

公告本

I275586

申請日期	89 12 7
案 號	89126098
類 別	C07D 213/44, 215/22, 217/24, A61K 31/4412, 31/4704, 31/517

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	卡帕酶(CASPASE)抑制劑及其用途
	英 文	"CASPASE INHIBITORS AND USES THEREOF"
二、發明 人	姓 名	1.朱利安 M. C. 哥萊克 JULIAN M. C. GOLEC 2.保羅 恰瑞夫森 PAUL CHARIFSON 3.尚-戴米恩 夏瑞爾 JEAN-DAMIEN CHARRIER 4.海利 賓區 HALEY BINCH
	國 籍	2.美國 1.4.英國 3.法國
三、申請人	住、居所	1.英國魏特郡史溫登市艾許比區教堂路曼諾農場8號 2.美國麻薩諸塞州富萊明漢市達姆斯路7號 3.英國蘇士漢郡畢夏普義青頓市翼村 4.英國歐克森郡哈維爾市果園路2號
	姓 名 (名稱)	美商維泰克斯製藥公司 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號
三、申請人	代 表 人 姓 名	安德魯 S. 馬可斯 ANDREW S. MARKS

裝

訂

線

(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 ☐無主張優先權美國 1999年12月08日 60/169,812 ☒有☐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

五、發明說明(1)

發明領域

本發明有關醫藥化學領域且有關可抑制可調節細胞凋亡及發炎之卡帕酶之新穎化合物及其醫藥組合物。本發明亦有關使用該化合物及本發明組合物治療與卡帕酶活性有關聯之疾病之方法。

發明背景

細胞凋亡或細胞逐漸死亡為有機體消除不所欲細胞之主要機制。細胞凋亡向下調節(無論過度凋亡或無法凋亡)均與數種疾病有關，如癌症、急性發炎及自動免疫障礙、缺血疾病及某種神經退化障礙(參見科學，1998，281，1283-1312; Ellis等人Ann. Rev. Cell. Biol., 1991, 7, 663)。

卡帕酶為半胱氨酸蛋白酶酵素之一員，其為細胞凋亡及細胞解開之發出訊號路徑之主要調節物(Thornberry, Chem. Biol., 1998, 5, R97-R103)。該等發出訊號路徑隨細胞種類及刺激而異，但所有細胞凋亡路徑似乎集中於引起主要蛋白質蛋白分解作用之共通效應器路徑。卡帕酶與發訊號路徑及進一步在其起始上游處之效應器相兩者有關。與起始事件有關之上游卡帕酶變活化且接著活化與細胞凋亡後來項有關之其他卡帕酶。

最先鑑定之卡帕酶(卡帕酶-1)亦已知為介白素轉化酵素或"ICE"。卡帕酶-1藉使Asp-116及Ala-117間之pIL-1 β 特異斷裂使前趨物介白素-1 β ("pIL-1 β ")轉化成發炎原活化態。除卡帕酶-1以外，還有11個其他已知之人類卡帕酶，其所有均在天冬醯基殘基特異斷裂。亦已觀察到對斷裂位置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

之N-端上之4個胺基酸殘基有嚴苛要求。

卡帕酶依較好或主要經辨識之胺基酸序列分類為三種。包含卡帕酶1、4、5及13之卡帕酶類已顯示為斷裂位置之N-端上位置4之較佳疏水性芳族胺基酸。包含卡帕酶2、3及7之另一類辨識斷裂位置N-端上位置1及4兩者上之天冬醯基殘基，且較好為Asp-Glu-X-Asp序列。包含卡帕酶6、8、9及10之第三類可容忍主要辨識位置之許多胺基酸，但似乎較好為4位置之具有分支脂族側鏈之殘基如纈胺酸及亮胺酸。

卡帕酶亦依據其認知之功能分類。第一亞族由卡帕酶-1 (ICE)、4、5及13所構成。該等卡帕酶顯示與發炎原細胞素過程有關且因此在發炎中扮演重要角色。此類最多研究之酵素之卡帕酶-1可藉蛋白分解斷裂活化該IL-1 β 前趨物。因此此酵素在發炎反應中扮演重要角色。卡帕酶-1亦涉及干擾素- γ 誘發因子(IGIF)之過程，其刺激干擾素 γ 製造，為調節抗原提出、T-細胞活化及細胞黏著之主要免疫調節物。其餘卡帕酶構成該第二及第三亞族。該等酵素在引起細胞凋亡之細胞內發訊號路徑中具相當重要性。一亞族由與細胞凋亡路徑中起始事件有關之酵素所構成，包含由胞漿膜傳導訊號。此亞族之成員包含卡帕酶-2、8、9及10。由效應器卡帕酶3、6及7所構成之其他亞族與導致系統性斷裂之最終下游斷裂事件及細胞凋亡之細胞死亡有關。與下游訊號傳導有關之卡帕酶活化下游卡帕酶，其接著使DNA修復機制變無能，使DNA斷裂，使細胞之細胞骨架分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

解及最終使細胞斷裂。

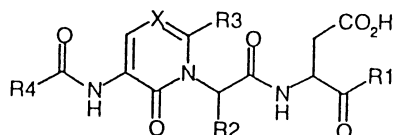
主要由卡帕酶辨識之四個胺基酸序列之任之已用以設計卡帕酶抑制劑。已製備具有結構 $\text{CH}_3\text{CO}-[\text{P4}]-[\text{P3}]-[\text{P2}]-\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (其中 P2 至 P4 代表最佳之胺基酸辨識序列及 R 為可結合至卡帕酶半光胺酸氫硫基之醛、腓或酮) 之可逆四肽抑制劑。Rano 及 Thornberry, Chem. Biol. 4, 149-155 (1997); Mjalli 等人 Bioorg. Med. Chem. Lett. 3, 2689-2692 (1993); Nicholson 等人 Nature 376, 37-43 (1995)。已依據其中 R 為醯氧基甲基酮 $-\text{COCH}_2\text{OCOR}'$ (R' 例如視情況取代之苯基如 2,6-二氯苯甲醯基氧基) 及其中 R 為 COCH_2X (其中 X 為離去基如 F 或 Cl) 之類似四肽辨識序列製備不可逆抑制劑。Thornberry 等人 Biochemistry 33, 3934 (1994); Dolle 等人, J Med. Chem. 37, 563-564 (1994)。

卡帕酶抑制劑治療各種哺乳類與細胞凋亡增加有關之疾病狀態之利用性已使用肽類卡帕酶抑制劑加已證實。例如，齧齒類模型中，卡帕酶抑制劑已顯示可降低血栓大小及抑制心肌梗塞後之心肌細胞凋亡，降低病害容積及原自休克之神經缺陷，降低外傷後細胞凋亡及外傷腦損傷之神經缺陷，有效治療猛暴型肝破壞及用以改善內毒素休克後之存活率。Yaoita 等人 Circulation, 97, 276 (1998); Endres 等人 J Cerebral Blood Flow and Metabolism, 18, 238, (1998); Cheng 等人 J. Clin. Invest., 101, 1992 (1998); Yakovlev 等人 J Neuroscience, 17, 7415 (1997); Rodriguez 等人 J. Exp. Med., 184, 2067 (1996); Grobmyer 等人 Mol. Med., 5, 585 (1999)。

五、發明說明(4)

通常，上述肽抑制劑對有些卡帕酶酵素非常強效。然而，此效力並非經常反應於細胞凋亡之細胞模型中。此外肽抑制劑典型上特徵為不期望之藥理性質如不良之口服吸收性、不良安定性及快速代謝。Plattner及Norbeck於Drug Discovery Technologies, Clark及Moos編輯(Ellis Horwood, Chichester, 英國, 1990)。

體認需要改良肽卡帕酶抑制劑之藥理性質，而報導擬肽抑制劑。其中，P3胺基酸已藉3-胺基吡啶-2-酮及5-胺基嘧啶-4-酮衍生物置換之抑制劑受到注意(USP 5,756,466 (Bemis等人)；Dolle等人J. Med. Chem. 39, 2438, (1996)；Golec等人Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2181, (1997)；Semple等人Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1337(1997))引致下列通式化合物：



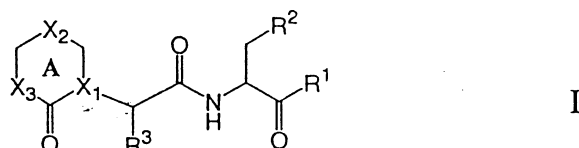
其中R¹為氫或各種基，R²為氫、甲基或乙基，R³為烷基、苯基或苯烷基，及R⁴為各種基。

由於肽抑制劑現有問題，持續需要強效、安定且可滲透細胞膜之小分子非肽卡帕酶抑制劑，以提供體內細胞凋亡之有效抑制劑。此化合物極有用於治療前述卡帕酶扮演重要角色之疾病。

發明概要

五、發明說明(5)

現已發現本發明之化合物及其醫藥組合物可有效作為卡帕酶及細胞凋亡之抑制劑。此等化合物具通式I：



其中 R^1 為氫、CN、 CHN_2 、R、或 $-CH_2Y$ ；

R 為脂族基，經取代脂族基、芳基、經取代芳基、芳烷基、經取烷芳烷基、非芳族雜環基或經取代非芳族雜環基；

Y 為負電荷離去基或 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-OC=O(R)$ 、或 $-OPO(R^8)(R^9)$ ；

R^8 及 R^9 獨立選自 R 或 OR；

R^2 為 CO_2H 、 CH_2CO_2H 、或酯、鹽胺、或其同基異構物；

R^3 為氫或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

A 環含 0 至 2 個雙鍵，且視情況稠合至含 0 至 3 個雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員環；

A 環中之 X_1 及 X_3 獨立選自氮或碳，且 X_2 係選自原子價鍵、氧、硫、氮或碳，其中具適當價數之任何 X 均可帶有取代基；

A 環(包含若存在之稠合環)中具適當價數之各碳獨立經氫、鹵素、R、OR、SR、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、NHR、 $N(R)_2$ 、NHCOR、NHCONHR、 $NHCON(R)_2$ 、NRCOR、 $NHCO_2R$ 、 CO_2R 、 CO_2H 、COR、CONHR、 $CON(R)_2$ 、 $S(O)_2R$ 、 $SONH_2$ 、 $S(O)R$ 、 SO_2NHR 、 $NHS(O)_2R$ 、 $=O$ 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

$=S$ 、 $=NNHR$ 、 $=NNR_2$ 、 $=N-OR$ 、 $=NNHCOR$ 、 $=NNHCO_2R$ 、
 $=NNHSO_2R$ 、或 $=NR$ ；

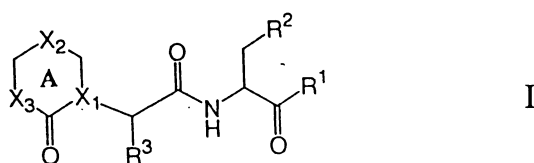
A環中各可取代之氮係經氫、R、COR、S(O)₂R、或CO₂R取代；

但當X₃為碳，則X₃上之取代基係經氮以外之原子附接，
 又A環中至少一個X為氮。

本發明化合物對於細胞凋亡之細胞模型以良好效率對廣
 範圍卡帕酶標的具有強效抑制活性。另外，該等化合物預
 期具有改善之細胞滲透性及藥效動態性質，且因此其效力
 對於與卡帕酶有關之疾病具有改善效力。

發明詳細敘述

本發明提供一種可作為卡帕酶抑制劑之新穎化合物及其
 醫藥上可接受性衍生物。該等化合物具通式I：



其中R¹為氫、CN、CHN₂、R、或-CH₂Y；

R為脂族基，經取代脂族基、芳基、經取代芳基、芳烷
 基、經取烷芳烷基、非芳族雜環基或經取代非芳族雜
 環基；

Y為負電荷離去基或-OR、-SR、-OC=O(R)、或-OPO(R⁸)(R⁹)；

R⁸及R⁹獨立選自R或OR；

R²為CO₂H、CH₂CO₂H、或酯、醯胺、或其同基異構物；

五、發明說明(7)

R^3 為氫或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

A 環含 0 至 2 個雙鍵，且視情況稠合至含 0 至 3 個雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員環；

A 環中之 X_1 及 X_3 獨立選自氮或碳，且 X_2 係選自原子價鍵、氧、硫、氮或碳，其中具適當價數之任何 X 均可帶有取代基；

A 環(包含若存在之稠合環)中具適當價數之各碳獨立經氫、鹵素、R、OR、SR、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、NHR、 $N(R)_2$ 、NHCOR、NHCONHR、NHCON(R) $_2$ 、NRCOR、NHCO $_2$ R、CO $_2$ R、CO $_2$ H、COR、CONHR、CON(R) $_2$ 、S(O) $_2$ R、SONH $_2$ 、S(O)R、SO $_2$ NHR、NHS(O) $_2$ R、=O、=S、=NNHR、=NNR $_2$ 、=N-OR、=NNHCOR、=NNHCO $_2$ R、=NNHSO $_2$ R、或=NR；

A 環中各可取代之氮係經氫、R、COR、S(O) $_2$ R、或 CO $_2$ R 取代；

但當 X_3 為碳，則 X_3 上之取代基係經氮以外之原子附接，又 A 環中至少一個 X 為氮。

本文所用名詞定義如下，除非另有說明。本文所用之"脂族"一詞意指完全飽和或含一或多種不飽和單元之直鏈、支鏈或環狀 C_{1-12} 烴。例如，適宜之脂族基包含經取代或未取代之直鏈、分支或環狀烷基、烯基、炔基及其雜化物，如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。單獨或作為較大基團之部分之"烷基"或"烷氧基"一詞均意指含 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈者。單獨或作為較大基團之部分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(8)

之"烯基"及"炔基"需包含含1至12個碳原子之直鏈或支鏈者。"鹵烷基"、"鹵烯基"及"鹵烷氧基"意指烷基、烯基或炔基可經一或多個鹵原子取代。"鹵素"一詞意指F、Cl、Br或I。"雜原子"一詞意指N、O或S，且需包含氮及硫之任何氧化態，及任何鹼性氮之四級態。

單獨使用或作為"芳烷基"中較大基團之部分之"芳基"一詞表示5至14員芳族環基，如苯基、苯甲基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基，及雜環芳族基或雜芳基如2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-嗒咭基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、5-四唑基、2-三唑基、5-三唑基、2-噻吩基或3-噻吩基。

芳基亦包含其中之碳環芳族環或雜芳基環稠合至一或多個其他環之稠合多環芳族環系統。實例包含四氫萘基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、異吲哚基、丫啶基、苯并異噁唑基、等。本文所用"芳基"一詞之範圍亦包含其中一或多個碳環芳族環及/或雜芳族環稠合至環烷基或非芳族雜環之基，例如茚滿基或四氫苯并呋喃基。

非芳族雜環為環中包含一或多個雜原子，如氮、氧或硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

之非芳族碳環。該環可為5、6、7或8員環及/或稠合至另一種環，如環烷基或芳族環。實例包含3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-1-烷基-苯并咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫嗎啉基、3-硫嗎啉基、4-硫嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、4-噻唑啉基、二唑酮基、N-取代之二唑酮基、1-酞醯亞胺基、苯并呋喃基、苯并三唑-1-基、苯并吡咯啉、苯并哌啶、苯并氧雜環戊烷、苯并硫雜戊烷、及苯并硫烷(benzothiane)。

芳基(碳環及雜環)或芳烷基，如苯甲基或苯乙基可含一或多個取代基。芳基之不飽和碳原子上之適當取代基實例包含鹵素、-R、-OR、-OH、-SH、-SR、經保護OH(如醯氧基)、苯基(Ph)、經取代之Ph、-OPh、經取代之-OPh、-NO₂、-CN、-NH₂、-NHR、-N(R)₂、-NHCOR、-NHCONHR、-NHCON(R)₂、-NRCOR、-NHCO₂R、-CO₂R、-CO₂H、-COR、-CONHR、-CON(R)₂、-S(O)₂R、-SONH₂、-S(O)R、-SO₂NHR或-NHS(O)₂R，其中R為脂族基或經取代之脂族基。

脂族基或非芳族雜環可含一或多個取代基。脂族基或非芳族雜環之飽和碳原子上之適當取代基實例包含上述不飽和碳所列者以及下列： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR$ 、 $=NNR_2$ 、 $=N-OR$ 、 $=NNHCOR$ 、 $=NNHCO_2R$ 、 $=NNHSO_2R$ 、或 $=NR$ 。

芳族或非芳族雜環上之可取代氮可視情況經取代。氮上之適當取代基包含R、COR、S(O)₂R、及CO₂R，其中R為脂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

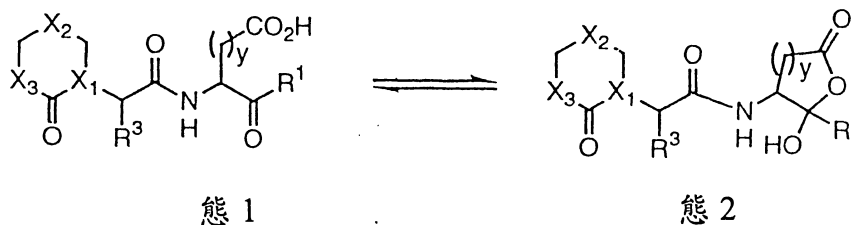
五、發明說明(10)

族基或經取代之脂族基。

"負電荷離去基"一詞之定義為熟習本技藝者已知(參見 March, 高等有機化學, 第4版, John Wiley & Sons, 1992)。負電荷離去基之實例包含鹵素如 F、Cl、Br、I、-芳基及烷基磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基。

羧酸、酯類及醯胺之等電子異構態或生物等電子異構態源自原子或原子群交換,產生與原羧酸、酯或醯胺類似之生物性質。生物等排置換可以物理化學或拓樸學為主者。羧酸之等電子異構態置換為 CONHSO₂(烷基),如 CONHSO₂Me。

其中 R² 為 COOH 或 CH₂COOH 之本發明化合物為以開環態 1 或環化半縮酮態 2 存在於溶液中之 γ (y=1) 或 δ -酮酸 (y=2)。本文異構物態之代表意指包含其他者。



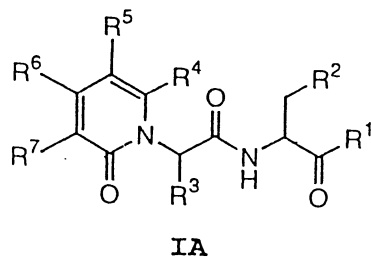
同樣的,熟習本技藝者將了解本發明之某些化合物可以互變態或水合態存在,所有化合物均包含於本發明範圍內。除非另有說明,否則本文所述之結構亦意指包含結構之所有立體化學態,亦即各不對稱中心為 R 及 S 構造。因此,本化合物之單一立體化學異構物以及對映及非對映異構物之混合物均在本發明範圍內。除非另有說明,否則本文所述之結構亦意指包含不同處僅在存在一或多個富含同

五、發明說明(11)

位原子之化合物。例如，具有氫被氘或氚置換外之本結構，或碳被富含 ^{13}C -或 ^{14}C -碳置換外之本結構之化合物均在本發明範圍內。

本發明較佳之化合物為其中 R^2 為 CO_2H 或酯類、醯胺或其等電子異構態之式I之化合物。更好為其中 R^2 為 CO_2H 或酯類、醯胺或其等電子異構態，且 X_1 為氮之式I之化合物。

本發明之一具體例係有關其中 X_1 為氮， X_2 及 X_3 為碳，且A環具有二個雙鍵之式I化合物。該等化合物係以式IA表示：



其中 R^1 為氫、 CN 、 CHN_2 、 R 、或 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

R 為脂族基，經取代脂族基、芳基、經取代芳基、芳烷基、經取代芳烷基、非芳族雜環基或經取代非芳族雜環基；

Y 為負電離去基或 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ 、或 $-\text{OPO}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ；

R^8 及 R^9 獨立選自 R 或 OR ；

R^2 為 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、或酯、醯胺、或其等電子異構態；

R^3 為氫或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

各 R^4 - R^6 獨立選自氫、鹵素、 R 、 OR 、 SR 、芳基、經取代芳基、 OH 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 NHR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 NHCOR 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

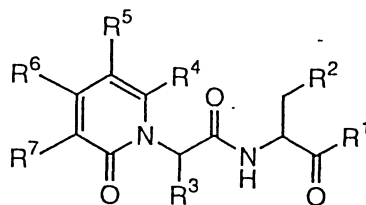
五、發明說明 (12)

NHCONHR、NHCON(R)₂、NRCOR、NHCO₂R、CO₂R、CO₂H、COR、CONHR、CON(R)₂、S(O)₂R、SONH₂、S(O)R、SO₂NHR或NHS(O)₂R；

R⁷係選自氫、鹵素、R、OR、SR、芳基、經取代芳基、OH、CN、CO₂R、CO₂H、COR、CONHR、CON(R)₂、S(O)₂R、SONH₂、S(O)R或SO₂NHR。

式IA之較佳化合物為其中R¹為CH₂F，R²為CO₂H，R³為H或甲基，R⁴-R⁶獨立選自氫、R、苯基或經取代苯基，及R⁷為氫、R、苯基或經取代苯基之化合物。IA化合物之實例列於表1。

表1. 式IA化合物之實例



編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1A-1	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H	H	H	H
1A-2	CH ₂ F	CO ₂ H	Me	H	H	H	H
1A-3	CH ₂ F	CO ₂ H	H	Me	H	H	H
1A-4	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H	H	Ph	H
1A-5	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H	H	H	Ph
1A-6	CH ₂ F	CO ₂ H	H	Et	H	H	Ph

本發明之另一具體例係有關其中X₁為氮，X₂及X₃為碳，

五、發明說明 (13)

A環具有二個雙鍵，及 R^4 及 R^5 一起形成稠合芳族或非芳族碳環之式I化合物。較佳之碳環為稠合之苯環。該較佳化合物具有通式IB，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 R^7 均如上述，且稠合苯環可為經取代或未經取代。IB化合物實例列於表2。

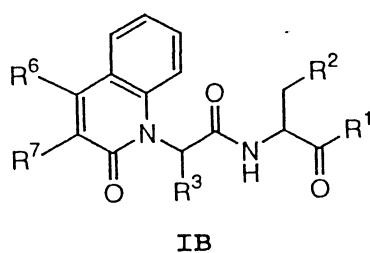
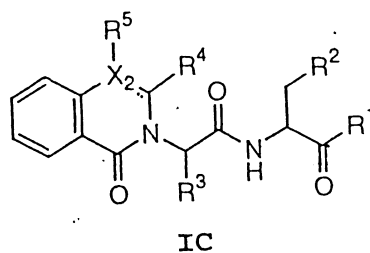


表2. 式IB化合物之實例

編號	R^1	R^2	R^3	R^6	R^7
1B-1	CH_2F	CO_2H	Me	H	H
1B-2	CH_2F	CO_2H	H	H	H

本發明另一具體例係有關其中 X_1 為氮， X_2 為氮或碳， X_3 為碳， X_2 及相鄰 CR^4 間之鍵為雙鍵或單鍵，及 R^6 及 R^7 一起形成稠合芳族或非芳族碳環之式I化合物。較好碳環為稠合苯環。此較佳化合物具有通式IC，其中 R^1 - R^5 如前述，且稠合苯環可為經取代或未經取代。IC化合物實例列於表3。

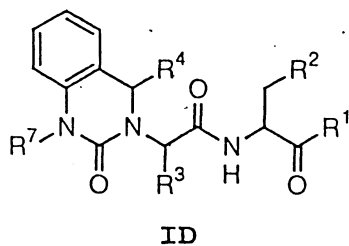


五、發明說明 (14)

表 3. 式 IC 化合物實例

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X ²	鍵等級 X ² -CR ⁴
1C-1	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H	H	C	雙鍵
1C-2	CH ₂ F	CO ₂ H	Me	H	H	C	雙鍵
1C-3	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H	-	N	雙鍵
1C-4	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H ₂	H ₂	C	單鍵
1C-5	CH ₂ OAr	CO ₂ H	Me	H	H	C	雙鍵
1C-6	CH ₂ F	CO ₂ H	Me	H	-	N	雙鍵
1C-7	CH ₂ OAr	CO ₂ H	Me	H	-	N	雙鍵
1C-8	CH ₂ F	CO ₂ H	Et	H	-	N	雙鍵
1C-9	CH ₂ F	CO ₂ H	Et	H	-	N	雙鍵
1C-10	CH ₂ F	CO ₂ H	iPr	H	-	N	雙鍵
1C-11	CH ₂ F	CO ₂ H	Pr	H	-	N	雙鍵
1C-12	H	CO ₂ H	Et	H	-	N	雙鍵

本發明另一具體例係有關其中 X₁ 及 X₃ 為氮，X₂ 為碳，A 環具有一個雙鍵，及 R⁵ 及 R⁶ 一起形成環，較好為芳族碳環之式 I 化合物。此化合物具有通式 ID，其中 R¹-R⁴ 及 R⁷ 如上述。ID 化合物之實例列於表 4。

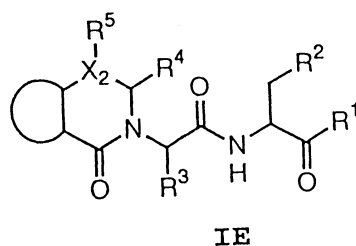


五、發明說明 (15)

表 4. 式 ID 化合物實例

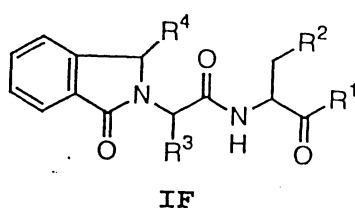
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷
1D-1	CH ₂ F	CO ₂ H	iPr	H ₂	3-ClPhCH ₂

本發明另一具體例係有關其中 X₁ 為氮，X₂ 為氮或碳，X₃ 為碳，X₂ 及相鄰 CR⁴ 間之鍵為雙鍵或單鍵，及 R⁶ 及 R⁷ 一起形成稠合芳族或非芳族雜環之式 I 化合物。此化合物具有通式 IE，其中 R¹-R⁵ 如上述，且稠合雜環可為經取代或未經取代。較好，雜環為具有一個環雜原子之 5 或 6 員環。此化合物具有下列通式 IE。IE 化合物實例列於表 5。

表 5. 式 IE 化合物實例 (R¹ 為 CH₂F；R² 為 CO₂H)

編號	雜環	R ³	R ⁴	R ⁵	X ₂	鍵等級 X ² -CR ⁴
IE-1	噻吩[2,3-d]	H	H	-	N	雙鍵
IE-2	吡啶[4,3-d]	H	H	H	C	雙鍵

本發明另一具體例係有關其中 X₁ 為氮，X₂ 為化學鍵，X₃ 為碳，及 R⁶ 及 R⁷ 一起形成稠合芳族或非芳族雜環之式 I 化合物。此化合物具有通式 IF，其中 R¹-R⁵ 如上述，且稠合環可為經取代或未經取代。較好，稠合之環為 6 員環。此化合物具下列通式 IF。IF 化合物實例列於下表 6。



五、發明說明 (16)

表 6. 式 IF 化合物之實例

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IF-1	CH ₂ F	CO ₂ H	H	H ₂
IF-2	CH ₂ F	CO ₂ H	Me	=O
IF-3	CH ₂ F	CO ₂ H	Me	H ₂

本發明另一具體例係有關其中 X₁ 為氮，X₂ 為氮，X₃ 為碳，及 A 環具有二個雙鍵之式 I 化合物。此化合物具有通式 IG，其中 R¹-R⁷ 如上述。此等化合物具下列通式 IG。IG 化合物實例列於下表 7。

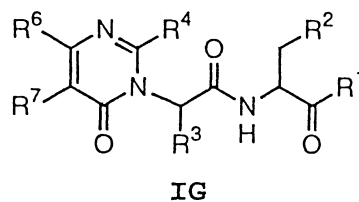


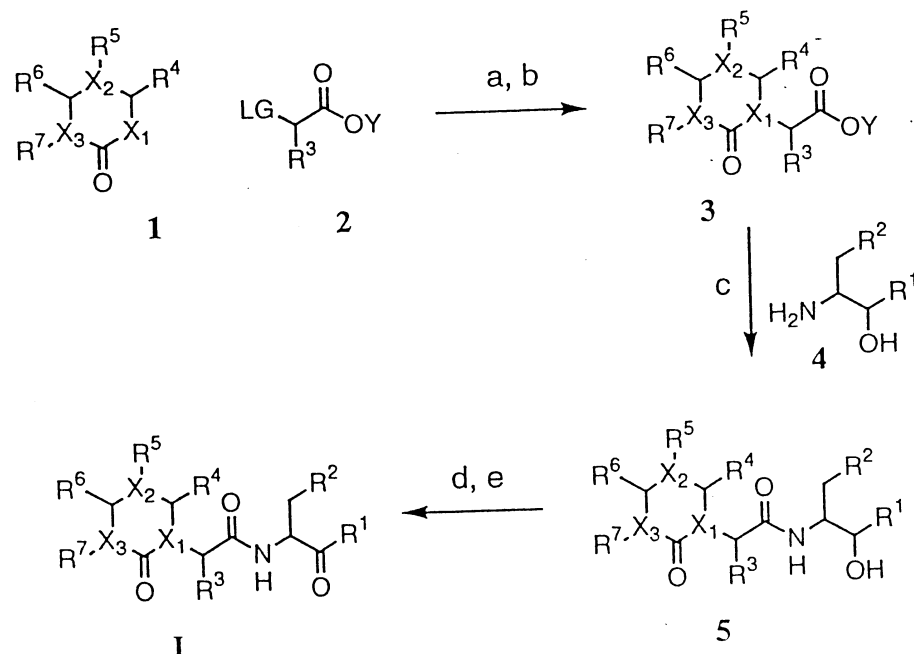
表 7. 式 IG 化合物實例

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷
1G-1	CH ₂ F	CO ₂ H	Et	H	H	H

本發明化合物通常可藉本技藝已知之類似化合物所用之方法製備，如下列一般反應式及下列製備例之說明。

五、發明說明 (17)

反應式 I



試劑：(a) NaH/THF；(b) NaOH/THF/H₂O；(c) EDC/DMAP/HOBt；(d) Dess-Martin過碘烷；(e) TFA/DCM

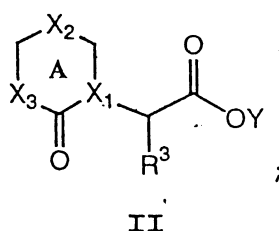
上述反應式 I 中，使用下列簡寫：EDC 為 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺；HOBt 為 1-羥基苯并三唑；TFA 為三氟乙酸；DCM 為二氯甲烷；及 DMAP 為 4-二甲胺基吡啶。起始雜環 1 為市售或以 Fuss 及 Koch, 合成(1990), 681-685 所述之類似方法製備，除非另有說明。起始雜環 1 先以氫化鈉處理，接著以酯 2 (LG 為離去基如溴或 O-三氟甲烷磺酸酯)處理。所得之酯 3 (如 Y=烷基)先使用鹼水解，或當 Y 為第三丁基時，使用三氟乙酸水解。酸 3 (Y=H)接著與胺基醇 4 偶合。依 R¹及 R²之性質而定，可使用胺基酮取代胺基醇，以避免後續之氧化步驟。在其中 R¹為 CH₂F 之氟甲基

五、發明說明 (18)

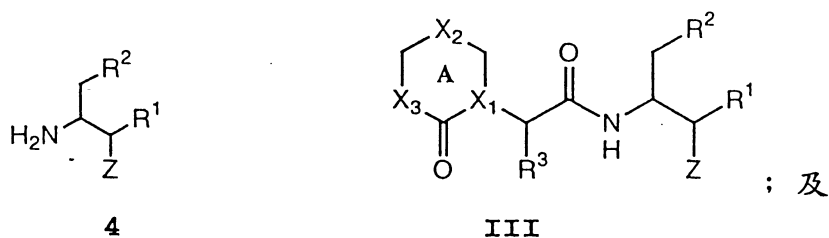
酮之例中，胺基醇4可依據Revesz等人之Tetrahedron Lett., 1994, 35, 9693之方法製備。最後，使化合物5中之羥基氧化，且依據R⁵之性質適當處理該化合物。例如，若產物I需要R²為羧酸時，則4中之R²較好為酯類，且反應式中最後步驟為水解。

據此，本發明之一目的係有關製備式I化合物之一般方法，包括下列步驟：

(a) 提供式II之酸或酸衍生物：



(b) 使II與式4之胺基醇或胺基酮偶合，獲得式III中間物：



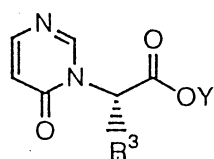
(c) 使中間物III轉化成化合物I，其中Y為氫或有機基；Z為=O或OH；及A環、R¹、R²、R³、X₁、X₂及X₃如上述。

該方法對於製備其中帶有R³取代基之碳為富含立體化學性之本發明對掌性化合物特別有用。如下所列(見實例21-

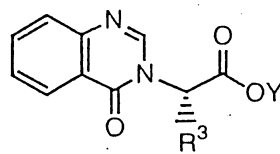
五、發明說明 (19)

27)，式II之中間物酸或酸衍生物可以對掌態製得。此說明A環為喹啉-4-酮(實例21-24，26)，嘧啶-4-酮(實例25)及二氫喹啉-3-酮(實例27)。使II及4偶合得到III之步驟(b)可依據任一適當方法進行。需了解當4為酮($Z=O$)時，其需在II存在下產生，例如，就地使胺基脫保護。步驟(c)中，III轉化成I將依Z及 R^2 之性質而定。若需要，該等基之合成操作可如本文所述般進行，或依據熟習本技藝者習知之其他方法進行。

用以製造本發明化合物所用之某些對掌中間物II為新穎。該等中間物係以嘧啶酮IIA與喹啉酮IIB表示：

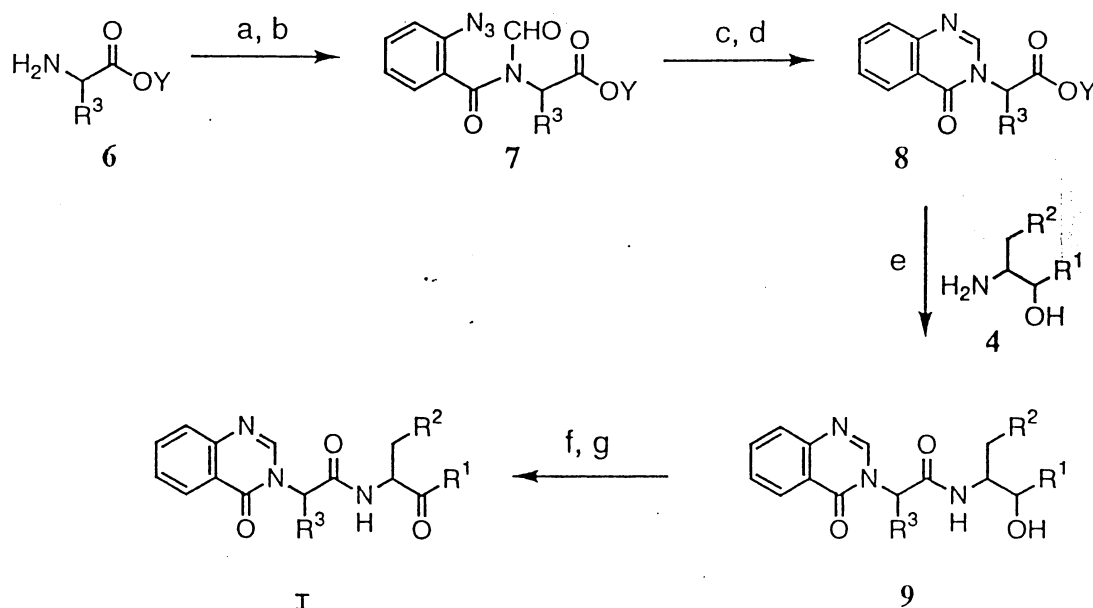


(S)-IIA



(S)-IIB

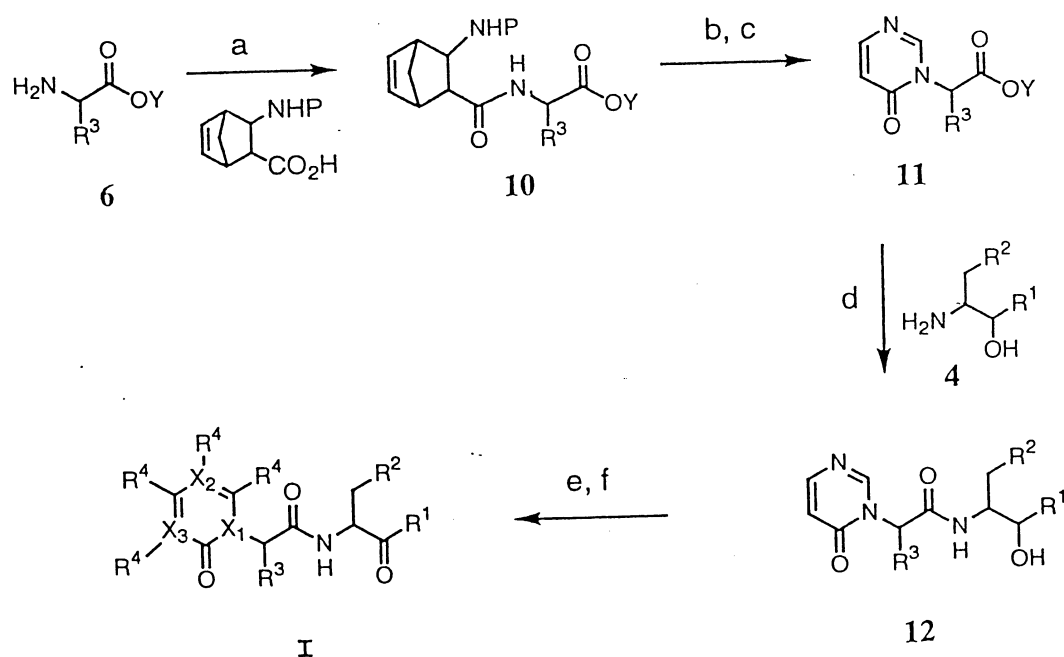
其中Y為氫或有機基，嘧啶酮及喹啉酮環視情況如上述A環般經取代，且 R^3 為 C_{1-6} 烷基。

反應式II

五、發明說明 (20)

試劑：(a) 甲酸乙酯 / 二異丙胺；(b) ArCOCl / THF；(c) PPh_3 / 二甲苯；(d) TFA / DCM；(e) EDC / DMAP / HOBt；(f) Dess-Martin 過碘烷；(g) TFA / DCM

上述反應式 II 中，市售或在標準條件下合成之起始胺基酸酯 6 先甲醯化，接著以 2-疊氮基芳族酸處理，活化成醯氯。所得醯胺 7 以還原劑如三苯基鏽還原，及所得酯類 (如 $\text{Y} = \text{烷基}$) 使用鹼水解，或當 Y 為第三丁基時，使用三氟乙酸水解。再如反應式 I 中所列般完成合成。

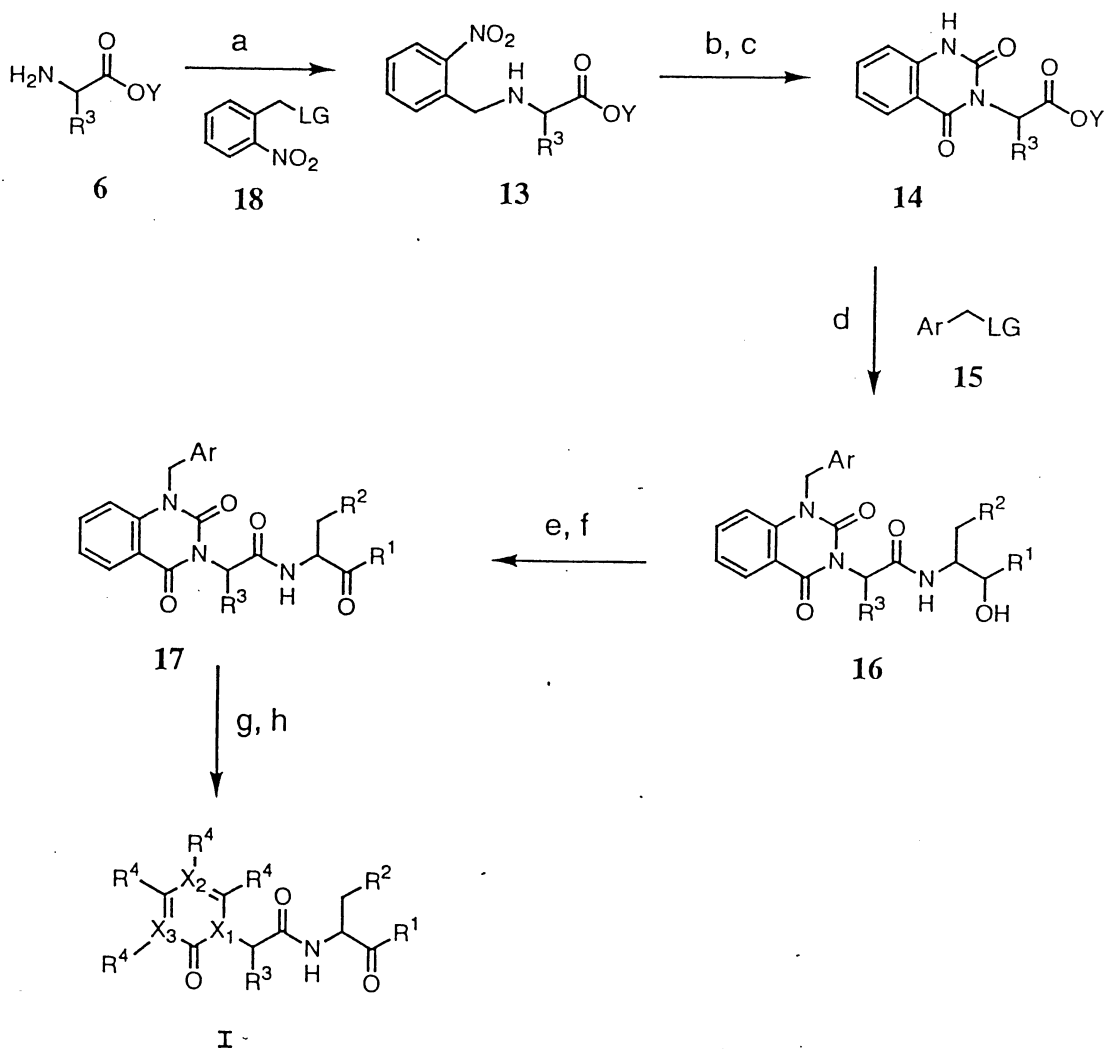
反應式 III

試劑：(a) EDC / DMAP / HOBt；(b) HCl / EtOAc；(c) $(\text{EtO})_3\text{CH}$ / 二甲苯；(d) EDC / DMAP / HOBt；(e) Dess-Martin 過碘烷；(f) TFA / DCM

五、發明說明 (21)

上述反應式 III 中，市售或依已知方法合成之起始胺基酸酯 6 在標準條件下與不飽和胺基酸偶合，獲得醯胺 10。醯胺 10 使用酸條件下脫保護 (例如， $P=Boc$)，且以甲醯化劑，例如原甲酸三乙酯加熱所得之胺。中間物在經歷熱逆-Diels Alder 反應，獲得 11。再如反應式 I 中所列般完成合成。

反應式 IV



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

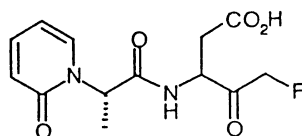
五、發明說明(22)

試劑：(a) Et₃N/EtOH/18；(b) RaNi/H₂/EtOH；(c) CDI/THF；(d) NaH/DMSO/15；(e) TFA/DCM；(f) 4/EDC/DMAP/HOBt；(g) Dess-Martin過碘烷；(h)TFA/DCM

上述反應式IV中，起始胺基酸酯6係以苯甲基烷化(其中LG可為鹵素、甲苯磺酸酯、甲烷磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯等)，獲得13。還原(例如以Raney鎳)13中之硝基，接著將二胺環化成羰基源(例如碳基二咪唑，"CDI")，獲得喹唑酮14。所得游離NH可烷化而獲得化合物16。再如反應式I中所列般完成合成。

實例1

5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙基]胺基戊酸(1A-2)



步驟A：(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙酸乙酯

在室溫攪拌之1H-吡啶-2-酮(500毫克，5.26毫莫耳)之無水THF(50毫升)溶液逐次以60% NaH(231毫克，5.78毫莫耳)處理。反應混合物靜置10分鐘，接著在室溫下、5分鐘內添加於含(R)-(2-三氟甲烷磺基)丙酸乙酯(1315毫克，5.26毫莫耳)之無水THF(2.5毫升)溶液中。所得混合物攪拌2小時接著濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯中，且以冰冷

五、發明說明 (23)

稀鹽酸洗滌所得溶液。移開有機層，以乙酸乙酯再萃取水層。合併之有機萃取物脫水(MgSO₄)，過濾及濃縮。殘留物以快速層析(含20%至80%乙酸乙酯之己烷)純化，獲得黃色油狀標的化合物(480毫克，46%)； $[\alpha]^{27}_D = -56.4^\circ$ (c=0.275, CH₂Cl₂)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (3H, t), 1.65 (3H, d), 4.2 (2H, q), 5.6 (1H, q), 6.2 (1H, t), 6.4 (1H, d), 7.2-7.3 (2H, m)。

步驟B：(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙酸

使(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙酸乙酯(364毫克，1.87毫莫耳)、THF(2毫升)、水(1毫升)及氫氧化鈉(90毫克，2.24毫莫耳)之攪拌溶液在室溫維持1小時，接著減壓濃縮。殘留物溶於乙醚，及以水洗滌所得溶液。拋棄有機層，水層以濃鹽酸酸化，接著以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機層脫水(MgSO₄)，過濾且濃縮。殘留物以乙醚分散，獲得無色固體標的化合物(84毫克，27%)； $[\alpha]^{31}_D = -50^\circ$ (c=0.2, CH₃OH)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.5 (3H, d), 5.1 (1H, q), 6.2 (1H, t), 6.4 (1H, d), 7.4 (1H, m), 7.6 (1H, d)。

步驟C：5-氟-4-羥基-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙醯胺基]戊酸第三-丁酯

將(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙酸(70毫克，0.42毫莫耳)、3-胺基-5-氟-4-羥基戊酸第三丁酯(91毫克，0.44毫莫耳)、HOAt(63毫克，0.46毫莫耳)及DMAP(59毫克，0.48毫莫耳)與無水THF(5毫升)之攪拌混合物冷卻至0°C，接著添

五、發明說明 (24)

加 EDC (88 毫克, 0.46 毫莫耳)。使混合物在 16 小時內溫至室溫, 接著減壓濃縮。殘留物以快速層析(含 3% 甲醇之乙酸乙酯)純化, 獲得白色泡沫之標的化合物(137 毫克, 92%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.5 (9H, 2xs), 2.5-2.7 (2H, m), 3.4-3.7 (1H, m), 3.9-4.6 (4H, m), 5.4-5.6 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 7.1-7.6 (3H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -230.14, -230.14, -230.17, -230.95, -231.07。

步驟 D: 5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙醯胺基]戊酸第三丁酯

在 0°C 下, 以 1,1,1,-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并氧雜環戊-3(1H)-酮(193 毫克, 0.46 毫莫耳)處理含 5-氟-4-羥基-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙醯胺基]戊酸第三丁酯(135 毫克, 0.38 毫莫耳)之無水 DCM(5 毫升)攪拌溶液。所得混合物在 0°C 維持 1.5 小時, 以乙酸乙酯稀釋, 接著倒入飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和硫代硫酸鈉水溶液之 1:1 混合物中。移除有機層, 且以乙酸乙酯再萃取水層。合併之有機萃取物脫水(Na_2SO_4)及濃縮。殘留物以快速層析(含 1% 甲醇之乙酸乙酯)純化, 獲得無色膠狀標的化合物(125 毫克, 93%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.4 (9H, 2xs), 2.6-2.9 (2H, m), 4.7-4.9 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.57, 16.87, 28.24, 28.29, 36.44, 36.60, 52.50, 52.62, 52.90, 53.09, 82.31, 82.44, 83.51, 83.72, 85.33, 85.55, 107.35, 107.44, 120.45,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

120.49, 134.42, 134.67, 140.22, 140.36, 162.85, 162.98, 169.93, 169.99, 170.59, 170.63, 202.58, 202.64, 202.75, 202.80; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -231.94, -231.96, -232.48, -232.49。

步驟E：5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙醯胺基]戊酸

將三氟乙酸(2毫升)添加於含5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)丙醯胺基]戊酸第三丁酯(115毫克, 0.32毫莫耳)之無水二氯甲烷(2毫升)之攪拌冰冷溶液中。混合物在 0°C 攪拌0.5小時, 接著在室溫攪拌0.5小時。減壓濃縮混合物, 接著殘留物再溶於無水二氯甲烷中。重複該製程數次, 以移除過量之三氟乙酸。膠體自HPLC級水凍乾兩次, 獲得灰白色固體標的化合物: IR (固體) 1789, 1730, 1654 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.4-1.6 (3H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 5.0-5.5 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.3-6.5 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.4-8.9 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 17.15, 17.27, 17.61, 17.87, 17.94, 33.50, 33.57, 35.02, 35.23, 35.31, 52.69, 53.08, 53.31, 53.42, 53.47, 53.79, 53.91, 54.49, 54.85, 81.55, 81.92, 83.31, 83.68, 83.95, 84.07, 85.72, 85.84, 105.87, 106.07, 106.19, 119.67, 119.86, 120.26, 137.05, 137.31, 137.36, 137.40, 137.43, 140.60, 140.65, 140.74, 140.85, 162.14, 162.18, 162.28, 162.32, 171.25, 171.48, 171.62, 171.69, 172.55, 172.63, 173.63, 173.67, 174.52, 203.04, 203.18, 203.28, 203.42; MS (FAB+ve, HR)

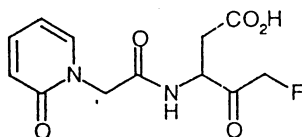
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

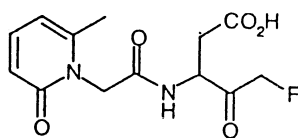
線

五、發明說明 (26)

$C_{13}H_{16}FN_2O_5$ 計算值(MH+) 299.1043, 實測值 299.1045.

實例 2

依實例1類似之方式製備5-氟-3-[2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)乙醯胺基]-4-氧代-戊酸(1A-1)，但以溴乙酸乙酯替代步驟A中之(R)-2-三氟甲烷磺醯氧基)丙酸乙酯。產物經分離成黃色固體：IR (固體) 1657.5, 1694.3, 1781.3 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.5-2.9 (2H, m), 4.3-4.7 (3.5H, m), 5.1-5.5 (1.5H, m), 6.2 (1H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.6 (1H, m), 8.5-9.0 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (DMSO) 28.71, 33.17, 51.13, 51.64, 51.70, 52.25, 52.91, 80.96, 81.74, 82.72, 83.46, 83.59, 85.35, 105.16, 105.23, 105.31, 119.54, 140.71, 140.82, 140.89, 161.82, 161.87, 161.94, 167.62, 167.73, 168.18, 172.12, 173.14, 173.80, 202.76, 202.89; ^{19}F (376 MHz, DMSO) δ -226.9(t), -231.8(t), -233.3(t)。

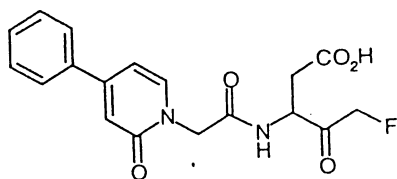
實例 3

依實例2類似之方式製備5-氟-3-[2-(6-甲基-2-氧代-2H-吡

五、發明說明 (27)

啉-1-基)乙醯胺基]-4-氧代戊酸(1A-3)，得到無色結晶：IR (固體) 3276, 1741, 1716, 1669, 1642, 1548, 1414, 1377, 1352, 1273, 1248, 1227, 1189, 1163, 1043, 796 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.25 (3H, s), 2.55-2.95 (2H, m), 4.3-4.8 (3H, m), 5.1-5.35 (2H, m), 6.06 (1H, m), 6.22 (1H, m), 7.27 (1H, m), 8.51, 8.82 (1H, 2 x d); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 20.83, 34.83, 46.47, 52.15, 83.52, 85.29, 103.82, 116.32, 139.97, 162.8, 167.8, 172.0, 173.1, 202.86。

實例 4



依實例2類似之方式，自4-苯基吡啉-2-酮(Iwasaki等人, J, Med. Chem. 1996, 39, 2696)製備5-氟-3-[2-(4-苯基-2-氧代-2H-吡啉-1-基)乙醯胺基]-4-氧代戊酸(1A-4)，得到無色固體：IR (固體) 3307.5, 3216.5, 1787.8, 1659.7, 1582.9, 1567.6, 1219.4, 1055.5, 927.5, 763.6 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.66 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.31-4.72 (3H, m), 5.28 (2H, m), 6.59 (1H, m), 6.69 (1H, m), 7.51 (3H, m), 7.70 (3H, m), 8.50-8.95 (1H, br); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 33.2, 34.7, 47.6, 50.8, 51.4, 52.3, 83.6, 85.4, 103.8, 104.0, 104.2, 104.3, 115.3, 127.0, 129.4, 129.9, 137.1, 140.7, 151.4, 151.6, 161.9, 162.0, 167.8, 168.2, 172.1, 173.1, 202.7, 202.9; ^{19}F (376 MHz, DMSO) δ -226.8 (t), -231.8 (t), -233.27 (t)。

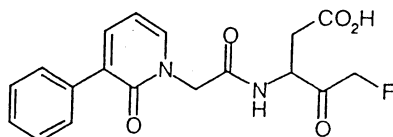
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

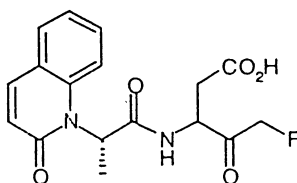
五、發明說明 (28)

實例 5



自 3-苯基吡啶-2-酮製備 5-氟-3-[2-(3-苯基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)乙醯胺基]-4-氧代-戊酸 (1A-5)。藉由使吡啶-2-酮溴化 (Oswald 及 Martinu J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 4142), 接著依據 Damewood 等人所述步驟 (J. Med. Chem., 1994, 37, 3303) 與苯硼酸進行鈹調節之偶合而製備 3-苯基吡啶-2-酮。依實例 2 類似之方式完成其餘之合成, 得到無色固體: IR (固體) 3392.3, 2941.1, 1745.4, 1673.9, 1635.4, 1564.0, 1396.3, 1236.2, 1203.4, 775.5, 700.9 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.64 (1H, m), 2.79 (1H, m), 4.21-4.81 (3H, m), 5.29 (2H, m), 6.37 (1H, m), 7.28-7.41 (3H, m), 7.62-7.25 (4H, m), 8.2-8.9 (1H, brm); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 32.2, 34.8, 47.6, 51.9, 52.2, 52.3, 80.9, 82.7, 83.6, 85.4, 103.8, 104.0, 105.4, 105.5, 105.6, 127.6, 127.7, 128.2, 129.6, 137.0, 137.1, 137.2, 138.6, 138.8, 139.5, 140.1, 158.4, 160.8, 160.9, 162.7, 167.7, 168.2, 169.9, 172.1, 173.1, 202.7, 202.9; ^{19}F (376 MHz, DMSO) δ -226.8 (t), -231.6 (t), -233.2 (t)。

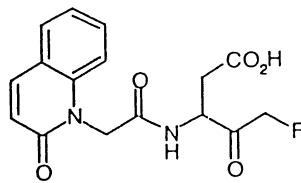
實例 6



五、發明說明 (29)

依實例1類似之方式，製備5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)丙醯胺基]戊酸(1B-1)，得到白色粉末：IR (固體) 1782, 1737, 1641 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.5 (3H, m), 2.3-2.4 (0.5H, m), 2.6-3.1 (1.5H, m), 4.2-4.8 (1.6H, m), 5.0-5.5 (1.4H, m), 5.5-6.0 (1H, br s), 6.6 (1H, m), 7.3 (1H, m), 7.3-7.7 (2H, br m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.2-8.5 (1H, br m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 14.06, 14.13, 14.25, 14.39, 32.77, 32.85, 34.29, 34.43, 51.75, 51.99, 52.30, 53.05, 83.41, 83.49, 85.17, 85.26, 114.56, 114.94, 115.13, 115.38, 120.95, 121.43, 121.35, 121.61, 122.34, 122.42, 122.48, 129.53, 129.59, 129.65, 130.66, 130.84, 130.91, 130.95, 131.18, 140.24, 140.32, 158.36, 158.70, 160.98, 161.41, 161.47, 167.71, 170.38, 171.86, 172.14, 172.16, 173.26, 202.35, 202.49, 202.53, 202.66; MS (FAB +ve, HR) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_5(\text{MH}^+)$ 計算值 349.1200，實測值 349.1206。

實例 7

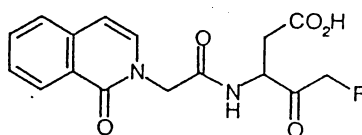


依實例2類似之方式，製備5-氟-4-氧代-3-[(S)-(R)-2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙醯胺基]戊酸(1B-2)，得到白色粉末：IR(固體) 1784, 1738, 1703, 1638 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.5-3.2 (2H, m), 4.3-4.7 (1.3H, m), 4.8-5.4 (3.7H,

五、發明說明 (30)

m), 6.6 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.5-9.0 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 33.25, 34.90, 44.51, 44.64, 44.74, 47.71, 52.81, 81.22, 81.59, 82.98, 83.32, 83.51, 85.28, 114.80, 120.48, 120.53, 120.97, 121.09, 122.36, 122.41, 129.24, 131.02, 131.06, 131.21, 139.92, 139.99, 140.27, 140.34, 140.48, 161.48, 161.56, 167.54, 167.74, 168.09, 172.08, 173.13, 173.93, 202.59, 202.73; MS (FAB +ve, HR) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_5$ (MH⁺) 計算值 335.1043, 實測值 335.1046。

實例 8

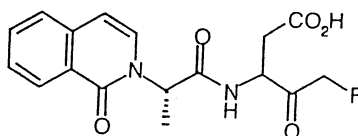


依實例2類似之方式，製備5-氟-4-氧代-3-[2-(1-氧代-2H-異喹啉-2-基)乙醯胺基]戊酸(1C-1)，得到白色粉末：IR (固體) 1778, 1738, 1688, 1646 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.6-3.2 (2H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 6.6 (1H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.2 (1H, m), 8.4-8.9 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 33.20, 34.85, 51.01, 51.40, 47.59, 52.19, 52.91, 81.03, 81.72, 82.79, 83.44, 83.56, 85.32, 104.89, 104.97, 105.05, 125.57, 125.59, 126.48, 126.88, 126.93, 127.25, 127.28, 132.70, 132.74, 134.44, 134.48, 137.61, 137.64, 161.51, 161.58, 161.64, 167.95, 168.07, 168.46,

五、發明說明 (31)

172.60, 173.13, 173.81, 202.72, 202.86, 204.52; MS (FAB +ve, HR) $C_{16}H_{16}FN_2O_5$ (MH⁺) 計算值 335.1043, 實測值 335.1044。

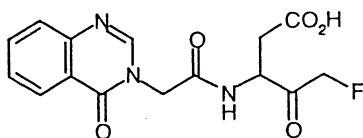
實例 9



依實例 1 類似之方式，製備 5-氟-4-氧代-3-[(S)-2-(1-氧代-2H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]戊酸 (1C-2)，得到白色粉末：
 IR(固體) 1783, 1739, 1646 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.5-1.6 (3H, m), 2.5-3.0 (2H, m), 4.3-4.8 (1.7H, m), 5.0-5.7 (2.3H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.2 (1H, m), 8.2-8.9 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 16.07, 16.71, 16.80, 17.03; 17.28, 17.32, 32.99, 34.58, 34.71, 52.24, 52.46, 52.82, 52.88, 53.06, 53.20, 53.49, 53.80, 54.18, 83.43, 83.52, 85.20, 85.29, 105.19, 105.33, 105.37, 105.46, 105.49, 125.43, 125.48, 125.53, 125.57, 126.35, 126.42, 126.87, 126.91, 126.94, 127.02, 127.41, 127.49, 127.58, 130.28, 130.44, 130.50, 130.57, 131.47, 132.81, 137.09, 137.11, 137.15, 161.13, 161.26, 161.34, 161.42, 170.74, 170.91, 171.18, 171.30, 172.04, 172.09, 172.31, 173.15, 173.18, 202.56, 202.68, 202.70, 202.82; MS (FAB +ve, HR) $C_{17}H_{18}FN_2O_5$ (MH⁺) 計算值 349.1200, 實測值 349.1198。

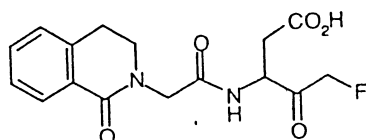
實例 10

五、發明說明 (32)



依實例2類似之方式，製備5-氟-4-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)乙醯胺基]戊酸(1C-3)，得到白色粉末：IR(固體) 1784, 1721, 1667 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.6-3.0 (1.9H, m), 3.2 (0.1H, m), 4.3-4.6 (0.6H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 4.7 (2H, m), 5.1-5.4 (1.4H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.7 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.1-8.2 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.6-9.0 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 33.17, 34.85, 48.25, 48.54, 48.62, 47.68, 52.22, 53.01, 80.99, 81.62, 82.75, 83.35, 83.51, 85.28, 121.75, 126.39, 127.38, 127.43, 127.48, 127.52, 134.85, 134.89, 148.13, 148.19, 148.88, 149.01, 160.47, 160.56, 160.61, 167.32, 167.46, 167.80, 172.04, 173.06, 173.70, 202.55, 202.69, 203.59, 204.52; MS (FAB +ve, HR) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH⁺)計算值 336.0996，實測值 336.0996。

實例 11

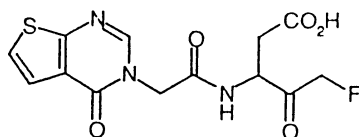


依實例1類似之方式，自3,4-二氫-1H-異喹啉-1-酮(Norman等人, J. Med. Chem., 1994, 37, 2552)製備5-氟-4-氧

五、發明說明 (33)

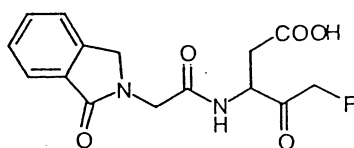
代-3-[2-(1-氧代-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙醯胺基]戊酸 (1C-4)，得到白色粉末：IR(固體) 1793, 1655, 1539, 1209, 1175, 1154, 1062, 1037, 942, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.54-2.95 (4H, m), 4.01-4.81 (5H, m), 4.91-5.60 (3H, br m), 7.24-7.41 (2H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.20-8.65 (1H, br m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 27.6, 33.1, 34.8, 47.2, 47.4, 50.1, 50.4, 52.0, 52.7, 81.2, 81.6, 82.9, 83.5, 85.3, 103.9, 104.0, 127.0, 127.7, 127.8, 129.1, 129.2, 132.1, 132.15, 139.3, 139.4, 164.1, 164.2, 164.3, 168.8, 168.9, 169.4, 172.1, 173.2, 173.9, 202.8, 202.9; ^{19}F (376 MHz, DMSO) δ -229.9 (t), -230.8 (t), -232.2 (t)。

實例 12



依實例2類似之方式，製備5-氟-4-氧代-3-[2-(4-氧代-4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)乙醯胺基]戊酸，得到白色粉末：IR (固體) 1666.2, 1723.8, 1783.7 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.6-3.2 (2H, m), 4.3-4.5 (0.3H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 4.8 (2H, m), 5.1-5.4 (1.7H, m), 7.4 (1H, m), 7.6 (1H, m), 8.4 (1H, m), 8.7-9.1 (1H, m)。

實例 13

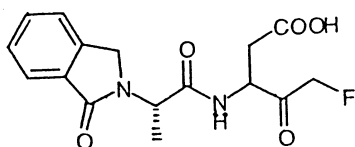


五、發明說明 (34)

使用步驟C-E類似之方法，自2-(1-氧代-1,3-二氫異吲哚-2-基)乙酸製備5-氟-4-氧代-3-[2-(1-氧代-1,3-二氫異吲哚-2-基)乙醯胺基]戊酸(1F-1)，得到白色固體標的化合物：IR (固體) 1782, 1731, 1660, 1532, 1470, 1455, 1419, 1209, 1055, 922 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.58-2.90 (2H, m), 4.20-4.73 (5H), 5.18 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 7.50 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.38/8.69 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -227.0 (t), -230.9 (t), -232.6 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.8, 45.0, 50.9, 52.0, 84.3, 123.2, 123.8, 128.2, 131.9, 132.2, 142.6, 168.2, 168.8, 169.0, 172.1, 202.7。

實例 14

5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(1-氧代-1,3-二氫異吲哚-2-基)丙醯胺基]戊酸(1F-2)



步驟F：(2S)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氫異吲哚-2-基)丙酸第三丁酯

在丁-斯達克條件下，使含(2S)-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽(2.05克，11.2毫莫耳)、二異丙基乙胺(1.83毫升，10.6毫莫耳)及苯二酸酐(1.48克，10毫升)之甲苯(10毫升)懸浮液回流3小時。使反應冷卻至室溫，以 Et_2O 稀釋，以1N鹽酸洗

五、發明說明 (35)

滌，接著以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層脫水 (MgSO_4)、過濾及蒸發，獲得白色粉末狀之次標的化合物 (2.465 克，90%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 1.68 (3H, d), 4.90 (1H, q), 7.75 (2H, d), 7.88 (2H, d)。

步驟 G：(2S)-2-(1-羥基-3-氧代-1,3-二氫異吡啶-2-基)丙酸第三丁酯

將硼氫化鈉 (181 毫克，4.8 毫莫耳) 一次添加於含 (2S)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氫異吡啶-2-基)丙酸第三丁酯 (426 毫克，1.55 毫莫耳) 之 THF (10 毫升) 與 MeOH (2 毫升) 之混合溶液中。反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘後，蒸發溶劑，及殘留物在矽膠上進行管柱層析 (石油醚/AcOEt, 8/2)，得到無色油之次標的化合物 (284 毫克，66%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.40 (9H, 2s), 1.57-1.60 (3H, 2d), 4.38-4.45 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 5.81-6.01 (1H, 2d), 7.33-7.64 (4H, d)。

步驟 H：(2S)-2-(1-氧代-1,3-二氫異吡啶-2-基)丙酸

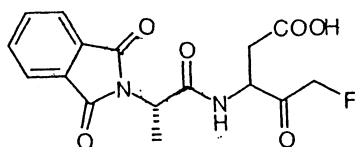
將三乙基矽烷 (170 毫克，1.47 毫莫耳) 一次添加於含 (2S)-2-(1-羥基-3-氧代-1,3-二氫異吡啶-2-基)丙酸第三丁酯 (271 毫克，0.98 毫莫耳) 之 TFA (5 毫升) 溶液中。反應混合物攪拌 1 小時後蒸發溶劑。殘留物以 Et_2O 分散及過濾，得到白色固體次標的化合物 (165 毫克，82%)： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.51 (3H, d), 4.49-4.55 (2H, m), 4.85 (1H, q), 7.51-7.71 (4H, m), 12.90 (1H, br s)。

使用上述步驟 C-E 類似之方法，自 (2S)-2-(1-氧代-1,3-二

五、發明說明 (36)

氮異吲哚-2-基)丙酸製備5-氟-4-氧代-3[(2S)-2-(1-氧代-1,3-二氮異吲哚-2-基)丙酸。得到白色固體標的化合物。IR (固體) 1736, 1660, 1527, 1450, 1360, 1226, 1222 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.46 (3H, m), 2.68 (1H, m), 2.74 (1H, m), 4.52-4.63 (3H, m), 4.85 (1H, m), 5.14-5.76 (2H, br m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 8.66 (1H, br s), 12.50 (1H, br s); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -232.6; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 16.0, 34.4, 47.4, 49.9, 52.2, 123.1/123.2, 123.8, 128.2, 131.8, 132.4, 142.8, 167.9, 172.5.

實例 15

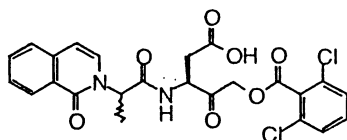


使用上述步驟F接著步驟C-E類似之方法，自(2S)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氮異吲哚-2-基)丙酸第三丁酯製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氮異吲哚-2-基)丙醯胺基]丙酸(1F-3)。得到無色黏稠油標的化合物。IR (薄膜) 1777, 1706, 1644, 1532, 1383, 1363, 1204, 1158, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.56 (3H, m), 2.42-2.49 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 4.31-4.90 (2H, m), 4.91-5.39 (2H, m), 7.86-7.92 (4H, m), 8.59/8.72 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -226.7, -226.8, -231.0, -232.2, -233.0, -233.1; ^{13}C NMR (100

五、發明說明 (37)

MHz, DMSO-d₆) δ 15.1/15.2, 34.3/34.4, 48.0/48.1, 52.2/52.5, 84.1/84.2, 123.4/123.5, 123.5/123.7, 132.2, 134.7/134.8, 134.8/135.1, 167.7, 169.7/169.8, 172.0/172.1, 202.3。

實例 16



2,6-二氯苯甲酸 4-羧基-2-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]丁酯 (1C-5)

步驟 I：2,6-二氯苯甲酸 4-第三丁氧羰基-2-羥基-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]丁酯

在室溫下以催化量之雙(三苯膦)鈀(II)氯化物處理含 2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙酸(150 毫克, 0.7 毫莫耳)及 2,6-二氯苯甲酸 3-烯丙氧基羧基-4-第三丁氧羰基-2-羥基丁酯(319 毫克, 0.7 毫莫耳)之無水 DMF (1.5 毫升)及 CH₂Cl₂ (4.5 毫升)混合物之攪拌溶液, 接著滴加丁基錫氫化物(279 毫克, 1.0 毫莫耳)。5 分鐘後, 添加 HOBt (186 毫克, 1.4 毫莫耳), 反應混合物冷卻至 0°C, 添加 EDC (132 毫克, 0.7 毫莫耳), 使反應混合物攪拌 16 小時, 且緩慢溫至室溫。反應混合物倒入冰冷 1M 鹽酸中, 以 EtOAc 萃取, 有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌, 接著以飽和氯化鈉溶液洗滌, 脫水 (Na₂SO₄), 過濾及濃縮。殘留物以石油醚分散, 再使用 1:1 石油醚/EtOAc 作為溶離液進行快速層析純化, 得到無色

五、發明說明 (38)

泡沫之標的化合物(190毫克, 48%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.5 (10H, m), 1.65-1.75 (3H, 2 x d), 2.5-2.7 (2H, m), 4.1-4.5 (3H, m), 5.6 (1H, 2 x q), 6.6 (1H, 2 x d), 7.1-7.6 (8H, m), 7.7 (1H, m), 8.4 (1H, d)。

步驟J: 2,6-二氯苯甲酸4-第三丁氧羰基-2-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]丁酯

在 0°C 下以1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并氧雜環戊-3(1H)-酮(147毫克, 0.34毫莫耳)處理含2,6-二氯苯甲酸-4-第三丁氧羰基-2-羥基-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]丁酯(183毫克, 0.32毫莫耳)之無水DCM(3毫升)攪拌溶液。所得混合物在 0°C 維持5小時, 以DCM稀釋, 接著倒入飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液之1:1混合物中。移除有機層, 且以DCM再萃取水層。合併之有機萃取液脫水(Na_2SO_4), 過濾及濃縮。殘留物使用60:40石油醚/EtOAc作為溶離液進行快速層析純化, 得到無色泡沫之次標的化合物(116毫克, 64%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.4 (9H, 2 x s), 1.7 (3H, d), 2.7-3.0 (2H, m), 4.9-5.1 (4H, m), 5.8 (1H, m), 6.6 (1H, 2 x d), 7.2-7.6 (7H, m), 8.4 (1H, m); MS (FAB +ve) 576。

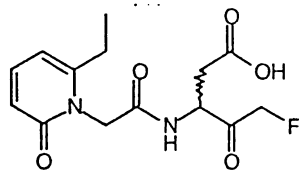
步驟K: 2,6-二氯苯甲酸4-羧基-2-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)-丙醯胺基]丁酯

將三氟乙酸(2毫升)添加於含2,6-二氯苯甲酸4-第三丁氧羰基-2-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-異喹啉-2-基)丙醯胺基]丁酯(110毫克, 0.19毫莫耳)之無水二氯甲烷(2毫升)攪拌冰冷溶

五、發明說明(39)

液中。混合物在0°C攪拌1小時及在室溫攪拌0.5小時。減壓濃縮反應混合物，接著殘留物再溶於無水二氯甲烷中。重複該製程數次，以移除過量之三氟乙酸。殘留物自HPLC級水凍乾二次，接著使用10：90之CH₃CN：水至100：0之CH₃CN：水之梯度溶離進行逆向HPLC純化，得到白色固體標的化合物(17毫克，16%)：IR(固體) 3295, 1736, 1648, 1618, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 1.57(3H, 2 x d), 2.64-2.80(2H, m), 4.73(1H, m), 5.14-5.33(2H, m), 5.44-5.53(1H, m), 6.67(1H, m), 7.44-7.74(7H, m), 8.20(1H, d), 8.77-8.83(1H, bd); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO) 16.72, 16.90, 53.77, 105.36, 105.49, 125.48, 126.37, 126.90, 127.49, 128.85, 130.52, 130.67, 131.15, 132.47, 132.82, 132.93, 137.09, 137.12, 161.38, 163.56, 163.64, 171.15, 171.25; MS(FAB +ve, HR) C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₇(MH⁺)計算值519.0726，實測值519.0701。

實例 17



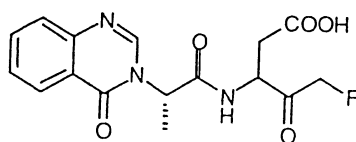
依實例2類似之方式製備5-氟-3-[2-(6-乙基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)乙醯胺基]-4-氧代戊酸(1A-6)，得到無色晶體：IR(固體) 1792.9, 1664.9, 1644.4, 1547.1, 1209.1, 1045.2, 1019.6, 922.3 cm⁻¹; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 1.15(3H, t), 2.52-

五、發明說明(40)

2.71 (3H, m), 2.74-2.93 (1H, m), 4.28-4.81 (4H, m), 5.25 (1H, m), 6.10 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.85-8.85 (1H, m), 12.50 (1H, brs); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 12.4, 12.45, 25.5, 25.6, 25.7, 33.2, 34.8, 45.6, 46.1, 47.7, 52.2, 52.8, 81.2, 83.0, 83.4, 83.6, 85., 103.7, 103.8, 103.9, 104.0, 116.4, 116.5, 139.9, 140.0, 152.6, 162.7, 162.9, 167.8, 167.9, 168.3, 172.1, 173.1, 202.7, 202.9; ^{19}F (376 MHz, DMSO) -226.9 (t), -231.6 (t), -233.1 (t); MS (FAB +ve, HR) $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$ (M+) 計算值 312.1122, 實測值 312.1115。

實例 18

5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(4-氧代-4H-異喹啉-3-基)丙醯胺基]戊酸



步驟 L: (2S)-2-甲醯胺基丙酸第三丁酯

將二異丙基乙胺(3.83毫升, 22毫莫耳)添加於含(2S)-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽(3.63克, 20毫莫耳)之甲酸乙酯(10毫升)及DCM(5毫升)混合物之懸浮液中, 且使反應混合物回流隔夜。蒸發溶劑, 殘留物再於 Et_2O 中分散及過濾。蒸發過濾液, 殘留物通過短矽膠墊使用乙酸乙酯作為溶離液過濾。溶劑蒸發得到無色油之標的化合物, 其靜置後結晶(2.806克, 81%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, d),

五、發明說明(41)

1.50 (9H, s), 4.55 (1H, m), 6.31 (1H, br s), 8.16 (1H, s)。

步驟M：(2S)-2-[N-(2-疊氮基苯甲醯基)-N-甲醯胺基]丙酸第三丁酯

在 -78°C 下以LDA (20.3毫莫耳)處理含(2S)-2-甲醯胺基丙酸第三丁酯(3.524克, 20.3毫莫耳)之無水THF (50毫升)攪拌溶液, 且反應攪拌15分鐘。再滴加含2-疊氮基苯甲醯氯(T. Okawa, T. Sugimori, S. Eguchi及A. Kakehi, Heterocycles, 1998, 47, 1, 375-382) (20.6毫莫耳)之無水THF (20毫升)溶液, 在 -78°C 下攪拌1小時後, 以飽和 NH_4Cl 水溶液驟冷。反應溫至室溫及有機層以飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾及蒸發, 殘留物以快速層析(含20%乙酸乙酯之己烷)純化, 得到淡黃色油之次標的化合物(3.437克, 53%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 1.60 (3H, d), 5.18 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.59 (1H, t), 8.60 (1H, s)。

步驟N：(2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙酸第三丁酯

在室溫下, 將三苯膦(3.41克, 13.0毫莫耳)逐次添加於含(2S)-2-[N-(2-疊氮基苯甲醯基)-N-甲醯胺基]丙酸第三丁酯(3.437克, 10.80毫莫耳)之二甲苯(70毫升)溶液中。反應混合物在室溫攪拌直到停止釋出氮為止(約1小時), 接著回流20小時。蒸發揮發物及以快速層析(含30%乙酸乙酯之己烷)純化, 得到無色油之次標的化合物(2.221克, 75%)。 ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.30 (3H, d), 1.34 (9H, s), 4.97 (1H, q), 7.08 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (42)

8.55 (1H, m)。

步驟 O : (2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙酸

在室溫攪拌含(2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙酸第三丁酯(1.434克, 5.23毫莫耳)之TFA (25毫升)溶液5小時。減壓濃縮混合物, 且殘留物溶於無水DCM中。重複該製程數次以移除過量之TFA。膠體以乙醚分散過濾及以乙醚洗滌數次, 得到白色粉末之次標的化合物(1.626克, 94%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 (3H, d), 5.26 (1H, q), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.87 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.44 (1H, s)。

使用上述步驟C-E所述類似之方式, 自(2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙酸製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙醯胺基]戊酸。得到白色固體之標的化合物。IR (固體) 1717, 1663 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63-1.67 (3H, 2t), 2.51-2.91 (2H, m), 4.30-4.71 (1.5H, m), 5.09-5.51 (2.5H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.84-7.88 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 8.59, 8.62, 8.79, 8.84, 8.90 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.41 (s), -226.74 (t), -226.82 (t), -230.63 (t), -231.40 (t), -232.85 (t), -232.95 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 16.65, 16.72, 16.86, 17.28, 34.56, 34.62, 47.74, 52.27, 52.34, 52.49, 53.14, 53.52, 83.41, 85.18, 121.59, 121.65, 126.52, 126.65, 127.30, 127.34, 127.49, 134.93, 146.73, 146.79, 147.70, 147.73, 158.45, 158.83, 160.40, 170.34, 170.52, 170.63, 172.01, 172.07,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

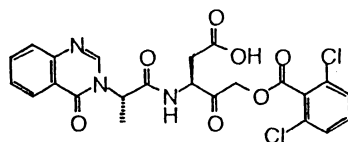
訂

線

五、發明說明 (43)

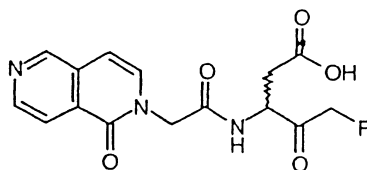
172.12, 202.47, 202.51, 202.61。

實例 19



使用上述步驟 I 至 K 中所述之步驟，自 (2S)-2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙酸製備 2,6-二氯苯甲酸 4-羧基-2-氧代-3-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)丙醯胺基]丁酯 (1C-7)，得到白色固體標的化合物 (17 毫克，57%)：IR (固體) 1735, 1676, 1612 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.61-1.68 (3H, m), 2.59-2.89 (2H, m), 4.72 (1H, m), 5.19-5.31 (2H, dd), 5.45 (1H, m), 7.54-7.68 (4H, m), 7.71 (1H, d), 7.86 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.60, 8.80, 8.96 (1H, 3 x d); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 16.75, 17.25, 32.91, 34.76, 47.74, 52.21, 53.22, 65.64, 68.21, 121.65, 127.41, 128.80, 128.87, 131.04, 132.42, 132.97, 134.89, 146.66, 147.88, 160.41, 163.63, 170.65, 172.02, 200.10; ^{19}F (376 MHz, DMSO) -74.71 (s); MS (FAB + ve, HR) $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (MH+ -TFA) 計算值 520.0678，實測值 520.0677。

實例 20



五、發明說明（44）

5-氟-4-氧代-3-[2-(1-氧代-4H-[2,6] 茶啖-2-基)乙醯胺基]戊酸(1E-2)

步驟P：(1-氧代-1H-[2,6] 茶啖-2-基)乙酸第三丁酯

將NaH(27毫克，0.66毫莫耳，60%油)一次添加於含2,6-茶啖-1-(2H)-酮(80.7毫克，0.55毫莫耳)之攪拌溶液中。在室溫攪拌所得懸浮液15分鐘，且另外添加無水THF(0.5毫升)。再5分鐘後，一次添加溴乙酸第三丁酯(129毫克，0.66毫莫耳)。4小時後，減壓移除溶劑及將所得膠體分配於水及EtOAc之間。分層及水層再以EtOAc(3x15毫升)萃取。合併有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾及減壓濃縮。管柱層析(含2% MeOH之EtOAc)，得到深橘色固體之次標的化合物(120毫克，84%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.5 (9H, s, ^tBu), 4.65 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.6 (1H, d, Ar), 7.1 (1H, d, Ar), 8.2 (1H, d, Ar), 8.7 (1H, d, Ar), 9.0 (1H, s, Ar)。

步驟Q：(1-氧代-1H-[2,6] 茶啖-2-基)乙酸

將TFA(2.5毫升)一次添加於在冰浴中冷卻之含(1-氧代-1H-[2,6] 茶啖-2-基)乙酸第三丁酯之無水DCM(2.5毫升)攪拌溶液中。在 0°C 下攪拌所得淡黃色溶液30分鐘及在室溫攪拌30分鐘。減壓移除溶劑及TFA，且所得物質與無水DCM(10毫升x5)重複共沸，得到橙-棕色膠體(143毫克，定量)，其未經純化而使用。

使用與步驟C-E所述類似之方法，自(1-氧代-1H-[2,6] 茶啖-2-基)乙酸製備5-氟-4-氧代-3-[2-(1-氧代-1H-[2,6] 茶啖-

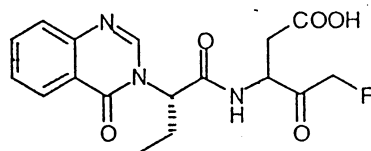
訂

線

五、發明說明 (45)

2-基)乙醯胺基]戊酸。得到鮮黃色固體之標的化合物(46毫克, 74%): IR (固體) 1628.0, 1664.5, 1785.3 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO) δ 2.6-3.2 (2H, m), 4.3-4.5 (0.5H, m), 4.6 (1H, m), 4.7-4.8 (2H, m), 5.1-5.4 (1.5H, m), 6.8 (1H, m), 7.6 (1H, m), 8.1 (1H, m), 8.6 (0.3H, m), 8.6-8.7 (1H, m), 8.7-9.0 (0.7H, m), 9.1-9.2 (1H, s); ^{19}F (DMSO) δ -226.5 (minor), -226.8, -230.9 (minor), -231.4, -233.0; ^{13}C (DMSO) δ 33.16, 34.83, 47.60, 51.32, 51.64, 52.19, 52.93, 80.97, 81.65, 82.73, 83.38, 83.53, 85.30, 102.37, 102.49, 102.56, 120.13, 120.19, 130.42, 130.45, 132.26, 136.84, 136.93, 145.14, 145.23, 149.34, 149.39, 160.34, 160.42, 160.48, 167.44, 167.56, 167.95, 172.09, 173.12, 173.77, 202.64, 202.78; HRMS 計算值: 336.099574, 實測值: 336.098907, +2.0 ppm

實例 21

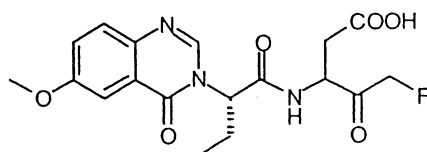


使用步驟L-O類似方法, 接著使用步驟C-E類似方法, 自2-疊氮基苯甲醯氯(T. Okawa, T. Sugimori, S. Eguchi及A. Kakehi, Heterocycles, 1998, 47, 1, 375-382)及2-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(4-氧代-4H-喹啉-3-基)丁醯胺基]戊酸(1C-8)。得到白色粉末標的化合物。IR (固體) 1722, 1665, 1365, 1203, 1136, 1055 cm^{-1} ; ^1H

五、發明說明 (46)

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.81-1.89 (3H, m), 2.03-2.27 (2H, m), 2.55-2.91 (2H, m), 4.28-4.74 及 5.11-5.42 (4H, 2m), 7.54 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.39 (1H, m), 8.89-9.01 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.4 (s, TFA salt), -226.7 (t), -226.8 (t), -230.4 (t), -231.0 (t), -232.6 (t), -232.7 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16, 22.2/22.4, 33.1, 50.7/50.9, 56.5/56.9, 82.8/82.9, 119.9/120.0, 125.2, 125.9, 126.1, 133.6, 145.3/145.4, 146.0/146.0, 159.2, 168.5/168.6, 170.5/170.5, 201.1/201.1。

實例 22

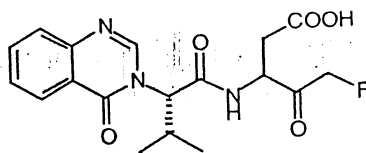


使用步驟 L-O 類似方法，接著使用步驟 C-E 類似方法，自 2-疊氮基-5-甲氧基苯甲醯氯 (T. Okawa, T. Sugimori, S. Eguchi 及 A. Kakehi, Heterocycles, 1998, 47, 1, 375-382) 及 2-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽製備 5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(6-甲氧基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)丁醯胺基]戊酸 (1C-9)。得到白色粉末標的化合物。IR (固體) 1732, 1660, 1493, 1355, 1222, 1198, 1026, 831 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.80-0.84 (3H, m), 1.99-2.22 (2H, m), 2.56 (2H, br s), 3.17 (1H, br s), 3.88 (3H, s), 4.50-4.58 (1H, m), 4.99-5.31 (2H, br), 5.37-5.45 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 7.51-7.53, 1H, m),

五、發明說明 (47)

7.64-7.66 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.88-8.95 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.1 (s, TFA salt), -231.2 (br); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6/10.7, 24.0/24.2, 56.0, 57.6/57.8, 106.6, 127.2/127.3, 124.4, 129.2, 142.2, 144.6, 158.3, 160.5, 169.9。

實例 23



使用步驟L-O類似方法，接著使用步驟C-E類似方法，自2-疊氮基苯甲醯氯及纈胺酸第三丁酯鹽酸鹽製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-3-甲基-2-(4-氧代-4H-喹啉-3-基)丁醯胺基]戊酸(1C-10)。步驟D後，藉由自 Et_2O /石油醚(1/1)三次連續結晶，分離該二種非對映異構物。此二種非對映異構物獨立用於步驟E中，且分別得到白色粉末標的化合物。

非對映異構物1：

IR (固體) 1732, 1660, 1365, 1231, 1212, 1198 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-1.13 (6H, m), 1.24-1.53 (1H, m), 2.57-2.92 (2H, m), 4.13-5.39 (4H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m), 8.52-8.57 (1H, m), 8.92-9.25 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.3 (s, TFA), -226.8 (t), -232.3 (t); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 19.6, 20.2, 30.4, 35.2, 52.4, 61.4,

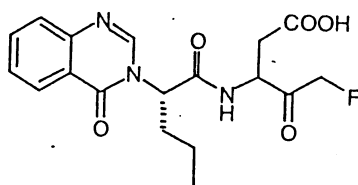
五、發明說明(48)

84.7, 121.8, 127.4, 128.0, 128.1, 135.6, 147.7, 147.9, 161.1, 169.8, 172.3, 203.0。

非對映異構物 2：

IR (固體) 1732, 1660, 1607, 1360, 1226, 1212, 1193 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.75-1.11 (6H, m), 1.24-1.35 (1H, m), 2.55-2.87 (2H, m), 4.37-5.35 (4H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.98-9.25 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.3 (s, TFA), -226.3 (t), -231.8 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 19.1, 19.6, 30.2, 34.5, 52.0, 60.4, 84.5, 121.2, 126.9, 127.5, 127.6, 135.1, 146.1, 147.3, 160.5, 169.4, 171.8, 202.5。

實例 24



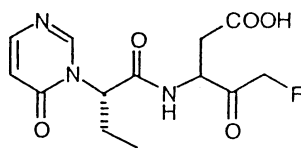
使用步驟 L-O 類似方法，接著使用步驟 C-E 類似方法，自 2-疊氮基苯甲醯氯及 (2S)2-胺基戊酸第三丁酯鹽酸鹽備 5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(4-氧代-4H-喹啉-3-基)戊醯胺基]戊酸 (1C-11)。得到白色粉末標的化合物。

IR (固體) 2918, 1736, 1665, 1607, 1365, 1226, 1222, 1193 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87-0.88 (3H, m), 1.21-1.23 (2H, m), 2.08-2.09 (2H, m), 2.44-2.90 (2H, m),

五、發明說明 (49)

4.29-5.58 (4H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.72, 9.01 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75.3 (s, TFA salt), -226.7 (t), -226.8 (t), -230.4 (t), -231.0 (t), -232.6 (t), -232.7 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 13.6/13.6, 19.0, 32.2/32.3, 34.6/34.6, 52.2/52.4, 55.9/56.4, 84.3/84.5, 121.4/121.5, 126.7, 127.4, 127.5, 135.0, 146.8/146.9, 147.6/147.6, 160.6, 170.1/170.6, 172.0/172.0, 202.5/202.6。

實例 25：5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(6-氧代-6H-嘓啶-1-基)丁醯胺基]戊酸(1G-1)



步驟 R：3-挂-第三丁氧羰基胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-甲酸

在 0°C 將二異丙基乙胺(1.311 毫升，7.53 毫莫耳)添加於含 3-挂-胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-甲酸(1.048 克，6.84 毫莫耳)之 MeCN (10 毫升)溶液中，接著添加碳酸二-第三丁酯(1.941 克，8.89 毫莫耳)。反應溫至室溫，且攪拌 4 小時。反應混合物分配於乙酸乙酯及水之間，水層以 2N HCl 酸化後以乙酸乙酯萃取。以食鹽水洗滌有機相，脫水(MgSO₄)、過濾及蒸發，得到白色粉末次標的化合物(1.635 克，94%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.67 (1H,

五、發明說明 (50)

m), 2.18 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.74 (1H, s), 2.99 (1H, s), 3.96 (1H, m), 6.19 (2H, m), 6.98 (1H, m), 12.37 (1H, br s)。

步驟 S: (2S)-2-[(3-挂-第三丁氧羰胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-羰基)胺基]丁酸第三丁酯

將 3-挂-第三丁基羰胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-甲酸 (728 毫克, 2.87 毫莫耳)、(2S)-胺基丁酸第三-丁酯鹽酸鹽 (619 毫克, 3.16 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (409 毫克, 3.16 毫莫耳)、HOBt (415 毫克, 3.16 毫莫耳) 及 DMAP (386 毫克, 3.16 毫莫耳) 及無水 THF (20 毫升) 之攪拌混合物冷卻至 0°C, 接著添加 EDC (606 毫克, 3.16 毫莫耳)。混合物在 16 小時內溫至室溫, 接著減壓濃縮。殘留物以快速層析 (含 20% 乙酸乙酯之己烷) 純化, 得到白色固體標的化合物 (1.116 克, 98%): ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.89-0.94 (3H, m), 1.42-1.54 (10H, m), 1.64-1.96 (2H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 2.70-2.74 (1H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 5.44-5.84 (1H, 2d), 6.14-6.23 (3H, m)。

步驟 T: (2S)-2[(3-挂-胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-羰基)胺基]丁酸第三丁酯

將含 2M HCl 之乙酸乙酯 (10 毫升) 添加於含 (2S)-2[(3-挂-第三丁氧羰胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-羰基)胺基]丁酸第三丁酯 (1.046 克, 2.65 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (2.5 毫升) 溶液中。反應在室溫攪拌 4 小時, 接著以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌。以 DCM 萃取合併之水層。合併之有機

五、發明說明 (51)

相經脫水(MgSO₄)、過濾及蒸發，得到無色油之次標的化合物(677毫克，87%)：¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J 7.5), 1.48-1.49 (9H, m), 1.55 (1H, m), 1.64-1.94 (4H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.28-2.30 (1H, m), 2.59-2.61 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.17-3.21 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 6.19 (2H, m), 6.43-6.54 (1H, 2d)。

步驟U：(2S)-2-(6-氧代-6H-嘓啶-1-基)丁酸第三丁酯

將原甲酸三乙酯(989毫克，6.67毫莫耳)添加於含(2S)-2[(3-挂-胺基雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-挂-羰基)胺基]丁酸第三丁酯(655毫克，2.22毫莫耳)之二甲苯(10毫升)溶液中，反應混合物回流隔夜。蒸發溶劑，殘留物以快速層析(己烷/乙酸乙酯 50/50)純化，得到無色黏稠油之次標的化合物(380毫克，72%)。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.98 (3H, t), 1.47 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.28 (1H, m), 5.25 (1H, dd), 6.47 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.14 (1H, s)。

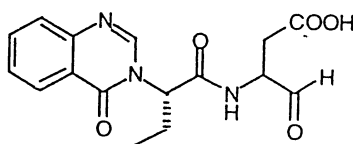
使用上述步驟O，接著使用上述步驟C-E所述類似步驟，自上述化合物製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-(6-氧代-6H-嘓啶-1-基)丁醯胺基]戊酸。

IR (固體) 1717, 1665, 1527, 1365, 1241, 1155, 841.1775, 1727, 1665, 1551, 1417, 1188, 1136, 1055 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.81 (3H, m), 1.96-2.14 (2H, m), 2.57-2.86 (2H, m), 4.28-4.66 (1.5H, m), 5.06-5.40 (2.5H, m), 6.41-6.45 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m), 8.71-9.02 (1H, m); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.4 (s,

五、發明說明 (52)

TFA salt), -226.7 (t), -226.8 (t), -230.4 (t), -231.2 (t), -232.7 (t), -232.8 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5/10.6, 23.7/23.9, 34.6/34.7, 52.3/52.5, 57.6/58.1, 84.3/84.4, 4, 114.7/114.8, 151.9/153.2, 153.3/153.4, 160.5/160.5, 169.6/169.7, 171.9/172.0, 202.5/202.6。

實例 26



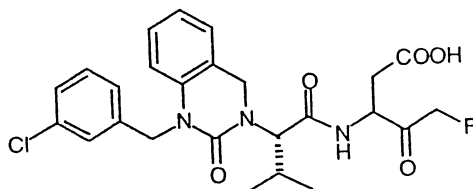
依據 Vertex 專利 WO 97/22619 所述方法，自 (2S)-2-(4-氧代-4H-喹啉-3-基)丁酸 (111.1 毫克，0.49 毫莫耳)[使用步驟 L-O 所述類似方法，自 2-疊氮基苯甲醯氯及 2-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽製備]及 (2RS,3S)-烯丙氧羰基胺基-2-苯甲氧基-5-氧代四氫呋喃 (153.3 毫克，0.53 毫莫耳)製備 (3S)-4-氧代-3-[(2S)-2-(4-氧代-4H-喹啉-3-基)丁醯胺基]丁酸 (1C-12)。得到灰白色固體標的化合物 (45.5 毫克，最終二步驟後為 29%)： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.95-1.15 (3H, m), 2.00-2.38 (2H, m), 2.45-2.90 (2H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 5.40-5.75 (1H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.00-8.12 (1H, m), 8.32-8.44 (1H, m), 9.30-9.65 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 11.05/11.48, 25.38/26.79/26.85/27, 34.98/35.21/35.46, 50.21/50.61/52.95/53.04/53.22/53.30, 60.06/

五、發明說明(53)

60.40/60.46, 98.51/98.73/98.80, 106.19/106.46, 121.54. 121.84/
121.92/121.99, 129.29/129.59, 131.04/131.31, 138.33, 139.50/139.58,
159.92/160.01, 170.28/170.40, 173.66。

實例 27

5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-[1-(3-氯苯基)-2-氧代-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基]-3-甲基丁鹽胺基]戊酸(1D-1)

步驟 V：(2S)-3-甲基-2-(2-硝基苯基胺基)丁酸第三丁酯

將三乙胺(2.09毫升，15毫莫耳)添加於顯胺酸第三丁酯鹽酸鹽(1.5克，7.15毫莫耳)之EtOH(10毫升)溶液中，10分鐘後添加2-硝基苯基氯(1.227克，7.15毫莫耳)。混合物回流攪拌20小時後蒸發。殘留物以快速層析(石油醚/乙酸乙酯，85/15)純化，得到無色油之次標的化合物(1.753克，80%)。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.93 (6H, m), 1.48 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.82 (1H, d), 3.92 (1H, d), 4.11 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.89 (1H, d)。

步驟 W：(2S)-2-(2-胺基苯基胺基)-3-甲基丁酸第三丁酯

將Raney鎳(1.3毫升)添加於含(2S)-3-甲基-2-(2-硝基苯基胺基)丁酸第三丁酯(1.753克，5.68毫莫耳)之EtOH(30毫升)溶液中，反應混合物在汽球壓力下氫化2小時。過濾觸媒及蒸發濾液，得到黃色油之次標的化合物(1.573克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (54)

100%)。 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 0.81-0.90 (6H, m), 1.55 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.89 (1H, d), 3.62 (1H, d), 3.86 (1H, d), 4.68 (2H, vbr s), 6.68 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.13 (1H, t)。

步驟 X: (2S)-3-甲基-2-(2-氧代-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-1-丁酸第三丁酯

將羧基二咪唑(1.008克, 6.21毫莫耳)添加於含(2S)-2-(2-胺基苯甲基胺基)-3-甲基丁酸第三丁酯(1.573克, 5.65毫莫耳)之THF(20毫升)溶液中, 反應回流攪拌隔夜。蒸發溶劑及殘留物以快速層析(己烷/乙酸乙酯, 50/50)純化, 得到黃色固體次標的化合物(662毫克, 38%)。 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 0.95 (3H, d), 1.08 (3H, d), 1.49 (9H, s), 2.32 (1H, m), 4.39 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.72 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.94 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.18 (1H, t), 8.68 (1H, s)。

步驟 Y: (2S)-2-[1-(3-氯苯甲基)-2-氧代-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基]-3-甲基丁酸第三丁酯

將氫化鈉(75毫克, 1.87毫莫耳)添加於含(2S)-3-甲基-2-(2-氧代-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)丁酸第三丁酯(633毫克, 2.08毫莫耳)及3-氯苯甲基溴(470毫克, 2.29毫莫耳)之DMSO(10毫升)混合物中, 且混合物在室溫攪拌40小時。反應混合物中添加飽和 NH_4Cl 水溶液, 且以乙酸乙酯萃取。有機相脫水(MgSO_4), 過濾且蒸發。殘留物以快速層析(己烷/乙酸乙酯, 70/30)純化, 得到無色油之標的化合物(477毫克, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 0.99 (3H,

五、發明說明 (55)

d), 1.08 (3H, d), 1.48 (9H, s), 2.32 (1H, m), 4.42 (1H, d), 4.59-4.67 (2H, m), 5.05-5.19 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.06-7.27 (6H, m)。

使用步驟O，接著使用步驟C-E類似之步驟，由上述化合物製備5-氟-4-氧代-3-[(2S)-2-[1-(3-氯苯甲基)-2-氧代-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基]-3-甲基丁醯胺基]戊酸。IR (固體) 1736, 1365, 1227, 1217, 1203 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84-0.97 (6H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 2.54-2.87 (2H, m), 4.39-5.24 (8H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.11-7.35 (6H, m), 8.21-8.76 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -232.2 (t), -232.8 (t); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 19.4/19.5, 26.1/26.4, 34.6/34.8, 43.8, 45.6/45.7, 51.8/52.0, 62.7/63.1, 84.1/84.3, 113.6, 121.3/121.4, 122.4/122.5, 125.3, 126.1, 126.6, 127.1, 128.2, 130.7, 133.5, 137.9/138.0, 141.0/141.0, 155.5/155.7, 170.8, 172.0/172.0, 202.6/202.9。

本發明之化合物係設計用以抑制卡帕酶。因此，本發明之化合物可分析其直接抑制細胞凋亡、IL-1 β 之釋出及卡帕酶活性之能力。各活性之分析均為本技藝已知且詳述於下列試驗段中。

依據另一具體例，本發明提供一種組合物，包括上述本發明化合物或其醫藥上可接受性鹽及醫藥上可接受性載劑。

若利用本發明化合物之醫藥上可接受性鹽於該等組合物中，則該等鹽較好衍生自無機或有機酸及鹼。該酸鹽包含

五、發明說明(56)

下列：乙酸鹽、己酸鹽、褐藻酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼鹽包含銨鹽、鹼金屬鹽如鈉及鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽、有機鹼之鹽如二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺、及與胺基酸之鹽如精胺酸鹽、離胺酸鹽等。

又，含鹼性氮之基可藉如低級烷基鹵化物(如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(如癸基、月桂基、肉荳蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(如苯甲基及苯乙基溴)等四級化。因此可得到水及油溶性或可分散性產物。

本發明組合物及方法中所用之化合物亦可藉附註之適當官能性改質，以提昇選擇性之生物性質。該改質為本技藝習知且包含可對既定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)增加生物滲透性、增加口服利用性、增加溶解度使之可注射投藥、改變代謝及改變分泌速率者。

五、發明說明(57)

此等組合物中可用之醫藥上可接受性載劑包含(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白如人體血清白蛋白、緩衝物質如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分縮水甘油混合物、水、鹽或電解質如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯啉酮、纖維素為主之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物，聚乙二醇及羊毛脂。

依據較佳具體例，本發明之組合物係調配為對哺乳類(較好人類)投藥之醫藥。

本發明之此醫藥組合物可藉口服、非經腸道、吸入噴霧、局部、直腸、鼻內、頰內、陰道或經由植入槽投藥。本文所用之"非經腸道"包含皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、囊內、鞘內、肝臟內、病害內及顱內注射或灌注技術。較好，組合物以口服或靜脈內投藥。

本發明組合物之無菌注射形式可為水性或油性懸浮液。該等懸浮亦可依據本技藝已知之技術，使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌注射製劑亦可為在無毒非經腸道可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇之溶液。可用之可接受載劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，一般使用無菌、固定之油當作溶劑或懸浮介質。基此目的，可使用包含合成單-或雙縮水甘油酯之溫和固定油。脂肪酸如油酸及其甘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(58)

油酯衍生物可用於注射製劑，只要其為天然醫藥上可接受性油，如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙基化變體。該等油溶液或懸浮液亦可含長鏈醇類稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素或一般用在調配包含乳液或懸浮液之醫藥可接受劑形之類似分散劑。醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型慣用之其他慣用之界面活性劑如吐溫(Tween)、史班(Span)及其他乳化劑或生物利用性增強劑亦可用於調配目的。本發明之醫藥組合物可以任何口服可接受劑型經口投藥，包含(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在口服使用錠劑之例中，慣用之載劑包含乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑如硬脂酸鎂。對膠囊劑型之口服投藥而言，可用之稀釋劑包含乳糖及乾燥玉米澱粉。當口服應用需要水性懸浮液時，活性成分與乳化劑及分散劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物可以直腸投藥之栓劑劑型投藥。該等可藉由使藥劑與在室溫為固態但在直腸溫度下為液態因此可在直腸中融化釋出藥劑之適宜非刺激賦型劑混合而製備。此種物質包含可可亞油、蜜蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可局部投藥，尤其是當治療之標的物包含藉由局部使用立即可達之區域或器官，包含眼睛、皮膚或較低腸區之疾病。適當之局部調配物可針對各此等區域或器官輕易的調配。

較低腸部區域之局部應用可依直腸栓劑調配物(見上述)或適當之灌腸劑調配物進行。亦可使用局部經皮貼片。

五、發明說明(59)

對局部應用而言，醫藥組合物亦可調配於含有懸浮或溶於一或多種載體之活性成分之適宜軟膏。本發明化合物局部投藥用之載劑包含(但不限於)礦物油、礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另外，醫藥組合物可調配成含懸浮或溶於一或多種醫藥上可接受載劑之適當乳液或乳霜。適用之載劑包含(但不限於)礦物油、山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨酸酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂酸醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對眼睛應用而言，醫藥組合物可調配成等滲、pH調節之無菌鹽水之微型懸浮液，或較好為含或不含防腐劑(如氯化苯甲烷銨)之等滲、pH調節之無菌鹽水溶液。或者，對眼睛應用而言，醫藥組合物可調配成軟膏如礦脂。

本發明醫藥組合物亦可以經鼻氣溶膠或吸入劑投藥。該組合物係依據醫藥調配物領域習知之技術製備，且可使用苯甲醇或其他適用之防腐劑、提昇生物利用性之吸收促進劑、氟碳及/或其他習知溶解或分散劑，製備成鹽水溶液。

上述組合物尤其可用於與IL-1調節之疾病、細胞凋亡調節疾病、發炎疾病、自動免疫疾病、破壞性骨疾病、增殖性疾病、感染疾病、退化疾病、與細胞死亡相關疾病、過度飲酒疾病、病毒調節疾病、視網膜疾病、葡萄膜炎、發炎性腹膜炎、骨關節炎、胰炎、氣喘、成人呼吸窘迫症候群、絲球體性腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、糖

五、發明說明(60)

尿病、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、乾癬、特硬性皮膚炎、結疤、移植物對宿主排斥疾病、器官移植排斥、燒著損傷之器官細胞凋亡、骨疏鬆症、白血病及相關疾病、脊髓發育不良徵候群、多發性骨髓相關骨疾病、急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、遷移性黑癌、卡波西肉瘤、多發性骨髓病、溢血休克、敗血、敗血性休克、燒傷、謝格連氏病、阿滋海莫氏病、帕金森氏症、亨丁頓症、甘迺迪症、prion疾病、心臟絕血、癲癇、心肌絕血、急性及慢性心臟疾病、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、動脈硬化、冠狀動脈旁通移植、脊肌萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV-相關腦炎、老化、禿髮、由於休克引起之神經損傷、結腸潰瘍、外傷腦損傷、脊髓損傷、B型肝炎、C型肝炎、G-型肝炎、黃熱病、登革熱、或日本腦炎、各種狀態肝疾病、腎疾病、多囊腎疾病、幽門螺旋桿菌相關之胃及十二指腸潰瘍疾病、HIV感染、結核病、及惡質病有關之治療應用。該化合物及組合物亦可用於治療與冠狀動脈旁通移植相關之併發症。上述組合物中化合物存在量需足以引起可偵測之疾病嚴重性降低效果或增加活性及/或細胞凋亡，如實例所述之任何分析所測量。

依據另一具體例，本發明組合物亦可包括其他治療劑。此藥劑包含(但不限於)血栓溶解劑如組織纖維蛋白溶酶原活化劑及鏈激酶。當使用第二種藥劑時，第二種藥劑可以

五、發明說明 (61)

分別劑型或為與本發明化合物或組合物之單一劑型之一部分投藥。

需了解對任何特定病患之特定劑量及治療療程將視各種因素而定，包含所用特定化合物活性、年齡、體重、健康狀態、性別、食量、投藥時間、分泌速率、藥物組合及治療醫師之判斷及欲治療特定疾病嚴重性。活性成分量亦將視組合物中存在之特定化合物及若存在之其他治療劑而定。

較佳具體例中，本發明提供一種治療患有前述疾病之一之哺乳類之方法，包括對該哺乳類投與上述醫藥可接受性組合物。此具體例中，若病患亦投與其他治療劑或卡帕酶抑制劑，則可於單一劑型中或以另外劑型與本發明化合物一起輸送。當以分別劑型投藥時，其他卡帕酶抑制劑或藥劑可在包括本發明化合物之醫藥可接受性組合物投藥之前、同時或之後投藥。

為了使本發明更易於了解，下列敘述製備及測試例。該等實例僅說明目的且非用以限制本發明範圍。

實例 28

酵素分析

卡帕酶抑制分析係以重組、純化之人類卡帕酶-1、-3、-7或-8之氟原基質斷裂為主。該分析基本上係依 Garcia-Calvo 等人 (J. Biol. Chem. 273 (1998), 32608-32613) 所報導相同之方式，使用對各酵素特異之基質進行。對卡帕酶-1之基材為乙醯基-Tyr-Val-Ala-Asp-胺基-4-甲基香豆素。對卡帕

五、發明說明 (62)

酶-3、-7及-8之基質為乙醯基-Asp-Glu-Val-Asp-胺基-4-甲
基香豆素。

在特定抑制劑濃度 k_{obs} 下之酵素去活化之觀察速率係將數
據直接代入Thornberry等人(生物化學33 (1994), 3943-3939)
導出之方程式中，使用非線性最小平方分析電腦程式
(PRISM 2.0; GraphPad軟體)計算。為得到二次速率常數
 k_{inact} ， k_{obs} 值對其個別抑制劑濃度作圖，接著以電腦線性回
歸計算 k_{inact} 值。

表8顯示以上述之方法測定之本發明選用化合物之卡帕
酶-1活性之抑制作用。

表8卡帕酶-1活性

化合物編號	$K_{inact} (M^{-1}S^{-1})$
1A-3	36000
1A-4	40000
1B-1	47000
1C-1	248000
1C-11	419000
1D-1	107000
1E-1	46000
1F-3	115000
1G-1	307000

表9顯示以上述方法測定本發明選用之化合物之卡帕酶-3
活性之抑制作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(63)

表9卡帕酶-3活性

化合物編號	Kinact ($M^{-1}S^{-1}$)
1A-3	51000
1A-4	-
1B-1	24000
1C-1	130000
1C-11	185000
1D-1	67000
1E-1	64000
1F-3	220000
1G-1	420000

表10顯示以上述方法測定本發明選用之化合物之卡帕酶-7及-8活性之抑制作用。

表10卡帕酶-7及-8活性

化合物編號	卡帕酶-7 Kinact ($M^{-1}S^{-1}$)	卡帕酶-8 Kinact ($M^{-1}S^{-1}$)
1A-3	-	6750
1A-4	-	13500
1B-1	-	12000
1C-1	26000	27000
1C-11	-	72500
1D-1	-	77000
1E-1	-	13500
1F-3	-	15500
1G-1	147000	68500

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(64)

實例 29

自末梢血管單核細胞(PBMC)混合繁殖之IL-1 β 分泌之抑制作用

藉卡帕酶-I處理pre-IL-1 β 可使用各種細胞來源於細胞培養基中測量。得自健康捐贈者之人類PBMC提供可產生介白素及細胞素對許多類生理刺激劑反應之圖譜之淋巴細胞及單核細胞之混合繁殖。

實例程序

測試化合物溶於二甲基亞砜(DMSO, Sigma #D-2650)獲得100 mM原料溶液。此稀釋於由含10%加熱去活化FCS(Gibco BRL #10099-141)、2 mM L-穀胺醯胺(Sigma, #G-7513)、100U苜青黴素及100微克/毫升鏈黴素(Sigma #P-7539)之RPMI所構成之完全培養基中。測試溶液最終濃度範圍以8次連續稀釋自100 μ M降至6 nM。測試化合物最高濃度於分析中相當於0.1% DMSO。

自得自血液銀行使用在Ficoll-Paque白血球分離介質(Amersham, #17-1440-02)離心自Buffy Coats單離人類PBMC及於殺菌之96洞平盤(Nunc)中進行細胞分析。各洞含100微升細胞懸浮液、 1×10^5 細胞、50微升化合物稀釋液及50微升LPS (Sigma #L-3012), 終濃度50 μ g/毫升。對照組由細胞+/-LPS刺激作用及與化合物相同方式稀釋之DMSO連續稀釋所構成。盤在37°C於5% CO₂及95%溼度氣氛中培育16-18小時。

16-18小時後, 使盤在100 x g於18°C離心15分鐘後收取上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (65)

清液及分析其 IL-1 β 含量。使用 Quantikine 套組 (R&D 系統) 依據製造商之指示進行上清液之成熟 IL-1 β 測量。在陽性對照組洞中觀察到 PBMCs 之約 600-1500 pg/毫升之成熟 IL-1 β 量。

化合物之抑制效力可以 IC₅₀ 表示，其為與陽性對照組比較，於上清液中偵測到 50% 成熟 IL-1 β 之抑制劑濃度。表 11 顯示上述方法測得知本發明選定之化合物之對末梢血液單核細胞分泌 IL-1 β 之抑制作用。

表 11. 自 PBMC 分泌 IL-1 β 之抑制作用

化合物編號	IC ₅₀ (μ M)
1A-3	-
1A-4	-
1B-1	-
1C-1	2.9
1C-11	0.4
1D-1	-
1E-1	10.0
1F-3	4.0
1G-1	0.6

實例 30

抗-Fas誘發之細胞凋亡分析

細胞凋亡可藉結合 Fas 配位體 (FasL) 至其受體 CD95 (Fas) 上而誘發。CD95 為相關受體族之一類，稱為死亡受體，其可經由卡帕酶酵素級聯之活化作用制約細胞中之細胞凋亡。

五、發明說明 (66)

該製程藉結合接合器分子FADD/MORT-1至CD-95受體-配位體複合物之胞漿區域而起始。卡帕酶-8接著結合FADD及變活化，起始涉及下游卡帕酶活化及隨後細胞凋亡之級聯。細胞凋亡亦可於表現CD95之細胞如Jurkat E6.1 T細胞淋巴細胞株中，使用抗體而非FasL使細胞表面CD95交聯而誘發。抗-Fas-誘發之細胞凋亡亦經由卡帕酶-8活化而制約。此提供細胞為主分析以篩選抑制卡帕酶-8-調節之細胞凋亡路徑之化合物之基礎。

實例程序

Jurkat E6.1細胞於由RPMI-1640 (Sigma編號)+10%胎牛血清(Gibco BRL No.10099-141)+2 mM L-穀胺醯胺(Sigma No. G-7513)構成之完全培養基中。細胞於生長對數相中收取。100毫升之 $5-8 \times 10^5$ 細胞/毫升之細胞移至無菌之Falcon離心管中及在100xg室溫離心5分鐘。移開上澄液及合併之細胞粒片再懸浮於25毫升完全培養基中。計數細胞及已完全培養基調整密度至 2×10^6 細胞/毫升。

測試化合物溶於二甲基亞砷(DMSO)(Sigma No. D-2650)獲得100mM原料溶液。此於完全培養基中稀釋至400 μ M，接著添加至細胞培養盤之前於96洞盤中連續稀釋。

100微升之細胞懸浮液(2×10^6 細胞)添加至無菌之96-洞圓底群集盤(Costar No. 3790)。適當稀釋之50微升化合物溶液及50微升抗-Fas抗體、終濃度10茶克/毫升之選殖體CH-11 (Kamiya No. MC-060)添加至洞中。對照組設定為減去抗體及減去化合物但以DMSO連續稀釋作為載劑對照組。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (67)

盤在 37°C 於 5% CO₂ 及 95% 溼度下培養 16-18 小時。

使用得自 Boehringer-Mannheim No. 1544 675 之細胞死亡偵測分析藉定量 DNA 片段而測量細胞之細胞凋亡。培育 16-18 小時後，分析盤在室溫於 100xg 離心 5 分鐘。移除 150 微升上澄液及以 150 微升新鮮完全培養基置換。接著收取細胞及於各洞中添加補充於分析套組織 200 微升溶胞緩衝液。分散細胞確使完全溶胞及在 4°C 培育 30 分鐘。盤接著在 1900 x g 離心及上澄液以提供之培養緩衝液稀釋 1:20。接著依據提供套組織製造商之指示確實分析 100 微升該溶液。添加最終基質後於 SPECTRAmax Plus 盤讀取機(分子裝置)中測量 OD_{405nm} 20 分鐘。OD_{405nm} 對化合物濃度繪圖及使用 4 個參數適當選擇利用曲線套入程式 SOFTmax Pro (分子裝置) 計算化合物之 IC₅₀ 值。

表 12 顯示本發明選擇之化合物於 FAS 誘發細胞凋亡分析中之活性結果。

表 12. FAS 誘發之細胞凋亡分析活性

化合物編號	IC ₅₀ (μ M)
1A-3	0.21
1A-4	0.65
1B-1	0.14
1C-1	0.06
1C-11	0.02
1D-1	0.02
1E-1	0.07
1F-3	0.03
1G-1	0.02

五、發明說明 (68)

雖然已描述本發明數種具體例，但需了解該基本實例可經改變而提供利用本發明化合物及方法之其他具體例。因此，需了解本發明範圍係由申請專利範圍界定而非由實例之特定具體例界定。

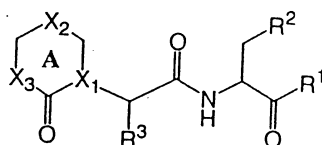
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 卡帕酶(CASPASE)抑制劑及其用途)

本發明提供一種可作為卡帕酶(caspase)抑制劑之新穎化合物，及其醫藥上可接受性鹽。該等化合物具一般式I：

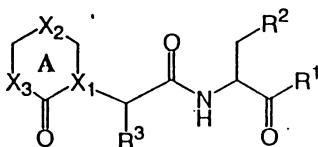


I

其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如本文所述，A 環含 0 至 2 個雙鍵，各 X 獨立選自氮或碳，且 A 環中至少一個 X 為氮，A 環如上述視情況經取代且可稠合至含 0 至 3 個雜原子之飽和或不飽和 5 至 7 員環，但當 X_3 為碳時， X_3 上之取代基藉氮以外之原子附接。

英文發明摘要 (發明之名稱： "CASPAE INHIBITORS AND USES THEREOF")

This invention provides novel compounds, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, that are useful as caspase inhibitors. These compounds have the general formula I:



I

where R^1 , R^2 , and R^3 are as described herein, Ring A contains zero to two double bonds, each X is independently selected from nitrogen or carbon, at least one X in Ring A is a nitrogen, Ring A is optionally

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

（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：

)

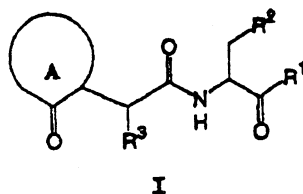
substituted as described, and may be fused to a saturated or unsaturated five to seven membered ring containing zero to three heteroatoms, and provided that when X_3 is a carbon, a substituent on X_3 is attached by an atom other than nitrogen.

六、申請專利範圍

第 7 頁 (2)

1. 一種式(I)化合物，

公告本



其中：

R^1 為 $-H$ 或 $-CH_2Y$ ；

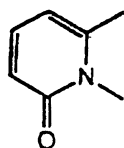
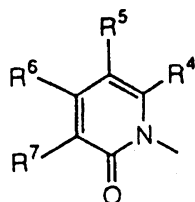
Y 為 $-F$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 或 $-OC=O(R)$ ；

R 為經氯取代之苯基；

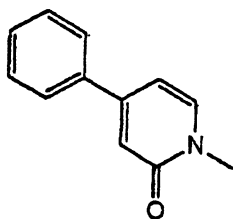
R^2 為 $-CO_2H$ 或其酯；

R^3 為 $-H$ 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

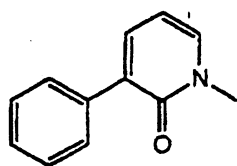
A 環為：



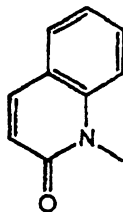
六、申請專利範圍



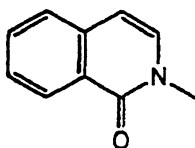
;



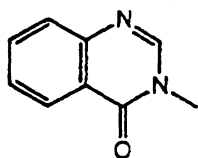
;



;

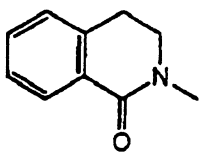


;

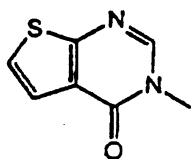


;

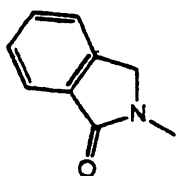
六、申請專利範圍



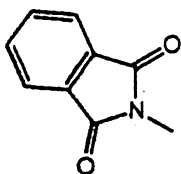
;



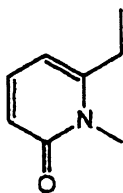
;



;

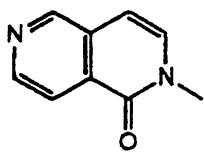


;

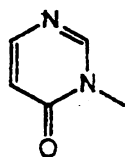


;

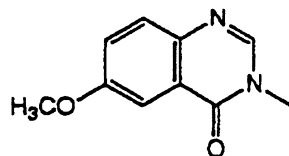
六、申請專利範圍



;

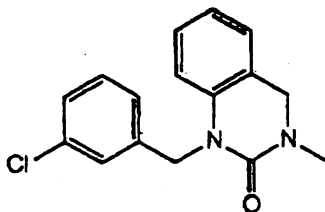


;



;

或

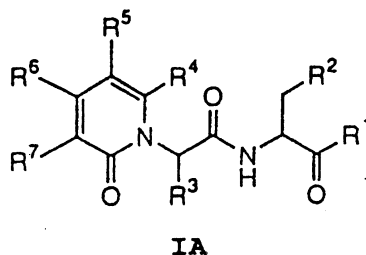


其中

各 R^4 - R^6 獨立為 -H、R 或苯基； R^7 係 -H 或苯基。2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ，及
Y 為 -F 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ，其中 R 為二氯苯基。

六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^3 為-H或 C_{1-3} 烷基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為式IA化合物，



其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y為-F、-OR、-SR或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ；

R為經氯取代之苯基；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯；

R^3 為-H或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

各 R^4 - R^6 獨立為-H、R或苯基；

R^7 係-H或苯基。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中

R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y為-F；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

R^3 為-H或 C_{1-3} 烷基；

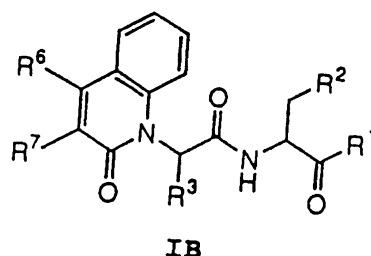
R^4 為-H或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

R^5 為-H；及

R^6 及 R^7 獨立為-H或苯基。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為式IB化合物：

六、申請專利範圍



其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ；

R 為經氯取代之苯基；

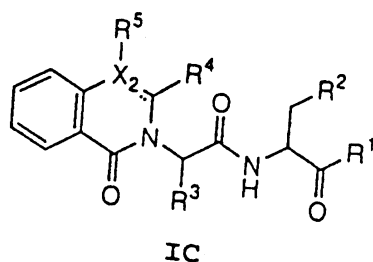
R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯；

R^3 為 $-\text{H}$ 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

R^6 及 R^7 各為 $-\text{H}$ 。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^1 為 CH_2Y ，及 Y 為 F； R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；及 R^3 為 $-\text{H}$ 或 C_{1-3} 烷基。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為式 IC 化合物：



其中 R^1 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ；

R 為經氯取代之苯基；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯；

六、申請專利範圍

R^3 為 -H 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

R^4 為 -H；及

介於 $X_2(R^5)$ 及 $C(R^4)$ 間之鍵係雙鍵，且：

X_2 為 N 及 R^5 不存在，或

X_2 為 C 及 R^5 為 -H；或

介於 $X_2(R^5)$ 及 $C(R^4)$ 間之鍵係單鍵，且：

X_2 為 CH 及 R^5 為 -H。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

R^1 為 $-CH_2Y$ ；

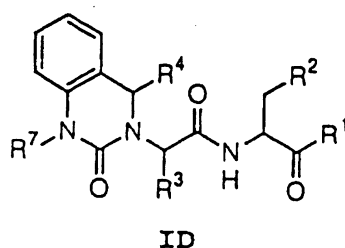
Y 為 -F 或 $-OC=O(R)$ ；

R 為二氯苯基；

R^2 為 $-CO_2H$ ；

R^3 為 -H 或 C_{1-3} 烷基。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為式 ID 化合物：



其中 R^1 為 $-CH_2Y$ ；

Y 為 -F、-OR、-SR 或 $-OC=O(R)$ ；

R 為經氯取代之苯基；

R^2 為 $-CO_2H$ 或其酯；

R^3 為 -H 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

六、申請專利範圍

R^4 為 -H；

R^7 係氯苄基。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中：

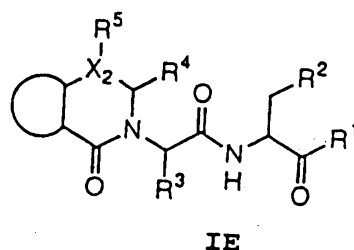
R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 -F；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

R^3 為 -H。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為式 IE 化合物：



其中 R^1 為或 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 -F、-OR、-SR 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ；

R 為經氯取代之苯基；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯；

R^3 為 -H 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

R^4 為 -H；

X_2 為 CH 且 R^5 為 -H 或 X_2 為 N 且 R^5 為不存在；及

該稠合環為噻吩基或吡啶基，其限制條件為當 X_2

為 CH 且 R^5 為 -H 時，該稠合環不為噻吩基。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中：

六、申請專利範圍

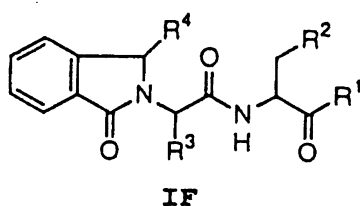
R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$;

Y 為 $-\text{F}$;

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$; 及

R^3 為 $-\text{H}$ 。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為式IF化合物：



其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$;

Y 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$;

R 為經氯取代之苯基 ;

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯 ;

R^3 為 $-\text{H}$ 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基 ;

R^4 為 $-\text{H}_2$ 或 $=\text{O}$ 。

16. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中：

R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$;

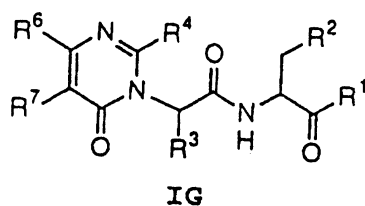
Y 為 $-\text{F}$;

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$; 及

R^3 為 $-\text{H}$ 或 C_{1-3} 烷基 。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為式IG化合物：

六、申請專利範圍



其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 $-\text{F}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 或 $-\text{OC}=\text{O}(\text{R})$ ；

R 為經氯取代之苯基；

R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯；

R^3 為 $-\text{H}$ 或 C_{1-6} 直鏈或分枝烷基；

R^4 、 R^6 及 R^7 各為 $-\text{H}$ 。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中：

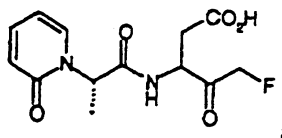
R^1 為 $-\text{CH}_2\text{Y}$ ；

Y 為 $-\text{F}$ ；

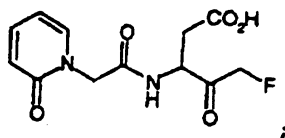
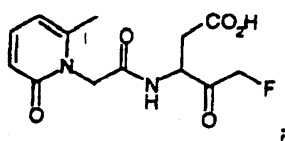
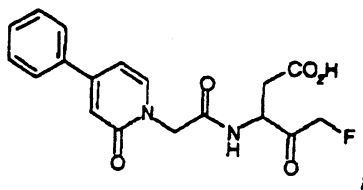
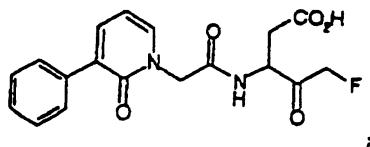
R^2 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；及

R^3 為 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基。

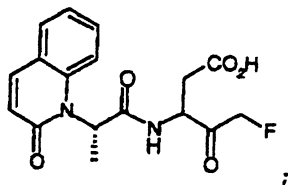
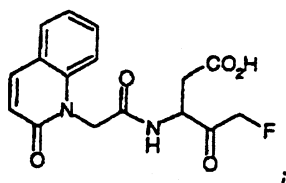
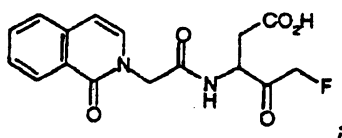
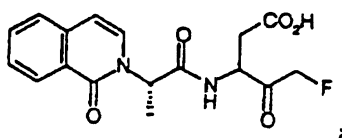
19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

實例 1

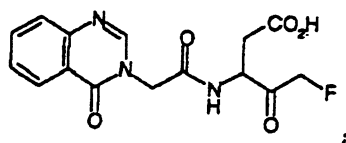
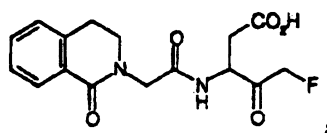
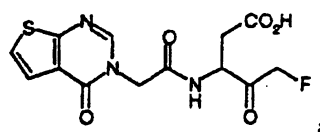
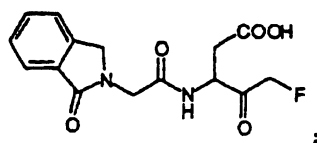
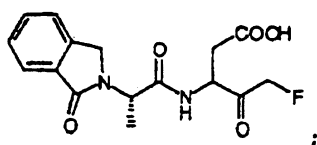
六、申請專利範圍

實例 2實例 3實例 4實例 5

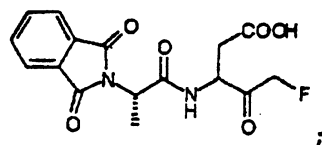
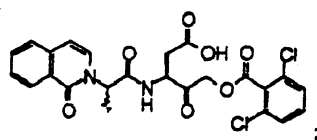
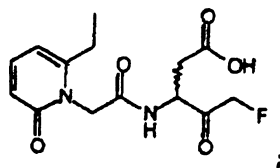
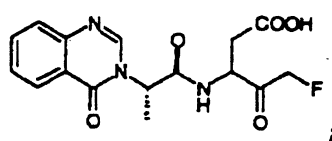
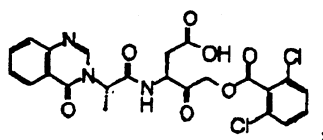
六、申請專利範圍

實例 6實例 7實例 8實例 9

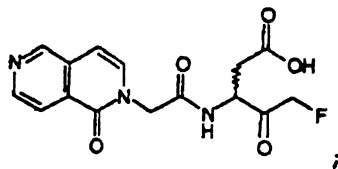
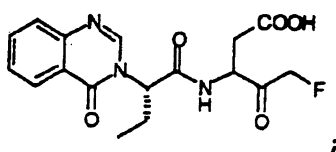
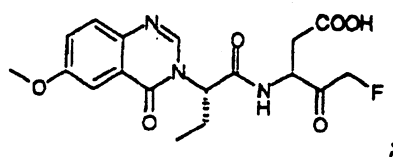
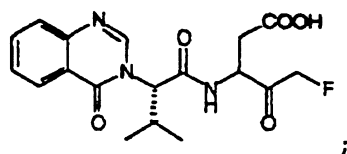
六、申請專利範圍

實例 10實例 11實例 12實例 13實例 14

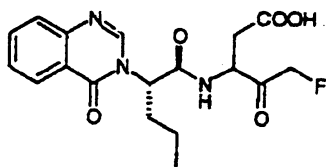
六、申請專利範圍

實例 15實例 16實例 17實例 18實例 19

六、申請專利範圍

實例 20實例 21實例 22實例 23

实例 24

CC[C@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)CC(F)C(=O)O)C(=O)N1C=CC(=O)NC=C1)C2=CC=CC=C2O=C[C@@H](NC(=O)Cn1cnc2ccccc12)C[C@H](O)C=OClc1ccc(cc1)CN2C(=O)N(C2Cc3ccccc3)C(C)C(=O)NC(C(=O)O)CC(F)=O

六、申請專利範圍

亡相關疾病、過度飲酒疾病、病毒調節疾病、視網膜疾病、葡萄膜炎、發炎性腹膜炎、骨關節炎、胰炎、氣喘、成人呼吸窘迫症候群、絲球體性腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、慢性甲狀腺炎、格雷武氏疾病、自動免疫胃炎、糖尿病、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、重症肌無力、發炎性腸疾病、科隆氏疾病、乾癬、特硬性皮膚炎、結疤、移植物對宿主排斥疾病、器官移植排斥、燒著損傷之器官細胞凋亡、骨疏鬆症、白血病及相關疾病、脊髓發育不良徵候群、多發性骨髓相關骨疾病、急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、遷移性黑癌、卡波西肉瘤、多發性骨髓病、溢血休克、敗血、敗血性休克、燒傷、謝格連氏病、阿滋海莫氏病、帕金森氏症、亨丁頓症、甘迺迪症、prion疾病、心臟絕血、癲癇、心肌絕血、急性及慢性心臟疾病、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、動脈硬化、冠狀動脈旁通移植、脊肌萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV-相關腦炎、老化、禿髮、由於休克引起之神經損傷、結腸潰瘍、外傷腦損傷、脊腱損傷、B型肝炎、C型肝炎、G-型肝炎、黃熱病、登革熱、或日本腦炎、各種狀態肝疾病、腎疾病、多囊腎疾病、幽門螺旋桿菌相關之胃及十二指腸潰瘍疾病、HIV感染、結核病、及惡質病之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物。

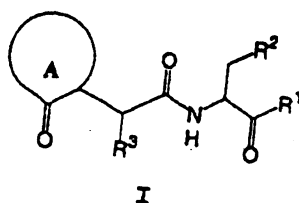
六、申請專利範圍

22. 如申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其中疾病為細胞凋亡調節疾病、發炎疾病、自動免疫疾病、破壞性骨疾病、增殖性疾病、感染疾病、退化疾病、與細胞死亡相關疾病、過度飲酒疾病、病毒調節疾病、發炎性腹膜炎、絲球體性腎炎、糖尿病、自動免疫溶血性貧血、自動免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、結疤、移植物對宿主排斥疾病、器官移植排斥、燒著損傷之器官細胞凋亡、骨疏鬆症、白血病及相關疾病、脊髓發育不良徵候群、遷移性黑癌、溢血休克、敗血、敗血性休克、燒傷、謝格連氏病、阿滋海莫氏病、帕金森氏症、亨丁頓症、甘迺迪症、prion疾病、心臟絕血、癲癇、心肌絕血、急性及慢性心臟疾病、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、動脈硬化、冠狀動脈旁通移植、脊肌萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV-相關腦炎、老化、禿髮、由於休克引起之神經損傷、外傷腦損傷、脊髓損傷、B型肝炎、C型肝炎、G-型肝炎、各種狀態肝疾病、腎疾病、多囊腎疾病、幽門螺旋桿菌相關之胃及十二指腸潰瘍疾病、HIV感染、結核病或惡質病。
23. 一種抑制病患中卡帕酶調節功能之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物。
24. 一種減少病患中IGIF或IFN- γ 產生之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物。
25. 如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物，其中該化

六、申請專利範圍

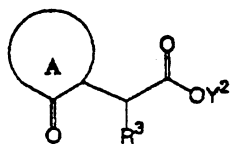
合物係用以治療與冠狀動脈旁通移植相關之併發症。

26. 如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物，其中該化合物係用以保存細胞之方法，該方法包括使細胞泡溶於該化合物或其醫藥上可接受性衍生物之溶液中。
27. 如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物，其中該化合物或其醫藥上可接受性衍生物係用於器官移植或保存血液產品者。
28. 如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物，其中該化合物係使用作為治療癌症之免疫治療成分者。
29. 如申請專利範圍第1-19項任一項之化合物，係與其他治療劑一起投藥者。
30. 一種製備下式I化合物之方法，



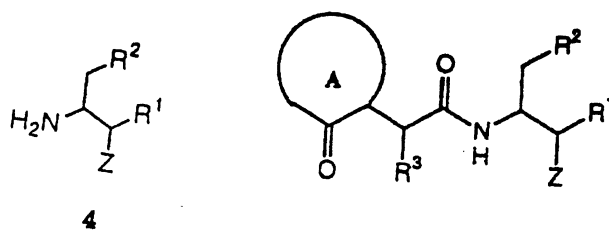
該方法包括下列步驟：

- (a) 提供式II之酸或酸衍生物：



六、申請專利範圍

(b) 使II與式4之胺基醇或胺基酮偶合，獲得式III中間物：



III

；及

(c) 使中間物III轉化成化合物I，其中Y²為H或有機基；Z為=O或OH；

其中：

R¹為-H或-CH₂Y；

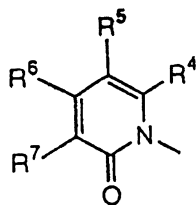
Y為-F、-OR、-SR或-OC=O(R)；

R為經氯取代之苯基；

R²為-CO₂H或其酯；

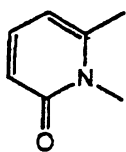
R³為-H或C₁₋₆直鏈或分枝烷基；

A環為：

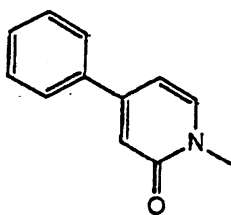


；

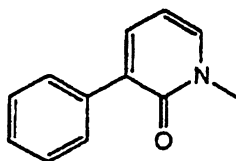
六、申請專利範圍



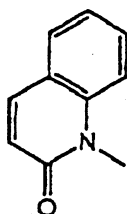
;



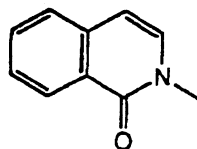
;



;

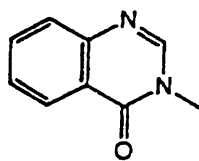


;

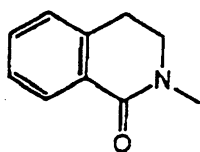


;

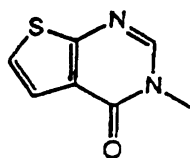
六、申請專利範圍



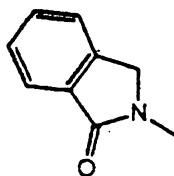
;



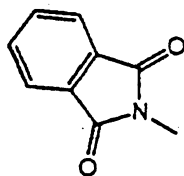
;



;

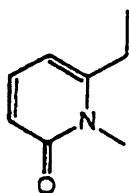


;

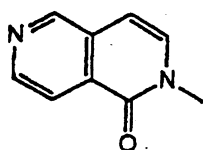


;

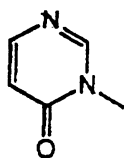
六、申請專利範圍



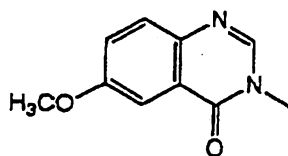
;



;

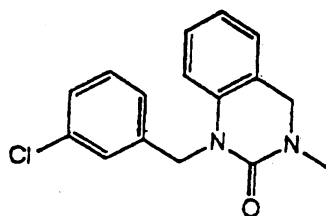


;



;

或



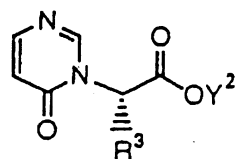
其中

六、申請專利範圍

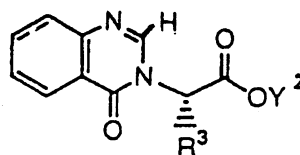
各 R^4 - R^6 獨立為 -H、R 或苯基；

R^7 係 -H 或苯基。

31. 一種式 IIA 或 IIB 之化合物，



(S)-IIA



(S)-IIB

其中 Y^2 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基；

IIA 之嘓啉酮環上之各可取代碳係獨立被 -H、 C_{1-6} 烷基、-苯基或 -OR 取代；其中

R 為 C_{1-6} 烷基。

32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 Y^2 為 -H 或 C_{1-4} 烷基。