



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101072771 B

(45) 授权公告日 2010.09.29

(21) 申请号 200580033748.0

(22) 申请日 2005.10.05

(30) 优先权数据

60/616,911 2004.10.07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/035654 2005.10.05

(87) PCT申请的公布数据

W02006/041830 EN 2006.04.20

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 C·S·伯盖 J·Z·邓

C·波泰格尔 T·M·威廉斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘冬 韦欣华

(51) Int. Cl.

C07D 403/12(2006.01)

A61P 25/06(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2004037811 A, 2004.05.06, 说明书全文.

审查员 王颖

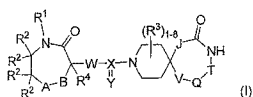
权利要求书 4 页 说明书 58 页

(54) 发明名称

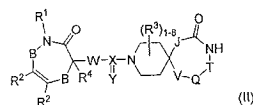
CGRP 受体拮抗剂

(57) 摘要

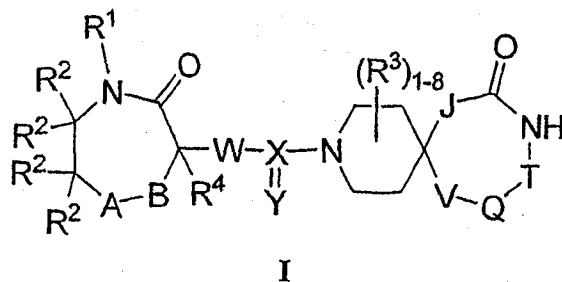
本发明涉及式 I: I 和式 II: 的化合物 (其中变量 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、B、J、Q、T、V、W、X 和 Y 定义同本文), 所述化合物可用作 CGRP 受体拮抗剂, 并可用于治疗或预防其中涉及 CGRP 的疾病, 例如头痛、偏头痛和偏头神经痛。本发明还涉及含有这些化合物的药用组合物, 和这些化合物和组合物在预防或治疗其中涉及 CGRP 的此类疾病中



的用途。



1. 一种式 I 化合物及其药物上可接受的盐和各非对映体：



其中：

A 为  $C(R^2)_2$ ；

B 为  $C(R^2)_2$ ；

$R^1$  选自 H 和  $C_1-C_6$  烷基，所述烷基任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代：  
卤素、 $OR^4$ 、吡咯烷基、吡啶基和噻唑基；

$R^2$  独立选自 H 或苯基，其中所述苯基任选被卤素取代；

$R^4$  为 H；

W 为  $NR^4$ ；

X 为 C；

Y 为 O；

$R^6$  为 H；

J 为键、 $CH_2$ 、O 或 NH；

V 为键或  $C(R^6)_2$ ；

Q 选自： $=C(R^{7a})-$ 、 $-C(=O)-$  和  $=N-$ ；

T 选自： $=C(R^{7b})-$  和  $=N-$ ；

$R^3$  为 H；

$R^{7a}$  和  $R^{7b}$  各自独立选自  $R^2$ ，或者  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与它们连接的原子形成选自以下的环： $C_{3-6}$  烷基、苯基和吡啶基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

J 为键且 V 为键，或

J 为键且 V 为键或  $C(R^6)_2$ 。

3. 权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体，其中：

J 为键、V 为键、Q 为  $-N=$  且 T 为  $=C(R^{7b})-$ ，或

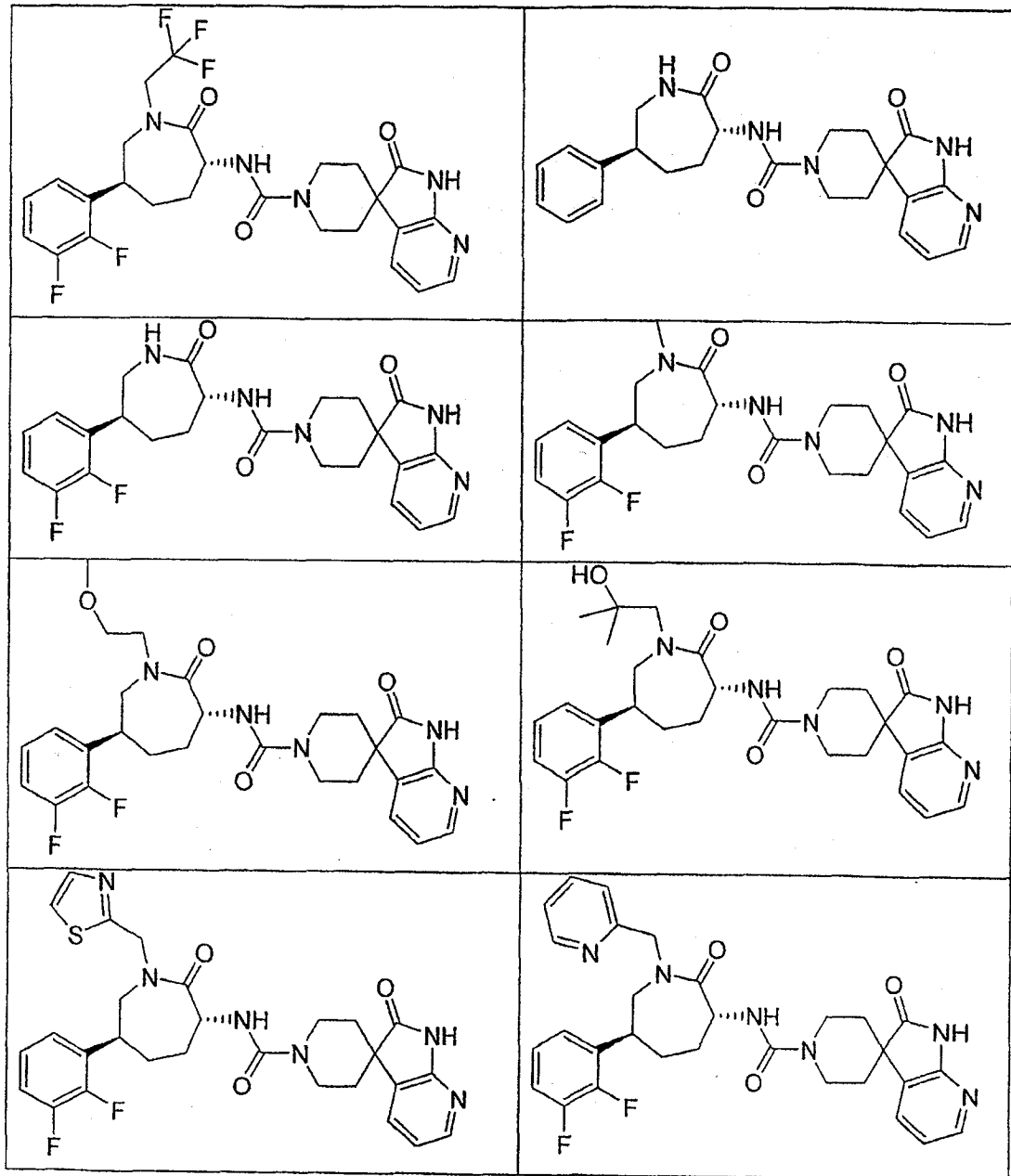
J 为键、V 为键、Q 为  $-C(R^{7a})_2-$  且 T 为  $-C(R^{7b})_2-$ ，或

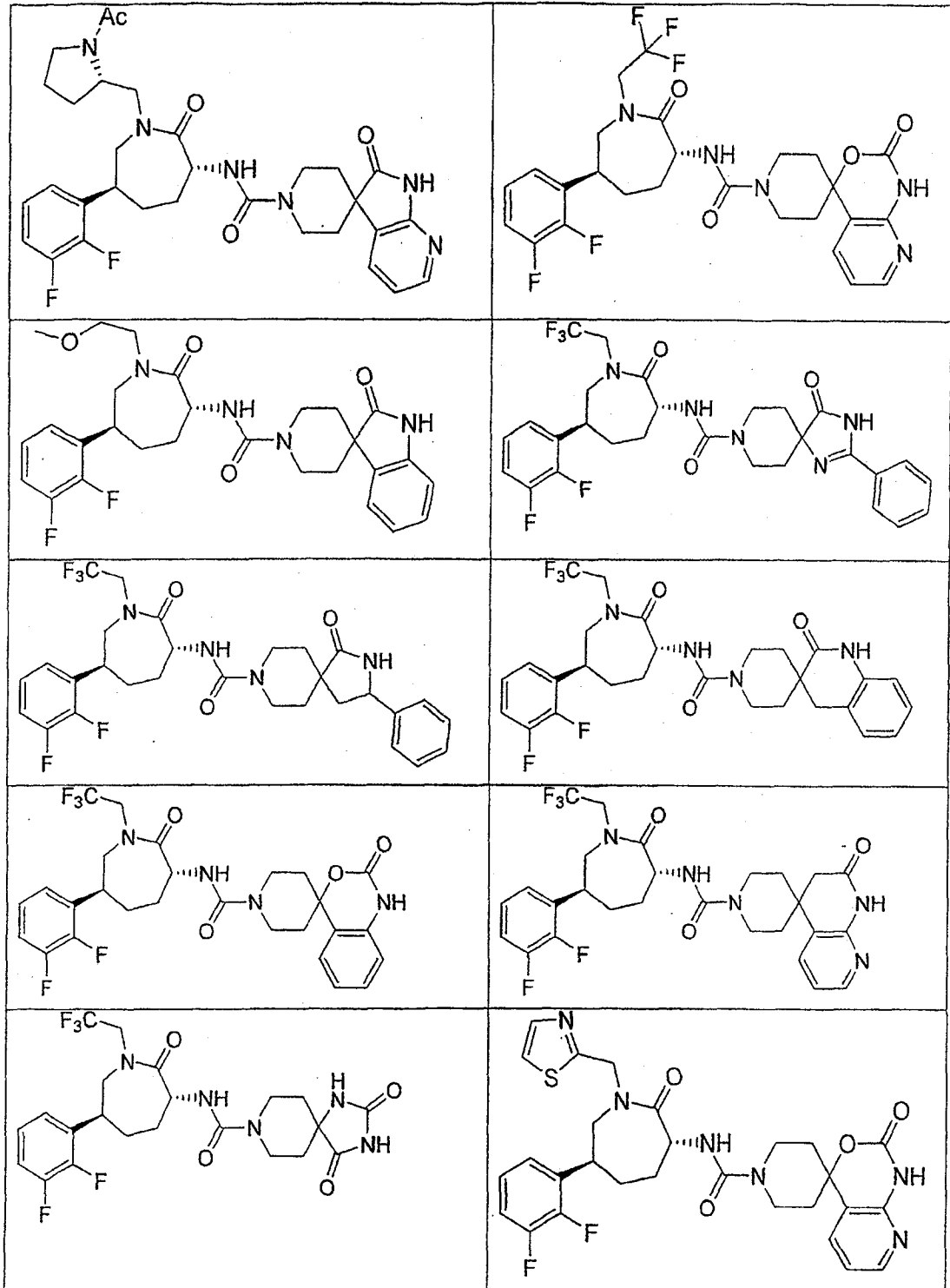
J 为键、V 为键、Q 为  $-C(R^{7a})=$ 、T 为  $=C(R^{7b})-$ ，且  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与其连接的原子结合在一起形成苯或吡啶环，或

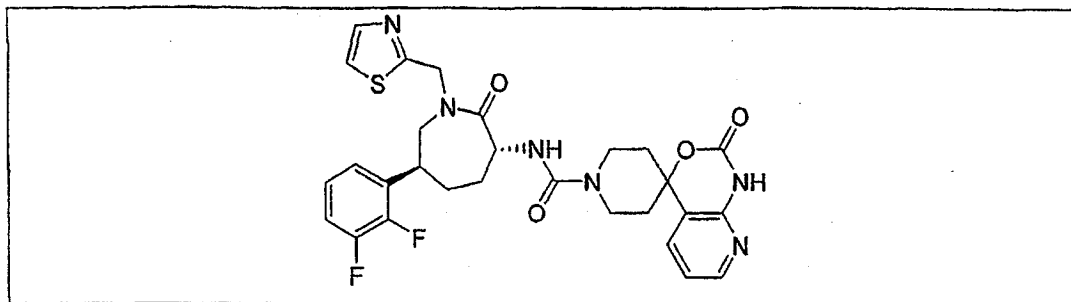
J 为键、V 为  $C(R^6)_2$ 、Q 为  $-C(R^{7a})=$ 、T 为  $=C(R^{7b})-$ ，且  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与其连接的原子结合在一起形成苯或吡啶环，或

J 为 O、V 为键、Q 为  $-C(R^{7a})=$ 、T 为  $=C(R^{7b})-$ ，且  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与其连接的原子结合在一起形成苯或吡啶。

4. 一种化合物，所述化合物选自：







及其药学上可接受的盐和各非对映体。

5. 一种药用组合物,所述组合物含有惰性载体和权利要求 1 的化合物。
6. 权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于拮抗哺乳动物的 CGRP 受体活性。
7. 权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的哺乳动物患者中治疗、控制、缓解头痛、偏头痛或偏头神经痛或降低其风险。

## CGRP 受体拮抗剂

### [0001] 发明背景

[0002] CGRP(降钙素基因相关肽)是天然存在的 37 氨基酸肽,由降钙素信使 RNA 的组织特异性交替程序产生,广泛分布在中枢和外周神经系统内。CGRP 主要集中在感觉传入和中枢神经元,介导包括血管舒张在内的几种生物作用。CGRP 以  $\alpha$ -和  $\beta$ -形式表达,在大鼠和人中各自有 1 和 3 个氨基酸的改变。CGRP- $\alpha$  和 CGRP- $\beta$  表现类似的生物学性质。当从细胞释放时,CGRP 通过与特异性细胞表面受体结合启动其生物反应,这些受体主要与活化的腺苷酸环化酶偶联。CGRP 受体在几种组织和细胞(包括脑、心血管、内皮和平滑肌起始部)中已得到鉴定和药理学评估。

[0003] 基于药理性质,将这些受体分成至少 2 种亚型,称为 CGRP<sub>1</sub> 和 CGRP<sub>2</sub>。人  $\alpha$ -CGRP-(8-37)、缺乏 7 个 N-末端氨基酸残基的 CGRP 片段是 CGRP<sub>1</sub> 的选择性拮抗剂,而 CGRP 的线性类似物、二乙酰氨基甲基半胱氨酸 CGRP([Cys(ACM)2,7]CGRP) 是 CGRP<sub>2</sub> 的选择性拮抗剂。CGRP 是牵涉脑血管疾病例如偏头痛和偏头痛神经痛发病机理的有效血管舒张剂。在临床研究中,发现偏头痛发作时颈静脉内 CGRP 水平提高(Goadsby 等, Ann. Neurol., 1990, 28, 183-187)。CGRP 激活颅内血管平滑肌上的受体,增强血管舒张,考虑这是偏头痛发作时头痛的主要原因(Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide(头痛发病机理:单胺、神经肽、嘌呤和氧化氮), Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。脑膜中动脉(硬脑膜的主要动脉)受来自三叉神经节的感觉神经纤维支配,三叉神经节包含包括 CGRP 在内的几种神经肽。刺激猫的三叉神经节使 CGRP 水平增加,激活人的三叉神经系统导致面部发红和颈外静脉中 CGRP 水平增加(Goadsby 等, Ann. Neurol., 1988, 23, 193-196)。电刺激大鼠硬脑膜可增加脑膜中动脉的直径,预先给予 CGRP(8-37)(肽 CGRP 拮抗剂)可阻断该作用(Williamson 等, Cephalalgia, 1997, 17, 525-531)。三叉神经节刺激增加大鼠面部血流,这种现象可由 CGRP(8-37)抑制(Escott 等, Brain Res. 1995, 669, 93-99)。电刺激猕猴三叉神经节使面部血流增加,这可由非肽 CGRP 拮抗剂 BIBN4096BS 阻断(Doods 等, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 420-423)。因此 CGRP 拮抗剂可减弱、预防或逆转 CGRP 的血管作用。

[0004] 已显示大鼠脑膜中动脉的 CGRP 介导的血管舒张作用使三叉神经尾核的神经元致敏(Williamson 等, The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide(CGRP), Amylin, and Adrenomedullin(CGRP 家族:降钙素基因相关肽(CGRP)、糊精和肾上腺髓质素), Landes Bioscience, 2000, 245-247)。类似地,偏头痛时硬脑膜血管的扩张可能使三叉神经元致敏。包括颅外疼痛和面部异常性疼痛在内的一些偏头痛相关症状可能是三叉神经元被致敏的结果(Burstein 等, Ann. Neurol. 2000, 47, 614-624)。CGRP 拮抗剂可能有利于减弱、预防或逆转神经元致敏的效应。

[0005] 本发明化合物充当 CGRP 拮抗剂的能力使它们可用作涉及人和动物(特别是人)中 CGRP 的疾病的药物。此类疾病包括偏头痛和偏头痛神经痛(Doods, Curr Opin Inves Drugs, 2001, 2(9), 1261-1268; Edvinsson 等, Cephalalgia, 1994, 14, 320-327); 慢性紧张性头痛(Ashina 等, Neurology, 2000, 14, 1335-1340); 疼痛(Yu 等, Eur. J. Pharm.,

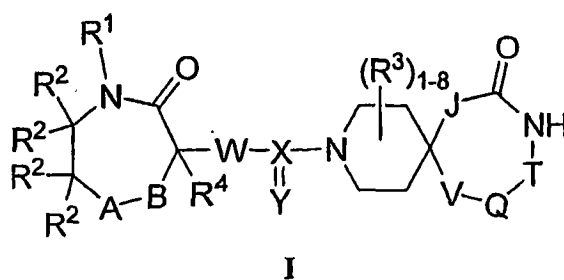
1998, 347, 275-282); 慢性疼痛 (Hulsebosch 等, Pain, 2000, 86, 163-175); 神经源性炎症和炎性疼痛 (Holzer, Neurosci., 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet 等, Acta Physiol. Scand. 1992, 146, 537-538; Salmon 等, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); 眼痛 (May 等 Cephalalgia, 2002, 22, 195-196), 牙痛 (Awawdeh 等, Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36), 非胰岛素依赖性糖尿病 (Molina 等, Diabetes, 1990, 39, 260-265); 血管疾病; 炎症 (Zhang 等, Pain, 2001, 89, 265), 关节炎, 支气管高反应性, 哮喘, (Foster 等, Ann. NY Aca. d. Sci, 1992, 657, 397-404; Schini 等, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zheng 等, J. Virol, 1993, 67, 5786-5791); 休克, 脓毒症 (Beer 等, Crit. Care Med., 2002, 30(8), 1794-1798); 阿片样物质戒断综合征 (Salmon 等, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358), 吗啡耐受 (Menard 等, J. Neurosci., 1996, 16(7), 2342-2351); 男性和女性的热潮红 (Chen 等, Lancet, 1993, 342, 49; Spetz 等, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723); 变应性皮炎 (Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3), 137-143); 银屑病; 脑炎, 脑外伤, 缺血, 中风, 癫痫和神经变性疾病 (Rohrenbeck 等, Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); 皮肤病 (Geppetti 和 Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), 神经源性皮肤发红, 皮肤玫瑰疹和红斑; 耳鸣 (Herzog 等, J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225); 炎性肠病, 肠应激综合征, (Hoffman 等 Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422) 和膀胱炎。尤其重要的是头痛 (包括偏头痛和偏头痛) 的急性或预防性处理。用 BIBN4096BS 静脉内给药的临床研究已提供 CGRP 拮抗剂治疗偏头痛的有力证据。业已发现 CGRP 拮抗剂可安全且有效地急性处理偏头痛 (Olesen 等, N. Engl. J. Med., 2004, 350(11), 1104-1110)。

[0006] 本发明涉及用作 CGRP 受体配体的化合物 (特别是 CGRP 受体拮抗剂)、它们的制备方法、它们的治疗用途、含有它们的药用组合物和使用它们的治疗方法。

[0007] 发明概述

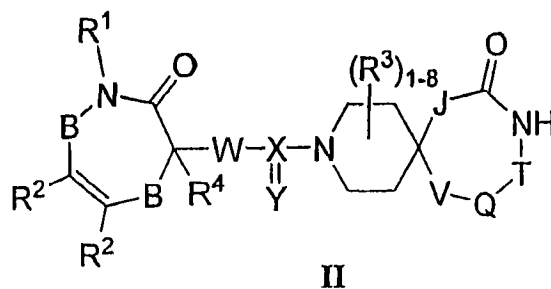
[0008] 本发明涉及式 I 化合物:

[0009]



[0010] 和式 II 化合物:

[0011]

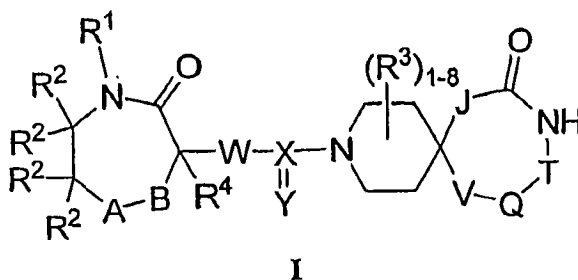


[0012] (其中变量  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、B、J、Q、T、V、W、X 和 Y 定义同本文), 所述化合物可用作 CGRP 受体拮抗剂, 并可用于治疗或预防其中涉及 CGRP 的疾病, 例如头痛、偏头痛和偏头痛神经痛。本发明还涉及含有这些化合物的药用组合物, 和这些化合物和组合物在预防或治疗其中涉及 CGRP 的此类疾病中的用途。

[0013] 发明详述

[0014] 本发明涉及 CGRP 拮抗剂, 其包括式 I 化合物及其药学上可接受的盐和各非对映体:

[0015]



[0016] 其中:

[0017] A 为键、 $C(R^2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^2$ ;

[0018] B 为  $(C(R^2)_2)_n$ ;

[0019]  $R^1$  选自:

[0020] 1)  $H$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  链烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和杂环, 它们未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:

[0021] a)  $C_{1-6}$  烷基,

[0022] b)  $C_{3-6}$  环烷基,

[0023] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,

[0024] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,

[0025] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,

[0026] f)  $(F)_b C_{1-3}$  烷基,

[0027] g) 卤素,

[0028] h)  $OR^4$ ,

[0029] i)  $O(CH_2)_s OR^4$ ,

[0030] j)  $CO_2 R^4$ ,

[0031] k)  $(CO) NR^{10} R^{11}$ ,

[0032] l)  $O(CO) NR^{10} R^{11}$ ,

[0033] m)  $N(R^4) (CO) NR^{10} R^{11}$ ,

[0034] n)  $N(R^{10}) (CO) R^{11}$ ,

[0035] o)  $N(R^{10}) (CO) OR^{11}$ ,

[0036] p)  $SO_2 NR^{10} R^{11}$ ,

[0037] q)  $N(R^{10}) SO_2 R^{11}$ ,

[0038] r)  $S(O)_m R^{10}$ ,

[0039] s) CN,



- [0040] t)  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0041] u)  $\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{CO})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ , 和
- [0042] v)  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^4$  ;
- [0043] 2) 芳基或杂芳基, 其未被取代或被一个或多个独立选自以下的取代基取代 :
- [0044] a)  $\text{C}_{1-6}$  烷基,
- [0045] b)  $\text{C}_{3-6}$  环烷基,
- [0046] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0047] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0048] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0049] f)  $(\text{F})_p\text{C}_{1-3}$  烷基,
- [0050] g) 卤素,
- [0051] h)  $\text{OR}^4$ ,
- [0052] i)  $\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{OR}^4$ ,
- [0053] j)  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,
- [0054] k)  $(\text{CO})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0055] l)  $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0056] m)  $\text{N}(\text{R}^4) (\text{CO})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0057] n)  $\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{CO})\text{R}^{11}$ ,
- [0058] o)  $\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{CO})\text{OR}^{11}$ ,
- [0059] p)  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0060] q)  $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,
- [0061] r)  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{10}$ ,
- [0062] s)  $\text{CN}$ ,
- [0063] t)  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0064] u)  $\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{CO})\text{NR}^4\text{R}^{11}$ , 和
- [0065] v)  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^4$  ;
- [0066]  $\text{R}^2$  独立选自 :
- [0067] 1)  $\text{H}$ 、 $\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基和杂环, 它们未被取代或被一个或多个独立选自以下的取代基取代 :
- [0068] a)  $\text{C}_{1-6}$  烷基,
- [0069] b)  $\text{C}_{3-6}$  环烷基,
- [0070] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0071] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0072] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0073] f)  $(\text{F})_p\text{C}_{1-3}$  烷基,
- [0074] g) 卤素,
- [0075] h)  $\text{OR}^4$ ,
- [0076] i)  $\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{OR}^4$ ,
- [0077] j)  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,

- [0078] k)  $(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0079] l)  $O(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0080] m)  $N(R^4)(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0081] n)  $N(R^{10})(CO)R^{11}$ ,
- [0082] o)  $N(R^{10})(CO)OR^{11}$ ,
- [0083] p)  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,
- [0084] q)  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,
- [0085] r)  $S(O)_mR^{10}$ ,
- [0086] s) CN,
- [0087] t)  $NR^{10}R^{11}$ ,
- [0088] u)  $N(R^{10})(CO)NR^4R^{11}$ , 和
- [0089] v)  $O(CO)R^4$  ;
- [0090] 2) 芳基或杂芳基, 其未被取代或被一个或多个独立选自以下的取代基取代 :
- [0091] a)  $C_{1-6}$  烷基,
- [0092] b)  $C_{3-6}$  环烷基,
- [0093] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0094] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0095] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0096] f)  $(F)_pC_{1-3}$  烷基,
- [0097] g) 卤素,
- [0098] h)  $OR^4$ ,
- [0099] i)  $O(CH_2)_sOR^4$ ,
- [0100] j)  $CO_2R^4$ ,
- [0101] k)  $(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0102] l)  $O(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0103] m)  $N(R^4)(CO)NR^{10}R^{11}$ ,
- [0104] n)  $N(R^{10})(CO)R^{11}$ ,
- [0105] o)  $N(R^{10})(CO)OR^{11}$ ,
- [0106] p)  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,
- [0107] q)  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,
- [0108] r)  $S(O)_mR^{10}$ ,
- [0109] s) CN,
- [0110] t)  $NR^{10}R^{11}$ ,
- [0111] u)  $N(R^{10})(CO)NR^4R^{11}$ , 和
- [0112] v)  $O(CO)R^4$  ;
- [0113] 或者, 在同一或邻近原子上的任何两个独立的  $R^2$  连接形成选自以下的环: 环丁基、环戊烯基、环戊基、环己烯基、环己基、苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉 S-氧化物、硫吗啉 S- 二氧化物、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃

基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基和哌嗪基；

[0114]  $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立选自： $H$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $(F)_p C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基、杂芳基和苄基，它们未被取代或被卤素、羟基或  $C_1-C_6$  烷氧基取代；或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  连接形成选自以下的环：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，该环未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代；

[0115]  $R^4$  选自： $H$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $(F)_p C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基、杂芳基和苄基，它们未被取代或被卤素、羟基或  $C_1-C_6$  烷氧基取代；

[0116]  $W$  为  $O$ 、 $NR^4$  或  $C(R^4)_2$ ；

[0117]  $X$  为  $C$  或  $S$ ；

[0118]  $Y$  为  $O$ 、 $(R^4)_2$ 、 $NCN$ 、 $NSO_2CH_3$  或  $NCONH_2$ ，或当  $X$  为  $S$  时  $Y$  为  $O_2$ ；

[0119]  $R^6$  独立选自  $H$  和：

[0120] a)  $C_{1-6}$  烷基，

[0121] b)  $C_{3-6}$  环烷基，

[0122] c) 芳基，未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代，

[0123] d) 杂芳基，未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代，

[0124] e) 杂环，未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代，

[0125] f)  $(F)_p C_{1-3}$  烷基，

[0126] g) 卤素，

[0127] h)  $OR^4$ ，

[0128] i)  $O(CH_2)_5OR^4$ ，

[0129] j)  $CO_2R^4$ ，

[0130] k)  $(CO)NR^{10}R^{11}$ ，

[0131] l)  $O(CO)NR^{10}R^{11}$ ，

[0132] m)  $N(R^4)(CO)NR^{10}R^{11}$ ，

[0133] n)  $N(R^{10})(CO)R^{11}$ ，

[0134] o)  $N(R^{10})(CO)OR^{11}$ ，

[0135] p)  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ，

[0136] q)  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ，

[0137] r)  $S(O)_mR^{10}$ ，

[0138] s)  $CN$ ，

[0139] t)  $NR^{10}R^{11}$ ，

[0140] u)  $N(R^{10})(CO)NR^4R^{11}$ ，和

[0141] v)  $O(CO)R^4$ ；

[0142]  $J$  为键、 $C(R^6)_2$ 、 $O$  或  $NR^6$ ；

[0143]  $V$  为键、 $C(R^6)_2$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $NR^6$ 、 $C(R^6)_2-C(R^6)_2$ 、 $C(R^6) = C(R^6)$ 、 $C(R^6)_2-N(R^6)$ 、 $C(R^6) = N$ 、 $N(R^6)-C(R^6)_2$ 、 $N = C(R^6)$  或  $N(R^6)-N(R^6)$ ；

[0144]  $Q$  选自： $=C(R^{7a})-$ 、 $-C(R^{7a})_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $=N-$  和  $-N(R^{7a})-$ ；

[0145]  $T$  选自： $=C(R^{7b})-$ 、 $-C(R^{7b})_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $=N-$  和  $-N(R^{7b})-$ ；

[0146]  $R^3$  独立选自  $H$ 、取代或未被取代的  $C_1-C_3$  烷基、 $F$ 、 $CN$  和  $CO_2R^4$ ；

[0147]  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  各自独立选自  $R^2$ , 其中  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与它们连接的原子任选形成选自以下的环:  $C_{3-6}$  环烷基、芳基、杂环和杂芳基, 该环未被取代或被 1-10 个各自独立选自  $R^6$  的取代基取代;

[0148]  $p$  为 0 至  $2q+1$  (适于含  $q$  个碳的取代基);

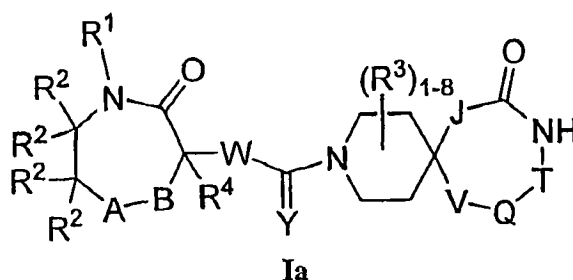
[0149]  $m$  为 0、1 或 2;

[0150]  $n$  为 0 或 1;

[0151]  $s$  为 1、2 或 3。

[0152] 本发明又一实施方案是式 I 的 CGRP 拮抗剂, 它包括式 Ia 化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体:

[0153]



[0154] 其中:

[0155] A 为键、 $C(R^2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^2$ ;

[0156] B 为  $(C(R^2)_2)_n$ ;

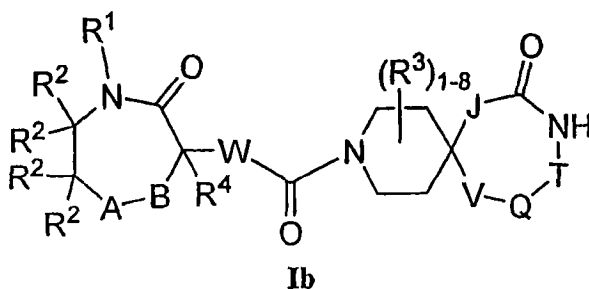
[0157] Y 为 O 或 CN;

[0158]  $n$  为 0 或 1;

[0159]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、W、Y、 $R^3$ 、J、Q、T、V 和  $m$  同式 I 中定义。

[0160] 本发明又一实施方案是式 I 的 CGRP 拮抗剂, 它包括式 Ib 化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体:

[0161]



[0162] 其中:

[0163] A 为键、 $C(R^2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^2$ ;

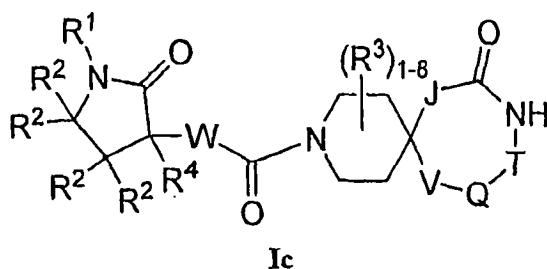
[0164] B 为  $(C(R^2)_2)_n$ ;

[0165]  $n$  为 0 或 1;

[0166]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、W、 $R^3$ 、J、Q、T、V 和  $m$  同式 I 中定义。

[0167] 本发明另外的实施方案是式 I 的 CGRP 拮抗剂, 它包括式 Ic 化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体:

[0168]

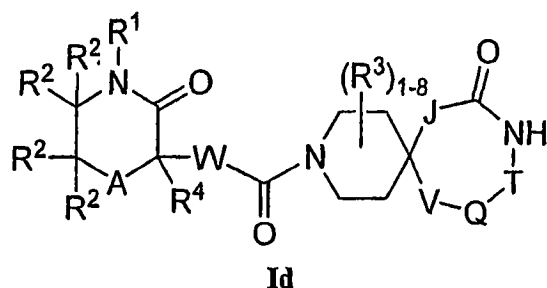


[0169] 其中：

[0170]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、W、 $R^3$ 、J、Q、T、V 和 m 同式 I 中定义。

[0171] 本发明另外的实施方案是式 I 的 CGRP 拮抗剂，它还包括式 Id 化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体：

[0172]



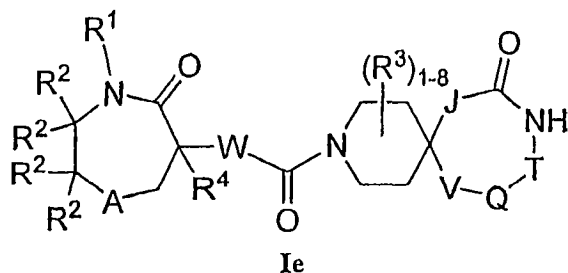
[0173] 其中：

[0174] A 为  $C(R^2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^2$ ；

[0175]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、W、 $R^3$ 、J、Q、T、V 和 m 同式 I 中定义。

[0176] 本发明另外的实施方案是式 I 的 CGRP 拮抗剂，它包括式 Ie 化合物及其药学上可接受的盐和各立体异构体：

[0177]



[0178] 其中：

[0179] A 为  $C(R^2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^2$ ；

[0180]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、W、 $R^3$ 、J、Q、T、V 和 m 同式 I 中定义。

[0181] 本发明的又一实施方案是式 Ia-Ie 的 CGRP 拮抗剂及其药学上可接受的盐和各立体异构体，

[0182] 其中：

[0183]  $R^1$  选自：

[0184] 1) H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基和杂环，它们未被取代或被一个或多个独立选自以下的取代基取代：

[0185] a)  $C_{1-6}$  烷基，

[0186] b)  $C_{3-6}$  环烷基，

- [0187] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0188] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0189] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0190] f)  $(F)_p C_{1-3}$  烷基,
- [0191] g) 卤素,
- [0192] h)  $OR^4$ ,
- [0193] i)  $O(CH_2)_s OR^4$ ,
- [0194] j)  $CO_2 R^4$ ,
- [0195] k) CN,
- [0196] l)  $NR^{10} R^{11}$ , 和
- [0197] m)  $O(CO) R^4$ ; 和
- [0198] 2) 芳基或杂芳基, 未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
- [0199] a)  $C_{1-6}$  烷基,
- [0200] b)  $C_{3-6}$  环烷基,
- [0201] c)  $(F)_p C_{1-3}$  烷基,
- [0202] d) 卤素,
- [0203] e)  $OR^4$ ,
- [0204] f)  $CO_2 R^4$ ,
- [0205] g)  $(CO) NR^{10} R^{11}$ ,
- [0206] h)  $SO_2 NR^{10} R^{11}$ ,
- [0207] i)  $N(R^{10}) SO_2 R^{11}$ ,
- [0208] j)  $S(O)_m R^4$ ,
- [0209] k) CN,
- [0210] l)  $NR^{10} R^{11}$ , 和
- [0211] m)  $O(CO) R^4$ ;
- [0212]  $R^2$  选自:
- [0213] 1) H、 $C_0-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_{3-6}$  环烷基和杂环, 它们未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
- [0214] a)  $C_{1-6}$  烷基,
- [0215] b)  $C_{3-6}$  环烷基,
- [0216] c) 芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0217] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0218] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,
- [0219] f)  $(F)_p C_{1-3}$  烷基,
- [0220] g) 卤素,
- [0221] h)  $OR^4$ ,
- [0222] i)  $O(CH_2)_s OR^4$ ,
- [0223] j)  $CO_2 R^4$ ,
- [0224] k)  $S(O)_m R^4$ ,

- [0225] l) CN,
- [0226] m) NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 和
- [0227] n) O(CO)R<sup>4</sup>; 和
- [0228] 2) 芳基或杂芳基, 其未被取代或被一个或多个独立选自以下的取代基取代:
- [0229] a) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- [0230] b) C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- [0231] c) (F)<sub>p</sub>C<sub>1-3</sub> 烷基,
- [0232] d) 卤素,
- [0233] e) OR<sup>4</sup>,
- [0234] f) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,
- [0235] g) (CO)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0236] h) SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0237] i) N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>,
- [0238] j) S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>,
- [0239] k) CN,
- [0240] l) NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 和
- [0241] m) O(CO)R<sup>4</sup>,
- [0242] 或者, 在同一或邻近原子上的任何两个独立的 R<sup>2</sup> 连接形成选自以下的环: 环丁基、环戊烯基、环戊基、环己烯基、环己基、苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉 S-氧化物、硫吗啉 S-二氧化物、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基和哌嗪基;
- [0243] R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 独立选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(F)<sub>p</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、杂芳基和苄基, 它们未被取代或被卤素、羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代, 其中 R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 任选连接形成选自以下的环: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 该环未被取代或被 1-5 个各自独立选自 R<sup>4</sup> 的取代基取代;
- [0244] R<sup>4</sup> 选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(F)<sub>p</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、杂芳基和苄基, 它们未被取代或被卤素、羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;
- [0245] W 为 O、NR<sup>4</sup> 或 C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;
- [0246] R<sup>6</sup> 独立选自 H 和:
- [0247] a) C<sub>1-6</sub> 烷基,
- [0248] b) C<sub>3-6</sub> 环烷基,
- [0249] c) (F)<sub>p</sub>C<sub>1-3</sub> 烷基,
- [0250] d) 卤素,
- [0251] e) OR<sup>4</sup>,
- [0252] f) CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,
- [0253] g) (CO)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0254] h) SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0255] i) N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>,

[0256] j)  $S(O)_m R^4$ ,

[0257] k) CN,

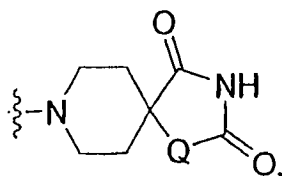
[0258] l)  $NR^{10}R^{11}$ , 和

[0259] m)  $O(CO)R^4$ , 和

[0260] J 为键、 $C(R^5)_2$ 、O、 $S(O)_m$  或  $NR^5$ , 和 V 为键、 $C(R^6)_2$ 、O、 $S(O)_m$ 、 $NR^6$ 、 $C(R^6)_2-C(R^6)_2$ 、 $C(R^6) = C(R^6)$ 、 $C(R^6)_2-N(R^6)$ 、 $C(R^6) = N$ 、 $N(R^6)-C(R^6)_2$ 、 $N = C(R^6)$  或  $N(R^6)-N(R^6)$ , 以便当:

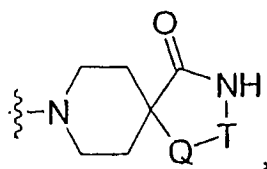
[0261] J 为键且 V 为键且 T 为  $C(=O)-$  时形成以下结构:

[0262]

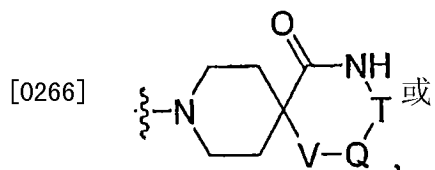


[0263] J 为键且 V 为键时形成以下结构:

[0264]

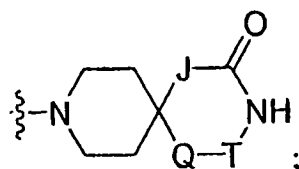


[0265] J 为键时形成以下结构:



[0267] V 为键时形成以下结构:

[0268]



[0269] Q 选自:

[0270] (1)  $=C(R^{7a})-$ ,

[0271] (2)  $-C(R^{7a})_2-$ ,

[0272] (3)  $-C(=O)-$ ,

[0273] (4)  $-S(O)_m-$ ,

[0274] (5)  $=N-$ , 和

[0275] (6)  $-N(R^{7a})-$ ;

[0276] T 选自:

[0277] (1)  $=C(R^{7b})-$ ,

[0278] (2)  $-C(R^{7b})_2-$ ,

[0279] (3)  $-C(=O)-$ ,



[0280] (4)  $-S(O)_m-$ ,

[0281] (5)  $=N-$ , 和

[0282] (6)  $-N(R^{7b})-$ ;

[0283]  $R^3$  独立选自 H、取代或未被取代的  $C_1-C_3$  烷基、F、CN 和  $CO_2R^4$ ;  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  各自独立选自  $R^2$ , 其中  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与它们连接的原子任选连接形成选自  $C_{3-6}$  环烷基、芳基、杂环和杂芳基的环, 该环未被取代或被 1-10 个各自独立选自  $R^6$  的取代基取代;

[0284]  $p$  为 0 至  $2q+1$  (适于含  $q$  个碳的取代基);

[0285]  $m$  为 0 至 2;

[0286]  $s$  为 1 至 3。

[0287] 本发明更进一步的实施方案是式 Ia-Ie 的 CGRP 拮抗剂及其药学上可接受的盐和各立体异构体, 其中:

[0288]  $R^1$  选自:

[0289] 1) H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基和杂环, 它们未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:

[0290] a)  $C_{1-6}$  烷基,

[0291] b)  $C_{3-6}$  环烷基,

[0292] c) 苯基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代,

[0293] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代, 其中杂芳基选自: 咪唑、异噁唑、噁唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶和噻唑;

[0294] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $R^4$  的取代基取代, 其中杂环选自: 氮杂环丁烷、二氧六环、二氧戊环、吗啉、氧杂环丁烷、哌嗪、哌啶、吡咯烷、四氢呋喃和四氢吡喃;

[0295] f)  $(F)_pC_{1-3}$  烷基,

[0296] g) 卤素,

[0297] h)  $OR^4$ ,

[0298] i)  $O(CH_2)_sOR^4$ ,

[0299] j)  $CO_2R^4$ ,

[0300] k) CN,

[0301] l)  $NR^{10}R^{11}$ ,

[0302] m)  $O(CO)R^4$ ;

[0303] 2) 芳基或杂芳基, 选自: 苯基、咪唑、异噁唑、噁唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶和噻唑, 它们未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:

[0304] a)  $C_{1-6}$  烷基,

[0305] b)  $C_{3-6}$  环烷基,

[0306] c)  $(F)_pC_{1-3}$  烷基,

[0307] d) 卤素,

[0308] e)  $OR^4$ ,

[0309] f)  $CO_2R^4$ ,

[0310] g)  $(CO)NR^{10}R^{11}$ ,

- [0311] h)  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0312] i)  $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,
- [0313] j)  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ ,
- [0314] k) CN,
- [0315] l)  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , 和
- [0316] m)  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^4$ ;
- [0317]  $\text{R}^2$  选自:
- [0318] 1) H、 $\text{C}_0$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基和杂环, 它们未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
- [0319] a)  $\text{C}_{1-6}$  烷基,
- [0320] b)  $\text{C}_{3-6}$  环烷基,
- [0321] c) 苯基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代,
- [0322] d) 杂芳基, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代, 其中杂芳基选自: 苯并咪唑、苯并噁吩、呋喃、咪唑、吡啶、异噁唑、噁唑、吡嗪、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡咯、噻唑、噻吩和三唑;
- [0323] e) 杂环, 未被取代或被 1-5 个各自独立选自  $\text{R}^4$  的取代基取代, 其中杂环选自: 氮杂环丁烷、咪唑烷、咪唑啉、异噁唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑啉、噁唑烷、氧杂环丁烷、吡啶烷、吡啶啉、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、噻唑啉和噻唑烷;
- [0324] f)  $(\text{F})_p\text{C}_{1-3}$  烷基,
- [0325] g) 卤素,
- [0326] h)  $\text{OR}^4$ ,
- [0327] i)  $\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{OR}^4$ ,
- [0328] j)  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,
- [0329] k) CN,
- [0330] l)  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , 和
- [0331] m)  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^4$ ; 和
- [0332] 2) 芳基或杂芳基, 选自: 苯基、苯并咪唑、苯并噁吩、呋喃、咪唑、吡啶、异噁唑、噁唑、吡嗪、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡咯、噻唑、噻吩和三唑, 其中所述芳基或杂芳基未被取代或被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
- [0333] a)  $\text{C}_{1-6}$  烷基,
- [0334] b)  $\text{C}_{3-6}$  环烷基,
- [0335] c)  $(\text{F})_p\text{C}_{1-3}$  烷基,
- [0336] d) 卤素,
- [0337] e)  $\text{OR}^4$ ,
- [0338] f)  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,
- [0339] g)  $(\text{CO})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0340] h)  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,
- [0341] i)  $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,
- [0342] j)  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ ,

[0343] k) CN,

[0344] l) NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 和

[0345] m) O(CO)R<sup>4</sup>,

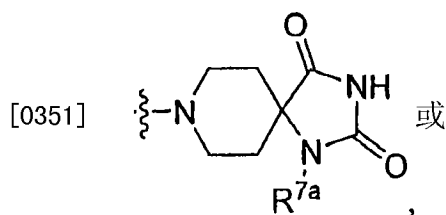
[0346] 或者, 在同一或邻近原子上的任何两个独立的 R<sup>2</sup> 连接形成选自以下的环: 环丁基、环戊烯基、环戊基、环己烯基、环己基、苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吗啉基、硫吗啉、硫吗啉 S-氧化物、硫吗啉 S-二氧化物、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基和哌嗪基;

[0347] R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 各自独立选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(F)<sub>p</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、杂芳基和苄基, 它们未被取代或被卤素、羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代, 其中 R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 任选连接形成选自以下的环: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 该环未被取代或被 1-5 个各自独立选自 R<sup>4</sup> 的取代基取代;

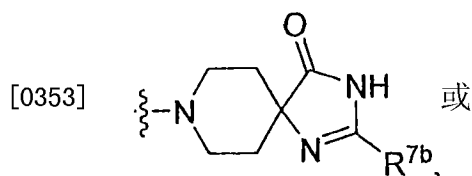
[0348] R<sup>4</sup> 独立选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、(F)<sub>p</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、杂芳基和苯基, 它们未被取代或被羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

[0349] W 为 NR<sup>4</sup> 或 C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

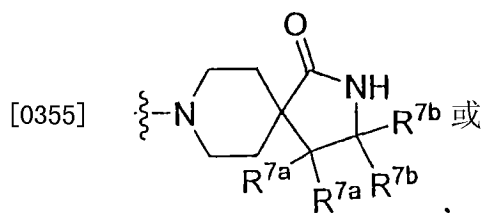
[0350] J 为键、V 为键、Q 为 -N(R<sup>7a</sup>)- 且 T 为 -C(=O)-, 以便形成以下结构:



[0352] J 为键、V 为键、Q 为 -N= 且 T 为 =C(R<sup>7b</sup>)-, 以便形成以下结构:

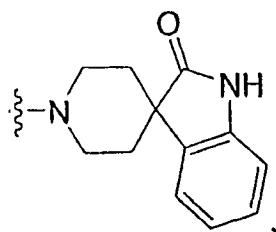


[0354] J 为键、V 为键、Q 为 -C(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>- 且 T 为 -C(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>-, 以便形成以下结构:

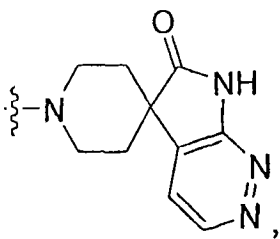
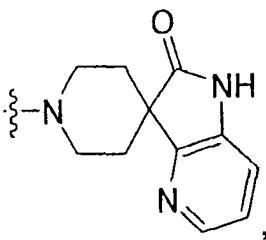
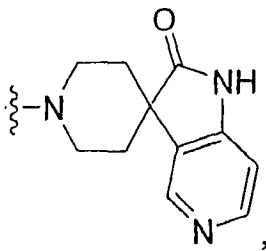
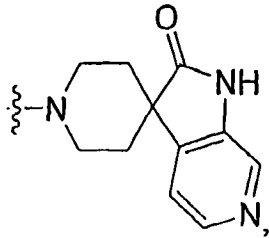
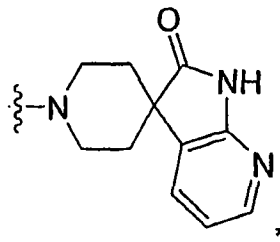


[0356] J 为键、V 为键、Q 为 -C(R<sup>7a</sup>)=、T 为 =C(R<sup>7b</sup>)-, R<sup>7a</sup> 和 R<sup>7b</sup> 与其连接的原子结合在一起形成苯、吡啶或二嗪环, 以便形成选自以下的结构:

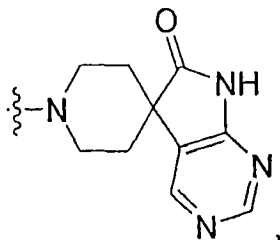
[0357]



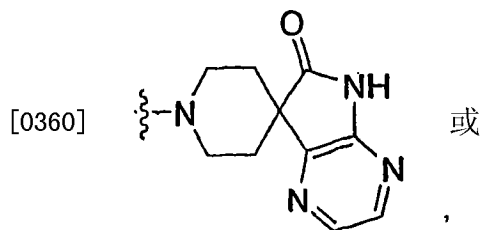
[0358]



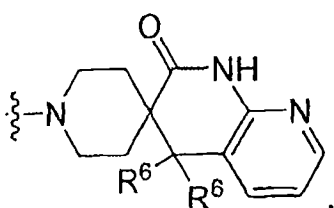
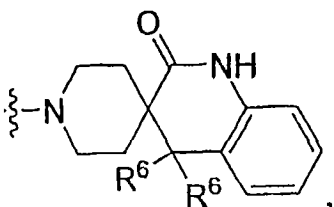
[0359]



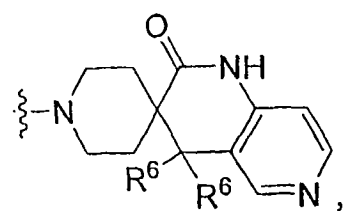
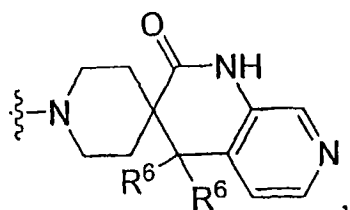
和



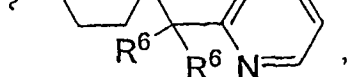
[0361] J 为键、V 为  $C(R^6)_2$ 、Q 为  $-C(R^{7a})=$ 、T 为  $=C(R^{7b})-$ ， $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与其连接的原子结合在一起形成苯或吡啶环，以便形成选自以下的结构：



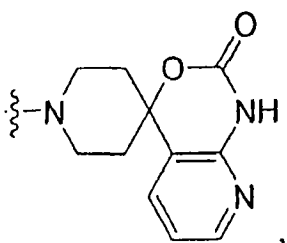
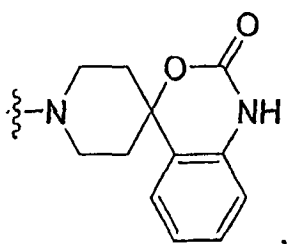
[0362] 和



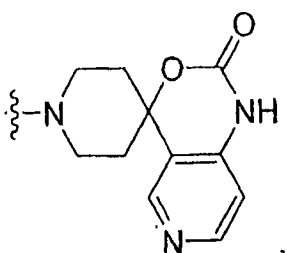
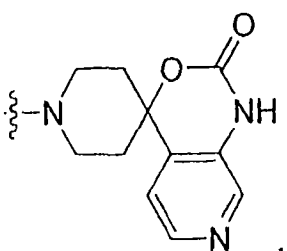
[0363] 或



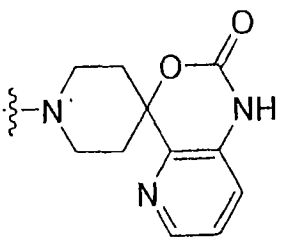
[0364] J 为 O、V 为键、Q 为  $-C(R^{7a})=$ 、T 为  $=C(R^{7b})-$ ， $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与其连接的原子结合在一起形成苯或吡啶环，以便形成选自以下的结构：



[0365] 和



[0366]



[0367]  $R^6$  独立选自 H 和 :

[0368] a)  $C_{1-6}$  烷基,

[0369] b)  $C_{3-6}$  环烷基,

[0370] c)  $(F)_p C_{1-3}$  烷基,

[0371] d) 卤素,

[0372] e)  $OR^4$ ,

[0373] f)  $CO_2R^4$ ,

[0374] g)  $(CO)NR^{10}R^{11}$ ,

[0375] h)  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,

[0376] i)  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,

[0377] j)  $S(O)_mR^4$ ,

[0378] k) CN,

[0379] l)  $NR^{10}R^{11}$ , 和

[0380] m)  $O(CO)R^4$ ;

[0381]  $R^3$  独立选自 H、取代或未被取代的  $C_1-C_3$  烷基、F、CN 和  $CO_2R^4$ ;  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  各自独立选自  $R^2$ , 其中  $R^{7a}$  和  $R^{7b}$  与它们连接的原子任选连接形成选自  $C_{3-6}$  环烷基、芳基、杂环和杂芳基的环, 该环未被取代或被 1-10 个各自独立选自  $R^6$  的取代基取代;

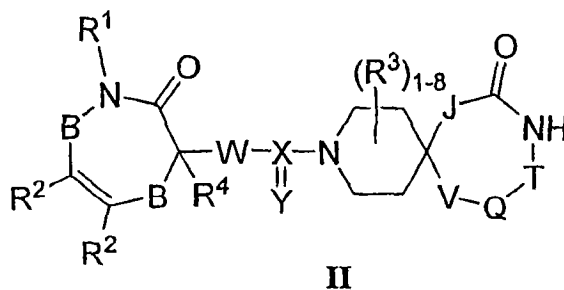
[0382] p 为 0 至  $2q+1$  (适于含 q 个碳的取代基)

[0383] m 为 0 至 2;

[0384] s 为 1 至 3。

[0385] 本发明的另一实施方案包括 CGRP 拮抗剂, 其包括式 II 化合物及其药学上可接受的盐和各非对映体:

[0386]



[0387] 其中:

[0388] B、J、Q、T、V、W、X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同式 I 中定义。

[0389] 应理解当一项或多项上述结构描述具有相同命名的多个取代基时, 每项这样的变量与类似命名的变量相互之间可相同或不同。

[0390] 本发明的化合物可包含一种或多种不对称中心, 因此可存在外消旋体和外消旋混合物、单个对映体、非对映体混合物和各非对映体。也可存在另外的不对称中心, 取决于分子上各取代基的性质。每种这样的不对称中心将独立地产生两种旋光异构体, 预期混合物中全部可能的旋光异构体和非对映体以及纯化或部分纯化的化合物都包括在本发明范围之内。本发明意欲涵盖所有此类同质异构形式的这些化合物。

[0391] 除非另外指明, 否则本文描述包含烯式双键的一些化合物意欲包括 E 和 Z 两种几何异构体。

[0392] 正如本领域所知, 通过适当修饰本文公开的方法可实现这些非对映体的独立合成或其层析分离。它们的绝对立体化学可用结晶产物或结晶中间体 (如果必要, 可用含已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生) 的 x 线衍射晶体分析法确定。

[0393] 如果需要, 可将化合物的外消旋混合物分离, 以使各对映体离析。可用本领域众所周知的方法实施分离, 例如将化合物的外消旋混合物与对映体纯化合物偶合形成非对映体混合物, 接着用标准方法 (例如分步结晶和层析) 分离各非对映体。偶合反应通常用对映体纯的酸或碱形成盐。然后可使加入的手性残留物裂解而将非对映体衍生物转化为纯对映体。也可利用手性固定相通过层析方法直接分离化合物的外消旋混合物, 这些方法已为本





[0403] 在本文,“药学上可接受的盐”是指通过制备其酸或碱盐修饰母体化合物的衍生物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐;酸性基团(例如羧酸)的碱或有机盐等。药学上可接受的盐包括所形成母体化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如用无毒无机或有机酸形成的盐。例如,此类常规无毒盐包括用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)衍生的盐;和用有机酸(例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等)制备的盐。

[0404] 当本发明化合物呈碱性时,可用包括无机和有机酸在内的药学上可接受的无毒酸制备盐。此类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在本发明一方面,盐是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。应理解本文所用的式 I 化合物也意欲包括药学上可接受的盐。

[0405] 用实施例和本文公开的化合物用途举例说明本发明。本发明的具体化合物包括选自以下实施例公开的化合物及其药学上可接受的盐及其各非对映体的化合物。

[0406] 本化合物可用于在需要这种拮抗作用的患者(例如哺乳动物)中拮抗 CGRP 受体的方法中,该方法包括给予有效量的所述化合物。本发明涉及本文公开的化合物作为 CGRP 受体拮抗剂的用途。除灵长类特别是人之外,可根据本发明的方法治疗各类其它哺乳动物。

[0407] 本发明另一实施方案涉及在患者中治疗、控制、缓解其中涉及 CGRP 受体的疾病或病症或降低其风险的方法,包括给予患者治疗有效量的为 CGRP 受体拮抗剂的化合物。

[0408] 本发明还涉及制备用于拮抗人和动物中 CGRP 受体活性的药物的方法,包括使本发明化合物与药用载体或稀释剂组合。

[0409] 本方法治疗的主体通常是雄性或雌性哺乳动物(例如人),在所述主体中需要拮抗 CGRP 受体活性。术语“治疗有效量”是指主题化合物将发挥组织、系统、动物或人的生物学或医学效应的量,该效应正是研究者、兽医、医学博士或其它临床医生所寻求的。本文所用的术语“治疗”是指治疗和预防或预防性治疗所述疾病,特别是对于容易出现此类疾病或病症的患者。

[0410] 术语“组合物”在本文意欲涵盖含指定量的指定成分的产物,以及由指定量的指定成分组合直接或间接产生的任何产物。与药用组合物有关的此类术语意欲涵盖含活性成分和组成载体的惰性成分的产物,以及用任何两种或两种以上成分组合、络合或聚集,或用一种以上成分解离,或用一种或一种以上成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接产生的任何产物。因此,本发明的药用组合物涵盖将本发明化合物与药学上可接受的载体混合的任何组合物。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与其它制剂成分相容且对其接受者无害。

[0411] 术语“给药”或“给予”化合物应理解为将本发明化合物或本发明化合物的前体药物提供给需要治疗的个体。

[0412] 根据本发明的化合物作为 CGRP 受体活性拮抗剂的功效可用本领域已知的方法证明。对  $^{125}\text{I}$ -CGRP 与受体结合的抑制作用和对 CGRP 受体的功能拮抗作用如下确定:

[0413] 天然受体结合测定：<sup>125</sup>I-CGRP 与 SK-N-MC 细胞膜中受体的结合基本按文献所述进行 (Edvinsson 等 (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44)。简单地说, 将膜 (25 μg) 在 1ml 含 10pM <sup>125</sup>I-CGRP 和拮抗剂的结合缓冲液 [10mM HEPES, pH 7.4, 5mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA)] 中培养。在室温培养 3 小时后, 通过用 GFB 玻璃纤维滤板 (Millipore) 过滤终止测定, 该滤板已用 0.5% 聚乙烯亚胺封闭 3 小时。用冰冻测定缓冲液冲洗滤液 3 次, 然后风干平板。加入闪烁液 (50 μl), 在 Topcount (Packard Instrument) 上读取放射性。用 Prism 进行数据分析, 用 Cheng-Prusoff 方程确定 K<sub>i</sub> (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108)。

[0414] 天然受体功能测定: 在 37°C、95% 湿度和 5% CO<sub>2</sub> 中使 SK-N-MC 细胞在补充有 10% 胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、0.1mM 非必需氨基酸、1mM 丙酮酸钠、100 单位/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素的最小必需培养基 (MEM) 中生长。为进行 cAMP 测定, 将细胞以 5×10<sup>5</sup> 个细胞/孔加入 96 孔聚-D-赖氨酸包被的平板内 (Becton-Dickinson) 并在测定前培养约 18 小时。将细胞用磷酸缓冲盐水 (PBS, Sigma) 冲洗, 然后在 37°C 与 300 μM 异丁基甲基黄嘌呤在无血清的 MEM 中预培养 30 分钟。加入拮抗剂, 在加入 CGRP 前将细胞培养 10 分钟。继续培养 15 分钟, 然后将细胞用 PBS 冲洗, 根据制造商推荐的方案测定 cAMP。用 100nM CGRP 确定基础以上的最大刺激。用 Prism 产生剂量-效应曲线。计算剂量-比值 (DR) 并用于构建完整 Schild 图 (Arunlakshana & Schild (1959) Br. J. Pharmacol. 14, 48-58)。

[0415] 重组受体: 将人 CRLR (基因库登录号 L76380) 亚克隆入表达载体 pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) 内成为 5' NheI 和 3' PmeI 片段。将人 RAMP1 (基因库登录号 AJ001014) 亚克隆入表达载体 pRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) 内成为 5' NheI 和 3' NotI 片段。将 293 个细胞 (人胚肾细胞; ATCC#CRL-1573) 与补充有 10% 胎牛血清 (FBS)、100 单位/ml 青霉素和 100ug/ml 链霉素的含 4.5g/L 葡萄糖、1mM 丙酮酸钠和 2mM 谷氨酰胺的 DMEM 中培养, 维持在 37°C 和 95% 湿度。使细胞经含 0.1% EDTA 的 0.25% 胰蛋白酶处理在 HBSS 中传代培养。通过使 10ug DNA 与 30ug Lipofectamine 2000 (Invitrogen) 在 75cm<sup>2</sup> 烧瓶内共转染产生稳定的细胞株。将 CRLR 和 RAMP1 表达结构等量共转染。转染 24 小时后, 次日将细胞稀释并加入选择培养基 (生长培养基 + 300ug/ml 潮霉素和 1ug/ml 嘌呤霉素)。用 FACS Vantage SE (Becton Dickinson) 使单细胞沉积产生克隆的细胞株。将生长培养基调整为 150ug/ml 潮霉素和 0.5ug/ml 嘌呤霉素使细胞增殖。

[0416] 重组受体结合测定: 将表达重组人 CRLR/RAMP1 的细胞用 PBS 冲洗并收集在含 50mM HEPES、1mM EDTA 和完整蛋白酶抑制剂 (Roche) 的收集缓冲液中。用实验匀浆器破坏细胞悬液, 以 48,000g 离心分离细胞膜。使片状沉淀物再悬浮于收集缓冲液和 250mM 蔗糖中并贮存在 -70°C。进行结合测定时, 在室温下使 10ug 细胞膜在 1ml 含 10pM <sup>125</sup>I-hCGRP (Amersham Biosciences) 和拮抗剂的结合缓冲液 (10mM HEPES, pH 7.4, 5mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.2% BSA) 中培养 3 小时。通过用已用 0.05% 聚乙烯亚胺封闭的 96 孔 GFB 玻璃纤维滤板 (Millipore) 过滤终止测定。将滤液用冰冻测定缓冲液 (10mM HEPES, pH 7.4) 冲洗 3 次。加入闪烁液, 在 Topcount (Packard) 上对平板读数。确定非特异性结合并用表观解离常数 (K<sub>i</sub>) 进行数据分析, 通过将结合的 CPM 数据用非线性最小二乘法拟合至以下方程确定表观解离常数:

[0417]

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}}/100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}}/100)}{1 + ([\text{药物}] / K_i (1 + [\text{放射标记}] / K_d))^{nH}}$$

[0418] 其中 Y 是实测 CPM 结合,  $Y_{\text{max}}$  是总结合量,  $Y_{\text{min}}$  是非特异性结合量,  $(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})$  是特异性结合量,  $\% I_{\text{max}}$  是最大抑制百分数,  $\% I_{\text{min}}$  是最小抑制百分数, 放射标记是探针,  $K_d$  是 Hot 饱和和试验确定的对受体的放射性配体的表观解离常数。

[0419] 重组受体功能测定: 将放在完全生长培养基中的细胞以 85,000 个细胞 / 孔平铺在 96 孔聚-D-赖氨酸包被的板 (Corning) 内并培养约 19 小时后测定。将细胞用 PBS 冲洗, 接着在 37°C 和 95% 湿度下与抑制剂在含 L-谷氨酰胺和 1g/L BSA 的 Cellgro Complete Serum-Free/Low-Protein 培养基 (Mediatech, Inc.) 中培养 30 分钟。将浓度为 300  $\mu\text{M}$  的异丁基-甲基黄嘌呤加入细胞并在 37°C 培养 30 分钟。将浓度为 0.3nM 的人  $\alpha$ -CGRP 加入细胞并让其在 37°C 培养 5 分钟。 $\alpha$ -CGRP 刺激后, 用 PBS 冲洗细胞, 根据制造商推荐的方法分两步测定 cAMP (cAMPSPA 直接筛选测定系统; RPA 559; Amersham Biosciences)。绘制剂量效应曲线, 用方程  $y = ((a-d)/(1+(x/c)^b) + d)$  定义的四参数逻辑拟合法确定  $IC_{50}$  值, 其中  $y$  = 效应,  $x$  = 剂量,  $a$  = 最大效应,  $d$  = 最小效应,  $c$  = 拐点和  $b$  = 斜率。

[0420] 具体地说, 以下实施例的化合物在上述测定中具有 CGRP 受体拮抗剂的活性, 通常  $K_i$  或  $IC_{50}$  值低于约 50  $\mu\text{M}$ 。这样的结果提示化合物用作 CGRP 受体拮抗剂的内在活性。

[0421] 本发明化合物发挥 CGRP 拮抗剂作用的能力使它们可用作涉及人和动物 (特别是人) CGRP 的疾病的药物。

[0422] 本发明的化合物具有治疗、预防、缓解、控制一种或多种以下病症或疾病或降低其风险的功效: 头痛; 偏头痛; 偏头神经痛; 慢性紧张性头痛; 疼痛; 慢性疼痛; 神经源性炎症和炎性疼痛; 神经病性疼痛; 眼痛; 牙痛; 糖尿病; 非胰岛素依赖性糖尿病; 血管疾病; 炎症; 关节炎; 支气管高反应性, 哮喘; 休克; 脓毒症; 阿片样物质戒断综合征; 吗啡耐受; 男性和女性热潮红; 变应性皮炎; 银屑病; 脑炎; 脑外伤; 癫痫; 神经变性疾病; 皮肤病; 神经性皮炎, 皮肤玫瑰疹和红斑; 炎性肠病, 肠应激综合征, 膀胱炎; 及其它可能通过拮抗 CGRP 受体治疗或预防的疾病。特别重要的是急性或预防性治疗包括偏头痛和偏头神经痛在内的头痛。

[0423] 本化合物还可用于预防、治疗、控制、缓解本文指出的疾病、病症和紊乱或降低其风险的方法。

[0424] 本化合物还可与其它药物联合用于预防、治疗、控制、缓解上述疾病、病症和紊乱或降低其风险的方法。

[0425] 本发明化合物可与一种或多种其它药物联合用于治疗、预防、控制、缓解式 I 化合物或其它药物可能起效的疾病或病症或降低其风险, 其中联合一起的药物比各种单独药物更安全或更有效。可通过其常用途径将常用量的此类其它药物与式 I 化合物同时或连续给药。当式 I 化合物与一种或多种其它药物同时给药时, 优选含此类其它药物和式 I 化合物的单位剂型的药用组合物。然而, 联合治疗也可包括其中式 I 化合物与一种或多种其它药物以不同重叠方案给药的治疗。也考虑与一种或多种其它活性成分联合使用时, 本发明化合物与其它活性成分的使用剂量可低于各自单独使用的剂量。因此, 本发明的药用组合物包括除包含式 I 化合物之外, 还包含一种或多种其它活性成分的药用组合物。

[0426] 例如, 本化合物可与以下药物联合使用: 抗偏头痛药 (例如麦角胺和二氢麦角胺)

或其它 5-羟色胺激动剂,特别是 5-HT<sub>1B/1D</sub> 激动剂(例如舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲普坦、依来曲普坦、阿莫曲普坦、夫罗曲普坦、多尼曲普坦和利扎曲普坦)、5-HT<sub>1D</sub> 激动剂(例如 PNU-142633)和 5-HT<sub>1F</sub> 激动剂(例如 LY334370);环加氧酶抑制剂例如选择性环加氧酶-2 抑制剂,例如罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、伐地考昔或帕拉考昔;非甾体抗炎药或细胞因子抑制抗炎药,例如布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、萘普生、吲哚美辛、舒林酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、噁丙嗪、阿扎丙胍、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美汀、保泰松、羟布宗、二氟尼柳、双水杨酸酯、奥沙拉嗪或柳氮磺吡啶等化合物;或糖皮质激素。类似地,本化合物可与镇痛药一起给药,例如阿司匹林、对乙酰氨基酚、非那西丁、芬太尼、叔芬太尼、美沙酮、乙酰地美庚醇、丁丙诺啡或吗啡。

[0427] 此外,本化合物可与以下药物结合使用:白介素抑制剂,例如白介素-1 抑制剂;NK-1 受体拮抗剂,例如阿瑞匹坦(aprepitant);NMDA 拮抗剂;NR2B 拮抗剂;缓激肽-1 受体拮抗剂;腺苷 A1 受体激动剂;钠通道阻滞剂,例如拉莫三嗪;阿片样物质激动剂,例如左旋乙酰美沙酮或乙酰美沙酮;脂氧化酶抑制剂,例如 5-脂氧化酶抑制剂; $\alpha$  受体拮抗剂,例如吲哚拉明; $\alpha$  受体激动剂;辣椒素(vanilloid)受体拮抗剂;肾素抑制剂;粒酶 B 抑制剂;P 物质拮抗剂;内皮缩血管肽拮抗剂;去甲肾上腺素前体;抗焦虑药例如地西洋、阿普唑仑、氯氮草和氯氮草盐;5-羟色胺 5HT<sub>2</sub> 受体拮抗剂;阿片样物质激动剂例如可待因、氢可酮、曲马多、右丙氧芬和 febtanyl;mGluR5 激动剂、拮抗剂或增效剂;GABA A 受体调节剂,例如阿坎酸钙;烟碱拮抗剂或激动剂,包括尼古丁;毒蕈碱激动剂或拮抗剂;选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂,例如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、度洛西汀、依他普仑或西酞普兰;抗抑郁药,例如阿米替林、去甲替林、氯米帕明、丙咪嗪、文拉法辛、多虑平、普罗替林、地昔帕明、曲米帕明或丙咪嗪;白三烯拮抗剂,例如孟鲁司特或扎鲁司特;氧化氮抑制剂或氧化氮合成抑制剂。

[0428] 本化合物也可与以下药物联合使用:间隙连接抑制剂;神经元的钙通道阻滞剂例如辣椒素异构体(civamide);AMPA/KA 拮抗剂例如 LY293558; $\sigma$  受体激动剂;和维生素 B2。

[0429] 本化合物也可与非麦角胺和二氢麦角胺的麦角生物碱联合使用,例如麦角新碱、麦角新碱、甲基麦角新碱、甲麦角林、甲磺酰麦角碱、二氢麦角柯宁碱、二氢麦角克碱、二氢麦角隐亭、二氢- $\alpha$ -麦角隐亭、二氢- $\beta$ -麦角隐亭、麦角毒碱、麦角柯宁碱、麦角克碱、麦角隐亭、 $\alpha$ -麦角隐亭、 $\beta$ -麦角隐亭、麦角生碱、麦角烷、溴隐亭或美西麦角。

[0430] 此外,本化合物可与以下药物联合使用: $\beta$ -肾上腺素拮抗剂例如噻吗洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔或纳多洛尔等;MAO 抑制剂,例如苯乙肼;钙通道阻滞剂,例如氟桂利嗪、地尔硫草、氨氯地平、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼莫地平、洛美利嗪、维拉帕米、硝苯地平或丙氯拉嗪;精神安定药例如奥氮平、氟哌利多、丙氯拉嗪、氯丙嗪和喹硫平;抗惊厥药,例如托吡酯、唑尼沙胺、托那博沙、卡拉博沙、左乙拉西坦、拉莫三嗪、噻加宾、加巴喷丁、普加巴林或双丙戊酸钠;降压药,例如血管紧张素 II 拮抗剂(例如洛沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、依普罗沙坦、替米沙坦、奥美沙坦、medoxomil、坎地沙坦和坎地沙坦西酯)、血管紧张素 I 拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(例如赖诺普利、依那普利、卡托普利、贝那普利、喹那普利、培哚普利、雷米普利和群多普利);或 A 或 B 型肉毒杆菌毒素(botulinum toxins)。

[0431] 本化合物可与以下药物联合使用:例如咖啡因的增效剂、H<sub>2</sub>-拮抗剂、西甲硅油、

氢氧化铝或氢氧化镁；减充血剂例如羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑啉、噻洛唑啉、环己丙甲胺或左旋脱氧麻黄碱；止咳药例如卡拉美芬、咳必清或右美沙芬；利尿剂；促动力药例如甲氧氯普胺或多潘立酮；镇静或非镇静的抗组胺药，例如阿伐斯汀、阿扎他定、溴苯海拉明、溴苯那敏、卡比沙明、氯苯那敏、氯马斯汀、右溴苯那敏、右氯苯那敏、苯海拉明、多西拉敏、氯雷他定、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、美吡拉敏、特非那定、曲普利啶、去氧肾上腺素、苯丙醇胺或伪麻黄碱。本化合物也可与止吐药联合使用。

[0432] 在具体的优选实施方案中，本化合物与以下抗偏头痛药联合使用，例如：麦角胺或二氢麦角胺；5-HT<sub>1</sub> 激动剂，特别是 5-HT<sub>1B/1D</sub> 激动剂，具体为舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲普坦、依来曲普坦、阿莫曲普坦、夫罗曲普坦、多尼曲普坦、阿维曲普坦和利扎曲普坦及其它 5-羟色胺激动剂；和环加氧酶抑制剂，例如选择性环加氧酶-2 抑制剂，具体为罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、伐地考昔或帕拉考昔。

[0433] 上述组合不仅包括本发明化合物与一种其它活性化合物的组合，也包括与两种或两种以上其它活性化合物的组合。同样，本发明化合物可与用于预防、治疗、控制、缓解可对使用本发明化合物有效的疾病或病症或降低其风险的其它药物联合使用。因此可通过常规途径将常用量的此类其它药物与本发明化合物同时或连续给药。当本发明化合物与一种或一种以上其它药物同时使用时，优选除包含本发明化合物之外，还包含此类其它药物的药用组合物。因此，本发明的药用组合物包括那些除包含本发明化合物之外，还包含一种或一种以上其它活性成分的药用组合物。

[0434] 本发明化合物的化合物与其它活性成分的重量比值可变化，取决于每种成分的有效剂量。通常，将使用每种成分的有效剂量。因此，例如当本发明化合物与另一种药物组合时，本发明化合物与另一种药物的重量比值范围通常为约 1000 : 1 至约 1 : 1000，或约 200 : 1 至约 1 : 200。虽然本发明化合物与其它活性成分的组合通常也将在上述范围内，但每次都应当使用每种活性成分的有效剂量。

[0435] 在这样的组合中，本发明化合物及其它活性剂可单独给药或联合给药。此外，可通过相同或不同给药途径，在给予一种成分之前、同时或之后给予其它药物。

[0436] 本发明化合物可口服、胃肠外（例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入）给药，可通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给药，可单独或一起配制成合适的剂量单位制剂给药，该制剂包含适用于各给药途径的常规无毒药理学上可接受的载体、辅剂和溶媒。本发明化合物除治疗温血动物之外，对人也有效。

[0437] 用于本发明化合物给药的药用组合物方便地以剂量单位形式存在，可用制药领域众所周知的任何方法制备。全部方法包括将活性成分与由一种或一种以上辅助成分组成的载体混合的步骤。通常，制备药用组合物是将活性成分与液体载体或精细分配的固体载体或两种载体均匀且紧密地混合，如果需要可接着使产物成形为所需制剂。药用组合物中包括的活性化合物的量足够对疾病过程或状态产生预期效果。在本文中，术语“组合物”意欲涵盖含指定量的指定成分的产物，以及由指定量的指定成分组合直接或间接产生的任何产物。

[0438] 含活性成分的药用组合物可采用适合口服用途的形式，例如片剂、含片、锭剂、水或油混悬液、可分散的粉剂或粒剂、乳剂、溶液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。预期口服的组合物可根据药用组合物制备领域已知的任何方法制备，此类组合物可包含一种或一种以

上选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以便提供外观优美且可口的药用制剂。片剂包含与适用于制备片剂的无毒、药学上可接受的赋形剂混和的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;结合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以不包衣或用已知方法包衣以延缓在胃肠道内的崩解和吸收,从而在更长时间内持续作用。例如,可用延时原料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可用美国专利 4, 256, 108、4, 166, 452 和 4, 265, 874 中描述的方法将它们包衣,形成控制释放的渗透性治疗片剂。也可配制立即释放的口服片剂,例如速融片剂或糯米纸囊剂(wafers)、速溶片剂或速溶软片。

[0439] 用于口服的制剂也可以硬明胶胶囊形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混和;或以软胶囊形式存在,其中活性成分与水或油性介质(例如花生油、液状石蜡或橄榄油)混和。

[0440] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋型剂。此类赋型剂是悬浮剂,例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂,或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂(例如蔗糖或糖精)。

[0441] 可通过使活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、麻油或椰子油)或矿物油(例如液状石蜡)中制备油混悬液。油混悬液可包含增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可加入上文列出的那些甜味剂和矫味剂获得美味的口服制剂。这些组合物可加入抗氧化剂(例如抗坏血酸)防腐。

[0442] 通过将水加入适合制备水混悬液的可分散粉剂和粒剂实现活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或一种以上防腐剂的混和。上文已指出合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂的实例。也可存在另外的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0443] 本发明的药用组合物也可采用水包油乳剂形式。油相可以是植物油(例如橄榄油或花生油)或矿物油(例如液状石蜡)或其混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶(例如阿拉伯胶或黄耆胶)、天然存在的磷脂(例如大豆、卵磷脂),及由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯例如山梨坦单油酸酯,和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂和矫味剂。

[0444] 糖浆剂和酏剂也可与甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)配制。此类制剂也可包含湿润剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。

[0445] 药用组合物可采用无菌注射用水或油状混悬液形式。混悬液可根据现有技术用上述那些合适的分散或湿润剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的溶媒和溶剂中可用水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的非挥发油常规用作溶剂或悬

浮介质。可用包括合成的甘油单酯或甘油二酯在内的任何非挥发油达到该目的。此外,例如油酸的脂肪酸可用于制备注射剂。

[0446] 本发明化合物也可采用栓剂形式用于药物的直肠给药。可通过使药物与合适的无刺激性赋形剂混和制备这些组合物,该赋形剂在常温是固体但在直肠温度是液体,因此将在直肠融解释放药物。此类物质是可可豆脂和聚乙二醇。

[0447] 局部使用时,可用含本发明化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或混悬液等。类似地,透皮贴剂也可用于局部给药。

[0448] 本发明的药用组合物和方法还可包括本文指出的其它治疗活性化合物,它们通常用于治疗上文提及的疾病状态。

[0449] 在治疗、预防、控制、缓解需要拮抗 CGRP 受体活性的疾病或降低其风险时,适当的剂量水平范围将通常为每天每 kg 患者体重约 0.01 至 500mg,可单次或多次给药。合适的剂量水平可为每天约 0.01 至 250mg/kg,每天约 0.05 至 100mg/kg,或每天约 0.1 至 50mg/kg。在该范围内,剂量可为每天 0.05 至 0.5、0.5 至 5 或 5 至 50mg/kg。口服给药时,组合物可采用片剂形式给药,片剂包含 1.0 至 1000 毫克活性成分,具体为 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 和 1000.0 毫克活性成分,根据受治疗患者的症状调整。化合物的给药方案可以是每天 1 至 4 次,或可以每天 1 次或 2 次给药。

[0450] 当治疗、预防、控制、缓解头痛、偏头痛、偏头神经痛或其它使用本发明化合物有效的疾病或降低其风险时,将本发明化合物以每千克动物体重约 0.1 毫克至约 100 毫克的日剂量给药通常获得满意效果,以单次日剂量或每天分成 2 至 6 次或以持续释放形式给药。对于多数大型哺乳动物,总的日剂量为约 1.0 毫克至约 1000 毫克,或约 1 毫克至约 50 毫克。在 70kg 成人的情况下,总的日剂量将通常为约 7 毫克至约 350 毫克。可调整该剂量方案以获得最佳治疗效果。

[0451] 然而,应理解对任何具体患者的具体剂量水平和给药频率可变化,并且取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般状况、性别、饮食、给药方式和次数、排泄率、药物组合、具体疾病的严重度以及接受治疗的患者。

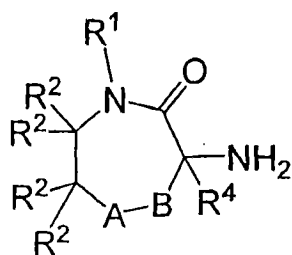
[0452] 以下方案和实施例说明制备本发明化合物的几种方法。原料根据本领域已知的方法或如本文所述制备。

[0453] 根据以下方案和具体实施例或其修饰的方法,可用很容易获得的原料、试剂和常规合成方法很容易地制备本发明的化合物。在这些反应中,也可能使用自身已为本领域技术人员所知但未更详细描述的变化方法制备。本领域技术人员从以下方案中可很容易地理解和识别制备本发明要求的化合物的通用方法。可按方案 1-12 所述合成中间体和最终化合物。

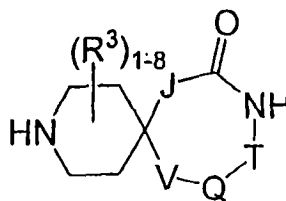
[0454] 反应方案

[0455] 通过例如式 III 和式 IV 的中间体制备最终化合物,代表性合成如本文所述。

[0456]



III



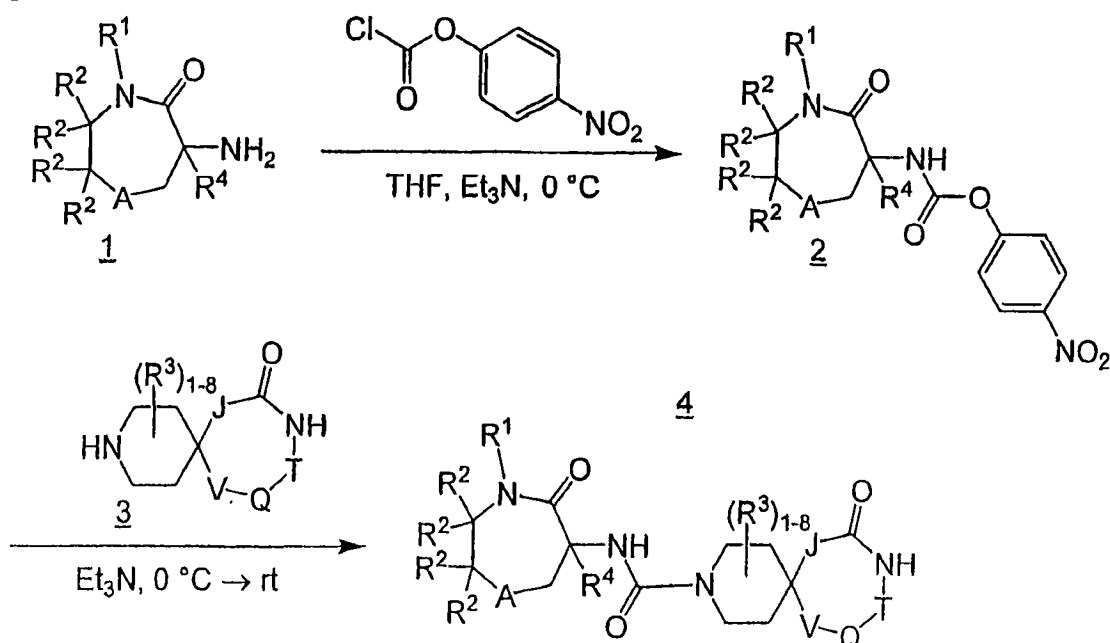
IV

[0457] 通常,如方案 1 所示式 III 与 IV 的中间体可通过尿素键偶合。胺中间体 1 可转化为活性氨基甲酸酯,例如对硝基苯基氨基甲酸酯 2,其然后与例如中间体 3 的胺反应得到尿素 4。本领域已知的其它活性中间体可用于制备例如 4 的化合物。例如,可用适当的氨基甲酰氯将胺 1 直接酰化。

[0458]

## 方案 1

[0459]



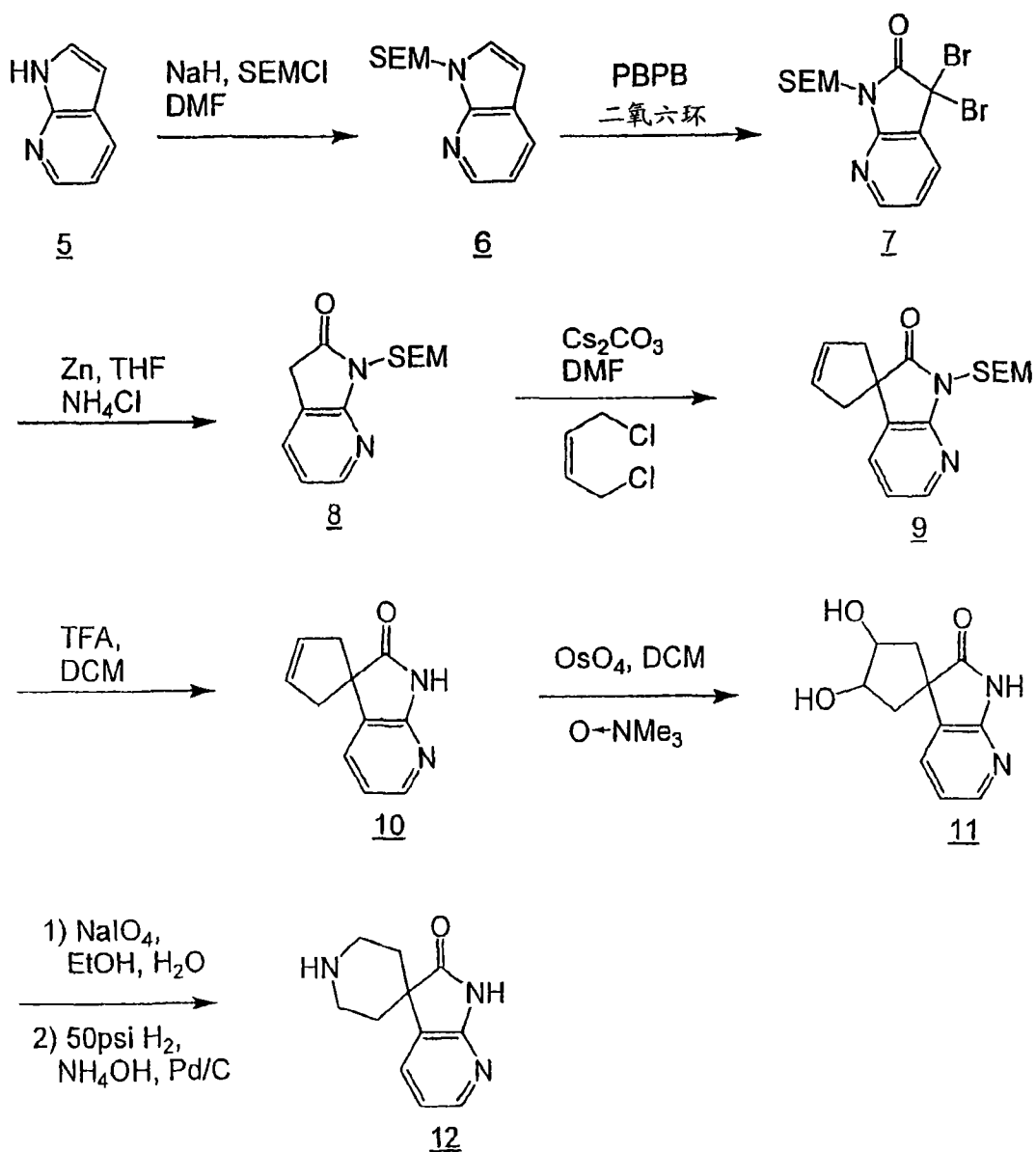
[0460] 螺内酯中间体的代表性合成在方案 2 中显示,用螺氮杂羟吡啶为例。7-氮杂吡啶 5 可用各种保护基保护,例如方案 2 显示的(三甲基硅烷基)乙氧基甲基。按照 Marfat 和 Carter 的方法 (Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4027-4030),用全溴氢溴酸吡啶处理 6 得到二溴氮杂羟吡啶 7,其通过与锌反应被还原为对应的氮杂羟吡啶 8。在 DMF 的碳酸铯中用顺式-1,4-二氯代-2-丁烯使 8 烷化得到螺氮杂羟吡啶 9。在标准条件下除去 SEM 保护基,接着进行四氧化钨催化的二羟化得到二醇中间体 11。高碘酸氧化使二醇断裂,然后双重还原性胺化 (Org. Lett., 2000, 26, 4205-4208) 得到螺哌啶 12。方案 2 显示的方法不限于例如 12 的氮杂羟吡啶,可适用于各种适当保护的杂环系统,得到对应的螺化合物。

[0461]

## 方案 2

[0462]



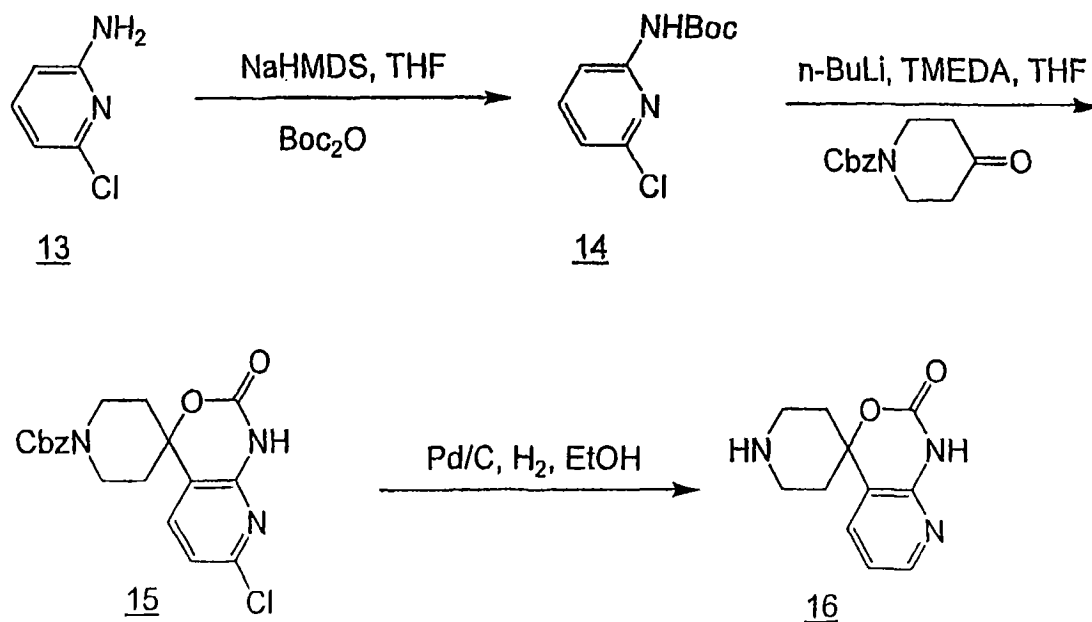


[0463] 可根据方案 3 合成相关的螺吡啉并苯并噁嗪酮。可在六甲基二硅叠氮钠 (sodium hexamethyldisilazide) 与二碳酸二叔丁酯的反应下将 2-氨基-6-氯代吡啶 13 保护为其 Boc 衍生物。按照 Davies 所述 (Tetrahedron Lett., 2004, 45, 1721-1724) 进行邻位金属化, 将所得阴离子加入 N-苄氧基羰基-4-哌啶酮中, 原位环化后得到产物 15。在标准氢解条件下进行最终的脱保护和脱氯得到中间体 16。

[0464]

方案 3

[0465]

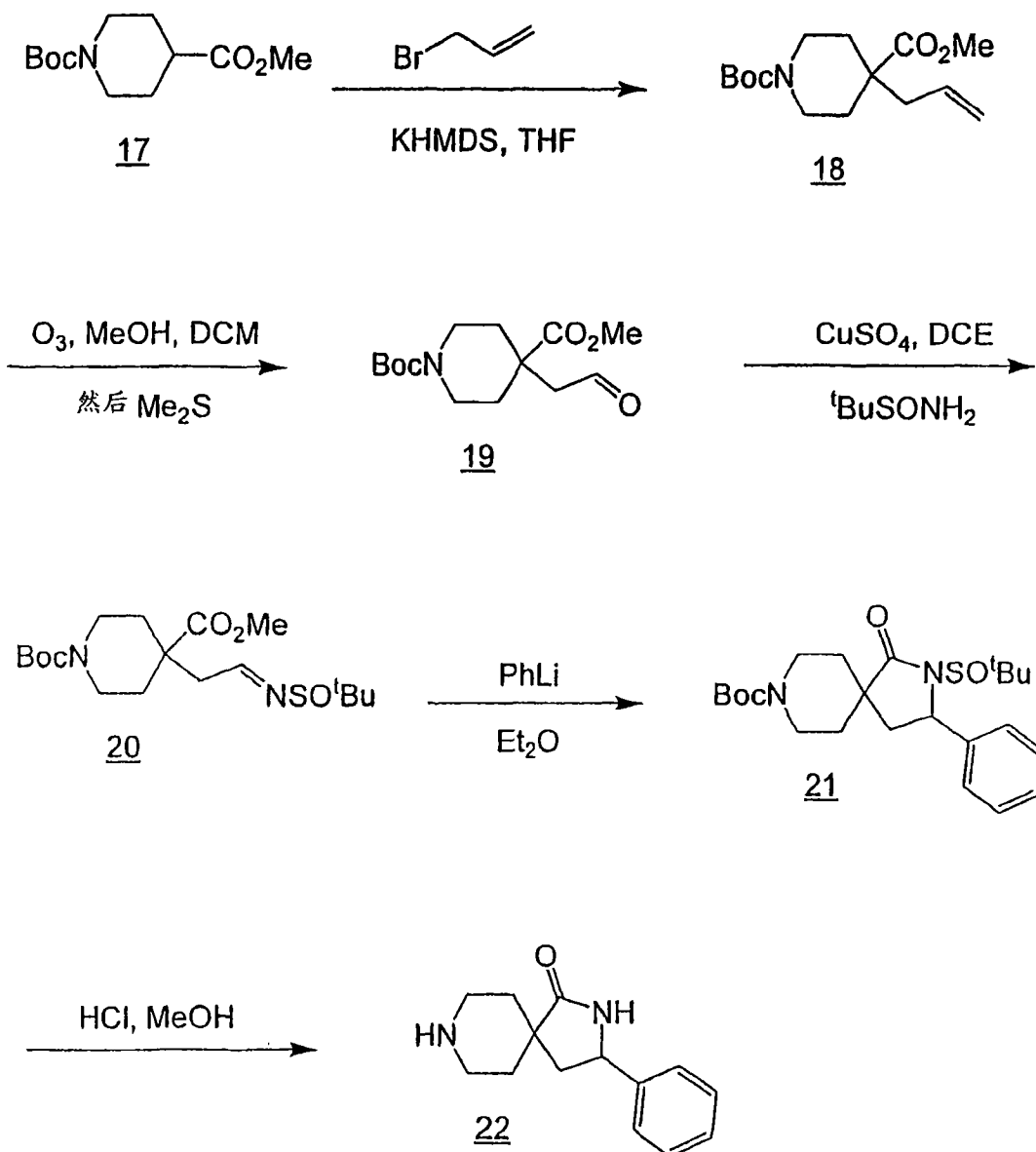


[0466] 将 N-Boc-4-哌啶羧酸甲酯 17 用六甲基二硅叠氮钾 (potassiumhexamethyldisilazide) 脱质子化,接着用烯丙基溴烷化得到 18(方案 4)。末端双键经氧化断裂得到醛 19,其与 2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺缩合得到亚胺 20。将苯基锂加入亚胺使环闭合成成为 21。用甲醇中的 HCl 除去保护基得到例如 22 的化合物。

[0467]

方案 4

[0468]

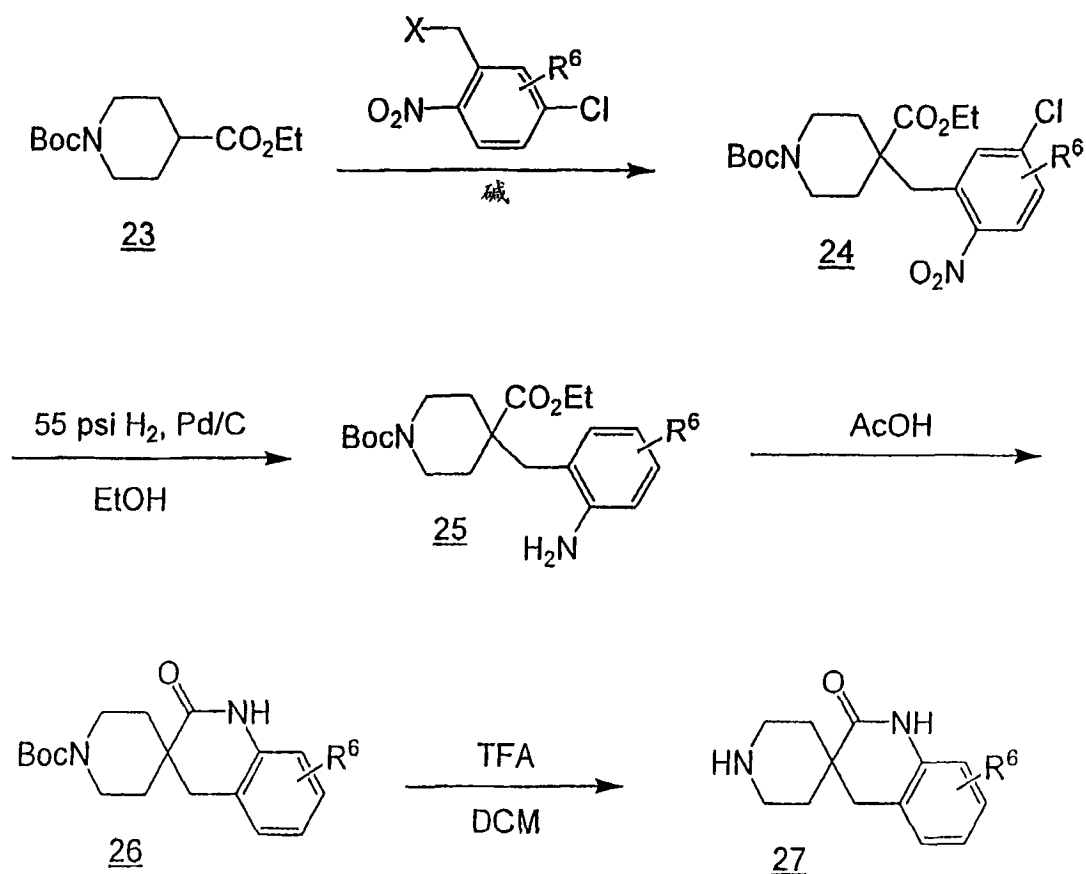


[0469] 在方案 5 中,可使 N-Boc-4-乙酯基哌啶的阴离子烷化得到例如 24 的化合物。可在标准氢化条件下将所得产物 24 的硝基和氯代基还原得到苯胺 25。用乙酸闭环并在标准条件下最终脱保护得到所需螺哌啶产物 27。

[0470]

方案 5

[0471]

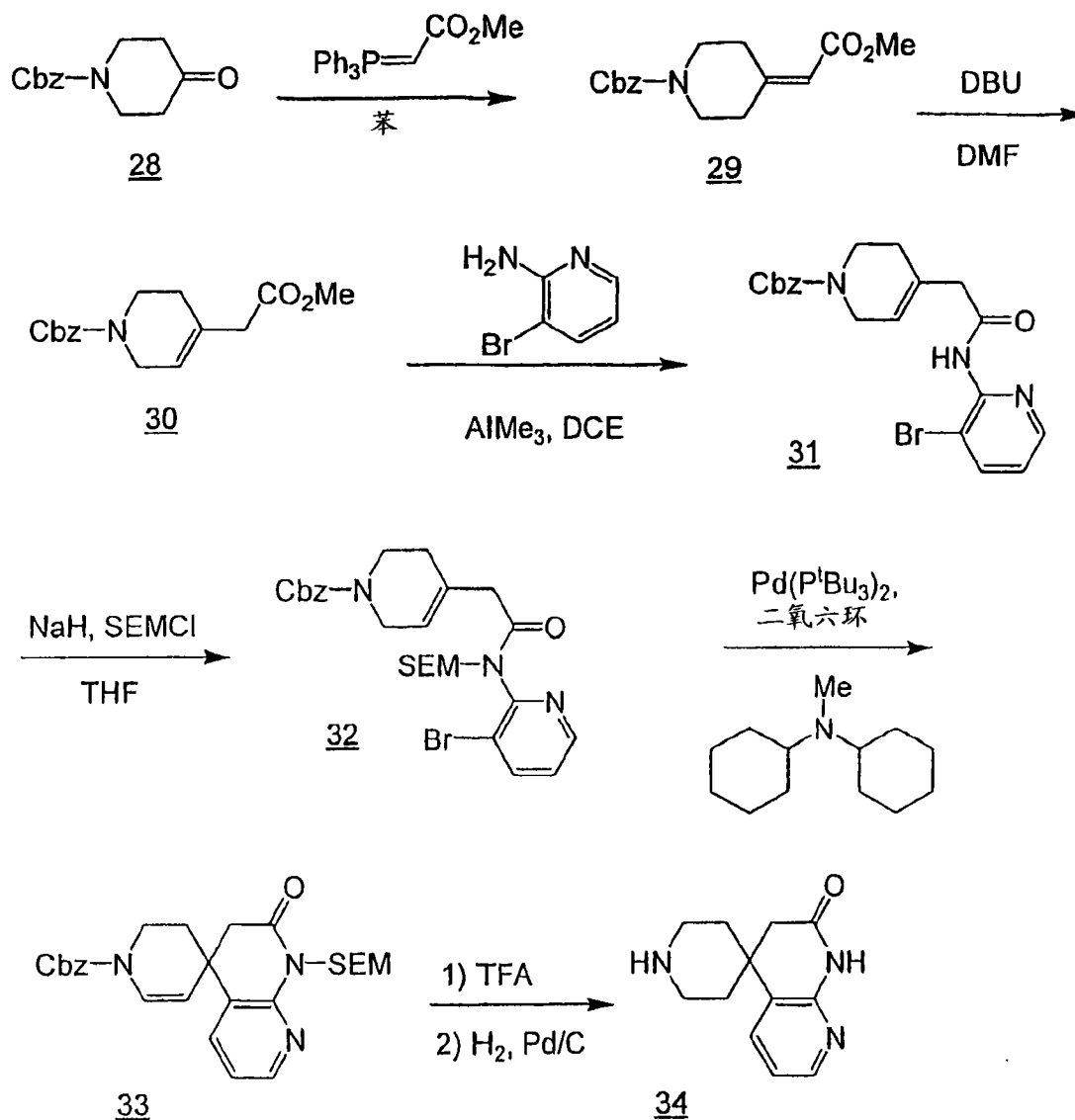


[0472] 在方案6中,4-酮哌啶 28 的 Wittig 反应得到  $\alpha, \beta$ -不饱和酯 29。在碱性条件下将所得产物 29 异构化为  $\beta, \gamma$ -不饱和酯 30 (Tetrahedron Lett, 2004, 4401-4404)。用 2-氨基-3-溴代吡啶进行三甲基铝介导的酰胺化,接着用 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯进行酰胺烷化得到产物 32。关键的钯介导的螺环化可通过 Heck 反应的 Fu 修饰 (J Amer Chem Soc, 2001, 6989-7000) 完成。在标准条件下伴随双键还原分两步脱保护得到所需螺萘啶酮 34。

[0473]

方案 6

[0474]

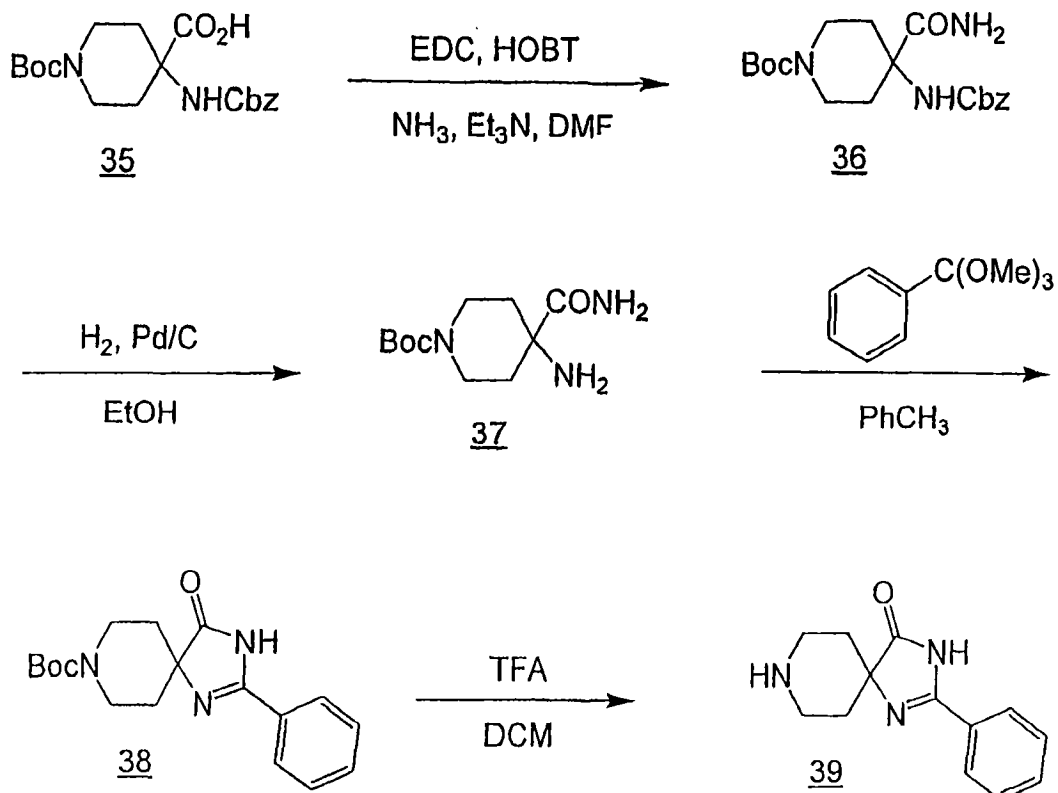


[0475] 可用标准肽偶合剂例如 EDC 将氨基酯 35 转化为伯酰胺 36 (方案 7)。氢解 Cbz 基团,接着与邻苯甲酸三甲酯缩合,伴随的闭环得到产物 38。标准脱保护得到杂环 39。

[0476]

方案 7

[0477]

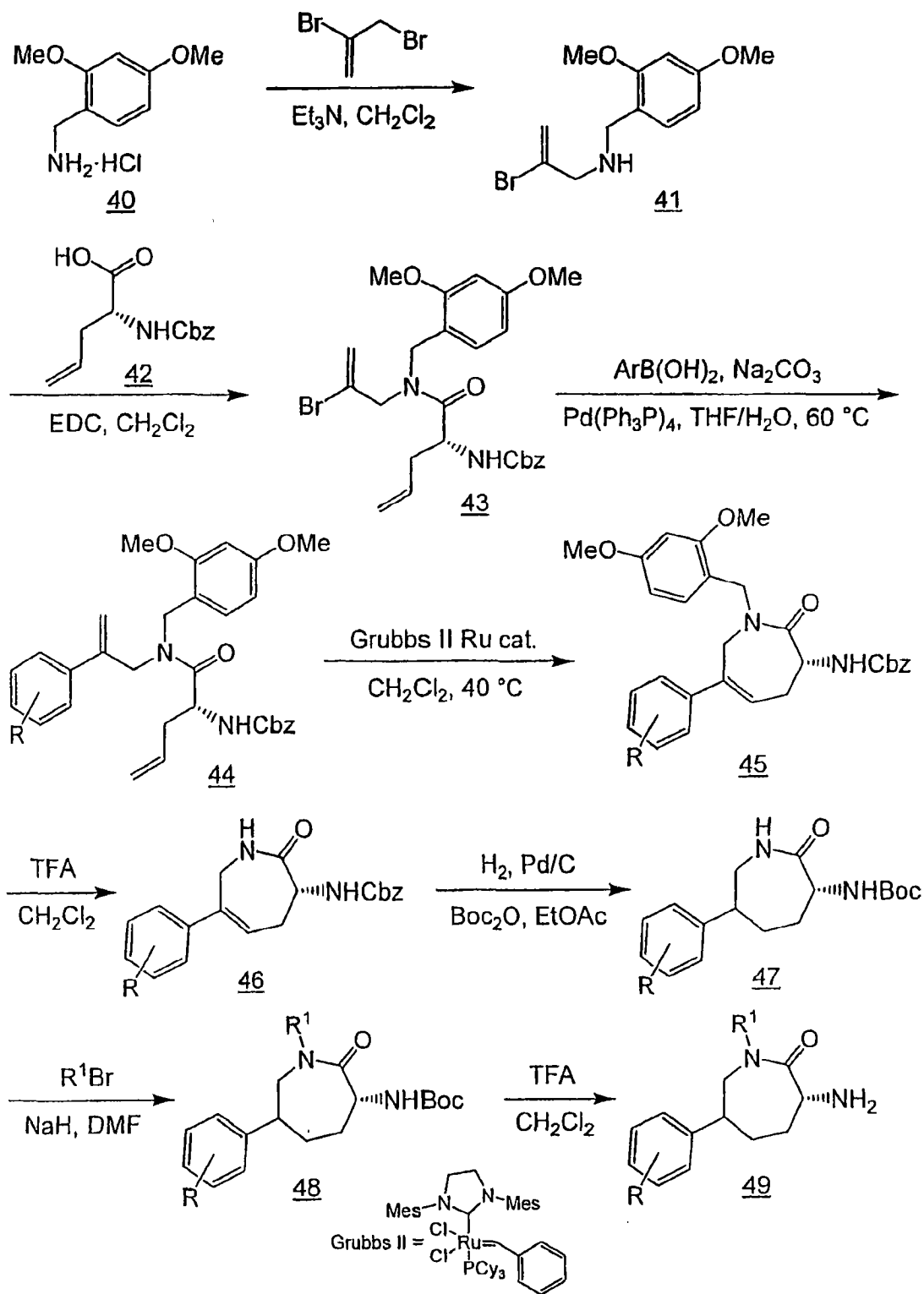


[0478] 可用方案 8 概述的烯炔易位策略组成己内酰胺。在弱碱条件下用 2,3-二溴代丙烯使 2,4-二甲氧基苄胺盐酸盐烷化得到胺 41。可在各种条件下使 (2R)-2-[(苄氧基)羰基]氨基}戊-4-烯酸 42 与胺 41 偶合得到酰胺 43, 42 根据已知方法用市售获得的 D-烯丙基甘氨酸一步制备 (J. Chem. Soc, 1962, 3963-3968)。各种过渡金属催化的交联偶合都可在烯丙基溴上进行, 例如苯基硼酸与碳酸钠的钯介导的芳基化作用得到苯乙烯衍生物 44。在二氯甲烷中, 在 Grubbs 第二代钌催化剂的存在下, 轻微加热使闭环易位发生, 得到内酰胺 45。除去二甲氧基苄基并用伯胺的原位保护氢化得到对应的饱和内酰胺 47。用各种亲电子试剂例如烷基溴使酰胺氮经选择性烷化后, 在酸性条件下脱保护得到通式 49 的化合物。

[0479]

方案 8

[0480]

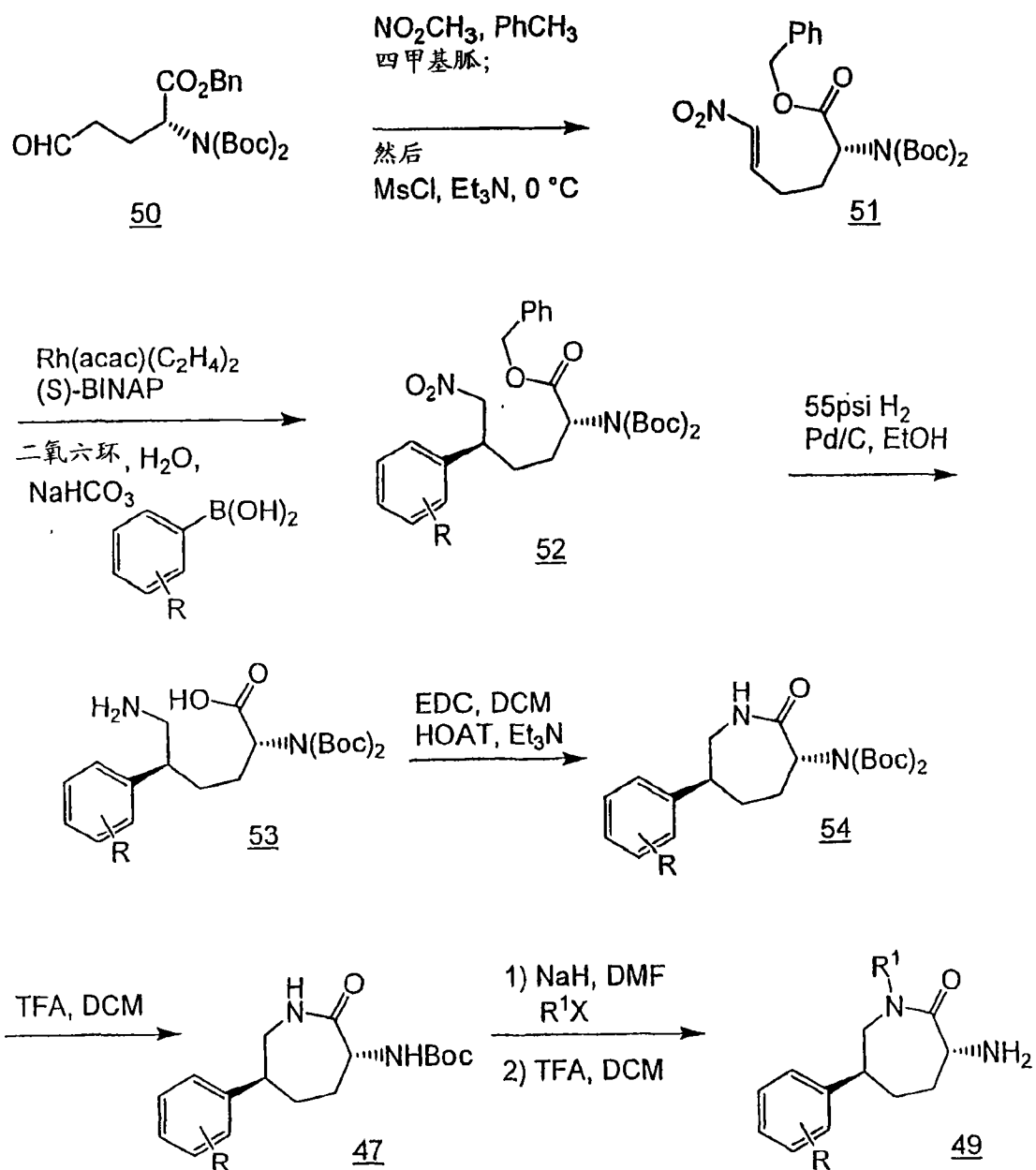


[0481] 或者,可如方案9所示引入 $\text{C}_6$ -芳基。将硝基甲烷加入已知谷氨酸衍生的醛50(Tetrahedron Asymmetry, 1998, 3381-94),接着原位消除得到硝基烯烃51。通过硼酸衍生物加入芳基,或通过手性配基-Rh催化剂以立体选择性方式获得类似的等价物。伴随的硝基还原和苄酯氢解得到氨基酸53。在标准条件下闭环,接着除去单个叔丁氧基羰基得到47。如方案10所示可进一步处理例如53的中间体。

[0482]

方案9

[0483]



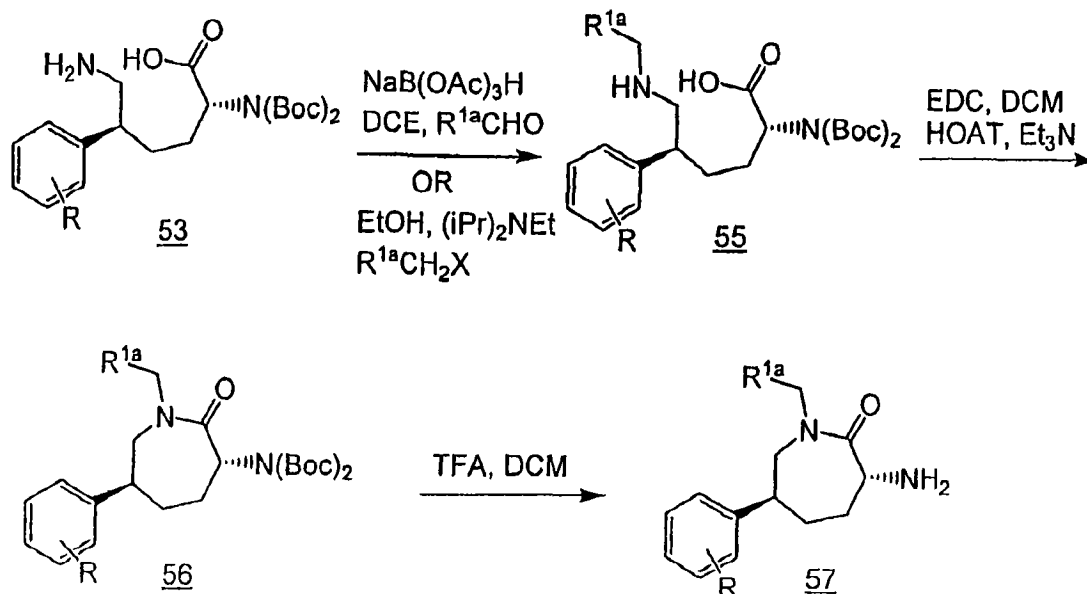
[0484] 或者, 可将氨基酸 53 或者经还原或者通过  $S_N2$  置换烷化, 得到中间体例如 55 (方案 10)。在标准条件下闭环, 接着除去保护基得到内酰胺 57。

[0485]

方案 10

[0486]



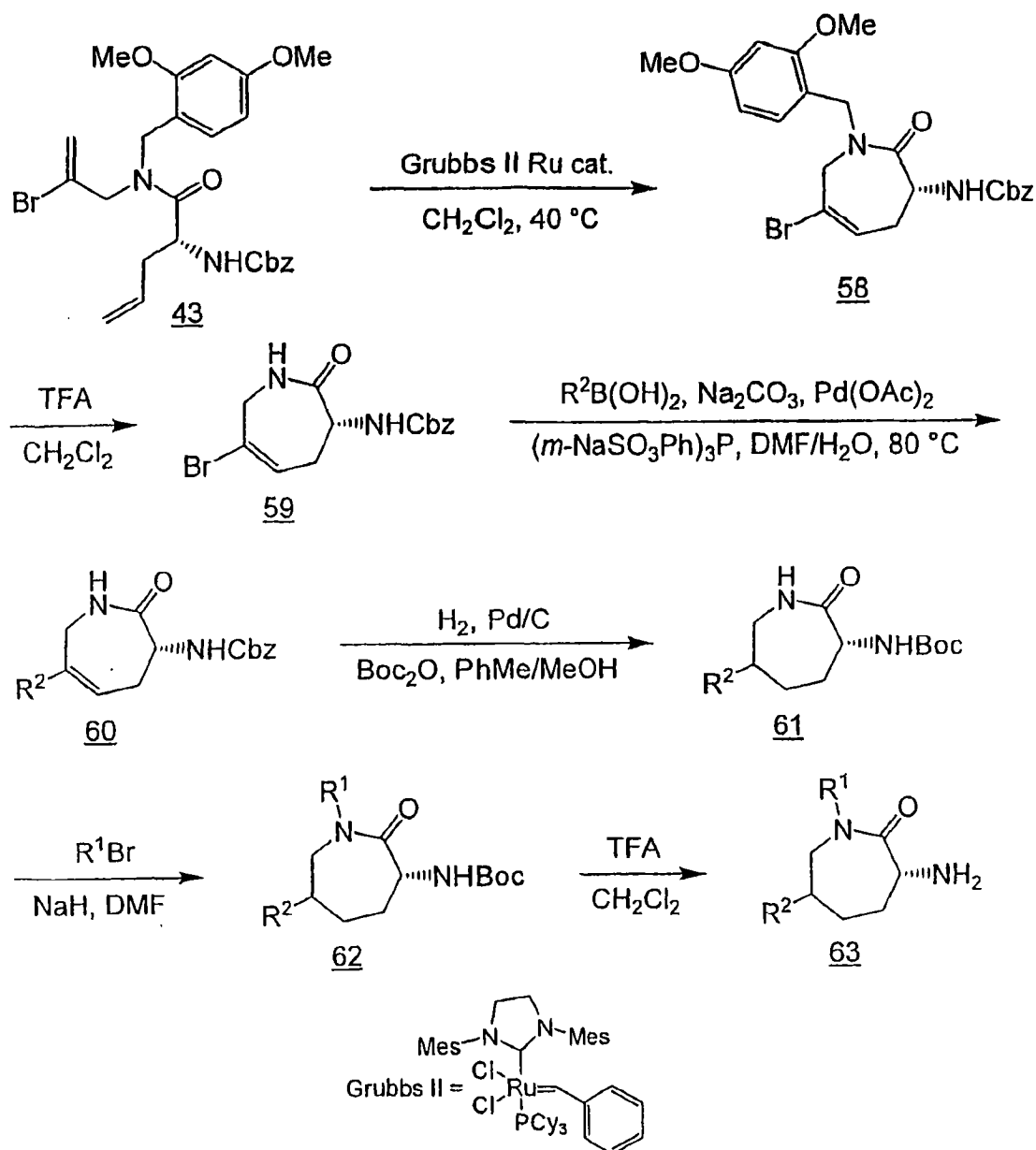


[0487] 可用类似策略对己内酰胺的6-位进行变更(方案11)。可用 Grubbs 第二代钌催化剂对溴乙烯43直接进行闭环易位,得到环状溴乙烯58。除去二甲氧基苄基并与硼酸进行钯介导的交叉偶合,得到通式60的化合物。59向60的转化不限于硼酸衍生物。标准氢化后,可用各种亲电子试剂(例如烷基溴化物)使酰胺氮选择性烷化,用氢化钠为碱。脱保护得到通式63的内酰胺。

[0488]

方案 11

[0489]

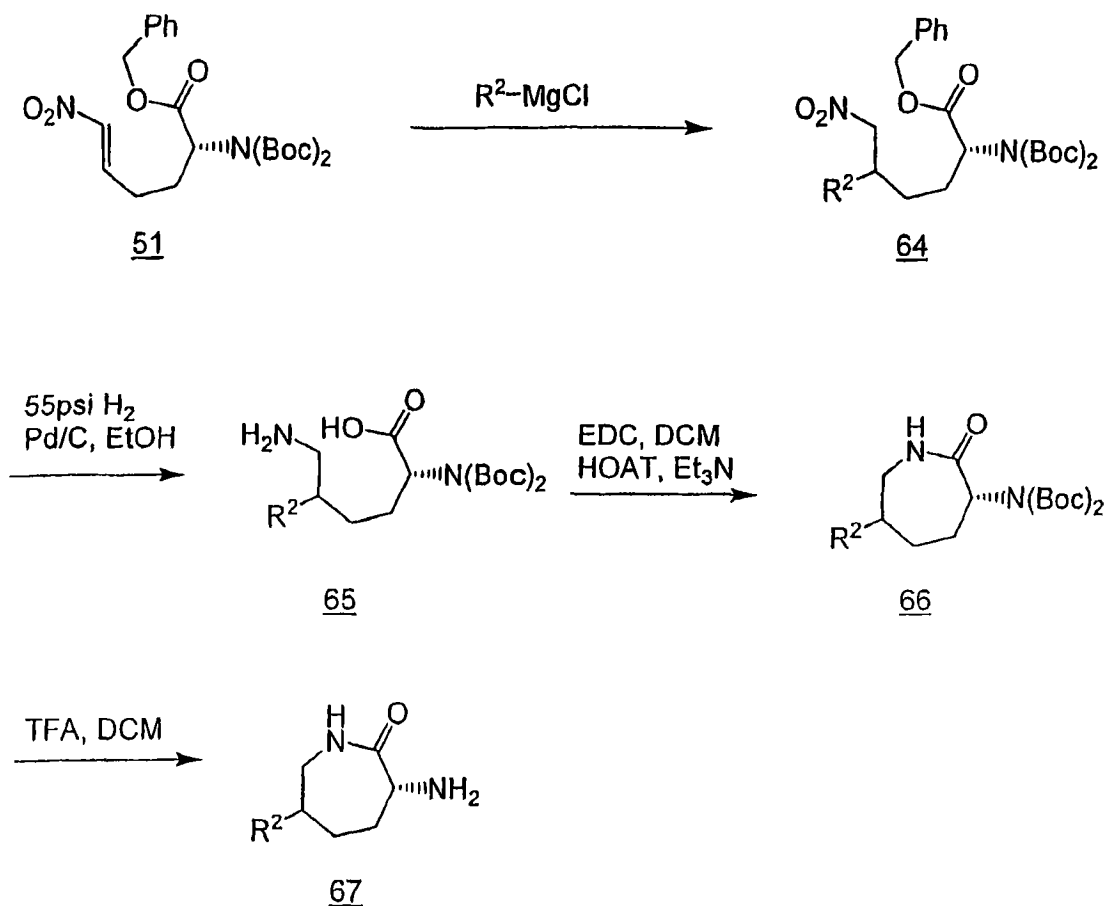


[0490] 或者,将 Grignard 或类似试剂加入硝基烯烃 51,然后经硝基还原和苄酯氢解得到各种氨基酸例如 65(方案 12)。用 EDC 闭环得到己内酰胺 66。最终用三氟乙酸脱保护得到产物 67。

[0491]

方案 12

[0492]



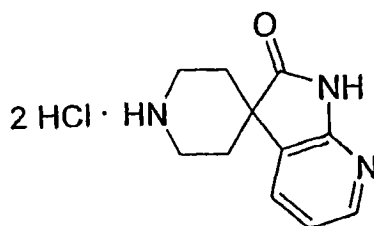
[0493] 在一些情况下可通过例如处理取代基进一步修饰终产物。这些处理可包括但不限于本领域技术人员众所周知的还原、氧化、烷化、酰化和水解反应。而且，在一些情况下可改变上述反应方案的实施顺序以促进反应或避免不需要的反应产物。

[0494] 中间体和实施例

[0495] 提供以下实施例是为了更详细地理解本发明。这些实施例只用作说明，无论如何不应视为以任何方式限制本发明。

[0496] 中间体 1

[0497]



[0498] 螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'-H)-酮二盐酸盐

[0499] 步骤 A. 1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0500] 在 0°C 用 25 分钟将氢化钠 (60% 矿物油分散液; 16.2g, 0.404mol) 分批加入 7-氮杂吡啶 (39.8g, 0.337mol) 在 DMF (200mL) 中的溶液内并将混合物搅拌 1 小时。然后用 15 分钟缓慢加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (71.8mL, 0.404mol), 维持反应混合物温度低于 10°C。1 小时后, 用 H<sub>2</sub>O (500mL) 猝灭反应, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 300mL) 提取混合物。将合

并的有机层用盐水冲洗,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤、浓缩和高真空干燥,得到标题化合物。MS :m/z = 249 (M+1)。

0501] 步骤 B. 3,3-二溴-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

0502] 用 30 分钟将步骤 A 的 1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (43.1g, 0.174mol) 在二氧六环 (300mL) 中的溶液滴加入全溴氢溴酸吡啶 (277g, 0.868mol) 在二氧六环 (300mL) 中的混悬液内。在环境温度下用顶部机械搅拌器搅拌反应物。60 分钟后,将二相反应混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (300mL) 猝灭并用 EtOAc 提取。用 EtOAc (2×300mL) 冲洗水层,将合并的有机层先后用  $\text{H}_2\text{O}$  (4×300mL; 终洗液为 pH5-6) 和盐水 (300mL) 冲洗,然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤和减压浓缩。使粗产物立即溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,用二氧化硅塞子过滤溶液,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱直至暗红色完全从塞子洗脱出。将滤液先后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (400mL) 和盐水 (400mL) 冲洗,经  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空浓缩,得到标题化合物。MS :m/z = 423 (M+1)。

0503] 步骤 C. 1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

0504] 将锌 (100g, 1.54mol) 加入步骤 B 的 3,3-二溴-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮 (65g, 0.154mol) 在 THF (880mL) 和饱和氯化铵水溶液 (220mL) 中的溶液内。3 小时后,将反应物过滤和真空浓缩。使残留物在 EtOAc 与  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配,形成白色沉淀物。将两层都用 Celite 垫过滤,分离各层。将水层用 EtOAc 冲洗 2 次,将合并的有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  冲洗,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤和浓缩。粗产物用硅胶塞子过滤,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : EtOAc-90 : 10 洗脱,将洗脱液减压浓缩得到标题化合物。MS :m/z = 265 (M+1)。

0505] 步骤 D. 螺[环戊-3-烯-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'-H)-酮

0506] 将碳酸铯 (10.7g, 32.9mmol) 加入顺式-1,4-二氯代-2-丁烯 (1.98g, 15.8mmol) 和 1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮 (3.49g, 13.2mmol) 在 DMF (175mL) 中的溶液内。24 小时后使反应混合物在  $\text{Et}_2\text{O}$  (200mL) 与  $\text{H}_2\text{O}$  (200mL) 之间分配。用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×200mL) 进一步提取水层。将合并的有机层先后用  $\text{H}_2\text{O}$  (2×100mL) 和盐水 (100mL) 冲洗,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤和减压浓缩。将三氟乙酸 (150mL) 加入该物质在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液内。1 小时后,浓缩反应物,使其溶于 EtOH (150mL) 并加入 2N HCl (150mL)。将混合物在 45°C 加热 48 小时。将混合物浓缩,用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液稀释并用二氯甲烷提取 2 次。干燥并浓缩合并的有机层。粗产物用硅胶层析纯化,用 0 至 5% 甲醇:二氯甲烷洗脱得到标题化合物 (0.62g)。MS :m/z = 187.1 (M+1)。

0507] 步骤 E. 3,4-二羟基螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'-H)-酮

0508] 将四氧化钨 (25uL 的 2.5% 2-甲基-2-丙醇溶液) 加入三甲胺-N-氧化物二水合物 (408mg, 3.67mmol) 和螺[环戊-3-烯-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'-H)-酮 (622mg, 3.34mmol) 在二氯甲烷 (115mL) 中的混合物内。24 小时后浓缩反应混合物。将粗产物装在含最小量甲醇的硅胶层析柱上,用 5 至 20% 甲醇:二氯甲烷梯度洗脱,得到标题化合物 (0.63g)。MS :m/z = 221.0 (M+1)。

0509] 步骤 F. 2'-氧代-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1-羧酸叔丁酯

[0510] 将高碘酸钠 (622mg, 2.91mmol) 加入 3,4-二羟基螺[环戊烷-1,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'H)-酮 (640mg, 2.91mmol) 在 3:1 乙醇:水 (160mL) 中的混合物内。根据原料消耗量将氢氧化铵 (50mL) 缓慢加入反应混合物中。加入氢氧化钡 (200mg, 20%)，以 50psi 使反应物氢化。24 小时后，加入 200mg 氢氧化钡，继续氢化 24 小时。将反应混合物用 Celite 过滤并浓缩。使该物质溶于 DMF (10mL)，先后加入二碳酸二叔丁酯 (635mg, 2.91mmol) 和三乙胺 (0.811mL, 5.82mmol)。24 小时后，将反应物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液稀释并用乙醚提取 3 次。将合并的有机层用水冲洗 3 次，干燥并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化，用 0 至 10% 甲醇:二氯甲烷梯度洗脱得到标题化合物 (489mg)。MS :m/z = 304.1 (M+1)。

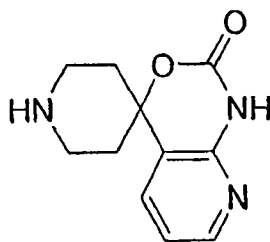
[0511] 步骤 G. 螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'H)-酮二盐酸盐

[0512] 在室温使 2'-氧代-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1-羧酸叔丁酯 (451mg, 1.49mmol) 溶于乙酸乙酯 (3mL)，向其内加入 4N 盐酸的二氧六环溶液 (7.5mmol)。24 小时后，真空除去挥发物，得到标题化合物 (404mg)。

[0513] MS  
204.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (d, J = 7.1Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.8, 6.8Hz, 1H), 3.74 (brdd, 2H), 3.47 (brdd, 2H), 2.35 (brddd, 2H), 2.21 (brd, 2H).

[0514] 中间体 2

[0515]



[0516] 螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-2'-(1'H)-酮

[0517] 步骤 A. (6-氯代吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0518] 将二碳酸二叔丁酯 (9.80g, 44.9mmol) 在 THF (35mL) 中的溶液加入 2-氨基-6-氯代吡啶 (5.24g, 40.8mmol) 和六甲基二硅叠氮钠 (1.0M, 89.8mL, 89.8mmol) 在 THF (35mL) 中的溶液内。24 小时后浓缩反应物，使残留物在 EtOAc (30mL) 与 1N HCl (100mL) 之间分配。将水层进一步用 EtOAc 提取 2 次。将合并的有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 冲洗，经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并减压浓缩。粗产物用硅胶层析纯化，用 20 至 100% 二氯甲烷:己烷梯度洗脱，得到标题化合物 (7.73g)。MS :m/z = 173.0 (M-tBu)。

[0519] 步骤 B. 7'-氯代-2'-氧代-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-1-羧酸苄酯

[0520] 用 10 分钟将正丁锂 (2.5M, 1.15mL, 2.89mmol) 加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.335g, 2.89mmol) 在 THF (1mL) 中的 -20°C 溶液内。30 分钟后，将混合物冷却至 -78°C，用 15 分钟加入 THF (0.8mL) 中的 (6-氯代吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.300g, 1.31mmol)。1 小时后，将反应物升温至 -50°C，搅拌 2 小时，然后用 10 分钟加入 THF (1mL) 中的 N-苄氧基羰基-4-哌啶酮 (0.459g, 1.97mmol)。让反应物升温至室温，然后搅拌 24 小时。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液，用 EtOAc 提取混合物 3 次。将合并的有机层用 H<sub>2</sub>O 和盐水冲洗，经 MgSO<sub>4</sub>

干燥、过滤并减压浓缩。粗产物用硅胶层析纯化,用 25 至 50% 乙酸乙酯:己烷梯度洗脱,得到标题化合物 (0.160g)。MS :m/z = 338.0(M+1)。

[0521] 步骤 C. 螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-2'-(1'-H)-酮

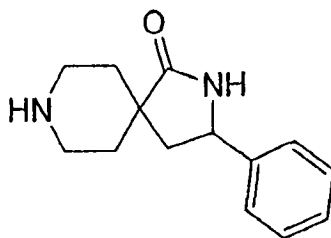
[0522] 将 10% Pd/C(300mg) 加入 7'-氯代-2'-氧代-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-1-羧酸苄酯 (1.85g, 1.77mmol) 在 EtOH(250mL) 中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充 3 次,然后用氢气反填充 (1atm)。24 小时后,将混合物用硅藻土过滤得到标题化合物 (1.07g)。

[0523] MS 220.1(M+1). <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26(dd, J = 1.7, 5.0Hz, 1H), 7.69(dd, J = 1.6, 7.7Hz, 1H), 7.16(dd, J = 5.0, 7.7Hz, 1H), 3.49-3.42(m, 4H), 2.38-2.25(m, 4H)。

[0524]

中间体 3

[0525]



[0526] 3-苯基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-酮二盐酸盐

[0527] 步骤 A. 4-甲基-4-烯丙基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯

[0528] 将六甲基二硅叠氮钾 (0.5M 甲苯溶液, 70.2mL, 35.1mmol) 加入 N-Boc-4-哌啶羧酸甲酯 (5.70g, 23.4mmol) 在 THF (80mL) 中的 -78°C 溶液内。2 小时后加入烯丙基溴 (6.69mL, 77.3mmol), 在该温度将反应物搅拌 0.5 小时, 然后升温至 0°C。3 小时后加入饱和氯化铵水溶液猝灭反应物并用二氯甲烷提取 3 次。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 0 至 8% 甲醇:二氯甲烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (6.0g)。MS : m/z = 284.2(M+1)。

[0529] 步骤 B. 4-(2-氧代乙基)哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-甲基酯

[0530] 使臭氧鼓泡通入 4-烯丙基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-甲基酯 (4.0g, 14.1mmol) 在 3 : 1 二氯甲烷:甲醇中的 -78°C 溶中 30 分钟, 得到蓝色溶液。使氮气在反应混合物中鼓泡 30 分钟, 然后加入二甲硫醚 (5.2mL, 70.6mmol), 将反应物升温至室温。3 小时后, 减压浓缩反应混合物。粗产物用硅胶层析纯化, 用 5 至 50% 乙酸乙酯:己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (1.72g)。MS :m/z = 230.1(M-tBu)。

[0531] 步骤 C. 4-甲基-4-[(2E)-2-[(叔丁基亚磺酰基)亚氨基]乙基]哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯

[0532] 在 65°C 将 4-(2-氧代乙基)哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-甲基酯 (822mg, 2.88mmol)、硫酸铜 (II) (1.38g, 8.64mmol) 和 2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (sulfonamide) (354mg, 3.17mmol) 在二氯乙烷 (15mL) 中的溶液加热 24 小时。将反应物冷却、过滤和浓缩。使残留物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液与二氯甲烷之间分配并分离, 将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 0 至 7% 甲醇:二氯甲烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.9g)。MS : m/z = 389.2(M+1)。

[0533] 步骤 D. 2-(叔丁基亚磺酰基)-1-氧代-3-苯基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧

酸叔丁酯

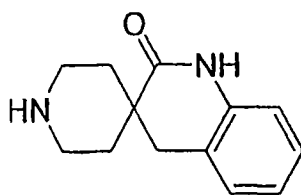
[0534] 将苯基锂 (1.8M, 1.6mL, 3.1mmol) 加入 4-[(2E)-2-[(叔丁基亚磺酰基)亚氨基]乙基]哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-甲基酯 (358mg, 0.921mmol) 在乙醚 (10mL) 中的 -78°C 溶液内。将反应物升温至 0°C。1 小时后加入饱和氯化铵水溶液猝灭反应物并用二氯甲烷提取 3 次。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并减压浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 2 至 55% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (50mg)。MS :m/z = 435.2(M+1)。

[0535] 步骤 E. 3-苯基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-酮二盐酸盐

[0536] 将 4N HCl 的二氧六环溶液 (4mL) 加入 2-(叔丁基亚磺酰基)-1-氧代-3-苯基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (21mg, 0.048mmol) 在甲醇 (4mL) 中的溶液内。24 小时后浓缩反应物得到标题化合物。MS :m/z = 231.1(M+1)。

[0537] 中间体 4

[0538]

[0539] 1',4'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,3'-喹啉]-2'-酮二盐酸盐[0540] 步骤 A. 4-(2-氨基苄基)哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙基酯

[0541] 将 10% Pd/C (200mg) 加入 4-(5-氯代-2-硝基苄基)哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙基酯 (250mg, 0.586mmol) 在 EtOH (15mL) 中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充 3 次, 然后用氢气反填充 (55psi)。24 小时后, 将混合物用硅藻土过滤并浓缩得到标题化合物 (0.20g)。MS :m/z = 363.1(M+1)。

[0542] 步骤 B. 2'-氧代-1',4'-二氢-1H,2'-H-螺[哌啶-4,3'-喹啉]-1-羧酸叔丁酯

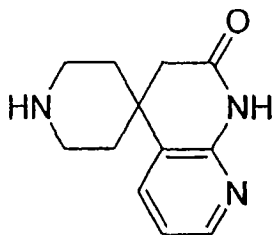
[0543] 在 70°C 将 4-(2-氨基苄基)哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙基酯 (200mg, 0.552mmol) 在乙酸 (5mL) 中的溶液加热 1 小时。将反应物浓缩, 使残留物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液与二氯甲烷之间分配并分离, 将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 0 至 5% 甲醇: 二氯甲烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (73mg)。MS :m/z = 317.1(M+1)。

[0544] 步骤 C. 1',4'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,3'-喹啉]-2'-酮二盐酸盐

[0545] 将三氟乙酸 (2mL) 加入 2'-氧代-1',4'-二氢-1H,2'-H-螺[哌啶-4,3'-喹啉]-1-羧酸叔丁酯 (72mg, 0.228mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中的溶液内。2 小时后将反应物浓缩, 用二氯甲烷和 2M HCl 的乙醚 (3 当量) 溶液稀释并搅拌 2 小时。将反应物浓缩得到标题化合物 (60mg)。MS :m/z = 217.1(M+1)。

[0546] 中间体 5

[0547]



[0548] 1H-螺[1,8-萘啶-4,4'-哌啶]-2(3H)-酮

[0549] 步骤A. 4-(2-甲氧基-2-氧代乙叉基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0550] 在 75℃ 将 N-苄氧基羰基-4-哌啶酮 (5.0g, 21.4mmol) 和 (三苯基亚正膦基) 乙酸甲酯 (10.0g, 30.0mmol) 在苯 (100mL) 中的溶液加热 48 小时。将反应物浓缩, 用乙醚稀释, 滤除沉淀物并浓缩漂洗液。粗产物用硅胶层析纯化, 用 20 至 60% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (5.25g)。MS :m/z = 290.1 (M+1)。

[0551] 步骤B. 4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0552] 在室温下搅拌 4-(2-甲氧基-2-氧代乙叉基)哌啶-1-羧酸苄酯 (5.25g, 18.1mmol) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (2.71mL, 18.1mmol) 在 DMF (120mL) 中的溶液。3 天后将反应物用水稀释并用乙醚提取 4 次。将有机洗液合并, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并减压浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 5 至 30% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (2.44g)。

[0553] MS :m/z = 290.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.25 (m, 5H), 5.5 (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (brs, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (brs, 2H), 3.0 (s, 2H), 2.2 (brs, 2H).

[0554] 步骤C. 4-{2-[(3-溴代吡啶-2-基)氨基]-2-氧代乙基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0555] 将三甲基铝 (2.0M, 2.05mL, 4.10mmol) 缓慢加入 4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (0.79g, 2.73mmol) 和 2-氨基-3-溴代吡啶 (0.520g, 3.00mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (15mL) 中的 0℃ 溶液内。30 分钟后, 将反应物加热至 55℃ 48 小时。谨慎地加入饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应, 用二氯甲烷提取混合物 4 次。将合并的有机层用 1N 酒石酸钠钾、盐水冲洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 50 至 100% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (2.44g)。MS :m/z = 430.0 (M+1)。

[0556] 步骤D. 4-[2-((3-溴代吡啶-2-基){2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基)氨基]-2-氧代乙基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0557] 在 0℃ 用 10 分钟将氢氧化钠 (60% 矿物油分散液; 117mg, 4.88mmol) 分批加入 4-{2-[(3-溴代吡啶-2-基)氨基]-2-氧代乙基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (1.91g, 4.43mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液内。0.5 小时后缓慢加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (0.861mL, 4.88mmol), 维持反应混合物的温度低于 10℃。4 小时后, 加入氢氧化钠 (60mg) 和 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (0.45mL), 让反应物升温至室温过夜。用饱和氯化铵水溶液猝灭反应, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取混合物 3 次。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 40 至 70% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (1.51g)。MS :m/z = 560.2 (M+1)。

[0558] 步骤E. 2-氧代-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-2,2',3,3'-四氢-1H,1'-H-螺[1,8-萘啶-4,4'-吡啶]-1'-羧酸苄酯



[0559] 将二(三叔丁基膦)钯(0) (9mg, 0.018mmol) 加入 N-甲基二环己胺 (0.042mg, 0.20mmol) 和 4-[2-((3-溴代吡啶-2-基){2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基)氨基]-2-氧代乙基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (100mg, 0.178mmol) 在二氧六环 (2mL) 中的混合物内。5 分钟后, 将反应物加热至 50°C。90 分钟后, 加入二(三叔丁基膦)钯(0) (9mg)。在 50°C 继续加热 30 分钟后, 将反应混合物用水稀释并用乙醚提取 3 次。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 5 至 60% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (68mg)。MS :m/z = 480.2(M+1)。

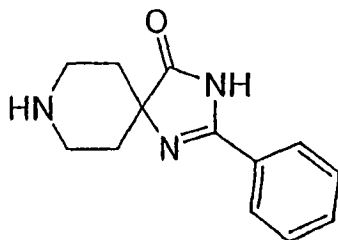
[0560] 步骤 F. 1H-螺[1,8-萘啶-4,4'-哌啶]-2(3H)-酮

[0561] 将三氟乙酸 (10mL) 加入 2-氧代-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-2,2',3,3'-四氢-1H,1'-H-螺[1,8-萘啶-4,4'-吡啶]-1'-羧酸苄酯 (384mg, 0.800mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的混合物内。3 小时后, 将反应物浓缩, 用二氯甲烷 (10mL) 稀释, 加入乙二胺 (720mg, 12.0mmol)。18 小时后, 将反应物浓缩, 使残留物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液与二氯甲烷之间分配, 分离各层。用更多部分二氯甲烷提取水相 2 次, 将有机层合并、干燥并浓缩。将 10% Pd/C (300mg) 加入该物质在 EtOH (10mL) 中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充 3 次, 然后用氢气反填充 (1atm)。24 小时后, 将混合物用硅藻土过滤并浓缩得到标题化合物 (130mg)。

[0562] MS 218.1(M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (dd, J = 1.6, 5.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.7Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.0, 7.7Hz, 1H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.69 (brd, J = 11.5Hz, 2H).

[0563] 中间体 6

[0564]



[0565] 2-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮

[0566] 步骤 A. 4-(氨基羰基)-4-[[ (苄氧基) 羰基 ] 氨基 ] 哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0567] 向 4-苄氧基羰基氨基-哌啶-1,4-二羧酸单叔丁酯 (2.09g, 5.52mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液内加入 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1.27g, 6.63mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (0.373g, 2.76mmol) 和三乙胺 (0.924mL, 6.63mmol), 接着加入氨 (0.5M 在 MeOH 中, 13.3mL, 6.63mmol)。18 小时后浓缩混合物, 使残留物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液与乙酸乙酯之间分配, 将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用 0 至 6% 甲醇: 二氯甲烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.43g)。MS :m/z = 378.2(M+1)。

[0568] 步骤 B. 4-氨基-4-(氨基羰基)哌啶-1-羧酸 1-叔丁酯

[0569] 将 10% Pd/C (200mg) 加入 4-(氨基羰基)-4-[[ (苄氧基) 羰基 ] 氨基 ] 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (430mg, 1.14mmol) 在 EtOH (20mL) 中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充 3 次, 然后用氢气反填充 (1atm)。24 小时后, 将混合物用硅藻土过滤并浓缩得到标题化合物 (0.29g)。

[0570] 步骤 C: 4-氧代-2-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-羧酸叔丁酯

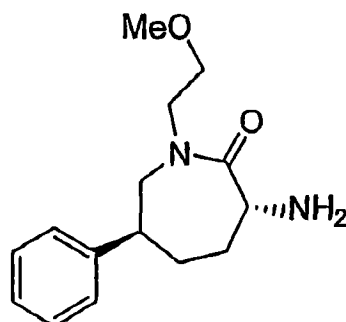
[0571] 在 110°C 将 4-氨基-4-(氨基羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (120mg, 0.493mmol) 和邻苯甲酸三甲酯 (198mg, 1.09mmol) 在甲苯 (7mL) 中的溶液加热 18 小时。浓缩反应物, 粗产物用硅胶层析纯化, 用 0 至 5% 甲醇: 二氯甲烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (50mg)。MS:  $m/z = 330.2(M+1)$ 。

[0572] 步骤 D: 2-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮

[0573] 将三氟乙酸 (2mL) 加入 4-氧代-2-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-羧酸叔丁酯 (45mg, 0.137mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液内。2 小时后浓缩反应物得到标题化合物。MS:  $m/z = 230.1(M+1)$ 。

[0574] 中间体 17

[0575]



[0576] (3R,6S)-3-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-6-苯基氮杂环庚烷-2-酮

[0577] 步骤 A: 2-溴代-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺

[0578] 将三乙胺 (16.0mL, 114mmol) 加入 2,4-二甲氧基苄胺盐酸盐 (11.1g, 54.5mmol) 和 2,3-二溴代丙烯 (10.9g, 54.5mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液内。18 小时后, 加入水并用二氯甲烷提取混合物 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析纯化 [100% 二氯甲烷 → 95% 二氯甲烷 / 5% (10% 氢氧化铵 / 甲醇)] 得到标题化合物 (7.85g)。

[0579] 步骤 B: (1R)-1-[(2-溴代丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯

[0580] 将 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (55mg, 0.285mmol) 加入 2-溴代-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺 (73mg, 0.256mmol) 和 (2R)-2-[(苄氧基)羰基]氨基}戊-4-烯酸 (71mg, 0.285mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液内。18 小时后浓缩混合物。硅胶层析纯化 (5% 乙酸乙酯 / 己烷 → 30% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (77mg)。MS 517(M+1)。

[0581] 步骤 C: (1R)-1-[(2,4-二甲氧基苄基)(2-苯基丙-2-烯基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯

[0582] 将四(三苯膦)钯 (0) (1.11g, 0.962mmol) 加入 (1R)-1-[(2-溴代丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯 (2.49g, 4.81mmol)、苯基硼酸 (0.65g, 5.29mmol) 和碳酸钠 (2M 水溶液; 4.81mL, 9.63mmol) 在四氢呋喃 (54mL) 和水 (20mL) 中的溶液内, 将混合物加热至 60°C。1 小时后, 让混合物冷却至环境温度, 用二氯甲烷提取 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析

纯化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(2.02g)。MS 515(M+1)。

[0583] 步骤 D:(3R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-6-苯基-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛-3-基氨基甲酸苄酯

[0584] 将[1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基-2-亚咪唑烷基)二氯代(苯基亚甲基)-(三环己基膦)钌](Grubbs 二代催化剂)(0.68g,0.79mmol)加入(1R)-1-[(2,4-二甲氧基苄基)(2-苯基丙-2-烯基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯(2.02g,3.93mmol)在二氯甲烷(395mL)中的溶液内,加热至40℃。40小时后,让混合物冷却至环境温度并浓缩。硅胶层析纯化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(1.00g)。

[0585] MS 487(M+1). <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.31(m, 5H), 7.26-7.19(m, 3H), 7.17(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.99(d, J = 7.1Hz, 2H), 6.41(dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.22(d, J = 6.4Hz, 1H), 5.77-5.76(m, 1H), 5.16-5.09(m, 3H), 4.82(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.65(dd, J = 17.6, 2.7Hz, 1H), 4.54(d, J = 14.4Hz, 1H), 3.93(d, J = 17.6Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.64(s, 3H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.42-2.36(m, 1H)。

[0586] 步骤 E:(3R)-2-氧代-6-苯基-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛-3-基氨基甲酸苄酯

[0587] 将L-蛋氨酸(2.56g,17.2mmol)的三氟乙酸溶液(15mL)加入(3R)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-6-苯基-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛-3-基氨基甲酸苄酯(0.84g,1.72mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液内。18小时后,浓缩混合物并加入水。将混合物用乙酸乙酯提取,用水(2次)、饱和碳酸氢钠水溶液(2次)及饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶层析纯化(5%乙酸乙酯/己烷→50%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(0.44g)。MS 337(M+1)。

[0588] 步骤 F:(3R,6S)-2-氧代-6-苯基氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0589] 将10%Pd/C(75mg)加入(3R)-2-氧代-6-苯基-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛-3-基氨基甲酸苄酯(596mg,1.77mmol)和二碳酸二叔丁酯(773mg,3.54mmol)在乙酸乙酯(30mL)中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充3次,然后用氢气反填充(1atm)。2小时后将混合物过滤和浓缩。硅胶层析纯化(30%乙酸乙酯/己烷→50%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(289mg)。

[0590] 步骤 G:(3R,6S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-6-苯基氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0591] 在0℃将氢化钠(60%矿物油分散液;6.2mg,0.158mmol)加入(3R,6R)-2-氧代-6-苯基氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.131mmol)和2-溴代乙基甲醚(0.013mL,0.138mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液内。添加后,让混合物温热至环境温度。4小时后,用水猝灭反应,用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用水(3次)及饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶层析纯化(5%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(41mg)。MS 363(M+1)。

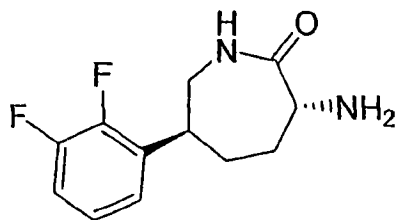
[0592] 步骤 H:(3R,6S)-3-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-6-苯基氮杂环庚烷-2-酮

[0593] 将三氟乙酸(2.5mL)加入(3R,6S)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-6-苯基氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(41mg,0.113mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液内。1小时后浓缩溶液。加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷提取混合物3次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。

[0594] MS  
263(M+1).  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.18(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 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).

[0595] 中间体 8

[0596]



[0597] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0598] 步骤 A. 2-溴代-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺

[0599] 将三乙胺 (16.0mL, 114mmol) 加入 2,4-二甲氧基苄胺盐酸盐 (11.1g, 54.5mmol) 和 2,3-二溴代丙烯 (10.9g, 54.5mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液内。18 小时后, 加入水并用二氯甲烷提取混合物 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析纯化 [100%二氯甲烷  $\rightarrow$  95%二氯甲烷 / 5% (10%氢氧化铵 / 甲醇)] 得到标题化合物 (7.85g)。

[0600] 步骤 B. (1R)-1-{[(2-溴代丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯

[0601] 将 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (55mg, 0.285mmol) 加入 2-溴代-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙-2-烯-1-胺 (73mg, 0.256mmol) 和 (2R)-2-{[(苄氧基)羰基]氨基}戊-4-烯酸 (71mg, 0.285mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液内。18 小时后浓缩混合物。硅胶层析纯化 (5%乙酸乙酯 / 己烷  $\rightarrow$  30%乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (77mg)。MS 517(M+1)。

[0602] 步骤 C. (1R)-1-{[[2-(2,3-二氟苯基)丙-2-烯基](2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯

[0603] 将二氯代 [1,1'-二(二苯膦)二茂铁] 钯二氯甲烷加合物 (0.726g, 0.889mmol) 加入 (1R)-1-{[(2-溴代丙-2-烯基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯 (9.2g, 17.8mmol)、2,3-二氟代苯基硼酸 (2.95g, 18.7mmol) 和碳酸钠 (2M 水溶液; 19.6mL, 39.1mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 中的溶液内, 将混合物加热至 75 $^{\circ}\text{C}$ 。2 小时后, 让混合物冷却至环境温度并用二氯甲烷提取 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析纯化 (5%乙酸乙酯 / 己烷  $\rightarrow$  55%乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (6.8g)。MS 551.2(M+1)。

[0604] 步骤 D. (3R)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛-3-基氨基甲酸苄酯

[0605] 将 [1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基-2-亚咪唑烷基)二氯代(苄基亚甲基)-(三环己基膦)钌] (Grubbs 二代催化剂) (2.62g, 3.09mmol) 加入 (1R)-1-{[[2-(2,3-二氟苯基)丙-2-烯基](2,4-二甲氧基苄基)氨基]羰基}丁-3-烯基氨基甲酸苄酯 (6.8g,

12.35mmol) 在二氯甲烷 (1800mL) 中的溶液内, 将溶液加热至 40℃。48 小时后加入另外的催化剂 (0.52g, 0.61mmol), 在 40℃ 将反应物继续加热 48 小时。让混合物冷却至环境温度并浓缩。硅胶层析纯化 (5% 乙酸乙酯 / 己烷 → 55% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (3.71g)。MS 523.1(M+1)。

[0606] 步骤 E. (3R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基氨基甲酸苄酯

[0607] 将三氟乙酸 (60mL) 加入 (3R)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基氨基甲酸苄酯 (3.70g, 7.08mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液内。18 小时后, 在 25℃ 浓缩混合物, 加入甲醇 (150mL) 后过滤沉淀物。将滤液浓缩, 用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用水 (2 次)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 次)、饱和盐水冲洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析纯化 (5% 乙酸乙酯 / 己烷 → 65% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (1.75g)。MS 373.1(M+1)。

[0608] 步骤 F. (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0609] 将 10% Pd/C(700mg) 加入 (3R)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基氨基甲酸苄酯 (2.6g, 6.98mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (5.03g, 23.0mmol) 在甲苯 (200mL) 中的溶液内。将反应器抽真空并用氮气反填充 3 次, 然后用氢气反填充 (1atm)。24 小时后, 将混合物过滤并浓缩。经制备反相层析纯化 (DeltaPak C18, 15 $\mu$ , 47mm $\times$ 300mm, 70mL/min : 80% H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc : 20% CH<sub>3</sub>CN 至 100% CH<sub>3</sub>CN(用 60 分钟)) 得到纯的反式标题化合物 (1.2g)。

[0610] 80% H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc : 20% CH<sub>3</sub>CN to 100% CH<sub>3</sub>CN over 60min) afforded the pure trans title compound (1.2g). MS 341.2(M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.07-7.04(m, 2H), 6.91-6.89(m, 1H), 6.04(br s, 1H), 5.93(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.46(dd, J = 10.5, 4.6Hz, 1H), 3.65-3.59(m, 1H), 3.21(dd, J = 15.1, 7.3Hz, 1H), 3.05-3.00(m, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.79-1.71(m, 1H), 1.46(s, 9H).

[0611] 步骤 G. (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0612] 将三氟乙酸 (4mL) 加入 (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯 (82mg, 0.241mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液内。1 小时后浓缩溶液。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷提取混合物 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。MS 241.0(M+1)。

[0613] 或者, 可用以下方法制备中间体 68 :

[0614] 步骤 H. 5-甲基 N,N-二(叔丁氧基羰基)-D-谷氨酸 1-苄酯

[0615] 在 0℃ 用加液漏斗将三甲基硅烷基重氮甲烷 (88.9mL 的 2.0M 己烷溶液, 117.8mmol) 滴加入 Boc-D-Glu-OBn (50.0g, 148.2mmol) 在 DCM(400mL) 和 MeOH(100mL) 中的溶液内。60 分钟后浓缩反应物。将残留物用 CH<sub>3</sub>CN(400mL) 稀释, 先后加入 (Boc)<sub>2</sub>O(48.5g, 222.3mmol) 和 DMAP(18.1g, 14.8mmol)。24 小时后将反应物浓缩并硅胶层析纯化 (10% → 60% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (48.20g, 72%)。MS 252.2(M+1-2Boc)。

[0616] 步骤 I. (2R,5E)-2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]-6-硝基己-5-烯酸苄酯

[0617] 将 DIBAL(133.4mL 的 1.0M 甲苯溶液, 133.4mmol) 缓慢地加入 -78℃ 的 Et<sub>2</sub>O(400mL) 中的 N,N-二(叔丁氧基羰基)-D-谷氨酸 1-苄酯 5-甲基酯 (48.2g, 106.8mmol) 内, 以免

内部温度超过  $-65^{\circ}\text{C}$ 。15 分钟后,加入 20mL 以上的 DIBAL。另外搅拌 20 分钟后,加入水 (300mL),使反应物温热至室温并搅拌 30 分钟。再用  $\text{Et}_2\text{O}$  和  $\text{H}_2\text{O}$  稀释混合物,分离各层,用更多  $\text{Et}_2\text{O}$  提取水相。将合并的有机提取液用饱和酒石酸钠钾水溶液 (2 次) 和盐水冲洗,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩得到 N,N-二(叔丁氧基羰基)-5-氧代-D-正缬氨酸苄酯 (44.4g),它直接用于下一步骤。MS 444.1(M+Na)。使该物质溶于甲苯 (310mL),在  $0^{\circ}\text{C}$  加入硝基甲烷 (57.1mL, 1.05mmol) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (1.3mL, 10.5mmol)。搅拌 30 分钟后硝基醛醇反应完成,在  $0^{\circ}\text{C}$  先后加入甲磺酰氯 (12.2mL, 158mmol) 和三乙胺 (22.0mL, 158mmol),让反应物温热至室温。1 小时后,加入 4mL  $\text{MsCl}$  和 5.5mL 三乙胺。另外搅拌 30 分钟后,将混合物用  $\text{Et}_2\text{O}$  和  $\text{NaHCO}_3$  稀释,各相分离,用另一部分  $\text{Et}_2\text{O}$  反洗水层。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩,所得残留物用硅胶层析纯化 (5%  $\rightarrow$  50% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到标题化合物 (34.3g, 70%)。MS 487.1(M+Na)。

[0618] 步骤 J. (5S)-N, N-二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-6-硝基-D-正亮氨酸苄酯

[0619] 用氩气使 (2R,5E)-2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]-6-硝基己-5-烯酸苄酯 (34.0g, 73.2mmol)、2,3-二氟苯基硼酸 (28.9g, 183.0mmol) 和水 (4.62mL, 256.2mmol) 在二氧六环 (240mL) 中的溶液脱气 15 分钟。向该溶液加入碳酸氢钠 (3.08g, 36.6mmol)、(S)-BINAP (1.28g, 2.05mmol) 和 acetylacetonato 二(亚乙基) 钯 (I) (0.472g, 1.83mmol)。在室温将混合物搅拌 2 分钟,然后加热至  $35^{\circ}\text{C}$ 。4 小时后,加入 255mg (S)-BINAP 和 94mg acetylacetonato 二(亚乙基) 钯 (I)。2 小时后用  $\text{DCM}/\text{NaHCO}_3$  稀释反应物,分离各层,用另一部分  $\text{DCM}$  回洗水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩,所得残留物用硅胶层析纯化 (5%  $\rightarrow$  60% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到受  $\sim 5\%$  5R 异构体污染的标题化合物 (37.0g, 87%)。MS 379.1(M+1-2Boc)。

[0620] 步骤 K. (5S)- $\text{N}^2, \text{N}^2$ -二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-D-赖氨酸

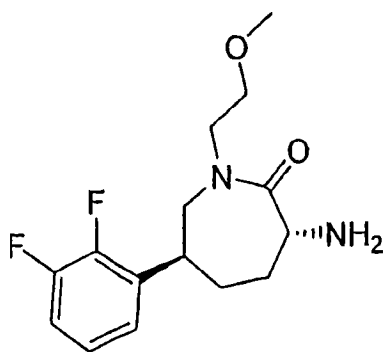
[0621] 使 (5S)-N, N-二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-6-硝基-D-正亮氨酸苄酯 (15.5g, 26.8mmol) 和 10%  $\text{Pd}/\text{C}$  (12.0g) 在  $\text{EtOH}$  (175mL, SureSeal from Aldrich) 中的溶液以 55psi 氢化过夜。18 小时后,加入另外 4g 的 10%  $\text{Pd}/\text{C}$ ,使反应物以 55psi 再氢化 18 小时。用更多  $\text{EtOH}$  使反应物通过 Celite 过滤并浓缩得到标题化合物 (12.0g)。MS 459.2(M+1)。

[0622] 步骤 L. (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0623] 向 (5S)- $\text{N}^2, \text{N}^2$ -二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-D-赖氨酸 (22.0g, 48.0mmol) 在  $\text{DCM}$  (700mL) 中的溶液内加入 EDC (11.0g, 57.6mmol) 和 HOAT (3.27g, 24.0mmol),接着加入三乙胺 (10.0mL, 72.0mmol)。60 分钟后加入  $\text{NaHCO}_3$ ,分离各层,用  $\text{DCM}$  回洗水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物用硅胶层析纯化 (10%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ) 得到环化的化合物 (18.0g)。将部分该物质 (2.60g, 5.90mmol) 用  $\text{DCM}$  (60mL) 稀释并加入 TFA (1.20mL, 11.8mmol)。1 小时后加入  $\text{NaHCO}_3$ ,分离各层,用  $\text{DCM}$  回洗水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩,所得残留物用硅胶层析纯化 (5%  $\rightarrow$  50%  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$ ) 得到标题化合物 (1.14g)。MS 341.1(M+1)。

[0624] 中间体 9

[0625]



[0626] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0627] 步骤A. (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0628] 在 0°C 将氢化钠 (60% 矿物油分散液; 17.6mg, 0.264mmol) 加入 (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯 (75mg, 0.220mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液内。5 分钟后, 加入 2-溴代乙基甲醚 (0.025mL, 0.264mmol), 让混合物温热至环境温度。

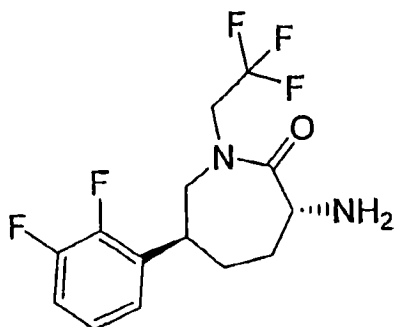
[0629] 3 小时后, 用水猝灭反应, 用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用水 (2 次) 及饱和盐水冲洗, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩得到标题化合物。MS 421 (M+Na)。

[0630] 步骤B. (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0631] 将三氟乙酸 (2.5mL) 加入 (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯 (99mg, 0.248mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液内。1 小时后将溶液浓缩并与甲苯共沸 2 次。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷提取混合物 3 次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。MS 299.2 (M+1)。

[0632] 中间体 10

[0633]



[0634] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0635] 步骤A: (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0636] 在 -35°C 将氢化钠 (60% 矿物油分散液; 70.7mg, 1.06mmol) 加入 (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯 (301mg, 0.884mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (7mL) 中的溶液内。15 分钟后加入三氯甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (0.314mL, 1.91mmol), 在 -35°C 搅拌反应物。30 分钟后, 加入额外量的氢化钠 (27mg, 0.40mmol) 和三氯甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (0.140mL, 0.85mmol)。2 小时后, 用水猝灭反应, 用乙酸乙酯提取

混合物。将有机层用水(3次)及饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶层析纯化(0%乙酸乙酯/己烷→30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(306mg)。MS 423(M+1)。

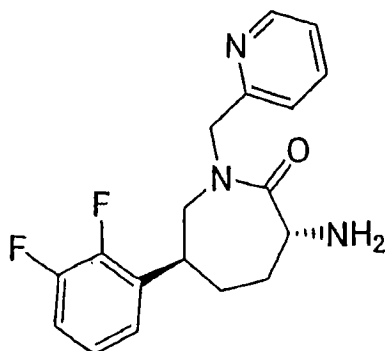
[0637] 步骤 B: (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0638] 将三氟乙酸(2.5mL)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(135mg,0.320mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液内。30分钟后,将溶液浓缩并与甲苯共沸2次。加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷提取混合物3次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。

[0639] MS 323.1(M+1). <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11-7.03(m, 2H), 6.93-6.89(m, 1H), 4.21-4.13(m, 1H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.85(d, J = 11.0Hz, 1H), 3.35(d, J = 15.4Hz, 1H), 3.04-2.99(m, 1H), 2.13-2.09(m, 2H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.78-1.70(m, 3H).

[0640] 中间体 11

[0641]



[0642] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0643] 步骤 A. (3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0644] 在0℃将氢化钠(60%矿物油分散液;30mg,1.175mmol)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.470mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液内。30分钟后,加入2-溴代甲基吡啶(0.125mg,0.494mmol)。1小时后,用水猝灭反应,用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用水(2次)及饱和盐水冲洗,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩得到标题化合物(202mg)。MS 432.2(M+1)。

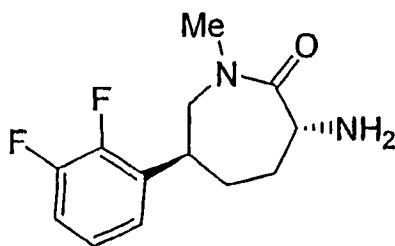
[0645] 步骤 B. (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0646] 将三氟乙酸(3mL)加入(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(202mg,0.468mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液内。18小时后,浓缩溶液。加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷提取混合物3次。将合并的有机提取液用饱和盐水冲洗,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。MS 332.2(M+1)。

[0647] 中间体 12

[0648]



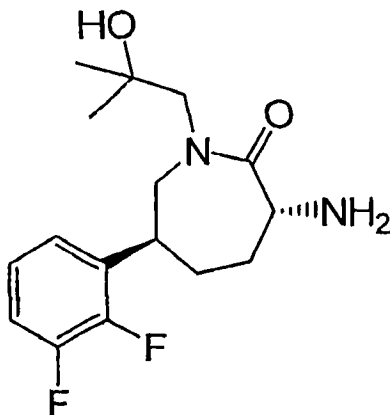


[0649] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-甲基氮杂环庚烷-2-酮

[0650] 基本按照对制备中间体 9-1 概述的方法制备该中间体。MS 255.2(M+1)。

[0651] 中间体 13

[0652]



[0653] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0654] 步骤 A. [(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代氮杂环庚-3-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0655] 在 75 °C 将 (5S)-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-D-赖氨酸 (0.569g, 1.24mmol)、1-氯代-2-甲基-2-丙醇 (0.202g, 1.86mmol) 和二异丙基乙胺 (0.529g, 4.10mmol) 在 EtOH(5mL) 中的溶液加热过夜。将反应物浓缩干燥,用 DCM(20mL) 稀释,加入 EDC(0.358g, 1.87mmol)、HOAT(0.252g, 1.87mmol), 然后加入二异丙基乙胺 (0.650mL, 3.73mmol)。搅拌过夜后,加入 NaHCO<sub>3</sub>, 分离各层并用 DCM 回洗水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤、浓缩,所得残留物用硅胶层析纯化 (10% → 35% EtOAc/ 己烷) 得到标题化合物 (0.21g)。

[0656]

MS

513.1(M+1). <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.1(m, 3H), 5.24(d, J = 10.7Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.69(d, J = 13.9Hz, 1H), 3.60(d, J = 15.1Hz, 1H), 3.39(m, 1H), 3.24(d, J = 14.2Hz, 1H), 2.4(m, 1H), 2.1(m, 3H), 1.5(s, 18H), 1.20(s, 3H), 1.16(s, 3H).

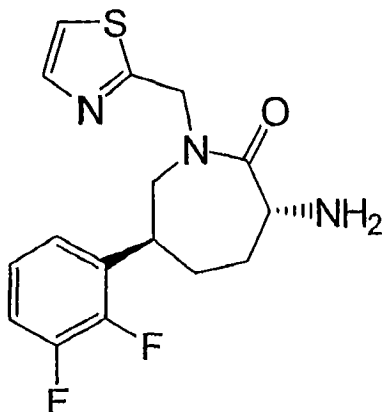
[0657] 步骤 B. (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)氮杂环庚烷-2-酮

[0658] 用三氟乙酸 (3mL) 处理 [(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代氮杂环庚-3-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯 (0.095g, 0.185mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液。1 小时后将反应物浓缩干燥,得到 TFA 盐标题化合物。MS 313.2(M+1)。

[0659]

中间体 14

[0660]



[0661] (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0662] 步骤 A. [(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)氮杂环庚-3-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0663] 在室温将 (5S)-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-二(叔丁氧基羰基)-5-(2,3-二氟苯基)-D-赖氨酸 (0.871g, 1.90mmol)、2-甲酰基噻唑 (0.183g, 1.62mmol) 和乙酸 (0.137g, 2.28mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.604g, 2.85mmol) 并将反应物搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应物, 分离各层, 用 DCM 提取水相 2 次。将有机洗液合并, 经硫酸镁干燥并浓缩。所得残留物用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 加入 EDC (0.569g, 2.97mmol)、HOAT (0.401g, 2.97mmol), 然后加入二异丙基乙胺 (1.04mL, 5.94mmol)。搅拌过夜后, 加入 NaHCO<sub>3</sub>, 分离各层, 用 DCM 回洗水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩, 残留物用硅胶层析纯化 (0% → 40% EtOAc/己烷) 得到标题化合物 (0.49g)。

[0664]

MS

538.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 5.20 (d, J = 10.3Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.5Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.5Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.3, 15.2Hz, 1H), 3.48 (d, J = 15.5Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 11.0, 11.0Hz, 1H), 2.50 (dd, 1H), 2.0 (m, 4H), 1.5 (s, 18H).

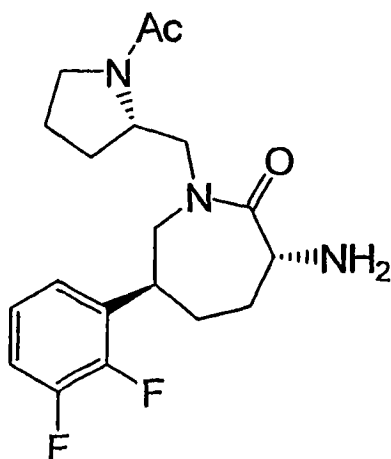
[0665] 步骤 B. (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0666] 用三氟乙酸 (3mL) 处理 [(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)氮杂环庚-3-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯 (0.481g, 0.895mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液。1 小时后用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应物, 分离各层, 用 DCM 提取水相 2 次。将有机洗液合并, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到标题化合物 (0.30mg)。MS 338.2 (M+1)。

[0667]

中间体 15

[0668]



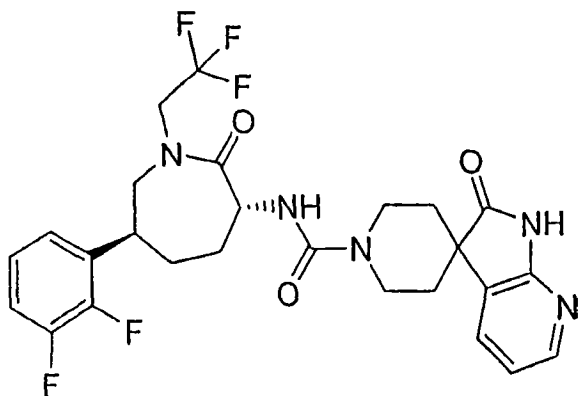
[0669] (3R,6S)-1-[[[(2S)-1-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-基]甲基]-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0670] 基本按照对制备中间体 13-14 概述的方法制备该中间体。MS336.0 (M+1)。

[0671]

#### 实施例 1

[0672]



[0673] N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚-3-基]-2'-氧代-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1-甲酰胺

[0674] 在 0℃ 将三乙胺 (0.025mL, 0.179mmol) 加入 (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚烷-2-酮 (48mg, 0.149mmol) 和氯甲酸 4-硝基苯基酯 (30mg, 0.149mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液内。60 分钟后, 加入螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'-(1'-H)-酮二盐酸盐 (33mg, 0.164mmol)、三乙胺 (0.152mL, 1.1mmol) 和氯仿 (5mL), 让混合物温热至环境温度。将反应物搅拌过夜, 浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷提取 2 次。将有机层用水及饱和盐水冲洗, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶层析纯化 [100% 二氯甲烷 → 91% 二氯甲烷 / 甲醇] 得到标题化合物 (65mg)。

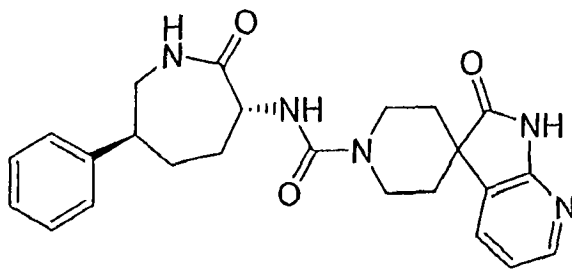
[0675]

MS 562.2060 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.15 (brs, 1H), 8.19 (dd, J = 5.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.3Hz, 1.4Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.13 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 11.0, 4.9Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.37 (d, J = 15.4Hz, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.32-1.73 (m, 8H).

[0676]

#### 实施例 2

[0677]



[0678] 2'-氧代-N-[(3R,6S)-2-氧代-6-苯基氮杂环庚-3-基]-1',2'-二氢-1H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-1-甲酰胺

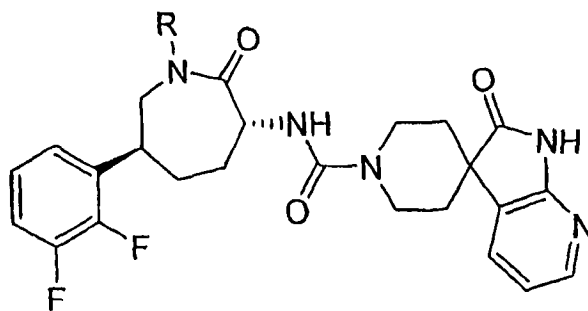
[0679] 基本按照实施例 1 的方法制备。MS 434.2202 (M+1)。

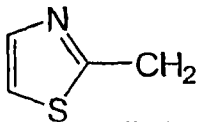
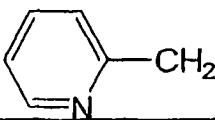
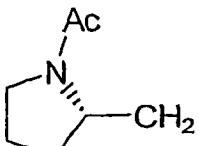
[0680] 基本按照对制备实施例 1 概述的方法,制备表 E-1 中的实施例。

[0681]

表 E-1

[0682]



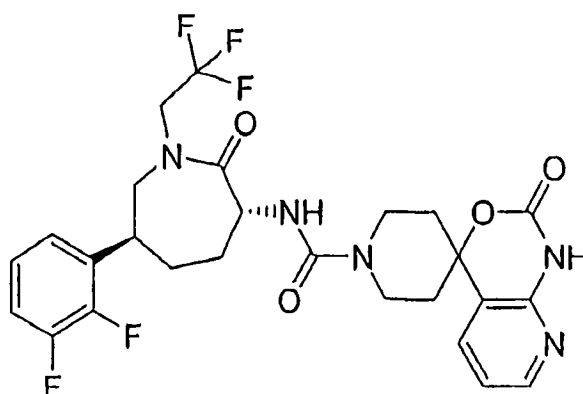
实施例	R	MS (M+1)
3	H	470.1990
4	CH <sub>3</sub>	484.2163
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	528.2404
6	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	542.2592
7		567.1989
8		561.2415
9		595.2818

[0683]

[0684]

## 实施例 10

[0685]



[0686] N-[(3R,6S)-6-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚-3-基]-2-氧代-1,2-二氢-1'-H-螺[3,1-苯并噁嗪-4,4'-哌啶]-1'-甲酰胺

[0687] 在 0℃ 将三乙胺 (0.027mL, 0.192mmol) 加入 (3R,6S)-3-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环庚烷-2-酮 (62mg, 0.192mmol) 和 4-硝基苯基氯甲酸酯 (39mg, 0.192mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液内。60 分钟后, 加入螺[哌啶-4,4'-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪]-2'-(1'-H)-酮 (33mg, 0.164mmol)、三乙胺 (0.054mL, 0.38mmol) 和氯仿 (3mL), 让混合物温热至环境温度。将反应物搅拌过夜、浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷提取 2 次。将有机层用水及饱和盐水冲洗, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。硅胶层析纯化 [100% 二氯甲烷 → 91% 二氯甲烷 / 甲醇] 得到标题化合物 (55mg)。

[0688]

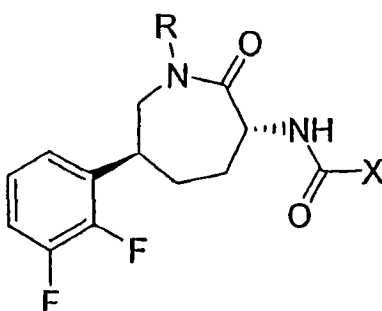
MS 568.2023 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (dd, J = 5.0Hz, 1.5Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.43 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.4Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 10.6, 5.0Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 4H), 3.45 (appq, 2H), 3.36 (d, J = 15.6Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 10, 10Hz, 1H), 2.3-1.7 (m, 8H).

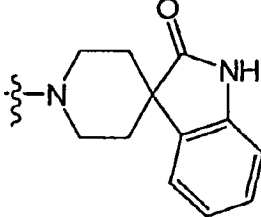
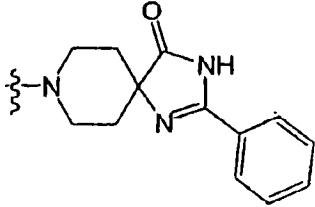
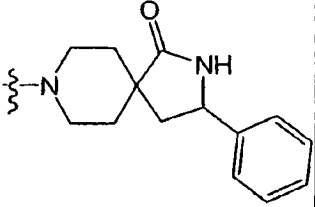
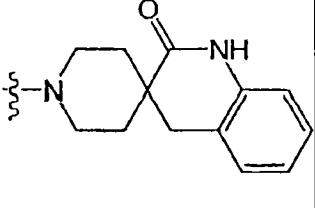
[0689] 基本按照对制备实施例 10 概述的方法, 制备表 E-2 中的实施例。

[0690]

## 表 E-2

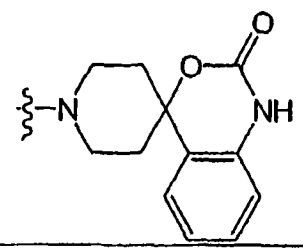
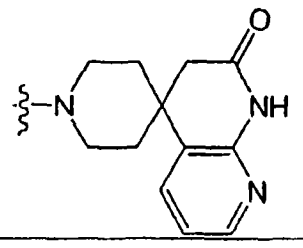
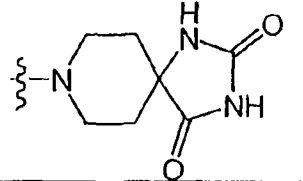
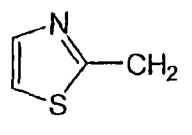
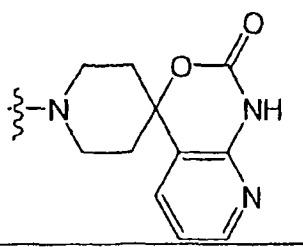
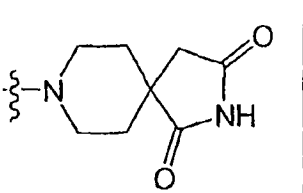
[0691]



实施例	R	X	MS (M+1)
11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$		527.2497
12	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		578.2202
13	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		579.2408
14	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		565.2257

[0692]

[0693]

15	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		567.2024
16	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		589.2
17	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		518.1813
18			583.1905
19	$\text{CH}_2\text{CF}_3$		517.2

[0694] 虽然已参考某些具体实施方案描述本发明,但本领域技术人员将理解可不脱离本发明的主题和范围,对方案和方法进行各种改编、变化、修饰、取代、删除或添加。例如,由于因上文指出的本发明化合物的适应症而接受治疗的哺乳动物反应性不同,可使用上文列出的具体剂量以外的有效剂量。同样,观察的具体药理反应可根据和取决于所选的具体活性化合物或是否存在药用载体,以及所用制剂类型和给药方式而改变,结果中出现这种预期变更或差异与本发明的目的和实施相符。因此,本发明意欲由以下的权利要求范围限定,这样的权利要求应尽可能合理地从广义上解释。