

# 發明專利說明書 200404783

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92117651

※ 申請日期：92-06-27

※IPC 分類：C07D217/24, 239/90

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

半胱天冬酶抑制劑及其用途

CASPASE INHIBITORS AND USES THEREOF

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

肯尼斯 S. 伯格

KENNETH S. BOGER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街 130 號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,  
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 朗諾 奈特爾  
RONALD KNEGTEL
2. 邁可 莫提摩爾  
MICHAEL MORTIMORE
3. 約翰 史都里  
JOHN STUDLEY
4. 大衛 米蘭  
DAVID MILLAN

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國牛津西北郡艾賓頓市安德西路 92 號  
92 ANDERSEY WAY, ABINGDON, OXFORDSHIRE, OX145  
NORTHWEST, UNITED KINGDOM
2. 英國牛津郡伯福市山崗路 156 號華魯斯大廈  
WALRUS HOUSE, 156 THE HILL, BURFORD,  
OXFORDSHIRE, OX18 4QY, UNITED KINGDOM
3. 英國牛津郡艾賓頓市柳樹路 29 號  
29 WILLOW BROOK, ABINGDON, OXFORDSHIRE, OX14  
1TD, UNITED KINGDOM
4. 英國牛津郡艾賓頓市英格曼路 25 號  
25 INKERMAN CLOSE, ABINGDON, OXFORDSHIRE, OX14  
1NH, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1. 荷蘭 THE NETHERLANDS
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 英國 UNITED KINGDOM
4. 澳大利亞 AUSTRALIA

**肆、聲明事項：**

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

- |       |            |            |
|-------|------------|------------|
| 1. 美國 | 2002/06/28 | 60/392,592 |
| 2. 美國 | 2002/12/20 | 60/435,073 |
| 3.    |            |            |
| 4.    |            |            |
| 5.    |            |            |

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- |       |            |            |
|-------|------------|------------|
| 1. 美國 | 2002/06/28 | 60/392,592 |
| 2. 美國 | 2002/12/20 | 60/435,073 |
| 3.    |            |            |
| 4.    |            |            |
| 5.    |            |            |

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 相關申請案之前後參照

本申請案係請求 2002 年 6 月 28 日提出申請之美國臨時申請案 60/392,592，與 2002 年 12 月 20 日提出申請之美國臨時申請案 60/435,073 之權益，兩文件之全文係併於本文供參考。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係在醫藥化學之領域中，並關於化合物及其醫藥組合物，其係抑制會媒介細胞凋零與發炎之半胱天冬酶。本發明亦關於製備此等化合物之方法，及使用本發明之化合物與醫藥組合物以治療其中牽連半胱天冬酶活性之疾病之方法。

### 【先前技術】

細胞凋零或程式化細胞死亡，為生物體藉以消除不想要細胞之一種主要機制。細胞凋零之失調，無論是過度細胞凋零或未能進行之，係牽連多種疾病，譬如癌症、急性炎性與自身免疫病症、絕血性疾病及某些神經變性病症（一般性地參閱 *Science*, **281**, 1283-1312 (1998); Ellis 等人, *Ann. Rev. Cell. Biol.*, **7**, 663 (1991))。

半胱天冬酶為一種半胱胺酸蛋白酶族群，其係為關於細胞凋零與細胞分解之發出訊息途徑中之關鍵介體 (Thornberry, *Chem. Biol.*, **5**, R97-8103 (1998))。此等發出訊息途徑係依細胞類型與刺激而改變，但所有細胞凋零途徑似乎會收斂在一個共同效應子途徑處，導致關鍵蛋白質之蛋白水解。半胱天冬酶係涉及發出訊息途徑之效應期，及在其引發處之更上

游兩者。涉及引發事件之上游半胱天冬酶，會變成經活化，且依次使得涉及稍後細胞凋零期之其他半胱天冬酶活化。

半胱天冬酶-1為第一種經確認之半胱天冬酶，其亦被稱為間白血球活素轉化酶或"ICE"。半胱天冬酶-1係藉由pIL-1 $\beta$ 在Asp-116與Ala-117間之專一分裂，使先質間白血球活素-1 $\beta$ ("pIL-1 $\beta$ ")轉化成預發炎活性形式。除了半胱天冬酶-1之外，亦有十一種其他已知人類半胱天冬酶，其全部均在天門冬胺醯基殘基處專一性地分裂。亦發現其具有對於至少四個胺基酸殘基在分裂位置之N-末端側上之嚴厲要求條件。

半胱天冬酶已被分類成三個組群，依較佳或主要被辨識之胺基酸順序而定。包括半胱天冬酶1、4、5及13之半胱天冬酶組群，已被証實較喜歡疏水性芳香系胺基酸類在分裂位置N-末端側上之位置4處。包括半胱天冬酶2、3及7之另一組群，係辨識出天門冬胺醯基殘基在分裂位置N-末端側上之位置1與4兩處，且較佳為Asp-Glu-X-Asp之順序。包括半胱天冬酶6、8、9及10之第三個組群，容許許多胺基酸在主要辨識順序中，但似乎較喜歡具有分枝狀脂族側鏈之殘基，譬如纈胺酸與白胺酸在位置4處。

半胱天冬酶亦已根據其經察覺之功能作分類。第一亞族群包括半胱天冬酶-1(ICE)、4、5及13。此等半胱天冬酶已被証實係涉及預發炎細胞活素處理，且因此在發炎上扮演一項重要角色。半胱天冬酶-1為此種類中最常被研究之酶，其係藉蛋白分解之分裂作用，使IL-1 $\beta$ 先質活化。因此，此酶在炎性回應上，係扮演一項重要角色。半胱天冬酶-1亦涉及

干擾素- $\gamma$  誘發因子 (IGIF) 之處理，該因子會刺激干擾素  $\gamma$  之產生，其係為調制抗原呈現、T-細胞活化作用及細胞黏連之關鍵免疫調節劑。

其餘半胱天冬酶係構成第二與第三亞族群。此等酶在導致細胞凋零之胞內發出訊息途徑中，具有中樞重要性。一種亞族群係包括在細胞凋零途徑中涉及引發事件之酶，該事件包括轉導來自漿膜之訊息。此亞族群之成員包括半胱天冬酶-2、8、9及10。另一亞族群，包括效應子半胱天冬酶3、6及7，其係涉及最後下游分裂事件，其係藉由細胞凋零造成細胞之系統崩解與死亡。涉及上游訊息轉導之半胱天冬酶會使下游半胱天冬酶活化，然後其會使DNA修補機制無法使用，使DNA形成碎片，拆除細胞骨架，及最後使細胞形成碎片。

主要由半胱天冬酶所辨識之四胺基酸順序之知識，已被用以設計半胱天冬酶抑制劑。可逆四肽抑制劑已被製成，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 代表最適宜胺基酸辨識順序，且 R 為能夠結合至半胱天冬酶半胱胺酸氫硫基之醛、腓或酮。Rano 與 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)。以類似四肽辨識順序為基礎之不可逆抑制劑已被製成，其中 R 為醯氧基甲基酮- $\text{COCH}_2\text{OCOR}'$ 。R' 係以視情況經取代之苯基為例，譬如 2,6-二氯苯甲醯氧基，且其中 R 為  $\text{COCH}_2\text{X}$ ，其中 X 為脫離基，譬如 F 或 Cl。Thornberry 等人, *Biochemistry* **33**, 3934 (1994)；Dolle 等人,

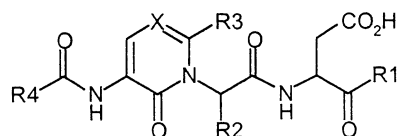
*J Med. Chem.* 37, 563-564 (1994)。

半胱天冬酶抑制劑治療多種與細胞凋零上之增加有關聯之哺乳動物疾病狀態之利用性，已使用肽性半胱天冬酶抑制劑証實。例如，在齧齒動物模式中，半胱天冬酶抑制劑已經証實在心肌梗塞後，會降低梗塞大小，且抑制心肌細胞凋零，降低由於中風所造成之損傷體積與神經不足，降低外傷性腦部傷害中之外傷後細胞凋零與神經不足，有效用以治療電擊狀肝臟破壞，及在內毒素休克後改善之存活率。Yaoita 等人, *Circulation*, **97**, 276 (1998)； Endres 等人, 大腦血液流動與新陳代謝作用期刊 (*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)； Rodriquez 等人, *J. Exp. Med.*, **184**, 2067 (1996)； Grobmyer 等人, *Mol. Med.*, **5**, 585 (1999)。

一般而言，上述肽性抑制劑針對一些半胱天冬酶係極有效。但是，此藥效未必總是反映在細胞凋零之細胞模式中。此外，肽抑制劑之特徵典型上為不期望之藥理學性質，譬如不良口腔吸收、不良安定性及迅速新陳代謝作用。Plattner 與 Norbeck, 藥物發現技術, Clark 與 Moos 編著 (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990)。

在明瞭改良肽性半胱天冬酶抑制劑之藥理學性質之需求下，擬肽抑制劑已被報告。在此等抑制劑中，其中 P3 胺基酸已被 3-胺基吡啶-2-酮與 5-胺基嘧啶-4-酮之衍生物取代之抑制劑，已受到極多注意(美國專利 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, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 1337, (1997)) , 其係涉及一般結構如下之化合物 :

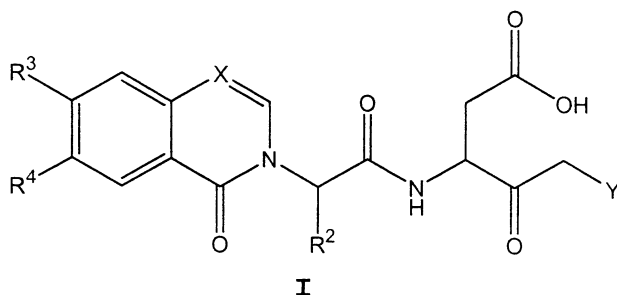


其中  $R_1$ - $R_4$  及 X 為各種基團。

由於肽性抑制劑之固有問題，故仍需要小分子非肽半胱天冬酶抑制劑，其係為有效、安定，且會穿透細胞膜，以在活體內提供細胞凋零之有效抑制。此種化合物極端地可用於治療前文所提及之其中半胱天冬酶扮演一項角色之疾病上。WO 01/42216 係揭示半胱天冬酶抑制劑及其用途。本發明係提供優於 WO 01/42216 揭示內容之一種選擇。

### 【發明內容】

本發明係提供式 I 化合物：



其中：

X 為 CH 或 N；

Y 為鹵基、三氟苯氧基或四氟基苯氧基；

$R^2$  為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

$R^3$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；及

$R^4$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、SR、CN、 $CF_3$ 、Ar 或 T-Ar；



其中：

T 為 O 或 S；

R 為 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OMe、OCF<sub>3</sub> 及 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；且

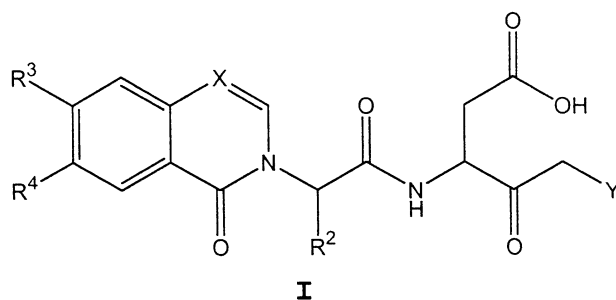
R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 各獨立為 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基，或 R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及 N(C<sub>1-6</sub> 烷基)；

其條件是，當 Y 為鹵基時，則 R<sup>3</sup> 與 R<sup>4</sup> 不同時為氫。

本發明亦提供醫藥組合物，及使用此種組合物以治療半胱天冬酶所媒介疾病之方法。

### 發明詳述

本發明係提供式 I 化合物：



其中：

X 為 CH 或 N；

Y 為鹵基、三氟苯氧基或四氟基苯氧基；

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基；

R<sup>3</sup> 為氫、鹵基、OCF<sub>3</sub>、CN 或 CF<sub>3</sub>；及

R<sup>4</sup> 為氫、鹵基、OCF<sub>3</sub>、SR、CN、CF<sub>3</sub>、Ar 或 T-Ar；

其中：

T 為 O 或 S；

R 為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、CN、OMe、 $OCF_3$  及  $NR^5R^6$ ；且

$R^5$  與  $R^6$  各獨立為 H 或  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基，或  $R^5$  與  $R^6$  一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及  $N(C_{1-6}$ -直鏈或分枝狀烷基)；

其條件是，當 Y 為鹵基時，則  $R^3$  與  $R^4$  不同時為氫。

於式 I 之另一項具體實施例中， $R^4$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN、 $CF_3$  或 T-Ar；其中 T、Ar 及其他變數均如上文定義。

本發明化合物係代表優於國際 PCT 公報 WO 01/42216 種屬之一種選擇，其全部揭示內容係併於本文。明確言之，本發明化合物具有抑制細胞凋零及 / 或抑制  $IL-1\beta$  自活化細胞釋出之令人意外且令人驚訝之能力。

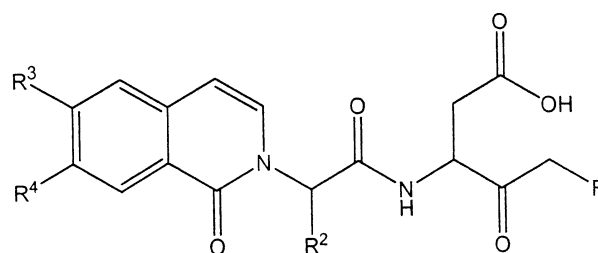
根據較佳具體實施例，於式 I 中之  $R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基。

根據更佳具體實施例，於式 I 中之  $R^2$  為乙基。

根據較佳具體實施例，於式 I 中之  $R^3$  為氫。

根據較佳具體實施例，於式 I 中之 Y 為 F、三氟苯氧基或四氟基苯氧基。

根據另一項較佳具體實施例，本發明係提供式 IA 化合物：



IA

其中：

$R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；且

$R^3$  與  $R^4$  各獨立為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $CF_3$  或  $Ar$ ，其條件是  $R^3$  與  $R^4$  不同時為氫；

$Ar$  為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OMe$ 、 $OCF_3$  及  $NR^5R^6$ ；且

$R^5$  與  $R^6$  各獨立為  $H$  或  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基，或  $R^5$  與  $R^6$  一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自  $O$ 、 $S$ 、 $NH$  及  $N(C_{1-6}$ -直鏈或分枝狀烷基)。

根據式 IA 之另一項具體實施例， $R^3$  與  $R^4$  各獨立為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、 $CN$  或  $CF_3$ ，其條件是  $R^3$  與  $R^4$  不同時為氫；且  $R^2$  係如上文關於式 IA 之定義。

根據較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^2$  為乙基。

根據另一項較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^2$  為異丙基。

根據較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^3$  為氫。

根據較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^4$  為  $F$ 、 $Cl$ 、 $CN$ 、 $Ar$  或  $CF_3$ 。

根據更佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^4$  為  $Cl$ 。

根據另一項更佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^4$  為  $CF_3$ 。

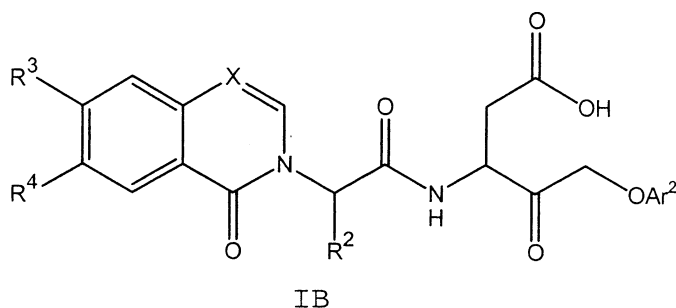
根據另一項較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^3$  為氫，且  $R^4$  為  $F$ 、 $Cl$ 、 $CN$ 、 $Ar$  或  $CF_3$ 。

根據另一項較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^3$  為氫，且  $R^4$  為  $Cl$ 。

根據另一項較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^3$  為氫，且  $R^4$  為  $CF_3$ 。

根據另一項較佳具體實施例，於式 IA 化合物中之  $R^3$  為氫，且  $R^4$  為 Ar。

根據另一項較佳具體實施例，本發明係提供式 IB 化合物：



其中：

X 為 CH 或 N；

$R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；

$R^3$  與  $R^4$  各獨立為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；及

$Ar^2$  為三氟苯基或四氟苯基。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $Ar^2$  為 2,3,5,6-四氟苯基。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^2$  為乙基。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之 X 為 CH。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^3$  為氫。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^4$  為 F、Cl 或  $CF_3$ 。

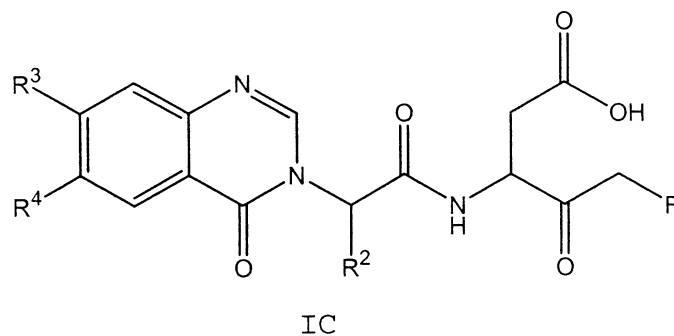
根據更佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^4$  為 Cl。

根據更佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^4$  為  $CF_3$ 。

根據較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $R^3$  為氫，且  $R^4$  為 F、Cl 或  $CF_3$ 。

根據另一項較佳具體實施例，於式 IB 化合物中之  $\text{Ar}^2$  為 2,3,5,6-四氟苯基， $\text{R}^3$  為氫，及  $\text{R}^4$  為 Cl。

根據另一項較佳具體實施例，本發明係提供式 IC 化合物：



其中：

$\text{R}^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；

$\text{R}^3$  為氫、鹵基、 $\text{OCF}_3$ 、CN 或  $\text{CF}_3$ ；

$\text{R}^4$  為鹵基、 $\text{OCF}_3$ 、CN、 $\text{CF}_3$ 、SR 或 T-Ar；

T 為 O 或 S；

R 為  $\text{C}_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN、OMe、 $\text{OCF}_3$  及  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ；且

$\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  各獨立為 H 或  $\text{C}_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基，或  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-直鏈或分枝狀烷基})$ 。

根據式 IC 化合物之較佳具體實施例， $\text{R}^4$  為 T-Ar；

根據較佳具體實施例，於式 IC 化合物中之  $\text{R}^2$  為乙基。

根據較佳具體實施例，於式 IC 化合物中之  $\text{R}^3$  為氫。

根據較佳具體實施例，於式 IC 化合物中之  $\text{R}^4$  為 F、Cl、CN 或  $\text{CF}_3$ 。

根據更佳具體實施例，於式IC化合物中之R<sup>4</sup>為Cl。

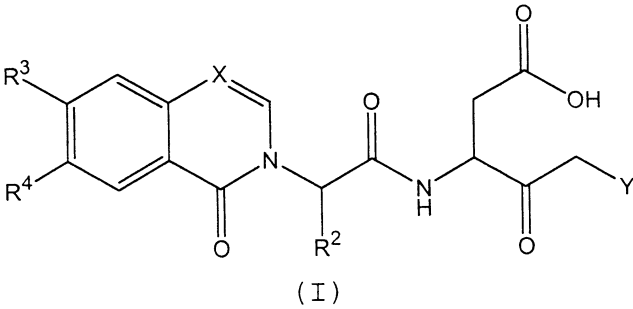
根據較佳具體實施例，於式IC化合物中之T為O。

根據較佳具體實施例，若Ar存在於式IC化合物中，則視情況被CF<sub>3</sub>或鹵基(鹵基較佳為氯基或氟基)取代。

於本文中使用之"C<sub>1-6</sub>"，係表示有1、2、3、4、5或6個碳原子(或對其作取代之選用雜原子)存在。

根據更佳具體實施例，本發明係提供式I化合物，選自下表1：

表 1



| 實 例 | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>2</sup> | Y                      | X  |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|------------------------|----|
| 1   | Cl              | H               | Et             | F                      | CH |
| 2   | CF <sub>3</sub> | H               | Et             | F                      | CH |
| 3   | H               | Cl              | Et             | F                      | CH |
| 4   | H               | CF <sub>3</sub> | Et             | F                      | CH |
| 5   | Cl              | H               | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | N  |
| 6   | H               | H               | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | N  |
| 7   | H               | H               | Et             | 2,4,6-三 氟 基<br>苯 氧 基   | N  |
| 8   | H               | H               | Et             | 2,3,6-三 氟 基<br>苯 氧 基   | N  |

| 實 例 | R <sup>4</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup> | Y                      | X  |
|-----|--------------------|----------------|----------------|------------------------|----|
| 9   | H                  | H              | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | CH |
| 10  | Cl                 | H              | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | CH |
| 11  | Cl                 | Cl             | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | CH |
| 12  | 2-氯 -<br>苯 氧 基     | H              | Et             | F                      | N  |
| 13  | 3-氯 -<br>苯 氧 基     | H              | Et             | F                      | N  |
| 14  | 3-氟 -<br>苯 氧 基     | H              | Et             | F                      | N  |
| 15  | 2,4-二 氯 -<br>苯 氧 基 | H              | Et             | F                      | N  |
| 16  | 苯 基 硫 基            | H              | Et             | F                      | N  |
| 17  | 3-氟 苯 基<br>硫 基     | H              | Et             | F                      | N  |
| 18  | Cl                 | H              | i-Pr           | F                      | CH |
| 19  | CF <sub>3</sub>    | H              | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | CH |
| 20  | CF <sub>3</sub>    | H              | Et             | 2,3,5,6-四 氟 基<br>苯 氧 基 | N  |
| 21  | 苯 基                | H              | Et             | F                      | CH |
| 22  | S (n-Pr)           | H              | Et             | F                      | N  |

根據另一項具體實施例，本發明係提供一種醫藥組合物，  
其包含：

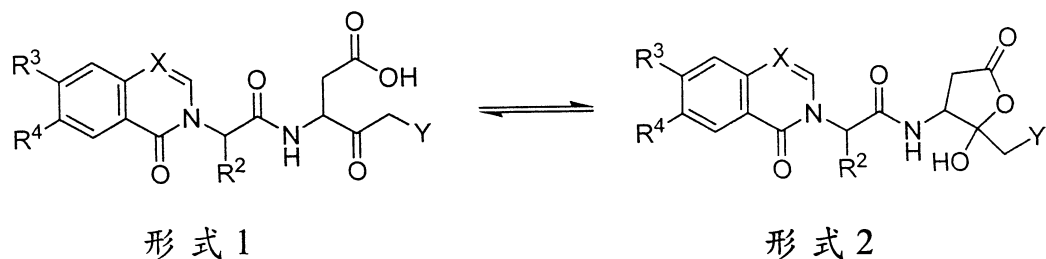
- a) 如上文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽；與
- b) 藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

根據較佳具體實施例，本發明之醫藥組合物包含：

- a) 式 IA、式 IB 或式 IC 化合物；與
- b) 藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

根據更佳具體實施例，本發明之醫藥組合物係包含選自上表 1 之化合物。

本發明化合物可以無論是開環形式 1 或環化半縮酮形式 2，存在於溶液中。於本文中任一種異構形式之表示圖，係意謂包括另一種。



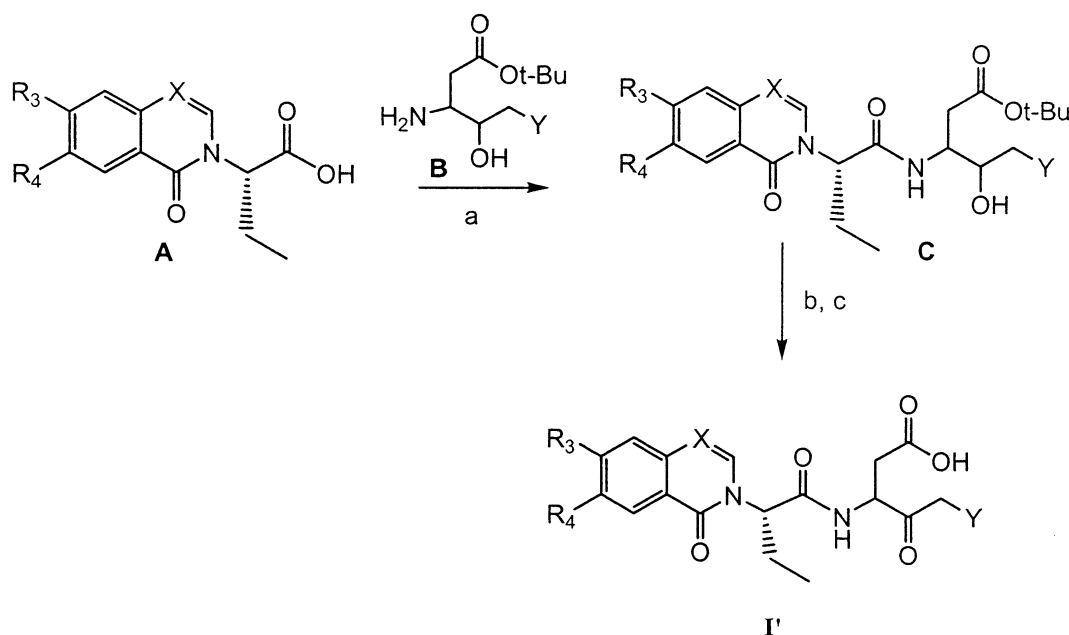
熟諳此藝者將明瞭的是，本發明之某些化合物可以互變異構形式或水合形式存在，化合物之所有此種形式均在本發明之範圍內。除非另有述及，否則本文中所描繪之結構，亦意欲包括此結構之所有立體化學形式；意即對各不對稱中心之 R 與 S 組態。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及對掌異構物與非對映異構物混合物，均在本發明之範圍內。除非另有述及，否則本文中所描繪之結構，亦意欲包括其差異僅在一或多個同位素上富含原子存在與否之化合物。例如，具有本發明結構，惟一個氫被氘或氚置換，或一個碳被  $^{13}\text{C}$ - 或  $^{14}\text{C}$ - 富含碳置換之化合物，係在本發明之範圍內。

本發明化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知關於類似化合



物之方法製成。本發明化合物之合成途徑係一般性地描述於 WO 01/42216 中。為達說明之目的，係提供關於本發明化合物合成之下文圖式 I-IV。

圖式 I



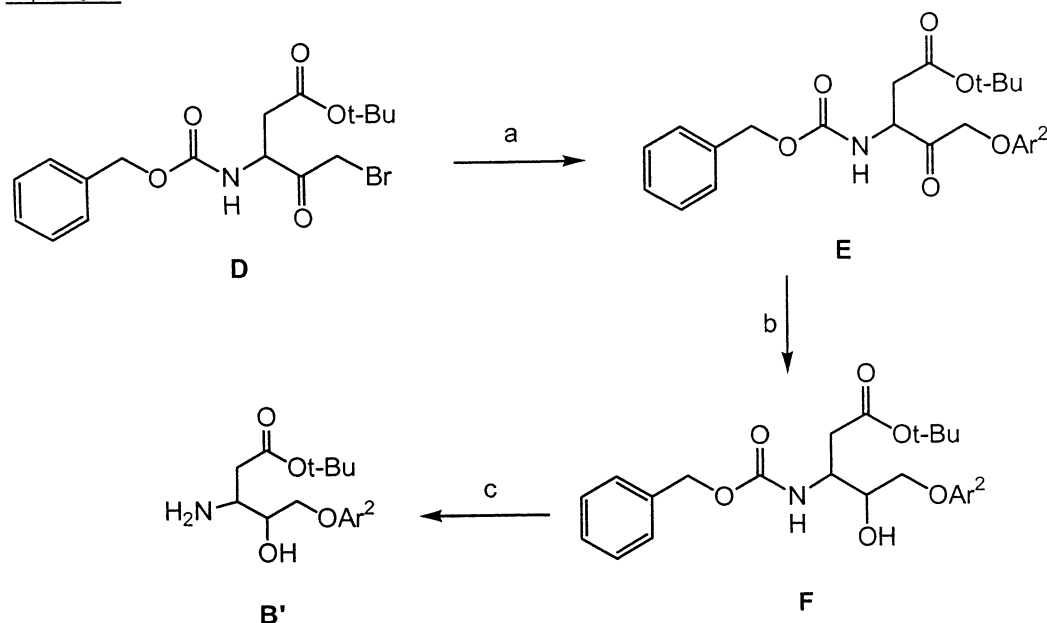
試劑：(a) EDC/DMAP/HOBt/THF；(b) Dess-Martin 過碘烷；(c) TFA/DCM

在上文圖式 I 中，係使用下列縮寫：EDC 為 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺；HOBt 為 1-羥基苯并三唑；THF 為四氫呋喃；TFA 為三氟醋酸；DCM 為二氯甲烷；DMAP 為 4-二甲氨基吡啶。使酸 A 偶合至胺基醇 B，獲得醯胺 C。使化合物 C 中之羥基氧化，獲得酮，接著是第三丁基酯之酸水解，而得 I'，為自由態酸。

在氟基甲基酮類之情況中，其中  $\text{CH}_2\text{Y}$  為  $\text{CH}_2\text{F}$ ，胺基醇 B 可根據 Revesz 等人, *Tetrahedron Lett.* **35**, 9693 (1994) 之方法獲得。在氟取代之苯氧基酮類之情況中，其中  $\text{CH}_2\text{Y}$  中之 Y 為 2,3,5,6-四氟基苯氧基、2,4,6-三氟苯氧基或 2,3,6-三氟苯氧基，胺基

醇 **B** 可藉由類似 Semple 等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **7**, 1337 (1997) 之方法獲得 (圖式 II)。

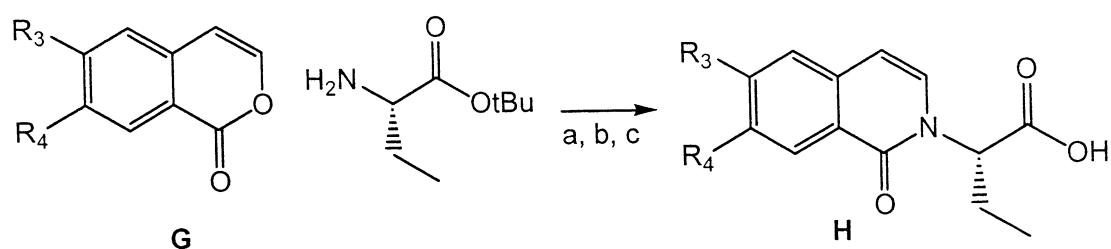
圖式 II



試劑：(a) KF/DMF/Ar<sup>2</sup>OH；(b) NaBH<sub>4</sub>/THF；(c) H<sub>2</sub>/Pd/C/MeOH

在上文圖式 II 中，係使用下列縮寫：KF 為氟化鉀；DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；Ar<sup>2</sup>OH 為無論是 2,3,5,6-四氟基酚、2,4,6-三氟基酚或 2,3,6-三氟基酚；THF 為四氫呋喃；MeOH 為甲醇。使市購可得之溴基酮 **D** 與經適當取代之氟基酚及氟化鉀反應，獲得苯氧基酮 **E**。然後，以硼氫化鈉使該酮還原，而得醇 **F**，使用鈀 / 碳作為觸媒，使其氫化，獲得胺基醇 **B'** (Ar<sup>2</sup> = 氟基取代之苯基)。

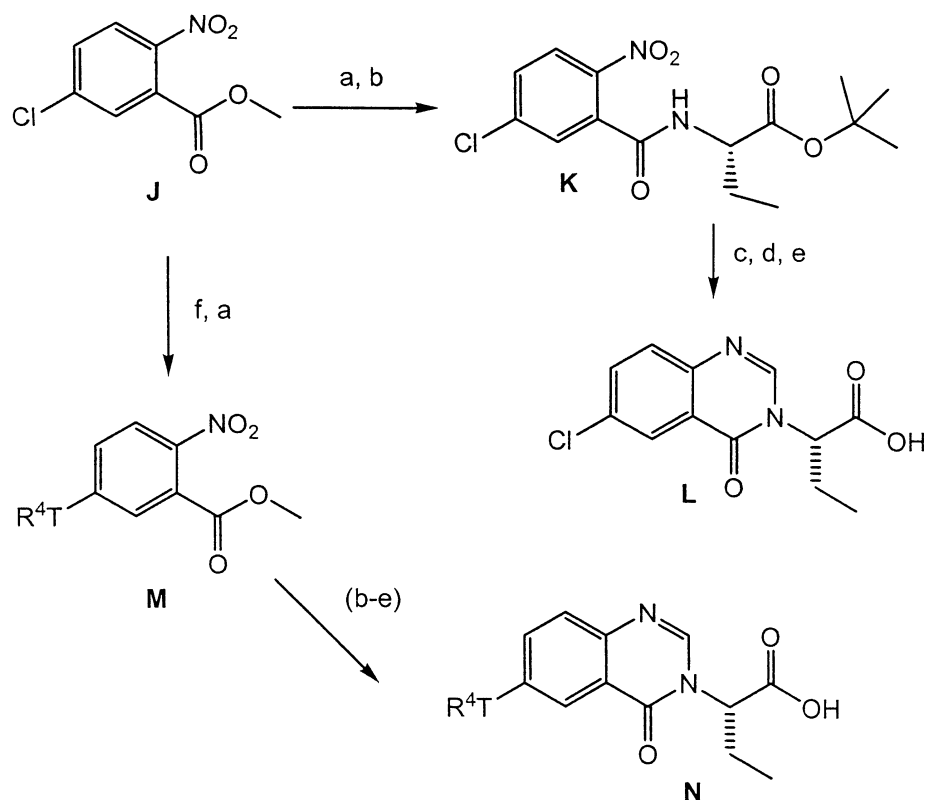
圖式 III



試劑：(a) 加熱；(b) 濃 HCl/IPA；(c) TFA/DCM

在上文圖式 III 中，係使用下列縮寫：IPA 為異丙醇；TFA 為三氟醋酸，及 DCM 為二氯甲烷。異喹啉-1-酮酸衍生物(在式 I 中，X=C)可使用圖式 III 中所示之合成順序，以對掌性形式製成。起始異香豆素 **G** 係藉由類似 Narasimhan 等人，合成，797 (1975) 與 Margaretha 等人，*Tetrahedron* **56**, 6763 (2000) 之方法製成，除非另有述及。首先，將異香豆素 **G** 與市購可得之 (S)-2-胺基丁酸第三-丁酯一起加熱。使所形成之化合物與濃鹽酸，在異丙醇中反應，獲得異喹啉-1-酮第三-丁酯，使用三氟醋酸，使其去除保護，以提供酸 **H**。然後，使此酸偶合至胺基醇 **B** (圖式 I)。

圖式 IV



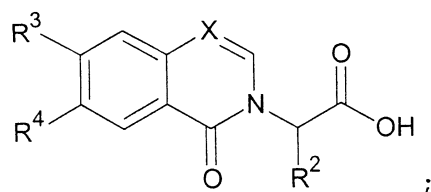
試劑：(a) LiOH/THF/H<sub>2</sub>O；(b) (S)-2-胺基丁酸第三-丁酯 / EDC /

HOBt / DMAP / THF ; (c)  $\text{SnCl}_2/\text{MeOH}$  ; (d) 原甲酸三甲酯 / AcOH / 回流 ; (e) TFA/DCM ; (f)  $\text{R}^4\text{-TH}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ .

在上文圖式 IV 中，係使用下列縮寫：AcOH 為醋酸，而  $\text{R}^4\text{-TH}$  可為 2-氯酚、3-氯酚、3-氟酚或 2,4-二氯酚或硫酚或 3-氟硫酚。(4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)酸衍生物 A ( $\text{X}=\text{N}$ ) 係使用類似 Makino 等人, *Synlett*, **11**, 1670 (2000) 之方法，以對掌性形式製成。使用氫氧化鋰，使市購可得之 5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯 J 水解成酸，並使所形成之酸偶合至市購可得之 (S)-2-胺基丁酸第三-丁酯，獲得鹽胺 K。硝基使用氯化錫(II)之還原，接著是以原甲酸三甲酯之酸催化環縮合作用，獲得喹唑啉，以三氟醋酸使其去除保護，而得 4-酮基-4H-喹唑啉-3-基酸 L。然後，使此酸偶合至胺基醇 B (圖式 I)。或者，5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯 J 可經由與碳酸鉀在 DMF 中加熱，而與經適當取代之酚或硫酚反應，獲得其相應之 6-苯氧基 ( $\text{Y}=\text{O}$ ) 或 6-苯基硫基 ( $\text{Y}=\text{S}$ ) 衍生物。以氫氧化鋰處理，獲得酸 M，其可進一步精巧地進行 (圖式 IV，步驟 b-e)，而得 4-酮基-4H-喹唑啉-3-基酸 N，然後按前文所述，使其偶合至胺基醇 B。2-硝基苯甲酸亦可以類似方式精巧地進行，獲得未經取代之 4-酮基-4H-喹唑啉-3-基酸。

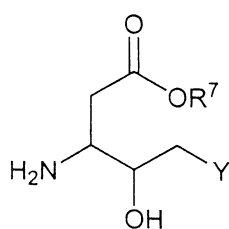
因此，本發明之一方面係關於製備式 I 化合物之一般方法，其包括以下步驟：

使式 II 酸或酸衍生物，

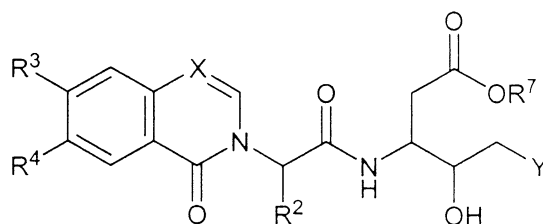


II

與式B胺基醇反應，以提供式III化合物，



B



III; 及

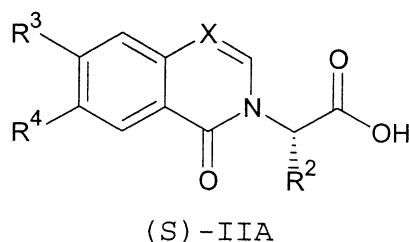
使中間物III轉化成化合物I，其中； $R^7$ 為適當保護基，且Y、X、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 均如本文任何具體實施例中所述者。適當保護基係為熟練執行者所已知(參閱，例如"有機合成之保護基"第三版，Greene, T.W. 與 Wuts, P.G. 編著，John Wiley & Sons, New York: 1999，其全部內容係據此併於本文供參考)。  $R^7$ 較佳為 $C_{1-6}$ 直鏈或分枝狀烷基。 $R^7$ 更佳為第三-丁基。

可使式II化合物與式B化合物在關於使胺基化合物與酸化化合物偶合之任何條件下反應。此種條件係為熟練執行者所習知。較佳偶合條件係為本文圖式與實例中所述者。

可使式III化合物，在關於使羥基轉化成羰基，及使經保護酸轉化成自由態酸之任何條件下，轉化成式I化合物。此種條件係為熟練執行者所習知。關於從羥基製備羰基之較佳條件，係為本文圖式與實例中所述之氧化條件。關於使經保護酸去除保護之較佳條件，當 $R^7$ 為第三-丁基時，係為本文圖式與實例中所述之水解條件。

此方法特別可用於製備本發明之對掌性化合物，其中帶有 $R^2$ 取代基之碳係為立體化學上富含的。如下文所舉例(參閱，例如實例 1-22)，式 II 中間物酸或酸衍生物可以對掌性形式獲得。此處係說明喹啉-4-酮，其中 X 為氮(參閱，例如實例 5-8、12-18、20 及 22)，與異喹啉-1-酮，其中 X 為 CH(參閱，例如實例 1-4、9-11、19 及 21)。II 與 B 之偶合以提供 III，可根據任何適當方法進行。使 III 轉化以提供 I，可如本文中所述或根據熟諳此藝者所熟悉之其他方法進行。

II 之某些對掌性中間物可用於製備本發明化合物之方法中。此等中間物係以化合物 IIA 表示：



其中 X、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  均如本文任何具體實施例中所述者。

根據關於式 II 與 IIA 化合物之更佳具體實施例， $R^2$  為乙基或異丙基。

本發明化合物可被檢測其直接抑制細胞凋零、IL-1 $\beta$  釋出或半胱天冬酶活性之能力。關於各活性之檢測係為此項技藝中已知的，且係詳細地描述於下文實例 23-25 中。

若本發明化合物之藥學上可接受之鹽類被利用於此等組合物中，則此等鹽較佳係衍生自無機或有機酸類與鹼類。包含在此種酸鹽之中者，係為下列：醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽

、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、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、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、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼鹽，包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉與鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，與有機鹼之鹽，譬如二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺鹽，以及與胺基酸譬如精胺酸、離胺酸之鹽，等等。

鹼性含氮基團亦可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物，譬如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，譬如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽，長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物，芳烷基鹵化物，譬如苄基與苯乙基溴化物及其他。於是獲得水或油可溶性或可分散性產物。

使用於本發明組合物與方法中之化合物，亦可經由附加適當官能基而被修正，以加強選擇性生物學性質。此種修正係為此項技藝中已知的，且包括增加生物產品穿透至特定生物系統中(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)、增加口服可利用性、增加溶解度以允許藉由注射投藥、改變新

陳代謝作用及改變排泄速率。

可用於此等組合物中之藥學上可接受之載劑，包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂，血清蛋白質，譬如人類血清白蛋白，緩衝物質，譬如磷酸鹽、甘胺酸、花楸酸、花楸酸鉀、飽和植物脂肪酸類之部份甘油酯混合物、水、鹽或電解質，譬如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基四氫吡咯酮、以纖維素為基料之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟類、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合體、聚乙二醇及羊毛脂。

根據較佳具體實施例，本發明之組合物係經調配，以供醫藥上投予哺乳動物，較佳為人類。

本發明之此種醫藥組合物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰部、陰道或經由植入儲器投藥。於本文中使用的"非經腸"一詞，包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、椎管內、肝內、病灶內及顱內注射或灌注技術。組合物較佳係以口服方式或靜脈內方式投藥。

本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技藝中已知之技術，使用適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可為無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。



此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成甘油單-或二-酯。脂肪酸類，譬如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備可注射劑，其係為天然藥學上可接受之油類，譬如橄欖油或蓖麻油，尤其是呈其聚氧乙基化變型。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，譬如羧甲基纖維素，或常用於藥學上可接受劑量形式之配方中之類似分散劑，包括乳化液與懸浮液。其他常用界面活性劑，譬如 Tween、Span，及常用於製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑量形式之其他乳化劑或生物利用率增強劑，亦可用於調配目的。

本發明之醫藥組合物可以任何口服上可接受之劑量形式經口投予，包括但不限於膠囊、片劑、含水懸浮液或溶液。在供口服利用之片劑情況中，常用之載劑包括乳糖與玉米澱粉。典型上亦添加潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式供口服投藥而言，可使用之稀釋劑包括乳糖與乾燥之玉米澱粉。當需要含水懸浮液以供口服使用時，係將活性成份與乳化及懸浮劑合併。若需要，亦可添加某些增甜、矯味或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。其可經由將藥劑與適當無刺激性賦形劑混合而製成，其在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將熔解於直腸中，以釋出藥物。此種物質包括可可豆脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可以局部方式投藥，尤其是當治療標的包括可容易地藉由局部塗敷接近之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下方腸道之疾病。適當局部配方係容易地針對各此等區域或器官製成。

供下方腸道用之局部塗敷，可以直腸栓劑配方(參閱上文)或以適當灌腸劑配方達成。亦可使用局部經皮貼藥。

對局部應用而言，可將醫藥組合物調配在適當軟膏中，其含有被懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性成份。供本發明化合物局部投藥用之載劑，包括但不限於礦油、液體石蠟油、白色石蠟油、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化用蠟及水。或者，可將醫藥組合物調配在適當洗劑或乳膏中，其含有被懸浮或溶於一或多種藥學上可接受載劑中之活性成份。適當載劑，包括但不限於礦油、單硬脂酸花楸聚糖酯、聚花楸酸酯 60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二醇、苧醇及水。

對眼科用途而言，醫藥組合物可被調配成在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳為在等滲、經 pH 調整之無菌鹽水中之溶液，無論是具有或未具有防腐劑，譬如氯化苧烷氧銨。或者，對眼科用途而言，可將醫藥組合物調配在軟膏中，譬如石蠟油。

本發明之醫藥組合物亦可藉由鼻氣溶膠或吸入投藥。此種組合物係根據醫藥調配技藝中所習知之技術製成，且可採用苧醇或其他適當防腐劑、為加強生物利用率之吸收促進劑、氟碳類及 / 或其他習用促溶或分散劑，被製成在鹽水中

之溶液。

上述組合物係特別可用於治療應用中，其係關於IL-1所媒介之疾病、細胞凋零所媒介疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、破壞性骨頭病症、增生病症、傳染病、變性疾病、與細胞死亡有關聯之疾病、過量飲食醇攝入疾病、病毒所媒介疾病、視網膜病症、葡萄膜炎、炎性腹膜炎、骨關節炎、胰腺炎、氣喘、成人呼吸困難徵候簇、絲球體性腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武司氏症、自身免疫胃炎、糖尿病、自身免疫溶血性貧血、自身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、炎性腸疾病、克隆氏病、牛皮癬、異位性皮炎、傷痕、移植物對宿主疾病、器官移植排斥、燒傷後之器官細胞凋零、骨質疏鬆症、白血病及相關病症、脊髓發育不良徵候簇、多發性骨髓瘤相關骨頭病症、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、出血性休克、敗血病、敗血性休克、灼傷、志賀桿菌病、阿耳滋海默氏疾病、巴金生氏病、亨丁頓氏疾病、Kennedy氏疾病、Prion疾病、大腦絕血、癲癇、心肌絕血、急性與慢性心臟疾病、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、冠狀動脈分流移植、脊柱肌肉萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV相關之腦炎、老化、禿髮、由於中風所致之神經病傷害、潰瘍性結腸炎、外傷性腦部傷害、脊髓損傷、肝炎-B、肝炎-C、肝炎-G、黃熱病、革登熱或日本腦炎、各種形式之

肝病、腎病、多囊腎臟疾病、與幽門螺旋桿菌有關聯之胃與十二指腸潰瘍疾病、HIV感染、結核病，治療各種形式之癌症、器官衰竭及腦膜炎之免疫療法。此化合物與組合物亦可用於治療與冠狀動脈分流移植有關聯之併發症。化合物存在於上述組合物中之量，當藉由此項技藝中已知之任何檢測度量時，應足以造成疾病之嚴重性或半胱天冬酶活性及／或細胞細胞凋零上之可測得降低。

根據另一項具體實施例，本發明組合物可進一步包含另一種治療劑。此種藥劑包括但不限於溶解血栓劑，譬如組織血纖維蛋白溶酶原活化劑與鏈激酶。當使用第二種藥劑時，第二種藥劑可無論是以個別劑量形式，或以具有本發明化合物或組合物之單一劑量形式之一部份投藥。化合物與另一種藥劑，兩者應以10至100%間之劑量程度存在，且更佳為通常在單一治療服用法中投予之劑量之約10至80%之間。

亦應明瞭的是，對於任何特定病患之特定劑量與治療服用法，係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷，以及被治療特定疾病之嚴重性。活性成份之量亦依組合物中之特定化合物及其他治療劑(若存在時)而定。

在某些具體實施例中，本發明化合物可以口服方式或以非經腸方式，在劑量程度為每天約0.01毫克／公斤至約50毫克／公斤，且較佳為約1毫克／公斤至約25毫克／公斤病患體重下，一天投藥一或多次，以獲得所要之治療效果。

在一項較佳具體實施例中，本發明係提供一種治療具有其中一個前文所提及疾病之哺乳動物之方法，其包括對該哺乳動物投予上述藥學上可接受組合物之步驟。在此具體實施例中，若病患亦被投予另一種治療劑或半胱天冬酶抑制劑，則其可與本發明化合物一起，以單一劑量形式或以個別劑量形式傳輸。當以個別劑量形式投予時，另一種半胱天冬酶抑制劑或藥劑可在投予包含本發明化合物之藥學上可接受之組合物之前、同時或之後投藥。

本發明化合物或其藥學上可接受之組合物，亦可摻入供塗覆可植入醫療裝置用之組合物中，譬如假器、人造瓣膜、血管移植物、支架及導管。因此，於另一方面，本發明係包括一種供塗覆可植入裝置用之組合物，其包含如上文一般性地及在本文種類與亞組中描述之本發明化合物，與適用於塗覆該可植入裝置之載劑。於又另一方面，本發明包括已塗覆組合物之可植入裝置，該組合物包含如上文一般性地及在本文種類與亞組中描述之本發明化合物，與適用於塗覆該可植入裝置之載劑。

本發明之另一方面係關於在生物試樣或病患中抑制半胱天冬酶活性，此方法包括對該病患投予或使該生物試樣接觸式I化合物，或包含該化合物之組合物。於本文中使用的"生物試樣"一詞，係包括但不限於細胞培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

半胱天冬酶活性在生物試樣中之抑制可用於熟諳此藝者已

知之多種目的。此種目的之實例，包括但不限於輸血、器官移植、生物學試樣儲存及生物學檢測。

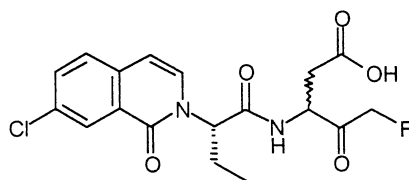
本發明化合物可用於保存細胞(譬如可能為器官移植所需要)或保存血液產物之方法中。關於半胱天冬酶抑制劑之類似用途，已被報告(Schierle 等人, *Nature Medicine*, **5**, 97 (1999))。此方法係涉及處理欲被以包含半胱天冬酶抑制劑之溶液保存之細胞或組織。所需要之半胱天冬酶抑制劑之量，係依對特定細胞類型之抑制劑之有效性，及保存細胞免於細胞凋零之細胞死亡所需要之時間長度而定。

為使本發明更充分地被瞭解，故提出下文製備與測試實例。此等實例僅為說明目的，而非欲被解釋為以任何方式限制本發明之範圍。

## 【實施方式】

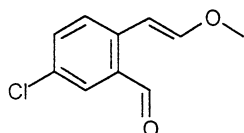
### 實例 1

(S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



方法 A:

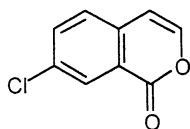
5-氯基-2(2-甲氧基乙烯基)-苯甲酸



於氯化甲氧基甲基三苯基鏷(39克)在乙醚(200毫升)與第三-丁醇(50毫升)混合物中之經冷卻(0°C)漿液內，分次添加第三-丁醇鉀(12.8克)。將所形成之混合物於0°C下攪拌1小時，然後於15分鐘內，逐滴添加2-甲醯基-5-氯苯甲酸(按 *J. Org. Chem.* **61**, 3402 (1996) 中所述製成)(10克)在乙醚(50毫升)中之溶液。將所形成之混合物在0°C下攪拌1小時，然後溫熱至環境溫度，並再攪拌90分鐘。以水(200毫升)稀釋此混合物，並移除有機相。以1M HCl使水相酸化至pH 1，並以醋酸乙酯(3x50毫升)萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(50%醋酸乙酯/己烷)，而得次標題化合物，為黃色固體(9.13克，80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.70-3.81 (3H, s), 6.20 (0.3H, d, 順式烯烴), 6.30 (0.3H, d, 順式烯烴), 6.80 (0.7H, d, 反式烯烴), 7.01 (0.7H, d, 反式烯烴), 7.30-8.15 (3H, m) ppm.

#### 方法 B:

##### 7-氯-異吡啶-1-酮

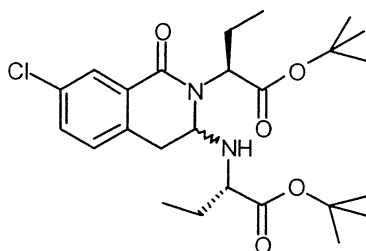


於0°C下，將濃硫酸(15毫升)添加至5-氯基-2(2-甲氧基乙烯基)-苯甲酸(4.43克)中。將混合物攪拌2小時，然後以冰/水稀釋。以醋酸乙酯(3x15毫升)萃取產物，並將合併之萃液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使溶液脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(0-5%醋酸乙酯/己烷)，而得次標題化合物，為白色固體(3.04克，81%)。熔點

109.8-110.9°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.51 (1H, d), 7.28-7.32 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.64-7.70 (1H, m), 8.28 (1H, m) ppm.

方法 C:

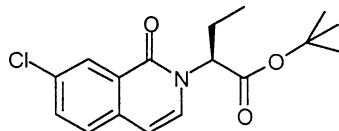
(S)-2-[3-(1-第三-丁氧羰基-丙胺基)-7-氯基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-丁酸第三-丁酯



將 7-氯-異喹啉-1-酮 (10 克) 與 (S)-2-胺基丁酸第三丁酯 (22 克) 之混合物，於 85°C 下，加熱 24 小時。然後，使混合物冷卻，並藉急驟式層析純化 (5-25% 醋酸乙酯 / 己烷)，而得次標題化合物，為黃色油 (17.1 克，64%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.68-1.32 (6H, m), 1.50 (21H, m), 1.92 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.82-3.40 (3H, m), 4.41 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.35-7.52 (1H, m), 8.05 (1H, m) ppm.

方法 D:

(S)-2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸第三丁酯



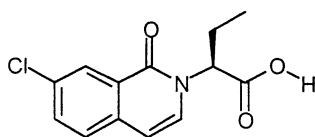
於 2-[3-(1-第三-丁氧羰基-丙胺基)-7-氯基-1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-丁酸第三-丁酯 (8.58 克) 在異丙醇 (180 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 下，添加濃鹽酸 (20 毫升)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。然後，以醋酸乙酯 (500



毫升)與水(150 毫升)稀釋混合物。分離有機相，並以水，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。獲得次標題產物，為黃色固體(5.57 克，97%)。熔點 111.3-111.8°C； $[\alpha]^{25}_D -52.3^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)；IR (固體) 1731.4, 1649.5, 1593.2, 1229.6, 1152.8, 901.9 公分<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.95 (1H, m), 2.30 (1H, m), 5.55 (1H, m), 6.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.40 (1H, m) ppm；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.9, 24.8, 28.1, 59.2, 82.8, 105.7, 127.3, 127.8, 128.1, 129.5, 133.1, 133.2, 135.4, 161.8, 170.2；MS ES (+) 322.4 (M+H).

#### 方法 E：

#### (S)-2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸

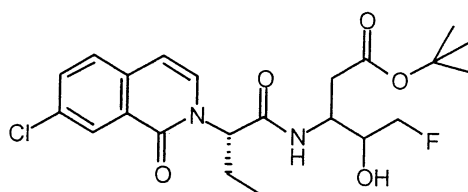


使(S)-2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸第三-丁酯(322 毫克)在二氯甲烷(14 毫升)中之溶液，冷卻至 0°C。添加三氟醋酸(3.5 毫升)，並使所形成之混合物溫熱至室溫，及攪拌 2 小時。然後，在減壓下濃縮混合物，並使殘留物再溶於二氯甲烷中。將此程序重複數次，以移除過量三氟醋酸。將所形成之固體在乙醚中配成漿液，過濾，並以更多乙醚洗滌。接著，使固體於真空下乾燥至恒重。這獲得次標題產物，為白色固體(236 毫克，89%)。熔點 159.6-160.1°C； $[\alpha]^{24}_D -47.0^\circ$  (c=1.01, CHCl<sub>3</sub>)；IR (固體) 1731.4, 1639.3, 1577.8, 1209.1, 1168.1 公分<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0.82 (3H, t), 2.00-2.25 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.70-7.81 (2H, m), 8.18 (1H, s) ppm；<sup>13</sup>C NMR

(100 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.8, 22.7, 60.8, 104.9, 126.5, 126.6, 128.8, 131.6, 132.5, 133.1, 135.8, 160.5, 171.7; MS ES (+) 266.27 (M+H).

#### 方法 F:

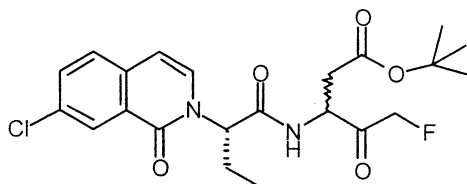
(S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-羥基-戊酸第三-丁酯



使 (S)-2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸 (15 克)、3-胺基-5-氟基-4-羥基-戊酸第三-丁酯 (按 *Tetrahedron Lett.* **35**, 9693 (1994) 中所述製成) (12.9 克)、HOBt (8.4 克)、DMAP (7.2 克) 及 THF (450 毫升) 之經攪拌混合物，冷卻至 0°C，然後添加 EDC (11.9 克)。於 16 小時期間，使混合物溫熱至室溫，接著在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (30-60% 醋酸乙酯 / 己烷)，而得次標題化合物，為白色泡沫物 (24.6 克，96%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, m), 1.13-1.50 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.45-2.78 (2H, m), 3.68-4.60 (5H, m), 5.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.21-7.60 (4H, m), 8.20-8.31 (1H, m) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (質子去偶合)  $\delta$  -229.6, -229.7, -230.5, -230.6.

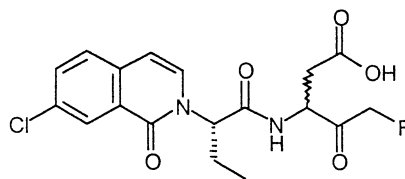
#### 方法 G:

(S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸第三-丁酯



於 0°C 下，將 3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-羧基-戊酸第三-丁酯 (47.8 克) 在無水 DCM (1.2 升) 中之經攪拌溶液，以 1,1,1-三乙鹽氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍圖-3(1H)-酮 (53.5 克) 處理。將所形成之混合物在 0°C 下保持 2 小時，以醋酸乙酯稀釋，然後倒入碳酸氫鈉飽和水溶液與硫代硫酸鈉飽和水溶液之 1:1 混合物中。移除有機層，並將水層以醋酸乙酯再萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (20-40% 醋酸乙酯 / 己烷)，而得次標題化合物，為白色固體 (41.9 克，88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t), 1.29 (5H, s), 1.41 (4H, s), 2.01 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.61-3.05 (2H, m), 4.77 (3H, m), 5.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.41 (1H, m) ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (質子去偶合) δ -231.89, -232.30.

(S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸

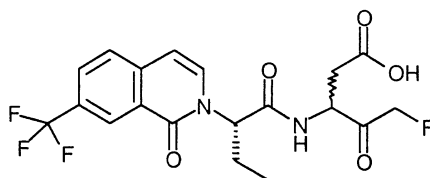


其係使用類似方法 E 中所述之程序製成。分離產物，為白色固體 (98%)。IR (固體) 1782.7, 1741.7, 1644.4, 1593.2, 1536.8, 1209.1, 1168.1, 1055.5, 840.4 公分<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0.82 (3H, m), 1.81-2.25 (2H, m), 2.25-3.11 (2H, m), 4.15-5.60 (4H, m), 6.70 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.35-9.00 (1H, brm) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.6, 23.0, 24.0, 24.6, 32.9, 34.6, 34.7, 47.7, 52.2,

52.3, 58.2, 58.23, 58.7, 59.1, 83.4, 83.5, 85.2, 85.3, 103.9, 104.5, 104.7, 104.8, 126.5, 126.6, 128.8, 131.3, 131.4, 131., 133.1, 135.7, 135.73, 160.8, 170.2, 170.3, 170.4, 172.0, 173.1, 202.6, 202.7 ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -226.70, -226.75, -227.51, -230.5, -231.16, -232.61, -232.67, -233.37 ; MS ES (-) 395.33 (M-H).

### 實例 2

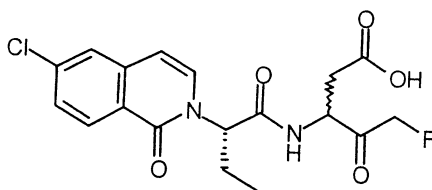
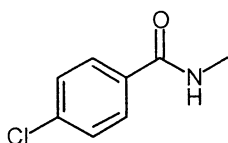
(S)-3-[2-(7-三氟甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



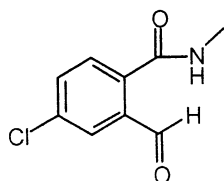
其係使用類似方法 A-G 中所述之程序製成 (2-甲鹽基-5-三氟甲基苯甲酸係使用類似 *J. Org. Chem.* **61**, 3402 (1996) 中所述之程序製成)。分離產物，為白色固體 (93%，最後步驟)。IR (固體) 1782.6, 1746.8, 1644.4, 1629.0, 1603.4, 1321.8, 1275.7, 1168.1, 1127.2, 927.5  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  0.82 (3H, m), 1.85-2.21 (2H, m), 2.35-3.21 (2H, m), 4.20-5.75 (4H, m), 6.80 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.56-8.95 (1H, brm) ppm ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -61.32, -61.38, -226.70, -226.76, -230.47, -231.06, -232.61, -232.67 ; MS ES (-) 429.30 (M-H).

### 實例 3

(S)-3-[2-(6-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸

方法 H:4-氯-N-甲基-苯甲醯胺

於氯化 4-氯基苯甲醯 (4.50 克) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之 0°C 溶液內，逐滴添加甲胺在乙醇中之 8M 溶液。將溶液攪拌 16 小時，然後蒸發至乾涸。將殘留物以飽和碳酸氫鈉溶液 (10 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3x20 毫升) 萃取三次，將有機物質以鹽水洗滌 (10 毫升)，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在真空中濃縮，而得次標題化合物，為白色固體 (4.33 克；97%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (3H, s), 7.40 (1H, br) 7.40 (1H, d), 7.70 (1H, d) ppm.

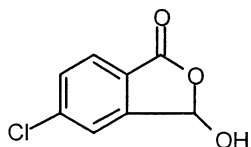
方法 I:2-甲醯基-4-氯-N-甲基苯甲醯胺

於 4-氯-N-甲基-苯甲醯胺 (3.1 克) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內，添加正-丁基鋰 (30.1 毫升，2.5M 己烷溶液)，並使溶液回流 45 分鐘。然後，使溶液冷卻至 0°C，並於 2 分鐘內，逐滴添加 N-甲基甲醯苯胺 (9.27 毫升)。接著使溶液回流 2 小時，然後

冷卻至環境溫度，添加水(80 毫升)，並以 2M HCl 使溶液酸化至 pH 1。接著，將溶液以醋酸乙酯(3x50 毫升)萃取三次，以鹽水(20 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，及在真空中濃縮。使所形成之褐色油於矽膠上藉急驟式層析純化，而得次標題產物，為淡黃色固體(2.13 克；59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.90 (3H, s), 4.25 (1H, d, J) 5.60 (1H, d, J), 7.35 (2H, s), 7.60 (1H, s) ppm.

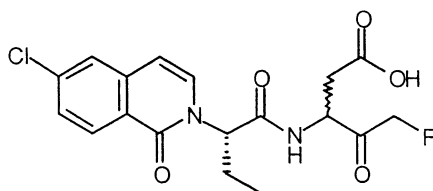
#### 方法 J

##### 2-甲醯基-4-氯苯甲酸



將 2-甲醯基-4-氯-N-甲基苯甲醯胺(3.19 克)與 10M 鹽酸(30 毫升)之混合物，於回流下加熱 18 小時。使混合物冷卻，並以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化。然後，以醋酸乙酯洗滌溶液，接著以 2M 鹽酸酸化。將產物以醋酸乙酯萃取，並以硫酸鎂使合併之萃液脫水乾燥。然後過濾溶液，並濃縮。這獲得 2-甲醯基-4-氯苯甲酸，為黃色固體(2.22 克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.65 (0.5H, brs), 7.50 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.85 (0.5H, brm), 8.05 (1H, m) ppm.

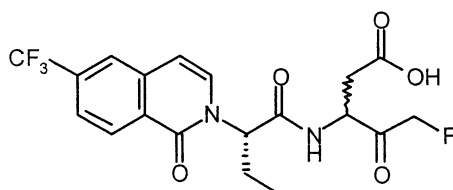
##### (S)-3-[2-(6-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基氨基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



其係使用類似方法 A-G 中所述之程序，製自 2-甲醯基-4-氯苯甲酸(按方法 H-J 中所述製成)，將標題化合物藉預備之 HPLC 分離，並以白色固體獲得。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (3H, m), 1.90-2.31 (2H, m), 2.65-3.30 (2H, m), 4.20-5.75 (4H, m), 6.65 (1H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 8.29 (1H, m), 9.20 (1H, br) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(質子去偶合)  $\delta$  -229.80, -232.07, -232.43, -232.58, -232.78; MS ES (-) 395.26 (M-H).

#### 實例 4

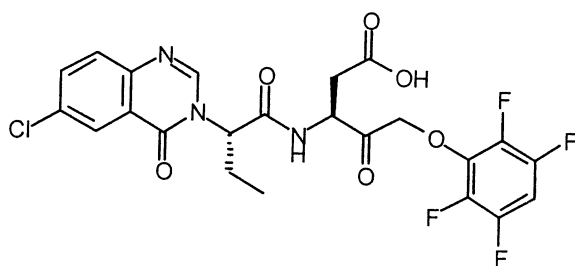
(S)-3-[2-(6-三氟甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



其係使用類似方法 A-G 中所述之程序，製自 2-甲醯基-4-三氟甲基苯甲酸(使用類似 H-J 中所述之方法，製自 4-三氟甲基苯甲酸)，將標題化合物分離，為白色固體(95%，最後步驟)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (3H, m), 1.90-2.30 (2H, m), 2.60-3.50 (2H, m), 4.20-5.75 (4H, m), 6.80 (1H, m), 7.50-7.90 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.40-8.60 (1H, m) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)(質子去偶合)  $\delta$  -63.60, -63.61, -63.65, -231.67, -231.80, -232.06, -232.18; MS ES (+) 431.26 (M+H).

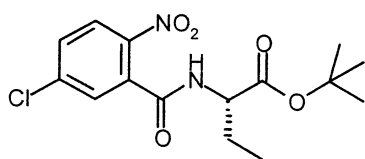
#### 實例 5

(S,S)-3-[2-(6-氟基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁醯基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)戊酸



### 方法 K:

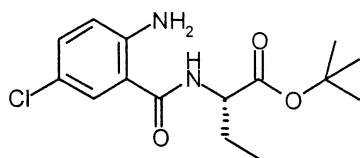
#### (S)-2-(5-氯基-2-硝基-苯甲醯胺基)-丁酸-第三-丁酯



於 5-氯基-2-硝基-苯甲酸 (4.68 克) 在無水四氫呋喃 (100 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 下，添加 (S)-2-胺基-丁酸-第三-丁酯鹽酸鹽 (5 克)、HOBt (3.45 克)、DMAP (2.98 克)，接著是 EDC (4.88 克) 與二異丙基乙胺 (3.30 克)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌 16 小時，接著於減壓下濃縮。使所形成之殘留物於 EtOAc (100 毫升) 與飽和碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 之間作分液處理，分離有機層，及進一步以 1M 鹽酸與飽和鹽水溶液洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得次標題化合物，為淡黃色油 (6.82 克，68% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (1H, d), 7.55 (2H, m), 6.4 (1H, m), 4.7 (1H, m), 2.1 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.5 (9H, s), 1.0 (3H, t) ppm.

### 方法 L:

#### (S)-2-(2-胺基-5-氯-苯甲醯胺基)-丁酸-第三-丁酯

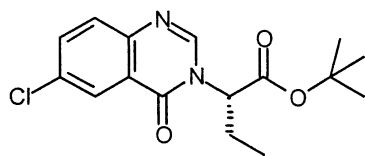




於(S)-2-(5-氯基-2-硝基-苯甲醯胺基)-丁酸-第三-丁酯(5.72克)在乙醇(250毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加氯化錫(II)雙-水合物(18.8克)。將混合物於環境下攪拌16小時。於減壓下，使體積降至大約50毫升，然後，將反應混合物以1M NaOH稀釋，直到使所形成之沉澱物再溶解(400毫升)為止。接著，以乙醚(3x100毫升)萃取水溶液。將有機萃液合併，並以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，及濃縮，而得次標題化合物，為黃色固體(4.60克，88%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.4 (1H, s), 7.2 (1H, d), 6.6 (2H, m), 5.5 (2H, m), 4.6 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.5 (9H, s), 0.95 (3H, t) ppm.

#### 方法 M:

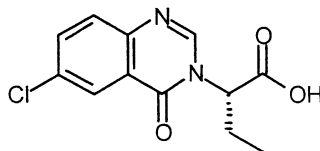
#### (S)-2-(6-氯基-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸-第三-丁酯



使2-(2-胺基-5-氯-苯甲醯胺基)-丁酸-第三-丁酯(2.82克)溶於原甲酸三甲酯(50毫升)中。添加醋酸(10毫升)，並使反應混合物回流48小時。在此段時間後，移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。將水層進一步以醋酸乙酯萃取，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，及在減壓下濃縮，而得黃色油。使其藉急驟式層析純化(20% EtOAc: 石油)，獲得次標題化合物，為油狀物(1.23克，42%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.7 (2H, m), 5.3 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.5 (9H, s),

1.0 (3H, t) ppm.

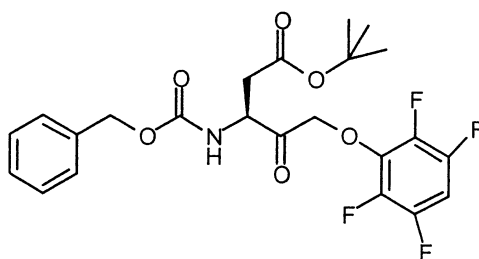
2-(6-氯基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁酸



其係使用類似方法E中所述之程序製成。獲得次標題化合物，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.3 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.7 (1H, d), 5.2 (1H, m), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.95 (3H, t) ppm.

方法N：

(S)-3-苄氧羰基胺基-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯



於氮氣及室溫下，將氟化鉀(2.8克)分次添加至(S)-3-苄氧羰基胺基-5-溴基-4-酮基-戊酸第三-丁酯(18.6克)與2,3,5,6-四氟基酚(9.3克)在無水DMF(250毫升)中之經攪拌溶液內。然後，在以醋酸乙酯與水使反應淬滅之前，將混合物攪拌18小時。移除有機層，並以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)及濃縮，而得次標題產物，為灰白色固體(21.1克，96%)。

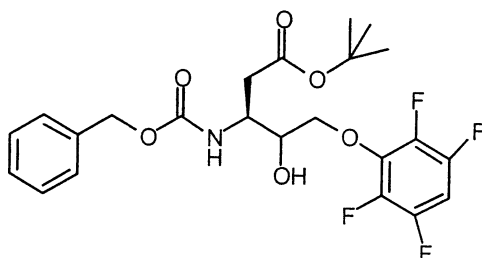
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.76 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 4.67-4.71 (1H, m), 5.12 (1H, d), 5.22 (1H, d), 5.86 (1H, d), 7.35-7.38 (5H, m) ppm;

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)(質子去偶合)  $\delta$  -139.98, -140.00, -140.04,

-140.06, -157.05, -157.07, 157.11, -157.13 ; MS ES (+) 486.23 (M+H).

方法 O :

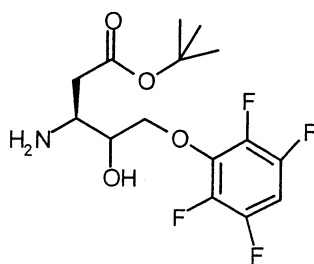
(3S)-3-苄氧羰基氨基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯



於 -20℃ 及氮氣下，將 NaBH<sub>4</sub> (1.65 克) 分次添加至 3-苄氧羰基氨基-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯 (21.1 克) 在無水 THF (220 毫升) 中之經攪拌溶液內。在此溫度下攪拌 3 小時後，藉由添加飽和氯化銨溶液使反應淬滅，並以 DCM 稀釋。移除有機層，並以 DCM 再萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (硫酸鎂)，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (10% -20% 醋酸乙酯 / 己烷)。獲得次標題化合物，為白色固體 (14.6 克，73%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 2.61-2.77 (2H, m), 3.16-3.36 (1H, 2 x brd d), 4.12-4.22 (2H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 5.44-5.69 (1H, 2 x d), 6.78-6.86 (1H, m), 7.35-7.36 (5H, m) ppm ; <sup>19</sup>F NMR (346 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (質子去偶合) δ -139.87, -139.89, -139.93, -139.95, -139.98, -157.02, -157.05, -157.06, -157.08, -157.09, 157.10, -157.12 ; ES (+) 488.27 (M+H).

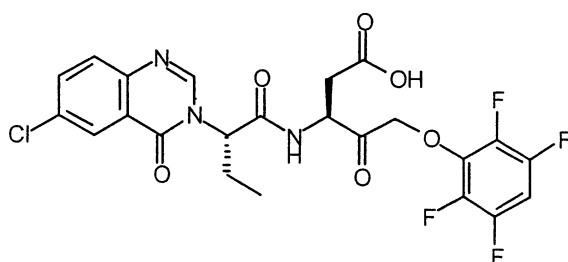
方法 P :

(3S)-3-氨基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯



將 10% Pd / 碳 (2.92 克) 分次添加至 3-苄氧羰基氨基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯 (14.6 克) 在氮氣下脫氣 (5x) 之無水 MeOH (350 毫升) 中之溶液內。使反應物進一步於氮 (3x) 與氫 (5x) 氣下脫氣，並在室溫下攪拌 20 分鐘。藉過濾移除鈀觸媒，並使濾液濃縮，獲得次標題化合物，為白色固體 (9.5 克，90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 2.35-2.43 (1H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.77-3.87 (1H, m), 4.28-4.63 (2H, m), 6.77-6.86 (1H, m) ppm; <sup>19</sup>F NMR (346 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (質子去偶合) δ -139.95, -139.97, -140.00, -140.03, -140.05, -140.08, -140.11, -140.13, -157.15, -157.18, -157.21, -157.23, -157.27, -157.29.

(S,S)-3-[2-(6-氯基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁鹽基氨基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟基苯氧基)戊酸

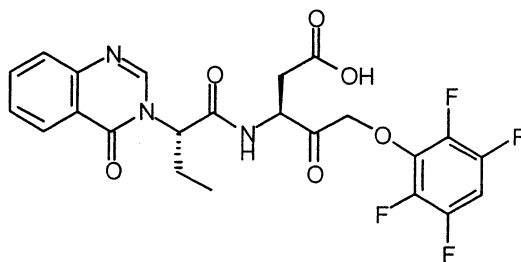


此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序製成。獲得標題化合物，為白色固體 (TFA 鹽) (94%，最後步驟)。IR (固體) 3298.7, 1741.4, 1691.4, 1660.3, 1601.1, 1517.4, 1490.8, 1320.6, 1244.7, 1174.5, 1104.4, 939.2, 836.5, 715.5, 666.8 及 656.0 公分<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (1H, m), 8.4 (1H, s), 8.05-7.5 (4H, m), 5.45-5.15 (3H, m), 4.6 (1H, m), 2.25-2.0 (2H, m) 及 0.9-0.75 (3H, m) ppm ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )(質子去偶合)  $\delta$  -140.57, -140.59, -140.63, -140.65, -141.02, -141.04, -141.08, -141.10, -156.75, -156.77, -156.81, -156.83, -156.94, -156.96, -157.00, -157.02 ; MS ES (+) 544.2 (M+H).

### 實例 6

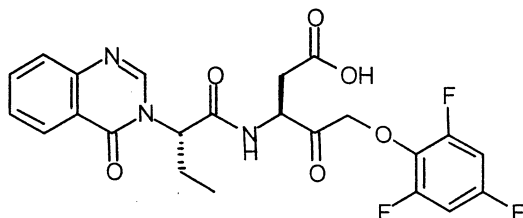
(S,S)-4-酮基-3-[2-(4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁醯基胺基]-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)戊酸



此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，使用2-(4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸(使用類似方法K-M與E中所述之程序，自2-硝基苯甲酸合成)與(3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(按方法N-P中所述製成)製成。獲得標題化合物，為白色固體(TFA鹽)(85%，最後步驟)。IR(固體) 1792.8, 1726.3, 1669.9, 1521.4, 1485.6, 1183.5, 1142.5, 1091.3 及 932.5  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.0-8.65 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.1 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (2H, m), 5.4-4.3 (4H, m), 2.8-2.5 (2H, m), 2.2-2.0 (2H, m) 及 0.9-0.7 (3H, m) ppm ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ )(質子去偶合)  $\delta$  -140.57, -140.60, -140.63, -140.66, -141.03, -141.05, -141.09, -141.11, -156.77, -156.80, -156.83, -156.86, -156.94, -156.97, -157.00, -157.03 ; MS ES (+) 510.26 (M+H).

實例 7

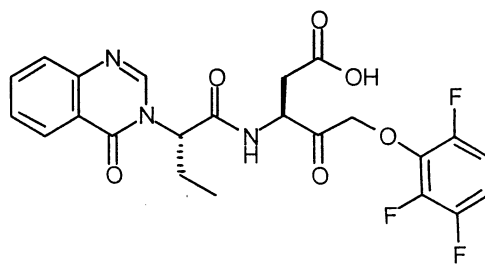
(S,S)-4-酮基-3-[2-(4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁鹽基胺基]-5-(2,4,6-三  
氟-苯氧基)-戊酸



此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，使用 2-(4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁酸 (使用類似方法 K-M 與 E 中所述之程序，自 2-硝基苯甲酸合成) 與 (3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,4,6-三氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯 (使用類似方法 N-P 中所述之程序，製自 2,4,6-三氟酚) 製成。獲得標題化合物，為白色固體 (TFA 鹽) (71%，最後步驟)。IR (固體) 3308.9, 3075.4, 2928.4, 1803.1, 1726.9, 1672.7, 1612.1, 1510.0, 1478.7, 1452.8, 1407.6, 1231.3, 1199.3, 1121.0, 1040.4, 997.6, 933.1, 839.7, 772.9, 720.3 及 698.4 公分<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84-0.86 (3H, m), 2.04-2.95 (4H), 4.05-5.48 (5H, 6), 7.13-7.21 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.60-8.97 (1H, 2 x dd) ppm；<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (質子去偶合) δ -115.4, -115.6, -124.9, -125.0, -125.6；MS ES (+)：492.3 (M+H).

實例 8

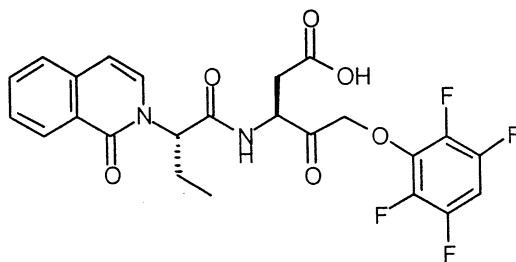
(S,S)-4-酮基-3-[2-(4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁鹽基胺基]-5-(2,5,6-三  
氟-苯氧基)-戊酸



此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，使用2-(4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸(使用類似方法K-M與E中所述之程序，自2-硝基苯甲酸合成)與(3S)-3-胺基-4-羧基-5-(2,3,6-三氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(使用類似方法N-P中所述之程序，製自2,3,6-三氟酚)製成。獲得標題化合物，為白色固體(TFA鹽)(87%，最後步驟)。IR(固體) 3308.9, 3075.4, 2928.4, 1803.1, 1726.9, 1672.7, 1612.1, 1510.0, 1478.7, 1452.8, 1407.6, 1231.3, 1199.3, 1121.0, 1040.4, 997.6, 933.1, 839.7, 772.9, 720.3 及 698.4 公分<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84-0.86 (3H, m), 2.04-2.95 (4H, 3m), 4.05-5.48 (5H, 6 x m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.60-8.97 (1H, 2) ppm；<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO) (質子去偶合) δ -115.4, -115.6, -124.9, -125.0, -125.6；MS ES (+): 492.3 (M+H).

### 實例9

(S,S)-3-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸

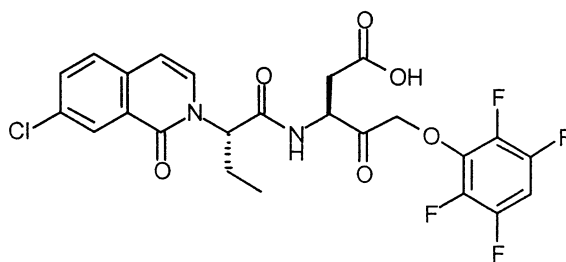


此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，使用

(S)-2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸(使用類似方法A-E中所述之程序,製自2-甲醯苯甲酸)與(3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(按方法N-P中所述製成)製成。將標題化合物藉預備之HPLC分離。IR(固體) 2960.2, 1780.1, 1746.2, 1646.6, 1619.0, 1589.1, 1517.4, 1490.3, 1427.8, 1260.3, 1206.2, 1176.3, 1098.9, 938.4, 788.1, 748.3, 714.2, 692.5, 665.3 及 655.8  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78-0.83 (3H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.08-2.13 (1H, m), 2.50-2.78 (2H, m), 4.35-5.45 (4H, 3 x m), 6.64-6.69 (1H, m), 7.74-7.73 (5H, m), 8.18-8.20 (1H, m), 8.81 & 8.90 (1H, d) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -141.01, -141.03, -141.07, -141.09, -156.80, -156.82, -156.86, -156.88; MS ES (+) 509.2 (M+H).

### 實例 10

(S,S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸



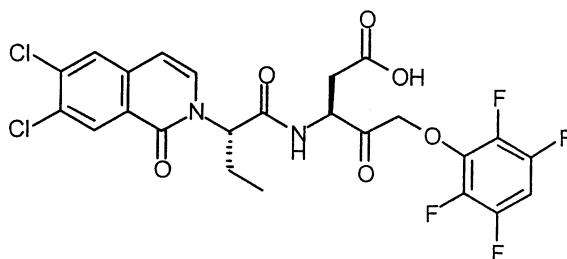
此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序,使用(S)-2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸(按方法A-E中所述製成)與(3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(按方法N-P中所述製成)製成。分離產物,為白色固體(94%,最後步驟); IR(固體) 1639.3, 1618.8, 1593.2, 1516.4, 1485.6, 1219.4, 1168.1, 1106.7, 932.6, 830.2  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80



(3H, t), 1.94-2.12 (2H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.12-5.76 (3H, m), 6.70 (1H, d), 7.51-7.78 (4H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.60-8.95 (1H, 2 x d) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  23.8, 24.5, 32.9, 34.6, 47.8, 52.8, 55.2, 58.2, 58.9, 74.4, 75.6, 100.1, 100.3, 100.5, 101.0, 101.2, 104.6, 126.5, 136.6, 131.3, 131.4, 133.0, 135.6, 135.6, 139.0, 139.1, 141.4, 141.6, 144.6, 144.8, 144.9, 147.1, 147.1, 160.7, 170.4, 172.0, 173.0, 202.2 ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -140.57, -140.60, -140.64, -140.66, -141.00, -141.03, -141.06, -141.09, -156.78, -156.80, -156.84, -156.86, -156.96, -156.98, -157.02, -157.04 ; MS ES (+) 543.20 (M+H).

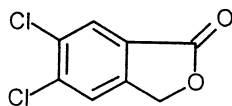
### 實例 11

(S,S)-3-[2-(6,7-二氯-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸



方法 Q :

5,6-二氯-3H-異苯并呋喃-1-酮

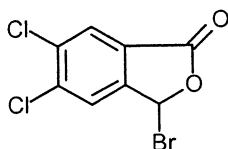


於  $0^{\circ}\text{C}$  及氮氣下，在 1 小時內，將  $\text{NaBH}_4$  (5.2 克) 以少量分次添加至 4,5-二氯鄰苯二甲酸酐 (20 克) 在無水 DMF (100 毫升) 中之經攪拌溶液內。使反應物溫熱至室溫，再歷經 2 小時，並倒入冰 / 1M HCl 中。藉過濾收集所形成之白色沉澱物 (4,5-二

氯-2-羥甲基-苯甲酸)，並於真空下乾燥。使沉澱物與催化用之對-甲苯磺酸，一起懸浮於甲苯(200毫升)中，並在 Dean-Stark 條件下(沉澱物係在加熱時溶解)，加熱至回流，歷經18小時。使反應物冷卻至室溫，並藉過濾收集所形成之白色沉澱物，而得次標題化合物，為白色固體(14.0克，75%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  5.40 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s) ppm.

#### 方法 R:

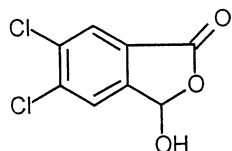
##### 3-溴基-5,6-二氯-3H-異苯并呋喃-1-酮



將 5,6-二氯-3H-異苯并呋喃-1-酮(1.45克)、N-溴基琥珀醯胺(1.27克)及催化用之過氧化二苯甲醯在氯仿(30毫升)中之懸浮液，加熱至回流，歷經1小時。於冷卻後，將反應混合物以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得次標題化合物，為白色固體(1.82克，91%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.03 (1H, s) ppm.

#### 方法 S:

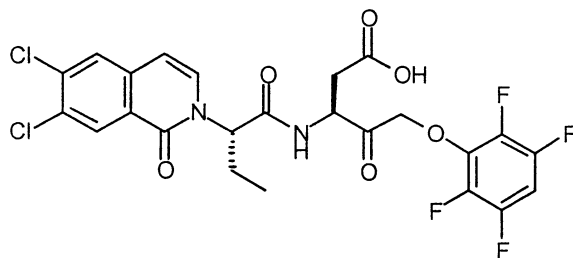
##### 4,5-二氯-2-甲醯基苯甲酸



將 3-溴基-5,6-二氯-3H-異苯并呋喃-1-酮(2.0克)在 5% HCl 水溶液(10毫升)與 80% 二氧陸園水溶液(25毫升)中之懸浮液，加熱至回流，歷經2小時。移除溶劑，並使所形成之殘留物再

溶於醋酸乙酯中，脫水乾燥(硫酸鎂)，及濃縮。使所形成之黃色固體自 DCM / 己烷再結晶，獲得次標題化合物，為白色固體 (1.13 克，73%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.66 (0.8H, s), 7.95 (0.16H, s), 8.05 (0.84H), 8.12 (0.16H, s), 8.14 (0.84H, s), 8.41 (0.84H), 10.41 (0.16H, s), 11.07 (0.16H, brd s) ppm.

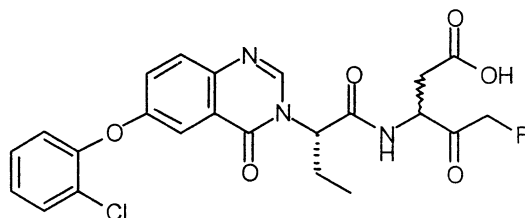
(S,S)-3-[2-(6,7-二氯-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸



此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，使用 (S)-2-(6,7-二氯-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸 (使用類似方法 A-E 中所述之程序，自 4,5-二氯-2-甲醯基苯甲酸 [按方法 Q-S 中所述製成] 合成) 與 (3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯 (按方法 N-P 中所述製成) 製成。分離標題化合物，為白色固體 (94%，最後步驟)。IR (固體) 1784.5, 1734.7, 1650.1, 1610.2, 1585.4, 1515.7, 1490.8, 1426.0, 1216.9, 1172.1, 1092.5, 933.1  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  0.80 (3H, t), 1.90-1.98 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.55-2.79 (2H, m), 4.56-4.71 (1H, m), 5.08-5.41 (3H, m), 6.67 (1H, d), 7.56-7.59 (2H, m), 8.07 (1H, brd, s), 8.25 (1H, d), 8.85-8.95 (1H, 2 x d), 12.73 (1H, brd, s) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -140.93, -140.95, -140.99, -141.01, -141.04, -141.07, -141.10, -156.76, -156.79, -156.82, -156.85, -156.89, -156.91; MS ES (+): 577.14 (M+H).

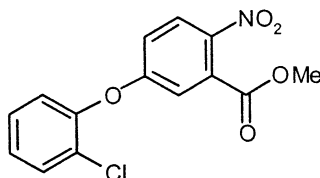
**實例 12**

3-[(2S)-2-[6-(2-氯-苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁醯基胺基]-5-氯基-4-酮基-戊酸



方法 T:

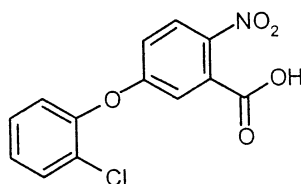
2-硝基-5-(2-氯基苯氧基)苯甲酸甲酯



於 5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯 (1 克，4.6 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加碳酸鉀 (0.96 克) 與 2-氯酚 (0.66 克)。將反應混合物於 90°C 下攪拌 16 小時。在此段時間後，將反應混合物倒入醋酸乙酯 (50 毫升) 中，並以水 (50 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (1:9 醋酸乙酯: PET 醚)，而得次標題化合物，為黃色油 (1.22 克，85% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (1H, m), 7.6-7.0 (6H, m), 3.95 (3H, s) ppm.

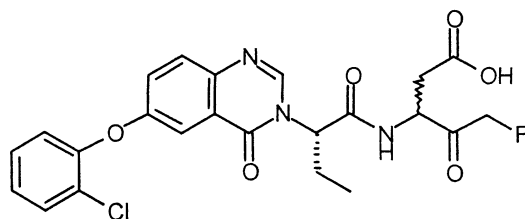
方法 U:

2-硝基-5-(2-氯基苯氧基)苯甲酸



於2-硝基-5-(2-氯基苯氧基)苯甲酸甲酯(1.22克)在THF(8毫升)中之經攪拌溶液內，添加水(2毫升)中之氫氧化鋰(0.333克)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。在此段時間後，以1M HCl水溶液使反應混合物酸化。以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取水層。將有機物質合併，並以飽和鹽水溶液洗滌，及脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。於真空下移除溶劑，獲得次標題化合物，為灰白色固體(0.63克，54%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.05-7.0 (7H, m) ppm.

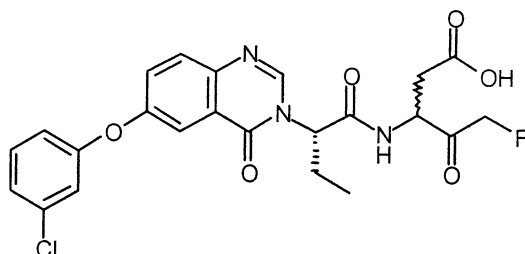
3-[(2S)-2-[6-(2-氯-苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，製自2-(6-[2-氯基苯氧基]-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸(按方法T-U、K-M及E中所述，自5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯與2-氯酚合成)。獲得標題化合物，為白色固體(TFA鹽)(82%，最後步驟)。IR(固體) 1783.38, 1721.55, 1664.48, 1550.32, 1498.00, 1474.22, 1264.94, 1193.60, 1136.52, 1055.66 公分<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.81 (3H, m), 1.95-2.26 (2H, m), 2.50-2.96 (2H, m), 4.20-4.70 (1.5H, m), 5.04-5.46 (2.5H, m), 7.26-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.57-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.35 (1H, m), 8.63-8.98 (1H, brn) ppm；<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (質子去偶合)  $\delta$  -226.73, -226.78, -230.43, -230.90, -232.64, -232.55；MS ES (+) 490.40 (M+H).

**實例 13**

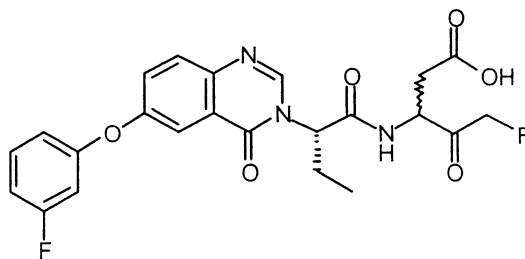
3-[(2S)-2-[6-(3-氯基苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，製自 2-(6-[3-氯基苯氧基]-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸 (使用類似 T-U、K-M 及 E 中所述之方法，自 5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯與 3-氯酚合成)。獲得產物，為白色固體 (TFA 鹽) (85%，最後步驟)。  
 IR (固體) 1716.79, 1673.99, 1583.62, 1469.46, 1279.21, 1198.35, 1136.52  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.75-0.9 (3H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 5.05-5.45 (2H, m), 7.1 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.3 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.35 (1H, m), 及 8.65-9.0 (1H, m) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  202.6, 202.5, 173.1, 172.0, 172.0, 170.0, 169.8, 169.8, 160.2, 160.1, 158.8, 157.4, 155.3, 144.1, 134.5, 132.1, 130.1, 126.6, 124.6, 122.6, 122.5, 119.7, 118.2, 113.7, 85.3, 85.2, 83.5, 83.4, 82.9, 58.2, 57.8, 57.5, 53.0, 52.3, 52.2, 47.8, 34.6, 33.0, 24.4, 23.8 及 10.66 ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) (質子去偶合)  $\delta$  -226.72, -226.78, -230.90 及 -232.65 ; MS ES (+) 490.25 (M+H).

**實例 14**

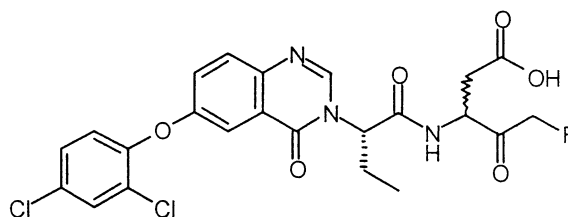
5-氟基-3-{(2S)-2[6-(3-氯基苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁鹽基胺基}-4-酮基-戊酸



此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，製自 2-[6-(3-氟基苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁酸（使用類似 T-U、K-M 及 E 中所述之方法，自 5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯與 3-氟基酚合成）。獲得產物，為白色固體（TFA 鹽）（95%，最後步驟）。IR（固體）1598.20, 1274.17, 1178.86, 1159.80, 1116.92 及 954.90  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.8-0.95 (3H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.55-2.95 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 5.05-5.5 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.4 (1H, m), 及 8.65-9.0 (1H, m) ppm； $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172.0, 169.9, 169.8, 164.5, 162.1, 160.2, 155.3, 144.1, 132.0, 131.9, 130.0, 126.9, 122.6, 115.5, 113.7, 111.5, 111.3, 107.4, 107.1, 85.3, 58.2, 57.8, 52.4, 52.2, 34.6, 23.8, 及 10.7； $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (質子去偶合)  $\delta$  -110.84, -226.73, -226.79, -230.41, -230.91, -232.64 及 -232.66；MS ES (+) 474.29 (M+H).

### 實例 15

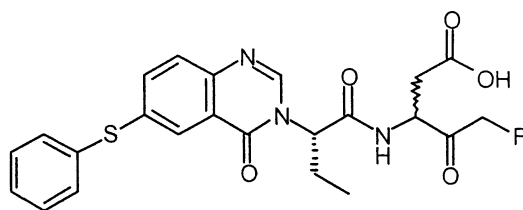
3-{(2S)-2-[6-(2,4-二氯-苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁醯基胺基}-5-氟基-4-酮基-戊酸



此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，製自2-[6-(2,4-二氯苯氧基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁酸(使用類似U、K-M及E中所述之方法，自2-硝基-5-(2,4-二氯苯氧基)苯甲酸甲酯合成)。獲得產物，為白色固體(TFA鹽)(96%，最後步驟)。  
 IR (固體) 1778.63, 1716.79, 1669.23, 1493.25, 1469.46, 1264.94, 1198.35, 1150.79, 1098.47 及 1055.66  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.60-1.05 (3H, m), 1.94-2.26 (2H, m), 2.26-2.95 (2H, m), 4.15-4.75 (2H, m), 4.76-5.95 (2H, m), 7.25-7.45 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.60-9.01 (1H, brm) ppm； $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (質子去偶合)  $\delta$  -226.72, -226.77, -230.41, -230.88, -232.65；MS ES (+) 524.34 (M+H).

### 實例 16

5-氟基-4-酮基-3-[(2S)-2-(4-酮基-6-苯基硫基-4H-喹啉-3-基)-丁醯基胺基]-戊酸



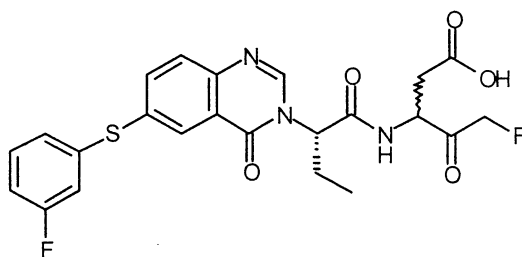
此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，製自(S)-2-(4-酮基-6-苯基硫基-4H-喹啉-3-基)-丁酸(使用類似T-U、K-M及E中所述之方法，自5-氯基-2-硝基苯甲酸甲酯與硫酚合成)。獲得產物，為白色固體(TFA鹽)(81%，最後步驟)。  
 IR (固體) 1791.61, 1720.53, 1668.40, 1602.06, 1545.20, 1474.12, 1194.53, 1142.41 及 1057.11  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.6-8.6 (1H,



m), 8.3 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.75-7.6 (2H, m), 7.45-7.35 (5H, m), 5.4-5.0 (2H, m), 4.6-4.15 (2H, m), 2.85-2.35 (2H, m), 2.2-1.95 (2H, m) 及 0.85-0.7 (3H, m) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  202.6, 202.5, 173.1, 172.0, 172.0, 169.9, 169.8, 160.0, 146.5, 136.1, 135.4, 133.6, 133.3, 130.3, 128.8, 128.7, 126.7, 126.6, 122.2, 122.2, 104.0, 85.3, 85.2, 83.5, 83.4, 58.3, 57.9, 57.4, 52.3, 52.2, 47.8, 34.6, 33.0, 24.4, 23.9, 23.8 及 10.6 ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) (質子去偶合)  $\delta$  -226.72, -226.78, -230.41, -231.92, -232.65 及 -232.68 ; MS ES (+) 472.27 (M+H).

### 實例 17

5-氟基-3-{(2S)-2[6-(3-氟苯基硫基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁鹽基胺基}-4-酮基-戊酸

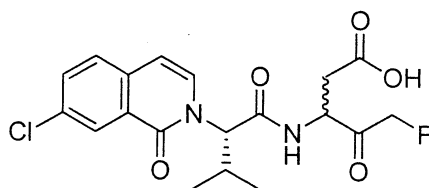


此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，製自 (S)-2[6-(3-氟苯基硫基)-4-酮基-4H-喹啉-3-基]-丁酸 (使用類似 T-U、K-M 及 E 中所述之方法，自 5-氟基-2-硝基苯甲酸甲酯與 3-氟基硫酚合成)。獲得產物，為白色固體 (TFA 鹽) (95%，最後步驟)。IR (固體) 1779.2, 1722.0, 1660.1, 1602.9, 1574.3, 1474.3, 1178.8 及 1059.7  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  0.80 (3H, m), 1.92-2.25 (2H, m), 2.41-2.92 (2H, m), 4.20-4.85 (1.5H, m), 5.01-5.50 (2.5H, m), 7.12-7.27 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.86 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.43 (1H, m), 8.65-9.02 (1H, brm) ppm ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) (質子

去偶合)  $\delta$  -111.83, -226.73, -226.79, -230.40, -230.91, -232.65, -232.67 ;  
MS ES (+) 490.35 (M+H).

### 實例 18

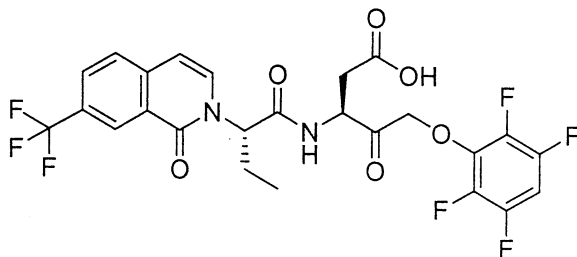
(S)-3-[2-(7-氯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-3-甲基丁鹽基胺基]-5-氯基-4-酮基-戊酸



其係使用類似方法 A-G (於方法 C 中使用 S-纈胺酸第三-丁酯) 中所述之程序製成。分離產物，為白色固體 (91%，最後步驟)。IR (固體) 1777.5, 1644.4, 1608.5, 1588.1, 1541.9, 1198.9, 1168.1, 1045.2, 830.2  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  0.70 (3H, m), 0.89-1.14 (3H, m), 2.31 (1H, m), 2.45-2.98 (2H, m), 4.05-4.75 (1.6H, m), 4.97-5.40 (2.4H, m), 6.70 (1H, m), 7.60-7.95 (3H, m), 8.18 (1H, m), 8.75-9.21 (1H, m) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -226.28, -226.71, -230.58, -230.64, -231.75, -232.32; MS ES (+) 411.36 (M+H).

### 實例 19

(S,S)-3-[2-(7-三氟甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸

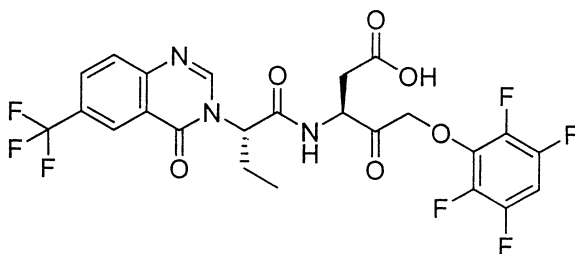


此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，使用

(S)-2-(7-三氟甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸(按方法A-E中所述製成,參閱實例2)與(3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(按方法N-P中所述製成)製成。分離產物,為白色固體(90%,最後步驟)。IR(固體) 1791.6, 1649.5, 1516.8, 1493.1, 1322.5  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  0.85 (3H, t), 1.90-2.20 (2H, 2 x m), 2.50-2.90 (2H, 2 x m), 4.70 (1H, m), 5.25 (2H, dd), 5.45 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.45 (1H, s), 9.00 (1H, d) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -56.60, -70.15, -136.38, -152.08.

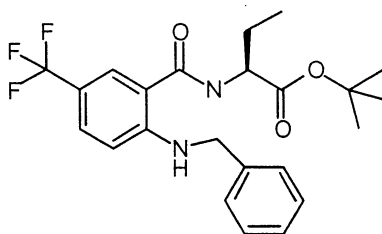
### 實例 20

(S,S)-3-[2-(7-三氟甲基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-丁鹽基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)戊酸



方法 V:

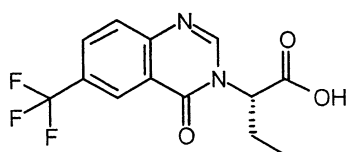
(S)-2-(2-苄胺基-5-三氟甲基-苯甲鹽胺基)-丁酸第三-丁酯



於(S)-2-(2-氯基-5-三氟甲基-苯甲鹽胺基)-丁酸第三-丁酯(以類似方法F中所述之程序,製自2-氯基5-三氟甲基苯甲酸與

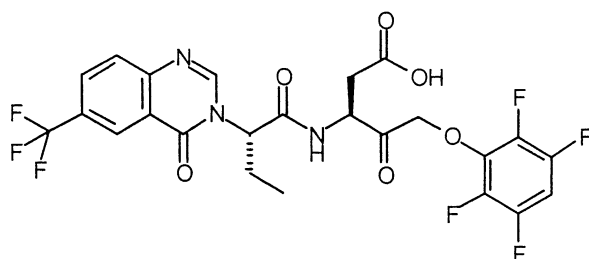
(S)-2-胺基丁酸第三丁酯)(3克)與苄胺(1.1毫升)在N-甲基四氫吡咯(40毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(1.6克)、銅(30毫克)及銅(I)溴化物(15毫克)。將混合物於160°C下加熱3小時，然後冷卻至室溫，並以飽和氯化銨溶液稀釋。以醋酸乙酯萃取混合物，並使有機溶液脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化，以15%醋酸乙酯/己烷溶離。獲得次標題產物，為白色固體(950毫克，27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t), 1.50 (9H, s), 2.86 (1H, m), 2.02 (1H, m), 4.50 (2H, d), 4.65 (1H, m), 6.69 (2H, m), 7.21-7.70 (7H, m), 8.42 (1H, m) ppm; MS ES (-) 435.32 (M-H).

(S)-2-(6-三氟甲基-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸



此化合物係使用類似方法P、M及E中所述之程序，製自(S)-2-(2-苄胺基-5-三氟甲基-苯甲醯胺基)-丁酸第三-丁酯。次標題化合物為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0.88 (3H, t), 2.22 (2H, m), 5.15 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s) ppm; MS ES (+) 301.15 (M+H).

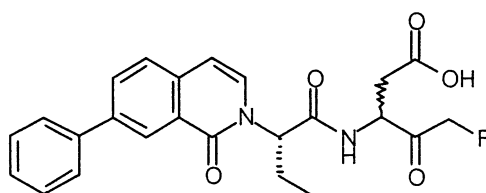
(S,S)-3-[2-(7-三氟甲基-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁醯基胺基]-4-酮基-5-(2,3,5,6-四氟基苯氧基)戊酸



此化合物係使用類似方法F、G及E中所述之程序，製自2-(6-三氟甲基-4-酮基-4H-喹啉-3-基)-丁酸與(3S)-3-胺基-4-羥基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸第三-丁酯(按方法N-P中所述製成)。獲得標題化合物，為白色固體(TFA鹽)(90%，最後步驟)。IR(固體) 1690, 1518, 1490, 1317, 1254, 1170, 1128  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0.8-0.9 (3H, m), 2.05-2.2 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 4.55-4.62 (2H, m), 5.20-5.35 (3H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.52 (1H, s), 9.04 (1H, d) ppm；MS ES (+) 578.2 (M+H).

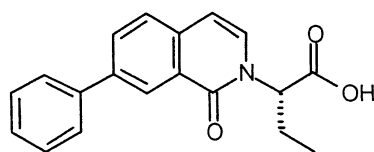
### 實例 21

(S)-3-[2-(7-苯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁鹽基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



方法 W：

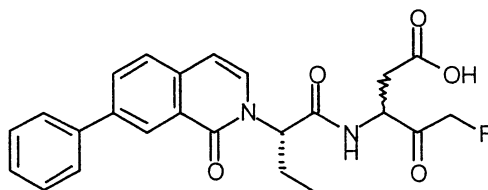
(S)-2-(7-苯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸



於(S)-2-(7-氟基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸(按方法A-E中所述製成)(200毫克)與苯基二羥基硼烷(276毫克)在THF(2毫升)中之溶液內，添加醋酸鈹(II)(1.7毫克)、2-(二-第三-丁基膦基)聯苯(4.5毫克)及氟化鉀(262毫克)。將所形成之混合物，於回流下加熱18小時，然後冷卻，並以1M HCl(5毫升)與醋酸

乙酯(15 毫升)稀釋。分離有機相，並以醋酸乙酯(2x15 毫升)萃取水溶液。使合併之有機物質乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。使殘留物經過矽膠充填柱純化，接著藉徑向展開層析法進一步純化，以醋酸乙酯中之1%醋酸溶離。這獲得次標題產物，為褐色固體(153 毫克，66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.00 (3H, t), 2.15 (1H, m), 2.40 (1H, m), 5.37 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.70 (1H, s) ppm.

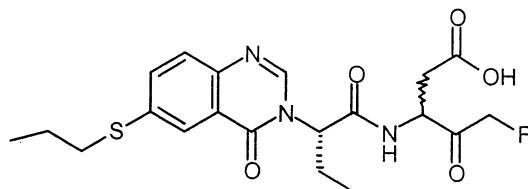
(S)-3-[2-(7-苯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯基胺基]-5-氟基-4-酮基-戊酸



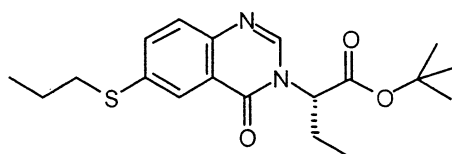
此化合物係使用類似方法 F、G 及 E 中所述之程序，製自 (S)-2-(7-苯基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)-丁酸。獲得標題化合物，為白色固體(58%，最後步驟)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8.95-8.5 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, m), 7.8-7.7 (2H, m), 7.65-7.35 (4H, m), 6.7-6.65 (1H, m), 5.6-5.0 (2.4H, m), 4.7-4.2 (1.6H, m), 2.9-2.3 (H, m), 2.15-1.85 (2H, m), 0.8-0.7 (3H, m) ppm ; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  202.8, 202.6, 173.2, 172.0, 170.6, 170.5, 161.7, 139.7, 138.7, 138.7, 136.1, 136.1, 131.0, 130.9, 130.8, 127.3, 125.8, 125.8, 125.7, 125.1, 105.1, 105.0, 104.8, 85.3, 85.2, 83.5, 83.4, 58.9, 58.5, 58.0, 52.3, 52.2, 47.6, 34.7, 34.6, 33.0, 32.9, 24.6, 24.1, 23.9 ; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (質子去偶合)  $\delta$  -226.68, -226.72, -230.50, -231.17, -232.60, -232.66 ; MS ES (+) 439.0 (M+H).

**實例 22**

5-氟基-4-酮基-3-[(2S)-2-(4-酮基-6-丙基硫基-4H-喹唑啉-3-基)-丁  
醯基氨基]-戊酸

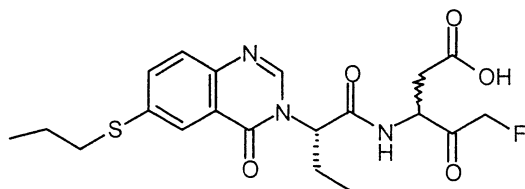


(S)-2-(4-酮基-6-丙基硫基-4H-喹唑啉-3-基)-丁酸第三-丁酯



此化合物係使用類似方法 T-U 與 K-M 中所述之程序，製自 5-  
氯基-2-硝基苯甲酸甲酯與丙烷硫醇。次標題化合物為固體  
。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.51 (9H, s), 1.75  
(2H, m), 2.01 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.03 (2H, m), 5.30 (1H, m), 7.60-7.70 (2H,  
m), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, s) ppm; MS ES (+) 363.29 (M+H).

5-氟基-4-酮基-3-[(2S)-2-(4-酮基-6-丙基硫基-4H-喹唑啉-3-基)-丁  
醯基氨基]-戊酸



此化合物係使用類似方法 F 中所述之程序，製自 (S)-2-(4-酮  
基-6-丙基硫基-4H-喹唑啉-3-基)-丁酸 (使用 TFA/DCM，自第三-  
丁酯合成)。使用過鈣酸四-正-丙基銨(VII) / N-甲基嗎福啉-N-  
氧化物(合成, 639 (1994)) 使所形成之醇氧化，並按方法 E 中所

述，使第三-丁酯去除保護。獲得標題化合物，為白色固體(90%，最後步驟)(TFA鹽)。IR(固體) 2963.9, 1786.2, 1739.4, 1666.8, 1195.2  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (3H, t), 1.08 (3H, t), 1.70-1.80 (2H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.72-2.92 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.03 (2H, t), 4.50-5.20 (3H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(質子去偶合)-76.23, -231.5；MS ES (+) 436.3 (M+H).

### 實例 23

#### 酶檢測

對半胱天冬酶抑制之檢測，係以螢光原受質被重組純化人類半胱天冬酶-1、-3、-7或-8之分裂為基礎。檢測基本上係按照由 Garcia-Calvo 等人, *J. Biol. Chem.* **273**, 32608-32613 (1998)) 所報告之相同方式，使用對各酶專一之受質進行。對半胱天冬酶-1之受質為乙醯基-Tyr-Val-Ala-Asp-胺基-4-甲基香豆素，而半胱天冬酶-3、-7及-8之受質為乙醯基-Asp-Glu-Val-Asp-胺基-4-甲基香豆素，兩者均如 Garcia-Calvo 等人 (*J. Biol. Chem.* **273** (1998), 32608-32613) 中所揭示者。

於特定抑制劑濃度下，酶失活之發現速率  $k_{\text{obs}}$ ，係藉由數據之直接吻合至由 Thornberry 等人, *Biochemistry*, **33**, 3943-3939 (1994) 所導出之方程式中，使用非線性最小平方分析電腦程式 (PRISM 2.0；GraphPad 軟體) 計算而得。為獲得第二級速率常數  $K_{\text{inact}}$ ，將  $K_{\text{obs}}$  值對其個別抑制劑濃度作圖，接著藉由電腦化線性回歸，計算  $k_{\text{inact}}$  值。

表 2 顯示半胱天冬酶-1、-3及-8活性，當藉上述方法測定



時，關於所選定之本發明化合物之抑制作用。具有  $k_{\text{inact}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}) > 500000$  之化合物係列示為 "A"。具有  $k_{\text{inact}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$  介於 100000 與 500000 間之化合物，係列示為 "B"。具有  $k_{\text{inact}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}) < 100000$  之化合物，係列示為 "C"。

表 2. 半胱天冬酶 -1、-3 及 -8 之抑制

| 化合物編號 | $K_{\text{inact}}$ |          |          |
|-------|--------------------|----------|----------|
|       | 半胱天冬酶 -1           | 半胱天冬酶 -3 | 半胱天冬酶 -8 |
| 1     | A                  | A        | B        |
| 2     | A                  | A        | A        |
| 3     | B                  | B        | C        |
| 4     | B                  | B        | C        |
| 5     | A                  | A        | B        |
| 6     | B                  | A        | C        |
| 7     | C                  | B        | C        |
| 8     | B                  | B        | C        |
| 9     | B                  | B        | C        |
| 10    | A                  | A        | C        |
| 11    | A                  | A        | C        |
| 12    | A                  | A        | A        |
| 13    | B                  | B        | A        |
| 14    | A                  | A        | B        |
| 15    | B                  | B        | A        |
| 16    | A                  | A        | A        |
| 17    | A                  | A        | A        |
| 18    | B                  | B        | C        |
| 19    | A                  | A        | C        |
| 20    | A                  | A        | C        |
| 21    | A                  | A        | A        |
| 22    | A                  | A        | A        |

實例 24IL-1 $\beta$  自全血液分泌之抑制

人類血液係剛自健康供應者抽出，並在 PBS 中以 1：2 稀釋。於 500 微升經稀釋血液中，添加 RPMI 培養基中之 50 毫升預稀釋待測化合物與 10 毫升 LPS (5 毫微克 / 毫升，於板上之最後濃度)(LPS, 血清型 0111：B4, Sigma, L3012)。刺激 18 小時後，收集上層清液，並使用適當 ELISA 套件 (R&D 系統) 檢測 IL-1 $\beta$  含量。

下表 3 顯示 IL-1 $\beta$  自人類全血液之分泌，當藉上述方法測定時，關於所選定之本發明化合物之抑制作用。具有 IC<sub>50</sub>>10  $\mu$ M 之化合物係列示為 "A"。具有 IC<sub>50</sub> 介於 1  $\mu$ M 與 10  $\mu$ M 間之化合物，係列示為 "B"。具有 IC<sub>50</sub><1  $\mu$ M 之化合物，係列示為 "C"。

表 3. IL-1 $\beta$  分泌之抑制

| 化合物編號 | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M ) |
|-------|------------------------------|
| 1     | C                            |
| 2     | C                            |
| 3     | B                            |
| 4     | B                            |
| 5     | B                            |
| 6     | B                            |
| 7     | A                            |
| 8     | B                            |
| 9     | A                            |
| 10    | B                            |
| 11    | A                            |
| 12    | B                            |

| 化合物編號 | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------|-----------------------|
| 13    | B                     |
| 14    | C                     |
| 15    | B                     |
| 16    | B                     |
| 17    | B                     |
| 18    | B                     |
| 19    | B                     |
| 20    | A                     |
| 21    | B                     |
| 22    | C                     |

### 實例 25

#### 大白鼠皮質神經元之缺氧所引致之細胞凋零

藉由 Rogers 等人, *Brain Res. Bulletin*, **44**: 131 (1998) 程序之修正方法，使皮質神經元自 Wistar 大白鼠胎兒 (E17) 解離。簡言之，係將大腦皮質以無菌方式自 15-20 隻 Wistar 大白鼠胎兒分離。經由將大腦皮質剝碎，並將其與木瓜蛋白酶一起煮解，製備細胞懸浮液。將細胞以卵類黏蛋白酶抑制劑與 DNaseI 洗滌，並覆蓋於經聚 D 離胺酸塗覆之板上，在含有 10% 熱失活牛胎兒血清、L-麩醯胺、青黴素及鏈黴素之高葡萄糖 DMEM 中。神經元之產量為每胎兒 10x7，當藉錐藍排除進行評估時，其係為 80-90% 可用。

於缺氧實驗之前，使神經元在完全培養基中，於 37°C 下，在正常大氣中，培養 48 小時。為形成缺氧，將正常細胞培養基以氧耗乏之不含血清培養基置換。使細胞在 95% N<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> 大氣下，培養不同時間。使化合物，在 100mM 下，溶於 DMSO

中，然後在培養基中稀釋，並從時間=0起，添加至培養物中。細胞凋零之程度係使用細胞死亡偵測 ELISA 套件 (Roche) 度量，其係偵測 DNA 碎裂。板係在 405 毫微米下讀取。對照組包括在需氧條件中，於含血清之培養基(+血清)中培養之細胞，與在需氧條件中，於剝奪血清之培養基(-血清)中培養之細胞。

表 4 顯示大白鼠皮質神經元之缺氧所引致細胞凋零中，本發明所選定化合物之活性之結果。具有  $IC_{50} > 0.5 \mu M$  之化合物係列示為 "A"。具有  $IC_{50}$  介於  $0.1 \mu M$  與  $0.5 \mu M$  間之化合物，係列示為 "B"。具有  $IC_{50} < 0.1 \mu M$  之化合物，係列示為 "C"。

表 4. 在缺氧所引致細胞凋零檢測中之活性

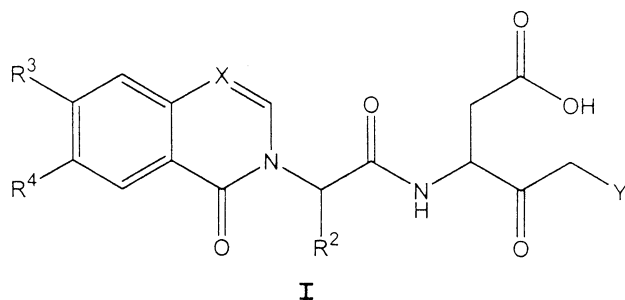
| 化合物編號 | $IC_{50} (\mu M)$ |
|-------|-------------------|
| 1     | B                 |
| 2     | A                 |
| 3     | B                 |
| 4     | A                 |
| 5     | B                 |
| 6     | B                 |
| 7     | A                 |
| 8     | B                 |
| 9     | B                 |
| 10    | C                 |
| 11    | B                 |
| 12    | A                 |
| 13    | B                 |
| 14    | A                 |
| 15    | B                 |
| 16    | B                 |

| 化 合 物 編 號 | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|-----------|-----------------------------|
| 17        | B                           |
| 18        | B                           |
| 19        | C                           |
| 20        | B                           |
| 21        | B                           |
| 22        | A                           |

雖然吾人已描述本發明之許多具體實施例，但顯而易見的是，吾人之基本實例可以改變，以提供利用本發明化合物與方法之其他具體實施例。因此，應明瞭的是，本發明之範圍係欲被隨文所附之申請專利範圍界定，而非被已藉由上文實例所代表之特殊具體實施例所界定。

## 伍、中文發明摘要：

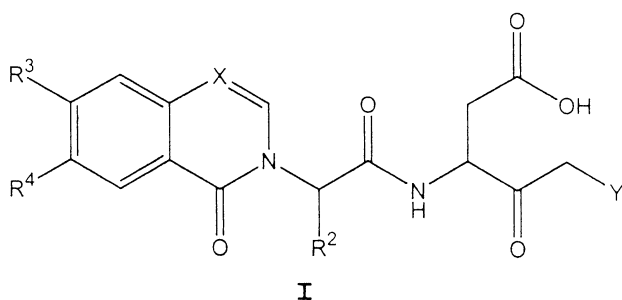
本發明係關於式I化合物：



其可作為半胱天冬酶之抑制劑使用。本發明亦提供包含該化合物之藥學上可接受之組合物，製備該化合物之方法，及使用該化合物與組合物以治療各種疾病、症狀或病症之方法。

## 陸、英文發明摘要：

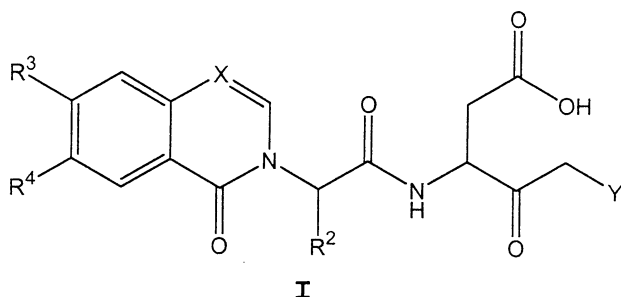
The present invention relates to compounds of formula I:



useful as inhibitors of caspases. The present invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds, processes for preparing the compounds, and methods of using the compounds and compositions in the treatment of various diseases, conditions, or disorders.

## 拾、申請專利範圍：

### 1. 一種式 I 化合物：



X 為 CH 或 N；

Y 為鹵基、三氟苯氧基或四氟基苯氧基；

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基；

R<sup>3</sup> 為氫、鹵基、OCF<sub>3</sub>、CN 或 CF<sub>3</sub>；及

R<sup>4</sup> 為氫、鹵基、OCF<sub>3</sub>、SR、CN、CF<sub>3</sub>、Ar 或 T-Ar；

其中：

T 為 O 或 S；

R 為 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OMe、OCF<sub>3</sub> 及 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；且

R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 各獨立為 H 或 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基，或 R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及 N(C<sub>1-6</sub>-直鏈或分枝狀烷基)；

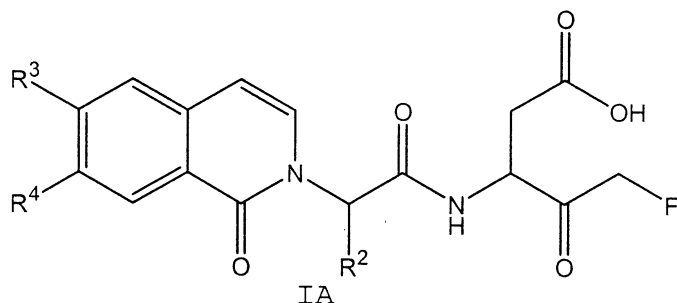
其條件是，當 Y 為鹵基時，則 R<sup>3</sup> 與 R<sup>4</sup> 不同時為氫。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R<sup>2</sup> 為乙基、正丙基或異丙基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Y 為 F、三氟

苯氧基或四氟基苯氧基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有式IA：



其中：

$R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；且

$R^3$  與  $R^4$  各獨立為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $CF_3$  或  $Ar$ ，其條件是  $R^3$  與  $R^4$  不同時為氫。

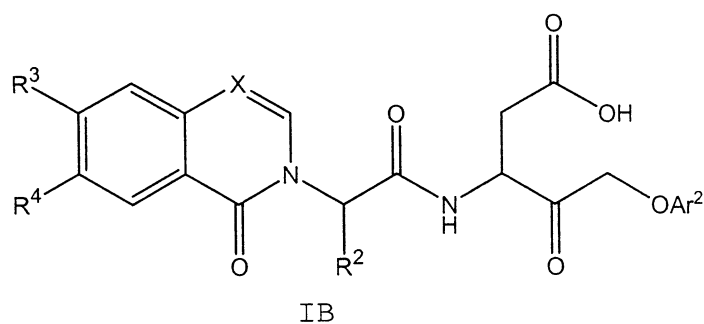
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中  $R^2$  為乙基。

6. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中  $R^3$  為氫。

7. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中  $R^3$  為  $H$ ，且  $R^4$  為  $F$ 、 $Cl$ 、 $CN$ 、 $Ar$  或  $CF_3$ 。

8. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中  $R^4$  為  $Cl$  或  $CF_3$ 。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有式IB：



其中：

$X$  為  $CH$  或  $N$ ；



$R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；

$R^3$  與  $R^4$  各獨立為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；及

$Ar^2$  為三氟苯基或四氟苯基。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中  $Ar^2$  為 2,3,5,6-四氟苯基。

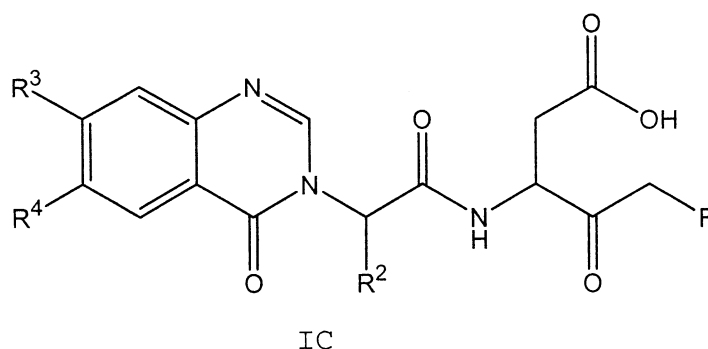
11. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之化合物，其中  $R^2$  為乙基。

12. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之化合物，其中 X 為 CH。

13. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之化合物，其中  $R^3$  為 H，且  $R^4$  為 F、Cl 或  $CF_3$ 。

14. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之化合物，其中  $R^4$  為 Cl 或  $CF_3$ 。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IC：



其中：

$R^2$  為乙基、正-丙基或異丙基；

$R^3$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；

$R^4$  為鹵基、 $OCF_3$ 、CN、 $CF_3$ 、SR 或 T-Ar；

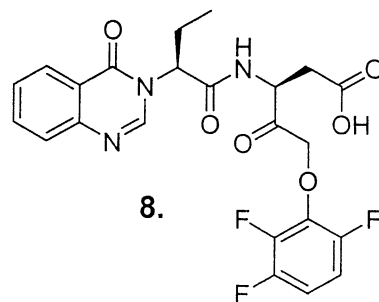
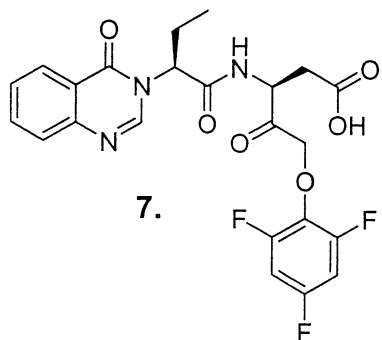
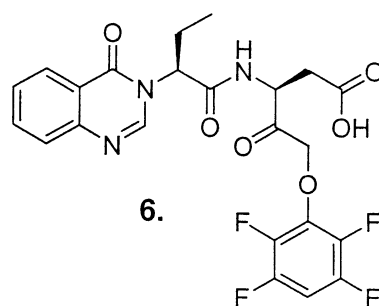
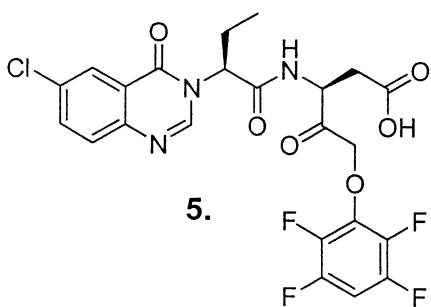
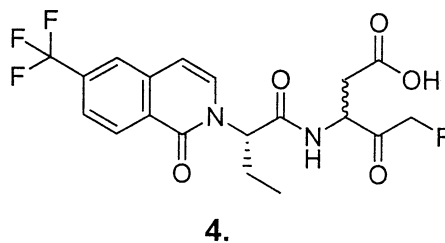
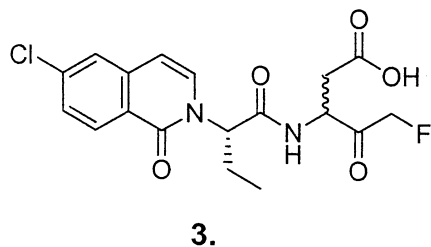
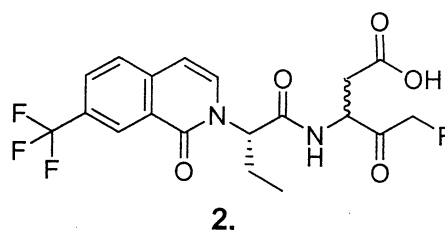
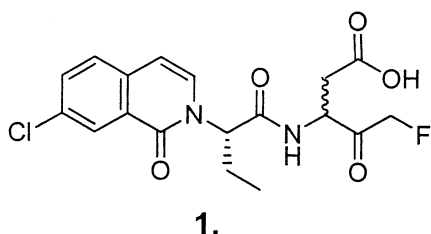
T 為 O 或 S；

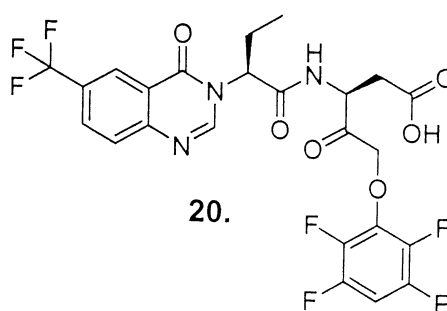
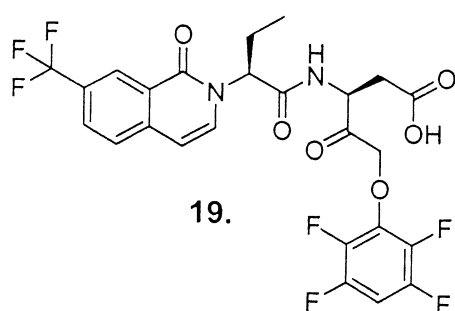
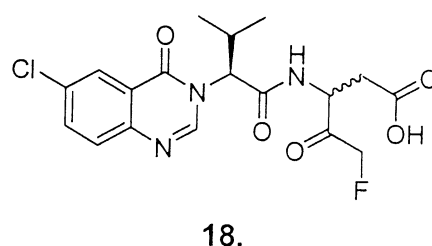
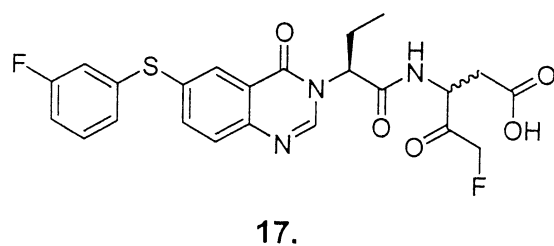
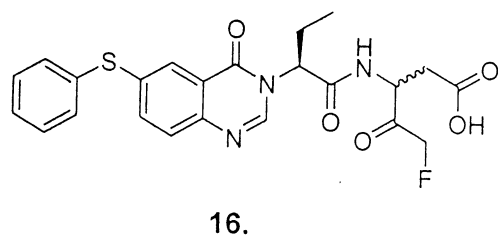
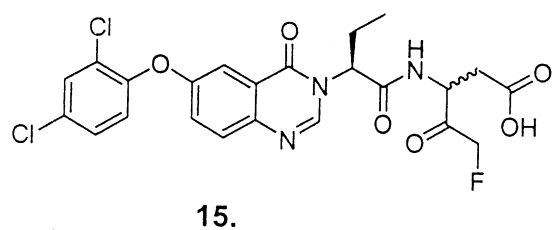
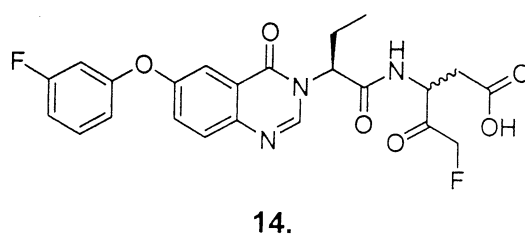
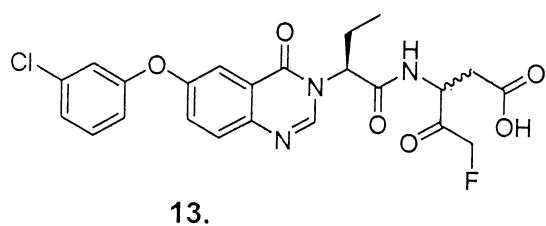
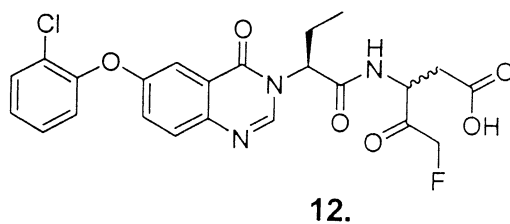
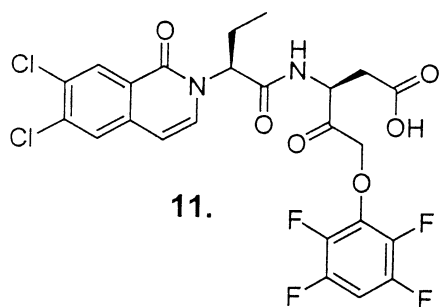
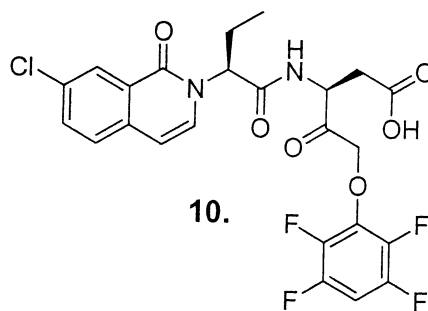
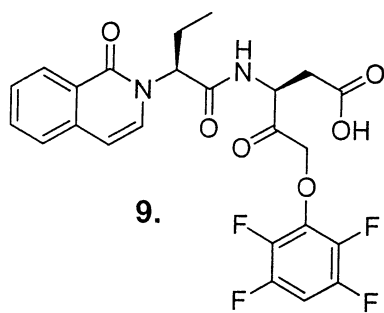
R 為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、CN、OMe、 $OCF_3$  及  $NR^5R^6$ ；及

$R^5$ 與 $R^6$ 各獨立為H或 $C_{1-6}$ 直鏈或分枝狀烷基，或 $R^5$ 與 $R^6$ 一起採用，形成5-7員環，視情況含有至高3個雜原子，選自O、S、NH及N( $C_{1-6}$ -直鏈或分枝狀烷基)。

16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其中 $R^2$ 為乙基。
17. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其中 $R^3$ 為氫。
18. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其中T為O。
19. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其中 $R^4$ 為T-Ar。
20. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：







b) 藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

86389

病、阿耳滋海默氏疾病、巴金森氏病、亨丁頓氏疾病、Kennedy 氏疾病、Prion 疾病、大腦絕血、癲癇、心肌絕血、急性與慢性心臟疾病、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、冠狀動脈分流移植、脊柱肌肉萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV 相關之腦炎、老化、禿髮、由於中風所致之神經病傷害、潰瘍性結腸炎、外傷性腦部傷害、脊髓損傷、肝炎-B、肝炎-C、肝炎-G、黃熱病、革登熱或日本腦炎、各種形式之肝病、腎病、多囊腎臟疾病、與幽門螺旋桿菌有關聯之胃與十二指腸潰瘍疾病、HIV 感染、結核病、腦膜炎、器官衰竭，治療與冠狀動脈分流移植物有關聯之併發症，及治療各種癌症形式之免疫療法。

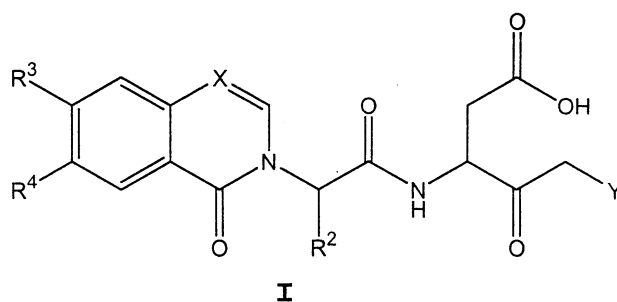
23. 根據申請專利範圍第 22 項之醫藥組合物，其中疾病係為細胞凋零所媒介疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、破壞性骨頭病症、增生病症、傳染病、變性疾病、與細胞死亡有關聯之疾病、過量飲食醇攝入疾病、病毒所媒介疾病、炎性腹膜炎、骨關節炎、絲球體性腎炎、風濕性關節炎、糖尿病、自身免疫溶血性貧血、自身免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活性肝炎、傷痕、移植物對宿主疾病、器官移植排斥、燒傷後之器官細胞凋零、骨質疏鬆症、白血病及相關病症、脊髓發育不良徵候簇、轉移性黑色素瘤、出血性休克、敗血病、敗血性休克、灼傷、志賀桿菌病、阿耳滋海默氏疾病、巴金森氏病、亨丁頓氏疾病、Kennedy 氏疾病、Prion 疾病、

- 大腦絕血、癲癇、心肌絕血、急性與慢性心臟疾病、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、冠狀動脈分流移植、脊柱肌肉萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、HIV相關之腦炎、老化、禿髮、由於中風所致之神經病傷害、外傷性腦部傷害、脊髓損傷、肝炎-B、肝炎-C、肝炎-G、各種形式之肝病、腎病、多囊腎臟疾病、與幽門螺旋桿菌有關聯之胃與十二指腸潰瘍疾病、HIV感染、結核病、腦膜炎，治療與冠狀動脈分流移植物有關聯之併發症，及治療各種癌症形式之免疫療法。
24. 根據申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其中該疾病係為與冠狀動脈分流移植物有關聯之併發症。
25. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其可在病患中用以抑制半胱天冬酶所媒介之功能。
26. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其可在病患中用以降低IGIF或IFN- $\gamma$ 生產。
27. 一種用於保存細胞之組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之化合物，或其藥學上可接受之衍生物。
28. 根據申請專利範圍第27項之組合物，其中該細胞係在：
- a) 欲供移植之器官中；或
  - b) 血液產物中。
29. 一種用於治療癌症之免疫治療組合物，其一種成份係包含根據申請專利範圍第1或2項之化合物。
30. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其中組合物包含另一種治療劑。

31. 根據申請專利範圍第 27 項之組合物，其中組合物包含另一種治療劑。

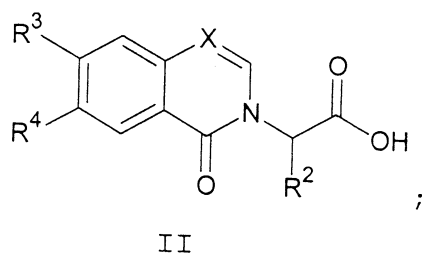
32. 根據申請專利範圍第 29 項之免疫治療組合物，其中組合物包含另一種治療劑。

33. 一種製備式 I 化合物之方法

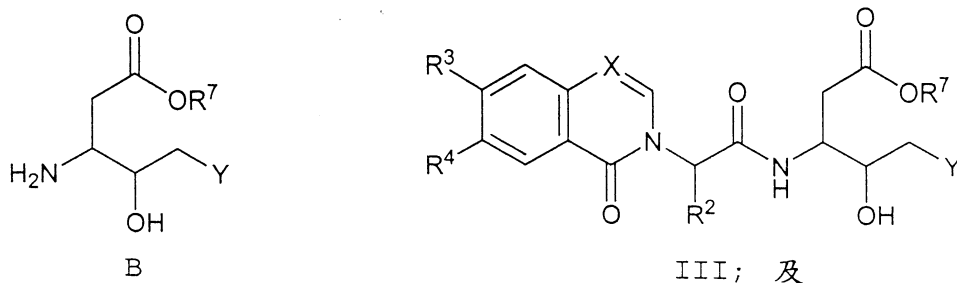


該方法包括：

使式 II 酸或酸衍生物，



與式 B 胺基醇反應，以提供式 III 化合物，



使中間物 III 轉化成化合物 I，其中；

X 為 CH 或 N；

Y 為鹵基、三氟苯氧基或四氟基苯氧基；

$R^2$  為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

$R^3$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；及

$R^4$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、SR、CN、 $CF_3$ 、Ar 或 T-Ar；

其中：

T 為 O 或 S；

R 為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

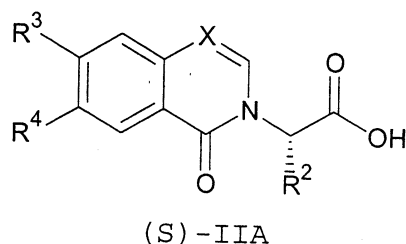
Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、CN、OMe、 $OCF_3$  及  $NR^5R^6$ ；

$R^5$  與  $R^6$  各獨立為 H 或  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基，或  $R^5$  與  $R^6$  一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及  $N(C_{1-6}\text{-直鏈或分枝狀烷基})$ ；及

$R^7$  為適當保護基；

其條件是，當 Y 為鹵基時，則  $R^3$  與  $R^4$  不同時為氫。

#### 34. 一種式 IIA 化合物：



其中；

X 為 CH 或 N；

$R^2$  為  $C_{1-6}$  直鏈或分枝狀烷基；

$R^3$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、CN 或  $CF_3$ ；及

$R^4$  為氫、鹵基、 $OCF_3$ 、SR、CN、 $CF_3$ 、Ar 或 T-Ar；

其中：



T 為 O 或 S；

R 為 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基；

Ar 為視情況被 1-3 個基團取代之苯環，取代基選自鹵基、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OMe、OCF<sub>3</sub> 及 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；及

R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 各獨立為 H 或 C<sub>1-6</sub> 直鏈或分枝狀烷基，或 R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 一起採用，形成 5-7 員環，視情況含有至高 3 個雜原子，選自 O、S、NH 及 N(C<sub>1-6</sub>-直鏈或分枝狀烷基)。

35. 根據申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R<sup>2</sup> 為乙基或異丙基。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**