

I233923

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

I P C 分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

法國 2001年03月28日 0104315 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

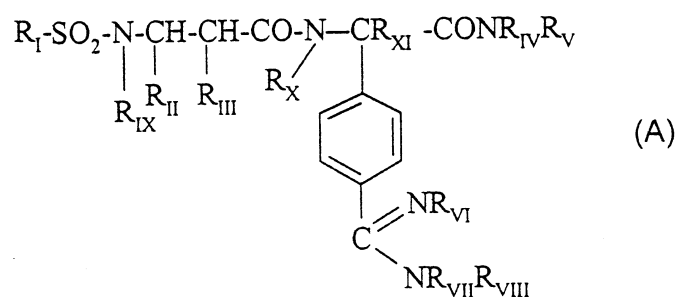
五、發明說明 (1)

本發明係有關新穎N-(芳基磺醯基)β-胺基酸衍生物，其包含經取代之胺甲基，其製法與含其之醫藥組合物。

此等組合物對舒緩激肽(BK)受體具有親合性。舒緩激肽為一種如同胰激肽，同屬於激肽類之九肽，並於心血管領域中展現生理活性，係發炎與疼痛之媒介物。現已判別出數種舒緩激肽受體：B₁與B₂受體(D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46)。更明確言之，B₂受體為舒緩激肽與胰激肽之受體：其主要且特別出現在大多數組織中；B₁受體為針對[des-Arg⁹]舒緩激肽與[des-Arg¹⁰]胰激肽之受體：其係在發炎過程中誘發產生。

已自多種不同物種中選殖出舒緩激肽受體，尤其指人類：B₁受體：J. G. Menke et al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34), 21583-21586; B₂受體：J. F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268。

專利申請案WO 97/25315說明如下式化合物：



其中：

- R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}、R_V、R_{VI}、R_{VII}、R_{VIII}、R_{IX}、R_X與R_{XI}具有不同定義。此等化合物對舒緩激肽受體具有

五、發明說明 (4)

烷基；

- 或者， R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、吡啶-1-基、未取代或經一個或多個鹵原子或一個或多個 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基或三氟甲基取代之哌啶基、3,4-二氫哌啶-1-基、環己基-螺-4-哌啶-1-基、與未取代或經一個或多個 (C_1-C_4) 烷基取代之哌嗪基；
- R_{10} 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；羥基； (C_1-C_6) 烷氧基；且當 R_5 代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 時， R_{10} 亦可代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ，該等基團即相同；
- R_{11} 與 R_{12} 分別獨立代表氫； (C_1-C_6) 烷基； (C_2-C_4) 烯基； (C_3-C_7) 環烷基； (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基；與 ω -羥基 (C_2-C_4) 伸烷基； ω -甲氧基 (C_2-C_4) 伸烷基； ω -三氟甲基 (C_2-C_4) 伸烷基；及 ω -鹵 (C_2-C_4) 伸烷基；
- 或者， R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之單環、雙環或雜環基：吡啶基、吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、2,3,4,5-四氫吡啶鎗、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、四氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、 (C_4-C_6) 環烷基-螺-哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基與7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基，其可未取代或經鹵原子或 (C_1-C_4) 烷基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、二氟亞甲基或苯基取代一次或多次；
- R_{13} 代表苯基、噻唑-2-基或吡啶基；

五、發明說明 (5)

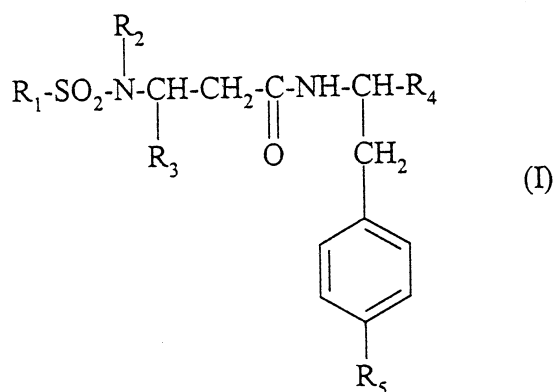
及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

"鹵素"一詞指氟、氯、溴或碘原子。

"烷基"、"伸烷基"、與"烷氧基"分別指直鏈或分支烷基、直鏈或分支伸烷基或直鏈或分支烷氧基。

式(I)化合物包括至少一個不對稱碳原子，及純對映異構物與非對映異構物，及其依所有比例形成之混合物，均為本發明之主題。

較佳者，本發明之主題為如下式化合物：



其中：

- R_1 代表苯基乙烯基；未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之萘基；四氫萘基；選自下列之雜環基：喹啉基、1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並噁二唑-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-基、1,3-苯並噻唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異噁唑噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基；萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜

五、發明說明 (7)

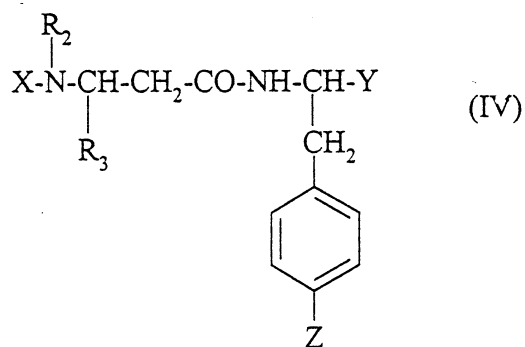
- 或 R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啉基、哌啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啉-1-基、4-甲基哌啉-1-基、4-甲基哌啉-1-基、2-甲基哌啉-1-基、4,4-二甲基哌啉-1-基、4,4-二氟哌啉-1-基、4-三氟甲基哌啉-1-基、3,4-二氫哌啉-1-基、吡啶-1-基與環己基-螺-4-哌啉-1-基；
 - R_{10} 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；羥基； (C_1-C_6) 烷氧基；且當 R_5 代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 時， R_{10} 亦可代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ，該等基團即相同；
 - R_{11} 與 R_{12} 分別獨立代表氫； (C_1-C_6) 烷基； (C_2-C_4) 烯基； (C_3-C_7) 環烷基； (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基；與 ω -羥基 (C_2-C_4) 伸烷基； ω -甲氧基 (C_2-C_4) 伸烷基； ω -三氟甲基 (C_2-C_4) 伸烷基； ω -鹵 (C_2-C_4) 伸烷基；
 - 或 R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之單環、雙環或雜環基：吡啶基、吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啉-1-基、哌啉-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、 (C_4-C_6) 環烷基-螺-哌啉基與3-氮雜雙環[3.1.0]己基，其可未取代或經鹵原子或 (C_1-C_4) 烷基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、二氟亞甲基或苯基取代一次或多次；
- 及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

此外，某些取代基之定義較佳。因此，較佳之式(I)化合物為彼等式中至少一個取代基如下列指定定義：

五、發明說明 (12)

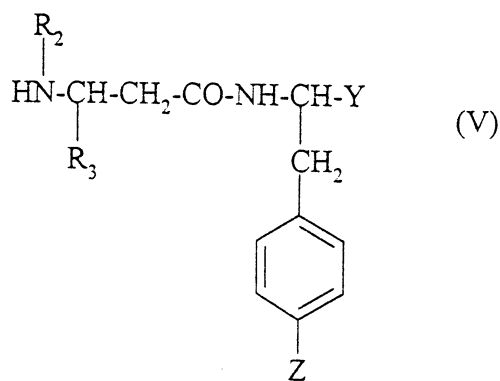
其中 Y 代表如式 (I) 化合物之定義之 R_4 ，或 (C_1-C_4) 烷氧羰基，且 Z 代表如式 (I) 化合物之定義之 R_5 ，或 $-CN$ 基團，但其條件為 Y 代表 R_4 ，其代表經 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 基團取代之苯基時，Z 代表 R_5 ，其代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 基團， R_{11} 與 R_{12} 基團如式 (I) 化合物之定義；且

- 當 $X = R_1SO_2-$ ， $Y = R_4$ 且 $Z = R_5$ 時，可得到所需之 (I) 化合物；
- 或當 $X \neq R_1SO_2$ 且 / 或 $Y \neq R_4$ 且 / 或 $Z \neq R_5$ 時，亦即當 X、Y 與 Z 基團中至少一者分別為 $X = H$ 或 N-保護基， $Y = (C_1-C_4)$ 烷氧羰基， $Z = -CN$ 時，使所得如下式化合物：



進行下列一個或多個步驟：

- 當 X 代表 N-保護基時，脫除此基團，由所得之如下式化合物：



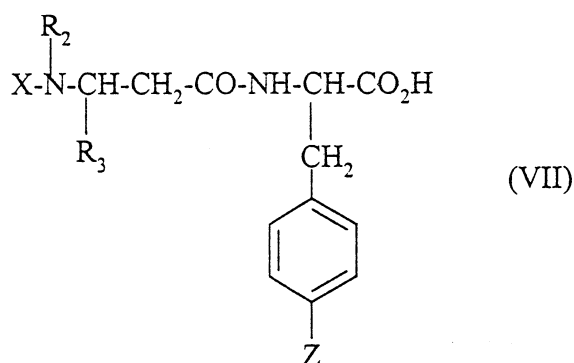
五、發明說明 (13)

與如下式磺醯基鹵化物反應：



其中 Hal 代表鹵素：

- 當 Y 代表 (C₁-C₄) 烷氧羰基時，水解此基團，所得酸或如下式之此酸之官能基衍生物：



與如下式化合物反應：



其中 R₈ 與 R₉ 如式 (I) 化合物之定義；

- 當 Z 代表 -CN 基時，轉化此基團形成 R₅。

可視需要使所得化合物經礦物酸或有機酸轉化成其一種鹽。

製備式 (I) 化合物或其式 (II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VII) 之中間化合物之過程中任何步驟，可能必要且 / 或需要保護反應性或敏感性官能基，如：出現在任何相關分子上之胺、羥基或羧基。此保護法可使用習知保護基進行，如彼等述於：Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 與 Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wutts,

五、發明說明 (14)

Published by John Wiley and Sons, 1991。保護基之脫除法則於合適之接續步驟中，使用習此技藝之人士已知且不影響其餘相關分子之方法進行。

可採用之N-保護基為習此技藝之人士已知之標準N-保護基，如，例如：第三丁氧羰基、苄基甲氧羰基、苄基、三苯甲基或苄氧羰基。

式(I)化合物或式(IV)化合物可製成異構物混合物或純光學型。為了得到純光學性化合物，可利用有機化學已知方法分離異構物，或使用純光學性式(II)與(III)化合物作為起始物，然後若適當時，進行本身已知之非消旋性合成法。

製法之步驟a)中，採用肽化學之標準方法製備式(I)化合物或式(IV)化合物，例如：述於：The Peptides Ed. E. Gross and J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104。已知有方法可進行肽偶合法，但不會使各組成份胺基酸之碳原子消旋化；此外，已知其中對掌性碳不與羧基相鄰之 β -經取代之 β -丙胺酸不會進行消旋化(Ann. Rev. Biochem., 1986, 55, 855-878)。此外，專利申請案EP 236 163說明保留各胺基酸對掌性之製法。

因此，根據本發明製法之步驟a)中，可使用之酸(II)之官能衍生物為可與胺反應之官能衍生物如：酸酐、混合酸酐、醯基氯或活化酯如：2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯、對硝基苯基酯或苯並三唑-1-基酯。

當使用酸(II)之2,5-二氧代吡咯啶-1-基酯時，與胺(III)之反應係於溶劑中(如：N,N-二甲基甲醯胺)，於鹼之存在下(如：三乙胺或N,N-二異丙基乙胺)，於0℃至室溫之溫度間

五、發明說明 (15)

進行。

當使用鹼基氣時，此反應係於溶劑中(如：二氯甲烷)，於鹼之存在下(如：三乙胺、N-甲基嗎啉或N,N-二異丙基乙胺)，於-60°C至室溫之溫度間進行。

當使用酸(II)之混合酸酐時，此酸酐係由(C₁-C₄)烷基氯甲酸酯與式(II)酸於溶劑中(如：二氯甲烷)，於鹼之存在下(如：三乙胺)，於-70°C至50°C之溫度間反應，於原位產生，其再與式(III)胺，於溶劑中(如：二氯甲烷)，於鹼之存在下(如：三乙胺)，於0°C至室溫之溫度間反應。

當使用酸(II)本身時，此反應係於肽化學所使用之偶合劑之存在下(如：1,3-二環己基碳化二亞胺或苯並三唑-1-基氧參(二甲基胺基)鎘六氟磷酸鹽或苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎘四氟硼酸鹽)，於鹼之存在下(如：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或N-乙基嗎啉)，於溶劑中(如：二氯甲烷、乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，或此等溶劑之混合物)，於0°C至室溫之溫度間反應。

可直接得到式(I)化合物，或得到式(IV)化合物，其中X、Y與Z中至少一個基團分別代表：X=N-保護基，Y=(C₁-C₄)烷氧羰基，Z=-CN時，可於一或多個反應中，依習此技藝之人士已知之標準方法轉化成式(I)化合物。咸了解，當需要數個反應來轉化式(IV)化合物形成式(I)化合物時，需決定此等反應之順序，以免影響相關分子之其他取代基。

當式(IV)化合物中之X代表N-保護基時，可根據習此技藝之人士已知之方法脫除此基團。例如：當X代表第三丁氧羰基時，其脫除法為於溶劑中(如：甲醇、乙醚、二噁烷、

五、發明說明 (16)

四氫呋喃或二氯甲烷)，於 0°C 至室溫之溫度間藉由酸(如：鹽酸或三氟乙酸)之反應脫除。然後，由所得之式(V)胺與式(VI)磺醯基鹵化物(以氯化物較佳)，於鹼(如：鹼金屬氫氧化物，例如：氫氧化鈉或氫氧化鉀)或有機鹼(例如：三乙胺、二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉)之存在下，於溶劑中(如：二噁烷、二氯甲烷或乙腈)，於活化存在下或不存在下(如：二甲胺基吡啶(DMAP))反應；該反應亦可在吡啶中，於DMAP存在下或不存在下進行。該反應係於 0°C 至室溫之溫度間進行。

可得到式(I)化合物，或得到式(IV)中， $\text{X}=\text{R}_1\text{SO}_2$ -之化合物。

當式(IV)化合物中之Y代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧羰基時，可根據習此技藝之人士已知之方法，於酸性或鹼性介質中水解，所得之式(VII)酸再與式(VIII)化合物於上述用於式(II)化合物之條件下反應。可得到式(I)化合物，或得到式(IV)中， $\text{R}_4=-\text{CONR}_8\text{R}_9$ -之化合物。

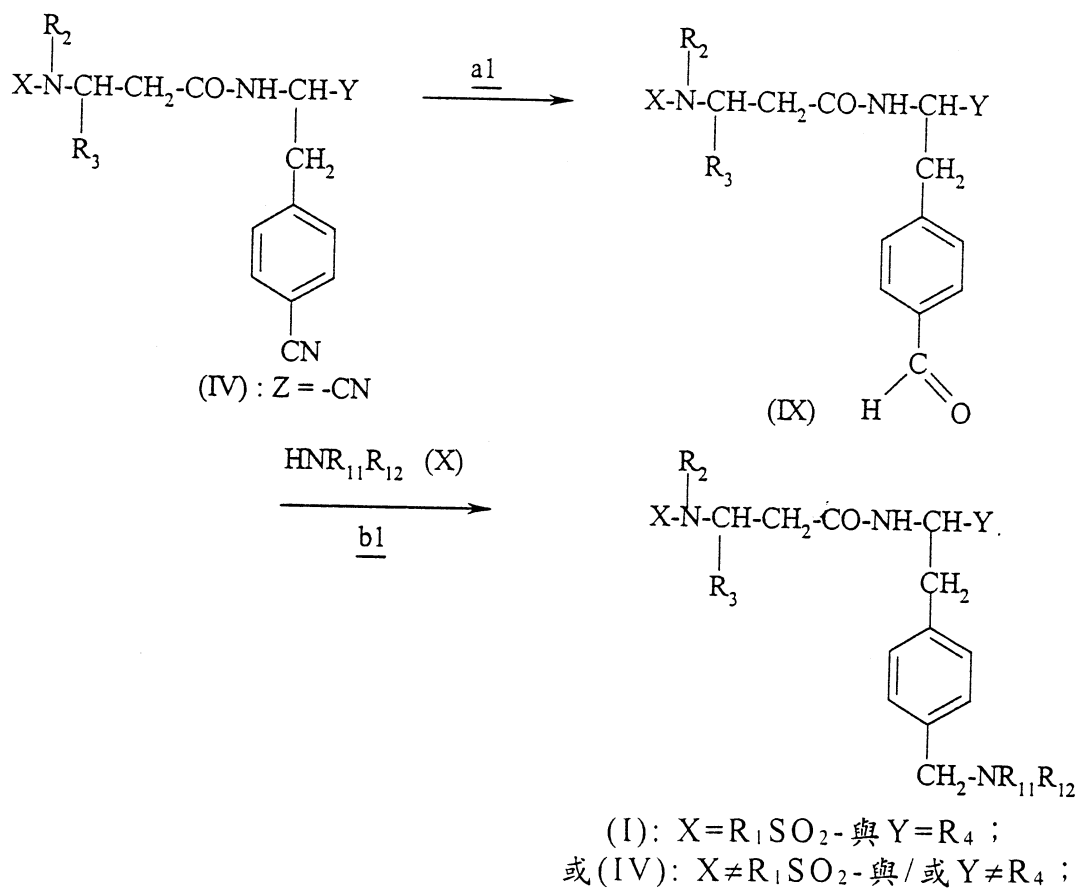
當式(IV)化合物中之Z代表氰基時，可根據習此技藝之人士已知之標準方法，轉化此基團形成 R_5 基團。

例如：還原-CN基，產生式(I)化合物或式(IV)中， $\text{R}_5=-\text{CH}_2\text{NH}_2$ -之化合物。此還原法可使用氫氣，於觸媒之存在下(如：阮來鎳(Raney® nickle)，於溶劑中(如：甲醇、甲苯、二噁烷或此等溶劑之混合物)，與氨水混合，於室溫至 50°C 之溫度間進行。

-CN基可依據下列反應圖1之方法，轉化成 $\text{R}_5=-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 基團。

五、發明說明 (17)

反應圖 1



反應圖 1 之步驟 a1 中，式 (IV) 腈衍生物還原成式 (IX) 醛之方法係依據習此技藝之人士已知之方法進行，如，例如：述於 Synth. Commun., 1990, 20 (3), 459-467。亦可使用述於 Farmaco, Ed. Sci., 1988, 43 (7/8), 597-612 所述之方法，但其條件為式 (IV) 化合物中之 X 不可為於酸性介質中不安定之 N-保護基。

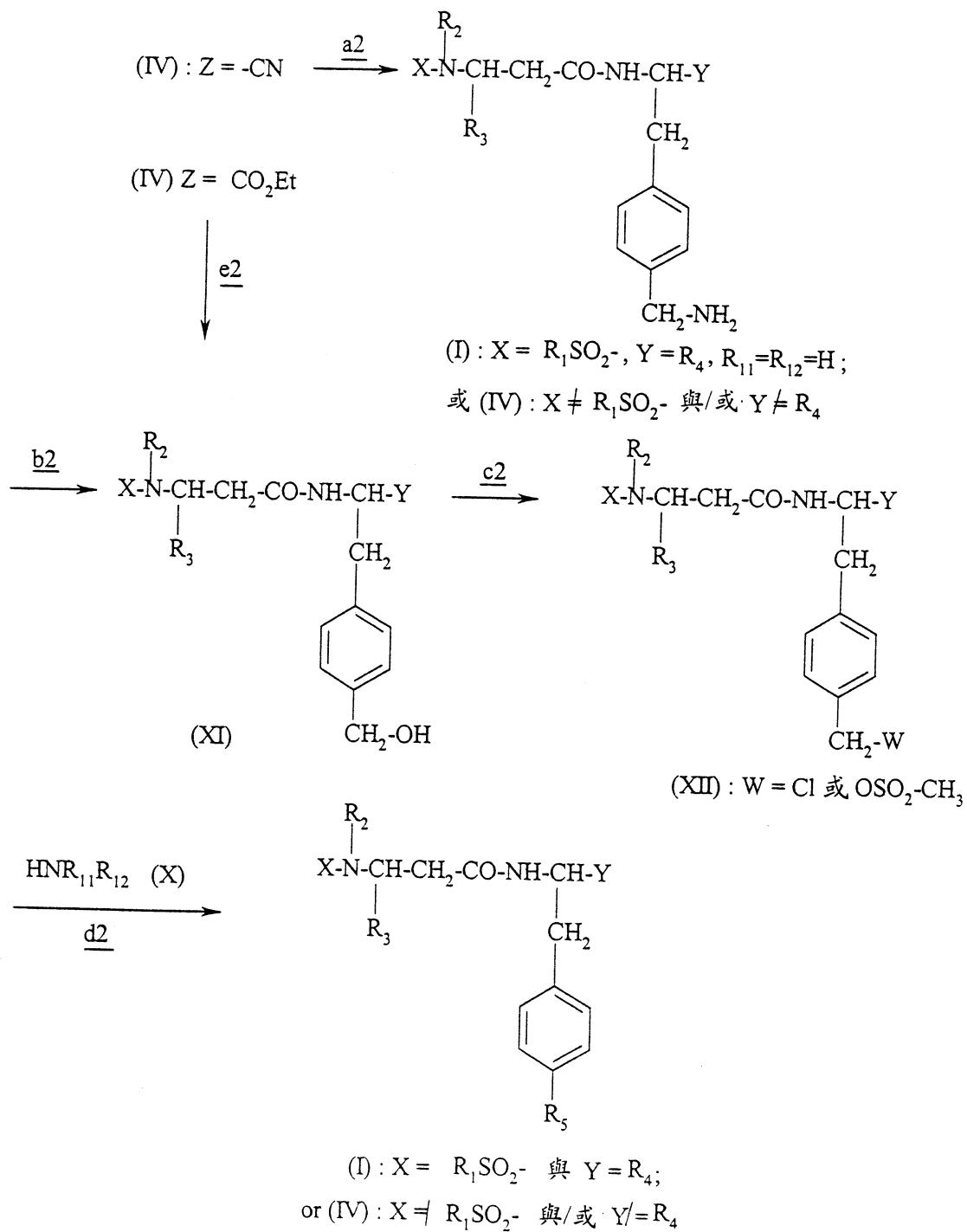
隨後，於步驟 b1 中，由式 (X) 化合物與式 (IX) 醛於酸之存在或不存在下(如：乙酸)，於溶劑中(如：甲醇、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷)反應，於原位形成亞胺中間物，其再使用例如：氰基氫硼化鈉、三乙醯氧基氫硼化鈉或氫硼化鈉進

五、發明說明 (18)

行化學還原法。

-CN基可依據下列反應圖2之方法，轉化成R₅基團。

反應圖2



五、發明說明 (19)

反應圖 2 之步驟 a2 中，依據上述方法還原氰基。

然後，於步驟 b2 中，由所得之胺依據習此技藝之人士已知之方法轉化成式 (XI) 化合物，例如：於水性介質中，於溶劑中 (如：二噁烷)，於室溫至 110°C 之溫度間，與亞硝酸鈉反應。

步驟 c2 中，由式 (XI) 醇經甲磺醯氯，於鹼之存在下 (如：三乙胺)，於溶劑中 (如：二氯甲烷)，於 0°C 至溶劑之回流溫度間處理。可得到式 (XII) 中 $\text{W}=\text{Cl}$ 或 $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 之化合物 (依所採用操作條件而定)。

步驟 d2 中，當使用式 (XII) 中 $\text{W}=\text{Cl}$ 之化合物時，於鹼之存在下 (如：氫化鈉)，於溶劑中 (如：四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、甲苯或 2-丙醇)，於室溫至 100°C 之溫度間，與式 (X) 化合物反應。當使用式 (XII) 中 $\text{W}=\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 之化合物時，於鹼之存在下或不存在下 (如：三乙胺)，於溶劑中 (如：乙醇、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈或二氯甲烷)，於 0°C 至 100°C 之溫度間，與式 (X) 化合物反應。

步驟 e2 中，使用還原劑如，例如： NaBH_4 或 LiAlH_4 還原酯。

根據本發明式 (I) 中 R_5 代表 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O})-\text{R}_{11}\text{R}_{12}$ 之化合物係由式 (I) 中 R_5 代表 $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ，其他取代基則相同之類似化合物製得，該反應係使用氧化劑 (如：偏氯過苯甲酸) 進行。

最後得到根據本發明式 (I) 化合物。

所得之式 (I) 化合物係依標準技術，呈游離鹼型或鹽型單離出。

當所得之式 (I) 化合物呈游離鹼型時，於有機溶劑中，使用選定之酸處理，進行成鹽作用。使游離鹼溶於例如：醚中 (如：乙醚) 或醇中 (如：2-丙醇或甲醇) 或丙酮中或二氯甲

五、發明說明 (20)

烷中或乙酸乙酯中或乙腈中，使用溶於上述一種溶劑中之選定酸之溶液處理，產生相應之鹽，再依標準技術單離出。

因此可製備例如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸二氫鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、2-荼磺酸鹽、苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

反應結束時，式(I)化合物可呈其一種鹽型(例如：鹽酸鹽)單離出；此情況下，若必要時，使用礦物鹼或有機鹼(如：氫氧化鈉或三乙胺)或鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽(如：碳酸鈉或碳酸鉀或碳酸氫鈉或碳酸氫鉀)中和該鹽，即可製得游離鹼。

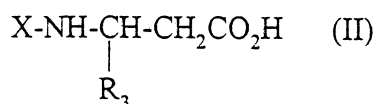
式(VI)化合物係已知或可依已知方法製備。例如：2,4-二氯-3-甲苯磺醯氯之製法述於J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512。2-喹啉磺醯氯與5,6,7,8-四氫荼-2-磺醯氯之製法則述於WO 97/25315。6-甲氧基荼-2-磺醯氯之製法述於J. Org. Chem., 1992, 57, 2631-2641。3-甲基苯並噻吩-2-磺醯氯之製法述於J. Het. Chem., 1988, 25, 639-641。

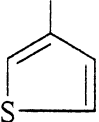
式(VIII)化合物係已知或可依已知方法製備。

式(X)化合物係已知或可依已知方法製備。

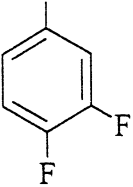
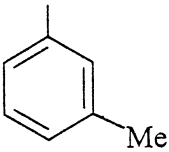
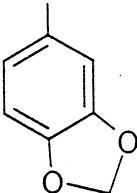
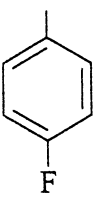
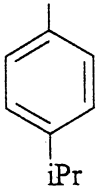
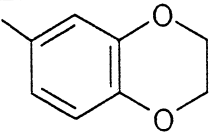
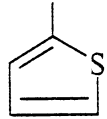
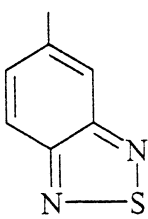
式(II)中，R₂代表氫或(C₁-C₄)烷基之消旋物型或純對映異構物型化合物係已知(表1)或可依已知方法(如：述於WO 97/25315)製備。

表 I

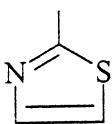
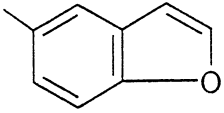
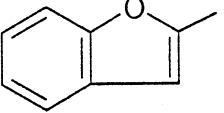
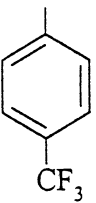
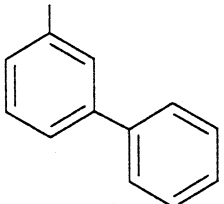
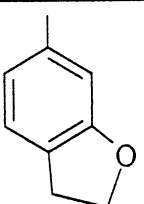


X	R ₃	參考文獻
H		Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1992, <u>27</u> (9), 961-965

五、發明說明 (21)

X	R ₃	參考文獻
Boc		J. Med. Chem., 1997, <u>40</u> (26), 4308-4318
H		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, <u>6</u> , 1079-1083
H		Biorg. Med. Chem. 1994, <u>2</u> (9), 881
H		Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1992, <u>27</u> (9), 961-965
		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, <u>6</u> , 1079-1083
H		Tetrahedron Lett., 1991, <u>32</u> (44), 6327-6328
H		Zh. Obshch. Khim., 1958, <u>28</u> , 213-215
H		Chem. Heterocycl. Compd., (Engl. Transl.) 1969, <u>5</u> , 453-456

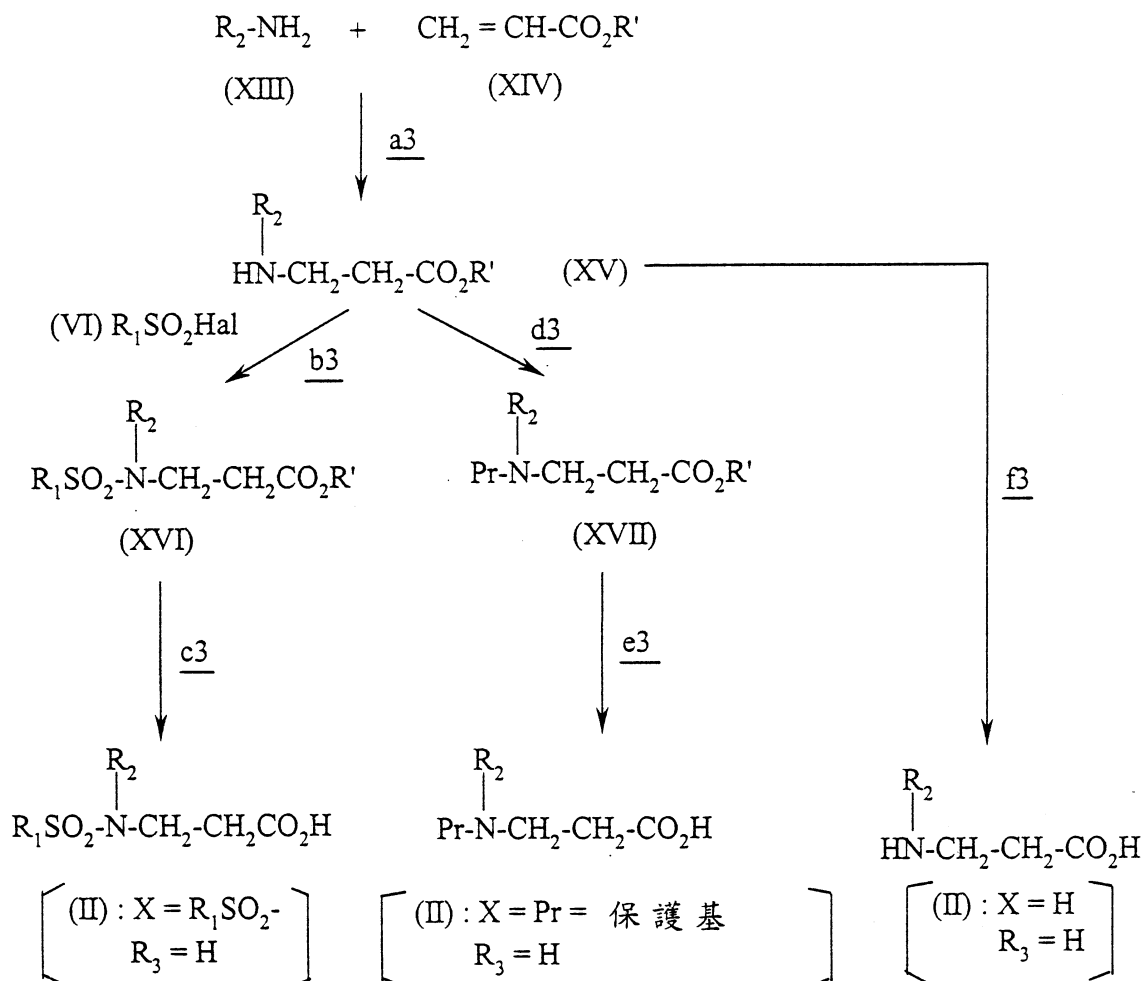
五、發明說明 (22)

X	R ₃	參考文獻
H		J. American. Chem. Soc., 1957, <u>79</u> , 4524-4527
H		Tetrahedron Lett., 2000, <u>41</u> (31), 5803-5806
H		WO 97/08145
H		WO 98/40055
H		WO 97/08145
H		Tetrahedron Lett. 2000, <u>41</u> , 5803-5806

式(II)中，R₃代表氫之化合物可依已知方法製備，例如：
述於下列反應圖3之方法，其中R'代表(C₁-C₄)烷基，Pr代表
N-保護基，例如：第三丁氧羰基或苄基甲氧羰基。

五、發明說明 (23)

反應圖 3



反應圖 3 之步驟 a3 中，由式 (XIII) 化合物與式 (XIV) 丙烯酸酯反應，產生式 (XV) 化合物。此反應係於酸之存在下（如：乙酸），於反應混合物之回流溫度下進行。

步驟 b3 中，由化合物 (XV) 與式 (VI) 磺醯基鹵化物，於鹼之存在下（如：氫氧化鈉、氫氧化鉀或 4-二甲氨基吡啶），於溶劑中（如：二噁烷或吡啶），於室溫至 60°C 之溫度間反

五、發明說明 (24)

應。

步驟 c3 中，由所得式 (XVI) 酯依習此技藝之人士已知之方法水解，產生所需之式 (II) 中， $X = R_1SO_2$ -之化合物。

或者，於步驟 d3 中，依習此技藝之人士已知之方法保護式 (XV) 胺基-酯，例如：使用第三丁氧羰基或苄基甲氧羰基。

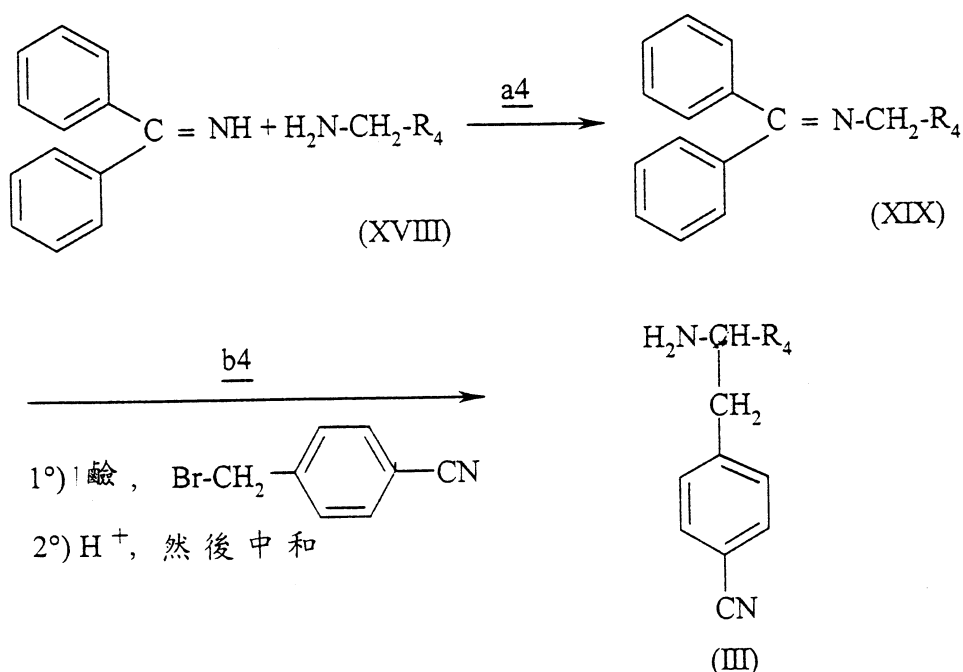
步驟 e3 中，由所得式 (XVII) 酯依習此技藝之人士已知之方法水解，產生式 (II) 中，X 代表保護基之化合物。

或者，依步驟 f3 之方法，於酸性或鹼性介質中水解式 (XV) 酯，產生式 (II) 化合物。

式 (III) 中，Y 代表 (C_1-C_4) 烷氧羰基或 $R_4 = CONR_8R_9$ 且 $Z = -CN$ 之化合物係已知或可依據已知方法製備，如：述於 WO 97/25315、EP 0 614 911、或 EP 0 236 164 所述之方法。

式 (III) 中，Y 代表 R_4 且 $Z = -CN$ 之其他化合物係依下列反應圖 4 製備。

反應圖 4



五、發明說明 (25)

反應圖4之步驟a4中，由二苯甲酮亞胺與式(XVIII)之胺反應，產生式(XIX)化合物。此反應係於溶劑中(如：二氯甲烷、氯仿或乙酸乙酯)，於室溫至50°C之溫度間，於鹼之存在下或不存在下(如：三乙胺)反應。

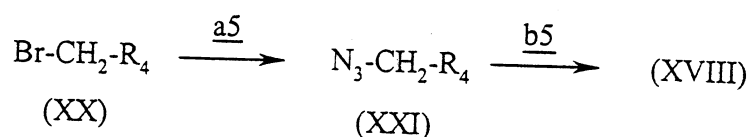
步驟b4中，由式(XIX)化合物經強鹼處理(如：丁基鋰、第三丁醇鉀或二異丙基胺化鋰)，產生之陰碳離子再與4-(溴甲基)苯基脒反應。

此反應係於溶劑中(如：四氫呋喃)，於-78°C至室溫之溫度間進行。於酸性介質中處理，脫除二苯亞甲基N-保護基，產生所需之式(III)化合物。

式(XIX)化合物亦可依據Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 2985, 2987, 2988, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104 (3), 730 或 Tetrahedron Lett., 1996, 1137所述方法製備。

式(XVIII)化合物係已知或依已知方法製備。例如：式(XVIII)化合物可依下列反應圖5製備。

反應圖5



反應圖5之步驟a5中，由式(XX)化合物與疊氮化鈉反應，產生式(XXI)化合物。此反應係於溶劑中(如：二甲亞砜)，於0°C至室溫之溫度間進行。

步驟b5中，依據習此技藝之人士已知之方法還原式(XXI)

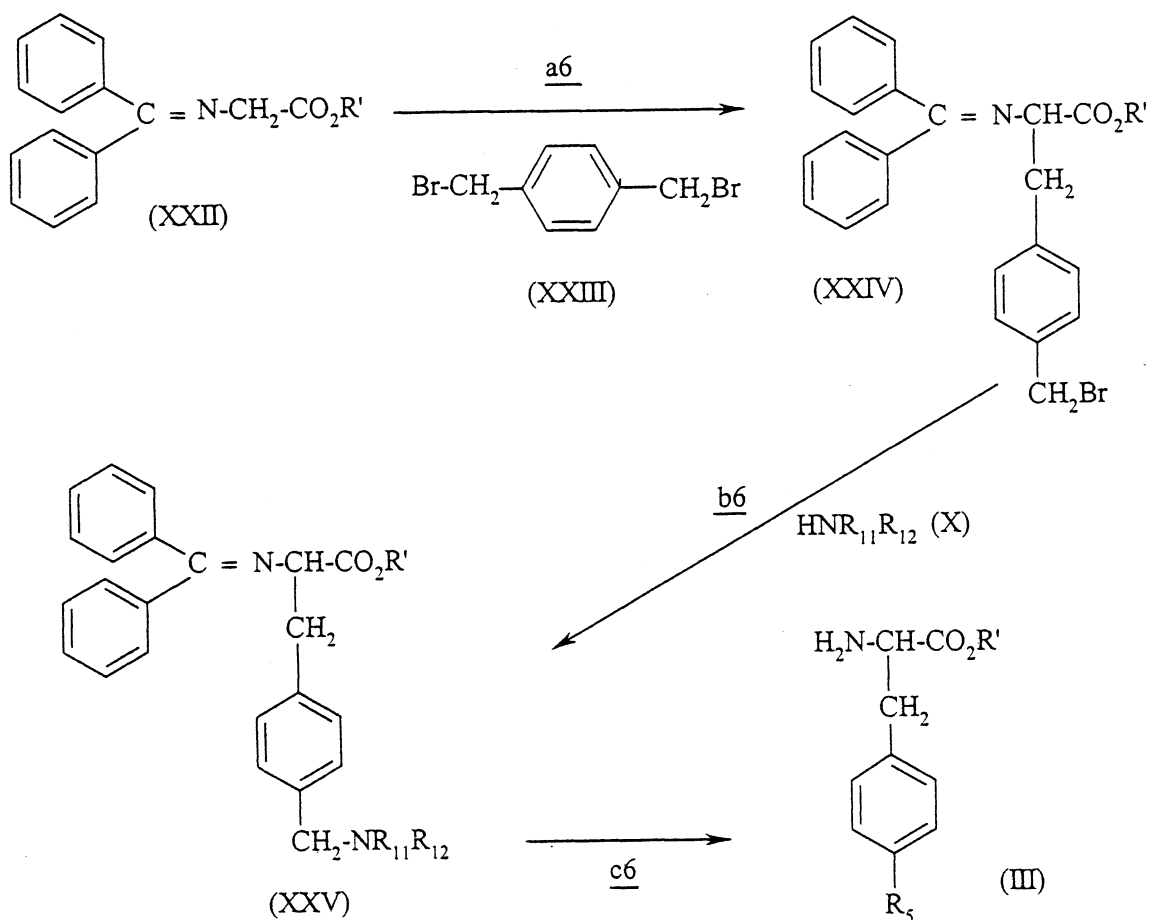
五、發明說明 (26)

化合物，形成式(XVIII)化合物。

式(XVIII)化合物之製法亦可還原式 R_4CN 腈，例如：與 $LiAlH_4$ 反應。

式(III)中，Y代表 (C_1-C_4) 烷氧羰基且Z代表如式(I)化合物中定義之 R_5 之化合物係依下列反應圖6製備，其中 R' 代表 (C_1-C_4) 烷基。

反應圖6



五、發明說明 (27)

反應圖 6 之步驟 a6 中，由式 (XXII) 化合物與 α, α' -二溴-對二甲苯 (XXIII) 依據 Tetrahedron Asymmetry, 1992, 3 (5), 637-650 所述方法反應。

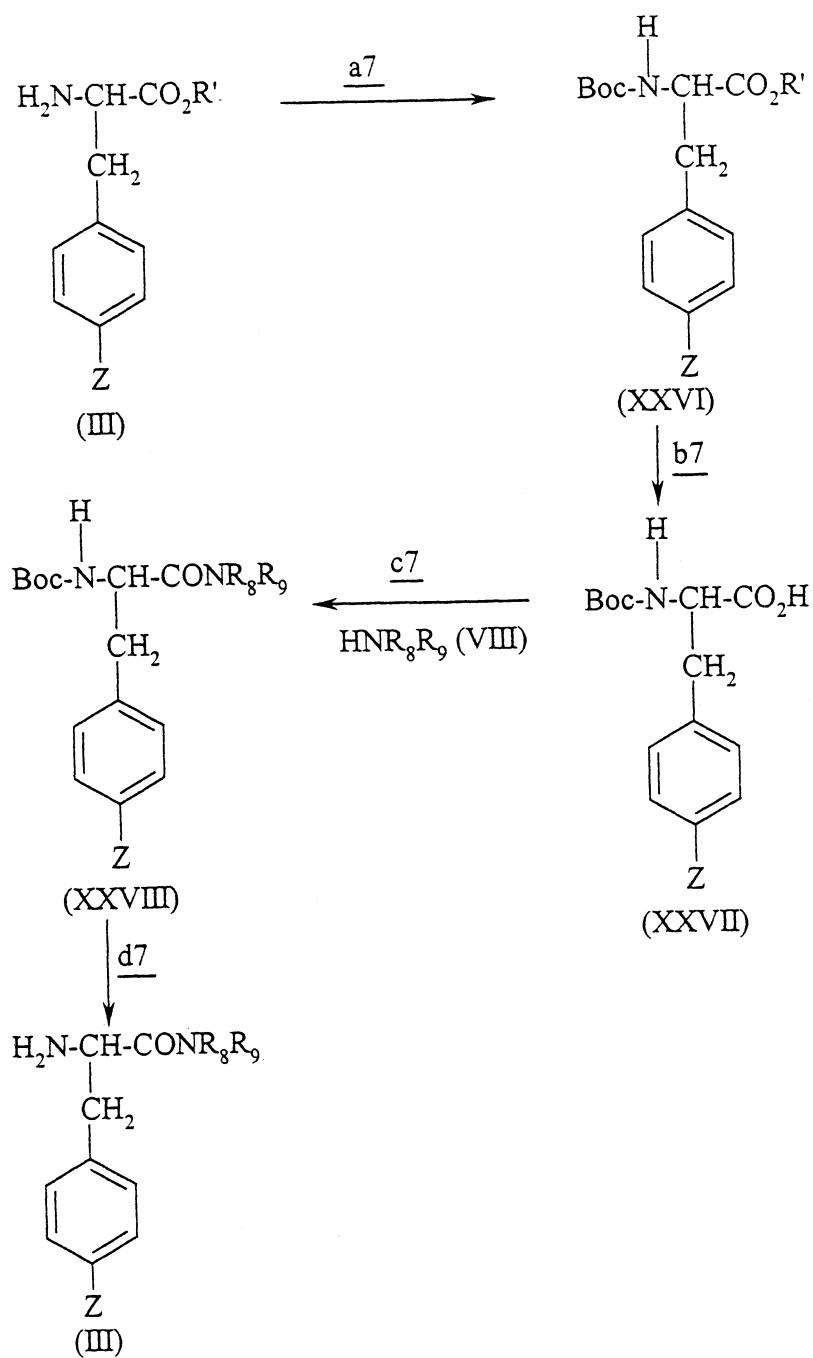
步驟 b6 中，由所得式 (XXIV) 化合物與式 (X) 化合物反應，產生式 (XXV) 化合物。此反應係於鹼之存在下 (如：鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽：碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸氫鈉)，於溶劑中 (如：N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、二氯甲烷或甲苯)，於室溫至 100°C 之溫度間反應。

步驟 c6 中，使用酸 (如，例如：鹽酸) 脫除 N-保護基。

式 (III) 中，Y 代表 $R_4 = \text{CONR}_8\text{R}_9$ 之化合物亦可依下列反應圖 7 之方法製備，其中 R' 代表 (C₁-C₄) 烷基。

五、發明說明 (28)

反應圖 7



五、發明說明 (29)

步驟 a7 中，以第三丁氧羰基保護式(III)化合物，所得酯再依標準方法(步驟 b7)水解；所得式(XXVII)酸再依上述方法與式(VIII)化合物反應(步驟 c7)，所得式(XXVIII)化合物於酸性介質中脫除保護基(步驟 d7)。

式(III)中，Y代表如式(I)化合物中定義之 R_4 且Z代表如式(I)化合物中定義之 R_5 之化合物係依下列反應圖8製備。

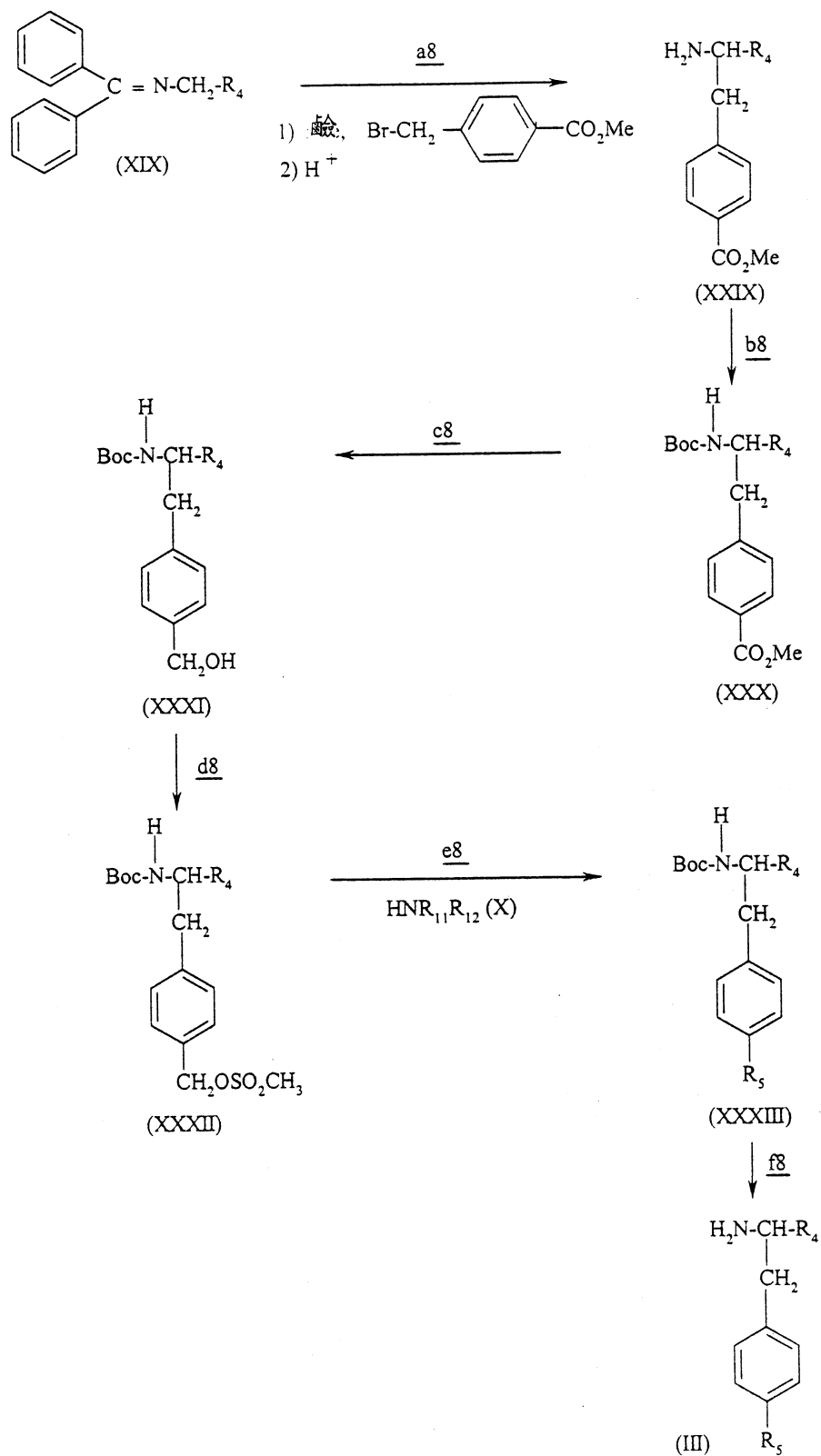
裝

訂

線

五、發明說明 (30)

反應圖 8



五、發明說明 (31)

反應圖 8 之步驟 a8 中，由式 (XIX) 化合物與 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯，於鹼如：第三丁醇鉀或二異丙基胺化鋰之存在下，於溶劑中(如：四氫呋喃)，於 -78°C 至室溫之溫度間反應。於酸性介質中處理，脫除二苯亞甲基保護基。

步驟 b8 中，由式 (XXIX) 之胺與二碳酸二-第三丁酯反應，進行保護。

步驟 c8 中，還原所得之式 (XXX) 之酯，形成式 (XXXI) 之醇。此還原反應係於還原劑之存在下(如：氫化鋰鋁、氫硼化鈉或二異丁基氫化鋁)，於溶劑中(如：四氫呋喃或甲苯)，於 -78°C 至室溫之溫度間進行。

式 (XXXI) 於步驟 d8 中，與甲磺醯氯於鹼之存在下(如：三乙胺)，於溶劑中(如：二氯甲烷或四氫呋喃)，於 0°C 至溶劑之回流溫度之溫度間反應。

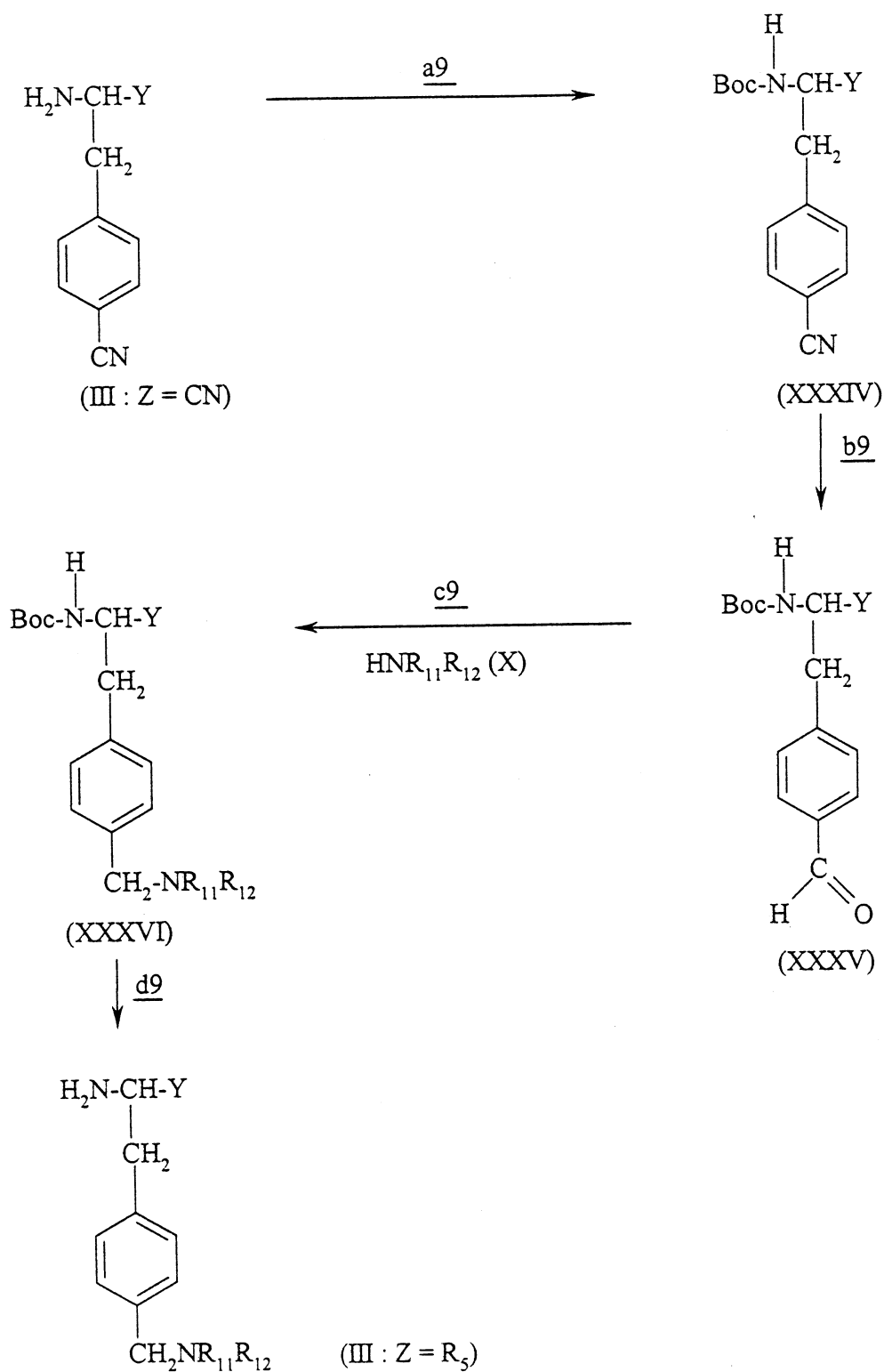
步驟 e8 中，由所得式 (XXXII) 化合物與式 (X) 化合物於鹼之存在下或不存在下(如：三乙胺)，於溶劑中(如：乙醇、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、甲苯或二氯甲烷)，於 0°C 至 100°C 之溫度間反應。

步驟 f8 中，於酸性介質中處理，脫除所得式 (XXXIII) 化合物之 N-保護基。

式 (III) 中，Y 代表 (C_1-C_4) 烷氧羰基，或 R_4 代表 $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、雜環基或未取代或經 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 以外之基團取代之苯基，且 Z 代表 $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 之化合物亦可依下列反應圖 9 製備：

五、發明說明 (32)

反應圖 9



五、發明說明 (33)

反應圖9之步驟a9中，依習知方法保護式(III)化合物之胺。

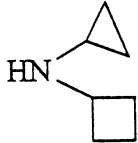
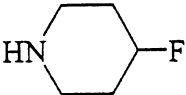
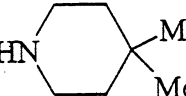
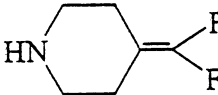
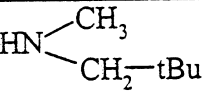
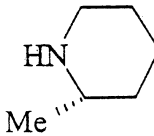
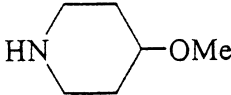
步驟b9中，依Synth. Commun., 1990, 20 (3), 459-467所述方法還原式(XXXIV)腈形成式(XXXV)醛。

隨後，於步驟c9中，由式(X)化合物與式(XXXV)醛於酸之存在或不存在下(如：乙酸)，於溶劑中(如：甲醇、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)反應，於原位形成亞胺中間物，其再使用例如：氰基氫硼化鈉、三乙醯氧基氫硼化鈉或氫硼化鈉進行化學還原法。

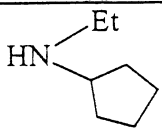
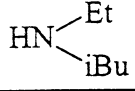
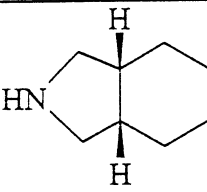
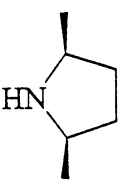
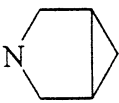
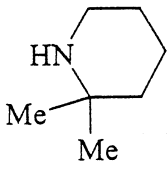
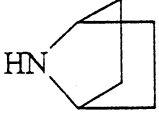
最後，步驟d9中，於酸性介質中處理，脫除式(XXXVI)化合物之N-保護基。

式(X)之胺係已知或可依如下述已知方法製備：

表 II

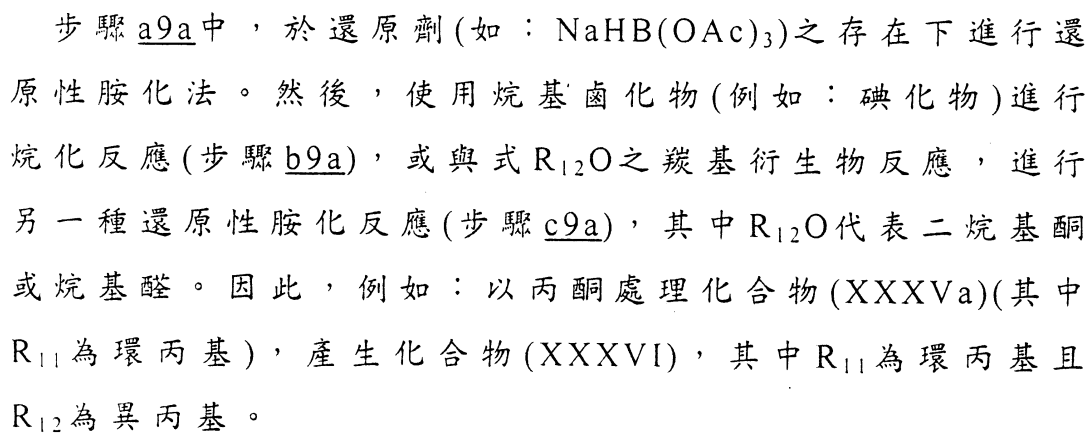
HNR ₁₁ R ₁₂	參考文獻
	J. Pharm. Sci., 1963, <u>52</u> , 1191
	J. Org. Chem., 1979, <u>44</u> (5), 771-7
	Chem. Pharm. Bull., 1993, <u>41</u> (11), 1971-1986
	Chem. Pharm. Bull., 1993, <u>41</u> (11), 1971-1986
	WO 98/22443
	J. Org. Chem., 1970, <u>35</u> (11), 3663-3666
	Synth. Commun., 1999, <u>29</u> (10), 1747-1756
	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1984, 737-744

五、發明說明 (34)

HNR ₁₁ R ₁₂	參考文獻
	Patent US 2424063
	J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans 1), 1992, <u>28</u> (3.1), 374-380
	Tetrahedron, 1999, <u>55</u> (31), 9439-9454
	J. Amer. Chem. Soc., 1955, <u>77</u> , 4100-4102
	WO 95/22547
	WO 94/03437
	Chem. Ber., 1991, 791-801

式(XXXV)化合物亦可依據下列反應圖轉化成式(XXXVI)化合物：

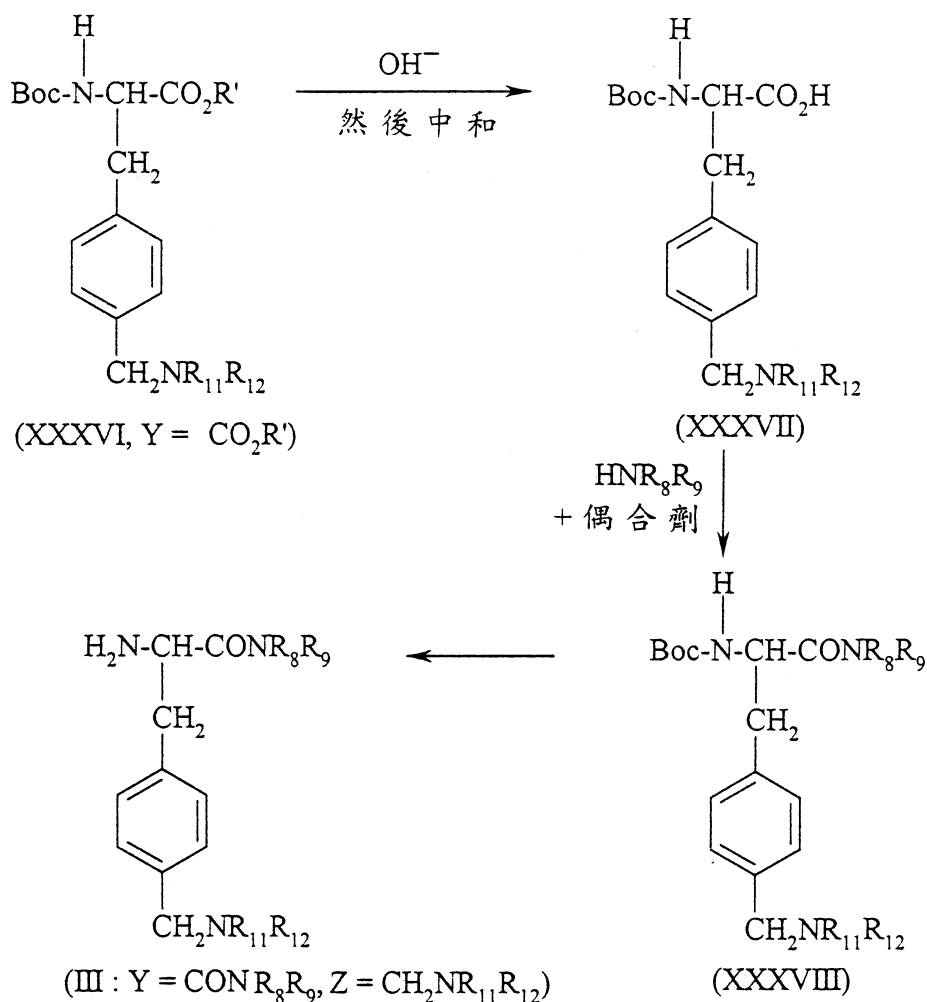
反應圖 9(a)



若 Y 代表烷氧羰基時，可依下列反應圖 10 製備式 (III) 中，Y 代表 CONR_8R_9 之化合物：

五、發明說明 (36)

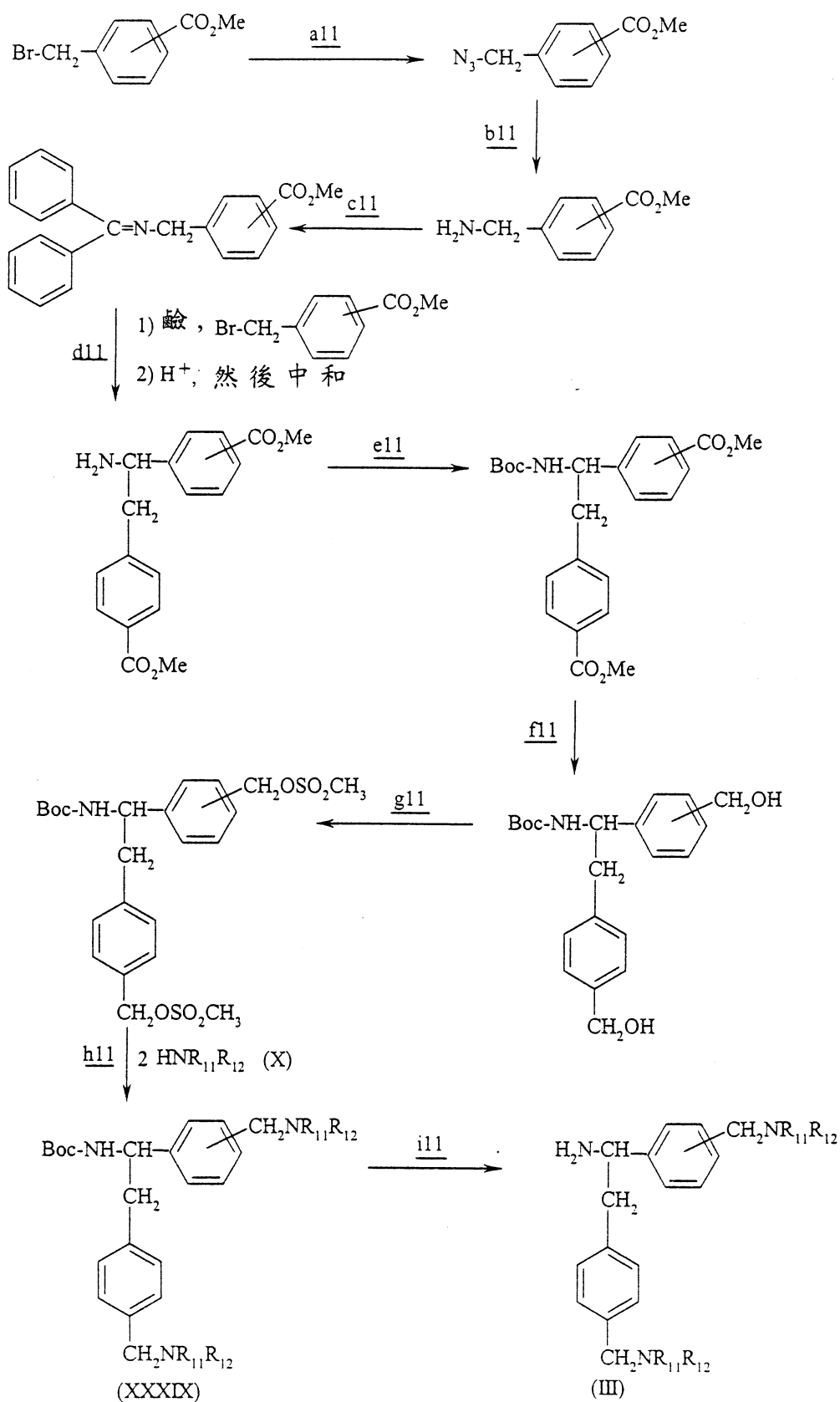
反應圖 10



式(III)中，Y代表經 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 取代之苯基且Z代表 $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 之化合物係依下列反應圖11製備：

五、發明說明 (37)

反應圖 11



五、發明說明 (38)

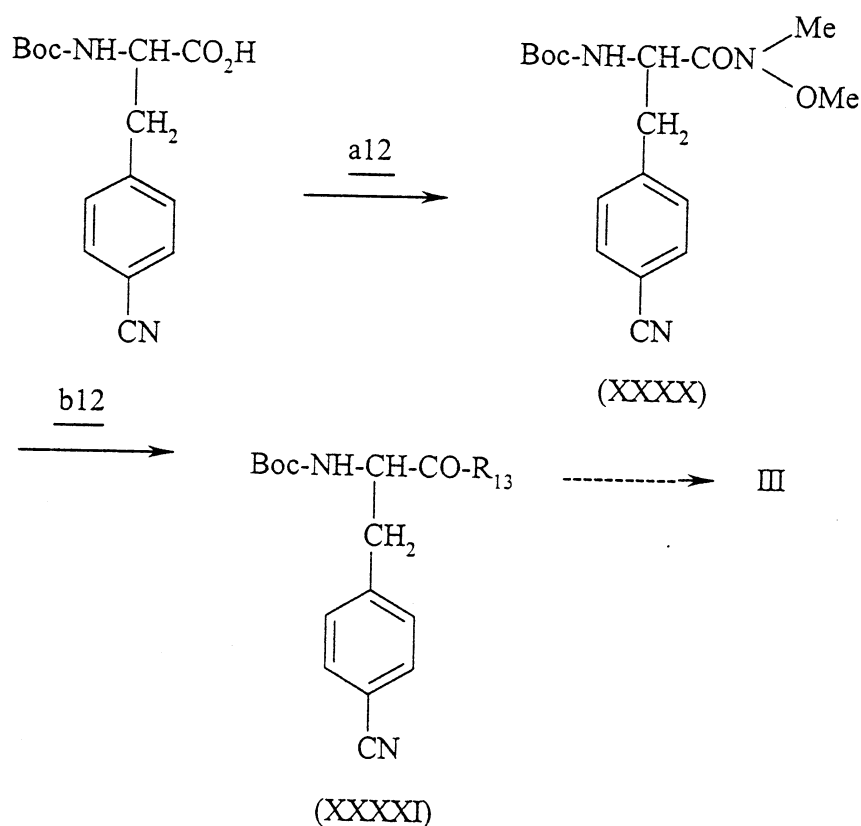
步驟 a11 與 b11 係依反應圖 5 所述方法進行。

步驟 c11 係依反應圖 4 之步驟 a4 所述方法進行。

步驟 d11 至 i11 係依反應圖 8 之步驟 a8 至 f8 所述方法進行。

式 (III) 中 R_4 代表 COR_{13} 之化合物可依下列反應圖製備。

反應圖 12



步驟 a12 中，由 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽於偶合劑之存在下反應，並於步驟 b12 中，添加由丁基鋰與化合物 $R_{13}\text{H}$ 反應後製得之 $R_{13}\text{H}$ 化合物之鋰化衍生物。然後依據反應圖 9 之步驟 b9、c9 與 d9 進行反應，由式 (XXXXI) 化合物得到式 (III) 化合物。

五、發明說明 (42)

- R_8 與 R_9 分別獨立代表氫；(C₁-C₄)烷基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基； ω -(C₁-C₄)二烷基胺基(C₂-C₄)烷基；
- 或 R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啉基、哌啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、2-甲基哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、4-三氟甲基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、3,4-二氫哌啶-1-基、吡啶-1-基與環己基-螺-4-哌啶-1-基；
- R_{10} 代表鹵原子；(C₁-C₄)烷基；羥基；(C₁-C₄)烷氧基；且當 R_5 代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 時， R_{10} 亦可代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ，該等基團即相同；
- R_{11} 與 R_{12} 分別獨立代表氫；(C₁-C₆)烷基；(C₂-C₄)烯基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基；與 ω -羥基(C₂-C₄)伸烷基； ω -甲氧基(C₂-C₄)伸烷基； ω -三氟甲基(C₂-C₄)伸烷基； ω -鹵(C₂-C₄)伸烷基；
- 或 R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之單環或雙環系雜環基：吡啶基、吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、2,3,4,5-四氫吡啶鎗、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、四氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、(C₄-C₆)環烷基-螺-哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基及7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基，其可未取代或經鹵原子或(C₁-C₄)烷基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或二氟亞甲基取代一次或多次；

五、發明說明 (43)

- R_{13} 代表苯基、噻唑-2-基或吡啶基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋物型或純對映異構物型；為新穎化合物且成為本發明一部份。

根據本發明化合物對舒緩激肽 B_1 受體之親合性係類似 K. H. Schneck et al., in Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 277-282 所述之技術，於 MRC5 細胞膜懸浮液上測定。本試驗中，[des-Arg⁹]舒緩激肽之親合性為 10^{-6} M 至 10^{-7} M 之間，[des-Arg¹⁰]胰激肽之親合性為 2×10^{-9} M；本發明化合物之親合性則達 10^{-9} M。

親合性以 IC_{50} 表示， IC_{50} 為抑制 [des-Arg¹⁰]胰激肽-氚化配位體與 MRC5 細胞受體之專一結合性達 50% 時之濃度。

根據本發明化合物對舒緩激肽 B_2 受體之親合性係類似 D. G. Sawutz et al., in Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315 所述之技術，於 MRC5 細胞膜懸浮液上測定。本試驗中，以 IC_{50} 表示之舒緩激肽親合性為 10^{-9} M；而本發明化合物對舒緩激肽 B_2 受體之親合性則為 10^{-6} M。

根據本發明化合物之拮抗劑效應係於活體外測定，其係依據 L. Levesque et al. Br. J. Pharmacol., 1993, 109, 1254-1262 所述技術，由兔子胸主動脈於經 CO_2/O_2 混合物飽和之克氏緩衝液 (Krebs buffer) 中預培養 20 小時後，投與 [des-Arg⁹]舒緩激肽，誘發組織收縮，然後測定根據本發明化合物之抑制效應。

依據 F. Oury Donat et al., J. Neurochem., 1994, 62, (4), 1399-1407 所述技術，添加 [³H]肌醇後 48 小時，亦於培養物

五、發明說明 (44)

中MRC5纖維母細胞釋出之 $[^3\text{H}]$ 肌醇磷酸酯上測定根據本發明化合物之拮抗劑效應。拮抗劑效應之表示法為MRC5纖維母細胞於 $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ $\text{IL}_1\beta$ 之存在下預培養4小時後，受 10^{-8} M 之 $[\text{des-Arg}^{10}]$ 胰激肽誘發釋出 $[^3\text{H}]$ 肌醇磷酸酯效應之抑制百分比表示。

根據本發明化合物之腸吸收作用係依據 T. Lindmark et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1995, 275 (2), 958-964所述技術，於活體外之CACO-2單層細胞模式中測定。

此外，於活體內動物模式中探討數種本發明化合物。

於大鼠之神經變性疼痛模式中，經口投與 30 mg/kg 劑量之根據本發明化合物後，檢測抗傷害感受性效應(依據Pain, 2000, 86, 265-271所述方法)。

現已發現，根據本發明化合物在 $1\text{-}30\text{ mg/kg}$ 口服劑量下，可抑制小白鼠被福馬林誘發之後期傷害感受性(Pain, 1987, 203-114)；此係對發炎疼痛之作用癥兆。

有一種以UV照射誘發大鼠熱痛覺過敏之模式(Brit. Med. J., 1993, 110, 1441-1444)證實根據本發明化合物在 $1\text{-}3\text{ mg/kg}$ 口服劑量下有抗熱痛覺過敏之效果。

根據本發明化合物適用於治療或預防多種病變，特定言之，發炎病症及持續性或慢性炎症(Drug News and Perspectives, 1994, 10 (7), 603-611)、神經性發炎、疼痛 (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198)、慢性疼痛、神經病變、敗血性休克、燒傷(Pain, 1993, 53, 191-197)、受傷、呼吸道疾病、氣喘、全身性發炎反應症候群、水腫(Brit. J.

五、發明說明 (45)

Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013)、腦水腫、血管生成 (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17)、I型感染性糖尿病 (Abst. 14th Intern. Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995)、糖尿病性血管病變、心室肥大、肺纖維變性與全身性漸進式硬化。

可述及例如：

- 發炎、骨痛、肌肉痛、關節痛、顏面疼痛、纖維肌痛、痛覺過敏、與癌症有關之疼痛、手術後疼痛、經痛、頭痛、牙痛、妊娠痛、偏頭痛；
- 氣喘、異位性或非異位性氣喘、過敏性或非過敏性氣喘等之呼吸道功能亢進、支氣管炎、肺塵埃沉著病、呼吸道慢性阻塞性疾病、胸膜炎、慢性阻塞性肺病、病毒性或過敏性鼻炎；
- 毛細靜脈阻塞、糖尿病、糖尿病性血管病變、與胰炎有關之糖尿病症狀(例如：高血糖、多尿、蛋白尿)；
- 敗血性休克；
- 阿滋海默氏症、顱創傷；
- 關節炎、類風濕關節炎、關節發炎疾病、動脈硬化、多發性硬化；
- 消化系統疾病、泌尿系統疾病、膀胱炎、胰炎、腎炎、小腸結腸炎、潰瘍性結腸炎、刺激性腸部症候群、克隆氏症(Crohn's disease)、肝病；
- 眼睛系統病變、葡萄膜炎、視網膜炎、青光眼；
- 皮膚病如：異位性皮膚病、濕疹、乾癬、皮膚炎、發

五、發明說明 (46)

癢；

- 落髮。

此外，本發明化合物具有適用於癌細胞之抗增生效應；其可作用在神經變性疾病、髓鞘質變性、因病毒引起之變性疾病上；及其保護心臟效應。

此外，本發明化合物適用為肌肉鬆弛劑，平滑肌、胃腸道與子宮痙攣之鬆弛劑。

更一般而言，根據本發明化合物適用於治療或預防任何有舒緩激肽扮演基本角色之病變，下文中以舒緩激肽相關病變表示。

本發明化合物為醫藥組合物之特別活性成份，其毒性可與其作為醫藥產品之用途相容。

上述式(I)化合物之每日劑量為每公斤待治療哺乳動物體重使用0.01至100 mg，較佳每日劑量為0.1至50 mg/kg。人類之較佳每日劑量範圍為0.5至4000 mg，以2.5至1000 mg更佳，依待治療之個體年齡或治療型態(預防性或治療性)而定。

式(I)化合物作為醫藥產品使用時，通常呈劑量單位投藥。該劑量單位調配成醫藥組合物較佳，其中由活性成份與醫藥賦形劑混合。

因此，根據本發明另一方面，係有關含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與/或溶合物或水合物作為活性成份之醫藥組合物。

本發明供經口、舌下、吸入、皮下、肌內、靜脈內、穿

五、發明說明 (47)

皮式、局部或經直腸投藥之醫藥組合物中，活性成份係與標準醫藥擔體形成混合物，呈單位劑型投與動物或人類。適當之單位劑型包括口服劑型如：片劑、明膠囊、散劑、粒劑與口服液或懸浮液、舌下與頰內投藥型式、氣霧劑、局部投藥型式、植入物、經皮下、肌內、靜脈內、鼻內或眼內投藥型式與直腸投藥型式。

當製備片劑之固體型式時，使活性成份微粉化或未微粉化，與醫藥用媒劑混合，該媒劑可由稀釋劑如，例如：乳糖、微晶纖維素、澱粉與調配輔劑組成，例如：結合劑(聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素，等等)，滑動劑(例如：矽石)與潤滑劑(例如：硬脂酸鎂、硬脂酸、三山萸酸甘油酯或硬脂基富馬酸鈉)。

調配物中可添加濕化劑或界面活性劑如：月桂基硫酸酯鈉。

片劑可依多種不同技術製造：直接壓縮法、乾式製粒法、濕式製粒法或熱熔式製粒法。

片劑可以無包衣或包糖衣(例如：包蔗糖衣)或包覆各種不同聚合物或其他合適材料。

片劑可利用聚合物母質或於膜包衣中使用特定聚合物而產生急速、延緩或持續釋放性質。

明膠囊製劑之製法為簡單混合活性成份與無水醫藥媒劑(簡單混合或乾式、濕式或熱熔式製粒法)或液體或半固體醫藥媒劑。

明膠囊可為軟式或硬式，及包膜衣或其他作法，以提供

五、發明說明 (48)

急速、延緩或持續釋放活性(例如利用腸溶性包衣)。

呈糖漿或醃劑型式之製劑可包含活性成份與甜味劑(以無熱量之甜味劑較佳)、作為防腐劑之對氧苯甲酸甲酯與對氧苯甲酸丙酯，及調味劑與合適染料。

水勻散性散劑或粒劑可包含活性成份與勻散劑、濕化劑或懸浮劑混合，例如：聚乙烯吡咯烷酮，並使用甜味劑或加強調味劑。

供直腸投藥用之塞劑係採用可於直腸溫度下融化之結合劑製備，例如：可可奶油或聚乙二醇。

可使用含醫藥上可接受之勻散劑與/或溶解劑(例如：丙二醇或丁二醇)之水性懸浮液、等張性食鹽溶液或無菌注射液供非經腸式、鼻內或眼內投藥用。

因此，製備供靜脈內注射用之水溶液時，可使用共溶劑如，例如：醇類如：乙醇或二醇類如：聚乙二醇或丙二醇，及親水性界面活性(如：Tween® 80)。製備肌內注射用之油性溶液時，活性成份可溶於三酸甘油酯或甘油酯中。

乳霜、油膏、凝膠或滴劑可用於局部投藥用。

呈多層或儲積型之貼布中之活性成份可含在醇類溶液中，供穿皮式投藥用。

供吸入投藥用之氣霧劑包含例如：三油酸山梨糖醇酐酯或油酸，及三氯氟甲烷、二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或任何其他生物上可相容之推進氣體；亦可使用只包含活性成份或與賦形劑組合形成散劑型之系統。

活性成份亦可與環糊精形成複合物，例如： α ， β 或 γ -環

五、發明說明 (49)

糊精、2-羥丙基- β -環糊精或甲基- β -環糊精。

活性成份亦可調配成微膠囊或微小球，其可視需要使用一種或多種擔體或添加物。

適用於慢性治療之持續釋放劑型中，可使用植入物。其可製成油性懸浮液或由微小球於等張性介質中製成懸浮液型式。

各劑量單位中，式(I)活性成份之含量依所需之每日劑量而定。通常，各劑量單位宜依據劑量及所計畫之投藥型態調整，例如：片劑、明膠囊，等等，小藥囊、安瓿、糖漿，等等，或滴劑，以使此等劑量單位包含0.5至1000 mg活性成份，以2.5至250 mg較佳，需一天投藥1至4次。

本發明組合物除了上述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與/或溶合物或水合物外，尚可包含其他適用於治療上述投訴病症或疾病之活性成份。例如：根據本發明醫藥組合物可包含舒緩激肽B₂受體拮抗劑與根據本發明化合物組合。

根據本發明另一方面，係有關以式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與/或溶合物或水合物於製備醫藥產品，供治療任何涉及舒緩激肽B₁受體之病變上之用途。

根據本發明另一方面，係有關以式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與/或溶合物或水合物於製備醫藥產品，供治療或預防發炎病症及持續性或慢性炎症上之用途。

製法與實例中，採用下列縮寫：

醚：乙醚

五、發明說明 (51)

於 1 L 水中

鹽酸之醚溶液：HCl 氣體於乙醚中之飽和溶液

m.p.：熔點

RT：室溫

除非另有說明，否則質子核磁共振(NMR)光譜係 200 MHz 下，於可視需要含 TFA 之 DMSO-d₆ 中進行，參考物則置於 DMSO 中，其距四甲基矽烷 2.50 ppm。化學遷移 δ 以 ppm 表示。

s：單峰；bs：寬單峰；ds：雙重單峰；d：雙峰；bd：寬雙峰；dd：雙重雙峰；t：參峰；q：四峰；qt：五峰；mt：多峰；unres.：未解離之波峰；sept.：七峰。

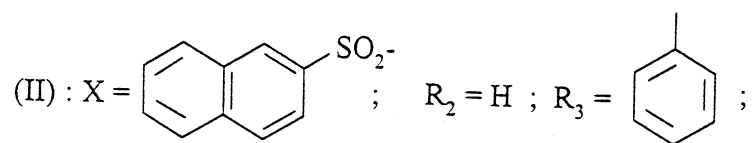
若本發明說明中只出現 NMR 數據時，此表示在上述條件下所記錄之 NMR 光譜係與所期望之結構式一致。

質譜出示 MH⁺ 數值。

製法

製法 1.1

3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基丙酸



取 4.13 g 3-胺基-3-苯基丙酸溶於 100 ml 二噁烷與 25 ml 1 N NaOH 之混合物中，分批添加 5.6 g 2-萘磺醯氯，同時添加 1 N NaOH，以保持 pH 在 10.5-10.8，混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加 400 ml 水稀釋反應混合物，添加 2N HCl 酸化

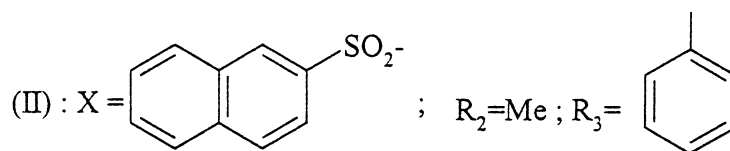
五、發明說明 (52)

至 pH 2，以 EtOAc 萃取，有機相以 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 緩衝液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。於庚烷中研磨及真空乾燥後，得到 7.33 g 所需產物；m.p.=126-129°C。

NMR: δ (ppm): 2.55-2.70: mt: 2H; 4.70: t: 1H; 6.85-8.15: unres.: 12H。

製法 1.2

3-[甲基(萘-2-磺基)胺基]-3-苯基丙酸



A) 3-(第三丁氧羰胺基)-3-苯基丙酸

添加 8.3 ml 三乙胺至含 8.3 g 3-胺基-3-苯基丙酸之 35 ml 水與 5 ml 二噁烷之混合物中，然後在 30 分鐘內，添加含 12.8 g 二碳酸二-第三丁酯之 25 ml 二噁烷溶液，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物加水稀釋，以醚洗滌水相，添加 2N HCl 酸化至 pH 2.5，以 EtOAc 萃取，以水、飽和 NaCl 溶液洗滌有機相，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑，得到 12.4 g 所需產物。

B) 3-(N-第三丁氧羰基甲基胺基)-3-苯基丙酸

分批添加 0.27g 80% 氫化鈉之油溶液至含 0.795 g 前一步驟所得化合物與 0.62 ml 甲基碘之 10 ml THF 混合物中，混合物室溫下攪拌一夜。以 EtOAc 稀釋反應混合物，加水，添加 1N HCl 酸化至 pH 2。待沉降後分層，以水及飽和 NaCl 溶液洗滌有機層，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑，得到

五、發明說明 (53)

0.82 g所需產物。

C) 3-(甲胺基)-3-苯基丙醯基三氟乙酸酯

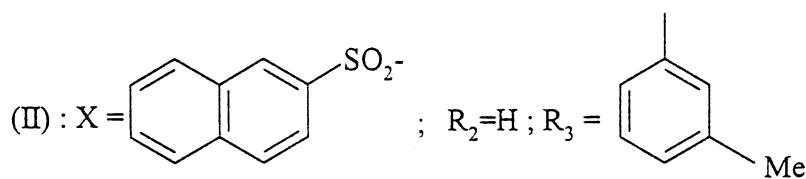
取含0.81 g前一步驟所得化合物與12ml TFA之10 ml DCM混合物於室溫下攪拌55分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質溶於DCM中，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於醚中，添加庚烷至沉澱點，傾析溶劑，所得膠狀物乾燥。得到0.86 g所需產物，呈泡沫狀物。

D) 3-[甲基(萘-2-磺醯基)胺基]-3-苯基丙酸

添加5 ml 1N NaOH至含0.85 g前一步驟所得化合物之5 ml 二噁烷溶液中後，分批添加0.698g 2-萘磺醯氯，同時添加1 N NaOH，以保持pH在10-11，混合物於室溫下攪拌2小時。加水稀釋反應混合物，以醚洗滌水相，添加1N HCl酸化至pH 2，以EtOAc萃取，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.65 g所需產物，呈蠟狀物型式。

製法1.3

3-(3-甲苯基)-3-(萘-2-磺醯胺基)丙酸



A) 3-胺基-3-(3-甲苯基)丙酸

添加11.8 ml 3-甲基苯甲醛至含10.4 g丙二酸與15.4 g乙酸銨之150 ml 2-甲氧基乙醇混合物中，混合物於80°C下加熱一夜。冷卻至室溫後，抽吸過濾所形成之沉澱，以醚洗滌

五、發明說明 (54)

，乾燥，得到6.8 g所需產物。

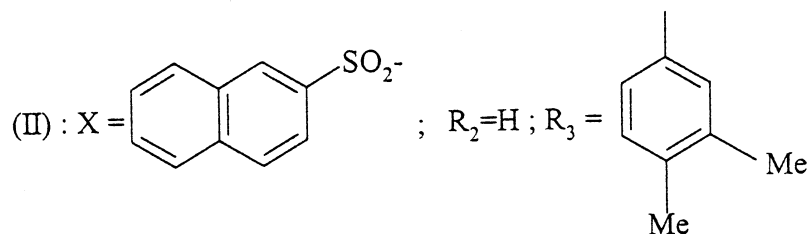
NMR: δ (ppm): 2.25: s: 3H; 2.80至3.05: mt: 2H; 4.55: t: 1H; 7.10至7.30: unres.: 4H。

B) 3-(3-甲苯基)-3-(萘-2-磺醯基氨基)丙酸

添加10 ml 1N NaOH至含1.79 g前一步驟所得化合物之25 ml二噁烷懸浮液中，然後分批添加2.26 g 2-萘磺醯氯，同時添加1N NaOH，以保持pH在10.5-12，混合物於室溫下攪拌2小時。加水稀釋反應混合物，以EtOAc洗滌水相，添加6N HCl酸化至pH 1，以EtOAc萃取，有機相以飽和NaCl溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。於庚烷中再結晶後，得到3.37 g所需產物。

製法1.4

3-(3,4-二甲苯基)-3-(萘-2-磺醯基氨基)丙酸



A) 3-氨基-3-(3,4-二甲苯基)丙酸鹽酸鹽

取含5 g 3,4-二甲基苯甲醛、3.88 g丙二酸與5.74 g乙酸銨之50 ml EtOH混合物回流5小時。冷卻至室溫後，抽吸過濾所形成之沉澱，以EtOH洗滌。沉澱溶於DCM/1N HCl混合物中，過濾不溶物，傾析濾液，取酸性水相真空濃縮至為起始物沉澱，冷卻至0°C，抽吸過濾所形成之沉澱，沉澱溶於DCM/MeOH混合物(6:4; v/v)中，經 Na_2SO_4 脫水，真

五、發明說明 (55)

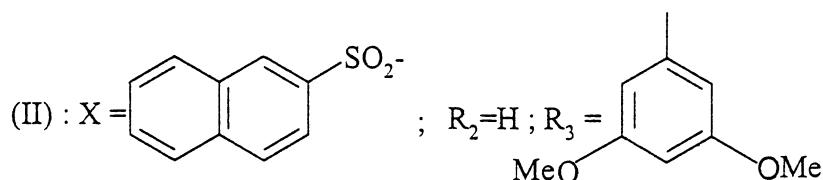
空蒸發排除溶劑。殘質溶於醚中，研磨後，抽吸過濾所形成之沉澱。得到3.01 g所需產物；m.p.=192°C (分解)。

B) 3-(3,4-二甲苯基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙酸

滴加含1.98 g 2-萘磺醯氯之15 ml二噁烷溶液至含2 g前一步驟所得化合物與17.4 ml 1N NaOH之20 ml二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌一夜。在反應混合物中添加1N HCl，中和至pH 7，真空濃縮。殘質溶於EtOAc/飽和NaHCO₃混合物中，抽吸過濾所形成之沉澱，溶於DCM/1N HCl混合物中，待沉降後分層，有機層經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑，得到1.66 g所需產物；m.p. = 122°C (分解)。

製法1.5

3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙酸



A) 3-胺基-3-(3,5-二甲氧苯基)丙酸

取含5 g 3,5-二甲氧基苯甲醛、3.13 g丙二酸與4.64 g乙酸銨之50 ml EtOH混合物回流5小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，過濾不溶物，以DCM洗滌濾液，取水相真空濃縮。殘質溶於水中，再次真空濃縮。殘質溶於EtOH中，真空蒸發排除溶劑。得到2.96 g所需產物。

B) 3-(3,5-二甲氧苯基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙酸

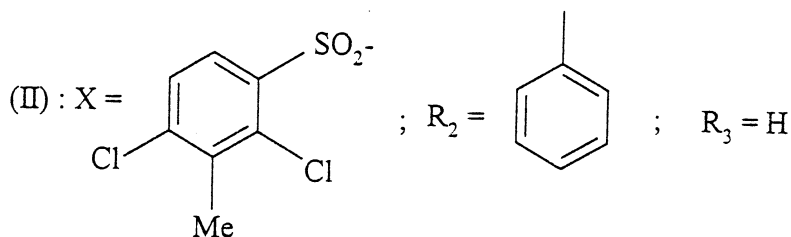
分批添加1.01 g 2-萘磺醯氯至含1g前一步驟所得化合物

五、發明說明 (59)

NaCl水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.5 g所需產物。

製法 1.10

3-[(2,4-二氯-3-甲 苯磺醯基)苯基胺基]丙酸



A) 2,4-二氯-3-甲 苯磺醯基

依據 J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512 所述方法製備本化合物。

B) 3-(苯胺基)丙酸甲酯

取含 20 ml 苯胺、22 ml 丙烯酸甲酯與 2 ml 乙酸之混合物回流 8 小時。反應混合物真空濃縮後，殘留之油狀物減壓蒸餾排除 (b.p.=132°C, 333.3 Pa, 然後 b.p.=110°C, 6.66 Pa)。所得產物溶於己烷中，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 25 g 所需產物。

C) 3-[(2,4-二氯-3-甲 苯磺醯基)苯基胺基]丙酸甲酯

取含 1.5 g 步驟 A 產物、1.03 g 步驟 B 產物與 0.08 g DMAP 之 20 ml 吡啶混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，以 pH=2 緩衝液、飽和 NaCl 溶液洗滌有機相，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 2.32 g 所需產物。

D) 3-[(2,4-二氯-3-甲 苯磺醯基)苯基胺基]丙酸

五、發明說明 (60)

添加 8.7ml 1N KOH 至含 2.32 g 前一步驟所得化合物之 10 ml EtOH 與 10 ml 二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮，殘質溶於飽和 NaHCO_3 溶液中，以醚洗滌水相，添加 1 N HCl 酸化至 pH 1，以 DCM 萃取，有機相以水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.912 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 2.35: t: 2H; 2.5: s: 3H; 4.0: t: 2H; 7.15 至 7.4: unres.: 5H; 7.45 至 7.65: q: 2H; 12.2 至 12.5: bs: 1H。

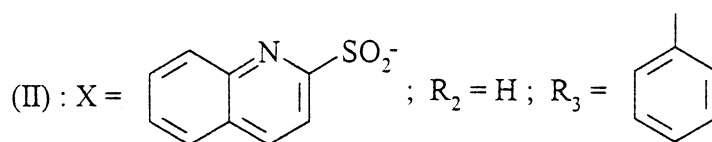
製法 1.11

3-(茶-2-磺醯基)-3-苯基丙酸 2,5-二氧吡咯啶-1-基酯

添加 1.13 g 1,3-二環己基碳化二亞胺至含 1.78 g 製法 1.1 所得化合物與 0.578 g N-羥基琥珀醯亞胺之 15 ml DMF 混合物中，混合物於室溫下攪拌一夜。抽吸過濾所形成之 1,3-二環己基脲後，加水稀釋濾液，以 EtOAc 萃取，有機相以飽和 NaHCO_3 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 1.81 g 所需產物。

製法 1.12

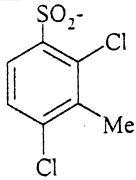
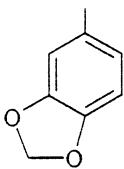
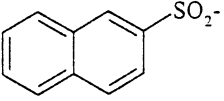
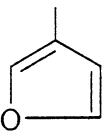
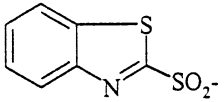
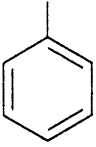
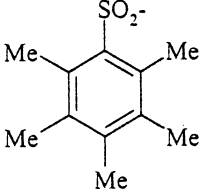
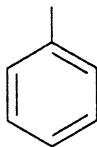
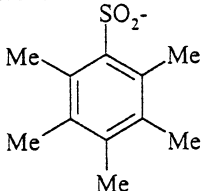
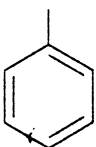
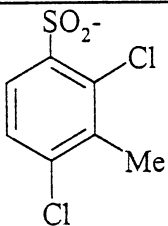
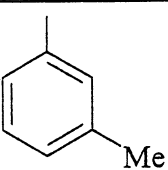
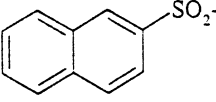
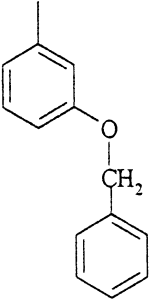
3-苯基-3-(喹啉-2-磺醯胺基)丙酸



依據國際專利案 WO 97/25315 之製法 3.13 中所述方法製備本化合物。

製法 1.13

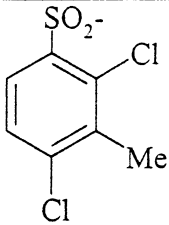
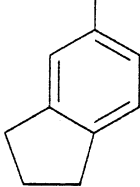
五、發明說明 (63)

製法	X	R ₂	R ₃	m.p. °C
1.17			H	174°C
1.18		H		139-142°C
1.19		H		148°C
1.20			H	120°C
1.21		H		185°C
1.22			H	159°C
1.23		H		68°C

五、發明說明 (64)

製法	X	R ₂	R ₃	m.p. °C
1.24			H	oil
1.25TFA			H	137°C
1.26TFA			H	184°C
1.27TFA			H	163°C
1.28			H	180°C
1.29TFA			H	154°C
1.30			H	160°C

五、發明說明 (65)

製法	X	R ₂	R ₃	m.p. °C
1.31			H	193°C

製法 1.14: NMR: 2.2 ppm: mt: 2H; 2.8 ppm: s: 6H; 4.5 ppm: t: 1H; 6.9 ppm: mt: 6H; 7.2 ppm: d: 1H; 7.4 ppm: t: 1H; 7.55 ppm: t: 1H; 7.9 ppm: d: 1H; 8.3 ppm: t: 1H。

製法 1.15: NMR; 2.55 ppm: mt: 2H; 4.65 ppm: mt: 1H; 6.4-8.0 ppm: mt: 15H; 8.1 ppm: s: 1H; 8.4 ppm: d: 1H。

製法 1.16: NMR; 2.5-2.7 ppm: mt: 2H; 4.7 ppm: q: 1H; 7.0-8.1 ppm: mt: 11H; 8.5 ppm: d: 1H。

製法 1.17: NMR (DMSO + TFA): 2.4 ppm: t: 2H; 2.55 ppm: s: 3H;

4.0 ppm: t: 2H; 6.05 ppm: s: 2H; 6.6 ppm: dd: 1H; 6.8 ppm: mt: 2H; 7.55 ppm: d: 1H; 7.65 ppm: d: 1H。

製法 1.18: NMR (DMSO + TFA): 2.40-2.65 ppm: mt: 2H; 4.60-4.75 ppm: t: 1H; 6.20 ppm: s: 1H; 7.10-8.40 ppm: unres.: 9H。

製法 1.25: NMR (250 MHz): 2.35-2.45 ppm: t: 2H; 3.80-3.90 ppm: t: 2H; 7.30-8.60 ppm: mt: 11H。

製法 1.26: NMR (250 MHz): 2.35-2.45 ppm: t: 2H; 2.50 ppm: s: 3H; 3.95-4.05 ppm: t: 2H; 7.35-8.50 ppm: mt: 6H。

製法 1.27: NMR (250 MHz): 2.40 ppm: s: 3H; 2.50-2.60 ppm:

五、發明說明 (66)

t: 2H; 4.15-4.25 ppm: t: 2H; 7.55-8.65 ppm: mt: 6H。

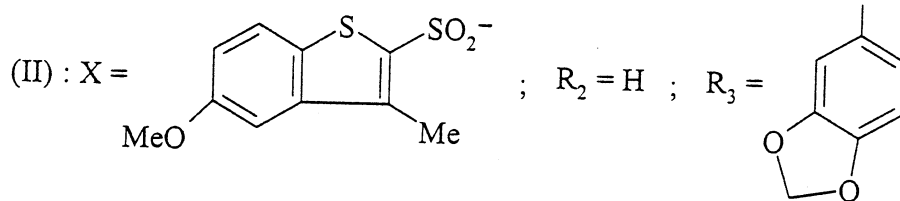
製法 1.28: NMR: 2.55-2.75 ppm: t: 2H; 4.15-4.45 ppm: t: 2H; 7.55-8.75 ppm: mt: 11H。

製法 1.29: NMR (DMSO + TFA): 2.4 ppm: t: 2H; 2.5 ppm: mt: 5H; 4.0 ppm: t: 2H; 7.25 ppm: dd: 1H; 7.7 ppm: mt: 4H。

製法 1.30: NMR: 2.4 ppm: t: 2H; 2.5 ppm: mt: 5H; 4.0 ppm: unres.: 2H; 7.3-7.6 ppm: mt: 6H。

製法 1.31: NMR (DMSO + TFA): 1.9 ppm: quint: 2H; 2.25 ppm: t: 2H; 2.4 ppm: mt: 4H; 2.85 ppm: t: 4H; 3.85 ppm: t: 2H; 6.8: dd: 1H; 7.0 ppm: unres.: 2H; 7.5 ppm: q: 2H。

製法 1.32



A) 乙硫代酸 S-(4-甲氧基)苯酯

取 15 g 4-甲氧基苯硫醇溶於 20 ml 含 4.3 g NaOH 之水中，混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。滴加 8.5 ml 1-氯丙酮，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以醚萃取(兩次)，脫水，及蒸發，產生 20 g 所需化合物。

B) 5-甲氧基-3-甲基苯並噻吩

取 10 g 前一步驟所得化合物與 20 ml 聚磷酸共同於 400 ml 氯苯中混合，混合物於室溫下攪拌 1 小時後，於 120°C 下加

五、發明說明 (68)

A) 6-甲氧基-3-甲基-1-苯並噻吩-2-磺醯氯

依據上述製法製備此化合物。

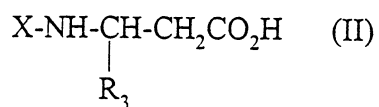
NMR: 2.50 ppm: s: 3H; 3.85 ppm: s: 3H; 7.0-7.70 ppm: mt: 3H。

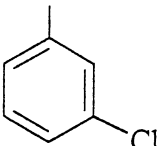
B)

然後依一般方法製備所需化合物。

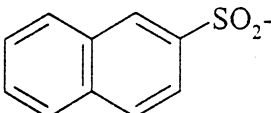
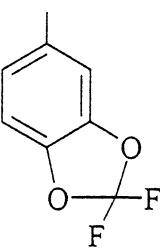
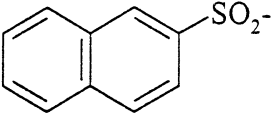
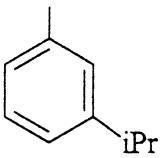
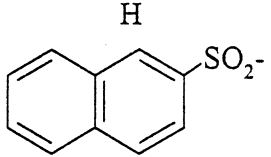
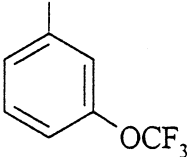
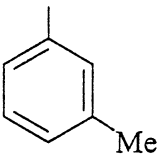
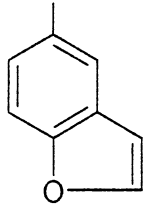
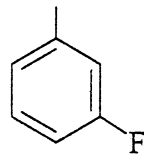
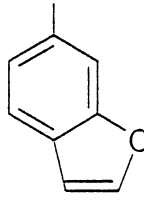
依據文獻上已知或上述方法製備之其他式(II)化合物係製成消旋物型或純異構物型。

表 IV

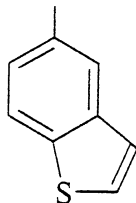
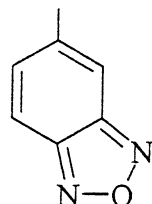
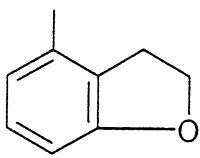
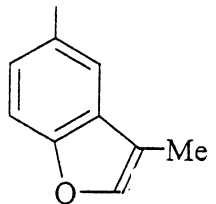


製法 (異構物)	X	R ₃	m.p. °C 或 NMR
1.34	Boc		114°C

五、發明說明 (69)

製法 (異構物)	X	R ₃	m.p. °C 或 NMR
1.35			159°C
1.36			NMR
1.37			248°C 145°C
1.38 (R)	Boc		120°C
1.39	H Boc		NMR 167°C
1.40 (R)	H		NMR
1.41	H Boc		242°C 190°C

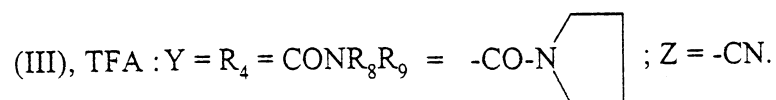
五、發明說明 (70)

製法 (異構物)	X	R ₃	m.p. °C 或 NMR
1.42	H Boc		260°C 198°C
1.43	H Boc		228°C NMR
1.44	H Boc		204°C 125°C
1.45 (a)	H Boc		NMR NMR

(a) 此化合物係依歐洲專利申請案540 041所述，由1-苯並呋喃腈製備。

製法 2.1

2-胺基-3-(4-氰基苯基)-1-(吡咯啶-1-基)丙-1-酮三氟乙酸鹽



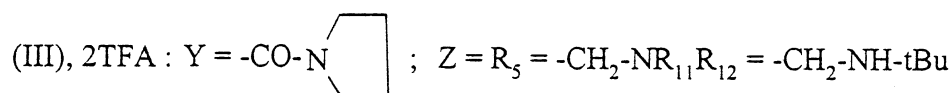
添加 7.5 g BOP 至含 4.06 g 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氰基苯基)丙酸與 1.15 ml 吡咯啶之 20 ml DMF 混合物中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。同時添加 N-乙基嗎啉保持 pH 在 7。反應

五、發明說明 (71)

混合物真空濃縮，殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH混合物(95/5；v/v)溶離。所得產物溶於20 ml TFA 之20 ml DCM溶液中，反應混合物於室溫下攪拌30分鐘，真空濃縮。殘質溶於醚中，抽吸過濾所形成之沉澱。乾燥後，產生3.95 g 所需產物。

製法 2.2

2-胺基-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮雙(三氟乙酸鹽)



A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-(4-溴甲基苯基)丙酸乙酯

依據 Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3 (5), 637-650 所述方法製備此化合物。

B) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

添加 0.76 g K_2CO_3 至含 0.58 ml 第三丁基胺之 8 ml DMF 溶液中，混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。添加含 2.15 g 前一步驟所得化合物之 3 ml DMF 溶液，混合物於室溫下攪拌 3 小時 30 分鐘。反應混合物經 EtOAc 萃取，有機相以水及飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。產生 2.67 g 所需產物之油狀物。

C) 2-胺基-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

取含 2.66 g 前一步驟所得化合物與 30 ml 1N HCl 水溶液之 30 ml 醚溶液於室溫下攪拌一夜。經沉降分層後，添加

五、發明說明 (72)

EtOAc至酸性水相中，添加10N NaOH鹼化混合物至pH 11。經沉降分層後，以水與飽和NaCl溶液洗滌有機相，經Na₂SO₄脫水後，真空蒸發排除溶劑。產生0.88 g所需產物之油狀物。

D) 2-(第三丁氧羰基胺基)-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

分批添加0.7 g二碳酸二-第三丁酯至含0.88 g前一步驟所得化合物之12 ml二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌1小時30分鐘。以EtOAc萃取反應混合物，有機相以水及飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。產生1.34 g所需產物之油狀物。

E) 2-(第三丁氧羰基胺基)-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]丙酸

取含1.33 g前一步驟所得化合物與0.75 ml 8.3N KOH之8 ml MeOH溶液之混合物於室溫下攪拌2小時。添加氯仿/水混合物至反應混合物中，添加10N HCl酸化所得混合物至pH 4。經沉降分層後，以水與飽和NaCl溶液洗滌有機相，經Na₂SO₄脫水後，真空蒸發排除溶劑。產生第一份0.54 g所需產物。取水相與洗液真空濃縮，殘質溶於2-丙醇中，過濾不溶物，濾液真空濃縮，產生第二份0.51 g所需產物。

F) 2-(第三丁氧羰基胺基)-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

添加0.6 ml DIPEA至含1.03 g前一步驟所得化合物之15 ml DMF混合物中，然後添加0.28 ml吡咯啉與1.46 g BOP，混

五、發明說明 (73)

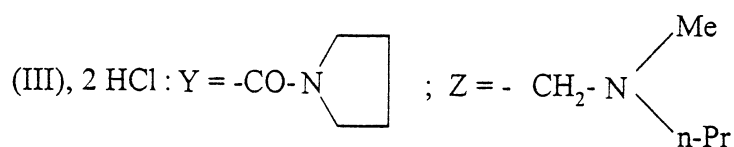
合物於室溫下攪拌4小時，同時添加DIPEA保持pH在6。以EtOAc萃取反應混合物，有機相以水、0.2N NaOH、水、及飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。產生1.3 g所需產物之油狀物。

G) 2-胺基-3-[4-(第三丁基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮雙(三氟乙酸鹽)

取含1.29 g前一步驟所得化合物與17 ml TFA之15ml DCM混合物於室溫下攪拌50分鐘。反應混合物真空濃縮後，殘質溶於DCM中，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於醚中，傾析溶劑。乾燥後，得到1.5 g所需產物之泡沫狀物，此產物未再純化即用於實例2中。

製法 2.3

2-胺基-3-[4-(N-丙基-N-甲基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮二鹽酸鹽



依據反應圖9製備此化合物。

A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氟苯基)-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

添加7.5 g BOP至含4.06 g 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氟基苯基)丙酸與1.15 ml吡咯啉之20 ml DMF混合物中，混合物於室溫下攪拌2小時，同時添加N-乙基嗎啉保持pH 7。反應混合物真空濃縮，殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH混合

五、發明說明 (74)

物 (95/5 ; v/v) 溶離。產生 3.8 g 所需產物。

B) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-甲醯苯基)-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

取 2 g 前一步驟所得化合物之 150 ml 吡啶 / AcOH / H₂O 混合物 (2/1/1 ; v/v/v) 冷卻至 0°C，於氫蒙氣下添加 10.57 g 次磷酸鈉水合物後，添加含 1.8g Raney® 阮來鎳之水，混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。反應混合物於 50°C 下加熱 3 小時。冷卻至室溫後，混合物經寅氏鹽 (Celite®) 過濾，依序以 EtOH 與 DCM 洗滌，濾液真空濃縮。以 EtOAc 萃取殘質，有機相以水、5% KHSO₄、飽和 NaCl 溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑，殘質經矽膠層析，以 EtOAc 溶離，得到 1.7 g 所需產物；m.p.=134°C。

C) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(N-丙基-N-甲基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

依序添加 0.42 ml AcOH 與 0.707 g 三乙醯氧基氫硼化鈉至含 0.77 g 前一步驟所得化合物與 0.34 ml N-甲基丙胺之 10 ml 1,2-二氯乙烷之混合物中，混合物於室溫下攪拌一夜。以 DCM 稀釋反應混合物，有機相以飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑，得到 0.9 g 所需產物。

D) 2-胺基-3-[4-(N-丙基-N-甲基胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮二鹽酸鹽

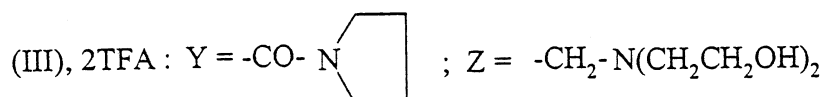
添加 5 ml 10N HCl 至含 0.88 g 前一步驟所得化合物之 10 ml

五、發明說明 (75)

MeOH與5 ml二噁烷之溶液中，混合物於室溫下攪拌4小時。添加EtOH，反應混合物真空濃縮。殘質溶於醚中，研磨後，抽析過濾所形成之沉澱。得到0.83 g所需產物；m.p.=140°C (分解)。

製法 2.4

2-胺基-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]-1-(吡咯啶-1-基)丙-1-酮雙(三氟乙酸鹽)



A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.2 步驟 B 之方法，由 0.925 g 二乙醇胺之 15 ml DMF 溶液、1.21 g K_2CO_3 與 3.6 g 製法 2.2 步驟 A 所得化合物之 20 ml DMF 溶液為起始物，製備此化合物。得到 4.23 g 所需產物之油狀物。

B) 2-胺基-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.2 步驟 C) 之方法，由 4.22 g 前一步驟所得化合物與 70 ml 1N HCl 之 70 ml 醚溶液為起始物，製備此化合物。得到 1.87 g 所需產物之蠟狀物。

C) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.2 步驟 D 之方法，由 1.87 g 前一步驟所得化合物之 20 ml 二噁烷溶液與 1.4 g 二碳酸二第三丁酯為起始物，製備此化合物。得到 2.15 g 所需產物。

五、發明說明 (76)

D) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]丙酸

取含 2.13 g 前一步驟所得化合物與 1.3 ml 8.3N KOH 之 15 ml MeOH 溶液混合物於室溫下攪拌 3 小時。然後再添加 0.3ml 8.3N KOH，混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加 EtOAc/H₂O 混合物至反應混合物中，在所得混合物中添加 1N HCl 酸化至 pH 3.7。待沉降分層後，以水與飽和 NaCl 溶液洗滌有機相，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑，產生第一份所需產物。取水相真空濃縮，殘質溶於 MeOH/2-丙醇混合物 (1/1；v/v) 中，過濾不溶物，濾液真空濃縮。得到第二份產物。共得到 1.66 g 所需產物之白色固體。

E) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

依據製法 2.2 步驟 F 之方法，由含 0.95 g 前一步驟所得化合物之 12 ml DMF、0.6 ml DIPEA、0.24 ml 吡咯啉與 1.44 g BOP 為起始物，製備此化合物。得到所需產物之蠟狀物，未再純化即用於下一個步驟。

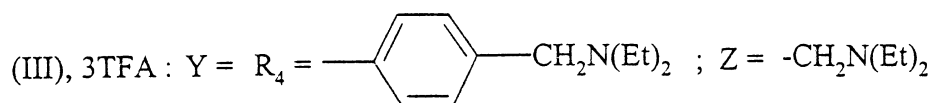
F) 2-胺基-3-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮雙(三氟乙酸鹽)

依據製法 2.2 步驟 G 之方法，由前一步驟所得化合物與 18 ml TFA 之 15 ml DCM 溶液為起始物，製備此化合物。得到所需產物，未再純化即用於實例 4。

製法 2.5

1,2-雙[4-(二乙胺基甲基)苯基]乙基胺叁(三氟乙酸鹽)

五、發明說明 (77)



A) 4-(疊氮甲基)苯甲酸甲酯

在5分鐘內添加8.13 g疊氮化鈉至含5.73 g 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯之30 ml DMSO 溶液中，混合物於室溫下攪拌3小時30分鐘。反應混合物以醚萃取，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到4.72 g所需產物之無色油狀物。

B) 4-(胺甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

取含4.71 g前一步驟所得化合物之30 ml THF溶液冷卻至4°C。在30分鐘內分批添加6.57 g三苯基膦，混合物攪拌6小時，同時使溫度回升室溫。然後添加0.68 ml水，混合物於室溫下攪拌16小時。以EtOAc萃取反應混合物，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑，殘質溶於醚中。過濾不溶物，濾液真空濃縮。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH/NH₄OH 混合物(90/10/0.2；v/v/v)溶離。所得產物溶於MeOH中，添加10N HCl酸化至pH 1，混合物真空濃縮，得到4.25 g所需產物。

C) 4-(二苯亞甲基胺基甲基)苯甲酸甲酯

取含3.03 g前一步驟所得化合物、2.07 ml三乙胺與2.51 ml二苯甲酮亞胺之50 ml DCM 混合物於室溫攪拌一夜。反應混合物以DCM萃取，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到5.33 g所需產物之油狀物。

五、發明說明 (78)

D) 4-[1-胺基-2-(4-甲氧羰基苯基)乙基]苯甲酸甲酯

取含 5.32 g 前一步驟所得化合物之 40 ml THF 溶液冷卻至 -50°C ，在 35 分鐘內，添加 10.3 ml 1.6 M 正丁基鋰之己烷溶液，混合物於 -50°C 至 -30°C 之間攪拌 30 分鐘。反應混合物再次冷卻至 -50°C ，在 30 分鐘內，添加含 3.78 g 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯之 25 ml THF 溶液，待溫度回升室溫後，攪拌混合物 4 小時。然後添加 50 ml 1N HCl，反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。使反應混合物沉降分層，取酸性層以醚洗滌，在酸性水相中添加 10N NaOH，鹼化至 pH 10，以 EtOAc 萃取，以水與飽和 NaCl 溶液洗滌酸性水相，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 3.88 g 所需產物之糊狀白色固體。

E) 4-[1-(第三丁氧羰胺基)-2-(4-甲氧羰基苯基)乙基]苯甲酸甲酯

在 10 分鐘內添加 2.94 g 二碳酸二-第三丁酯至含 3.88 g 前一步驟所得化合物之 30 ml 二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌 3 小時。以 EtOAc 萃取反應混合物，有機相以水、 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 緩衝液、水及飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。自醚中結晶後，得到 2.3 g 所需產物。

F) N-第三丁氧羰基-1,2-雙[4-(羥甲基)苯基]乙胺

在 40 分鐘內添加含 1.24 g 前一步驟所得化合物之 15 ml THF 溶液至含 0.456 g 氫化鋰鋁之 25 ml THF 懸浮液中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加 EtOAc/冰混合物，反應混合物以 EtOAc 萃取，有機相以水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經

五、發明說明 (79)

Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.95 g所需產物之白色固體。

G) 4-[2-(第三丁氧羰胺基)-2-(4-甲磺醯氧甲基苯基)乙基]苯基甲磺酸酯

取含前一步驟所得化合物之20 ml DCM與3 ml THF溶液冷卻至4°C，添加0.82 ml三乙胺後，在10分鐘內添加含0.45 ml甲磺醯氯之1 ml DCM溶液，混合物於室溫下攪拌3小時30分鐘。以DCM萃取反應混合物，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到1.21 g所需產物。

H) N-(第三丁氧羰基)-1,2-雙[4-(二乙胺甲基)苯基]乙胺

取含1.2 g前一步驟所得化合物與1.05 ml二乙胺之20 ml EtOH混合物於60°C下加熱4小時。冷卻至室溫後，以EtOAc萃取反應混合物，有機相以水、飽和NaHCO₃溶液、水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH/NH₄OH混合物(85/15/0.2；v/v/v)溶離。得到0.51 g所需產物。

I) 1,2-雙[4-(二乙胺甲基)苯基]乙胺參(三氟乙酸鹽)

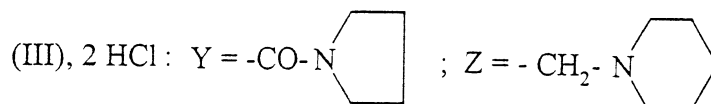
取含0.5 g前一步驟所得化合物與12 ml TFA之10ml DCM混合物於室溫下攪拌45分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質溶於DCM中，再次真空濃縮。得到0.82 g所需產物之油狀物。

製法 2.6

2-胺基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-1-(吡咯啶1-基)丙-1-酮

五、發明說明 (80)

二鹽酸鹽



A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-1-(吡咯啉1-基)丙-1-酮

依據製法 2.3 步驟 C) 所述方法，由 0.84 g 製法 2.3 步驟 B) 所得化合物、0.263 ml 哌啶、10 ml 1,2-二氯乙烷、0.452 ml AcOH 與 0.771 g 三乙醯氧基氫硼化鈉為起始物，製備此化合物。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。所得產物溶於醚中，過濾不溶物，濾液真空濃縮。得到 0.975 g 所需產物之油狀物。

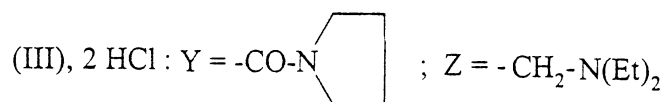
B) 2-胺基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-1-(吡咯啉1-基)丙-1-酮二鹽酸鹽

依據製法 2.3 步驟 D) 之方法，由 0.97 g 前一步驟所得化合物、10 ml MeOH、5 ml 二噁烷與 5 ml 10N HCl 起始物，製備此化合物。得到 0.91 g 所需產物；m.p.=170°C (分解)

NMR: 1.2-2.0 ppm: unres.: 10H; 2.4-3.4 ppm: unres.: 10H; 4.2 ppm: bs: 3H; 7.2 ppm: d: 2H; 7.6 ppm: d: 2H; 8.4 ppm: s: 3H; 11.2 ppm: s: 1H。

製法 2.7

2-胺基-3-[4-(二乙胺甲基)苯基]-1-(吡咯啉1-基)丙-1-酮二鹽酸鹽



五、發明說明 (81)

此化合物之製法步驟D, E與F係依反應圖10進行。

A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

取含1 g製法2.2步驟A)所得化合物、0.235 ml二乙胺與0.307 g K_2CO_3 之10 ml DMF之混合物於室溫下攪拌2小時。反應混合物以EtOAc萃取，有機相以水、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及飽和 $NaCl$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.927 g所需產物之油狀物。

B) 2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

取含0.927 g前一步驟所得化合物與20 ml 1N HCl之30 ml 醚混合物於室溫下攪拌2小時。待沉降後分層，取酸性層以醚洗滌，在水相中添加 $NaHCO_3$ 固體，鹼化至pH 11，以DCM萃取，以飽和 $NaCl$ 溶液洗滌有機相，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.395 g所需產物。

C) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

添加1.72 g二碳酸二-第三丁酯至含2 g前一步驟所得化合物之20 ml DCM溶液中後，添加1.1 ml三乙胺，混合物於室溫下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質經EtOAc萃取，有機相以水與飽和 $NaCl$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到2.6 g所需產物；m.p.=56°C。

D) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]丙酸

添加10.1 ml 1 N KOH至含2.55 g前一步驟所得化合物之60 ml EtOH與20 ml二噁烷溶液中，混合物於60°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，添加10 ml 1N HCl，反應混合物真空濃縮。殘質與EtOH/甲苯混合物共沸後，真空濃縮。殘

五、發明說明 (83)

與 0.208 ml N-甲基異丙胺之 10 ml DMF 混合物中後，添加 0.973 g BOP，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物倒至水中，以 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 NaHCO_3 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.65 g 所需產物。

B) 2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)

添加 5 ml TFA 至含 0.63 g 前一步驟所得化合物之 5 ml DCM 溶液中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於異醚中，研磨後，傾析排除溶劑。真空乾燥後，得到所需產物。

製法 2.9

2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N,N-二異丙基丙醯胺二鹽酸鹽

(III), 2HCl : $\text{Y} = -\text{CO}-\text{N}(\text{iPr})_2$; $\text{Z} = -\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$

A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氟苯基)-N,N-二異丙基丙醯胺

取含 1 g 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氟苯基)-丙酸與 0.540 g 二異丙胺之 10 ml DCM 混合物冷卻至 0°C ，添加 0.960 ml 三乙胺後，添加 1.76 g 溴三吡咯啉六氟磷酸鹽，混合物攪拌 2 小時，使之回升室溫。反應混合物真空濃縮。殘質以 EtOH 萃取，有機相以水、5% KHSO_4 溶液、水、飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以庚烷/EtOAc 混合物 (80/20; v/v) 分離。得到 0.4 g 所需產物； $\text{m.p.} = 172^\circ\text{C}$ 。

五、發明說明 (84)

B) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-甲醯苯基)-N,N-二異丙基丙醯胺

依據製法 2.3 步驟 B 所述方法，由 0.380 g 前一步驟所得化合物，25 ml 吡啶 / AcOH / H₂O 混合物 (2/1/1；v/v/v)、1.8 g 次磷酸鈉水合物與 0.31 g 阮來鎳為起始物製備此化合物。未進行層析即得到 0.35 g 所需產物；m.p.=152°C。

C) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N,N-二異丙基丙醯胺

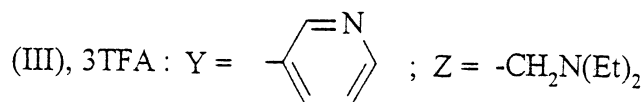
依據製法 2.3 步驟 C 所述方法，由 0.333 g 前一步驟所得化合物，0.135 ml 二乙胺、10 ml 1,2-二氯乙烷、0.08 ml AcOH 與 0.281 g 三乙醯氧基氫硼化鈉為起始物，製備此化合物。得到 0.4 g 所需產物。

D) 2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N,N-二異丙基丙醯胺二鹽酸鹽

添加 5 ml 濃 HCl 至含 0.4 g 前一步驟所得化合物至含 10 ml MeOH 與 5 ml 二噁烷混合物中，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 EtOH 中，真空蒸發。得到 0.37 g 所需產物。

製法 2.10

2-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-1-(吡啶-3-基)乙胺參(三氟乙酸鹽)



A) 二苯亞甲基吡啶-3-基甲胺

五、發明說明 (85)

添加 1.7 ml 3-(胺甲基)吡啶至含 2.8 ml 二苯甲酮亞胺之 50 ml DCM 溶液中，混合物於室溫下攪拌一夜。再添加 0.28 ml 二苯甲酮亞胺，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以醚萃取，有機相以水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 4.56 g 所需產物。

B) 4-[2-胺基-2-(吡啶-3-基)乙基]苯甲酸甲酯

取含 3 g 前一步驟所得化合物之 30 ml THF 溶液於氬蒙氣下冷卻至 -78°C ，添加 8.2 ml 1.5 M 二異丙基胺化鋰之環己烷溶液，混合物攪拌 30 分鐘，使溫度上升至 -20°C 。混合物再次冷卻至 -78°C ，滴加含 2.82 g 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯之 10 ml THF 溶液，混合物攪拌 2 小時，同時使溫度回升室溫。反應混合物冷卻至 0°C ，緩緩添加 25 ml 1N HCl 後，添加濃 HCl 溶液至 pH 2-3，混合物於室溫下攪拌一夜。添加醚/水混合物 (1/1; v/v) 至反應混合物中，待沉降分層後，以 1N HCl 溶液萃取有機相，添加濃 NaOH 至合併之水相中，鹼化至 pH 8，以 DCM 萃取，有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 2 g 所需產物。

C) 4-[2-(第三丁氧羰胺基)-2-(吡啶-3-基)乙基]苯甲酸甲酯

添加 1.83 g 二碳酸二-第三丁酯至含 1.95 g 前一步驟所得化合物之 20 ml DCM 溶液中後，添加 1.16 ml 三乙胺，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以庚烷/EtOAc 混合

五、發明說明 (86)

物(60/40; v/v)至(40/60; v/v)溶離。得到1.3 g所需產物。

D) N-第三丁氧羰基-2-(4-羥甲基苯基)-1-(吡啶-3-基)乙胺

取含1.13 g前一步驟所得化合物之30 ml THF溶液於氬蒙氣下冷卻至-78°C，滴加7.2 ml 1M二異丁基氫化鋁之甲苯溶液，混合物攪拌2小時，同時使溫度上升至0°C。反應混合物冷卻至-40°C，再滴加7.2 ml 1M二異丁基氫化鋁之甲苯溶液，混合物攪拌2小時，同時使溫度回升至0°C。添加40 ml飽和NH₄Cl溶液，以EtOAc萃取混合物，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以DCM/EtOAc混合物(40/60; v/v)溶離。自醚中結晶後，得到0.62 g所需產物；m.p.=130°C。

E) N-(第三丁氧羰基)-2-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-1-(吡啶-3-基)乙胺

取含0.61 g前一步驟所得化合物之20 ml DCM溶液冷卻至0°C，添加0.311 ml三乙胺後，添加0.16 ml甲磺醯氯，混合物於0°C下攪拌30分鐘。然後添加0.58 ml二乙胺，混合物於室溫下攪拌3小時。反應混合物倒至水中，以DCM萃取，有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.45 g所需產物。

F) 2-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-1-(吡啶-3-基)乙胺參(三氟乙酸鹽)

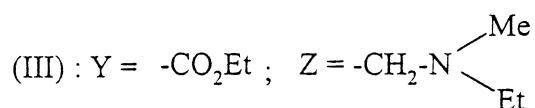
取含0.45 g前一步驟所得化合物與10 ml TFA之10 ml DCM之混合物於室溫下攪拌15分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質溶於醚中，傾析排除溶劑，得到所需粗產物，未再純化

五、發明說明 (87)

即使用。

製法 2.11

2-胺基-3-[4-(N-乙基-N-甲胺基甲基)苯基]丙酸乙酯



A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-(N-乙基-N-甲胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

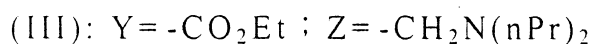
取含 1 g 製法 2.2 步驟 A 所得化合物與 0.29 ml N-甲基乙胺之 10 ml DMF 混合物冷卻至 0°C，添加 0.307 g K₂CO₃，混合物於 0°C 下攪拌 4 小時。反應混合物倒至飽和 NaCl 溶液中，以 EtOAc 萃取，有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到所需產物，未再純化即使用。

B) 2-胺基-3-[4-(N-乙基-N-甲胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

取含前一步驟所得化合物與 15 ml 1N HCl 之 15 ml 醚混合物於室溫下攪拌一夜。待沉降分層後，添加 Na₂CO₃ 鹼化水相至 pH 11，以 DCM 萃取，有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄，真空蒸發排除溶劑。得到 0.43 g 所需產物，未再純化即用於實例 13。

製法 2.12

2-胺基-3-[4-(二丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯



A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-(二丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.11 步驟 A 所述方法，由 1 g 製法 2.2 步驟 A 所得化合物、0.335 ml 二丙基胺與 0.307 g K₂CO₃ 之 10 ml DMF 溶

五、發明說明 (88)

液為起始物，製備此化合物。得到所需產物，未再純化即使用。

B) 2-胺基-3-[4-(二丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.11 步驟 B 所述方法，由前一步驟所得化合物與 15 ml 1N HCl 之 15 ml 醚溶液為起始物，製備此化合物。得到所需產物，未再純化即使用。

製法 2.13

2-胺基-3-[4-(二異丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

(III): Y = -CO₂Et; Z = -CH₂N(iPr)₂

A) 2-(二苯亞甲基胺基)-3-[4-(二異丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

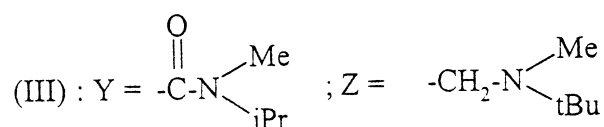
依據製法 2.11 步驟 A 所述方法，由 1g 製法 2.2 步驟 A 所得化合物、0.320 ml 二異丙基胺與 0.307g K₂CO₃ 之 10 ml 之 DMF 溶液為起始物，製備此化合物。得到所需產物，未再純化即使用。

B) 2-胺基-3-[4-(二異丙胺基甲基)苯基]丙酸乙酯

依據製法 2.11 步驟 B 所述方法，由含前一步驟所得化合物與 30 ml 1N HCl 之 30 ml 醚溶液為起始物，製備此化合物。得到 0.5 g 所需產物。

製法 2.14

2-胺基-3-[4-(第三丁基甲胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)，(R)異構物



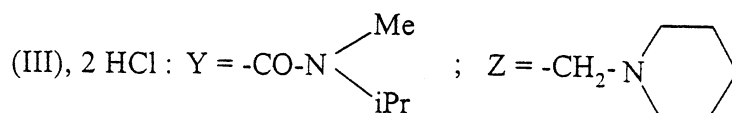
五、發明說明 (89)

依據製法 2.3 所述方法，使用 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(第三丁基甲胺基甲基)苯基]-丙酸，(R)異構物為起始物，製備此化合物。

NMR: 0.8-1.2 ppm: mt: 6H; 1.4 ppm: s: 9H; 2.5 ppm: d: 6H; 3.0 ppm: unres.: 2H; 3.9 ppm: mt: 1H; 4.5 ppm: mt: 2H; 7.3-7.5 ppm: mt: 4H。

製法 2.15

2-胺基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺二鹽酸鹽



A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-氰苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

依據國際專利申請案 WO 97/25315 之製法 1.6 所述方法，製備此化合物。

B) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-甲醯苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

取含 9 g 前一步驟所得化合物之 600 ml 吡啶/AcOH/H₂O 混合物 (2/1/1; v/v/v) 之溶液冷卻至 0℃，添加 47 g 次磷酸鈉水合物後，添加含 8 g 阮來鎳 (Raney® nickel) 之水，混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。反應混合物於 55℃ 下加熱 3 小時。冷卻至室溫後，混合物經寅氏鹽 (Celite®) 過濾，依序以 EtOH 與 DCM 洗滌，濾液真空濃縮。以 EtOAc 萃取殘質，有機相以水、5% KHSO₄ 溶液、飽和 NaCl 溶液、飽和 NaHCO₃

五、發明說明 (90)

溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。自異醚/戊烷混合物中結晶後，得到 7.6 g 所需產物；m.p.=122°C。

C) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

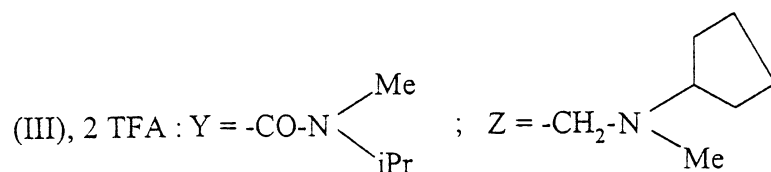
添加 0.18 ml AcOH 至含 0.55 g 前一步驟所得化合物與 0.172 ml 哌啶之 10 ml 1,2-二氯乙烷混合物中後，添加 0.5 g 三乙醯氧基氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以飽和 NaHCO₃ 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄，真空蒸發排除溶劑。得到 0.65 g 所需產物。

D) 2-胺基-3-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺二鹽酸鹽

添加 3.5 ml 10N HCl 至含 0.65 g 前一步驟所得化合物之 10 ml MeOH 與 5 ml 二噁烷混合物中，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 EtOH 中，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於醚中，抽吸過濾所形成之沉澱，研磨後，得到 0.64 g 所需產物；m.p.=165°C (分解)。

製法 2.16

2-胺基-3-[4-(N-環戊基-N-甲胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)



五、發明說明 (91)

A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(N-環戊基-N-甲胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

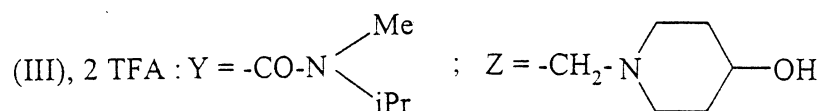
添加 0.164 ml AcOH 至含 0.5 g 製法 2.15 步驟 B 所得化合物與 0.214 g N-甲基環戊基胺之 10 ml 1,2-二氯乙烷混合物中後，添加 0.456 g 三乙醯氧基氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於 EtOAc 中，以 pH 4 緩衝液萃取，酸性水相以 EtOAc 洗滌，添加飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化，以 DCM 萃取，有機相經飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.31 g 所需產物。

B) 2-胺基-3-[4-(N-環戊基-N-甲胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)

取含 0.309 g 前一步驟所得化合物與 10 ml TFA 之 10 ml DCM 混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮。所得產物未再純化即用於實例 36。

製法 2.17

2-胺基-3-[4-(4-羥基哌啶-1-基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)



A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(4-羥基哌啶-1-基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

添加 0.164 ml AcOH 至含 0.5 g 製法 2.15 步驟 B 所得化合物

五、發明說明 (92)

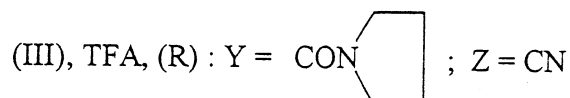
與 0.146 g 4-羥基哌啶之 10ml 1,2-二氯乙烷混合物中後，添加 0.456 g 三乙醯氧基氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌 24 小時。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.622 g 所需產物。

B) 2-胺基-3-[4-(4-羥基哌啶-1-基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)

取含 0.622 g 前一步驟所得化合物與 10 ml TFA 之 10 ml DCM 混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物真空濃縮。得到所需產物，未再純化即使用。

製法 2.18

(R) 1-[2-胺基-3-(4-氟苯基)丙醯基]吡咯啶三氟乙酸鹽



A) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯

取 26 g Boc_2O 溶於 100 ml DCM 中，緩緩加至含 25.5 g 2-胺基-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯鹽酸鹽與 13.9 ml Et_3N 之 400 ml DCM 溶液中。於室溫下攪拌 6 小時後，反應介質物以 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 溶液、飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。經 Na_2SO_4 脫水，蒸發 DCM，殘質與庚烷研磨，產生 29 g 白色粉末。

B) (R) 2-(N-Boc)-胺基-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯

取含 24 g 前一步驟所得化合物與 8.4 g NaHCO_3 之 900 ml EtOAc 與 500 ml H_2O 混合物經 2 ml 艾卡酶 (Alcalase®) 於室溫

五、發明說明 (93)

下處理24小時。待沉降後分成兩層，EtOAc相再經100 ml 10% NaHCO₃溶液洗滌，與第一份水相合併後，再以100 ml EtOAc洗滌水相一次，與第一份EtOAc相合併。所得EtOAc相經Na₂SO₄脫水後，蒸發至乾，得到12.45 g化合物B。

$$\alpha_D^{25} = +8.8^\circ \quad (c=1; \text{MeOH})$$

C) (R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-氟苯基)丙酸

添加43 ml 1N NaOH溶液至含12.18 g化合物B之180 ml MeOH溶液中，混合物於室溫下攪拌1小時。然後添加43 ml 1N HCl溶液，蒸發排除150 ml甲醇，殘質溶於EtOAc中，依序以水與飽和NaCl溶液洗滌，自Et₂O/庚烷中結晶後，得到11 g所需產物。

$$\alpha_D^{25} = -9.5^\circ \quad (c=1; \text{MeOH})$$

D) N-羥基琥珀醯亞胺(R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-氟苯基)丙酸酯

添加4.2g NSuOH至含10 g上述所得酸之10 ml二噁烷溶液中，然後在20分鐘內，添加含8.62 g DCC之30 ml二噁烷溶液。於室溫下攪拌一夜後，過濾排出所形成之DCU，以二噁烷洗滌。濾液蒸發至乾，殘質於醚中研磨，產生固體，過濾及乾燥。得到12.09 g所需產物。

$$\alpha_D^{25} = +27.1^\circ \quad (c=1; \text{MeOH})$$

E) (R) 1-[2-(N-Boc)胺基-3-(4-氟苯基)丙醯基]吡咯啉

取2.6 ml吡咯啉溶於20 ml乙腈中，在10分鐘內加至含11.6 g前一步驟所得化合物之150 ml乙腈與20 ml DMF溶液中。於室溫下攪拌一夜，排除少量不溶物，濾液真空濃縮

五、發明說明 (94)

。殘質溶於EtOAc中，以KHSO₄/K₂SO₄溶液、飽和NaHCO₃溶液及飽和NaCl溶液洗滌；經Na₂SO₄脫水後，真空蒸發排除EtOAc，殘質於醚中研磨，產生9.3 g所需產物之白色固體。

$$\alpha_D^{25} = -29.2^\circ \quad (c=1; \text{MeOH})$$

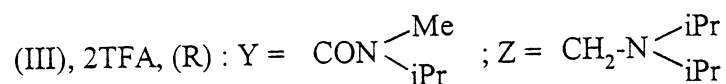
F) (R) 1-[2-胺基-3-(4-氰苯基)丙醯基]吡咯啉三氟乙酸鹽

取8.7 g前一步驟所得化合物於含50 ml DCM與50 ml TFA之混合物中攪拌35分鐘。蒸發至乾，殘質溶於異丙醇中，再蒸發至乾，產生8.67 g所需產物之固體形式。

$$\alpha_D^{25} = -46^\circ \quad (c=1; \text{MeOH})$$

製法 2.19

(R) 2-胺基-3-(4-二異丙基胺基甲基苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺三氟乙酸鹽



A) (R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-氰苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

取2 g製法2.18步驟C所得酸置入含有750 μ l異丙基甲胺之20 ml DCM、1.26 ml DIPEA與3.2 g BOP中，混合物於室溫下攪拌4小時。反應混合物濃縮至乾，以EtOAc萃取，然後依序以水、pH 2緩衝液、飽和NaHCO₃溶液及飽和NaCl溶液洗滌。得到2.40 g所需產物。

B) (R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-甲醯基苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

取2.4 g前一步驟所得化合物置入130 ml由吡啶/AcOH/水

五、發明說明(95)

混合物(2/1/1; v/v/v)組成之溶劑中; 添加2.45 g 阮來鎳與12.12 g NaH_2PO_2 , 混合物於 55°C 下加熱3小時。反應混合物經寅氏鹽過濾, 濾液濃縮。殘質以 EtOAc 萃取後, 依序以水、pH 2 緩衝液、飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。濃縮與乾燥後, 殘質經矽膠層析, 以 DCM/MeOH 混合物(100/1; v/v) 溶離。得到1.60 g 所需產物。

C) (R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-二異丙基胺基甲基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

取含0.5 g 前一步驟所得化合物、402 μl 二異丙基胺與608 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 之20 ml DCE 混合物於室溫下攪拌24小時。反應混合物濃縮至乾, 殘質溶於水/EtOAc 混合物中, 以 DCM 萃取, 以飽和 NaCl 溶液洗滌。得到0.296 g 所需化合物。

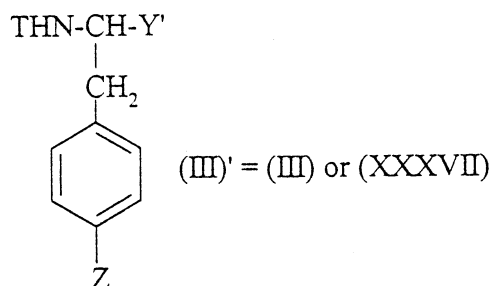
D) (R) 2-胺基-3-(4-二異丙基胺基甲基苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺三氟乙酸鹽

取296 mg 前一步驟所得化合物置入5 ml TFA 與10 ml DCM 中, 混合物於室溫下攪拌3小時。反應混合物濃縮, 殘質於戊烷中研磨, 傾析排除溶劑後, 回收所形成之油狀物。所得化合物呈粗產物形式用於實例39。

操作上述方法, 可製備下表V所述之式(III)化合物:

五、發明說明 (96)

表 V

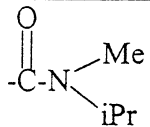
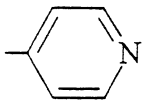
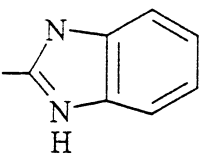
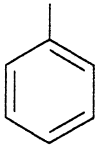
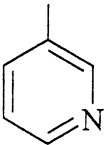
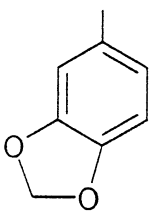


製法	T	Y'	Z	NMR 或 m.p. °C
2.20	H	CO ₂ H		NMR
2.21 2HCl	H			NMR
2.22	Boc			68-70°C NMR
2.23 2HCl	H			170°C
2.24	Boc			NMR
2.25	Boc			102°C NMR

五、發明說明 (97)

製法	T	Y'	Z	NMR 或 m.p. °C
2.26	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	85°C
2.27	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	75°C
2.28 2HCl	H		-CN	267°C
2.29	H		-CN	62°C NMR
2.30 2HCl	H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{tBu})(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	
2.31	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR
2.32	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	128-130°C NMR
2.33	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR
2.34	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR

五、發明說明 (98)

製法	T	Y'	Z	NMR 或 m.p. °C
2.35 2HCl	H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})_2$	166°C
2.36	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$	66-68°C NMR
2.37	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	99-102°C NMR
2.38	Boc		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{cyclopentyl})$	NMR
2.39	H		-CN	92°C
2.40	H		CN	

製法 2.20: NMR (DMSO+TFA): 2.8 ppm: s: 3H; 3.1 ppm: mt: 2H; 3.5 ppm: unres.: 8H; 4.2 ppm: t: 1H; 4.4 ppm: s: 2H; 7.35 ppm: d: 2H; 7.6 ppm: d: 2H。

製法 2.21: NMR: 1.25 ppm: s: 9H; 1.40-1.65 ppm: unres.: 4H; 2.40-4.60 ppm: mt: 10H; 7.10-7.60 ppm: mt: 4H。

製法 2.22: NMR: 0.85-1.00 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H;

五、發明說明 (99)

2.30-4.30 ppm: unres.: 8H; 4.70 ppm: q: 1H; 7.10-7.75 ppm: unres.: 10H。

製法 2.24: NMR (DMSO+TFA): 1.0 ppm: mt: 6H; 1.2 ppm: s: 9H; 1.8 ppm: unres.: 14H; 2.6 ppm: d: 3H; 3.0 ppm: unres.: 6H; 4.1-4.7 ppm: unres.: 4H; 7.3 ppm: q: 4H。

製法 2.25: NMR: 1.0 ppm: s: 9H; 1.2 ppm: s: 9H; 1.9 ppm: s: 3H; 2.8 ppm: d: 2H; 3.4 ppm: s: 2H; 4.6 ppm: mt: 1H; 7.0-7.3 ppm: mt: 9H; 7.4 ppm: d: 1 H。

製法 2.29: NMR: 2.9 ppm: mt: 2H; 4.0 ppm: t: 1H; 6.1 ppm: d: 1H; 6.3 ppm: d: 1 H; 7.3 ppm: d: 2H; 7.5 ppm: s: 1 H; 7.6 ppm: d: 2H。

製法 2.31: NMR: 0.85 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H; 2.40-4.30 ppm: unres.: 11H; 6.90-8.05 ppm: unres.: 9H。

製法 2.32: NMR: 0.90 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H; 2.40 ppm: q: 4H; 3.20-3.70 ppm: mt: 7H; 5.10 ppm: q: 1H; 7.10-7.70 ppm: mt: 9H。

製法 2.33: NMR (DMSO+TFA): 1.15 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H; 1.60-1.80 ppm: mt: 2H; 2.70-4.40 ppm: unres.: 19H; 7.25-7.45 ppm: mt: 4H。

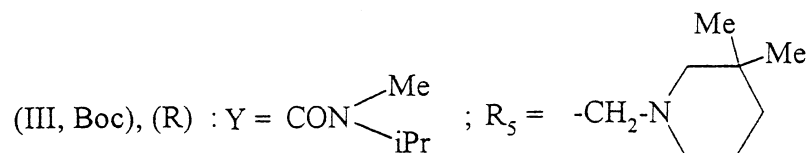
製法 2.34: NMR (DMSO+TFA): 1.10 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H; 2.60-4.60 ppm: unres.: 20H; 7.20-7.45 ppm: mt: 4H。

製法 2.36: NMR: 1.00 ppm: s: 9H; 1.15 ppm: s: 9H; 2.70-4.60 ppm: unres.: 8H; 7.00-8.40 ppm: unres.: 9H。

製法 2.37: NMR: 0.90 ppm: t: 6H; 1.20 ppm: s: 9H; 2.35

五、發明說明 (101)

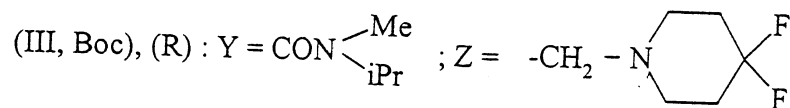
N-異丙基)-N-甲基丙醯胺



取 497 mg 製法 2.19 步驟 B 所述化合物置入 10 ml DCE 與 165 μl AcOH 中，添加 455 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。於室溫下攪拌一夜後，反應介質濃縮，殘質溶於 $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ 中，以 pH 4 緩衝液萃取。水相使用苛性蘇打鹼化至 pH 8 後，以 DCM 萃取，以飽和 NaCl 溶液洗滌。得到 0.168 g 所需化合物。

製法 2.43

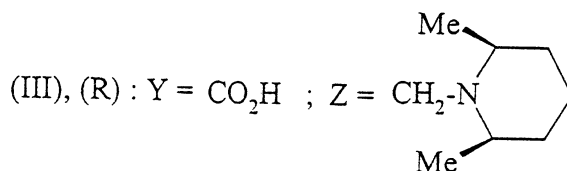
(R) 2-(N,Boc)胺基-3-(4-((4,4-二氟-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺



依據製法 2.41 所述方法，由製法 2.19 步驟 B 化合物與 4,4-二氟哌啶為起始物，製備此化合物。

製法 2.44

2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-((2,6-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)丙酸



依據反應圖 9 與 10 製備此化合物。

A) 2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-甲醯基苯基)丙酸乙酯

五、發明說明 (102)

取 4 g 製法 2.18 步驟 B 製得之化合物置入氫氣下之 300 ml 吡啶 / AcOH / H₂O 混合物 (2/1/1; v/v/v) 中。以 5 g 阮來鎳與 30 g NaH₂PO₂ · H₂O 於 55°C 下處理此混合物 6 小時。反應混合物經寅氏鹽過濾後，濃縮。殘質溶於 EtOAc 中，以 H₂O、5% KHSO₄、H₂O、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，然後脫水及濃縮。得到 3.91 g 所需產物之油狀物。

NMR: 1.2: t: 3H; 1.4: s: 9H; 2.9-3.2: mt: 2H; 4.0-4.4: mt: 3H; 7.4: d: 1H; 7.55: d: 2H; 7.9: d: 2H; 10.0: s: 1H。

B) 2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(2,6-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基-丙酸乙酯

取 3.9 g 步驟 B 所得化合物置入 30 ml 二氯乙烷中，於室溫下以 6.7 g NaHB(OAc)₃ 與 4 ml (順)-2,6-二甲基哌啶處理此溶液 24 小時。反應混合物濃縮，殘質溶於醚中，以 5% KHSO₄ 及水依序洗滌。在水相中添加 NaHCO₃ 鹼化至 pH 8，以 DCM 萃取，有機相脫水及濃縮，產生 3 g 所需產物之油狀物。

NMR: 0.9: d: 6H; 1.0: t: 3H; 1.05-1.8: mt: 15H; 2.3: unres.: 2H; 2.6-2.9: mt: 2H; 3.6: s: 2H; 2.9-4.1: mt: 3H; 7.0-7.2: mt: 5H。

C) (R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-((2,6-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)丙酸

取 3 g 前一步驟所得化合物置入 20 ml MeOH 與 20 ml 二噁烷中，然後滴加 7.5 ml 1N NaOH，混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加 7.5 ml 1N HCl，混合物濃縮至乾。與無水 EtOH 及甲苯進行共沸蒸餾。混合物溶於 DCM 中，脫水及過濾，產

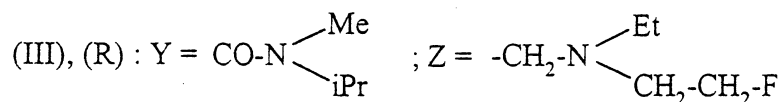
五、發明說明 (103)

生 2.7 g 所需化合物之無水泡沫狀物。

NMR: 0.9: d: 6H; 1.0-1.4: mt: 15H; 2.4: unres.: 2H; 2.6-3.0: mt: 2H; 3.65: s: 2H; 4.0: unres.: 1H; 7.0: d: 1H; 7.2: d: 2H。

製法 2.45

2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(((2-氟乙基)(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺



依據上述反應圖 9a (步驟 b) 之方法製備此化合物。

A) 2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(((乙基胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基)丙醯胺

取 520 mg 2-(R)-2-(N-Boc)-3-(4-甲醯基苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺置入 20 ml DCE 中，以 3 ml 乙胺與 633 mg NaHB(OAc)₃ 加 1 ml AcOH 於室溫下處理一夜。反應混合物濃縮後，溶於水/醚混合物中。水相經 NaHCO₃ 鹼化至 pH 8 後，以 DCM 萃取。得到 350 mg 所需化合物之油狀物。其 NMR 光譜與化合物之結構式一致。

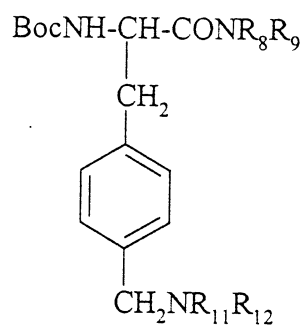
B)

取 310 mg 前一步驟所得化合物溶於 DMF (10 ml) 中，以 2-氟-1-碘乙烷 (143 mg) 於 K₂CO₃ (114 mg) 之存在下，於室溫下處理 48 小時。反應濃縮，殘質溶於 EtOAc 中，以 H₂O 萃取後，以 5% KHSO₄ 萃取。在水相中添加 NaHCO₃ 鹼化至 pH 8 後，以 CH₂Cl₂ 萃取。得到 115 mg 所產物之油狀物。

NMR

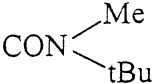
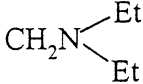
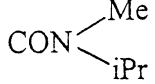
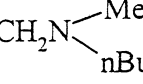
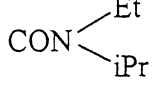
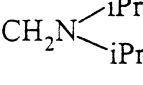
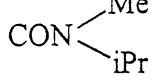
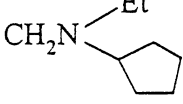
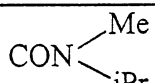
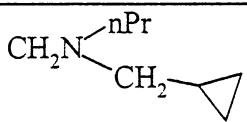
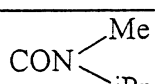
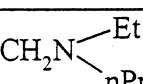
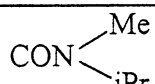
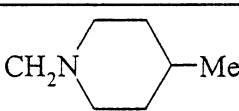
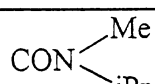
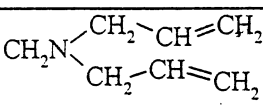
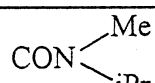
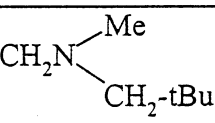
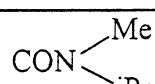
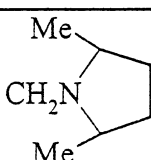
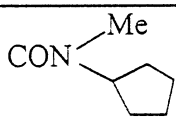
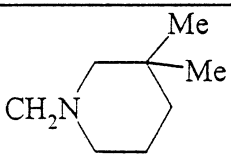
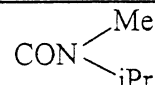
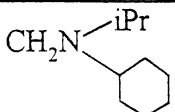
五、發明說明 (105)

表 V I



製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.47 (R)	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Cyclopentyl} \\ \text{Me} \end{array}$	NMR	a
2.48	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Cyclopropyl} \\ \text{Cyclobutyl} \end{array}$	NMR	a
2.49	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iBu} \end{array}$	NMR	a
2.50	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{4-F-C}_6\text{H}_4 \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	NMR	a
2.51	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Cyclohex-1-en-1-yl} \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	NMR	a
2.52 (R)	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Cyclohexyl} \\ \text{Phenyl} \end{array}$	NMR	a
2.53	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{CH}_2\text{-CF}_3 \end{array}$	NMR	c
2.54 (R)	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{iPr} \\ \text{Cyclopropyl} \end{array}$	使用 粗產物	c
2.55 (R)	CON $\begin{array}{l} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{array}$	CH ₂ N $\begin{array}{l} \text{Cyclohexyl} \\ \text{2,2-difluorovinyl} \end{array}$	NMR	a

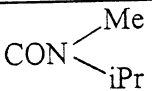
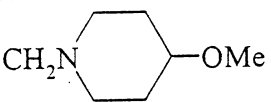
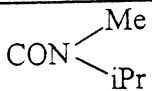
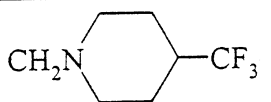
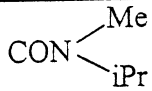
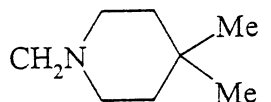
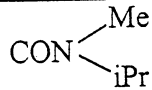
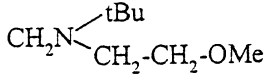
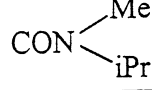
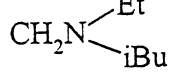
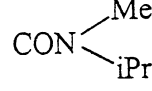
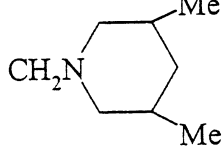
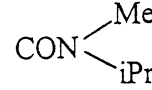
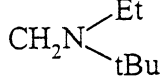
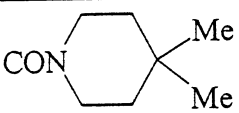
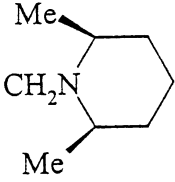
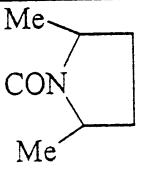
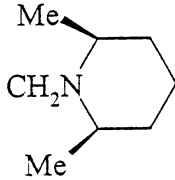
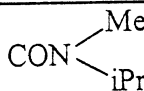
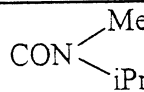
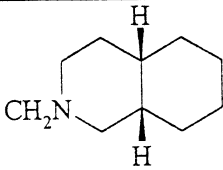
五、發明說明 (106)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.56			使用 粗產物	a
2.57			NMR	a
2.58			NMR	d
2.59			NMR	a
2.60			NMR	a
2.61			NMR	a
2.62			NMR	a
2.63			NMR	a
2.64			NMR	a
2.65 (R)			NMR	a
2.66 (R)			NMR	d
2.67			NMR	a

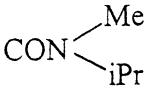
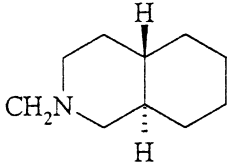
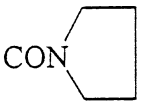
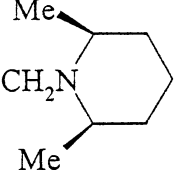
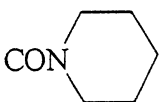
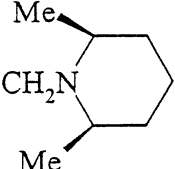
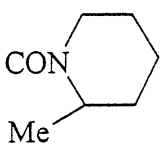
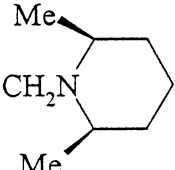
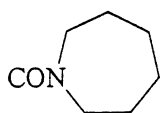
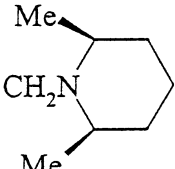
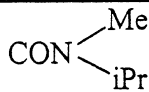
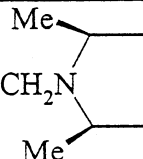
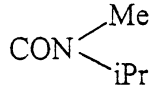
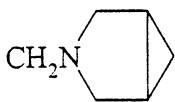
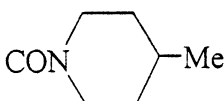
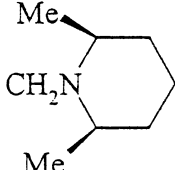
五、發明說明 (107)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.68			NMR	c
2.69 (R)			NMR	a
2.70 (R)			NMR	a
2.71			NMR	a
2.72 (R)			NMR	a
2.73			NMR	d
2.74 (R)			NMR	d
2.75 (R)			NMR	d
2.76			NMR	a
2.77 (R)			NMR	a
2.78			NMR	a
2.79			NMR	a

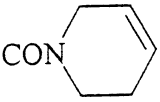
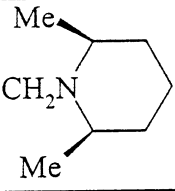
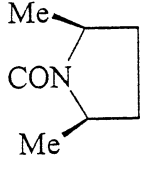
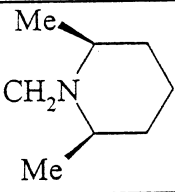
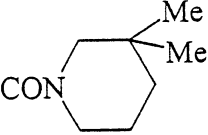
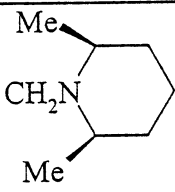
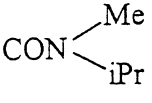
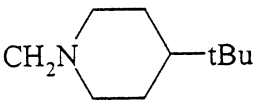
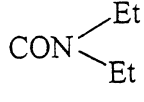
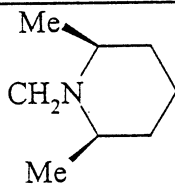
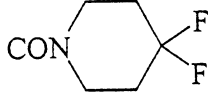
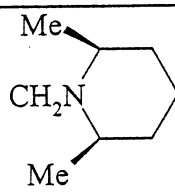
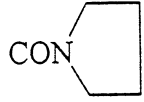
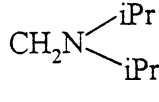
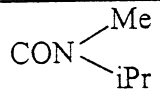
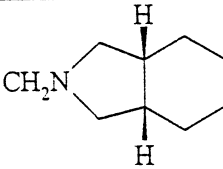
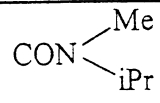
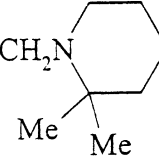
五、發明說明 (108)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.80			NMR	a
2.81 (R)			NMR	a
2.82			103°C	a
2.83 (R)			NMR	a
2.84			NMR	a
2.85			NMR	a
2.86 (R)			NMR	a
2.87			粗產物	d
2.88			130°C	d
2.89 (R)			NMR	a
2.90 (R)			NMR	a

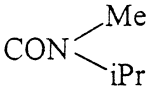
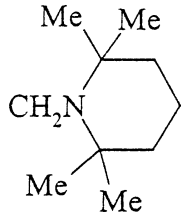
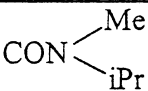
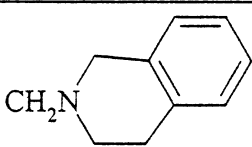
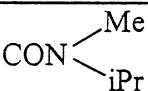
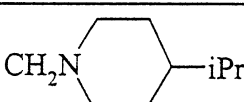
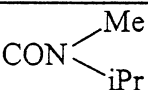
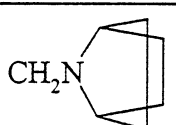
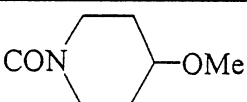
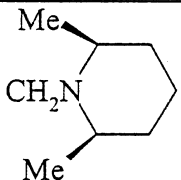
五、發明說明 (109)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.91 (R)			使用 粗產物	a
2.92 (R)			NMR	d
2.93 (R)			NMR	d
2.94 (R)			NMR	d
2.95 (R)			NMR	d
2.96 (R)			NMR	d
2.97 (R)			NMR	a
2.98 (R)			NMR	d

五、發明說明 (110)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C 或 NMR	方法
2.99 (R)			NMR	d
2.100 (R)			152°C	d
2.101 (R)			NMR	d
2.102 (R)			NMR	a
2.103 (R)			NMR	d
2.104 (R)			120°C	a
2.105 (R)			NMR	a
2.106			NMR	a
2.107 (R)			NMR	a

五、發明說明 (111)

製法 (立體化學)	CONR ₈ R ₉	-CH ₂ NR ₁₁ R ₁₂	m.p. °C或 NMR	方法
2.108			NMR	a
2.109 (R)			NMR	a
2.110 (R)			NMR	a
2.111 (R)			NMR	a
2.112 (R)			NMR	a

a) 此化合物係由化合物(III)(其中Z=CN與Y=CONR₈R₉)，採用反應圖9所述方法製備，得到Z=CH₂NR₁₁R₁₂。

b) 此化合物係由化合物(III)(其中Z=CN與Y=CONR₈R₉)，採用反應圖9a(步驟b)所述方法製備，得到Z=CH₂NR₁₁R₁₂。

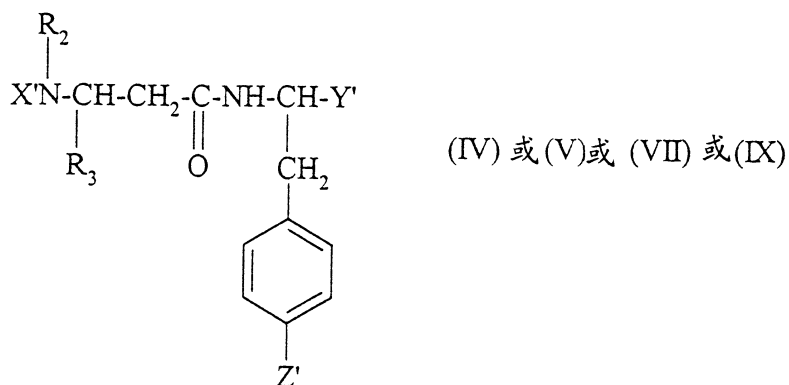
c) 此化合物係由化合物(III)(其中Z=CN與Y=CONR₈R₉)，採用反應圖9a(步驟c)所述方法製備，得到Z=CH₂NR₁₁R₁₂。

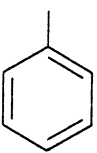
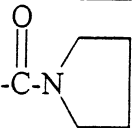
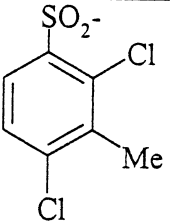
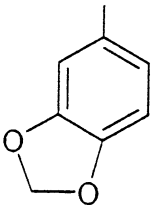
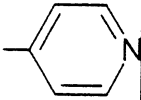
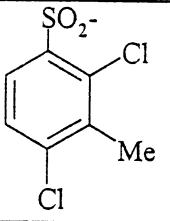
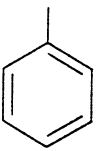
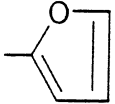
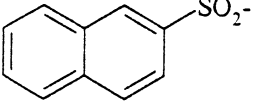
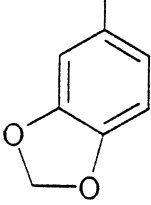
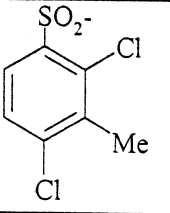
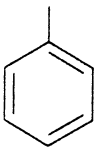
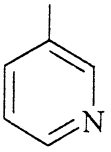
d) 化合物係由化合物(XXXVI)(其中Y=CO₂R')

採用反應圖10所述方法製備，得到化合物(III)，Y=CONR₈R₉。

五、發明說明 (116)

表 VII



製法	X'	R ₂	R ₃	Y'	Z'
3.3 2HCl	H	H			$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$
3.4			H		CHO
3.5			H		CHO
3.6		H		CO ₂ H	$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$
3.7			H		CHO

五、發明說明 (117)

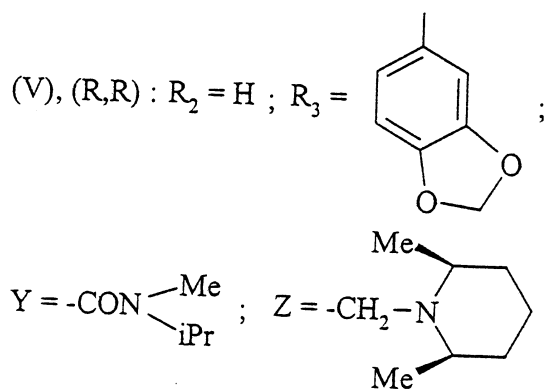
製法 3.3: NMR (DMSO+TFA): 1.2 ppm: mt: 6H; 1.6 ppm: unres.: 4H; 2.4-3.2 ppm: mt: 12H; 4.2 ppm: s: 2H; 4.5 ppm: mt: 2H; 7.0-7.5 ppm: mt: 9H。

製法 3.4: NMR: 2.2 ppm: t: 2H; 2.4 ppm: s: 3H; 2.8-3.1: mt: 2H; 3.7 ppm: t: 2H; 5.0 ppm: unres.: 1H; 5.9 ppm: s: 2H; 6.4: dd: 1H; 6.6 ppm: d: 1H; 6.7 ppm: d: 1H; 7.1-7.5 ppm: mt: 6H; 7.7 ppm: d: 2H; 8.4 ppm: mt: 3H; 9.9 ppm: s: 1H。

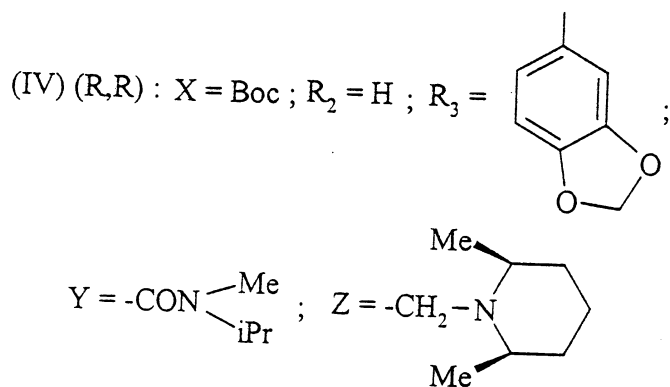
製法 3.5: NMR: 2.2 ppm: t: 2H; 2.4 ppm: s: 3H; 2.8-3.1 ppm: mt: 2H; 3.8 ppm: t: 2H; 5.0 ppm: mt: 1H; 6.1: d: 1H; 6.3 ppm: mt: 1H; 7.0-7.6 ppm: mt: 10H; 7.7 ppm: d: 2H; 8.3 ppm: d: 1H; 9.9 ppm: s: 1H。

製法 3.7: NMR: 2.2 ppm: t: 2H; 2.4 ppm: s: 3H; 2.7-3.1 ppm: mt: 2H; 3.8 ppm: t: 2H; 5.0 ppm: mt: 1H; 7.0-7.8 ppm: mt: 13H; 8.3-8.5 ppm: mt: 3H; 9.9 ppm: s: 1H。

製法 3.8



A)



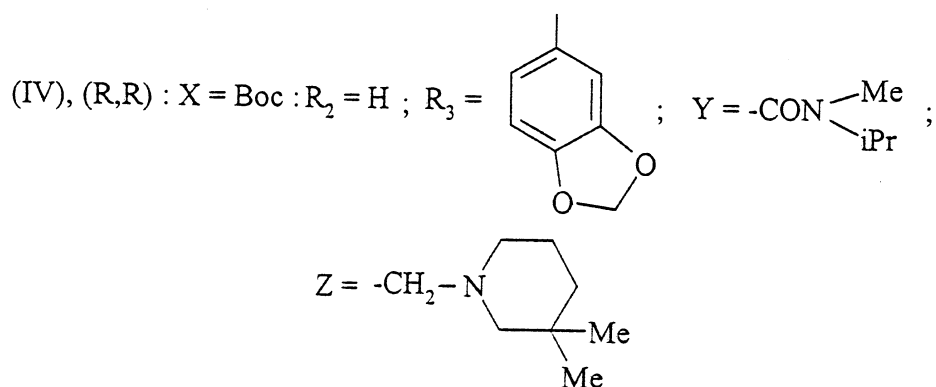
五、發明說明 (118)

取含 480 mg 製法 2.41 化合物、259 mg 製法 1.13 化合物、370 mg BOP 與 440 μ l DIPEA 之 10 ml DCM 混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應介質濃縮至乾，然後溶於 EtOAc 中，以水洗滌，以 pH 2 緩衝液萃取，以飽和 NaHCO_3 溶液鹼化水相至 pH 8。此混合物以 DCM 萃取後，以飽和 NaCl 溶液洗滌。0.437 g 所需化合物。

NMR: 0.5 至 1.6 ppm: unres.: 27H; 2.2 至 3.6 ppm: unres.: 10H; 3.8 至 5 ppm: unres.: 4H; 5.9 ppm: d: 2H; 6.6 至 7.3 ppm: unres.: 8H; 8.1 ppm: t: 1H。

B) 取 437 mg 前一步驟所得化合物與 10 ml TFA 於 20 ml DCM 中於室溫下攪拌 4 小時。混合物濃縮至乾，然後自乙醚/戊烷混合物中結晶。殘質溶於 DCM/飽和 NaHCO_3 溶液混合物中；有機相脫水，真空濃縮至乾，產生 343 mg 所需化合物。

製法 3.9

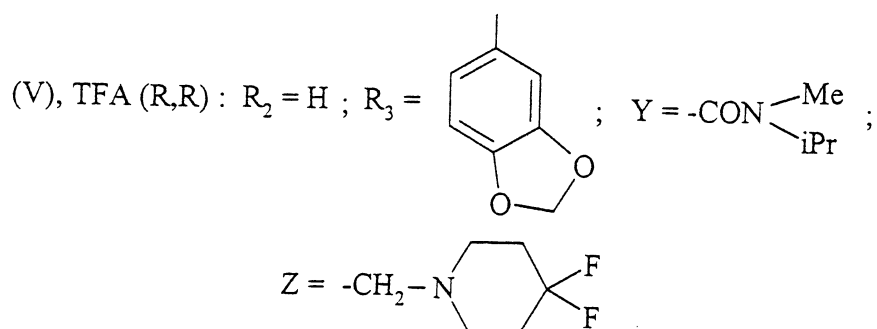


取 163 mg 製法 2.42 所得化合物置入 5 ml DCM 與 3 ml TFA 中，於室溫下攪拌 1 小時。介質濃縮，然後於 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 中研磨

五、發明說明 (119)

，傾析回收所形成之油狀物。取此油狀物溶於10 ml DCM中，添加115 mg製法1.13所得化合物與170 mg BOP，在混合物中添加DIPEA，以保持pH 7。經過一般操作後，得到0.225 g所需化合物，即以粗產物形式用於下一個步驟。

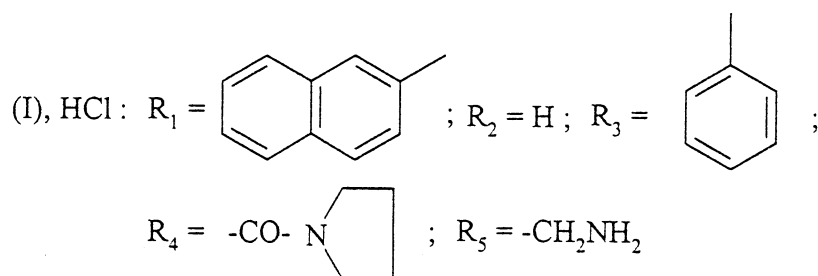
製法3.10



依據上述方法，由製法2.43所得化合物與製法1.13所得化合物為起始物，製備此化合物。

實例1

N-[1-(4-胺基甲基苄基)-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽



A) N-[1-(4-氟基苄基)-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

添加0.25 ml三乙胺至含0.715 g製法2.1所得化合物之15

五、發明說明 (120)

ml 乙腈混合物中，然後添加 0.71 g 製法 1.1 所得化合物與 0.45 g DCC，混合物於室溫下攪拌 5 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於丙酮中，濾出 DCU，濾液真空濃縮。殘質於醚中研磨，傾析排除溶劑(數次)。經 P_2O_5 真空乾燥後，得到 0.61 g 所需產物；m.p.=195-200°C。

NMR: δ (ppm): 1.40-1.70: unres.: 4H; 2.30-3.40: unres.: 8H; 4.40-4.60: unres.: 與 4.60-4.70: unres.: 2H; 6.75-8.15: unres.: 16H。

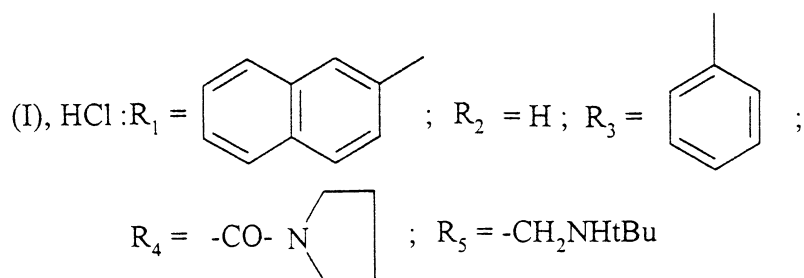
B) N-[1-(4-胺基甲基苄基)-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽

取 1 g 前一步驟所得化合物溶於 4.5 ml 濃氨水、20 ml MeOH、5 ml 二噁烷與 20 ml 甲苯中，添加 0.9 g 阮來鐳，混合物於 50°C 與 50 巴壓力下氫化 7 小時。經寅氏鹽過濾排除觸媒，以 MeOH/氯仿溶液洗滌，濾液真空濃縮。殘質溶於醚中，抽吸過濾所形成之沉澱。所得產物溶於鹽酸之醚溶液中，抽吸過濾所形成之沉澱，乾燥。得到 0.85 g 所需產物。

$MH^+ = 585$

實例 2

N-[1-[4-(第三丁基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽



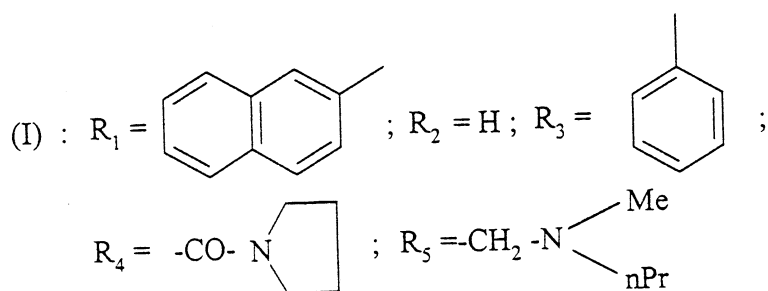
五、發明說明 (121)

添加 1.46 ml DIPEA 至含 1.06 g 製法 1.1 所得化合物之 15 ml DMF 溶液混合物中，然後添加 1.49 g 製法 2.2 所得化合物與 1.38 g BOP，混合物於室溫下攪拌 2 小時 30 分鐘，同時添加 DIPEA，以保持 pH 6，反應混合物經 EtOAc 萃取，有機相以水、0.2N NaOH、水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH/ NH_4OH 混合物 (85/15/0.2；v/v/v) 溶離。所得產物溶於 10 ml MeOH 中，添加 0.2 ml 10N HCl，混合物真空濃縮。殘質經 Sephadex® LH20 層析，以 DCM/MeOH 混合物 (60/40；v/v) 溶離。得到 0.66 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 1.3: s: 9H; 1.5-1.9: unres.: 4H; 2.3-3.4: unres.: 8H; 3.95: d: 2H; 4.4-4.9: unres.: 2H; 6.8-8.6: unres.: 18H。

實例 3

N-[1-[4-(N-丙基-N-甲基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啶-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺



添加 0.458 ml 三乙胺至含 0.39 g 製法 1.1 所得化合物與 0.41 g 製法 2.3 所得化合物之 10 ml DCM 溶液混合物中，然後添加 0.533 g BOP，混合物於室溫下攪拌 4 小時。混合物真空濃

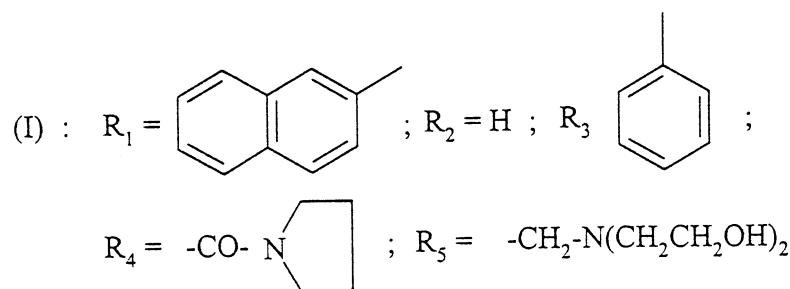
五、發明說明 (122)

縮，殘質經EtOAc萃取，有機相以水、飽和NaCl溶液、飽和NaHCO₃溶液與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。於醚中結晶後，得到0.3 g所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.75 t: 3H; 1.2-1.7: unres.: 6H; 2.0: s: 3H; 2.15: t: 2H; 2.25-3.5: unres.: 10H; 4.1至4.8: unres.: 2H; 6.7至8.5: nres.: 18H。

實例 4

N-[1-[4-[N,N-雙(2-羥乙基)胺基甲基]苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺



添加 1.3 ml DIPEA至含製法 2.4所得化合物之 15 ml DMF 溶液混合物中，然後添加 0.96 g製法 1.1所得化合物與 1.33g BOP，混合物於室溫下攪拌2小時，同時添加DIPEA，以保持pH 6，混合物經EtOAc萃取，有機相以水、0.5N NaOH、水與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以DCM/MeOH/NH₄OH混合物(90/10/0.2；v/v/v)溶離。所得產物經Sephadex[®] LH20層析，以DCM/MeOH混合物(60/40；v/v)溶離。得到0.44 g所需產物。

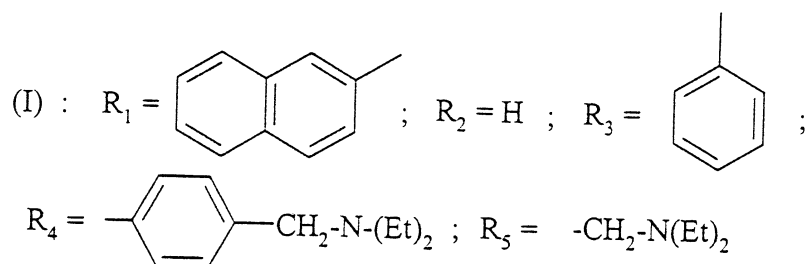
NMR: δ (ppm): 1.3至1.7: unres.: 4H; 2.2至3.6: unres.:

五、發明說明 (123)

18H; 4.2至 4.8: unres.: 4H; 6.8至 8.4:m: 18H。

實例 5

N-[1,2-雙[4-(二乙基胺基甲基)苄基]乙基]-3-(萘-2-磺醯基
胺基)-3-苄基丙醯胺

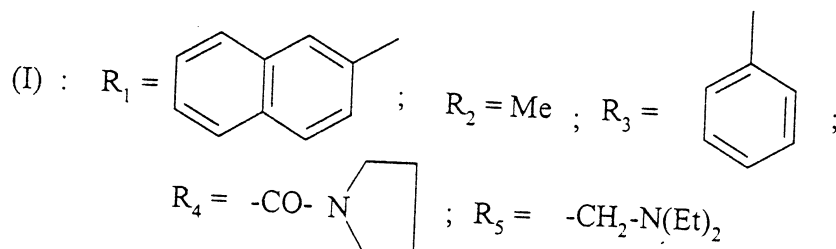


添加 0.8 ml DIPEA 至含 0.82 g 製法 2.5 所得化合物之 10 ml DMF 溶液混合物中，然後添加 0.39 g 製法 1.1 所得化合物與 0.53 g BOP，混合物於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘，同時添加 DIPEA，以保持 pH 6，反應混合物經 EtOAc 萃取，有機相以水、0.1N NaOH、水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經 Sephadex[®] LH20 層析，以 DCM/MeOH 混合物 (60/40; v/v) 溶離。得到 0.32 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.85: t: 12H; 2.1至 3.6: unres.: 16H; 4.4至 4.9: unres.: 2H; 6.6至 8.4: unres.: 22H。

實例 6

N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啶-1-基)乙基]-3-[甲基-(萘-2-磺醯基)胺基]-3-苄基丙醯胺



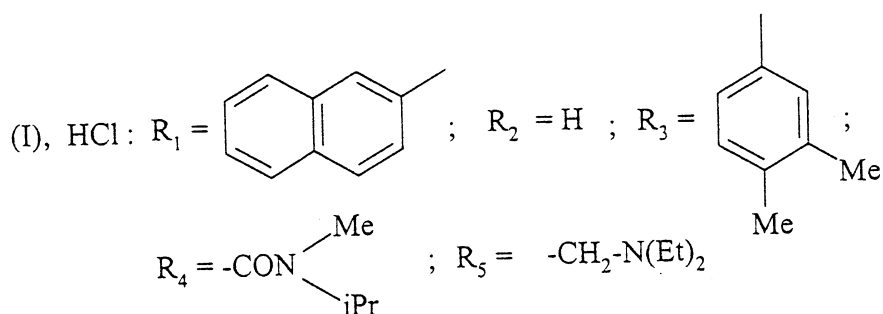
五、發明說明 (124)

添加 1 ml DIPEA 至含 0.72 g 製法 2.7 所得化合物之 6 ml DMF 溶液混合物中，然後添加 0.51 g 製法 1.2 所得化合物與 0.67 g BOP，混合物於室溫下攪拌 3 小時，同時添加 DIPEA，以保持 pH 6，反應混合物經 EtOAc 萃取，有機相以水、0.5N NaOH、水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (90/10/0.2；v/v/v) 溶離。得到 0.27 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.95: t: 6H; 1.35 至 1.8: unres.: 4H; 2.1 至 3.6: unres.: 12H; 4.0 至 4.6: unres.: 3H; 5.55: mt: 1H; 6.8 至 8.6: unres.: 17H。

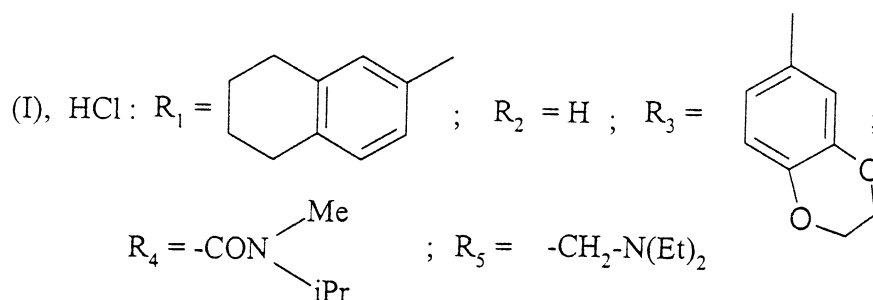
實例 7

N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-1-(N-異丙基-N-甲基胺甲醯基)乙基]-3-(3,4-二甲基苯基)-3-(萘-2-磺醯胺基)丙醯胺鹽酸鹽



添加 0.312 ml 三乙胺至含 0.288 g 製法 1.4 所得化合物與 0.4 g 製法 2.8 所得化合物之 15 ml DCM 與 3 ml DMF 之混合物中後，添加 0.332 g BOP，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以 1N NaOH 與水洗滌，真空濃縮

五、發明說明 (127)

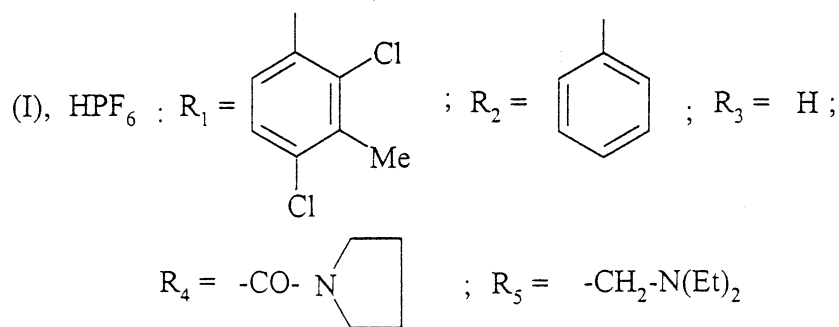


添加 0.312 ml 三乙胺至含 0.312 g 製法 1.9 所得化合物與 0.4 g 製法 2.8 所得化合物之 15 ml DCM 與 3 ml DMF 之混合物中後，添加 0.332 g BOP，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以 pH 4 緩衝液、水與飽和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。所得產物溶於 EtOAc 中，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.24 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.6-1.0: unres.: 6H; 1.05-1.35: unres.: 6H; 1.4 至 1.8: unres.: 4H; 2.2 至 3.1: unres.: 15H; 3.9-5.0: unres.: 9H; 6.2 至 8.4: unres.: 12H。

實例 11

N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-[(2,4-二氯-3-甲基苯磺醯基)苯胺基]丙醯胺六氟磷酸鹽



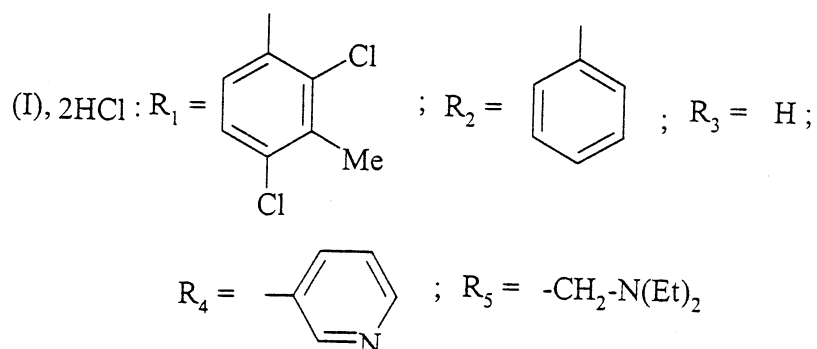
五、發明說明 (128)

依據實例3之方法，由0.46 g製法2.7所得化合物與0.475 g製法1.10所得化合物之10 ml DCM與0.511 ml三乙胺溶液及0.595 g BOP依序為起始物製備此化合物。自醚中結晶後，得到0.35 g所需產物；m.p. = 204-208°C。

NMR: δ (ppm): 1.05: t: 6H; 1.4至1.8: unres.: 4H; 2.2: t: 2H; 2.4: s: 3H; 2.5至3.5: unres.: 10 H; 3.6至4.6: unres.: 5H; 6.8至7.7: unres.: 11H; 8.3: d: 1H; 10.4: bs: 1H。

實例12

N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-1-(吡啶-3-基)乙基]-3-[(2,4-二氯-3-甲基苯磺醯基)苯基胺基]丙醯胺二鹽酸鹽



依據實例8之方法，由製法2.10所得粗化合物、0.454 g製法1.10所得化合物之20 ml DCM溶液、0.326 ml三乙胺及0.518 g BOP為起始物製備此化合物。所得產物經矽膠層析，以DCM/MeOH/2% NH₄OH混合物(95/5/0.5；v/v/v)溶離。所得產物溶於EtOAc中，添加鹽酸之醚溶液酸化至pH 1，真空濃縮。自EtOAc/異醚混合物中結晶後，得到0.5 g所需產物；m.p.=155°C(分解)。

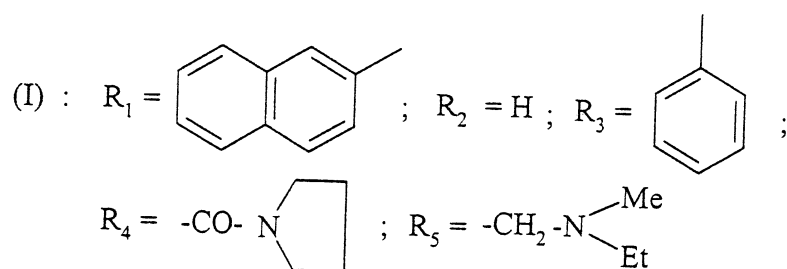
NMR: δ (ppm): 1.1: t: 6H; 2.2: mt: 2H; 2.4: s: 3H; 2.7至

五、發明說明 (129)

3.2: unres.: 6H; 3.8: t: 2H; 4.1: bd: 2H; 5.1: q: 1H; 6.8至9.0: unres.: 16H; 10.8: s: 1H。

實例 13

N-[1-[4-(N-乙基-N-甲基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺



A) 3-[4-(N-乙基-N-甲基胺基甲基)苄基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯基胺基]丙酸乙酯

添加 0.791 g BOP 與 0.226 ml 三乙胺 至含 0.578 g 製法 1.1 所得化合物與 0.430 g 製法 2.11 所得化合物之 10 ml DCM 混合物中，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及飽和 $NaCl$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (100/4; v/v) 溶離。得到 0.5 g 所需產物。

B) 3-[4-(N-乙基-N-甲基胺基甲基)苄基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯基胺基]丙酸

添加 1.7 ml 1N KOH 至含 0.5 g 前一步驟所得化合物之 10 ml EtOH 與 10 ml 二噁烷混合物中，混合物於 $60^\circ C$ 下加熱 4 小時。冷卻至室溫後，添加 1.7 ml 1N HCl，混合物真空濃縮

五、發明說明 (130)

。殘質溶於EtOH中，再次真空濃縮。得到所需產物，未再純化即使用。

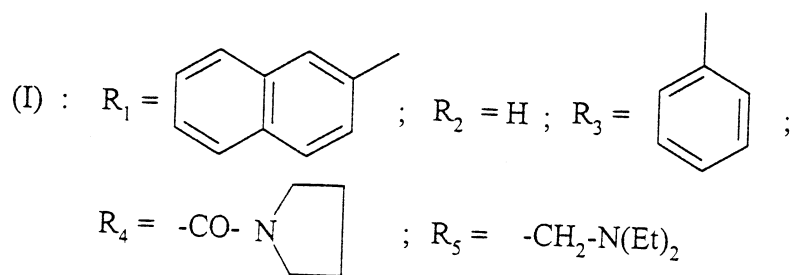
C) N-[1-[4-(N-乙基-N-甲基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

添加 0.403 g BOP 與 0.115 ml 三乙胺至含前一步驟所得化合物與 0.07 ml 吡咯啉之 10 ml DMF 混合物中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物倒至水中，以 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。自異醚中結晶後，得到 0.4 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 1.1: t: 3H; 1.3 至 1.85: unres.: 4H; 2.1: s: 3H; 2.2 至 3.5: unres.: 12H; 4.2 至 5.0: unres.: 2H; 6.8 至 8.6: unres.: 18H。

實例 14

N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺



A) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯基胺基]丙酸乙酯

取含 0.599 g 製法 1.11 所得化合物、0.368 g 製法 2.7 步驟 B

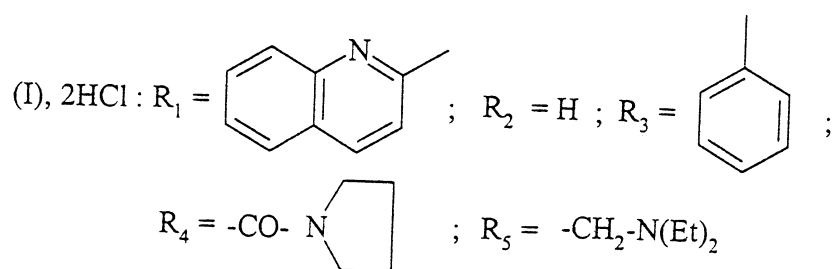
五、發明說明 (133)

至含 0.6 g 前一步驟所得化合物與 0.126 ml N-乙基異丙基胺之 15 ml DCM 混合物中，混合物於室溫下攪拌 24 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 NaHCO_3 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌。有機相以 pH 4 緩衝液洗滌，在水相中添加飽和 NaHCO_3 溶液鹼化，以 DCM 萃取，有機相以飽和 NaHCO_3 溶液萃取，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5 ; v/v) 溶離。所得產物溶於 EtOAc，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.058 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.6-1.4: unres.: 15H; 2.2-3.3: unres.: 10H; 3.7-4.9: unres.: 5H; 5.3-5.8: unres.: 2H; 6.3-8.5: unres.: 16H; 10.5: s: 1H。

實例 16

N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-苯基-3-(喹啉-2-磺醯基胺基)丙醯胺二鹽酸鹽



A) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-[3-苯基-3-(喹啉-2-磺醯基胺基)丙醯基胺基]丙酸乙酯

添加 0.467 g BOP 至含 0.376 g 製法 1.12 所得化合物與 0.421 g

五、發明說明 (134)

製法 2.7 步驟 B 所得化合物之 10 ml DMF 混合物中，然後添加 0.147 ml 三乙胺，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物倒至 NaHCO_3 溶液，以 EtOAc 萃取，萃液經飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，以 1N HCl 萃取，在酸性水相中添加 NaHCO_3 固體鹼化，以 EtOAc 萃取，有機相以水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.455 g 所需產物。

B) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-[3-苄基-3-(喹啉-2-磺醯基胺基)丙醯基胺基]丙酸

添加 1.63 ml 1N NaOH 至含 0.455 g 前一步驟所得化合物之 20 ml EtOH 與 5 ml 二噁烷混合物中，混合物於室溫下攪拌一夜。添加 1.63 ml 1N HCl，混合物真空濃縮。殘質溶於甲苯中，再次真空濃縮。得到所需產物，未再純化即使用。

C) N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-苄基-3-(喹啉-2-磺醯基胺基)丙醯胺二鹽酸鹽

添加 0.103 ml 三乙胺至含前一步驟所得化合物與 0.063 ml 吡咯啉之 10 ml DMF 混合物中，然後添加 0.327 g BOP，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物倒至 EtOAc/飽和 NaHCO_3 混合物，有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 及 DCM/MeOH/ NH_4OH 混合物 (90/10/0.4; v/v/v) 依序溶離。所得產物溶於 EtOAc 中，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.086 g 所需產物。

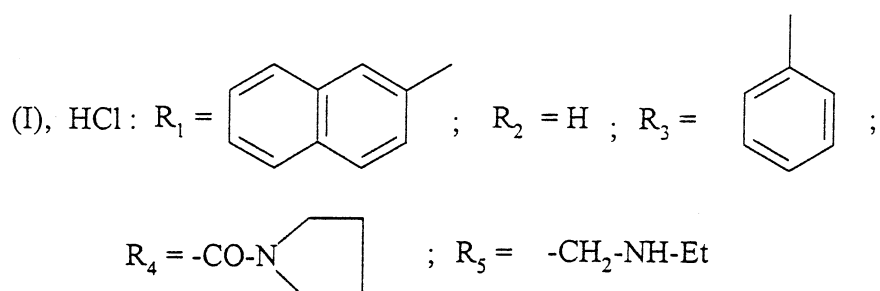
NMR: δ (ppm): 1.0 至 1.9: unres.: 10H; 2.45 至 3.55: unres.:

五、發明說明 (135)

12H; 4.0至5.0: unres.: 4H; 6.8至8.9: unres.: 17H; 10.1: s: 1H。

實例 17

N-[1-[4-(乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽



A) N-[1-[4-甲醯基苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

添加 3 g 鋁/鎳合金至含 3 g 實例 1 步驟 A 所得化合物與 40 ml 75% 甲酸混合物中，混合物回流 2 小時。趁熱抽吸過濾不溶物，以 MeOH 洗滌，濾液真空濃縮。殘質溶於氯仿中，抽吸過濾不溶物，以 MeOH/氯仿混合物洗滌，濾液真空濃縮。殘質溶於氯仿中，過濾，濾液以飽和 $NaHCO_3$ 溶液及飽和 $NaCl$ 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 2.4 g 所需產物。

B) N-[1-[4-(乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽

添加 AcOH 至含 0.5 g 前一步驟所得化合物、0.057 g 氰基硼化鈉、0.077 g 乙胺鹽酸鹽與 0.119 ml 三乙胺之 15 ml MeOH 混合物中，至 pH 5，混合物於室溫下攪拌 2 小時。混合物真空濃縮，殘質以 DCM 萃取，有機相以飽和 $NaHCO_3$

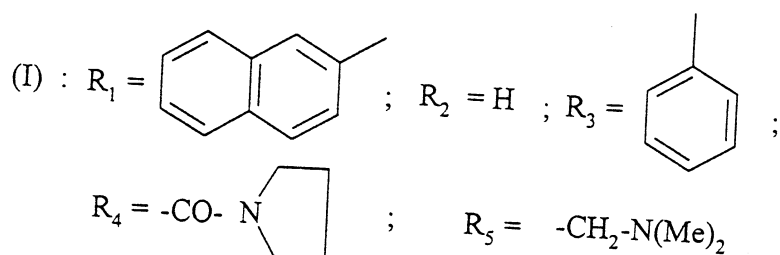
五、發明說明 (136)

溶液、 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 緩衝液、飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物(90/10；v/v)與 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 混合物(90/10/0.4；v/v/v)溶離。所得產物溶於 EtOAc 中，添加鹽酸之醚溶液酸化至pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。自 $\text{MeOH}/\text{醚}$ 混合物中結晶後，得到0.112 g所需產物。

NMR: δ (ppm): 1.0至 1.9: unres.: 7H; 2.3至 3.4: unres.: 10H; 4.0: s: 2H; 4.25至 4.8: unres.: 2H; 6.6至 8.2: unres.: 14H。

實例 18

N-[1-[4-(二甲基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺



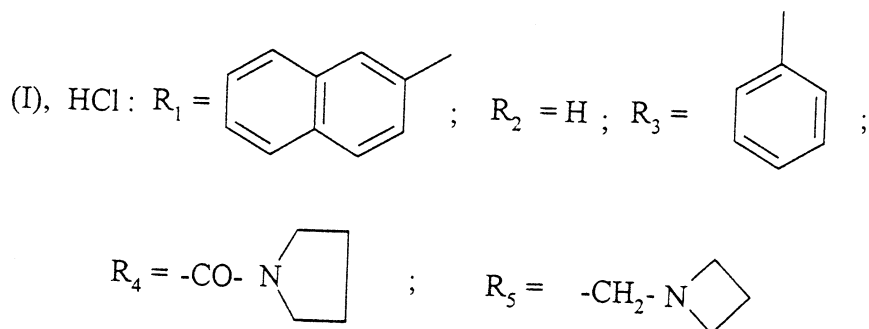
添加 1 ml AcOH 與 0.129 g 二甲胺鹽酸鹽至含 0.830 g 實例 17 步驟 A 所得化合物之 10 ml DCM 溶液中後，分批添加 0.456 g 三乙醯氧基氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌 18 小時。反應混合物以 DCM 稀釋，有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 $\text{氯仿}/\text{MeOH}$ 混合物(95/5；v/v)溶離。得到0.52 g所需產物。

$\text{MH}^+ = 613$

實例 19

五、發明說明 (137)

N-[1-[4-(吡啶-1-基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽



取含 0.489 g 實例 17 步驟 A 所得化合物與 0.086 g 吡啶鹽酸鹽與 116 μ l TEA 之 15 ml MeOH 混合物於室溫下攪拌 1 小時。然後添加 0.072 ml AcOH，混合物於室溫下攪拌 15 分鐘，添加 0.079 g 氰基氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質再以 DCM 萃取，有機相以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5；v/v) 及 DCM/MeOH/ NH_4OH 混合物 (95/5/0.5；v/v/v) 依序溶離。所得產物溶於 EtOAc 中，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.115 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 1.4-1.8: unres.: 4H; 2.1 至 3.25: unres.: 10H; 3.6-4.8: unres.: 8H; 6.8- 8.5: unres.: 18H; 10.85: s: 1H.

實例 20

N-[1-[4-(二丁基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

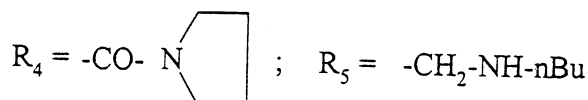
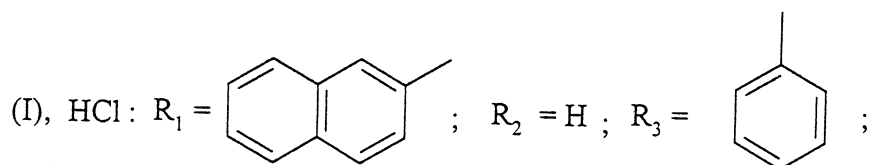
五、發明說明 (139)

添加 0.045 g 80% 氫化鈉之油溶液至含 0.245 g 二丁基胺之 5 ml THF 溶液中，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 1 g 前一步驟所得化合物，混合物於室溫下攪拌 18 小時。反應混合物真空濃縮，殘質殘質以 DCM 萃取，有機相以水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 溶離。得到 0.2 g 所需產物。

$$\text{MH}^+ = 698$$

實例 21

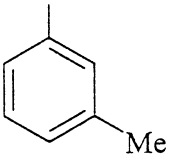
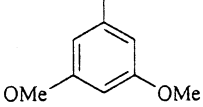
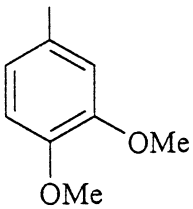
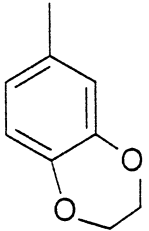
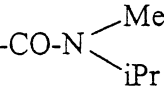
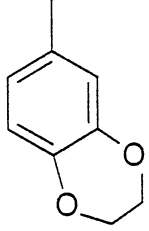
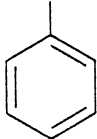
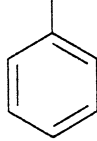
N-[1-[4-(丁胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苄基丙醯胺鹽酸鹽



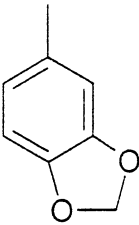
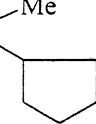
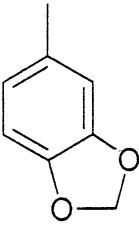
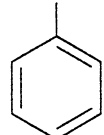
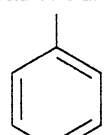
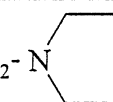
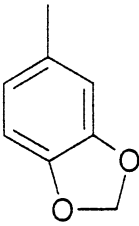
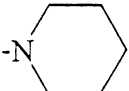
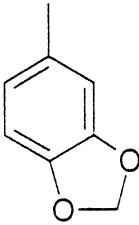
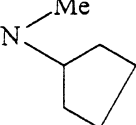
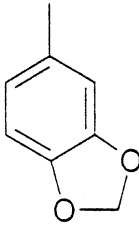
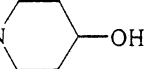
A) N-[1-[4-(N-苄基-N-丁胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苄基丙醯胺鹽酸鹽

添加 0.073 g 80% 氫化鈉之油溶液至含 0.397 g N-丁基苄基胺之 5 ml THF 溶液中，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 1.5 g 實例 20 步驟 B 所得化合物，混合物於室溫下攪拌 18 小時。抽吸過濾排除不溶物，以 THF 洗滌，濾液真空濃縮。殘質以 DCM 萃取，有機相以 0.1N HCl 與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH 混合物 (96/4; v/v) 溶離。得到 0.265 g 所需

五、發明說明 (141)

實例	R ₃	R ₄	R ₅	鹽 質譜或 NMR
23 (b)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	HCl NMR
24 (c)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR
25 (d)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR
26 (e)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	NMR
27 (f)		$-\text{CO}-\text{N}(\text{iPr})_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	HCl NMR
28 (g)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{n-Pr})_2$	HCl NMR
29 (h)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl NMR

五、發明說明 (142)

實 例	R ₃	R ₄	R ₅	鹽 質 譜 或 NMR
30 (i)		$-\text{CO}-\text{N}(\text{Me})$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	HCl NMR
31 (j)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$	HCl NMR
32 (k)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	質 譜
33 (l)		$-\text{CO}-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	質 譜
34 (m)		$-\text{CO}-\text{N}(\text{Me})$ iPr	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	NMR
35 (n)		$-\text{CO}-\text{N}(\text{Me})$ iPr	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})$ 	NMR
36 (o)		$-\text{CO}-\text{N}(\text{Me})$ iPr	$-\text{CH}_2-\text{N}$ 	NMR

五、發明說明 (143)

表 I 之實例化合物於 DMSO-d₆ 中，於 200 MHz 下之質譜或質子 NMR 光譜。

實例 22: δ (ppm): 1.2-1.9: unres.: 10H; 2.5-3.4: unres.: 12H; 4.2: s: 2H; 4.45: t: 1H; 4.7: t: 1H; 6.8-8.3: unres.: 16H。

實例 23: δ (ppm): 1.2: t: 6H; 1.4-1.75: unres.: 4H; 1.8: s: 3H; 2.2-3.2: unres.: 12H; 4.0-4.8: unres.: 4H; 6.5-8.4: unres.: 17H; 10.4: s: 1H。

實例 24: δ (ppm): 0.9: t: 6H; 1.3-1.6: unres.: 4H; 2.2-3.5: unres.: 20H; 4.2-4.7: unres.: 2H; 5.85: t: 1H; 6.15: d: 2H; 6.8-8.3: unres.: 13H。

實例 25: δ (ppm): 1.0: t: 6H; 1.4-1.8: unres.: 4H; 2.3-3.7: unres.: 20H; 4.3-4.8: unres.: 2H; 6.4-8.4: unres.: 16H。

實例 26: δ (ppm): 0.5-1.0: unres.: 12H; 2.2-2.9: unres.: 11H; 3.35-5.0: unres.: 9H; 6.2-8.4: unres.: 16H。

實例 27: δ (ppm): 0.5-1.4: unres.: 18H; 2.2-3.1: unres.: 8H; 3.15-4.8: unres.: 10H; 6.2-8.3: unres.: 16H; 10.35: s: 1H。

實例 28: δ (ppm): 0.6-0.9: mt: 6H; 1.3-1.9: mt: 8H; 2.2-3.65: mt: 12H; 4.0-4.9: unres.: 4H; 6.7-8.5: unres.: 18H; 10.5: bs: 1H。

實例 29: δ (ppm): 1.0-1.8: unres.: 16H; 2.2-3.7: unres.: 10H; 4.0-4.8: unres.: 4H; 6.7-8.5: unres.: 18H; 9.2: bs: 1H。

實例 30: δ (ppm): 1.3-1.8: unres.: 4H; 2.2-3.8: unres.: 8H; 3.9-5.0: unres.: 6H; 6.6-8.8: unres.: 22H; 11.35: mt: 1H。

實例 31: δ (ppm): 1.0-1.3: mt: 6H; 1.4-1.8: unres.: 4H; 2.2-

五、發明說明 (144)

3.2: unres.: 12H; 4.0-4.7: unres.: 4H; 5.2-5.7: unres.: 2H; 6.2-8.4: unres.: 16H; 10.2: bs: 1H。

實例 32: $MH^+ = 629$

實例 33: $MH^+ = 639$

實例 34: δ (ppm): 0.5-1.0: unres.: 6H; 1.25-1.65: unres.: 6H; 2.1-3.0: unres.: 11H; 3.2-4.9: unres.: 5H; 5.2-5.8: unres.: 2H; 6.2-8.4: unres.: 16H。

實例 35: δ (ppm): 0.4-0.9: unres.: 6H; 1.15-2.1: unres.: 11H; 2.15-2.9: unres.: 8H; 3.2-4.8: unres.: 5H; 5.2-5.7: mt: 2H; 6.2-8.3: unres.: 16H。

實例 36: δ (ppm): 0.4-0.8: unres.: 6H; 1.05-2.65: unres.: 4H; 2.7-2.9: unres.: 11H; 3.2-4.8: unres.: 7H; 5.2-5.65: unres.: 2H; 6.2-8.3: unres.: 16H。

(a)此化合物係依據實例3所述方法，由製法1.1所得化合物及製法2.6所得化合物為起始物製備。

(b)此化合物係依據實例3所述方法，由製法1.3所得化合物及製法2.7所得化合物為起始物製備。所得粗產物溶於EtOAc中，添加鹽酸之醚溶液酸化至pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。

(c)此化合物係依據實例3所述方法，由製法1.5所得化合物及製法2.7所得化合物為起始物製備。

(d)此化合物係依據實例3所述方法，由製法1.6所得化合物及製法2.7所得化合物為起始物製備。

(e)此化合物係依據實例7所述方法，由製法1.8所得化合物

五、發明說明 (145)

及製法 2.8 所得化合物為起始物製備，未製備鹽酸鹽。

(f) 此化合物係依據實例 8 所述方法，由製法 1.8 所得化合物及製法 2.9 所得化合物為起始物製備。

(g) 此化合物係依據實例 13 步驟 A 所述方法，由製法 1.1 所得化合物及製法 2.12 所得化合物為起始物製備，然後依據步驟 B 之方法經 1N KOH 皂化，依據步驟 C 之方法與吡咯啉偶合。步驟 C 結束時，添加鹽酸之醚溶液，於 EtOAc 中形成鹽酸鹽。

(h) 此化合物係依據實例 13 步驟 A 所述方法，由製法 1.1 所得化合物及製法 2.13 所得化合物為起始物製備，然後依據步驟 B 之方法經 1N KOH 皂化，依據步驟 C 之方法與吡咯啉偶合。依據上述 (g) 之方法形成鹽酸鹽。

(i) 此化合物係依據實例 13 步驟 C 所述方法，由實例 15 步驟 B 所得化合物與 N-甲基環戊胺為起始物製備。所得產物經矽膠層析，以 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (95/5/0.4；v/v/v) 溶離，然後於 EtOAc/鹽酸之醚溶液中形成鹽酸鹽。

(j) 此化合物係依據實例 13 步驟 C 所述方法，由實例 15 步驟 B 所得化合物與吡咯啉為起始物製備。所得產物經矽膠層析，以 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (95/5/0.4；v/v/v) 溶離，然後於 EtOAc/醚之鹽酸溶液中形成鹽酸鹽，自 MeOH/醚中結晶。

(k) 此化合物係依據實例 17 所述方法，由實例 18 步驟 A 所得化合物與 2-胺基乙醇為起始物製備。

(l) 此化合物係依據實例 18 所述方法，由實例 17 步驟 A 所得

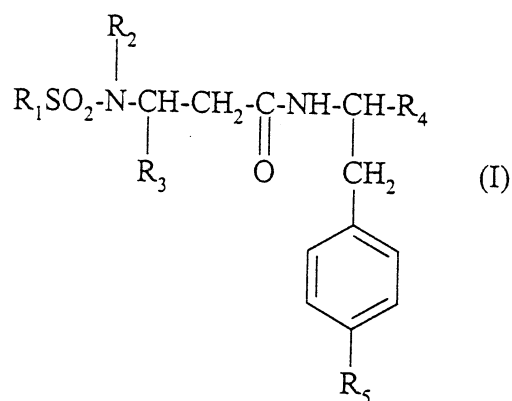
五、發明說明 (149)

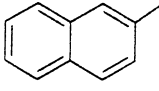
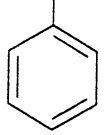
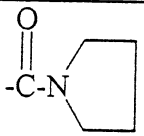
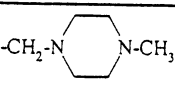
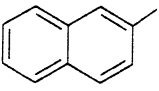
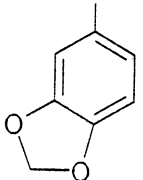
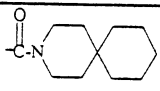
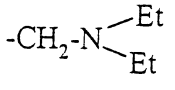
bs: 1H。

$\alpha_D^{25} = +55.2^\circ$ (c=1; MeOH)。

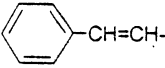
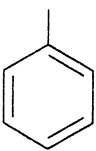
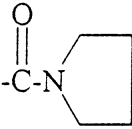
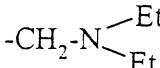
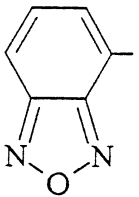
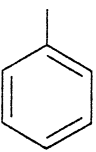
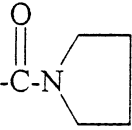
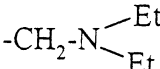
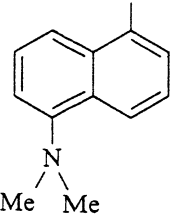
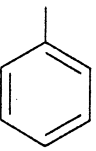
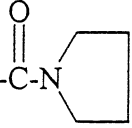
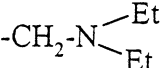
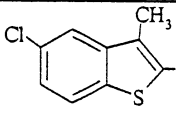
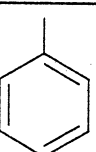
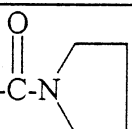
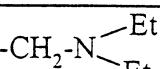
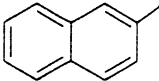
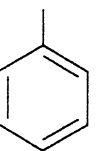
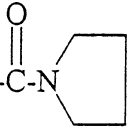
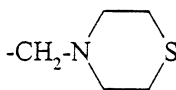
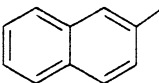
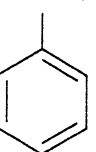
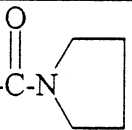
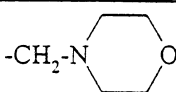
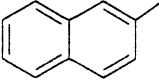
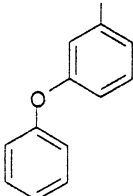
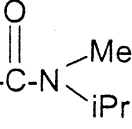
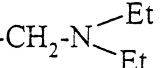
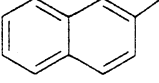
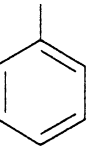
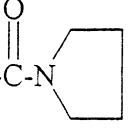
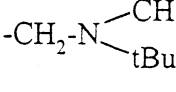
依前述實例所述方法操作，製備下表 IX 所示之根據本發明式 (I) 化合物：

表 IX

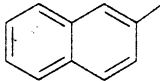
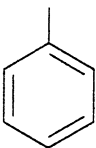
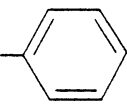
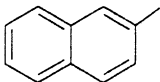
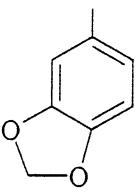
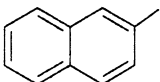
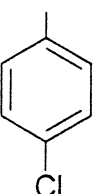
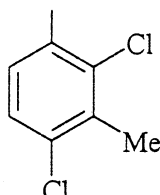
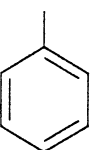
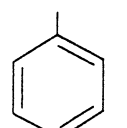
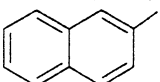
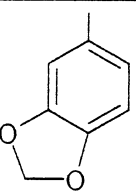
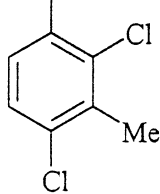
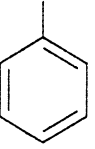
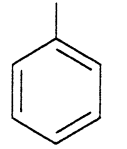
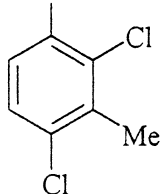
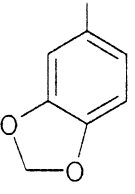
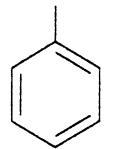


實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
39 2HCl		H			
40 HCl		H			

五、發明說明 (150)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
41 HCl		H			
42 HCl		H			
43 2HCl		H			
44 HCl		H			
45		H			
46		H			
47 HCl		H			
48		H			

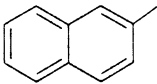
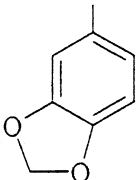
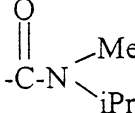
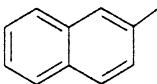
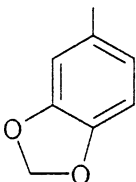
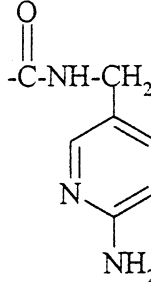
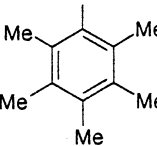
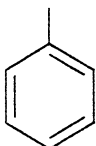
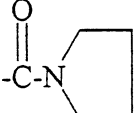
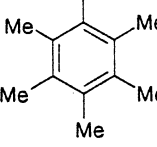
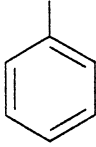
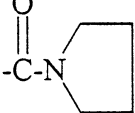
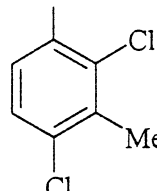
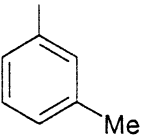
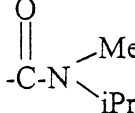
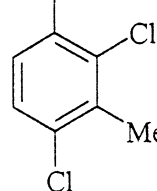
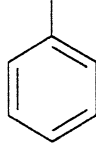
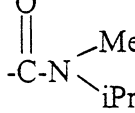
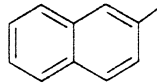
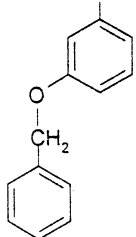
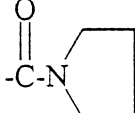
五、發明說明 (151)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
49		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
50 HCl		H		$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2$
51 HCl		H		$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
52 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
53		H		$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_{16})_2$
54 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
55 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$

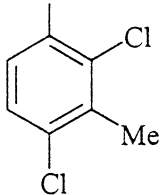
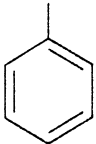
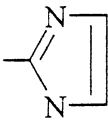
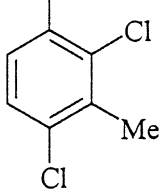
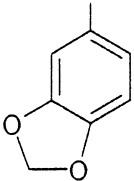
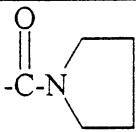
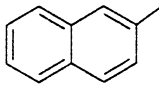
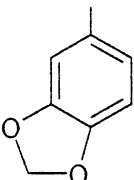
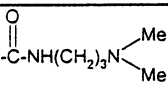
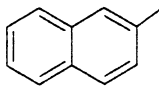
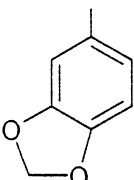
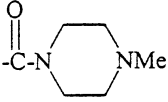
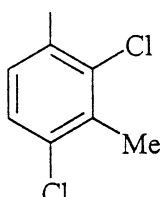
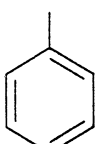
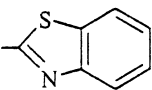
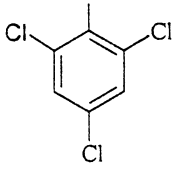
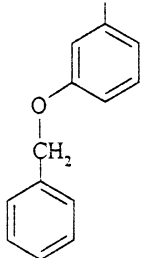
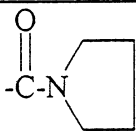
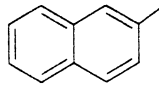
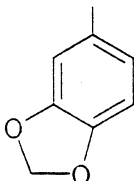
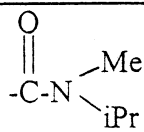
五、發明說明 (152)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
56 HCl			H		
57		H			
58		H			
59		H			
60 2HCl			H		
61 HCl			H		
62 HCl		H			
63		H			

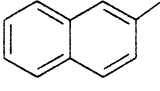
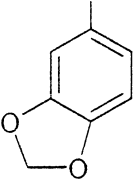
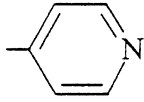
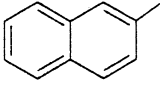
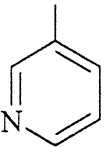
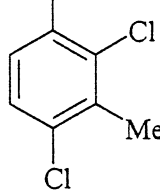
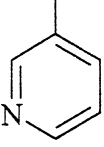
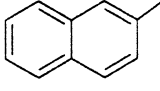
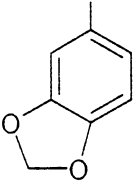
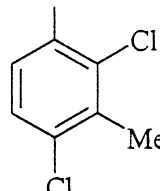
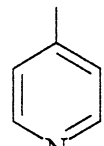
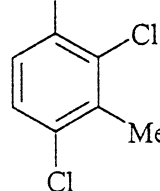
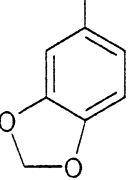
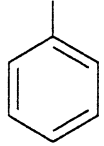
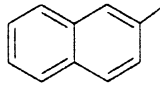
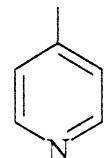
五、發明說明 (153)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
64		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{tBu})(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
65		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
66			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
67		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
68 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
69 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
70		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$

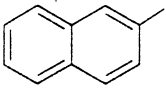
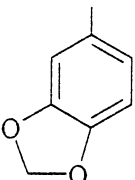
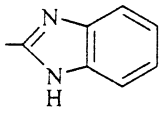
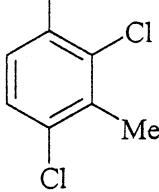
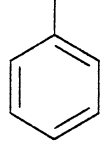
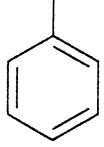
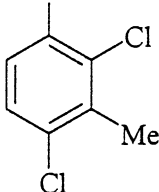
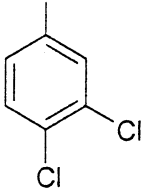
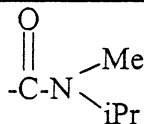
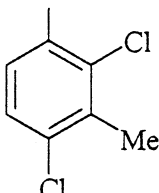
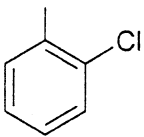
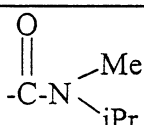
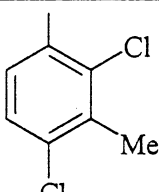
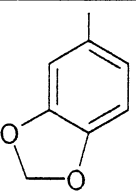
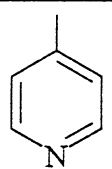
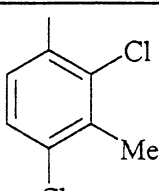
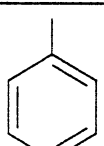
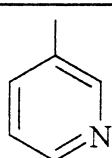
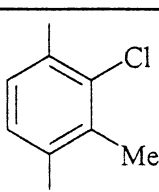
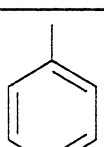
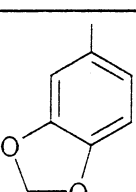
五、發明說明 (154)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
71 2HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
72 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$
73		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
74		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
75 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
76			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
77 HCl		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})_2$

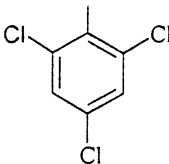
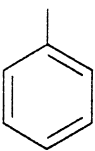
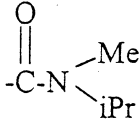
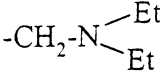
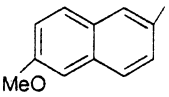
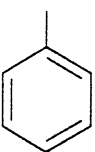
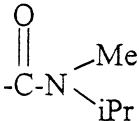
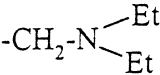
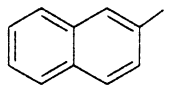
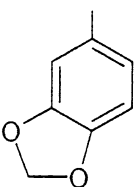
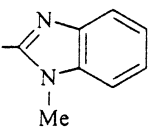
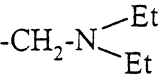
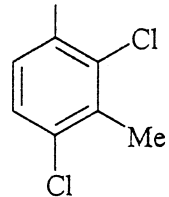
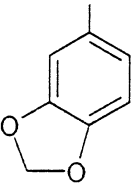
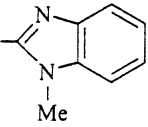
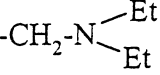
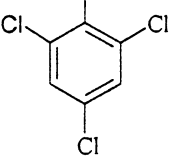
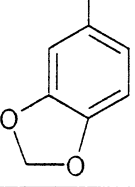
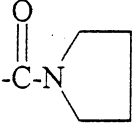
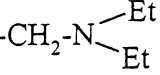
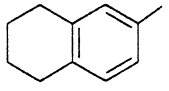
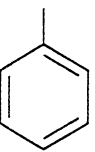
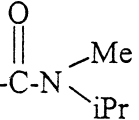
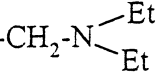
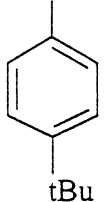
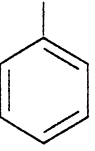
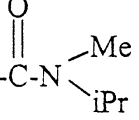
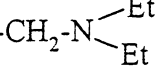
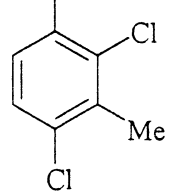
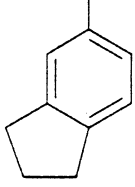
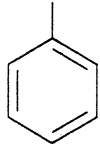
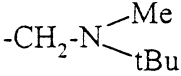
五、發明說明 (155)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
78 2HCl		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
79 2HCl			H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
80 2HCl			H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
81 HCl		H		$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{cyclobutyl})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
82 2HCl			H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
83 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
84 2HCl			H	$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$

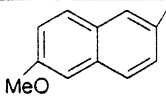
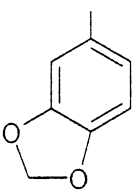
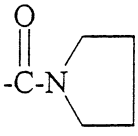
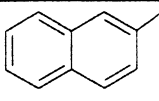
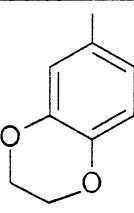
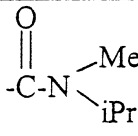
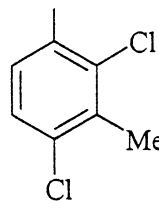
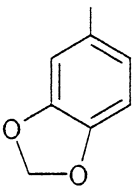
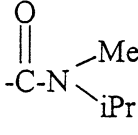
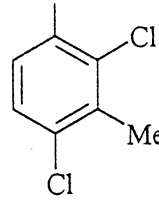
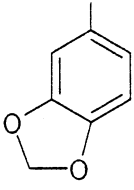
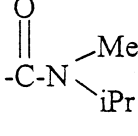
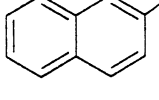
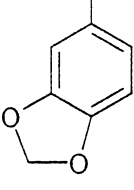
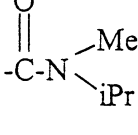
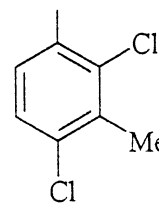
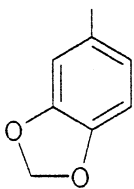
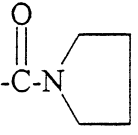
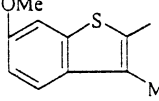
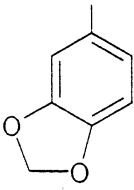
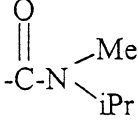
五、發明說明 (156)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
85		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
86 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{cyclopentyl})$
87 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
88 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
89			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
90 2HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
91 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$

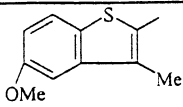
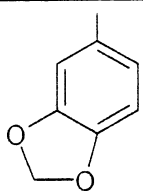
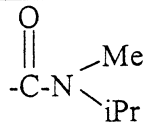
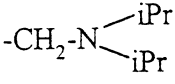
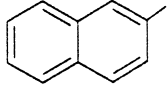
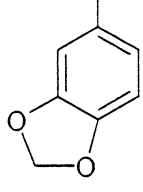
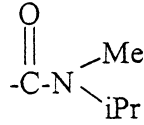
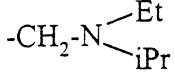
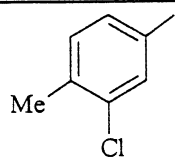
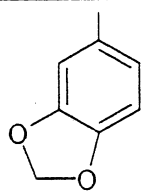
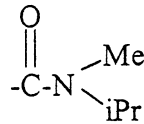
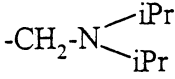
五、發明說明 (157)

實 例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
92			H		
93			H		
94		H			
95			H		
96 HCl			H		
97 HCl			H		
98 HCl			H		
99 HCl			H		

五、發明說明 (158)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
100 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$
101 HCl		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})_2$
102 HCl R異構物			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
103 HCl			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$
104 HCl R,R 異構物		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{tBu})$
105 HCl R異構物			H		$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})(\text{cyclobutyl})$
106		H			$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})_2$

五、發明說明 (159)

實例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
107		H			
108 HCl R,R 異構物		H			
109 HCl R,R 異構物		H			

實例 39: NMR: 1.3-1.8 ppm: unres. 4H; 2.2-3.6 ppm: unres.: 21H; 4.2-4.8 ppm: unres.: 2H; 6.8-8.4 ppm: unres.: 18H; 10.2 ppm: bs: 1H。

實例 41: NMR: 1.1-1.8 ppm: unres.: 10H; 2.4-3.4 ppm: unres.: 12H; 4.2 ppm: bs: 2H; 4.4-4.8 ppm: unres.: 2H; 6.5-8.5 ppm: unres.: 18H; 10.3 ppm: bs: 1H。

實例 42: NMR: 1.2-2 ppm: unres.: 10H; 2.4-3.3 ppm: unres.: 12H; 4.2-4.9 ppm: unres.: 4H; 6.9-9.1 ppm: unres.: 14H; 10.2 ppm: bs: 1H。

實例 43: NMR: 1-1.8 ppm: unres.: 10H; 2.2-3.5 ppm: unres.: 18H; 4-5 ppm: unres.: 4H; 6.6-8.7 ppm: unres.: 17H; 10.7

五、發明說明 (160)

ppm: bs: 1H。

實例 44: NMR: 1.2 ppm: mt: 6H; 1.4-1.8 ppm: unres.: 4H; 2.2-3.3 ppm: unres.: 15H; 4.1-4.9 ppm: unres.: 4H; 6.8-8.1 ppm: unres.: 12H; 8.35 ppm: d: 1H; 8.9 ppm: d: 1H; 10.25 ppm: bs: 1H。

實例 47: NMR: 0.5-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.1-3.1 ppm: unres.: 11H; 3.6-5 ppm: unres.: 5H; 6.2-8.5 ppm: unres.: 22H; 10.1 ppm: bs: 1H。

實例 48: NMR: 1 ppm: s: 9H; 1.2-1.7 ppm: unres.: 4H; 1.9 ppm: s: 3H; 2.2-3.5 ppm: unres.: 10H; 4.1-4.75 ppm: unres.: 2H; 6.7-8.4 ppm: unres.: 18H。

實例 49: NMR: 0.95 ppm: t: 6H; 2.1-3.6 ppm: unres.: 10H; 4.4-5.1 ppm: unres.: 2H; 6.6-8.6 ppm: unres.: 23H。

實例 50: NMR: 0.5-1 ppm: unres.: 6H; 1.7-3.5 ppm: unres.: 16H; 4-5 ppm: unres.: 5H; 5.2-5.7 ppm: unres.: 2H; 6.2-8.4 ppm: unres.: 21H; 10.7 ppm: bs: 1H。

實例 51: NMR: 0.4-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.1-3.1 ppm: unres.: 11H; 3.6-4.8 ppm: unres.: 5H; 6.6-8.5 ppm: unres.: 17H; 10 ppm: bs: 1H。

實例 52: NMR: 1.15 ppm: t: 6H; 2.2 ppm: t: 2H; 2.5 ppm: s: 3H; 2.7-3.1 ppm: unres.: 6H; 3.8 ppm: t: 2H; 4.15 ppm: d: 2H; 4.9 ppm: q: 1H; 6.9-7.7 ppm: unres.: 16H; 8.5 ppm: d: 1H; 10.5 ppm: bs: 1H。

實例 53: NMR: 0.4-1.5 ppm: unres.: 20H; 2-2.85 ppm:

五、發明說明 (161)

unres.: 11H; 3.3-4.8 ppm: unres.: 5H; 5.2-5.7 ppm: 2s: 2H;
6.2-8.3 ppm: unres.: 16H。

實例 54: NMR: 1.4 ppm: s: 9H; 2-2.6 ppm: unres.: 8H; 2.9
ppm: d: 2H; 3.6-4.6 ppm: unres.: 4H; 4.9 ppm: q: 1H; 6.9-7.7
ppm: udres.: 16H; 8.5 ppm: d: 1H; 9.9 ppm: bs: 1H。

實例 55: NMR: 1.15 ppm: t: 6H; 2.4 ppm: s: 3H; 2.8-3.1
ppm: unres.: 6H; 3.75 ppm: t: 2H; 4.15 ppm: d: 2H; 4.9 ppm:
q: 1H; 5.95 ppm: s: 2H; 6.4-7.7 ppm: 14 H; 8.4 ppm: d: 1H;
10.1 ppm: bs: 1H。

實例 56: NMR: 0.7-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.2 ppm: t: 2H;
2.3-3.1 ppm: unres.: 12H; 3.6-5 ppm: unres.: 6H; 6 ppm: s: 2H;
6.4-7.7 ppm: unres.: 9H; 8.3 ppm: dd: 1H; 10.2 ppm: bs: 1H。

實例 57: NMR: 1.05 ppm: ds: 9H; 1.85 ppm: ds: 3H; 2.1-
3.4 ppm: unres.: 6H; 4.3-4.9 ppm: unres.: 2H; 5.2-5.8 ppm:
2ds: 2H; 6.1-8.4 ppm: unres.: 21H。

實例 60: NMR: 1.25 ppm: t: 6H; 2.3 ppm: mt: 2H; 2.5 ppm:
s: 3H; 3 ppm: mt: 6H; 3.85 ppm: t: 2H; 4.25 ppm: d: 2H; 5.25
ppm: q: 1H; 6.1 ppm: s: 2H; 6.4-9.2 ppm: unres.: 14H; 10.7
ppm: bs: 1H。

實例 61: NMR: 1.2 ppm: t: 6H; 2.3 ppm: mt: 2H; 2.5 ppm: s:
3H; 2.7-3.3 ppm: unres.: 6H; 3.9 ppm: t: 2H; 4.2 ppm: d: 2H;
5.1 ppm: q: 1H; 6.1-7.8 ppm: unres.: 14H; 8.45 ppm: d: 1H;
10.6 ppm: bs: 1H。

實例 62: NMR: 0.5-1.4 ppm: unres.: 12H; 2-5 ppm: unres.:

五、發明說明 (162)

16H; 5.95-8.5 ppm: unres.: 16H。

實例 64: NMR: 0.6-1.3 ppm: unres.: 15H; 2.2-3.25 ppm: unres.: 9H; 3.4-5 ppm: unres.: 8H; 5.3-5.8 ppm: unres.: 2H; 6.3-8.5 ppm: unres.: 16H。

實例 65: NMR: 0.85 ppm: td: 6H; 2.1-2.9 ppm: unres.: 8H; 3.2-4.7 ppm: unres.: 6H; 5.2-5.8 ppm: unres.: 3H; 6.1-8.3 ppm: unres.: 19H。

實例 68: NMR: 0.6-1.3 ppm: unres.: 12H; 2-3.1 ppm: unres.: 17H; 3.6-5 ppm: unres.: 6H; 6.7-7.7 ppm: unres.: 10H; 8.3 ppm: dd: 1H; 9.9 ppm: bs: 1H。

實例 69: NMR: 0.65-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.15 ppm: t: 2H; 2.25 ppm: s: 3H; 2.3-3.1 ppm: unres.: 9H; 3.7-5 ppm: unres.: 6H; 7-7.7 ppm: unres.: 11H; 8.4 ppm: dd: 1H; 9.9 ppm: bs: 1H。

實例 71: NMR: 1.2 ppm: t: 6H; 2.1-2.6 ppm: unres.: 5H; 2.8-3.5 ppm: unres.: 6H; 3.9 ppm: t: 2H; 4.2 ppm: bd: 2H; 5.2 ppm: q: 1H; 7-7.8 ppm: unres.: 13H; 8.9 ppm: d: 1H; 10.4 ppm: bs: 1H; 14.4 ppm: bs: 2H。

實例 72: NMR: 1-1.9 ppm: unres.: 10H; 2.2 ppm: t: 2H; 2.5 ppm: s: 3H; 2.6-3.5 ppm: unres.: 10H; 3.75 ppm: t: 2H; 4.15 ppm: d: 2H; 4.5 ppm: q: 1H; 6 ppm: s: 2H; 6.3-7.7 ppm: unres.: 9H; 8.3 ppm: d: 1H; 10.2 ppm: s: 1H。

實例 73: NMR: 0.9 ppm: mt: 6H; 1.3 ppm: mt: 2H; 1.9-2.2 ppm: unres.: 5H; 2.25-3.6 ppm: unres.: 12H; 4.2 ppm: mt: 1H; 4.55 ppm: mt: 1H; 5.2-5.7 ppm: unres.: 2H; 6.2-8.4 ppm:

五、發明說明 (163)

unres.: 17H。

實例 74: NMR: 0.9 ppm: mt: 6H; 1.3-3.5 ppm: unres.: 19H; 4.3-4.8 ppm: unres.: 2H; 5.2-5.7 ppm: unres.: 2H; 6.2-8.4 ppm: unres.: 16H。

實例 77: NMR: 0.5-1.4 ppm: unres.: 18H; 2.1-3 ppm: unres.: 8H; 3.3-4.8 ppm: unres.: 7H; 5.2-5.65 ppm: unres.: 2H; 6.2-8.4 ppm: unres.: 16H; 9.15 ppm: s: 1H。

實例 78: NMR: 1.4 ppm: s: 9H; 2.2-2.75 ppm: unres.: 5H; 2.9 ppm: t: 2H; 3.8 ppm: mt: 1H; 4.5 ppm: mt: 2H; 5 ppm: mt: 1H; 5.1-5.7 ppm: 2ds: 2H; 6.2-9.1 ppm: unres.: 20H; 9.6 ppm: s: 1H。

實例 79: NMR: 0.7-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.1-3.1 ppm: unres.: 11H; 3.7-5ppm: unres.: 6H; 7.1-8.2 ppm: unres.: 16H; 10.85 ppm: s: 1H。

實例 80: NMR: 0.7-1.4 ppm: unres.: 12H; 2.2-3.2 ppm: unres.: 14H; 3.7-5ppm: unres.: 6H; 7-8.8 ppm: unres.: 11H; 10.8 ppm: s: 1H。

實例 82: NMR: 0.7-1.5 ppm: unres.: 12H; 2.4-3.3 ppm: unres.: 14H; 4-5.1 ppm: unres.: 6H; 7.2-9 ppm: unres.: 11H; 10.8 ppm: s: 1H。

實例 83: NMR: 1.4 ppm: s: 9H; 2-3 ppm: unres.: 10H; 3.6-4.6 ppm: unres.: 4H; 4.9 ppm: mt: 1H; 5.95 ppm: s: 2H; 6.3-7.7 ppm: unres.: 14H; 8.4 ppm: d: 1H; 9.65 ppm: bs: 1H。

實例 84: NMR: 0.6-1.4 ppm: unres.: 12H; 2.4-3.2 ppm:

五、發明說明 (164)

unres.: 11H; 3.8-5.1 ppm: unres.: 6H; 7-8.9 ppm: unres.: 15H;
10.9 ppm: bs: 2H。

實例 85: NMR: 1 ppm: t: 6H; 2.3-3.7 ppm: unres.: 10H; 4.7
ppm: mt: 1H; 5 ppm: mt: 1H; 5.1-5.8 ppm: 2ds: 2H; 6.2-8.8
ppm: unres.: 20H; 12.15 ppm: sd: 1H。

實例 86: NMR: 1.2-2.55 ppm: unres.: 16 H; 2.85 ppm: mt:
2H; 3.1-4.4 ppm: unres.: 5H; 4.9 ppm: mt: 1H; 6.8-7.6 ppm:
unres.: 16H; 8.4 ppm: d: 1H; 10.6 ppm: bs: 1H。

實例 87: NMR: 0.6-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.2 ppm: t: 2H;
2.35-3.1 ppm: unres.: 12H; 3.7-5 ppm: unres.: 6H; 6.9-7.8
ppm: unres.: 9H; 8.3 ppm: dd: 1H; 10.1 ppm: bs: 1H。

實例 88: NMR: 0.7-1.3 ppm: unres.: 12H; 2.3 ppm: t: 2H;
2.4-3.1 ppm: unres.: 12H; 3.5-5 ppm: unres.: 6H; 7-7.7 ppm:
unres.: 10H; 8.4 ppm: dd: 1H; 10 ppm: bs: 1H。

實例 89: NMR: 1.05 ppm: s: 9H; 1.85 ppm: s: 3H; 2.2 ppm:
t: 2H; 2.6 ppm: s: 3H; 2.8 ppm: mt: 2H; 3.4 ppm: s: 2H; 3.7
ppm: s: 2H; 4.9 ppm: mt: 1H; 5.95 ppm: s: 2H; 6.3-8.6 ppm:
unres.: 14H。

實例 90: NMR: 1.5 ppm: s: 9H; 2.2-2.6 ppm: unres.: 8H; 3
ppm: unres.: 2H; 3.8-4.6 ppm: 2 unres.: 4H; 5.2 ppm: unres.:
1H; 7-9.2 ppm: unres.: 17H; 10ppm: bs: 1H。

實例 91: NMR: 1.5 ppm: s: 9H; 2.3 ppm: t: 2H; 2.4-2.6 ppm:
unres.: 6H; 3 ppm: bd: 2H; 3.8-4.1 ppm: unres.: 3H; 4.4-5
ppm: unres.: 2H; 6 ppm: s: 2H; 6.6-7.8 ppm: unres.: 14H; 8.5

五、發明說明 (165)

ppm: d: 1H; 10.4 ppm: bs: 1H。

實例 94: NMR: 0.9 ppm: t: 6H; 2.1-3.7 ppm: unres.: 14H; 4.50 ppm: mt: 1H; 5-5.7 ppm: unres.: 3H; 6-8.6 ppm: unres.: 20H。

實例 95: NMR: 0.95 ppm: t: 6H; 2.1-2.7 ppm: unres.: 9H; 3-4 ppm: unres.: 9H; 5.4 ppm: q: 1H; 6.05 ppm: s: 2H; 6.4-7.8 ppm: unres.: 13H; 8.7 ppm: d: 1H。

實例 99: NMR: 1.5 ppm: s: 9H; 1.9-2.55 ppm: unres.: 10H; 2.6-3.1 ppm: unres.: 6H; 3.75-4.8 ppm: unres.: 4H; 5.05 ppm: mt: 1H; 6.7-7.8 ppm: unres.: 14H; 8.55 ppm: d: 1H; 9.4 ppm: bs: 1H。

實例 101: NMR: 0.5-1.4 ppm: unres.: 18H; 2.1-3 ppm: unres.: 7H; 3.3-4.9 ppm: unres.: 11H; 6.1-8.4 ppm: unres.: 16H; 9.1 ppm: bs: 1H。

實例 102: NMR: 0.8-1.2 ppm: unres.: 6H; 1.5 ppm: s: 9H; 2.2-3.1 ppm: unres.: 13H; 3.7-5.1 ppm: unres.: 6H; 6.1 ppm: s: 1H; 6.5-7.8 ppm: unres.: 9H; 8.3-8.6 ppm: unres.: 1H; 9.5 ppm: bs: 1H。

實例 103: NMR: 0.8-1.5 ppm: unres.: 12H; 2.35 ppm: t: 2H; 2.5 ppm: s: 6H; 2.6-3.1 ppm: unres.: 5H; 3.45 ppm: mt: 1H; 3.8-5.1 ppm: unres.: 6H; 6.15 ppm: s: 2H; 6.5-7.8 ppm: unres.: 9H; 8.3-8.6 ppm: unres.: 1H; 10.5 ppm: bs: 1H。

實例 104: NMR: 0.7 ppm: mt: 6H; 1.4 ppm: s: 9H; 2.2-3 ppm: unres.: 10H; 3.8 ppm: mt: 1H; 4.3-4.9 ppm: unres.: 4H;

五、發明說明 (166)

5.2-5.7 ppm: 2s: 2H; 6.2-8.4 ppm: unres.: 16H; 9.5 ppm: s: 1H。

實例 105: NMR: 1.4-2.4 ppm: unres.: 14H; 2.5 ppm: s: 6H; 2.65 至 5 ppm: unres.: 12H; 6.1 ppm: s: 2H; 6.5-7.8 ppm: unres.: 9H; 8.45 ppm: d: 1H; 10.8 ppm: bs: 1H。

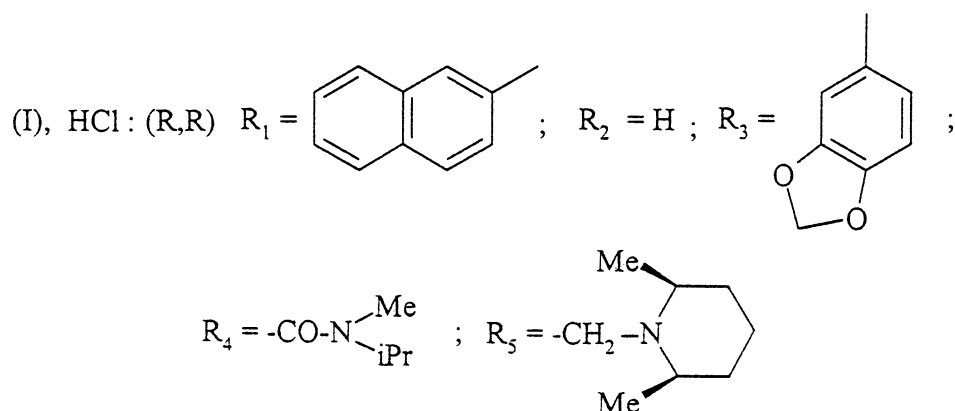
實例 106: MH^+ : 765

實例 107: MH^+ : 765

實例 108: NMR: 0.6 至 1.4 ppm: unres.: 15H; 2.1 至 3.5 ppm: unres.: 11H; 3.6 至 4.9 ppm: unres.: 5H; 5.2 至 5.7 ppm: 2s: 2H; 6.2 至 6.5 ppm: unres.: 3H; 7 至 8.4 ppm: unres.: 13H; 9.8 ppm: bs: 1H。

實例 109: NMR: 0.5 至 1.5 ppm: unres.: 18H; 2.1 至 3 ppm: unres.: 10H; 3.4 至 4.9 ppm: unres.: 7H; 5.75 至 5.80 ppm: 2s: 2H; 6.2 至 6.65 ppm: unres.: 3H; 7 至 7.6 ppm: unres.: 7H; 8.1 至 8.4 ppm: unres.: 2H; 8.8 ppm: bs: 1 H。

實例 110



取含 250 mg 製法 3.8 所得化合物、74 mg 2-萘磺酰氯與 171 μ l DIPEA 之 10 ml DCM 混合物於室溫下攪拌一夜。介質濃

五、發明說明 (167)

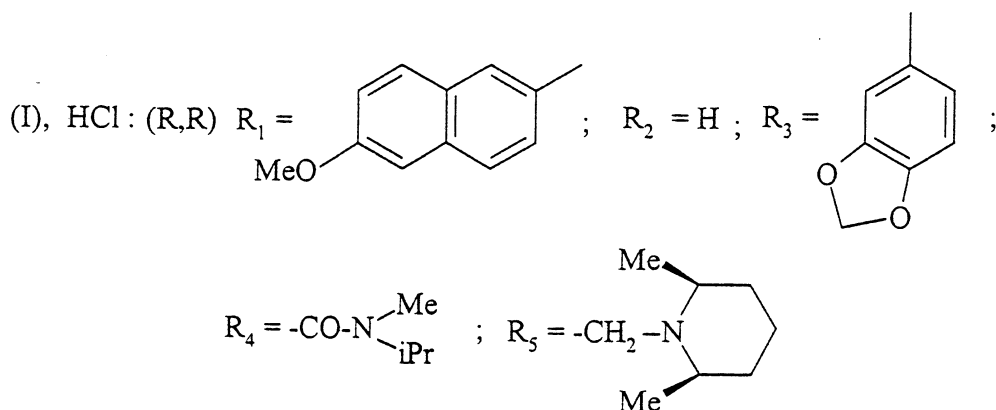
縮至乾後，溶於EtOAc中，以水與飽和NaHCO₃溶液洗滌。所得溶液以pH 2緩衝液萃取後，以飽和NaHCO₃溶液鹼化至pH 8。此混合物以DCM萃取後，以飽和NaCl溶液洗滌，所得混合物溶於EtOAc/Et₂O混合物中，添加鹽酸之醚溶液，製備鹽酸鹽，得到140 mg所需化合物。

NMR: 0.7至2.1 ppm: unres.: 18H; 2.3至3.2 ppm: unres.: 9H; 3.3 ppm: mt: 1H; 3.8至5 ppm: unres.: 4H; 5.4至5.8 ppm: 2s: 2H; 6.4至6.8 ppm: unres.: 3H; 7.1至8.2 ppm: unres.: 11H; 8.2至8.5 ppm: mt: 2H; 9.4至10.3 ppm: 2 bs: 1H。

$\alpha_D^{25} = +50^\circ$ (c=1; MeOH)

MH⁺: 727

實例 111



依據上述實例之方法操作，由製法3.8所得化合物與6-甲氧基萘-2磺醯氯(依J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571之方法製得)為起始物，製備此化合物。

NMR: 0.6至2 ppm: unres.: 18H; 2.2至3.6 ppm: unres.: 10H; 3.8至5 ppm: 7H; 5.4至5.8 ppm: 2s: 2H; 6.3至6.6 ppm: unres.:

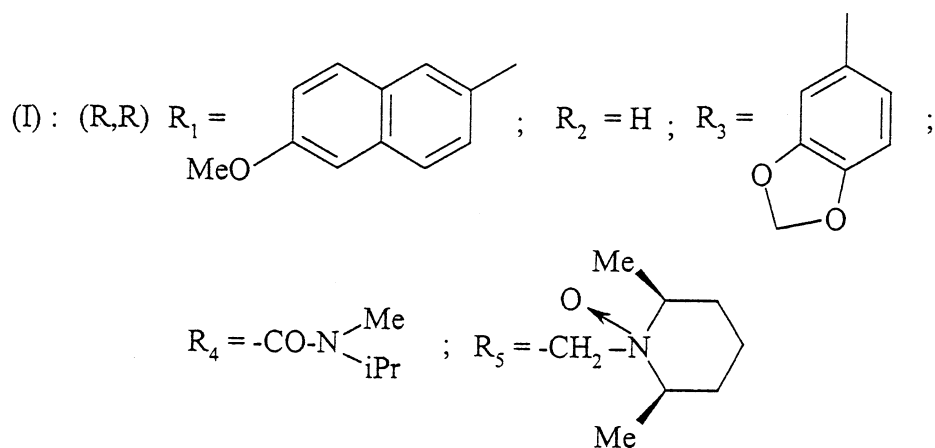
五、發明說明 (168)

3H; 7.1至8.1 ppm: unres.: 10H; 8.1至8.5 ppm: unres.: 2H; 9.4至10.2 ppm: 2bs: 1H。

$\alpha_D^{25} = +32^\circ$ (c=1; MeOH)

MH⁺: 757

實例 111a



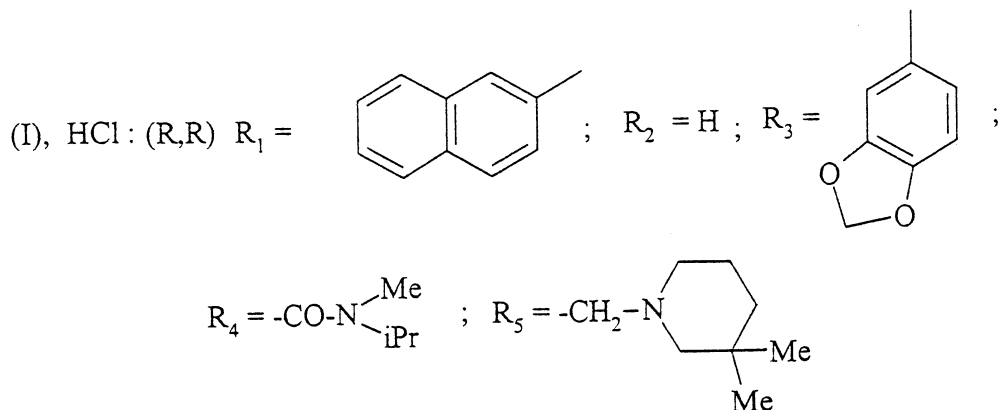
取 152 mg 實例 111 所得化合物置入 50 ml DCM 與 20 ml 飽和 $NaHCO_3$ 溶液混合物中。所得有機相脫水，然後濃縮，產生鹼型化合物。介質溶於 5 ml DCM 中，以 75 mg 60% 間氯過苯甲酸於室溫下處理 1 小時。反應混合物以 DCM 萃取，有機相以飽和 $NaCl$ 溶液洗滌。自甲基第三丁基醚中結晶後，得到 0.14 g 所需化合物。

MH⁺: 773

NMR: 0.6 至 1.8 ppm: unres.: 18H; 2.2 至 3.4 ppm: unres.: 10H; 3.8 ppm: s: 3H; 4.3 至 4.9 ppm: unres.: 4H; 5.4 至 5.6 ppm: d: 2H; 6.3 ppm: mt: 3H; 7.1 至 7.8 ppm: unres.: 10H。

五、發明說明 (169)

實例 112



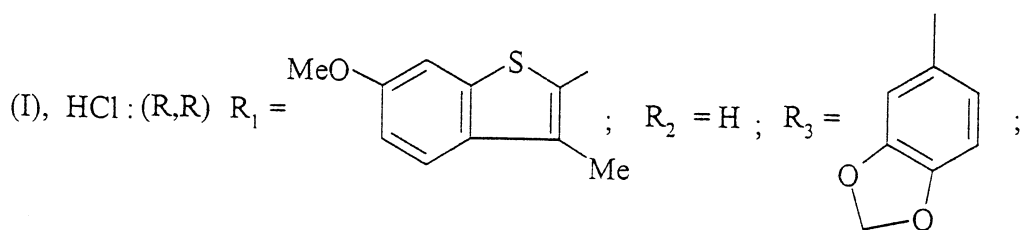
取 225 mg 製法 3.9 所得產物置入 3 ml TFA 與 10 ml DCM 中，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。介質濃縮後，於 iPr_2O 中研磨。傾析排出所形成之油狀物。取此油狀物溶於 5 ml DCM 中，以 100 μ l TEA 及 82 mg 2-萘磺醯氯依序處理，同時添加 TEA 以保持 pH 7。介質攪拌一夜後，濃縮。以 EtOAc 萃取，以水 (3 次) 及飽和 NaCl 溶液洗滌。自 EtOAc/ Et_2O 混合物中結晶後，製得鹽酸鹽。

NMR: 0.5 至 2 ppm: unres.: 16H; 2.2 至 3 ppm: unres.: 11H; 3.2 至 4.8 ppm: unres.: 5H; 5.3 與 5.6 ppm: 2s: 2H; 6.3 至 6.6 ppm: unres.: 3H; 7 至 7.3 ppm: unres.: 2H; 7.4 至 7.8 ppm: unres.: 6H; 7.9 至 8.1 ppm: unres.: 5H; 8.3 ppm: mt: 1H。

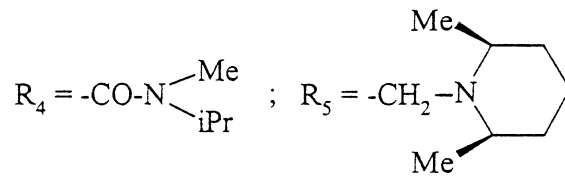
$\alpha_D^{25} = +42.1^\circ$ ($c=1$; MeOH)

MH^+ : 727

實例 113



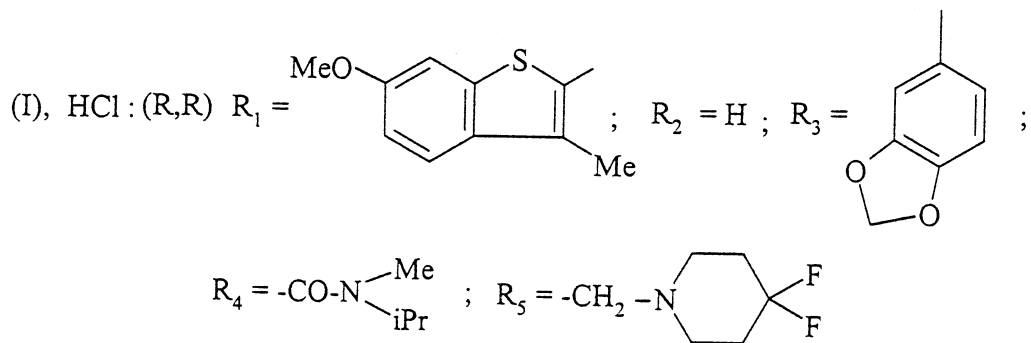
五、發明說明 (170)



依據上述實例所述方法，由製法 3.8 所得化合物與製法 1.33 步驟 A 所得化合物為起始物，製備此化合物。

$\text{MH}^+ : 777$

實例 114



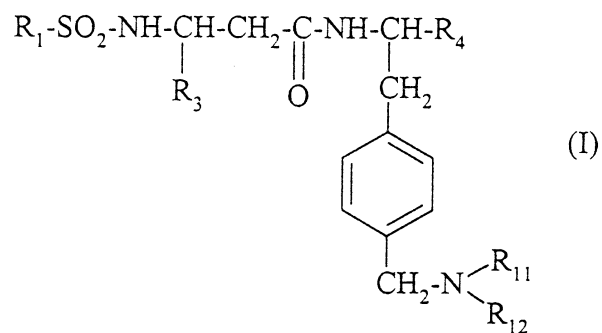
依據上述實例所述方法，由製法 3.10 所得化合物與製法 1.33 步驟 A 所得磺醯氯為起始物，製備此化合物。

$\text{MH}^+ : 785$

採用上述方法，製備根據本發明其他式 (I) 化合物，並利用其質譜與 NMR 光譜確認。示於下列兩個表：

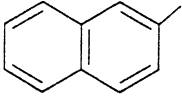
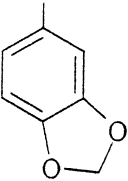
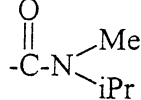
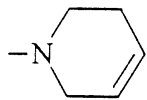
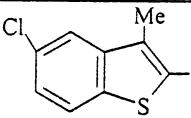
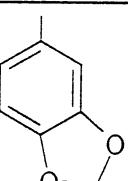
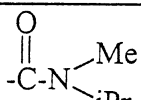
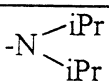
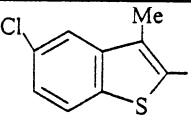
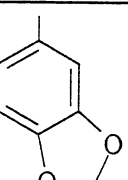
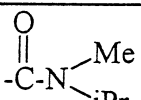
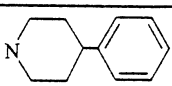
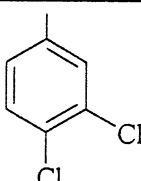
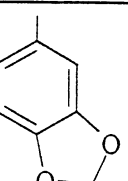
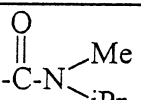
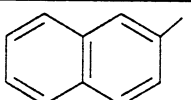
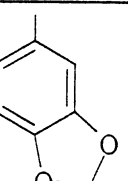
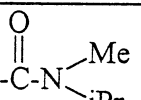
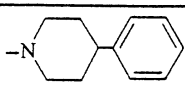
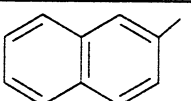
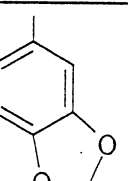
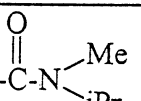
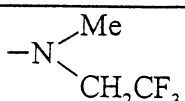
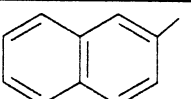
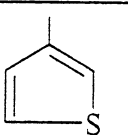
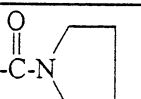
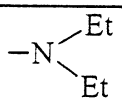
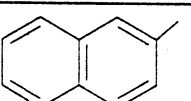
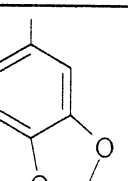
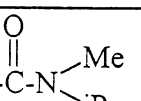
五、發明說明 (171)

表 X

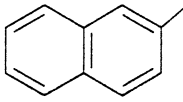
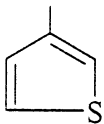
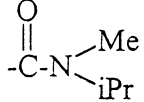
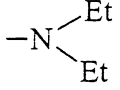
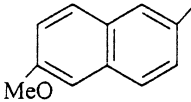
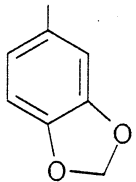
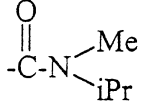
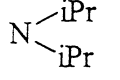
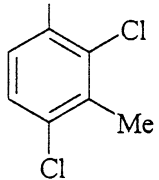
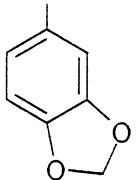
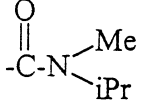
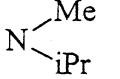
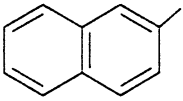
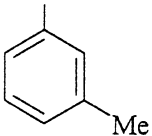
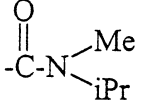
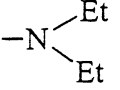
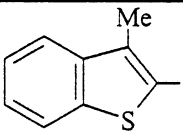
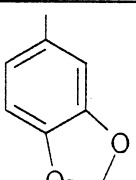
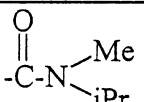
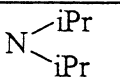
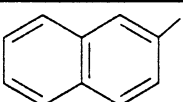
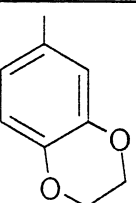
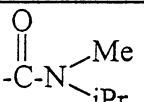
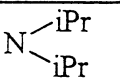
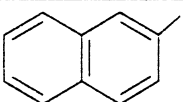
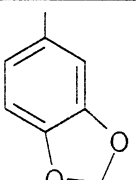
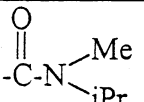
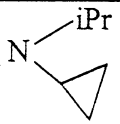
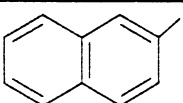
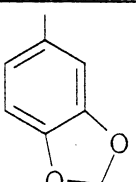
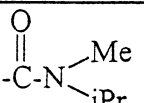
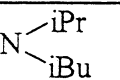


實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
115					-
116 (R,R)					HCl
117					HCl
118					HCl
119 (R,R)					HCl
120					HCl

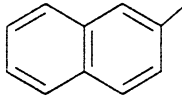
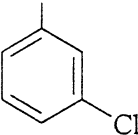
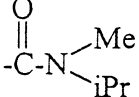
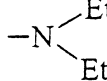
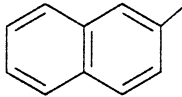
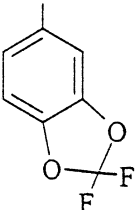
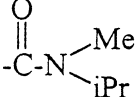
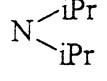
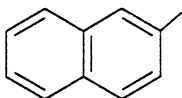
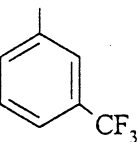
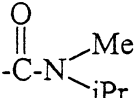
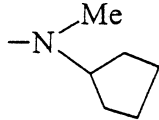
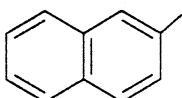
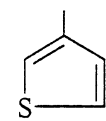
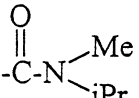
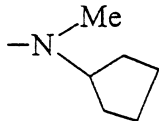
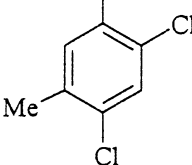
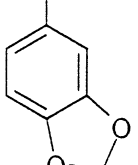
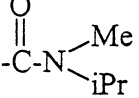
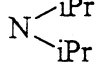
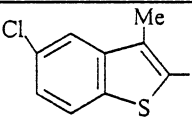
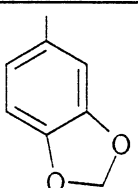
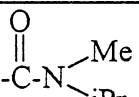
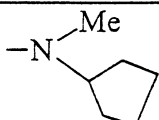
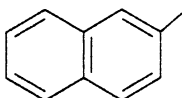
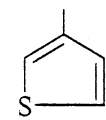
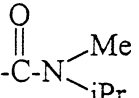
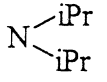
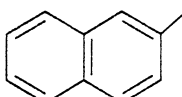
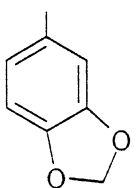
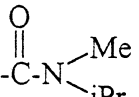
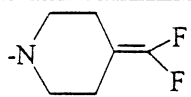
五、發明說明 (172)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
121					HCl
122(R,R)					HCl
123 (R,R)					HCl
124 (R,R)					HCl
125 (R,R)					HCl
126					-
127					HCl
128					-

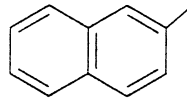
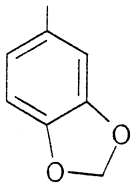
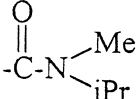
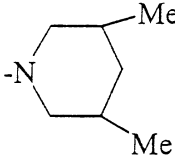
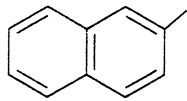
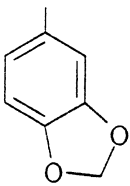
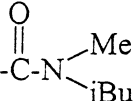
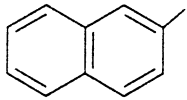
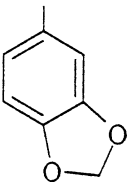
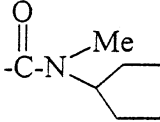
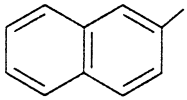
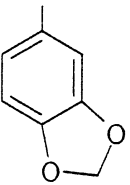
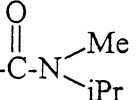
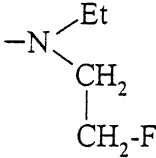
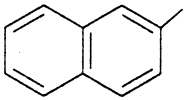
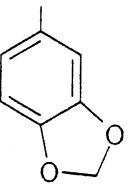
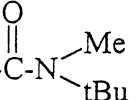
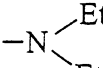
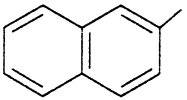
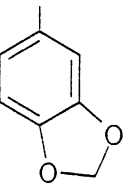
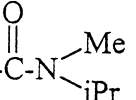
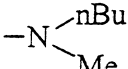
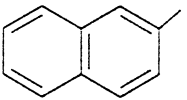
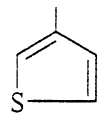
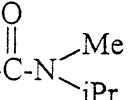
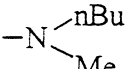
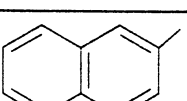
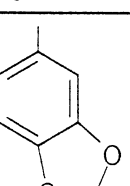
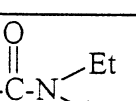
五、發明說明 (173)

實 例	R ₁	R ₃	R ₄	N $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}$	鹽
129 -					HCl
130 -					HCl
131 -					HCl
132 -					HCl
133					HCl
134 (R,R)					HCl
135 (R,R)					HCl
136 -					HCl

五、發明說明 (174)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
137 -					HCl
138 -					HCl
139 -					HCl
140 -					HCl
141 (R,R)					HCl
142 (R,R)					HCl
143 -					HCl
144 (R,R)					HCl

五、發明說明 (175)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
145 -					HCl
146 -					HCl
147 -					HCl
148 (R,R)					HCl
149					-
150					HCl
151					HCl
152					HCl

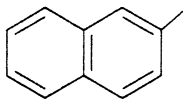
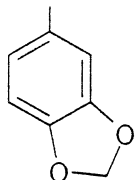
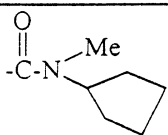
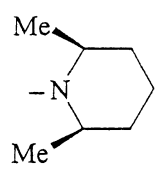
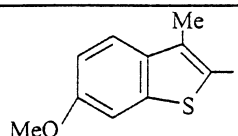
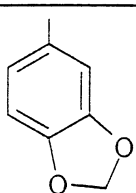
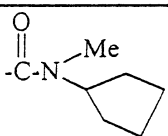
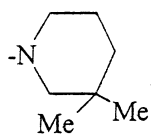
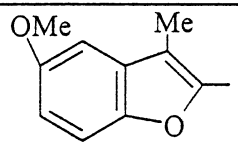
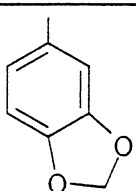
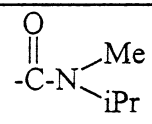
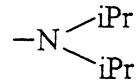
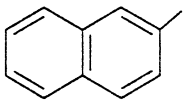
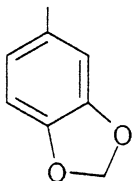
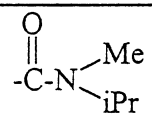
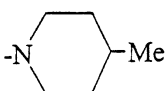
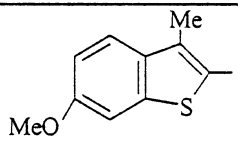
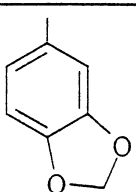
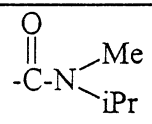
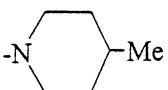
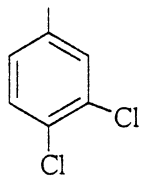
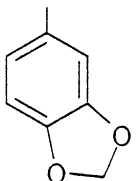
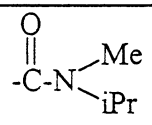
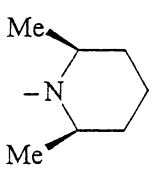
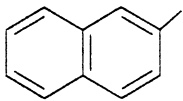
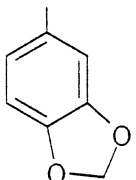
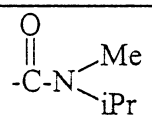
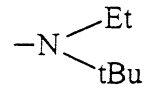
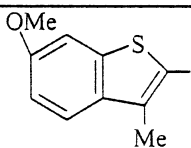
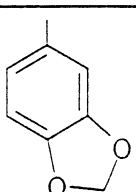
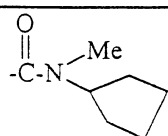
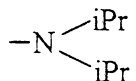
五、發明說明 (176)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
153					HCl
154					HCl
155					HCl
156					
157					HCl
158					HCl
159					HCl
160					HCl

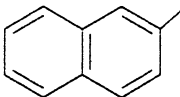
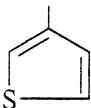
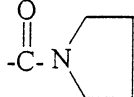
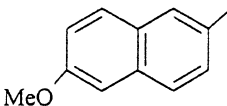
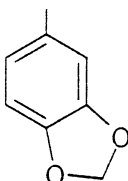
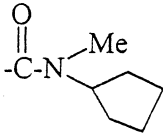
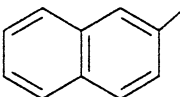
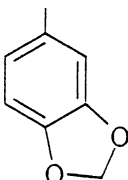
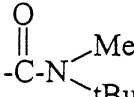
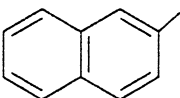
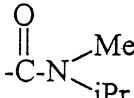
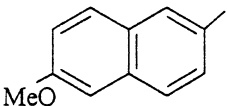
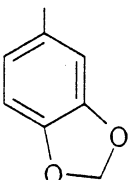
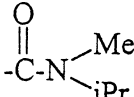
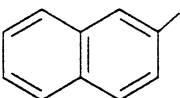
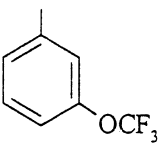
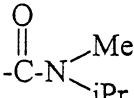
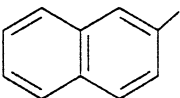
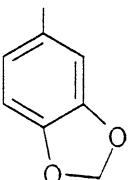
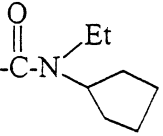
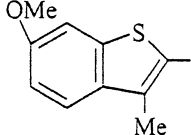
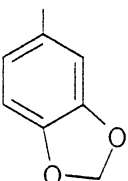
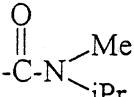
五、發明說明 (177)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}$	鹽
161 (R,R)					HCl
162 (R,R)					HCl
163 (R,R)					HCl
164 (R,R)					HCl
165 (R,R) a)					HCl
166 (R,R)					HCl
167					HCl
168					HCl

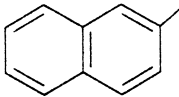
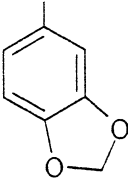
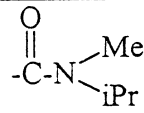
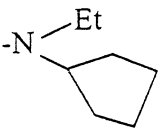
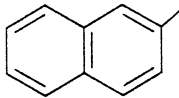
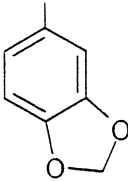
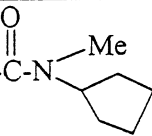
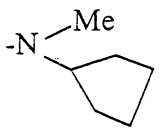
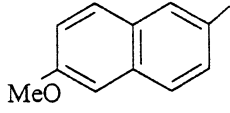
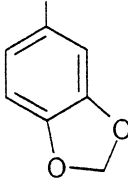
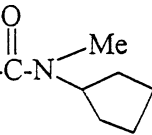
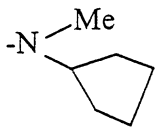
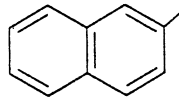
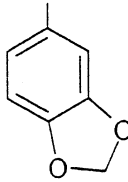
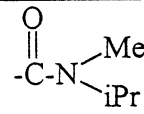
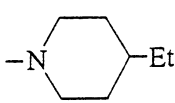
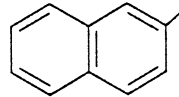
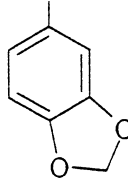
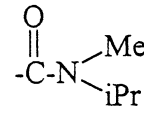
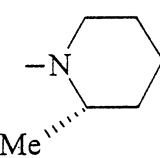
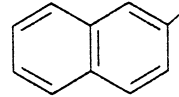
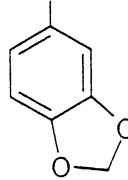
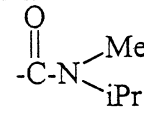
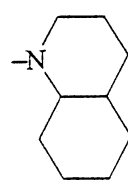
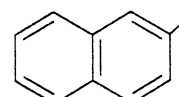
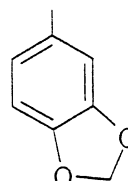
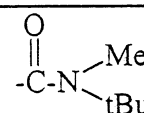
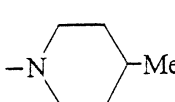
五、發明說明 (178)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N $\begin{matrix} R_{11} \\ R_{12} \end{matrix}$	鹽
169 (R,R)					HCl
170 (R,R)					HCl
171 (R,R) a)					HCl
172 (R,R)					HCl
173 (R,R)					HCl
174 (R,R)					HCl
175					HCl
176 (R,R)					HCl

五、發明說明 (179)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	$\begin{matrix} \text{N} & \text{R}_{11} \\ & \text{R}_{12} \end{matrix}$	鹽
177				$\begin{matrix} \text{N} & \text{iPr} \\ & \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
178 (R,R)				$\begin{matrix} \text{N} & \text{Me} \\ & \text{Me} \end{matrix}$	HCl
179 R,(R,S)				$\begin{matrix} \text{N} & \text{Et} \\ & \text{Et} \end{matrix}$	HCl
180				$\begin{matrix} \text{N} & \text{iPr} \\ & \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
181 (R,R)				$\begin{matrix} \text{N} & \text{Me} \\ & \text{Me} \end{matrix}$	HCl
182				$\begin{matrix} \text{N} & \text{iPr} \\ & \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
183				$\begin{matrix} \text{N} & \text{iPr} \\ & \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
184 (R,R)				$\begin{matrix} \text{N} & \text{Et} \\ & \text{Et} \end{matrix}$	HCl

五、發明說明 (180)

實 例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
185 (R,R)					HCl
186 (R,R)					HCl
187 (R,R)					HCl
188 -					HCl
189 (R,R)					HCl
190 -					HCl
191 (R,(R,S))					HCl

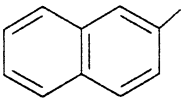
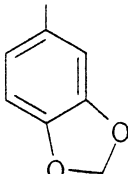
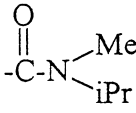
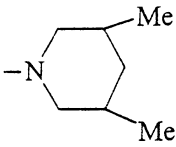
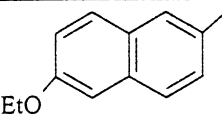
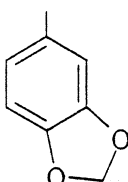
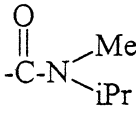
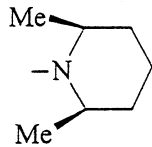
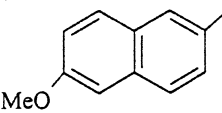
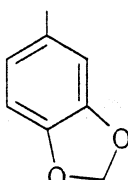
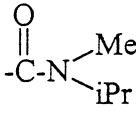
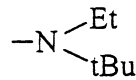
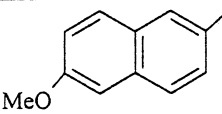
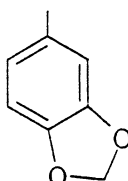
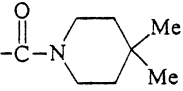
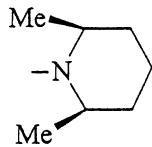
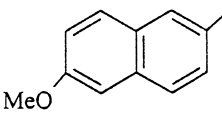
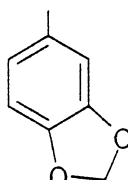
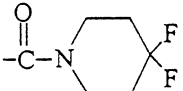
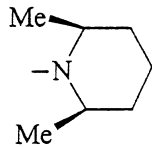
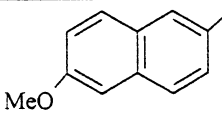
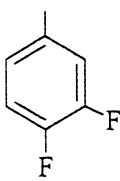
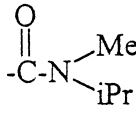
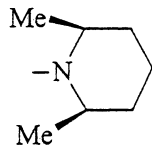
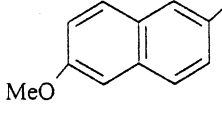
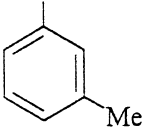
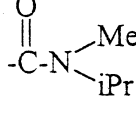
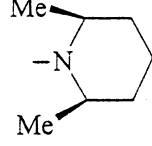
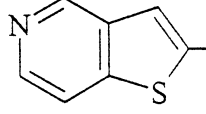
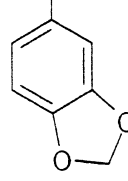
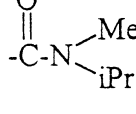
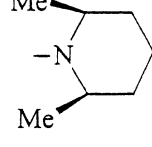
五、發明說明 (181)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	$\begin{matrix} \text{N} & \text{R}_{11} \\ & \text{R}_{12} \end{matrix}$	鹽
192 (R,R)			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
193			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
194 (R,R)			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
195			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	HCl
196 (R,R)			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Cyclopentyl} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Cyclopentyl} \end{matrix}$	HCl
197 -			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \\ \text{OMe} \end{matrix}$	HPF ₆
198 (R,R)			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CF}_3 \end{matrix}$	HCl
199			$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Cyclopentyl} \end{matrix} \end{matrix}$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	HCl

五、發明說明 (182)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}$	鹽
200 (R,R)					HCl
201 -					HCl
202 (R,R)					HCl
203					HCl
204 (R,R)					HCl
205 (R,R)					HCl
206 -					HCl
207 (R,R)					HCl

五、發明說明 (183)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
208					HCl
209 (R,R)					HCl
210 (R,R)					-
211					HCl
212					HCl
213					HCl
214 (R,R)					HCl
215 (R,R)					HCl

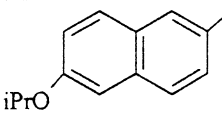
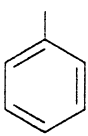
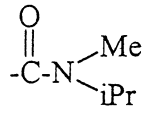
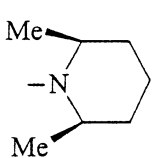
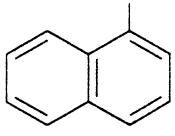
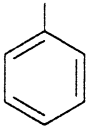
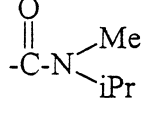
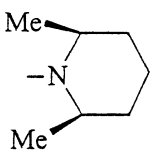
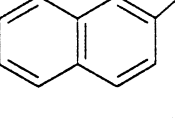
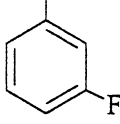
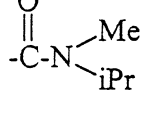
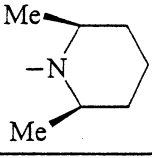
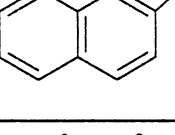
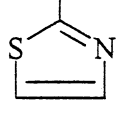
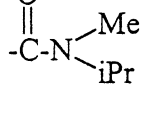
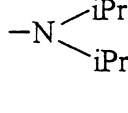
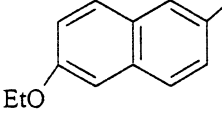
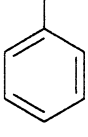
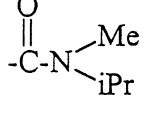
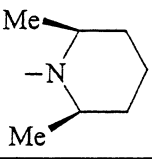
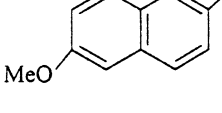
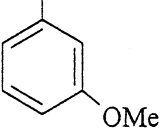
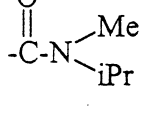
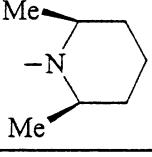
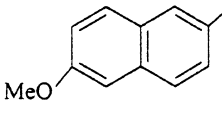
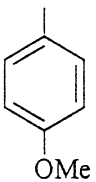
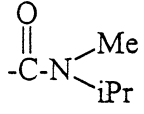
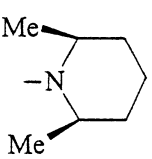
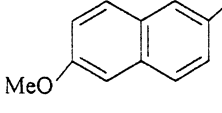
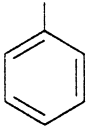
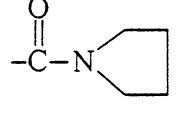
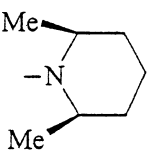
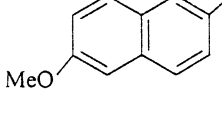
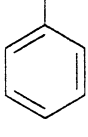
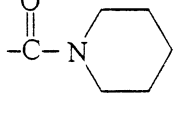
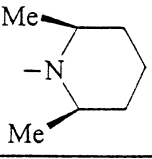
五、發明說明 (184)

實 例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
216 (R,R)					HCl
217 (R,R)					HCl
218 (R,R)					HCl
219					HCl
220 -					HCl
221 -					HCl
222 (R,R)					HCl
223 (R,R)					HCl

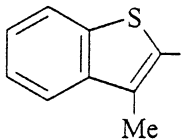
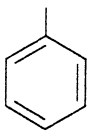
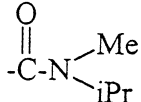
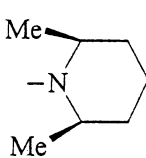
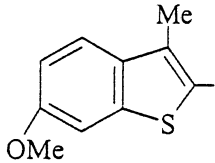
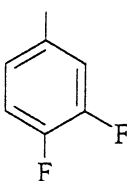
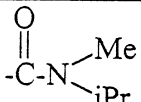
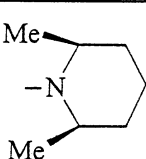
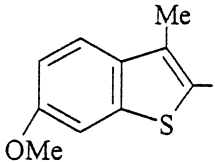
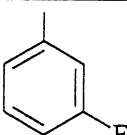
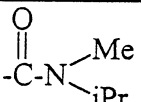
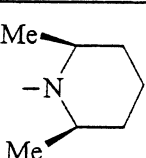
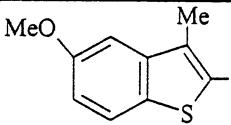
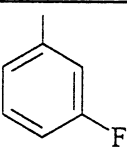
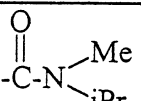
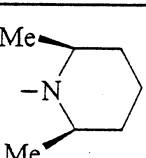
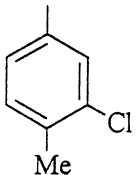
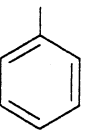
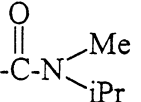
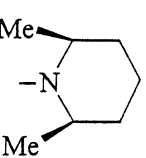
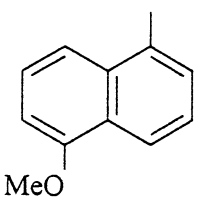
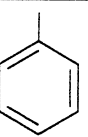
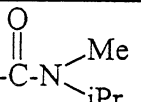
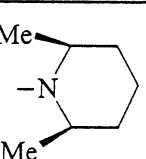
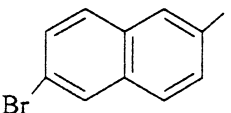
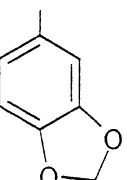
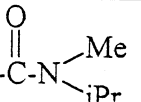
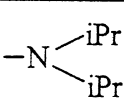
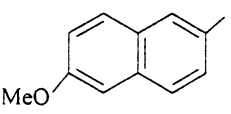
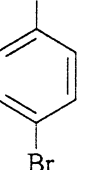
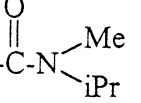
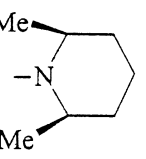
五、發明說明 (185)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
224 (R,R)					HCl
225 (R,R)					HCl
226 (R,R)					HCl
227 (R,R)					HCl
228					HCl
229 (R,R)					HCl
230 (R,R)					HCl
231 (R,R)					HCl

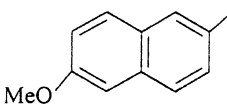
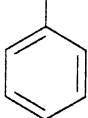
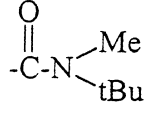
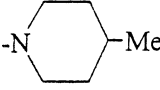
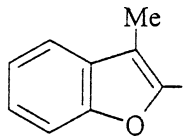
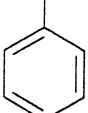
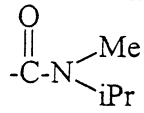
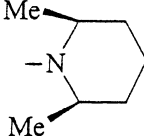
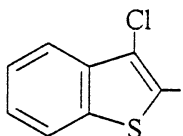
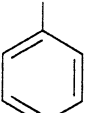
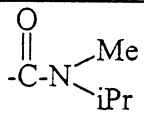
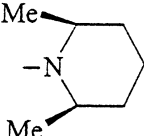
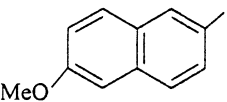
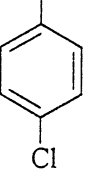
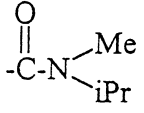
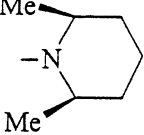
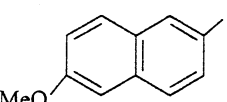
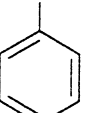
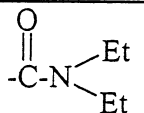
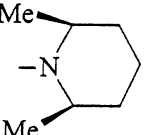
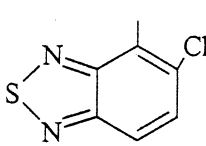
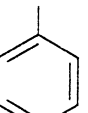
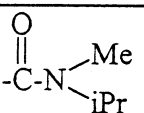
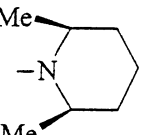
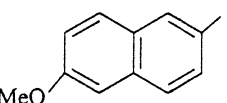
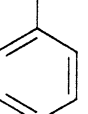
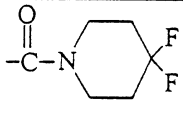
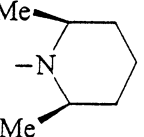
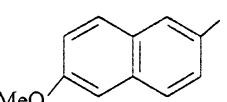
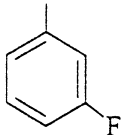
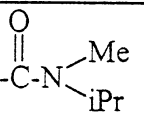
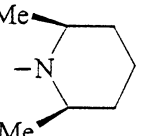
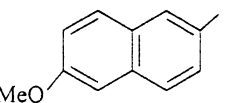
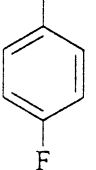
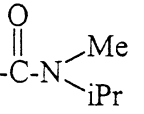
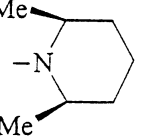
五、發明說明 (186)

實 例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
232 (R,R)					HCl
233 (R,R)					HCl
234 -					HCl
235 -					HCl
236 (R,R)					HCl
237 ((R,S),R)					HCl
238 ((R,S),R)					HCl
239 (R,R)					HCl
240 (R,R)					HCl

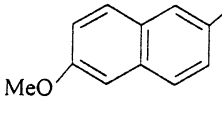
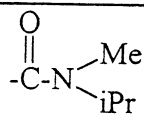
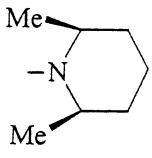
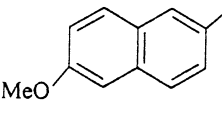
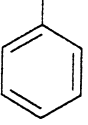
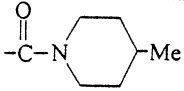
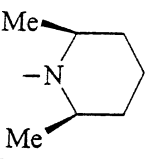
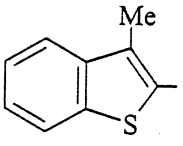
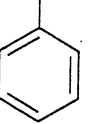
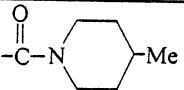
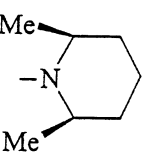
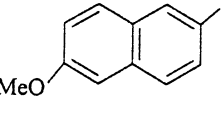
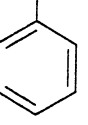
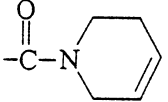
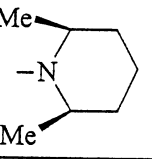
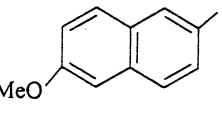
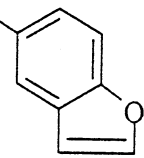
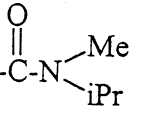
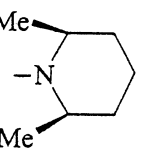
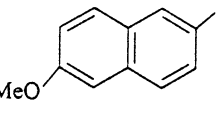
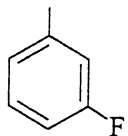
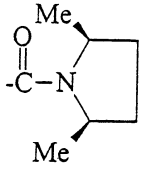
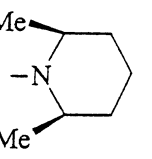
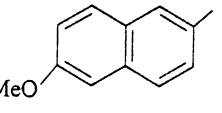
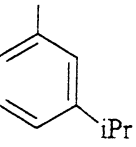
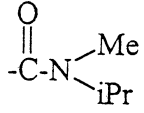
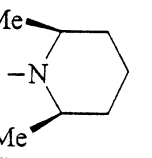
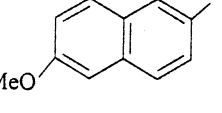
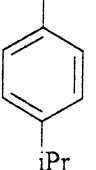
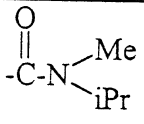
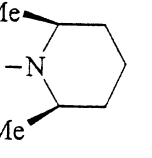
五、發明說明 (187)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
241 (R,R)					HCl
242					HCl
243					HCl
244					HCl
245 (R,R)					HCl
246 (R,R)					HCl
247 (R,R)					HCl
248 (R,R)					HCl

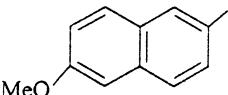
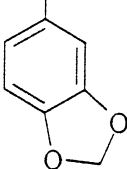
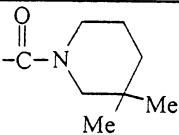
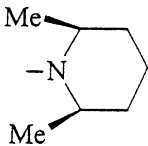
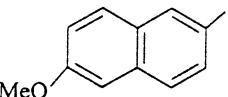
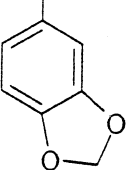
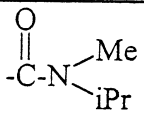
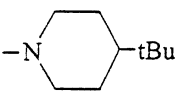
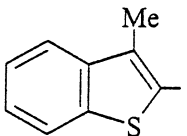
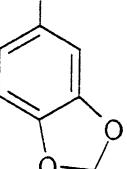
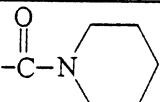
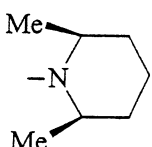
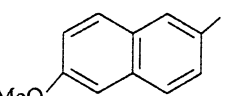
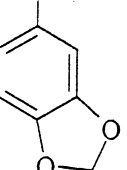
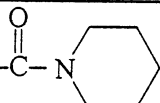
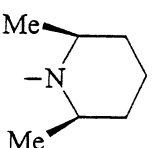
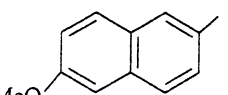
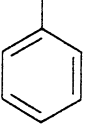
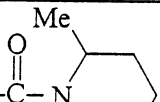
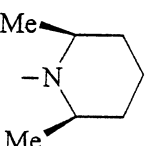
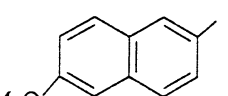
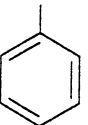
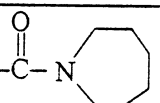
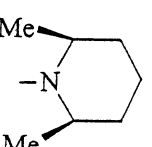
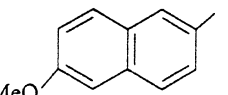
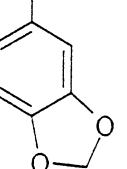
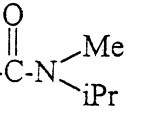
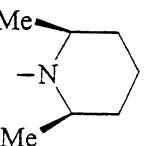
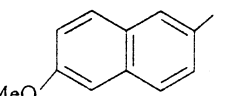
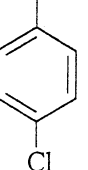
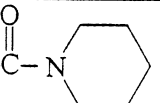
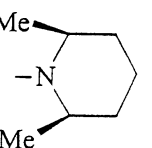
五、發明說明 (188)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
249 (R,R,S)					HCl
250 (R,R)					HCl
251 (R,R)					HCl
252 (R,R)					HCl
253 (R,R)					HCl
254 (R,R)					HCl
255 (R,R)					HCl
256 (R,R)					HCl
257					HCl

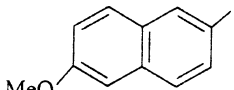
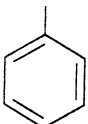
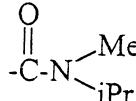
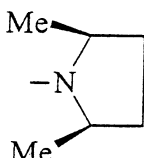
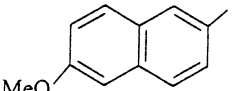
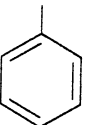
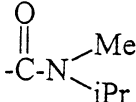
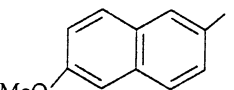
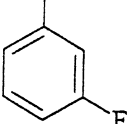
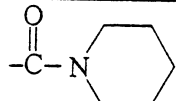
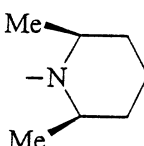
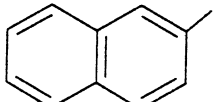
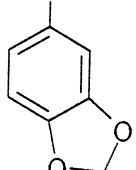
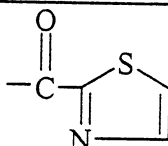
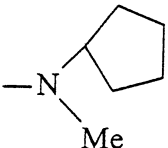
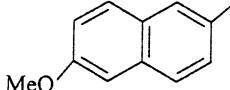
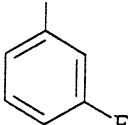
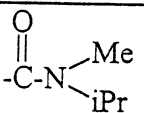
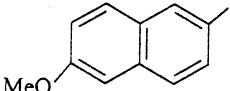
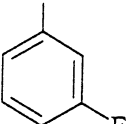
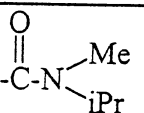
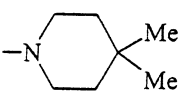
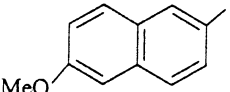
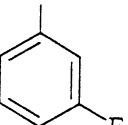
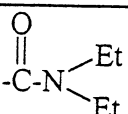
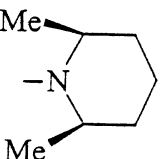
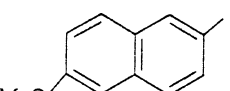
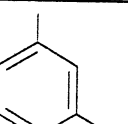
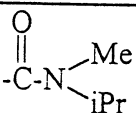
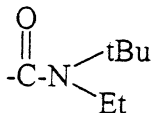
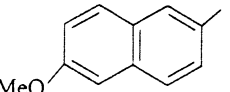
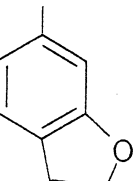
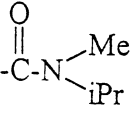
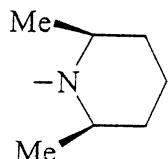
五、發明說明 (189)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
258 (R,S),R)					HCl
259 (R,R)					HCl
260 (R,R)					HCl
261 (R,R)					HCl
262 (R,S),R)					HCl
263 (R,R)					HCl
264					HCl
265					HCl

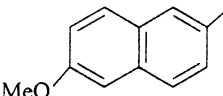
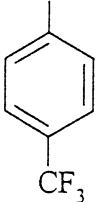
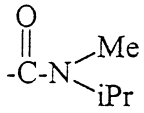
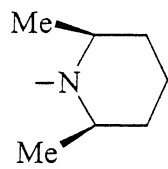
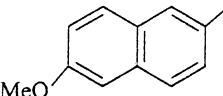
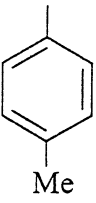
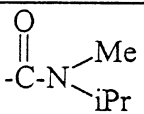
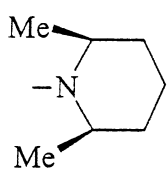
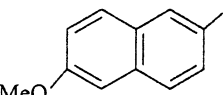
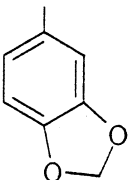
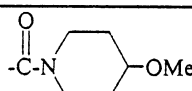
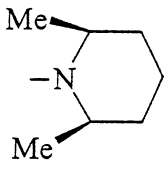
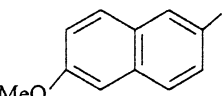
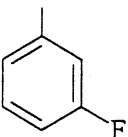
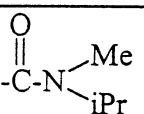
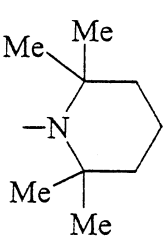
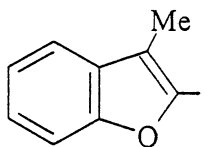
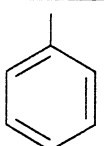
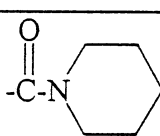
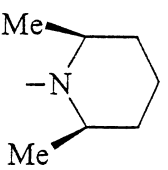
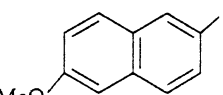
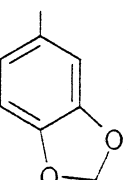
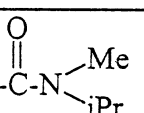
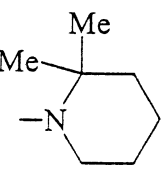
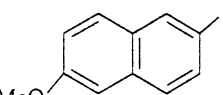
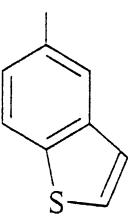
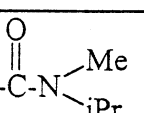
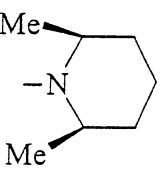
五、發明說明 (190)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
266 (R,R)					HCl
267 (R,R)					HCl
268 (R,R)					HCl
269 (R,R)					HCl
270 (R,R)					HCl
271 (R,R)					HCl
272 ((R,S),R)					HCl
273 (R,R)					HCl

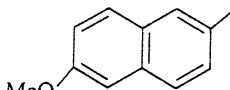
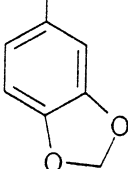
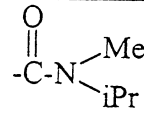
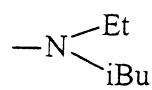
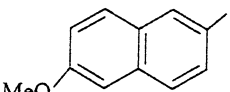
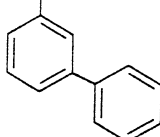
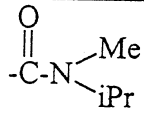
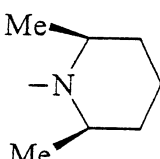
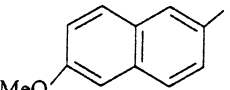
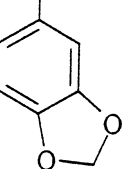
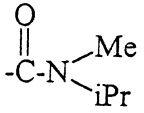
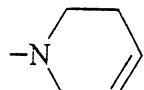
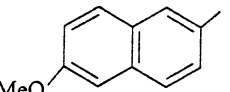
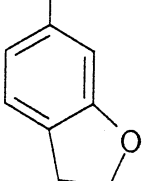
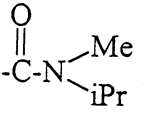
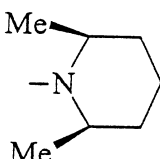
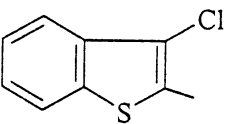
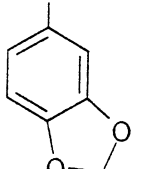
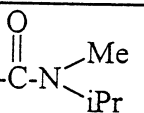
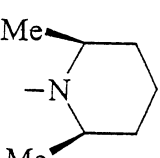
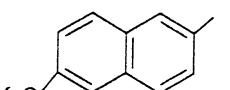
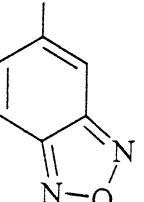
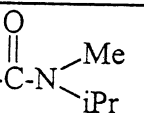
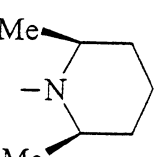
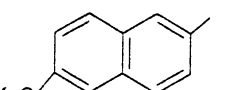
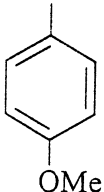
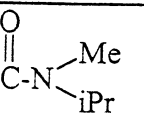
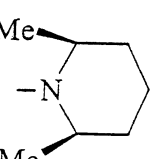
五、發明說明 (191)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
274 (R,R)					HCl
275 (R,R)					HCl
276 (R,R)					HCl
277					HCl
278 (R,R)					HCl
279 (R,R)					HCl
280 (R,R)					HCl
281 (R,R)					HCl
282 ((R,S),R)					HCl

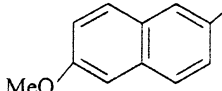
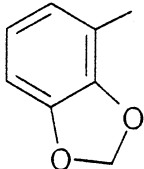
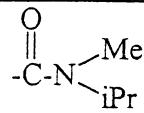
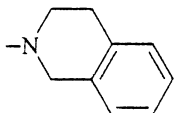
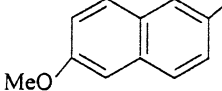
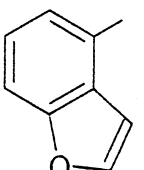
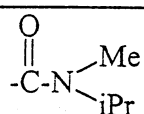
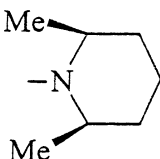
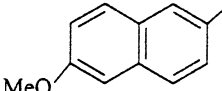
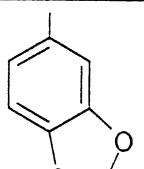
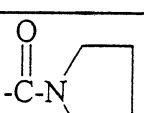
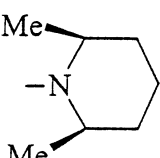
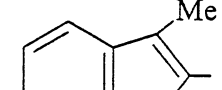
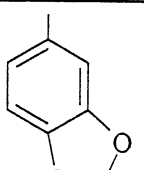
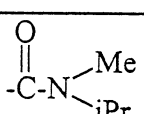
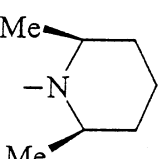
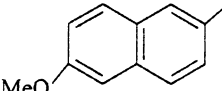
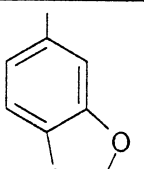
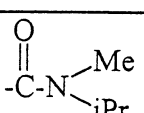
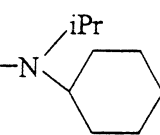
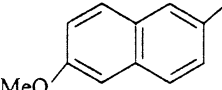
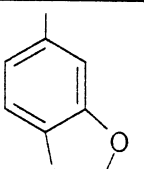
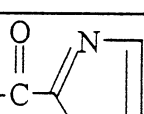
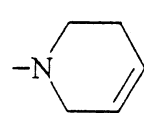
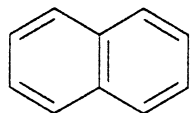
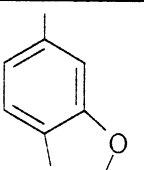
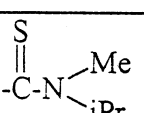
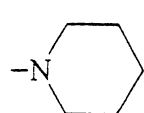
五、發明說明 (192)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
283 (R,S),R)					HCl
284 (R,R)					HCl
285 (R,R)					HCl
286					HCl
287 (R,R)					HCl
288 (R,R)					HCl
289 (R,S),R)					HCl

五、發明說明 (193)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
290 (R,R)					HCl
291 ((R,S),R)					HCl
292 (R,R)					HCl
293 ((R,S),R)					HCl
294 (R,R)					HCl
295 ((R,S),R)					HCl
296 (R,R)					HCl

五、發明說明 (194)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
297 (R,R)					HCl
298 ((R,S),R)					HCl
299 (R,R)					HCl
300 (R,R)					HCl
301 (R,R)					HCl
302 (R,R)					HCl
303					HCl

五、發明說明 (195)

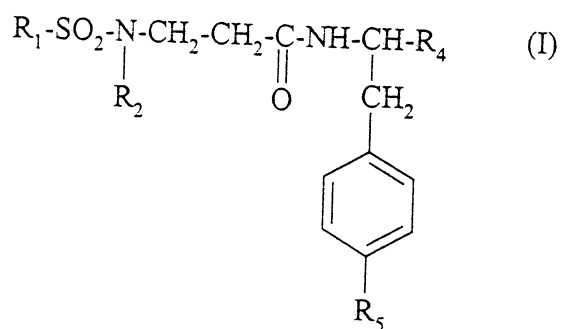
實 例	R ₁	R ₃	R ₄	N ^{R₁₁} _{R₁₂}	鹽
304 (S,R)					(CF ₃ CO ₂ H)
305 242142A (R,R)					(CF ₃ CO ₂ H)
306 (R,R)					HCl
307 ((R,S),R)					HCl
308 (S,R)					(CF ₃ CO ₂ H)
309 (R,R)					(CF ₃ CO ₂ H)
310 (R,R)					HCl

五、發明說明 (196)

實例	R ₁	R ₃	R ₄	$\begin{array}{c} R_{11} \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_{12} \end{array}$	鹽
311 ((R,S),R)					HCl
312 (R,R)					HCl
313 (S,S)					HCl
314 (R,R)					HCl

a) 依據製法 1.32 之方法，得到此等化合物之磺醯氯中間物 (VI)。

表 XI



五、發明說明 (197)

實例	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	鹽
315 (R)				$\text{CH}_2\text{-N}(\text{iPr})_2$	HCl
316 (R)				$\text{CH}_2\text{-N}(\text{Me})(\text{tBu})$	HCl
317				$\text{CH}_2\text{-N}(\text{Me})(\text{iBu})$	HCl
318				$\text{-CH}_2\text{-N}(\text{Me})$	HCl

此外，由各種不同如式 R₁SO₂Hal 磺醯基鹵化物與式 (V) 化合物 (其中 Y 代表 CONR₈R₉ 且 Z 代表 CH₂NR₁₁R₁₂) 反應，進行 " 平行合成法 "，製備數種根據本發明化合物。

實例 319 至 335

A) 取 0.98 g 製法 3.2 所得化合物於 40 ml CH₃CN 與 10 ml DCM 混合物中製成溶液。

B) 準備幾隻試管，各含有：

- 1.014 ml A 所製備之溶液，亦即 40 μmol；
- 1.2 當量如式 R₁SO₂Cl 磺醯氯，亦即 48 μmol；
- 1.5 當量嗎啉甲基聚苯乙烯樹脂，3.64 mmol/g，亦即 16.5 mg 樹脂。

C) 試管於室溫下攪拌 24 小時，然後分別以 0.6 當量參 (2-胺

五、發明說明 (198)

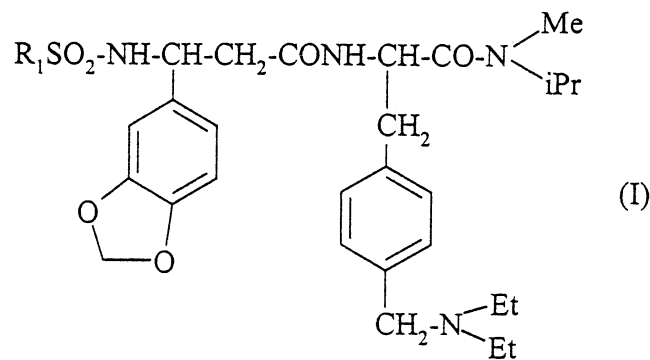
基甲基)胺樹脂，亦即 6 mg 處理。

各試管過濾及濃縮，介質溶於 DMSO 中，得到每升含 1 μmol 所需化合物之溶液。所形成化合物之性質與純度係測定 HPLC 滯留時間 (R_t ，以分鐘表示) 與質譜來追蹤。

所得之根據本發明化合物之溶液未再進一步修飾即用於測定該化合物對舒緩激肽 B_1 受體之親和性。

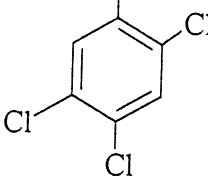
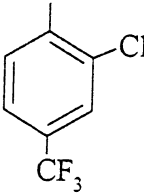
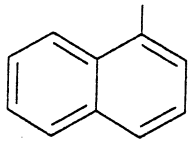
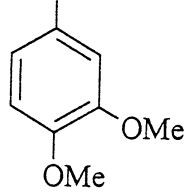
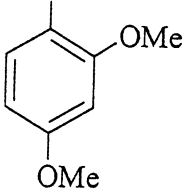
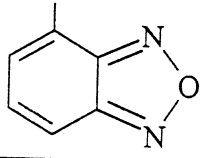
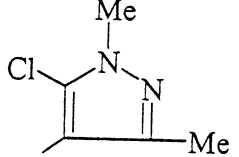
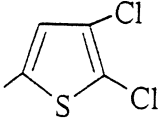
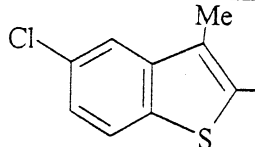
下列實例中採用之磺醯氯 $R_1\text{SO}_2\text{Cl}$ 可自商品取得。

表 XII

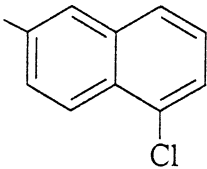
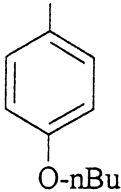
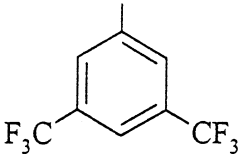
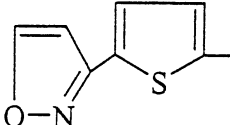


實例	R_1	質量	R_t (分鐘)
319		738	4.19
320		704	4.02
321		704	4.13
322		738	4.2

五、發明說明 (199)

實例	R ₁	質量	Rt (分鐘)
323		738	4.25
324		738	4.19
325		686	3.97
326		696	3.56
327		696	3.7
328		678	3.72
329		688	3.41
330		710	4.17
331		740	4.31

五、發明說明 (200)

實例	R ₁	質量	Rt (分鐘)
332		720	4.2
333		708	4.26
334		772	4.33
335		709	3.82

實例 336 至 338

A) 取 1.924g 製法 3.1 所得化合物於 100 ml CH₃CN 中製成溶液。

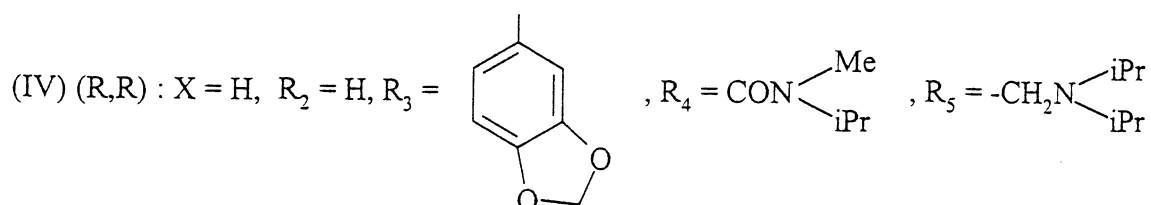
B) 準備幾隻試管，各含有：

- 941 μl A 所製備之溶液，亦即 40 μmol；
- 1.2 當量如式 R₁SO₂Cl 磺醯氯，亦即 48 μmol；
- 1.5 當量嗎啉甲基聚苯乙烯樹脂，3.64 mmol/g，亦即 16.5 mg 樹脂；
- 0.2 當量 DMAP/聚苯乙烯樹脂，用為活化劑；

C) 試管於室溫下攪拌 24 小時，然後分別以 0.6 當量參(2-氨基甲基)胺樹脂，亦即 6 mg 處理。各試管過濾及濃縮，介質溶於 DMSO 中，得到每升含 1 μmol 所需化合物之溶液

五、發明說明 (202)

基)胺基)-3-(4-(二異丙基胺基甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基
丙醯胺



A) 取 8.6 g 實例 38 步驟 B 所得化合物溶於 DCM 中，以飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 依序洗滌。脫水與濃縮後，得到 5.43 g 所需化合物之無水泡沫狀物形式。

B) 取 524.7 mg 製法 A 所得化合物於 25 ml CH₃CN 中製成溶液。

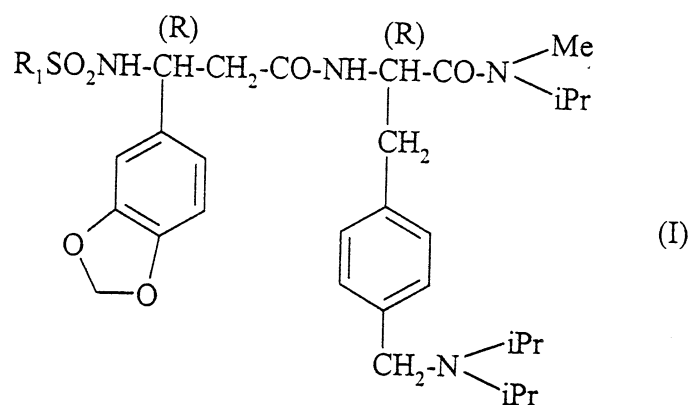
C) 準備幾隻試管，各含有：

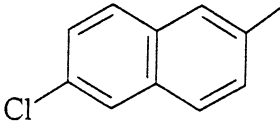
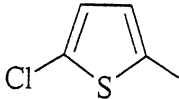
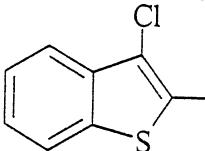
- 1 ml B 所製備之溶液，亦即 40 μmol；
- 1.2 當量如式 R₁SO₂Cl 磺醯氯，亦即 48 μmol；
- 1.5 當量嗎啉甲基聚苯乙烯樹脂，3.64 μmol/g，亦即 16.5 mg 樹脂。

D) 試管於室溫下攪拌 24 小時，然後分別以 0.6 當量參(2-胺基甲基)胺樹脂，亦即 6 mg 處理。各試管過濾及濃縮，介質溶於 DMSO 中，得到每升含 1 μmol 所需化合物之溶液。所形成化合物之性質與純度係測定 HPLC 滯留時間(R_t，以分鐘表示)與質譜來追蹤。

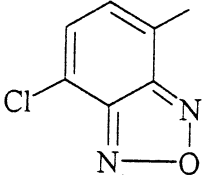
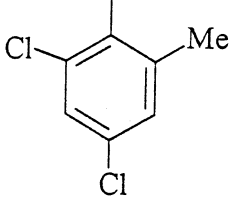
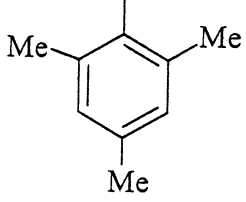
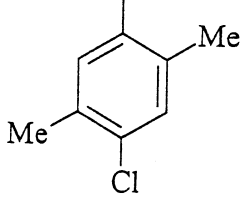
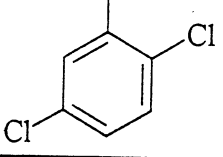
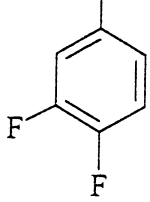
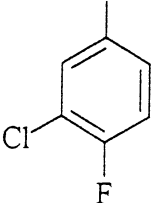
所得之根據本發明化合物之溶液未再進一步修飾即用於測定該化合物對舒緩激肽 B₁ 受體之親和性。

表 XIV

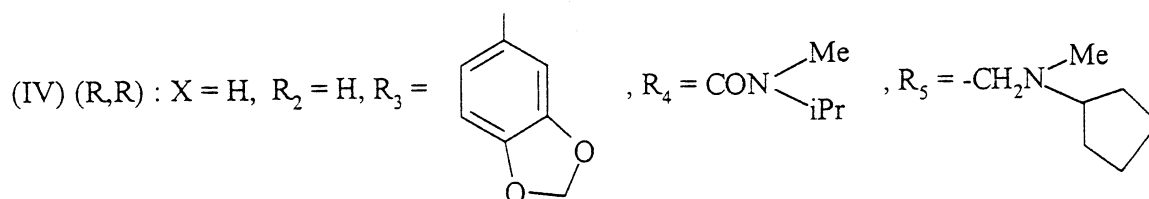


實 例	R ₁	質 量	Rt 分鐘
339		748	5.22
340		704	4.79
341		754	5.08

五、發明說明 (204)

實 例	R ₁	質 量	Rt 分 鐘 ;
342		740	4.78
343		746	5.17
344		706	5.06
345		726	5.22
346		732	4.94
347		700	4.73
348		716	4.9

五、發明說明 (206)



由製法 2.47 與 1.13 所得化合物製備此化合物：此二化合物必需脫除保護基後反應，脫除保護基後，產生所需化合物之雙(三氟乙酸鹽)。

A) 取 210 mg 此雙(三氟乙酸鹽)溶於 DCM 中，以飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 依序洗滌。脫水與濃縮後，得到 141 mg 所需化合物之油狀物。

B) 取 141 mg 步驟 A 所得化合物於 20 ml CH₃CN 中製成溶液。

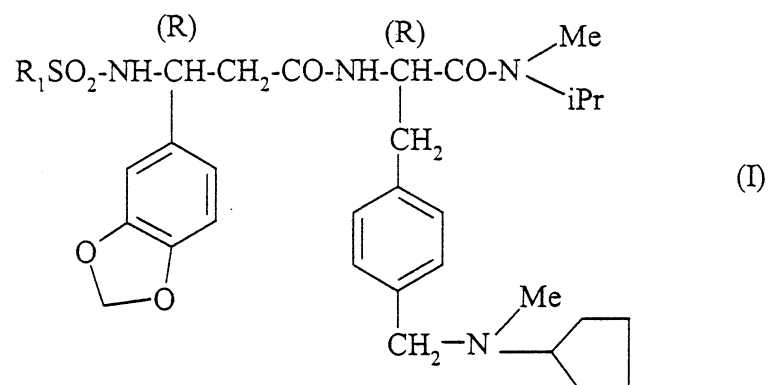
C) 準備幾隻試管，各含有：

- 1.48 ml 所製備之溶液，亦即 20 μmol；
- 1.2 當量如式 R₁SO₂Cl 磺醯氯，亦即 24 μmol；
- 1.5 當量嗎啉甲基聚苯乙烯樹脂，3.64 μmol/g，亦即 8.24 mg 樹脂。

D) 試管於室溫下攪拌 24 小時，然後分別以 0.6 當量參(2-胺基甲基)胺樹脂，亦即 3 mg 處理。各試管過濾及濃縮，介質溶於 DMSO 中，得到每升含 1 μmol 所需化合物之溶液。所形成化合物之性質與純度係測定 HPLC 滯留時間(R_t，以分鐘表示)與質譜來追蹤。

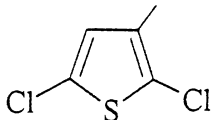
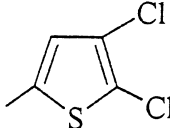
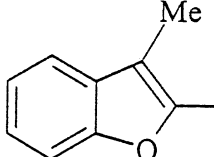
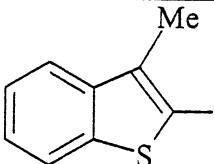
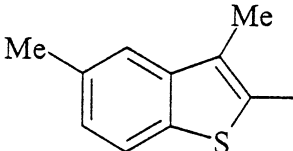
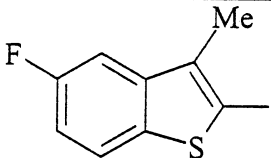
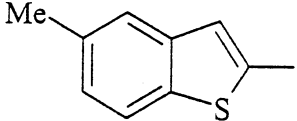
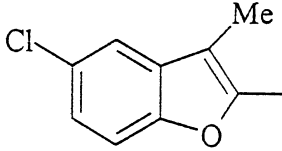
五、發明說明 (207)

表 XV



實例	R ₁	質量	Rt 分鐘
354		710	4.62
355		744	4.87

五、發明說明 (208)

實例	R ₁	質量	Rt 分鐘
356		736	4.7
357		736	4.83
358		702	4.51
359		732	4.73
360		746	4.92
361		750	4.79
362		732	4.81
363		750	4.95

公告本

修正
年 月 日
94. 3. -4 補充

I233923

申請日期	94. 3. 27
案 號	091106017
類 別	C07D ²⁰⁰ / ₆₈ C07C ³¹¹ / ₉ A61K ³¹ / ₈ ACIP ²⁹ / ₅₀ A61K ³¹ / ₄₀

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(94年2月)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	包含經取代胺甲基之N-(芳磺醯基)β-胺基酸衍生物，製備彼等之方法及包含彼等之醫藥組合物
	英 文	"N-(ARYLSULPHONYL) BETA-AMINO ACID DERIVATIVES COMPRISING A SUBSTITUTED AMINOMETHYL GROUP, PROCESS FOR PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"
二、發明人	姓 名	1. 伯納德 菲拉瑞 BERNARD FERRARI 2. 珍 格蓋特 JEAN GOUGAT 3. 伊維特 伊紐克斯 YVETTE MUNEUX 4. 派瑞 普瑞歐特 PIERRE PERREAUT 5. 萊歐尼爾 莎倫 LIONEL SARRAN
	國 籍	1.-5.均法國 FRANCE
	住、居所	1. 法國里斯麥泰爾市佩拉羅斯街251號 251 CHEMIN DES PERAYROLS, FR-34270 LES MATELLES FRANCE 2. 法國葛拉貝爾市瑞歐街8號 8 LOTISSEMENT LE RIO, FR-34790 GRABELS FRANCE 3. 法國里斯麥泰爾市佩拉羅斯街266號 266 CHEMIN DES PERAYROLS, FR-324270 LES MATELLES FRANCE 4. 法國聖吉利菲斯市維尼布蘭奇街146號 146 RUE DES VIGNES BLANCHES, FR-34980 SAINT GELY DU FESC FRANCE 5. 法國茂奎歐市洛提賽門區洛提雷街7號 7 IMPASSE DU ROITELET, LOTISSEMENT LA CLE DES CHAMPS FR-34130 MAUGUIO FRANCE
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名 稱)	法商賽諾菲-安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
	國 籍	法國 FRANCE
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市法蘭西大道174號 174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS
	代 表 人 姓 名	伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔 THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

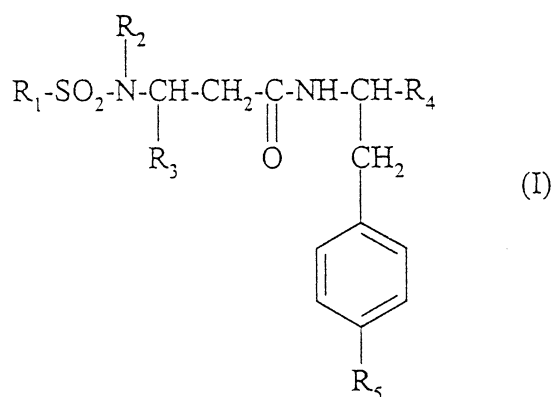
五、發明說明(2)

親合性。

已發現對舒緩激肽受體具有偏向舒緩激肽B₁受體之選擇親合性之新穎化合物，其係舒緩激肽B₁受體拮抗劑，並具有吸收上之優點。

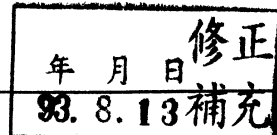
此等化合物可用於製備醫藥產品，適用於治療或預防涉及舒緩激肽與B₁受體之任何病症，尤指發炎病症及持續性或慢性炎症。

因此根據本發明一方面之主題為如下式化合物：



其中：

- R₁代表苯基乙烯基；未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次之苯基；未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次之萘基；四氫萘基；萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烷-6-基；選自下列之雜環基：喹啉基、異喹啉基、1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並呋喃-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-基、1,3-苯並噻二唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異呋喃噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基；該雜環基係未取代或經相同或



五、發明說明(3)

- 相異 R_6 取代一次或多次；
- R_2 代表氫或 (C_1-C_4) 烷基， R_3 代表未取代或經相同或相異 R_7 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、2,1,3-苯並噻二唑-5-基、2,1,3-苯並噁二唑-5-基、苯並噻吩-5-基、2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、1,3-噻唑-2-基、呋喃基與噻吩基，該雜環基係未取代或經鹵原子或 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次；
 - 或者， R_2 代表未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、吡啶基與茚滿基，且 R_3 代表氫；
 - R_4 代表 $-CONR_8R_9$ 基團； $-CSNR_8R_9$ 基團； $-COR_{13}$ 基團；未取代或經相同或相異 R_{10} 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團係未取代或經一個或多個甲基或鹵原子取代；
 - R_5 代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 或 $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$ ；
 - R_6 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基、亞甲二氧基或二氟亞甲二氧基；
 - R_7 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；苯基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；
 - R_8 與 R_9 分別獨立代表氫； (C_1-C_4) 烷基； (C_3-C_7) 環烷基； (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基； ω -(C_1-C_4)二烷基胺基(C_2-C_4)

五、發明說明(6)

- 環戊烷-6-基；該雜環基係未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次；
- R_2 代表氫或 (C_1-C_4) 烷基， R_3 代表未取代或經相同或相異 R_7 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，其係未取代或於2-位置上經2個氟原子取代；2,1,3-苯並噻二唑-5-基；2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基；1,3-噻唑-2-基；1-苯並呋喃-2-基；1-苯並呋喃-5-基；呋喃基；噻吩-2-基；噻吩-3-基；
 - 或 R_2 代表未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、吡啶基；茛滿基；且 R_3 代表氫；
 - R_4 代表 $-CONR_8R_9$ 基團；未取代或經相同或相異 R_{10} 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團可未取代或經一個甲基取代；
 - R_5 代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ；
 - R_6 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基、亞甲二氧基或二氟亞甲二氧基；
 - R_7 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；
 - R_8 與 R_9 分別獨立代表氫； (C_1-C_4) 烷基； (C_3-C_7) 環烷基； (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基；及 ω -(C_1-C_4)二烷基胺基(C_2-C_4)烷基；

五、發明說明 (8)

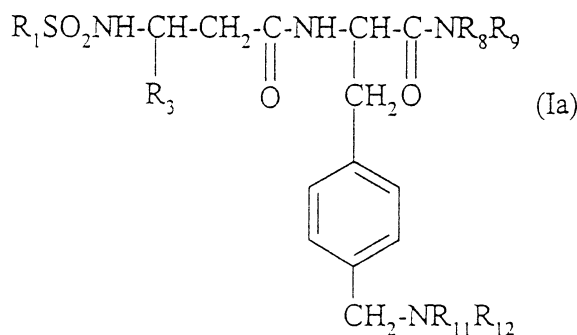
a - R_1 代表2,4-二氯-3-甲基苯基、萘基、6-甲氧基萘-2-基、3-甲基苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-氯苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-甲氧基苯並噻吩-2-基、3-甲基-6-甲氧基苯並噻吩-2-基或3-甲基-1-苯並呋喃-2-基； R_2 、 R_3 、 R_4 與 R_5 如式(I)化合物之定義；

b - R_2 代表氫，且 R_3 最好代表苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基或未取代或經一個鹵素取代之苯基； R_1 、 R_4 與 R_5 如式(I)化合物之定義；

c - R_4 代表-CONR₈R₉基團，且-NR₈R₉最好代表二(C₁-C₄)烷胺基，最特別指N-甲基異丙基；吡咯啉基或哌啉基，其係未取代或經甲基或鹵素取代一或二次； R_1 、 R_2 、 R_3 與 R_5 如式(I)化合物之定義；

d - R_5 代表-CH₂NR₁₁R₁₂基團，其中-NR₁₁R₁₂代表乙基異丁基胺基、乙基異丙基胺基、乙基-第三丁基胺基、二異丙基胺基、環戊基甲基胺基或環戊基乙基胺基或未取代或經甲基或鹵素取代一或多次之哌啉基； R_1 、 R_2 、 R_3 與 R_4 如式(I)化合物之定義；

因此，較佳者，本發明係有關如下式化合物：



五、發明說明(9)

其中：

- R_1 代表2,4-二氯-3-甲基苯基、萘基、6-甲氧基萘-2-基、3-甲基苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-氯苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-甲氧基苯並噻吩-2-基、3-甲基-6-甲氧基苯並噻吩-2-基或3-甲基-1-苯並呋喃-2-基；
- R_3 代表苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基或未取代或經一個鹵素取代之苯基；
- R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成二(C_1 - C_4)烷胺基、吡咯啉基或哌啉基，其係未取代或經甲基或鹵素取代一或二次；
- R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成乙基異丁基胺基、乙基異丙基胺基、乙基-第三丁基胺基、二異丙基胺基、環戊基甲基胺基或環戊基乙基胺基或未取代或經甲基或鹵素取代一或多次之哌啉基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

以呈(R,R)組態之式(Ia)化合物特別佳。

最特定言之，本發明之主題係選自下列之化合物：

- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啉基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；

- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-((2-萘基磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((環戊基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；

五、發明說明 (10)

- (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((第三丁基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((3-甲基-1-苯並噁吩-2-基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

- (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((5-甲氧基-3-甲基-1-苯並噁吩-2-基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

- (R,R) N-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苄基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基-N-(1-哌啶基羰基)丙醯胺;

- (R,R) 2-((3-(4-氯苯基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

- (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N,N-二乙基丙醯胺;

- (R,R) 2-((3-(3-氟苯基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺;

五、發明說明 (11)

- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((3-甲基-1-苯並呋喃-2-基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；

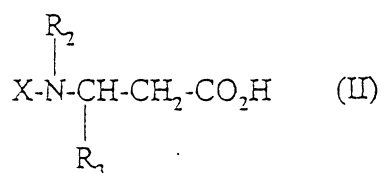
- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-((2-萘基磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(3-((第三丁基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；

- (R,R) 3-(4-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基甲基)苯基)-2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；

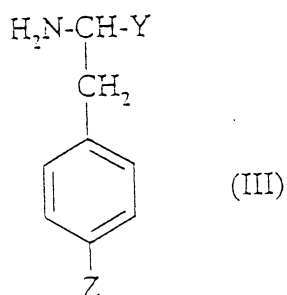
及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

根據本發明另一方面係有關一種製備式(I)化合物，其鹽類與/或其溶合物或其水合物之方法，其特徵在於：

由如下式之酸或此酸之官能衍生物：



其中 R_2 與 R_3 如式(I)化合物之定義，X代表氫或 R_1-SO_2 -基團，其中 R_1 如式(I)化合物之定義，或N-保護基，與如下式化合物反應：



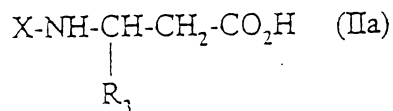
五、發明說明 (39)

式(III)中， R_4 代表 $CSNR_8R_9$ 之化合物之製法係由勞森試劑(Lawesson's reagent)與式(III)中， R_4 代表 $CONR_8R_9$ 且其他取代基相同之類似化合物反應(Tetrahedron, 1985, 41 (22), 5061-5087)。

純光學式(III)化合物之製法為依標準方法解析消旋混合物，如：使用光學活性劑或酵素之方法。例如：當式(III)中，Y代表 $-CONR_8R_9$ 或 (C_1-C_4) 烷氧羰基且 $Z=CN$ 時，此化合物可使用WO 97/25315所述方法製備；當式(III)中，Y代表吡啶基且 $Z=CN$ 時，此化合物可使用Tetrahedron, 1995, 51/46, 12731-12744或Synthesis, 1996, No 8, 991-996所述方法製備。

式(II)與(III)化合物中，有些為新穎化合物，且成為本發明另一方面。

如下式化合物：



其中：

- X代表氫或N-保護基；

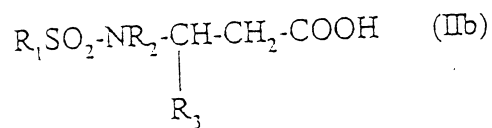
R_3 代表選自下列之雜環基：(2,2-二氟)苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、3-異丙基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2,1,3-苯並呋二唑-5-基、苯並噻吩-5-基、1-苯並呋喃-6-基、1-苯並呋喃-4-基、1-苯並呋喃-3-甲基-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-4-基；

五、發明說明 (40)

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋物型或純對映異構物型；

為新穎化合物且成為本發明之一部份。

如下式化合物：



其中：

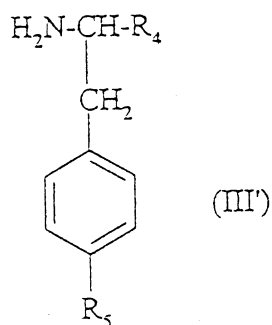
- R_1 代表苯基乙烯基；選自下列之雜環基：喹啉基、1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並呋二唑-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-基、1,3-苯並噻唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異呋唑噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基；萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烷-6-基；該雜環基可未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次；
- R_2 代表氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基， R_3 代表未取代或經相同或相異 R_7 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，其係未取代或於2-位置上經2個氟原子取代；2,1,3-苯並噻二唑-5-基；2,1,3-苯並呋二唑-5-基；苯並噻吩-5-基；2,3-二氫苯並[1,4]二呋喃-6-基；1-苯並呋喃-2-基；1-苯並呋喃-5-基；1-苯並呋喃-6-基；1-苯並呋喃-4-基；1-苯並呋喃-3-甲基-5-基；2,3-二氫苯並呋喃-4-基；1,3-噻唑-2-基；呋喃基；噻吩-2-基；噻吩-3-基；

五、發明說明 (41)

- 或 R_2 代表未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基；吡啶基；茛滿基；且 R_3 代表氫；
- R_6 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基、亞甲二氧基或二氟亞甲二氧基；
- R_7 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；苯基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋物型或純對映異構物型；為新穎化合物且成為本發明之一部份。

如下式化合物：



其中：

- R_4 代表 $-CONR_8R_9$ 基團、 $CSNR_8R_9$ 基團； COR_{13} 基團；未取代或經相同或相異 R_{10} 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團可未取代或經一個甲基取代；
- R_5 代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 或 $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$ 基團；

五、發明說明 (50)

異醚：異丙醚

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DMSO：二甲亞砜

EtOAc：乙酸乙酯

THF：四氫呋喃

AcOH：乙酸

TFA：三氟乙酸

TEA：三乙胺

DIPEA：二異丙基乙胺

DMAP：4-二甲胺基吡啶

DCE：二氯甲烷

DCC：1,3-二環己基碳化二亞胺

DCU：二環己基脲

TBTU：O-(1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎂四
氟硼酸鹽

Boc：第三丁氧羰基

(Boc)₂O：二碳酸二-第三丁酯

青黴素醯胺係由希格馬藥廠(Sigma)售出

艾卡酶(Alcalase)係由諾弗藥廠(Novo)售出

Sephadex® LH 20：由法馬藥廠(Pharmacia)售出

BOP：苯並三唑-1-基氧參(二甲胺基)鎂六氟磷酸鹽

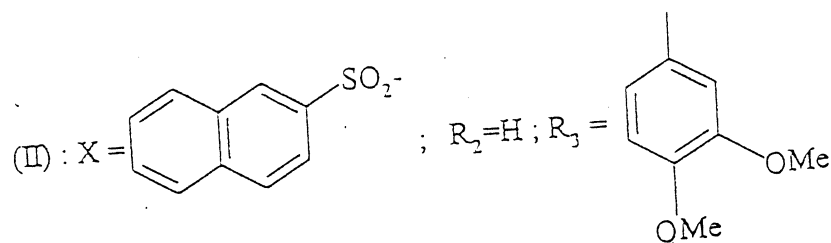
KHSO₄/K₂SO₄緩衝液：16.66 g KHSO₄ 與 32.32 g K₂SO₄ 含

五、發明說明 (56)

與 4.5 ml 1N NaOH 之 15 ml 二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌一夜。加水稀釋反應混合物，以 EtOAc 洗滌，添加濃 HCl 酸化水相至 pH 1，以醚萃取，有機相以飽和 1N HCl 洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 1.41 g 所需產物；m.p.=190°C。

製法 1.6

3-(3,4-二甲氧苯基)-3-(萘-2-磺醯基氨基)丙酸



A) 3-氨基-3-(3,4-二甲氧苯基)丙酸鹽酸鹽

取含 5 g 3,4-二甲氧基苯甲醛、3.131 g 丙二酸與 4.64 g 乙酸銨之 50 ml EtOH 溶液回流 5 小時。冷卻至室溫後，抽吸過濾所形成之沉澱。沉澱溶於水中，添加 1N HCl 酸化至 pH 2，以 DCM 洗滌水相，真空濃縮。殘質溶於水中，再次真空濃縮。殘質溶於 EtOH 中，真空蒸發。得到 2.99 g 所需產物。

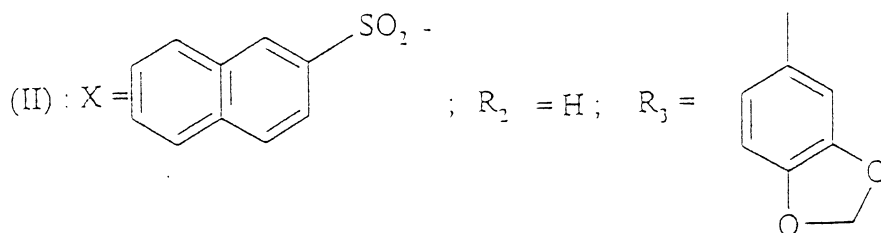
B) 3-(3,4-二甲氧苯基)-3-(萘-2-磺醯基氨基)丙酸

依據製法 1.5 之步驟 B) 所述方法，由 1 g 前一步驟所得化合物與 7.65 ml 1N NaOH 之 15 ml 二噁烷溶液為起始物，製備本化合物。得到 1.33 g 所需產物。

製法 1.7

3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(萘-2-磺醯基氨基)丙酸

五、發明說明 (57)



A) 3-氨基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸

依據 Bioorg. Med. Chem., 1994, 2 (9), 881 所述方法，製備此化合物。

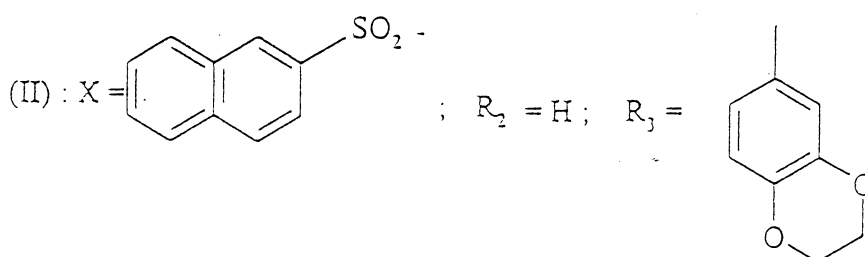
B) 3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙酸

添加 1N NaOH 至含 2.16 g 前一步驟所得化合物之 40 ml 二噁烷懸浮液中，至 pH=11.8 為止，然後分批添加 2.33 g 2-萘磺醯氯，混合物於室溫下攪拌 2 小時，同時添加 1 N NaOH，以保持 pH 在 10.5-11.5。加等體積水稀釋反應混合物，以 EtOAc 洗滌水相，添加 6N HCl 酸化水相至 pH 1.5，以 EtOAc 萃取，有機相以 KHSO₄/K₂SO₄ 緩衝液、飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。於庚烷中再結晶後，得到 3.9 g 所需產物；m.p. = 173 - 175°C。

NMR: δ (ppm): 2.45-2.60: mt: 2H; 4.65: q: 1H; 5.40-5.70: mt: 2H; 6.45-6.65: mt: 3H; 7.55-7.75: mt: 3H; 7.90-8.10: mt: 4H; 8.35: bd: 1H。

製法 1.8

3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙酸



五、發明說明 (58)

A) 3-胺基-3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)丙酸

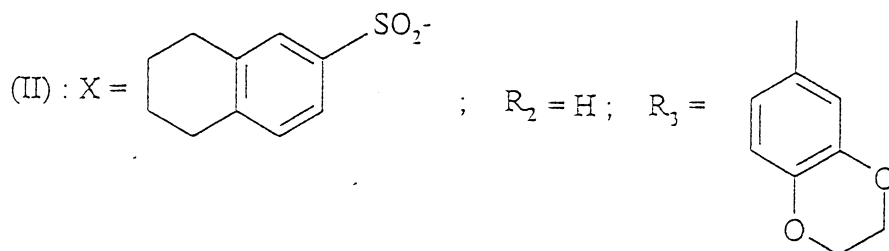
取含 5 g 2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-甲醛、3.17 g 丙二酸與 4.69 g 乙酸銨之 50 ml EtOH 溶液回流 5 小時。反應混合物冷卻至室溫，抽吸過濾所形成之沉澱，依序以 EtOH 及水洗滌。真空乾燥後，得到 1.965 g 所需產物。

B) 3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)-3-(萆-2-磺醯基胺基)丙酸

依據製法 1.5 之步驟 B) 所述方法，由 1 g 前一步驟所得化合物、4.5 ml 1N NaOH、15 ml 二噁烷與 1.02 g 2-萆磺醯氯為起始物，製備本化合物。於己烷中再結晶後，得到 0.876 g 所需產物。

製法 1.9

3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)-3-(5,6,7,8-四氫萆-2-磺醯基胺基)丙酸

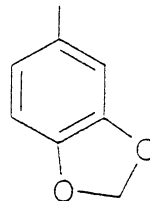


取含 0.570 g 5,6,7,8-四氫萆-2-磺醯氯之 15 ml 二噁烷溶液至含 0.5 g 製法 1.8 之步驟 A 所得化合物與 4.5 ml 1N NaOH 之 20 ml 二噁烷溶液中，混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 1N NaOH 中，以 DCM 洗滌，添加濃 HCl 酸化水相至 pH 1，以 DCM 洗滌萃取，有機相以飽和

五、發明說明 (61)

(R) 3-(N-Boc)胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸

(II) (R) : X = H ; R₂ = H ; R₃ =



A) 3-(苯基乙醯基)胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸

取 20g 3-胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸鹽酸鹽置入 -5°C 之 10 ml 丙酮、30 ml 水與 38 ml TEA 中，滴加含 14 ml 苯乙醯氯之 20 ml 丙酮溶液後，於 -5°C 下攪拌 2 小時。濃縮丙酮。以 Et₂O 洗滌水相，過濾排除不溶物。再次沉降分層，以 Et₂O 洗滌水相，以 1N HCl 酸化至 pH 2。所得層倒至 DCM 中，有沉澱形成。抽吸過濾所形成之沉澱，以 DCM 潤洗。得到 24 g 所需化合物。

B) (R) 3-胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸 HCl

取 4 g 前一步驟所得化合物置入 150 ml 水中，添加 12.23 ml 1N KOH，混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。此溶液之 pH 為約 11；添加 AcOH，調整 pH 至 7.5±0.1。添加 250 μl 青黴素醯胺酶，混合物於室溫下攪拌一夜，同時保持 pH 在 7.5±0.1。添加 1N HCl 酸化混合物至 pH 2 後，以 EtOAc 洗滌。水相與活性植物性碳加熱至 65°C 5 分鐘。所得混合物經寅氏鹽 (Celite®) 過濾，以 Et₂O 洗滌水相，濃縮至乾，及蒸發。殘質溶於 MeOH/DCM 混合物 (6/4；v/v) 中，排除不溶物 (無機物) 有機相經硫酸鈉脫水，及濃縮。得到 1.75 g 所需化合物。

NMR: δ (ppm): 2.7-3.1: mt: 2H; 4.4: unres.: 1H; 6.0: s: 2H;

五、發明說明 (62)

6.9: q: 2H; 7. 1: s: 1 H。

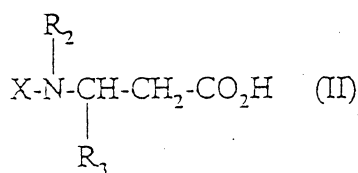
C) (R) 3-(N-Boc)胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸

取 1.30 g 前一步驟所得化合物置入 20 ml 二噁烷與 20 ml 水中；依序添加 1.8 ml TEA 與 1.54 g (Boc)₂O，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物加水稀釋，以 Et₂O 洗滌水相，添加 KHSO₄/K₂SO₄ 酸化至 pH 2，所得混合物以 EtOAc 萃取，以飽和 NaCl 溶液洗滌。得到 0.850 g 所需化合物。

 $\alpha_D^{25} = +54^\circ$ (c = 0.5; MeOH)

依上述方法操作，製備下表 III 所示式 (II) 化合物：

表 III



製法	X	R ₂	R ₃	m.p. °C
1.14		H		
1.15		H		
1.16		H		

五、發明說明 (67)

熱18小時。使反應混合物冷卻，使之沉降分層。殘留之油狀物溶於DCM中(兩次)，再次使之沉降分層。

合併上澄液後，蒸發。殘質溶於DCM中後，以水與NaHCO₃溶液依序洗滌。蒸發溶劑後，殘質經矽膠層析，以己烷/EtOAc混合物(98/2；v/v)溶離，產生5.2 g所需化合物。

C) (5-甲氧基-3-甲基-1-苯並噻吩-2-基)亞磺酸鉀

取1.69 g前一步驟所得化合物溶於10 ml THF中，混合物冷卻至-20℃。在15分鐘內添加6.6 ml丁基鋰(1.8 M之己烷溶液)後，緩緩添加足量SO₂，使介質飽和。於-20℃下攪拌20分鐘後，使混合物回升室溫。添加50 ml Et₂O，所得混合物再抽吸過濾，乾燥，產生2.4 g所需化合物。

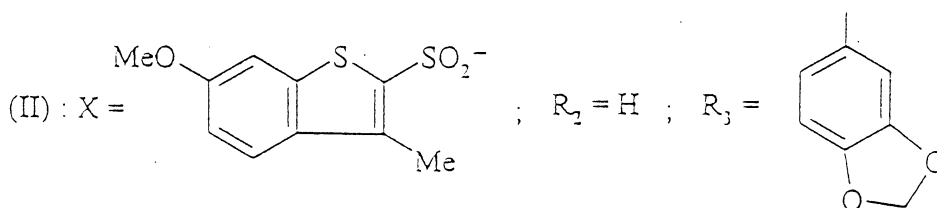
D) 5-甲氧基-3-甲基-1-苯並噻吩-2-磺醯氯

取2.4 g前一步驟所得化合物懸浮於20 ml CH₂Cl₂中。混合物冷卻至5℃後，分批添加1.26 g N-氯琥珀醯亞胺，所得混合物於5℃下攪拌1小時。反應混合物以水洗滌，以CH₂Cl₂再萃取。合併有機相，以NaCl溶液洗滌，脫水及蒸發，產生1.8 g所需化合物。

NMR: 2.50 ppm: s: 3H; 3.85 ppm: s: 3H; 7.0-7.80 ppm: mt: 3H。

E) 然後依一般方法製備所需化合物。

製法1.33



五、發明說明 (82)

質溶於DCM/MeOH混合物(9/1; v/v)中，過濾不溶物，濾液真空濃縮。得到2.4 g所需產物。

E) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮

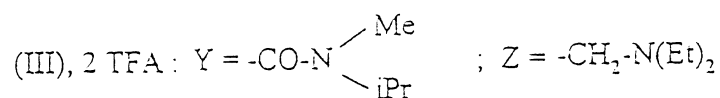
依序添加0.61 ml三乙胺與2.12 g BOP至含1.53 g前一步驟所得化合物與0.365 ml吡咯啉之10 ml DMF混合物中，混合物於室溫下攪拌2小時。反應混合物倒至水中，以EtOAc萃取，有機相以水、飽和NaHCO₃溶液與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到1.5 g所需產物。

F) 2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-1-(吡咯啉-1-基)丙-1-酮-二鹽酸鹽

添加6 ml濃HCl至含1.5 g前一步驟所得化合物之20 ml二噁烷與10 ml MeOH溶液中，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮。殘質溶於EtOH中，再次真空濃縮。殘質溶於醚中，研磨後，傾析排除溶劑。得到1.37 g所需產物之膠狀物。

製法2.8

2-胺基-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺雙(三氟乙酸鹽)



A) 2-(第三丁氧羰胺基)-3-[4-(二乙胺基甲基)苯基]-N-異丙基-N-甲基丙醯胺

添加0.279 ml三乙胺至含0.7 g製法2.7步驟D)所得化合物

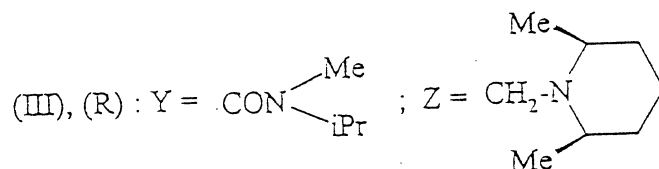
五、發明說明 (100)

ppm: q: 4H; 2.80-3.40 ppm: unres.: 4H; 4.80-5.00 ppm: mt: 1H; 7.00-7.50 ppm: unres.: 9H; 12.1 ppm: bs: 1H。

製法 2.38: NMR: 1.2 ppm: s: 9H; 1.2-1.8 ppm: unres.: 8H; 1.9 ppm: s: 3H; 2.6 ppm: mt: 1H; 2.8 ppm: d: 2H; 3.3 ppm: s: 2H; 4.6 ppm: mt: 1H; 7.0-7.2 ppm: mt: 9H; 7.4 ppm: d: 1H。

製法 2.41

(R) 2-胺基-3-(4-((2,6-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺，2TFA



A)

取含 500 mg 製法 2.19 步驟 B 所述化合物、390 μ l (順)-2,6-二甲基哌啶與 608 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 之混合物於室溫下攪拌 48 小時。混合物濃縮至乾後，以 30 ml EtOAc 稀釋，以 pH 4 緩衝液萃取。水相以 DCM 萃取後，以飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。得到 411 mg 所需化合物。

B)

取含 411 mg 前一步驟所得化合物與 10 ml TFA 之 10ml DCM 於室溫下攪拌 4 小時。混合物濃縮至乾後於庚烷/醚混合物中研磨。傾析及乾燥後，得到 0.480 g 所需化合物之油狀物。

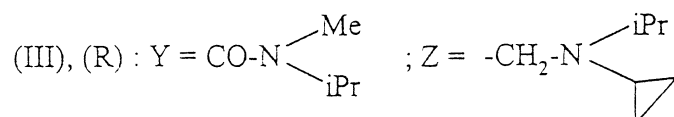
製法 2.42

(R) 2-(N-Boc)胺基-3-(4-((3,3-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-

五、發明說明 (104)

製法 2.46

2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(((環丙基)(異丙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基)丙醯胺



依據反應圖 9a (步驟A)依a9a及步驟B)依c9a)之方法，製備此化合物。

A) 2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-((環丙基胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基)丙醯胺

依據上述製法之步驟A所述方法，由環丙胺與2-(R)-2-(N-Boc)-3-(4-甲醯基苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺反應，製備此化合物。

B) 2-(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(((環丙基)(異丙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基)丙醯胺

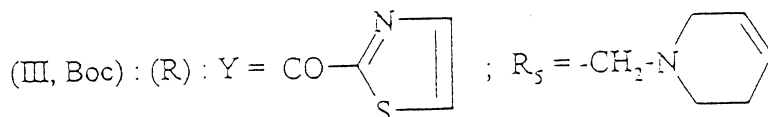
取 220 mg 前一步驟所得化合物與 125 μ l 丙酮置入 10 ml DCE 中，於室溫下，以 180 mg $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ 處理 24 小時，反應混合物濃縮後，殘質溶於醚中，依序以 5% KHSO_4 溶液及水萃取。在水相中添加 NaHCO_3 鹼化至 pH 8 後，以 DCM 萃取及乾燥。得到 105 mg 所需產物之油狀物。

操作上述製法，製備下表所述中間化合物，(製法中所採用之反應法示右欄中)。

五、發明說明 (112)

製法 2.113

(R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(3,6-二氫)-1(2H)吡啶基甲基)苯基)-1-(1,3-噻唑-2-基)-1-丙酮



A) (R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺

取 2 g (R)-(N-Boc)-4-氟苯基丙胺酸、2.32g TBTU、2.40 ml DIPEA 與 806 mg N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽於 30 ml DCM 中混合。於室溫下攪拌 24 小時後，反應混合物濃縮至乾，然後以 EtOAc 萃取殘質。有機相以 pH 2 緩衝液、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液依序洗滌。所需化合物自異丙醚與戊烷之混合物中結晶 (1.89 g)。

B) (R)-4-(2-(N-Boc)胺基-3-氧代-3-(1,3-噻唑-2-基)丙基)苯基氟

製備 -78°C 之含 1,3-噻唑之 50ml THF 溶液，在其中滴加 9.57 ml 2.5 M 丁基鋰之己烷溶液，然後滴加含前一步驟所得化合物之 25 ml THF 溶液。於 -78°C 下攪拌 1 小時後，添加 50 ml pH 2 緩衝液，再於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以 EtOAc 萃取，有機相以 pH 2 緩衝液及飽和 NaCl 溶液依序洗滌。混合物蒸發至乾，殘質於矽膠上層析，以庚烷/丙酮混合物 (8/2; v/v) 溶離，產生 1.65 g 所需化合物。

C) (R)-4-(2-(N-Boc)胺基)-3-氧代-3-(1,3-噻唑-2-基)丙基)苯

五、發明說明 (113)

甲醛

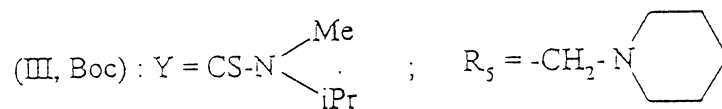
取 1.65 g 前一步驟所得化合物、3 g 阮來鎳與 14 g $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 置入 100 ml 吡啶 / 乙酸 / 水混合物 (2/1/1 ; v/v/v) 中，混合物於 55°C 下攪拌 3 小時。傾析排除鎳，反應介質濃縮，以 EtOAc 萃取反應介質，然後以 pH 2 緩衝液、飽和 NaHCO_3 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌有機相。所得溶液蒸發至乾，殘質經矽膠層析，以庚烷 / AcOEt 混合物 (6/4 ; v/v) 溶離，產生 400 mg 所需化合物。

D) (R)-2-(N-Boc)胺基-3-(4-(3,6-二氫)-1(2H)-吡啶基甲基)苯基)-1-(1,3-噻唑-2-基)-1-丙酮

取 400 mg 前一步驟所得化合物、105 μl 1,2,3,6-四氫吡啶與 3.65 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 置入 20 ml DCE 中，混合物於室溫下攪拌一夜。反應混合物濃縮至乾，殘質溶於 pH 2 緩衝液中，以醚洗滌。酸性相以 DCM 萃取，然後以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌。得到 0.283 g 所需化合物。

製法 2.114

2-(N-Boc)胺基-N-異丙基-N-甲基-3-(4-(1-哌啶基甲基)苯基)丙硫鹽胺

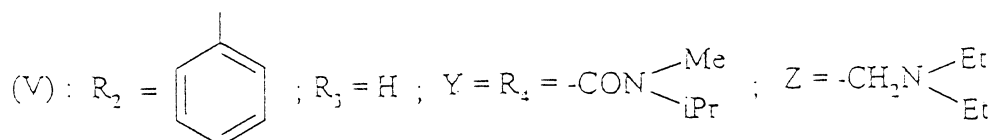


取 1.33 g 製法 2.15 步驟 C 所得化合物置入 40 ml 無水甲苯中，於 80°C 與氫氣下，經 1.29 g 勞森試劑 (Lawesson's reagent) 處理 4 小時。反應介質濃縮後，經矽膠層析，以 DCM / MeOH / NH_4OH 混合物 (100/4/0.3 ; v/v/v) 溶離，產生 0.185 g 所需化

五、發明說明 (114)

合物。

製法 3.1



A) 3-苯基氨基丙酸，TFA。

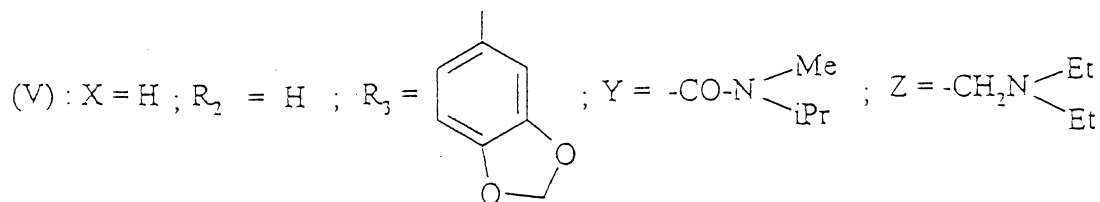
取 2 g 3-苯基氨基丙酸第三丁酯置入 30 ml TFA與 20 ml CH_2Cl_2 中，混合物於室溫下攪拌 4 小時，然後濃縮至乾。

B)

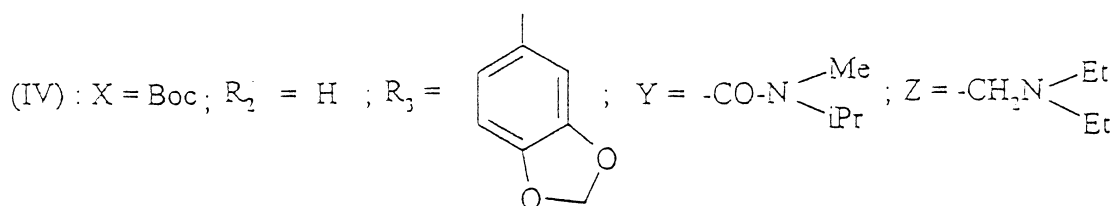
取前一步驟所得化合物於 0°C 下，於 30 ml DCM 中，與 3.80 g 2-氨基-3-(4-((二乙基氨基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺及 5.02 ml TEA 混合，添加 4 g BOP，混合物於室溫下攪拌 4 小時，濃縮至乾。殘質再以醚萃取，以水、飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。所得溶液經硫酸鈉脫水，然後經矽膠層析。以 DCM/MeOH (95/5; v/v)+ 每升溶離液 3 ml NH_4OH 溶離。得到 1.924 g 所需化合物。

NMR (DMSO+TFA): 0.8-1.2 ppm: mt: 12H; 2.3-3.0 ppm: mt: 11H; 3.3 ppm: unres.: 2H; 4.0 ppm: mt: 1H; 4.2 ppm: s: 2H; 4.4 ppm: mt: 1H; 7.0-7.4 ppm: mt: 9H。

製法 3.2.



A)



五、發明說明 (115)

取 1.11 g 3-(N-Boc)胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙酸、1.508 g 2-胺基-3-(4-(二乙基胺基甲基)苯基)-1-(吡咯啶-1-基)丙-1-酮(製法 2.8)、1.60g BOP與 1.50ml TEA置入 20 ml DCM中，於室溫下攪拌 2 小時。濃縮至乾後，殘質溶於 EtOAc 中，以水、飽和 NaHCO_3 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌。所得溶液經硫酸鈉脫水，及濃縮。殘質於戊烷中研磨，抽吸過濾所形成之沉澱。產物經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5 ; v/v)+ 每升溶離液 4 ml NH_4OH 溶離。得到 1.402 g 所需化合物。

B)

取 1.4g 前一步驟所得化合物置入 15 ml TFA 與 20 ml DCM 中，於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物濃縮至乾，然後溶於 DCM 中，以 1N NaOH 溶液洗滌。溶液經硫酸鈉脫水，與濃縮。所得油狀物於冷藏室中結晶。

NMR: 0.8-1.1 ppm: mt: 12H; 2.2-2.6 ppm: mt: 9H; 2.8 ppm: mt: 2H; 3.5 ppm: s: 2H; 4.1 ppm: t: 1H; 4.5-5.0 ppm: mt: 2H; 6.0 ppm: s: 2H; 6.8-7.3 ppm: mt: 7H; 8.5 ppm: mt: 1 H。

操作上述製法 1、2 與 3，製備下表 (IV)、(V) 或 (VII) 所示化合物：

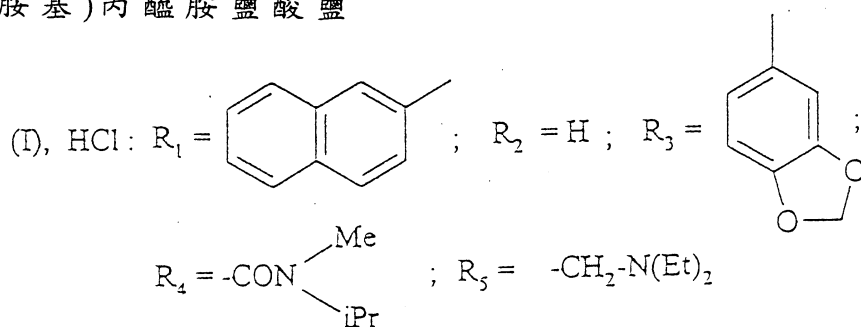
五、發明說明 (125)

。殘質經 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於乙腈中，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.263 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.6-1.3: unres.: 12H; 1.6-1.8: unres.: 6H; 2.3-3.2: unres.: 11H; 3.7-4.9: unres.: 5H; 6.4-8.4: unres.: 16H。

實例 8

N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-1-(N-異丙基-N-甲基胺甲醯基)乙基]-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙醯胺鹽酸鹽



添加 0.996 ml 三乙胺與 1.16g BOP 至含 0.95 g 製法 1.7 所得化合物與 1.27 g 製法 2.8 所得化合物之 10 ml DCM 混合物中，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以水、飽和 NaHCO₃ 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質經矽膠層析，以 DCM/MeOH 混合物 (93/7; v/v) 溶離。所得產物溶於 EtOAc 中，添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，真空濃縮。自 EtOAc/異醚混合物中結晶後，得到 0.78 g 所需產物。

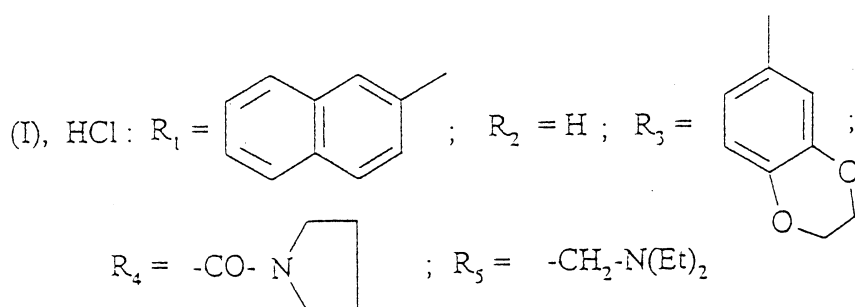
NMR: δ (ppm): 0.6 至 1.4: unres.: 12H; 2.2 至 3.2: unres.:

五、發明說明 (126)

11H; 3.7至5.0: unres.: 5H; 5.2至5.8: unres.: 2H; 6.2至8.5: unres.: 16H; 10.4: s: 1H。

實例 9

N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)-3-(萆-2-磺醯基胺基)丙醯胺鹽酸鹽



添加 0.497 ml 三乙胺與 0.529 g BOP 至含 0.494 g 製法 1.8 所得化合物與 0.450 g 製法 2.7 所得化合物之 10 ml DCM 混合物中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 DCM 萃取，有機相以水、1N NaOH、與水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。所得產物溶於 2-丙醇/乙腈混合物中。添加鹽酸之醚溶液酸化至 pH 1，以醚稀釋，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 0.280 g 所需產物。

NMR: δ (ppm): 1.2: mt: 6H; 1.4至1.8: unres.: 12H; 3.6至5.0: unres.: 8H; 6.1至8.4: unres.: 16H; 10.5: s: 1H。

實例 10

N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-1-(N-異丙基-N-甲基胺基)乙基]-3-(2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基)-3-(5,6,7,8-四氫萆-2-磺醯基胺基)丙醯胺鹽酸鹽

五、發明說明 (131)

所得化合物與0.184 ml三乙胺之10 ml DMF混合物於室溫下攪拌4小時。反應混合物真空濃縮後，殘質溶於EtOAc中，有機相以水及飽和NaHCO₃溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.715 g所需產物。

B) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苄基丙醯基胺基]丙酸

添加1.75 ml 1N KOH至含0.715 g前一步驟所得化合物之10 ml EtOH與10 ml二噁烷混合物中，混合物於60°C下加熱一夜。添加1.75 ml 1N HCl，混合物真空濃縮。得到所需產物，未再純化即使用。

C) N-[1-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啶-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苄基丙醯胺。

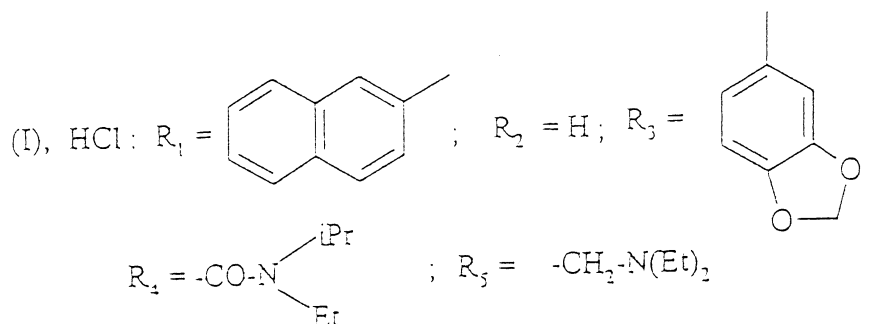
添加0.161 ml三乙胺與0.515 g BOP至含前一步驟所得化合物與0.098 ml吡咯啶之10 ml DMF混合物中，混合物於室溫下攪拌2小時。反應混合物倒至水中，以EtOAc萃取，有機相以飽和NaHCO₃溶液與飽和NaCl溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水，真空蒸發排除溶劑。得到0.618 g所需產物。

NMR: δ (ppm): 0.8至1.0: t: 6H; 1.3至1.7: unres.: 4H; 2.2至3.5: unres.: 14H; 4.1至4.8: unres.: 2H; 6.7至8.4: unres.: 18H。

實例 15

N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苄基]-1-(N-乙基-N-異丙基胺甲醯基)乙基]-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙醯胺鹽酸鹽

五、發明說明 (132)



A) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙醯基胺基]丙酸乙酯

添加 0.652 g BOP 與 0.205 ml 三乙胺至含 0.589 g 製法 1.7 所得化合物與 0.410 g 製法 2.7 步驟 B 所得化合物之 10 ml DMF 混合物中，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物倒至 EtOAc/飽和 $NaHCO_3$ 混合物中，有機相以水與飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發排除溶劑。得到 0.839 g 所需產物。

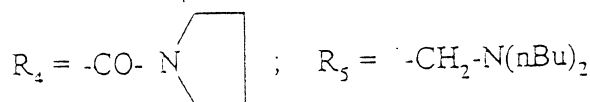
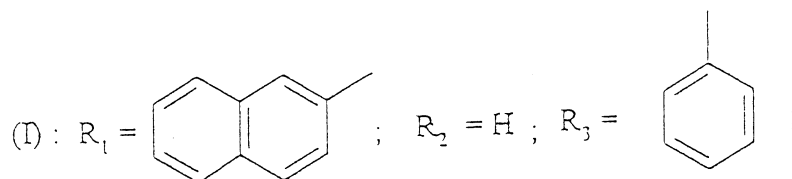
B) 3-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-2-[3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙醯基胺基]丙酸

添加 1.9 ml 1N KOH 至含 0.83 g 前一步驟所得化合物之 7 ml MeOH、7 ml EtOH 與 7 ml 二噁烷混合物中。混合物於室溫下攪拌 4 小時。添加 1.9 ml 1N HCl，混合物真空濃縮。殘質溶於 EtOH/MeOH 混合物 (50/50; v/v) 中，真空濃縮，溶於甲苯中，再次真空濃縮。得到 1.204 g 所需產物。

C) N-[2-[4-(二乙基胺基甲基)苯基]-1-(N-乙基-N-異丙基胺甲醯基)-乙基]-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(萘-2-磺醯基胺基)丙醯胺鹽酸鹽

添加 0.46 g 溴三吡咯啶基鎂六氟磷酸鹽與 0.33 ml DIPEA

五、發明說明 (138)



A) N-[1-[4-(羥甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

添加 0.57 g 亞硝酸鈉至含 3.5 g 實例 1 所得化合物之 100 ml 水與 20 ml 二噁烷混合物中，混合物於 110°C 下加熱 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 EtOAc 萃取，有機相以水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑。殘質溶於醚中，抽吸過濾所形成之沉澱。得到 2.78 g 所需產物。

B) N-[1-[4-(氯甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺與 N-[1-[4-(甲基磺醯基氧甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

添加 0.3 ml 三乙胺至含 1 g 前一步驟所得化合物之 10 ml DCM 溶液中，然後添加 0.167 ml 甲磺醯氯，反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。再加 0.3 ml 三乙胺，然後添加 0.167 ml 甲磺醯氯，反應混合物於攪拌 30 分鐘，真空濃縮。殘質以 EtOAc 萃取，經 Na₂SO₄ 脫水，真空蒸發排除溶劑，得到 0.68 g 所需產物之混合物。

C) N-[1-[4-(二丁基胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺

五、發明說明 (140)

產物。

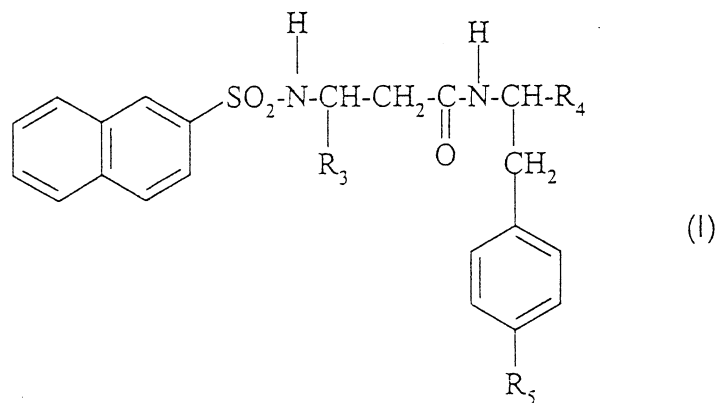
B) N-[1-[4-(丁胺基甲基)苄基]-2-氧代-2-(吡咯啉-1-基)乙基]-3-(萘-2-磺醯基胺基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽

添加 0.6 ml 1N HCl 至含 0.47 g 前一步驟所得化合物之 5 ml MeOH 溶液中，然後添加 0.5 g 10% Pd/C，混合物於室溫與大氣壓力下氫化 18 小時。經寅氏鹽 (Cellite®) 過濾排除觸媒，以 MeOH/氯仿混合物洗滌，濾液真空濃縮。殘質經矽膠層析，以氯仿/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 溶離。得到 0.12 g 所需產物。

$$MH^+ = 641$$

依前述實例所述方法操作，製備下表 VIII 所示之根據本發明化合物：

表 VIII



實例	R ₃	R ₄	R ₅	鹽 質譜或 NMR
22 (a)		-CO-N	-CH ₂ -N	NMR

五、發明說明 (146)

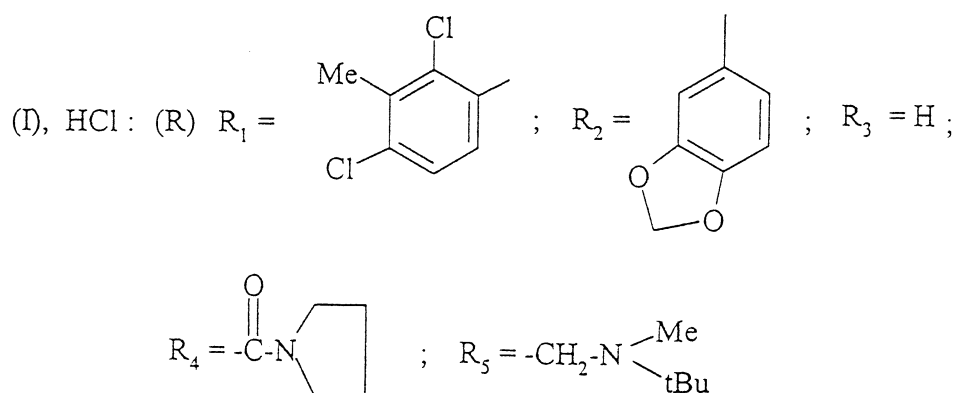
化合物為起始物製備。

(m)此化合物係依據實例8所述方法，由製法1.7所得化合物與製法2.15所得化合物為起始物製備，未再進行層析或皂化。

(n)此化合物係依據實例8所述方法，由製法1.7所得化合物與製法2.16所得化合物為起始物製備，未再進行層析或皂化。

(o)此化合物係依據實例8所述方法，由製法1.7所得化合物與製法2.17所得化合物為起始物製備，未再進行層析或皂化。

實例37



A) (R)1-{N-1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基-N-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺醯基]-β-丙胺醯基-4-氰基苯基丙胺醯基}吡咯啉

此化合物係由製法1.17所得化合物與製法2.18所得化合物反應得到。

B) (R)1-{N-1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基-N-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺醯基]-β-丙胺醯基-4-甲醯基苯基丙胺醯基}吡咯啉

五、發明說明 (147)

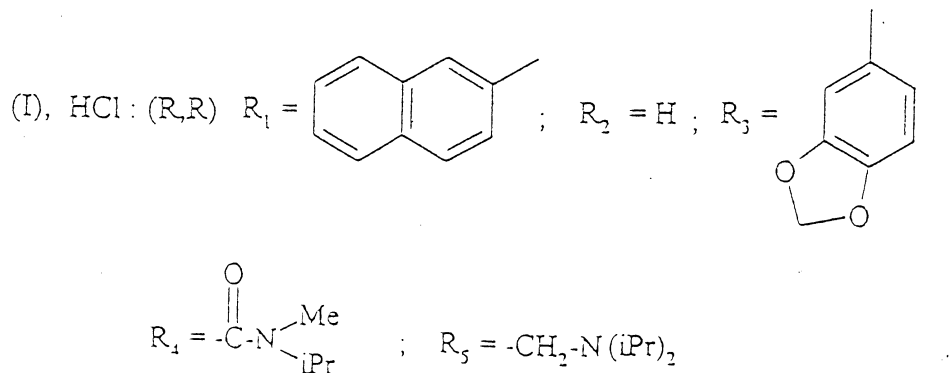
取 550 mg 前一步驟所得化合物置入 0°C 下，16 ml 吡啶/乙酸/水混合物 (2/1/1) 中，添加 1.3 g $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 與 260 mg 阮來鎳。反應介質於 55°C 下加熱 2 小時後，經寅氏鹽過濾，以 EtOH/DCM 混合物 (1/1) 潤洗，濾液濃縮。殘質以 EtOAc 萃取，然後依序以水 (兩次)、飽和 NaHCO_3 溶液、水、5% KHSO_4 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。所需產物未再純化即用於下一個步驟。

C) 取前一步驟所得產物置入 10 ml 二氯甲烷中，以 160 μl 甲基第三丁基胺與 264 mg $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ 處理。於室溫下攪拌 24 小時後，介質經 DCM 稀釋，依序以水 (兩次)、飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 溶液洗滌。添加經 HCl 氣體飽和之 Et_2O 至含化合物之 EtOAc/ Et_2O (1/1; v/v) 溶液中，製備鹽酸鹽。得到 0.36 g 所需化合物，自 EtOAc/ Et_2O 混合物中結晶； $\text{m.p.} = 166^\circ\text{C}$ 。

$$\alpha_D^{25} = -7.8 \quad (c=1; \text{MeOH})。$$

NMR: 1.4-2.05 ppm: unres.: 13H; 2.2-4.8 ppm: unres.: 16H; 6.15 ppm: s: 2H; 6.65-7.8 ppm: unres.: 9H; 8.5 ppm: d: 1H; 9.95 ppm: bs: 1H。

實例 38



五、發明說明 (148)

A) (R,R)-2-((3-(N-Boc)胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙鹽基)胺基)-3-(4-(二異丙基胺基甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙鹽胺

取 237 mg 製法 1.13 所得化合物與製法 2.19 所得化合物與 303 mg BOP 及 360 μ l DIPEA 於 10 ml DCM 中混合，於室溫下攪拌 3 小時後，混合物濃縮至乾。殘質以 EtOAc 萃取，然後依序以水、飽和 NaHCO₃ 溶液與飽和 NaCl 溶液洗滌。得到 420 mg 所需化合物。

B) (R,R)-2-((3-胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙鹽基)胺基)-3-(4-(二異丙基胺基甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙鹽胺，2TFA

取 420 mg 前一步驟所得化合物與置入 15 ml TFA 與 20 ml DCM 中。於室溫下攪拌 2 小時後，混合物濃縮至乾。自 Et₂O 中結晶後，得到 0.504 g 所需化合物。

C) (R,R)-2-((3-茶-2-磺鹽胺基-3-(苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙鹽基)胺基)-3-(4-(二異丙基胺基甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙鹽胺鹽酸鹽

取 500 mg 前一步驟所得化合物與 153 mg 2-茶磺鹽氯及 354 μ l DIPEA 於 5 ml DCM 中混合，混合物於室溫下攪拌 2 小時，反應混合物濃縮至乾後，以水、飽和 NaHCO₃ 溶液依序洗滌。添加經 HCl 飽和之 Et₂O 至含化合物之 EtOAc 溶液中，製備鹽酸鹽。得到 0.280 g 所需化合物。

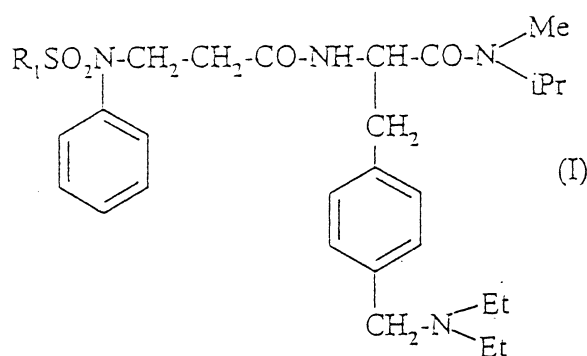
NMR: 0.6-1.6 ppm: unres.: 18H; 2.2-3.1 ppm: unres.: 7H; 3.4-5.8 ppm: unres.: 9H; 6.3-8.6 ppm: unres.: 16H; 9.1 ppm:

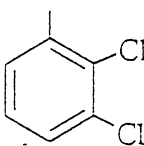
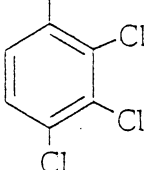
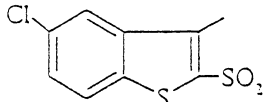
五、發明說明 (201)

。所形成化合物之性質與純度係測定HPLC滯留時間(Rt, 以分鐘表示)與質譜來追蹤。

所得之根據本發明化合物之溶液未再進一步修飾即用於測定該化合物對舒緩激肽B₁受體之親和性

表 XIII



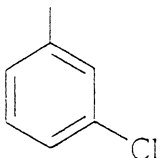
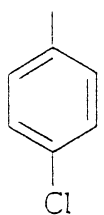
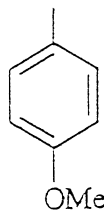
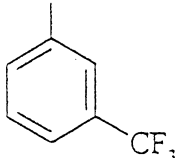
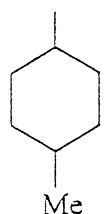
實例 :	R ₁	質量	Rt (分鐘)
336		660	4.49
337		694	4.9
338		696	5.1

實例 339 至 353

製法

(R,R)-2-(((3-胺基-3-苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙醯

五、發明說明 (205)

實例	R ₁	質量	Rt 分鐘
349		698	4.77
350		698	4.8
351		694	4.47
352		732	4.96
353		678	4.64

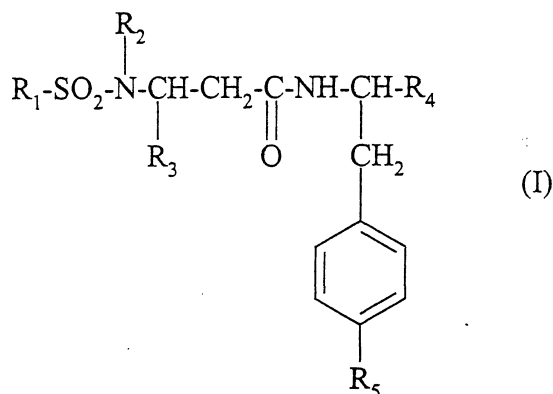
實例 354 至 363

製法

(R,R)-2-(((3-胺基-3-苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基)丙醯基)胺基)-3-(4-(N-甲基-N-環戊基胺基甲基)苯基)-N-異丙基-N,N-二異丙基丙醯胺

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 包含經取代胺甲基之N-(芳磺醯基) β-胺基酸衍生物，製備彼等之方法及包含彼等之醫藥組合物)

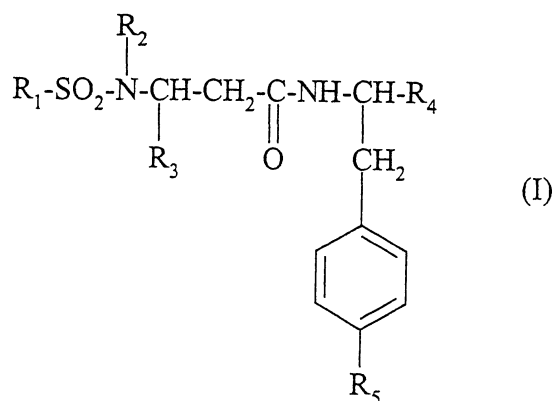
本發明係有關如下式化合物：



此等化合物對舒緩激肽受體具有偏向B₁受體之選擇親合性；其可用於製備醫藥產品，供治療或預防發炎病症及持續性或慢性炎症。

英文發明摘要 (發明之名稱： "N-(ARYLSULPHONYL) BETA-AMINO ACID DERIVATIVES COMPRISING A SUBSTITUTED AMINOMETHYL GROUP, PROCESS FOR PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM")

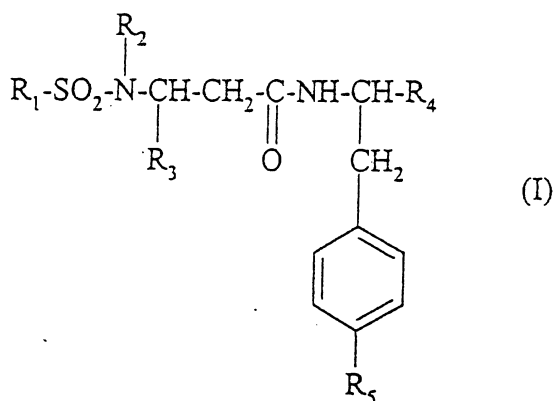
The invention relates to compounds of formula:



These compounds show affinity for the bradykinin receptors with selectivity towards the B₁ receptors; they may be used for the preparation of medicinal products intended for treating or preventing inflammation pathologies and persistent or chronic inflammatory diseases.

六、申請專利範圍

1. 一種如下式化合物：



其中：

- R₁代表苯基乙烯基；未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次之苯基；未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次之萘基；四氫萘基；萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烷-6-基；選自下列之雜環基：喹啉基、異喹啉基、1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並噁二唑-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-基、1,3-苯並噻唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異噁唑噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基；該雜環基係未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次；
- R₂代表氫或(C₁-C₄)烷基，R₃代表未取代或經相同或相異R₇取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、2,1,3-苯並噻二唑-5-基、2,1,3-苯並噁二唑-5-基、苯並噻吩-5-基、2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基、苯並呋喃基、二氫

六、申請專利範圍

- 苯並呋喃基、1,3-噻唑-2-基、呋喃基與噻吩基，該雜環基係未取代或經鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代一次或多次；
- 或者，R₂代表未取代或經相同或相異R₆取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、吡啶基與茚滿基，且R₃代表氫；
 - R₄代表-CONR₈R₉基團；-CSNR₈R₉基團；-COR₁₃基團；未取代或經相同或相異R₁₀取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團係未取代或經一個或多個甲基或鹵原子取代；
 - R₅代表-CH₂NR₁₁R₁₂或-CH₂N(O)R₁₁R₁₂；
 - R₆代表鹵原子；(C₁-C₄)烷基；三氟甲基；(C₁-C₄)烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基或亞甲二氧基；
 - R₇代表鹵原子；(C₁-C₄)烷基；苯基；三氟甲基；(C₁-C₄)烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；
 - R₈與R₉分別獨立代表氫；(C₁-C₄)烷基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基；ω-(C₁-C₄)二烷基胺基(C₁-C₄)烷基；
 - 或者，R₈與R₉及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啶基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、吡啶-1-基、未取代或經一個或多個鹵原子或一個或多個(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲基取代之

六、申請專利範圍

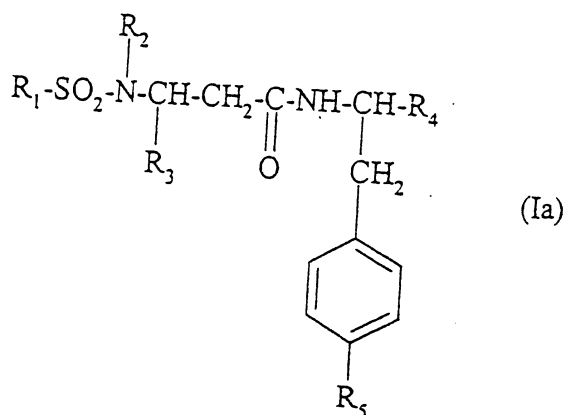
哌啶基、3,4-二氫哌啶-1-基、環己基-螺-4-哌啶-1-基、與未取代或經一個或多個(C₁-C₄)烷基取代之哌啶基；

- R₁₀代表CH₂N(C₁-C₄烷基)₂；
- R₁₁與R₁₂分別獨立代表氫；(C₁-C₆)烷基；(C₂-C₄)烯基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基；與ω-羥基(C₂-C₄)伸烷基；ω-甲氧基(C₂-C₄)伸烷基；ω-三氟甲基(C₂-C₄)伸烷基；ω-鹵(C₂-C₄)伸烷基；
- 或者，R₁₁與R₁₂及其所附接之氮原子共同形成選自下列之單環、雙環或雜環基：吡啶基、吡咯啶基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、2,3,4,5-四氫吡啶鎗、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、四氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、(C₄-C₆)環烷基-螺-哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基與7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基，其可未取代或經鹵原子或(C₁-C₄)烷基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、二氟亞甲基或苯基取代一次或多次；
- R₁₃代表噻唑-2-基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物：

六、申請專利範圍



其中：

- R_1 代表苯基乙烯基；未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之萘基；四氫萘基；選自下列之雜環基：喹啉基、1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並噁二唑-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-基、1,3-苯並噻唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異噁唑噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基；萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烷-6-基；該雜環基係未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次；
- R_2 代表氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基， R_3 代表未取代或經相同或相異 R_7 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，其係未取代或於2-位置上經2個氟原子取代；2,1,3-苯並噻二唑-5-基；2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基；1,3-噻唑-2-基；1-苯並呋喃-2-基；1-苯並呋喃-5-基；呋喃基；噻吩-2-基；噻吩-3-基；
- 或 R_2 代表未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、吡啶基；茛滿基；且 R_3 代表氫；
- R_4 代表 $\text{-CONR}_8\text{R}_9$ 基團；未取代或經相同或相異 R_{10}

六、申請專利範圍

取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團可未取代或經一個甲基取代；

- R_5 代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；

- R_6 代表鹵原子；(C₁-C₄)烷基；三氟甲基；(C₁-C₄)烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基或亞甲二氧基；

- R_7 代表鹵原子；(C₁-C₄)烷基；三氟甲基；(C₁-C₄)烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；

- R_8 與 R_9 分別獨立代表氫；(C₁-C₄)烷基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基；及 ω -(C₁-C₄)二烷基胺基(C₂-C₄)烷基；

- 或 R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啶基、哌啶基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、2-甲基哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、4-三氟甲基哌啶-1-基、3,4-二氫哌啶-1-基、吡啶-1-基與環己基-螺-4-哌啶-1-基；

- R_{10} 代表 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ ；

- R_{11} 與 R_{12} 分別獨立代表氫；(C₁-C₆)烷基；(C₂-C₄)烯基；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基； ω -羥基(C₂-C₄)伸烷基； ω -甲氧基(C₂-C₄)伸烷基； ω -三氟甲基(C₂-C₄)伸烷基； ω -鹵(C₂-C₄)伸烷基；

- 或 R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成選自下列

六、申請專利範圍

之單環、雙環或雜環基：吡啶基、吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌啉-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、(C₄-C₆)環烷基-螺-哌啶基與3-氮雜雙環[3.1.0]己基，其可未取代或經鹵原子或(C₁-C₄)烷基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、二氟亞甲基或苯基取代一次或多次；

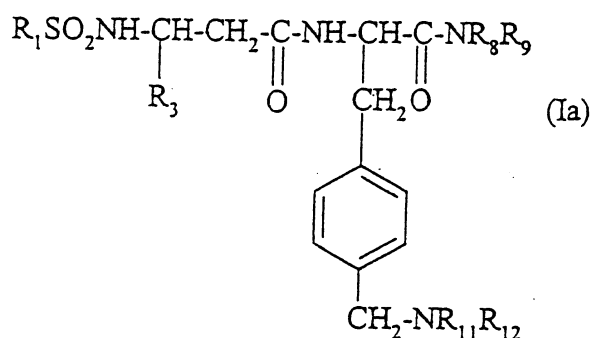
及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水合物。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中R₁代表2,4-二氯-3-甲基苯基、萘基、6-甲氧基萘-2-基、3-甲基苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-氯苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-甲氧基苯並噻吩-2-基、3-甲基-6-甲氧基苯並噻吩-2-基或3-甲基-1-苯並呋喃-2-基。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中R₂代表氫，且R₃代表苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基或未取代或經一個鹵素取代之苯基。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中R₄代表-CONR₈R₉基團，且-NR₈R₉代表二(C₁-C₄)烷胺基，吡咯啉基或哌啶基，其係未取代或經甲基或鹵素取代一或二次。
6. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中R₅代表-CH₂NR₁₁R₁₂基團，其中-NR₁₁R₁₂代表乙基異丁基胺基、乙基異丙基胺基、乙基-第三丁基胺基、二異丙基胺

六、申請專利範圍

基、環戊基甲基胺基或環戊基乙基胺基或未取代或經甲基或鹵素取代一或多次之哌啶基。

7. 根據申請專利範圍第1或2項之如下式化合物：



其中：

- R_1 代表 2,4-二氯-3-甲基苯基、萘基、6-甲氧基萘-2-基、3-甲基苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-氯苯並噻吩-2-基、3-甲基-5-甲氧基苯並噻吩-2-基、3-甲基-6-甲氧基苯並噻吩-2-基或 3-甲基-1-苯並呋喃-2-基；
- R_3 代表苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基或未取代或經一個鹵素取代之苯基；
- R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成二(C_1 - C_4)烷胺基、吡咯啶基或哌啶基，其係未取代或經甲基或鹵素取代一或二次；
- R_{11} 與 R_{12} 及其所附接之氮原子共同形成乙基異丁基胺基、乙基異丙基胺基、乙基-第三丁基胺基、二異丙基胺基、環戊基甲基胺基或環戊基乙基胺基或未取代或經甲基或鹵素取代一或多次之哌啶基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽與/或其溶合物或其水

六、申請專利範圍

合物。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

- (R,R)2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-((2-萘基磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((環戊基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((第三丁基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((3-甲基-1-苯並噻吩-2-基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((5-甲氧基-3-甲基-1-苯並噻吩-2-基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- (R,R) N-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苄基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基-N-(1-哌啶基羰基)丙醯胺；

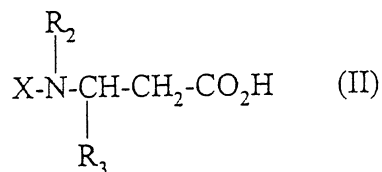
六、申請專利範圍

- (R,R) 2-((3-(4-氯苯基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
 - (R,R) 3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-2-((3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)-3-苯基丙醯基)胺基)-N,N-二乙基丙醯胺；
 - (R,R) 2-((3-(3-氟苯基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
 - (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((3-甲基-1-苯並呋喃-2-基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(4-((2,6-順-二甲基-1-哌啶基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
 - (R,R) 2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-((2-萘基磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-3-(3-((第三丁基(乙基)胺基)甲基)苯基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
 - (R,R) 3-(4-(7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基甲基)苯基)-2-((3-(1,3-苯並間二氧雜環戊烷-5-基)-3-(((6-甲氧基-2-萘基)磺醯基)胺基)丙醯基)胺基)-N-異丙基-N-甲基丙醯胺；
- 及其鹽與/或其溶合物或其水合物。

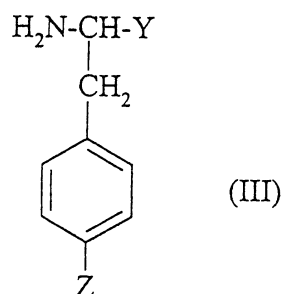
9. 一種製備式(I)化合物、其鹽與/或其溶合物或其水合物之方法，其特徵在於：

由如下式之酸或此酸之官能衍生物：

六、申請專利範圍



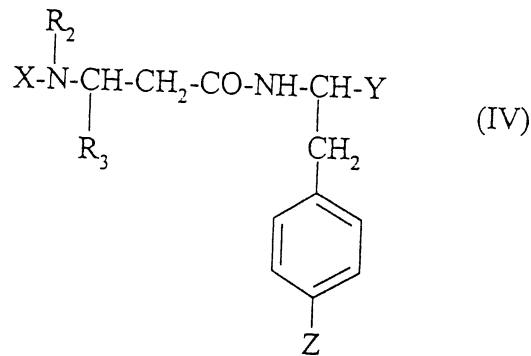
其中 R_2 與 R_3 如申請專利範圍第 1 項中式 (I) 化合物之定義， X 代表氫或 R_1SO_2 -基團，其中 R_1 如申請專利範圍第 1 項中式 (I) 化合物之定義，或 N -保護基，與如下式化合物反應：



其中 Y 代表如申請專利範圍第 1 項中式 (I) 化合物定義之 R_4 ，或 (C_1-C_4) 烷氧羰基，且 Z 代表如申請專利範圍第 1 項中式 (I) 化合物定義之 R_5 ，或 $-CN$ 基團，但其條件為 Y 代表 R_4 ，其代表經 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 基團取代之苯基時， Z 代表 R_5 ，其代表 $-CH_2NR_{11}R_{12}$ 基團， R_{11} 與 R_{12} 基團如申請專利範圍第 1 項中式 (I) 化合物之定義；且

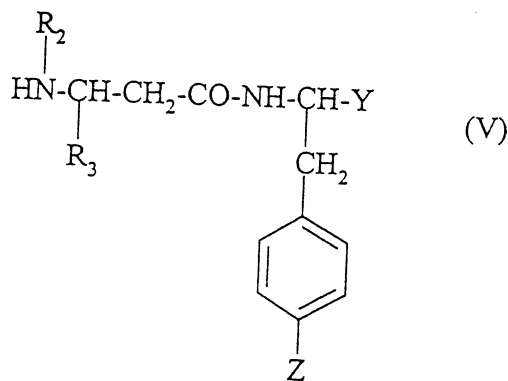
- 當 $X=R_1SO_2$ ， $Y=R_4$ 且 $Z=R_5$ 時，可得到所需之式 (I) 化合物；
- 或當 $X \neq R_1SO_2$ 且 / 或 $Y \neq R_4$ 且 / 或 $Z \neq R_5$ 時，亦即當 X 、 Y 與 Z 基團中至少一者分別為 $X=H$ 或 N -保護基， $Y=(C_1-C_4)$ 烷氧羰基， $Z=-CN$ 時，使所得如下式化合物：

六、申請專利範圍



進行下列一個或多個步驟：

- 當X代表N-保護基時，脫除此基團，由所得之如下式化合物：

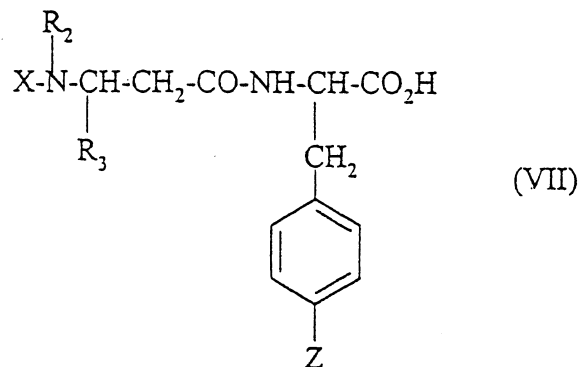


與如下式磺醯基鹵化物反應：



其中Hal代表鹵素：

- 當Y代表(C₁-C₄)烷氧羰基時，水解此基團，所得酸或如下式之此酸之官能基衍生物：



六、申請專利範圍

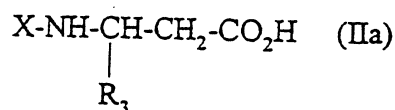
與如下式化合物反應：



其中 R_8 與 R_9 如申請專利範圍第1項中式(I)化合物之定義；

- 當 Z 代表 $-\text{CN}$ 基時，轉化此基團形成 R_5 。

10. 一種如下式之化合物：



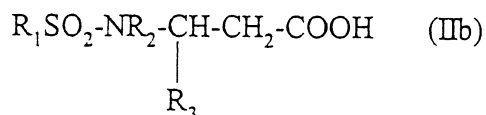
其中：

- X 代表氫或 N -保護基；

R_3 代表選自下列之雜環基：(2,2-二氟)苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基、3-異丙基苯基、3-三氟甲氧苯基、2,1,3-苯並呋二唑-5-基、苯並噻吩-5-基、1-苯並呋喃-6-基、1-苯並呋喃-4-基、1-苯並呋喃-3-甲基-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-4-基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋物型或純對映異構物型。

11. 一種如下式之化合物：



其中：

- R_1 代表苯基乙烯基；選自下列之雜環基：1-苯並呋喃-2-基、2,1,3-苯並呋二唑-4-基、2,1,3-苯並噻二唑-4-

六、申請專利範圍

基、1,3-苯並噻唑-2-基、1-苯並噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、噻吩-2-基、5-異噁唑噻吩-2-基、苯並噻吩-2-基、噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基及萘並[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烷-6-基；該雜環基可未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次；

- R_2 代表氫或 (C_1-C_4) 烷基， R_3 代表未取代或經相同或相異 R_7 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，其係未取代或於2-位置上經2個氟原子取代；2,1,3-苯並噻二唑-5-基；2,1,3-苯並噁二唑-5-基；苯並噻吩-5-基；2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷-6-基；1-苯並呋喃-2-基；1-苯並呋喃-5-基；1-苯並呋喃-6-基；1-苯並呋喃-4-基；1-苯並呋喃-3-甲基-5-基；2,3-二氫苯並呋喃-4-基；1,3-噻唑-2-基；呋喃基；噻吩-2-基；噻吩-3-基；

- 或 R_2 代表未取代或經相同或相異 R_6 取代一次或多次之苯基；苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基；吡啶基；茛滿基；且 R_3 代表氫；

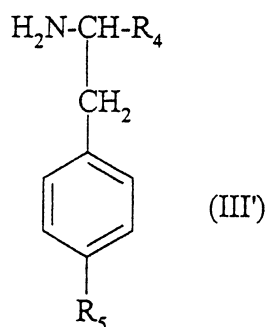
- R_6 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；2-氟乙氧基；三氟甲氧基或亞甲二氧基；

- R_7 代表鹵原子； (C_1-C_4) 烷基；苯基；三氟甲基； (C_1-C_4) 烷氧基；苄氧基；三氟甲氧基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋物型或純對映異構物型。

12. 一種如下式之化合物：

六、申請專利範圍



其中：

- R_4 代表 $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ 基團、 $-\text{CSNR}_8\text{R}_9$ 基團； $-\text{COR}_{13}$ 基團；未取代或經相同或相異 R_{10} 取代一次或多次之苯基；選自下列之雜環基：吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻唑-2-基與苯並[1,3]間二氧雜環戊烷-5-基，該基團可未取代或經一個甲基取代；
- R_5 代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{O})\text{R}_{11}\text{R}_{12}$ 基團；
- R_8 與 R_9 分別獨立代表氫； (C_1-C_4) 烷基； (C_3-C_7) 環烷基； (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基； $\omega-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 二烷基胺基 (C_2-C_4) 烷基；
- 或 R_8 與 R_9 及其所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環基：吡咯啉基、哌啶基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-甲基哌啶-1-基、2-甲基哌啶-1-基、4,4-二甲基哌啶-1-基、4,4-二氟哌啶-1-基、4-三氟甲基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、3,4-二氫哌啶-1-基、吡啶-1-基與環己基-螺-4-哌啶-1-基；
- R_{10} 代表 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})_2$ ；
- R_{11} 與 R_{12} 分別獨立代表氫； (C_1-C_6) 烷基； (C_2-C_4) 烯基

六、申請專利範圍

；(C₃-C₇)環烷基；(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基； ω -羥基(C₂-C₄)伸烷基； ω -甲氧基(C₂-C₄)伸烷基； ω -三氟甲基(C₂-C₄)伸烷基； ω -鹵(C₂-C₄)伸烷基；

- 或R₁₁與R₁₂及其所附接之氮原子共同形成選自下列之單環、雙環或雜環基：吡啶基、吡咯啉基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、2,3,4,5-四氫吡啶鎗、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、四氫異喹啉基、八氫-1H-異吲哚基、(C₄-C₆)環烷基-螺-哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基及7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基，其可未取代或經鹵原子或(C₁-C₄)烷基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或二氟亞甲基取代一次或多次；

- R₁₃代表噻唑-2-基；

及其與礦物酸或有機酸形成之鹽，其係呈消旋混合物型或純對映異構物型。

13. 一種用以治療任何與舒緩激肽相關之病變之醫藥組合物，其包含作為活性成份之根據申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物或其一種醫藥上可接受之鹽與/或溶合物與/或水合物。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其係用於治療發炎病症及持續性或慢性炎症之醫藥產品。
15. 一種用以治療任何與舒緩激肽相關之病變之醫藥產品，其特徵在於其包含根據申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物。

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥產品，其係用於治療發炎病症及持續性或慢性炎症之醫藥產品。
17. 一種以根據申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物或其一種醫藥上可接受之鹽與/或溶合物與/或水合物於製備供治療任何與舒緩激肽相關之病變之醫藥產品之用途。
18. 根據申請專利範圍第17項之用途，其係用於製備供治療發炎病症及持續性或慢性炎症之醫藥產品。