



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201121964 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：099131555

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/17

日本

2009-215093

2010/04/28

日本

2010-103546

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：天田英明 AMADA, HIDEAKI (JP)；松田大輔 MATSUDA, DAISUKE (JP)；坊野

綾子 BOHNO, AYAKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 90 頁

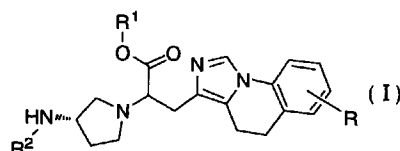
(54)名稱

具有 T A F I a 抑制活性的化合物

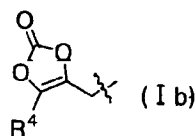
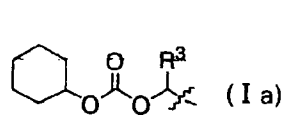
COMPOUNDS HAVING TAFIA INHIBITORY ACTIVITY

(57)摘要

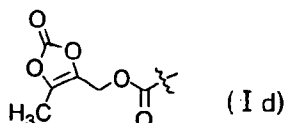
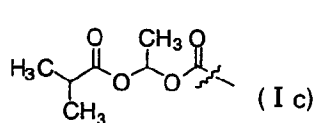
本發明提供具有出色的 TAFIa 抑制活性的化合物。該化合物為以下式(I)所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基；R¹ 為氫原子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：



其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基；且 R² 為氫原子或具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201121964 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：099131555

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/17

日本

2009-215093

2010/04/28

日本

2010-103546

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：天田英明 AMADA, HIDEAKI (JP)；松田大輔 MATSUDA, DAISUKE (JP)；坊野

綾子 BOHNO, AYAKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 90 頁

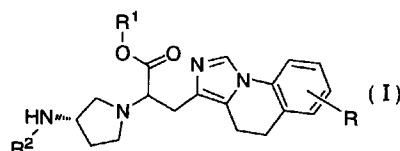
(54)名稱

具有 T A F I a 抑制活性的化合物

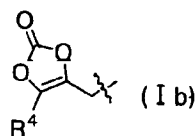
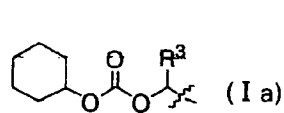
COMPOUNDS HAVING TAFIA INHIBITORY ACTIVITY

(57)摘要

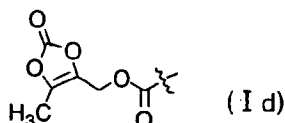
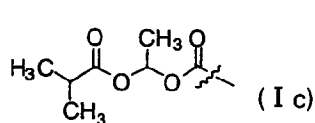
本發明提供具有出色的 TAFIa 抑制活性的化合物。該化合物為以下式(I)所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基；R¹ 為氫原子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：



其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基；且 R² 為氫原子或具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 TAFIa(被凝血酶激活的凝血酶可激活血纖維蛋白溶解作用抑制劑)抑制活性的化合物。

【先前技術】

凝血酶可激活血纖維蛋白溶解作用抑制劑(TAFI)為一種羧肽酶，其被凝血酶和凝血酶調節素(thrombomodulin)激活以將血纖維蛋白的 α 鏈的C末端的離胺酸裂解。在血纖維蛋白凝塊上，組織血纖維蛋白溶酶原活化因子(tissue plasminogen activator, t-PA)和血纖維蛋白溶酶原結合血纖維蛋白的 α 鏈的C末端的離胺酸，因此血纖維蛋白溶酶被有效率地產生，且最後血纖維蛋白溶解作用被促成。另一方面，透過血纖維蛋白凝塊的C末端的離胺酸裂解，TAFIa使t-PA和血纖維蛋白溶酶原對血纖維蛋白凝塊的親和力降低及使血纖維蛋白溶解活性降低。因此TAFIa抑制劑(有效率地提高血纖維蛋白凝塊的溶解但不直接地抑制凝血因子)被期待能對具有比慣用之抗凝血劑和血栓溶解劑較高的血塊專一性的抗血栓形成劑或血纖維蛋白溶解促進劑的發現有所貢獻。因此TAFIa抑制劑被期待為展現較低的出血風險和以較高的安全性為特色的抗血栓形成劑。

迄今為止幾種化合物業已被報告為TAFIa抑制劑，其包含硫醇衍生物、磷酸衍生物、咪唑衍生物、和尿素衍生

物，以上全部在酶的活性中心(見 PTL 1-14 和 NPL 1-8)和鋅螯合。然而對於和本發明之化合物有關的以二氫咪唑并喹啉衍生物為典型的三環化合物一無所知。除此之外已知的 TAFIa 抑制劑被認為不具有足夠的活性，因而渴望發展出具有以 TAFIa 抑制作用為基礎的治療效果因此作為藥劑可令人滿意的化合物。

引證名單

專利文獻

PTL 1: Pamphlet of International Publication WO2000/066557
PTL 2: Pamphlet of International Publication WO2000/066550
PTL 3: Pamphlet of International Publication WO2001/019836
PTL 4: Pamphlet of International Publication WO2002/014285
PTL 5: Pamphlet of International Publication WO2003/106420
PTL 6: Pamphlet of International Publication WO2003/027128
PTL 7: Pamphlet of International Publication WO2003/013526
PTL 8: Pamphlet of International Publication WO2003/061652
PTL 9: Pamphlet of International Publication WO2003/061653
PTL 10: Pamphlet of International Publication WO2003/080631
PTL 11: Pamphlet of International Publication WO2005/105781
PTL 12: Pamphlet of International Publication WO2007/045339
PTL 13: Pamphlet of International Publication WO2008/067909
PTL 14: Pamphlet of International Publication WO2009/146802

非專利文獻

NPL 1: J. Med. Chem., Vol. 46, No. 25, pp. 5294-5297, 2003
NPL 2: Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 12, No. 5, pp. 1151-1175, 2004
NPL 3: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 14, No. 9, pp. 2141-2145, 2004
NPL 4: J. Pharmacol., Exp., Ther., Vol. 309, No. 2, pp. 607-615, 2004
NPL 5: J. Med. Chem., Vol. 50, No. 24, pp. 6095-6103, 2007

NPL 6: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 17, No. 5, pp. 1349-1354, 2007

NPL 7: Current Opinion in Drug & Development, Vol. 11, No. 4, pp. 480-486, 2008

NPL 8: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 20, No. 1, pp. 92-96, 2010

【發明內容】

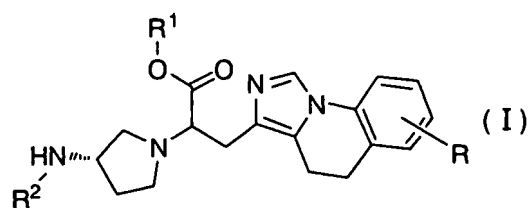
技術問題

本發明之一目標係提供具有出色的 TAF1a 抑制活性的化合物。

技術問題之解決

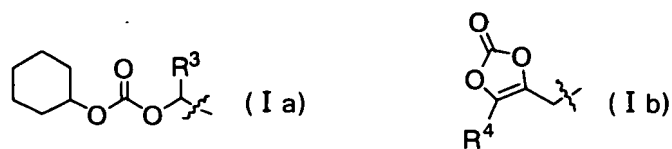
本發明者以達到指定的目標為目的進行透徹的研究，並且發現以下式(I)所示之化合物具有出色的 TAF1a 抑制活性。以式(I)所示之化合物中有一些是其他的式(I)之化合物的前藥。在實施例章節中，2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸衍生物被選擇作為示範的前藥且經受動物試驗，這類型的前藥被發現提高母化合物的活體內暴露濃度。以這個發現為基礎本發明業已被達成。

簡單地說本發明提供一種以下式(I)所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基；

R¹ 為氫原子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：

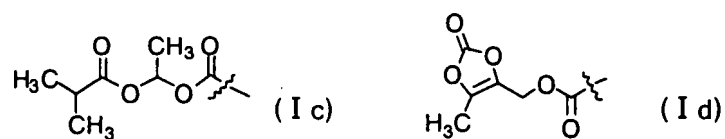


其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基；

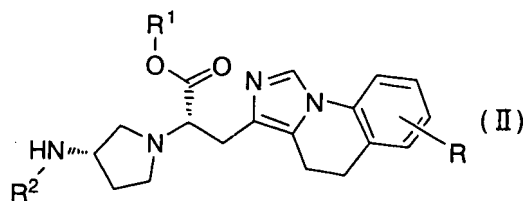
R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基；且

R² 為氫原子或具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基

：



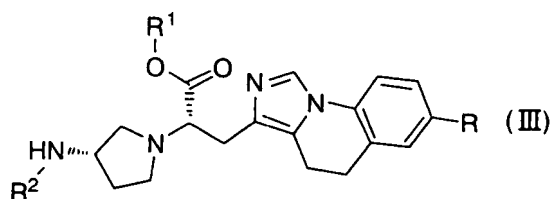
在本發明的另一體系中，式(I)之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式(II)所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 、 R^1 和 R^2 係如前面式 (I) 中所定義者。

在式 (II) 中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

在本發明的另一體系中，式 (II) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (III) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：

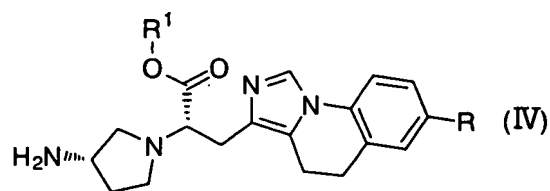


其中 R 、 R^1 和 R^2 係如前面式 (II) 中所定義者。

在式 (III) 中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

除此之外，在式 (III) 中的二氫咪唑并喹啉環上的 R 的取代位置為 7 位置。

在本發明的另一體系中，式 (III) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (IV) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：

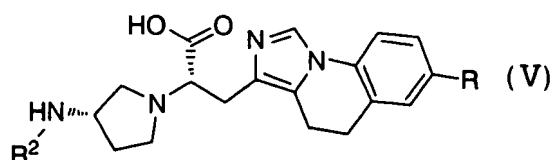


其中 R 和 R¹ 係如前面式 (III) 中所定義者。

在式 (IV) 中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

除此之外，在式 (IV) 中的二氫咪唑并喹啉環上的 R 的取代位置為 7 位置。

在本發明的另一體系中，式 (III) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (V) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：

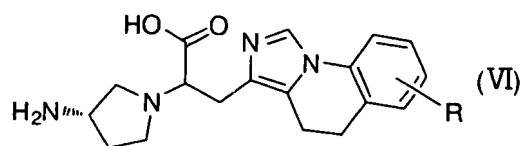


其中 R 和 R² 係如前面式 (III) 中所定義者。

在式 (V) 中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

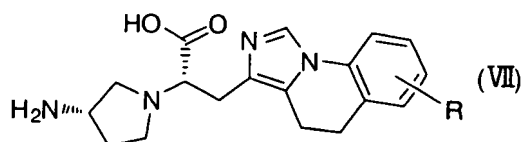
除此之外，在式 (V) 中的二氫咪唑并喹啉環上的 R 的取代位置為 7 位置。

在本發明的另一體系中，式 (I) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (VI) 所示之化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 係如前面式 (I) 中所定義者。

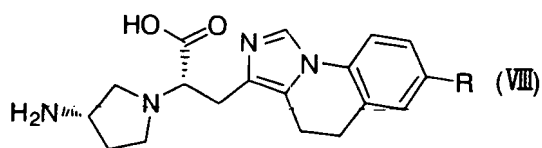
在本發明的另一體系中，式 (VI) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (VII) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 係如前面式 (VI) 中所定義者。

在式 (VII) 中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

在本發明的另一體系中，式 (VII) 之二氫咪唑并喹啉化合物或其鹽為一種以下式 (VIII) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 係如前面式 (VII) 中所定義者。

在式(VIII)中的 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸的 2 位置之不對稱碳原子的立體組態是 S 組態。

除此之外，在式(VIII)中的二氫咪唑并喹啉環上的 R 的取代位置為 7 位置。

發明之功效

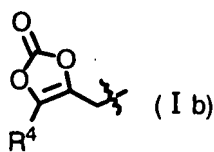
根據本發明可以提供具有出色的 TAFIa 抑制活性的化合物。

【實施方式】

本發明提供具有出色的 TAFIa 抑制活性的式(I)至(VIII)之化合物或其藥學上可接受的鹽。

在式(I)，(II)，(VI)和(VII)中，R 取代位置並無限制，但較佳係位於二氫咪唑并喹啉環上的 7 位置。

在式(IV)中，R 較佳地為氫原子或甲基；R¹ 較佳地為氫原子或具有以下式 Ib 所示結構的取代基(其中 R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基)，更佳地為氫原子或具有以下式 Ib 所示結構的取代基(其中 R⁴ 為異丁基、三級丁基、環己基、或苯甲基)。



在後面的頁中本發明之化合物被較詳細地描述。

“C₁₋₆ 烷基”指的是具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、和異己基。

“C₁₋₁₀ 烷基”指的是具有 1 至 10 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、正辛基、正壬基、和正癸基。

“C₃₋₈ 環烷基”指的是具有 3 至 8 個碳原子的環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基。

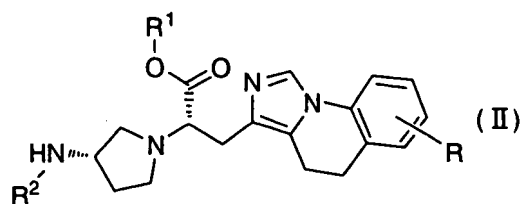
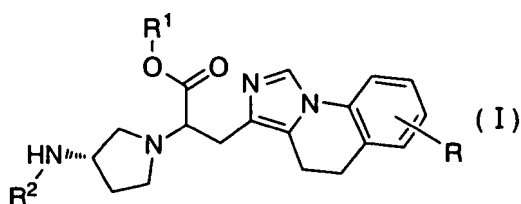
本發明之化合物為具有二氫咪唑并喹啉環的三環化合物或其藥學上可接受的鹽(視情況而定任一種類在後文中被稱為“本發明之化合物”)。

藥學上可接受的鹽之實例包括：酸加成鹽例如磺酸鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、和硝酸鹽)；磺酸鹽(例如甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、和三氟甲磺酸鹽)；有機酸鹽(例如草酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、醋酸鹽、苯甲酸鹽、苯乙醇酸鹽、抗壞血酸鹽、乳酸鹽、葡萄糖酸鹽、和羥基丁二酸鹽)；胺基酸鹽(例如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、和天冬胺酸鹽)；無機鹽(例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、和鎂鹽)；以

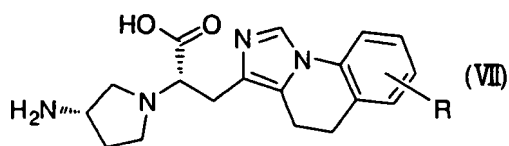
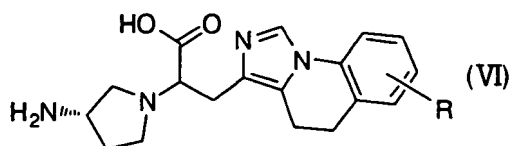
及與有機鹼所形成的鹽(例如銨鹽、三乙胺鹽、二異丙胺鹽、和環己胺鹽)。這些鹽類可能是水合物鹽類。

本發明之化合物中有一些是前藥。具體地說，式(I)或(II)之化合物中 R^1 或 R^2 任一者或 R^1 和 R^2 二者是氫原子以外的基團者在活體內經受酶催化水解或化學水解使得胺基和羧基被脫保護形成 R^1 和 R^2 皆是氫原子且對 TAFIa 具有強抑制活性的化合物。

舉例來說，式(I)或(II)之化合物中 R^1 或 R^2 任一者或 R^1 和 R^2 二者是氫原子以外的基團者



被轉變成具有以下式(VI)或(VII)所示結構的 2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸衍生物(其中 R 係如式(I)或(II)中所定義者且該衍生物對 TAFIa 具有強抑制活性)：



因此作為前藥的前面所描述之酯衍生物和胺甲酸酯衍生物是非常有用的化合物。

有時本發明之化合物具有不對稱中心，而在此情況下它們以各種的旋光異構物的形式或以各種的組態存在。因此本發明之化合物可能以具有 R 組態和 S 組態的各別的旋光性物質的形式存在；或者本發明之化合物可能以外消旋混合物或 RS 混合物的形式存在。在具有二或多個不對稱中心的化合物的情形下，由於每個不對稱中心的旋光異構現象之故非鏡像異構物亦可以存在。本發明之化合物包括含有依所要比例的全部形式之化合物。舉例來說，非鏡像異構物可以藉技藝中眾所周知的方法(例如分級結晶)分離，旋光性物質可以藉有機化學中眾所周知的技術得到。本發明之化合物可能含有例如順式異構物和反式異構物。本發明之化合物包括前述異構物以及含有所希望比例異構物之化合物。

本發明之化合物具有 TAFIa 抑制活性且可作為牽涉 TAFIa 的疾病的治療藥或預防藥，該牽涉 TAFIa 的疾病如：深層靜脈栓塞、散播性血管內凝血症候群、肺栓塞、心原性腦梗塞、缺血性心臟病、敗血症、肺纖維化、呼吸窘迫症候群、腦中風、阻塞性腎功能異常、貝賽特氏病、口腔癌、肥胖症、組織衰退、子癇前期、視網膜靜脈阻塞、炎性腸病、關節炎、腦膜炎球菌血症、和腎移植併發症。本發明之化合物可以被單獨投服或被連同藥理學上或藥學上可接受的載體或稀釋劑一起投服。如果本發明之化合物被典型地作為 TAFIa 抑制劑，則本發明之化合物可以被口服或非經腸投服。視需要，本發明之化合物可以含有其作

為活性成分的配方形式被口服或非經腸投服。非經腸投服之實例是經由注射來靜脈內投服。

既然本發明之化合物具有 TAFIa 抑制活性，被懷疑栓塞病(例如深層靜脈栓塞(由風險因子包括外科手術例如人工關節替換引起)、肺栓塞、心原性腦梗塞、和缺血性心臟病)發展的患者，或前述疾病的徵兆已經被確認的患者可經由投服本發明之化合物作為抗血栓形成劑或血纖維蛋白溶解促進劑來預防或治療前述疾病。

除此之外，本發明之化合物能夠使組織血纖維蛋白溶酶原活化因子(t-PA)的作用成為可能，且可以和組織血纖維蛋白溶酶原活化因子製劑合併使用，或本發明之化合物可以被配製成組合藥，其中本發明之化合物用作 t-PA 的助劑。

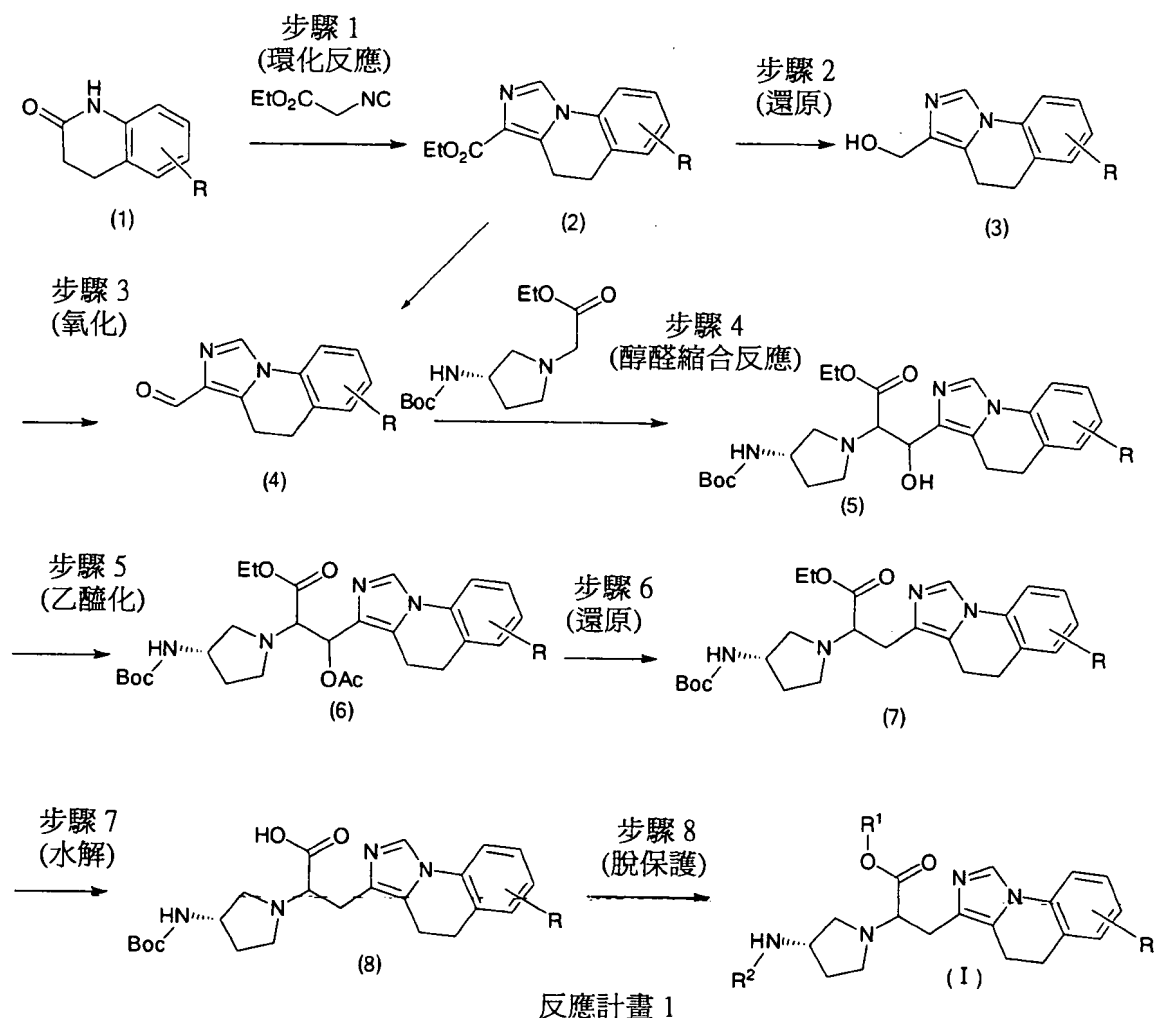
本發明之化合物可以例如每劑 1 mg(毫克)至 1000 mg，較佳地 10 mg 至 200 mg 的劑量被投服，投藥頻率可以一日一至三次。本發明之化合物的劑量可以視接受治療的患者的年齡，體重，和症狀被調整。

本發明之化合物可以經由已知的步驟(例如後文所描述之試驗步驟中所描述的方法)評估其 TAFIa 活性。

製造本發明之化合物的方法在後面被詳細描述，但是不被後面所展示的實施例特別地限制。用於反應的溶劑可為任何種類的不妨害個別反應的溶劑，並且該溶劑不被以下描述特別地限制。

製 造 法 1

本發明之化合物(I)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，R¹ 為氫原子，和 R² 為氫原子)可用以下方法(反應計畫 1)合成。



(1) 步驟 1 (環化反應)

化合物 (1) 在適當的鹼存在下與適當的醯胺活化劑 (例如氯磷酸二乙酯) 反應成中間物。該中間物在適當的鹼存在下與異氰乙酸乙酯反應成化合物 (2)。用於此步驟的鹼包括：三級丁醇鉀、氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺化鋰、

六甲基二矽氮烷鋰等。用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁咻、甲苯等。反應可以在範圍從 -78°C 到室溫的溫度下進行。

(2) 步驟 2(還原)

化合物 (2) 被還原劑 (例如氫化鋁鋰) 還原成化合物 (3)。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁咻、甲苯等。反應可以在範圍從 -78°C 到室溫的溫度進行。或者，化合物 (2) 被還原劑 (例如氫化二異丁基鋁、氫化二異丙基鋁等) 還原成化合物 (4)。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁咻、甲苯、二氯甲烷、三氯甲烷等。反應可以在範圍從 -78°C 到室溫的溫度下進行。

(3) 步驟 3(氧化)

化合物 (3) 與適當的氧化劑 (任意地使用適當的鹼例如三乙胺或二異丙基乙胺) 反應成化合物 (4)。被用於此步驟的氧化劑包括：二甲亞砷-乙二醯氯、二甲亞砷-N,N'-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、二甲亞砷-1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (NCS)、二甲亞砷-醋酸酐、二氧化錳、戴斯-馬丁試劑 (Dess-Martin periodinane)、氯鉻酸吡啶 (PCC)、重鉻酸吡啶 (PDC) 等。被用於此反應的溶劑包括：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、二乙醚、二噁咻、甲苯等。反應可以在範圍從 -78°C 到室溫的溫度下進行。

(4)步驟 4(醛醇縮合反應)

化合物(4)在適當的鹼存在下與{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}乙酸乙酯反應成化合物(5)。被用於此步驟的鹼包括：三級丁醇鉀、氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽氮烷鋰等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯等。反應可以在範圍從-78℃到室溫的溫度下進行。

(5)步驟 5(乙醯化)

化合物(5)與適當的乙醯化劑反應(使用適當的鹼)成化合物(6)。被用於此步驟的乙醯化劑包括醋酸酐、乙醯氯等。被用於此反應的鹼包括：吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等。被用於此反應的溶劑包括：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、甲苯等。反應可以在範圍從0℃到室溫的溫度下進行。

(6)步驟 6(還原)

在氫氣氛中使用觸媒(例如鈀-活化碳、氫氧化鈀、或鉑-活化碳)把化合物(6)催化性氫化成化合物(7)。被用於此反應的溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、醋酸、前述溶劑之混合物等。反應可以在範圍從室溫到回流溫度的溫度下進行。

(7)步驟 7(水解)

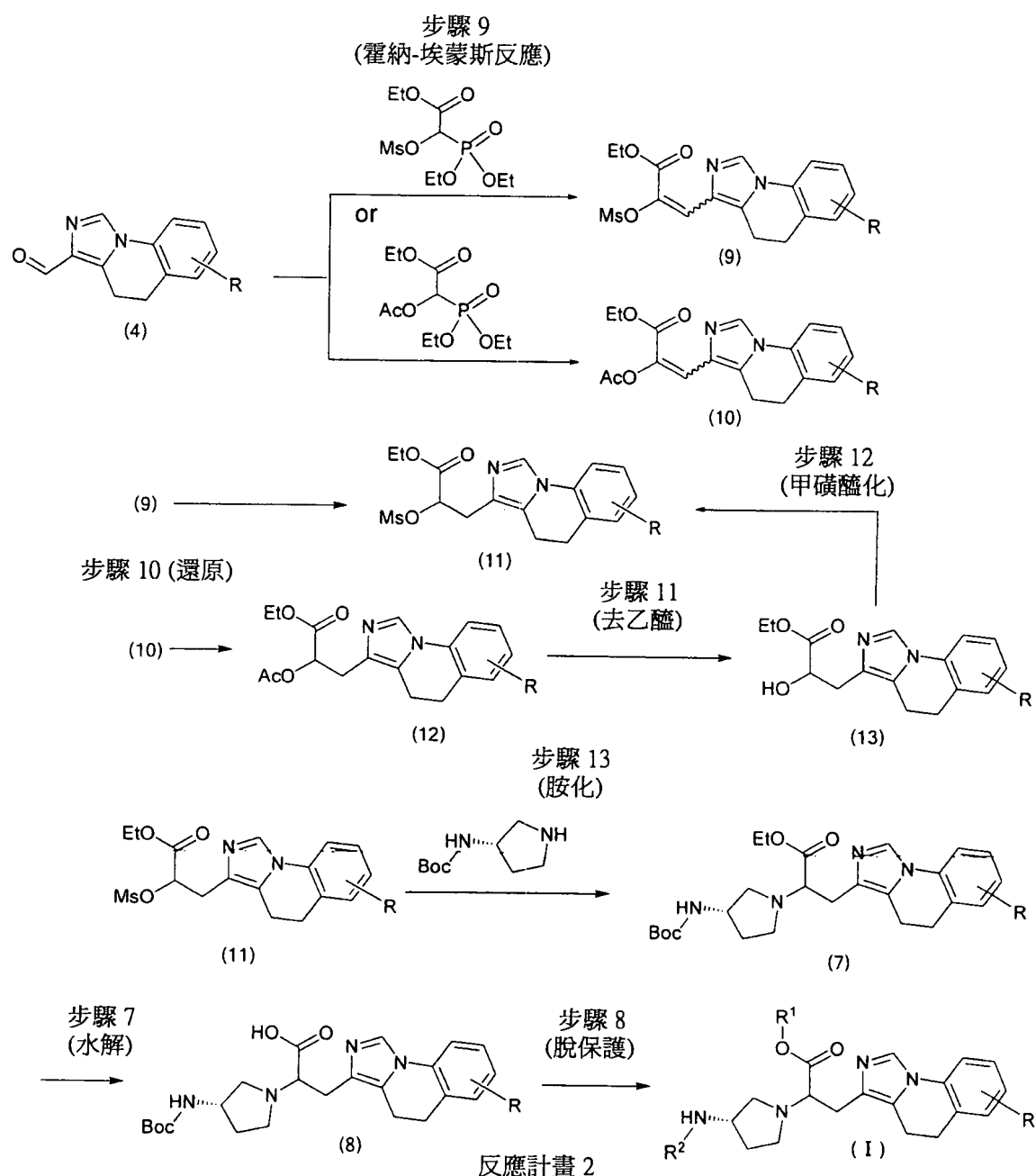
化合物(7)以適當的鹼水解成化合物(8)。被用於此步驟的鹼包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、和氫氧化鉀。被用於此反應的溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃、水、前述溶劑之混合物等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。

(8)步驟 8(脫保護)

化合物(8)以適當的酸脫保護成本發明之化合物(I)。被用於此步驟的適當酸包括：鹽酸、硫酸、氫溴酸、三氟醋酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸等。被用於此反應的溶劑包括：三氯甲烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯、水等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。

製造法 2

本發明之化合物(I)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，R¹ 為氫原子，和 R² 為氫原子)也可用以下方法(反應計畫 2)合成。



(9) 步驟 9 (霍納 - 埃蒙斯反應)

在適當的鹼存在下及在有或無金屬鹵化物(例如氯化鋰)存在下化合物(4)與適當的霍納-埃蒙斯試劑(例如(二乙氧磷醯基)(甲磺醯氧基)乙酸乙酯或(乙醯氧基)(二乙氧磷醯基)乙酸乙酯)反應成化合物(9)或(10)。被用於此步驟的鹼包括：1,1,3,3-四甲胍、二異丙基乙胺、三級丁醇鉀、

氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽氮烷鋰、六甲基二矽氮烷鈉等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯等。反應可以在範圍從 -78 °C 到室溫的溫度被進行。

(10) 步驟 10 (還原)

在氫氣氛中使用觸媒(例如鈀-活化碳、氫氧化鈀、或鉑-活化碳)把化合物(9)或(10)催化性氫化成化合物(11)或(12)。被用於此反應的溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、醋酸、前述溶劑之混合物等。反應可以在範圍從室溫到回流溫度的溫度下進行。

(11) 步驟 11 (去乙醯)

化合物(12)與適當的鹼(例如碳酸鉀、乙醇鈉等)反應成化合物(13)。被用於此反應的溶劑包括：乙醇、四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯等。反應可以在範圍從 0 °C 到室溫的溫度下進行。

(12) 步驟 12 (甲磺醯化)

化合物(13)在適當的鹼存在下與甲磺醯氯反應成化合物(11)。被用於此步驟的鹼包括：碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈等。反應可以在範圍從 0 °C 到室溫

的溫度下進行。

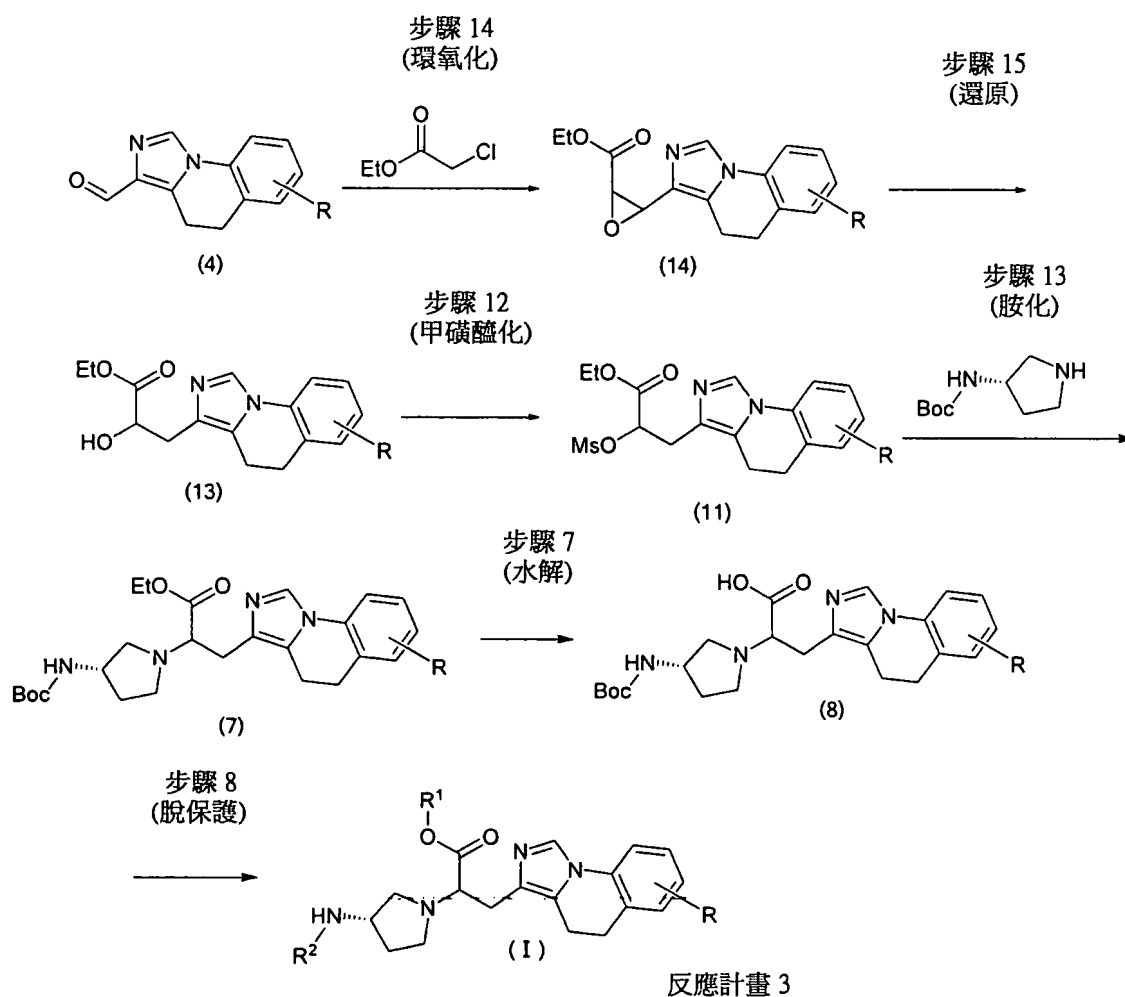
(13)步驟 13(胺化)

化合物(11)在適當的鹼存在下與(3S)-吡咯烷-3-基-胺甲酸三級丁酯反應成化合物(7)。被用於此步驟的鹼包括：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。

本發明之化合物(I)可經由和在製造法 1 中所描述的步驟 7 和 8 相同的步驟從化合物(7)合成。

製造法 3

本發明之化合物(I)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，R¹ 為氫原子，和 R² 為氫原子)也可用以下方法(反應計畫 3)合成。



(14) 步驟 14(環氧化)

化合物(4)在適當的鹼存在下與氯乙酸乙酯反應成化合物(14)。被用於此步驟的鹼包括：乙醇鈉、甲醇鈉、三級丁醇鉀、氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽氮烷鋰、六甲基二矽氮烷鈉等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、二乙醚、二噁呋喃、甲苯等。反應可以在範圍從-78℃到回流溫度的溫度下進行。

(15) 步驟 15(還原)

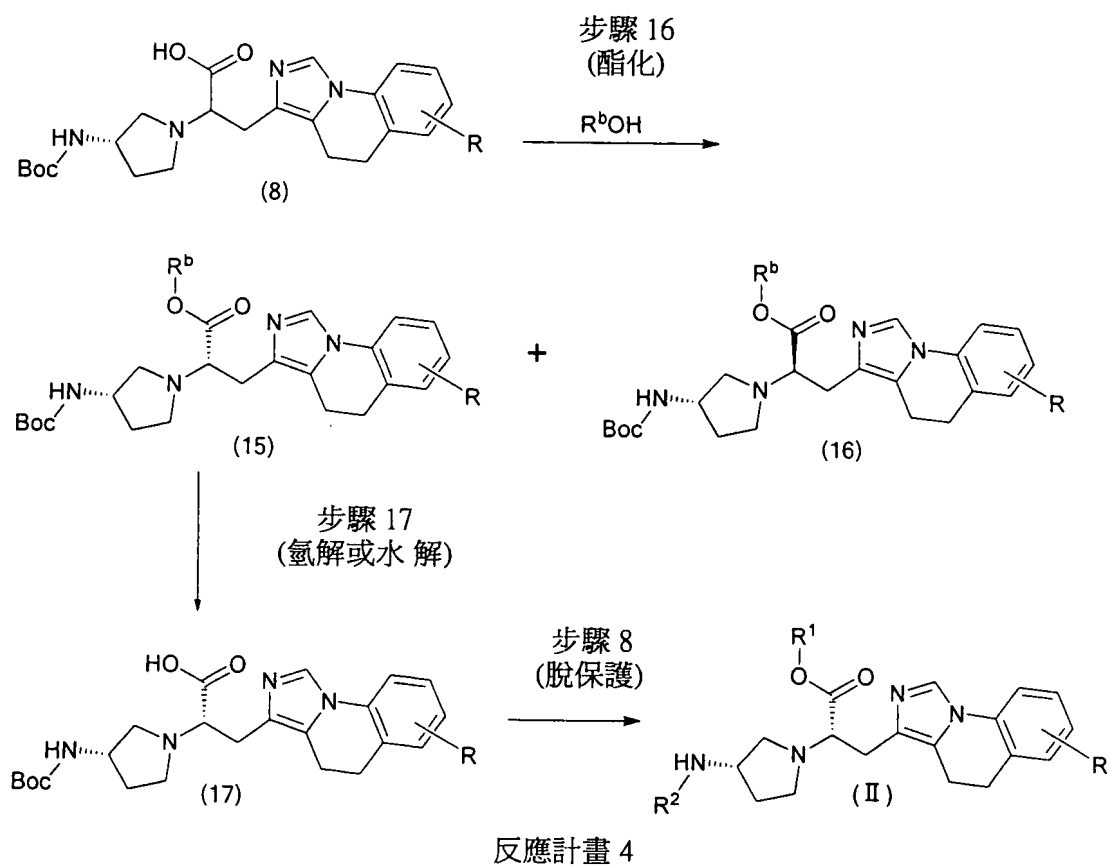
在氫氣氛中使用觸媒(例如鈀-活性炭、氫氧化鈀、或

鉑 - 活化碳)把化合物(14)催化性氫化成化合物(13)。被用於此反應的溶劑包括：乙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、前述溶劑之混合物等。反應可以在範圍從室溫到回流溫度的溫度下進行。

本發明之化合物(I)可經由和製造法 2 中的四個步驟(即步驟 12, 步驟 13, 步驟 7, 和步驟 8)相同的步驟從化合物(13)合成。

製造法 4

本發明之化合物(II)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基, R¹ 為氫原子, 和 R² 為氫原子)可用以下方法(反應計畫 4)合成。



(16)步驟 16(酯化)

在有或無適當的鹼存在及使用縮合劑下令化合物(8)與手性醇(R^bOH)(例如(1R,2S)-1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇、(1R)-1-苯乙醇、(1S,2R,5S)-5-甲基-2-(丙-2-基)環己醇、或(3R)-3-羥基-4,4-二甲基二氫呋喃-2(3H)-酮)反應成非鏡像異構物的化合物(15)和(16)(可以矽膠管柱層析分離)。適當的鹼包括：三乙胺、二異丙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等。被用於此步驟的縮合劑包括：N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳化二亞胺、二-1H-咪唑-1-基-甲酮等。被用於此反應的溶劑包括：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。

(17)步驟 17(氫解或水解)

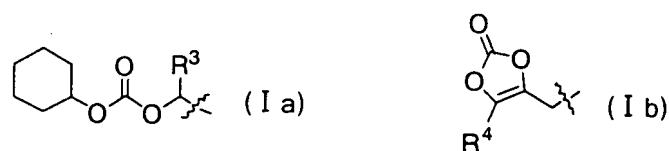
在氫氣氛中使用觸媒(例如鈀-活性炭、氫氧化鈀、或鉑-活性炭)把化合物(15)催化性氫化成化合物(17)。被用於此反應的溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、前述溶劑之混合物等。反應可以在範圍從室溫到回流溫度的溫度下進行。或者化合物(15)以適當的鹼水解成化合物(17)。被用於此步驟的鹼包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等。被用於此反應的溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃、水、前述溶劑之混合物等。反應

可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。

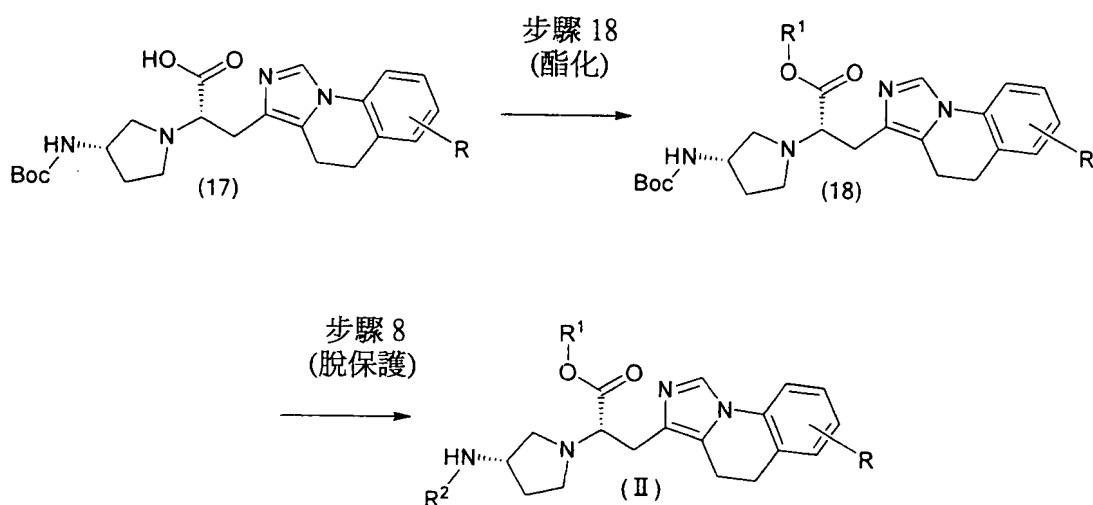
本發明之化合物 (II) 可經由和在製造法 1 中所描述的步驟 8 相同的步驟從化合物 (17) 合成。

製造法 5

本發明之化合物 (II) (其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，R¹ 為 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：



其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基，R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基，且 R² 為氫原子) 可用以下方法 (反應計畫 5) 合成。

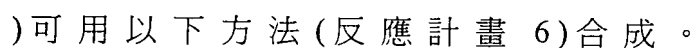


(18)步驟 18(酯化)

在有或無適當的鹼存在及使用縮合劑下令化合物(17)與醇(例如甲醇、乙醇、或丙醇)反應成化合物(18)。適當的鹼包括：三乙胺、二異丙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等。被用於此步驟的縮合劑包括：鹽酸 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳化二亞胺、二-1H-咪唑-1-基-甲酮等。被用於此反應的溶劑包括：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。或者在適當的鹼存在下令化合物(17)與烷基鹵化物(例如甲基碘、乙基碘、或丙基碘)反應成化合物(18)。適當的鹼包括碳酸鉀、碳酸鈉等。被用於此反應的溶劑包括：四氫呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、丙酮等。反應可以在範圍從 0℃ 到回流溫度的溫度下進行。作為進一步的方法，在適當的磷試劑存在及使用適當的偶氮試劑下令化合物(17)與醇(例如甲醇、乙醇、或丙醇)反應成化合物(18)。適當的磷試劑包括：三苯磷、三正丁基磷、三三級丁基磷等。適當的偶氮試劑包括：偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、四甲基偶氮二甲醯胺、偶氮二羰基二哌啶等。

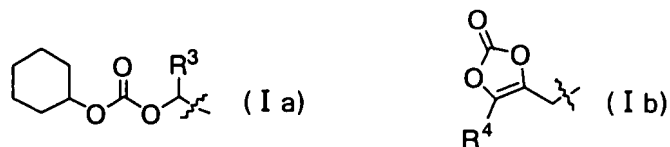
本發明之化合物(II)可經由和在製造法 1 中所描述的步驟 8 相同的步驟從化合物(18)合成。

本發明之化合物(II)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，R¹ 為氫原子，和 R² 為具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：

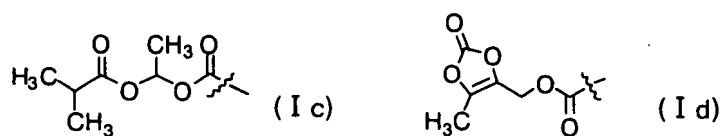


製 造 法 7

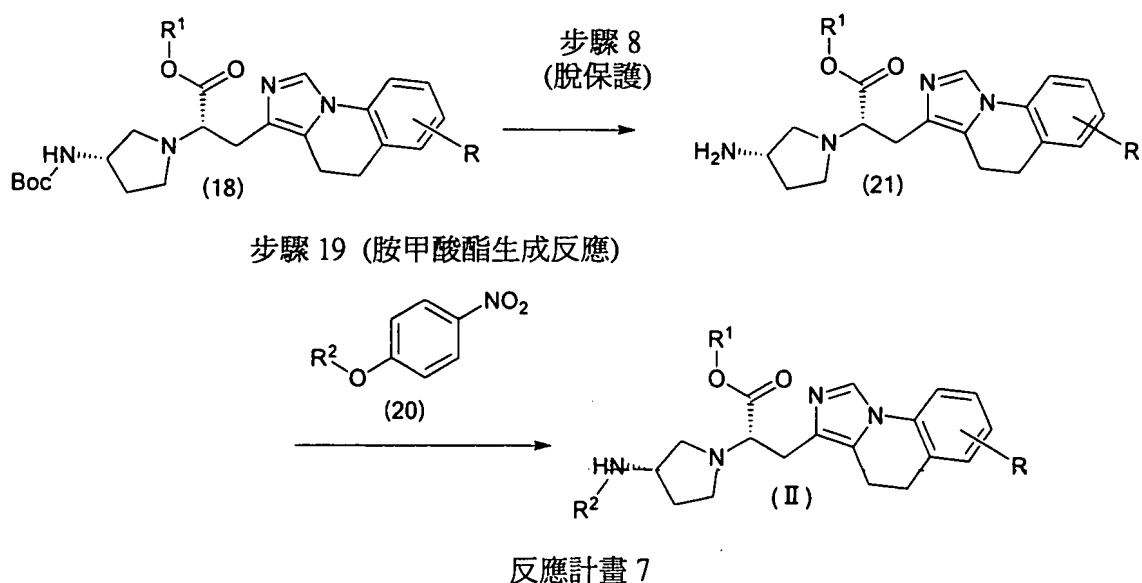
本發明之化合物(II)(其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基，
R¹ 為 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所
示結構的取代基：



其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基，R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯
甲基，和 R² 為具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：



)可用以下方法(反應計畫 7)合成。



本發明之化合物(II)可經由和製造法 1 中的步驟 8 和製造法 6 中的步驟 19 相同的步驟從化合物(18)合成。

在後面頁中本發明經由展示參考例，本發明實施例，和試驗例而更詳細地描述。

實施例

在後面的實施例中被提到的 NH 矽膠管柱層析意指藉由使用 NH₂ 型矽膠 (Chromatorex NH₂ type; FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) 的管柱層析分離來純化。二元醇矽膠管柱層析意指藉由使用二元醇型矽膠 (Purif-Pack DIOL-60 μ m; Shoko Scientific Co., Ltd.) 的管柱層析分離來純化。根據在以下條件下的測量計算出本發明化合物的光學純度：

管柱：CHIRALPACK AD-3, 4 Φ x 250 mm, 3 μ m (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

管柱溫度：10 $^{\circ}$ C

流率：1.0 mL/min

偵測：UV, 240 nm

樣本濃度：1 mg/mL

注射體積：2 μ L

移動相：正己烷：IPA：TFA：DEA=85：15：0.5：0.5

參考例 1

合成 4-(溴甲基)-5-三級丁基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

(1)合成 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸苯甲酯

取苯甲醇 (12.14 g) 和過氯酸鋰 (1.09 g) 加入 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯 (8.01 g) 之甲苯 (150 ml) 溶液中，在回流下加熱混合物 5 小時。在真空中去除溶劑，經由矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯 = 9 : 1) 純化所形成的殘渣，得到淺黃色油體標題化合物 (9.64 g)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 235 $[M+H]^+$

(2) 合成 [1-(苯甲氧基)-4,4-二甲基-1,3-二側氧基戊-2-基] 二氮烯-2-鎗-1-化物

在冰冷卻下小份地取三乙胺 (17.3 ml) 和 4-(乙醯胺基) 苯磺醯疊氮 (9.88 g) 加入 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸苯甲酯 (9.63 g) 之乙腈 (200 ml) 溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時，在室溫下攪拌混合物 3 小時。經由過濾收集沉澱的結晶，濃縮濾液。經由矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯 = 19 : 1 到 9 : 1) 純化所形成的殘渣，得到黃色油體標題化合物 (8.37 g)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 261 $[M+H]^+$

(3) 合成 2-羥基-4,4-二甲基-3-側氧基戊酸苯甲酯

取醋酸銻 (II) 二聚體 (75 mg) 加入 [1-(苯甲氧基)-4,4-二甲基-1,3-二側氧基戊-2-基] 二氮烯-2-鎗-1-化物 (8.36 g) 之四氫呋喃和水的 2 : 1 混合物 (150 ml) 溶液中，在 90℃ 攪拌所形成的混合物 3 小時。接著取醋酸銻 (II) 二聚體 (79 mg) 加入，在 90℃ 下攪拌所形成的混合物 4 小時。取醋酸

銻(II)二聚體(281 mg)加入，在 90℃ 下攪拌所形成的混合物 5 小時。在真空中去除溶劑，取鹽水加入，接著以乙酸乙酯萃取二次。以無水硫酸鎂乾燥經合併的有機層，過濾掉乾燥劑，在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=85：15)，其次經由 NH 矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=9：1)純化所形成的殘渣，得到黃色油體標題化合物(3.45 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 273 $[M+H]^+$

(4)合成 5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-甲酸苯甲酯

在冰冷卻下取二異丙基乙胺(179 mg)和二-1H-咪唑-1-基-甲酮(4.44 g)加入 2-羥基-4,4-二甲基-3-側氧基戊酸苯甲酯(3.44 g)之四氫呋喃(70 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時，在室溫下攪拌混合物 5.5 小時。取 1M 鹽酸水溶液加入反應混合物中，以乙酸乙酯萃取二次。以鹽水沖洗經合併的有機層，以無水硫酸鎂乾燥經合併的有機層，過濾掉乾燥劑，在真空中去除溶劑。以正己烷沖洗所形成的殘渣，得到無色粉體標題化合物(1.28 g)。

MS(EI) m/z 276 $[M]^+$

(5)合成 5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-甲酸

取 20%氫氧化鈣(50%含水化合物；129 mg)加入 5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-甲酸苯甲酯(2.52 g)

之乙醇 (45 ml) 溶液中，在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 1 小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真空中去除溶劑，得到未純化的無色粉體標題化合物 (1.71 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 185 $[M-H]^-$

(6) 合成 4-三級丁基-5-(羥甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

在冰冷卻下取 N,N-二甲基甲醯胺 (70 μ l) 和乙二醯氯 (0.88 ml) 滴狀加入 5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-甲酸 (1.70 g) 之三氯甲烷 (50 ml) 溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 30 分鐘，在室溫下攪拌混合物 1 小時。在真空中去除溶劑，取三氯甲烷 (45 ml) 加入所形成的殘渣中，冷卻混合物到 -60°C 。取硼氫化四丁基銨 (2.60 g) 之三氯甲烷 (15 ml) 溶液滴狀加入，在相同溫度下攪拌混合物 1.5 小時。取 1M 鹽酸加入反應混合物中，靜置混合物直到達到室溫，接著取鹽水和三氯甲烷加入使液體分離。以三氯甲烷萃取含水層，接著把有機層合併，以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯 = 3 : 2) 純化所形成的殘渣，得到無色油體標題化合物 (854 mg)。

MS(EI) m/z 172 $[M]^+$

(7) 合成 4-(溴甲基)-5-三級丁基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

取四溴化碳 (943 mg) 和三苯膦 (750 mg) 加入 4-三級丁基-5-(羥甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮 (406 mg) 之三氯甲烷

(5 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 18 小時。在真空中去除溶劑，經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=85：15)純化所形成的殘渣，得到無色油體標題化合物(490 mg)。

MS(EI) m/z 234 $[M]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.32(s, 9H), 4.29(s, 2H)

參考例 2

合成 4-(溴甲基)-5-(2-甲基丙基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

使用 5-甲基-3-側氧基己酸乙酯替代 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯，重複參考例 1 中的(1)到(7)的步驟得到標題化合物。

MS(EI) m/z 234 $[M]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 0.99(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 1.92-2.08(m, 1H), 2.31(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.18(s, 2H)

參考例 3

合成 4-(溴甲基)-5-環己基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

使用 3-環己基-3-側氧基丙酸乙酯替代 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯，重複參考例 1 中的(1)到(7)的步驟得到標題化合物。

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.16-1.57(m,

5H), 1.65-1.79(m, 1H), 1.80-1.93(m, 4H), 2.40-2.57(m, 1H), 4.22(s, 2H)

參考例 4

合成 4-苯甲基-5-(溴甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

使用 3-側氧基-4-苯基丁酸乙酯替代 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯，重複參考例 1 中的(1)到(7)的步驟得到標題化合物。

MS(EI) m/z 268 [M]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 3.78(s, 2H), 3.97(s, 2H), 7.25-7.42(m, 5H)

實施例 1

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸三鹽酸鹽

(1)合成 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲酸乙酯

在冰冷卻下取三級丁醇鉀(46 g)加入 3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(50 g)之四氫呋喃(1 L)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 30 分鐘。取氯磷酸二乙酯(70 g)加入，在相同溫度下攪拌混合物 30 分鐘，在 -30℃ 下取異氰乙酸乙酯(31 g)和三級丁醇鉀(46 g)加入，在室溫下攪拌混合物 1 小時。取 15%檸檬酸水溶液加入反應混合物中，以乙酸乙酯萃取，以鹽水沖洗。以無水硫酸鈉乾燥，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：

正己烷/乙酸乙酯=1:1到1:3)純化所形成的殘渣，得到棕色粉體標題化合物(64.4 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 243 $[M+H]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.43(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.96(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.35(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.41(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.30-7.41(m, 2H), 7.42-7.52(m, 1H), 8.03(s, 1H)

(2)合成 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基-甲醇

在冰冷卻下取氫化鋁鋰(10.6 g)加入 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲酸乙酯(56.4 g)之四氫呋喃(583 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時。取乙酸乙酯和水加入反應系統中，過濾混合物，取鹽水加入濾液中，以三氯甲烷萃取混合物。以無水硫酸鈉乾燥，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑，得到棕色油體標題化合物(50.1 g)。

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 2.84-3.07(m, 4H), 4.64(s, 2H), 7.14-7.25(m, 1H), 7.27-7.37(m, 2H), 7.40-7.45(m, 1H), 8.00(s, 1H)

(3)合成 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基-甲醇

取二氧化錳(101 g)加入 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基-甲醇(50.1 g)之三氯甲烷(777 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 15 小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真

空中去除溶劑。以 1 : 1 正己烷 / 乙酸乙酯沖洗所形成的粉體，得到淡棕色粉體標題化合物 (20 g)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 199 $[M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 2.97 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.35 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 10.02 (s, 1H)

(4) 合成 (2Z)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯和 (2E)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯

在 -78°C 下先取氯化鋰 (3.99 g) 加入，接著取 1,1,3,3-四甲胍 (11.0 g) 加入 (乙醯氧基)(二乙氧磷醯基)乙酸乙酯 (26.7 g) 之四氫呋喃 (200 ml) 溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 25 分鐘。接著取 4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲醛 (14.4 g) 之四氫呋喃 (800 ml) 溶液滴狀加入，在相同溫度下攪拌混合物 30 分鐘。在室溫下攪拌混合物 1.5 小時，在冰冷卻下取飽和氯化銨水溶液 (200 ml) 加入把反應鈍化。取水 (500 ml) 加入把有機層單離，接著濃縮。以三氯甲烷 (1000 ml) 溶解殘渣；萃取前面所得到的含水層，接著以鹽水沖洗有機層。以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑，得到未純化的橙色油體標題化合物 (34.0 g；E 型和 Z 型的混合物)。先經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷 / 乙酸乙酯 = 80 : 20 到 50 : 50) 純化，接

著經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=65：35到20：80)純化3.38 g(大約10%)的油體。以正己烷沖洗所形成的粉體，得到無色粉體的二種標題化合物，即低極性化合物(2Z)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯(588 mg)和高極性化合物(2E)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯(1.22 g)。

(2Z)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯

MS(ESI/APCI Dual) m/z 327 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 2.40(s, 3H), 2.90-2.98(m, 2H), 3.00-3.09(m, 2H), 4.30(q, J=7.1Hz, 2H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.39-7.45(m, 1H), 8.06(s, 1H)

(2E)-2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯

MS(ESI/APCI Dual) m/z 327 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 2.25(s, 3H), 2.79-2.95(m, 4H), 4.25(q, J=7.1Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 7.15-7.24(m, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.40-7.47(m, 1H), 8.04(s, 1H)

(5)合成 2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

以 1 : 1 乙醇 / 四氫呋喃 (200 ml) 溶解在前面的反應中所得到的未純化的 2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯 (30.6 g ; E 型和 Z 型的混合物) 成溶液，取 5% 鈹活化碳 (52% 含水物 ; 8.1 g) 加入，在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 67 小時。取另一份 5% 鈹活化碳 (52% 含水物 ; 4.0 g) 加入，在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 24 小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真空中去除溶劑。先經由 NH 矽膠管柱層析 (洗提液 : 三氯甲烷) 純化，接著經由矽膠管柱層析 (洗提液 : 正己烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 到 1 : 3) 純化所形成的殘渣，得到黃色油體標題化合物 (16.5 g)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 329 $[M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 3.05-3.21 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)

(6) 合成 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-羥基丙酸乙酯

取乙醇鈉 (其之 20% 乙醇溶液, 15.3 g) 加入 2-(乙醯氧基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙酸乙酯 (16.5 g) 之乙醇 (150 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物 3 小時。在減壓下蒸發反應混合物直到體積減少到最初體積的四分

之一左右；接著取飽和氯化銨水溶液(100 ml)加入，以三氯甲烷萃取。以鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑，得到未純化的淡棕色粉體標題化合物(12.0 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 287 $[M+H]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.27(t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.82-2.93(m, 4H), 2.94-3.14(m, 2H), 4.14-4.27(m, 2H), 4.49-4.58(m, 1H), 7.14-7.21(m, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(7)合成 2-((3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

在冰冷卻下先取甲磺醯氯(0.51 ml)加入，接著取三乙胺(1.85 ml)滴狀加入 3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-羥基丙酸乙酯(1.25 g)之三氯甲烷(25 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時。取鹽水加入反應混合物中，以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。以三氯甲烷(25 ml)溶解殘渣，取(3S)-吡咯烷-3-基-胺甲酸三級丁酯(2.45 g)和三乙胺(2.45 ml)加入，接著在 60℃ 下攪拌混合物 16 小時。取鹽水加入反應混合物中，以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析(洗提液：乙酸乙酯→三氯甲烷/甲醇=95：5)純化，

其次經由 NH 矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=2：3 到 0：1)純化，接著經由矽膠管柱層析(洗提液：乙酸乙酯→三氯甲烷/甲醇=90：10)純化殘渣，得到淺黃色膠體標題化合物(1.14 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 455 $[M+H]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.13-1.21(m, 3H), 1.41, 1.43(s, 9H), 1.54-1.70(m, 1H), 2.08-2.26(m, 1H), 2.58-2.79(m, 2H), 2.82-3.11(m, 8H), 3.67-3.74(m, 1H), 4.00-4.20(m, 3H), 4.95-5.23(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.94, 7.95(s, 1H)

(8)合成(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(1R)-1-苯乙酯

取 2M 氫氧化鈉水溶液(2 ml)加入 2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯(96 mg)之甲醇(3 ml)溶液中，在 60℃ 下攪拌混合物 1 小時。在減壓下蒸發反應混合物，取水加入，以乙酸乙酯沖洗含水層。以 1M 鹽酸中和含水層，取氯化鈉加入，先以三氯甲烷萃取。接著以 5：1 三氯甲烷/甲醇混合溶劑萃取。以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。以三氯甲烷(2 ml)溶解所形成的殘渣，取(1R)-1-苯乙醇(34 mg)、4-二甲胺吡啶(4 mg)、和 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(52 mg)

加入，在室溫下攪拌混合物 15 小時。經由矽膠管柱層析(洗提液：乙酸乙酯→三氯甲烷/甲醇=95：5)純化，接著經由矽膠管柱層析(洗提液：乙酸乙酯/2-丙醇=95：5)純化反應混合物，得到無色膠體低極性化合物標題化合物(21 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 531 $[M+H]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.38(d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.40(s, 9H), 1.51-1.75(m, 1H), 1.98-2.14(m, 1H), 2.53-2.72(m, 2H), 2.73-3.06(m, 8H), 3.80(t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.02-4.14(m, 1H), 5.07-5.16(m, 1H), 5.85(q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 7.21-7.34(m, 7H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(9)合成(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸

取 10%鈀活化碳(100 mg)加入(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(1R)-1-苯乙酯(231 mg)之甲醇(20 ml)溶液中，在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 9 小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=9：1 到 7：3)純化所形成的殘渣。取 10%鈀活化碳(20 mg)加入所收集的物質(10 mg)之甲醇(2 ml)溶液中，在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 16 小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真空中去除溶劑。經

由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=9：1到7：3)純化所形成的殘渣。合併產物，得到無色粉體標題化合物(195 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 427 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.42(s, 9H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.87-2.97(m, 4H), 3.11-3.20(m, 1H), 3.28-3.62(m, 4H), 3.70-3.80(m, 1H), 3.86-3.95(m, 1H), 4.38-4.47(m, 1H), 6.56-6.68(m, 1H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 8.03-8.10(m, 1H)

(10)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸三鹽酸鹽

在室溫下把(2S)-2-[(3S)-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(195 mg)之6M鹽酸(4 ml)溶液攪拌2小時，接著在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形態標題化合物(化合物1；180 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 327 [M+H]⁺

¹H NMR(600MHz, 重水-d) δ ppm 2.26-2.36(m, 1H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.96-3.07(m, 4H), 3.36-3.43(m, 1H), 3.51-3.58(m, 1H), 3.66-3.73(m, 1H), 3.77-3.83(m, 1H), 3.86-3.92(m, 1H), 3.96-4.02(m, 1H), 4.08-4.17(m, 1H), 4.26-6.34(m, 1H), 7.42-7.51(m, 3H), 7.70(d,

$J=7.8\text{ Hz}$, 1H) , 9.29(s , 1H)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+28.1$ (c=0.25 , H_2O)

光學純度 : >99% ee

滯留時間 : 15.30 min

實施例 2

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸三鹽酸鹽

(1)合成 7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲酸乙酯

使用 6-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (3.3 g) , 重複在實施例 1 中的 (1) 的步驟進行反應和純化 , 得到無色粉體標題化合物 (2.14 g) 。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 279 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H NMR(300MHz , 三氫甲烷-d) δ ppm 1.42(t , $J=7.1\text{ Hz}$, 3H) , 2.37(s , 3H) , 2.87-2.94(m , 2H) , 3.29-3.37(m , 2H) , 4.40(q , $J=7.1\text{ Hz}$, 2H) , 7.11-7.16(m , 2H) , 7.33-7.37(m , 1H) , 7.98(s , 1H)

(2)合成 7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲醛

冷卻 7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲酸乙酯 (2.98 g) 之四氫呋喃 (35 ml) 溶液到 -78°C , 取氫化二異丁基鋁 (其之 1.01 M 甲苯溶液 , 59.0 ml) 滴狀加入 , 在相同溫度下攪拌混合物 1 小時。取甲醇 (10 ml) 加入以鈍化反應 , 接著取 15% 檸檬酸水溶液 (25 ml) 加入 , 在室溫下攪拌混合

物 1 小時。以三氯甲烷萃取，接著以鹽水沖洗有機層。以無水硫酸鎂乾燥，接著過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/乙酸乙酯=7：3 到 1：1)純化所形成的殘渣，得到無色粉體標題化合物(2.03 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 213 $[M+H]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 2.38(s, 3H), 2.89-2.96(m, 2H), 3.29-3.37(m, 2H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.36(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 10.00(s, 1H)

(3)合成 2-(乙醯氧基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯

在 -78°C 下先取氯化鋰(522 mg)加入，接著取 1,1,3,3-四甲胍(1.42 g)滴狀加入(乙醯氧基)(二乙氧磷醯基)乙酸乙酯(3.91 g)之四氫呋喃(95 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 15 分鐘。取 7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-甲醛(2.01 g)之四氫呋喃溶液滴狀加入，把溫度從 -78°C 升高到室溫，攪拌混合物 3 小時。在冰冷卻下取飽和氯化銨水溶液加入以鈍化反應。蒸發溶劑，取鹽水加入殘渣中，以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/乙酸乙酯=1：1)純化所形成的殘渣，得到淺黃色粉體標題化合物(4.47 g)。

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.20-1.43(m,

3H), 2.22, 2.25(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.78-3.06(m, 4H), 4.15-4.37(m, 2H), 6.68, 7.35(s, 1H), 7.09-7.17(m, 2H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.98-8.02(m, 1H)

(4)合成 2-(乙醯氧基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

取 10%鈹活化碳(894 mg)加入 2-(乙醯氧基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-丙烯酸乙酯(4.47 g)之 2:1 乙醇/四氫呋喃(71 ml)溶液中,在氫氣吹洗下在室溫下攪拌混合物 15 小時。通過矽藻土過濾反應混合物,在真空中去除溶劑,得到未純化的暗黃色油體標題化合物(4.42 g)。

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.17-1.43(m, 3H), 2.09(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.88(s, 4H), 3.04-3.26(m, 2H), 4.18-4.41(m, 2H), 5.21-5.33(m, 1H), 7.07-7.20(m, 2H), 7.30-7.36(m, 1H), 8.03(s, 1H)

(5)合成 2-羥基-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

取乙醇鈉(其之 20%乙醇溶液, 3.22 g)加入 2-(乙醯氧基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯(4.42 g)之乙醇(47 ml)溶液中,在室溫下攪拌混合物 3 小時。在減壓下蒸發反應混合物,取飽和氯化銨水溶液和鹽水加入,接著以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層

，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=1：1到1：4)純化所形成的殘渣，得到淺黃色粉體標題化合物(1.80 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 301 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 2.85(s, 4H), 2.92-3.15(m, 2H), 4.07-4.31(m, 2H), 4.46-4.62(m, 1H), 7.04-7.15(m, 2H), 7.27-7.34(m, 1H), 7.91(s, 1H)

(6)合成 2-((3S)-3-((三級丁氧羰基)-胺基)吡咯烷-1-基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

使用 2-羥基-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯(1.80 g)，重複實施例 1 中的(7)的步驟來反應及純化，得到黃色油體標題化合物(2.80 g)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 469 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.09-1.21(m, 3H), 1.42, 1.43(s, 9H), 1.55-1.72(m, 1H), 2.07-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-3.10(m, 10H), 3.62-3.76(m, 1H), 3.98-4.24(m, 3H), 4.92-5.28(m, 1H), 7.04-7.14(m, 2H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.911, 7.905(s, 1H)

(7)合成 2-((3S)-3-((三級丁氧羰基)-胺基)吡咯烷-1-基)-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸

取 2M 氫氧化鈉水溶液 (14.9 ml) 加入 2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基}-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯 (2.80 g) 之甲醇 (30 ml) 溶液中，在 60℃ 下攪拌混合物 2 小時。在減壓下蒸發反應混合物，取水加入，以二乙醚沖洗含水層。以 15% 檸檬酸中和含水層，以 5:1 三氯甲烷/甲醇萃取。以無水硫酸鈉乾燥，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液: 三氯甲烷/甲醇 = 10:1 到 4:1) 純化所形成的殘渣，得到淡棕色粉體標題化合物 (2.63 g)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 441 $[M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.41 (s, 9H), 1.94-2.15 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.76-2.98 (m, 4H), 2.98-3.84 (m, 6H), 3.89 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.33-4.53 (m, 1H), 6.81-6.98 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 1H), 7.96, 7.97 (s, 1H)

(8) 合成 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基}-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (1R)-1-苯乙酯

取 (1R)-1-苯乙醇 (927 mg)、4-二甲胺吡啶 (62 mg)、和 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.46 g) 加入 2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基}-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (2.23 g) 之三氯甲烷 (25 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物 15 小時。取飽

和碳酸氫鈉溶液加入，以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥，接著過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=1：1到1：4)純化所形成的殘渣，得到棕色油體標題化合物(660 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 545 $[M+H]^+$

1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.32-1.49(m, 12H), 1.51-1.72(m, 1H), 1.98-2.16(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.50-3.07(m, 10H), 3.79(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.01-4.15(m, 1H), 5.07-5.20(m, 1H), 5.84(q, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.03-7.14(m, 2H), 7.22-7.36(m, 6H), 7.92(s, 1H)

(9)合成(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基}-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸

取10%鈹活化碳(132 mg)加入(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基}-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(1R)-1-苯乙酯(660 mg)之甲醇(12 ml)溶液中，在氫氣吹洗下在60℃下攪拌混合物5小時。通過矽藻土過濾反應混合物，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=10：1)純化所形成的殘渣，得到淡棕色粉體標題化合物(280 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 441 $[M+H]^+$

1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.42(s, 9H), 2.08(br.s, 1H), 2.18-2.33(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.75-2.99(m, 4H), 3.01-3.19(m, 1H), 3.21-3.59(m, 3H),

3.69-3.85(m, 1H), 3.89(t, J=6.1Hz, 1H), 4.30-4.54(m, 1H), 6.77-6.93(m, 1H), 7.03-7.17(m, 1H), 7.23-7.33(m, 2H), 7.97(s, 1H)

(10)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液(1.59 ml)加入(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)-胺基]吡咯烷-1-基]-3-(7-甲基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(140 mg)之乙酸乙酯(1.59 ml)懸浮液中,在室溫下攪拌混合物 4 小時,接著在真空中去除溶劑,得到棕色粉體標題化合物(化合物 2; 110 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 341 [M+H]⁺

¹H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 2.23-2.33(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.77(m, 1H), 2.96(s, 4H), 3.30-3.38(m, 1H), 3.44-3.52(m, 1H), 3.61-3.69(m, 1H), 3.73-3.80(m, 1H), 3.82-3.90(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.96-4.02(m, 1H), 4.22-4.33(m, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.55-7.63(m, 1H), 9.21(s, 1H)

實施例 3

合成(2S)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-[(1-[(2-甲基丙醯基)氧基]乙氧基)羰基)胺基]吡咯烷-1-基}丙酸

(1) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液 (10 ml) 加入 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (400 mg) 之乙酸乙酯 (10 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物 4 小時。在真空中去除溶劑，取水和 Amberlite IRA-67 (3.0 g) 加入所形成的殘渣中，在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。過濾反應混合物，在減壓下濃縮濾液，得到淡棕色粉體標題化合物 (288 mg)。

MS(ESI) m/z 327 $[M]^+$

^1H NMR (600 MHz, 重水) δ ppm 1.84-1.92 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.82-3.04 (m, 8H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 8.17 (s, 1H)

(2) 合成 (2S)-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-{(3S)-3-[(1-[(2-甲基丙醯基)氧基]乙氧基)羰基)胺基]吡咯烷-1-基}丙酸

取 2-甲基丙酸 1-{[(4-硝基苯氧基)羰基]氧基}乙酯 (155 mg) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (140 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物整夜。取水加入反應混合物中，接著以二乙醚沖洗。以三氯甲烷萃取含水層，以無水硫酸鈉乾燥有機層，接著在真空中去除溶劑。

經由二元醇矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=100：0到80：20)純化所形成的殘渣，取二乙醚加入，把所收集的級分變成粉體形式，傾析，得到黃色粉體標題化合物(化合物3；77 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 485 $[M+H]^+$

1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04-1.09(m, 6H), 1.35-1.41(m, 3H), 1.57-1.65(m, 1H), 1.97-2.06(m, 1H), 2.57-2.63(m, 1H), 2.71-2.92(m, 9H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.46-3.52(m, 1H), 3.88-3.97(m, 1H), 6.61-6.66(m, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.29-7.38(m, 2H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.68-7.72(m, 1H), 8.27(s, 1H)

實施例 4

合成(2S)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-[(3S)-3-({[5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基]甲氧基]羰基)胺基)吡咯烷-1-基]丙酸

取4-硝基苯碳酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(159 mg)加入(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(148 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物整夜。取水加入反應混合物中，接著以二乙醚沖洗。以三氯甲烷萃取含水層，以無水硫酸鈉乾燥有機層，接著在真空中去除溶劑。經由二元醇矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=100：0到90：10)純化所形成的殘渣，取二乙醚加入

，把所收集的級分變成粉體形式，傾析。取水加入，共沸蒸餾二次，得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物 4；55 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 483 $[M+H]^+$

^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56-1.66(m, 1H), 1.98-2.07(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.57-2.64(m, 1H), 2.72-2.93(m, 8H), 3.02-3.10(m, 1H), 3.46-3.53(m, 1H), 3.91-4.01(m, 1H), 4.79-4.91(m, 2H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.68-7.72(m, 1H), 8.27(s, 1H)

實施例 5

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯

在冰冷卻下取碳酸鉍(178 mg)和乙基碘(45 μ l)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(154 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時。取水加入反應混合物中，接著以三氯甲烷萃取。取鹽水加入含水層中，接著以三氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥經合併的有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：正己烷/乙酸乙酯=1：4

到 0 : 1 → 三氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1) 純化所形成的殘渣。由於所收集的級分含有 N,N-二甲基甲醯胺，以乙酸乙酯溶解所收集的級分，以鹽水沖洗 3 次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 4 到 0 : 1 → 三氯甲烷 / 甲醇 = 19 : 1) 純化所形成的殘渣，得到無色油體標題化合物 (61 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 455 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 1.41(s, 9H), 1.61-1.72(m, 1H), 2.08-2.24(m, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.71-2.79(m, 1H), 2.82-3.06(m, 8H), 3.67-3.75(m, 1H), 4.10(q, J=7.1Hz, 2H), 4.07-4.20(m, 1H), 5.15-5.26(m, 1H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯三鹽酸鹽

在室溫下把 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸乙酯 (59 mg) 之 4M 鹽酸 (3 ml) 溶液攪拌 6 小時。在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形體標題化合物 (化合物 5 : 58 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 355 [M+H]⁺

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 1.11(t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 2.11-2.21(m, 1H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.92-3.09(m, 4H), 3.32-3.45(m, 3H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.68-3.74(m, 1H), 4.12-4.18(m, 1H), 4.20(q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.24-4.30(m, 1H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.70-7.74(m, 1H), 9.33(s, 1H)

實施例 6

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丁酯三鹽酸鹽

(1) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丁酯

在冰冷卻下取碳酸鉀(173 mg)和 1-碘丁烷(129 mg)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(150 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中, 在室溫下攪拌混合物 2 小時。在冰冷卻下取水加入反應混合物中, 接著以乙酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗有機層, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾掉無水硫酸鈉, 在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析(洗提液: 三氯甲烷/甲醇=97:3 到 90:10)純化, 接著經由 NH 矽膠管柱層析(洗提液: 正己烷/乙酸乙酯=100:0 到 80:20)純化所形成的殘渣, 得到黃色膠體標題化合物(130 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 0.79-0.86(m, 3H), 1.16-1.32(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.45-1.58(m, 2H), 2.09-2.26(m, 1H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.81-3.07(m, 9H), 3.68-3.81(m, 1H), 3.98-4.08(m, 2H), 4.10-4.22(m, 1H), 5.15-5.29(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(2)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丁酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液(4 ml)加入(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丁酯(130 mg)之乙酸乙酯(4 ml)溶液中, 在室溫下攪拌混合物 3 小時。在真空中去除溶劑, 取水加入所形成的殘渣中, 共沸蒸餾, 得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物 6; 112 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 0.67(t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.01-1.12(m, 2H), 1.33-1.49(m, 2H), 1.98-2.06(m, 1H), 2.44-2.52(m, 1H), 2.91-3.15(m, 6H), 3.25-3.44(m, 4H), 3.93-3.98(m, 1H), 3.99-4.15(m, 3H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.69-7.74(m, 1H), 9.33(s, 1H)

實施例 7

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸庚酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸庚酯

在冰冷卻下取碳酸銨 (241 mg)和 1-碘庚烷 (167 mg)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (280 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1.5 小時，在室溫下攪拌混合物 2 小時。在冰冷卻下取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取。以水 (x2)和鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷/甲醇=100：0 到 90：10)純化，接著經由 NH 矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯=100：0 到 80：20)純化所形成的殘渣，得到無色非晶形體標題化合物 (233 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 525 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 0.79-0.88(m, 3H), 1.10-1.28(m, 8H), 1.41(s, 9H), 1.36-1.70(m, 3H), 2.07-2.23(m, 1H), 2.56-2.68(m, 1H), 2.70-2.79(m, 1H), 2.81-3.07(m, 7H), 3.67-3.76(m, 1H), 3.97-4.05(m, 2H), 4.08-4.22(m, 1H), 5.15-5.27(m, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 7.24-7.33(m, 2H), 7.37-7.42(m, 1H), 7.94(s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸庚酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液 (5 ml) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸庚酯 (233 mg) 之乙酸乙酯 (5 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中去除溶劑，取水加入所形成的殘渣中，共沸蒸餾，得到淡棕色非晶形態標題化合物 (化合物 7；195 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 425 $[M+H]^+$

^1H NMR (600MHz, 重水) δ ppm 0.71(t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.90-1.08(m, 8H), 1.32-1.44(m, 2H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.36-2.44(m, 1H), 2.79-3.31(m, 10H), 3.70-3.75(m, 1H), 3.92-4.02(m, 2H), 4.09-4.15(m, 1H), 7.41-7.51(m, 3H), 7.68-7.72(m, 1H), 9.20(s, 1H)

實施例 8

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丙-2-酯三鹽酸鹽

(1) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丙-2-酯

在冰冷卻下取碳酸鉍 (342 mg) 和 2-碘丙烷 (178 mg) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (300 mg) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (7 ml) 溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小

時，在室溫下攪拌混合物 6 小時。在冰冷卻下取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取。以水 (x2) 和鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷/甲醇 = 100 : 0 到 90 : 10) 純化所形成的殘渣，得到淡棕色膠體標題化合物 (290 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 469 $[M+H]^+$

1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.08(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.21(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.41(s, 9H), 1.62-1.72(m, 1H), 2.07-2.25(m, 1H), 2.57-2.70(m, 1H), 2.71-2.81(m, 1H), 2.82-3.05(m, 8H), 3.64-3.75(m, 1H), 4.07-4.22(m, 1H), 4.90-5.03(m, 1H), 5.16-5.30(m, 1H), 7.11-7.20(m, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.36-7.43(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丙-2-酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氯酸之乙酸乙酯溶液 (5 ml) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸丙-2-酯 (290 mg) 之乙酸乙酯 (5 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中去除溶劑，取水加入所形成的殘渣中，共沸蒸餾，得到棕色非晶形體標題化合物 (化合物 8; 261 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 369 $[M+H]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 1.01(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.93-3.08(m, 5H), 3.10-3.14(m, 1H), 3.25-3.33(m, 2H), 3.36-3.44(m, 2H), 3.91-3.96(m, 1H), 4.00-4.06(m, 1H), 4.92-4.99(m, 1H), 7.43-7.51(m, 3H), 7.70-7.73(m, 1H), 9.30(s, 1H)

實施例 9

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 2-甲基丙酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 2-甲基丙酯

在冰冷卻下取碳酸鉀(173 mg)和 1-碘-2-甲基丙烷(129 mg)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(150 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中, 在室溫下攪拌混合物 6 小時。在冰冷卻下取水加入反應混合物中, 接著以乙酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗有機層, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾掉無水硫酸鈉, 在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析(洗提液: 三氯甲烷/甲醇=97:3 到 90:10)純化, 接著經由 NH 矽膠管柱層析(洗提液: 正己烷/乙酸乙酯=100:0 到 80:20)純化所形成的殘渣, 得到淺黃棕色膠體標題化合物(122 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 0.81(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 0.83(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 1.41(s, 9H), 1.73-1.92(m, 1H), 2.07-2.24(m, 1H), 2.56-2.69(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.81-3.08(m, 9H), 3.72-3.78(m, 1H), 3.81(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.22(m, 1H), 5.16-5.28(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.36-7.42(m, 1H), 7.94(s, 1H)

(2)合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 2-甲基丙酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液 (3 ml)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 2-甲基丙酯 (122 mg)之乙酸乙酯 (3 ml)溶液中, 在室溫下攪拌混合物 4 小時。在真空中去除溶劑, 取水加入所形成的殘渣中, 共沸蒸餾, 得到淡棕色非晶形體標題化合物 (化合物 9; 121 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 0.70(d, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 0.71(d, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 1.68-1.77(m, 1H), 1.99-2.08(m, 1H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.90-3.10(m, 5H), 3.11-3.17(m, 1H), 3.27-3.36(m, 2H), 3.38-3.46(m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 3.98-4.07(m, 2H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.68-7.73(m, 1H), 9.32(s, 1H)

實施例 10

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸環己酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸環己酯

在冰冷卻下取碳酸銨 (173 mg) 和碘環己烷 (147 mg) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (150 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml) 溶液中，在室溫下攪拌混合物整夜。取碘環己烷 (294 mg) 加入，在室溫下攪拌混合物二日。取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷/甲醇 = 97 : 3 到 90 : 10) 純化，接著經由 NH 矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯 = 100 : 0 到 80 : 20) 純化所形成的殘渣，得到淺黃色非晶形體標題化合物 (43 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 509 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.18-1.53(m, 7H), 1.41(s, 9H), 1.53-1.86(m, 4H), 2.07-2.24(m, 1H), 2.60-2.71(m, 1H), 2.72-3.07(m, 9H), 3.67-3.77(m, 1H), 4.07-4.22(m, 1H), 4.69-4.82(m, 1H), 5.17-5.30(m, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.36-7.42(m, 1H), 7.95(s, 1H)

(2)合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸環己酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液 (2 ml)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸環己酯 (43 mg)之乙酸乙酯 (2 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 4 小時。在真空中去除溶劑，取水加入所形成的殘渣中，共沸蒸餾，得到淡棕色非晶形體標題化合物 (化合物 10；39 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 409 [M+H]⁺

¹H NMR(300MHz, 重水) δ ppm 1.05-1.61(m, 10H), 1.70-1.78(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.89-3.08(m, 4H), 3.22-3.28(m, 1H), 3.29-3.38(m, 2H), 3.45-3.54(m, 2H), 3.58-3.67(m, 1H), 4.07-4.20(m, 2H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.69-7.75(m, 1H), 9.35(s, 1H)

實施例 11

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-[[環己氧基)羰基]氧基}乙酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-[[環己氧基)羰基]氧基}乙酯

在冰冷卻下取碳酸鉀 (231 mg)和 1-碘乙基碳酸環己酯

(222 mg) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (200 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml) 溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時，在室溫下攪拌混合物 1 小時。取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取。以水 (x2) 和鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。首先經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷/甲醇 = 100 : 0 到 90 : 10) 純化，接著經由 NH 矽膠管柱層析 (洗提液：正己烷/乙酸乙酯 = 100 : 0 到 80 : 20) 純化所形成的殘渣，得到無色膠體標題化合物 (81 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 597 $[M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.16-1.95 (m, 24H), 2.06-2.21 (m, 1H), 2.60-3.08 (m, 10H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 1H), 4.39-4.66 (m, 1H), 5.20-5.34 (m, 1H), 6.66-6.76 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.93, 7.94 (s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-[[環己氧基]羰基]氧基}乙酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氯酸之乙酸乙酯溶液 (1 ml) 加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-[[環己氧基]羰基]氧基}乙酯 (80

mg)之乙酸乙酯(1 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中去除溶劑，取水加入所形成的殘渣中，共沸蒸餾，得到棕色非晶形體標題化合物(化合物 11；77 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 497 $[M+H]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 1.01-1.25(m, 5H), 1.37-1.72(m, 8H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.76-3.30(m, 10H), 3.77-3.82(m, 1H), 3.90-3.97(m, 1H), 4.13-4.21(m, 0.5H), 4.38-4.47(m, 0.5H), 6.56-6.61(m, 0.5H), 6.64-6.69(m, 0.5H), 7.37-7.52(m, 3H), 7.69-7.74(m, 1H), 9.12, 9.15(s, 1H)

實施例 12

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-{[(環己氧基)羰基]氧基}-2-甲基丙酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-{[(環己氧基)羰基]氧基}-2-甲基丙酯

在冰冷卻下取 1-碘-甲基丙基碳酸環己酯(172 mg)和碳酸鉍(172 mg)加入 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(150 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(3.5 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 1 小時。取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取三次，接著以鹽水沖洗。以無水硫酸鈉乾燥有機

層，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=100：0 到 97：3)純化所形成的殘渣，得到棕色油體標題化合物(127 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 625 $[M+H]^+$

1H NMR(300MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 0.82(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.95(dd, $J=6.7$, 3.0 Hz, 3H), 1.15-2.18(m, 13H), 1.40, 1.41(s, 9H), 2.61-3.10(m, 10H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.06-4.20(m, 1H), 4.40-4.67(m, 1H), 5.18-5.38(m, 1H), 6.44-6.51(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.35-5.43(m, 1H), 7.94(s, 1H)

(2)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-{[(環己氧基)羰基]氧基}-2-甲基丙酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液(1 ml)加入(2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 1-{[(環己氧基)羰基]氧基}-2-甲基丙酯(127 mg)之乙酸乙酯(1 ml)溶液中，在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中去除溶劑，取水加入所形成的殘渣中，共沸蒸餾，得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物 12；110 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 525 $[M+H]^+$

1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 0.80-0.89(m, 6H), 1.03-1.31(m, 5H), 1.37-1.75(m, 5H), 1.96-2.11(m, 2H)

， 2.42-2.59(m， 1H)， 2.83-3.14(m， 5H)， 3.20-3.51(m， 4H)， 3.99-4.09(m， 1.5H)， 4.13-4.19(m， 0.5H)， 4.22-4.30(m， 0.5H)， 4.45-4.53(m， 0.5H)， 6.39-6.44(m， 1H)， 7.46-7.54(m， 3H)， 7.72-7.75(m， 1H)， 9.37， 9.39(s， 1H)

實施例 13

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

在冰冷卻下取碳酸銨(342 mg)和 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(156 mg)加入 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(300 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7 ml)溶液中，在相同溫度下攪拌混合物 1 小時，在室溫下攪拌混合物 6 小時。在冰冷卻下取水加入反應混合物中，接著以乙酸乙酯萃取。以水(x2)和鹽水沖洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾掉無水硫酸鈉，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=100：0 到 90：10)純化所形成的殘渣，得到淡棕色膠體標題化合物(285 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 539 [M+H]⁺

^1H NMR(300MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.42(s, 9H), 1.58-1.72(m, 1H), 2.09-2.24(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.55-2.68(m, 1H), 2.69-2.78(m, 1H), 2.80-3.07(m, 8H), 3.73-3.81(m, 1H), 4.07-4.21(m, 1H), 4.73-4.88(m, 2H), 5.11-5.21(m, 1H), 7.13-7.20(m, 1H), 7.25-7.34(m, 2H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.93(s, 1H)

(2)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

取 4M 氫氨酸之乙酸乙酯溶液(5 ml)加入(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(285 mg)之乙酸乙酯(5 ml)溶液中, 在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中去除溶劑, 取水加入所形成的殘渣中, 共沸蒸餾, 得到棕色非晶形體標題化合物(化合物 13; 247 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 1.92-2.00(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.37-2.46(m, 1H), 2.86-3.04(m, 6H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.31-3.37(m, 1H), 3.88-4.02(m, 2H), 4.89(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.69-7.74(m, 1H), 9.28(s, 1H)

實施例 14

合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

以 N,N-二甲基甲醯胺 (3 ml) 溶解一份在參考例 1 中所合成的 4-(溴甲基)-5-三級丁基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮 (132 mg) 成溶液，在冰冷卻下取 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (152 mg) 和碳酸銨 (175 mg) 加入，在相同溫度下攪拌混合物 2 小時。取乙酸乙酯加入反應混合物中，接著以鹽水沖洗二次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：乙酸乙酯→三氯甲烷/甲醇=9：1)純化所形成的殘渣，得到淺黃色膠體標題化合物 (99 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 581 [M+H]⁺

¹H NMR(600MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.24(s, 9H), 1.41(s, 9H), 1.61-1.71(m, 1H), 2.11-2.22(m, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.69-2.79(m, 1H), 2.82-2.92(m, 5H), 2.93-3.06(m, 3H), 3.79-3.84(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 4.90(s, 2H), 5.14-5.21(m, 1H), 7.15-7.18(m, 1H)

， 7.27-7.33(m， 2H)， 7.40-7.43(m， 1H)， 7.94(s， 1H)

(2)合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

在室溫下把(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(96 mg)之4M鹽酸(3 ml)溶液攪拌 1.5 小時。在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物 14；90 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 481 [M+H]⁺

¹H NMR(600MHz，重水) δ ppm 1.14(s，9H)，2.06-2.14(m，1H)，2.50-2.59(m，1H)，2.88-2.95(m，1H)，2.96-3.07(m，3H)，3.17-3.23(m，1H)，3.26-3.31(m，1H)，3.34-3.40(m，1H)，3.41-3.51(m，2H)，3.53-3.58(m，1H)，4.06-4.13(m，1H)，4.21-4.26(m，1H)，5.03(d，J=14.2Hz，1H)，5.18(d，J=14.2Hz，1H)，7.44-7.52(m，3H)，7.69-7.73(m，1H)，9.37(s，1H)

光學純度：>99%ee

滯留時間：34.37min

實施例 15

合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸[5-(2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-二氧

雜環戊烯-4-基]甲酯三鹽酸鹽

(1)合成 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸[5-(2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基]甲酯

以 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 溶解一份在參考例 2 中所合成的 4-(溴甲基)-5-(2-甲基丙基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮 (127 mg) 成溶液，在冰冷卻下取 (2S)-2-{(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基}-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (150 mg) 和碳酸鉀 (176 mg) 加入，在相同溫度下攪拌混合物 3 小時。取乙酸乙酯加入反應混合物中，接著以鹽水沖洗二次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：乙酸乙酯) 純化所形成的殘渣，得到淺黃色膠體標題化合物 (139 mg)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 581 $[M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, 三氫甲烷-d) δ ppm 0.92(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 1.42(s, 9H), 1.59-1.74(m, 1H), 1.83-1.99(m, 1H), 2.07-2.25(m, 1H), 2.31(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.68(m, 1H), 2.69-2.79(m, 1H), 2.80-3.06(m, 8H), 3.74-3.84(m, 1H), 4.07-4.22(m, 1H), 4.80(s, 2H), 5.10-5.24(m, 1H), 7.13-7.21(m, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.93(s, 1H)

(2)合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑

并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸[5-(2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基]甲酯三鹽酸鹽

在室溫下把(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸[5-(2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基]甲酯(137 mg)之4M鹽酸(1.5 ml)溶液攪拌1小時。在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物15；131 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 481 $[M+H]^+$

^1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 0.79(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.80(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.74-1.83(m, 1H), 2.02-2.13(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.47-2.56(m, 1H), 2.88-2.97(m, 1H), 2.97-3.07(m, 3H), 3.09-3.18(m, 1H), 3.19-3.27(m, 1H), 3.29-3.53(m, 4H), 4.03-4.10(m, 1H), 4.12-4.21(m, 1H), 4.95(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.69-7.73(m, 1H), 9.34(s, 1H)

實施例 16

合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-環己基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

(1)合成(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-環己基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

以 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 溶解一份在參考例 3 中所合成的 4-(溴甲基)-5-環己基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮 (106 mg) 成溶液，在冰冷卻下取 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (155 mg) 和碳酸鉍 (132 mg) 加入，在相同溫度下攪拌混合物 5 小時。取乙酸乙酯加入反應混合物中，接著以鹽水沖洗二次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：三氯甲烷/甲醇 = 100 : 0 到 97 : 3) 純化所形成的殘渣，得到淺黃色膠體標題化合物 (144 mg)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 607 $[M+H]^+$

^1H NMR (600 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.15-1.23 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.42-1.48 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 8H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 5.12-5.20 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.93 (s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (5-環己基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

在室溫下把 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-(3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (5-環

己基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(141 mg)之4M鹽酸(3 ml)溶液攪拌1小時。在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形體標題化合物(化合物16；129 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 507 $[M+H]^+$

1H NMR(600MHz, 重水) δ ppm 1.05-1.15(m, 1H), 1.15-1.33(m, 4H), 1.54-1.64(m, 3H), 1.64-1.70(m, 2H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.51-2.60(m, 2H), 2.87-2.94(m, 1H), 2.98-3.07(m, 3H), 3.20-3.27(m, 1H), 3.29-3.40(m, 2H), 3.45-3.53(m, 2H), 3.56-3.62(m, 1H), 4.08-4.15(m, 1H), 4.25-4.31(m, 1H), 4.96(d, $J=14.2$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.44-7.53(m, 3H), 7.69-7.73(m, 1H), 9.35(s, 1H)

實施例 17

合成(2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-苯甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

(1)合成(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-苯甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

以N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶解一份在參考例4中所合成的4-苯甲基-5-(溴甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(92 mg)成溶液，在冰冷卻下取(2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)

丙酸 (146 mg) 和碳酸銨 (110 mg) 加入，在相同溫度下攪拌混合物 3 小時。取乙酸乙酯加入反應混合物中，接著以鹽水沖洗二次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析 (洗提液：乙酸乙酯 → 三氯甲烷 / 甲醇 = 97 : 3) 純化所形成的殘渣，得到淺黃色膠體標題化合物 (125 mg)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 615 $[M+H]^+$

1H NMR (600 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.59-1.69 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.77-3.05 (m, 8H), 3.74-3.82 (m, 3H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.14-4.18 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.90 (s, 1H)

(2) 合成 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (5-苯甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽

在室溫下把 (2S)-2-[(3S)-3-[(三級丁氧羰基)胺基]吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸 (5-苯甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯 (124 mg) 之 4M 鹽酸 (3 ml) 溶液攪拌 1 小時。在真空中去除溶劑，得到淡棕色非晶形體標題化合物 (化合物 17; 114 mg)。

MS (ESI/APCI Dual) m/z 515 $[M+H]^+$

1H NMR (600 MHz, 重水) δ ppm 2.04-2.12 (m, 1H),

2.49-2.56(m, 1H), 2.67-2.79(m, 2H), 2.80-2.91(m, 2H),
 3.10-3.17(m, 1H), 3.22-3.26(m, 1H), 3.28-3.34(m, 1H),
 3.36-3.45(m, 2H), 3.47-3.53(m, 1H), 3.74-3.83(m, 2H),
 4.05-4.10(m, 1H), 4.14-4.18(m, 1H), 4.93(d, J=14.2 Hz, 1H),
 5.11(d, J=14.2 Hz, 1H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.28-7.31(m, 1H),
 7.33-7.37(m, 2H), 7.40-7.43(m, 1H), 7.43-7.47(m, 2H),
 7.48-7.52(m, 1H), 9.10(s, 1H)

實施例 18

合成 (2S)-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)-2-[(3S)-3-[(1-[(2-甲基丙醯基)氧基]乙氧基)羰基]胺基]吡咯烷-1-基}丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

以 N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)溶解一份在實施例 14 中所合成的 (2S)-2-[(3S)-3-胺基吡咯烷-1-基]-3-(4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹啉-3-基)丙酸(5-三級丁基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯三鹽酸鹽(153 mg)成溶液，在冰冷卻下取 2-甲基丙酸 1-[[4-(硝基苯氧基)羰基]氧基]乙酯(90 mg)和三乙胺(110 μ l)滴狀加入，在室溫下攪拌混合物 11 小時。取乙酸乙酯加入反應混合物中，接著以鹽水沖洗二次。以無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾掉無水硫酸鎂，在真空中去除溶劑。經由矽膠管柱層析(洗提液：三氯甲烷/甲醇=99：1 到 95：5)純化所形成的殘渣，得到無色固體標題化合物(化合物 18；112 mg)。

MS(ESI/APCI Dual) m/z 639 [M+H]⁺

¹H NMR(600MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 1.12-1.18(m, 6H), 1.25(s, 9H), 1.38-1.52(m, 3H), 1.65-1.76(m, 1H), 2.08-2.23(m, 1H), 2.45-2.58(m, 1H), 2.59-2.70(m, 1H), 2.79-3.06(m, 10H), 3.78-3.86(m, 1H), 4.13-4.21(m, 1H), 4.91(s, 2H), 5.63-5.77(m, 1H), 6.74-6.83(m, 1H), 7.13-7.20(m, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.94(s, 1H)

在參考例中所製造的化合物 1 到 4 的結構式被展示於下表 1-1 中。在本發明之實施例中的化合物 1 到 18 的結構式被展示於下表 1-2 中。

表1-1

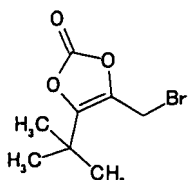
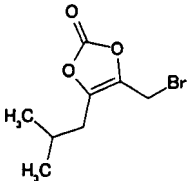
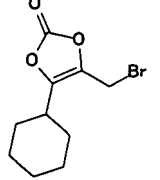
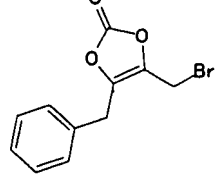
參考例編號	結構式
1	
2	
3	
4	

表1-2

實施例編號	結構式	鹽	實施例編號	結構式	鹽
1		3HCl	10		3HCl
2		3HCl	11		3HCl
3		-	12		3HCl
4		-	13		3HCl
5		3HCl	14		3HCl
6		3HCl	15		3HCl
7		3HCl	16		3HCl
8		3HCl	17		3HCl
9		3HCl	18		-

試驗 1 [TAFIa 抑制作用試驗]

根據以下在 Thromb. Haemost. 79, 371-377(1998)中所描述的方法，本發明之化合物被測量 TAFIa 抑制活性。

(a)製造 TAFIa 液

取 45 μl 凝血酶調節素液 (American Diagnostica 製造的兔肺源性凝血酶調節素，其濃度被緩衝劑 B (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 含有 0.15M 氯化鈉) 調整成 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 和 45 μl 凝血酶液 (Sigma 製造的冷凍乾燥的人血漿源性凝血酶，被水溶解成濃度 30 $\mu\text{U}/\text{ml}$) 加入 450 μl 的 TAFI (Enzyme Research Laboratories 產品，濃度被緩衝液 A (100 mM Tris-HCl, pH 7.4) 調整成 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 中，在室溫下靜置混合物 25 分鐘。

(b) 測量 TAFIa 抑制活性之方法

分別以 20 $\mu\text{l}/\text{孔}$ ，10 $\mu\text{l}/\text{孔}$ ，和 70 $\mu\text{l}/\text{孔}$ 的量取前面所製造的 TAFIa 液，試驗化合物，和酶作用物液 (Sigma 製造的 Hip-Arg，被緩衝液 C (100 mM Tris-HCl, pH 8.3) 溶解成濃度 3.6 mM) 加入 96 孔盤上的孔內。各別組成分被混合良好，在室溫下反應被進行 40 分鐘。

接著取發色劑 (1% 三聚氯化氰之 1,4-二噁吡溶液) 以每孔 50 μl 劑量加入各孔內，在室溫下將 96 孔盤靜置 3 分鐘，接著以酶標儀 (Spectramax M2 of Molecular Devices) 測量在 405 nm 的吸光率。把沒有試驗化合物的吸光率減去沒有酶的吸光率 (當作 100%)，從有試驗化合物的吸光率減去沒有酶的吸光率計算抑制 50% 的反應的化合物濃度 (IC_{50})。

對本發明的二種化合物進行前面的試驗，根據測量的結果計算 TAFIa 抑制活性，所得到的結果被展示於下表 2

中。

表 2

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
1	36
2	23

試驗 2 [測量以大鼠的血中濃度為基礎的活體內暴露]

為測定活體內暴露，作為本發明的示範前藥化合物的化合物 14 和作為化合物 14 的母化合物的化合物 1 被口服投服予大鼠，且以後面所描述之方式測量化合物 1 的血中濃度作比較。

在被投服本發明之化合物前使從 Charles River Laboratories Japan Inc.購得的七週齡大鼠(220-280 g；雄性；血統；Cr1：CD(SD))適應至少二日。以投服溶劑溶解化合物 14 成相當於母化合物 1 的 2 mg/mL(計算值)濃度，接著以相當於母化合物的 10 mg/Kg 的劑量被口服。0.5 小時後和 4 小時後，透過採血管從每隻大鼠的尾靜脈採取血液(經 EDTA 處理過(用於化合物 1)或經 EDTA 處理且加入敵敵畏(dichlorvos)(用於化合物 14))，立即離心(12,000 x g，在 4℃ 下離心 2 分鐘(用於化合物 1)，或 3 分鐘(用於化合物 14))以收集血漿樣品，在 -30℃ 下樣品被冷凍儲存。在冰冷卻下解凍該血漿樣品，取各種內標準物質溶液加入，接著去蛋白質和離心(3639 x g，在 4℃ 下離心 10 分鐘)。經由 LC/MS/MS 測量在上清液中的母化合物 1 濃度。

如同下表 3 之總結，投服本發明之前藥化合物顯現較高的母化合物血中濃度，象徵較高的母化合物活體內暴露。因此經由投服本發明之前藥化合物會比投服母化合物較有效地展現母化合物的生理作用。

表 3

本發明之化合物 1(母化合物)和化合物 14 的血中濃度之間的比較

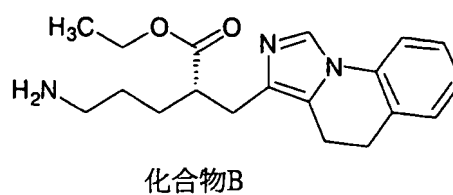
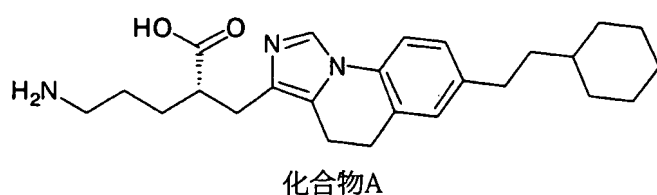
化合物 (10mg/kg p.o.)	化合物(母化合物)的血中濃度	
	0.5 小時後	4 小時後
化合物 1 (母化合物)	93	47
化合物 14	1200	584

用於化合物 1 的投服溶劑：生理食鹽水

用於化合物 14 的投服溶劑：0.01M 鹽酸

用於化合物 1 的內標準物質：化合物 A(MeCN/MeOH (9/1))

用於化合物 14 的內標準物質：化合物 B(10% TCA)



作為內標準物質的化合物 A 和 B 被在 PCT/JP2009/068526 中所描述之方法合成(分別見實施例 24 和 32)。

工業實用性

本發明提供具有足夠高的 TAFIa 抑制活性以有效預防或治療血栓所衍生之疾病等的藥劑，因此該藥劑被預期緩解患者的負荷且貢獻製藥工業的進步。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099131555

※申請日：099 年 09 月 16 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

具有 TAFIa 抑制活性的化合物

Compounds having TAFIa inhibitory activity

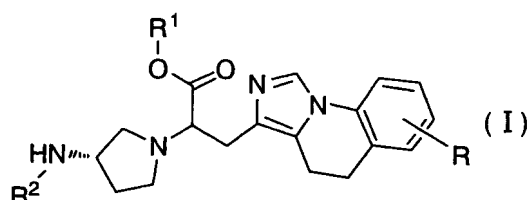
C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

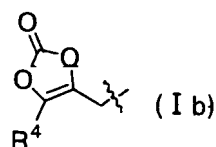
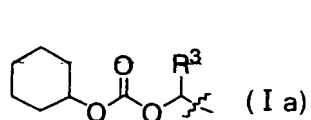
A61P 7/02 (2006.01)

二、中文發明摘要：

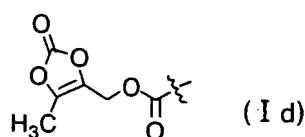
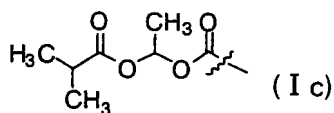
本發明提供具有出色的 TAFIa 抑制活性的化合物。該化合物為以下式 (I) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基；R¹ 為氫原子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：

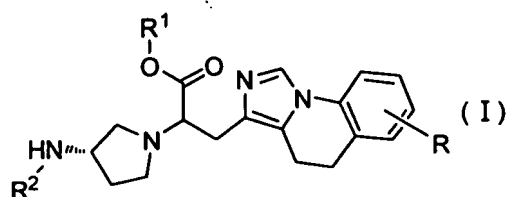


其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基；且 R² 為氫原子或具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：

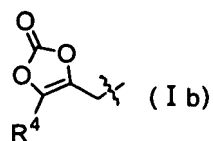
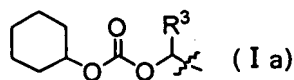


三、英文發明摘要：

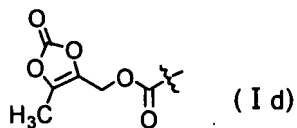
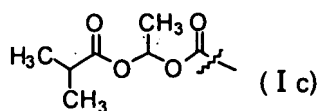
The present invention provides compounds having superior TAFIa inhibitory activity. They are dihydroimidazoquinoline compounds represented by the following formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein R is a hydrogen atom or a C₁₋₁₀ alkyl group; R¹ is a hydrogen atom, a C₁₋₁₀ alkyl group, a C₃₋₈ cycloalkyl group or a substituent having the structure represented by the following formula Ia or Ib:

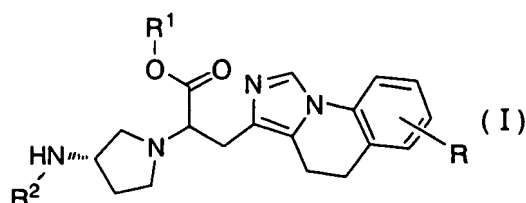


where R³ is a C₁₋₆ alkyl group; R⁴ is a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₈ cycloalkyl group, or a benzyl group; and R² is a hydrogen atom or a substituent having the structure represented by the following formula Ic or Id:

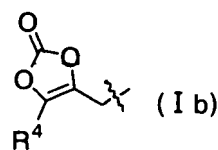
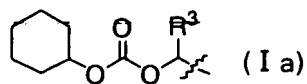


七、申請專利範圍：

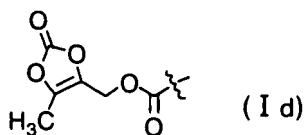
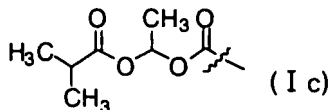
1. 一種以下式 (I) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 為氫原子或 C₁₋₁₀ 烷基；R¹ 為氫原子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或具有以下式 Ia 或 Ib 所示結構的取代基：

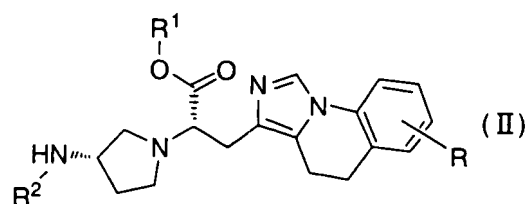


其中 R³ 為 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、或苯甲基；且 R² 為氫原子或具有以下式 Ic 或 Id 所示結構的取代基：



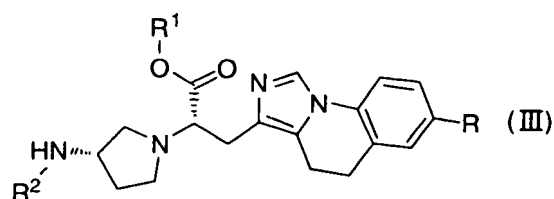
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，該化合物為以下式 (II) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的

鹽：



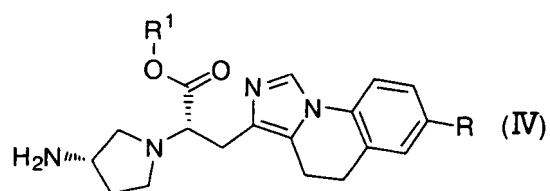
其中 R、R¹ 和 R² 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，該化合物為以下式 (III) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



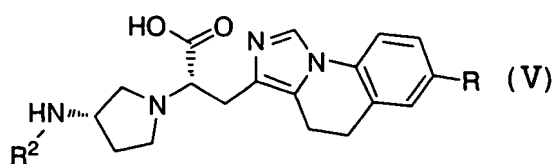
其中 R、R¹ 和 R² 係如申請專利範圍第 2 項中所定義者。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，該化合物為以下式 (IV) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



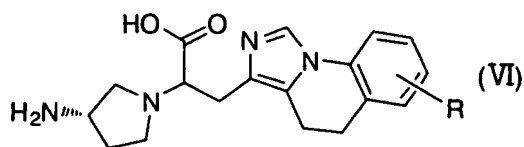
其中 R 和 R¹ 係如申請專利範圍第 3 項中所定義者。

5. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，該化合物為以下式 (V) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



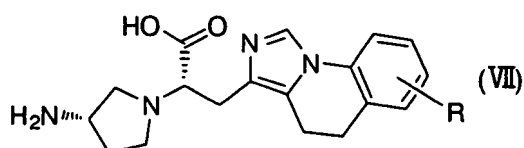
其中 R 和 R² 係如申請專利範圍第 3 項中所定義者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，該化合物為以下式 (VI) 所示之化合物或其藥學上可接受的鹽：



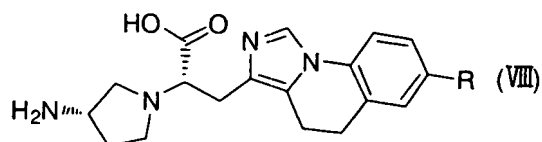
其中 R 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，該化合物為以下式 (VII) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 係如申請專利範圍第 6 項中所定義者。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，該化合物為以下式 (VIII) 所示之二氫咪唑并喹啉化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中 R 係如申請專利範圍第 7 項中所定義者。

9. 一種 TAFIa 抑制劑，其包含申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽作為活性成分。

10. 一種用於預防或治療血塊所衍生之疾病的藥劑，其包含申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽作為活性成分。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

