

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
歐洲 1997 年 4 月 24 日 97201227.2 ☒ 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係關於新穎之具有醫療效果之化合物（特別是抗血栓劑），其製備方法，包含此化合物為活性成分之藥學組成物，以及此化合物用於製備藥劑之用途。

在醫療上，不同活性化合物用於治療及預防不同疾病，藥物在其藥效及臨床應用，滲透性，吸收及投服路徑，在身體組織之分佈及性質和作用形態上大不相同。

除了要加以治療或加以預防之病人種類及疾病類別外，醫療用活性化合物之物化性質大致決定較佳投服路徑。在藥物的發展上，口服常為重要的選擇標準，對於大部份的病人而言，口服顯然為將藥物送至系統循環的最方便路徑。為了使藥物經由口服而加以作用，該藥物被傳送至適當組織或器官前需先被吸收，其中該藥物通透至反應的皮下組織及隨後被代謝，或其中該藥物被結合，儲存，或者須誘出一反應或改變進程序，然而，具有極佳醫療活性化合物並非均可充分地腸胃道中被吸收而呈現出有效的口服性。

因此，藥物設計之重點在於發展具活性及良好吸收性之化合物，尋找可口服性在抗血栓劑上為重要的領域。

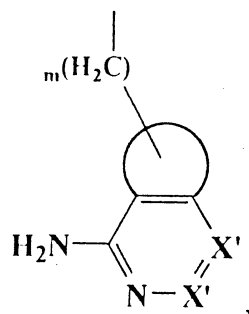
本發明係關於包含基團 Q 之抗血栓化合物，Q 具有下式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

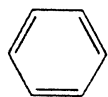
裝

訂

五、發明說明()



其中次結構  係選自



及



，其中 X 為 O 或 S ；

X' 分別為 CH 或 N ；

及 m 為 0 ， 1 ， 2 或 3 ；

其中基團 Q 係經由氧原子或選擇性經取代氮或碳原子而鍵結，

或者其藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明化合物係具有改良藥理功效之活性抗血栓劑，特別是關於吸收性及毒性上之性質。

“抗血栓化合物”一詞係指具抗血栓活性之任何化合物，這類化合物之例如為在血液凝固瀑布狀效應中扮演一角色之絲胺酸蛋白酶之抑制劑或 G p II b / III a 拮抗劑。

基團 Q 係經由氧原子或選擇性經取代氮或碳原子鍵結至分子，“選擇性經取代”此處係指任何適當取代基，如（但不限於）酮基，烷基，烯基，烷氧基，芳基，鹵素等。

“前藥”一詞係指其中胺基被保護之本發明化合物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

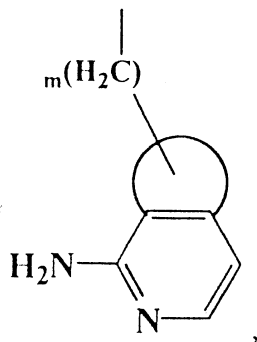
訂

五、發明說明()

如被羥基或（1－6 碳）烷氧羰基保護，或者一化合物，若存在，其中羧基被酯化。

本發明係關於驚訝地發現到在抗血栓化合物中存在基團 Q 可產生有利的性質，特別是當 Q 係用於取代化合物中鹼性部分（鹼性部分對於化合物之活性是需要的），會使藥理性質改良，特別是當鹼性部分為（雜）芳胍基或（雜）芳甲脒基，特別會觀察到這化合物吸收性質之改良，亦會觀察到本發明化合物毒性的減少。

較佳之基團 Q 具有下式



m 如上所定義。

一個已建立之用以決定藥物吸收性質之模型為

C a c o - 2 模型（Artursson, P., S.T.P. Pharma Sciences 3(1), 5-10, 1993; Walter, E. et al. Pharmaceutical Research, 3, 360-365, 1995），在活體外模型中，化合物之經上皮輸送之性質係在人之單層腸細胞（C a c o - 2）上加以測量且以通透係數（明顯通透性）表示，此模型係用於預測化合物在活體內腸胃道之吸收。

較佳地，本發明化合物具有 8 m m / s 或更高之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

錄

五、發明說明4)

C a c o - 2 通透性。

如上所述，本發明化合物係血液凝結之絲胺酸蛋白酶之抑制劑，特別是凝血酶抑制劑及／或因子 X a 之抑制劑，較佳的化合物可比抑制其他絲胺酸蛋白酶更有效地抑制凝血酶，更佳的化合物為具有低於 $1 \mu M$ 之 $I C_{50}$ 值之凝血酶抑制劑。這些化合物係適用於治療及預防經凝血酶調節及與凝血酶有關的疾病，此包括數種血栓及前血栓狀態，其中產生凝血瀑布狀效應，其包括（但不限於）深度靜脈血栓，肺栓塞，血栓靜脈炎，由血栓或栓塞引起之動脈閉塞，在血管造形術或血栓溶解期間或之後的動脈再閉塞，動脈傷害或侵入性心臟程序後之再狹窄，手術後靜脈血栓或栓塞，急性或慢性動脈粥樣硬化症，中風，心肌梗塞，癌症及轉移，以及神經變性的疾病。本發明化合物亦可作為活體外抗血栓劑或作為體外血液循環之抗血栓劑，如在透析及外科手術所需要者。

絲胺酸蛋白酶係在血液凝固之瀑布狀效應中扮演重要角色之酶，除了凝血酶及因子 X a 外，此類蛋白酶之其他例子包括因子 VIII a，IX a，XI a，XII a 及蛋白質 c。

凝血酶係在凝血瀑布狀效應中之最終絲胺酸蛋白酶，凝血酶的主要作用為裂解纖維蛋白原以產生纖維蛋白單體，其可被交聯以形成不溶性凝膠，此外，藉由活化瀑布狀效應初期之因子 V 及 VIII，凝血酶調節其自身之製造。凝血酶在細胞上亦有重要的作用，其可作用於特定受體以引起血小板凝聚作用，內皮細胞活化及纖維組織母細胞增殖。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明書

因此，凝血酶在內環境穩定及血栓形成上具有中央調節角色。因為凝血酶抑制劑之醫療上應用範圍廣，在此範疇已做了廣泛的研究。

在絲胺酸蛋白酶（更明確者為凝血酶）之合成抑制劑的發展上，苯甲脒部份為重要的結構，其模倣其自然基質之鹼性胺基酸 A r g 及 L y s 之經質子化側鏈，有此部分之化合物已被廣泛及持續地研究。此類凝血酶抑制劑之非常有效的代表者為胺基酸衍生物 $N\alpha - (2 - \text{萘磺醯基}) - \text{甘胺醯基} - 4 - \text{脒苯基丙胺酸哌啶} (NAPAP)$ (Stürzebecher, J. et al., Thromb. Res. 29, 635-642, 1983)，然而，NAPAP 之藥理性質在醫療應用上並不吸引人，因該化合物在靜脈注射後顯示毒性，此外，其口服後之口服生物可用性差，一直到現在，被研究用作凝血酶抑制劑之類似 NAPAP 之苯甲脒衍生物顯示這些不好的藥理及藥學動力性質。這些不好的性質被認為係來自這些化合物之脒基的強烈鹼性 (Kaiser, et al., Pharmazie 42, 119-121, 1987; Stürzebecher, J. et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 373, 491-496, 1992)，在此鹼性結構之變化上已進行數個研究 (參見 Stürzebecher, J. et al., Pharmazie 43, 782-783, 1988; Stürzebecher, J. et al. (1993), DIC-Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation [G. Müller-Berghaus et al., eds.] pp. 183-190, Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica)，然而，改變苯甲脒部份以減少其鹼性時，會使抗凝血活性驟減 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

環烷基或經環烷基取代之烷基； R^2 是 H 或 (1 - 8 碳) 烷基； R^3 是 Q，當 R^4 是 H 時，或 R^3 是 H 或 (1 - 8 碳) 烷基，當 R^4 是 Q 時；Q 如上之定義；

R^5 是 OH 或 OR^6 ， R^6 是 (1 - 8 碳) 烷基、(3 - 12 碳) 環烷基或 (7 - 15 碳) 芳烷基，或者 R^5 是 NR^7R^8 ，其中 R^7 及 R^8 分別為 H、(1 - 8 碳) 烷基、(3 - 12 碳) 環烷基、(6 - 14 碳) 芳基、(7 - 15 碳) 芳烷基，選擇性被 (1 - 8 碳) 烷氧基、 $C(O)OH$ 或 $C(O)OR^6$ 取代，或者 R^7 及 R^8 一起與所鍵結之氮原子形成選擇性包含另一雜原子之非芳族 (4 - 8) 員環，該環可與另一選擇性芳族環縮合及其可被 OH、酮基、(1 - 8 碳) 烷基取代 (選擇性被一或多個鹵素或羥基取代)、(2 - 8 碳) 烯基、(1 - 8 碳) 亞烷基、(2 - 8 碳) 炔基、(1 - 8 碳) 烷氧基、(1 - 8 碳) 醯基、(6 - 14 碳) 芳基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ (其中 R^9 及 R^{10} 分別為 H 或 (1 - 8 碳) 烷基) 或 SO_2R^{11} 取代， R^{11} 為選擇性經一或多個氟原子取代之 (1 - 8 碳) 烷基；Y 是 SO_2 或 $C(O)$ ；

A 是 CHR^{12} ， R^{12} 是 H、苯基、苄基、(1 - 8 碳) 烷基，選擇性經 OH 或 COR^{13} 取代，其中 R^{13} 是 OH、(1 - 8 碳) 烷氧基、嗎啉基、嗎啉基 (1 - 8 碳) 烷氧基、 NH_2 、 NHR^{14} 或 $NR^{14}R^{15}$ ， R^{14} 及 R^{15} 分別為選擇性經 $C(O)OR^2$ 取代之 (1 - 8 碳) 烷基或者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明()

R^{14} 及 R^{15} 一起與所鍵結之氮原子為非芳族 (4-8) 員環，或者當 R^4 是 Q 及 s 是 2、3 或 4 時， R^{12} 一起與 R^3 是 $-(CH_2)_s-$ ，或者 A 是 NR^2 ；及 n 是 1 或 0；或者其藥學上可接受之鹽。

相關的凝血酶抑制劑係揭示於 WO 92/16549 及 WO 92/08709，其中對一及間一經取代苯基丙胺酸衍生物係述明具有甲脒基，胍基，胺脞基，胺甲基或胺基取代基，然而，具有甲脒基取代基之化合物顯示不利的藥理性質，而其他具有改質甲脒基者則顯示損失活性 (見上文)。其他的改良述於 EP 555824，其中所揭示化合物係具有苯並咪唑基，並不包含一級胺官能基。

具有苯甲脒部分之凝血酶抑制劑亦已在其分子的其他部分加以改良，然而，並無法改良由甲脒基取代基所引起之不利的藥理性質。其之例見於 EP 508220，其中化合物包含氮雜甘胺醯基，非 NAPA 中之甘胺醯基；在 DE 4115468，其中甘胺醯基係被如門冬胺醯基所替代；在 WO 94/18185，其中化合物不含甘胺醯基，及存在於 NAPA 之哌啶基被哌嗪基所替代；在 WO 95/13274，其中化合物沒有甘胺醯基，及其改良處，與 NAPA 相較下，係在分子之芳磺醯基及哌啶部分；及在 EP 236163，其中係描述經 $N\alpha$ -烷基取代之甲脒苯基丙胺酸衍生物。另外，Stürzebecher, J. et al. (Thrombosis Research 54, 245-252,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明

1989) 建議連接苯甲脒部份至分子之其他部分的伸烷基有 1 - 3 個伸甲基。

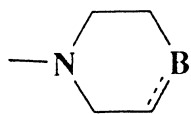
因此，仍舊需要具更有利藥理性質之絲胺酸蛋白酶抑制劑，特別是凝血酶抑制劑，如本發明之抑制劑具有良好口服生物可用性。

式 (I) 之較佳化合物，係其中 R^1 是苯基，萘基，(異) 喹啉基，四氫 (異) 喹啉基，3，4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉基，2，3，4，5 - 四氫 - 1 H - 苯並 [d] 氮雜萘基、2，3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1，4] 氧氮雜萘基、二苯並呋喃基、色滿基、雙芳基 (每一個芳基係 5 - 或 6 - 員環及選擇性包含 O、S 或 N 原子)，這些 R^1 之基團可選擇性經一或多個選自 (1 - 8 碳) 烷基、(1 - 8 碳) 烷氧基 (其中之烷基可選擇性經烷氧基或烷氧烷基取代)、苯基 - (1 - 8 碳) 烷基、四氫吡喃氧基、四氫吡喃氧基 (1 - 8 碳) 烷基或 $NR^{15}R^{16}$ 之取代基取代，其中 R^{15} 及 R^{16} 係分別選自 H 及 (1 - 8 碳) 烷基，或者 R^1 係經 (5 - 8 碳) 環烷基、(7 - 10 碳) 二環烷基或 (10 - 16 碳) 多環烷基取代之 (1 - 8 碳) 烷基，選擇性經酮基或 (1 - 8 碳) 烷基取代； R^3 是 H 或 (1 - 8 碳) 烷基； R^4 是 Q； R^5 是 (1 - 8 碳) 烷氧基、 NR^7R^8 ，其中 R^7 及 R^8 分別為 H、(1 - 8 碳) 烷基、(3 - 12 碳) 環烷基，選擇性經 (1 - 8 碳) 烷氧基或 $COOR^6$ 取代，或者 R^5 為下式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

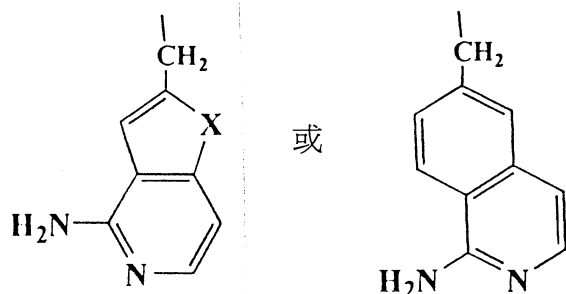
訂

五、發明說明 (10)

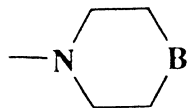


其中虛線代表一選擇性鍵，B 是 C R^{17} 當選擇性鍵存在時，或 B 是 C H R^{17} ，其中 R^{17} 是 H、(1-8 碳) 烷基 (選擇性經一或多個鹵素或羥基取代)、(2-8 碳) 烯基、(2-8 碳) 炔基、(1-8 碳) 鹽基或 (1-8 碳) 烷氧基，或者 B 是 O、S 或 N R^{18} ，其中 R^{18} 是 (1-8 碳) 烷基、(1-8 碳) 鹽基、 $\text{C}(\text{O})\text{N R}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{S O}_2 -$ (1-8 碳) 烷基，選擇性經一或多個氟原子取代。

式 (I) 之更佳化合物係其中 R^2 及 R^3 是 H，Q 是



較佳化合物係其中 R^5 是



及 B 是 C H_2 或 C H (1-8 碳) 烷基。

較佳基團 R^1 係苯基、萘基、四氫異喹啉基、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3,4,5-四氫-1H-苯並[d]氮雜草基、2,3-二氫-5H-苯並[f][1,4]氧氮雜草基，這些 R^1 之基團可選擇性經一或多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

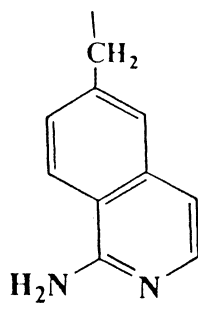
訂

線

五、發明說明 (1)

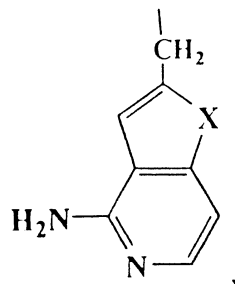
個選自 (1 - 8 碳) 烷基、(1 - 8 碳) 烷氧基 (其中之烷基可選擇性經烷氧基或烷氧烷基取代)、苯基 - (1 - 8 碳) 烷基、四氫吡喃氧基、四氫吡喃氧基 (1 - 8 碳) 烷基或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 之取代基取代。在這些具較佳 R^1 基團之化合物，Y 較佳是 SO_2 。

當 R^4 是



n 較佳為 1，A 較佳是經 COR^{13} 取代 CH (1 - 8 碳) 烷基，其中 R^{13} 取代之 CH (1 - 8 碳) 烷基，嗎啉基、嗎啉基 (1 - 8 碳) 烷氧基、 NHR^{14} 或 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ， R^{14} 及 R^{15} 分別為 (1 - 8 碳) 烷基，或者 A 是 CHR^{12} ，其中 R^{12} 與 R^3 一起是 $-(\text{CH}_2)_s-$ 。當 R^4 是 Q 時，s 是 2 或 3。

其他較佳化合物係其中 n 是 0， R^4 是



X 如上之定義。

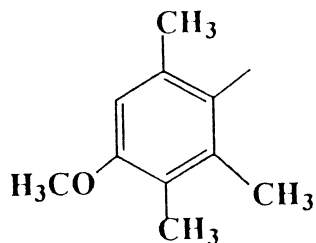
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

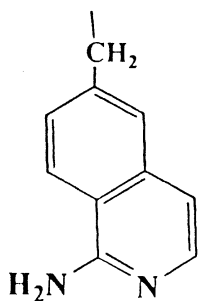
象

五、發明說明 (2)

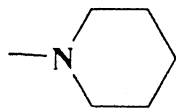
最佳化合物為式 (I) 中， R^1 是



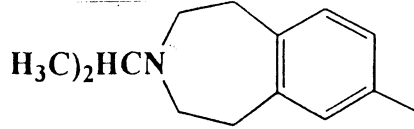
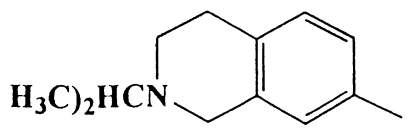
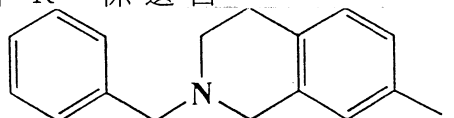
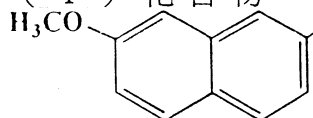
n 是 1， R^2 是 H，A 是 $CHCH_2C(O)OH$ 、
 $CHCH_2C(O)O(1-8 \text{ 碳})$ 烷基、
 $CHCH_2C(O)$ 嗎啉、 $CHCH_2C(O)O(1-8$
 碳) 伸烷基—嗎啉、 $CHCH_2C(O)NHR^{14}$ 或
 $CHCH_2C(O)NR^{14}R^{15}$ ， R^{14} 及 R^{15} 分別為
 (1-8 碳) 烷基， R^3 是 H， R^4 是



及 R^5 是



或者式 (I) 化合物，其中 R^1 係選自

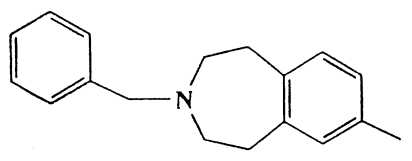


及

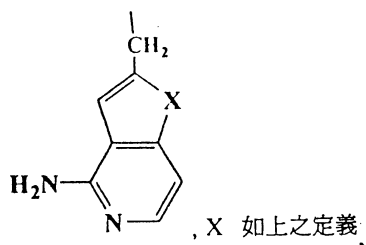
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

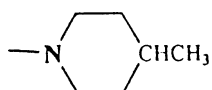
五、發明說明 (3)



n 是 0, R^3 是 H, R^4 是



及 R^5 是



在式 (I) 化合物之說明中，係用下列之定義。

(1 - 8 碳) 烷基係指具有 1 - 8 碳原子之含支鏈或不含支鏈烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第二丁基，第三丁基，己基及辛基。(2 - 8 碳) 烯基係指具有 2 - 8 碳原子之含支鏈或不含支鏈烯基，如乙烯基，2 - 丁烯基等。(1 - 8 碳) 伸烷基係指具有 1 - 8 碳原子之含支鏈或不含支鏈伸烷基，如 $-(CH_2)_a-$ ，其中 a 是 1 至 8， $-CH(CH_3)-$ ， $-CH(CH_3)-CH_2-$ 等。(1 - 8 碳) 亞烷基係指具 1 - 8 碳原子之含支鏈或不含支鏈亞基，如亞甲基及亞乙基。(2 - 8 碳) 炔基係指具有 2 - 8 碳原子之含支鏈或不含支鏈炔基，如乙炔基及丙炔基。(3 - 12 碳) 環烷基係指具有 3 - 12 碳原子之單一或雙環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，樟腦基等。 R^1 定義中之較佳環烷基是樟腦基。(1 - 8 碳) 烷氧基係指具有 1 - 8 碳原子之烷氧基，烷基部分具有如上之定義。(1 - 8 碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

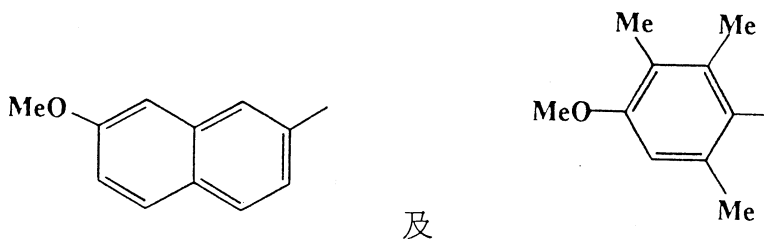
象

五、發明說明(4)

）醯基係指具有 1 - 8 碳原子之醯基，烷基部分具有如上之定義，甲醯基及乙醯基為較佳之醯基。（1 - 8 碳）烷醯基係指酮烷基，烷基部分具有如上之定義。

（6 - 14 碳）芳基係指具有 6 - 14 碳原子之芳族烴基，如苯基，萘基，四氫萘基，茚基，其可選擇性被一或多個取代基取代，該取代基如，但不限於，烷基，烷氧基（其之烷基可選擇性經烷氧基或烷氧烷基（如取代基 - $O - (CH_2)_2 - OCH_3$ 或 - $O - CH(CH_2OCH_3)_2$ ）取代），四氫吡喃氧基，四氫吡喃氧甲基，醯基，烷硫基，烴烷基，鹵烷基，羧基，羧烷基，烷氧羰基，烴基，鹵素，三氟甲基，三氟甲羰基，硝基，氰基，胺基，二烷胺基，烷亞磺醯基及／或烷磺醯基（在相關的情況下，烷基係指（1 - 8 碳）烷基）。

較佳芳基為



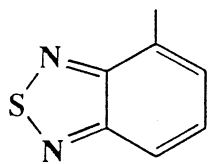
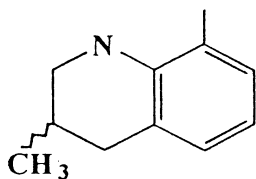
（7 - 15 碳）芳烷基係指具有 7 - 15 碳原子之芳烷基，其中烷基為（1 - 8 碳）烷基及芳基為（6 - 14 碳）芳基，如上之定義，苯基 - （1 - 8 碳）烷基為較佳的芳烷基，如苄基。

雜芳基係指具有 4 - 12 碳原子之經取代或未經取代芳基，其包含至少一個選自 N，O 及 S 之雜原子，如咪唑

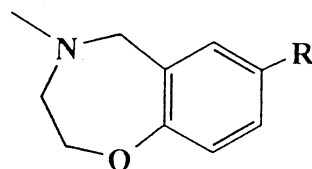
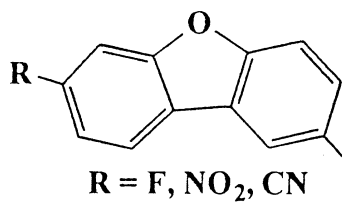
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

基，噻吩基，苯並噻吩基，喹啉基，異喹啉基，四氫喹啉基，四氫異喹啉基，吲哚基，二苯並呋喃基，色滿基（chromanyl），

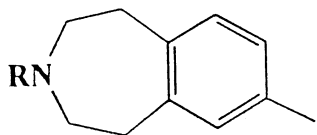


R=H, 烷基, 酰基, SO_2 烷基, 芳烷基,



R=H, 烷氧基, 酯氧基,

R=H, 烷氧基, 醯氧基, 及



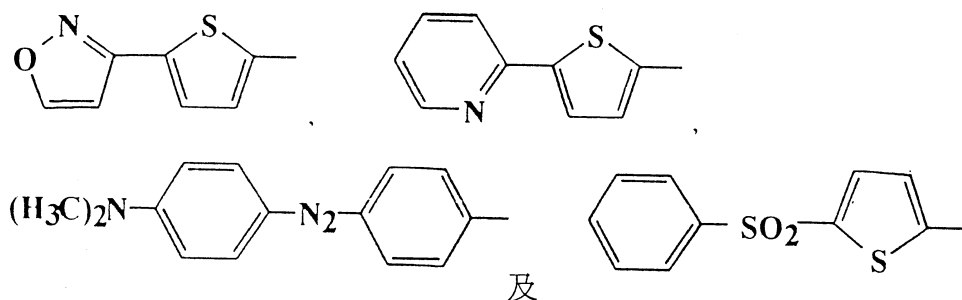
R=H, 烷基, 酰基, SO₂ 烷基, 芳烷基

雜芳基上之取代基係選自列於芳基之取代基。

雜芳烷基係為（7 - 15 碳）芳烷基之類似物，其至少包含一個選自 N，O 及 S 之雜原子。

五、發明說明 (6)

R^1 定義中之雙芳基係分別選自如上芳基及雜芳基所定義之芳基或雜芳基，彼此間之連接係藉由一鍵或一短橋（具有一或兩個原子之長度，如 CH_2 ， N_2 或 SO_2 ），選擇性被列於芳基之取代基取代，雙芳基的例子為雙苯基，



R^1 定義中之經環烷基取代烷基係指帶有單一，雙一或多環基（較佳分別具有 5 - 8，7 - 10 及 10 - 16 碳原子）之烷基（較佳具有 1 - 8 碳原子，該環烷基可選擇性經一個酮基及／或一個列於芳基之取代基取代。

雜環烷基係指進一步包含一個選自 O，S 或 N 之雜原子的選擇性經取代環烷基（較佳具有 4 - 5 碳原子），如四氫呋喃及四氫吡喃，雜環烷基之取代基可選自列於芳基之取代基。

$N R^7 R^8$ 定義中之非芳族（4 - 8）員環（其中 R^7 及 R^8 一起與所鍵結之氮原子形成一環）係指包含氮原子及進一步具有 3 - 7 碳原子之環，該環可包含未飽和鍵。該非芳族（4 - 8）員環之例子為氮雜環丁烷，吡咯烷，哌啶，哌嗪，嗎啉及硫嗎啉。

在絲胺酸蛋白酶（更明確者為凝血酶）之合成抑制劑的發展上，對於小合成肽（以類似其自然基質的方式經由

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(17)

解脲酶辨認出)的興趣增加,因此,已製備出新的類肽抑制劑,如凝血酶之轉變態抑制劑及低分子量凝血酶抑制劑 Inogatran (Thromb. Haemostas. 1995, 73:1325 (Abs. 1633); WO 93/11152 (實例 67)), 其被揭示為有效的及選擇性的凝血酶抑制劑。相關的化合物揭示於 WO 95/23609; 相較於 Inogatran 及其類似物, 揭示於此專利申請案中之化合物在類似胍基丁胺基上有一芳族基。雖然這些發展可以引導出新的及具有意義的發見, 但對於更有效及更具選擇性(特別在可口服性上)之凝血酶抑制劑之研究持續進行著。

因此,本發明之其他較佳絲胺酸蛋白酶抑制劑為包含基團 Q 之小合成肽,其具有式 (XX)



其中式 Q 如上之定義; (R') 是 H 或 (1-4 碳) 烷基; J 是 H、選擇性經取代之 D, L α -羥乙醯基、(R')²、(R')²-O-C(O)-、(R')²-C(O)-、(R')²-SO₂-、(R')⁷OO-C-(CH(R')³)_p-SO₂-、(R')⁷OO-C-(CH(R')³)_p-、(R')³₂NCO-(CH(R')³)_p-、Het-CO-(CH(R')³)_p 或 N-保護基,其中 (R')² 係選自 (1-12 碳) 烷基、(2-12 碳) 烯基、(2-12 碳) 炔基及 (3-12 碳) 環烷基 (這些基團可選擇性經 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)

3 - 1 2 碳) 環烷基、(1 - 6 碳) 烷氧基、酮基、O H、C O O H、C F₃或鹵素取代)，及選自(6 - 1 4 碳) 芳基、(7 - 1 5 碳) 芳烷基及(8 - 1 6 碳) 芳烯基(這些基團中之芳基可選擇性經(1 - 6 碳) 烷基、(3 - 1 2 碳) 環烷基、(1 - 6 碳) 烷氧基、O H、C O O H、C F₃或鹵素取代)；(R')³分別為H或與(R')²相同；(R')⁷與(R')³相同或者為H e t - (1 - 6 碳) 烷基或H e t - (2 - 6 碳) 炔基；H e t 是包含一或多個選自O、N或S之雜原子之4 -、5 - 或6 - 員雜環基；p 是1、2或3；D 是一鍵、式 - N H -

C H [(C H₂)_q C (O) O H] - C (O) - 之胺基酸或其酯衍生物(q 是0、1、2或3)、- N ((1 - 1 2 碳) 烷基) - C H₂ - C O -、- N ((2 - 1 2 碳) 烯基) - C H₂ - C O -、- N ((2 - 1 2 碳) 炔基) - C H₂ - C O -、- N (苄基) - C H₂ - C O -、D - 1 - T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、D - 1 - P i q、D - 3 - P i q 或者具有疏水性、鹼性或中性支鏈之L - 或D - 胺基酸，該胺基酸可選擇性經N - (1 - 6 碳) 烷基取代；或者J 及D 一起為殘基

(R')⁴ (R')⁵ N - C H (R')⁶ - C (O) - 殘基，其中(R')⁴及(R')⁵分別為(R')²、(R')² - O - C (O) -、(R')² - C (O) -、(R')² - S O₂ -、(R')⁷ O O C - (C H (R')³)_p - S O₂ -、(R')⁷ O O C - (C H (R')³)_p -、H₂ N C O -

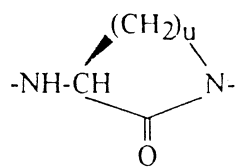
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

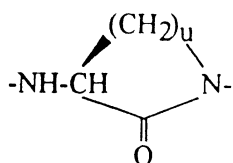
(C H (R ') ³) , 或 N - 保護基 , 或者 (R ') ⁴ 及 (R ') ⁵ 中之一與 (R ') ⁶ 連接且一起與所鍵結之 " N - C " 形成 5 - 或 6 - 員環 , 該環可與脂族或芳族 6 - 員環稠合 ; 以及 (R ') ⁶ 是疏水性、鹼性或中性支鏈 ; E 是具疏水性支鏈之 L - 胺基酸、絲胺酸、蘇胺酸、選擇性包含另一選自 N、O 或 S 的雜原子及選擇性經 (1 - 6 碳) 烷基、(1 - 6 碳) 烷氧基、苄氧基或酮基取代之環狀胺基酸 ,

$$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_t \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-NH-CH} \quad \text{N-CH}_2\text{-C(O)-} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{W} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \quad \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2\text{-C(O)-} \\ / \quad \backslash \\ \text{NH-} \quad \text{C=O} \end{array} \quad (\text{R}')^I$$

或 $E - N(R')^{-1}$ 一起來自



較佳式 (X X) 化合物，為其中 E 係具有疏水性支鏈之 L-胺基酸、絲胺酸、~~蘇~~^亮胺酸或 $-N(R')^3-CH_2-C(O)-$ ，或其中 E-N(R') 係取自下式

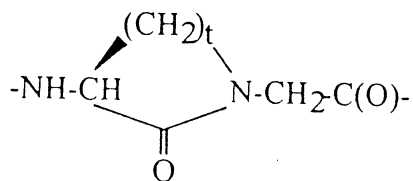


經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

； D 是一鍵、式 $-NH-CH[(CH_2)_qC(O)OH]$ $-C(O)-$ 之胺基酸或其酯衍生物 (q 是 0 、 1 、 2 或 3) 、 $-N((1-6 \text{ 碳}) \text{ 烷基})-CH_2-CO-$ 、 $-N((2-6 \text{ 碳}) \text{ 烯基})-CH_2-CO-$ 、 $-N(\text{苄基})-CH_2-CO-$ 、 D-1-Tiq 、 D-3-Tiq 、 D-Atc 、 Aic 、 D-1-Piq 、 D-3-Piq 或者具有疏水性支鏈之 D-胺基酸，該胺基酸可選擇性經 N $-(1-6 \text{ 碳}) \text{ 烷基}$ 取代；或 J 及 D 一起為殘基 $(R')^4(R')^5N-CH(R')^6-C(O)-$ ；及 E 是選擇性包含另一選自 N 、 O 或 S 的雜原子及選擇性經 $(1-6 \text{ 碳}) \text{ 烷基}$ 、 $(1-6 \text{ 碳}) \text{ 烷氧基}$ 、 苄氧基 或 酮基 取代之環狀胺基酸，或者 E 是 $-N(R')^3-CH_2-C(O)-$ 或


$$\begin{array}{c} \text{W} \\ | \\ \text{C} = \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \\ | \\ \text{NH} \end{array}$$

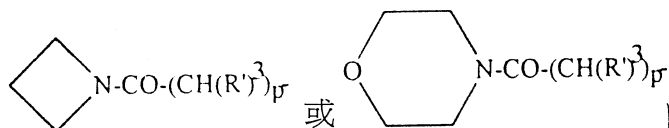
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 21)

氮原子之雜原子) 或 N - 保護基, 其中 $(R')^2$ 係選自 (1 - 1 2 碳) 烷基、(2 - 1 2 碳) 烯基、(6 - 1 4 碳) 芳基、(7 - 1 5 碳) 芳烷基及 (8 - 1 6 碳) 芳烯基 (這些基團可選擇性經 (1 - 6 碳) 烷氧基取代);

$(R')^3$ 分別為 H 或與 $(R')^2$ 相同; $(R')^7$ 與 $(R')^3$ 相同或者為嗎啉基 - (1 - 6 碳) 烷基或嗎啉 - (2 - 6 碳) 炔基; D 是一鍵、D - 1 - T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、D - 1 - P i q、D - 3 - P i q 或者具有疏水性支鏈之 D - 胺基酸, 該胺基酸可選擇性經 N - (1 - 6 碳) 烷基取代; 或 J 及 D 一起為殘基 $(R')^4 (R')^5 N - C H (R')^6 - C (O) -$ 。

最佳式 (X X) 化合物, 為其中 J 是 H、 $(R')^2 - S O_2 -$ 、 $(R')^7 O O C - (C H (R')^3)_p -$ 、 $(R')^1_2 N C O - (C H (R')^3)_p -$ 、



; D 是一鍵、D - 1 - T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、D - 1 - P i q、D - 3 - P i q 或者具有疏水性支鏈之 D - 胺基酸; 或 J 及 D 一起為殘基 $(R')^4 (R')^5 N - C H (R')^6 - C (O) -$, 其中至少 $(R')^4$ 及 $(R')^5$ 中之一為 $(R')^7 O O C - (C H (R')^3)_p$ 或 $(R')^2 - S O_2 -$, 另一為 (1 - 1 2 碳) 烷基、(2 - 1 2 碳) 烯基、(2 - 1 2 碳) 炔基、(3 - 1 2 碳) 環烷基、(7 - 1 5 碳) 芳烷基、 $(R')^2 - S O_2 -$ 或

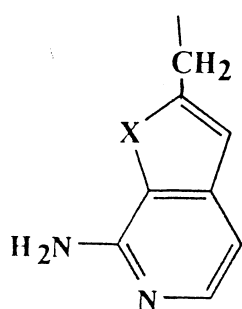
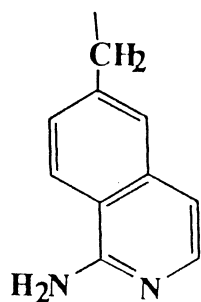
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

$(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p$ ，及 $(R')^6$ 是一疏水性支鏈。

較佳地，式 (XX) 之化合物中基團 Q 具有如下結構：



或，其中 X 是 O 或 S。

如式 (I) 之化合物，式 (XX) 化合物具有抗凝血效果，及適合治療及預防經凝血酶調節及與凝血酶有關之疾病，如上所述之應用。

在式 (XX) 化合物之說明中，係用如下之定義。

選擇性經取代之 D, L α -羥乙醯基係指式 $HO - CR^a R^b - C(O) -$ ，其中 R^a 及 R^b 分別為 H，疏水性支鏈，或 R^a 及 R^b 一起形成 5-或 6-員環，該 5-或 6-員環選擇性與一或兩個脂族稠合，及該 5-或 6-員環由碳原子及選擇性一個選自 N, O 及 S 之雜原子所組成。D, L α -羥乙醯基較佳為 2-羥基-3-環己基-丙醯基及 9-羥基-萘-9-羧基。

(1-12 碳) 烷基係指具有 1-12 碳原子之含支鏈或不含支鏈烷基，如甲基，乙基，第三丁基，異戊基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (23)

庚基，十二烷基等，較佳烷基為具有 1 - 6 碳原子之 (1 - 6 碳) 烷基。

(2 - 1 2 碳) 烷基係指具有 2 - 1 2 碳原子之含支鏈或不含支鏈未飽和烴，較佳為 (2 - 6 碳) 烯基，如乙烯基，丙烯基，烯丙基。

(1 - 6 碳) 伸烷基係指具有 1 - 6 碳原子之含支鏈或不含支鏈伸烷基，如 $-(CH_2)_b-$ 及 b 是 1 至 6， $-CH(CH_3)-$ ， $-CH(CH_3)-(CH_2)-$ 等。

(2 - 1 2 碳) 炔基係指含一個三鍵及具有 2 - 1 2 碳原子之含支鏈或不含支鏈烴基，較佳為 (2 - 6 碳) 炔基，如乙炔基及丙炔基。

(6 - 1 4 碳) 芳基係指具有 6 - 1 2 碳原子之芳族基，芳基可進一步包含一或多個雜原子，如 N，S 或 O，即雜芳基。芳基的例子為苯基，萘基，(異) 喹啉基，蒽滿基等，較佳為苯基。

(7 - 1 5 碳) 芳烷基及 (8 - 1 6 碳) 芳烯基係烷基及烯基分別被一或多個芳基取代，碳原子總數分別為 7 - 1 5 及 8 - 1 5。

(1 - 6 碳) 烷氧基係指具有 1 - 6 碳原子之烷氧基，烷基係如上之定義。

(3 - 1 2 碳) 環烷基係指具有 3 - 1 2 碳原子之單一或雙環基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，樟腦基等。較佳環烷基為環戊基及環己基。

鹵素係指氟，氯，溴或碘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 24)

酯衍生物係指任何適當酯衍生物，較佳為（1－4碳）烷基－酯，如甲，乙或等三丁酯。

1－及3－T i q係分別指1，2，3，4－四氫異噻啉－1－及3－羧酸；1－及－3－P i q係分別指全氫異噻啉－1－及－3－羧酸；A t c是2－胺四氫萘－2－羧酸；A i c是胺茛滿羧酸；P h e是苯基丙胺酸；C h a是環己基丙胺酸；D p a是二苯基丙胺酸；C o a是環辛基丙胺酸；C h g是環己基甘胺酸；N l e是己胺酸；A s p是門冬胺酸。

疏水性支鏈係指（1－12碳）烷基，選擇性經一或多個（3－12碳）環烷基或（6－14碳）芳基（其可包含一雜原子，如N）取代，該（3－12碳）環烷基或（6－14碳）芳基如環己基，環辛基，苯基，吡啶基，萘基，四氫萘基等。該疏水性支鏈可移除選擇性取代基（如鹵素，三氟甲基，低級烷基（如甲基或乙基），低級烷氧基（如甲氧基），苯氧基，苄氧基等）取代。

在這些定義中，經取代通常指被一或多個取代基取代。

具有鹼性支鏈之胺基，例如，但不限於，精胺酸及賴胺酸，較佳為精胺酸。具有中性支鏈胺基酸係指如蛋胺酸、礬等之胺基酸。

環狀胺基酸例如2－氮雜環丁烷羧酸，脯胺酸，2－哌啶甲酸，1－胺基－1－羧基－（3－8碳）環烷（較佳4碳，5碳或6碳），4－哌啶羧酸，4－噻唑烷羧酸

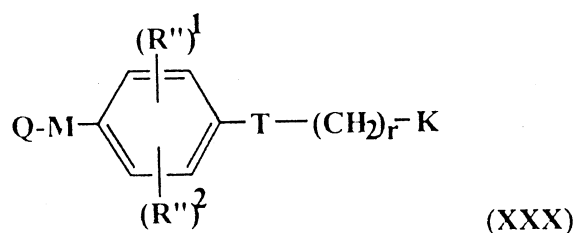
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 25)

， 3 ， 4 - 脫 氫 - 脯 胺 酸 ， 氮 雜 脯 胺 酸 ， 2 - 八 氫 吡 啶 羧 酸 等 ， 較 佳 為 2 - 氮 雜 環 丁 烷 羧 酸 ， 脯 胺 酸 ， 4 - 噻 唑 烷 羧 酸 ， 3 ， 4 - 脫 氫 - 脯 胺 酸 及 2 - 八 氫 吡 啶 羧 酸 。

本發明之較佳絲胺酸蛋白酶抑制劑為式 (X X X) 化合物：



其中式 Q 如上之定義；

r 是 0 至 4 之整數；

(R '') ¹ 是 氫 原 子 、 羧 基 、 烷 氧 羰 基 、 羧 烷 基 、 烷 氧 羰 烷 基 、 羧 烷 氧 基 或 烷 氧 羰 烷 氧 基 ； (R '') ² 是 氫 原 子 、 羥 基 、 低 級 烷 基 或 低 級 烷 氧 基 ； M 是 具 有 1 至 4 碳 原 子 之 伸 烷 基 ， 其 可 有 1 或 2 個 選 自 羥 烷 基 、 羧 基 、 烷 氧 羰 基 、 羧 烷 基 及 烷 氧 羰 烷 基 之 取 代 基 ； T 是 一 單 鍵 、 氧 原 子 、 硫 原 子 或 羰 基 ； K 是 選 擇 性 具 有 一 取 代 基 之 飽 和 或 未 飽 和 之 5 - 或 6 - 員 雜 環 基 或 環 烴 基 、 選 擇 性 具 有 一 取 代 基 之 胺 基 或 選 擇 性 具 有 一 取 代 基 之 胺 烷 基 。

已知的相關化合物例如來自

E P 0 , 5 4 0 , 0 5 1 。 根 據 本 發 明 ，

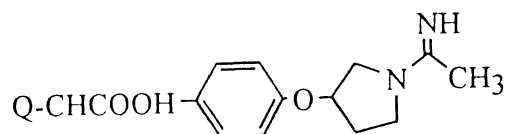
E P 0 , 5 4 0 , 0 5 1 化 合 物 係 用 基 團 Q 替 代 帶 有 苯 甲 脒 基 取 代 基 之 芳 族 基 ， 因 此 特 別 改 良 化 合 物 之 吸 收 性 質 ， 如 具 有 如 下 結 構 者 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 26)



如結構 (I) 及 (X X) 之化合物，結構 (X X X) 之化合物顯示結列的抗凝血效果及具有如此處所述之用途。

本發明式 (X X X) 之化合物中，任何具有 1 - 6 碳原子之直鏈，含支鏈或環狀烷基可作為低級烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第二或第三丁基，戊基，己基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基等。低級烷氧基係具有 1 - 6 碳原子，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，第二或第三丁氧基等。烷氧羰基，羧烷基，烷氧羰烷基，羧烷氧基，烷氧羰烷氧基及羧烷基較佳分別具有 1 - 6 碳原子，更佳 1 - 4 碳原子。烷氧羰基如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基等。羧烷基如羧甲基，羧乙基，羧丙基等。烷氧羰烷基如甲氧羰甲基，乙氧羰甲基，丙氧羰甲基，甲氧羰乙基，乙氧羰乙基，乙氧羰丙基，乙氧羰丙基等。羧烷氧基如羧甲氧基，羧乙氧基，羧丙氧基等。烷氧羰烷氧基如甲氧羰甲氧基，乙氧羰甲氧基，丙氧羰甲氧基，甲氧羰乙氧基，乙氧羰乙氧基等。羧烷基如羧甲基，羧乙基，羧丙基，羧丁基等。飽和或未飽和 5 - 或 6 - 員雜環基較佳包含一或兩個選自 N 及 O 之雜原子，較佳雜環如吡咯烷，哌啶，咪唑啉，哌嗪，四氫呋喃，六氫嘧啶，吡咯，咪唑，吡嗪，吡咯烷酮，哌啶酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

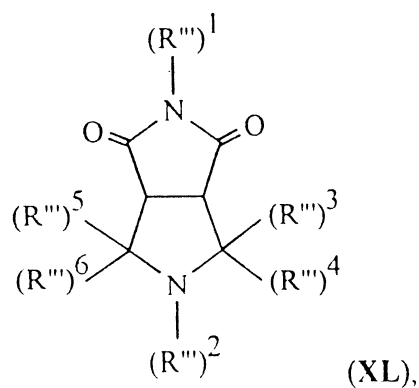
訂

像

五、發明說明 (27)

，嗎啉等，更佳為包含 N 為雜原子之吡咯烷及哌啶。飽和或未飽和環烴基如環戊基，環己基等。胺烷基如胺甲基，胺乙基，胺丙基等。可作為這些雜環基及環烴基之取代基較佳為低級烷基，低級烷醯基，胺甲醯基，單一或二烷基胺甲醯基，亞胺甲基 (formimidoyl)，亞胺烷基 (alkanoimidoyl)，亞胺苄基 (benzimidoyl)，羧基，烷氧羰基亞胺基等，更佳為亞胺甲基及亞胺烷基。這些胺基及胺烷基之胺基的取代基較佳如低級烷基，吡啶基，吡咯烷基，胺甲醯基，單一或二烷基胺甲醯基，低級烷醯基，亞胺甲基，亞胺烷基，亞胺苄基，烷氧羰基等，更佳為吡嗪基，吡咯烷基，亞胺甲基，亞胺烷基。在此情況下，如上所述之烷基，烷氧基，烷醯基等較佳含 1 - 6 碳原子。

本發明之其他較佳絲胺酸蛋白酶抑制劑為式 (XL) 化合物：



其中 (R''')¹ 及 (R''')² 分別為 H、低級烷基、芳基、雜芳基、環烷基或經選自 C O N H₂、C O O - (低級烷基)、芳基、雜芳基及環烷基之一或多個取代基取代之低級烷基；或 (R''')² 是低級烷醯基；(R''')³ 是 H、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

COOH 、 CONH_2 、 $\text{COO}-$ (低級烷基) CONH (低級烷基) 或 CON (低級烷基) $_2$; (R''') 4 、

(R''') 5 及 (R''') 6 分別為 H、低級烷基、芳基、芳烷基或環烷基; 或 (R''') 4 及 / 或 (R''') 5 及 (R''') 6 中之一是雜芳基或經 OH、 SO_2H 、 SO_3H 、胍基、芳基 - (低級烷氧基)、低級烷氧基或低級烷硫基取代之低級烷基; 或 (R''') 2 與 (R''') 4 一起形成三 - 或四伸甲基, 其中 (a) 伸甲基可被 S、SO 或 SO_2 替代或可被 OH、低級烷基、低級烯基或羧基 - (低級烷基) 取代, 或者 (b) 伸甲基中的一個可被低級烯基取代而其他的伸甲基被 (低級烷基) - COOH 取代; 及至少 (R''') 1 、 (R''') 2 、 (R''') 4 、 (R''') 5 和 (R''') 6 中之一者為具有如上定義之式 Q。

相關化合物可從 EP 0, 728, 758 得知, 相較於這些已知化合物, 本發明係具有進步性, 因為特定基團 Q 的存在可加入如上所述之有利性質。

如結構 (I), (XX) 及 (XXX) 之化合物, 結構 (XL) 之化合物顯示抗凝血活性, 及如此處所述係有用的, 結構 (XL) 之化合物特別在特定凝血酶 - 及 FXa - 抑制活性上顯示此效果。

在式 (XL) 化合物之說明中, 低級係指具有 1 - 6 原子之含支鏈或不含支鏈基團。較佳低級烷基或低級烷醯基包含高至 4 個碳原子, 如甲基, 異丙基, 丁基, 異丁基, 第二丁基, 第三丁基及乙醯。單獨或組合中之芳基係指

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

如苯基，其可被取代，如被甲脒基，胍基，羥甲脒基，硝基，胺基或仲甲二氧基。芳烷基係指一芳基鍵結至一低級烷基，如苄基或苯乙基。環烷基係指具有 3 - 7 碳原子之飽和基，如環己基。雜芳基係指 5 - 至 10 員芳族基，其可由二環組成，及其包含一個（或多個）氮原子及可被取代，如被一或多個 NH_2 - 基取代，其之一個例子為喹啉基（chinazolinyl），如 2，4 - 二胺基喹啉 - 6 - 或 7 - 基。具有胺基，N - 羥甲脒基取代基之基團的例子為經胺基取代喹啉基及經（胺基，甲脒基，胍基或 N - 羥甲脒基） - 取代之苯基，苄基及低級烷基。

本發明之進一步較佳化合物為式（L）之 $\text{Gp II b} / \text{III a}$ 拮抗劑：



其中 Q 具有如上之定義；

基團 Q 中經胺基取代之碳原子與羧基之碳原子間之距離為 12 - 18 Å；間隔基為任何合適之化學部分；以及羧基可被酯化。

式（L）化合物顯示抗凝血效果及如此處所述為有用的。

從文獻得知，很多間隔基可適用於上述目的，唯其長度係受限制（參見 Bioorg. & Med. Chemistry Letters, 7(2), 209-212, (1997)，及其中所列參考文獻）。式（L）化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

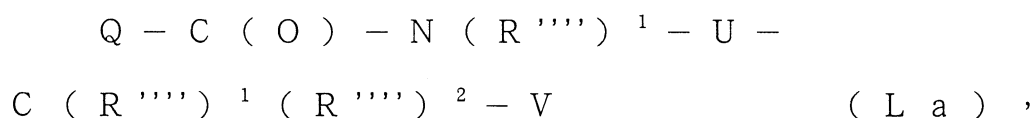
訂

線

五、發明說明 30)

之例子係衍生自下列已知化合物，其中苯甲脒部份被基團 Q 替代（但不限於這些例子）：化合物 R o 4 3 - 8 8 5 7 (J. Med. Chem. 35, 4393 (1992))，R o 4 4 - 9 8 8 3，R o 4 8 - 3 6 5 7，Fradafiban，B I B L 1 2，F K - 6 3 3，G R 1 4 4 0 5 3，E M D 7 6 3 4 4，S R 1 2 1 5 6 6，S B 2 0 8 6 5 1，S C 5 4 6 8 4，S C 5 4 7 0 1，S C 5 2 0 1 2，D M P 7 5 4，G P I 5 6 2 述於 E P 5 2 9，8 5 8，W O 9 6 / 2 0 1 7 2，E P 4 9 6，3 7 8，E P 5 3 0，5 0 5，Bioorg. & Med. Chem. 3, 539 (1995)，W O 9 3 / 0 8 1 7 4 及 J. Am. Chem. Soc. 115, 8861 (1993)之化合物。上述化合物中經由基團 Q 替代後產生改良的藥理性質，特別是腸內吸收性質，如此處所述般。

較佳式 (L) 化合物具有式 (L a)：



其中 Q 如上之定義；(R ''')¹ 分別為 H 或 (1 - 4 碳) 烷基；U 是一鍵或 C H (R ''')¹；(R ''')² 是 (1 - 1 2 碳) 烷基、(2 - 1 2 碳) 烯基、(2 - 1 2 碳) 炔基、(3 - 8 碳) 環烷基、(6 - 1 4 碳) 芳基、(7 - 1 5 碳) 芳烷基或 (8 - 1 6 碳) 芳烯基，其可選擇性經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

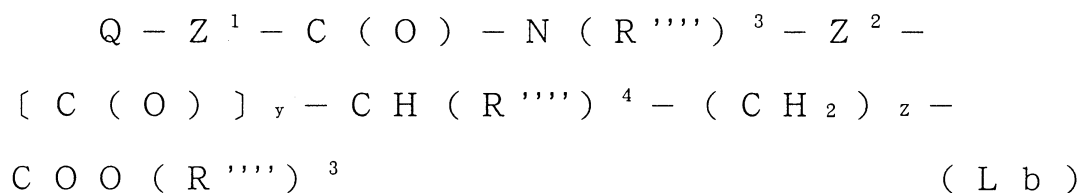
線

五、發明說明 §1)

(1 - 6 碳) 烷基、(3 - 8 碳) 環烷基、(1 - 6 碳) 烷氧基、OH、COOH、CF₃或鹵素取代；V是5-、6-或7-員飽和、未飽和或芳族環，其可選擇性包含一或多個選自O、N或S之雜原子，及可經一或兩個選自-(CH₂)_v-COO(R''')¹及-O-(CH₂)_v-COO(R''')¹之取代基取代，v是1、2、3或4。

更佳式(La)化合物，為其中m是0；U是一鍵；(R''')²是(1-4碳)烷基、苯基或苄基，可選擇性經OH或鹵素取代，及V是苯基、哌啶基、哌嗪基或噻唑基，可選擇性經一個選自-CH₂-COO(R''')¹及-O-CH₂-COO(R''')¹之取代基取代。

其他較佳式(L)化合物係具有下式(Lb)：



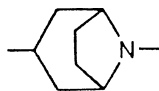
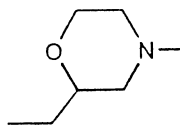
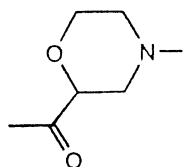
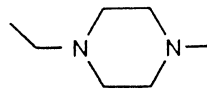
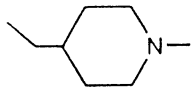
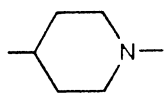
其中Q如上之定義；Z¹是一鍵、C=C或C≡C；

(R''')³是H或(1-4碳)烷基；Z²係選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

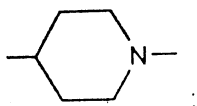
訂

五、發明說明 §2)



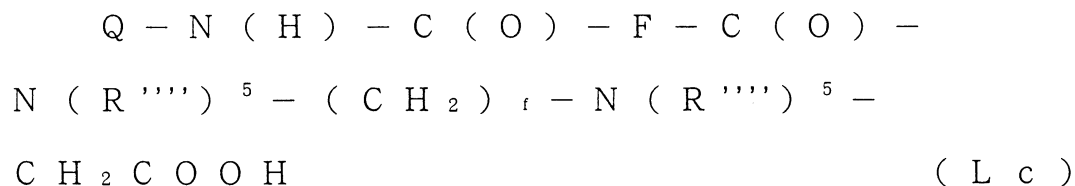
(R''')⁴ 是 H、(1-12 碳) 烷基、(2-12 碳) 烯基、(2-12 碳) 炔基、(3-8 碳) 環烷基、(6-14 碳) 芳基、(7-15 碳) 芳烷基或 (8-16 碳) 芳烯基，其可選擇性經 (1-6 碳) 烷基、(3-8 碳) 環烷基、(1-6 碳) 烷氧基、OH、COOH、CF₃ 或鹵素取代；y 是 0 或 1，z 是 0 或 1。

最佳者為式 (Lb) 化合物，其中 Z¹ 是 C=C；Z² 是



(R''')⁴ 是 H；y 是 1；z 是 0。

其他較佳式 (L) 化合物為具有下式 (Lc)：



其中 Q 如上之定義；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 §3)

(R ' ' ') ⁵ 分別為 H 、 (1 - 4 碳) 烷基或苄基或

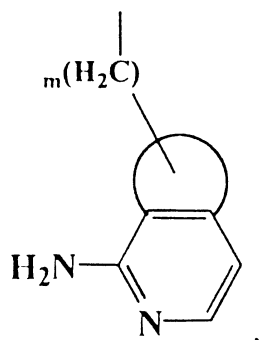
(R ' ' ') ⁵ 二者均為伸乙基橋以與所鍵結之 N -

(C H ₂) _f - N 形成 6 - 或 7 - 員環；

F 是 C = C 、 1 , 2 - 、 1 , 3 - 或 1 , 4 - 伸苯基、 1 , 2 - (4 - 5 碳) 伸雜芳基、 2 , 3 - 伸萘基或 1 , 2 - (5 - 7 碳) 伸環烷基，這些基團可選擇性經 (1 - 4 碳) 烷基取代；及 f 是 2 或 3 。

式 (L) ， (L a) ， (L b) 及 (L c) 化合物之定義中所用之基團的定義與式 (X X) 化合物所用者相同。

本發明進一步發現到在其他具醫療效果之化合物中，基團 Q 的存在可產生改良的藥理性質，特別是當 Q 係用於替代化合物中鹼性部分，而該化合物係需要此鹼性部分作為其醫療活性，則會觀察到改良的吸收性質，特別是當該鹼性部分為 (雜) 芳胍基或 (雜) 芳甲脒基。本發明之較佳具醫療效果之化合物具有 8 n m / s 或更高之明顯 C a c o - 2 通透性。較佳基團 Q 具有下式



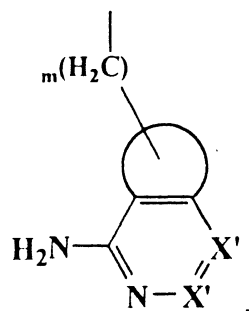
m 如上之定義。

五、發明說明 §4)

本發明化合物係用於需要口服或口服被認為較有利之醫療應用上，如特別是（但不限於）CNS－活性化合物，用於治療免疫失調症，抗血栓劑等，本發明之較佳化合物為抗血栓劑。

此處具有醫療效果之化合物係指用於治療上之任何化合物，其意指治療身體上的疾病或功能障礙及其包含預防疾病。

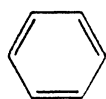
本發明之化合物，其中 Q 具有下式



其中次結構



係選自



及



，其中 X 為 O 或 S ；

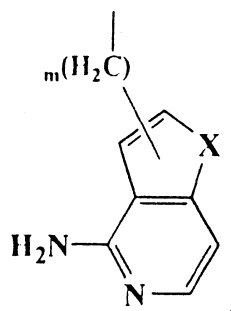
X' 分別為 CH 或 N ；及 m 為 0 ， 1 ， 2 或 3 ；

其可用述於文獻中之起始化合物及方法加以製備，如由 Rosoway 及 N. Papathanasopoulos 在 J. Heterocycl. Chem. 9, 1235 (1972) 中所述之 4－胺基－6－氯噻啉及 4－胺基－7－氯噻啉；由 M. Robba, B. Roques 及 Y. Le Guen 在 Bull. Soc. Chim. France 4220, (1967) 中所述之 4－胺基噻吩並〔2，3d〕噻嗪或 7－胺基噻吩並〔2，3d〕噻

五、發明說明 \$5)

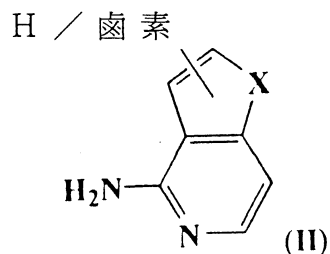
噻；由 M. Robba, J.-M. Lecompte 及 M. Cugnon de Sevracourt 在 Bull. Soc. Chim. France 592, (1975) 中所述之 4 - 胺基噻吩並〔2, 3 d〕嘧啶；由 M. Robba, J.-M. Lecompte 及 M. Cugnon de Sevracourt 在 Tetrahedron 27, 487, (1971) 中所述之 4 - 胺基噻吩並〔2, 3 d〕嘧啶；由 M. Robba, J.-M. Lecompte 及 M. Cugnon de Sevracourt 在 Bull. Soc. Chim. France 761, (1976) 中所述之 4 - 胺基 - 6 - 溴噻吩並〔2, 3 d〕嘧啶；由 M.F.G. Stevens 及 A. Kreutzberger 在 Angew. Chem. 81, 84, (1969) 中所述之 4 - 胺基 - 6 - 溴喹啉。

本發明化合物，其中 Q 具有下式



其中 m 是 0, 1, 2 或 3, X 是 CH=CH, O 或 S,

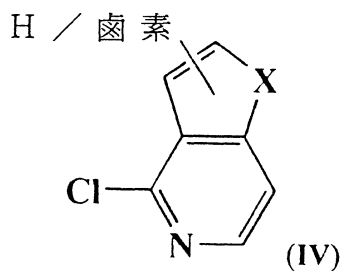
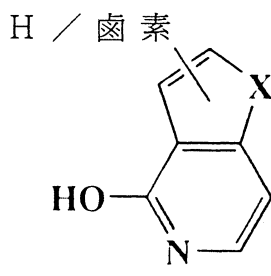
其可用下式 (II) 化合物加以製備



一適當的方法係從式 (III) 化合物 (其中鹵素原子, 若存在, 較佳為 Br) 開始, 其羥基被氯化 (如用 POCl₃ 加以處理), 則產生式 (IV) 化合物, 接著轉變成式 (II)

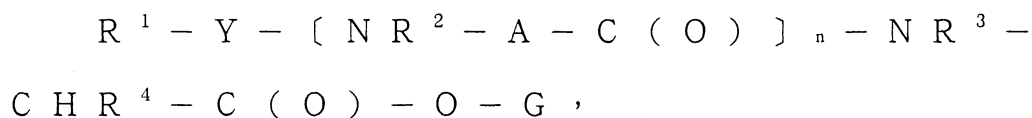
五、發明說明 36)

之胺基類似物，例如先在鹼性條件下與苯酚反應，將氯取代基轉變成苯氧基取代基，之後用乙酸銨處理，或者藉由在壓力下將式 (IV) 化合物與氨一起加熱，直接將氯-化合物轉變成對應的胺基-化合物。



關於在此順序中之式 (IV) 化合物 (其中 X 是 C H = C H 及鹵素是溴)，係可藉由將對應的未取代化合物轉變成 N-氧化物鹽 (例如用過酸，如間-氯過苯甲酸)，接著用 H C l 處理及隨後使此 N-氧化物與氯化劑 (如 P O C l₃) 反應，而加以製備。

式 (I) 化合物可藉由將如下化合物去保護 (如皂化) 而加以製備，



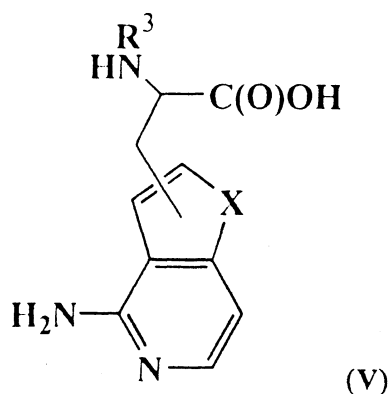
其中 G 是烷基或苄基，接著與 R⁵ - H 偶合，或者可將如下之化合物去保護



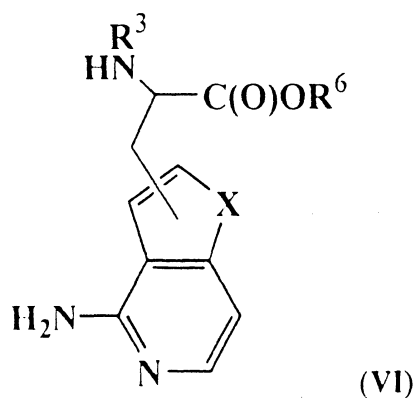
五、發明說明 §7)

其中 P g 是 N - 保護基，接著與下列化合物中之一者偶合
 $R^1 - Y - N R^2 - A - C(O) - OH$ ， $R^1 - Y - L g$
 或 $R^1 - C(O) - OH$ ，其中 L g 是脫離基。

式 (I) 化合物，其中 R^4 是 Q，可從式 (V) 化合物
 或其衍生物開始而加以製備，



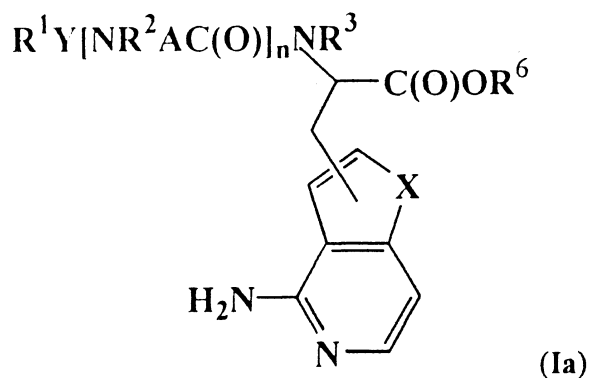
其中在芳族基 (芳胺基) 上之胺基被保護，其中 X 及 R^3 如
 上之定義，式 (V) 化合物上之羧基被酯化，例如用
 $R^6 OH$ 及亞硫醯氯加以處理，其中 R^6 如上之定義，以形
 成式 (VI) 化合物或其芳胺基經保護之衍生物，



經由偶合至 $R^1 Y L g$ (L g 為脫離基) ($n = 0$)，例如
 在鹼性條件下 (如使用三乙胺) 與 $R^1 Y Cl$ 反應，或者使
 用偶合劑 (如 N，N - 二環己基碳化二亞胺 (D C C I))

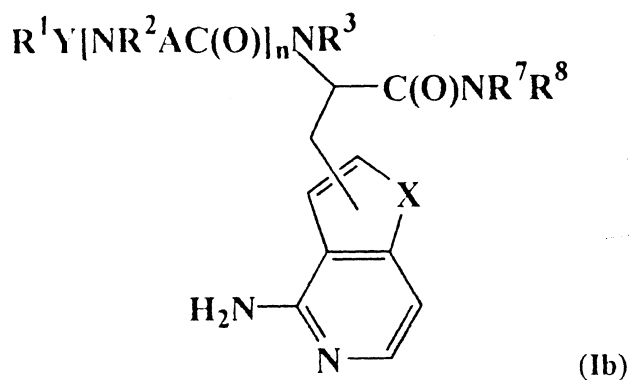
五、發明說明 38)

及 1-羥基苯並三唑 (H O B T) 或 2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟化硼 (T B T U))，藉由肽偶合至 $R^1 Y N R^2 A C(O)OH$ ($n = 1$) 或 $R^1 C(O)OH$ ($n = 0$)，使式 (VI) 化合物轉變成式 (Ia) 化合物，其為 R^5 為 OR^6 之式 (I) 化合物，或其芳胺基經保護之衍生物，其中 R^1 ， R^2 ， Y ， n 及 A 如上之定義，保護基若存在，可選擇性被移除。

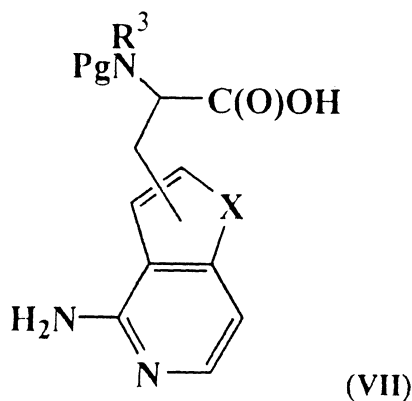


式 (Ia) 化合物或其芳胺基經保護之衍生物上之酯基可被皂化，以形成對應酸，之後，保護基若存在，可選擇性被移除。自式 (Ia) 化合物形成之酸可偶合至 $H N R^7 R^8$ ，其中 R^7 及 R^8 如上之定義，例如使用 D C C I / H O B T 或 T B T U，接著移除選擇性存在之保護基，以產生式 (Ib) 化合物，其為 R^5 為 $N R^7 R^8$ 之式 (I) 化合物。

五、發明說明 §9)



製備式 (I b) 化合物之另一方法為從用 N - 保護基 (如 B o c (第三 - 丁氧羰基)) 保護式 (V) 化合物上之 N - 端基，形成式 (VII) 化合物，其中芳胺基可被保護。

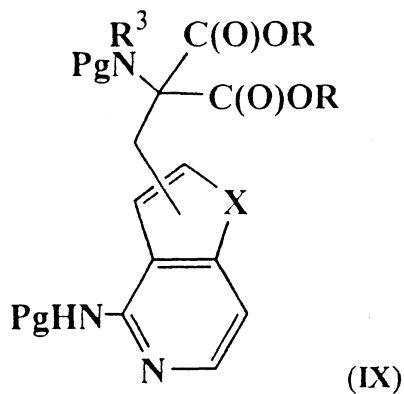
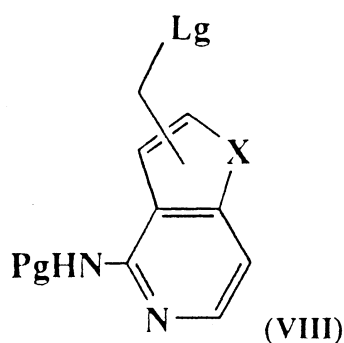


之後，根據如上所述將式 (I a) 化合物轉變成 (I b) 之方式，將式 (VII) 化合物偶合至胺 HNR^7R^8 ，之後，將 N - 端基去保護，接著根據如上所述將式 (VI) 化合物轉變成式 (I a) 化合物之方式，偶合至 $R^1 Y L g$ ($n = 0$) 或藉由肽與 $R^1 Y N R^2 A C (O) O H$ ($n = 1$) 或 $R^1 C (O) O H$ ($n = 0$) 偶合，接著移除選擇性存在之保護基，則產生式 (I b) 化合物。

製備式 (V) 化合物之適當方法，係將式 (VIII) 化合

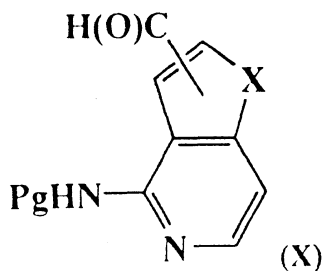
五、發明說明 40)

物轉變（其中 P g 為 N - 保護基，L g 為脫離基，如甲磺醯基）成式（IX）化合物，例如藉由在鹼存在下與式 $PgR^3N-CH[C(O)OR]_2$ 之適當胺基酸衍生物反應（如在乙醇鈉存在下，與〔〔（1，1-二甲乙氧基）羰基〕胺基〕丙二酸二乙酯反應），其中 P g 及 R^3 如上之定義，而 P g 二者可相同或不同，R 為含支鏈或不含支鏈（1-8 碳）烷基，如乙基（如果 R^3 是 H，則之後可根據該項技藝中之習知方法將胺基烷基化，以形成 R^3 為烷基之化合物），將式（IX）化合物水解及去羧化，則製得式（V）化合物。



式（VIII）化合物可用習知方法加以保護基，用 N - 保護基將式（II）化合物上之芳胺基加以保護，之後，經由用鹼（如二異丙基醯胺鋰）或有機金屬試劑（如正丁基鋰）加以處理，使得 X 所在之環具有甲醯基取代基，接著加入二甲基甲醯胺，形式（X）化合物（對於 m = 2 或 2 之化合物，可用此方法保護基式（X）化合物之類似物，之後根據述於式（X）化合物轉變之方式將之轉變）。

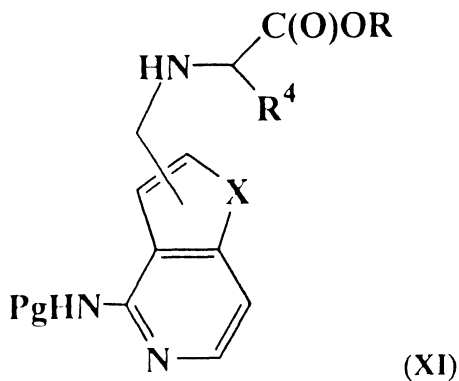
五、發明說明 41)



將式 (X) 化合物還原 (如用硼氫化鈉) 成對應醇，之後轉變成脫離基 (如適當磺酸基)，因此形成式 (VIII) 化合物。

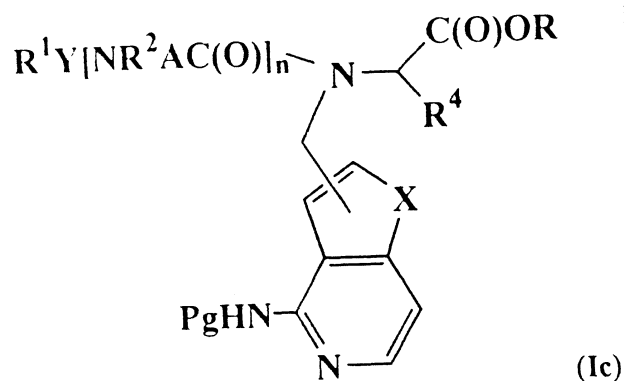
式 (X) 化合物為製備 R^3 為 Q 時式 (I) 化合物之適當中間物，在這些製備中，式 (X) 化合物與式 $H N_2 - C H R^4 - C (O) O R$ 之適當胺基酸衍生物反應，其中 R^4 及 R 如上之定義，所產生亞胺可被還原 (如用氰基硼氫化鈉) 而轉變成式 (XI) 化合物，或者加以單離及隨後用適當還原劑，如硼氫化鈉，加以還原，以形成式 (XI) 化合物。

製備式 (XI) 化合物之另一方式係從式 (VIII) 化合物開始，用式 $N H_2 - C H R^4 - C (O) O R$ 之適當胺基酸將 L g 取代，

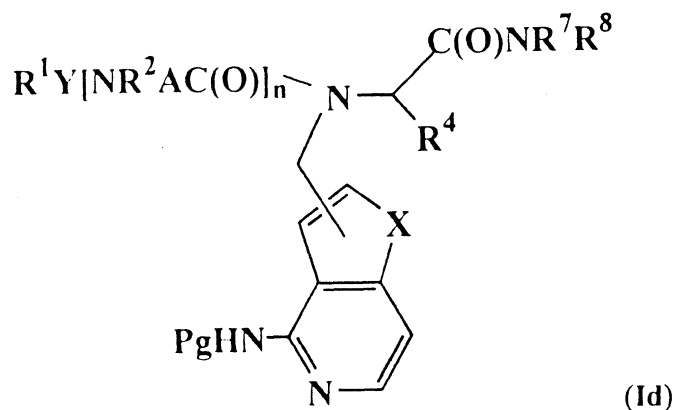


五、發明說明 42)

然後，藉由從式 (VI) 化合物保護基式 (I a) 化合物之類似程序，接著移除保護基，則式 (XI) 化合物轉成式 (I c) 化合物，即 R^3 是 Q 及 R^5 是 OR^6 之式 (I) 化合物。

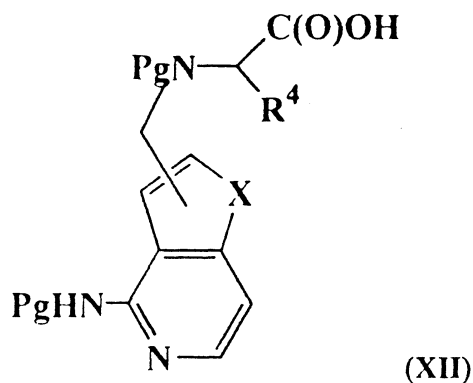


依循 (I a) 轉變成 (I b) 之程序，可從式 (I c) 化合物製備式 (I d) 化合物，其為 R^3 是 Q 及 R^5 是 NR^7R^8 之式 (I) 化合物。



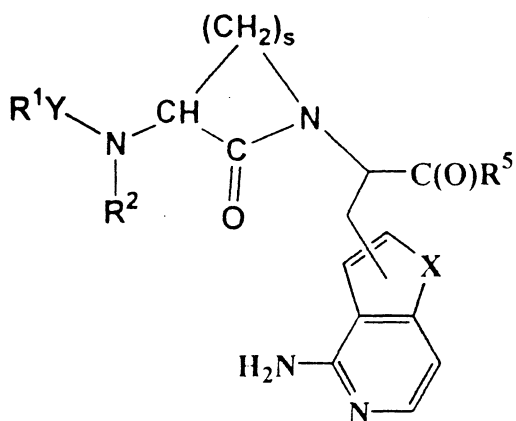
另外，用 N-保護基 Pg (如 Boc) 保護 (XI) 之端基，在分子上之二保護基可相同或不同，皂化酯基，產生中間物 (XII)，進一步如將式 (VII) 化合物轉變成式 (I b) 化合物般衍生後，可製得式 (I d) 化合物。

五、發明說明 43)

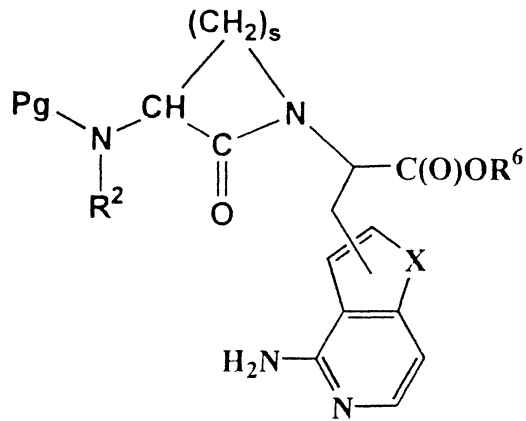


從式 (VI) 之胺 (其中 R^3 是氫, 芳胺基係選擇性被保護), 可保護基 R^{12} 與 R^3 一起為 $-(CH_2)_s-$ 之式 (I) 化合物。該胺與式 $Pg(R^2)NCH((CH_2)_{(s-1)}CHO)COOG$ 之醛 (其中 Pg 是 N -保護基, R^2 , s 及 G 如上之定義) 反應, 產生亞胺, 其被還原 (如用氰基硼氫化鈉), 產生式 (XIII) 環狀化合物, 移除 N -保護基 Pg 後, 可如將式 (VI) 化合物轉變成式 (Ia) 化合物所述般將 R^1Y 部分加入, 如將式 (Ia) 化合物轉變成式 (Ib) 化合物所述般將 OR^6 基改質, 移除保護基, 若存在, 產生式 (Ie) 化合物。再者, 可用 H. Mack et al. 在 J. Enzyme Inhibition 9, 73 (1995) 所述方法製備式 (Ie) 及 (XIII) 化合物, 其中不用文獻中所用之氰苯基之嵌段, 用包含 Q 之嵌段或其芳胺基被保護之衍生物 (如式 (VI) 化合物)。

五、發明說明 44)

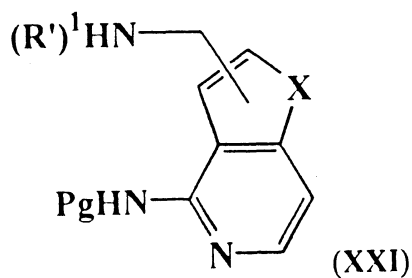


(Ie)



(XIII)

可從式 (X) 化合物保護基式 (X X) 化合物。式 (X) 化合物與式 (R')¹ NH₂ 之胺反應，產生一亞胺，其可直接被還原（如用氰基硼氫化鈉）而轉變成式 (X X I) 化合物，或加以單離及隨後用適當還原劑（如硼氫化鈉）加以還原，以形成式 (X X I) 化合物，其中 (R')¹ 如上之定義。



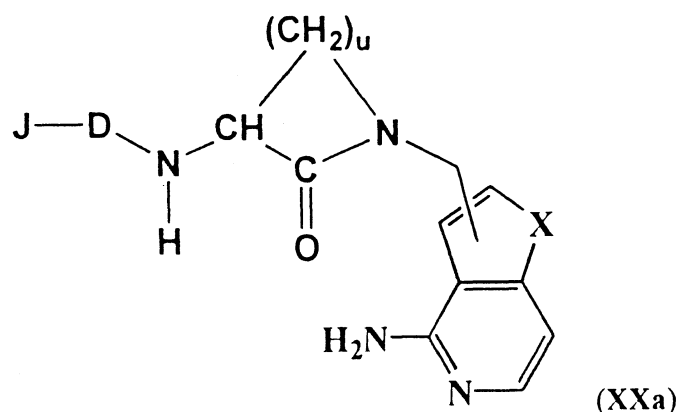
(XXI)

另外，用 A.S. Thompson et al. 在 J. Org. Chem. 58, 5886 (1993) 所述方法，將式 (X) 化合物還原（如用硼氫化鈉）成對應醇，其然後被轉變成一疊氮化物，用習知試劑（如 Pd / CaCO₃ 經催化氫化作用），此疊氮化物被還原成一胺，產生 (R')¹ 為氫之式 (X X I) 化合物。

五、發明說明 45)

用肽偶合方法，式 (X X I) 化合物或其衍生物 (其中芳胺基未被保護) 可與式 J - D - E - O H 之羧化物 (其中 J , D 及 E 如上之定義) 或其經保護衍生物偶合，之後，移除選擇性存在之保護基，產生式 (X X) 化合物。

使用述於式 (I e) 化合物之方法，式 (X X I) 之胺 (其中 (R ') ¹ 是氫) 與式 P_gHNCH((CH₂)_(u-1)CHO)COOG (其中 P_g 是 N - 保護基，u 及 G 如上之定義) 反應，可保護基式 (X X a) 化合物。

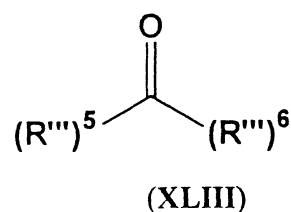
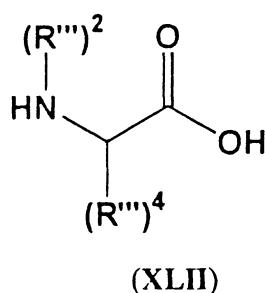
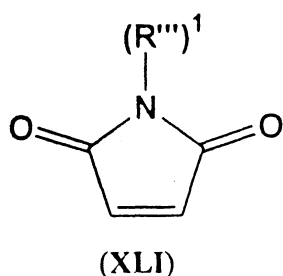


式 (X X X) 化合物可用數種方式加以製備，其中合成連接之 Q 部分及經取代苯基部分係在 M 部分製得。述於 E P 0 5 4 0 0 5 1 中之方法可用以製備式 (X X X) 化合物，係從式 (VIII) 化合物開始。

根據述於 E P 0 7 2 8 7 5 8 之方法，式 (X L I) 化合物與式 (X L II) 及式 (X L III) 化合物反應，可製備式 (X L) 化合物，其中 (R ' ' ') ¹ , (R ' ' ') ² , (R ' ' ') ⁵ 及 (R ' ' ') ⁶ 如上之定義。當 (R ' ' ') ¹ 或 (R ' ' ') ² 是 Q 基，式 (II) , (VIII) 或 (X) 化合物或其

五、發明說明 46)

芳胺基經保護之衍生物可用以製備式 (X L I) 或 (X L II)。當 $(R''')^4$ 是 Q 基，式 (VI) 胺基酸或其芳胺基經保護之衍生物可作為起始物。當 $(R''')^5$ 或 $(R''')^6$ 是 Q 基，式 (X) 化合物或其芳胺基經保護之衍生物可作為起始物，作為式 (X L III) 之醛或用以製備式 (X L III) 之酮。



用文獻中述於 G p II b / III a 受體拮抗劑 (其包含 (雜) 芳甲脒而非 Q 部分) 中之習知方法製備式 (L) 化合物。式 (L a) 化合物可方便地自式 (X) 化合物加以製備，將式 (X) 之醛氧化 (如用亞氯酸鈉) 成對應羧酸，此羧酸或其衍生物 (其中芳胺基未被保護) 與式

$H N (R''')^1 - U - (R''')^1 (R''')^2 - V$ 之胺連接物或其 N-經保護衍生物偶合，其中 $(R''')^1$ ，U，

$(R''')^2$ 及 V 如上之定義，而此係用肽偶合方法 (用 J. Med. Chem. 35, 4393 (1992)，E P 0, 505, 868 或 J. Med. Chem. 39, 3193 (1996) 中所述方法及所用之胺)，之後移除選擇性存在之保護基，產生式 (L a) 化合物。使用相似肽偶合條件，一具有自由羧基之連接分子可與式 (X X I) 化合物或其衍生物 (其中芳胺基未被保護) 偶合

五、發明說明 47)

，之後，移除選擇性存在保護基，產生式 (L) 化合物。
 包含鹵素之式 (II) 化合物亦可作為起始物，使用經 Pd 中介反應，如 Suzuki 偶合，Heck 反應或傳遞第一金屬作用 (如用正丁基鋰)，連接分子可被連接，之後與包含一親電子官能基之連接分子反應，隨後移除選擇性存在保護基，產生式 (L) 化合物。例如，包含鹵素之式 (II) 化合物及丙烯酸衍生物之 Heck 反應，產生式 (L b) 化合物。製備式 (L b) 化合物之另一方法為式 (X) 之醛與丙二酸衍生物之縮合反應，使用習知的方法使此丙二酸衍生物改質，隨後，移除選擇性存在保護基，產生式 (L b) 化合物。

本發明化合物亦可用固相合成方式製備。為了製備式 (I a) 化合物，式 (VII) 化合物之羧酸可用酯或醯胺鍵為連接鍵而共價連接至聚合物載體 (如聚苯乙烯樹脂)，在此情況下，保護芳胺基官能基較佳，如使用酯鍵連接至開氏 (Kaiser) 脲樹脂，Boc - 保護之 N - 端基及乙醯胺保護之芳胺基，N - 端基保護基可選擇性被移除，接著根據述於上之將式 (VI) 化合物轉變成式 (I a) 化合物之程序，偶合至 $R^1 Y L g (n = 0)$ 或藉由肽與 $R^1 C (O) O H (n = 0)$ ， $P^2 g N R^2 A C (O) O H (n = 1)$ 或 $R^1 Y N R^2 A C (O) O H (n = 1)$ 偶合， $P^2 g$ 保護基可選擇性被移除，移除 $P^2 g$ 釋出 N - 端基，其可根據述於上之將式 (VI) 化合物轉變成式 (I a) 化合物之程序

五、發明說明 48)

與 $R^1 Y L g$ ($n = 0$) 偶合或藉由肽偶合方法與 $R^1 C(O)OH$ ($n = 0$) 偶合，將連接鍵裂開及移除保護基，若存在，則基於連接鍵的種類及所使用裂開的方式，會產生式 (I a) 或 (I b) 化合物。例如，用胺 HNR^7R^8 將至開氏脲樹脂之連接酯鍵裂開，接著移除選擇性存在之保護基，產生式 (I b) 化合物。

如上所述從式 (VII) 化合物開始之固相合成方式，亦可用於式 (XII) 化合物之羧酸，以產生式 (I c) 或 (I d) 化合物，再者，此方式亦可用於式 $J-D-E-OH$ 之羧酸（其中 J，D 及 E 如上之定義），其合成先驅體或其經保護衍生物。用式 (XXI) 之胺將至開氏脲之連接鍵裂開，接著移除選擇性存在之保護基，產生式 (XX) 化合物。

另外，Q 部分之芳胺基官能基可被共價連接至聚合物載體（如用胺基甲酸酯基官能基）及用於固相合成。

數種固相合成方式，特別在肽之固相合成，係習知技藝，見 P. Lloyd-Williams, F. Albericio 及 E. Giralt 在 Tetrahedron 48, 11065-11133 (1993) 中之固相肽合成總覽。

如上方法中被述於製備本發明化合物之程序步驟中的肽偶合，可用技藝中用肽碎片之偶合或縮合的習知方法加以完成，如用疊氮方法，混合酸酐方法，經活化酯方法，或較佳的碳化二亞胺方法，特別是加入催化及消旋作用抑制化合物，像 N-羥基丁二醯亞胺及 N-羥 2 苯並三唑。總覽見於 The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3,

（請先閱讀背面之注意事項再
本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 49)

E. Gross 及 J. Meienhofer, eds. (學術刊物, 紐約, 1981)。

N-保護基在此處係指在肽化學中常用於保護 α -胺基之基團, 像第三丁氧羰基(Boc), 苄氧羰基(Z), 9-芴基甲氧羰基(Fmoc)或酞醯基(Phth)。

保護基的移除可用不同的方式進行, 而此與保護基之本質有關。去保護通常在酸條件下及清除劑存在下進行。胺保護基及移除方法的總覽見於上述 The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3。

適當脫離基(Lg)於技藝中為習知的, 如述於 A.L. Ternay: Contemporary Organic Chemistry (2nd ed., W.B. Saunders Company, 1979, 見 158 及 170-172 頁), 作為脫離基較佳者為氯離子, 甲磺酸根離子及甲苯磺酸根離子。

本發明化合物其以自由鹼形式出現時, 可以藥學上可接受鹽之形式自反應混合物中單離出, 經由用有機或無機酸(如 HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄, 乙酸, 丙酸, 乙醇酸, 順丁烯二酸, 丙二酸, 甲磺酸, 反丁烯二酸, 丁二酸, 酒石酸, 檸檬酸, 苯甲酸, 抗壞血酸等)處理式 I 之自由鹼, 則可製得該藥學上可接受之鹽。

本發明化合物可有一或多個不對稱碳原子, 因此製得之形式可為純對映異構物, 對映異構物之混合物, 或包含非對映異構物之混合物。製備純對映異構物之方法在技藝中係習知的, 如自光學活性酸及外消旋混合物製得之鹽的

(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

結晶，或者使用不對稱管柱之層析。

本發明化合物可經腸或非經腸投服，這些化合物及其組成物之劑量及攝生法係與使用者個人的需要，痛苦或需要的移度及醫師的診斷有關，通常，非經腸投服的劑量比其他更依賴吸收之投服方式低，然而，人之每日劑量較佳為 $0.001 - 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 體量，更佳為 $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 體量。

用本發明化合物製得之藥劑亦可作為急性抗凝血治療時之佐劑，在此情況下，此藥劑係與用於治療此疾病狀態之其他化合物一起投服。

本發明化合物亦可用述於 U S P 4, 767, 628 之可植入之藥學裝置（其內容併入本文作為參考資料）加以使用，則該裝置包含足夠量化合物以緩慢釋放化合物（如一個月以上）。

與藥學上合適輔劑混合，如述於標準參考文獻，Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990，特別參見 Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture)，本發明化合物可壓縮成固態劑量單元，如丸劑，片劑，或者為膠囊或栓劑。藉由藥學上合適液體，本發明化合物可作成溶液，懸浮液，乳液之形式，如用作注射製劑，或用作噴霧劑，如用作鼻噴霧劑。

製造固態劑量單元（如片劑）時，使用習知添加劑，如填料，著色劑，聚合黏合劑等。通常，不會干擾活性化

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 51)

物作用之藥學上可接受添加劑均可使用。

可與組成物一起投服之合適載體包括乳糖，澱粉，纖維素衍生物等或其混合物，其用量合適即可。

進一步以下列實例說明本發明。

實例

熔點係在 Büchi 535 上測量且未加以校準。以分別操作於 200，360 及 400 MHz 之 ^1H 頻率下之 BRUKER AC 200，BRUKER AM 360 及 BRUKER DRX 400 分光光度計進行 ^1H NMR 之測量。以操作於 188 MHz 之 ^{19}F 頻率下之 BRUKER AC 200 分光光度計進行 ^{19}F 之測量。

6 - A i q : [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉) 甲基] 胺基]

A t p : [[(4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] 胺基]

A z t : 氮雜環丁烷 - 2 - 羧酸酯

B o c : 第三丁氧羰基

C h a : 環己基丙胺鹽基

G l y : 甘胺鹽基

P h e : 苯基丙胺鹽基

P r o : 脯胺鹽基

T F A : 三氟乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 52)

實例 1

3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) - 2 - [[2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 丙酸甲酯鹽酸鹽 (1 k)

1 a . 6 - 溴異喹啉 N - 氧化物鹽酸鹽

在室溫下，將 16 . 2 g 間 - 氯過苯甲酸（純度 70 %）一部分一部分地加至 13 . 2 g 之 6 - 溴異喹啉（Tyson, F.L., J. Am. Chem. Soc. 61, 183 (1939)）於 250 mL 二氯甲烷之經攪拌溶液中，於攪拌該混合物 1 小時後，加入 200 mL 甲醇及減少至 150 mL。將於甲醇中之氯化氫溶液（100 mL，0 . 75 M）加入，及些微加熱後製得澄清溶液。將二乙醚（250 mL）加至此溶液中，及在冰浴中冷卻，鹽酸鹽沈澱出，並過濾分離之，則製得 15 g 之 1 a，M . p . 194 - 196 °C。

1 b . 6 - 溴 - 1 - 氯異喹啉

將 70 mL 磷醯氯加至 14 . 9 g 之 1 a 中及將該混合物在 90 °C 下加熱 2 小時。過多的磷醯氯蒸發掉，加入水，接著加入 2 N 之 NaOH 水溶液至 pH 9，及用二氯甲烷萃取該混合物。二氯甲烷萃取物以鹽水清洗，乾燥（MgSO₄）及濃縮之，殘餘物在矽膠（甲苯 / 乙酸乙酯 = 4 / 1）上層析，製得 10 . 1 g 之 1 b，M . p . = 102 . 7 - 103 . 7 °C。

五、發明說明 53)

1 c . 6 - 溴 - 1 - 苯氧基異喹啉

10 g 之 1 b , 31 g 苯酚及 4 g 之 K O H 之混合物在 140 °C 下加熱 2 小時，之後冷卻至室溫，加入 3 N 之 N a O H 水溶液，及甲二氯甲烷萃取該混合物。將二氯甲烷萃取物以 2 N 之 N a O H 水溶液清洗，以水清洗，乾燥 (M g S O ₄) 及濃縮，則製得 12 . 2 g 之 1 c 。

¹ H N M R 200 M H z (C D C l ₃) δ :

7 . 1 - 7 . 6 (6 H , m) ,

7 . 7 0 (1 H , d d , J = 9 H z 及 J = 2 H z) ,

7 . 9 5 - 8 . 1 0 (2 H , m) ,

8 . 3 1 (1 H , d J = 9 H z) 。

1 d . 1 - 胺基 - 6 - 溴異喹啉

12 g 之 1 c 與 27 g 之乙酸銨之混合物在 150 °C 下加熱 14 小時，之後冷卻至室溫，加入 3 N 之 N a O H 水溶液，及用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水清洗乙酸乙酯萃取物，及加入 2 N 鹽酸至 p H 2 - 3 。分離酸之水層，用 2 N 之 N a O H 水溶液使之變成鹼性 (p H 10) ，及用乙酸乙酯萃取之。將乙酸乙酯以鹽水清洗，乾燥 (M g S O ₄) 及濃縮，則製得 6 . 4 g 之 1 d 。

¹ H N M R 200 M H z (C D C l ₃) δ :

5 . 1 (2 H , b r s) ,

6 . 9 6 (1 H , d d , J = 6 H z 及 J = 1 H z) ,

7 . 5 4 - 7 . 7 0 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 54)

7 . 8 8 (1 H , d , J = 2 H z) ,

7 . 9 8 (1 H , d , J = 6 H z) 。

1 e . N - (6 - 溴 - 1 - 異喹啉基) 苯醯胺

在室溫下將 7 . 0 g 苯甲酸酐加至 6 . 3 8 g 之 1 d 於 7 0 m L 吡啶之溶液中，及將該溶液於 1 2 5 °C 下加熱 1 小時，吡啶蒸發掉，及加入水和二氯甲烷。分離有機層，及以水清洗，乾燥 (M g S O ₄) 及濃縮之。粗產物被溶解於二氯甲烷中，及加入二乙醚，則製得非晶性固體，並過濾單離之 (產量 7 . 8 4 g) 。濾液於矽膠管柱 (二氯甲烷 / 甲醇 : 9 5 / 5) 上層析，則另製得 1 . 0 g 之 1 e 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

6 . 9 0 (1 H , d , J = 6 H z) ,

7 . 3 5 - 8 . 4 8 (9 H , m) ,

8 . 8 7 (1 H , d , J = 9 H z) 。

1 f . N - (6 - 甲醯基 - 1 - 異喹啉基) 苯醯胺

在氮環境及 - 7 8 °C 下，將 2 . 5 g 之 1 e 於 6 0 m L 乾四氫呋喃中之溶液在 1 5 分鐘期間逐滴加至 2 9 m L 之 n - B u L i (1 . 6 M 於己烷中) 於 4 0 m L 乾四氫呋喃中之經攪拌溶液中，攪拌 3 0 分鐘後，先加入 3 4 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺及 2 0 m L 四氫呋喃之混合物。移去冷卻浴後，反應混合物上升至 0 °C 及將之倒

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 55)

入冰冷之鹽酸水溶液 (6 0 m L , 0 . 5 N) , 該混合物被調整至 p H 6 , 加入鹽水 , 及用乙酸乙酯萃取該混合物。將乙酸乙酯萃取物乾燥 (M g S O ₄) 及在減壓下濃縮之 , 在矽膠 (甲苯 / 乙酸乙酯 : 3 / 1) 上純化 , 製得 1 . 3 g 之醛 1 f 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

7 . 1 2 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 4 0 - 8 . 5 1 (9 H , m) ,

9 . 2 6 (1 H , d , J = 8 H z) ,

1 0 . 2 3 (1 H , s) 。

1 g . N - [6 - (羥甲基) - 1 - 異喹啉基] 苯醯胺

將 2 1 7 m g 硼氫化鈉小部分小部分地加至 1 . 2 3 g 之 1 f 於 4 0 m L 四氫呋喃及 1 5 m L 甲醇中之經攪拌懸浮液中 , 在室溫下攪拌該混合物 5 分鐘 , 加入 5 0 m L 水 , 及在真空下移除四氫呋喃及甲醇 , 加入鹽水 , 及用乙酸乙酯萃取該混合物 , 將乙酸乙酯萃取液乾燥 (M g S O ₄) , 及在減壓下濃縮 , 則製得 1 . 2 7 g 之 1 g 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

4 . 7 5 (2 H , s) ,

6 . 9 5 (1 H , b r . s) ,

7 . 3 0 - 7 . 5 5 (7 H , m) ,

8 . 2 5 - 8 . 3 8 (2 H , m) ,

8 . 6 9 (1 H , b r . s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 56)

1 h . [[1 - (苯 甲 醯 胺 基) - 6 - 異 喹 啉 基] 甲 基]
[[(1 , 1 - 二 甲 基 乙 氧 基) 羰 基] 胺 基] 丙 二 酸 二 乙
酯

將 1 . 2 3 m L 三 乙 胺 及 0 . 6 9 m L 甲 磺 醯 氯 加 至
0 °C 下 之 1 . 2 7 g 之 1 g 於 3 0 m L 二 氯 甲 烷 之 經 攪 拌
懸 浮 液 中 , 及 該 混 合 物 加 熱 至 室 溫 。 攪 拌 2 小 時 後 , 加 入
4 0 m L 四 氫 呋 喃 及 1 . 2 2 g 氯 化 鋰 , 及 在 室 溫 下 攪 拌
該 懸 浮 液 1 6 小 時 , 加 入 鹽 水 及 分 離 有 機 層 , 用 二 氯 甲 烷
萃 取 水 層 , 混 合 有 機 層 以 硫 酸 鎂 乾 燥 之 , 及 將 溫 度 維 持 低
於 3 0 °C 並 在 減 壓 下 濃 縮 , 殘 餘 物 在 溫 度 維 持 低 於 3 0 °C
及 在 減 壓 下 與 甲 苯 共 蒸 發 , 殘 餘 物 (氯 化 物) 立 刻 溶 解 於
2 0 m L 二 噁 烷 中 及 加 至 丙 二 酸 鈉 反 應 混 合 物 A [經 由 將
於 1 0 m L 二 噁 烷 中 之 3 g [[(1 , 1 - 二 甲 乙 氧 基)
羰 基] 胺 基] 丙 二 酸 二 乙 酯 (Paik, Y.H., Dowd, P., J. Org.
Chem. 51, 2910-2913 (1986), 加 至 於 乙 醇 鈉 (1 0 m m o l
) 於 1 0 m L 二 噁 烷 及 3 0 m L 乙 醇 中 之 溶 液 中 , 在 室 溫
下 攪 拌 1 0 分 鐘 , 隨 後 加 入 0 . 5 g 碘 化 鈉 , 則 製 得 丙 二
酸 鈉 反 應 混 合 物 A] 。 加 入 粗 氯 化 物 後 , 反 應 混 合 物 在
8 0 °C 下 攪 拌 2 小 時 , 冷 卻 至 室 溫 後 , 加 入 水 , 該 混 合 物
以 1 N 鹽 酸 中 和 , 及 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 , 將 有 機 層 乾 燥 (
M g S O ₄) 及 在 減 壓 下 濃 縮 , 殘 餘 物 在 殘 膠 (甲 苯 / 乙 酸
乙 酯 5 / 1) 上 層 析 , 則 製 得 1 . 4 5 g 之 1 h 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

- 1 . 3 1 (6 H , t) ,
 1 . 5 1 (9 H , s) ,
 3 . 8 3 (2 H , s) ,
 4 . 1 8 - 4 . 3 9 (4 H , m) ,
 5 . 7 7 (1 H , s) ,
 6 . 9 2 (1 H , d , J = 7 H z) ,
 7 . 3 0 - 7 . 5 6 (6 H , m) ,
 8 . 4 1 - 8 . 4 9 (2 H , m) ,
 8 . 9 2 (1 H , d , J = 9 H z) 。

1 i . 2 - 胺基 - 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 丙酸
 二鹽酸鹽

將 1 5 m L 乙酸及 3 0 m L 之 6 N 鹽酸溶液加至
 1 . 3 4 g 之 1 h 中，及在 1 0 0 °C 下加熱 1 6 小時，冷
 卻至室溫後以二乙醚萃取水溶液兩次，水相在減壓下濃縮
 ，則製得 0 . 7 9 g 之胺基酸 1 i 。

¹H NMR 2 0 0 M H z (D₂O) δ :

- 3 . 3 3 - 3 . 5 6 (2 H , m) ,
 4 . 3 6 (1 H , d d , J = 6 . 5 H z 及 J =
 7 . 5 H z) ,
 7 . 1 2 (1 H , d , J = 7 H z) ,
 7 . 4 6 (1 H , d , J = 7 H z) ,
 7 . 6 2 (1 H , d d , J = 8 H z 及 J = 2 H z) ,
 7 . 7 3 (1 H , d , J = 2 H z) ,

五、發明說明 58)

8 . 1 8 (1 H , d , J = 8 H z) 。

1 j . 2 胺基 - 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 丙酸甲酯二鹽酸鹽

將 1 . 1 m L 亞硫醯氯加至 6 5 m g 胺基酸 1 i 於 4 m L 甲醇中之冷卻溶液 (冰浴) , 在 5 0 °C 下攪拌 3 小時後, 該混合物在減壓下濃縮, 則製得 6 6 m g 甲醇 1 j , 粗產物在未進一步純化下使用。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

3 . 3 6 - 3 . 5 9 (2 H , m) ,

3 . 8 1 (3 H , s) ,

4 . 5 3 (1 H , t , J = 7 H z) ,

7 . 2 3 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 6 0 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 7 3 (1 H , dd , J = 9 H z 及 J = 2 H z) ,

7 . 8 7 (1 H , d , J = 2 H z) ,

8 . 4 7 (1 H , d , J = 9 H z) 。

1 k . 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 丙酸甲酯鹽酸鹽

6 2 m g 之 1 j 與 N , N - 二甲基甲醯胺共蒸發, 及加入 3 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺, 5 8 m g 之 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙酸 (W O 9 2 / 1 6 5 4 9) 和 0 . 1 m L 之 N - 乙基嗎啉 (混合物之 pH 為 8) ,

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 59)

該混合物在 0 °C 下冷卻，及加入 47 mg 之 1-羥基苯並三唑 (H O B t) 及 48 mg 之 N, N-二環己基碳化二亞胺 (D C C)，在室溫下攪拌 16 小時後，該混合物在真空下濃縮，加入水，pH 調整至 8-9 及以乙酸乙酯萃取之，將乙酸乙酯萃取液乾燥 (M g S O₄)，濃縮及在矽膠 (乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水：81 / 31 / 18 / 7) 上層析。將產物溶解於乙酸乙酯，用水清洗 (調整至 pH 8-9)，乾燥 (M g S O₄) 及濃縮之，則製得 43 mg 之自由鹼，加入 1 當量鹽酸及冷凍乾燥 (第三丁醇 / 水) 之，製得 1 k。

¹H NMR 200 MHz (C D₃ O D) δ :

3.09 - 3.41 (2 H, m),

3.55 (2 H, s),

3.69 (3 H, s),

4.77 (1 H, dd, J = 9 Hz 及 J = 5 Hz),

7.16 (1 H, d, J = 7 Hz),

7.48 - 7.83 (6 H, m),

7.91 - 8.03 (3 H, m),

8.31 (1 H, d, J = 9 Hz),

8.38 (1 H, d, J = 2 Hz)。

實例 2

N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [(2 - 萘磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 60)

基) 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽

2 a . 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) - 2 - [[2 -
[(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 丙酸鹽酸鹽

將 0 . 1 6 m L 之 2 N N a O H 水溶液加至 4 7
m g 之 1 k 於 1 . 0 m L 二噁烷及 0 . 5 m L 水中之溶液
中，在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物變成酸性 (
p H 2) 及以正丁醇及二氯甲烷萃取之，蒸發有機溶劑製
得 4 7 m g 之酸 2 a 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃ / C D ₃ O D =
. 3 / 1) δ :

3 . 2 0 - 3 . 6 5 (4 H , m) ,

4 . 8 7 (1 H , d d , J = 7 H z 及 J = 5 H z) ,

7 . 1 0 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 4 1 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 5 8 - 8 . 0 3 (8 H , m) ,

8 . 2 9 (1 H , d , 7 H z) ,

8 . 4 1 (1 H , d , 2 H z) 。

2 b . N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基]
- 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [(2 -
萘磺醯基) 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽

4 7 m g 之 2 a 懸浮於 3 m L 之 N , N - 二甲基甲醯
胺中及在真空下濃縮之，殘餘物溶解於 3 m L 之 N , N -
二甲基甲醯胺及 0 . 1 1 m L 哌啶中，並加入 3 3 m g 之

五、發明說明(61)

2 - (1H-苯並三唑-1-基) - 1, 1, 3, 3 - 四
 甲基銻四氟化硼 (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
 tetramethyluronium tetrafluoroborate)，若反應混合物 pH
 並非 8 - 9，則用 N, N - 二異丙基乙胺將 pH 調整為 8
 - 9。在室溫下攪拌 16 小時後，反應混合物在真空下濃
 縮及在矽膠 (乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水：81 / 31 /
 18 / 7 v / v / v / v) 上層析，將產物溶解於二氯
 甲烷，以水清洗，乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮之，則製得 43
 mg 之自由鹼。該自由鹼溶解於第三丁醇 / 水之混合物中
 ，加入 1 當量鹽酸及冷凍乾燥之，則製得標題化合物 2b
 。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ：

1.20 - 1.65 (6H, m)，
 2.92 - 3.52 (6H, m)，
 3.54 (2H, s)，
 5.12 (1H, t, J = 7 Hz)，
 7.17 (1H, d, J = 7 Hz)，
 7.51 - 8.08 (9H, m)，
 8.31 (1H, d, J = 9 Hz)，
 8.41 (1H, d, J = 2 Hz)。

實例 3

3 - (4 - 氨基噻吩並 [3, 2-c] 吡啶 - 2 - 基) - 2
 - [[2 - [(2 - 萘磺醯基) 氨基] 乙醯基] 氨基] -

(請先閱讀背面之注意事項再
 本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 62)

丙酸甲酯鹽酸鹽 (3 i)

3 a . 4 - 苯氧基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶

使用述於 1 c 之程序自 4 - 氯噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 (New, J.S. et al., J. Med. Chem. 32, 1147-1156, (1989))

製備化合物 3 a 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl_3) δ :

7 . 1 8 - 7 . 2 8 (3 H , m) ,

7 . 3 8 - 7 . 5 0 (4 H , m) ,

7 . 6 4 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

8 . 9 7 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) 。

3 b . 4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶

用述於 1 d 之程序從 3 a 製備 3 b , 但反應係於 155 °C 下進行 3 天 。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

7 . 1 6 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 4 8 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 5 5 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 7 1 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) 。

3 c . N - (噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基) 苯醯胺

用述於 1 e 之程序從 3 b 製備 3 c 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl_3) δ :

7 . 4 2 - 7 . 7 7 (6 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(63)

7 . 9 7 - 8 . 2 2 (3 H , m) ,

9 . 1 2 - 9 . 2 2 (1 H , m) 。

3 d . N - (2 - 甲 醯 基 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 4 - 基) 苯 醯 胺

在氮環境及 - 2 5 ° C 下，將 5 . 2 m L 正丁基鋰 (1 . 6 N 於己烷中) 加至 0 . 9 6 m L 二異丙基胺於 8 m L 四氫呋喃之經攪拌溶液中，攪拌 2 0 分鐘後，該溶液冷卻至 - 7 8 ° C ，逐滴加入 0 . 8 8 g 之 3 c 於 1 4 m L 四氫呋喃之溶液，然後加入 0 . 6 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺及 7 m L 四氫呋喃之混合物，移除冷卻浴，使反應混合物回溫至室溫，及倒至冰冷之鹽酸水溶液 (2 0 m L , 0 . 5 N) ，將該混合物調整至 pH 7 ，及將有機溶劑蒸發，形成之沈澱以過濾分離之及加以乾燥，產量為

0 . 9 8 g 之 3 d 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

7 . 4 8 - 7 . 8 0 (5 H , m) ,

8 . 0 2 - 8 . 1 4 (2 H , m) ,

8 . 3 0 - 8 . 3 8 (2 H , m) ,

1 0 . 1 1 (1 H , s) 。

3 e . N - [2 - 羥 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 4 - 基] 苯 醯 胺

用述於 1 g 之程序從 3 d 製備此化合物。

五、發明說明 64)

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

4.88 (2H, s),

7.28 (1H, br. s),

7.48 - 7.76 (5H, m),

7.99 - 8.22 (3H, m)。

3 f . [[4 - (苯甲醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基] 甲基] [[(1 , 1 - 二甲乙氧基) 羰基] 胺
基] - 丙二酸二乙酯

用述於 1 h 之程序從 3 e 製備此化合物。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

1.28 (6H, t),

1.46 (9H, s),

3.98 (2H, s),

4.18 - 4.38 (4H, m),

7.05 - 8.17 (7H, m),

8.75 (1H, br. s)。

3 g . 2 - 胺基 - 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡
啶 - 2 - 基) 丙酸二鹽酸鹽

用述於 1 i 之程序從 3 f 製備此化合物。

^1H NMR 200 MHz (D₂O) δ :

3.57 - 3.80 (2H, m),

4.44 (1H, dd, J = 6 Hz 及 J = 7 Hz),

五、發明說明 65)

7 . 4 5 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 6 6 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 8 5 (1 H , s) 。

3 h . 2 - 胺基 - 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡
啶 - 2 - 基) 丙酸甲酯二鹽酸鹽

用述於 1 j 之程序從 3 g 製備此化合物。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

3 . 6 5 - 3 . 7 2 (2 H , m) ,

3 . 9 0 (3 H , s) ,

4 . 5 3 (1 H , t , J = 6 H z) ,

7 . 4 7 (1 H , d d , J = 7 H z 及 J = 2 H z) ,

7 . 6 6 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 8 2 (1 H , b r . s) 。

3 i . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基
) - 2 - [[2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺
基] 乙醯基] 胺基] - 丙酸甲酯鹽酸鹽

用述於 1 k 之程序從 3 h 製備此化合物。

¹ H N M R 3 6 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

3 . 3 2 - 3 . 5 6 (2 H , m) ,

3 . 6 1 (2 H , s) ,

3 . 7 3 (3 H , s) ,

4 . 7 5 (1 H , d d , J = 8 H z 及 J = 5 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 66)

7 . 3 7 (1 H , d d , J = 1 H z 及 J = 7 H z) ,

7 . 5 8 - 7 . 7 0 (4 H , m) ,

7 . 8 3 (1 H , d d , J = 8 H z 及 J = 2 H z) ,

7 . 9 5 - 8 . 0 5 (3 H , m) ,

8 . 4 2 (1 H , d , J = 2 H z) 。

實例 4

N - [1 - [(4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽

將 0 . 0 6 m L 之 2 N N a O H 水溶液加至 2 0 m g 之 3 i 於 0 . 2 5 m L 四氫呋喃，0 . 1 m L 甲醇及 0 . 2 5 m L 水中之溶液中，在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物中和及在減壓下濃縮之，用少量水滴定殘餘物，用鹽酸酸化至 p H 2，則製得 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 丙酸鹽酸鹽。用述於 2 b 之程序使此酸與哌啶偶合，在矽膠 (二氯甲烷 / 甲醇 : 9 / 1) 上純化，加入 1 當量鹽酸，及冷凍乾燥 (第三丁醇 / 水) 之，則製得標題化合物 4 。

¹ H N M R 3 6 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 3 2 - 1 . 6 4 (6 H , m) ,

3 . 1 0 - 3 . 5 3 (6 H , m) ,

3 . 6 1 及 3 . 6 4 (2 H , A B q , J = 1 7 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 67)

5 . 0 8 (1 H , t , J = 6 H z) ,

7 . 3 5 (1 H , d d , J = 1 H z 及 7 H z) ,

7 . 5 6 - 7 . 7 0 (4 H , m) ,

7 . 8 4 (1 H , d d , J = 9 H z 及 J = 2 H z) ,

7 . 9 6 - 8 . 0 6 (3 H , m) ,

8 . 4 3 (1 H , d , J = 2 H z) 。

實例 5

N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [[(3 , 4 - 二氫 - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 基) 磺醯基] 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽 (5 c)

5 a . 1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基 - 2 - 酮 2 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基胺基甲酸 1 , 1 - 二甲基乙酯

將於 1 m L 甲醇中之 1 4 4 m g 二碳酸二第三丁酯加至 1 0 0 m g 胺基酸 1 i 於 4 . 5 m L 甲醇及 0 . 5 m L 三乙基胺中之溶液中，攪拌 1 0 分鐘後，該混合物在減壓下濃縮下及與甲苯共蒸發，加入甲醇，製得一沈澱物，並加以過濾以收集之。殘餘物 (1 3 2 m g) 懸浮於 N , N - 二甲基甲醯胺及 0 . 0 4 m L 哌啶中，加入 1 3 3 m g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基脲四氟化硼，攪拌 1 小時後，該反應混合物在減壓下濃縮，以管柱層析 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 : 9 / 1)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

純化之，則製得 77 mg 之 5a。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

0.93 - 1.59 (15 H, m),

2.95 - 3.55 (6 H, m),

4.93 (1 H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

6.95 (1 H, dd, $J = 6\text{ Hz}$ 及 $J = 2\text{ Hz}$),

7.37 (1 H, dd, $J = 8\text{ Hz}$ 及 2 Hz),

7.41 (1 H, d, $J = 2\text{ Hz}$),

7.78 - 7.84 (2 H, m)。

5b. [(3, 4-二氫-2, 2, 5, 7, 8-五甲基-2 H-1-苯並吡喃-6-基)磺醯基]胺基]乙酸

0.33 g 甘胺酸溶解於 8.8 mL 之 1 N 氫氧化鈉水溶液中，加入 1.2 g 之 (3, 4-二氫-2, 2, 5, 7, 8-五甲基-2 H-1-苯並吡喃-6-基)磺醯氯於 4 mL 二噁烷及 4 mL 醚中之溶液，並攪拌 16 小時，該水溶液用鹽酸酸化至 pH 3，及用醚萃取兩次，混合有機層以硫酸鎂乾燥及加以濃縮，則製得 1.15 g 之 5b。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

1.32 (6 H, s),

1.82 (2 H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

2.12 (3 H, s),

2.53 (3 H, s),

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明(69)

2 . 5 5 (3 H , s) ,

2 . 6 4 (2 H , t , J = 7 H z) ,

3 . 7 7 (2 H , s) 。

5 c . N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基]
- 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [[(3
, 4 - 二氫 - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基 - 2 H - 1 -
苯並吡喃 - 6 - 基) 磺醯基] 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽

將 0 . 0 1 m L 苯硫基甲烷及 0 . 5 m L 三氟乙酸加
至 7 0 m g 之 5 a 於 2 m L 二氯甲烷之溶液中，在室溫下
攪拌 2 小時後，將該反應混合物濃縮，並與水及隨後與 N
, N - 二甲基甲醯胺共蒸發之，殘餘物及 7 2 m g 之 5 b
懸浮於 3 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中，及加入乙基嗎
啉至 p H 為 8 。該混合物在 0 °C 下冷卻，及加入 4 5 m g
之 1 - 羥基苯並三唑和 4 5 m g 之 N , N - 二環己基碳化
二亞胺，在室溫下攪拌 1 6 小時，該混合物在真空下濃縮
，將二氯甲烷加至殘餘物中及加以過濾，濾液在矽膠（二
氯甲烷／甲醇：9 5 ／ 5 ）上純化之，則製得自由鹼。將
1 當量鹽酸加至此自由鹼及冷凍乾燥（第三丁醇／水）之
，則製得 7 5 m g 之標題化合物 5 c 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

1 . 3 2 (6 H , s) ,

1 . 6 0 - 1 8 7 (8 H , m) ,

2 . 1 3 (3 H , s) ,

五、發明說明如)

2 . 5 6 - 3 . 7 8 (1 6 H , m) ,

5 . 2 8 - 5 . 3 8 (1 H , m) ,

7 . 1 5 - 7 . 2 1 (2 H , m) ,

7 . 5 9 (1 H , d , J = H z) ,

7 . 7 5 - 7 . 8 6 (2 H , m) 。

實例 6

N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 2 - [[(4 - 甲基基) 磺醯基] 胺基] 乙醯胺鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序，將 5 a 去保護及隨後與 [[(4 - 甲基基) 磺醯基] 胺基] 乙酸偶合 (McChesney, E.W. 及 Swann, W.K., J. Am. Chem. Soc. 59, 1116 (1937))，則製得標題化合物 6。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

1 . 2 2 - 1 . 6 8 (6 H , m) ,

2 . 4 2 (3 H , s) ,

3 . 0 3 - 3 . 6 8 (8 H , m) ,

5 . 2 1 (1 H , d d , J = 6 H 及 J = 7 H z) ,

7 . 1 9 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 3 5 - 7 . 8 0 (7 H , m) ,

8 . 3 2 (1 H , d , J = 9 H z) 。

實例 7

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

(2S) - N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 3 - 羥基 - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 丙醯胺鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序，將 5 a 去保護及與 (2S) - 3 - 羥基 - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 丙酸 (其係用述於 5 b 之程序自 L - 絲胺酸及 2 - 萘磺醯氯而製備的) 偶合，則製得標題化合物 7。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

1.12 - 1.58 (6H, m),

2.57 - 2.69 (1H, m),

2.95 - 3.95 (8H, m),

4.9 - 5.1 (1H, m),

7.11 - 7.22 (1H, m),

7.43 - 8.16 (9H, m),

8.24 - 8.34 (1H, m),

8.41 - 8.45 (1H, m)。

實例 8

(3S) - 4 - [[1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] 胺基] - 3 - [[(4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲基苯基) 磺醯基] 胺基] - 4 - 酮基 - 丁酸 1, 1 - 二甲基乙酯鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序，將 5 a 去保護及與 121 mg 之 (2S) - 2 - [[(4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲基

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

苯基)磺醯基]胺基]丁酸4-(1,1-二甲基乙基)酯(其係用述於5b之程序自Asp(OtBu)-OH及(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-磺醯氯而製得者)偶合,則在純化後製得為非對映異構物(1:1)混合物形式的標題化合物8。

^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

1.30及1.35 (9H, 2x s),

1.38-1.70 (6H, m),

2.12及2.14 (3H, 2x s),

2.18-2.51 (2H, m),

2.53及2.54, (3H, 2x s),

2.63 (3H, s),

2.85-3.54 (6H, m),

3.81及3.86 (3H, 2s),

3.95-4.11 (1H, m),

5.03-5.21 (1H, m),

6.73及6.75 (1H, 2x s),

7.17-7.24 (1H, m),

7.52-7.78 (3H, m),

8.30-8.38 (1H, m)。

實例9

(3S)-4-[[1-[(1-胺基-6-異喹啉基)甲基]-2-酮基-2-(1-哌啶基)乙基]胺基]-

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

3 - [[(4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲基苯基) 磺醯基] 胺基] - 4 - 酮基 - 丁酸鹽酸鹽

將 1 0 m L 之 1 N 鹽酸水溶液加至 4 5 m g 之標題化合物 8 , 在 5 0 °C 下攪拌 6 小時後 , 該反應混合物在真空下濃縮 , 將殘餘物純化 (矽膠 , 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 : 8 1 / 3 1 / 1 8 / 7 , 及 L H 2 0 , 甲醇 / 二氯甲烷 : 1 / 1) , 則製得自由鹼 , 加入 1 當量鹽酸及冷凍乾燥 (第三丁醇 / 水) 之 , 則製得為非對映異構物混合物形式的標題化合物 9 。

^1H NMR 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

- 1 . 3 - 1 . 7 (6 H , m) ,
- 2 . 1 4 (3 H , s) ,
- 2 . 2 0 - 2 . 3 8 (1 H , m) ,
- 2 . 5 3 及 2 . 5 5 , (3 H , 2 x s) ,
- 2 . 6 2 及 2 . 6 4 (3 H , 2 x s) ,
- 2 . 7 1 - 3 . 9 8 (8 H , m) ,
- 3 . 8 5 及 3 . 8 7 (3 H , 2 x s) ,
- 5 . 0 8 - 5 . 2 1 (1 H , m) ,
- 6 . 6 1 (1 H , b r . s) ,
- 7 . 0 7 (1 H , d , J = 7 H z) ,
- 7 . 4 2 - 7 . 6 4 (3 H , m) ,
- 8 . 2 1 - 8 . 2 8 (1 H , m) 。

實例 1 0

五、發明說明(4)

3, 4 - 二氫 - 2, 2, 5, 7, 8 - 五甲基 - 2 H - 苯並吡喃 - 6 - 基磺酸 2 - [[[1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] 胺基] 羰基] 醯肼鹽酸鹽

將 2 m L 三氟乙酸加至於 2 m L 二氯甲烷中之 1 0 0 m g 之 5 a 中，在室溫下攪拌 1 5 分鐘，將該反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發，殘餘物懸浮於 3 m L 之 N, N - 二甲基甲醯胺中，及加入 0 . 1 4 m L 之 N, N - 二異丙基乙基胺和 7 6 m g 之 Boc Azagly 4 - 硝苯基酯 (Gante, J. And Weitzel., R., Liebigs Ann. Chem. 349 (1990))，在室溫下攪拌 2 小時後，反應混合物在減壓下濃縮，及自二乙醚 / 二氯甲烷結晶，則製得 8 9 m g 之經偶合產物。將 1 . 8 m L 乙酸及 0 . 2 m L 之 1 N 鹽酸水溶液加至 5 0 m g 之此產物中，室溫下攪拌 4 5 分鐘後，反應混合物在減壓下濃縮及與甲苯共蒸發，殘餘物懸浮於 2 m L 之 N, N - 二甲基甲醯胺及 0 . 0 6 m L 之 N, N - 二異丙基乙基胺中，並加入 3 8 m g 之 (3, 4 - 二氫 - 2, 2, 5, 7, 8 - 五甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 基) 磺醯氯於 1 m L 之 N, N - 二甲基甲醯胺之溶液，在室溫下攪拌 3 小時後，反應混合物在減壓下濃縮並純化之，則製得 3 8 m g 之標題化合物 1 0。

^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

0 . 9 5 - 1 . 6 5 (6 H , m) ,

1 . 2 4 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

1 . 2 8 (3 H , s) ,

1 . 8 0 (2 H , t , J = 7 H z) ,

2 . 3 3 (3 H , s) ,

2 . 5 3 (3 H , s) ,

2 . 5 5 (3 H , s) ,

2 . 6 4 - 3 . 4 8 (8 H , m) ,

5 . 0 0 (1 H , t , J = 7 H z) ,

7 . 1 0 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 4 4 (1 H , d d , J = 2 H z 及 J = 9 H z) ,

7 . 5 9 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 6 4 (1 H , d , J = 2 H z) ,

8 . 2 2 (1 H , d , J = 9 H z) 。

實例 1 1

1 - [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (1 1 b)

1 1 a . 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 丙酸甲酯鹽酸鹽

在 0 °C 下，將溶解於 0 . 8 m L 二氯甲烷及 0 . 2 m L 二噁烷中之 0 . 1 0 g 之 2 - 萘磺醯氯加至 0 . 1 3 g 之 1 j 於 6 m L 二氯甲烷及 0 . 1 7 m L 三乙胺中之溶液，在室溫下攪拌 1 小時後，加入水，加入氫氧化鈉至 p H 8 - 9 ，及以二氯甲烷萃取該混合物，將二氯甲烷萃

五、發明說明(6)

取液乾燥 (MgSO₄) 及濃縮，加以純化 (矽膠，二氯甲烷醇：95/5)，加入 1 當量鹽酸及冷凍乾燥 (第三丁醇/水)，則製得 69 mg 之 11a。

¹H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ：

3.00 - 3.34 (2H, m)，

3.49 (3H, s)，

4.34 (1H, dd, J = 5 Hz 及 J = 9 Hz)，

6.72 (1H, d, J = 7 Hz)，

7.25 - 7.87 (9H, m)，

8.04 (1H, d, J = 8 Hz)，

8.16 (1H, d, J = 2 Hz)。

11b. 1 - [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)] - 2 - [(2 - 萘磺醯基)胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 4 之程序，將化合物 11a 皂化，及隨後與 4 - 甲基哌啶偶合，則製得 11b。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ：

0.15 - 3.24 (12H, m)，

3.75 - 4.24 (2H, m)，

4.57 - 4.72 (1H, m)，

6.71 - 7.91 (10H, m)，

8.11 - 8.19 (2H, m)。

五、發明說明(7)

實例 1 2

1 - [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (1 2 b)

1 2 a . (7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯氯

用所示文獻所述程序將 2 - (7 - 羥基萘基) 磺酸甲基化 (J. Org. Chem. 57, 2631 (1992)) 及隨後以亞硫醯氯處理之 (Hel. Chim. Acta 176, 1653 (1959)) , 則製得標題化合物 1 2 a , M . p . : 8 1 - 8 5 °C .

1 2 b . 1 - [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 1 1 a 之程序, 使甲醇 1 j 與磺醯氯 1 2 a 反應, 則製得 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] 丙酸甲醇, 用上述實例所述程序將此酯皂化及隨後與 4 - 甲基哌啶偶合, 則製得標題化合物 1 2 b .

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 1 8 - . 8 5 (5 H , m) ,

1 . 2 2 - 1 . 5 8 (3 H , m) ,

1 . 7 8 - 3 . 1 8 (4 H , m) ,

3 . 8 0 - 4 . 6 (2 H , m) ,

3 . 8 8 (3 H , s) ,

五、發明說明(8)

4 . 5 7 - 4 . 7 2 (1 H , m) ,

6 . 9 7 - 7 . 0 4 (1 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 7 9 (8 H , m) ,

8 . 0 1 - 8 . 1 4 (2 H , m) 。

實例 1 3

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 1 1 a 之程序，使化合物 3 h 與 2 - 萘磺醯氯反應，則製得 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [(2 - 萘磺醯基) 胺基] 丙酸甲酯鹽酸鹽，根據述於 1 1 b 之程序，將此化合物皂化及與 4 - 甲基哌啶偶合，則製得標題化合物 1 3 。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

0 . 1 - 3 . 3 (1 2 H , m) ,

3 . 7 2 - 4 . 1 8 (2 H , m) ,

4 . 5 4 - 4 . 6 8 (1 H , m) ,

7 . 1 6 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,

7 . 3 8 - 8 . 0 1 (8 H , m) ,

8 . 2 7 - 8 . 3 2 (1 H , m) 。

實例 1 4

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

言

線

五、發明說明 (9)

) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基]
- 1 - 酮丙基] - 4 - (甲磺醯基) 哌嗪鹽酸鹽 (1 4 c)

1 4 a . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] 丙酸鹽酸鹽

用述於 1 1 a 之程序，從 3 h 及 1 2 a 製備 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] 丙酸甲酯，將此磺醯胺 (1 3 0 m g) 溶解於 3 m L 二噁烷及 1 . 1 m L 水中，加入 0 . 4 m L 之 2 N N a O H 水溶液。在室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物中和及在減壓下濃縮，此殘餘物隨後以二氧甲烷及少量水滴定，用鹽酸將之酸化至 p H 3，則製得 1 1 4 m g 之標題化合物 1 4 a。薄層層析 (矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 : 8 1 / 3 1 / 1 8 / 7) r f = 0 . 2 9。

1 4 b . 1 - 甲磺醯哌嗪

在 0 °C 下，將於 5 0 m L 二氯甲烷中之 3 . 5 m L 甲磺醯氯緩慢地加至 4 . 9 g 之 1 - 甲醯基哌嗪及 6 . 1 m L 三乙胺於 1 0 0 m L 二氯甲烷之溶液中，攪拌 1 小時後，加入水及分離有機層，用二氯甲烷萃取水層數次，將混合的有機層乾燥 (M g S O ₄) 及濃縮，則製得 5 . 8 g 之 1 - 甲醯基 - 4 - (甲磺醯基) 哌嗪。將粗產物溶解於

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 80)

15 mL 乙醇及 15 mL 之 2 N NaOH 水溶液中，在 80 °C 下，攪拌 1.5 小時，冷卻至室溫後，加入水及用二氯甲烷萃取數次，將混合的有機層乾燥 (MgSO₄) 及濃縮，製得 2.9 g 之標題化合物 14 b。

¹H NMR 200 MHz (DMSO-d₆) δ :

2.70 - 2.77 (4 H, m),

2.83 (3 H, s),

2.95 - 3.02 (4 H, m)。

14 c. 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3, 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - (甲磺醯基) 哌嗪鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 14 a 與 14 b 偶合，製得標題化合物 14 c。

¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

2.66 (3 H, s),

2.62 - 3.69 (10 H, m),

3.97 (3 H, s),

4.6 - 4.7 (1 H, m),

7.14 (1 H, d, J = 7 Hz),

7.29 - 7.35 (3 H, m),

7.46 - 7.60 (2 H, m),

7.81 - 7.86 (2 H, m),

8.18 (1 H, bs, s)。

五、發明說明(1)

實例 1 5

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] 嗎啉鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與嗎啉偶合，製得標題化合物 1 5。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

3 . 0 7 - 3 . 5 2 (1 0 H , m) ,

3 . 9 4 (3 H , s) ,

4 . 6 2 (1 H , d d , $J = 9 \text{ Hz}$ 及 $J = 5 \text{ Hz}$) ,

7 . 1 9 - 7 . 5 8 (6 H , m) ,

7 . 7 6 - 7 . 8 2 (2 H , m) ,

8 . 1 3 (1 H , d , $J = 2 \text{ Hz}$) 。

實例 1 6

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[[(5 - 二甲胺基) 萘基] 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

1 6 a . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[[(5 - 二甲胺基) 萘基] 磺醯基] 胺基] 丙酸鹽酸鹽

用述於 1 4 a 之程序，使 3 h 與 (5 - 二甲胺基萘基) 磺醯氯偶合，製得標題化合物 1 6 a，薄層層析 (矽膠

五、發明說明 82)

， 乙 酸 乙 酯 / 吡 啶 / 乙 酸 / 水 : 8 1 / 3 1 / 1 8 / 7)

r f = 0 . 3 。

1 6 b . 1 - [3 - (4 - 胺 基 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶
- 2 - 基) - 2 - [[(5 - 二 甲 胺 基) 萘 基] 磺 醯 基
] 胺 基] - 1 - 酮 丙 基] - 4 - 甲 基 哌 啶 鹽 酸 鹽

用 述 於 2 b 之 程 序 , 使 1 6 a 與 4 - 甲 基 哌 啶 偶 合 ,
則 製 得 標 題 化 合 物 1 6 b 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 1 - 3 . 3 (1 2 H , m) ,

2 . 8 2 (3 H , s) ,

3 . 5 3 - 4 . 2 8 (2 H , m) ,

4 . 4 1 - 4 . 5 2 (1 H , m) ,

7 . 0 2 - 7 . 5 8 (6 H , m) ,

8 . 1 2 - 8 . 2 4 (2 H , m) ,

8 . 4 0 - 8 . 5 1 (1 H , m) 。

實 例 1 7

1 - [3 - (4 - 胺 基 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 2 - 基
) - 2 - [[(5 - 二 甲 胺 基) 萘 基] 磺 醯 基] 胺 基]
- 1 - 酮 丙 基] - 4 - (甲 磺 醯 基) 哌 嗪 鹽 酸 鹽

用 述 於 2 b 之 程 序 , 使 1 6 a 與 1 - 甲 磺 醯 基 哌 嗪 偶
合 , 則 製 得 標 題 化 合 物 1 7 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

五、發明說明 83)

2 . 6 4 (3 H , s) ,

2 . 8 3 (6 H , s) ,

2 . 7 6 - 3 . 4 6 (1 0 H , m) ,

4 . 5 0 (1 H , d d , J = 8 H z 及 J = 7 H z) ,

7 . 0 3 - 7 . 1 5 (2 H , m) ,

7 . 2 5 (1 H , b r . s) ,

7 . 4 3 - 7 . 5 7 (3 H , m) ,

8 . 1 4 - 8 . 2 0 (2 H , m) ,

8 . 4 1 - 8 . 4 8 (1 H , m) 。

實例 1 8

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 4 - 甲基哌啶偶合，則製得標題化合物 1 8 。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

0 . 1 - 3 . 3 (1 2 H , m) ,

3 . 9 3 (3 H , s) ,

3 . 6 5 - 4 . 1 7 (2 H , m) ,

4 . 5 2 - 4 . 6 5 (1 H , m) ,

7 . 0 9 - 7 . 8 7 (8 H , m) ,

8 . 1 8 - 8 . 2 3 (1 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 84)

實例 19

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 乙基哌啶鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 14 a 與 4 - 乙基哌啶偶合，則製得標題化合物 19。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

0 . 1 - 3 . 3 (14 H , m) ,

3 . 72 - 3 . 83 (1 H , m) ,

3 . 93 及 3 . 94 (3 H , 2 x s) ,

3 . 94 - 4 . 16 (1 H , m) ,

4 . 52 - 4 . 63 (1 H , m) ,

7 . 12 - 7 . 61 (6 H , m) ,

7 . 76 - 7 . 85 (2 H , m) ,

8 . 17 - 8 . 24 (1 H , m) .

實例 20

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[[(5 - 二甲胺基) 萘基] 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] 嗎啉鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 16 a 與嗎啉偶合，則製得標題化合物 20。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

2 . 82 (6 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(85)

2 . 9 9 - 3 . 4 6 (1 0 H , m) ,
 4 . 4 5 (1 H , d d , J = 8 H z 及 J = 7 H z) ,
 7 . 0 1 - 7 . 1 3 (2 H , m) ,
 7 . 2 4 (1 H , b r . s) ,
 7 . 4 1 - 7 . 5 7 (3 H , m) ,
 8 . 1 4 - 8 . 1 9 (2 H , m) ,
 8 . 4 0 - 8 . 4 7 (1 H , m) 。

實例 2 1

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲醯基哌嗪鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 1 - 甲醯基哌嗪偶合，則製得標題化合物 2 1 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

2 . 8 1 - 3 . 6 8 (1 0 H , m) ,
 3 . 7 2 (3 H , s) ,
 4 . 6 6 (1 H , d d , J = 6 H z 及 J = 8 H z) ,
 7 . 0 8 - 7 . 1 0 (1 H , m) ,
 7 . 2 5 - 7 . 3 2 (3 H , m) ,
 7 . 4 9 (1 H , d , J = 7 H z) ,
 7 . 5 8 (1 H , d d , J = 2 H z 及 J = 9 H z) ,
 7 . 7 7 - 7 . 8 1 (2 H , m) ,
 7 . 9 2 及 7 . 9 8 (1 H , 2 x s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明書()

8 . 1 7 (1 H , b s . s) 。

實例 2 2

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [((7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲氧基哌啶鹽酸鹽 (2 2 b)

2 2 a . 4 - 甲氧基哌啶鹽酸鹽

將 5 . 8 g 二碳酸二第三丁酯加至 3 . 1 3 g 之 4 - 羥基哌啶於 2 9 m L 四氫呋喃及 7 m L 吡啶之溶液中，在室溫下 1 6 小時後，將混合物濃縮及與甲苯共蒸發。殘餘物溶解於 2 3 m L 四氫呋喃及加入 3 . 3 m L 甲基碘，在此溶液中，並將 1 . 2 g 氫化鈉 (6 0 % 懸浮液) 小部分小部分地加入，在室溫下攪拌 2 小時，小心地加入甲醇以破壞過多的氫化鈉。反應混合物在真空下濃縮，加入水，將 p H 調整至 4 及用乙酸乙酯萃取之，將乙酸乙酯萃取液乾燥 (M g S O ₄) 及濃縮之。管柱層析 (矽膠，甲苯 / 乙酸乙酯 : 4 / 1)，則產生 2 . 7 g 之 1 - B o c - 4 - 甲氧基哌啶，將此化合物在 0 °C 下冷卻，及加入於甲醇中之 3 0 m L 之 3 N 鹽酸，在室溫下攪拌 1 9 小時後，將反應混合物濃縮，則製得 2 . 4 g 之 4 - 甲氧基哌啶鹽酸鹽。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 7 6 - 2 . 1 2 (4 H , m) ,

3 . 0 3 - 3 . 6 1 (5 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 87)

3 . 3 6 (3 H , s) 。

2 2 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基
] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲氧基哌啶鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 2 2 a 偶合，則製得
標題化合物 2 2 b 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 8 2 - 1 . 6 2 (4 H , m) ,

2 . 9 0 - 3 . 6 4 (7 H , m) ,

3 . 2 1 及 3 . 2 2 (3 H , 2 x s) ,

3 . 9 4 (3 H , s) ,

4 . 5 9 - 4 . 6 4 (1 H , m) ,

7 . 1 1 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 2 5 - 7 . 3 4 (3 H , m) ,

7 . 4 9 - 7 . 5 8 (2 H , m) ,

7 . 7 7 - 7 . 8 2 (2 H , m) ,

8 . 1 8 (1 H , b r . s) 。

實例 2 3

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基
) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基]
- 1 - 酮丙基] - 4 - [(三氟甲基) 磺醯基] 哌嗪鹽酸
鹽 (2 3 b)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明書(8)

23 a. 1 - (三氟甲基)磺醯基)哌嗪鹽酸鹽

在 - 78 °C 下，緩慢地將 2.0 mL 三氟甲烷磺酸酐於 10 mL 二氯甲烷中之溶液加至 2.0 g 之 Boc - 哌嗪及 1.65 mL 三乙胺於 31 mL 二氯甲烷中之經攪拌溶液。1 小時後，反應混合物被溫熱至 0 °C，再將之倒入水中，中和及以二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取液以 5 % NaHCO₃ 清洗，再將之乾燥 (MgSO₄) 及濃縮，管柱層析 (矽膠，甲苯 / 乙酸乙酯：9 / 1)，產生 1.6 g 之 1 - Boc - 4 [(三氟甲基)磺醯基]哌嗪。

將 0.2 g 此化合物在 0 °C 下冷卻，及加入於甲醇中之 3 mL 之 3 N 鹽酸，在室溫下攪拌 19 小時後，將反應混合物濃縮，則製得 0.1 g 之 1 - (三氟甲基)磺醯基)哌嗪鹽酸鹽。

¹⁹F - NMR 188 MHz (CD₃OD) δ : - 76.6。

23 b. 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - [(三氟甲基) 磺醯基] 哌嗪鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 14 a 與 22 a 偶合，則製得標題化合物 23 b。

¹⁹F - NMR 188 MHz (CD₃OD) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 89)

— 7 8 . 3 .

實例 2 4

1 — [3 — (4 — 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 — 2 — 基) — 2 — [((7 — 甲氧基 — 2 — 萘基) 磺醯基) 胺基] — 1 — 酮丙基] — 4 — 甲基哌嗪二鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 1 — 甲基哌嗪偶合，則製得標題化合物 2 4 。

^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ :

1 . 9 9 — 2 . 5 1 (4 H , m) ,

2 . 2 3 (3 H , s) ,

3 . 1 2 — 3 . 7 2 (6 H , m) ,

3 . 9 4 (3 H , s) ,

4 . 6 3 (1 H , d d , $J = 5 \text{ Hz}$ 及 $J = 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 1 8 (1 H , d , $J = 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 6 — 7 . 3 1 (2 H , m) ,

7 . 3 9 (1 H , s) ,

7 . 4 6 (1 H , d , $J = 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 5 6 (1 H , d d , $J = 2 \text{ Hz}$ 及 $J = 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 7 8 — 7 . 8 2 (2 H , m) ,

8 . 1 5 (1 H , d , $J = 2 \text{ Hz}$) 。

實例 2 5

1 — [3 — (4 — 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 — 2 — 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 90)

) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基]
- 1 - 酮丙基] 硫嗎啉鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與硫嗎啉偶合，則製得
標題化合物 2 5。

^1H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ :

1.87 - 2.41 (4 H, m),

3.03 - 3.75 (6 H, m),

3.95 (3 H, s),

4.56 (1 H, dd, J = 5 Hz 及 J = 8 Hz),

6.94 (1 H, d, J = 7 Hz),

7.21 (1 H, d, J = 3 Hz),

7.28 - 7.35 (2 H, m),

7.57 (1 H, d, J = 6 Hz),

7.63 (1 H, dd, J = 2 Hz 及 J = 9 Hz),

7.76 - 7.84 (2 H, m),

8.25 (1 H, bs. s)。

實例 2 6

3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - N
- (2 - 甲氧乙基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基
) 磺醯基] 胺基] - N - 甲基 - 丙醯胺鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a N - 甲基 - 2 - 甲氧
基乙胺，則製得標題化合物 2 6。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(91)

2 . 7 3 及 2 . 9 8 (3 H , 2 x s) ,
 3 . 0 8 及 3 . 2 8 (3 H , 2 x s) ,
 2 . 8 5 - 3 . 4 8 (5 H , m) ,
 3 . 9 1 (3 H , s) ,
 4 . 0 1 - 4 . 2 7 (1 H , m) ,
 4 . 5 6 - 4 . 7 6 (1 H , m) ,
 6 . 8 9 - 7 . 0 2 (1 H , m) ,
 7 . 1 6 - 7 . 7 8 (7 H , m) ,
 8 . 0 4 - 8 . 1 9 (1 H , m) 。

實例 2 7

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - (1 - 酮乙基) 哌啶鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 4 - (1 - 酮乙基) 哌啶偶合，則製得標題化合物 2 7 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 5 2 - 0 . 7 2 (1 H , m) ,
 0 . 9 7 - 1 . 1 8 (1 H , m) ,
 1 . 5 3 - 1 . 7 1 (2 H , m) ,
 1 . 9 2 及 1 . 9 8 (3 H , 2 x s) ,
 2 . 0 4 - 2 . 5 6 (2 H , m) ,
 2 . 7 6 - 2 . 9 2 (1 H , m) ,
 3 . 0 8 - 3 . 2 8 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

3 . 7 3 - 4 . 0 5 (2 H , m) ,
 3 . 9 4 (3 H , s) ,
 4 . 5 7 - 4 . 6 3 (1 H , m) ,
 7 . 0 9 (1 H , d , J = 7 H z) ,
 7 . 2 3 - 7 . 3 5 (3 H , m) ,
 7 . 5 3 - 7 . 6 0 (2 H , m) ,
 7 . 7 5 - 7 . 8 6 (2 H , m) ,
 8 . 1 7 及 8 . 2 2 (1 H , 2 x b r . s) 。

實例 2 8

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [((7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 伸甲基哌啶鹽酸鹽 (2 8 b)
 2 8 a . 4 - 伸甲基哌啶鹽酸鹽

將 6 g 之二碳酸二第三丁酯，2 g 之 4 - 哌啶酮單水合物鹽酸鹽及 6 . 3 m L 吡啶溶於 2 5 m L 四氫呋喃，在室溫下攪拌 4 天後，將反應物濃縮，加水，p H 調整至 3 及以乙酸乙酯萃取之。將乙酸乙酯萃取液乾燥（硫酸鎂）及濃縮，使用述於 J. Am. Chem. Soc. 101, 7032 (1979)之程序將此殘餘物（0 . 6 g）轉變成 Boc - 4 - 甲基哌啶，將 Boc - 4 - 甲基哌啶溶解於甲醇中之 3 N 鹽酸，及在室溫下攪拌 1 9 小時，蒸發則產生 0 . 2 4 g 之標題化合物 2 8 a 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明書 (3)

2 . 5 7 (4 H , b r . s) ,

3 . 2 2 (4 H , b r . s) ,

4 . 8 8 (2 H , s) 。

2 8 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基
] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 伸甲基哌嗪鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 2 8 a 偶合，則製得
標題化合物 2 8 b 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (D M S O d 6) δ :

1 . 5 5 - 2 . 0 4 (4 H , m) ,

2 . 8 9 - 3 . 5 (6 H , m) ,

3 . 8 8 (3 H , s) ,

4 . 4 9 - 4 . 6 7 (3 H , m) ,

7 . 4 3 - 7 . 7 8 (8 H , m) ,

8 . 0 9 (1 H , 2 x b r . s) 。

實例 2 9

2 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 -
基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基
] - 1 - 酮丙基] (環丙基) 胺基] 乙酸乙酯鹽酸鹽

用述於 2 b 之程序，使 1 4 a 與 [(環丙基) 胺基]
乙酸乙酯偶合，則製得標題化合物 2 9 。使用由 J. T. Suh
et al. (J. Med. Chem. 28, 57-66 (1985)) 所述程序從環丙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 94)

溴及甘胺酸乙酯製備〔(環丙基)胺基〕乙酸乙酯。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

0.76 – 1.12 (4 H, m) ,

1.24 (3 H, t, $J = 7\text{ Hz}$) ,

2.93 – 3.02 (2 H, m) ,

3.28 – 3.36 (1 H, m) ,

3.84 及 4.20 (2 H, AB q, $J = 17\text{ Hz}$) ,

3.93 (3 H, s) ,

4.14 (2 H, q, $J = 7\text{ Hz}$) ,

5.10 (1 H, dd, $J = 4\text{ Hz}$ 及 $J = 10\text{ Hz}$) ,

6.86 (1 H, d, $J = 6\text{ Hz}$) ,

7.15 – 7.70 (7 H, m) ,

8.05 (1 H, s) 。

實例 30

1 –〔3 – (4 – 胺基噻吩並〔3, 2 c〕吡啶 – 2 – 基)
– 2 –〔〔〔(1 – (1 R, 4 S) – (7, 7 – 二甲
基 – 2 – 酮雙環〔2.2.1〕庚 – 1 – 基) 甲基〕磺醯
基〕胺基〕 – 1 – 酮丙基〕 – 4 – 甲基哌嗪鹽酸鹽

30 a . 1 –〔(4 – 胺基噻吩並〔3, 2 c〕吡啶 – 2
– 基) 甲基〕 – 2 – 酮基 – 2 –〔1 – (4 – 甲基哌啶基
)] 乙基胺基甲酸 1, 1 – 二甲基乙酯

用述於 5 b 之程序, 胺基酸 3 g 先被胺基甲酸第三丁
氧酯基保護, 隨後與 4 – 甲基哌啶偶合, 則製得標題化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(95)

物 3 0 a 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

0.1 - 3.4 (12 H, m),

1.40 (9 H, s),

3.78 - 3.95 (1 H, m),

4.42 - 4.56 (1 H, m),

4.87 - 4.97 (1 H, m),

7.04 - 7.11 (2 H, m),

7.78 (1 H, d, $J = 7\text{ Hz}$) 。

3 0 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) - 2 - [[(1 - (1 R , 4 S) - (7 ,
7 - 二甲基 - 2 - 酮雙環 [2 . 2 . 1] 庚 - 1 - 基) 甲
基] 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌嗪鹽酸
鹽

將 2.2 mL 三氟乙酸加至 82 mg 之 3 0 a 於
2.2 mL 二氯甲烷中之溶液，在室溫下攪拌 1 小時，將
反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發。殘餘物溶解於 3 mL 二
氯甲烷及 0.12 mL 三乙胺中；在 0 °C 下冷卻及加入
55 mg 之 (-) 樟腦 - 10 - 磺醯氯，在室溫下攪拌
16 小時，加入水，pH 調整至 8 - 9，及以二氯甲烷萃
取該混合物。將萃取液乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，在矽膠 (二
氯甲烷 / 甲醇 : 9 / 1) 上純化，則製得自由鹼，加入
1 當量鹽酸及冷凍乾燥，則產生 58 mg 標題化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

3 0 b。

 ^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

0.1 - 3.5 (28 H, m),

3.93 - 4.16 (1 H, m),

4.37 - 4.58 (1 H, m),

7.39 - 7.48 (1 H, m),

7.58 - 7.73 (2 H, m)。

實例 3 1

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [((3 , 4 - 二氫 - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 基) 磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 (3 , 4 - 二氫 - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 基) 磺醯氯偶合，則製得標題化合物 3 1。

 ^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

0.1 - 1.6 (14 H, m),

1.82 (2 H, t, J = 7 Hz),

2.02 - 3.3 (15 H, m),

3.45 - 3.75 (1 H, m),

4.11 - 4.48 (2 H, m),

7.25 - 7.32 (1 H, m),

7.44 - 7.63 (2 H, m)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(97)

實例 3 2

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(2 - 二苯並呋喃基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 (2 - 二苯並呋喃基) 磺醯氯偶合，產生標題化合物 3 2。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

0 . 1 - 0 . 7 5 (5 H , m) ,

1 . 2 5 - 1 . 5 6 (3 H , m) ,

1 . 9 2 - 2 . 5 0 (1 H , m) ,

2 . 7 1 - 3 . 3 (3 H , m) ,

3 . 7 5 - 4 . 2 3 (2 H , m) ,

4 . 5 4 - 4 . 6 9 (1 H , m) ,

6 . 9 9 - 7 . 0 5 (1 H , m) ,

7 . 2 9 - 7 . 4 8 (6 H , m) ,

7 . 8 6 - 8 . 0 9 (2 H , m) ,

8 . 3 7 - 8 . 4 2 (1 H , m) 。

實例 3 3

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[2 - [5 - (2 - 吡啶基) 噻吩基] 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 [5 - (2 - 吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(98)

基)噻吩基]磺醯氯偶合,產生標題化合物33。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

0.05 - 1.69 (8 H, m),

2.25 - 2.60 (1 H, m),

2.85 - 3.41 (3 H, m),

3.78 - 4.00 (1 H, m),

4.17 - 4.38 (1 H, m),

4.59 - 4.72 (1 H, m),

7.13 - 7.22 (1 H, m),

7.29 - 7.60 (5 H, m),

7.82 - 7.88 (2 H, m),

8.47 - 8.55 (1 H, m)。

實例34

1 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (34 b)

34 a . 2 - (6 , 7 - 二甲氧萘基) 磺醯氯

使用所指文獻內之程序,使2-(6,7-二羥萘基)磺酸甲基化(J. Org. Chem. 57, 2631 (1992))及隨後以亞硫醯氯處理之(Hel. Chim. Acta 176, 1653 (1959)),產生標題化合物34, M. p. : 111 - 115 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(99)

3 4 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) - 2 - [[(6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 萘基)
磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 3 4 a 偶合，產生
標題化合物 3 4 b 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 0 5 - 1 . 5 8 (8 H , m) ,

1 . 8 8 - 3 . 3 (4 H , m) ,

3 . 7 2 - 4 . 1 9 (2 H , m) ,

3 . 9 7 (3 H , s) ,

3 . 9 8 及 3 . 9 9 (3 H , 2 x s) ,

4 . 4 8 - 4 . 6 4 (1 H , m) ,

7 . 2 6 - 7 . 3 2 (3 H , m) ,

7 . 4 6 - 7 . 9 (4 H , m) ,

8 . 1 2 (1 H , d , J = 2 H z) 。

實例 3 5

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基
) - 2 - [[2 - [5 - (3 - 異噁唑基) 噻吩基] 磺醯
基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 [5 - (3 - 異噁
唑基) 噻吩基] 磺醯氯偶合，產生標題化合物 3 5 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 0 5 - 1 . 7 5 (8 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(100)

2 . 2 5 - 2 . 6 4 (1 H , m) ,
 2 . 8 4 - 3 . 4 0 (3 H , m) ,
 3 . 7 9 - 4 . 0 2 (1 H , m) ,
 4 . 1 8 - 4 . 3 9 (1 H , m) ,
 4 . 6 1 - 4 . 7 4 (1 H , m) ,
 6 . 7 5 - 6 . 7 9 (1 H , m) ,
 7 . 1 4 - 7 . 2 0 (1 H , m) ,
 7 . 3 8 - 7 . 6 1 (4 H , m) ,
 8 . 4 6 (1 H , d , J = 2 H z) 。

實例 3 6

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(4 , 6 - 二甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (3 6 b)
 3 6 a . (4 , 6 - 二甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯氯

使用述於所指文獻內之程序，使 (4 , 6 - 二羥基 - 2 - 萘基) 磺酸甲基化 (J. Org. Chem. 57, 2631 (1992)) 及隨後以磷醯氯處理之 (J. Am. Chem. Soc. 74, 2006 (1952))，產生標題化合物 3 6 a。M . p . : 1 3 3 . 9 - 1 3 4 . 5 °C。

3 6 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(4 , 6 - 二甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(101)

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 3 6 a 偶合，產生標題化合物 3 6 b。

^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

0.0 - 3.3 (12 H, m),

3.60 - 3.76 (1 H, m),

3.93 及 3.94 (3 H, 2 x s),

4.04 (3 H, s),

3.97 - 4.18 (1 H, m),

4.44 - 4.60 (1 H, m),

7.04 - 7.57 (6 H, m),

7.78 - 7.87 (2 H, m)。

實例 3 7

1 - [3 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (3 7 j)

3 7 a . 7 - 溴異喹啉 N - 氧化物鹽酸鹽

用述於 1 a 之程序，從 7 - 溴異喹啉 (Tyson, F. L., J. Am. Chem. Soc. 61, 183 (1939)，此程序製得 7 - 溴異喹啉及 5 - 溴異喹啉之混合物) 製備化合物 3 7 a，此標題化合物被 5 - 溴異喹啉 N - 氧化物污染。M. p.

107.0 - 112.5 °C。

3 7 b . 7 - 溴 - 1 - 氫異喹啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(102)

用述於 1 b 之程序，從 3 7 a 製備化合物 3 7 b。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

7.57 - 7.88 (3 H, m),

8.32 (1 H, d, J = 6 Hz),

8.51 - 8.54 (1 H, m)。

3 7 c . 7 - 溴 - 1 - 苯氧基異喹啉

用述於 1 c 之程序，從 3 7 b 製備化合物 3 7 c。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

6.76 - 6.97 (2 H, m),

7.18 - 8.09 (7 H, m),

8.60 - 8.64 (1 H, m)。

3 7 d . 1 - 胺基 - 7 - 溴異喹啉

用述於 1 d 之程序，從 3 7 c 製備化合物 3 7 d。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

5.1 (2 H, br. s),

7.03 (1 H, dd, J = 6 Hz 及 J = 1 Hz),

7.59 (1 H, d, J = 9 Hz),

7.70 (1 H, dd, J = 9 Hz 及 J = 2 Hz),

7.95 - 8.00 (2 H, m)。

3 7 e . N - (7 - 溴 - 1 - 異喹啉基) 苯醯胺

用述於 1 e 之程序，從 3 7 d 製備化合物 3 7 e。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(103)

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

6.98 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$),

7.37 – 7.57 (6H, m),

8.41 – 8.48 (2H, m),

9.14 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)。

37f. N – [7 – (羥甲基) – 1 – 異喹啉基] 苯醯胺

用述於 1f 之程序，從 37e 製備 N – (7 – 甲醯基異喹啉基) 苯醯胺，但未用管柱層析加以純化。用述於 1g 之程序及接著在矽膠 (甲苯 / 乙酸乙酯 : 2 / 1) 以管柱層析，則將此粗醯轉變為標題化合物，M.p.

137.5 – 139.0 °C。

37g. [[1 – (苯甲醯胺基) – 7 – 異喹啉基] 甲基] [[(1, 1 – 二甲乙氧基) 羧胺基] 丙二酸二乙酯

用述於 1h 之程序，從 37 製備化合物 37g，M.p. 190.5 – 193.0 °C。

37h. 2 – 胺基 – 3 – (1 – 胺基 – 7 – 異喹啉基) 丙酸二鹽酸鹽

用述於 1i 之程序，從 37g 製備化合物 37h。

^1H NMR 200 MHz (D₂O) δ :

3.34 – 3.52 (2H, m),

4.29 (1H, dd, $J = 6\text{ Hz}$ 及 $J = 7\text{ Hz}$)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(104)

7 . 1 3 (1 H , d d , J = 7 H z 及 J = 1 H z) ,

7 . 4 3 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 8 2 (2 H , b r . s) ,

8 . 0 5 (1 H , b r . s) 。

3 7 i . 2 - 胺基 - 3 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基) 丙
酸甲酯鹽酸鹽

用述於 1 j 之程序，從 3 7 h 製備化合物 3 7 i 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

3 . 3 8 - 3 . 6 0 (2 H , m) ,

3 . 8 0 (3 H , s) ,

4 . 5 2 (1 H , t , J = 7 H z) ,

7 . 2 5 (1 H , d d , J = 7 H z 及 J = 1 H z) ,

7 . 5 9 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 8 7 - 7 . 9 9 (2 H , m) ,

8 . 4 8 (1 H , b r . s) 。

3 7 j . 1 - [3 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基) - 2 -
[[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮
丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 1 1 a 之程序，從甲酯 3 7 i 及化合物 1 2 a
，產生 3 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基) - 2 - [[(7
- 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] 丙酸甲酯，用述於
4 之程序，將此酯皂化及隨後與 4 - 甲基哌啶偶合，產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (105)

化合物 37。

^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

— 0.20 — 0.77 (5 H, m),

1.22 — 1.58 (3 H, m),

1.73 — 3.20 (4 H, m),

3.65 — 4.19 (2 H, m),

3.93 (3 H, s),

4.53 — 4.68 (1 H, m),

7.00 — 7.06 (1 H, m),

7.23 — 7.31 (2 H, m),

7.43 — 7.51 (2 H, m),

7.56 — 8.15 (6 H, m)。

實例 38

(3 S) — 4 — { [1 — { (1 — 胺基 — 7 — 異喹啉基)
甲基 } — 2 — 酮基 — 2 — (1 — 哌啶基) 乙基 } 胺基 } —
3 — { [(4 — 甲氧基 — 2, 3, 6 — 三甲苯基) 磺醯基
胺基 } — 4 — 酮基 — 丁酸 1, 1 — 二甲基乙酯鹽酸鹽

用述於 5 a 之程序，從 37 h 產生 [1 — { (1 — 胺
基 — 7 — 異喹啉基) 甲基 } — 2 — 酮基 — 2 — (1 — 哌啶
基) 乙基胺基甲酸 1, 1 — 二甲基乙酯，用述於 8 之程序
，將此化合物去保護及與 (2 S) — 2 — { (4 — 甲氧基
— 2, 3, 6 — 三甲苯基) 磺醯基 } 丁二酸 4 — (1, 1
— 二甲乙基) 酯偶合，產生為非對映異構物混合物 (1 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(106)

1) 型式之標題化合物。

^1H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

1.30 及 1.33 (9 H, 2 x s),

1.38 - 1.68 (6 H, m),

2.12 及 2.14 (3 H, 2 x s),

2.25 - 2.43 (2 H, m),

2.52 (3 H, s),

2.61 (3 H, s),

2.90 - 3.56 (6 H, m),

3.81 及 3.86 (3 H, 2 x s),

3.92 - 4.10 (1 H, m),

5.16 - 5.23 (1 H, m),

6.72 及 6.75 (1 H, 2 x s),

7.18 - 7.24 (1 H, m),

7.51 - 7.56 (1 H, m),

7.74 - 7.88 (2 H, m),

8.23 及 8.26 (1 H, 2 x s)。

實例 39

固相合成之式 (Id) 化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， R^1

$Y = R^1 (CO)$ ， $R^4 = H$ (表 39)

39 a. N - (4 - 噻吩並 [3, 2 c] 吡啶基) 乙醯胺

在室溫下，將 4.1 g 乙酸酐加至 5.0 g 之 3 b 於 100 mL 吡啶中之溶液中，將溶液在 125 °C 加熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (107)

2 . 5 小時，將吡啶蒸發，及粗產物與甲苯共蒸發 4 次，殘餘物在矽膠管柱（二氯甲烷／甲醇 = 9 5 ／ 5 ）層析，產生 4 . 7 g 之 3 9 a 。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

2 . 2 6 (3 H , s) ,

7 . 4 9 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 7 0 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 8 6 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) ,

8 . 2 1 (1 H , d , $J = 6 \text{ Hz}$) 。

3 9 b . N - (2 - 甲醯基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基) 乙醯胺

用述於 3 d 之程序，從 3 9 a 製備 3 9 b 。

^1H NMR 200 MHz ($\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$)

9 : 1) δ :

2 . 3 3 (3 H , s) ,

7 . 7 2 (1 H , d) ,

8 . 3 0 (1 H , s) ,

8 . 3 2 (1 H , d) ,

1 0 . 1 0 (1 H , s) 。

3 9 c . N - [(4 - 乙醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] 甘胺酸甲酯

將 1 . 7 g 之 3 9 b 溶解於 8 0 m L 二噁烷／甲醇 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (108)

1 : 1 (v / v) , 在此溶液中加入 1 . 0 g 甘胺酸甲酯鹽酸鹽及 1 . 1 g 之 N , N - 二異丙基乙胺於甲醇中之溶液。反應混合物在 60 °C 下加熱 1 小時, 然後與甲醇共蒸發三次。用所形成亞胺之 NMR 鑑定醛之轉變。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

2 . 30 (3 H , s) ,

3 . 79 (3 H , s) ,

4 . 48 (2 H , s) ,

7 . 75 (1 H , d) ,

7 . 85 (1 H , s) ,

8 . 25 (1 H , d) ,

8 . 60 (1 H , s) 。

此亞胺溶解於 40 mL 甲醇及用硼氫化鈉 (小部分小部分地加入, 且總用量 1 . 4 g) 加以還原成胺。反應混合物以乙酸中和, 將溶劑蒸發掉, 及殘餘物與甲苯共蒸發, 粗產物在矽膠 (甲苯 / 乙醇 9 : 1) 上層析, 產生 0 . 55 g 之 39c 。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

2 . 26 (3 H , s) ,

3 . 47 (2 H , s) ,

3 . 70 (3 H , s) ,

4 . 14 (2 H , s) ,

7 . 32 (1 H , s) ,

7 . 79 (1 H , d) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (109)

8 . 1 9 (1 H , d) 。

3 9 d . N , N [第三丁氧羰基] [((4 - (乙醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基) - 甘胺酸甲酯

用述於 5 a 之程序，從 3 9 c 製備 3 9 d 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 4 7 (9 H , s) ,

2 . 2 5 (3 H , s) ,

3 . 6 9 (3 H , s) ,

4 . 0 2 (2 H , m) ,

4 . 7 8 (2 H , m) ,

7 . 3 7 (1 H , m) ,

7 . 7 9 (1 H , m) ,

8 . 2 0 (1 H , m) 。

3 9 e . N , N [第三丁氧羰基] [(4 - (乙醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - 甘胺酸

如述於 2 a 般，將化合物 3 9 d 皂化，但反應進行 3 小時。用矽膠層析 (二氯甲烷 / 甲醇 7 : 3) 單離化合物 3 9 e 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 4 8 (9 H , s) ,

2 . 2 5 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(110)

3 . 8 4 (2 H , m) ,

4 . 7 6 (2 H , m) ,

7 . 3 3 (1 H , m) ,

7 . 7 7 (1 H , m) ,

8 . 1 6 (1 H , m) 。

3 9 f . 開氏 (Kaiser) 脲樹脂與酸 3 9 e 之衍生作用

2 . 3 6 g 之 3 9 e 與乾 N , N - 二甲基甲醯胺共蒸發兩次，及隨後溶解於 2 5 m L 之二氯甲烷 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) ，加入 1 . 0 6 g 之 N - 羥基苯並三唑，及所得溶液加至 1 . 4 2 g 開氏脲樹脂 (1 . 1 m m o l / g) ，在加入 1 . 2 2 m L 二異丙基碳化二亞胺，在室溫下搖動懸浮液整夜，將樹脂過濾掉，及用二氯甲烷 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) 及 N , N - 二甲基甲醯胺清洗，交替加入 2 - 甲醇及二氯甲烷 (每種 3 次) 進行進一步清洗，在室溫下，用 3 5 m L 之乙酸酐 / N , N - 二異丙基乙胺 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 1 : 1 2 v / v / v) 處理該樹脂 3 0 分鐘，使未反應脲官能基封端，將該樹脂過濾出，及用 N , N - 二甲基甲醯胺，2 - 丙醇及二氯甲烷 (每種 3 次) 清洗，該樹脂在真空下乾燥，產生 1 . 9 g 之 3 9 f 。

3 9 g . 1 - [2 - [[(4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] [苯甲醯基] 胺基] - 1 - 酮乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(111)

] - 4 - 甲基哌啶 (式 (I d) 化合物, 其中 $n = 0$, $X = S$, $R^1 Y =$ 苯甲醯基, $R^4 = H$, $N R^7 R^8 = 4 -$ 甲基哌啶基

在室溫下, 以 6 mL 之於二氯甲烷中之 25 體積 % 三氟乙酸處理 290 mg 之 39 f, 將樹脂過濾出及以 6 mL 二氯甲烷 / N, N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) (其包含 150 μ L 之 N, N - 二異丙基乙胺) 清洗, 及立刻與於 6 mL 二氯甲烷 / N, N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) (其包含 150 μ L 之 N, N - 二異丙基乙胺) 中之 105 mg 苯甲酸以及 400 mg 三吡咯烷酮磷六氟化磷 (PyBrop) 反應。在室溫下搖動懸浮液 90 分鐘, 將樹脂過濾出及以二氯甲烷 / 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (3 : 2 v / v) 清洗, 接著以 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮, 2 - 丙醇及 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮清洗, 結果顯示反應未完成 (氯醯測試)。樹脂與於 6 mL 二氯甲烷 / N, N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) (其包含 150 μ L 之 N, N - 二異丙基乙胺) 中之 105 mg 苯甲酸及

400 mg 之 PyBrop 反應, 懸浮液在室溫下搖動 60 分鐘, 將樹脂過濾出及以二氯甲烷 / 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (3 : 2 v / v) 清洗, 接著用 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮, 2 - 丙醇及 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮清洗, 氯醯測試顯示轉化反應完全。

34 mg 樹脂懸浮於 1 mL 之 4 - 甲基哌啶於經蒸餾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (112)

四氫呋喃中之 0.5 M 溶液，及在室溫下搖動 16 小時，將樹脂過濾出及以二氯甲烷和甲醇清洗，收集過濾液及濃縮至乾的狀態，殘餘物於溶解於 1 mL 仲乙基二胺／乙醇 (1 : 1 v / v) 及在室溫下搖動 16 小時，反應混合物蒸發至乾的狀態，殘餘物溶解於二氯甲烷，加至矽膠管柱，及以二氯甲烷／甲醇 = 95 / 5 v / v → 二氯甲烷／甲醇 = 9 / 1 v / v 之梯度洗提之，將 UV 為正的部分加在一起及蒸發至乾的狀態，產生 7 mg 之 39 g。

表 39

固相合成之式 (Id) 化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， $R^1 Y = R^1 C(O)$ ， $R^4 = H$

用述於 39 g 之程序，使表 39 中對應於 $R^1 C(O)$ 之結構 $R^1 C(O)OH$ 之羧酸被偶合，產生經衍生樹脂 39 f，所產生樹脂之 34 mg 部分以示於表 39 之結構 NHR^7R^8 之胺處理之。當 3,4-二甲氧基苯胺，5-胺基茛滿或 4-胺基聯苯基被用作胺使用時，樹脂懸浮於胺於 1 mL 之包含 2% 乙酸之經蒸餾四氫呋喃的 0.5 M 溶液，及搖動 3 天。樣品的合成均如述於 39 g 般進行。

藉由在 Supelcosil LC-18-B 管柱之反相液體層析及在下列條件下鑑定所有的化合物：流量：1.0 mL/min；緩衝劑 A：水，緩衝劑 B：乙腈／水 (9 : 1 v / v)，緩衝劑 C：0.5 M 磷酸鹽緩衝劑 pH = 2.1；梯度：0 → 45 min，75% A - 5% B - 20% C → 15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (113)

% A - 6 5 % B - 2 0 % C 。 U V - 檢 測 在 2 1 0 n m 。

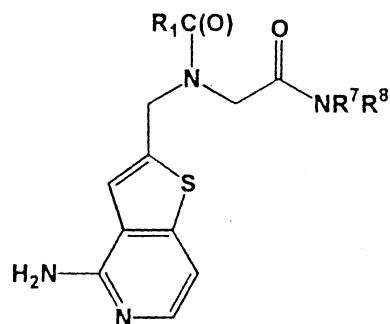
停 留 時 間 (m i n) 示 於 表 3 9 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(114)

表 3 9 : 實例 3 9 之 R P - H P L C 停留時間



$R^1C(O)$ R^7R^8N						
	23.2	25.8	28.6	32.9	18.4	24.6
	25.5	27.6	30.2	34.7	20.9	26.5
	15.6	18.0	21.1	24.4	11.3	16.7
	29.5	31.3	33.5	38.4	25.2	30.2
	31.0	32.7	35.1	39.4	27.3	31.9
	26.2	28.2	30.9	34.6	22.2	27.3
	35.0	35.7	38.5	43.0	34.7	35.5
	38.6	39.4	41.6	45.7	35.6	39.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(115)

實例 40

(S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 吡啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸鹽酸鹽

40 a . [1 - (苯甲醯胺基) - 6 - 異喹啉基] 羧酸

在室溫下，將 510 mg 之 N - (6 - 甲醯基 - 1 - 異喹啉基) 苯醯胺 (1 f) 於 2.5 mL 亞碲之溶液逐滴加至冷浴中之 400 mg 亞氯酸鈉及 80 mg 磷酸二氫鈉於 2.5 mL 水及 2.5 mL 二甲基亞碲中之經攪拌溶液，在室溫下 16 小時後，將 170 mg 亞氯酸鈉於 0.5 mL 水及 1.0 mL 二甲基亞碲中之溶液加入，在室溫下再攪拌 6 小時，然後加入 100 mL 水，用 2 N 鹽酸將 pH 調整至 3，所得懸浮液維持在 5℃ 下 16 小時，收集沈澱物，產生 450 mg 標題化合物。

薄層層析：R_f = 0.8，矽膠，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水：63 / 20 / 6 / 11 v / v / v / v。

40 b . (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羧酸鹽酸鹽

將 445 mg 之 [1 - (苯甲醯胺基) - 6 - 異喹啉基] 羧酸，10 mL 乙酸及 20 mL 之 4 N 鹽酸之混合物在 100℃ 下加熱 1 天，將反應混合物濃縮及與 0.5 N 鹽酸共蒸發，所得殘餘物以二乙醚滴定，產生 341 mg 之標題化合物。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (116)

7 . 3 5 (1 H , d d , J = 1 H z 及 J = 7 H z) ,

7 . 6 3 (1 H , d , J = 7 H z) ,

8 . 3 0 (1 H , d d , J = 2 H z 及 J = 8 H z) ,

8 . 4 9 - 8 . 5 7 (2 H , m) 。

4 0 c . 第三丁基 (S) - [[1 - (2 - 胺基 - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸鹽酸鹽

將 5 m L 之 2 N 鹽酸及 0 . 5 g 之載有鈀之碳 (1 0 %) 加至 4 . 7 g (S) - [2 - [4 - [(第三丁氧羰基) 甲氧基] 哌啶 - 1 - 基] - 1 - 甲基 - 2 - 酮乙基] 胺基甲酸苄酯 (如 J. Med. Chem. 35, 4393 (1992) 及 E P 0 5 0 5 8 6 8 中所述般從 Z - L - A l a - O H 製得) 於 8 0 m L 甲醇中之溶液，及在大氣壓下將混合物氫化，兩小時後加以過濾，及將濾液濃縮，產生 3 . 3 g 標題化合物。

薄層層析：R f = 0 . 3，矽膠，乙酸乙酯／吡啶／乙酸／水：6 3／2 0／6／1 1 v／v／v／v。

4 0 d . 第三丁基 (S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸

將 0 . 3 4 g 羥苯並三唑，0 . 5 0 4 m L 之 N - 甲基嗎啉，0 . 5 2 5 g 第三丁基 (S) - [[1 - (2 - 胺基 - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧] 乙酸鹽酸鹽及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(117)

0.425 g 之 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺加至 0.33 g ((1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羧酸鹽) 於 20 mL 之 N, N - 二甲基甲醯胺中之溶液，在室溫下攪拌 3 天後將混合物濃縮。將二氯甲烷及 1 % 碳酸氫鈉水溶液加至殘餘物中及將有機層分離出，用二氯甲烷清洗水層，將混合的有機層乾燥 (硫酸鈉) 及濃縮，層析 (矽膠，二氯甲烷/甲醇：10 / 1 v / v)，接著用如下矽膠純化，乙酸乙酯/甲醇：10 / 1 v / v) 純化殘餘物，產生 0.619 g 之標題化合物。

薄層層析：R_f = 0.4，矽膠，二氯甲烷 / 甲醇：10 / 1 v / v。

40e. (S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸鹽

將 3 mL 之 36 % 鹽酸加至 594 mg 之第三丁基 (S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸於 8 mL 二噁烷中之溶液，及在室溫下攪拌 2 小時，將所得溶液濃縮，及以二乙醚滴定殘餘物，產生 560 mg 標題化合物。使用 20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C 之梯度洗提系統於 40 min 下在 0.25 mL / min 流量之 HPLC Supelcosil LC-18-DB 管柱 (A : 0.5 M 磷酸鹽緩劑 pH 2.1，B : 水，C : 乙腈 / 水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (118)

3 / 2 v / v) , R t = 22 . 4 m i n .

實例 4 1

乙基 (S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸鹽酸鹽

將 0 . 55 m L 硫酸 (95 - 98 %) 加至在 0 °C 下之 394 m g (S) - [[1 - (2 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 羰基] 胺基] - 1 - 酮丙基) 哌啶 - 4 - 基] 氧基] 乙酸鹽酸鹽於 10 m L 乙醇中之經攪拌溶液，讓反應混合物溫熱至室溫，及在 2 小時後，將 5 m L 之 2 N 氫氧化鈉水溶液，20 m L 鹽水，20 m L 碳酸氫鈉水溶液及 40 m L 二氯甲烷加入，分離有機層，及以二氯甲烷萃取水層 3 次，將混合之有機層乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，使用管柱層析 (矽膠，二氯甲烷：乙醇 = 9：1) 純化及冷凍乾燥 (第三丁醇 / 鹽酸)，產生 265 m g 標題化合物。使用 20 % A / 80 % B 至 20 % A / 20 % B / 60 % C 之梯度洗提系統於 40 m i n 在 0 . 25 m L / m i n 流量下之 HPLC Supelcosil LC-18-DB 管柱 (A：0 . 5 M 磷酸鹽緩衝劑，B：水，C：乙腈 / 水 3 / 2 v / v)，R t = 27 . 1 m i n .

實例 4 2

1 - [3 - (4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(119)

) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基]
- 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (4 2 h)

4 2 a . 4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶

將液態氨 (1 5 0 m L) 加至鋼容器中之 1 5 . 3 g
(1 0 0 m m o l) 4 - 氯呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 (J.
S. New 等人 , J. Med. Chem. 32, 1147 (1989)) 於 5 5 0
m L 乙醇中之溶液 , 將氮壓入至初壓為 4 a t m , 反應混
合物在 2 0 0 °C 下加熱 2 天 , 在真空下移除溶劑及在水中
將殘餘物溶解 , 經由加入碳酸鈉溶液將 p H 調整至 1 0 ,
接著以乙酸乙酯萃取 , 以鹽水清洗有機萃取液及加以乾燥
(硫酸鈉) , 在真空下蒸發溶劑 , 產生純的 4 - 胺基呋喃
並 [3 , 2 c] 吡啶 , 產量 : 1 2 . 2 g (9 1 %) ;
m . p . 1 2 0 - 1 2 2 °C ; E I - M S : 1 3 4 (M ⁺)
。

4 2 b . N - (呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基) 苯醯
胺

用述於 1 e 之程序 , 從 4 2 b 製備 4 2 c 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :
7 . 2 0 - 7 . 6 9 (6 H , m) ,
8 . 1 7 - 8 . 8 7 (3 H , m) 。

4 2 c . N - [2 - (羥甲基) 呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶
- 4 - 基] 苯醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(120)

在氮環境及 -78°C 下，將 81 mg 之 $\text{N}-(4\text{-呋喃並}[3,2\text{-c}]\text{吡啶基})\text{苯醯胺}$ 於 10 mL 四氫呋喃中之溶液在歷時 15 分鐘下逐滴加至 1.27 mL 正丁基鋰 (1.6 M 於己烷中) 於 4 mL 四氫呋喃中之經攪拌溶液，攪拌 20 分鐘後，快速加入 0.5 mL 之 N,N -二甲基甲醯胺及 2 mL 四氫呋喃之混合物。移除冷卻浴，使反應混合物回升至 0°C ，並倒至 1 mL 之 2 N 鹽酸及 50 mL 鹽水之冷混合物中，將混合物調整至 $\text{pH } 6$ 及以乙酸乙酯萃取之，將乙酸乙酯萃取液乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮，殘餘物溶解於 1 mL 四氫呋喃及 4 mL 甲醇中，及將 10 mg 硼氫化鈉小部分小部分地加入。混合物在室溫下攪拌 10 分鐘後，加入 10 mL 水，用 1 N 鹽酸將 pH 調整至 8 ，及在真空下移除四氫呋喃及甲醇。加入鹽水及以乙酸乙酯萃取混合物，將乙酸乙酯萃取液乾燥 (硫酸鎂) 及在減壓下濃縮，粗產物在矽膠管柱 (甲苯/乙酸乙酯： $1/2$) 上層析，產生 45 mg 標題化合物 42°C 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl_3) δ :

4.74 (2 H , s),

$6.92 - 6.95$ (1 H , m),

$7.30 - 7.68$ (4 H , m),

$7.99 - 8.18$ (3 H , m)。

42 d . [$4-(\text{苯甲醯胺基})\text{呋喃並}[3,2\text{-c}]\text{吡}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (121)

啖 - 2 - 基] 甲基] [[(1 , 1 - 二 甲 基 乙 氧 基) 羰 基
] 胺 基] 丙 二 酸 二 乙 酯

用 述 於 1 h 之 程 序 , 從 4 2 c 製 備 4 2 d , 使 用 矽 膠
(甲 苯 : 乙 酸 乙 酯 = 4 : 1) 管 柱 層 析 純 化 之 , 產 生 1 0
% 標 題 化 合 物 4 2 d 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

1 . 3 1 (6 H , t , J = 7 H z) ,

1 . 4 6 (9 H , s) ,

3 . 8 9 (2 H , s) ,

4 . 2 5 - 4 . 3 8 (4 H , m) ,

6 . 9 0 (1 H , b r . s) ,

7 . 1 0 - 7 . 6 3 (4 H , m) ,

7 . 9 6 - 8 . 1 0 (3 H , m) 。

用 乙 酸 乙 酯 洗 提 管 柱 , 產 生 一 混 合 物 , 其 再 次 在 矽 膠
(乙 酸 乙 酯) 層 析 , 產 生 6 % 之 [(4 - 胺 基 噻 吩 並 [3
, 2 c] 吡 啖 - 2 - 基) - 甲 基] [[(1 , 1 - 二 甲 乙
氧 基) 羰 基] 胺 基] 丙 二 酸 二 乙 酯 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

1 . 3 0 (6 H , t , J = 7 H z) ,

1 . 4 6 (9 H , s) ,

3 . 8 5 (2 H , s) ,

4 . 2 3 - 4 . 3 8 (4 H , m) ,

6 . 3 5 (1 H , d , J = 1 H z) ,

6 . 7 5 (1 H , d d , J = 1 H z 及 J = 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (122)

7 . 8 7 (1 H , d , J = 6 H z) 。

4 2 e . 2 - 胺基 - 3 - (4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 丙二酸二鹽酸鹽

此化合物係用述於 1 i 之程序從 [2 - [4 - (苯甲醯胺基) 呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶基] 甲基] [[(1 , 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 胺基] 丙二酸二乙酯及 [[(4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 甲基] [[(1 , 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 胺基] 丙二酸二乙酯 製備而得之。

N M R 2 0 0 M H z (D ₂ O) δ :

3 . 5 5 (2 H , d , J = 6 H z) ,

4 . 4 4 (1 H , t , J = 6 H z) ,

7 . 0 0 (1 H , d , J = 1 H z) ,

7 . 1 1 (1 H , d d , J = 1 H z 及 J = 7 H z) ,

7 . 6 6 (1 H , d , J = 7 H z) 。

4 2 f . 2 - 胺基 - 3 - (4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 丙酸甲酯二鹽酸鹽

此化合物係用述於 1 j 之程序從 4 2 e 加以製備。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

3 . 5 9 (2 H , d , J = 6 H z) ,

3 . 9 0 (3 H , s) ,

4 . 5 7 (1 H , t , J = 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(123)

7 . 2 1 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 2 2 (1 H , s) ,

7 . 7 9 (1 H , d , J = 7 H z) 。

4 2 g . 3 - (4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] 丙酸甲酯

用述於 1 1 a 之程序，使甲酯 4 2 f 與磺醯氯 1 2 a 反應，產生標題化合物。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃ 及 20 %

MeOD) δ :

3 . 0 2 - 3 . 2 6 (2 H , m) ,

3 . 4 9 (3 H , s) ,

3 . 9 4 (3 H , s) ,

4 . 3 5 (1 H , dd , J = 5 H z 及 J = 9 H z) ,

6 . 4 6 - 6 . 5 1 (2 H , m) ,

7 . 1 6 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) ,

7 . 2 5 (1 H , dd , J = 2 . 5 H z 及 J =

9 H z) ,

7 . 4 5 - 7 . 7 4 (4 H , m) ,

8 . 1 7 (1 H , d , J = 2 H z) 。

4 2 h . 1 - [3 - (4 - 胺基呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (124)

〕胺基〕-1-酮丙基〕-4-甲基哌啶鹽酸鹽

用述於4之程序，將化合物4 2 g 皂化及隨後與4-甲基哌啶偶合，產生4 2 h。

^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ :

0.30 - 0.41 (0.6 H, m),
 0.61 - 0.84 (1.4 H, m),
 0.66 (1.8 H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
 0.81 (1.2 H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$),
 1.37 - 1.68 (3 H, m),
 2.15 - 2.23 (0.4 H, m),
 2.41 - 2.50 (0.6 H, m),
 2.88 - 3.14 (3 H, m),
 3.86 - 3.95 (1 H, m),
 3.96 (3 H, s),
 4.07 - 4.22 (1 H, m),
 4.68 - 4.78 (1 H, m),
 6.80 (0.4 H, s),
 6.85 (0.6 H, s),
 6.93 (0.4 H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
 6.97 (0.6 H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
 7.27 - 7.31 (2 H, m),
 7.49 - 7.58 (2 H, m),
 7.77 - 7.82 (2 H, m),
 8.13 (0.4 H, d, $J = 2\text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (125)

8 . 1 5 (1 H , d , J = 2 H z) 。

實例 4 3

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(2 - 三氟乙醯基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶 (4 3 c)

4 3 a . 2 - 三氟乙醯基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉

此中間物係用述於 W O 9 5 / 1 3 2 7 4 中用於 3 - 三氟乙醯基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 H - 3 - 苯並氮雜草 (製備 3 b) 之實驗程序而加以製備的, 粗產物在減壓下蒸餾 (p = 1 . 2 m b a r , T = 9 5 - 1 1 0 ° C) , 產生 7 7 % 標題化合物 4 3 a 。

4 3 b . (2 - 三氟乙醯基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯氯

此化合物係用述於 J. Med. Chem. 23, 837 (1980)之方法加以製得, 自醚結晶, 產生 6 5 % 標題化合物 4 3 b (r f = 0 . 3 4 ; 矽膠: 庚烷 / 醚 = 4 / 6) 。

4 3 c . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(2 - 三氟乙醯基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (126)

將 16 mL 三氟乙酸加至 0.56 g 之 [1 - [(4 - 氨基噻吩並 [3, 2-c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - [1 - (4 - 甲基哌啶基) 乙基氨基甲酸 1, 1 - 二甲乙酯於 16 mL 二氯甲烷之溶液，在室溫下攪拌 1.5 小時後，將反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發，將殘餘物溶解於 20 mL 二氯甲烷及 0.56 mL 三乙胺中，在 0 °C 下冷卻，及逐滴加入於 8 mL 二氯甲烷中之 0.49 g 之 (2 - 三氟乙醯基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯氯。用三乙胺 (另需 0.22 mL) 將反應混合物之 pH 調整至 8 - 9，在室溫下攪拌 0.5 小時後，加入水，將 pH 調整至 8 - 9，及用二氯甲烷萃取混合物，將萃取液乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，在矽膠 (二氯甲烷 / 甲醇 : 95 / 5 v / v) 上純化，產生 0.69 g 之標題化合物 43c。

¹H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

0.62 - 0.93 (4 H, m),
 1.35 - 1.68 (3 H, m),
 2.18 - 3.30 (11 H, m),
 3.60 - 3.92 (3 H, m),
 4.18 - 4.62 (2 H, m),
 4.70 - 4.77 (2 H, m),
 6.98 - 7.30 (3 H, m),
 7.52 - 7.62 (2 H, m),
 7.72 - 7.80 (1 H, m)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(127)

實例 4 4

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶

用述於 W O 9 5 / 1 3 2 7 4 專利 (Pfizer) “ 製備 2 3 ” 所述實驗程序， 0 . 6 4 g 之 4 3 c 在自乙醇結晶後製得 0 . 4 3 g 之 4 4 。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃ , 1 0 % C D ₃ O D) δ :

0 . 0 5 - 0 . 9 8 (4 H , m) ,

1 . 3 4 - 1 . 6 8 (3 H , m) ,

2 . 1 5 - 2 . 5 8 (1 H , m) ,

2 . 6 4 - 3 . 7 7 (1 2 H , m) ,

3 . 9 1 - 3 . 9 9 (2 H , m) ,

4 . 1 9 - 4 . 3 8 (1 H , m) ,

4 . 4 5 - 4 . 5 7 (1 H ,) ,

7 . 0 1 - 7 . 1 7 (3 H , m) ,

7 . 3 9 - 7 . 5 3 (2 H , m) ,

7 . 7 4 及 7 . 7 8 (1 H , 2 x s) 。

實例 4 5

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(2 - (2 - 丙基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (128)

氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶二鹽酸鹽

在氮環境下，將 127 mg 碳酸鉀及 90 μ L 之 2 - 碘丙烷加至 91 mg 之 44 溶解於 5 mL 四氫呋喃之溶液，在 65 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 天後，另加入 120 mg 碳酸鉀及 90 μ L 之 2 - 碘丙烷，反應混合物在 65 $^{\circ}$ C 下另外攪拌 1 天。將溶劑蒸發及加入二氯甲烷及水，將有機層分離出，乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，在矽膠 (二氯甲烷：甲醇 = 85：15 (v/v)) 上層析純化，產生 41 mg 自由鹼，此自由鹼用 2 當量鹽酸處理及冷凍乾燥，產生標題化合物。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

0.68 及 0.94 (3H, 2x t, J = 6 Hz),

1.46 (6H, d, J = 7 Hz),

4.62 (1H, t, J = 7 Hz),

7.30 - 7.39 (2H, m),

7.54 - 7.72 (4H, m),

0.21 - 4.52 (remaining protons, m)。

實例 46

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3, 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(2 - 甲磺醯基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 7 - 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (129)

將 99 mg 之 44.4 mL 二氯甲烷及 0.98 mL 三乙胺之混合物在 0℃ 下冷卻，將 0.43 mL 甲磺醯氯小部分小部分地加入，及反應物在 0℃ 下攪拌 8 小時，反應混合物以二氯甲烷稀釋及以水清洗，將之乾燥（硫酸鎂）及濃縮，在矽膠（二氯甲烷：甲醇 = 9：1）上層析純化，產生自由鹼，將此自由鹼以 1 當量鹽酸處理，及乾燥之，產生 88 mg 之標題化合物 46。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

0.30 – 0.94 (2 H, m),

0.71 及 0.91 (3 H, 2 x t, J = 6 Hz),

1.45 – 1.66 (3 H, m),

2.23 – 3.20 (6 H, m),

2.91 及 2.93 (3 H, 2 x s),

3.47 – 3.58 (2 H, m),

3.75 – 3.93 (1 H, m),

4.11 – 4.32 (1 H, m),

4.38 及 4.42 (2 H, 2 x s),

7.24 – 7.40 (2 H, m),

7.51 – 7.61 (4 H, m)。

實例 47

1 – [3 – (4 – 胺基噻吩並 [3, 2 c] 吡啶 – 2 – 基) – 2 – [[(2 – 三氟乙醯基 – 1, 2, 3, 4 – 四氫 – 6 – 異喹啉基) 磺醯基] 胺基] – 1 – 酮丙基] – 4 –

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (130)

甲基哌啶鹽酸鹽 (47b)

47a. (2-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫-6-異喹啉基) 磺醯氯

在合成 43b 中製得之母液在矽膠 (庚烷/乙醚 = 4/6) 上管柱層析, 產生標題化合物 47a (rf = 0.46; SiO₂: 庚烷/乙醚 = 4/6)。

47b. 1-[3-(4-胺基噻吩並[3,2c]吡啶-2-基)-2-[[(2-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫-6-異喹啉基) 磺醯基]胺基]-1-酮丙基]-4-甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 43c 之實驗程序, 將 30a 去保護及與 47a 偶合, 產生化合物 47b。

¹⁹F-NMR 188 MHz (CD₃OD) δ:
-71.7。

實例 48

1-[3-(4-胺基噻吩並[3,2c]吡啶-2-基)-2-[[(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基) 磺醯基]胺基]-1-酮丙基]-4-甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 30b 之程序使 30a 與 4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基磺醯氯偶合, 產生標題化合物。

¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ:
0.38-0.97 (2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (131)

0 . 7 4 及 0 . 8 8 (3 H , 2 x t , J = 7 H z) ,
 1 . 2 9 - 1 . 6 2 (3 H , m) ,
 1 . 9 9 及 2 . 0 1 (3 H , 2 x s) ,
 2 . 2 7 - 3 . 3 (4 H , m) ,
 2 . 4 6 (3 H , s) ,
 2 . 5 1 (3 H , s) ,
 3 . 6 5 - 3 . 8 1 (1 H , m) ,
 3 . 8 1 及 3 . 8 2 (3 H , 2 x s) ,
 4 . 1 9 - 4 . 4 7 (2 H , m) ,
 6 . 6 1 (1 H , s) ,
 7 . 3 1 - 7 . 3 4 (1 H , m) ,
 7 . 4 8 - 7 . 5 0 (1 H , m) ,
 7 . 5 6 - 7 . 6 0 (1 H , m) 。

實例 4 9

4 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - N , N - 二甲胺基 - 1 - 哌嗪甲醯胺鹽酸鹽 (4 9 b)

4 9 a . N , N - 二甲胺基 - 1 - 哌嗪甲醯胺鹽酸鹽

室溫下將 1 m L 二甲胺基甲醯氯逐滴加入 1 . 9 2 g 之 1 - (1 , 1 - 二甲乙氧基羰基) 哌嗪於 1 1 m L 二氯甲烷及 1 . 5 m L 三乙胺中之溶液，1 6 小時後，加入 5 % 碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷，分離出有機層，以硫酸鎂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (132)

乾燥之及濃縮，在矽膠（二氯甲烷／甲醇＝9 5／5 v／v）上管柱層析，產生1.34 g之1-（1，1-二甲乙氧基羰基）-4-（二甲胺基羰基）哌嗪，將此化合物溶解於0℃下於甲醇中之3 N鹽酸，15分鐘後，使反應混合物溫熱至室溫，及在室溫下攪拌3天後，將反應混合物濃縮，產生1.06 g之1-（二甲胺基羰基）哌嗪鹽酸鹽，r f＝0.29，SiO₂：二氯甲烷／甲醇＝4／1 v／v。

49 b . 4 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 甲氧基 - 2 - 萘基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - N , N - 二甲胺基 - 1 - 哌嗪甲醯胺鹽酸鹽

用述於2 b之程序，使49 a與14 a偶合，產生化合物49 b。

¹H NMR 200 MHz (CD₃OD) δ :

2.55 - 3.64 (6 H, m) ,

2.78 (6 H, s) ,

3.94 (3 H, s) ,

4.63 (1 H, dd, J = 9 Hz 及 J = 5 Hz) ,

7.20 - 7.59 (6 H, m) ,

7.76 - 7.84 (2 H, m) ,

8.15 - 8.18 (1 H, m) 。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (133)

實例 5 0

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 硝基二苯並呋喃 - 2 - 基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮苯基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽 (5 0 b)

5 0 a . (7 - 硝基二苯並呋喃 - 2 - 基) 磺醯氮

將 0 . 4 4 m L 氯磺酸小部分小部分地加至在 - 2 0 °C 及氮環境下之 1 0 0 m g 之 3 - 硝基苯並呋喃於 1 . 7 m L 二氯甲烷之經攪拌溶液中，反應混合物緩慢地溫熱至室溫及在室溫下攪拌 6 6 小時，將反應混合物倒入冰 - 冷水中，用二氯甲烷萃取 4 次，乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，在矽膠 (二氯甲烷) 上純化，產生 1 2 9 m g 之 5 0 a ，
r f = 0 . 7 3 。

5 0 b . 1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(7 - 硝基二苯並呋喃 - 2 - 基) 磺醯基] 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

用述於 3 0 b 之程序，使 3 0 a 與 5 0 a 偶合，產生標題化合物 5 0 b 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

0 . 3 9 及 0 . 8 1 (3 H , 2 x d , J = 6 H z) ,

0 . 0 6 - 3 . 3 4 (9 H , m) ,

3 . 8 8 - 4 . 1 9 (m , 2 H) ,

4 . 7 1 - 4 . 7 9 (1 H , m) ,

6 . 8 2 - 8 . 8 6 (1 2 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (134)

實例 5 1

(2 S) - N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 4 - (4 - 嗎啉基) - 4 - 酮基 - 2 - [(4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基磺醯基) 胺基] 丁醯胺鹽酸鹽

5 1 a . (2 S) - 4 - (4 - 嗎啉基) - 4 - 酮基 - 2 - [(4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基磺醯基) 胺基] 丁酸

將 2 . 4 5 g 之 F m o c - A s p - O t B u 溶解於 1 0 m L 二氯甲烷，加入 0 . 6 3 m L 嗎啉及 2 . 0 5 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基錄四氟化硼，使用三乙胺將反應混合物之 p H 保持在 8，在室溫下攪拌 1 小時後，將 5 % 碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物，分離有機層，以水清洗，以硫酸鎂乾燥及加以濃縮。殘餘物溶解於 2 0 m L N , N - 二甲基甲醯胺及加入 5 m L 哌啶，在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物濃縮，殘餘物溶解於乙酸乙酯，以冰 - 冷水萃取數次及用 1 N 鹽酸將 p H 調整至 3，混合的水層有飽和的氯化鈉，用 2 N 氫氧化鈉使變成鹼性 (p H 9)，及用二氯甲烷萃取之，混合的二氯甲烷層以硫酸鎂乾燥及加以濃縮。殘餘物溶解於 3 0 m L 二氯甲烷，及加入 1 . 4 m L 三乙胺和 2 . 5 g 之 4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基磺醯氯 (M t r - 氯化物)，在室溫下攪拌 2 小時後，將 5 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (135)

碳酸氫鈉加至反應混合物中，及以二氯甲烷萃取3次，混合的二氯甲烷層以硫酸鎂乾燥及加以濃縮。殘餘物溶解於40 mL 二氯甲烷中，加入10 mL 三氟乙酸及在室溫下攪拌1小時，將反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發兩次，二氯甲烷及水加至殘餘物中，以2 N 氫氧化鈉水溶液使混合物變成鹼性 (pH 9)，水層被分離出及用二氯甲烷清洗，用5 % 碳酸氫鈉水溶液清洗二氯甲烷層，用2 N 鹽酸使混合的鹼性水層變成酸性 (pH 2)，及用二氯甲烷萃取3次，混合的二氯甲烷層以硫酸鎂乾燥，及加以濃縮，產生1.94 g 之化合物 51a。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

2.14 (3H, s),

2.60 (3H, s),

2.65 (3H, s),

2.83 - 3.98 (11H, m),

3.85 (3H, s),

6.05 (1H, d),

6.57 (1H, s)。

51b. (2S) - N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] - 4 - (4 - 嗎啉基) - 4 - 酮基 - 2 - [(4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲苯基磺醯基) 胺基] 丁醯胺鹽酸鹽

用述於5c之程序，使5a去保護及與51a偶合，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (136)

純化後，產生為非對映異構物混合物 (1 : 1) 型式之標題化合物 (79%)。

^1H NMR 200 MHz (CD_3OD) δ :

1.30 – 1.51 (6 H, m),
 2.14 (3 H, s),
 2.51 及 2.53 (3 H, 2 x s),
 2.63 (3 H, s),
 2.31 – 3.62 (16 H, m),
 3.84 及 3.86 (3 H, 2 x s),
 3.99 – 4.15 (1 H, m),
 5.08 – 5.21 (1 H, m),
 6.75 及 6.76 (1 H, 2 x s),
 7.18 – 7.25 (1 H, m),
 7.52 – 7.81 (3 H, m),
 8.25 – 8.37 (1 H, m)。

實例 52

(4S) – 5 – { [1 – { (1 – 胺基 – 6 – 異喹啉基) 甲基 } – 2 – 酮基 – 2 – (1 – 哌啶基) 乙基 } 胺基 } – 4 – { [(4 – 甲氧基 – 2, 3, 6 – 三甲苯基) 磺醯基] 胺基 } – 5 – 酮基 – 戊酸乙酯

用述於 5c 之程序，使 5a 去保護及與 Mtr – Glu(OEt) – OH (根據述於 51a 之程序，從 Fmoc – Glu – OtBu，乙醇及 Mtr – 氯化物而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(137)

加以製備) 偶合, 純化後, 產生為非對映混合物 (1 : 1)
) 型式之標題化合物。

^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ :

1 . 15 - 2 . 32 (1 H , m) ,
2 . 13 (3 H , s) ,
2 . 40 及 2 . 42 (3 H , 2 x s) ,
2 . 44 及 2 . 47 (3 H , 2 x s) ,
2 . 75 - 4 . 08 (1 H , m) ,
4 . 99 - 5 . 19 (1 H , m) ,
6 . 71 及 6 . 72 (1 H , 2 x s) ,
7 . 16 - 7 . 20 (1 H , m) ,
7 . 51 - 7 . 76 (3 H , m) ,
8 . 30 - 8 . 36 (1 H , m) 。

實例 53

(3 S) - 4 - [[4 - [[(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)
) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] 胺基]
- 3 - [[(4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲苯基) 磺醯
基) 胺基] - 1, 4 - 二酮丁基] 胺基] 丁酸乙酯鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序, 使 150 mg 之 5 a 去保護及與
189 mg 之 M t r - A s p (N H -
C H₂)₃ C O O E t) - O H (用述於 5 1 a 之程序,
F m o c - A s p - O t B u 及 4 - 胺基丁酸乙酯而加以
製備) 偶合, 純化後, 產生為非對映異構物混合物 (1 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(138)

1) 型式之化合物 53 (155 mg)。

^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ :

1.22 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

1.05 – 1.74 (8H, m),

2.12 (3H, s),

2.24 – 2.48 (4H, m),

2.53 (3H, s),

2.62 (3H, s),

2.89 – 3.56 (8H, m),

3.81 (3H, s),

3.85 (3H, s),

3.99 – 4.13 (3H, m),

5.02 – 5.16 (1H, m),

6.72 及 6.73 (1H, 2x s),

7.11 – 7.15 (1H, m),

7.53 – 7.70 (3H, m),

8.21 – 8.26 (1H, m)。

實例 54

(2S) – N – [1 – [(1 – 胺基 – 6 – 異喹啉基) 甲基] – 2 – 酮基 – 2 – (1 – 哌啶基) 乙基] – 2 – [(4 – 甲氧基 – 2, 3, 6 – 三甲苯基) 磺醯基) 胺基] – 4 – 甲基戊醯胺鹽酸鹽

用述於 5c 之程序，使 75 mg 之 5a 去保護及與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(139)

72 mg 之 (2S) - 2 - [[(4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲苯基) 磺醯基) 胺基] - 4 - 甲基戊酸 (用述於 5b 之程序, 從 L - 白胺酸及 4 - 甲氧基 - 2, 3, 6 - 三甲苯基磺醯氯而加以製備) 偶合, 純化後, 產生為非對映異構物混合物 (1 : 1) 型式之標題化合物 (65 mg)。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

0.50 及 0.68 (3H, 2x d, J = 7 Hz),

0.61 及 0.79 (3H, 2x d, J = 7 Hz),

0.97 - 1.65 (9H, m),

2.13 (3H, s),

2.54 及 2.56 (3H, 2x s),

2.61 及 2.62 (3H, 2x s),

2.76 - 3.68 (7H, m),

3.78 及 3.84 (3H, 2x s),

4.98 - 5.02 及 5.18 - 5.22 (1H, 2x m),

6.71 (1H, s),

7.16 - 7.19 (1H, m),

7.53 - 7.78 (4H, m),

8.29 - 8.34 (1H, m)。

實例 55

(2S) - N - [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(140)

基〕-2-酮基-2-(1-哌啶基)乙基〕-3-苯基
-2-〔〔(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基)磺醯
基)胺基〕丙醯胺鹽酸鹽

將 0.67 g 之 4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基
磺醯氯及 0.96 mL 之 N,N-二異丙基乙胺加至
0.5 g 之 L-苯基丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽於 4 mL 之 N
,N-二甲基甲醯胺中之溶液,在室溫下攪拌 2 小時,將
反應混合物濃縮及將殘餘物溶解於乙酸乙酯,以硫酸氫鉀
水溶液(5%),碳酸氫鈉水溶液(5%)及鹽水清洗乙
酸乙酯溶液,用硫酸鎂乾燥之及加以濃縮。將殘餘物溶解
於 16 mL 二氯甲烷及加入 4 mL 三氟乙酸,在室溫下攪
拌 2 小時後,將反應混合物濃縮,將二氯甲烷及碳酸氫鈉
水溶液(5%)加至殘餘物(混合物為鹼性),將水層分
離出及以二氯甲烷清洗,用 2 N 鹽酸使水層變為酸性(
pH 2)及以二氯甲烷萃取數次,混合的二氯甲烷層以鹽
水清洗,用硫酸鎂乾燥之,產生 0.65 g 之(2S)-
2-〔〔(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基)磺醯基
〕胺基〕-3-苯基丙酸,此酸根據述於 5c 之程序與去
保護 5a (75 mg) 偶合,產生為非對映異構物混合物
(1:1) 型式之化合物 55 (55 mg)。

¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ:

1.25-1.67 (6H, m),

1.97 及 1.99 (3H, 2x s),

2.12 及 2.17 (3H, 2x s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(141)

2 . 4 5 - 3 . 5 4 (8 H , m) ,
 2 . 4 9 (3 H , s) ,
 3 . 8 1 及 3 . 8 5 (3 H , 2 x s) ,
 3 . 8 2 - 3 . 9 2 (1 H , m) ,
 5 . 1 3 - 5 . 2 8 (1 H , m) ,
 6 . 6 1 (1 H , s) ,
 6 . 8 4 - 7 . 0 7 (5 H , m) ,
 7 . 1 7 - 7 . 2 1 (1 H , m) ,
 7 . 5 0 - 7 . 5 6 (1 H , m) ,
 7 . 6 5 - 7 . 6 9 (1 H , m) ,
 7 . 7 6 - 7 . 8 2 (1 H , m) ,
 8 . 3 0 - 8 . 3 5 (1 H , m) 。

實例 5 6

(3 S) - 4 - [[1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基)
 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] 胺基] -
 3 - [[(苯甲基) 磺醯基] 胺基] - 4 - 酮基 - 丁酸 1
 , 1 - 二甲基乙酯鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序，使 1 0 0 m g 之 5 a 去保護及與
 9 5 m g 之 (2 S) - [[(苯甲基) 磺醯基] 胺基] 丁
 二酸 4 - (1 , 1 - 二甲基乙基) 酯 (用述於 5 b 之程序
 從 A s p (O t B u) - O H 及 苯 甲 基 磺 醯 氯 製 備) 偶 合
 , 產 生 為 非 對 映 異 構 物 混 合 物 (1 : 1) 型 式 之 標 題 化 合
 物 (1 3 3 m g) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(142)

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

0.83 – 1.69 (6 H, m) ,

1.41 及 1.42 (9 H, 2 x s) ,

2.42 – 2.63 (2 H, m) ,

3.09 – 3.61 (6 H, m) ,

4.01 – 4.38 (3 H, m) ,

5.22 – 5.31 (1 H, m) ,

7.13 – 7.80 (9 H, m) ,

8.25 – 8.30 (1 H, m) .

實例 57

(3 S) – 4 – [[1 – [(1 – 胺基 – 6 – 異喹啉基)
甲基] – 2 – 酮基 – 2 – (1 – 哌啶基) 乙基] 胺基] –
3 – [[(4 – 甲氧苯基) 磺醯基] 胺基] – 4 – 酮基 –
丁酸 1, 1 – 二甲基乙酯鹽酸鹽

用述於 5 c 之程序，使 100 mg 之 5 a 去保護及與
99 mg 之 (2 S) – [[(4 – 甲氧苯基) 磺醯基] 胺
基] 丁二酸 4 – (1, 1 – 二甲基乙基) 酯 (用述於 5 b
之程序，從 Asp (OtBu) – OH 及 4 – 甲氧苯基磺
醯氯製備) 偶合，產生為非對映異構物混合物 (1 : 1)
型式之標題化合物 (85 mg)。

^1H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ :

1.25 – 1.67 (6 H, m) ,

1.32 及 1.35 (9 H, 2 x s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (143)

- 2 . 1 8 - 2 . 4 8 (2 H , m) ,
 3 . 9 6 - 3 . 5 5 (6 H , m) ,
 3 . 8 3 及 3 . 8 6 (3 H , 2 x s) ,
 4 . 0 4 - 4 . 1 4 (1 H , m) ,
 5 . 0 5 - 5 . 1 7 (1 H , m) ,
 6 . 9 9 - 7 . 0 5 (2 H , m) ,
 7 . 1 9 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,
 7 . 5 1 - 7 . 7 9 (5 H , m) ,
 8 . 3 0 - 8 . 3 6 (1 H , m) 。

實例 5 8

N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基) - 苯磺醯胺 (5 8 c)

5 8 a . 4 - (4 - 溴 - 苯氧基) - 四氫吡喃

將 5 °C 下之 4 . 0 m L 偶氮二羧酸二乙酯於 2 0 m L 乾四氫呋喃中之混合物在 3 0 分鐘內加至 3 . 5 g 之 4 - 溴 - 苯酚 , 2 . 4 m L 之 4 - 羥基 - 四氫吡喃及 6 . 6 g 三苯基膦於 7 5 m L 四氫呋喃之經攪拌溶液 , 在室溫下持續攪拌 7 2 小時 , 在真空下將溶劑蒸發及殘餘物在矽膠 (乙酸乙酯) 上層析 , 產生 5 . 6 g 之白色固體之 4 - (4 - 溴 - 苯氧基) - 四氫吡喃 , M . p . 5 3 - 5 5 °C , E I - M S : 2 5 6 (M ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(144)

5 8 b . 4 - (四氫呋喃 - 4 - 基氧基) - 苯磺醯氯

在 - 7 8 °C 下將 7 . 5 m L 正丁基鋰 (1 . 6 N 於己烷中) 加至 2 . 8 g 之 4 - (4 - 溴 - 苯氧基) - 四氫吡喃於 7 5 m L 乾四氫呋喃中之溶液，在 - 7 8 °C 下攪拌 2 小時，反應混合物回升至 - 4 0 °C，在 1 5 分鐘內將 4 . 1 m L 磺醯氯於 7 5 m L 乾己烷中之溶液加入，在 - 3 0 °C 持續攪拌 1 小時，及隨後另在 5 °C 攪拌 1 小時，將混合物倒至冰上，以二乙醚萃取，及用水和鹽水清洗二乙醚萃取液，加以乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，藉由矽膠層析 (異己烷 / 乙酸乙酯 = 4 / 1) 純化殘餘物，產生 0 . 6 2 g 之無色油之 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基) - 苯磺醯氯。E I - M S : 2 7 6 (M⁺) 。

5 8 c . N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基) - 苯磺醯胺

將氯化氫於二乙醚中之 1 0 m L 飽和溶液逐滴加至 2 1 0 m g 之 3 0 a 於 1 5 m L 乾二氯甲烷中之混合物，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，在真空下移除溶劑。加入 2 0 m L 二氯甲烷及隨後在真空下移除之以除去微量混合物，重覆此程序兩次。殘餘物溶解於 1 5 m L 二氯甲烷，及將 0 . 7 m L 三乙胺和於 1 5 m L 乾二噁烷中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (145)

207 mg 之 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基) - 苯磺醯氯逐滴加入，在室溫下攪拌 48 小時後，在真空下將溶劑蒸發，將殘餘物再溶解於乙酸乙酯，用水及鹽水清洗，加以乾燥（硫酸鎂）及濃縮，經由矽膠層析（乙酸乙酯／甲醇 = 98／2，96／4，94／6，92／8 v／v）純化，產生 100 mg 之 58c。M.p. 127 - 129 °C，EI - MS：558 (M⁺)。

實例 59

N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3，2c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基甲基) - 苯磺醯胺 (59c)

59a . 4 - (4 - 溴 - 苄氧基) - 四氫吡喃

將 2.90 mL 之 4 - 羥基 - 四氫吡喃於 30 mL 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之混合物逐滴加至 5 °C 下 0.84 g 氫化鈉（95%，分散於礦物油中）於 30 mL 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之經攪拌懸浮液，所得澄清溶液回升至室溫，持續攪拌 24 小時，接著逐滴加入 5 °C 下於 50 mL 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之 9.40 g 之 4 - 溴 - 苄基溴，在室溫下攪拌 24 小時，混合物倒入水及以乙酸乙酯萃取，混合的萃取液用水及鹽水清洗，加以乾燥（硫酸鎂）及濃縮，殘餘物經由矽膠層析（異己烷／乙酸乙酯 = 9／1，8／2，7／3，6／4 v／v

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (146)

) 純化，產生 5 . 4 0 g 油狀之 4 - (4 - 溴 - 苄氧基) - 四氫吡喃。E I - M S : 2 7 0 (M ⁺) 。

5 9 b . 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基甲基) - 苯磺醯氯

此化合物係用述於 5 8 b 之程序從 0 . 6 8 g 之 4 - (4 - 溴 - 苄氧基) - 四氫吡喃，2 m L 正丁基鋰 (1 . 6 N 於己烷中) 及 0 . 8 1 m L 磺醯氯加以製得。產量：0 . 7 0 g (油狀) ，

¹ H N M R (D ₆ - D M S O) δ : =

1 . 4 1 (m , 2 H) ,

1 . 8 6 (m , 2 H) ,

3 . 3 2 (m , 2 H) ,

3 . 5 4 (m , 1 H) ,

3 . 7 9 (m , 2 H) ,

4 . 5 3 (s , 2 H) ,

7 . 3 0 (d , 2 H) ,

7 . 6 1 (d , 2 H) 。

5 9 c . N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基甲基) - 苯磺醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 2 1 8 m g 之 4 - (四氫吡喃 - 4 - 基氧基甲基) - 苯磺醯氯及 2 1 0 m g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (147)

(0 . 5 m m o l) 3 0 a 而加以製得。產量：1 0 0 m g , M . p . 1 2 4 - 1 2 8 ° C , (+) - F A B - M S : 5 7 3 (M H ⁺) 。

實例 6 0

N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯磺醯胺 (6 0 c)

6 0 a . (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯

在 5 ° C 下，將 4 . 7 g 苯酚及 3 5 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺之混合物逐滴加至 1 . 3 0 g 氫化鈉 (9 5 % , 分散於礦物油中) 於 1 5 m L N , N - 二甲基甲醯胺中之經攪拌懸浮液，在 5 ° C 下持續攪拌 2 小時，接著在 5 ° C 下逐滴加入 5 . 2 0 m L 之 2 - 溴乙基甲基醚 (工業級 , 9 0 %) ，混合物回升至室溫及持續攪拌 7 2 小時，混合物倒至水中及以二乙醚萃取，混合的萃取液用水及鹽水清洗，加以乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮，產生 5 . 9 0 g 油狀之 (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯。E I - M S : 1 5 9 (M ⁺) 。

6 0 b . 4 - (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯磺醯氨

將 (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯 (4 . 7 8 g) 溶解於 5 0 m L 氯仿中，所得溶液冷卻至 - 1 0 ° C ，逐滴加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (148)

氯磺酸 (4 m L) , 同時將溫度維持於 -10°C , 另外在 -10°C 下攪拌 1 小時 , 經由過濾單離沈澱之磺酸 , 用冷氯仿及冷異己烷清洗 (E I - M S : 232 (M^{+}) , M . p . $130-133^{\circ}\text{C}$) , 在 5°C 下將 139 m g 此酸溶解於 5 m L 二氯甲烷及加入 125 m g 五氯化磷 , 在 5°C 下攪拌 1 小時後 , 經由薄層層析知反應完全 , 真空下移除揮發性成分 , 4 - (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯磺醯氯之粗產物未進一步純即用於下一步驟。

60 c . N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯磺醯胺

此化合物係用述於 58 c 之程序從 0 . 6 m m o l 之 4 - (2 - 甲氧基 - 乙氧基) - 苯磺醯氯及 210 m g (0 . 5 m m o l) 30 a 而加以製備。產量 : 30 m g (白色晶體) , M . p . 210°C (分解) , E I - M S : 532 (M^{+}) 。

實例 61

N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯磺醯胺 (61 f)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (149)

6 1 a . 2 - 甲氧基甲基 - 環氧乙烷

將 8 . 1 m L 甲醇及 1 . 3 g 溴化四丁基銨溶解於 2 0 m L 之 1 0 N 氫氧化鈉，激烈攪拌及在內部溫度不超過 3 0 °C 下加入 1 5 . 7 m L 之 2 - 氯甲基 - 環氧乙烷。在室溫下持續攪拌 2 4 小時，接著以二乙醚萃取，將混合的有機萃取液乾燥（硫酸鎂）及移除溶劑，加以蒸餾，產生 1 4 . 0 g 液體狀之 2 - 甲氧基甲基 - 環氧乙烷，B . p . 2 0 - 2 5 °C / 1 2 T o r r （參考文獻：Davies, Alwyn G.; Hawari, Jalal A.-A.; Muggleton, Brenda; Tse, Man-Wing; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2; 35, 1981; 1132-1137: B.p. 35 °C / 20Torr）。

6 1 b . 1 , 3 - 二甲氧基 - 丙 - 2 - 醇

將 0 . 1 m L 三氟化硼加至 1 3 . 2 g 之 2 - 甲氧基甲基 - 環氧乙烷於 7 5 m L 甲醇中之經攪拌溶液，並在 5 °C 下攪拌，在室溫下持續攪拌 2 4 小時，接著移除溶劑，加以蒸餾，產生 7 . 0 g 液體狀之 1 , 3 - 二甲氧基 - 丙 - 2 - 醇。B.P. 75-80 °C / 12 Torr (reference: Gilchrist, Purves, J. Chem. Soc. 1925, 127, 2739, 2743: b.p. 69.5-70.5 / 15 Torr); (+)-FAB-MS:121 (MH⁺)。

6 1 c . 甲磺酸 2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙酯

在 5 °C 下，將 4 . 3 m L 甲磺醯氯逐滴加至 6 . 0 g 之 1 , 3 - 二甲氧基 - 丙 - 2 - 醇及 9 . 0 m L 三乙胺於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (150)

6 0 m L 二氯甲烷中之經攪拌溶液，在室溫下持續攪拌 7 2 小時，接著用水萃取之，將混合的有機萃取液乾燥（硫酸鈉）及濃縮，經由矽膠層析（異己烷／乙酸乙酯 = 9／1，8／2，7／3，6／4 v／v）純化殘餘物，產生 2 . 5 g 油狀之甲磺酸 2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙酯。E I - M S : 1 9 8 (M⁺)。

6 1 d . (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯
將 2 . 0 g 甲磺酸 2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙酯，1 . 4 g 苯酚及 2 . 8 g 粉狀碳酸鉀於 5 0 m L 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之經攪拌溶液在 9 0 °C 攪拌 2 4 小時，冷卻後，於室溫下加入水及用二乙醚萃取混合物，混合的二乙醚萃取液以氫氧化鈉水溶液（2 N）及水清洗，加以乾燥（硫酸鈉）及濃縮，粗產物（1 . 0 g）未進一步純化即用於下一步驟。E I - M S : 1 9 8 (M⁺)。

6 1 e . 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯磺醯氯

將 (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯 (1 . 0 g) 溶解於 1 0 m L 氯仿及將所得溶液冷卻至 - 3 0 °C，逐滴加入氯磺酸（1 m L）同時將混合物之溫度維持低於 - 2 0 °C，分別在 - 2 0 °C 攪拌 1 小時，在 5 °C 攪拌 1 小時及在室溫下攪拌 3 0 分鐘，混合物倒至冰上，用冷水清洗有機層，加以乾燥（硫酸鎂）及濃縮，產生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (151)

0 . 8 g 油狀之 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯磺醯氯 , E I - M S : 2 9 4 (M ⁺) 。

6 1 f . N - [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯磺醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 0 . 7 5 m m o l 之 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基甲基 - 乙氧基) - 苯磺醯氯及 2 1 0 m g (0 . 5 m m o l) 之 3 0 a 而加以製備。產量 : 1 2 0 m g (油狀) , E I - M S : 5 7 6 (M ⁺) 。

實例 6 2

辛烷 - 1 - 磺酸 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 0 . 1 5 m L 辛烷磺醯氯及 2 1 0 m g 之 3 0 a 而加以製備。產量 : 1 5 0 m g , M . p . 1 0 1 - 1 1 2 ° C , (+) - F A B - M S : 4 9 5 (M ⁺) 。

實例 6 3

7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 磺酸 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (152)

1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 鹽胺 (63 g)

63 a . 異喹啉 - 7 - 醇

將胺基乙醛二甲基乙縮醛 (79 g) 加至 106 g 之 3 - 苄氧基 - 苯甲醛於 1100 mL 甲苯中之溶液，用 Dean-Stark 捕捉管 (trap) 回流該混合物 6 小時，隨後冷卻至 5 °C，在氮環境下，使混合物溫度保持低於 10 °C 下，分批加入酸酐 (212 mL) 及三氟化硼醚鹽 (185 mL)，在室溫下攪拌 5 天後，經由過濾分離沈澱物質，以二乙醚清洗及溶解於 750 mL 水中，藉由加入濃氨水將 pH 調整至 9，經由過濾分離沈澱產物，接著以二乙醚清洗及在真空下乾燥。產量：53.2 g；M. p. 210 - 218 °C；EI - MS：145 (M⁺)。

63 b . 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 異喹啉 - 7 - 醇 (氫乙酸鹽)

將 53.2 g 之異喹啉 - 7 - 醇溶解於 100 mL 冰乙酸，及用預氫化二氧化鉑 (3.5 g) 作為觸媒在室溫下氫化 48 小時，過濾接著濃縮，加入丙酮，產生澄清溶液，加入二乙醚，則沈澱出純的 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 異喹啉 - 7 - 醇 - 氫化乙酯。產量：44.9 g；M. p. 179 - 182 °C；EI - MS：149 (M⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (153)

6 3 c . 7 - 羥基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯

在 5 °C 下，將 1 7 . 1 g 二碳酸二第三丁酯於 1 7 0 m L 二氯甲烷之混合物逐滴加至 1 6 . 4 g 之 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 異喹啉 - 7 - 醇 - 氫化乙酯及 3 2 . 6 m L 三乙胺於 1 6 4 m L 二氯甲烷之經攪拌懸浮液，在 5 °C 下持續攪拌 1 小時，接著蒸發揮發物質。殘餘於再溶解於乙酸乙酯，及此溶液分批以乙酸水溶液 (1 N)，飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗，及加以乾燥 (硫酸鎂)，在真空下移除溶劑，產生固體狀之純的 7 - 羥基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯。產量：1 7 . 5 g；M . p . 1 4 0 - 1 4 2 . 5 °C；E I - M S：2 4 9 (M⁺)。

6 3 d . 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯

5 °C 下，將甲基碘 (0 . 9 4 m L) 加至 2 . 5 g 之 7 - 羥基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯及 2 . 8 g 粉狀碳酸鉀於 2 5 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺中之經攪拌混合物，在室溫下持續攪拌 2 4 小時，加入水及以乙酸乙酯萃取混合物，混合的有機萃取液以水及鹽水清洗，加以乾燥 (硫酸鎂) 及在真空下移除溶劑，粗產物 (2 . 7 g；油狀) 未進一步純化即用於下一步驟。E I - M S：2 6 3 (M⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (154)

6 3 e . 7 - 甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 異喹啉

在 5 °C 下，將 5 0 m L 之氯化氫於二乙醚中之飽和溶液逐滴加至 2 . 3 g 之 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯於 5 0 m L 二乙醚中之混合物，反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，經由過濾分離沈澱產物（鹽酸鹽），以二乙醚清洗及在真空下乾燥。產量：1 . 5 g (7 . 5 m m o l) ; M . p . 2 1 5 - 2 1 8 °C ; E I - M S : 1 6 3 (M ⁺) 。

6 3 f . 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 磺醯氯

在 - 4 0 °C 下，將 1 . 0 g 之 7 - 甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 異喹啉鹽酸鹽及 2 . 1 m L 三乙胺於 2 5 m L 氯仿中之混合物加至 0 . 4 1 m L 磺醯氯於 1 0 m L 氯仿中之經攪拌且預冷卻之溶液（ - 4 0 °C ），在 - 3 0 °C 持續攪拌 1 小時及另在 5 °C 持續攪拌 1 小時，混合物倒於冰上，有機層以冷水萃取之，加以乾燥（硫酸鎂）及濃縮，殘餘物再溶解於二乙醚中及在矽膠（異己烷 / 乙酸乙酯 = 8 / 2 v / v ）上層析，產生 0 . 6 2 g 油狀之 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 磺醯氯。E I - M S : 2 6 1 (M ⁺) 。

6 3 g . 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (155)

— 磺酸 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 2 0 0 m g 之 7 - 甲氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 磺醯氯及 2 1 0 m g 之 3 0 a 而加以製備。產量：1 1 0 m g ; M . p . 1 7 5 - 1 7 6 °C , (+) - F A B - M S : 5 4 4 (M ⁺) 。

實例 6 4

2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺 (6 4 g)

6 4 a . 2 - (苄亞胺基 - 甲基) - 苯酚

用 Dean-Stark 捕捉管在甲苯中回流 5 . 0 m L 之 2 - 羥基 - 苯甲醛 , 6 . 3 m L 苄胺及 0 . 0 5 g 對 - 甲苯磺酸之混合物 2 小時 , 以除去釋出之水 , 在真空下移除揮發物質 , 產生 1 0 . 1 g 之粗產物 2 - (苄亞胺基 - 甲基) - 苯酚。

6 4 b . 2 - (苄胺基 - 甲基) - 苯酚

在氮環境下 , 將硼氫化鈉 (0 . 2 g) 小部分小部分地加至 3 m L 乾 2 - 丙醇中 , 在此混合物逐滴加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (156)

1 . 0 g 之 2 - (苄胺基 - 甲基) - 苯酚於 3 m L 之 2 - 丙醇中之溶液，完全加入後，繼續攪拌 1 小時，然後加水以分解過多硼氫化鈉，在真空下移除揮發物質，殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，以水清洗，加以乾燥（硫酸鎂）及濃縮，產生 0 . 9 g 油狀之 2 - (苄胺基 - 甲基) - 苯酚，E I - M S : 2 1 3 (M ⁺) 。

6 4 c . 4 - 苄基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮

將 1 9 . 0 g 之 2 - (苄胺基 - 甲基) - 苯酚及 7 5 m L 甲苯之混合物冷卻至 0 °C，緩慢地將氯乙醯氯（7 . 8 m L）於 7 5 m L 甲苯中之溶液加入並同時攪拌，繼續攪拌 1 6 小時，加入乾 N，N - 二甲基甲醯胺（6 0 m L）及將溶液冷卻至 0 °C，在氮環境下將 3 . 4 g 之氫化鈉（9 5 %，分散於礦物油中）小部分小部分地加入，混合物在室溫下攪拌 2 小時，加入水及水層以乙酸乙酯萃取，將混合的有機層乾燥（硫酸鎂）及在真空下移除溶劑，產生 1 2 . 4 g 之 4 - 苄基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮 . M . p . 9 5 - 9 7 °C，E I - M S : 2 5 3 (M ⁺) 。

6 4 d . 4 - 苄基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草

將 2 . 5 g 之 4 - 苄基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (157)

[1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮於 5 0 m L 四氫呋喃中之溶液逐滴加至 1 . 1 4 g 氫化鋁鋰於 5 0 m L 四氫呋喃中之懸浮液，混合物回流 5 小時，然後冷卻至室溫，加入 2 . 2 m L 飽和氯化鈉溶液以使過多氫化鋁鋰分解，經由過濾移除沈澱固體，濃縮濾液，產生 2 . 2 g 油狀之純的 4 - 苄基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草。E I - M S : 2 3 9 (M ⁺) 。

6 4 e . 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 [f] [1 , 4] 氧氮雜草

將 1 0 . 2 g 之 4 - 苄基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草溶解於 1 0 0 m L 乙醇，及用鉑 (1 0 % 載於碳上) 為觸媒在室溫下氫化 5 小時，過濾接著在真空下移除溶劑，產生 6 . 1 g 油狀之 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 [f] [1 , 4] 氧氮雜草。E I - M S : 1 4 9 (M ⁺) 。

6 4 f . 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯氯

此化合物係用述於 6 3 f 之程序從 1 . 5 g 之 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 [f] [1 , 4] 氧氮雜草，0 . 8 1 m L 磺醯氯及 1 . 8 m L 乙基二異丙胺而加以製備。產量 : 0 . 3 g (油狀) ， E I - M S : 2 4 7 (M ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (158)

6 4 g . 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 2 0 0 m g 之 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯氯及 2 1 0 m g 之 3 0 a 而加以製備。產量：8 0 m g (油狀) , (+) - F A B - M S : 5 3 0 (M H ⁺) 。

實例 6 5

7 - 甲氧基 - 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺 (6 5 g)

6 5 a . 2 - (苄亞胺基 - 甲基) - 4 - 甲氧基 - 苯酚

此化合物係用述於 6 4 a 之程序從 2 . 7 g 之 2 - 羥基 - 5 - 甲氧基 - 苯甲醛 , 2 . 3 m L 苄胺及 0 . 0 3 g 之對 - 甲苯磺酸而加以製備。產量：4 . 3 g (油狀) 。

6 5 b . 2 - (苄胺基 - 甲基) - 4 - 甲氧基 - 苯酚

此化合物係用述於 6 4 b 之程序從 1 . 0 g 之 2 - (苄胺基 - 甲基) - 4 - 甲氧基 - 苯酚及 0 . 1 8 g 硼氫化鈉而加以製備。產量：1 . 0 g (油狀) , E I - M S :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (159)

2 4 3 (M⁺) 。

6 5 c . 4 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮

將 2 . 4 3 g 之 2 - (苄胺基 - 甲基) - 4 - 甲氧基 - 苯酚及 2 0 m L 甲苯之混合物冷卻至 5 ℃ , 將氯乙醯氯 (0 . 8 8 m L) 於 5 m L 甲苯中溶液緩慢加入並同時加以攪拌 , 在室溫下繼續攪拌 2 小時加入乾四氫呋喃 (2 5 m L) , 及在氮環境下將 3 . 4 g 氫化鈉 (分散於礦物油) 小部分小部分地加入 , 混合物在室溫下攪拌 2 4 小時 , 加入水及以乙酸乙酯萃取水層 , 將混合的有機萃取液乾燥 (硫酸鈉) 及在真空下移除溶劑 , 產生 2 . 0 g 油狀之 4 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮。E I - M S : 2 8 3 (M⁺) 。

6 5 d . 4 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草

此化合物係用述於 6 4 d 之程序從 5 . 7 g 之 4 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 3 - 酮及 2 . 3 g 氫化鋁鋰而加以製備。產量 : 6 . 1 g (油狀) , E I - M S : 2 6 9 (M⁺) 。

6 5 e . 7 - 甲氧基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (160)

此化合物係用述於 6 4 e 之程序從 4 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 4 , 5 - 二氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草及 1 . 0 g 鉑 (1 0 % 載於碳上) 作為觸媒而加以製備。產量 : 2 . 7 g ; M . p . 9 6 - 9 7 °C , E I - M S : 1 7 9 (M +) 。

6 5 f . 7 - 甲氧基 - 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯氨

此化合物係用述於 6 3 f 之程序從 1 . 4 g 之 7 - 甲氧基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 , 0 . 9 1 m L 磺醯氨及 4 . 7 m L 三乙胺而加以製備。產量 : 0 . 2 3 g (油狀) , E I - M S : 2 7 7 (M +) 。

6 5 g . 7 - 甲氧基 - 2 , 3 - 二氫 - 5 H - 苯並 [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯 [1 - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 - (4 - 甲基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 醯胺

此化合物係用述於 5 8 c 之程序從 2 1 0 m g 之 7 - 甲氧基 - 2 , 3 - 二氫 - 5 H [f] [1 , 4] 氧氮雜草 - 4 - 磺醯氨及 2 1 0 m g 之 3 0 a 而加以製備。產量 : 7 0 m g (油狀) , (+) - F A B - M S : 5 6 0 (M H +) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (161)

實例 6 6

(3 S) - 4 - [[1 (1 - - 胺基 - 6 - 異噻啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌啶基) 乙基] 胺基] - 3 - [[4 - (3 , 5 - 二甲基異噁唑基) 磺醯基] 胺基] - 4 - 酮基 - 丁酸 1 , 1 - 二甲基乙酯鹽酸鹽

使用述於 5 c 之程序，使 1 0 0 m g 之 5 a 去保護及與 9 6 m g 之 (2 S) - 2 - [[4 - (3 , 5 - 二甲基異噁唑基) 磺醯基] 胺基] 丁二酸 4 - (1 , 1 - 二甲基乙基) 酯 (用述於 5 b 之程序從 A s p (O t B u) - O H 及 3 , 5 - 二甲基異噁唑基 - 4 - 磺醯氯而加以製備) 偶合，產生為非對映異構物混合物型式 (1 : 1) 之標題化合物 (6 6 m g) 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 1 5 - 1 . 6 8 (6 H , m) ,

1 . 4 0 (9 H , s) ,

2 . 2 0 - 2 . 6 2 (2 H , m) ,

2 . 3 1 (3 H , s) ,

2 . 3 3 及 2 . 3 7 (3 H , 2 x s) ,

2 . 9 6 - 3 . 5 6 (6 H , m) ,

4 . 1 0 - 4 . 1 4 (1 H , m) ,

5 . 0 4 - 5 . 1 4 (1 H , m) ,

7 . 1 6 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,

7 . 5 3 - 7 . 7 8 (3 H , m) ,

8 . 3 2 - 8 . 3 8 (1 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (162)

實例 6 7

(2 S) - N ' - [[1 (1 - - 胺基 - 6 - 異 噁 啉 基)
 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (1 - 哌 啶 基) 乙基] - 2 - [
 [(4 - 甲 氧 基 - 2 , 3 , 6 - 三 甲 苯 基) 磺 醯 基] 胺 基
] - 丁 二 醯 胺 鹽 酸 鹽

使用述於 5 c 之程序，使 1 0 0 m g 之 5 a 去保護及
 與 1 0 5 m g 之 (2 S) - 4 - 胺基 - 2 - [[(4 - 甲
 氧基 - 2 , 3 , 6 - 二 甲 苯 基) 磺 醯 基] 胺 基] - 4 - 酮
 丁 酸 (用 述 於 5 b 之 程 序 從 A s p - O H 及 4 - 甲 氧 基 -
 2 , 3 , 6 - 二 甲 基 磺 醯 氯 (M t r - 氯 化 物) 而 加 以 製
 備) 偶 合 ， 產 生 為 非 對 映 異 構 物 混 合 物 型 式 (1 : 1) 之
 標 題 化 合 物 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 2 0 - 1 . 6 8 (6 H , m) ,

2 . 1 5 及 2 . 1 6 (3 H , 2 x s) ,

2 . 2 7 - 2 . 5 8 (2 H , m) ,

2 . 5 7 (3 H , s) ,

2 . 6 4 (3 H , s) ,

2 . 9 3 - 3 . 5 7 (6 H , m) ,

3 . 8 3 及 3 . 8 7 (3 H , 2 x s) ,

3 . 9 8 - 4 . 0 9 (1 H , m) ,

5 . 0 7 - 5 . 1 9 (1 H , m) ,

6 . 7 5 及 6 . 7 6 (1 H , 2 x s) ,

(請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁)

訂

五、發明說明 (163)

7 . 2 2 - 7 . 2 7 (1 H , m) ,

7 . 5 5 - 7 . 7 9 (3 H , m) ,

8 . 3 3 - 8 . 3 8 (1 H , m) 。

實例 6 8

(3 S) - 4 - [[1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (4 - 嗎啉基) 乙基] 胺基] - 3 - [[(4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基) 磺醯基] 胺基] - 4 - 酮基 - 丁酸 1 , 1 - 二甲基乙酯鹽酸鹽

根據述於 5 a 之程序，將 0 . 2 3 g 之胺基酸 1 i 去保護及隨後與嗎啉偶合，產生 [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (4 - 嗎啉基) 乙基胺基甲酸 1 , 1 - 二甲基乙酯。用述於 5 c 之程序，使 9 0 m g 之 [1 - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - 2 - 酮基 - 2 - (4 - 嗎啉基) 乙基胺基甲酸 1 , 1 - 二甲基乙酯去保護及與 9 6 m g 之 (2 S) - 2 - [[(4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基) 磺醯基] 胺基] 丁二酸 4 - (1 , 1 - 二甲基乙基) 酯 (用述於 5 b 之程序，從 A s p (O t B u) - O H 及 (4 - 甲氧基 - 2 , 3 , 6 - 三甲苯基) 磺醯氯而加以製備) 偶合，產生為非對映異構物混合物型式 (1 : 1) 之標題化合物。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

1 . 2 9 及 1 . 3 3 (9 H , 2 x s) ,

2 . 1 2 及 2 . 1 3 (3 H , 2 x s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (164)

2 . 1 9 - 2 . 4 7 (2 H , m) ,
 2 . 5 2 及 2 . 5 3 (3 H , 2 x s) ,
 2 . 6 2 (3 H , s) ,
 2 . 9 5 - 3 . 6 5 (1 0 H , m) ,
 3 . 8 1 及 3 . 8 6 (3 H , 2 x s) ,
 3 . 9 5 - 4 . 0 8 (1 H , m) ,
 5 . 0 3 - 5 . 1 8 (1 H , m) ,
 6 . 7 3 及 6 . 7 5 (1 H , 2 x s) ,
 7 . 1 8 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,
 7 . 5 3 - 7 . 7 8 (3 H , m) ,
 8 . 3 1 - 8 . 3 8 (1 H , m) 。

實例 6 9

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [(1 - 酮基 - 2 - 丙基戊基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

將化合物 3 0 a (5 3 m g) 溶解於 1 . 5 m L 二氯甲烷及加入三氟乙酸，在室溫下攪拌 1 . 5 小時，將反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發，殘餘物溶解於 2 m L 二氯甲烷及 0 . 0 5 3 m L 三乙胺，在 0 °C 下冷卻及加入 2 - 丙基戊醯氯，在室溫下攪拌 1 . 5 小時，加入二氯甲烷及水，將有機層分離出，及加以乾燥 (硫酸鎂) 和濃縮，經由在矽膠 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 5 : 5 (v / v)) 層析而加以純化，產生自由鹼。用 1 當量鹽酸處理此自由鹼及加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (165)

以冷凍乾燥，產生化合物 6 9 (2 2 m g) 。

^1H N M R 4 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

0 . 6 1 - 1 . 7 4 (2 2 H , m) ,

2 . 1 8 - 2 . 2 7 (1 H , m) ,

2 . 5 9 - 2 . 7 0 (1 H , m) ,

2 . 9 9 - 3 . 1 0 (1 H , m) ,

3 . 2 5 - 3 . 4 9 (2 H , m) ,

3 . 9 9 - 4 . 1 6 (1 H , m) ,

4 . 4 1 - 4 . 5 1 (1 H , m) ,

5 . 2 2 - 5 . 3 5 (1 H , m) ,

7 . 3 7 - 7 . 4 2 (1 H , m) ,

7 . 5 8 - 7 . 6 1 (2 H , m) 。

實例 7 0

1 - [3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [(3 - (4 - 氯苯基) - 1 - 酮丙基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - 甲基哌啶鹽酸鹽

將化合物 3 0 a (6 0 m g) 溶解於 1 . 5 m L 二氯甲烷及加入 1 . 5 m L 三氟乙酸，在室溫下攪拌 1 . 5 小時後，將反應混合物濃縮及與甲苯共蒸發，殘餘物溶解於 2 m L 二氯甲烷及使用 N , N - 二丙基乙胺調整至 p H 8，將此溶液加至一活性酯溶液中，該活性酯溶液係經由將 2 9 m g 之 3 - (4 - 氯苯基) 丙酸，2 1 m g 羥基苯並三唑及 3 3 m g 二環己基碳化二亞胺溶解於 2 . 5 m L 二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (166)

氯甲烷，以及在室溫下攪拌 1 5 分鐘而製得。在加入活性酯溶液後，使用 N，N - 二異丙基胺將反應混合物之 pH 調整至 8，及在室溫下攪拌 1 6 小時，將反應混合物過濾，加入水，及將有機層分離出，水層以二氯甲烷萃取，將混合的水層乾燥（硫酸鎂）及濃縮，在矽膠（二氯甲烷：甲醇 = 9：1（v / v））層析純化，產生自由鹼，此自由鹼以 1 當量鹽酸處理及冷凍乾燥，產生標的化合物（6 6 m g）。

^1H NMR 4 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

0 . 8 8 及 0 . 9 2 (3 H , 2 x d , J = 6 H z) ,

0 . 7 4 - 1 . 7 2 (5 H , m) ,

2 . 5 4 - 3 . 4 4 (8 H , m) ,

3 . 8 1 - 3 . 9 2 (1 H , m) ,

4 . 3 9 - 4 . 4 6 (1 H , m) ,

5 . 1 7 - 5 . 2 3 (1 H , m) ,

6 . 9 9 - 7 . 4 5 (7 H , m) ,

7 . 8 2 (1 H , b r . s) ,

8 . 3 6 (2 H , b r . s) 。

實例 7 1

固相合成式 (I b) 化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， $R^1 Y = R^1 S O_2$ ， $R^3 = H$ （表 7 1）

7 1 a . 3 - [4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基] - 2 - [N - 第三丁氧羰基] 胺基丙酸甲酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (167)

將 9 . 3 g 化合物 3 h 與乾甲醇共蒸發兩次及隨後溶解於 3 0 0 m L 之甲醇／三乙胺 (9 : 1 v / v) , 加入 7 . 5 g 碳酸二第三丁酯, 反應混合物在室溫下攪拌 2 小時, 另外三份 1 . 5 g 碳酸二第三丁酯在下 5 小時內加入。將反應混合物蒸發及與甲醇共蒸發兩次, 用於二氯甲烷 (包含 2 體積 % 三乙胺) 中甲醇梯度 (0 → 8 %) 之矽膠層析純化殘餘物, 產生 6 . 9 g 之 7 1 a 。

^1H NMR 2 0 0 M H z (CD_3OD) δ :

1 . 4 1 (9 H , s) ,

3 . 3 4 (2 H , d d) ,

3 . 7 5 (3 H , s) ,

4 . 4 6 (1 H , d d) ,

7 . 0 7 (1 H , d) ,

7 . 2 9 (1 H , s) ,

7 . 6 7 (1 H , d) 。

7 1 b . 3 - [4 - (乙醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基] - 2 - [N - 第三丁氧羰基] 胺基丙酸甲酯

將 6 . 9 g 之 7 1 a 溶解於 6 7 m L 吡啶及加入 1 . 8 m L 乙酸酐, 在室溫下攪拌 2 小時後, 另加入 1 . 8 m L 乙酸酐, 溶液在室溫下攪拌整夜, 將吡啶蒸發, 粗產物與甲苯共蒸發三次, 殘餘物在矽膠管柱 (乙酸乙酯 / 甲醇 9 8 : 2) 層析, 產生 5 . 7 g 之 7 1 b 。

^1H NMR 4 0 0 M H z (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (168)

- 1 . 4 5 (9 H , s) ,
 2 . 3 2 (3 H , s) ,
 3 . 4 5 (2 H , d d) ,
 3 . 8 0 (3 H , s) ,
 4 . 6 8 (1 H , d d) ,
 7 . 1 8 (1 H , s) ,
 7 . 5 2 (1 H , d) ,
 8 . 1 1 (1 H , d) 。

7 1 c . 3 - [4 - (乙 醯 胺 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡
 啶 - 2 - 基] - 2 - [N - 第三丁氧羰基] 胺基丙酸

5 . 7 g 之 7 1 b 溶解於 9 0 m L 之二噁烷 / 水 (1
 : 1 v / v) 及加入 2 N 之 N a O H 至 p H 1 2 , 在皂
 化期間, 持續調整 p H 以維持 p H 為 1 2 , 2 小時薄層層
 析 (二氯甲烷 / 甲醇 9 : 1 v / v , 包含 0 . 5 % 三乙
 胺) 後, 顯示完全轉變成酸, 溶液以乙酸中和及將所得混
 合物濃縮至小體積, 以乙酸將溶液酸化至 p H 4 及以乙酸
 乙酯萃取, 在兩層間出現之固體 (鈉鹽) 以過濾收集, 將
 該鹽加至二氯甲烷 / 水混合物, 及加入乙酸至 p H 4 , 在
 兩層間再次出現一固體 (自由酸) , 過濾之, 產生

4 . 0 g 之自由酸 7 1 c 。

^1H N M R 2 0 0 M H z (C D ₃ O D) δ :

- 1 . 4 0 (9 H , s) ,
 2 . 2 8 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (169)

3 . 4 3 (2 H , d d) ,

4 . 4 4 (1 H , d d) ,

7 . 3 4 (1 H , s) ,

7 . 7 9 (1 H , d) ,

8 . 1 3 (1 H , d) 。

7 1 d . 開氏 (Kaiser) 脲樹脂與酸 7 1 c 之衍生物

2 . 0 g 之 7 1 c 與乾 N , N - 二甲基甲醯胺共蒸發兩，及隨後溶解於 5 0 m L 之二氯甲烷 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) ，加入 0 . 8 8 g 之 N - 羥基苯並三唑，及將所得溶液加至 3 . 5 g 開氏脲樹脂 (0 . 4 m m o l / g) ，在加入 1 . 0 m L 二異丙基碳化二亞胺後，在室溫下搖動懸浮液整夜，將樹脂過濾出及以二氯甲烷 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) 和 N , N - 二甲基甲醯胺清洗，交替用 2 - 丙醇及二氯甲烷 (各三次) 進行進一步清洗。經由用 3 5 m L 乙酸酐 / N , N - 二異丙基乙胺 / N , N - 二甲基甲醯胺 (3 : 1 : 1 2 v / v / v) 在室溫下處理該樹脂 3 0 分鐘，將未反應脲官能基封端，將樹脂過濾出及以 N , N - 二甲基甲醯胺，2 - 丙醇及二氯甲烷 (各三次) 清洗，在真空下乾燥樹脂，產生 4 . 2 g 之 7 1 d 。

7 1 e . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - 2 - [[(4 - 氯苯基) 磺醯基] 胺基] - N - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (170)

2 - (3 - 氟 苯 基) 乙 基)] - 丙 醯 胺

(式 (I b) 化 合 物 , 其 中 $n = 0$, $X = S$, $R^1 Y = 4 -$
氯 苯 基 磺 醯 基 , $R^3 = H$, $R^7 = 3 - 氟 苯 基 乙 基$, $R^8 =$
H

用 2 5 m L 之 於 二 氯 甲 烷 中 2 5 體 積 % 三 氟 乙 酸 在 室
溫 下 處 理 5 0 m g (2 0 μ m o l) 之 7 1 d 3 0 分 鐘
 , 將 樹 脂 過 濾 出 , 及 用 二 氯 甲 烷 , 2 - 丙 醇 及 二 氯 甲 烷 清
洗 , 樹 脂 用 包 含 8 0 μ m o l N , N - 二 異 丙 基 乙 胺 之
1 m L 二 氯 甲 烷 / N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (3 : 2 v /
v) 清 洗 三 次 , 並 立 即 與 於 1 m L 二 氯 甲 烷 / N , N - 二
甲 基 甲 醯 胺 (3 : 2 v / v) (其 包 含 8 0 μ m o l
N , N - 二 異 丙 基 乙 胺) 中 之 8 0 μ m o l 對 - 氯 苯 磺 醯
氯 反 應 , 在 室 溫 下 搖 動 樹 脂 4 5 分 鐘 , 將 樹 脂 過 濾 出 , 及
以 二 氯 甲 烷 / N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (3 : 2 v / v)
清 洗 , 接 著 用 二 氯 甲 烷 , 2 - 丙 醇 及 二 氯 甲 烷 清 洗 , 茆 滿
三 酮 測 試 顯 示 完 全 轉 變 成 胺 。 將 樹 脂 懸 浮 於 3 - 氟 苯 乙 基
胺 於 經 蒸 餾 四 氫 呋 喃 中 之 1 m L 的 0 . 5 M 溶 液 , 在 室 溫
下 搖 動 1 6 小 時 , 將 樹 脂 過 濾 出 及 以 四 氫 呋 喃 及 甲 醇 清 洗
 , 收 集 濾 液 及 濃 縮 至 乾 的 狀 態 , 殘 餘 物 溶 解 於 1 m L 之 乙
二 胺 / 乙 醇 (1 : 1 v / v) 及 在 室 溫 下 搖 動 1 6 小 時
 , 將 反 應 混 合 物 蒸 發 至 乾 的 狀 態 , 溶 解 於 甲 醇 水 (1 : 1
v / v) , 及 加 至 DOWEX-NH₄⁺管 柱 (4 . 5 m L) 以 除 去
過 多 的 胺 , 用 甲 醇 水 (1 : 1 v / v) 洗 提 管 柱 , 將
U V 正 的 部 分 加 至 一 起 及 蒸 發 至 乾 的 狀 態 , 產 生 9 . 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (171)

m g 之 7 1 e 。

表 7 1

固相合成式 (I b) 之化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， R^1
 $Y = R^1 S O_2$ ， $R^3 = H$

用述於 7 1 e 之程序，將對應至表 7 1 內 R^1 之磺醯氯
 ($R^1 S O_2 C 1$) 偶合至經衍生樹脂 7 1 d，所得樹脂之
 5 0 m g 部分用示於表 7 1 中結構 $N H R^7 R^8$ 之胺處理，
 每個樣品的製備係如 7 1 e 所述般進行。

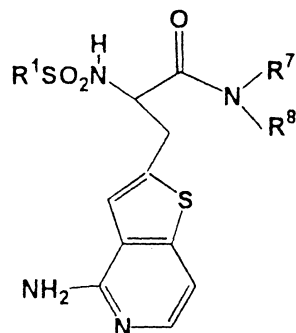
藉由在 Supelcosil LC-18-DB 管柱之反相液體層析及在
 下列條件下鑑定所有的化合物：流量：1 . 0 m l /
 m i n；緩衝劑 A：水，緩衝劑 B：乙腈 / 水 (9：1
 v / v)，緩衝劑 C：0 . 5 M 磷酸鹽緩衝劑 p H =
 2 . 1；梯度 1：0 → 3 0 m i n，6 5 % A - 1 5 % B
 - 2 0 % C → 2 5 % A - 5 5 % B - 2 0 % C。U V - 檢
 測在 2 1 0 n m，停留時間 (m i n) 示於表 7 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (172)

表 7 1 : 實例 7 1 化合物之 R P - H P L C 停留時間



R^1SO_2 R^7NR^8					
	30.6	23.0	26.7	23.1	28.9
	29.9	23.9	26.6	22.4	28.3
	30.4	24.3	27.1	24.2	29.0
	29.2	23.9	26.2	22.8	28.0
	32.2		28.9	24.4	30.5
	26.6	19.1	22.8	18.0	24.7
	13.6	6.3	8.5	3.5	11.8
	33.8	28.1	30.7	27.3	32.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (173)

實例 7 2

固相合成式 (I b) 化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， $R^1 Y = R^1 C(O)$ ， $R^3 = H$ (表 7 2)

7 2 a . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) - N - [甲基] - N - [苯甲基]) - 2 - [[(2 - 吡啶基) - 羰基] 胺基] - 丙醯胺 (式 (I b) 化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， $R^1 Y = 2 - 吡啶羧基$ ， $R^3 = H$ ， $R^7 = 苄基$ ， $R^8 = 甲基$)

在室溫下，用 2 m L 之 2 5 體積 % 三氟乙酸於二氯甲烷中處理 5 0 m g (2 0 μ m o l) 之 7 1 d，將樹脂過濾出及用二氯甲烷，2 - 丙醇及二氯甲烷清洗。樹脂用包含 8 0 μ m o l N，N - 二異丙基乙胺之 1 m L 二氯甲烷 / N，N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) 清洗三次，及立即與於包含 8 0 μ m o l N，N - 二異丙基乙胺及 8 0 μ m o l 之 O - (苯並三唑 - 1 - 基)) - 1，1，3，3 - 四甲基銻四氟化硼之 1 m L 二氯甲烷 / N，N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) 中之 8 0 μ m o l 2 - 吡啶羧酸反應，在室溫下搖動懸浮液 4 5 分鐘，將樹脂過濾出及以二氯甲烷 / N，N - 二甲基甲醯胺 (3 : 2 v / v) 清洗，接著以二氯甲烷，2 - 丙醇及 / 二氯甲烷清洗，茚滿三酮測試顯示完全轉變成胺。

樹脂懸浮於甲基苄胺於經蒸餾四氫呋喃中之 1 m L 的 0 . 5 M 溶液，及在室溫下搖動 1 6 小時，將樹脂過濾出及以四氫呋喃和甲醇清洗，收集濾液及濃縮至乾的狀態，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (174)

樣品的進一步處理係如 7 1 e 所述般進行，產生 8 . 0 m g 之化合物 7 2 a 。

表 7 2

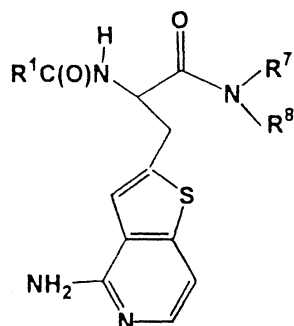
固相合成式 (I b) 之化合物，其中 $n = 0$ ， $X = S$ ， $R^1 Y = R^1 C (O)$ ， $R^3 = H$

用述於實例 7 2 a 之程序，使對應於表 7 2 中 R^1 之羧酸 ($R^1 C (O) O H$) 偶合至經衍生樹脂 7 1 d，所得樹脂之 5 0 m g 部分用示於表 7 2 中結構 $N H R^7 R^8$ 之胺處理，每個樣品之製備係如 7 1 e 所述般進行。

藉由反相液體層析及使用述於化合物 7 1 f 之條件鑑定所有的化合物。停留時間 (m i n) 示於表 7 2，以標準梯度 1 進行，標記上星號 (*) 者係用下列梯度後所測定的： $0 \rightarrow 30 \text{ min}$ 75 % A - 5 % B - 20 % C $\rightarrow$ 35 % A - 45 % B - 20 % C。

五、發明說明 (175)

表 7 2 : 實例 7 2 化合物之 R P - H P L C 停留時間



$R^1C(O)$ R^7NR^8						
	21.0	31.9	23.4	28.3/29.0	24.6	16.6
	22.4	32.0	23.0	28.6/29.5	24.7	17.1
	22.9	31.8	24.2	28.9/29.7		18.3
	22.3	30.8	23.4	28.5/29.6		18.9
			24.3	30.2/31.2	25.9	19.3
	17.3	28.3	18.7	24.1/25.3	20.7	12.4
	14.3 *	22.7 *	15.9 *	20.5/21.3 *	18.4 *	10.7 *
	27.9	36.9	28.2	33.6/34.6	30.3	24.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (176)

實例 7 3

N - (羧甲基) - D - 環己基丙胺鹽基 - N - [(4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - (N - 環戊基 - 甘胺) 鹽胺 (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - A t p) (7 3 j)

7 3 a . N - [2 - (疊氮甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基] 苯鹽胺

些微修改述於 J. Org. Chem. 58, 5886 (1993)之實驗程序。將甲苯加至 1 . 0 g 之 N - [2 - (羥甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基] 苯鹽胺 (3 e) , 及在減壓下蒸發以除去微量水分。將 5 m L 甲苯及 5 m L 二噁烷加至殘餘物中, 溶液在 0 °C 下冷卻及加入 1 . 1 4 m L 二苯基磷鹽疊氮 (D D P A) 及 1 , 8 - 二氮雜雙環 (5 . 4 . 0) 十一碳 - 7 - 烯 (D B U) , 在室溫下攪拌此懸浮液 6 8 小時後, 反應未完全。另加入 0 . 3 8 m L D P P A 及 0 . 2 7 m L D B U , 2 4 小時後, 將反應混合物倒至水 (p H 7) 及以乙酸乙酯萃取, 將有機層乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮, 在矽膠 (甲苯 / 乙酸乙酯 : 3 / 1 (v / v)) 純化, 產生 0 . 9 8 g 疊氮化物。

¹ H N M R 2 0 0 M H z (C D C l ₃) δ :

4 . 5 9 (2 H , s) ,

7 . 3 8 - 7 . 5 9 (5 H , m) ,

8 . 0 1 - 8 . 0 9 (3 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（177）

7 3 b . N - [2 - 胺 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 4 - 基] 苯 醯 胺

將氫充至 1 . 0 7 g 之 N - [2 - (疊 氮 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 4 - 基] 苯 醯 胺 於 5 0 m L 乙 醇 (含 0 . 6 g 之 5 % 鈣 / 碳 酸 鈣) 之 溶 液 4 0 小 時 , 加 以 過 濾 及 在 矽 膠 (二 氯 甲 烷 / 甲 醇 = 9 / 1 (v / v)) 上 進 行 管 柱 層 析 , 產 生 0 . 7 9 g 標 題 化 合 物 。

^1H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ :

4 . 1 8 (2 H , s) ,

7 . 3 5 - 7 . 6 3 (5 H , m) ,

7 . 9 9 - 8 . 1 2 (3 H , m) 。

7 3 c . 4 - 胺 基 - 2 - (胺 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 鹽 酸 鹽

將 0 . 3 3 g 之 N - [2 - 胺 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 - 4 - 基] 苯 醯 胺 於 4 0 m L 之 4 N 鹽 酸 及 2 0 m L 乙 酸 中 之 溶 液 回 流 1 6 小 時 , 反 應 混 合 物 以 二 乙 醚 清 洗 以 除 去 苯 甲 酸 , 及 溶 液 在 減 壓 下 濃 縮 , 產 生 0 . 2 5 6 g 之 4 - 胺 基 - 2 - (胺 甲 基) 噻 吩 並 [3 , 2 c] 吡 啶 鹽 酸 鹽 。

^1H NMR 200 MHz (D₂O) δ :

4 . 5 7 (2 H , s) ,

7 . 4 3 (1 H , d , J = 7 H z) ,

7 . 6 3 (1 H , d , J = 7 H z) ,

五、發明說明 (178)

7 . 8 3 (1 H , s) 。

7 3 d . N - 環戊基 - G l y - O M e

將環戊酮 (1 5 . 6 g) 加至 H - G l y - O M e H C l (2 3 . 2 g) 於 2 0 0 m L 甲醇中之溶液，攪拌混合物 1 5 分鐘及加入氰基硼氫化鈉 (7 g) ， p H 調整至 7 ，反應混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，為使反應完全，加入環戊酮 (1 g) 及繼續攪拌，以薄層層析檢查反應，當所有起始物消失，混合物酸化至 p H 2 及攪拌 3 0 分鐘，移除溶劑及以水稀釋殘餘物，溶液以醚清洗，以 6 N 氫氧化鈉將 p H 調至 1 2 ，及以二氯甲烷萃取，混合的有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，在硫酸鈉上乾燥及在真空下蒸發，產生 1 6 g 之油。

R f = 0 . 4 6 ，乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 6 3 / 2 0 / 6 / 1 1 (v / v / v / v) 於矽膠上。

7 3 e . N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e

將溴乙酸第三丁酯 (1 7 g) 加至 H - D - C h a - O M e H C l (2 6 g) 於 3 0 0 m L 乙腈之經攪拌溶液，用 N , N - 二異丙基乙胺將混合物之 p H 調整至 8 . 5 ，混合物在室溫下攪拌 1 6 小時及在真空下蒸發，殘餘物溶解於二氯甲烷及以水清洗所得溶液，將之在硫酸鈉上乾燥及在真空下蒸發，在矽膠 (己烷 / 乙酸乙酯 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (179)

／ 1 (v / v)) 上層析，產生 20 g 之 N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e 。

R f = 0 . 46 ， 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 63 / 20 / 6 / 11 (v / v / v / v) 於矽膠上。

73 f . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e

用 N , N - 二異丙基乙胺將 N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e (20 g) 及二碳酸二第三丁酯 (17 g) 之溶液的 p H 調至 8 . 5 ，混合物在室溫下攪拌 16 小時，在真空下移除溶劑，將二氯甲烷及水加至殘餘物中，將有機層分離出，用冷 1 N 鹽酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水加以清洗，有機層在硫酸鎂上乾燥，將濾液蒸發，產生 28 g 之非晶形固體之 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e 。

R f = 0 . 60 ， 乙酸乙酯 / 吡啶 / 乙酸 / 水 252 / 20 / 6 / 11 (v / v / v / v) 於矽膠上。

73 g . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O H

在室溫下，用足夠的 1 N 氫氧化鈉使 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O M e (28 g) 於 420 m L 之二噁烷 / 水 (9 / 1 (v / v)) 中之溶液的 p H 保持在 13 下 90 分鐘，酸化後，混合物倒至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (180)

水中及以二氯甲烷萃取，有機層以水清洗及在硫酸鈉上乾燥，將濾液蒸發，產生 24 g 之 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O H 。

R f = 0 . 23 ，二氯甲烷 / 甲醇 9 / 1 (v / v) 於矽膠上。

73 h . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O M e

將 N - 環戊基 - G l y - O M e (10 . 2 g) 及 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲錫四氟化硼 (T B T U ; 21 . 2 g) 加至 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O H (24 g) 於 300 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中之溶液。

混合物之 p H 調整至 8 . 5 ，混合物在室溫下攪拌整夜及以蒸發濃縮之，將水及乙酸乙酯加至殘餘物中，將有機層分離出，及以 1 N 鹽酸，水，5 % 碳酸氫鈉及水清洗之，用硫酸鈉加以乾燥，將濾液蒸發，在矽膠 (己烷 / 乙酸乙酯 8 / 2 (v / v)) 上層析，將包含 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O M e 加至一起及蒸發之，產量：17 g 。

R f = 0 . 57 ，己烷 / 乙酸乙酯 7 / 3 (v / v) 於矽膠上。

73 i . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (181)

C h a - N - 環戊基 - G l y - O H

在二噁烷／水 1／1 (v／v , 150 m L) 及稀釋之氫氧化鈉之混合物中皂化 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - 環戊基 - G l y - O M e (17 g) , 產生 15 g 之非晶形固體 , 在矽膠 (二氯甲烷／甲醇 95／5 (v／v) 為洗提液) 上層析 , 產生 13 g N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O H 。

R f = 0 . 30 , 二氯甲烷／甲醇 9／1 (v／v) 於矽膠上。

73 j . N - (H O O C C H ₂) D - C h a - N - 環戊基 - G l y - A t p

將 125 m g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基鋸四氟化硼 (T B T U) 加至 91 m g 之 4 - 胺基 - 2 - (胺甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶鹽酸鹽及 182 m g 之 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - 環戊基 - G l y - O H 於 2 . 5 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中之溶液 , 及用 N , N - 二異丙基乙胺將 p H 調整至 8 , 反應時將 p H 維持於 8 . 16 小時後 , 在減壓下將反應混合物濃縮 , 加入二氯甲烷 , 以 5 % 碳酸氫鈉水溶液清洗之 , 加以乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮 , 在矽膠 (二氯甲烷／甲醇 : 95／5 (v／v)) 上純化 , 產生 164 m g 油狀的 N - B o c - N - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (182)

第三丁氧基羧甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - A t p。將 142 mg 之此油狀物溶解於 2.5 mL 二氯甲烷及 2.5 mL 三氟乙酸中，及在室溫下攪拌。16 小時後，將反應混合物濃縮，溶解於 0.2 M 鹽酸及以醚清洗，在真空下濃縮此溶液，在 Delta-pack C-18 製備管柱上進行 H P L C 純化，使用如下之梯度洗提系統：20% A / 70% B / 10% 至 20% A / 20% B / 60% C (A = 0.5 M 磷酸二氫鈉 + 磷酸 (pH = 2.1) ; B = 水 ; C = 氰甲烷 / 水 3 / 2 (v / v))，時間：45 min，流量：80 mL / min。產量：100 mg。

¹H N M R 400 M H z (D₂O) δ :

0.43 - 1.84 (21 H, m),

3.40 - 3.67 (2 H, m),

3.84 - 4.13 (3 H, m),

4.46 - 4.7 (3 H, m),

7.21 - 7.26 (1 H, m),

7.39 - 7.48 (2 H, m)。

實例 74

N - (羧甲基) - D - 環己基丙胺醯基 - [N - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - L - 氮雜環丁烷 - 2 - 甲醯胺三氟乙酸鹽 (N - (H O O C C H₂) - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q T F A) (74f)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (183)

7 4 a . N - [6 - (疊氮甲基) - 1 - 異喹啉基] - 苯醯胺

將 7 . 8 m L 二苯基磷醯疊氮 (D D P A) 及 5 . 4 m L 之二氮雜雙環 (5 . 4 . 0) 十一碳 - 7 - 烯 (D B U) 加至 0 °C 下 6 . 3 g 之 N - [6 - (羥甲基) - 1 - 異喹啉基] 苯醯胺於 4 0 m L 甲苯及 4 0 m L 二噁烷中之溶液，2 4 小時後，將反應混合物倒至水 (p H 7) 及以乙酸乙酯萃取，將有機層乾燥 (硫酸鈉) 及濃縮，以二乙醚磨碎，產生 6 . 4 g 標題化合物。M . p . 1 2 5 - 1 2 9 °C , M S (m / e) = 3 0 3 。

7 4 b . N - [6 - (胺甲基) - 1 - 異喹啉基] 苯醯胺

將 6 . 4 g 之 N - [6 - (疊氮甲基) - 1 - 異喹啉基] - 苯醯胺於 3 0 0 m L 乙醇及 6 0 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (其含 3 . 8 g 之 5 % 鈹 / 碳酸鈣) 中之溶液氫化 2 0 小時，過濾及在真空下濃縮，產生油狀標題化合物。M S (m / e) = 2 7 7 。

7 4 c . 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽

將 5 . 8 g 之 N - [6 - (胺甲基) - 1 - 異喹啉基] 苯醯胺於 3 0 0 m L 之 4 N 鹽酸及 1 5 0 m L 乙酸中之溶液回流 6 小時，反應混合物以二乙醚清洗以除去苯甲酸，及所得水溶液在減壓下濃縮，產生 3 . 0 g 標題化合物。M S (m / e) = 1 7 3 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (184)

7 4 d . (N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - (L) - 氮雜環丁烷 - 2 - 羧酸

將 0 . 7 1 m L (5 . 4 3 m m o l) 氯甲酸異丁酯逐滴加至 1 . 9 0 g (4 . 9 4 m m o l) N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - O H 及 0 . 6 m L (5 . 4 3 m m o l) N - 甲基嗎啉於 1 5 m L 二氯甲烷中之經冷卻溶液，4 5 分鐘後，加入 0 . 5 0 g (4 . 9 4 m m o l) 之 (L) - 氮雜環丁烷 - 2 - 羧酸 (L - H - A z t - O H) 。 1 小時後，以水萃取有機相，將有機層乾燥 (硫酸鈉) ，過濾，及在真空下移除溶劑，產生 2 . 3 g 幾近無色之油狀標題化合物。F A B - M S : m / e = 4 6 9 (M + H ⁺) 。

7 4 e . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q

將 0 . 4 5 g (1 . 2 8 m m o l) 氯 - N , N , N ' , N ' - 雙 (五甲基) - 甲醯銨六氟化磷加至 0 . 6 0 (1 . 2 8 m m o l) N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - L - A z t - O H (7 4 d) 及 0 . 2 3 g (1 . 2 8 m m o l) 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽 (7 4 c) 於 5 m L 二氯甲烷中之經冷卻 (冰浴) 溶液，接著加入 0 . 6 8 m L (3 . 8 3 m m o l) N , N - 二異丙基乙胺。在室溫下 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (185)

小時後，以水萃取溶液，將有機層乾燥（硫酸鈉），過濾及在真空下移除溶劑，殘餘物在矽膠（其用乙酸乙酯：甲醇（15：1）為洗提液）上過濾，在真空下移除溶劑，產生非晶形固體之 N - B o c - N - （第三丁氧基羰甲基） - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q 。 F A B - M S : m / e = 6 2 3 。

7 4 f . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q T F A

將 3 . 0 m L 三氟乙酸加至 2 0 0 m g （ 0 . 3 2 m m o l ） N - B o c - N - （第三丁氧基羰甲基） - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q 於 3 m L 二氯甲烷中之溶液，3 小時後，在真空下移除溶劑。殘餘物溶解於甲醇，將之過濾，及在真空下移除溶劑，產生 9 0 m g 無晶形殘餘物，用管柱層析（反相 R P 1 8 select B；甲醇：水 = 5 5 : 4 5）純化，產生無晶形固體之標題化合物。F A B - M S : m / e = 4 6 7 。

實例 7 5

N - （羧甲基） - D - 環己基丙胺鹽基 - N - [（4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基） - 甲基] - L - 氮雜環丁烷 - 2 - 甲鹽胺三氟乙酸鹽（N - （H O O C C H ₂） - D - C h a - L - A z t - A t p T F A）（7 5 b）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

總

五、發明說明 (186)

7 5 a . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D -
C h a - L - A z t - A t p

將 0 . 4 5 g (1 . 2 8 m m o l) 氮 - N , N ,
N ' , N ' - 雙 (五甲基) - 甲醯銨六氟化磷加至
0 . 6 0 g (1 . 2 8 m m o l) N - B o c - N - (第
三丁氧基羰甲基) - D - C h a - L - A z t - O H (7 4 d) 及 0 . 2 8 g (1 . 2 8 m m o l) 4 - 胺基 -
2 - (胺甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶鹽酸鹽 (7 3 c)
於 5 m L 二氯甲烷中之經冷卻 (冰浴) 溶液 , 在 0 °C 下
1 5 分鐘及在室溫下 2 小時後 , 將溶液過濾 , 濾液以水清
洗 , 將有機層乾燥 (硫酸鎂) , 過濾 , 及在真空下移除溶
劑 , 殘餘物在矽膠 (乙酸乙酯 : 甲醇 (1 5 : 1) 為洗提
液) 上過濾 , 在真空下移除溶劑 , 產生無晶形固體之 N -
B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - L -
A z t - A t p 。 F A B - M S : m / e = 6 2 9 。

7 5 b . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - L -
A z t - A t p T F A

將 2 . 0 m L 三氟乙酸加至 8 5 m g (0 . 1 3
m m o l) N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D
- C h a - L - A z t - A t p 於 2 m L 二氯甲烷中之溶
液 , 3 小時後 , 在真空下移除溶劑 , 將殘餘物溶解於甲醇
 , 將之過濾 , 在真空下移除溶劑 , 產生 1 0 0 m g 無晶形
殘餘物 , 用管柱層析 (反相 R P 1 8 select B ; 甲醇 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (187)

水 = 60 : 40) 純化殘餘物，在真空下移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇，加入甲苯，在真空下移除溶劑，殘餘物以甲醇磨碎，加以過濾，在真空下移除溶劑，產生非晶形固體之標的化合物。FAB-MS : m/e = 473。

實例 76

N-甲基-D-苯基丙胺鹽基-N-[(1-胺基-6-異喹啉基) 甲基]-L-脯胺鹽胺三氟乙酸鹽 (N-Me-D-Phe-Pro-6-Aiq TFA) (76b)

76a. N-Boc-N-Me-D-Phe-Pro-6-Aiq

如實例 74e 之方式，使 N-Boc-N-甲基-D-苯基丙胺鹽基-L-脯胺酸 (N-Boc-N-Me-D-Phe-Pro-OH) 與 1-胺基-6-(胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽 (74c) 反應，製得 N-Boc-N-甲基-D-苯基丙胺鹽基-N-[(1-胺基-6-異喹啉基) -甲基] L-脯胺。無晶形固體，FAB-MS : m/e = 531。

76b. N-Me-D-Phe-Pro-6-Aiq
TFA

如實例 74f 般，從 N-Boc-N-Me-D-Phe-Pro-6-Aiq 移除 Boc 基團，製得固態

五、發明說明 (188)

之標題化合物，其在 72°C 熔融時分解。F A B - M S :
m / e = 431。

實例 77

N - (羧甲基) - D - 苯基丙胺鹽基 - N - [(1 - 胺基
- 6 - 異喹啉基) 甲基] - L - 脯胺鹽基三氟乙酸鹽 (N
- (H O O C C H ₂) - D - P h e - P r o - 6 - A i q
T F A) (77 f)

77 a . N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e -
O M e

將 15 mL Hünig - 鹼加至 10.0 g D - 苯基丙
胺酸 - 甲酯 (D - H - P h e - O M e) 及 5 mL 溴乙酸
第三丁酯於 100 mL 二氯甲烷 (p H = 8) 中之懸浮液
，懸浮液緩慢地轉變成溶液，室溫下 20 小時後，以水萃
取之，將有機層分離出，加以乾燥 (硫酸鎂) ，過濾及在
真空下濃縮，將殘餘物過濾 (矽膠，洗提液為庚烷 / 乙酸
乙酯 = 2 : 1) ，在真空下濃縮，產生 6.4 g 油狀標題
化合物。M S (m / e) = 293。

77 b . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D -
P h e - O M e

將 25 mL Hünig - 鹼加至 16.7 g N - (第
三丁氧基羰甲基) - D - P h e - O M e 及 14.8 g 二
碳酸二第三丁酯於 150 mL N , N - 二甲基甲醯胺 (

五、發明說明 (189)

p H = 8) 中之溶液，在室溫下 6 0 小時後，移除 N，N - 二甲基甲醯胺，將殘餘物溶解於乙酸乙酯，以水萃取之，加以乾燥（硫酸鈉），過濾及在真空下濃縮，產生黃色油之標題化合物。M S (m / e) = 3 9 3 。

7 7 c . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e - O H

2 2 . 4 g N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e - O M e 及 2 . 3 g 氫氧化鈉溶解於 1 8 0 m L 二噁烷及 3 5 m L 水中，在室溫下 2 6 小時後，在真空下移除溶劑，將殘餘物溶解於二乙醚及以水萃取之，將有機層乾燥（硫酸鈉），過濾，及在真空下濃縮，產生 1 8 . 4 g 黃色油之標題化合物。M S (m / e) = 3 7 9 。

7 7 d . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e - P r o - O H

其之製備如 7 4 d 般，用 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e - O H 及脯胺酸。產率 7 9 %，黃色油，M S (m / e) = 4 7 6 。

7 7 e . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - P h e - P r o - 6 - A i q

如實例 7 4 e 所述般，使 N - B o c - N - (第三丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

後

五、發明說明 (190)

氧基羧甲基) - D - P h e - P r o - O H 與 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽 (7 4 c) 反應 , 製得 N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - P h e - P r o - 6 - A i q 。 無晶形固體 , F A B - M S : m / e = 6 3 1 。

7 7 f . N - (H O O C C H ₂) - D - P h e - P r o - 6 - Q i q T F A

如實例 7 4 f 般 , 將 N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - P h e - P r o - 6 - A i q 中之 B o c 基及第三丁基移除 , 製得無晶形固體標題化合物。 F A B - M S : m / e = 4 7 5 。

實例 7 8

N - (羧甲基) - D - 環己基丙胺醯基 - N - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - (N - 環戊基 - 甘胺) - 醯胺三氟乙酸鹽 (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - 6 - A i q T F A) (7 8 b)

7 8 a . N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - 6 - A i q

如 7 4 e 所述般 , 使 N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - O H (7 3 i) 與 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽 (7 4 c) 反應 , 製得 N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (191)

基) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - 6 - A i q 。

無晶形固體，F A B - M S : m / e = 6 6 5 。

7 8 b . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - 6 - A i q T F A

如實例 7 4 f 般，將 B o c 基及第三丁基移除，製得無晶形固體標題化合物。F A B - M S : m / e = 5 0 9 。

實例 7 9

N - (羧甲基) - D - 環己基丙胺鹽基 - N - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 甲基] - (N - 環戊基 - 甘胺) - 醯胺三氟乙酸鹽 (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - 環戊基 - G l y - 6 - A i q T F A) (7 9 c)

7 9 a . N - 環己基 - G l y - O M e

其係類似 7 3 d 所述般，從環己酮 (3 6 . 9 g) 及於 4 0 0 m L 甲醇中之 H - G l y - O M e 而加以製得，產生 2 3 . 4 g 之油。M S (m / e) = 1 7 1 [M ⁺] 。

7 9 b . N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - C h a - N - 環己基 - G l y - O M e

其係類似 7 3 h ，從 N - 環己基 - G l y - O M e 及 N - B o c - N - (第三丁氧基羧甲基) - D - C h a - O H 而加以製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (192)

7 9 c . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環己基 - G l y - O H

其係類似 7 3 i , 從 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - (N - 環己基) - G l y - O M e 而加以製得。

7 9 d . N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環己基 - G l y - 6 - A i q

如實例 7 3 e 所述般, 使 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環己基 - G l y - O H 與 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉鹽酸鹽 (7 4 c) 反應, 則製得 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - N - 環己基 - G l y - 6 - A i q , 無晶形固體。F A B - M S : m / e = 6 7 9

7 9 e . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - (N - 環己基) G l y - 6 - A i q T F A

如實例 7 4 f 所述般, 移除 B o c 基及第三丁基, 製得無晶形固體標題化合物。M . p . 9 9 °C (分解) ; F A B - M S : m / e = 5 2 3 。

實例 8 0

N - (羧甲基) - D - 環己基丙胺鹽基 - N - [(4 - 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (193)

基噻吩並〔3，2c〕吡啶-2-基)-甲基)-L-脯胺
醯胺鹽酸鹽 (N-(HOOCCH₂)-D-Cha-
Pro-Atp·HCl)

(步驟1；第一胺基酸偶合至開氏脲樹脂)

將於二氯甲烷 (20 mL) 中之 N-Boc-N-Pro-OH (1.7 g, 8.0 mmol) 及 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (0.83 g, 4.0 mmol) 在 0℃ 下攪拌 1 小時，移除沈澱物，將溶液加至開氏脲樹脂 (1.0 g, 1.0 mmol，在加至活化之甘胺酸衍生物前在二氯甲烷中膨脹 2 小時)，搖動樹脂 16 小時，移除溶劑，用二氯甲烷及二乙醚清洗樹脂 (各 3 次)，及以空氣乾燥之。

(步驟2；去保護)

200 mg 之經 N-Boc-N-Pro-偶合之樹脂在二氯甲烷 (2 mL) 中膨脹 2 小時，加入 4 mL 於二氯甲烷中之 25% 三氟乙酸，在室溫下搖動 2 小時，移除溶劑，以二氯甲烷，甲醇及二乙醚清洗樹脂，及以空氣乾燥之。

(步驟3；偶合至第二胺基酸)

步驟2之134 mg 樹脂在 N,N'-二甲基甲醯胺中膨脹 30 分鐘，移除溶劑，將 142 mg N-Boc-N-(第三丁氧基羰基)-D-Cha-OH 之溶液，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (194)

1 1 8 m g T B T U 及 0 . 0 4 m L N - 甲基嗎啉加至樹脂。將混合物搖動 1 6 小時，移除溶劑，以 N , N - 二甲基甲醯胺，甲醇及二乙醚清洗樹脂。

(步驟 4 ; 用胺使產物自樹脂上分裂)

1 5 0 m g (0 . 1 m m o l) 步驟 3 樹脂在二氯甲烷中膨脹 2 小時，移除溶劑，將 4 - 胺基 - 2 - (胺甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶鹽酸鹽 (7 3 c) (6 7 m g , 0 . 3 m m o l) 及 N , N - 二異丙基乙胺 (0 . 3 m L) 於二氯甲烷 (2 - 7 m L) 中之混合物加至樹脂，搖動混合物 1 6 小時，移除溶劑，以二氯甲烷 (1 m L) 清洗樹脂，混合溶液，在真空下移除溶劑，殘餘物溶解於乙酸乙酯，及以磷酸鹽緩衝劑 (p H = 7 . 0) 萃取，收集有機相，加以乾燥 (硫酸鎂) ，過濾，移除溶劑，產生 N - B o c - N - (第三丁氧基羰甲基) - D - C h a - P o r - A t p (1 1 m g , 1 7 %) ，
F A B - M S : m / e = 6 4 3 [M ⁺] 。

(步驟 5 ; 去保護)

步驟 4 之產物溶解於 0 . 5 m L 之於二噁烷中之 4 M H C l , 及在 5 ° C 下 1 6 小時，在真空下移除溶劑，以二乙醚磨碎產物，產生 5 m g (6 2 %) 標題化合物) 。
M . p . 1 7 0 ° C ; F A B - M S (m / e) : 4 8 7 [M ⁺] 。

五、發明說明 (195)

實例 8 1

3 - [4 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) 丙烯醯基] (甲基) 胺基] 哌啶 - 1 - 基] -
3 - 酮丙酸甲酯

8 1 a . 3 - [4 - (苯甲醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c]
吡啶 - 2 - 基] 丙烯酸

將 N - (2 - 甲醯基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 -
基) 苯醯胺 (3 d : 5 . 2 g , 1 8 . 5 m m o l) , 丙
二酸 (3 . 8 3 g , 3 6 . 8 m m o l) 及哌啶 (
0 . 7 3 m L , 7 . 4 m m o l) 於 5 7 m L 吡啶中之混
合物在 1 0 5 ° C 下加熱 5 . 5 小時。將吡啶蒸發掉後, 以
水及丙酮清洗之, 產生黃色化合物 (3 . 9 g) 。

8 1 b . 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 -
基) 丙烯酸

將 3 - [4 - (苯醯胺基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基] 丙烯酸 (3 . 9 g , 1 2 m m o l) 於 4 N 鹽
酸 (7 6 0 m L) 及乙酸 (2 4 0 m L) 中之溶液在回流
下加熱 2 0 小時, 將反應混合物冷卻, 過濾出形成之沈澱
物, 以二乙醚清洗, 在真空下乾燥, 產生標題化合物 (
2 . 3 g) 。

8 1 c . 3 - 酮基 - 3 - (4 - 酮哌啶 - 1 - 基) 丙酸甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (196)

醇

將二氯甲烷 (5 0 0 m L) 加至 4 - 哌啶酮單水合物，氫氯化物 (3 0 . 7 g ; 0 . 2 m o l) ，碳酸鈉 (4 2 g ; 0 . 4 m o l) 於水 (1 6 0 m L) 中之溶液，混合物在室溫下攪拌，及在室溫下將甲基丙二醯氯化物 (2 6 m L ; 1 . 2 e q) 於二氯甲烷 (1 0 0 m L) 中之溶液逐滴加入，同時將反應混合物之溫度維持低於 3 0 °C，加入過程完成時將 p H 維持於 8，混合物在室溫下攪拌 4 小時，殘餘物以二氯甲烷萃取 2 次，用硫酸鎂乾燥，及加以蒸發，產生標題化合物 (3 7 . 4 g) 。

8 1 d . 3 - (4 - (甲胺基) 哌啶 - 1 - 基) - 3 - 酮
丙酸甲酯鹽酸鹽

將 3 - 酮基 - 3 - (4 - 酮哌啶 - 1 - 基) 丙酸甲酯 (2 0 g ; 0 . 1 m o l) 於甲醇 (1 7 0 m L) 中之溶液及氰基硼氫化鈉 (粉末 ; 5 . 0 3 g , 0 . 0 8 m o l) 加至甲胺鹽酸鹽 (6 . 7 5 g , 1 0 e q) 於甲醇 (5 2 0 m L) 中之溶液，反應混合物在室溫下攪拌 2 4 小時，加入碳酸鈉飽和水溶液加入後，將殘餘物蒸發及以二氯甲烷萃取之，將有機相乾燥及蒸發，產生 3 - (4 - (甲胺基) 哌啶 - 1 - 基) - 3 - 酮丙酸甲酯 (1 1 . 6 g) 之粗產物，其與於二氯甲烷 / 甲醇中之氯化氫形成鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (197)

8 1 e . 3 - [4 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 ,
2 c] 吡啶 - 2 - 基) 丙烯醯基] (甲基) 胺基] 哌啶 -
1 - 基] - 3 - 酮丙酸甲酯

在氮環境下，將 N - 乙基嗎啉 (1 . 5 m L ,
1 1 . 7 m m o l) ，羥基苯並三唑 (0 . 5 3 g ,
3 . 9 m m o l) 加至 3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c
] 吡啶 - 2 - 基) 丙烯酸 (1 g , 3 . 9 m m o l) 於
1 1 0 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中之溶液，接著加入
3 - (4 - (甲胺基) 哌啶 - 1 - 基) - 3 - 酮丙酸甲酯
鹽酸鹽 (0 . 9 8 g , 3 . 9 m m o l) 及 N ' - (3 -
二甲基胺基丙基) - N - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (E D C
) 。反應混合物在室溫下攪拌 4 小時，在減壓下將 N , N
- 二甲基甲醯胺蒸發後，殘餘物溶解於二氯甲烷，以水，
飽和碳酸氫鈉及水清洗有機相，以硫酸鈉乾燥之，及加以
蒸發，在以二乙醚清洗數次後及在真空乾燥，產生標題化
合物 (6 0 0 m g) ， M . p . = 1 3 0 ° C .

計算值 % C : 5 7 . 5 8 H : 5 . 8 1

N : 1 3 . 4 4

實驗值 % C : 5 5 . 7 8 H : 5 . 8 4

N : 1 3 . 0 5

實例 8 2

3 - [4 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶
- 2 - 基) 丙烯醯基] (甲基) 胺基] 哌啶 - 1 - 基] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (198)

3 - 酮丙酸二鹽酸鹽

將 3 - [4 - [[3 - (4 - 胺基噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 丙烯醯基] (甲基) 胺基] 哌啶 - 1 - 基] - 3 - 酮丙酸 (0 . 1 g , 2 . 4 m m o l) 於 3 N 鹽酸 (1 0 m L) 中之溶液在室溫下攪拌 2 4 小時，在減壓下將氯化氫蒸發，殘餘物以丙酮磨碎，產生晶體狀之標題化合物，其在真空下以 P_2O_5 乾燥 (8 0 m g)， $M.p. = 200^{\circ}C$ 。

計算值 % C : 48 . 00 H : 5 . 09

N : 11 . 79

實驗值 % C : 47 . 73 H : 5 . 12

N : 11 . 59

實例 8 3

3 - [4 - [[3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) - 丙烯醯基] (甲基) 胺基] 哌啶 - 1 - 基] - 3 - 酮基 - 丙酸甲酯

用述於實例 8 1 a 之方法，將 N - (6 - 甲醯基 - 1 - 異喹啉基) 苯醯胺 (1 f) 轉變成 3 - (1 - (苄胺基) - 6 - 異喹啉基) 丙烯酸，此化合物係根據實例 8 1 b 之程序被用以製備 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 丙烯酸。根據實例 8 1 e 之程序，使 3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 丙烯酸與 3 - (4 - (甲胺基) 哌啶 - 1 - 基) - 3 - 酮基丙酸甲酯鹽酸鹽反應，製得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (199)

N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 8 (4 H , m) ,

2 . 7 (1 H , m) ,

3 . 0 (3 H , s) ,

3 . 2 (1 H , m) ,

3 . 5 (2 H , d) ,

3 . 7 (3 H , s) ,

3 . 9 (1 H , b r d) ,

4 . 8 (2 H , b r s) ,

7 . 0 (1 H , d) ,

7 . 5 (1 H , d) ,

7 . 6 5 (1 H , d) ,

7 . 8 (3 H , m) ,

8 . 0 (1 H , d) 。

實例 8 4

3 - (4 - { [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) 丙烯醯基] (甲基) 胺基 } 吡啶 - 1 - 基 } - 3 - 酮基 - 丙酸鹽
酸鹽

方法與實例 8 2 相同，但起始物為 3 - (4 - { [3 - (1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基) - 丙烯醯基] (甲基) 胺基 } 吡啶 - 1 - 基 } - 3 - 酮基 - 丙酸甲醇 (實例 8 3) 。

N M R (D M S O) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (200)

- 1 . 8 (4 H , m) ,
 2 . 7 - 3 . 4 (5 H , m + 2 s) ,
 3 . 5 (2 H , s) ,
 3 . 9 (1 H , b r d) ,
 4 . 3 - 4 . 9 (2 H , m + b r d) ,
 7 . 1 - 8 . 9 (7 H , m) ,
 9 . 4 (2 H , b r s) ,
 1 3 . 4 (1 H , b r s)

實例 8 5

(7 - 甲氧基萘 - 2 - 基) 磺酸 { 1 - [1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基甲基] - 2 - 酮基吡咯烷 - 3 - (S) - 基 } 鹽
 胺鹽酸鹽 (8 5 j)

8 5 a . 7 - 甲氧基 - 異喹啉

將胺基乙醛二甲基縮醛 (8 1 . 9 m L) 加至
 6 0 . 8 m L 之 3 - 甲氧基 - 苯甲醛於 6 0 0 m L 甲苯中
 之溶液，混合物用 Dean-Stark 捕捉管回流 5 小時，隨後冷
 卻至 5 °C，在氮環境，先後加入三氟乙酸酐 (2 0 9 m L)
) 及三氟化硼醚鹽 (1 8 5 m L)，但係在可使內部溫度
 保持在低於 1 0 °C 之加入速率。在室溫下攪拌 3 天後，反
 應混合物倒至冰上，加入 2 5 0 m L 之 2 N 鹽酸，以 1 N
 鹽酸萃取有機層，藉由加入濃氨水，將混合水相萃取液之
 p H 調整至 9，以乙酸乙酯萃取，接著乾燥及在真空下移
 除溶劑，產生 6 6 . 9 g (8 4 %) 淡棕色油狀之標的化

五、發明說明 (201)

合物。E I - M S : 1 5 9 (M ⁺) 。

8 5 b . 7 - 甲氧基 - 異喹啉 - N - 氧化物鹽酸鹽

在室溫下，將 5 8 g 之間 - 氯過氧苯甲酸（純度 7 5 %）一部分一部分地加至 7 - 甲氧基 - 異喹啉（3 5 . 9 g）於 5 0 0 m L 二氯甲烷中之經攪拌溶液，持續攪拌 3 小時，接著加入甲醇（4 0 0 m L），將之減少至 3 0 0 m L，加入氯化氫於二乙醚中之飽和溶液 3 2 5 m L，以 6 0 0 m L 二乙醚稀釋，產生黃色晶體沈澱，經由過濾分離後用冷二乙醚清洗，及在真空下乾燥。產量：4 1 . 3 g（8 7 %）；M . p . 1 8 5 - 1 8 7 °C；（+）- F A B - M S : 1 7 6 (M H ⁺ - H C l) 。

8 5 c . 1 - 氯 - 7 - 甲氧基 - 異喹啉

將 7 - 甲氧基 - 異喹啉 - N - 氧化物鹽酸鹽（3 8 . 2 g）一部分一部分地加至磷醯氯（2 7 5 m L），混合物在 9 0 °C 下加熱 6 小時，在真空下移除過多磷醯氯，留下之白色固體以水清洗，加以過濾及在真空下乾燥。產量：2 8 . 3 g（8 1 %）；M . p . 7 7 - 7 8 °C。

8 5 d . 7 - 甲氧基 - 異喹啉 - 1 - 基胺

將液態氨（2 2 0 m L）加至鋼容器內 3 2 . 8 g 之 1 - 氯 - 7 - 甲氧基 - 異喹啉於 4 2 0 m L 乙醇中之溶液

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(202)

，壓入氮至初壓為 2 0 a t m，反應混合物在 1 7 0 °C 下加熱 2 天，在真空下移除溶劑，將殘餘物溶解於水中，藉由加入碳酸鈉水溶液將 p H 調整至 1 0，接著加入乙酸乙酯，有機相萃取液以鹽水清洗，及加以乾燥 (N a ₂ S O ₄)，在真空下蒸發溶劑，產生白色固體之純的 7 - 甲氧基 - 異喹啉 - 1 - 基胺。產量 2 4 . 0 g (8 1 %) ; M . p . 1 2 8 - 1 3 0 °C。

8 5 e . 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 醇

將三溴化硼 (3 5 m L) 於 5 0 m L 二氯甲烷中之溶液逐滴加至 1 0 °C 下 7 - 甲氧基 - 異喹啉 - 1 - 基胺 (2 1 . 6 g) 於 7 0 m L 二氯甲烷中之經攪拌溶液，在室溫下攪拌 4 天，將反應混合物倒於冰上，藉由加入濃氨水將 p H 調整至 9，用過濾收集沈澱物，在真空下乾燥，產生 1 9 . 3 g (9 7 %) 淡棕色油狀標題化合物。M . p . 2 6 0 °C (分解) ; E I - M S ; 1 6 0 (M ⁺)。

8 5 f . 三氟 - 甲磺酸 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基酯

將 2 0 . 0 g 之 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 醇及 6 7 . 2 g 之 N - 苯基 - 雙 (三氟甲磺醯亞胺) 於 3 0 0 m L 二氯甲烷及 3 0 0 m L 二噁烷中之混合物於冰浴中冷卻，及逐滴加入 2 6 . 9 m L 之 N，N - 二異丙基乙胺，反應混合物在 7 0 °C 下加熱 2 4 小時，之後在真空下移除揮發物，剩下殘餘物溶解於乙酸乙酯中，先後用 2 N

五、發明說明 (203)

N a O H , 水及鹽水清洗, 及加以乾燥 (N a ₂ S O ₄) , 過濾及濃縮, 產生一無色油, 用矽膠層析 (乙酸乙酯 / 異己烷 = 3 / 7 , 4 / 6 , 5 / 5 , 6 / 4 , 7 / 3) 純化, 產生 3 5 . 4 g (9 2 %) 黃色晶體之標題化合物。

M . p . 1 1 5 - 1 1 8 ° C ; E I - M S : 2 9 2 (M ⁺)
。

8 5 g . 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 腈

將乙酸鈣 (0 . 9 g) 加至 1 9 0 ° C 下之三氟甲磺酸 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基酯 (5 . 8 g) , 氰化鋅 (2 . 3 g) 及三苯基膦 (1 . 0 g) 於 7 5 m L 之 N - 甲基 - 吡咯烷酮中之混合物 (放熱反應) , 在 1 9 0 ° C 下持續攪拌 2 小時, 經由過濾移除沈澱物及加以丟棄, 加入乙酸乙酯, 用 2 N 氨水, 水及鹽水清洗所得有機混合物, 及加以乾燥 (N a S O ₄) , 過濾及濃縮, 產生棕色油, 用矽膠層析 (乙酸乙酯 / 己烷 = 3 / 7 , 4 / 6 , 5 / 5 , 6 / 4 , 7 / 3 , 8 / 2) 純化, 產生 3 . 2 g (9 4 %) 黃色晶體之標題化合物。 M . p . 1 8 3 - 1 8 6 ° C 。

8 5 h . 1 - 胺基 - 7 - (胺甲基) 異喹啉

將液態氨 (2 1 0 m L) 加至於鋼容器中 4 . 2 g 之 1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 腈及 4 . 0 g Raney - N i 於 2 1 0 甲醇中之混合物, 壓入氫至初壓為 1 0 0 a t m , 混合物在室溫下反應 1 6 小時, 隨後經由過濾移除觸媒,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(204)

及用泵排出溶劑，殘餘物用矽膠層析（甲醇／含飽和氮之甲醇 = 85 : 15，8 : 2）純化，產生 1.1 g（25%）淡黃色固體之標題化合物。M. p. 114 - 117 °C。

85 i. [1 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基甲基) - 2 - 酮吡咯烷 - 3 - (S) - 基] 胺基甲酸第三丁酯

將 176 mg 之 1 - 胺基 - 7 - (胺甲基) 異喹啉加至 0.3 g 之 Boc - L - Asp (H) - OBn (WO 96 / 40679) 溶於 2 mL 甲醇中之溶液，攪拌 30 分鐘後，加入 80 mg 氰基硼氫化鈉及 90 mg 氯化鋅於 2 mL 甲醇中之溶液，混合物再攪拌 2 小時，之後，加入 7 mL 之 0.2 N 氫氧化鈉水溶液，將所得混合物濃縮，殘餘物以 100 mL 二氯甲烷及 10 mL 水處理，加以過濾及加 100 mL 水至濾液，分離出有機相，及以 5% 碳酸氫鈉水溶液和鹽水清洗，所有水層以二氯甲烷清洗兩次，混合的有機層以硫酸鎂乾燥及加以濃縮，殘餘物以矽膠（洗提液梯度為乙酸乙酯／二氯甲烷／甲醇 = 10 / 10 / 1 至二氯甲烷／甲醇 = 10 / 1），管柱層析純化之，產生 146 mg 標題化合物。

R_f = 0.3，乙酸乙酯／二氯甲烷／甲醇 = 10 / 10 / 2 (v / v) 於矽膠上。

85 j. (7 - 甲氧基萘 - 2 - 基) 磺酸 { 1 - [1 - 胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (205)

基 - 7 - 異喹啉基甲基) - 2 - 酮吡咯烷 - 3 - (S) 基
} 醯胺鹽酸鹽

將於二噁烷中之 5 m L 的 3 M 氯化氫溶液加至 1 4 6
m g 之 [1 - (1 - 胺基 - 7 - 異喹啉基甲基) - 2 - 酮
吡咯烷 - 3 - (S) - 基] 胺基甲酸第三丁酯於 2 m L 二
氯甲烷及 0 . 1 m L 甲醇中之經攪拌溶液，在室溫下攪拌
5 0 分鐘後，將混合物濃縮。至殘餘物中加入 1 0 m L 二
氯甲烷，0 . 2 8 5 m L 之 N , N - 二異丙基乙胺及
1 1 8 m g 之 7 - 甲氧基萘 - 2 - 基磺醯氯，及在室溫下
攪拌 1 6 小時，加入二氯甲烷及以 5 % 碳酸氫鈉水溶液及
鹽水萃取所得混合物，水相萃取液以二氯甲烷清洗，混合
的二氯甲烷萃取液以硫酸鈉乾燥及加以濃縮。殘餘物以矽
膠（洗提液為乙酸乙酯 / 二氯甲烷 / 甲醇 = 1 0 / 1 0 /
2 ）管柱層析純化之，產生自由鹼，此自由鹼溶解於第三
丁醇，加入 1 當量鹽酸，及冷凍乾燥，產生 9 0 m g 標題
化合物。

M S E S I + : 4 7 7 (M + H) 。

實例 8 6

(7 - 甲氧基萘 - 2 - 基) 磺酸 { 1 - [(4 - 胺基 - 呋
喃並 [3 , 2 c] 吡咯 - 2 - 基) 甲基] - 2 - 酮吡咯烷
- 3 - (S) - 基 } 醯胺鹽酸鹽 (8 6 f)

8 6 a . 呋喃並 [3 , 2 c] 吡啶 - 4 - 基胺

用製備 7 - 甲氧基異喹啉 - 1 - 基胺之程序，將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (206)

15. 3 g 之 4-氯-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶轉變成
12. 2 g 略棕色固體之標題化合物。M. p. 122-
124 °C; EI-MS: 134 (M^+)。

86b. 2-碘-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-4-基胺
將呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-4-基胺 (7.8 g)
) 溶解於 175 mL 冰乙酸中及加乙酸鈉 (14.3 g)
一部分一部分地加入 (放熱反應), 隨後將碘 (44.2
g) 於 150 mL 四氫呋喃中之溶液逐滴加入, 所得溶液
在室溫下攪拌 4 天。將混合物倒於冰上, 藉由加入 10 N
氫氧化鈉溶液將 pH 調至 10, 接著用乙酸乙酯清洗, 有
機相萃取液用硫代硫酸鈉溶液及鹽水清洗數次, 加以乾燥
(Na_2SO_4) 及濃縮, 粗產物用矽膠層析 (乙酸乙酯/異
己烷 = 5/5, 7.5/2.5, 10/0) 純化, 產生
10.3 g (68%) 略棕色固體標題化合物。M. p.
170-173 °C; EI-MS: 260 (M^+)。

86c. 4-胺基-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-腈
此化合物係用述於 1-胺基-異喹啉-7-腈之程序
從於 75 mL 之 N-甲基-吡咯烷中之 2-碘-呋喃並〔
3, 2-c〕吡啶-4-基胺 (5.2 g), 氰化鋅 (
3.6 g), 三苯基膦 (2.1) 及乙酸鈣 (1.8 g)
而加以製得。產量: 2.0 g (64%); 黃色固體;
M. p. 280 °C (分解)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(207)

86d. 4-胺基-2-(胺甲基)呋喃並〔3, 2-c〕吡啶

此化合物係用述於1-胺基-7-(胺甲基)異喹啉之程序從4-胺基-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-腈(5.7g)而加以製得。產量: 3.5g (60%); 黃色晶體; M.p. 142-144°C; EI-MS: 163 (M⁺)。

86e. 〔1-(4-胺基-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-基)甲胺基)-2-酮吡啶烷-3-(S)基〕胺基甲酸第三丁酯

用述於85i之程序, 將166mg之4-胺基-2-(胺甲基)呋喃並〔3, 2-c〕吡啶轉變成150mg標題化合物。MS ESI+: 347 (M+H)。

86f. (7-甲氧基萘-2-基)磺酸〔1-(4-胺基-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-基)甲胺基)-2-酮吡咯烷-3-(S)-基〕醯胺鹽酸鹽

用述於實例85j之程序, 將150mg之〔1-(4-胺基-呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-基)甲胺基)-2-酮吡咯烷-3-(S)基〕胺基甲酸第三丁酯轉變成110mg標題化合物。MS ESI+: 467 (M+H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (208)

實例 8 7

(7 - 甲氧基萘 - 2 - 基) 磺酸 { 1 - [1 - 胺基 - 6 - 異喹啉基甲基] - 2 - 酮吡咯烷 - 3 - (S) - 基 } 醯胺鹽酸鹽

用述於實例 8 5 之程序，將 1 7 6 m g 之 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉轉變成 8 1 m g 標題化合物。M S E S I + : 4 7 7 (M + H) 。

實例 8 8

(7 - 甲氧基萘 - 2 - 基) 磺酸 { 1 - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - 2 - 酮吡咯烷 - 3 - (S) - 基 } 醯胺鹽酸鹽

用述於實例 8 5 之程序，將 1 8 4 m g 之 4 - 胺基 - 2 - (胺甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶轉變成 2 2 2 m g 標題化合物。M S E S I + : 4 8 3 (M + H) 。

實例 8 9

1 - 胺基 - 6 - [(2 - (3 - 環己基甲磺醯胺基) - 6 - 甲基 - 2 - 酮基 - 1 , 2 - 二氫吡啶基) - 1 - 酮基 - 乙基) 胺甲基] 異喹啉鹽酸鹽 (8 9 b)

8 9 a . [3 - (環己基甲磺醯胺基) - 6 - 甲基 - 2 - 酮基 - 1 , 2 - 二氫吡啶基] - 乙酸

於 0 ° C 及氮環境下，至 0 . 7 1 g 之 [3 - 胺基 - 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(209)

— 甲 2 — 2 — 酮基 — 1 , 2 — 二氫吡啶基] — 乙酸第三丁酯 (W O 9 7 / 0 1 3 3 8) 中加入 0 . 6 0 m L 環己基甲磺醯氯 (J.F. King et al J. Am. Chem. Soc. 114, 1743 (1992)) , 在室溫下攪拌 3 小時後 , 將反應混合物濃縮 , 將殘餘物溶解於乙酸乙酯 , 分別以 0 . 1 N 鹽酸 , 水及鹽水清洗 , 以硫酸鈉乾燥及加以濃縮 , 將殘餘物溶解於 0 . 2 m L 水及 1 . 8 m L 三氟乙酸之混合物中。在室溫下攪拌 4 小時後 , 加入水及乙酸乙酯 , 將有機層分離出 , 以 0 . 1 N 鹽酸清洗兩次 , 以硫酸鈉乾燥及加以濃縮 , 固體殘餘物以二氯甲烷 / 二乙醚之冷混合物清洗 , 產生 0 . 7 2 g 標題化合物。

薄層層析 : $R_f = 0.25$, 二氯甲烷 / 甲醇 = 9 / 1
v / v 於矽膠上。

89b . 1 — 胺基 — 6 — [(2 — (3 — 環己基甲磺醯胺基) — 6 — 甲基 — 2 — 酮基 — 1 , 2 — 二氫吡啶基) — 1 — 酮基 — 乙基) 胺甲基] 異喹啉鹽酸鹽

將 0 . 1 9 g 之 2 — (1 H — 苯並三唑 — 1 — 基) — 1 , 1 , 3 , 3 — 四甲基錄四氟化硼 (T B T U) 加至 0 . 1 4 g 之 [3 — (環己基甲磺醯胺基) — 6 — 甲基 — 2 — 酮基 — 1 , 2 — 二氫吡啶基] — 乙酸及 0 . 0 7 g 之 1 — 胺基 — 6 — (胺甲基) 異喹啉於 5 m L 二氯甲烷及 2 m L 之 N , N — 二甲基甲醯胺中之經攪拌溶液 , 在室溫下攪拌 1 0 小時後 , 另加入 5 0 m g T B T U 及 0 . 0 1

五、發明說明 (210)

m L N - 甲基嗎啉，所得混合物在室溫下另攪拌 1 6 小時，加入二氯甲烷。反應混合物以碳酸氫鈉飽和水溶液及水清洗，水相以二氯甲烷萃取 3 次，混合的有機相以硫酸鈉乾燥及加以濃縮，殘餘物以矽膠層析（洗提液：二氯甲烷／甲醇 = 9 / 1 v / v）純化，產生自由鹼，此自由鹼溶解於第三丁醇／水 = 1 / 1（v / v）之混合物及加入 1 當量鹽酸，冷凍乾燥產生 1 3 5 m g 標題化合物。M S E S I + : 4 9 8 (M + H)。

實例 9 0

1 - 胺基 - 6 - [(2 - (3 - 苄基磺醯胺基) - 6 - 甲基 - 2 - 酮基 - 1 , 2 - 二氫吡啶基) - 1 - 酮基 - 乙基) 胺甲基] 異喹啉鹽酸鹽 (8 9 b)

用述於實例 8 9 之程序，將 1 6 8 m g 之 [3 - (苄基磺醯胺基) - 6 - 甲基 - 2 - 酮基 - 1 , 2 - 二氫吡啶基) - 乙酸 (W O 9 7 / 0 1 3 3 8) 轉變成 9 9 m g 之標題化合物。M S E S I + : 4 9 2 (M + H)。

實例 9 1

(1 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苄基 - 乙基) - 胺基甲酸異丙酯氫乙酸鹽 (9 1 d)

9 1 a . (R) - 異丙氧基 - 羰胺基 - 苄基 - 乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (211)

將 (D) - 苯基甘胺酸 (5 . 0 g) 於 6 6 m L 之 1 N N a O H 中之混合物在冰浴中冷卻，逐滴加入 3 3 m L 氯甲酸異丙酯 (於甲苯中之 1 M 溶液) ，所得混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，加入 N a O H 水溶液 (p H 1 1) 後，將有機層丟棄，加入 K H S O ₄ ，經酸化水溶液以乙酸乙酯萃取數次，在真空下蒸發溶劑，產生純的 (R) - 異丙氧基 - 羧胺基 - 苯基 - 乙酸。產量：6 . 3 g (8 1 %) ；白色固體；M . p . 1 2 3 - 1 2 7 ° C ； (-) - A P C I - M S : 2 3 6 ([M - H] ⁻) 。

9 1 b . 1 - [(R) - 異丙氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

(R) - 異丙氧基羧胺基 - 苯基 - 乙酸 (0 . 7 4 g) ， (L) - 脯胺酸甲酯鹽酸鹽 (0 . 5 1 g) ， N - 甲基嗎啉 (1 . 0 0 m L) 及 1 . 0 0 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基鋸四氟化硼 (T B T U) 於 1 0 m L 之乾 N , N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，用泵排出揮發物，加入水，接著以乙酸乙酯萃取及濃縮有機層，剩餘殘餘物以矽膠層析 (乙酸乙酯 / 異己烷 = 3 / 1) 純化，產生 0 . 9 5 g (9 1 %) 無色油標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 4 9 (M H ⁺) 。

9 1 c . 1 - [(R) - 異丙氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(212)

] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

1 - [(R) - 異丙氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯 (0.95 g) 及 0.13 g 之 LiOH 於 20 mL 甲醇及 5 mL 水中之混合物在室溫下攪拌 16 小時，加入 KHSO₄，用泵排出揮發物，接著加入水，以乙酸乙酯萃取，濃縮有機層，產生 0.76 g (83%) 白色固體標題化合物。(+) - APCI - MS : 335 (MH⁺)。

91d. (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸異丙酯氫乙酸鹽

1 - [(R) - 異丙氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (0.20 g)，6 - 胺甲基 - 異喹啉 - 1 - 基甲基 (0.6 mmol)，N - 甲基嗎啉 (0.2 mL) 及 0.19 g 之 2 - (1H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1,1,3,3 - 四甲基鋇四氟化硼 (TBTU) 於 3 mL 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，加入 0.120 mL 之 CH₃COOH，濃縮混合物，剩餘殘餘物以 HPLC (RP - 18 ; H₂O / CH₃OH 95 / 5 → 0 / 100) 純化，產生 0.10 g (35%) 無色油標題化合物。(+) - APCI - MS : 490 (MH⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (213)

實例 9 2

(1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 2 - 異丙基 - 硫烷基 - 2 - 甲基 - 丙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽 (9 2 e)

9 2 a . 2 - (R) - 胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸

將 N a H (1 . 3 g) 一部分一部分加至 7 0 m L 乙醇，同時加以冷卻，隨後加入青黴胺 (4 . 0 g)，混合物在 5 °C 下攪拌 5 分鐘，之後加入異丙基碘 (2 . 8 m L)，混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，加入 2 N H C l，接著蒸發揮發物，產生 1 1 . 9 g 粗產物 2 - (R) - 胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸，其不需進一步純化即用於下一步驟。

9 2 b . 2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸

將 2 - (R) - 胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸 (約 2 7 m m o l ; 上一步驟 2 粗產物) 溶解於 4 0 m L 水及 4 0 m L 二噁烷中，加入 N a O H 水溶液將 p H 調至 9 . 5，在 5 °C 下緩慢加入氯甲酸乙酯 (3 . 3 m L)，同時加入適當 N a O H 水溶液將 p H 維持在 9 . 5，在室溫下攪拌 6 小時，加入 N a O H 水溶液 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (214)

p H 1 1) , 在真空下移除二噁烷, 接著用乙酸乙酯萃取剩下之水溶液, 在真空下蒸發溶劑, 產生一黃色油, 用 H P L C (R P - 1 8 ; p H 2 . 3 ; H₂O / C H₃O H 3 / 7) 純化之, 產生 1 . 5 0 g (2 1 %) 無色油標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 2 6 4 (M H⁺) 。

9 2 c . 1 - [2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

(L) - 脯胺酸甲酯 (0 . 2 8 g) , 2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸 (0 . 4 4 g) , N - 甲基嗎啉 (0 . 7 3 m L) 及 0 . 5 4 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基鏷 (T B T U) 於 1 0 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 1 6 小時, 用泵排出揮發物, 加入水, 接著以乙酸乙酯萃取, 濃縮有機層, 剩餘殘餘物以矽膠層析 (乙酸乙酯 / 異己烷 = 1 / 1) 純化, 產生 0 . 4 5 g (7 2 %) 無色油標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 7 5 (M H⁺) 。

9 2 d . 1 - [2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

1 - [2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (215)

基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲醇 (0 . 4 5 g) 及 0 . 0 6 g 之 L i O H 於 6 m L 甲醇及 1 m L 水中之混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，加入 K H S O ₄，用泵排出揮發物，接著加入水，用乙酸乙酯萃取，濃縮有機層，產生 0 . 3 4 g (7 9 %) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 3 6 1 (M H ⁺)。

9 2 e . (1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羧基 } - 2 - 異丙基硫烷基 - 2 - 甲基 - 丙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽

1 - [2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (0 . 1 6 0 g)，6 - 胺甲基 - 異喹啉 - 1 - 基胺 (0 . 0 7 8 g)，N - 甲基嗎啉 (0 . 1 4 m L) 及 0 . 1 4 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1，1，3，3 - 四甲基鋸四氟化硼 (T B T U) 於 3 m L 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，加入 0 . 1 0 0 m L C H ₃ C O O H，濃縮混合物，殘餘物以 H P L C (R P - 1 8 ; H ₂ O / C H ₃ C O O H 9 5 / 5 → 0 / 1 0 0) 純化，產生 0 . 1 7 g (6 6 %) 無色油標題化合物。(+) - A P C I - M S : 5 1 6 (M H ⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (216)

實例 9 3

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸異丁酯氫乙酸鹽 (9 3 d)

9 3 a . (R) - 異丁氧基 - 羧胺基 - 苯基 - 乙酸

用述於實例 9 1 a 之程序，使 2 . 0 g 之 (D) - 苯基甘胺酸與 2 . 0 m L 氯甲酸異丁酯反應，產生 0 . 4 g (1 2 %) 無色油之標題化合物。 (-) - A P C I - M S : 2 5 0 ([M - H] ⁻) 。

9 3 b . 1 - [(R) - 異丁氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

使用述於實例 9 1 b 之程序，從 0 . 4 0 g 之 (R) - 異丁氧基羧胺基 - 苯基 - 乙酸及 0 . 2 6 g 之 (L - 脯胺酸甲酯鹽酸鹽，製得 0 . 4 5 g (7 8 %) 無色油之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 6 3 (M H ⁺) 。

9 3 c . 1 - [(R) - 異丁氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

使用述於實例 9 1 c 之程序，從 0 . 4 5 g 之 1 - [(R) - 異丁氧基羧胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯製得 0 . 3 8 g (8 8 %) 白色固體之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 4 9 (M H ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

16

五、發明說明 (217)

)。

9 3 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 6 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸異丁酯氫乙酸鹽

用述於實例 9 1 d 之程序，將 0 . 1 0 0 g 之 1 - [(R) - 異丁氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 0 4 5 g (3 2 %) 標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 5 0 4 (M H ⁺) 。

實例 9 4

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽 (9 4 d)

9 4 a . (R) - 乙氧基 - 羰胺基 - 苯基 - 乙酸

使用述於實例 9 1 a 之程序，從 2 . 0 g 之 (D) - 苯基甘胺酸製得 2 . 1 g (7 1 %) 白色固體之標題化合物。 M . p . 1 4 3 - 1 5 0 °C ; (-) - A P C I - M S : 2 2 2 ([M - H] ⁻) 。

9 4 b . 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

五、發明說明 (218)

根據實例 9 1 b 所述程序，2.0 g 之 (R) - 乙氧基羰胺基 - 苯基 - 乙酸與 1.50 g 之 (L) - 脯胺酸甲酯鹽酸鹽反應，製得 1.70 g (57%) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 335 (M H⁺)。

9 4 c . 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

根據實例 9 1 c 所述程序，使 1.70 g 之 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯皂化，製得 1.44 g (88%) 白色固體之標題化合物。(M . p . 163 - 166 °C)，(+) - A P C I - M S : 321 (M H⁺)。

9 4 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽

用述於實例 9 1 d 之程序，將 0.35 g 之 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0.31 g (53%) 標題化合物。(+) - A P C I - M S : 476 (M H⁺)。

實例 9 5

(1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 -

訂

線

五、發明說明 (219)

6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 2 - 異丙基硫烷基 - 2 - 甲基 - 丙基) - 胺基甲酸異丙酯氫乙酸鹽 (9 5 d)

9 5 a . 2 - (R) - 異丙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸

將 2 - (R) - 胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸 (1 7 m m o l ; 自 D - 青黴胺及異丙基碘所製得之粗物質) 溶解於 4 0 m L 水及 4 0 m L 二噁烷中 , 加入 N a O H 水溶液將 p H 調整至 9 . 5 。在 5 °C 下緩慢加入氯甲酸異丙酯 (2 2 m L ; 於甲苯中之 1 M 溶液) , 同時加入適當量 N a O H 水溶液將 p H 維持於 9 . 5 , 在室溫下攪拌 6 小時後 , 加入 N a O H 水溶液 (p H 1 1) , 在真空下移除二噁烷 , 接著用乙酸乙酯萃取剩下之水溶液 , 加入 K H S O ₄ , 用乙酸乙酯萃取經酸化水溶液數次 , 在真空下蒸發溶劑 , 產生黃色油 , 用 H P L C (R P - 1 8 ; p H 2 . 3 ; H ₂ O / C H ₃ O H 3 / 7) 純化 , 製得 3 . 0 g (6 4 %) 無色油之標題化合物。 (-) - A P C I - M S : 2 7 6 ([M - H] ⁻) 。

9 5 b . 1 - [2 - (R) - 異丙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

根據實例 9 1 b 所述程序 , 0 . 5 4 g 之 (L) - 脯胺酸甲醇鹽酸鹽與 0 . 8 9 g 之 2 - (R) - 異丙氧基羰

五、發明說明 (224)

實例 9 6

(3 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲
基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - (R) - 2 -
乙氧基 - 羰胺基 - 1 , 1 - 二甲基 - 3 - 酮基 - 丙基硫烷
基) - 乙酸第三丁酯氫乙酸鹽 (9 6 d)

9 6 a . 3 - 第三丁氧基羰甲基硫烷基 - 2 - (R) - 乙
氧基羰胺基 - 3 - 甲基 - 丁酸

將 N a H (0 . 8 1 g ; 3 5 . 2 m m o l) 一部分
一部分加至 4 0 m L 乙醇，同時加以冷卻，隨後加入 D -
青黴胺 (2 . 5 0 g) ，混合物在 5 °C 下攪拌 5 分鐘，之
後加入溴乙酸第三丁酯 (2 . 5 5 m L) ，混合物在室溫
下攪拌 1 6 小時，隨後用 2 N H C l 水解，將溶劑蒸餾
掉，殘餘物再溶解於 5 0 m L 水及 5 0 m L 二噁烷中，加
入 N a O H 水溶液將 p H 調至 9 . 5 ，在 5 °C 下緩慢加入
氯甲酸乙酯 (2 . 1 m L) ，同時加入適當量 N a O H 水
溶液將 p H 維持於 9 . 5 ，在室溫下攪拌 6 小時，加入
N a O H 水溶液 (p H 1 0) ，在真空下移除二噁烷，接
著用乙酸乙酯萃取剩下之水溶液，加入 K H S O ₄ ，用乙酸
乙酯萃取經酸化水溶液數次，在真空下蒸發溶劑，產生一
無色油，用 H P L C (R P - 1 8 ; p H 2 . 3 ; H ₂ O /
C H ₃ O H 3 / 7) 將之純化，產生 0 . 8 6 g (1 5 %
) 無色油之標題化合物。 (+) - A P C I - M S :
3 5 8 ([M N a] ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (222)

9 6 b . 1 - [3 - 第三丁氧基羰甲基硫烷基 - 2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯

根據實例 9 1 b 所述程序，使 0 . 4 4 g 之 (L) - 脯胺酸甲酯鹽酸鹽及 0 . 8 6 g 之 3 - 第三丁氧基羰甲基硫烷基 - 2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - 甲基 - 丁酸反應，產生 0 . 6 0 g (5 2 %) 無色油標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 7 4 (M H ⁺) 。

9 6 c . 1 - [3 - 第三丁氧基羰甲基硫烷基 - 2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

根據實例 9 1 c 所述程序，使 0 . 6 0 g 之 1 - [3 - 第三丁氧基羰甲磺醯基 - 2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯皂化，產生 0 . 0 8 0 g (1 4 %) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 3 3 (M H ⁺) 。

9 6 d . (3 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - (R) - 乙氧基 - 羰胺基 - 1 , 1 - 二甲基 - 3 - 酮基 - 丙基硫烷基) - 乙酸第三丁酯氫乙酸鹽

用實例 9 1 d 所述程序，將 0 . 0 8 0 g 之 1 - [3 - 第三丁氧基羰甲基硫烷基 - 2 - (R) - 乙氧基羰基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (223)

基 - 3 - 甲基 - 丁 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 轉
 變成 0 . 0 7 1 g (6 1 %) 標 題 化 合 物 。 (+) -
 A P C I - M S : 5 8 8 (M H ⁺) 。

實 例 9 7

1 - (2 - (R) - 乙 醯 胺 基 - 3 - 聯 苯 基 - 4 - 基 - 丙
 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 (1 - 胺 基 - 6 - 異
 喹 啉 - 基 甲 基) - 醯 胺 (9 7 f)

9 7 a . (D) - N - 乙 醯 基 - 4 - 溴 - 苯 基 丙 胺 酸 乙 酯

將 (D , L) - N - 乙 醯 基 - 4 - 溴 - 苯 基 丙 胺 酸 甲
 醇 (1 4 . 1 g) 溶 解 於 2 0 0 m L 二 甲 基 亞 礬 , 1 5 0
 m L 水 及 4 0 m L 之 1 M K C l 水 溶 液 (p H 4) 之 混
 合 物 中 , 在 3 9 ° C 下 , 將 枯 草 菌 溶 素 (subtilisine) (
 0 . 1 3 g) 於 1 0 m L 水 中 之 溶 液 加 入 , 攪 拌 反 應 混 合
 物 同 時 加 入 適 當 量 1 N N a O H 以 維 持 p H 7 , 將 所 得
 混 合 物 倒 至 2 0 0 0 m L 水 及 2 3 m L 之 1 N N a O H
 之 混 合 物 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 , 接 著 在 真 空 下 蒸 發 溶 劑
 , 產 生 5 . 6 g (8 0 %) 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 。 M .
 p . 1 0 6 - 1 1 0 ° C ; (+) - A P C I - M S :
 3 1 5 (M H ⁺) 。

9 7 b . (D) - N - 乙 醯 基 - 4 - 苯 基 - 苯 基 丙 胺 酸 乙
 酯

將 (D) - N - 乙 醯 基 - 4 - 溴 - 苯 基 丙 胺 酸 乙 酯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (224)

3 . 1 4 g) , 苯基硼酸 (1 . 8 0 g) , 碳酸鈉 (2 . 1 2 g) , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0 . 1 1 g) , 三 - 鄰 - 甲苯基膦 (0 . 3 0 0 g) 於 6 0 m L 二甲氧基乙烷及 1 0 m L 水中之混合物在 9 0 °C 下加熱 3 小時 , 用乙酸乙酯萃取之 , 接著在真空下移除溶劑 , 產生 2 . 5 g (8 0 %) 白色固體之標題化合物。M . p . 1 6 1 - 1 6 4 °C , (+) - A P C I - M S : 3 1 2 (MH^+) 。

9 7 c . (D) - N - 乙醯基 - 4 - 苯基 - 苯基丙胺酸

在室溫下 , 將 (D) - N - 乙醯基 - 4 - 苯基 - 苯基丙胺酸乙酯 (1 . 5 5 g) 及 0 . 1 6 g 之 LiOH 於 2 0 m L 甲醇及 5 m L 水中之混合物加熱 2 小時 , 加入 KHSO_4 , 用泵排出揮發物 , 接著加入水 , 用乙酸乙酯萃取之 , 移除溶劑。產量 : 1 . 1 4 g (8 1 %) 白色固體之標題化合物。M . p . 2 1 9 - 2 2 3 °C , (-) - A P C I - M S : 2 8 2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 。

9 7 d . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 聯苯基 - 4 基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據述於實例 9 1 b 之程序 , 使 0 . 4 1 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯與 0 . 5 7 g 之 (D) - N - 乙醯基 - 4 - 苯基 - 苯基丙胺酸反應 , 產生 0 . 5 4 g (5 7 %) 白色固體之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 4 7 1 (MH^+) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (225)

9 7 e . 1 - (2 - (R) - 乙 醯 胺 基 - 3 - 聯 苯 基 - 4 基 - 丙 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸

將 1 - (2 - (R) - 乙 醯 胺 基 - 3 - 聯 苯 基 - 4 基 - 丙 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 苄 酯 (0 . 5 0 g) 溶 解 於 3 0 m L 甲 醇 中 及 在 室 溫 下 氫 化 (用 0 . 3 g 載 有 鈀 之 木 炭 (1 0 %) 作 為 觸 媒 , 過 濾 接 著 在 真 空 下 濃 縮 , 產 生 0 . 3 7 g (9 1 %) 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 。 (+) - A P C I - M S : 3 8 1 (M H ⁺) 。

9 7 f . 1 - (2 - (R) - 乙 醯 胺 基 - 3 - 聯 苯 基 - 4 基 - 丙 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 (1 - 胺 基 - 7 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基) - 醯 胺

將 1 - (2 - (R) - 乙 醯 胺 基 - 3 - 聯 苯 基 - 4 基 - 丙 醯 基) - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 (0 . 1 2 0 g) , 6 - 胺 甲 基 - 異 喹 啉 - 1 - 基 胺 (0 . 0 5 8 g) , N - 甲 基 嗎 啉 (0 . 1 1 m L) 及 0 . 1 0 0 g 之 2 - (1 H - 苯 並 三 唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四 甲 基 鋇 四 氟 化 硼 (T B T U) 於 4 . 5 m L 乾 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 中 之 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 3 小 時 , 將 混 合 物 濃 縮 , 及 經 由 矽 膠 層 析 (二 氯 甲 烷 / 甲 醇 8 / 2) 純 化 殘 餘 物 , 產 生 0 . 1 2 0 g (7 0 %) 淡 黃 色 固 體 之 標 題 化 合 物 。 (+) - A P C I - M S : 5 3 6 (M H ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (226)

實例 9 8

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲
基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) -
(4 - 甲氧基苄基) - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯
(9 8 d)

9 8 a . (D) - N - 乙氧基羰基 - 4 - 甲氧基 - 苯基丙
胺酸

將 (D) - 4 - 甲氧基苯基丙胺酸鹽酸鹽 (1 . 1 6
g) 於 1 5 m L 之 1 N N a O H 及 1 0 m L 二氯甲烷中
之混合物在冰浴中冷卻，將 0 . 4 8 m L 氯甲酸乙酯逐滴
加入，所得混合物在室溫下攪拌 2 小時，加入 N a O H 水
溶液 (p H 1 0) 後，將有機層丟棄，加入 K H S O ₄ (
p H 3) ，及用二氯甲烷乙酸鹽萃取所得水溶液，在真空
下移除溶劑，產生 1 . 0 0 g (7 6 %) 無色油標題化合物。
(-) - A P C I - M S : 2 6 6 ([M - H] ⁻) 。

9 8 b . 1 - (2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - (4
- 甲氧基苄基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸
苄酯

根據實例 9 1 b 所述程序，使 0 . 6 3 g 之 (L) -
脯胺酸苄酯鹽酸鹽及 0 . 7 0 g 之 (D) - N - 乙氧基羰
基 - 4 - 甲氧基 - 苯基丙胺酸反應，產生 0 . 9 8 g (
8 1 %) 無色油標題化合物。(+) - A P C I - M S :
4 5 5 (M H ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (227)

9 8 c . 1 - (2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

根據實例 9 7 e 所述程序，使 0 . 8 2 g 之 1 - (2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯氫化，產生 0 . 6 1 g (9 3 %) 白色固體標題化合物。(+) - A P C I - M S : 3 6 5 (M H ⁺) 。

9 8 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧基苄基) - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯

用實例 9 7 f 所述程序，使 0 . 1 1 5 g 之 1 - (2 - (R) - 乙氧基羰基胺基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 1 3 0 g (7 9 %) 標題化合物。(+) - A P C I - M S : 5 2 0 (M H ⁺) 。

實例 9 9

(3 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - (R) - 乙氧基 - 羰基胺基 - 1 , 1 - 二甲基 - 3 - 酮基 - 丙基硫烷基) - 乙酸三氟乙酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (228)

將 (3 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - (R) - 乙氧基羰胺基 - 1 , 1 - 二甲基 - 3 - 酮基 - 丙基硫烷基) - 乙酸第三丁酯氫乙酸鹽 (0 . 0 3 1 g ; 0 . 0 4 8 m m o l) 及 1 m L 三氟乙酸於 1 m L 二氯甲烷中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，用泵排出揮發物，接著冷凍乾燥之，產生 0 . 0 1 6 g (5 2 %) 白色固體之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 5 3 2 (M H ⁺) 。

實例 1 0 0

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽 (1 0 0 d)

1 0 0 a . (R) - 乙氧基 - 羰胺基 - 環己基 - 乙酸

用述於實例 9 1 d 之程序，從 2 . 8 5 g 之 (D) - 環己基甘胺酸製得 1 . 1 g (3 3 %) 無色油之標題化合物。 (-) - A P C I - M S : 2 2 8 ([M - H] ⁻) 。

1 0 0 b . 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據實例 9 1 b 所述程序，使 1 . 1 g 之 (R) - 乙氧基羰胺基 - 環己基 - 乙酸與 1 . 1 6 g 之 (L) - 脯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (229)

酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 1 . 5 0 g (7 5 %) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 1 7 (M H ⁺) 。

1 0 0 c . 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

根據實例 9 7 e 所述程序，使 1 . 5 g 之 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯氫化，產生 1 . 1 3 g (9 6 %) 白色固體之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 3 2 7 (M H ⁺) 。

1 0 0 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (R) - 環己基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯氫乙酸鹽

用述於實例 9 1 d 之程序，將 0 . 3 5 0 g 之 1 - [(R) - 乙氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 4 3 0 g (8 3 %) 標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 8 2 (M H ⁺) 。

實例 1 0 1

1 - [2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (230)

啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺 (1 0 1 c)

1 0 1 a . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲
氧苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據實例 9 1 b 所述程序，使 0 . 4 8 g 之 (D) -
N - 乙醯基 - 4 - 甲氧基 - 苯基丙胺酸 (2 . 0 m m o l
) 與 0 . 4 1 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯反應，產生
0 . 3 5 g (4 1 %) 無色油之標題化合物。 (+) -
A P C I - M S : 4 2 5 (M H ⁺) 。

1 0 1 b . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲
氧苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

用述於實例 9 7 e 之程序，氫化 0 . 3 5 g 之 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯，產生 0 . 2 7 g (1 0 0 %) 無色油之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 3 5 (M H ⁺) 。

1 0 1 c . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲
氧苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 -
胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

用述於實例 9 7 f 之程序，將 0 . 1 4 0 g 之 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 1 6 0 g (8 0 %) 之標題化合物。 (+) - A P C I - M S :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (234)

4 9 0 (M H ⁺) 。

實例 1 0 2

[2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲
基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) -
(4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] - 乙酸乙酯鹽酸
鹽 (1 0 2 h)

1 0 2 a . (D) - 4 - 甲氧基 - 苯基丙胺酸苄酯鹽酸鹽

用 Dean-Stark 捕捉管將 (D) - 4 - 甲氧基 - 苯基丙
胺酸鹽酸鹽 (7 . 0 g) , 對 - 甲苯磺酸 (6 . 9 g) 及
苄醇於 1 0 0 m L 甲苯中之混合物回流 4 小時 , 將甲苯蒸
餾掉 , 殘餘物再溶解於乙酸乙酯中 , 接著以 2 N
N a O H 萃取 , 然後 , 將 H C l 於二乙醚中之溶液加入 ,
經由過濾收集沈澱物。產量 : 7 . 2 g (7 5 %) ; 白色
固體 ; M . p . 2 0 7 - 2 1 1 ° C ; (+) - A P C I -
M S : 2 8 6 (M H ⁺) 。

1 0 2 b . N - 乙氧基羰甲基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 -
(4 - 甲氧苄基) - 丙酸苄酯

將 (D) - 4 - 甲氧基 - 苯基丙胺酸苄酯鹽酸鹽 (1 . 7 g) 溶解於 7 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺中 , 加入溴乙酸乙酯 (1 . 7 m L) 及三乙胺 (2 . 6 m L) , 在室溫下攪拌反應混合物 1 6 小時 , 將混合物倒至冰上及以乙酸乙酯萃取之 , 在真空下移除溶劑 , 以矽膠層析 (異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (232)

己烷／乙酸乙酯 1／1) 純化殘餘物，產生 1.75 g (78%) 淡黃色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 372 (M H⁺)。

102c. N - 乙氧基羰甲基 - N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸苄酯

將 N - 乙氧基羰甲基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸苄酯 (1.7 g) 溶解於 7 mL 水中，加入 B O C 酐 (1.22 g) 於 7 mL 二噁烷中之溶液，攪拌所得混合物 16 小時，同時持續加入適當量 0.1 N N a O H 以將 p H 維持於 9.5，將二噁烷蒸餾掉，接著以乙酸乙酯萃取之，在真空下移除溶劑，用矽膠層析 (異己烷／乙酸乙酯 1／1) 純化殘餘物。產量：1.50 g (68%)；無色油；(-) - A P C I - M S : 470 ([M - H]⁻)。

102d. N - 乙氧基羰甲基 - N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸

將 N - 乙氧基羰甲基 - N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸苄酯 (1.50 g) 溶解於 40 mL 甲醇中，使用 0.3 g 載有鈀之木炭 (10%) 為觸媒在室溫下氫化 4 小時，過濾，接著在真空下濃縮，產生 1.05 g (87%) 無色油之標題化合物。(-) - A P C I - M S : 381 ([M - H]⁻)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (233)

1 0 2 e . { [2 - { 2 - (S) - [苄氧基 - 羰基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 第三丁氧羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯

將 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽 (0 . 4 9 g) , N - 乙氧基羰甲基 - N - 第三丁氧基羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苄基) - 丙酸 (0 . 7 6 0 g) , N - 甲基嗎啉 (0 . 9 3 m L) 及 0 . 6 5 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基鎂四氟化硼 (T B T U) 於 1 0 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 1 6 小時 , 用泵排出揮發物 , 接著以乙酸乙酯萃取之 , 濃縮有機層 , 用矽膠層析 (異己烷 / 乙酸乙酯 1 / 1) 純化殘餘物。產量 : 0 . 9 9 g (8 6 %) ; 無色油 ; (+) - A P C I - M S : 5 6 9 (M H ⁺) 。

1 0 2 f . { [2 - { 2 - (S) - 羰基 - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 第三丁氧基羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯

將 0 . 7 8 g 之 { [2 - { 2 - (S) - [苄氧基 - 羰基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 第三丁氧基羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯溶解於 5 0 m L 甲醇中 , 及用 0 . 4 g 載有鈀之木炭 (1 0 %) 為觸媒在室溫下氫化 3 小時 , 過濾 , 接著在真

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (234)

空下濃縮，產生 0 . 5 8 g (8 9 %) 無色油之標題化合物。(-) - A P C I - M S : 4 7 7 ([M - H] ⁻) 。

1 0 2 g . { [2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] - 第三丁氧基羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯

將 { [2 - { 2 - (S) - 羧基 - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 第三丁氧基羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯 (0 . 2 4 0 g) ， 6 - 胺甲基 - 異喹啉 - 1 - 基胺 (0 . 0 9 2 g) ， N - 甲基嗎啉 (0 . 1 7 0 m L) 及 0 . 1 6 0 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基鋇四氟化硼 (T B T U) 於 8 m L 乾 N , N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，在真空下移除溶劑，接著用矽膠層析 (二氯甲烷 / 甲醇 8 0 / 2 0) 純化殘餘物，產生 0 . 3 1 0 g (1 0 0 %) 黃色固體之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 6 3 4 (M H ⁺) 。

1 0 2 h . [2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] - 乙酸乙酯鹽酸鹽

用 H C l 於二噁烷中之 5 m L 溶液 (5 M 溶液) 處理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (233)

0 . 1 5 0 g 之 { [2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異噻啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] - 第三丁氧基羰基 - 胺基 } - 乙酸乙酯，在室溫下攪拌所得混合物 3 小時，將溶劑蒸餾掉，用二乙醚清洗剩餘白色固體及加以乾燥。產量：0 . 1 0 0 g (8 0 %) ； (+) - A P C I - M S : 5 3 4 (M H ⁺) 。

實例 1 0 3

N - (7 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) 1 - (丙氧基羰甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺鹽酸鹽

1 0 3 a . 7 - 疊氮基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶

將 1 5 . 6 g 疊氮化鈉加至 2 g 之 7 - 氯 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 (U S 3 6 6 3 5 5 9) 於 2 5 m L 二甲基亞碲中之溶液，反應混合物在 1 3 5 °C 下加熱 1 8 小時。之後，反應混合物冷卻至室溫，及加入乙酸乙酯和 1 N 氫氧化鈉水溶液，將乙酸乙酯層分離出，用 1 N 氫氧化鈉 (兩次) 及鹽水清洗，用硫酸鈉乾燥之及加以濃縮，產生 1 . 6 5 g 之 7 - 疊氮基 - 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶。

M S E S I ⁺ : 1 7 7 (M + H) 。

1 0 3 b . 7 - 胺基 - 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (236)

將 1 m L 鹽酸 (3 7 %) 及 1 3 . 4 g 氯化錫 (II) 二水合物加至 2 . 1 g 之 7 - 疊氮基 - 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶於 2 5 0 m L 乙醇中之經攪拌溶液，反應混合物在回流溫度下加熱 2 小時，然後濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘餘物中，攪拌 3 0 分鐘後，過濾混合物，將濾液之乙酸乙酯層分離出，用飽和氫氧化鈉水溶液及鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥，加以濃縮，產生 1 . 6 5 g 之 7 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶。

薄層層析：R f = 0 . 5，二氯甲烷 / 甲醇 = 9 / 1 v / v 於矽膠上。

1 0 3 c . N - [2 - (疊氮甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 7 - 基] 苯醯胺

用述於實例 1 e , 1 f , 1 g 及 7 3 a 之程序，將 7 - 胺基 - 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶轉變成 N - [2 - (疊氮甲基) 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶 - 7 - 基] 苯醯胺。產率：4 0 % 。 M S E S I ⁺ : 3 1 0 (M + H) 。

1 0 3 d . 7 - 胺基 - 2 - (胺甲基) 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶

將 3 m L 鹽酸 (3 7 %) 及 3 . 6 g 氯化錫 (II) 水合物加至 0 . 5 g 之 N - [2 - (疊氮甲基) 噻吩並 [3 , 2 c] 吡啶 - 7 - 基] 苯醯胺於 1 6 m L 乙酸乙酯及 2 4 m L 乙醇中之經攪拌溶液，反應混合物在回流溫度下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (237)

加熱 8 小時，並另加入 1 m L 鹽酸 (3 7 %) 及 1 g 氯化錫 (II) 二水合物。加熱 1 7 小時後，另加入 1 g 之氯化錫 (II) 二水合物，反應混合物在回流溫度下另加熱 6 小時，然後濃縮反應混合物，將乙酸乙酯及水加至殘餘物中，濃縮 1 0 分鐘後過濾混合物，濾液以 2 N 鹽酸萃取兩次，用氫氧化鈉使混合鹽酸萃取液變成鹼性 (p H 1 0)，用二氯甲烷萃取四次，混合二氯甲烷萃取液以硫酸鎂乾燥，濃縮，產生 0 . 2 g 標題化合物。M S E S I ⁺ : 1 8 0 (M + H) 。

1 0 3 . N - (7 - 胺基噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶 - 2 - 基甲基) 1 - (丙氧基羧甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺鹽酸鹽

7 - 胺基 - 2 - (胺甲基) 噻吩並 [2 , 3 c] 吡啶與 N - B o c - N - (1 - 丙氧基羧甲基) - D - C h a - P r o - O H 之 T B T U 偶合反應 (述於實例 7 3 之程序)，隨後 T F A 去保護，產生標題化合物之 T F A 鹽。將此 T F A 鹽溶解於二氯甲烷，用碳酸氫鈉水溶液清洗，以硫酸鎂乾燥，濃縮，產生自由鹼，此自由鹼溶解於第三丁醇 / 水中，加入鹽酸，冷凍乾燥，產生標題化合物。產率 : 4 7 %，M S E S I ⁺ : 5 3 0 (M + H) 。

實例 1 0 4

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異噻啉 - 6 - 基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (238)

基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基} - 2 - 酮基 - 1
 - (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸甲酯 (1 0 4 d)
 1 0 4 a . (R) - 甲氧基 - 羰胺基 - 苯基 - 乙酸

用述於實例 9 1 a 所述程序，由 4 . 0 g 之 (D) - 苯基甘胺酸產生 2 . 0 g (3 5 %) 白色固體之標題化合物。

1 0 4 b . 1 - { (R) - 甲氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基 } - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據實例 9 1 b 所述程序，1 . 0 g 之 (R) - 甲氧基 - 羰胺基 - 苯基 - 乙酸與 1 . 1 6 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 0 . 5 9 g (3 1 %) 白色固體之標題化合物及 0 . 2 8 g (1 5 %) 之 1 - { (S) - 甲氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基 } - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯。(+) - A P C I - M S : 3 9 7 2 (M H ⁺) 。

1 0 4 c . 1 - { (R) - 甲氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基 } - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

1 . 5 g 之 1 - { (R) - 甲氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基 } - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯溶解於 1 5 m L 甲醇和 1 5 m L 四氫呋喃之混合物中，用 0 . 4 g 載有鈀之木炭 (1 0 %) 作為觸媒在室溫下氫化 3 小時，過濾，接著在真空下濃縮，產生 4 5 g (1 0 0 %) 白色固體之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 3 0 7 (M H ⁺)

五、發明說明 (239)

1 0 4 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基) - 胺 基 甲 醯 基] - 吡 咯 烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮 基 - 1 - (R) - 苯 基 - 乙 基) - 胺 基 甲 酸 甲 酯

用 述 於 實 例 9 1 d 之 程 序 , 將 0 . 3 6 g 之 1 - [(R) - 甲 氧 基 羰 胺 基 - 苯 基 - 乙 醯 基] - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 轉 變 成 0 . 4 0 g (7 4 %) 標 題 化 合 物 。 (+) - A P C I - M S : 4 6 2 (M H ⁺) 。

實 例 1 0 5

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基) - 胺 基 甲 醯 基] - 吡 咯 烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮 基 - 1 - (S) - 苯 基 - 乙 基) - 胺 基 甲 酸 甲 酯 (1 0 5 b)

1 0 5 a . 1 - [(S) - 甲 氧 基 羰 胺 基 - 苯 基 - 乙 醯 基] - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸

將 0 . 2 8 g 之 1 - [(S) - 甲 氧 基 羰 胺 基 - 苯 基 - 乙 醯 基] - 吡 咯 烷 - 2 - (S) - 羧 酸 苄 酯 溶 解 於 1 5 m L 甲 醇 及 1 5 m L 四 氫 呋 喃 之 混 合 物 中 , 用 0 . 2 g 載 有 鈀 之 木 炭 (1 0 %) 作 為 觸 媒 在 室 溫 下 氫 化 3 小 時 , 過 濾 , 接 著 在 真 空 下 濃 縮 , 產 0 . 2 1 g (1 0 0 %) 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 。 (+) - A P C I - M S : 3 0 7 (M H ⁺) 。

五、發明說明 (240)

1 0 5 b . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - (S) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸甲酯

用述於實例 9 1 b 之程序，將 0 . 1 1 0 g 之 1 - [(S) - 甲氧基羰胺基 - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 5 8 g (3 6 %) 之標題化合物。
。 (+) - A P C I - M S : 4 6 2 (M H ⁺) 。

實例 1 0 6

(2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸甲酯 (1 0 6 d)
1 0 6 a . (R) - 甲氧基 - 羰胺基 - 環己基 - 乙酸

將 (D) - 環己基甘胺酸 (6 . 0 g) 於 7 6 . 3 m L 之 1 N N a O H 及 8 0 m L 二氯甲烷中之混合物在冰浴中冷卻，逐滴加入 3 . 1 m L 氯甲酸甲酯，所得混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，加入 N a O H (p H 1 0) 水溶液後，將有機層丟棄，加入 K H S O ₄ (p H 3) 及以乙酸乙酯萃取水層，在真空下蒸發溶劑，產生 2 . 5 g (3 0 %) 無色油之標題化合物。
。 (-) - A P C I - M S : 2 1 4 ([M - H] ⁻) 。

1 0 6 b . 1 - [(R) - 甲氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

五、發明說明 (24)

用述於實例 9 1 b 之程序，1 . 2 4 g 之 (R) - 甲氧基羰胺基 - 環己基 - 乙酸與 1 . 4 0 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 1 . 1 7 g (5 0 %) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 0 3 (M H ⁺)。

1 0 6 c . 1 - [(R) - 甲氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

將 1 . 1 7 g 之 1 - [(R) - 甲氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯溶解於 9 0 m L 甲醇中，用 0 . 8 g 載有鈀之木炭 (1 0 %) 作為觸媒在室溫下氫化 3 小時，過濾，接著在真空下濃縮，產生 0 . 8 0 g (8 9 %) 無色油之標題化合物。

1 0 6 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮 2 - 1 - (R) - 環己基 - 乙基) - 胺基甲酸甲酯

將 1 - [(R) - 甲氧基羰胺基 - 環己基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (0 . 4 1 0 g)，6 - 胺甲基 - 異喹啉 - 1 - 基胺 (0 . 2 2 7 g)，N - 甲基嗎啉 (0 . 5 8 m L) 及 0 . 4 2 3 g 之 2 - (1 H - 苯並三唑 - 1 - 基) - 1，1，3，3 - 四甲基錄四氟化硼 (T B T U) 於 1 0 m L 乾 N，N - 二甲基甲醯胺中之混合物在室溫下攪拌 3 小時，濃縮混合物，用 H P L C (R P

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (242)

- 18 ; H_2O / CH_3OH 95 / 5 $\rightarrow$ 0 / 100) 純化殘餘物，產生 0.350 g (58%) 白色固體之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 468 (MH^+)。

實例 107

1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺 (107 f)

107 a . (D) - 苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽

將 (D) - 苯基丙胺酸 (25.0 g) 溶解於 450 mL 甲醇及在 $-20^\circ C$ 下緩慢加入 22 mL 亞硫酸氯，混合物回流 1 小時，接著蒸發揮發物，產生 31.2 g (97%) 白色固體之標題化合物。M . p . 155 - 163 $^\circ C$ 。

107 b . 2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙酸甲酯

將甲磺酸酐 (0.87 g) 於 20 mL 二氯甲烷中之溶液加至 (D) - 苯基丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.10 g) 及 2.6 mL 乙基二異丙胺於 20 mL 二氯甲烷中之混合物，攪拌所得混合物 1 小時，用 2 N HCl 萃取，接著在真空下移除二氯甲烷，產生 1.70 g 之黃色油標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (243)

1 0 7 c . 2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙酸

將 2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙酸甲酯 (0 . 9 0 g) 及 0 . 1 0 g 之 L i O H 於 1 0 m L 甲醇及 1 m L 水中之混合物在室溫下攪拌 1 6 小時，加入 K H S O ₄，用泵排出揮發物，接著加入水，用二氯甲烷萃取及移除溶劑。產量：0 . 7 0 g (8 3 %) 無色油之標題化合物。(-) - A P C I - M S : 2 4 2 ([M - H] ⁻)。

1 0 7 d . 1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

用述於實例 x i b 之程序，0 . 6 5 g 之 2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙酸與 0 . 6 6 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 0 . 8 8 g (7 5 %) 黃色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 3 1 (M H ⁺)。

1 0 7 e . 1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

根據實例 9 7 e 所述程序，氫化 0 . 8 7 g 之 1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯，產生 0 . 6 0 g (8 8 %) 淡黃色固體之標題化合物。(-) - A P C I - M S : 3 3 9 ([M - H] ⁻)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (244)

1 0 7 f . 1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

用述於實例 9 7 f 之程序，將 0 . 1 4 0 g 之 1 - (2 - (R) - 甲磺醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 1 8 0 g (9 0 %) 標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 4 9 6 (M H ⁺) 。

實例 1 0 8

1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺 (1 0 8 c)

1 0 8 a . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據述於實例 9 1 b 之程序，0 . 4 2 g 之 (D) - N - 乙醯基 - 苯基丙胺酸與 0 . 4 9 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 0 . 7 9 g (1 0 0 %) 之黃色油標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 3 9 5 (M H ⁺) 。

1 0 8 b . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

用述於 9 7 e 之程序，氫化 0 . 7 5 g 之 1 - (2 -

五、發明說明 (245)

(R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 -
(S) - 羧酸苄酯，產生 0 . 5 6 g (9 6 %) 黃色固體
標題化合物。(+) - A P C I - M S : 3 0 5 (M H ⁺)
。

1 0 8 c . 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙
醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉
- 6 - 基甲基) - 醯胺

用述於實例 9 7 f 之程序，將 0 . 1 2 5 g 之 1 - (2 - (R) - 乙醯胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 9 0 g (4 7 %) 標題化合物。(+) - A P C I - M S : 4 6 0 (M H ⁺) 。

實例 1 0 9

1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲
氧基 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺 (1 0 9 h)

1 0 9 a . N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 -
(4 - 甲氧苯基) - 丙酸苄酯

將 (D) - 4 - 甲氧基 - 苯基丙胺酸苄酯鹽酸鹽 (4 . 3 g) 溶解於 2 0 m L 水中，加入二碳酸二第三丁酯 (3 . 5 g) 於 2 0 m L 二噁烷中之溶液。攪拌混合物 1 6 小時，同時持續加入適當量 0 . 5 N 之 N a O H ，以使混合物維持於 p H 9 . 5 。將二噁烷蒸發掉，接著用二

五、發明說明 (246)

氯甲烷萃取，移除溶劑，產生 5 . 2 g (1 0 0 %) 無色油標題化合物。

1 0 9 b . N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸

用述於實例 9 7 e 之程序，氫化 5 . 4 g 之 N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸苄酯，產生 3 . 6 g (9 0 %) 黃色油標題化合物。
(-) - A P C I - M S : 2 9 4 ([M - H] ⁻) 。

1 0 9 c . 1 - [N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

根據述於實例 9 1 b 之程序，使 3 . 5 g 之 N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙酸與 2 . 9 g 之 (L) - 脯胺酸苄酯鹽酸鹽反應，產生 3 . 0 g (5 2 %) 黃色油標題化合物。(+) -
A P C I - M S : 5 0 5 (M N a ⁺) 。

1 0 9 d . 1 - [2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯鹽酸鹽

用 5 0 m L 之 H C l 的二噁烷溶液 (5 M 溶液) 處理 1 - [N - 第三丁氧羰基 - 2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (247)

酯 (2 . 8 g) , 混合物在室溫下攪拌 4 小時 , 將溶劑蒸餾掉 , 殘餘白色固體以二乙醚清洗及加以乾燥。產量 ;

2 . 3 g (9 . 6 %) ; (+) - A P C I - M S : 3 8 3 (M H ⁺) 。

1 0 9 e . 1 - [2 - (R) - 異氰醯基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

將 1 - [2 - (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯鹽酸鹽 (2 . 8 g) 溶解於 3 0 m L 二氯甲烷中 , 接著在激烈攪拌下加入 3 0 m L 之 N a H C O ₃ 溶液 (1 M) , 在 0 ° C 下將三光氣 (0 . 6 g) 於 6 m L 二氯甲烷中之溶液加入 , 繼續攪拌混合物 0 . 2 5 小時 , 將有機層分離出 , 在真空下移除溶劑 , 產生 1 . 2 0 g (9 8 %) 黃色油之標題化合物。 (+) - A P C I - M S : 4 0 9 (M H ⁺) 。

1 0 9 f . 1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯

在氮氣下將 1 - [2 - (R) - 異氰醯基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯 (0 . 6 0 g) 溶解於 2 0 m L 二氯甲烷 , 在 - 2 0 ° C 下 , 使乙胺通過 5 分鐘 , 繼續攪拌混合物 1 6 小時 , 用泵排出揮發物 , 用矽膠層析 (二氯甲烷 / 甲醇 8 0 / 2 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (248)

) 純化殘餘物，產生 0.29 g (42%) 無色油之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 454 (M H⁺)。

109 g. 1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸

用述於實例 97 e 之程序，氫化 0.290 g 之 1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸苄酯，產生 0.190 g (82%) 白色固體標題化合物。(-) - A P C I - M S : 262 ([M - H]⁻)。

109 h. 1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

用述於實例 97 f 之程序，將 0.190 g 1 - [2 - (R) - (3 - 乙基 - 脲基) - 3 - (4 - 甲氧苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0.180 (69%) 標題化合物。(+) - A P C I - M S : 519 (M H⁺)。

實例 110

N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - (2 - 乙醯胺基 - 4 - 甲基 - 6 - 二甲基 - 庚醯基) - 脯胺醯胺

五、發明說明 (249)

1 1 0 a . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 脯胺醯胺

將 5 . 0 0 g 之 1 - 胺基 - 6 - 胺甲基 - 異喹啉及 6 . 2 0 g 之 B o c - L - 脯胺酸溶解於 8 8 m L D M F , 加入 1 0 . 6 g 之 T B T U , 接著逐滴加入 N - 甲基嗎啉 , 在室溫下攪拌 1 小時 , 在真空下移除溶劑 , 殘餘物以 5 % N a H C O ₃ 水溶液及乙酸乙酯萃取 , 將有機層分離出 , 及乾燥 (N a S O ₄) , 移除溶劑 , 產生 1 0 . 7 g 油之 N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 1 - 第三丁氧羰基 - 脯胺醯胺。

未加以純化 , 即將所得化合物溶解於 5 0 m L 二氯甲烷 , 加入三氟乙酸 , 攪拌 1 6 小時 , 在真空下移除溶劑 , 殘餘物溶解於甲醇 , 在真空下移除甲醇 , 殘餘物以二乙醚研磨 , 收集結晶物質 , 產生 1 2 . 9 g (8 9 %) N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 脯胺醯胺。M . p . 1 4 0 - 1 4 2 °C。

1 1 0 b . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - 第三丁氧羰基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 甲醯胺

將 2 . 0 0 g 之 1 - 第三丁氧羰基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 , 1 . 7 0 g 1 - 胺基 - 6 - 胺甲基 - 異喹啉 , 3 . 5 0 g T B T U 溶解於 4 0 m L D M F 中 , 緩慢加入 3 . 5 5 m L N - 甲基嗎啉並一邊攪拌 , 將溶液倒於反相層析管柱 (長度 1 0 0 m m , 直徑 1 4 m m ;

五、發明說明 (250)

Merck Lichroprep RP-18, 15-25 μ) , 先用 25 mL 之甲醇 / 水 (含 0 . 3 % 乙酸) (10 : 90) 洗提 , 然後以至純甲醇之線性梯度下 , 用 75 mL 接著 50 mL 純甲醇洗提 , 5 mL 為一樣品 , 蒸發溶劑 , 產生 3 . 4 g 標題化合物。MS : 357。

110c . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 甲醯胺

將 10 mL 三氟乙酸加至 2 . 4 g 之 N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 1 - 第三丁氧羰基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 甲醯胺於 5 . 0 mL 二氯甲烷中之溶液 , 在真空下移除溶劑 , 產生 2 . 1 g 標題化合物之三氟乙酸鹽。MS : 371。

110d . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - (2 - 乙醯胺基 - 4 - 甲基 - 6 - 二甲基 - 庚醯基) - 脯胺醯胺

將 125 mg 之 N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 脯胺醯胺溶解於 2 mL 之 DMF 中 , 加入 60 mg 之 2 - 乙醯胺基 - 4 - 甲基 - 6 - 二甲基 - 庚酸 , 80 mg 之 TBTU 及 75 mg N - 甲基嗎啉 , 溶液在室溫下攪拌 1 小時 , 將溶液倒至反相層析管柱 (長度 100 mm , 直徑 14 mm ; Merck Lichroprep RP-18, 15-25 μ) , 先用 25 mL 之甲醇 / 水 (含 0 . 3 % 乙酸) (10 : 90

五、發明說明 (251)

) 洗提，然後以至純甲醇之線性梯度下，用 75 mL 接著 50 mL 純甲醇洗提，每 5 mL 為一樣品，用質譜在級數 10 - 12 處測定化合物，在真空下移除溶劑，產生 105 g (87%) 非晶性固體之標題化合物。MS : 482。

實例 111

類似實例 110 般製備下列化合物：

111a . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (3 , 4 - 伸乙二氧基 - 苯基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺
產率 38% , MS : 504

111b . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺
產率 27% , MS : 476

111c . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺
產率 78% , MS : 476

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (252)

1 1 1 d . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
 1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (4 - 氟 - 苯基) - 乙醯基)
 - 脯胺醯胺

產率 5 4 % , M S : 4 6 4

1 1 1 e . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
 1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (硫苯 - 3 - 基) - 乙醯基)
 - 脯胺醯胺

產率 8 6 % , M S : 4 5 2

1 1 1 f . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
 1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (萘 - 2 - 基) - 乙醯基) -
 脯胺醯胺

產率 5 1 % , M S : 4 9 6

1 1 1 g . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
 1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (4 - 甲氧羰基 - 苯基) - 乙
 醯基) - 脯胺醯胺

產率 3 9 % , M S : 5 0 4

1 1 1 h . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
 1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (4 - 氰基 - 苯基) - 乙醯基
) - 脯胺醯胺

產率 2 1 % , M S : 4 7 1

訂

總

五、發明說明 (253)

1 1 1 i . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 乙
醯基) - 脯胺醯胺

產率 2 9 % , M S : 5 1 4

1 1 1 j . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (2 - 氯 - 苯基) - 乙醯基)
- 脯胺醯胺

產率 7 8 % , M S : 4 8 1

1 1 1 k . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (3 - 氯 - 苯基) - 乙醯基)
- 脯胺醯胺

產率 3 4 % , M S : 4 8 1

1 1 1 l . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - (4 - 氯 - 苯基) - 乙醯基)
- 脯胺醯胺

產率 4 0 % , M S : 4 8 1

1 1 1 m . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯基 - 甲基 - 胺基 - 2 - 環己基 - 乙醯基)
- 脯胺醯胺

五、發明說明 (254)

產率 71 % , M S : 466

111n . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯胺基 - 2 - 環己基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺
產率 64 % , M S : 452

111o . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯氧基 - 2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 乙
醯基) - 脯胺醯胺
產率 57 % , M S : 515

111p . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - (2 - 甲氧苯基) - 磺醯胺基 - 2 (R) - 苯
基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺
產率 68 % , M S : 574

111q . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 苄羧胺基 - 2 (R) - 苯基 - 乙醯基) - 脯胺
醯胺
產率 54 % , M S : 522

111r . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 甲醯胺基 - 2 (R) - 苯基 - 乙醯基) - 脯胺
醯胺

五、發明說明 (255)

產率 95%，MS：432

111s. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-(2-苄基磺醯胺基-2(R)-苯基-乙醯基)-
脯胺醯胺

產率 57%，MS：558

111t. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-(2-甲磺醯胺基-2(R)-苯基-乙醯基)-脯
胺醯胺

產率 67%，MS：482

111u. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-(2-乙磺醯胺基-2(R)-苯基-乙醯基)-脯
胺醯胺

產率 59%，MS：496

111v. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-(2-乙醯胺基-2-(4-溴-苯基)-乙醯基)-
脯胺醯胺

產率 63%，MS：526

111w. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-(9-羥基-苄基-9-基)-羰基-脯胺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (256)

產率 24 % , M S : 479

111x . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯氧基 - 2 - (4 - 氯苯基) - 乙醯基) -
脯胺醯胺

產率 62 % , M S : 481

111y . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 乙醯氧基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 乙醯基) -
脯胺醯胺

產率 63 % , M S : 477

111z . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - 苯磺醯胺基 - 2 (R) - 苯基 - 乙醯基) - 脯
胺醯胺

產率 89 % , M S : 544

111aa . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
) 1 - (乙醯氧基 - 2 (R) - 環己基 - 乙醯基) - 脯胺
醯胺

產率 79 % , M S : 453

111ab . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
) 1 - (甲氧羰基甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (257)

基) - 脯胺醯胺

產率 16 % , M S : 4 9 6

1 1 1 a c . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - (丙氧羰基甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺

產率 30 % , M S : 5 2 4

1 1 1 a d . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - (2 - 乙氧羰基甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺

產率 60 % , M S : 5 1 0

1 1 1 a e . [(2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 第三丁氧羰基甲基 - 胺基] - 乙酸第三丁酯

產率 25 % , M S : 6 5 2

1 1 1 a f . [(2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 甲基 - 胺基] - 乙酸第三丁酯

產率 20 % , M S : 5 5 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

五、發明說明 (258)

1 1 1 a g . 1 - ((R) - 苯基 - 丙醯胺基 - 乙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

產率 6 3 % , M S : 4 6 0

1 1 1 a h . 1 - ((R) - 乙醯胺基 - 苯基 - 乙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

產率 6 1 % , M S : 4 4 6

1 1 1 a i . 1 - ((R) - 苯甲醯胺基 - 苯基 - 乙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

產率 4 0 % , M S : 5 0 8

1 1 1 a j . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯

產率 6 8 % , M S : 5 0 4

1 1 1 a k . 1 - (3 , 3 - 二苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (259)

產率 69 % , M S : 479

111 a l . 1 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

產率 74 % , M S : 494

111 a m . 乙酸 2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基乙酯

產率 69 % , M S : 447

111 a n . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] 胺基甲酸第三丁酯

產率 83 % , M S : 536

111 a o . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁酯

產率 76 % , M S : 548

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (260)

1 1 1 a p . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯
 產率 8 1 % , M S : 5 1 8

1 1 1 a q . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯
 產率 8 2 % , M S : 5 5 2

1 1 1 a r . 乙酸 2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 -
 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 -
 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基乙酯
 產率 2 3 % , M S : 4 3 3

1 1 1 a s . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - y l }
 - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基
] - 乙酸
 產率 9 1 % , M S : 5 0 6

1 1 1 a t . 1 - (3 - 環己基 - 2 (R) - 乙磺醯
 胺基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 -
 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

五、發明說明 (26)

產率 50 % , M S : 516

111 a . v . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸乙酯

產率 43 % , M S : 462

實例 112

N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 1 - (2 - 羧
 羰基甲胺基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯
 胺

將 2.0 mL 之 2 M 氫氧化鋰水溶液加至 N - (1 -
 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 1 - (丙氧羰基甲胺基 -
 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺於 4.0
 mL 二甲氧乙烷中之溶液，在室溫下，持續攪拌 3 小時，
 在真空下移除溶劑，加入甲醇，化合物係如實例 110 c
 所述般經由反相管柱層析加以純化。產量：100 mg (81 %) , M S : 482。

實例 113

下列化合物係使用述於實例 112 中之程序加以製備
 :

113 a . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (262)

1 - (2 - 羥基 - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯
胺 醯 胺

產率 84 % , M S : 411

113b . 1 - ((R) - 羥基 - 苯基 - 乙醯基) -
吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲
基) - 醯 胺

產率 93 % , M S : 404

實例 114

1 - ((R) - 胺基 - 苯基 - 乙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯 胺

將三氟乙酸 (3 . 0 m L) 加至 150 m g 之 (2 -
{ 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺
基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) -
苯基 - 乙基) 胺基甲酸第三丁酯 (根據實例 110 所述程
序加以製備) 於 3 . 0 m L 二氯甲烷中之溶液 , 在室溫持
續攪拌 2 小時 , 在真空下移除溶劑 , 將殘餘物溶解於甲醇
及進行反相層析 (管柱長 100 m m , 直徑 14 m m ;
Merck Lichroprep RP-18,15-25 μ) , 從 25 m L 甲醇 / 包含
0 . 3 % 乙酸之水 (10 : 90) 開始至純甲醇之線梯度
在歷時 75 分鐘下洗提 , 接著用 50 m L 純甲醇洗提 , 每
5 m L 作成一樣品 , 移除溶劑 , 產生 75 m g (62 %)
標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (263)

實例 1 1 5

下列化合物係使用述於實例 1 1 4 中之程序加以製備：

1 1 5 a . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 (4 - 氟 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
產率 9 9 % , M S : 4 3 6

1 1 5 b . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 (4 - 甲氧基 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
產率 9 0 % , M S : 4 4 6

1 1 5 c . 1 - (2 (R) - 胺基 - 3 - 苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
產率 9 4 % , M S : 4 1 8

1 1 5 d . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氯 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] - 乙
酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (264)

產率 84 % , M S : 510

115 e . (2 - { 2 - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 - 苯基 - 乙胺基) - 乙酸

產率 95 % , M S : 462

115 f . (2 - { 2 - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

產率 80 % , M S : 468

115 g . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

產率 49 % , M S : 454

115 h . 1 - [2 - 胺基 - 3 (R) - (4 - 氯 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

產率 36 % , M S : 452

115 i . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (265)

1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基 } - 乙
酸

產率 25 % , M S : 494

實例 116

(2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄酯

將 12.5 g (10 mmol) 胺甲基 - 聚苯乙烯樹脂 (Bachem) 於 100 mL 乾 THF 中之溶液搖動 1 小時 , 加入 4.6 g 之 4 - 胺磺醯基 - 丁酸、4.5 mL 二異丙基碳化二亞胺及 3.8 g 羥基苯並三唑 , 及在室溫下搖動 16 小時 , 將樹脂過濾 , 以 THF、DMF、甲醇及醚清洗 , 及在 50 °C 下乾燥 , 產生 13.7 g 乾樹脂。

將此樹脂於 100 mL THF 中在室溫下搖動 1 小時。將 2.5 g 羧基二咪唑加至 3.2 g 之 N - Boc - 脯胺酸於 30 mL 乾 THF 中之溶液 , 及攪拌 30 分鐘 , 然後回流 30 分鐘 , 及冷卻至室溫。將此溶液加至樹脂於 THF 中之泥漿 , 10 分鐘後 , 加入 2.7 mL 之 DBU , 在室溫下持續搖動 16 小時 , 將樹脂過濾 , 以乙酸、DMF、甲醇及醚清洗 , 在真空及 50 °C 下乾燥 3 小時 , 產生 13.3 g 乾樹脂。

樹脂於 150 mL 二氯甲烷中在室溫下搖動 1 小時 , 加以過濾 , 加入 50 mL 三氟乙酸及 2.5 mL 水 , 在室

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (266)

溫下搖動 4 5 分鐘，加以過濾，以乾二氯甲烷及甲醇清洗，在真空及 5 0 °C 下乾燥 1 6 小時。

1 5 0 m g 此乾樹脂與 2 . 4 m L 之 N - 甲基 - 嗎啉於 D M F 中之 1 N 溶液搖動 2 0 分鐘，過濾，與 2 . 4 m L D M F 搖動，及過濾，加入 0 . 4 m L 之 Z - (R) - 苯基丙胺酸於 D M F 中之 1 M 溶液，接著加入 1 m L 之 T B T U 於 D M F 中之 0 . 4 M 溶液及加入 1 . 0 m L 之 N M M 於 D M F 中之 1 M 溶液，樹脂於 4 0 °C 下搖動 3 . 5 小時，過濾及以 2 . 4 m L 之 D M F 清洗 3 次。再次，加入 0 . 4 m L 之 Z - (R) - 苯基丙胺酸於 D M F 中之 1 M 溶液，接著加入 1 m L 之 T B T U 於 D M F 中之 0 . 3 M 溶液及加入 1 . 0 m L 之 N M M 於 D M F 中之 1 M 溶液，樹脂於 4 0 °C 下搖動 3 . 5 小時，過濾，以 2 . 4 m L 之 D M F 清洗 3 次，以 3 . 0 m L 甲醇清洗一次，及以 2 . 4 m L 之 D M F 清洗 2 次。

將 1 . 4 m L 之 D I P E A 於 D M F 中之 0 . 2 5 M 溶液加入，接著加入 1 . 6 m L 之碘乙腈於 D M F 中之 1 M 溶液，樹脂在 4 0 °C 下搖動 4 . 5 小時，將樹脂過濾，以 2 . 4 m L 之 D M F 清洗 3 次。然後，加入 1 . 4 m L 之 D I P E A 於 D M F 中之 0 . 2 5 M 溶液，接著加入 1 . 6 m L 之碘乙腈於 D M F 中之 1 M 溶液，樹脂在 4 0 °C 下搖動 4 . 5 小時，將之過濾，以 2 . 4 m L 之 D M F 清洗 3 次，以 2 . 4 m L 二氯甲烷清洗 3 次，以 3 . 0 m L 甲醇清洗 1 次，及以 2 . 4 m L 二氯甲烷清洗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (267)

5 次。

將 2 . 0 m L 之 6 - (胺 基) - 異 喹 啉 - 1 - 基 胺
於 二 氯 甲 烷 中 之 0 . 0 5 M 溶 液 加 入 樹 脂 ， 接 著 加 入
1 . 0 m L 二 氯 甲 烷 ， 在 室 溫 下 搖 動 4 小 時 ， 經 由 過 濾 收
集 溶 劑 ， 以 2 . 0 m L 二 氯 甲 烷 及 2 . 0 m L 甲 醇 清 洗 樹
脂 ， 將 有 機 相 混 合 ， 以 質 譜 鑑 定 預 期 化 合 物 之 存 在 ， 其 純
度 以 薄 層 層 析 測 定 ， 在 真 空 下 移 除 溶 劑 ， 產 生 (2 - { 2
(S) - [(1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基) - 胺 基 甲
醯 基] - 吡 咯 烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 苄 基 - 2 - 酮 基
- 乙 基) - 胺 基 甲 酸 苄 酯 。

M S : 5 5 2

實 例 1 1 7

下 列 化 合 物 係 使 用 述 於 實 例 1 1 6 中 之 程 序 加 以 製 備
：

1 1 7 a . 1 - { 1 (S) - [(4 - 胺 基 - 噻 吩 並
[3 , 2 - c] - 吡 啶 - 2 - 基 甲 基) - 胺 基 甲 醯 基] -
2 - 萘 - 1 - 基 - 乙 基 胺 基 甲 醯 基 } - 八 氫 - 異 喹 啉 - 2
- 羧 酸 甲 酯

M S : 6 0 0

1 1 7 b . 1 - { 2 (S) - [(4 - 胺 基 - 噻 吩 並
[3 , 2 - c] - 吡 啶 - 2 - 基 甲 基) - 胺 基 甲 醯 基] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (268)

吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

M S : 5 0 0

1 1 7 c . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄
酯

M S : 5 5 8

1 1 7 d . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] - 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基]
- 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基
) - 胺基甲酸苄酯

M S : 5 5 8

1 1 7 e . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
} - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄酯

M S : 5 3 8

1 1 7 f . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 哌啶 - 1 - 基 } - 1
(R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄酯

M S : 5 6 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (269)

1 1 7 g . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄酯

M S : 5 5 2

1 1 7 h . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸苄
酯

M S : 5 5 8

1 1 7 i . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
} - 1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲
酸苄酯

M S : 5 4 4

1 1 7 j . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
} - 1 (R) - 環己基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲
酸苄酯

M S : 5 4 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (270)

1 1 7 k . { 2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 哌啶 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基 } - 胺基甲酸苄酯

M S : 5 6 2

1 1 7 l . 1 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 羰基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

M S : 4 8 0

1 1 7 m . 1 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

M S : 4 9 4

1 1 7 n . 1 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 哌啶 - 1 - 羰基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

M S : 5 0 8

1 1 7 o . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 哌啶 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

M S : 5 1 8

1 1 7 p . 1 - { 1 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉
- 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基
胺基甲醯基 } - 八氫 - 異喹啉 - 2 - 羧酸甲酯

M S : 5 9 4

1 1 7 q . 1 (R) - (苯甲醯胺基 - 苯基 - 乙醯基
) - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 -
6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 9 4

1 1 7 r . 1 (R) - (苯甲醯胺基 - 苯基 - 乙醯基
) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 -
基甲基) - 醯胺

M S : 5 0 8

1 1 7 s . N - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c]
- 吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 (S) - (3 , 3 - 二苯基 -
丙醯胺基) - 3 - 萘 - 1 - 基 - 丙醯胺

M S : 5 8 5

1 1 7 t . 1 (R) - (乙醯胺基 - 苯基 - 乙醯基)
- 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (272)

甲基) - 醯胺

M S : 4 4 6

1 1 7 v . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
- 3 - 萘 - 1 - 基 - 2 (S) - (2 - 苯氧基 - 乙醯胺基)
- 丙醯胺

M S : 5 0 5

1 1 7 w . 1 (R) - (苯基 - 丙醯胺基 - 乙醯基)
- 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基
甲基) - 醯胺

M S : 4 6 0

1 1 7 x . 1 - [(R) - (2 , 2 - 二甲基 - 丙醯
胺基) - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1
- 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 8 8

1 1 7 y . 1 - [(R) - (2 , 2 - 二甲基 - 丙醯
胺基) - 苯基 - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1
- 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 8 8

1 1 7 z . 1 - { 1 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (273)

[3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基胺基甲醯基 } - 2 (R) - 萘 - 1 - 基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 6 7 4

1 1 7 a a . 1 - { 1 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基胺基甲醯基 } - 2 (R) - 萘 - 1 - 基乙基) - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 6 6 8

1 1 7 a b . (3 (R) - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基) - 乙酸第三丁酯

M S : 5 4 4

1 1 7 a c . 乙酸 2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (S) - 苯基 - 乙酯

M S : 4 2 3

1 1 7 a d . 乙酸 2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (274)

呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-基甲基)-胺基甲醯基
]-吡咯烷-1-基}-2-酮基-1(S)-苯基-乙
酯

MS : 4 3 7

1 1 7 a e . 乙酸2-{2(S)-[(4-胺基-
呋喃並〔3, 2-c〕吡啶-2-基甲基)-胺基甲醯基
]-哌啶-1-基}-2-酮基-1(S)-苯基-乙酯

MS : 4 5 1

1 1 7 a f . 1-苯氧乙醯基-吡咯烷-2(S)-
羧酸(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)-醯胺

MS : 4 0 5

1 1 7 a g . 乙酸2-{2(S)-[(1-胺基-
異喹啉-6-基甲基)-胺基甲醯基]-吡咯烷-1-基
}-2-酮基-1(S)-苯基-乙酯

MS : 4 4 7

1 1 7 a h . 乙酸2-{2(S)-[(1-胺基-
異喹啉-6-基甲基)-胺基甲醯基]-哌啶-1-基}
-2-酮基-1(S)-苯基-乙酯

MS : 4 6 1

五、發明說明 (275)

1 1 7 a i . 1 - (3 , 3 - 二 苯 基 - 丙 醯 基) - 氮
雜 環 丁 烷 - 2 (S) - 羧 酸 (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基
甲 基) - 醯 胺

M S : 4 6 5

1 1 7 a j . 1 (R) - (甲 氧 基 - 苯 基 - 乙 醯 基)
- 吡 咯 烷 - 2 (S) - 羧 酸 (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基
甲 基) - 醯 胺

M S : 4 1 9

1 1 7 a k . 1 - (S) - (甲 氧 基 - 苯 基 - 乙 醯 基)
- 吡 咯 烷 - 2 (S) - 羧 酸 (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 -
基 甲 基) - 醯 胺

M S : 4 1 9

1 1 7 a l . 1 - ((R) - 甲 氧 基 - 苯 基 - 乙 醯 基)
- 吡 咯 烷 - 2 (S) - 羧 酸 (4 - 胺 基 - 噻 吩 並 [3 ,
2 - c] 吡 啶 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺

M S : 4 2 5

1 1 7 a m . 1 - ((S) - 甲 氧 基 - 苯 基 - 乙 醯 基)
- 吡 咯 烷 - 2 (S) - 羧 酸 (4 - 胺 基 - 噻 吩 並 [3 ,
2 - c] 吡 啶 - 2 - 基 甲 基) - 醯 胺

M S : 4 2 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (276)

1 1 7 a n . 乙酸 9 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰基 } - 9 H - 茚 - 9 - 基酯

M S : 5 2 1

1 1 7 a o . 乙酸 9 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 羰基 } - 9 H - 茚 - 9 - 基酯

M S : 5 0 7

1 1 7 a p . 1 - (3 , 3 - 二苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 7 9

1 1 7 a q . 1 - (3 , 3 - 二苯基 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 8 5

1 1 7 a r . 1 - [(9 H - 茚 - 9 - 基) - 乙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (277)

M S : 4 7 7

1 1 7 a . s . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 }
 - 1 (R) - (4 - 氯 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺
 基甲酸第三丁酯

M S : 5 5 3

實例 1 1 8

重複實例 1 1 6 所述程序，將產物單離後，用 1 m L
 之 5 0 % 三氟乙酸於二氯甲烷中之溶液處理殘餘物以移除
 B o c - 保護基，在室溫下攪拌 2 0 分鐘，在真空下移除
 溶劑，用質譜鑑定預期化合物，及用薄層層析測其純度。

1 1 8 a . 1 - (2 (R) - 胺基 - 3 - 萘 - 1 - 基
 - 丙醯基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 呋喃
 並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 5 8

1 1 8 b . 1 - (2 (R) - 胺基 - 3 - 萘 - 1 - 基
 - 丙醯基) - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 -
 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 4 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (278)

1 1 8 c . 1 - (2 (R) - 胺基 - 3 - 萘 - 1 - 基
- 丙醯基) - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 -
異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 5 4

1 1 8 d . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙胺
基) - 乙酸

M S : 4 5 8

1 1 8 e . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 -
乙胺基) - 乙酸

M S : 4 4 4

1 1 8 f . 1 - (2 (S) - 苄胺基 - 丙醯基) - 吡
咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基
) - 醯胺

1 1 8 g . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (279)

) - 乙酸

M S : 4 5 2

1 1 8 h . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙
胺基) - 乙酸

M S : 4 3 8

1 1 8 i . 1 - (2 (R) - 苄胺基 - 丙醯基) - 吡
咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基
) - 醯胺

M S : 4 3 2

1 1 8 j . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙胺基 - 乙酸

M S : 4 4 8

1 1 8 k . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙胺基
) - 乙酸

M S : 4 6 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (280)

1 1 8 l . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙
胺基) - 乙酸

M S : 4 5 2

1 1 8 m . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

M S : 4 7 6

1 1 8 n . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基
} - 1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

1 1 8 o . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 苄基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸 O B M 1 4

. 1 6 8 8

M S : 4 7 6

1 1 8 p . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (281)

} - 1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基]
- 乙酸

M S : 4 8 0

1 1 8 q . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 -
乙胺基) - 乙酸

M S : 4 6 0

1 1 8 r . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) -
2 - 酮基 - 乙胺基] - 乙酸

M S : 4 8 6

1 1 8 s . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) - 2 -
酮基 - 乙胺基] - 乙酸

M S : 5 0 0

1 1 8 t . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (282)

1 (R) - 萘 - 1 - 基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

M S : 5 2 6

1 1 8 u . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 -
乙胺基) - 乙酸第三丁酯

1 1 8 v . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙胺基
) - 乙酸第三丁酯

M S : 5 2 4

1 1 8 w . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
氮雜環丁烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙
胺基) - 乙酸第三丁酯

M S : 5 1 0

1 1 8 x . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩
並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] -
吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙胺
基) - 乙酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (283)

M S : 5 3 0

1 1 8 y . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 蔡 - 2 - 基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

M S : 5 2 6

1 1 8 z . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹
啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } -
1 (R) - 環己基 - 2 - 酮基 - 乙胺基) - 乙酸

M S : 4 6 8

1 1 8 a a . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 -
基 } - 1 (R) - (4 - 氯 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基
] - 乙酸

M S : 4 9 7

1 1 8 a b . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 }
- 1 (R) - (4 - 氯 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基] -
乙酸

M S : 5 1 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (284)

1 1 8 a c . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 -
 基 } - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙
 胺基] - 乙酸

M S : 4 9 2

1 1 8 a d . [2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
 喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 }
 - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙胺基
] - 乙酸

M S : 5 0 6

1 1 8 a e . 1 - 苯基胺乙醯基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 3 8 0

1 1 8 a f . 1 - 苯基胺乙醯基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

1 1 8 a g . 1 - 苯基胺乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 0 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (285)

1 1 8 a h . 1 - 苯基胺乙醯基 - 哌啶 - 2 (S) -
羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 1 8

1 1 8 a i . 1 - 苯乙基胺乙醯基 - 氮雜環丁烷 - 2
(S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 -
2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 0 8

1 1 8 a j . 1 - 苯乙基胺乙醯基 - 氮雜環丁烷 - 2
(S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 1 8

1 1 8 a k . 1 - 苯乙基胺乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 3 2

1 1 8 a l . 1 - 苯乙基胺乙醯基 - 哌啶 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 4 6

1 1 8 a m . 1 - 苄基胺乙醯基 - 氮雜環丁烷 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 0 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (286)

1 1 8 a n . 1 - 苄基胺乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
M S : 4 1 8

1 1 8 a o . 1 - 苄基胺乙醯基 - 哌啶 - 2 (S) -
羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
M S : 4 3 2

1 1 8 a p . 1 - 環戊基胺乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S)
- 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺
M S : 3 9 6

1 1 8 a q . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
- 2 (S) - (2 - 環己基胺基 - 乙醯胺基) - 3 - 萘
- 1 - 基 - 丙醯胺
M S : 5 1 0

1 1 8 a r . N - (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c]
吡啶 - 2 - 基甲基) - 2 (S) - (2 - 環己基胺基 -
乙醯胺基) - 3 - 萘 - 1 - 基 - 丙醯胺
M S : 5 1 6

1 1 8 a s . 2 (S) - 胺基 - N - { 1 - [(1 -

五、發明說明 (287)

胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 2 - 萘 -
1 - 基 - 乙基 } - 4 - 苯基 - 丁醯胺

M S : 5 3 2

1 1 8 a t . 2 (S) - 胺基 - N - { 1 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基 } - 4 - 苯基 - 丁醯胺

M S : 5 3 8

實例 1 1 9

重複述於實例 1 1 6 之程序，在自樹脂將產物分裂出後，將有機相混合，一半的溶液用於將經 N - B o c 保護之化合物單離，另一半溶液用於將化合物去保護，用質譜鑑定預期化合物，用薄層層析測定其純度，在真空下移除溶劑，產生下列成對產物：

1 1 9 a 1 . 3 (R) - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 - 羰基 } - 3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 羧酸第三丁酯

M S : 5 1 6

和

1 1 9 a 2 . 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 異喹啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (288)

— 3 (R) — 羰基) — 氮雜環丁烷 — 2 (S) — 羧酸 (1
— 胺基 — 異喹啉 — 6 — 基甲基) — 醯胺

M S : 4 1 6

1 1 9 b 1 . 3 (R) — { 2 (S) — [(1 — 胺基
— 異喹啉 — 6 — 基甲基) — 胺基甲醯基] — 吡咯烷 — 1 —
羰基 } — 3 , 4 — 二氫 — 1 H — 異喹啉 — 2 — 羧酸第三丁
酯

M S : 5 3 0

和

1 1 9 b 2 . 1 — (1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — 異喹啉
— 3 (R) — 羰基) — 吡咯烷 — 2 (S) — 羧酸 (1 — 胺
基 — 異喹啉 — 6 — 基甲基) — 醯胺

M S : 4 3 0

1 1 9 c 1 . [2 — { 2 (S) — [(1 — 胺基 — 異
喹啉 — 6 — 基甲基) — 胺基甲醯基] — 吡咯烷 — 1 — 基 }
— 1 (R) — (1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基) — 2 — 酮基 —
乙基] — 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 5 7

和

1 1 9 c 2 . 1 — [2 (R) — 胺基 — 3 — (1 H —
吡啶 — 3 — 基) — 丙醯基] — 吡咯烷 — 2 (S) — 羧酸 (1
— 胺基 — 異喹啉 — 6 — 基甲基) — 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (289)

M S : 4 5 7

1 1 9 d 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 6 3

和

1 1 9 d 2 . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 6 3

1 1 9 e 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (1 - 甲醯基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 9 1

和

1 1 9 e 2 . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 - (1 - 甲醯基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (290)

— 基 甲 基) — 醯 胺

1 1 9 f 1 . (2 — { 2 (S) — [(4 — 胺 基 — 噻
吩 並 [3 , 2 — c] 吡 啶 — 2 — 基 甲 基) — 胺 基 甲 醯 基]
— 吡 咯 烷 — 1 — 基 } — 2 — 酮 基 — 1 (R) — 苯 基 — 乙 基
— 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

M S : 5 1 0

和

1 1 9 f 2 . 1 — ((R) — 胺 基 — 苯 基 — 乙 醯 基)
— 吡 咯 烷 — 2 (S) — 羧 酸 (4 — 胺 基 — 噻 吩 並 [3 , 2
— c] 吡 啶 — 2 — 基 甲 基) — 醯 胺

M S : 4 1 0

1 1 9 g 1 . [2 — { 2 (S) — [(4 — 胺 基 — 噻
吩 並 [3 , 2 — c] 吡 啶 — 2 — 基 甲 基) — 胺 基 甲 醯 基]
— 吡 咯 烷 — 1 — 基 } — 1 (R) — (4 — 甲 氧 基 — 苄 基)
— 2 — 酮 基 — 乙 基] — 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

M S : 5 5 4

和

1 1 9 g 2 . 1 — [2 (R) — 胺 基 — 3 — (4 — 甲
氧 基 — 苯 基) — 丙 醯 基] — 吡 咯 烷 — 2 (S) — 羧 酸 (4
— 胺 基 — 噻 吩 並 [3 , 2 — c] 吡 啶 — 2 — 基 甲 基) — 醯
胺

M S : 4 5 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (291)

1 1 9 h 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 3 8

和

1 1 9 h 2 . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 呋喃並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 3 8

1 1 9 i 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氟 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 4 2

和

1 1 9 i 2 . 1 - [2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 氟 - 苄基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 4 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (292)

1 1 9 j 1 . { 2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - (4 - 氯 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基 } - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 5 9

和

1 1 9 j 2 . 1 - { 2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 氯 - 苄基) - 丙醯基 } - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 5 9

1 1 9 k 1 . (3 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 1 (R) - 萘 - 1 - 基甲基 - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 6 8

和

1 1 9 k 2 . 1 - (2 (R) - 胺基 - 3 - 萘 - 1 - 基甲基 - 酮基 - 丙基) - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 8 2

1 1 9 l 1 . (1 (R) - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (293)

— 羰基 } — 3 — 苯基 — 丙基) — 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 3 2

和

1 1 9 1 2 . 1 — (2 (R) — 胺基 — 4 — 苯基 — 丁
醯基) — 吡咯烷 — 2 (S) — 羧酸 (1 — 胺基 — 異喹啉 —
6 — 基甲基) — 醯胺

M S : 4 3 2

1 1 9 m 1 . (2 — { 2 (S) — [(1 — 胺基 — 異
喹啉 — 7 — 基甲基) — 胺基甲醯基] — 吡咯烷 — 1 — 基 }
— 1 (R) — 苄基 — 2 — 酮基 — 乙基) — 胺基甲酸第三丁
酯

M S : 5 1 8

和

1 1 9 m 2 . 1 — (2 (R) — 胺基 — 3 — 苯基 — 丙
醯基) — 吡咯烷 — 2 (S) — 羧酸 (1 — 胺基 — 異喹啉 —
7 — 基甲基) — 醯胺

M S : 4 1 8

1 1 9 n 1 . [2 — { 2 (S) — [(1 — 胺基 — 異
喹啉 — 6 — 基甲基) — 胺基甲醯基] — 氮雜環丁烷 — 1 —
基 } — 1 (R) — (4 — 甲氧基 — 苄基) — 2 — 酮基 — 乙
基] — 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 3 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (294)

和

1 1 9 n 2 . 1 - { 2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲
氧基 - 苯基) - 丙醯基 } - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸
(1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 3 4

1 1 9 o 1 . { 2 - { 2 (S) - { (1 - 胺基 - 異
喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 氮雜環丁烷 - 1 -
基 } - 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙
基 } - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 3 4

和

1 1 9 o 2 . 1 - { 2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲
氧基 - 苯基) - 丙醯基 } - 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸
(1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 3 4

1 1 9 p 1 . { 2 - { 2 (S) - { (1 - 胺基 - 異
喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基 } - 吡咯烷 - 1 - 基 }
- 1 (R) - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 2 - 酮基 - 乙基 }
- 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 4 8

和

1 1 9 p 2 . 1 - { 2 (R) - 胺基 - 3 - (4 - 甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (295)

氧基 - 苯基) - 丙醯基] - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1
- 胺基 - 異喹啉 - 7 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 4 8

1 1 9 q 1 . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 氮雜環丁烷 - 1 -
基 } - 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙基) - 胺基甲酸第
三丁酯

M S : 4 9 0

和

1 1 9 q 2 . 1 - ((R) - 胺基 - 苯基 - 乙醯基)
- 氮雜環丁烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6
- 基甲基) - 醯胺

M S : 3 9 0

1 1 9 r 1 . (2 - { 2 (S) - [(1 - 胺基 - 異
喹啉 - 7 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 }
- 2 - 酮基 - 1 (R) - 苯基 - 乙基] - 胺基甲酸第三丁
酯

M S : 5 0 4

和

1 1 9 r 2 . 1 - ((R) - 胺基 - 苯基 - 乙醯基)
- 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (1 - 胺基 - 異喹啉 - 7 -
基甲基) - 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (296)

M S : 4 0 4

1 1 9 s 1 . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 乙基) - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 1 0

和

1 1 9 s 2 . 1 - 苄基胺基乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 1 0

1 1 9 t 1 . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 乙基) - 苄基 - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 2 4

和

1 1 9 t 2 . 1 - 苄基胺基乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 2 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (297)

1 1 9 u 1 . (2 - { 2 (S) - [(4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 基 } - 2 - 酮基 - 乙基) - 苯乙基 - 胺基甲酸第三丁酯

M S : 5 3 8

和

1 1 9 u 2 . 1 - 苯乙基胺基乙醯基 - 吡咯烷 - 2 (S) - 羧酸 (4 - 胺基 - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 2 - 基甲基) - 醯胺

M S : 4 3 8

實例 1 2 0

下列化合物係用述於實例 7 3 之程序加以製備。

1 2 0 a . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基) 1 - ((2 - (羥基羰基甲胺基) - 2 - (環辛基甲基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺鹽酸鹽

用 3 0 6 m g 之 1 - ((2 - ((丁氧羰基) (丁氧羰基甲基) 胺基) - 2 - (環辛基甲基) - 乙醯基) - 脯胺酸 (根據 W O 9 7 / 3 1 9 3 9 實例 7 加以製備) 及 1 0 4 m g 之 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉，製得 6 2 m g 標題化合物。

M S E S + : 5 1 0 (M + H) 。

五、發明說明 (298)

1 2 0 b . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 (R) - (羥基羰基甲胺基) - 1 - 酮基 - 己基)
- 脯胺醯胺三氟乙酸鹽

用 4 2 0 m g 之 1 - ((2 - ((丁氧羰基) (丁氧羰基甲基) 胺基) - (2 (R) - (羥基羰基甲胺基) - 1 - 酮基 - 己基) - 脯胺酸 (根據 W O 9 7 / 3 1 9 3 9 實例 4 8 加以製備) 及 1 6 5 m g 之 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉 , 製得 3 3 0 m g 標題化合物。
M S E S + : 4 4 2 (M + H) 。

1 2 0 c . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
- 4 - 順式 - 乙基 - 1 - ((2 - (羥基羰基甲胺基) - 2 (R) - (環己基甲基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺三氟乙酸鹽

用 3 4 5 m g 之 1 - ((2 - ((丁氧羰基) (丁氧羰基甲基) 胺基) - (2 - (環己基甲基) - 乙醯基) - 4 - 順式 - 乙基 - 脯胺酸 (根據 W O 9 7 / 3 1 9 3 9 實例 5 2 加以製備) 及 1 2 2 m g 之 1 - 胺基 - 6 - (胺甲基) 異喹啉 , 製得 4 1 2 m g 標題化合物。M S E S + : 5 1 0 (M + H) 。

1 2 0 d . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - 環戊基 - 1 - (2 - ((2 - 丙基) 氧羰基 - 甲胺基) - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) 甘胺醯胺鹽酸鹽

五、發明說明 (299)

用 397 mg 之 1-環戊基-1-(2-(2-丙基)氧羰基甲胺基)-2(R)-環己基甲基-乙醯基)甘胺酸及 138 mg 之 1-胺基-6-(胺甲基)異喹啉，製得 301 mg 之標題化合物。MSESI+ : 552 (M+H)。

實例 121

N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)1-(2-(2-丙基)氧羰基甲胺基)-2(R)-環己基甲基-乙醯基)-脯胺醯胺

將 0.03 mL 亞硫醯氯加至 96 mg 之 N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)1-(2-羥基羰基甲胺基)-2(R)-環己基甲基-乙醯基)-脯胺醯胺於 6 mL 2-丙醇之經攪拌溶液，反應混合物在回流溫度下加熱兩天，之後，將反應混合物濃縮，加入乙酸乙酯，用 5% 碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗，用硫酸鈉乾燥及加以濃縮。殘餘物溶解於第三丁醇/水 1/1 (v/v) 混合物中，冷凍乾燥，製得 56 mg 標題化合物。MSESI+ : 524 (M+H)。

實例 122

下列化合物用述於實例 121 之程序加以製備。

122a . N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (300)

1 - (2 - ((1 - 丁基) 氧羰基甲胺基) - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺

產率：47%，MSESI+：538 (M+H)。

122b. N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - ((2 - 甲氧基乙基) 氧羰基甲胺基) - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺

產率：70%，MSESI+：540 (M+H)。

122c. N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - (苄氧羰基甲胺基) - 2 (R) - 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺

產率：32%，MSESI+：572 (M+H)。

122d. N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 (R) - (丙氧羰基甲胺基) - 1 - 酮基 - 己基) - 脯胺醯胺鹽酸鹽

將鹽酸加至該自由鹼之第三丁醇／水溶液中，加以冷凍乾燥，產生標題化合物。產率：73%，MSESI+：
484 (M+H)。

122e. N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
- 4 - 順式 - 乙基 - 1 - ((2 - (丙氧基羰基甲胺基)
- 2 (R) - (環己基甲基) - 乙醯基) - 脯胺醯胺

五、發明說明 (30)

產率：51%，MSESI+：552 (M+H)。

122f. N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基)
1-((2-(丙氧基羰基甲胺基)-2(R)-((4-甲氧基苯基)甲基)-乙醯基)-脯胺醯胺

產率：90%，MSESI+：548 (M+H)。

實例 123

N-(1-胺基-異喹啉-6-基甲基) 1-((2-(嗎啉-4-基)羰基甲胺基)-2(R)-環己基甲基-乙醯基)-脯胺醯胺三氟乙酸鹽

123a. N-Boc-N-((嗎啉-4-基)羰基甲基)-D-Cha-OH

用述於實例 73 之程序，由 2.0 g H-D-Cha-OMe·HCl 及 2.07 g 之 4-(溴乙醯基)嗎啉 (J. Med. Chem. 35,1685 (1992)) 產生 1.77 g 標題化合物。
Rf = 0.22，乙酸乙酯/庚烷 = 6/4 (v/v) 於矽膠上。

123b. N-Boc-N-((嗎啉-4-基)羰基甲基)-D-Cha-Pro-OH

在 0℃ 下，連續將 0.45 g 之 1-羥基苯並三唑 (HOBt) 及 0.51 g 二環己基碳化二亞胺 (DCC) 加至 0.86 g 之 N-Boc-N-((嗎啉-4-基)

五、發明說明 (302)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

羰基甲基) - D - C h a - O H 於 8 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中之經攪拌溶液, 30 分鐘後, 將 0 . 58 g 脯胺酸苄酯鹽酸鹽及 0 . 13 m L 三乙胺於 8 m L 之 N , N - 二甲基甲醯胺中之混合物加入, 反應混合物溫度上升至室溫後, 另加入 0 . 05 m L 三乙胺, 16 小時後, 加入 0 . 36 g 之 D C C 及 0 . 20 m L 三乙胺, 及在室溫下攪拌 3 天。反應混合物冷卻至 - 20 °C, 經由過濾移除二環己基脲, 濾液蒸發至乾燥狀態, 殘餘物溶解於乙酸乙酯中, 分別用 5 % 碳酸氫鈉、水、2 % 檸檬酸及鹽水清洗之, 用硫酸鈉乾燥之及在真空下濃縮, 殘餘物在矽膠上層析 (洗提液為二氯甲烷 / 甲醇: 3 / 1 v / v), 產生 1 . 02 g 之 N - B o c - N - ((嗎啉 - 4 - 基) 羰基甲基) - D - C h a - P r o - O B z l, 將此苄酯溶解於 10 m L 甲醇, 加入 125 m g 載有 10 % 鈀之木炭, 混合物在大氣壓及室溫下氫化 2 小時, 經由過濾移除鈀觸媒, 及在減壓下移除溶劑, 產生 0 . 86 g 標題化合物。M S E S I⁻: 494 (M - H)⁻。

123 c . N - (1 - 胺基 - 異喹啉 - 6 - 基甲基)
1 - (2 - ((嗎啉 - 4 - 基) 羰基甲胺基) - 2 (R)
- 環己基甲基 - 乙醯基) - 脯胺醯胺三氟乙酸鹽

此化合物係用實例 73 所述程序加以製備, 150 m g 之 N - B o c - N - ((嗎啉 - 4 - 基) 羰基甲基) - D - C h a - P r o - O H 及 58 m g 之 1 - 胺基 - 6

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (303)

— (胺 甲 基) 異 喹 啉 在 T B T U 下 偶 合 , 及 使 用 三 氟 乙 酸 去 保 護 , 產 生 1 8 6 m g 標 題 化 合 物 。 M S E S I ⁺ : 5 5 1 (M + H) 。

實 例 1 2 4

下 列 化 合 物 係 用 實 例 1 k 所 述 程 序 加 以 製 備 。

1 2 4 a . N - (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基)
1 - (2 - ((二 甲 胺 基) 羰 基 甲 胺 基) - 2 (R) - 環
己 基 甲 基 - 乙 醯 基) - 脯 胺 醯 胺 鹽 酸 鹽

1 9 3 m g 之 N - (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基)
1 - (2 - 羥 基 羰 基 甲 胺 基 - 2 (R) - 環 己 基 甲 基 -
乙 醯 基) - 脯 胺 醯 胺 與 6 5 m g 二 甲 胺 鹽 酸 鹽 在 D C C /
H O B t 中 偶 合 , 產 生 4 0 m g 標 題 化 合 物 。 M S E S I ⁺ : 5 0 9 (M + H) 。

1 2 4 b . N - (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基)
1 - (2 - (氮 雜 環 丁 烷 - 1 - 基 羰 基 甲 胺 基) - 2 (R)
- 環 己 基 甲 基 - 乙 醯 基) - 脯 胺 醯 胺 鹽 酸 鹽

1 9 3 m g 之 N - (1 - 胺 基 - 異 喹 啉 - 6 - 基 甲 基)
1 - (2 - 羥 基 羰 基 甲 胺 基 - 2 (R) - 環 己 基 甲 基 -
乙 醯 基) - 脯 胺 醯 胺 與 4 2 m g 氮 雜 環 丁 烷 鹽 酸 鹽 在
D C C / H O B t 中 偶 合 , 產 生 4 0 m g 標 題 化 合 物 。
M S E S I ⁺ : 5 2 1 (M + H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (304)

實例 1 2 5

(4 - (4 - ((1 - 胺基異喹啉 - 7 - 基) 甲胺基羰基) 苯甲醯基) - 哌嗪 - 1 - 基) 乙酸酯

溴乙酸鹽經由酯鍵偶合至樹脂，加入哌嗪，接著肽與對苯二甲酸偶合，然後偶合 1 - 胺基 - 7 - (胺甲基) 異喹啉，最後產物被分裂出，加以冷凍乾燥，產生標題化合物。

M S (離子噴射) : 4 4 7 . 5

實例 1 2 6

使用述於實例 1 2 5 之程序，製備化列化合物。

1 2 6 a . (4 - (3 - ((1 - 胺基異喹啉 - 7 - 基) 甲胺基羰基) 苯甲醯基) - 哌嗪 - 1 - 基) 乙酸酯，
M S (離子噴射) : 4 4 7 . 5

1 2 6 b . (4 - (2 - ((1 - 胺基異喹啉 - 7 - 基) 甲胺基羰基) 環己基羰基) - 哌嗪 - 1 - 基) 乙酸酯，
M S (離子噴射) : 4 5 3 . 6

1 2 6 c . (4 - (4 - ((1 - 胺基異喹啉 - 7 - 基) 甲胺基羰基) 苯甲醯基) - 哌嗪 - 1 - 基) 乙酸酯，
M S (離子噴射) : 4 4 7 . 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (305)

可用述於說明書之程序，製備表 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k 及 I l 中之本發明其他的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (306)

表 Ia

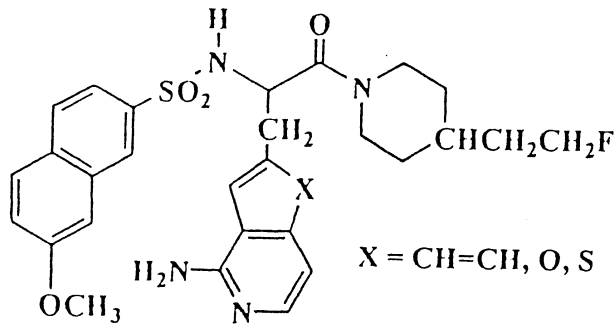


表 Ib

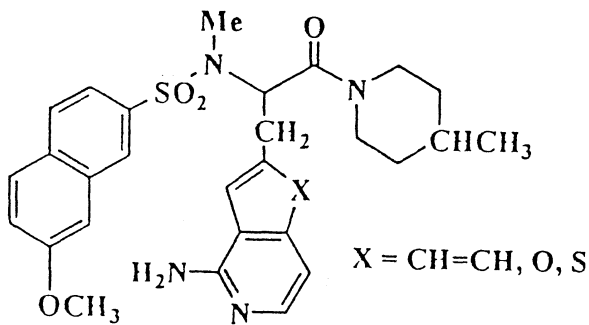
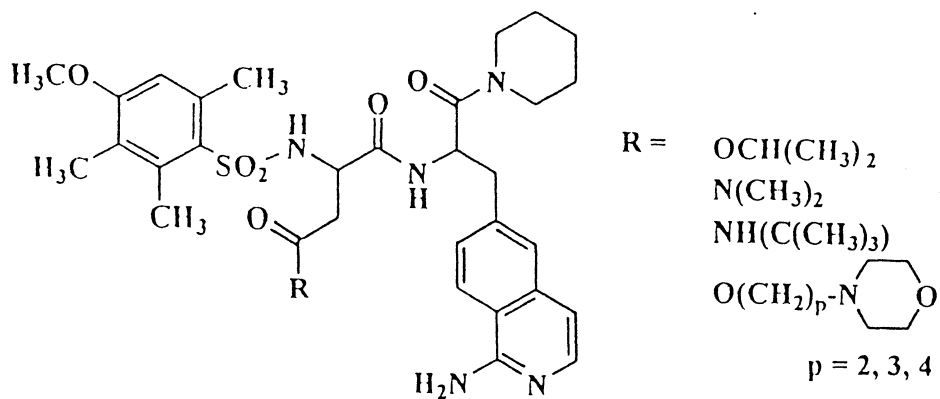


表 Ic



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (307)

表 Id

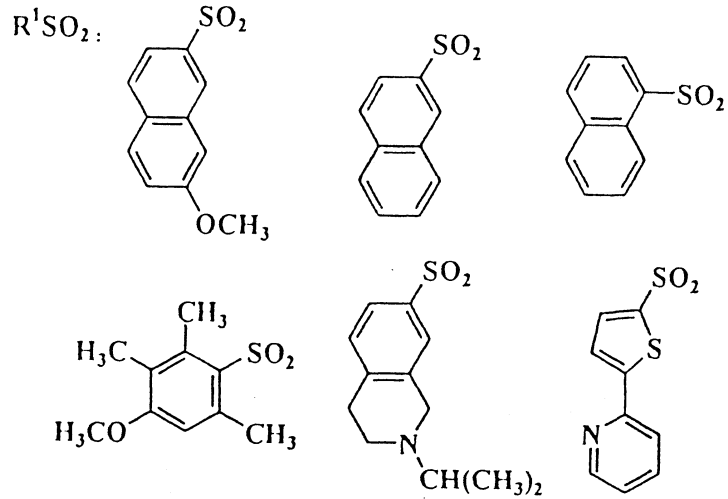
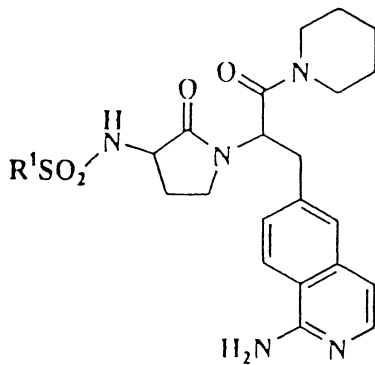


表 Ie

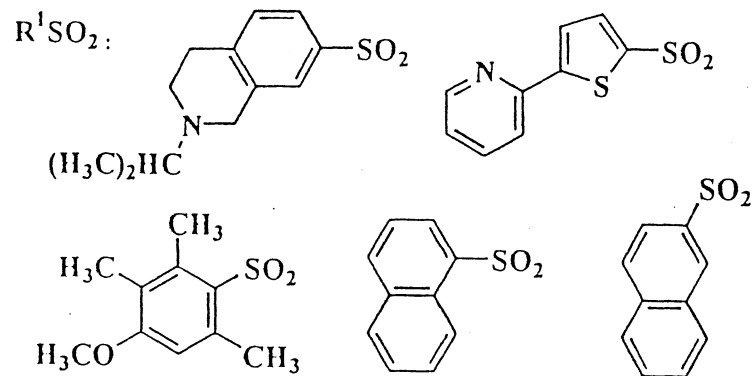
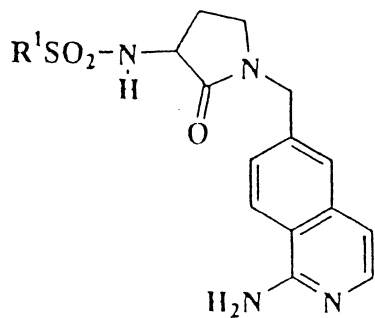
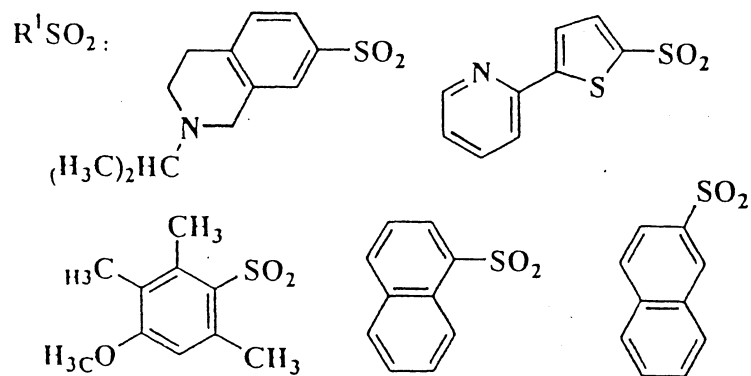
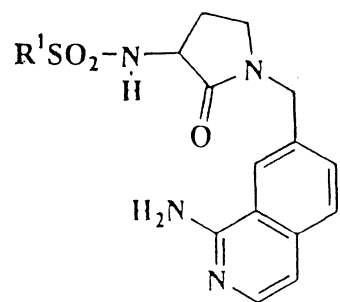


表 If



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (308)

表 Ig

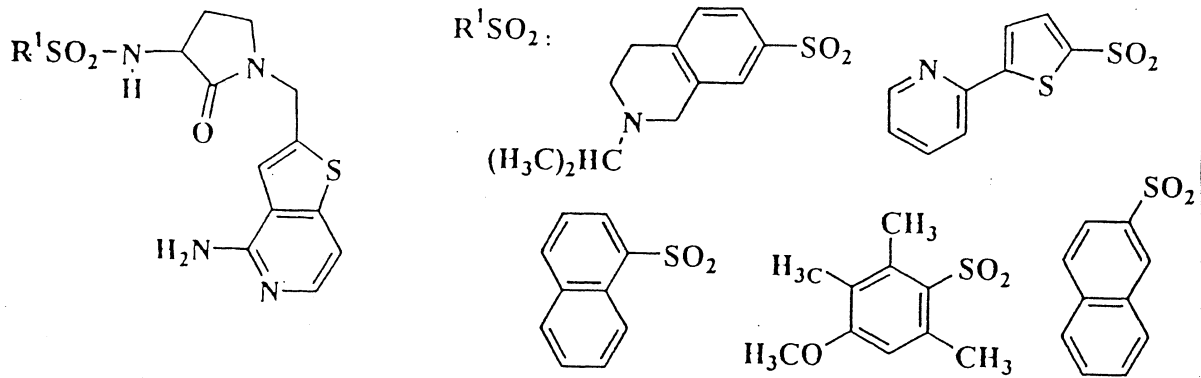


表 Ih

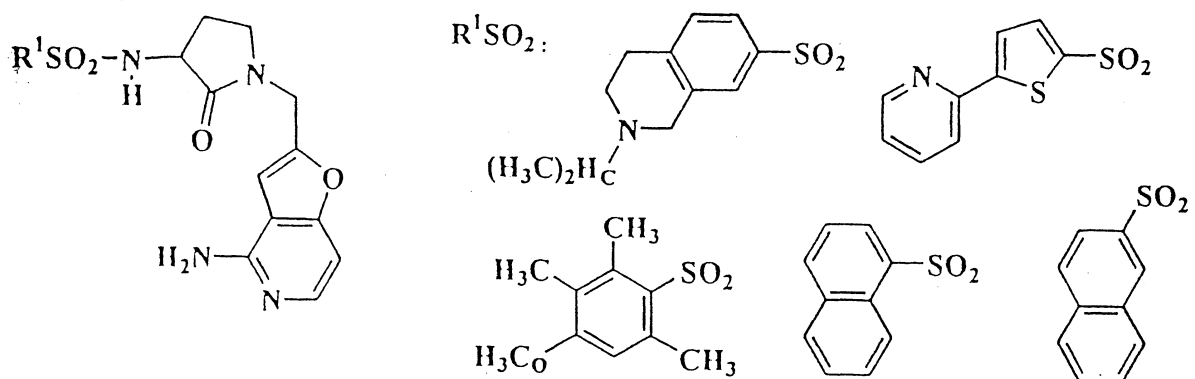
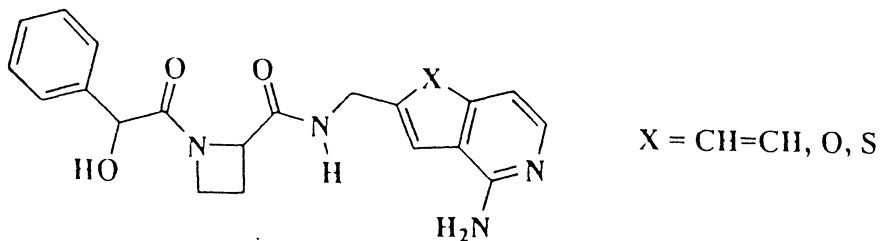


表 Ij

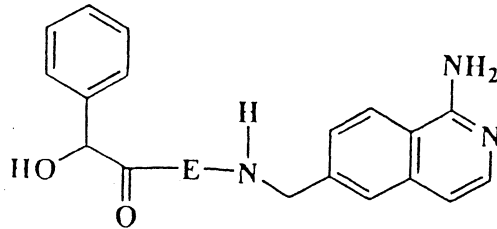


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (309)

表 Ik



E:

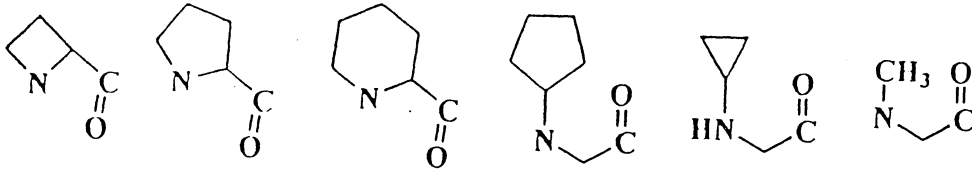
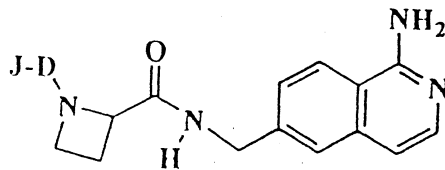
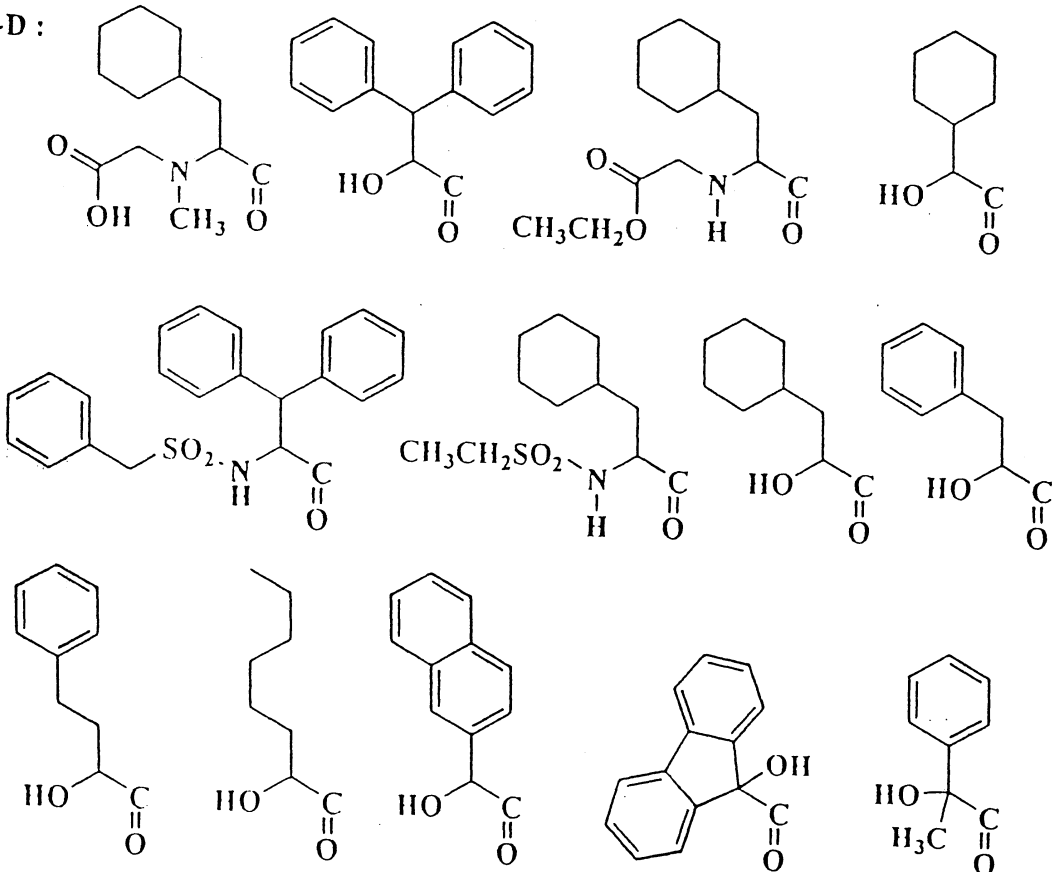


表 II



J-D:



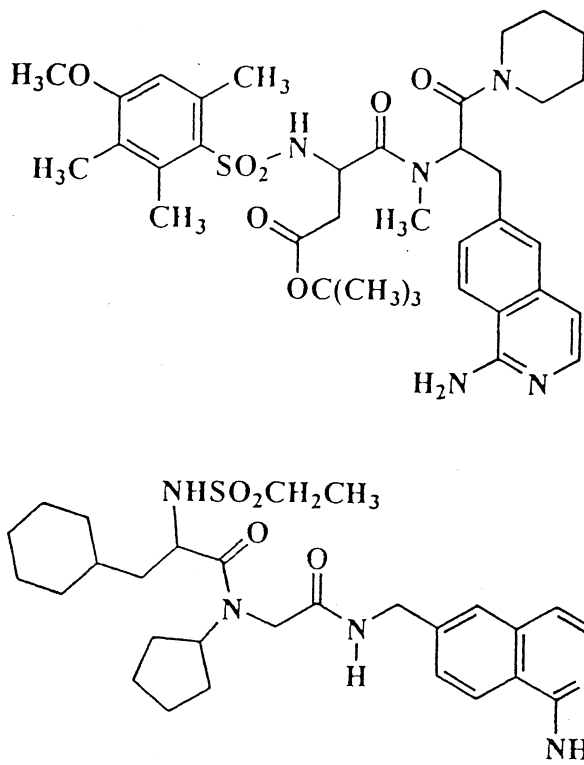
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (310)

下列化合物亦可用如上所述程序加以製備。



本發明化合物之生物活性係用下列測試方法加以測定

。

I . 抗凝血酶分析

凝血酶 (因子 I I a) 係血液凝固過程中之因子。

本發明化合物之抗凝血酶活性係藉由分光光度測定法測量凝血酶對於色原基質 s - 2 2 3 8 水解速率而加以評估，此在緩衝劑系統中抗凝血酶活性之分析係用於評估測試化合物之 I C₅₀ - 值。

測試介質： Tromethamine - N a C l - 聚乙二醇

6 0 0 0 (T N P) 緩衝劑

參考化合物： I 2 5 8 1 (Kabi)

載體： T N P 緩衝劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

用二甲基亞碲、甲醇、乙醇、乙腈或第三丁醇（其對於在最終反應混合物中高至 2 . 5 % 之濃度無不利影響）幫助溶解。

技術：試劑*

1 . Tromethamine - N a C l (T N) 緩衝劑

緩衝劑組份：

Tromethamine(Tris)	6 . 0 5 7 g	(5 0 m m o l)
N a C l	5 . 8 4 4 g	(1 0 0 m m o l)
水	1	1

在 3 7 °C 用 H C l (1 0 m m o l · l ⁻¹) 將溶液 p H 調整至 7 . 4

2 . T N P 緩衝劑

聚乙二醇 6 0 0 0 溶解於 T N 緩衝劑，得濃度 3 g · l ⁻¹。

3 . S - 2 2 3 8 溶液

一小瓶 S - 2 2 3 8 (2 5 m g ; Kabi Diagnostica , 瑞典) 溶解於 2 0 m l T N 緩衝劑，得濃度 1 . 2 5 m g · m l ⁻¹ (2 m m o l · l ⁻¹) 。

4 . 凝血酶溶液

將人之凝血酶 (1 6 0 0 0 n K a t · v i a l ⁻¹ ; Centraal Laboratorium voor Bloedtransfusie, Amsterdam , 荷蘭) 溶解於 T N P 緩衝劑，產生 8 3 5 n K a t · m l ⁻¹ 母溶液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (312)

使用前，即刻用 T N P 緩衝劑稀釋，產生 $3.34 \text{ n K a t} \cdot \text{m l}^{-1}$ 之濃度。

* - 所有材料均為分析級的

- 水溶液係用超純水 (Milli-Q 等級)

測試及參考化合物溶液之製備

測試及參考化合物溶解於 M i l l i - Q 水中，而得 $10^{-2} \text{ m o l} \cdot \text{l}^{-1}$ 之濃度，每一濃度係用載體階段式地稀釋而得 10^{-3} 、 10^{-4} 及 $10^{-5} \text{ m o l} \cdot \text{l}^{-1}$ ，稀釋液 (包括母溶液) 係用於分析 (反應混合物之最終濃度分別為： $3 \cdot 10^{-3}$ ； 10^{-3} ； $3 \cdot 10^{-4}$ ； 10^{-4} ； $3 \cdot 10^{-5}$ ； 10^{-5} ； $3 \cdot 10^{-6}$ 及 $10^{-6} \text{ m o l} \cdot \text{l}^{-1}$)。

程序

在室溫下，將 0.075 m l 及 0.025 m l 測試化合物或參考化合物溶液或載體分別以吸管滴至微滴定盤之孔上，這些溶液並以 0.115 m l 及 0.0165 m l T N P 緩衝劑分別稀釋之，將 0.030 m l S - 2 2 3 8 溶液加至盤上每一孔上，將盤在搖動中之保溫箱 (Amersham) 於 37°C 下預熱及預保溫 10 分鐘，預保溫後，將 0.030 m l 凝血酶溶液加至每一孔上使 S - 2 2 3 8 之水解開始，盤 (搖動 30 秒)，在 37°C 下保溫，於保溫 1 分鐘後，每 2 分鐘測量樣品在 405 n m 之吸收，90 分鐘期間，用動力微滴定盤讀數計 (Twinreader

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (313)

plus, Flow Laboratories) 。

所有數據係用 L O T U S - M E A S U R E 收集於 I B M 個人電腦內，對於每一化合物濃度 ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) 及空白組，吸收係對反應時間 (min) 作圖。

結果評估：每一最終濃度，最大吸收係從分析圖計算而得， IC_{50} -值 (最終濃度，單位： $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ，空白組最大吸收之 50 % 抑制值) 係用根據 Hafner et al. (*Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1977; 27(II):1871-3) 之對數轉換分析加以計算的。

抗凝血酶活性：

實例	IC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
5	28
7	6.8
8	0.082
10	1.1
18	0.53
30	35
32	1.44

II . 抗 - 因子 X a 分析

經活化因子 X (X a) 為凝血過程之因子，本發明化合物之抗 - X a 活性係藉由分光光度計測量 X a 對於色原基質 s - 2222 之水解速率加以評估，此在緩衝劑系統

五、發明說明 (314)

中之抗 - X a 活性係用以評估測試化合物之 $I C_{50}$ - 值。

下列程序及測試條件係類似於如上所述抗凝血酶分析，不同點說明於下。

參考化合物：苯甲脒

載體：T N P 緩衝劑。

用二甲基亞砷、甲醇、乙醇、乙腈或第三丁醇（其對於在最終反應混合物中高至 1 %（對於 D M S O 而言）及 2 . 5 %（對於其他溶劑而言）之濃度無不利影響）幫助溶解。

技術：試劑 *

3 . S - 2 2 2 2 溶液

一小瓶 S - 2 2 2 2 (1 5 m g ; Kabi Diagnostica , 瑞典) 溶解於 1 0 m l 水中，得濃度 $1 . 5 m g \cdot m l^{-1}$ ($2 m m o l \cdot l^{-1}$) 。

4 . X a 溶液

將牛之因子 X a ($7 l n K a t \cdot v i a l^{-1}$; Kabi Diagnostica) 溶解於 1 0 m l T N P 緩衝劑，然後進一步用 3 0 m l T N P 緩衝劑稀釋，產生 $1 . 7 7 n K a t \cdot m l^{-1}$ 之濃度，稀釋液為新鮮製備的。

程序

不用 S - 2 2 3 8 溶液（在抗凝血酶分析中），改將 S - 2 2 2 2 溶液加至此分析中之每一個孔中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (315)

抗因子 X a 活性：

實 例	I C ₅₀ (μ m o l · l ⁻¹)
1	4 8
3	2 9
1 4	4 1
2 4	1 4
2 6	1 4

III. C a c o - 2 通 透 性

自美國菌種中心 (A T C C) 獲得 C a c o - 2 細胞及用於通透 2 5 至 3 5 次，細胞在 3 7 ° C 下之 7 5 c m² 培養瓶 (N u n c) 中於 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D M E M) 之介質中培養，及在 9 5 % 空氣及 5 % C O₂ 下供給 1 % 非必需胺基酸溶液 (1 0 0 x)、1 0 % 之加熱未被去活化之胎牛血清、青黴素 (1 0 0 U / m l) 及鏈黴素 (1 0 0 μ g / m l)，介質之 p H 為 7 . 4，實驗用之細胞在表面積為 0 . 3 3 c m² 之經 Transwell-COL™ 膠原蛋白處理之細胞培養濾膜插入物 (Costar, Cambridge, MA, USA) 上培養，接種密度為 6 . 3 x 1 0⁵ c e l l s / c m²，培養介質加至濾膜之每一邊上，用顯微鏡每 2 - 3 天檢查細胞之生長及融合度，在接種後第 2 3 - 2 4 天使用融合之單層，在那時刻單層之通透上皮之電阻為約 2 6 0 Ω · c m² 之穩定值。通透性實驗係在有或無 0 . 5 % (w / v) 牛血清蛋白之 Hanks' Balanced Salt Solution 中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (316)

之尖の間隔室中以 0 . 1 m M 或 1 m M 化合物濃度進行，在將化合物加至細胞後第 1、2 及 3 小時，將濾膜置入新鮮的受體間隔室中，用此方式，製得三個一小時樣品，自受體間隔室及施體間隔室之樣品中藉由 H P L C 或藉由測量抗凝血酶活性而測定化合物濃度，每個化合物之通透性實驗係用 4 個不同濾膜而進行的，示於表中之結果為至少 2 個濾膜之實驗開始後 2 與 3 小時間之通透性的平均值。

在下表中，比較本發明化合物與先前技藝化合物 N A P A P 及 " P e f a 1 2 8 6 " * 之明顯 C a c o - 2 通透性 (P a p p)，單位為 n m / s。

化合物	C a c o - 2 P a p p (n m / s)
N A P A P	4
" P e f a 1 2 8 6 " *	1 . 1
實例 2	1 9
實例 4	2 5
實例 5	3 7
實例 1 1	1 4 8
實例 1 3	1 1 . 8
實例 1 4	1 0
實例 1 8	1 2 1

* P e f a 1 2 8 6 係出自 W O 9 4 / 1 8 1 8 5 之化合物 1 - [3 - [3 - (胺亞胺甲基) 苯基] - 2 - [(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

2 - 萘磺醯基) 胺基] - 1 - 酮丙基] - 4 - (甲磺醯基) 哌嗪 (L 型式)

結論：本發明化合物之明顯通透性顯著高於先前技藝化合物 N A P A P 及 P e f a 1 2 8 6 之明顯通透性，因此本發明化合物在腸胃道內有較佳之吸收性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

或者其藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明化合物具有醫療活性，及特別係用作抗血栓劑

。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

英文發明摘要（發明之名稱：

）

I228123

申請日期	87 年 4 月 8 日
案 號	87105306
類 別	C07D 217/22, 493/04, 495/64 C07K 5/02, 5/66, A61K 31/47, 31/45

A4
C4



(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	抗血栓化合物
	英 文	Antithrombotic compounds
二、發明人 創作	姓 名	(1) 康絲坦·凡柏凱爾 van Boeckel, Constant Adriaan Anton (2) 菲利帕斯·凡賈倫 van Galen, Philippus Johannes Marie (3) 尤漢·雷印可 Rewinkel, Johannes Bernardus Maria
	國 籍	(1) 荷蘭 (2) 荷蘭 (3) 荷蘭
	住、居所	(1) 荷蘭奧茲·摩古廬街三二號 Mercuriusstraat 32, 5345 LX Oss, The Netherlands (2) 荷蘭奧斯哈納路四十三號 Harnas 43, 5346 WR Oss, The Netherlands (3) 荷蘭奧茲·伯夫布萊街二三號 Bram v.d. Berghstraat 23, 5348 JT Oss, The Netherlands
	代 表 人 姓 名	(1) 佛·赫曼 Hermans, F. G. M. 伊·瑞爾印克 Reerink, E.H.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾克佐諾貝爾公司 Akzo Nobel N.V.
	國 籍	(1) 荷蘭
	住、居所 (事務所)	(1) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號 Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands
	代 表 人 姓 名	(1) 佛·赫曼 Hermans, F. G. M. 伊·瑞爾印克 Reerink, E.H.

裝

訂

線

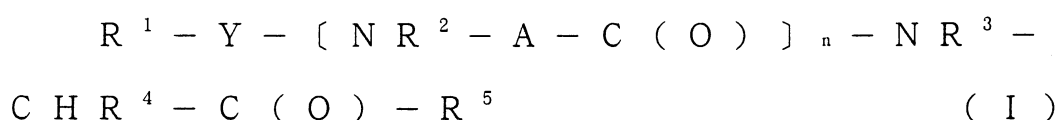
五、發明說明 (6)

Stürzebecher, J. et al., J. Enzyme Inhibition 9, 87-99, 1995)。

凝血酶抑制劑之口服生物可用性為急切想要加以研究的，在與凝血酶有關疾病的治療所需的緊急醫療設置上，有力的靜脈注射凝血酶抑制劑在臨床上係有效的。然而，特別在預防與凝血酶有關的疾病（如心肌梗塞，血栓及中風）需要長期治療，較佳為可口服抗血栓劑，因此，對於尋找有效且具口服生物可用性之凝血酶抑制劑的研究持續進行並未減少。口服生物可用性係至少部分與該化合物被腸胃道所吸收的能力有關，N A P A P 及其類似物之低口服生物可用性係與其缺乏腸吸收性有關。

本發明對於類似 N A P A P 化合物所缺乏的藥理性質（特別是其毒性及所缺乏的吸收性質）提供一解決方法。

本發明較佳絲胺酸蛋白酶抑制劑示於式（I），其包含基團 Q，此種形式化合物與先前技藝化合物相較下顯示改良之通透上皮輸送性質（明顯通透性增加）：



其中 R^1 是（1 - 8 碳）烷基、（6 - 14 碳）芳基 - （1 - 8 碳）烯基、（6 - 14 碳）芳基 - （1 - 8 碳）烷醯基、（6 - 14 碳）芳基、（7 - 15 碳）芳烷基、雙芳基、雜芳基、雜芳烷基（1 - 8）碳）烷基、雜環烷基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (220)

胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁酸反應，製得
1 . 1 0 g (8 8 %) 無色油之標題化合物。(+) -
A P C I - M S : 3 8 9 ([M H] ⁺) 。

9 5 c . 1 - [2 - (R) - 異丙氧基羰胺基 - 3 - 異丙
基硫烷基 - 3 - 甲基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) -
羧酸

根據實例 9 1 c 所述程序，將 1 . 1 0 g 之 1 - [2 -
(R) - 異丙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫胺基 - 3 - 甲
基 - 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸甲酯皂化，製
得 0 . 5 9 g (7 9 %) 白色固體之標題化合物。M .
p . 1 2 8 - 1 3 0 °C ; (-) - A P C I - M S :
3 7 3 ([M - H] ⁻) 。

9 5 d . (1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - 胺基 -
異喹啉 - 6 - 基甲基) - 胺基甲醯基] - 吡咯烷 - 1 - 羰
基 } - 2 - 異丙基硫烷基 - 2 - 甲基 - 丙基) - 胺基甲酸
異丙酯氫乙酸鹽

用實例 9 1 d 所述程序，將 0 . 1 3 g 之 1 - [2 -
(R) - 異丙氧基羰胺基 - 3 - 異丙基硫烷基 - 3 - 甲基
- 丁醯基] - 吡咯烷 - 2 - (S) - 羧酸轉變成 0 . 1 3
g 之標題化合物。(+) - A P C I - M S : 5 3 0 (
M H ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

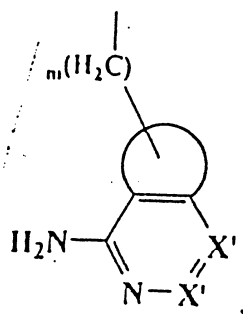
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 抗血栓化合物)

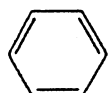
本發明係關於抗血栓化合物，其包含基團 Q，Q 具有下式



其中次結構



係選自



及



，其中 X 為 O 或 S；

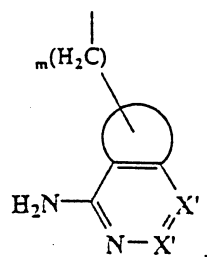
X' 分別為 CH 或 N；

及 m 為 0，1，2 或 3；

其中基團 Q 係經由氧原子或選擇性經取代氮或碳原子而鍵結，

英文發明摘要(發明之名稱: Antithrombotic compounds)

The present invention relates to antithrombotic compounds comprising the group Q, Q having the formula



wherein the substructure  is a structure selected from



and



, wherein X is O or S;

X' being independently CH or N;

and m is 0, 1, 2 or 3;

wherein the group Q is bound through an oxygen atom or an optionally substituted nitrogen or carbon atom,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

The compounds of the invention are therapeutically active and in particular are antithrombotic agents.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件2A：

第 87105306 號專利申請案

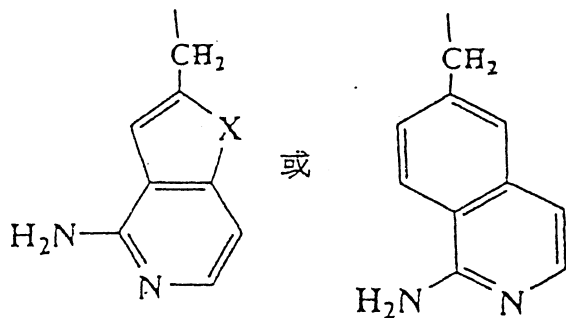
中文申請專利範圍替換本

民國 93 年 7 月 30 日修正

1. 一種下式 (X X) 之化合物



其中 Q 表示



其中 X 為 O 或 S；

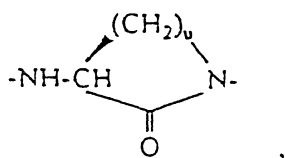
(R')¹ 是 H 或 (1 - 4 碳) 烷基；J 是 H、(R')²、(R')² - O - C(O) -、(R')² - C(O) -、(R')² - SO₂ -、(R')² OOC - (CH₂)_p - 或(R')³₂ NCO - (CH₂)_p -，其中 (R')² 係選自 H、(1 - 6 碳) 烷基、(3 - 7 碳) 環烷基、(6 - 14 碳) 芳基或 (7 - 15 碳) 芳烷基；(R')³ 與(R')² 定義相同；或兩個 (R')³ 與它們所鍵結之 N 共同形成 4、5 或 6 員飽和碳環且該環可隨意含有另一個選

六、申請專利範圍

自 O 及 S 之雜原子；p 是 1、2 或 3；

D 是一鍵、式 $-N((1-6 \text{ 碳}) \text{ 烷基})-CH_2-CO-$ 、 $-N(\text{苄基})-CH_2-CO-$ 、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piq 之胺基酸或者具有疏水性、鹼性或中性支鏈之 L-或 D-胺基酸，該胺基酸可隨意為 N-(1-6 碳)烷基取代；

E 是具疏水性支鏈之 L-胺基酸或可隨意含有一個選自 N、O 或 S 之額外雜原子的環狀胺基酸；或其中 E-N(R')¹ 共同形成下式



其中 u 為 1、2 或 3；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 一種具有抗血栓作用的藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受之輔劑。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於製備用於治療或預防血栓或與血栓有關之疾病之藥劑。