

發明專利說明書

200529840

(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：94103112

※申請日期：94.2.1

※IPC 分類：A61K ³¹/₄₄

一、發明名稱：(中文/英文)

用於作為凝血酶抑制劑之新穎吡啶-2-酮化合物

NEW PYRIDIN-2-ONE COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF
THROMBIN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬肯 拜瑞德里恩
BAYRAKDARIAN, MALKEN
2. 克利斯丁 博格瑞
BERGGREN, KRISTINA
3. 歐微德 大維森
DAVIDSSON, OJVIND
4. 歐拉 夫捷斯登
FJELLSTROM, OLA
5. 特德 英賀德
INGHARDT, TORD
6. 馬特 納格
NAGARD, MATS
7. 英捷瑪 尼爾森
NILSSON, INGEMAR
8. 史帝芬 韓希恩
HANESSION, STEPHEN
9. 丹尼爾 斯麥德
SIMARD, DANIEL
10. 愛里克 賽倫
TERRIEN, ERIC
11. 大衛 嘉戴夫森
GUSTAFSSON, DAVID

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
- 2-7.均 瑞典 SWEDEN
- 8-10.均 加拿大 CANADA
11. 瑞典 SWEDEN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2004 年 02 月 06 日；0400254-9

2. 瑞典；2004 年 06 月 24 日；0401658-0

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎藥學上可使用之化合物，特別是似胰蛋白酶之絲胺酸蛋白酶(尤其是凝血酶)之競爭性抑制劑之化合物及/或被代謝成該化合物之化合物，其作為藥劑之用途，含有彼等之醫藥組合物，及其製造之合成途徑。

【先前技術】

血液凝固為涉及止血(意即防止血液從受傷血管流失)與血栓形成(意即在血管中形成血凝塊，有時會導致血管阻塞)兩者之關鍵過程。

凝血為一系列複雜酵素反應之結果。在此系列反應中，最終步驟之一係為酵素原凝血酶原轉化成活性酵素凝血酶。

已知凝血酶在凝血中係扮演一項中樞角色。其會使血小板活化，導致血小板凝集，使血纖維蛋白原轉化成纖維蛋白單體，其會自然地聚合成纖維蛋白聚合體，以及使因子XIII活化，其依次會使聚合體交聯，以形成不溶性纖維蛋白。再者，凝血酶會使因子V、因子VIII及FXI活化，導致凝血酶自凝血酶原之"正反饋"發生。

藉由抑制血小板之聚集及纖維蛋白之形成與交聯，預期凝血酶之有效抑制劑，會顯示抗血栓活性。此外，預期抗血栓活性係藉由正反饋機制之有效抑制而被加強。事實上，凝血酶抑制劑在人體中令人信服之防血栓作用，最近已由 S. Schulman 等人在 *N. Engl. J. Med.* 349, 1713-1721 (2003) 中加

以描述。

凝血酶之低分子量抑制劑之早期發展已被 Claesson 在 *Blood Coagul. Fibrinol.* 5, 411 (1994) 中描述。

Blomback 等人 (在 *J. Clin. Lab. Invest.* 24, 補充 107, 59 (1969) 中) 係報告凝血酶抑制劑, 其係以位於血纖維蛋白原 A α 鏈分裂位置附近之胺基酸順序為基礎。於所討論之胺基酸順序中, 此等作者指出三肽順序 Phe-Val-Arg (P9-P2-P1, 於後文稱為 P3-P2-P1 順序) 係為最有效抑制劑。

以肽基衍生物為基礎之凝血酶抑制劑, 其具有環狀或非環狀鹼性基團在 P1-位置處 (例如含有胺基、甲脒基或胍基官能基之基團), 係揭示於例如國際專利申請案 WO 93/11152, WO 93/18060, WO 94/29336, WO 95/23609, WO 95/35309, WO 96/03374, WO 96/25426, WO 96/31504, WO 96/32110, WO 97/02284, WO 97/23499, WO 97/46577, WO 97/49404, WO 98/06740, WO 98/57932, WO 99/29664, WO 00/35869, WO 00/42059, WO 01/87879, WO 02/14270, WO 02/44145 及 WO 03/018551, 歐洲專利申請案 185 390, 468 231, 526 877, 542 525, 559 046 與 641 779, 648 780,

669 317, 及美國專利案號 4,346,078 中。

以 P1-位置上之親電子性酮類為基礎之絲胺酸蛋白酶 (例如凝血酶) 抑制劑亦為已知, 譬如歐洲專利申請案 195 212, 362 002, 364 344 及 530 167 中所揭示之化合物。

以精胺酸之 C-末端二羥基硼烷衍生物 (及其異硫鎳類似物) 為基礎之似胰蛋白酶之絲胺酸蛋白酶抑制劑, 係得知自歐洲專利申請 293 881。

非對掌性凝血酶抑制劑，其在分子之P2位置處具有苯基，而具有環狀或非環狀鹼性基團在P3位置處，係揭示於國際專利申請案 WO 94/20467, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 97/11693, WO 97/24135, WO 98/01422 及 WO 01/68605，以及 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 1283 (1997) 中。

國際專利申請案 WO 99/26920 與 WO 01/79155 揭示凝血酶抑制劑，其具有個別以2-胺基酚與1,4-苯醌為基礎之基團在P2位置處。同樣地，酚為基礎之化合物亦揭示於國際專利申請案 WO 01/68605 與 WO 02/28825 中。

凝血酶及其他似胰蛋白酶之絲胺酸蛋白酶之進一步已知抑制劑，係以3-胺基-2-吡啶酮結構單位(在分子之P2位置處)為基礎。例如，以3-胺基-2-吡啶酮3-胺基-2-吡啶酮、5-胺基-6-嘧啶酮、5-胺基-2,6-嘧啶二酮及5-胺基-1,3,4-三吡啶-6-酮為基礎之化合物，係揭示於國際專利申請案 WO 96/18644, WO 97/01338, WO 97/30708, WO 98/16547, WO 99/26926, WO 00/73302, WO 00/75134, WO 01/38323, WO 01/04117, WO 01/70229, WO 01/79262, WO 02/057225, WO 02/064140 及 WO 03/29224，美國專利 5,668,289 與 5,792,779，以及 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 817 (1998) 與 *J. Med. Chem.* 41, 4466 (1998) 中。

以2-酮基-3-胺基取代之飽和氮雜環為基礎之凝血酶抑制劑，係揭示於國際專利申請案 WO 95/35313 中。又最近，已揭示以4-胺基-3-嗎福啉酮為基礎之凝血酶抑制劑(參閱 *J. Med. Chem.* 46, 1165 (2003))。

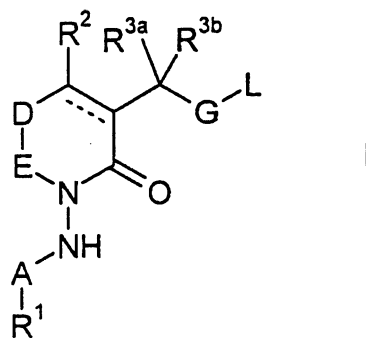
上文指出之文件均未揭示或指出以1-胺基-2-吡啶酮或1-

胺基-2-六氫吡啶酮結構單位(在P2位置處)為基礎之化合物。

再者，仍然需要似胰蛋白酶之絲胺酸蛋白酶譬如凝血酶之有效抑制劑。亦需要具有有利藥物動力學作用形態之化合物。預期此種化合物可作為抗凝血劑使用，因此用於血栓形成及相關病症之治療處理。

【發明內容】

根據本發明係提供式I化合物



其中

虛線不存在或表示一個鍵結；

A表示C(O)、S(O)₂、C(O)O(在該後述基團中，O部份基團係連接至R¹)、C(O)NH、S(O)₂NH(在該後述兩個基團中，NH部份基團係連接至R¹)或C₁₋₆次烷基；

R¹表示

- (a) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、CN、C₃₋₁₀環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及芳基)、OR^{4a}、S(O)_nR^{4b}、S(O)₂N(R^{4c})(R^{4d})、N(R^{4e})S(O)₂R^{4f}、

$N(R^{4g})(R^{4h})$ 、 $B^1-C(O)-B^2-R^{4i}$ 、芳基及 Het^1),

- (b) C_{3-10} 環烷基或 C_{4-10} 環烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 、 CN 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 OH 、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及芳基)、 OR^{4a} 、 $S(O)_nR^{4b}$ 、 $S(O)_2N(R^{4c})(R^{4d})$ 、 $N(R^{4e})S(O)_2R^{4f}$ 、 $N(R^{4g})(R^{4h})$ 、 $B^3-C(O)-B^4-R^{4i}$ 、芳基及 Het^2 ，

(c) 芳基，或

(d) Het^3 ；

R^{4a} 至 R^{4i} 在每一存在處係獨立表示

(a) H ，

(b) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、芳基及 Het^4)，

(c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 OH 、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基及 Het^5)，

(d) 芳基，或

(e) Het^6 ，

其條件是，當 n 為 1 或 2 時， R^{4b} 不表示 H ；

基團 -D-E-

(a) 當虛線表示一個鍵結時，係表示 $-C(R^{5a})=C(R^{5b})-$ ，或

(b) 當虛線不存在時，係表示 $-C(R^{6a})(R^{6b})-C(R^{7a})(R^{7b})-$ ；

R^{5a} 與 R^{5b} 係獨立表示H、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 烷基)(該後述兩個基團係視情況被一個OH基或一或多個F原子取代)；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 及 R^{7b} 係獨立表示H、F或甲基；

或 R^{5a} 與 R^{5b} 一起表示 C_{2-4} 正-次烷基；

或 R^{6a} 與 R^{6b} 之一，和 R^{7a} 與 R^{7b} 之一，一起表示 C_{1-4} 正-次烷基；

R^2 表示

(a) H，

(b) 鹵基；

(c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基(該後述四個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ 烷基及 $OC(O)-C_{1-4}$ 烷基)，或

(d) 伴隨著 R^{3a} ， R^2 表示 C_{2-3} 正-次烷基、 $T^1-(C_{1-2}$ 正-次烷基)或 $(C_{1-2}$ 正-次烷基)- T^1 ，該後述三個基團係視情況被鹵基取代，或

(e) 伴隨著 R^{3a} 與 R^{3b} ， R^2 表示 $T^2-[C(H)=]$ ，其中 T^2 係結合至基團 R^2 所連接之C原子；

R^{3a} 與 R^{3b} 係獨立表示H、F或甲基(該後述基團係視情況被一或多個F原子取代)，或

(a) 伴隨著 R^2 ， R^{3a} 表示 C_{2-3} 正-次烷基、 $T^1-(C_{1-2}$ 正-次烷基)或 $(C_{1-2}$ 正-次烷基)- T^1 ，該後述三個基團係視情況被鹵基取代，或

(b) 伴隨著 R^2 ， R^{3a} 與 R^{3b} 表示 $T^2-[C(H)=]$ ，其中 T^2 係結合至

基團 R^2 所連接之 C 原子；

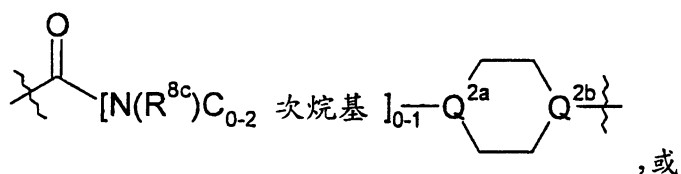
T^1 與 T^2 係獨立表示 O、S、N(H) 或 $N(C_{1-4}$ 烷基)；

G 表示

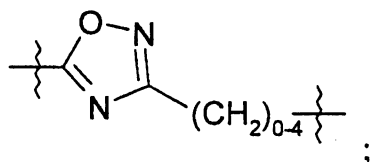
(a) $-C(O)N(R^{8a})-[CH(C(O)R^9)]_{0-1}-C_{0-3}$ 次烷基 $-(Q^1)_a-$ ，

(b) $-C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基 $-(Q^1)_a-$ ，

(c)



(d)

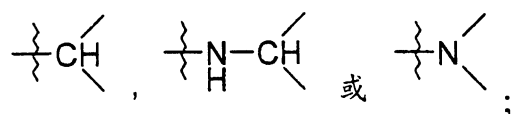


R^9 表示 H 或 5- 至 10- 員芳族雜環基團，其包含一或兩個環，並含有一個硫或氧原子及 / 或一或多個氮原子作為雜原子，該雜環族基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基；

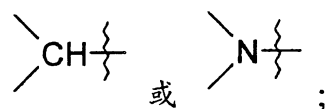
Q^1 表示 O、 NR^{10a} 、 $[N(H)]_{0-1}C(O)-C_{0-2}$ 次烷基、 $C(O)NHNHC(O)$ 或 $-N=C(R^{10b})-$ ；

a 表示 0 或 1；

Q^{2a} 表示

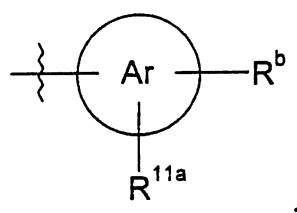


Q^{2b} 表示

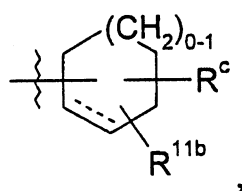


L 表示

- (a) C_{0-6} 次烷基 $-\text{R}^a$,
 (b) C_{0-2} 次烷基 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_{0-2}$ 次烷基 $-\text{R}^a$,
 (c) C_{0-2} 次烷基 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{0-2}$ 次烷基 $-\text{R}^a$,
 (d)

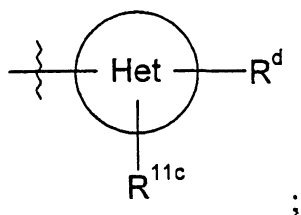


(e)



其中虛線表示選用之雙鍵，或

(f)



Ar 表示苯基或萘基；

Het 表示 5- 至 10- 員雜環族基團，其包含一或兩個環，並含有一硫或氧原子及 / 或一或多個氮原子作為雜原子；

R^{11a} 表示 H 或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取

代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$ 及 $S(O)_{0-2}R^{12d}$ ；

R^{11b} 與 R^{11c} 係獨立表示H或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$)、 $S(O)_{0-2}R^{12d}$ 、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 及 $=N-CN$ ；

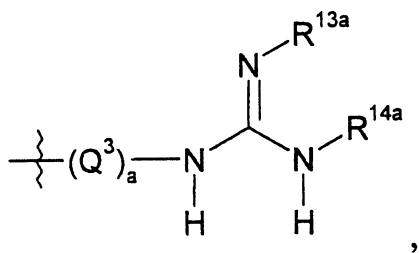
R^{12a} 至 R^{12c} 係獨立表示H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該後述兩個基團係視情況被一個OH或 $N(R^{12e})R^{12f}$ 基團，或被一或多個鹵基原子取代)；

R^{12d} 在每一存在處係獨立表示 C_{1-6} 烷基，視情況被一個OH或 $N(R^{12e})R^{12f}$ 基團，或被一或多個鹵基原子取代；

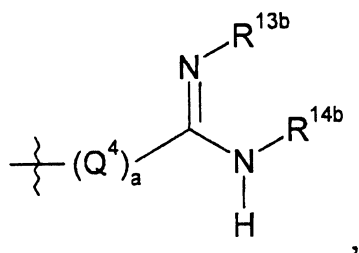
R^{12e} 與 R^{12f} 在每一存在處係獨立表示H或 C_{1-4} 烷基，視情況被一或多個鹵基原子取代；

R^a 至 R^d 係獨立表示

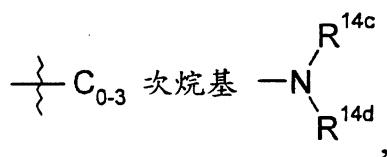
(a)



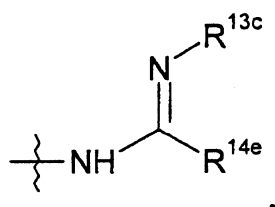
(b)



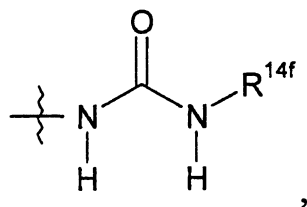
(c)



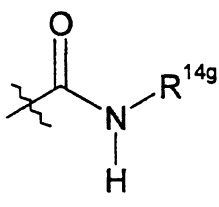
(d)



(e)



(f)

(g) Het^x

或 R^b 至 R^d 亦可表示 H；

Q³ 表示 O、N(R^{10c})、S(O)₂、S(O)₂NH、C(O) 或 -CH=N-；

Q⁴ 表示 O、S 或 CH₂；

a 表示 0 或 1；

Het^x 表示 5- 或 6- 員雜環族基團，含有一至四個選自氧、氮及 / 或硫之雜原子，該雜環族基團可被一或多個取代基取代，
取代基選自鹵基、=O、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基 (該後述兩個

基團係視情況被一或多個鹵基原子取代)；

R^{13a} 至 R^{13c} 係獨立表示

- (a) H ,
- (b) CN ,
- (c) NH_2 ,
- (d) OR^{15} , 或
- (e) $C(O)OR^{16}$;

R^{15} 表示

- (a) H ,
- (b) C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 烯基、 C_{3-10} 炔基 ,
- (c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基 , 該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基 , 或
- (d) C_{1-3} 烷基 , 此後述基團係視情況被氧插入 , 並被芳基或 -O-芳基取代 ;

R^{16} 表示

- (a) C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 烯基、 C_{3-10} 炔基 , 該後述三個基團係視情況被一或多個氧原子插入 , 或
- (b) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基 , 該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基 , 或
- (c) C_{1-3} 烷基 , 此後述基團係視情況被氧插入 , 並被芳基或 -O-芳基取代 ;

R^{8a} 至 R^{8c} 、 R^{10a} 至 R^{10c} 及 R^{14a} 至 R^{14g} 係獨立表示

(a) H，或

(b) C_{1-4} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 OH)，

或 R^{14a} 與 R^{14b} 係獨立表示 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，或 R^{14c} 表示

(a) C_{1-4} 烷基，被 C_{3-7} 環烷基或芳基取代，

(b) C_{3-7} 環烷基，

(c) $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

(d) $C(O)C_{1-6}$ 烷基，

(e) $C(O)N(H)-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，或

(f) $S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

或 R^{14c} 與 R^{14d} 一起表示 C_{3-6} 正-次烷基，視情況被 O、S、N(H) 或 $N(C_{1-4}$ 烷基) 插入，及/或被一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

各芳基係獨立表示 C_{6-10} 碳環狀芳族基團，該基團可包含無論是一個或兩個環，且可被一或多個取代基取代，取代基選自

(a) 鹵基，

(b) CN，

(c) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基 (該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、

OH、 C_{1-6} 烷基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及 Het^7)，

(d) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及 Het^8)，

(e) OR^{17a} ，

(f) $S(O)_p R^{17b}$ ，

(g) $S(O)_2 N(R^{17c})(R^{17d})$ ，

(h) $N(R^{17e})S(O)_2 R^{17f}$ ，

(i) $N(R^{17g})(R^{17h})$ ，

(j) $B^5-C(O)-B^6-R^{17i}$ ，

(k) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，

(l) Het^9 ，及

(m) $Si(R^{18a})(R^{18b})(R^{18c})$ ；

R^{17a} 至 R^{17i} 在每一存在處係獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及 Het^{10})，

(c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被

鹵基取代)及Het¹¹)，

(d) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，或

(e) Het¹²，

其條件是，當p為1或2時，R^{17b}不表示H；

Het¹至Het¹²係獨立表示4-至14-員雜環族基團，含有一或多個選自氧、氮及/或硫之雜原子，該雜環族基團可包含一、二或三個環，且可被一或多個取代基取代，取代基選自

(a) 鹵基，

(b) CN，

(c) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、C₁₋₆烷氧基、C(O)OH、C(O)O-C₁₋₆烷基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^a)，

(d) C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₀環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^b)，

(e) =O，

(f) OR^{19a}，

(g) S(O)_qR^{19b}，

(h) S(O)₂N(R^{19c})(R^{19d})，

(i) N(R^{19e})S(O)₂R^{19f}，

(j) N(R^{19g})(R^{19h})，

(k) B⁷-C(O)-B⁸-R¹⁹ⁱ，

(l) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，

(m) Het^c，及

(n) Si(R^{20a})(R^{20b})(R^{20c})；

R^{19a}至R¹⁹ⁱ在每一存在處係獨立表示

(a) H，

(b) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^d)，

(c) C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₀環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^e)，

(d) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，或

(e) Het^f，

其條件是，當q為1或2時，R^{19b}不表示H；

Het^a至Het^f係獨立表示5-或6-員雜環族基團，含有一至四個選自氧、氮及/或硫之雜原子，該雜環族基團可被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O及C₁₋₆烷基；

B¹至B⁸係獨立表示直接鍵結、O、S或NH；

n、p及q係獨立表示0、1或2；

R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{20a}、R^{20b}及R^{20c}係獨立表示C₁₋₆烷基或苯基(該後述基團係視情況被鹵基或C₁₋₄烷基取代)；

除非另有指明，否則

(i) 烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、次烷基及次烯基，以及烷氧基之烷基部份，可被一或多個鹵基原子取代，且

(ii) 環烷基與環烯基可包含一或兩個環，且可另外經環稠合至一或兩個苯基；

或其藥學上可接受之衍生物，

該化合物於後文係被稱為"本發明之化合物"。

"藥學上可接受之衍生物"一詞，包括藥學上可接受之鹽(例如酸加成鹽)。

為避免疑惑，上文所提供之術語芳基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、次烷基、次烯基及烷氧基之定義，除非另有述及，否則係適用於本文此種術語之各使用法。

"鹵基"一詞，當於本文中使用时，係包括氟基、氯基、溴基及碘基。

雜環族(Het、Het¹至Het¹²、Het^a至Het^f及Het^x)基團，在特性上，可為完全飽和、部份不飽和、全芳族或部份芳族。可指出之雜環族(Het、Het¹至Het¹²、Het^a至Het^f及Het^x)基團之意義，包括1-氫雙環并[2.2.2]辛烷基、苯并咪唑基、苯并[c]異四氫呋唑基、苯并異呋唑基、苯并二氧陸園基、苯并二氧七園基、苯并二氧伍園烯基、苯并呋喃基、苯并呋咕基、苯并嗎福啉基、2,1,3-苯并呋二唑、苯并四氫呋唑基、苯并呋唑基、苯并吡唑基、苯并[e]嘧啶、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并-噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吡基、吡烯基、嘧啉基、2,3-二氫苯并咪唑基、2,3-二氫苯并[b]呋喃基、1,3-

二氫苯并[c]呋喃基、1,3-二氫-2,1-苯并異噁唑基、2,3-二氫吡咯并[2,3-b]-吡啶基、二氧陸園基、呋喃基、六氫嘧啶基、乙內醯脲基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,3-b]噻唑基、吡啶基、異喹啉基、異四氫噁唑基、異噁唑基、順丁烯二醯亞胺基、嗎福啉基、萘并[1,2-b]呋喃基、噁二唑基、1,2-或1,3-噁吡啶基、噁唑基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、四氫吡咯酮基、四氫吡咯基、二氫吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[5,1-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、環丁砜基、3-環丁烯砜基、4,5,6,7-四-氫苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并吡唑基、5,6,7,8-四氫-苯并[e]嘧啶、四氫呋喃基、四氫哌喃基、3,4,5,6-四-氫吡啶基、1,2,3,4-四氫嘧啶基、3,4,5,6-四氫-嘧啶基、噻二唑基、噻唑啶基、噻唑基、噻吩基、噻吩并[5,1-c]-吡啶基、硫脲基、三唑基、1,3,4-三唑并[2,3-b]嘧啶基、吡嗪基等。

可指出之Het之意義，包括1-氫雙環并[2.2.2]辛烷基、苯并咪唑基、苯并[c]異四氫噁唑基、苯并異噁唑基、苯并[b]呋喃基、苯并吡唑基、苯并[e]嘧啶、苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、苯并三唑基、2-酮基-2,3-二氫苯并咪唑基、1,3-二氫-2,1-苯并-異噁唑基、2,3-二氫吡咯并[2,3-b]吡啶基、呋喃基、2-亞胺基-六氫嘧啶基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、異喹啉基、異四氫噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-噁吡啶基、2-亞胺基-1,3-噁吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、2-酮基-六氫吡啶基、吡啶基、吡啶基、

嘧啶基、2-亞胺基-四氫吡咯基、3-二氫吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[5,1-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯基、喹啉基、4,5,6,7-四氫苯并-咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并吡唑基、5,6,7,8-四氫苯并[e]嘧啶、3,4,5,6-四氫-吡啶基、3,4,5,6-四氫嘧啶基、2-亞胺基-噻唑啶基、噻唑基、噻吩基及噻吩并[5,1-c]吡啶基。

可指出之 Het¹ 之意義，包括苯并二氧伍圓烯基、苯并[b]呋喃基、2,3-二氫苯并[b]呋喃基、吡啶基、嘧啶基及噻吩基。

可指出之 Het³ 之意義，包括苯并二氧陸圓基、苯并[b]二氧七圓基、苯并二氧伍圓烯基、苯并嗎福啉基、2,1,3-苯并-二唑基、2-酮基-苯并四氫呋唑基、苯并吡唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并[b]噻吩基、2-酮基-吡烯基、2,3-二氫苯并[b]呋喃基、1-酮基-1,3-二氫苯并[c]呋喃基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[2,3-b]噻唑基、異喹啉基、異呋唑基、萘并[1,2-b]呋喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡咯基、喹啉基、環丁砜基、3-環丁烯砜基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫嘧啶基、噻唑基、噻吩基、1,3,4-三唑并[2,3-b]嘧啶基及吡嗪基。

可指出之 Het⁹ 之意義，包括嗎福啉基、1,3,4-呋二唑基、呋唑基及吡唑基。

可指出之 Het¹⁰ 之意義，包括異呋唑基、呋唑基及噻唑基。

可指出之 Het^c 之意義包括異呋唑基、嗎福啉基、呋唑基、吡啶基、噻吩基及三唑基(例如 1,3,4-三唑基)。

可指出之 Het^x 之意義，包括二氫呋二唑基(例如 4,5-二氫-1,2,4-呋二唑-3-基)、呋二唑基(例如 1,2,4-呋二唑-3-基)、四唑

基(例如三唑-1-基)及三唑基(例如1,2,4-三唑-1-基)。

於雜環族(Het、Het¹至Het¹²、Het^a至Het^f及Het^x)基團上之取代基，可在適當情況下，位於此環系統中之任何原子上，包括雜原子。雜環族(Het、Het¹至Het¹²、Het^a至Het^f及Het^x)基團之連接點，可經由此環系統中之任何原子，包括(在適當情況下)雜原子，或於可存在作為此環系統一部份之任何稠合碳環上之一個原子。

為避免疑惑，環烷基與環烯基可為單環狀，或在C原子數允許之情況下，為雙或三環狀(惟單環狀環烷基與環烯基為較佳)。再者，當環烷基或環烯基係稠合至兩個苯基時，此等苯基亦可互相稠合(以形成稠合三環狀環系統)。

式I化合物可展示互變異構現象。所有互變異構形式及其混合物，均被包含在本發明之範圍內。

式I化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子，且因此可展示光學及/或非對映立體異構現象。非對映異構物可使用習用技術分離，例如層析或分級結晶。各種立體異構物可使用習用技術，例如分級結晶或HPLC，藉由化合物之外消旋或其他混合物之分離而被單離。或者，所要之光學異構物可於不會造成外消旋作用或差向異構化作用之條件下，藉由適當光學活性起始物質之反應，或藉由衍生作用，例如使用同對掌性酸，接著是非對映異構酯類藉由習用方式(例如矽膠上之HPLC層析)之分離而製成。所有立體異構物均被包含在本發明之範圍內。

縮寫係列示於本專利說明書之文末。在結構片段中，於

鍵結上之波狀線係表示此等片段之鍵結位置。

可指出之式I化合物包括以下化合物，其中：

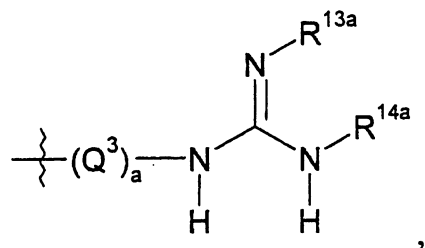
- (1) R^{5a} 表示H、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基(該後述基團係視情況被 C_{1-3} 烷氧基取代)或 C_{1-4} 烷氧基；
- (2) R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 及 R^{7b} 係獨立表示H、F或甲基；
- (3) R^2 表示
 - (a) H，
 - (b) 鹵基；
 - (c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基(該後述四個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ 烷基及 $OC(O)-C_{1-4}$ 烷基)，或
 - (d) R^2 與 R^{3a} 一起表示 C_{2-3} 正-次烷基或 $O-(C_{1-2}$ 正-次烷基)，該後述兩個基團係視情況被鹵基取代，且其中後述基團之O原子係結合至基團 R^2 所連接之C原子；
- (4) R^{3a} 與 R^{3b} 係獨立表示H、F或甲基，或 R^{3a} 與 R^2 一起表示 C_{2-3} 正-次烷基或 $O-(C_{1-2}$ 正-次烷基)，該後述兩個基團係視情況被鹵基取代，且其中後述基團之O原子係結合至基團 R^2 所連接之C原子；
- (5) R^{11a} 表示H或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$)；

(6) R^{11b} 與 R^{11c} 係獨立表示 H 或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$)、=O、=NH、=NOH 及 =N-CN；

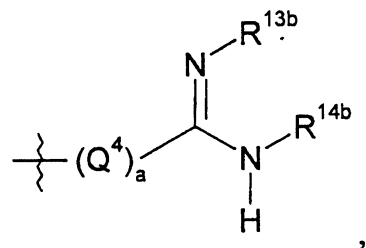
(7) R^{12a} 至 R^{12c} 係獨立表示 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該後述兩個基團係視情況被一或多個鹵基原子取代)；

(8) R^a 至 R^d 係獨立表示

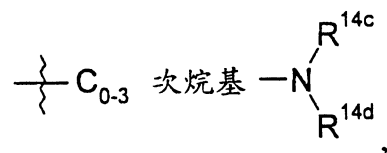
(a)



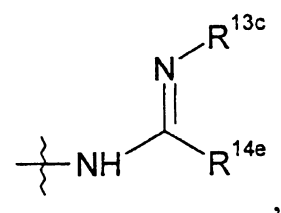
(b)



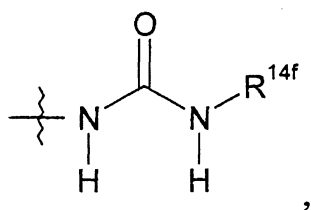
(c)



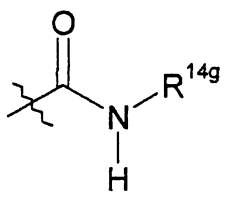
(d)



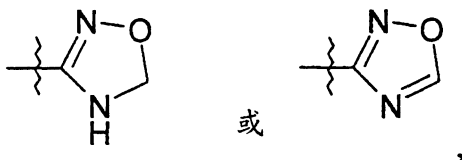
(e)



(f)



(g)



(h)



或 R^b 至 R^d 亦可表示 H。

可指出之其他式 I 化合物包括以下化合物，其中：

R^{8a} 至 R^{8c} 、 R^{10a} 至 R^{10c} 及 R^{14a} 至 R^{14g} 係獨立表示

(a) H，或

(b) C_{1-4} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 OH)，

或 R^{14c} 表示

(a) C_{1-4} 烷基，被 C_{3-7} 環烷基或芳基取代，

(b) C_{3-7} 環烷基，

(c) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況

被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

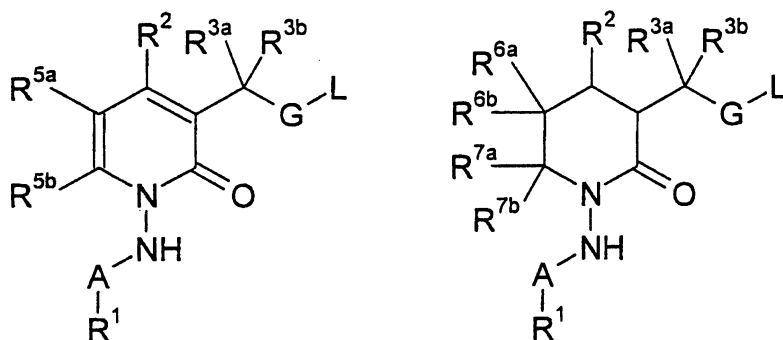
(d) $C(O)C_{1-6}$ 烷基，

(e) $C(O)N(H)-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，或

(f) $S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

或 R^{14c} 與 R^{14d} 一起表示 C_{3-6} 正-次烷基，視情況被 O、S、N(H) 或 $N(C_{1-4}$ 烷基) 插入，及/或被一或多個 C_{1-4} 烷基取代。

式 I 化合物可替代地以式 Ia 與 Ib 化合物表示



其中 R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , A , G 及 L 均如前文定義。

在此方面，熟練人員將明瞭的是，下文關於式 I 化合物所予之優先性係同樣地適用於 (在適當情況下) 式 Ia 與 Ib 化合物 (無論是一起或個別)。

G 之較佳意義，包括：

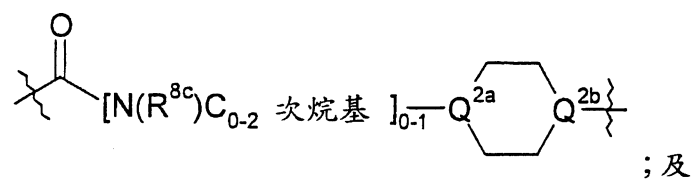
(a) $-C(O)N(R^{8a})-C_{0-3}$ 次烷基 -；

(b) $-C(O)N(R^{8a})-CH(C(O)R^9)-C_{0-3}$ 次烷基 -；

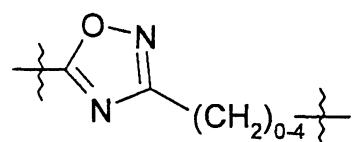
(c) $-C(O)N(R^{8a})-C_{1-3}$ 次烷基 - Q^1 -；

(d) $-C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基 -；

(e)

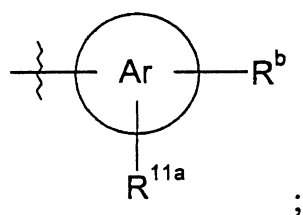


(f)

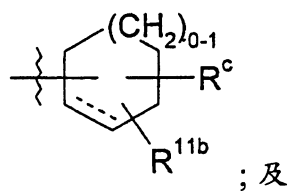


當 G 表示 $-C(O)N(R^{8a})-C_{0-3}$ 次烷基- Q^1 -時，L 之較佳意義係包括：

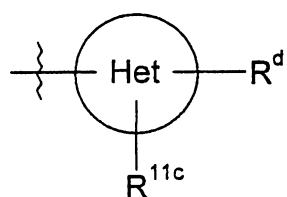
(a)



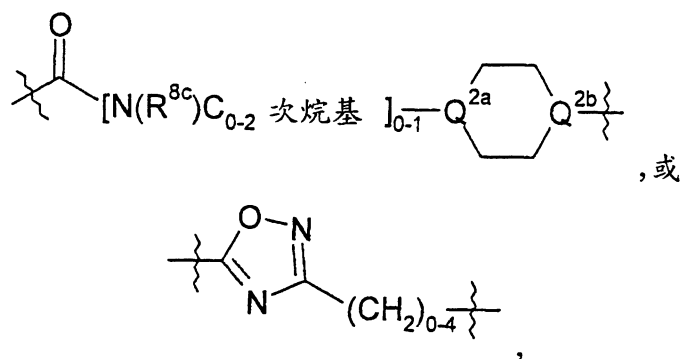
(b)



(c)

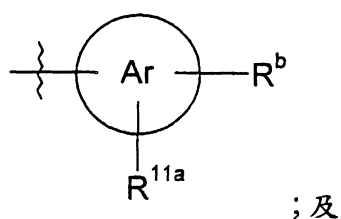


當 G 表示 $-C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基-時，

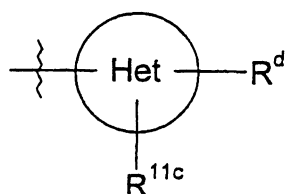


L之較佳意義包括：

(a)



(b)



較佳式I化合物包括以下化合物，其中：

(1) A表示C(O)、S(O)₂、C(O)NH(於後述基團中，NH部份基團係連接至R¹)或C₁₋₄次烷基；

(2) R¹表示

(a) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、CN、C₃₋₈環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及芳基)、OR^{4a}、SR^{4b}、S(O)₂R^{4b}、S(O)₂N(H)R^{4c}、N(H)S(O)₂R^{4f}N(R^{4g})(R^{4h})、C(O)R⁴ⁱ、OC(O)R⁴ⁱ、C(O)OR⁴ⁱ、

$N(H)C(O)R^{4i}$ 、 $C(O)N(H)R^{4i}$ 、芳基及 Het^1),

- (b) C_{3-8} 環烷基或 C_{4-8} 環烯基，該後述兩個基團係視情況稠合至一或兩個苯基，且係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基 (視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及苯基)、 OR^{4a} 、 SR^{4b} 、 $S(O)_2 R^{4b}$ 、 $S(O)_2 N(H)R^{4c}$ 、 $N(H)S(O)_2 R^{4f}$ 、 $N(R^{4g})(R^{4h})$ 、 $OC(O)R^{4i}$ 、 $C(O)OR^{4i}$ 、 $N(H)C(O)R^{4i}$ 、 $C(O)N(H)R^{4i}$ 、芳基及 Het^2 ，

(c) 芳基，或

(d) Het^3 ；

(3) R^{4a} 至 R^{4i} 在每一存在處係獨立表示

(a) H ，

(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基 (該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基、芳基及 Het^4)，

(c) C_{4-6} 環烷基、 C_{4-6} 環烯基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 及 C_{1-4} 烷基)，

(d) 芳基，或

(e) Het^6 ，

其條件是，當 n 為 1 或 2 時， R^{4b} 不表示 H ；

(4) R^{5a} 表示 H 、 F 、甲基或甲氧基；

(5) R^{5b} 表示 H ；

(6) R^{6a} 與 R^{6b} 兩者均表示 H，均表示甲基，或均表示 F；

(7) R^{7a} 與 R^{7b} 均表示 H；

(8) R^2 表示 H、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基 (例如 F)、OH 或甲氧基)；

(9) R^{3a} 與 R^{3b} 係獨立表示 H 或 F；

(10) 基團 G-L 係採取任何下述定義

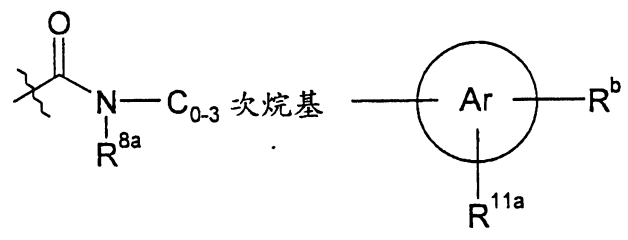
(a) $C(O)N(R^{8a})-C_{0-6}$ 次烷基 $-R^a$ ，

(b) $C(O)N(R^{8a})-CH(C(O)R^9)-C_{0-5}$ 次烷基 $-R^a$ ，

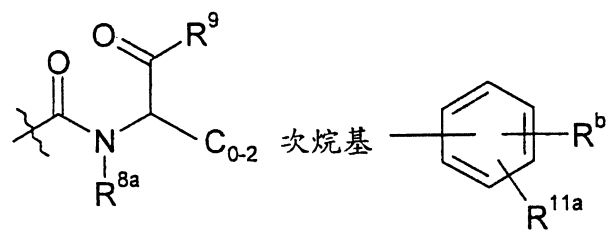
(c) $C(O)N(R^{8a})-C_{0-3}$ 次烷基 $-CH=CH-C_{0-2}$ 次烷基 $-R^a$ ，

(d) $C(O)N(R^{8a})-C_{0-3}$ 次烷基 $-C\equiv C-C_{0-2}$ 次烷基 $-R^a$ ，

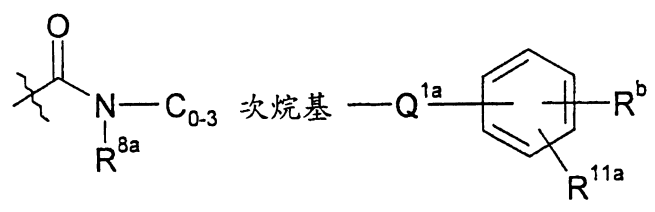
(e)



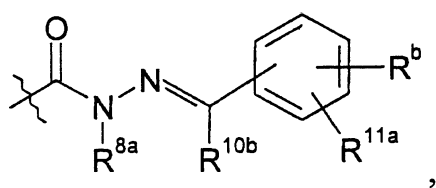
(f)



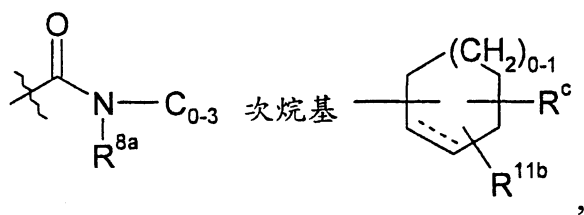
(g)



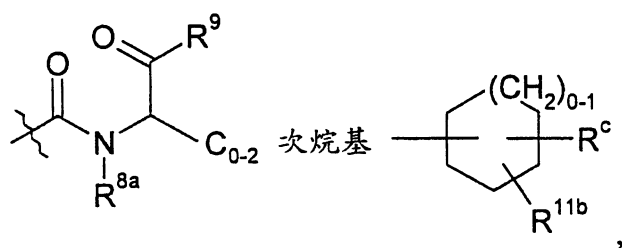
(h)



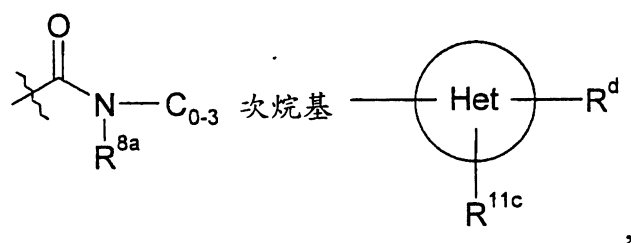
(i)



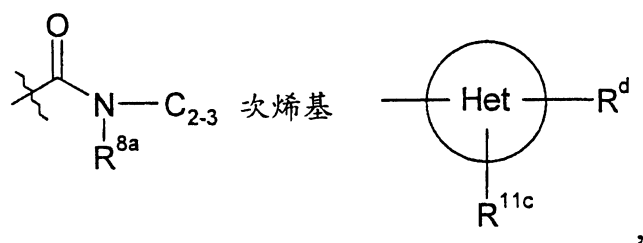
(j)



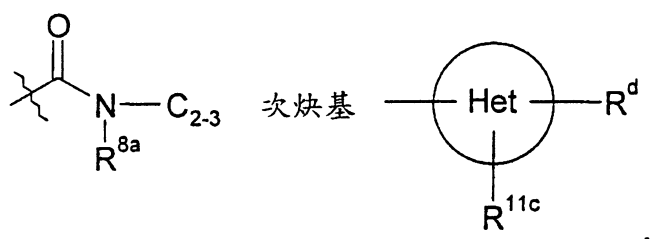
(k)



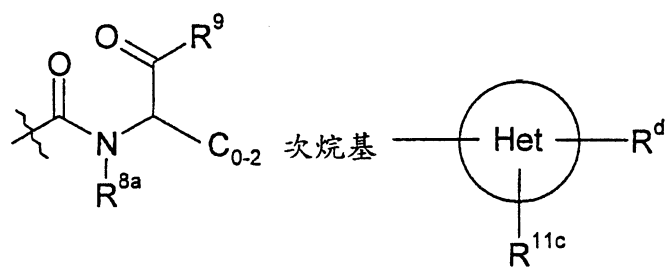
(l)



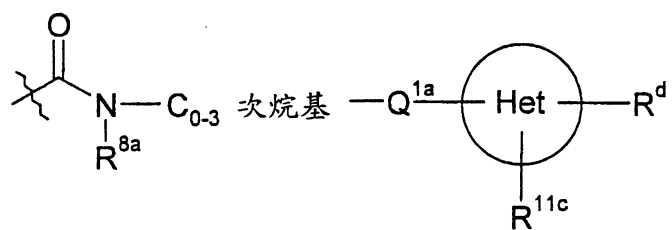
(m)



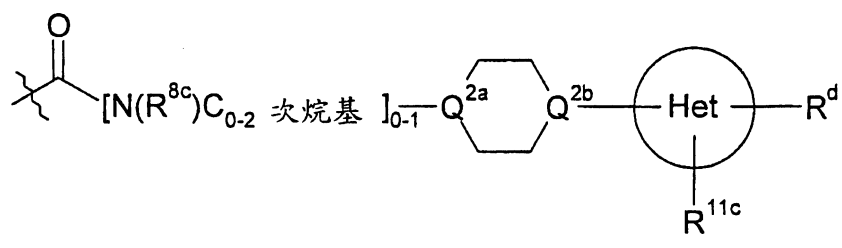
(n)



(o)



(p)



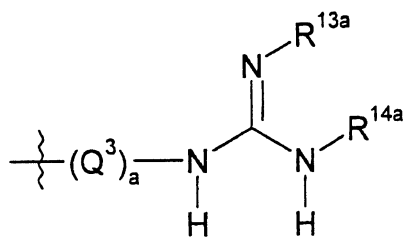
其中 Q^{1a} 表示 O、NR^{10a} 或 [N(H)]₀₋₁C(O)-C₀₋₂ 次烷基；

- (11) R⁹ 表示 5- 至 10- 員芳族雜環基團，其包含一或兩個環，並含有一個硫或氧原子及/或一至三個氮原子作為雜原子，該雜環族基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C₁₋₄ 烷基；

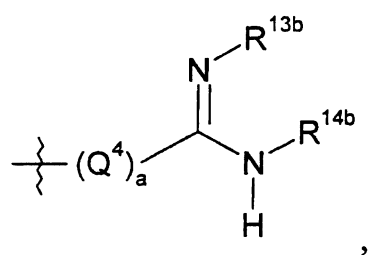
- (12) Het 表示 5- 或 6- 員單環狀或 8-、9- 或 10- 員雙環雜環族，含有一個硫或氧原子及 / 或一至四個氮原子作為雜原子；
- (13) R^{11a} 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 OH、鹵基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$ (例如一或多個選自後述三個基團之取代基))；
- (14) R^{11b} 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 =O；
- (15) R^{11c} 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH 及 C_{1-2} 烷氧基)、=O、=NH、=NOH 及 =N-CN；
- (16) R^{12a} 至 R^{12c} 係獨立表示 H、 C_{1-4} 烷基 (視情況被一個 $N(R^{12e})R^{12f}$ 取代) 或 C_{3-6} 環烷基 (例如 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基)；

(17) R^a 表示

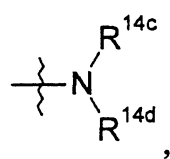
(a)



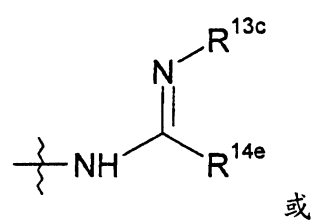
(b)



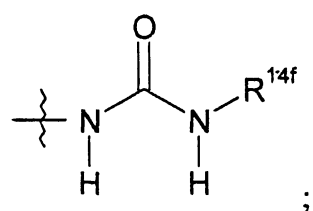
(c)



(d)

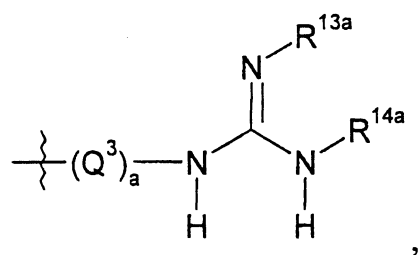


(e)

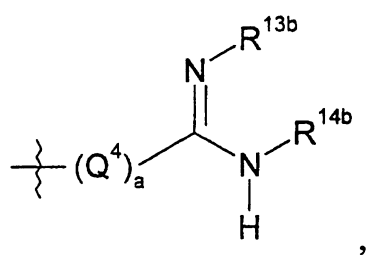
(18) R^b 表示

(a) H,

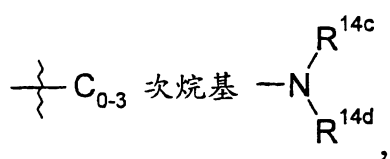
(b)



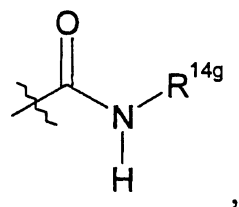
(c)



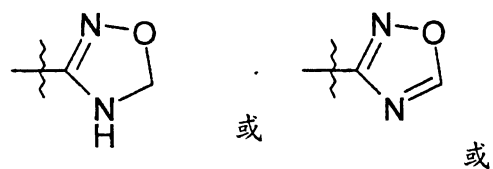
(d)



(e)



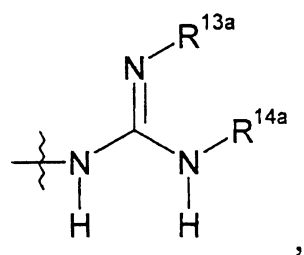
(f)



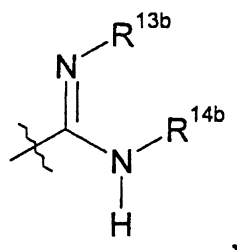
(g)

(19) R^c 與 R^d 係獨立表示

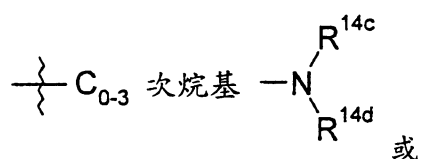
(a)



(b)



(c)

(d) R^d 亦可表示 H ;(20) Q^3 表示 O 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-$;(21) Q^4 表示 O 或 S ;(22) R^{15} 表示 H 、 C_{1-6} 烷基 、 C_{3-6} 烯基 (該後述兩個基團係視情況被氧原子插入) 、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-2} 烷基 (該後述基團係被芳基取代) ;(23) R^{16} 表示 C_{1-6} 烷基 、 C_{3-6} 烯基 、 C_{3-6} 環烷基或被芳基取代之 C_{1-2} 烷基 ;(24) R^{8a} 至 R^{8c} 表示 H 或 甲基 ;(25) R^{10a} 至 R^{10c} 係獨立表示 H 或 C_{1-3} 烷基 (該後述基團係視情況被 OH 或一或多個鹵基原子取代) ;(26) R^{14a} 表示 C_{1-2} 烷基 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-5}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被苯基取代) 或 H (例如 H 或 C_{1-2} 烷基) ;(27) R^{14b} 至 R^{14g} 係獨立表示 H 或 C_{1-2} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個鹵基原子取代, 但較佳為未經取代), 或 R^{14c} 表示 C_{4-6} 環烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-5}$ 烷基 (其中後述基團

之烷基部份係視情況被苯基取代)，或 R^{14c} 與 R^{14d} 一起表示 C_{4-5} 正-次烷基，視情況被 O 插入；

(28) 各芳基係獨立表示苯基或萘基，其每一個基團可被一或多個取代基取代，取代基選自

(a) 鹵基，

(b) CN，

(c) C_{1-8} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基 (該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-2} 烷氧基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-2}$ 烷基及苯基)，

(d) C_{3-6} 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 及 C_{1-4} 烷基，

(e) OR^{17a} ，

(f) SR^{17b} 、 $S(O)_2R^{17b}$ ，

(g) $S(O)_2N(H)R^{17c}$ ，

(h) $N(H)S(O)_2R^{17f}$ ，

(i) $N(H)R^{17g}$ ，

(j) $C(O)R^{17i}$ 、 $C(O)OR^{17i}$ 、 $OC(O)R^{17i}$ 、 $C(O)N(H)R^{17i}$ 、 $N(H)C(O)R^{17i}$ 、 $N(H)C(O)OR^{17i}$ ，

(k) 苯基 (該後述基團係視情況被一或多個鹵基原子取代)，

(l) Het⁹，及

(m) $Si(CH_3)_3$ ；

(29) R^{17a} 至 R^{17i} 在每一存在處係獨立表示

(a) H，

- (b) C_{1-8} 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-2} 烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被一或多個鹵基原子取代)及 Het^{10} (例如一或多個取代基，選自鹵基、OH、 C_{1-2} 烷氧基及苯基(該後述基團係視情況被一或多個鹵基原子取代))，
- (c) C_{3-6} 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O 及 C_{1-4} 烷基，
- (d) 苯基，視情況被一或多個鹵基原子取代，或
- (e) Het^{12} ，

其條件是， R^{17b} 不表示 H；

(30) Het^1 至 Het^{12} 係獨立表示 5- 至 13- 員雜環族基團，含有一至四個選自氧、氮及 / 或硫之雜原子，該雜環族基團可包含一、二或三個環，且可被一或多個取代基取代，取代基選自

- (a) 鹵基，
- (b) CN，
- (c) C_{1-8} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH 及 C_{1-2} 烷氧基)，
- (d) C_{3-6} 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O 及 C_{1-4} 烷基，
- (e) =O，
- (f) OR^{19a} ，
- (g) $S(O)_2R^{19b}$ ，

- (h) $S(O)_2 N(H)R^{19c}$,
- (i) $N(H)S(O)_2 R^{19f}$,
- (j) $N(H)R^{19g}$,
- (k) $C(O)R^{19i}$ 、 $C(O)OR^{19i}$ 、 $C(O)N(H)R^{19i}$ 、 $N(H)C(O)R^{19i}$ 、 $N(H)C(O)OR^{19i}$,
- (l) 苯基 (該後述基團係視情況被鹵基取代) , 及
- (m) Het^c ;

(31) R^{19a} 至 R^{19i} 在每一存在處係獨立表示

- (a) H ,
- (b) C_{1-6} 烷基 , 視情況被一或多個取代基取代 , 取代基選自鹵基、OH、 C_{1-2} 烷氧基及苯基 ,
- (c) C_{3-6} 環烷基 , 視情況被一或多個取代基取代 , 取代基選自鹵基、=O 及 C_{1-4} 烷基 ,
- (d) 苯基 , 視情況被鹵基取代 , 或
- (e) Het^f ,

其條件是 , R^{19b} 不表示 H ;

(32) Het^a 至 Het^f 係獨立表示 5- 或 6- 員雜環族基團 , 含有一個氧或硫原子及 / 或一至三個氮原子作為雜原子 , 該雜環族基團可被一或多個取代基取代 , 取代基選自鹵基與 C_{1-4} 烷基 ;

(33) 烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、次烷基及次烯基 , 以及烷氧基之烷基部份 , 可被一或多個 Cl 取代 , 或特別是 F 原子取代。

亦較佳者為式 I 化合物 , 其中 R^{3a} 與 R^{3b} 兩者均採取相同定

義(意即化合物其中 R^5 與 R^6 均表示 H，均表示 F，或均表示甲基、 CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)。

當 A 表示 C(O) 或 C(O)NH (於後述基團中，NH 部份基團係連接至 R^1) 時，較佳式 I 化合物亦包括以下化合物，其中 R^1 表示：

(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，該後述三個基團係

(i) 被一個取代基取代，取代基選自 C_{3-8} 環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及芳基)、芳基及 Het¹，與

(ii) 視情況被一或多個其他取代基取代，取代基選自鹵基、CN、 C_{4-6} 環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-4} 烷基)、 OR^{4a} 、 SR^{4b} 、 $S(O)_2R^{4b}$ 、 $S(O)_2N(H)R^{4c}$ 、 $N(H)S(O)_2R^{4f}$ 、 $N(R^{4g})(R^{4h})$ 、 $OC(O)R^{4i}$ 、 $C(O)OR^{4i}$ 、 $N(H)C(O)R^{4i}$ 、 $C(O)N(H)R^{4i}$ 、芳基及 Het¹；

(b) C_{3-8} 環烷基或 C_{4-8} 環烯基，該後述兩個基團係

(i) 稠合至一或兩個苯基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 $C(O)OR^{4i}$ ，或

(ii) 被芳基取代，且視情況被一或多個其他取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-4} 烷基；

(c) 芳基；或

(d) Het³，

其中 R^{4a} 至 R^{4c} 、 R^{4f} 至 R^{4i} 、芳基及 Het¹ 均如上文或下文定義。

當 A 表示 $S(O)_2$ 時，較佳式 I 化合物亦包括以下化合物，其中 R^1 表示：

- (a) C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基，該後述兩個基團係被芳基取代，且視情況進一步被一或多個鹵基原子取代；
- (b) C_{1-6} 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 OR^{4a} 及 $S(O)_2R^{4b}$ ；
- (c) C_{3-6} 單環狀環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-4} 烷基；
- (d) C_{6-8} 雙環狀環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 及 C_{1-6} 烷基；
- (c) 芳基；或
- (d) Het^3 ，

其中 R^{4a} 與 R^{4b} 均如上文或下文定義。

當 A 表示 C_{1-6} 次烷基時，較佳式 I 化合物亦包括以下化合物，其中 R^1 表示：

- (a) C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 OH ；
- (b) C_{3-8} 環烷基或 C_{4-8} (例如 C_{4-6}) 環烯基，該後述兩個基團係視情況被一至四個取代基取代，取代基選自鹵基、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-4} 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個鹵基 (例如 F) 原子取代) 及芳基，或特別是
- (c) 芳基 (例如萘基或特別是苯基)，或
- (d) Het^3 ，

(例如上文 (b) 至 (d) 中所列示之任一基團)。

更佳式I化合物包括以下化合物，其中基團G-L係採取上文(10)(a), (c), (d), (e), (g), (h), (i), (k), (l), (m), (o) 及 (p) 處所提供之任何較佳定義。

更佳式I化合物特別包括以下化合物，其中：

(1) A表示C(O)、S(O)₂、C(O)NH(於後述基團中，NH部份基團係連接至R¹)或C₁₋₃次烷基；

(2) R¹表示

(a) C₁₋₅烷基、C₂₋₄烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、C₆₋₈雙環狀環烷基、C₃₋₆單環狀環烷基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及苯基(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基))、OR^{4a}、SR^{4b}、S(O)₂R^{4b}、C(O)R⁴ⁱ、OC(O)R⁴ⁱ、C(O)OR⁴ⁱ、芳基及Het¹)，

(b) C₃₋₆環烷基或C₄₋₈(例如C₄₋₆)環烯基，該後述兩個基團係視情況稠合至一或兩個苯基，且係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O、C₁₋₄烷基、OR^{4a}、C(O)OR⁴ⁱ及苯基(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基)，

(c) 芳基，或

(d) Het³；

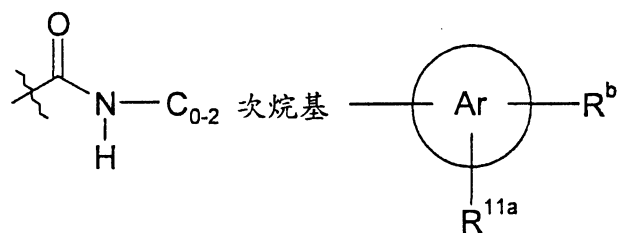
(3) R^{4a}至R⁴ⁱ在每一存在處係獨立表示

- (a) H ,
- (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基及苯基)，
- (c) C_{4-6} 環烷基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-2} 烷基)，或
- (d) 苯基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基)

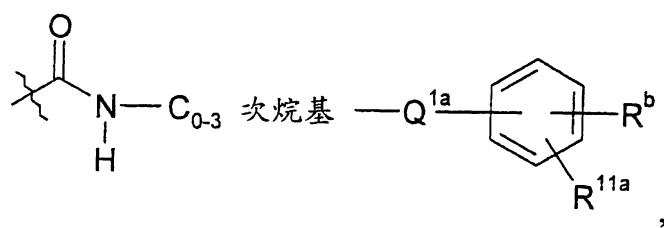
其條件是， R^{4b} 不表示 H；

- (4) R^2 表示 H、鹵基 (譬如 Cl) 或 C_{1-3} 烷基 (該後述基團係視情況被 F 取代)；
- (5) R^{3a} 與 R^{3b} 均表示 H 或均表示 F；
- (6) R^{5a} 表示 H；
- (7) R^{6a} 與 R^{6b} 均表示 H；
- (8) 基團 G-L 係採取任何下述定義

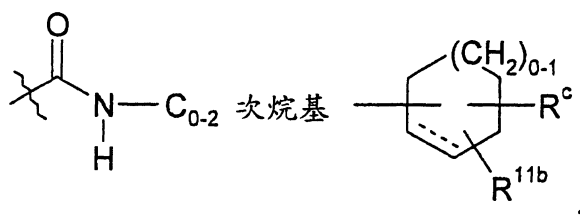
- (i) $C(O)N(H)-C_{0-5}$ 次烷基 $-R^{a1}$,
- (ii) $C(O)N(H)-C_{0-3}$ 次烷基 $-CH=CH-R^{a2}$,
- (iii) $C(O)N(H)-C_{1-3}$ 次烷基 $-C\equiv C-CH_2-R^{a3}$,
- (iv)



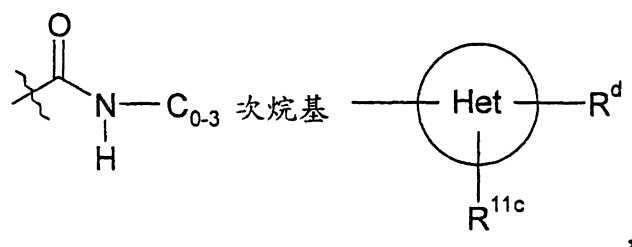
(v)



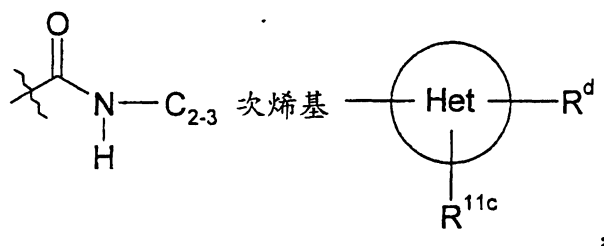
(vi)



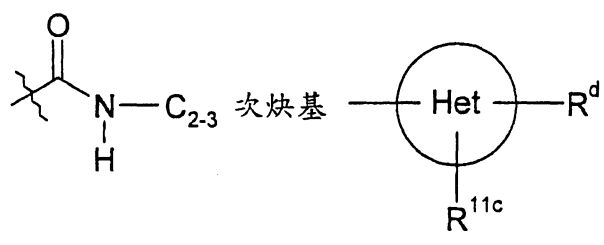
(vii)



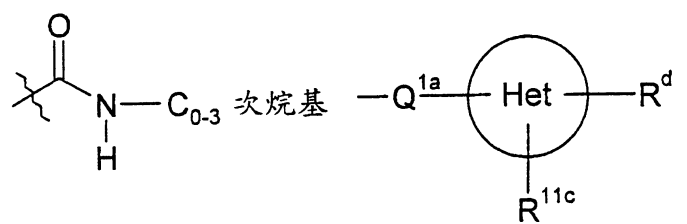
(viii)



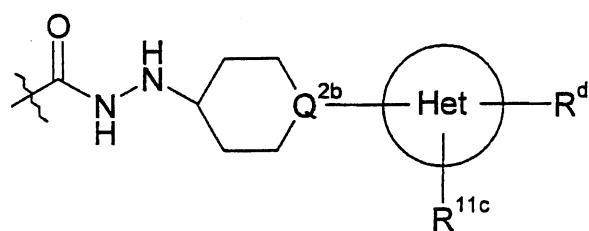
(ix)



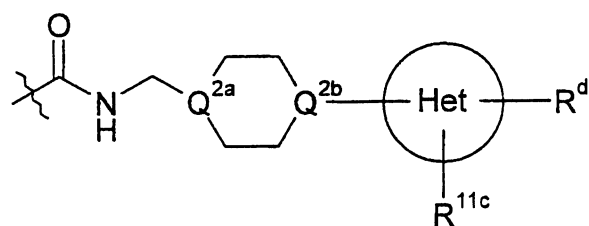
(x)



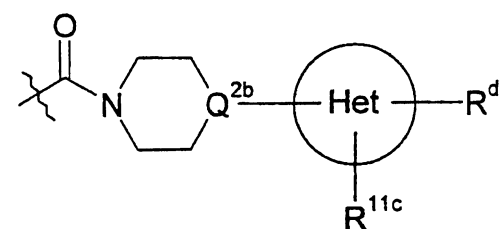
(xi)



(xii)



(xiii)



其中 Q^{1a} 係如上文定義；

(9) Het 表示 5- 或 6- 員單環狀 8- 員雙環狀，或 9- 或 10- 員環稠合雙環雜環族，含有一個硫或氧原子及 / 或一至三個氮原子作為雜原子，該雜環族基團

(i) 當 5- 或 6- 員時，為全芳族完全飽和或單不飽和，

(ii) 當 8- 員時，為全芳族，或較佳為完全飽和，或

(iii) 當 9- 或 10- 員時，為全芳族或部份芳族；

(10) R^{11a} 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 OH、鹵基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$ (例如一或多個選自後述三個基團之取代基))；

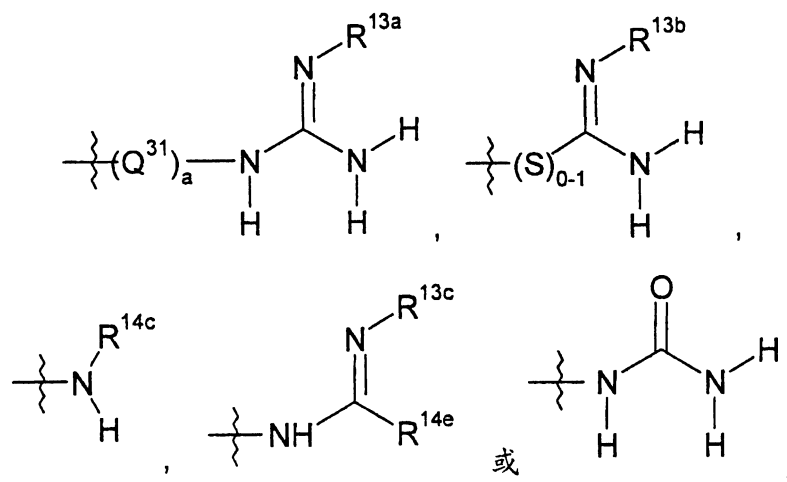
(11) R^{11b} 表示一或兩個取代基，選自鹵基與 C_{1-3} 烷基，或 R^{11b} 較佳係表示 H；

(12) R^{11c} 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-3} 烷基(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 OH)、=O、=NH 及 =N-CN；

(13) R^{12a} 至 R^{12c} 係獨立表示 H、 C_{1-3} 烷基(視情況被一個 $N(R^{12e})R^{12f}$ 取代)或 C_{3-5} 環烷基(例如 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 環烷基)；

(14) R^{12e} 與 R^{12f} 係獨立表示 H 或 C_{1-2} 烷基；

(15) R^{a1} 、 R^{a2} 及 R^{a3} 表示如上文定義之 R^a ，但較佳係獨立表示

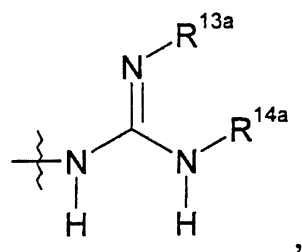


其中 Q^{31} 表示 O、C(O) 或 -CH=N-，且 a 表示 0，或較佳為 1；

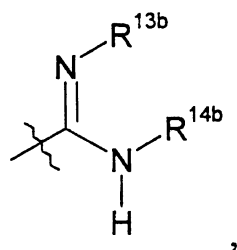
(16) R^b 表示

(a) H ,

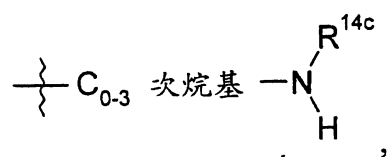
(b)



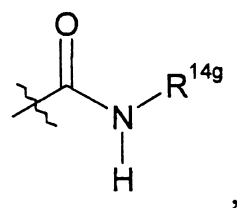
(c)



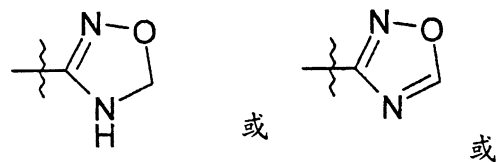
(d)



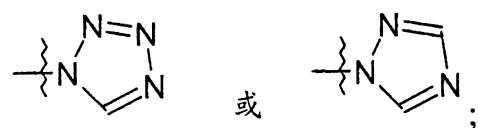
(e)



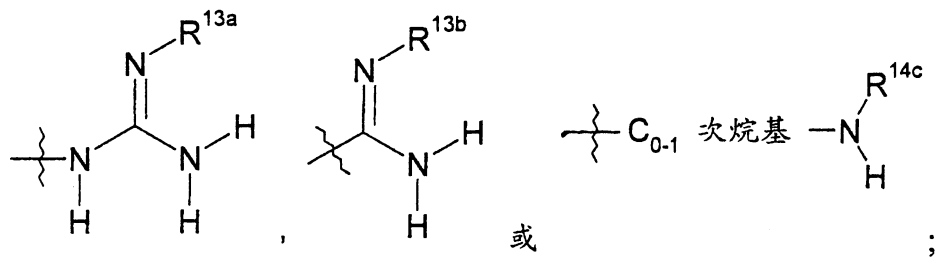
(f)



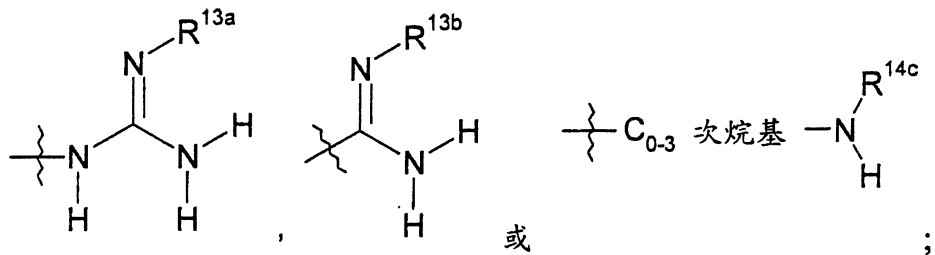
(g)



(17) R^c 表示



(18) R^d 表示 H ,



(19) R^{13a} 表示 H 、 CN 、 NH_2 或 OR^{15} ;

(20) R^{13b} 表示 H 、 NH_2 、 OR^{15} 或 $C(O)OR^{16}$;

(21) R^{13c} 表示 H 或 OH ;

(22) R^{15} 表示 H 或 C_{1-5} 烷基 ;

(23) R^{16} 表示被芳基取代之 C_{1-2} 烷基 ;

(24) R^{10a} 表示 H 或 C_{1-2} 烷基 (該後述基團係視情況被 OH 取代) ;

(25) R^{14a} 表示 H 、 甲基 、 $C(O)O-C_{3-4}$ 烷基 或 $C(O)OCH_2$ -苯基 (例如甲基 , 或較佳為 H) ;

(26) R^{14b} 至 R^{14d} 與 R^{14f} 至 R^{14g} 係獨立表示甲基 , 或較佳為 H , 或 R^{14c} 表示

C_{1-2} 烷基 , 被一至三個鹵基 (例如 F) 原子取代 ,

C_{4-5} 環烷基 (例如環戊基) ,

$C(O)O-C_{3-4}$ 烷基 , 或

$C(O)OCH_2$ -苯基 (例如後述三個基團之一) ,

或 R^{14c} 與 R^{14d} 一起表示 C_4 正-次烷基；

(27) R^{14e} 表示 H，或較佳為甲基；

(28) 各芳基係獨立表示苯基或萘基，其每一個基團可被一或多個取代基取代，取代基選自

(a) F、Cl、Br，

(b) CN，

(c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 烯基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 F、Cl、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 及苯基)，

(d) C_{3-5} 環烷基，

(e) OR^{17a} ，

(f) $S-C_{1-2}$ 烷基、 $S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基 (其中後述兩基團之烷基部份係視情況被一或多個 F 原子取代)，

(g) $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2N(H)CH_3$ ，

(h) $N(H)S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被一或多個 F 原子取代)，

(i) NH_2 、 $N(H)C_{1-2}$ 烷基，

(j) CHO 、 $C(O)-C_{1-4}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被一或多個 F 或 Cl 原子取代)、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)-C_{1-4}$ 烷基、 $N(H)C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $N(H)C(O)O-C_{1-4}$ 烷基，

(k) 苯基 (該後述基團係視情況被一至四個取代基取代，取代基選自 F、Cl 及 Br)，

(l) Het⁹，及

(m) $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

(29) R^{17a} 表示

(a) H ,

(b) C_{1-5} 烷基 , 視情況被苯基或一或多個取代基取代 ,
取代基選自 F、Cl 及 Het^{10} (例如一或多個選自 F 與 Cl
之取代基) ,

(c) C_{3-5} 環烷基 , 或

(d) 苯基 , 視情況被一至四個取代基取代 , 取代基選自
F、Cl 及 Br ;

(30) Het^1 表示 5- 至 10- 員雜環族基團 , 含有一至三個選自氧、
氮及 / 或硫之雜原子 , 該雜環族基團可包含一或兩個
環 , 且可被一至三個取代基取代 , 取代基選自 F、Cl、
Br、 C_{1-4} 烷基、 $=\text{O}$ 及 OH ;

(31) Het^3 表示 5- 至 13- 員雜環族基團 , 含有一至四個選自氧、
氮及 / 或硫之雜原子 , 該雜環族基團可包含一、二或三
個環 , 且可被一至四個取代基取代 , 取代基選自

(a) F、Cl、Br ,

(b) C_{1-4} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個取代基
取代 , 取代基選自 F、Cl 及 OH) ,

(c) C_{3-5} 環烷基 ,

(d) $=\text{O}$,

(e) OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個
取代基取代 , 取代基選自 F 與 Cl) ,

(g) $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-2}$ 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個 F

原子取代)、 $S(O)_2$ -苯基(此後述基團之苯基部份係視情況被一至四個取代基取代, 取代基選自F、Cl、Br、甲基及甲氧基),

(h) $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2N(H)-C_{1-2}$ 烷基,

(i) $N(H)S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基,

(j) NH_2 、 $N(H)-C_{1-2}$ 烷基,

(k) $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)$ -苯基(此後述基團之苯基部份係視情況被一至四個取代基取代, 取代基選自F、Cl、Br、甲基及甲氧基)、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)-C_{1-4}$ 烷基、 $N(H)C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $N(H)C(O)O-C_{1-4}$ 烷基,

(l) 苯基(該後述基團係視情況被一至四個取代基取代, 取代基選自F、Cl及Br), 及

(m) Het^c ;

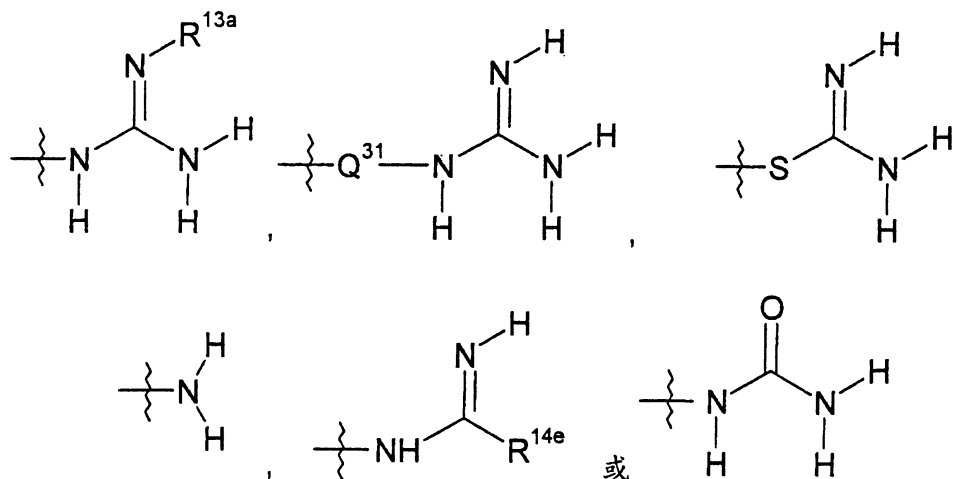
(32) Het^9 表示5-或6-員單環狀雜環族基團, 含有一個硫或氧原子及/或一至三個氮原子作為雜原子, 該雜環族基團可被一或多個取代基取代, 取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 $=O$ 及 OH ;

(33) Het^{10} 表示5-或6-員單環狀雜環族基團, 含有一個硫或氧原子及/或一至三個氮原子作為雜原子, 該雜環族基團可被一或多個取代基取代, 取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基;

(34) Het^c 表示5-或6-員雜環族基團, 含有一個氧或硫原子(例如一個氧原子)及/或一至三個(例如一或兩個)氮原子

作為雜原子，該雜環族基團可被一或多個取代基取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基(例如一或多個取代基，選自F、Cl、Br及甲基)。

R^{a1}之更佳定義，包括

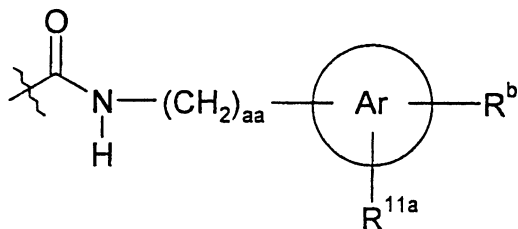


其中R^{13a}係如上文定義，但較佳係表示OH、CN或NH₂，且Q³¹與R^{14e}均如上文定義。

R^{a2}與R^{a3}之更佳定義包括-N(H)R^{14c}，其中R^{14c}表示C₁₋₂烷基，或較佳為H。

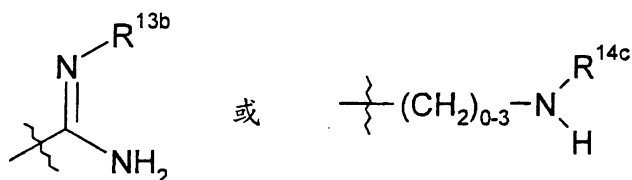
又更佳之式I化合物包括以下化合物，其中基團G-L係採取任何下述定義。

(1)



其中aa表示0、1或2(譬如2或特別是1)；

R^b係如前文定義，但特別是表示四唑-1-基、H，



(例如後述三個基團之一)，

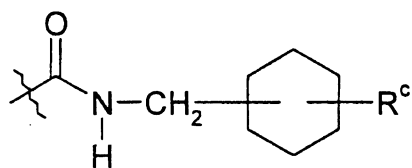
其中 R^{13b} 係如前文定義，但特別是表示 NH_2 ，或較佳為 H ；

R^{14c} 係如前文定義，但特別是表示 C_{1-2} 烷基，視情況被一至 3 個 F 原子 (例如 CH_2CF_3)、 H 、環戊基或 $C(O)O-C_{3-4}$ 烷基取代 (例如後述三個基團之一)；

R^{11a} 係如前文定義，但

- (i) 當 R^b 表示 H 時， R^{11a} 特別是表示一至三個取代基，選自 F 、 Cl 、 OH 、 F 或甲基 (該後述基團係視情況被 OH 或特別是 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$ 取代) 及甲氧基 (該後述基團係被 $C(O)N(H)R^{12b}$ 取代)，
- (ii) 當 R^b 表示 $-C(=NR^{13b})NH_2$ 時， R^{11a} 特別是表示一或兩個選自 F 與 OH 之取代基，或 R^{11a} 較佳係表示 H ，
- (iii) 當 R^b 表示 $-(CH_2)_{0-3}-N(H)R^{14c}$ 時， R^{11a} 特別是表示 H 或一或兩個取代基，選自 F 、 Cl 、 OH 、 F 或甲基、甲氧基及 CF_3 (例如 H 或一或兩個取代基，選自 Cl 、 OH 及甲基，或較佳為單一 Cl 取代基)。

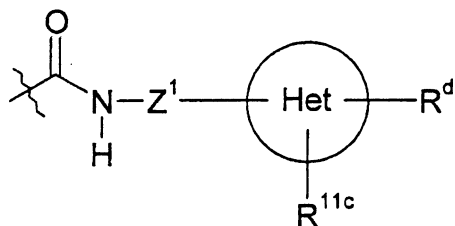
(2)



其中 R^c 表示 $-C(=NR^{13b})NH_2$ 或特別是 $-N(H)R^{14c}$ ，該基團較佳係在 4-位置上連接，相對於 CH_2 基團之連接點；

R^{13b} 與 R^{14c} 均如前文定義，但較佳係表示 H。

(3)



其中 Z^1 表示 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ，或較佳為 $\text{C}(\text{O})$ 或 $-(\text{CH}_2)_{ab}-$ ；

當 Z^1 表示 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 時，Het 表示 5-員芳族雜環基團，含有一個或特別是兩個氮原子；

當 Z^1 表示 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ 時，Het 表示 6-員完全飽和雜環族基團，含有一個或特別是兩個氮原子；

當 Z^1 表示 $\text{C}(\text{O})$ 時，Het 表示 6-員芳族雜環基團，含有兩個氮原子或特別是一個氮原子；

當 Z^1 表示 $-(\text{CH}_2)_{ab}-$ 時，Het 表示 5-或 6-員單環狀或 9-或 10-員環稠合雙環雜環族，含有以下作為雜原子

(a) 一個硫原子，或

(b) 一個氮原子，及視情況一或兩個選自氮、氧及硫之其他雜原子，

該雜環族基團

(i) 當 5-或 6-員時，為全芳族或完全飽和，

(ii) 當 9-或 10-員時，為全芳族或部份芳族；

ab 表示 0 至 3，但較佳係表示 1 或 2，或當 Het 為 5-員時，亦較佳地表示 3；

R^d 表示 H、 $-C(=NR^{13b})NH_2$ 或 $-N(H)R^{14c}$ ，但當 Het 為 5 或 10-員時， R^d 特別是表示 $-N(H)R^{14c}$ ；

R^{11c} 係如前文定義，但較佳係表示 H，或

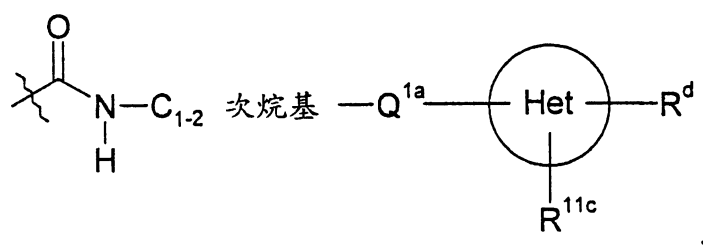
(I) 當 Het 為 6-員且芳族(例如吡啶基)時，為一或兩個選自 F、Cl、甲基及 CH_2OH 之取代基，

(II) 當 Het 為 6-員且完全飽和時，為甲基或 $=NH$ 取代基；

R^{13b} 係如前文定義，但較佳係表示 H；

R^{14c} 係如前文定義，但較佳係表示 H，或當 Het 為 6-員時，為甲基。

(4)



其中 Q^{1a} 表示 O 或 NR^{10a} ；

R^{10a} 表示 H、甲基或 $-CH_2CH_2OH$ ；

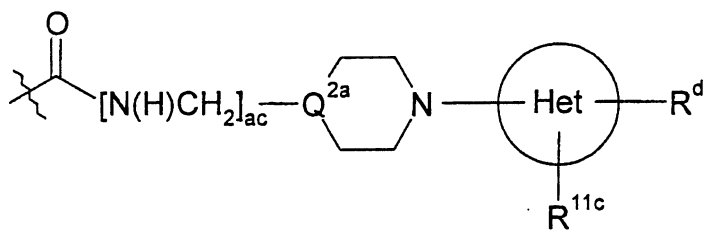
Het 表示 6-員或 10-員芳族雜環基團，含有兩個氮原子或較佳為一個氮原子；

R^d 表示 H 或 $-N(H)R^{14c}$ ；

R^{14c} 係如前文定義，但較佳係表示 H；

R^{11c} 係如前文定義，但較佳係表示 H，或當 Het 含有兩個氮原子時，表示 Cl。

(5)



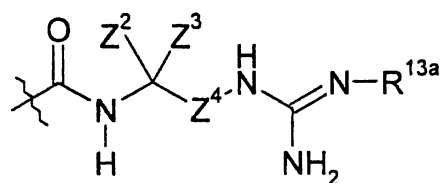
其中 Q^{2a} 表示 N 或 CH；

ac 表示 0 或 1，但當 Q^{2a} 表示 CH 時，較佳係表示 1；

Het 表示 6-員芳族雜環基團，含有兩個氮原子，或較佳為一個氮原子(例如吡啶基，譬如吡啶-4-基)；

R^d 與 R^{11c} 均如前文定義，但較佳係表示 H；

(6)

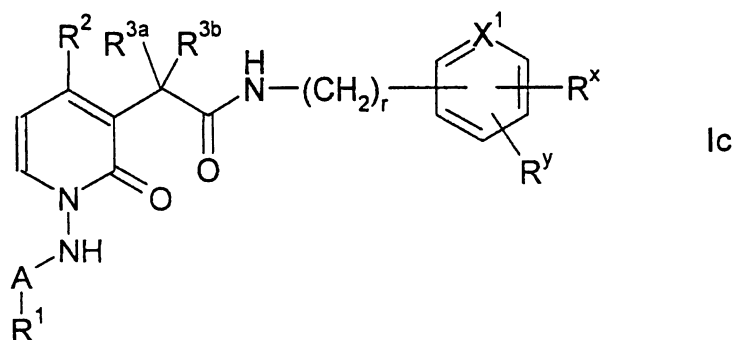


其中 Z^2 與 Z^3 係獨立表示 H 或 F，但較佳情況是 Z^2 與 Z^3 均表示 H，或均表示 F；

Z^4 表示 $-(CH_2)_2C(O)-$ ，或較佳為 $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-C(H)=N-$ 或 $-C(H)=N-$ ；

R^{13a} 係如前文定義，但較佳係表示 H。

本發明之特佳化合物為式 Ic 化合物



其中 X^1 表示 CH 或 N；

當 X^1 表示 CH 時

(a) R^x 採取如上文 R^b 之相同定義，且

(b) R^y 採取如上文 R^{11a} 之相同定義；

當 X^1 表示 N 時

(a) R^x 採取如上文 R^d 之相同定義，且

(b) R^y 採取如上文 R^{11c} 之相同定義；

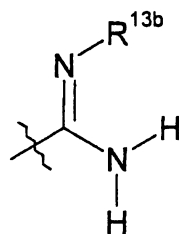
r 表示 1 至 3；且

$R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{11a}, R^{11c}, R^b, R^d$ 及 A 均如上文定義，

該化合物亦於後文稱為 "本發明化合物"。

較佳式 Ic 化合物包括以下化合物，其中：

當 X^1 表示 CH 時， R^x 表示四唑-1-基、H、 $(CH_2)_{1-2}N(H)R^{14c}$ (例如 $CH_2N(H)R^{14c}$) 或



(例如後述三個基團之任一個)；

當 X^1 表示 N 時， R^x 表示 H 或 $-N(H)R^{14c}$ ；

當 X^1 表示 CH 時， R^y 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個 F 原子取代)、OH、 CH_2OH 及 $OCH_2C(O)N(H)R^{12b}$ (例如 H 或一至三鹵基原子)；

當 X^1 表示 N 時， R^y 表示 H 或一至三個取代基，選自鹵基與 C_{1-2} 烷基；

R^{12b} 表示 H，或較佳為 C_{1-3} 烷基，視情況被 $N(CH_3)_2$ (例如乙基或 $(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$ ，特別是 $(CH_2)_3N(CH_3)_2$) 取代；

r 表示 2，或特別是 1。

特佳式 Ic 化合物包括以下化合物，其中：

A 表示 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)NH$ (於後述基團中，NH 部份基團係連接至 R^1) 或 C_{1-3} (例如 C_{1-2}) 次烷基 (該後述基團係視情況被一或多個 F 原子取代 (例如為未經取代))；

R^1 表示

- (a) C_{1-3} 烷基，被苯基取代 (該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個 F 原子取代))，
- (b) 苯基或萘基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 CN、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個 F 原子取代)、O-苯基、O- CH_2 -Het¹⁰ 及 Het⁹ (例如一或多個取代基，選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個 F 原子取代))，
- (c) 5-或 6-員單環狀 (較佳為芳族) 雜環族基團，含有一個氧或硫原子及 / 或一至三個氮原子作為雜原子，該雜環族基團係視情況被一至四個取代基取代，取代基選自 F、Cl、Br、=O、OH、 C_{1-4} 烷基 (該後述基團係視情況被一或多個鹵基原子或被 OH 取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_2$ -苯基、 $C(O)$ -苯基、苯基及 Het^c (例如一至四

個取代基，選自 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基，
譬如一至四個取代基，選自 F、Cl、Br 及 C₁₋₄ 烷基)，

- (d) 9- 或 10- 員雙環狀(較佳為部份芳族)雜環族基團，含有一至三個選自氧、氮及/或硫之雜原子(例如兩個氧原子)，該雜環族基團係視情況被一至四個取代基取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基，
- (e) C₁₋₅ 烷基，或
- (f) C₄₋₇ 環烷基或 C₅₋₇ 環烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個甲基取代

(例如 R¹ 表示如在上文(a)至(c)處定義之基團)；

Het⁹ 表示 5- 或 6- 員單環狀雜環族基團，含有一個硫或氧原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團可被一至三個取代基取代，取代基選自 F、Cl 及甲基；

Het¹⁰ 表示 5- 或 6- 員單環狀芳族雜環基團，含有一個硫或氧原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團可被一至三個取代基取代，取代基選自 F、Cl、甲基及甲氧基；

Het^c 表示 5- 或 6- 員單環狀雜環族基團，含有一個氧或硫原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團係視情況被一至四個取代基取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基；

R² 表示 H、F 或甲基或鹵基(譬如 Cl)；

R^{3a} 與 R^{3b} 均表示 H；

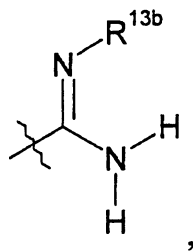
當 X¹ 表示 CH，且 R^x 表示 H 時，則 R^y 表示一至三個取代基，選自 OH 或甲基、CH₂OH、OCH₂C(O)N(H)R^{12b} 及鹵基(特別是

一至三個鹵基原子(例如一至三個Cl原子，譬如兩個Cl原子連接在2-與5-位置上，相對於 $(CH_2)_r$ 基團之連接點));

當 X^1 表示CH，且 R^x 表示 $(CH_2)_{1-2}N(H)R^{14c}$ 時，則 R^y 表示H，或較佳為一或兩個取代基，選自鹵基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個F原子取代)(且特別是 R^y 表示一或兩個鹵基原子(例如一或兩個Cl原子，譬如Cl原子連接在3-位置上，相對於 $(CH_2)_r$ 基團之連接點));

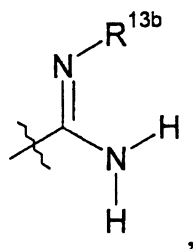
當 X^1 表示CH，且 R^x 表示四唑-1-基時，則 R^y 表示一或兩個鹵基(例如Cl原子)，或較佳為H;

當 X^1 表示CH，且 R^x 表示



時，則 R^y 表示一或兩個F原子，或較佳為H;

當 X^1 表示CH時，以下基團



若存在時，係連接在3-或較佳為4-位置上，相對於 $(CH_2)_r$ 基團之連接點;

當 X^1 表示CH時，基團 $(CH_2)_{1-2}N(H)R^{14c}$ ，若存在時，係連接在5-位置或較佳為6-位置處，相對於 $(CH_2)_r$ 基團之連接點;

當 X^1 表示CH時，四唑-1-基，若存在時，係連接在5-或較佳

為 6-位置上，相對於 $(\text{CH}_2)_r$ 基團之連接點；

R^{13b} 表示 OH、 OCH_3 或較佳為 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ -苯基或 H；

當 X^1 表示 N，且 R^x 表示 H 時， R^y 表示 H，或較佳為一或兩個選自鹵基(例如 F)與甲基之取代基；

當 X^1 表示 N，且 R^x 表示 $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{14c}$ 時， R^y 表示 H 或一或兩個甲基(例如 H 或甲基)；

R^{14c} 表示 CH_2CF_3 、H、環戊基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_4$ 烷基(例如後述三個基團之一，譬如 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_4$ 烷基(例如 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -第三-丁基)，或較佳為 H)。

又更佳之式 Ic 化合物包括以下化合物，其中：

A 表示 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (於後述基團中，NH 部份基團係連接至 R^1)，或特別是 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 C_{1-3} (例如 C_{1-2})次烷基(該後述基團係視情況被兩個 F 原子孿二取代(例如為未經取代))；

R^1 表示

(a) C_{1-2} 烷基，被苯基取代(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 F、Cl 及 Br)，或

(b) 苯基(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 F、Cl、Br、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基(該後述兩個基團係視情況被一或多個 F 原子取代(因此形成例如 C_{1-2} 烷基、 CF_3 、 C_{1-2} 烷氧基或 OCF_3))、O-苯基、 $\text{O}-\text{CH}_2$ -Het¹⁰ 及 Het⁹)(譬如一或多個取代基，選自 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基(該後述基團係視情況被一或多個 F 原子取代(因此形成例如 C_{1-2} 烷基或 CF_3))及 C_{1-3} 烷氧基(例如 C_{1-2} 烷氧基))，或

- (c) 萘基(例如 1-萘基)，或
- (d) 吡啶基(例如吡啶-2-基或吡啶-3-基)，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自 F、Cl、(N-)酮基、OH、 C_{1-4} 烷基(譬如甲基，該 C_{1-4} 烷基係視情況被一或多個鹵基原子或被 OH 取代)，或特別是 C_{1-4} 烷氧基(例如第三-丁氧基或甲氧基)或 Het^c(譬如吡啶基(例如吡啶-3-基)，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自 F、Cl、 C_{1-2} 烷基或特別是 C_{1-2} 烷氧基)，
- (e) 吡啶酮基(例如 2-吡啶酮-3-基)，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自 F、Cl 及 C_{1-4} 烷基(例如甲基)；
- (f) 吡嗪基(例如吡嗪-2-基)，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自 F、Cl 及甲基；
- (g) 5-員芳族雜環基團，含有一個氧或硫原子及/或一至三個氮原子作為雜原子(例如咪唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基或噻吩基)，該雜環族基團係視情況被一至四個(例如一至三個)取代基取代，取代基選自 F、Cl、 C_{1-4} 烷基(例如甲基或乙基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)、 $S(O)_2$ -苯基、C(O)-苯基、苯基、嗎福啉基(例如嗎福啉-4-基)、1,3,4-三唑基(例如 1,3,4-三唑-1-基)、噻吩基(例如 2-噻吩基)及吡啶基(例如吡啶-2-基)，
- (h) 2,3-二氫苯并呋喃基、苯并嗎福啉基、苯并二氧陸園基、2,1,3-苯并噁二唑，或特別是苯并二氧伍園烯基

或喹啉基，該全部基團係視情況被一或多個(例如一至三個)取代基取代，取代基選自F、Cl、C₁₋₂烷基及C₁₋₂烷氧基，

(i) C₁₋₄烷基(例如異丙基或第三-丁基)，或

(j) 環戊基、環己基或C₇雙環狀環烯基(例如雙環并[2.2.1]庚烯，該後述三個基團係視情況被一至四個甲基取代)，

(例如R¹表示如在上文(a)至(d)處或特別是(a)至(c)處定義之基團)；

Het⁹表示6-員飽和單環狀雜環族基團，含有一個氧原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團可被一或兩個甲基取代基取代；

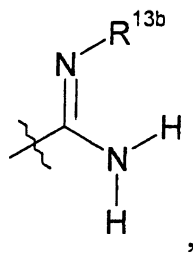
Het¹⁰表示5-員單環狀芳族雜環基團，含有一個硫或氧原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團可被一至三個取代基取代，取代基選自Cl與甲基；

Het^c表示6-員飽和單環狀雜環族基團，含有一個氧原子及/或一或兩個氮原子作為雜原子，該雜環族基團可被一或兩個甲基取代基取代；

R²表示甲基；

X¹表示CH或N(例如CH)；

當X¹表示CH時，R^x表示



連接在 4- 位置處，相對於 $(\text{CH}_2)_r$ 基團之連接點，或 R^x 亦可表示四唑-1-基或特別是 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^{14c}$ (該後述兩個基團係連接在例如 6- 位置上，相對於 $(\text{CH}_2)_r$ 基團之連接點)；

當 X^1 表示 CH ，且 R^y 表示一至三個取代基，選自 OH 、甲基、 CH_2OH 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{12b}$ 及鹵基時， R^x 可替代地表示 H ；

R^{13b} 表示 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ -苯基，或較佳為 H ；

R^{14c} 表示 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -第三-丁基，或特別是 H 、乙基、 CH_2CF_3 或環戊基 (例如 H 或環戊基)。

其他較佳式 Ia 化合物包括以下化合物，其中：

A 表示 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ (於後述基團中， $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 單位係連接至 R^1)，或特別是 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 或 CF_2CH_2 (於後述基團中， CF_2 單位係連接至 R^1)；

R^1 表示

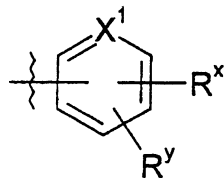
- (a) 異丙基或第三-丁基，
- (b) 環戊基、環己基或雙環并[2.2.1]庚-5-烯，
- (c) 苯基，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自鹵基 (例如 F 或 Cl)、 CN 、甲基、 CF_3 、甲氧基、 OCF_3 、苯氧基、嗎福啉-4-基或 $\text{O}-\text{CH}_2$ -(2-氯基噻唑-5-基)，
- (d) 咪唑基，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自 Cl 、甲基及苯基，

- (e) 異𪗇唑基 (例如異𪗇唑-3-基或異𪗇唑-4-基)，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自甲基、苯基及2-噻吩基，
- (f) 噻唑基 (例如噻唑-5-基)，視情況被一或兩個甲基取代，
- (g) 噻吩基 (例如噻吩-2-基)，視情況被Cl或吡啶基 (例如吡啶-2-基) 取代，
- (h) 吡唑基 (例如吡唑-4-基)，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自Cl、甲基、乙基、苯基及嗎福啉-4-基，
- (i) 吡咯基 (例如吡咯-2-基或吡咯-3-基)，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自甲基、 $S(O)_2$ -苯基、 $C(O)$ -苯基及1,3,4-三唑-1-基，
- (j) 吡啶基 (例如吡啶-2-基或吡啶-3-基)，視情況被OH、甲氧基或嗎福啉-4-基取代，且視情況呈N-氧化物形式，
- (k) 吡啶酮基 (例如2-吡啶酮-3-基)，
- (l) 吡嗪基 (例如吡嗪-2-基)，
- (m) 苯并二氧伍圀烯基 (例如5-苯并二氧伍圀烯基)，視情況被鹵基 (例如Cl) 取代，
- (n) 苯并嗎福啉基 (例如7-苯并嗎福啉基)，視情況被甲基取代；
- (o) 2,1,3-苯并𪗇二唑 (例如2,1,3-苯并𪗇二唑-5-基)，
- (p) 2,3-二氮苯并呋喃基 (例如2,3-二氮苯并呋喃-5-基)，

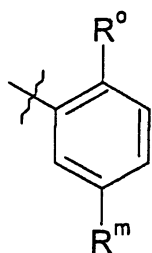
或

(q) 喹啉基 (例如 8-喹啉基) ;

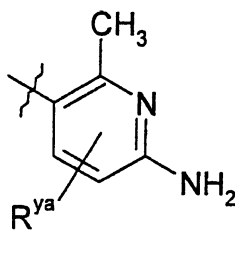
以下基團



表示



或



R^0 表示 H、F、Cl、OH、甲基，或特別是四唑-1-基、 $OCH_2C(O)N(H)R^{12b}$ 或 $CH_2N(H)R^{14c}$;

R^m 表示 H、甲基、 CF_3 、甲氧基，特別是 Cl (例如 :

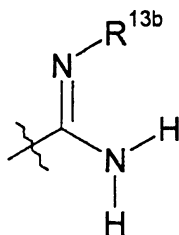
(a) 當 R^0 表示 H 或 Cl 時，則 R^m 表示 Cl ;

(b) 當 R^0 表示 OH 或甲基時，則 R^m 表示 F 或特別是 Cl ; 及

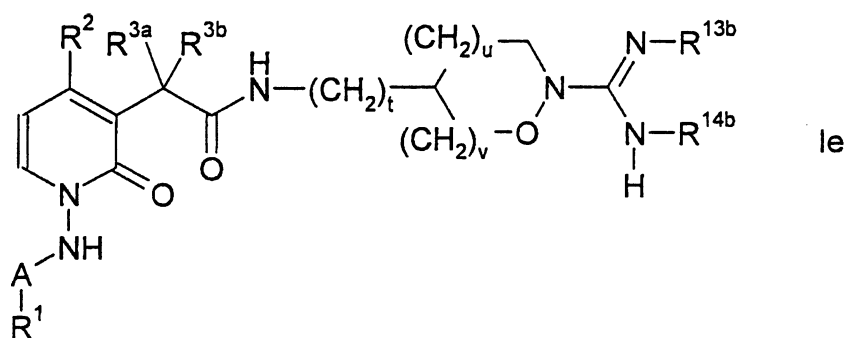
(c) 當 R^0 表示四唑-1-基、 $OCH_2C(O)N(H)R^{12b}$ 或 $CH_2N(H)R^{14c}$ 時，則 R^m 表示 H、甲基、 CF_3 、甲氧基、F，或最佳為 Cl) ;

R^{ya} 表示 H，或特別是甲基。

於又更佳式 Ic 化合物之一項具體實施例中， R^x 表示



2



•

•

•

為避免疑惑，上文關於式 Ic、Id 及 Ie 化合物所予之較佳基團定義，在有關聯之情況下，亦為式 I 化合物中相等基團之較佳定義。

本發明之較佳化合物包括後文所揭示實例之化合物。

製備

式 I 化合物(包括式 Ic、Id 及 Ie 化合物)可根據熟諳此藝者所習知之技術製成，例如按後文所述。

根據本發明之另一方面，係提供一種製備式 I 化合物之方法，其包括：

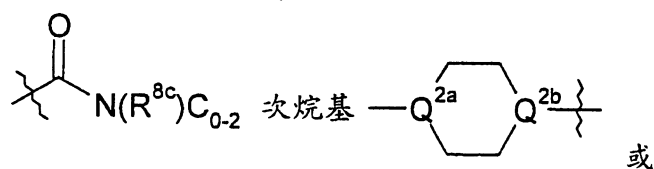
(a) 對於式 I 化合物，其中基團 G 表示

(i) $C(O)N(R^{8a})-[CH(C(O)R^9)]_{0-1}-C_{0-3}$ 次烷基 $-(Q^1)_a-$ ，

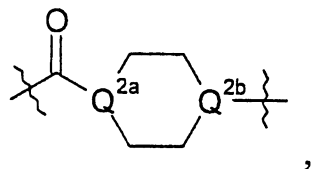
(ii) $C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基 $-(Q^1)_a-$ ，

(iii) $C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次炔基 $-(Q^1)_a-$ ，

(iv)

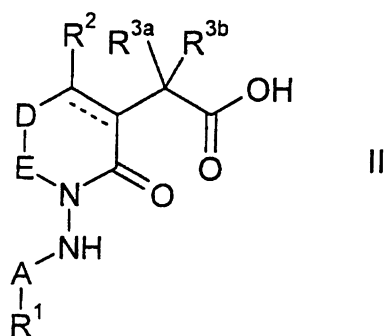


(v)



其中 Q^{2a} 表示 N 或 NHCH，

係使式 II 化合物



其中虛線, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , A, D 及 E 均如前文定義, 與式 III 化合物偶合,

H-G^a-L

III

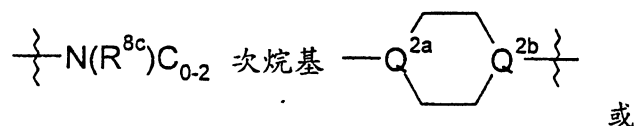
其中 L 係如前文定義, 且 G^a 表示

(i) $-N(R^{8a})-[CH(C(O)R^9)]_{0-1}-C_{0-3}$ 次烷基 $-(Q^1)_a-$,

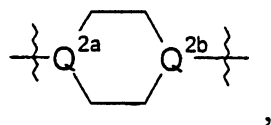
(ii) $-N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基 $-(Q^1)_a-$,

(iii) $-N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次炔基 $-(Q^1)_a-$,

(iv)



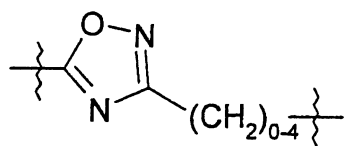
(v)



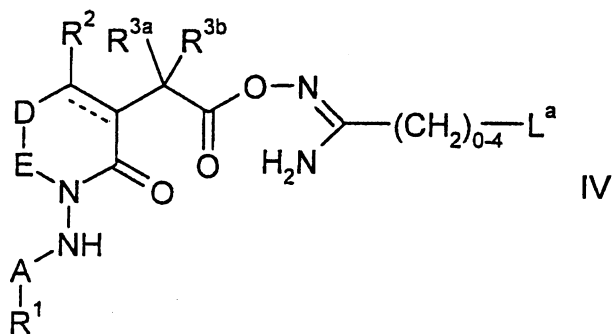
其中 Q^{2a} 表示 N 或 NHCH, 且 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^9 , Q^1 , Q^{2b} 及 a 均如前文定義,

例如, 於偶合劑 (例如 DMF 中之氯化草醯、EDC、DCC、HBTU、HATU、PyBOP 或 TBTU)、適當鹼 (例如吡啶、DMAP、TEA、2,4,6-可力丁或 DIPEA) 及適當有機溶劑 (例如二氯甲烷、乙腈、EtOAc 或 DMF) 存在下;

(b) 對於式 I 化合物，其中 G 表示

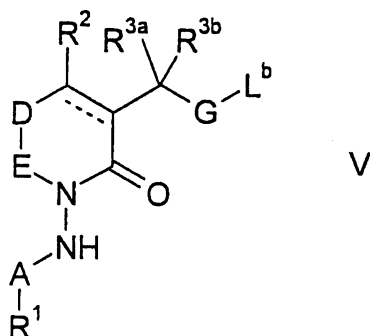


且 L 表示 L^a ，此後述基團表示如前文定義之 L，惟其不表示 C_0 次烷基 $-R^a$ ，係使式 IV 化合物環化，



其中虛線， R^1 ， R^2 ， R^{3a} ， R^{3b} ，A，D，E 及 L^a 均如前文定義，例如於高溫下（例如 60°C 至回流），於適當溶劑（例如吡啶、甲苯、1,4-二氧陸園或 THF）存在下，且視情況於適當觸媒（例如 $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$ ，當反應溶劑為 THF 時，特別可採用之）存在下；

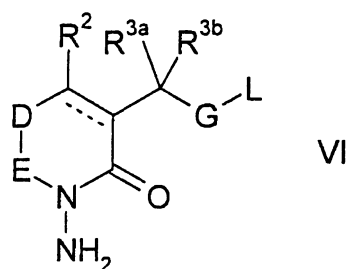
(c) 對於式 I 化合物，其中 R^a ， R^b ， R^c 或 R^d 表示 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NNH}_2)\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ ，係使式 V 化合物，



其中 L^b 表示如前文定義之 L，惟 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d （按適當方式）係被氰基或 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}-C_{1-4}$ 烷基置換，且虛線， R^1 ，

$R^2, R^{3a}, R^{3b}, A, D, E$ 及 G 均如前文定義，與氨、胍或羥胺之適當來源(例如氨氣、醋酸銨、胍、胍單鹽酸鹽、羥胺或羥胺鹽酸鹽)反應，於熟諳此藝者已知之條件下(例如在 *Tetrahedron Lett.* 40, 7067 (1999) 中所述之條件)，例如從環境(例如 15 至 25°C)至高溫(例如 60°C 至回流)，於適當溶劑(例如乙醇)存在下；

- (d) 對於式 I 化合物，其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 表示 H，係使相應之式 I 化合物去除保護，其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} (按適當方式)表示 $C(O)O-CH_2$ 芳基(例如 $C(O)O$ -苄基)，例如在熟諳此藝者已知之條件下(譬如氫化作用，於適當觸媒(例如 Pt/C，或特別是 Pd/C)、適當溶劑(例如醇，譬如乙醇，或特別是甲醇)及視情況選用之酸(例如 HCl)存在下)；
- (e) 對於式 I 化合物，其中 R^{14c} 表示 H，係使相應之式 I 化合物去除保護，其中 R^{14c} 表示 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基(例如 $C(O)O$ -第三-丁基)，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如酸或鹼水解作用，譬如其中 R^{14c} 表示 $C(O)O$ -第三-丁基之化合物之去除保護，係與 HCl 氣體反應，於適當溶劑(例如醇，譬如乙醇，或特別是甲醇)存在下，或與三氟醋酸反應，於亞環境溫度(例如 0 至 4°C)下，視情況於適當溶劑譬如 DCM 存在下)；
- (f) 使式 VI 化合物，



其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , A, D, E, G 及 L 均如前文定義, 與式 VII 化合物反應,



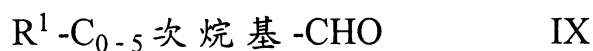
其中 Lg^1 表示適當脫離基 (例如鹵基、三氟甲烷磺酸鹽或 OH), 且 R^1 與 A 均如前文定義, 例如在熟諳此藝者已知之條件下 (譬如在亞環境溫度 (例如 0°C) 下, 於適當鹼 (例如 K_2CO_3 或吡啶) 與適當溶劑 (例如 DCM) 存在下);

(g) 對於式 I 化合物, 其中 A 表示 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, 係使如前文定義之式 VI 化合物, 與式 VIII 化合物反應,



其中 R^1 係如前文定義, 例如在熟諳此藝者已知之條件下 (譬如於環境溫度 (例如 15 至 25°C) 下, 於適當溶劑 (例如 DCM) 存在下);

(h) 對於式 I 化合物, 其中 A 表示 C_{1-6} 次烷基, 係使如前文定義之式 VI 化合物, 與式 IX 化合物反應,

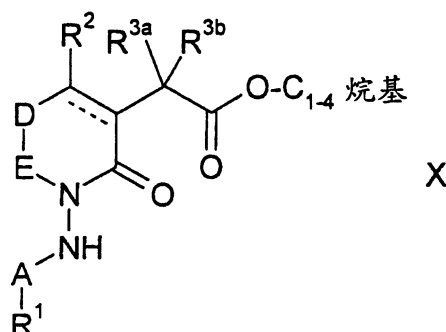


其中 R^1 係如前文定義, 例如在熟諳此藝者已知之條件下 (譬如於回流下, 於適當溶劑 (例如乙醇) 存在下, 接著還原, 於還原劑 (例如 NaBH_3CN) 存在下, 例如在熟諳此藝者已知之條件下 (例如於環境溫度下 (譬如 15 至 25

°C)，於適當溶劑(譬如乙醇)存在下；或

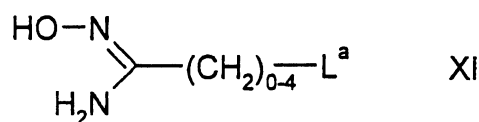
- (i) 對於式 I 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 表示 $-C(=NCN)NH_2$ ，係使相應之式 I 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 個別表示 $-C(=NH)NH_2$ ，與溴化氰反應，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如於適當鹼(譬如鹼金屬烷氧化物，例如乙醇鈉)與適當溶劑(譬如低碳烷基醇，例如乙醇)存在下)。

式 II 化合物可藉由式 X 化合物之水解作用製成



其中虛線， R^1 ， R^2 ， R^{3a} ， R^{3b} ，A，D 及 E 均如前文定義，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如藉由鹼水解，於鹼金屬氫氧化物(例如 LiOH 或特別是 NaOH)與適當溶劑(例如水、THF、甲醇或其混合物)存在下)。

式 IV 化合物可藉由如前文定義之式 II 化合物與式 XI 化合物之偶合製成

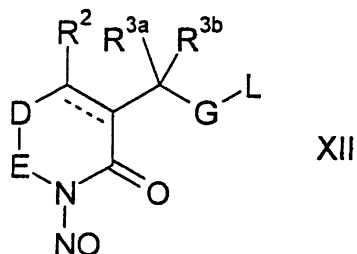


其中 L^a 係如前文定義，例如於熟諳此藝者習知之條件下(例如在 WO 01/79262 中所述者，譬如於環境溫度下(例如 15 至 25 °C)，於偶合劑(例如 EDC)與適當溶劑(例如 DMF)存在下)。

正如熟練人員將明瞭，於一些情況中，式 V 化合物係與

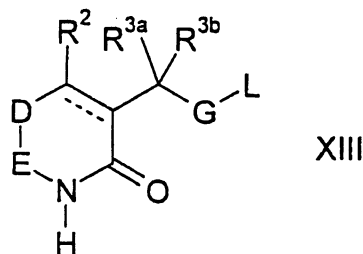
某些式 I 化合物相同 (例如其中 R^b 、 R^c 或 R^d 表示 H, 且 R^{11a} 、 R^{11b} 或 R^{11c} 個別表示 CN 之化合物)。在此方面, 式 V 化合物可由本文中關於製備式 I 化合物所述之程序類推而製成。

式 VI 化合物可藉由式 XII 化合物之還原作用製成



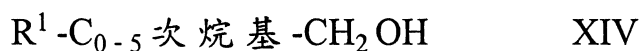
其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D, E, G 及 L 均如前文定義, 例如於熟諳此藝者所習知之條件下 (譬如藉由與鋅金屬 (例如鋅粉或鐵金屬粉末) 反應, 於適當酸 (例如醋酸或鹽酸) 存在下, 及視情況於適當溶劑 (例如甲醇) 存在下)。

式 VI 化合物可替代地經由使式 XIII 化合物,



其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D, E, G 及 L 均如前文定義, 與 O-(二苯基次膦酸基) 脛胺反應而製成, 例如在熟諳此藝者已知之條件下 (例如於環境溫度 (譬如 15 至 25°C) 下, 於適當鹼 (譬如 Cs_2CO_3) 與適當溶劑 (譬如 DMF) 存在下))。

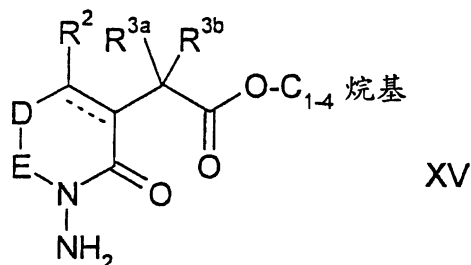
式 IX 化合物可藉由式 XIV 醇之氧化作用製成,



其中 R^1 係如前文定義, 例如在熟諳此藝者已知之條件下, 譬如與 PCC、氯化草醯及 DMSO 反應 (Swern 氧化作用), 或特

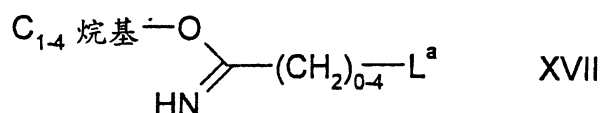
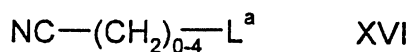
別是與 Dess-Martin 過碘烷反應，於適當溶劑(譬如 DCM)存在下。

式 X 化合物可經由使式 XV 化合物，



其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D 及 E 均如前文定義，與如前文定義之式 VII、VIII 或 IX 化合物反應而製成，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如上文在處理步驟(f)、(g)及(h)處關於式 I 化合物所述之條件)。

式 XI 化合物可藉由熟諳此藝者所習知之方法製成。例如，式 XI 化合物可經由使式 XVI 或 XVII 化合物，

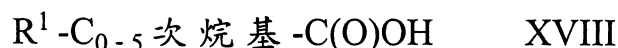


其中 L^a 係如前文定義，與羥胺或其酸加成鹽反應而製成，例如在上文處理步驟(c)處關於式 I 化合物所述之條件下。

式 XII 化合物可由式 I 與 XIX 化合物類推而製成。

式 XIII 化合物可由式 I 與 XX 化合物類推而製成。

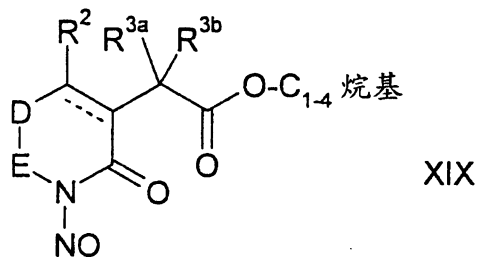
式 XIV 化合物可藉由式 XVIII 羧酸之還原作用製成，



其中 R^1 係如前文定義，例如在熟諳此藝者已知之條件下，譬如與 LiAlH_4 或特別是硼烷反應，於適當溶劑(譬如 THF)存

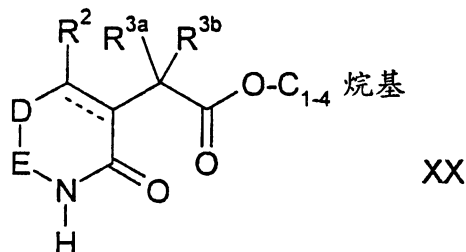
在下。

式 XV 化合物可藉由式 XIX 化合物之還原作用製成，



其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D 及 E 均如前文定義，例如在前文關於製備式 VI 化合物所述之條件下。

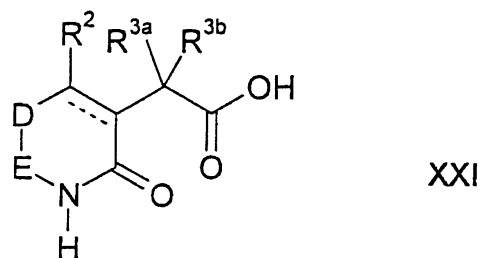
式 XV 化合物可替代地經由使式 XX 化合物，



其中虛線, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D 及 E 均如前文定義，與 O-(二苯基次膦酸基)脛胺反應而製成，例如在前文關於製備式 VI 化合物所述之條件下。

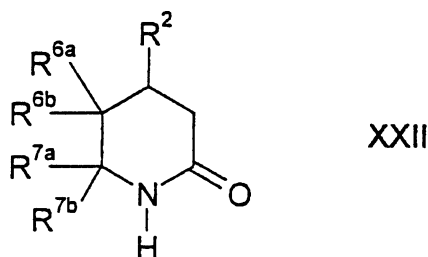
式 XIX 化合物可藉由如前文定義之相應式 XX 化合物之亞硝化作用製成，例如在熟諳此藝者所習知之條件下，例如與亞硝化劑反應(譬如亞硝酸 NOCl 、 N_2O_3 、 N_2O_4 ，或特別是亞硝酸 C_{1-6} 烷酯(例如亞硝酸第三-丁酯))，於適當溶劑(例如乙醚)存在下，及視情況於適當鹼(例如吡啶)存在下。

式 XX 化合物可藉由式 XXI 化合物之酯化作用製成，

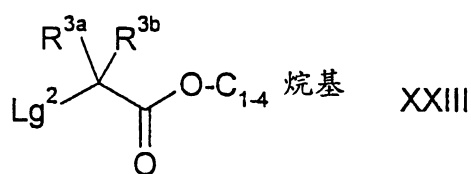


其中 R^2 , R^{3a} , R^{3b} , D 及 E 均如前文定義，於 C_{1-4} 烷基醇存在下，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如藉由酯化作用，於適當酸(例如 HCl)與適當溶劑(例如 C_{1-4} 烷基醇(譬如甲醇)、水或其混合物存在下))。

式 XX 化合物，其中虛線不存在，可替代地經由使式 XXII 化合物，

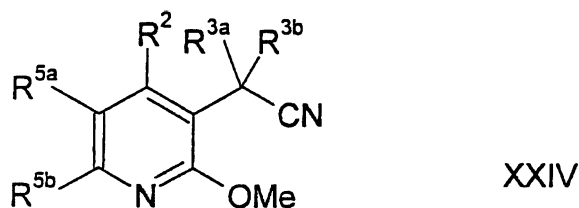


或其經保護之衍生物，其中 R^2 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 及 R^{7b} 均如前文定義，與式 XXIII 化合物反應而製成，



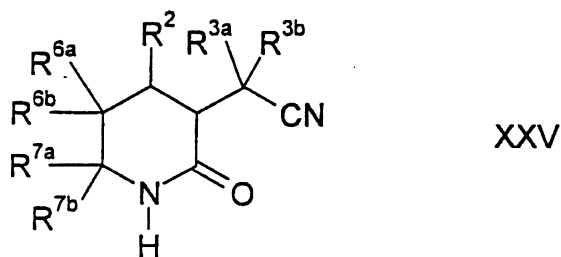
其中 Lg^2 表示適當脫離基(例如鹵基或 $OS(O)_2R'$ ，其中 R' 表示例如 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、苯基、甲苯醯基或苄基)，且 R^{3a} 與 R^{3b} 均如前文定義，於適當鹼(例如金屬氫化物，或特別是金屬胺化物(譬如鋰雙(三甲基矽烷基)胺)存在下)，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如在低溫(譬如 -78 至 -10°C)下)，於適當溶劑(譬如 THF)存在下)。

式 XXI 化合物，其中虛線表示一個鍵結，可藉由式 XXIV 化合物之水解作用製成



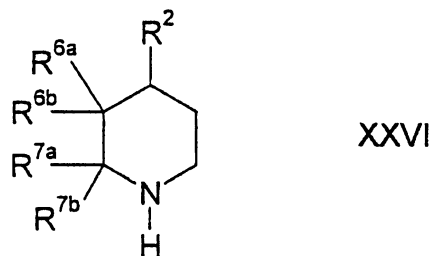
其中 R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} 及 R^{5b} 均如前文定義，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如經由在濃 HBr 中回流)。

式 XXI 化合物，其中虛線不存在，可藉由式 XXV 化合物之水解作用製成



其中 R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 及 R^{7b} 均如前文定義，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如上文關於其中虛線表示一個鍵結之式 XXI 化合物所提及者)。

式 XXII 化合物可經由使式 XXVI 化合物，

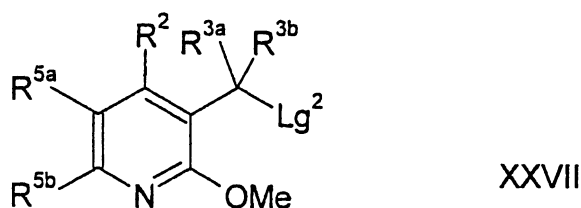


或其經保護之衍生物，其中 R^2 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 及 R^{7b} 均如前文定義，以適當氧化劑(例如 H_2O_2 、 $(PhIO)_n$ 、 $Hg(OAc)_2$ 或特別是 RuO_4 ，該後述試劑可藉由 RuO_2 之氧化作用當場形成(例如藉由過量 $NaIO_4$)氧化而製成)，例如在熟諳此藝者已知之條件

下(例如於環境溫度(譬如 15 至 25°C)下，於適當溶劑(譬如醋酸乙酯、水或其混合物)存在下)。

正如熟練人員將明瞭，式 XXVI 化合物之轉化成相應式 XX 化合物，在任何或全部反應步驟下，可能需要保護六氫吡啶酮環系統之 N-H 基團。對於此項目的之適當保護基包括苄氧羰基，且特別是第三-丁氧羰基。保護基可於熟諳此藝者所習知之條件下引進與移除。保護基可合宜地在使式 XXVI 化合物轉化成式 XXII 化合物之前引進(例如，於熟諳此藝者所習知之條件下，藉由 XXVI 化合物與二碳酸二-第三-丁酯之反應)。再者，一旦式 XX 化合物已經形成，保護基即可合宜地再一次於熟諳此藝者所習知之條件下移除(例如藉由與三氟醋酸之反應)。

式 XXIV 化合物可經由使式 XXVII 化合物，



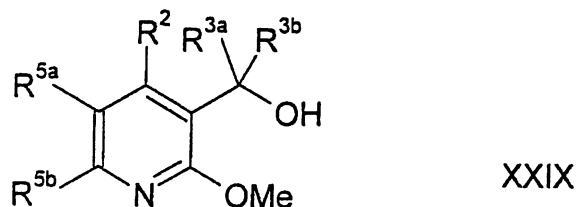
其中 R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} 及 Lg^2 均如前文定義，與氰化物離子之適當來源(例如 KCN)反應而製成，例如在熟諳此藝者所已知之條件下(例如於環境溫度(譬如 15 至 25°C)下，於適當溶劑(譬如甲醇)存在下)。

式 XXV 化合物可經由使如前文定義之式 XXII 化合物與式 XXVIII 化合物反應而製成，



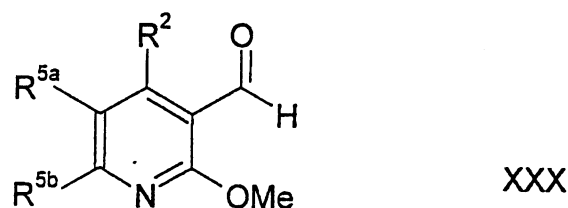
其中 R^{3a} 、 R^{3b} 及 Lg^2 均如前文定義，例如在熟諳此藝者已知之條件下(例如上文關於製備式 XX 化合物所述之條件)。

式 XXVII 化合物，其中 Lg^2 表示鹵基，可藉由式 XXIX 化合物之鹵化作用製成，



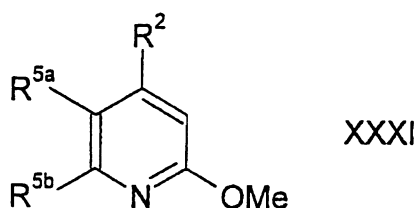
其中 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 及 R^{5b} 均如前文定義，例如在熟諳此藝者所已知之條件下(例如藉由與三苯膦及 N-鹵基琥珀醯亞胺(譬如 NBS)之反應，於適當溶劑(譬如 DCM)存在下)。

式 XXIX 化合物，其中 R^{3a} 與 R^{3b} 均表示 H，可藉由相應式 XXX 化合物之還原作用製成，



其中 R^2 、 R^{5a} 及 R^{5b} 均如前文定義，例如在熟諳此藝者所已知之條件下(例如藉由與硼氫化鈉之反應，於適當溶劑(譬如甲醇、THF 或其混合物)存在下)。

式 XXX 化合物可藉由相應式 XXXI 化合物之甲醯基化作用製成，



其中 R^2 、 R^{5a} 及 R^{5b} 均如前文定義，例如在熟諳此藝者所已

知之條件下(例如藉由與甲醯基之適當來源(譬如DMF)之反應,於適當鹼(譬如第三-丁基鋰或三甲苯基鋰(該後述試劑可藉由第三-丁基鋰與溴基1,3,5-三甲苯間之反應當場形成))存在下。

式 III, VII, VIII, XVI, XVII, XVIII, XXIII, XXVI, XXVIII 及 XXX 化合物,為無論是市購可得,文獻上已知,或可藉由類推本文中所述之方法,或藉由習用合成程序,根據標準技術,使用適當試劑與反應條件,得自易於取得之起始物質。在此方面,本文中所述之化合物亦可由上文所提及之先前技藝文件中所述之合成程序類推而獲得(且特別是 WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/23609, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 97/11693, WO 97/24135, WO 98/01422, WO 01/68605, WO 99/26920, WO 01/79155, WO 01/68605, WO 96/18644, WO 97/01338, WO 97/30708, WO 98/16547, WO 99/26926, WO 00/73302, WO 01/04117, WO 01/79262, WO 02/064140, WO 02/057225, WO 03/29224, US 5,668,289, US 5,792,779 及 WO 95/35313)。

在式 I, II, IV, V, VI, X, XII, XIII, XV, XIX, XX, XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXIX, XXX 及 XXXI 化合物中,烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基及雜環族基團上之取代基,可使用熟諳此藝者所習知之技術,藉由標準官能基相互轉化,根據標準技術,由易於取得之起始物質,使用適當試劑與反應條件引進及/或相互轉化。例如,羥基可被轉化成烷氧基,苯基可被鹵化,以獲得鹵苯基,鹵基可被氰基置換等。

熟練人員亦將明瞭的是,在某些式 I 化合物中,各種標準

取代基或官能基相互轉化與轉變將提供其他式I化合物。例如，羥基甲脒基可被還原成甲脒基。

式I化合物可使用習用技術，自其反應混合物中單離。

根據本發明，式I化合物之藥學上可接受衍生物亦包括"經保護"之衍生物，及/或充作式I化合物前體藥物之化合物。

可指出之可充作式I化合物前體藥物之化合物，包括式I化合物，其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 不為H，或 R^{14c} 表示 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基，該基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代(例如其中 R^{14c} 表示 $C(O)O$ -第三-丁基之化合物)。

本發明化合物可顯示互變異構現象。所有互變異構形式及其混合物，均包含在本發明之範圍內。可指出之特定互變異構形式，包括與在基團 R^a 至 R^d 可表示之脒或胍官能基中之雙鍵位置連接者。

本發明化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子，且因此可展示光學及/或非對映立體異構現象。非對映立體異構物可使用習用技術分離，例如層析。各種立體異構物可使用例如習用HPLC技術，藉由外消旋或其他混合物化合物之分離而被單離。或者，所要之光學異構物可藉由不會造成外消旋作用或差向異構化作用之條件下，適當光學活性起始物質之反應，或藉由例如以同對掌性酸之衍化作用，接著，非對映異構衍生物藉由習用方式(例如矽膠上之HPLC層析)之分離而製成。所有立體異構物均被包含在本發明之範圍內。

熟諳此藝者應明瞭的是，在上文與後文所述之方法中，中間化合物之官能基可能必須藉由保護基保護。

一般期望保護之官能基包括羥基、胺基及羧酸。對於羥基之適當保護基，包括視情況經取代及/或不飽和烷基(例如甲基、烯丙基、苄基或第三-丁基)、三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)及四氫呋喃基。對於羧酸之適當保護基，包括C₁₋₆烷基或苄基酯類。對於胺基與甲脒基之適當保護基，包括第三-丁氧羰基、苄氧羰基或2-三甲基矽烷基乙氧羰基(Teoc)。甲脒基氮亦可被羥基或烷氧基保護，且可無論是經單或二保護。

官能基之保護與去除保護可在偶合之前或之後，或上文所提及圖式中之任何其他反應之前或之後進行。

保護基可根據熟諳此藝者所習知之技術，並按後文所述移除。

熟諳此藝者將明瞭的是，為了以替代及在一些時機下較合宜之方式獲得本發明化合物，前文所提及之個別處理步驟可以不同順序進行，及/或個別反應可在整個途徑中之不同階段下進行(意即，可將取代基添加至前文所提及之不同中間物中，及/或於其上進行化學轉變，搭配特定反應)。這可取消對於保護基之需求，或使得必須進行。

所涉及化學物質之類型，將主導保護基之需求與類型，以及達成合成之順序。

保護基之使用係完整地描述於"有機化學上之保護基"，

由 J W F McOmie 編著, Plenum 出版社 (1973), 與 "有機合成上之保護基", 第 3 版, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) 中。

本發明化合物之經保護衍生物可使用標準去除保護技術 (例如氫化作用), 以化學方式轉化成本發明化合物。熟練人員亦將明瞭某些式 I 化合物 (例如其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 不為 H 之化合物), 亦可被稱為其他式 I 化合物之 "經保護衍生物" (例如其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 表示 H 者)。

熟諳此藝者亦將明瞭某些式 I 化合物將可在某些其他式 I 化合物之合成中, 作為中間物使用。

前文所指中間物之一部份係為新穎的。因此, 根據本發明之另一方面, 係提供: (a) 式 II 化合物或其經保護之衍生物; (b) 式 IV 化合物或其經保護之衍生物; (c) 式 V 化合物或其經保護之衍生物; (d) 式 VI 化合物或其經保護之衍生物; (e) 式 X 化合物或其經保護之衍生物; (f) 式 XII 化合物或其經保護之衍生物; (g) 式 XV 化合物或其經保護之衍生物; 及 (h) 式 XIX 化合物或其經保護之衍生物。

醫療與醫藥用途

本發明化合物本身可具有藥理學活性。但是, 其他本發明化合物 (包括其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 不為 H, 或 R^{14c} 表示 C(O)O-第三-丁基之式 I 化合物) 可能不具有此種活性, 但可以非經腸或經口方式投藥, 並可接著在身體中代謝, 以形成具藥理學活性之化合物 (包括但不限於相應之式 I 化合物, 其中 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 或 R^{14c} 表示 H)。此種化合物 (其

亦包括可具有一些藥理學活性，但該活性係可評價地低於其所代謝成之"活性"化合物之化合物)，因此可被描述為該活性化合物之"前體藥物"。

因此，本發明化合物是有用的，因其具有藥理學活性，及/或在口服或非經腸投藥後，係在身體中代謝而形成具有藥理學活性之化合物。因此，本發明化合物係被指示為醫藥。

因此，根據本發明之另一方面，係提供本發明化合物，作為醫藥使用。

特定言之，本發明化合物為凝血酶之有效抑制劑，其無論是以本身及/或(例如在前體藥物之情況中)在投藥後代謝以形成凝血酶之有效抑制劑，例如其可在下文所述之試驗中証實。

所謂"凝血酶抑制劑之前體藥物"，吾人係加入會在口服或非經腸投藥後(參閱，例如下文試驗E)，或者，於肝臟微粒體存在下，在培養後(參閱，例如下文試驗F)，以實驗上可測得之量，及在預定時間(例如約1小時)內，形成凝血酶抑制劑之化合物。

因此，預期本發明化合物可使用於其中凝血酶之抑制係為有益之症狀(當藉由參考臨床上有關聯之終點測定時，例如其中需要或想要抑制凝血酶之症狀，譬如血栓插塞，及/或其中需要抗凝血療法之症狀)，包括下列：

治療及/或預防動物(包括人類)之血液及/或組織中之血栓形成與過高血液凝固性。已知過高血液凝固性可能會導

致血栓性插塞疾病。與過高血液凝固性及血栓性插塞疾病有關聯之症狀，通常被稱為栓塞質症狀。此等症狀包括但不限於遺傳或後天活化之蛋白質C抵抗性，譬如因子V突變型(因子V Leiden)，遺傳或後天之抗凝血酶III、蛋白質C、蛋白質S、肝素輔因子II缺乏，及伴隨著增加之凝聚因子血漿含量之症狀，譬如因凝血酶原G20210A突變型所造成。已知與過高血液凝固性及血栓性插塞疾病有關聯之其他症狀，包括循環抗磷脂抗體(狼瘡抗凝血劑)、高胱胺酸症、肝素所引致之血小板減少症，及血纖維蛋白溶酶作用上之缺陷，以及凝血徵候簇(例如散佈性血管內凝聚(DIC))及一般性血管傷害(例如由於創傷或手術所致)。又再者，已知低身體活動、低心臟輸出或高齡會增加血栓形成之危險，且過高血液凝固性可能正好是從屬於增加危險之數種因素之一。此等症狀包括但不限於長期臥床休息、長期空中旅行、急性醫學病症譬如心臟機能不全或呼吸道機能不全之住院。伴隨著增加血栓形成之危險且具有過高血液凝固性作為一種成份之其他症狀，係為懷孕與激素治療(例如雌激素)。

治療其中有不期望之過量凝血酶，而無過高血液凝固性跡象之症狀，例如在神經變性疾病上，譬如阿耳滋海默氏疾病。

可指出之特定疾病狀態，包括治療及/或預防治療靜脈血栓形成(例如深靜脈血栓形成，DVT)與肺血管栓塞、動脈血栓形成(例如在心肌梗塞、不安定絞痛、血栓形成為基礎之

中風及末梢動脈血栓形成中)及系統性插塞，通常在心房纖維顫動期間來自前房(例如非瓣膜或瓣膜心房纖維顫動)，或在經壁心肌梗塞後來自左心室，或因鬱血性心衰竭所造成；預防血栓溶解、經皮經管腔血管造形術(PTA)及冠狀分流手術後之再堵塞(意即血栓形成)；預防顯微手術及一般血管手術後之血栓形成。

其他適應徵包括治療及/或預防治療因細菌、多發性創傷、中毒或任何其他機制所造成之散佈性血管內凝聚；當血液與在身體中之異物表面接觸時之抗凝血治療，該異物譬如血管移植物、血管支架、血管導管、機械與生物修補瓣膜或任何其他醫療裝置；及當血液與在身體外之醫療裝置接觸時之抗凝血治療，譬如在心與血管手術期間，使用心肺機，或在血透析時；治療及/或預防治療自發性與成人呼吸困難徵候簇、在以放射或化學療法治療後之肺纖維變性、慢性阻塞肺病、敗血性休克、敗血病、炎性回應，其包括但不限於水腫、急性或慢性動脈粥瘤硬化，譬如冠狀動脈疾病與動脈粥瘤硬化斑之形成，心臟機能不全、大腦動脈疾病、大腦梗塞、大腦血栓形成、大腦插塞、末梢動脈疾病、絕血、絞痛(包括不安定絞痛)、再灌注傷害、經皮經管腔血管造形術(PTA)及冠狀動脈分流手術後之再狹窄。

會抑制胰蛋白酶及/或凝血酶之本發明化合物亦可用於治療胰腺炎。

因此，本發明化合物為在此等症狀之治療及/或預防治療

兩者上所需要的。

根據本發明之另一方面，係提供一種治療其中需要抑制凝血酶之症狀之方法，此方法包括對患有或容易感染此種症狀之人們投予治療上有效量之本發明化合物。

本發明化合物通常係以經口、靜脈內、皮下、面頰、直腸、皮膚、經鼻、氣管、枝氣管方式，藉任何其他非經腸途徑，或經由吸入，以醫藥製劑形式投藥，該製劑包含本發明之化合物，無論是為自由態鹼或藥學上可接受之無毒性有機或無機酸加成鹽，在藥學上可接受之劑型中。

本發明化合物之較佳投藥途徑為口服。

依待治療之病症與病患及投藥途徑而定，此等組合物可在不同劑量下投藥。

本發明化合物亦可與具有不同作用機制之任何抗血栓劑合併及/或共同投藥，譬如一或多種下列藥劑：抗凝血劑，未分餾肝素、低分子量肝素、其他肝素衍生物、合成肝素衍生物(例如風達巴林斯(fondaparinux))，維生素K拮抗劑、非凝血酶之其他凝聚因子之合成或生物技術抑制劑(例如合成FXa、FVIIa及FIXa抑制劑與rNAPc2)、破壞血小板劑乙酰柳酸、替克羅匹定(ticlopidine)及克羅匹多葛瑞(clopidogrel)；前列凝素受體及/或合成酶抑制劑；血纖維蛋白原受體拮抗劑；前列環素擬似物；磷酸二酯酶抑制劑；ADP-受體(P2X₁、P2Y₁、P2Y₁₂[P₂T])拮抗劑；及羧肽酶U之抑制劑(CPU或TAFIa)，以及血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1(PAI-1)之抑制劑。

本發明化合物可進一步與溶解血栓劑合併及/或共同投藥，譬如一或多種組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(天然、重組或改質)、鏈激酶、尿激酶、原尿激酶、對甲氧苯甲醯基化血纖維蛋白溶酶原-鏈激酶活化劑複合物(APSAC)、動物唾液腺血纖維蛋白溶酶原活化劑等，以治療血栓形成疾病，特別是心肌梗塞。

因此，根據本發明之另一方面，係提供醫藥配方，其包含與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合之本發明化合物。

本發明化合物在人類之治療處理上之適當日服劑量，在經口投藥下為約0.001-100毫克/公斤體重，而在非經腸投藥下為0.001-50毫克/公斤體重。

為避免疑惑，於本文中使用之"治療"一詞，係包括治療及/或預防治療。

本發明化合物具有之優點為其可更有效、較低毒性、較長作用，具有較寬廣範圍之活性，更具選擇性(例如關於抑制凝血酶勝過其他絲胺酸蛋白酶，特別是胰蛋白酶及涉及止血者)，更有效，產生較少副作用，更容易被吸收，及/或具有更良好藥物動力學作用形態(例如較高口服生物利用率及/或較低清除率)，相較於先前技藝中已知之化合物，及/或具有其他可使用之藥理學、物理或化學性質，勝過先前技藝中已知之化合物。

生物學試驗

可採用下述試驗程序。

試驗 A測定凝血酶凝結時間 (TT)

使抑制劑溶液 (25 微升) 與血漿 (25 微升) 一起培養三分鐘。然後，添加緩衝溶液 pH 7.4 中之人類凝血酶 (T 6769; Sigma 化學公司或血液學技術) (25 微升，4.0 個 NIH 單位 / 毫升)，並在自動裝置 (KC 10; Amelung) 中度量凝結時間。

凝血酶凝結時間 (TT) 係以絕對值 (秒)，以及未使用抑制劑之 TT (TT_0) 對使用抑制劑之 TT (TT_i) 之比例表示。後述比例 (範圍 1-0) 係對抑制劑濃度 (經轉換之對數) 作圖，並根據以下方程式吻合至 S 形劑量 - 回應曲線

$$y = a/[1+(x/IC_{50})^s]$$

其中：a = 最大範圍，意即 1；s = 劑量回應曲線之斜率；且 IC_{50} = 使凝結時間加倍之抑制劑濃度。計算值係在 PC 上，使用軟體程式 GraFit 第 3 版進行，設定方程式等於：開始在 0，定義結束 = 1 (Erithacus 軟體，Robin Leatherbarrow, 皇家科學學院，London, UK)。

試驗 B以色原質機器人檢測法測定凝血酶抑制

凝血酶抑制劑藥效係以色原質受質方法，在 Plato 3300 機器人微板處理器 (Rosys AG, CH-8634 Hombrechtikon, Switzerland) 中，使用 96-井半體積微滴定板 (Costar, Cambridge, MA, USA；目錄編號 3690) 度量。將待測物質在 DMSO (72 微升) 中之儲備溶液 0.1-1 毫莫耳 / 升，以 DMSO 連續性地以 1：3 (24 + 48 微升) 稀釋，以獲得十種不同濃度，其係在檢測中作為試樣進行分

析。將2微升測試試樣以124微升檢測緩衝液稀釋，添加檢測緩衝液中之12微升色原質受質溶液(S-2366, Chromogenix, Molndal, Sweden)與檢測緩衝液中之最後12微升 α -凝血酶溶液(人類 α -凝血酶, Sigma化學公司或血液學技術)，並混合試樣。最後檢測濃度為：待測物質0.00068-133微莫耳/升，S-2366 0.30毫莫耳/升， α -凝血酶0.020 NIHU/毫升。於37°C下培養40分鐘期間之線性吸光率增量，係用於計算測試試樣之百分比抑制，與未使用抑制劑之空白試驗比較。IC₅₀-機器人數值，相應於會造成凝血酶活性50%抑制之抑制劑濃度，其係計算自對數濃度對抑制%曲線。

試驗 C

測定對於人類凝血酶之抑制常數K_i

K_i測定係使用色原質受質方法施行，於37°C下，在Cobas Bio離心分析器(Roche, Basel, Switzerland)上進行。在人類 α -凝血酶與不同濃度之待測化合物培養後，殘留酵素活性係在三種不同受質濃度下測定，並以405微米下之光學吸光率改變度量。

將待測化合物溶液(100微升；通常係在含有BSA 10克/升之緩衝劑或鹽水中)，與含有BSA(10克/升)之檢測緩衝液(0.05莫耳/升 Tris-HCl pH 7.4，離子強度0.15，以NaCl調整)中之200微升人類 α -凝血酶(Sigma化學公司)混合，並以Cobas Bio中之試樣分析。將60微升試樣與20微升水一起添加至檢測緩衝液中之320微升受質S-2238(Chromogenix AB, Molndal, Sweden)內，並監測吸光率改變(ΔA /分鐘)。S-2238之

最後濃度為 16、24 及 50 微莫耳 / 升，而凝血酶為 0.125 NIH U / 毫升。

穩定狀態反應速率係用以建構 Dixon 圖形，意即抑制劑濃度對 $1/(\Delta A / \text{分鐘})$ 之圖表。關於可逆競爭性抑制劑，不同受質濃度之數據點典型上係形成直線，其截距為 $x = -K_i$ 。

試驗 D

測定經活化之部份促凝血酶原激酶時間 (APTT)

APTT 係在已匯集之正常人類檸檬酸化血漿中，以 Stago 所製造之試劑 PTT 自動化 5 測定。將抑制劑添加至血漿中 (10 微升抑制劑溶液至 90 微升血漿中)，並與 APTT 試劑培養 3 分鐘，接著添加 100 微升氯化鈣溶液 (0.025 M)，且利用凝血分析器 KC10 (Amelung)，根據試劑製造者之指示測定 APTT。

凝結時間係以絕對值 (秒)，以及未使用抑制劑之 APTT ($APTT_0$) 對使用抑制劑之 APTT ($APTT_i$) 之比例表示。後述比例 (範圍 1-0) 係對抑制劑濃度 (經轉換之對數) 作圖，並根據以下方程式吻合至 S 形劑量 - 回應曲線

$$y = a / [1 + (x / IC_{50})^s]$$

其中： a = 最大範圍，意即 1； s = 劑量回應曲線之斜率；且 IC_{50} = 使凝結時間加倍之抑制劑濃度。計算值係在 PC 上，使用軟體程式 GraFit 第 3 版進行，設定方程式等於：開始在 0，定義結束 = 1 (Erithacus 軟體, Robin Leatherbarrow, 皇家科學學院, London, UK)。 IC_{50} APTT 係被定義為在人類血漿中使已活化之部份促凝血酶原激酶時間加倍之抑制劑濃度。

試驗 E測定大白鼠中之血漿清除率與口服生物利用率

血漿清除率與口服生物利用率係在雌性史泊格多利 (Sprague Dawley) 大白鼠中評估。使化合物溶於水或另一種適當媒劑中。關於血漿清除率之測定，係將化合物以皮下 (sc) 或靜脈內 (iv) 大丸劑注射，於 1-4 微莫耳/公斤劑量下投予。血液試樣係於藥物投藥後，在頻繁間隔下收集至高達數個 24 小時。關於生物利用率評估，係將化合物在 10 微莫耳/公斤下，以經口方式，經由灌食法投予，並於服藥後，頻繁地收集血液試樣至高達數個 24 小時。將血液試樣收集在肝磷脂化試管中，並在 30 分鐘內離心，以將血漿與血球分離。將血漿轉移至具有螺絲帽之塑膠小玻瓶中，並儲存在 -20°C 下，直到分析為止。在分析之前，使血漿解凍，並以 150 微升冷乙腈使 50 微升血漿試樣沉澱。使試樣於 4000 rpm 下離心 20 分鐘。將 75 微升上層清液以 75 微升 0.2% 甲酸稀釋。藉 LC-MS/MS 分析 10 微升體積之所形成溶液，並使用標準曲線測定凝血酶抑制劑濃度。所有藥物動力學計算值均以電腦程式 WinNonlinTM Professional (Pharsight 公司, California, USA) 或等效程式進行。於血漿濃度-時間分佈形態下之面積 (AUC) 係使用對數/線性梯形規則評估，並外推至無限時間。然後，將化合物之血漿清除率 (CL) 以下述測定

$$CL = \text{劑量 (iv/sc)} / AUC \text{ (iv/sc)}。$$

口服生物利用率係以下式計算

$$F = CL \times AUC \text{ (po)} / \text{劑量 (po)}。$$

血漿清除率係以毫升/分鐘/公斤，而口服生物利用率係以百分比(%)報告。

試驗 F

測定活體外安定性

肝臟微粒體係根據內部 SOP，製自史泊格多利 (Sprague-Dawley) 大白鼠與人類肝臟試樣。使化合物於 37°C 下，在總微粒體蛋白質濃度 0.5 毫克/毫升下，於輔因子 NADPH (1.0 毫莫耳/升) 存在下，在 0.1 毫莫耳/升磷酸鉀緩衝劑 pH 7.4 中培養。化合物之起始濃度為 1.0 微莫耳/升。採取試樣，以在開始培養後之 5 個時間點 0、7、15、20 及 30 分鐘下分析。藉由添加含有 0.8% 甲酸之等體積乙腈，立即停止所收集試樣中之酵素活性。殘留在各收集試樣中之化合物濃度係利用 LC-MS/MS 測定。凝血酶抑制劑之消除速率常數 (k) 係以 $\ln[\text{凝血酶抑制劑}]$ 對培養時間 (分鐘) 之圖形斜率計算。然後，使用消除速率常數計算凝血酶抑制劑之半生期 ($T_{1/2}$)，其隨後係用以計算肝臟微粒體中之凝血酶抑制劑內在清除率 (CL_{int})，如下：

$$CL_{int} (\text{微升/分鐘/毫克}) = \frac{(\ln 2 \times \text{培養體積})}{(T_{1/2} \times \text{蛋白質濃度})}$$

試驗 G

靜脈血栓形成模式

凝血酶原刺激為血管傷害與血流停滯。將大白鼠麻醉，並打開腹部。於腔靜脈、尾部至左邊腎臟靜脈上之部份堵塞，係以環繞靜脈之圈套與套管獲得，其係隨後移除。將

已使用 FeCl_3 浸泡之濾紙放置在腔靜脈末梢部份之外部表面上。將腹部裝滿鹽水，並封閉。在實驗結束時，使大白鼠犧牲，摘除腔靜脈，採集血栓，及測定其濕重。

一般實驗細節

在敘述預備 HPLC 之情況下，係使用具有 ACE C8 5 微米 21x100 毫米管柱之 Waters Fraction Lynx 純化系統，或具有 kromasil C8 10 微米 21.2x250 毫米管柱之 Gilson HPLC 系統之任一種。與 Waters 系統一起使用之流動相為梯度液，在 100 mM 醋酸銨緩衝劑中之 5% 乙腈下開始，至高達 100%。與 Gilson 系統一起使用之流動相為梯度液，在 100 mM 醋酸銨緩衝劑中之 0% 乙腈下開始，至高達 95%。流率為 25 毫升/分鐘。伴隨著 Waters 系統，係使用 MS 觸發之溶離份收集。伴隨著 Gilson HPLC 系統，係使用 UV 觸發之溶離份收集。

質譜係被記錄於無論是 Micromass ZQ 單一四極，或 Micromass Quattro micro 上，兩者均裝有以氣動方式輔助之電噴霧界面 (LC-MS)。

試劑

下列試劑清單係使用於下文製備與實例中。除非另有述及，否則各此等試劑係為市購可得。

清單 1

- (a) 氯化苯基甲烷磺醯
- (b) 氯化苯磺醯
- (c) 氯化 4-甲氧基苯磺醯
- (d) 氯化 2-甲氧基-4-甲苯磺醯

- (e) 氯化 3,4-二氯苯磺醯
- (f) 氯化 3-甲氧基苯磺醯
- (g) 氯化 2,5-二甲苯磺醯
- (h) 氯化萘-1-磺醯
- (i) 氯化 2,4-二甲氧基苯磺醯
- (j) 氯化(4-氯苯基)甲烷磺醯
- (k) 氯化 4-乙苯磺醯
- (l) 氯化 2,5-二甲基噻吩-3-磺醯
- (m) 氯化 2,5-二氯苯磺醯
- (n) 氯化 2-氯基-6-甲苯磺醯
- (o) 氯化 4-氯基-2-氯基苯磺醯

清單 2

- (a) 苯基醋酸
- (b) 鄰-甲苯醋酸
- (c) (2,5-二甲基苯基)醋酸
- (d) (5-氯基-2-甲基苯基)醋酸
- (e) (3-三氟甲基苯基)醋酸
- (f) (5-氯基-2-氯苯基)醋酸

清單 3

- (a) 苯甲醛
- (b) 3-甲氧基苯甲醛
- (c) 3-吡啶羧醛
- (d) 2-甲氧基菸鹼醛

(可按 *J. Org. Chem.* 55, 69 (1990) 中所述獲得)

清單 4

- (a) 異丁醛
- (b) 1-苯基-1H-吡唑-5-羧甲醛
- (c) 2,5-二甲基-1-(4H,-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吡咯-3-羧甲醛
- (d) 4-苯甲醯基-1-甲基-1H-吡咯基-2-羧甲醛
- (e) 2,3-二氫苯并[b]呋喃-5-羧醛
- (f) 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧甲醛
- (g) 1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧甲醛
- (h) 1-(苯磺醯基)-1H-吡咯-2-羧甲醛
- (i) 3,5-二甲基-4-異呋唑羧甲醛
- (j) 5-氯基-2-苯基-3H-咪唑-4-羧甲醛
- (k) 1,3-二氫-2,1,3-苯并呋二唑-5-羧甲醛
- (l) 2-吡啶羧醛
- (m) 環戊羧醛
- (n) 5-吡啶-2-基噻吩-2-羧甲醛
- (o) 5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧甲醛
- (p) 6-氯基向日葵醛
- (q) 1-甲基-1H-咪唑-2-羧甲醛
- (r) 環己烷羧醛
- (s) 4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并呋吡-7-羧甲醛
- (t) 4-氯基苯甲醛
- (u) 2-苯氧基苯甲醛
- (v) 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧甲醛
- (w) 5-甲基咪唑-4-羧醛

- (x) 5-氯基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-羧甲醛
- (y) 2-嗎福啉-4-基-吡啶-3-羧甲醛
- (z) 3,3-二甲基丁醛
- (aa) 5-氯基-2-噻吩羧醛
- (ab) 2-氟基-5-甲鹽基苯甲腈
- (ac) 5-甲基-3-苯基-4-異噁唑羧甲醛
- (ad) 3-(三氟甲氧基)苯甲醛
- (ae) 5-氯基-2-氟基苯甲醛
- (af) 2-甲基-1H-咪唑-5-羧甲醛
- (ag) 2-氟基-5-甲氧基苯甲醛
- (ah) 2-嗎福啉基苯甲醛
- (ai) 1,3-二甲基-5-嗎福啉基-1H-吡唑-4-羧甲醛
- (aj) 8-喹啉羧甲醛
- (ak) 5-(2-噻吩基)-3-異噁唑羧甲醛
- (al) 2-苯基丙醛
- (am) 雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-羧甲醛
- (an) 3-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苯羧甲醛
- (ao) 3-甲基-5-苯基-4-異噁唑羧甲醛
- (ap) 1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-羧甲醛

清單 5

- (a) [(4-胺基甲基苯基)亞胺基甲基]胺甲基酸苄酯
(可按 WO 94/29336 中所述獲得)
- (b) (5-胺基甲基-6-甲基吡啶-2-基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按 WO 97/01338 中所述獲得)

- (c) (4-氨基甲基吡啶-2-基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按下文製備3中所述獲得)
- (d) (4-溴基甲基吡啶-2-基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按 WO 00/66557 中所述獲得)
- (e) C-(3-氟基-4-甲基吡啶-2-基)甲胺
(可按 WO 00/075134 中所述獲得)
- (f) (5-氨基甲基吡啶-2-基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按 WO 97/01338 中所述獲得)
- (g) (2-氨基甲基-4-氯苄基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按 WO 02/050056 中所述獲得)
- (h) [N,N'-二(第三-丁氧羰基)]2-氨基乙氧基胍
(可按 WO 99/55355 中所述獲得)
- (i) (5-氨基甲基-6-甲基吡啶-2-基)胺甲基酸第三-丁酯
(可按 WO 97/01338 中所述獲得)
- (j) [5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯
(可按 WO 97/01338 中所述獲得)
- (k) [2-(1H-四唑-1-基)苄基]胺
(可按 WO 02/064211 中所述獲得)
- (l) 5-(氨基甲基)-3,6-二甲基吡啶-2-胺
(可按 WO 99/11267 中所述獲得)
- (m) [2-(氨基甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯
(可按 WO 02/057225 中所述獲得)
- (n) [5-氟基-2-(1H-四唑-1-基)苄基]胺
(可按 WO 02/064559 中所述獲得)

(o) 2-[2-(胺基甲基)-4-氯苄氧基]-N-乙基乙醯胺

(可按 WO 97/30708 中所述獲得)

(p) {2-[2-(胺基甲基)-4-氯苄基]乙基}胺基甲酸第三-丁酯

(可按 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 34773 (2003) 中所述獲得)

(q) [2-(胺基甲基)-4-氟基苄基]胺基甲酸第三-丁酯

(可按下文製備 6 中所述獲得)

(r) [2-(胺基甲基)-4-甲氧基苄基]胺基甲酸第三-丁酯

(可按下文製備 7 中所述獲得)

(s) [2-(胺基甲基)-4-甲苄基]胺基甲酸第三-丁酯

(可按下文製備 8 中所述獲得)

(t) [2-(胺基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯

(可按下文製備 9 中所述獲得)

【實施方式】

製備

製備 1

(1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(a) 2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-羧甲醛

次標題化合物係根據 *J. Org. Chem.* 55, 69 (1990) 與 *Tetrahedron Lett.* 29, 773 (1988) 中所述之程序，製自 2-甲氧基吡啶。

(b) (2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基)甲醇

於 0°C 下，將硼氫化鈉 (540 毫克，14.2 毫莫耳) 添加至 2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-羧甲醛 (1.8 克，12.9 毫莫耳；參閱上文步驟 (a)) 在 THF 與甲醇混合物 (30 毫升，1:1) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加水 (10 毫升)，並以醋酸

乙酯 (3 x 25 毫升) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，並於減壓下蒸發溶劑。使殘留物藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在己烷中之 40% 醋酸乙酯)，獲得次標題化合物 (1.68 克，85%)，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 7.72 (d, 1H)

(c) 3-溴基甲基-2-甲氧基-4-甲基吡啶

於 0°C 下，將三苯膦 (2.35 克，13.2 毫莫耳) 與 N-溴基琥珀醯亞胺 (3.46 克，13.2 毫莫耳) 添加至 (2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-甲醇 (1.35 克，8.81 毫莫耳；參閱上文步驟 (b)) 在 DCM (40 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。添加水 (20 毫升)，分離液層，並將水層以 DCM (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，並於減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在己烷中之 10% 醋酸乙酯)，而得次標題化合物 (1.43 克，75%)，為無色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)

(d) (2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)乙腈

將氰化鉀 (633 毫克，9.70 毫莫耳) 添加至 3-溴基甲基-2-甲氧基-4-甲基吡啶 (1.40 克，6.48 毫莫耳；參閱上文步驟 (c)) 在甲醇 (40 毫升) 中之溶液內，並將溶液於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下蒸發溶劑，並使殘留物在 NaHCO_3 溶液 (飽和，10 毫升) 與醋酸乙酯之間作分液處理。以醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，並於

減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化(SiO_2 ，在己烷中之25%醋酸乙酯)，獲得次標題化合物(0.95克，90%)，為無色油。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 7.99 (d, 1H)

(e) (4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

使(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)乙腈(825毫克，5.09毫莫耳；參閱上文步驟(d))溶於HBr(37%，10毫升)中，並將溶液在100 $^\circ\text{C}$ 下加熱5小時，及於室溫下再攪拌24小時。於減壓下蒸發溶劑，並將所形成之羧酸直接使用於下一步驟。將HCl(濃，3毫升)添加至粗製酸(9.13克，50毫莫耳)在甲醇(120毫升)中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌10小時。然後，使反應混合物在減壓下藉蒸發濃縮，並使殘留物溶於DCM中，及以 NaHCO_3 洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並蒸發溶劑，而得次標題化合物(8.9克，97%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.12 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H)

(f) (1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

將碳酸鉍(1.6克，11.6毫莫耳)與O-(二苯基次膦酸基)-羥胺(1.54克，6.62毫莫耳；參閱 *Synthesis* 592 (1988) 與 *Tetrahedron Lett.* 23, 3835 (1982))，添加至(4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯(0.60克，3.31毫莫耳；參閱上文步驟(e))在DMF(10毫升)中之溶液內。將此懸浮液於室溫下攪拌18小時，過濾，並在減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化(在醋酸乙酯中之3%甲醇)，獲得標題化合物(380毫克，60%)，為黃色油。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.09 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.05 (br d, 2H), 5.96 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)

製備 2

下文所列示之化合物 (i) 至 (viii) 係藉由下述一般方法 A，製自製備 1 之標題化合物。

下文所列示之化合物 (ix) 至 (xiv) 係藉由下述一般方法 B，製自製備 1 之標題化合物。

除非另有指明，否則下文所列示之化合物 (xv) 至 (xviii) 係藉由下述一般方法 C，製自製備 1 之標題化合物。

一般方法 A

於 0°C 下，將特定氯化磺醯 (0.61 毫莫耳，1.2 毫莫耳當量；參閱上文清單 1) 與吡啶 (125 微升，120 毫克，1.53 毫莫耳) 添加至 (1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基) 醋酸甲酯 (100 毫克，0.51 毫莫耳；參閱上文製備 1) 在 DCM (4 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時。使吡啶與溶劑於減壓下蒸發。藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在己烷中之 50-70% 醋酸乙酯)，獲得在下文 (i) 至 (viii) 所列示之磺醯胺類 (62-92%)。

一般方法 B

步驟 (i)

於 0°C 下，將硼烷四氫呋喃複合物 (1 M 溶液，1.5 當量) 添加至特定酸 (1.0 當量；參閱上文清單 2) 在 THF (0.2 M) 中之經攪拌溶液內。使溶液在 1 小時期間內溫熱至室溫，並再持續攪拌一小時。於 0°C 下小心添加水，並以醋酸乙酯萃取混合

物。將有機相合併，脫水乾燥，及在減壓下移除溶劑，而得還原之產物。使用粗製醇無需進一步純化。

使此醇溶於 DCM (0.2 M) 中，並將 Dess-Martin 過碘烷 (1.5 當量) 添加至溶液中。攪拌所形成之懸浮液直到完成為止 (從 0.5 小時至過夜)。將己烷添加至混合物中，並經過 Celite®/矽膠墊過濾所形成之懸浮液。將墊片以 30% 醋酸乙酯在己烷中之溶液洗滌。於減壓下移除溶劑，獲得其相應之醛，將其使用於步驟 (ii)，無需進一步純化。

步驟 (ii)

將特定醛 (0.50 毫莫耳；參閱上文步驟 (i)) 添加至無水乙醇 (1.5 毫升) 中之 (1-胺基 -4-甲基 -2-酮基 -1,2-二氫吡啶 -3-基) 醋酸甲酯 (76 毫克，0.39 毫莫耳；參閱上文製備 1) 內，並將反應混合物於回流下加熱 12 小時。使混合物返回室溫，並添加 NaBH_3CN (49 毫克，0.77 毫莫耳)，及持續攪拌 4 小時。添加 HCl (10%)，並於攪拌 10 分鐘後，以 NaHCO_3 (飽和) 中和 pH 值。以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下蒸發溶劑。就在處理後，藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在己烷中之 45% 醋酸乙酯)，獲得在下文 (ix) 至 (xiv) 所列示之還原胺化產物 (45-69%)。

一般方法 C

將已溶於甲醇 (1.5 毫升) 中之特定醛 (0.52 毫莫耳；參閱上文清單 3) 添加至甲醇 (1.5 毫升) 中之 (1-胺基 -4-甲基 -2-酮基 -1,2-二氫吡啶 -3-基) -醋酸甲酯 (100 毫克，0.48 毫莫耳；參閱上

文製備 1) 內。添加氰基硼氫化鈉 (63 毫克, 2.85 毫莫耳) 與氯化鋅 (195 毫克, 1.43 毫莫耳), 並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。添加另一部份氰基-硼氫化鈉 (90 毫克, 1.43 毫莫耳) 與醋酸 (10 滴), 並再持續攪拌 3 小時。添加氫氧化鈉 (2M), 並以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層經過相分離器乾燥, 並於減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化 (SiO_2 , 醋酸乙酯: 己烷, 1: 2), 獲得在下文 (xv) 至 (xviii) 所列示之產物。

(i) (4-甲基-2-酮基-1-苯基甲烷磺醯基胺基-1,2-二氫吡啶-3-基) 醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 3.67 (5H, s), 4.35 (2H, s), 6.15 (1H, d), 7.28-7.44 (6H, m), 9.26 (1H, br)

(ii) (1-苯磺醯胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.60 (3H, s), 6.16 (1H, d), 7.41-7.63 (6H, m), 9.07 (1H, b)

(iii) [1-(4-甲氧苯基甲烷磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基] 醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.14 (1H, d), 6.85 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.61 (2H, d), 9.26 (1H, br)

(iv) [1-(2-甲氧基-4-甲苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基] 醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.03 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 9.30 (s, 1H)

(v) [1-(3,4-二氯苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 6.20 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)

(vi) [1-(3-甲氧基苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.15 (d, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.63 (d, 1H)

(vii) [1-(2,5-二甲苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.08 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (d, 1H)

(viii) [4-甲基-1-(萘-1-磺醯基胺基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 6.11 (d, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.31 (br s, 1H)

(ix) (4-甲基-2-酮基-1-苯乙基胺基-1,2-二氫-吡啶-3-基)醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.18 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.03 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H)

(x) [4-甲基-2-酮基-1-(2-鄰-甲苯基-乙胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]醋酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.05 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 4H), 7.37 (d, 1H)

(xi) {1-[2-(2,5-二甲基苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)

(xii) {1-[2-(5-氟基-2-甲基苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.05 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H)

(xiii) {4-甲基-2-酮基-1-[2-(3-三氟甲基苯基)乙胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.04 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H)

(xiv) {1-[2-(5-氟基-2-氟苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.15 (dq, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H)

(xv) [1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基]-醋酸甲酯

產率 = 42%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ 2.19 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 5.94 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H)

(xvi) {1-[(3-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 5.92 (d, 1H), 6.29 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (t, 1H)

MS m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xvii) {4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

將 3-吡啶羧醛 (10.6 毫莫耳) 添加至 (1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯 (2.2 毫莫耳；參閱上文製備 1) 在甲醇 (40 毫升) 與醋酸 (10 毫升) 中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌。22 小時後，使溶液濃縮，並藉由使殘留物自甲苯、己烷及甲醇共濃縮，移除醋酸。將氰基硼氫化鈉 (6 毫莫耳) 添加至甲醇 (40 毫升) 與醋酸 (10 毫升) 中之殘留物內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜，然後濃縮。將殘留物以醋酸乙酯稀釋，並以 NaHCO_3 (飽和水溶液) 及鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在含有 0.2% 醋酸與 0.1% TEA 之 DCM 中之 0-10% 甲醇)，獲得所要之產物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52-8.58 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.70 (s, 3H),

3.67 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

(xviii) (1-[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二
 氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

將 2-甲氧基菸鹼醛 (3.6 毫莫耳) 添加至 (1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯 (2.4 毫莫耳；參閱上文製備 1) 在甲醇 (40 毫升) 與醋酸 (10 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌所形成之溶液。4.5 小時後，添加氰基硼氫化鈉 (7.4 毫莫耳)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 3 小時，然後濃縮。將殘留物以醋酸乙酯稀釋，並以 NaHCO_3 (飽和水溶液) 及鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，DCM：甲醇，900：25)，獲得所要之產物。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)

製備 3

(4-胺基甲基吡啶-2-基)胺甲羧酸第三-丁酯

(a) (4-疊氮基甲基吡啶-2-基)胺甲羧酸第三-丁酯

將 (4-溴基甲基吡啶-2-基)胺甲羧酸第三-丁酯 (3.0 克，0.010 莫耳；可按 WO 00/66557 中所述獲得) 與疊氮化鈉 (1.36 克，0.0209 莫耳) 在水 (20 毫升) 與 DMF (40 毫升) 中之混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水 (300 毫升) 中，並以醋酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機相以水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下蒸發溶劑。粗產物係形成結晶 (2.6 克，100%)，並使用無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (bs, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.99 (bs, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.37 (bs, 2H), 1.54 (s, 9H)

(b) (4-氨基甲基吡啶-2-基)胺甲羧酸第三-丁酯

於攪拌下，將硼氫化鈉 (0.92 克，24 毫莫耳) 在水 (25 毫升) 中之溶液，添加至 Pd/C (10%，50 毫克) 在水 (25 毫升) 中之漿液內。接著，於冰冷卻下，頗為迅速地逐滴添加 THF (75 毫升) 中之 (4-疊氮基甲基吡啶-2-基)胺甲羧酸第三-丁酯 (0.40 克，6.1 毫莫耳；參閱上文步驟(a))。將反應物於室溫下攪拌 4 小時。慢慢添加氫硫酸鈉水溶液，以獲得酸性 pH 值。經過 Celite® 墊抽氣過濾反應混合物，將其進一步以水洗滌。將合併之水層以醋酸乙酯洗滌，藉由添加 NaOH (水溶液) 使其呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機相以水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下蒸發溶劑。粗產物 (1.1 克，85%) 係形成結晶，並使用無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.83 (bs, 2H), 1.50 (s, 9H).

製備 4

下文所標示之化合物 (i) 至 (xlii) 係藉由下述一般方法，製自製備 1 之標題化合物。

使特定醛 (2.0 毫莫耳，2 莫耳當量；參閱上文清單 4) 溶於甲醇/THF (5 毫升，2:1) 中。於所形成之溶液中，在攪拌下，添加 (1-氨基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯 (196 毫克，1.0 毫莫耳；參閱上文製備 1) 在甲醇/THF (5 毫升，2:1) 中之溶液。添加醋酸 (1 毫升)，並經由在室溫下攪拌 5 至 20

小時，允許發生亞胺形成。添加氰基硼氫化鈉(377至628毫克，3至5毫莫耳，3至5莫耳當量)，並將反應混合物於室溫下攪拌18小時(或直到發現亞胺完全轉化為止)。在減壓下蒸發溶劑，並使粗產物混合物溶於DCM中，及使用相分離器，以NaHCO₃(飽和)萃取。接著，若需要，則以醋酸乙酯(4 x 10毫升)萃取特別極性產物。使有機相經過矽膠(1克)填充柱溶離，以DCM/MeOH混合物(1:0至3:1)梯度液溶離。或者，使產物藉Biotage Horizon Flash純化，以McOH/DCM/Et₃N(2:98:0.1)溶離。蒸發有關聯之溶離份，獲得粗產物(烷基化酯類)，將其使用於下一階段，無需進一步純化。

(i) [1-(異丁基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]-醋酸甲酯

(ii) (4-甲基-2-酮基-1-{[(1-苯基-1H-吡啶-5-基)甲基]-胺基}-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(iii) [1-({[2,5-二甲基-1-(4H,1,2,4-三唑-4-基)-1H-吡咯-3-基]甲基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]醋酸甲酯

(iv) (1-{[(4-苯甲醯基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(v) (1-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(vi) (1-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(vii) (1-{[(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(viii) [4-甲基-2-酮基-1-({[1-(苯磺醯基)-1H-吡咯-2-基]-甲基}胺

基)-1,2-二氫吡啶-3-基]醋酸甲酯

(ix) (1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(x) (1-[(4-氯基-2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xi) {1-[(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)甲基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xii) {4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-2-基)甲基]胺基]-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xiii) {1-[(環戊基)甲基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xiv) (4-甲基-2-酮基-1-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xv) (1-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xvi) (1-[(6-氯基-1,3-苯并二氧五環烯-5-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xvii) (4-甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xviii) {1-[(環己基)甲基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xix) (4-甲基-1-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡-7-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xx) {1-[(4-氯基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}

醋酸甲酯

(xxi) {4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氢-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxii) (1-{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxiii) (4-甲基-1-{[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxiv) (1-{[(5-氯基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxv) (4-甲基-1-{[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxvi) {1-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxvii) (1-{[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxviii) {1-[(3-氯基-4-氯基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxix) (4-甲基-1-{[(5-甲基-3-苯基異𠵽唑-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxx) (4-甲基-2-酮基-1-{[3-(三氟甲氧基)苄基]胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxxi) {1-[(5-氯基-2-氯基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxxii) (4-甲基-1-{[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-

二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxxiii) {1-[(2-氟基-5-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxxiv) {4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基苄基)胺基]-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxxv) (1-{[(1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基)-甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xxxvi) {4-甲基-2-酮基-1-[(喹啉-8-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxxvii) [4-甲基-2-酮基-1-({[5-(2-噻吩基)異噁唑-3-基]甲基}-胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]醋酸甲酯

(xxxviii) {4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氫-吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xxxix) {1-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(xi) [1-({3-[(2-氟基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]醋酸甲酯

(xli) (4-甲基-1--{[(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

(xiii) (1-{[(1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基)-甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯

製備 5

{1-[(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

(a) 三氟甲烷磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯

次標題化合物係根據 *J. Med. Chem.* 46, 461 (2003)) 中所述之方法製成。

(b) {1-[(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}醋酸甲酯

將三氟甲烷磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯 (2.0 毫莫耳；參閱上文步驟 (a)) 與 (1-胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)醋酸甲酯 (2.09 毫莫耳；參閱上文製備 1) 在 1,2-二氯乙烷 (40 毫升) 中之溶液，於 50°C 下攪拌 3 天，然後濃縮。藉急驟式層析純化 (SiO₂，醋酸乙酯)，獲得標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 5.98 (d, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)

製備 6[2-(胺基甲基)-4-氟基苄基]胺基甲酸第三-丁酯(a) 2-溴基-5-氟基苯甲酸甲酯

於 2-溴基-5-氟基苯甲酸 (3.0 克，13.7 毫莫耳) 在甲醇 (4 毫升) 中之溶液內，添加 HCl 飽和之甲醇 (70 毫升)。將反應混合物攪拌 24 小時，然後濃縮。自甲醇藉由共蒸發移除過量 HCl，而得次標題化合物 (97%)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 3H), 7.09 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H)

(b) 2-氟基-5-氟基苯甲酸甲酯

使 2-溴基-5-氟基苯甲酸甲酯 (3.0 克, 12.87 毫莫耳; 參閱上文步驟 (a)) 溶於無水 DMF (18 毫升) 中。然後, 經由以 N_2 氣體沖洗 5 分鐘, 使所形成之溶液脫氣。添加氰化銅 (I) (2.3 克, 25.74 毫莫耳), 並使反應混合物再一次脫氣, 接著回流 90 分鐘。添加 NaCN (水溶液, 10%), 並以 DCM 萃取混合物。經過相分離器使 DCM 相脫水乾燥, 並於真空中移除溶劑。使粗產物溶於甲苯中, 並以水洗滌一次。使有機相以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 並過濾。於真空中移除溶劑, 而得粗製次標題化合物 (77%), 將其使用於下一步驟, 無需進一步純化。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (s, 3H), 7.38 (dt, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H)

(c) [2-(胺基甲基)-5-氟苯基]甲醇

使氫化鋰鋁 (1.12 克, 29.5 毫莫耳) 分散於無水 THF (10 毫升) 中, 並以冰浴使所形成之混合物冷卻。使 2-氟基-5-氟基苯甲酸甲酯 (1.76 克, 9.85 毫莫耳; 參閱上文步驟 (b)) 溶於 THF (10+5 毫升) 中, 並添加至還原劑中。將反應混合物攪拌 10 分鐘, 然後移除冰浴。1 小時後, 以水 (2 毫升), NaOH (2M, 4 毫升), 接著是較多水 (2 毫升) 使反應淬滅, 然後將所形成之混合物攪拌 10 分鐘。將混合物以乙醚 (50 毫升) 稀釋, 並過濾。使有機相以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 並過濾。於真空中移除溶劑, 獲得次標題化合物 (81%), 使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.01 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.95 (dt, 1H),

7.11 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H)

(d) [4-氟基-2-(羥甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯

使 [2-(胺基甲基)-5-氟苯基]甲醇 (1.24 克, 7.99 毫莫耳; 參閱

上文步驟(c))溶於DCM(20毫升)中，並添加已溶於DCM(5毫升)中之二碳酸二-第三-丁酯(1.74克，7.99毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時。將反應混合物以DCM稀釋，並以水洗滌一次。經過相分離器使DCM相脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。使第三-丁醇自甲苯共蒸發，獲得次標題化合物(96%)，使用之而無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.83 (br s, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.06 (br s, 1H), 6.99 (dt, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H)

(e) [2-(疊氮基甲基)-4-氟基苄基]胺基甲酸第三-丁酯

使[4-氟基-2-(羥甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯(1.96克，7.70毫莫耳；參閱上文步驟(d))溶於無水THF(25毫升)中，並以冰浴使所形成之溶液冷卻。添加疊氮化二苯基磷鹽(2.75克，10.0毫莫耳)與DBU(1.52克，10.0毫莫耳)。將混合物於惰性大氣下攪拌，並離開冰浴，溫熱至室溫過夜。將反應混合物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。將有機相以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥，及過濾，然後於真空中移除溶劑。藉急驟式層析純化(SiO_2 ，庚烷：醋酸乙酯10：1)，獲得次標題化合物(76%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 4.34 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 7.04 (dt, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H)

(f) [2-(胺基甲基)-4-氟基苄基]胺基甲酸第三-丁酯

將甲醇(15毫升)中之TEA(1.76克，17.55毫莫耳)添加至[2-(疊氮基甲基)-4-氟基苄基]胺基甲酸第三-丁酯(1.64克，5.85毫莫耳；參閱上文步驟(e))中，並以 N_2 氣體沖洗混合物。添

加已溶於甲醇(15毫升)中之1,3-丙烷雙硫醇(1.90克, 17.55毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌2天。濾出形成之白色沉澱物, 並以甲醇洗滌。收集濾液, 並於真空中移除溶劑。藉急驟式層析純化(SiO_2 , 在DCM+1% TEA中之2.5%甲醇), 獲得標題化合物(82%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 3.94 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.94 (dt, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H)

製備 7

[2-(胺基甲基)-4-甲氧基苄基]胺基甲酸第三-丁酯

標題化合物係藉由類似上文製備6步驟(b)至(f)中所述之方法, 在步驟(b)中使用2-溴基-5-甲氧基苯甲酸甲酯替代2-溴基-5-氟基苯甲酸甲酯, 且步驟(b)、(c)及(d)之反應時間個別為2小時、2小時及1小時而製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 5.76 (br s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.24 (d, 1H)

製備 8

[2-(胺基甲基)-4-甲苄基]胺基甲酸第三-丁酯

標題化合物係藉由類似上文製備6中所述之方法, 在步驟(a)中使用2-氯基-5-甲基苯甲酸替代2-溴基-5-氟基苯甲酸, 及該程序之下述變型而製成:

- (I) 在步驟(b)中, 首先使混合物回流18小時, 然後添加另一部份CuCN(1當量), 並使反應混合物再回流16小時;
 - (II) 在步驟(e)中, 使用甲苯: 醋酸乙酯(15: 1)進行層析;
- 及

(III) 在步驟(e)中，沒有任何沉澱物形成，且就在反應混合物濃縮後進行純化。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24 (d, 1H)

製備 9

[2-(胺基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯

標題化合物係藉由類似上文製備 6 中所述之方法，在步驟(a)中使用 2-氯基-5-(三氟甲基)苯甲酸替代 2-溴基-5-氟苯甲酸，及該程序之下述變型而製成：

(I) 在步驟(b)中，使反應混合物回流 3 天，並以庚烷：醋酸乙酯 (15：1) 藉層析純化；

(II) 在步驟(e)中，粗產物在被使用於步驟(e)中之前並未經純化；及

(III) 在步驟(e)中，將反應混合物攪拌 24 小時。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 9H), 3.98 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (s, 1H)

實例

實例 1

除非另有述及，否則下文所列示之化合物(i)至(xxxvi)係藉由下述一般方法，製自製備 2 之相應化合物。

將氫氧化鈉(29 毫克，0.71 毫莫耳)添加至特定酯(0.24 毫莫耳；參閱上文製備 2)在 THF：水：甲醇(3 毫升，2：2：1)中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。使混合物酸化(HCl，1 M)直到 pH~2 為止，並以醋酸乙酯(3 x 5 毫升)萃

取。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並於減壓下蒸發溶劑。使用殘留物(羧酸)，無需進一步純化。

於 0°C 下，將 DIPEA (125 微升，0.71 毫莫耳) 與特定胺 (0.31 毫莫耳；參閱上文清單 5) 添加至 DMF (4 毫升) 中之粗製羧酸 (參閱上文) 內。30 分鐘後，添加 EDC (69 毫克，0.36 毫莫耳) 與 HOBt (49 毫克，0.36 毫莫耳)，並將反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後在室溫下 2 天。於減壓下移除 DMF。添加 NaHCO_3 (飽和，2 毫升)，並以醋酸乙酯 (3 x 5 毫升) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並於減壓下蒸發溶劑。藉急驟式層析純化 (SiO_2 ，在醋酸乙酯中之 5% 甲醇)，獲得在下文 (i) 至 (xv) 所列示之醯胺類，為油類。此等醯胺類歷經兩個步驟之產率為 68-84%。

(i) [胺基-(4-{[2-(4-甲基-2-酮基-1-苯基甲烷磺醯基胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基}苯基)亞甲基]胺甲基酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.21 (3H, s), 3.35 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.17 (1H, d), 7.26-7.55 (13H, m), 7.69 (2H, d)

(ii) [胺基-(4-{[2-(1-苯磺醯胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基}苯基)亞甲基]胺甲基酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.91-7.70 (m, 18H), 10.05 (br s, 1H)

(iii) {胺基-[4-(2-[1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}胺甲基酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.18 (3H, s), 3.36 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.91 (2H, d), 7.26-7.54 (9H, m), 7.61

(2H, d), 7.69 (2H, d)

(iv) {胺基-[4-({2-[1-(2-甲氧基-4-甲苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}-胺甲酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 2H)

(v) {胺基-[4-({2-[1-(3,4-二氯苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}-胺甲酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)

(vi) {胺基-[4-({2-[1-(3-甲氧基苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}-胺甲酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.30 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.89 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.13-7.37 (m, 7H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.71 (d, 2H)

(vii) {胺基-[4-({2-[1-(2,5-二甲苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}-胺甲酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.11-7.49 (m, 11H), 7.77 (d, 2H)

(viii) {胺基-[4-({2-[4-甲基-1-(萘-1-磺醯基胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}-胺甲酸苄酯

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.00 (d, 4H), 7.26-7.51 (m, 8H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.56 (br d, 1H)

(ix) [4-氯基-2-({2-[4-甲基-1-(萘-1-磺醯基胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苄基]胺甲羧酸第三-丁酯

使特定酯 (0.47 毫莫耳) 按上文一般方法 C 中所述進行水解，惟溶劑體積為 5 毫升，而反應時間為 5.5 小時。使所形成之粗製羧酸 (0.06 毫莫耳) 溶於 DCM (1 毫升) 中，並添加 TEA (2 當量) 與特定胺 (1 當量；參閱上文清單 5)。使混合物冷卻至 0°C ，並添加 PyBOP (1 當量)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後使其溫熱至室溫，及再攪拌過夜。添加另外一份 TEA (2 當量)、胺 (0.4 當量) 及 PyBOP (0.3 當量)，並將反應物攪拌 4 小時。於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉層析純化 (SiO_2 ，在 DCM 中之 5% 甲醇)，而得產物 (89%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 4.14 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 7.21 (bs, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H)

(x) [胺基-(4-{[2-(4-甲基-2-酮基-1-苄乙基胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苄基)亞甲基]胺甲羧酸苄酯

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.32 (s, 3H), 2.81 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.20 (q, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.58 (s, 2H), 4.37 (d, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.20 (s, 2H), 6.09-6.13 (m, 2H), 7.03-7.78 (m, 15H), 9.50 (br s, 1H)

(xi) {胺基-[4-({2-[4-甲基-2-酮基-1-(2-鄰-甲苄基乙胺基)-1,2-二氫

-吡啶-3-基]乙醯胺基}甲基)苯基]亞甲基}胺甲羧酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 3.14 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.06-7.13 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.66 (d, 3H)

(xii) (胺基-{4-[2-{1-[2-(2,5-二甲基苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺基)甲基]苯基}亞甲基)胺甲羧酸苄酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 3.14 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.67 (d, 3H), 9.27 (br s, 1H)

(xiii) {5-[2-{1-[2-(5-氟基-2-甲基苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺基)甲基]吡啶-2-基}胺甲羧酸第三-丁酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.12-3.14 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 6.12 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.76 (s, 1H)

(xiv) {5-[2-{4-甲基-2-酮基-1-[2-(2-三氟甲基苯基)乙胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺基)甲基]吡啶-2-基}胺甲羧酸第三-丁酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 6.12 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)

(xv) 2-{1-[2-(5-氟基-2-氟苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}-N-(3-氟基-4-甲基吡啶-2-基甲基)乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.93, 6.99 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.1 (br s, 1H)

(xvi) {2-([1-(苄氨基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]乙醯基)胺基)甲基]-4-氯苄基}胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯，按上文一般方法中所述，以氫氧化鈉水解。然後，按上文關於實例 1(ix) 所述進行醯胺偶合，惟無需額外添加試劑。使粗製殘留物藉急驟式層析與預備之 HPLC 純化，而得所要之產物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.08 (d, 2H), 4.27-4.32 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 5.34 (br s, 1H), 6.03 (d, 1H), 6.38 (br s, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.24-7.37 (m, 6H), 7.61 (br s, 1H)

MS m/z 525.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xvii) ((E)-{2-([1-(苄氨基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯基)胺基)乙氧基]胺基}亞甲基)-雙胺基甲酸二-第三-丁酯

化合物係根據上文關於實例 1(xvi) 所述之方法製成，惟不需要預備之 HPLC，提供呈足夠純形式之所要產物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 18H), 2.32 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 5.99 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.67-7.72 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)

MS m/z 573.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xviii) {5-([1-(苄氨基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]乙醯基)胺基)甲基]-6-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯按上文一般方法中所述水解，惟將反

應混合物攪拌過夜。按上文關於實例 1(ix) 所述進行醯胺偶合，但無需額外添加試劑，並利用 TBME：甲醇 (97：3) 作溶離劑，以供層析。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 6.01 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H) (xix) (4-氯基-2-[(4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基)胺基]甲基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯按上文一般方法中所述水解，惟將反應混合物攪拌過夜。然後，按上文關於實例 1(ix) 所述，進行醯胺偶合反應，惟在額外添加步驟中，胺 (0.1 當量) 為唯一添加之試劑，並將反應混合物攪拌 4 小時。使粗產物藉預備之 HPLC 純化。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 5.28 (br s, 1H), 6.12-6.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H)

MS m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xx) (6-甲基-5-[(4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基)胺基]甲基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯按上文一般方法中所述水解，惟將反應混合物攪拌過夜。然後，按上文關於實例 1(ix) 所述，進行醯胺偶合反應，惟在額外添加步驟中，胺 (0.1 當量) 為唯一添加之試劑，並將反應混合物攪拌 3 小時。使粗產物藉預

備之 HPLC 純化。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H)
MS m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxi) (4-氯基-2-[[({1-[(3-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之化合物按上文一般方法中所述水解。然後，按上文關於實例 1(ix) 所述，進行醯胺偶合反應，惟使用 1.3 當量之特定胺，且未添加任何額外試劑。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.38 (d, 2H), 5.40 (br s, 1H), 6.03 (d, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.84-6.88 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 5H), 7.61 (br s, 1H)
MS m/z 557 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxii) (5-[[({1-[(3-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}-6-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯按上文一般方法中所述水解。然後，按上文一般方法中所述，進行醯胺偶合反應，惟使用 TEA 代替 DIPEA，及 HOAt 代替 HOBt。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.83-6.87 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.63 (d, 1H)
MS m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxiii) (4-氯基-2-{{(4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基}甲基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯

使製備 2 相應之酯，以 THF: MeOH (1: 1) 中之氫氧化鋰 (1 M 水溶液，1.5 當量) 水解，並根據上文一般方法中所述之程序，使粗製羧酸酯偶合至特定胺 (參閱上文清單 5)，惟使用 TEA 代替 DIPEA，及 HOAt 代替 HOBt。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 6.35 (br s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

MS m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxiv) (6-甲基-5-{{(4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基}甲基}吡啶-2-基)-胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52-8.60 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.26-6.34 (m, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)

MS m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxv) [5-((1-{{(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基}胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基)胺基}甲基)-6-甲基-吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36-7.45 (m,

3H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (bs, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.34-2.37 (m, 6H), 1.50 (s, 9H)

MS m/z 523 (M+H)⁺

(xxvi) [4-氯基-2-({[(1-{{(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基}-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)-苄基]胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.10-7.26 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.63 (bs, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.28 (bd, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

(xxvii) 2-(1-{{(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基}胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-N-[2-(1H-四唑-1-基)苄基]乙醯胺

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。然後，使粗製化合物藉預備之 HPLC 純化。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.54 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

MS m/z 461 (M+H)⁺

(xxviii) {5-[(1-{{(1-苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基}乙醯基}胺基)甲基]-4,6-二甲基吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxii) 所述之程序製成。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.40

(s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 5.99 (d, 1H), 6.19 (t, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.56 (s, 1H)

MS m/z 506 (M+H)⁺

(xxix) 2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]-N-[2-(1H-四唑-1-基)苄基]乙醯胺

根據上文關於實例 1(xxii) 所述之程序製成。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 6.01 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 8.96 (s, 1H)

MS m/z 430 (M+H)⁺

(xxx) N-[(6-胺基-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(3-甲氧基-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

使製備 2 相應之酯按上文一般方法中所述水解。然後，按上文一般方法中所述，進行醯胺偶合反應，惟使用 1.5 當量之特定胺(參閱上文清單 5)，並使用 TEA 代替 DIPEA，及 HOAt 代替 HOBt。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.34 (d, 1H)

MS m/z 436 (M+H)⁺

(xxxi) (4-甲氧基-2-[(4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基-甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苄基)-胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 4.24-4.29 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 5.29 (br s, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)

MS m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxxii) [2-{{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}-4-(三氟甲基)苄基]-胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.11 (d, 2H), 4.23-4.40 (m, 2H), 4.46 (d, 2H), 5.41 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.34 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)

MS m/z 560 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxxiii) 2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫-吡啶-3-基}-N-[(1-三苯甲基-1H-苯并咪唑-6-基)甲基]乙醯胺

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 4.09 (d, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.20 (m, 7H), 7.26-7.36 (m, 10H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.57 (d, 1H)

MS m/z 645 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(xxxiv) (6-{{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡

啉-3-基}乙醯基)胺基]甲基}吡啉-3-基)胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (t, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

(xxxv) (4-氯基-2-{[(1-[(2,2-二氟-2-吡啉-2-基乙基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啉-3-基}乙醯基)胺基]甲基}-苄基)胺基甲酸第三-丁酯

根據上文關於實例 1(xxiii) 所述之程序製成。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.37 (bs, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.87 (dt, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

(xxxvi) [4-氯基-2-({[(1-([2,2-二氟-2-(1-氧化吡啉-2-基)-乙基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啉-3-基}乙醯基]胺基}-甲基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯

於(4-氯基-2-{[(1-[(2,2-二氟-2-吡啉-2-基乙基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啉-3-基}乙醯基)胺基]-甲基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯(0.20 毫莫耳；參閱上文實例 1(xxxv)) 在 DCE (1 毫升) 中之溶液內，添加 mCPBA (0.29 毫莫耳)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 3 天。然後，添加 mCPBA (0.29 毫莫耳) 與 4,4'-硫雙(2-第三-丁基-5-甲基酚)(0.03 毫莫耳)，伴隨著 DCE (1 毫升)，並將所形成之混合物加熱至 55°C ，歷經 4 小時。將反

應混合物以 DCM 稀釋，並以 NaHCO_3 (水溶液) 及 Na_2SO_3 (水溶液) 洗滌。以 DCM 萃取水層，並經過相分離器使合併之有機層脫水乾燥，及濃縮。接著，使標題化合物藉預備之 HPLC 純化。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (br s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.20-4.31 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

實例 2

除非另有述及，否則下文所列示之化合物 (i) 至 (xi) 係藉由下文所述之一般方法 A，製自其相應之實例 1 化合物。

下文化合物 (xiii) 與 (xiv) 係藉由下文所述之一般方法 B，製自其相應之實例 1 化合物。

除非另有述及，否則化合物 (xv) 至 (xliii) 係藉由下文所述之一般方法 C，製自其相應之實例 1 化合物。

一般方法 A

將鈀/碳 (10%，5 毫克) 與 HCl (濃，2-3 滴) 添加至特定苄氧羰基保護之化合物 (0.06-0.007 毫莫耳；參閱上文實例 1) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液內。使此懸浮液於大氣壓及室溫下氫化 30 分鐘。經過 Celite[®] 過濾此懸浮液，以甲醇 (3 x 5 毫升) 洗滌，並於減壓下移除溶劑。使殘留物溶於最小體積之甲醇中，並使去除保護之產物自醋酸乙酯沉澱。產率幾乎定量。

一般方法 B

使 HCl 氣體起泡經過特定 Boc 保護之化合物 (0.06 毫莫耳；

參閱上文實例 1) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液，歷經 5 分鐘。將溶液於室溫下攪拌 30 分鐘，並在減壓下移除溶劑，而得產物，為固體。產率幾乎定量。

一般方法 C

使特定 Boc 保護之化合物 (0.04 毫莫耳；參閱上文實例 1) 溶於以 HCl 飽和之醋酸乙酯 (2 毫升) 中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。於減壓下蒸發溶劑與過量試劑，而得所要之產物。

(i) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-(4-甲基-2-酮基-1-苯基甲烷-磺醯基胺基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

使化合物藉預備之 HPLC 進一步純化，獲得最後產物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.26 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.46 (s, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.26-7.67 (m, 10H), 8.71 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H)

MS m/z 468.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(ii) 2-(1-苯磺醯胺基-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-N-(4-碳胺基亞胺基苄基)乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.18 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 7.26-7.66 (m, 9H), 8.70 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H)

MS m/z 454.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(iii) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.21 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.26-7.51 (m, 3H), 7.61 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.69 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H)

MS m/z 484.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(iv) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[1-(2-甲氧基-4-甲苄磺醯基-胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 8.75 (br s, 2H), 9.25 (br s, 2H)

MS m/z 498.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(v) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[1-(3,4-二氯苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

使化合物藉預備之 HPLC 進一步純化，而得最後產物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.26 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.37-7.93 (m, 9H), 8.73 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

MS m/z 522.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(vi) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[1-(3-甲氧基苄磺醯基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.22 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.47 (t, 3H), 7.74 (d, 2H), 8.11 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H)

MS m/z 482.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(vii) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[1-(2,5-二甲苄磺醯基-胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.18 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.47 (d, 3H), 7.74 (d, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H)

MS m/z 482.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(viii) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[4-甲基-1-(萘-1-磺醯基-胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.17 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H)

MS m/z 504.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(ix) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-(4-甲基-2-酮基-1-苯乙基胺基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.28 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.78 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H)

MS m/z 418.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(x) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-[4-甲基-2-酮基-1-(2-鄰-甲苯基乙胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.30 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.46 (s, 3H), 6.30 (br s, 1H), 6.97-7.16 (m, 5H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.61 (br s, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.71 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H)

MS m/z 432.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xi) N-(4-碳胺基亞胺基苄基)-2-{1-[2-(2,5-二甲基苯基)乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.89 (d,

1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.66 (d, 2H)

MS m/z 446.5 (M+H)⁺

(xii) N-(2-胺基甲基-5-氯苄基)-2-[4-甲基-1-(萘-1-磺醯基胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

使 Boc 保護之特定醯胺 (0.05 毫莫耳；參閱上文實例 1) 溶於 HCl/二氧陸園 (2 毫升，4 M) 中，並在室溫下攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，並使殘留物藉層析純化 (SiO₂，在 DCM + 1% TEA 中之 10% 甲醇)。使化合物溶於 DCM 中，並以水洗滌 (2x)，經過相分離器脫水乾燥，及在減壓下蒸發溶劑，獲得產物。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.15 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.98 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.73 (d, 1H)

MS m/z 525.2 (M+H)⁺

(xiii) N-(6-胺基吡啶-3-基甲基)-2-{1-[2-(5-氟基-2-甲基苯基)-乙胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.78-7.88 (m, 4H)

MS m/z 424.6 (M+H)⁺

(xiv) N-(6-胺基吡啶-3-基甲基)-2-{4-甲基-2-酮基-1-[2-(2-三氟-甲基苯基)乙胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.23 (s, 3H), 2.81-3.01 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.16-6.33 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.49-

7.54 (m, 5H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H)

MS m/z 460.5 (M+H)⁺

(xv) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺鹽酸鹽

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 2.21 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.11 (s, 2H),

4.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.16 (d, 1H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H)

MS m/z 425.2 (M+H)⁺

(xvi) N-[2-([胺基(亞胺基)甲基]胺基)氧基)乙基]-2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺鹽酸鹽

根據上文一般方法C製成，惟將反應物於室溫下攪拌7小時。

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 2.27 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.61 (s, 2H),

3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.39 (d, 1H)

MS m/z 373.1 (M+H)⁺

(xvii) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺鹽酸鹽

根據上文一般方法C製成，惟將反應物於室溫下攪拌20小時。

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 2.22 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.58 (s, 2H),

4.13 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.27-7.36 (m, 6H), 7.87 (d, 1H)

MS m/z 392 (M+H)⁺

(xviii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺鹽酸鹽

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 90 分鐘。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 2.24 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.63 (d, 1H)

MS m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xix) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺鹽酸鹽

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 90 分鐘。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 2.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)

MS m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xx) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(3-甲氧基苄基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺鹽酸鹽

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 2.12 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.07 (d, 1H), 6.74-6.82 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.37 (s, 1H)

MS m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxi) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(3-甲氧基苄基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.23 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.87 (s, 1H)

MS m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 3 天。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

MS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxiii) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 3 天。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

MS m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxiv) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺醋酸鹽

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 3 天。使粗產物藉預備之 HPLC 純化。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)

MS m/z 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxv) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[(2-甲氧基-吡啶-3-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺醋酸鹽

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌 3 天。使粗產物藉預備之 HPLC 純化。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

MS m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xxvi) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[5-(苄胺基)-2-甲基-6-酮基環己-1,3-二烯-1-基]乙醯胺鹽酸鹽

根據上文一般方法 C 製成，惟將反應物於室溫下攪拌過夜。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.22 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.14 (br s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 6H)

(xxxvii) N-[2-(胺基甲基)-5-甲氧基苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文關於實例 2(xxvi) 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.24 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (s,

1H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 2H)

MS m/z 422 (M+H)⁺

(xxxviii) N-[2-(胺基甲基)-5-(三氟甲基)苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文關於實例 2(xxvi) 所述之程序製成。

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 2.23 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H)

MS m/z 460 (M+H)⁺

(xxxix) N-(1H-苯并咪唑-6-基甲基)-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

使上文實例 1(xxxiii) 化合物 (38 毫克, 0.059 毫莫耳) 與 TFA : 水 : 硫代甲苯醚 : 1,2-乙烷雙硫醇 (2 毫升, 35 : 2 : 2 : 1) 反應 3 小時。於減壓下蒸發溶劑前, 將醋酸添加至反應混合物中。將殘留物以乙醚研製, 並使粗產物藉預備之 HPLC 純化, 提供標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 2.24 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H)

MS m/z 403 (M+H)⁺

(xl) N-[(5-胺基吡啶-2-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基-甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文關於實例 2(xxvi) 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)

(xli) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(2,2-二氟-2-吡啶-2-基)乙基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

根據上文關於實例 2(xxvi) 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.45 (m, d, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

MS m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xlii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-{[2,2-二氟-2-(1-氧離子基, 氧化-吡啶-2-基)乙基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

根據上文關於實例 2(xxvi) 所述之程序製成。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

MS m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(xliii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{[(2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]胺基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺醋酸鹽

利用上文一般方法 B，並採用延長之反應時間，製自實例 1(xxvi) 化合物。使標題化合物藉預備之 HPLC 單離。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.34-7.44 (m,

3H), 7.30 (d, 1H), 6.28 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

MS m/z 442 (M+H)⁺

實例 3

下文化合物 (i) 至 (xiii) 係根據下述一般方法製成。

使有關聯之酯類(如得自上文製備 4 者)溶於 THF (4 毫升) 中。將 LiOH 水溶液 (2.5 毫升, 0.5 M, 1.3 毫莫耳) 添加至所形成之溶液中。使反應混合物於室溫下振盪 5 至 25 小時。然後, 於減壓下蒸發溶劑, 而得其相應之羧酸類, 為鋰鹽, 將其儲存在 -80°C 下, 接著使用, 無需進一步純化。使粗製羧酸鹽溶於 DMF (1 毫升) 中, 並添加 N-甲基嗎福啉 (88 微升, 0.8 毫莫耳)。使 TBTU (192 毫克, 0.6 毫莫耳) 溶於 0.5 毫升 DMF 中, 並添加至反應混合物中, 然後, 使反應混合物在室溫下振盪 30 分鐘。接著, 將 2-[2-(胺基甲基)-4-氯苯氧基]-N-乙基乙醯胺 (1 毫莫耳當量; 參閱上文清單 5) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液添加至各反應混合物中。在過濾之前, 使反應混合物於室溫下振盪過夜, 並蒸發至乾涸。使粗製混合物藉預備之 HPLC 純化 (參閱上文一般實驗細節), 獲得下文所列示之醯胺類, 為油類或固體。此等醯胺類歷經三個步驟之產率為 7 至 29% (純度 >85%; UV 在 215 毫微米下)。

(i) 2-{4-氯基-2-[(1-(異丁基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基]乙醯基}胺基)甲基]苯氧基}-N-乙基乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.42 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (d,

2H), 3.47 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 0.99 (t, 3H), 0.92 (d, 6H).

MS m/z 463.4 (M+H)⁺

(ii) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-2-酮基-1-[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-甲基]胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (t, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.98 (t, 3H).

MS m/z 563 (M+H)⁺

(iii) 2-{4-氯基-2-[(1-({[2,5-二甲基-1-(4H,-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吡咯-3-基]甲基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基]-乙酯基}胺基}甲基]苯氧基}-N-乙基乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 2H), 8.32 (t, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 0.99 (t, 3H).

MS m/z 581.5 (M+H)⁺

(iv) 2-(1-[(4-苯甲酯基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-N-{5-氯基-2-[2-(乙胺基)-2-酮乙氧基]苄基}乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.30 (s,

1H), 6.05 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.00 (t, 3H).

MS m/z 604.5 (M+H)⁺

(v) 2-(4-氯基-2-({[(1-[(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.50 (m, 4H), 4.33 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.00 (t, 3H).

MS m/z 538.8 (M+H)⁺

(vi) 2-[4-氯基-2-({[(1-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.00 (t, 3H).

MS m/z 532.2 (M+H)⁺

(vii) 2-[4-氯基-2-({[(1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙酯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.47 (s,

2H), 4.33 (d, 2H), 3.86 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.00 (t, 3H).

MS m/z 514.8 (M+H)⁺

(viii) 2-{4-氯基-2-[(1-{[4-甲基-2-酮基-1-([1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-基]甲基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙磺基)胺基]甲基}-苯氧基]-N-乙基乙磺胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (t, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.99 (t, 3H).

MS m/z 626.4 (M+H)⁺

(ix) 2-[4-氯基-2-[(1-{(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基]乙磺基]胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙磺胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.12 (p, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 8.05 (t, 1H), 8.31 (t, 1H)

MS m/z 516.4 (M+H)⁺

(x) 2-[4-氯基-2-[(1-{(4-氯基-2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基}-胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基]乙磺基]胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙磺胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.13 (p, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.91-6.95

(m, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (t, 1H), 8.31 (t, 1H), 12.98 (s, 1H)

MS m/z 539.4 (M+H)⁺

(xi) 2-{1-[(2,1,3-苯并呋二唑-5-基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}-N-{5-氯基-2-[2-(乙胺基)-2-酮乙氧基]苄基}-乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.10 (p, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.28 (t, 1H)

MS m/z 539.4 (M+H)⁺

(xii) 2-(4-氯基-2-[[({4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺

MS m/z 499.4 (M+H)⁺

(xiii) 2-(4-氯基-2-[[({1-[(環戊基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (t, 3H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.10 (p, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 8.29 (t, 1H)

MS m/z 489.4 (M+H)⁺

實例 4

下文化合物 (i) 至 (xxix) 係根據下述一般方法製成。

使有關聯之酯類 (如得自上文製備 4 者) 溶於 THF (4 毫升)

中。將 LiOH 水溶液 (2.5 毫升 0.5M, 1.3 毫莫耳) 添加至所形成之溶液中。使反應混合物於室溫下振盪 5 至 25 小時。然後，於減壓下蒸發溶劑，獲得其相應之羧酸類，為鋰鹽，將其儲存在 -80°C 下，接著使用，無需進一步純化。使粗製羧酸鹽溶於 DMF (1 毫升) 中，並添加 N-甲基嗎福啉 (88 微升, 0.8 毫莫耳)。使 TBTU (192 毫克, 0.6 毫莫耳) 溶於 0.5 毫升 DMF 中，並添加至各反應混合物中，然後，使反應混合物在室溫下振盪 30 分鐘。接著，將特定胺 (1 毫莫耳當量；參閱上文清單 5) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液添加至各反應混合物中。於過濾前，使反應混合物在室溫下振盪過夜，並蒸發至乾涸。使所形成之殘留物 (Boc 保護之醯胺類) 溶於 TFA (1.5 毫升) 中，在室溫下振盪 1 小時，然後於真空中濃縮。使粗製混合物藉預備之 HPLC 純化 (參閱上文一般實驗細節)，而得下文列示之醯胺類，為油類或固體。此等醯胺類歷經四個步驟之產率為 2 至 47% (純度 >87%；UV 在 215 毫微米下)。

(i) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.27-4.35 (m, 4H), 6.03 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.51 (d, 1H).

MS m/z 508.4 (M+H) $^+$

(ii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.32 (t, 1H)

MS m/z 476.7 (M+H) $^+$

(iii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(6-氯基-1,3-苯并-二氧五環烯-5-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.06 (m, 3H), 4.29 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)

MS m/z 502.7 (M+H) $^+$

(iv) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

MS m/z 409.8 (M+H) $^+$

(v) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(環己基-甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.09-6.13 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.77 (d, 2H), 1.57-1.71 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 3H), 0.88-0.98 (m, 2H)

MS m/z 412.4 (M+H) $^+$

(vi) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[(4-甲基

-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔咩-7-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

MS m/z 477.5 (M+H)⁺

(vii) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(4-氟基-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74-7.80 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

MS m/z 430.8 (M+H)⁺

(viii) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.08-7.19 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

MS m/z 484.4 (M+H)⁺

(ix) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 4H), 6.45 (t, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)

MS m/z 456.8 (M+H)⁺

(x) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-{[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

MS m/z 428.8 (M+H)⁺

(xi) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(5-氯基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 5.97 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.33 (t, 1H)

MS m/z 538.8 (M+H)⁺

(xii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 (s, 3H), 3.08 (t, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.66-3.76 (m, 6H), 4.12 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.33 (t, 1H)

MS m/z 510.8 (M+H)⁺

(xiii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(3,3-二甲基丁基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (s, 9H), 1.36 (t, 2H), 2.14 (t, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.37 (t, 1H)

MS m/z 419.4 (M+H)⁺

(xiv) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(5-氯基-2-噻吩基)-甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

MS m/z 464.7 (M+H)⁺

(xv) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(3-氯基-4-氯基苄基)-胺

基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.32 (t, 1H)

MS m/z 467.7 ($M+H$) $^+$

(xvi) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-[(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 5.99 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.37 (t, 1H).

MS m/z 505.8 ($M+H$) $^+$

(xvii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[[3-(三氟甲氧基)苄基]胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (t, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.38-7.49 (m, 4H), 8.38 (t, 1H)

MS m/z 509.4 ($M+H$) $^+$

(xviii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(5-氯基-2-氟-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 8.35 (t, 1H).

MS m/z 477.3 (M+H)⁺

(xix) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 8.32 (t, 1H).

MS m/z 428.8 (M+H)⁺

(xx) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(2-氟基-5-甲氧基-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.38 (t, 1H).

MS m/z 473.4 (M+H)⁺

(xxi) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基苄基)胺基]-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

MS m/z 509.8 (M+H)⁺

(xxii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.983.02 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.35 (t, 1H).

MS m/z 527.8 (M+H)⁺

(xxiii) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(喹啉-8-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

MS m/z 475.8 (M+H)⁺

(xxiv) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-[4-甲基-2-酮基-1-([5-(2-噻吩基)異噁唑-3-基甲基]胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.33 (t, 1H).

MS m/z 497.7 (M+H)⁺

(xxv) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.35 (t, 1H).

MS m/z 437.5 (M+H)⁺

(xxvi) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺

MS m/z 421.4 (M+H)⁺

(xxvii) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-[1-([3-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺

MS m/z 552.4 (M+H)⁺

(xxviii) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(4-甲基-1-[(3-甲基-5-苯基

異噁唑-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 5.99 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.36 (t, 1H).

MS m/z 486.5 ($M+H$) $^+$

(xxix) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-[(1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺

MS m/z 508.5 ($M+H$) $^+$

實例 5

下列化合物係根據本文中所述之方法或由其類推，製自適當中間物(譬如前文所述者)：

(1) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(2) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(3) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(5-氯基-2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(4) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(5) 2-[4-氯基-2-([(4-甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-

乙基乙醯胺；

(6) 2-(4-氯基-2-[[{(4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(7) 2-[4-氯基-2-([{(4-甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(8) 2-(1-[(6-氯基-1,3-苯并二氧五環烯-5-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-N-{5-氯基-2-[2-(乙胺基)-2-酮乙氧基]-苄基}乙醯胺；

(9) 2-[4-氯基-2-([{(4-甲基-1-[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(10) 2-(4-氯基-2-[[{(4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(11) 2-{4-氯基-2-([{(1-([3-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基)-胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯基}胺基)甲基]-苯氧基}-N-乙基乙醯胺；

(12) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]胺基)-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(13) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(14) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(15) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(4-甲基-1-[[1-甲基-1H-咪唑-2-基]胺基]-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(16) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-{1-[(3-氟基-4-氟基苄基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(17) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-[[1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(18) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-[4-甲基-2-酮基-1-([5-(2-噻吩基)異噁唑-3-基]胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(19) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(4-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(20) 2-[4-氟基-2-([1-[[1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}-甲基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(21) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[[1,3-二甲基-5-嗎福啉-4-基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(22) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-[[1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(23) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[[1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(24) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[[1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯

胺；

(25) 2-[4-氯基-2-({[(1-{{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯基]胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙酯胺；

(26) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(1-{{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙酯胺；

(27) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢-吡啶-3-基)乙酯胺；

(28) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{{[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙酯胺；

(29) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-{{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯胺；

(30) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯胺；

(31) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{{[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]-胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯胺；

(32) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{{[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]-胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙酯胺；

(33) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{{[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基]-胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酯胺；

(34) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(2,1,3-苯并噁二唑-5-基-甲

基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(35) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(2,1,3-苯并𠮟二唑-5-基-甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(36) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2,1,3-苯并𠮟二唑-5-基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(37) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2,1,3-苯并𠮟二唑-5-基-甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(38) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酞胺;

(39) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(1-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙酞胺;

(40) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙酞胺;

(41) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙酞胺;

(42) 2-(4-氯基-2-{[(1-[(2-氯基-5-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙酞胺;

(43) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2-氯基-5-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(44) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-{1-[(2-氯基-5-氟基苄基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙酞胺;

(45) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2-氟基-5-氟-苄基)氨基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(46) 2-(4-氟基-2-{[(1-[(2-氟基-5-甲氧基苄基)氨基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯基)氨基]甲基}苯氧基)-N-乙基-乙醯胺；

(47) N-[2-(氨基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(2-氟基-5-甲氧基-苄基)氨基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(48) N-[(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2-氟基-5-甲氧基苄基)氨基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(49) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2-氟基-5-甲氧基-苄基)氨基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(50) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯胺；

(51) 2-(1-{[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-N-[2-(1H-四唑-1-基)苄基]乙醯胺；

(52) N-[(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙醯胺；

(53) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯胺；

(54) 2-(4-氟基-2-{[(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基苄基)氨基]-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯基)氨基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(55) N-[(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基苄基)氨基]-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(56) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基苄基)胺基]-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(57) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]-胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(58) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(59) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[(2-嗎福啉-4-基吡啶-3-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(60) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(61) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(62) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯氧基苄基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(63) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-{[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(64) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-{[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(65) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(66) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(3-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(67) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(3-甲氧基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(68) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(3-甲氧基-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(69) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(3-甲氧基苄基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(70) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(4-甲基-1-{[(3-甲基-5-苯基異呔啉-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(71) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-1-{[(3-甲基-5-苯基異呔啉-4-基)-甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(72) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(3-甲基-5-苯基異呔啉-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(73) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(74) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(75) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并呔啶-7-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-乙醯胺；

(76) 2-[4-氯基-2-({[(1-{[(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡啉-4-基)甲基]-

胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)-
苯氧基]-N-乙基乙醯胺;

(77) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-1,3-二
甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-
基)乙醯胺;

(78) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-1,3-二甲
基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)
乙醯胺;

(79) 2-[4-氯基-2-({[(1-{[(5-氯基-1-甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-基)-甲
基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]胺基}-甲
基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺;

(80) N-[2-(胺基甲基)-5-氯基苄基]-2-(1-{[(5-氯基-1-甲基-3-苯
基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)
乙醯胺;

(81) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-1-甲
基-3-苯基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶
-3-基)乙醯胺;

(82) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-1-甲基-3-
苯基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-
基)乙醯胺;

(83) 2-(4-氯基-2-({[(1-[(5-氯基-2-氯基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基
-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯
胺;

(84) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(5-氯基-2-氯基苄基)-胺

基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(85) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(5-氯基-2-氯基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(86) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(5-氯基-2-氯-苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(87) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-(1-{[(5-氯基-2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙醯胺；

(88) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢-吡啶-3-基)乙醯胺；

(89) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙醯胺；

(90) 2-[4-氯基-2-({[(1-{[(5-氯基-2-噻吩基)甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)苯氧基]-N-乙基-乙醯胺；

(91) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(5-氯基-2-噻吩基)-甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯胺；

(92) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-1-{[(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯基]胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(93) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-{[(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基]胺基}-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)乙醯胺；

(94) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-1-[[5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基]氨基}-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(95) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-2-酮基-1-[[5-吡啶-2-基-2-噻吩基)-甲基]氨基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]氨基}甲基)苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(96) N-[(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[[5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]氨基}-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(97) N-[2-(氨基甲基)-5-氯基苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[[5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]氨基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(98) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-[[5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]氨基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(99) N-[2-(氨基甲基)-5-氯基苄基]-2-(1-[[6-氯基-1,3-苯并-二氧伍園烯-5-基)甲基]氨基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(100) N-[(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[[6-氯基-1,3-苯并二氧伍園烯-5-基)甲基]氨基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(101) N-[(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-[[6-氯基-1,3-苯并二氧伍園烯-5-基)甲基]氨基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(102) 2-[4-氯基-2-({[(4-甲基-2-酮基-1-[[3-(三氯甲氧基)苄基]-氨基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基]氨基}甲基)苯氧基]-N-乙基-乙

醯胺；

(103) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{[3-(三氟甲氧基)苄基]胺基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(104) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{[3-(三氟甲氧基)苄基]胺基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(105) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{[3-(三氟甲氧基)苄基]胺基}-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(106) 2-{4-氯基-2-[(4-甲基-2-酮基-1-({[5-(2-噻吩基)異噁唑-3-基]-甲基}胺基)-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯基}胺基)甲基]苯氧基}-N-乙基乙醯胺；

(107) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-({3-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(108) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-({3-[(2-氯基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]苄基}胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(109) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-(1-{[(1R,4S)-雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)-乙醯胺；

(110) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(1-{[(1R,4S)-雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基]胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯胺；

(111) 2-(4-氯基-2-[(1-[(環己基甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯基)胺基)甲基]苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(112) N-[2-(胺基甲基)-5-氯苄基]-2-{1-[(環己基甲基)-胺基]-4-甲

基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(113) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-{1-[(環己基甲基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(114) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(環己基甲基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(115) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{1-[(環戊基甲基)-胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(116) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(環戊基-甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(117) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(環戊基-甲基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(118) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(119) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(120) N-[2-(胺基甲基)-5-氟苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(121) 2-(4-氟基-2-{[(4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(122) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(123) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(124) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基

-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(125) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(126) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(喹啉-8-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(127) 2-(4-氯基-2-[[({4-甲基-2-酮基-1-[(喹啉-8-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(128) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(喹啉-8-基甲基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(129) 2-[4-氯基-2-({(1-{[2,2-二氟-2-(1-氧化吡啶-2-基)乙基]-胺基}-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)乙醯基)胺基}甲基)-苯氧基]-N-乙基乙醯胺；

(130) 2-(4-氯基-2-[[({1-[(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(131) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}-乙醯胺；

(132) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(133) N-[2-(胺基甲基)-5-甲氧基苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(134) 2-(4-氯基-2-[[({4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(135) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基

-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(136) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基乙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(137) N-[2-(胺基甲基)-5-氟苄基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(138) 2-(4-氟基-2-{[(4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(139) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(140) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{4-甲基-2-酮基-1-[(2-苯基丙基)胺基]-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(141) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-(4-甲基-2-酮基-1-{[(2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]胺基}-1,2-二氢吡啶-3-基)-乙醯胺；

(142) 2-(4-氟基-2-{[(1-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(143) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-{1-[(3,3-二甲基-丁基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(144) 2-(4-氟基-2-{[(1-[(4-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基乙醯胺；

(145) N-[2-(胺基甲基)-5-氟苄基]-2-{1-[(4-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氢吡啶-3-基}乙醯胺；

(146) 2-(4-氟基-2-{[(1-[(3-氟基-4-氟基苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基

-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯基)胺基]甲基}苯氧基)-N-乙基-乙醯胺；

(147) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-[(3-氟基-4-氟苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(148) N-[(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-[(3-氟基-4-氟苄基)胺基]-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基}乙醯胺；

(149) 2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]-N-{5-氟基-2-[2-(乙胺基)-2-酮乙氧基]苄基}乙醯胺；

(150) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(151) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(苄胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(152) N-[2-(胺基甲基)-5-氟基苄基]-2-[1-(異丁基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；

(153) N-[2-(胺基甲基)-5-甲苄基]-2-[1-(異丁基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺；及

(154) N-[(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(異丁基胺基)-4-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基]乙醯胺。

實例 6

實例化合物係在上文試驗 B 中測試，並發現展示 IC_{50} TT 值低於 $50 \mu M$ 。事實上，已發現實例 2(xi) 與 2(xii) 化合物個別展示 IC_{50} 值為 92.2 nM 與 $0.62 \mu M$ 。

縮寫

aq. = 水溶液

AUC	=	曲線下方面積
Boc	=	第三-丁氧羰基
BSA	=	牛血清白蛋白
d	=	(關於NMR)二重峰
DCC	=	二環己基碳化二亞胺
DCE	=	1,2-二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DIPEA	=	二異丙基乙胺
DMAP	=	4-(N,N-二甲胺基)吡啶
DMF	=	二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
DVT	=	深靜脈血栓形成
EDC	=	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Et	=	乙基
醚 (ether)	=	乙醚
Et ₃ N	=	三乙胺
EtOAc	=	醋酸乙酯
EtOH	=	乙醇
Et ₂ O	=	乙醚
h	=	小時
HATU	=	六氟磷酸 O-(氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂
HBTU	=	[六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-

基)錄]

HCl	=	鹽酸、氯化氫氣體或鹽酸鹽(依內文而定)
HOAt	=	1-羥基-7-氮苯并三唑
HOBt	=	1-羥基苯并三唑
HPLC	=	高性能液相層析法
LC	=	液相層析法
mCPBA	=	間-氯過苯甲酸
Me	=	甲基
MeOH	=	甲醇
min	=	分鐘
MS	=	質量光譜
NADH	=	菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸，還原形式
NADPH	=	菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽，還原形式
NBS	=	N-溴基琥珀醯亞胺
NIH	=	國家衛生研究所(US)
NIHU	=	國家衛生研究所單位
OAc	=	醋酸鹽
PCC	=	氯鉻酸吡啶
Ph	=	苯基
Pr	=	丙基
PyBOP	=	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基磷
rt/RT	=	室溫

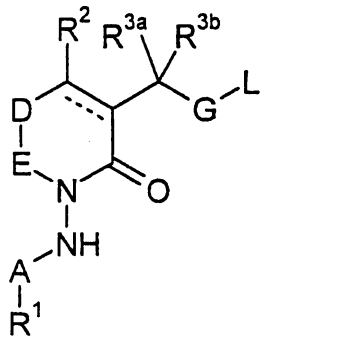
SOP	=	標準作業程序
TBME	=	第三-丁基甲基醚
TBTU	=	[四氟硼酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)鎂]
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟醋酸
THF	=	四氫呋喃

字首 n、s、i 及 t 具有其常用意義：正、第二、異及第三。

字首 c 意謂環狀。

五、中文發明摘要：

本發明係提供式I化合物

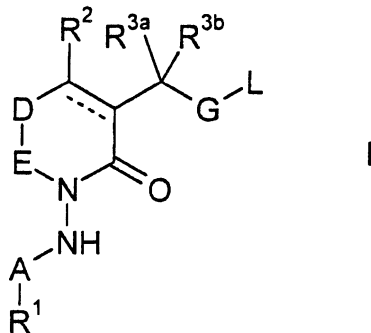


其中虛線, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , A, D, E, G 及 L 均具有在說明文中所予之意義, 該化合物可作為似胰蛋白酶之蛋白酶譬如凝血酶之競爭性抑制劑或其前體藥物使用, 且因此特別用於治療其中凝血酶之抑制係為有益之症狀(例如其中需要或想要抑制凝血酶之症狀, 譬如血栓插塞, 及/或其中需要抗凝血療法之症狀)。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



其中

虛線不存在或表示一個鍵結；

A表示C(O)、S(O)₂、C(O)O(於該後述基團中，O部份基團係連接至R¹)、C(O)NH、S(O)₂NH(於該後述兩個基團中，NH部份基團係連接至R¹)或C₁₋₆次烷基；

R¹表示

(a) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、CN、C₃₋₁₀環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及芳基)、OR^{4a}、S(O)_nR^{4b}、S(O)₂N(R^{4c})(R^{4d})、N(R^{4e})S(O)₂R^{4f}、N(R^{4g})(R^{4h})、B¹-C(O)-B²-R⁴ⁱ、芳基及Het¹)，

(b) C₃₋₁₀環烷基或C₄₋₁₀環烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O、CN、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆

烷基、 C_{1-6} 烷氧基及芳基)、 OR^{4a} 、 $S(O)_nR^{4b}$ 、
 $S(O)_2N(R^{4c})(R^{4d})$ 、 $N(R^{4e})S(O)_2R^{4f}$ 、 $N(R^{4g})(R^{4h})$ 、
 $B^3-C(O)-B^4-R^{4i}$ 、芳基及 Het^2 ，

(c) 芳基，或

(d) Het^3 ；

R^{4a} 至 R^{4i} 在每一存在處係獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、芳基及 Het^4)，

(c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基及 Het^5)，

(d) 芳基，或

(e) Het^6 ，

其條件是，當 n 為 1 或 2 時， R^{4b} 不表示 H；

基團 -D-E-

(a) 當虛線表示一個鍵結時，表示 $-C(R^{5a})=C(R^{5b})-$ ，或

(b) 當虛線不存在時，表示 $-C(R^{6a})(R^{6b})-C(R^{7a})(R^{7b})-$ ；

R^{5a} 與 R^{5b} 係獨立表示 H、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 烷基)(該後述兩個基團係視情況被一個 OH 基或一或多個 F 原子取代)；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 及 R^{7b} 係獨立表示 H、F 或甲基；

或 R^{5a} 與 R^{5b} 一起表示 C_{2-4} 正-次烷基；

或 R^{6a} 與 R^{6b} 之一，和 R^{7a} 與 R^{7b} 之一，一起表示 C_{1-4} 正-次烷基；

R^2 表示

(a) H，

(b) 鹵基；

(c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基(該後述四個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ 烷基及 $OC(O)-C_{1-4}$ 烷基)，或

(d) 伴隨著 R^{3a} ， R^2 表示 C_{2-3} 正-次烷基、 $T^1-(C_{1-2}$ 正-次烷基)或 $(C_{1-2}$ 正-次烷基)- T^1 ，該後述三個基團係視情況被鹵基取代，或

(e) 伴隨著 R^{3a} 與 R^{3b} ， R^2 表示 $T^2-[C(H)=]$ ，其中 T^2 係結合至基團 R^2 所連接之 C 原子；

R^{3a} 與 R^{3b} 係獨立表示 H、F 或甲基(該後述基團係視情況被一或多個 F 原子取代)，或

(a) 伴隨著 R^2 ， R^{3a} 表示 C_{2-3} 正-次烷基、 $T^1-(C_{1-2}$ 正-次烷基)或 $(C_{1-2}$ 正-次烷基)- T^1 ，該後述三個基團係視情況被鹵基取代，或

(b) 伴隨著 R^2 ， R^{3a} 與 R^{3b} 表示 $T^2-[C(H)=]$ ，其中 T^2 係結合至基團 R^2 所連接之 C 原子；

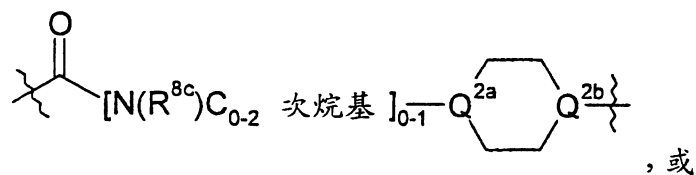
T^1 與 T^2 係獨立表示 O、S、N(H) 或 $N(C_{1-4}$ 烷基)；

G 表示

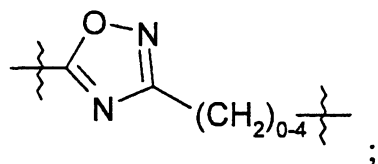
(a) $-C(O)N(R^{8a})-[CH(C(O)R^9)]_{0-1}-C_{0-3}$ 次烷基 $-(Q^1)_a-$ ，

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8b})-\text{C}_{2-3}$ 次烯基 $-(\text{Q}^1)_a-$,

(c)



(d)

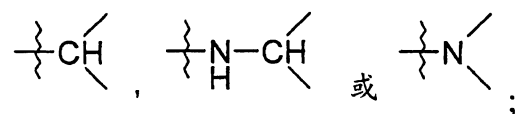


R^9 表示 H 或 5- 至 10- 員芳族雜環基團，其包含一或兩個環，並含有一個硫或氧原子及 / 或一或多個氮原子作為雜原子，該雜環族基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基；

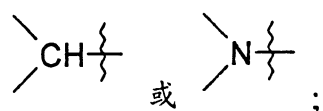
Q^1 表示 O、 NR^{10a} 、 $[\text{N}(\text{H})]_{0-1} \text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-2}$ 次烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})$ 或 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{10b})-$ ；

a 表示 0 或 1；

Q^{2a} 表示



Q^{2b} 表示



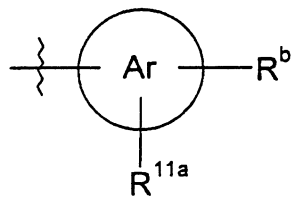
L 表示

(a) C_{0-6} 次烷基 $-\text{R}^a$,

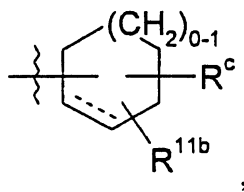
(b) C_{0-2} 次烷基 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_{0-2}$ 次烷基 $-\text{R}^a$,

(c) C_{0-2} 次烷基 $-C\equiv C-C_{0-2}$ 次烷基 $-R^a$,

(d)

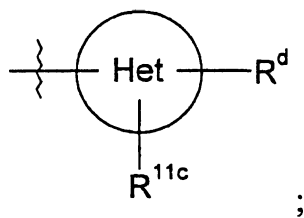


(e)



其中虛線表示選用之雙鍵，或

(f)



Ar 表示苯基或萘基；

Het 表示 5- 至 10- 員雜環族基團，其包含一或兩個環，並含有一個硫或氧原子及 / 或一或多個氮原子作為雜原子；

R^{11a} 表示 H 或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$) 及 $S(O)_{0-2}R^{12d}$ ；

R^{11b} 與 R^{11c} 係獨立表示 H 或一或多個取代基，選自鹵基、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4}

烷氧基、 $C(O)OR^{12a}$ 及 $C(O)N(R^{12b})R^{12c}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{12d}$ 、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 及 $=N-CN$ ；

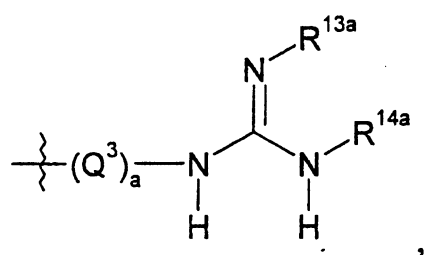
R^{12a} 至 R^{12c} 係獨立表示 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基 (該後述兩個基團係視情況被一個 OH 或 $N(R^{12e})R^{12f}$ 取代，或被一或多個鹵基原子取代)；

R^{12d} 在每一存在處係獨立表示 C_{1-6} 烷基，視情況被一個 OH 或 $N(R^{12e})R^{12f}$ 取代，或被一或多個鹵基原子取代；

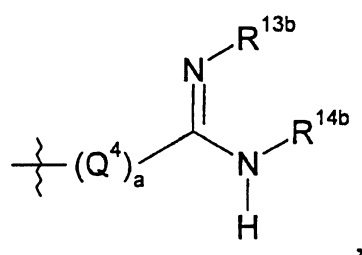
R^{12e} 與 R^{12f} 在每一存在處係獨立表示 H 或 C_{1-4} 烷基，視情況被一或多個鹵基原子取代；

R^a 至 R^d 係獨立表示

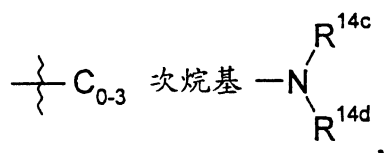
(a)



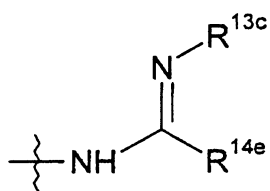
(b)



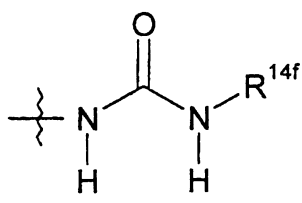
(c)



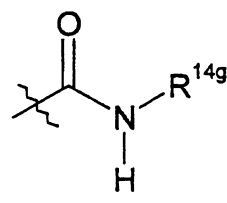
(d)



(e)



(f)

(g) Het^x

或 R^b 至 R^d 亦可表示 H；

Q³ 表示 O、N(R^{10c})、S(O)₂、S(O)₂NH、C(O) 或 -CH=N-；

Q⁴ 表示 O、S 或 CH₂；

a 表示 0 或 1；

Het^x 表示 5- 或 6- 員雜環族基團，含有一至四個選自氧、氮及 / 或硫之雜原子，該雜環族基團可被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個鹵基原子取代)；

R^{13a} 至 R^{13c} 係獨立表示

(a) H，

(b) CN，

(c) NH₂，

(d) OR^{15} ，或

(e) C(O)OR^{16} ；

R^{15} 表示

(a) H，

(b) C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 烯基、 C_{3-10} 炔基，

(c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基，或

(d) C_{1-3} 烷基，該後述基團係視情況被氧插入，並被芳基或 -O-芳基取代；

R^{16} 表示

(a) C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 烯基、 C_{3-10} 炔基，該後述三個基團係視情況被一或多個氧原子插入，或

(b) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基，該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 C_{1-6} 烷基，或

(c) C_{1-3} 烷基，此後述基團係視情況被氧插入，並被芳基或 -O-芳基取代；

R^{8a} 至 R^{8c} 、 R^{10a} 至 R^{10c} 及 R^{14a} 至 R^{14g} 係獨立表示

(a) H，或

(b) C_{1-4} 烷基(該後述基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基與 OH)，

或 R^{14a} 與 R^{14b} 係獨立表示 C(O)O-C_{1-6} 烷基(其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

或 R^{14c} 表示

- (a) C_{1-4} 烷基，被 C_{3-7} 環烷基或芳基取代，
- (b) C_{3-7} 環烷基，
- (c) $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，
- (d) $C(O)C_{1-6}$ 烷基，
- (e) $C(O)N(H)-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況取代被及/或一或多個鹵基原子芳基)，或
- (f) $S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基 (其中後述基團之烷基部份係視情況被芳基及/或一或多個鹵基原子取代)，

或 R^{14c} 與 R^{14d} 一起表示 C_{3-6} 正-次烷基，視情況被 O、S、N(H)

或 $N(C_{1-4}$ 烷基) 插入，及/或被一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

各芳基係獨立表示 C_{6-10} 碳環狀芳族基團，該基團可包含無論是一個或兩個環，且可被一或多個取代基取代，取代基選自

- (a) 鹵基，
- (b) CN，
- (c) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基 (該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、苯基 (該後述基團係視情況被鹵基取代) 及 Het^7)，
- (d) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基 (該後述基團係

視情況被鹵基取代)及Het⁸)，

- (e) OR^{17a}，
- (f) S(O)_pR^{17b}，
- (g) S(O)₂N(R^{17c})(R^{17d})，
- (h) N(R^{17e})S(O)₂R^{17f}，
- (i) N(R^{17g})(R^{17h})，
- (j) B⁵-C(O)-B⁶-R¹⁷ⁱ，
- (k) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，
- (l) Het⁹，及
- (m) Si(R^{18a})(R^{18b})(R^{18c})；

R^{17a}至R¹⁷ⁱ在每一存在處係獨立表示

- (a) H，
- (b) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het¹⁰)，
- (c) C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₀環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het¹¹)，
- (d) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，或
- (e) Het¹²，

其條件是，當p為1或2時，R^{17b}不表示H；

Het¹至Het¹²係獨立表示4-至14-員雜環族基團，含有一或多

個選自氧、氮及/或硫之雜原子，該雜環族基團可包含一、二或三個環，且可被一或多個取代基取代，取代基選自

- (a) 鹵基，
- (b) CN，
- (c) C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基(該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、C₁₋₆烷氧基、C(O)OH、C(O)O-C₁₋₆烷基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^a)，
- (d) C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₀環烯基(該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)及Het^b)，
- (e) =O，
- (f) OR^{19a}，
- (g) S(O)_qR^{19b}，
- (h) S(O)₂N(R^{19c})(R^{19d})，
- (i) N(R^{19e})S(O)₂R^{19f}，
- (j) N(R^{19g})(R^{19h})，
- (k) B⁷-C(O)-B⁸-R¹⁹ⁱ，
- (l) 苯基(該後述基團係視情況被鹵基取代)，
- (m) Het^c，及
- (n) Si(R^{20a})(R^{20b})(R^{20c})；

R^{19a}至R¹⁹ⁱ在每一存在處係獨立表示

- (a) H，

- (b) C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基 (該後述三個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、苯基 (該後述基團係視情況被鹵基取代) 及 Het^d)，
- (c) C_{3-10} 環烷基、 C_{4-10} 環烯基 (該後述兩個基團係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基 (該後述基團係視情況被鹵基取代) 及 Het^e)，
- (d) 苯基 (該後述基團係視情況被鹵基取代)，或
- (e) Het^f ，

其條件是，當 q 為 1 或 2 時， R^{19b} 不表示 H；

Het^a 至 Het^f 係獨立表示 5- 或 6- 員雜環族基團，含有一至四個選自氧、氮及 / 或 硫之雜原子，該雜環族基團可被一或多個取代基取代，取代基選自鹵基、=O 及 C_{1-6} 烷基；

B^1 至 B^8 係獨立表示直接鍵結、O、S 或 NH；

n 、 p 及 q 係獨立表示 0、1 或 2；

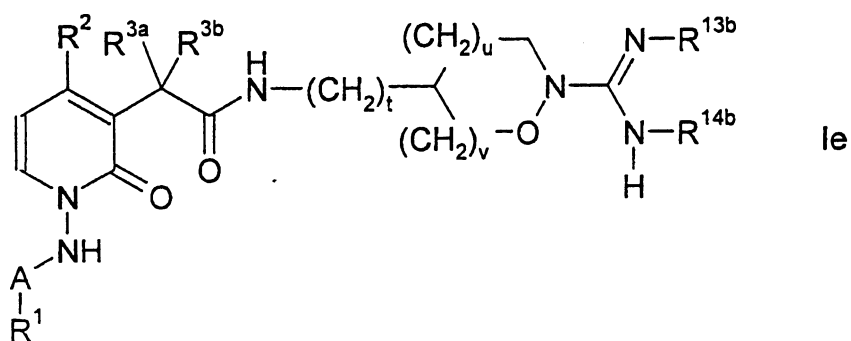
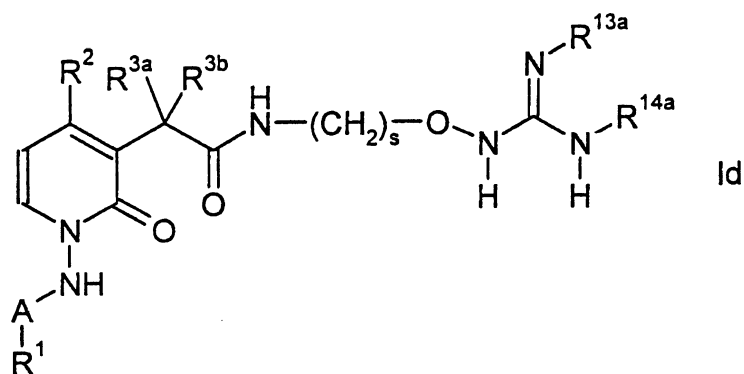
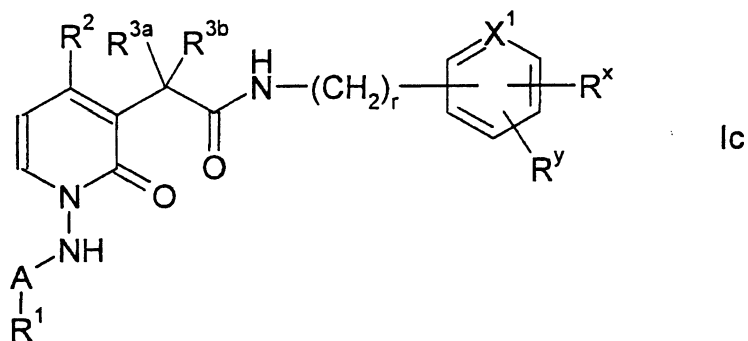
R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 及 R^{20c} 係獨立表示 C_{1-6} 烷基或苯基 (該後述基團係視情況被鹵基或 C_{1-4} 烷基取代)；

除非另有指明，否則

- (i) 烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、次烷基及次烯基，以及烷氧基之烷基部份，可被一或多個鹵基原子取代，且
- (ii) 環烷基與環烯基可包含一或兩個環，且可另外經環稠合至一或兩個苯基；

或其藥學上可接受之衍生物。

2. 如請求項1之化合物，其係為式Ic、Id或Ie化合物，



其中 X¹ 表示 CH 或 N；

當 X¹ 表示 CH 時，

(a) Rˣ 表示如請求項1之 Rᵇ，且

(b) Rʸ 表示如請求項1之 R¹¹ᵃ；

當 X¹ 表示 N 時，

(a) Rˣ 表示如請求項1之 Rᵈ，且

(b) Rʸ 表示如請求項1之 R¹¹ᶜ；

r 表示 1 至 3；

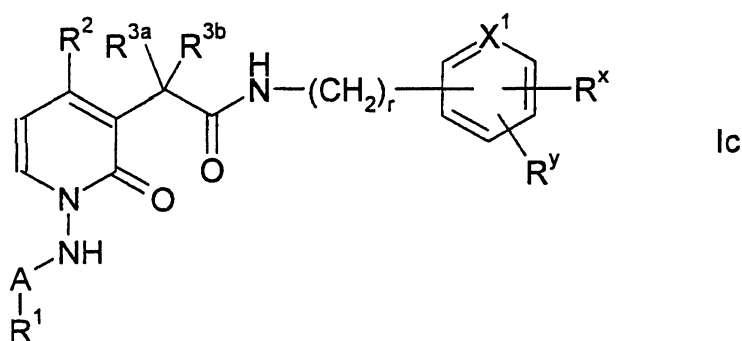
s 表示 2 至 4；

t 表示 1 至 3；

u 與 v 係獨立表示 0 至 2，u 與 v 之總和為 1 或 2；且

$R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{11a}, R^{11c}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^b, R^d$ 及 A 均如請求項 1 中之定義。

3. 如請求項 2 之化合物，其係為式 Ic 化合物，



其中

A 表示 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ (於該後述基團中， $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 單位係連接至 R^1) 或 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 或 CF_2CH_2 (於該後述基團中， CF_2 單位係連接至 R^1)；

R^1 表示

- (a) 異丙基或第三-丁基，
- (b) 環戊基、環己基或雙環并[2.2.1]庚-5-烯，
- (c) 苯基，視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自鹵基、CN、甲基、 CF_3 、甲氧基、 OCF_3 、苯氧基、嗎福啉-4-基或 O-CH_2 -(2-氯基噻唑-5-基)，
- (d) 咪唑基，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自 Cl、甲基及苯基，
- (e) 異噁唑基，視情況被一或兩個取代基取代，取代

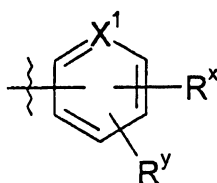
基選自甲基、苯基及2-噻吩基，

- (f) 噻唑基，視情況被一或兩個甲基取代，
- (g) 噻吩基，視情況被Cl或吡啶基取代，
- (h) 吡唑基，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自Cl、甲基、乙基、苯基及嗎福啉-4-基，
- (i) 吡咯基，視情況被一至三個取代基取代，取代基選自甲基、 $S(O)_2$ -苯基、 $C(O)$ -苯基及1,3,4-三唑-1-基，
- (j) 吡啶基，視情況被OH、甲氧基或嗎福啉-4-基取代，且視情況呈N-氧化物形式，
- (k) 吡啶酮基，
- (l) 吡嗪基，
- (m) 苯并二氧伍園烯基，視情況被鹵基取代，
- (n) 苯并嗎福啉基，視情況被甲基取代，
- (o) 2,1,3-苯并噁二唑，
- (p) 2,3-二氫苯并呋喃基，或
- (q) 喹啉基；

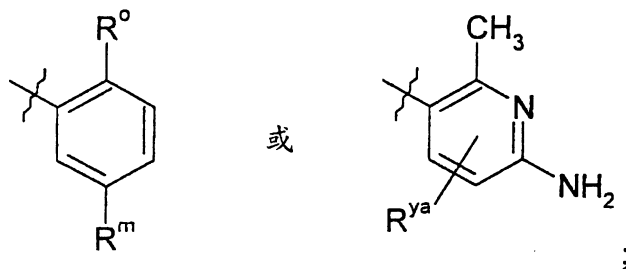
R^5 與 R^6 均表示 H；

r 表示 1；

以下基團



表示



R^o 表示 H、F、Cl、OH、甲基、四唑-1-基、 $OCH_2C(O)N(H)R^{12b}$ 或 $CH_2N(H)R^{14c}$ ；

R^{12b} 表示 H 或 C_{1-3} 烷基，視情況被 $N(CH_3)_2$ 取代；

R^{14c} 表示 $C(O)O$ -第三-丁基、H、乙基、 CH_2CF_3 或環戊基；

R^m 表示 H、甲基、 CF_3 、甲氧基、F 或 Cl；且

R^{ya} 表示 H 或甲基。

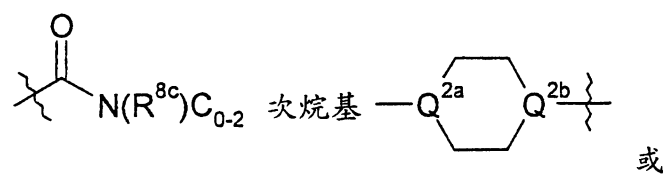
4. 一種醫藥配方，其包含如請求項 1 至 3 中任一項所定義之化合物，或其藥學上可接受之衍生物，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。
5. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之衍生物，其係作為醫藥使用。
6. 一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其藥學上可接受之衍生物在藥劑製造上作為活性成份之用途，該藥劑係用於治療其中凝血酶之抑制係為有益之症狀。
7. 一種製備如請求項 1 之式 I 化合物之方法，其包括：
 - (a) 對於式 I 化合物，其中基團 G 表示

(i) $C(O)N(R^{8a})-[CH(C(O)R^9)]_{0-1}-C_{0-3}$ 次烷基 $-(Q^1)_a-$ ，

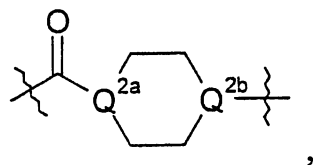
(ii) $C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次烯基 $-(Q^1)_a-$ ，

(iii) $C(O)N(R^{8b})-C_{2-3}$ 次炔基 $-(Q^1)_a-$ ，

(iv)

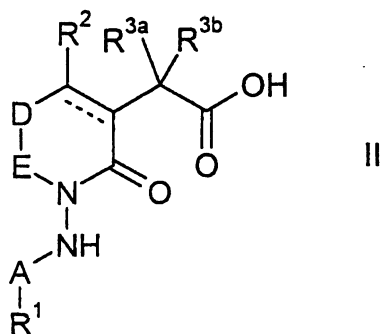


(v)



其中 Q^{2a} 表示 N 或 NHCH ,

係使式 II 化合物 ,



其中虛線, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{3a}, \text{R}^{3b}, \text{A}, \text{D}$ 及 E 均如請求項 1 中之定義, 與式 III 化合物偶合,

H-G^a-L

III

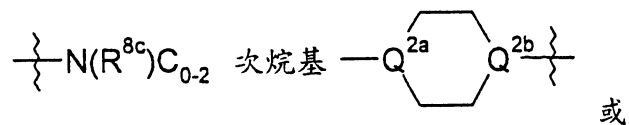
其中 L 係如請求項 1 中之定義, 且 G^a 表示

(i) $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{---}[\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^9)]_{0-1}\text{---}\text{C}_{0-3} \text{ 次烷基 ---} (\text{Q}^1)_a \text{---}$,

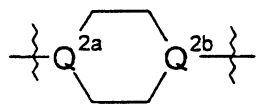
(ii) $-\text{N}(\text{R}^{8b})\text{---}\text{C}_{2-3} \text{ 次烯基 ---} (\text{Q}^1)_a \text{---}$,

(iii) $-\text{N}(\text{R}^{8b})\text{---}\text{C}_{2-3} \text{ 次炔基 ---} (\text{Q}^1)_a \text{---}$,

(iv)

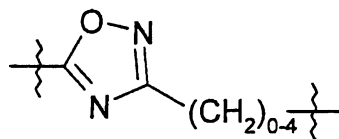


(v)

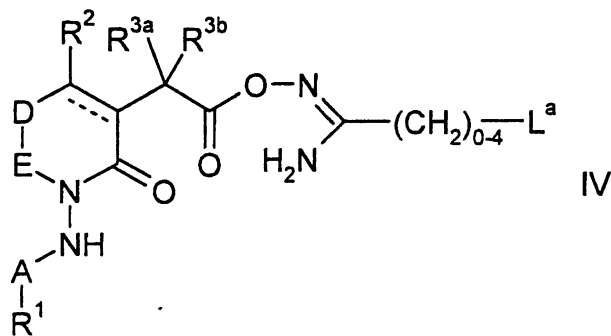


其中 Q^{2a} 表示 N 或 NHCH，且 $R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^9, Q^1, Q^{2b}$ 及 a 均如請求項 1 中之定義；

(b) 對於式 I 化合物，其中 G 表示

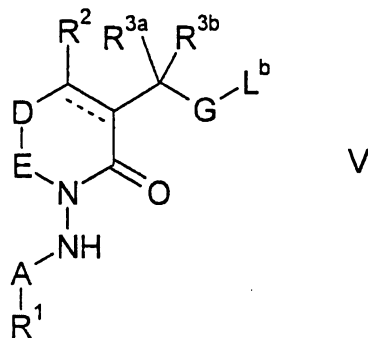


且 L 表示 L^a ，此後述基團表示如請求項 1 中所定義之 L，惟其不表示 C_0 次烷基 $-R^a$ ，係使式 IV 化合物環化，



其中 L^a 係如上文定義，且虛線， $R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, A, D$ 及 E 均如請求項 1 中之定義；

(c) 對於式 I 化合物，其中 R^a, R^b, R^c 或 R^d 表示 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NNH_2)NH_2$ 或 $-C(=NOH)NH_2$ ，係使式 V 化合物，



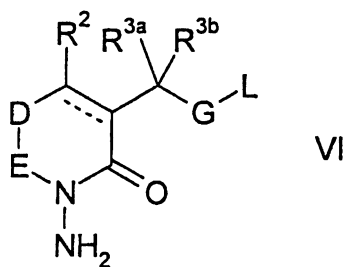
其中 L^b 表示如請求項 1 中所定義之 L，惟 R^a, R^b, R^c 或 R^d (按

適當方式)係被氰基或 $-C(=NH)O-C_{1-4}$ 烷基置換，且虛線， R^1 ， R^2 ， R^{3a} ， R^{3b} ，A，D，E 及 G 均如請求項 1 中之定義，與氨、胍或脛胺之適當來源反應；

(d) 對於式 I 化合物，其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} 表示 H，係使相應之式 I 化合物去除保護，其中 R^{13a} 、 R^{13b} 或 R^{13c} (按適當方式) 表示 $C(O)O-CH_2$ 芳基；

(e) 對於式 I 化合物，其中 R^{14c} 表示 H，係使相應式 I 化合物去除保護，其中 R^{14c} 表示 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基；

(f) 使式 VI 化合物



其中虛線 R^2 ， R^{3a} ， R^{3b} ，A，D，E，G 及 L 均如請求項 1 中之定義，與式 VII 化合物反應，



其中 Lg^1 表示脫離基，且 R^1 與 A 均如請求項 1 中之定義；

(g) 對於式 I 化合物，其中 A 表示 $C(O)NH$ ，係使如上文所定義之式 VI 化合物與式 VIII 化合物反應，



其中 R^1 係如請求項 1 中之定義；

(h) 對於式 I 化合物，其中 A 表示 C_{1-6} 次烷基，係使如上文所定義之式 VI 化合物與式 IX 化合物反應，



其中 R^1 係如請求項 1 中之定義，接著於還原劑存在下還原；或

(i) 對於式 I 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 表示 $-C(=NCN)NH_2$ ，係使相應式 I 化合物，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 個別表示 $-C(=NH)NH_2$ ，與溴化氰反應。

8. 一種如請求項 7 中所定義之式 II 化合物或其經保護之衍生物。
9. 一種如請求項 7 中所定義之式 IV 化合物或其經保護之衍生物。
10. 一種如請求項 7 中所定義之式 VI 化合物或其經保護之衍生物。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

