

發明專利說明書 200401766

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P2115988

※申請日期：P2-06-12

※IPC 分類：C07D213/06;

A61K31/435

壹、發明名稱：(中文/英文)

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

ASTRAZENECA AB, SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

瑪格納斯 保拉

MAGNUS POLLA

住居所地址：(中文/英文)

瑞典蒙戴爾市阿斯特捷利康研發部

ASTRAZENECA R&D MOLNDAL, SE-43183 MOLNDAL,
SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.瑞典 2002 年 06 月 14 日 0201837-2

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.瑞典 2002 年 06 月 14 日 0201837-2

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物，及其醫藥可接受鹽，其可抑制鹼性羧肽酶U，因此可用於預防及治療抑制羧肽酶U有利之疾病，如血液及組織中之栓塞及過高凝血性，動脈粥瘤硬化，黏著，皮膚結疤，癌症，纖維變性症狀，發炎疾病，及維持或增加體內血管舒緩激肽(bradykinin)之量有利之症狀。在另一方面，本發明係關於本發明化合物用於治療；製備該新穎化合物之方法；含有至少一種本發明化合物或其醫藥可接受鹽作為活性成份之醫藥組合物；及該活性化合物用於製造上述醫學應用之藥物之用途。

【先前技術】

纖維蛋白溶解為纖維蛋白由纖維蛋白溶酶(plasmin)降解所造成之一系列酶反應之結果。纖維蛋白溶酶原(plasminogen)之活化為纖維蛋白溶解之中心過程。纖維蛋白溶酶原裂解產生纖維蛋白溶酶係由纖維蛋白溶酶原活化劑，組織型纖維蛋白溶酶原活化劑(t-PA)，或尿激酶型纖維蛋白溶酶原活化劑(u-PA)所完成。纖維蛋白經最初纖維蛋白溶酶降解產生羧基端離胺酸殘基，其作為纖維蛋白溶酶原之高新和力結合位置。因為結合於纖維蛋白之纖維蛋白溶酶原遠較自由之纖維蛋白溶酶原容易活化成纖維蛋白溶酶，因此此機制提供纖維蛋白溶解之正回饋調節。

纖維蛋白溶解之內生性抑制劑之一為羧肽酶U(CPU)。CPU亦稱為血漿羧肽酶B，活性凝血酵素可活化之纖維蛋白溶解

抑制劑(TAFIa)，羧肽酶R，及可引發羧肽酶活性。CPU係在凝血期間及其前驅物前CPU經蛋白質溶解酶，如凝血酵素，凝血酵素-栓塞調節素(thrombomodulin)複合物，或纖維蛋白溶酶，作用進行纖維蛋白溶解之期間形成。CPU裂解纖維蛋白片段之羧基端之鹼性胺基酸。羧基端離胺酸喪失，因而纖維蛋白溶酶原之離胺酸結合位置喪失，用以抑制纖維蛋白溶解。由抑制纖維蛋白溶酶原之離胺酸結合位置喪失及因而增加纖維蛋白溶酶形成之速率，羧肽酶U之有效抑制劑預期可促進纖維蛋白溶解。

2-巰基甲基-3-脲基乙基硫基丙酸已報告為一種羧肽酶N之抑制劑。最近，此化合物已顯示可抑制CPU，Hendriks, D. et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1034 (1990) 86-92。

脲基乙基巰基琥珀酸已報告為一種羧肽酶N之抑制劑。最近，此化合物已顯示可抑制CPU，Eaton, D. L., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 266 (1991) 21833-21838。

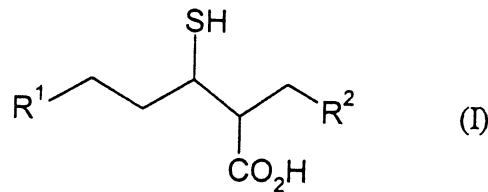
CPU抑制劑揭示於WO 00/66550，WO 00/66557，WO 03/013526及WO 03/027128，一種含有CPU抑制劑及凝血酵素抑制劑之醫藥調配物揭示於WO 00/66152。血漿羧肽酶B之抑制劑揭示於WO 01/19836。TAFIa之抑制劑揭示於WO 02/14285。

【發明內容】

現在已發現式(I)化合物作為羧肽酶U之抑制劑特別有效，因此可用作治療或預防抑制羧肽酶U有利之症狀之藥

物。

因此，本發明提供一種下式(I)之化合物：



其中：

R^1 為苯基{選擇性經下列取代：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基，羥基，或苯基一取代)， C_1 - C_4 烷氧基(本身選擇性經四氫呋喃基取代)， CF_3 ， OCF_3 ，亞甲基二氧基， $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ， $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ，苯基(本身選擇性經鹵素取代)，苯氧基(本身選擇性經鹵素取代)或四氫呋喃基氧基}，萆基，吡啶基，1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮基(選擇性經 C_1 - C_4 烷基取代)，或四氫噻吩基；

R^2 為胺基吡啶基，胺基噻唑基，或3-氮雜雙環[3.2.1]辛基；

R^3 為羥基， C_1 - C_4 烷氧基(本身選擇性經苯基(本身選擇性經鹵素取代)或吡啶基取代)， NR^5R^6 ，或N-連接之5-或6-員雜環{未經取代或經下列一取代：羥基，氧基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經羥基或NH苯基取代)， $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)，或苯基(本身選擇性經鹵素取代)}；

R^4 為 NR^7R^8 ，或N-連接之5-或6-員雜環{未經取代；經下列單一取代：羥基，氧基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經羥基或NH苯基取代) $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)，或苯基(本身選擇性經鹵素取代)；或稠合於一苯環，其選擇性經 C_1 - C_4 烷氧基取代}；

R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 獨立為氫, C_1 - C_4 烷基{選擇性經下列取代: 鹵素, 氰基, 羥基, 苯基(本身選擇性經鹵素或亞甲基二氧基取代), 吡啶基, CO_2H , 或 $CO_2(C_1$ - C_4 烷基)}, 或 C_2 - C_4 烯基;

但是當 R^1 為6-胺基吡啶-3-基時, 則 R^2 為經取代之苯基, 萘基, 吡啶基, 1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-酮基(選擇性經 C_1 - C_4 烷基取代), 或四氫噻吩基;

或其醫藥可接受鹽或溶劑化物, 或該鹽之溶劑化物。

式(I)化合物以異構形式存在, 本發明包括所有該等形式及其以各種比例之混合物。純對映體, 消旋混合物, 二種對映體之相等及不相等混合物均在本發明之範圍內。亦應明瞭, 所有可能之非對映體形式亦在本發明之範圍內。

術語 C_1 - C_4 烷基表直鏈或分支鏈烷基具有1至4個碳原子於鏈中。烷基之實例包括甲基, 乙基, 正丙基, 異丙基, 正丁基, 異丁基, 第二丁基, 及第三丁基。

術語 C_1 - C_4 烷氧基表烷基-O-基, 其中烷基為直鏈或分支鏈, 實例包括甲氧基及乙氧基。

鹵素包括氟, 氯, 溴, 及碘(例如氟或氯)。

N-連接之5-或6-員雜環為例如吡洛啶基, 哌啶基, 或哌啉基環。

在一特定方面, 本發明提供一種式(I)化合物, 其中 R^1 為苯基{選擇性經下列取代: 鹵素, 羥基, 氰基, C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基或羥基一取代), C_1 - C_4 烷氧基, CF_3 , OCF_3 , 亞甲基二氧基, $C(O)NH_2$, $S(O)_2NH_2$, 或苯基(本身選擇性

經鹵素取代))，吡啶基，或四氫噻吩基； R^2 為胺基吡啶基，胺基噻唑基，或3-氮雜雙環[3.2.1]辛基；但是當 R^2 為6-胺基吡啶-3-基時，則 R^1 為經取代之苯基，吡啶基，或四氫噻吩基；或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物。

在另一方面，本發明提供一種式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{選擇性經下列取代(例如攜帶1或2個取代基)：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基，羥基，或苯基一取代)， C_1 - C_4 烷氧基， CF_3 ， OCF_3 ，亞甲基二氧基，苯氧基(本身選擇性經鹵素取代)，四氫呋喃基氧基，或四氫呋喃基甲氧基}，萘基，吡啶基，或四氫噻吩基。

在另一方面，本發明提供一種式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{經取代(例如單一取代)由鹵素，氫，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇經氰基或氫單一取代)， C_1 - C_4 烷氧基(例如甲氧基)， CF_3 ，或亞甲基二氧基}，或四氫噻吩基。

在另一方面，本發明提供一種式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{選擇性經下一列取代：鹵素(例如氯或氟)，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(經氰基一取代)， CF_3 ，或亞甲基二氧基}，或四氫噻吩基。

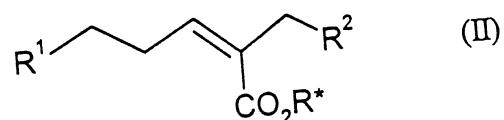
胺基吡啶為例如6-胺基吡啶-3-基。胺基噻唑例如2-胺基噻唑-5-基。3-氮雜雙環[3.2.1]辛基為例如3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。

在另一方面，本發明提供一種式(I)化合物，其中 R^2 為胺基吡啶(例如6-胺基吡啶-3-基)。

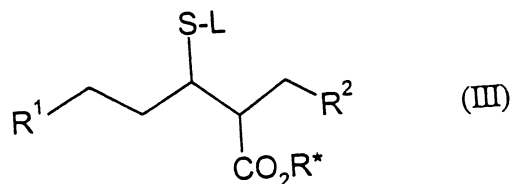
本發明之化合物可由配合文獻(例如WO 00/66557)中所述

之方法，或由使用或配合下列實例 1, 26 或 51 之方法製備。應明瞭，當配合文獻或實例 1, 26 或 51 之方法時，中間化合物之官能基可能需要以保護基保護。某些中間物之製備示於概圖 1 及 2。

例如，一種式 (I) 化合物可由一種下式 (II) 之化合物：



其中 R^1 如上述定義，或包括一個可反應形成 R^1 之基， R^* 為一個適合保護基(如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如第三丁基))， R^2 如上述定義，或 R^2 之胺官能基可經保護(例如以一個第三丁氧基羰基)，與一種式 L-SH 之硫醇，其中 L 為一個適合保護基(例如 4-甲氧基苯甲基)，在一種適合催化劑(例如氫化鈉)存在下，在一種適合溶劑(例如 N,N -二甲基甲醯胺)中反應，形成一種下式 (III) 之化合物：



R^1 之官能基選擇性反應(例如 R^1 可能包括一個酸基，其可與一個胺基官能基在一種催化劑(如 HATU)存在下偶合，形成一種醯胺)，然後移除保護基，如需要。

需要保護之官能基包括羥基，羧酸基，及胺基。羥基之

適合保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三丁基二甲基矽烷基，第三丁基二苯基矽烷基，或三甲基矽烷基)，四氫呋喃基，甲氧基甲基，苯甲基氧基甲基，及4-甲氧基苯甲基。羧酸基之適合保護基包括乙基，第三丁基，及苯甲基酯。胺基之適合保護基包括第三丁基氧基羰基，2,4,6-三甲氧基苯甲基，及苯甲基氧基羰基。保護基之使用述於'Protective Groups in Organic Synthesis'，third edition，T.W. Greene & P.G.M. Wutz，Wiley-Interscience (1999)。保護基亦可為一種聚合物樹脂，如王(Wang)樹脂或2-氯三苯甲基氯樹脂。

本發明化合物為羧肽酶U之抑制劑，因此預期可用於抑制羧肽酶U有利之症狀，如治療或預防血液及組織中之栓塞及過高凝血性，動脈粥瘤硬化，黏著，皮膚結疤，癌症，纖維變性症狀，發炎疾病，及維持或增加哺乳類(如人類)體內血管舒緩激肽(bradykinin)之量有利之症狀。

在本發明之另一方面，一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物，用於治療或預防栓塞。在本發明之另一方面，一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物，用於製造一種治療或預防栓塞之藥物之方法。

已知過高凝血性可導致栓塞-插塞疾病。可提及之與過高凝血性及栓塞-插塞疾病有關之症狀包括蛋白質C抗性，及抗凝血酵素III，蛋白質C，蛋白質S，及肝素輔助因子(cofactor)II之先天或後天缺乏。已知與過高凝血性及栓塞-

插塞疾病有關之其他症狀包括循環及敗血性休克，循環抗磷脂抗體，血高半胱胺酸過多症，肝素引發之血小板減少症，及纖維蛋白溶解缺損。本發明化合物顯示治療及/或預防這些症狀。

可提及之其他疾病症狀包括治療及/或預防靜脈栓塞及肺插塞，動脈栓塞(例如在心肌梗塞，不安定之狹心症，基於栓塞之中風，及周圍動脈栓塞)，及在心房纖維顫動期間一般來自心房或在透壁(transmural)之心肌梗塞後一般來自左心室之全身性插塞。

本發明化合物另顯示治療不欲之前CPU/CPU過量之症狀。

此外，本發明化合物預期可用於預防在栓塞溶解，經皮經管腔之插入(PTI)及冠狀動脈旁路技術後再閉塞及再狹窄(即栓塞)；一般在顯微外科手術及血管外科手術後再栓塞之預防。

其他顯示包括治療及/或預防細菌，多重創傷，中毒，或任何其他機制引起之散布性血管內凝血，當血液與身體內之外來表面，如血管移植物，血管支架，血管導管，機械及生物學上彌補閥，或任何其他醫學裝置，接觸時纖維蛋白溶解之治療，及當血液與身體外醫學裝置接觸時，如在心血管外科手術期間使用一種心肺機或在血液透析中，纖維蛋白溶解之治療。

此外，本發明化合物預期可用於預防動脈粥瘤硬化之進行，及接受器官移植，例如腎移植，病人之移植排斥。

本發明化合物預期亦可用於抑制腫瘤成熟及進展。

此外，本發明化合物預期可用於治療任何纖維變性為貢獻因子之症狀。該纖維變性症狀包括囊腫纖維變性，肺纖維變性疾病，例如慢性阻塞性肺病(COPD)，成人呼吸迴迫徵候群(ARDS)，纖維肌性發育障礙，纖維變性肺病，及在眼睛外科手術期間眼睛內纖維蛋白沉積。

本發明化合物預期亦可用於治療發炎。本發明特別可用於治療或預防發炎疾病，如氣喘，關節炎，子宮內膜組織異位形成，發炎性腸疾病，牛皮癬，及異位性皮膚炎。

本發明化合物預期亦可用於治療神經變性疾病，如阿滋海默症及巴金森氏症。

本發明化合物預期亦可用於治療已知由維持或增加體內血管舒緩激肽(bradykinin)之量有利之症狀。該症狀包括高血壓，狹心症，心臟衰竭，肺高血壓，腎衰竭，及器官衰竭。

本發明化合物亦可與任何具有不同作用機制之抗栓塞劑，如抗凝劑(例如維生素K拮抗劑，未分化或低分子量之肝素，合成之肝素片段，如方達巴閏露(fondaparinux)凝血酶抑制劑，因子Xa抑制劑或其他凝血因子/酶抑制劑，重組凝血因子，如重組人類活化蛋白質C)，或抗血小板劑(如乙醯基水楊酸，地吡達莫(dipyridamole)，替克羅比定(ticlopidine)，克羅比多替(clopidogrel)，或其他ADP受體[如P2Y₁₂或P2Y₁]拮抗劑，血栓烷(thromboxane)受體及/或合成酶抑制劑，纖維蛋白原受體拮抗劑，前列腺環素(prostacyclin)

模擬物或磷酸二酯酶抑制劑)合併及/或共同施用。本發明化合物另可與血栓溶解劑，如組織纖維蛋白溶酶原活化劑(天然，重組，或經修飾)，鏈激酶，尿激酶，前尿激酶，苯甲醇化之纖維蛋白溶酶原-鏈激酶活化劑復合物(APSAC)，動物唾液腺纖維蛋白溶酶原活化劑等合併及/或共同施用，以治療栓塞疾病，特別是心肌梗塞，絕血性中風，及大塊肺插塞。

本發明化合物使用下述分析應具有對於羧肽酶U較羧肽酶N $>100:1$ ，例如 $>1000:1$ 之選擇性。

本發明化合物之抑制作用係使用(Dirk Hendriks, Simon Scharpé and Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936-1939 (1985); 及 Wei Wang, Dirk F. Hendriks, Simon S. Scharpé, The Journal of Biological Chemistry, 269, 15937-15944 (1994) 中所述之分析評估。

因此，本發明提供上述定義之一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物用於治療。

在另一方面，本發明提供如上述定義之一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物用以製造一種藥物用於治療之用途。

在本發明中，術語"治療"包括"預防"，除非有相反之特定說明。術語"治療"及"在治療上"應同樣解釋。

本發明亦提供一種治療抑制羧肽酶U有利之症狀於罹患該症狀或具有該症狀危險之哺乳類之方法，其包含對於該哺乳類施用治療有效量之如上述定義之一種式(I)化合物，或

其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物。

對於上述治療用途，所施用之劑量將隨所用化合物，施用方式，所欲治療，及所示疾病而變化。

式(I)化合物及其醫藥可接受鹽，溶劑化物，或該鹽之溶劑化物可單獨使用，但是一般以醫藥組合物之形式施用，其中式(I)化合物，其鹽，溶劑化物，或鹽之溶劑化物(活性成份)與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑組合。依施用方式，醫藥組合物將包含例如0.05至99 %w(重量百分率)，如0.05至80 %w，例如0.10至70 %w，如0.10至50 %w，活性成份，所有重量百分率係基於總組合物。

本發明亦提供一種醫藥組合物，包含如上述定義之一種(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物，與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

本發明另提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包含混合如上述定義之一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物，與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

本發明亦包括式(I)化合物之衍生物，其具有式(I)化合物之生物學功能，如前藥。前藥為例如羧酸之(三甲基乙醯基氧基)甲基酯及[(乙氧基羰基)氧基]甲基酯。

下列實施例係用來舉例說明本發明。

【實施方式】

實例

一般實驗程序

質譜係記錄在一個VG Platform II或一個Micromass ZQ裝有一個電噴介面之質譜計(LC-MS)上。高解析質譜係記錄在一個裝有電噴介面之Micromass LCT質譜計(LC-HRMS)上。¹H NMR測量係在Varian UNITY plus 400, 500及600質譜計上進行，分別在¹H頻率400, 500及600 MHz操作。NMR光譜係在DMSO, D₂O, CD₃CN或其混合物中記錄。化學位移係以ppm表示，以溶劑作為內在標準。層析分離係使用Merck矽膠60(0.063-0.200毫米)進行。下列化合物係使用得自Advanced Chemistry Development Inc., Canada之ACD/Name版6.06/2002年6月11日命名。

實例 1

此實例例示2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(1,1'-聯苯-3-基)-3-巰基戊酸之製備。

(a) 3-(1,1'-聯苯-3-基)丙醛

在3-碘-1,1'-聯苯(0.964克, 3.44毫莫耳)及氯化四丁基銨(0.956克, 3.44毫莫耳)於無水DMF(3毫升)中之溶液內加入烯丙醇(0.351毫升, 5.16毫莫耳), 碳酸氫鈉(0.723克, 8.60毫莫耳), 及醋酸鈹(II)(31毫克, 0.14毫莫耳), 混合物在室溫攪拌18小時。然後反應混合物以EtOAc稀釋, 固體物質濾出(Celite)。濾液以水洗三次, 乾燥(Na₂SO₄), 濃縮。殘餘物急驟層析(庚烷/第三丁基甲基醚, 4:1), 獲得3-(1,1'-聯苯-3-基)丙醛(0.601克, 83%)。

(b) 5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)戊-2-烯酸第三丁酯

3-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}-2-(二乙氧基磷
 鹽基)丙酸第三丁酯(1.058克, 2.31毫莫耳)於無水THF(4毫
 升)中之溶液加入氫化鈉(0.111克, 60%於礦油中, 2.77毫莫
 耳)於無水THF(3毫升)中在0°C之溶液內, 混合物在0°C攪拌
 60分鐘。在此混合物中加入3-(1,1'-聯苯-3-基)丙醛(0.582
 克, 2.77毫莫耳)於無水THF(3毫升)中之溶液, 使反應混合
 物達到室溫歷22小時。然後EtOAc加入, 有機相以飽和NH₄Cl
 水溶液及水洗, 乾燥(Na₂SO₄), 濃縮。殘餘物急驟層析(甲
 苯/EtOAc, 15:1), 獲得5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第三
 丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)戊-2-烯酸第三丁酯(1.105
 克, 93%), 呈E/Z異構物之混合物。

(c) 5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-
 基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯

4-甲氧基- α -甲苯硫醇(0.58毫升, 4.17毫莫耳)於無水脫
 氣之DMF(2毫升)中之溶液在室溫以催化量之氫化鈉(60%於
 礦油中)處理, 然後以5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第三丁氧
 基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)戊-2-烯酸第三丁酯(1.073克,
 2.08毫莫耳)於無水脫氣之DMF(5毫升)中之溶液處理。在室
 溫20小時後, 反應混合物以EtOAc稀釋, 以水洗三次。有機
 層乾燥(Na₂SO₄), 濃縮, 進行急驟層析(庚烷/EtOAc, 3:1,
 及甲苯/EtOAc, 12:1), 獲得5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第
 三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)
 硫基]戊酸第三丁酯(1.251克, 90%)。

(d) 2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(1,1'-聯苯-3-基)-3-巰基戊

酸

5-(1,1'-聯苯-3-基)-2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯(0.669克, 1.00毫莫耳)溶於三乙基矽烷(0.75毫升)及三氟醋酸(6.0毫升)中。溶液加熱至60°C歷3小時, 然後濃縮。殘餘物以逆相HPLC(C-8管柱, 線性濃度梯度40%→100% MeCN於5% MeCN水溶液中含有0.15%三氟醋酸)純化, 獲得標題非對映體化合物, 在冰凍乾燥後, 呈三氟醋酸鹽(0.342克, 68%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.70 (dd, $J=2.1, 9.2$ Hz, 0.5H), 7.66 (dd, $J=2.1, 9.2$ Hz, 0.5 Hz), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.88 (d, $J=9.1$ Hz, 0.5H), 6.84 (d, $J=9.1$ Hz, 0.5H), 3.10-2.74 (m, 6H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.3, 174.9, 153.0, 146.0, 145.8, 142.3, 141.1, 140.9, 134.0, 133.9, 129.4, 129.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 127.1, 124.9, 124.8, 124.4, 124.1, 113.9, 113.8, 53.6, 53.0, 41.3, 40.5, 37.9, 33.1, 33.0, 31.2, 30.3.

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值393.1637 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值393.1650。

實例2

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(1-萘基)戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14-8.10 (d, 1H), 7.93-7.89 (d, 1H), 7.80-7.54 (m, 1H), 7.67-7.35 (m, 6H), 6.83-6.77 (m, 1H),

3.52-3.35 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 1H), HRMS (ESI) $C_{21}H_{23}N_2O_2S$ 之計算值 367.1480 (M+H)⁺, 實測值 367.1497。

實例 3

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-氰基苯基)-3-巰基戊酸係根據實例 1 之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.73 (dd, J=2.2, 9.3 Hz, 0.5H), 7.70 (dd, J=2.2, 9.3 Hz, 0.5 Hz), 7.58-7.40 (m, 5H), 6.90 (d, J=9.1 Hz, 0.5H), 6.88 (d, J=9.3 Hz, 0.5H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 174.9, 153.0, 146.0, 145.8, 143.1, 133.9, 132.4, 132.3, 130.3, 130.3, 129.8, 124.3, 124.0, 119.4, 113.9, 113.9, 111.6, 53.8, 52.8, 41.1, 40.2, 37.4, 32.5, 32.5, 31.1, 30.5. HRMS (ESI) $C_{18}H_{20}N_3O_2S$ 之計算值 342.1276 (M+H)⁺, 實測值 342.1277。

實例 4

5-[3-(胺基羰基)苯基]-2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基戊酸係根據實例 1 之程序, 由 3-碘-N-(2,4,6-三甲氧基苯甲基)苯甲醯胺開始合成。3-碘-N-(2,4,6-三甲氧基苯甲基)苯甲醯胺係由 3-碘苯甲酸使用標準程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.3 Hz, 0.7H), 6.85 (d, J=9.1 Hz, 0.3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.7, 175.1, 171.5, 161.7, 161.4, 153.0, 146.0, 145.8, 142.1, 142.0, 133.9, 133.4, 132.7, 129.1, 127.8, 127.7, 125.5, 124.3, 124.0, 114.0, 113.9, 53.7, 52.6, 41.0, 39.9, 37.7, 37.6, 32.8, 32.7, 31.0, 30.4. HRMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值360.1382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值360.1378。

實例 5

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.91 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.4, 174.9, 162.0, 161.4, 159.6, 153.0, 146.0, 145.9, 134.0, 133.2, 133.0, 129.9, 124.2, 124.0, 121.4, 114.0, 113.9, 112.8, 112.6, 53.8, 53.0, 41.5, 40.8, 36.3, 36.2, 31.2, 30.6, 26.5. HRMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值403.1103 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值403.1137。

實例 6

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-氯苯基)-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.75 (dd, 0.5H), 7.72 (dd, 0.5 Hz), 7.56 (d, 0.5H), 7.54 (d, 0.5H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.92 (d, 0.5H), 6.91 (d, 0.5H), 3.02-2.65 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H). MS (ESI) 351.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 7

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-5-(1,3-苯并二噁茂(dioxol)-5-基)-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.72 (dd, 1H), 7.69 (d, 0.5 Hz), 7.55 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5 H), 6.89 (m, 1H), 6.77-6.60 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 3.0-2.70 (m, 5H), 2.58-2.68 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 之計算值 361.1222 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值 361.1236。

實例 8

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-吡啶-2-基戊酸係根據實例1之程序，由3-吡啶-2-基丙醛開始合成。

^1H NMR (600 MHz, D_2O): δ ppm 1.90-2.37 (m, 2H), 2.70-2.98 (m, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.88 (d, 1 H), 8.39-8.46 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H). MS (ESI) 318.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 9

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.71-1.87 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 4H), 2.90 (d, 0.5H), 2.88-3.02 (m, 0.5H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.88 (d, 0.5H), 6.89 (d, 0.5H), 7.52 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H). MS (ESI) 407.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 10

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-吡啶-3-基戊酸係根據實例1之程序，由3-吡啶-3-基丙醛開始合成。

^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.78-1.90 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.78-3.02 (m, 4H), 3.07-3.18 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 2H).

MS (ESI) 318.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 11

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-5-[4-(氰基甲基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.99 (dd, 0.5H), 7.96 (dd, 0.5H), 7.81 (d, 0.5 Hz), 7.80 (d, 0.5H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.17 (d, 0.5H), 7.15 (d, 0.5H), 4.11 (s, 2H), 3.26-2.97 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H). MS (ESI) 356.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 12

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-5-(2-羥基苯基)3-巰基戊酸係根據實例1之程序，由1-碘-2-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]苯開始合成。1-碘-2-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]苯係由2-碘酚使用標準程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 90% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.72-1.87 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.77-2.94 (m, 4.6H), 3.06-3.11 (m, 0.4H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 7.56 (d, 0.6H), 7.57 (d, 0.4H), 7.75 (dd, 0.6H), 7.77 (dd, 0.4H). MS (ESI) 333.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 13

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[4-胺基磺醯基]苯基]-3-巰基戊酸係根據實例1之程序，由4-碘-N-(2,4,6-三甲氧基苯甲基)苯磺醯胺開始合成。4-碘-N-(2,4,6-三甲氧基苯甲基)苯磺醯胺係由4-碘苯磺醯基氯使用標準程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 95% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.79-1.92 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 4H), 2.90-3.07 (m, 2H), 6.92 (d, 0.5H), 6.93 (d, 0.5H), 7.40 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (d, 0.5H), 7.58 (d, 0.5H), 7.72-7.81 (m, 3H). MS (ESI) 396.1 (M+H)⁺。

實例 14

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(4-甲氧基苯基)戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 75% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.73-1.85 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 4.5H), 2.98-3.04 (m, 0.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.92 (d, 0.5H), 6.93 (d, 0.5H), 7.12 (d, 0.5H), 7.15 (d, 0.5H), 7.56 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5), 7.72-7.78 (m, 1H). MS (ESI) 347.2 (M+H)⁺。

實例 15

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(4-羥基苯基)-3-巰基戊酸係由2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(4-甲氧基苯基)戊酸使用甲氧基水解之標準條件(濃鹽酸水溶液在回流於氬下24小時)合成。

^1H NMR (500 MHz, 25% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.73-1.85 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 4H), 2.90 (d, 0.5H), 2.98-3.03 (m, 0.5H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H). MS (ESI) 333.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 16

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.76-1.88 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.66-3.07 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H). MS (ESI) 401.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 17

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(1,3-二甲基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.57-1.76 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.75-3.07 (m, 4H), 3.22 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 3.30 (s, 1.5H), 6.94 (d, 1H), 7.30 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H). MS (ESI) 379.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 18

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(四氫-2-噻吩基)戊酸係根據實例1之程序由3-噻吩-2-基丙醛開始合成。

^1H NMR (500 MHz, 90% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.48-1.60 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 6H), 3.25-3.33 (m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H). MS (ESI) 327.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 19

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[3-(羥基甲基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例1之程序，由1-碘-3-{[(4-甲氧基苯甲基)氧基]甲基}苯開始合成。1-碘-3-{[(4-甲氧基苯甲基)氧基]甲基}苯係由(3-碘苯基)甲醇使用標準程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.94.2.10 (m, 1H), 2.21.2.37 (m, 1H), 2.78-3.24 (m, 6H), 4.77 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 7.09 (d, 0.5H), 7.12 (d, 0.5H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.73 (d, 0.5H), 7.74 (d, 0.5H), 7.91 (dd, 0.5H), 7.96 (dd, 0.5H). MS (ESI) 347.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 20

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[2-(2,4-二氯苯氧基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 7.78-7.69 (m, 3H), 3.15-2.92 (m, 2H), 2.87-2.65 (m, 4H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 之計算值477.0806 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ，實測值477.0170。

實例 21

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3,5-二甲基苯基)-3-巰基戊

酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) : δ ppm 1.72-1.85 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.75-2.87(m, 4H), 2.90 (d, 0.5H), 2.99-3.05 (m, 0.5H), 6.78-6.85 (m, 3H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.54 (d, 0.5H), 7.56 (d, 0.5H), 7.71(dd, 0.5H), 7.73 (d, 0.5H).MS (ESI) 345.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 22

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(4-丙基苯基)戊酸係根據實例1之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) : δ ppm 0.84 (t, 3H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.71-2.93 (m, 4H), 2.93-3.01 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H).MS (ESI) 359.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 23

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(4-苯甲基苯基)-3-巰基戊酸係根據實例1之程序由(4-碘苯基)(苯基)甲酮合成。

^1H NMR (500 MHz, 80% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) : δ ppm 1.72-1.82 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.78-3.04 (m, 5H), 3.9 (s, 2H), 6.90 (d, H), 7.08-7.29 (m, 9H), 7.55 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H).HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值407.1793 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ，實測值407.1804。

實例 24

2-[(2-胺基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-巰基5-苯基戊酸係根據

實例 1 之程序由 3-{2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1,3-噻唑-5-基}-2-(二乙氧基磷醯基)丙酸第三丁酯開始合成。3-{2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1,3-噻唑-5-基}-2-(二乙氧基磷醯基)丙酸第三丁酯係如概圖 1 中所示合成。

^1H NMR (500 MHz, 90% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.78-1.90 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.78-3.2 (m, 4.5H), 3.05-3.11 (m, 0.5H), 6.85-6.88(m, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H).MS (ESI) 323.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 25

2-(3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)-3-醯基-5-苯基戊酸係根據實例 1 之程序由 8-[3-第三丁氧基-2-(二乙氧基磷醯基)-3-氧基丙基]-3-氧基丙基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸第三丁酯開始合成。8-[3-第三丁氧基-2-(二乙氧基磷醯基)-3-氧基丙基]-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸第三丁酯係如概圖 2 中所示合成。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.35-3.18 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.90-1.80 (m, 11H).MS (ESI) 333.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 26

此實例例示 2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-醯基-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]羰基}苯基)戊酸之製備。

(a) 3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸

KOH(5毫升於乙醇中之1M溶液)加入3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸乙酯(0.27克, 0.406毫莫耳, 根據實例1之程序合成)於乙醇(2毫升)中之溶液內, 混合物在室溫攪拌2小時, 然後在50°C攪拌2小時。然後反應混合物以乙醚及水稀釋。有機相以0.1M KOH水溶液萃取, 合併之水相使用3M HCl水溶液酸化(pH 5)。然後水相以乙醚萃取, 有機相以鹽水洗, 乾燥, 濃縮。殘餘物以逆相HPLC(C-8管柱, 線性濃度梯度40%→100% MeCN於5% MeCN水溶液中含有0.1M醋酸銨)純化, 獲得殘餘物, 其溶於甲苯及水中, 濃縮, 獲得3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸(0.12克, 54%)。

(b)2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]羰基}苯基)戊酸第三丁酯

N-甲基苯乙基胺(20微升, 0.14毫莫耳), HATU(55毫克, 0.15毫莫耳)及*i*Pr₂EtN(46微升, 0.26毫莫耳)加入3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸(84毫克, 0.132毫莫耳)於DMF(2毫升)中在氬下於0°C之溶液內。反應混合物攪拌2小時, 然後以冰淬火。乙醚及水加入, 水相以乙醚萃取。合併之有機相乾燥, 濃縮。急驟層析(庚烷/EtOAc, 3:1), 獲得2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲

基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]羰基}苯基)戊酸第三丁酯(81毫克, 81.4%)。

(c) 2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]羰基}苯基)戊酸

2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]羰基}苯基)戊酸第三丁酯(80毫克, 0.106毫莫耳)溶於三乙基矽烷(0.4毫升)及三氟醋酸(3.0毫升)中。溶液加熱至60°C 歷1小時, 然後濃縮。殘餘物以逆相HPLC (C-8管柱, 線性濃度梯度20% → 100% MeCN於5% MeCN水溶液中含有0.15%三氟醋酸)純化, 獲得標題非對映體化合物, 在冰凍乾燥後, 呈三氟醋酸鹽(64毫克, 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.76-6.63 (m, 12H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.21-2.54 (m, 11H), 2.12-1.63 (m, 2H). HRMS (ESI) C₂₇H₃₁N₃O₃S之計算值478.2164 (M+H)⁺, 實測值478.2133。

實例 27

3-[5-(6-胺基吡啶-3-基)-4-羧基-3-巰基戊基]苯甲酸係根據實例 26之程序由3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸開始合成。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.05-8.01 (dd, 1H), 8.01-7.99 (s, 1H), 7.90-7.86 (dd, 1H), 7.73-7.70 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.08-7.04 (d, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 5H), 2.36-

2.26 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ 之計算值361.1222 (M+H)⁺, 實測值361.1212。

實例 28

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[3-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基羰基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.11 (m, 8H), 6.90 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.99-2.65 (m, 8H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{27}H_{29}N_3O_3S$ 之計算值476.2008 (M+H)⁺, 實測值476.2002。

實例 29

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-{3-[(6,7-二甲氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)羰基]苯基}-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 6.90-6.72 (m, 2.5H), 6.47 (s, 0.5H), 4.69 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.96-3.46 (m, 8H), 3.01-2.59 (m, 8H), 2.17-1.67 (m, 2H).HRMS (ESI) $C_{29}H_{33}N_3O_5S$ 之計算值536.2219 (M+H)⁺, 實測值536.2248。

實例 30

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-{3-[(2-吡啶-2-基乙氧基)羰基]苯基}戊酸係根據實例26之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 8.64 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.58-7.31

(m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 4.65 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.99-2.62 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.79 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{25}H_{27}N_3O_4S$ 之計算值466.1803 (M+H)⁺, 實測值466.1813。

實例 31

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[3-{[2-(2,6-二氯苯基)乙氧基]羰基}苯基]-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.62 (m, 0.5H), 3.31 (m, 2H), 3.10 (m, 0.5H), 2.98-2.53 (m, 5H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4S$ 之計算值533.1069 (M+H)⁺, 實測值533.1071。

實例 32

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[3-(乙氧基羰基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例26之程序由3-{5-第三丁氧基-4-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-氧基戊基}苯甲酸乙酯開始合成。

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.90 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.41 (t, 3H).HRMS (ESI) $C_{20}H_{25}N_2O_4S$ 之計算值389.1535 (M+H)⁺, 實測值389.1555。

實例 33

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-{3-{[(2-氟乙基)胺基]羰基}

苯基}-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 10% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.95 (dd, 0.5H), 7.90 (dd, 0.5H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, 0.5H), 7.73 (dd, 0.5H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.13 (d, 0.5H), 7.07 (d, 0.5H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.8-4.76 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2.5H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 0.5H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值406.1600 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值406.1560。

實例34

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-{3-[(二甲基胺基)羰基]苯基}-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 5% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.77 (dd, 0.5H), 7.72 (dd, 0.5H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 6.91 (d, 0.5H), 6.93 (d, 0.5H), 3.07 (s, 3H), 2.95 (two s, 3H), 3.05-2.71 (m, 6H), 2.19-2.0 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值388.1695 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值388.1683。

實例35

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-{3-[(乙烯基胺基)羰基]苯基}戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 10% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ 7.71 (two dd, 1H), 7.53 (two dd, 0.5H), 6.89 (m, 1H), 6.77-6.60 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 3.0-2.70 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值386.1538 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值

386.1470。

實例 36

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-[3({[2-(1,3-苯并二噁茂-5-基)乙基]胺基}羰基)苯基]-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 20% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.88-2.06 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 2.79-3.11 (m, 8H), 3.68 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.96 (d, 0.7H), 7.01 (d, 0.3H), 7.47 (m, 1.2H), 7.51 (m, 0.6H), 7.56 (s, 0.7H), 7.58 (s, 0.3H), 7.62 (s, 2H), 7.76 (d, 0.7H), 7.81 (d, 0.3H). HRMS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 之計算值508.1906 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值508.1935。

實例 37

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-{3-[(二苯甲基胺基)羰基]苯基}-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 50% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 2.28-2.40 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 3.25-3.53 (m, 6H), 4.99 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.46 (d, 0.4H), 7.48 (d, 0.6H), 7.71 (d, 2H), 7.83-8.00 (m, 12H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (dd, 0.4H), 8.28 (dd, 0.6H).

HRMS (ESI) $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值540.2321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值540.2340。

實例 38

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 50% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.71-2.11 (m,

2H), 2.67-2.96 (m, 6H), 2.89 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 3.34 (q, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.77 (t, 1H), 6.74-6.86 (m, 1H), 7.12-7.41 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 0.5H), 7.65-7.69 (m, 0.5H).HRMS (ESI) $C_{21}H_{28}N_3O_4S$ 之計算值 418.1800 (M+H)⁺, 實測值 418.1752。

實例 39

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-{3-[(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基]苯基}-3-巰基戊酸係根據實例 26 之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 8.35-8.15 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.00-7.75 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 1H), 6.16 (br m, 0.5H), 6.02 (br m, 0.5H), 5.02 (br m, 0.5H), 4.88 (br m, 0.5H), 4.50-3.60 (m, 4H), 3.55-3.20 (m, 7H), 3.0-2.2 (m, 4H).HRMS (ESI) $C_{22}H_{28}N_3O_4S$ 之計算值 430.1829 (M+H)⁺, 實測值 430.1801。

實例 40

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[4-(4-氯苯基)哌咻-1-基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例 26 之程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.52-7.47 (dd, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 1H), 4.00-3.50 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 5H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$ 之計算值 539.1884 (M+H)⁺, 實測值 539.1868。

實例 41

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[苯甲基(甲基)胺基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.75-7.18 (m, 11H), 6.88-6.80 (d, 1H), 4.80-4.70 (s, 1H), 4.53-4.45 (s, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.93-2.90 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 5H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值 464.2008 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值 464.1972。

實例 42

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-[3-吡咯啶-1-基羰基]苯基]戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, 95% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.75 (dd, 0.5H), 7.69 (dd, 0.5H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 6.91 (d, 0.5H), 6.87 (d, 0.5H), 3.53 (t, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.00-2.79 (m, 5.5H), 2.67-2.74 (m, 0.5H), 2.18-1.8 (m, 6H). HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值 414.1851 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值 414.1837。

實例 43

2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 1.28 (t, 3H), 1.59-1.79 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.0-2.22 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.80-3.12 (m, 7H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.65 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.78 (dd, 0.5H), 7.82 (dd, 0.5H). HRMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 之計算值 500.2219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 實測值

500.2233。

實例 44

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.65-7.71 (dd, 1H), 7.49-7.52 (d, 1H), 7.18-7.36 (m, 4H), 6.82-6.85 (dd, 1H), 3.41-3.47 (m, 4H), 2.77-3.10 (m, 7H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.68-1.92 (m, 5H). HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 之計算值458.2114 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值458.2097。

實例 45

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-{-(3-氧基哌啶-1-基)羰基}苯基}戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.77-1.90 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.75-3.0 (m, 6H), 3.25-3.58 (m, 4H), 3.80-4.10 (m, 1H), 4.2 (s, 1H), 6.89 (d, 0.5H), 6.91 (d, 0.5H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.71 (dd, 0.4H), 7.74 (dd, 0.6H). HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之計算值443.1753 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 實測值443.1766。

實例 46

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[苯甲基(3-乙氧基-3-氧基丙基)胺基]羰基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例26之程序合成。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ ppm 1.06 (t, 1H), 1.19 (t, 2H), 1.67-1.88 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 1H), 2.40-3.0 (m, 8H),

3.40-3.58 (m, 0.7H), 3.58-3.66 (m, 1.3H), 3.91 (q, 0.7H), 4.07 (q, 1.3H), 4.47 (s, 1.3H), 4.69 (s, 0.7H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.46 (s, 0.7H), 7.50 (s, 0.3H), 7.60-7.74 (m, 1H). HRMS (ESI) $C_{30}H_{36}N_3O_5S$ 之計算值 550.2376 ($M+H$)⁺, 實測值 550.2361。

實例 47

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[(氰基甲基)(甲基)胺基]磺醯基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例 1 之程序由 N-(氰基甲基)-3-碘-N-甲基苯磺醯胺開始合成。N-(氰基甲基)-3-碘-N-甲基苯磺醯胺係由 3-碘苯磺醯基氯使用標準程序合成。

¹H NMR (500 MHz, CD_3CN/D_2O): δ 7.79 (dd, 0.5H), 7.76 (dd, 0.5H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 3H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 4.29 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.98-2.78 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H). HRMS (ESI) $C_{20}H_{25}N_2O_4S_2$ 之計算值 449.1317 ($M+H$)⁺, 實測值 449.1329。

實例 48

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-5-(3-{[(2S)-2-(苯胺基甲基)吡咯啉-1-基]磺醯基}苯基)-3-巰基戊酸係根據實例 1 之程序由 N-({(2S)-1-[(3-碘苯基)磺醯基]吡咯啉-2-基}甲基)苯胺開始合成。N-({(2S)-1-[(3-碘苯基)磺醯基]吡咯啉-2-基}甲基)苯胺係由 3-碘苯磺醯基氯使用標準程序合成。

¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (dd, J=2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 7H), 7.31-7.29 (m, 3H), 6.89 (d, J=9.3 Hz, 1H),

3.83-3.75 (m, 1H), 3.53 (ddd, $J=3.1, 6.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 6H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{28}H_{34}N_4O_4S_2$ 之計算值555.2100 ($M+H$)⁺, 實測值555.2032。

實例 49

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-{3-[(甲基胺基)磺醯基]-苯基}戊酸係根據實例1之程序由N-(2-呋喃基甲基)-3-碘-N-甲基苯磺醯胺開始合成。N-(2-呋喃基甲基)-3-碘-N-甲基苯磺醯胺係由3-碘苯磺醯基氯使用標準程序合成。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (dd, $J=2.1, 9.1$ Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.51-7.50 (m, 2H), 6.94 (dd, $J=0.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H).HRMS (ESI) $C_{18}H_{23}N_3O_4S_2$ 之計算值410.1208 ($M+H$)⁺, 實測值410.1207。

實例 50

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(3-{[甲基(2-苯基乙基)胺基]磺醯基}苯基)戊酸係根據實例1之程序由3-碘-N-甲基-N-(2-苯基乙基)苯磺醯胺開始合成。3-碘-N-甲基-N-(2-苯基乙基)-苯磺醯胺係由3-碘苯磺醯基氯使用標準程序合成。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.54-7.57 (d, 3H), 7.39-7.40 (d, 3H), 7.24-7.27 (t, 3H), 7.14-7.20 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.23-3.27 (t, 2H), 2.96-3.03 (m, 3H), 2.80-2.84 (t, 3H),

2.72 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69-1.80 (dd, 1H), 1.53-1.55 (d, 1H).

MS (ESI) 514.3 (M+H)⁺。

實例 51

此實例例示 2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基)戊酸之製備。

(a) 第三丁基(3-碘苯氧基)二甲基矽烷

咪唑(7.8克, 115毫莫耳)加入 3-碘酚(12.7克, 58毫莫耳)及第三丁基(氯)二甲基矽烷(9.9克, 65毫莫耳)於二氯甲烷(80毫升)中在 0°C 之溶液內。反應混合物在室溫攪拌過夜。懸浮液以水洗三次及以鹽水洗一次, 乾燥, 濃縮, 獲得粗第三丁基(3-碘苯氧基)二甲基矽烷(20克, 93%)。

(b) 2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-5-(3-羥基苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯

冰醋酸(190微升, 3.3毫莫耳), 加入 2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-5-(3-{(第三丁基(二甲基)矽)氧}苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯(800毫克, 0.89毫莫耳, 根據實例 1 之程序由第三丁基(3-碘苯氧基)二甲基矽烷開始合成)於無水 THF(10毫升)中之溶液內。氟化四丁基銨三水合物(489毫克, 1.5毫莫耳)加入, 混合物在室溫攪拌 12 小時。EtOAc(150毫升)加入, 溶液以飽和 NaHCO₃ 水溶液, 水, 及鹽水洗, 乾燥, 濃縮。急驟層析(CH₂Cl₂/EtOAc, 10:1), 獲得 2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-5-(3-羥基苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯(660毫克, 98%)。

(c)2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]戊酸第三丁酯

1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)(134毫克, 0.78毫莫耳)加入三正丁基膦(221微升, 0.89毫莫耳)於甲苯(2毫升)中之溶液內。四氫呋喃-3-醇(36微升, 44毫莫耳)及2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-5-(3-氫氧苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]戊酸第三丁酯(154毫克, 0.25毫莫耳)依序加入。反應混合物在80℃攪拌12小時。甲苯(100毫升)加入, 混合物以鹽水洗, 乾燥, 濃縮。急驟層析(甲苯/EtOAc, 100:0至70:30), 獲得2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]戊酸第三丁酯(75毫克, 35%)。

(d)2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-硫基-5-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]戊酸

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-硫基-5-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]戊酸係根據實例1之程序由2-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基}甲基)-3-[(4-甲氧基苯甲基)硫基]-5-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]戊酸第三丁酯開始合成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (1:1)): δ 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H). HRMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 之計算值403.1692 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$,

實測值 403.1698。

實例 52

2-[(6-胺基吡啶-3-基)甲基]-3-巰基-5-(3-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基)戊酸係根據實例 51 之程序合成。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.75-7.69 (d, 1H), 7.58-7.56 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.88-6.75 (m, 4H), 3.98-3.58 (m, 6H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 4H). MS (ESI) 417.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 53

某些實例在 Dirk Hendriks, Simon Scharpé and Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936-1939 (1985) 所述之分析中之活性示於下表 I。

表 I

實例號碼	IC ₅₀
6	0.8 μ M
7	0.8 μ M
11	0.8 μ M
18	1.0 μ M
24	6.3 μ M
25	4.0 μ M
28	0.8 μ M

實例號碼	IC ₅₀
31	0.6 μ M
33	0.6 μ M
41	0.6 μ M
42	0.6 μ M
43	2.0 μ M
47	1.0 μ M

簡寫

HOAc=醋酸

MeOH=甲醇

min=分鐘

rt=室溫

DMF=二甲基甲醯胺

DMSO=二甲亞砜

EtOAc=醋酸乙酯

DBU=1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

HATU=六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N'-N'-四甲基鏽(uronium)

HOAc=醋酸

MeOH=甲醇

min=分鐘

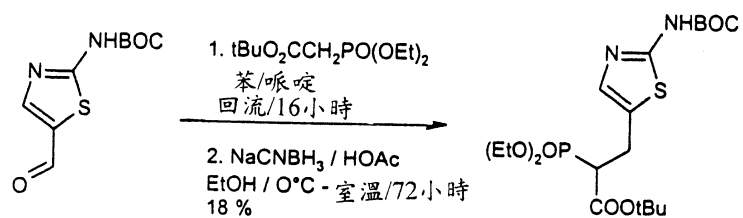
rt=室溫

TFA=三氟醋酸

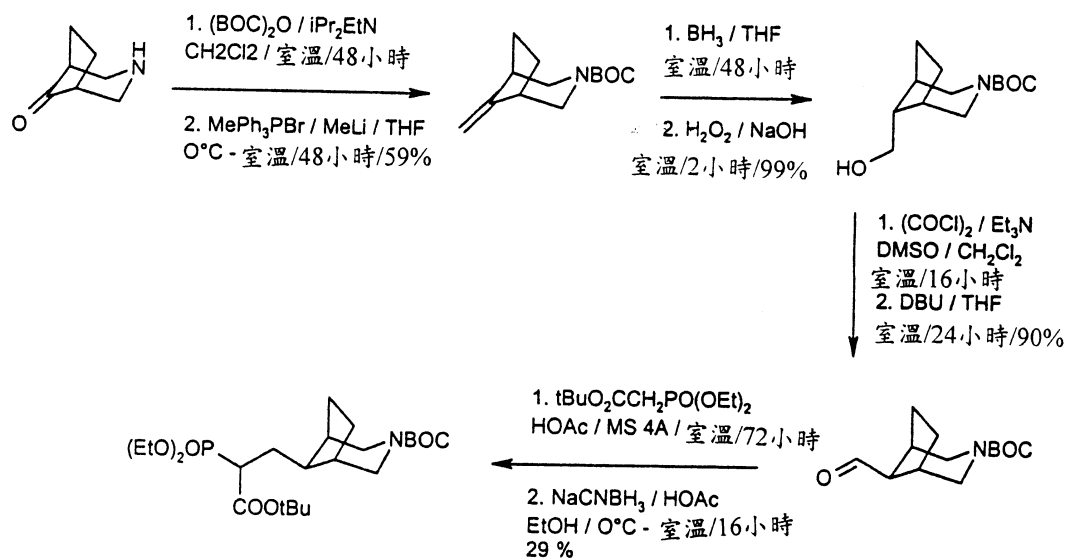
THF=四氫呋喃

h=小時

概圖 1

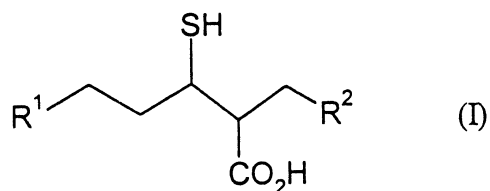


概圖 2



伍、中文發明摘要：

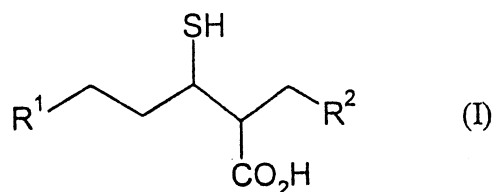
本發明係關於下式(I)之化合物，及其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物



該化合物抑制羧胺酶U，因此可有利用於預防及治療抑制羧胺酶U之疾病。在另一方面，本發明係關於本發明化合物用於治療；製備該新穎化合物之方法；含有至少一種本發明化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物作為活性成份之醫藥組合物；及該活性化合物用於製造上述醫學應用之藥物之用途。

陸、英文發明摘要：

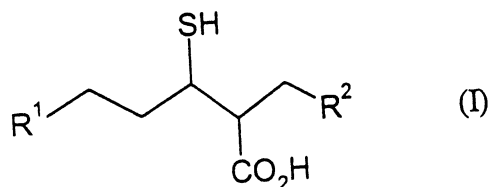
The present invention concerns compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or solvates of such salts,



which compounds inhibit carboxypeptidase U and thus can be used in the prevention and treatment of diseases where inhibition of carboxypeptidase U is beneficial. In further aspects, the invention relates to compounds of the invention for use in therapy; to processes for preparation of such new compounds; to pharmaceutical compositions containing at least one compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as active ingredient; and to the use of the active compounds in the manufacture of medicaments for the medical use indicated above.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



其中：

R^1 為苯基{選擇性經下列取代：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基，羥基，或苯基單一取代)， C_1 - C_4 烷氧基(本身選擇性經四氫呋喃基取代)， CF_3 ， OCF_3 ，亞甲基二氧基， $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ， $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ，苯基(本身選擇性經鹵素取代)，苯氧基(本身選擇性經鹵素取代)或四氫呋喃基氧基}，萘基，吡啶基，1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮基(選擇性經 C_1 - C_4 烷基取代)，或四氫噻吩基；

R^2 為胺基吡啶基，胺基噻唑基，或3-氮雜雙環[3.2.1]辛基；

R^3 為羥基， C_1 - C_4 烷氧基(本身選擇性經苯基(本身選擇性經鹵素取代)或吡啶基取代)， NR^5R^6 ，或N-連接之5-或6-員雜環{未經取代或經下列單一取代：羥基，氧基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經羥基或NH苯基取代)， $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)，或苯基(本身選擇性經鹵素取代)}；

R^4 為 NR^7R^8 ，或N-連接之5-或6-員雜環{未經取代；經下列單一取代：羥基，氧基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經羥基或NH苯基取代) $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)，或苯基(本身選擇性

經鹵素取代)；或稠合於一苯環，其選擇性經 C_1 - C_4 烷氧基取代}；

R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 獨立為氫， C_1 - C_4 烷基{選擇性經下列取代：鹵素，氰基，羥基，苯基(本身選擇性經鹵素或亞甲基二氧基取代)，吡啶基， CO_2H ，或 $CO_2(C_1$ - C_4 烷基)}，或 C_2 - C_4 烯基；

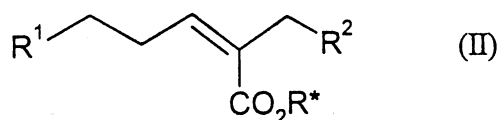
但是當 R^1 為6-氨基吡啶-3-基時，則 R^2 為經取代之苯基，萘基，吡啶基，1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-酮基(選擇性經 C_1 - C_4 烷基取代)，或四氫噻吩基；

或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，或該鹽之溶劑化物。

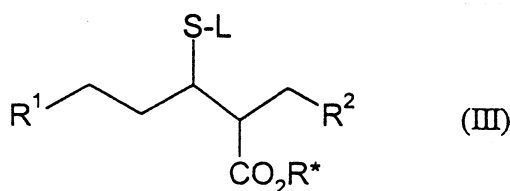
2. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{選擇性經下列取代：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基或羥基單一取代)， C_1 - C_4 烷氧基， CF_3 ， OCF_3 ，亞甲基二氧基， $C(O)NH_2$ ， $S(O)_2NH_2$ ，或苯基(本身選擇性經鹵素取代)}，吡啶基，或四氫噻吩基。
3. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{選擇性經下列取代：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基，羥基或苯基單一取代)， C_1 - C_4 烷氧基， CF_3 ， OCF_3 ，亞甲基二氧基，苯氧基(本身選擇性經鹵素取代)，四氫呋喃基氧基，或四氫呋喃基甲氧基}，萘基，吡啶基，或四氫噻吩基。
4. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中 R^1 為苯基{經下列取代：鹵素，羥基，氰基， C_1 - C_4 烷基(本身選擇性經氰基或羥基單一取代)， C_1 - C_4 烷氧基， CF_3 ，或亞甲基二

氧基}，或四氫噻吩基。

5. 根據申請專利範圍第1，2，3或4項之式(I)化合物，其中 R^2 為6-胺基吡啶-3-基，2-胺基噻唑-5-基，或3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基。
6. 根據申請專利範圍第1，2，3或4項之式(I)化合物，其中 R^2 為6-胺基吡啶-3-基。
7. 一種製備式(I)化合物之方法，包含反應式(II)化合物：



其中 R^1 如申請專利範圍第1項中定義，或包括一個可反應形成 R^1 之基， R^* 為一個適合保護基， R^2 如申請專利範圍第1項中定義，或 R^2 之胺官能基可經式L-SH之硫醇保護，其中L為一個適合保護基，在一種適合催化劑存在下，在一種適合溶劑中反應，形成一種式(III)化合物：



及，選擇性反應 R^1 之官能基，然後移除保護基，如需要。

8. 一種醫藥調配物，含有一種根據申請專利範圍第1，2，3或4項之化合物作為活性成份與一種醫藥可接受之佐劑，

稀釋劑，或載劑。

9. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，係用於治療。

10. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，係用於製造一種抑制羧肽酶U之藥物。

11. 一種用於治療或預防抑制羧肽酶U症狀有利之醫藥組合物，包含一種根據申請專利範圍第1項之化合物。

12. 一種用於治療或預防抑制羧肽酶U症狀有利之醫藥調配物，包含一種根據申請專利範圍第1項之化合物與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

