症候群、Behçet 氏病、子宮內膜異位疼痛、背痛或咳嗽。

【0012】 於本文中例示的化合物係基於以下結構：



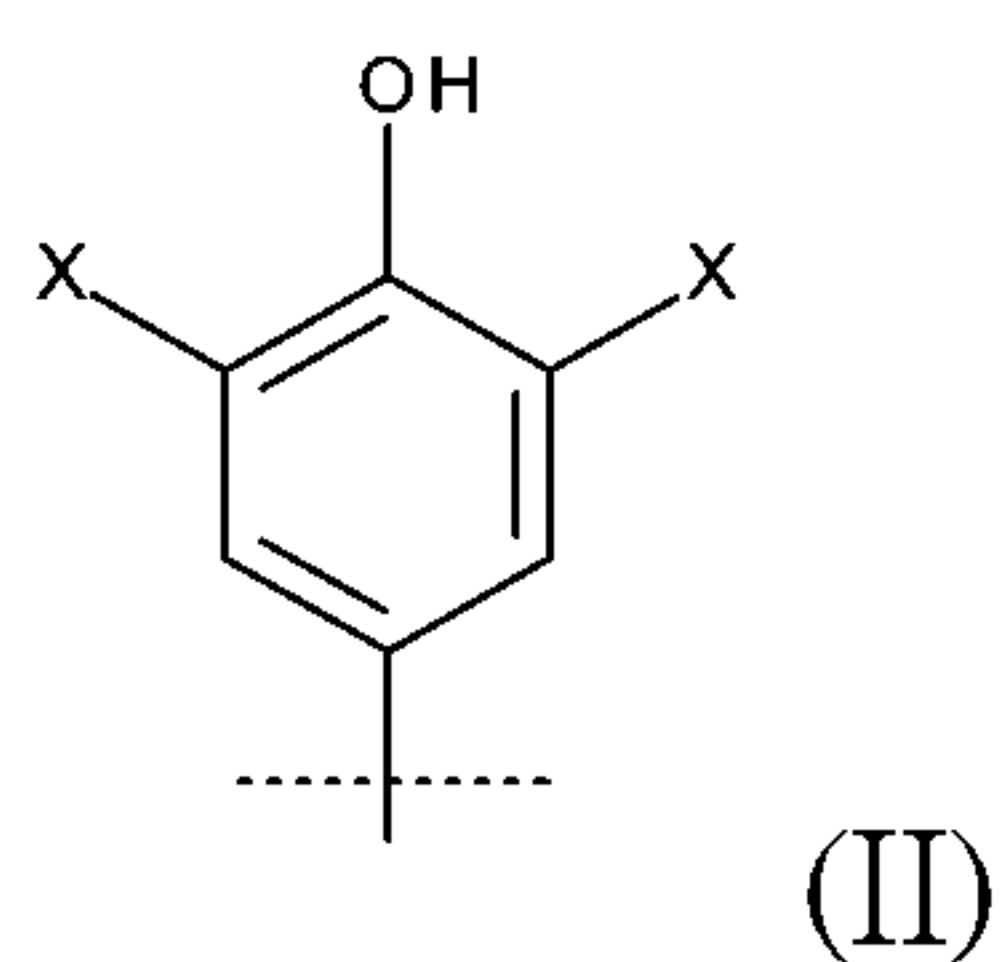
其中 R^1 係選自 H 或 Q-(C₁-C₆)烷基；其中 Q 係一鍵、C(O)或 C(O)O 且其中該 (C₁-C₆)烷基可視需要地經 N(C₁-C₃烷基)₂ 或 CO₂H 取代；

R^2 係 H 或與 R^3 形成螺環性雜環；

R^3 與 R^2 形成螺環性雜環，或若 R^2 係 H 則 R^3 係雜環；且

R^4 可為單環或與其他環稠合的視需要經取代的芳基基團。

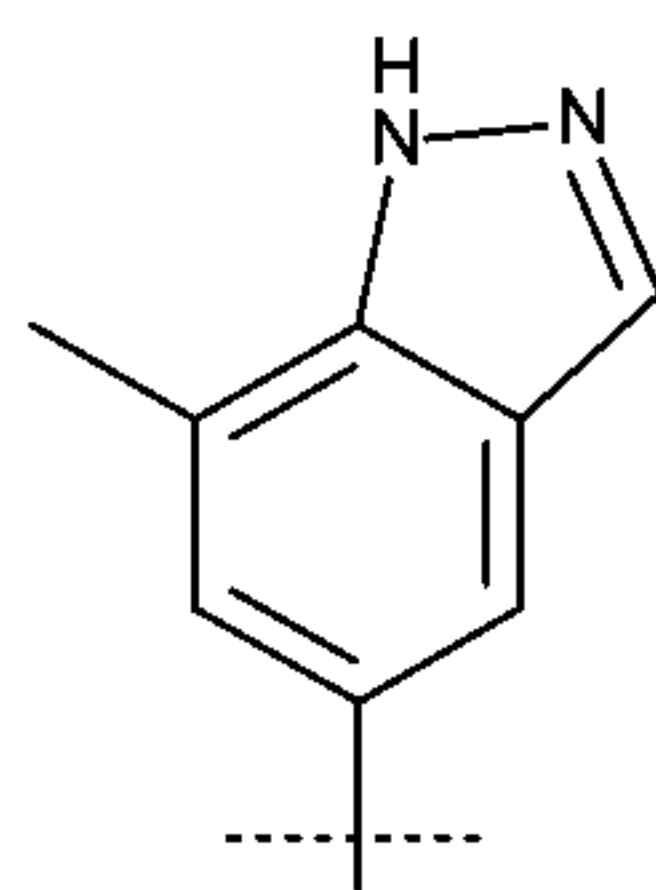
【0013】 用於 R^4 的視需要的取代基可選自鹵基、羥基或甲基。更特別地，用於 R^4 的取代基係經取代的苯基基團，其中該取代基係選自鹵基或羥基。於一個特殊的具體態樣中， R^4 係根據式 II 的部分



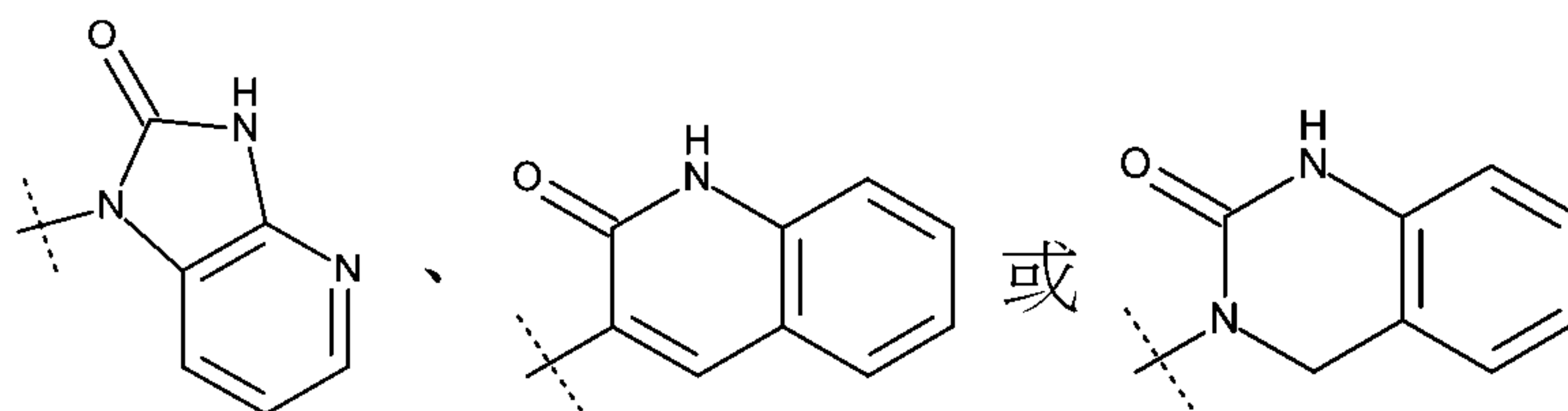
其中 X 係鹵基。

【0014】 於一個更特殊的具體態樣中，X 係 Br。

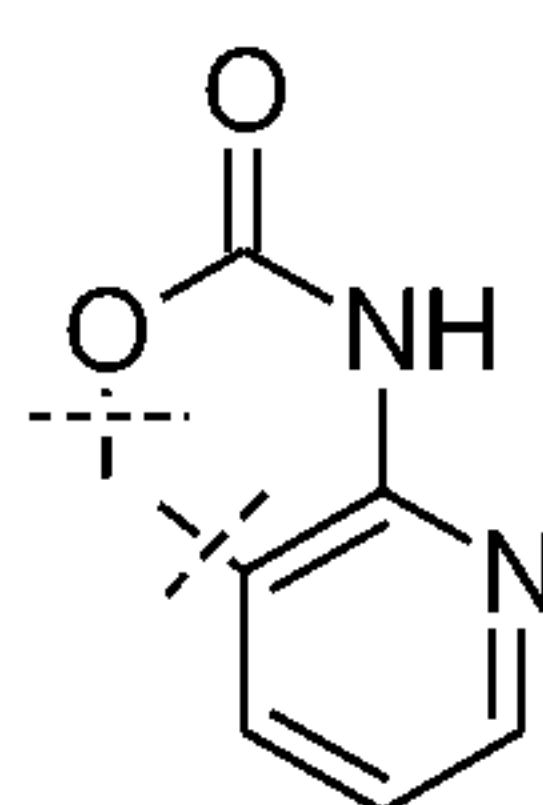
【0015】 於一個特殊的具體態樣中，用於 R^4 的取代基係



【0016】 於一個特殊的具體態樣中，用於 R^2 的取代基係 H 且 R^3 係選自：

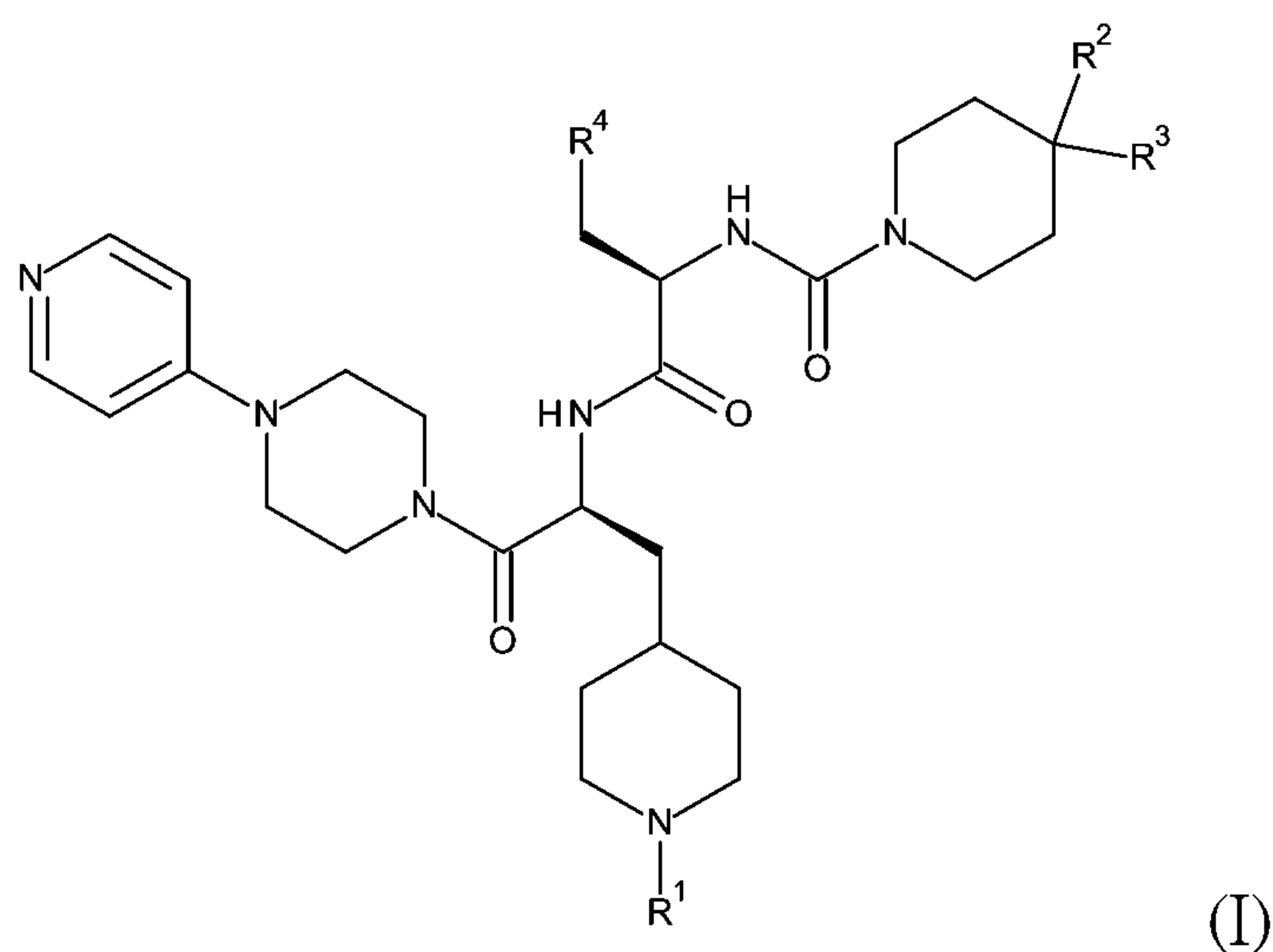


【0017】 於一個特殊的具體態樣中， R^2 與 R^3 形成螺環性雜環以形成：



【0018】 於一個特殊的具體態樣中，用於 R^1 的取代基係 H、 CO_2^tBu 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。於一個更特殊的具體態樣中，用於 R^1 的取代基係 H。

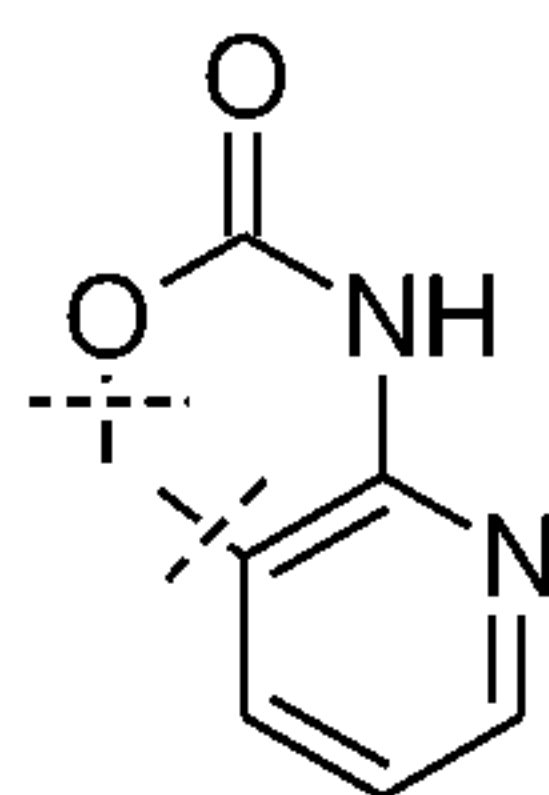
【0019】 本發明之化合物包含該等為式(I)者



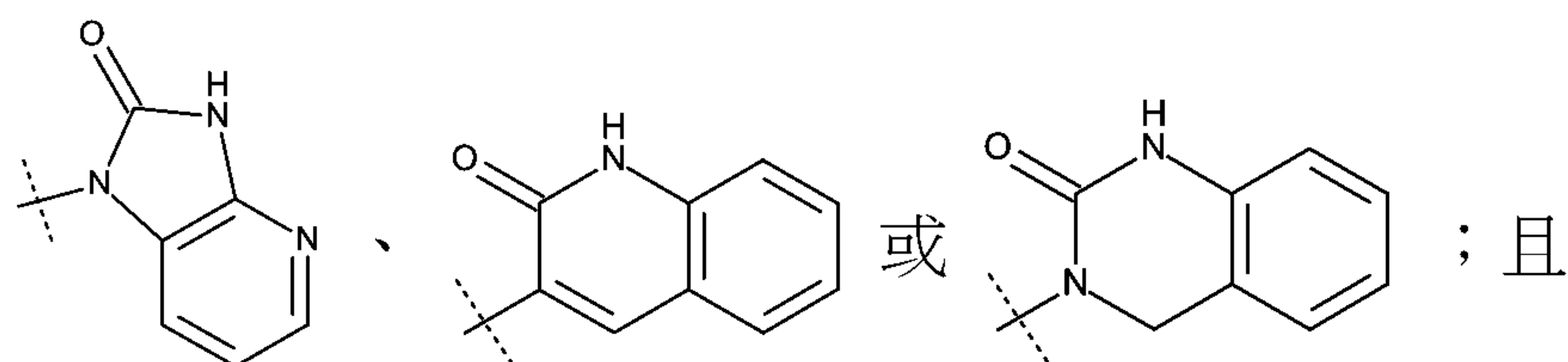
其中 R^1 係選自 H 或 Q-($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基；其中 Q 係一鍵、C(O)或 C(O)O 且其中該

(C₁-C₆)烷基可視需要地經 N(C₁-C₃烷基)₂或 CO₂H 取代；

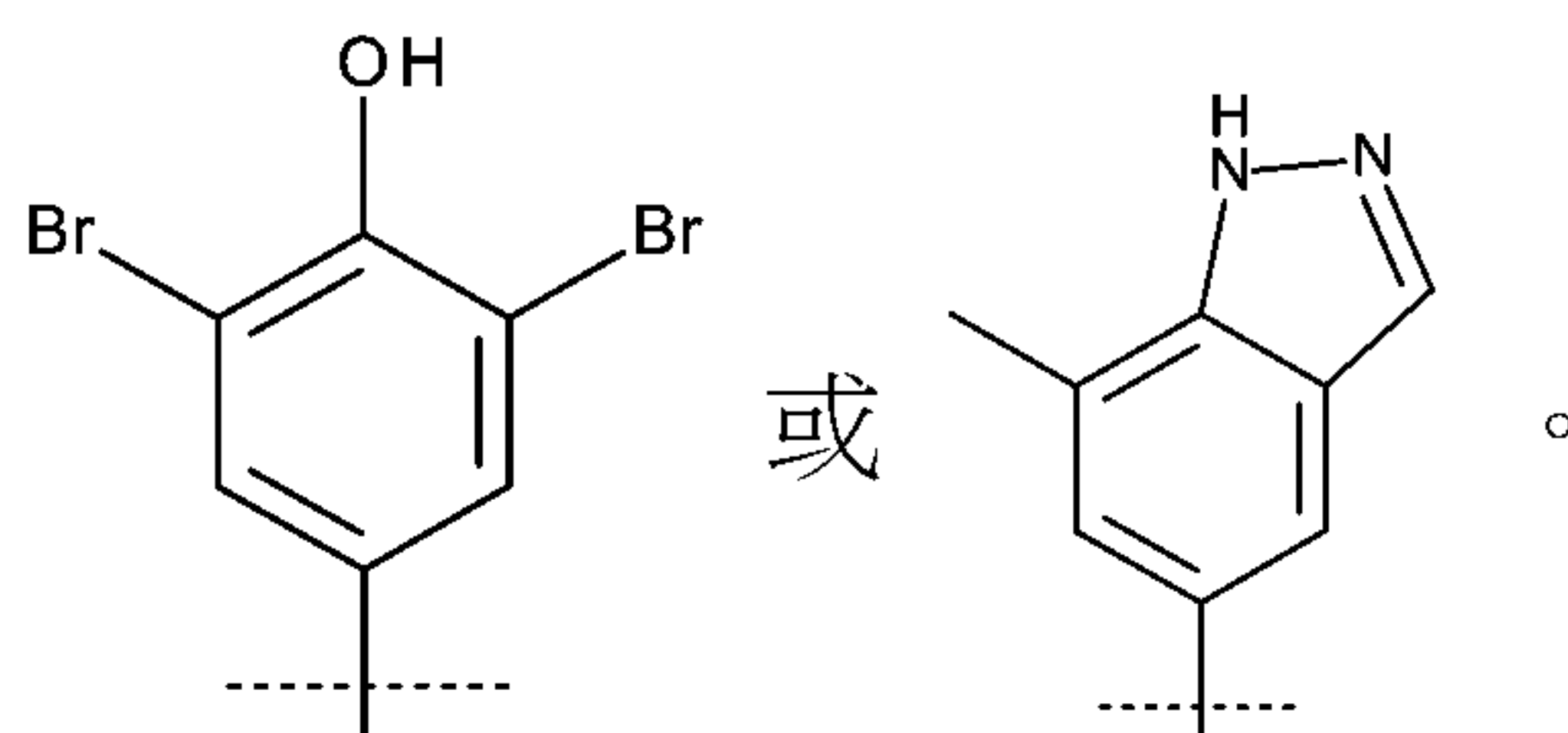
R² 係 H 或與 R³ 形成螺環性雜環以形成：



且其中當 R² 係 H 時，R³ 係選自：



R⁴ 係選自



【0020】 於一個更特殊的具體態樣中，用於 R¹ 的取代基係 H。

【0021】 本發明之進一步具體態樣包含治療方法，其包含投予式(I)之化合物作為 CGRP 受體拮抗劑。使用式(I)之化合物的治療可於治療以下者：腦血管或血管疾患，諸如偏頭痛（包含諸如以下者的亞型：無先兆的偏頭痛、慢性偏頭痛、純粹月經偏頭痛、與月經相關的偏頭痛、有先兆的偏頭痛、家族性偏癱偏頭痛、散發性偏癱偏頭痛、基底型偏頭痛、周期性嘔吐、腹部型偏頭痛、童年之良性陣發性眩暈、視網膜型偏頭痛）、偏頭痛持續狀態、頭痛群、透析頭痛、陣發性半側顱痛、骨關節炎、與更年期或導因於外科手術或藥物治療的醫藥誘發性更年期聯結的潮熱、連續性半側顱痛、週期性嘔吐症候群、過敏性鼻炎、或痤瘡。本發明進一步係關於用

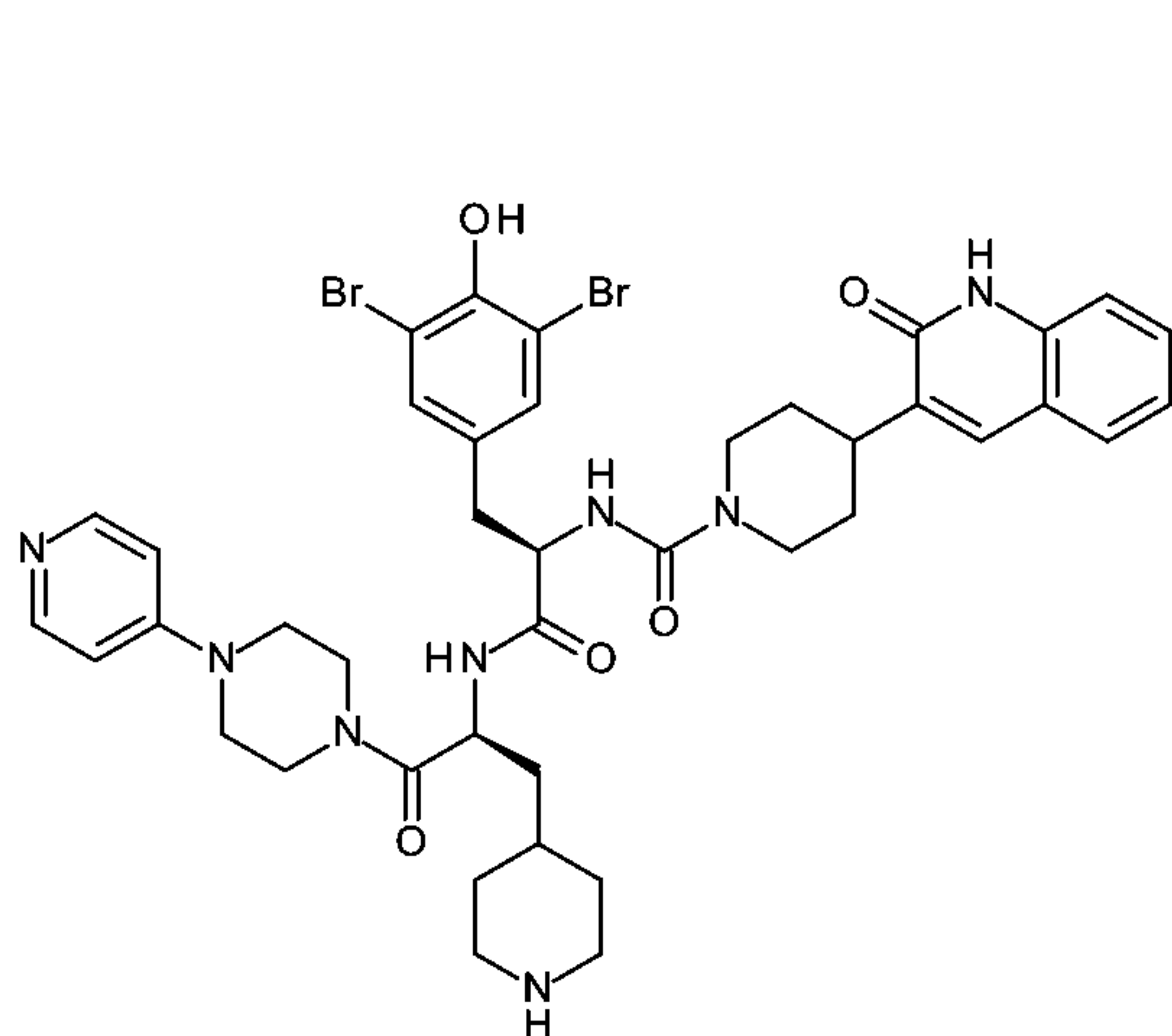
【0022】 某些本發明之新穎化合物顯示特別高的作為 CGRP 受體拮抗劑的活性。

(1)

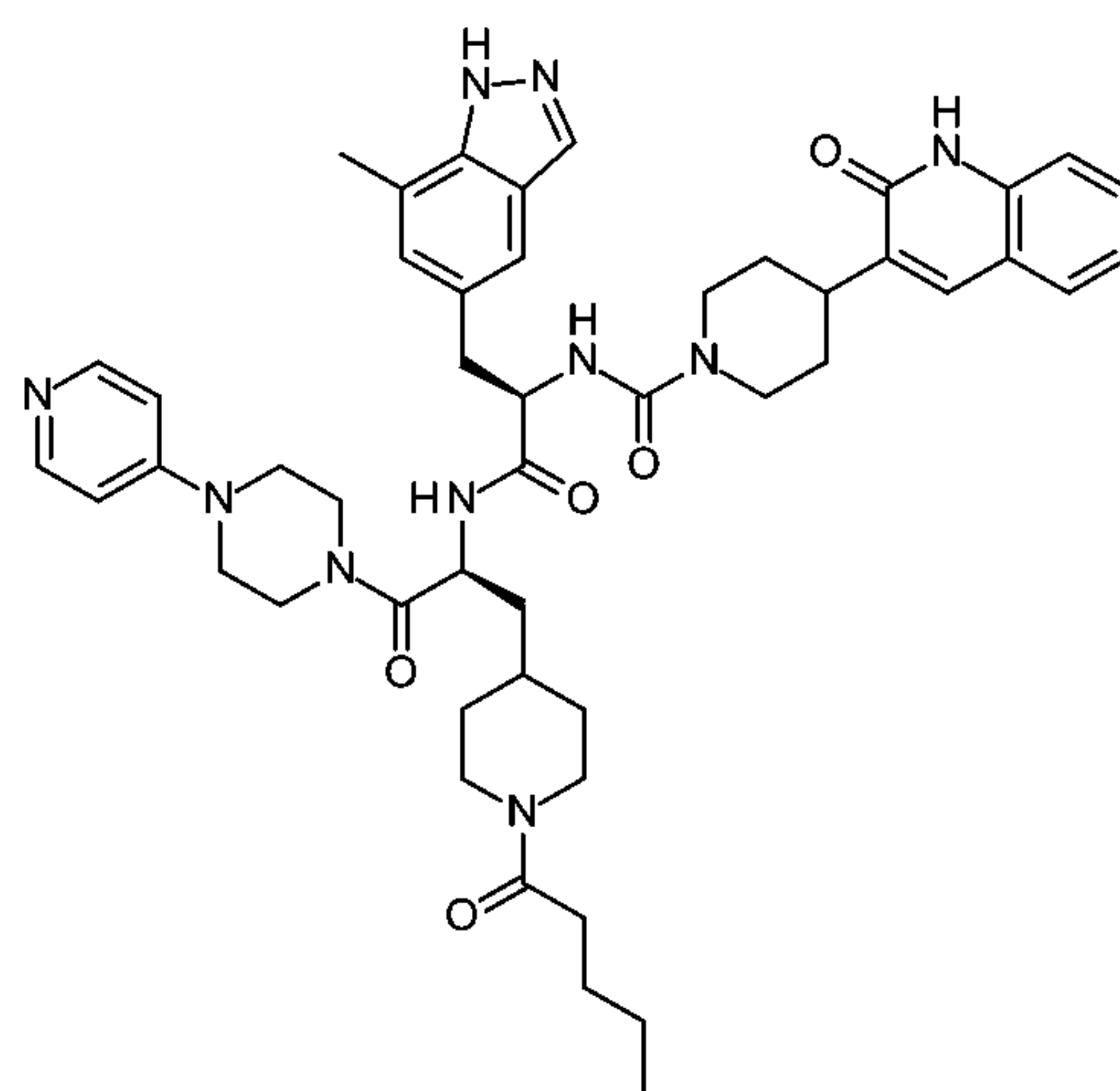
(2)

(3)

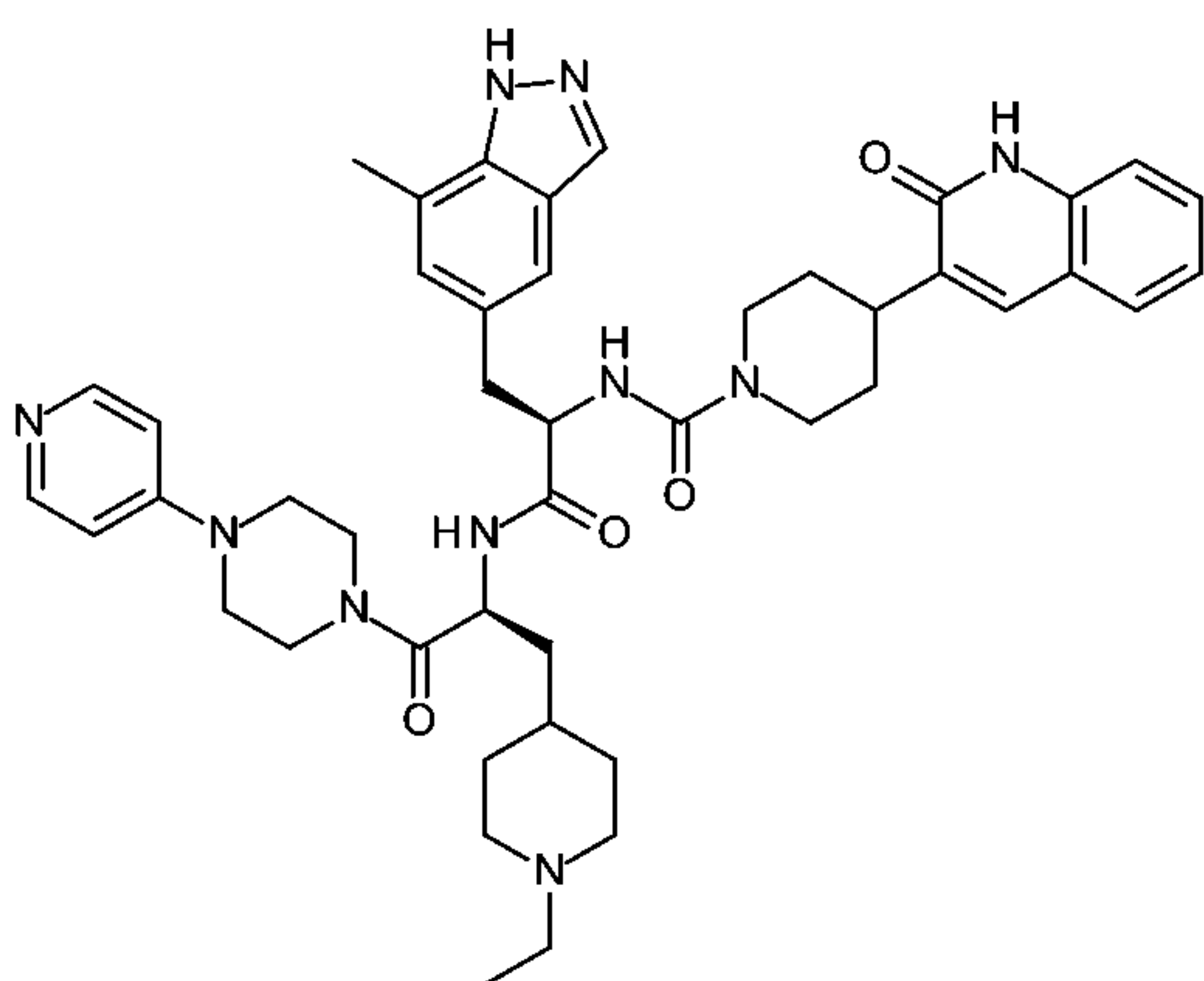
(4)



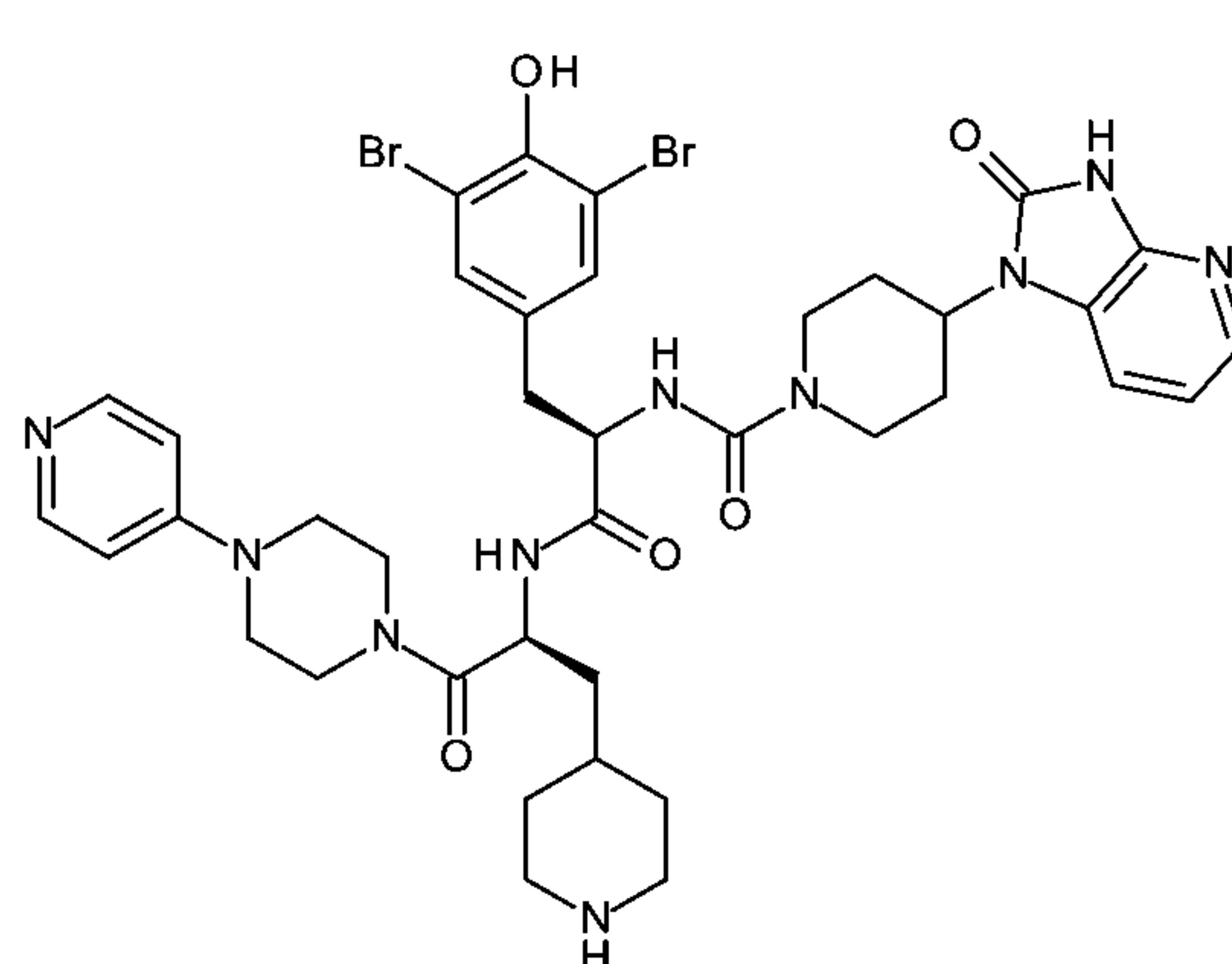
(5)



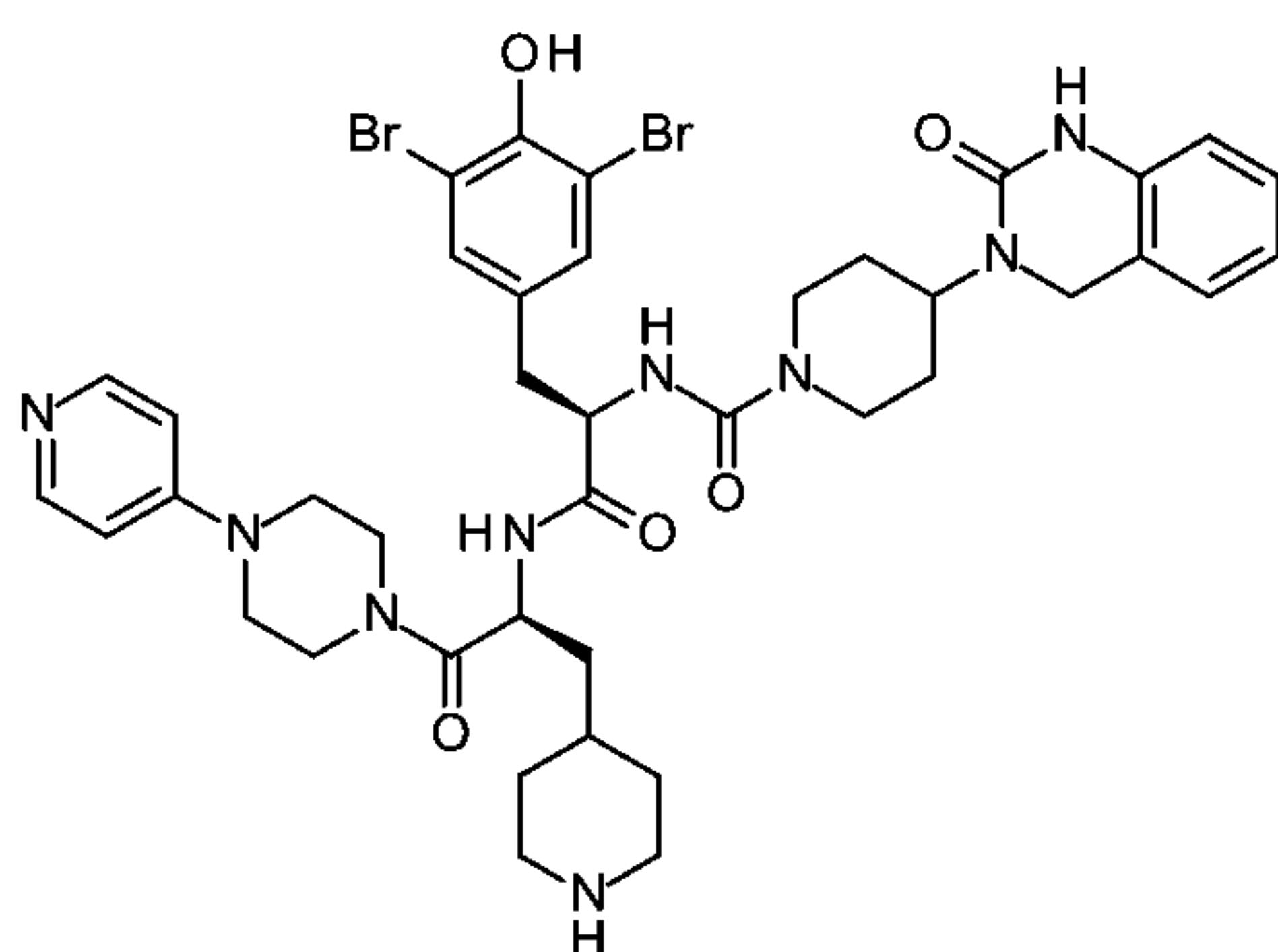
(6)



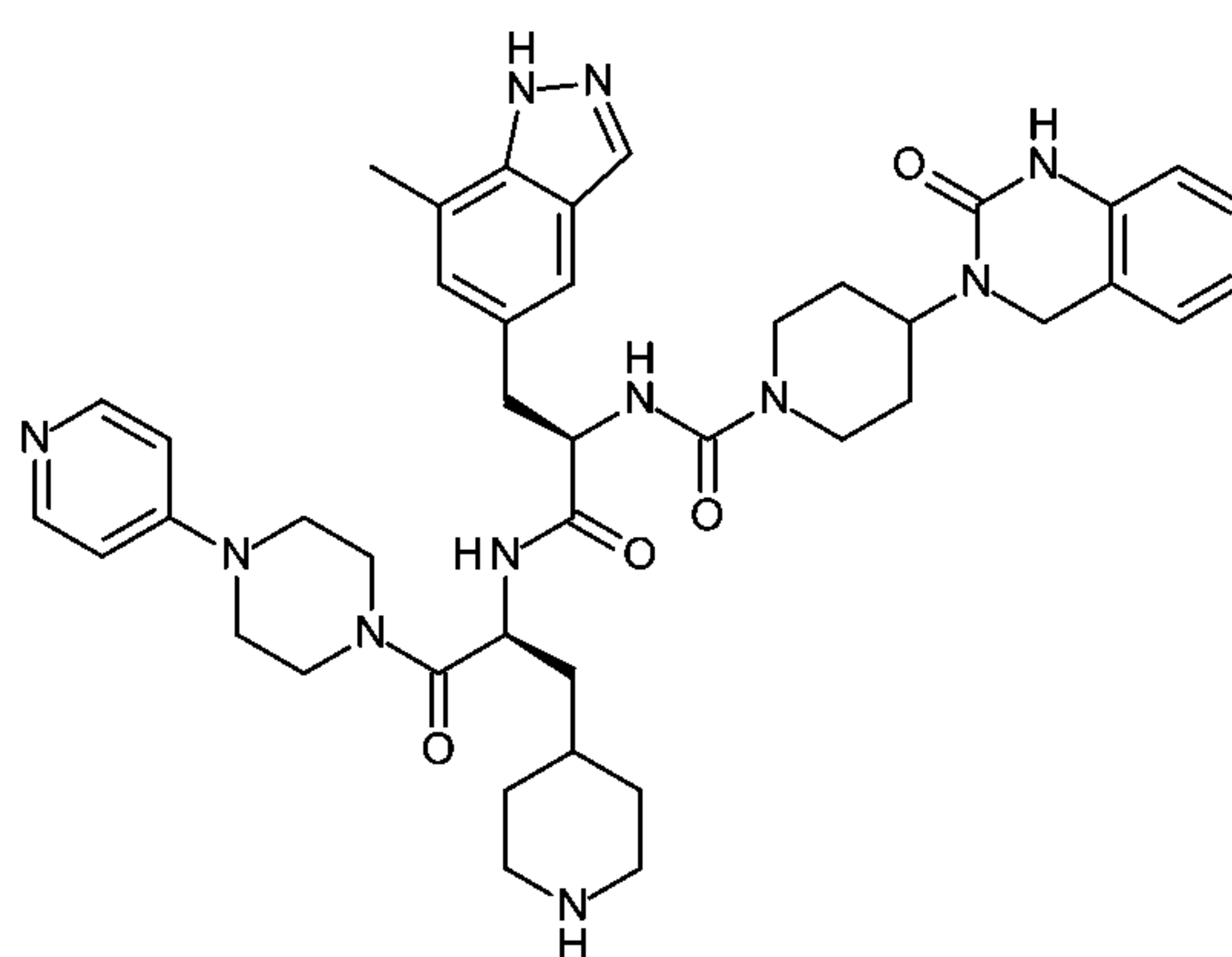
(7)



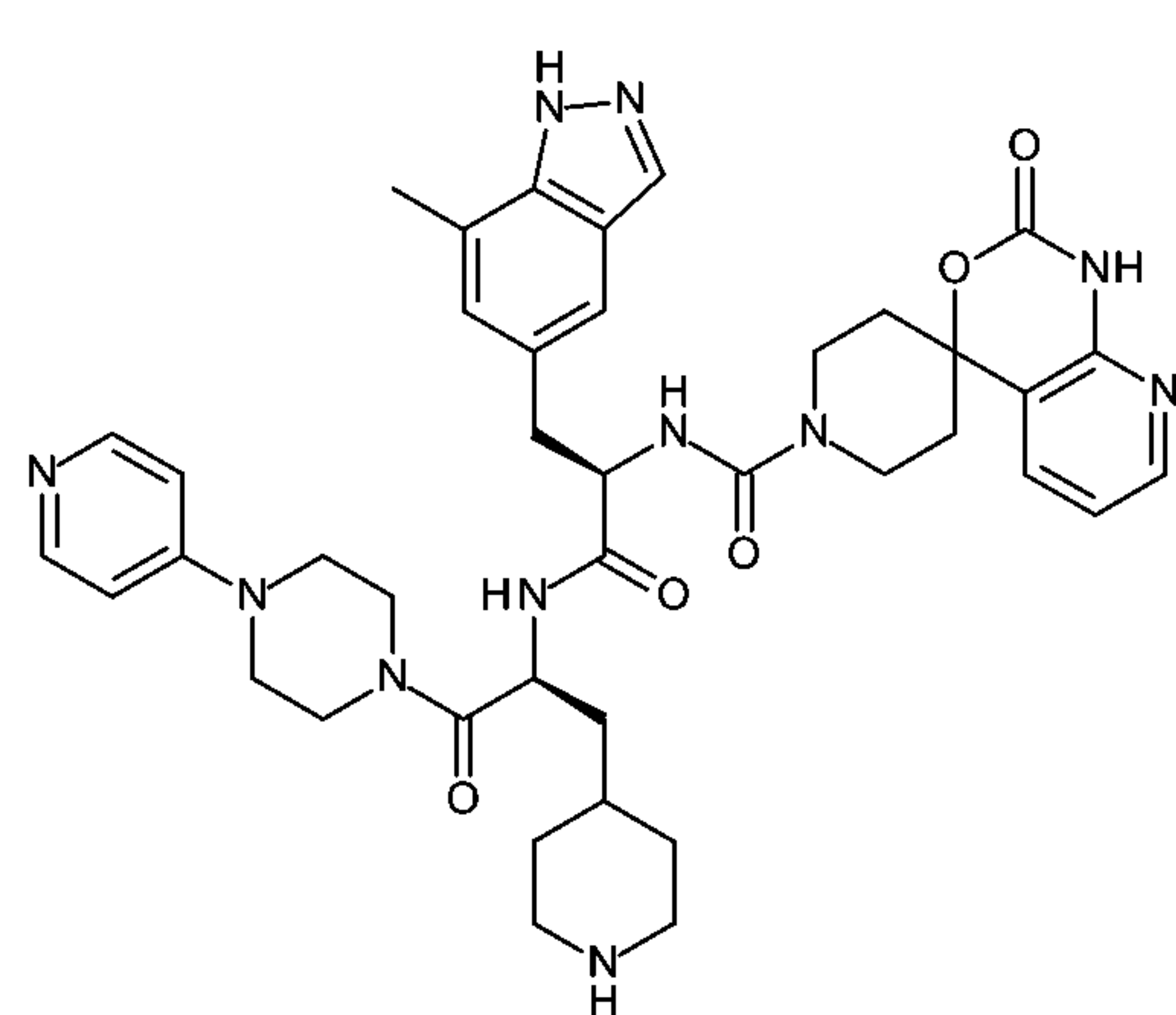
(8)



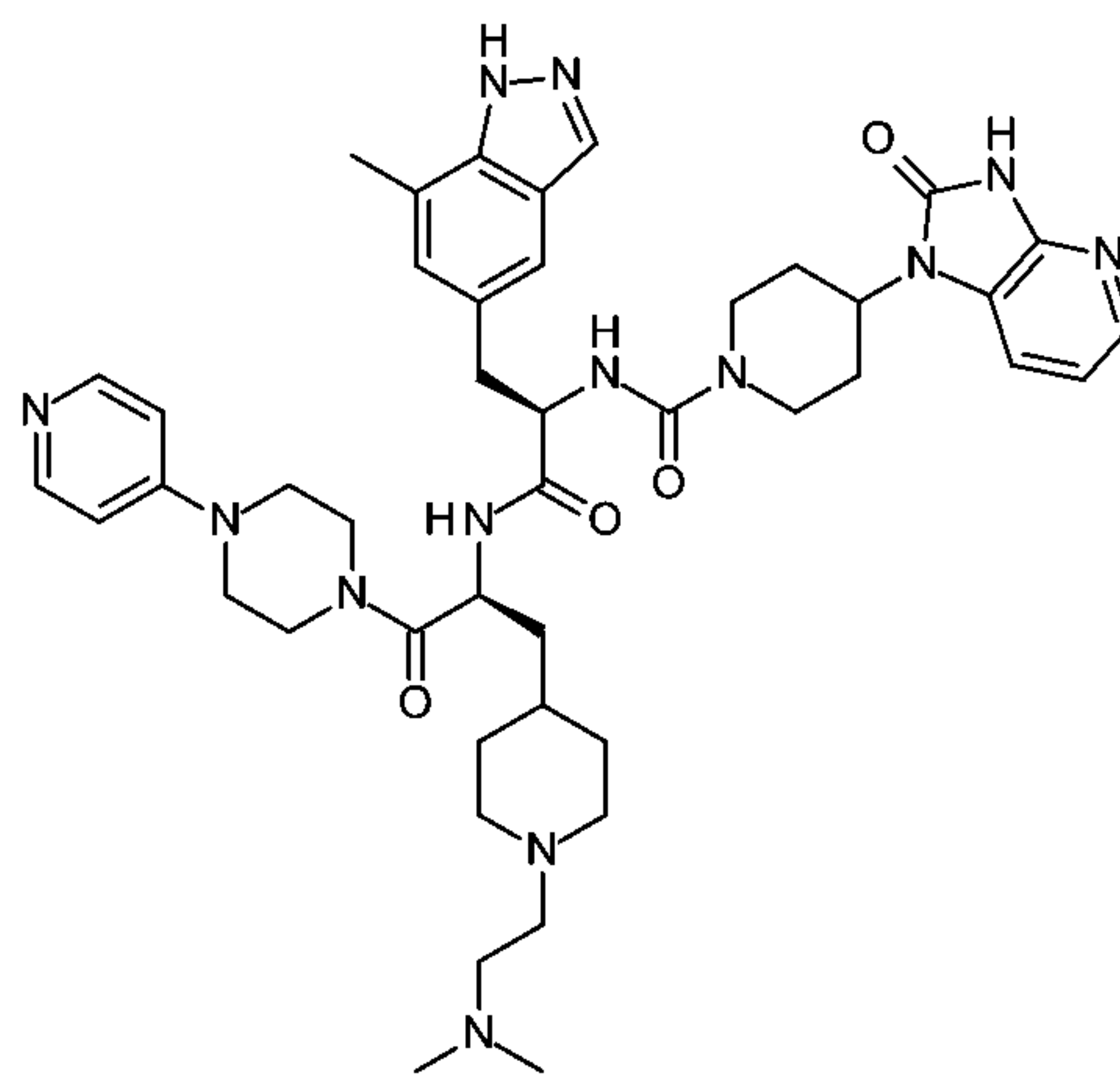
(9)



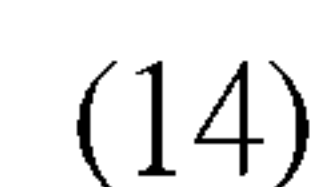
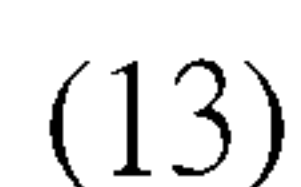
(10)



(11)



(12)



【0025】 倘若所描述的化合物之任一者具有手性中心，本發明延伸至如此化合物之所有光學異構物，無論是呈外消旋物或經解析鏡相異構物的形式。於本文中描述的發明係關於所揭示的化合物之任一者之所有晶型、溶劑合物與水合物，無論是如何製備地。倘若於本文中揭示的化合物與中間物之任一者具有酸或鹼中心（諸如羧酸或胺基基團），則該化合物之所有鹽形式被包含於本文中。在醫藥用途之情況下，該鹽應被視為醫藥上可接受的鹽。

【0026】可提及的醫藥上可接受的鹽包含酸加成鹽與鹼加成鹽。如此鹽可藉由習用方式形成，例如藉由使化合物之自由酸或自由鹼形式與適當的酸或鹼之一或多個同等物反應（視需要地於溶劑中或於在其中該鹽不可溶的介質中），接著使用標準技術（例如在真空內、藉由冷凍乾燥或藉由過濾）移除該溶劑或該介質。鹽亦可藉由使呈鹽的形式的化合物之相對離子與另一個相對離子交換（例如使用適合的離子交換樹脂）來製備。

【0027】醫藥上可接受的鹽之實例包含衍生自礦物酸與有機酸的酸

加成鹽、與衍生自諸如鈉、鎂、或較佳為鉀與鈣的金屬的鹽。

【0028】 酸加成鹽之實例包含與以下者形成的酸加成鹽：醋酸、2,2-二氯醋酸、己二酸、藻酸、芳基磺酸（例如苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸與對甲苯磺酸）、抗壞血酸（例如 L-抗壞血酸）、L-天門冬胺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、丁酸、(+)-樟腦酸、樟腦-磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己基胺基磺酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、延胡索酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸（例如 D-葡萄糖酸）、葡萄糖醛酸（例如 D-葡萄糖醛酸）、麩胺酸（例如 L-麩胺酸）、 α -酮己二酸、羥乙酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、羥乙磺酸、乳酸（例如(+)-L-乳酸與(±)-DL-乳酸）、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸（例如(-)-L-蘋果酸）、丙二酸、(±)-DL-苦杏仁酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、撲酸、磷酸、丙酸、L-焦麩胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、單寧酸、酒石酸（例如(+)-L-酒石酸）、硫氰酸、十一烯酸與戊酸。

【0029】 鹽之特殊實例係衍生自諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸與硫酸的礦物酸的鹽；衍生自諸如酒石酸、醋酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、延胡索酸、苯甲酸、羥乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸、芳基磺酸、撲酸的有機酸的鹽；與衍生自諸如鈉、鎂、或較佳為鉀與鈣的金屬的鹽。

【0030】 亦涵蓋者為化合物與其等之鹽之任何溶劑合物。較佳的溶劑合物係藉由將非毒性醫藥上可接受的溶劑（以下稱為溶劑合溶劑）之分子併入至本發明之化合物之固態結構（例如結晶結構）中來形成的溶劑合物。

如此溶劑之實例包含水、醇（諸如乙醇、異丙醇與丁醇）與二甲基亞砷。溶劑合物可藉由以含有溶劑合溶劑的溶劑或溶劑之混合物再結晶化本發明之化合物來製備。一溶劑合物是否已於任何給定實例中形成可藉由使用廣為人知的與標準的技術（諸如熱重量分析（TGE）、示差掃描熱析法（DSC）與 X 射線結晶學）分析化合物之結晶來測定。

【0031】 該溶劑合物可為化學計量或非化學計量溶劑合物。特殊的溶劑合物可為水合物，且水合物之實例包含半水合物、單水合物與二水合物。

【0032】 對於溶劑合物及用於製造其等與定其等之特徵的方法之更詳細的討論，參見 Bryn 等人, Solid-State Chemistry of Drugs，第二版，由 SSCI, Inc 出版, West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3。

【0033】 如於本文中定義的，化合物之「醫藥功能性衍生物」包含酯衍生物及／或具有與任何相關的本發明之化合物相同的生物功能及／或活性或為如此功能及／或活性作準備的衍生物。因此，為了本發明之目的，該術語亦包含如於本文中定義的化合物之前藥。

【0034】 術語相關的化合物之「前藥」包含任何在口服或非經腸投予後於預先決定的時間內（例如在介於 6 與 24 個小時之間的給藥間隔內（即每日一至四次））被活體內代謝以形成實驗上可偵測的量的該化合物的化合物。

【0035】 化合物之前藥可藉由修飾出現在該化合物上的功能性基團來製備，其方式為當如此前藥被投予至哺乳動物受藥者時該修飾被活體內切下。該修飾典型係藉由以前藥取代基合成親本化合物來達成。前藥包含其中化合物中的羥基、胺基、氫硫基、羧基或羰基基團係與任何可被活體

內切下以分別重建自由羥基、胺基、氫硫基、羧基或羰基基團的基團鍵結的化合物。

【0036】 前藥之實例包含（但不限於）羥基功能性基團之酯與胺甲酸酯、羧基功能性基團之酯基團、N-醯基衍生物與 N-曼尼希鹼。前藥之一般資訊可於例如 Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)中找到。

定義

C₁-C₆烷基

【0037】 烷基意謂脂肪族羥基團。烷基基團可為直鏈的或支鏈的。「支鏈的」意謂至少一個碳分支點存在於該基團中，例如異丙基或三級丁基。
*C₁-C₃*烷基基團包含甲基、乙基、*n*-丙基、*i*-丙基。烷基基團可視需要地經取代。

雜環

【0038】 雜環意謂其中至少一個環成員不為碳的可為芳香族的環狀基團。例如，至少一個環成員（例如一個、二個或三個環成員）可選自氮、氧與硫。雜芳基基團之接附點可經由環系統之任何原子。例示性雜芳基基團包含吡啶基、呋喃基、1,4-二氫-2*H*-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡-2-酮、1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-酮、3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮、喹啉-2(1*H*)-酮、哌啶基、哌啶基、與類似者。

視需要地經取代的

【0039】 如用於任何基團，「視需要地經取代的」意謂該基團若所欲可以一或多個可為相同或不同的取代基取代。

【0040】 於本發明之前後文中，術語「醫藥組成物」意謂包含活性劑且另外包含一或多種醫藥上可接受的載劑的組成物。取決於投予模式與劑型之性質，該組成物可進一步含有選自例如以下者的成分：稀釋劑、佐劑、賦形劑、媒劑、保存劑、填充劑、崩散劑、潤溼劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑與分散劑。該組成物可採取例如以下者之形式：錠劑、糖衣錠、粉末、酏劑、糖漿、液體製劑，包含懸浮液、噴霧、吸入物、錠劑、菱形錠、乳液、溶液、藥包、顆粒、膠囊與栓劑、以及用於注射的液體製劑，包含脂質體製劑。

【0041】 劑量可根據患者之需要、欲治療的病況之嚴重性、與所利用的化合物而變化。特定情況之適當劑量之測定係於所屬技術領域中的技術內。一般地，治療係以比化合物之最理想的劑量少的較小的劑量開始。之後，劑量係以小型增加量增加直到達到在該情況下的最理想的功效。為了方便起見，若所欲，總每日劑量可在該日期間被分成數個部分並逐部分投予。

【0042】 當然，化合物之有效劑量之量會隨欲治療的病況之嚴重性之性質並隨特殊的化合物及其投予之途徑而變化。適當的劑量之挑選係落入所屬技術領域中具有通常知識者之能力內而無須過度負荷。一般而言，每日劑量範圍可為約 10 μg 至約 30 mg 每公斤體重的人類與非人類動物，較佳為約 50 μg 至約 30 mg 每公斤體重的人類與非人類動物，例如約 50 μg 至約 10 mg 每公斤體重的人類與非人類動物，例如約 100 μg 至約 30 mg 每公斤體重的人類與非人類動物，例如約 100 μg 至約 10 mg 每公斤體重的人類與非人類動物且最較佳為約 100 μg 至約 1 mg 每公斤體重的人類與非人

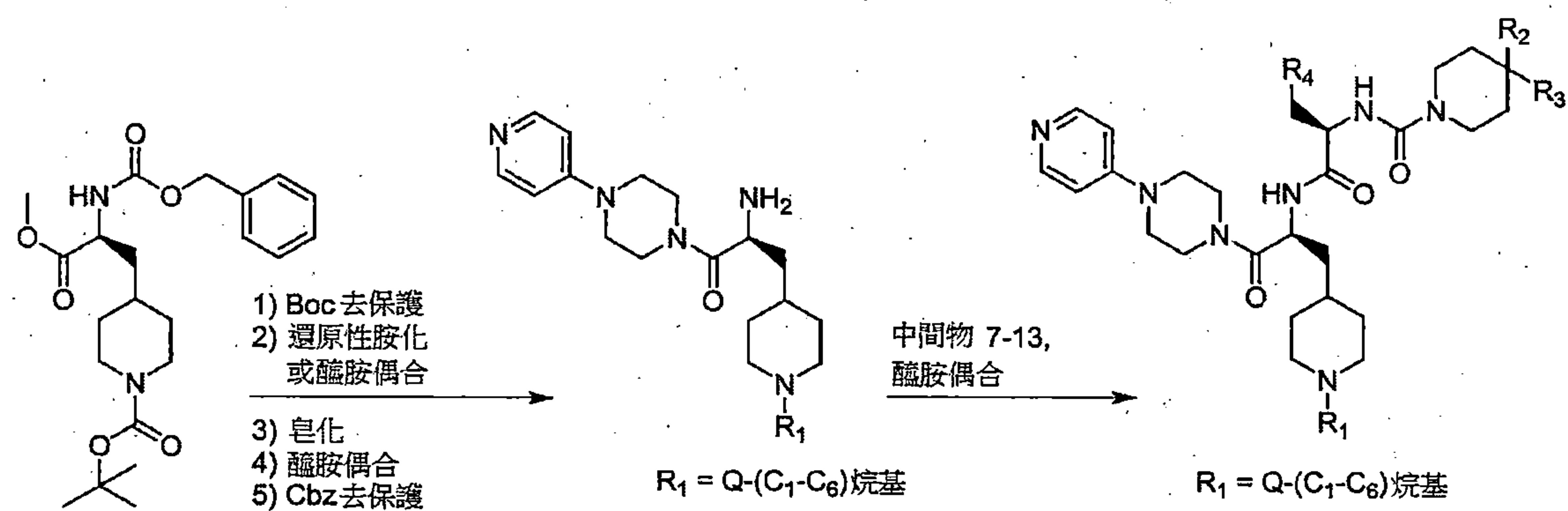
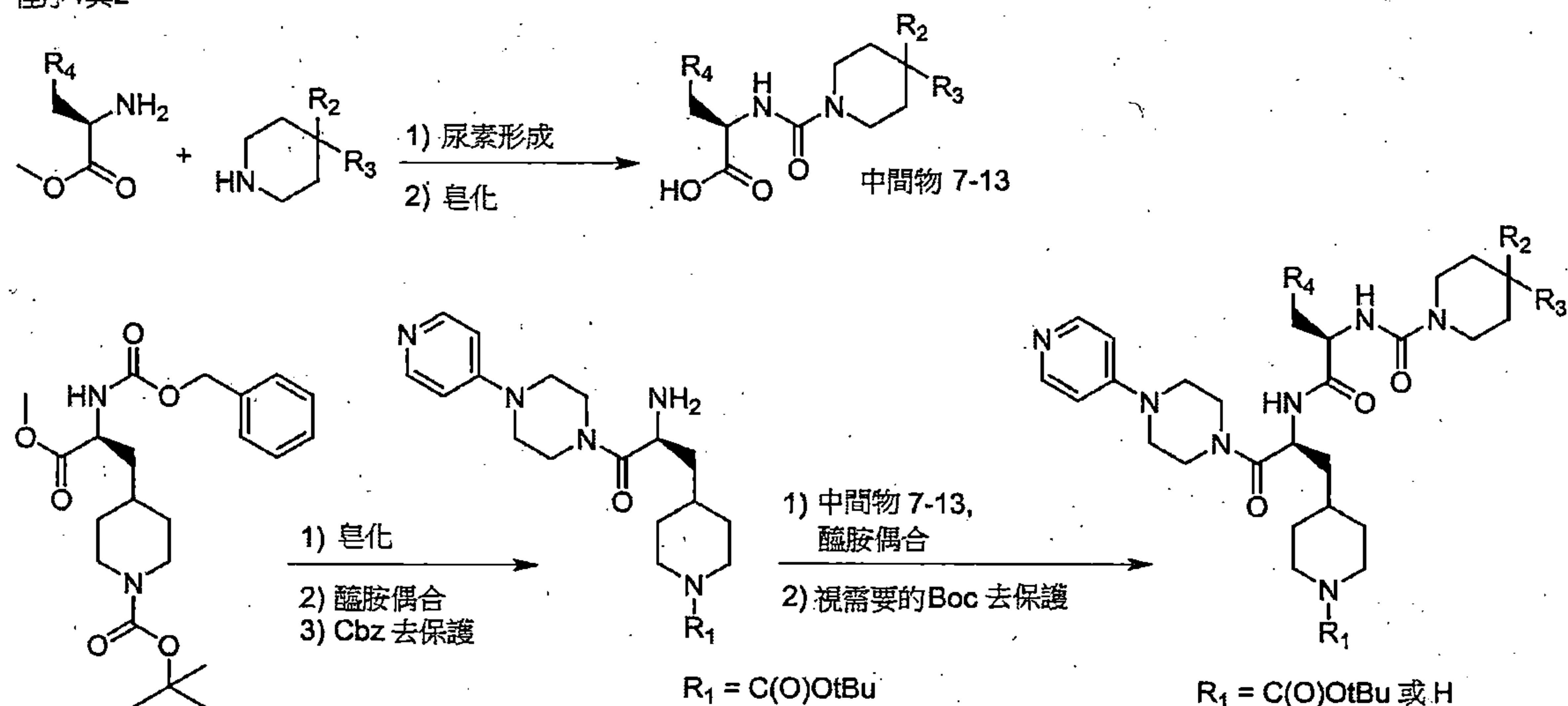
類動物。

本發明之化合物之製備

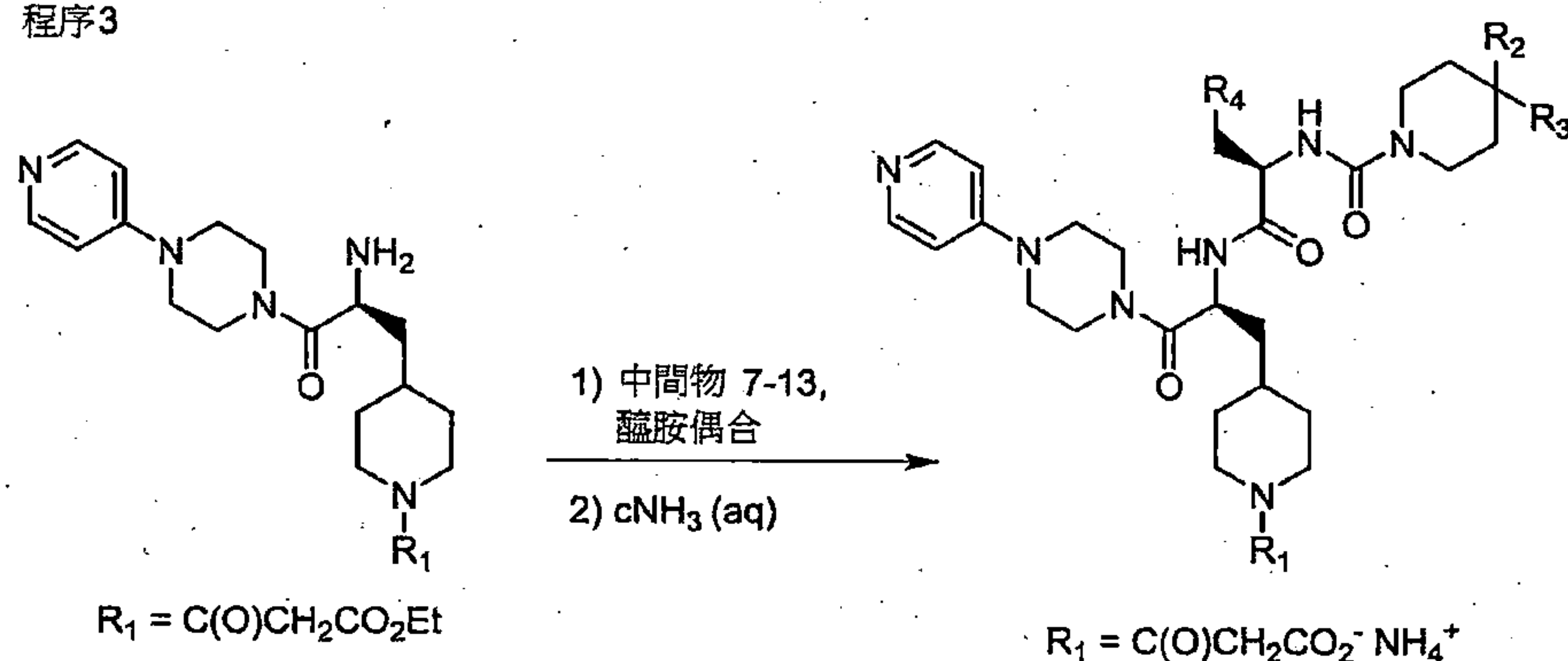
【0043】 本發明之化合物可藉由包含該等於流程圖 1 中者的程序製備。諸如該等於以下途徑中者以及可被用於執行相同轉變的其他者的許多標準轉變之細節可於諸如 “Organic Synthesis”, M. B. Smith, McGraw-Hill (1994)或 “Advanced Organic Chemistry”, 第 4 版, J. March, John Wiley & Sons (1992)的標準參考教科書中找到。

流程圖 1

程序1與2



程序3



【0044】 胺基酸中間物（例如胺基酸之甲基酯）與胺中間物間的尿素形成可在使用諸如 DSC 或 CDI 的偶合劑的條件下在諸如三乙基胺或 DIPEA 的鹼的存在下於諸如 DMF 及／或 DCM 的溶劑中形成。隨後形成的尿素衍生物之甲基酯部分可使用諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉的水性鹼於諸如 THF、

MeOH、1,4-二噁山、EtOAc 或其混合物的適合的溶劑中皂化。所形成的酸中間物可在標準條件下（例如使用諸如 HATU 或 HBTU 的偶合劑，在諸如 DIPEA 的鹼的存在下在諸如 DMF 的適合的溶劑中）被轉變成醯胺實施例。供選擇地，醯氯可在諸如 Et₃N 的鹼的存在下於諸如 DCM 的適合的溶劑中與胺偶合以產生醯胺。如此醯胺偶合之胺伙伴可使用標準轉變之適當組合製備（例如使用胺、醛或酮、以及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉的還原劑於諸如 DCM 的溶劑中在醋酸的存在下的還原性胺化；或在諸如該等以上詳細描述者的條件下的醯胺形成）與在可於參考教科書（例如“Protecting Groups”，第三版, P. J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005)）中找到的條件下移除標準保護性基團。一個如此轉變係在諸如 HCl 的酸性條件下於諸如 1,4-二噁山、MeOH、EtOH、DCM 或其組合的溶劑中自胺移除 *tert*-丁氧基羰基基團（通常稱為 Boc 基團）。咸可領會到具有另外的鹼性中心的本發明之胺中間物之 Boc 去保護可造成不同化學計量之氫氯化物鹽。例如，具有一個另外的鹼性中心的中間物之 Boc 去保護會造成例如單氫氯化物或二氫氯化物鹽的新的胺中間物之形成，其往往會不經中和氫氯化物鹽就使用以製造該中間物之自由鹼，因為咸領會到在隨後的醯胺形成中過量的諸如 DIPEA 或三乙基胺的鹼典型係用於中和氫氯化物鹽。不經中和成自由鹼就使用的藉由 Boc 去保護形成的本發明之胺中間物於本文中被稱為氫氯化物 (x HCl)，且本發明延伸至該中間物之所有鹽形式。另一個如此保護性基團移除係使用諸如在碳上藉由鈀的催化的還原條件於諸如 EtOH 的溶劑中在氣體 H₂ 的存在下或藉由使用組合連續流化學與原位氫產生的商業上可購得的氫化反應器（例如 H-Cube 氫化反應器，ThalesNano Nanotechnology Inc.，布達佩斯，匈

牙利)的經苯甲氧羰基(通常稱為 Cbz 或 Z 基團)保護的胺之去保護。用於移除經 Cbz 保護的基團的供選擇的條件包含轉換氫化,例如使用在碳上的鈀催化劑在甲酸銨或環己-1,4-二烯或甲酸銨與環己-1,4-二烯兩者的存在下於諸如 EtOH 或水性 EtOH 的溶劑中於諸如 70°C 的提高了的溫度下。

一般程序

【0045】 當未包含製備途徑時,相關的中間物係商業上可購得的。商業上可購得的試劑係不進一步純化就利用。室溫(rt)係關於大約 20-27°C。¹H NMR 光譜係於 400 MHz 在 Bruker、Varian 或 JEOL 儀器上記錄。化學位移值係以百萬分之一(ppm)(即(δ)值)表現。以下縮寫係用於 NMR 訊號之多重性:s=單重、br=寬、d=二重、t=三重、q=四重、quin=五重、h=七重、dd=二重之二重、dt=三重之二重、m=多重。偶合常數係列成 *J* 值,以 Hz 測量。NMR 與質譜術結果係針對背景波峰作校正。色層分離法係關於使用矽石執行且在正壓(快速色層分離法)條件下實施的管柱色層分離法。LCMS 實驗係使用電噴霧條件在以下條件下進行。LCMS 數據係以以下格式給出:質量離子(Mass ion)、電噴霧模式(正或負)、滯留時間(實驗文字與表 1);質量離子、電噴霧模式(正或負)、滯留時間、大約的純度(表 2)。

【0046】 方法 A。儀器:有 G1315A DAD 的 Hewlett Packard 1100, Micromass ZQ;管柱:Waters X-Bridge C-18, 2.5 微米, 2.1 x 20 mm 或 Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 微米, 2.0 x 30 mm;梯度[時間(min)/於溶劑 C 中的溶劑 D(%)] : 0.00/2、0.10/2、8.40/95、10.00/95;溶劑:溶劑 C = 2.5 L H₂O + 2.5 mL 28%氨,於水溶液中;溶劑 D = 2.5 L MeCN + 135 mL H₂O + 2.5 mL 28%氨,於水溶液中;注射體積 1 微L;UV 偵測 230 至 400 nm;管

柱溫度 45°C；流率 1.5 mL/min。

【0047】 方法 B。儀器：有 Chemstation 軟體的 Agilent Technologies 1260 Infinity LC，二極體陣列偵測器，有 API-ES 來源的 Agilent 6120B 單一四極 MS；管柱：Phenomenex Gemini-NX C-18，3 微米，2.0 x 30 mm；梯度[時間 (min)/於溶劑 C 中的溶劑 D (%)]: 0.00/5、2.00/95、2.50/95、2.60/5、3.00/5；溶劑 C 與 D 係如以上於方法 A 中描述的；注射體積 0.5 μ L；UV 偵測 190 至 400 nm；管柱溫度 40°C；流率 1.5 mL/min。

【0048】 方法 C。細節如於方法 A 中，除了梯度[時間 (min)/於溶劑 C 中的溶劑 D (%)]: 0.00/2、0.10/2、2.50/95、3.50/95。

【0049】 方法 D。儀器：結合 SQD 質譜儀的 Acquity UPLC；管柱：Acquity UPLC BEH C18，1.7 微米，2.1 x 50 mm；梯度[時間 (min)/於溶劑 A 中的溶劑 B (%)]: 0.00/3、1.50/100、1.90/100、2.00/3；溶劑：溶劑 A = 10 mM NH_4HCO_3 之水溶液（以氨調整至 pH 10）；溶劑 B = MeCN；注射體積 1 μ L；UV 偵測 210 至 350 nm；管柱溫度 40°C；流率 0.9 mL/min。

縮寫

CDI = 1,1'-羰基二咪唑

DCM = 二氯基甲烷

DIPEA = *N,N*-二異丙基乙基胺

DMAC = *N,N*-二甲基乙醯胺

DMF = 二甲基甲醯胺

DSC = *N,N'*-二琥珀醯亞胺基碳酸酯

DMSO = 二甲基亞砷

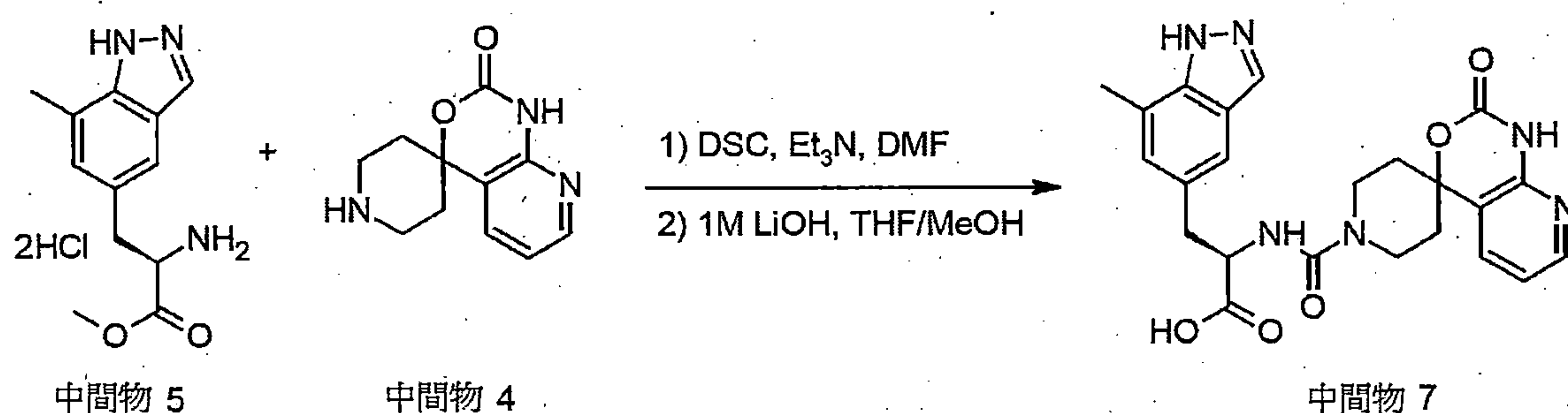
ES	=	電噴霧
EtOAc	=	乙酸乙酯
h	=	小時
HATU	=	1-[雙(二甲基胺基)次甲基]- <i>1H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶陽離子 3-氧陰離子六氟磷酸酯
HBTU	=	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基-O-(<i>1H</i> -苯并三唑-1-基)脲陽離子 六氟磷酸酯
L	=	公升
LC	=	液相色層分離法
LCMS	=	液相色層分離法質譜法
MeCN	=	乙腈
min	=	分鐘
MS	=	質譜法
NMR	=	核磁共振
rcf	=	相對離心力
rpm	=	每分鐘轉數
rt	=	室溫
s	=	秒
TFA	=	三氟醋酸
THF	=	四氫呋喃

前綴 *n*-、*s*-、*i*-、*t*-與 *tert*-具有其等之通常意義：正、二級、異、與三級。

中間物之合成

羧酸中間物之製備

用於經由尿素形成與隨後皂化來製備羧酸中間物的典型程序，如由中間物 7，(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-[[2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-1-基)羰基]胺基}丙酸之製備例示的。



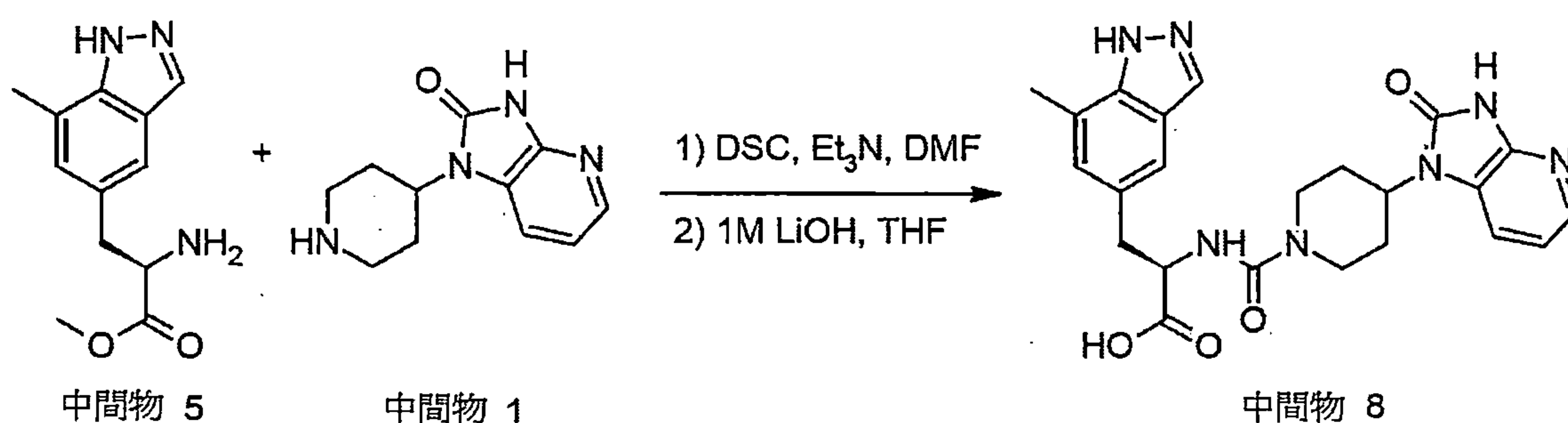
【0050】 步驟 1)將 Et_3N (2.26 mL, 16.3 mmol) 加至 (*R*)-甲基 2-胺基-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)丙酸酯二氫氯化物 (中間物 5, 995 mg, 3.3 mmol) 與 DSC (917 mg, 3.6 mmol) 於 DMF (20 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌混合物共 30 min。接著逐部分地添加螺[哌啶-4,4'-[4*H*]吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-2'(1*H*)-酮 (中間物 4, 785 mg, 3.6 mmol) 並於 rt 下攪拌反應混合物共 18 h，然後在真空內濃縮。在 H_2O 與 MeOH / DCM (1:9) 間分配殘餘物，分離各相並以 H_2O 洗滌水層。將來自分離步驟的殘餘的固體溶解在 MeOH 中並在真空內濃縮組合的有機層與藉由快速色層分離法純化，以 EtOAc (於 MeOH 中) (20:1) 洗提，以產生呈白色固體的甲基(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-[[2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-1-基)羰基]胺基}丙酸酯 (1.06 g, 2.22 mmol)。

LCMS (方法 A): m/z 479.3 (ES^+), 於 2.61 min, 100%。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.59-1.75 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.90-3.08 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.4, 1.2$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=5.1, 1.6$, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.04 (s, 1H)。

【0051】 步驟 2)將甲基(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔咩]-1-基)羰基]胺基}丙酸酯 (1.06 g, 2.22 mmol) 溶解於 THF (15 mL) 與 MeOH (3 mL) 中並逐滴添加 LiOH 之水溶液 (1M, 4.4 mL, 4.4 mmol)。在於 rt 下攪拌共 3.5 h 後，逐滴添加另外的水性 LiOH (1M, 2.2 mL, 2.2 mmol) 並於 rt 下攪拌混合物共 1 h，然後在氮氣流下濃縮。將殘餘物溶解於最小量的 H₂O 中並冷卻至 0°C。逐滴添加水性 1M HCl 以將 pH 調整至 ≤ 3 並藉由過濾分離所得的沈澱物、以冷 H₂O 與 Et₂O 洗滌以產生呈淺黃色固體的標題化合物(877 mg, 1.89 mmol)。數據於表 1。

中間物 8, (2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸

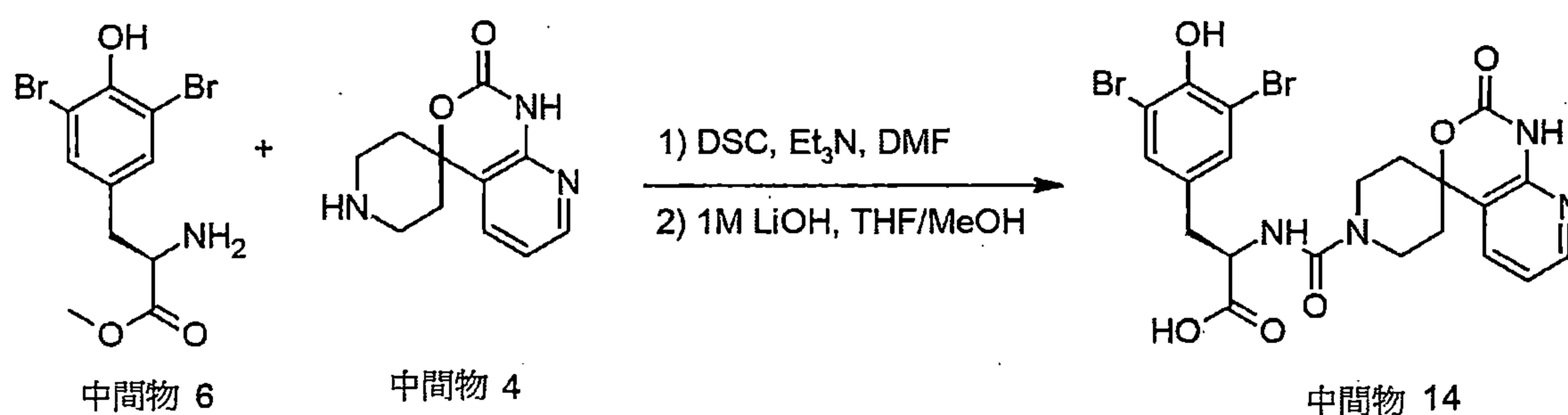


【0052】 標題化合物 (1.50 g, 3.2 mmol) 係以二步驟自(*R*)-甲基 2-胺基-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)丙酸酯 (中間物 5, 1.00 g, 4.3 mmol) 與 1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-酮 (中間物 1, 1.02 g, 4.7 mmol) 使

用中間物 7 之方法製備。

數據於表 1。

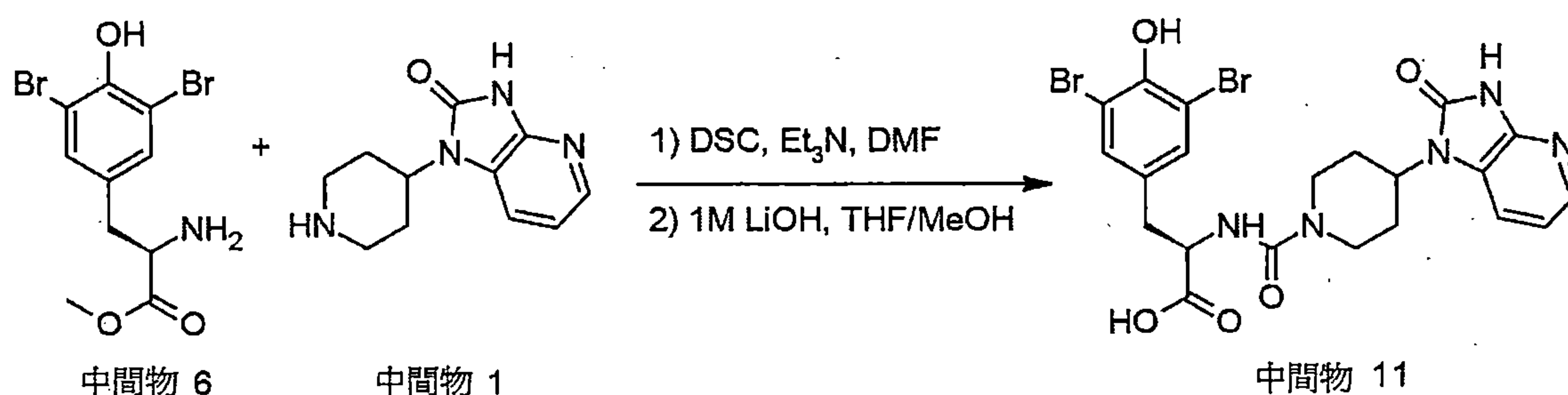
中間物 14，3,5-二溴基-*N*[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啉]-1-基)羰基]-*D*-酪胺酸



【0053】 標題化合物 (561 mg, 1.0 mmol) 係以二步驟自 3,5-二溴基-*D*-酪胺酸甲基酯 (中間物 6, 530 mg, 1.5 mmol) 與螺[哌啶-4,4'-[4*H*]吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啉]-2'(1'*H*)-酮 (中間物 4, 362 mg, 1.7 mmol) 使用中間物 7 之方法製備。

數據於表 1。

中間物 11，3,5-二溴基-*N*{[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基}-*D*-酪胺酸

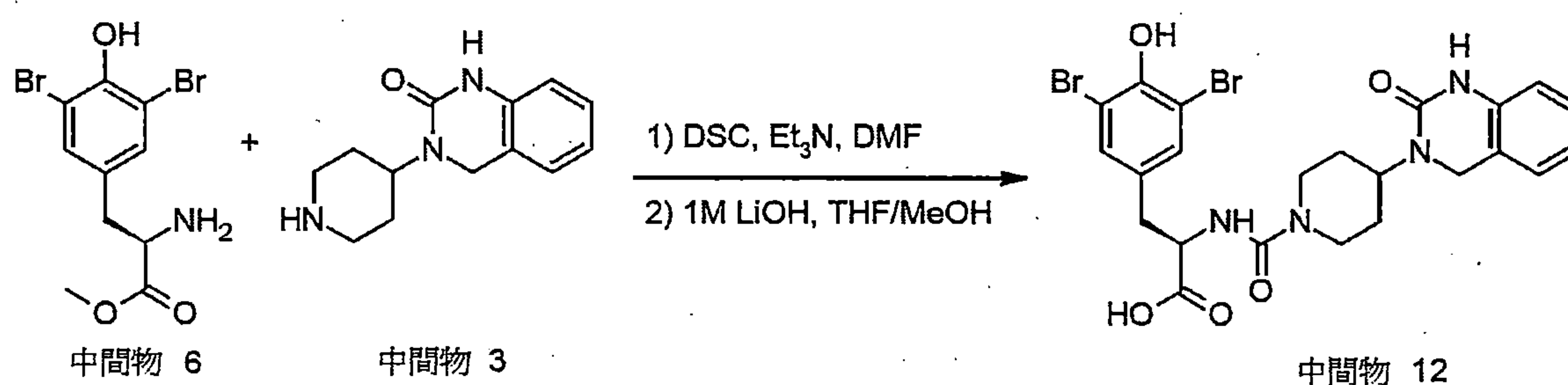


【0054】 標題化合物 (214 mg, 0.37 mmol) 係以二步驟自 3,5-二溴基-*D*-酪胺酸甲基酯 (中間物 6, 357 mg, 1.01 mmol) 與 1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-酮 (中間物 1, 362 mg, 1.42 mmol) 使用中間物 7

之方法製備。

數據於表 1。

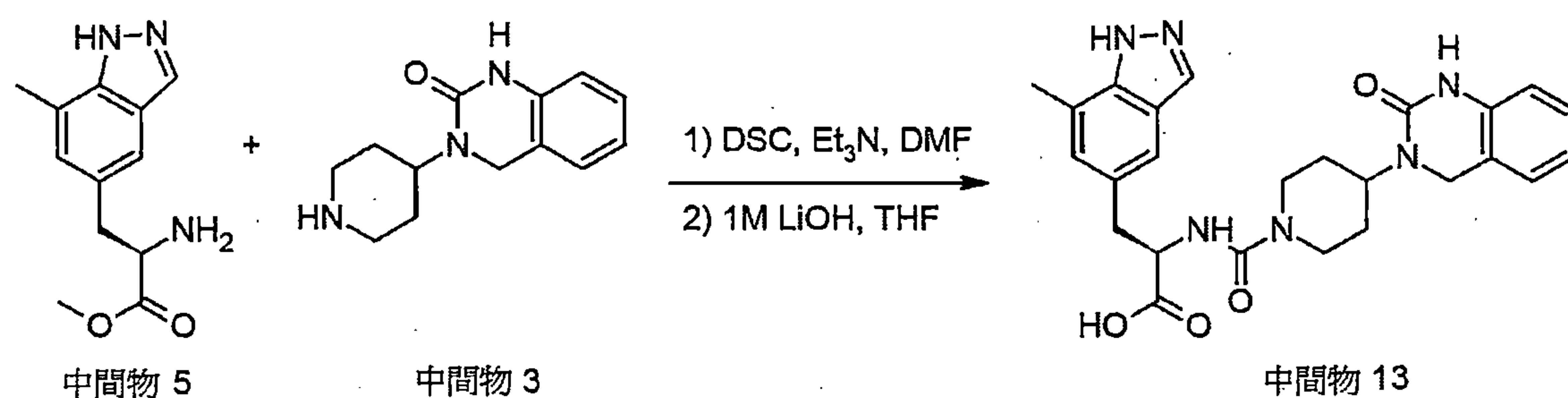
中間物 12，3,5-二溴基-*N*-{[4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2*H*)-基)哌啶-1-基]羰基}-*D*-酪胺酸



【0055】 標題化合物 (224 mg, 0.38 mmol) 係以二步驟自 3,5-二溴基-*D*-酪胺酸甲基酯 (中間物 6, 353 mg, 1.00 mmol) 與 3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1*H*)-酮 (中間物 3, 254 mg, 1.10 mmol) 使用中間物 7 之方法製備。

數據於表 1。

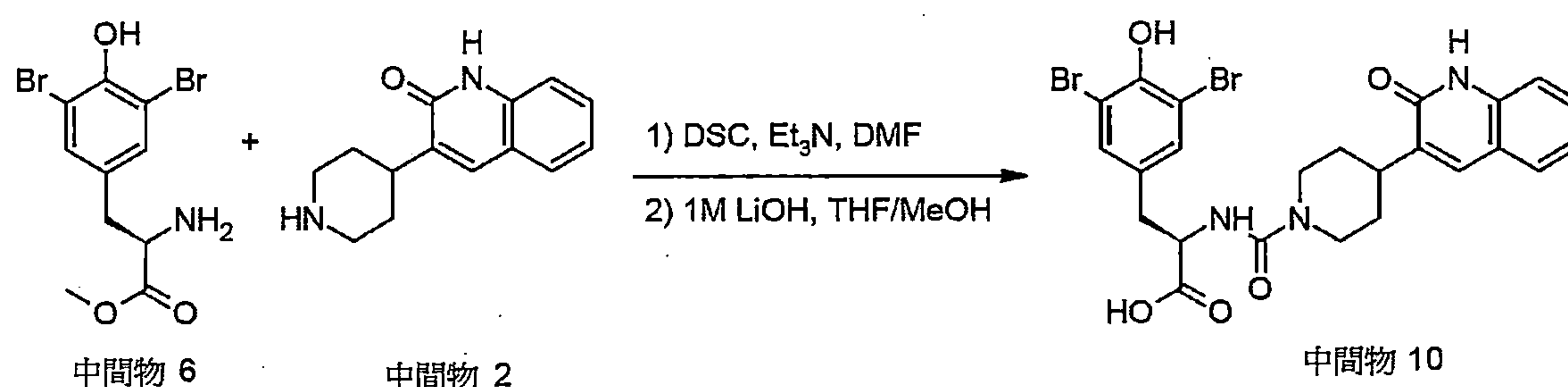
中間物 13，(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-({[4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2*H*)-基)哌啶-1-基]羰基}胺基)丙酸



【0056】 標題化合物 (561 mg, 1.18 mmol) 係以二步驟自(*R*)-甲基 2-胺基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸酯 (中間物 5, 917 mg, 3.93 mmol) 與 3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1*H*)-酮 (中間物 3, 1.00 g, 4.32 mmol) 使用中間物 7 之方法製備。

數據於表 1。

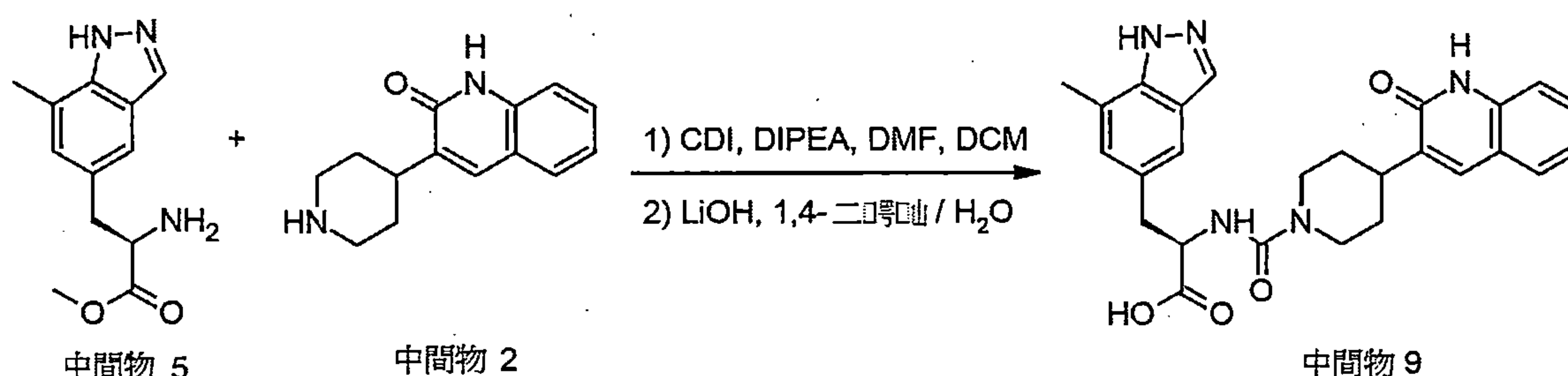
中間物 10，3,5-二溴基-*N*-{[4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基}-*D*-酪胺酸



【0057】 標題化合物 (77 mg, 0.13 mmol) 係以二步驟自 3,5-二溴基-*D*-酪胺酸甲基酯 (中間物 6, 103 mg, 0.29 mmol) 與 3-(哌啶-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮 (中間物 2, 73 mg, 0.32 mmol) 使用中間物 7 之方法製備。

數據於表 1。

中間物 9，(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-({[4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基}胺基)丙酸



【0058】 步驟 1) 在 N_2 下於大約 -20°C 下將 CDI (8.40 g, 51.8 mmol) 加至 (*R*)-甲基 2-胺基-3-(7-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丙酸酯 (中間物 5, 6.05 g, 25.9 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液並攪拌混合物共 15 min 同時將溫度維持在低於 -10°C 。添加 H_2O (2.34 mL) 於一些 mL 的 DMF 中的溶液並持續攪拌共 15 min，同時將溫度維持在低於 -10°C 。接著以 3-(哌啶-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮 (中間物 2, 6.99 g, 30.6 mmol)、DIPEA (4.93 mL, 28.2 mmol) 與 DCM

(20 mL) 的順序添加其等並在 N_2 下將混合物加熱至 $40^\circ C$ 共 12 h。於冷卻至 rt 後，添加 2M HCl (aq) (38.7 mL) 並以 DCM 萃取混合物兩次。以 H_2O 洗滌組合的有機萃取物三次、乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空內濃縮。藉由快速色層分離法純化，以 MeOH/DCM (5:95) 洗提，產生呈淺棕黃固體的甲基 (2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-呋[唑-5-基)-2-([4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸酯 (10.4 g, 21.3 mmol)。

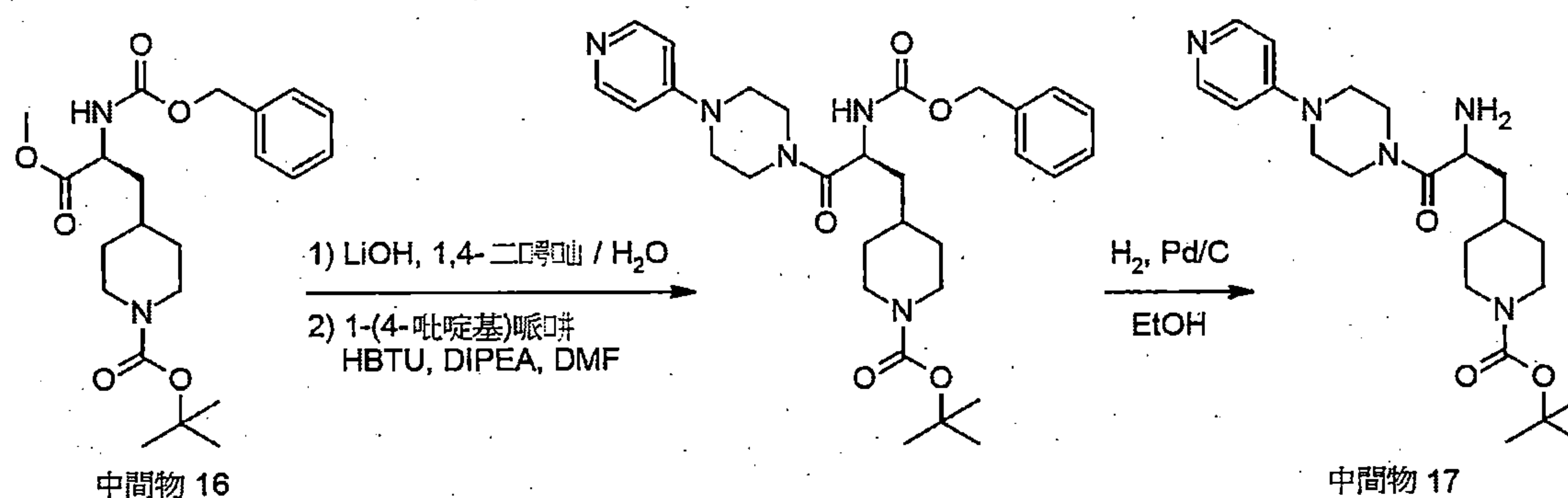
^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40-1.60 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.18 (d, $J=7.6$, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 10.70 (s, 2H)。

【0059】 步驟 2) 將 $LiOH \cdot H_2O$ (1.26 g, 30.0 mmol) 於 H_2O (150 mL) 中的溶液加至甲基 (2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-呋[唑-5-基)-2-([4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸酯 (9.79 g, 20.1 mmol) 於 1,4-二噁山 (150 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌混合物共 2 h。在真空內將反應混合物濃縮至接近乾燥並將其再溶解於 H_2O 中，然後以水性 2M HCl (大約 15 mL) 酸化同時快速攪拌。藉由過濾分離所得的黏稠白色沈澱物並以 H_2O 洗滌直到被洗滌物之 pH 接近中性。在真空內乾燥產生呈灰白色固體的標題化合物 (8.11 g, 17.1 mmol)。

數據於表 1。

胺中間物之製備

中間物 17, *tert*-丁基 4-[(2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基]哌啶-1-甲酸酯



【0060】 步驟 1)將 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (856 mg, 20.4 mmol) 於 H_2O (50 mL) 中的溶液至 *tert*-丁基 4-[(2*S*)-2-[[(苯甲氧基)羰基]胺基]-3-甲氧基-3-側氧基丙基]哌啶-1-甲酸酯 (中間物 16, 4.29 g, 10.2 mmol) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 中的溶液並攪拌混合物共 5 h。在真空內將反應混合物濃縮至接近乾燥並再溶解於 H_2O 中，之後以 0.5 M NaHSO_4 (aq) 酸化。將所得的黏稠白色沈澱物萃取至 EtOAc 中並以鹵水洗滌組合的有機層，乾燥 (MgSO_4) 並在真空內濃縮以產生呈白色泡沫的 *N*-[(苯甲氧基)羰基]-3-[1-(*tert*-丁氧基羰基)哌啶-4-基]-*L*-丙胺酸 (4.01 g, 9.87 mmol)。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-1.07 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.68 (m, 5H), 2.55-2.71 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.85-4.98 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.53 (d, $J=8.3$, 1H), 12.5 (br s, 1H)。

【0061】 步驟 2) 將 HBTU (4.10 g, 10.81 mmol) 添加至 *N*-[(苯甲氧基)羰基]-3-[1-(*tert*-丁氧基羰基)哌啶-4-基]-*L*-丙胺酸 (4.00 g, 9.84 mmol) 於 DMF (80 mL) 中的溶液接著添加 DIPEA (3.74 mL, 21.47 mmol) 與 1-(4-吡啶基)哌啶 (中間物 15, 1.69 g, 10.35 mmol) 並於 rt 下攪拌混合物共 3 h。在真空內將反應混合物濃縮至接近乾燥並將殘餘物溶解於 EtOAc 中，以 H_2O 洗滌兩次，以 NaHCO_3 (aq) 與鹵水洗滌兩次、乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空內

濃縮。藉由快速色層分離法純化，以 MeOH/DCM (5:95) 洗提，產生呈灰白色泡沫的 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (4.51 g, 8.18 mmol)。

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.07-1.16 (br m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.54-1.60 (br m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.62-2.65 (br m, 2H), 3.47-3.65 (br m, 6H), 3.81-3.86 (br m, 2H), 4.05 (br m, 2H), 4.26 (br m, 2H), 4.70-4.74 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.70 (d, J=8.8, 1H), 6.82 (d, J=6.0, 2H), 7.26-7.34 (m, 5H), 8.10 (br s, 2H)。

【0062】 步驟 3)透過 Pd/C 筒匣於 50°C 下使用連續流氫化反應器 (H-Cube, ThalesNano Nanotechnology Inc., 布達佩斯, 匈牙利) 在 H₂ 的存在下 (完全 H₂ 模式) 洗提 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (557 mg, 1.01 mmol) 於 EtOH (20 mL) 中的溶液五次, 藉由 LCMS 監視變成所欲的產物之轉換。於 > 95% 轉換後, 在真空內將反應混合物濃縮至產生呈黃色玻璃狀固體的標題化合物 (455 mg, 1.09 mmol)。

數據於表 1。

中間物 18, 甲基 *N*[(苯甲氧基)羰基]-3-(1-丙基哌啶-4-基)-L-丙胺酸酯

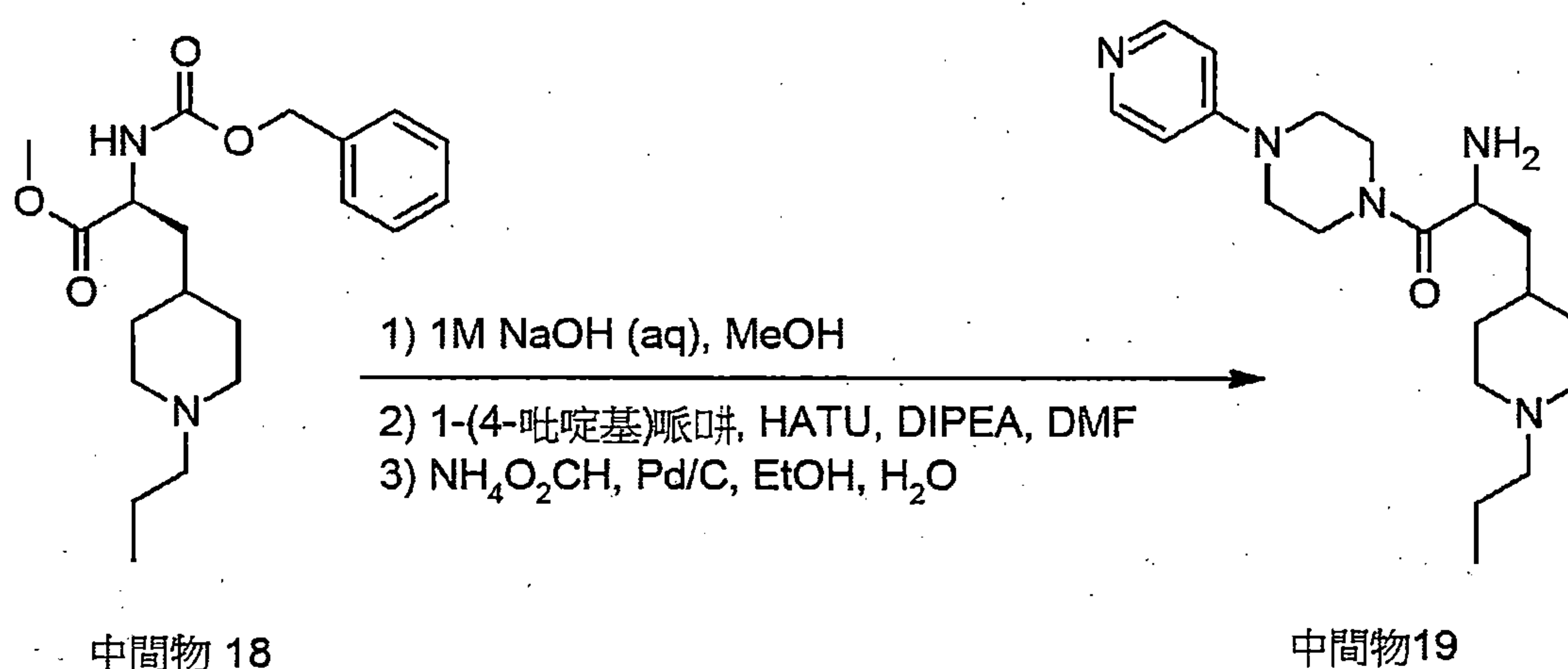


LCMS (方法 C): m/z 321.2 (ES^+), 於 1.66 min。

數據於表 1。

中間物 19, (2*S*)-2-胺基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-1-

酮



【0065】 步驟 1)將水性氫氧化鈉 (1M, 5 mL, 5.0 mmol) 添加至甲基 *N*-[(苯甲氧基)羰基]-3-(1-丙基哌啶-4-基)-*L*-丙胺酸酯 (中間物 18, 400 mg, 1.10 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中的溶液。在於 rt 下攪拌過夜後，在真空內部分濃縮反應混合物以移除 MeOH 並以 1M 水性 HCl 酸化至 $\text{pH} \leq 2$ 。在真空內濃縮產生粗 *N*-[(苯甲氧基)羰基]-3-(1-丙基哌啶-4-基)-*L*-丙胺酸 (385 mg)，其不經純化就被用於隨後的步驟中。

LCMS (方法 B): m/z 349.0 (ES^+)，於 0.79 min。

【0066】 步驟 2)於 rt 下攪拌粗 *N*-[(苯甲氧基)羰基]-3-(1-丙基哌啶-4-基)-*L*-丙胺酸 (385 mg)、1-(4-吡啶基)哌啶 (中間物 15, 215 mg, 1.32 mmol)、HATU (505 mg, 1.33 mmol) 與 DIPEA (383 μL , 2.20 mmol) 於 DMF (5 mL) 中的混合物共 3 h。在真空內濃縮產生呈黏滯的淺橙色油的苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯(542 mg)，其不經純化就被用於隨後的步驟中。

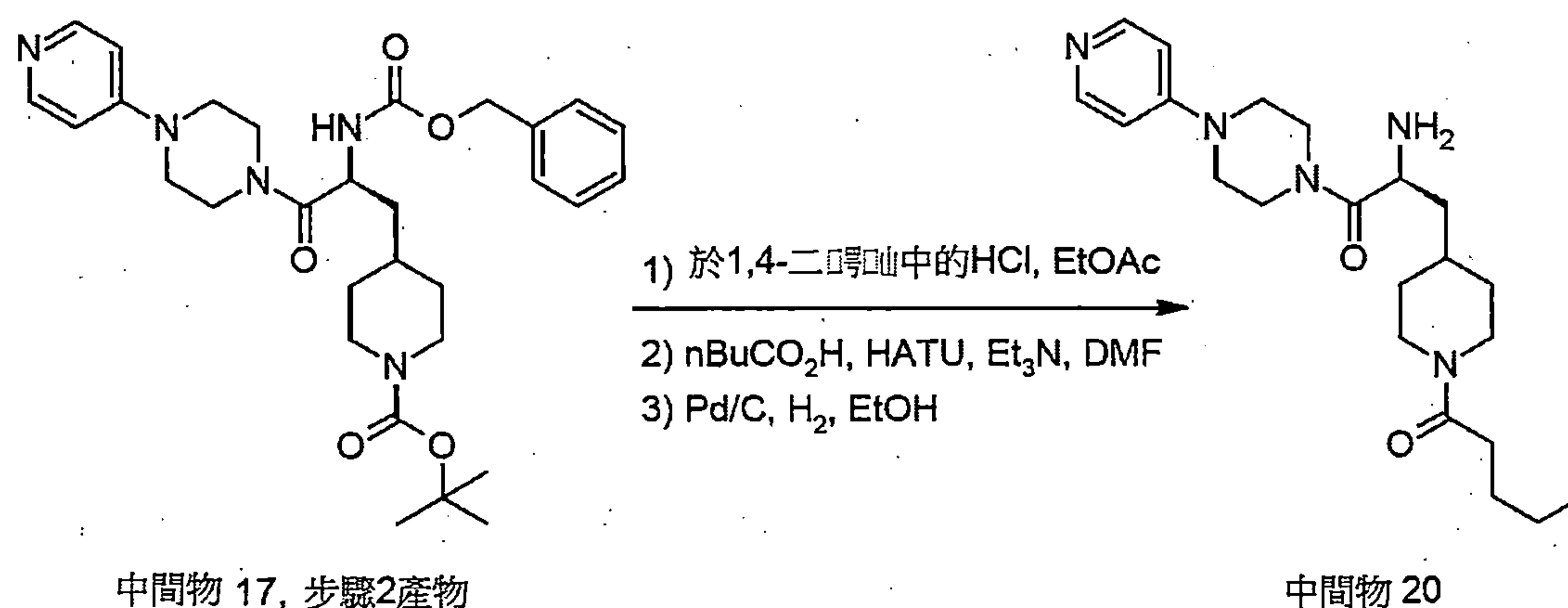
LCMS (方法 B): m/z 493.9 (ES^+)，於 1.45 min。

【0067】 步驟 3)將甲酸銨 (643 mg, 11.0 mmol) 添加至苯甲基{(2*S*)-1-

側氧基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯 (粗, 542 mg) 於 EtOH (40 mL) 與 H₂O (10 mL) 中的溶液。添加在碳上的鈦 (10%, 10 mg) 並於 70°C 下在 N₂ 下加熱混合物過夜。在冷卻至 rt 後, 通過矽藻土過濾混合物並在真空內濃縮濾出物以產生呈黏滯的黃色油的標題化合物 (115 mg), 其不經純化就被用於實施例 4 之形成中。

數據於表 1。

中間物 20, 1-(4-[(2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基]哌啶-1-基)戊-1-酮



【0068】 步驟 1) 將於 1,4-二噁烷中的 HCl (4M, 2.30 mL, 9.20 mmol) 添加至 *tert*-丁基 4-[(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基]-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基]哌啶-1-甲酸酯 (中間物 17, 步驟 2 產物) (1.30 g, 2.30 mmol) 於 EtOAc (23 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌混合物過夜。在真空內濃縮後, 藉由快速管柱色層分離法純化以於 MeOH 中的 DCM / MeOH / 7N NH₃ (90:5:5) 洗提產生苯甲基[(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯 (740 mg, 1.64 mmol)。

LCMS (方法 B): *m/z* 452.2 (ES⁺), 於 1.30 min。

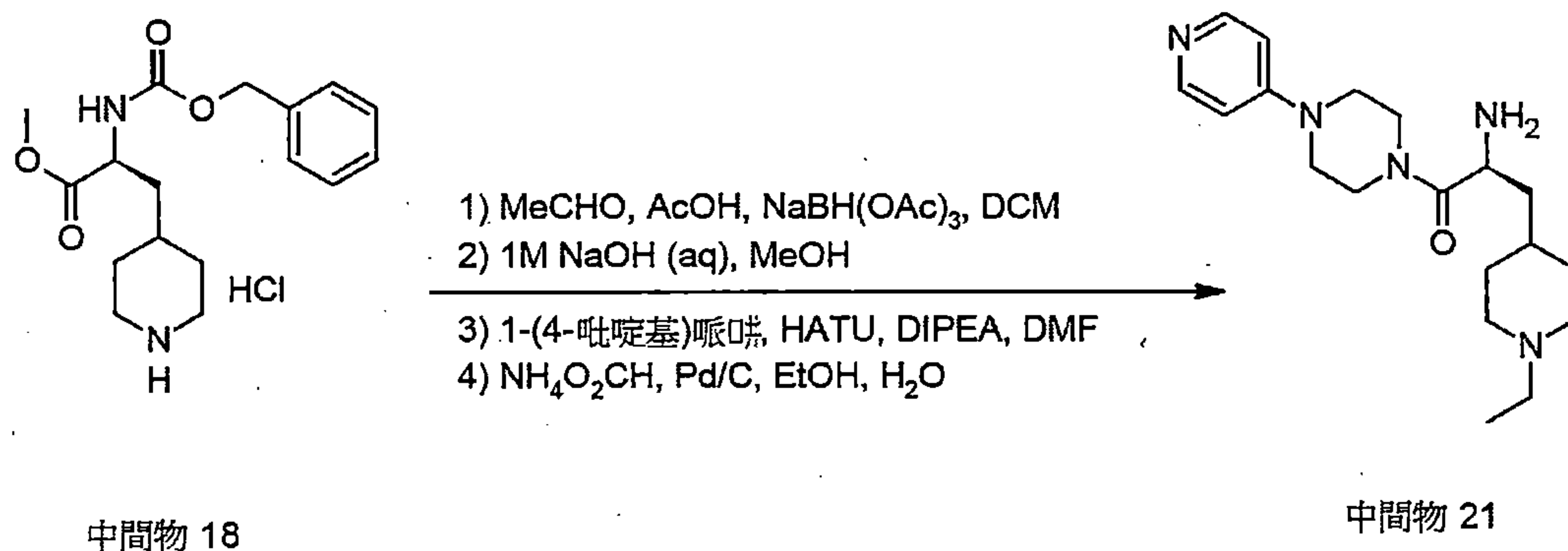
【0069】 步驟 2)於 rt 下攪拌戊酸(137 mg, 0.36 mmol)、苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯 (146 mg, 0.32 mmol)、三乙基胺 (209 μ L, 1.50 mmol) 與 HATU (137 mg, 0.36 mmol) 於 DMF (3 mL) 中的混合物過夜。添加 1M 水性碳酸鈉溶液 (20 mL), 在真空內濃縮混合物並藉由梯度快速管柱色層分離法純化, 以於 DCM 中的 0-10% (1:1 MeOH/7N NH₃, 於 MeOH 中) 洗提, 以產生苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(1-戊醯基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯。

LCMS (方法 B): m/z 536.2 (ES⁺), 於 1.38 min。

【0070】 步驟 3)透過 Pd/C 筒匣於 50°C 下使用連續流氫化反應器 (H-Cube, ThalesNano Nanotechnology Inc., 布達佩斯, 匈牙利) 在 H₂ 的存在下(完全 H₂ 模式)洗提苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(1-戊醯基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯於 EtOH 中的溶液, 藉由 LCMS 監視變成所欲的產物之轉換。於 > 95% 轉換後, 在真空內將反應混合物濃縮以產生標題化合物, 其全體 (假定為 0.32 mmol) 不經純化就被用於實施例 6 之形成中。

數據於表 1。

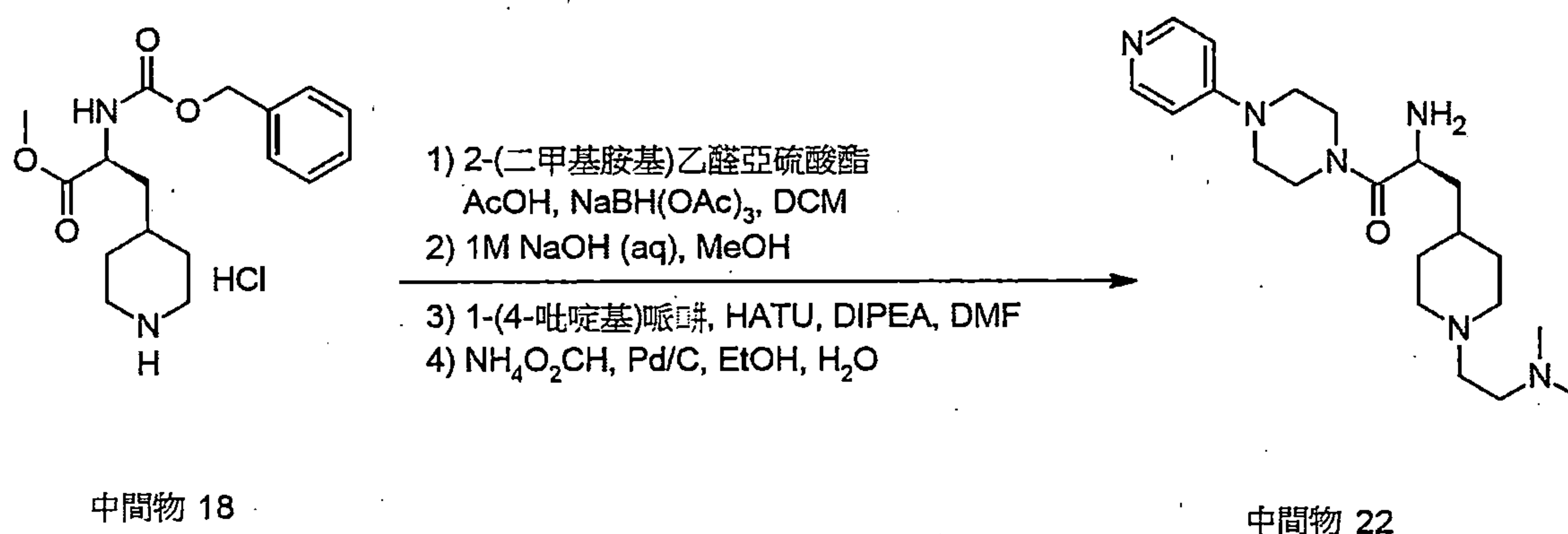
中間物 21, (2*S*)-2-胺基-3-(1-乙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-1-酮



【0071】 標題化合物 (286 mg, 0.83 mmol) 係以四步驟自甲基 *N*[(苯甲氧基)羰基]-3-哌啶-4-基-L-丙胺酸酯氫氯化物 (中間物 18, 步驟 1 產物) (320 mg, 0.90 mmol) 與乙醛 (62 μ L, 1.10 mmol) 使用中間物 18 與 19 之方法製備。

數據於表 1。

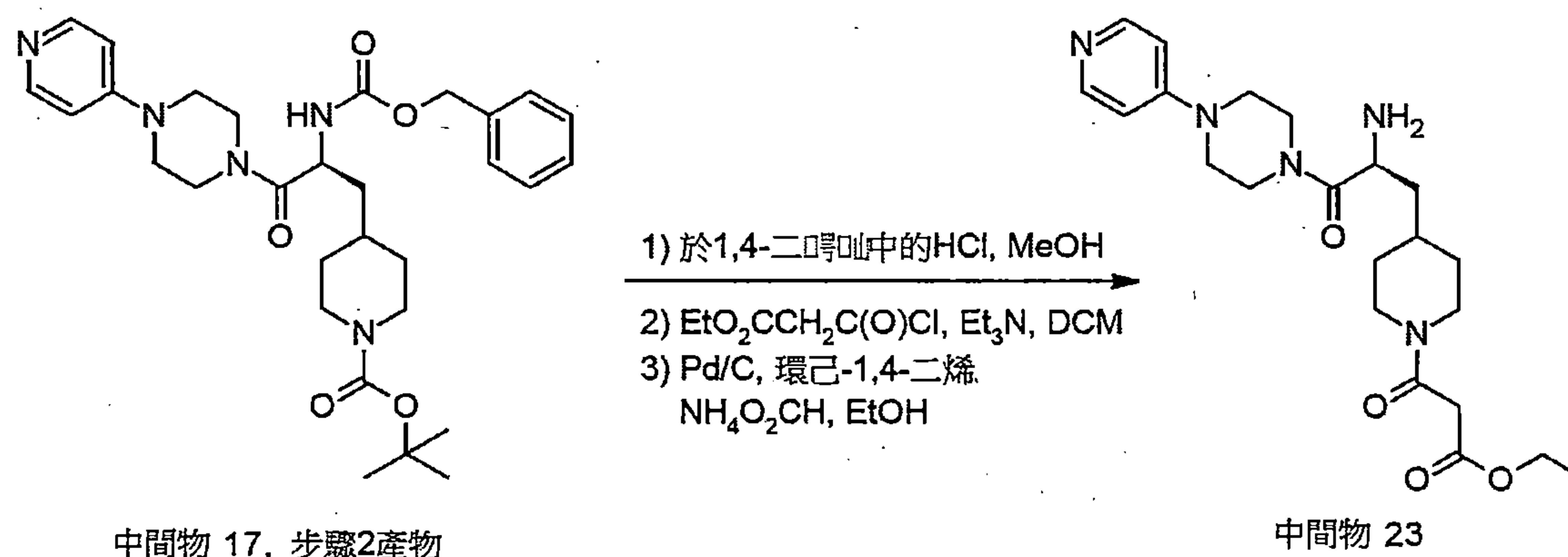
中間物 22, (2*S*)-2-胺基-3-[1-[2-(二甲基胺基)乙基]哌啶-4-基]-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-1-酮



【0072】 標題化合物 (306 mg, 於實施例 12 之形成中以不經純化的粗產物使用) 係以四步驟自甲基 *N*[(苯甲氧基)羰基]-3-哌啶-4-基-L-丙胺酸酯氫氯化物 (中間物 18, 步驟 1 產物) (1.0 g, 2.81 mmol) 與 2-(二甲基胺基)乙醛亞硫酸酯 (568 mg, 3.36 mmol) 使用中間物 18 與 19 之方法製備。

數據於表 1。

中間物 23，乙基 3-(4-{(2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯



【0073】 步驟 1)將於 1,4-二噁烷中的 HCl (4M, 10.0 mL, 40.0 mmol) 添加至 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯(中間物 17, 步驟 2 產物)(600 mg, 1.09 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌混合物過夜。在真空內濃縮產生呈黏性白色固體的苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯二氫氯化物 (570 mg, 1.09 mmol)。

LCMS (方法 B): m/z 452.2 (ES⁺), 於 1.72 min。

【0074】 步驟 2)將乙基 3-氯基-3-側氧基丙酸酯 (151 μ L, 1.20 mmol) 添加至 Et₃N (608 μ L, 4.36 mmol) 與苯甲基{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺甲酸酯二氫氯化物 (570 mg, 1.09 mmol) 於 DCM (20 mL) 中的溶液並將混合物於 rt 下攪拌過夜。於在真空內濃縮後,藉由梯度快速管柱色層分離法純化,以於 DCM 中的 0-10% MeOH 洗提產生了所需的材料(乙基 3-(4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-側氧基

-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯，黏性淺黃色固體，510 mg)，其呈與雙醯基化副產物（乙基 3-(4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基](3-乙氧基-3-側氧基丙醯基)胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯）的大約 2:1 的混合物。該混合物係不經進一步純化就用於以下的步驟。

LCMS（方法 B）： m/z 566.2 (ES^+)，於 1.18 min（所欲的材料）； m/z 680.2 (ES^+)，於 0.79 min（雙醯基化副產物）。

【0075】 步驟 3)以 N_2 沖洗粗乙基 3-(4-{(2*S*)-2-[(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯（510 mg）與環己-1,4-二烯（0.85 mL，9.00 mmol）於 EtOH（20 mL）中的混合物，然後添加 10% Pd/C（10 mg）。在於 70°C 下加熱共 1 h 後，將反應混合物冷卻至 rt 並添加甲酸銨（568 mg，9.00 mmol）。於 70°C 下在 N_2 下加熱混合物過夜，之後冷卻至 rt 與過濾。在真空內濃縮濾出物以產生粗標題化合物（194 mg），其不經純化就被用於實施例 13 之形成中。

數據於表 1。

表 1.中間物

中間物	名稱	數據
1	1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫 -2 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶 -2-酮	商業上可購得的，CAS 編號 185961-99-3
2	3-(哌啶-4-基)喹啉 -2(1 <i>H</i>)-酮	商業上可購得的，CAS 編號 205058-78-2
3	3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹 啉-2(1 <i>H</i>)-酮	商業上可購得的，CAS 編號 79098-75-2
4	螺[哌啶-4,4'-[4 <i>H</i>]吡啶并 [2,3- <i>d</i>][1,3]嘮吡]-2'(1' <i>H</i>)- 酮	商業上可購得的，CAS 編號 753440-87-8
5	(<i>R</i>)-甲基 2-胺基-3-(7-甲 基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)丙酸酯	商業上可購得的， CAS 編號 890044-58-3（自由鹼）， CAS 編號 1414976-14-9（二氫氫 化物鹽）
6	3,5-二溴基-D-酪胺酸甲 基酯	商業上可購得的，CAS 編號 173383-29-4
7	(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡啶 -5-基)-2-{[(2'-側氧基 -1',2'-二氫-1 <i>H</i> -螺[哌啶	LCMS（方法 A）： m/z 463.5 (ES-), 465.3 (ES+），於 0.10 min。 ¹ H NMR （400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ ） δ：

中間物	名稱	數據
	-4,4'-吡啶并[2,3- <i>d</i>][1,3] 嘔咩]-1-基)羰基]胺基} 丙酸	1.53-1.91 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.89-3.14 (m, 5H), 3.89 (t, J=11.5, 2H), 4.23 (br s, 1H), 6.73 (d, J=7.8, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.4, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.17 (dd, J=5.1, 1.2, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H)
8	(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋唑-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-基)羰基}胺基)丙酸	LCMS (方法 A): m/z 464.1 (ES+), 於 1.14 min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.62-1.67 (m, 2H), 1.87-2.12 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.98 (dd, J=13.7, 9.8, 1H), 3.09 (dd, J=13.7, 4.3, 1H), 4.08 (br d, J=12.9, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.2, 1H), 6.88 (dd, J=7.8, 5.5, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.8, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5.1, 1.2, 1H), 7.96 (s, 1H), 11.54 (br s, 1H), 12.99 (br s,

中間物	名稱	數據
		1H)
9	(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋唑 -5-基)-2-([4-(2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶 -1-基]羰基)胺基)丙酸	LCMS (方法 A): m/z 474.3 (ES+), 於 1.82 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.25-1.36 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.10 (dd, J=8.4, 3.4, 1H), 4.08 (d, J=12.0, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.0, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15 (dd, J=12.4, 1.2, 1H), 7.27 (d, J=8.4, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (dd, J=6.8, 1.2, 1H), 7.97 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 12.1-13.1 (br s, 2H)。
10	3,5-二溴基- <i>N</i> -{[4-(2-側 氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 哌啶-1-基]羰基}-D-酪胺 酸	LCMS (方法 A): m/z 592.0, 594.0, 596.0 (ES+), 於 0.14 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.14-1.40 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 2.68-2.99 (m, 5H), 3.97-4.19 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 1H),

中間物	名稱	數據
		7.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.4, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.53-7.70 (m, 2H), 9.74 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H)
11	3,5-二溴基- <i>N</i> -{[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基}- <i>D</i> -酪胺酸	LCMS (方法 A): m/z 580.3, 582.1, 584.0 (ES-), 582.1, 584.1, 586.1 (ES+), 於 0.39 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.53-1.76 (d, J=11.3, 2H), 1.91-2.21 (m, 2H), 2.72-2.89 (m, 3H), 2.97 (dd, J=13.7, 4.3, 1H), 4.10 (d, J=12.5, 2H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.38 (t, J=12.3, 1H), 6.82 (d, J=8.2, 1H), 6.96 (dd, J=7.8, 5.1, 1H), 7.34 (d, J=7.8, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.89 (d, J=4.3, 1H), 9.72 (br s, 1H), 11.57 (br s, 1H) (1 個可交換的質子未觀察到)
12	3,5-二溴基- <i>N</i> -{[4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1-基]羰	LCMS (方法 A): m/z 593.2, 595.3, 597.1 (ES-), 595.1, 597.1, 599.1 (ES+), 於 0.41 min。 ¹H NMR (400

中間物	名稱	數據
	基}-D-酪胺酸	MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.41-1.68 (m, 4H), 2.65 (t, J=11.7, 1H), 2.70-2.96 (m, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.01 (d, J=12.9, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.24-4.38 (m, 1H), 6.24 (d, J=4.7, 1H), 6.74 (d, J=7.8, 1H), 6.84 (t, J=7.4, 1H), 7.02-7.16 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 9.21 (s, 1H) (2 個可交換的質子未觀察到)
13	(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋唑-5-基)-2-([4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸	LCMS (方法 A) : m/z 475.4 (ES-), 477.3 (ES+) , 於 0.66 min 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.36-1.66 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.92-3.14 (m, 3H), 4.00 (t, J=16.0, 2H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.20-4.33 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.75 (d, J=7.8, 1H), 6.86 (t, J=7.4, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.99 (s, 1H) (1 個可

中間物	名稱	數據
		交換的質子未觀察到)
14	3,5-二溴基- <i>N</i> -(2'-側氧基-1',2'-二氫-1 <i>H</i> -螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3- <i>d</i>][1,3]嘔吡]-1-基)羰基]- <i>D</i> -酪胺酸	LCMS (方法 A): m/z 583.3, 585.0, 587.0 (ES+), 於 0.13 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.63-2.01 (m, 4H), 2.82 (t, J=10.9, 1H), 2.90-3.14 (m, 3H), 3.95 (t, J=12.3, 2H), 4.15-4.28 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.2, 1H), 7.08 (dd, J=7.2, 5.3, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.55 (d, J=7.4, 1H), 8.20 (d, J=4.7, 1H), 9.75 (br s, 1H), 10.83 (s, 1H) (1 個可交換的質子未觀察到)
15	1-(4-吡啶基)嘔吡	商業上可購得的，CAS 編號 1008-91-9
16	<i>tert</i> -丁基 4-[(2 <i>S</i>)-2-{(苯甲氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基-3-側氧丙基]哌啶-1-甲酸酯	商業上可購得的，CAS 編號 195877-54-4
17	<i>tert</i> -丁基 4-[(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-	LCMS (方法 A): m/z 318.3, 362.2, 418.3 (ES+), 於 2.70 min。 ¹H NMR

中間物	名稱	數據
	基)哌吡-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 0.89-1.09 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.43-1.69 (m, 5H), 1.80 (d, J=10.9, 1H), 2.67 (br s, 2H), 3.42-3.79 (m, 7H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 6.84 (d, J=6.6, 2H), 8.19 (d, J=6.2, 2H)
18	甲基 N-[(苯甲氧基)羰基]-3-(1-丙基哌啶-4-基)-L-丙胺酸酯	LCMS(方法 B): m/z 363.0 (ES+), 於 1.57 min 。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ :ppm 0.95 (t, J=7.4, 3H), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.09-5.12 (m, 2H), 5.31-5.33 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H)
19	(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌吡-1-基]丙-1-酮	LCMS(方法 B): m/z 360.2 (ES+), 於 0.97 min 。

中間物	名稱	數據
20	1-(4-{(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)戊-1-酮	LCMS(方法 B): m/z 402.2 (ES+), 於 1.04 min。
21	(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-(1-乙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-1-酮	LCMS(方法 B): m/z 346.2 (ES+), 於 1.03 min。
22	(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]哌啶-4-基}-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-1-酮	LCMS(方法 B): m/z 389.2 (ES+), 於 0.81 min。
23	乙基 3-(4-{(2 <i>S</i>)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯	LCMS(方法 B): m/z 432.2 (ES+), 於 0.85 min。

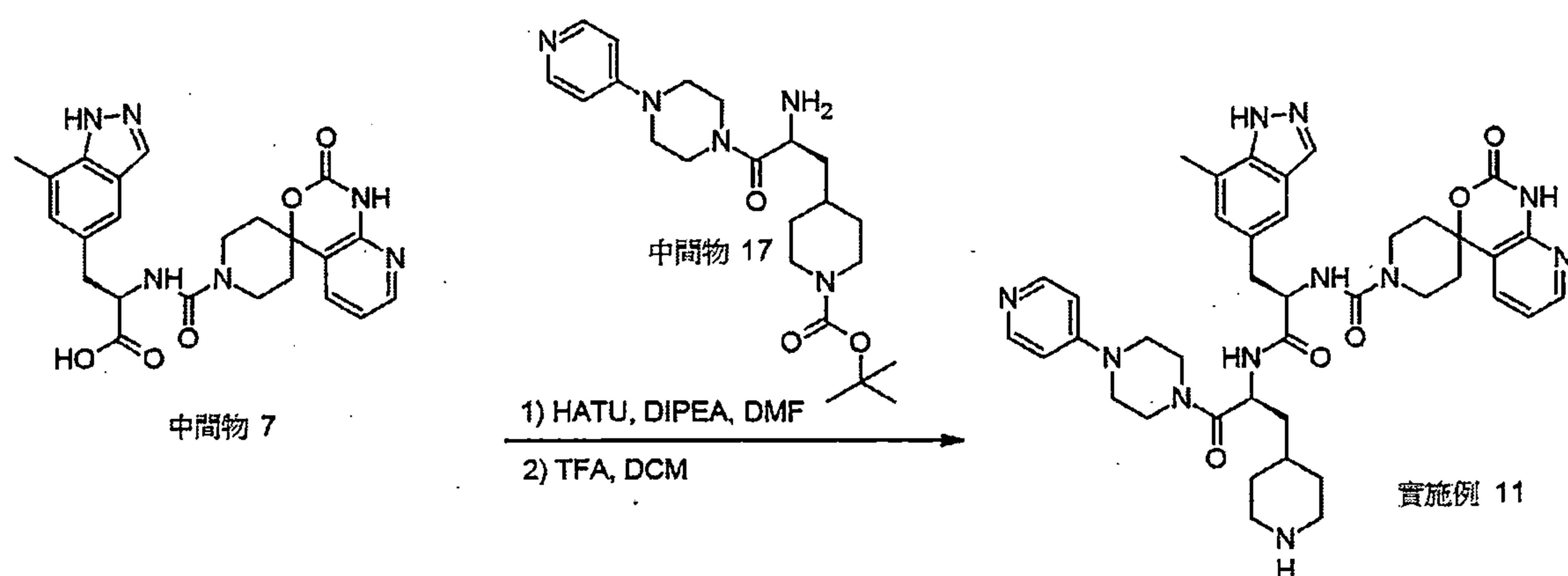
實施例之合成

【0076】 如由以下實施例之製備例示的用於經由醯胺偶合(與在適當時去保護)來製備實施例的典型程序。

程序 1：

實施例 11 ,N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-呋唑-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(哌

啖-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)丙-2-基]-2'-側氧基-1',2'-二
氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啉]-1-甲醯胺。



【0077】 步驟 1：將 HATU (4.57 g, 12.0 mmol) 添加至(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-{[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啉]-1-基)羰基]胺基}丙酸 (中間物 7, 4.65 g, 10.0 mmol) 於 DMF (150 mL) 中的溶液，接著於 15 min 後添加 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (中間物 17, 4.60 g, 11.0 mmol) 與 DIPEA (6.86 mL, 40.1 mmol)。於 rt 下攪拌混合物共 17 h，之後添加 H₂O (600 mL)。藉由過濾分離所得的沈澱物，以 H₂O 洗滌，並溶解於小量的 MeOH 中。以甲苯共蒸發兩次產生了粗 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-{[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-{[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啉]-1-基)羰基]胺基}丙基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (7.82 g)，其不經進一步純化就被用於下一個步驟。使用此方法製備第二批次的材料 (3.53 g)。

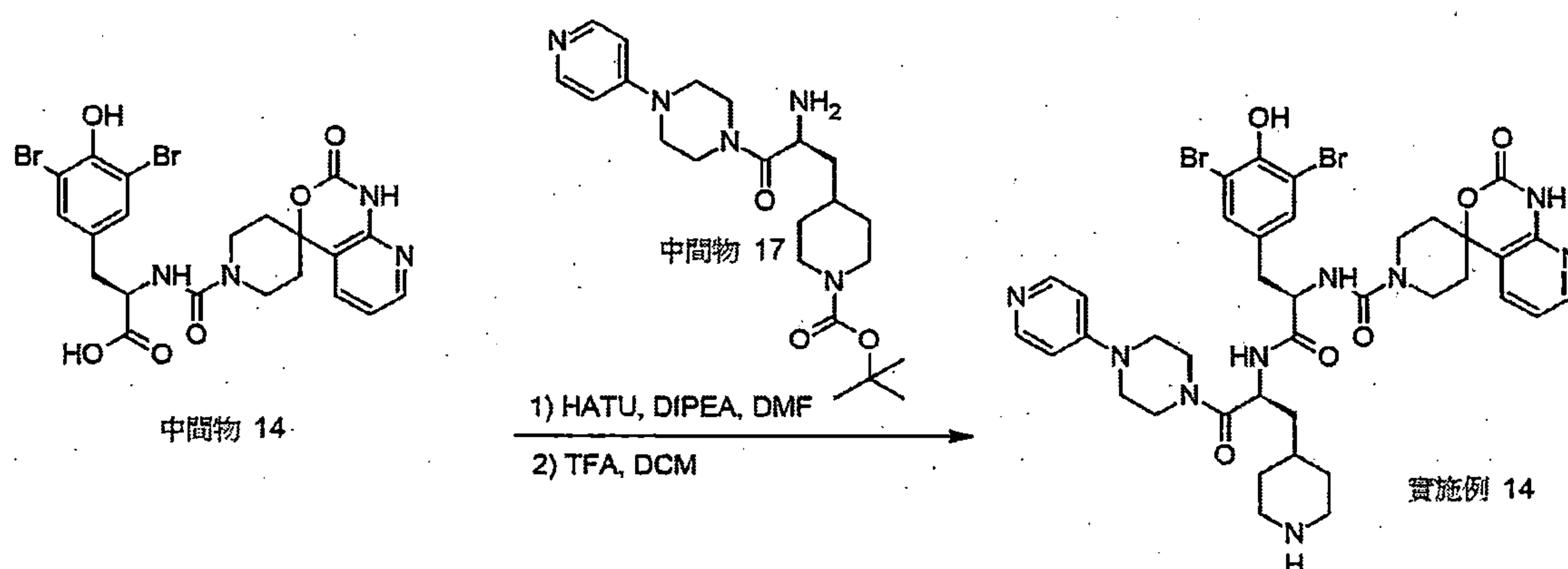
LCMS (方法 D)：m/z 864.7 (ES⁺)，於 0.88 min。

【0078】 步驟 2：將 TFA (31 mL) 添加至 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-{[(2*R*)-3-(7-

甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-1-基)羰基]胺基}丙基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (步驟 1, 批次 1, 7.82 g) 於 DCM (150 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌溶液共 1 h。添加甲苯 (50 mL) 並在真空內濃縮混合物。添加 DCM (200 mL) 與 H₂O (50 mL) 並以 2M (aq) NaOH 溶液將 pH 調整至大約 12。分離各相並以 DCM/異丙醇 (1:1, 5 x 200 mL) 萃取水層。在真空內濃縮組合的有機相。藉由梯度快速管柱色層分離法純化, 以於 DCM 中的 0-100% (DCM/MeOH/7N NH₃, 於 MeOH 中 (4:1:0.4)) 洗提產生了標題化合物。使用此方法從步驟 1, 批次 2 材料製備一第二批次的標題化合物。將來自兩個批次的經純化的標題化合物組合在一起, 溶解於 DCM、MeOH 與二異丙基醚之混合物中, 音波振動處理並在真空內濃縮以產生標題化合物 (5.30 g, 6.94 mmol)。

數據於表 2 中。

實施例 14, 3,5-二溴基-*N*α-[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-1-基)羰基]-*N*{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-D-酪胺醯胺。



【0079】 步驟 1) 於 rt 下將 HATU (7.84 g, 20.6 mmol) 與 3,5-二溴基

-*N*[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔吡]-1-基)羰基]-*D*-酪胺酸(中間物 14, 10.0 g, 17.2 mmol) 於 DMF (75 mL) 中的溶液攪拌共 30 min, 之後添加 *tert*-丁基 4-[(2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)嘔吡-1-基]丙基]哌啶-1-甲酸酯(中間物 17, 7.72 g, 18.5 mmol) 與 DIPEA (11.8 mL, 68.8 mmol)。於 rt 下攪拌反應混合物過夜, 之後添加冷 H₂O (500 mL)、飽和水性 NaHCO₃ 與 DCM (200 mL)。分離各相並以 DCM (3 x 200 mL) 萃取水相。以鹵水 (200 mL) 洗滌組合的有機相, 在真空內濃縮, 並以甲苯共蒸發。藉由梯度快速管柱色層分離法純化, 以於 DCM 中的 0-100% 溶劑 B 洗提 (其中溶劑 B = DCM/MeOH/7N NH₃, 於 MeOH 中 (90:9:1.5)) 產生了呈白色固體的 3,5-二溴基-*N*α-[(2*S*)-3-[1-(*tert*-丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1-側氧基-1-[4-(吡啶-4-基)嘔吡-1-基]丙-2-基]-*N*[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔吡]-1-基)羰基]-*D*-酪胺醯胺 (9.7 g, 9.86 mmol)。

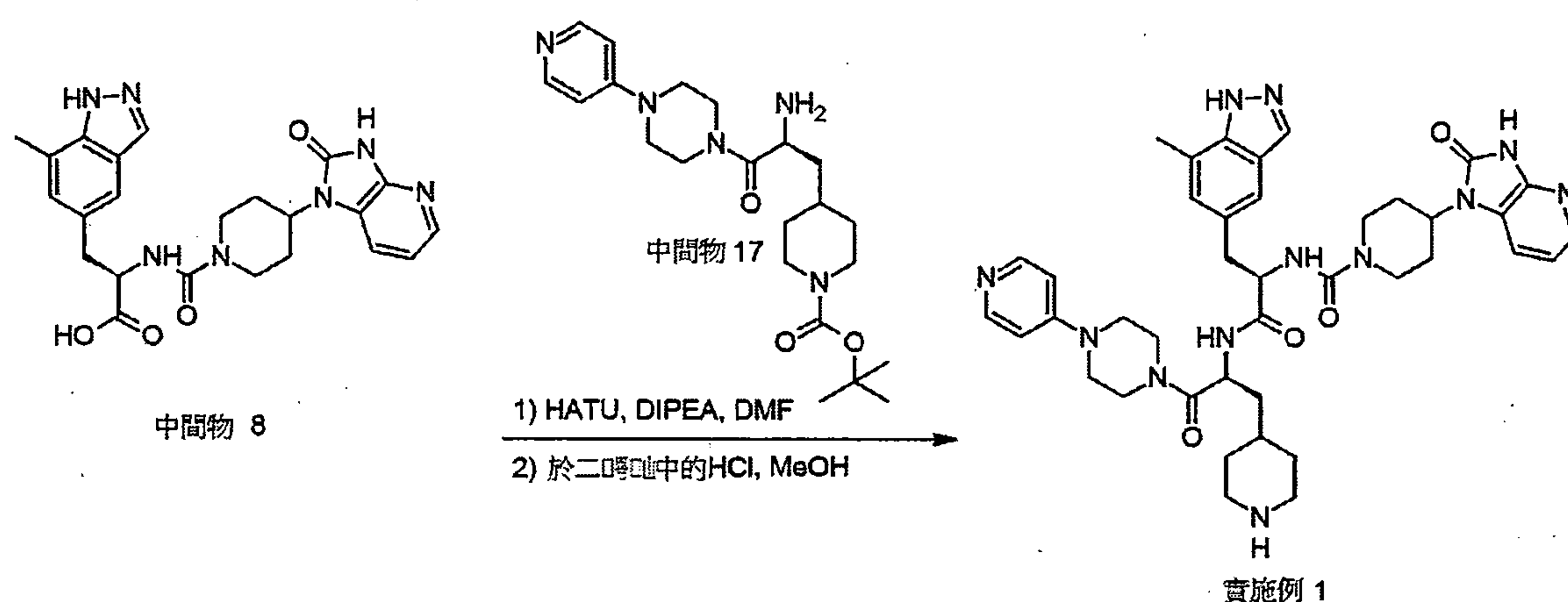
LCMS (方法 D): *m/z* 984.5 (ES⁺), 於 0.78 min。

【0080】 步驟 2: 將 3,5-二溴基-*N*α-[(2*S*)-3-[1-(*tert*-丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1-側氧基-1-[4-(吡啶-4-基)嘔吡-1-基]丙-2-基]-*N*α-[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔吡]-1-基)羰基]-*D*-酪胺醯胺 (9.7 g, 9.86 mmol) 溶解於 DCM 中 (70 mL), 冷卻至 0°C, 並逐滴添加 TFA (15 mL)。於 rt 下攪拌混合物共 10 min, 之後添加甲苯 (50 mL) 並在真空內濃縮。添加 DCM (200 mL) 與 H₂O (100 mL), 以 2N NaOH 水溶液將 pH 調整至大約 10。藉由過濾分離所得的沈澱物, 溶解於 DCM/MeOH (1:1, 300 mL) 中, 在真空內濃縮, 並以 MeOH 與甲苯共蒸發數次。自 MeOH/甲基 *tert*-丁基醚研製產生了標題化合物 (5.30 g, 6.00 mmol)。

數據於表 2 中。

程序 2：

實施例 1，N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(吡啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基)胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺。



【0081】 步驟 1：將 DIPEA (0.12 mL, 0.66 mmol) 添加至 HATU (99 mg, 0.22 mmol)、(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸 (中間物 8, 100 mg, 0.22 mmol) 與 *tert*-丁基 4-((2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基)哌啶-1-甲酸酯 (中間物 17, 92 mg, 0.22 mmol) 於 DMF (2 mL) 中的溶液並於 rt 下攪拌反應混合物共 10 d，之後在真空內濃縮以產生粗 *tert*-丁基 4-((2*S*)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙基)哌啶-1-甲酸酯 (190 mg, 黏滯的棕色油)，其不經純化就被用於隨後的步驟中。

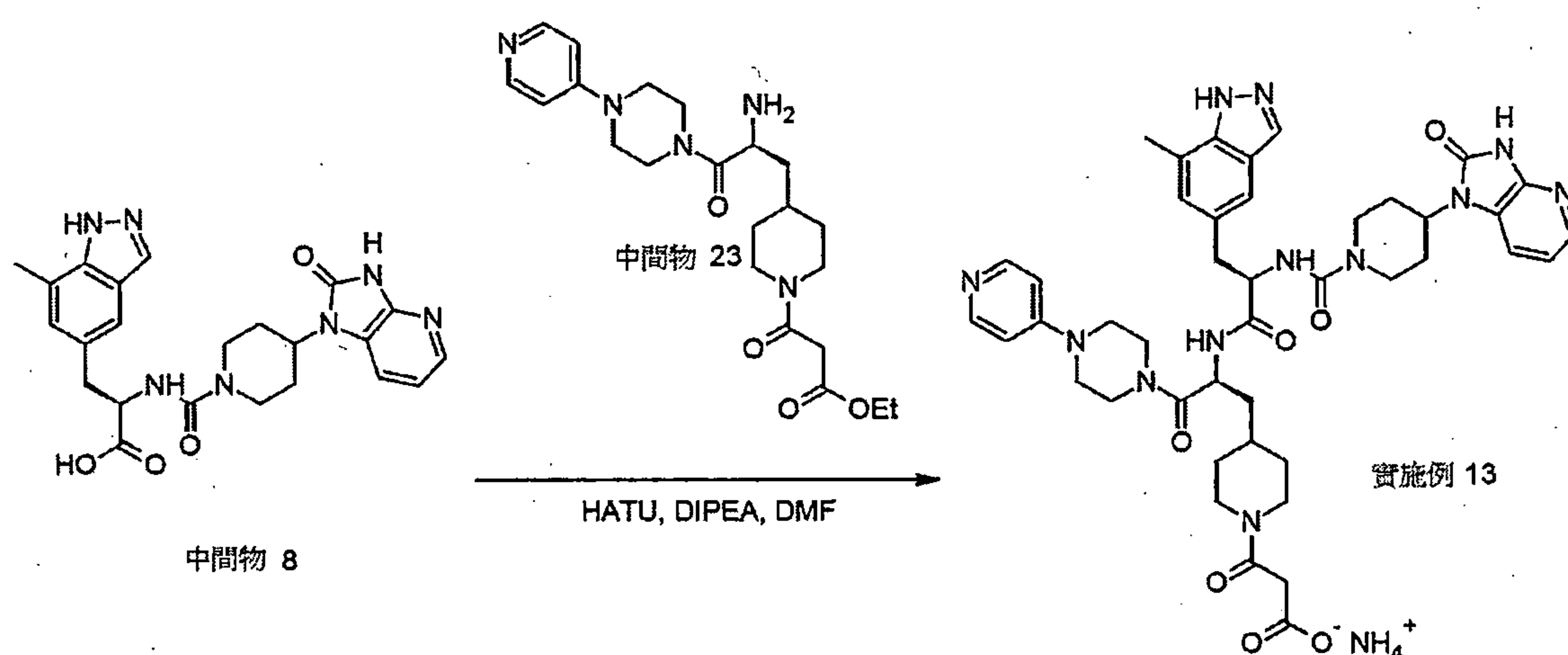
LCMS (方法 C)： m/z 863.5 (ES^+)，於 1.89 min。

【0082】 步驟 2：將粗 *tert*-丁基 4-{(2*S*)-2-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙醯基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯 (190 mg) 溶解於 MeOH (5 mL) 中並添加在二噁喃中的 HCl (4M, 5.0 mL, 20.0 mmol)。於 rt 下攪拌反應混合物共 2 h，之後在真空內濃縮。藉由製備性逆相 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini-NX 5 μ m C18 管柱, 100 x 30 mm, 以 15 至 90% MeCN/溶劑 B 於 26 min 的期間以 30 mL/min 洗提[其中溶劑 B 係 0.2%的 (28% NH₃/H₂O), 於 H₂O 中]與藉由於 205 nm 下監視來收集流份) 產生了呈米色固體的實施例 1 (25 mg, 0.03 mmol)。

數據於表 2 中。

程序 3：

實施例 13，3-(4-{(2*S*)-2-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙醯基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸，銨鹽。



【0083】 步驟 1：於 rt 下攪拌 DIPEA (0.27 mL, 1.52 mmol)、HATU (172 mg, 0.45 mmol)、(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-2,3-二

氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙酸 (中間物 8, 176 mg, 0.38 mmol) 與乙基 3-(4-((2*S*)-2-胺基-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸酯(中間物 23, 194 mg, 0.45 mmol) 於 DMF (10 mL) 中的混合物過夜, 之後在真空內濃縮。通過 SiO₂ 之短栓過濾粗材料, 以 MeOH 洗提, 之後藉由製備性 HPLC 進一步純化 (Phenomenex Gemini-NX 5μm C18 管柱, 100 x 30 mm, 以 15 至 35% MeCN/溶劑 B 在 12.5 min 的期間以 30 mL/min 洗提[其中溶劑 B 係 0.2%的 (28% NH₃/H₂O), 於 H₂O 中], 藉由於 205 nm 下監視來收集流份)。在純化期間, 觀察乙基酯之切下。將含羧酸流份組合在一起並添加至 10 mL 的濃縮氨水, 並使混合物維持在 rt 下過夜, 之後在真空內濃縮以產生呈無色固體的標題化合物 (10 mg, 0.01 mmol)。

數據於表 2 中。

【0084】 藉由以上程序製備的進一步實施例係於表 2 中詳細說明。

實施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
1	N-[(2R)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺	8、17 程序 2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 1.02-1.32 (m, 3H), 1.34-1.61 (m, 3H), 1.66-1.84 (m, 3H), 1.86-1.93(m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.25-4.42 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 3H),	m/z 763.2 (ES+) , 於 1.10 min , 95%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			3.84-3.93 (m, 2H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 6.96 (dd, J=8.0, 5.3, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.8, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H) (5 個可 交換的質子未觀察到)	
2	<i>tert</i> - 丁 基 4-{(2 <i>S</i>)-2-{[(2 <i>R</i>)-3- (7- 甲 基 -1 <i>H</i> - 吲 唑 -5- 基)-2-({[4-(2- 側 氧基-1,2-二氫喹啉	9、17 程序 1，步 驟 1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ : ppm 0.73-1.04 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 9H), 1.55-1.80 (m, 6H), 2.45 (s,	m/z 871.5 (ES ⁻), 873.5 (ES ⁺) , 於 2.54 min , 96%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
	-3-基)哌啶-1-基]羰 基 } 胺基)丙醯基] 胺 基 }-3- 側 氧 基 -3-[4-(吡 啶 -4- 基) 哌 咩-1- 基]丙 基 } 哌啶-1-甲酸酯		3H), 2.57-2.75 (m, 4H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 4H), 3.36-3.59 (m, 4H), 3.61-3.93 (m, 3H), 4.05 (d, J=12.5, 2H), 4.27-4.49 (m, 1H), 4.82 (q, J=7.3, 1H), 6.58 (d, J=8.6, 1H), 6.77 (d, J=6.2, 2H), 7.13 (t, J=8.2, 2H), 7.25 (d, J=8.2, 1H), 7.35-7.53 (m, 3H), 7.60 (d, J=7.8, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.12 (d, J=5.9, 2H), 8.33 (d, J=9.0, 1H), 11.75 (s, 1H), 13.00 (s,	

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			1H)	
3	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-3-(7- 甲 基 -1 <i>H</i> -呋唑-5- 基)-1- 側氧基-1-((2 <i>S</i>)-1- 側氧基-3-(哌啶-4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4- 基)哌啶-1-基]丙-2- 基 } 胺 基) 丙 -2- 基]-4-(2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 喹 啉 -3- 基)哌啶-1-甲醯胺	9 、 17 程序 1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : ppm 1.00-1.32 (m, 4H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 3H), 1.84 (d, J=13.7, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.78-3.07 (m, 3H), 3.07-3.27 (m, 3H), 3.75-3.93 (m, 6H), 3.93-4.14 (m, 2H), 4.17-4.45 (m, 1H), 4.81 (q, J=7.8, 1H), 6.59 (d, J=8.2, 1H), 7.00-7.22 (m, 4H), 7.25 (d, J=7.8, 1H),	m/z 771.6 (ES ⁻), 773.5 (ES ⁺) , 於 2.88 min , 96%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			7.35-7.55 (m, 3H), 7.59 (d, J=7.4, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07-8.37 (m, 3H), 8.42 (d, J=8.6, 2H), 11.75 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)	
4	<i>N</i> -(2 <i>R</i>)-3-(7- 甲 基 -1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基 } 胺 基) 丙 -2-基]-4-(2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 喹 啉 -3-基)哌啶-1-甲醯胺	9、19 程序 1，步驟 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 0.89 (t, J=7.4, 3H), 0.98-1.21 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 1H), 1.37-1.52 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H),	m/z 815.6 (ES ⁺) , 於 3.32 min , 95%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			2.98-3.06 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.63 (t, J=7.8, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H) (4 個可交換的質子 未觀察到)	

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
5	3,5- 二 溴 基 - <i>N</i> α-[4-(2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 喹 啉 -3-基)哌啶-1-基]羰 基 }- <i>N</i> -(2 <i>S</i>)-1- 側 氧 基 -3-(哌 啶 -4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4- 基)哌啶-1-基]丙-2- 基}-D-酪胺醯胺	10、17 程序 1	(400 MHz, MeOD) δ : ppm 1.25-1.54 (m, 5H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 3H), 2.04 (d, J=13.3, 1H), 2.76-3.09 (m, 7H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.80-4.04 (m, 4H), 4.04-4.21 (m, 2H), 4.43 (t, J=7.8, 1H), 7.14 (d, J=7.4, 2H), 7.25 (t, J=7.6, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.50 (t, J=7.4, 1H), 7.64-7.79 (m, 2H), 8.14 (d, J=7.4, 2H) (5個可交換的	m/z 891.4、 893.2、895.3 (ES ⁺)，於 2.20 and 2.44 min， 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			質子未觀察到)	
6	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-3-(7- 甲 基 -1 <i>H</i> -呋唑-5-基)-1- 側氧基-1-((2 <i>S</i>)-1- 側氧基-3-(1-戊醯 基 哌 啶 -4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4- 基)哌啶-1-基]丙-2- 基) 胺 基) 丙 -2- 基]-4-(2- 側 氧 基 -1,2- 二 氫 喹 啉 -3- 基)哌啶-1-甲醯胺	9、20 程序 1，步 驟 1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 0.78-1.11 (m, 6H), 1.14-1.61 (m, 13H), 1.63-1.82 (m, 3H), 2.12-2.34 (m, 3H), 2.63-3.10 (m, 7H), 3.35-3.85 (m, 7H), 3.90-4.48 (m, 4H), 4.70-4.91 (m, 1H), 6.52-6.91 (m, 3H), 7.06-7.33 (m, 3H), 7.36-7.69 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.34 (d, J=8.9, 1H), 11.58-11.94 (m, 1H),	m/z 857.7 (ES ⁺) , 於 1.76 min , 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			12.81-13.16 (m, 1H)	
7	<i>N</i> -(2 <i>R</i>)-1-(({2 <i>S</i>)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-1-側氧基-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1-側氧基丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲醯胺	9、21 程序 1，步驟 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 1.00-1.22 (m, 5H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 4H), 1.64-1.91 (m, 5H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.79-3.08 (m, 7H), 3.11-3.25 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.47-3.69 (m, 4H), 3.83-3.91 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.59-4.64 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 7.14 (s,	m/z 801.6 (ES ⁺) , 於 1.88 , 95%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H) (4 個可交換的質子 未觀察到)	
8	3,5- 二 溴 基 - <i>N</i> α-{[4-(2- 側 氧 基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪 唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1- 基)哌啶-1-基]羰 基 }- <i>N</i> -(2 <i>S</i>)-1- 側 氧 基 -3-(哌 啶 -4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4- 基)哌啶-1-基]丙-2-	11、17 程序 1	(400 MHz, MeOD) δ : ppm 1.26-1.51 (m, 5H), 1.51-1.72 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.08-2.38 (m, 2H), 2.79-3.05 (m, 5H), 3.33-3.42 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 1H),	m/z 882.5、 884.2 (ES ⁺)，於 2.47 min， 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
	基}-D-酪胺醯胺		3.64-3.79 (m, 3H), 3.81-4.05 (m, 4H), 4.17 (d, J=12.9, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.07 (dd, J=7.8, 5.5, 1H), 7.14 (d, J=7.4, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.95 (d, J=4.3, 1H), 8.14 (d, J=7.4, 2H)	
9	3,5- 二 溴 基 -N α -{[4-(2- 側 氧 基-1,4-二氫喹唑啉 -3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1- 基] 羰 基 }-N-{(2 <i>S</i>)-1- 側 氧 基 -3-(哌 啶 -4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4-	12、17 程序 1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ : ppm 0.68-0.78 (m, 1H), 0.85-1.04 (m, 1H), 1.07-1.18 (m, 1H), 1.21-1.39 (m, 2H), 1.39-1.60 (m, 5H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.86-2.14 (m, 2H),	m/z 894.4、 896.5、898.4 (ES ⁺)，於 2.26 與 2.47 min，100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
	基)哌吡-1-基]丙-2- 基}-D-酪胺醯胺		2.53-2.86 (m, 6H), 2.87-3.12 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 3H), 3.75-3.96 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.11-4.33 (m, 3H), 4.72-4.82 (m, 1H), 6.52 (t, J=8.6, 1H), 6.78 (td, J=7.4, 16.8, 4H), 7.00-7.18 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.88 (d, J=7.8, 1H), 7.99-8.06 (m, 1H), 8.07-8.25 (m, 2H), 9.16 (s, 1H)	
10	<i>N</i> -(2 <i>R</i>)-3-(7- 甲 基 -1 <i>H</i> -吡啶-5- 基)-1-	13、17	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : ppm 1.12-1.57 (m,	m/z 774.7 (ES ⁺), 776.6

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
	側氧基-1-(({2 <i>S</i>)-1- 側氧基-3-(哌啶-4- 基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啶-1-基]丙-2- 基}胺基)丙-2- 基]-4-(2-側氧基 -1,4-二氫喹啉 -3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1- 甲醯胺	程序 1	8H), 1.66 (d, J=12.5, 1H), 1.85 (d, J=12.5, 1H), 2.52-2.78 (m, 4H), 2.89 (t, J=10.9, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.61 (d, J=5.1, 4H), 3.72-3.90 (m, 4H), 3.91-4.13 (m, 4H), 4.14-4.37 (m, 3H), 4.78-4.92 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.8, 1H), 6.74 (d, J=7.8, 1H), 6.85 (t, J=7.4, 1H), 7.03 (d, J=7.0, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.9, 3H), 8.43 (d, J=8.6,	(ES ⁺) , 於 3.62 min , 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			1H), 8.55 (d, J=9.0, 1H), 9.21 (s, 1H), 13.53 (br s, 1H)	
11	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-3-(7- 甲 基 -1 <i>H</i> -呋唑-5-基)-1- 側氧基-1-((2 <i>S</i>)-1- 側氧基-3-(哌啶-4- 基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啶-1-基]丙-2- 基}胺基)丙-2- 基]-2'-側氧基-1',2'- 二氫-1 <i>H</i> -螺[哌啶 -4,4'- 吡 啶 并 [2,3- <i>d</i>][1,3]嘮啡]-1- 甲醯胺	7、17 程序 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 1.06-1.20 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 5H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.02 (dd, J=13.8, 9.2, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 3H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.83-3.99 (m, 4H), 4.63	m/z 762.8 (ES ⁺), 764.7 (ES ⁺) , 於 3.41 min , 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			(dd, J=9.0, 6.8, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.06 (dd, J=7.7, 5.0, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.17-8.20 (m, 1H) (5 個可 交換的質子未觀察到)	
12	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-1-({(2 <i>S</i>)-3- {1-[2-(二甲基胺 基)乙基]哌啶-4- 基}-1-側氧基 -1-[4-(吡啶-4-基) 哌啶-1-基]丙-2- 基}胺基)-3-(7-甲	8、22 程序 1，步 驟 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 0.98-1.22 (m, 3H), 1.37-1.51 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 6H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.42-2.54 (m, 7H),	m/z 835.7 (ES+) , 於 3.19 , 95%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
	基 -1 <i>H</i> - 呋 啞 -5- 基)-1-側氧基丙-2- 基]-4-(2- 側 氧 基 -2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪啞 并 [4,5- <i>b</i>] 吡 啞 -1- 基)哌啞-1-甲醯胺		2.78-2.93 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 3H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.12-4.16 (m, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.60 (t, J=7.8, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.97 (dd, J=7.8, 5.1, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J=7.8, 1.2, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.1, 1.2, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08-8.19 (m, 2H) (4 個可	

67

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			7.90-7.93 (m, 1H) (8 個可 交換的質子未觀察到)	
14	3,5- 二 溴 基 - <i>N</i> α-[(2'- 側 氧 基 -1',2'- 二 氫 -1 <i>H</i> - 螺 [哌啶-4,4'-吡啶并 [2,3- <i>d</i>][1,3]嘮吡]-1- 基) 羰 基]- <i>N</i> -(2 <i>S</i>)-1-側氧 基 -3-(哌 啶 -4- 基)-1-[4-(吡 啶 -4- 基)哌吡-1-基]丙-2- 基}-D-酪胺醯胺	14、17 程序 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ : ppm 0.96-1.20 (m, 5H), 1.23-1.48 (m, 3H), 1.58 (ddd, J=14.3, 9.6, 4.3, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.80-2.06 (m, 5H), 2.62 (td, J=12.7, 3.1, 1H), 2.77-2.99 (m, 3H), 3.45-3.64 (m, 4H), 3.81-4.04 (m, 4H), 4.48 (dd, J=9.4, 7.0, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.56	m/z 884.5 (ES+) , 於 2.27 min , 100%

實 施 例 編 號	名稱	中間物 ／程序	¹ H NMR	LCMS 數據 (方法 A)
			(dd, J=7.6, 1.8, 1H), 8.11-8.20 (m, 3H) (2個質 子被溶劑波峰遮掩，5個 可交換的質子未觀察 到)	

生物與生物物理學方法

【0085】 選殖、桿狀病毒生產、Sf21 細胞之大規模感染與膜製備。

將人類類抑鈣素受體受體（CRLR）與人類 RAMP1 選殖至 Invitrogen（ThermoFisher Scientific，UK）之 pFastBac 雙重表現載體中。CRLR／RAMP1 DNA 之轉位係使用 Invitrogen 之 Bac 至 Bac 桿狀病毒表現系統執行。藉由以桿粒（bacmid）DNA 使用 Cellfectin® II 轉染試劑（ThermoFisher Scientific，UK，目錄編號 10362-100）轉染 SF9 細胞來生產 P0 桿狀病毒。於 P0 生產後，接著生產 P1 病毒以準備好用於大規模感染與膜製備。將 Sf21 細胞生長在以 10%經熱失活的 FBS 與 1% Pen／Strep 補充的表現培養基 ESF921（Expression Systems，USA，目錄編號 96-001-01）中並於 2.5x10⁶個細胞/mL 的細胞密度以及 2 的 MOI 下感染。在 48 h 的期間於設在 27°C 下的震盪培養箱中進行表

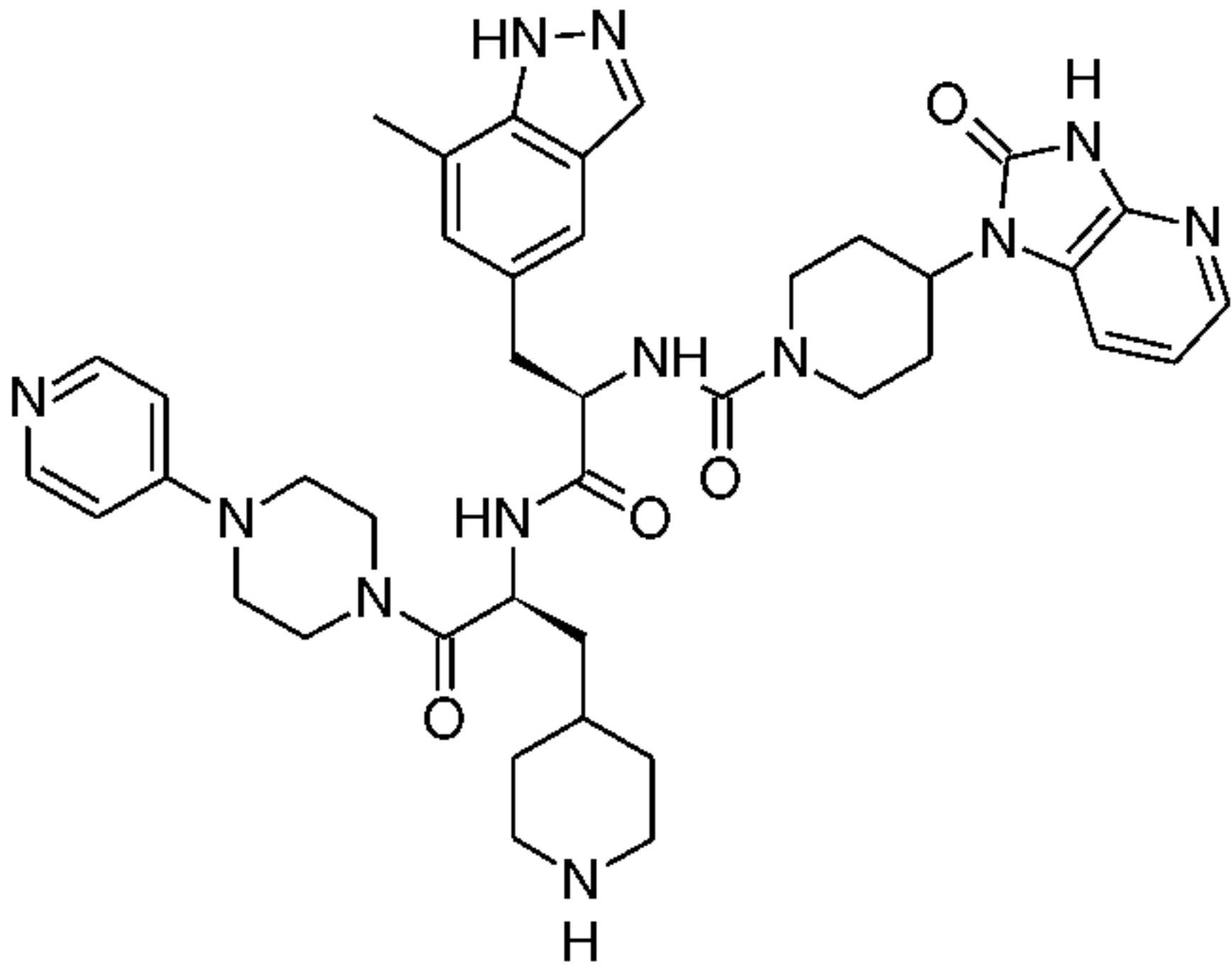
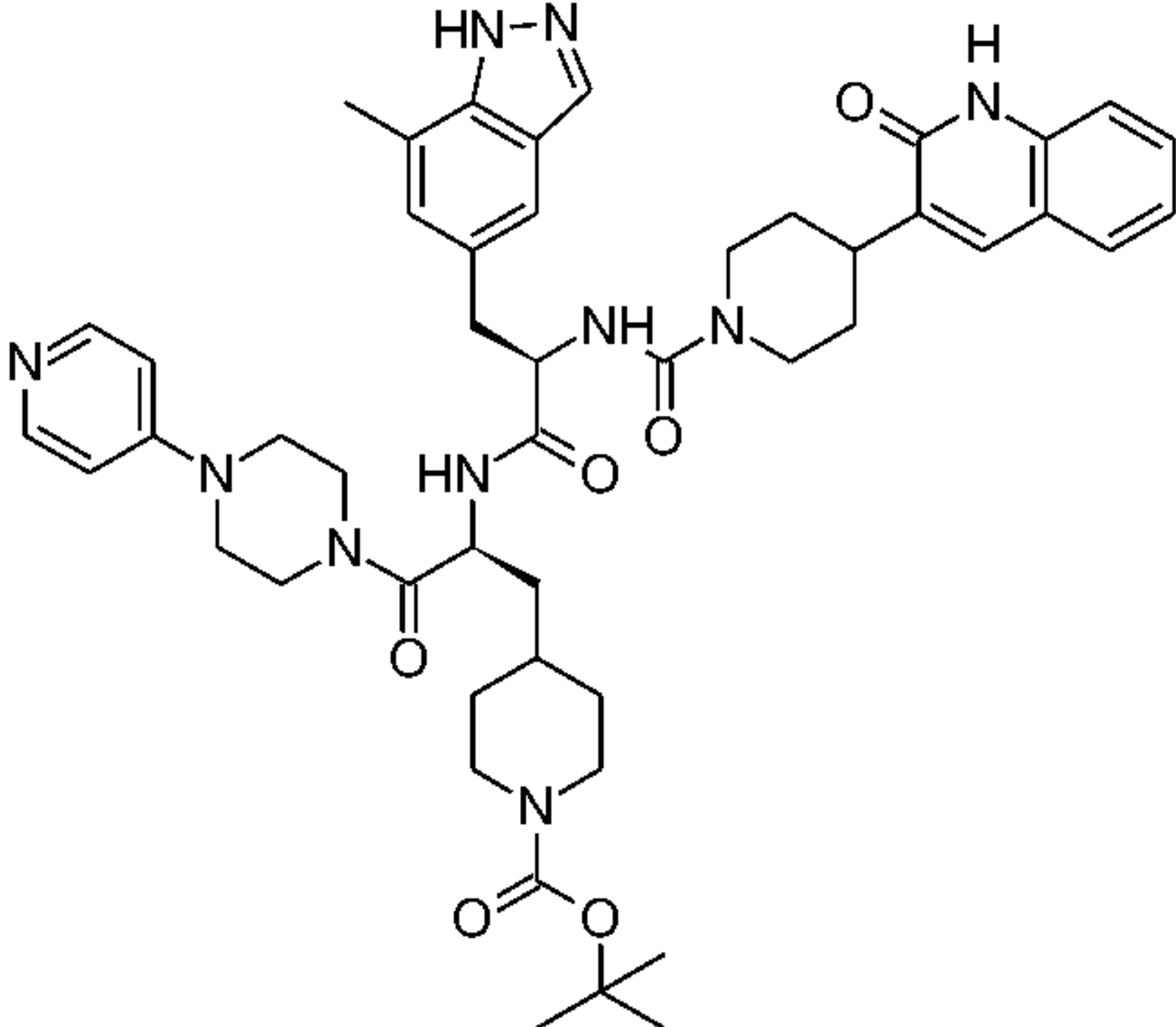
現。於 4°C 下於 2,500 rcf 下離心細胞培養物共 10 min。將沈澱小丸再懸浮於以 Roche 之完全無 EDTA 蛋白酶抑制劑混合錠（Roche Applied Sciences，目錄編號 05056489001）、1 mM PMSF 與 1 mM EDTA 補充的冷 PBS 中。接著於 4°C 下於 3,273 rcf 下離心經再懸浮的細胞糊漿共 12 min。丟棄上清液並將沈澱小丸冷凍於 -80°C 下。將來自 4 L 培養物的細胞沈澱小丸再懸浮於含有 50 mM Hepes pH 7.5、150 mM NaCl、8 個 Roche 無 EDTA 蛋白酶抑制劑混合錠與 1 mM PMSF 的緩衝液中。將懸浮液放置於 rt 下攪拌共 1 h 並接著使用 VDI 25（VWR，USA）均質機於 9,500 rpm 下均質化共 90 s。接著使用氣動式微流化處理器 M-110L（Microfluidics，USA）溶胞細胞。於溶胞後，於 9,500 rpm 下均質化混合物共 90 s 並接著於 335 rcf 下離心共 10 min。接著進一步於 42,000 rpm 下超高速離心上清液共 90 min。於超高速離心後，丟棄上清液並將沈澱小丸再懸浮於 50 mL（對各 2 L 培養物各 25 mL）含有 50 mM Hepes pH 7.5、150 mM NaCl、3 個 Roche 無 EDTA 蛋白酶抑制劑混合錠與 1 mM PMSF 的緩衝液中。接著於 9,500 rpm 下均質化懸浮液共 90 s。接著將所得的膜儲存於 -80°C 下。

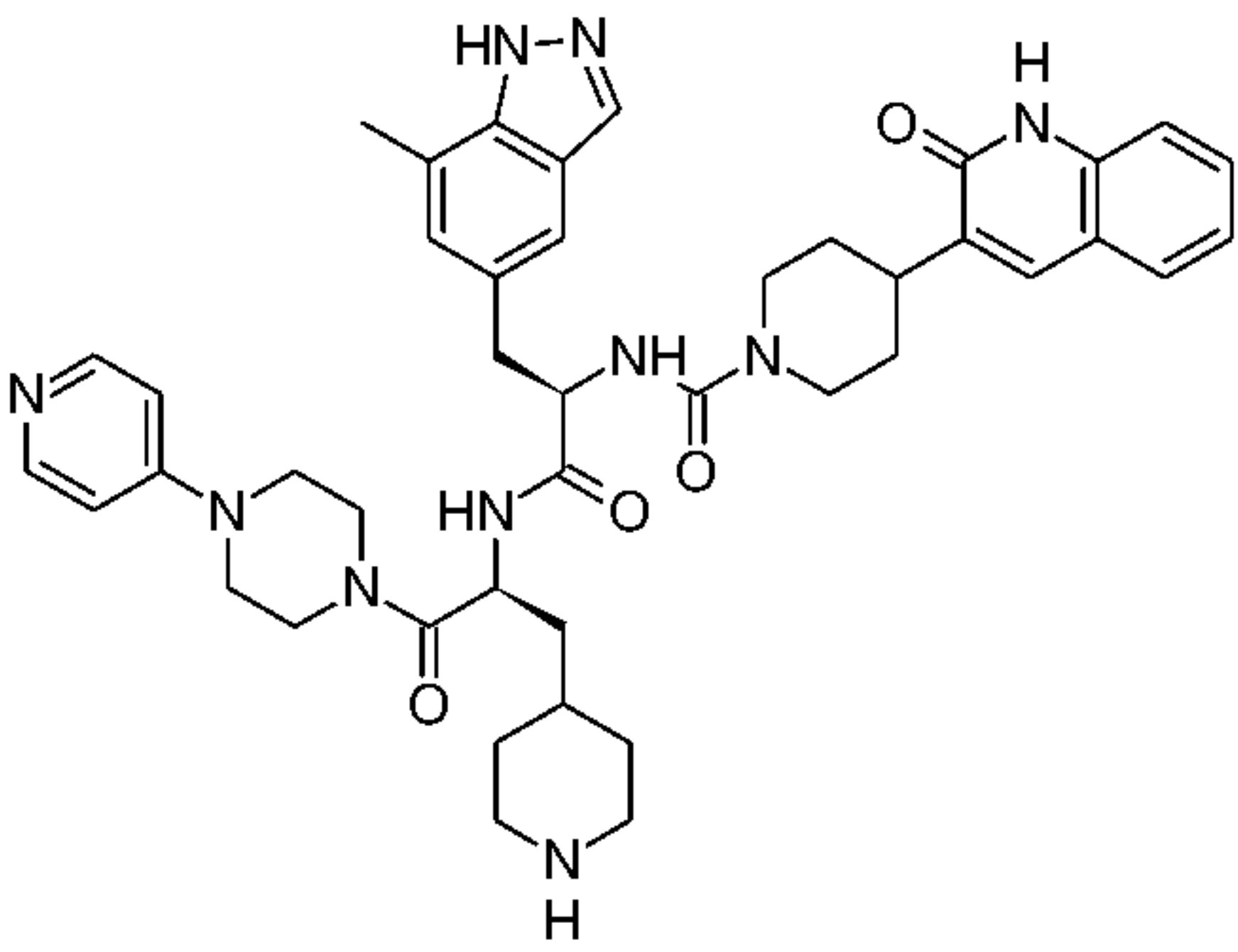
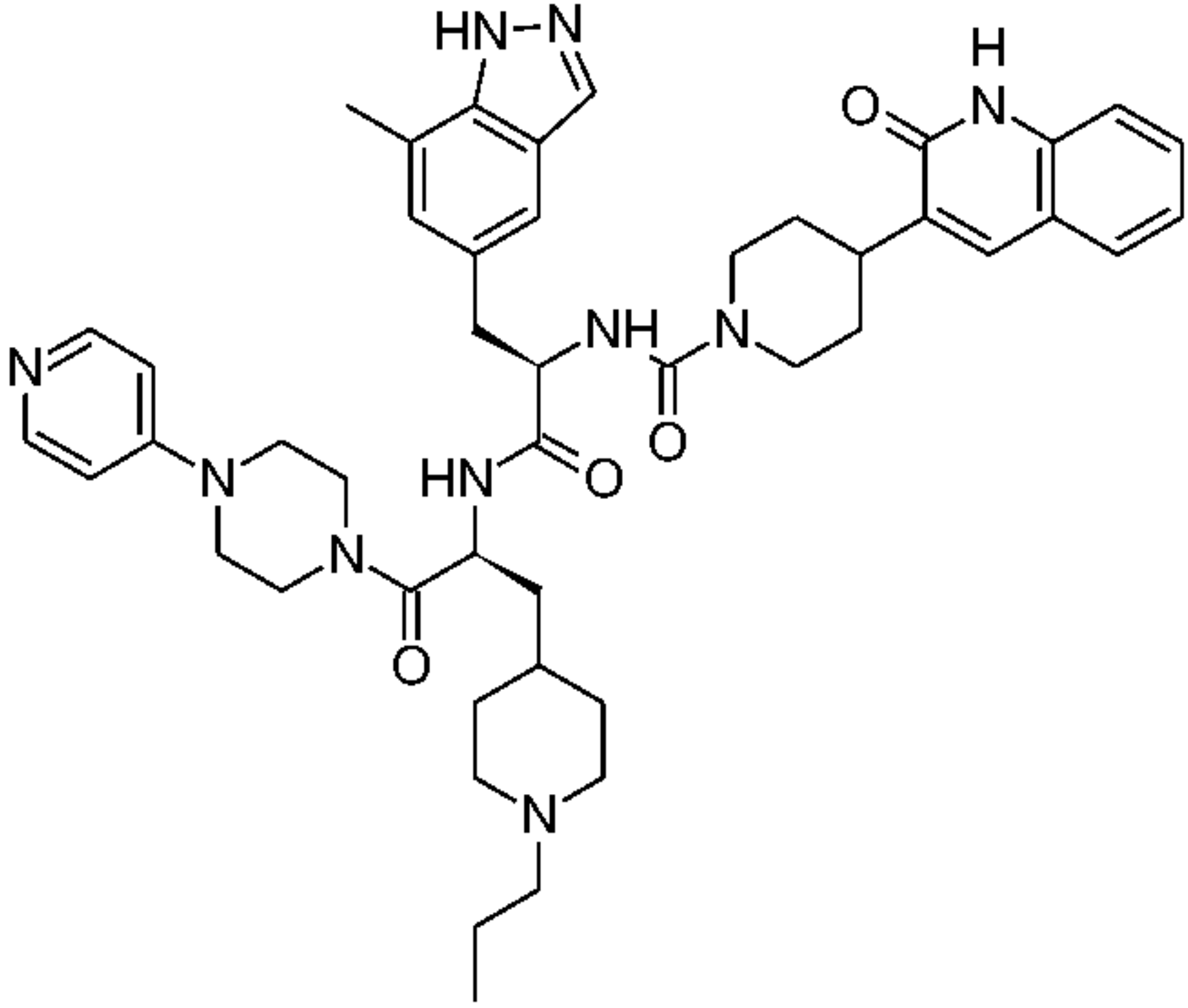
【0086】 放射性配體結合分析。將於昆蟲 Sf21 細胞膜均質物中表現的人類 CGRP 受體（由 CRLR 與 RAMP1 組成）再懸浮於結合緩衝液（10 mM HEPES，pH 7.4、5 mM MgCl₂、0.2% BSA）中至每槽孔 0.6 μg 蛋白質的最終分析濃度。藉由於 rt 下添加各種各樣的濃度的 ³H-telcagepant（Ho 等人, The Lancet, 2008, 372, 2115）（於 250 μL 的總反應體積）共 60 min 來測定飽和等溫線。於培養最後，以 Tomtec 細胞收集器將膜過濾至 unifilter（其為有結合在其上的以 0.5% PEI 預先培養的 GF/B 濾紙的 96 槽孔白色微量盤）上並以

蒸餾水洗滌 5 次。在 10 nM MK-3207 氫氧化物 (CAS 編號 957116-20-0) 的存在下測量非專一性結合 (NSB)。在添加 50 μ L 的閃爍液後，在 microbeta 計數器上計數濾紙上的放射活性 (1 min)。對於抑制實驗，以 0.5 nM ^{3} H-telcagepant 與 10 種濃度的抑制性化合物 (0.001-10 μ M) 培養膜。自抑制曲線衍生 IC_{50} 值並使用 Cheng-Prusoff 等式 (Cheng 等人, Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108) 計算親和力常數 (K_i) 值。一些本發明之化合物之 pK_i 值 (其中 $pK_i = -\log_{10} K_i$) 係於以下列表顯示。

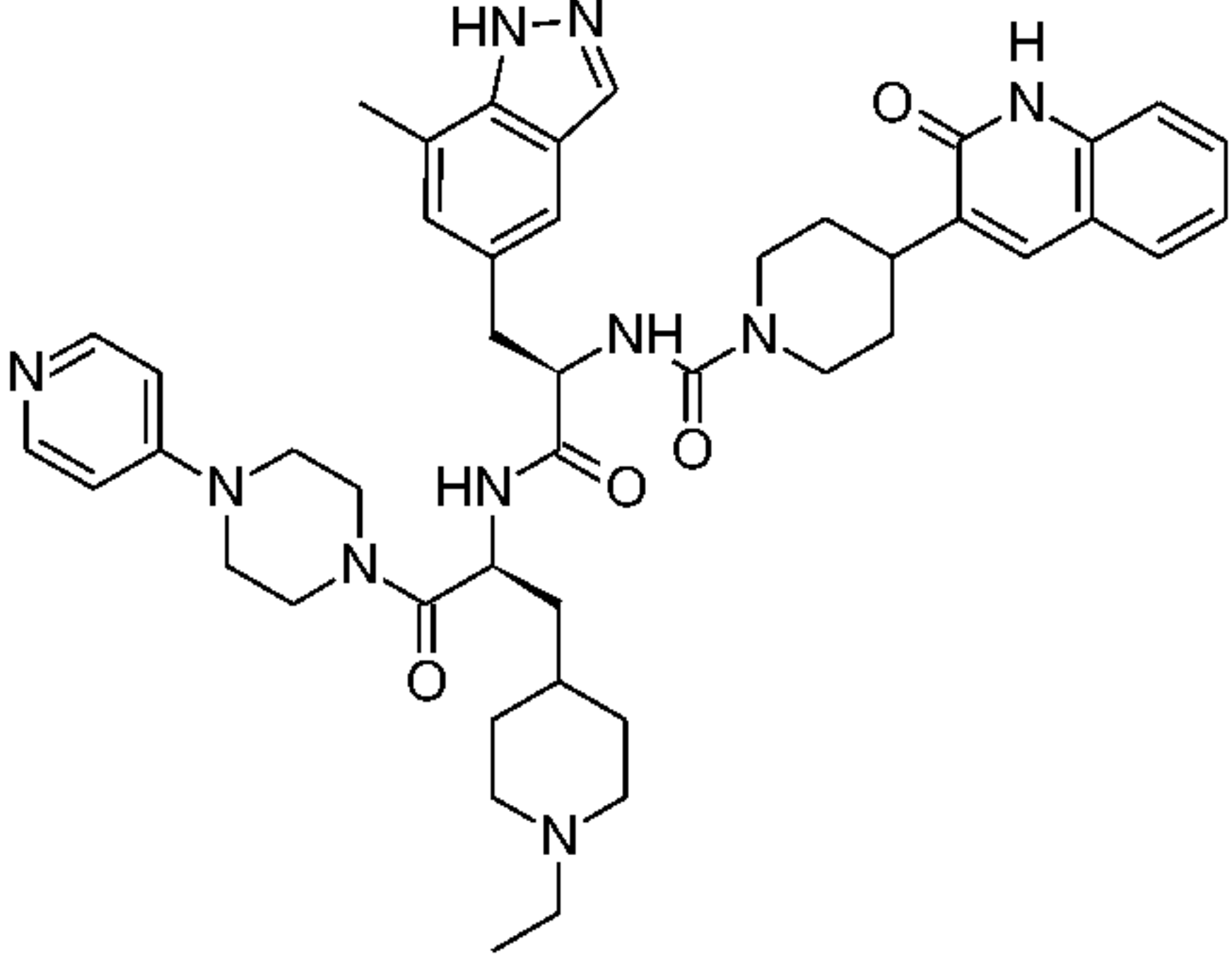
【0087】 cAMP 功能性分析。使用均相時間分辨螢光 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, HTRF) cAMP dynamic-2 分析 (Cisbio, 法國) 測定於受體活化後的 cAMP 生產。以 12,500 個細胞/槽孔的密度將內生性表現人類 CGRP 受體的人類神經胚細胞瘤細胞系 SK-N-MC 種於實心壁 96 槽孔半面積盤 (Costar, 目錄編號 3688, Corning Life Sciences, 德國) 中。在於 37°C 下培養 16 h 後，移除培養基並於 37°C 下將細胞培養於含有 500 μ M IBMX (Tocris, Abingdon, UK, 目錄編號 2845) 與漸增濃度的測試拮抗劑的無血清培養基共 30 min。於此後，於 37°C 下以 EC_{80} 濃度的人類 CGRP (0.3 nM) 攻擊細胞另外 30 min 並接著按製造商之指引測定 cAMP 生產，之後在 PheraStar 螢光讀盤機 (BMG LabTech, 德國) 上讀盤。自抑制曲線衍生 IC_{50} 值。使用經修改的 Cheng-Prusoff 等式 (其中 K_d = 促效劑 EC_{50} 且 L_{hot} = 促效劑攻擊濃度) 將 pIC_{50} 值 (其中 $pIC_{50} = -\log_{10} IC_{50}$) 轉變成功能性 pK_b 值。一些本發明之化合物之 pK_b 值係於表 3 中詳細說明。

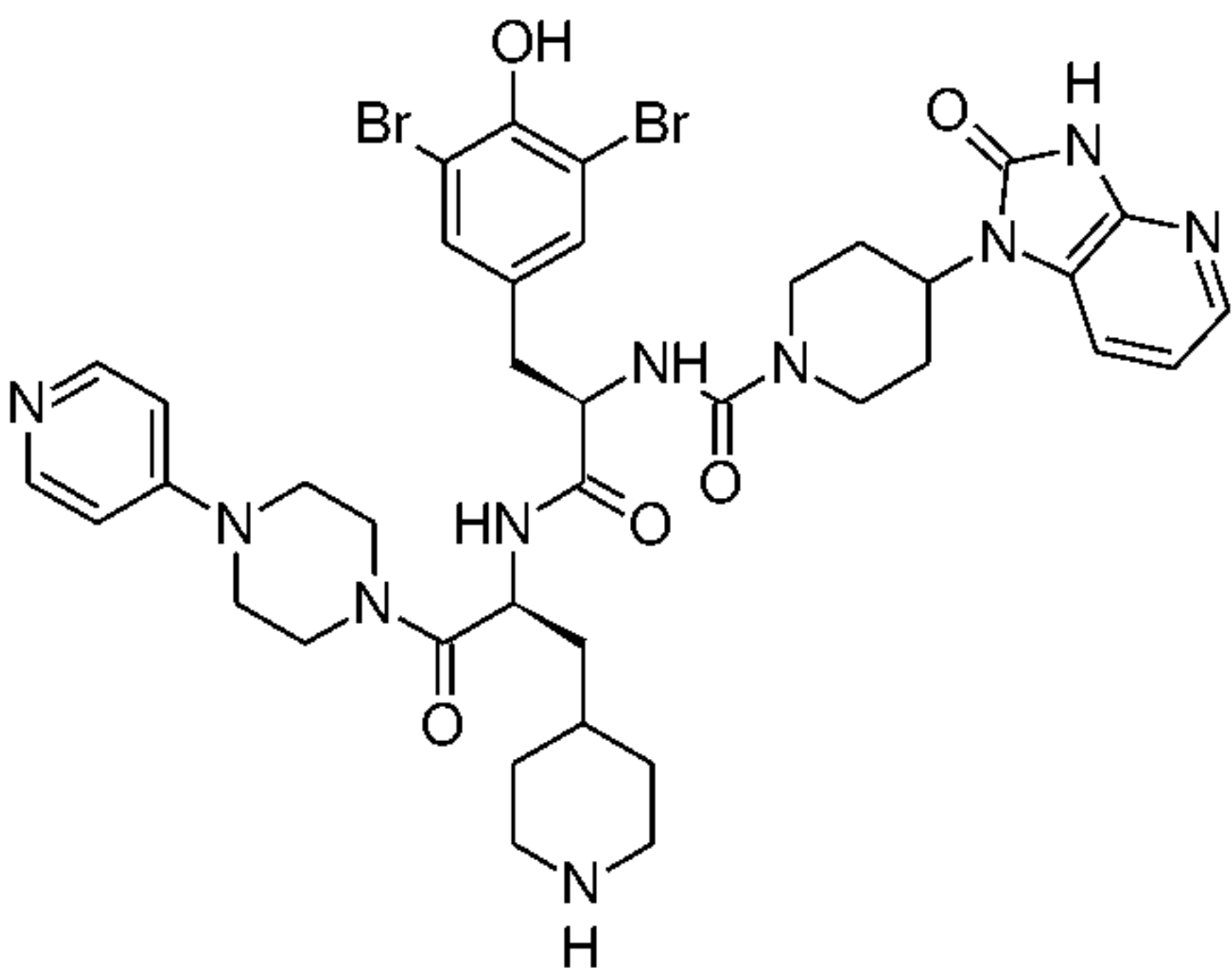
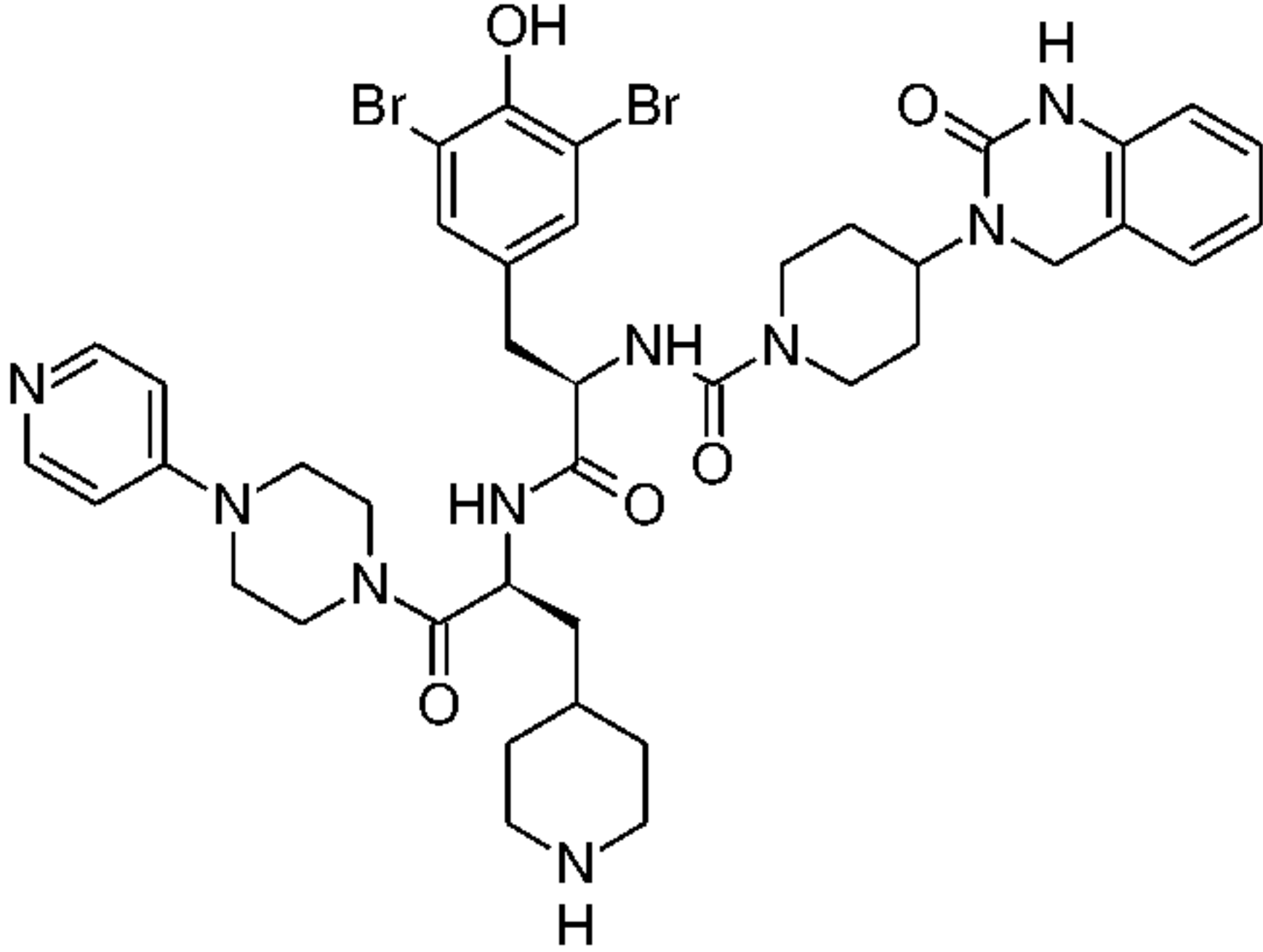
表 3

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
1	<i>N</i> -[<i>(2R)</i> -3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋 唑-5-基)-1-側氧基 -1-({(<i>2S</i>)-1-側氧基-3-(哌 啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啶-1-基]丙-2-基} 胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧 基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪唑并 [4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶 -1-甲醯胺		10.7	11.2
2	<i>tert</i> -丁基 4-{{(<i>2S</i>)-2-{{[<i>(2R)</i> -3-(7-甲 基-1 <i>H</i> -呋]唑-5- 基)-2-({[4-(2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-3-基)哌 啶-1-基]羰基}胺基)丙		10.0	9.7

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
	醯基]胺基}-3-側氧基 -3-[4-(吡啶-4-基)哌 啉-1-基]丙基}哌啶-1-甲 酸酯			
3	<i>N</i> [(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-5-基)-1-側氧基 -1-(({2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌 啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啉-1-基]丙-2-基} 胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧 基-1,2-二氫喹啉-3-基) 哌啶-1-甲醯胺		10.1	9.8
4	<i>N</i> [(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-5-基)-1-側氧基 -1-(({2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(1- 丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡		10.4	10.7

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
	啖-4-基)哌 啡-1-基]丙-2-基}胺基) 丙-2-基]-4-(2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-3-基)哌 啖-1-甲醯胺			
5	3,5-二溴基- $N\alpha$ -{[4-(2- 側氧基-1,2-二氫喹啉-3- 基)哌啖-1-基]羰 基}- N -{(2 <i>S</i>)-1-側氧基 -3-(哌啖-4-基)-1-[4-(吡 啖-4-基)哌啡-1-基]丙-2- 基}-D-酪胺醯胺		10.2	9.6
6	N -[(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-5-基)-1-側氧基 -1-({(2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(1- 戊醯基哌啖-4-		10.0	10.0

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
	基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌 啡-1-基]丙-2-基}胺基) 丙-2-基]-4-(2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-3-基)哌 啶-1-甲醯胺			
7	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-1-(({2 <i>S</i>)-3-(1-乙 基哌啶-4-基)-1-側氧基 -1-[4-(吡啶-4-基)哌 啡-1-基]丙-2-基}胺 基)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -5-基)-1-側氧基丙-2- 基]-4-(2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲 醯胺		10.4	10.6

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
8	3,5-二溴基- $N\alpha$ -{[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基}- N -(2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-D-酪胺醯胺		10.4	10.8
9	3,5-二溴基- $N\alpha$ -{[4-(2-側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1-基]羰基}- N -(2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-D-酪胺醯胺		10.1	11.2

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
10	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋 唑-5-基)-1-側氧基 -1-((2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌 啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啶-1-基]丙-2-基} 胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧 基-1,4-二氫喹唑啉 -3(2 <i>H</i>)-基)哌啶-1-甲醯 胺		10.2	10.1
11	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-3-(7-甲基-1 <i>H</i> -呋 唑-5-基)-1-側氧基 -1-((2 <i>S</i>)-1-側氧基-3-(哌 啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4- 基)哌啶-1-基]丙-2-基} 胺基)丙-2-基]-2'-側氧基 -1',2'-二氫-1 <i>H</i> -螺[哌啶		10.5	10.3

CN(C)CCN1CCN(CC1CC(=O)N(C(=O)N2CCN(C2)C3=CC=CC=C3N)CC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5N)CC6=CC=CC=C6N

[illegible]

實 施 例 編 號	名稱	結構	pK_i 平均	pK_b 平 均
	啖-4-基)哌吡-1-基]丙-2- 基}-D-酪胺醯胺			

【0088】 受體動力學剖析。咸領會到了小型分子於相關生物標的的動力學輪廓可於活體內對該分子之藥效學功效有影響（Copeland, Expert Opin. Drug Discov., 2010, 5, 305）。例如，olcegepant 於 CGRP 受體有緩慢的動力學（Schindler, Doods, Eur. J. Pharmacol., 2002, 442, 187），而此為一個可能對其在人類中的偏頭痛治療之延長的效力有貢獻的因子（於靜脈內輸液 2.5 mg 劑後 24 h 47%無頭痛頻率；Olesen 等人, N. Eng. J. Med., 2004, 350, 1104）。於類似的方式，MK-3207 亦已被顯示會展示對於 CGRP 受體的相對上緩慢的解離（Salvatore 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2010, 333, 152）。本發明之化合物與參考 CGRP 受體拮抗劑之 CGRP 受體動力學已使用以下表面電漿子共振技術剖析並於表 4 中詳細說明。

【0089】 動力學分析係於 Biacore T200 儀器（GE Healthcare Bio-Sciences AB，Uppsala，Sweden）上於 25°C 下使用 0.05 mM EDTA、PBS

(10 mM 磷酸鹽緩衝液、2.7 mM KCl、137 mM NaCl) pH 7.4、0.005% v/v 表面活性劑 P20、5% DMSO 作為運作緩衝液運行。藉由捕捉-偶合技術 (Rich 等人, Anal. Biochem., 2011, 409, 267-272) 將含有六 His 標籤的經純化的 CGRP 受體胞外功能域複合物 (Moore 等人, Structure, 2010, 18, 1083-1093) 固定在感應晶片 NTA (GE Healthcare Bio-Sciences AB) 上。以 Ni^{2+} 裝載晶片並藉由 EDC/NHS 活化聚右旋糖基之羧基基團。接著注入受體胞外功能域複合物 (100 nM, 於運作緩衝液中) 並經由 His 標籤與胺基基團固定。注入各個化合物之二倍稀釋系列 (五種濃度, 範圍為 25-40 nM)。將減去空白的數據擬合至 1:1 交互作用模型以獲得動力學參數, 其等於表 4 中被表現成解離半生期 ($t_{1/2} = (\ln 2 / \text{解離速率} (k_d)) / 60$)。

【0090】 所呈現的數據表明實施例 2、4、6、7、8、9、11、12 與 14 之各者具有在解離速率上可與 olcegepant 或 MK-3207 相比或比其緩慢的緩慢的受體解離之特性。

表 4.

參考化合物 ／實施例	CGRP $t_{1/2}$ (min)	參考化合物 ／實施例	CGRP $t_{1/2}$ (min)
olcegepant	30	實施例6	20
MK-3207	27	實施例7	36
telcagepant	2	實施例8	95
BMS-927711	2	實施例9	32
實施例1	5	實施例10	3
實施例2	78	實施例11	65
實施例3	4	實施例12	101
實施例4	39	實施例13	未測定
實施例5	12	實施例14	38

【0091】 藥動學剖析。實施例與參考化合物之藥動學輪廓已於雄性 Sprague Dawley®大鼠中經由靜脈內的（iv）、皮下的（sc）與鼻內的（IN）遞送途徑評估，且已於雄性食蟹獼猴中經由 iv 與 sc 遞送途徑評估。本發明之實施例與參考化合物（olcegepant）之藥動學數據係於表 5 與 6 中詳細說明。

【0092】 方法：對於大鼠研究，三隻雄性 Sprague Dawley®大鼠之群組（重量典型於 180 與 300 g 間的範圍）係經由以下途徑之一給予單劑的實施例或參考化合物：iv、sc 或 IN，使用表 5 中具體指明的劑量、劑量體積與媒劑。於 IN 給藥之前，大鼠係以一肌肉內劑的 25-30 mg/kg 氯胺酮混合物

（氯胺酮、xylazine 氫氯化物與乙醯丙嗪（acepromazine）順丁烯二酸鹽，於食鹽水中）麻醉且該劑係在 20-30 s 的期間經由插入至大鼠之鼻腔中大約 5 mm 的聚乙烯 PE-10 管來引入。

【0093】 對於食蟹獼猴研究，三隻雄性猴子的群組（重量典型於 3.0 與 4.5 kg 間的範圍）係經由以下途徑之一給予單劑的實施例或參考化合物：iv 或 sc，使用表 5 中具體指明的劑量、劑量體積與媒劑。在藉由以上途徑給藥後，於數個時間點（典型為給藥前、0.083、0.25、0.5 1、2、4、8 與 24 h）經由連續尾靜脈抽血（大鼠）或頭靜脈或隱靜脈（猴子）自動物取血液樣本並離心以分離血漿以用於藉由 LC／MS／MS 分析來分析。使用 WinNonlin v6.2 統計軟體（Pharsight Corporation，加利福尼亞州，USA）以使用非隔間模型產生藥動學參數。

表 5.

	大鼠 iv 藥動學			
	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	媒劑	清除 (mL/min/kg)
olcegepant	5	1	10% DMAC + 10% SolutolHS15 + 80% 食鹽水	18
實施例 11	2	1	10% DMAC + 10% SolutolHS15 + 80% 食鹽水	17
實施例 14	2	1	10% DMAC + 10% SolutolHS15 + 80% 食鹽水	22
大鼠 sc 藥動學				
	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	媒劑	生體可用率 (%)
olcegepant	1	5	10% DMAC + 10% SolutolHS15 + 80% 食鹽水	48%
實施例 11	1	2	經酸化的食鹽水	100%
實施例 14	1	2	經酸化的食鹽水	96%

大鼠 IN 藥動學				
	劑量 (mg/kg)	劑量濃 度、劑量體 積	媒劑	生體可用率 (%)
olcegepant	1.3	6 mg/mL、 50 µL	經酸化的食鹽水	8
實施例 11	1	12 mg/mL、25 µL	經酸化的食鹽水	40
實施例 14	1	12 mg/mL、25 µL	經酸化的食鹽水	19

表 6.

	食蟹獼猴 iv 藥動學			
	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	媒劑	清除 (mL/min/kg)
實施例 11	0.5	1	經酸化的食鹽水	2
實施例 14	0.4	0.5	經酸化的食鹽水	3
食蟹獼猴 sc 藥動學				
	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	媒劑	生體可用率 (%)
實施例 11	0.5	1	經酸化的食鹽水	100
實施例 14	未測試			

【0094】 熱力學溶解度剖析。製備 50 mM 測試化合物之 DMSO 儲備溶液，且由此藉由以 DMSO 稀釋來製備 1 mM 之工作溶液。從 220 nm 至 1000 nm 掃描工作溶液之 UV 吸收以鑑認測試化合物之波長最大值。接著於 DMSO 中將 1 mM 工作溶液連續稀釋至不同的濃度以測定線性／校準曲線。為確認測試化合物之熱力學水溶解度，將樣本添加至一體積的 PBS 緩衝液(pH 7.4) 或磷酸鈉緩衝液（pH 6.0），其適用於在所有的測試化合物皆溶解時產生 1

mg/mL 的最終濃度。接著於 rt 下將所得的溶液放在 RotoSpin 搖動器上於 50 rpm 下共 24 h，之後使用 0.45 微米 PVDF 注射過濾器過濾溶液以移除不可溶的化合物之流份。隨後，取 150 μ L 的濾出物以用於使用 UV 分光光度計定量，獲得於相同波長最大值下的標準溶液與測試化合物之光學密度。從測試化合物之光學密度，使用線性／校準曲線計算熱力學溶解度並以微莫耳濃度 (μ M) 表現。一些本發明之化合物之溶解度輪廓係於表 7 中詳細說明。

表 7.

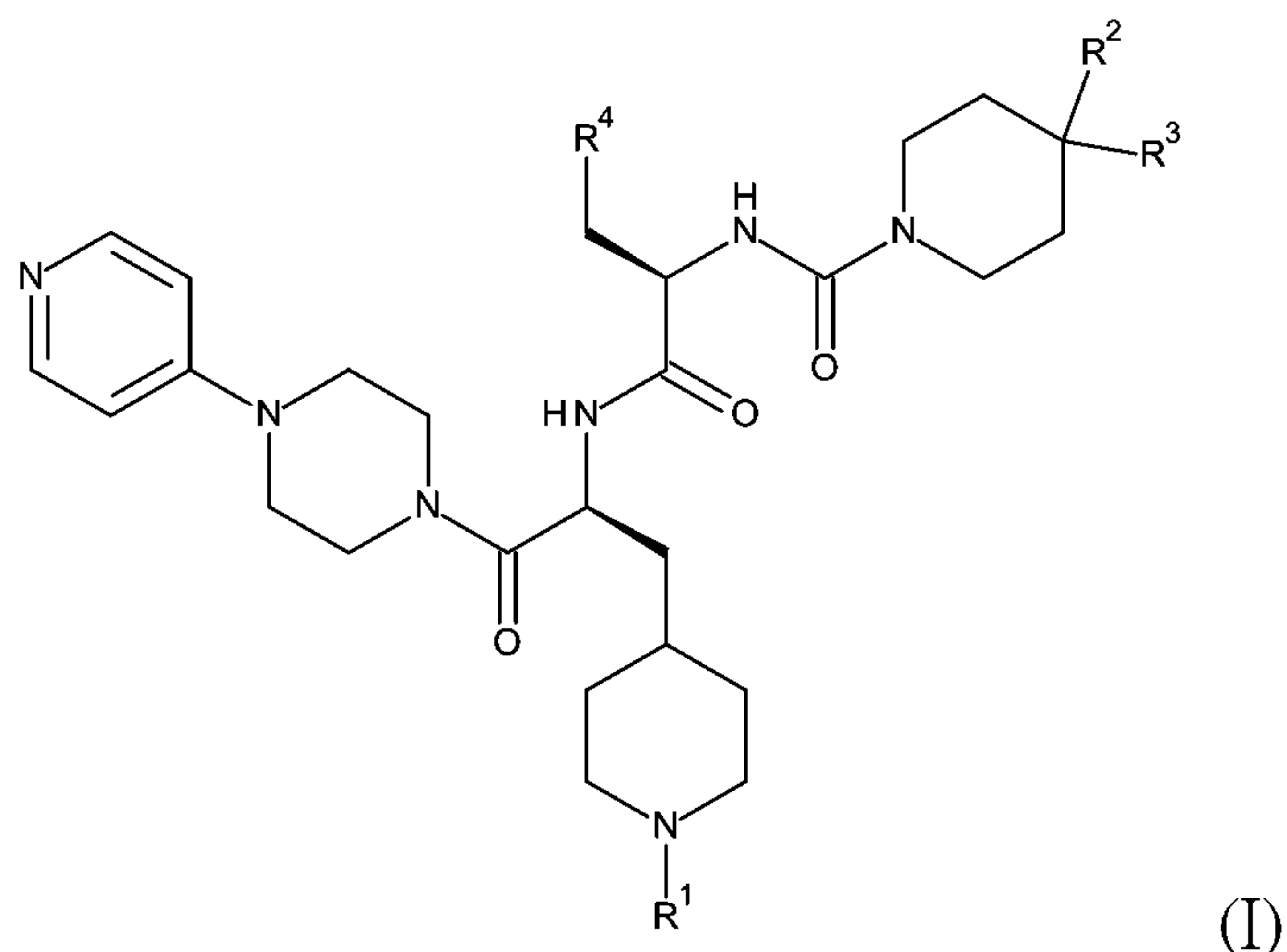
參考 Cpd／ 實施例	熱力學溶解度（μM）		參考 Cpd／ 實施例	熱力學溶解度（μM）	
	pH 6	pH 7.4		pH 6	pH 7.4
olcegepant	150	431	實施例 8	1029	890
實施例 1	3387	3222	實施例 9	未測試	未測試
實施例 2	未測試	未測試	實施例 10	1171	1205
實施例 3	10	509	實施例 11	1263	1426
實施例 4	未測試	未測試	實施例 12	1648	1955
實施例 5	9	113	實施例 13	未測試	未測試
實施例 6	未測試	未測試	實施例 14	1111	862
實施例 7	未測試	未測試			

【符號說明】

無

申請專利範圍

1.一種式(I)之化合物，



或其鹽，其中 R^1 係 H 或 Q-(C₁-C₆)烷基；其中 Q 係一鍵、C(O)或 C(O)O 且其中該(C₁-C₆)烷基可視需要地經 N(C₁-C₃烷基)₂ 或 CO₂H 取代；

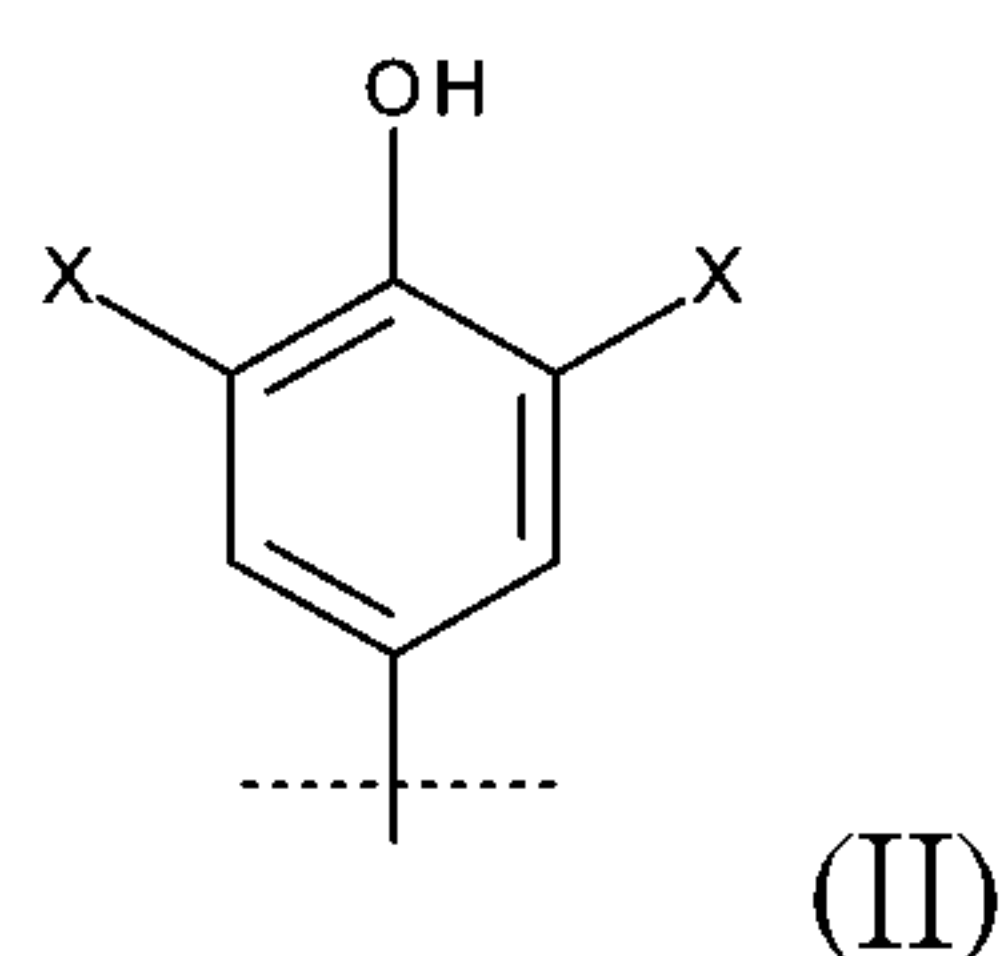
R^2 係 H 或與 R^3 形成螺環性雜環；

R^3 與 R^2 形成螺環性雜環，或若 R^2 係 H 則 R^3 係雜環；且

R^4 係可為單環或與其他環稠合的視需要經取代的芳基基團。

2.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^4 係經取代的苯基基團，其中該取代基係選自鹵基或經基。

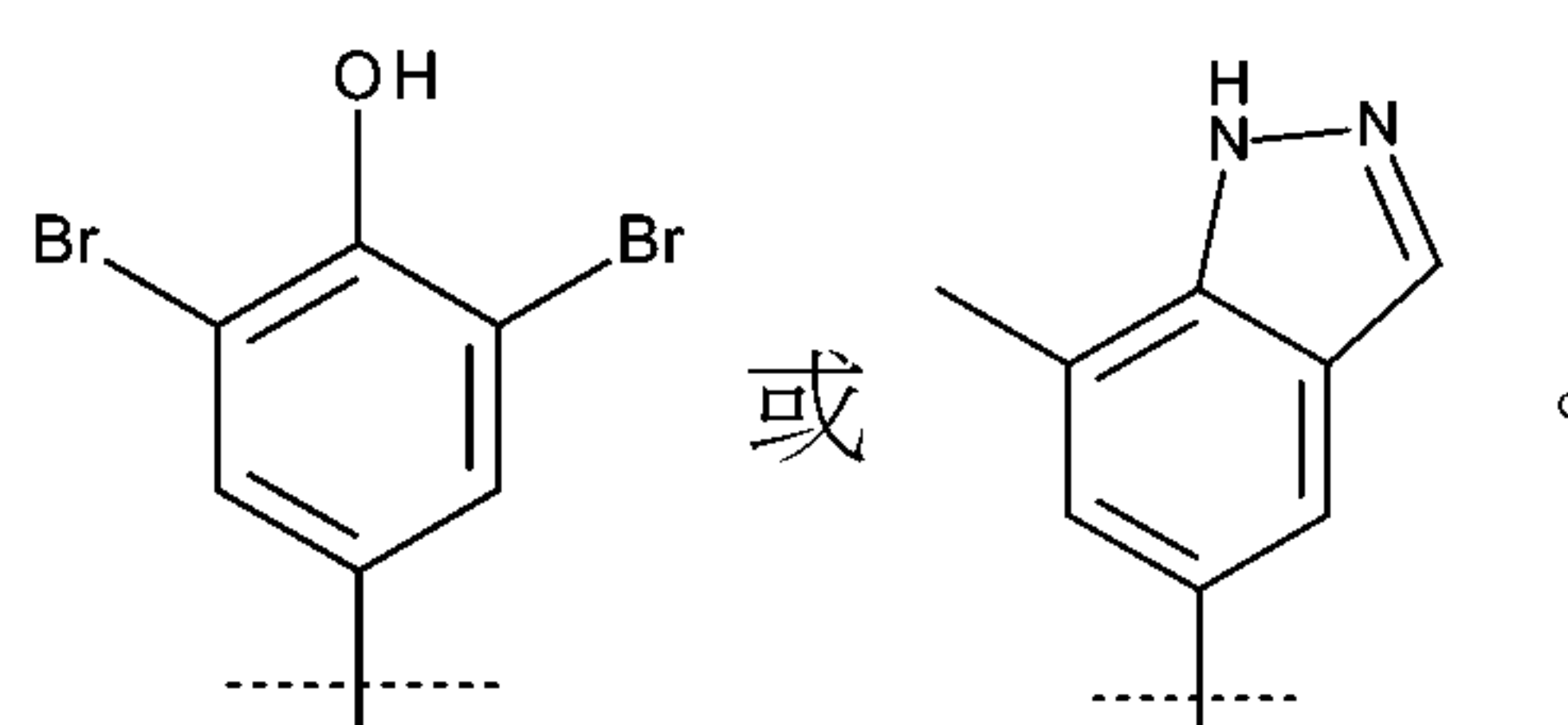
3.根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項的化合物，其中 R^4 係根據式(II)的部分，



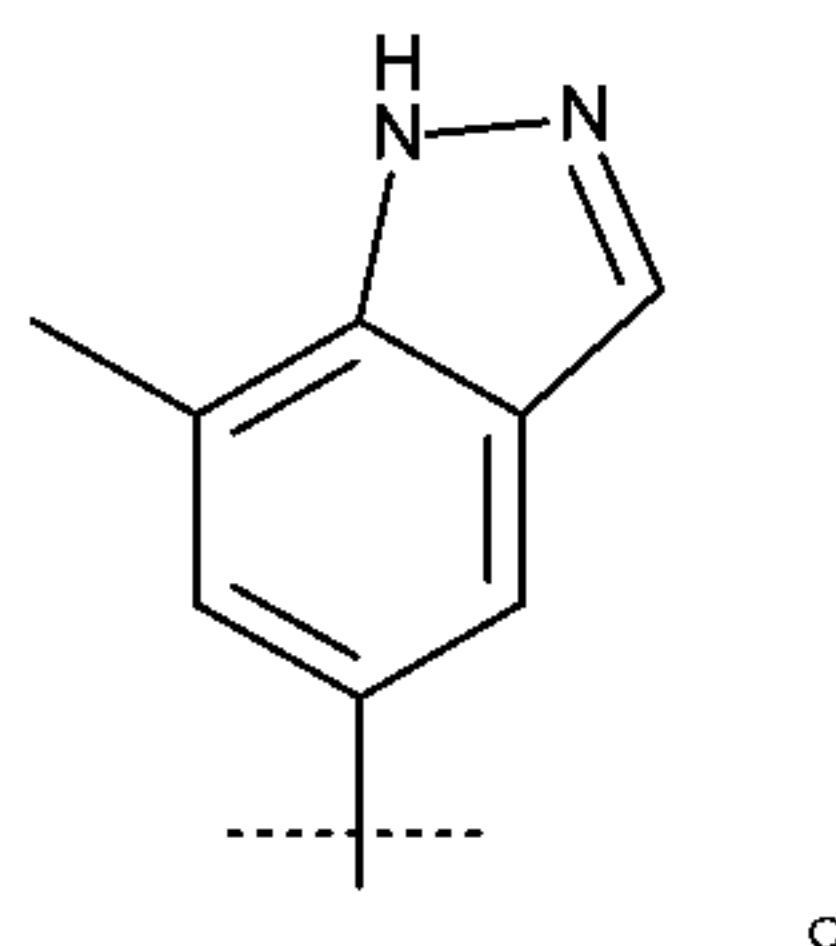
其中 X 係鹵基。

4.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中 X 係 Br。

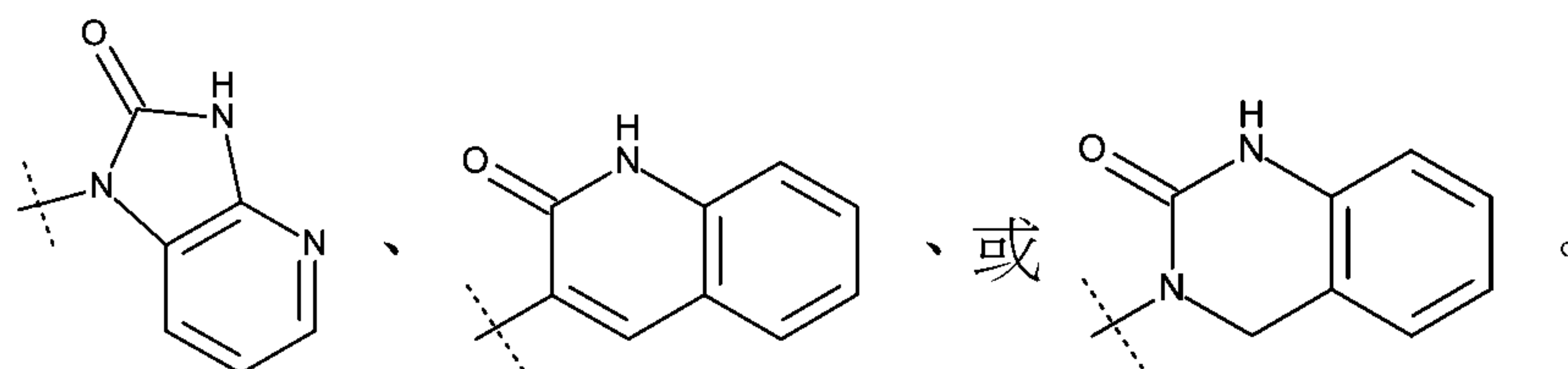
5.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^4 係



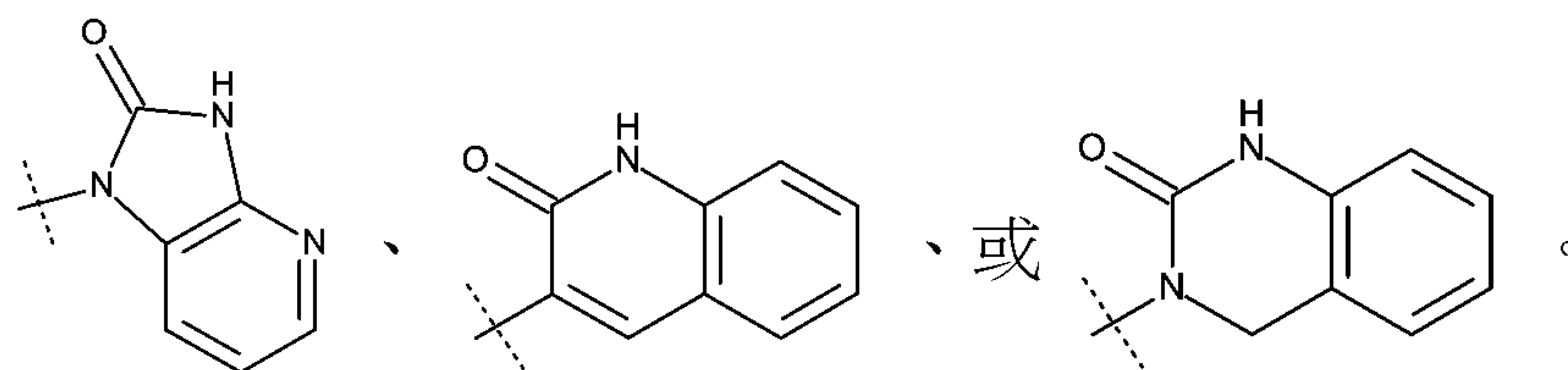
6.根據申請專利範圍第 5 項的化合物，其中 R^4 係



7.根據申請專利範圍第 1、2、5 和 6 項中任一項的化合物，其中 R^2 係 H
且 R^3 係：

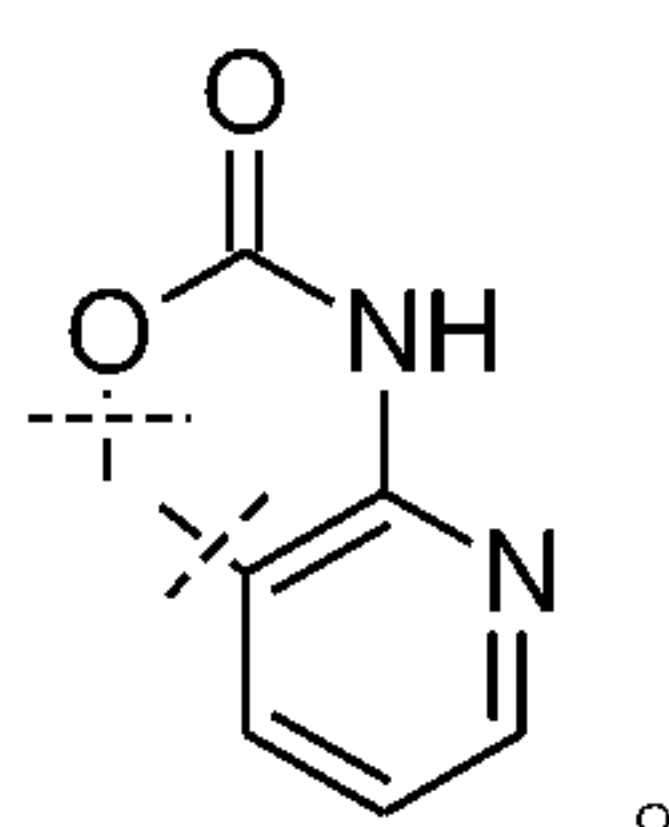


8.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中 R^2 係 H 且 R^3 係：

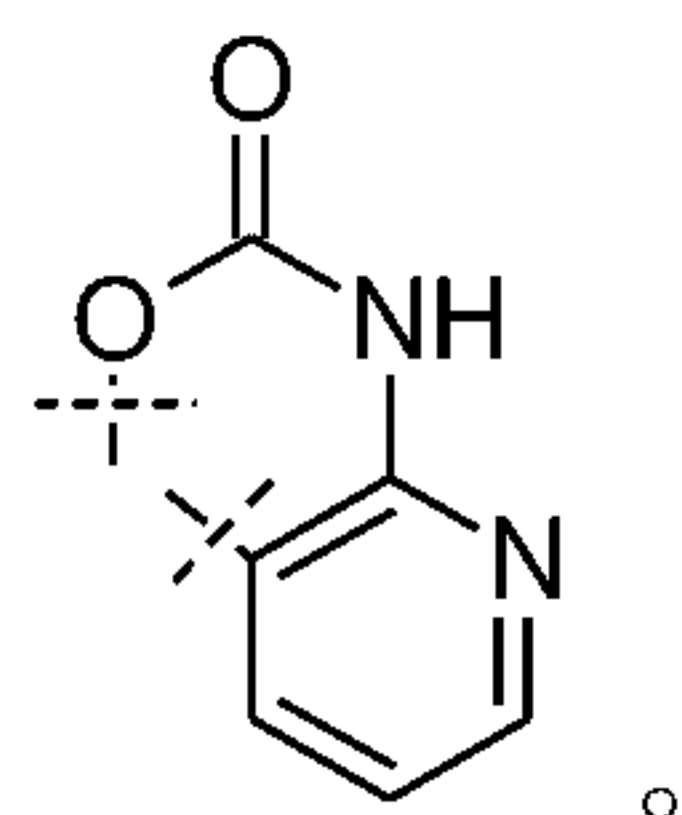


9.根據申請專利範圍第 8 項的化合物，其中 X 係 Br。

10.根據申請專利範圍第 1、2、5 和 6 項中任一項的化合物，其中 R^2 與
 R^3 形成螺環性雜環以形成：

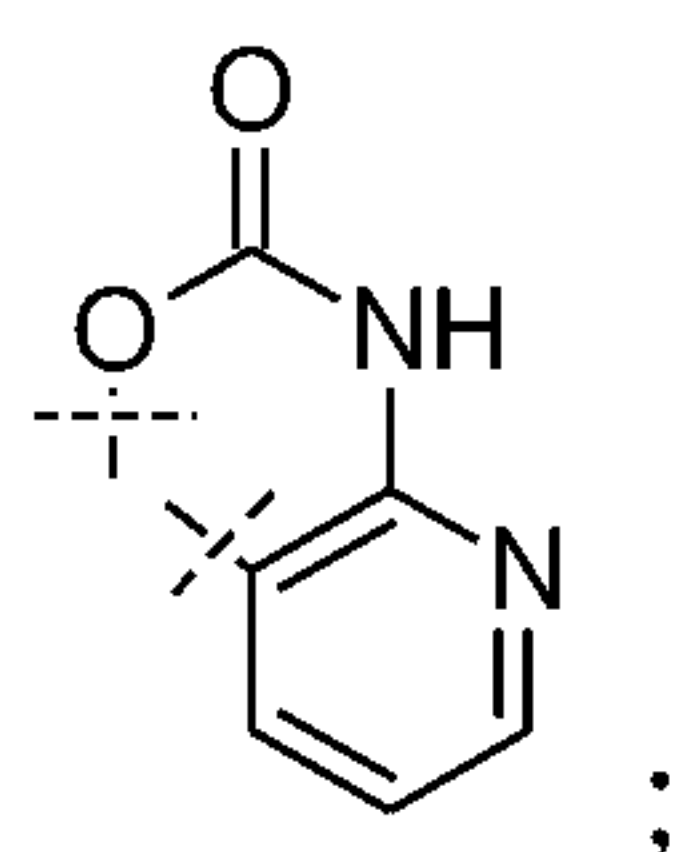


11.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中 R^2 與 R^3 形成螺環性雜環以形成：

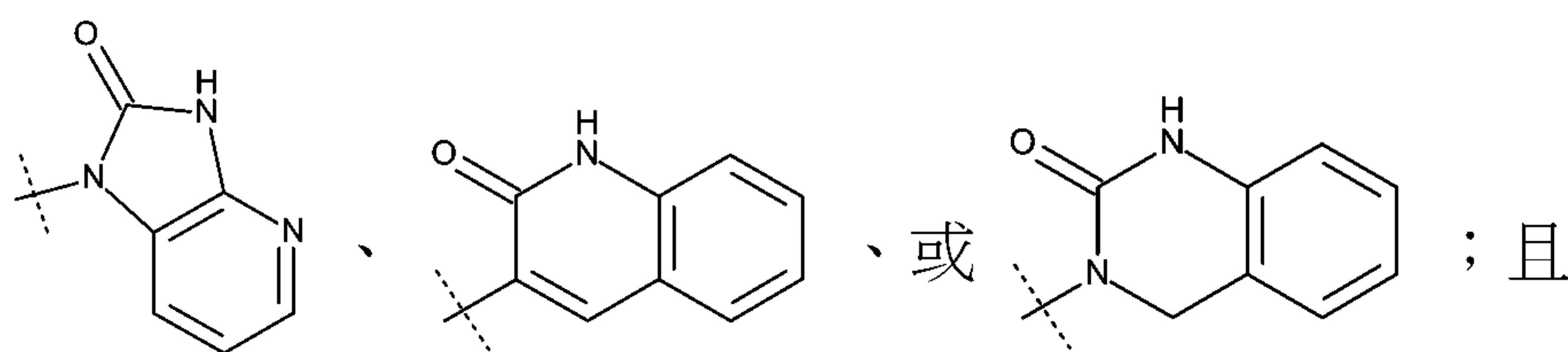


12.根據申請專利範圍第 11 項的化合物，其中 X 係 Br。

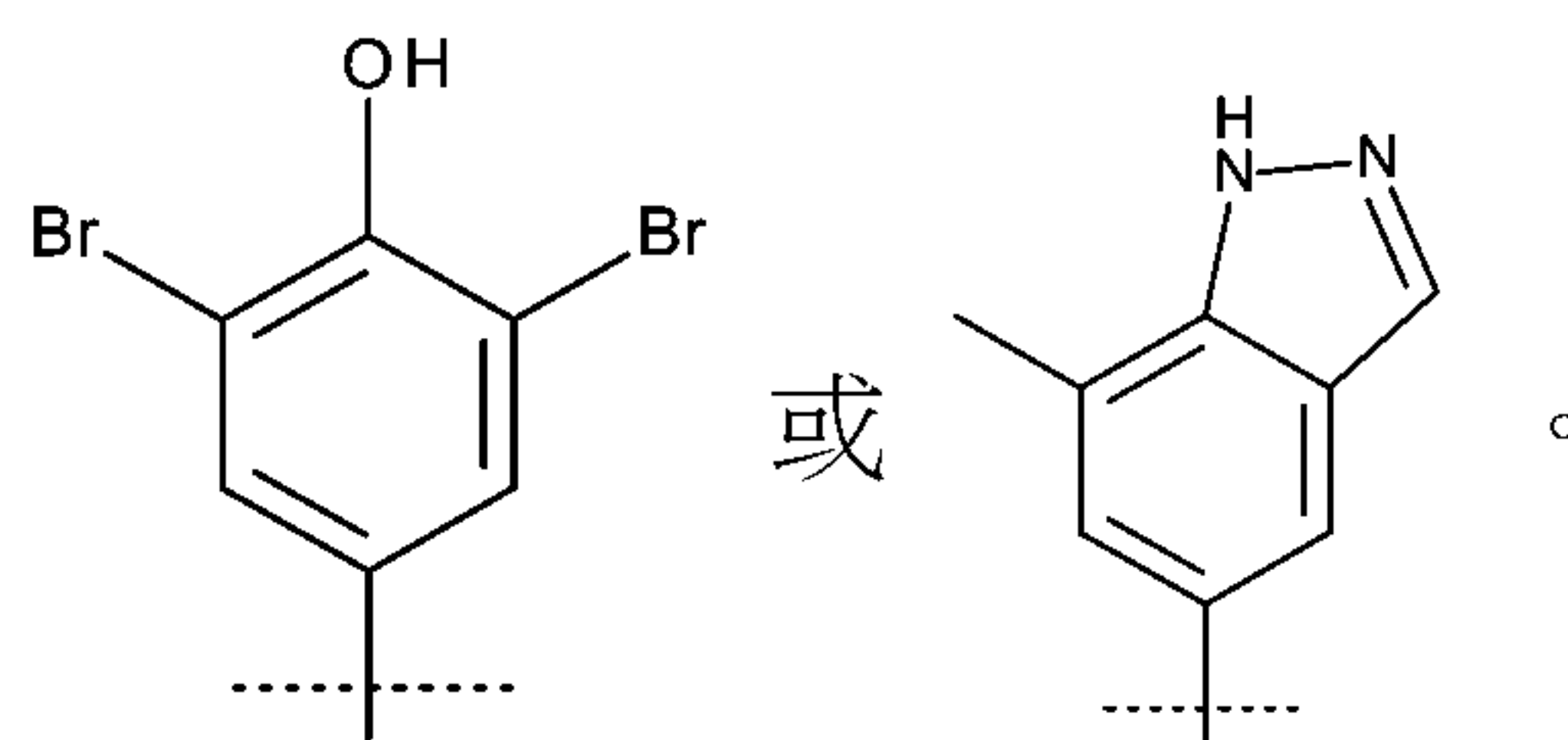
13.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^2 係 H 或與 R^3 形成螺環性雜環以形成：



且其中當 R^2 係 H， R^3 係：



R^4 係：



14.根據申請專利範圍第 1、2、5、6 和 9 項中任一項的化合物，其中 R^1 係 H、 CO_2^tBu 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

15.根據申請專利範圍第 14 項的化合物，其中 R^1 係 H。

16.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中 R^1 係 H、 CO_2^tBu 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

17.根據申請專利範圍第 16 項的化合物，其中 R^1 係 H。

18.根據申請專利範圍第 16 項的化合物，其中 X 係 Br。

19.根據申請專利範圍第 17 項的化合物，其中 X 係 Br。

20.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物係選自由以下者所組成的群組：

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(吡啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基]胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺；

tert-丁基 4-{(2*S*)-2-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-([4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基)胺基)丙醯基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸酯；

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(吡啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基]胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(1-丙基哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基]胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

3,5-二溴基-*N*α-{[4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-基]羰基}-*N*{(2*S*)-1-側氧基-3-(吡啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-*D*-酪胺醯胺；

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-((2*S*)-1-側氧基-3-(1-戊醯基哌啶

-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-[(2*R*)-1-({(2*S*)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-1-側氧基-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)哌啶-1-甲醯胺；

3,5-二溴基-*N* α -{[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基}-*N*-{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-*D*-酪胺醯胺；

3,5-二溴基-*N* α -{[4-(2-側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-1-基]羰基}-*N*-{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}-*D*-酪胺醯胺；

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-({(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)丙-2-基]-4-(2-側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2*H*)-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基-1-({(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)丙-2-基]-2'-側氧基-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘔啡]-1-甲醯胺；

N-[(2*R*)-1-({(2*S*)-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]哌啶-4-基}-1-側氧基-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙-2-基}胺基)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-側氧基丙-2-基]-4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺；

3-(4-{(2*S*)-2-{[(2*R*)-3-(7-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2-({[4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基]羰基}胺基)丙醯基]胺基}-3-側氧基-3-[4-(吡

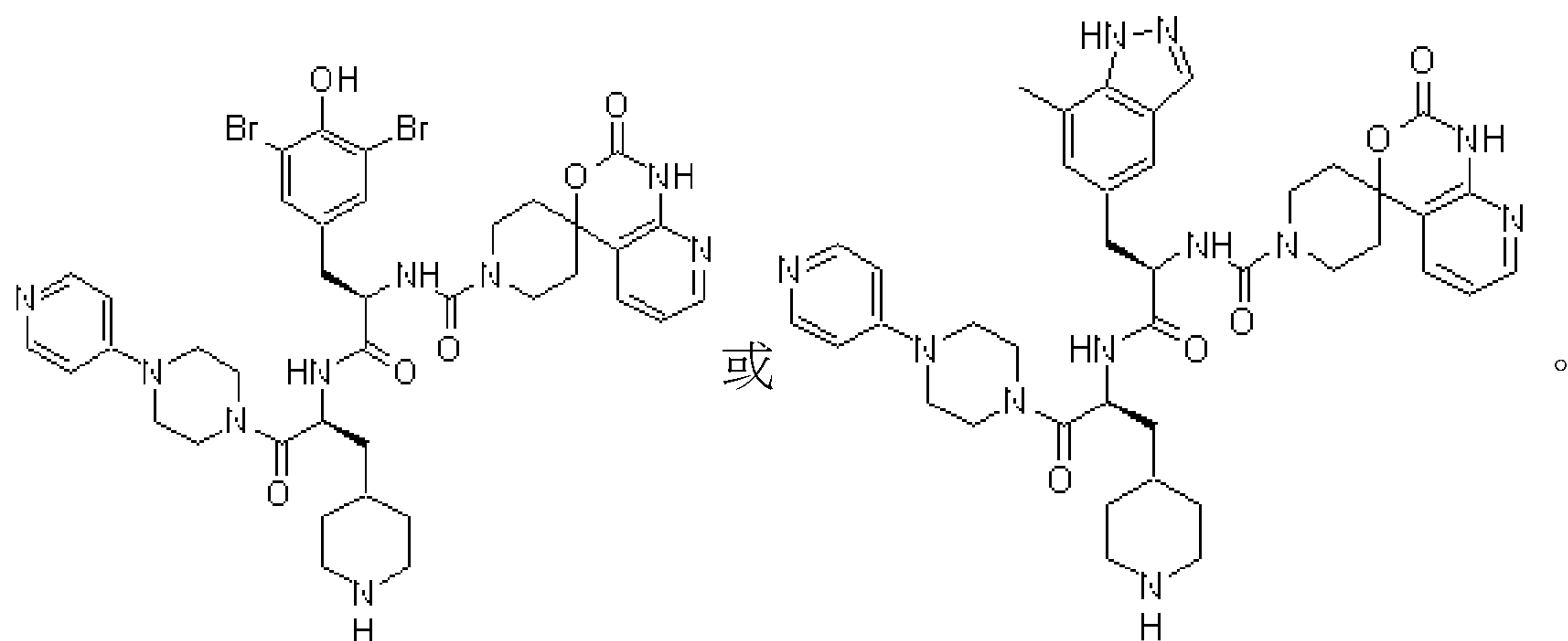
啖-4-基)哌啶-1-基]丙基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙酸，銨鹽；與

3,5-二溴基-*N* α -[(2'-側氧基-1',2'-二氫-1H-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-*d*][1,3]嘧

啉]-1-基)羰基]-*N*-{(2*S*)-1-側氧基-3-(哌啶-4-基)-1-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基]丙

-2-基}-D-酪胺鹽胺。

21.根據申請專利範圍第 20 項的化合物，其中該化合物係：



22.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造用於經由非口服投予之途徑投予之醫藥品。

23.根據申請專利範圍第 22 項的用途，其中該非口服投予之途徑係鼻內的途徑、皮下的途徑或靜脈內的途徑。

24.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造用於治療以下者的醫藥品：腦血管或血管疾患，包含無先兆的偏頭痛、慢性偏頭痛、純粹月經偏頭痛、與月經相關的偏頭痛、有先兆的偏頭痛、家族性偏癱偏頭痛、散發性偏癱偏頭痛、基底型偏頭痛、周期性嘔吐、腹部型偏頭痛、童年之良性陣發性眩暈、視網膜型偏頭痛、偏頭痛持續狀態、頭痛群、透析頭痛、陣發性半側顱痛、骨關節炎、與更年期或導因於外科手術或藥物治療的醫藥誘發性更年期聯結的潮熱、連續性半側顱

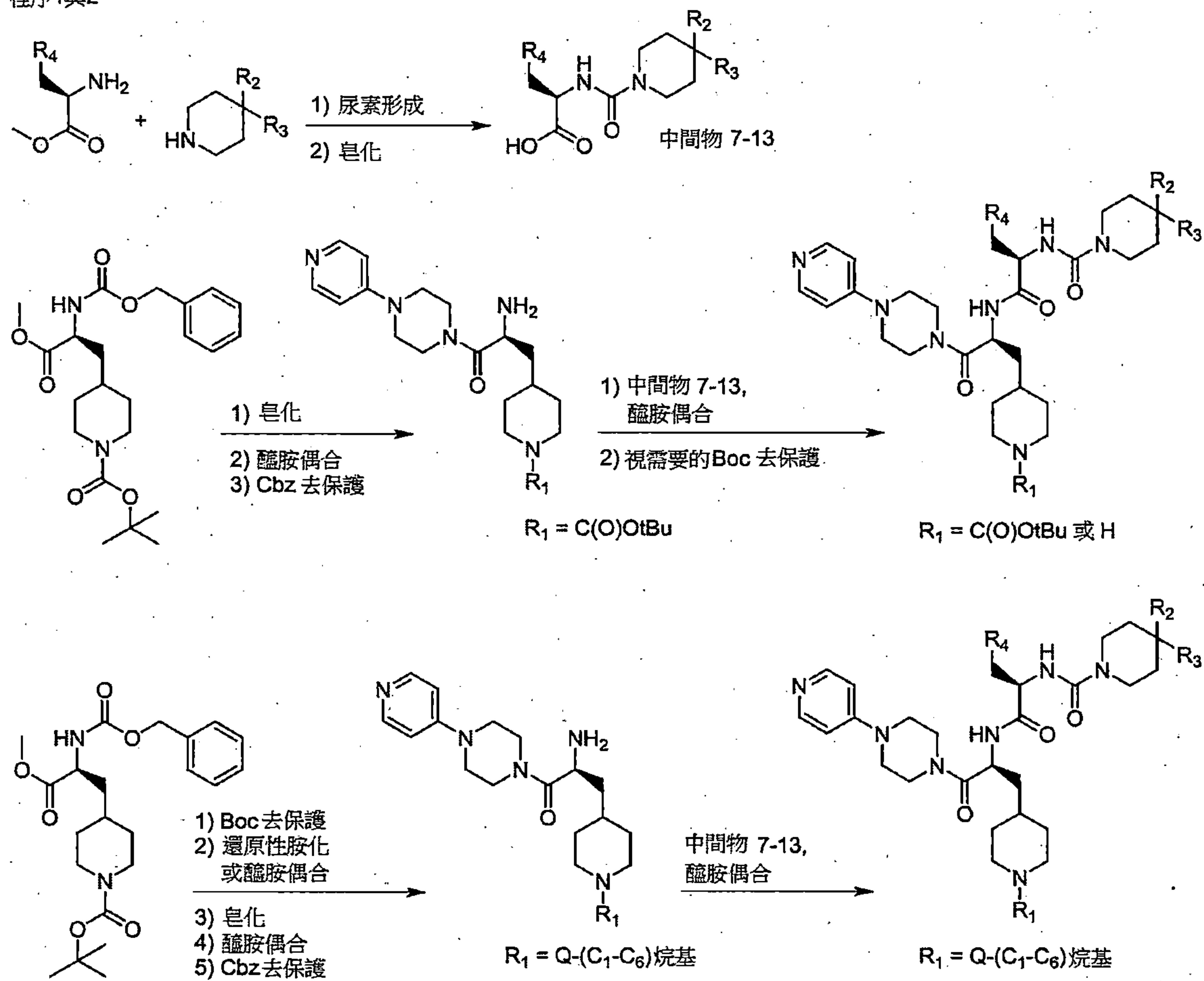
痛、週期性嘔吐症候群、過敏性鼻炎、痤瘡、牙痛、耳痛、中耳發炎、曬傷、與骨關節炎及類風濕性關節炎聯結的關節疼痛、癌症疼痛、纖維肌痛、糖尿病神經病變、與發炎性腸病-克羅恩氏病聯結的疼痛、痛風、複雜性局部疼痛症候群、Behçet 氏病、子宮內膜異位疼痛、背痛或咳嗽。

25.根據申請專利範圍第 24 項的用途，其中該醫藥品係經由非口服途徑投予。

26.根據申請專利範圍第 25 項的用途，其中該非口服投予之途徑係鼻內的途徑、皮下的途徑或靜脈內的途徑。

27.一種合成根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項的化合物的方法，其中該方法包含以下程序 1-3 中的任一者：

程序1與2



程序3

